

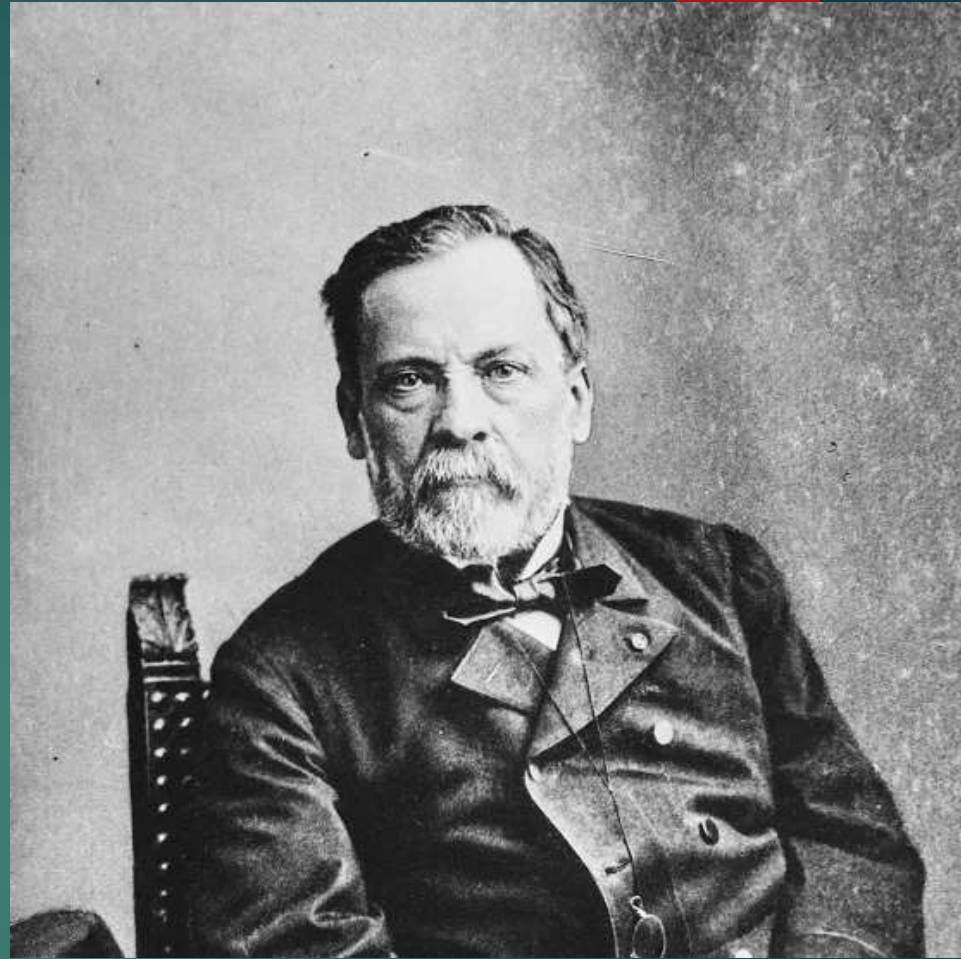


Ανοσολογία

Στέλιος Ραβανίδης MSc, PhD

sravanidis@nurs.uoa.gr

- ▶ Ανάπτυξη θεωρίας των μικροβίων, αποδεικνύοντας ότι πολλές ασθένειες προκαλούνται από μικροοργανισμούς και όχι από «κακή ατμόσφαιρα» ή αυθόρμητη γένεση (**βάσεις κατανόησης της ανοσολογικής άμυνας**)
- ▶ Ανακάλυψη ότι εξασθενημένοι μικροοργανισμοί προκαλούν προστασία χωρίς να επάγουν σοβαρή νόσο (**βασική αρχή των εμβολίων και της ανοσοποίησης**)
- ▶ Δημιουργία των πρώτων εμβολίων (χολέρα, άνθρακας, λύσσα)
- ▶ Καθιέρωση πειραματικής προσέγγισης στις βιοατρικές επιστήμες



Louis Pasteur
1822-1895

Ανοσιακό σύστημα

- ▶ Άμυνα έναντι ασθενειών (παθογόνων μικροβίων, καρκινικών κυττάρων, ιών, παράσιτα)
- ▶ Εξελικτική προσαρμογή του διαχωρισμού παθογόνων έναντι υγιών κυττάρων
- ▶ Πολυεπίπεδη άμυνα αυξανόμενης ειδικότητας: **α) φυσικοί φραγμοί** παρέχουν πρώτη γραμμή άμυνας που εμποδίζουν την είσοδο των παθογόνων, **β) έμφυτο ανοσιακό σύστημα** παρέχει άμεση μη-ειδική απόκριση όταν τα παθογόνα διαρρήξουν την πρώτη γραμμή άμυνας, **γ) αν τα παθογόνα αποφύγουν την φυσική ανοσία τότε επιστρατεύεται το επίκτητο ανοσιακό σύστημα**



Ρόλοι ανοσιακού συστήματος

- ▶ Ανίχνευση και απόκριση σε αντιγόνα
- ▶ Προστασία από παθογόνους μικροοργανισμούς
- ▶ Απόκριση σε μη μολυσματικούς ξένους οργανισμούς
- ▶ Ενεργοποίηση φλεγμονωδών αποκρίσεων και επούλωση των ιστών



Οι 3 μηχανισμοί άμυνας του σώματος

1 Πρώτη γραμμή άμυνας Φυσικά εμπόδια



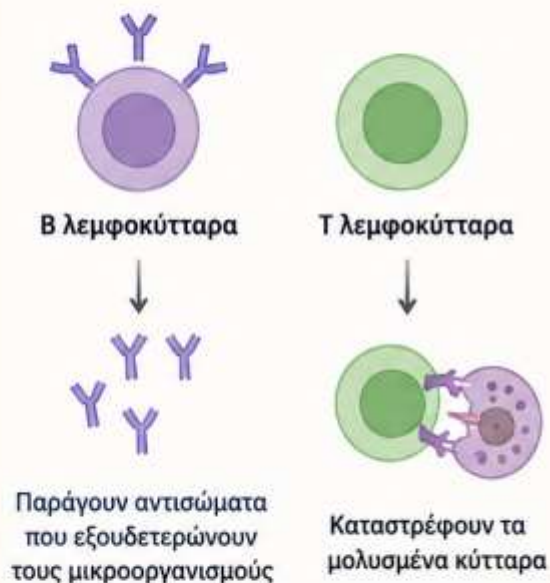
Εμποδίζουν την είσοδο παθογόνων μικροοργανισμών

2 Δεύτερη γραμμή άμυνας Μη ειδική (έμφυτη) άμυνα



Καταστρέφουν γρήγορα τους μικροοργανισμούς που εισέρχονται

3 Τρίτη γραμμή άμυνας Ειδική (επίκτητη) άμυνα



Στοχεύουν συγκεκριμένα τον παθογόνο και δημιουργούν μνήμη για μελλοντική προστασία

1^η γραμμή άμυνας

- ▶ **Δέρμα** – τα κύτταρα της επιδερμίδας είναι στενά διατεταγμένα και στεγνά δημιουργώντας αφιλόξενο περιβάλλον. Επιπλέον οι εκκρίσεις (**ιδρώτας, σμήγμα**) δημιουργούν όξινο περιβάλλον το οποίο προκαλεί αφυδάτωση σε μικροοργανισμούς που αναπτύσσονται σε ουδέτερο pH. Φυσιολογική χλωρίδα (συμβιωτικοί μικροοργανισμοί) αποκλείουν την ανάπτυξη βλαβερών παθογόνων
- ▶ **Όξινο pH:** η φυσική μικροχλωρίδα προκαλεί την οξינוποίηση στον κόλπο και το ουροποιητικό σύστημα (<4.5). Επίσης τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου δημιουργούν όξινο γαστρικά υγρά



1^η γραμμή άμυνας

- ▶ **Αναπνευστικό:** οι ρινικές τρίχες παγιδεύουν σωματίδια, σκόνη, γύρη και μικροοργανισμούς πριν εισέλθουν βαθύτερα στο αναπνευστικό σύστημα. Επιπλέον, μικροσκοπικές κινήσεις των κροσσών μεταφέρουν τη βλέννα μαζί με τα παγιδευμένα μικρόβια προς τον φάρυγγα ώστε να αποβληθούν ή να καταποθούν.
- ▶ **Βλέννα:** εμποδίζει τους μικροοργανισμούς να προσκολληθούν και περιέχει αντιβακτηριακά συστατικά. Η βλέννα του εντέρου καταστρέφει παθογόνα που περιέχονται στα τρόφιμα.
- ▶ **Σιέλο:** έκπλυση μικροβίων που περιέχονται στις τροφές και περιέχει λυσοζύμη (όπως και τα δάκρυα) που καταστρέφει τα βακτηριακά τοιχώματα



Όργανα ανοσιακού συστήματος

- ▶ **Πρωτογενή λεμφοειδή όργανα:** εκεί παράγονται και ωριμάζουν τα λεμφοκύτταρα. Τα περισσότερα κύτταρα ωριμάζουν σε ανοσοκύτταρα στον **μυελό των οστών** και έπειτα απελευθερώνονται στην κυκλοφορία. Εξαίρεση είναι τα πρόδρομα T κύτταρα που ωριμάζουν και εκπαιδεύονται **στον θύμο αδένα** μέσω θετικής και αρνητικής επιλογής



Όργανα ανοσιακού συστήματος

► **Δευτερογενή λεμφοειδή όργανα:** τα σημεία που τα ώριμα λεμφοκύτταρα συναντούν τα αντιγόνα και ενεργοποιούνται. Στους **λεμφαδένες** φιλτράρεται το αίμα και η λέμφος. Εκεί παρουσιάζονται τα αντιγόνα στα λεμφοκύτταρα, ενεργοποιούνται τα B & T κύτταρα και παράγονται αντισώματα. Στον **σπλήνα** ενεργοποιούνται ανοσολογικές αποκρίσεις έναντι σε παθογόνα του αίματος.



► Στους **λεμφικούς ιστούς των βλεννογόνων** (αμυγδαλές, πλάκες Peyer, σκωληκοειδή απόφυση, βρόγχοι) παρέχεται πρωτογενής άμυνα, παραγωγή αντισωμάτων.

2^η γραμμή άμυνας

- ▶ Έμφυτη ανοσία ή μη ειδική (φυσική)
- ▶ Υπάρχει κατά την γέννηση και εξακολουθεί να υφίσταται καθόλη τη διάρκεια της ζωής
- ▶ Μπορεί να κινητοποιηθεί ραγδαία όταν τα παθογόνα διαρρήξουν τους φυσικούς φραγμούς
- ▶ Επιτίθεται σε όλα τα **αντιγόνα** (ανοσογόνα) εξίσου
- ▶ Η ποιότητα και η ποσότητα της διατηρείται μακροπρόθεσμα
- ▶ Περιλαμβάνει μη-λεμφοειδή κύτταρα
- ▶ Σύστημα συμπληρώματος και φλεγμονή

2 Δεύτερη γραμμή άμυνας

Μη ειδική (έμφυτη) άμυνα



Φαγοκύτταρα
(π.χ. ουδετερόφιλα,
μακροφάγα)



Φλεγμονή
(κοκκινίλα, πρήξιμο,
πόνος, θερμότητα)



Φυσικά κύτταρα
φονείς (NK)

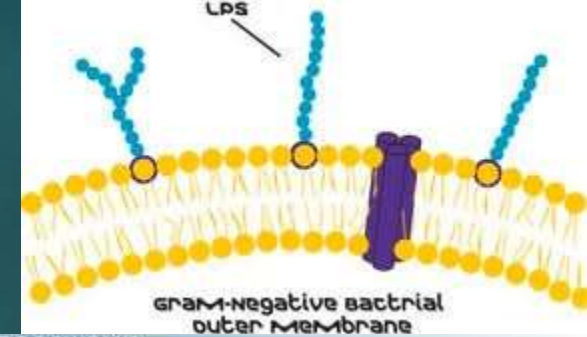


Σύστημα
συμπληρώματος

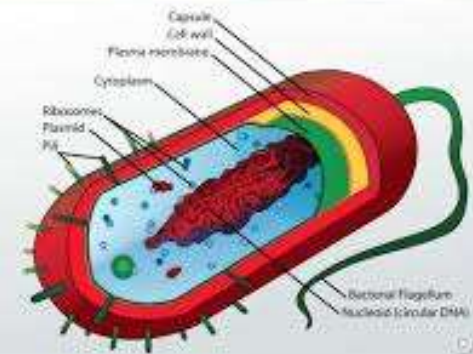
Καταστρέφουν γρήγορα τους
μικροοργανισμούς που εισέρχονται

ΑΝΤΙΓΟΝΑ

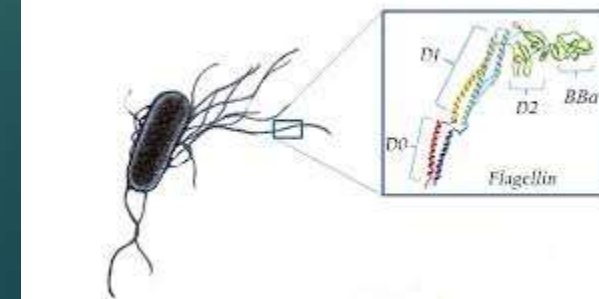
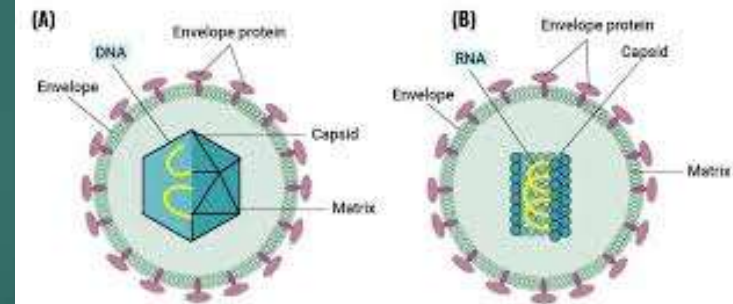
- ▶ **Ενεργοποίηση** 2^{ης} γραμμής πραγματοποιείται από την αναγνώριση αντιγόνων στην επιφάνεια των εξωγενών αντιγόνων
- ▶ **Λιποπολυσακχαρίτες:** Συστατικά του τοιχώματος Gram(-) βακτηρίων.
- ▶ **Πεπτιδογλυκάνες:** βασικό συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος βακτηρίων.
- ▶ **Ιικό RNA ή DNA:** Αναγνωρίζεται ως ξένο μέσα στα κύτταρα.
- ▶ **Flagellin (φλαγγελίνη):** Πρωτεΐνη των βακτηριακών μαστιγίων.
- ▶ **Μαννάνες και β-γλυκάνες:** Συστατικά κυτταρικού τοιχώματος μυκήτων.
- ▶ **Μόρια από κατεστραμμένα κύτταρα (DAMPs):** Σήματα που απελευθερώνονται σε τραυματισμό ή νέκρωση.



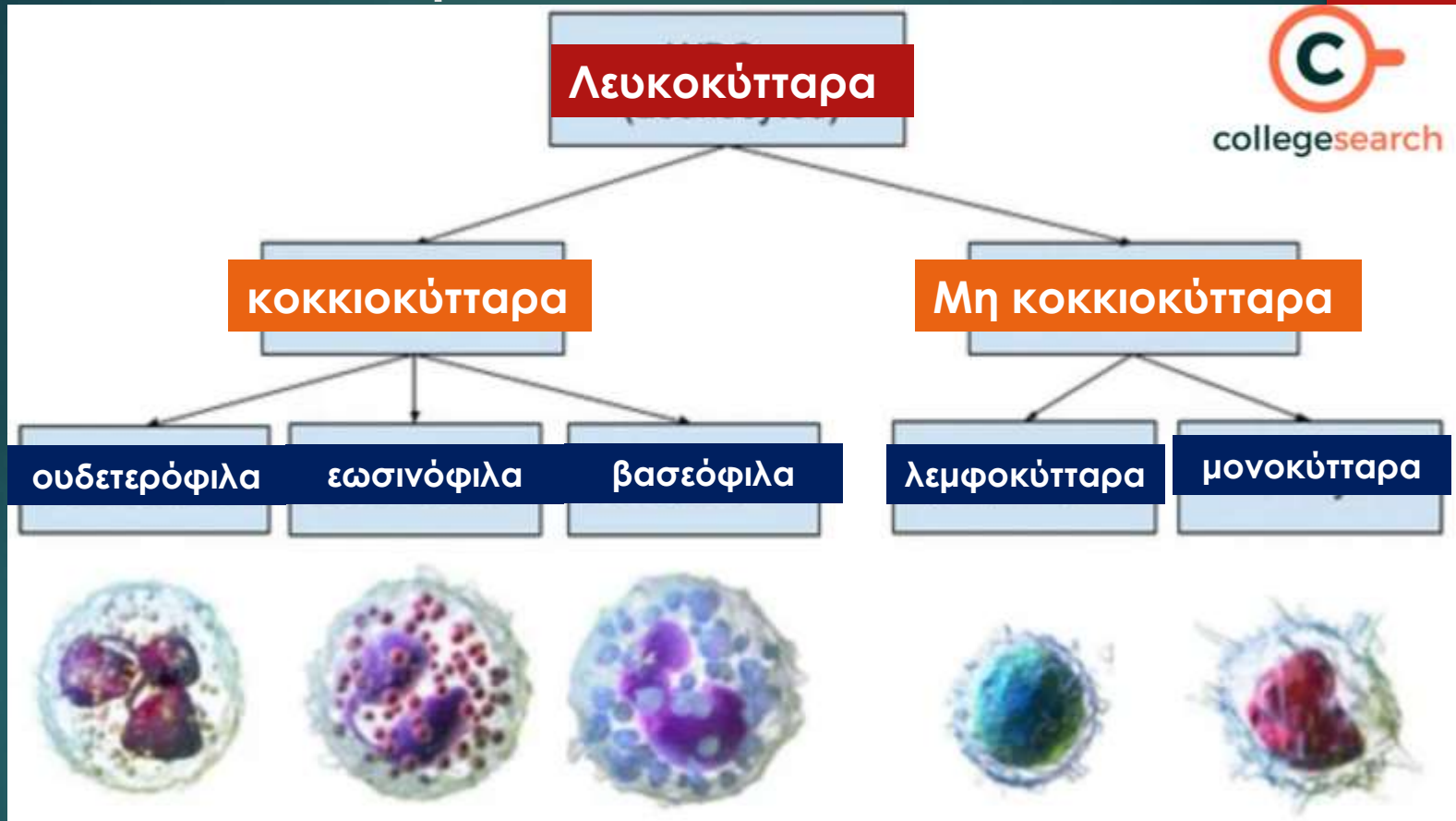
WHAT IS PEPTIDOGLYCAN?



CAREERS360



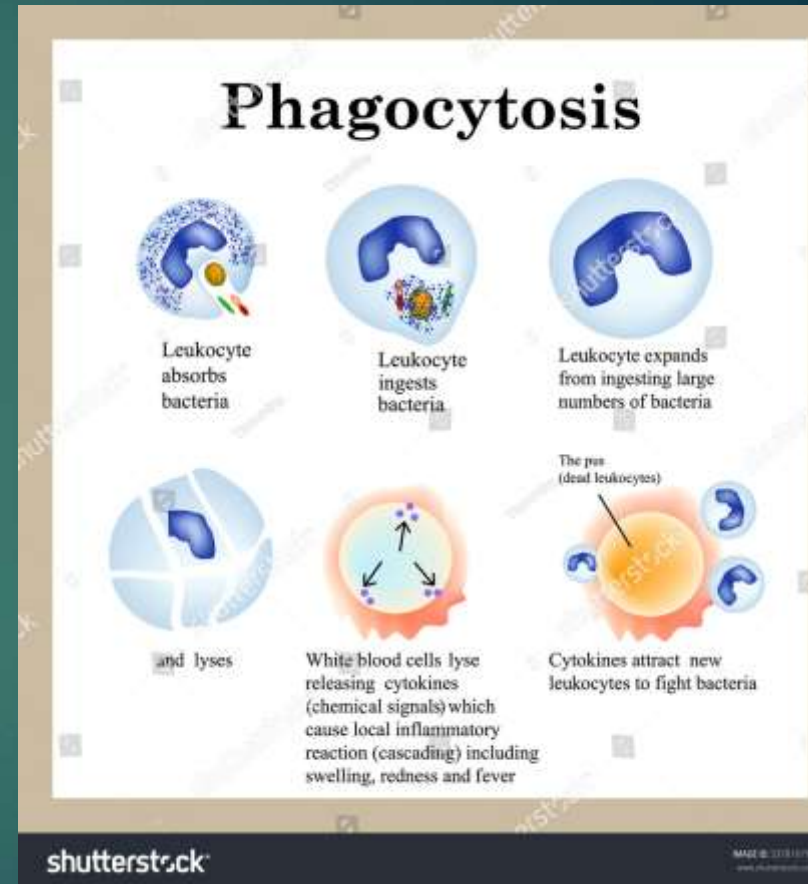
Λευκοκύτταρα



- **Φαγοκυτταρικά:** ουδετερόφιλα, μακροφάγα, δένδριτικά κύτταρα. Εντοπίζουν και εξαφανίζουν τα παθογόνα είτε με την επίθεση τους σε αυτά είτε με την εγκόλπωση τους. Η ενεργοποίησή τους μπορεί να γίνει είτε μέσω κυτταρικής επαφής με τα Τ κύτταρα και τους ίδιους τους παθογόνους μικροοργανισμούς ή με κυτταρικές εκκρίσεις (**κυτταροκίνες**)

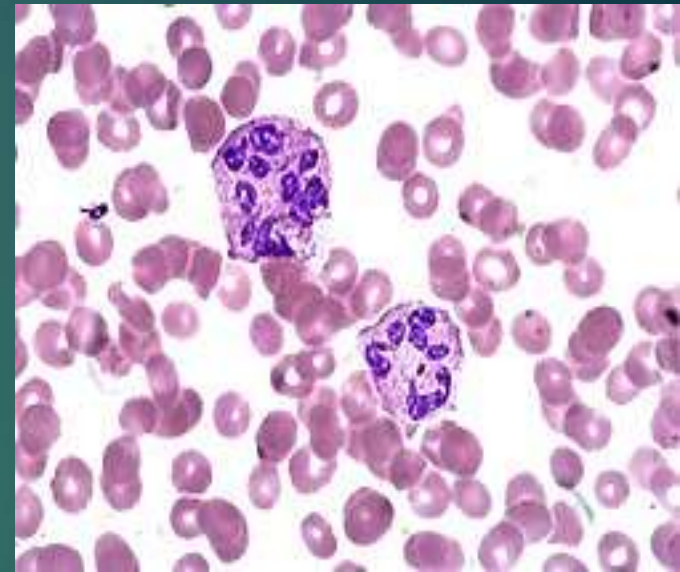
Φαγοκυττάρωση

- ▶ Τα φαγοκύτταρα αρχικά εγκολπώνουν τους μικροοργανισμούς, σωματίδια ή κατακερματισμένα αντιγόνα
- ▶ Τα εγκολπωμένα υλικά εγκλείονται σε κενोटόπια τα οποία συντήκονται με **λυσosώματα** τα οποία περιέχουν αποικοδομητικά ένζυμα και όξινα συστατικά τα οποία πέπτουν το παθογόνο
- ▶ Κάποια από τα παθογόνα καλύπτονται με **οψωνίνες** (με μια διαδικασία που λέγεται οψωνοποίηση) για να καταστούν πιο ελκυστικά για τα φαγοκύτταρα
- ▶ Τα φαγοκυτταρικά κύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες που ελκύουν άλλα λευκοκύτταρα στο σημείο της προσβολής



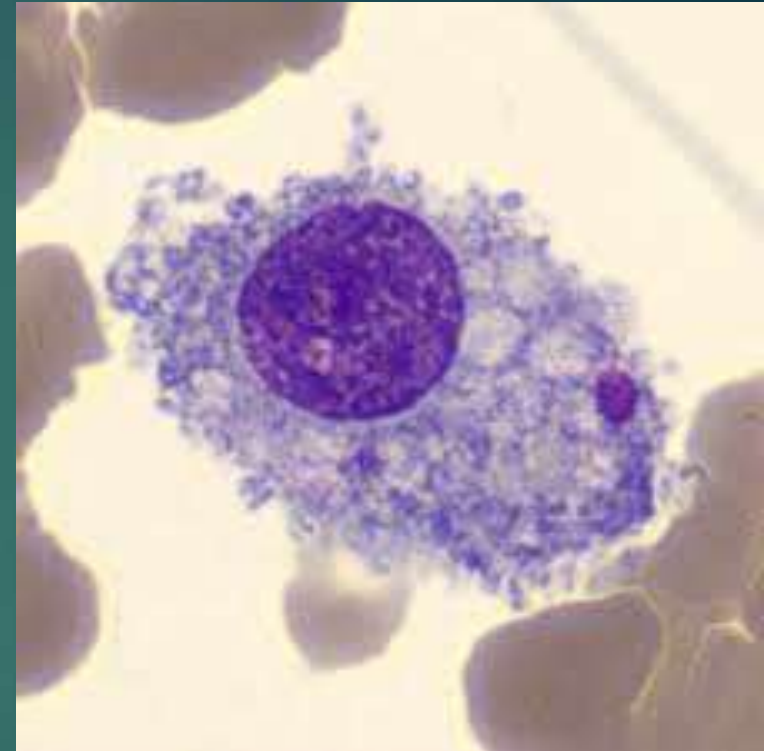
Ουδετερόφιλα

- ▶ Πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα
- ▶ Αποκρίνονται σε χημειοτακτικά ερεθίσματα (κυτταροκίνες)
- ▶ Ο πιο άφθονος τύπος λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα (αποτελούν το 50-70% του συνόλου) και αποτελούν την πρώτη γραμμή
- ▶ Εντοπισμός και η καταστροφή παθογόνων οργανισμών, κυρίως βακτηρίων και μυκήτων
- ▶ Υψηλά επίπεδα (ουδετεροφιλία) αποτελούν ένδειξη εν εξελίξει καταπολέμησης βακτηριακής λοίμωξης, στρες, φλεγμονής
- ▶ Χαμηλά επίπεδα (ουδετεροπενία) αυξάνουν τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων (συνέπεια φαρμακευτικής αγωγής, χημειοθεραπείας)



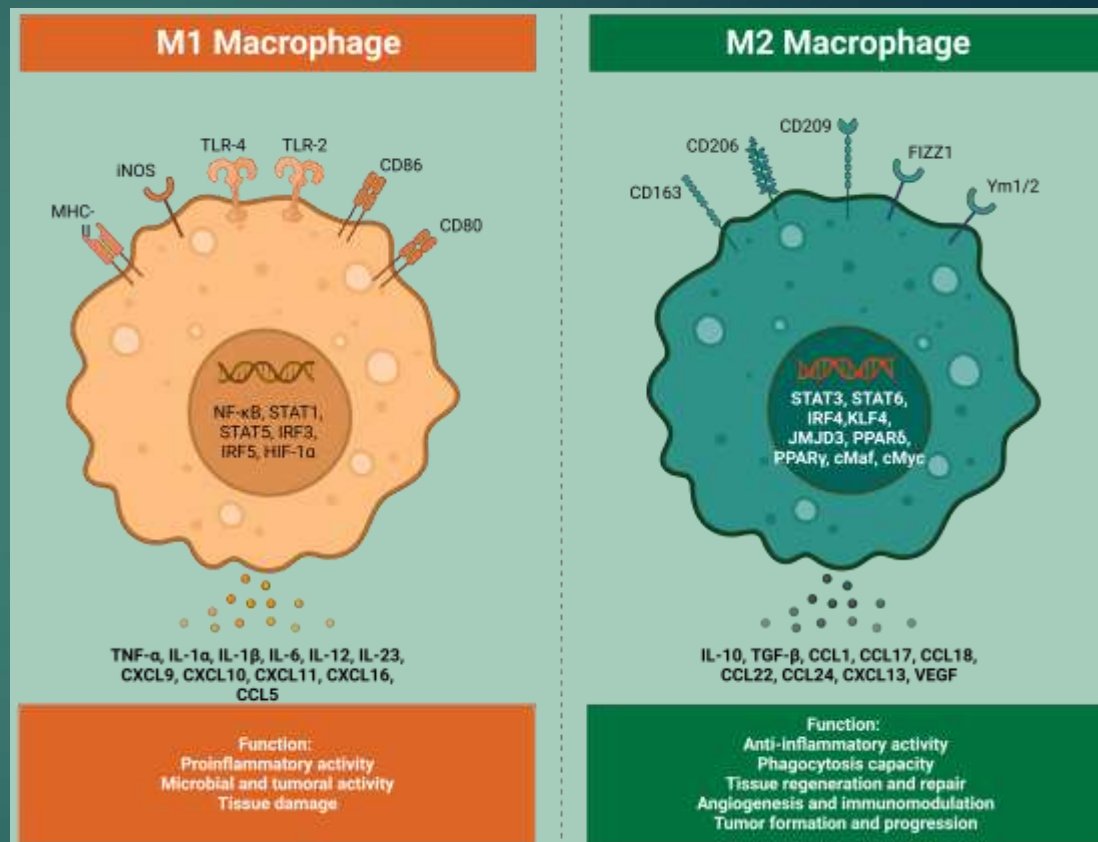
Μακροφάγα

- ▶ Προέρχονται από τα κυκλοφορούντα ανώριμα μονοκύτταρα
- ▶ Εντοπίζουν και καταστρέφουν παθογόνα, απομακρύνουν κατεστραμμένα και καρκινικά κύτταρα
- ▶ Φαγοκυτταρώνουν και λειτουργούν ως **αντιγονοπαρουσιαστικά** κύτταρα προς τα Τ κύτταρα για την ενεργοποίησή τους (**σύνδεση με την επίκτητη ανοσία**)
- ▶ Εκκρίνουν κυτταροκίνες οι οποίες προσελκύουν επιπλέον λευκοκύτταρα στο σημείο της φλεγμονής δίνοντας το έναυσμα της οξείας φάσης της φλεγμονώδους απόκρισης
- ▶ Επάγουν την επούλωση του ιστού καθαρίζοντας την φλεγμονή και αναδιαμόρφωνοντας τον τραυματισμένο ιστό



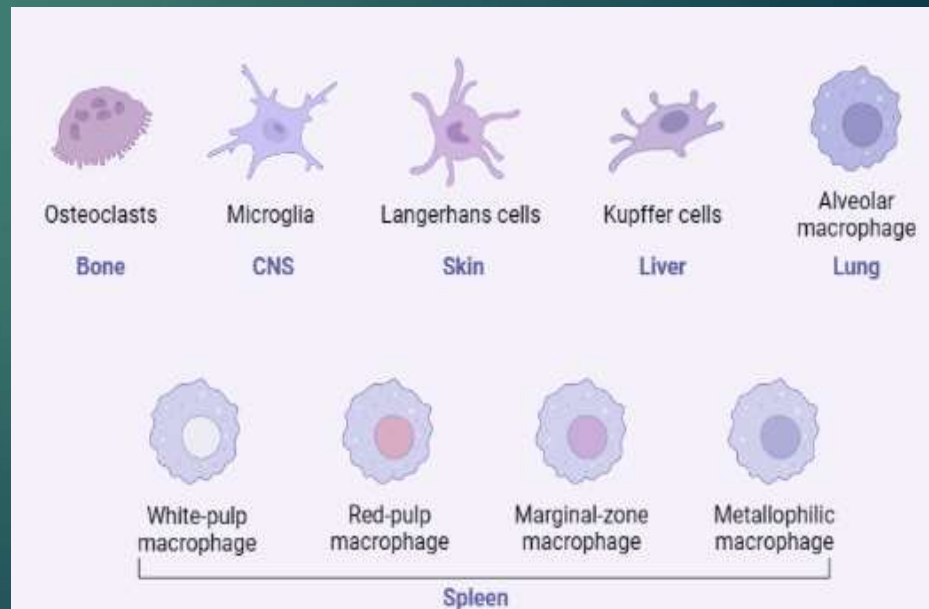
Πλαστικότητα μακροφάγων

- ▶ Αδρή διαφοροποίηση τους σε προφλεγμονώδη (M1) και αντιφλεγμονώδη (M2)
- ▶ **Κλασσικά ενεργοποιημένα (M1):** καταστρέφουν παθογόνα και προκαλούν την έναρξη οξείας φλεγμονής
- ▶ **Εναλλακτικά ενεργοποιημένα (M2):** προάγουν επιδιόρθωση βλάβης, απομακρύνουν νεκρά κύτταρα και καθαρίζουν την φλεγμονή



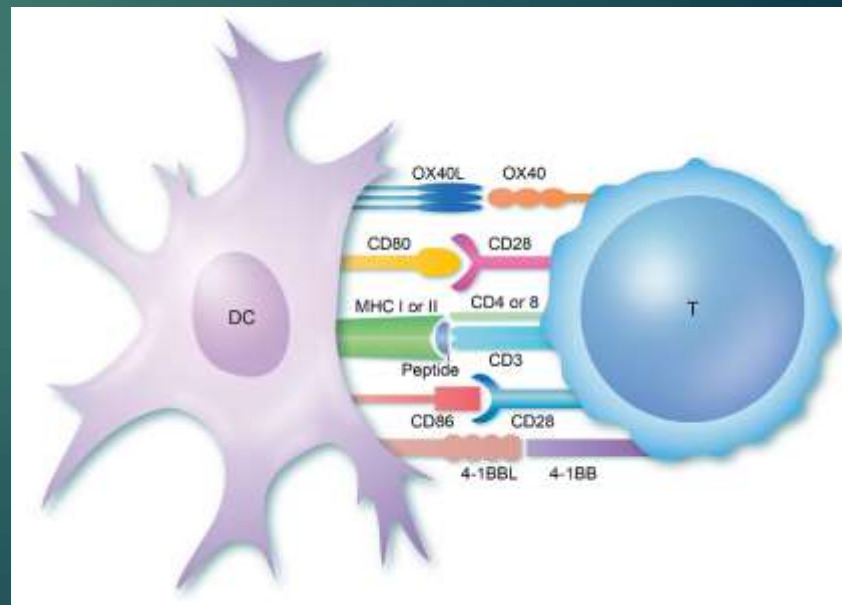
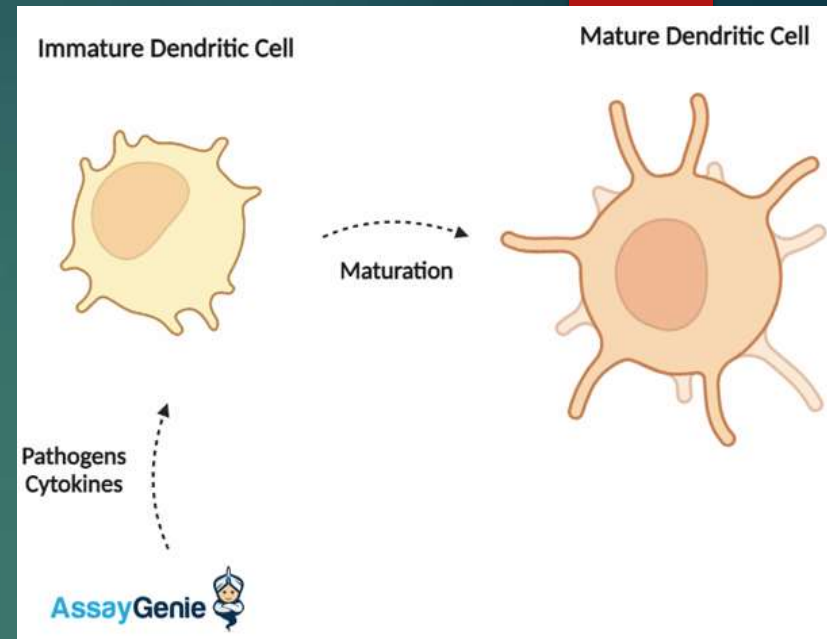
Ιστοειδικά μακροφάγα

- ▶ Σε διάφορους ιστούς τοπικά μακροφάγα κύτταρα ενεργοποιούνται σε τοπική προσβολή παθογόνων
- ▶ **ΚΝΣ**: μικρογλοία
- ▶ **Ήπαρ**: κύτταρα Kupffer που φιλτράρουν το αίμα και καθαρίζουν τα γηρεά ερυθροκύτταρα,
- ▶ **Πνεύμονες**: εγκολπώνουν ξένα σωματίδια και παθογόνα
- ▶ **Οστά**: οστεοκλάστες υπεύθυνοι για την απορρόφηση και την αναδιαμόρφωση
- ▶ **Δέρμα**: κύτταρα Langerhans
τα οποία λειτουργούν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα
- ▶ **Σπλήνας**: μακροφάγα ερυθρού πολφού ανακυκλώνουν τον σίδηρο από τα γηρασμένα ερυθρά



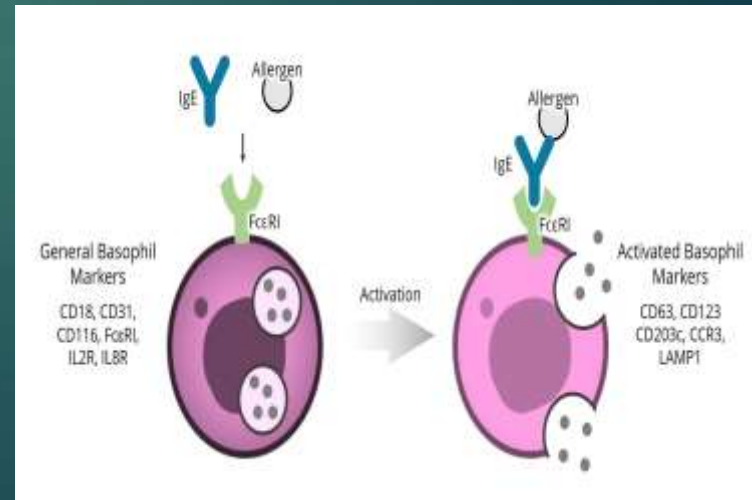
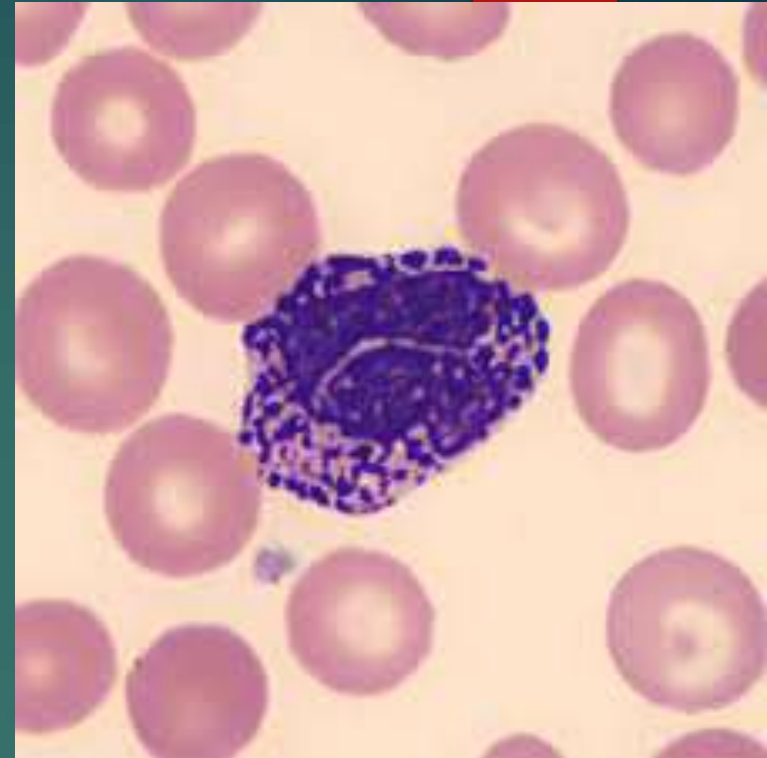
Δενδριτικά κύτταρα

- ▶ Εξειδικευμένα κύτταρα που λειτουργούν ως **αντιγονοπαρουσιαστικά** και αποτελούν σύνδεση μεταξύ της έμφυτης και της επίκτητης ανοσίας
- ▶ Αποτελούν τα **επαγγελματικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα** και ενεργοποιούν την ειδική ανοσία
- ▶ Ανιχνεύουν και φαγοκυτταρώνουν παθογόνα, ωριμάζουν και μεταναστεύουν στους λεμφαδένες όπου **παρουσιάζουν τα αντιγόνα στα T κύτταρα** τα οποία ενεργοποιούν την παραγωγή αντισωμάτων
- ▶ Βρίσκονται στο δέρμα, στους βλεννογόνους, στο έντερο και αλλού



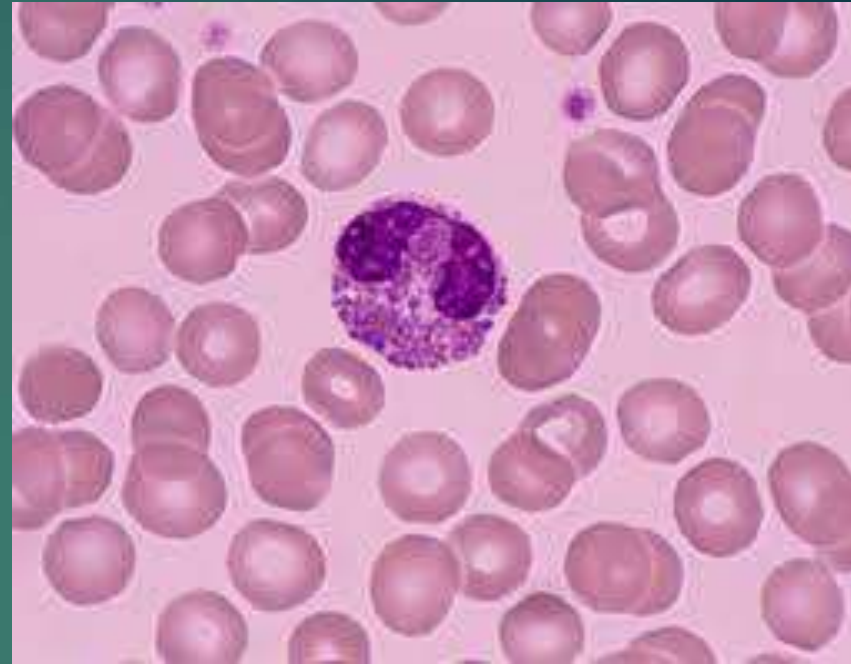
Βασεόφιλα

- ▶ Συμμετέχουν κυρίως στις αλλεργικές αντιδράσεις και στην άμυνα απέναντι σε μεγάλα παράσιτα που δεν μπορούν να φαγοκυτταρωθούν
- ▶ Περιέχουν κοκκία γεμάτα βιολογικά δραστικές ουσίες ενώ φέρουν υποδοχείς για αντισώματα IgE.
- ▶ Απελευθερώνουν ισταμίνη (αγγειοδιαστολή συμβάλλοντας στην φλεγμονή και την αλλεργία), ηπαρίνη (αντιπηκτική δράση) και κυτταροκίνες
- ▶ Η ενεργοποίηση τους πραγματοποιείται μετά από σύνδεση των αντισωμάτων IgE στην επιφάνεια και την εμφάνιση ενός αλλεργιογόνου
- ▶ Μοιράζονται ίδιες ιδιότητες με τα **μαστοκύτταρα** που βρίσκονται στους ιστούς



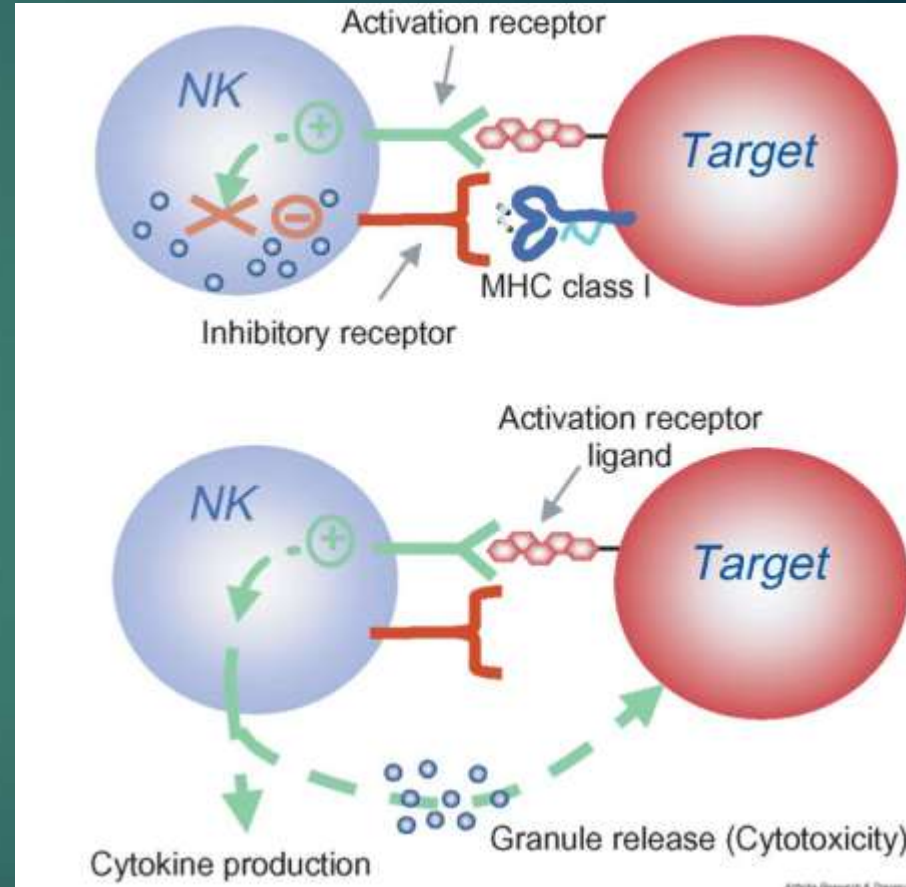
Εωσινόφιλα

- ▶ Συμμετέχουν κυρίως στην άμυνα κατά των παρασίτων (ιδιαίτερα σκώληκες) και στις αλλεργικές αντιδράσεις
- ▶ 1%-5% του συνολικού αριθμού λευκοκυττάρων αλλά αυξάνονται συχνά σε **αλλεργίες** και **παρασιτώσεις**
- ▶ **Ρύθμιση αλλεργικών αποκρίσεων** (εκφράζουν υποδοχείς IgE)
- ▶ Εκκρίνουν τοξικές πρωτεΐνες και ένζυμα που βρίσκονται στα κοκκία τους για την **αντιμετώπιση παρασίτων**



Κύτταρα φυσικοί δολοφόνοι

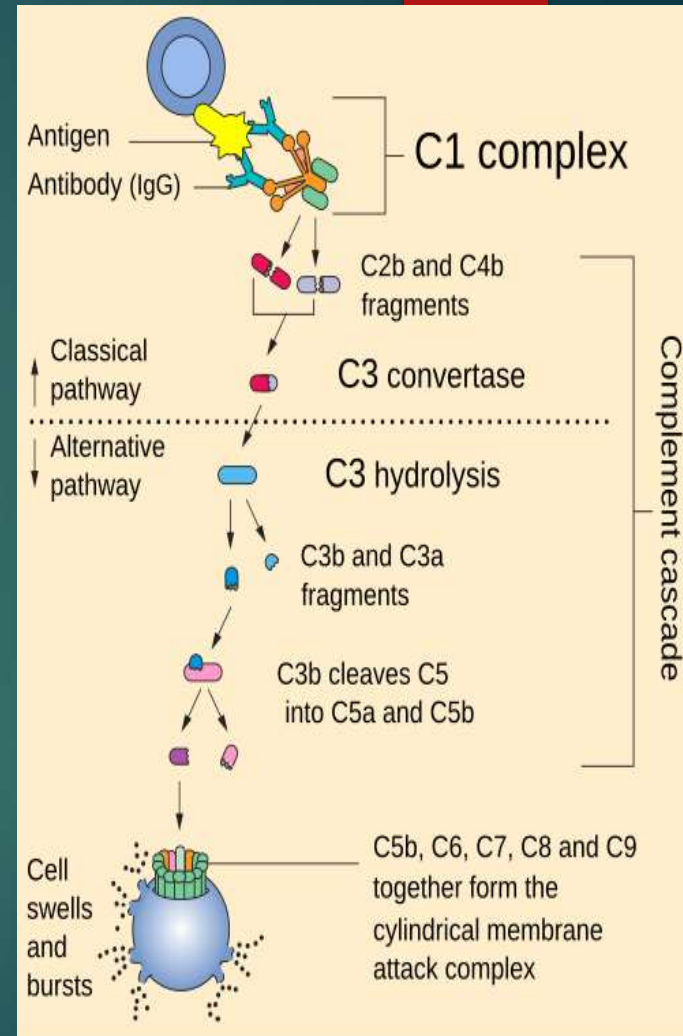
- ▶ **Natural killer cells (NK cells)**
- ▶ Τύπος κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων που δεν χρειάζονται αντιγονοπαρουσίαση για να ενεργοποιηθούν
- ▶ Ανιχνεύουν επιτόπους σε μολυσμένα με ιούς κύτταρα ή καρκινικά κύτταρα ή την απουσία φίλων επιτόπων στις κυτταρικές επιφάνειες και επιτίθενται στα αντίστοιχα κύτταρα
- ▶ Προσδένονται στα κύτταρα στόχους και εκκρίνουν κοκκία που περιέχουν πρωτεολυτικά ένζυμα (περφορίνη, γκρανένζυμα) προς το κύτταρο στόχο όπου και επάγουν την κυτταρική απόπτωση



Συμπλήρωμα

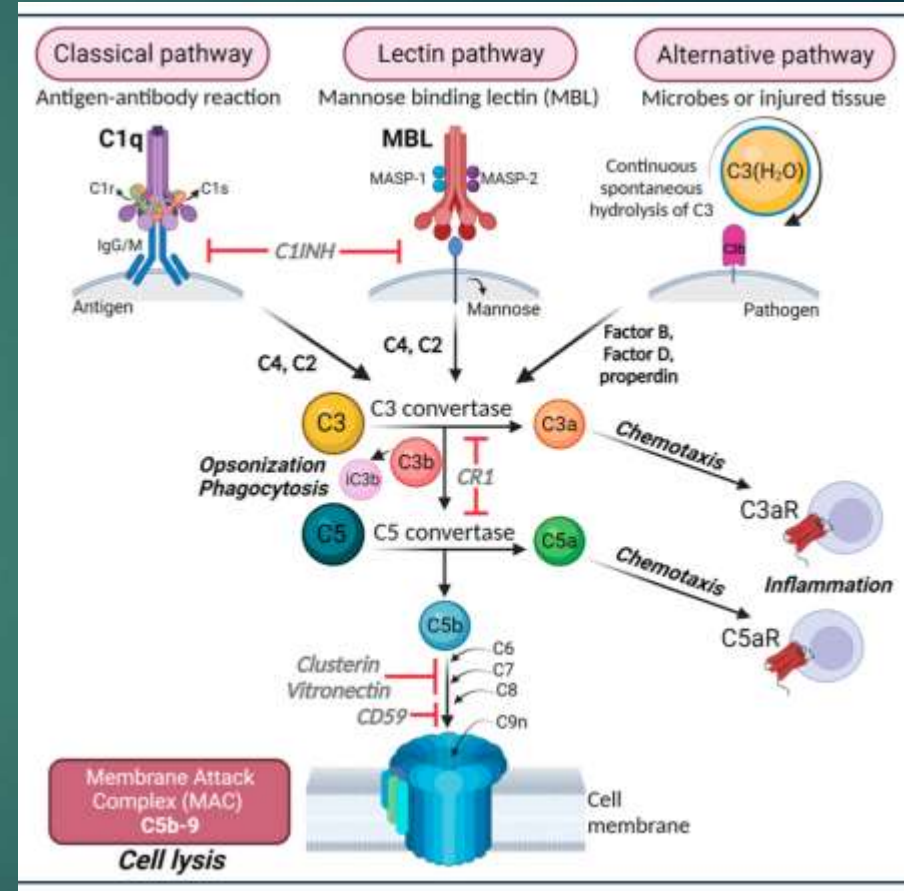
- ▶ Το σύστημα συμπληρώματος είναι ομάδα περίπου 50 διαφορετικών πρωτεϊνών
- ▶ Οι πρωτεΐνες συντίθεται στο ήπαρ και κυκλοφορούν ως ανενεργές στο αίμα
- ▶ Όταν υπάρξει ενεργοποίηση λόγω της ανοσιακής απάντησης εκκινούν πρωτεολυτικά γεγονότα που οδηγούν στην διαδοχική ενεργοποίηση των πρωτεϊνών του συμπληρώματος (**καταρράκτης**)
- ▶ Το τελικό αποτέλεσμα της ενεργοποίησης είναι η ενίσχυση:

1. της φαγοκυττάρωσης
2. της φλεγμονής να έλξει επιπλέον προφλεγμονώδη κύτταρα
3. της άμεσης καταστροφής μικροοργανισμών



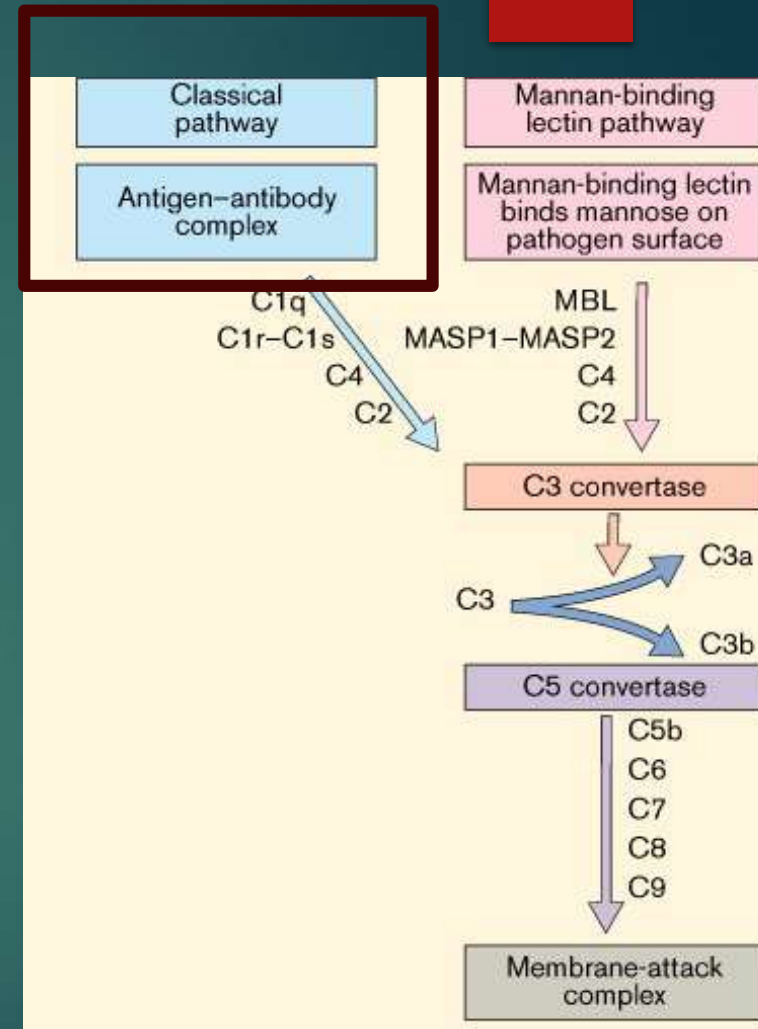
Συμπλήρωμα

- ▶ Αποτελεί μέρος της έμφυτης ανοσίας αλλά συνδέεται και με την επίκτητη ανοσία (3^η γραμμή άμυνας)
- ▶ Υπάρχουν 3 οδοί ενεργοποίησης του συμπληρώματος: α) το **κλασσικό μονοπάτι** που ενεργοποιείται από το σύμπλεγμα αντιγόνου-αντισώματος (επίκτητη ανοσία), β) το **εναλλακτικό μονοπάτι** όπου η ενεργοποίηση γίνεται κατευθείαν από επιτόπους στις επιφάνειες των παθογόνων και γ) το **μονοπάτι της λεκτίνης**
- ▶ Και τα 3 μονοπάτια οδηγούν σε μια κοινή τελική οδό σχηματισμού του συμπλόκου προσβολής της μεμβράνης (MAC)



Κλασσικό μονοπάτι

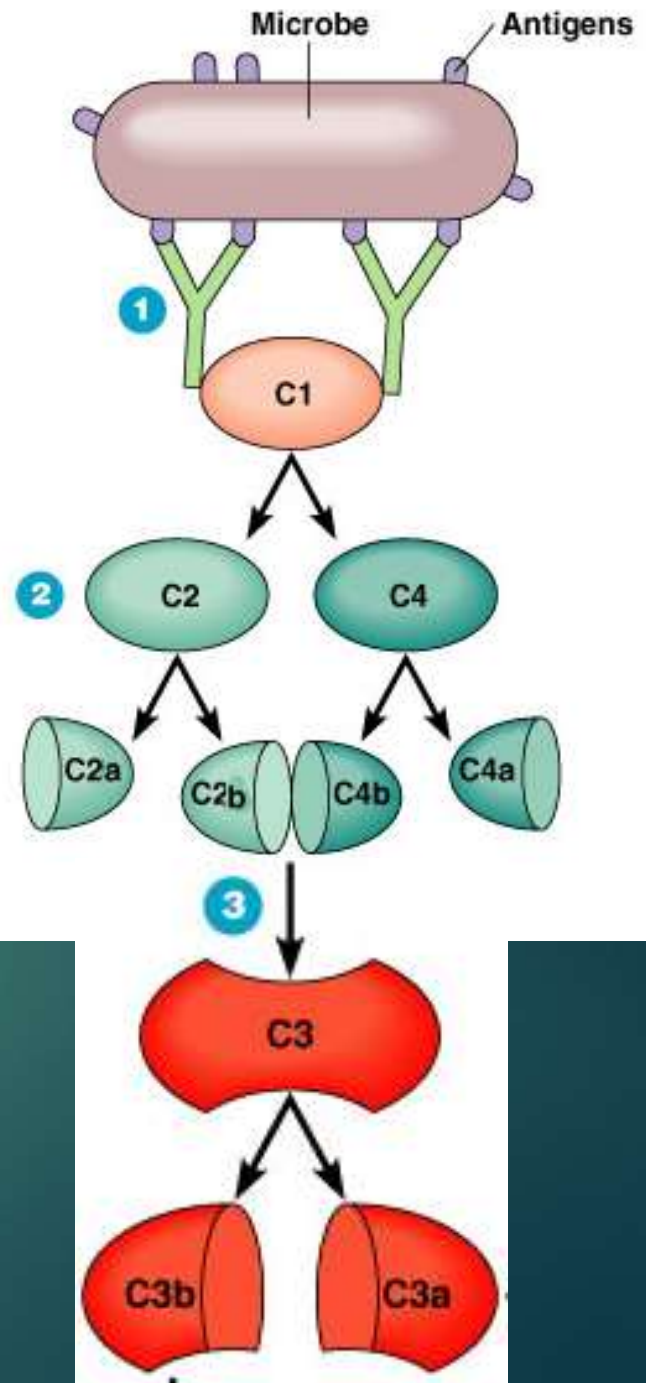
- ▶ Αποτελεί τμήμα της επίκτητης ανοσολογικής απόκρισης αφού χρειάζεται αντισώματα για να ξεκινήσει
 - ▶ Οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος συμβολίζονται με το κεφαλαίο γράμμα C και είναι αδρανείς. Οι ενεργοποιημένες τους μορφές (μετά την διάσπαση) συμβολίζονται με ένα επιπλέον πεζό γράμμα α ή β.
1. Η πρόσδεση αντιγόνου – αντισώματος οδηγεί στην ενεργοποίηση του συμπλέγματος C1
 2. Η ενεργοποιημένη C1 ενεργοποιεί τις C2 και C4 διασπώντας τις (C2α και C2β, C4α και C4β)



Κλασσικό μονοπάτι

Οι C2b και C4b προσδένονται μαζί στην επιφάνεια βακτηρίων (σύμπλοκο C2bC4b). Οι C2a και C4a διαχέονται μακριά

3. Το σύμπλοκο C2bC4b σχηματίζουν το σύμπλεγμα ενεργοποίησης της C3. Η C3 διασπάται σε C3a και C3b.

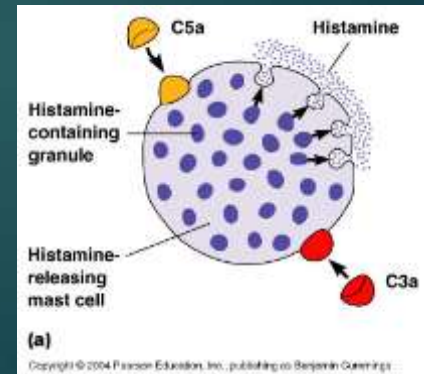
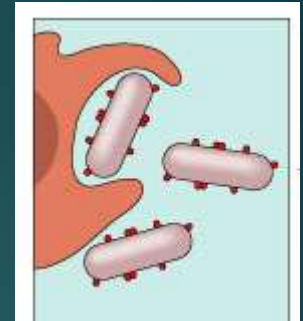


C3b και C3a

Η C3b είναι μια **οψωνίνη** η οποία προσδένεται στις επιφάνειες των βακτηρίων. Αυτό το σύμπλοκο προσδένεται στα ερυθροκύτταρα και με αυτόν τον τρόπο μεταφέρονται στο ήπαρ και στον σπλήνα όπου και φαγοκυτταρώνονται. Η πρόσδεση της C3b **αυξάνει την φαγοκυττάρωση τους** (κατά 1.000 φορές)

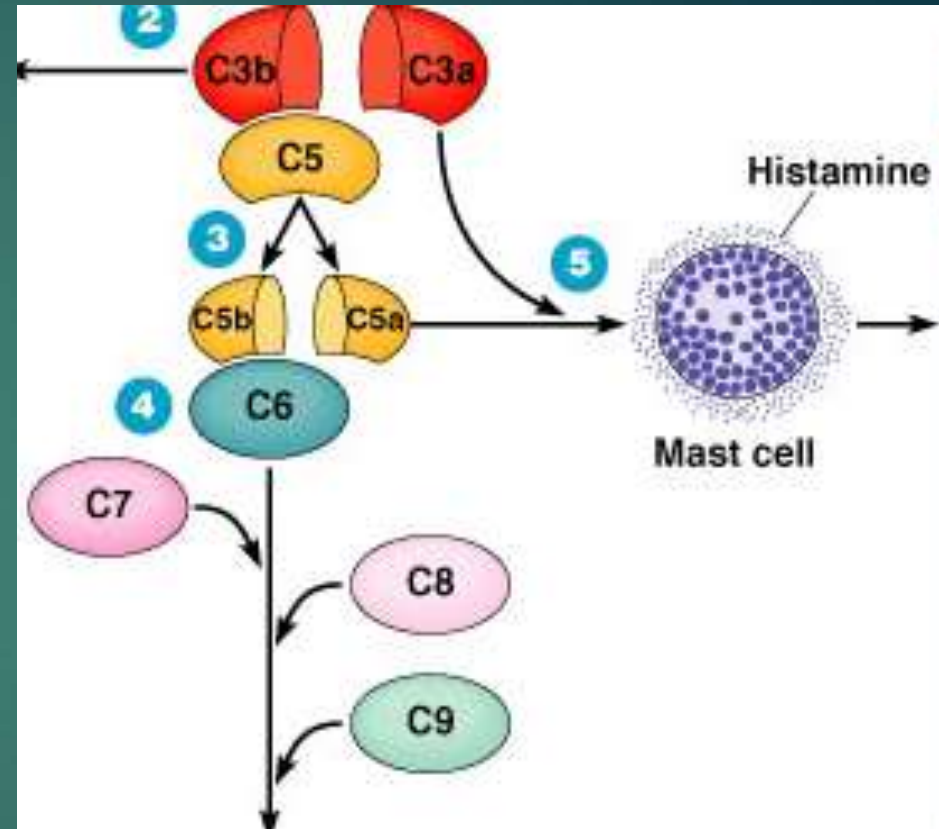
Η C3a προσδένεται σε μαστοκύτταρα και ενισχύει την φλεγμονώδη αντίδραση προκαλώντας την απελευθέρωση ισταμίνης

**Οψωνινοποιημένα
βακτήρια που
οδηγούνται σε
φαγοκυττάρωση**



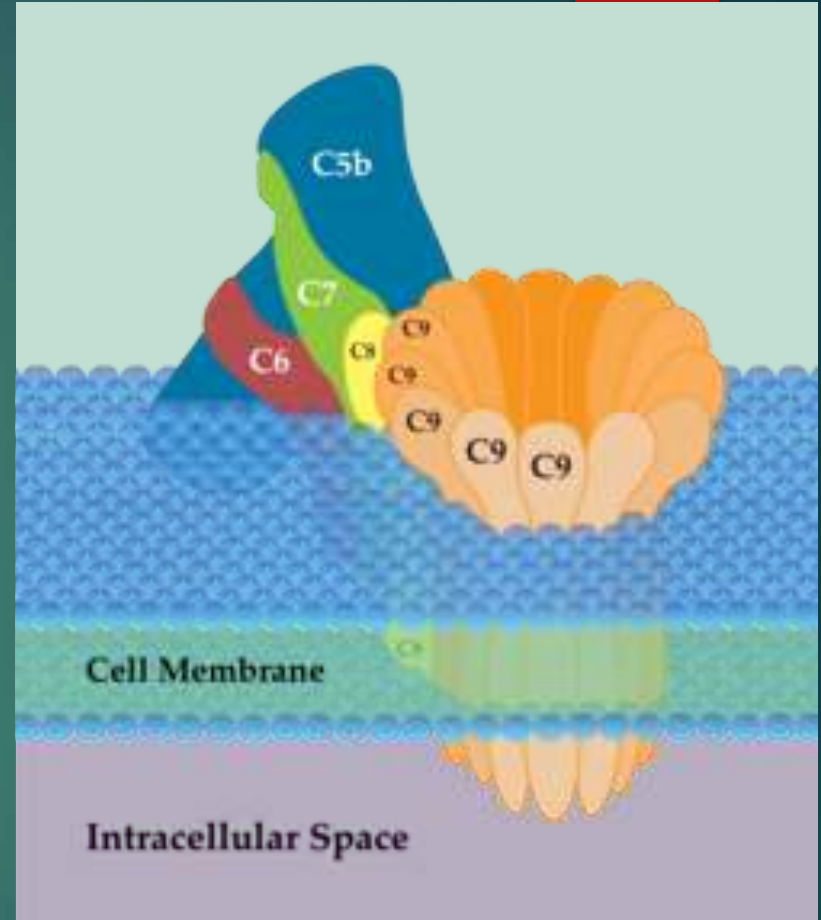
Ενεργοποίηση C5

4. Όταν καλυφθούν όλα τα βακτήρια ξεκινά το επόμενο βήμα του καταρράκτη του συμπληρώματος, όπου η C3b ενώνεται με το σύμπλοκο C2bC4b όπου και σχηματίζεται το **σύμπλοκο ενεργοποίησης της C5**
5. Το σύμπλοκο ενεργοποίησης της C5 **διασπά τη C5 σε C5a και C5b**. Η C5a προσδένεται σε μαστοκύτταρα και ενισχύει την φλεγμονή τελώντας χημειοταξία στα λευκά αιμοσφαίρια.
6. Η C5b συνδέεται στην μεμβράνη των βακτηρίων με τη C6 προσδένοντας διαδοχικά τις C7, C8, C9

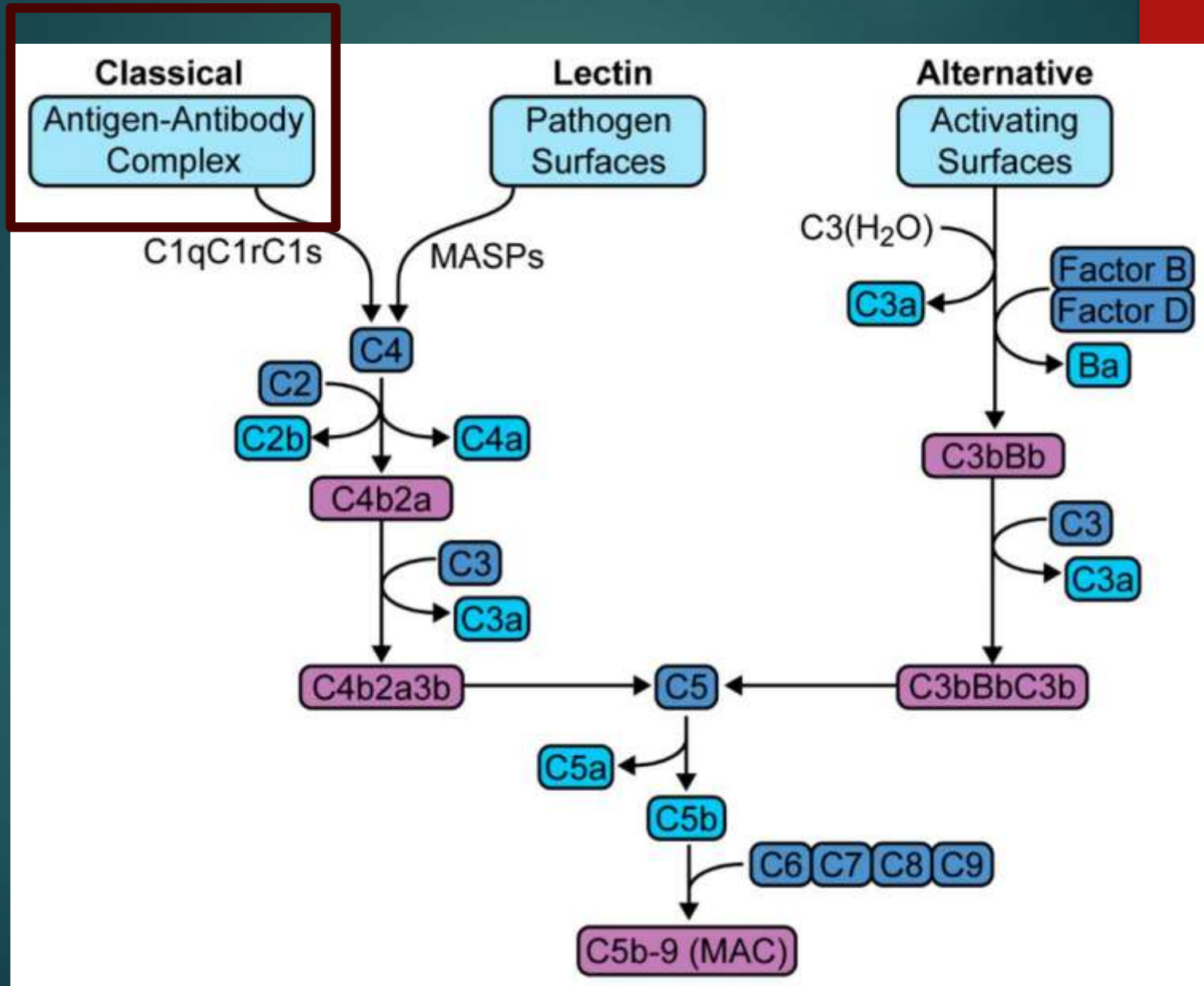


Σύμπλοκο MAC

- ▶ Η σύνδεση των C5bC6C7C8C9 δημιουργεί το σύμπλοκο της προσβολής της μεμβράνης (MAC)
- ▶ Το σύμπλεγμα MAC λειτουργεί ως διάυλος που εισέρχεται στην μεμβράνη του κυττάρου επιτρέποντας την μετακίνηση μέσα νερού, ιόντων και μικρών μορίων
- ▶ Προκαλείται **λύση του κυττάρου**

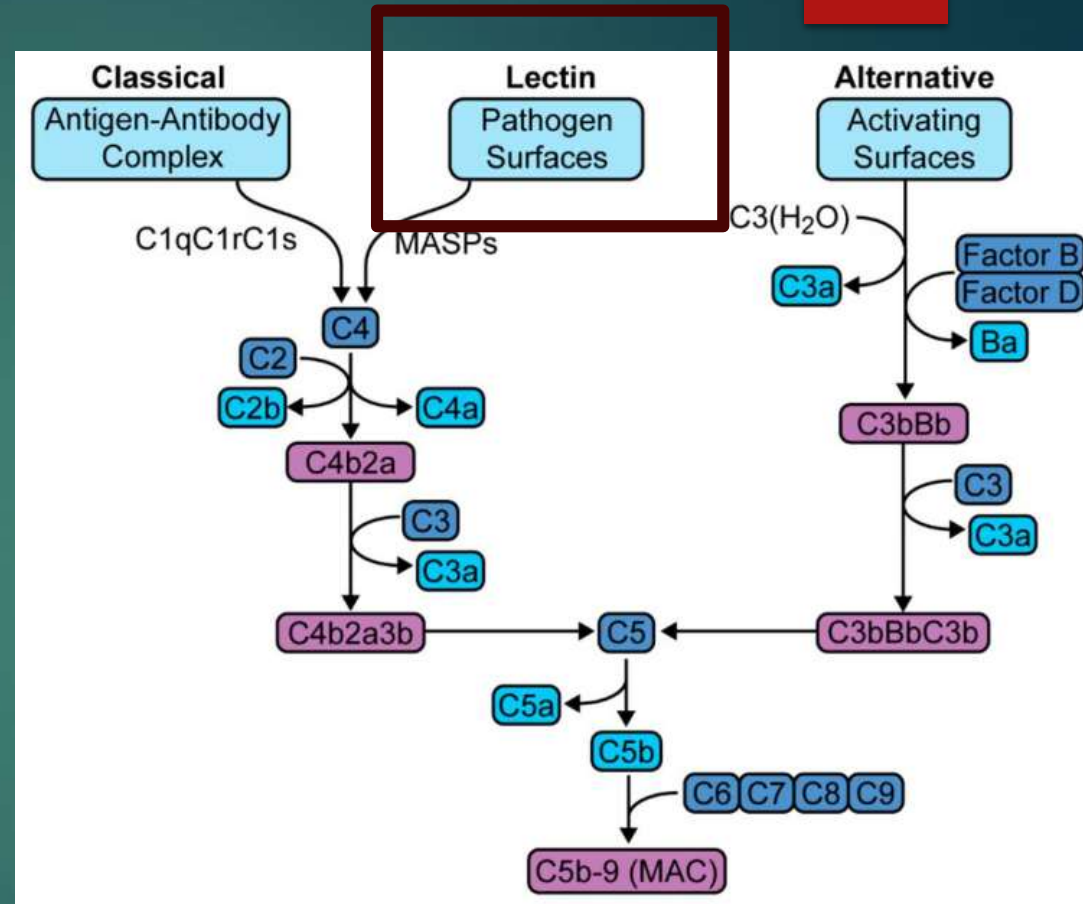


Σύνοψη κλασσικού μονοπατιού



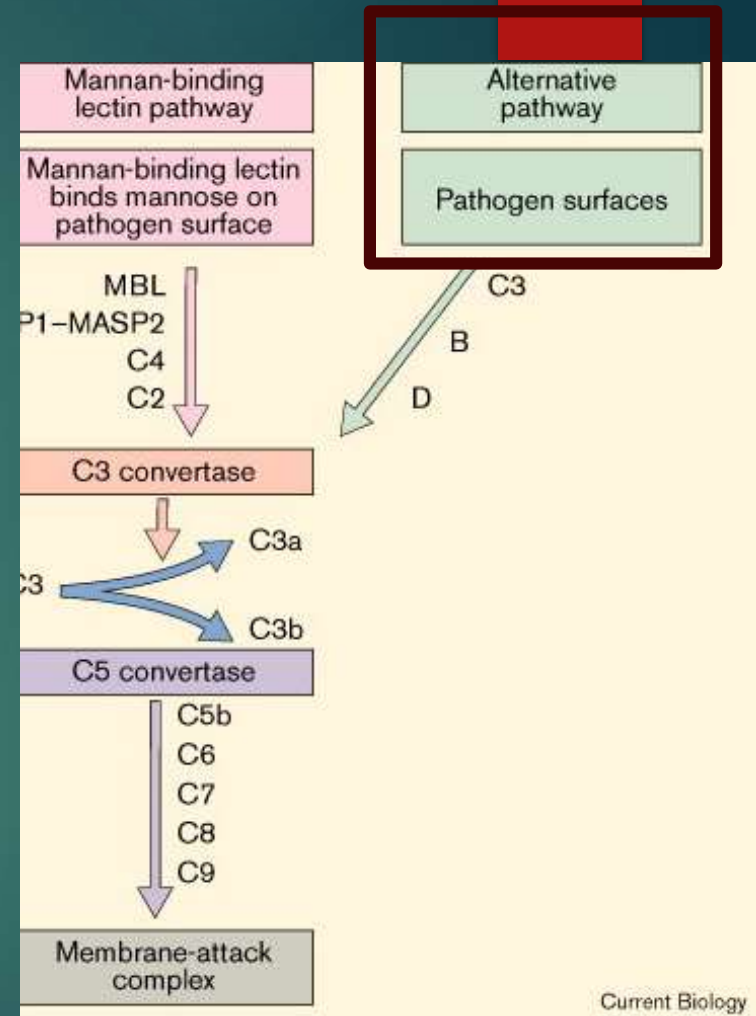
Μονοπάτι λεκτίνης

- ▶ Ομόλογο του κλασσικού μονοπατιού εκτός από το πρώτο βήμα
- ▶ Η ενεργοποίηση γίνεται μέσω της πρόσδεσης της λεκτίνης σε κατάλοιπα μαννόζης στην επιφάνεια των παθογόνων
- ▶ Στην συνέχεια γίνεται ενεργοποίηση των πρωτεάσων MASP αντί του συμπλόκου C1
- ▶ Ο υπόλοιπος καταρράκτης παραμένει ίδιος



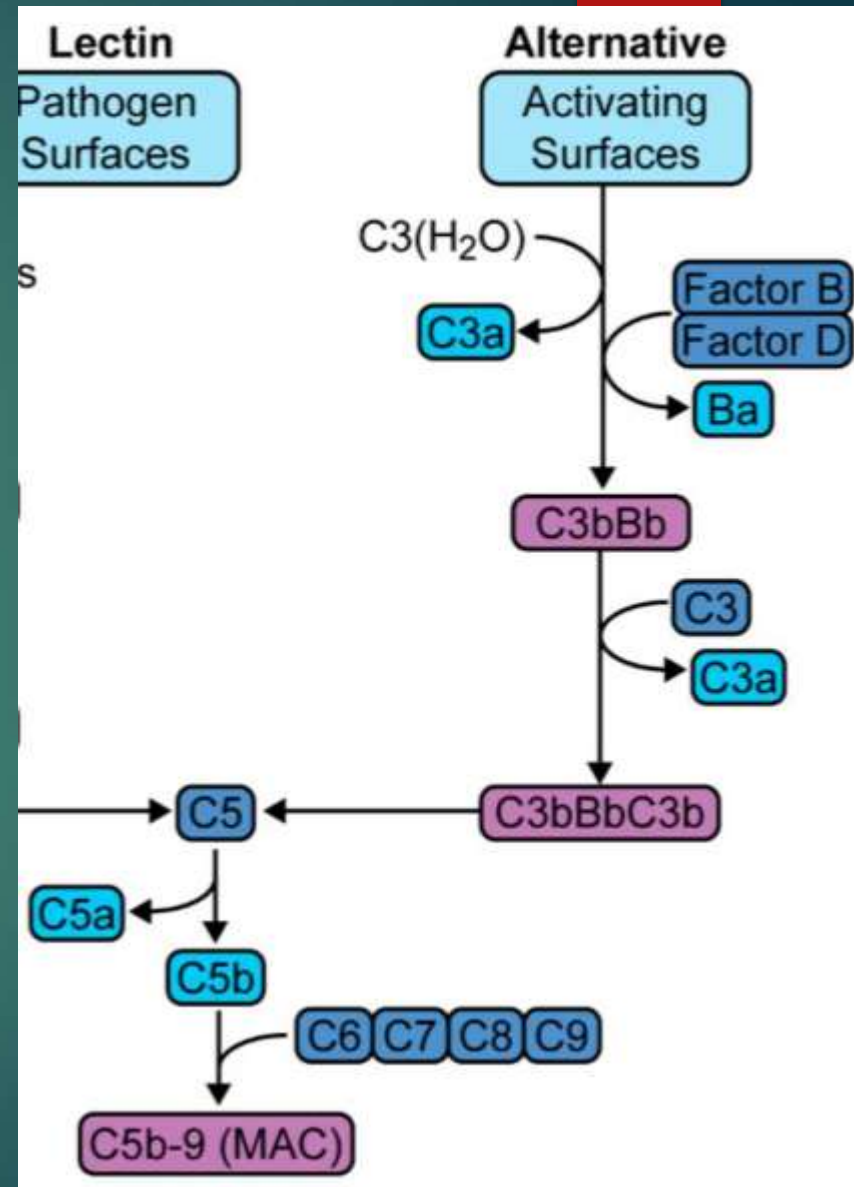
Εναλλακτικό μονοπάτι

- ▶ Αποτελεί κομμάτι της έμφυτης ανοσίας
- ▶ Συνέχεια ενεργοποιημένο σε χαμηλούς ρυθμούς εξαιτίας της αυθόρμητης υδρόλυσης της C3
- ▶ Η C3b προσδένεται με τον παράγοντα B (σύμπλοκο C3bB) σε αντιγόνα στις βακτηριακές μεμβράνες
- ▶ Παρουσία παράγοντα D, ο παράγοντας B διασπάται σε Ba και Bb
- ▶ Η Bb παραμένει συνδεδεμένη στην C3 το οποίο σταθεροποιείται από την προπερδίνη (σύμπλοκο C3bBbP) και αποτελεί το αντίστοιχο σύμπλοκο C3 του εναλλακτικού



Εναλλακτικό μονοπάτι

- ▶ Το σύμπλοκο C3bBbP ενισχύει την υδρόλυση της C3 παράγοντας επιπλέον μόρια C3b τα οποία προσκολλούνται στο ίδιο σύμπλοκο και ενισχύουν την ενεργοποίηση
- ▶ Το ενισχυμένο σύμπλοκο C3bBbC3bP προσκολλάται στις βακτηριακές επιφάνειες και αποτελεί το σύμπλοκο ενεργοποίησης της C5
- ▶ Στην συνέχεια τα γεγονότα του καταρράκτη είναι τα ίδια με αυτά που περιγράφησαν στο κλασσικό μονοπάτι ενεργοποίησης



Οξεία φλεγμονή

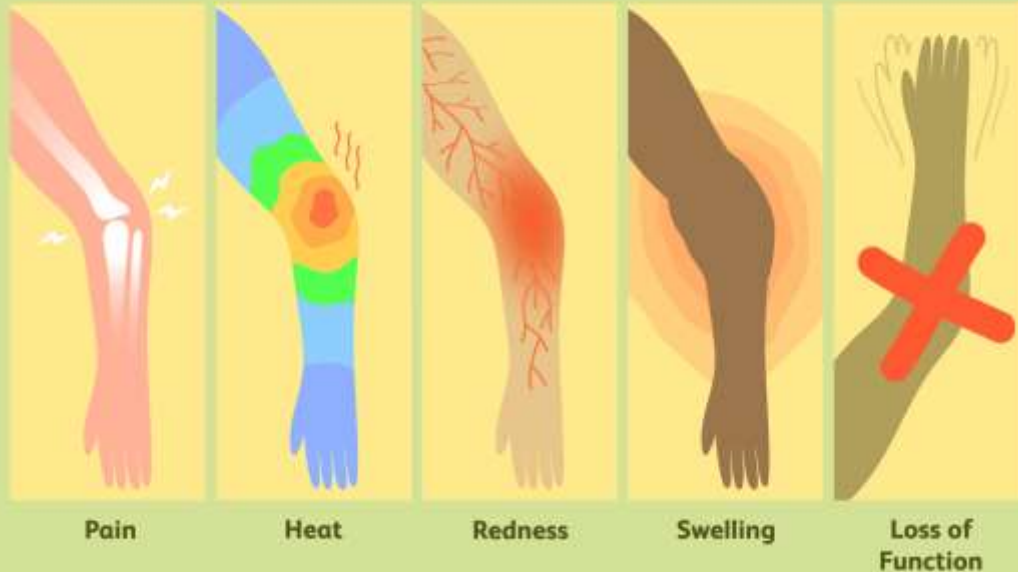
- ▶ Η αρχική αντίδραση του οργανισμού σε λοιμώξεις, τραυματισμό του ιστού (μηχανικές βλάβες, ακτινοβολία, υποξία κτλ)
 - ▶ Αποτελεί μέρος της έμφυτης ανοσίας όπου ενεργοποιούνται μη εξειδικευμένες οδοί για την επιδιόρθωση των κυτταρικών βλαβών και την επαναφορά των ιστών στην αρχική τους λειτουργία
1. Η φλεγμονή σε φυσιολογικές συνθήκες είναι προσωρινά ενισχυόμενη και τερματίζεται αυτόματα
 2. Η φλεγμονή είναι ζωτικής σημασίας και είναι απαραίτητα για την επιβίωση του οργανισμού
 3. Η φλεγμονή συνδέεται με πάρα πολλές παθογενείς καταστάσεις, με αποτέλεσμα η αντιφλεγμονώδης θεραπευτική αγωγή να βρίσκεται στο επίκεντρο πολλών θεραπειών
 4. Αν η φλεγμονή δεν τερματίζεται αυτόματα μπορεί να οδηγήσει επαναλαμβανόμενες βλάβες

Οξεία φλεγμονή

5 βασικά σημεία

Ερυθρότητα (αγγειοδιαστολή), **αυξημένη θερμοκρασία** (αυξημένος μεταβολισμός των κυττάρων που στρατολογούνται στο σημείο της βλάβης και την αυξημένη αιματική ροή, **διόγκωση** (οίδημα), **πόνος** (επίδραση χημικών διαμεσολαβητών στους αλγοϋποδοχείς), **απώλεια λειτουργικότητας** (διαταραχή της ομοιόστασης και της δαπάνης ενέργειας προς την αποκατάσταση)

5 Cardinal Signs of Inflammation

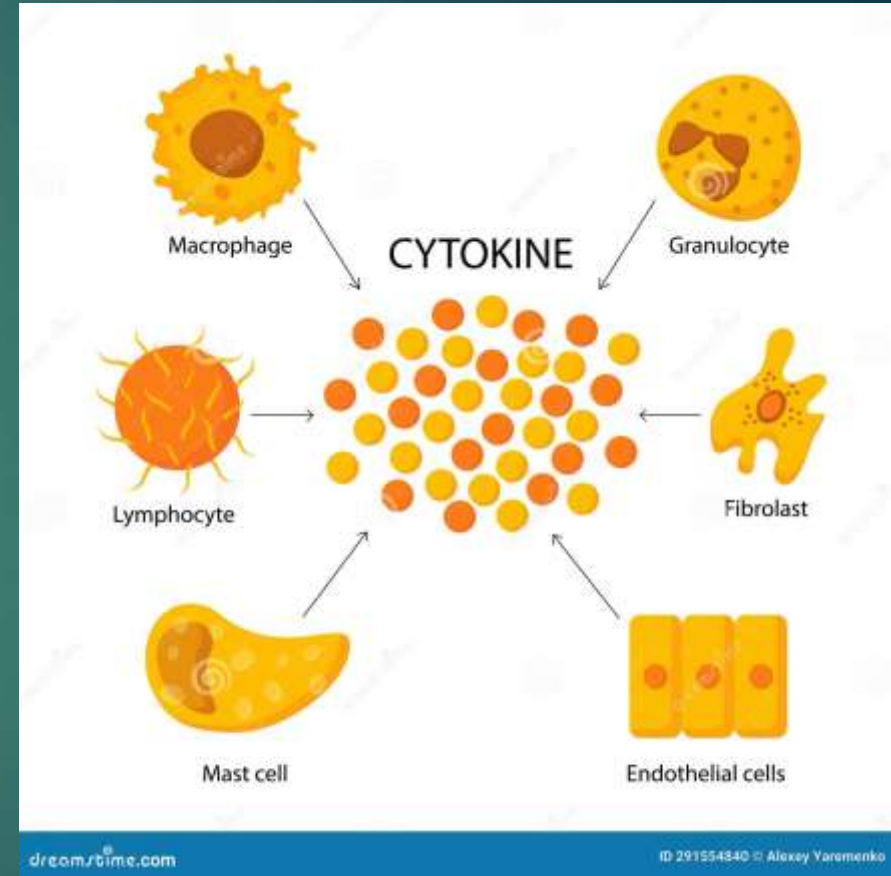


Βήματα φλεγμονής

- ▶ **Αγγειοδιαστολή:** αυξάνεται η ροή του αίματος στην τραυματισμένη περιοχή και αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων λόγω του τραυματισμού των ενδοθηλιακών κυττάρων και των χημικών διαμεσολαβητών που εκκρίνονται από τα τοπικά κύτταρα
- ▶ Εξέρχονται από το πλάσμα νερό, άλατα και πρωτεΐνες όπως το ινωδογόνο και εισέρχονται στην περιοχή της βλάβης. Το υγρό που διαρρέει λέγεται **εξίδρωμα (πύον)** όταν υπάρχει μολυσμένη πληγή. Αν δημιουργηθεί ιστός γύρω από την μολυσμένη πληγή τότε μιλάμε για **απόστημα**
- ▶ **Στρατολόγηση κυττάρων:** έλξη λευκοκυττάρων και μετανάστευση τους στον ιστό. Τα ουδετερόφιλα σχηματίζουν γέφυρες με τα ενδοθηλιακά κύτταρα, κατόπιν έλκονται τα μονοκύτταρα που διαφοροποιούνται σε μακροφάγα και μετά τα λεμφοκύτταρα (χρόνια φλεγμονή)
- ▶ **Επούλωση:** αναγέννηση ή επιδιόρθωση του ιστού

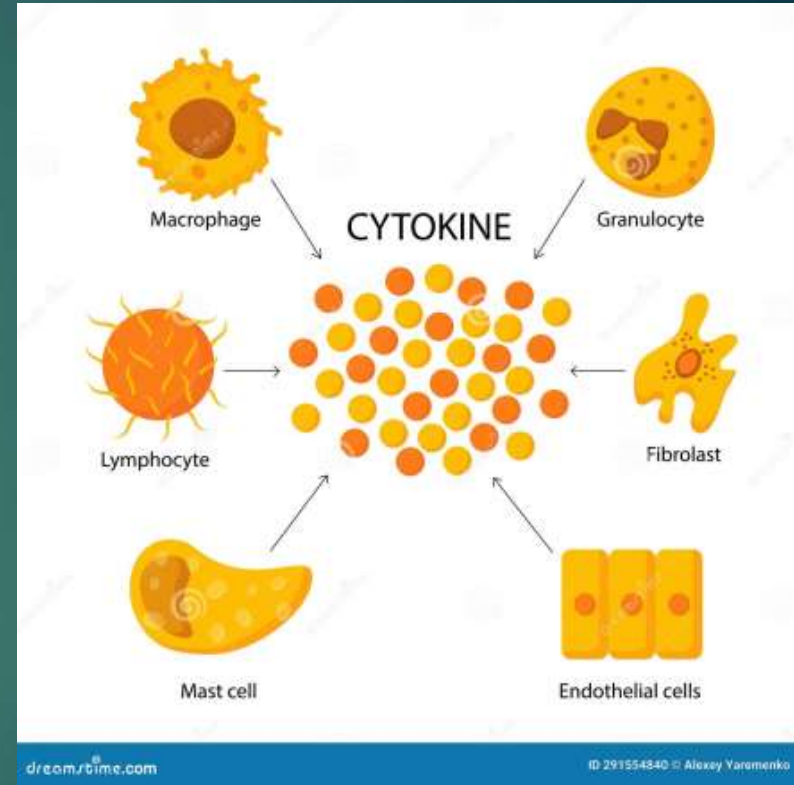
Χημικοί διαμεσολαβητές

- ▶ **Εξωγενείς διαμεσολαβητές:**
ενδοτοξίνες (λιποπολυσακχαρίτες που παράγονται από τα Gram αρνητικά βακτήρια) απελευθερώνονται μετά την λύση των βακτηρίων και δεσμεύεται στους υποδοχείς των μονοκυττάρων και των μακροφάγων με αποτέλεσμα την ενεργοποίησή τους
- ▶ **Ενδογενείς διαμεσολαβητές:**
απελευθερώνονται από τραυματισμένα ή ενεργοποιημένα κύτταρα (ισταμίνη, κυτταροκίνες, χημειοκίνες κτλ) και μπορεί να είναι πρωτεΐνες, λιπίδια, αέρια, νευροπεπτίδια



Κυτταροκίνες

- ▶ Σημαντική κατηγορία διαμεσολαβητών
- ▶ Συντίθεται ως απόκριση σε ερεθίσματα και συνήθως δρουν σε κοντινές αποστάσεις με μικρό χρόνο ζωής
- ▶ Ιντερλευκίνες, χημειοκίνες, μονοκίνες, λεμφοκίνες
- ▶ Το προφίλ έκφρασης τους συνδέεται με ορισμένα φλεγμονώδη νοσήματα. Συνεπώς η αναστολή τους χρησιμοποιείται θεραπευτικά
- ▶ IL-1, IL-6, TNFα, IFNγ κτλ
- ▶ Ως απόκριση σε αυτές αυξάνεται η **CRP** η οποία παρακολουθείται για την δριμύτητα της φλεγμονής

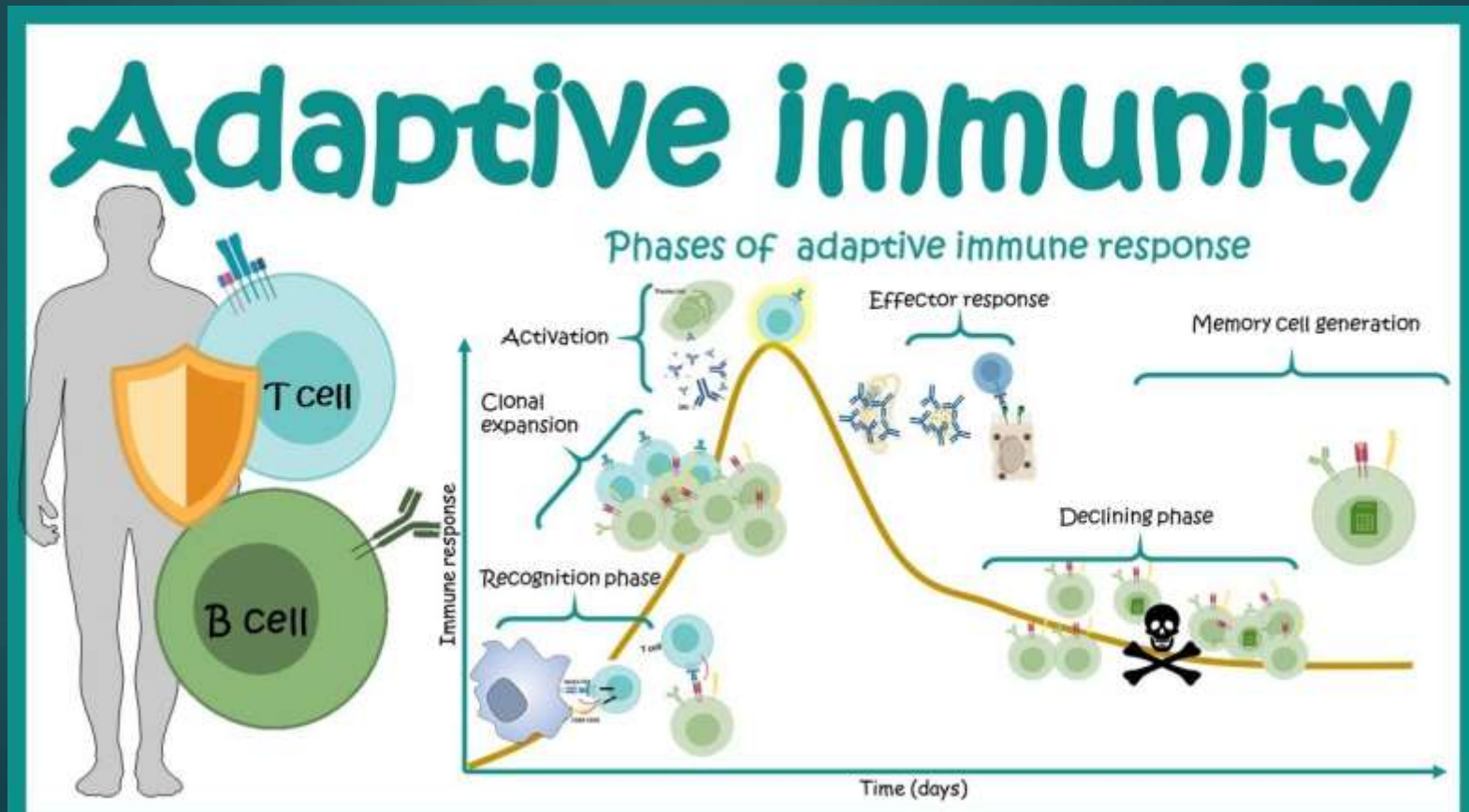


Συστημικές εκδηλώσεις

- ▶ **Πυρετός** προκαλείται από κυτοκίνες (IL-1, TNF, IL-6), που αυξάνουν τη θερμοκρασία του σώματος. Έτσι προκαλείται μη ευνοϊκό περιβάλλον για ορισμένα μικρόβια αλλά ενισχύεται και η φαγοκυτταρική ικανότητα των ουδετερόφιλων
- ▶ **Λευκοκυττάρωση** αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα, κυρίως ουδετερόφιλα σε βακτηριακές λοιμώξεις (ουδετεροφιλία)
- ▶ **Κακουχία και κόπωση** γενικό αίσθημα αδυναμίας.
- ▶ **Ανορεξία** μειωμένη όρεξη για φαγητό.
- ▶ **Ταχυκαρδία** αυξημένος καρδιακός ρυθμός.
- ▶ **Ρίγος και εφίδρωση** συχνά συνοδεύουν τον πυρετό.

3^η γραμμή άμυνας

- ▶ **Επίκτητη ανοσία – ειδικότητα, ποικιλομορφία, μνήμη**
- ▶ Πιο πρόσφατο εξελικτικά, ενεργοποιείται από χιλιάδες διαφορετικά αντιγόνα (γλυκοπρωτεΐνες στα βακτήρια, πρωτεϊνικό κάλυμμα στους ιούς, μεμβράνες επιμολυσμένων κυττάρων)

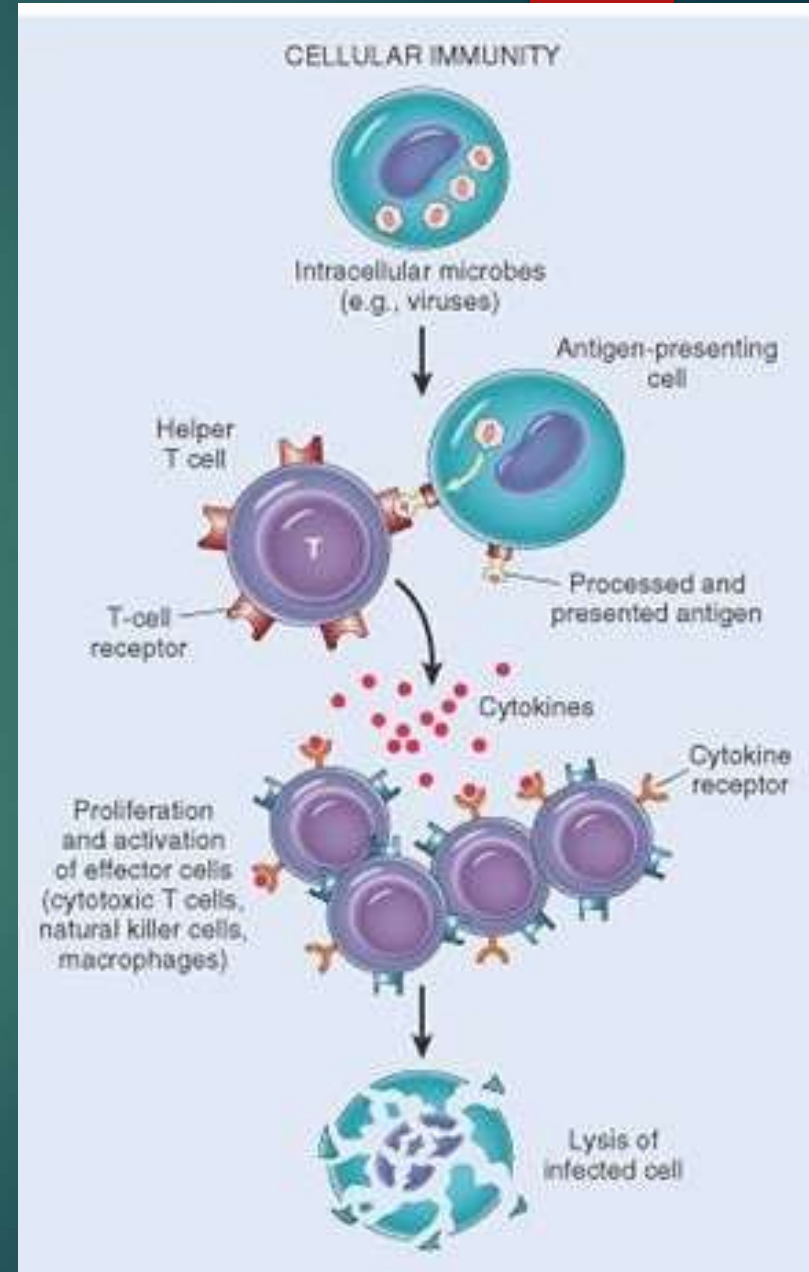


Διαφορές έμφυτης - επίκτητης

Χαρακτηριστικό	Έμφυτη ανοσία	Επίκτητη ανοσία
Ταχύτητα αντίδρασης	Άμεση (λεπτά-ώρες)	Πιο αργή στην πρώτη έκθεση
Ειδικότητα	Μη ειδική	Πολύ ειδική για κάθε αντιγόνο
Ανοσολογική μνήμη	Δεν διαθέτει	Διαθέτει μνήμη
Αντίδραση σε επαναλοίμωξη	Ίδια κάθε φορά	Ταχύτερη και ισχυρότερη
Κύρια κύτταρα	Ουδετερόφιλα, μακροφάγα, NK κύτταρα	B και T λεμφοκύτταρα
Κύριοι μηχανισμοί	Φαγοκυττάρωση, φλεγμονή, συμπλήρωμα	Χυμική και κυτταρική ανοσία
Αναγνώριση παθογόνων	Γενικά μοτίβα μικροβίων (PAMPs)	Συγκεκριμένα αντιγόνα
Παρουσία από τη γέννηση	Ναι	Αναπτύσσεται μετά από έκθεση
Κύρια όργανα	Δέρμα, βλεννογόνοι	Λεμφαδένες, σπλήνας
Ρόλος	Πρώτη γραμμή άμυνας	Στοχευμένη εξάλειψη παθογόνων
Αντισώματα	Όχι	Ναι (παράγονται από B κύτταρα)
Παράδειγμα δράσης	Φλεγμονή μετά από τραυματισμό	Παραγωγή αντισωμάτων μετά από εμβόλιο

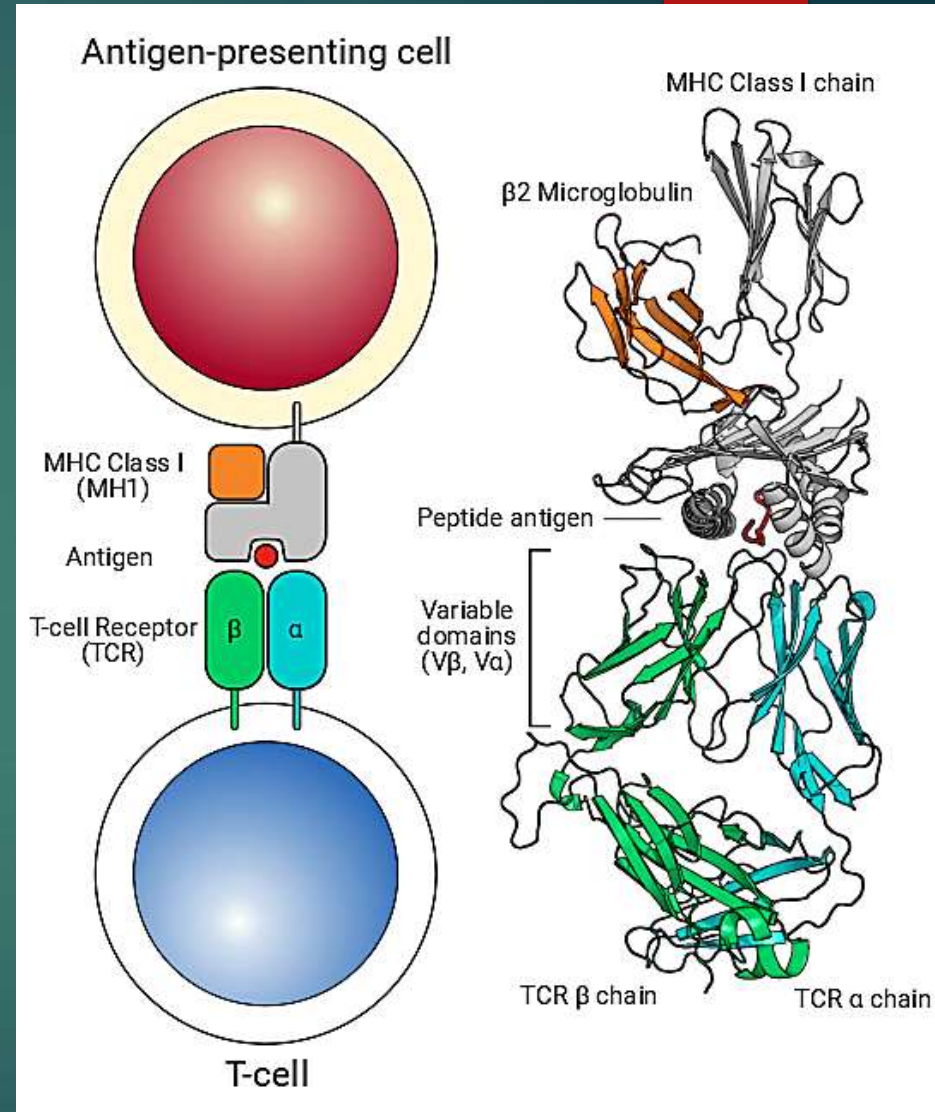
Κυτταρική ανοσία

- ▶ Τ-λεμφοκύτταρα
- ▶ Υποομάδες τους αποτελούν τα CD4 (βοηθητικά) και CD8 (κυτταροτοξικά)
- ▶ Ενεργοποιούνται μακροφάγα, NK, Τ-λεμφοκύτταρα και απελευθερώνονται κυτταροκίνες
- ▶ Τα Τ κύτταρα περιπολούν συνεχώς το σώμα και ανιχνεύουν αν υπάρχουν ξένα αντιγόνα
- ▶ Η παρουσίαση του αντιγόνου γίνεται μέσω των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων σε συνδυασμό με τις πρωτεΐνες του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC ή HLA στον άνθρωπο)



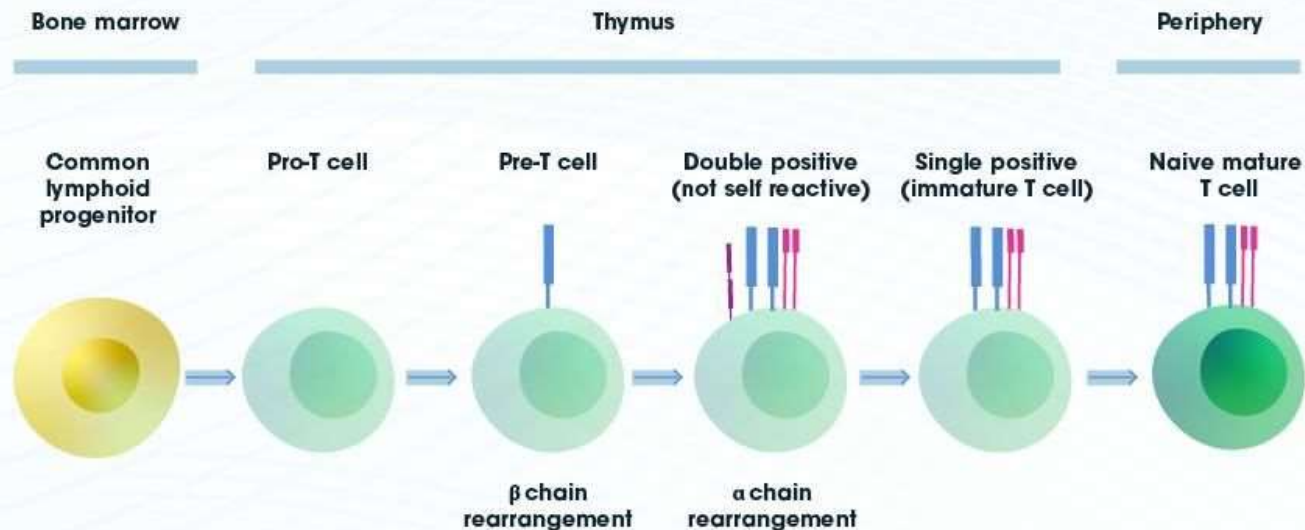
Ανοσολογική σύναψη

- ▶ Το αντιγόνο παρουσιάζεται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα μέσω των πρωτεϊνών **MHC** στους **υποδοχείς TCR** που βρίσκονται στα T κύτταρα
- ▶ Εξωγενή αντιγόνα πέπτονται ενδοκυτταρικά από τα αντιγονοπαρουσιαστικά (μακροφάγα, δενδριτικά, B κύτταρα) κύτταρα και συνδέονται με τα μόρια MHC II τα οποία συνδέονται στον TCR των CD4
- ▶ Ενδοκυτταρικά αντιγόνα παρουσιάζονται μέσω του MHC I στα CD8 σχεδόν από κάθε κύτταρο στο σώμα



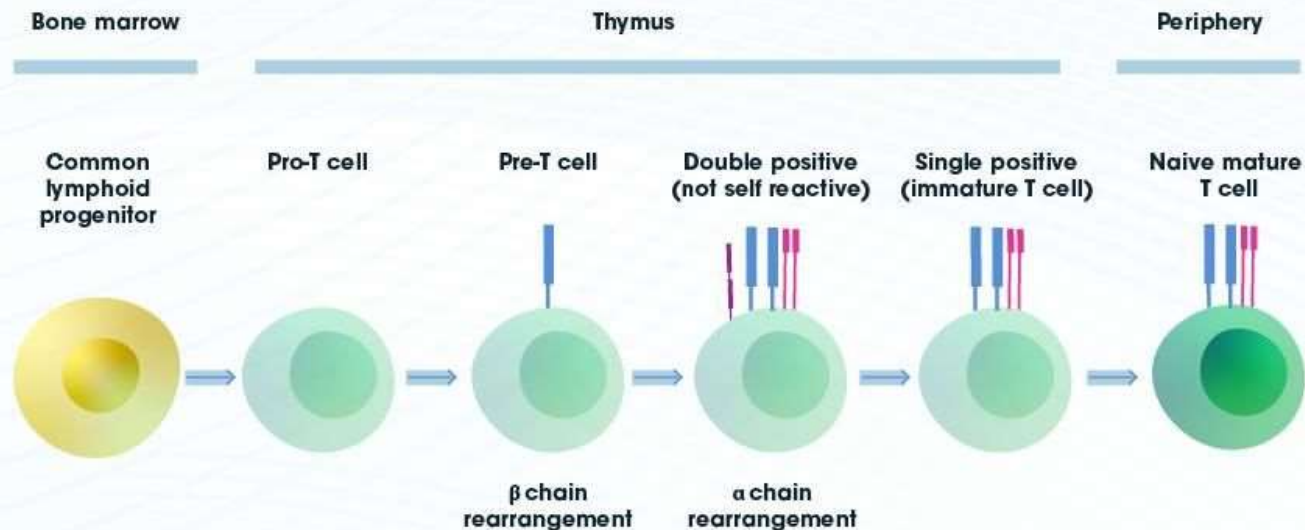
Ωρίμανση λεμφοκυττάρων

- ▶ Από τον μυελό των οστών τα προγονικά κύτταρα μεναστεύουν στον **θύμο αδένα** (δεν είναι ούτε CD4 ούτε CD8)
- ▶ Στην συνέχεια εκφράζουν και τους δύο δείκτες (διπλά θετικά). Κατά την ωρίμανση του σε μονά θετικά μαθαίνουν να διακρίνουν τα εαυτά από τα ξένα αντιγόνα
- ▶ Κύτταρα που δεσμεύουν αντιγόνο που συμπλέκεται με MHC πολλαπλασιάζονται μέσω **θετικής επιλογής**

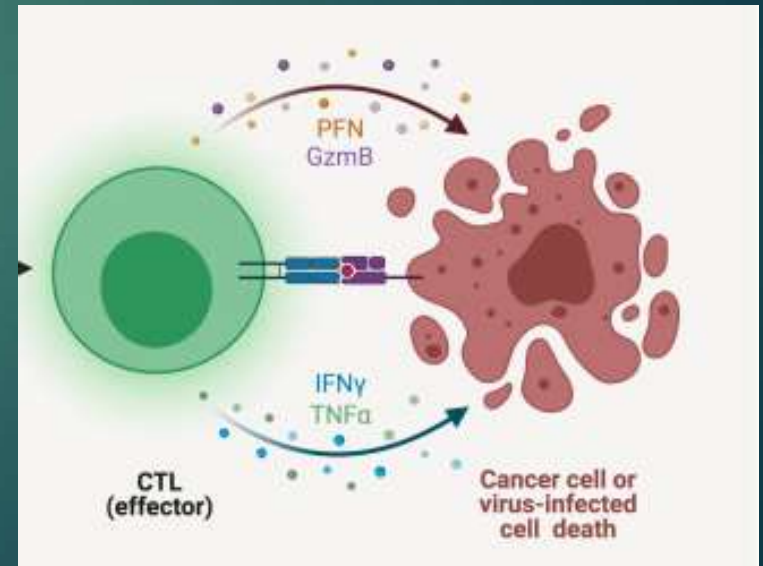


Ωρίμανση λεμφοκυττάρων

- ▶ Τα κύτταρα στη συνέχεια υποβάλλονται σε **αρνητική επιλογή** όπου τα κύτταρα που αναγνωρίζουν με υψηλή συγγένεια σύμπλεγμα MHC/αυτοαντιγόνου πεθαίνουν (αποφυγή αυτοανοσίας)
- ▶ Τα κύτταρα που εμφανίζουν χαμηλή συγγένεια επιτρέπεται να φύγουν από τον θύμο αδένα και στην συνέχεια θα ενεργοποιούνται μόνο από συνδέσεις υψηλής συγγένειας από συμπλέγματα MHC/ξένων αντιγόνων

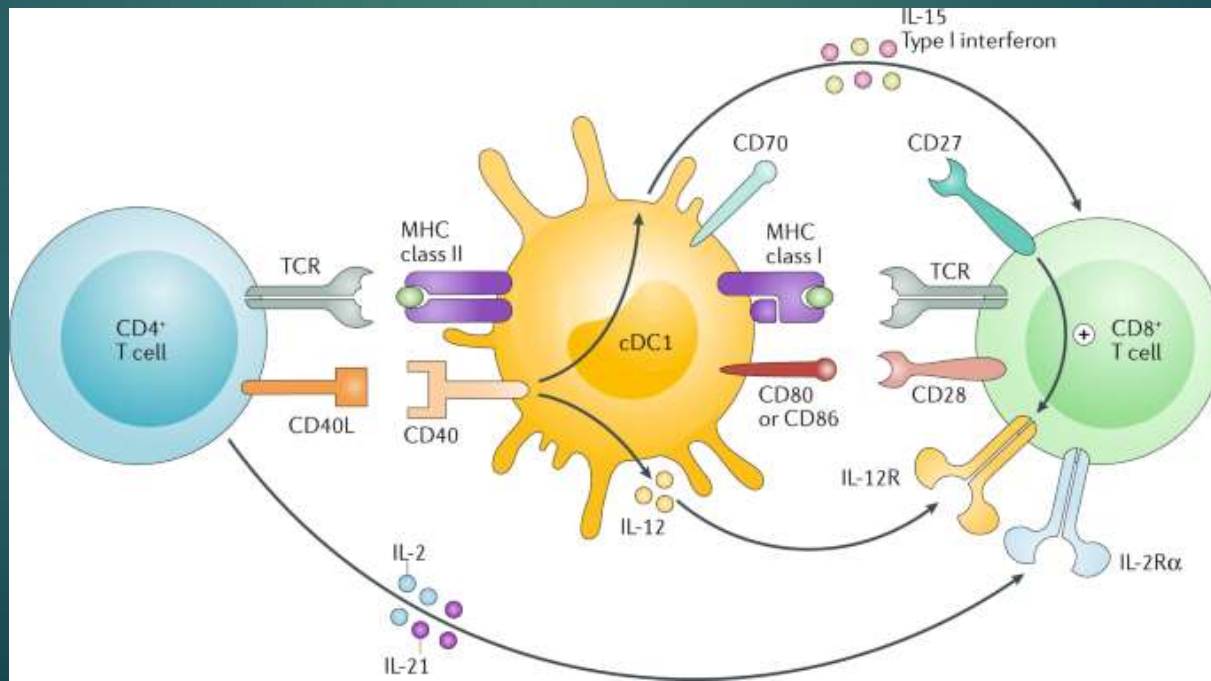


- # CD8+ T Cell Activation and Differentiation
-
- AssayGenie
- CD8
- MHC-I
- TCR
- CD80
- CD28
- Dendritic cell
- Antitumor CD8 T-cell



CD4 βοηθητικά T κύτταρα

- ▶ Ενεργοποιούνται μετά από παρουσίαση αντιγόνου μέσω MHC II
- ▶ Ελέγχουν την ανοσιακή απόκριση και δεν έχουν άμεση κυτταροτοξική δραστηριότητα
- ▶ Εκκρίνουν λεμφοκίνες οι οποίες διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των B κυττάρων και των CD8, προσελκύουν ουδετερόφιλα και ενεργοποιούν τα μακροφάγα
- ▶ Χωρίζονται σε διακριτούς υποτύπους (Th1 & Th2)



ΥΠΟΤΥΠΟΙ CD4 Τ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- ▶ Th1: παράγουν $\text{IFN}\gamma$ και υποστηρίζουν τις δράσεις των κυτταροτοξικών και των μακροφάγων – θεωρείται ότι αντικατοπτρίζουν μια φλεγμονώδη κατάσταση. Φλεγμονώδη (γενικά) θεωρούνται και τα Th17 τα οποία εκκρίνουν IL-17
- ▶ Th2: παράγουν IL-4,5,13,25 και προάγουν τις δράσεις των B κυττάρων – θεωρείται ότι αντικατοπτρίζουν μια αντιφλεγμονώδη κατάσταση

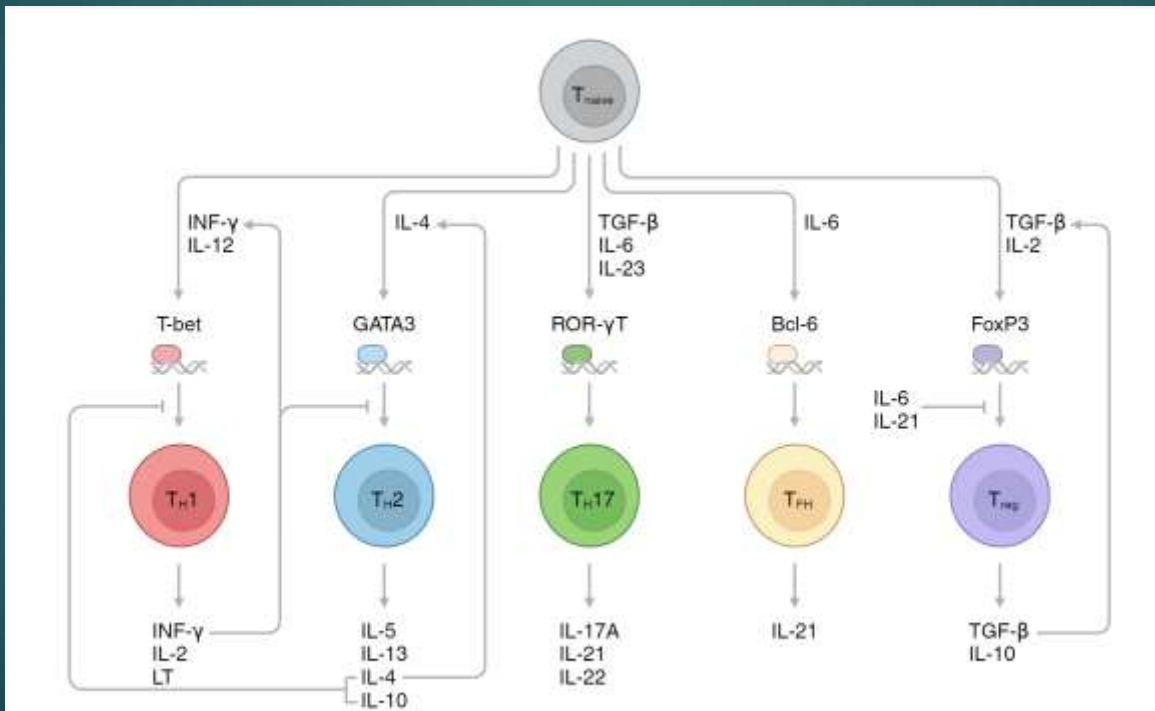
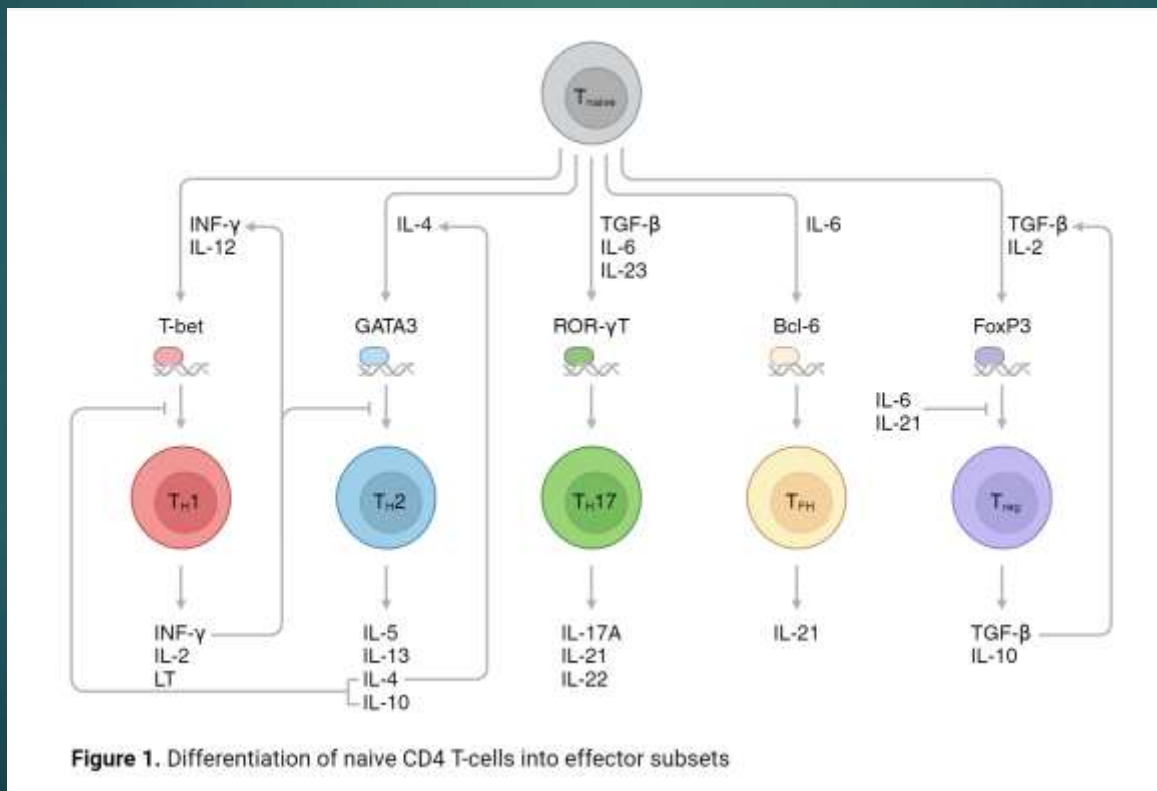


Figure 1. Differentiation of naive CD4 T-cells into effector subsets

Οι υπότυποι δεν είναι ξεκάθαροι όσον αφορά την έκκριση κυτταροκινών και υπάρχουν πολλές ενδιαμέσες καταστάσεις

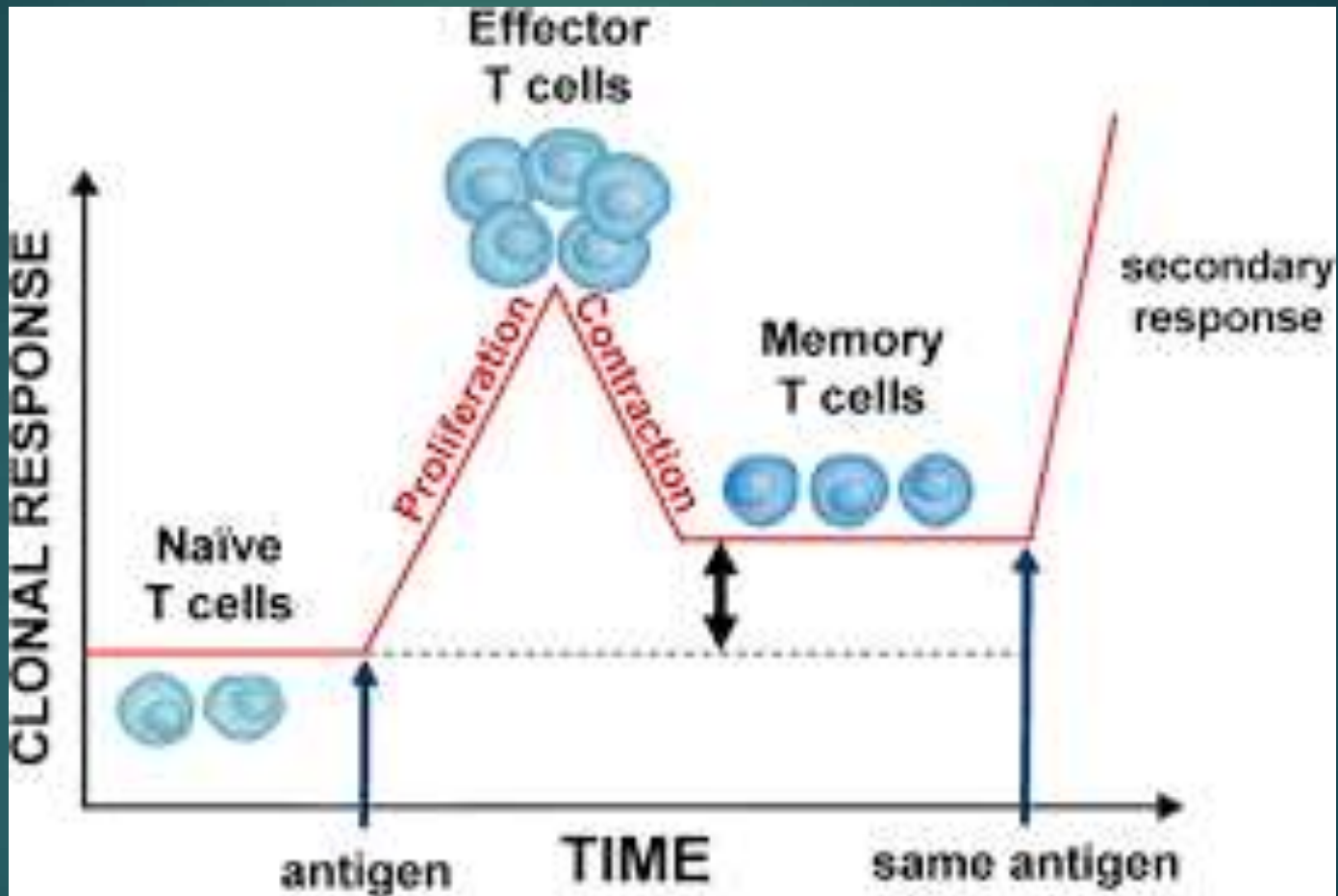
ΥΠΟΤΥΠΟΙ CD4 Τ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

- ▶ Th4Th25: ρυθμιστικά (κατασταλτικά) – καταστέλλουν το ανοσιακό σύστημα όταν δεν χρειάζεται (π.χ. την παραγωγή των CD8 κυτταροτοξικών) – σημαντικό ρόλο στην αυτοανοσία
- ▶ Τ κύτταρα μνήμης: αφού αντιμετωπίσουν έναν αντιγόνο κατά τη διάρκεια μιας λοίμωξης ή ενός εμβολιασμού, την επόμενη φορά ξεκινούν ταχύτερη και ισχυρότερη απόκριση σε σχέση με την 1^η φορά



Κύτταρα μνήμης

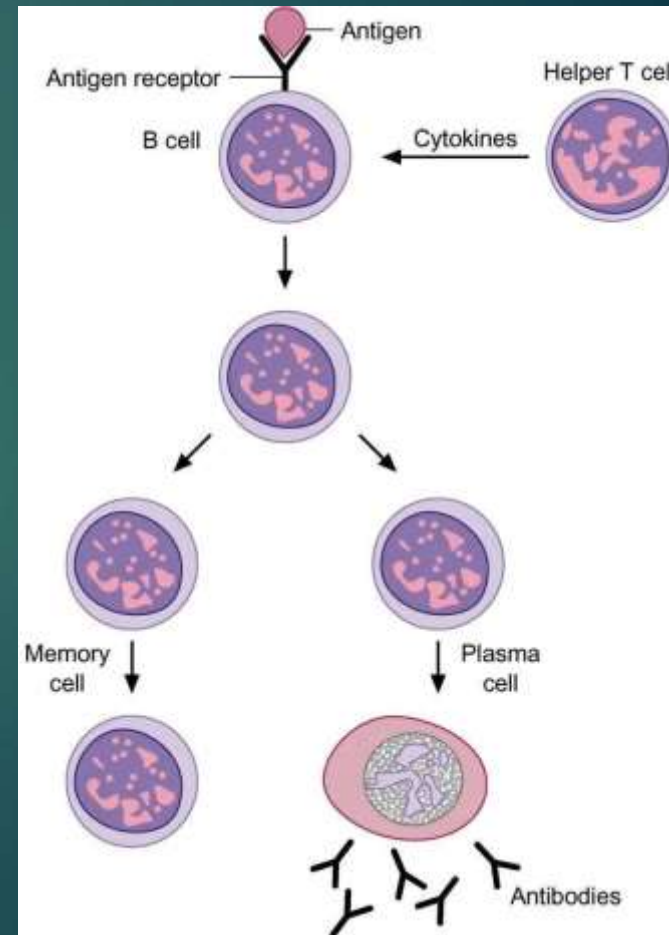
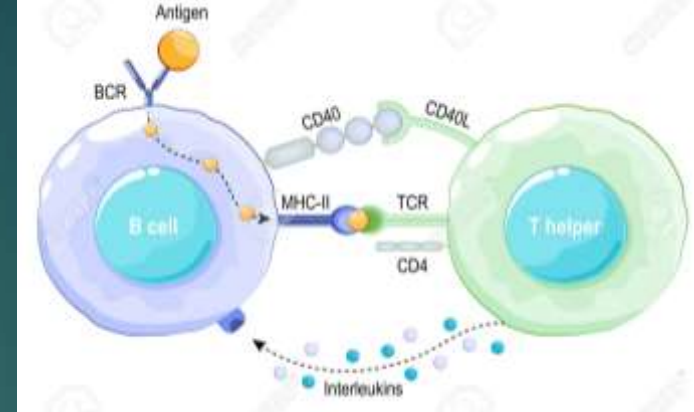
- Ταχύτερη και πιο ενισχυμένη η δεύτερη απόκριση



Οι συνέπειες της ενεργοποίησης των T κυττάρων δεν γίνονται αντιληπτές πριν από την πάροδο 24-48 ωρών

Χυμική ανοσία

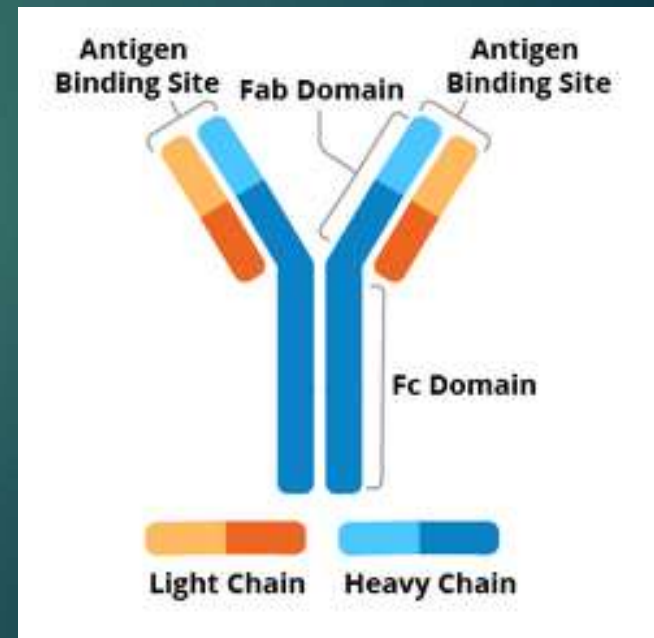
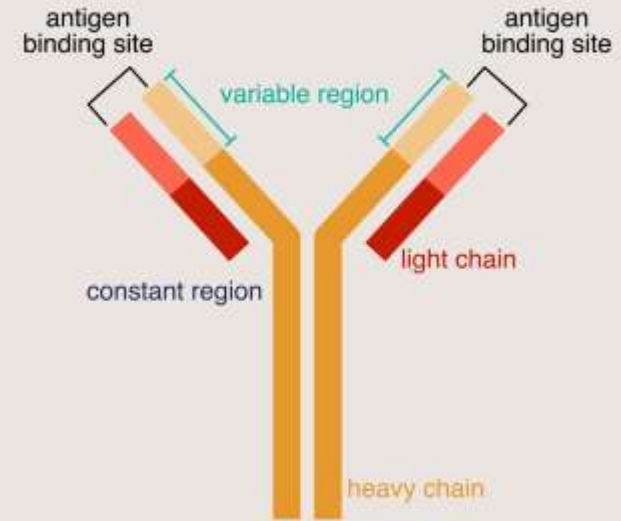
- ▶ Τα Β λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν το αντιγόνο και το εκθέτουν στο MHC II για να ενεργοποιήσουν τα Τ βοηθητικά κύτταρα
- ▶ Αυτά με την σειρά τους εκκρίνουν κυτταροκίνες για να ενεργοποιήσουν πλήρως την ωρίμανση των Β λεμφοκυττάρων (συνενεργοποίηση)
- ▶ Η εξαρτώμενη από Τ κύτταρα ενεργοποίηση των Β είναι απαραίτητη για την επαγωγή πιο ισχυρών και μακροβιότερων αποκρίσεων
- ▶ Τα Β κύτταρα θα πολλαπλασιαστούν σε Β κλώνους και θα διαφοροποιηθούν σε **πλασματοκύτταρα** που θα εκκρίνουν τα ειδικά για το αντιγόνο αντισώματα
- ▶ Άλλοι κλώνοι μετατρέπονται σε μακρόβια **Β κύτταρα μνήμης**



Αντισώματα

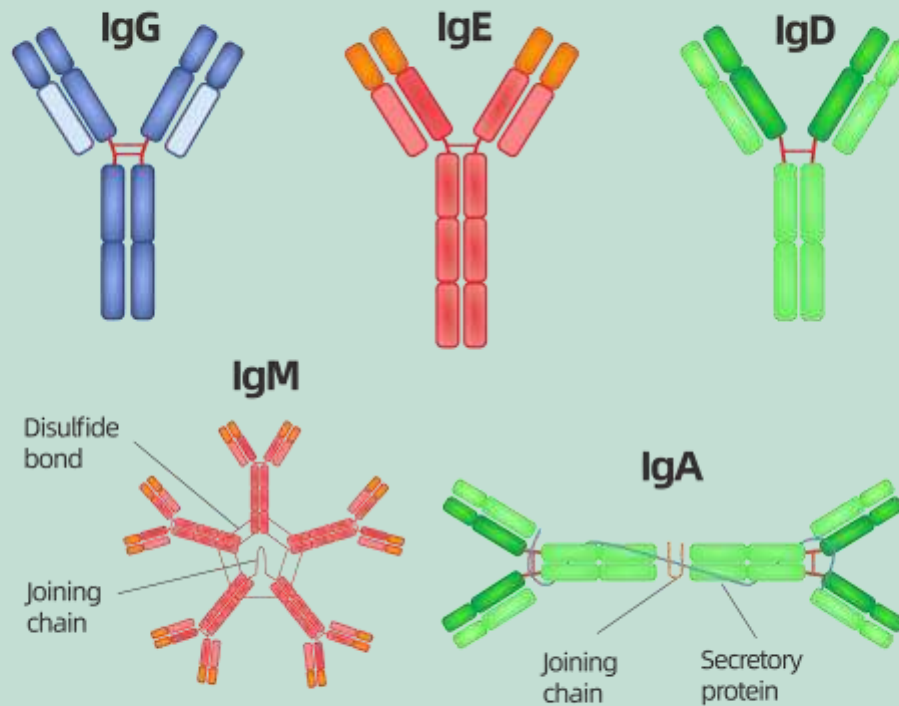
- ▶ Αντισώματα ή ανοσοσφαιρίνες
- ▶ Κάθε αντίσωμα αποτελείται από 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες (δύο βαριές και δύο ελαφριές)
- ▶ Κάθε πολυπεπτιδική αλυσίδα έχει μια **σταθερή περιοχή** στην οποία η πρωτεϊνική δομή είναι εξαιρετικά σταθερή και μια **μεταβλητή περιοχή** όπου παρατηρείται σημαντική ετερογένεια στην αλληλουχία των αμινοξέων
- ▶ Τα άκρα της μεταβλητής περιοχής αποτελούν τις περιοχές δέσμευσης του αντιγόνου
- ▶ Τα άκρα της βαριάς αλυσίδας επιτρέπουν την αναγνώριση των αντισωμάτων από τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα και τα μαστοκύτταρα

ANTIBODY STRUCTURE



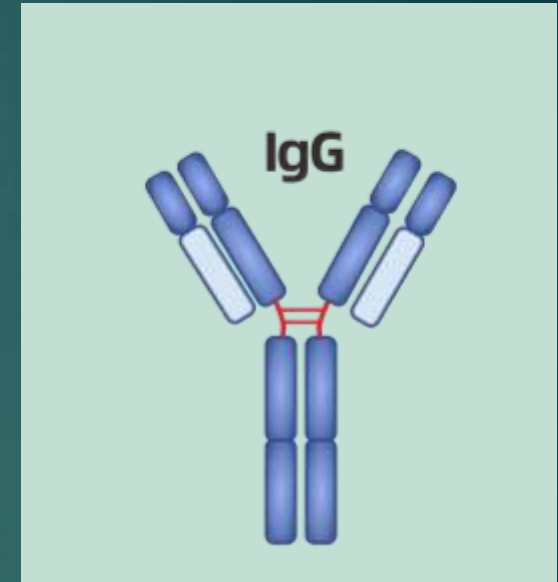
Τάξεις αντισωμάτων

- ▶ Διαφορετικές βιολογικές ιδιότητες και απόκριση σε διαφορετικά αντιγόνα



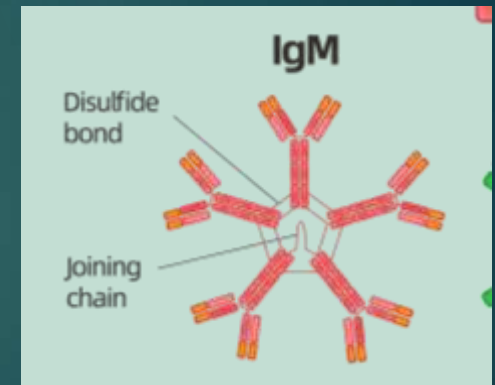
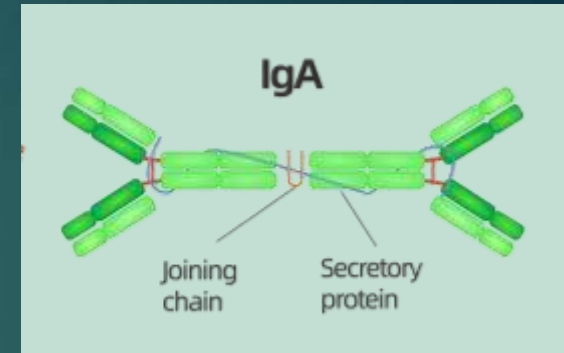
IgG αντισώματα

- ▶ Τα κύρια αντισώματα που παράγονται ως απόκριση σε δευτεροβάθμιες και τριτοβάθμιες εκθέσεις σε ένα αντιγόνο
- ▶ Οι δευτερογενείς αποκρίσεις είναι ταχύτερες και πιο μακροχρόνιες ενώ καταλήγουν σε μεγαλύτερη ποσότητα παραγωγή
- ▶ Το αντίσωμα με την μεγαλύτερη συγκέντρωση στον ορό και είναι υπεύθυνη για την επίκτητη ανοσία στα βακτήρια και άλλους μικροοργανισμούς
- ▶ Τέσσερις υποτάξεις (IgG1,2,3,4)
- ▶ Χρόνος ζωής 23 ημέρες – ο μεγαλύτερος μεταξύ των αντισωμάτων
- ▶ Δεν μπορεί να διαπεράσει τον πλακούντα αλλά περιέχεται στον θυλασμό



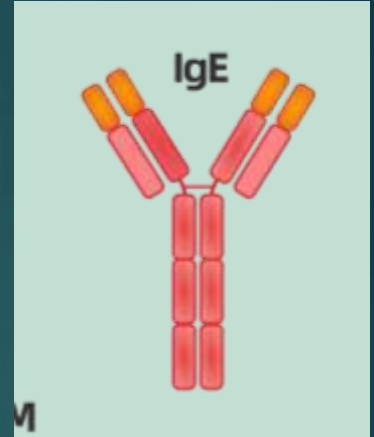
IgA & IgM αντισώματα

- ▶ **IgA:** πολυμερές όπου μια αλυσίδα σύνδεσης συγκρατεί δύο αλυσίδες του αντισώματος (διμερές)
- ▶ Εκκρίνεται ενεργητικά στο σάλιο, τα δάκρυα, το πρωτόγαλα και την βλέννα και είναι γνωστή σαν εκκριτική ανοσφαιρίνη
- ▶ Χρόνος ημιζωής ~6 ημέρες
- ▶ **IgM:** πενταμερές. Εξαιρετική ικανότητα συγκόλλησης μικροβίων και κυττάρων του αίματος τα οποία αφαιρούνται από τα μακροφάγα
- ▶ Είναι το πρώτο αντίσωμα που εκκρίνεται μετά από μια αρχική ανοσιακή απάντηση
- ▶ Χρόνος ημιζωής ~5 ημέρες

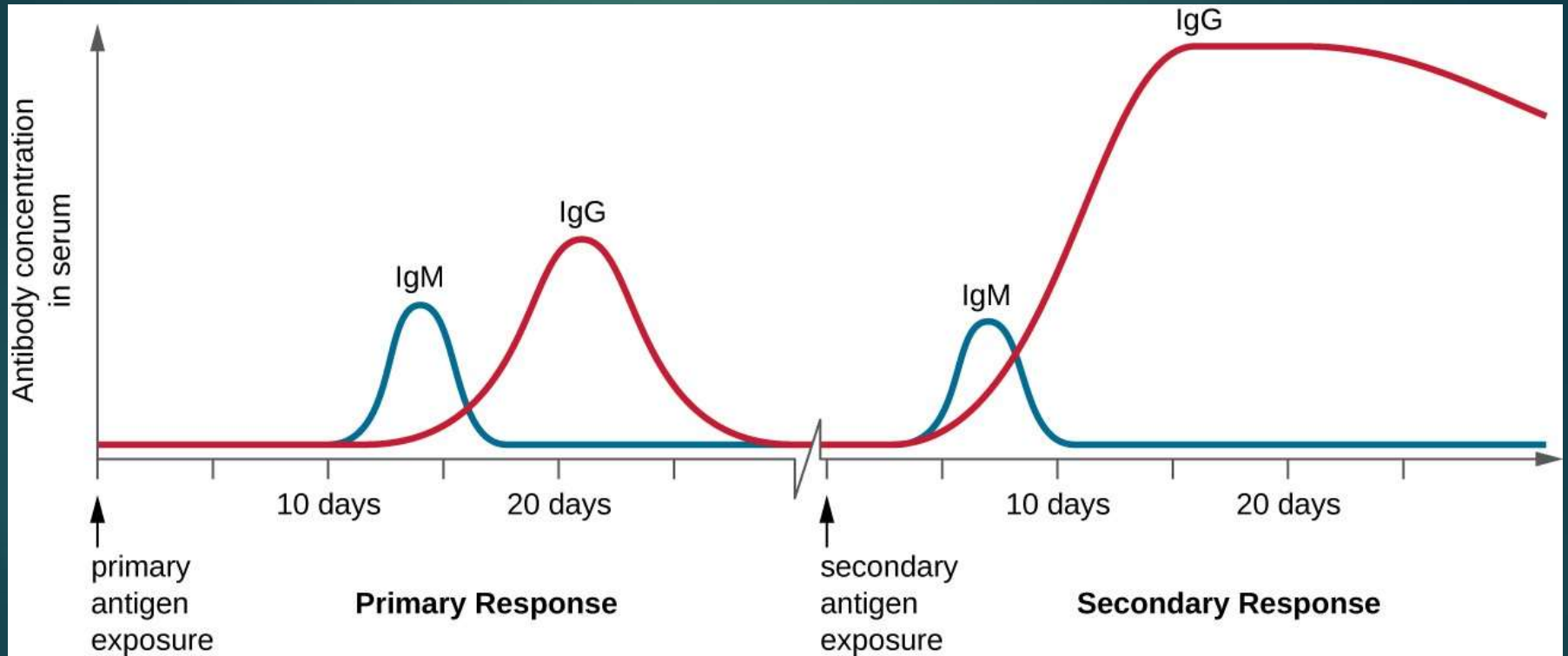


IgE & IgD αντισώματα

- ▶ **IgE:** μονομερές που συνδέεται στα βασεόφιλα και τα μαστοκύτταρα που συνδέονται με τις αλλεργικές αντιδράσεις
- ▶ Χρόνος ημιζωής ~3 ημέρες
- ▶ **IgD:** ανευρίσκεται στο πλάσμα και στην επιφάνεια των ανώριμων B κυττάρων
- ▶ Ακριβής λειτουργία δεν είναι τελείως γνωστή. Εκφράζεται νωρίς κατά την διαφοροποίηση των B κυττάρων και θεωρείται ότι παίζει ρόλο στην ανοσολογική ανοχή
- ▶ Ενεργοποιεί τα βασεόφιλα και τα μαστοκύτταρα
- ▶ Χρόνος ημιζωής ~3 ημέρες



Απόκριση αντισωμάτων



Δράσεις αντισωμάτων

Εξουδετέρωση

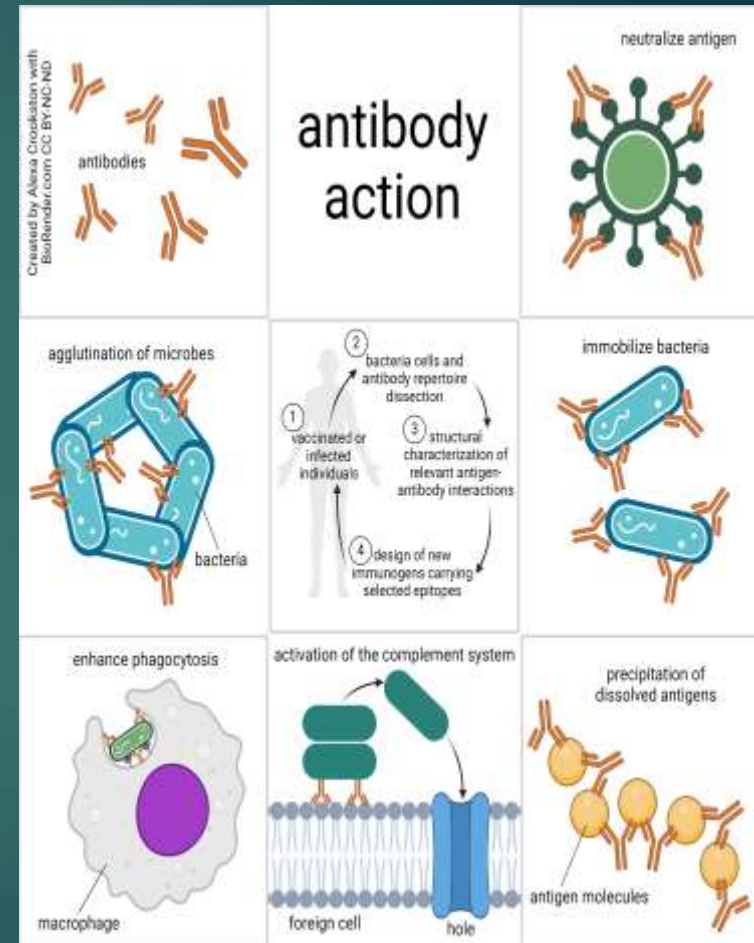
- ▶ Συνδέονται με τα αντιγόνα σχηματίζοντας συμπλέγματα τα οποία αναγνωρίζονται και φαγοκυτταρώνονται
- ▶ Επίσης, μπορούν να ακινητοποιήσουν και να συγκολλήσουν λοιμωγόνους παράγοντες έτσι ώστε να εμποδίζεται η κυτταρική είσοδος ή η αποίκηση του βλεννογόνου ιστού

Οψωνοποίηση

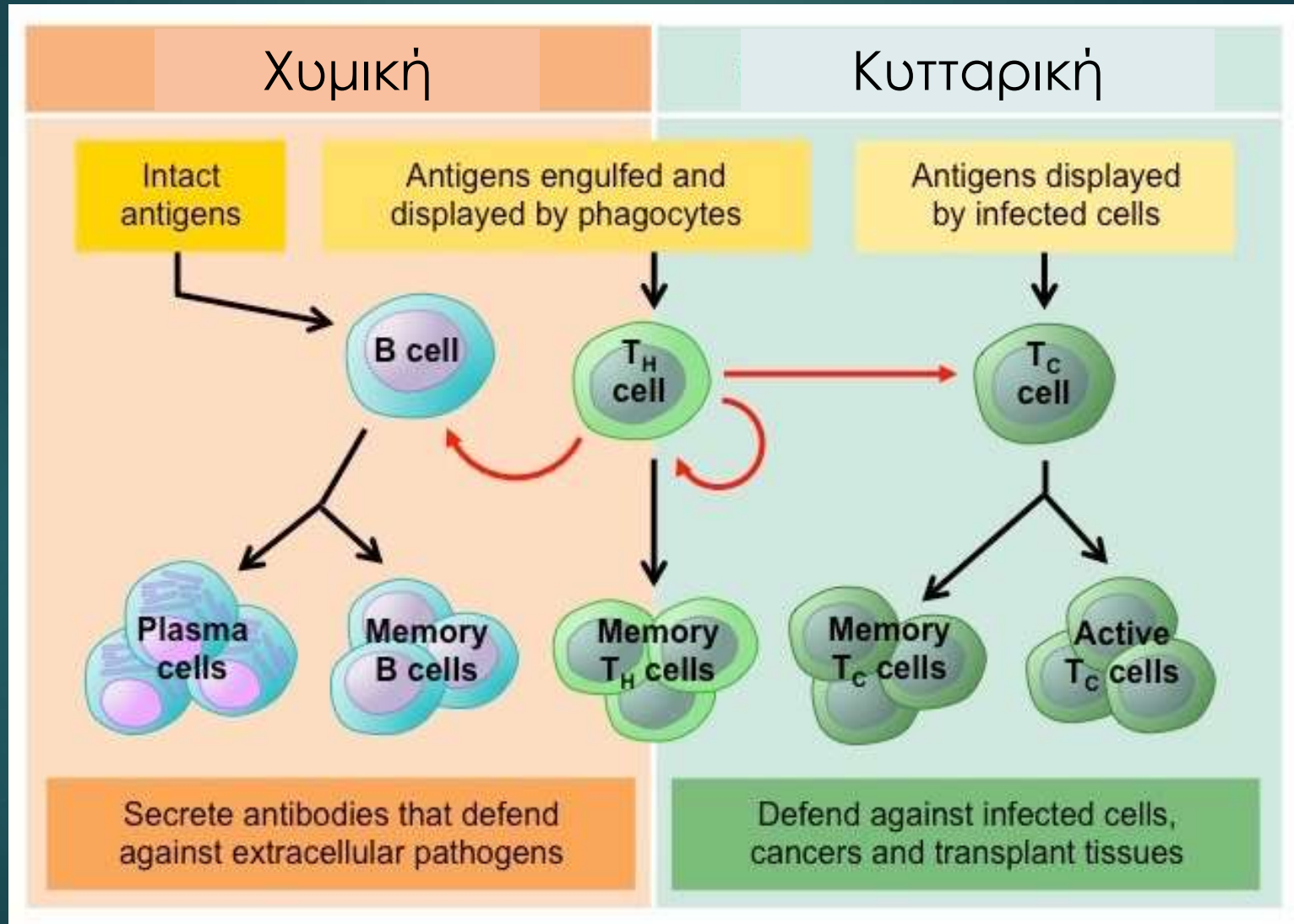
- ▶ Προσδένονται στα μικρόβια ή μολυσμένα κύτταρα προσελκύοντας την στοχευμένη ανοσιακή απάντηση από τα φαγοκύτταρα

Καθήλωση συμπληρώματος

(ενεργοποίηση) στις κυτταρικές μεμβράνες των παθογόνων ή μολυσμένων κυττάρων

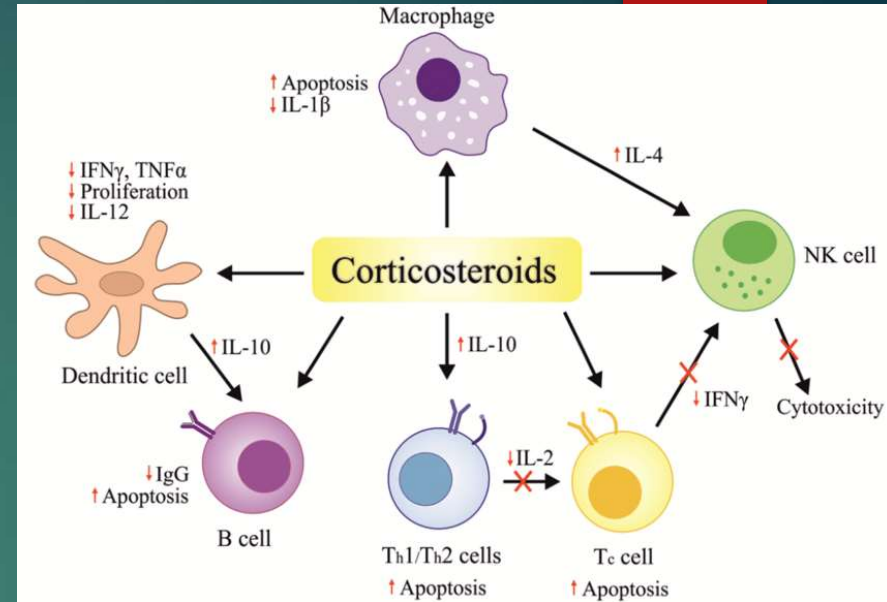


Σύνοψη επίκτητης ανοσίας



Αντιφλεγμονώδη φάρμακα

- ▶ **Κορτικοστεροειδή:** αναστέλλουν την συσσώρευση ουδετερόφιλων στα σημεία της φλεγμονής αλλά έχουν και επίδραση και στα υπολοιπα κύτταρα, με αποτέλεσμα να έχει σημαντικές και πολλές παρενέργειες ειδικά μετά από μακρά χορήγηση
- ▶ **Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη:** αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση (COX) η οποία εμπλέκεται στην παραγωγή των προσταγλανδινών μειώνοντας τον πόνο. Ωστόσο η έκφραση των ενζύμων COX παρατηρείται σε πολλές άλλες περιοχές γεγονός που ευθύνεται για παρενέργειες

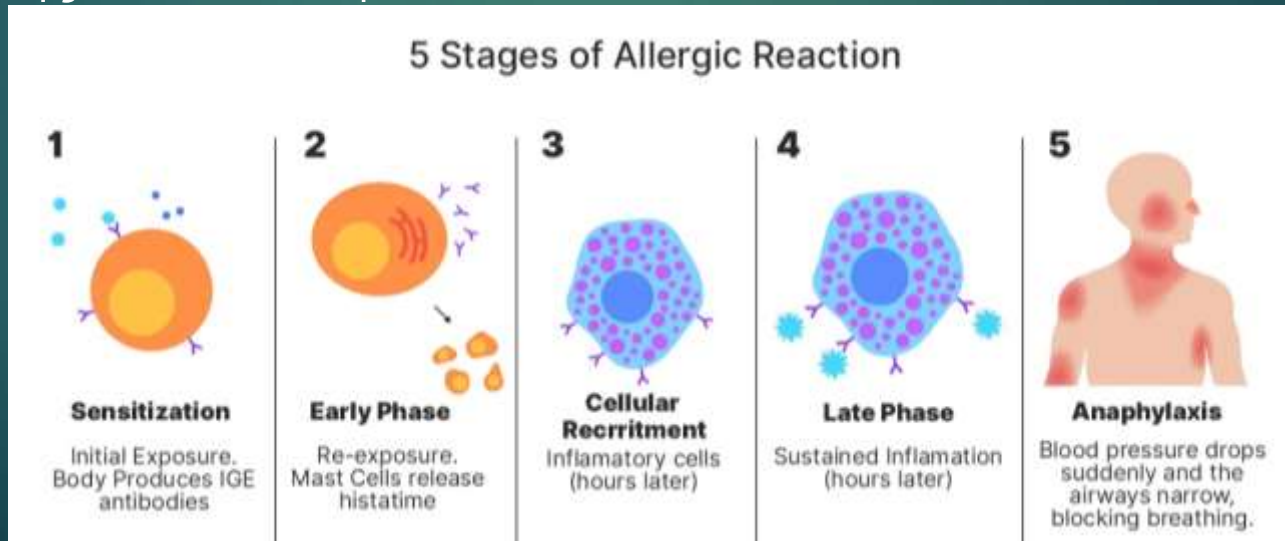


Μεταμόσχευση οργάνων

- ▶ **Αλλομοσχεύματα:** όργανα και ιστοί που παρέχονται από γενετικά διαφορετικά άτομα
- ▶ **Αυτομόσχευμα:** ιστός που μεταμοσχεύεται από άλλο μέρος του σώματος του ίδιου ατόμου (δέρμα, αγγεία)
- ▶ **Ξενομόσχευμα:** ζωϊκός ιστός για την αντικατάσταση ανθρώπινων οργάνων
- ▶ **Τεχνητά όργανα, βλαστοκύτταρα**
- ▶ **Ιστοσυμβατότητα:** ο κυριότερος λόγος για την έλλειψη διαθέσιμων οργάνων και ιστών λόγω της απόρριψης του μοσχεύματος από τον λήπτη (δημιουργία αντισωμάτων κατά του αντιγόνου ανθρώπινων λευκοκυττάρων ή **HLA** του δότη)
- ▶ **Τα HLA είναι τα αντίστοιχα ανθρώπινα αντιγόνα του MHC**
- ▶ Λόγω της παρουσίας τους στην επιφάνεια των περισσότερων κυττάρων, θα πρέπει να εξεταστεί η **ταύτιση του δότη και τον λήπτη** όσον αφορά τα αντιγόνα HLA. **Ακόμα και τότε η συμβατότητα δεν είναι ποτέ απόλυτη** (εκτός από τους μονοζυγωτικούς διδύμους). Ανάγκη για παράλληλη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων

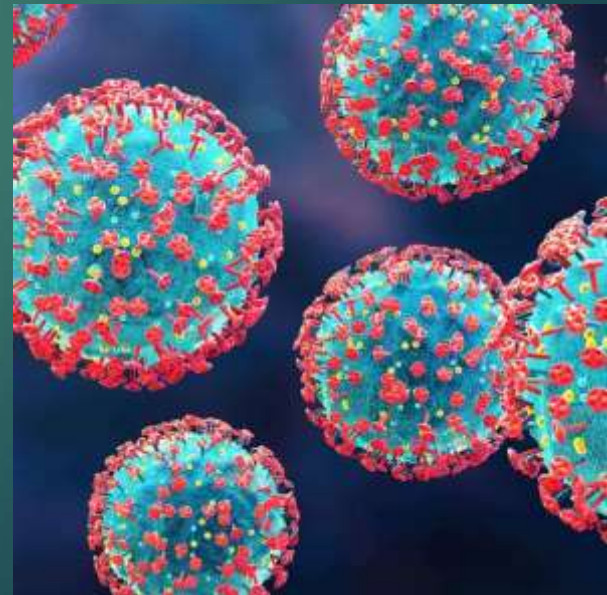
Ανοσολογικές διαταραχές

- ▶ **Υπερευαισθησία:** αλλεργία ή αναφυλαξία σε σοβαρές μορφές
- ▶ Κατηγορίες υπερευαισθησίας I-IV ανάλογα με τους μηχανισμούς που εμπλέκονται
- ▶ **Εντοπισμένες αντιδράσεις** έχουν δύο φάσεις: **άμεση** απόκριση που προκαλείται από την ισταμίνη (ερύθημα) **και καθυστερημένες** αποκρίσεις που μπορεί να διαρκέσει αρκετές ώρες
- ▶ **Συστηματικές αντιδράσεις** μπορεί να είναι απειλητικές λόγω της γενικής αγγειοδιαστολής που προκαλεί πτώση της αρτηριακής πίεσης και λόγω της απόφραξης των αεραγωγών λόγω της σύσπασης των λείων μυών



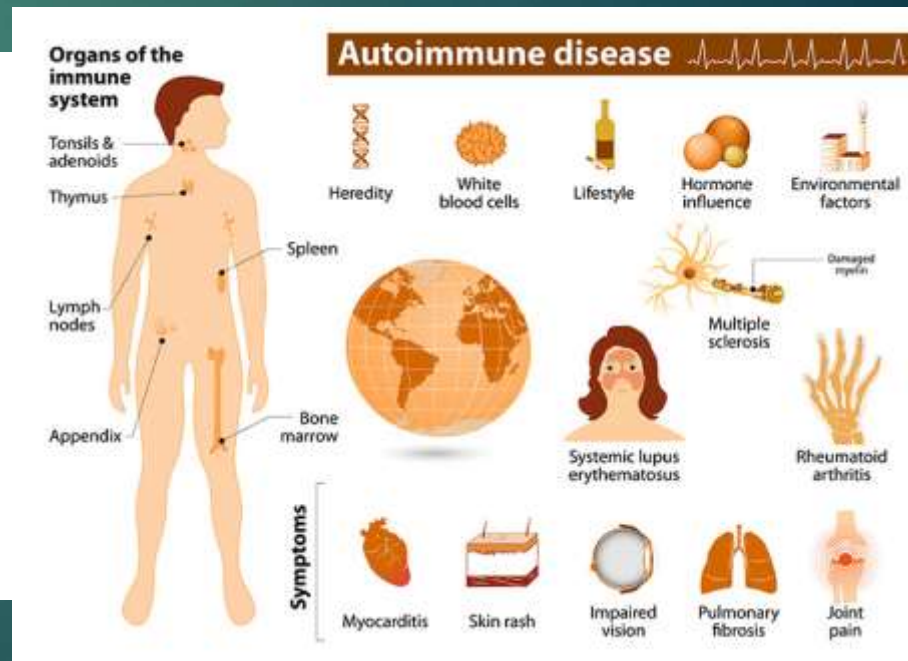
Ανοσολογικές διαταραχές

- ▶ **Ανοσοανεπάρκεια:** Ικανότητα του ανοσιακού συστήματος έναντι λοιμωγώνων είναι ανεπαρκής ή απουσιάζει
- ▶ Βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID) όπου παρατηρείται δυσλειτουργία των Τ κυττάρων
- ▶ Σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS) όπου καταστρέφονται τα CD4 Τ κύτταρα παραλύοντας την επίκτητη ανοσία



Ανοσολογικές διαταραχές

- ▶ **Αυτοανοσία:** αδυναμία του σώματος να αναγνωρίσει τους **ιδιους** του τους ιστούς, εκκινώντας επίθεση έναντι αυτών με την δημιουργία αυτοαντισωμάτων
- ▶ Σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, σκλήρυνση κατά πλάκας
- ▶ Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες αλλά και το φύλο



Ανοσολογικές διαταραχές

- ▶ **Αιματολογικές κακοήθειες:** ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός ανοσοποιητικών κυττάρων
- ▶ Πολλαπλό μυέλωμα (πλασματοκύτταρα), λευχαιμία (λευκοκύτταρα) λέμφωμα (στερεοί όγκοι του λεμφικού συστήματος)

