

2. ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ:

Η πρώιμη άμυνα κατά των λοιμώξεων

- Όλοι οι πολυκύτταροι οργανισμοί (φυτά, ασπόνδυλα, σπονδυλωτά) έχουν μηχανισμούς προστασίας από λοιμώξεις που αποτελούν τη φυσική ανοσία
- Κύριο γνώρισμα της φυσικής/έμφυτης ανοσίας είναι ότι αναγνωρίζουν και αποκρίνονται σε μικροοργανισμούς, αλλά όχι σε ουσίες που δεν προέρχονται από μικροοργανισμούς
- Η φυσική ανοσία αναγνωρίζει μικροοργανισμούς και προσφέρει την πρώιμη άμυνα έναντι αυτών
- Καθοδηγεί το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα ώστε να ανταποκριθεί στην τελική καταπολέμηση

Φυσική ανοσία

- Αντιδρά μόνο σε μικροοργανισμούς και ουσίες που προέρχονται από μικροοργανισμούς
- Αναγνωρίζει μοριακά πρότυπα δηλαδή κοινές δομές ομάδων μικροοργανισμών που ταυτόχρονα δεν υπάρχουν στον εαυτό (δεν αντιδρά έναντι του εαυτού)
- Αναγνωρίζει δομές απαραίτητες για την επιβίωση και τη μολυσματικότητα των μικροοργανισμών

Πχ τα φαγοκύτταρα με υποδοχείς τους αναγνωρίζουν το LPS (λιποπολυσακχαρίτης των βακτηρίων)

Άλλοι υποδοχείς φαγοκυττάρων αναγνωρίζουν τη μαννόζη των γλυκοπρωτεϊνών (οι αντίστοιχες των θηκαστικών δεν έχουν μαννόζη αλλά σιαλικό ή άλλα)

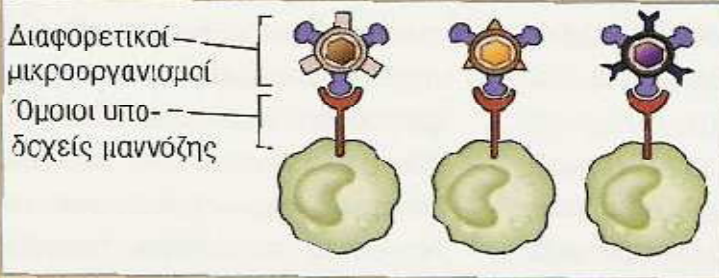
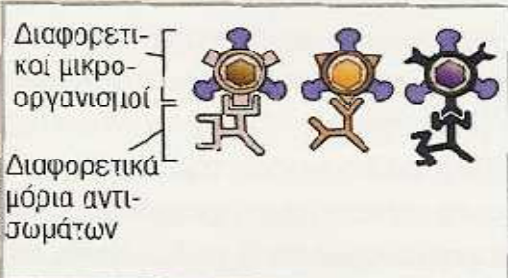
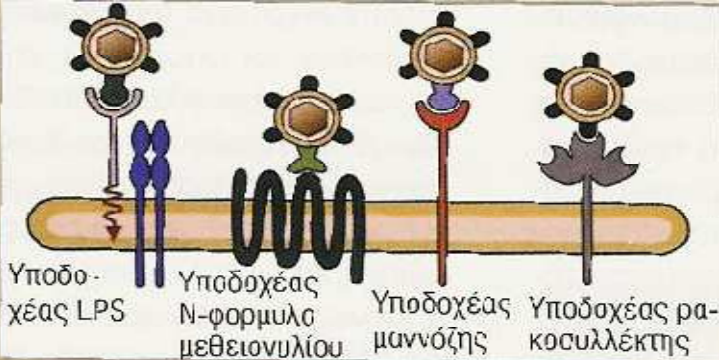
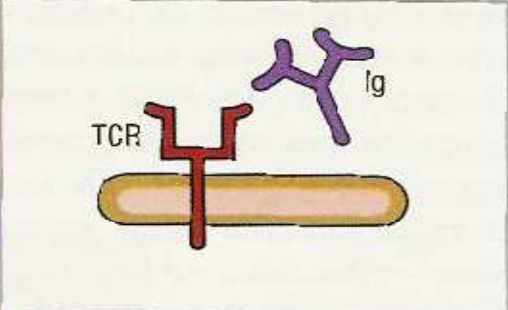
Φυσική ανοσία

- Τα φαγοκύτταρα αναγνωρίζουν και απαντούν σε δίκλωνο RNA (γ. υλικό ιών) και βακτηριακό DNA (με μη μεθυλιωμένα νουκλεοτίδια)
- Τα μόρια στόχοι των συστατικών της φυσικής ανοσίας καλούνται **μοριακά πρότυπα (molecular patterns)** και οι υποδοχείς που τα αναγνωρίζουν καλούνται **υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων**
- Η αναγνώριση των προτύπων έχει ως αποτέλεσμα οι μικροοργανισμοί να μην μπορούν να διαφύγουν **μεταλλάσσοντας ελαφρά** αυτά τα πρότυπα, γιατί πάλι αναγνωρίζονται

Φυσική ανοσία

- Οι υποδοχείς του έμφυτου ανοσοποιητικού κωδικοποιούνται από τα βλαστοκύτταρα και δεν είναι αποτέλεσμα ανασυνδυασμού γονιδίων

Η ειδικότητα στη φυσική και στην επίκτητη ανοσία

	Φυσική ανοσία	Επίκτητη ανοσία
Ειδικότητα	<p>Για δομές που είναι κοινές σε διαφορετικές τάξεις μικροοργανισμών (μοριακά πρότυπα)</p> 	<p>Για δομικές λεπτομέρειες των μορίων των μικροοργανισμών (αντιγόνα). Μπορεί να αναγνωρίζει μη-μικροβιακά αντιγόνα</p> 
Υποδοχείς	<p>Κωδικοποιούνται στη βλαστική σειρά. Παρουσιάζουν περιορισμένη ποικιλομορφία</p> 	<p>Κωδικοποιούνται από γονίδια που προέρχονται από σωματικό ανασυνδυασμό τμημάτων γονιδίων. <u>Μεγαλύτερη</u> ποικιλομορφία</p> 
Κατανομή των υποδοχέων	<p>Μη κλωνική: ταυτόσημοι υποδοχείς σε όλα τα κύτταρα της ίδιας σειράς.</p>	<p>Κλωνική: κλώνοι λεμφοκυττάρων με διαφορετικές ειδικότητες εκφράζουν διαφορετικούς υποδοχείς.</p>
Διάκριση εαυτού και ξένου	<p>Ναι. Τα κύτταρα του ξενιστή δεν αναγνωρίζονται ή εκφράζουν μόρια που εμποδίζουν τις ανοσοαπαντήσεις της φυσικής ανοσίας.</p>	<p>Ναι. Βασισμένη στην επιλογή των αυτοδραστικών λεμφοκυττάρων. Μπορεί να είναι ατελής (με αποτέλεσμα την αυτο-ανοσία)</p>

Φυσική ανοσία

- Με τον τρόπο αυτό αναγνωρίζονται περίπου 1000 μοριακά πρότυπα, ενώ η κυτταρική ανοσία (επίκτητη) αναγνωρίζει περίπου 1 δισεκατομμύριο διαφορετικά αντιγόνα
- Η φυσική ανοσία απαντά με τον ίδιο τρόπο κάθε φορά που έχουμε προσβολή από τον ίδιο μικροοργανισμό, ενώ η επίκτητη αποκρίνεται πολύ καλύτερα σε κάθε επόμενη έκθεση.

Συστατικά της φυσικής ανοσίας

- Τα συστατικά της φυσικής ανοσίας

1. Κύτταρα

- A. Επιθηλιακοί φραγμοί
- B. Φαγοκύτταρα: ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα/μακροφάγα
- Γ. Φυσικά κυτταροκτόνα (NK) κύτταρα

2. Πρωτεΐνες

- A. Κυτταροκίνες της φυσικής ανοσίας
- B. Το σύστημα του συμπληρώματος
- Γ. Άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος

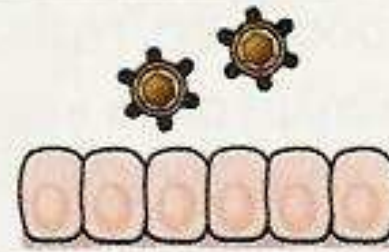
Α. Επιθηλιακοί φραγμοί στις πύλες εισόδου των μικροοργανισμών

- **Δέρμα**
- **Γαστρεντερικός σωλήνας**
- **Αναπνευστική οδός**

Συνεχής φραγμός (μηχανικός και χημικός) στην είσοδο λοιμογόνων παραγόντων

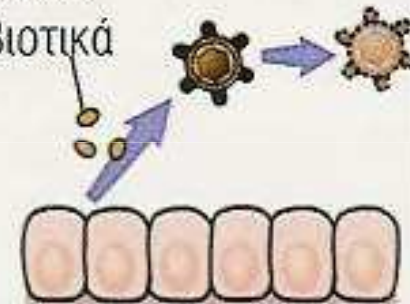
Οι λειτουργίες των επιθηλίων στη φυσική ανοσία

**Μηχανικός φραγμός
στη λοίμωξη**



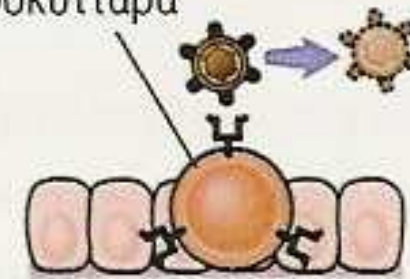
Θάνατος των μικροοργανισμών από αντιβιοτικά που παράγονται τοπικά

Πεπτιδικά
αντιβιοτικά



Θάνατος των μικροοργανισμών και των μολυσμένων κυττάρων από ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα

Ενδοεπιθηλιακά
λεμφοκύτταρα

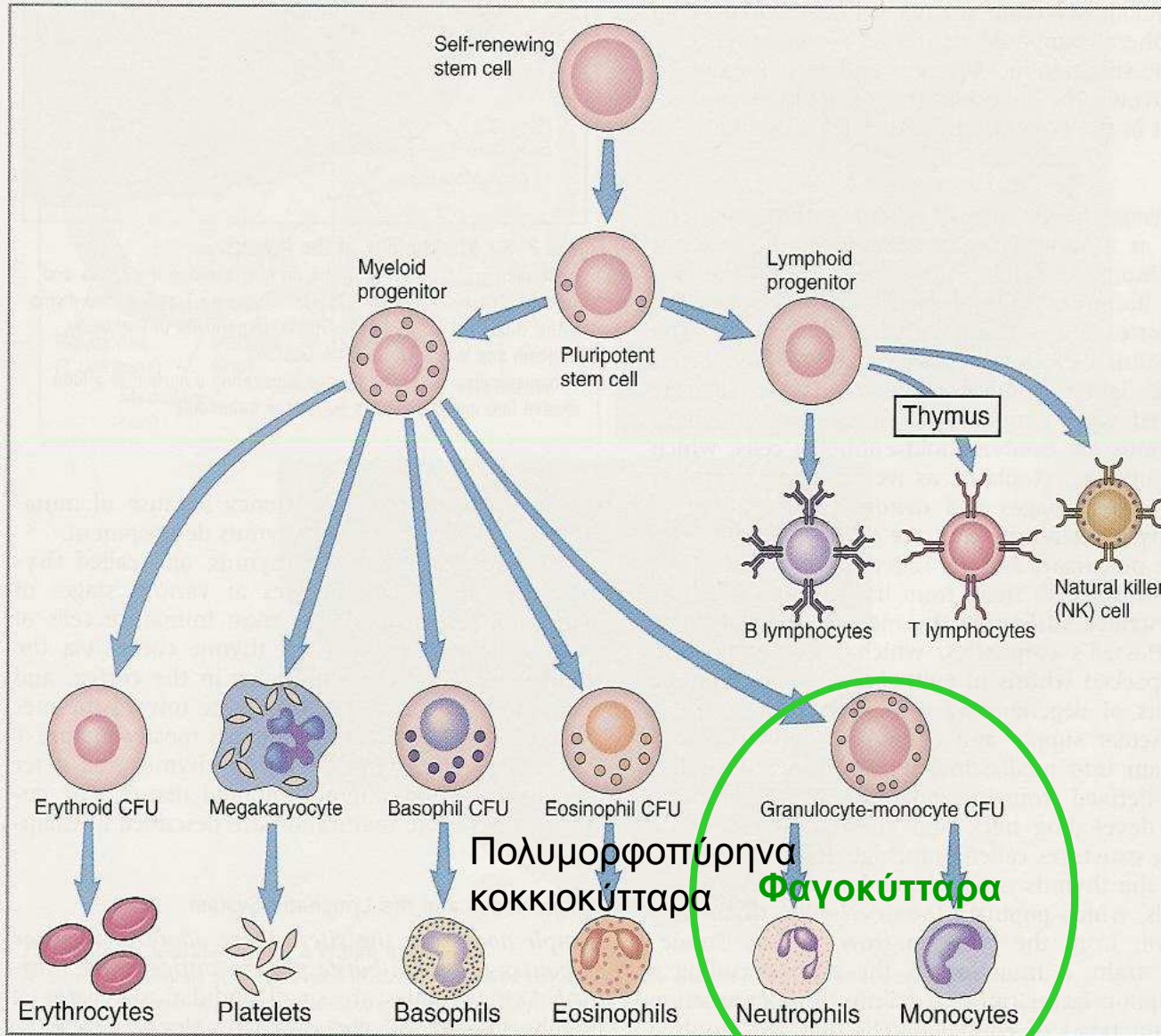


Τγδ →

B. Φαγοκύτταρα

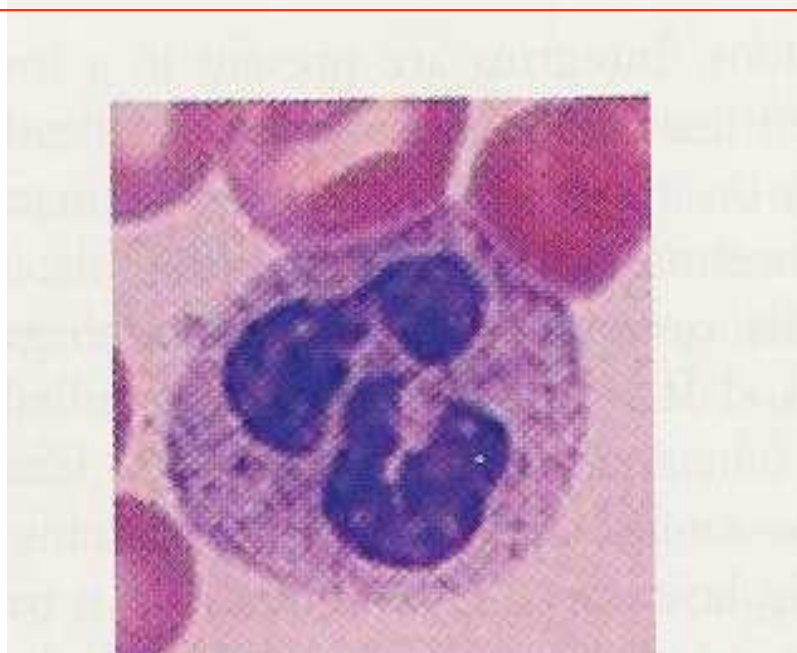
- B1. **Ουδετερόφιλα** (πολυμορφοπύρηννα, κοκκιοκύτταρα)
- B2. **Μονοκύτταρα/Μακροφάγα**
 - Στο αίμα: μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα
 - Στους ιστούς: μακροφάγα (και ουδετερόφιλα)

Αιματοποίηση



B1. Ουδετερόφιλα (πολυμορφοπύρρηνα, κοκκιοκύτταρα)

- Τα **πολυπληθέστερα** λευκοκύτταρα
- **Βραχύβια**
- Φαγοκυτταρώνουν τόσοσ στην κυκλοφορία όσο και στους ιστούς
- Κατά τη μόλυνση **μεταναστεύουν** από το αίμα στους ιστούς
- Τα **πρώτα** κύτταρα που αποκρίνονται στις λοιμώξεις
- Η παραγωγή τους (στο μυελό των οστών) **διεγείρεται** από 'παράγοντες διέγερσης των αποικιών' σε απάντηση σε λοιμώξεις,



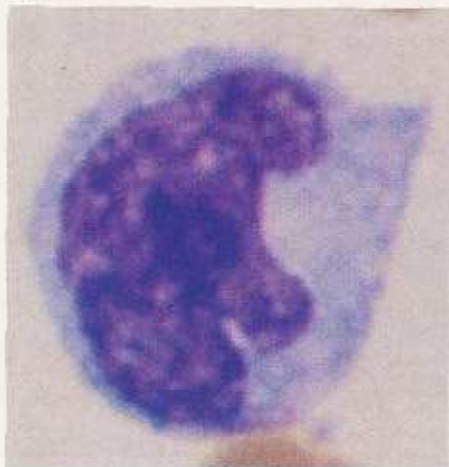
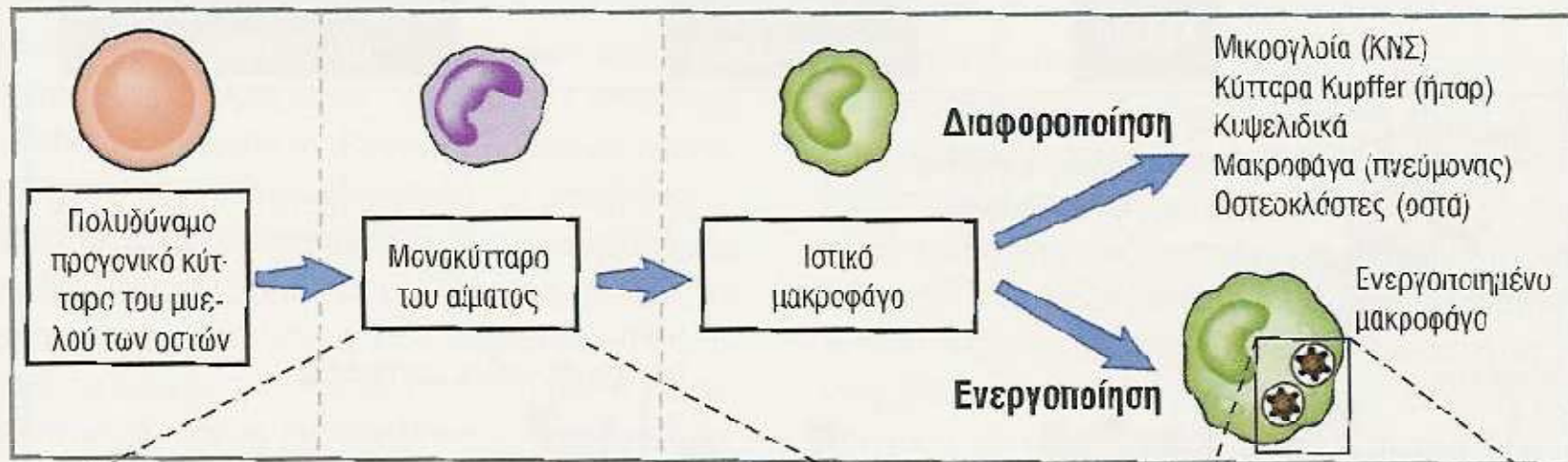
B2. Μονοκύτταρα - Μακροφάγα (μονοπύρηννα)

- Μονοκύτταρα στην κυκλοφορία
- Μακροφάγα στους ιστούς (σύστημα μονοπύρηννων φαγοκυττάρων, πρώην δικτυοενδοθυλιακό σύστημα)

Τα Μονοκύτταρα όταν εξαγγειώνονται στους ιστούς διαφοροποιούνται σε Μακροφάγα. Είναι και τα δύο είδη κυττάρων στάδια της ίδιας Κυτ. σειράς, που ονομάζεται «σύστημα μονοπύρηννων φαγοκυττάρων»

- Μακρόβια
- Λιγότερο άφθονα

Τα στάδια ωρίμανσης των μονοπυρήνων φαγοκυττάρων



Μυκοβακτηρίδια σε φαγασώματα

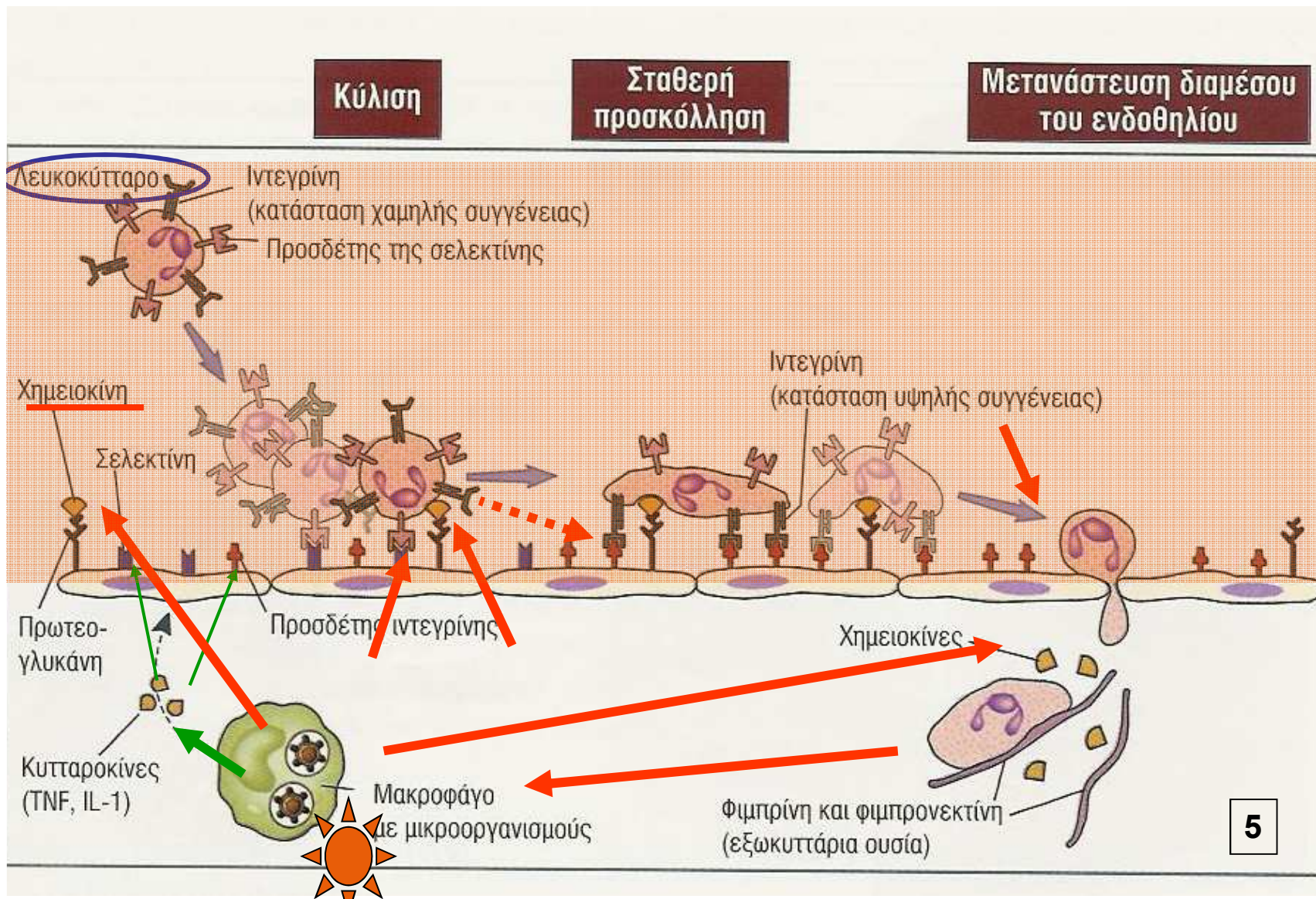


Φλεγμονή

Η αντίδραση των ιστών στη βλάβη (μόλυνση, τραυματισμό, τοπική ανοσοαπόκριση)

- Συγκέντρωση λευκοκυττάρων στις εστίες της λοίμωξης,
- Τοπική διαστολή των αγγείων,
- Αγγειακή διαπερατότητα (έξοδος υγρού με πρωτεΐνες στους ιστούς)

Η μετανάστευση των **Λευκοκυττάρων** στις εστίες της **Λοίμωξης**



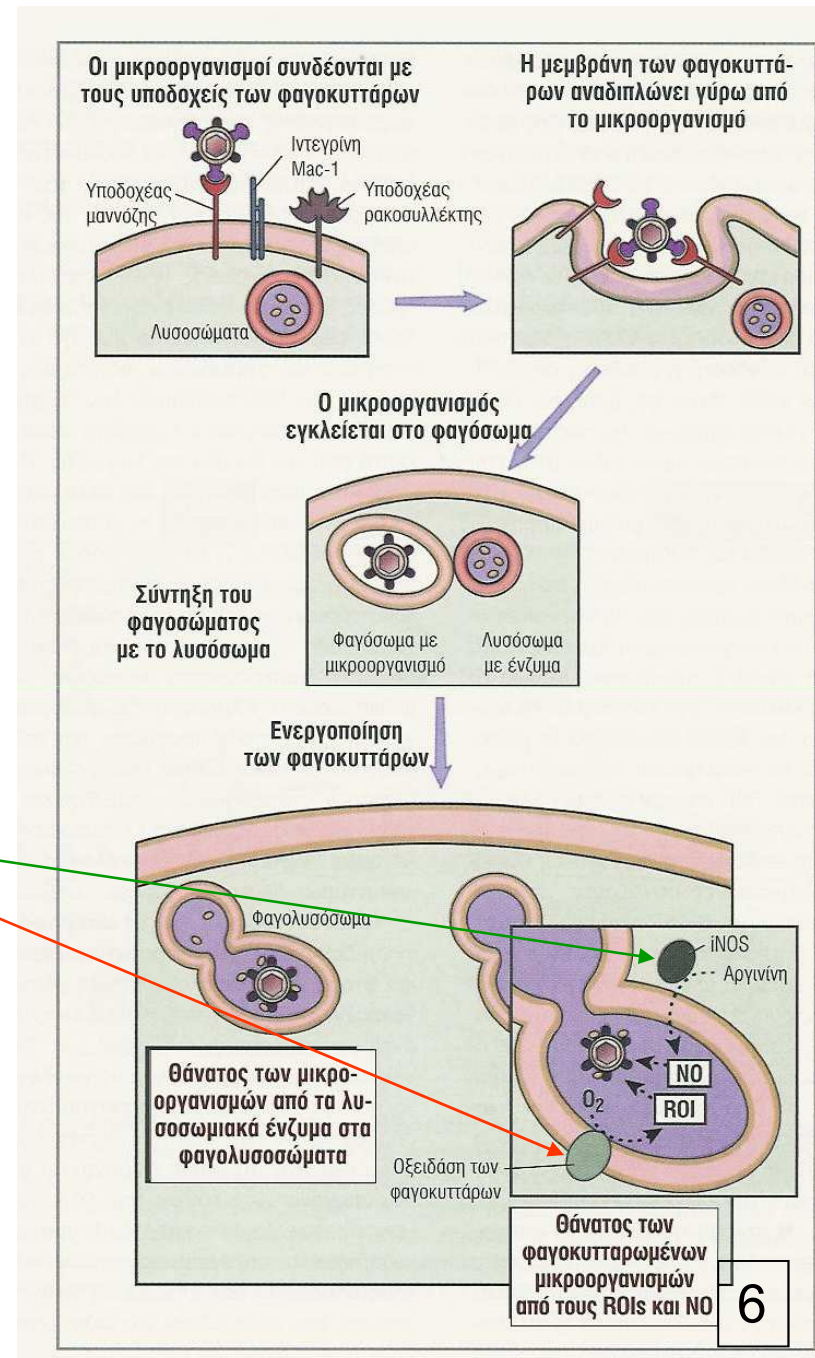
Φαγοκυττάρωση και ενδοκυττάριος θάνατος των μικροοργανισμών από ουδετερόφιλα και μακροφάγα

Υποδοχείς → μηνύματα → ενεργοποίηση ενζύμων στα φαγολυσosώματα:

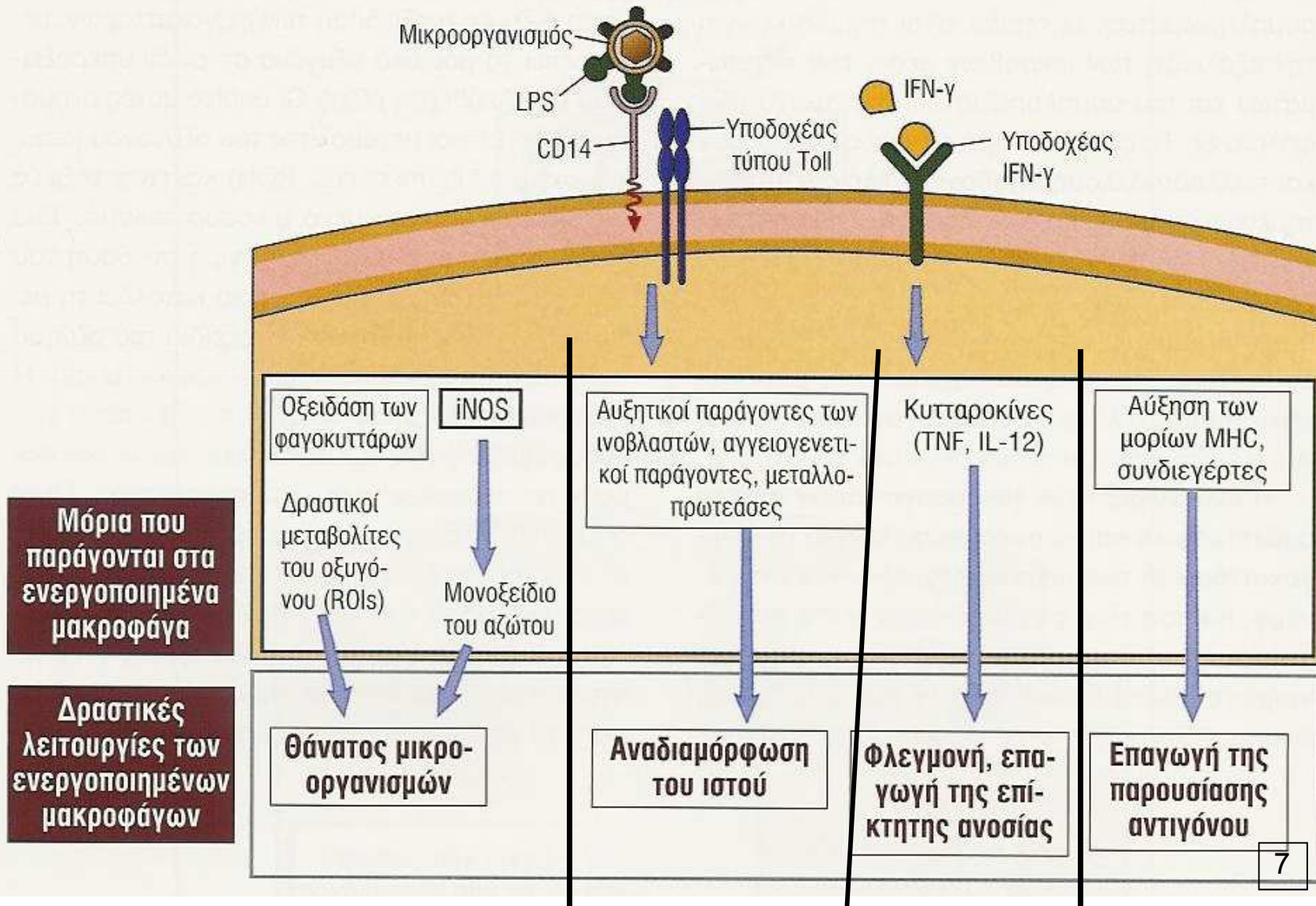
1. Οξειδάση των φαγοκυττάρων (→ROI= δραστικοί μεταβολίτες του οξυγόνου)
2. iNOS (επαγωγή της σύνθεσης του NO)
- 3: Λυσοσωμικές πρωτεΐνες

• Απελευθέρωση των ενζύμων στον εξωκυττάριο χώρο → βλάβη στους ιστούς (βλαπτική φλεγμονή).

• Έλλειψη της οξειδάσης → χρόνια κοκκιωματώδης νόσος



Οι λειτουργίες των ενεργοποιημένων μακροφάγων



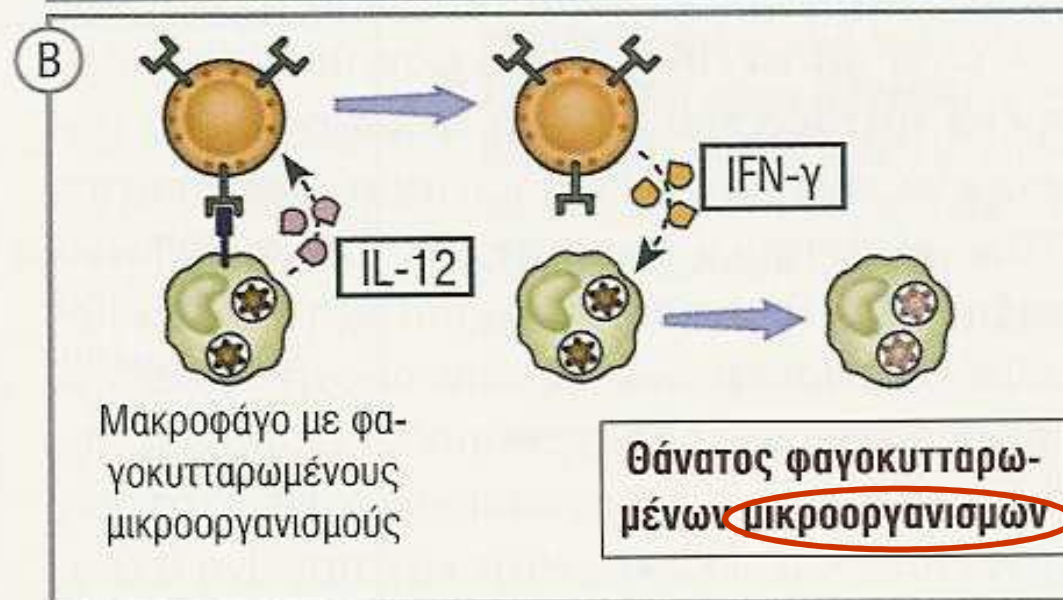
Λειτουργίες των NK κυττάρων

- Αποκρίνονται σε ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς
 - φονεύοντας τα μολυσμένα κύτταρα, και
 - παράγοντας IFN-γ που ενεργοποιεί τα Μακροφάγα
- Τα NK είναι το 10% των λεμφοκυττάρων του αίματος
- Δε φέρουν (κλωνικά κατανεμημένους) υποδοχείς της επίκτητης ανοσίας (όπως των Tα κυττάρων)
- Άγνωστος ο μηχανισμός ενεργοποίησης, αλλά θεωρείται ότι τα μολυσμένα κύτταρα ενεργοποιούν τα NK μέσω IL-12
- Επίσης εκφράζουν υποδοχείς για το Fc τμήμα των αντισωμάτων (εξουδετέρωση καλυμμένων με Ig κυττάρων)

Λειτουργίες των NK κυττάρων



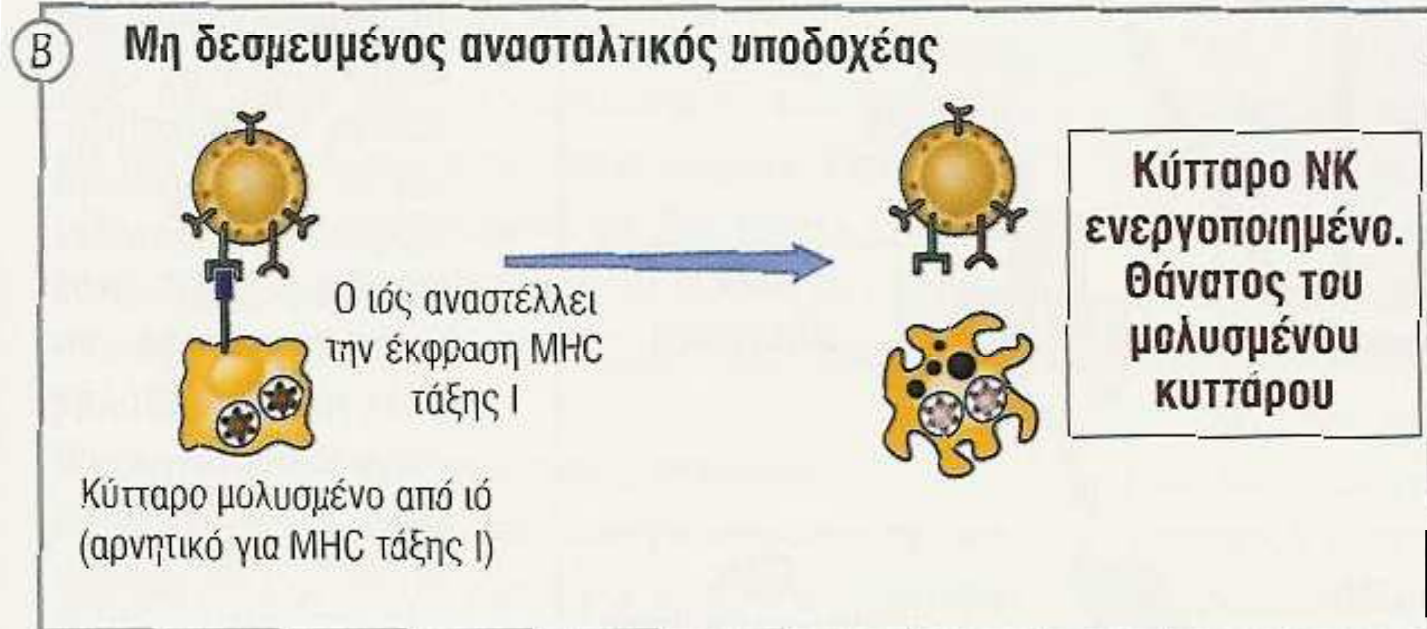
(όπως T_C)



(όπως T_H)

Ενεργοποιητικοί και ανασταλτικοί υποδοχείς των NK

λάθος

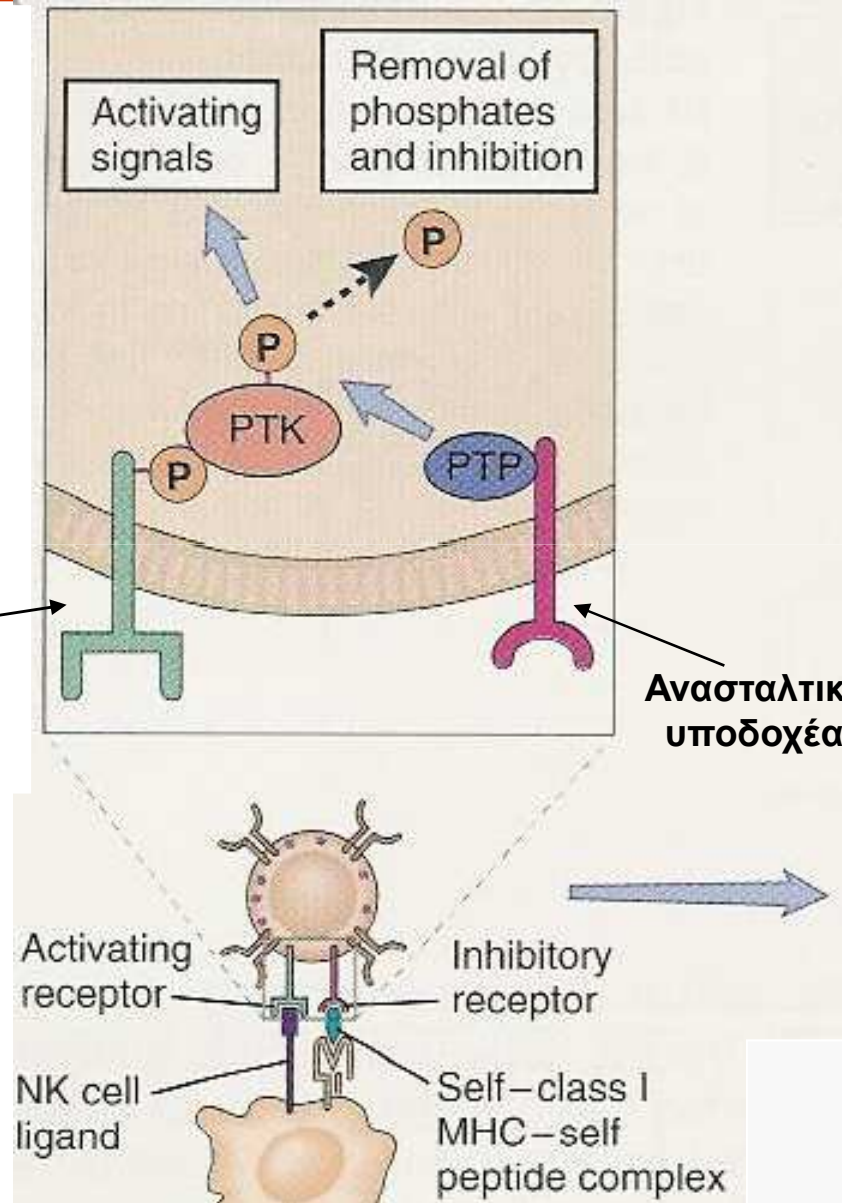


Μηχανισμός δράσης των ανασταλτικών υποδοχέων των NK

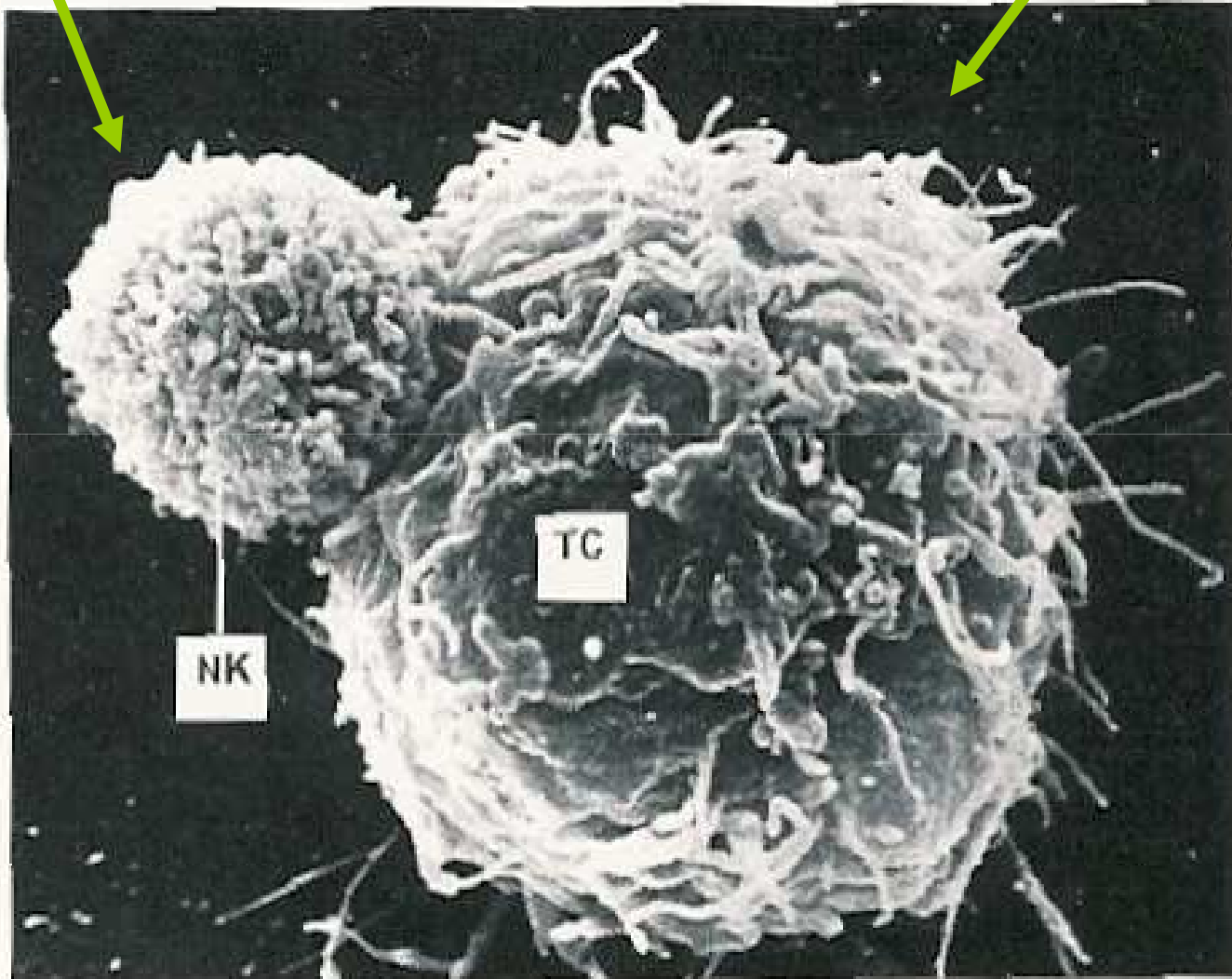
Φωσφατάσες (PTP)
παρεμποδίζουν τη
δράση κινάσων (PTK)

Ενεργοποιητικός
υποδοχέας

Ανασταλτικός
υποδοχέας



NK κύτταρο προσδεμένο σε κύτταρο-στόχο



2. Πρωτεΐνες

Δ. **Κυτταροκίνες** της φυσικής ανοσίας

Ε. Το σύστημα του **συμπληρώματος**

ΣΤ. Άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος

(πρωτεΐνες **οξείας φάσεως**)

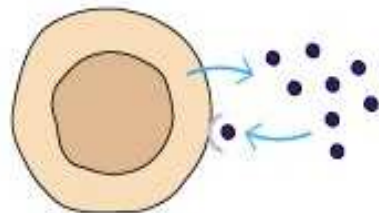
Δ. Κυτταροκίνες

- Διαλυτές μικρές πρωτεΐνες που εκκρίνονται (από τα μακροφάγα και άλλα κύτταρα) σε απάντηση σε μικροοργανισμούς και αντιγόνα
- Υπεύθυνες για την επικοινωνία μεταξύ των λευκοκυττάρων και άλλων κυττάρων
- Κάποιες ονομάζονται ιντερλευκίνες (= ανάμεσα στα λευκά) αλλά αυτός είναι πλέον ιστορικής σημασίας ορισμός
- Μεσολαβούν σε ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις

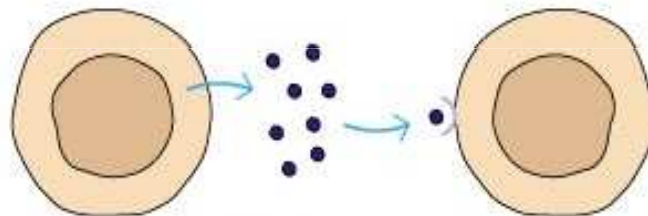
Δ. Κυτταροκίνες

- Μεσολαβούν σε ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις
- Στη φυσική ανοσία κυρίως παράγονται από τα μακροφάγα που έχουν δεσμεύσει κάποιο μικροοργανισμό. Ως σήμα μπορεί να λειτουργήσει η δέσμευση του LPS στον αντίστοιχο υποδοχέα των μακροφάγων
- Έχουν παρακρινή (δρουν σε γειτονικά κύτταρα) ή αυτοκρινή (δρουν στο ίδιο κύτταρο) δράση.
- Έχουμε ήδη δει τη δράση τους στη φλεγμονή, στην επιστράτευση των ουδετερόφιλων και των μονοκυττάρων του αίματος

Αυτοκρινής, παρακρινής και ενδοκρινής δράση

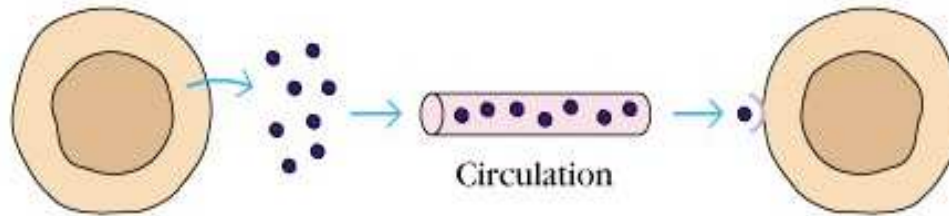


Autocrine action



Paracrine action

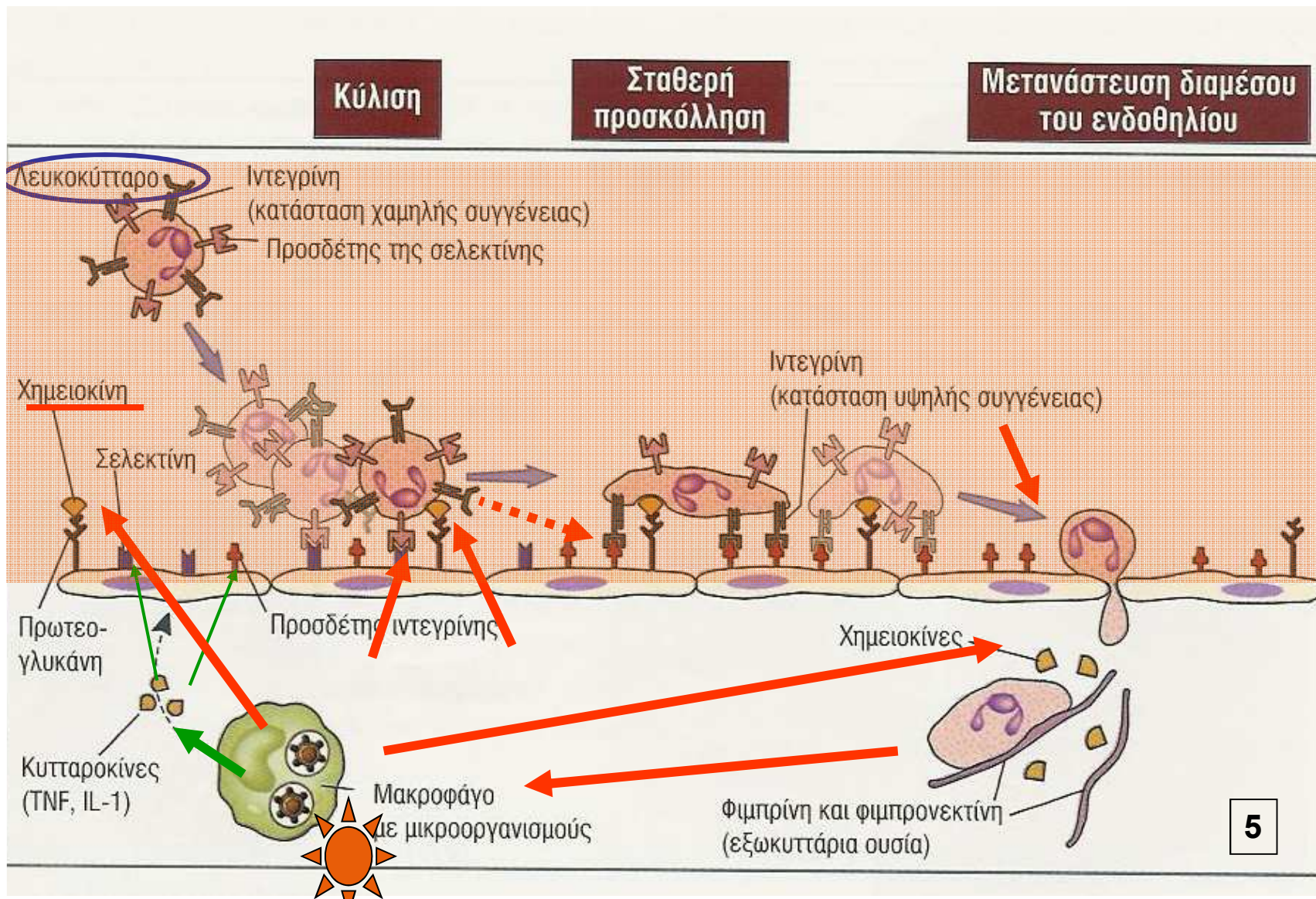
Nearby cell



Endocrine action

Distant cell

Η μετανάστευση των **Λευκοκυττάρων** στις εστίες της **Λοίμωξης**



Οι κυτταροκίνες της φυσικής ανοσίας



Κυτταροκίνη	Κύρια κύτταρα προέλευσης	Κύριοι κυτταρικοί στόχοι και λειτουργίες
TNF	Μφ, T	Ενδοθηλιακά, ουδετερόφιλα: ενεργοποίηση. Πυρετός. Ήπαρ: ΠΟΦ \uparrow . Μυς, λίπος: καταβολισμός (καχεξία).
IL-1	Μφ, ενδοθ., επιθηλ.	Ενδοθηλιακά: ενεργοποίηση (φλεγμονή). Πυρετός
Χημειοκίν.	Μφ, T, ενδοθ., ινοβλ.,	Λευκοκύτταρα: χημειοταξία, ενεργοποίηση
IL-12	Μφ, δένδριτικά	NK, T: IFN- γ \uparrow , κυτταρολυτική δράση \uparrow . T \rightarrow T _H 1
IFN- γ	NK, T	Ενεργοποίηση Μφ. Διέγερση αντισωματικών απαντήσεων

Ε. Το σύστημα του συμπληρώματος (ενίσχυση της φαγοκυττάρωσης και χυμική δράση)

- Σύστημα ~20 πρωτεϊνών/ενζύμων στο πλάσμα και στην κυτταρική μεμβράνη
- Λειτουργία: γρήγορη, μεγεθυνόμενη απάντηση σε εισβολείς (καταρράκτης ενζυμικών ενεργοποιήσεων):
- Ενζυμο A → ενεργοποιεί Ενζ. B → ενεργοποιεί Ενζ. Γ
- C1-C9. C3
- Ρυθμιστικές πρωτεΐνες
- **ΘΑ ΤΟ ΑΝΑΠΤΥΞΟΥΜΕ ΣΕ ΕΠΟΜΕΝΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ**

ζ. Άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος

Πρωτεΐνες οξείας φάσης (ΠΟΦ)

(μεγάλη και ταχεία αύξηση μετά από λοίμωξη)

Μικρόβια → ενδοτοξίνες κλπ →

→ ερεθισμός Μφ → IL1,6 →

→ ήπαρ → σύνθεση + έκκριση ΠΟΦ →

→ αύξηση αντίστασης + επούλωση

φλεγμονώδους βλάβης

Διαφορετική αντιμετώπιση των διαφορετικών μικροοργανισμών

- **Εξωκυττάριοι** μικροοργανισμοί (εξωκυττάρια βακτήρια και μύκητες):
 - Φαγοκύτταρα
 - Συμπλήρωμα
 - Πρωτεΐνες οξείας φάσης.
- **Ενδοκυττάριοι** μικροοργανισμοί (ενδοκυττάρια βακτήρια και ιοί):
 - NK κύτταρα
 - (Φαγοκύτταρα)