



UNIVERSITAS NEGERI GORONTALO

www.ung.ac.id

INNATE IMMUNITY



Vivien Novarina A.Kasim



FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS NEGERI GORONTALO

www.ung.ac.id

OVERVIEW

<https://youtu.be/PzunOgYHeyg>



TUJUAN PEMBELAJARAN

-  | Pengertian imunitas innate
-  | Di mana saja dan kapan imunitas innate bekerja
-  | Apa fungsi imunitas innate
-  | Bagaimana bentuk respon imunitas innate
-  | Bagaimana imunitas innate dapat mengenal benda asing
-  | Sel dan protein apa yang berperan dalam imunitas innate
-  | Apa saja jenis sitokin dari imunitas innate
-  | Bagaimana simulasi respon imunitas innate melawan mikroba



Definisi



Imunitas innate → Imunitas alami / asli / bawaan / non spesifik

Garis pertahanan pertama

Pembersihan jaringan mati serta perbaikan kerusakan jaringan

Imunitas adaptif → Imunitas spesifik / Acquired immunity

TABLE 1-2 Features of Innate and Adaptive Immunity

	Innate	Adaptive
Characteristics		
Specificity	For molecules shared by groups of related microbes and molecules produced by damaged host cells	For microbial and non-microbial antigens
Diversity	Limited; germline encoded	Very large; receptors are produced by somatic recombination of gene segments
Memory	None	Yes
Nonreactivity to self	Yes	Yes
Components		
Cellular and chemical barriers	Skin, mucosal epithelia; antimicrobial molecules	Lymphocytes in epithelia; antibodies secreted at epithelial surfaces
Blood proteins	Complement, others	Antibodies
Cells	Phagocytes (macrophages, neutrophils), natural killer cells, innate lymphoid cells	Lymphocytes

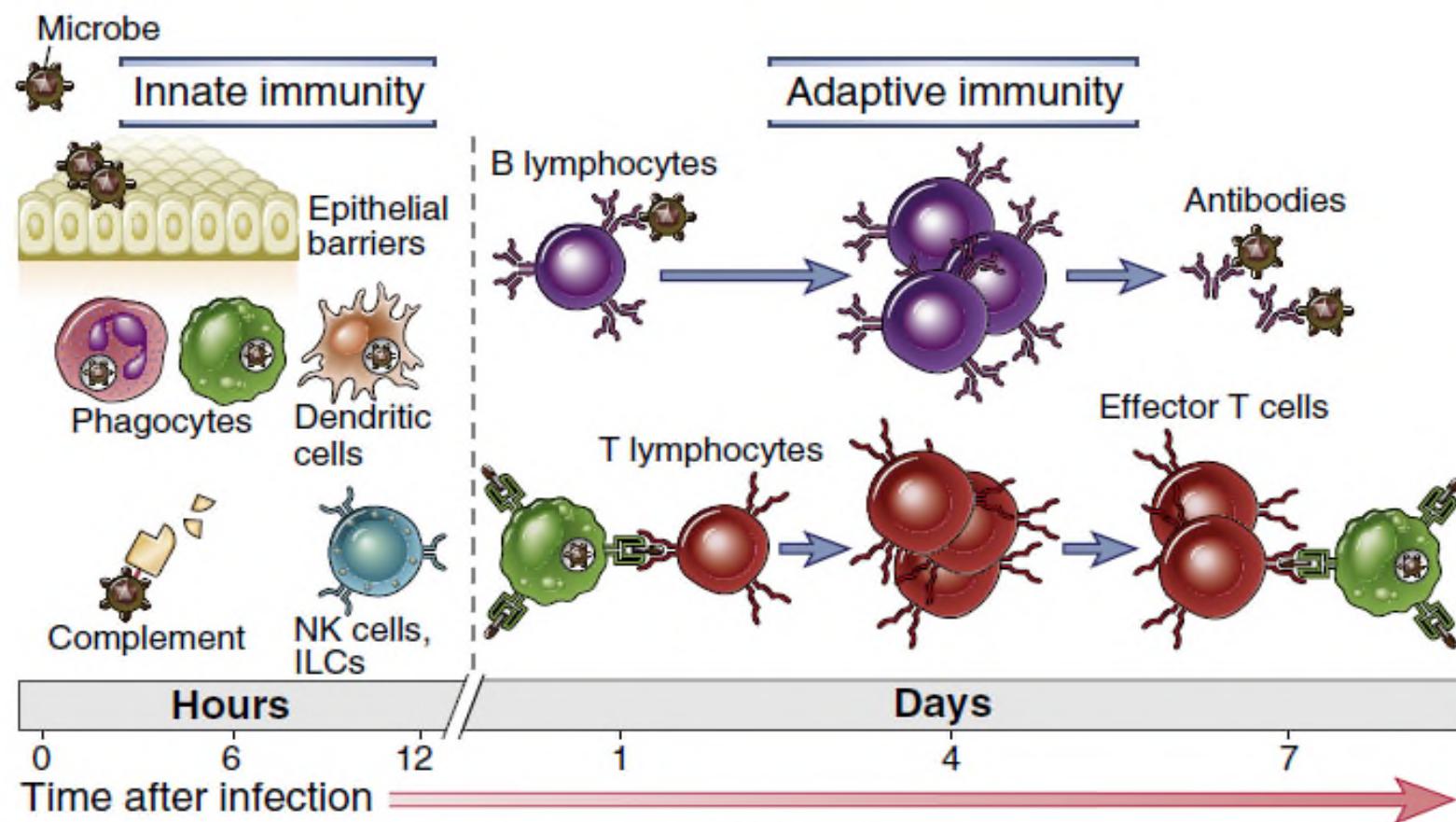
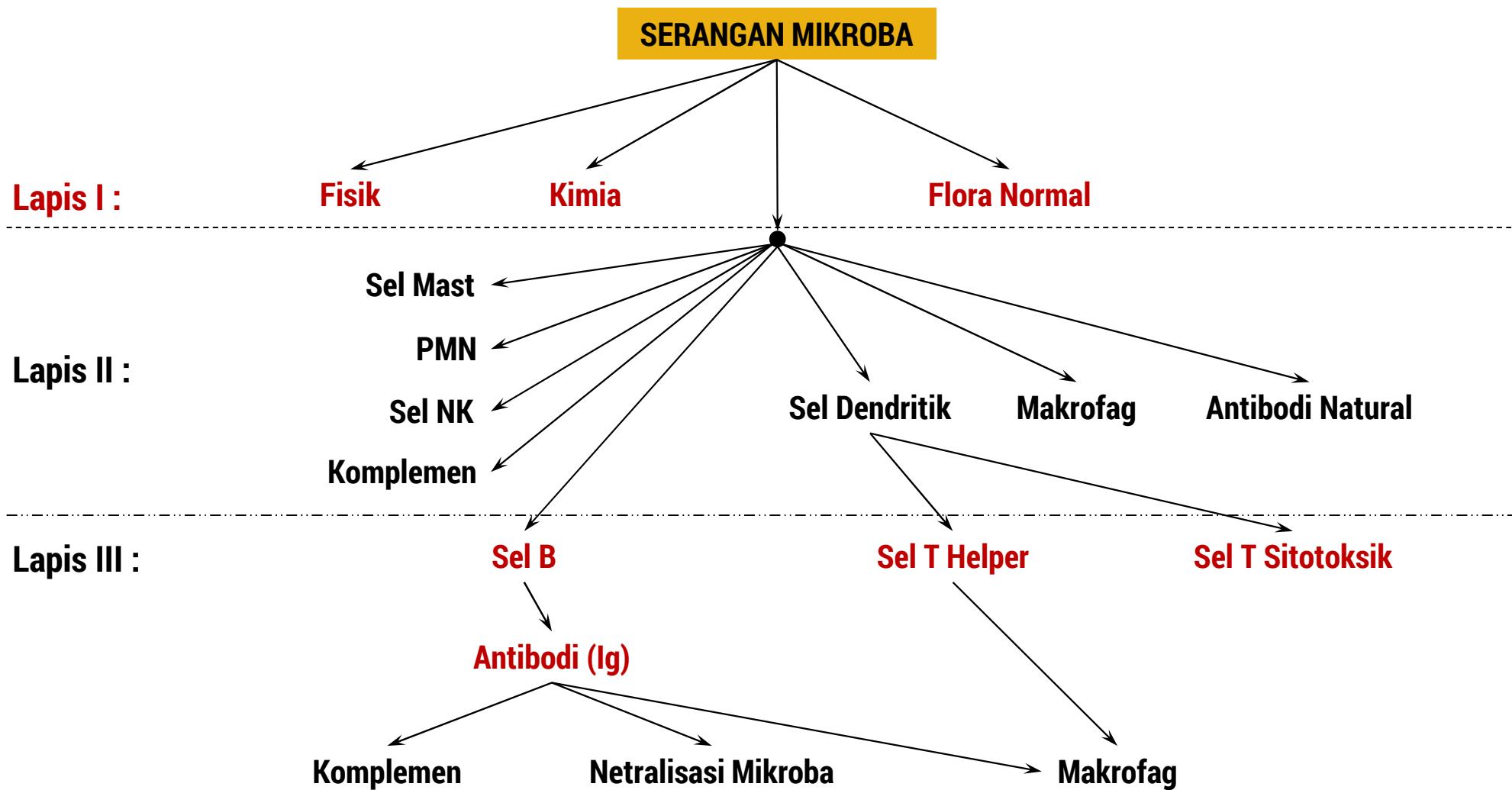


FIGURE 1-1 Innate and adaptive immunity. The mechanisms of innate immunity provide the initial defense against infections. Adaptive immune responses develop later and require the activation of lymphocytes. The kinetics of the innate and adaptive immune responses are approximations and may vary in different infections. *ILC*, innate lymphoid cell; *NK*, natural killer.

Cellular and Molecular Immunology 8th Edition
Authors: Abul Abbas Andrew Lichtman Shiv Pillai

Where and When

- Kulit, saluran napas, saluran kemih dan saluran genitalia
- Berupa bahan kimia; lisozim dalam saliva dan air mata
- Epitel membran sel
- Mekanisme pertahanan di permukaan tubuh bekerja pada saat patogen belum masuk ke tubuh, jika pertahanan permukaan tubuh ini berhasil diterobos musuh (mikroba), maka mereka akan disambut oleh sel-sel imunitas innate yang bekerja pada epitel dan subepitel.



Function

- a) Mencegah, mengontrol dan menghilangkan infeksi pada manusia
- b) Memicu timbulnya imunitas adaptif dan mempengaruhi imunitas adaptif agar lebih optimal sesuai tipe patogen (ekstraseluler dan intraseluler)
- c) Mengeliminasi sel-sel mati dan produknya (CS), sehingga proses penyembuhan jaringan dapat berlangsung

Main Reaction Type



Respon inflamasi;

Pengerahan leukosit dan protein plasma dari darah ke jaringan terinfeksi untuk mengeliminasi patogen dan membersihkan tissue damages



Efek anti virus;

- (1) Menghentikan aktivitas sel yang dimasuki virus, agar tidak terjadi replikasi virus,
- (2) Mengerahkan sel NK untuk membunuh sel yang terinfeksi virus

Identifying Pathogens

- Pada patogen ada penanda dalam bentuk molekul yang akan dikenal oleh imunitas innate
- Karakteristik molekul penanda pada patogen/benda asing :
 1. Penanda itu hanya milik patogen, tidak ada pada sel manusia → Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs)
 2. Penanda itu sangat vital untuk kehidupan pathogen (tidak bisa bermutasi; misal : double stranded RNA – Virus, lipopolisakarida (LPS) – BGN, lipoteicholic acid – BGP)
 3. Penanda pada molekul endogenous yang diproduksi oleh sel yang rusak atau mati → Damaged-Associated Molecular Patterns (DAMPs)

Identifying Pathogens – PAMPs dan DAMPs pada Imunitas Innate

PAMPs		Jenis Mikroba	DAMPs	
Asam Nukleik	ssRNA dsRNA CpG	Virus Virus	Stress-induced proteins	HSPs
Protein	Pilin Flagelin	Bakteri Bakteri	Kristal	Monosodium urat
Cell wall lipids	LPS Lipoteichoic acid	Bakteri gram negatif Bakteri gram positif	Protein nuklear	HMGB1
Karbohidrat	Mannan Dectin glucans	Jamur, bakteri Jamur		

mRNA, single-stranded RNA; dsRNA, double-stranded RNA; CpG, cytidine-guanine dinucleotide; LPS, lipopolysaccharide; HSPs, heat shock proteins; HMGB1, high-mobility group box 1.

Identifying Pathogens

2 perangkat pada imunitas innate yang mengenal PAMPs dan DAMPs;



Pattern Recognition Receptors (PRRs)



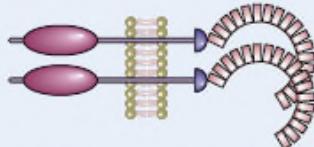
Soluble Recognition Molecules (SRMs)

Pattern Recognition Receptors (PRRs)

- Ⓐ Fagosit (makrofag, neutrophil dan sel dendritik)
- Ⓑ Sel epitel yang membatasi tubuh dari dunia luar
- Ⓒ Diekspresikan pada membran plasma, membran endosomal dan dalam sitoplasma (sitosolik)
- Ⓓ Patogen yang berbeda dapat memiliki PAMPs yang sama
- Ⓔ Mikroba yang berbeda tetapi PAMPs sama, dapat dikenal oleh reseptor yang sama

Pattern Recognition Receptors of the Innate Immune System (1)

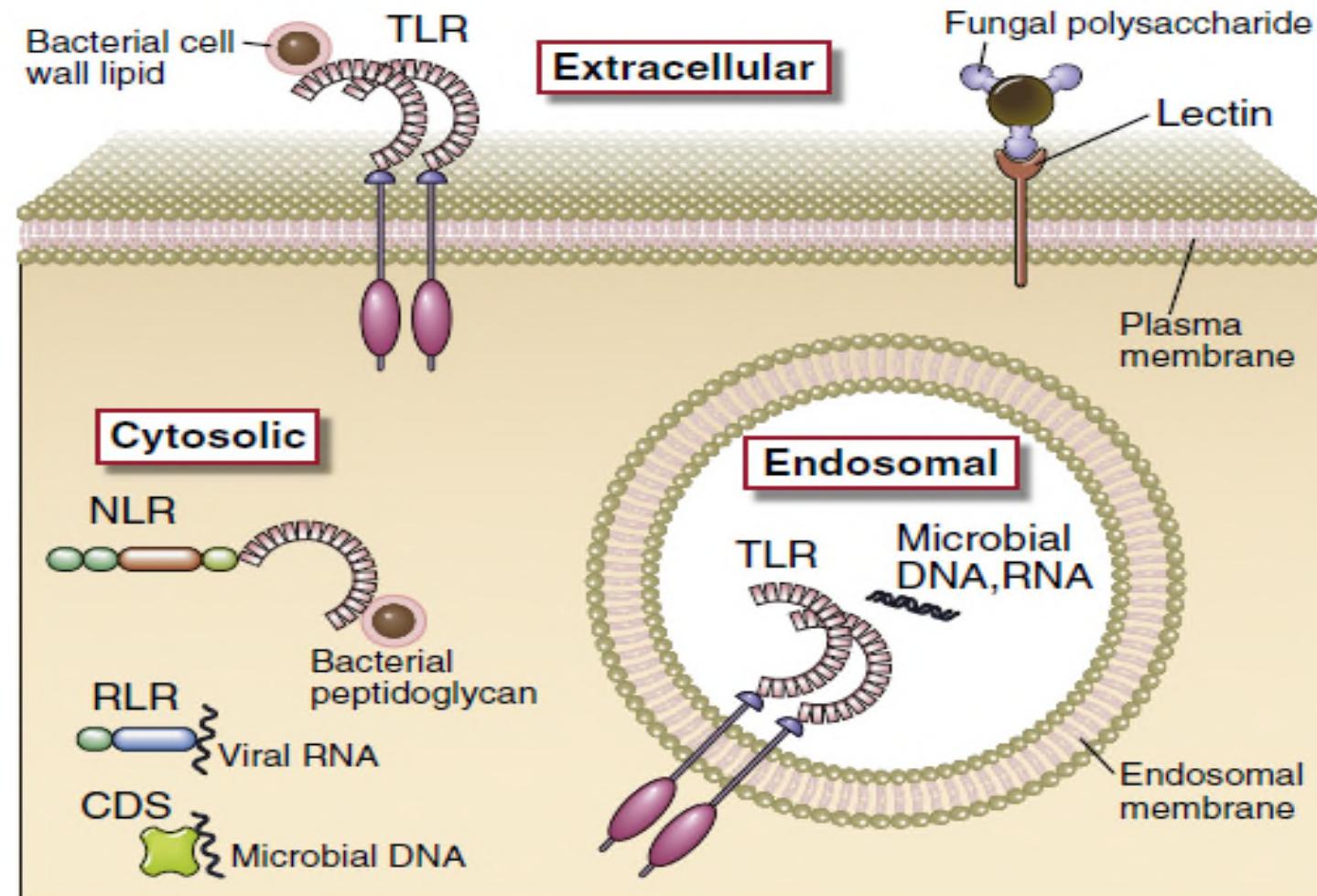
TABLE 4-3 Pattern Recognition Molecules of the Innate Immune System

Pattern Recognition Receptors	Location	Specific Examples	PAMP/DAMP Ligands
Cell-Associated			
Toll-like receptors (TLRs)	Plasma membrane and endosomal membranes of dendritic cells, phagocytes, B cells, endothelial cells, and many other cell types	TLRs 1-9	Various microbial molecules including bacterial LPS and peptidoglycans, viral nucleic acids
			
NOD-like receptors (NLRs)	Cytosol of phagocytes, epithelial cells, and other cells	NOD1/2 NLRP family (inflammasomes)	Bacterial cell wall peptidoglycans Intracellular crystals (urate, silica); changes in cytosolic ATP and ion concentrations; lysosomal damage
			
RIG-like receptors (RLRs)	Cytosol of phagocytes and other cells	RIG-1, MDA-5	Viral RNA
			
Cytosolic DNA sensors (CDSs)	Cytosol of many cell types	AIM2; STING-associated CDSs	Bacterial and viral DNA
			
C-type lectin-like receptors (CLRs)	Plasma membranes of phagocytes	Mannose receptor Dectin	Microbial surface carbohydrates with terminal mannose and fructose Glucans present in fungal cell walls
			

Pattern Recognition Receptors of the Innate Immune System (2)

TABLE 4-3 Pattern Recognition Molecules of the Innate Immune System			
Pattern Recognition Receptors	Location	Specific Examples	PAMP/DAMP Ligands
Scavenger receptors	Plasma membranes of phagocytes	CD36	Microbial diacylglycerides
<i>N</i> -Formyl met-leu-phe receptors			
	Plasma membranes of phagocytes	FPR and FPRL1	Peptides containing <i>N</i> -formylmethionyl residues
Soluble			
Pentraxins	Plasma	C-reactive protein	Microbial phosphorylcholine and phosphatidylethanolamine
Collectins	Plasma	Mannose-binding lectin	Carbohydrates with terminal mannose and fructose
	Alveoli	Surfactant proteins SP-A and SP-D	Various microbial structures
Ficolins	Plasma	Ficolin	<i>N</i> -Acetylglucosamine and lipoteichoic acid components of the cell walls of gram-positive bacteria
Complement	Plasma	Various complement proteins	Microbial surfaces

Cellular locations of pattern recognition receptors of the innate immune system



Soluble Recognition Molecules (SRMs)

- Protein dalam darah dan cairan ekstraseluler yang mengenal PAMPs
- Mengikat mikroba, mereka bertindak sebagai opsonin dan meningkatkan kemampuan makrofag dan neutrofil untuk fagositosis mikroba

SRMs	Lokasi	Contoh	PAMPs ligands
Pentraxins	Plasma	C-reactive protein	Microbial phosphorylcholine dan phosphotidylethanolamine
Collectins	Plasma	Mannose-binding lectin	Karbohidrat pada permukaan mikroba dengan terminal mannose dan fructose.
	Alveoli	Surfactant proteins (SP-A dan SP-B)	Berbagai struktur mikroba
Ficolins	Plasma	Ficolin	N-Acetylglucosamine dan lipoteichoic acid yang ada pada dinding sel bakteri gram positif
Complements	Plasma	C3	Permukaan mikroba misalnya LPS
Natural antibodies	Plasma	IgM	Phosphorylcholine pada membrane bakteri dan membrane sel apoptotik

Cells and proteins that role in innate immunity

Sel;

- 1) Epitel permukaan
- 2) Makrofag (fagosit mononuklear)
- 3) Sel Dendritik
- 4) Sel Mast
- 5) Neutrofil
- 6) Sel Natural Killer
- 7) Subset limfosit



Cells and proteins that role in innate immunity

Protein:

- 1) Antibodi natural (IgM)
- 2) Komplemen
- 3) Pentraksin
- 4) Kollektin
- 5) Fikolin

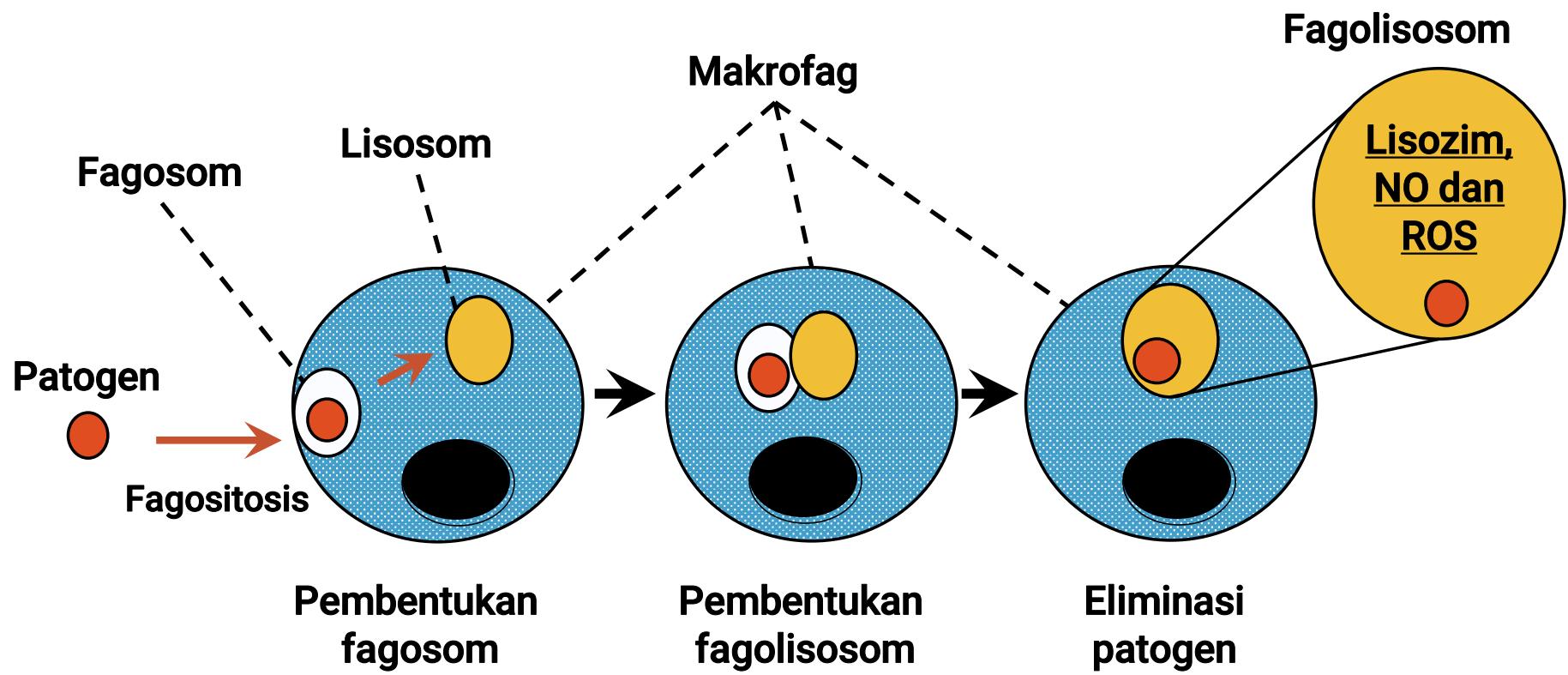


Epitel permukaan

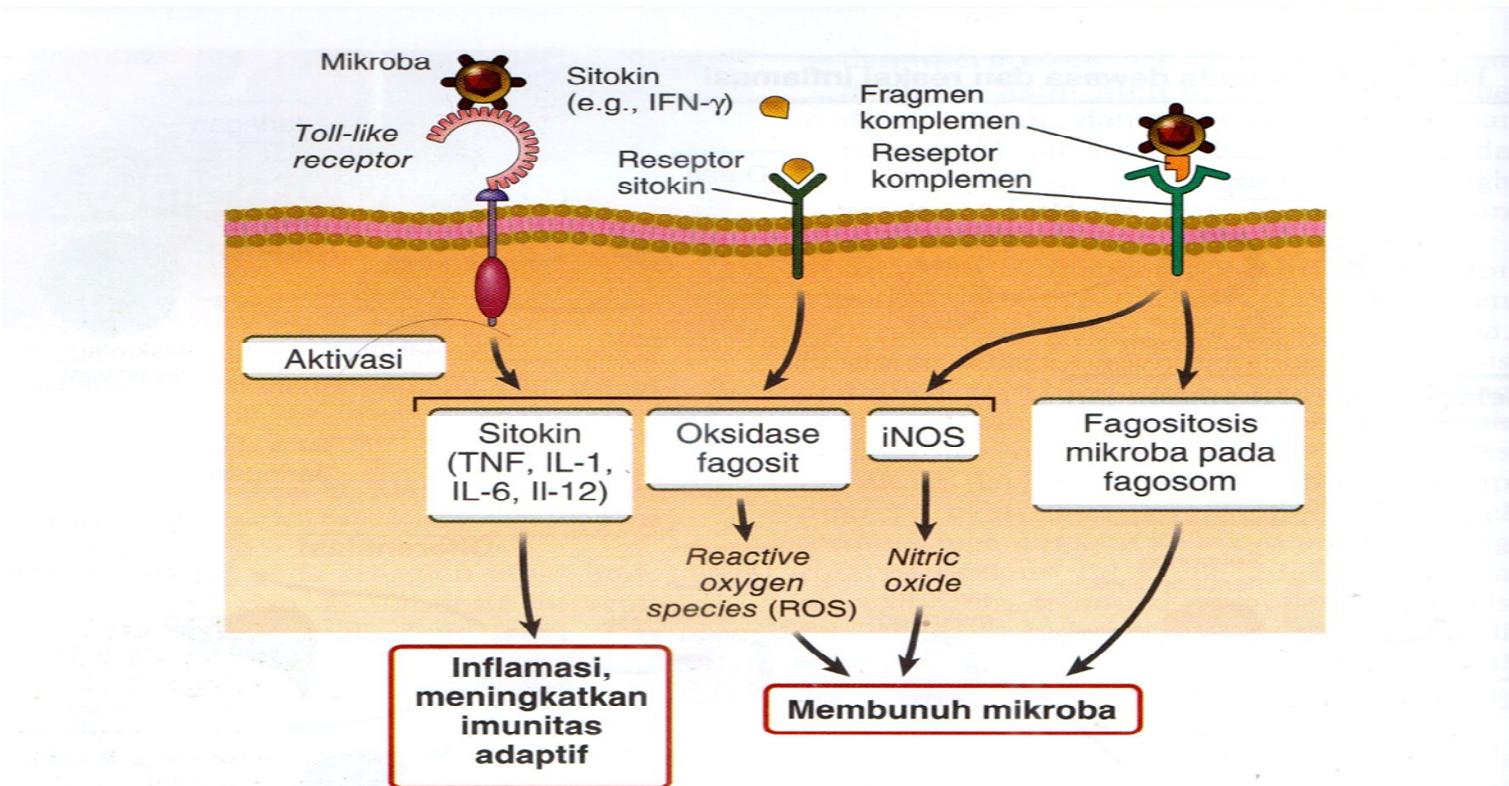
- Permukaan luar tubuh (kulit)
- Permukaan dalam tubuh (sal. Cerna, sal. Pernafasan, sal. Urogenitalia)

Makrofag (fagosit mononuklear)

- Berada dalam jaringan
- Pada jaringan tertentu; Hati (sel kuffer), SSP (sel mikroglia), Tulang (osteoklas), Paru (makrofag alveolar)
- Prekursor makrofag adalah Monosit
- Mikroba dihancurkan dalam fagolisosom dengan menggunakan enzim lisozim, Reactive oxygen species (ROS) dan nitric oxide (NO)



Fagositosis dan eliminasi mikroba. Makrofag memfagositosis pathogen dan mengeliminasi pathogen dengan lisozim, NO dan ROS dalam fagolisosom makrofag



Gambar 2-9 Aktivasi dan fungsi makrofag. Dalam respons imun alami, makrofag diaktifasi oleh produk-produk mikroba yang terikat pada TLR dan oleh sitokin, seperti IFN- γ dari sel NK, yang mencetuskan produksi protein-protein yang memediasi inflamasi dan fungsi mikrobisidal sel-sel tersebut. Reseptor komplemen permukaan sel meningkatkan fagositosis mikroba yang diselubungi komplemen maupun aktivasi makrofag. (Reseptor Fc makrofag untuk IgG (tak diperlihatkan) mengikat mikroba yang diselubungi antibodi dan berfungsi sama dengan reseptor komplemen) /L, Interleukin; iNOS, inducible oxide synthase; TNF, tumor necrosis factor.

Sel Mast

- Pada epitel kulit dan mukosa
- Sel mast akan melepaskan granul yang mengandung antara lain amin vasoaktif (histamin) → Vasodilatasi dan permeabilitas kapiler ↗
- Sel mast menghasilkan lipid mediator (prostaglandin), sitokin inflamasi (TNFa).

Neutrofil

- Polymorphonuclear (PMN)
- Mampu melakukan intenalisasi mikroba (fagositosis), dengan menggunakan lisozim untuk mencerna mikroba dan radikal bebas (ROS dan NO)
- Disebut juga granulosit
- Tidak menghasilkan sitokin inflamasi

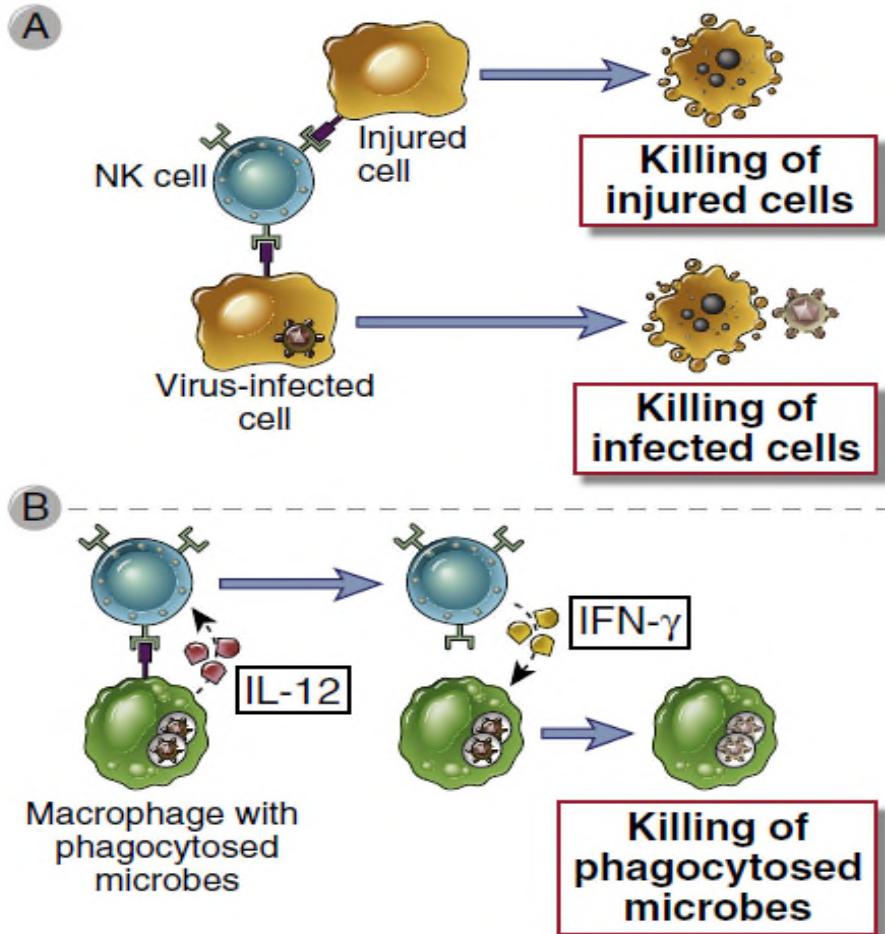
Sel Dendritik

- Terdapat di jaringan epitel yang berbatasan dengan dunia luar
- Mempresentasikan antigen ke sel T naif (di limfonodus) → Antigen Presenting Cells (APC)
- Presentasi antigen bertujuan mengaktifkan sel T naif → sel T efektor
- Presentasi antigen menggunakan molekul Major Histocompatibility Complex (MHC)

Sel Natural Killer

- Terdapat dalam darah, limfa dan hati
- Mengatasi mikroba intraseluer, pada saat imunitas adaptif belum siap
- Membunuh sel yang diserang virus dan sel yang mengalami stress (hypoxia, injury), sel kanker
- Sel NK bekerja melalui interaksi 2 jenis reseptör yakni reseptör aktivasi dan reseptör inhibisi

Functions of NK cells



- A. Sel NK mengenali ligan pada sel-sel yang terinfeksi atau sel yang mengalami jenis stres dan membunuh sel inang. Dengan cara ini, sel NK menghilangkan kantong infeksi serta disfungsional sel.
- B. Sel NK menanggapi IL-12 yang diproduksi oleh makrofag dan mensekresi IFN- γ , yang mengaktifkan makrofag untuk membunuh mikroba fagositosit

THE INFLAMMATORY RESPONSE : The cytokines of innate immunity

Sitokin imunitas innate memiliki beberapa sifat umum dan fungsi penting :

- Diproduksi terutama oleh makrofag dan sel dendritik, meskipun jenis sel lain, termasuk endotel dan beberapa sel epitel, juga dapat menghasilkan mereka.
- Berperan dalam : menginduksi peradangan, menghambat replikasi virus, mempromosikan respon sel T, dan membatasi bawaan kekebalan tubuh tanggapan.

Cytokines of Innate Immunity (1)

TABLE 4-4 Cytokines of Innate Immunity

Cytokine	Size	Principal Cell Source	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
Tumor necrosis factor (TNF)	17 kD; 51-kD homotrimer	Macrophages, T cells	Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Neutrophils: activation Hypothalamus: fever Muscle, fat: catabolism (cachexia) Many cell types: apoptosis
Interleukin-1 (IL-1)	17-kD mature form; 33-kD precursors	Macrophages, endothelial cells, some epithelial cells	Endothelial cells: activation (inflammation, coagulation) Hypothalamus: fever Liver: synthesis of acute-phase proteins T cells: T _H 17 differentiation
Chemokines (see Table 3-2)	8-12 kD	Macrophages, endothelial cells, T cells, fibroblasts, platelets	Leukocytes: chemotaxis, activation; migration into tissues
Interleukin-12 (IL-12)	Heterodimer of 35-kD and 40-kD subunits	Macrophages, dendritic cells	T cells: T _H 1 differentiation NK cells and T cells: IFN- γ synthesis, increased cytotoxic activity
Type I interferons (IFN- α , IFN- β)	IFN- α : 15-21 kD IFN- β : 20-25 kD	IFN- α : macrophages, plasmacytoid dendritic cells IFN- β : fibroblasts	All cells: antiviral state, increased class I MHC expression NK cells: activation

Cytokines of Innate Immunity (2)

TABLE 4-4 Cytokines of Innate Immunity

Cytokine	Size	Principal Cell Source	Principal Cellular Targets and Biologic Effects
Interleukin-10 (IL-10)	Homodimer of 34-40-kD and 18-kD subunits	Macrophages, T cells (mainly regulatory T cells)	Macrophages, dendritic cells: inhibition of IL-12 production and expression of costimulators and class II MHC molecules
Interleukin-6 (IL-6)	19-26 kD	Macrophages, endothelial cells, T cells	Liver: synthesis of acute-phase proteins B cells: proliferation of antibody-producing cells T cells: T _H 17 differentiation
Interleukin-15 (IL-15)	13 kD	Macrophages, others	NK cells: proliferation T cells: proliferation (memory CD8 ⁺ cells)
Interleukin-18 (IL-18)	17 kD	Macrophages	NK cells and T cells: IFN- γ synthesis
Interleukin-23 (IL-23)	Heterodimer of unique 19-kD subunit and 40-kD subunit of IL-12	Macrophages and dendritic cells	T cells: maintenance of IL-17-producing T cells
Interleukin-27 (IL-27)	Heterodimer of 28-kD and 13-kD subunits	Macrophages and dendritic cells	T cells: T _H 1 differentiation; inhibition of T _H 17 cells NK cells: IFN- γ synthesis

Simulation to response microbes

KULIT

Jika mikroba hinggap di kulit → terlempar oleh aliran udara dan keringat / dibunuh oleh peptide antimikroba yang ada pada kulit

SALURAN NAFAS

Jika mikroba masuk ke saluran nafas → akan dihalangi oleh bulu hidung → jika berhasil masuk, masing membungkus dan dikeluarkan melalui silia atau bertemu dengan peptide antimikroba → jika berhasil masuk lebih dalam, ada makrofag alveolar yang akan menelannya

Simulation to response microbes

SALURAN CERNA

Jika mikroba masuk ke saluran cerna → akan bertemu dengan saliva (antibakteri lisozim, fosfolipase A dan histatin) → jika berhasil masuk lambung, ada asam lambung → turun ke duodenum, antibakteri (enzim pencernaan, garam empedu, fatty acids, lysolipid, cathelicidins

SALURAN UROGENITALIA

Jika mikroba masuk ke saluran urogenitalia → Mikroba disambut oleh mucus dan antibakteri β -defensin

MATA

Jika mikroba masuk ke mata → air mata yang mengandung antibakteri (lisozim dan fosfolipase A)

Permukaan epitel utuh membentuk penghalang fisik antara mikroba dalam lingkungan eksternal dan jaringan host, dan sel-sel epitel menghasilkan bahan kimia antimikroba yang selanjutnya menghambat masuknya mikroba.

Sel epitel serta beberapa leukosit menghasilkan peptida yang memiliki sifat antimikroba. Peptida antimikroba itu adalah **defensin** dan **cathelicidins**.

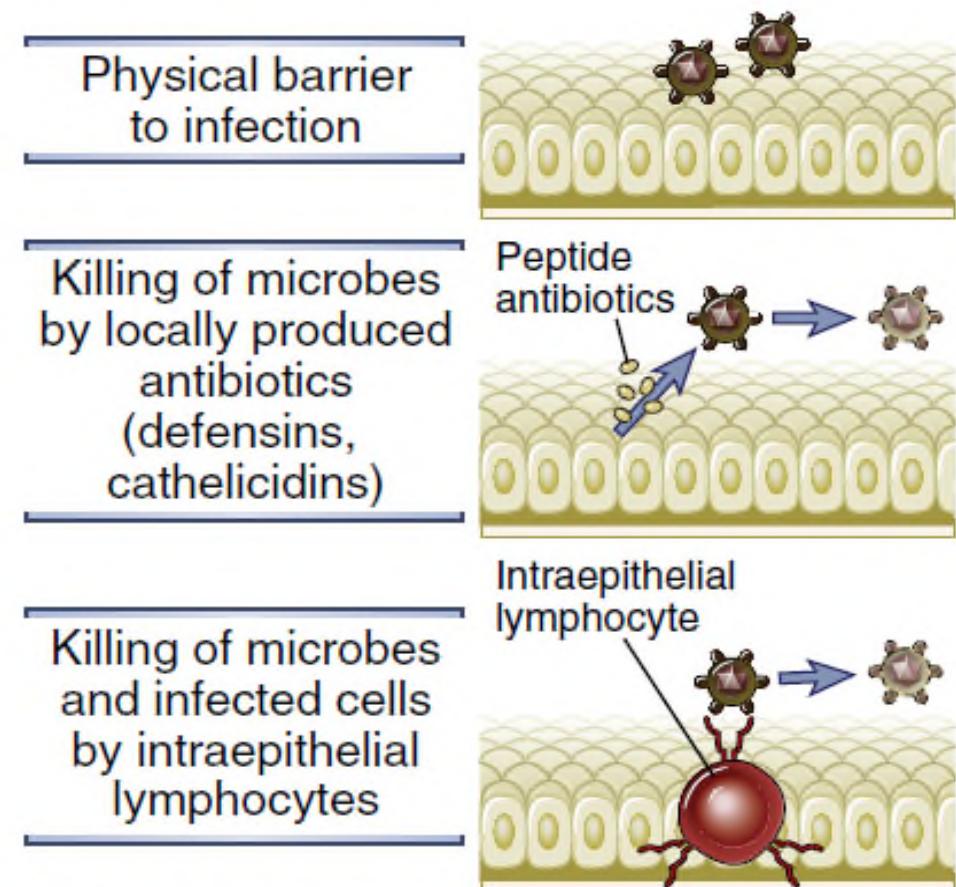


FIGURE 4-5 Epithelial barriers. Epithelia at the portals of entry of microbes provide physical barriers, produce antimicrobial substances, and harbor intraepithelial lymphocytes that are believed to kill microbes and infected cells.

Sebagian dari kuman yang sudah hancur akan hanyut terbawa ke aloran limfe menuju limfonodus. Disana sudah menunggu sel B naif dan sel dendritic folikular yang akan menangkapnya. Jika sel B naif sudah mengenal kehadiran antigen maka mulailah respon imunitas adaptif.

Terima Kasih



FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS NEGERI GORONTALO

www.ung.ac.id

