

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 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 παραγωγή αντισωμάτων
 8. Δραστικοί μηχανισμοί: Η εξάλειψη των εξωκυττάριων μικροοργανισμών και τοξινών
- 8α. 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)

Ερωτήματα προς απάντηση

- Πώς τα Β κύτταρα που εκφράζουν υποδοχείς, ενεργοποιούνται και μετατρέπονται σε κύτταρα που παράγουν αντισώματα;
- Πώς ρυθμίζεται η ενεργοποίηση των Β κυττάρων ώστε να παράγονται οι πιο χρήσιμοι τύποι αντισωμάτων (ανάλογα με τον στόχο);
- ΣΤΟΧΟΣ = Εξωκυττάριοι μικροοργανισμοί και τοξίνες μικροβίων

7. Χυμικές ανοσοαπαντήσεις.

Ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων και παραγωγή αντισωμάτων

- Οι φάσεις και οι τύποι των χυμικών ανοσοαπαντήσεων
- Η διέγερση των Β λεμφοκυττάρων από το αντιγόνο
- Ο ρόλος των βοηθητικών Τ κυττάρων στις χυμικές ανοσοαπαντήσεις έναντι πρωτεϊνικών αντιγόνων
- Αντισωματικές απαντήσεις σε Τ-ανεξάρτητα αντιγόνα
- Ρύθμιση των χυμικών ανοσοαπαντήσεων: αντισωματική ανάδραση

Οι φάσεις των χυμικών ανοσοαπαντήσεων

Τα άνωριμα Β κύτταρα έχουν στην επιφάνειά τους IgM και IgD αντιγονικούς υποδοχείς.

Με την ενεργοποίηση από το αντιγόνο γίνεται κλωνική επέκταση και διαφοροποίηση σε κύτταρα που εκκρίνουν αντισώματα

Κατά τη διαφοροποίηση παράγονται αντισώματα με διαφορετικές τάξεις βαριών αλυσίδων (ισότυποι) τα οποία έχουν διαφορετική ειδικότητα και καταπολεμούν διαφορετικούς τύπους μικροοργανισμών = **ΜΕΤΑΣΤΡΟΦΗ ΤΑΞΗΣ ή ΙΣΟΤΥΠΟΥ**

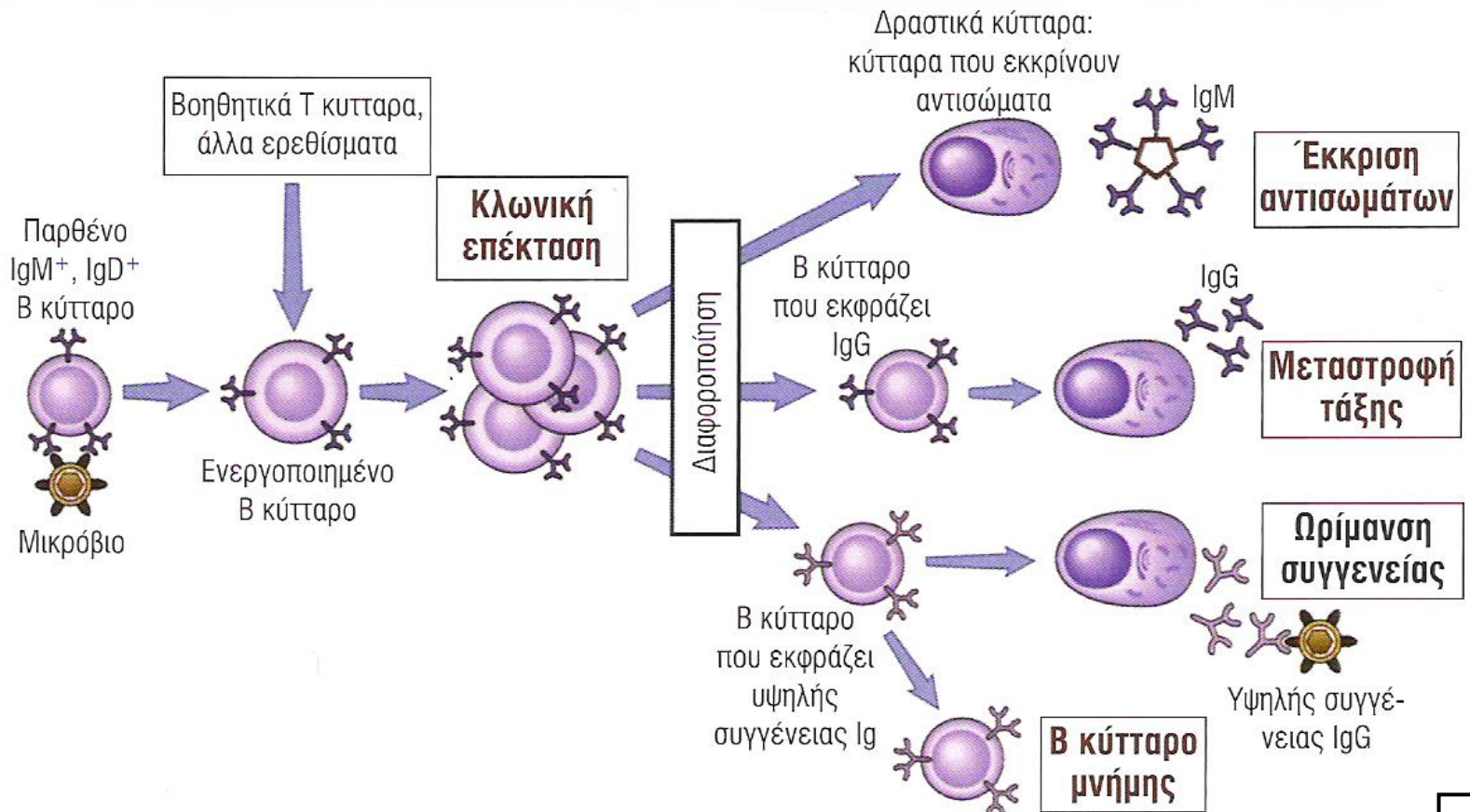
Η επαναλαμβανόμενη έκθεση στο αντιγόνο οδηγεί σε αύξηση της ειδικότητας = **ΩΡΙΜΑΝΣΗ ΣΥΓΓΕΝΕΙΑΣ**

Οι φάσεις των χυμικών ανοσοαπαντήσεων

Αναγνώριση του αντιγόνου

Ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων

Παραγωγή αντισωμάτων



T-εξαρτώμενες και T-ανεξάρτητες αντισωματικές απαντήσεις

**Αντισωματικές
απαντήσεις**

Αντιγόνα

Αντισώματα

T-εξαρτώμενες

Πρωτεΐνες

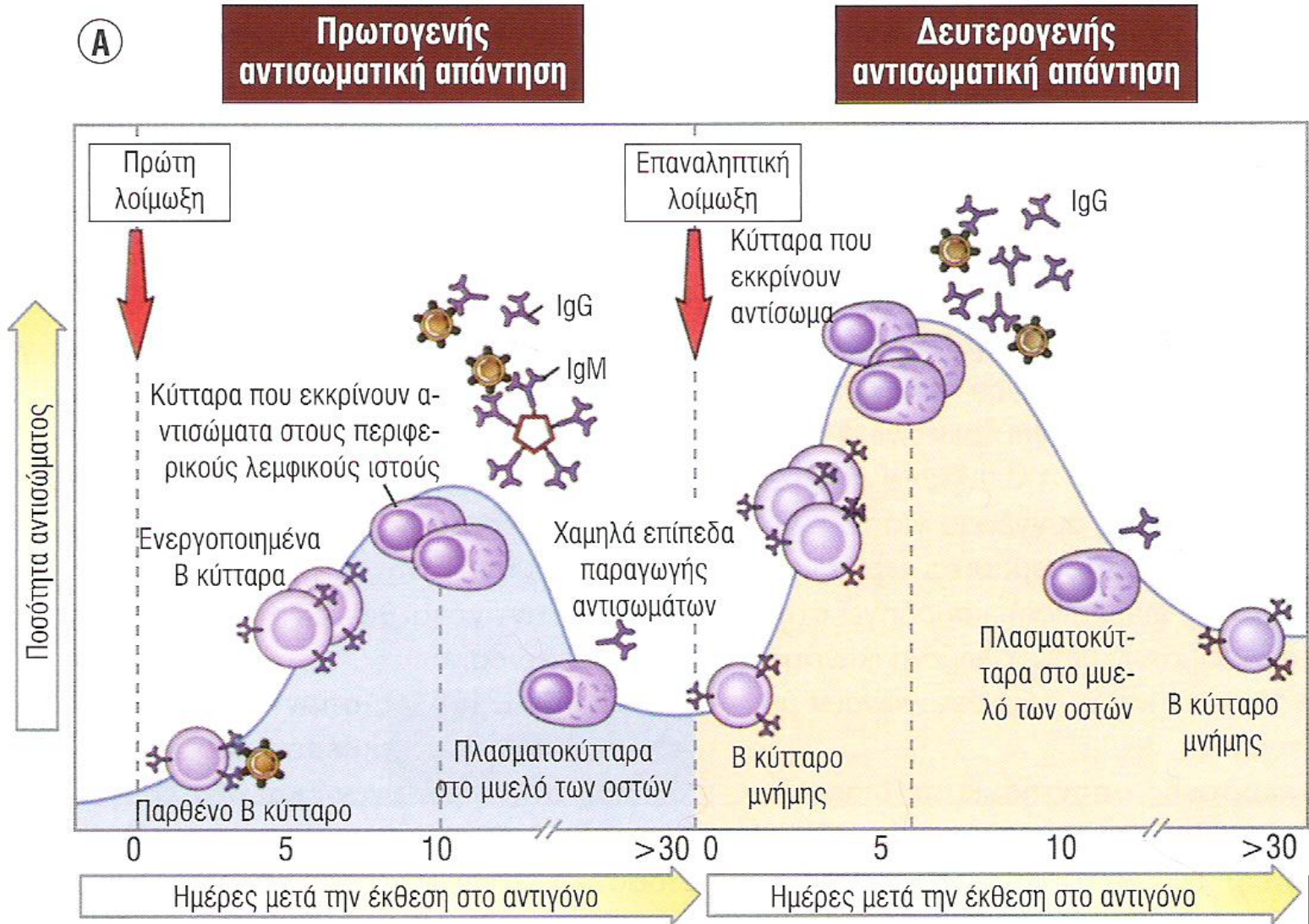
Μεταστροφή ισότυπου.
Ωρίμανση συγγένειας.
Υψηλή συγγένεια

T-ανεξάρτητες

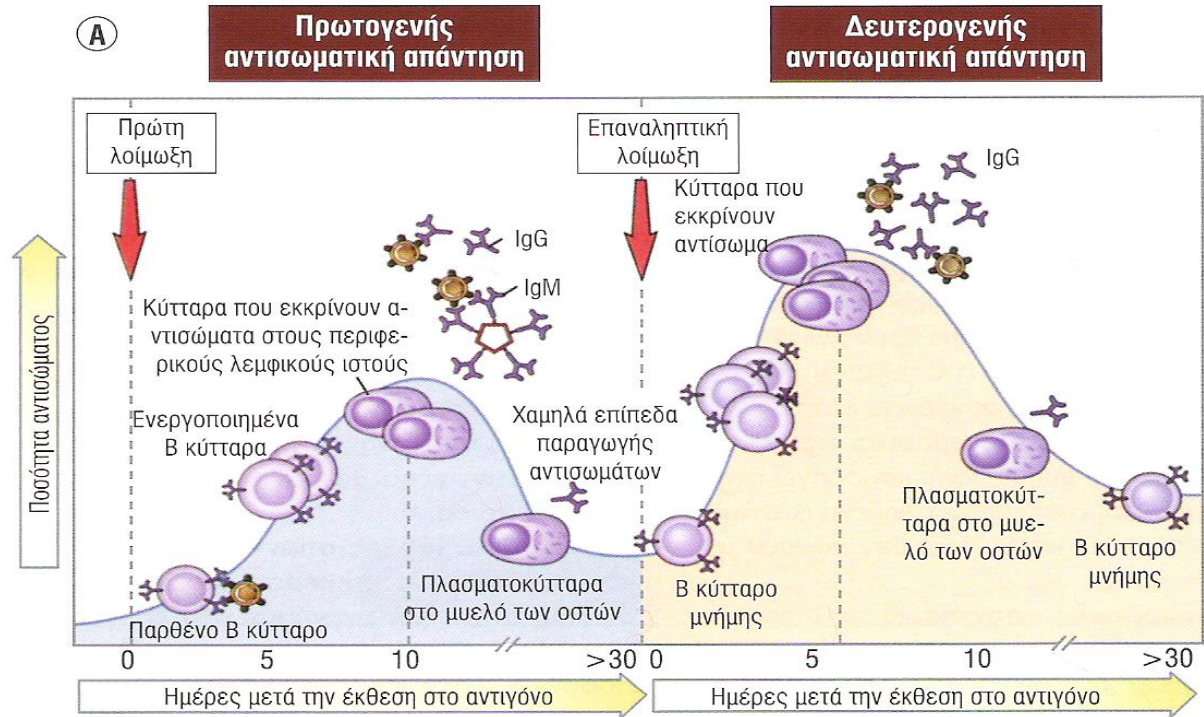
Διάφορα μόρια
Πολυσακχαρίτες
Λιπίδια, Μικρά μόρια

Όχι μεταστροφή (πολύ λίγη)
Όχι ωρίμανση (πολύ λίγη)
Όχι υψηλή συγγένεια

Τα χαρακτηριστικά των πρωτογενών και δευτερογενών αντισωματικών απαντήσεων



Τα χαρακτηριστικά των πρωτογενών και δευτερογενών αντισωματικών απαντήσεων



	Πρωτογενής απάντηση	Δευτερογενής απάντηση
Καυστέρηση μετά την ανοσοποίηση	Συνήθως μετά από 5-10 ημέρες	Συνήθως μετά από 1-3 ημέρες
Μέγιστη απάντηση	Μικρότερη	Μεγαλύτερη
Ισότυπος αντισώματος	Συνήθως IgM>IgG	Σχετική αύξηση της IgG και, υπό ορισμένες συνθήκες, της IgA ή της IgE (μεταστροφή των βαριών αλυσίδων)
Συγγένεια αντισώματος	Χαμηλότερη μέση συγγένεια, περισσότερη διακύμανση	Υψηλότερη μέση συγγένεια («ωρίμανση συγγένειας»)

Ενεργοποίηση των **B** λεμφοκυττάρων και παραγωγή αντισωμάτων

- Οι φάσεις και οι τύποι των χυμικών ανοσοαπαντήσεων
- Η διέγερση των B λεμφοκυττάρων από το αντιγόνο
 - Μεταβίβαση σήματος (επαγόμενο από το αντιγόνο) στα B κύτταρα
 - Ρόλος των πρωτεϊνών του συμπληρώματος στην ενεργοποίηση των B κυττάρων
 - Λειτουργικές συνέπειες της ενεργοποίησης των B κυττάρων
- Ο ρόλος των **βοηθητικών T κυττάρων** στις χυμικές ανοσοαπαντήσεις έναντι **πρωτεϊνικών** αντιγόνων
- Αντισωματικές απαντήσεις σε **T-ανεξάρτητα αντιγόνα**
- **Ρύθμιση** των χυμικών ανοσοαπαντήσεων: αντισωματική ανάδραση

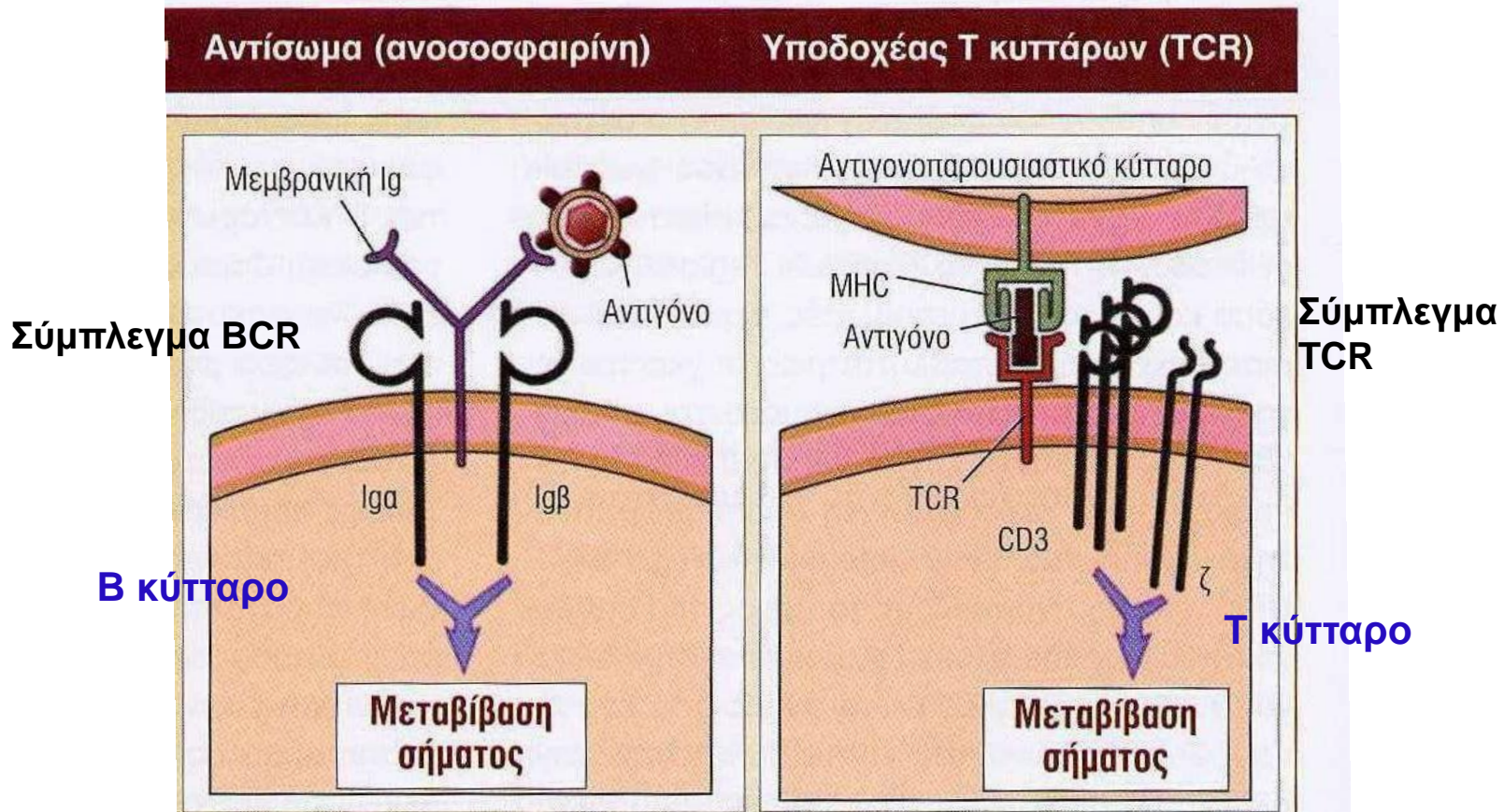
Εκκίνηση χυμικής ανοσοαπόκρισης

Απαραίτητο να αναγνωρισθεί το αντιγόνο από το ειδικό B-κύτταρο.

Αυτό γίνεται στα λεμφοζίδια του σπλήνα, των λεμφαδένων και των βλεννογόνιων λεμφικών ιστών που είναι πλούσια σε B κύτταρα

Τα B κύτταρα προσδένουν με μεμβρανικούς Ig υποδοχείς το αντιγόνο, το αναγνωρίζουν και αρχίζει η ενεργοποίηση και η διαφοροποίηση των B-κυττάρων

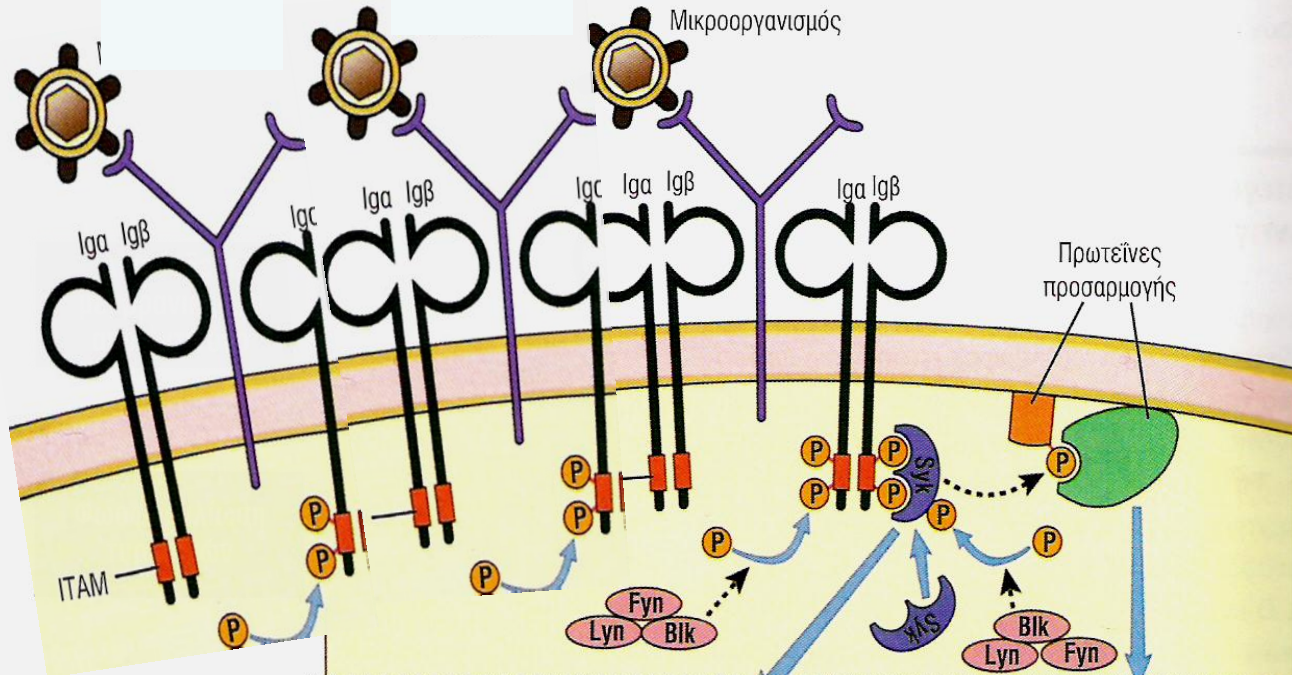
Οι υποδοχείς των Β και Τ κυττάρων



Το αντιγόνο επάγει τη **συνάθροιση μεμβρανικών υποδοχών Ig**. Η διασύνδεση δύο ή περισσότερων μορίων υποδοχέα επιτρέπει τη μεταβίβαση σήματος εντός του κυττάρου.

Αυτό απαιτεί την **προσέγγιση δύο ή περισσότερων αντιγόνων** ή δύο ή περισσότερων επιτοπών. Την πρώτη υποδοχή κάνουν τα **IgG και IgM μεμβρανικά μόρια** (έχουν μικρό κυτταροπλασματικό τμήμα) που όμως δεν μπορούν να μεταβιβάσουν το μήνυμα. Είναι λοιπόν συνδεδεμένοι με δύο πρωτεΐνες, την Igα και Igβ, που σχηματίζουν το BCR.

Μεταβίβαση σήματος μέσω του αντιγονικού υποδοχέα των B κυττάρων



Διασύνδεση ≥ 2 υποδοχέων (πλεονέκτημα των πολυμερών αντιγόνων)

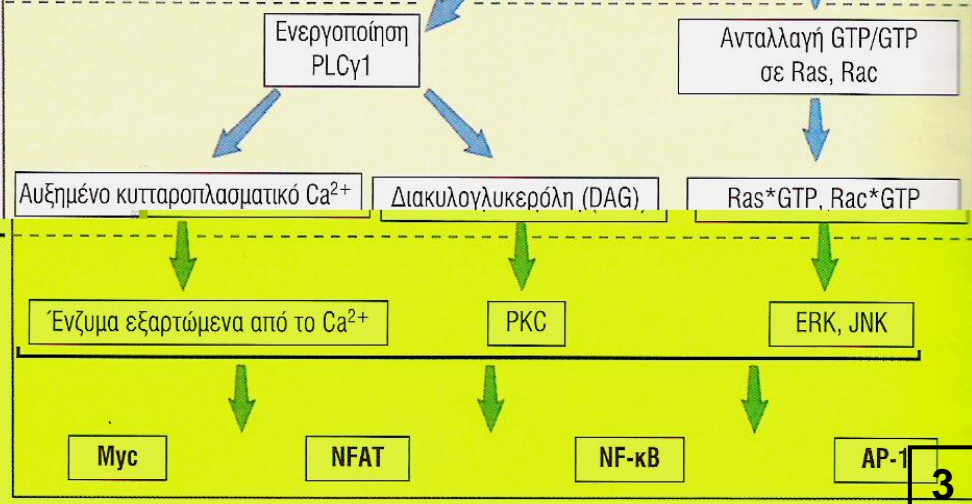
Syk ~ ZAP-70

Κινάσες (οι Fyn, Lyn, Blk) συνδεδεμένες με τις Igα,β φωσφορυλιώνουν ITAMs → προσδενουν άλλη κινάση (Syk) → φωσφορυλιώνεται κι αυτή → φωσφορυλιώνει PLCγ, και πρωτεΐνες προσαρμογής, κλπ.

Ενδιάμεσα βιοχημικά προϊόντα

Ενεργά ένζυμα

Μεταγραφικοί παράγοντες

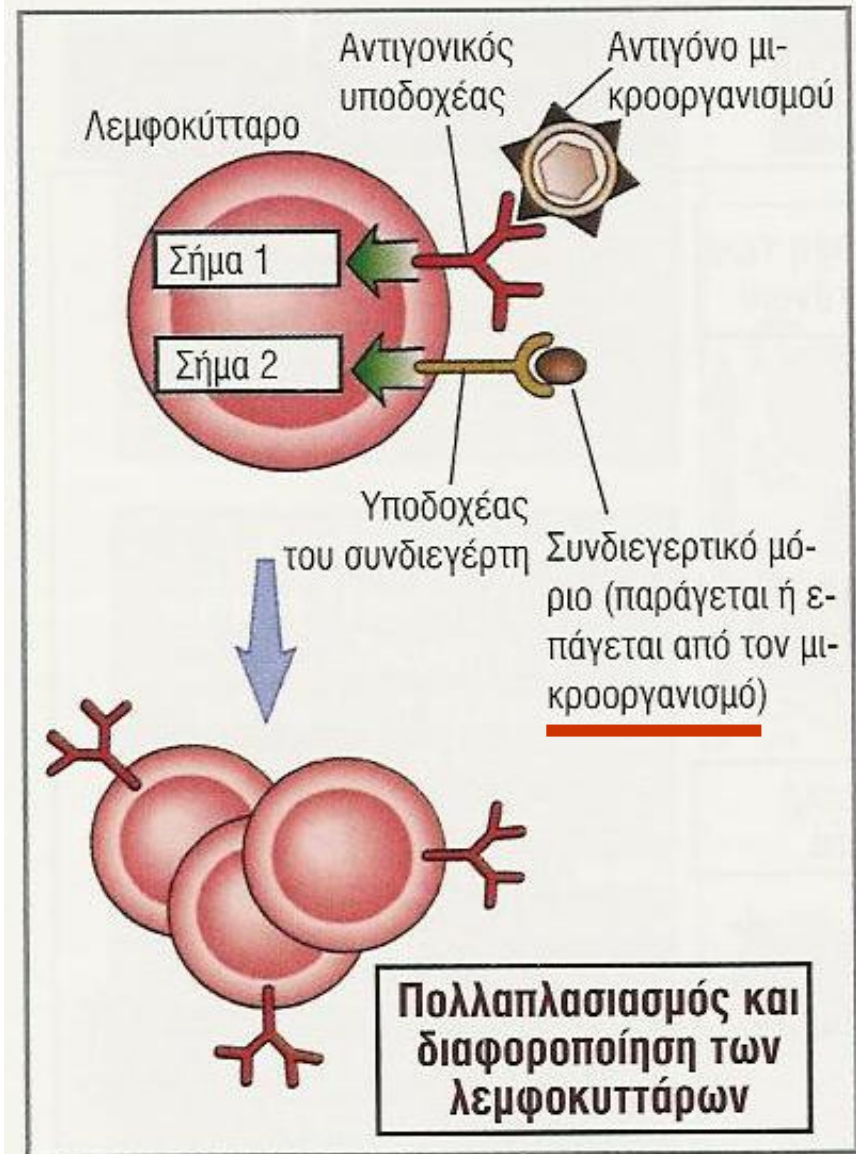


Απαιτείται και **δεύτερο** σήμα για την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων

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

Το δεύτερο σήμα το προσφέρει το C3d, προϊόν διάσπασης του C3 συστατικού του συμπληρώματος (το πιο πολυάριθμο).

Συμπλήρωμα = Σύνολο πρωτεϊνών του πλάσματος που ενεργοποιούνται από μικρόβια και αντισώματα πάνω σε μικρόβια

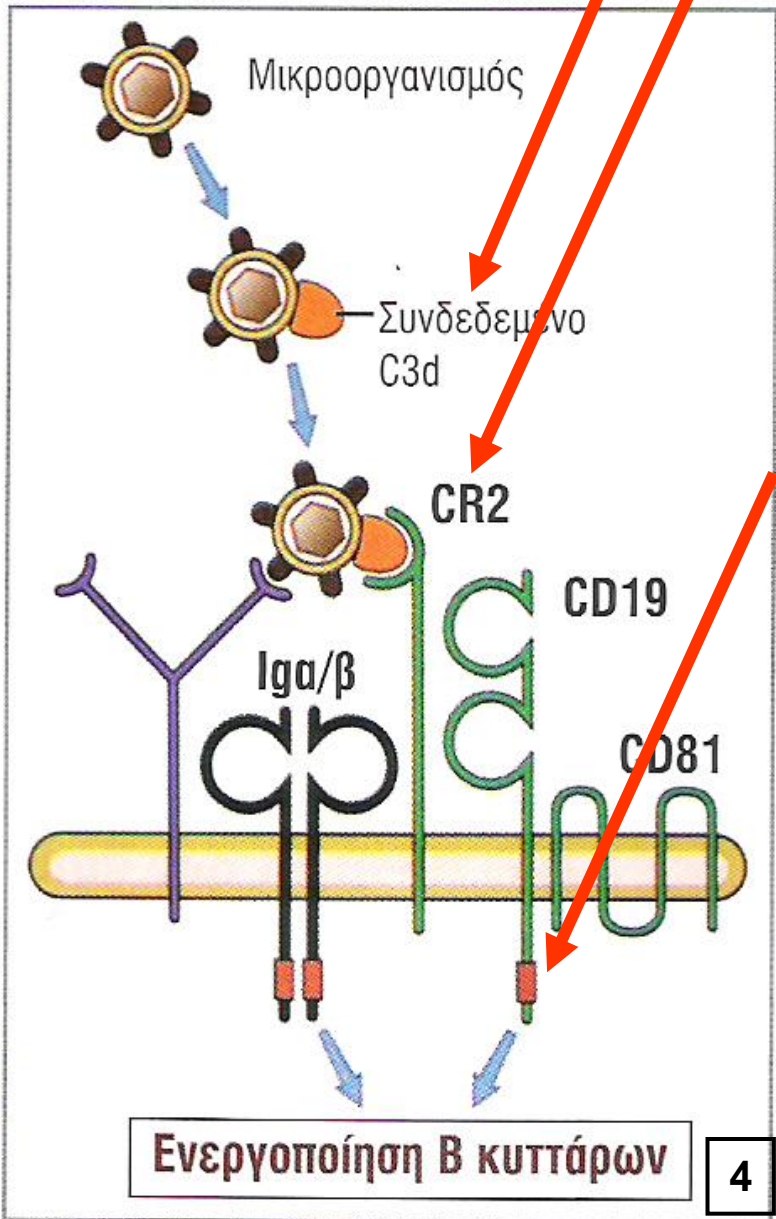


Το C3d του συμπληρώματος (φυσικής ανοσίας) προσφέρει το 2ο σήμα στην ενεργοποίηση των B κυττάρων

Ενεργοποίηση συμπληρώματος

Αναγνώριση από τα B κύτταρα

Σήματα από την Ig και το σύμπλεγμα CR2



Ενεργοποίηση B κυττάρων

Ενεργοποίηση των **B** λεμφοκυττάρων και παραγωγή αντισωμάτων

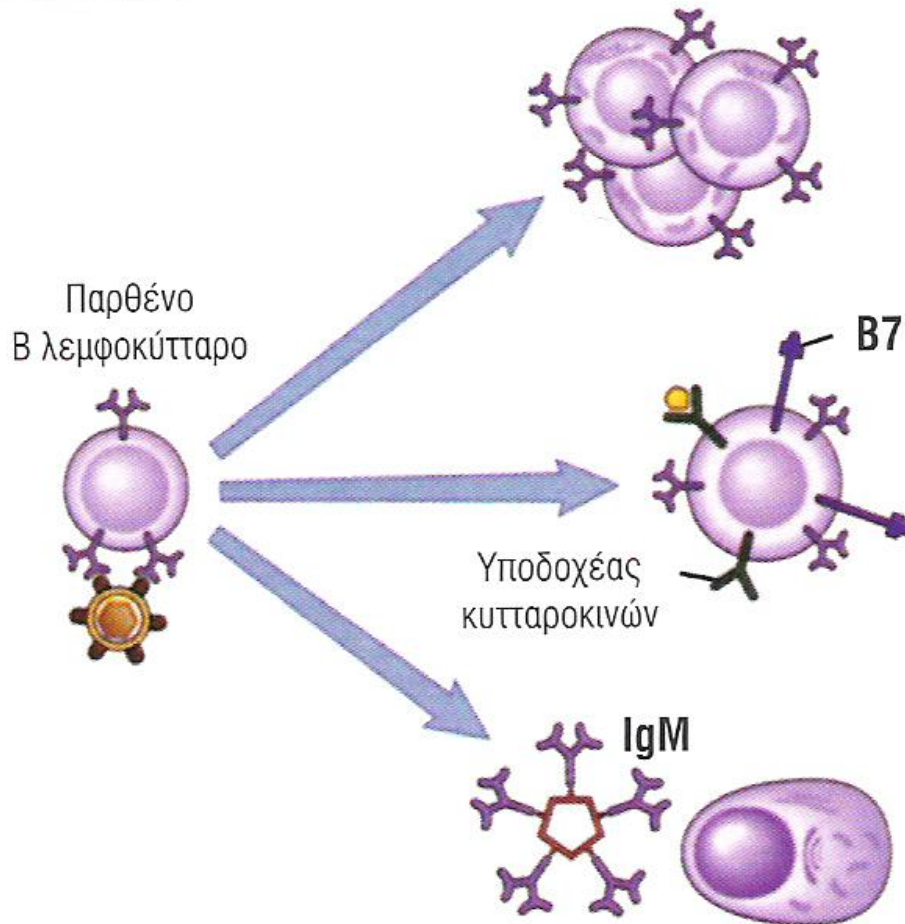
- Οι φάσεις και οι τύποι των χυμικών ανοσοαπαντήσεων
- Η διέγερση των B λεμφοκυττάρων από αντιγόνο
- Ο ρόλος των **βοηθητικών T κυττάρων** στις χυμικές ανοσοαπαντήσεις έναντι **πρωτεϊνικών** αντιγόνων
 - Ενεργοποίηση και μετανάστευση των βοηθητικών T κυττάρων
 - Παρουσίαση του αντιγόνου από τα B κύτταρα στα βοηθητικά T κύτταρα
 - Μηχανισμοί ενεργοποίησης των B κυττάρων από τα βοηθητικά T κύτταρα
 - Μεταστροφή τάξης (ισοτύπου) βαριών αλυσίδων
 - Ωρίμανση συγγένειας
- Αντισωματικές απαντήσεις σε **T-ανεξάρτητα αντιγόνα**
- **Ρύθμιση** των χυμικών ανοσοαπαντήσεων: αντισωματική ανάδραση

Οι λειτουργικές συνέπειες της ενεργοποίησης των B κυττάρων (από αντιγόνο και 2ο σήμα, προ της συνεργασίας με T_H)

Πρόσδεση αντιγόνου και διασύνδεση της μεμβρανικής Ig

Ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων

Αλλαγές στο φαινότυπο και στη λειτουργία



Είσοδος στον κυτταρικό κύκλο: μίτωση

Αυξημένη έκφραση συνδιεγερτών και υποδοχέων κυτταροκινών → T

Μείωση των υποδοχέων χημειοκινών

Χαμηλά επίπεδα έκκρισης IgM

ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

- Πως συναντώνται τα **σπάνια** B και T_H κύτταρα, τα ειδικά για επιτόπους του **ίδιου** αντιγόνου (**όχι ίδιο επίτοπο**);
- Πως τα T_H κύτταρα τα ειδικά για ένα αντιγόνο αλληλεπιδρούν μόνο με τα B κύτταρα τα ειδικά για το ίδιο αντιγόνο;
- Ποια σήματα μεταδίδουν τα T_H κύτταρα για:
 - έκκριση αντισώματος,
 - μεταστροφή τάξης,
 - ωρίμανση συγγένειας;

Ενεργοποίηση και μετανάστευση των βοηθητικών T-κυττάρων

Τα CD4 T-κύτταρα μετά την αντιγονοπαρουσίαση και την αναγνώριση του αντιγόνου στα λεμφικά όργανα έχουν διεγερθεί, πολλαπλασιαστεί και διαφοροποιηθεί σε δραστικά κύτταρα.

Ανάλογα με το είδος του αντιγόνου έχουμε δύο υποομάδες, τα TH1 και τα TH2 βοηθητικά κύτταρα

Τα δραστικά αυτά κύτταρα φεύγουν από τις θέσεις του και μπαίνουν στην κυκλοφορία προκειμένου να συναντήσουν τα αντιγόνα

Κάποια συναντούν αντιγόνα στα όρια των λεμφοζιδίων και αλληλεπιδρούν

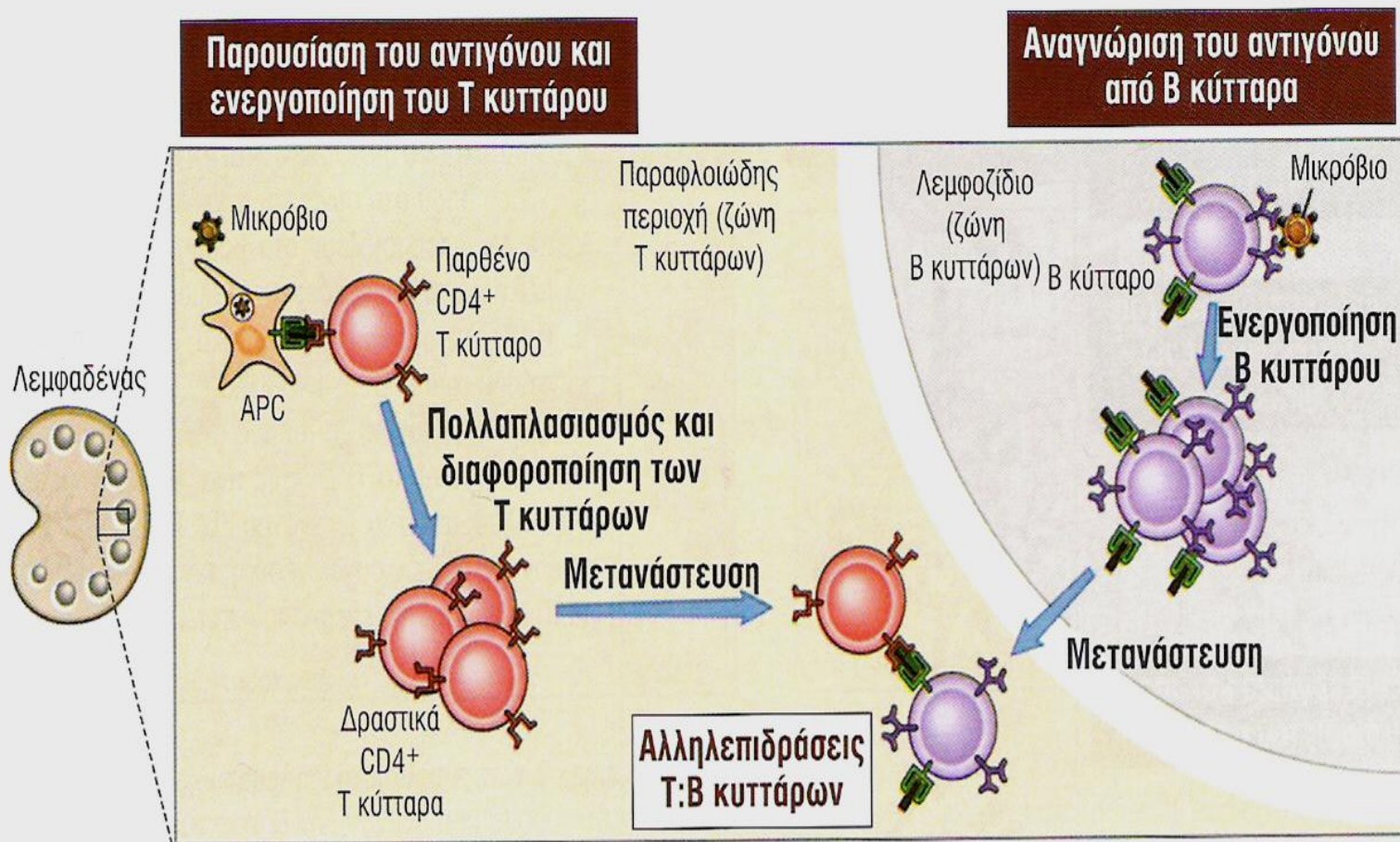
Παρουσίαση αντιγόνων από τα Β στα βοηθητικά Τ Λεμφοκύτταρα

Τα Β λεμφοκύτταρα προσδένουν πρωτεΐνες-αντιγόνα με τους υποδοχείς τους και τις ενδοκυτταρώνουν, τις επεξεργάζονται και παρουσιάζουν πεπτιδικά τους τμήματα με MHC τάξης II μόρια προς αναγνώριση από τα CD4 βοηθητικά Τ κύτταρα

Το αντιγόνο δένεται στα Ig των Β κυττάρων, ακόμη και σε χαμηλή συγκέντρωση. Ενσωματώνεται, διασπάται σε πεπτίδια μέσα σε ενδοσώματα και προσδένονται σε MHC τάξης II

Το Β κύτταρο μπορεί να προσδέσει ένα ασυνεχή επίτοπο της ίδιας πρωτεΐνης και μετά από επεξεργασία να παρουσιάσει πολλά πεπτίδια της ίδιας πρωτεΐνης

Οι αλληλεπιδράσεις **βοηθητικών T** κυττάρων και **B** κυττάρων στους λεμφικούς ιστούς



Η παρουσίαση του αντιγόνου από τα B στα T_H κύτταρα

- B κύτταρα: πολύ αποτελεσματικά APC
- B,T: αναγνώριση διαφορετικών επίτοπων ενός αντιγόνου

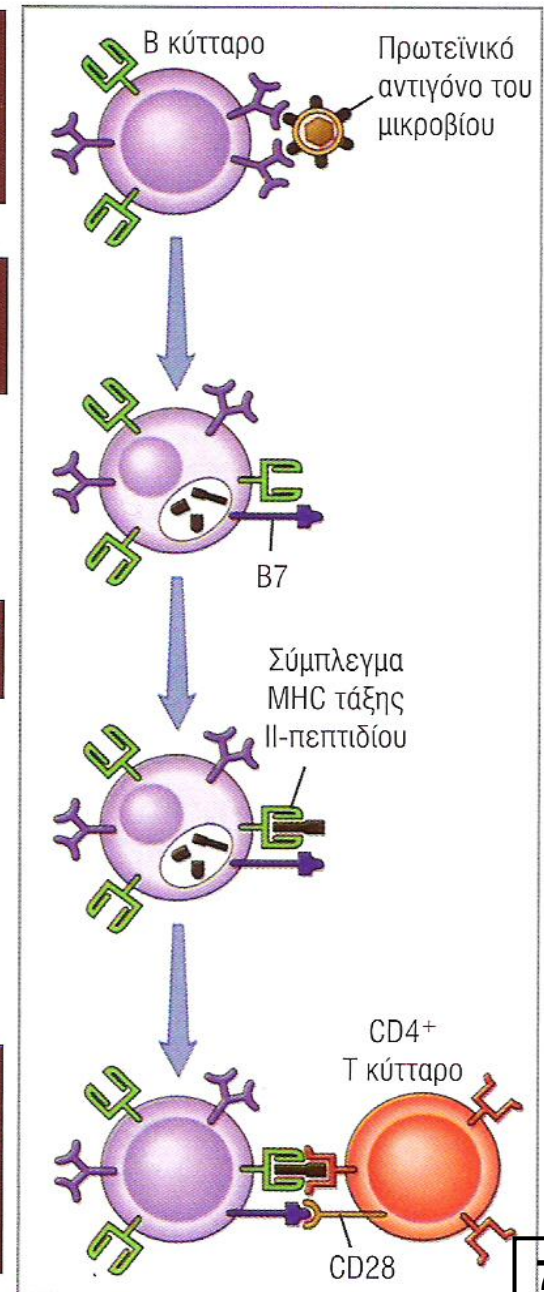
Αμοιβαία διέγερση T,B κυττάρων

Αναγνώριση του φυσικού πρωτεϊνικού αντιγόνου από τα B κύτταρα

Ενδοκυττάρωση του αντιγόνου μέσω υποδοχέα

Επεξεργασία και παρουσίαση του αντιγόνου

Αναγνώριση του επεξεργασμένου πεπτιδικού αντιγόνου και των συνδिएεργετών από τα T κύτταρα



Οι μηχανισμοί ενεργοποίησης των B λεμφοκυττάρων από τα T_H κύτταρα

- CD40-CD40L
- Κυτταροκίνες (→ μεταστροφή τάξης)

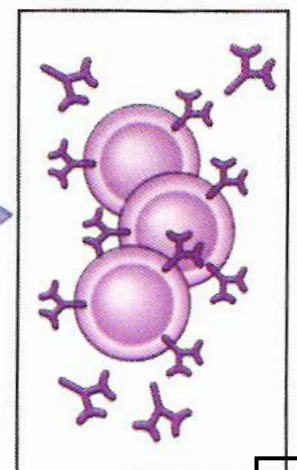
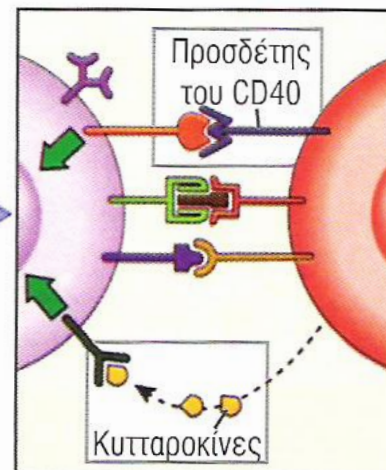
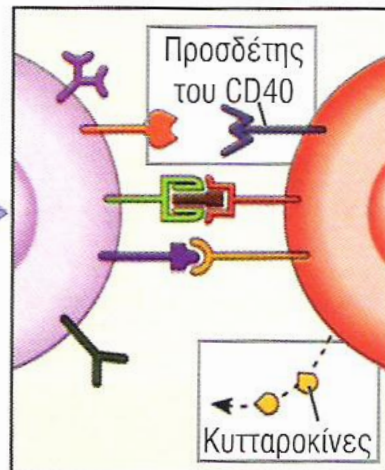
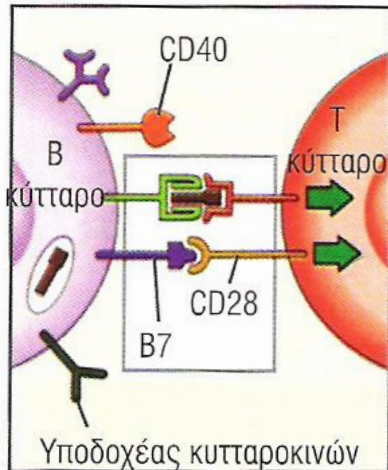
- Ρόλος των συνδιεγερτών (B7)

Το B κύτταρο παρουσιάζει αντιγόνο στο βοηθητικό T κύτταρο

Το βοηθητικό T κύτταρο ενεργοποιείται. Εκφράζει CD40L και εκκρίνει κυτταροκίνες

Τα B κύτταρα ενεργοποιούνται από τη δέσμευση του CD40 και τις κυτταροκίνες

Πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση του B κυττάρου



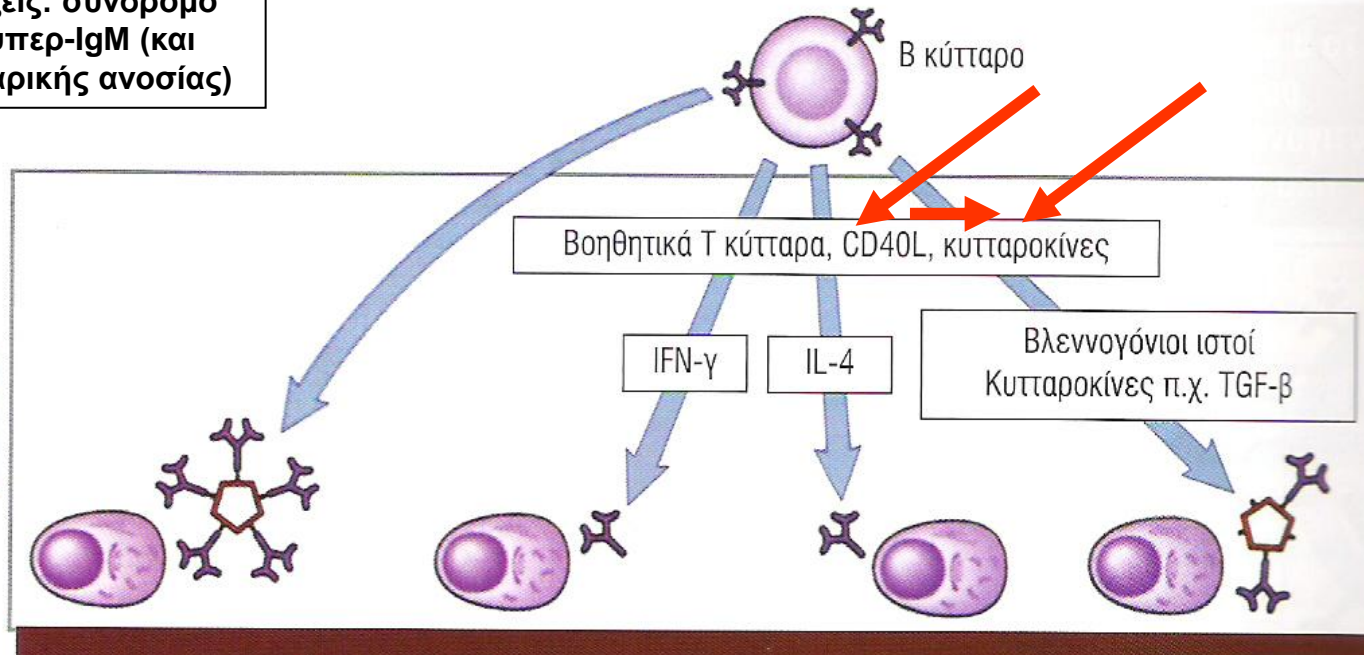
Μεταστροφή τάξης των βαριών αλυσίδων

- Τα T βοηθητικά διεγείρουν τα λεμφοκύτταρα που παράγουν IgM και IgD ώστε να παράγουν όλο το ρεπερτόριο των βαριών αλυσίδων
- Έτσι προσαρμόζονται οι χυμικές ανοσοαποκρίσεις για να αντιμετωπίζουν τους διάφορους μικροοργανισμούς. Για παράδειγμα η καταπολέμηση μικροοργανισμών με επικάλυψη αντισωμάτων (οψωνινοποίηση) μεσολαβείται από IgG. Αντίθετα οι έλμινθες επικαλύπτονται με ηωσινόφιλα με τη βοήθεια IgE αντισωμάτων

Μεταστροφή τάξης (ισότυπου) των βαριών αλυσίδων (για αποτελεσματική άμυνα)

CD40L μεταλλάξεις: σύνδρομο φυλοσύνδετης υπερ-IgM (και διαταραχή κυτταρικής ανοσίας)

**Μεταστροφή
ισοτύπου**



	IgM	Υποτάξεις IgG1, IgG3	IgE	IgA
Κύριες δραστηριότητες	Ενεργοποίηση συμπληρώματος	Φαγοκυττάρωση μέσω υποδοχέα Fc. Ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Νεογνική ανοσία (πλακουντιακή μεταφορά)	Ανοσία έναντι ελμίνθων Αποκοκκίωση σιτευτικών κυττάρων (άμεση υπερευαισθησία)	Βλεννογόνια ανοσία (μεταφορά IgA μέσω επιθηλίων)

Οι μηχανισμοί **ΜΕΤΑΣΤΡΟΦΗΣ** τάξης της βαριάς αλυσίδας (ανασυνδυασμός μεταστροφής)

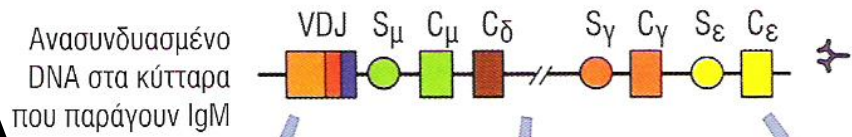
Παρόντο Β κύτταρο



Μικροβιακό αντιγόνο

S: switch region, περιοχή μεταστροφής

Μόνο περιληπτικά



Ανασυνδυασμένο DNA στα κύτταρα που παράγουν IgM

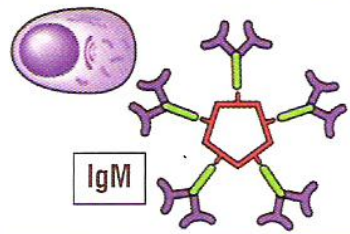
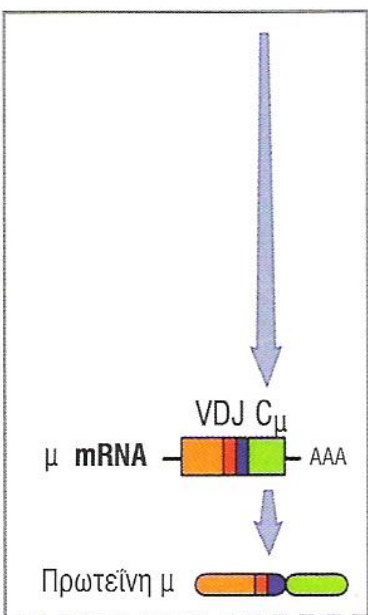
Κανένα σήμα από τα βοηθητικά Τ κύτταρα

Σήματα από τα βοηθητικά Τ κύτταρα (CD40L, κυτταροκίνες)

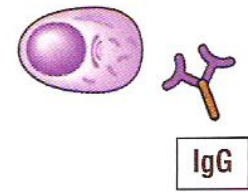
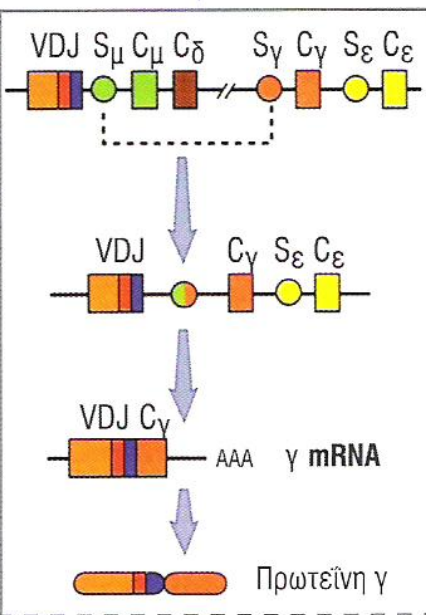
Σε απάντηση στα σήματα από τα Τ κύτταρα ανασυνδυάζεται το S_μ με το S_γ ή το S_ε. Απόλειψη των ενδιαμέσων γονιδίων C

Μεταγραφή. Συρραφή RNA

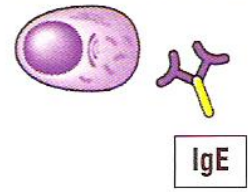
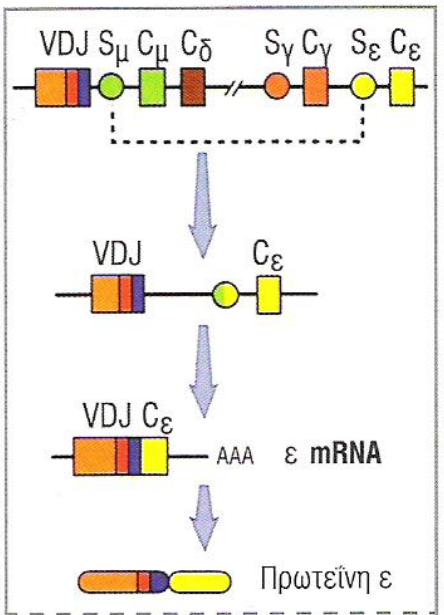
Μετάφραση



IgM

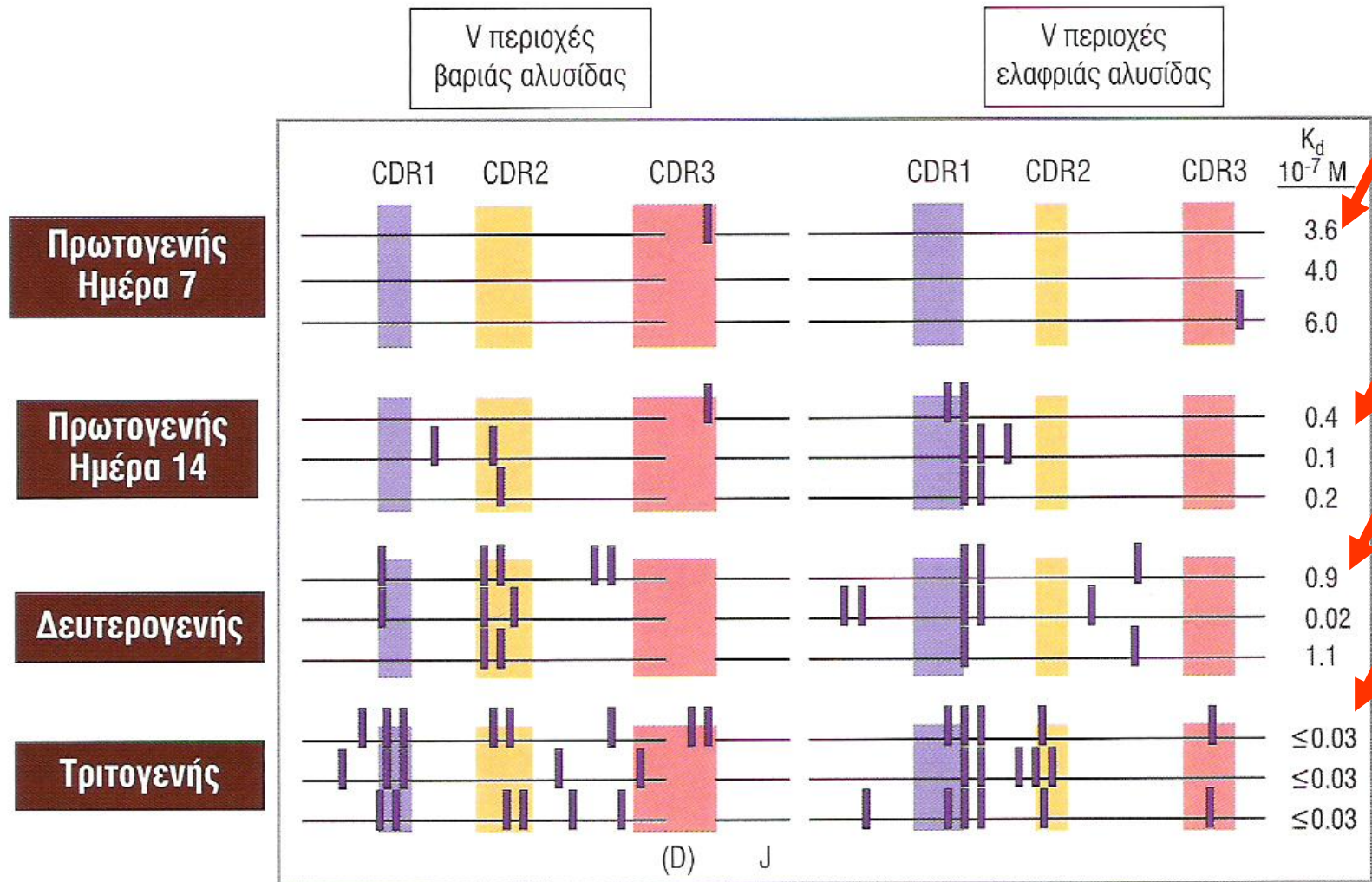


IgG



IgE

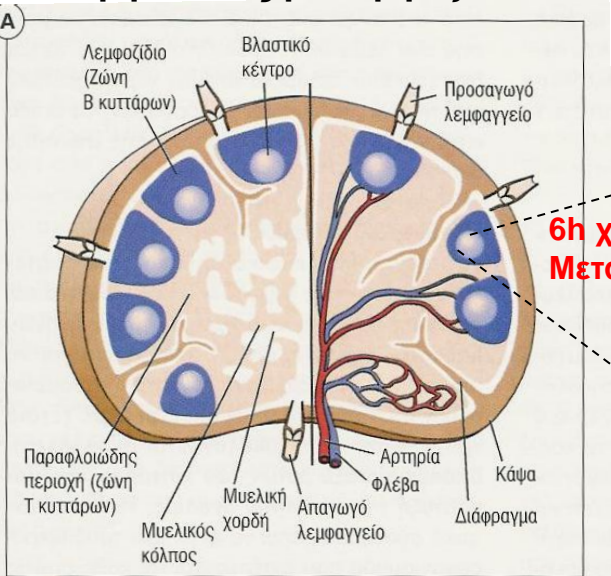
Ωρίμανση συγγένειας στις (T-εξαρτώμενες) αντισωματικές απαντήσεις με σωματική υπερμετάλλαξη



Συχνότητα μεταλλάξεων: $1/10^3$

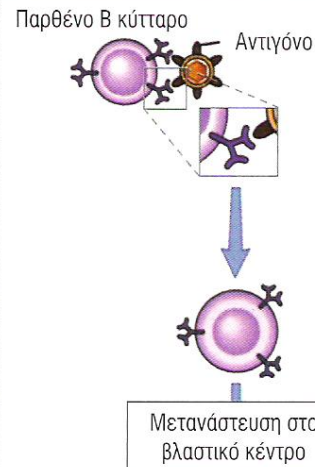
Σωματική υπερμετάλλαξη και **επιλογή** των υψηλής συγγένειας B κυττάρων στα βλαστικά κέντρα

Λεμφαδένας με λεμφοζίδια

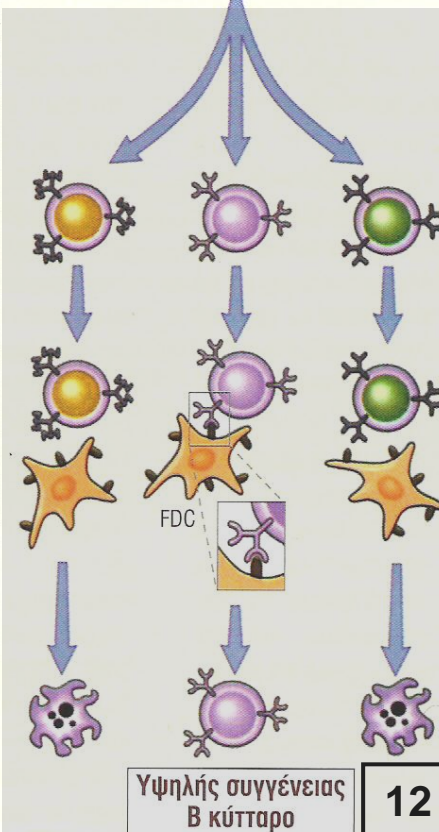


6h χρ. διπλασ. Μεταλ: 10^{-3}

Ενεργοποίηση του B κυττάρου από πρωτεϊνικά αντιγόνα και βοηθητικά T κύτταρα



B κύτταρα με σωματικά μεταλλαγμένα γονίδια V των Ig και ανοσοσφαιρίνες με ποικίλωση συγγένεια για το αντιγόνο



Μόνο B κύτταρα με υψηλής συγγένειας μεμβρανική Ig συνδέονται με το αντιγόνο πάνω στα λεμφοζιδιακά δένδριτικά κύτταρα

Τα B κύτταρα που συναντούν αντιγόνο πάνω στα λεμφοζιδιακά δένδριτικά κύτταρα επιλέγονται να επιβιώσουν. Τα υπόλοιπα B κύτταρα πεθαίνουν

Υψηλής συγγένειας B κύτταρο **12**

Η ανατομία των χυμικών ανοσοαπαντήσεων

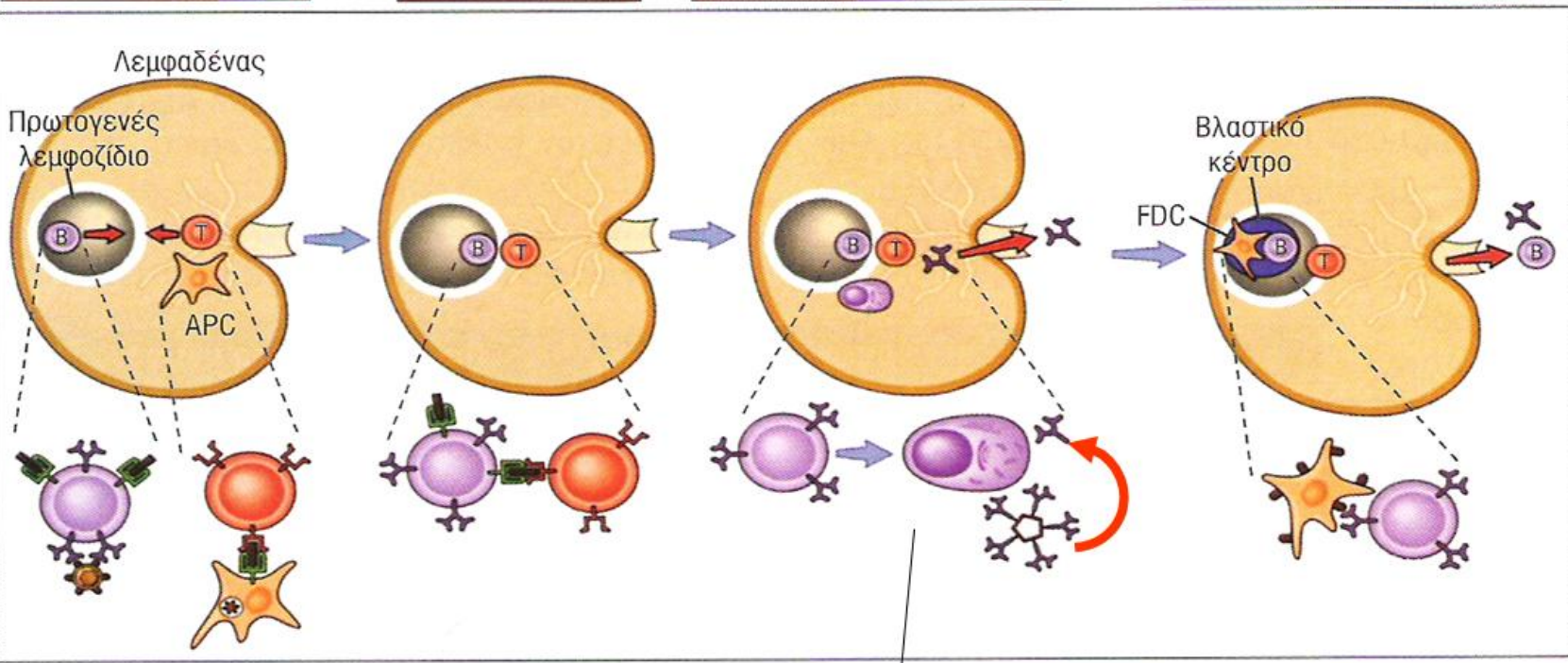
Ενεργοποίηση και μετανάστευση των T και B λεμφοκυττάρων

Αλληλεπίδραση T και B κυττάρων

Διαφοροποίηση των B κυττάρων: έκκριση Ig μεταστροφή ισότυπου

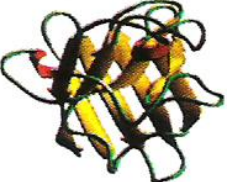


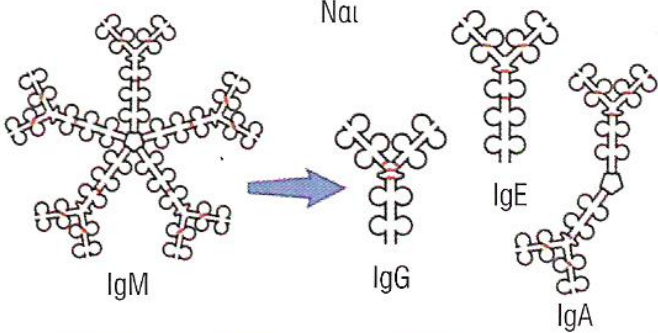
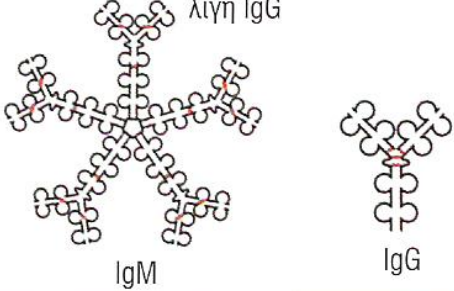
Αντίδραση βλαστικού κέντρου: ωρίμανση συγγενείας, B κύτταρα μνήμης

Στο αίμα



Στο λεμφαδένα ή στο μελό των οστών (μακροχρόνια)

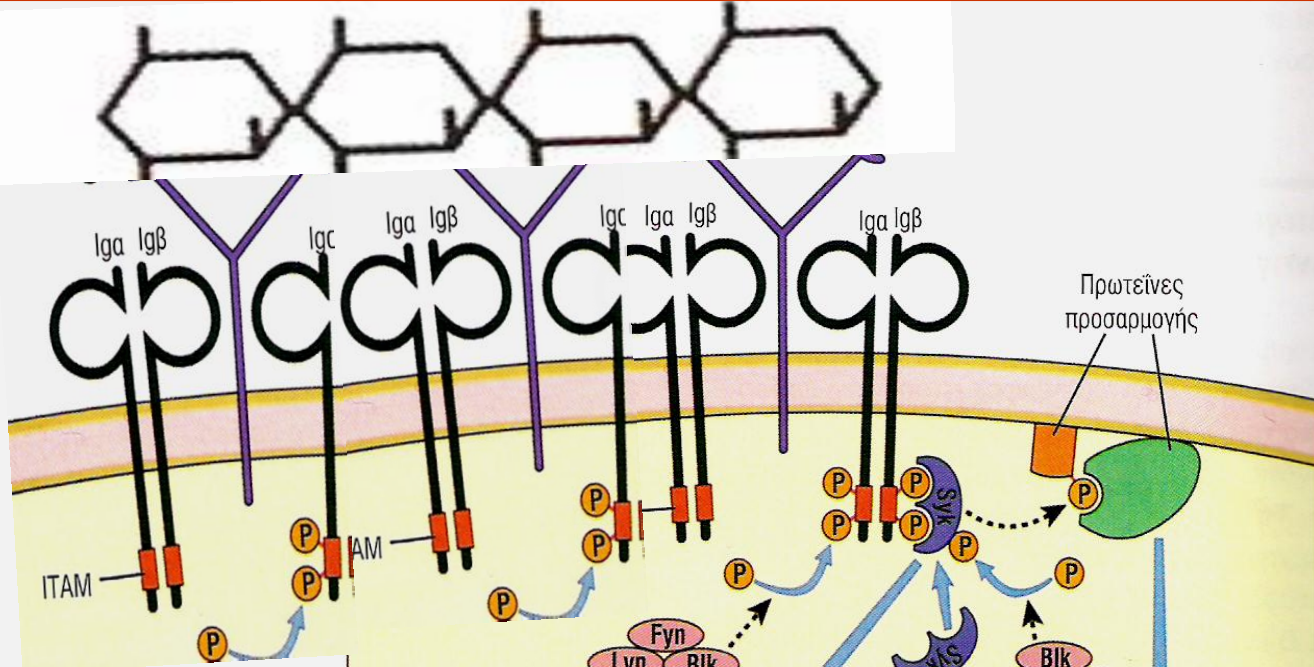
Τα χαρακτηριστικά των αντισωματικών απαντήσεων σε T-ανεξάρτητα αντιγόνα

	Θυμοεξαρτώμενο αντιγόνο	Θυμοανεξάρτητο αντιγόνο
Χημική δομή	<p>Πρωτεΐνες</p> 	<p>  Πολυμερή αντιγόνα, ειδικά πολυσακχαρίτες. Επίσης γλυκολιπίδια, νουκλεϊνικά οξέα </p> 
Χαρακτηριστικά της αντισωματικής απάντησης		<p> Ικανά για διασύνδεση υποδοχέων. Δεν προσδένονται σε MHC </p>
Μεταστροφή ισotyπou	<p>Ναι</p> 	<p>Ελάχιστη ή καθόλου: μπορεί να υπάρχει λίγη IgG</p> 
Ωρίμανση συγγένειας	Ναι	Ελάχιστη ή καθόλου
Δευτερογενής απάντηση (B κύτταρα μνήμης)	Ναι	Μόνο με ορισμένα αντιγόνα

Μεταβίβαση σήματος μέσω του αντιγονικού υποδοχέα των B κυττάρων

• Διασύνδεση \geq 2 υποδοχέων (πλεονέκτημα των πολυμερών αντιγόνων)

Syk ~ ZAP-70



Πρωτεΐνες προσαρμογής

Ενδιάμεσα βιοχημικά προϊόντα

Ενεργοποίηση PLCγ1

Ανταλλαγή GTP/GTP σε Ras, Rac

Αυξημένο κυτταροπλάσματικό Ca²⁺

Διακυλογλυκερόλη (DAG)

Ras*GTP, Rac*GTP

Ενεργά ένζυμα

Ένζυμα εξαρτώμενα από το Ca²⁺

PKC

ERK, JNK

Μεταγραφικοί παράγοντες

Myc

NFAT

NF-κB

AP-1

Ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων και παραγωγή αντισωμάτων

- Οι φάσεις και οι τύποι των χυμικών ανοσοαπαντήσεων
- Η διέγερση των B λεμφοκυττάρων από το αντιγόνο
- Ο ρόλος των **βοηθητικών T κυττάρων** στις χυμικές ανοσοαπαντήσεις έναντι **πρωτεϊνικών** αντιγόνων
- Αντισωματικές απαντήσεις σε **T-ανεξάρτητα αντιγόνα**
- **Ρύθμιση** των χυμικών ανοσοαπαντήσεων: αντισωματική ανάδραση

Μηχανισμοί αντισωματικής ανάδρασης

Ο ρόλος των
συμπλεγμάτων Αβ-Αγ
(και του **FcR**) στη
ρύθμιση των χυμικών
ανοσοαπαντήσεων

Το εκκρινόμενο
αντίσωμα σχηματίζει
σύμπλεγμα με
το αντιγόνο

Το σύμπλεγμα αντι-
γόνου-αντισώματος
συνδέεται με
την Ig του Β κυτ-
τάρου και του υποδο-
χέα Fc

Αναστολή της
Β κυτταρικής
απάντησης

