

Φαρμακευτική Ανοσολογία

Διδάσκοντες: Κ. Πουλάς - Γ. Σιβολαπένκο

- Δευτέρα 2-3 μμ (ΠΑΜ8)
- Τρίτη 1-3 μμ (ΠΑΜ8)
- Να παρακολουθείτε το e-class
- Θα δοθούν ερευνητικές εργασίες που θα παρουσιαστούν σε ομάδες των 4 και θα δίνουν 1,5 βαθμό στα 10
- «Σημειώσεις – εικόνες»

Χρειάζεται η μελέτη της ανοσολογίας στον φαρμακοποϊό;

- **Ανοσολογικές νόσοι**
 - **Αλλεργίες - υπερευαισθησίες, αυτοανοσίες, ανοσοανεπάρκειες, απόρριψη μοσχευμάτων**
- **Ανοσολογικά φάρμακα**
 - **μονοκλωνικά αντισώματα, ανθρωποποιημένα μονοκλωνικά, κυταροκίνες, ...**
- **Εμβόλια**
- **Άμυνα κατά μικροοργανισμών**
- **Διάγνωση.....**

Η ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΠΡΟΣΦΕΡΕΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΒΟΗΘΕΙΑ ΣΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ

- Χρησιμοποιείται στον καθαρισμό, τον εντοπισμό και την ποσοτικοποίηση των πρωτεϊνών
- Καθοριστικός παράγοντας είναι η δημιουργία αντισωμάτων για την υπό μελέτη πρωτεΐνη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

- **Ανοσία** = Αντίσταση σε μια νόσο και ειδικότερα σε ένα λοιμώδες νόσημα
- **Ανοσοποιητικό/ανοσιακό σύστημα** = Το άθροισμα των κυττάρων, ιστών και μορίων που μεσολαβούν στην αντίσταση σε λοιμώξεις
- **Ανοσοαπάντηση, ανοσοαπόκριση** = Η συντονισμένη δράση αυτών των κυττάρων και μορίων

- **Ανοσολογία**

(Ανοσοβιολογία/Βασική Ανοσολογία,
Κυτταρική και Μοριακή Ανοσολογία,
Ανοσοχημεία, Κλινική Ανοσολογία,
Φαρμακευτική Ανοσολογία, - ανοσο-, κλπ)

- **Ανοσία - Immunity**
- **Ανοσοποιητικό/ανοσιακό σύστημα – Immune system**
- **Ανοσοαπάντηση, ανοσοαπόκριση – Immune response**
- **Ανοσολογία - Immunology**
(Ανοσοβιολογία/Βασική Ανοσολογία, Κυτταρική και Μοριακή Ανοσολογία, Ανοσοχημεία, Κλινική Ανοσολογία, Φαρμακευτική Ανοσολογία, - ανοσο-, κλπ)

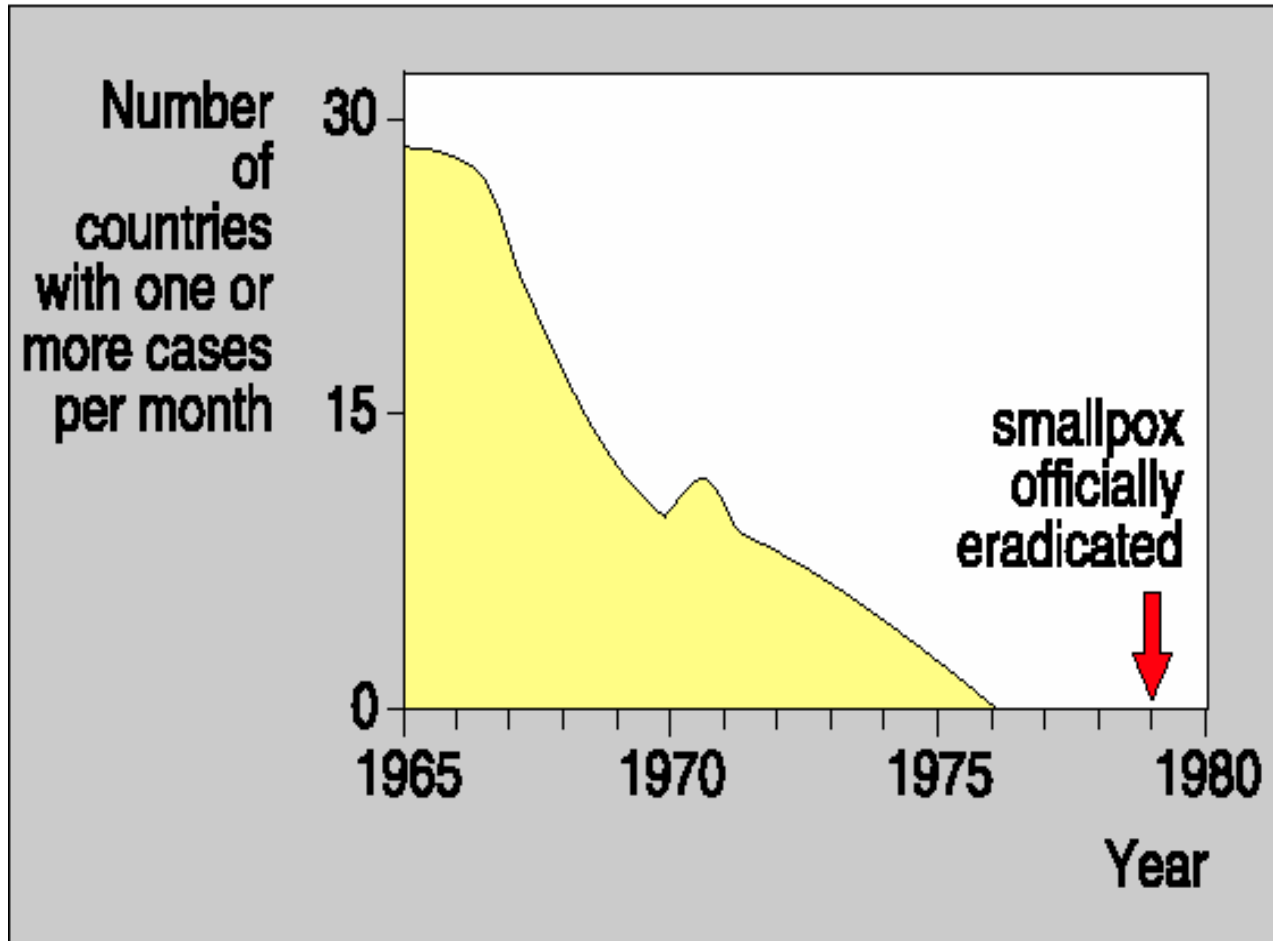
Η σημασία του ανοσοποιητικού συστήματος

Ρόλος	Επιπτώσεις στην υγεία μας
Άμυνα κατά των λοιμώξεων	Ανεπαρκής ανοσία → λοιμώξεις ↑ (AIDS) Εμβολιασμός → ανοσιακή άμυνα ↑, λοιμώξεις ↓
Άμυνα κατά των <u>όγκων</u>	Ανοσοθεραπεία του καρκίνου
Ανώμαλες και υπερβολικές ανοσοαπαντήσεις	Αυτοανοσία, υπερευαισθησία
Αναγνώριση και απάντηση σε <u>μοσχεύματα</u>	Φραγμός στη μεταμόσχευση και στη γονιδιακή θεραπεία
Τα αντισώματα ως ειδικά αντιδραστήρια για την <u>ανίχνευση μορίων</u>	Εργαστηριακές ανοσολογικές εξετάσεις → κλινική ιατρική και έρευνα

Η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού για κοινά λοιμώδη νοσήματα στις ΗΠΑ

Νόσος	Μέγιστος αριθμός περιπτώσεων	Έτος του μέγιστου αριθμού περιπτώσεων	Αριθμός περιπτώσεων το 1999	Διαφορά %
Διφθερίτιδα	206939	1921	1	-99,999
Ιλαρά	894134	1941	60	-99,99
Παρωτίτιδα	152209	1968	352	-99,77
Κοκίτης	265269	1934	6031	-97,73
Πολιομυελίτιδα (παραλυτική)	21269	1952	0	-100,00
Ερυθρά	57686	1969	238	-99,59
Τέτανος	1560	1923	33	-97,88
Αιμόφιλος της Γρίπης τύπου Β	~20000	1984	1165	-94,18
Ηπατίτιδα Β	26611	1985	6495	-75,59

Η εξάλειψη της ευλογιάς με τον εμβολιασμό



ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Διακρίνουμε δύο μεγάλες κατηγορίες Ανοσίας:

Φυσική και **επίκτητη** ανοσία

Η **Φυσική Ανοσία (natural, innate, native immunity)**, ή αλλιώς Μη Ειδική, είναι η αρχική φάση προστασίας έναντι του ξενιστή, έναντι της λοίμωξης

Η **Επίκτητη Ανοσία (acquired, specific, adaptive immunity)** αναπτύσσεται αργά και μεσολαβεί στο **όψιμο**, αλλά και πιο αποτελεσματικό στάδιο της άμυνας. Η Επίκτητη ανοσία προσαρμόζεται στην παρουσία των μικροβιακών εισβολέων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

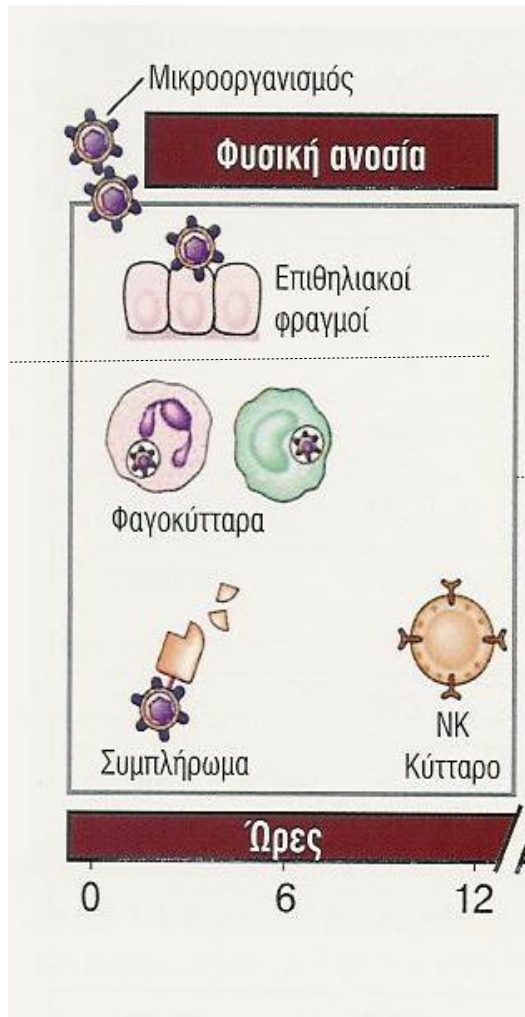
Η **Φυσική Ανοσία** είναι η πρώτη γραμμή άμυνας.

Παρέχεται από τους επιθηλιακούς φραγμούς και από εξειδικευμένα κύτταρα και φυσικά μικροβιοκτόνα που παρατηρούνται στα επιθήλια.

Αν τα μικρόβια ξεπεράσουν το επιθήλιο (άρα μπουν σε ιστούς ή στην κυκλοφορία), τότε δέχονται επίθεση από τα **Φαγοκύτταρα**, τα **Φυσικά Κυτταροκτόνα** (NK, Natural killers) που είναι εξειδικευμένα λεμφοκύτταρα, και από **πρωτεΐνες του πλάσματος** (των πρωτεϊνών του συμπληρώματος συμπεριλαμβανομένων)

Φυσική ('μη ειδική') ανοσία

Τα βασικά συστατικά



ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

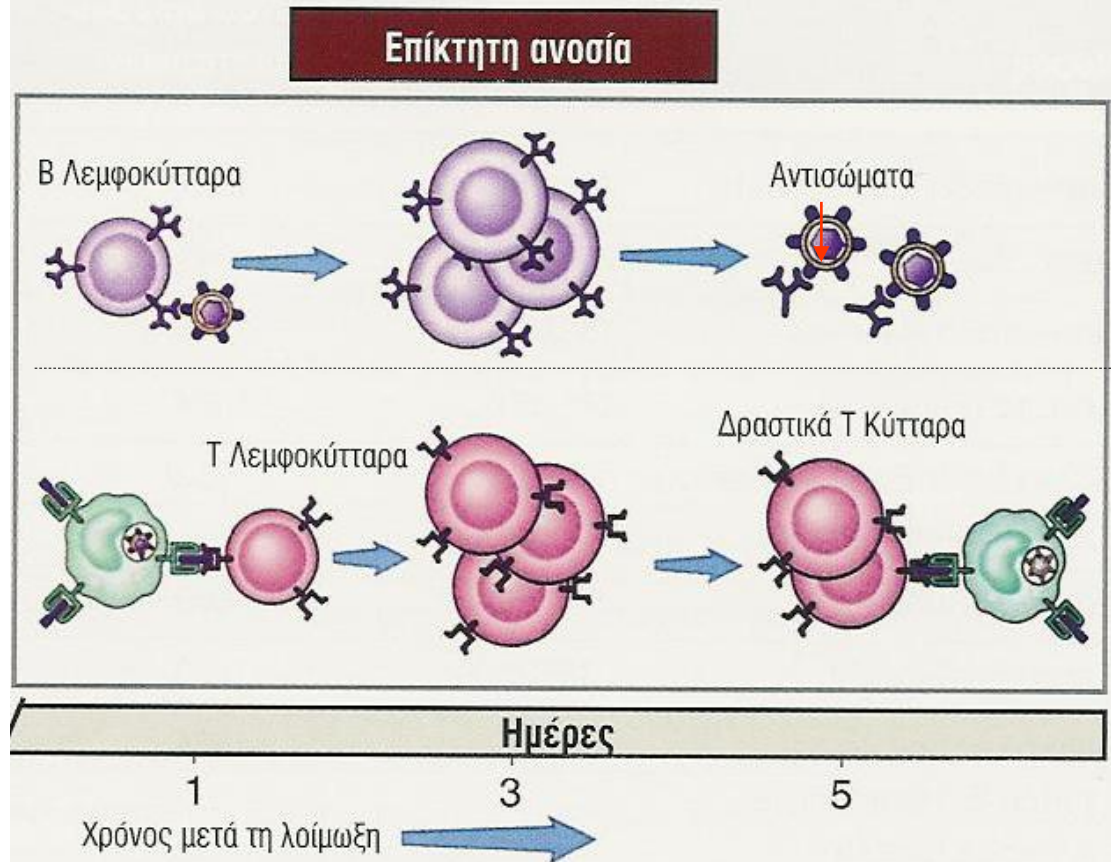
Το **Επίκτητο Ανοσοποιητικό** αποτελείται από τα λεμφοκύτταρα και τα προϊόντα τους (πχ αντισώματα)

Ενώ η φυσική ανοσία αναγνωρίζει γενικές δομές των μικροοργανισμών, τα κύτταρα της επίκτητης (ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ) εκφράζουν υποδοχείς που αναγνωρίζουν συστατικά που παράγουν οι ξένοι μικροοργανισμοί καθώς και μη μολυσματικές ουσίες. Αυτά ονομάζονται **Αντιγόνα**.

Η επίκτητη ανοσοαπόκριση ενεργοποιείται όταν τα αντιγόνα ξεπεράσουν τους φραγμούς των επιθηλίων και αναγνωρισθούν από λεμφοκύτταρα

Επίκτητη (‘ειδική’) ανοσία

Τα βασικά συστατικά



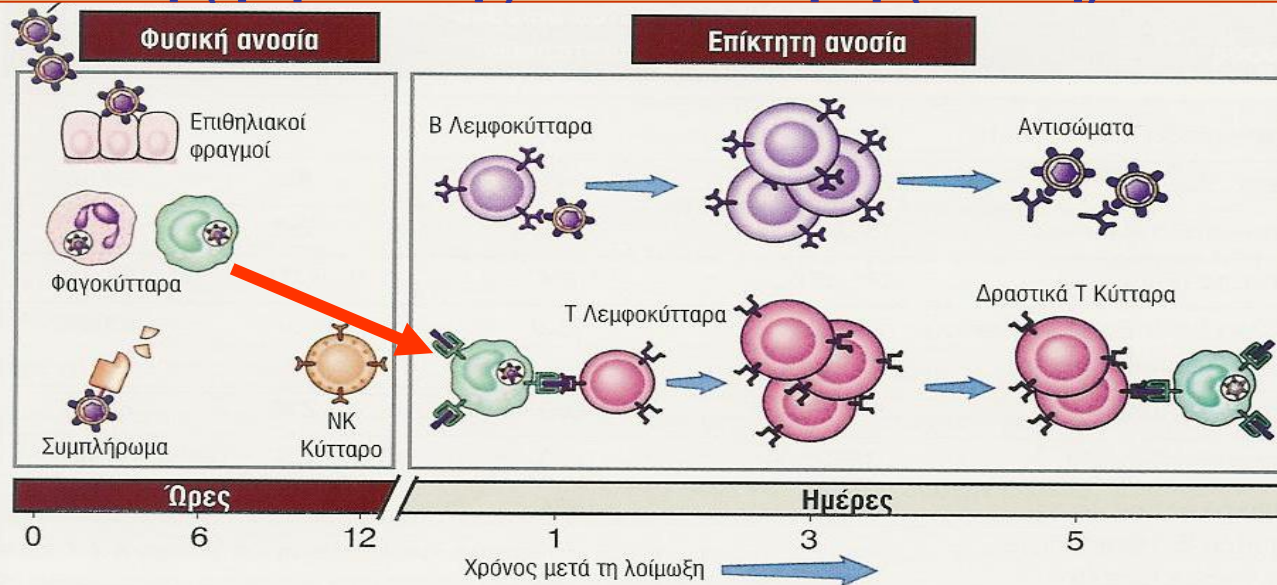
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το **Επίκτητο Ανοσοποιητικό** διαθέτει εξειδικευμένους μηχανισμούς για την άμυνα (πχ **αντισώματα** για αντιμετώπιση μικροοργανισμών στα εξωκυττάρια υγρά, **λεμφοκύτταρα** για ενδοκυττάρια μικροοργανισμούς)

Η φυσική ανοσία και η επίκτητη συνεργάζονται για να αντιμετωπίσουν τους εισβολείς. Για παράδειγμα τα αντισώματα (**επίκτητη ανοσία**) καλύπτουν στα εξωκυττάρια υγρά μικροοργανισμούς και διευκολύνουν τα φαγοκύτταρα (**φυσική ανοσία**) να τα καταστρέψουν.

Γενικά η επίκτητη και η φυσική ανοσία **ΣΥΝΕΡΓΑΖΟΝΤΑΙ**

Φυσική ('μη ειδική') και επίκτητη (ειδική) ανοσία



Φυσική ανοσία

- Έμφυτη
- Άμεση δράση
- Γενική για μικρόβια
- Δεν έχει μνήμη
- Ενισχύει και ενισχύεται από την επίκτητη ανοσία

Επίκτητη ανοσία

- Επίκτητη (προσαρμοζόμενη)
- Χρειάζεται χρόνο για να δράσει (ημέρες)
- Υψηλή ειδικότητα (για αντιγόνα, ανοσογόνα)
- Έχει μνήμη
- Ενισχύει τη φυσική, αλλά και χρησιμοποιεί κύτταρα της φυσικής
- Παίρνει τη σκυτάλη από τη φυσική ανοσία
- Χυμική (αντισώματα) για εξωκυττάριους μικροοργανισμούς, και
- Κυτταρική (T κύτταρα) για ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς

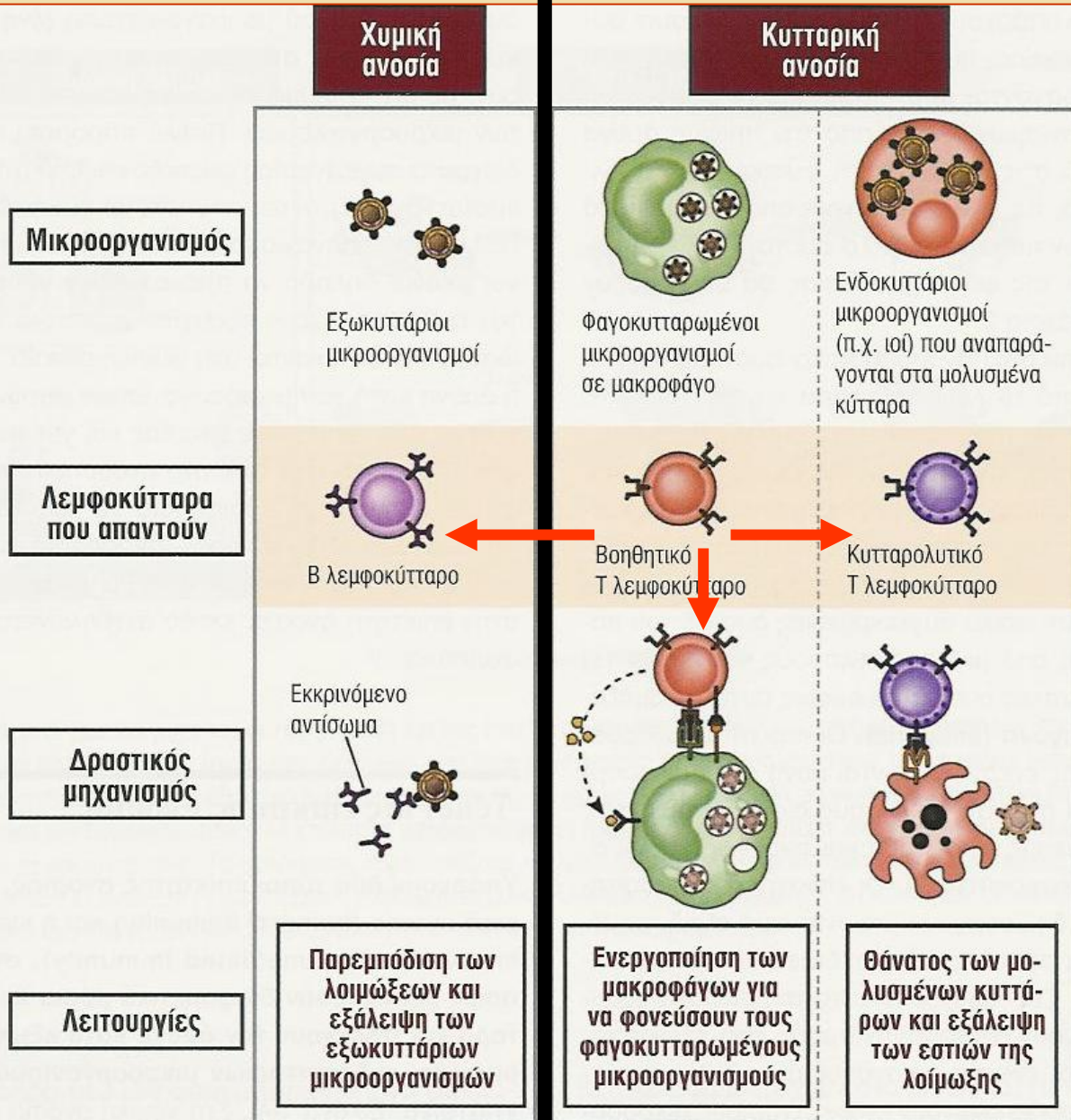
Οι δύο τύποι της επίκτητης ανοσίας

Υπάρχουν δύο τύποι **επίκτητης** ανοσίας: Η **χυμική** και η **κυτταρική**. Οι τύποι αυτοί διαθέτουν διαφορετικά μόρια και μηχανισμούς άμυνας και προσφέρουν άμυνα έναντι **εξωκυττάρων (χυμική)** και **ενδοκυττάρων (κυτταρική)** μικροοργανισμών αντίστοιχα

Στη χυμική ανοσία μεσολαβούν πρωτεΐνες που ονομάζονται **αντισώματα** που παράγονται από τα **B-λεμφοκύτταρα**. Τα αντισώματα εκκρίνονται στην κυκλοφορία και στα υγρά των βλεννογόνων (αποικοδομώντας μικροοργανισμούς και τις τοξίνες τους). Άρα αντισώματα συναντάμε στο αίμα και στον αυλό του γαστρεντερικού και του αναπνευστικού. Τα αντισώματα δεν μπορούν όμως να δουν μικροοργανισμούς μέσα σε κύτταρα.

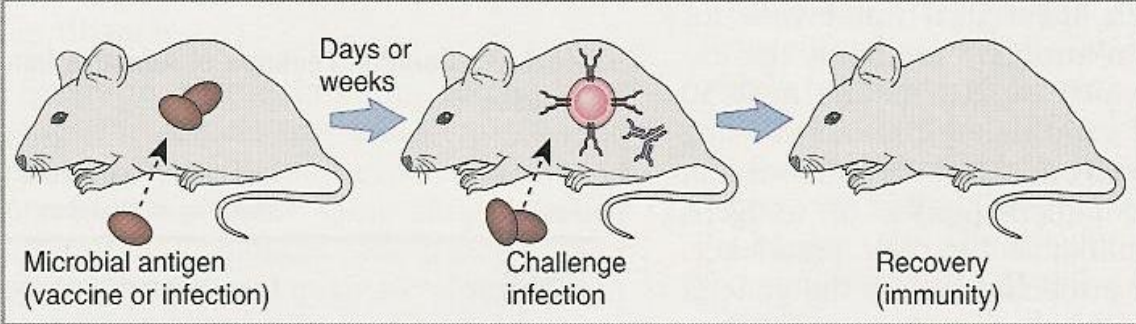
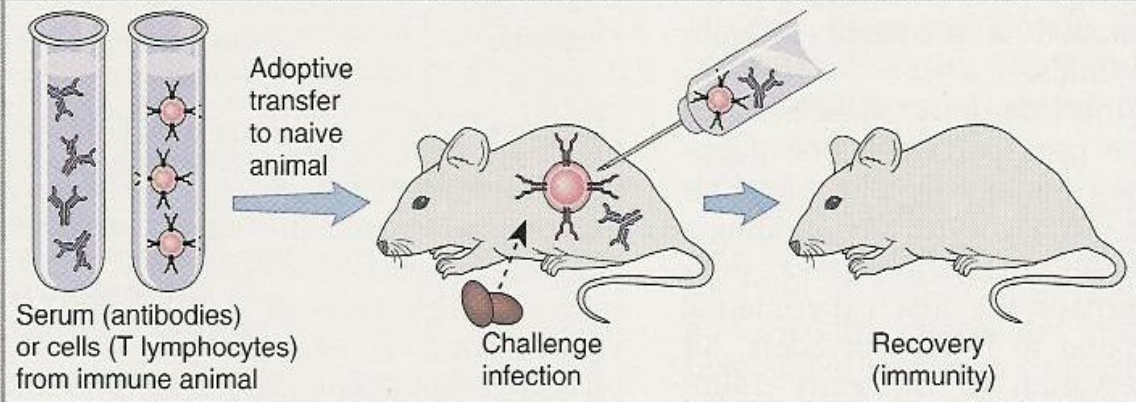
Εκεί αναλαμβάνουν δράση η **κυτταρική ανοσία** με τα **T λεμφοκύτταρα**. Κάποια T λεμφοκύτταρα ενεργοποιούν τα φαγοκύτταρα, ενώ άλλα φονεύουν τα κύτταρα που φιλοξενούν λοιμώδεις μικροοργανισμούς

Οι δύο τύποι της επίκτητης ανοσίας



Ανοσοποίηση (Ενεργητική και Παθητική)

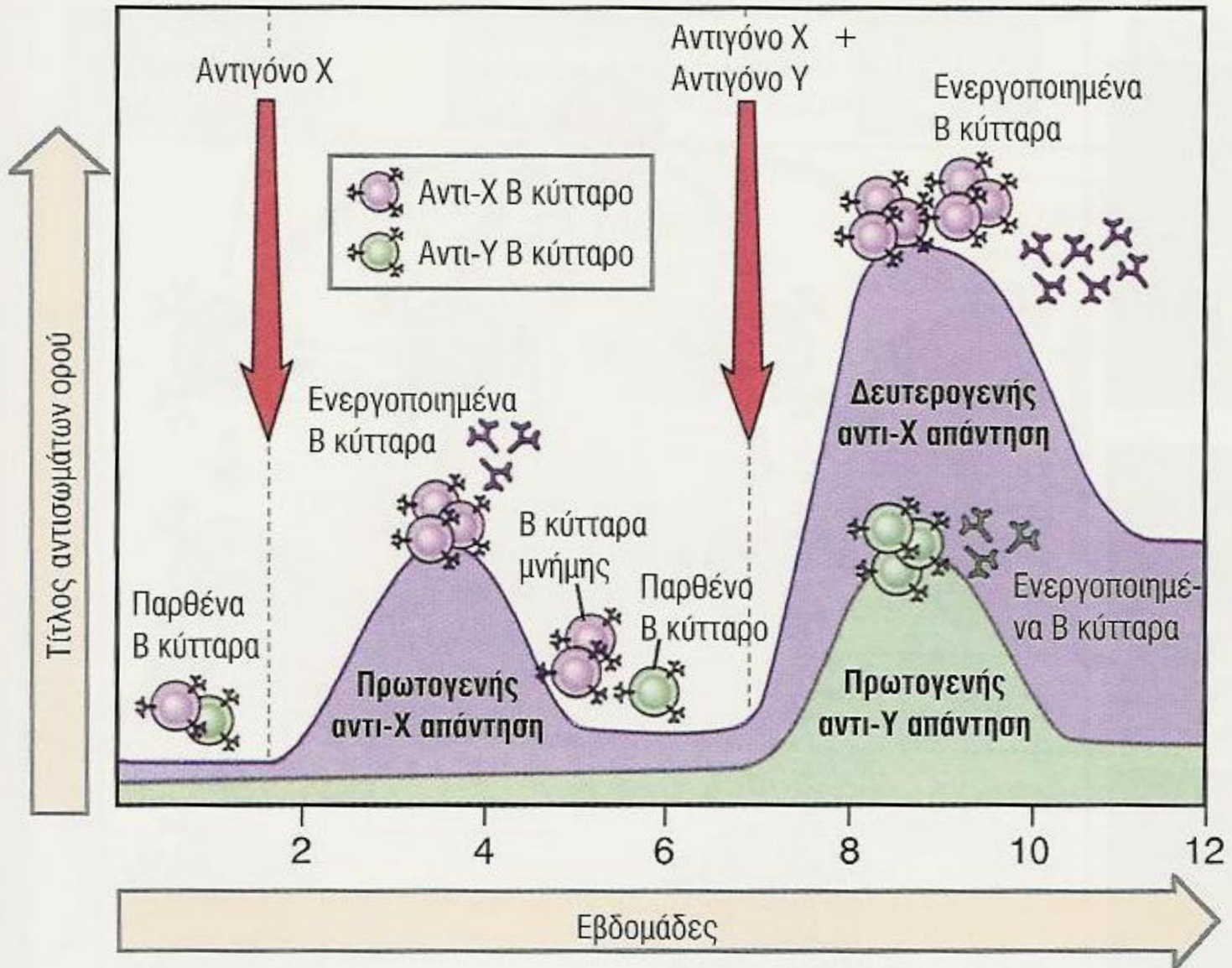
- **Ενεργητική** (λοίμωξη, εμβολιασμός)
 - **Παθητική** (αντισώματα, λεμφοκύτταρα)
 - Παθητική στα νεογνά (πλακούντα, γάλα)
- Πλεονεκτήματα, μειονεκτήματα

		Specificity	Memory
Active immunity	 <p>Microbial antigen (vaccine or infection)</p> <p>Days or weeks</p> <p>Challenge infection</p> <p>Recovery (immunity)</p>	Yes	Yes
Passive immunity	 <p>Serum (antibodies) or cells (T lymphocytes) from immune animal</p> <p>Adoptive transfer to naive animal</p> <p>Challenge infection</p> <p>Recovery (immunity)</p>	Yes	No

Ιδιότητες της επίκτητης ανοσίας

Ιδιότητα	Σημασία (για την άμυνα έναντι των μικροβίων)
Ειδικότητα (λόγω κλωνικά κατανεμημένων υποδοχέων)	Ικανότητα αναγνώρισης και απάντησης σε πολλούς διαφορετικούς μικροοργανισμούς (1δισ διαφορετικά αντιγόνα) Ποικίλο ρεπερτόριο λεμφοκυττάρων
Μνήμη	Ενισχυμένες και ταχύτερες απαντήσεις σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις(εμβόλια) Πρωτογενής ανοσοαπάντηση με παρθένα λεμφοκύτταρα. Δευτερογενείς ανοσοαπαντήσεις με λεμφοκύτταρα μνήμης
Εξειδίκευση στην απάντηση	Οι ανοσοαπαντήσεις βελτιστοποιούνται για την άμυνα έναντι διαφορετικών ομάδων μικροοργανισμών
Μη αντιδραστικότητα στα αντιγόνα του εαυτού	Αποφεύγει βλαπτικές ανοσοαπαντήσεις έναντι των ιστών του ξενιστή.
Αυτοπεριορισμός	Επιστροφή στην ηρεμία και έτοιμος για νέες μάχες

Ειδικότητα και μνήμη στην επίκτητη ανοσία (στις πρωτογενείς και δευτερογενείς απαντήσεις)



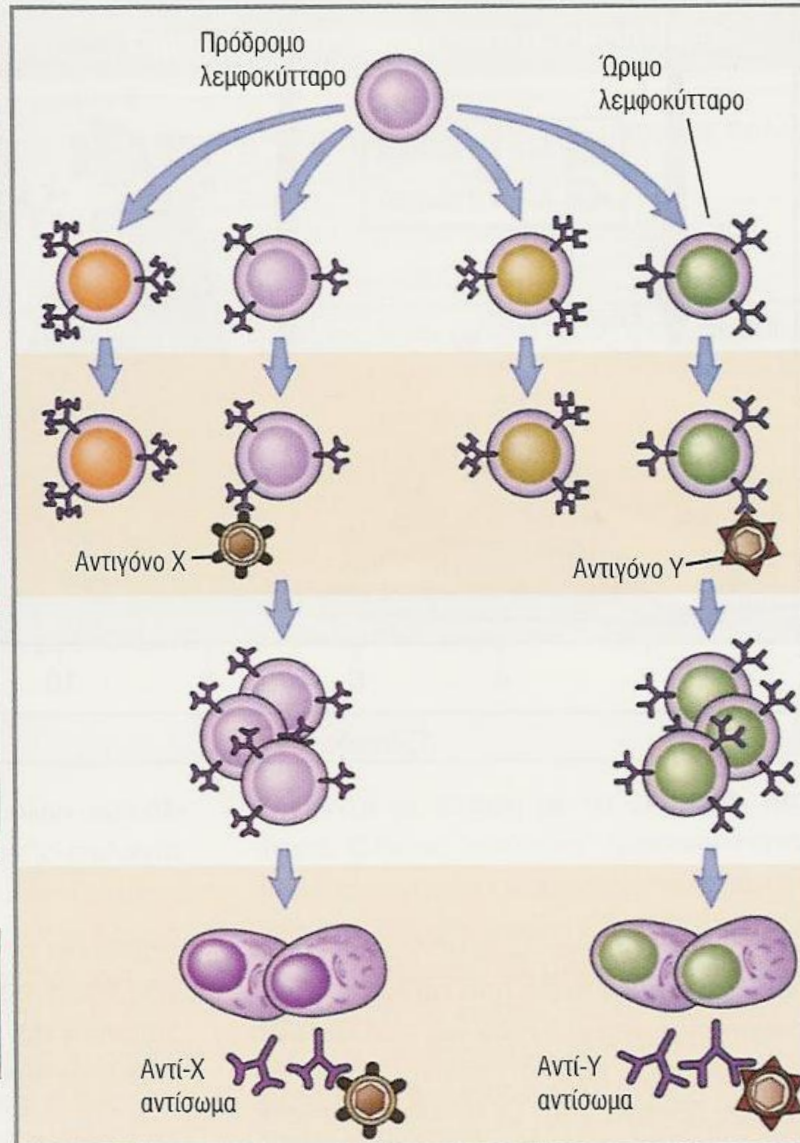
Η κλωνική επιλογή

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



Οι φάσεις των επίκτητων ανοσοαπαντήσεων

Φάση αναγνώρισης

Φάση ενεργοποίησης

Δραστική φάση

Φάση εξασθένησης (Ομοιόσταση)

Μνήμη

Κύτταρο που παράγει αντίσωμα
Δραστικό Τ λεμφοκύτταρο

Διαφοροποίηση

Εξάλειψη των αντιγόνων

Χυμική ανοσία

Κυτταρική ανοσία

Απόπτωση

Κύτταρα μνήμης που επιβιώνουν

Αντιγόνο-παρουσιαστικό κύτταρο

Κλωνική επέκταση

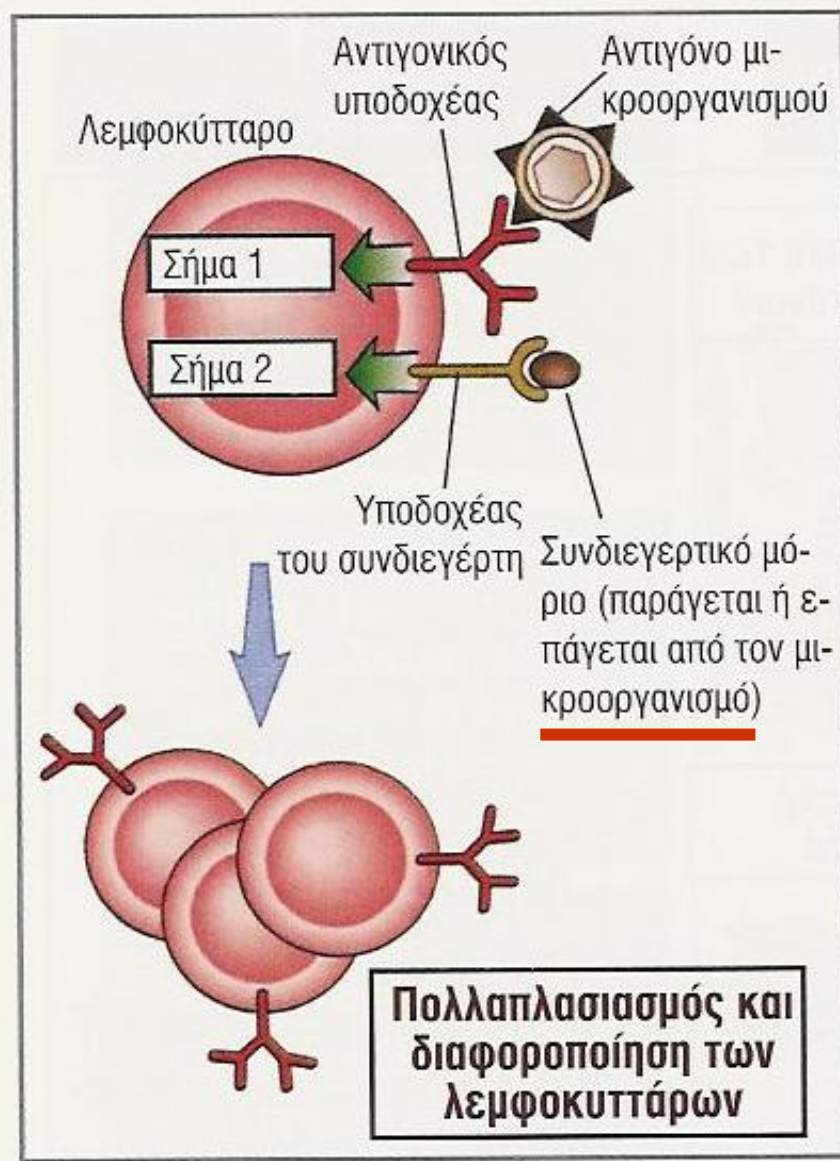
Παρθένο Τ λεμφοκύτταρο

Παρθένο Β λεμφοκύτταρο

Χρόνος μετά την έκθεση σε αντιγόνο

Και δεύτερο σήμα απαιτείται για την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων

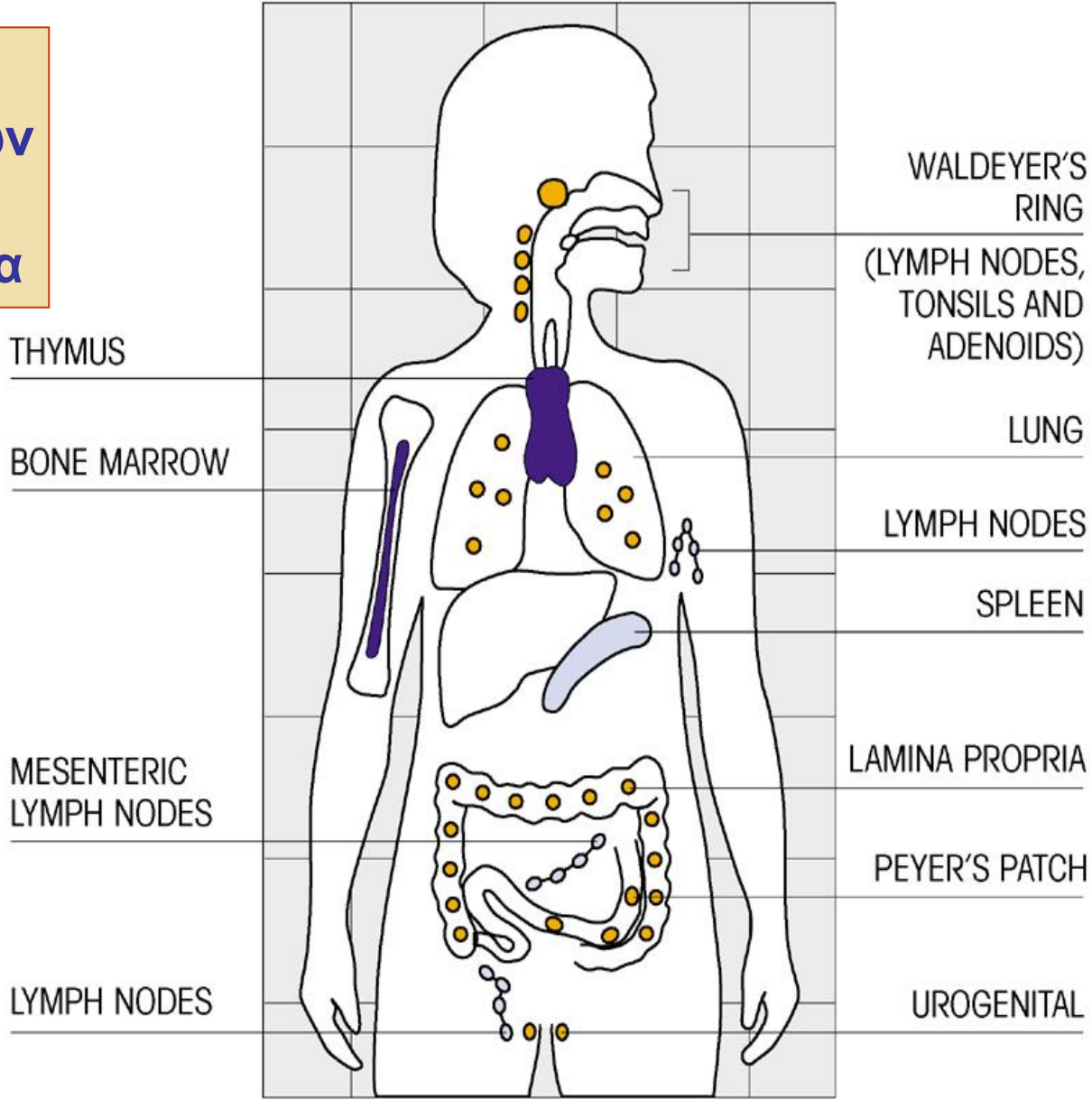
Εξασφαλίζει απάντηση **μόνο** σε **λοιμογόνους** παράγοντες



Οι ιστοί του ανοσοποιητικού συστήματος

- **Κεντρικά** λεμφικά όργανα (ωρίμανση των T και B λεμφοκυττάρων)
 - Μυελός των οστών (B)
 - Θύμος (T)
- **Περιφερικά** λεμφικά όργανα (εκκίνηση των ανοσολογικών απαντήσεων φέρνοντας σε επαφή αντιγόνα και λεμφοκύτταρα)
 - Λεμφαδένες
 - Σπλήνας
 - Λεμφικοί ιστοί των βλεννογόνων (MALT) (αναπνευστικού, πεπτικού, ουρογεννητικού) και του δέρματος

Κατανομή των κύριων λεμφικών οργάνων και ιστών στο σώμα

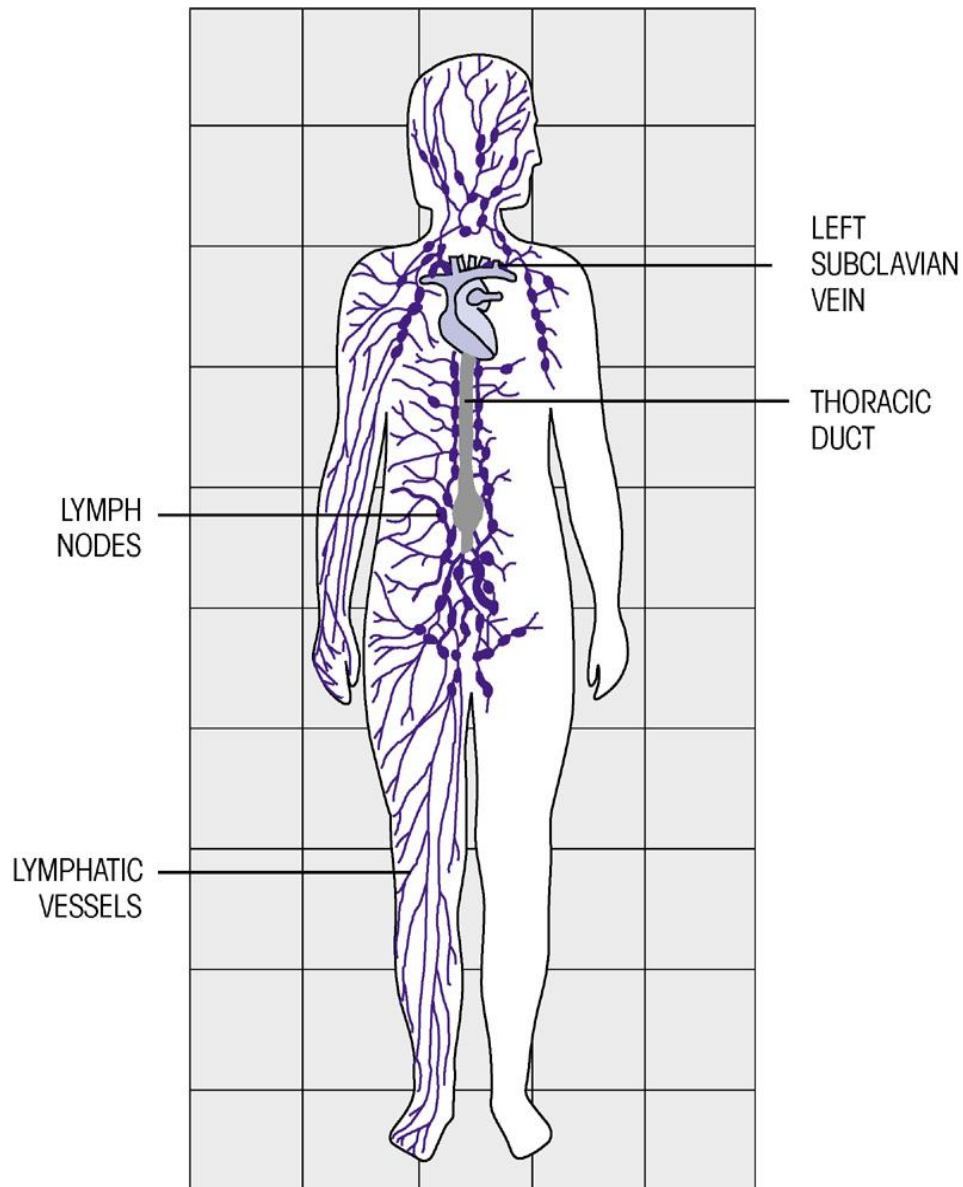


PRIMARY LYMPHOID ORGANS

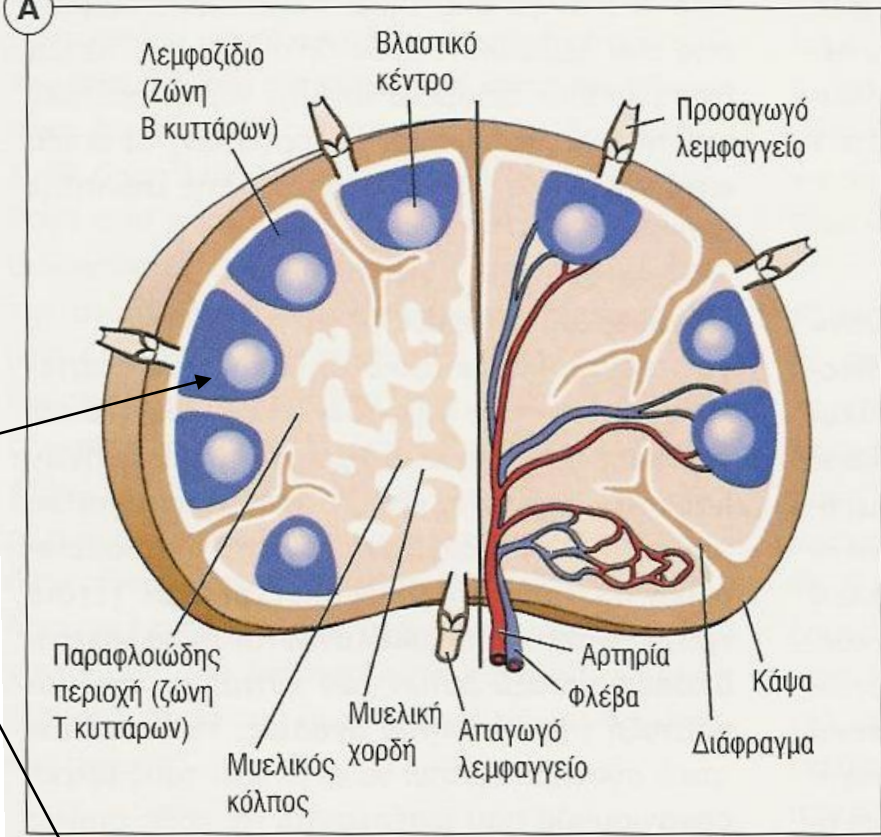
LYMPH NODES & SPLEEN

MUCOSAL-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE (MALT)

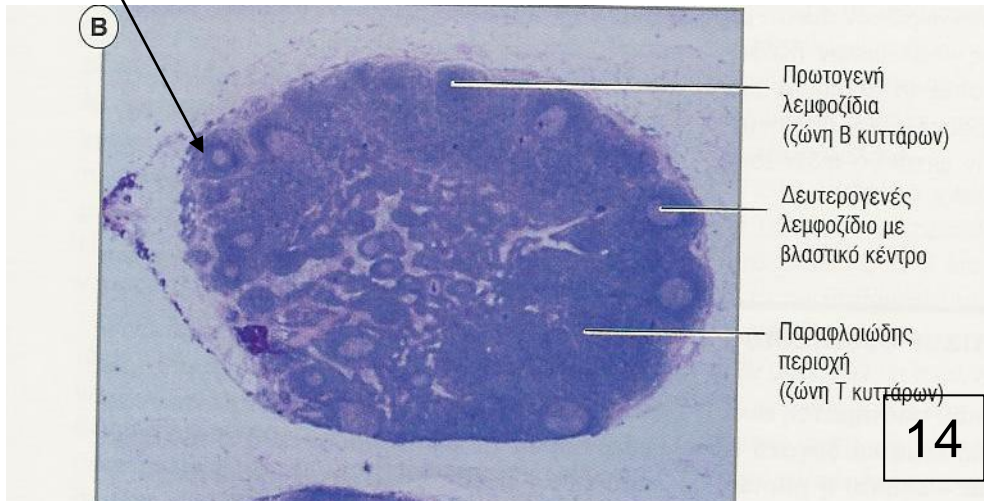
Το δίκτυο των λεμφαδένων και λεμφαγγείων



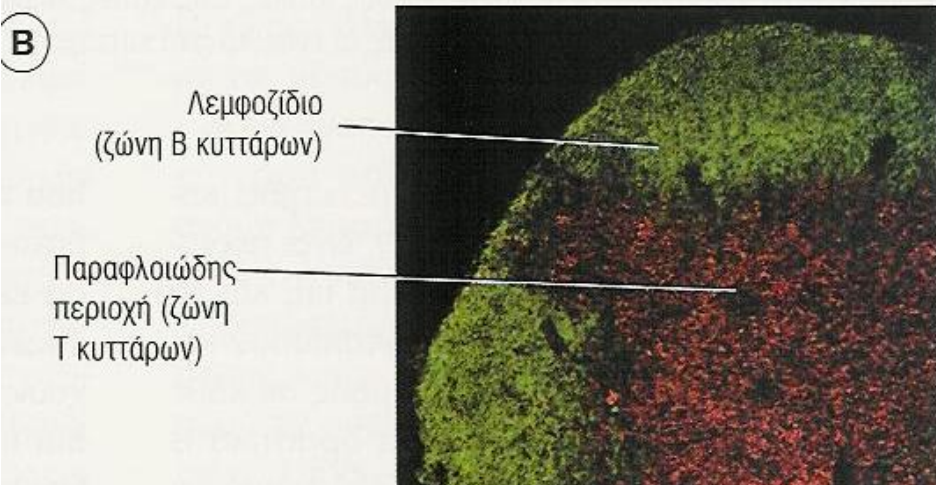
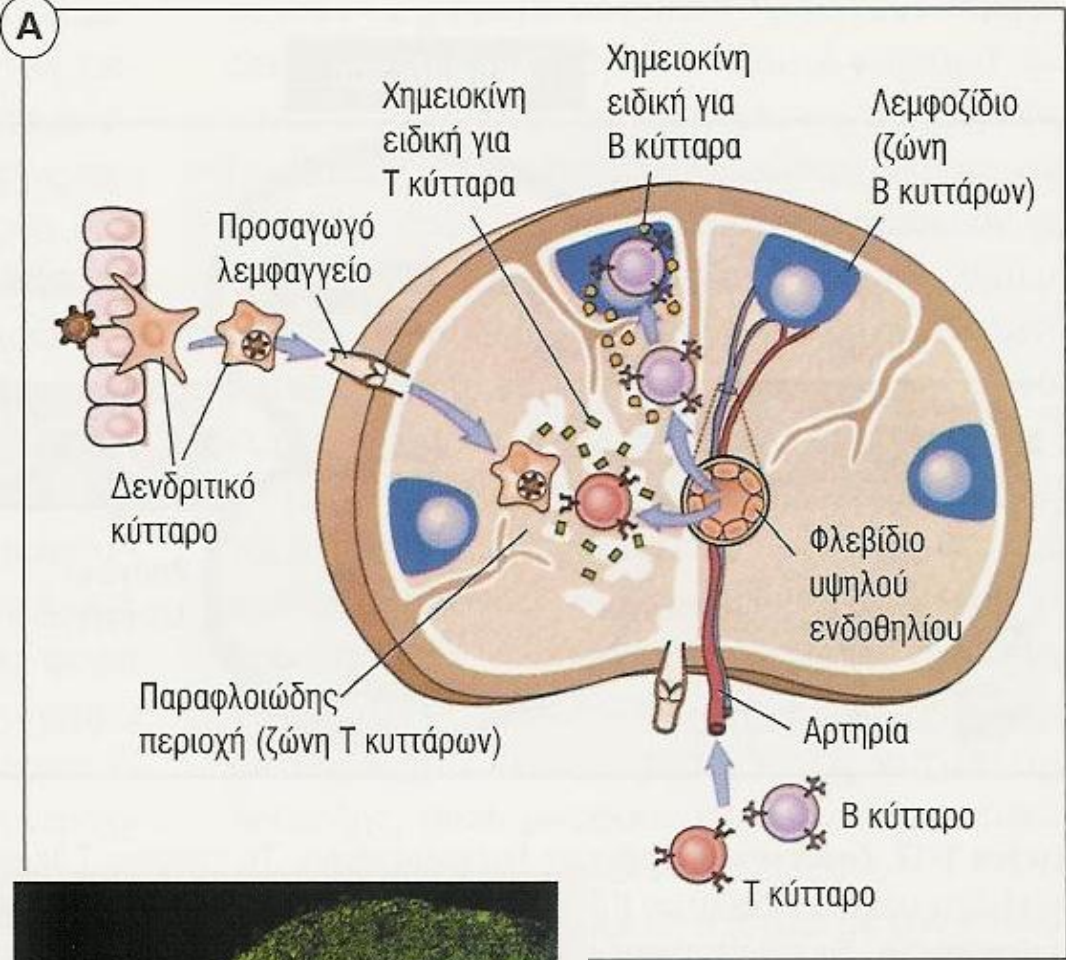
Η μορφολογία των λεμφαδένων



Λεμφοζίδια



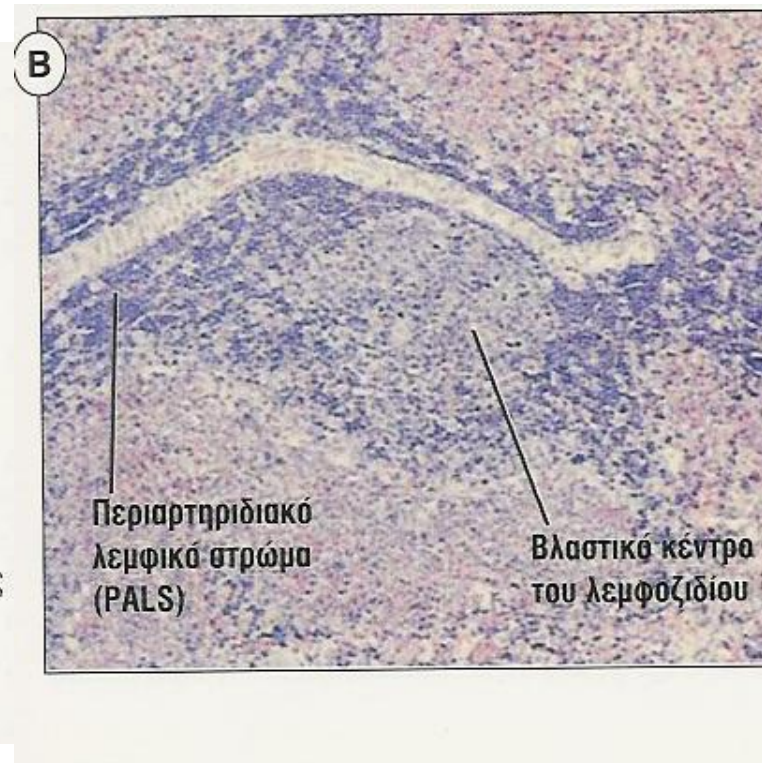
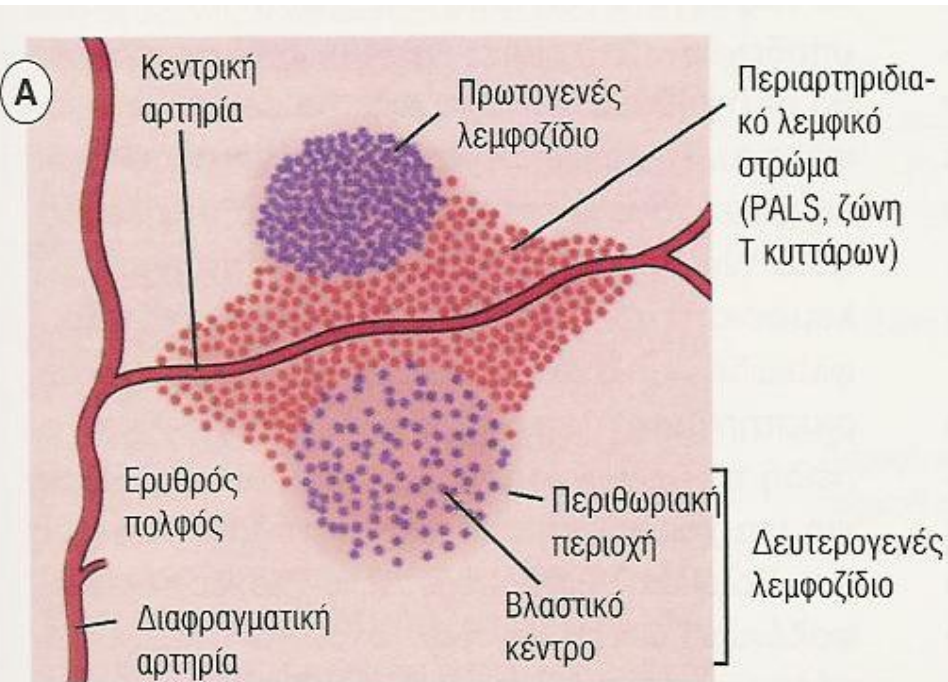
Διαχωρισμός των T και B κυττάρων σε διαφορετικές περιοχές των λεμφαδένων
(ρόλος των χημειοκινών)



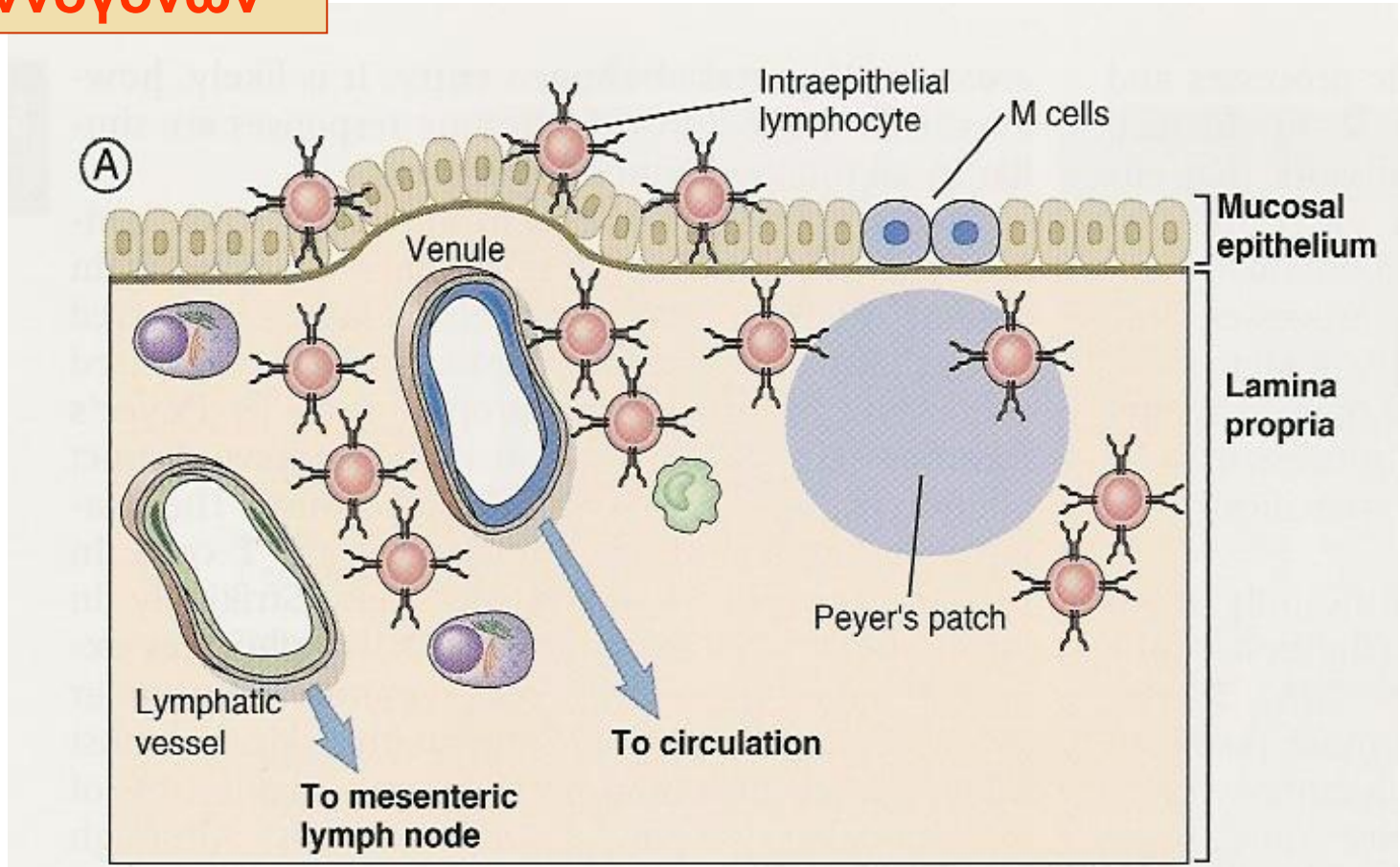
Η μορφολογία του σπλήνα

Για τα αντιγόνα που κυκλοφορούν στο **αίμα**

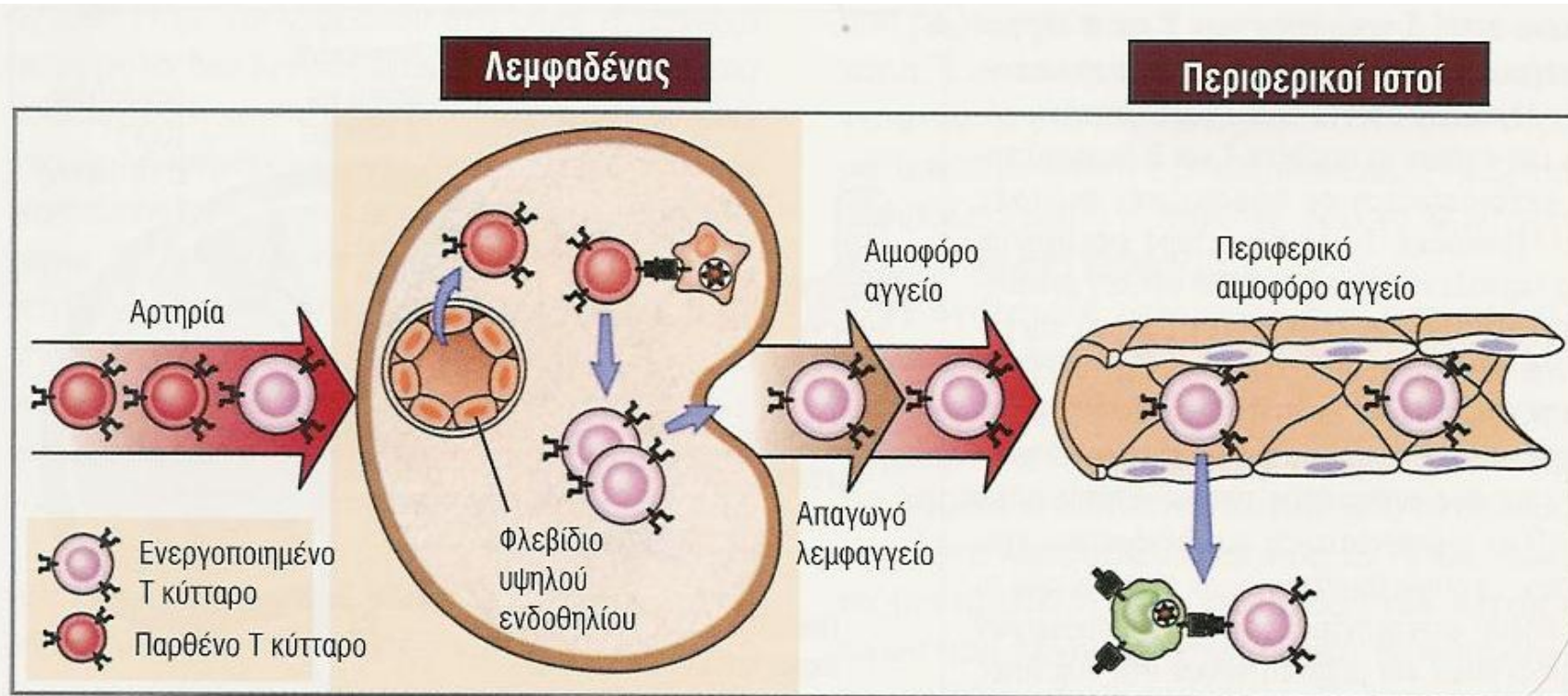
Άφθονα φαγοκύτταρα που φαγοκυτταρώνουν τους μικροοργανισμούς του αίματος



Ανοσοποιητικό σύστημα των βλεννογόνων



Επανακυκλοφορία των λεμφοκυττάρων



- Ποιο σημαντική και ποιο γνωστή για τα **T** κύτταρα.
- Παρθένα T: **L-σελεκτίνη** → HEVs.
- Παρθένα T διέρχονται από μερικούς λεμφαδένες >1/ημέρα.
- Δραστικά T: στους ιστούς
- ‘Δραστικά’ **B**: στους λεμφαδένες ή στο μυελό των οστών.
- Σπλήνας: δεν περιέχει HEVs