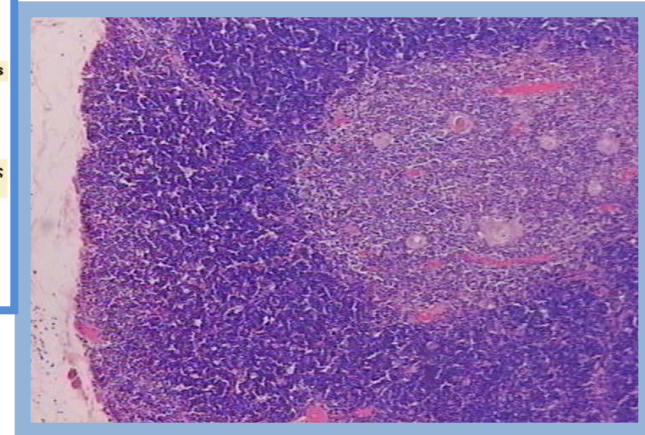
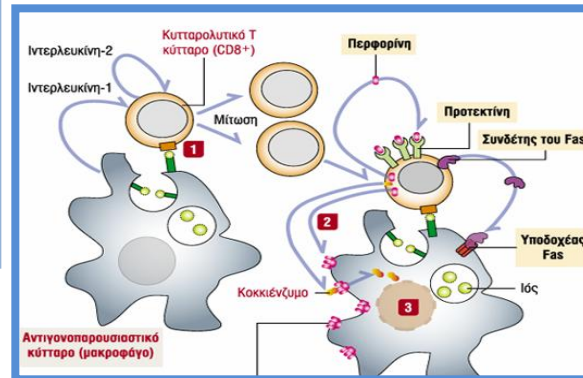
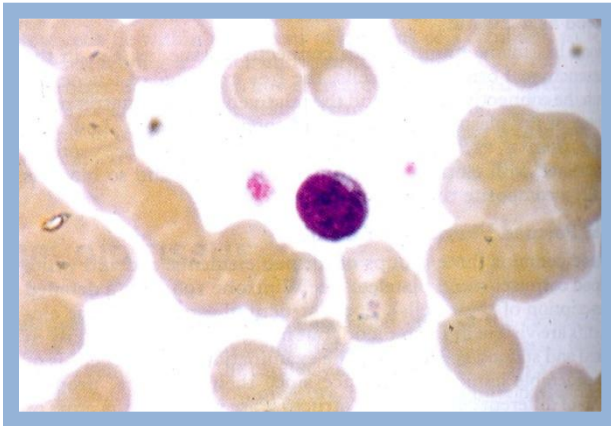


Ανοσοποιητικό σύστημα Λεμφικά όργανα



Υπατία Δούση-Αναγνωστοπούλου, MD, PhD
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια,
Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας

Κάθε οργανισμός χρειάζεται προστασία

- Αυτή είναι πολυεπίπεδη
- Πρώτη γραμμή άμυνας :
 - επιθήλιο και βλεννογόνοι
 - στενή σύνδεση κυττάρων, δημιουργία φραγμού,
 - βλέννη, αντιμικροβιακές ουσίες και κολλώδης σύσταση, κροσσοί
 - όξινο έκκριμα και πεπτικά ένζυμα του στομάχου
 - αντανακλαστικά βήχα και πταρμού
 - φυσιολογική χλωρίδα δέρματος και κοιλοτήτων

Κρατά τον
“εισβολέα”
έξω

Σε κατάλυση της πρώτης γραμμής άμυνας

εξουδετερώνει
τον εισβολέα

Δεύτερη και τρίτη γραμμή άμυνας

=

Φλεγμονή

Ανοσία

Ανοσία : ειδικός μηχανισμός

- που βασίζεται ;
- ικανότητα του οργανισμού να αναγνωρίζει «ίδια» από «ξένα» στοιχεία

Πως λέγεται ;

Ανοσολογική απάντηση

Ανοσολογική απάντηση

Τι είναι;

- ειδικός μηχανισμός άμυνας,
- αναγνωρίζει ουσίες ξένες προς τον οργανισμό (μόρια, μέρη μικροοργανισμών ή καρκινικά κύτταρα),
- κατευθύνεται εναντίον συγκεκριμένων χημικών ομάδων που βρίσκονται στην επιφάνειά τους,
- στόχος να τις απενεργοποιήσει ή να τις καταστρέψει.

Ανοσία

Αντίδραση κυττάρων και ιστών
έναντι ξένων ουσιών ή παθογόνων,
όπως βακτήρια, ιοί και παράσιτα

Είδη ανοσίας



Εγγενής, έμφυτη ή φυσική ανοσία

- Δεν απαιτεί προηγούμενη έκθεση στο παθογόνο,
- Δεν είναι ειδική, αναγνωρίζει τα κύρια συστατικά ενός μικρο-οργανισμού μέσω υποδοχέων αναγνώρισης μοτίβων, που βρίσκονται σε όλα τα κύτταρα,
- Επάγει γρήγορη απάντηση μέσω μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων, μέσω των **toll-like υποδοχέων** τους,
- Δεν αφήνει ανοσολογική μνήμη

Υποδοχείς toll-like

(toll-like receptors, TLRs)

- Στην **έμφυτη ανοσία**, οι **TLRs** στην επιφάνεια μακροφάγων ή δενδριτικών κυττάρων αναγνωρίζουν **μοτίβα**, πρωτείνες συνδεδεμένες με παθογόνα (pathogen-associated molecular patterns, **PAMPs**),
- Ενεργοποιούνται, ενεργοποιούν το μονοπάτι του μεταγραφικού παράγοντα **NF-kB**,
- Αυτό παράγει και εκκρίνει κυτταροκίνες,
- Ξεκινά η φλεγμονώδης αντίδραση.

Επίκτητη ή προσαρμοστική ανοσία

- **ειδικός ανοσολογικός μηχανισμός, για την εξουδετέρωση συγκεκριμένου αντιγόνου (παθογόνου),**
- δημιουργία μεγάλου αριθμού **κλώνων λεμφοκυττάρων**, με ειδικούς *αντιγονικούς υποδοχείς* ο καθένας, που παράγονται μέσω *γονιδιακής αναδιάταξης*,
- δημιουργία **ανοσολογικής μνήμης.**

Ιδιότητες επίκτητης ανοσίας

- **Ειδικότητα**: ειδικές περιοχές του αντιγόνου αναγνωρίζονται από τα λεμφοκύτταρα, μέσω **ανοσολογικής σύναψης**,
- **Ετερογένεια** : μέσω γονιδιακού ανασχηματισμού λεμφοκυττάρων προκειμένου να αναγνωρίζουν μεγάλο αριθμό και τύπο αντιγονικών περιοχών,
- **Μνήμη** : μέσω αυτής υπάρχει ταχύτερη αντίδραση στην επανέκθεση στο ίδιο αντιγόνο,
- **Αυτο-περιορισμός** : η αντίδραση σταματά όταν το αντιγόνο αδρανοποιείται ή εξαφανίζεται,
- **Ανοχή** : μέσω εξουδετέρωσης των λεμφοκυττάρων που εκφράζουν υποδοχείς για αυτο-αντιγόνα

Επίκτητη ανοσία

A. Χυμική ανοσία

- **Χυμική ανοσία** : έναντι αντιγόνων στο εξωτερικό περιβάλλον ενός κυττάρου ή συνδεδεμένα με την επιφάνειά του,
- παραγωγή **αντισωμάτων** από τελικά διαφοροποιημένες μορφές **B λεμφοκυττάρων**, τα **πλασματοκύτταρα**
- σύνδεση αντισώματος στο αντιγόνο προωθεί τη φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα ,
- συνεχής παραγωγή αντισωμάτων και δημιουργία **κυττάρων μνήμης**.

Επίκτητη ανοσία

B. Κυτταρική ανοσία

- **Κυτταρική ανοσία** : έναντι αντιγόνων στο εσωτερικό φαγοκυττάρων,
- συνεργασία **T-λεμφοκυττάρων**, B-λεμφοκυττάρων και αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων,
- σημαντική στη δεύτερη συνάντηση του οργανισμού με το αντιγόνο.

Ανοσία

Ενεργητική : έκθεση σε παθογόνο

Παθητική : μεταφορά ορού ή λεμφοκυττάρων από ένα άτομο σε άλλο,

**Απόκτηση
ανοσίας**

Παθητική ανοσία

Μητρικά αντισώματα, που μεταφέρονται διαμέσου του πλακούντα στο έμβρυο

Αντισώματα ανοσοποιημένων ζώων (λύσσα, τέτανος)

Αντιτοξίνες (διφθερίτιδας)

Ενεργητική ανοσία (μετά τη νόσο)

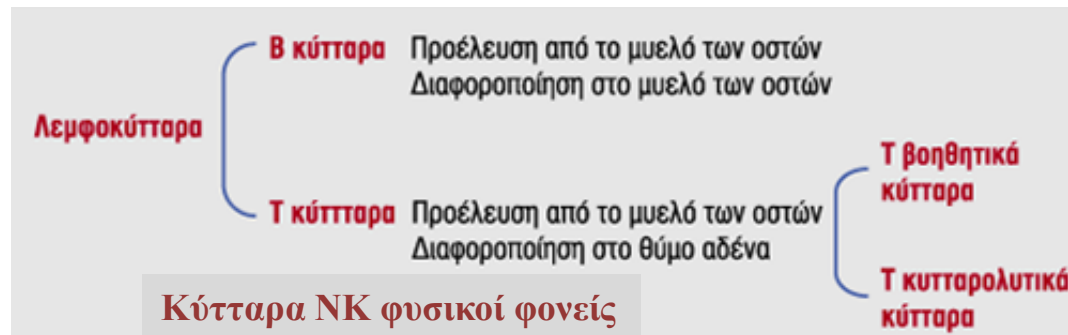
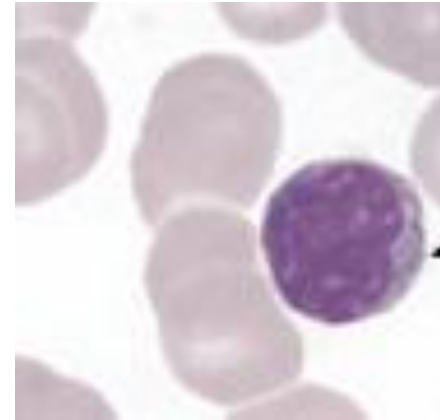
T κύτταρα

Πως γίνεται ;

μέσω ειδικών κυττάρων

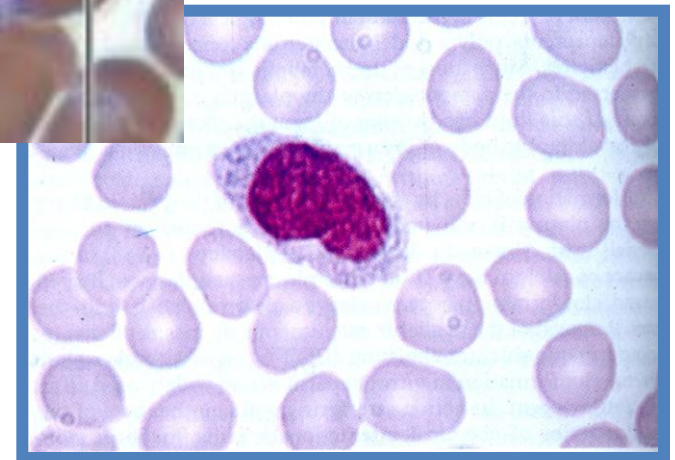
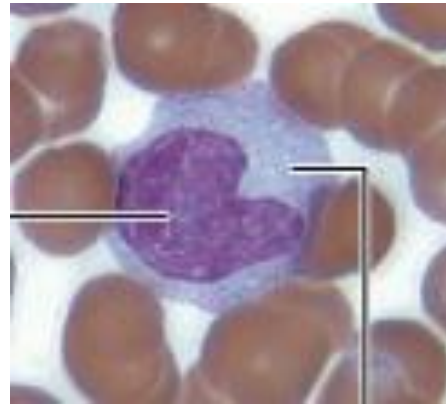
Κύτταρα που συμμετέχουν στην ανοσολογική απάντηση

- **Λεμφοκύτταρα :** συνδέονται με τα αντιγόνα, πολλαπλασιάζονται και κινητοποιούν την ανοσολογική απάντηση



Κύτταρα που συμμετέχουν στην ανοσολογική απάντηση

επικουρικά ή αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (ΑΠΚ):
αναγνωρίζουν εξωγενείς παράγοντες, τους φαγοκυτταρώνουν και τους διασπούν σε στοιχεία-κλειδιά, τα **αντιγόνα**



Επικουρικά κύτταρα
(αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα)

Μακροφάγα

Δενδριτικά κύτταρα

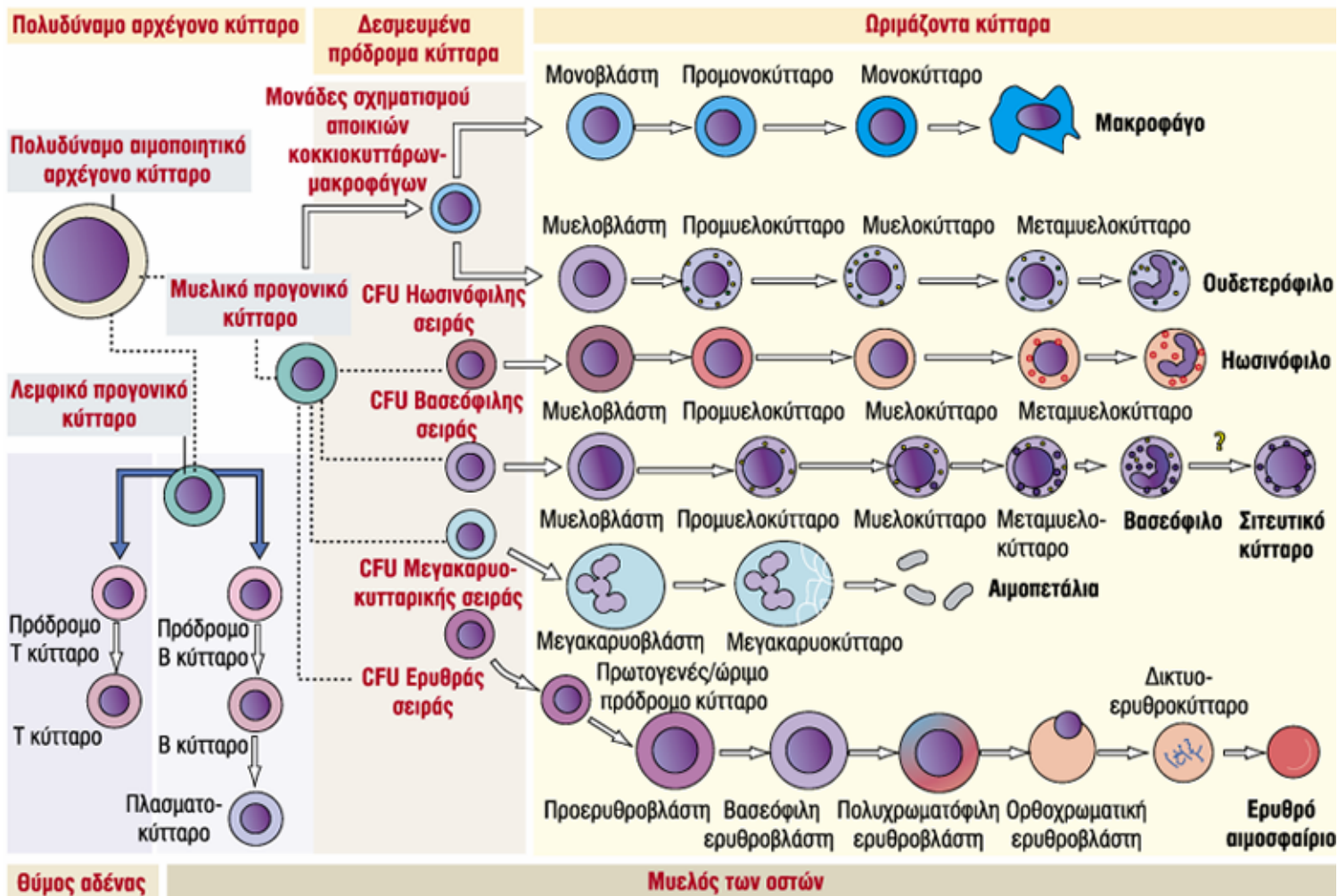
Λεμφοζιδιακά δενδριτικά κύτταρα

Προέλευση από τα μονοκύτταρα

Προέλευση από τα μονοκύτταρα

Προέλευση από τους λεμφαδένες

Κύτταρα που συμμετέχουν στην ανοσολογική απάντηση



Cluster of differentiation/designation, CD

- Ομάδες μονοκλωνικών αντισωμάτων που αναγνωρίζουν αντιγονικούς δείκτες επιφανείας, χαρακτηριστικούς για συγκεκριμένους κυτταρικούς πληθυσμούς,
- ονοματολογία : **CD + αριθμός** (CD3, CD20, CD45)
- π.χ. Τ- βοηθητικά κύτταρα εκφράζουν το CD4, Β λεμφοκύτταρα το CD20,
- τα αντιγόνα CD προάγουν τη μεσοκυττάρια αλληλεπίδραση, προσκόλληση και σηματοδότηση που οδηγεί σε κυτταρική ενεργοποίηση,

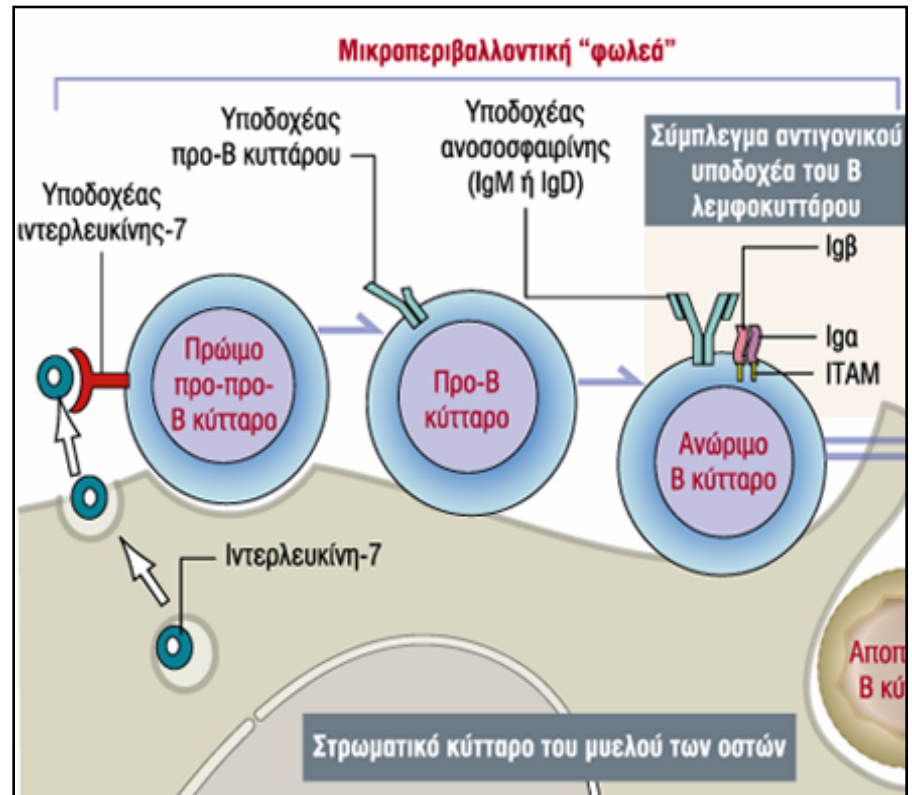
Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και η δράση τους

B λεμφοκύτταρα : παραγωγή

- παράγονται και ωριμάζουν στο μυελό των οστών, στο μικροπεριβάλλον της «φωλεάς», με βοήθεια στρωματικών κυττάρων που παράγουν IL-7,

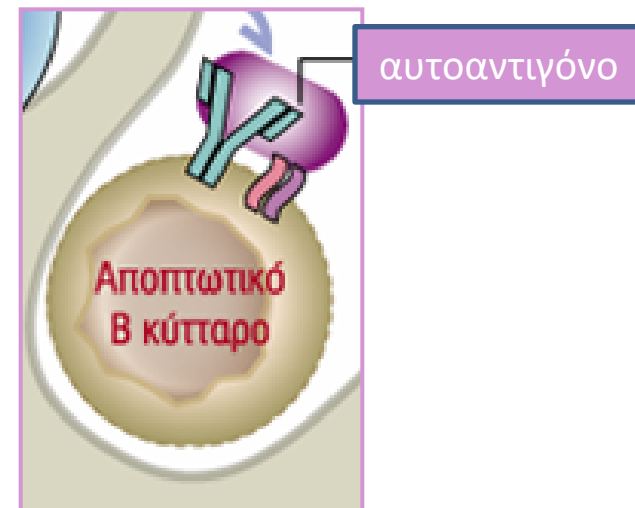
εκφράζουν στην επιφάνεια το σύμπλεγμα του αντιγονικού υποδοχέα του B κυττάρου :

- ανοσοσφαιρίνες IgM και IgD,
- ανοσοσφαιρίνες Igα και Igβ, που περιέχουν ενδοκυττάρια περιοχές πλούσιες σε τυροσίνη (ITAM),



...και ωρίμανση B λεμφοκυττάρων

- πρόσδεση αντιγόνου στο σύμπλεγμα του αντιγονικού υποδοχέα του B κυττάρου,
- φωσφορυλίωση τυροσίνης στο μοτίβο ενεργοποίησης ανοσουποδοχέων (ITAM),
- ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων,
- έκφραση γονιδίων για ανάπτυξη των B κυττάρων,
- **ισχυρή σύνδεση** με αυτοαντιγόνα επάγει την **απόπτωση** των B κυττάρων, ενώ **χαλαρή σύνδεση** τους επιτρέπει να μουν στην κυκλοφορία

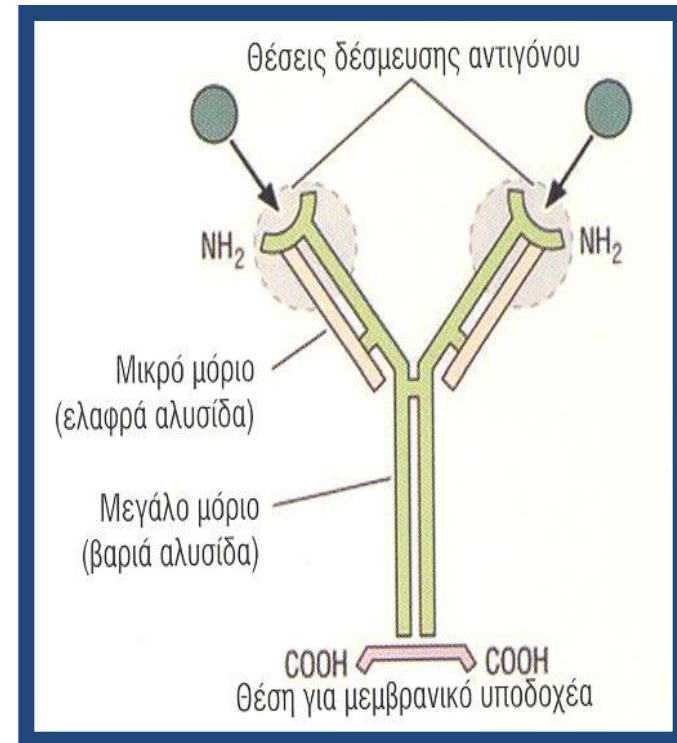


B λεμφοκύτταρα

- προέρχονται από αρχέγονα λεμφικά κύτταρα του ήπατος και του μυελού των οστών,
- μεταναστεύουν στα λεμφικά όργανα (λεμφαδένες, σπλήνας, βλεννογόνος εντέρου),
- διεγείρονται από αντιγόνα, μέσω σύνδεσής τους με IgM στην επιφάνειά τους και μετατρέπονται σε **πλασματοκύτταρα** που εκκρίνουν ανοσοσφαιρίνες (αντισώματα),
- ορισμένα εξελίσσονται σε **B κύτταρα μνήμης**,
- συμμετέχουν στη **χυμική ανοσολογική απάντηση**

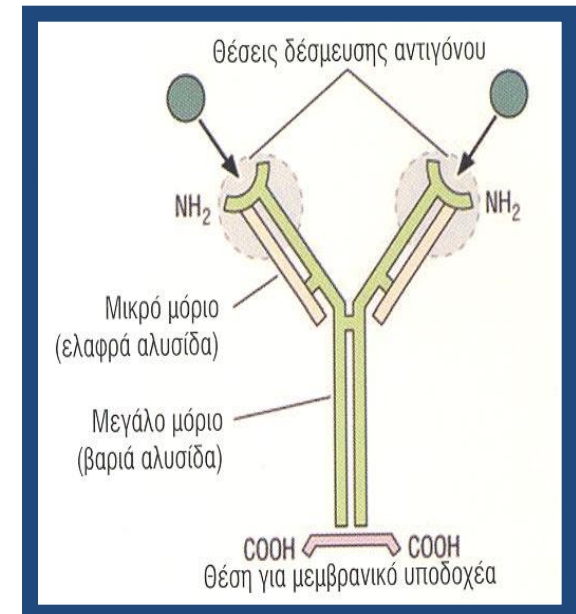
Αντισώματα (ανοσοσφαιρίνες)

- Συντίθενται από Β λεμφοκύτταρα και συνδέονται με τα αντιγόνα,
- 5 ομάδες (**IgG, IgA, IgD, IgM, IgE**)
- ελαφρές αλυσίδες (**κ** ή **λ**) και βαριές αλυσίδες (**γ, α, δ, μ** ή **ε**),
- σταθερές (**C**) και υπερμεταβλητές (**V**) περιοχές (σύνδεσης αντιγόνου),
- Είναι συνδεδεμένες με μεμβράνες ή εκκρίνονται,



Τύποι ανοσοσφαιρινών

- **IgG** : η αφθονότερη ανοσοσφαιρίνη, η μόνη που διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό, συμμετέχει στη φαγοκυττάρωση αντιγόνων μέσω οψωνινοποίησης,
- **IgA** : δημιουργεί διμερή που συνδέονται μέσω αλυσίδας J, συμμετέχει στην ανοσία των βλεννογόνων,
- **IgD** : είναι υποδοχέας αντιγόνων ανώριμων B κυττάρων,
- **IgM** : δημιουργεί πενταμερή,
- **IgE** : συμμετέχει στην ενεργοποίηση ανώριμων B κυττάρων,

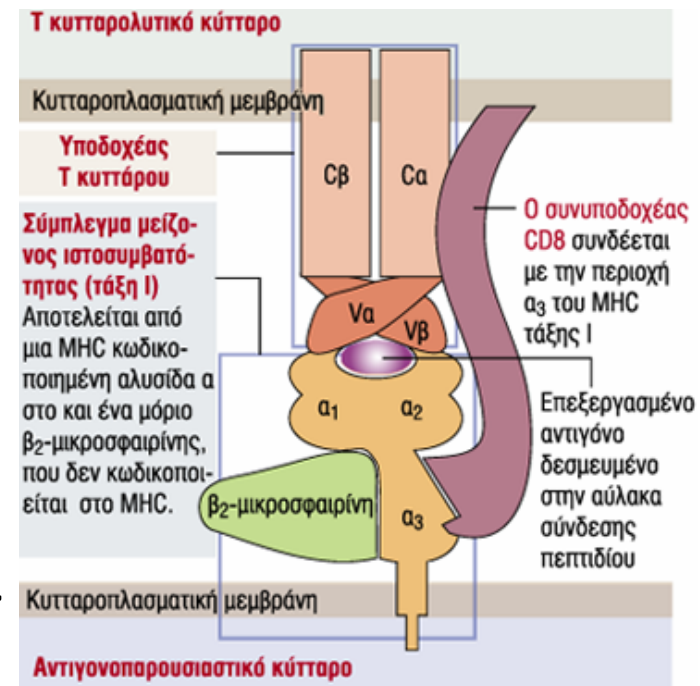


Τ λεμφοκύτταρα

- αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα αναγνωρίζουν και φαγοκυτταρώνουν αντιγόνα,
- τα διασπούν σε **αντιγονικά πεπτιδικά θραύσματα**,
- τα προσδένουν σε **μόρια του συμπλέγματος μείζονος ιστοσυμβατότητας MHC** και εκτείθενται μαζί στην επιφάνειά τους,
- Τ λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν το αντιγόνο όταν παρουσιάζεται από μόρια MHC : **περιορισμός MHC**

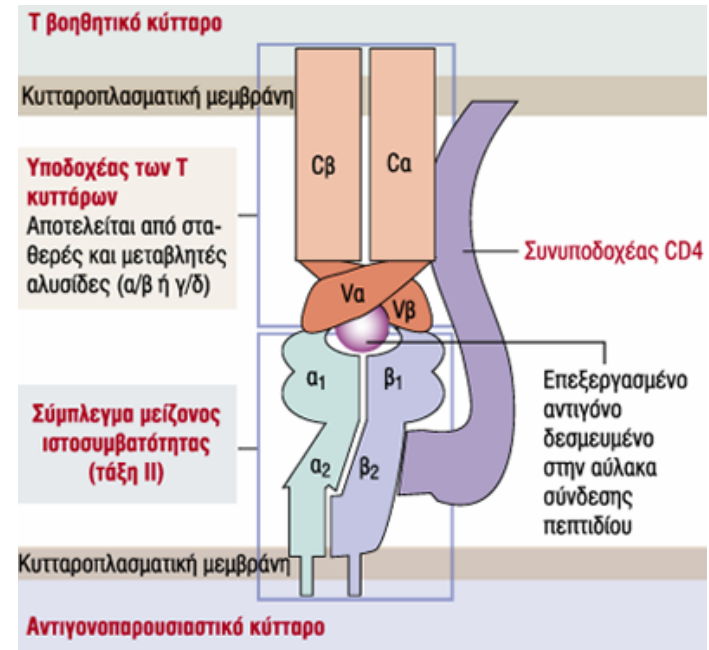
Σύμπλεγμα μείζονος ιστοσυμβατότητας MHC τάξης I (ποντικός)

- **MHC τάξης I** : αποτελείται από 2 πολυπεπτιδικές αλυσίδες, μια αλυσίδα α, με 3 περιοχές (α1, α2, α3) και μια β2-μικροσφαιρίνη,
- το αντιγόνο συνδέεται σε αύλακα μεταξύ των περιοχών α1 και α2,
- μόρια **MHC τάξης I** συνδέονται με το αντιγόνο και το παρουσιάζουν στα **T κυτταρολυτικά λεμφοκύτταρα** προκειμένου να το αναγνωρίσουν



Σύμπλεγμα μείζονος ιστοσυμβατότητας MHC τάξης II (ποντικός)

- **MHC τάξης II** : αποτελείται από 2 πολυπεπτιδικές αλυσίδες, μια **αλυσίδα α**, με 2 περιοχές (α_1 , α_2) και μια **αλυσίδα β**, με 2 περιοχές (β_1 , β_2),
- το αντιγόνο συνδέεται σε αύλακα μεταξύ των περιοχών α_1 και β_1 ,
- μόρια **MHC τάξης II** συνδέονται με το αντιγόνο και το παρουσιάζουν στα **T βοηθητικά** λεμφοκύτταρα προκειμένου να το αναγνωρίσουν



Έκφραση συμπλέγματος μείζονος ιστοσυμβατότητας ΜΗC

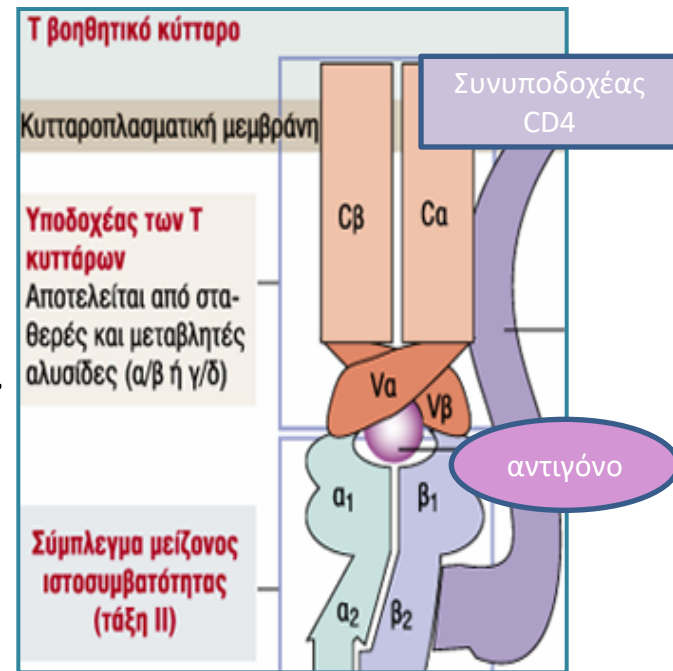
- Μόρια **ΜΗC τάξης I** : σε όλα τα κύτταρα,
- Μόρια **ΜΗC τάξης II** : αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, στρωματικά επιθηλιακά κύτταρα του θύμου, ενδοθηλιακά κύτταρα,
- **Σύμπλεγμα μείζονος ιστοσυμβατότητας στον άνθρωπο, ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα, HLAs :**
 - Γενετικός τύπος **ΜΗC τάξης I** κωδικοποιεί τις **HLA-A, HLA-B και HLA-C,**
 - Γενετικός τύπος **ΜΗC τάξης II** κωδικοποιεί τις : **HLA-DR, HLA-DQ και HLA-DP.**

Ανοσολογική σύναψη

- Συνδυασμός μεσοκυττάριας προσκόλλησης και σηματοδοτικού μηχανισμού
- Με τη βοήθεια **μορίων προσκόλλησης** έχουμε ενίσχυση της αλληλεπίδρασης **T λεμφοκυττάρων** και **αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων**,
- Σημαντική στην ενεργοποίηση και ωρίμανση των T λεμφοκυττάρων στο φλοιό του θύμου και στην ωρίμανση των B λεμφοκυττάρων στο μυελό των οστών

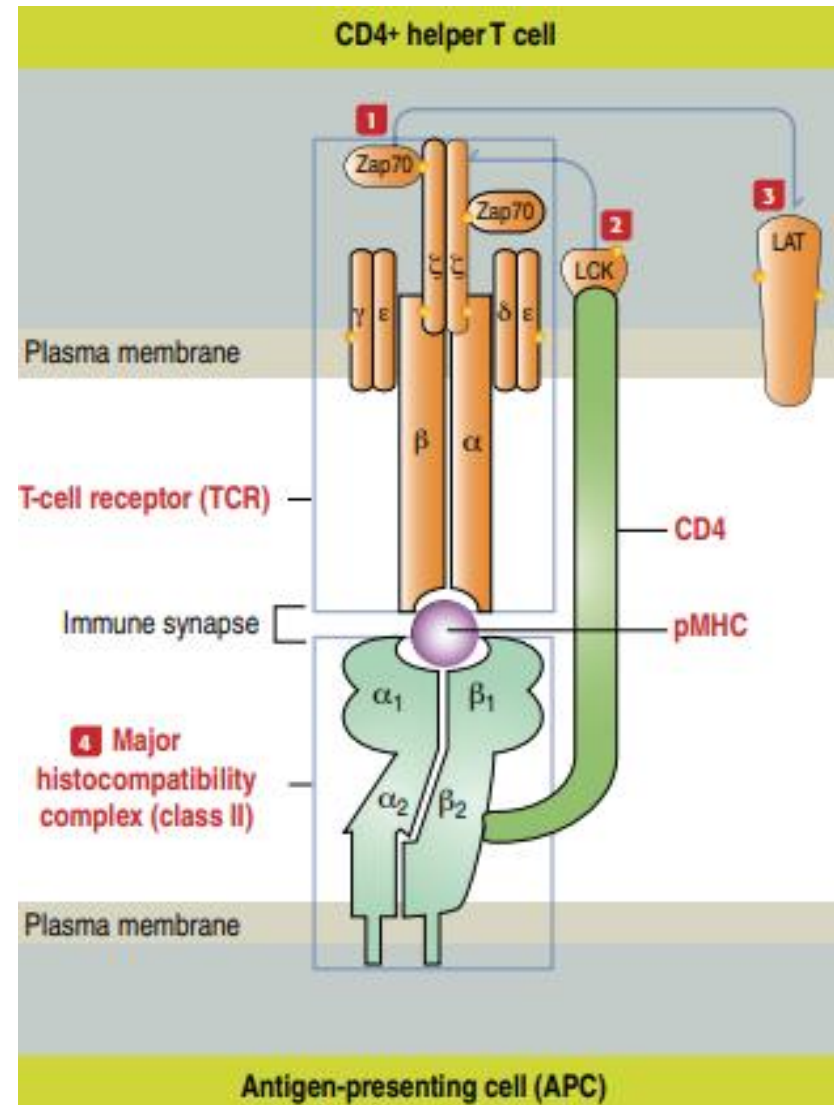
T κυτταρικός υποδοχέας, TCR

- Βρίσκεται στην επιφάνεια των T λεμφοκυττάρων και μαζί με συνυποδοχείς (CD4 και CD8) σταθεροποιεί τη σύνδεση μεταξύ αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και T λεμφοκυττάρων,
- Αποτελείται από μια **αλυσίδα α** και μία **αλυσίδα β**, σπανιότερα από μια **αλυσίδα γ** και μία **δ**, με μια **σταθερή** (Cα και Cβ) και μια **μεταβλητή** (Vα και Vβ) περιοχή,
- είναι υπεύθυνο για την **πρόσδεση του συνδέτη**



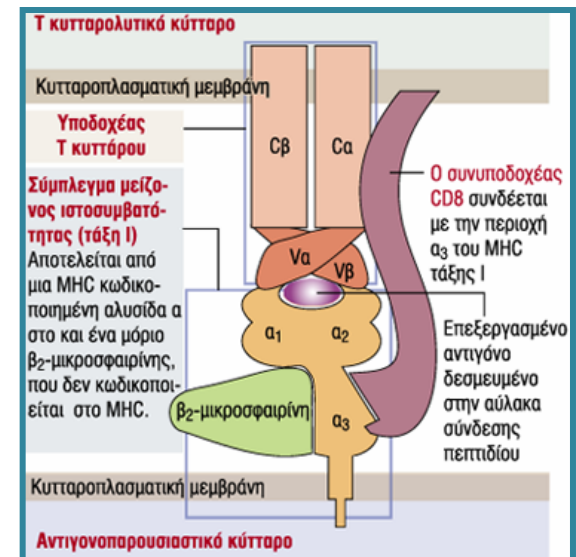
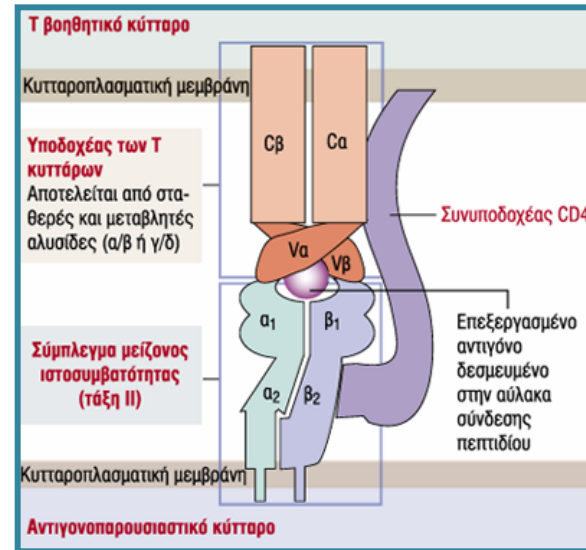
Σηματοδοτική δραστηριότητα TCR

- Το ετεροδιμερές συνδέεται με τις **μεταγωγικές πρωτεΐνες CD3γ, CD3δ, CD3ε** και **CD3ζ**, που περιέχουν ITAM,
- η φωσφορυλίωση τους μαζί με την φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών **ZAP70, LCK** και **LAT**, προκαλεί την έναρξη της **μεταγωγής του σήματος**,
- ακόμη και χαμηλές συγκεντρώσεις πεπτιδίου αρκούν για την έναρξη δράσης του TCR

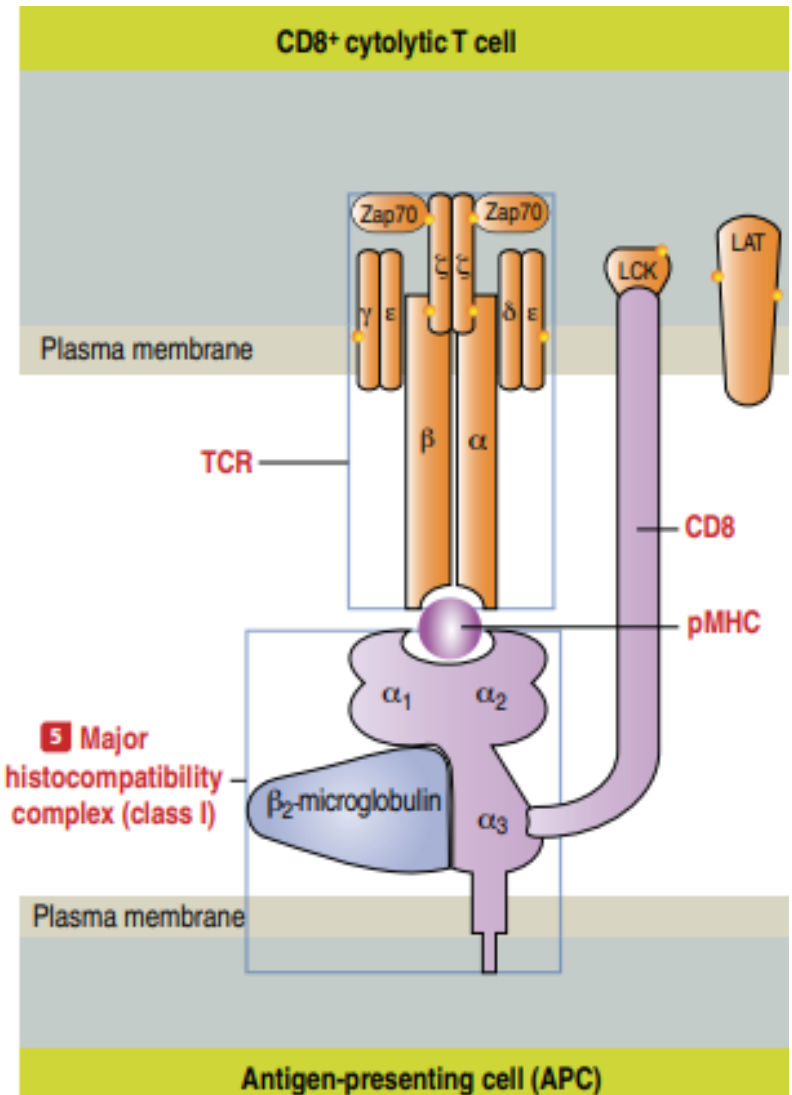
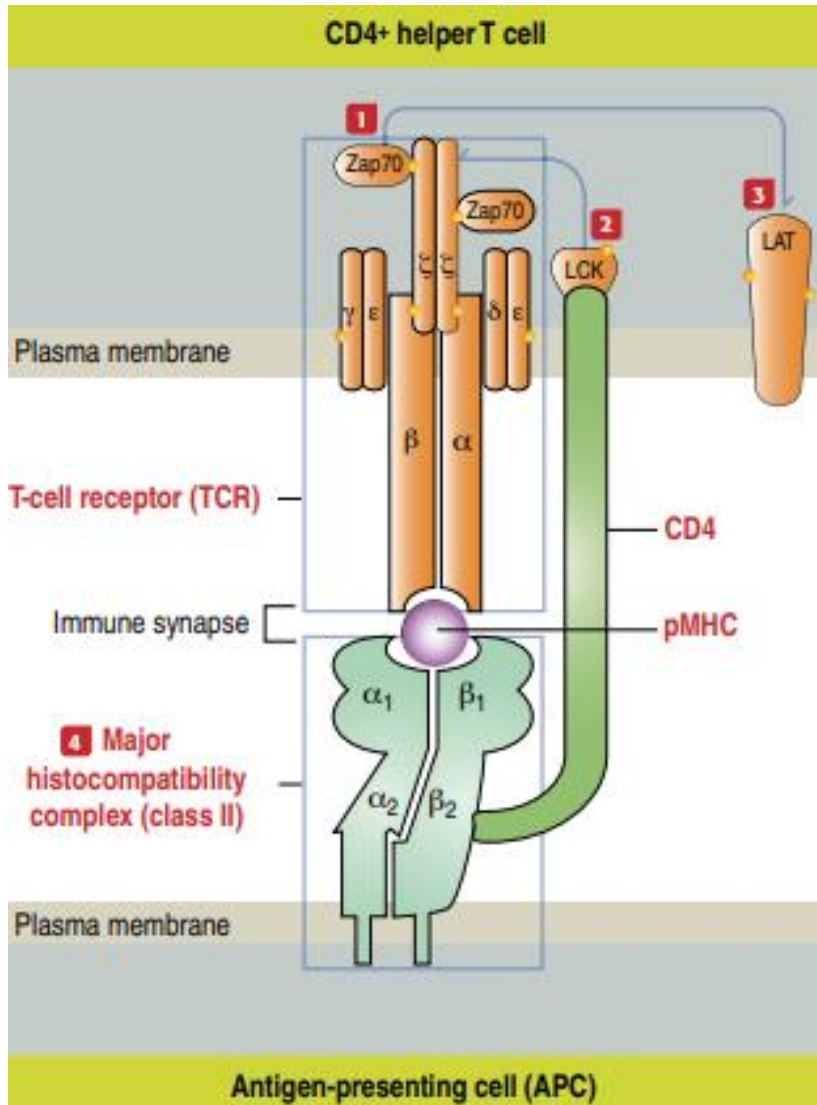


CD4 & CD8 : συνυποδοχείς του TCR

- πρωτεΐνες της επιφάνειας των Τ λεμφοκυττάρων που, μέσω αλληλεπίδρασης με μόρια του MHC τάξης I και II, βοηθούν την **αλληλεπίδραση TCR και αντιγόνου**,
- ανήκουν στην οικογένεια των ανοσοσφαιρινών,
- τα **CD4+ Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα** προσδένονται στην περιοχή β2 του MHC τάξης II,
- τα **CD8+ Τ κυτταρολυτικά λεμφοκύτταρα** προσδένονται στην περιοχή α3 του MHC τάξης I,



CD4 & CD8 : TCR συνυποδοχείς σηματοδοτική δραστηριότητα



Η συνέχεια στο επόμενο μάθημα.

Ευχαριστώ για την προσοχή σας.