

Genetika imunog sistema

Imuni sistem – prepreka i zaštita

- U slučaju transplantacije organa, imuni sistem je prepreka
- Mnogo češće imuni sistem štiti telo od mikroorganizama koji uzrokuju infekcije - **patogena**, kao i od ćelija raka

produkti ćelija imunog sistema su proteini – imunitet je u velikoj meri stvar genetike

Imuni sistem je određen genima

- rane procene u okviru projekta ljudskog genoma sugerisu da više od 20000 gena utiče na imunitet (poligenski, ali i doprinos pojedinačnih gena)
- geni kodiraju **antitela** koja direktno napadaju strane molekule – **antigene**
- mutacije mogu narušiti imunu funkciju, uzrokujući deficijentnost imuniteta, autoimune poremećaje, alergije ili rak

ABO krvne grupe

- 1900. Karl Landsteiner zaključio da je ljudska krv različitih tipova, i samo određene kombinacije su kompatibilne - otkriće ABO sistema krvnih grupa
- 1910. identifikovan lokus ABO krvnih antigena – **“I” gen**



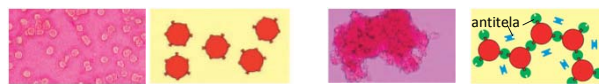
Antigeni i antitela kod ABO sistema

Antigen je supstanca koja u organizmu koji je ne poseduje izaziva proizvodnju antitela

Antitela su proteini imunog sistema – imunoglobulini, koji se bore protiv infekcije vezujući se za antigene

- kod ABO krvnih grupa antigeni su prisutni na površini crvenog krvnog zrnca, dok su antitela u serumu - **antitela koja se prirodno pojavljuju**
- značaj za transfuziju

Kompatibilne i inkompatibilne krvne grupe



Kompatibilne krvne grupe

Davalac	Primalac
O	O, A, B, AB
A	A, AB
B	B, AB
AB	AB

Inkompatibilne krvne grupe

Davalac	Primalac
A	B, O
B	A, O
AB	A, B, O

Genska osnova ABO sistema: multipli aleli

- tri alela, A, B i O, na ABO lokusu hromozoma 9
- Ekspresija O alela je recesivna u odnosu na alel A i B, dok su aleli A i B međusobno kodominantni
- aleli tzv. **sekretor lokusa** (Se i se) određuju sposobnost osobe da luči supstance ABO krvnih grupa u pljuvačku i ostale telesne tečnosti

Genska osnova ABO sistema: multipli aleli

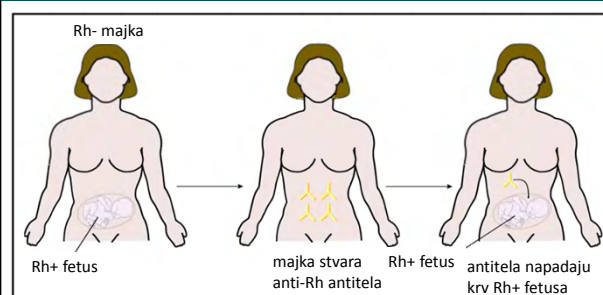
A= genotip AO i AA
 B= genotip BO i BB
 AB = genotip AB
 O= genotip OO

Rh sistem



- Landsteiner i Wiener su otkrili Rh krvne grupe 1940.
- Rh sistem je određen kombinacijom alela tri gena
- osoba ima ili nema tzv. D antigen (Rezus faktor) na svojim eritrocitima
- Ako su oba roditelja Rh-, dete će biti Rh-, dok u ostalim slučajevima ono može biti + ili -

Rh inkompatibilnost



MHC genski kompleks

- Mnoge od ostalih proteinskih karakteristika ćelija su enkodirane genima na kraćem kraku hromozoma 6, i ta grupa gena se naziva **glavni kompleks histokompatibilnosti ili tkivne podudarnosti (major histocompatibility complex – MHC)**
- MHC uključuje oko 70 gena

MHC i Antigeni leukocita

Klasa III MHC gena kodira proteine u krvnoj plazmi koji vrše neke urođene imune funkcije

Klase I i II MHC-a kodiraju **humane leukocitne antigene** (human leukocyte antigens – HLA)

Antigeni leukocita

- Sve ćelije s jedrom imaju HLA antigene, što ih **identifikuje kao „ja“**, tj. pokazuje da pripadaju istoj individui
- HLA glikoproteini vrše **obradu antigena** – prvi korak u imunom odgovoru - upozorenje

HLA tipovi – osnova za utvrđivanje podudarnosti tkiva

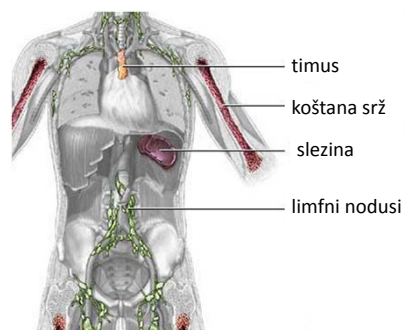
- Pošto se HLA klase sastoje od nekoliko gena koji imaju mnogo alela, osobe se međusobno razlikuju po ukupnom **HLA tipu** (važno za određivanje podudarnosti tkiva za transplantaciju)
- oko 50% genetskog uticaja na imuni sistem potiče od HLA gena

Šta je ljudski imuni sistem

Imuni sistem je skup ćelija i žlezda koji štiti telo od napada i infekcija od strane virusa, bakterija i drugih patogena

- mora biti u stanju da prepozna stranu metu, ili antigen
- mora razlikovati patogene antigene od tkiva sopstvenog tela

Imuni sistem na makroskopskom nivou



Imuni sistem na mikroskopskom nivou

- limfociti (bele krvne ćelije - T ćelije i B ćelije)
- makrofage - uništavaju ostatke delovanja bakterija i virusa

Dve linije odbrane

1. neposredni i generalizovani **urođeni imunitet** (nespecifičan) obezbeđen barijerama kože i sluznica koje obavijaju pluća i stomak, kao i inflamatornim odgovorom

2. specifičniji i sporiji **adaptivni imunitet** – usmeren na određenog napadača

raznolik - savladava brojne patogene

specifičan - pravi razliku

pamti (primarni i sekundarni odgovor)

Adaptivni imunitet: humoralni i ćelijski

1. B ćelije proizvode proteine antitela i luče ih u krvotok – **humoralni imuni odgovor**
- veliki broj različitih B ćelija u svakom trenutku

2. T ćelije aktiviraju druge ćelije u **celularnom imunom odgovoru** – ćelije putuju kuda treba

B ćelije
proizvode antitela

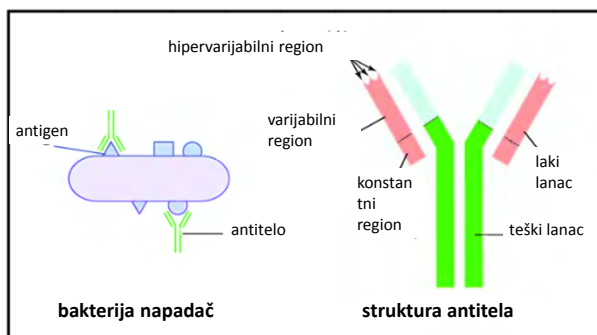
T ćelije koordinišu imuni napad i uništavaju inficirane ćelije

makrofagi uništavaju antigene i čiste ostatke napada

Raznovrsnost antitela

- svaka B ćelija podrazumeva jedinstveni gen za specifično antitelo koje će stvoriti
- T ćelije takođe sadrže jedinstveni protein - **receptor T ćelije** - kodiran genom jedinstvenim za tu T ćeliju
- broj različitih antitela koje svako od nas stvara (mnogo miliona) je znatno veći od ukupnog broja gena u celom našem genomu

Struktura antitela



Segmenti gena se slučajno kombinuju da generišu raznovrsnost

Fundamentalni princip stvaranja antitela je **kombinatorna raznolikost** – veliki broj gena se generiše izborom iz manjeg skupa različitih segmenata gena i njihovim kombinovanjem – **somatskom rekombinacijom**

- 40 segmenata gena koji mogu kodirati varijabilni (V) region lakog lanca, još više segmenata za varijabilni region teškog lanca
- kada se B ćelija multiplikuje kao odgovor na antigen, rearanžirani gen može da mutira

Abnormalnosti imuniteta

- Loše funkcionisanje imunog sistema može biti nasleđeno ili stečeno, a imunitet može biti suviše snažan, suviše slab ili pogrešno usmeren.

Nasleđene deficijentnosti imuniteta

- više od 20 poznatih vrsta nasleđenog nedostatka imuniteta (primer: hronična granulomatozna bolest)
- Mutacije gena koji enkodiraju receptore T ćelija mogu narušiti **celularni imunitet, koji je primarno usmeren na viruse i ćelije raka**
- **Teške kombinovane imune deficijencije** zahvataju i humoralnu i celularnu granu imunog sistema

Autoimunitet

Autoimunitet je reakcija koja se događa kad imuni sistem produkuje antitela – **autoantitela** – koja napadaju zdrava tkiva sopstvenog tela

- Mutacija jednog gena može izazvati skup simptoma koji karakteriše autoimuni poremećaj

Kako se pojavljuje autoimunitet

1. Virus koji se umnožava unutar ćelije **inkorporira proteine sa površine ćelije u sopstvene proteine**
2. Neke ćelije koje je trebalo da odumru u timusu nekako **izbegnu apoptozu (ćelijsku smrt), i napadaju „ja“ tkivo** kasnije
3. „**Ne-ja**“ **antigen slučajno liči na „ja“** antigen, i imuni sistem napada oboje (reumatska groznica, neki slučajevi insulinski zavisnog dijabetes melitusa)

Alergije

Alergija je odgovor imunog sistema na supstancu – **alergen** – koja ne predstavlja pretnju

- Produkuju se **antitela klase IgE** i vezuju za ćelije koje proizvode histamin i heparin, medijatore alergije, šaljući im signal da oslobode te supstance
- Regije hromozoma 12 i 17 imaju gene koji kontrolišu produkciju IgE antitela

Alergije – nasledni i sredinski uticaji

- Blizanačke studije različitih alergija otkrivaju oko 75% konkordantnosti
- Alergije od kojih ljudi danas pate mogu biti zaostatak imune funkcije koja je u prošlosti bila značajna