

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

1. Εισαγωγή (κυρίως στην επίκτητη ανοσία)
2. Φυσική ανοσία

ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΟΣΙΑ

ΑΝΤΙΓΟΝΟ και ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ

3. Η πρόσληψη του αντιγόνου και η παρουσίασή του στα λεμφοκύτταρα
4. Η αναγνώριση του αντιγόνου: Αντιγονικοί υποδοχείς των λεμφοκυττάρων.

ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ανοσία (T κύτταρα για ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς)

5. Ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων από ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς
6. Δραστικοί μηχανισμοί: Εξάλειψη των ενδοκυττάριων μικροοργανισμών.

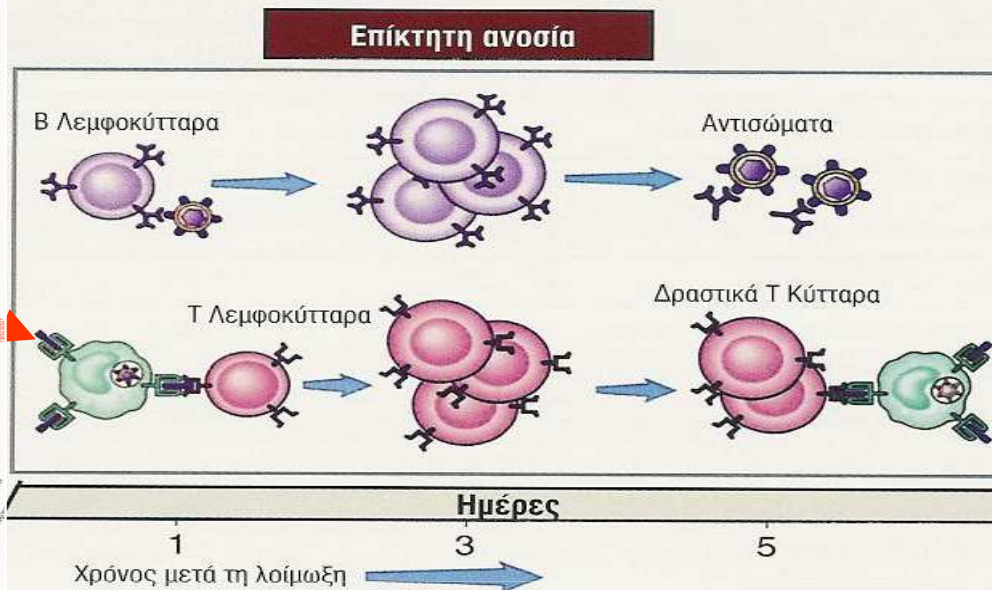
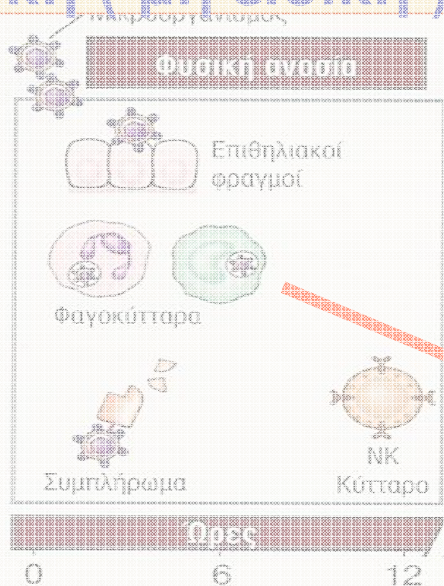
ΧΥΜΙΚΗ ανοσία (B κύτταρα → αντισώματα για εξωκυττάρια αντιγόνα)

7. Ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων και η παραγωγή αντισωμάτων
8. Δραστικοί μηχανισμοί: Η εξάλειψη των εξωκυττάριων μικροοργανισμών και τοξινών
- 8a. Εμβόλια

ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

9. Ανοσολογική ανοχή και αυτοανοσία: Η διάκριση εαυτού-ξένου και οι διαταραχές της
10. Ανοσοαπαντήσεις κατά όγκων και μολυσμάτων
11. Νοσήματα από υπερευαισθησία
12. Ανοσοανεπάρκειες (συγγενείς και επίκτητες)

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



Φυσική ανοσία

- Έμφυτη
- Άμεση δράση
- Γενική, αναγνωρίζει (μόνο) μικρόβια
- Δεν έχει μνήμη
- Ενισχύει την επίκτητη ανοσία

- 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, και κυτταρική (T κύτταρα) για ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς

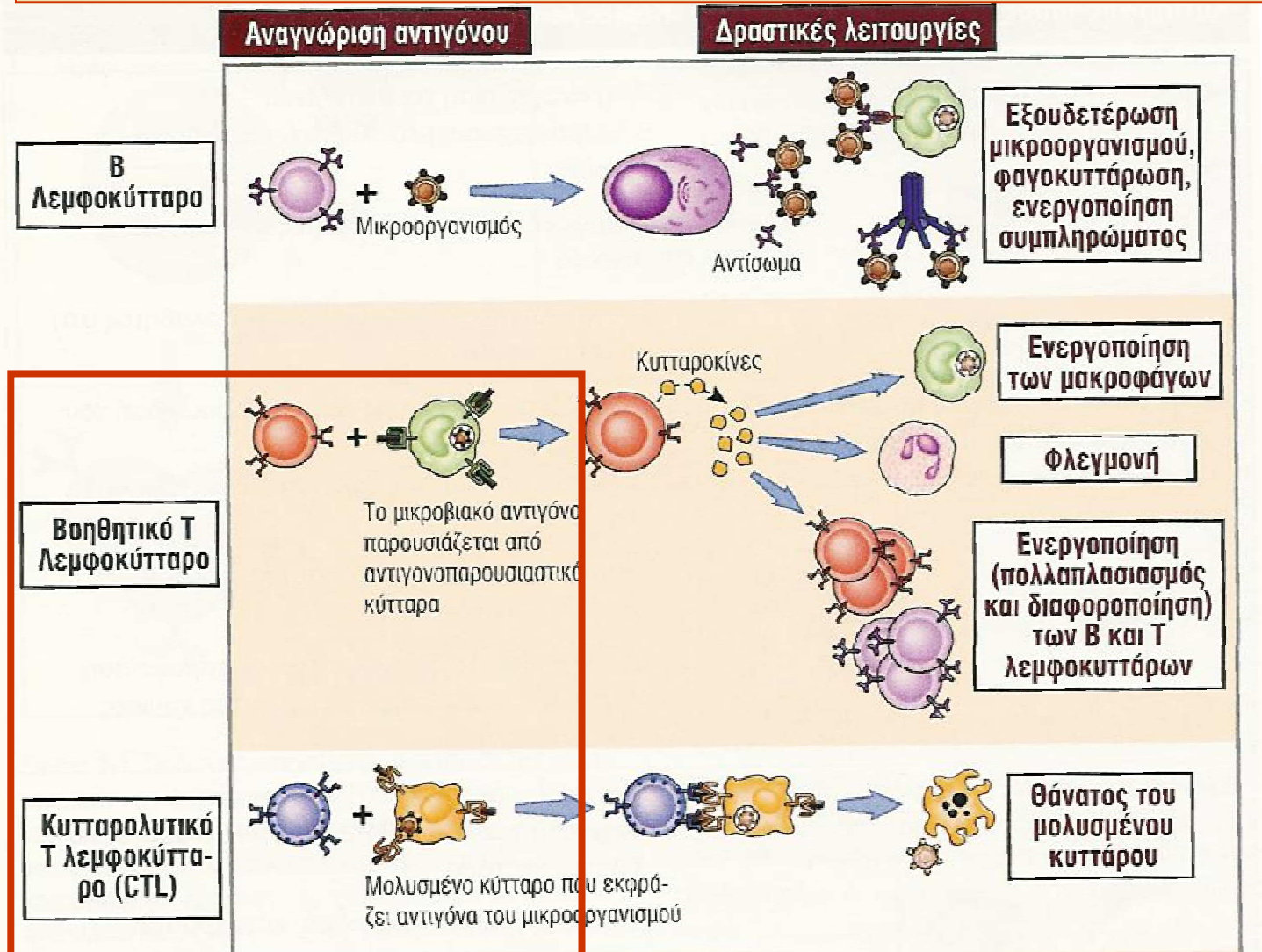
Η ανοσοαπάντηση πρέπει να υπερβεί μεγάλα εμπόδια:

- Αναγνώριση αντιγόνου:
 - Ελάχιστα λεμφοκύτταρα ($<1/10^5$) είναι ειδικά για ένα αντιγόνο
- Εξάλειψη αντιγόνου (δράση):
 - Για να καταπολεμηθούν τα διάφορα μικρόβια (και ένα μικρόβιο στα διάφορα στάδια της ζωής του) χρειάζονται διαφορετικοί τύποι ανοσοαπαντήσεων

Ερωτήματα:

- Αναγνώριση:
 - Πώς τα σπάνια λεμφοκύτταρα, τα ειδικά για ένα αντιγόνο του μικροοργανισμού, βρίσκουν το μικροοργανισμό (απ'όπου κι αν έχει εισέλθει);
- Εξάλειψη:
 - Πώς επιλέγεται η παραγωγή των πλέον κατάλληλων δραστικών κυττάρων και μορίων για την καταπολέμηση ενός συγκεκριμένου τύπου λοίμωξης (π.χ. αντισώματα ή CTL)?

Τα λεμφοκύτταρα της επίκτητης ανοσίας



Ανάγκη για αντιγόνοπαρουσίαση

Η ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΤΟΥ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ ΚΑΙ Η ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΟΥ ΣΤΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ

ΤΙ ΒΛΕΠΟΥΝ ΤΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ

- Τα αντιγόνα που αναγνωρίζονται από τα **T** Λεμφοκύτταρα

– Πρόσληψη των πρωτεϊνικών αντιγόνων από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα

– Τα μόρια MHC

– Η επεξεργασία των πρωτεϊνικών αντιγόνων

- Επεξεργασία αντιγόνων που έχουν ενδοκυτταρωθεί για παρουσίαση από μόρια MHC τάξης II
- Επεξεργασία αντιγόνων του **κυτοσολίου** για παρουσίαση από μόρια MHC τάξης I
- Η φυσιολογική σημασία της παρουσίασης των αντιγόνων συνδεδεμένων στα μόρια MHC

– Λειτουργίες των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, εκτός της παρουσίασης των αντιγόνων (2ο σήμα)

- Τα αντιγόνα που αναγνωρίζονται από τα **B** Λεμφοκύτταρα

Πρόσληψη πρωτεϊνικών αντιγόνων από τα ΑΝΤΙΓΟΝΟΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΙΚΑ (APCs)

Τα πρωτ. αντιγόνα πρέπει να προσληφθούν από επαγγελματικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs)

Οι πύλες εισόδου είναι 3 κύριες (δέρμα, αναπνευστικό, γαστρεντερικό)

Τα επιθήλια έχουν επαγγελματικά APCs τα οποία είναι τα δενδριτικά κύτταρα

Τα δενδριτικά κύτταρα του επιθηλίου του δέρματος λέγονται **κύτταρα Langerhans**

Στα επιθήλια τα δενδριτικά είναι ανώριμα ΔΚ (δεν μπορούν να διεγείρουν Τ κύτταρα) ενώ τα ώριμα ΔΚ είναι στα περιφερικά λεμφικά όργανα

Πρόσληψη πρωτεϊνικών αντιγόνων από τα APCs

Τα ΔΚ προσλαμβάνουν τα αντιγόνα με φαγοκυττάρωση (για σωματιδιακά αντιγόνα) ή πινοκυττάρωση (για διαλυτά)

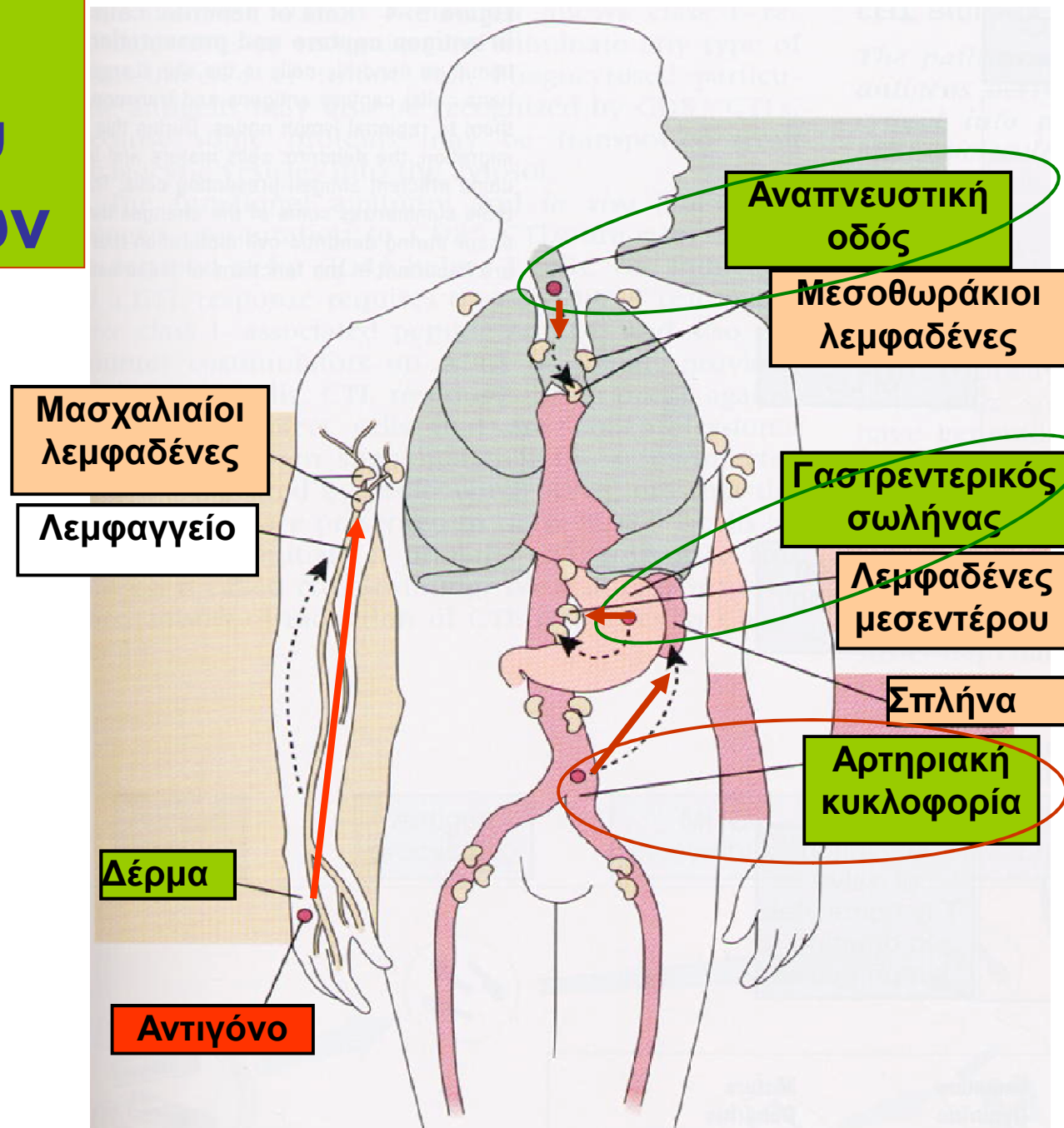
Η πρόσληψη γίνεται με ειδικούς υποδοχείς (πχ μαννόζης) που αναγνωρίζουν συστατικά που δεν έχουν τα θηλαστικά

Η έκκριση κυτταροκινών από τα επιθηλιακά και τα μακροφάγα (κεφ 2) επιδρούν στα ΔΚ του επιθηλίου που έχουν προσλάβει αντιγόνο

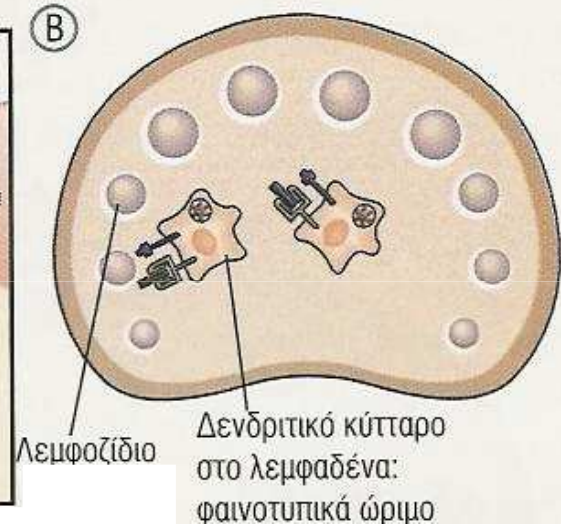
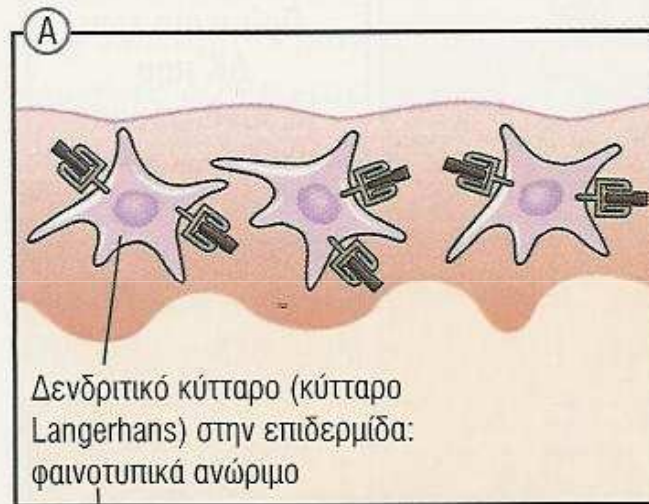
Αυτά αλλάζουν μορφή σε «στρογγυλά» και χάνουν την προσκολλητική τους ικανότητα

Αρχίζουν να ταξιδεύουν μεταφέροντας το μήνυμα-αντιγόνο

Πύλες εισόδου αντιγόνων



Ανώριμα και ώριμα δενδριτικά κύτταρα



Ωρίμανση των APCs

Μια σειρά από χημειοκίνες (χημειοτακτικές κυτταροκίνες) έλκουν τα ανώριμα ΔΚ προς τα σημεία παραγωγής των Τ κυττάρων

Τα ανώριμα ΔΚ κατά την πορεία τους προς τους λεμφαδένες μέσω των λεμφαγγείων σταδιακά ωριμάζουν.

Έτσι από κύτταρα υπεύθυνα για την πρόσληψη γίνονται κύτταρα ικανά για τη διέγερση των Τ λεμφοκυττάρων

Ωρίμανση σημαίνει αύξηση στη σύνθεση και έκφραση **MHC μορίων** τα οποία παρουσιάζουν αντιγόνα αλλά και άλλα μόρια **συνδιεγέρτες**

Η διαδικασία ωρίμανσης είναι μια απόκριση στο ίδιο το αντιγόνο/μικροοργανισμό

Στόχος των ΔΚ

Τα ΔΚ των επιθηλίων, των ιστών, των λεμφαδένων και του σπλήνα διαχειρίζονται κατά επαγγελματικό τρόπο την αντιγονοπαρουσίαση

Στόχος είναι να συγκεντρωθούν τα αντιγόνα στους λεμφαδένες όπου θα συναντήσουν Τ λεμφοκύτταρα

Τα παρθένα Τ λεμφοκύτταρα κυκλοφορούν διαρκώς και υπολογίζεται ότι στη διάρκεια της ημέρας θα περάσουν από κάποιους λεμφαδένες

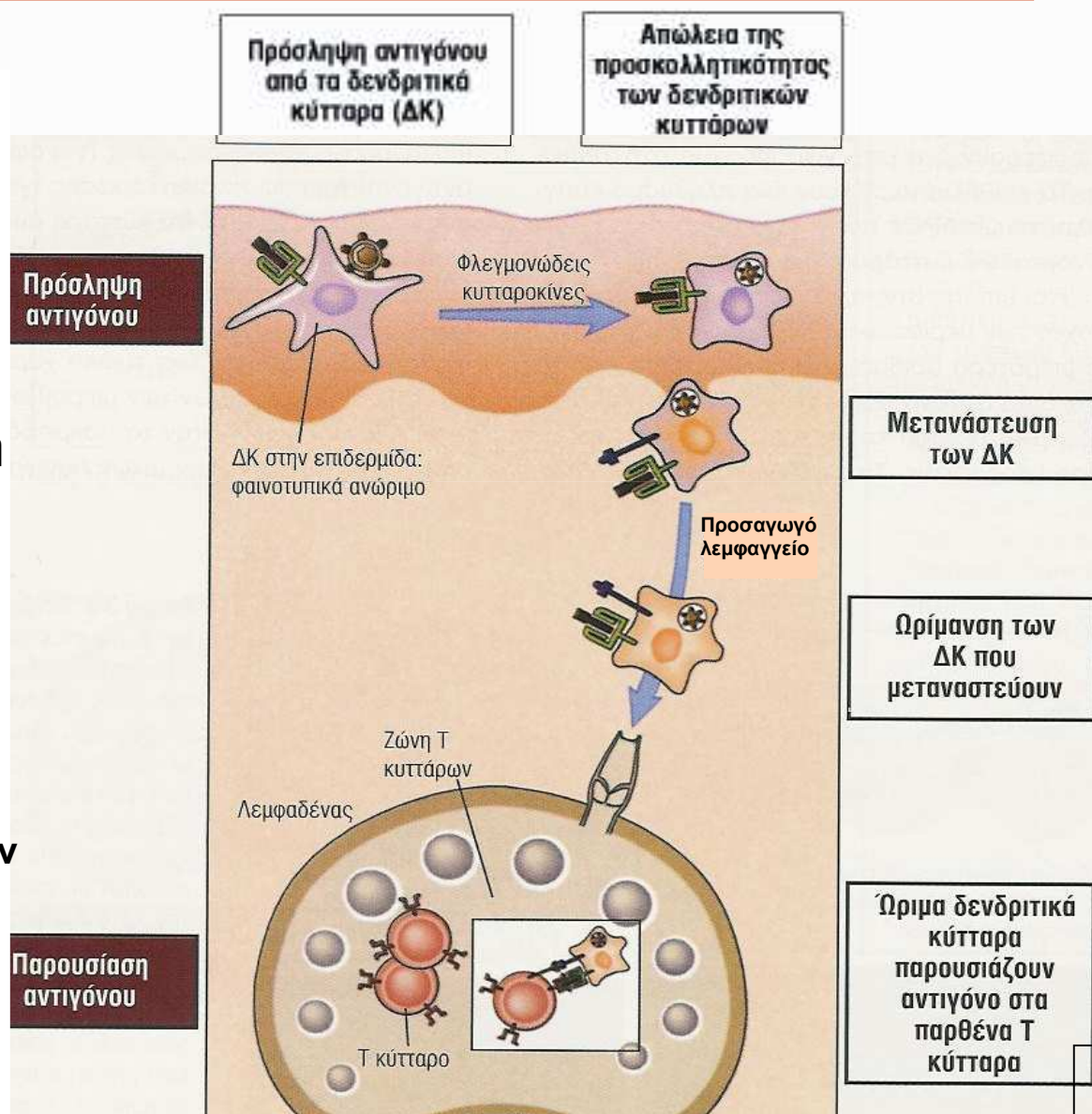
Άρα θα συναντήσουν με μεγάλη πιθανότητα το αντιγόνο με το αντιγονοπαρουσιαστικό του

Υπολογίζεται ότι η απόκριση σε κάποιο αντιγόνο ξεκινά 12-18 ώρες μετά την είσοδο σε οποιαδήποτε περιοχή

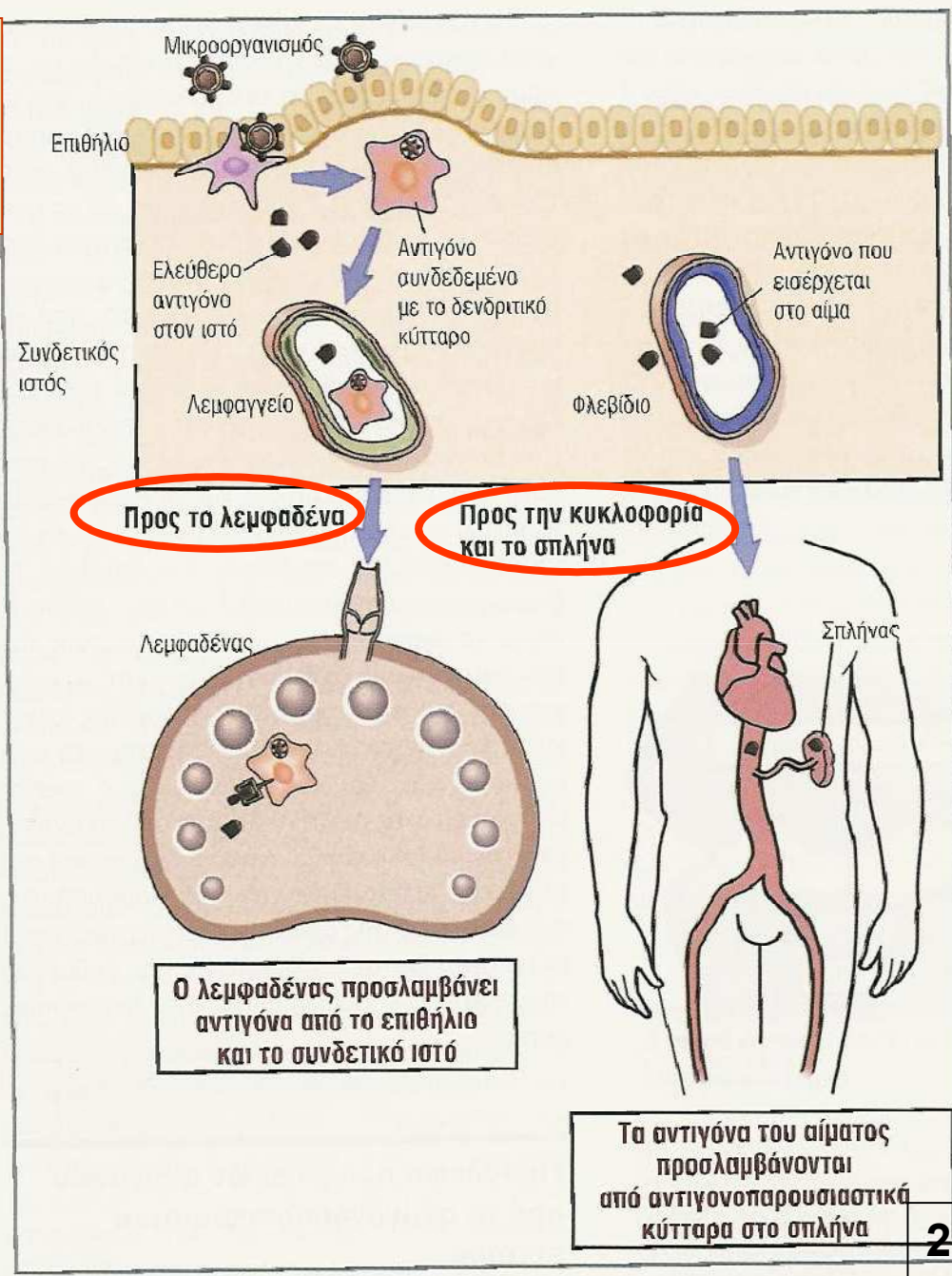
Η πρόσληψη και παρουσίαση των πρωτεϊνικών αντιγόνων από τα δενδριτικά κύτταρα

Μφ → TNF, IL-1 → αλλαγή και μετακίνηση των δενδριτικών

Υποδοχείς χημειοκινών → χημειοκίνες στις T-περιοχές



Πρόσληψη και παρουσίαση των αντιγόνων των μικροοργανισμών



Αντιγόνο-παρουσιαστικά κύτταρα (ΑΠΚ) δεν είναι μόνο τα Δενδριτικά

ΑΠΚ (APC): Κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο με ΜHC **!!** στα **CD4⁺** Τ κύτταρα

Επαγγελματικά ΑΠΚ: ΑΠΚ με συνδιεγερτικό (2ο) σήμα

- Δενδριτικά κύτταρα
- Μακροφάγα (φαγοκυτταρώνουν μικροοργανισμούς)
- Β λεμφοκύτταρα (πρωτεϊνικά αντιγόνα)

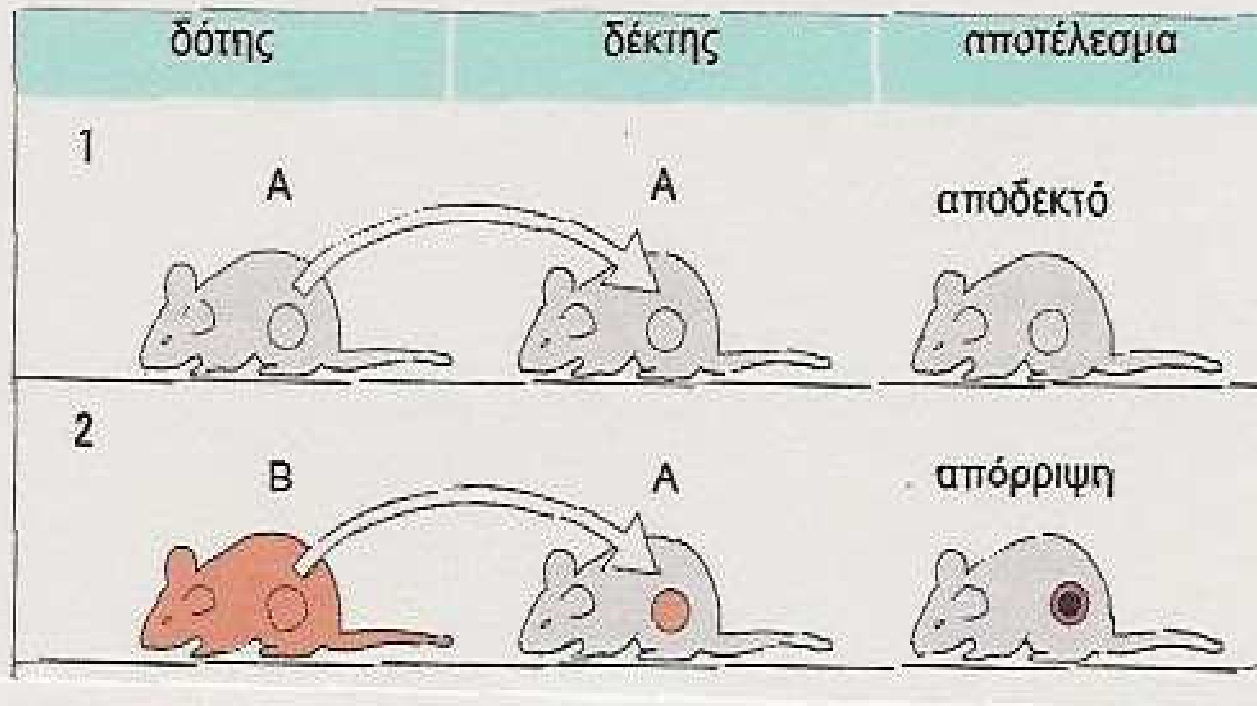
Μη επαγγελματικά ΑΠΚ: Χωρίς συνδιεγερτικό σήμα

- Μερικά ενδοθηλιακά των αγγείων
- Μερικά επιθηλιακά (στον θύμο)

Όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα: παρουσιάζουν αντιγόνο με ΜHC **!** στα **δραστικά CD8⁺** Τ κύτταρα

Ανακάλυψη του ΜHC

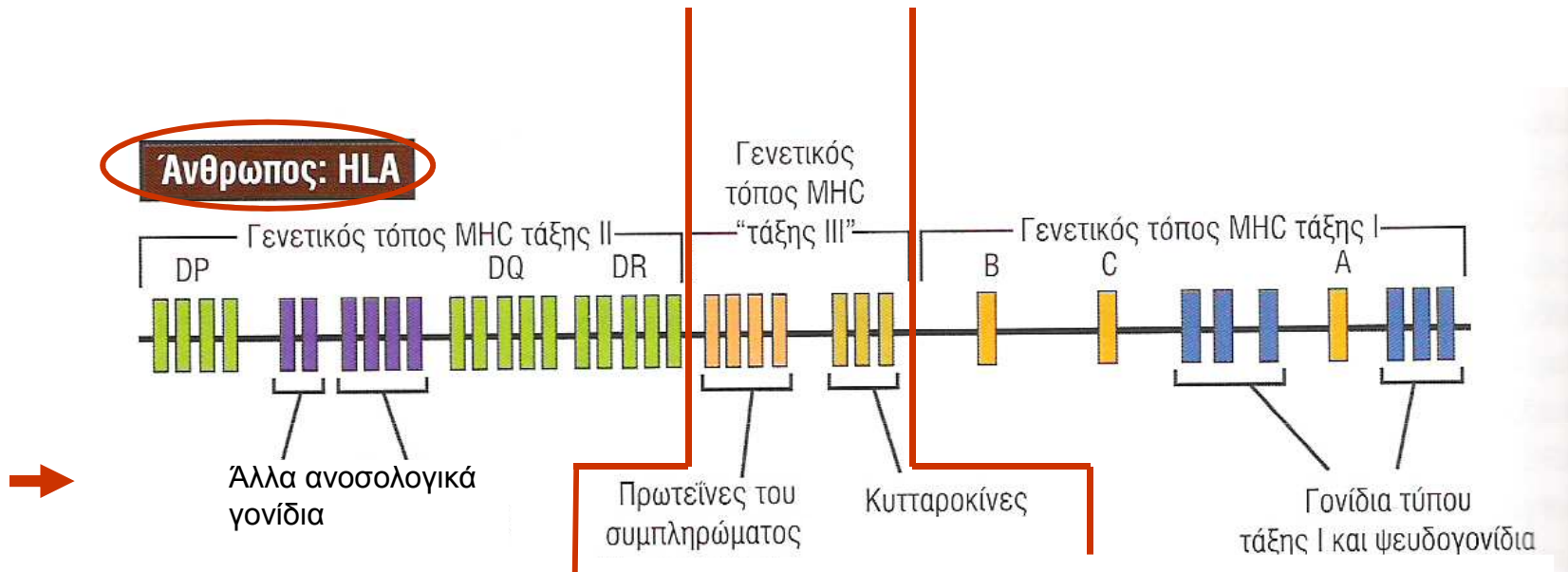
Αντίδραση του δέκτη εναντίον του μοσχεύματος



Ανακάλυψη του ΜHC

- Το ΜHC ανακαλύφθηκε αρχικά λόγω της εμπλοκής του στην αποδοχή ή απόρριψη μοσχευμάτων
- Άτομα με πανομοιότυπο ΜHC δέχονται μοσχεύματα ο ένας του άλλου, ενώ άτομα με διαφορετικό όχι
- Αλλά βέβαια δεν μπορεί αυτά τα μόρια να φτιάχθηκαν για την απόρριψη των μοσχευμάτων
- Πλέον ξέρουμε ότι ο ρόλος τους είναι η παρουσίαση πεπτιδίων από πρωτεϊνικά αντιγόνα στα Τα κύτταρα

Τα γονίδια του γενετικού τύπου του MHC



Στοιχεία του ΜHC

- Οι πρωτεΐνες που κωδικοποιεί το ΜHC για τον άνθρωπο λέγονται HLA (**ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα**)
- Τα γονίδια του ΜHC τόπου είναι εξαιρετικά πολυμορφικά που συνιστούν δύο ομάδες: τις ΜHC τάξης I και ΜHC τάξης II
- Αλλά γονίδια στον ίδιο τόπο είναι μη πολυμορφικά κωδικοποιώντας για πρωτεΐνες παρουσίασης ή άλλες άγνωστης λειτουργίας

Ο TCR αναγνωρίζει το σύμπλεγμα ενός αντιγονικού πεπτιδίου (παρουσιαζόμενου από ένα μόριο MHC) **ΜΑΖΙ** με το MHC μόριο (περιορισμός MHC)

T κύτταρο

Αμινοξύ επαφής του πεπτιδίου με το T κύτταρο

Υποδοχέας T κυττάρου

Πολυμορφικό αμινοξύ του μορίου MHC

Αντιγόνο-παρουσιαστικό κύτταρο

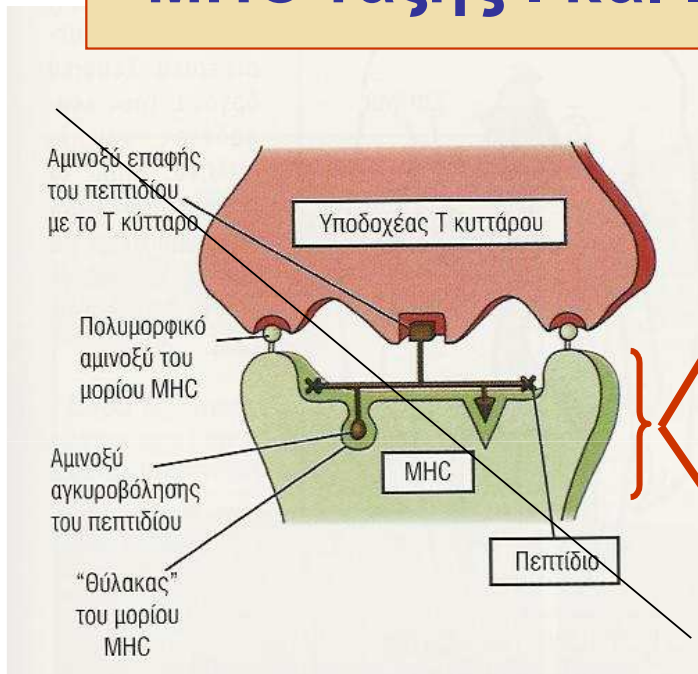
Αμινοξύ αγκυροβόλησης του πεπτιδίου

MHC

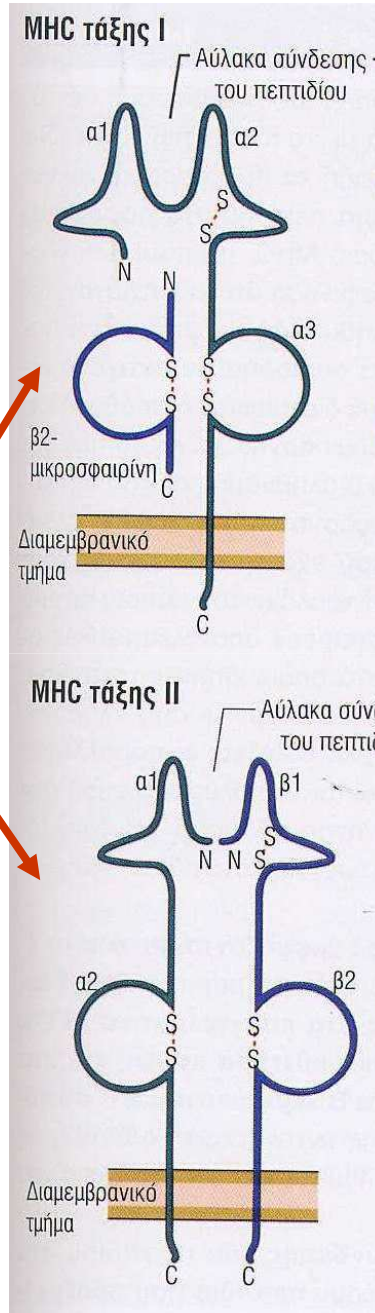
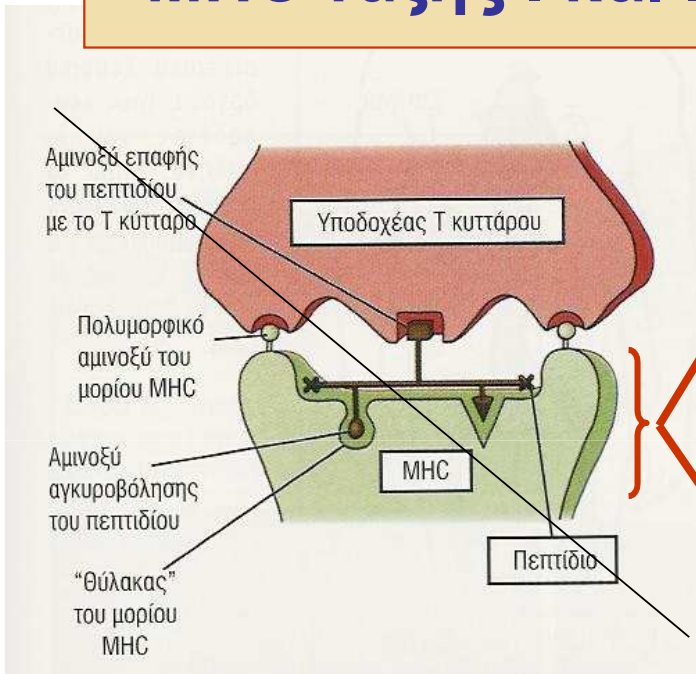
“Θύλακας” του μορίου MHC

Πεπτίδιο

Δομή των μορίων MHC τάξης I και II



Δομή των μορίων MHC τάξης I και II

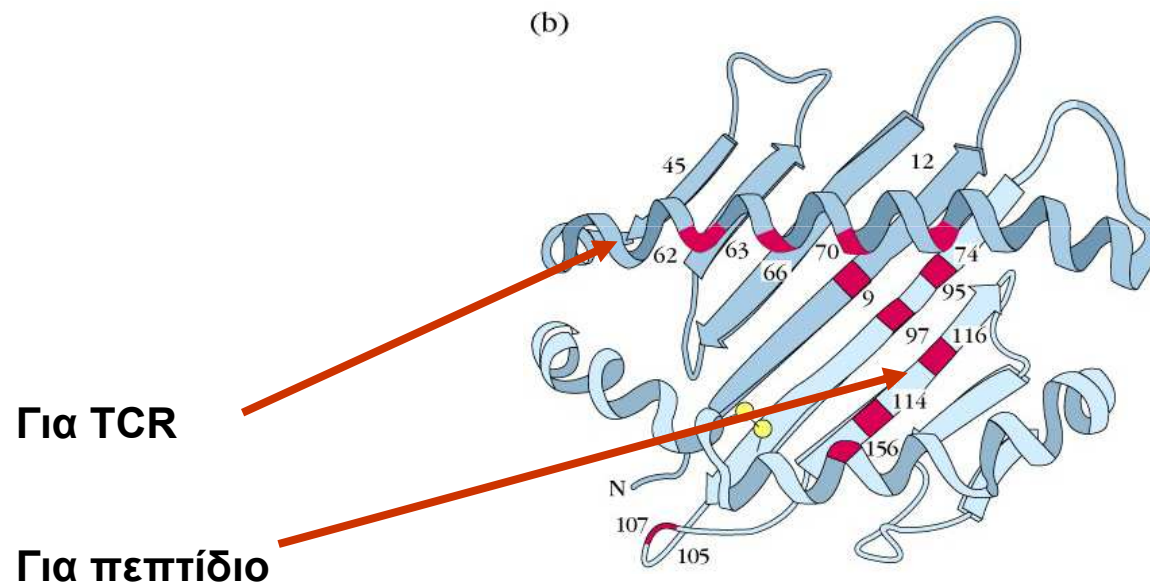


Περιέχουν αύλακα σύνδεσης του αντιγόνου

Διαθέτουν τις α3 και β2 περιοχές για σύνδεση με τους συνυποδοχείς CD

Τα γονίδια MHC I και II είναι **πολυμορφικά**

- **Σημασία του πολυμορφισμού** (για να απορρίπτονται τα μοσχεύματα?)



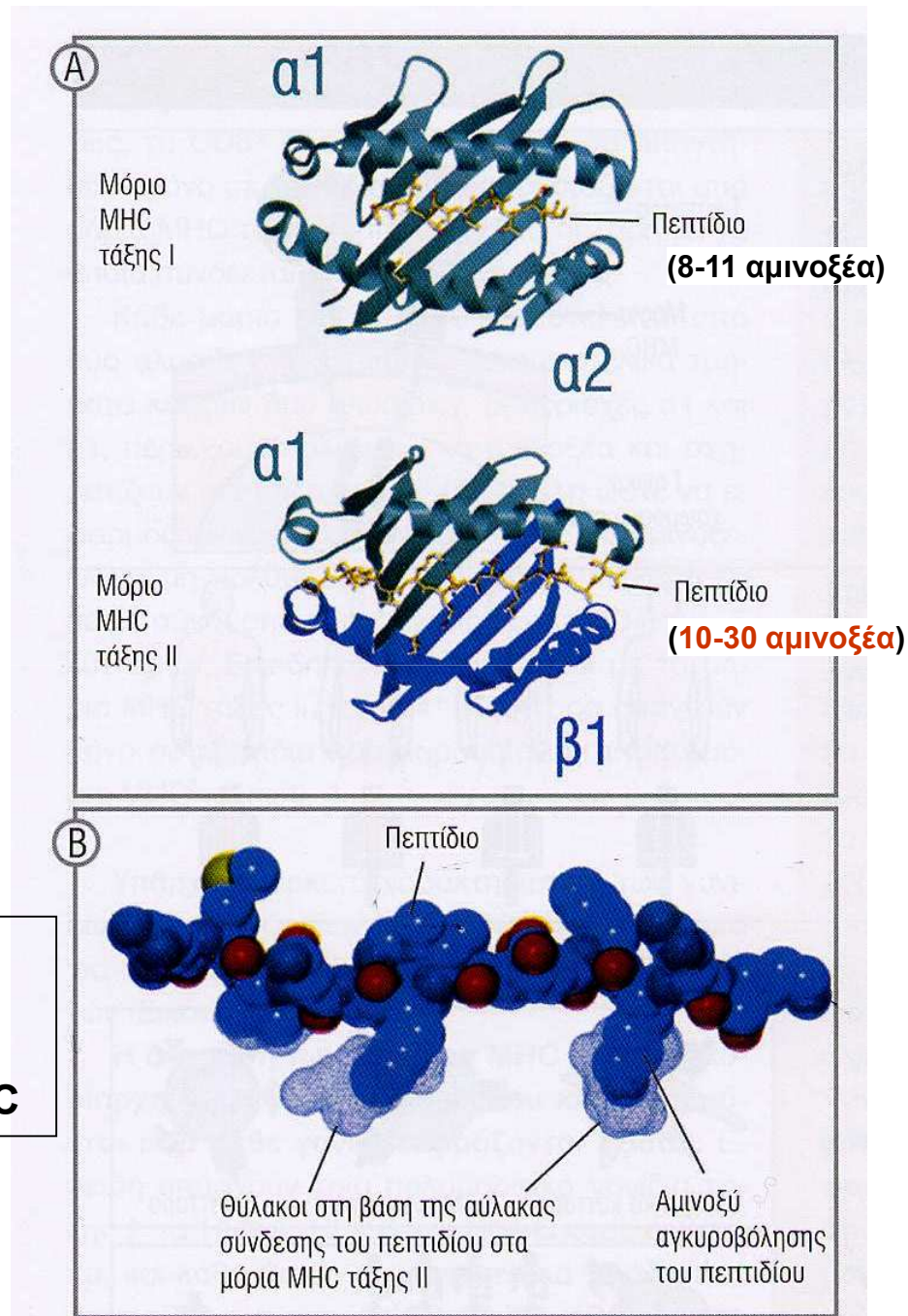
Οι θέσεις πολυμορφισμού σε ένα μόριο MHC τάξης I
(επηρεάζουν πρόσδεση πεπτιδίου και TCR)

Οι ιδιότητες των μορίων και των γονιδίων του MHC

Χαρακτηριστικό	Σημασία	
<p>Συγκυρίαρχη έκφραση: Εκφράζονται και τα δύο γονικά αλληλία κάθε γονιδίου MHC</p>	<p>Περισσότερα διαφορετικά μόρια MHC για παρουσίαση ποικίλων πεπτιδίων στα T κύτταρα</p> <div style="border: 1px solid green; padding: 5px; display: inline-block;"> <p>MHC I MHC II Aα Βα Ca DRαβ DQαβ DPαβ</p> </div>	
<p>Πολυμορφικά γονίδια: Πολλά διαφορετικά αλληλία στον πληθυσμό</p>	<p>Κάποια άτομα θα είναι ικανά να αποκριθούν σε κάθε μικροβιακό αντιγόνο.</p>	
<p>Τύποι κυττάρων που εκφράζουν:</p> <p>MHC II: επαγγελματικά ΑΠΚ</p> <p>MHC I: όλα τα εμπύρηννα κύτταρα</p>	<p>Τα CD4⁺ Th κύτταρα αλληλεπιδρούν μόνο με κύτταρα που προσφέρουν και 2^ο σήμα</p> <p>Τα CTLs μπορούν να <u>φονεύσουν οποιοδήποτε μολυσμένο κύτταρο</u></p>	

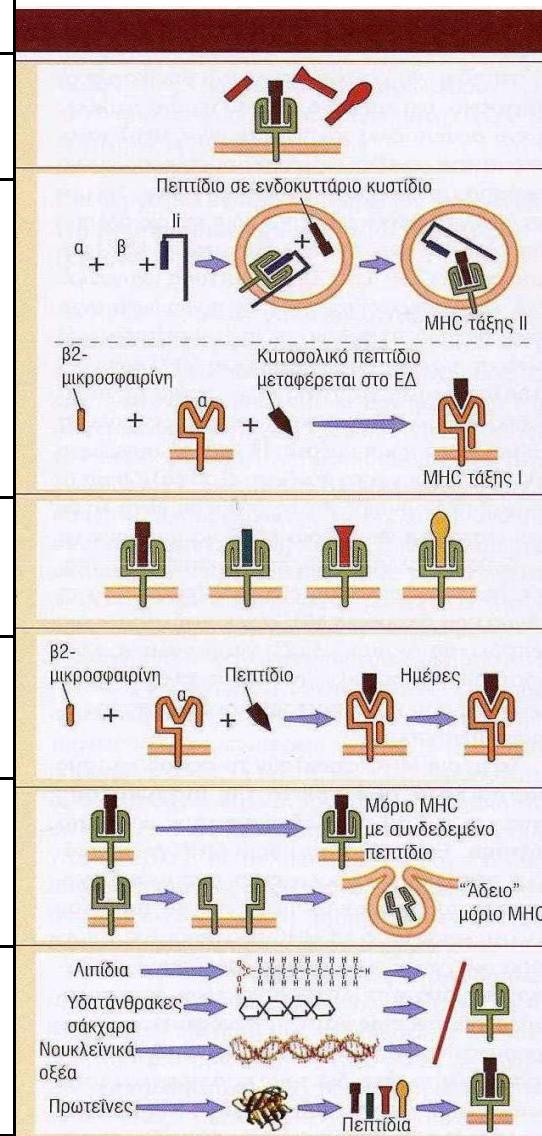
Η πρόσδεση των πεπτιδίων στο μόριο MHC

Λίγοι θύλακες εφαρμογής αμινοξέων = πολλά διαφορετικά πεπτίδια εφαρμόζουν σε ένα μόριο MHC



Τα χαρακτηριστικά της πρόσδεσης του πεπτιδίου με το μόριο MHC

Χαρακτηριστικό	Σημασία
Κάθε μόριο MHC παρουσιάζει ένα πεπτίδιο κάθε φορά, αλλά μπορεί να παρουσιάσει διάφορα πεπτίδια	Κάθε T κύτταρο αποκρίνεται σε ένα μόνο πεπτίδιο προσδεμένο σε ένα μόριο MHC
Τα πεπτίδια αποκτώνται κατά τη διάρκεια της ενδοκυττάριας συναρμολόγησης	Τα MHC I και II παρουσιάζουν πεπτίδια από διαφορετικά κυτταρικά διαμερίσματα
Χαμηλή συγγένεια, ευρύ φάσμα ειδικότητας	Πολλά διαφορετικά πεπτίδια μπορούν να συνδεθούν στο ίδιο μόριο MHC
Πολύ βραδύς ρυθμός διάστασης	Το MHC παρουσιάζει το πεπτίδιο για χρόνο αρκετό ώστε να εντοπισθεί από τα T
Η σταθερή έκφραση του MHC απαιτεί πεπτίδιο	Μόνο τα MHC που παρουσιάζουν πεπτίδιο εκφράζονται για να αναγνωρισθούν από τα T κύτταρα
Τα MHC συνδέονται μόνο με πεπτίδια	Τα T(αβ) κύτταρα αποκρίνονται μόνο σε πρωτεϊνικά αντιγόνα
Τα MHC παρουσιάζουν κυρίως πεπτίδια του εαυτού	Πως αποφεύγονται οι αυτοάνοσες αντιδράσεις?



Η ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΤΟΥ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ ΚΑΙ Η ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΟΥ ΣΤΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ

- Τα αντιγόνα που αναγνωρίζονται από τα **T** Λεμφοκύτταρα
 - Πρόσληψη των πρωτεϊνικών αντιγόνων από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα
 - Τα μόρια MHC

- Η επεξεργασία των πρωτεϊνικών αντιγόνων

- Επεξεργασία αντιγόνων που έχουν ενδοκυτταρωθεί για παρουσίαση από μόρια MHC τάξης II
- Επεξεργασία αντιγόνων του κυτοσολίου για παρουσίαση από μόρια MHC τάξης I
- Η φυσιολογική σημασία της παρουσίασης των αντιγόνων συνδεδεμένων με τα μόρια MHC

- Λειτουργίες των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, εκτός της παρουσίασης των αντιγόνων (2ο σήμα)

- Τα αντιγόνα που αναγνωρίζονται από τα **B** Λεμφοκύτταρα

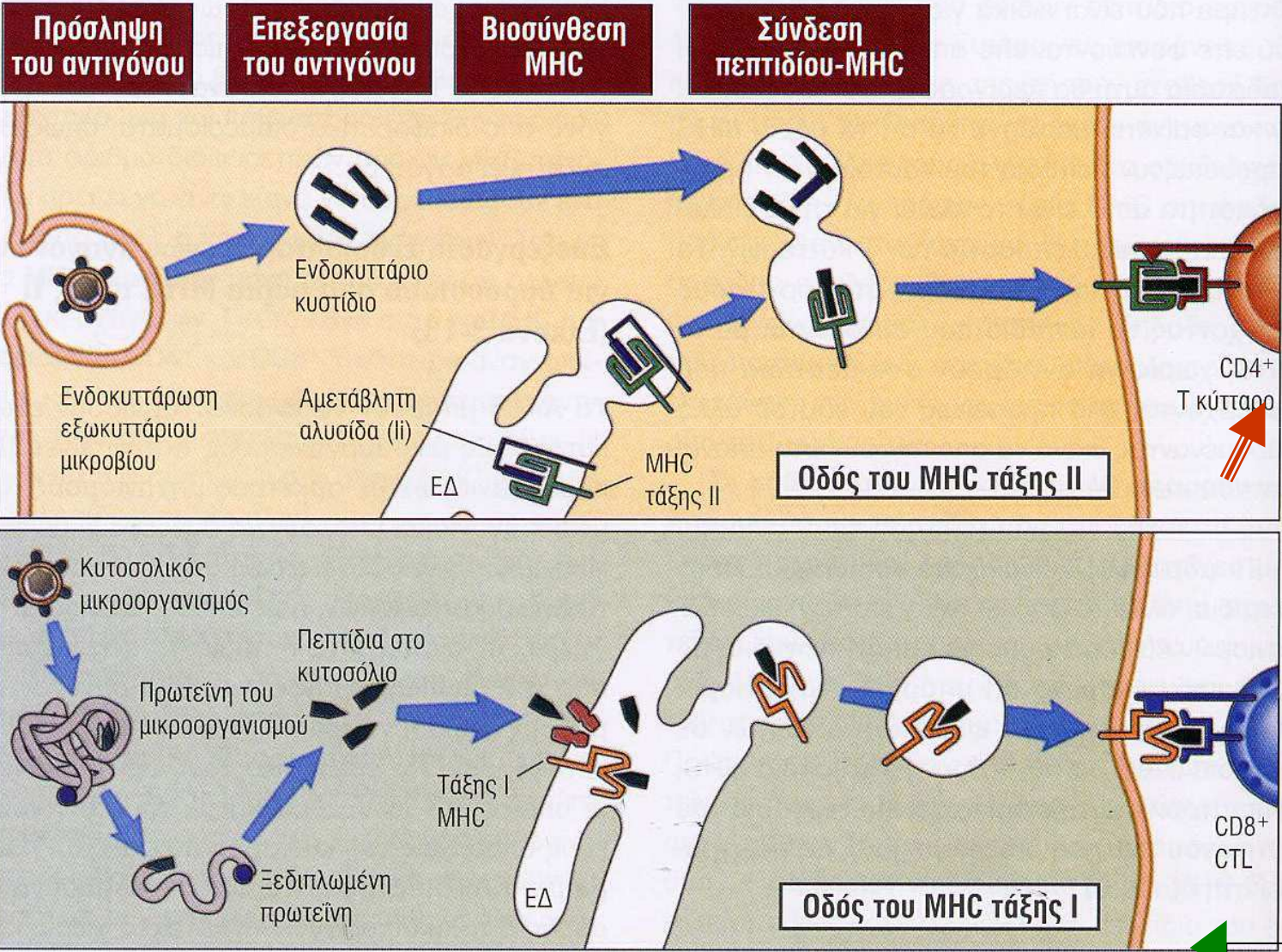
ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΩΝ ΑΝΤΙΓΟΝΩΝ

Ισχύουν δύο βασικές αρχές:

Πρωτεΐνες εγκλωβισμένες σε κυστίδια
αναλαμβάνονται από μόρια MHC II
τάξης

Πρωτεΐνες ελεύθερες στο
κυτταρόπλασμα αναλαμβάνονται από
μόρια MHC I τάξης

Οι 2 οδοί της ενδοκυττάριας επεξεργασίας των πρωτεϊνικών αντιγόνων



MHC II

MHC I

Η οδός του MHC τάξης II για την επεξεργασία ενδοκυτταρωμένων αντιγόνων στα κυστίδια

Τα MHC II μόρια μεταφέρουν από ένα μόριο μιας πρωτεΐνης, την αμετάβλητη αλυσίδα, που τμήμα της συνδέεται ισχυρά στην αύλακα σύνδεσης του MHC II μορίου (**CLIP**)

Άρα η αύλακα του MHC II μορίου είναι δεσμευμένη. Αρχίζει έτσι να κινείται εντός του κυττάρου και τότε μια άλλη πρωτεΐνη, η **DM** αποσπά το **CLIP** και έτσι η αύλακα μπορεί να δεχθεί ένα πεπτίδιο.

Με το πεπτίδιο ενωμένο, ταξιδεύει και απελευθερώνεται στην επιφάνεια. Αλλιώς καταστρέφεται εντός του κυττάρου

Το MHC μόριο αναγνωρίζει ανοσοεπικρατείς επίτοπους, πεπτιδικά δηλαδή τμήματα των πρωτεϊνών

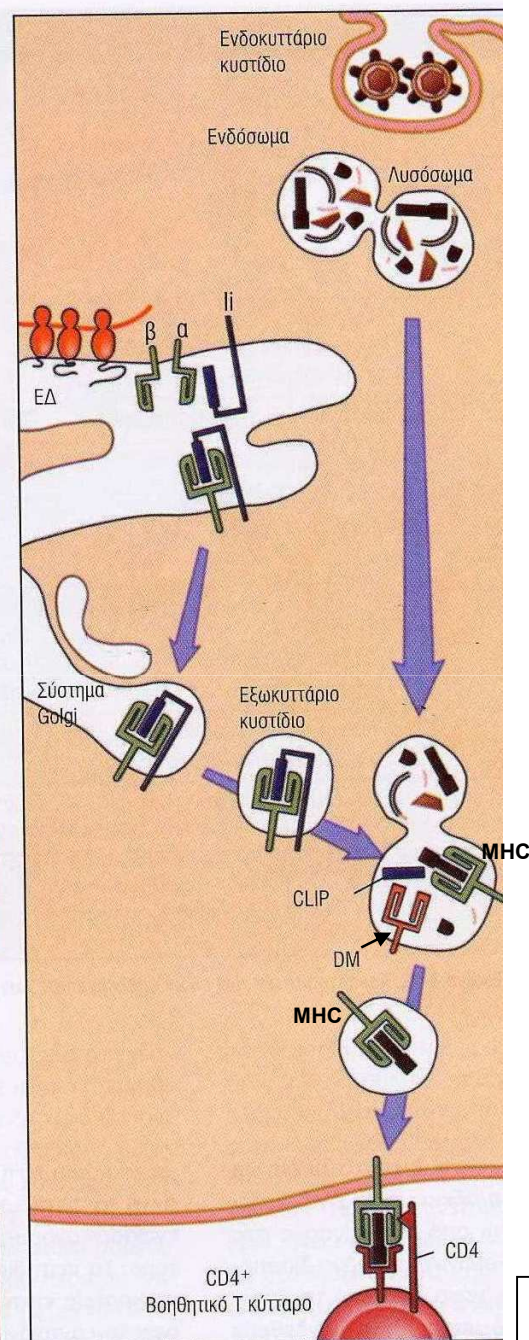
Πρόσληψη εξωκυττάρων πρωτεϊνών στα κυστιδιακά διαμερίσματα των APC

Επεξεργασία των προσληφθέντων πρωτεϊνών στα ενδοσωματικά/ λυσοσωματικά κυστίδια

Βιοσύνθεση και μεταφορά των μορίων MHC τάξης II προς τα ενδοσώματα

Σύνδεση των επεξεργασμένων πεπτιδίων με μόρια MHC τάξης II στα κυστίδια

Έκφραση των συμπλεγμάτων πεπτιδίου MHC στην επιφάνεια του κυττάρου



Η οδός του MHC τάξης I για την επεξεργασία κυτοσολικών αντιγόνων

Μέσα στο κυτταρόπλασμα μπορεί να βρεθούν Πρωτεΐνες ιών, φαγοκυτταρομένων βακτηρίων, μεταλλαγμένες πρωτεΐνες του εαυτού πχ αποτελέσματα από ογκογονίδια) κλπ και πρέπει να πρωτεολυθούν

Ξεδιπλώνονται από ουβικουΐνη και περνάνε μέσα από το πρωτεάσωμα όπου αποικοδομούνται – τέμνονται

Δημιουργούνται πεπτιΐδια (8-10 κατάλοιπα) κατάλληλα για MHC τάξης I μόρια

Προκειμένου να συναντηθούν τα MHC μόρια με τα πεπτιΐδια που είναι στο κυτταρόπλασμα, μεσολαβούν ειδικά μόρια μεταφορείς TAP

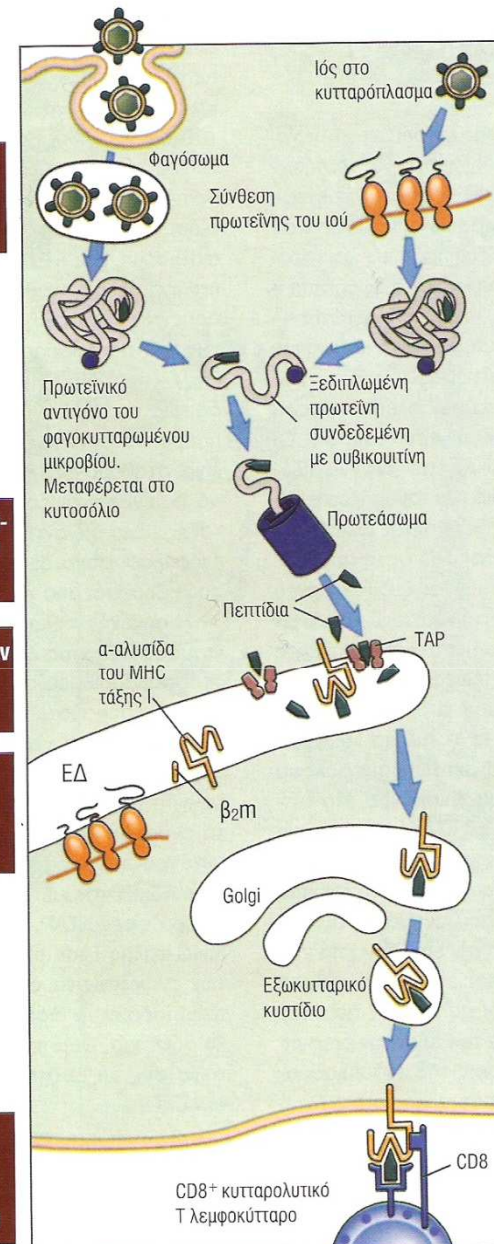
Παραγωγή πρωτεΐνών στο κυτταρόπλασμα

Πρωτεολυτική αποικοδόμηση των κυτοσολικών πρωτεΐνών

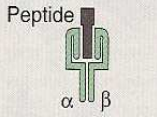

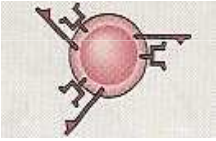

Μεταφορά των πεπτιΐδων από το κυτταρόπλασμα προς το ΕΔ

Συναρμολόγηση των συμπλεγμάτων πεπτιΐδιου - MHC τάξης I στο ΕΔ

Έκφραση των συμπλεγμάτων πεπτιΐδιου - MHC τάξης I στην επιφάνεια



Τα χαρακτηριστικά των οδών επεξεργασίας των αντιγόνων

Χαρακτηριστικό	Οδός MHC τάξης II	Οδός MHC τάξης I
Σύνθεση του σταθερού συμπλέγματος πεπτιδίου-MHC	Πολυμορφικές α και β αλυσίδες, πεπτιδίο 	Πολυμορφική α αλυσίδα, β2-μικροσφαιρίνη, πεπτιδίο 
Τύποι APK	Δενδριτικά κύτταρα, μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα, Β λεμφοκύτταρα. (Ενδοθηλιακά κύτταρα, επιθήλιο του θύμου)	Όλα τα εμπύρρηνα κύτταρα
T κύτταρα που αποκρίνονται	CD4 ⁺ (βοηθητικά) 	CD8 ⁺ 
Πηγή των πρωτεϊνικών αντιγόνων	Ενδοσωμικές πρωτεΐνες (κυρίως προερχόμενες από το εξωκυττάριο περιβάλλον)	Κυτοσολικές πρωτεΐνες που έχουν συντεθεί στο κύτταρο (ή έχουν εισέλθει στο κυττασόλιο από τα φαγοσώματα)
Ένζυμα υπεύθυνα για τη δημιουργία των πεπτιδίων	Ενδοσωμικές και λυσοσωμικές πρωτεϊνάσες (πχ καθεψίνη)	Πρωτεασώματα του κυτταροπλάσματος
Θέση φόρτωσης του πεπτιδίου στο MHC	Εξειδικευμένο κυστιδιακό διαμέρισμα	Ενδοπλασματικό δίκτυο
Μόρια που συμμετέχουν στη μεταφορά των πεπτιδίων και στη φόρτωση των MHC	Αμετάβλητη αλυσίδα, DM	TAP