

# 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 μοσχευμάτων
11. Νοσήματα από υπερευαισθησία
12. Ανοσοανεπάρκειες (συγγενείς και επίκτητες)

## Η ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΟΥ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ:

Η **δομή** των αντιγονικών υποδοχέων των λεμφοκυττάρων και η **ανάπτυξη** του ανοσιακού ρεπερτορίου

## 4. Η ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΟΥ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ:

Η **δομή** των αντιγονικών υποδοχέων των λεμφοκυττάρων και η **ανάπτυξη** του ανοσιακού ρεπερτορίου

- **Οι αντιγονικοί υποδοχείς των λεμφοκυττάρων**
  - Αντισώματα (B λεμφοκύτταρα)
  - Αντιγονικοί υποδοχείς των T κυττάρων (TCR)
- **Η ανάπτυξη του ανοσιακού ρεπερτορίου**
  - Παραγωγή ποικιλόμορφων αντιγονικών υποδοχέων
  - Ωρίμανση και επιλογή των B λεμφοκυττάρων
  - Ωρίμανση και επιλογή των T λεμφοκυττάρων

## Δύο σημαντικά ερωτήματα:

- Πώς οι υποδοχείς των λεμφοκυττάρων αναγνωρίζουν πολύ διαφορετικά αντιγόνα αλλά μεταδίδουν κοινά (συντηρημένα) σήματα προς τα κύτταρα;
- Πως δημιουργείται η τεράστια ποικιλομορφία των υποδοχέων;

# Αντιγονικοί υποδοχείς

- Έχουν τις βασικές λειτουργίες των υποδοχέων:
  - ανιχνεύουν εξωτερικά ερεθίσματα (αντιγόνα), και
  - προκαλούν απαντήσεις στα κύτταρα που τους εκφράζουν.
- Κατανέμονται κλωνικά.
- Όλα τα Β ή Τ κύτταρα αποκρίνονται με τον ίδιο τρόπο όταν οι υποδοχείς αναγνωρίσουν αντιγόνο. Δηλαδή:
- Προκαλούν ενεργοποίηση του λεμφοκυττάρου απελευθερώνοντας κοινά βιοχημικά σήματα.

# Αντιγονικοί υποδοχείς

1. Οι υποδοχείς (B και T κυττάρων) αναγνωρίζουν χημικά διαφορετικές δομές.

Τα B λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν σχήμα ή διαμόρφωση φυσικών μακρομορίων. Τα T κύτταρα αναγνωρίζουν πεπτίδια μόνο όταν τα παρουσιάζουν τα APC

2. Τα μόρια των αντιγονικών υποδοχέων αποτελούνται από περιοχές που συμμετέχουν στην αναγνώριση (μεταβλητές, V) και από άλλες που είναι απαραίτητες για τη δομική ακεραιότητα και τη λειτουργία (σταθερές, C). Μέσα στις μεταβλητές υπάρχουν οι υπερμεταβλητές, που είναι συμπληρωματικές με το αντιγόνο

3. Οι αντιγονικοί υποδοχείς προσδένονται ΜΗ ΟΜΟΙΟΠΟΛΙΚΑ με άλλα μόρια για τη μεταβίβαση του σήματος. Άρα η αναγνώριση και η μεταβίβαση του σήματος επιτελούνται από διαφορετικά πολυπεπτίδια

# Αντιγονικοί υποδοχείς

Το σύνολο των υποδοχέων και αυτών των σηματοδοτικών μορίων αποτελούν το σύμπλεγμα του υποδοχέα των Β κυττάρων (BCR complex) και των Τ κυττάρων (TCR complex)

4. Τα αντισώματα μπορεί να είναι είτε συνδεδεμένοι αντιγονικοί υποδοχείς στη μεμβράνη ή εκκρινόμενες πρωτεΐνες, ενώ οι αντιγονικοί υποδοχείς των Τ κυττάρων είναι πάντα προσδεδεμένοι στη μεμβράνη

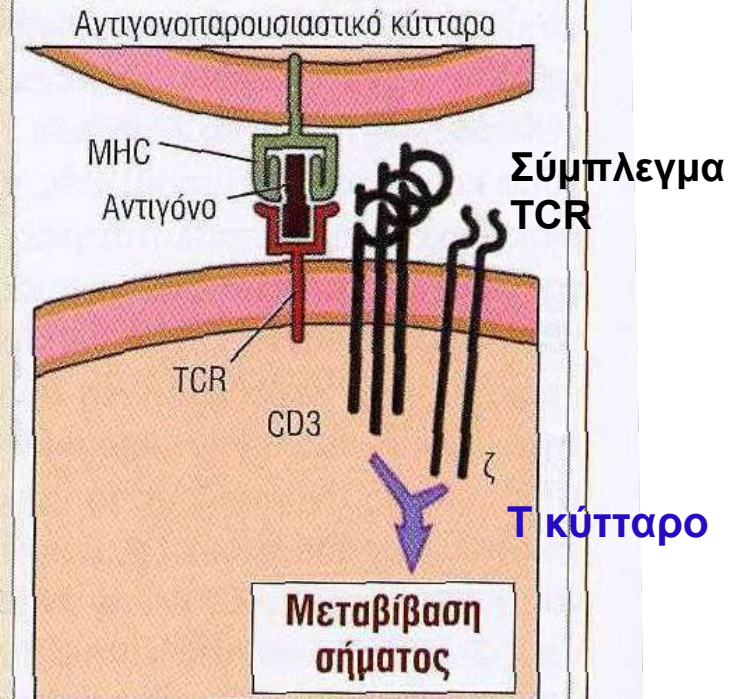
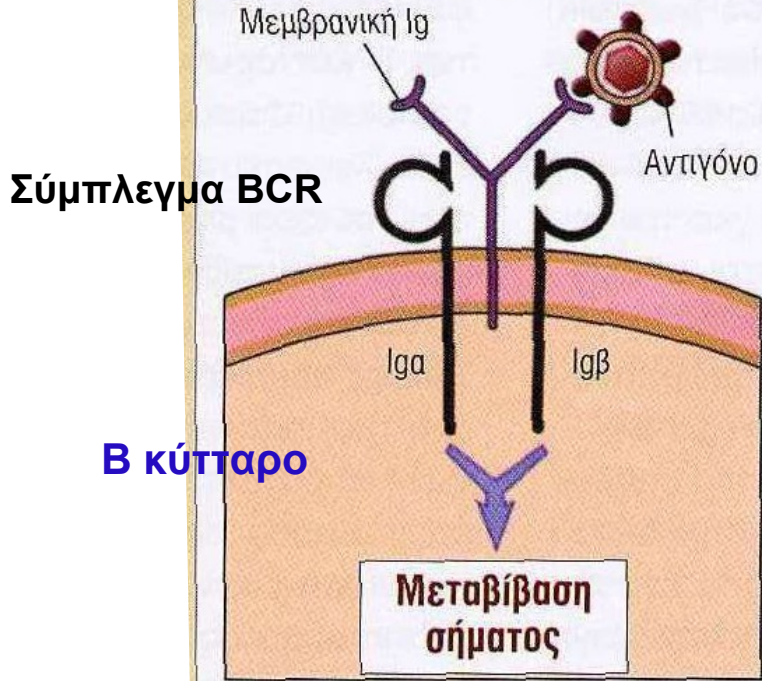
Εκκρινόμενα αντισώματα υπάρχουν στο αίμα και στις εκκρίσεις των βλεννογόνων (εκεί εξουδετερώνουν μικροοργανισμούς και τοξίνες = εκτελεστικά όργανα της χυμικής ανοσίας)

5. Τα αντισώματα επιτελούν συνεπώς δύο δράσεις στη χυμική ανοσία: αναγνώριση και εξουδετέρωση. Αντίθετα στην κυτταρική ανοσία τα Τ λεμφοκύτταρα επιτελούν την εξάλειψη και όχι προϊόντα τους

# Οι υποδοχείς των Β και Τ κυττάρων

Αντίσωμα (ανοσοσφαιρίνη)

Υποδοχέας Τ κυττάρων (TCR)

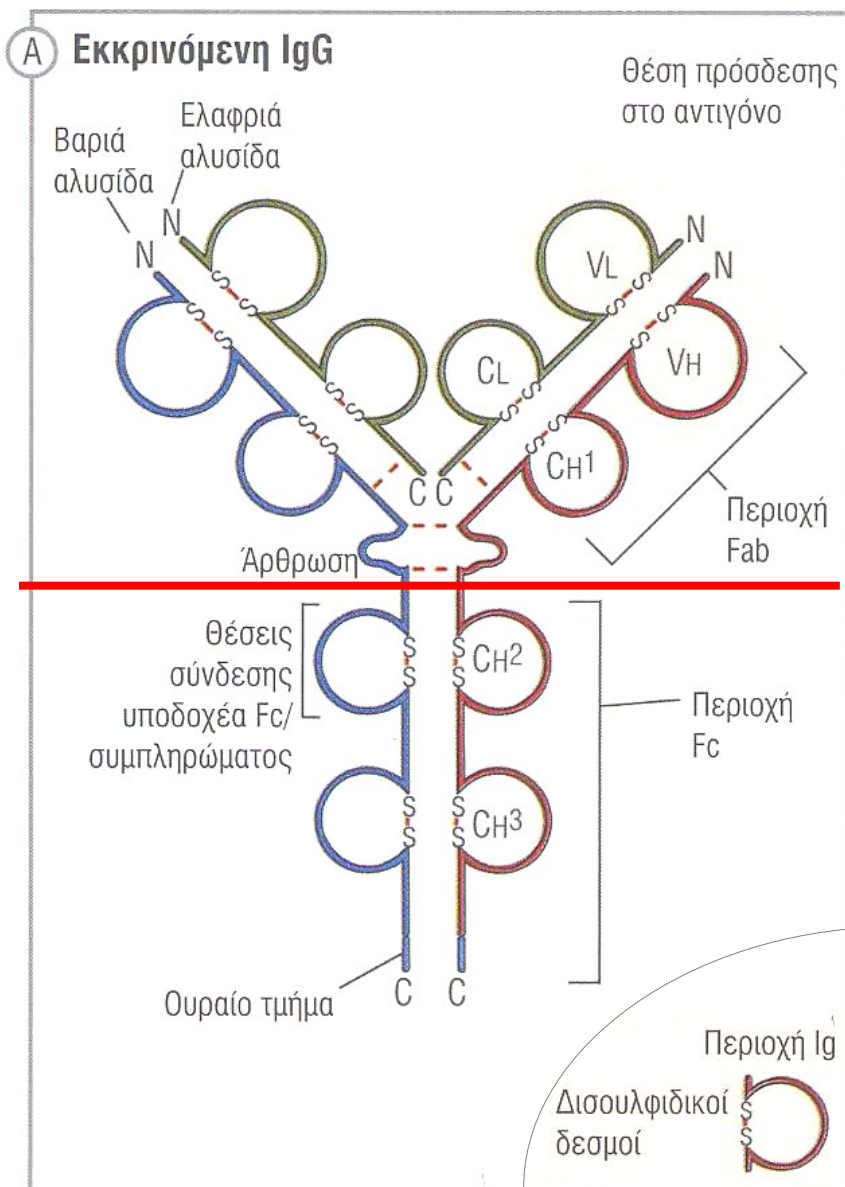




# Οι ιδιότητες των αντισωμάτων και των TCRs

Χαρακτηριστικό ή λειτουργία	Αντίσωμα (ανοσοσφαιρίνη)	TCR
Μορφές αντιγόνου που αναγνωρίζονται	<b>Μακρομόρια</b> (πρωτεΐνες, πολυσακχαρίτες, λιπίδια, νουκλεϊνικά οξέα), <b>μικρές</b> χημικές ενώσεις Γραμμικοί και <b>διαμορφωτικοί</b> επίτοποι	<b>Πεπτίδια</b> που παρουσιάζονται από τα μόρια MHC των APCs  <b>Μόνο γραμμικοί</b> επίτοποι
Ποικιλομορφία	Κάθε κλώνος: 1 ειδικότητα (δυνατότητα για $>10^9$ ειδικότητες)	Κάθε κλώνος: 1 ειδικότητα (δυνατότητα για $>10^{11}$ ειδικότητες)
Η αναγνώριση του αντιγόνου γίνεται με:	V περιοχές των H και L αλυσίδων των μεμβρανικών Ig. (CDRs)	V περιοχές των $\alpha$ και $\beta$ αλυσίδων. (CDRs)
Η μεταβίβαση του σήματος γίνεται από:	Πρωτεΐνες συνδεδεμένες με τη μεμβρανική Ig (:Iga και Igβ)	Πρωτεΐνες συνδεδεμένες με τον TCR (:CD3 και ζ)
Οι δραστικές λειτουργίες διεκπεραιώνονται από:	Σταθερές περιοχές (C) των εκκρινόμενων Ig	<b>Δεν υπάρχουν</b>

# Η δομή των αντισωμάτων



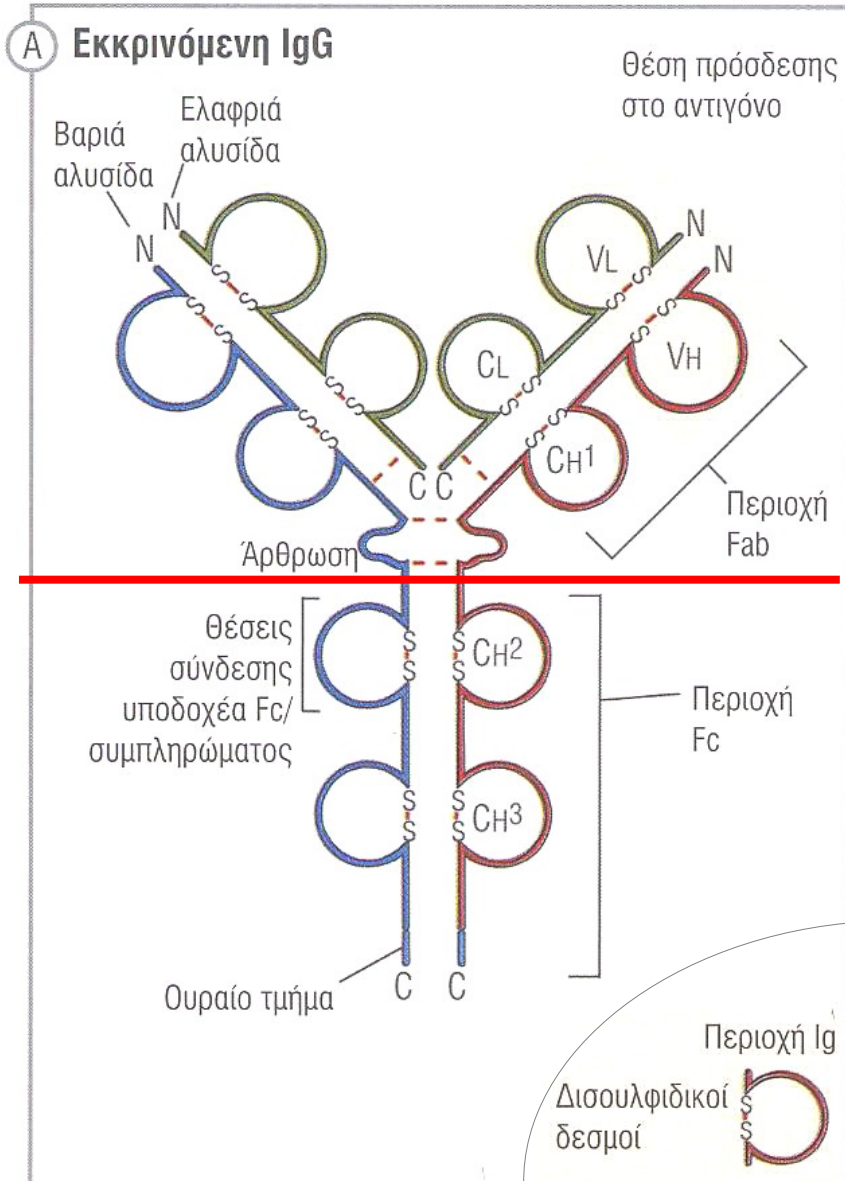
Δύο πανομοιότυπες βαριές (H) και δύο πανομοιότυπες ελαφριές (L) αλυσίδες

Κάθε αλυσίδα έχει μία μεταβλητή (προκειμένου για την ελαφριά) και τρεις ή τέσσερις σταθερές (προκειμένου για τη βαριά) περιοχές

Παίρνει σχήμα Y, καθώς κάθε ελαφριά συνδέεται με μια βαριά και κάθε βαριά με την άλλη βαριά (όλες με δισουλφιδικούς)

Η χαρακτηριστική αναδίπλωση ονομάζεται αναδίπλωση ανοσοσφαιρινών και την υιοθετούν και άλλες πρωτεΐνες του ανοσοποιητικού αλλά και εκτός αυτού

# Η δομή των αντισωμάτων



Μέσα στις μεταβλητές περιοχές υπάρχουν οι υπερμεταβλητές περιοχές ή CDRs (τρεις για τις ελαφριές και τρεις για τις βαριές)

Η CDR3 είναι η πλέον καθοριστική για την πρόσδεση

Στο αντίσωμα διακρίνουμε την περιοχή Fab (ελαφριά αλυσίδα και δύο τμήματα της βαριάς), το Fc υπόλοιπο και την περιοχή άρθρωσης

Το καρβοξυτελικό άκρο μπορεί να αγκυροβολεί στην κυτταροπλασματική μεμβράνη ή να στερείται αυτής της άκρης οπότε να γίνεται εκκρινόμενο

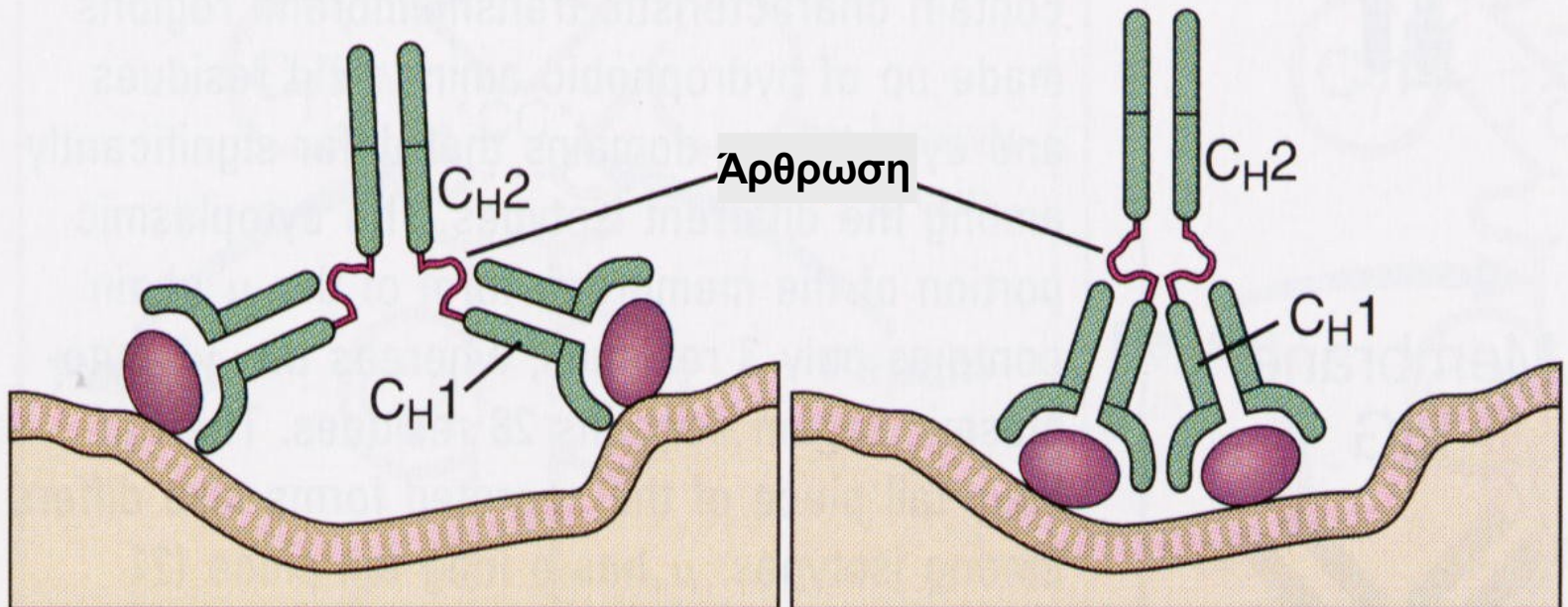
# Η σημασία της περιοχής άρθρωσης

Α

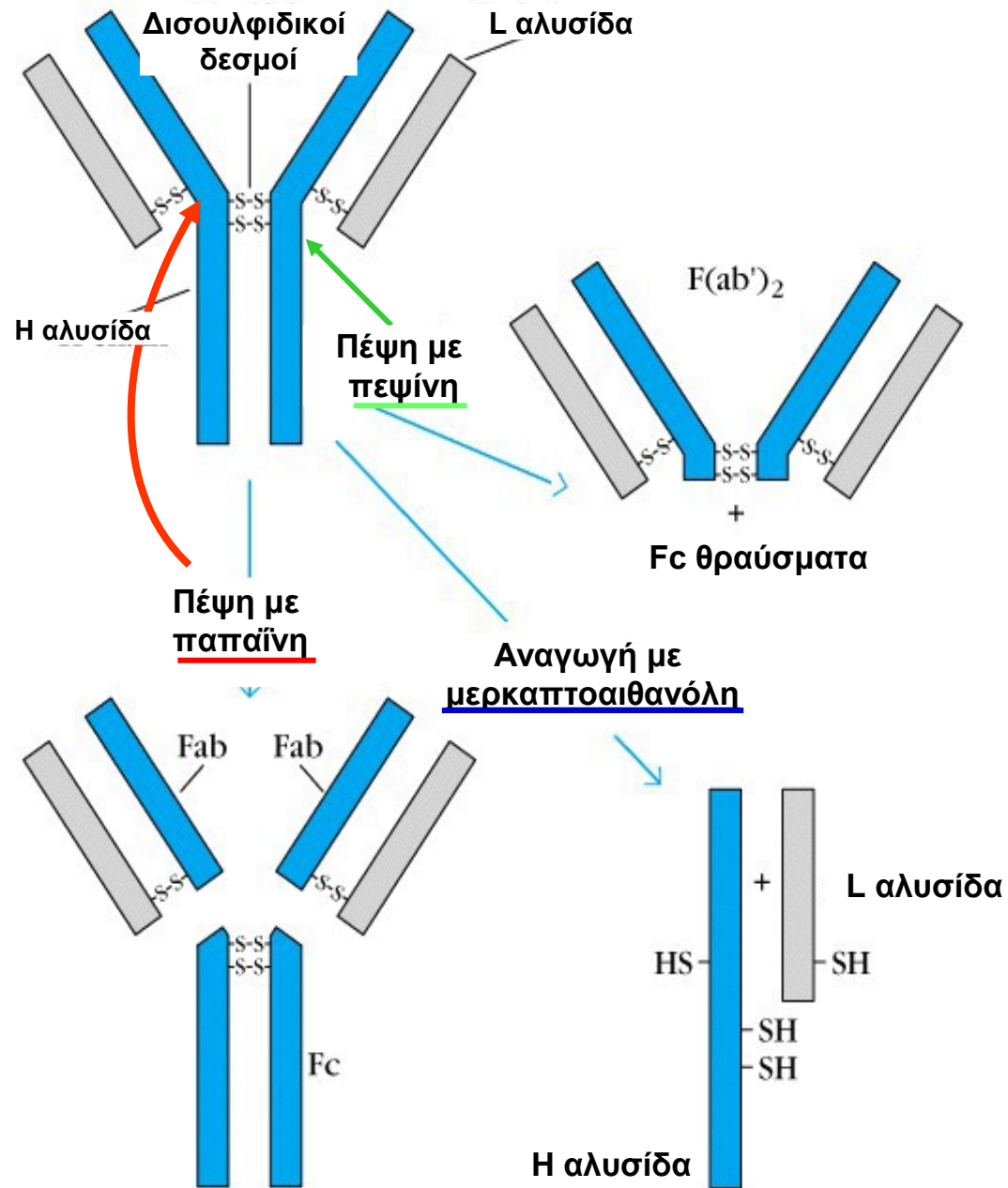
Απομακρυσμένοι  
αντιγονικοί επίτοποι

Β

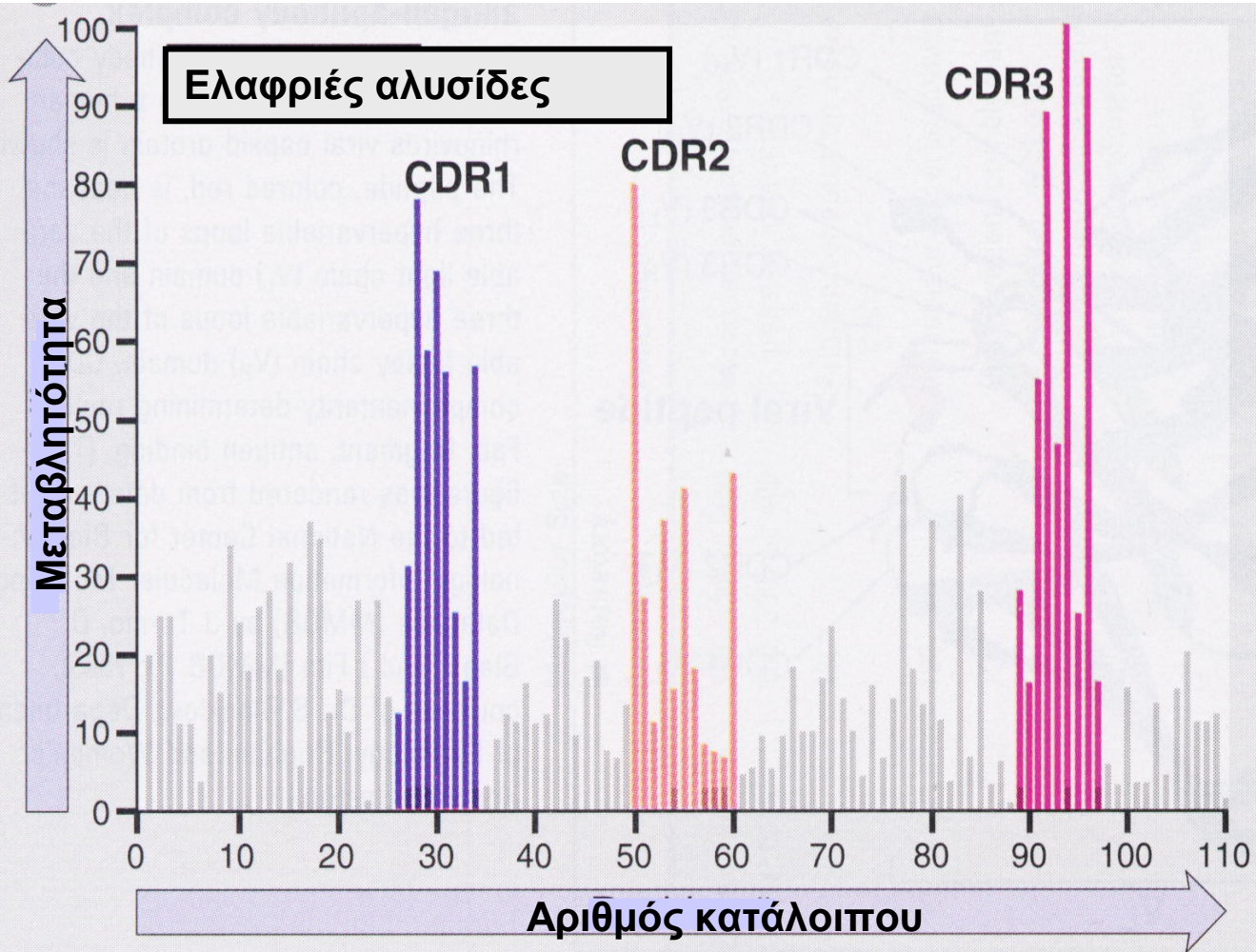
Γειτονικοί αντιγονικοί  
επίτοποι



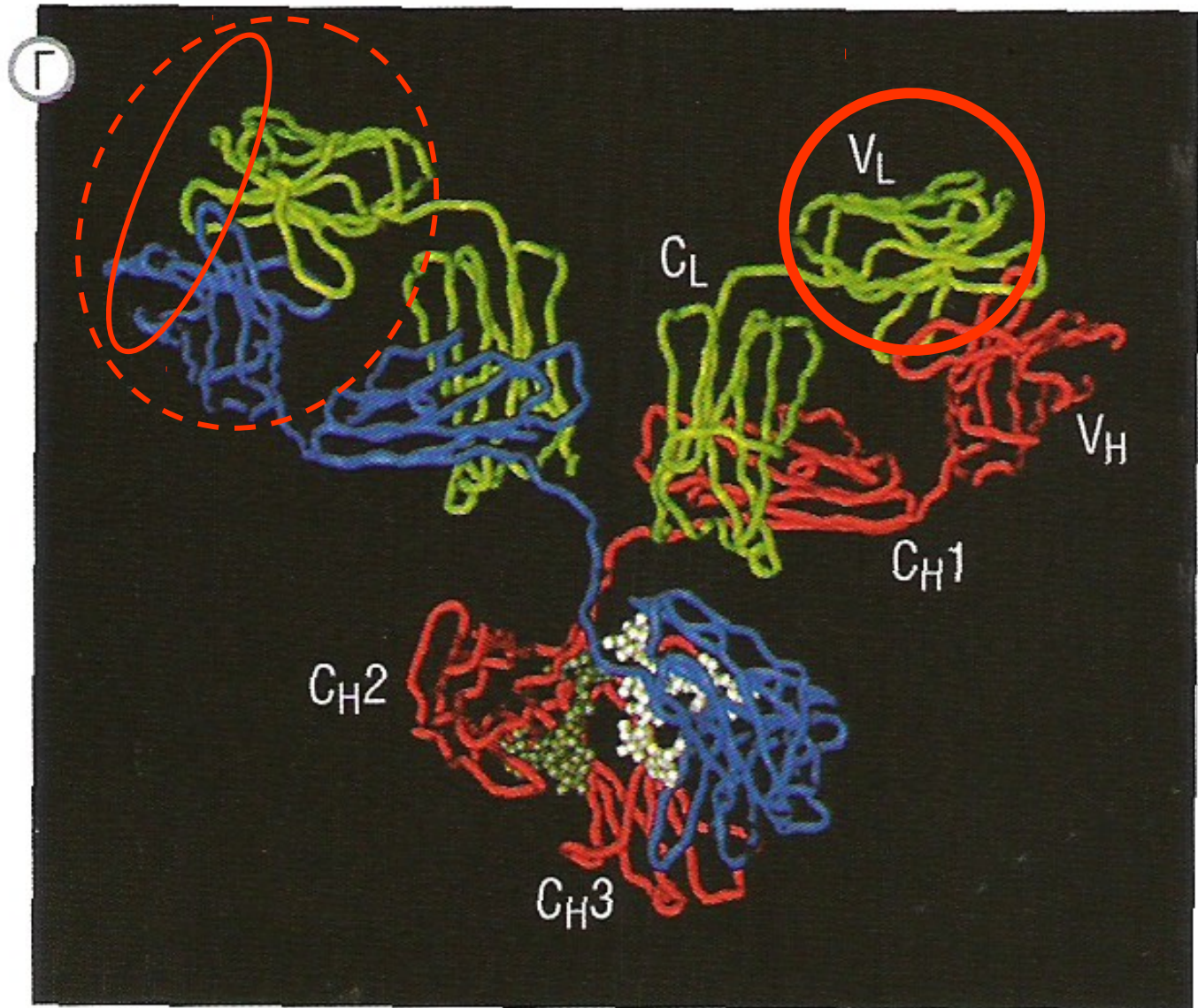
# Πρωτεολυτικά και άλλα τμήματα της IgG



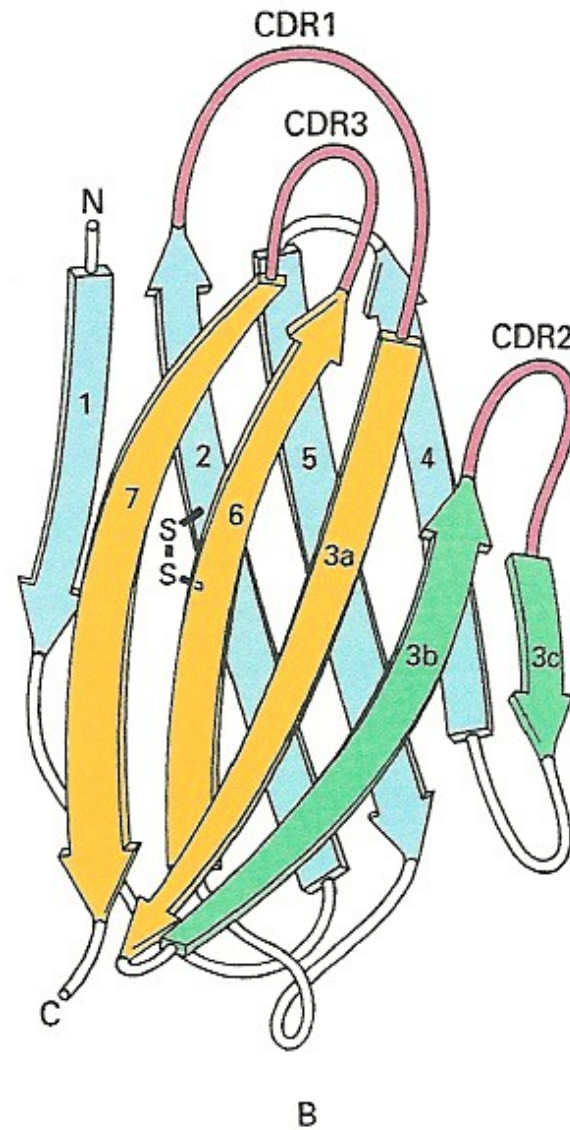
# Υπερμεταβλητές περιοχές (CDR) της V περιοχής



# Η κρυσταλλική δομή μιας εκκρινόμενης IgG



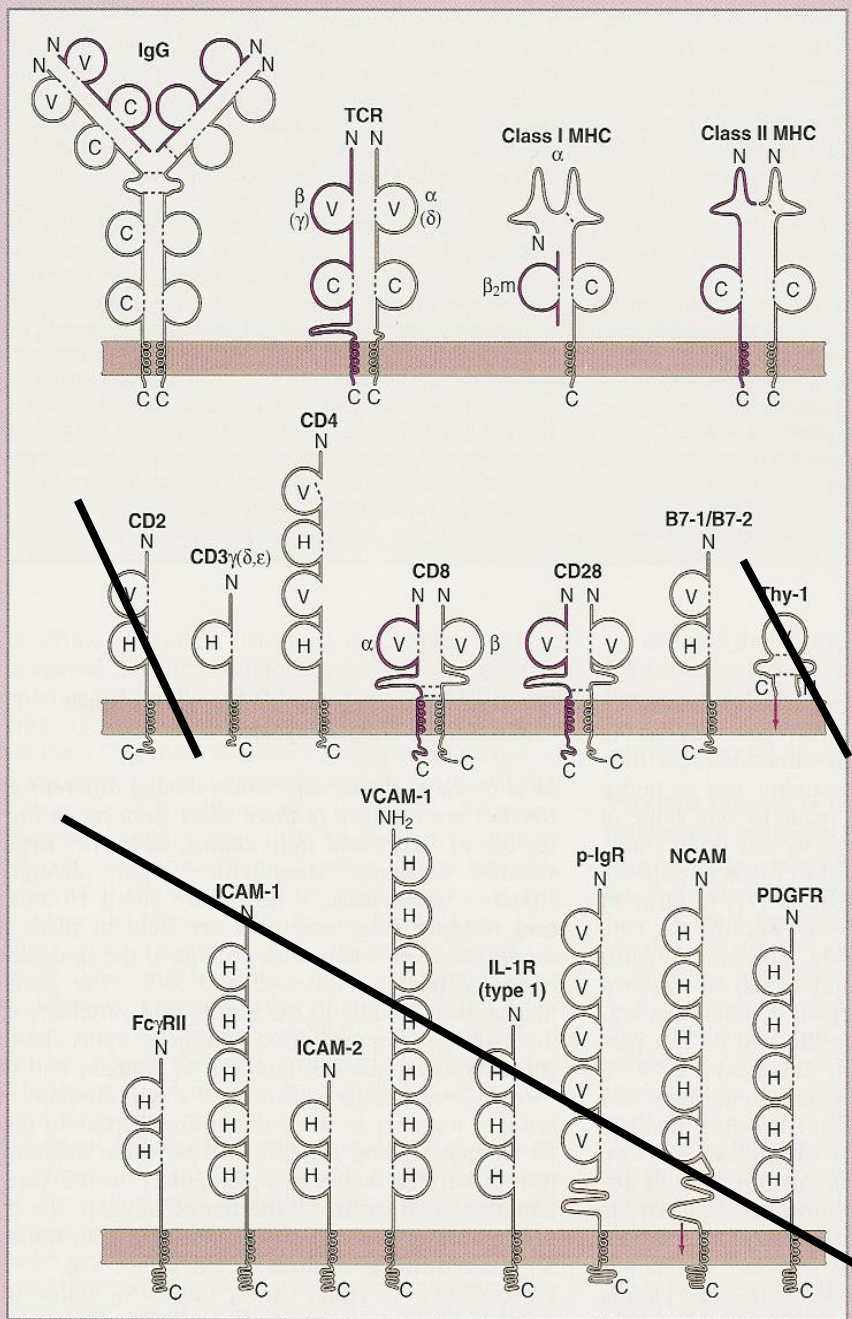
# Περιοχή (domain) Ig. Δίπλωση Ig





# Υπεροικογένεια ανοσοσφαιρίνης (Ig)

Κοινή λειτουργία:  
ανίχνευση σημάτων



# Ισότυποι ή τάξεις αντισωμάτων

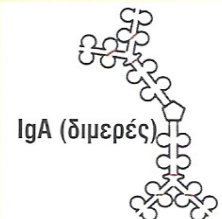
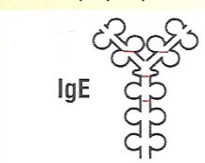
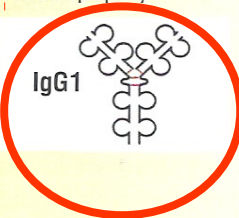
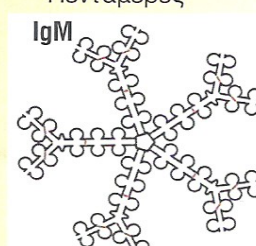
1. Οι ελαφριές αλυσίδες των αντισωμάτων είναι δύο διαφορετικών ειδών, οι κ και λ (διαφέρουν σε σταθερές περιοχές αλλά δεν αλλάζουν τη λειτουργία)
2. Οι βαριές αλυσίδες είναι 5 τύπων: μ, γ, δ, ε, και α. Και αυτές διαφέρουν στις σταθερές περιοχές. Με τον τρόπο αυτό δημιουργούνται **ισότυποι ή τάξεις** αντισωμάτων: IgM, IgG, IgD, IgE και IgA. Οι ισότυποι διαφέρουν ως προς τις φυσικές τους ιδιότητες, τα βιολογικά τους χαρακτηριστικά.
3. Στα παρθένα B-λεμφοκύτταρα (που δεν έχουν δηλαδή ξανασυναντήσει αντιγόνο) οι αντιγονικοί υποδοχείς είναι μεμβρανικές («αγκυροβολημένες») IgM και IgD.

# Ισότυποι ή τάξεις αντισωμάτων

4. Μετά τη διέγερση από το αντιγόνο και τα βοηθητικά T-κύτταρα ο αρχικός αυτός κλώνος διαφοροποιείται και εκκρίνει IgM ή άλλων τάξεων αντισώματα. Αυτή η αλλαγή στον ισότυπο καλείται **ισοτυπική μεταστροφή ή μεταστροφή τάξης**

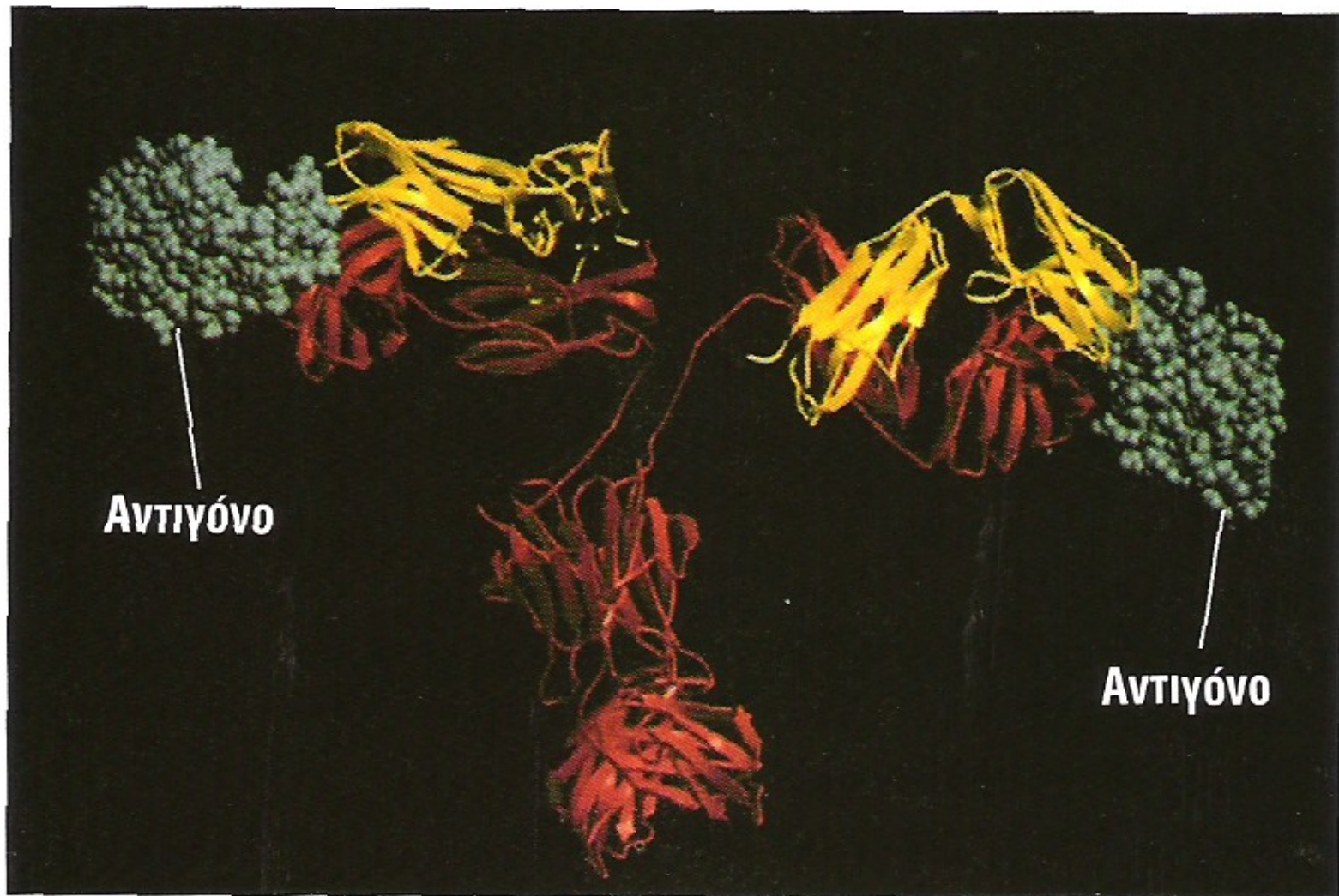
5. Παρόλο που αλλάζουν τάξη ή ισότυπο, οι βαριές αλυσίδες διατηρούν την ειδικότητά τους (αφού αυτή εδράζεται στις μεταβλητές περιοχές) στον κάθε κλώνο B κυττάρου

**Τα χαρακτηριστικά των κύριων ισότυπων (τάξεων) των αντισωμάτων**

Ισότυπος του αντισώματος	Υπότυποι	Βαριά Αλυσίδα	Συγκέντρωση ορού (mg/ml)	Χρόνος ημιζωής στον ορό (ημέρες)	Εκκρινόμενη μορφή	Λειτουργίες
IgA	IgA1,2	α(1 ή 2)	3.5	6	Μονομερές, διμερές, τριμερές  IgA (διμερές)	Βλεννογονική ανοσία νεογνική παθητική ανοσία
IgD	Όχι	δ	Ίχνη	3	Όχι	Αντιγονικός υποδοχέας παρθένων B κυττάρων
IgE	Όχι	ε	0.05	2	Μονομερές  IgE	Άμεση υπερευαισθησία
IgG	IgG1-4	γ(1,2,3 ή 4)	13.5	23	Μονομερές  IgG1	Οψωνινοποίηση, ενεργοποίηση συμπληρώματος, αντισωματο-εξαρτώμενη κυτταρική κυτταροτοξικότητα, νεογνική ανοσία, αναστολή B κυττάρων με ανάδραση
IgM	Όχι	μ	1.5	5	Πενταμερές  IgM	Αντιγονικός υποδοχέας παρθένων B κυττάρων, ενεργοποίηση του συμπληρώματος

# Αλληλεπιδράσεις αντιγόνου- αντισώματος (Ag-Ab)

## Πρόσδεση ενός αντιγόνου στο αντίσωμα



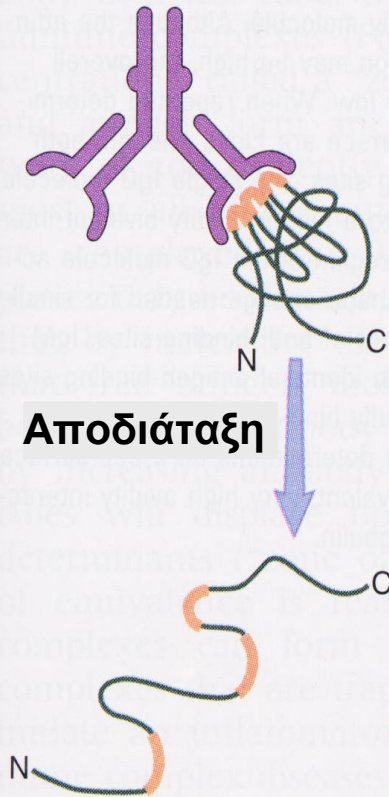
# Αλληλεπιδράσεις αντιγόνου-αντισώματος (Ag-Ab)

1. Τα αντισώματα προσδένουν μεγάλη ποικιλία αντιγόνων, τόσο μακρομοιρίων όσο και μικρών χημικών ενώσεων.
2. Τα αντισώματα διαθέτουν μια επίπεδη επιφάνεια ως θέση πρόσδεσης που μπορεί και προσαρμόζεται και αλληλεπιδρά με το αντιγόνο με σειρά **μη ομοιοπολικών αλληλεπιδράσεων**
3. Τα τμήματα του αντιγόνου που αναγνωρίζονται από τα αντισώματα ονομάζονται **επίτοποι ή καθοριστές.**
4. Η αναγνώριση των διαφόρων αντιγονικών καθοριστών μπορεί να εξαρτάται από την αλληλουχία (**γραμμικοί καθοριστές**) ή από το σχήμα – δομή (**καθοριστές διαμόρφωσης**)

# ΕΠΪΤΟΠΟΙ

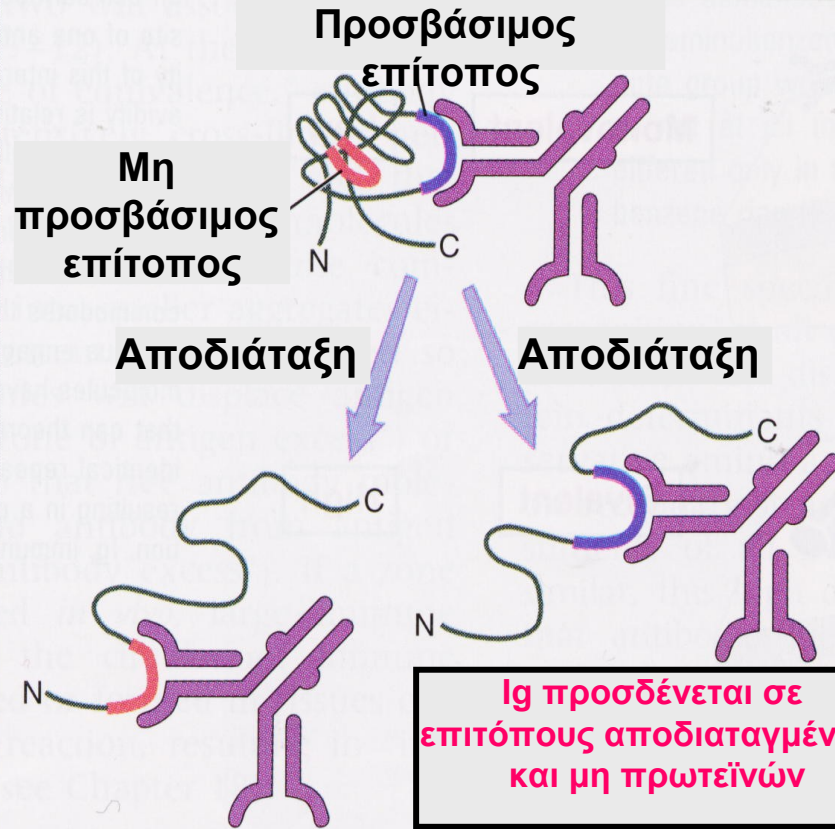
(διαμορφωτικοί, γραμμικοί)

## Διαμορφωτικοί



Απώλεια επίτοπου από αποδιάταξη

## Γραμμικοί

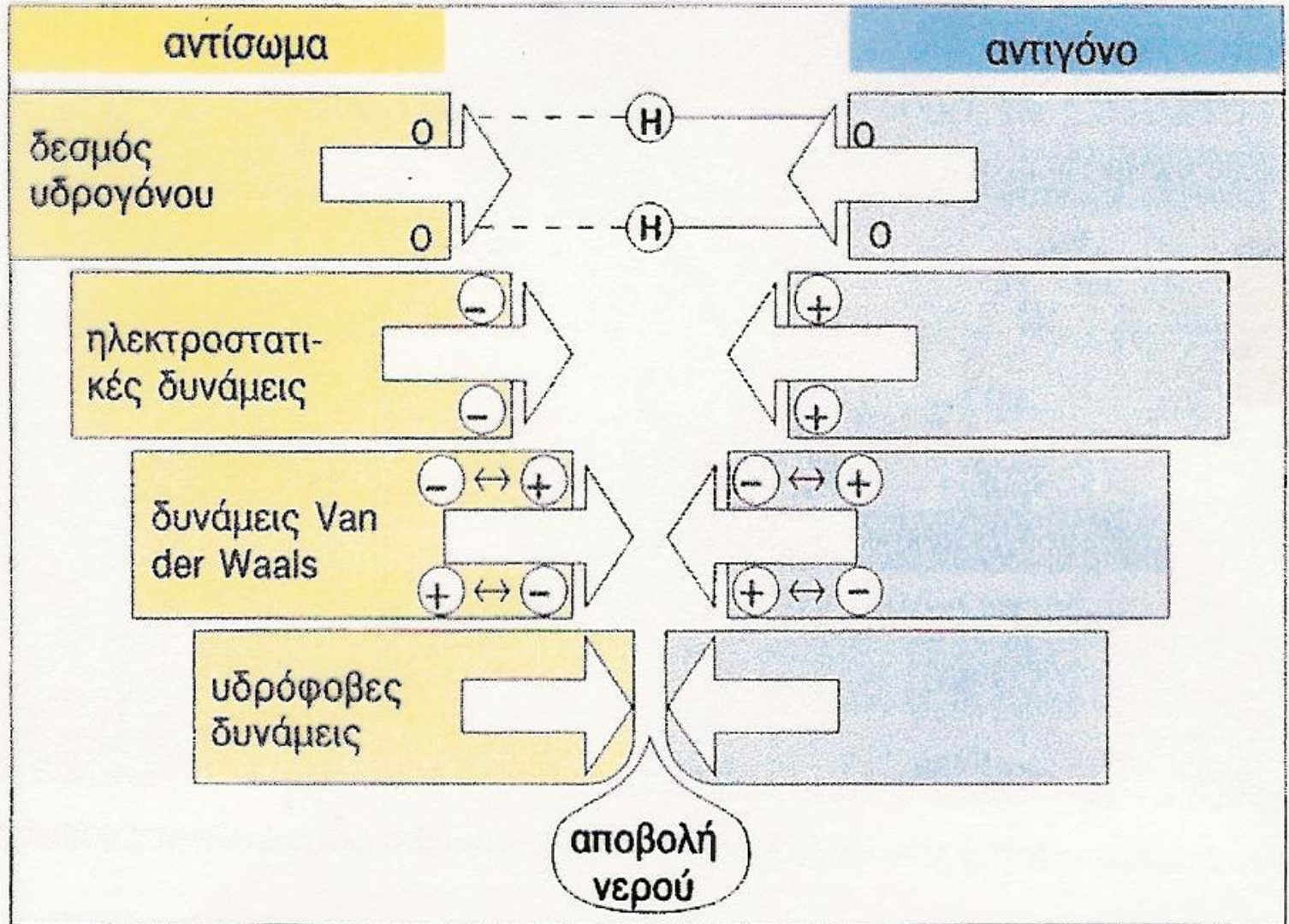


Ig προσδέεται σε επίτοπους αποδιαταγμένων και μη πρωτεϊνών

Ig προσδέεται σε επίτοπους αποδιαταγμένων πρωτεϊνών



# Δυνάμεις έλξης Ab-Ag (ρόλος της απόστασης)



# Συγγένεια Ab-Ag

- Συγγένεια (affinity): Είναι η ισχύς με την οποία η επιφάνεια πρόσδεσης του αντισώματος προσδένεται σε ένα αντιγόνο
- Εκφράζεται με τη σταθερά διάστασης της αντίδρασης



Όσο μικρότερη η  $K_d$  η συγγένεια είναι ισχυρότερη.

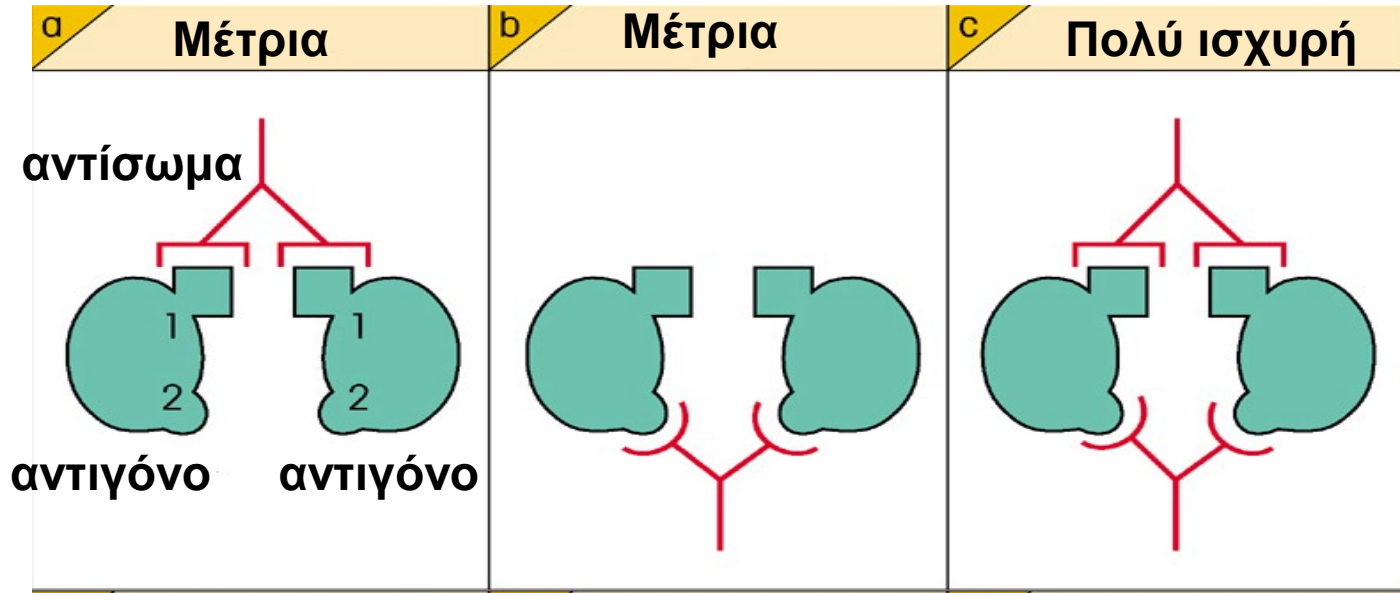
(σημαντικές  $K_d \sim 10^{-6} - 10^{-12} \text{ M}$ )

Συνήθως με την πρώτη ανοσοαπόκριση είναι μεταξύ  $10^{-6} - 10^{-9}$  ενώ στη δεύτερη διέγερση αυξάνει σε  $10^{-8} - 10^{-11}$  (**ωρίμανση συγγένειας**)

# Συγγένεια Ab-Ag

- Ανάλογα με τον ισότυπο κάθε αντισώματος οι θέσεις πρόσδεσης αντιγόνου μπορεί να είναι 2 (IgG, IgD, IgE), 4 (IgA) ή 10 (IgM)
- Άρα ένα αντίσωμα μπορεί να προσδεθεί σε πολλαπλούς επίτοπους ενός αντιγόνου και η ισχύς πλέον να εξαρτάται από αυτό τον αριθμό των επίτοπων. Στην περίπτωση αυτή η ολική ισχύς είναι πολύ μεγαλύτερη και καλείται **συνάφεια (avidity)**
- Τέλος υπάρχουν περιπτώσεις που αντισώματα έναντι ενός επίτοπου αναγνωρίζουν κάποιο δομικά παρόμοιο επίτοπο άλλου αντιγόνου και έχουμε το φαινόμενο της **διασταυρωτής αντίδρασης**

**Συνάφεια (avidity) = το αποτέλεσμα πολλαπλών προσδέσεων**  
(μεγαλύτερη λειτουργική σημασία από την συγγένεια)



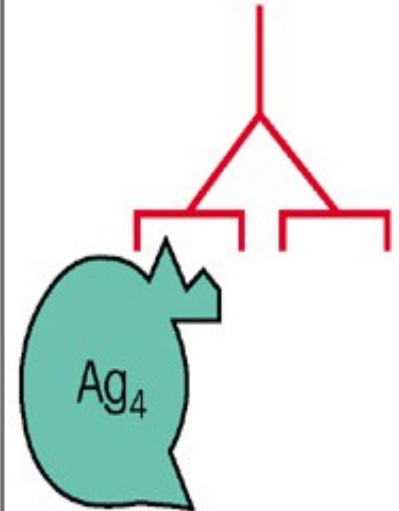
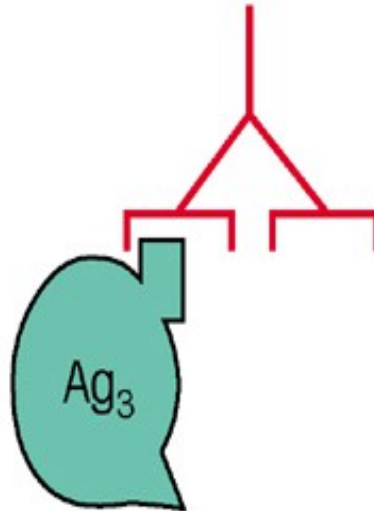
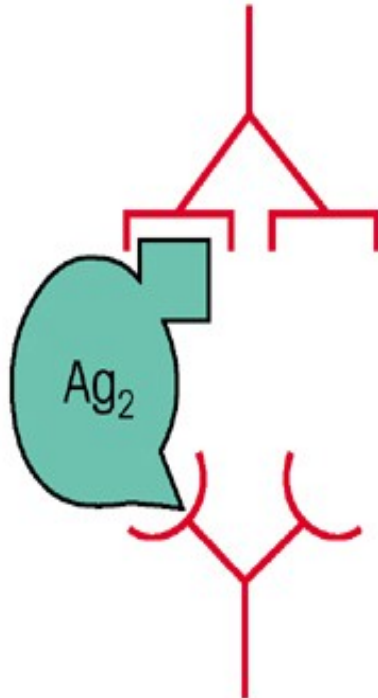
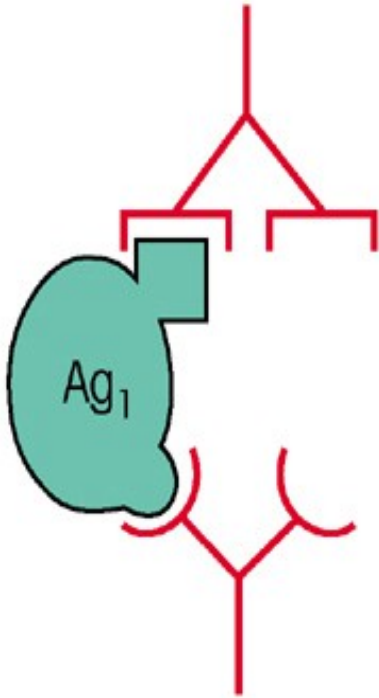
# Διασταυρούμενες αντιδράσεις Ab-Ag

Αρχικό  
αντιγόνο

Ένας ίδιος  
επίτοπος

Παρόμοιος  
επίτοπος

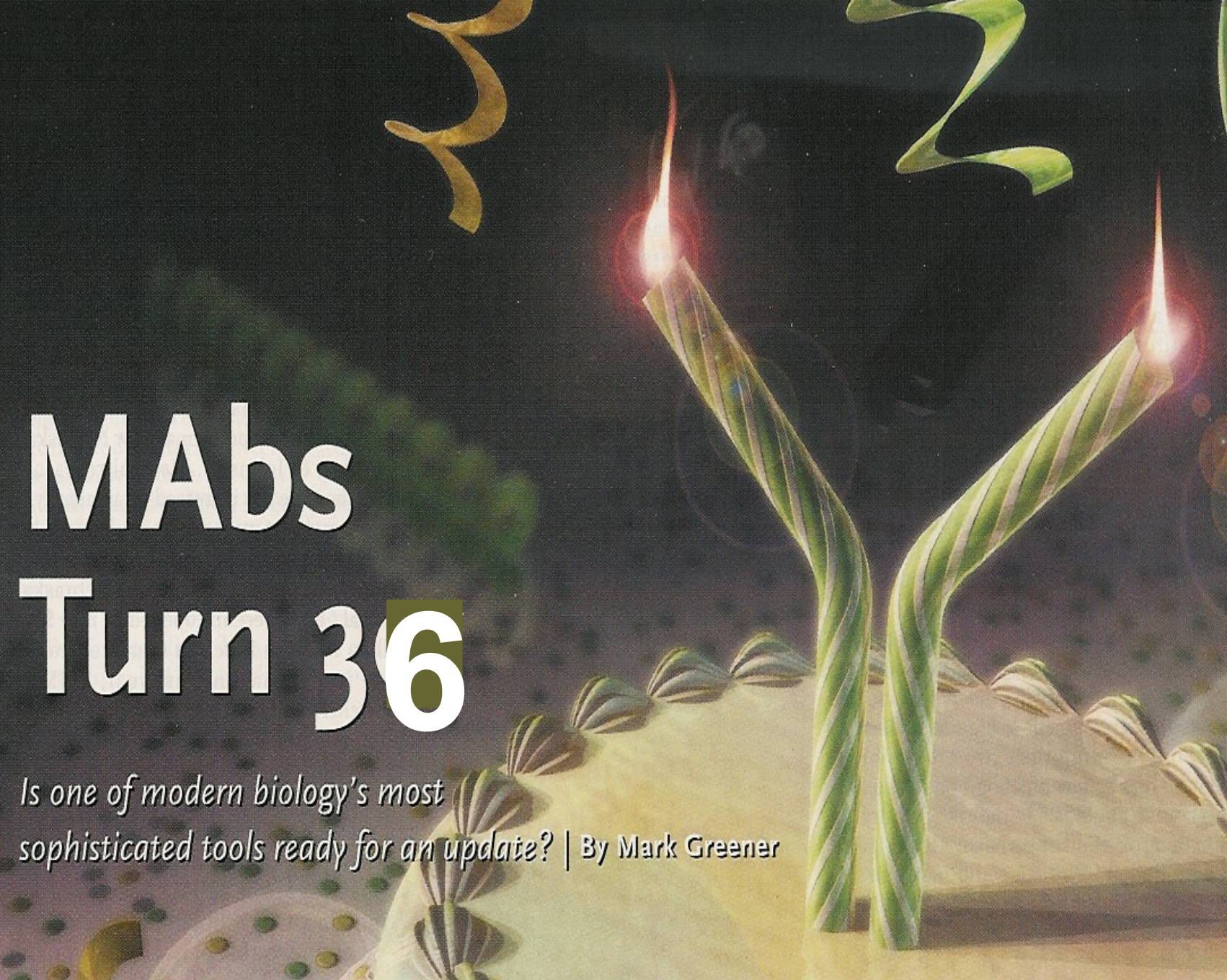
Χωρίς δομική  
ομοιότητα



ΔΙΑΣΤΑΥΡΟΥΜΕΝΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

ΟΧΙ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

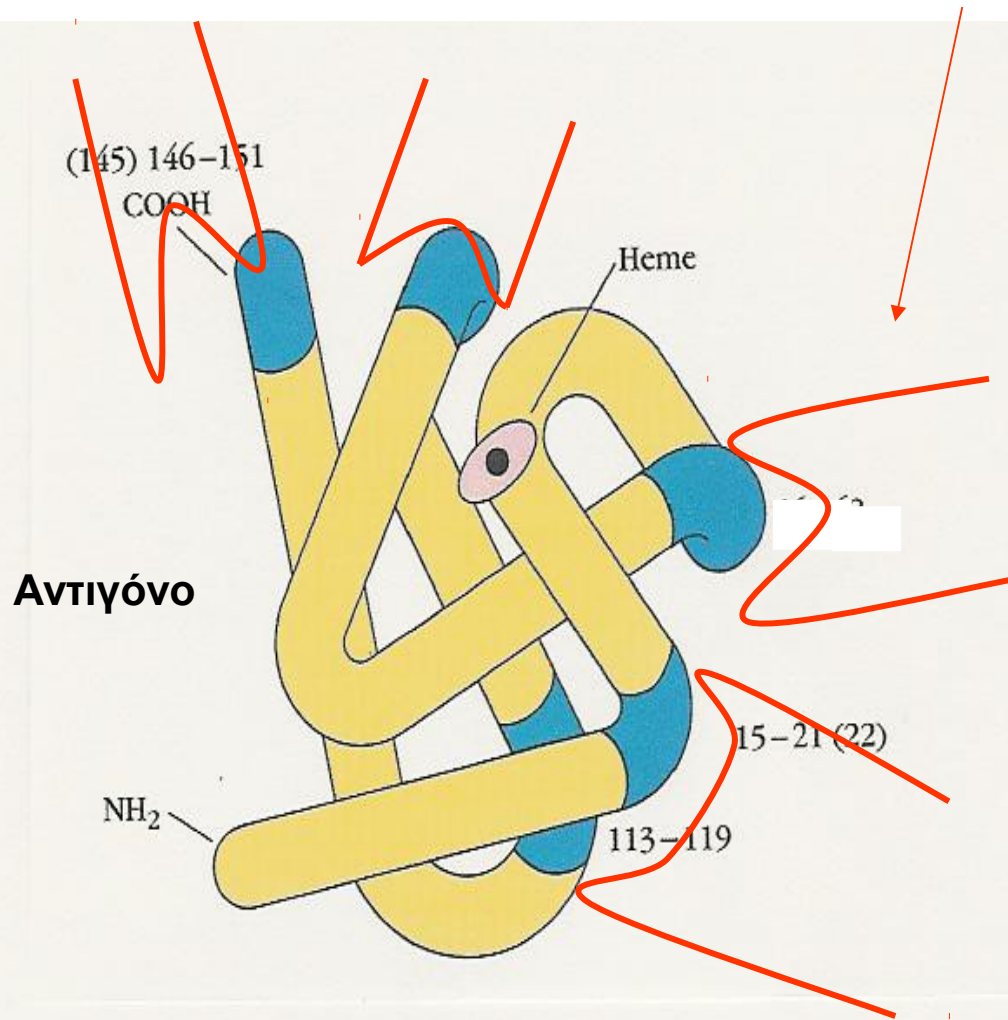
# Μονοκλωνικά αντισώματα

A birthday cake with lit candles and falling confetti. The background is dark with falling yellow and green streamers. The cake is light-colored with a scalloped edge. Two lit candles with green and white stripes are on top. The text 'MAbs Turn 36' is overlaid on the left side.

# MAbs Turn 36

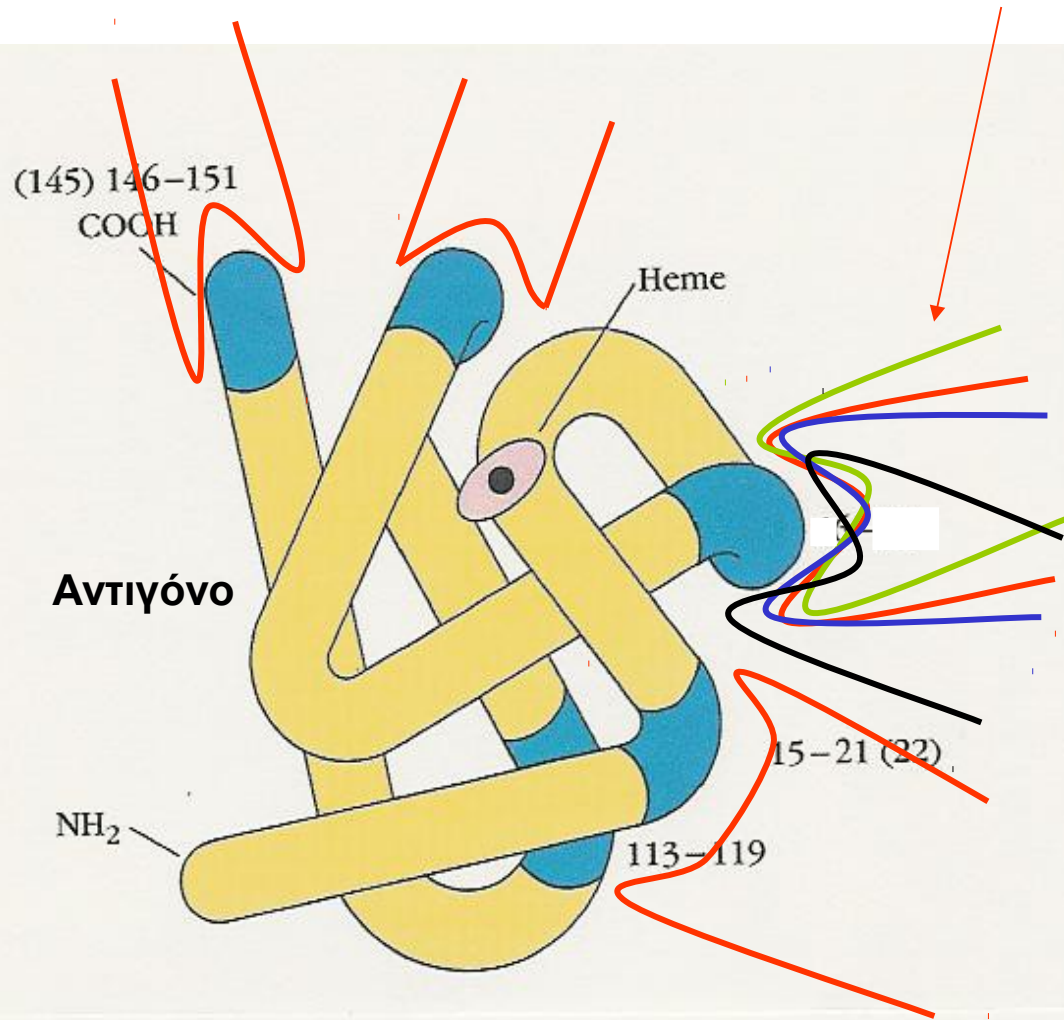
*Is one of modern biology's most sophisticated tools ready for an update? | By Mark Greener*

# Αντιγόνο με επίτοπους και αντισώματα

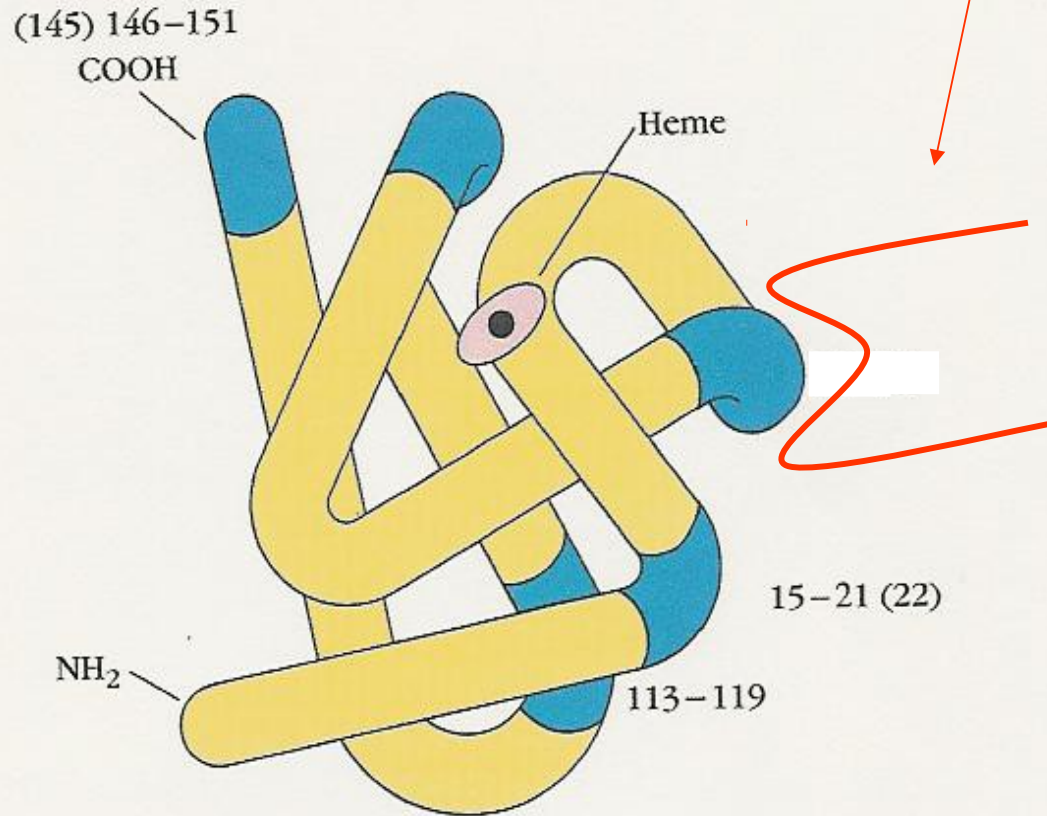




# Αντιγόνο με επίτοπους και αντισώματα



# Μονοκλωνικό αντίσωμα



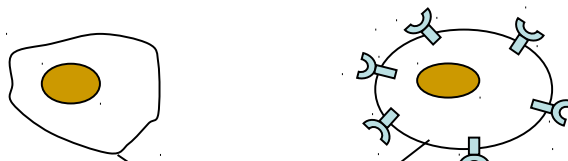
# Μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs)

**1975: Köhler και Milstein – τεχνολογία μονοκλωνικών αντισωμάτων**  
(Σύντηξη Β κυττάρων ανοσοποιημένου ζώου με 'αθάνατα' μυελωματικά κύτταρα και απομόνωση κλώνων υβριδωμάτων)



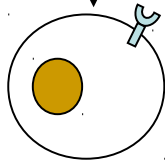
Ανοσοποίηση  
τροφικού με ένα  
αντιγόνο

Το νεοπλασματικό  
κύτταρο διαιρείται  
επ' άπειρον αλλά  
δεν παράγει mAbs

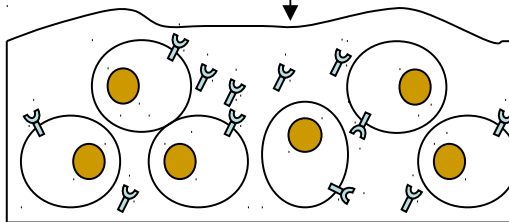


Το Β-κύτταρο παράγει το  
ειδικό αντίσωμα, αλλά  
δεν ζει αρκετό χρόνο

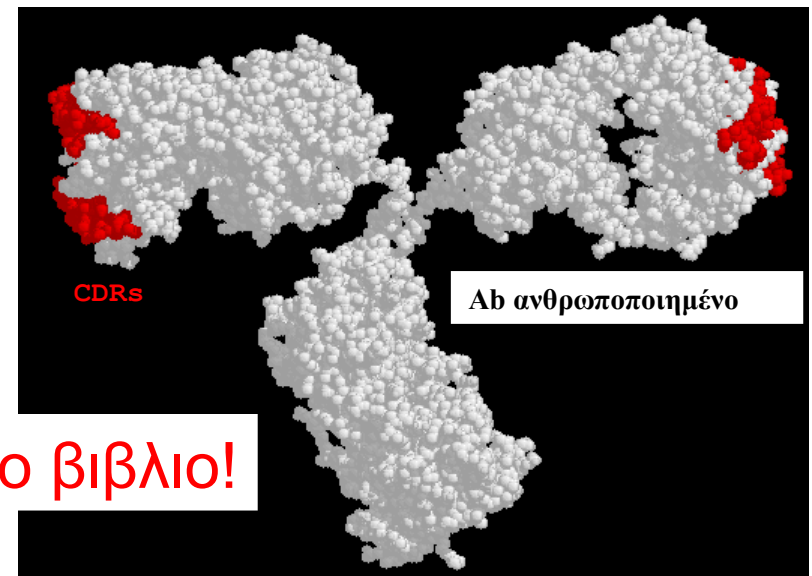
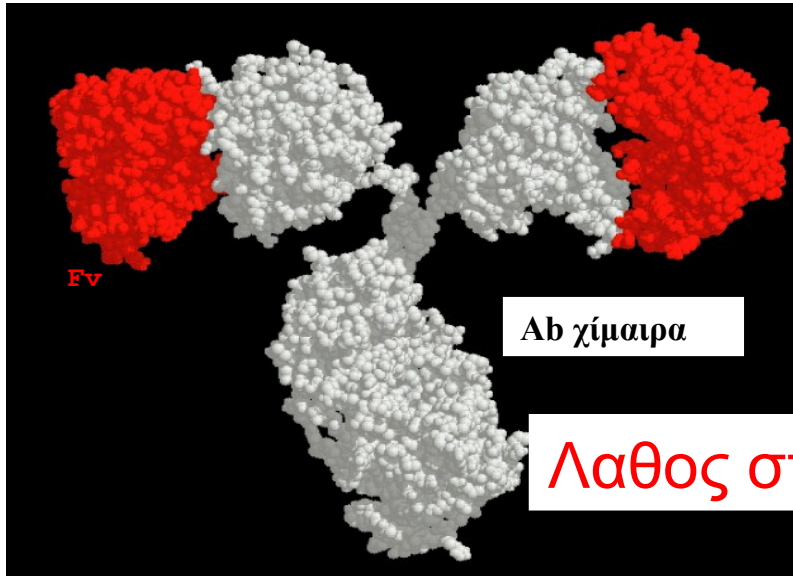
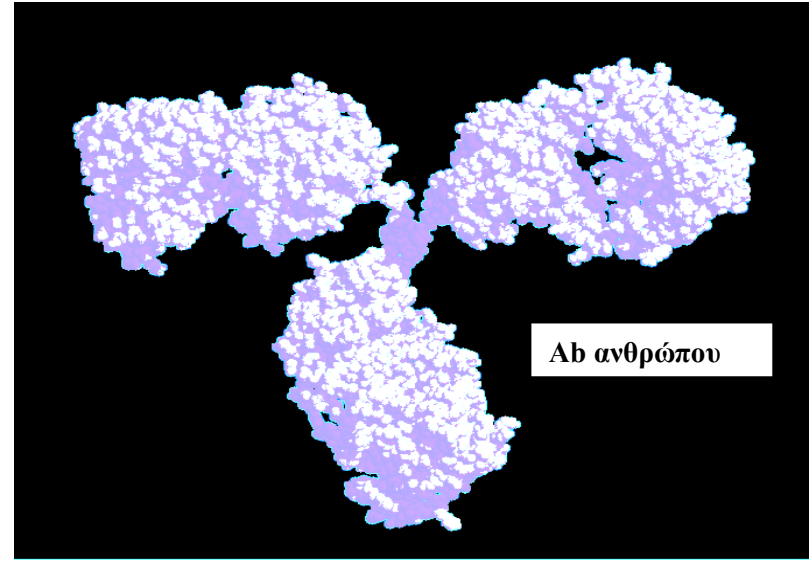
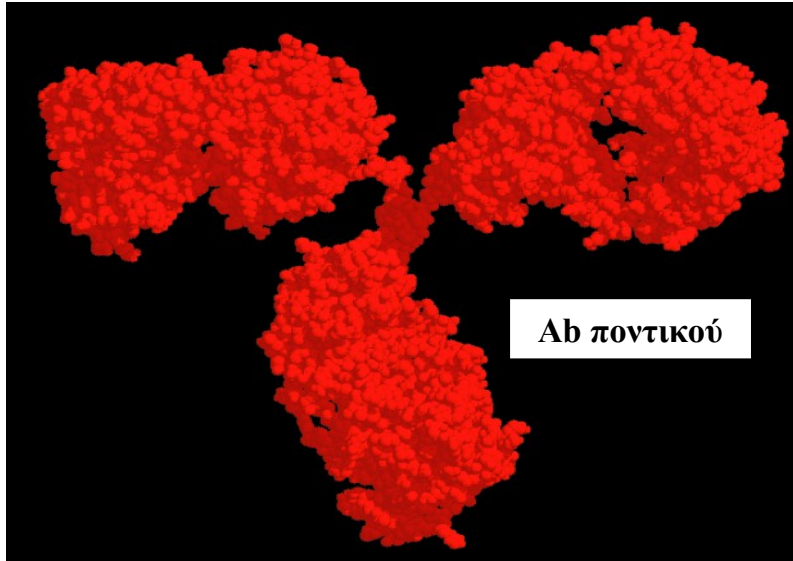
ΣΥΝΤΗΞΗ ΤΩΝ ΔΥΟ  
ΚΥΤΤΑΡΩΝ



Το υβριδικό κύτταρο παράγει  
ειδικό αντίσωμα και διαιρείται  
επ' άπειρον.



# Χιμαιρικά και ανθρωποποιημένα αντισώματα



Λαθος στο βιβλιο!

# Ανάγκη για ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα για θεραπεία. Πως μπορούν να κατασκευαστούν?



1. Κλασική τεχνολογία των υβριδωμάτων με ανοσοποιήσεις διαγονιδιακών «ανθρωποποιημένων» ποντικών
2. Τεχνολογία ανασυνδυασμένων τμημάτων των αντισωμάτων που εκφράζονται στην επιφάνεια βακτηριοφάγων (τεχνική phage-display)

## **Χρήσεις των μονοκλωνικών αντισωμάτων**

- **Βιοϊατρική έρευνα**
- **Διάγνωση**
- **Θεραπεία (π.χ. θεραπεία όγκων με ανοσοτοξίνες)**



# Therapeutic MAbs: Saving Lives and Making Billions

*Monoclonal antibodies spur a lucrative new period in biomedicine* | By Kelli Miller Stacy

# Approved Therapeutic Monoclonal Antibodies- 2003

Anti-gen	Indication	Product Name	Antibody Type	Approved	Companies
	<b>Cancer</b>				
CD20 (B cell)	Colorectal	Panorex+ edrecolomab	▶ Murine Mab	1995	Centocor, Johnson & Johnson
	Non-Hodgkin's lymphoma (NHL)	Rituxan rituximab	➔ Chimeric Mab	1997	IDEC, Genentech, and Roche
HER2	Metastatic breast cancer	Herceptin trastuzumab	➔ Humanized Mab	1998	Genentech, Roche
CD33	Acute myeloid leukemia	Mylotarg gemtuzumab ozogamicin	Humanized Mab conjugated to calicheamicin	2000	Celltech Chiroscience, Wyeth
CD52	B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL)	Campath alemtuzumab	➔ Humanized Mab	2001	Millennium Pharmaceuticals, Ilex Oncology
CD20 (B cell)	Non-Hodgkin's lymphoma	Zevalin™ Ibritumomab Tiuxetan	Murine Mab combined with yttrium 90	2002	Idec Pharmaceuticals
	<b>Cardiovascular Disorders</b>				
GP-R	Coronary intervention and angioplasty	Reopro abciximab	➔ Fab derived from chimeric Mab	1994	Centocor, Johnson & Johnson
	Refractory unstable angina	Reopro abciximab	➔ Fab derived from chimeric Mab	1997	Centocor, Johnson & Johnson
	<b>Inflammatory Diseases</b>				
IgE	Allergic asthma	Xolair omalizumab	➔ Humanized Mab	2002	Genentech, Novartis
	Crohn's disease	Remicade Infliximab	➔ Chimeric Mab	1998	Centocor, Johnson & Johnson
TNFa	Rheumatoid arthritis	Remicade Infliximab	➔ Chimeric Mab	1999	Centocor, Johnson & Johnson
	Rheumatoid arthritis	Humira adalimumab	▶ Fully human Mab	2002	Abbott, Cambridge Antibody Technology
	<b>Infectious Diseases</b>				
	Respiratory syncytial virus	Synagis palivizumab	➔ Humanized Mab	1998	Medimmune
	<b>Transplantation</b>				
CD3	Organ transplant rejection	Orthoclone OKT3 muromomab-CD3	▶ Murine Mab	1986	Ortho Biotech, Johnson & Johnson
IL2	Kidney transplant rejection	Zenapax daclizumab	➔ Humanized Mab	1997	Protein Design Labs
	Kidney transplant rejection	Simulect basiliximab	➔ Chimeric Mab	1998	Novartis



# 2008 (23 mAbs)

Example FDA approved therapeutic monoclonal antibodies<sup>[1]</sup>

1	Antibody	Brand name	Approval	Type	Target	Approved treatment(s)
2	<a href="#">Muromonab-CD3</a>	Orthoclone OKT3	1986	murine	T cell CD3 Receptor	Transplant rejection
4	<a href="#">Abciximab</a>	ReoPro	1994	chimeric	<a href="#">inhibition of glycoprotein IIb/IIIa</a>	<a href="#">Cardiovascular disease</a>
5	<a href="#">Daclizumab</a>	Zenapax	1997	humanized	IL-2R $\alpha$ receptor (CD25)	Transplant rejection
6	<a href="#">Rituximab</a>	Rituxan, Mabthera	1997	chimeric	<a href="#">CD20</a>	<a href="#">Non-Hodgkin lymphoma</a>
7	<a href="#">Basiliximab</a>	Simulect	1998	chimeric	IL-2R $\alpha$ receptor (CD25)	<a href="#">Transplant rejection</a>
8	<a href="#">Infliximab</a>	Remicade	1998	chimeric	inhibition of TNF- $\alpha$ signaling	<a href="#">Several autoimmune disorders</a>
9	<a href="#">Palivizumab</a>	Synagis	1998	humanized	an epitope of the RSV F protein	<a href="#">Respiratory Syncytial Virus</a>
10	<a href="#">Trastuzumab</a>	Herceptin	1998	humanized	<a href="#">ErbB2</a>	<a href="#">Breast cancer</a>
11	<a href="#">Gemtuzumab</a>	Mylotarg	2000	humanized	<a href="#">CD33</a>	Acute myelogenous leukemia (with calicheamicin)
12	<a href="#">Alemtuzumab</a>	Campath	2001	humanized	<a href="#">CD52</a>	<a href="#">Chronic lymphocytic leukemia</a>
13	<a href="#">Adalimumab</a>	Humira	2002	human	<a href="#">inhibition of TNF-<math>\alpha</math> signaling</a>	<a href="#">Several auto-immune disorders</a>
14	<a href="#">Efalizumab</a>	Raptiva	2002	humanized	<a href="#">CD11a</a>	<a href="#">Psoriasis</a>
15	<a href="#">Ibritumomab tiuxetan</a>	Zevalin	2002	murine	<a href="#">CD20</a>	Non-Hodgkin lymphoma (with yttrium-90 or indium-111)
16	<a href="#">Tositumomab</a>	Bexxar	2003	murine	<a href="#">CD20</a>	Non-Hodgkin lymphoma
17	<a href="#">Bevacizumab</a>	Avastin	2004	humanized	<a href="#">Vascular endothelial growth factor (VEGF)</a>	<a href="#">Colorectal cancer</a>
18	<a href="#">Cetuximab</a>	Erbix	2004	chimeric	<a href="#">epidermal growth factor receptor</a>	Colorectal cancer, Head and neck cancer
19	<a href="#">Omalizumab</a>	Xolair	2004	humanized	<a href="#">immunoglobulin E (IgE)</a>	mainly allergy-related asthma
20	<a href="#">Natalizumab</a>	Tysabri	2006	humanized	<a href="#">alpha-4 (<math>\alpha</math>4) integrin,</a>	Multiple sclerosis and Crohn's disease
21	<a href="#">Panitumumab</a>	Vectibix	2006	human	epidermal growth factor receptor	<a href="#">Colorectal cancer</a>
22	<a href="#">Ranibizumab</a>	Lucentis	2006	humanized	<a href="#">Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A)</a>	<a href="#">Macular degeneration</a>
23	<a href="#">Eculizumab</a>	Soliris	2007	humanized	<a href="#">Complement system protein C5</a>	<a href="#">Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</a>
24	<a href="#">Certolizumab pegol</a>	Cimzia	2008	humanized	<a href="#">inhibition of TNF-<math>\alpha</math> signaling</a>	<a href="#">Crohn's disease</a>

## FDA approved therapeutic monoclonal antibodies (30 in 2011)

Antibody	Brand name	Approval date	Type	Target	Indication (What it's approved to treat)
Abciximab	ReoPro	1994	chimeric	inhibition of glycoprotein IIb/IIIa	Cardiovascular disease
Daclizumab	Zenapax	1997	humanized	IL-2R $\alpha$ receptor (CD25)	Transplant rejection
Rituximab	Rituxan, Mabthera	1997	chimeric	CD20	Non-Hodgkin lymphoma
Basiliximab	Simulect	1998	chimeric	IL-2R $\alpha$ receptor (CD25)	Transplant rejection
Infliximab	Remicade	1998	chimeric	inhibition of TNF- $\alpha$ signaling	Several autoimmune disorders
Palivizumab	Synagis	1998	humanized	an epitope of the RSV F protein	Respiratory Syncytial Virus
Trastuzumab	Herceptin	1998	humanized	ErbB2	Breast cancer
Gemtuzumab	Mylotarg	2000	humanized	CD33	Acute myelogenous leukemia (with calicheamicin)
Alemtuzumab	Campath	2001	humanized	CD52	Chronic lymphocytic leukemia
Adalimumab	Humira	2002	human	inhibition of TNF- $\alpha$ signaling	Several auto-immune disorders
Efalizumab	Raptiva	2002	humanized	CD11a	Psoriasis
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin	2002	murine	CD20	Non-Hodgkin lymphoma (with yttrium-90 or indium-111)
Tositumomab	Bexxar	2003	murine	CD20	Non-Hodgkin lymphoma
Bevacizumab	Avastin	2004	humanized	VEGF	Colorectal cancer, macular degeneration
Cetuximab	Erbix	2004	chimeric	epidermal growth factor receptor	Colorectal cancer, Head and neck cancer
Omalizumab	Xolair	2004	humanized	Immunoglobulin E (IgE)	mainly allergy-related asthma
Natalizumab	Tysabri	2006	humanized	alpha-4 ( $\alpha$ 4) integrin, epidermal growth factor receptor	Multiple sclerosis and Crohn's disease
Panitumumab	Vectibix	2006	human	epidermal growth factor receptor	Colorectal cancer
Ranibizumab	Lucentis	2006	humanized	VEGF-A	Macular degeneration
Eculizumab	Soliris	2007	humanized	Complement system protein C5	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Certolizumab pegol <sup>[19]</sup>	Cimzia	2008	humanized	inhibition of TNF- $\alpha$ signaling	Crohn's disease
Canakinumab	Ilaris	2009	Human	IL-1 $\beta$	Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS), Rheumatoid arthritis, Psoriatic arthritis, and Ankylosing spondylitis
Golimumab	Simponi	2009	Human	TNF-alpha inhibitor	Ankylosing spondylitis
Ofatumumab	Arzerra	2009	Human	CD20	Chronic lymphocytic leukemia
Denosumab	Prolia , Xgeva	2010	Human	RANK Ligand inhibitor	Postmenopausal osteoporosis , Solid tumor's bony metastases
Tocilizumab ( or Atlizumab )	Actemra	2010	Humanised	Anti- IL-6R	Rheumatoid arthritis
Belimumab	Benlysta	2011	human	inhibit of B- cell activating factor	SLE

## Η ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΟΥ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ

- **Οι αντιγονικοί υποδοχείς των λεμφοκυττάρων**

- Αντισώματα

- **Αντιγονικοί υποδοχείς των Τ κυττάρων**

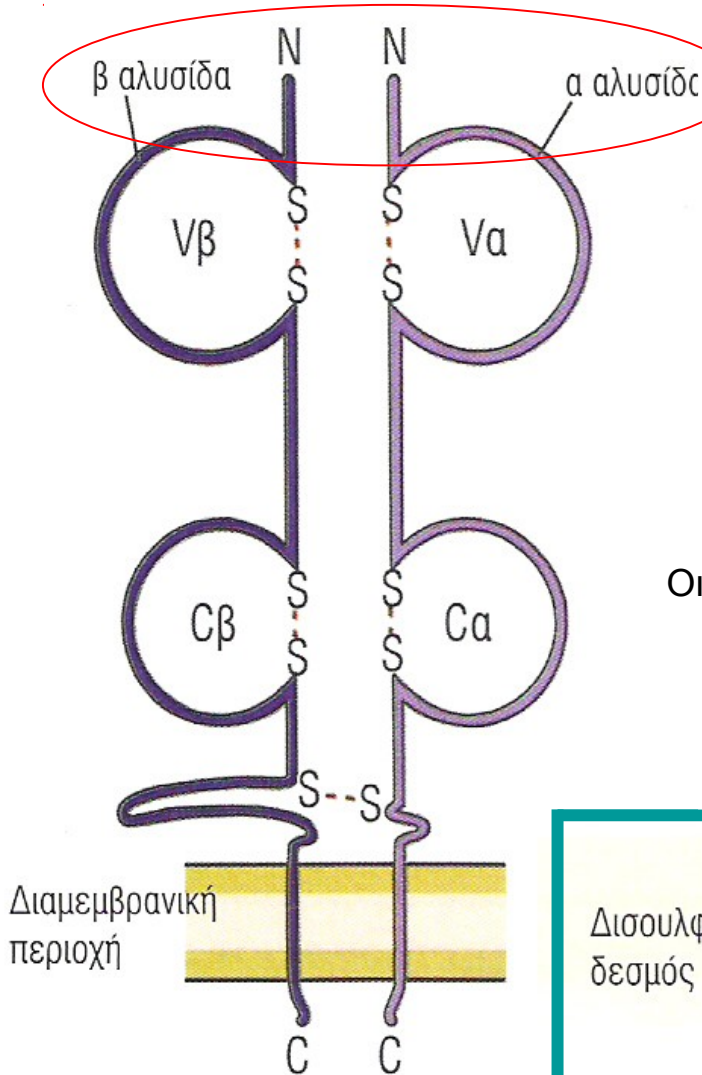
- **Η ανάπτυξη του ανοσιακού ρεπερτορίου**

- Παραγωγή ποικίλων αντιγονικών υποδοχέων

- Ωρίμανση και επιλογή των Β λεμφοκυττάρων

- Ωρίμανση και επιλογή των Τ λεμφοκυττάρων

# Η δομή του TCR



Ο TCR που είναι υπεύθυνος για πεπτιδικά αντιγόνα αποτελείται από μια  $\alpha$  και μια  $\beta$  Αλυσίδες. Κάθε αλυσίδα έχει μια μεταβλητή (V) και μια σταθερή (C) περιοχή

Οι μεταβλητές και οι σταθερές περιοχές είναι ομόλογες με τις αντίστοιχες των αντισωμάτων, με τρεις υπερμεταβλητές και τη CDR3 ως την πιο μεταβλητή

Οι TCR υπάρχουν μόνο ως αγκυροβολημένοι και ποτέ ως εκκρινόμενοι

Περιοχή Ig  
Δισουλφιδικός δεσμός



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

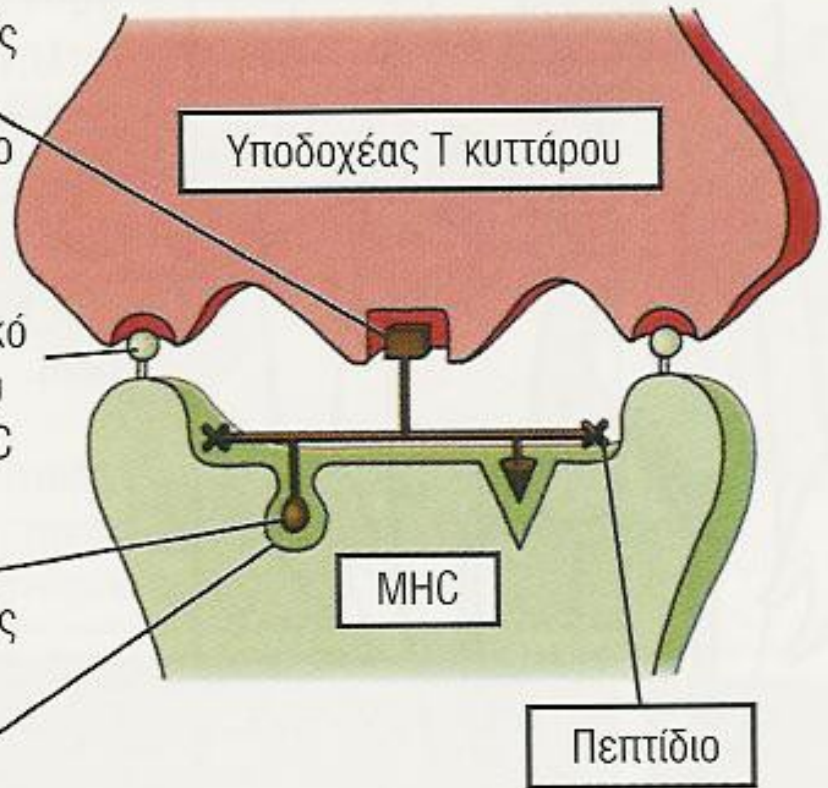
**Αντιγόνο-παρουσιαστικό κύτταρο**

Αμινοξύ αγκυροβόλησης του πεπτιδίου

MHC

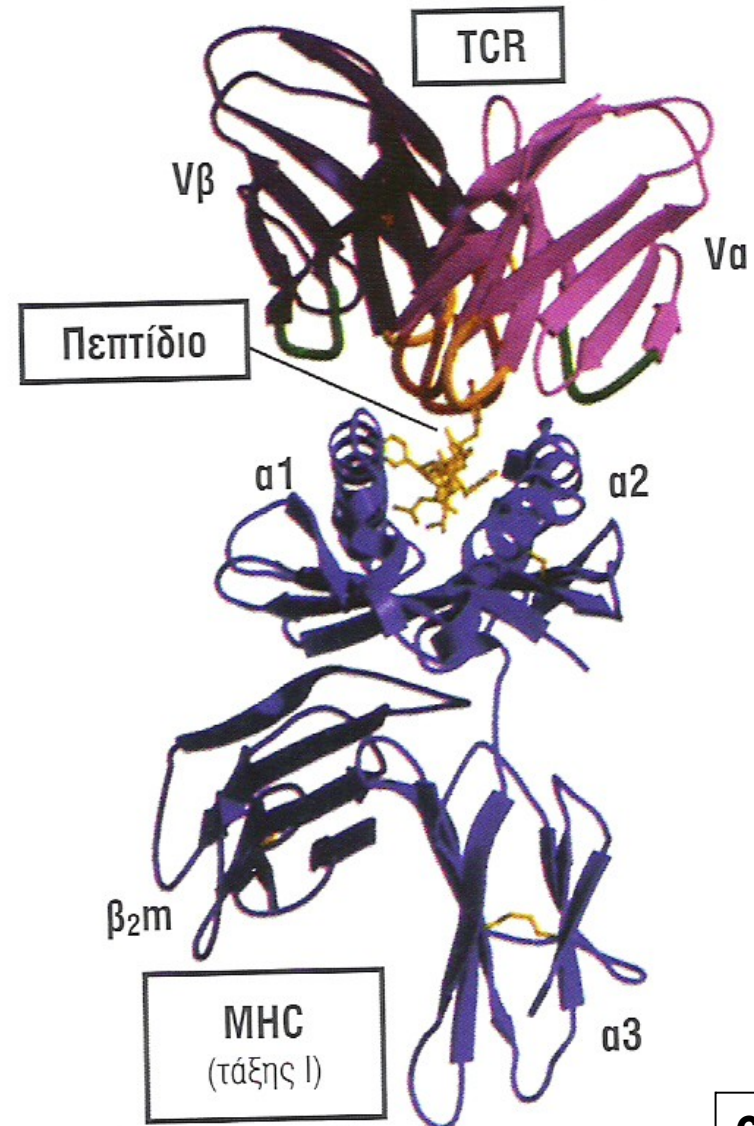
“Θύλακας” του μορίου MHC

Πεπτίδιο



# Η αναγνώριση ενός συμπλέγματος πεπτιδίου-MHC από ένα TCR

Η κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ έδειξε ότι κάθε TCR αναγνωρίζει 1-3 αμινοξέα του αντιγόνου και μερικά αμινοξέα του MHC



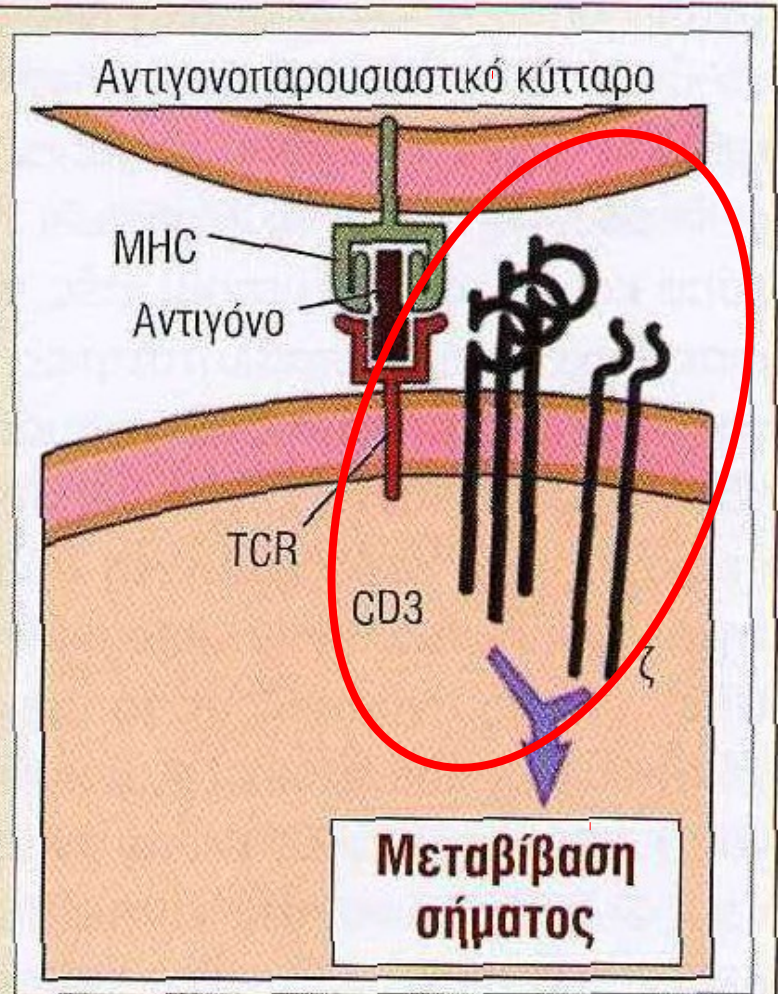
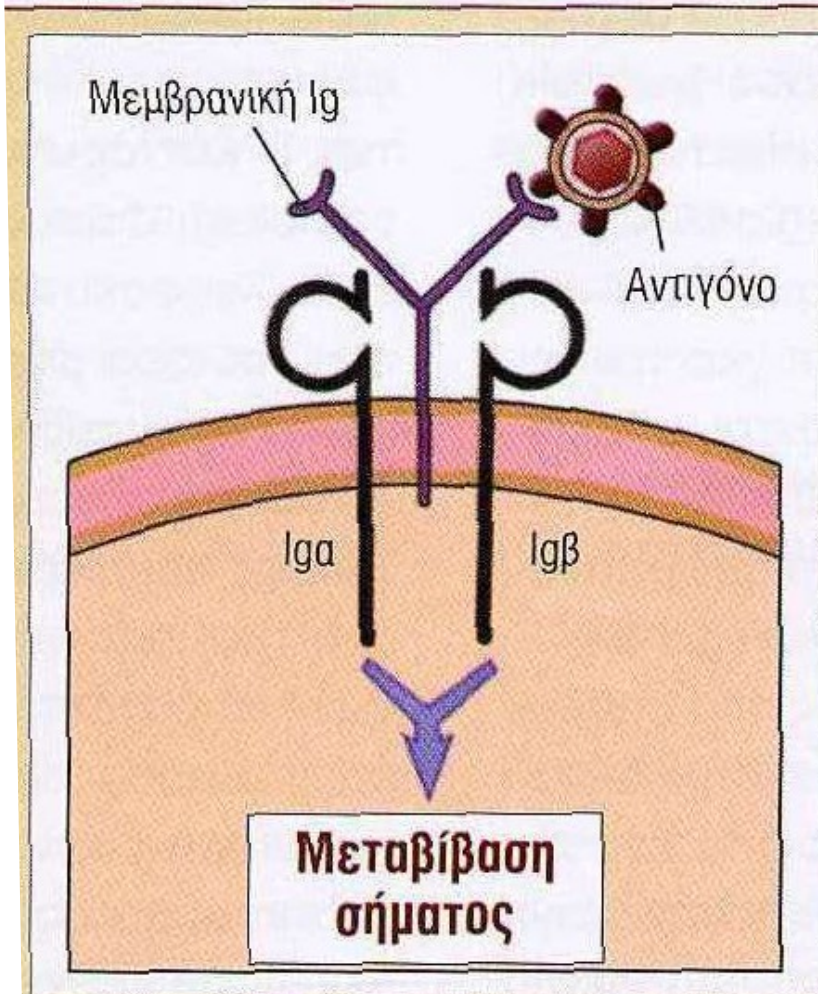
# γδ TCR

- 5-10% των T κυττάρων εκφράζουν γδ TCR.
- Παρόμοιος με τον αβ TCR, αλλά με διαφορετική ειδικότητα.
- Αντιγόνα: **μη πεπτιδικά** (λιπίδια κλπ) που παρουσιάζονται από μη MHC μόρια (**CD1**) .
- Τα γδ T κύτταρα είναι άφθονα στα επιθήλια.
- Μάλλον αναγνωρίζουν συνήθεις μικροοργανισμούς στην επιφάνεια των επιθηλίων.

# Τα συμπλέγματα υποδοχέων των Β και Τ κυττάρων

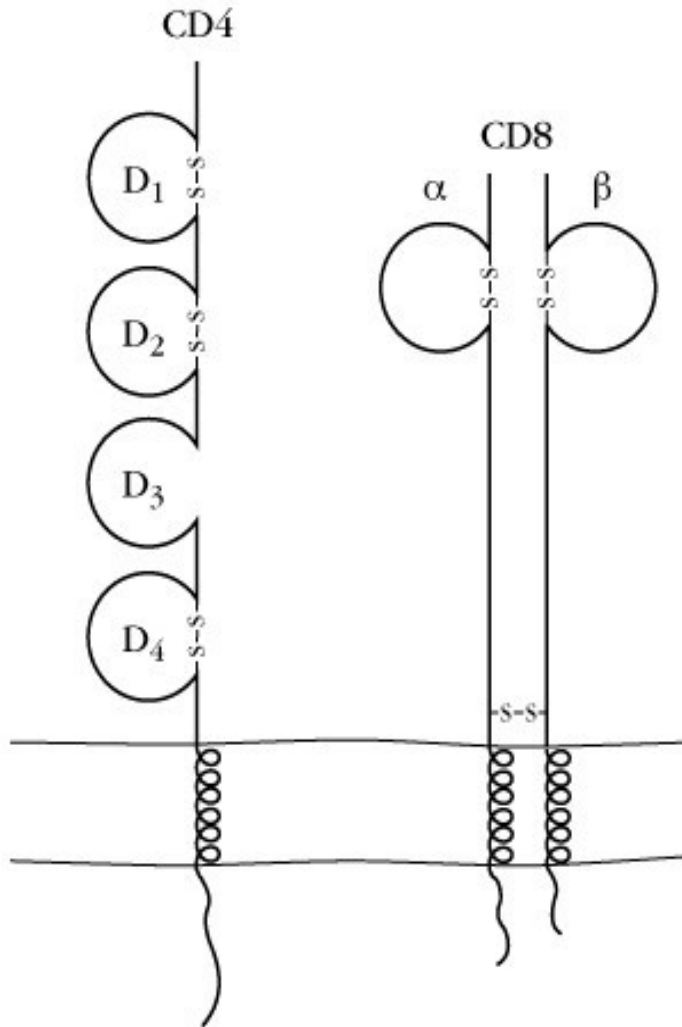
Αντίσωμα (ανοσοσφαιρίνη)

Υποδοχέας Τ κυττάρων (TCR)

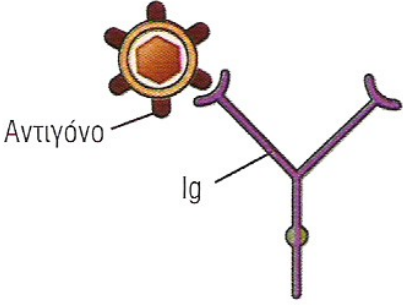
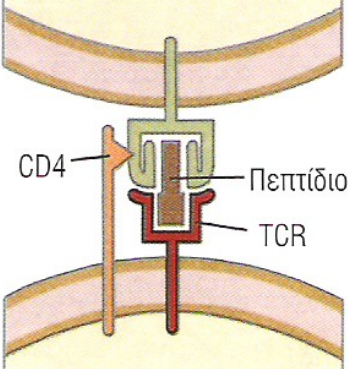




# Συνυποδοχείς CD4 και CD8



# Τα χαρακτηριστικά της αναγνώρισης του αντιγόνου από αντισώματα και TCR

Χαρακτηριστικό	Μόρια σύνδεσης αντιγόνου	
	<p data-bbox="645 189 1021 230"><b>Ανοσοσφαιρίνη (Ig)</b></p> 	<p data-bbox="1260 189 1345 230"><b>TCR</b></p> 
<p data-bbox="35 702 522 743"><b>Περιοχή πρόσδεσης Ag</b></p>	<p data-bbox="594 702 1086 743">3 V<sub>H</sub> CDRs και 3 V<sub>L</sub> CDRs</p>	<p data-bbox="1158 702 1649 743">3 V<sub>α</sub> CDRs και 3 V<sub>β</sub> CDRs</p>
<p data-bbox="35 820 556 949"><b>Δομές του <u>αντιγόνου</u> που αναγνωρίζονται (επίτοποι)</b></p>	<p data-bbox="594 820 1079 985">Γραμμικοί και <b>διαμορφωτικοί</b> επίτοποι μακρομορίων και <b>μικρών</b> χημικών ενώσεων</p>	<p data-bbox="1158 820 1649 943">Μόνο 1-3 αμινοξέα ενός πεπτιδίου + πολυμορφικά αμινοξέα του MHC</p>
<p data-bbox="35 1020 532 1103"><b>Συγγένεια σύνδεσης του αντιγόνου</b></p>	<p data-bbox="594 1020 1106 1155">K<sub>d</sub> 10<sup>-7</sup> – 10<sup>-11</sup> M. <b>Αυξάνει</b> στις δευτερογενείς απαντήσεις</p>	<p data-bbox="1158 1020 1547 1103">~1000x ασθενέστερη (K<sub>d</sub> 10<sup>-5</sup> – 10<sup>-7</sup> M)</p>
<p data-bbox="35 1185 549 1267"><b>Επικουρικά μόρια που συμμετέχουν στη <u>σύνδεση</u></b></p>	<p data-bbox="594 1185 737 1223">Κανένα</p>	<p data-bbox="1158 1185 1472 1223">Το CD4 ή το CD8</p>

# Η ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΟΥ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ

- **Οι αντιγονικοί υποδοχείς των λεμφοκυττάρων**
  - Αντισώματα
  - Αντιγονικοί υποδοχείς των Τ κυττάρων

## • Η ανάπτυξη του ανοσιακού ρεπερτορίου

- Η παραγωγή ποικιλόμορφων αντιγονικών υποδοχέων
- Ωρίμανση και επιλογή των Β λεμφοκυττάρων
- Ωρίμανση και επιλογή των Τ λεμφοκυττάρων

# Ανάπτυξη ανοσιακού ρεπερτόριου

- Το ερώτημα που τίθεται είναι πώς δημιουργείται η τεράστια ποικιλομορφία των υποδοχέων των Β και Τ κυττάρων
- Σύμφωνα με τη θεωρία της κλωνικής επιλογής, υπάρχουν πολλοί κλώνοι με διαφορετική ειδικότητα (μέχρι και  $10^9$ ). **Οι κλώνοι αυτοί προυπάρχουν της επαφής με το αντιγόνο**
- Δεν είναι λογικό να υπάρχει ένα γονίδιο που να κωδικοποιεί για κάθε υποδοχέα γιατί θα έπρεπε να απασχολείται μεγάλο μέρος του γονιδιώματος με αυτό το έργο

# ΩΡΙΜΑΝΣΗ ΤΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

- Η ωρίμανση των λεμφοκυττάρων απαιτεί πολλαπλασιασμό των ανώριμων, έκφραση γονιδίων των αντιγονικών υποδοχέων και επιλογή εκείνων που εκφράζουν τους χρήσιμους υποδοχείς. Τα Β κύτταρα ωριμάζουν στο μυελό των οστών ενώ τα Τ κύτταρα στο θύμο αδέννα.
- Τα ανώριμα λεμφοκύτταρα πολλαπλασιάζονται με τρομακτικό ρυθμό, με διέγερση από ιντερλευκίνη-7 (IL-7) . Η IL-7 οδηγεί την παραγωγή μεγάλου αριθμού πρόδρομων Τ και Β κυττάρων που είναι έτοιμα να δεχτούν υποδοχείς.
- Οι αντιγονικοί υποδοχείς παράγονται από πολλά τμήματα γονιδίων που είναι διακριτά/ξεχωριστά και ανασυνδυάζονται κατά την ωρίμανση
- Τα ώριμα λεμφοκύτταρα επιλέγονται στη συνέχεια με βάση την έκφραση των κατάλληλων αντιγονικών υποδοχέων και στο τι αναγνωρίζουν αυτοί οι υποδοχείς

# ΩΡΙΜΑΝΣΗ ΤΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΓΕΓΟΝΟΣ ΣΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ  
ΩΡΙΜΑΝΣΗΣ ΕΙΝΑΙ Ο **ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ**  
ΚΑΙ Η **ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ** ΤΩΝ  
ΑΝΤΙΓΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

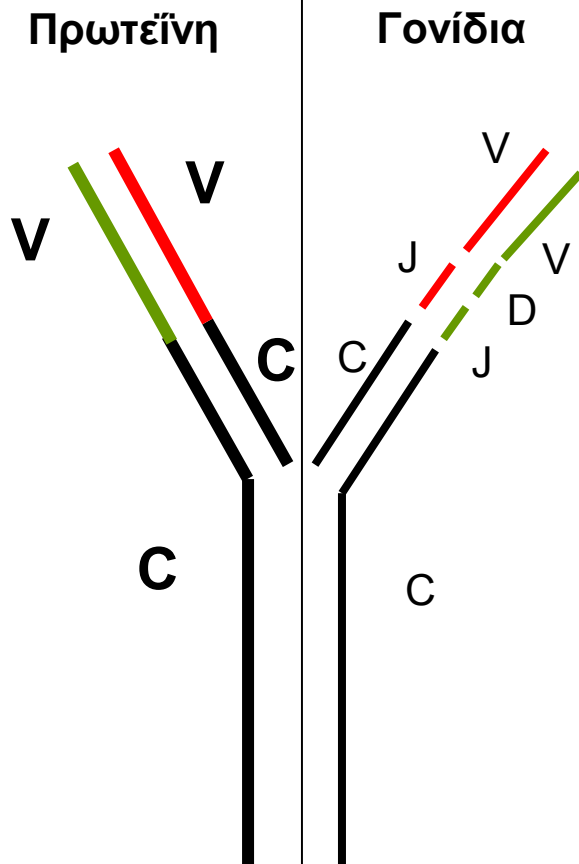
# ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΩΝ ΑΝΤΙΓΟΝΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Η έκφραση ξεκινά με **Σωματικό ανασυνδυασμό ή Αναδιάταξη ή Ανακατάταξη γονιδίων** για τις μεταβλητές περιοχές

Τα πολυδύναμα προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα (μυελός) και τα πρώιμα λεμφοειδή περιέχουν γονίδια ανοσοσφαιρινών και TCR με διαμόρφωση που οι γενετικοί τόποι των βαριών και ελαφριών αλυσίδων των ανοσοσφαιρινών και των α και β αλυσίδων των TCRs περιέχουν πολλαπλά γονίδια (λίγες εκατοντάδες) για τις **μεταβλητές τους** περιοχές (V) και πολύ λίγα ή και ένα για τις **σταθερές** (C)

Μεταξύ V και C υπάρχουν γονίδια συνδετικών τμημάτων και γονιδιακά τμήματα ποικιλομορφίας (J) και (D). Τα τελευταία συναντώνται μόνο στις βαριές αλυσίδες και στη β των TCRs.

# Ig τμήματα στο επίπεδο πρωτεΐνης και γονιδίου

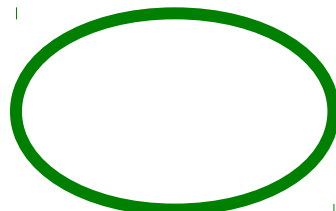
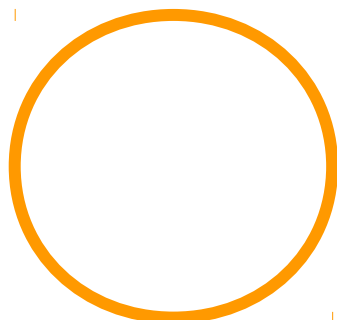
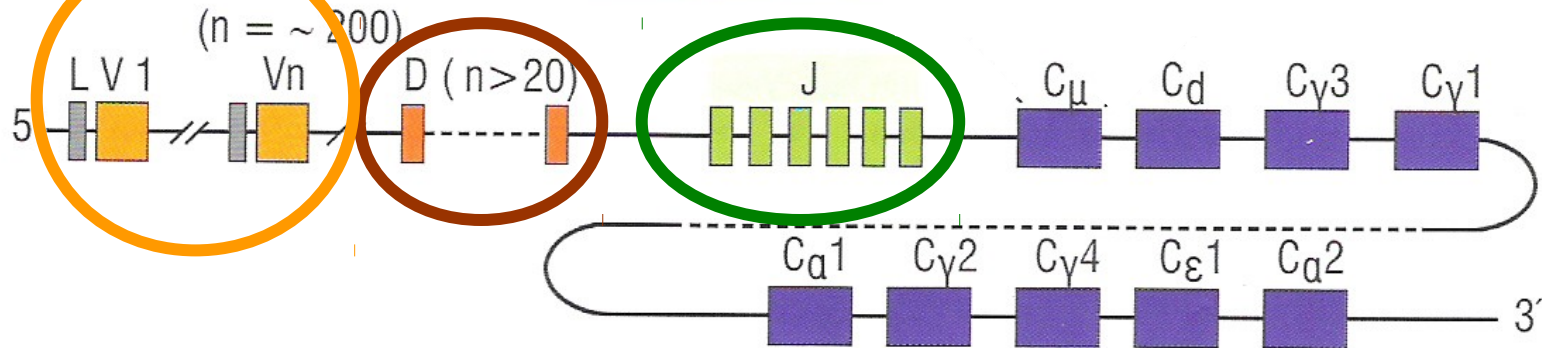




# Η οργάνωση των γενετικών τόπων των αντιγονικών υποδοχέων στο γονιδίωμα - Το παράδειγμα της βαριάς και ελαφριάς αλυσίδας

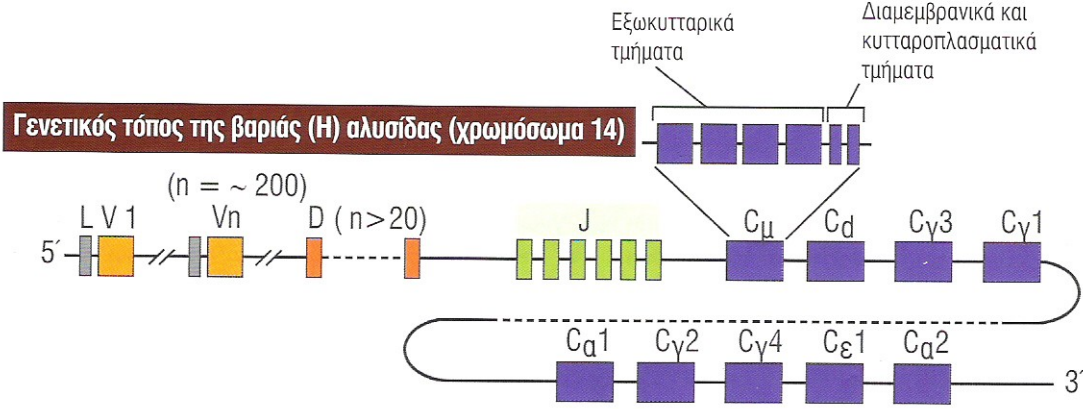
Ig

Γενετικός τόπος της βαριάς (H) αλυσίδας (χρωμόσωμα 14)

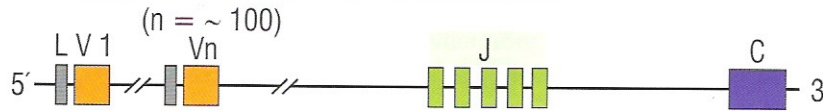


# Η οργάνωση των γενετικών τόπων των αντιγονικών υποδοχέων στο γονιδίωμα

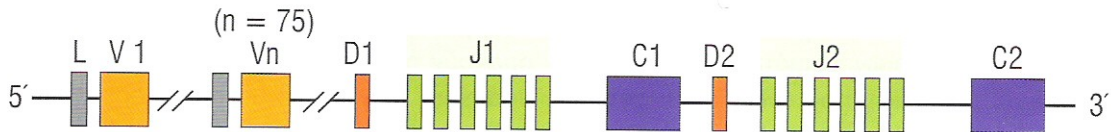
Ig



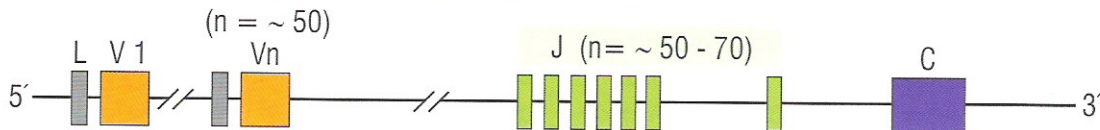
**Γενετικός τόπος της κ αλυσίδας (χρωμόσωμα 2)**



**Γενετικός τόπος της β αλυσίδας του TCR (χρωμόσωμα 7)**

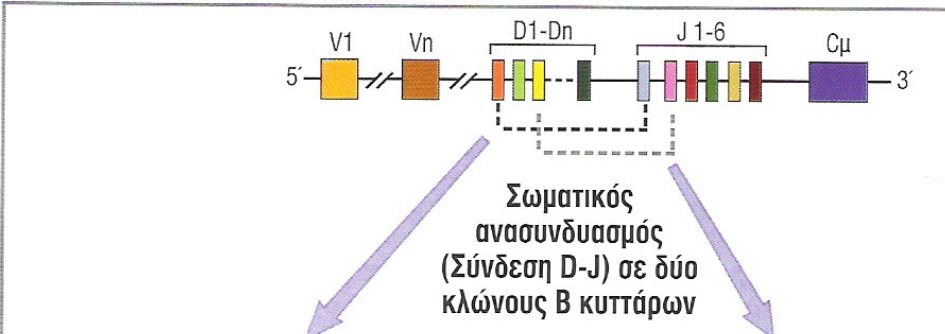


**Γενετικός τόπος της α αλυσίδας του TCR (χρωμόσωμα 14)**

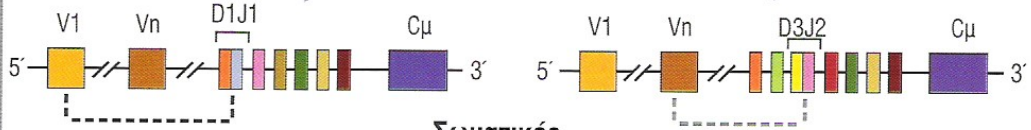


# Ανασυνδυασμός και έκφραση των γονιδίων των ανοσοσφαιρινών

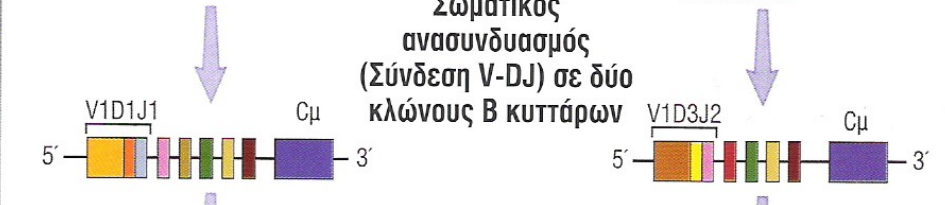
**DNA βλαστικών κυττάρων**



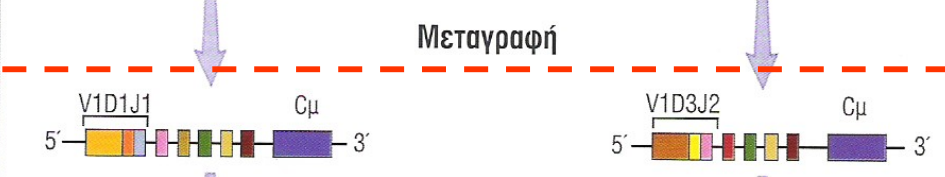
**Ανασυνδυασμένο DNA σε δύο κλώνους Β κυττάρων**



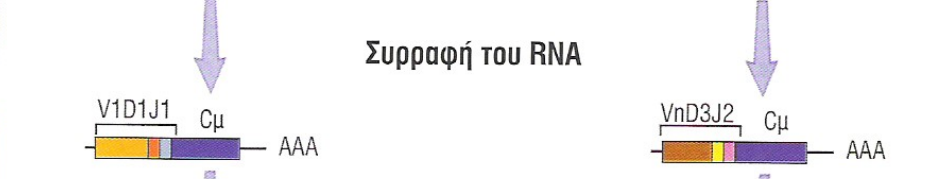
**Ανασυνδυασμένο DNA σε δύο κλώνους Β κυττάρων**



**Πρωτογενές μεταγραφικό προϊόν RNA**



**Αγγελιοφόρο RNA (mRNA)**



**Αλυσίδες Ig σε δύο κλώνους Β κυττάρων**



Σωματικός ανασυνδυασμός (Σύνδεση D-J) σε δύο κλώνους Β κυττάρων

Σωματικός ανασυνδυασμός (Σύνδεση V-DJ) σε δύο κλώνους Β κυττάρων

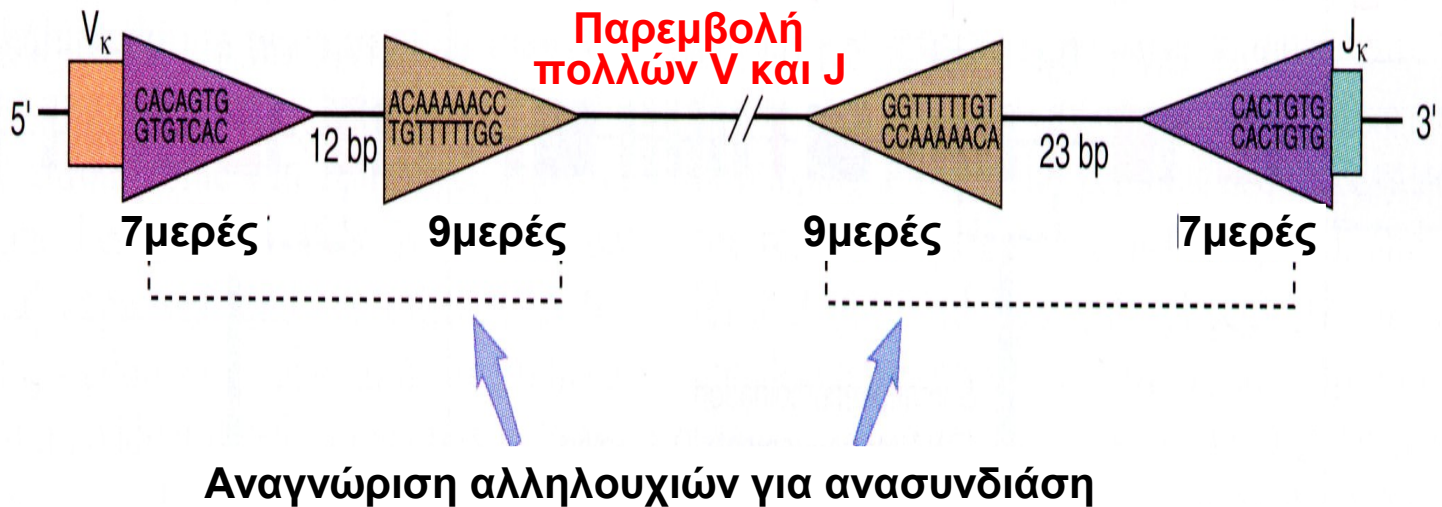
Μεταγραφή

Συρραφή του RNA

Μετάφραση

Ο ανασυνδυασμός των V,(D),J καταλύεται από τις  
ανασυνδιάσες/ρεκομπινάσες V(D)J:  
**RAG-1 και RAG-2**

Θέση των V(D)J γονιδίων και αλληλουχίες αναγνώρισης



Η ειδική για τα ανώριμα B (και T) κύτταρα ανασυνδιάση V(D)J αναγνωρίζει αλληλουχίες DNA εκατέρωθεν των V, D και J.

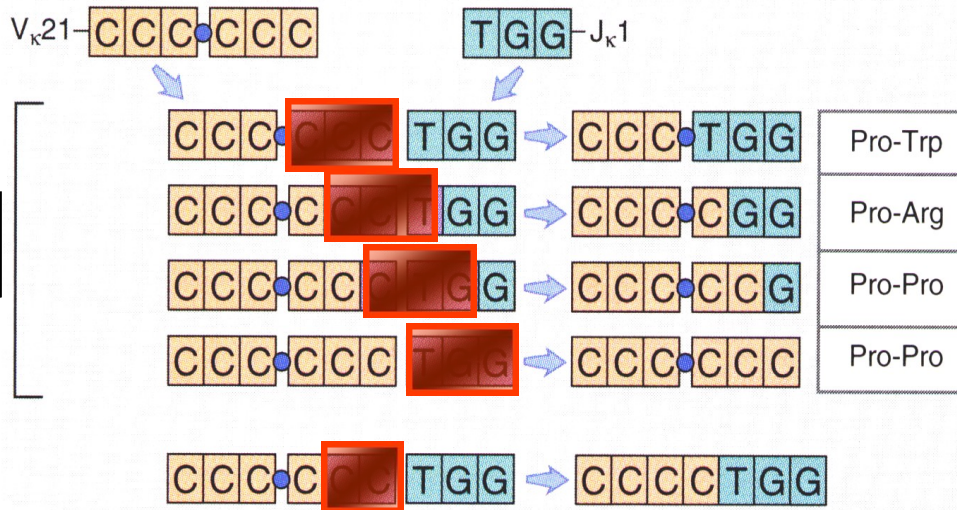
# Συνδετική ποικιλομορφία (junctional diversity)

## Α Αφαίρεση νουκλεοτιδίων στις συνδέσεις

Αλληλουχία βλαστικών  
κυττάρων

Εκφρασμένες  
αλληλουχίες

Αλληλουχία εκτός  
πλαισίου ανάγνωσης  
(δεν εκφράζεται)

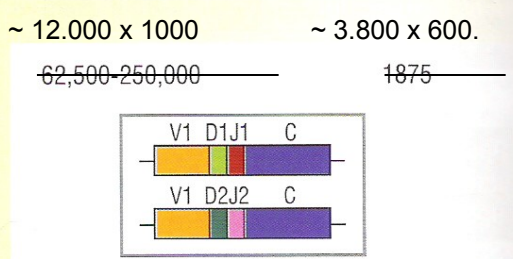


# Το αποτέλεσμα των μηχανισμών ποικιλομορφίας των αντιγονικών υποδοχέων

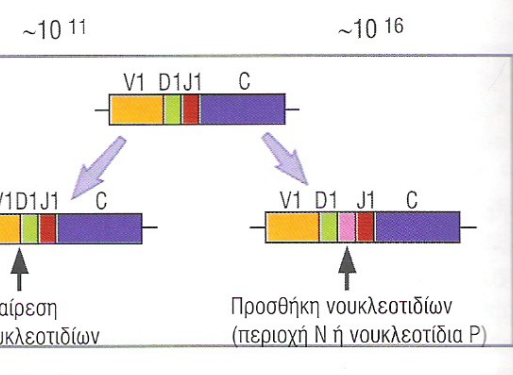
	Ανοσοσφαιρίνη		Υποδοχέας Τ κυττάρων	
	Βαριά αλυσίδα	κ	α	β
Αριθμός των μεταβλητών γονιδιακών τμημάτων V	250-1000	250	75	25
Αριθμός των γονιδιακών τμημάτων ποικιλομορφίας (D)	12	0	0	2
Αριθμός των συνδετικών γονιδιακών τμημάτων (J)	4	4	~50	12

## Μηχανισμός

Συνδυαστική ποικιλομορφία:  
 Αριθμός πιθανών συνδυασμών V-(D)-J



Συνδετική ποικιλομορφία:  
 Συνολικό δυνητικό ρεπερτόριο με συνδετική ποικιλομορφία



# Η ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΟΥ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ

- **Οι αντιγονικοί υποδοχείς των λεμφοκυττάρων**
  - Αντισώματα
  - Αντιγονικοί υποδοχείς των Τ κυττάρων
- **Η ανάπτυξη του ανοσιακού ρεπερτορίου**
  - Παραγωγή ποικιλόμορφων αντιγονικών υποδοχέων
  - Ωρίμανση και επιλογή των **B** λεμφοκυττάρων
  - Ωρίμανση και επιλογή των **T** λεμφοκυττάρων

## Ωρίμανση των B και T κυττάρων και δημιουργία των υποδοχέων (κοινά σημεία)

Η δημιουργία των εκατομμυρίων διαφορετικών υποδοχέων είναι στενά συνδεδεμένη με τη διαδικασία ωρίμανσης των λεμφοκυττάρων



## Τα στάδια της ωρίμανσης των B και T κυττάρων

- Έντονος πολλαπλασιασμός των ανώριμων κυττάρων,
- Έκφραση των γονιδίων των αντιγονικών υποδοχέων,
- Επιλογή των λεμφοκυττάρων που εκφράζουν χρήσιμους υποδοχείς

# Τα στάδια της ωρίμανσης των **B και T** κυττάρων

- Έντονος **πολλαπλασιασμός** των **ανώριμων** κυττάρων,
- **Έκφραση των γονιδίων** των αντιγονικών υποδοχέων,
- **Επιλογή των λεμφοκυττάρων** που εκφράζουν **χρήσιμους υποδοχείς**

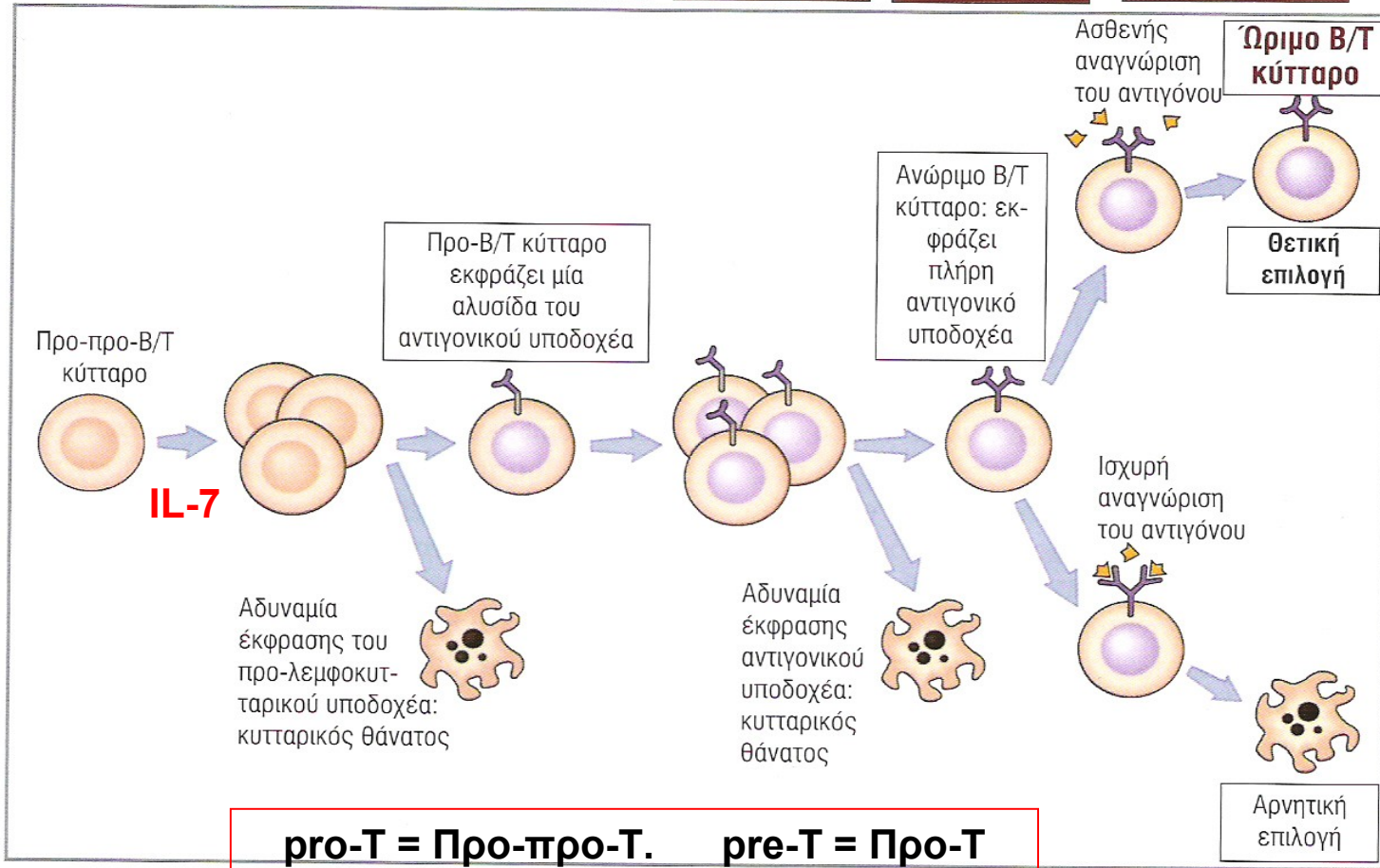
Πολλαπλασιασμός

Έκφραση του προ-B/T αντιγονικού υποδοχέα

Πολλαπλασιασμός

Έκφραση αντιγονικού υποδοχέα

Θετική και αρνητική επιλογή



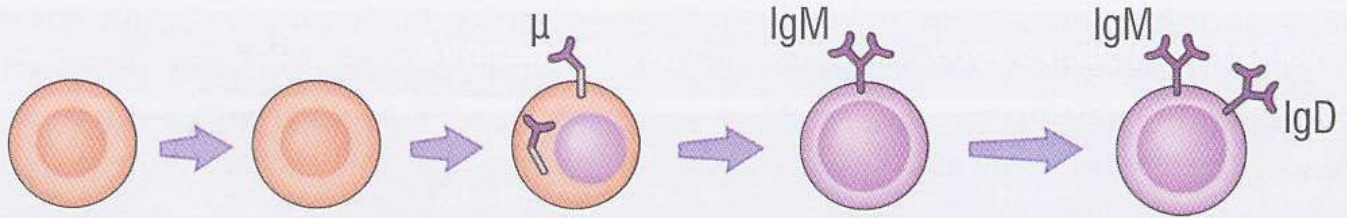
# Σήματα για την ωρίμανση των λεμφοκυττάρων

- Ο πολλαπλασιασμός των προδρόμων μορφών διεγείρεται κυρίως από την IL-7 (από τα κύτταρα του στρώματος)
- Όταν εκφραστούν οι υποδοχείς, **αναλαμβάνουν αυτοί τη μεταβίβαση των σημάτων = μόνο οι κλώνοι με ακέραιους και κατάλληλους υποδοχείς θα επιζήσουν**

# Η ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΟΥ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ

- **Οι αντιγονικοί υποδοχείς των λεμφοκυττάρων**
  - Αντισώματα
  - Αντιγονικοί υποδοχείς των T κυττάρων
- **Η ανάπτυξη του ανοσιακού ρεπερτορίου**
  - Παραγωγή ποικιλόμορφων αντιγονικών υποδοχέων
  - Ωρίμανση και επιλογή των **B** λεμφοκυττάρων
  - Ωρίμανση και επιλογή των T λεμφοκυττάρων

# Τα στάδια ωρίμανσης και επιλογής των B κυττάρων



Πολυδύναμο  
προγονικό  
κύτταρο

Προ-  
προ-B

Προ-B

Ανώριμο B

Ωριμο B

Ig DNA,  
RNA

DNA  
βλαστικής  
σειράς

DNA  
βλαστικής  
σειράς

Ανασυνδυασμένο  
γονίδιο βαριάς  
αλυσίδας (VDJ)  
μ mRNA

Ανασυνδυασμένο  
γονίδιο βαριάς  
αλυσίδας, κ ή  
λ γονίδια  
μ και κ ή λ  
mRNA

Εναλλακτική συμ-  
ραφή του πρω-  
τογενούς μεταγρα-  
φικού προϊόντος  
για το σχηματισμό  
Cμ και Cδ mRNA

Έκφραση  
Ig

Καμία

Καμία

Κυτταροπλασμα-  
τική μ και συν-  
δεδεμένη με τον  
προ-B υποδο-  
χέα μ

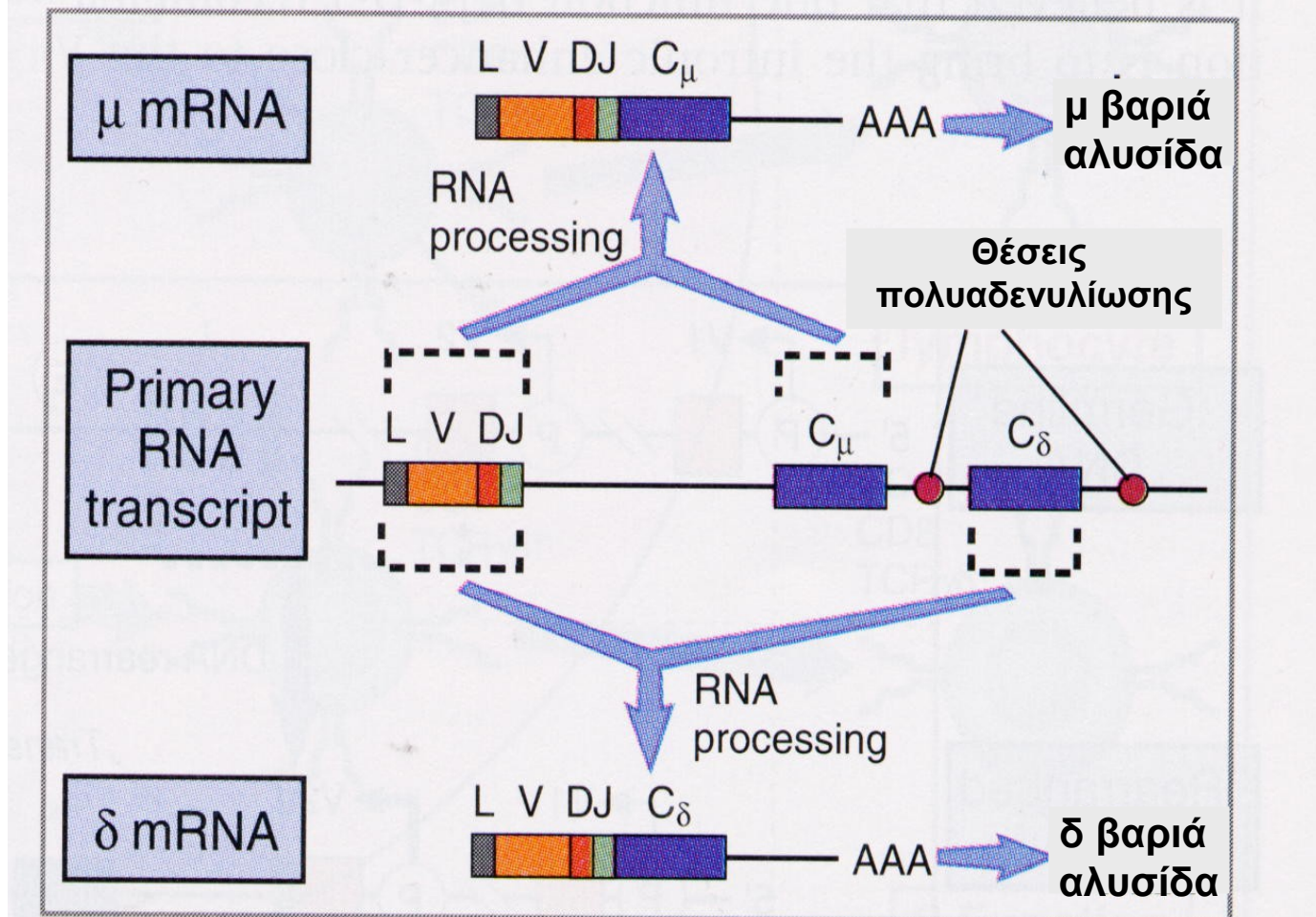
Μεμβρανική  
IgM (μ+κ ή  
λ ελαφριά  
αλυσίδα)

Μεμβρανική IgM  
και IgD

- Η  $\mu$  και το προ-BCR σηματοδοτούν:
    - διακοπή των ανασυνδυασμών των H γονιδίων στο δεύτερο χρωμόσωμα (αλληλικός αποκλεισμός) = 1 κύτταρο  $\rightarrow$  1 H αλυσίδα.
    - εκκίνηση ανασυνδυασμού των L γονιδίων ( $\kappa \rightarrow \lambda$ ).
  - $\kappa(\lambda)+ \mu \rightarrow \text{IgM}$ .
  - Η **IgM** μεταβιβάζει σήματα για
    - επιβίωση του B κυττάρου
    - πολλαπλασιασμό
    - διακοπή της παραγωγής της ανασυνδιάσης (δηλαδή των περαιτέρω ανασυνδυασμών L αλυσίδας).
- $\rightarrow$  κάθε B κύτταρο παράγει μία H και μία  $\kappa$  ή  $\lambda$  αλυσίδα = 1 υποδοχέα.

# Συνέκφραση IgM + IgD για (?) ωρίμανση του B κυττάρου

(Η ικανότητα των B κυττάρων να αποκρίνονται σε αντιγόνα αναπτύσσεται ταυτόχρονα με τη **συνέκφραση** των IgM και IgD)



Το V-D-J **RNA** μπορεί να συρραφεί είτε σε C<sub>μ</sub> ή σε C<sub>δ</sub> RNA, παράγοντας ένα μή ένα δ RNA

# Αρνητική επιλογή στα B κύτταρα

Αν το B κύτταρο συνδεθεί ισχυρά με (αυτο)αντιγόνο στο μυελό των οστών:

- είτε πεθαίνει με απόπτωση
- είτε κάνει επεξεργασία/διόρθωση του υποδοχέα (editing): ενεργοποιεί πάλι την ανασυνδιάση → δεύτερη L αλυσίδα → αλλαγή της ειδικότητας του υποδοχέα



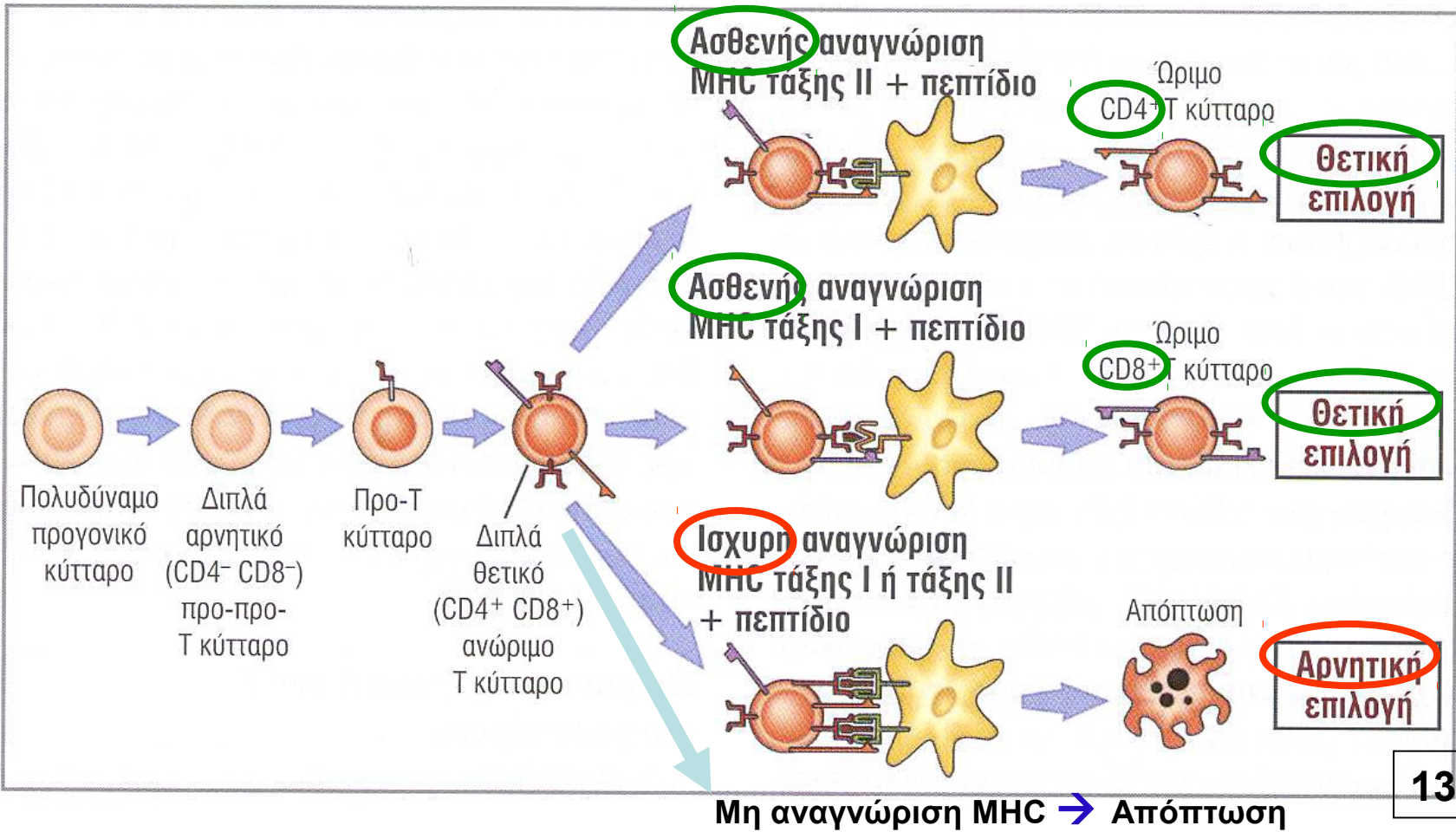
Πως τα ώριμα B κύτταρα μπορούν να αναγνωρίσουν κάθε μικροοργανισμό (και κάθε ξένη ουσία)?

**Φαίνεται οτι το ρεπερτόριο των B κυττάρων:**

- δημιουργείται **τυχαία**, και επιλέγεται:
- **θετικά** (έκφραση ακέραιων υποδοχέων), και μετά
- **αρνητικά** (για μη αναγνώριση του εαυτού).

# Τα στάδια ωρίμανσης και επιλογής των T κυττάρων. Θετική και αρνητική επιλογή

Τα T κύτταρα επιλέγονται σε διάφορα στάδια κατά την ωρίμανσή τους ώστε να διατηρηθούν οι χρήσιμες ειδικότητες



## Χρήσεις των μονοκλωνικών αντισωμάτων

### Ερευνα:

**Λειτουργική ανάλυση μορίων** (βιοχημική και μικροσκοπική ανίχνευση και απομόνωση, διερεύνηση λειτουργίας, κλπ)

**Αναγνώριση μεμβρανικών δεικτών** (χαρακτηρισμός συγκεκριμένων κυττάρων, κλπ)

**Ανοσοδιάγνωση:** λοιμωδών ή συστηματικών νοσημάτων με προσδιορισμό ειδικών αντιγόνων ή αντισωμάτων, διαγνωστική απεικόνιση όγκων, κλπ

**Ανοσοθεραπεία:** Θεραπεία όγκων, μεταμόσχευση οργάνων, κλπ.  
Ανοσοτοξίνες