

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

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

ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΟΣΙΑ

ΑΝΤΙΓΟΝΟ

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 ενδοκυττάρια μικροοργανισμούς)

5. **Ενεργοποίηση** των T λεμφοκυττάρων από ενδοκυττάρια μικροοργανισμούς
6. **Δραστικοί** μηχανισμοί: Εξάλειψη των ενδοκυττάρων μικροοργανισμών.

ΧΥΜΙΚΗ ανοσία (B κύτταρα → αντισώματα για εξωκυττάρια αντιγόνα)

7. **Ενεργοποίηση** των B λεμφοκυττάρων και παραγωγή αντισωμάτων
8. **Δραστικοί** μηχανισμοί: Η εξάλειψη των εξωκυττάρων μικροοργανισμών και τοξινών

ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

9. Ανοσιακή **ανοχή** και **αυτοανοσία**: Η διάκριση εαυτού-ξένου και οι διαταραχές της
10. Ανοσοαποκρίσεις κατά **όγκων** και **μοσχευμάτων**
11. **Υπερευαισθησία**. Νοσήματα που προκαλούνται από ανοσοαποκρίσεις
12. **Ανοσοανεπάρκειες (συγγενείς και επίκτητες)**. Νοσήματα που προκαλούνται από ελλειμματικές ανοσοαποκρίσεις

9. Ανοσιακή ανοχή και αυτοανοσία: Η διάκριση εαυτού-ξένου και οι διαταραχές της

- Η μη-αντίδραση στα εαυτά αντιγόνα ονομάζεται **ανοσιακή ανοχή** και διατηρείται παρά το γεγονός ότι κατά τη διαδικασία της φυσιολογικής ωρίμανσης των λεμφοκυττάρων παράγονται συνεχώς και λεμφοκύτταρα με ικανότητα να αναγνωρίζουν εαυτά αντιγόνα.
- Αν οι μηχανισμοί που ελέγχουν την ανοσιακή ανοχή αποτύχουν, τότε το ανοσοποιητικό σύστημα θα προσβάλλει τα κύτταρα και τους ιστούς του ίδιου του ατόμου. Αυτες οι αντιδράσεις αποτελούν την **αυτοανοσία** και τα νοσήματά της είναι τα **αυτοάνοσα νοσήματα**.

9. Ανοσιακή ανοχή και αυτοανοσία: Η διάκριση εαυτού-ξένου και οι διαταραχές της

Ερωτήματα προς απάντηση

- Πως διατηρεί το ανοσοποιητικό σύστημα τη μη απαντητικότητα σε εαυτά αντιγόνα (=ανοχή);
- Ποιοι είναι οι παράγοντες που συνεισφέρουν στην ανάπτυξη της αυτοανοσίας;
- Πως το ανοσοποιητικό σύστημα διατηρεί τη μη-απαντητικότητα σε **συμβιωτικούς μικροοργανισμούς** και στο **έμβρυο**;

Ανοσιακή ανοχή

Πρακτική σημασία της μελέτης της ανοσιακής ανοχής:

Για να εμποδίσουμε ή να ελέγξουμε ανεπιθύμητες ανοσοαντιδράσεις:

Στην αυτοανοσία, στην αλλεργία στις μεταμοσχεύσεις (οργάνων & βλαστοκυττάρων), στη γονιδιακή θεραπεία, κλπ

ΑΛΛΑ και για να αποφύγουμε ανοσοανοχή στις περιπτώσεις που δεν επιθυμούμε:

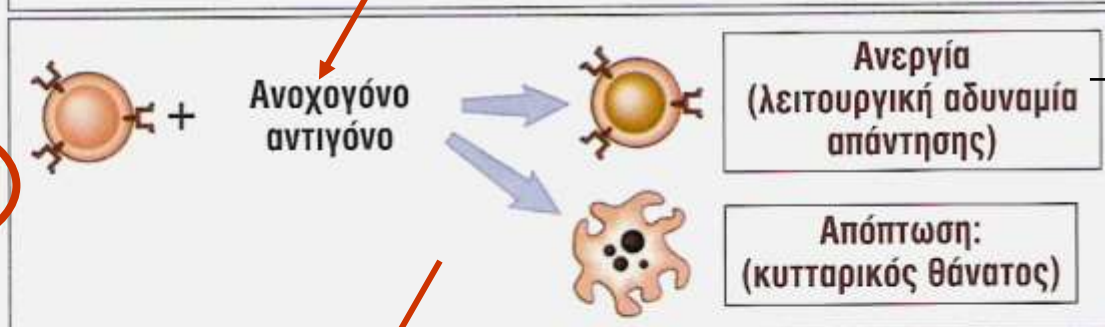
Στα εμβόλια, στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου, στις ανοσοανεπάρκειες, κλπ

Οι τρεις πιθανές συνέπειες της συνάντησης των λεμφοκυττάρων με τα αντιγόνα

Ενεργοποίηση



Ανοχή



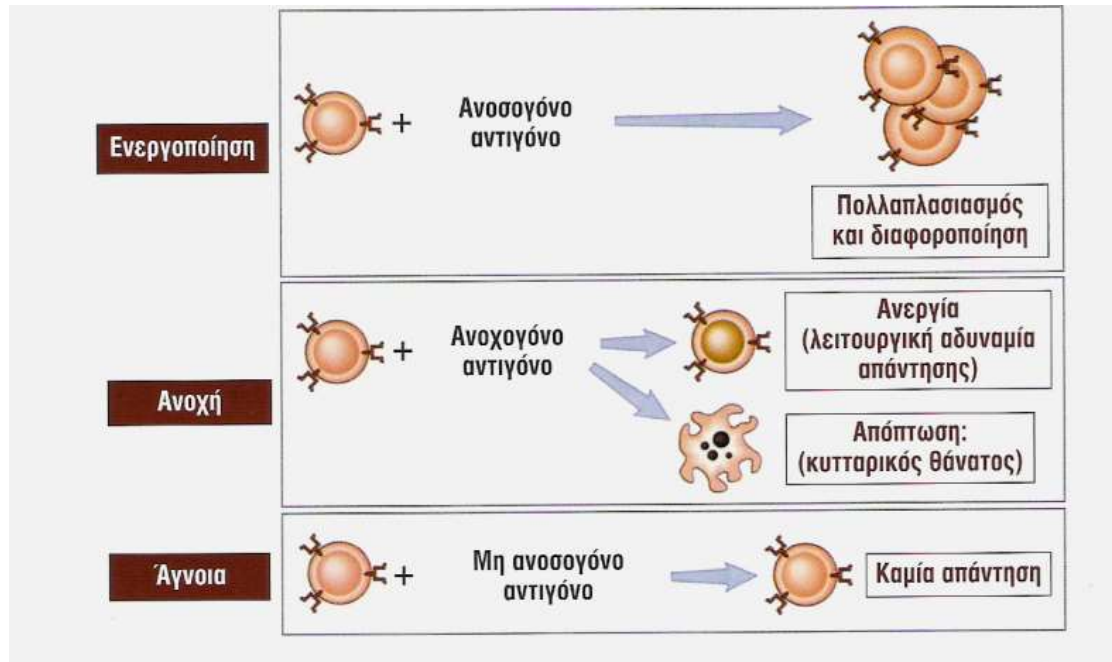
Δεν αντιδρά σε νέο ανοσογόνο αντιγόνο

Άγνοια



Αντιδρά σε νέο ανοσογόνο αντιγόνο

Οι τρεις πιθανές συνέπειες της συνάντησης των λεμφοκυττάρων με τα αντιγόνα



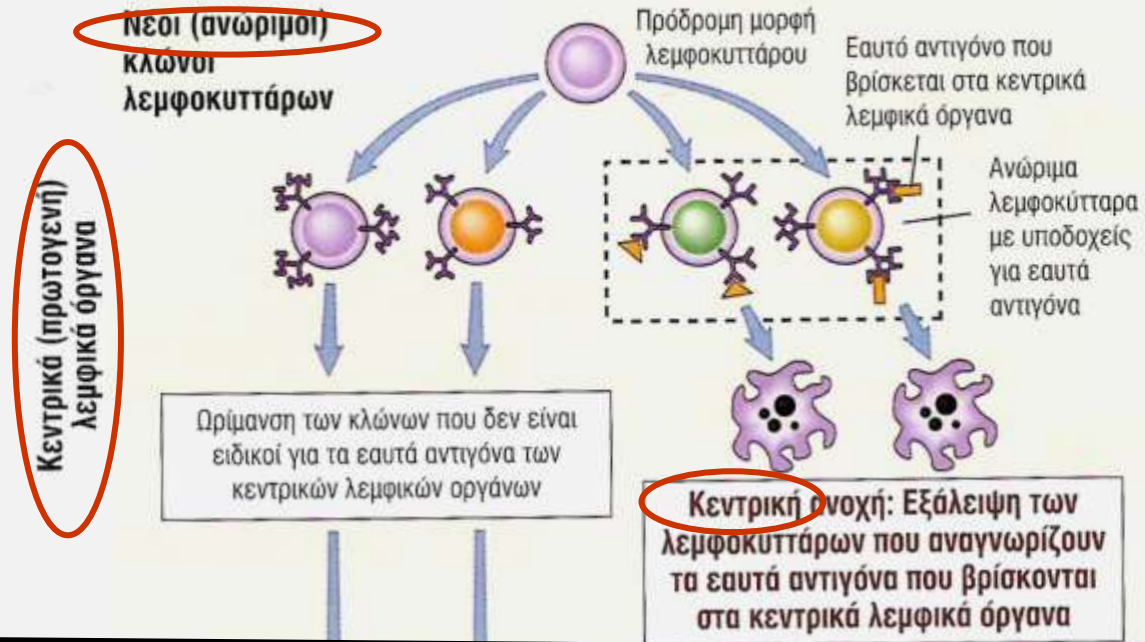
Η επιλογή μεταξύ ενεργοποίησης του λεμφοκυττάρου και της ανοχής καθορίζεται από τη φύση του αντιγόνου και από τα επιπλέον σήματα που υπάρχουν όταν το αντιγόνο παρουσιάζεται στο ανοσοποιητικό σύστημα.

Το ίδιο αντιγόνο μπορεί να χορηγηθεί με τέτοιο τρόπο έτσι ώστε να προκαλέσει ανοσοαπόκριση ή ανοχή.

Κεντρική και περιφερική ανοχή σε εαυτά αντιγόνα

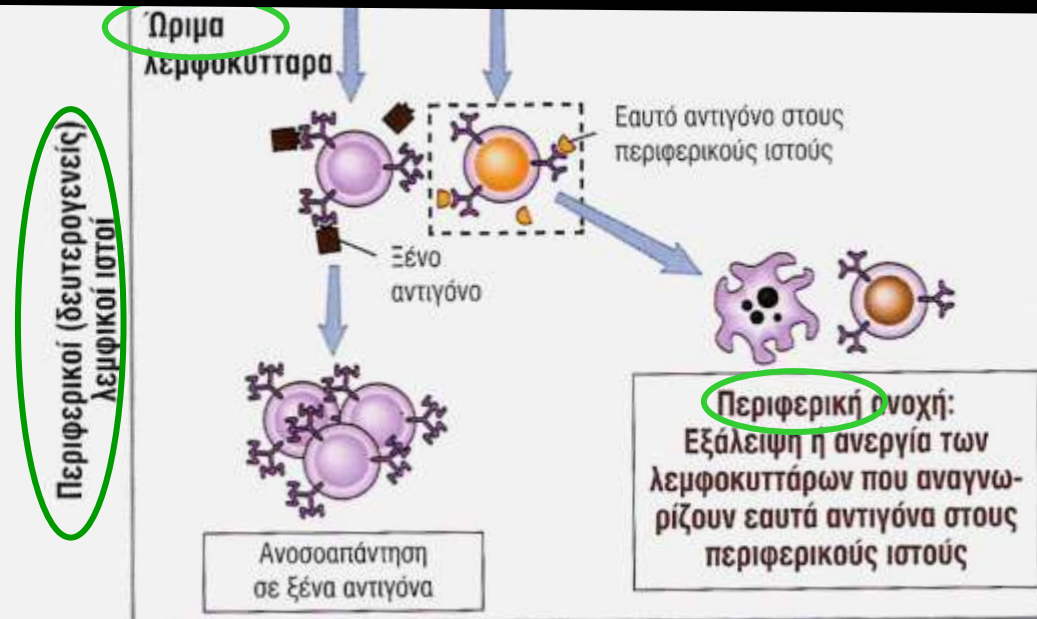
Κεντρική

Απόπτωση
Τροποποίηση υποδοχέων (B-cells)
Ανάπτυξη ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων (CD4+)



Περιφερική

Απόπτωση
Ανεργία
Καταστολή από την ανάπτυξη των ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων (CD4+)



Ανάπτυξη αυτοανοσίας λόγω ανωμαλιών στα λεμφοκύτταρα και στους ιστούς

Η αυτοανοσία προκαλείται από την αποτυχία της αυτοανοχής, η οποία μπορεί να συμβεί εξαιτίας εγγενών ανωμαλιών των λεμφοκυττάρων ή εξαιτίας διαταραχών στη φύση του αντιγόνου και στην παρουσίαση των εαυτών αντιγόνων

συνεργασία

Αποτυχία της κεντρικής ανοχής (ελαττωματική αρνητική επιλογή)

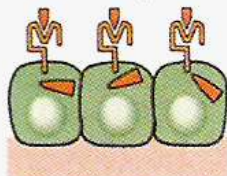
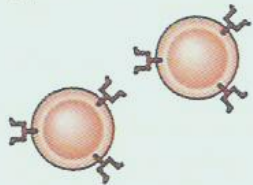
Αποτυχία της περιφερικής ανοχής

Κεντρικό λεμφικό όργανο

Αυτοδραστικό λεμφοκύτταρο

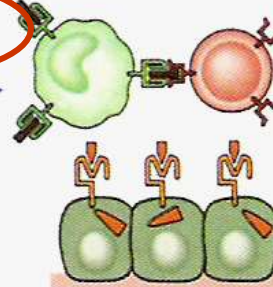
Φλεγμονή, φυσική ανοσία;

Φλεγμονή

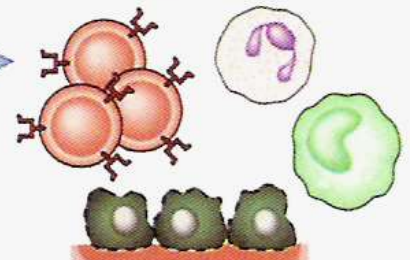


Ιστός

Εισροή των αυτοδραστικών λεμφοκυττάρων στους ιστούς



Ενεργοποίηση των αυτοδραστικών λεμφοκυττάρων



Ιστική βλάβη: αυτοάνοσο νόσημα

Αυτοανοσία

(όταν αποτυγχάνει η αυτο-ανοχή)

- Αυτοαντισώματα
- Αυτοδραστικά T κύτταρα
- Αιτιολογία των αυτοάνοσων νόσων: ?

Η ανάπτυξη της αυτοανοσίας επηρεάζεται από αρκετούς παράγοντες εκτός από τις πρωτογενείς ανωμαλίες των λεμφοκυττάρων

- Τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι:
 - συνήθως ετερογενή και πολυπαραγοντικά,
 - τα αυτοαντιγόνα ή (αυτο)ανοσογόνα είναι συνήθως άγνωστα,
 - μπορεί να εκδηλωθούν κλινικά πολύ μετά την έναρξη της αυτοάνοσης αντίδρασης.

9. Ανοσιακή ανοχή και αυτοανοσία: Η διάκριση εαυτού-ξένου και οι διαταραχές της

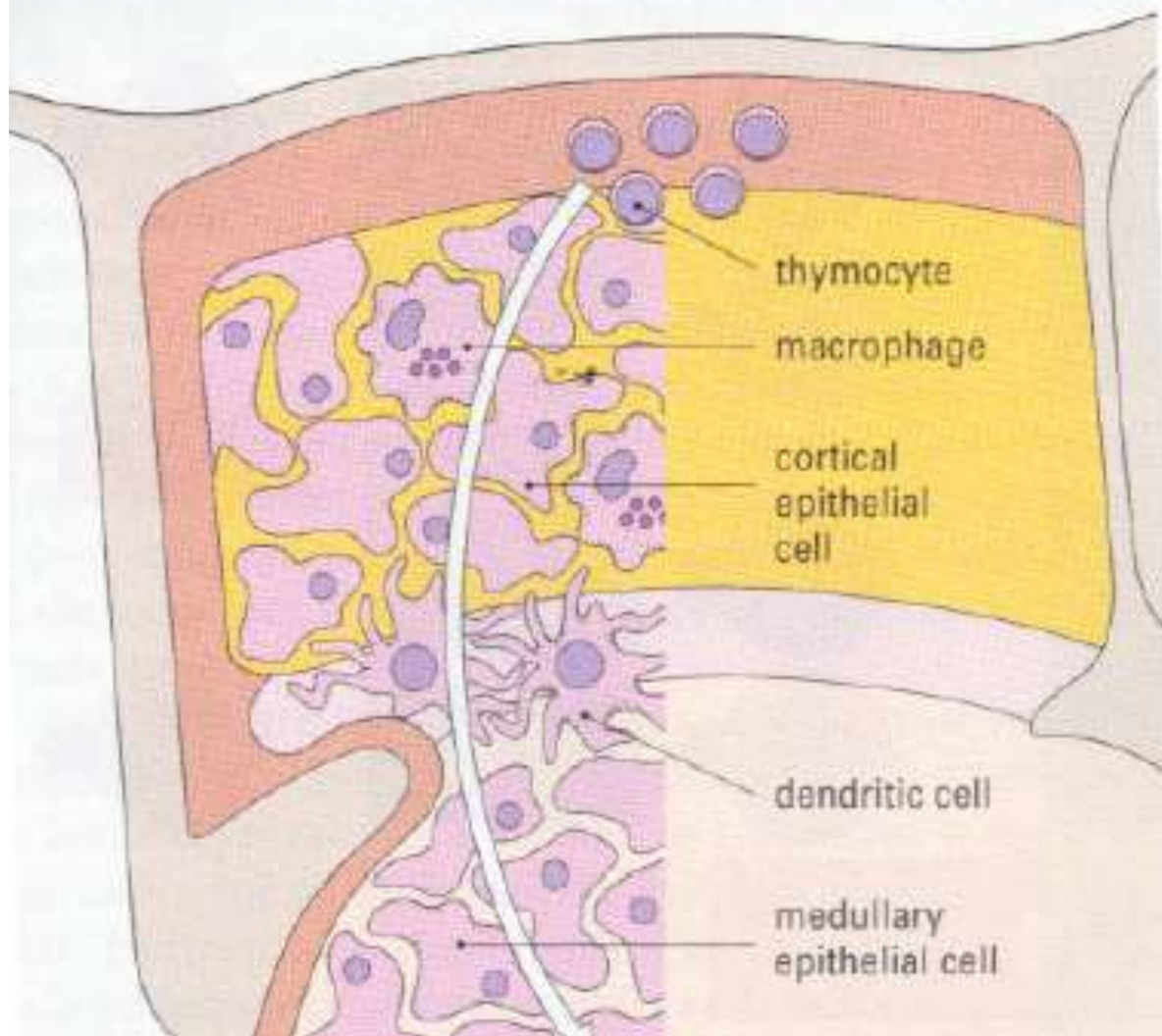
ΑΝΟΧΗ

- T κυτταρική ανοχή
 - Κεντρική
 - Περιφερική
 - Ανεργία
 - Εξάλειψη: κυτταρικός θάνατος μέσω ενεργοποίησης
 - Ανοσοκαταστολή
- B κυτταρική ανοχή
 - Κεντρική
 - Περιφερική

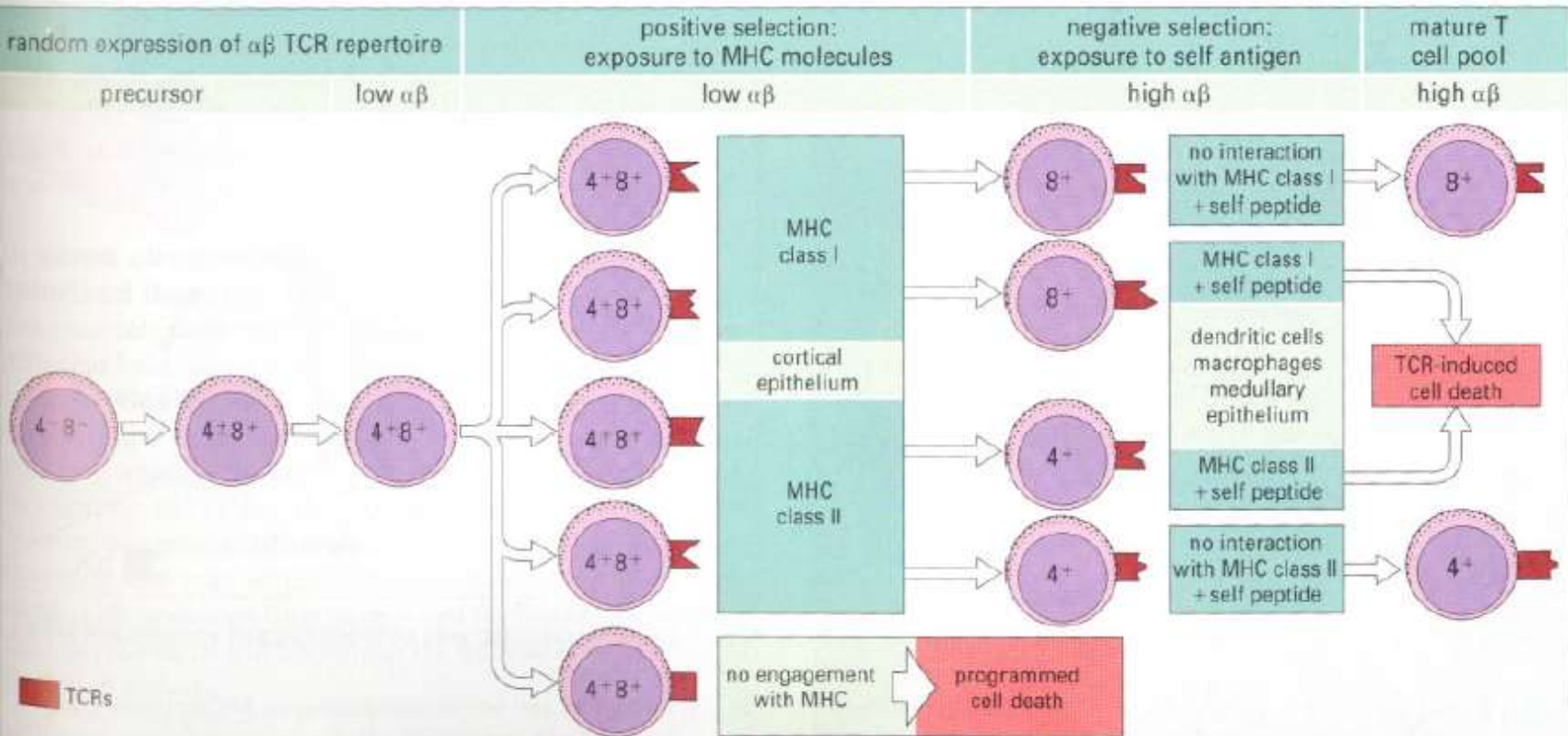
ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

- Παθογένεση
- Γενετικοί παράγοντες
- Ο ρόλος των λοιμώξεων

Thymic cells involved in negative selection

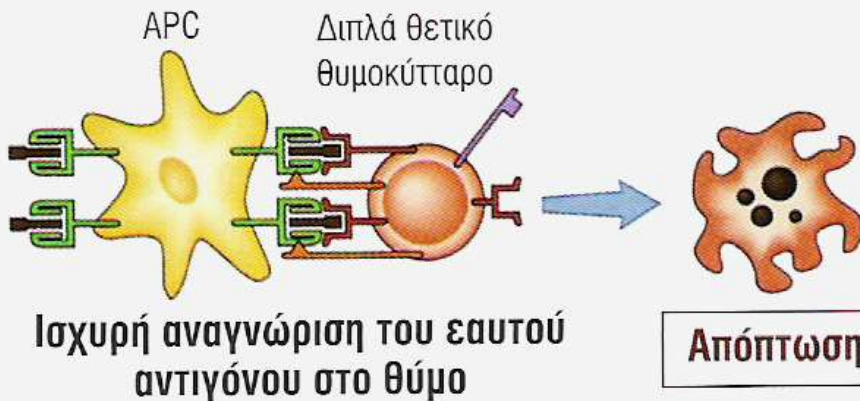


Development pathway of murine thymocytes

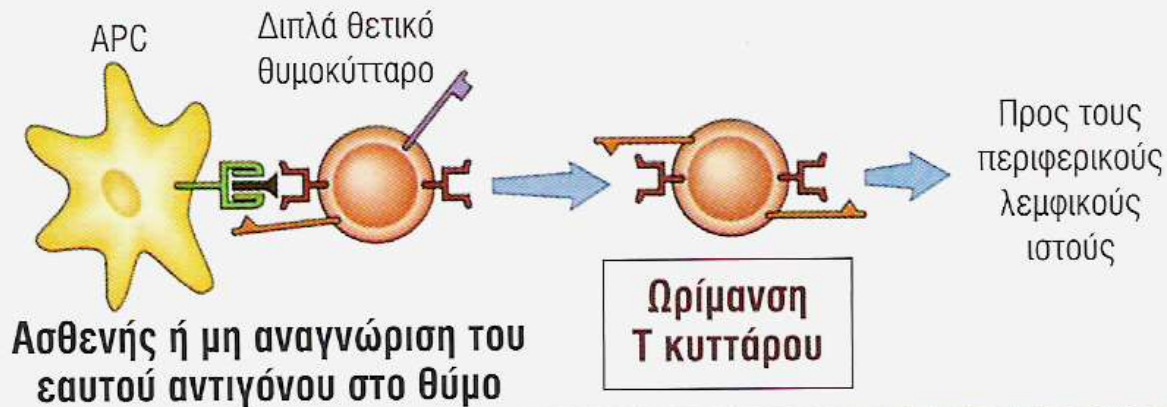


Κεντρική ανοχή στα T λεμφοκύτταρα

**Κεντρική ανοχή
(αρνητική επιλογή)**



Αποτυχία της κεντρικής ανοχής



Περιφερική ανοχή στα T κύτταρα

α. Ανεργία (λειτουργική απενεργοποίηση)

β. Κυτταρικός θάνατος (απαλοιφή, απόπτωση)

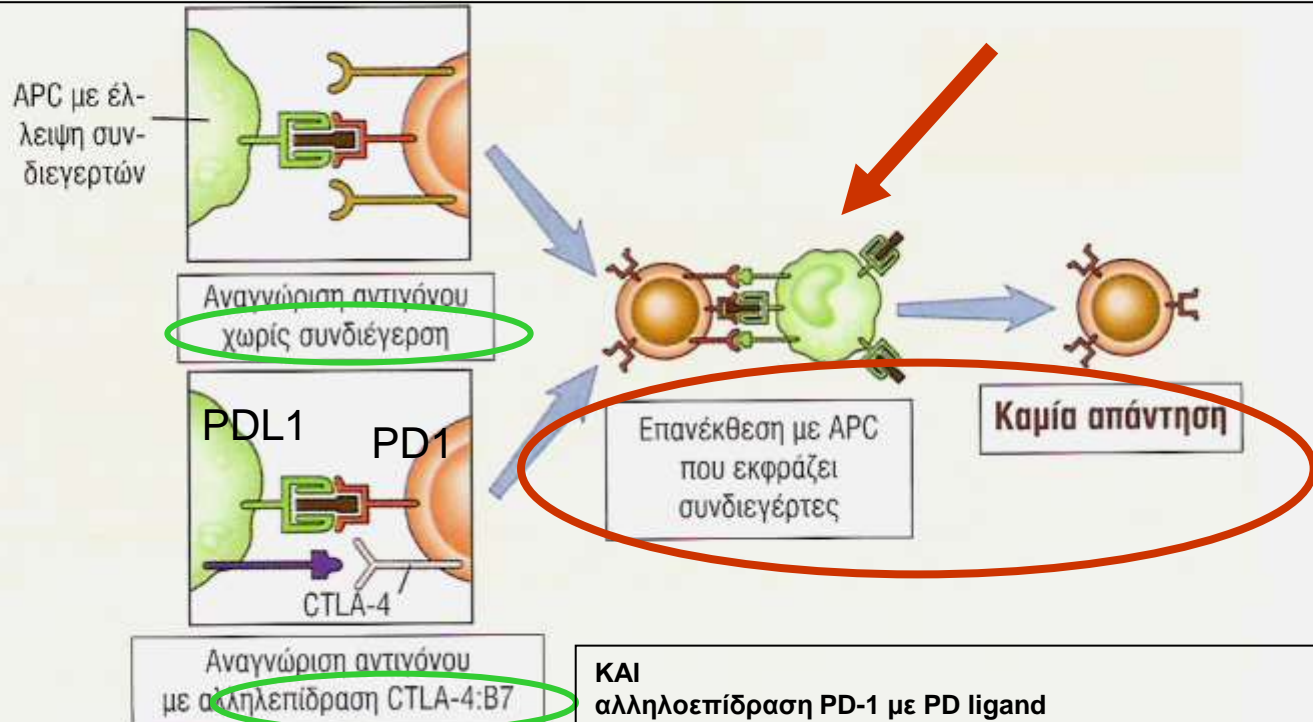
γ. Ανοσοκαταστολή (τα αυτοδραστικά λεμφοκύτταρα καταστέλλονται από τα ρυθμιστικά CD4+ T-κύτταρα)

α. Ανεργία των Τ κυττάρων

Φυσιολογική απάντηση



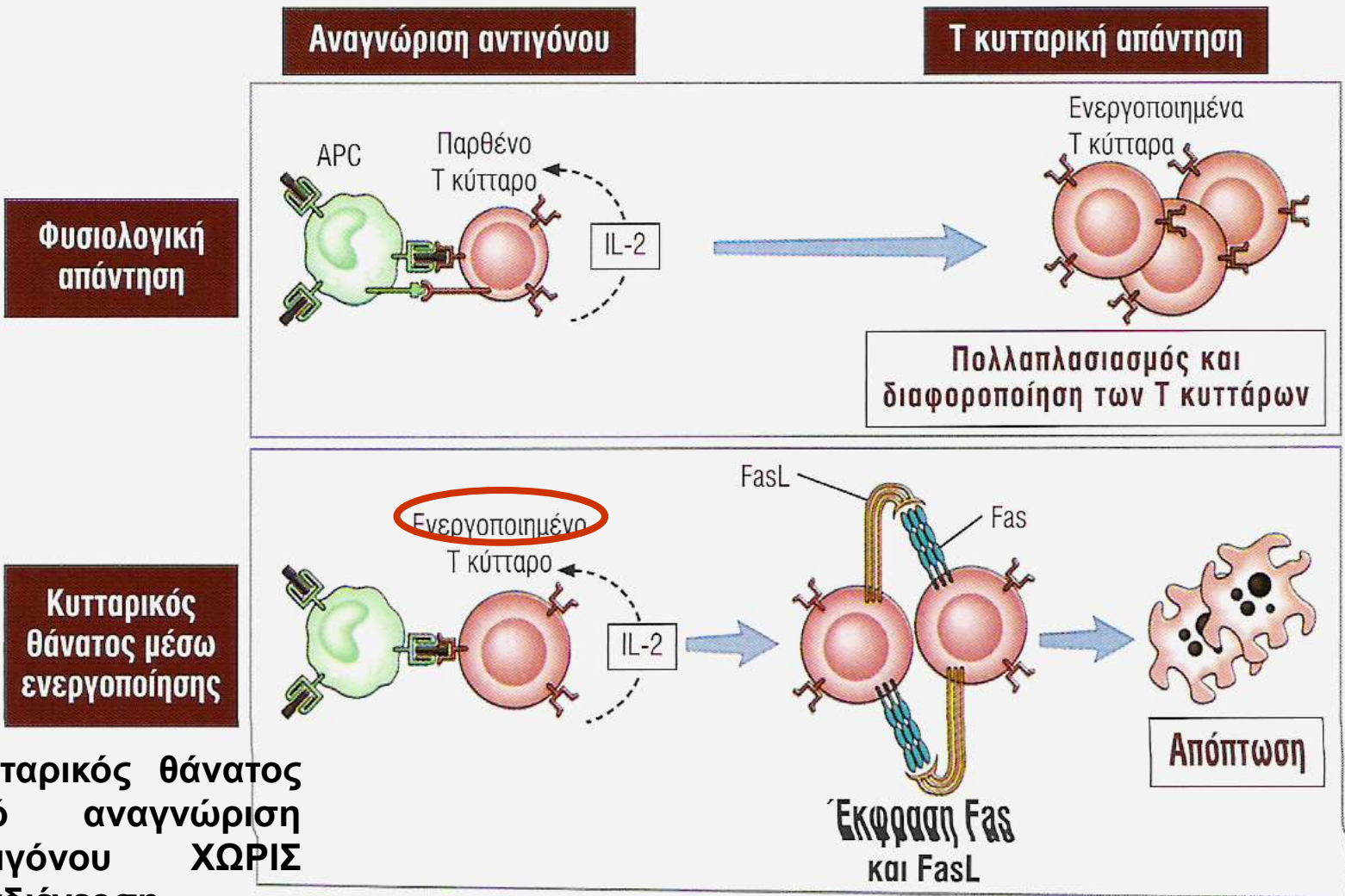
Ανεργία



Σημασία της T κυτταρικής ανεργίας στη συντήρηση της αυτοανοχής

- B7 ↑ = Αυτοανοσία ↑
- CTLA-4 ↓ = Αυτοανοσία ↑
- PD1 ↓ = Αυτοανοσία ↑

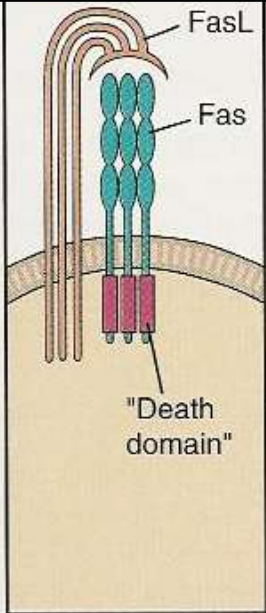
β. Θάνατος των αυτοδραστικών Τ λεμφοκυττάρων (μέσω του υποδοχέα κυτταρικού θανάτου: Fas)



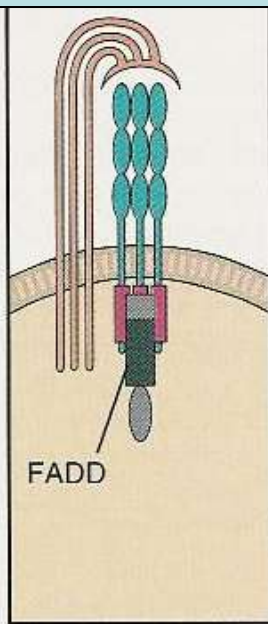
Μηχανισμοί της απόπτωσης

Κυτταρικός θάνατος μέσω Fas λόγω ενεργοποίησης

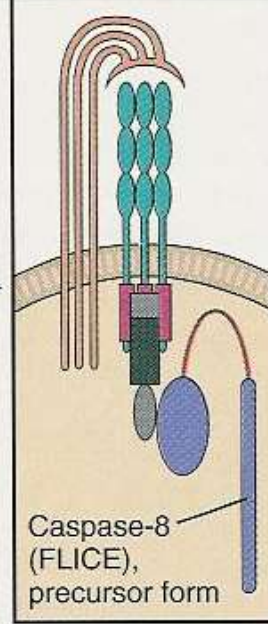
Διασύνδεση Fas με προσδέτη Fas



Πρόσδεση της πρωτεΐνης προσαρμογής, FADD, στο διασυνδεδεμένο Fas



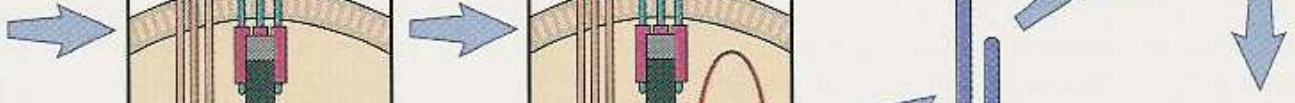
Πρόσδεση και αυτόκαταλυτική ενεργοποίηση της Κασπάσης-8



Ενεργοποίηση των επόμενων Κασπασών

Ενεργός Κασπάση-8

Apoptosis



Ρόλος της αδυναμίας απόπτωσης μέσω του Fas-FasL

Μεταλλάξεις στα *fas* και *fasL* (σε ποντίκια) ή στην οδό μεταγωγής σήματος του Fas (σε παιδιά), προκαλούν αυτοάνοσα νοσήματα με **αύξηση των λεμφοκυττάρων** (αυτοάνοσο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο)

γ. Καταστολή των ανοσοαπαντήσεων από τα ρυθμιστικά T- κύτταρα

Φυσιολογική απάντηση

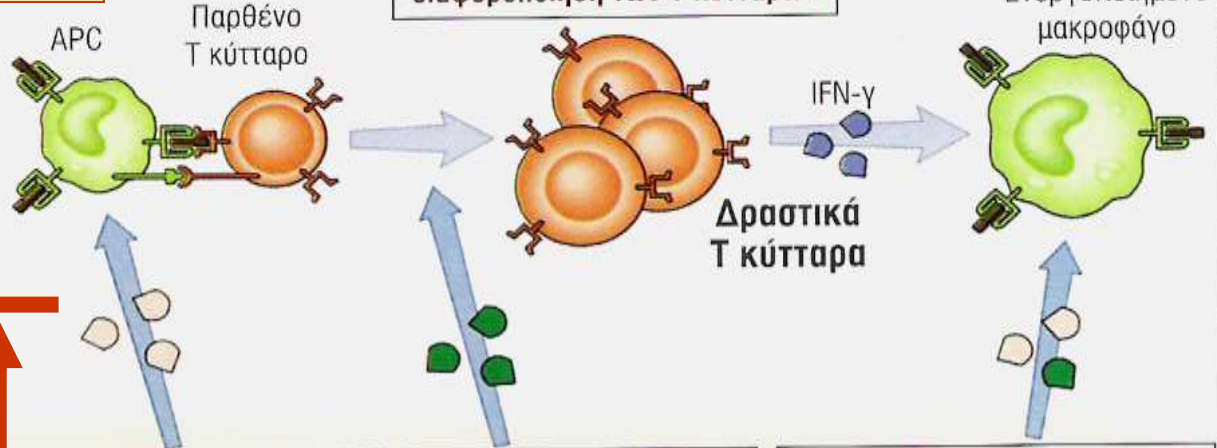
Η ανάπτυξη των ρυθμιστικών CD4+ T-λεμφοκυττάρων επιτελείται στο θύμο ή και στη περιφέρεια με μια διαδικασία που εξαρτάται από τον FoxP3 (επίσης συνήθως εκφράζουν και υψηλά επίπεδα CD25)

Καταστολή

Πρώριση αντιγόνου

T κυτταρική απάντηση

Πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση των T κυττάρων



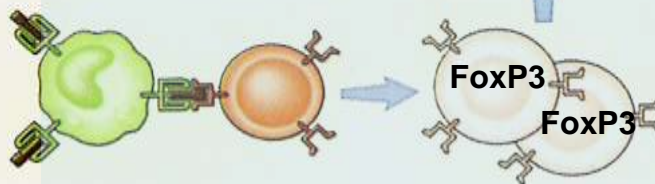
Η IL-10 αναστέλλει λειτουργίες των APCs (έκκριση IL-12, έκφραση B7)

Ο TGF-β αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων

Η IL-10 και ο TGF-β αναστέλλουν την ενεργοποίηση του μακροφάγου

Ανοσοκατασταλτικές κυτταροκίνες

ΚΑΙ Υπερέκφραση CTLA-4 ΚΑΙ Υπερέκφραση IL2-R



Η καταστολή συμβάλει στην αυτοανοχή

Τα περισσότερα T-ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα είναι CD4+ και εκφράζουν υψηλά επίπεδα CD25, δηλαδή την α αλυσίδα του IL2-Receptor.

Επίσης, εκφράζουν έναν μεταγραφικό παράγοντα, τον FoxP3, ο οποίος είναι απαραίτητος για την ανάπτυξη και τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων.



→ T- (χωρίς τα ενεργοποιημένα, δηλ χωρίς και τα κατασταλτικά)



→ Πολυοργανική αυτοανοσία

Ποντικός χωρίς τα κατασταλτικά T-λεμφοκύτταρα ή με μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί το FoxP3

Στον άνθρωπο, μετάλλαξη στην έκφραση του FoxP3, προκαλεί το σύνδρομο IPEX (Χ-φυλοσύνδετο σύνδρομο ανοσολογικής απορρύθμισης, πολυενδοκρinoπάθειας και εντεροπάθειας)

Τα χαρακτηριστικά των πρωτεϊνικών αντιγόνων που επηρεάζουν την επιλογή μεταξύ ενεργοποίησης και ανοχής των T κυττάρων

Χαρακτηριστικό του αντιγόνου	<u>Εαυτά</u> αντιγόνα που προκαλούν <u>ανοχή</u>	<u>Ξένα</u> αντιγόνα που προκαλούν <u>ανοσία</u>
		
Παρουσία στα κεντρικά λεμφικά όργανα	<u>Ναι</u> (ορισμένα): υψηλές συγκεντρώσεις επάγουν αρνητική επιλογή (κεντρική ανοχή)	<u>Όχι</u> : τα μικροβιακά αντιγόνα συγκεντρώνονται στα περιφερικά λεμφικά όργανα
Παρουσίαση με <u>δεύτερα σήματα</u> (ρόλος φυσικής ανοσίας)	<u>Όχι</u> : έλλειψη δευτέρων σημάτων → ανεργία των T κυττάρων ή ενεργοποίηση των κατασταλτικών	<u>Ναι</u> : τυπικά συναντάται σε μικροοργανισμούς
Παραμονή του αντιγόνου	<u>Μακροχρόνια</u> : επανειλημμένη ενεργοποίηση των T κυττάρων προκαλεί απόπτωση	Συνήθως <u>βραχυχρόνια</u> . Οι ανοσολογικές απαντήσεις εξαλείφουν το αντιγόνο

Ανοχή στα B κύτταρα

- Κεντρική
- Περιφερική

Λόγοι ύπαρξης B κυτταρική ανοχής

- T-ανεξάρτητα αυτοαντιγόνα (πολυσακχαρίτες, λιπίδια, νουκλεϊκά οξέα, κ.α.)
- Ατέλειες της T κυτταρικής ανοχής
- Διπλός μηχανισμός ασφαλείας κατά της έκφρασης αυτο-αντισωμάτων

Κεντρική ανοχή στα Β κύτταρα

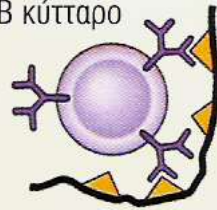
Αρνητική επιλογή και επεξεργασία του υποδοχέα στα άωρα Β κύτταρα

Κεντρική
ανοχή
(αρνητική
επιλογή)

ή ΚΑΙ ανεργία
Β-κυττάρου

Μυελός των οστών

Ανώριμο
Β κύτταρο



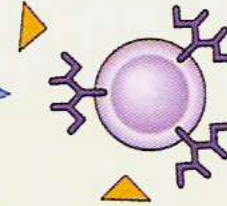
Ισχυρή αναγνώριση
εαυτού αντιγόνου
στο μυελό των οστών

Απόπτωση



Επεξεργασία του υπο-
δοχέα: έκφραση νέου
αντιγονικού υποδοχέα

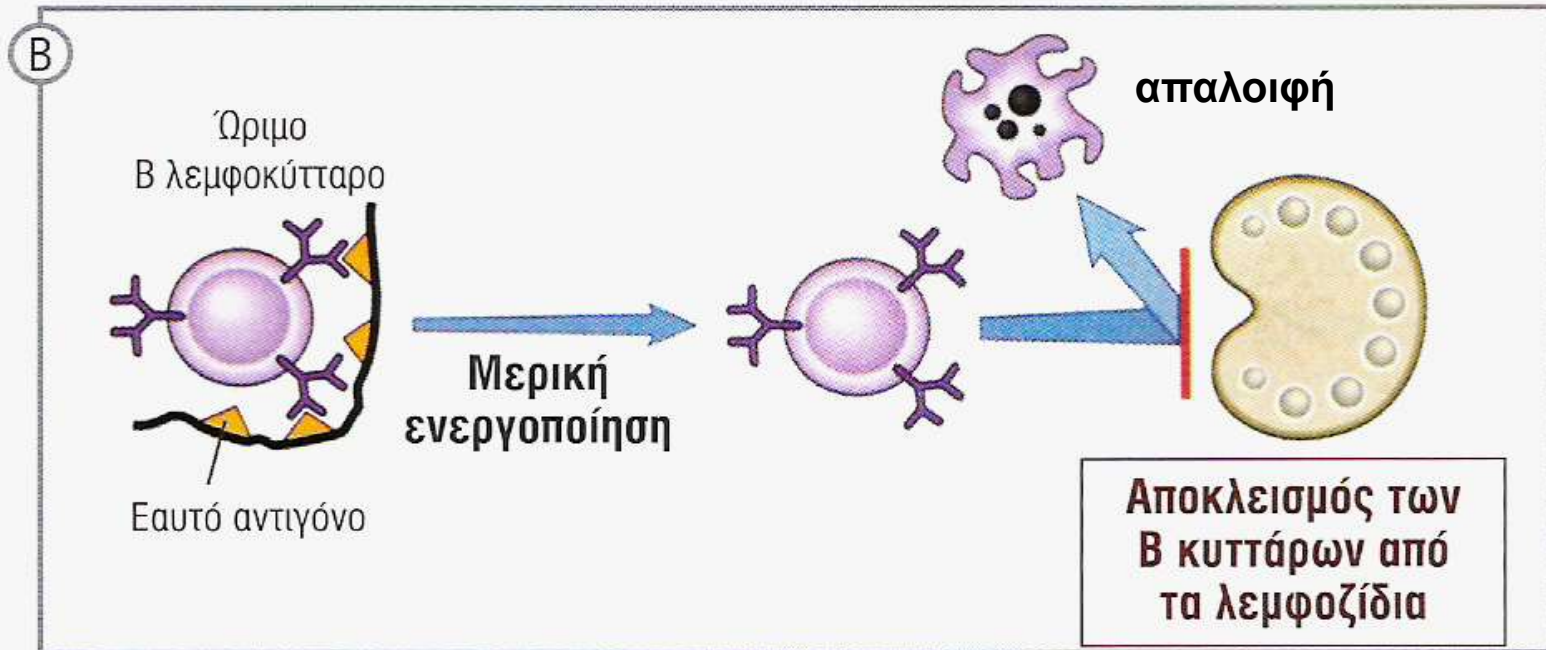
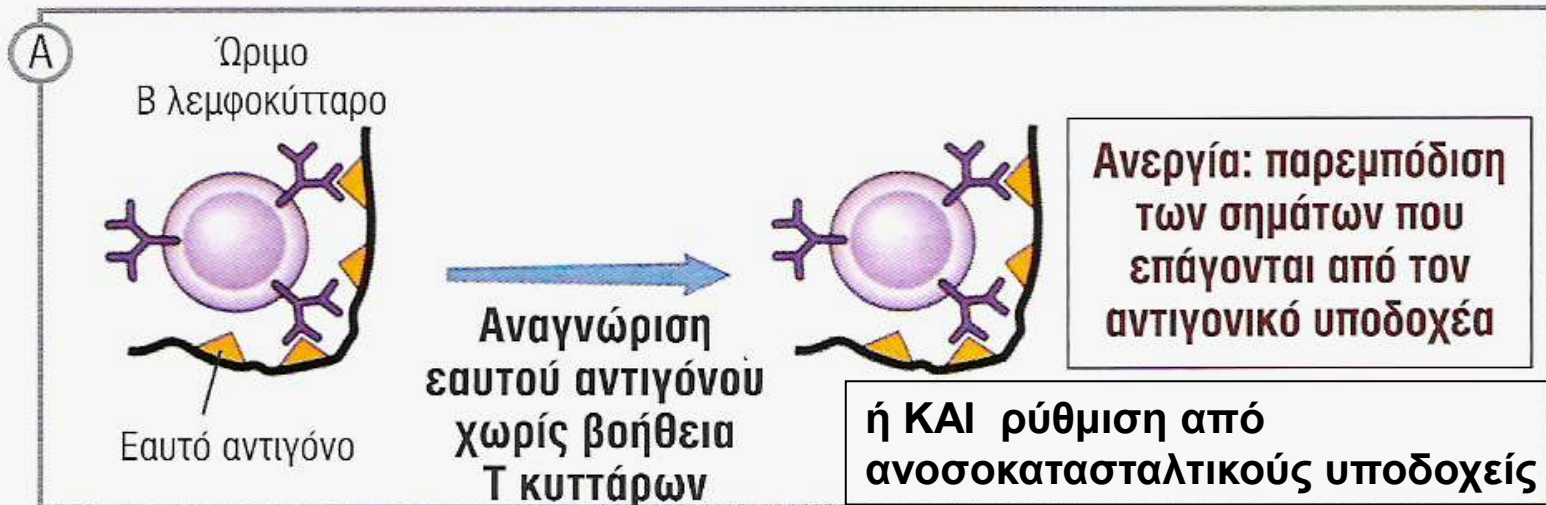
Ώριμο
Β λεμφοκύτταρο
μη ειδικό για το
εαυτό αντιγόνο



Προς τους
περιφερικούς
λεμφικούς
ιστούς

Ανώριμο

Περιφερική ανοχή στα Β λεμφοκύτταρα



9. Ανοσιακή ανοχή:

σε συμβιωτικούς μικροοργανισμούς και σε εμβρυϊκά αντιγόνα

- **Ανοχή σε συμβιωτικούς μικροοργανισμούς στο έντερο & στο δέρμα**
 - Το μικροβίωμα των υγιών ανθρώπων περιλαμβάνει $\sim 10^{14}$ βακτήρια και ιούς
 - Αυτοί οι μικροοργανισμοί είναι εγκατεστημένοι κυρίως στο έντερο, στην αναπνευστική οδό και στην επιφάνεια του δέρματος, εξυπηρετούν δε πολλές ουσιώδεις λειτουργίες
 - Οι μηχανισμοί που διατηρούν την ανοχή προς τα συμβιωτικά βακτήρια δεν είναι απόλυτα προσδιορισμένοι. Συμπεριλαμβάνουν: T-ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα που εκκρίνουν IL10, αναστολή ενεργοποίησης δενδριτικών κυττάρων μέσω υποδοχέων Toll (κατά παρέκκλιση), «απόκρυψη» βακτηρίων από το εντερικό επιθήλιο.
- **Ανοχή σε εμβρυϊκά αντιγόνα**
 - Η εξέλιξη του σχηματισμού του πλακούντα έχει συσχετισθεί με έντονη παραγωγή σταθερών περιφερικών FoxP3+ ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων, με αποτέλεσμα τοπική ανοχή στα πατρικά αντιγόνα του εμβρύου.

9. Ανοσιακή ανοχή και αυτοανοσία: Η διάκριση εαυτού-ξένου και οι διαταραχές της

ΑΝΟΧΗ

- T κυτταρική ανοχή
 - Κεντρική
 - Περιφερική
 - Ανεργία
 - Εξάλειψη: κυτταρικός θάνατος μέσω ενεργοποίησης
 - Ανοσοκαταστολή
- B κυτταρική ανοχή
 - Κεντρική
 - Περιφερική

ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

- Παθογένεση
- Γενετικοί παράγοντες
- Ο ρόλος των λοιμώξεων

Αυτοανοσία

Η αυτοανοσία αποτελεί μια σημαντική αιτία ασθενειών, δεδομένου ότι επηρεάζει το 2%-5% του πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες

Οι αυτοάνοσες νόσοι μπορεί να είναι οργανοειδικές ή συστηματικές.

Οι αυτοάνοσοι νόσοι μπορεί να προκαλούνται από αυτοαντισώματα ή από αυτοδραστικά T-λεμφοκύτταρα.

Σε πολλές περιπτώσεις αυτοάνοσων νόσων δεν έχουμε επιβεβαίωση εμπλοκής εαυτού αντιγόνου και δεν γνωρίζουμε την αιτιολογία

Τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι ετερογενή και πολυπαραγοντικά, τα δε κλινικά συμπτώματα πιθανόν να εκδηλωθούν αρκετό καιρό μετά την έναρξη της αυτοάνοσης αντίδρασης

Οι κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της αυτοανοσίας είναι:

- Η κληρονόμηση γονιδίων προδιάθεσης
- Περιβαλλοντολογικά ερεθίσματα (π.χ. λοιμώξεις)

Γενετικοί παράγοντες στην αυτοανοσία

Συσχέτιση αυτοάνοσων νοσημάτων με γονίδια MHC

Δεδομένα	Παραδείγματα		
	Νόσος	Αλλήλιο HLA	Σχετικός κίνδυνος
«Σχετικός κίνδυνος» ανάπτυξης ενός αυτοάνοσου νοσήματος σε άτομα που κληρονομούν συγκεκριμένα HLA	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα Ρευματοειδής αρθρίτιδα Ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης Κοινή πέμφιγα	B27 DRB1*01/*04/*104 DRB1*0301/0401 DR4	90 4-12 35 14

Ρόλοι γονιδίων εκτός του MHC στα αυτοάνοσα νοσήματα

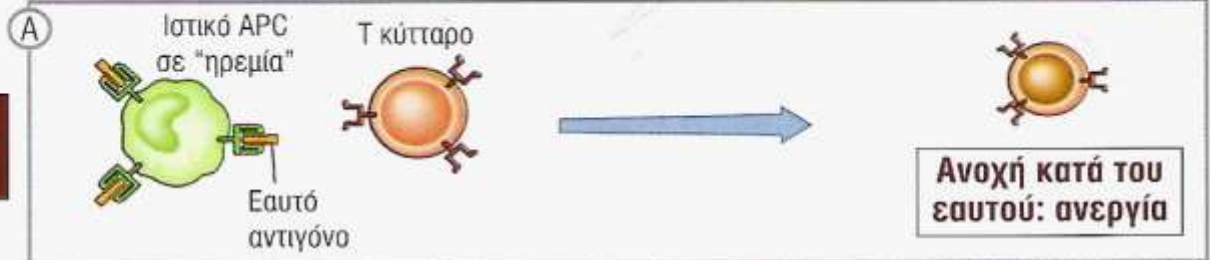
Γονίδια	Συσχετιζόμενο νόσημα	Μηχανισμός
Πρωτεΐνες του συμπληρώματος (C2,C4)	Νόσημα τύπου λύκου	Ελλειμματική απομάκρυνση των ανοσοσυμπλεγμάτων; Διαταραχές στην ανοχή των Β κυττάρων
IL23R	Αγγυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα	Διαταραχή στη παραγωγή και διατήρηση Th17 κυττάρων
IL-2Rα (CD25)	Σκλήρυνση κατά πλάκας και άλλοι νόσοι	Διαταραχές στα δραστικά ή/και στα ρυθμιστικά T-κύτταρα
NOD2	Νόσο του Crohn	Ελλιπής αντίσταση ή/και μη φυσιολογική απόκριση στους μικροοργανισμούς του εντέρου
CTLA4	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Διαταραχές στο ανασταλτικό σημείο και στη λειτουργία των ρυθμιστικών T-κυττάρων
FcγRIIB	Νόσημα τύπου λύκου	Ελλειμματική απομάκρυνση των ανοσοσυμπλεγμάτων ή/και διαταραχές στην ανοχή των Β κυττάρων
PTPN22	Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Μη φυσιολογική ενεργοποίηση T-κυττάρων

Προβλήματα σε μεμονωμένα γονίδια που προσκαλούν αυτοανοσία

Γονίδια	Συσχετιζόμενο νόσημα	Μηχανισμός
AIRE	Αυτοάνοσο πολυενδοκρινικό σύνδρομο	Ελλειμματική απαλοιφή αυτοδραστικών T-κυττάρων
CTLA4	Σύνδρομο αυτοσωμικά επικρατούντως απορρύθμισης ανοσοποιητικού συστήματος του	Διαταραχές στο ανασταλτικό σημείο και στη λειτουργία των ρυθμιστικών T-κυττάρων
FoxP3	Φυλοσύνδετη πολυενδοκρinoπάθεια και εντεροπάθεια	Ανεπάρκεια των ρυθμιστικών T-κύτταρων
FAS	Αυτοάνοσο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο	Διαταραχές στη απόπτωση των αυτοδραστικών B- και T-κυττάρων

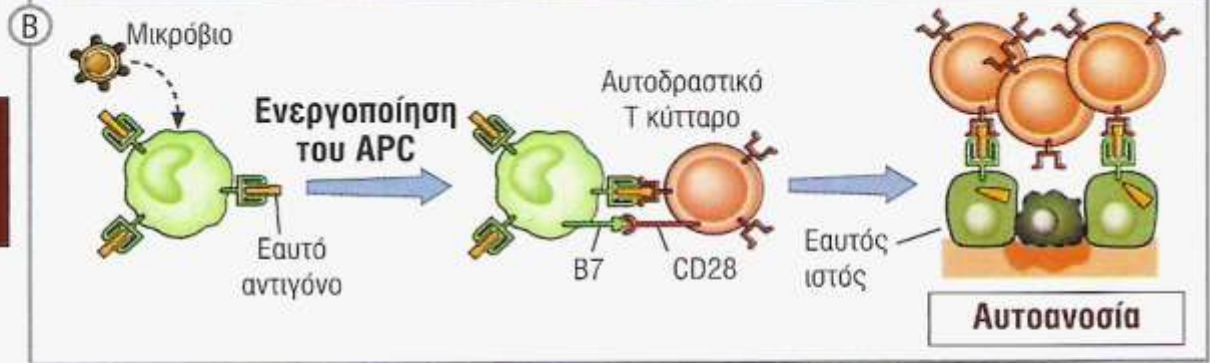
Ρόλος των λοιμώξεων. Μηχανισμοί με τους οποίους οι μικροοργανισμοί μπορούν να προάγουν την αυτοανοσία

Ανοχή έναντι του εαυτού (ανεργία)



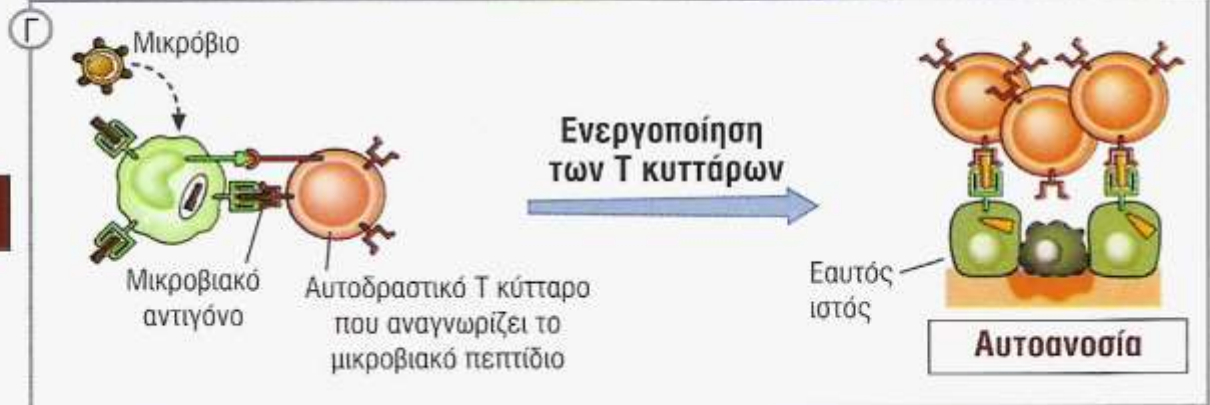
1ος

Επαγωγή συνδιδεγερτών στα APCs



2ος

Μοριακή μίμηση



3ος

Λοίμωξη ή τραύμα → απελευθέρωση απομονωμένων αντιγόνων (πχ στους όρχεις και στους οφθαλμούς) → αυτοάνοση αντίδραση