

*Οι μηχανισμοί άμυνας του
ανθρώπινου οργανισμού.
Βασικές αρχές ανοσίας*

Ουρανία Τσιτσιλώνη MD, PhD

Τομέας Φυσιολογίας Ζώων & Ανθρώπου

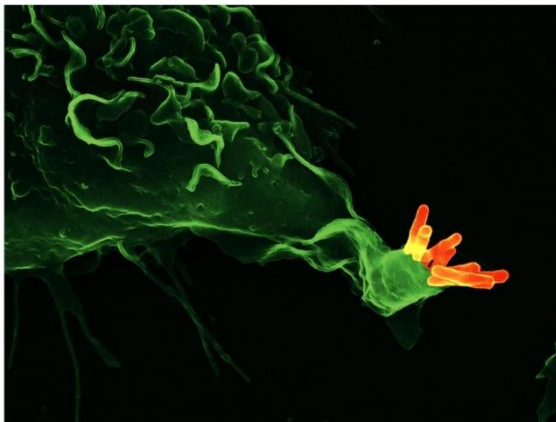
Τμήμα Βιολογίας

Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

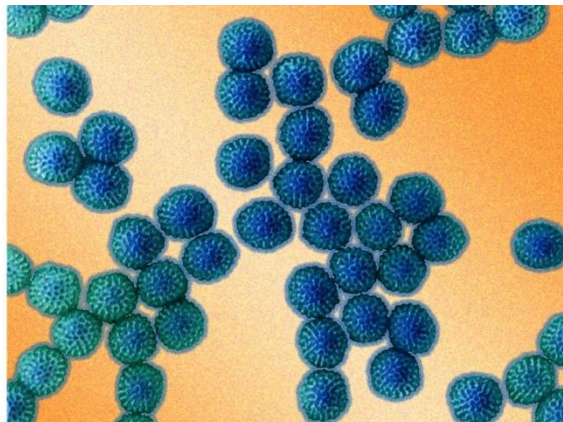
Τι κάνει το ανοσοποιητικό σύστημα?

ΜΑΣ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΕΙ

Το μυκο**βακτήριο** της φυματίωσης

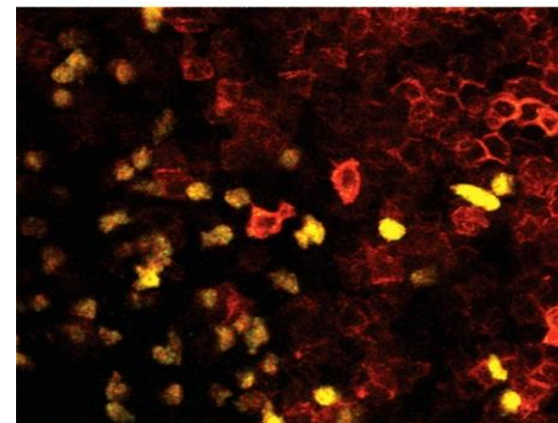


Ο ροταϊός της διάρροιας



...αλλά και από

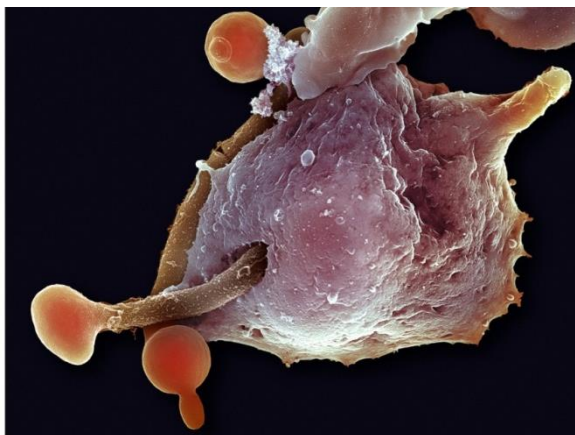
Καρκινικά κύτταρα (κόκκινα)



Το **παράσιτο** (σκώληκας) φιλάρια



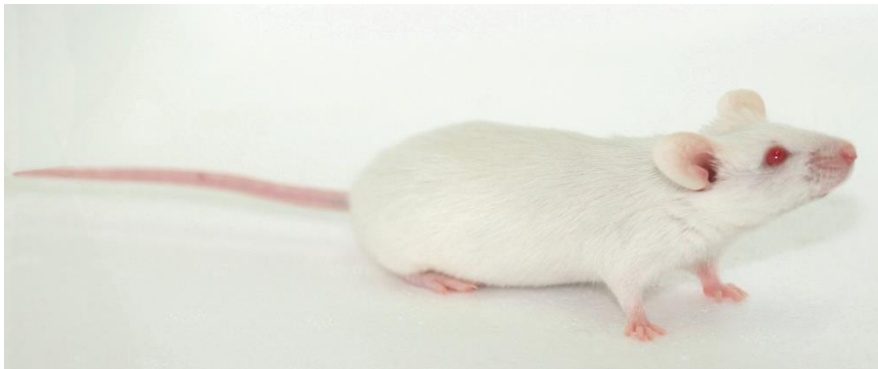
Ο **μύκητας** *Candida albicans*



Χωρίς ανοσοποιητικό σύστημα...

Σύνδρομο DiGeorge

Φυσιολογικό ποντίκι (BALB/c)



Ποντίκι Nude (χωρίς ανοσοπ. σύστημα)



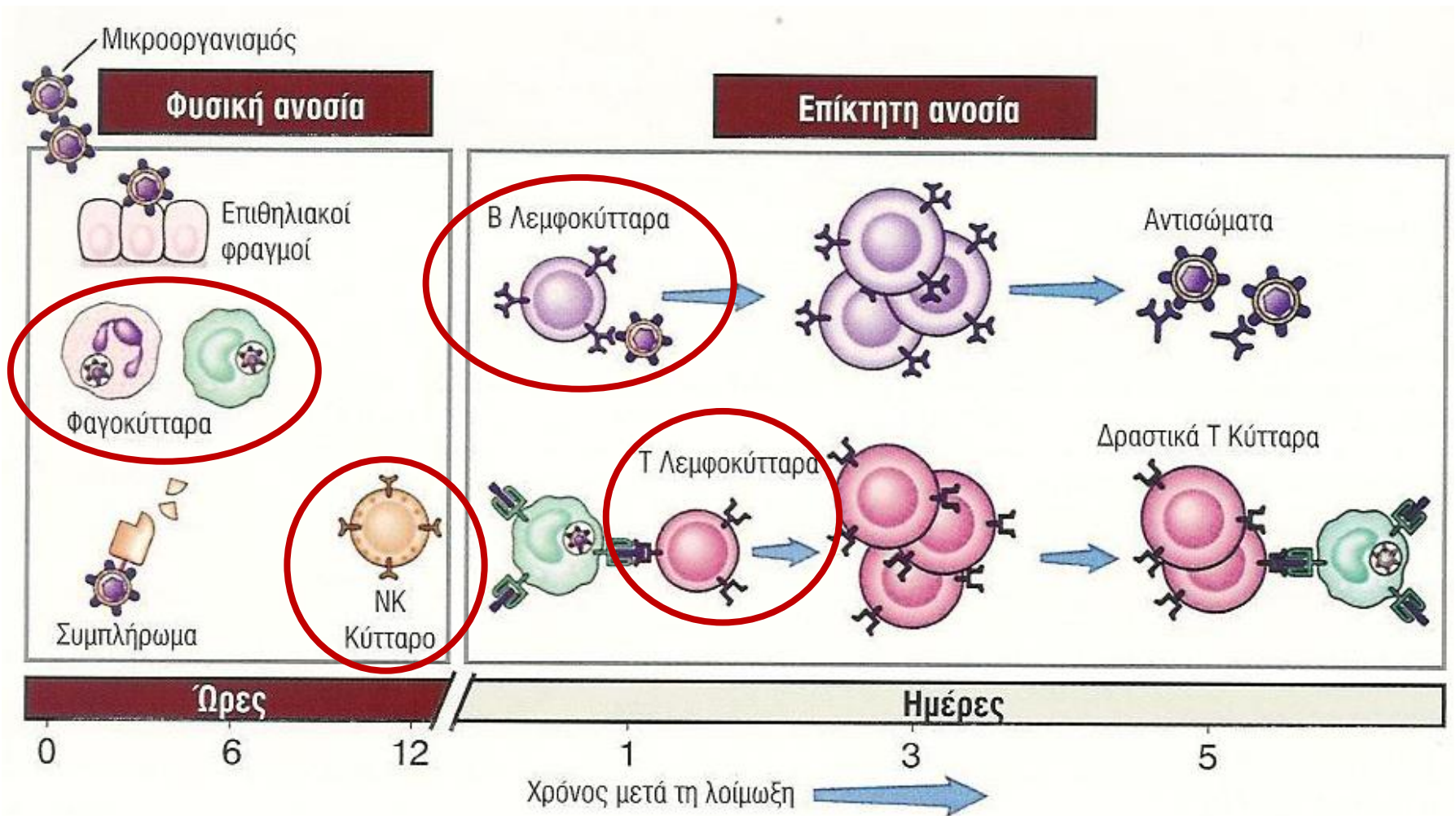
Η σημασία του ανοσοποιητικού συστήματος

<i>Ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	<i>Επιπτώσεις</i>
Άμυνα κατά των λοιμώξεων	Ανεπαρκής ανοσία = αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις (πχ AIDS) Εμβολιασμός: ενισχύει ανοσιακή άμυνα και προστατεύει από λοιμώξεις
Αναγνωρίζει και απαντά σε ιστικά μοσχεύματα και ξένες πρωτεΐνες	Φραγμοί στην μεταμόσχευση και τη γονιδιακή θεραπεία
Άμυνα κατά των όγκων	Δυνατότητα ανοσοθεραπείας του καρκίνου
Τα Ab είναι σημαντικά ειδικά αντιδραστήρια για την ανίχνευση οποιουδήποτε είδους μορίου	Εργαστηριακές εξετάσεις που βασίζονται σε ανοσολογικές προσεγγίσεις χρησιμοποιούνται στην κλινική ιατρική και την έρευνα

Η ανοσολογική απάντηση στις λοιμώξεις

- **φυσική ή εγγενής ή έμφυτη ή μη ειδική (innate, natural, native) ανοσία:** υπάρχει πάντα σε υγιή άτομα και είναι έτοιμη να σταματήσει την είσοδο των μικροοργανισμών και να απομακρύνει γρήγορα τους μικροοργανισμούς που επιτυγχάνουν να εισέλθουν στους ιστούς του ξενιστή
- **επίκτητη ή προσαρμοστική ή ειδική (acquired, specific, adaptive) ανοσία:** διεγείρεται από τους μικροοργανισμούς που εισβάλλουν στους ιστούς, δηλ. προσαρμόζεται στην παρουσία μικροβιακών εισβολέων

Πώς λειτουργεί το ανοσοποιητικό σύστημα?



Η γενική δομή της ανοσολογικής απάντησης

**Επίκτητη ανοσία
(ειδική)**

Immune System

learned
specific
immunity

Antibodies
Lymphocytes:
T-cells
B-cells

3rd line
of defence

**Φυσική ανοσία
(μη ειδική)**

innate
non-specific
immunity

Phagocytes
(natural killer cells,
granulocytes, macrophages)

2nd line
of defence

skin, mucous membranes, enzymes,
natural microbial flora, complement proteins

1st line
of defence

Οι φάσεις της ανοσολογικής απάντησης έναντι ξένου μικροοργανισμού (παθογόνου)

	<i>Άμεση</i>	<i>Πρώιμη (4-96 ώρες)</i>	<i>Όψιμη (>96 ώρες)</i>
Επαγωγή	OXI	NAI	NAI
Ειδικότητα	OXI	OXI/ NAI	NAI
Μνήμη	OXI	OXI	NAI
	<i>Φυσική ανοσία</i>		<i>Ειδική ανοσία</i>

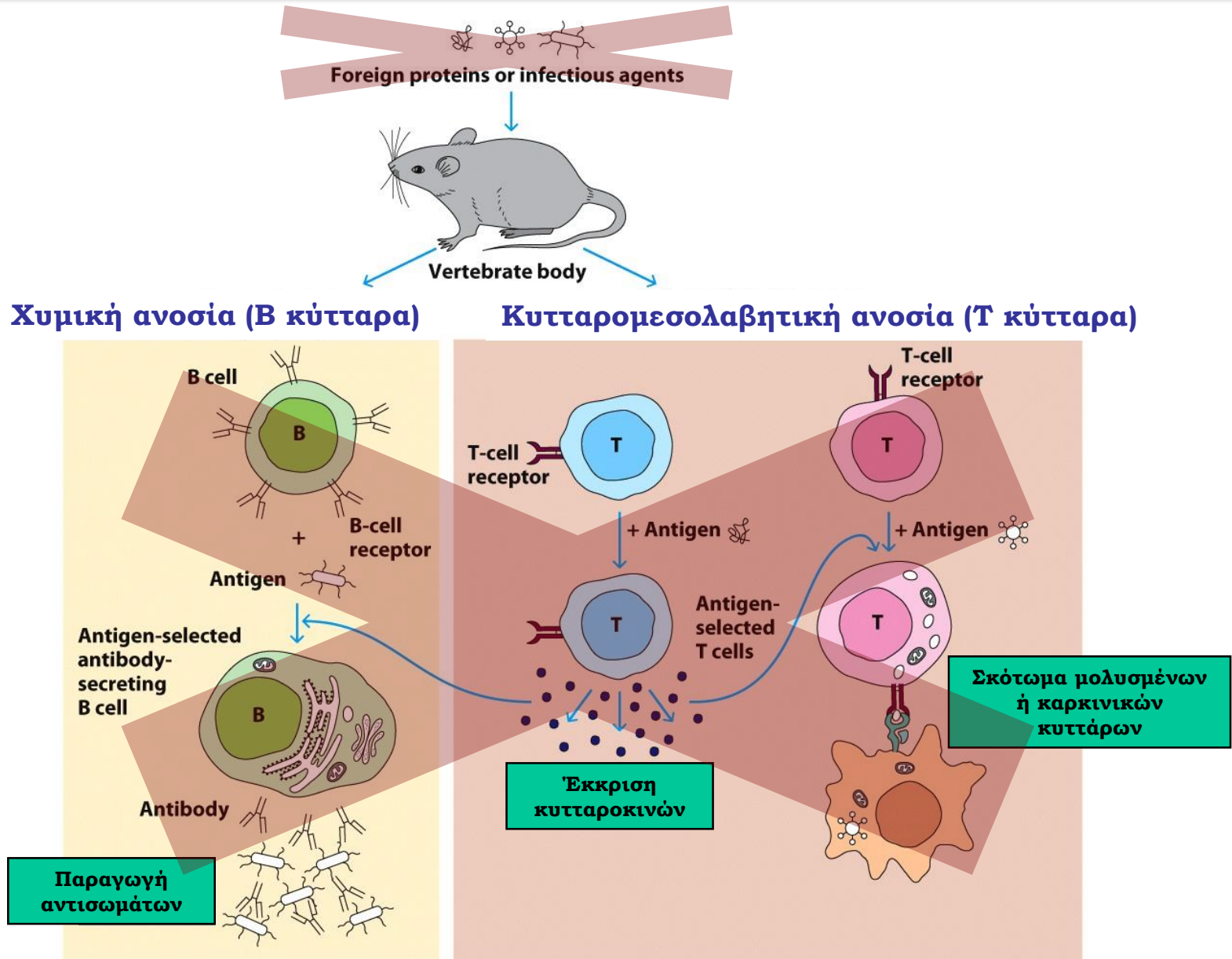
Φυσική (innate) ανοσία

- **σε όλους τους ζωντανούς οργανισμούς**
 - εγγενής (φυσική) ή επαγόμενη
- **γρήγορη (απάντηση οξείας φάσης)**
- **κυτταρική**
 - φαγοκύτταρα, NK κύτταρα, μακροφάγα, πολυμορφοπύρρηνα
- **χυμική**
 - C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, λεκτίνες, σύστημα συμπληρώματος, αντι-μικροβιακά πεπτίδια
- **μη ειδική: αναγνώριση μέσω μοτίβων (pattern recognition)**
 - προϋπάρχοντα μοτίβα ή δομές κοινές για πολλά μικροβιακά παθογόνα, που δεν υπάρχουν στο ξενιστή

Επίκτητη (adaptive) ανοσία

- **μόνο στα σπονδυλόζωα**
- **κυτταρική**
 - T λεμφοκύτταρα (κυτταρομεσολαβητική)
- **χυμική**
 - B λεμφοκύτταρα και αντισώματα
- **επάγεται μετά από **αντιγονικό** ερέθισμα (challenge)**
- **ειδική αναγνώριση του παθογόνου/αντιγόνου (η ειδικότητα βασίζεται σε γενετικούς χαρακτήρες)**
- **ανοσολογική **μνήμη****

Η επίκτητη/ειδική ανοσία με απλά λόγια

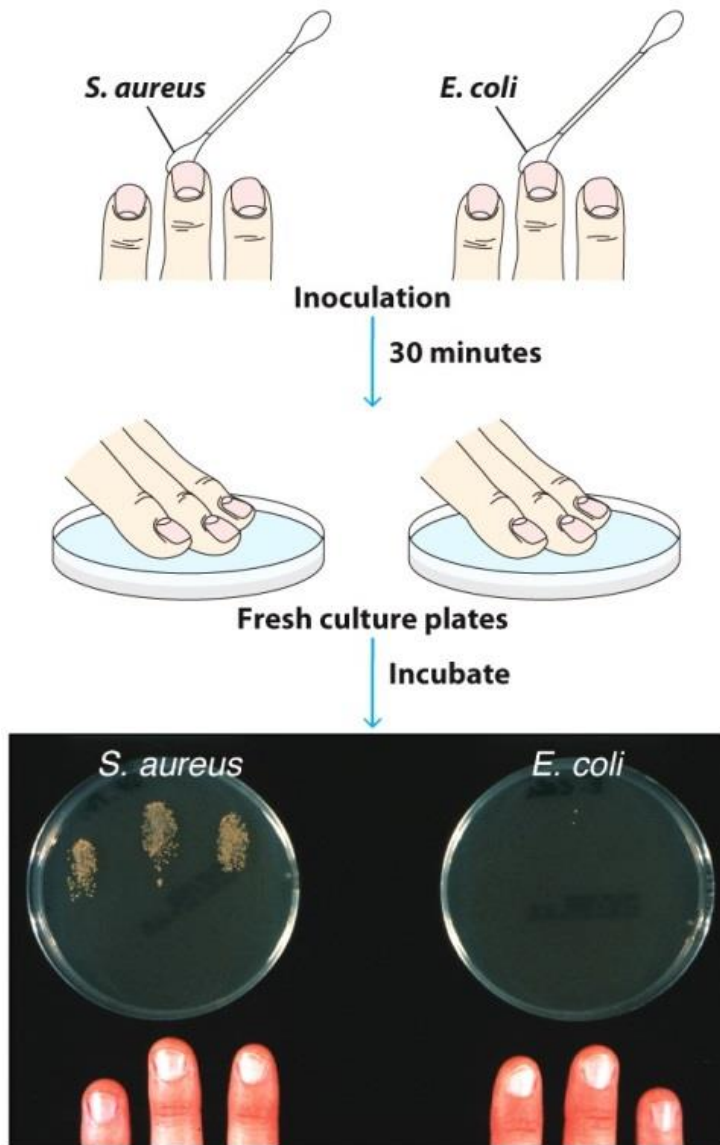


Μηχανισμοί άμυνας

(φυσικής και ειδικής ανοσίας)

- **Εξωτερικοί μηχανισμοί μη ειδικής άμυνας**
 - δέρμα
 - βλεννογόνοι
- **Εσωτερικοί μηχανισμοί μη ειδικής άμυνας**
 - φαγοκυττάρωση
 - φλεγμονή
 - πυρετός
 - ουσίες με αντιμικροβιακή δράση
- **Εσωτερικοί μηχανισμοί ειδικής άμυνας**
 - χυμική
 - κυτταρική

Παραγωγή ψωριασίνης από τα κύτταρα του δέρματος



Η παραγόμενη αντιμικροβιακή πρωτεΐνη ψωριασίνη (psoriasin) σκοτώνει τα *E. coli*.

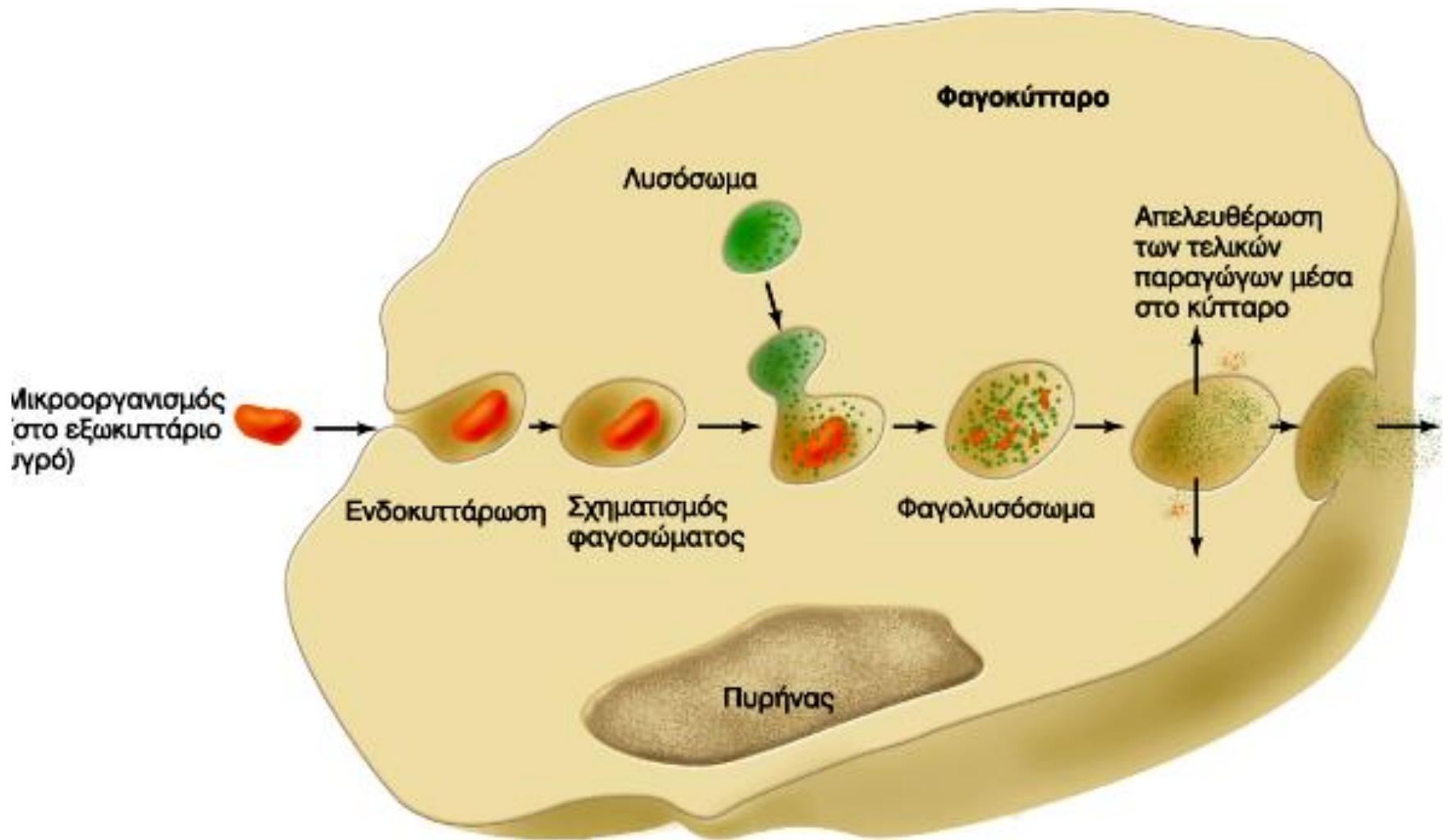
Figure 5-4
Kuby Immunology, Seventh Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Μηχανισμοί άμυνας

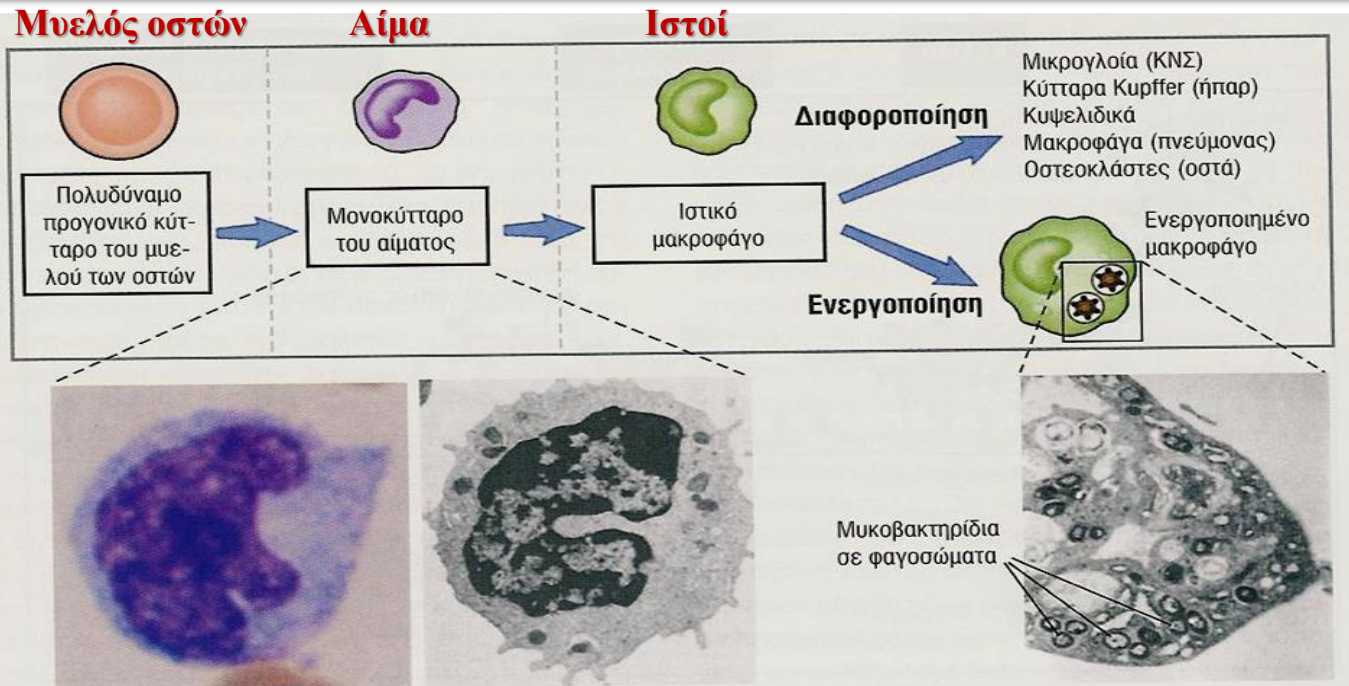
(φυσικής και ειδικής ανοσίας)

- Εξωτερικοί μηχανισμοί μη ειδικής άμυνας
 - δέρμα
 - βλεννογόνοι
- Εσωτερικοί μηχανισμοί μη ειδικής άμυνας
 - φαγοκυττάρωση
 - φλεγμονή
 - πυρετός
 - ουσίες με αντιμικροβιακή δράση
- Εσωτερικοί μηχανισμοί ειδικής άμυνας
 - χυμική
 - κυτταρική

Η δράση των φαγοκυττάρων



Στάδια ωρίμανσης μονοκυττάρων



Ιστός	Κύτταρα
Ήπαρ	Κύτταρα Kupffer
Πνεύμονες	Κυψελιδικά μακροφάγα
Οστά	Οστεοκλάστες
Νεφροί	Μεσαγγειακά κύτταρα
Αρθρικός θύλακος	Τύπου Α κύτταρα αρθρικού θυλάκου
Κεντρικό νευρικό σύστημα	Μικρογλοία
Περιτόναιο	Περιτοναϊκά μακροφάγα
Υπεζωκότας	Πλευρικά μακροφάγα

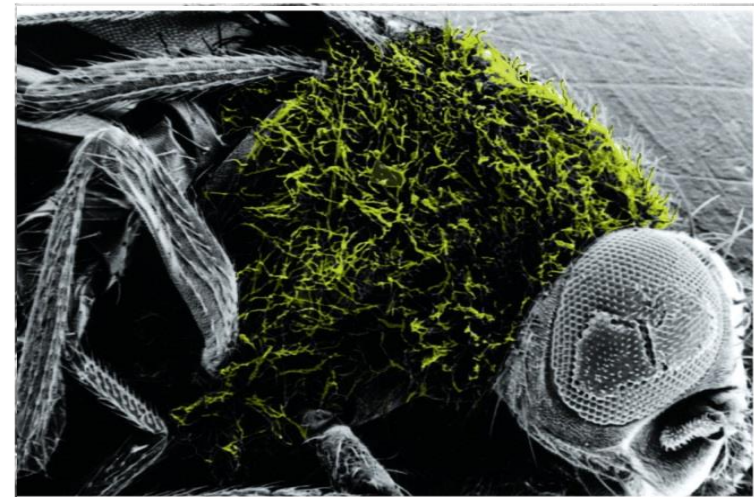
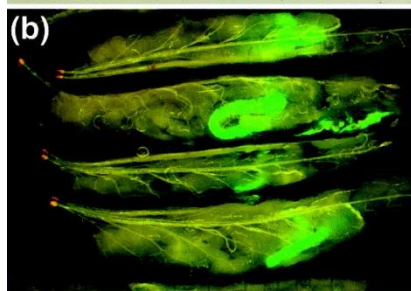
Υποδοχείς τύπου Toll



Christiane Nüsslein-Volhard
Νόμπελ Φυσιολογίας 1995



Germinating Fungal Hyphe on a Drosophila Deficient for a Toll Receptor Gene

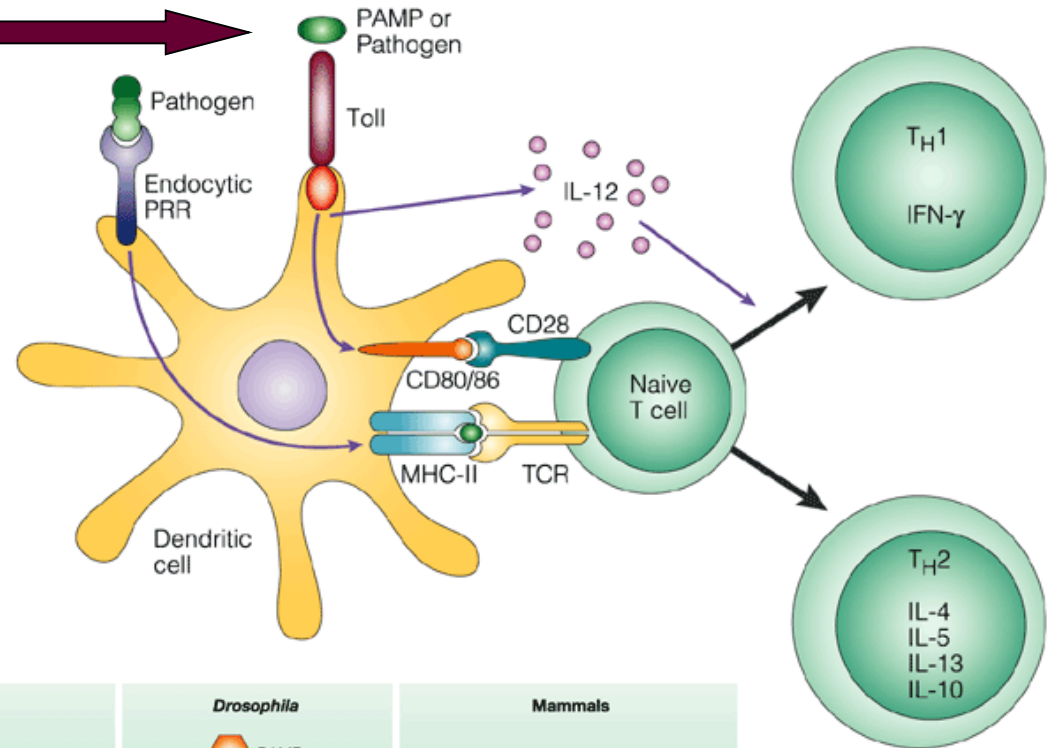


Υποδοχείς κυττάρων της φυσικής ανοσίας (PRRs)

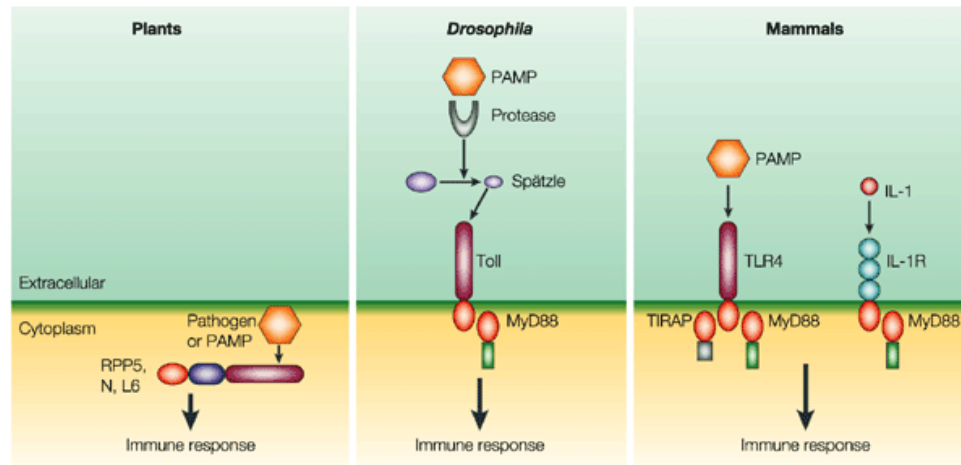
Υδατάνθρακες, πολυσακχαρίτες και λιπίδια των κυτταρικών τοιχωμάτων παθογόνων μικροοργανισμών

Γνωστοί PRRs:

- *mφ mannose receptor*
- *scavenger receptors*
- *CD14 (LPS)*
- *TLR-4 (G-)*
- *TLR-2 (G+)*



Συντηρημένες δομές από τα φυτά έως τον άνθρωπο!



Nature Reviews | Immunology

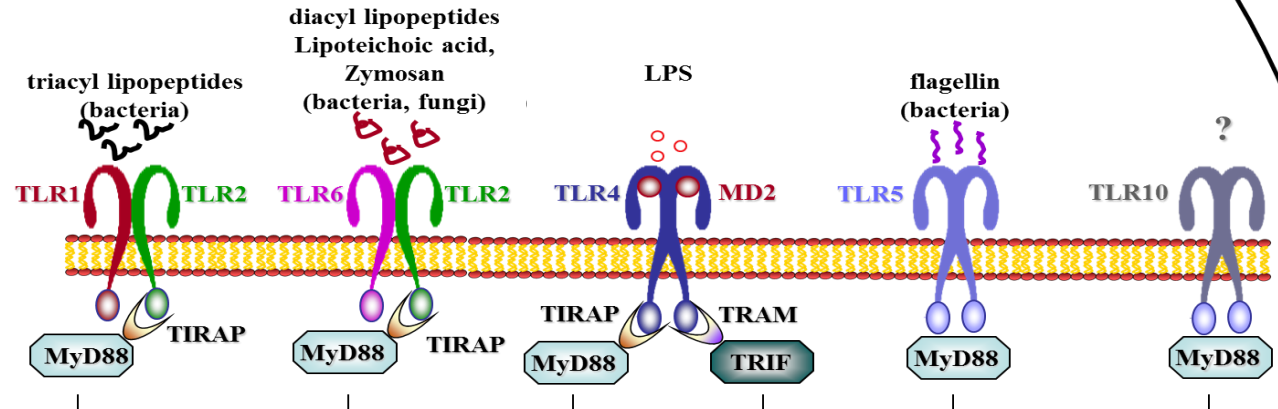
Συνδέτες TLR ανθρώπου

pro-inflammatory cytokines,
interferons, chemokines



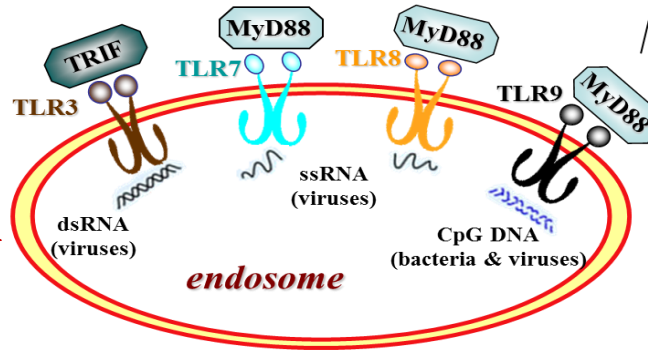
6 μεμβρανικοί TLR

κυτταρική μεμβράνη



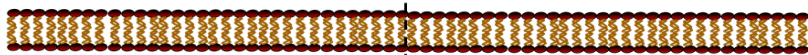
cytoplasm

4 ενδοκυτταρικοί TLR

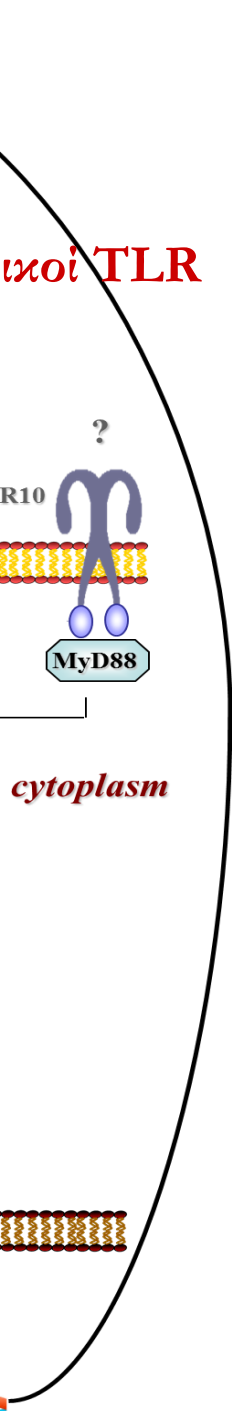


endosome

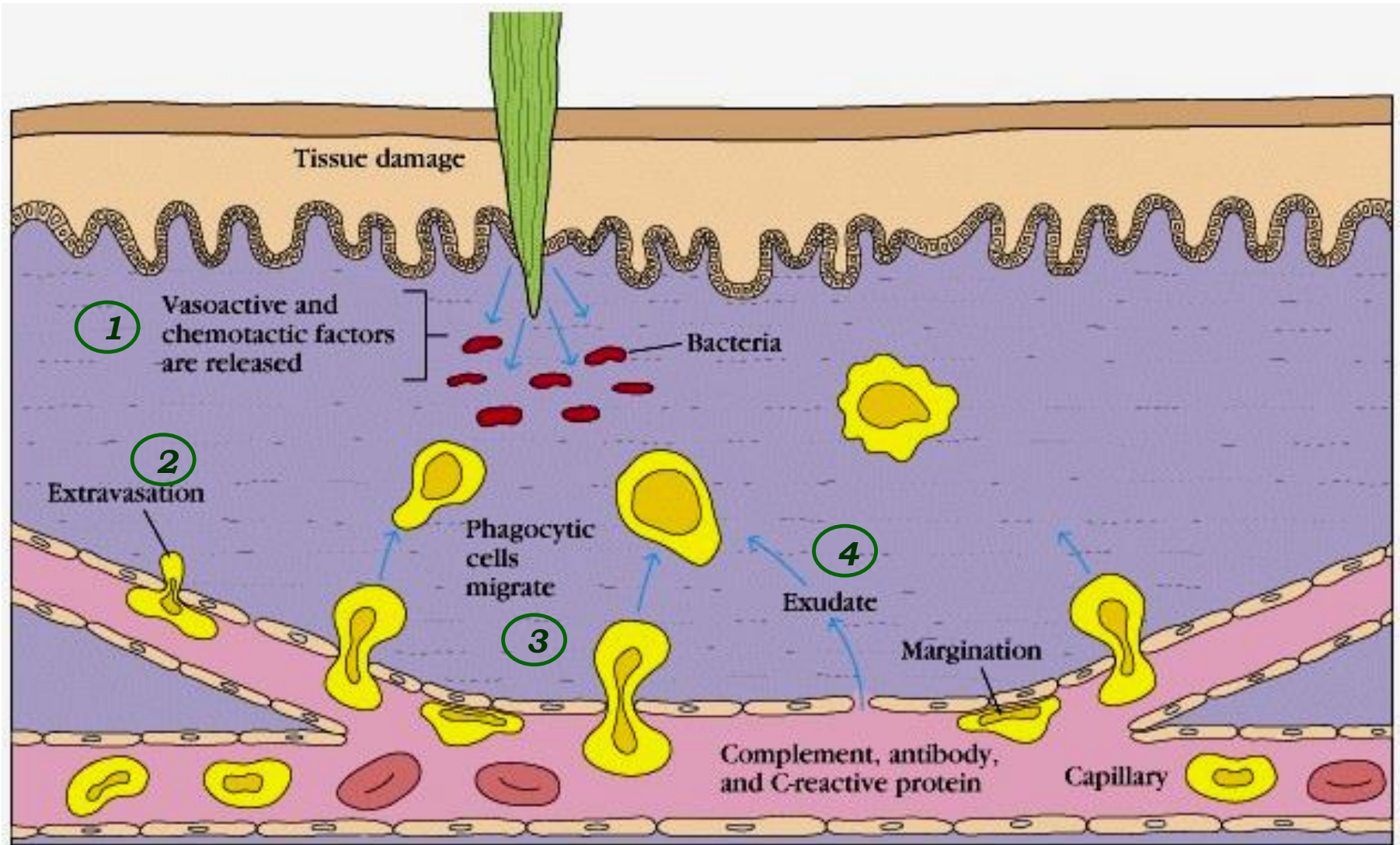
πυρηνική μεμβράνη



nucleus



Αλληλουχία γεγονότων στη φλεγμονώδη αντίδραση



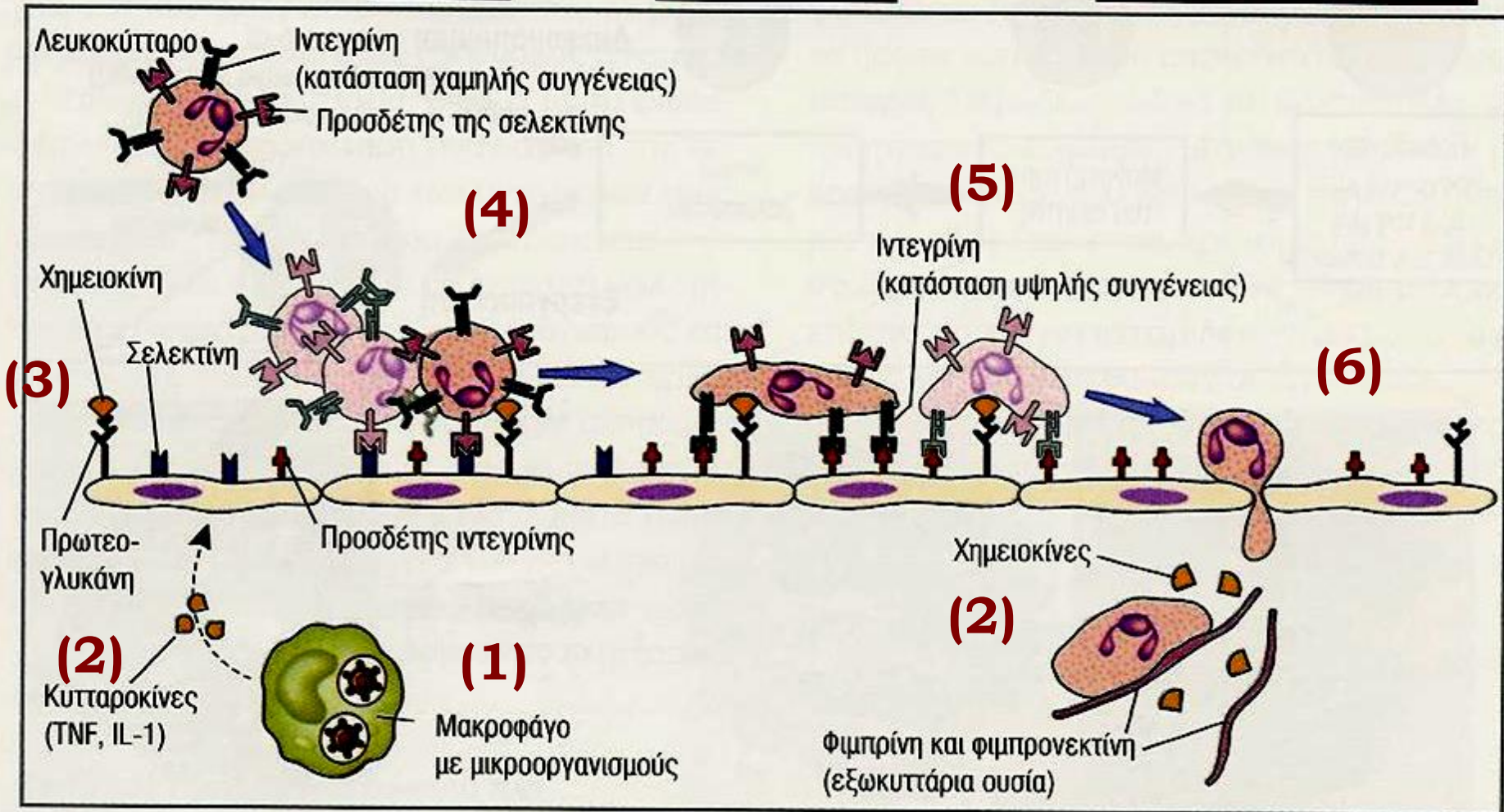
Rubor (ερυθρότης), *tumor* (οίδημα), *calor* (θέρμη), *dolor* (πόνος) + *functio laesa* (απώλεια λειτουργίας)

Μετανάστευση ουδετερόφιλων και μονοκυττάρων στην εστία της λοίμωξης

Κύλιση

Σταθερή προσκόλληση

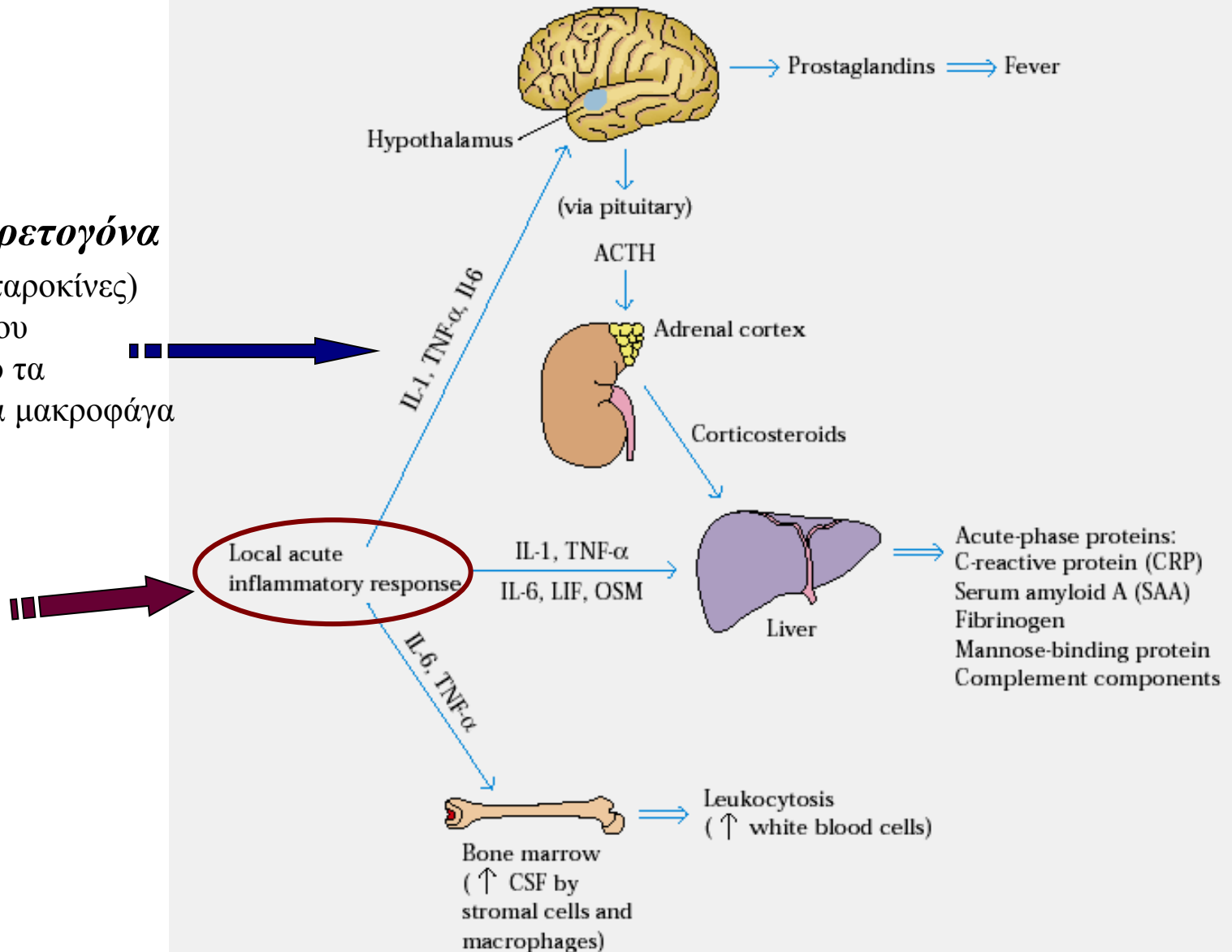
Μετανάστευση διαμέσου του ενδοθηλίου



Πυρετός

Ενδογενή πυρετογόνα

πρωτεΐνες (κυτταροκίνες)
οξείας φάσης που
παράγονται από τα
ενεργοποιημένα μακροφάγα



Ουσίες με αντιμικροβιακή δράση

1. Συμπλήρωμα
2. Προπερδίνη
3. Ιντερφερόνες

Αντιμικροβιακές ουσίες που παράγονται από τον άνθρωπο

- Λυσοζύμη (ιδρώτας, σάλιο, δάκρυα)
 - Γαλακτικό οξύ (ιδρώτας)
 - Λιπαρά οξέα (σμήγμα)
 - Βλέννα (βλεννογόνοι)
 - Υδροχλωρικό οξύ (στομάχι)
 - Αντισώματα
 - Ινώδες
 - Ιντερφερόνες
 - Συμπλήρωμα
 - Προπερδίνη
 - Defensins (έντερο, αναπνευστικό)
 - Καθελιδίνες (ουδετερόφιλα)
 - BPI (bactericidal/permeability increasing protein)
(ουδετερόφιλα)
 - Φωσφολιπάση A2
- ++++ άλλες 600 περίπου ουσίες !!!

(<https://bigd.big.ac.cn/databasecommons/database/id/5746>)

1. Το σύστημα του συμπληρώματος

- Μια «συλλογή» από ~20 πρωτεϊνικά μόρια στο πλάσμα
 - C1, C3, C4, C2,
 - παράγοντες B και D,
 - MASP (mannose-binding lectin associated serine protease), κλπ
- Τα μόρια αυτά λειτουργούν ως **ένζυμα ή ως υποστρώματα**
- Ενεργοποίηση τύπου «**καταρράκτη**» (η ενεργοποίηση των πρώτων συστατικών πολλαπλασιάζει τα αποτελέσματα των επόμενων)
- Τρεις **τύποι ενεργοποίησης**
 - Κλασικό μονοπάτι (τύπου Ab-Ag)
 - Εναλλακτικό μονοπάτι (άμεση αντίδραση)
 - Μονοπάτι των λεκτινών (~ κλασικό αλλά απουσία Ab)
- **Βιολογικός ρόλος**
 1. Καταστρέφει την κυτταρική μεμβράνη του παθογόνου
 2. Επάγει την φαγοκυττάρωση (οψωνισμός) μέσω του C3b
 3. Προϊόντα αποικοδόμησης πρωτεϊνών του συμπληρώματος δρουν χημειοτακτικά για ουδετερόφιλα+μονοκύτταρα και προάγουν τη φλεγμονή
 4. Καθαρίζει τον οργανισμό από ανοσοσυμπλέγματα

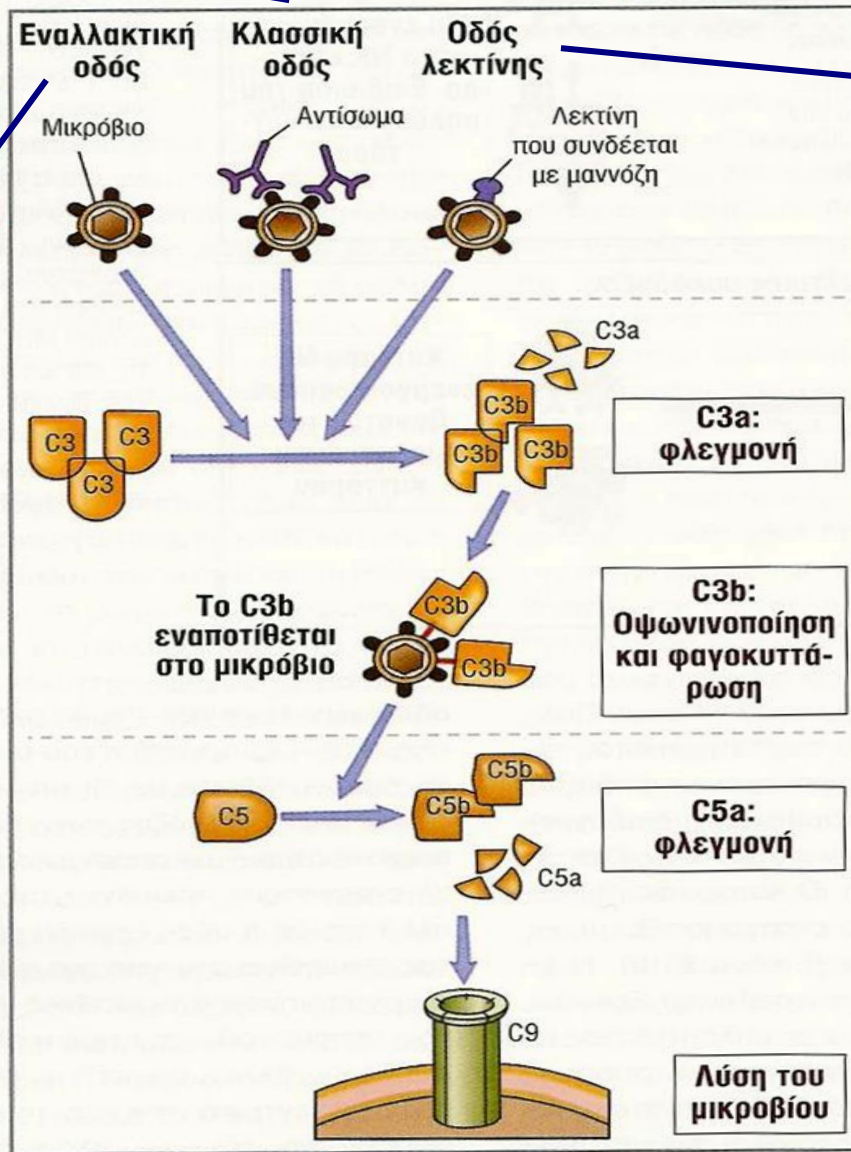
Ο καταρράκτης του συμπληρώματος

Ab προσδένονται με μικροοργανισμό
(στοιχείο χυμικού σκέλους ανοσίας)

Δραστικές
λειτουργίες

Έναρξη της
ενεργοποίησης
του
συμπληρώματος

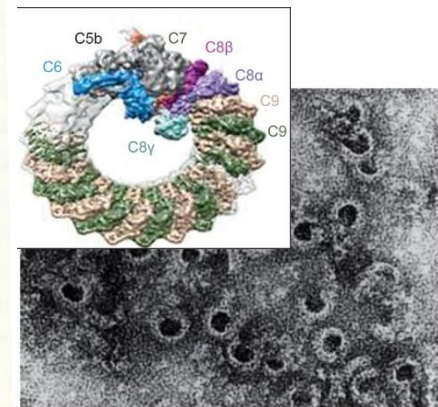
Λεκτίνη συνδέεται
με μαννόζη του
τοιχώματος
μικροοργανισμού
(στοιχείο φυσικού
σκέλους ανοσίας)



Πρωτεΐνες του συμπληρώματος
ενεργοποιούνται πάνω στη
μεμβράνη παθογόνων (στοιχείο
φυσικού σκέλους ανοσίας)

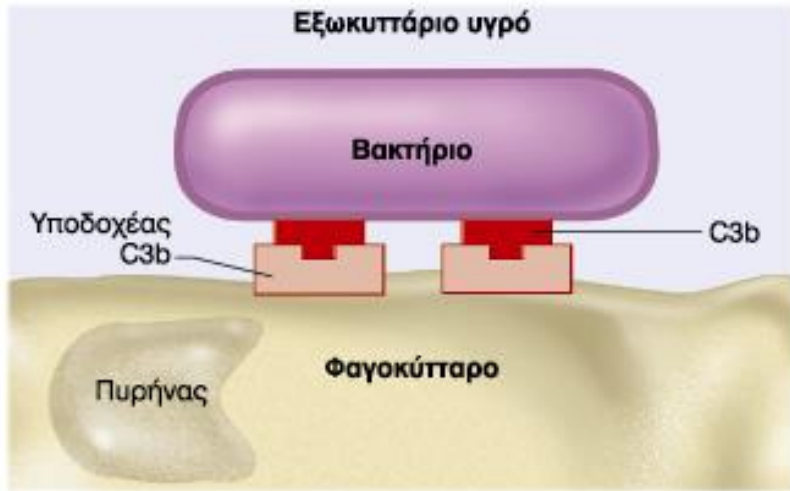
Πρώιμα στάδια

Όψιμα στάδια



MAC: Κοινό τελικό στάδιο

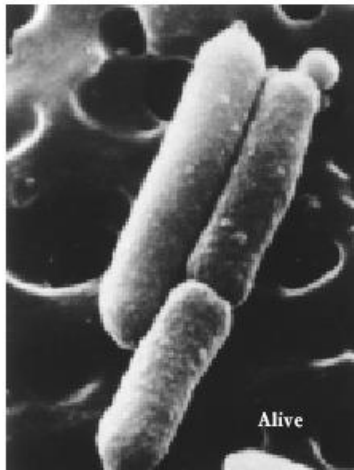
Λειτουργία του C3b ως οψωνίνη



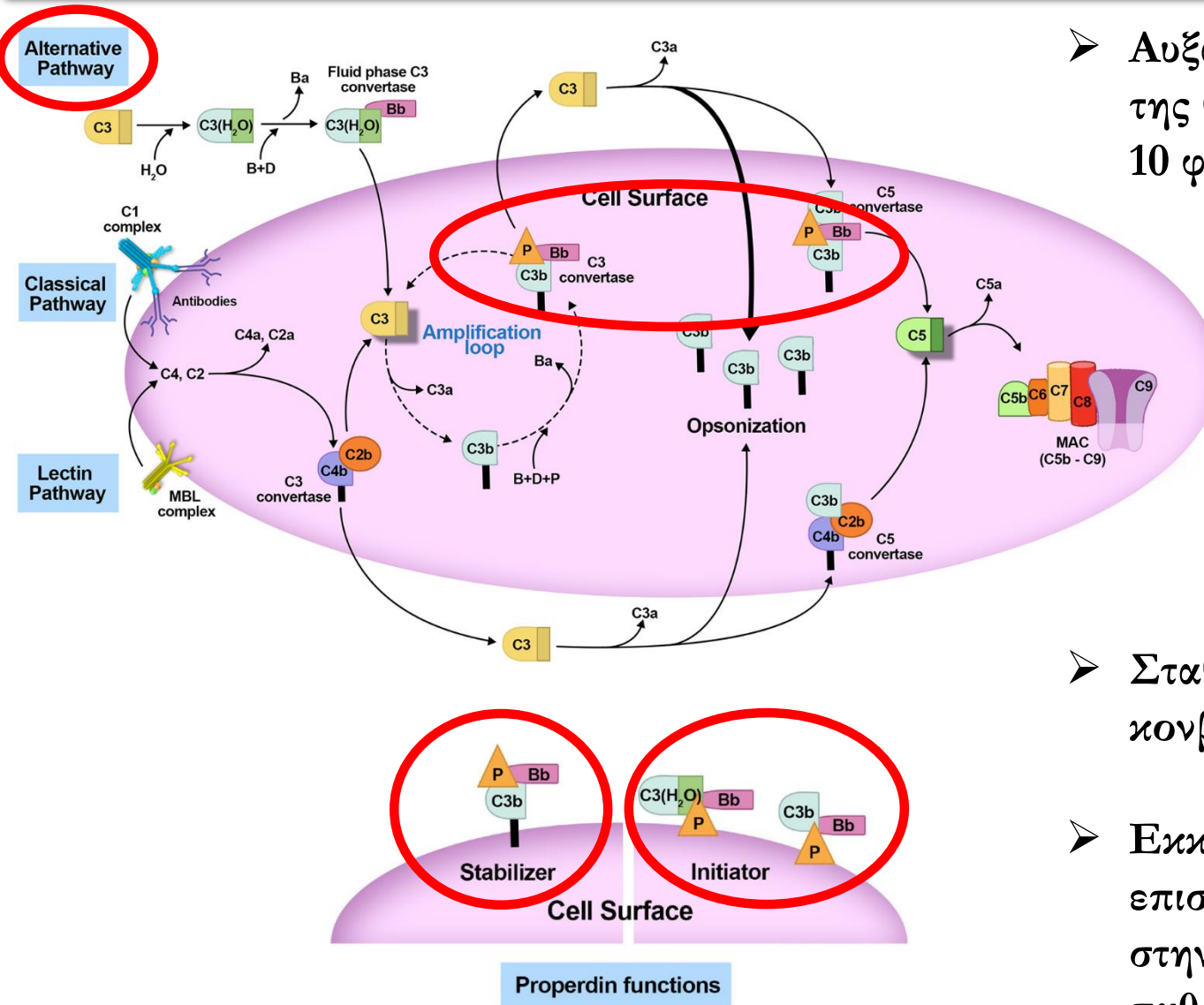
(b)



(MAC)



2. Προπερδίνη: σταθεροποιητής εναλλακτικής οδού



➤ Αυξάνει το χρόνο ημιζωής της C3 κονβερτάσης κατά 5-10 φορές

➤ Σταθεροποιεί την C3 κονβερτάση

➤ Εκκινεί το εναλ. μονοπάτι επιστρατεύοντας το C3/C3b στην επιφάνεια του παθογόνου

3. Ο ρόλος των ιντερφερονών

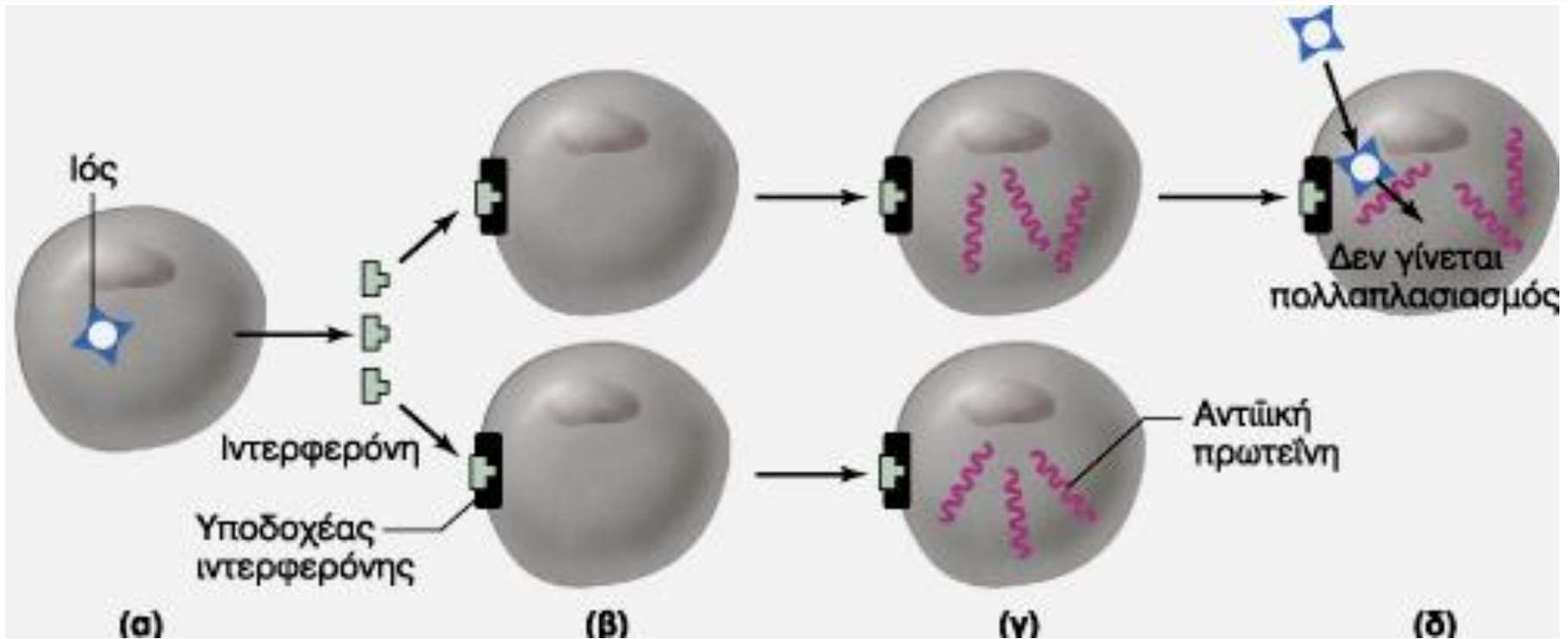
Ιντερφερόνες τύπου I (αντι-ικές, αντιβακτηριακές?)

- IFN-α: μακροφάγα μετά από ιογενή λοίμωξη
- IFN-β: ινοβλάστες μετά από ιογενή λοίμωξη
- IFN-ω: λευκοκύτταρα
- IFN-τ: τροφοβλάστη
- IFN-δ: άγνωστη

Ιντερφερόνη τύπου II (μετά από αντιγονικό ερέθισμα)

- IFN-γ: ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα (CD4+ Th1, CD8+)
ενεργοποιημένα NK
ενεργοποιημένα μακροφάγα
ενεργοποιημένα δενδριτικά

Ο ρόλος της ιντερφερόνης α/β



αυτοκρινής
δράση

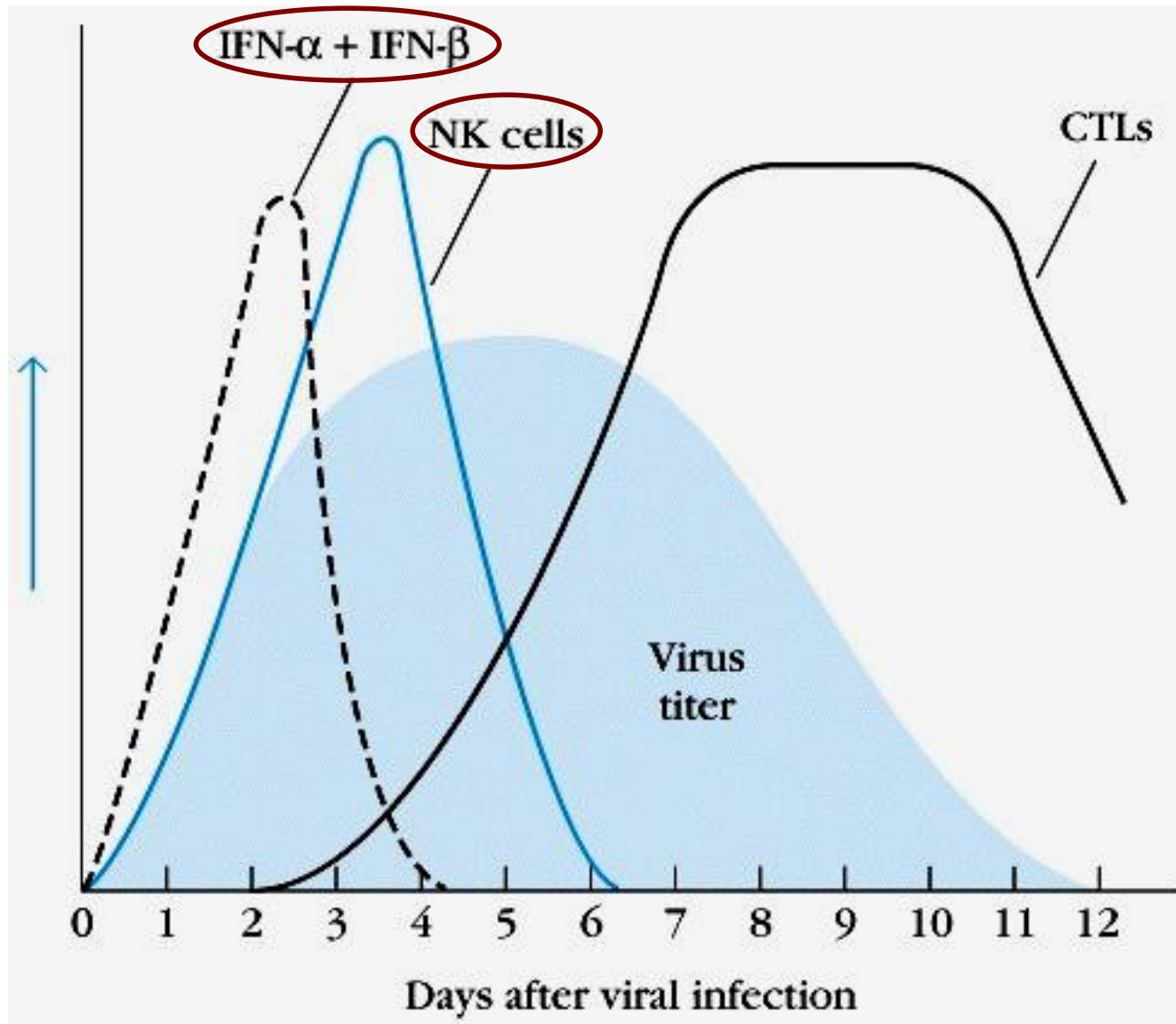
παρακρινής
δράση

σύνθεση
αντιϊκών prt

αναστολή διπλασια-
σμού ιικού DNA/RNA

- PKR: αναστολή έναρξη μεταγραφής μέσω eIF-2a
- Ριβονουκλεάση L: καταλύει τη διάσπαση του dsRNA
- 2',5'-ολιγοαδενυλική συνθετάση: καταλύει σύνθεση ολιγομερών αδενοσίνης
- Mx πρωτεΐνη (?): αναστέλλει τη δράση της ιικής πολυμεράσης

Η πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού

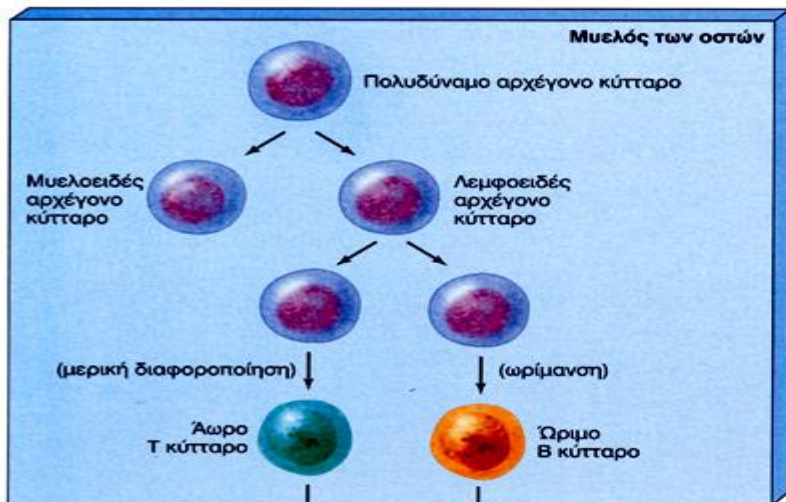


Μηχανισμοί άμυνας

(φυσικής και ειδικής ανοσίας)

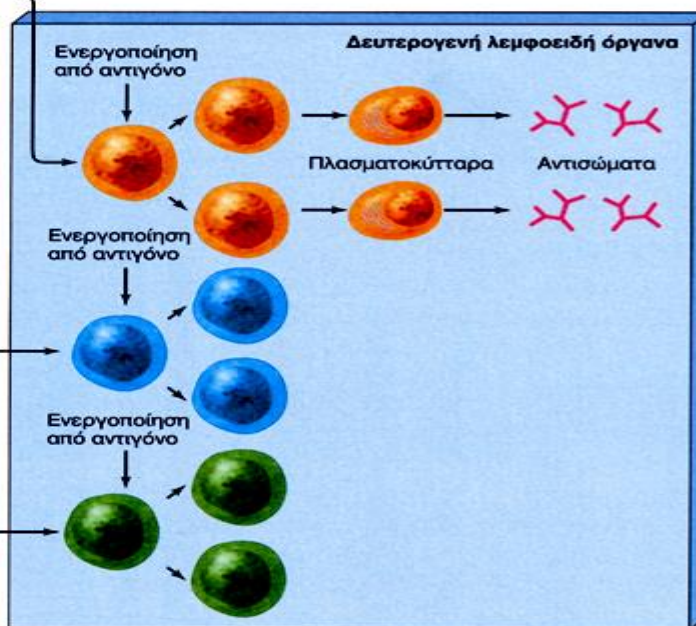
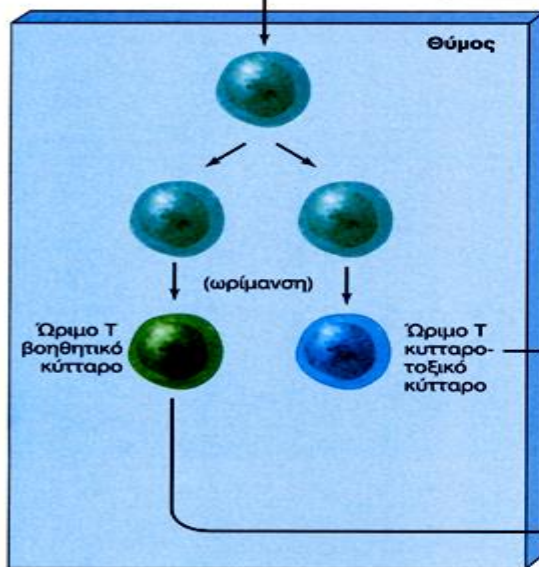
- **Εξωτερικοί μηχανισμοί μη ειδικής άμυνας**
 - δέρμα
 - βλεννογόνοι
- **Εσωτερικοί μηχανισμοί μη ειδικής άμυνας**
 - φαγοκυττάρωση
 - φλεγμονή
 - πυρετός
 - ουσίες με αντιμικροβιακή δράση
- **Εσωτερικοί μηχανισμοί ειδικής άμυνας**
 - χυμική (B κύτταρα)
 - κυτταρική (T κύτταρα)

Προέλευση & ενεργοποίηση T και B κυττάρων



Πρωτογενή λεμφικά όργανα (θύμος, μυελός των οστών)

❖ παρέχουν το κατάλληλο μικροπεριβάλλον για την παραγωγή ή/και την ωρίμανση των λεμφοκυττάρων



Δευτερογενή λεμφικά όργανα

(σπλήνας, λεμφαδένες, υποδόριος λεμφικός ιστός, MALT)

❖ εγκλωβίζουν το αντιγόνο από συγκεκριμένους ιστούς ή αγγειακούς χώρους

❖ όργανα όπου τα ώριμα λεμφοκύτταρα αλληλεπιδρούν αποτελεσματικά με το αντιγόνα

❖ τα λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται και πολλαπλασιάζονται

Διαφορές μη ειδικής και ειδικής ανοσίας

Μη ειδική

Ειδική

εξέλιξη	νωρίς	πρόσφατη
τύπος απάντησης	γενικός	στόχευση κυττάρων
χρόνος απάντησης	γρήγορη πρώτη γραμμή άμυνας γενικά αμετάβλητη	αργή ενισχύεται με το χρόνο έχει μνήμη
παραδείγματα	φλεγμονή, NK κύτταρα, ιντερφερόνη, συμπλήρωμα	αντισώματα, κυτταρομεσολαβητική

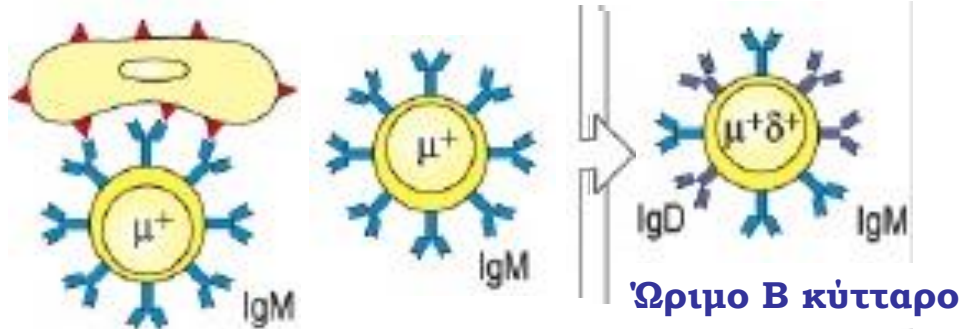
Τα βασικά χαρακτηριστικά του ειδικού ΑΣ

που το κάνουν ιδιαίτερο και μοναδικό:

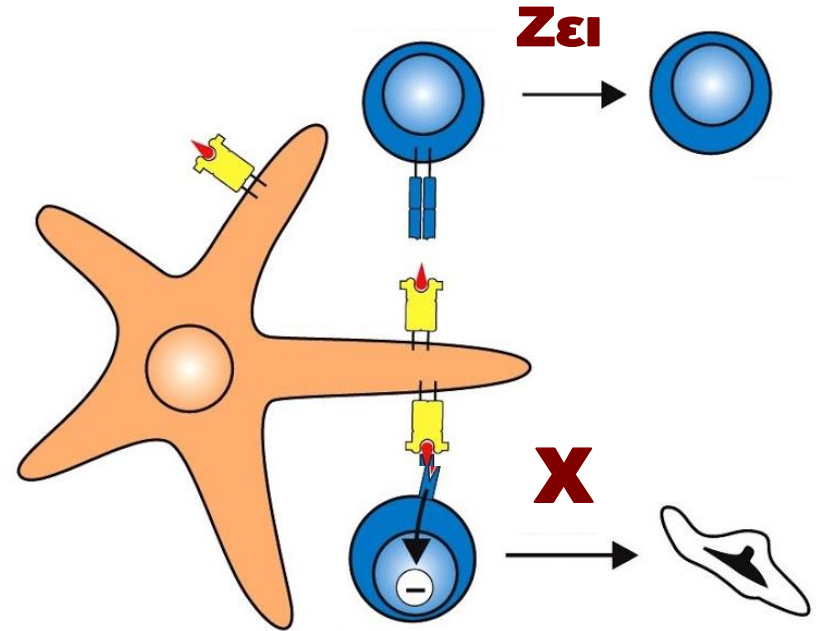
- 1. Διάκριση «ξένου» από το «εαυτό»*
- 2. Ειδικότητα για το κάθε αντιγόνο*
- 3. Ετερογένεια - ποικιλομορφία*
- 4. Ανοσολογική μνήμη*
- 5. Αυτορύθμιση*

1. Διάκριση «ξένου» από το «εαυτό»

Επιλογή των B λεμφοκυττάρων στο **μυελό των οστών**

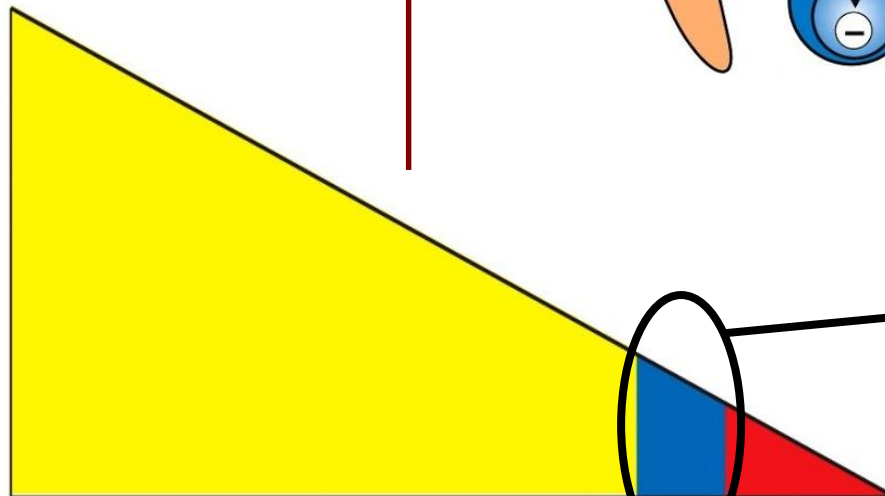


Επιλογή των T λεμφοκυττάρων στο **θύμο αδένα**



Θάνατος (απόπτωση)

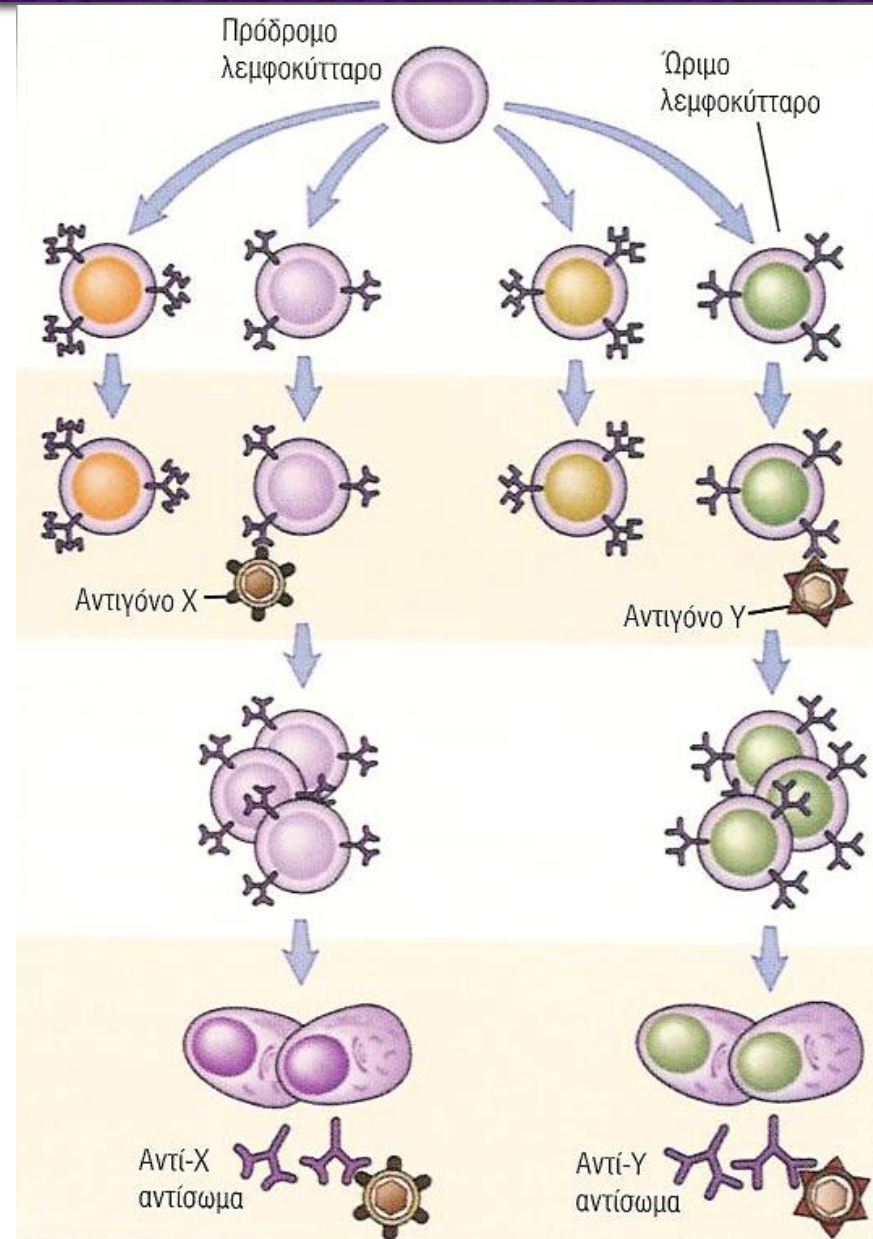
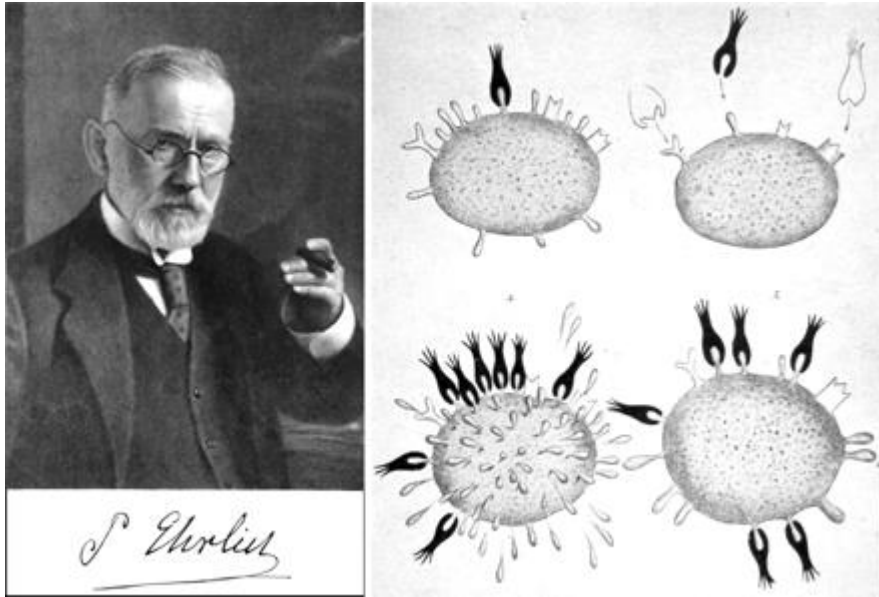
Αριθμός λεμφοκυττάρων
μυελού & θύμου



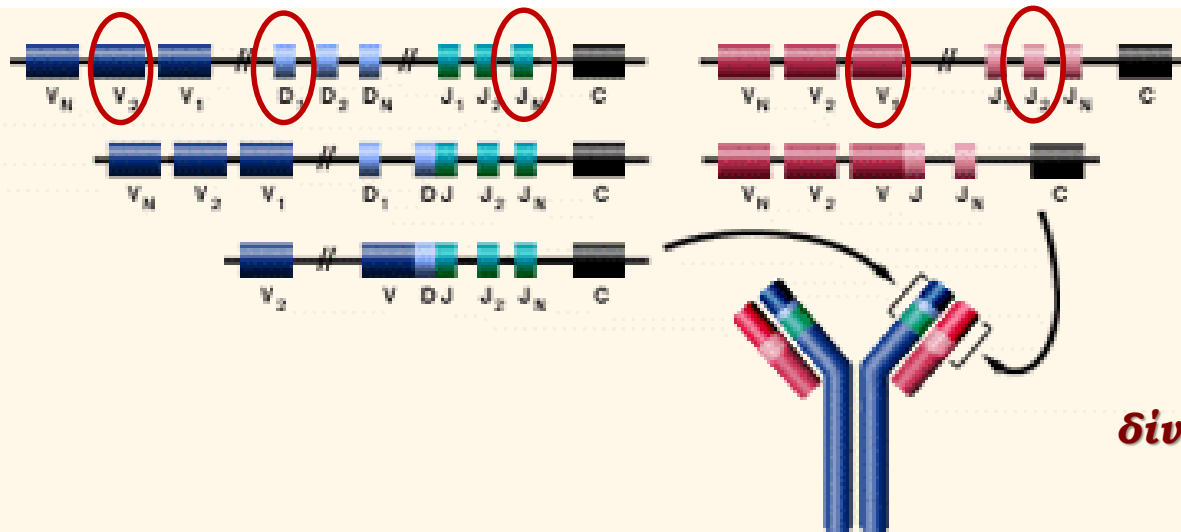
2-5% !!!

2. Ειδικότητα για το κάθε αντιγόνο

Paul Ehrlich,
Proc. R. Soc. London, 66:424, 1900



3. Ετερογένεια - ποικιλομορφία



**Πολλαπλά V, D, J
γονίδια στο DNA μας**

**Κάθε συνδυασμός V (D) J
δίνει διαφορετικής ειδικότητας
αντίσωμα**

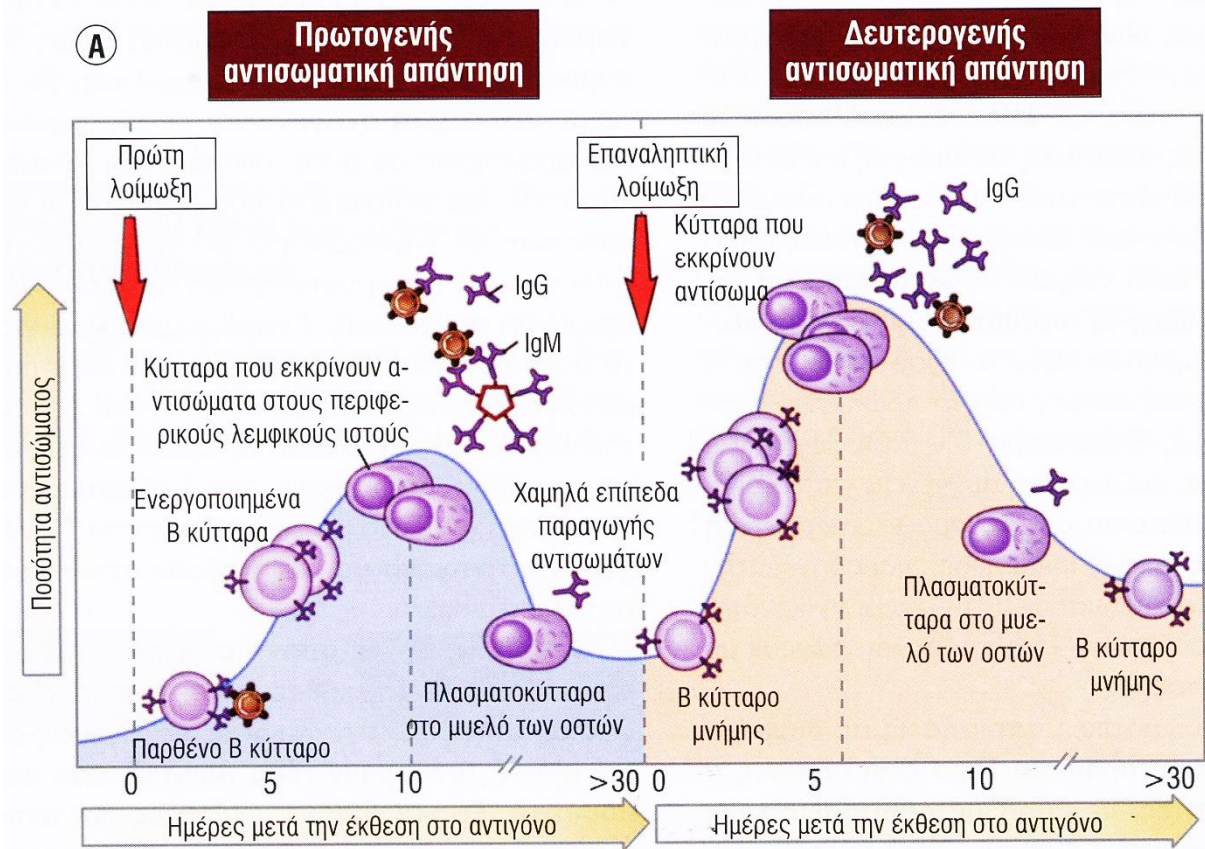
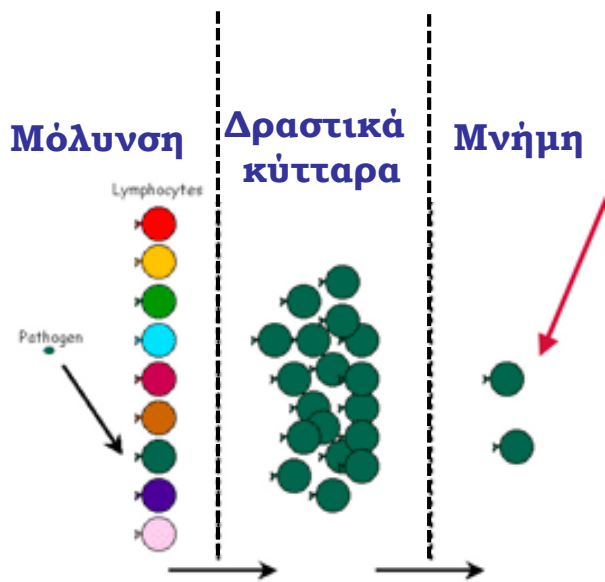
Element	Αντισώματα		T κύτταρα	
	Η	κ+λ	β	α
Variable segments (V)	65	70	52	~70
Diversity segments (D)	27	0	2	0
D segments read in 3 frames	rarely	–	often	–
Joining segments (J)	6	5(κ) 4(λ)	13	61
Joints with N- and P-nucleotides	2	50% of joints	2	1
Number of V gene pairs	3.4 x 10 ⁶		5.8 x 10 ⁶	
Junctional diversity	~3 x 10 ⁷		~2 x 10 ¹¹	
Total diversity	~10 ¹⁴		~10 ¹⁸	

**Τελικά, μπορούμε να φτιάξουμε:
~10¹⁴ διαφορετικά αντισώματα**

&

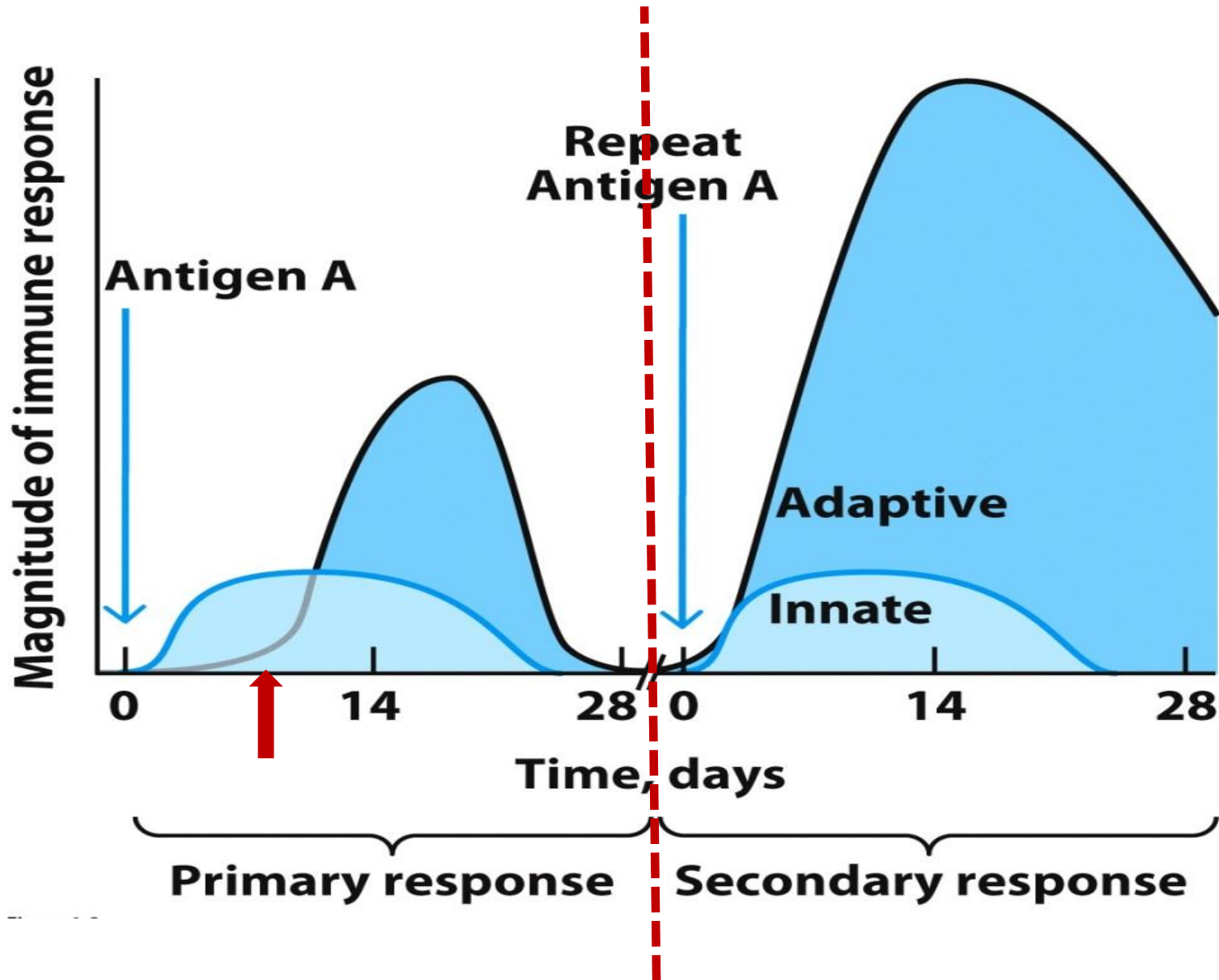
~10¹⁸ διαφορετικά T κύτταρα

4. Ανοσολογική μνήμη



- Πώς και πότε ακριβώς δημιουργούνται τα κύτταρα μνήμης? (υποθέσεις)
- Ποια σήματα προκαλούν τη δημιουργία τους? (ίσως βοήθεια από τα T_H)
- Πώς διατηρούνται για πολλά χρόνια? (κυτταροκίνες βοηθούν να ανανεώνονται?)

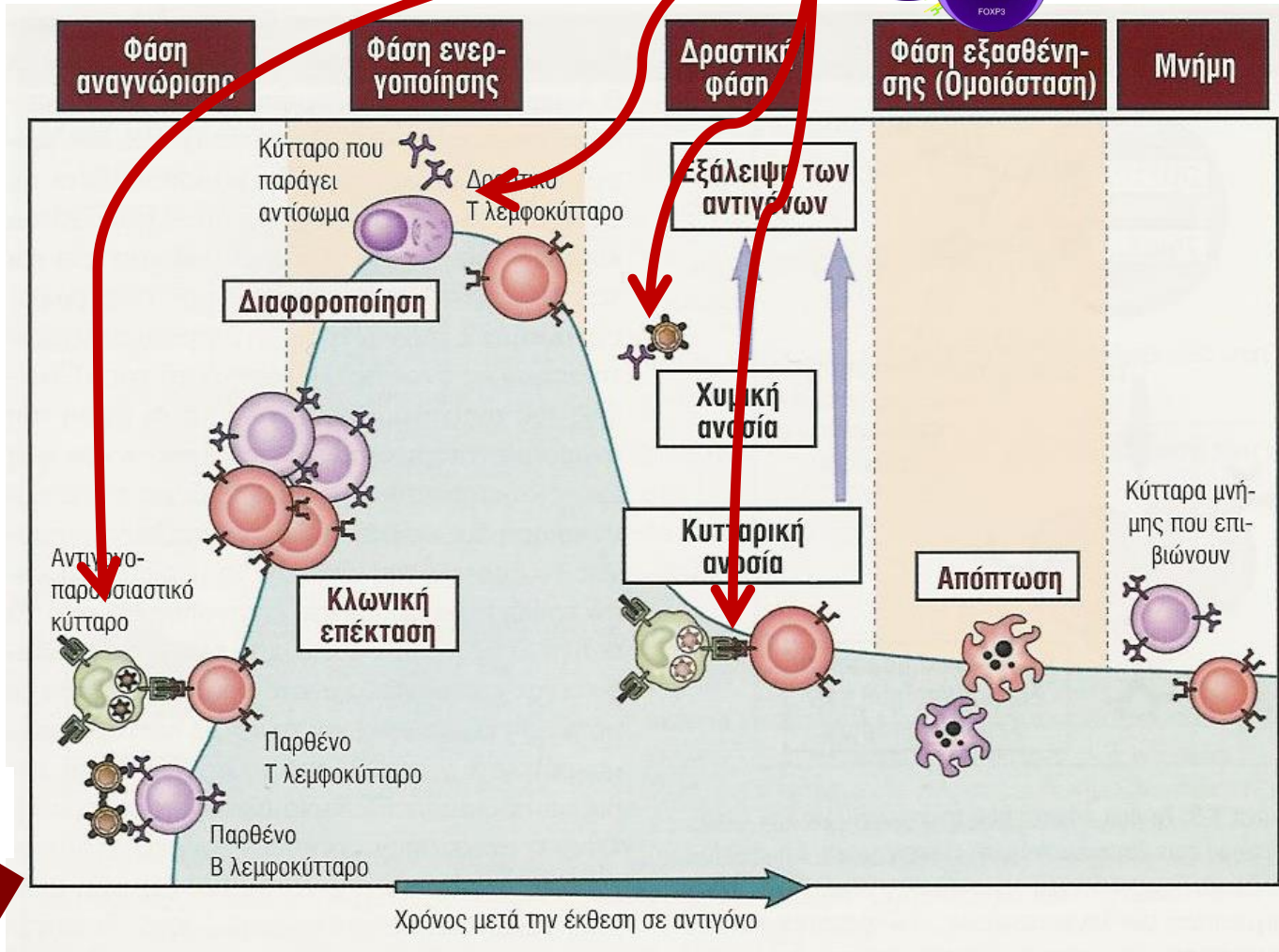
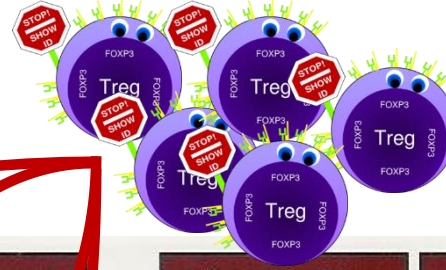
Η μνήμη χαρακτηρίζει την επίκτητη ανοσία



5. Αυτορύθμιση

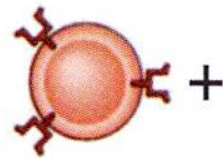
IL-10, TGF- β

Ρυθμιστικά T κυτ.
(Tregs)



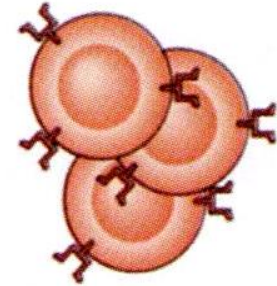
Οι 3 τρόποι ανοσολογικής απόκρισης

Ενεργοποίηση



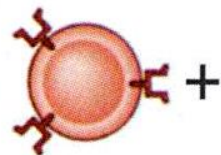
+

Ανοσογόνο
αντιγόνο



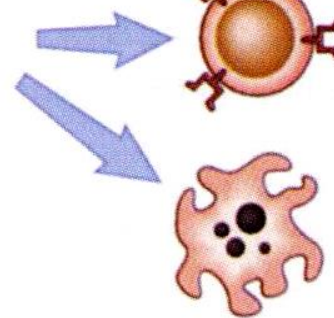
Πολλαπλασιασμός
και διαφοροποίηση

Ανοχή



+

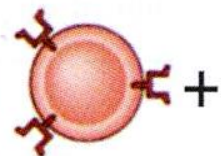
Ανοχογόνο
αντιγόνο



Ανεργία
(λειτουργική αδυναμία
απάντησης)

Απόπτωση:
(κυτταρικός θάνατος)

Άγνοια



+

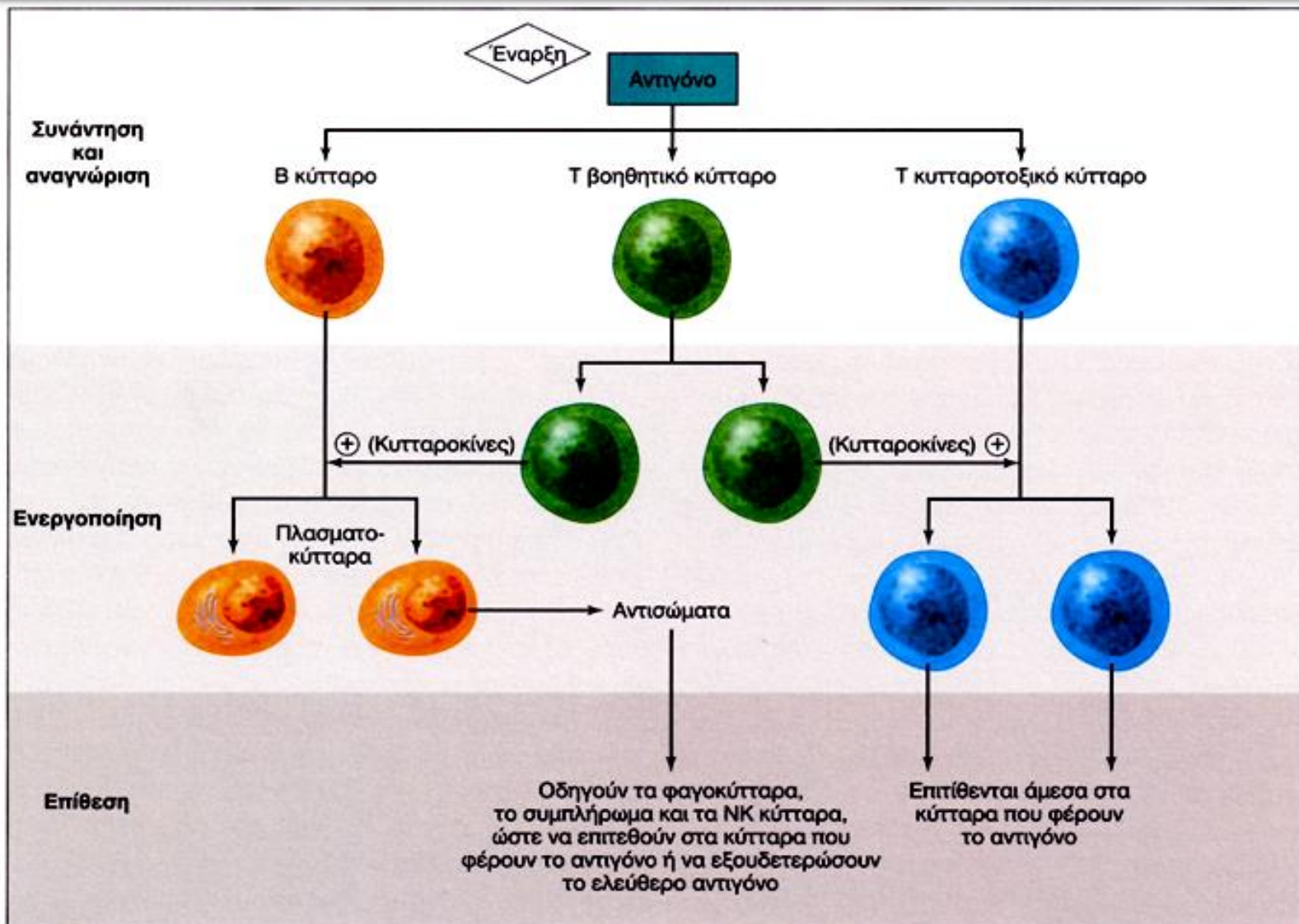
Μη ανοσογόνο
αντιγόνο



Καμία απάντηση

Ρόλος T & B κυττάρων στην ανοσολ. απάντηση

μεμβρανικά Ab
TCR
MHC τάξης I
MHC τάξης II



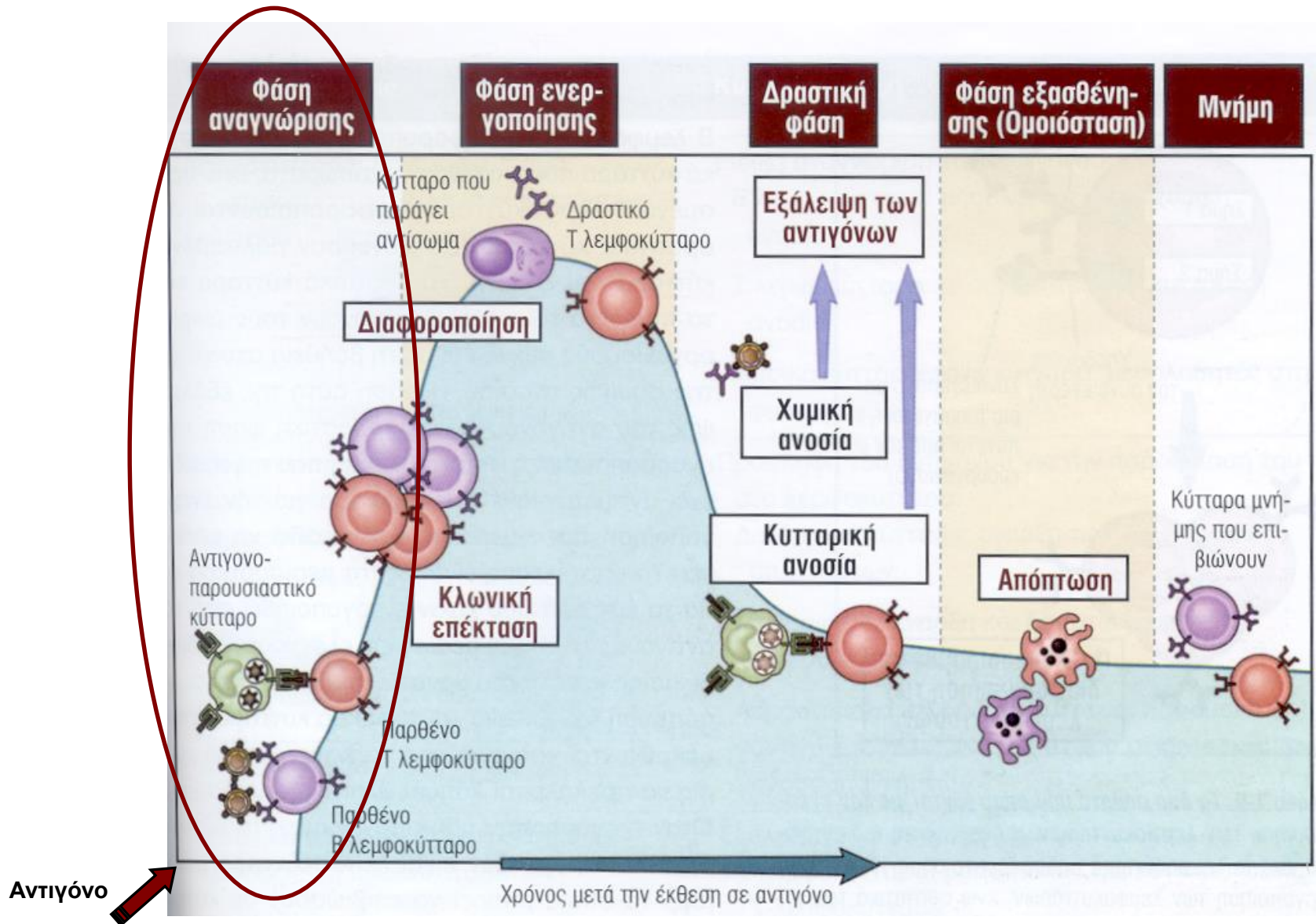
Εξωκυττάρια παθογόνα

→ χυμική ανοσία

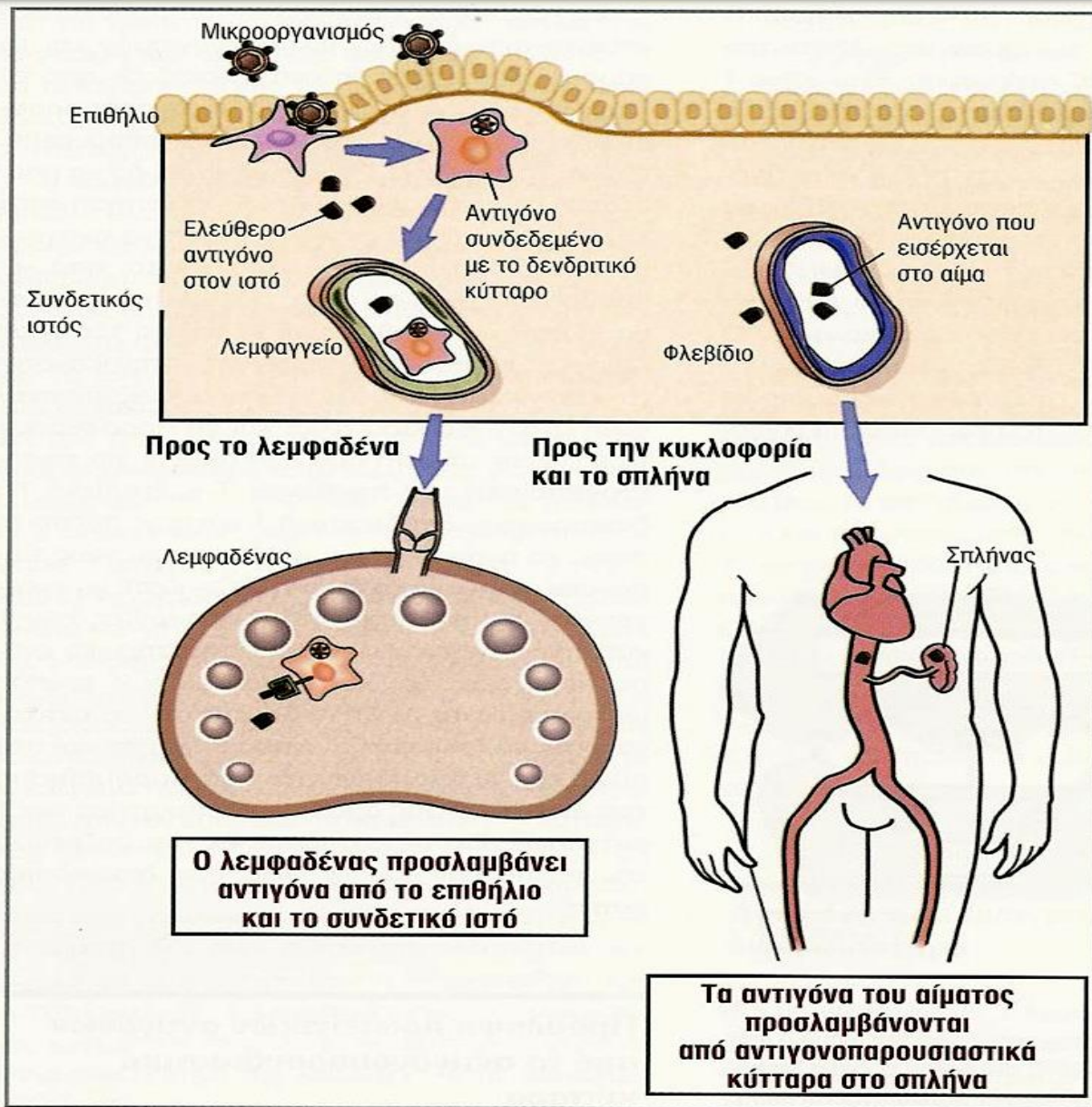
Ενδοκυττάρια παθογόνα

→ κυτταρομεσολαβητική ανοσία

1. Η φάση της αναγνώρισης



Τόποι συνάντησης λεμφοκυττάρων με αντιγόνα



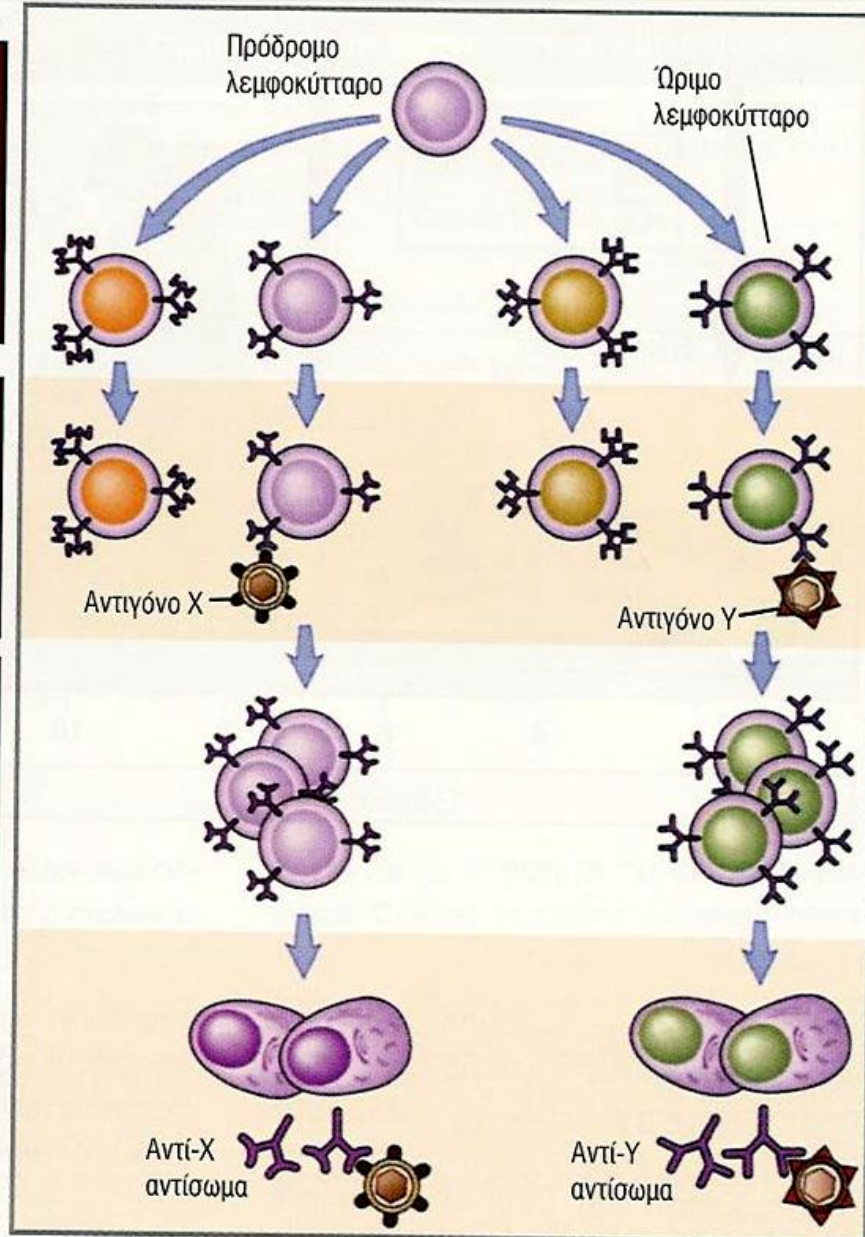
Η Θεωρία της Κλωνικής Επιλογής

Οι κλώνοι των λεμφοκυττάρων ωριμάζουν στα κεντρικά λεμφικά όργανα, απουσία αντιγόνου

Οι κλώνοι των ωρίμων λεμφοκυττάρων με ειδικότητα για διάφορα αντιγόνα εισέρχονται στους λεμφικούς ιστούς

Οι ειδικοί για αντιγόνο κλώνοι ενεργοποιούνται (επιλέγονται) από αντιγόνα

Ειδικές για το αντιγόνο ανοσοαπαντήσεις



Ειδική ανοσία I

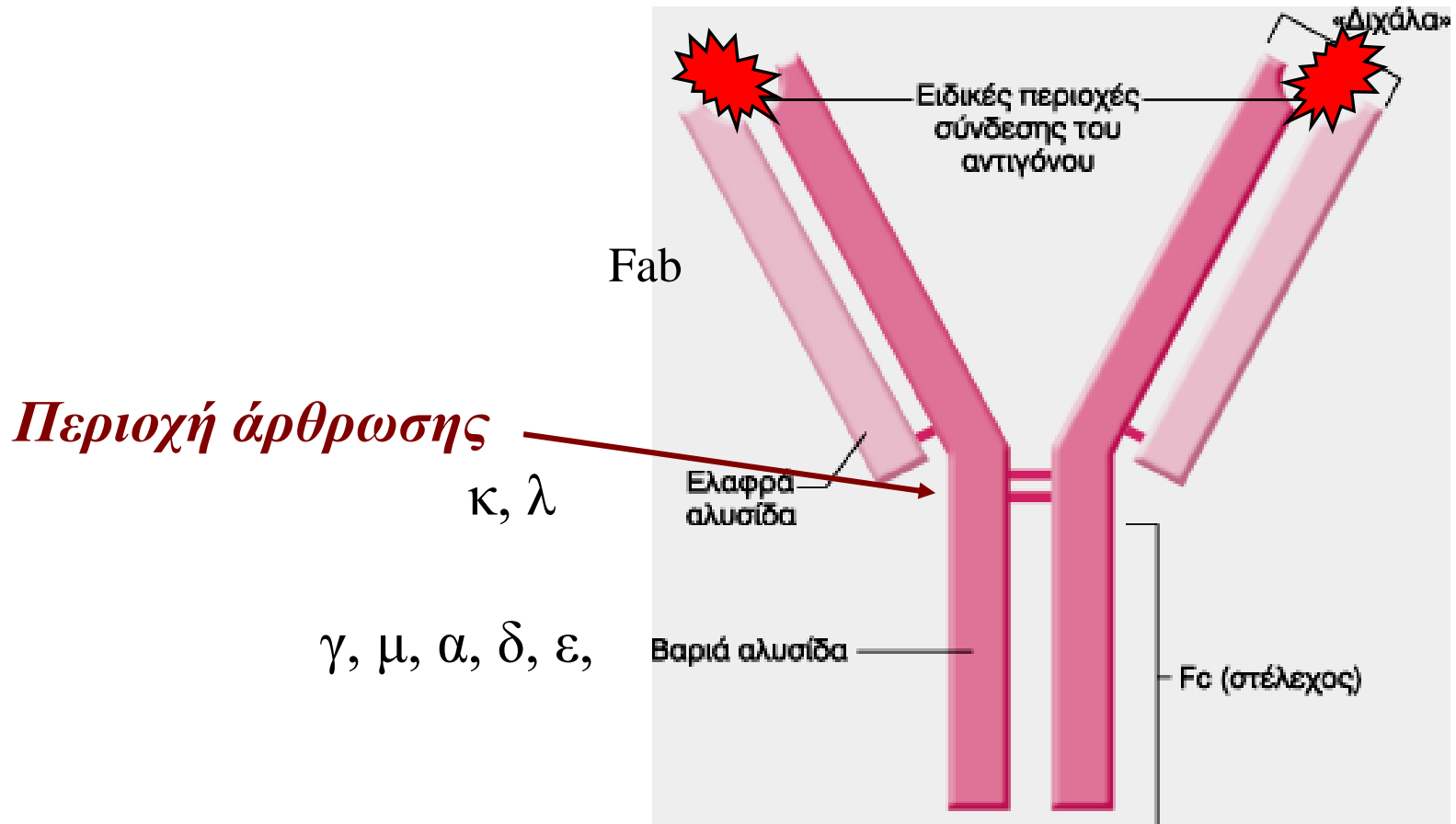
ΧΥΜΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

- τα αντισώματα είναι πολύ ειδικά
- η δομή των Ab συντηρητική εκτός των Fab
 - σχήμα Y, 2 ελαφριές, 2 βαριές αλυσίδες
 - σύνδεση με Ag με «συμπληρωματικό» τρόπο
- κάθε Ag ενεργοποιεί ειδικό κλώνο των B κυττάρων

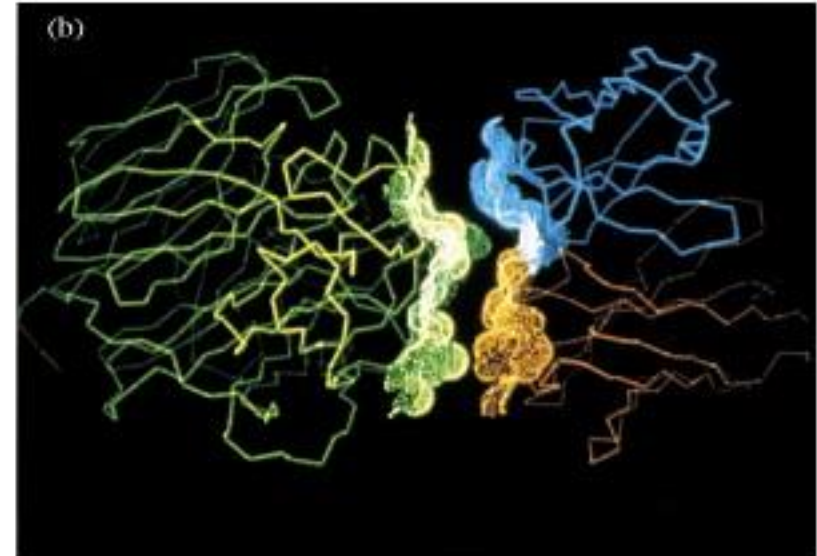
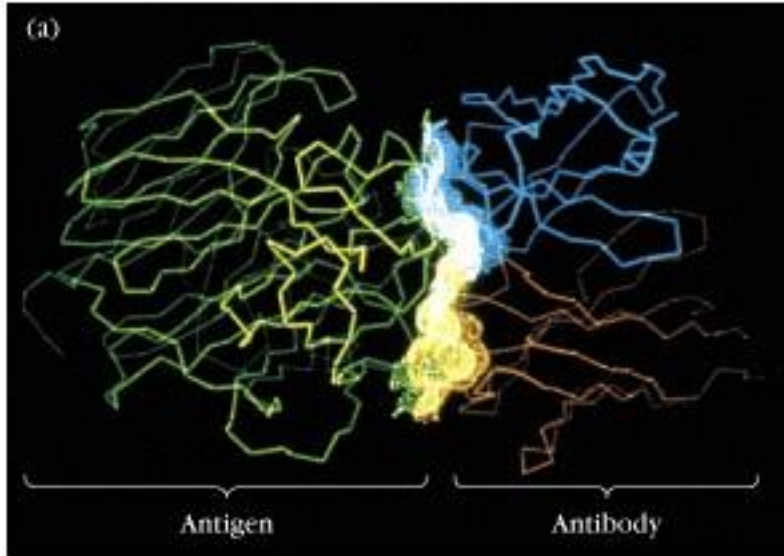
Δράση Ab

- απενεργοποίηση τοξινών
- συγκόλληση παθογόνων
- ενεργοποίηση μη ειδικών απαντήσεων (φαγοκυττάρωση, συμπλήρωμα, NK κύτταρα)

Δομή ανοσοσφαιρίνης



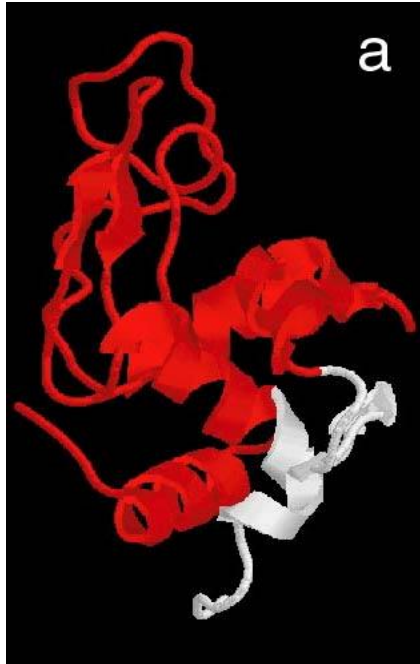
Η συμπληρωματική σχέση αντιγόνου-αντισώματος



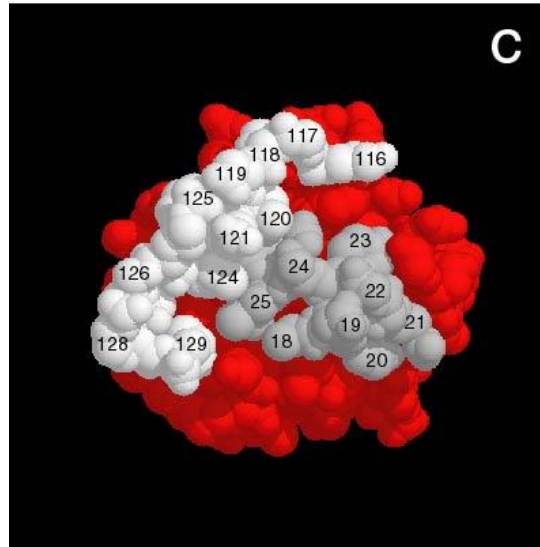
- σχέση «κλειδιού-κλειδαριάς»
- 15-22 αμινοξέα του Ag συνδέονται με το Ab (επίτοπος)
- σύνδεση με δεσμούς H^+ , ιονικές και υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις

Είδη επιτόπων των Β κυττάρων

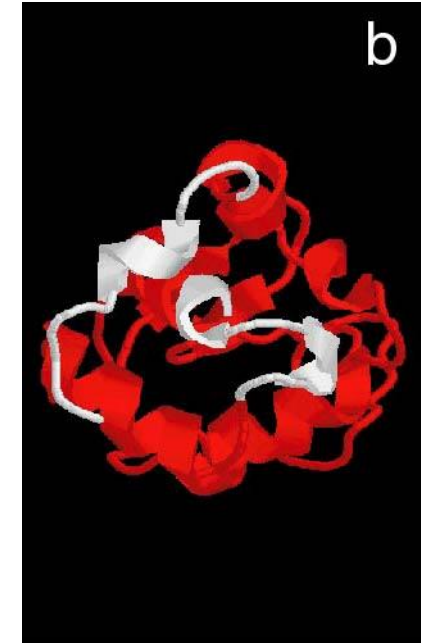
Γραμμικός



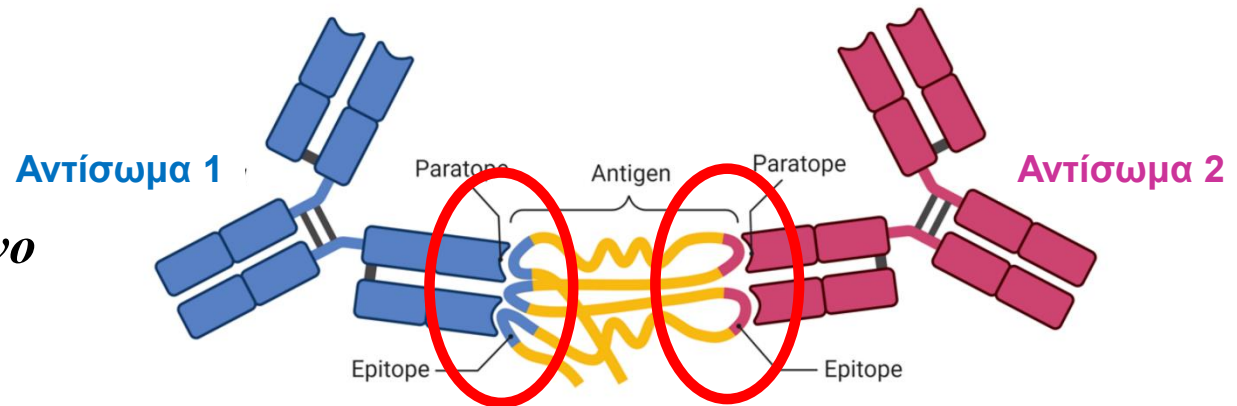
Διαμορφωτικός



Πολλαπλοί, μη επικαλυπτόμενοι



2 επίτοποι στο ίδιο αντιγόνο



Ειδική ανοσία II

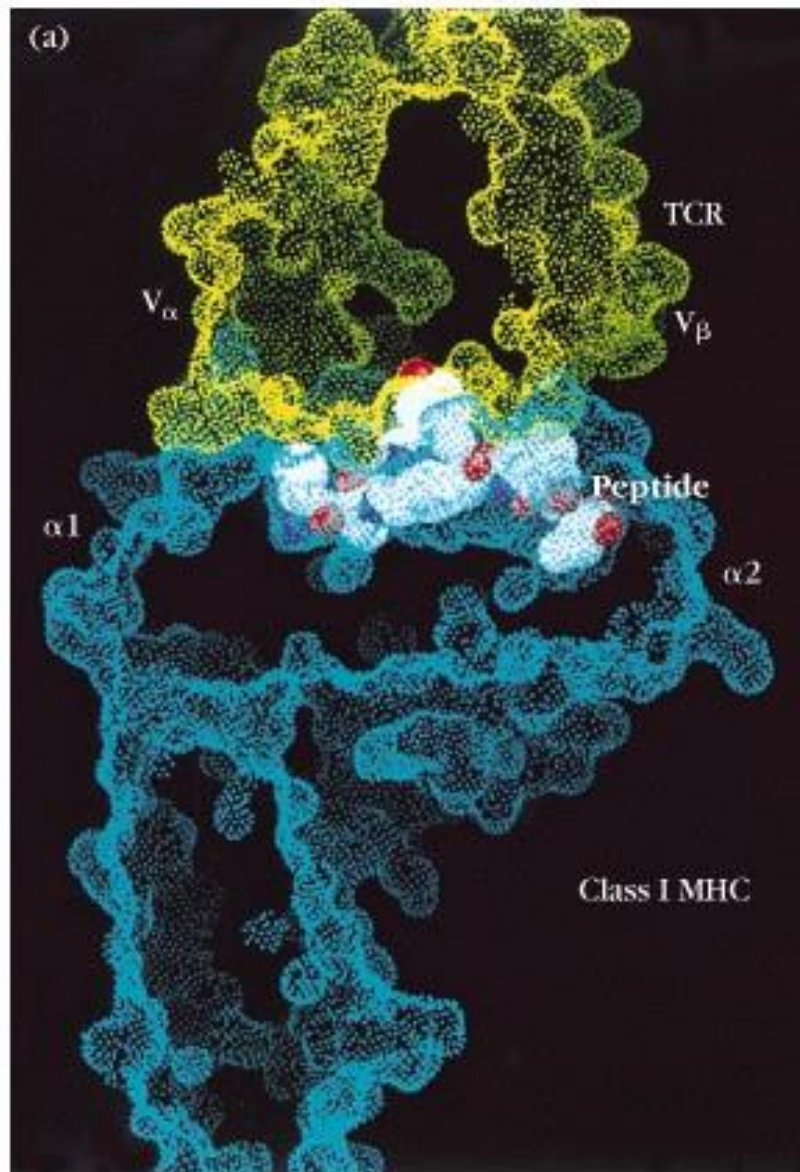
ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΣΟΛΑΒΗΤΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

τρεις τύποι T λεμφοκυττάρων

- **κυτταροτοξικά T (CD8+):** απευθείας λύση μολυσμένων κυττάρων ή μέσω περφορίνης
- **βοηθητικά T (CD4+):** επάγουν παραγωγή Ab, ενεργοποιούν μακροφάγα, ενισχύουν ανοσολογικές απαντήσεις
- **ρυθμιστικά (κατασταλτικά?) T κύτταρα:** καταστέλλουν παραγωγή Ab, καταστέλλουν δραστηριότητα των T κυττάρων, ρυθμίζουν ανοσολογ. αποκρίσεις

Η σημασία των MHC μορίων = μοναδικά για κάθε είδος και για κάθε άτομο

Η αλληλεπίδραση TCR + MHC-πεπτίδιο



υποδοχέας ανθρώπινου T
λεμφοκυττάρου

πεπτίδιο από τον HTLV-1

HLA-A2 τάξης I μόριο

Το τριμερές σύμπλεγμα αναγνώρισης & ενεργοποίησης του Τ κυττάρου: μόριο MHC-αντιγονικό πεπτίδιο-TCR

Αμινοξύ επαφής
του πεπτιδίου
με το Τ κύτταρο

Υποδοχέας Τ κυττάρου

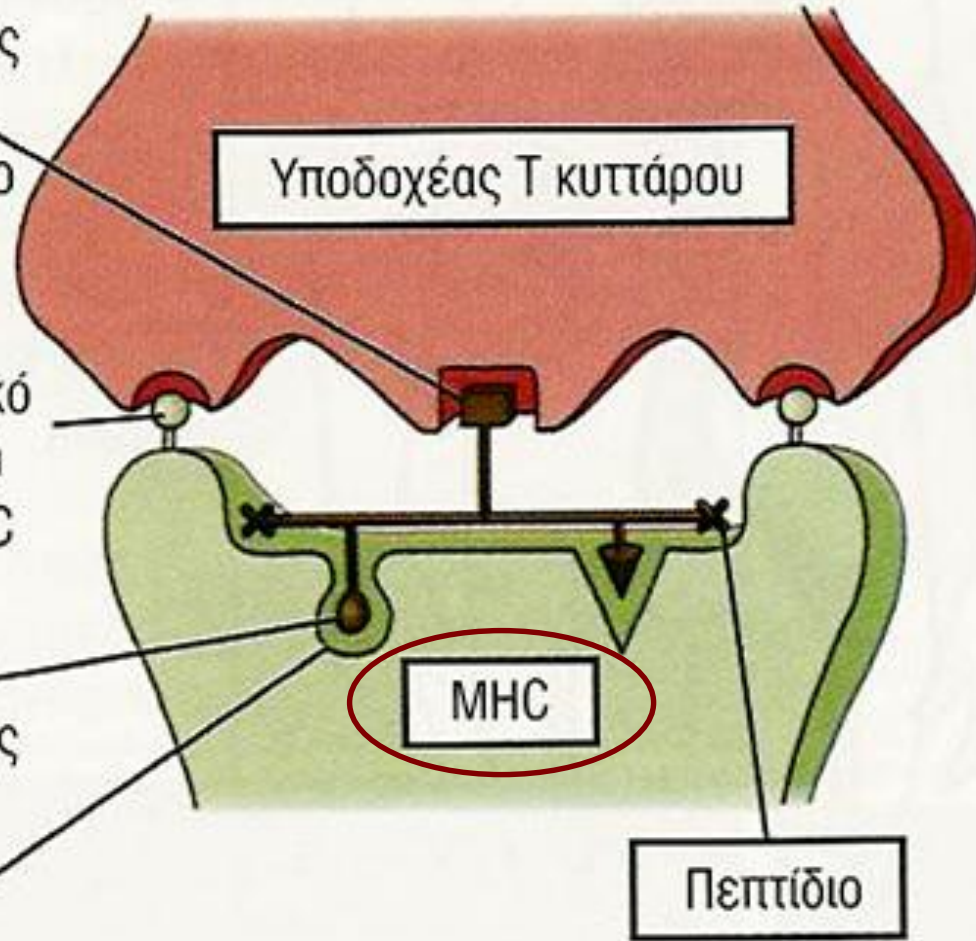
Πολυμορφικό
αμινοξύ του
μορίου MHC

Αμινοξύ
αγκυροβόλησης
του πεπτιδίου

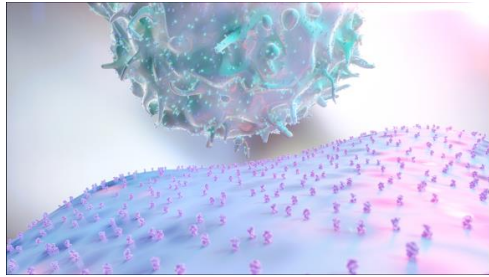
“Θύλακας”
του μορίου
MHC

MHC

Πεπτίδιο



Δομή ΜHC μορίων τάξης I και II

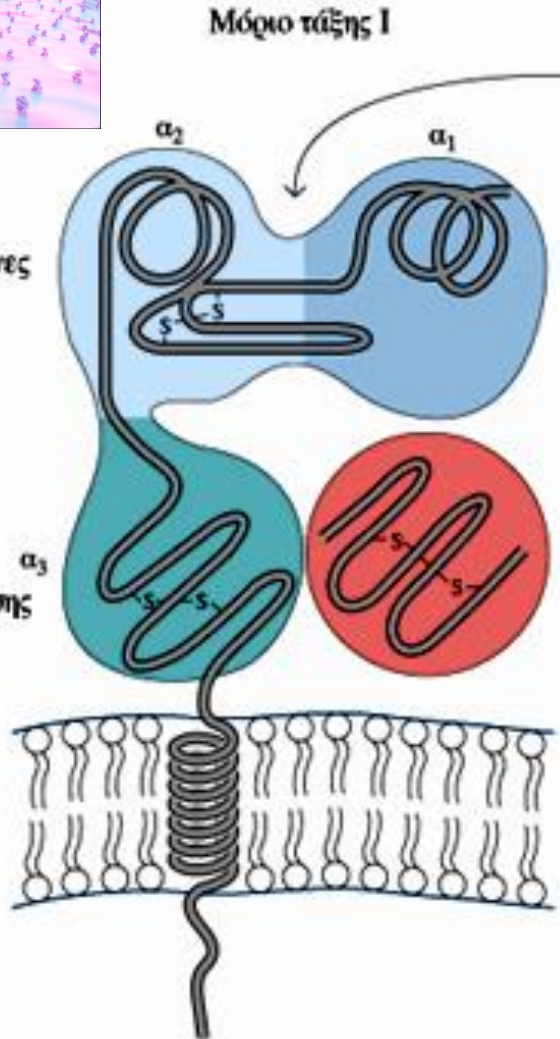


Επιχράτειες απομακρυσμένες από τη μεμβράνη

Επιχράτειες κοντά στη μεμβράνη (δομή αναδίπλωσης τύπου Ig)

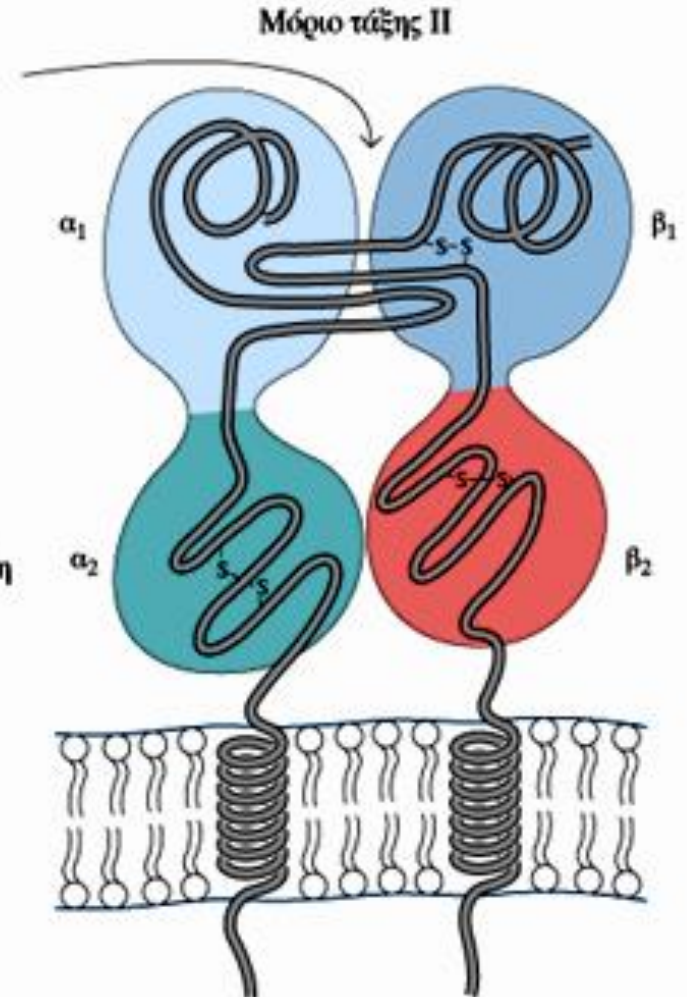
Διαμεμβρανικό τμήμα

Κυτταροπλασματική ουρά



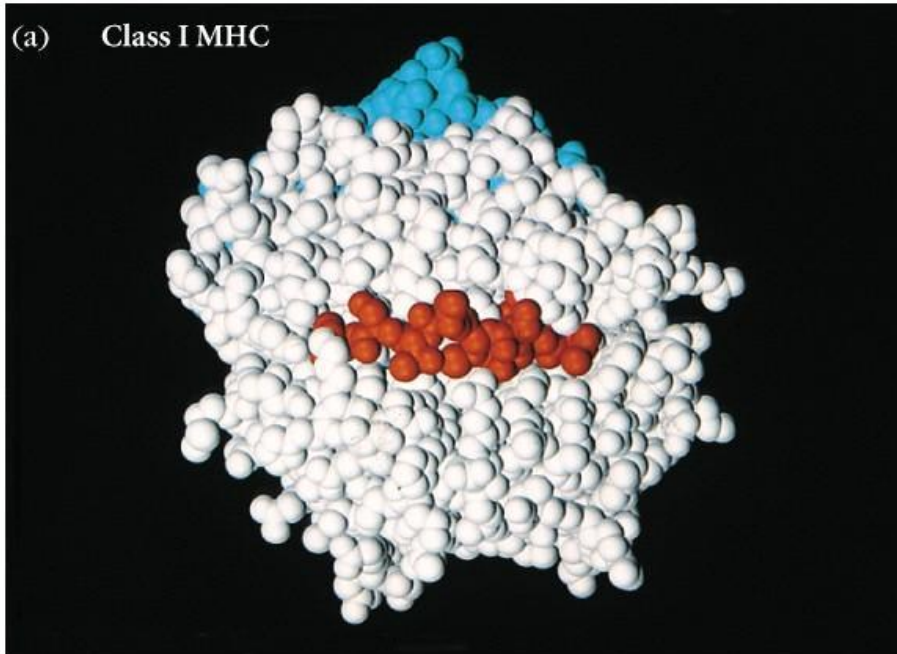
Αύλακα πρόδεσης πεπτιδίου

β_2 -μικροσφαιρίνη



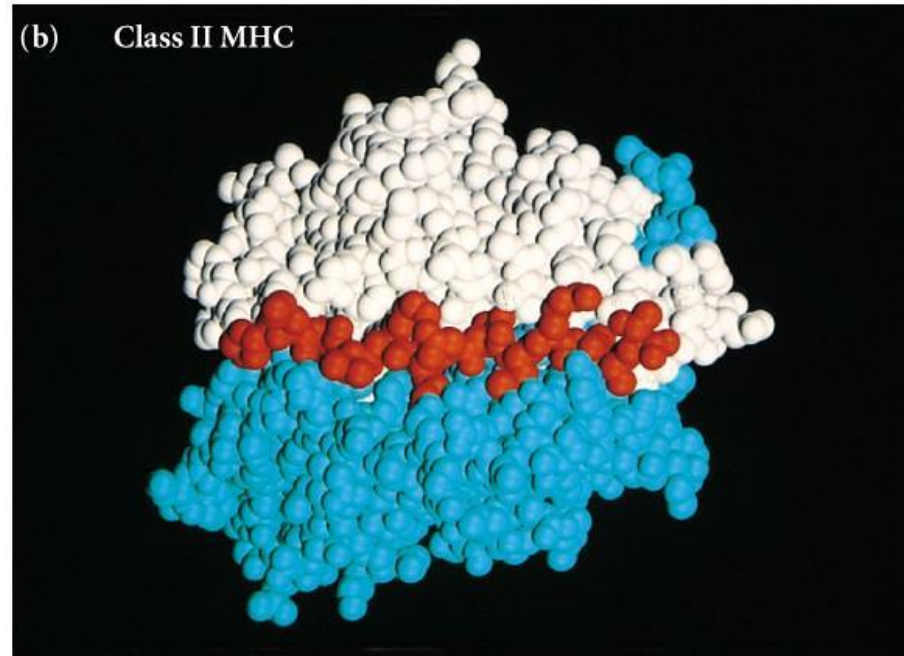
Δέσμευση των πεπτιδίων στα MHC μόρια τάξης I & II

MHC τάξης I



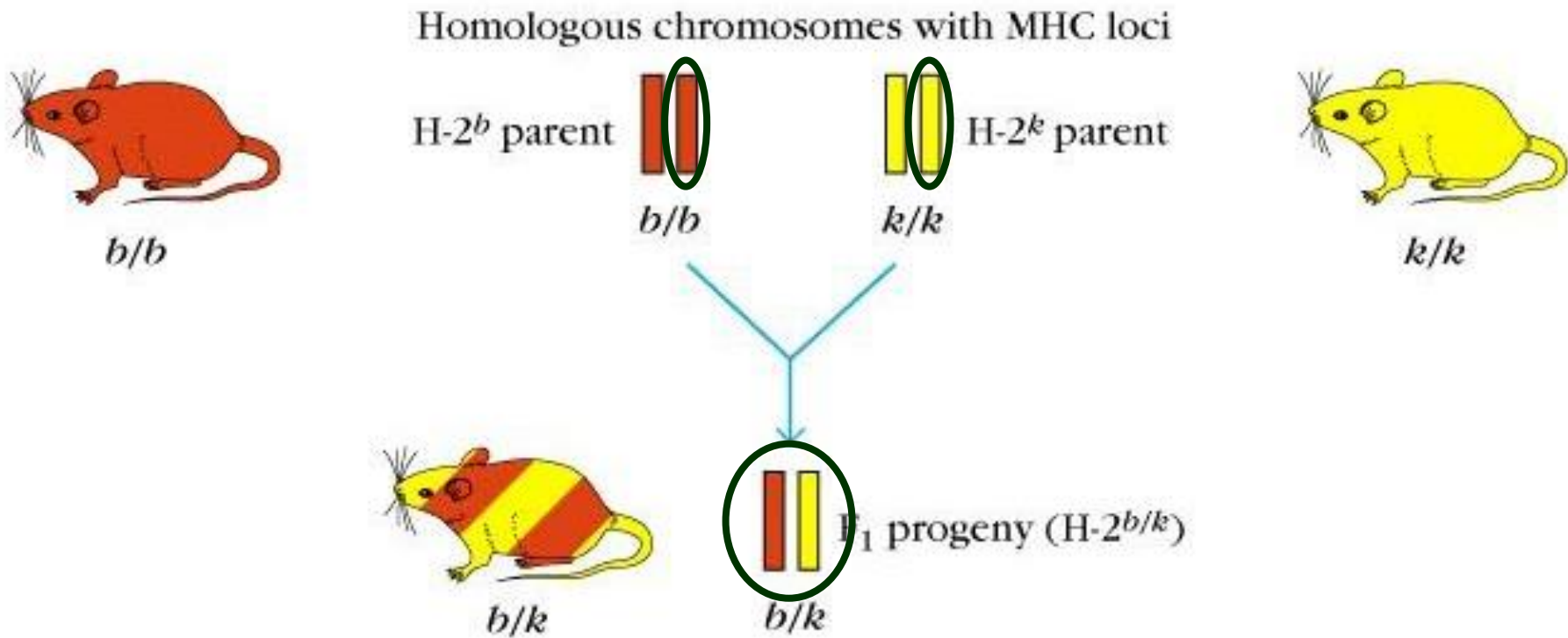
- αντιγονικό πεπτίδιο (κόκκινο)
- α -αλυσίδα (άσπρο)
- $\beta 2$ μικροσφαιρίνη (μπλε)

MHC τάξης II

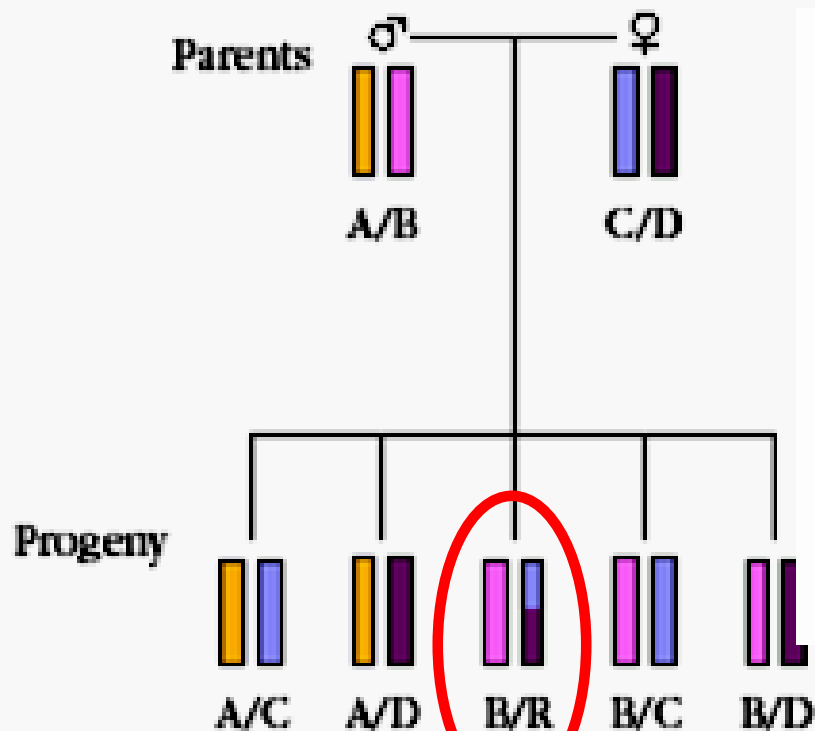


- αντιγονικό πεπτίδιο (κόκκινο)
- α -αλυσίδα (άσπρο)
- β -αλυσίδα (μπλε)

Κληρονóμηση ΜΗC απλοτύπων στο ποντίκι



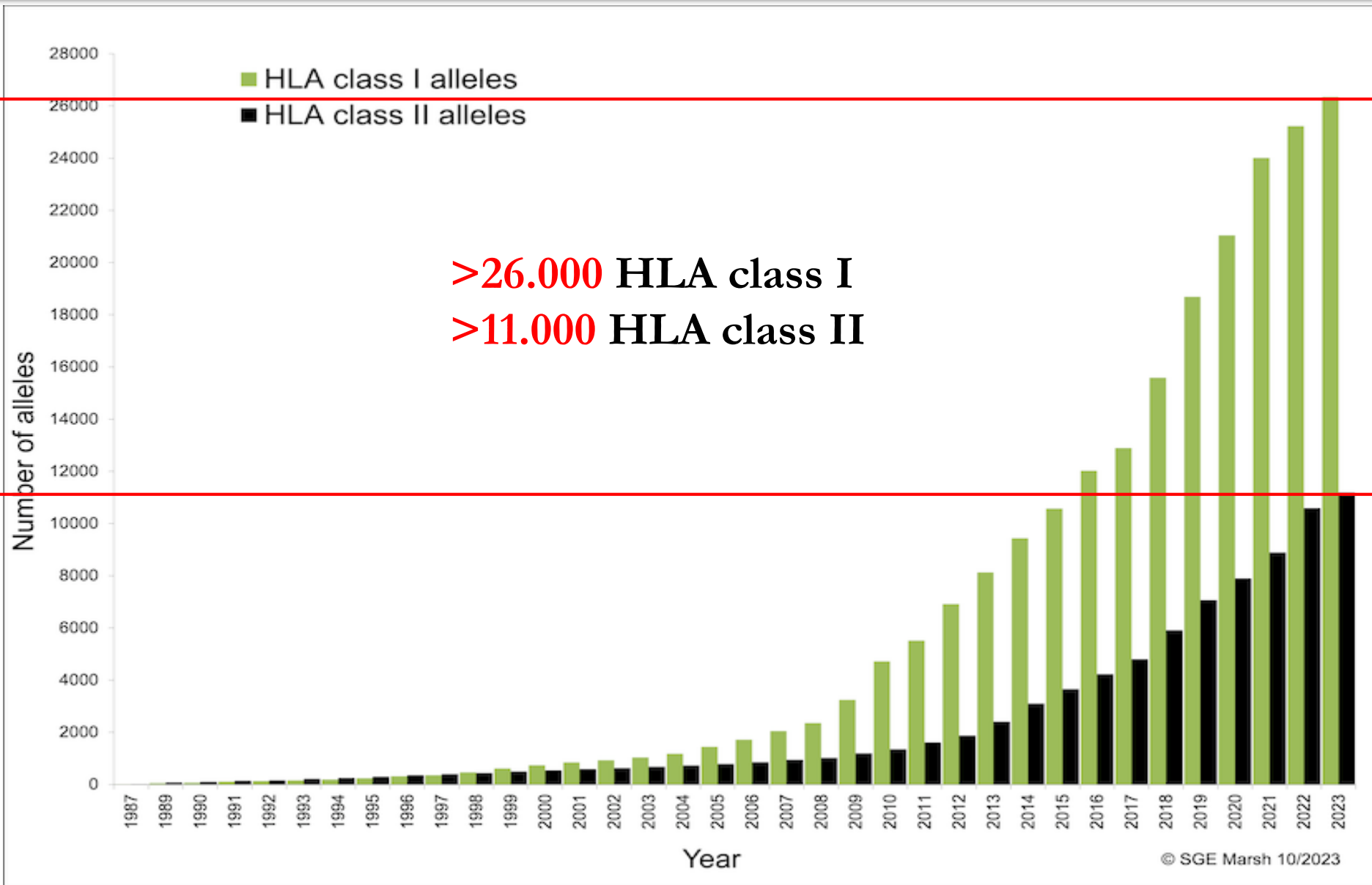
Κληρονομηση HLA απλοτύπων στον άνθρωπο και δημιουργία νέων απλοτύπων μετά από ανασυνδυασμό



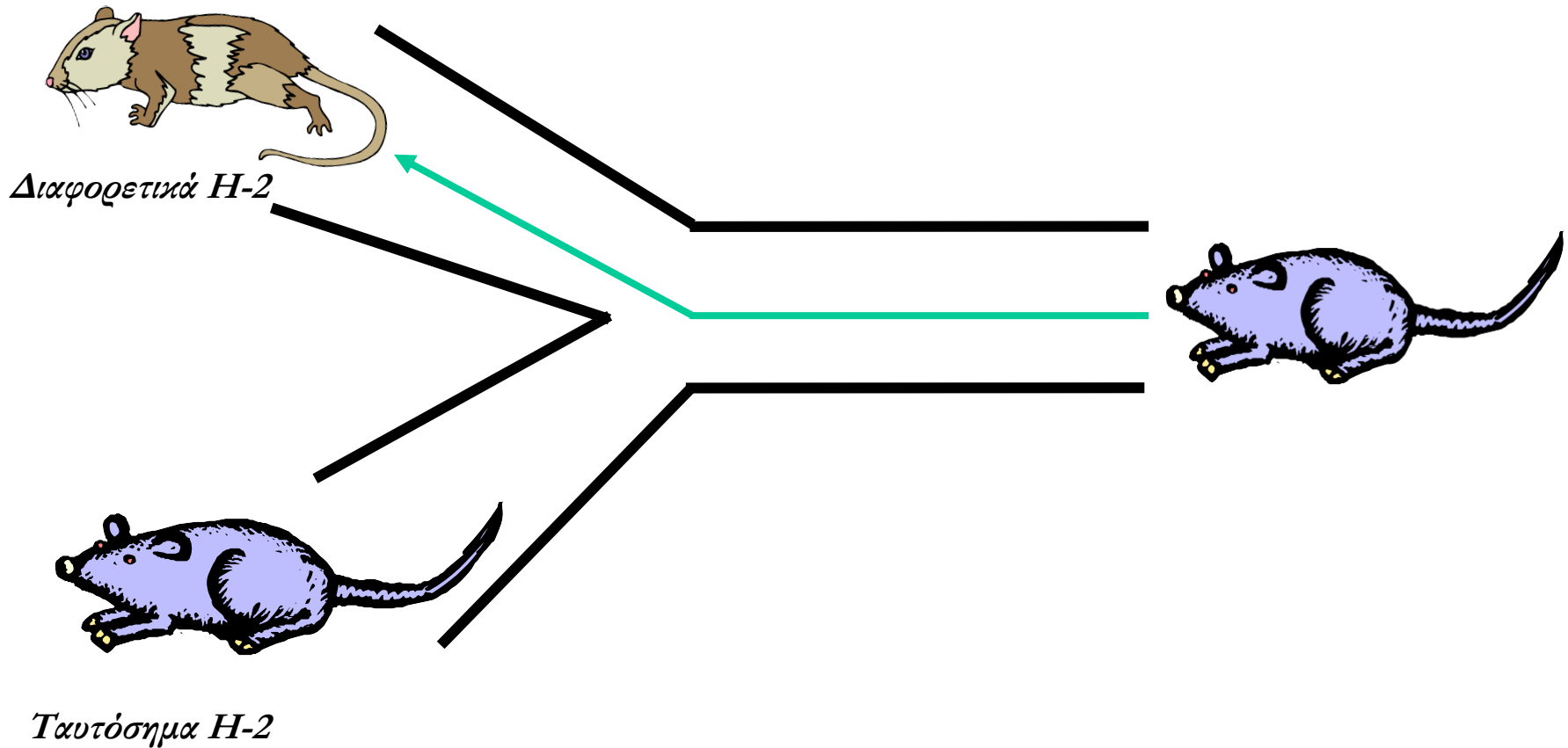
Haplotypes

	HLA Alleles					
	A	B	C	DR	DQ	DP
A	1	7	w3	2	1	1
B	2	8	w2	3	2	2
C	3	44	w4	4	1	3
D	11	35	w1	7	3	4
R	3	44	w4	7	3	4

Γνωστά HLA αντιγόνα (1987-2023)

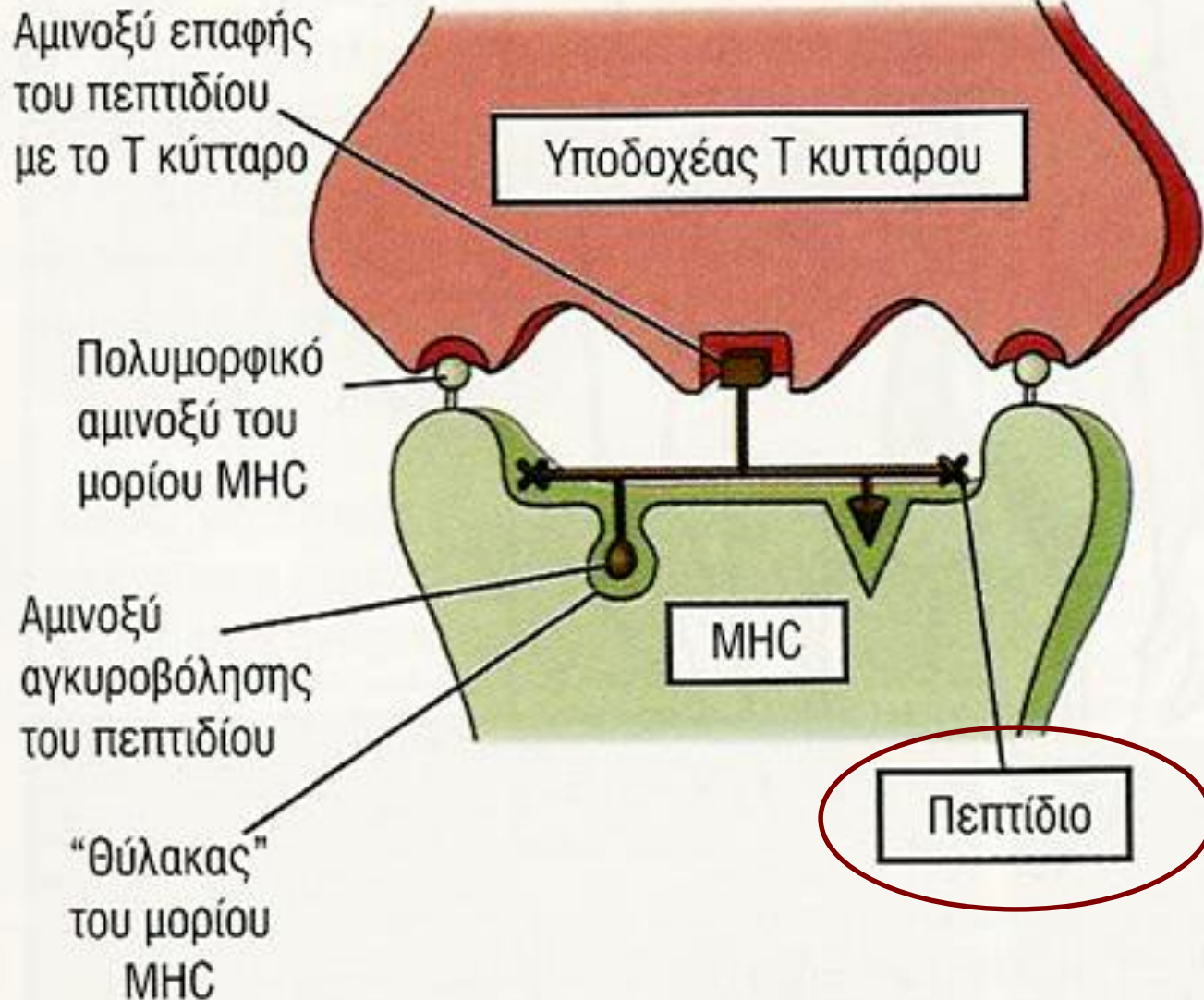


Τα τρωκτικά προτιμούν συντρόφους με διαφορετικά ΜHC αλληλόμορφα



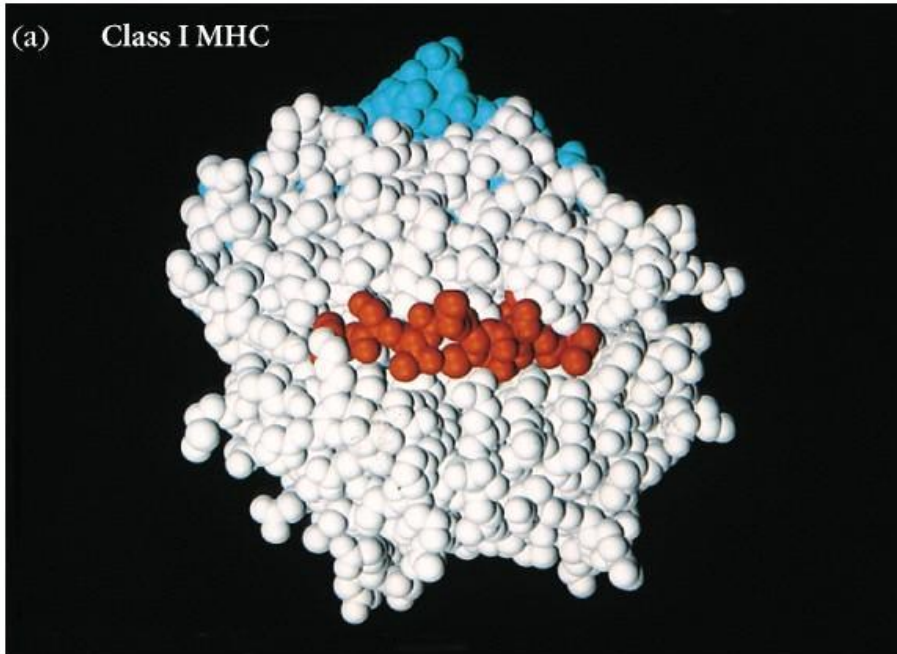
Η αναγνώριση βασίζεται στην οσμή
Yamazaki et al., 1979

Το τριμερές σύμπλεγμα αναγνώρισης & ενεργοποίησης του Τ κυττάρου: μόριο MHC-αντιγονικό πεπτίδιο-TCR



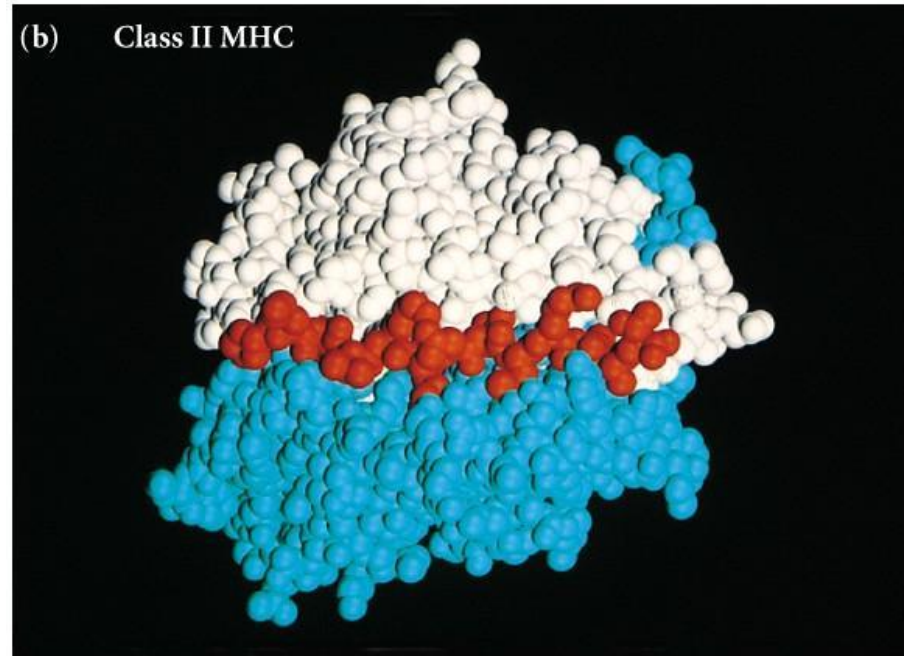
Δέσμευση των πεπτιδίων στα MHC μόρια τάξης I & II

MHC τάξης I



- αντιγονικό πεπτίδιο (κόκκινο)
- α -αλυσίδα (άσπρο)
- β 2 μικροσφαιρίνη (μπλε)

MHC τάξης II



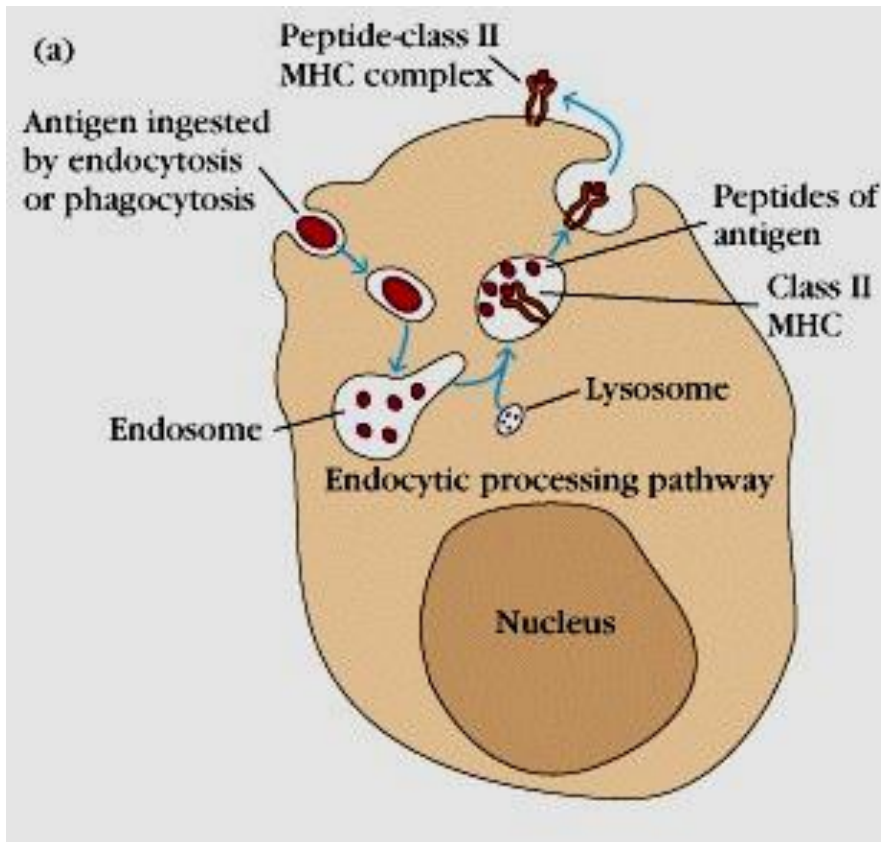
- αντιγονικό πεπτίδιο (κόκκινο)
- α -αλυσίδα (άσπρο)
- β -αλυσίδα (μπλε)

Επεξεργασία και παρουσίαση των αντιγόνων

Εξωγενή αντιγόνα

(βακτήρια, παράσιτα, μύκητες)

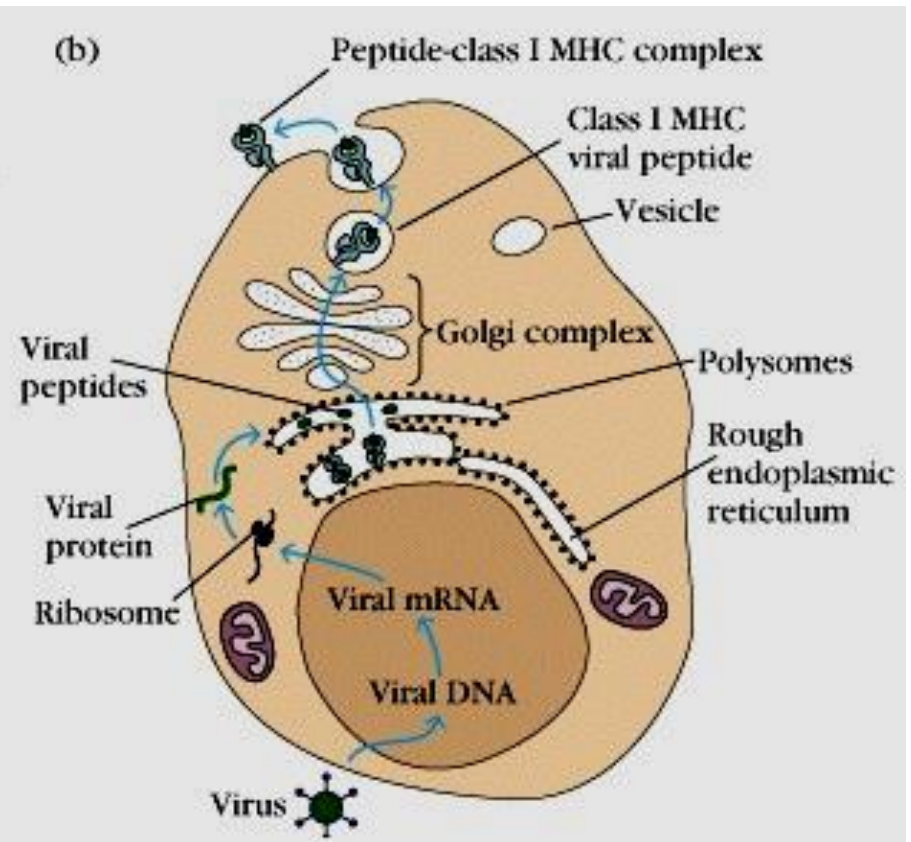
- παρουσίαση με MHC μόρια τάξης II
- ενεργοποίηση T βοηθητικών κυττάρων



Ενδογενή αντιγόνα

(ικές πρωτεΐνες, καρκινικά Ag)

- παρουσίαση με MHC μόρια τάξης I
- ενεργοποίηση T κυτταροτοξικών κυττάρων



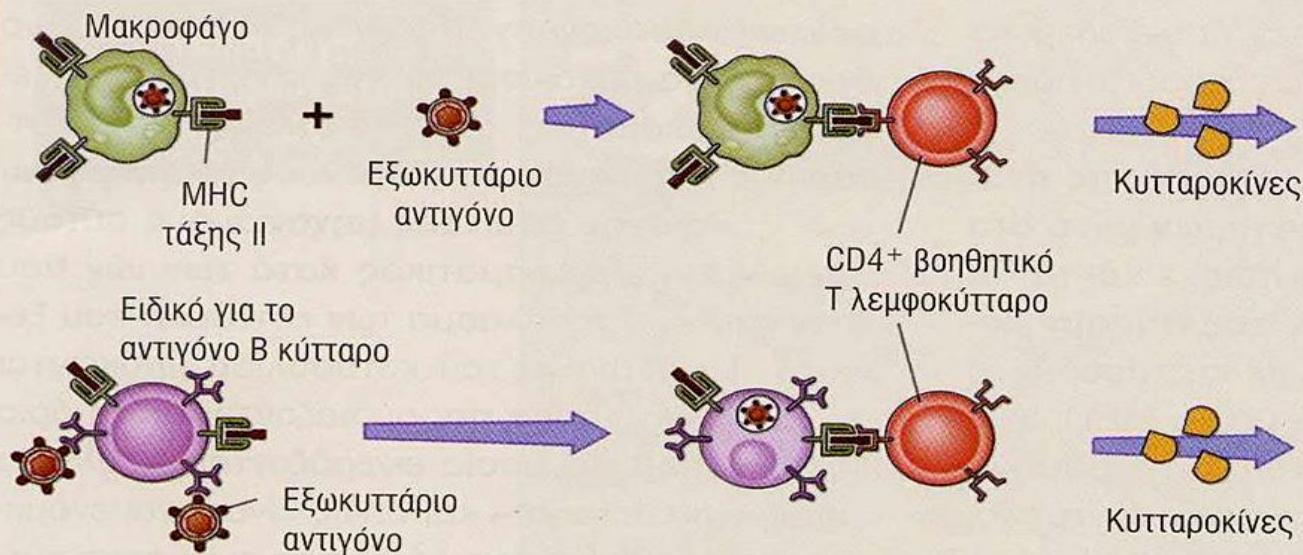
Αποτελέσματα της επεξεργασίας και παρουσίασης αντιγόνου

Πρόσληψη ή σύνθεση του αντιγόνου

Παρουσίαση του αντιγόνου

Δραστικές λειτουργίες των T κυττάρων

A Παρουσίαση εξωκυττάριου αντιγόνου στα βοηθητικά T κύτταρα μέσω MHC τάξης II



Ενεργοποίηση των μακροφάγων: καταστροφή του φαγοκυτταρωμένου αντιγόνου

Έκκριση αντισώματος από τα Β κύτταρα: σύνδεση αντιγόνου και αντισώματος

B Παρουσίαση κυτταροσωλικού αντιγόνου στα κυτταρολυτικά T λεμφοκύτταρα μέσω MHC τάξης I



Λύση του κυττάρου-στόχου που εκφράζει το αντιγόνο

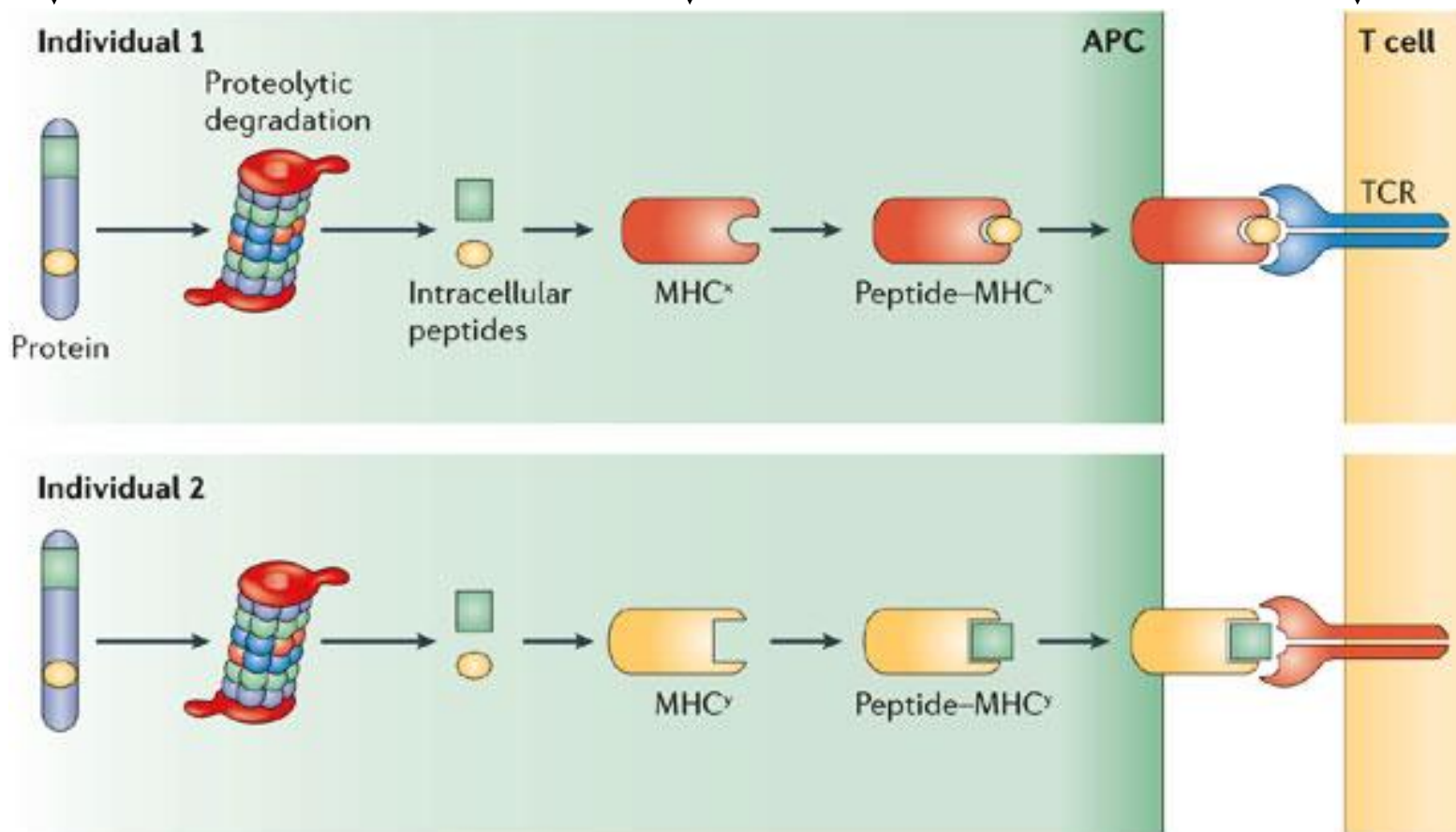
ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗΣ ΑΝΤΙΓΟΝΩΝ

Ίδια πρωτεΐνη, παρουσίαση διαφορετικών πεπτιδίων

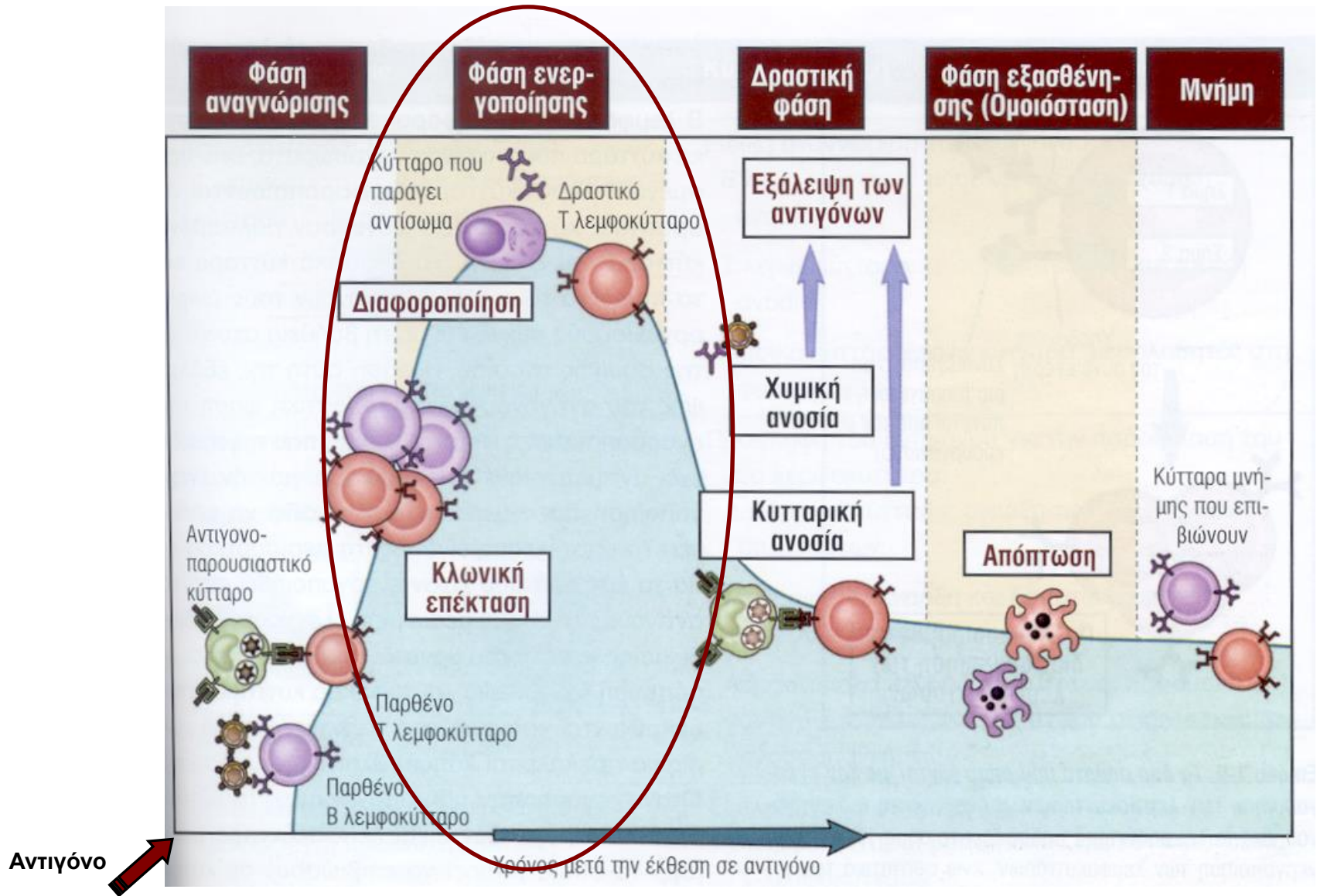
*Κοινή
πρωτεΐνη*

*Διαφορετικό
MHC μόριο*

*Διαφορετικό
T κύτταρο*



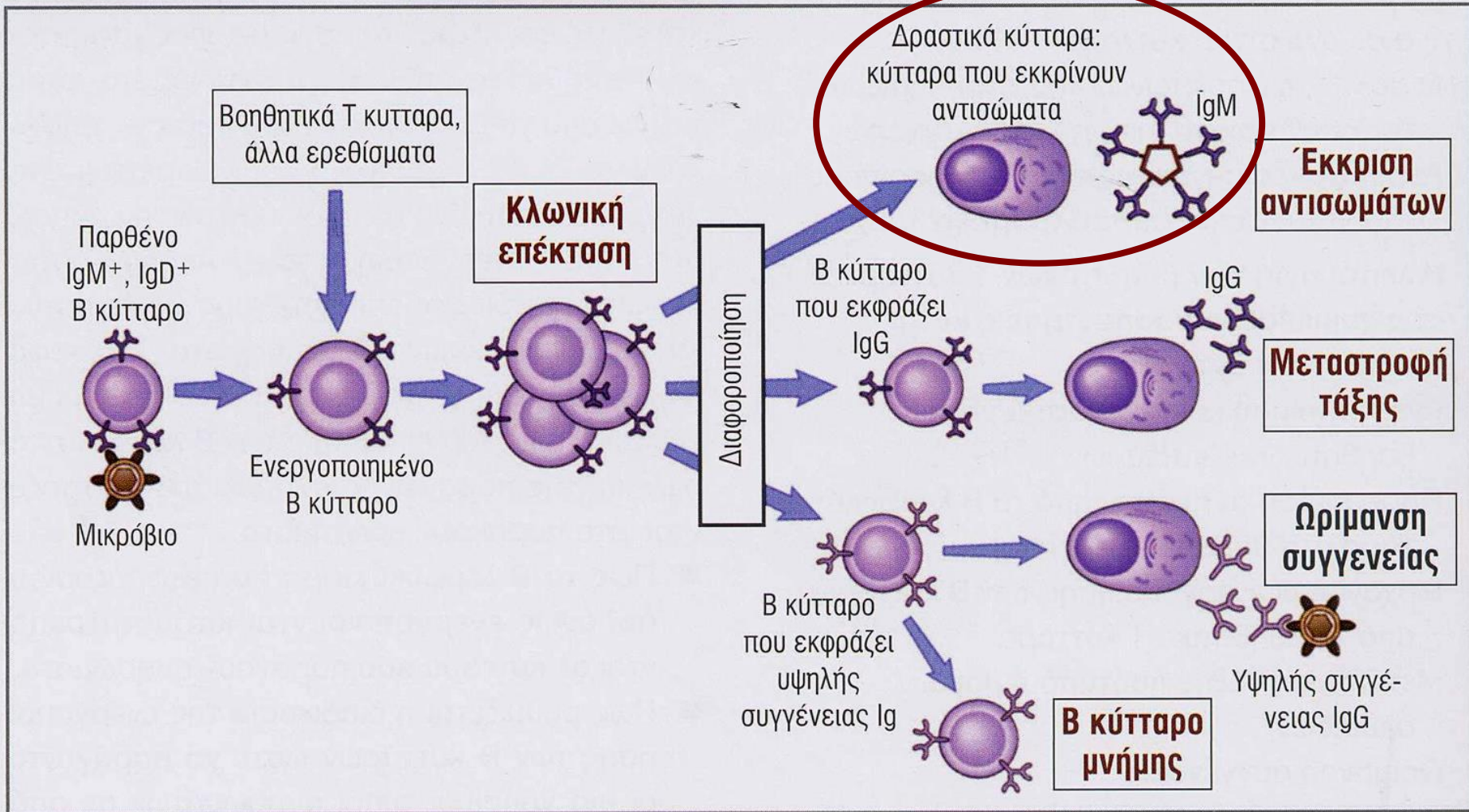
2. Η φάση της ενεργοποίησης



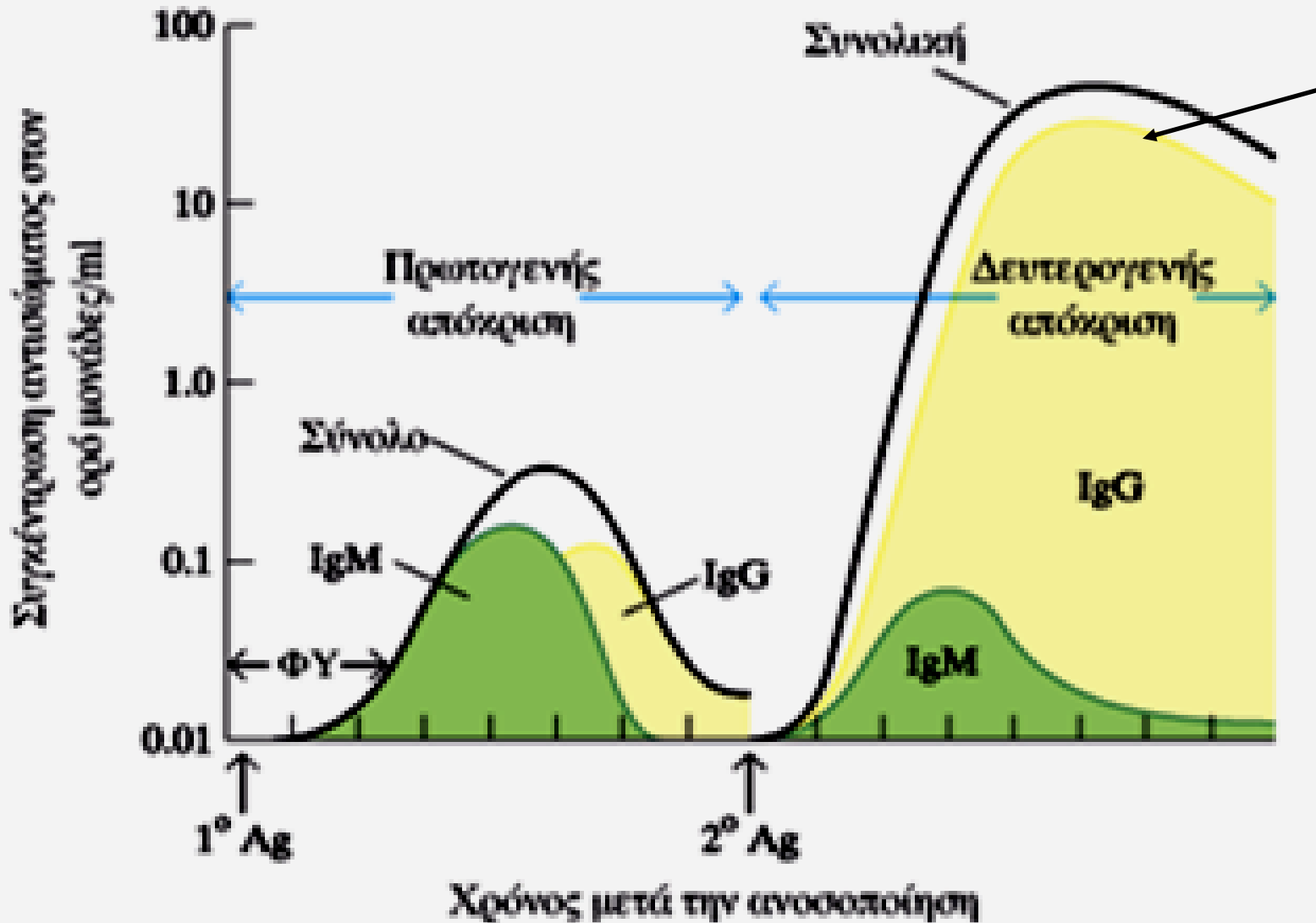
Φάσεις των χυμικών ανοσολογικών απαντήσεων

Αναγνώριση του αντιγόνου

Ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων



Πρωτογενείς και δευτερογενείς χυμικές ανοσολογικές απαντήσεις

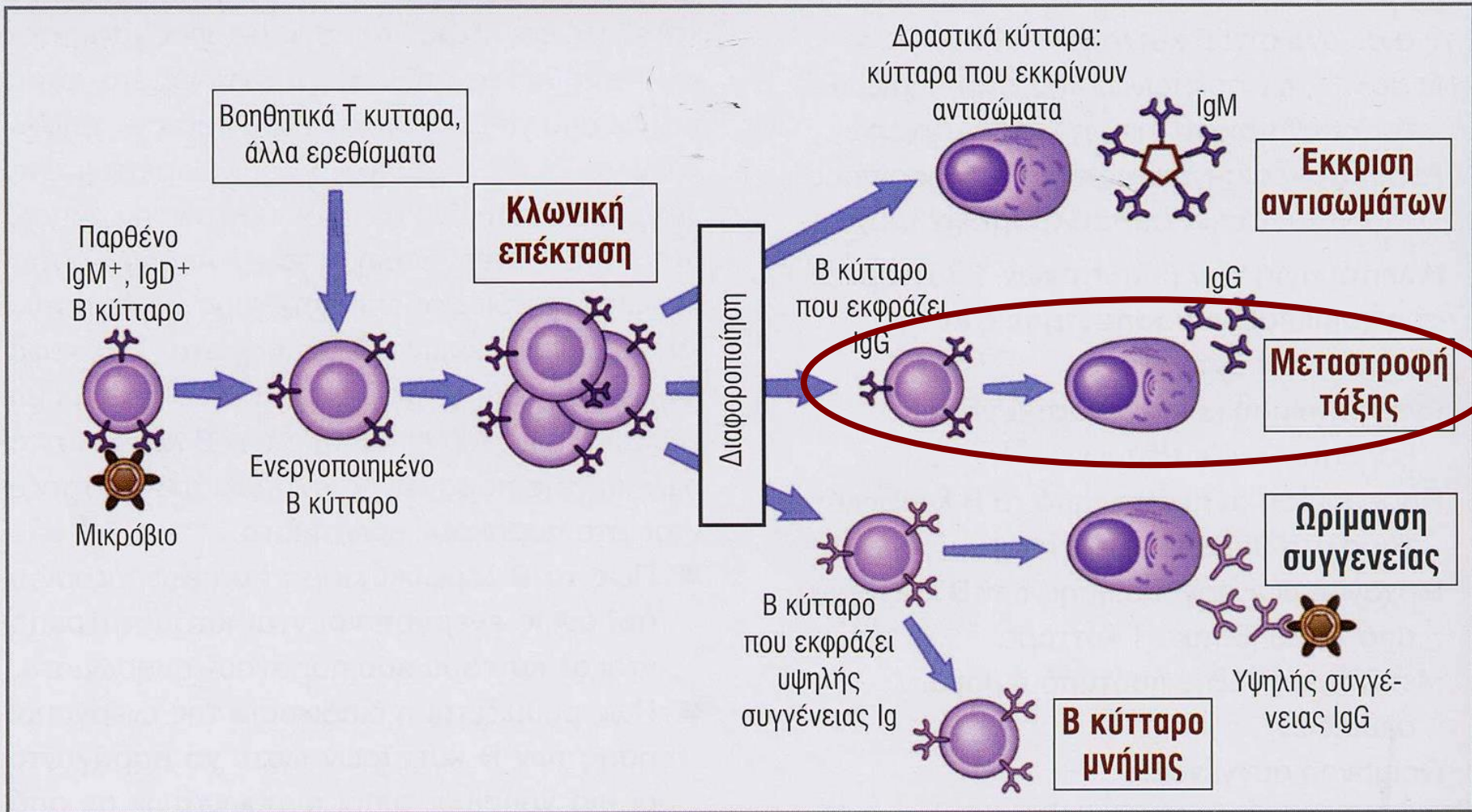


1. χρόνος
2. διάρκεια
3. τίτλος
4. τάξη Ig
5. συγγένεια

Φάσεις των χυμικών ανοσολογικών απαντήσεων

Αναγνώριση του αντιγόνου

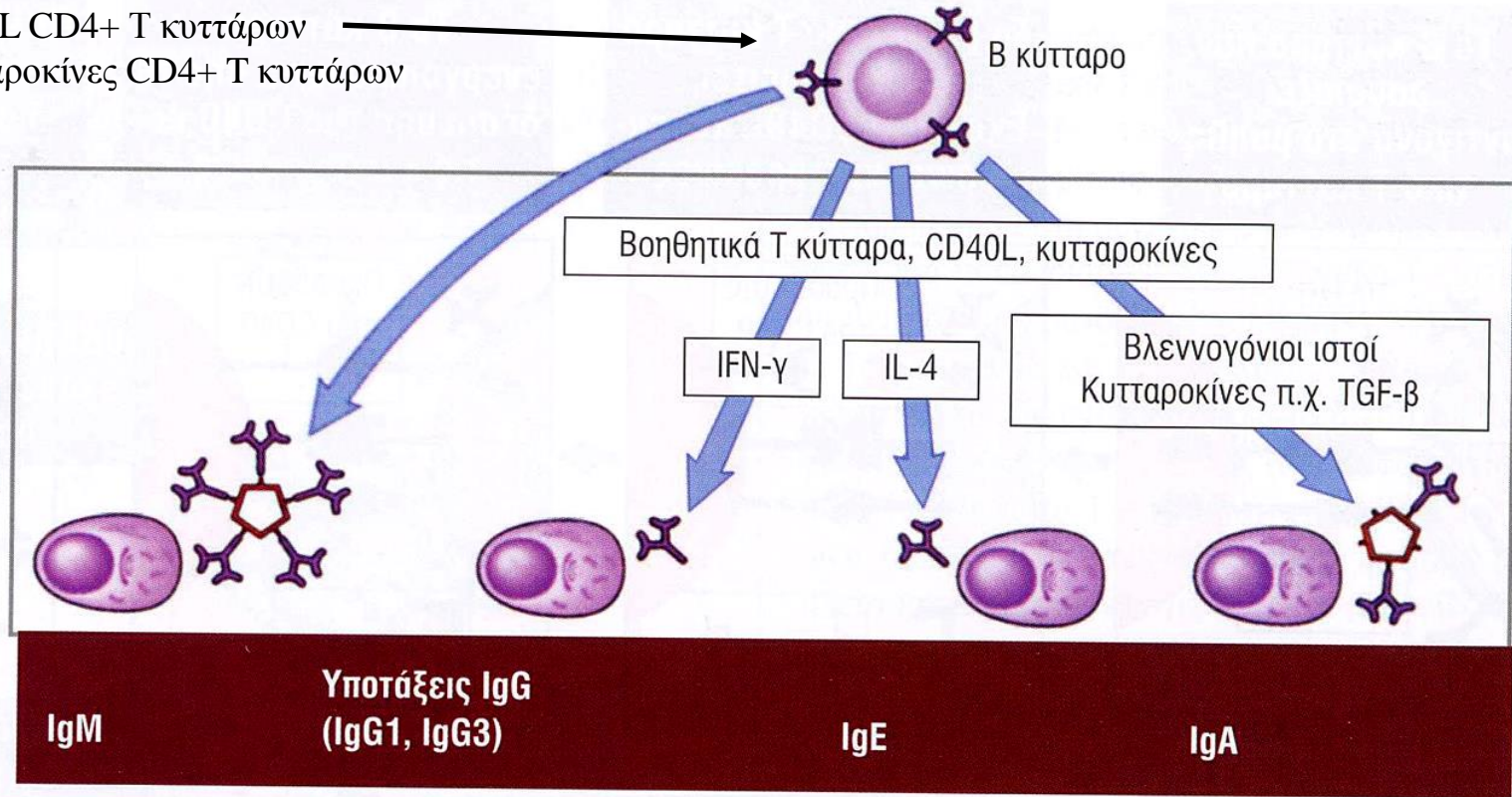
Ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων



Μεταστροφή τάξης βαριάς αλυσίδας

- Αντιγόνο
- CD40L CD4+ T κυττάρων
- Κυτταροκίνες CD4+ T κυττάρων

**Μεταστροφή
ισοτύπου**



Κύριες δραστη-
κές λειτουργίες

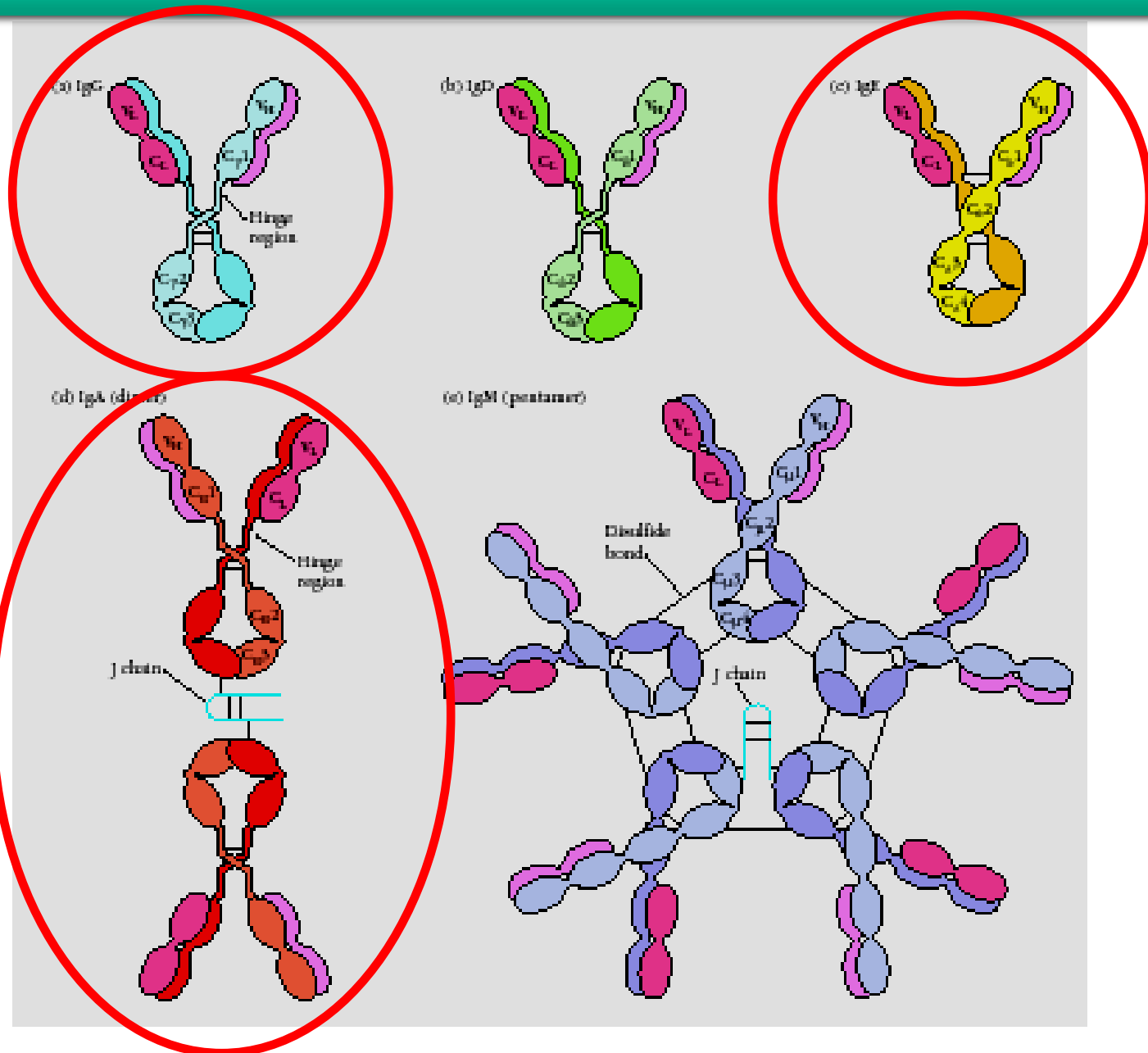
Ενεργοποίηση
του συμπληρώ-
ματος

Φαγοκυτταρικές απαντήσεις
που εξαρτώνται από τον
υποδοχέα Fc, ενεργο-
ποίηση του συμπληρώματος,
νεογνική ανοσία
(πλακουντιακή μεταφορά)

Ανοσία κατά
ελμίνθων
Αποκοκκίωση
σιτευτικών κυτ-
τάρων (άμεση
υπερευαισθησία)

Βλεννογόνια ανοσία
(μεταφορά της IgA
μέσω των επιθη-
λίων)

Δομή κυρίων τάξεων αντισωμάτων



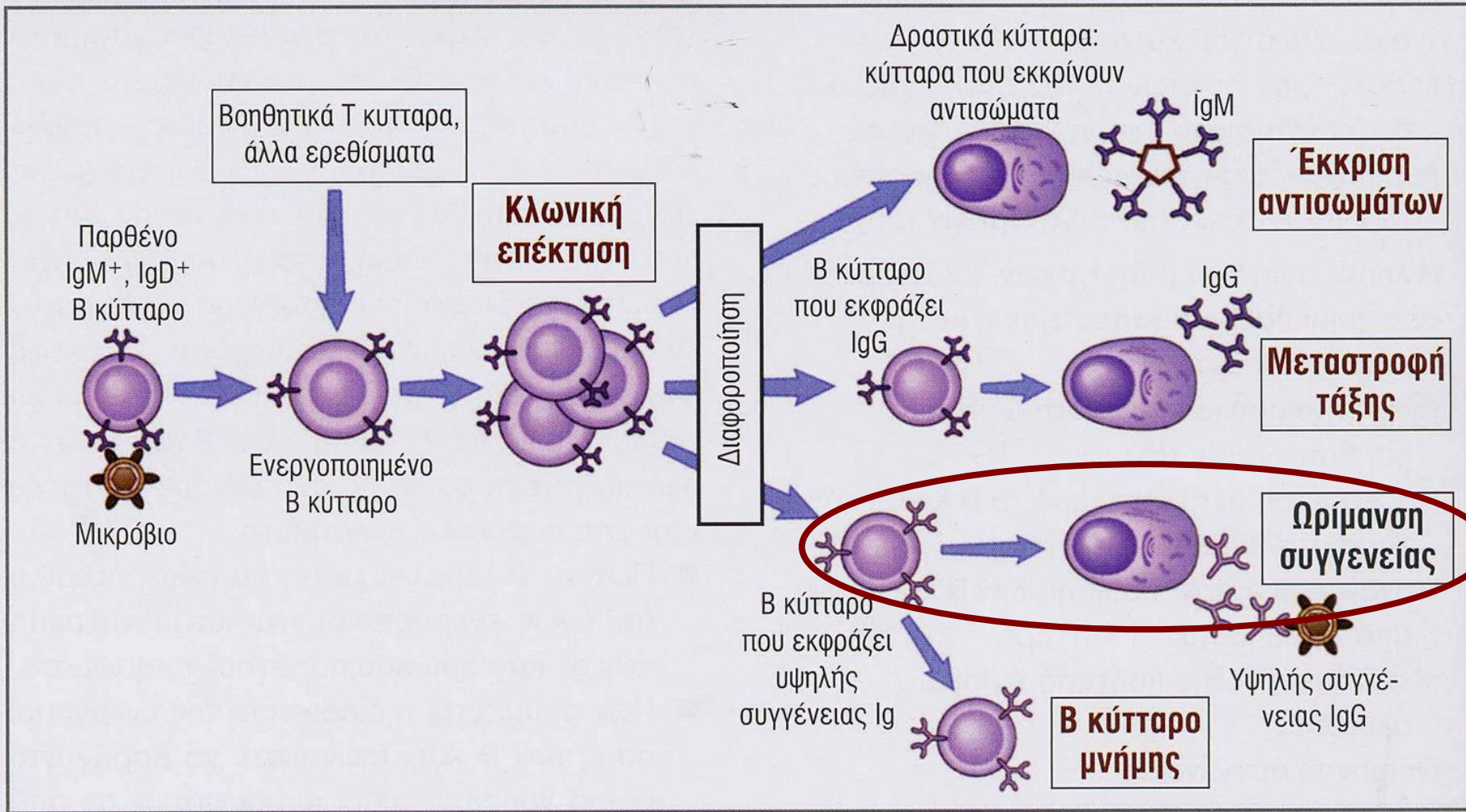
Χαρακτηριστικά κυρίων τάξεων αντισωμάτων

Ισότυπος του Ab	Υπότυποι	Βαριά αλυσίδα	Συγκέντρωση στον ορό (mg/ml)	Χρόνος ημιζωής στον ορό (ημέρες)	Εκκρινόμενη μορφή	Λειτουργίες
IgA	IgA 1, 2	α (1 ή 2)	3,5	6	Κυρίως διμερές, αλλά και μονομερές και τριμερές	Βλεννογονική ανοσία Παθητική ανοσία νεογνών
IgD	Όχι	δ	Ίχνη	3	Μονομερές?	Αντιγονικός υποδοχέας αθών Β κυττάρων
IgE	Όχι	ε	0,05	2	Μονομερές	Άμυνα έναντι ελμίνθων. Άμεση υπερευαισθησία
IgG	IgG 1-4	γ (1, 2, 3 ή 4)	13,5	23	Μονομερές	Οψωνοποίηση, ενεργοποίηση συμπληρώματος, ADCC, νεογνική ανοσία, καταστολή Β κυττάρων (ανάδραση)
IgM	Όχι	μ	1,5	5	Πενταμερές	Αντιγονικός υποδοχέας αθών Β κυττάρων (ως μονομερές), ενεργοποίηση συμπληρώματος

Φάσεις των χυμικών ανοσολογικών απαντήσεων

Αναγνώριση του αντιγόνου

Ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων



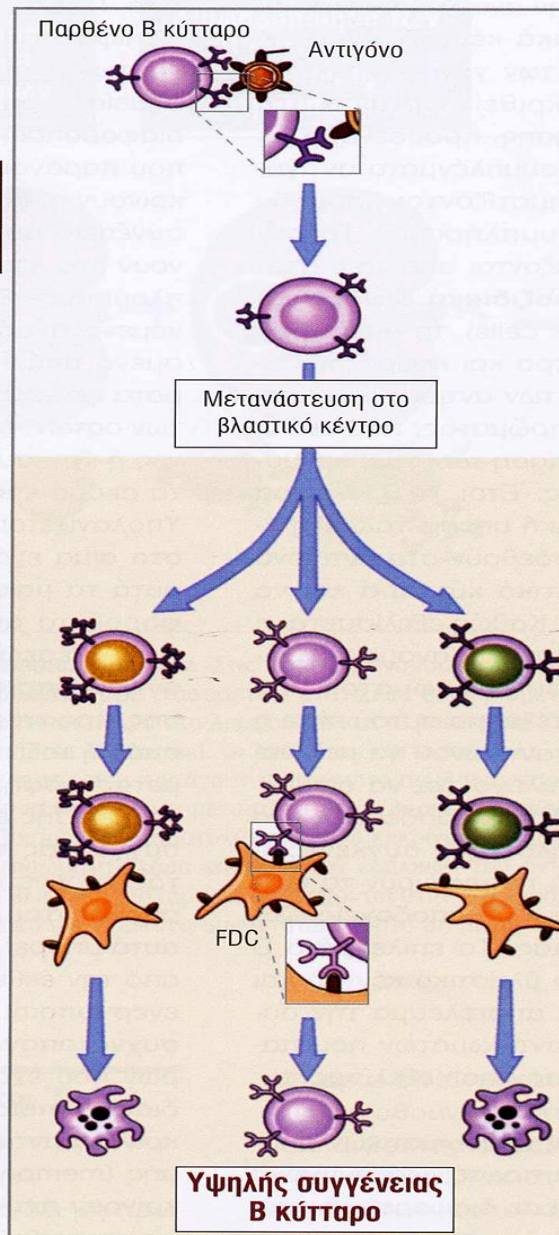
Ωρίμανση συγγένειας B λεμφοκυττάρων στα βλαστικό κέντρα

Ενεργοποίηση του B κυττάρου από πρωτεϊνικά αντιγόνα και βοηθητικά T κύτταρα

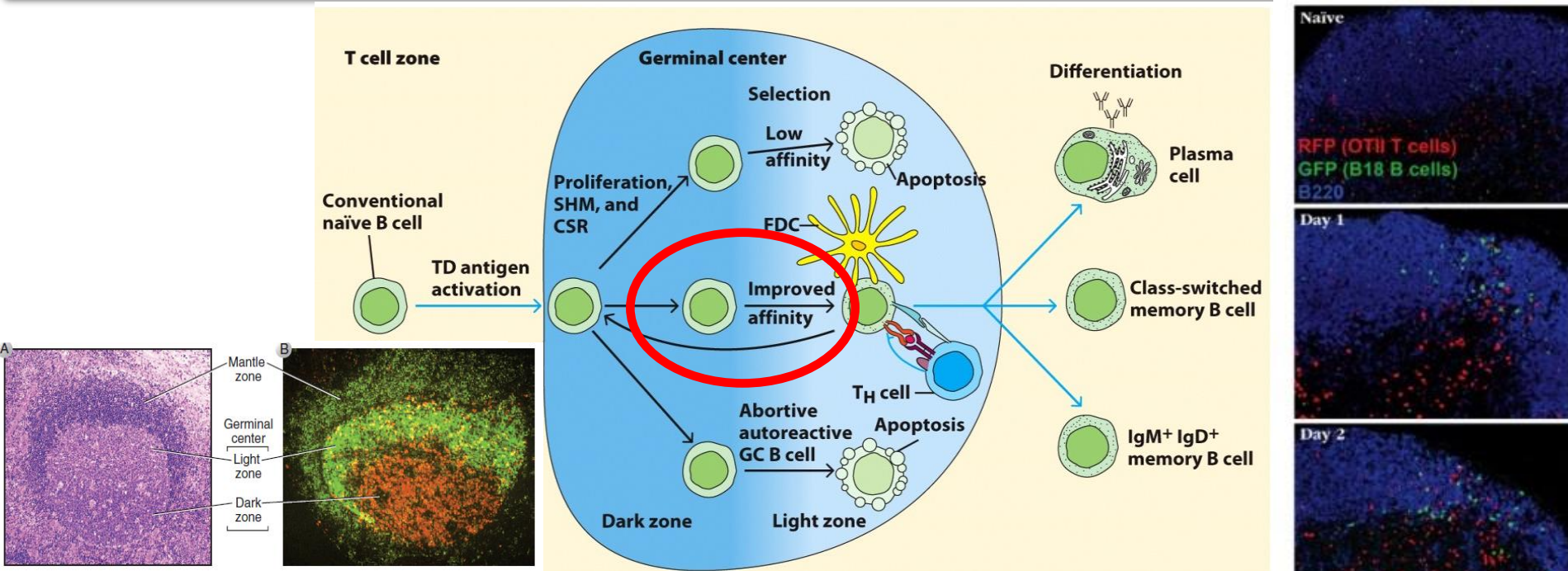
B κύτταρα με σωματικά μεταλλαγμένα γονίδια V των Ig και ανοσοσφαιρίνες με ποικίλωση συγγένεια για το αντιγόνο

Μόνο B κύτταρα με υψηλής συγγένειας μεμβρανική Ig συνδέονται με το αντιγόνο πάνω στα λεμφοζιδιακά δενδριτικά κύτταρα

Τα B κύτταρα που συναντούν αντιγόνο πάνω στα λεμφοζιδιακά δενδριτικά κύτταρα επιλέγονται να επιβιώσουν. Τα υπόλοιπα B κύτταρα πεθαίνουν



Βλαστικά κέντρα των δευτερογενών λεμφικών οργάνων



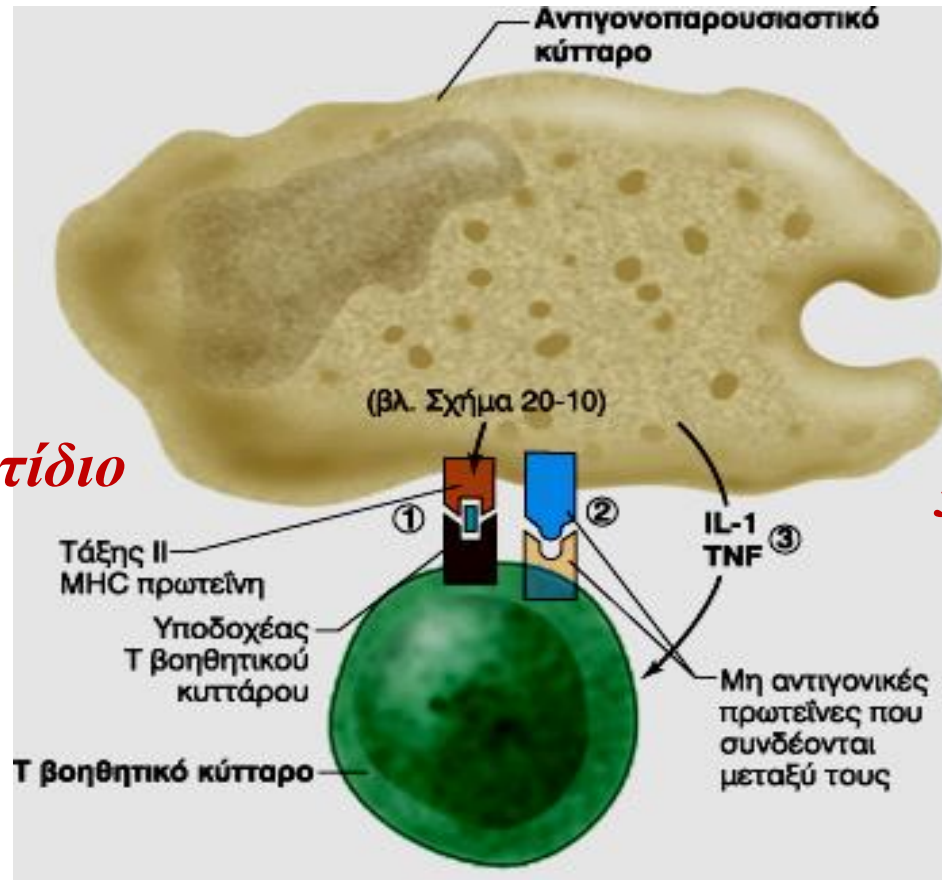
Εντός του βλαστικού κέντρου:

- Πολλαπλασιασμός B κυττάρων
- Σωματικές υπερμεταλλάξεις
- Επιλογή υψηλής συγγένειας B κυττάρων
- Μεταστροφή τάξης βαριάς αλυσίδας

ΕΞΟΔΟΣ από το βλαστικό κέντρο:

- υψηλής συγγένειας πλασματοκύτταρα & B κύτταρα μνήμης

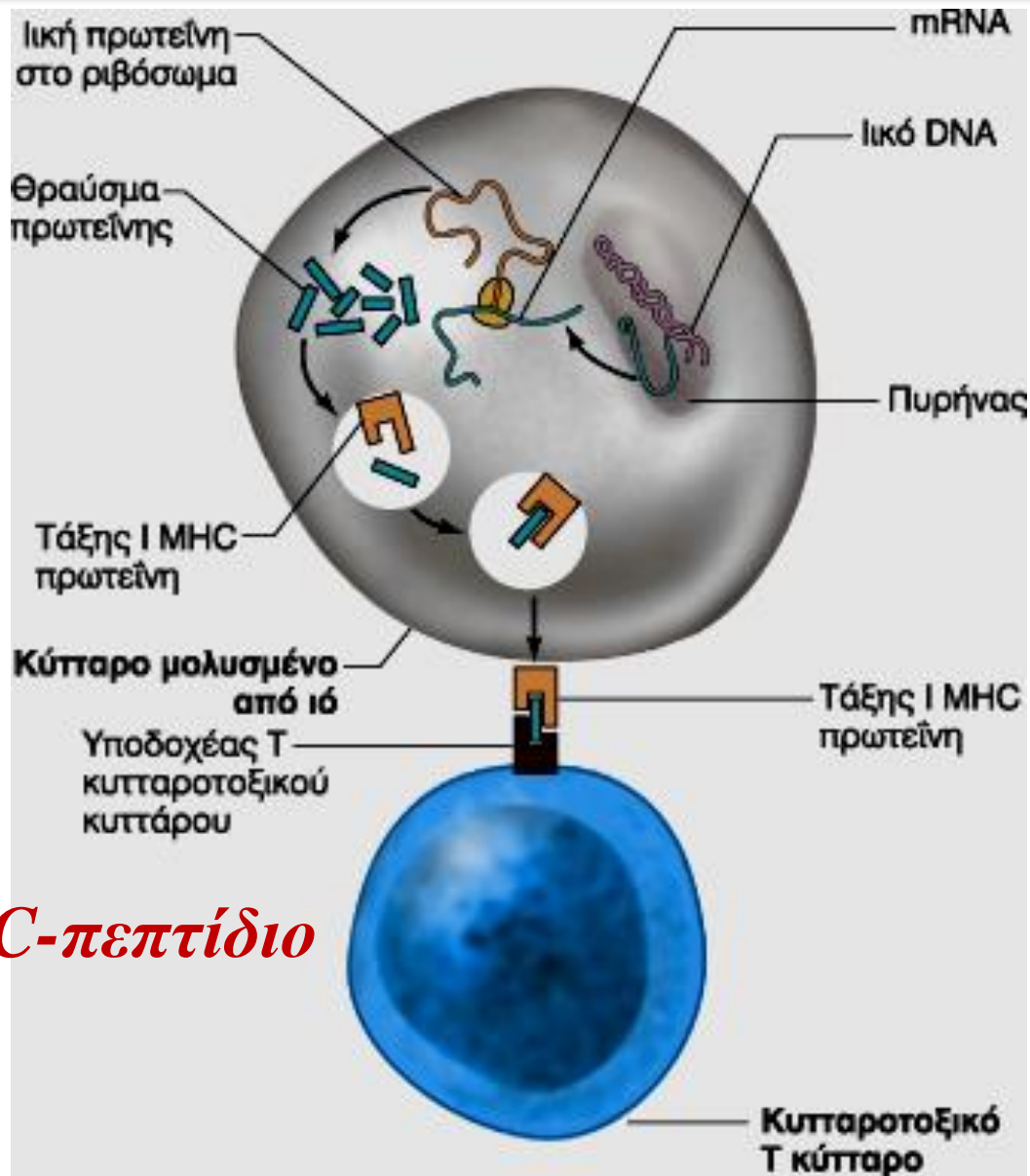
Ενεργοποίηση των Th κυττάρων



1. TCR+MHC-πεπτίδιο

2. συνδιέγερση

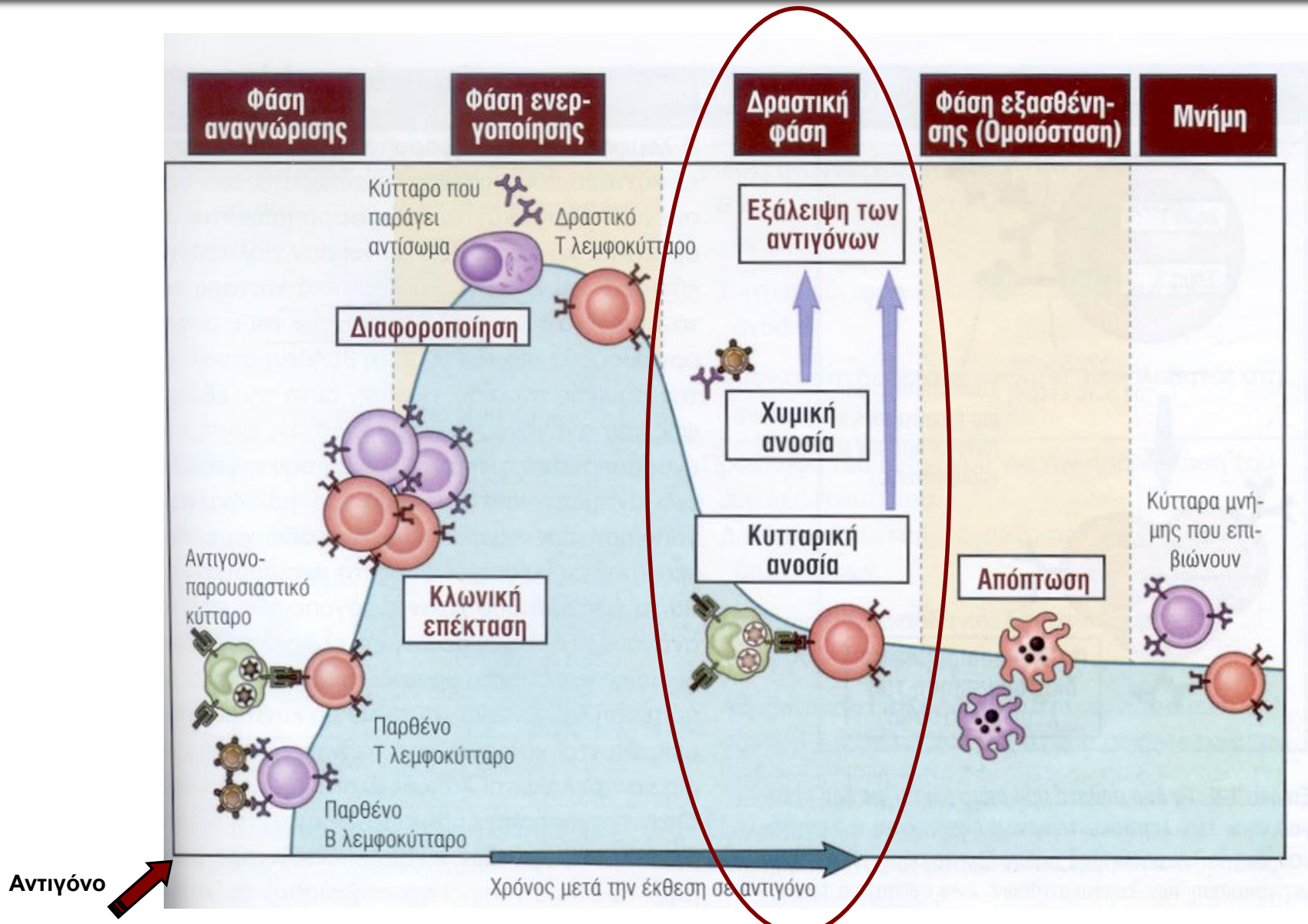
Ενεργοποίηση των Tc



2. & 3. ???

1. TCR+MHC-πεπτίδιο

3. Η δραστική φάση



Ρόλος T & B κυττάρων στην ανοσολ. απάντηση

1

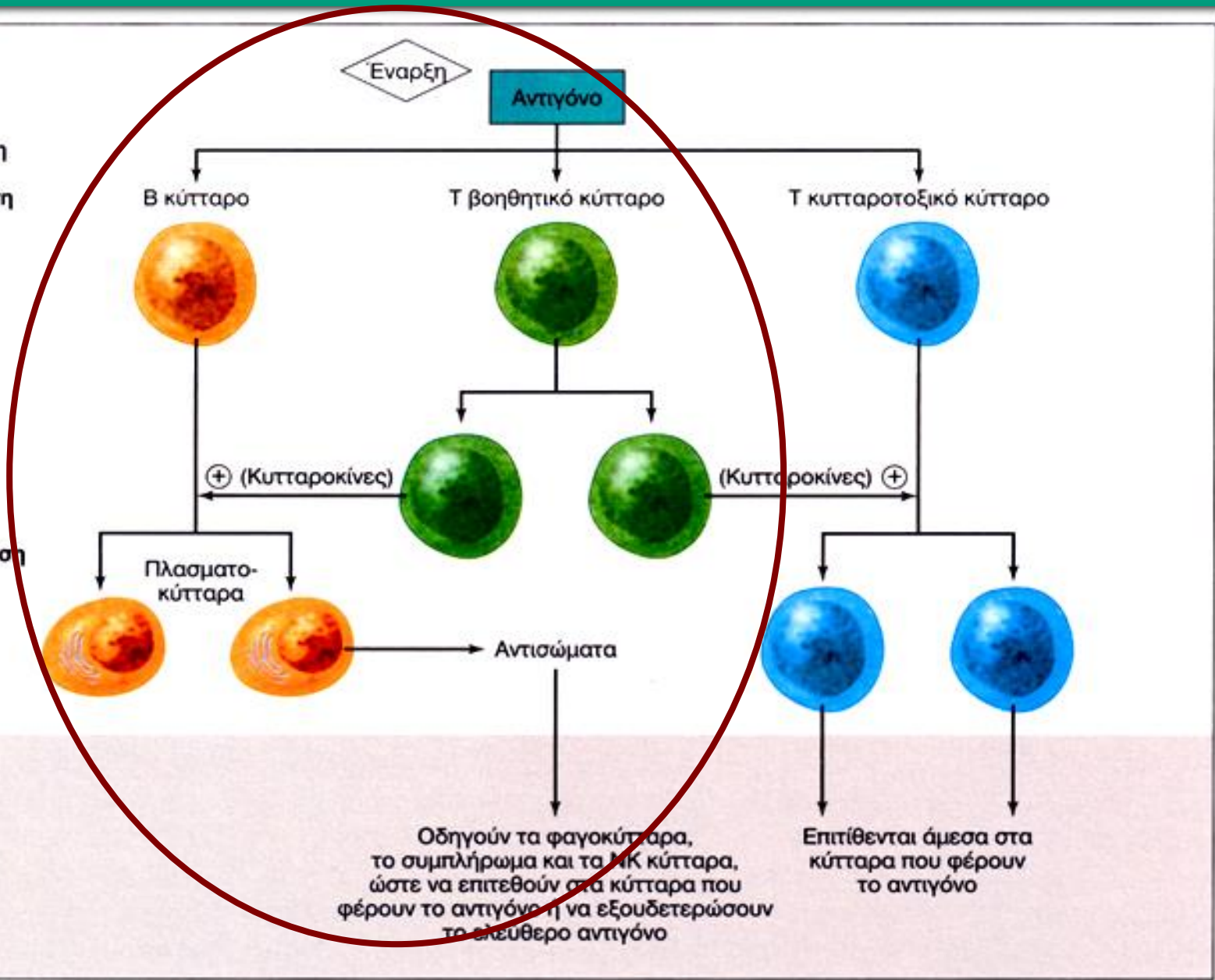
Συνάντηση και αναγνώριση

2

Ενεργοποίηση

3

Επίθεση



Οδηγούν τα φαγοκύτταρα, το συμπλήρωμα και τα NK κύτταρα, ώστε να επιτεθούν στα κύτταρα που φέρουν το αντιγόνο ή να εξουδετερώσουν το ελεύθερο αντιγόνο

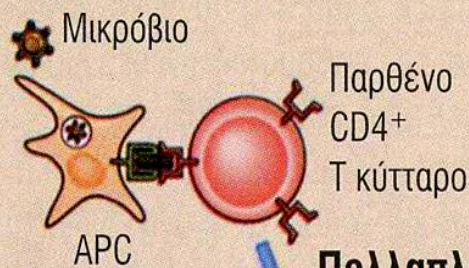
Επιτίθενται άμεσα στα κύτταρα που φέρουν το αντιγόνο

Αλληλεπιδράσεις βοηθητικών T και B κυττάρων στους δευτερογενείς λεμφικούς ιστούς

Παρουσίαση του αντιγόνου και ενεργοποίηση του T κυττάρου

Αναγνώριση του αντιγόνου από B κύτταρα

Λεμφαδένας



Παραφλοιώδης περιοχή (ζώνη T κυττάρων)

Λεμφοζίδιο (ζώνη B κυττάρων)

Πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση των T κυττάρων



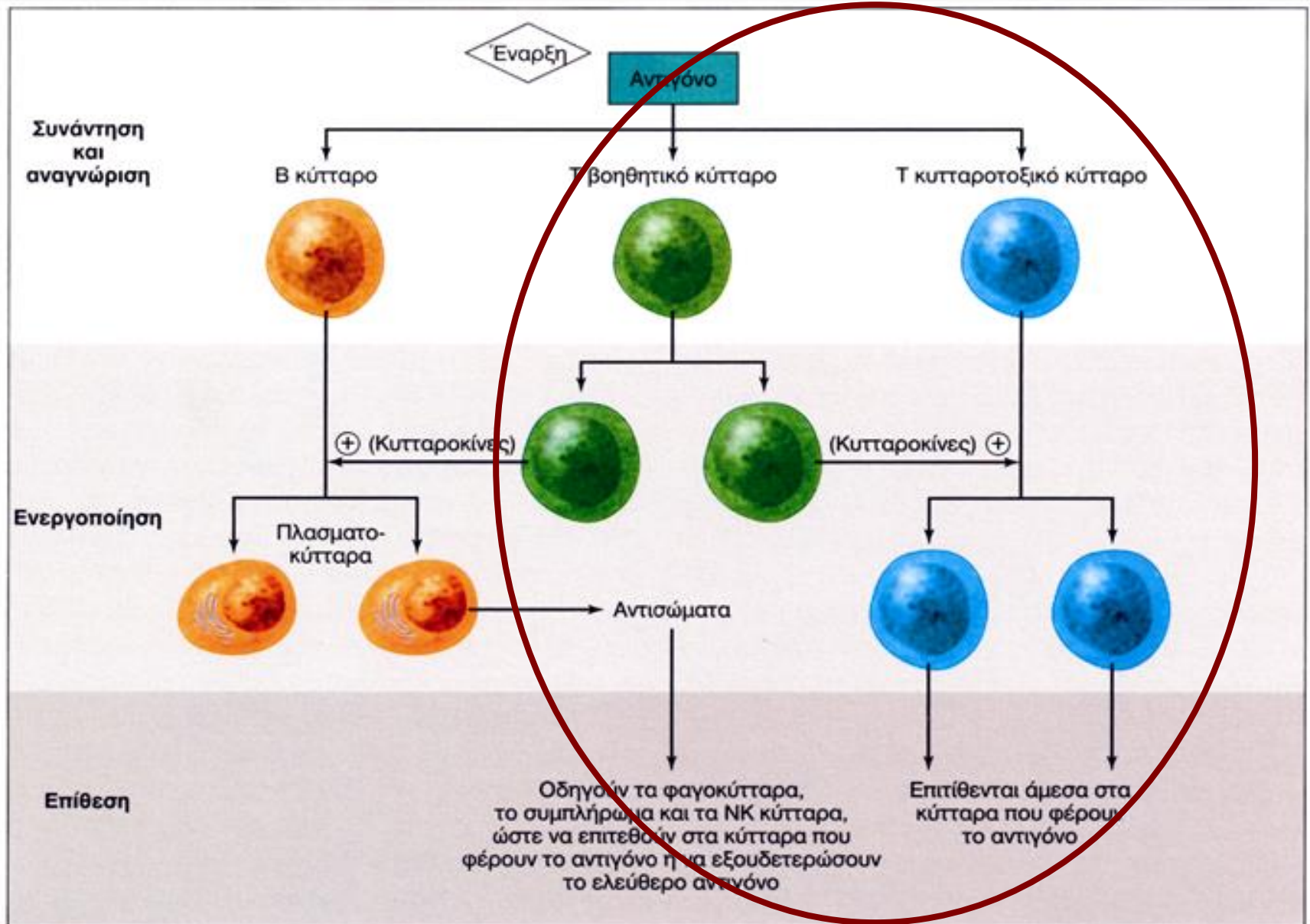
Μετανάστευση

Μετανάστευση

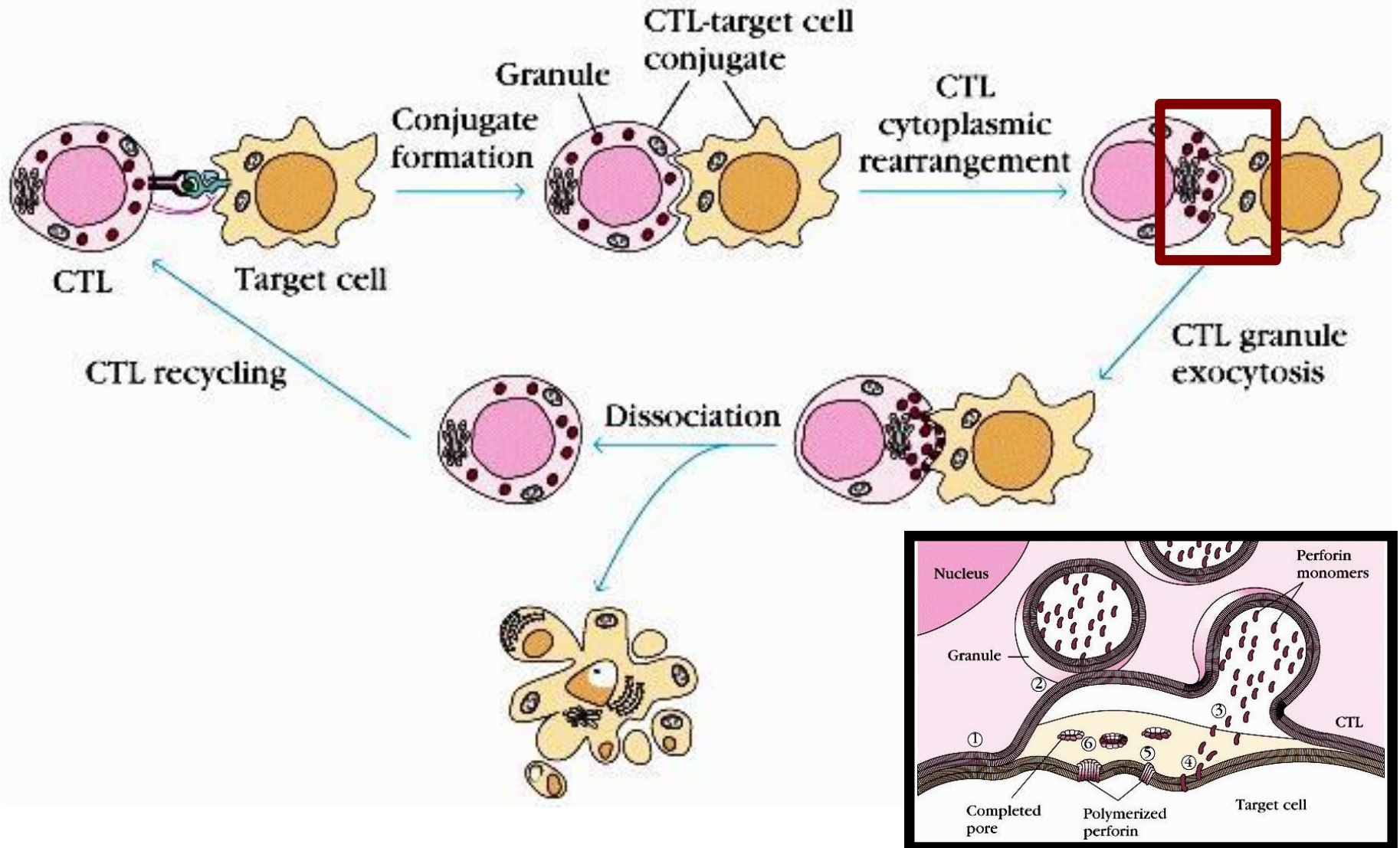
Δραστικά CD4+ T κύτταρα

Αλληλεπιδράσεις T:B κυττάρων

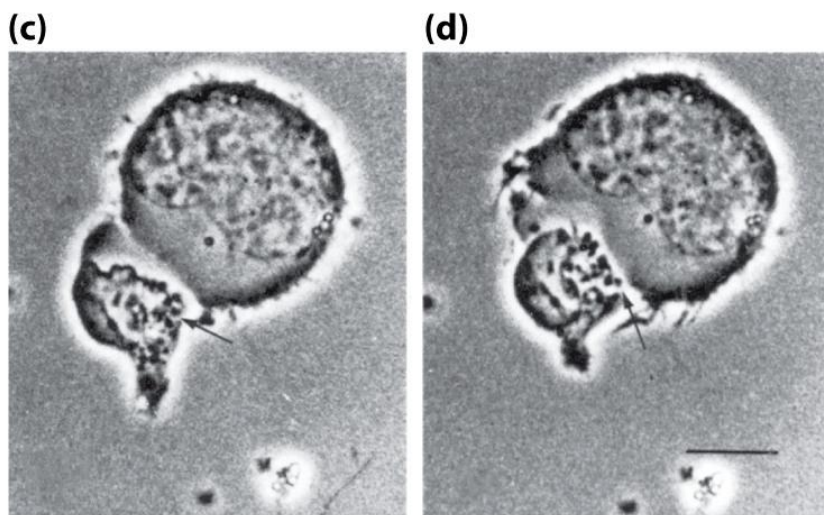
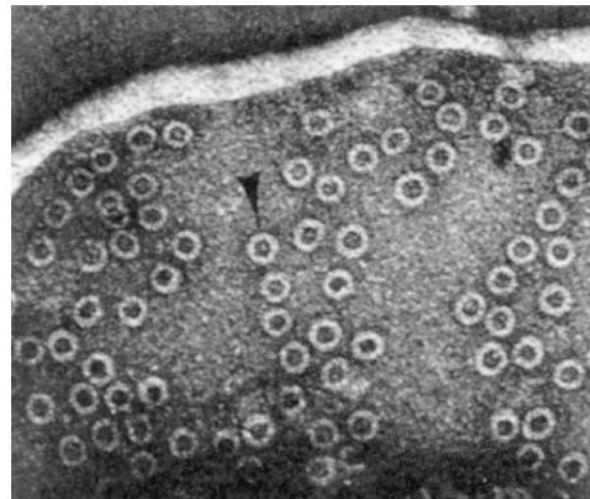
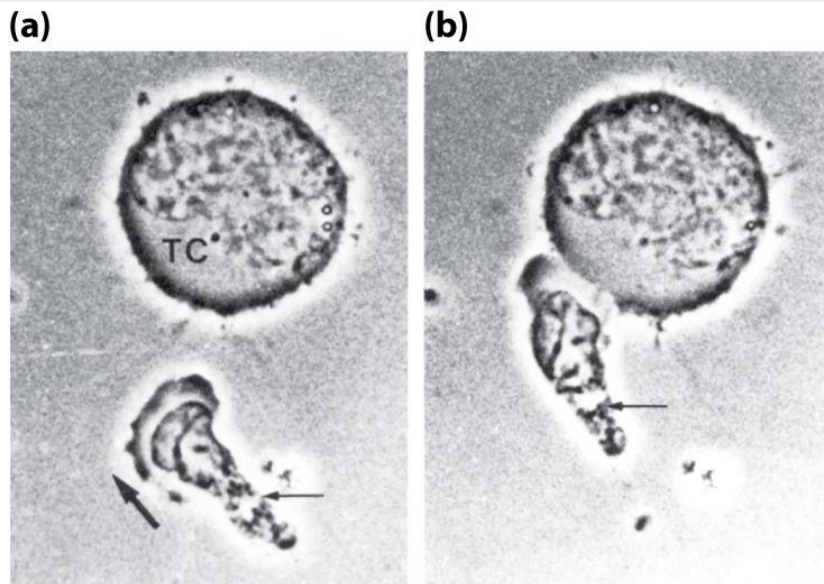
Ρόλος T & B κυττάρων στην ανοσολ. απάντηση



Τα CTLs εξωκυτταρώνουν κυτταρολυτικά μόρια

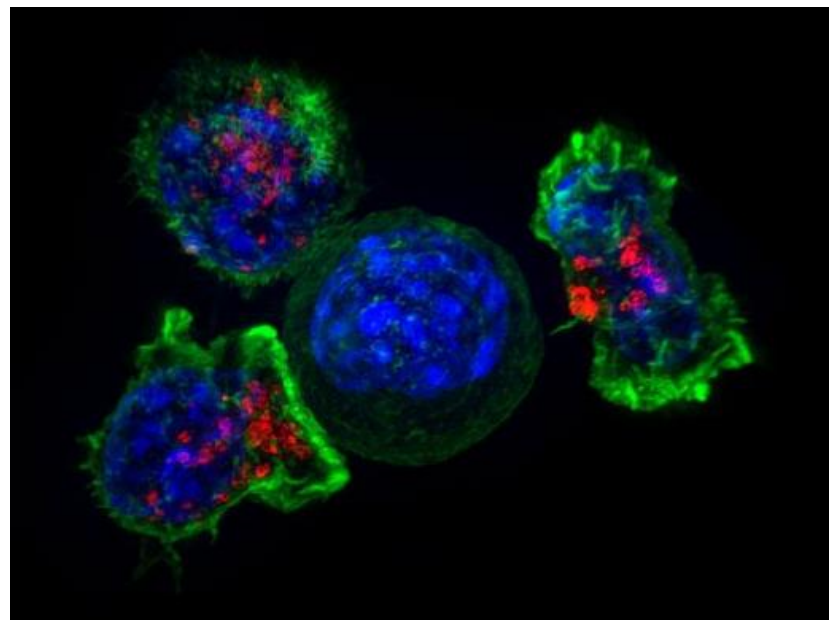


Τα CTLs σιοτώνουν καρκινικούς στόχους



2 min

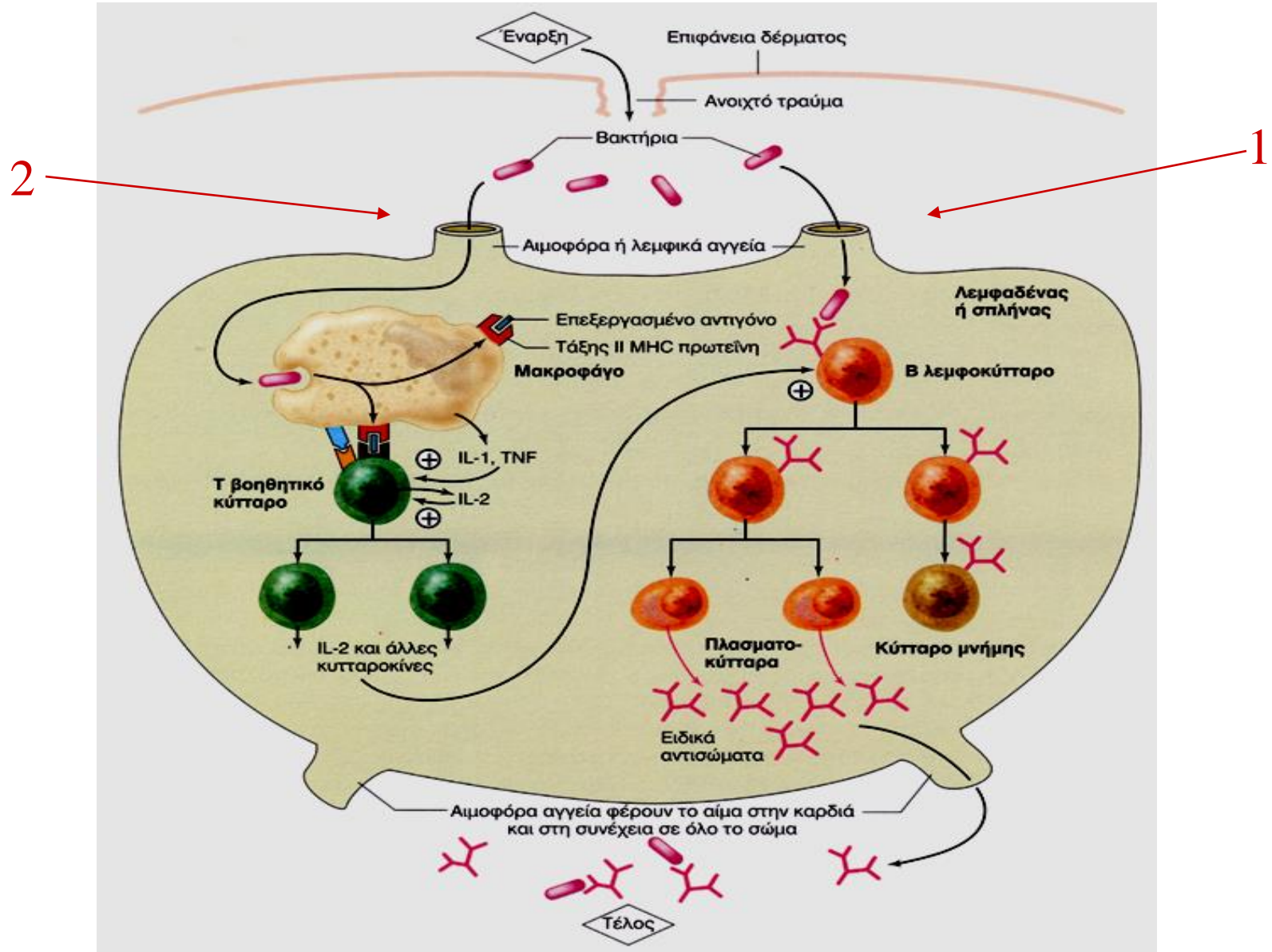
10 min



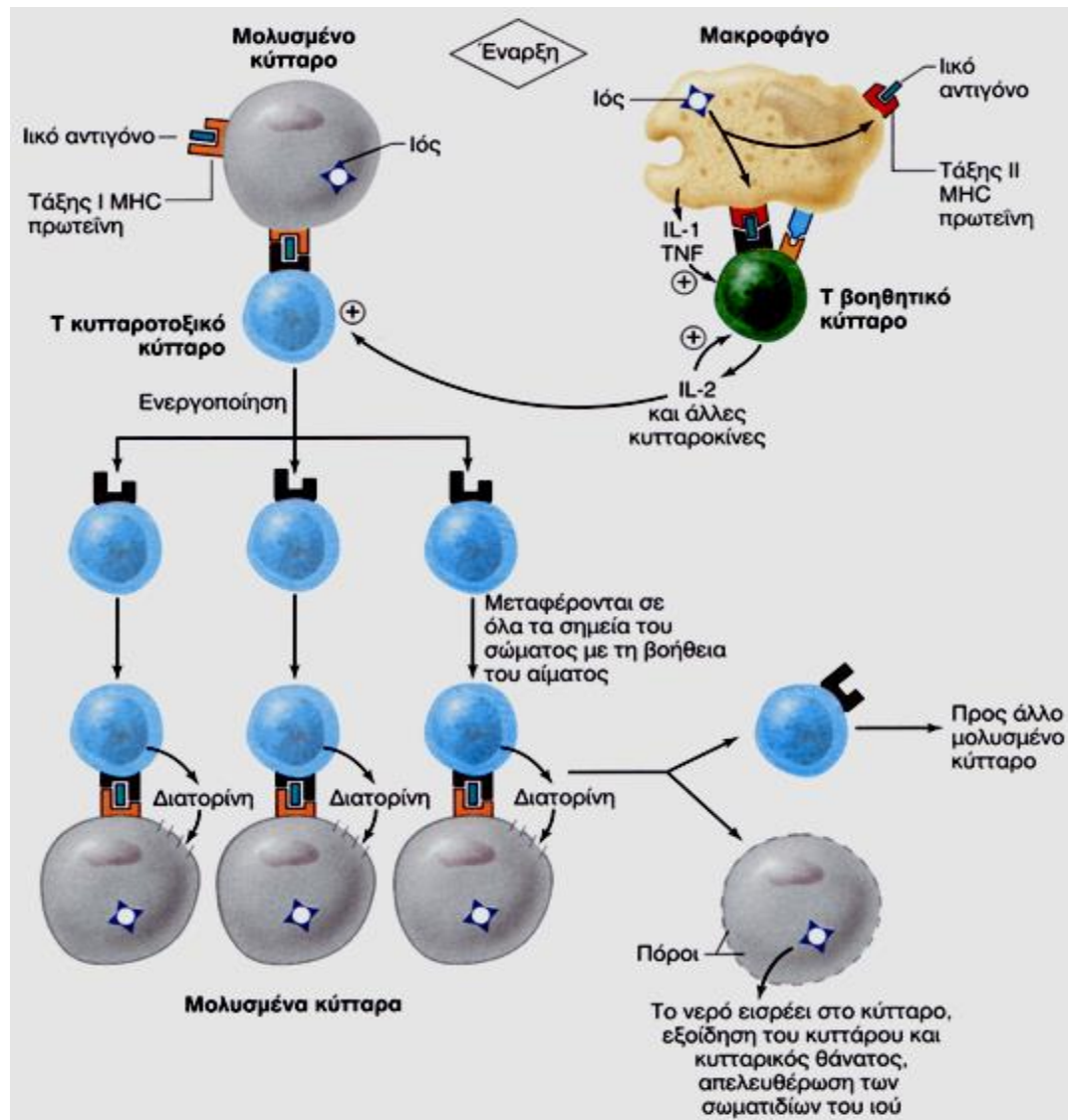
Δύο συνολικά παραδείγματα:

- 1. Απάντηση σε βακτηριακή λοίμωξη**
- 2. Απάντηση σε ιική λοίμωξη**

1. Η πορεία μιας βακτηριακής λοίμωξης

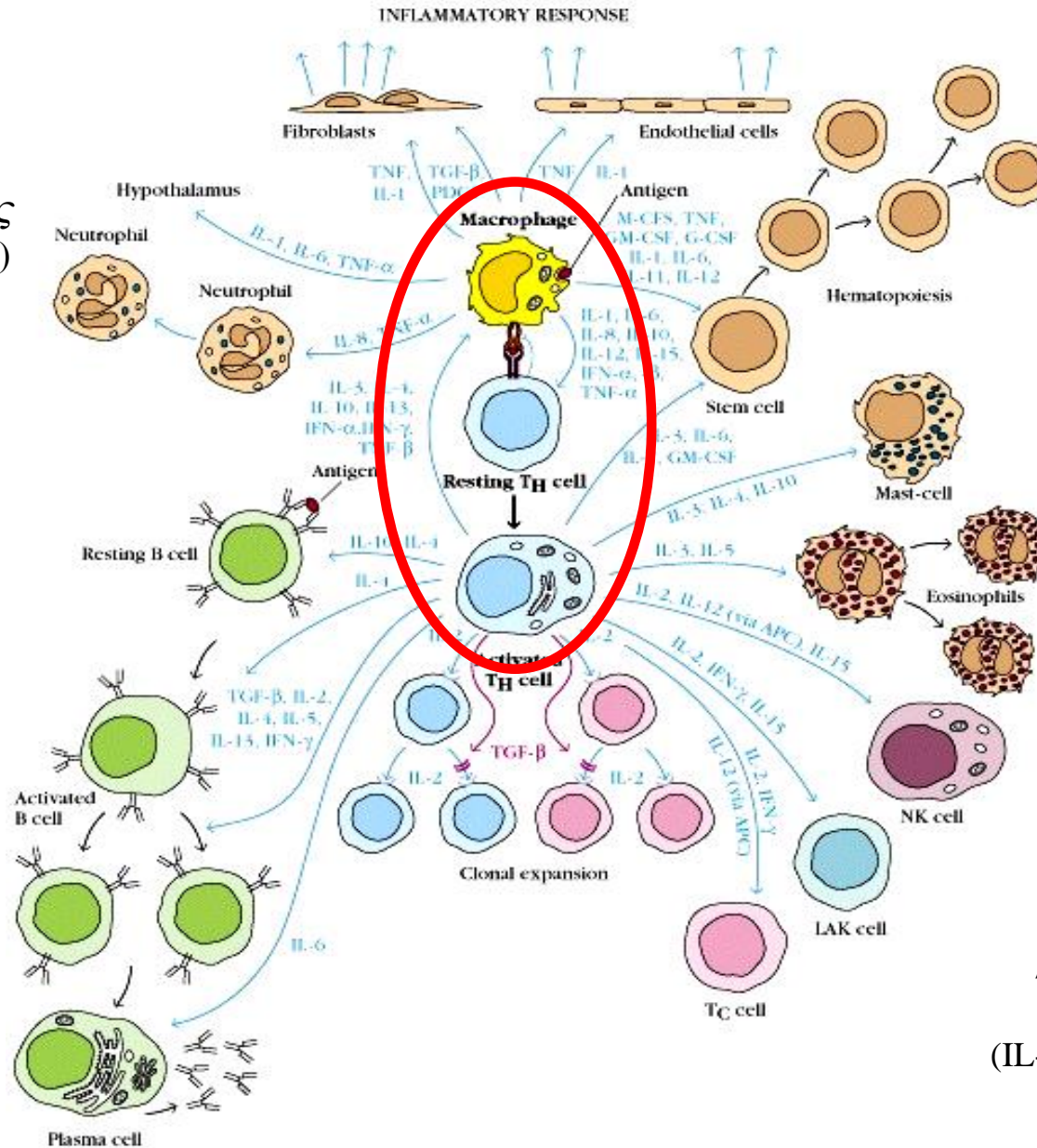


2. Η πορεία μιας ιϊκής λοίμωξης



Λειτουργικές ομάδες κυτταροκινών

μεσολαβητές
φυσικής ανοσίας
(IL-6, IFN- α , TNF- α)

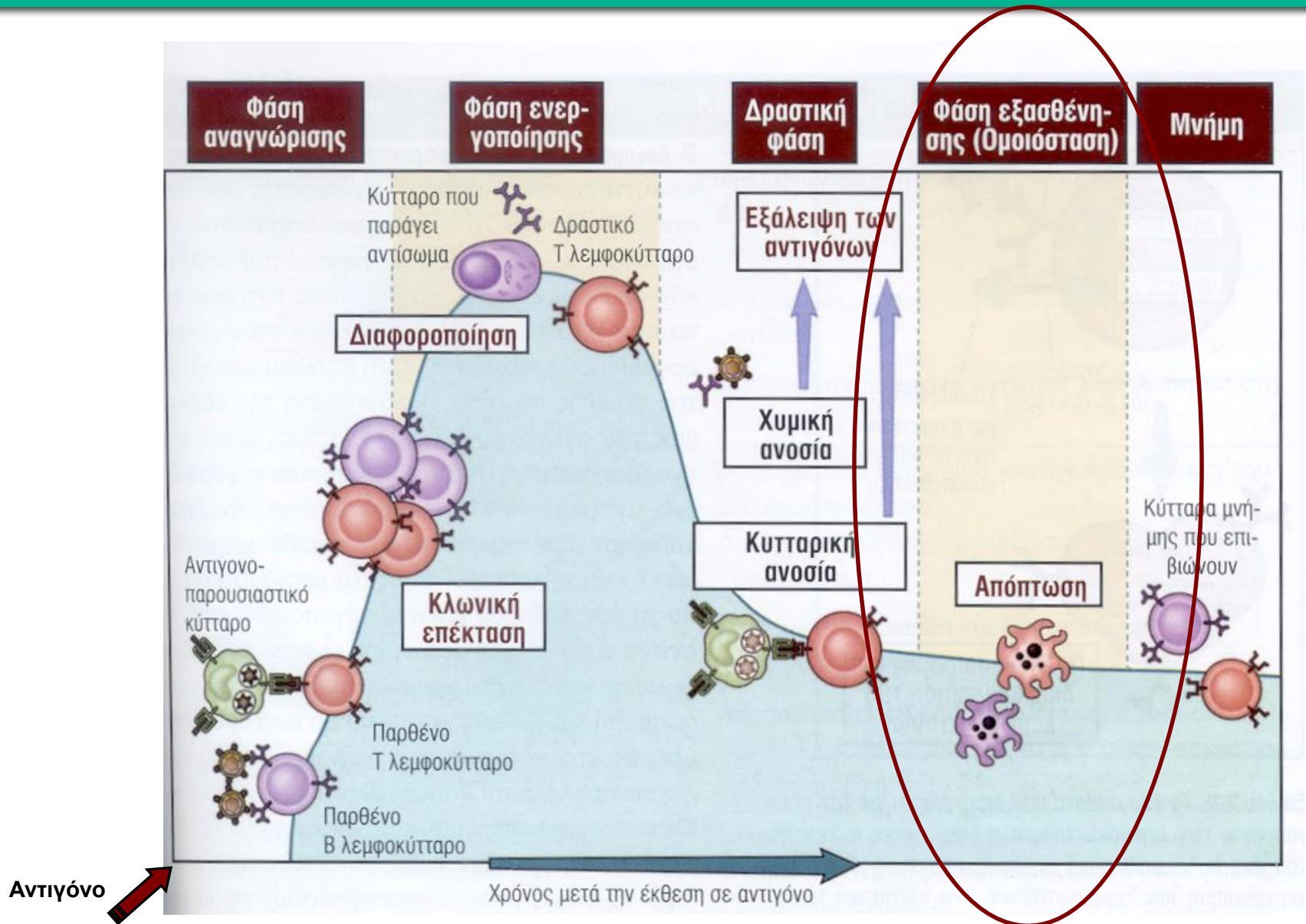


αυξητικοί
παράγοντες
(GM-CSF, M-CSF, IL-
3, IL-7)

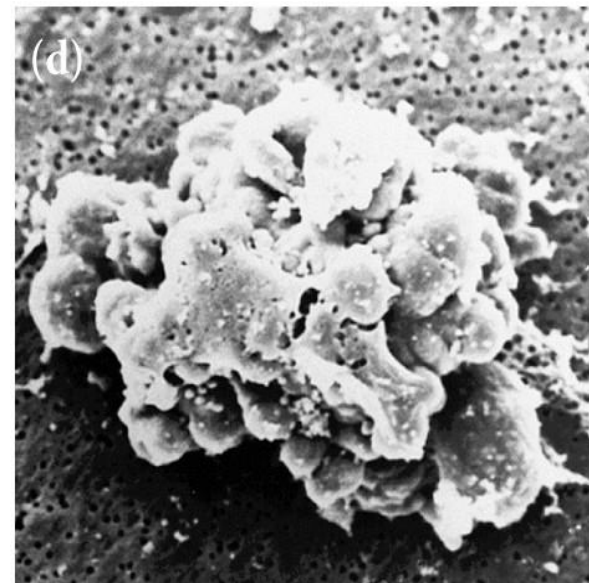
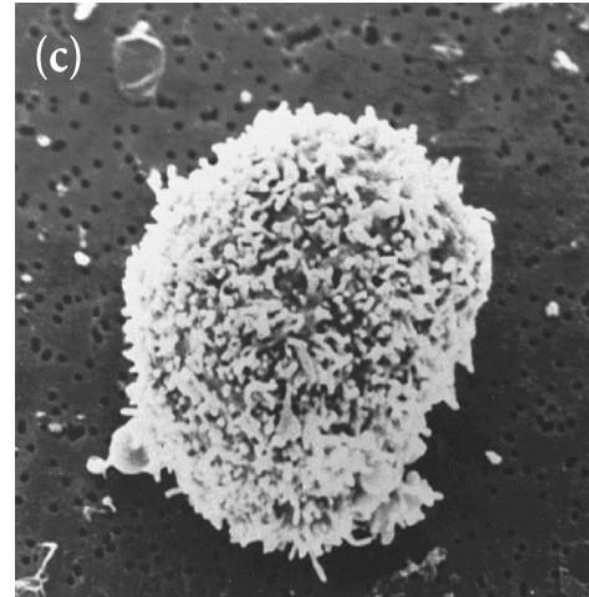
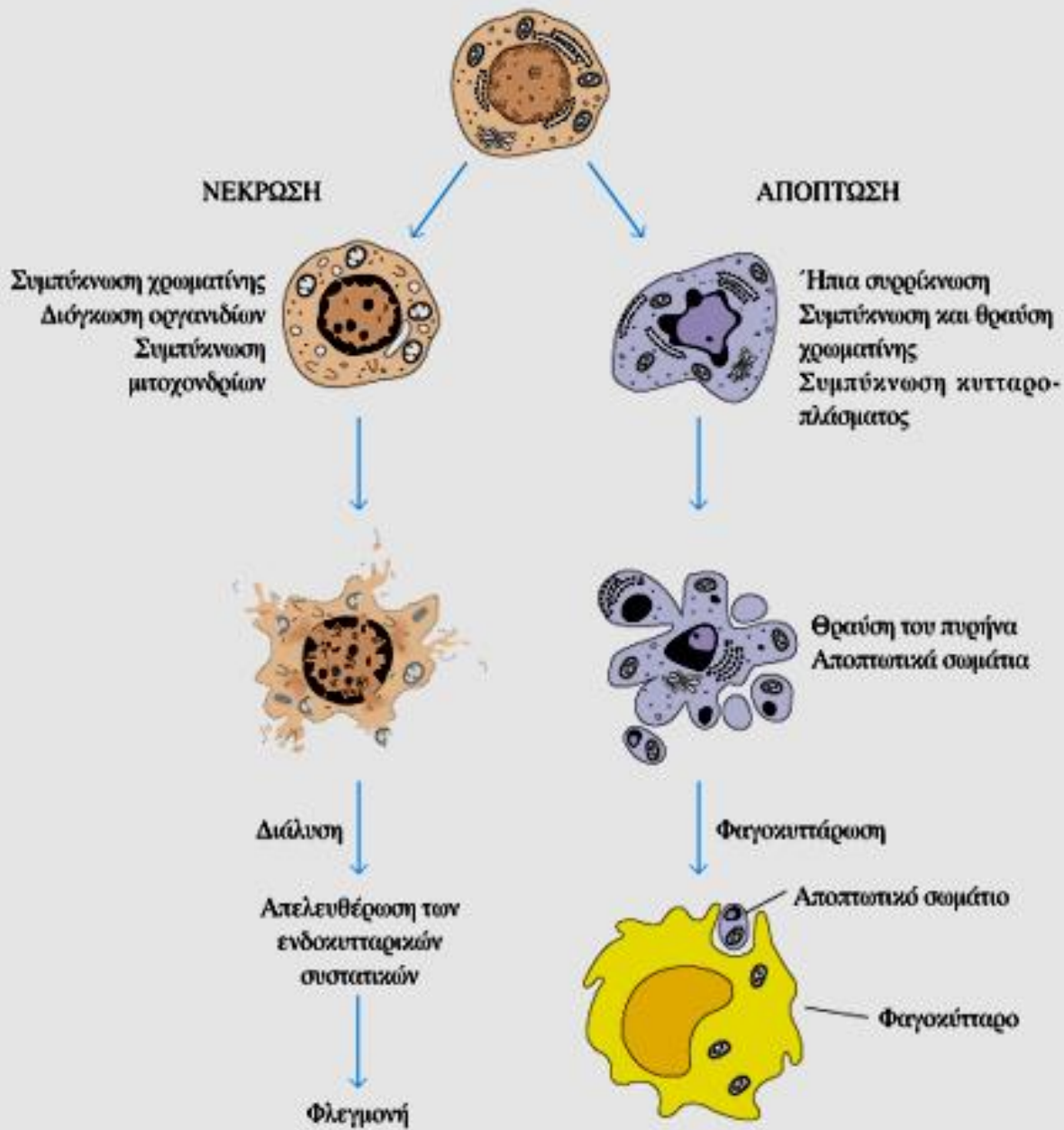
ρυθμιστές
ενεργοποίησης,
πολ/σμού και
διαφοροποίησης
(IL-2, IL-4, TGF- β)

ρυθμιστές ανοσολ.
φλεγμονής
(IL-10, IL-12, IFN- γ , TNF- β)

4. Η φάση της εξασθένησης

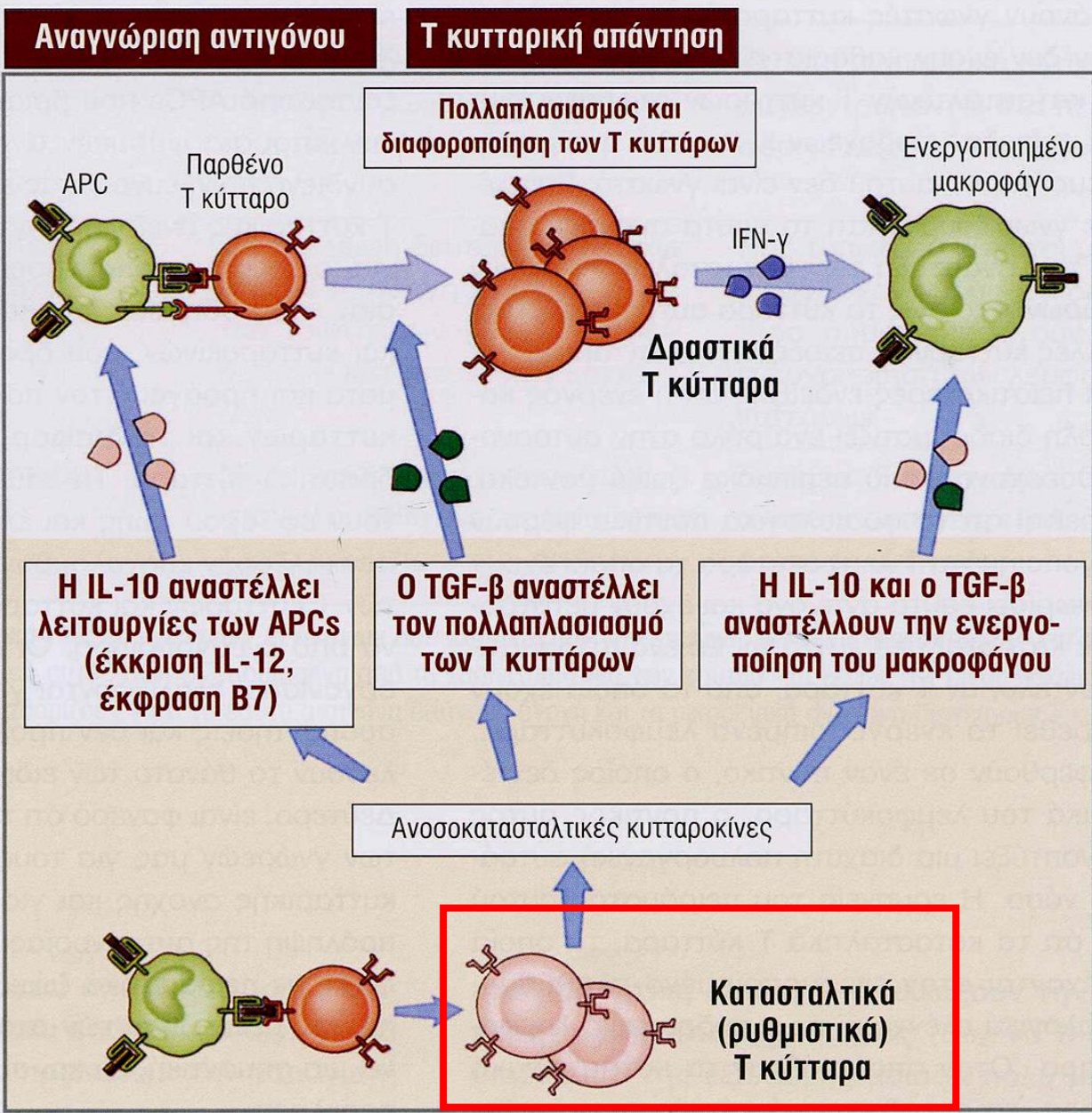


Οι διαφορές απόπτωσης και νέκρωσης



Ο ρόλος των ρυθμιστικών/κατασταλτικών κυττάρων

Φυσιολογική απάντηση

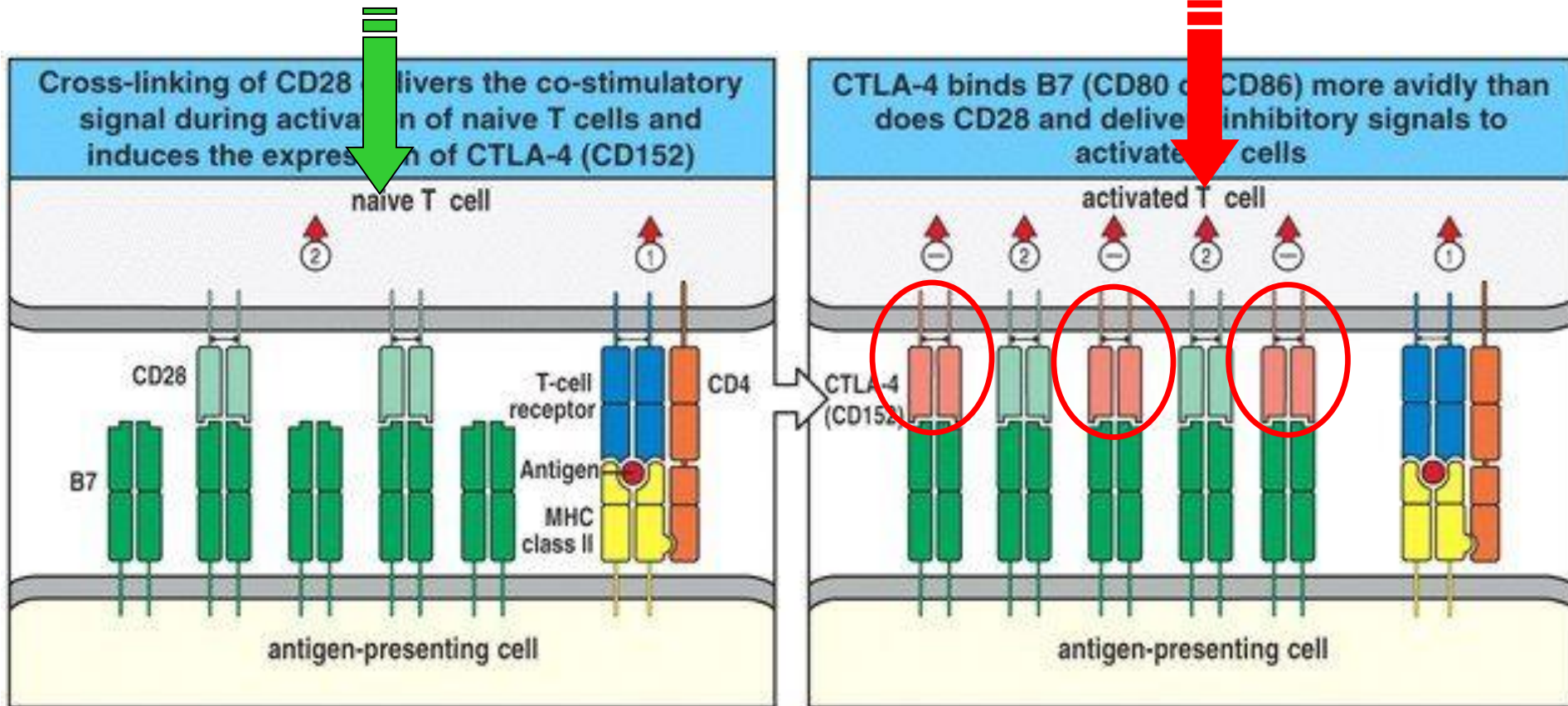


Παροχή ανασταλτικών σημάτων από το CTLA-4

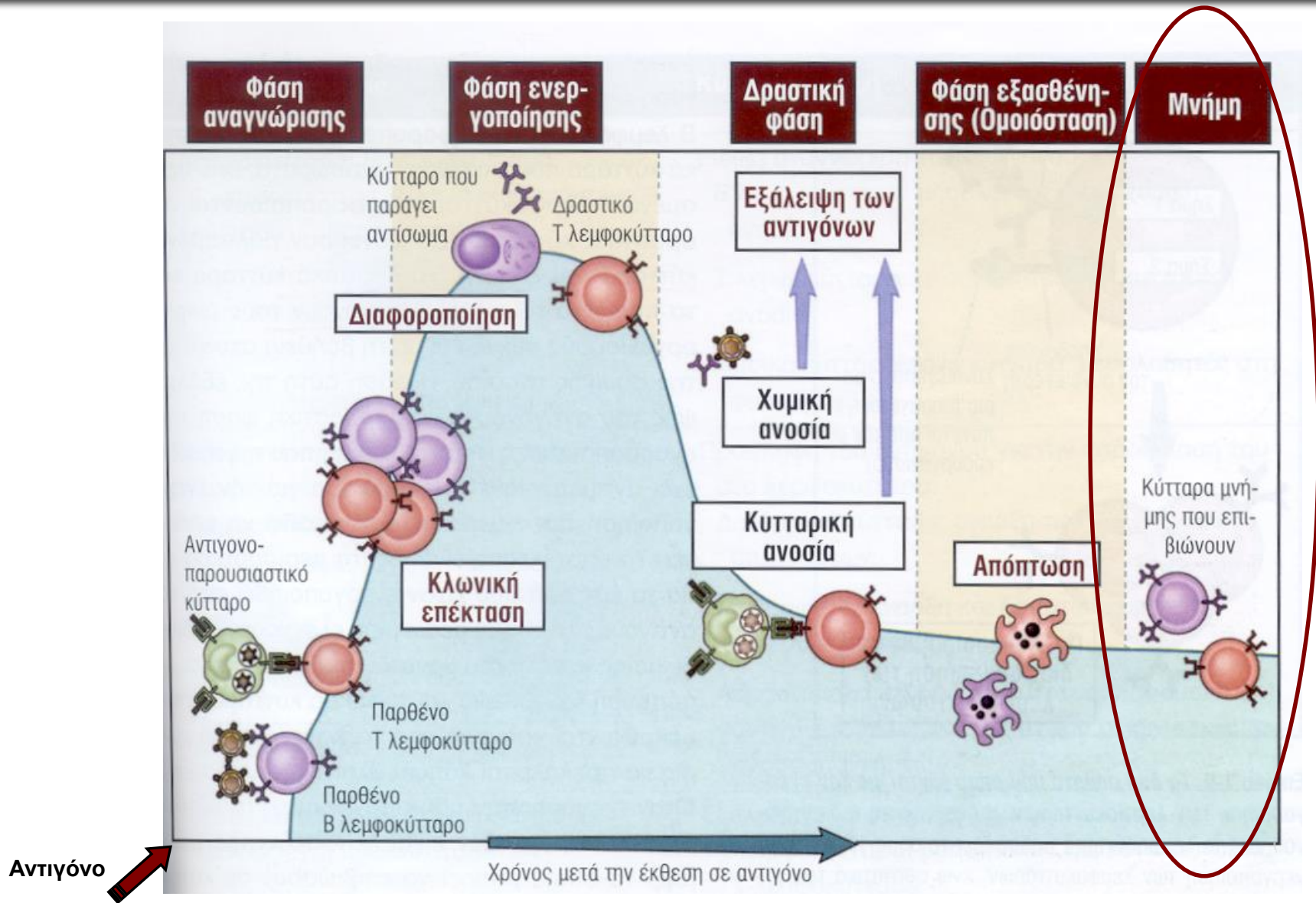
Ο James Allison έψαξε για το σωστό σήμα στα σωστά κύτταρα

Αθώα T κύτταρα
(δεν εκφράζουν το CTLA-4)

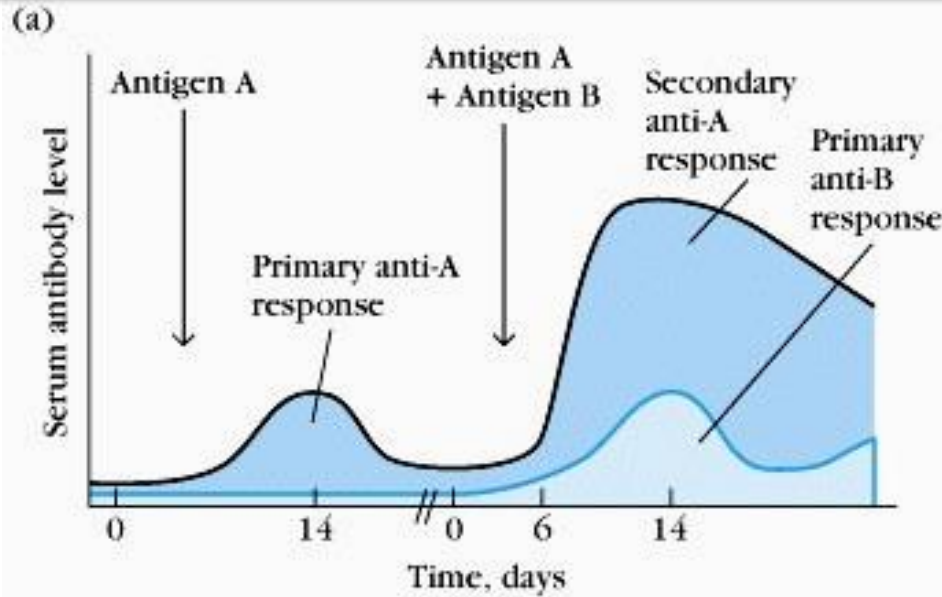
Ενεργοποιημένα T cell
(εκφράζουν το CTLA-4)



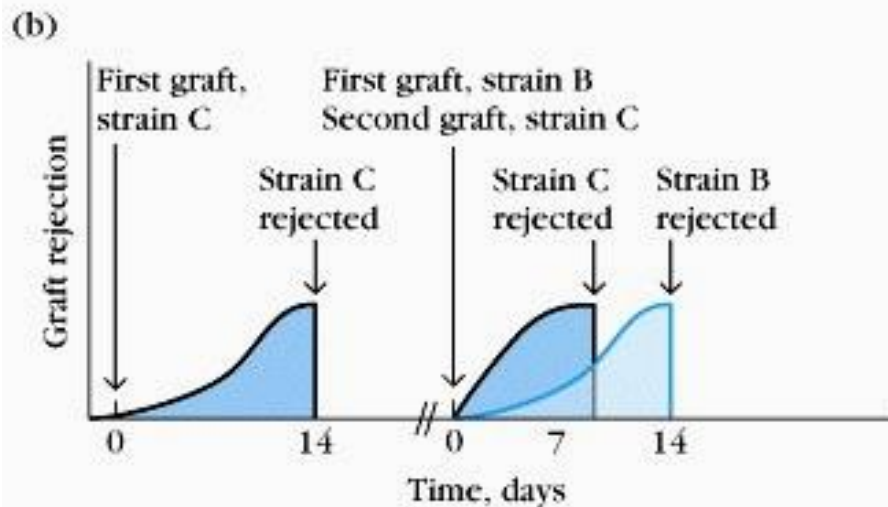
5. Η ανοσολογική μνήμη



Ομοιότητες πρωτογενών και δευτερογενών απαντήσεων από τα Β και Τ λεμφοκύτταρα

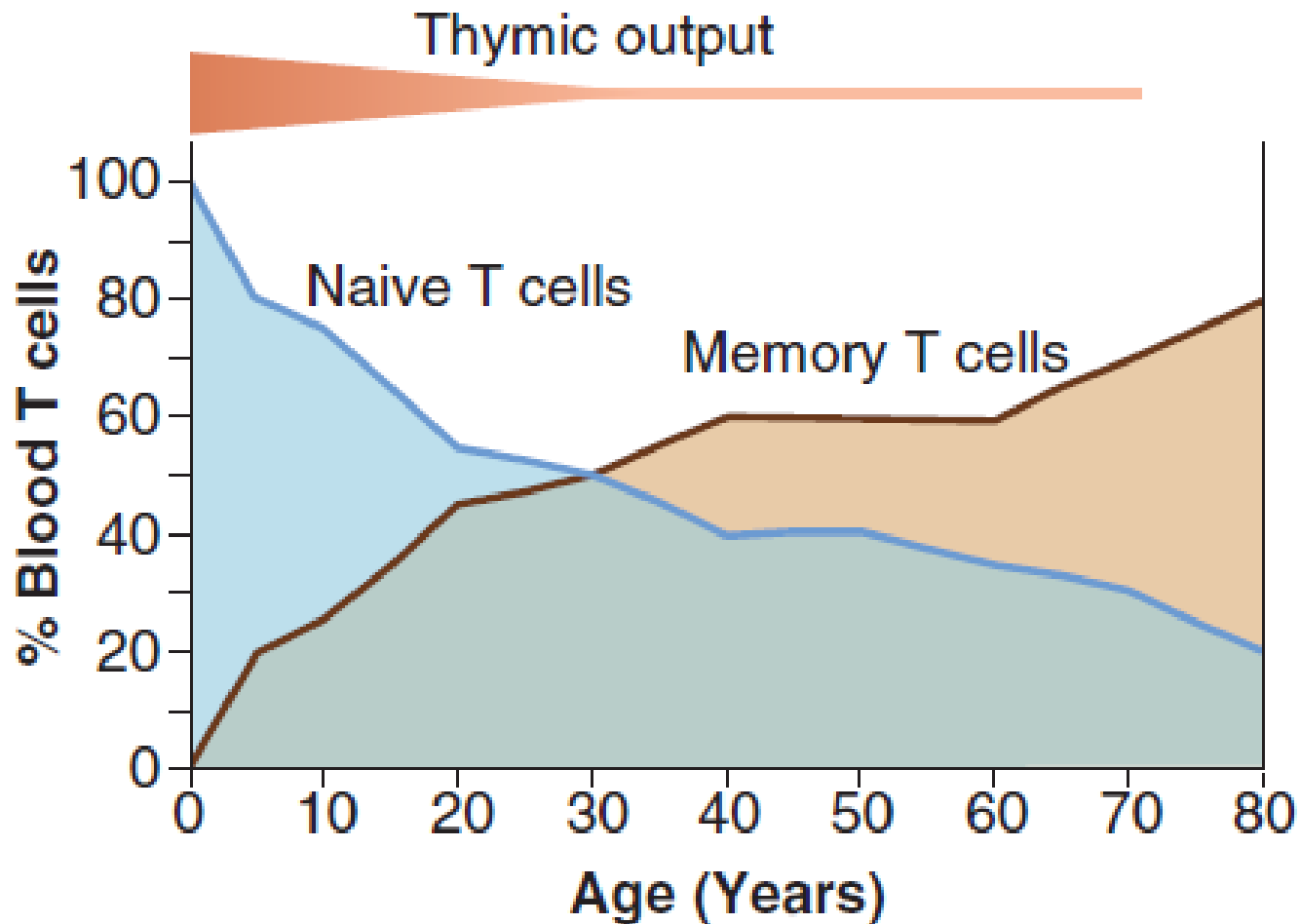


B κύτταρα



T κύτταρα

Τα κύτταρα μνήμης αυξάνουν με την ηλικία



Πρόσφατα δεδομένα για τα κύτταρα μνήμης

ΣΗΜΕΡΑ ξέρουμε 4 τύπους κυττάρων μνήμης:

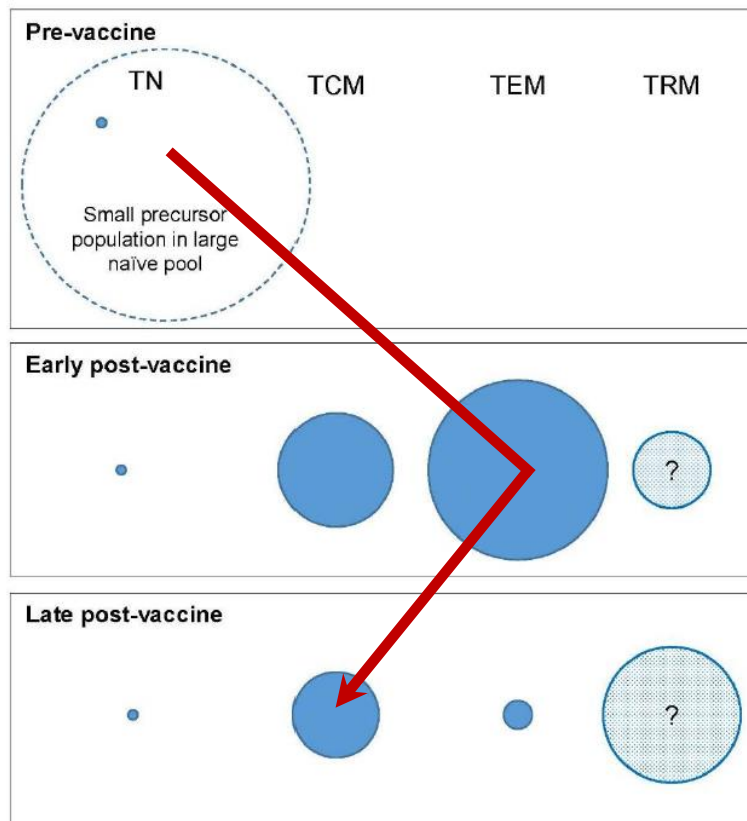
T_{SCM} (stem cell memory),

T_{CM} (central memory),

T_{EM} (effector memory),

T_{RM} (resident memory) [T_{EMRA}]

Όταν εμβολιαζόμαστε:



Memory quality

Memory subsets

Phenotype: mice / humans

Metabolic fitness

Long term persistence

Transcriptional plasticity



T_{SCM}

CD62L⁺ CD44⁻ CD95⁺ CD122⁺ Bcl2⁺ Sca-1⁺
CCR7⁺ CD27⁺ CD28⁺ CD45RA⁺ CD95⁺
IL-2Rβ⁺ CXCR3⁺ LFA-1⁺



T_{CM}

CD62L⁺ CD44⁺ KLRG1⁻ CD127⁺ CCR7⁺
CCR7⁺ CD27⁺ CD28⁺ CD45RA⁻



T_{EM}

CD62L⁻ CD44⁺ KLRG1⁺
CCR7⁻ CD27^{+/-} CD28^{+/-} CD45RA⁻

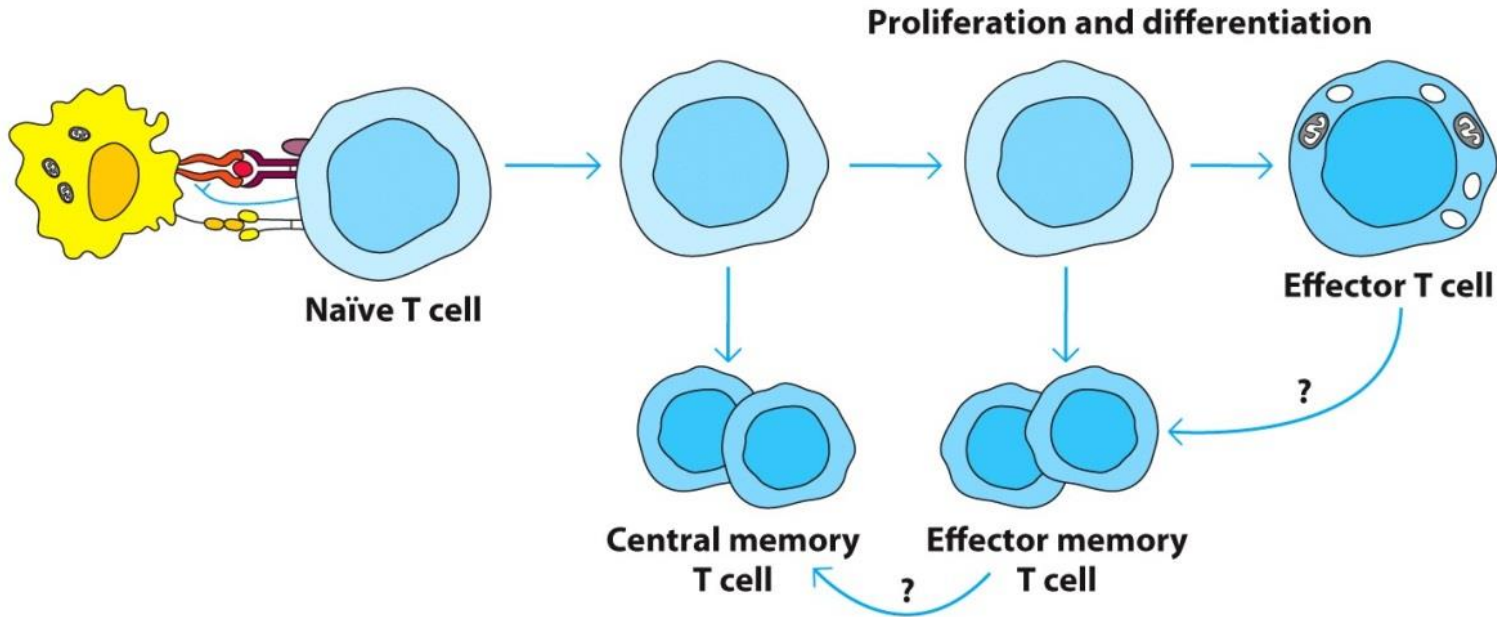


T_{RM}

CD62L⁻ CD69⁺ CD103⁺
CCR7⁻ CD27^{+/-} CD28^{+/-} CD45RA⁺ CD69⁺
CD103⁺

Immediate effector function

Πώς δημιουργούνται τα κύτταρα μνήμης??

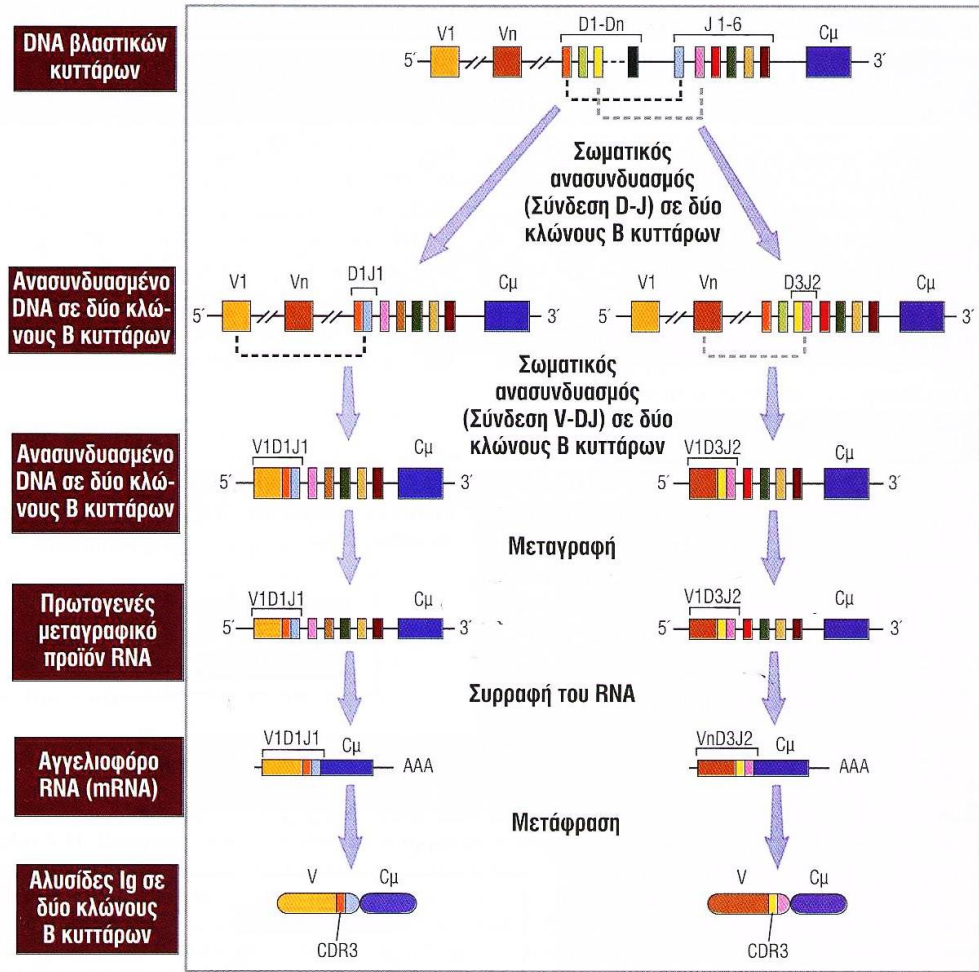


ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ:

- Τα T κύτταρα μνήμης δημιουργούνται πολύ γρήγορα (σε 3 ημέρες)
- Τα T_{CM} ίσως δημιουργούνται νωρίτερα από τα T_{EM} ?
- Τα T_{EM} ίσως προέρχονται από τα διαφοροποιημένα δραστικά T ?
- Αντικατοπτρίζουν την ετερογένεια των δραστικών T κυττάρων ?
- Υπάρχουν διαφορές μεταξύ $CD8+$ και $CD4+$ κυττάρων μνήμης ?
(τα περισσότερα είναι $CD8+$)
- Πώς διατηρούνται για πολλά χρόνια ? (IL-7, IL-15 βοηθούν να ανανεώνονται)

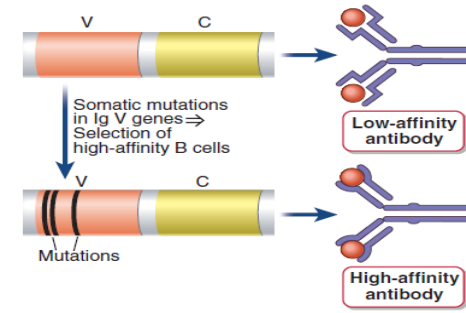
1. Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι Β λεμφοκυττάρων που φέρουν έτοιμα αντισώματα ικανά να ταιριάζουν με τα εισερχόμενα αντιγόνα, ή τα Β λεμφοκύτταρα "κατασκευάζουν" τα αντισώματα μετά την είσοδο του αντιγόνου;

Και τα δύο!



B κύτταρο #1

B κύτταρο #2



	Heavy chain V regions			Light chain V regions			K _d 10 ⁻⁷ M
	CDR1	CDR2	CDR3	CDR1	CDR2	CDR3	
Day 7 primary	Point mutation	Point mutation	Point mutation	Point mutation	Point mutation	Point mutation	3.6 4.0 6.0
Day 14 primary	Point mutation	Point mutation	Point mutation	Point mutation	Point mutation	Point mutation	0.4 0.1 0.2
Secondary	Point mutation	Point mutation	Point mutation	Point mutation	Point mutation	Point mutation	0.9 0.02 1.1
Tertiary	Point mutation	Point mutation	Point mutation	Point mutation	Point mutation	Point mutation	≤0.03 ≤0.03 ≤0.03

- **Σημειακές** μεταλλάξεις αυξάνουν τη συγγένεια του Ab για το Ag
- Ενίσχυση με τις επαναληπτικές ανοσοποιήσεις
- Και στη βαριά και στην ελαφριά αλυσίδα
- Κυρίως στις **CDR περιοχές**
- Η συσσώρευση των μεταλλάξεων αλλάζει (μειώνει) πολύ την **Kd** των Abs

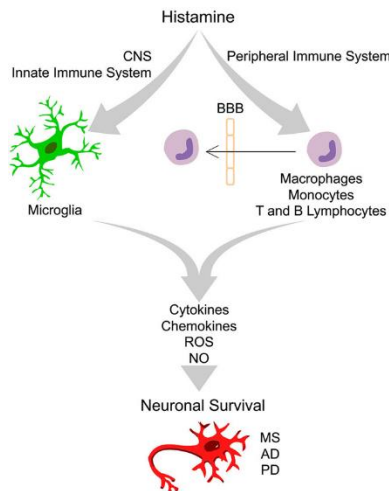
2. Ρόλος ισταμίνης: Γιατί εκκρίνεται μόνο σε περιπτώσεις αλλεργίας;



Δεν ισχύει, στις αλλεργίες υπερεκκρίνεται

Φυσιολογικός ρόλος ισταμίνης:

- Νευροδιαβιβαστής στο ΚΝΣ (ρύθμιση ύπνου και ετοιμότητας σε αντίδραση, θερμορύθμιση)
- Ρυθμίζει την μικροκυκλοφορία
- Επούλωση τραυμάτων
- Χημειοταξία λευκοκυττάρων
- Ρύθμιση έκκρισης γαστρικού υγρού
- (σημαντική στην εμβρυογένεση)

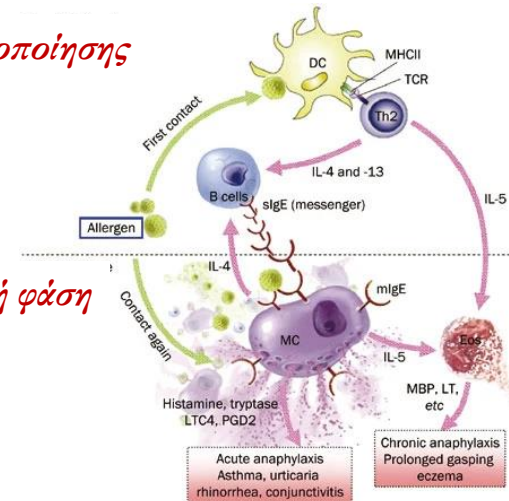


Παθολογικός ρόλος ισταμίνης:

- Εποχικές αλλεργίες
- Αντιδράσεις άμεσης υπερευαισθησίας και οξείας φλεγμονής
- Αναφυλαξία
- Έλκη δωδεκαδακτύλου
- Γαστρίνωμα (σύνδρομο Zollinger-Ellison)
- Μαστοκυττάρωση

Φάση ευαισθητοποίησης

Δραστική φάση



3. Το συμπλήρωμα και η προπερδίνη αντιμετωπίζουν όλα τα είδη μικροβίων (βακτήρια, μύκητες, πρωτόζωα, ιούς);

Το συμπλήρωμα ναι, η προπερδίνη όχι μόνη της, ο ρόλος της είναι «σταθεροποιητικός» στα μόρια του συμπληρώματος

Το σύστημα του συμπληρώματος αναγνωρίζει την επιφάνεια όλων των παθογόνων, τις «τρυπά» ή τις μαρκάρει για φαγοκυττάρωση (οψωνισμός) ή προάγει τη φλεγμονή

