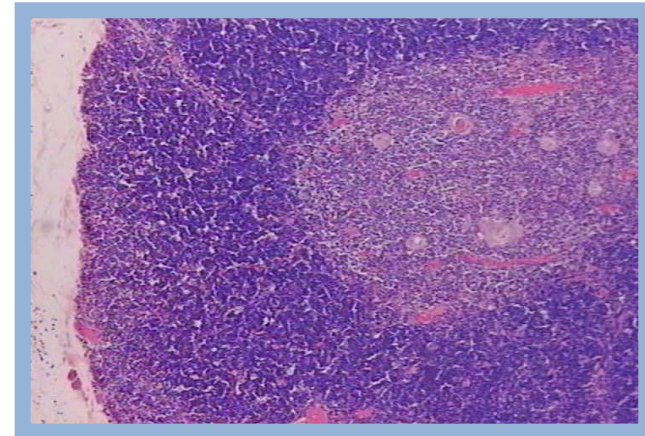
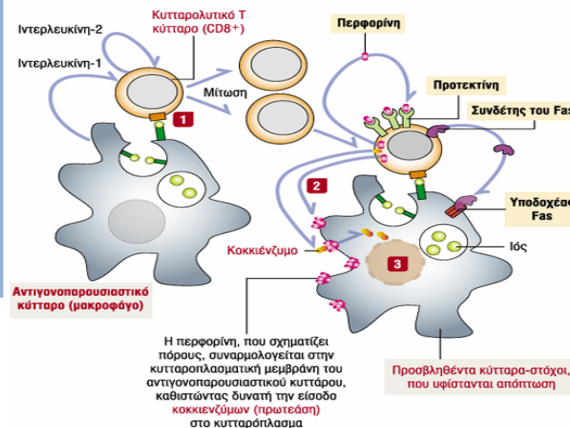
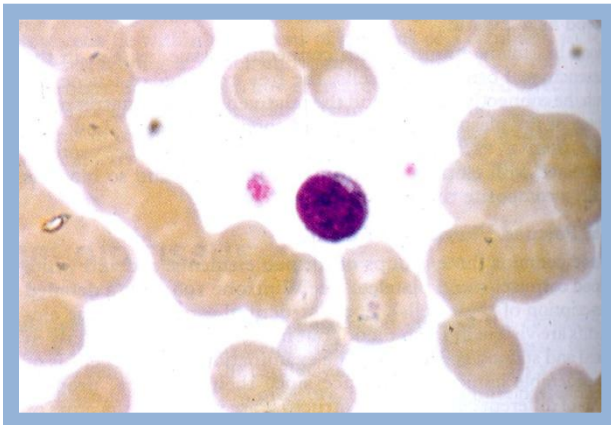


# Ανοσοποιητικό σύστημα Λεμφικά όργανα



Υπατία Δούση-Αναγνωστοπούλου, MD, PhD  
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια,  
Εργαστήριο Ιστολογίας-Εμβρυολογίας

Κάθε οργανισμός χρειάζεται ...

... προστασία



- Αυτή είναι πολυεπίπεδη
- Πρώτη γραμμή άμυνας :
  - επιθήλιο και βλεννογόνοι
    - στενή σύνδεση κυττάρων, δημιουργία φραγμού,
    - βλέννη, αντιμικροβιακές ουσίες και κολλώδης σύσταση, κροσσοί
  - όξινο έκκριμα και πεπτικά ένζυμα του στομάχου
  - αντανακλαστικά βήχα και πταρμού
  - φυσιολογική χλωρίδα δέρματος και κοιλοτήτων

Σε κατάλυση της πρώτης γραμμής άμυνας

Δεύτερη και τρίτη γραμμή άμυνας

=

Φλεγμονή μη ειδική απάντηση

**Ανοσία**

# Ανοσία : ειδικός μηχανισμός

- που βασίζεται ;
- ικανότητα του οργανισμού να αναγνωρίζει «ίδια» από «ξένα» στοιχεία

Πως λέγεται ;

Ανοσολογική απάντηση

# Ανοσολογική απάντηση

## Τι είναι;

- ειδικός μηχανισμός άμυνας,
- αναγνωρίζει ουσίες ξένες προς τον οργανισμό (μόρια, μέρη μικροοργανισμών ή καρκινικά κύτταρα),
- κατευθύνεται εναντίον συγκεκριμένων χημικών ομάδων που βρίσκονται στην επιφάνειά τους,
- στόχος να τις απενεργοποιήσει ή να τις καταστρέψει.

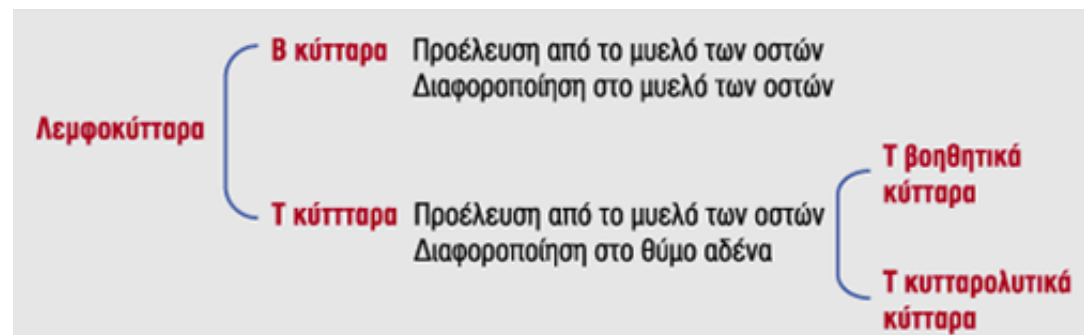
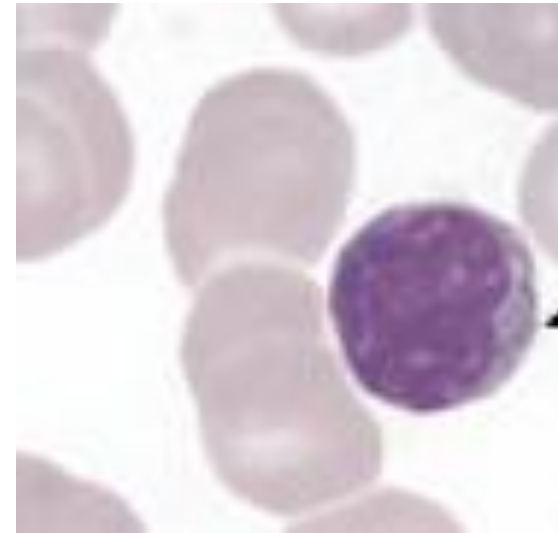
# Ποιός το κάνει ;

## Το ανοσοποιητικό σύστημα



# Κύτταρα που συμμετέχουν στην ανοσολογική απάντηση

- **λεμφοκύτταρα** συνδέονται με τα αντιγόνα, πολλαπλασιάζονται και κινητοποιούν την ανοσολογική απάντηση





# Κατηγορίες λεμφικών κυττάρων

## B λεμφοκύτταρα

Ώριμα B λεμφοκύτταρα

B κύτταρα μνήμης

Πλασματοκύτταρα

## T λεμφοκύτταρα

T κύτταρα μνήμης

T βοηθητικά ( $T_H$ )

T κυτταρολυτικά ( $T_C$ )

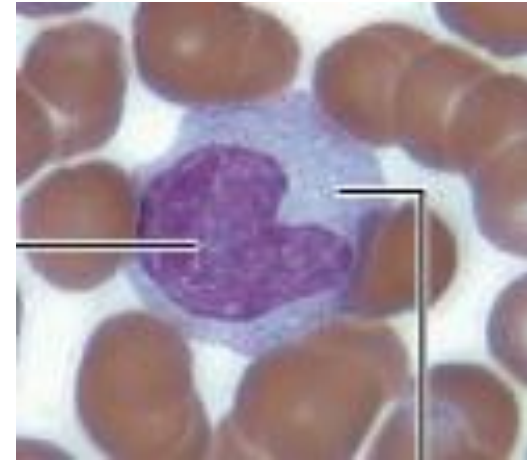
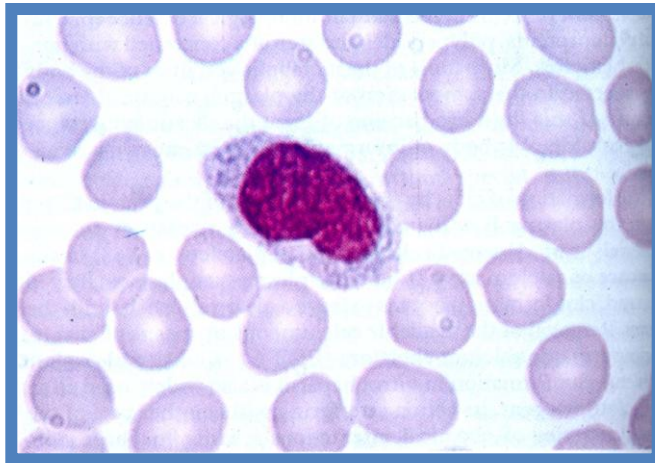
$T_H1$  κύτταρα

$T_H2$  κύτταρα

Κύτταρα φυσικοί φονείς (NK)

# Κύτταρα που συμμετέχουν στην ανοσολογική απάντηση

**επικουρικά ή αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (ΑΠΚ):** αναγνωρίζουν εξωγενείς παράγοντες, τους φαγοκυτταρώνουν και τους διασπούν σε στοιχειακλειδιά, τα **αντιγόνα**



**Επικουρικά κύτταρα**  
(αντιγονοπαρουσιαστικά  
κύτταρα)

Μακροφάγα

Δενδριτικά κύτταρα

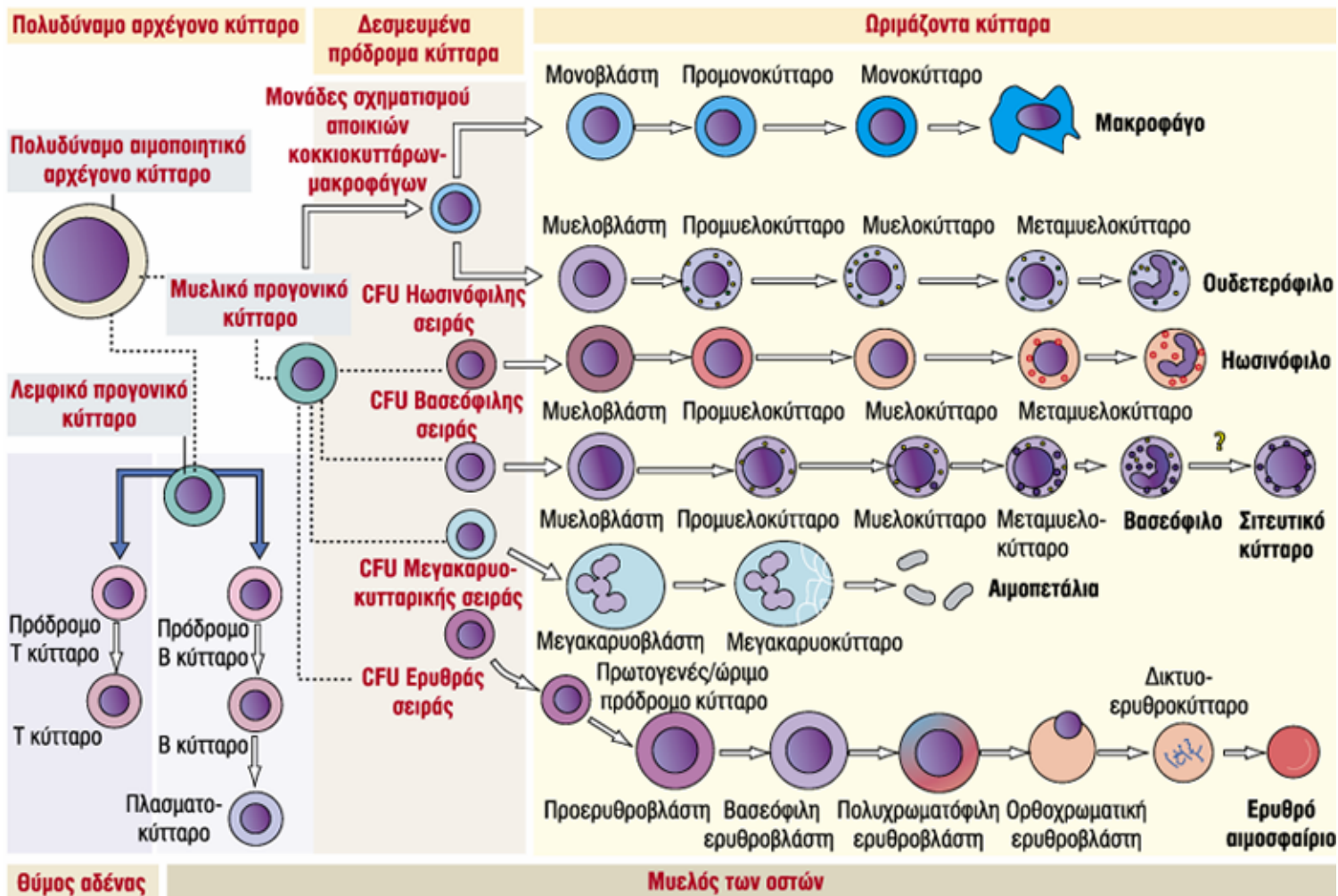
Λεμφοζιδιακά δενδριτικά  
κύτταρα

Προέλευση από τα μονοκύτταρα

Προέλευση από τα μονοκύτταρα

Προέλευση από τους λεμφαδένες

# Κύτταρα που συμμετέχουν στην ανοσολογική απάντηση



# Ανοσία

Αντίδραση κυττάρων και ιστών  
έναντι ξένων ουσιών ή παθογόνων,  
όπως βακτήρια, ιοί και παράσιτα

## Είδη ανοσίας



# Εγγενής, έμφυτη ή φυσική ανοσία

- Δεν απαιτεί προηγούμενη έκθεση στο παθογόνο,
- Δεν είναι ειδική, αναγνωρίζει τα κύρια συστατικά ενός μικρο-οργανισμού μέσω υποδοχέων αναγνώρισης μοτίβων, που βρίσκονται σε όλα τα κύτταρα,
- Επάγει γρήγορη απάντηση μέσω μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων, μέσω των **toll-like υποδοχέων** τους,

# Υποδοχείς toll-like

(toll-like receptors, TLRs)

- Στην **έμφυτη ανοσία**, οι **TLRs** στην επιφάνεια μακροφάγων ή δενδριτικών κυττάρων αναγνωρίζουν **μοτίβα**, πρωτεΐνες συνδεδεμένες με παθογόνα (pathogen-associated molecular patterns, **PAMPs**),
- Ενεργοποιούνται, ενεργοποιούν το μονοπάτι του μεταγραφικού παράγοντα **NF-kB**,
- Αυτό παράγει και εκκρίνει κυτταροκίνες,
- Ξεκινά η φλεγμονώδης αντίδραση.

# Επίκτητη ή προσαρμοστική ανοσία

- Σκοπός :
  - εξουδετέρωση παθογόνου,
  - δημιουργία ανοσολογικής μνήμης.
- Βασίζεται στη δημιουργία μεγάλου αριθμού **κλώνων λεμφοκυττάρων**, με ειδικούς **αντιγονικούς υποδοχείς** ο καθένας, που παράγονται μέσω **γονιδιακής αναδιάταξης**.

# Επίκτητη ανοσία

## A. Χυμική ανοσία

- **Χυμική ανοσία** : έναντι αντιγόνων στο εξωτερικό περιβάλλον ενός κυττάρου ή συνδεδεμένα με την επιφάνειά του,
- παραγωγή **αντισωμάτων** από τελικά διαφοροποιημένες μορφές **B λεμφοκυττάρων**,
- σύνδεση ανισώματος στο αντιγόνο προωθεί τη φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα ,
- συνεχής παραγωγή αντισωμάτων και δημιουργία **κυττάρων μνήμης**.



# Επίκτητη ανοσία

## B. Κυτταρική ανοσία

- **Κυτταρική ανοσία** : έναντι αντιγόνων στο εσωτερικό φαγοκυττάρων,
- συνεργασία **T-λεμφοκυττάρων**, B-λεμφοκυττάρων και αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων,
- σημαντική στη δεύτερη συνάντηση του οργανισμού με το αντιγόνο.

# Ανοσία

**Παθητική** : μεταφορά ορού ή λεμφοκυττάρων από ένα άτομο σε άλλο,

**Ενεργητική** : έκθεση σε παθογόνο

## Απόκτηση ανοσίας

### Παθητική ανοσία

Μητρικά αντισώματα, που μεταφέρονται διαμέσου του πλακούντα στο έμβρυο

Αντισώματα ανοσοποιημένων ζώων (λύσσα, τέτανος)

Αντιτοξίνες (διφθερίτιδας)

### Ενεργητική ανοσία (μετά τη νόσο)

T κύτταρα

## Ιδιότητες επίκτητης ανοσίας

- **Ειδικότητα**: ειδικές περιοχές του αντιγόνου αναγνωρίζονται από τα λεμφοκύτταρα, μέσω **ανοσολογικής σύναψης**,
- **Ετερογένεια** : μέσω γονιδιακού ανασχηματισμού λεμφοκυττάρων προκειμένου να αναγνωρίζουν μεγάλο αριθμό και τύπο αντιγονικών περιοχών,
- **Μνήμη** : μέσω αυτής υπάρχει ταχύτερη αντίδραση στην επανέκθεση στο ίδιο αντιγόνο,
- **Αυτο-περιορισμός** : η αντίδραση σταματά όταν το αντιγόνο αδρανοποιείται ή εξαφανίζεται,
- **Ανοχή** : μέσω εξουδετέρωσης των λεμφοκυττάρων που εκφράζουν υποδοχείς για αυτο-αντιγόνα

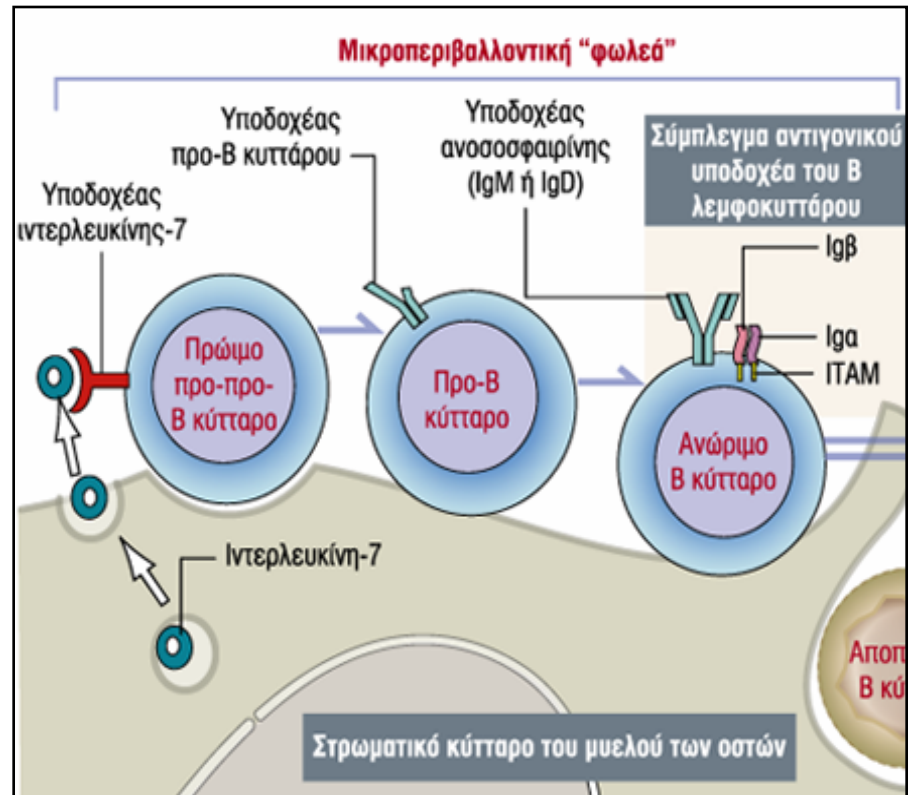
# Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και η δράση τους

# B λεμφοκύτταρα : παραγωγή ....

- παράγονται και ωριμάζουν στο μυελό των οστών, στο μικροπεριβάλλον της «φωλεάς», με βοήθεια στρωματικών κυττάρων που παράγουν IL-7,

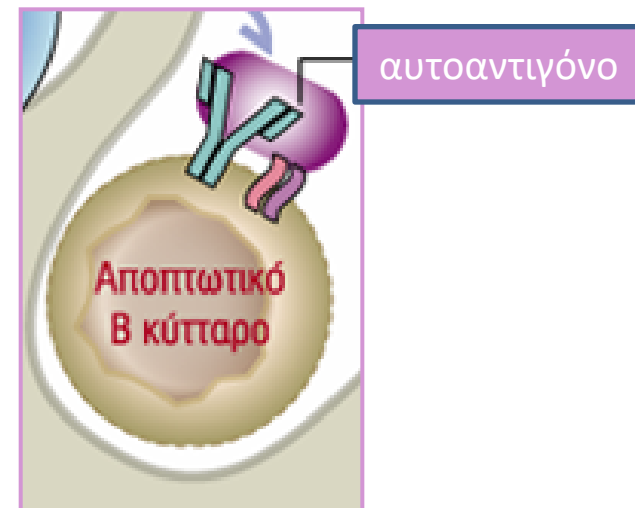
εκφράζουν στην επιφάνεια το σύμπλεγμα του αντιγονικού υποδοχέα του B κυττάρου :

- ανοσοσφαιρίνες IgM και IgD,  
- ανοσοσφαιρίνες Igα και Igβ, που περιέχουν ενδοκυττάρια περιοχές πλούσιες σε τυροσίνη (ITAM),



## ...και ωρίμανση B λεμφοκυττάρων

- πρόσδεση αντιγόνου στο σύμπλεγμα του αντιγονικού υποδοχέα του B κυττάρου,
- φωσφορυλίωση τυροσίνης στο μοτίβο ενεργοποίησης ανοσουποδοχέων (ITAM),
- ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων,
- έκφραση γονιδίων για ανάπτυξη των B κυττάρων,
- **ισχυρή σύνδεση** με αυτοαντιγόνα επάγει την **απόπτωση** των B κυττάρων, ενώ **χαλαρή σύνδεση** τους επιτρέπει να μουν στην κυκλοφορία

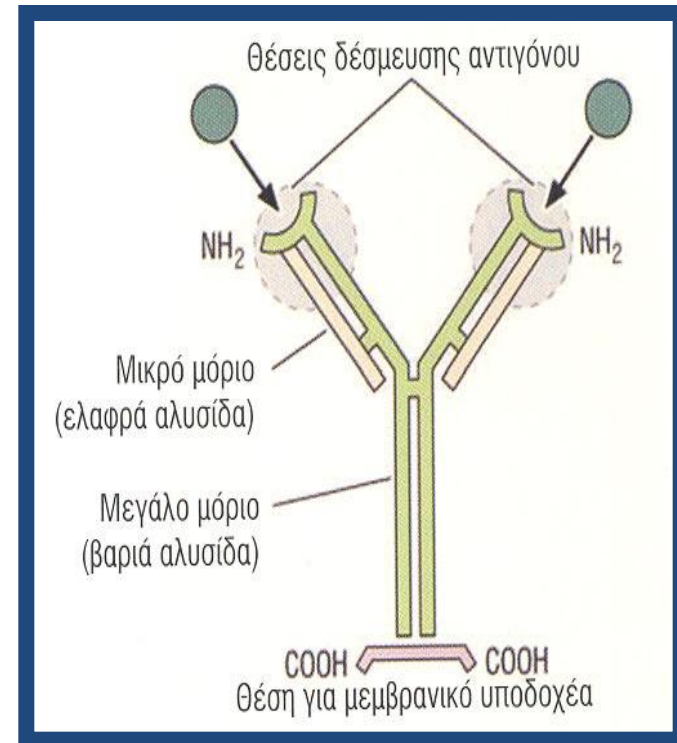


# B λεμφοκύτταρα

- προέρχονται από αρχέγονα λεμφικά κύτταρα του ήπατος και του μυελού των οστών,
- μεταναστεύουν στα λεμφικά όργανα (λεμφαδένες, σπλήνας, βλεννογόμος εντέρου),
- διεγείρονται από αντιγόνα, μέσω σύνδεσής τους με IgM στην επιφάνειά τους και μετατρέπονται σε **πλασματοκύτταρα** που εκκρίνουν ανοσοσφαιρίνες (αντισώματα),
- ορισμένα εξελίσσονται σε **B κύτταρα μνήμης**,
- συμμετέχουν στη **χυμική ανοσολογική απάντηση**

# Αντισώματα (ανοσοσφαιρίνες)

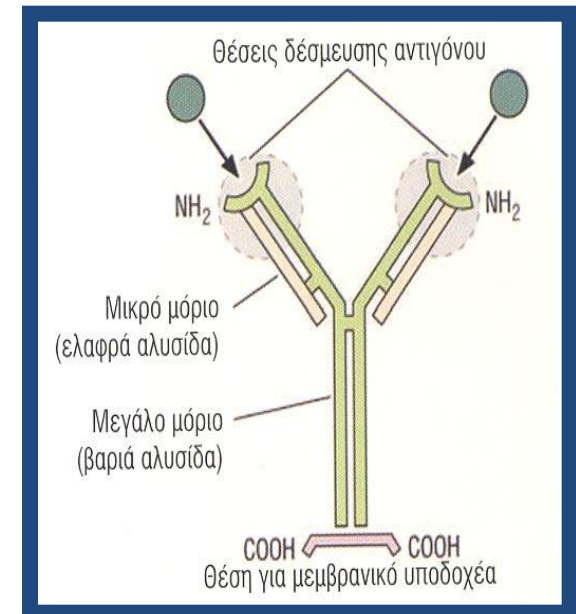
- Συντίθενται από Β λεμφοκύτταρα και συνδέονται με τα αντιγόνα,
- 5 ομάδες (**IgG, IgA, IgD, IgM, IgE**)
- ελαφρές αλυσίδες (**κ** ή **λ**) και βαριές αλυσίδες (**γ, α, δ, μ** ή **ε**),
- σταθερές (**C**) και υπερμεταβλητές (**V**) περιοχές (σύνδεσης αντιγόνου),
- Είναι συνδεδεμένες με μεμβράνες ή εκκρίνονται,





# Τύποι ανοσοσφαιρινών

- **IgG** : η αφθονότερη ανοσοσφαιρίνη, η μόνη που διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό, συμμετέχει στη φαγοκυττάρωση αντιγόνων μέσω οψωνινοποίησης,
- **IgA** : δημιουργεί διμερή που συνδέονται μέσω αλυσίδας J, συμμετέχει στην ανοσία των βλεννογόνων,
- **IgD** : είναι υποδοχέας αντιγόνων ανώριμων B κυττάρων,
- **IgM** : δημιουργεί πενταμερή,
- **IgE** : συμμετέχει στην ενεργοποίηση ανώριμων B κυττάρων,



# Cluster of differentiation/designation, CD

- Ομάδες μονοκλωνικών αντισωμάτων που αναγνωρίζουν αντιγονικούς δείκτες επιφανείας, χαρακτηριστικούς για συγκεκριμένους κυτταρικούς πληθυσμούς,
- ονοματολογία : **CD + αριθμός** (CD3, CD20, CD45)
- π.χ. Τ- βοηθητικά κύτταρα εκφράζουν το CD4, Β λεμφοκύτταρα το CD20,
- τα αντιγόνα CD προάγουν τη μεσοκυττάρια αλληλεπίδραση, προσκόλληση και σηματοδότηση που οδηγεί σε κυτταρική ενεργοποίηση,

# Έκφραση συμπλέγματος μείζονος ιστοσυμβατότητας ΜΗC

- Μόρια **ΜΗC τάξης I** : σε όλα τα κύτταρα,
- Μόρια **ΜΗC τάξης II** : αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, στρωματικά επιθηλιακά κύτταρα του θύμου, ενδοθηλιακά κύτταρα,
- **Σύμπλεγμα μείζονος ιστοσυμβατότητας στον άνθρωπο, ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα, HLAs** :
  - Γενετικός τόπος **ΜΗC τάξης I** κωδικοποιεί τις **HLA-A, HLA-B και HLA-C**,
  - Γενετικός τόπος **ΜΗC τάξης II** κωδικοποιεί τις : **HLA-DR, HLA-DQ και HLA-DP**.

# Ανοσολογική σύναψη

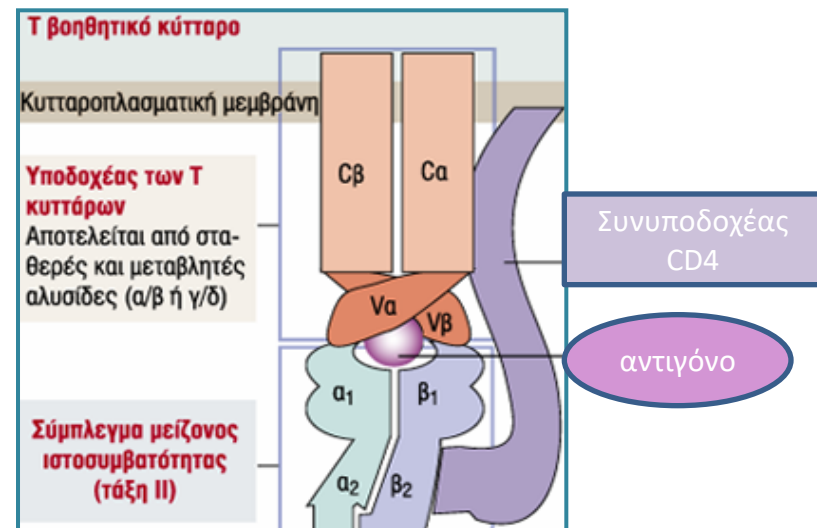
- Συνδυασμός μεσοκυττάριας προσκόλλησης και σηματοδοτικού μηχανισμού
- Με τη βοήθεια **μορίων προσκόλλησης** έχουμε ενίσχυση της αλληλεπίδρασης **T λεμφοκυττάρων** και **αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων**,
- Σημαντική στην ενεργοποίηση και ωρίμανση των T λεμφοκυττάρων στο φλοιό του θύμου και στην ωρίμανση των B λεμφοκυττάρων στο μυελό των οστών

# Τ λεμφοκύτταρα

- αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα αναγνωρίζουν και φαγοκυτταρώνουν αντιγόνα,
- τα διασπούν σε **αντιγονικά πεπτιδικά θραύσματα**,
- τα προσδένουν σε **μόρια του συμπλέγματος μείζονος ιστοσυμβατότητας MHC** και εκτείνονται μαζί στην επιφάνειά τους,
- Τ λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν το αντιγόνο όταν παρουσιάζεται από μόρια MHC : **περιορισμός MHC**

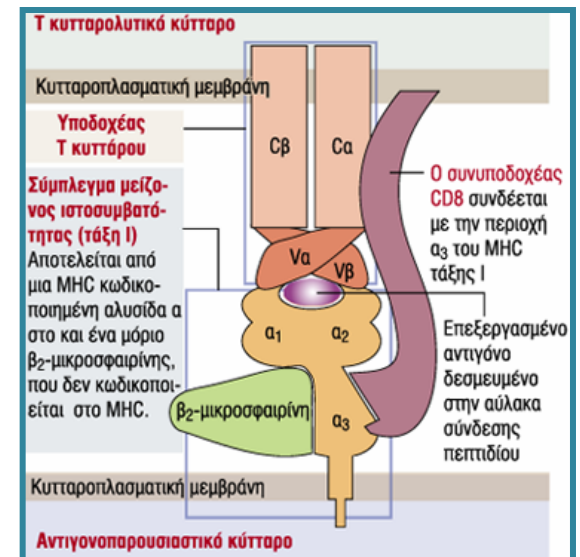
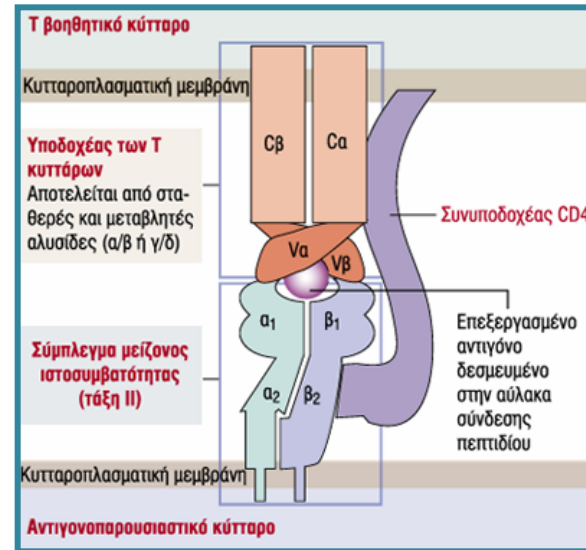
# Τ κυτταρικός υποδοχέας, TCR

- Βρίσκεται στην επιφάνεια των Τ λεμφοκυττάρων και μαζί με συν-υποδοχείς (CD4 και CD8) σταθεροποιεί τη σύνδεση μεταξύ αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και Τ λεμφοκυττάρων,
- Αποτελείται από μια **αλυσίδα α** και μία **αλυσίδα β**, σπανιότερα από μια **αλυσίδα γ** και μία **δ**, με μια **σταθερή** (Cα και Cβ) και μια **μεταβλητή** (Vα και Vβ) περιοχή,
- Συνδέεται με το CD3 και την πρωτεΐνη ζ και σχηματίζει το **σύμπλεγμα του TCR**.



# CD4 & CD8 : συνυποδοχείς του TCR

- πρωτεΐνες της επιφάνειας των Τ λεμφοκυττάρων που, μέσω αλληλεπίδρασης με μόρια του MHC τάξης I και II, βοηθούν την **αλληλεπίδραση TCR και αντιγόνου**,
- ανήκουν στην οικογένεια των ανοσοσφαιρινών,
- τα **CD4+ Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα** προσδένονται στην περιοχή β2 του MHC τάξης II,
- τα **CD8+ Τ κυτταρολυτικά λεμφοκύτταρα** προσδένονται στην περιοχή α3 του MHC τάξης I,



# Αυτο-ανοχή

- Τα Τ λεμφοκύτταρα αντιδρούν έναντι **ξένου αντιγόνου** συνδεδεμένου με αυτόλογα MHC μόρια, αλλά όχι έναντι αυτο-αντιγονικών πεπτιδικών θραυσμάτων συνδεδεμένων με αυτόλογα MHC μόρια,
- αυτό επιτυγχάνεται μέσω **θετικής επιλογής** ως προς :
  - τον αυτόλογο **MHC περιορισμό** και
  - **αυτοανοχής**: αδυναμία απόκρισης σε αυτοαντιγόνο,
- μέσω **αρνητικής επιλογής** ως προς :
  - τη μη ικανότητα να αναγνωρίζουν οποιοδήποτε MHC μόριο,
  - την αναγνώριση αυτο-μορίων.

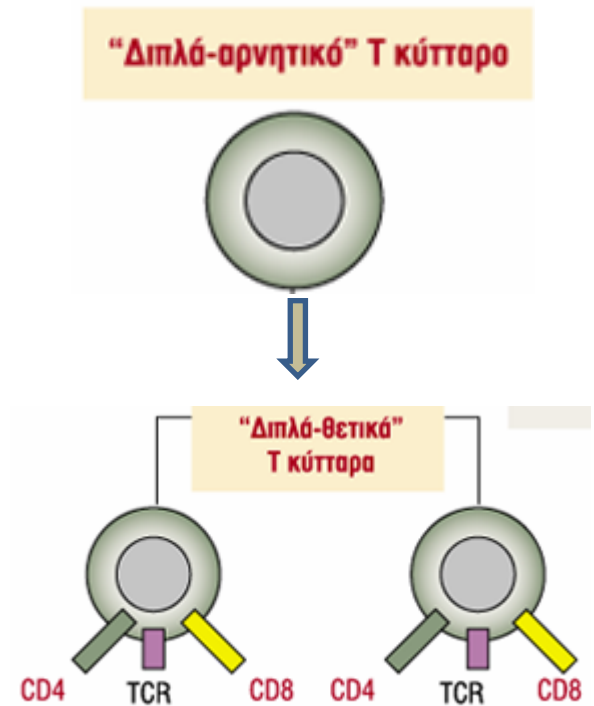


# Αυτο-ανοχή

- Κατά την ωρίμανση, επιβιώνουν **μόνο** τα T κύτταρα που αναγνωρίζουν ξένα πεπτίδια και αυτόλογα MHC μόρια.
  - Θυμικά φλοιώδη επιθηλιοκύτταρα σχετίζονται με τη **θετική επιλογή T λεμφοκυττάρων,**
  - Θυμικά επιθηλιοκύτταρα μυελού σχετίζονται με την **αρνητική επιλογή T λεμφοκυττάρων,**
- Αλληλεπίδραση MHC μορίων επιθηλιοκυττάρων και TCR αναπτυσσόμενων T κυττάρων γίνεται μέσω **ανοσολογικής σύναψης**

# Ωρίμανση T λεμφοκυττάρων στο θύμο

- φτάνουν στο φλοιό του θύμου από το μυελό «**διπλά-αρνητικά**» T λεμφοκύτταρα (χωρίς δείκτες επιφανείας),
- μετά από αλληλεπίδραση με τα επιθηλιοκύτταρα, εκφράζουν τον TCR και αμφότερους τους **συν-υποδοχείς CD4 και CD8** («**διπλά-θετικά**» κύτταρα)
- οι αλυσίδες του TCR υπόκεινται σε γονιδιακό ανασυνδυασμό, ώστε να αναγνωρίζουν πολλά ξένα αντιγόνα



# Ωρίμανση T λεμφοκυττάρων στο θύμο

«διπλά-θετικά» T λεμφοκύτταρα

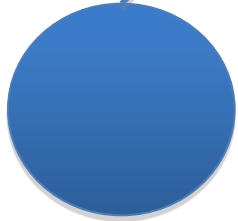
αναγνωρίζουν  
αυτόλογα MHC μόρια

δεν αναγνωρίζουν  
αυτόλογα MHC μόρια

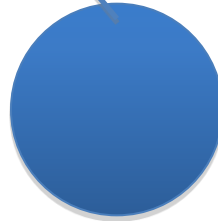
ωρίμανση

απόπτωση

«μονά-θετικά» T λεμφοκύτταρα



CD4+

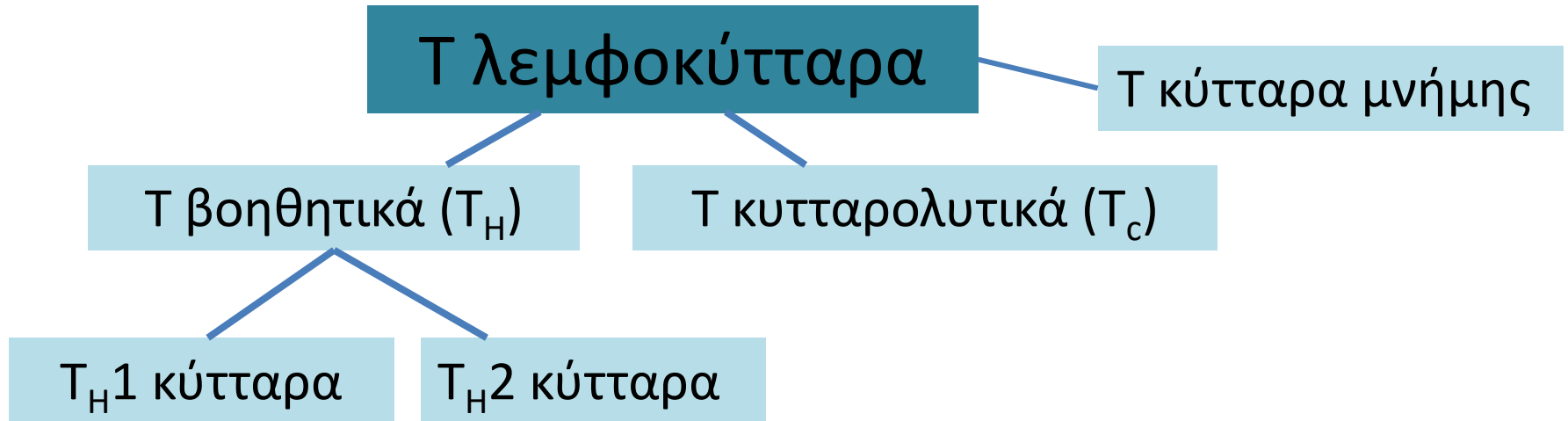


CD8+

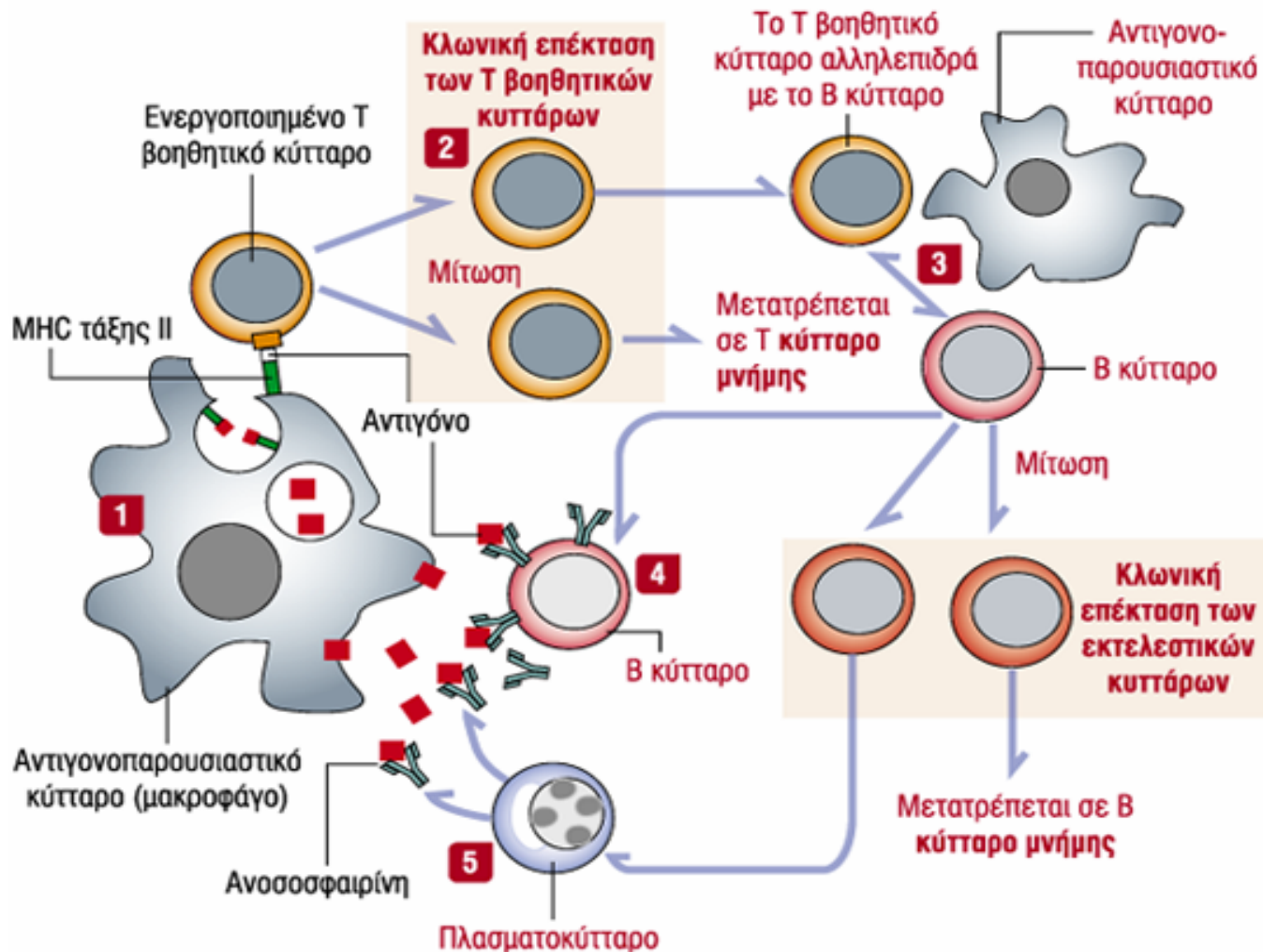
# Τ λεμφοκύτταρα

- **Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα (helper, T<sub>H</sub>)** : εκφράζουν τον TCR, τον συν-υποδοχέα CD4 και αναγνωρίζουν MHC τάξης II μόρια,
- **Τ κυτταρολυτικά λεμφοκύτταρα (T<sub>c</sub>)** : εκφράζουν τον TCR, το CD8 και αναγνωρίζουν μόρια MHC τάξης I,

# Κατηγορίες Τ λεμφικών κυττάρων



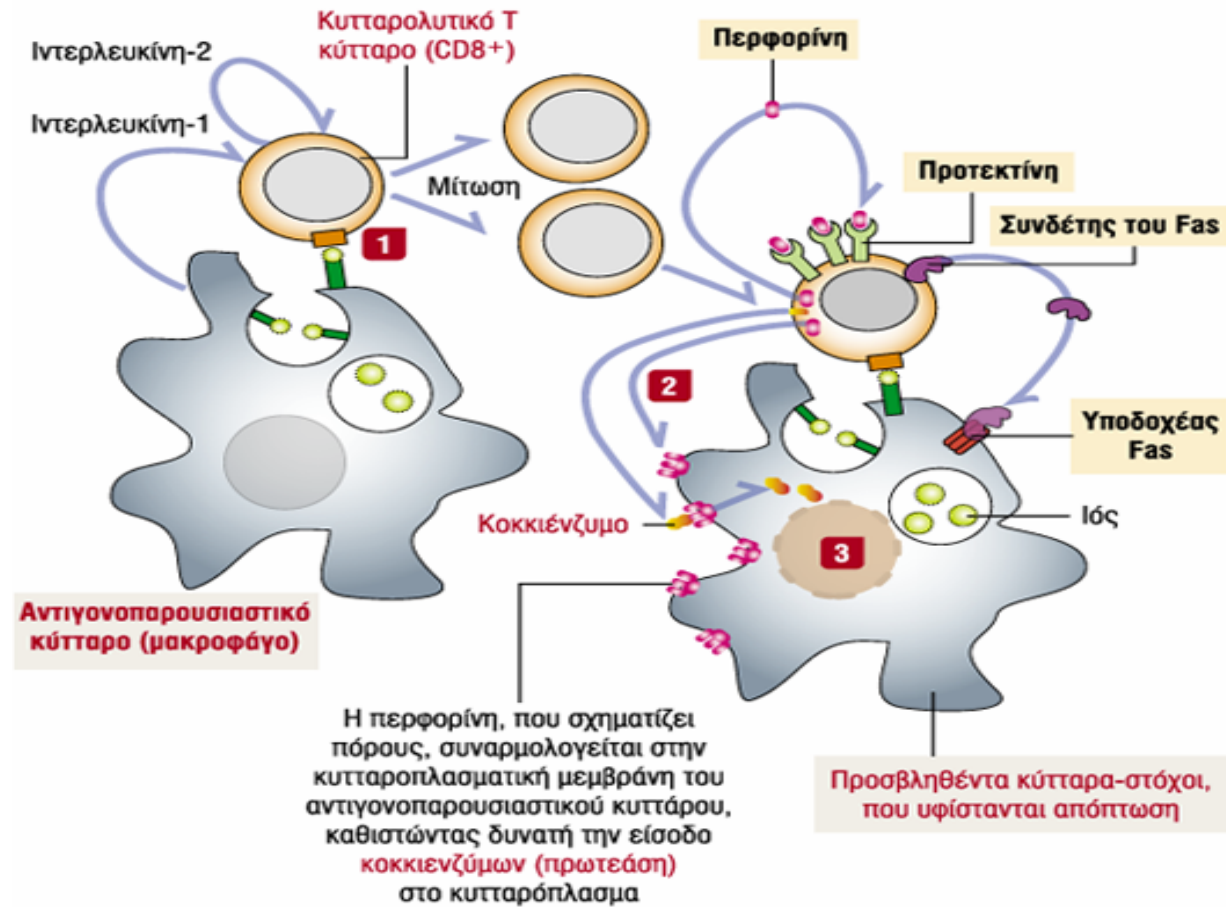
# Δράση Τ βοηθητικών λεμφοκυττάρων



# Δράση T κυτταρολυτικών λεμφοκυττάρων

- προσκόλληση T<sub>c</sub> κυττάρων στα ΑΠΚ, μέσω ιντεγκρινών και μορίων κυτταρικής προσκόλλησης,
- έκκριση **περφορινών**, που οδηγούν σε μη ρυθμισμένη είσοδο **κοκκιενζύμου ή φραγκμεντίνης**, νερού και αλάτων στα ΑΠΚ (παράλληλη προστασία των T<sub>c</sub> κυττάρων από την **προτεκτίνη**),
- αναγνώριση του **Fas** από τα T<sub>c</sub> κύτταρα και παραγωγή του συνδέτη τους **Fas-ligand**, με μετατροπή προκασπασών σε κασπάσες στα ΑΠΚ και αποπτωτικό θάνατο

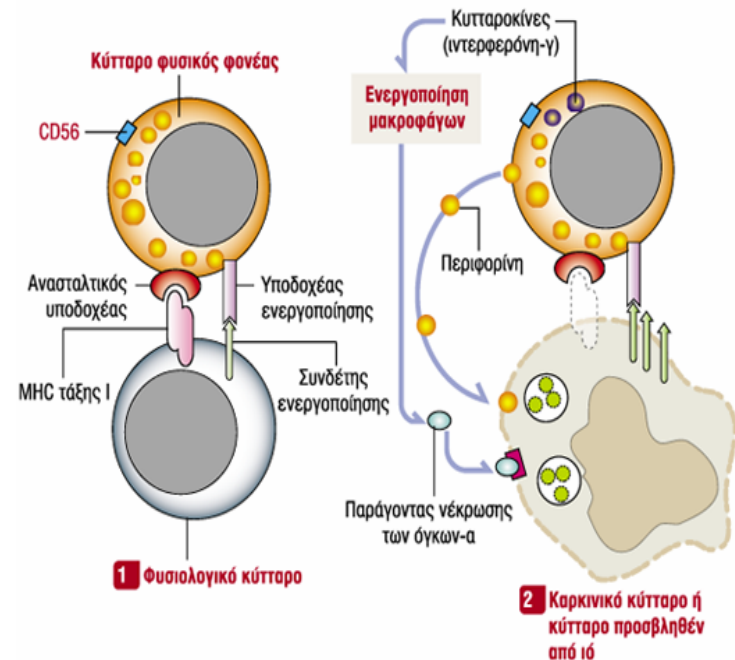
# Δράση T κυτταρολυτικών λεμφοκυττάρων





# Δράση κυττάρων φυσικών φονέων (NK)

- **κύτταρα φυσικοί φονείς:** εκφράζουν υποδοχείς ενεργοποίησης, ανασταλτικούς υποδοχείς και το CD56,
- δεν ενεργοποιούνται από το αντιγόνο, δεν εκφράζουν τον TCR,
- τα NK κύτταρα ενεργοποιούνται όταν κύτταρα καρκινικά, ή προσβεβλημένα από ιούς δεν εκφράζουν μόρια MHC κλάσης I, ή υπερεκφράζουν τον συνδέτη ενεργοποίησης,
- απελευθερώνουν **περφορίνη** και **κυτταροκίνες** και, με κινητοποίηση και των μακροφάγων, καταστρέφουν τα κύτταρα-στόχους.



Είδαμε ότι χρειαζόμαστε



μέσω του



Την επόμενη φορά ...  
τα λεμφικά όργανα

Καλό διάβασμα !