

NESPECIFIČNA I SPECIFIČNA IMUNOST

BRANKO MALENICA*

Nespecifična (prirodna) imunost prva je i glavna otpornost organizma protiv štetnog utjecaja neke tvari ili mikroorganizma. Receptori prirodne imunosti prepoznaju "molekularne uzorke" koji su karakteristični za određene mikroorganizme. Interakcija receptora i mikrobnih molekularnih uzoraka aktivira neutrofile, makrofage, NK-stanice, komplement i produkciju citokina prirodne imunosti koji efikasno uklone patogenične mikroorganizme. Citokini prirodne imunosti (IFN- γ , IL-12, IL-15) pospješuju predočivanje antigena, proliferaciju i diferencijaciju aktiviranih pomoćnih T-stanica (Th) u Th1 i Th2 podtip. Th1 aktiviraju staničnu, a Th2 humoralnu adaptivnu imunost. Citokin IL-12, podrijetlom iz makrofaga i dendritičnih stanica, potiče diferencijaciju aktiviranih pomoćnih Th u Th1. Citokin IL-4, podrijetlom iz Th2 i mastocita, potiče diferencijaciju Th u Th2. Glavna funkcija Th1 je razvoj specifične imunosti tj. aktivacija citotoksičnih limfocita T, makrofaga, NK-stanica, te reakcije kasne preosjetljivosti. Stanična imunost je djelotvorna protiv mikroorganizama u stanicama, alotransplantata i malignih tumora. Nasuprot tome, Th2 potiču proizvodnju protutijela, aktivira bazofile i mastocite. Humoralna adaptivna imunost djelotvorna je protiv izvanstaničnih mikroorganizama i njihovih toksina. Efektorski mehanizmi te imunosti su: neutralizacija mikroba i njihovih toksina, opsonizacija i fagocitoza, aktivacija komplementa i upalna reakcija.

Deskriptori: NESPECIFIČNA IMUNOST, SPECIFIČNA IMUNOST

Nespecifična imunost

*Nespecifična (urođena, prirodna) imunost prva je i glavna otpornost organizma protiv štetnog utjecaja neke tvari ili mikroorganizma, koja mu je svojstvena i bez prethodnoga dodira s tim antigenom (1). Ona pruža otpornost protiv infekcije i u većini slučajeva djelotvorno ukloni patogenične mikroorganizme. Nadalje, ona može usmjeriti i pojačati specifičnu imunost tako da ona bude optimalno djelotvorna protiv određenog mikroba (2, 3). Za razliku od specifične imunosti, prirodna imunost specifično prepoznaje "molekularne uzorke" (prema engl. *molecular patterns*) koji su karakteristični za određene mikroorganizme (tablica 1.). Geni za te receptore nalaze*

se u stanicama zametne loze i izraženi su na mnogim imunskim stanicama (neklonski). Specifični receptori za antigen u adaptivnoj imunosti posljedica su somatske mutacije gena i izraženi su klonski što znači da stanice klona izražavaju receptor koji određuje njihovu specifičnost (4).

Receptori prirodne imunosti prepoznaju određene molekularne uzorke na površini patogeničnih bakterija (*PAMP*, prema engl. *pathogen-associated molecular patterns*) pa im otuda i naziv receptori za prepoznavanje uzorka (*PRR*, prema engl. *pattern recognition receptors*). Virus, bakterije i gljivice izražavaju različite molekularne uzorke koje prepoznaju posebni receptori (tablica 1.) (5). Interakcija receptora i mikrobnih molekularnih uzoraka aktivira neutrofile, makrofage, komplement, pospješuje fagocitozu i stimuliraju produkciju interferona kao važne efektorske mehanizme prirodne imunosti. Najbolje poznati efektorski mehanizmi nespecifične imunosti navedeni su u tablici 2.

Tu spadaju anatomske zapreke ulasku mikroba u organizam, cirkulirajuće stanice (neutrofil, makrofagi, NK-stanice), bjelančevine (komplement, C-reaktivni protein, lektini koji vezuju manozu) i citokini prirodne imunosti (TNF, IL-1, kemokini). Koža i sluznice gastrointestinalnog i respiratornog trakta predstavljaju fizičku zapreku ulasku mikroba u organizam. Epitelne stanice luče brojne cisteinom bogate peptide-*defenzine*-koji kao prirodni antibiotici ubijaju mikroorganizme. Limfociti T koji izražavaju specifični receptor za antigen građen od γ i δ lanca (TCR γ/δ) prepoznaju glikolipide vezane za nepolimorfnu CD1 molekulu su važan efektorski mehanizam prirodne imunosti. Unatoč tome, neutrofil, makrofagi i NK-stanice su glavne efektorske stanice nespecifične imunosti (6). Posebni receptori na tim stanicama selektivno prepoznaju molekularne uzorke mikroorganizama i aktiviraju specifične efektorske mehanizme koji efikasno uklone mikroorganizme (tablica 1. i 2.). Primjerice, aktivacija receptora za manozu pospješuje fagocitozu bakterija i njihovu lizu u fagosomu. Aktivacija FcR

*Zavod za imunologiju
Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku
Klinički bolnički centar Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Branko Malenica, dr. med.
Klinički bolnički centar Zagreb
10000 Zagreb, Kišpatičeva 12
E-mail: b_malenica@yahoo.com

Tablica 1.

Važni molekularni "uzorci" mikroorganizama i receptori koji ih prepoznaju (PRR) u prirođenoj imunosti

Table 1

Examples of molecular patterns of microbes and pattern recognition receptors (PRR) in innate immunity

Molekularni uzorak	Pripadnost uzorka	PRR	Mehanizam otpornosti
ds-RNA (poli I:C)	replirajuć	TLR3	IFN- α , β
LPS	gram-negativne bakterije	LPD/CD14, TLR4	aktivacija makrofaga
CpG (nemetilirani)	bakterijska DNA	TLR9	aktivacija
flagelin N-formilmetionilni peptidi	bakterije bakterijski proteini	TLR5 sedam α -helikaln transmembranski receptori	aktivacija neutrofila i makrofaga
glikani bogati manozom	glikoproteini i glikolipidi mikroorganizama	makrofagni manozni receptor plazmatski lektin koji vezuje manozu (MBL)	fagocitoza opsonizacija aktivacija komplementa
fosforilkolin i slične molekule	membrane mikroorganizama	plazmatski CRP	opsonizacija aktivacija komplementa

PRR-receptori koji prepoznaju molekularne uzorke (prema engl. pattern recognition receptors)

s opsoniziranim bakterijama i Toll receptora aktivira respiracijski prasak pa nastali reaktivni kisikovi spojevi također ubijaju bakterije (7). S druge strane, aktivacija α -heličnih transmembranskih receptora lipidnim medijatorima, N-formilmetionilnim peptidima ili kemo-kinima, pored aktivacije respiracijskog praska, dovodi do pojačane avidnosti adhezijskih molekula i prilagodbe cito-skeleta što olakšava staničnu migraciju na mjesto infekcije.

Aktivirani makrofagi luče proupalne citokine (TNF, IL-1, kemokini) koji pospješuju upalnu reakciju i citokine (IFN- γ , IL-12, IL-15) koji pospješuju predočivanje antigena (povećavaju izraženost MHC i kostimulacijskih molekula), te aktiviraju i usmjeruju razvoj adaptivne humoralne i stanične imunosti. Aktivacija NK-stanice ovisi o međureakciji brojnih inhibicijskih i aktivacijskih receptora i njihovih liganda (tablica 3.).

U aktivacijske receptore ubrajamo i receptore za stanovite citokine i kostimulacijske molekule (8). Aktivirane NK-stanice liziraju virusom inficirane i tumorske stanice (nedostatak MHC klase I). Aktivacija NK-stanice putem niskoafinitetnog receptora za Fc fragment IgG1 i IgG3 protutijela dovodi do lize ciljane stanice mehanizmom *stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima* (ADCC, prema engl. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) što je zapravo efe-

ktorski mehanizam adaptivne humoralne imunosti. Aktivirani makrofagi i NK-stanice luče citokine (IFN- γ , IL-12, IL-15) koji pojačavaju njihov antimikrobni učinak, te aktiviraju i usmjeruju razvoj specifične imunosti protiv mikroba koji su umakli mehanizmima prirođene imunosti (tablica 2.). Važan efektorski mehanizam prirođene imunosti je aktivacija komplementskog sustava (slika 1.).

Lektinski i alternativni (properdinski) put aktivacije pripadaju mehanizmima nespecifične imunosti jer za njegovu aktivaciju nije potreban kompleks antigena i protutijela (9-11). Valja naglasiti da komplement klasičnim putem mogu aktivirati i apoptotične stanice, izvjesni virusi i bakterije, te C-reaktivni protein vezan za ligand što dopušta da ga barem djelomice držimo i mehanizmom prirođene imunosti. Kompleks bjelančevine *lektina koji veže manozu* (MBL, prema engl. *mannose binding lectin*) i dviju serinskih proteaza *MASP-1* i *MASP-2* (prema engl. *mannose-associated serine protease*) aktivira lektinski put aktivacije komplementskog sustava. Vežanjem kompleksa za manozu na površini mikroorganizma, MASP-1 i MASP-2 stječu sposobnost razgradnje komponente C4 i C2, na isti način kao što se to događa u klasičnom putu (slika 1.). Alternativni put se može aktivirati netopljivim polisaharidima, membranama gljivica i visokim koncentracijama agregiranog IgA i IgE protutijela. Biološki učinci

aktivacijskih fragmenata komplementa su višestruki (tablica 4.).

Potpuna aktivacija komplementne kaskade dovodi do lize stanice, odnosno bakterije ili virusa. Komplementni fragmenti koji nastaju na pojedinim stepenicama aktivacije imaju različite učinke što se očituju na stanicama vlastita organizma. Ti su učinci posljedica vezanja tih fragmenata sa specifičnim receptorima na staničnim membranama. Među najvažnije komplementne receptore pripada receptor za C3b i C4b (CR1) koji se nalazi na različitim stanicama. Receptori CR2, CR3 i CR1 reagiraju sa različitim razgradnim produktima fragmenta C3b (iC3b i C3d). Receptor CR2 (CD21) koji prepoznaje fragment C3d, dio je koreptorskog kompleksa na limfocitima B (11).

Jedan od najvažnijih učinaka aktivacije komplementa je pospješivanje fagocitoze. U tom procesu C3b i C4b vezani su za patogenični mikroorganizam. Komplementni receptor CR1 i receptor za Fc fragment protutijela na površini fagocita pospješuju prijanjanje fagocita za kompleks antigen-protutijelo-komplement. Takvu fagocitozu stranih čestica nazivamo opsonizacijom. Anafilatoksin C5a pospješuje fagocitozu potičući ekspresiju receptora CR1.

Anafilatoksin (C3a, C4a i C5a) potiču upalnu reakciju tako što povećavaju propusnost kapilara, vazodilataciju i

Tablica 2.
Efektorski mehanizmi nespecifične imunosti

Table 2
Effector mechanisms of nonspecific immunity

Mehanizam	Biološki učinak
Zapreke	
Epitel mikroorganizama	prepreka ulasku
Defenzini (antimikrobni peptidi)	ubijanje mikroorganizama
Intraepitelni limfociti T (TCR γ/δ)	ubijanje mikroorganizama
Cirkulirajuće efektorske stanice	
Neutrofil	rana fagocitoza ubijanje mikroorganizama
Makrofagi	efikasna fagocitoza ubijanje mikroorganizama sekrecija proupalnih citokina
NK-stanice	razaranje zaraženih stanica aktivacija makrofaga sekrecija proupalnih citokina
Cirkulirajući efektorski proteini	
Komplementski sustav	ubijanje mikroorganizama opsonizacija mikroorganizama aktivacija limfocita
lektin koji veže manozu	opsonizacija mikroorganizama aktivacija komplementa (lektinski put)
C-reaktivni protein	opsonizacija mikroorganizama aktivacija komplementa (klasični put)
koagulacijski faktori	izolacija zaraženog tkiva
Citokini	
TNF, IL-1, kemokini	upalna reakcija
IFN- α , β	otpornost protiv virusa
IFN- γ	aktivacija makrofaga
IL-12	aktivacija NK-stanica
	diferencijacija Th0 u Th1 proliferacija NK-stanica
IL-15	proliferacija NK-stanica
IL-10, TGF- β	antiupalni učinak

kontrakciju glatkih mišića. Pored toga, C3a i C5a se vežu za specifične receptore na mastocitima i bazofilnim leukocitima uzrokujući njihovu degranulaciju i oslobađanje tvari s vazoaktivnim djelovanjem (histamin, TNF- α). Fragment C5a pokazuje i kemotaktičnu aktivnost (9, 10). Komplement sudjeluje i u uklanjanju topljivih imunokompleksa. Eritrociti svojim receptorima CR1 vežu fragment C3b, koji je često sastavnica takvih imunokompleksa. Eritrociti odnose vezane imunokomplekse u jetru i slezenu gdje ih uklone fagociti.

Specifična imunost

Specifična (stečena, adaptivna) imunost usmjerena je protiv antigena koji je ušao u organizam i podražio imunostni sustav. Za razliku od prirodne imunosti, specifičnu imunost karakterizira specifična imunološka memorija prvog susreta s antigenom (*primarna imunološka reakcija*) i brža, jača i specifičnija reakcija nakon ponovnog susreta s istim antigenom (*sekundarna imunološka reakcija*, tablica 5). Na temelju efektorskih mehanizama razlikujemo dva oblika specifične imunosti: *humoralni i stanični oblik* (tablica 6.).

Ulazak bilo kojeg antigena potiče razvoj obaju oblika imunosti, ali često prevladava jedan oblik što ovisi o naravi antigena i načinu imunizacije (1, 4, 5). *Humoralna imunost* je posredovana protutijelima. Ona se izrazito bifunkcijske molekule koje djeluju samostalno. Jedan dio molekule (*paratop*) prepoznaje antigen, a drugi dio omogućuje nespecifične mehanizme za razaranje i uklanjanje antigena. Humoralna se imunost može prenijeti u neimunu jedinku prijenosom specifičnog antiseruma. *Stanična (celularna) imunost* je imunost posredovana stanicama, pretežno limfocitima T i makrofagima. Osnovni efektorski mehanizam sastoji se u izravnom citotoksičnom djelovanju limfocita T ili učinku njihovih citokina koji na različite načine pridonose uništenju ciljnih stanica. Stanična se imunost može prenijeti iz imune u neimunu jedinku samo limfocitima T, a ne serumom. Prema načinu stjecanja specifična se imunost razvrstava u *aktivnu, pasivnu i adaptivnu*.

Aktivna imunost se stječe aktivnošću organizma u dodiru s antigenom. Organizam postaje imun jer je razvio vlastite efektore humoralne i/ili stanične imunoreakcije. To se dogodi prilikom prirodnog ulaska antigena u organizam (zarazna bolest) ili umjetnog unošenja (cijepljenje).

Pasivna imunost stječe se prijenosom specifičnih protutijela iz imune u neimuni organizam. Ta se imunost može steći i na *prirodan način* (prijenosom protutijela od majke u čedo preko posteljice ili kolostrumom) ili *umjetan način* (seroterapija ili seroprofilaksa). Pasivna imunost traje kratko pa se terapijski primjenjuje samo onda kada ne postoji učinkovitiji način liječenja bolesnika.

Adaptivna imunost je oblik pasivne imunosti koji se postiže prijenosom senzibiliziranih imunokompetentnih stanica iz imune u neimunu jedinku. Preneseni limfociti u novom domaćinu obavljaju svoju specifičnu funkciju. Preduvjet za njihovu djelotvornost je da primalac bude genski identičan davaocu ili da je imunoreaktivnost primaoca potisnuta. U protivnom imune stanice budu odbačene transplantacijskom reakcijom.

Tablica 3.
Receptori humanih NK-stanica

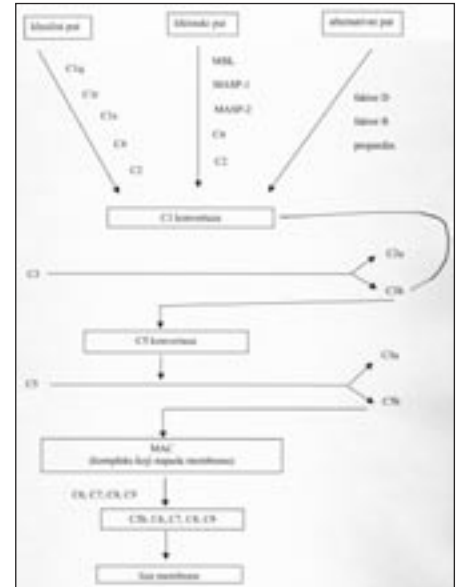
Table 3
Receptors on human NK cells

Receptor	Poznati ligand	Inhibicija (-), Aktivacija (+)
KIR		
3DL2	MHC-A	-
3DL1	MHC-B	-
2DL1, 2, 3	MHC-C	-
2DS1, 2	MHC-C	+
2DL4	MHC-G	-
ILT2	MHC-A, B, G	-
CD94-NKG2A/B	MHC-E	-
CD94-NKGc/3	MHC-E	+
LAIR-1	?	-
2B4	CD48	+
NKp44	hemaglutinin virusa gripe tumorski ligandi	+
NKp30	?	+
NKp46	hemaglutinin virusa gripe tumorski ligandi	+
NKG2D	MICA/B, ULPP 1, 2, 3	+
NKp80	?	+
NTBA	NTBA	+
DNAM-1	PVR, nektin-2	+
CD16 FcγRIIIA	IgG	+
CD69	?	+
CD2	LFA-3	+
CD11a	ICAM-1, 2	+
CD11b	ICAM-1, 2 komplement	+
CD27	CD70	+
CD28	B7-1, B7-2	+
CD40	LCD40	+
CD44	hijalironska kiselina	+
IFN-αβ R	IFN-α, IFN-γ	+
IL-2Rβ	IL-15, IL-2	+
IL-2R	IL-12	+
IL-18R		IL-18

Aktivacija specifične imunoreakcije

Efektorski mehanizmi nespecifične imunosti u nastojanju da unište zarazne klice stvaraju mikrookoliš za aktiviranje

mehanizama specifične imunosti koja postaje učinkovita nakon nekoliko dana potrebnih za prepoznavanje antigena, te proliferaciju i diferencijaciju limfocita u specifične efektorske stanice. Stoga mo-



Slika 1.
Aktivacija komplementa

Figure 1
Complement activation

žemo reći da je nespecifična imunost nuždan preduvjet pokretanja i oblikovanja mehanizama specifične imunosti (12-14). Građa antigena i mjesto ulaska u jedinku uvelike određuju oblik i jakost specifične imunoreakcije. Nakon ulaska u organizam antigene hvataju, prerađuju i predočuju imunokompetentnim limfocitima predočne stanice u perifernim limfnim organima (15). *Dendritične stanice, makrofagi i limfociti B* imaju konstitutivno svojstvo predočivanja antigena, pa ih nazivamo *profesionalnim predočnim stanicama*.

Svojstvo predočivanja antigena zadobivaju endotelne stanice krvnih žila i razne epitelne i mezehimne stanice pod utjecajem IFN-γ (*neprofesionalne predočne stanice*). *Unutarstanični citosolni antigeni* (virusne i mnoge druge bjelancevine) prerađuju se (cijepaju) u *proteazomima* (kompleksi citosolnih proteaza) u male peptide (*antigenske determinante, epitope*) koji se vežu na molekule MHC klase I i izlože na membrani predočnih stanica gdje ih prepoznaju precitotoksični limfociti T (Tc) sa svojim specifičnim receptorom za antigen (TCRα/β) (16). Nakon aktivacije s antigenom one proliferiraju i diferenciraju se u efektorske citotoksične limfocite T koji u izravnom kontaktu ubijaju ciljane stanice (stanice alotransplantata, tumora, vlastite stanice

Tablica 4.
Biološke funkcije sustava komplementa

Table 4
Biologic functions of complement

Funkcija	Komplementarna komponenta	Mehanizam
liza stanice	C5-9	MAC razara stanice i mikroorganizme
opsonizacija/fagocitoza	C3b, iC3b	C3b ili iC3b veže se na CR1(iCR3, CR4) na neutrofilima i makrofagima
anafilatoksini/upalna reakcija krvožilni odgovor	C5a>C3a>C4a	C5a, C3a i C4a pospješuju otpuštanje histamina iz mastocita i kontrakciju glatkih mišića
aktivacija polimorfonukleara	C5a	C5a je neutrofilni kemo atraktant i aktivator oksidativnog metabolizma
uklanjanje	klasični	imunoglobulinska aktivacija komplementa potiskuje njihovo stvaranje
imunokompleksa	C3b	C3b na imunokompleksima veže se za CR1 eritrocita
aktivacija limfocita B	iC3b, C3dg	antigenska aktivacija limfocita B može se pospješiti putem CR2/CD21 aktivacija memorijskih limfocita B ovisi o C3 tako što omogućuje adheziju imunokompleksa na folikularne dendritične stanice

MAC-kompleks koji napada membranu (prema engl. membrane attack complex)

zaražene virusom). Osim izravnog citotoksičnog učinka Tc izlučuju i efektivne citokine (IFN- γ , TNF- α) koji aktiviraju makrofage.

Izvanstanični (vezikularni) antigeni (većina bakterija, neki paraziti, bje-lančevine klica koje se razmnožavaju izvan stanice, toksini, različiti topljivi antigeni) koje predočne stanice uvlače fagocitozom, endocitozom i makropi-

nocitozom razgrađuju vezikularne proteaze u antigenske determinante koje se vežu za molekule MHC klase II i izlože na membrani predočnih stanica gdje ih prepoznaju naivni pomagački limfociti T (Th) sa svojim specifičnim receptorom za antigen (TCR α/β) (17). Aktivirani prekursori Th (Thp) pod djelovanjem citokina nespecifične imunosti proliferiraju i diferenciraju se u dvije funkcijske

populacije -Th1 i Th2- (slika 2.) (18, 19). Smatra se da limfociti Th1 i Th2 nastaju od funkcijski zajedničkog prekursora koji se naziva Th0.

Citokini koji luče predočne stanice bitno usmjeruju diferencijaciju aktiviranih Th0 u smjeru Th1 i Th2. Citokin IL-12, podrijetlom iz makrofaga i dendritičnih stanica, snažno potiče proizvodnju IFN- γ u stanicama NK i limfocitima T, pa tako potiče diferencijaciju limfocita Th1. Nasuprot tome, IL-4, podrijetlom iz NK-T, Th2 i mastocita, potiče diferencijaciju Th2. Limfociti Th1 izlučuju IL-2, IFN- γ i TNF- β , te IL-3 i GM-CSF. Glavna im je funkcija razvoj specifične stanične imunosti tj. aktivacija citotoksičnih limfocita, makrofaga, NK-stanica, te reakcija kasne preosjetljivosti. Nasuprot tome, pomagačka Th2 subpopulacija izlučuje IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, GM-CSF i IL-3. Th2 pomažu diferencijaciju limfocita B i proizvodnju protutijela, stimulira sekreciju IgE, aktivira bazofile i mastocite. Postoji recipročna regulacija tih podvrsta limfocita-limfociti Th1 koče odgovor Th2 putem IFN- γ i poticanjem makrofagne sinteze IL-12, a limfociti Th2 koče odgovor Th1 djelovanjem IL-4 i IL-10. Nakon uklanjanja antigena, imunoreakcija se biološki obuzdava, a neki limfociti T, koji luče male količine IL-2, preostaju kao dugoživuće *memorijske stanice* (ThM) koje pamte dodir s antigenom, pa pri ponovnom susretu razvijaju sekundarnu imunoreakciju.

Humoralna imunost posredovana je cirkulirajućim protutijelima koja su djelotvorna protiv izvanstaničnih mikroba i njihovih toksina. Osim protiv bakterija i gljivica, protutijela su djelotvorna i protiv virusa u izvanstaničnom razdoblju njihovog infektivnog ciklusa. Efektivski mehanizmi humoralne imunosti su: neutralizacija mikroba i njihovih toksina; opsonizacija i fagocitoza mikroba; aktivacija komplementa sa posljedičnim razaranjem mikroba, fagocitoza mikroba opsoniziranih komplementnim fragmentima (C3b) i upalna reakcija. Efektivske funkcije ovise o izotipu protutijela (tablica 7.).

Primjerice, neki podtipovi IgG protutijela se vežu za fagocitne receptore i pospješuju fagocitozu opsoniziranih

Tablica 5.
Razlikovna svojstva prirodene i stečene imunosti

Table 5
Specificity of innate and adaptive immunity

Svojstvo	Prirodna imunost	Stečena imunost
specifičnost	za molekularne "uzorke" karakteristične za mikroorganizme	za epitope (strukturni detalji) mikroorganizama za epitope tuđih i vlastitih tkiva
receptori	geni u zametnoj lozi	produkti somatske rekombinacije
izraženost receptora	neklonska (specifična za pojedini tip receptora)	klonska (klon izražava specifični receptor)
razlikovanje vlastito/ tuđe	da	da (neprecizno ima za posljedicu autoimunost)
repertoar	ograničen (skupina jedinki unutar vrste)	izniman (u svakoj jedinki unutar vrste)
memorija (pamćenje)	ne	da

Tablica 6.
Oblici specifične imunosti

Table 6
Types of adaptive immunity

<i>prema efektorskim mehanizmima</i>	
• humoralna imunost (posredovana protutijelima)	
• stanična imunost (posredovana stanicama)	
<i>prema načinu stjecanja</i>	
• aktivna imunost (stečena u organizmu)	
▪ stečena prirodnim putem (preboljenjem bolesti)	
▪ stečena umjetnim putem (cijepljenjem)	
• pasivna imunost (stečena prijenosom protutijela)	
▪ stečena prirodnim putem (preko posteljice)	
▪ stečena umjetnim putem (seroterapija)	
• adoptivna imunost (stečena prijenosom limfocita)	

bakterija, IgM i neki podtipovi IgG aktiviraju komplement, a IgE aktiviraju mastocite i eozinofile vežući se za specifični Fc receptor na tim stanicama. Važno je naglasiti da virusi i brojne bakterije potiču sekreciju IgG protutijela koji se vežu za makrofage i NK-stanice ili aktiviraju komplement, a helminti stimuliraju sekreciju IgE protutijela koji se vežu i aktiviraju eozinofile. Fagociti, NK-stanice i komplement su djelotvorni u uklanjanju mnogih virusa i bakterija, a eozinofili su izrazito uspješni u razaranju helminta. Izraženost i afinitet receptora za imunoglobulinske izotipove i podtipove na pojedinim imunostnim stanicama (tablica 8.) pospješuju njihovu fagocitnu sposobnost i aktiviraju unutarstanične mehanizme razaranja mikroba.

nost i aktiviraju unutarstanične mehanizme razaranja mikroba.

Niskoafinitetni receptor FcγRIIIA za IgG protutijela na NK-stanicama ližira ciljnu stanicu obloženu specifičnim protutijelom mehanizmom stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima (1, 4, 5). *Stanična imunost* ovisna je isključivo o limfocitima T. Važna je reakcija organizma protiv mikroorganizama koji žive u stanicama, protiv kemijski izmijenjenih vlastitih stanica, protiv presatka tkiva i organa i protiv malignih tumora. Imuni limfociti T izravno ubijaju ciljne stanice ili luče limfokine koji aktiviraju fagocitne i citotoksične efektorske mehanizme makrofaga. Stanična se imunost protiv stanovitog antigena može dokazati i uštrcavanjem specifičnog antigena u kožu, pri čemu nastaje kožna reakcija kasne preosjetljivosti.

Mehanizmi stanične imunosti. Najučinkovitiji način uklanjanja antigena u stanici ili staničnoj membrani je razaranje (ubijanje) stanica s tuđim antigenom (ciljne stanice). Ciljnu stanicu mogu razoriti limfociti T, makrofagi, stanice NK i druge stanice koje izražavaju citotoksičnost ovisnu o protutijelima. Efektorski citotoksični limfociti T (CTL) ubijaju ciljnu stanicu izravnim dodiranjem i lučenjem citoksina (perforina, granzima) u međuprostor između efektorske i ciljne stanice. CTL pri ubijanju ciljne stanice nije potreban kostimulacijski signal, dovoljno je samo prepoznavanje specifičnog antigena u kontekstu vlastitih mo-

lekula MHC tako da CTL mogu razoriti bilo koju stanicu u tijelu koja izražava antigen i molekule MHC klase I.

Glavna efektorska funkcija Th1 je aktivacija makrofaga za koju su potrebna dva signala. Th1 luče IFN-γ (*prvi signal*) i izražavaju CD40L koji veže CD40 na makrofagu (*drugi signal*). Aktivirani makrofag pojačava svoje efektorske funkcije. Prvo, makrofag efikasnije predodčuje antigen jer izražava više kostimulacijskih molekula i MHC-klase II, luči više IL-12, koji pospješuje diferencijaciju u stanice Th1. Drugo, povećava se količina proteolitičkih enzima, dušikova oksida (NO) i reaktivnih radikala kisika što povećava ubijanje unutarstaničnih mikroorganizama. Treće, luče se proupalni citokini (TNF-α, IL-1), kemokini, prostaglandini i leukotrieni, pa se stvara upala i privlače neutrofilni (20, 21).

Stanična citotoksičnost ovisna o protutijelima spada među efektorske mehanizme stanične imunosti. To je sposobnost imunostnih stanica da u suradnji s protutijelima razore ciljne stanice (alogenične, tumorske, mikroorganizme). U ADCC sudjeluju efektorske stanice koje prethodno nisu senzibilizirane na antigen i nemaju receptor specifičan za antigen, već receptor za Fc fragment protutijela (monociti, makrofagi, neutrofilni leukociti, NK-stanice). Imunološku specifičnost reakcije određuju protutijela.

Zahvaljujem se Lani Rnjak za izradu ilustracija.

Tablica 7.
Efektorske funkcije protutijela

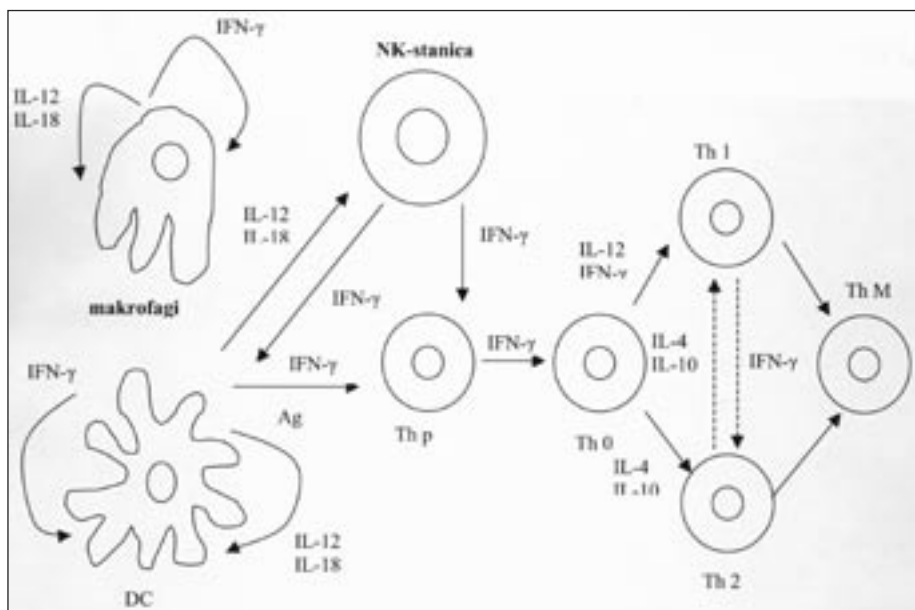
Table 7
Effector functions of antibody isotypes

Izotip protutijela	Efektorska funkcija
IgG	opsonizacija antigena i pospješivanje fagocitoze makrofaga i neutrofila aktivacija komplementa ADCC neonatalna imunost-majčina protutijela u serumu povratna inhibicija aktivacije limfocita B
IgM	aktivacija komplementa (klasični put) specifični receptor za antigen naivnih limfocita B
IgA	služnička imunost neonatalna imunost-majčina IgA u mlijeku
IgE	ADCC (eozinofili) degranulacija mastocita
IgD	specifični receptor za antigen "naivnih" limfocita B

ADCC-celularna citotoksičnost ovisna o protutijelima (prema engl. antibody-dependent cellular cytotoxicity)

LITERATURA

1. Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Marušić M, Taradi M, Višnjic D. Imunologija (šesto izdanje), Zagreb, Medicinska naklada, 2004.
2. Janeway ChAJr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Ann Rev Immunol* 2002; 20: 197-216.
3. Vivier E, Malissen B. Innate and adaptive immunity: specificities and signaling hierarchies revisited. *Nature Immunol* 2005; 6: 17-21.
4. Abbas KA, Lichtman HA, Pober SJ. Cellular and molecular immunology (4th edition), Philadelphia, WB Saunders Com., 2000.
5. Janeway ACh Jr, Travers P, Walport M, Schomchik M. Immunobiology-the immune system in health and disease (6th edition). New York: Garland Science Com., 2005.



Thp	Th0	Th1	Th2	ThM
IL-2	IL-2	IL-2		IL-2
	IFN- γ	IFN- γ		
	TNF- α	TNF- β		
	IL-4		IL-4	
	IL-5		IL-5	
	IL-6		IL-6	
	IL-9		IL-9	
	IL-10		IL-10	
	IL-13		IL-13	
	GM-CSF	GM-CSF	GM-CSF	
	IL-3	IL-3	IL-3	

Slika 2
Aktivacija pomagačkih limfocita T usmjerava imunosni odgovor u staničnu ili humoralnu imunost

Figure 2
Activation of helper T lymphocytes directed immune reactivity to cellular or humoral immunity

6. Costello TR, Fauriat C, Sivori S, Marcenaro E, Olive D. NK cells: innate immunity against hematological malignancies. Trends Immunol 2004; 25: 238-53.

7. Barlou GM, Medzhitov R. Toll-like receptors and their ligands. Curr Top Microbiol Immunol 2002; 270: 81-92.

8. Colucci F, DiSanto PJ, Leibson JP. Natural killer cell activation in mice and men: different triggers for similar weapons? Nature Immunol 2002; 3: 807-13.

9. Walport JM. Complement (First of the two part). N Engl J Med 2001; 344: 1058-66.

10. Walport JM. Complement (Second of the two part). N Engl J Med 2001; 34: 1140-4.

11. Glosky MM, Ward AP, Johnson JK. Complement determinations in human disease. Ann Allergy, Asthma&Immunology 2004; 93: 513-23.

12. Raulet DH. Interplay of natural killer cells and their receptors with the adaptive immune response. Nature Immunol 2004; 5: 996-1002.

13. Moretta L, Bottino C, Pende D, Vitale M, Mingari CM, Moretta A. Different checkpoints in human NK cell activation. Trends Immunol 2004; 25: 670-6.

14. Cooper AM, Fehniger AT, Fuchs A, Colonna M, Caligiuri AM. NK cells and DC interactions. Trends Immunol 2004; 25: 47-52.

15. Itano AA, Jenkins MK. Antigen presentation to naive CD4 T cells in the lymph node. Nature Immunol 2003; 4: 733-9.

16. Williams A, Peh CA, Elliott T. The cell biology of MHC class I antigen presentation. Tissue antigens 2002; 59: 3-17.

17. Willadangos JA. Presentation of antigens by MHC class II molecules: getting the most out of them. Mol Immunol 2001; 38: 329-46.

18. O'Gara A, Arai N. The molecular basis of Helper 1 and Helper 2 cell differentiation. 2000; 10: 542-50.

19. Ansel KM, Lee DV, Rao A. An epigenetic view of helper T cell differentiation. Nature Immunol 2003; 4: 616-23.

20. Lister AD. The role of chemokines in linking innate and adaptive immunity. Curr Opin Immunol 2002; 14: 129-35.

21. Moser J, Wolf M, Walz A, Loetscher P. Chemokines: multiple levels of leukocyte migration control. Trends Immunol 2004; 25: 75-84.

Tablica 8.
Izraženost imunoglobulinskih receptora na imunosnim stanicama i njihov biološki značaj

Table 8
Expression, cell distribution and biologic function of Fc receptors

Receptor	Protutijelo	Stanica	Biološka funkcija
Fc γ RI	IgG1, IgG3 IgG2, IgG4	neutrofilni makrofagi eozinofili	opsonizacija fagocitoza aktivacija fagocita
Fc γ RIIA	IgG	makrofagi neutrofilni eozinofili trombociti	opsonizacija fagocitoza
Fc γ RIIB	IgG	limfociti B	povratna inhibicija limfocita B
Fc γ RIIIA	IgG	NK-stanice	ADCC
Fc γ RIIIB	IgG	neutrofilni	fagocitoza
Fc μ R	IgM	makrofagi	fagocitoza
Fc ϵ RI	IgE	mastociti bazofili eozinofili	aktivacija
Fc ϵ RII	IgE	limfociti B eozinofili	nepoznata
Fc α R	IgA	neutrofilni eozinofili monociti	aktivacija?

Summary

NONSPECIFIC AND SPECIFIC IMMUNITY

B. Malenica

Innate (nonspecific) immunity is one of the major mechanism of resistance against toxic substances and different microbes. Innate immunity receptors recognize "molecular patterns" which are characteristic for many microorganisms. Interaction of receptors with these molecular patterns activate neutrophils, macrophages, NK-cells, complement and stimulate production different cytokines of innate immunity. Some of these cytokines stimulate antigen presentation, proliferation and differentiation of activated helper T cells (Th) in Th1 or Th2 types. Th1 activate cellular and Th2 humoral adaptive (specific) immunity. Cytokine IL-12, produced by macrophages and dendritic cells, stimulate proliferation and differentiation of Th1 and IL-4, produced by Th2 and mastocytes, stimulate proliferation and differentiation of Th2. Th1 activate the effector mechanisms of cellular adaptive immunity: cytotoxicity of cytotoxic T lymphocytes, macrophages, NK-cells and delayed-type hypersensitivity. Cellular immunity is effective against virus infected cells, allotransplants and malignant tumors. Th2 stimulate specific antibody production and activate basophils and mastocytes. Humoral adaptive immunity is effective against many extracellular bacteria and their toxins. Neutralization of microbes and their toxins, opsonization and phagocytosis, complement activation and tissue inflammation are all effector mechanisms of this type of immunity.

Descriptors: NONSPECIFIC IMMUNITY, SPECIFIC IMMUNITY