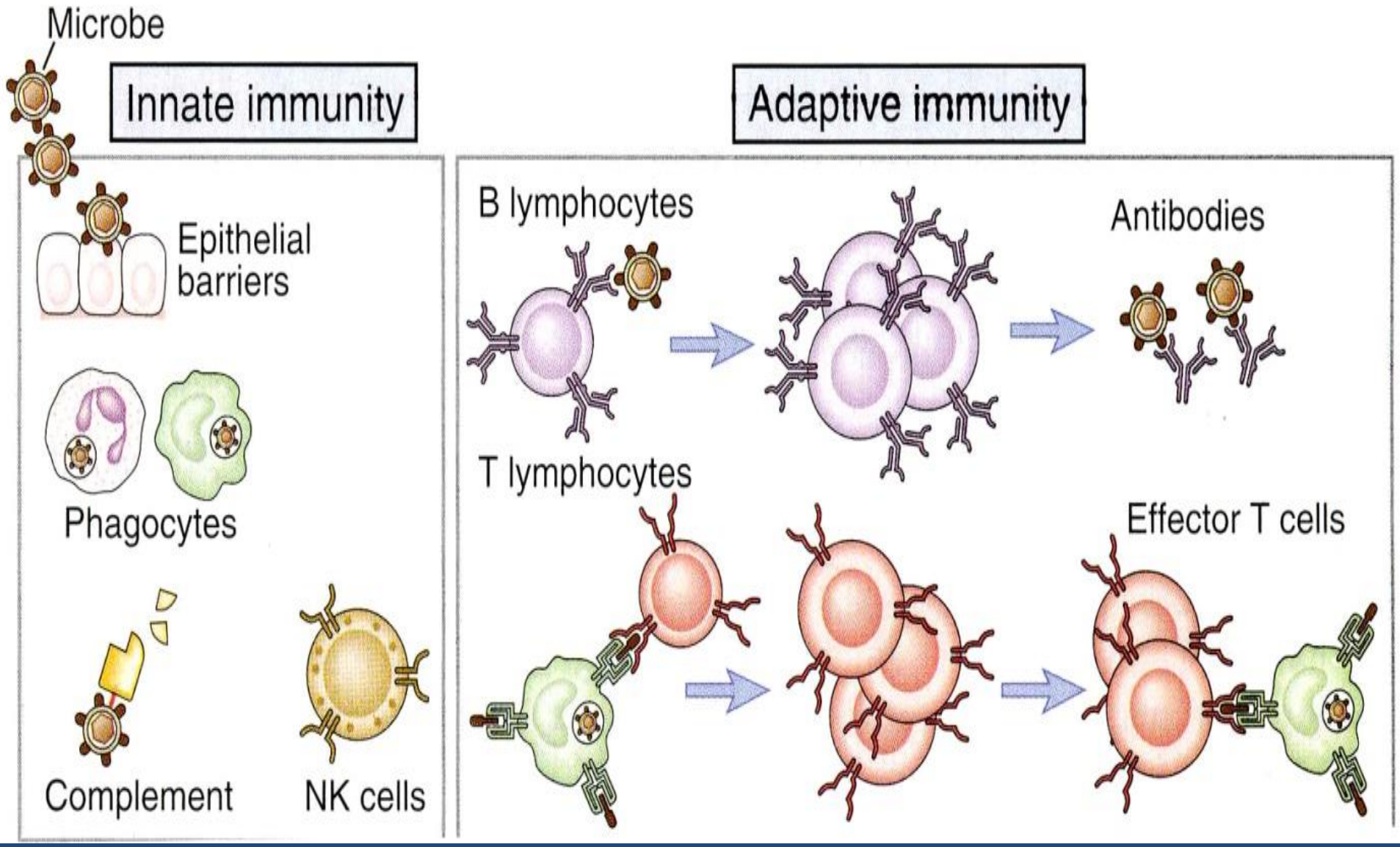
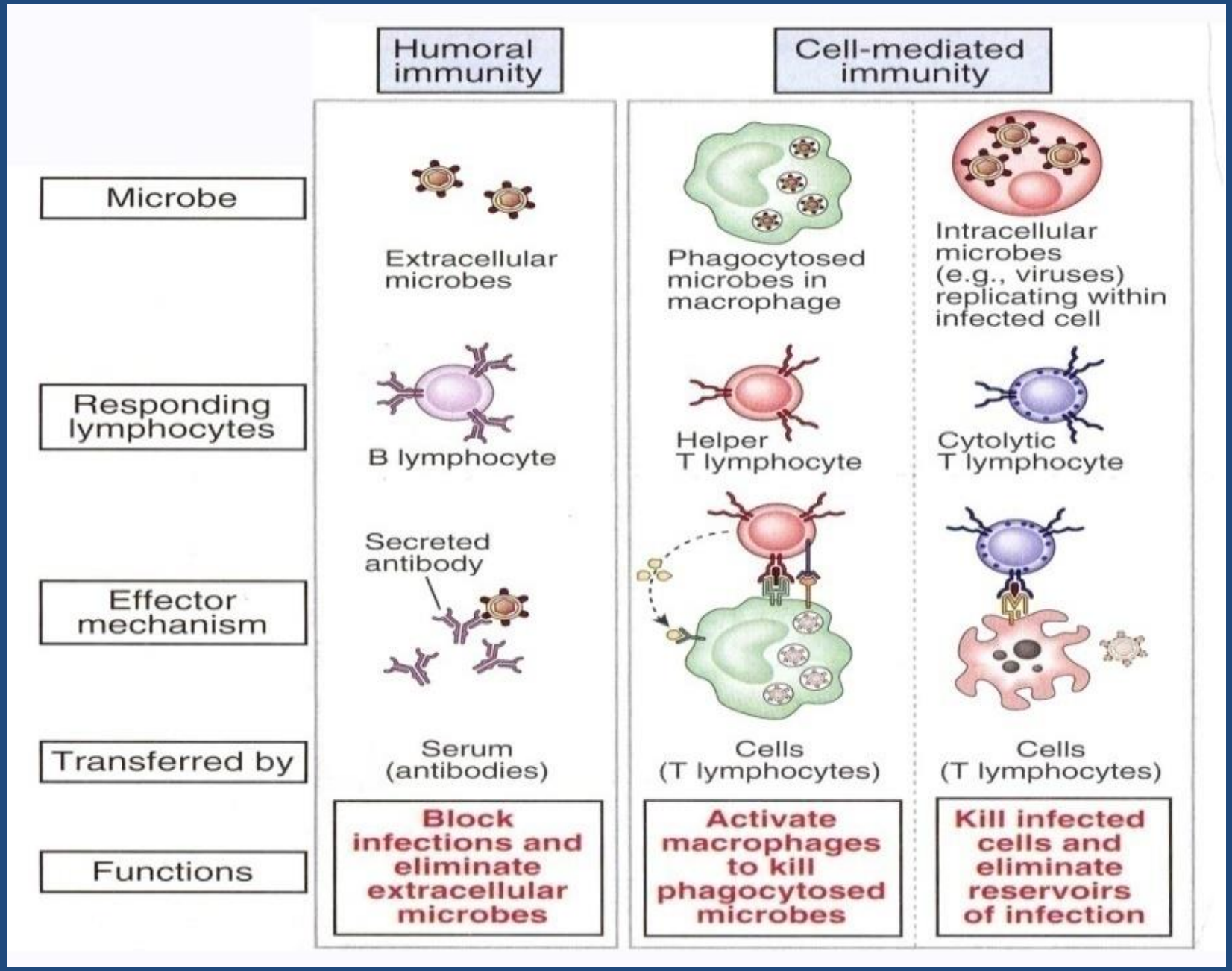
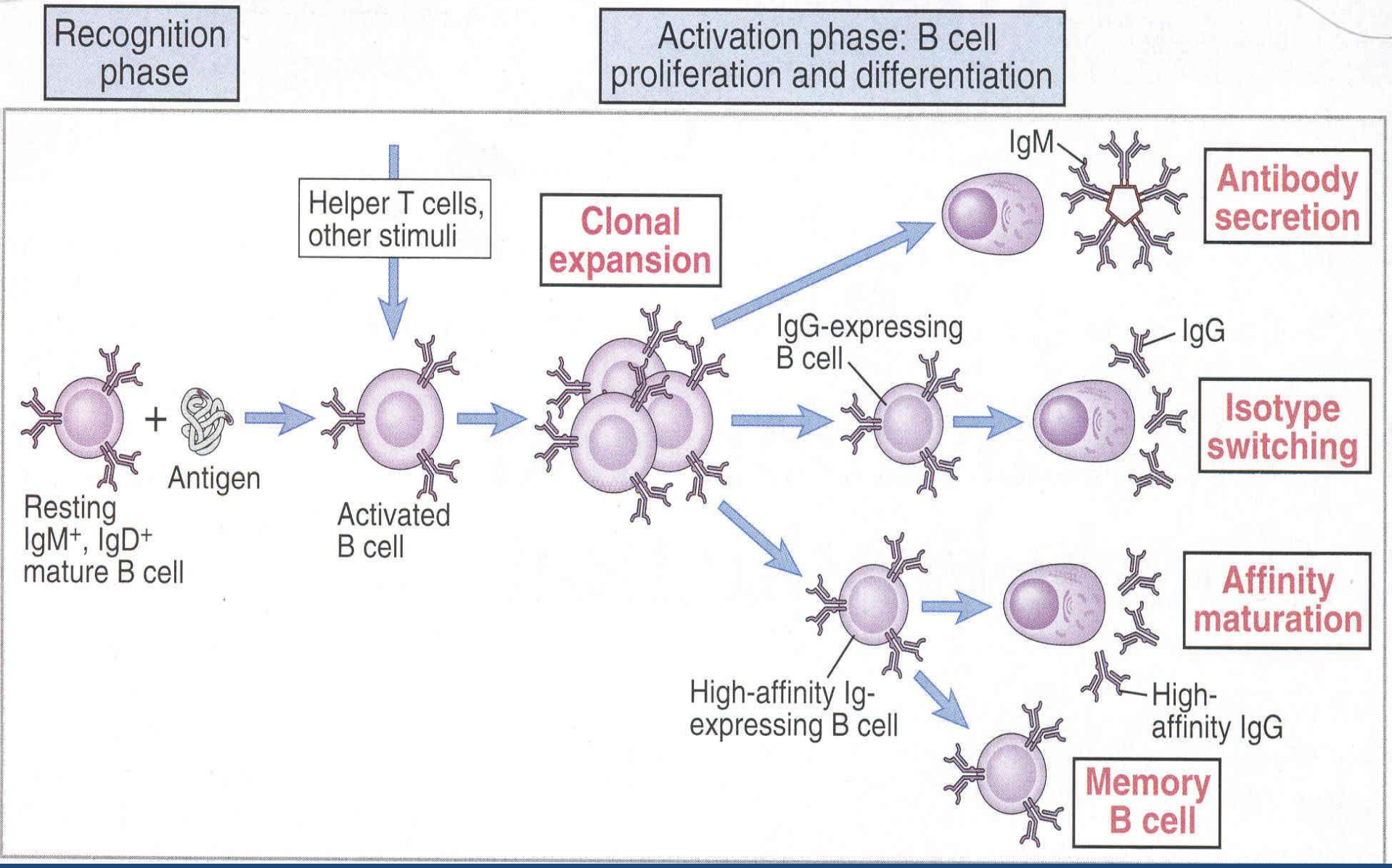
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΣΤΗΝ ΑΙΜΑΦΑΙΡΕΣΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

ΠΛΑΣΜΑΦΑΙΡΕΣΗ

- Συστηματικά Αυτοάνοσα Νοσήματα: Απομάκρυνση αυτοαντισωμάτων ή/και ανοσοσυμπλεγμάτων


Microbe
Innate immunity
Adaptive immunity
Epithelial barriers
Phagocytes
Complement
NK cells
B lymphocytes
Antibodies
T lymphocytes
Effector T cells


Humoral immunity
Cell-mediated immunity
Microbe
Extracellular microbes
Phagocytosed microbes in macrophage
Intracellular microbes (e.g., viruses) replicating within infected cell
Responding lymphocytes
B lymphocyte
Helper T lymphocyte
Cytolytic T lymphocyte
Effector mechanism
Secreted antibody
Transferred by
Serum (antibodies)
Cells (T lymphocytes)
Cells (T lymphocytes)
Functions
Block infections and eliminate extracellular microbes
Activate macrophages to kill phagocytosed microbes
Kill infected cells and eliminate reservoirs of infection


Recognition phase
Activation phase: B cell proliferation and differentiation
Helper T cells, other stimuli
Clonal expansion
IgM
Antibody secretion
IgG-expressing B cell
IgG
Isotype switching
Antigen
Resting IgM+, IgD+ mature B cell
Activated B cell
Affinity maturation
High-affinity Ig-expressing B cell
High-affinity IgG
Memory B cell

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΟΧΗ (1)

- Η αδυναμία απάντησης του ανθρώπινου ανοσιακού συστήματος έναντι ιδίων αντιγόνων ονομάζεται **ανοσολογική ανοχή (Immune Tolerance).** Πιο συγκεκριμένα, σαν ανοσολογική ανοχή ορίζεται η μη «απάντηση» σε ένα αντιγόνο η οποία προκαλείται μετά από προηγούμενη έκθεση σε αυτό λεμφοκυττάρων τα οποία έχουν υποδοχείς οι οποίοι «αναγνωρίζουν» το συγκεκριμένο αντιγόνο. Δηλαδή, η ανοσολογική ανοχή εμφανίζει «ειδικότητα» έναντι αντιγόνων.

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΟΧΗ (2)

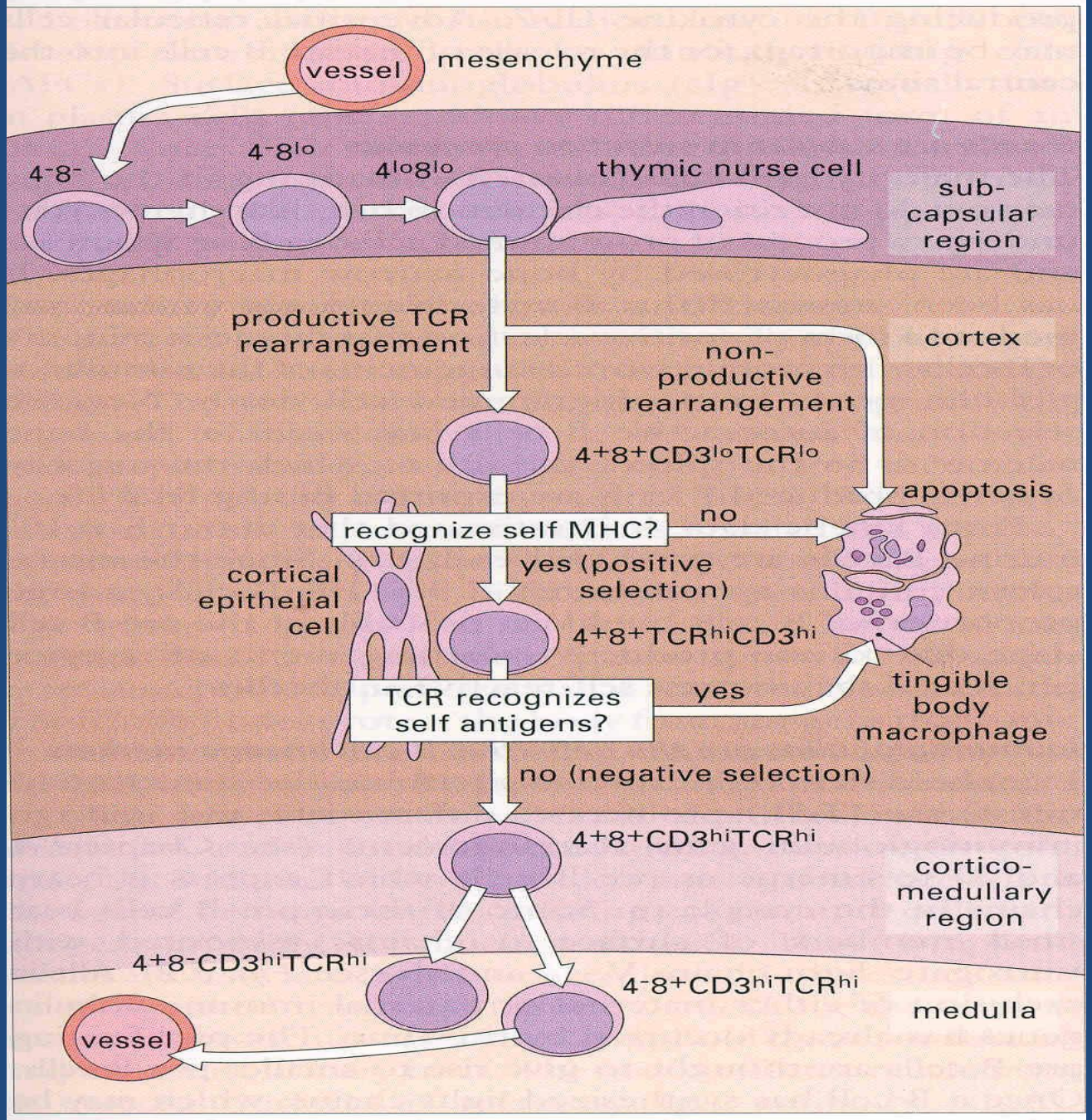
- Η ανοσολογική ανοχή έναντι ιδίων αντιγόνων (self tolerance, αυτοανοχή) επάγεται κατά κύριο λόγο στα πρωτογενή λεμφικά όργανα (θύμος αδένας για τα Τ-Λεμφοκύτταρα, μυελός των οστών για τα Β-Λεμφοκύτταρα). Η επαγόμενη στα πρωτογενή λεμφικά όργανα ανοσολογική ανοχή χαρακτηρίζεται ως **κεντρική (central tolerance)** και αφορά τόσο τα Τ όσο και τα Β-Λεμφοκύτταρα. Η ανοσολογική ανοχή έναντι ιδίων αντιγόνων επάγεται και στα δευτερογενή λεμφικά όργανα. Η εκτός πρωτογενών λεμφικών οργάνων επαγόμενη ανοσολογική ανοχή χαρακτηρίζεται ως **περιφερική (peripheral tolerance)** και αφορά τόσο τα Τ όσο και τα Β-Λεμφοκύτταρα.

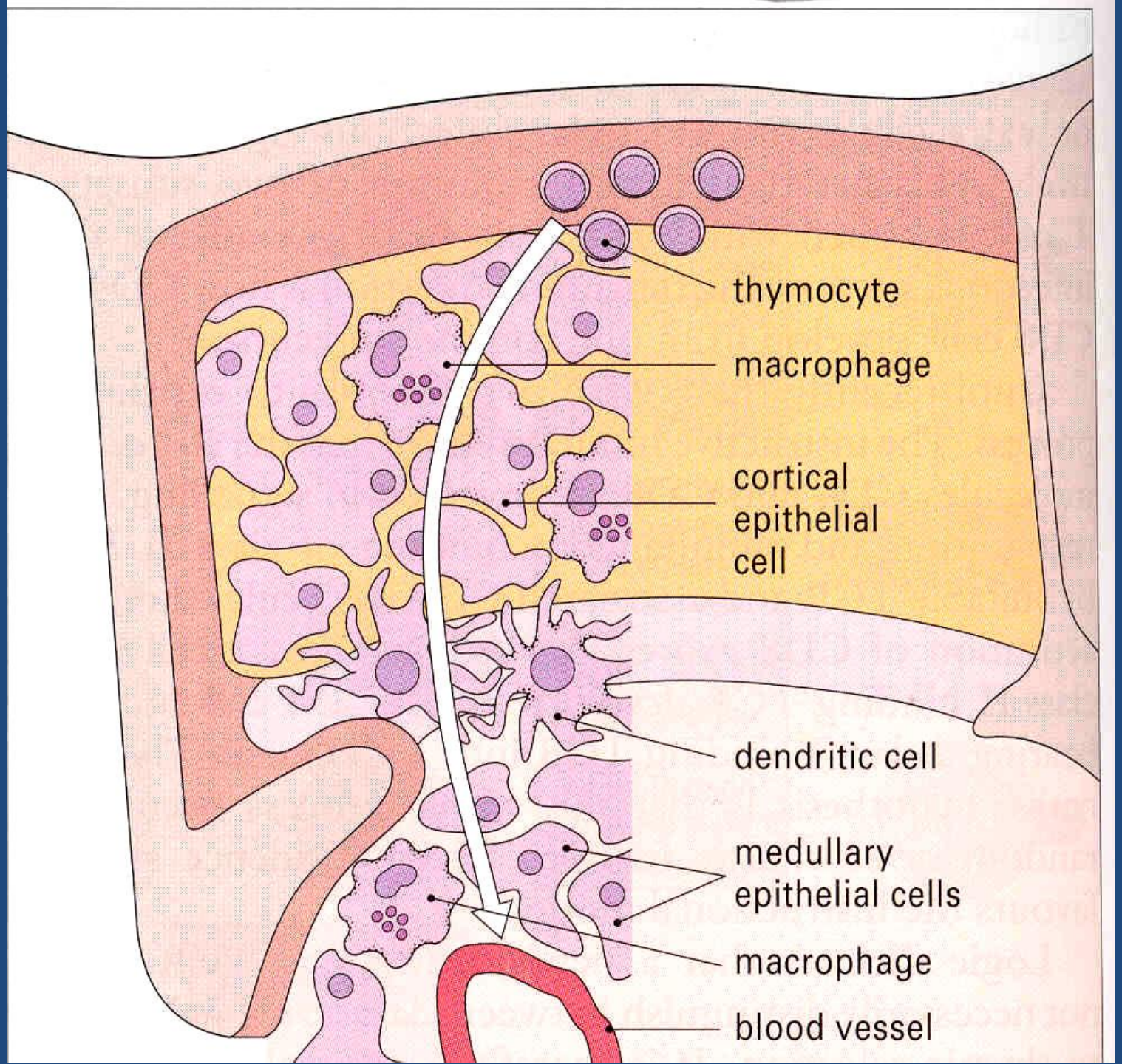
- **Κεντρική ανοχή Τ-Λεμφοκυττάρων**
- **Περιφερική ανοχή Τ Λεμφοκυττάρων**
- **Κεντρική ανοχή Β-Λεμφοκυττάρων**
- **Περιφερική ανοχή Β-Λεμφοκυττάρων**

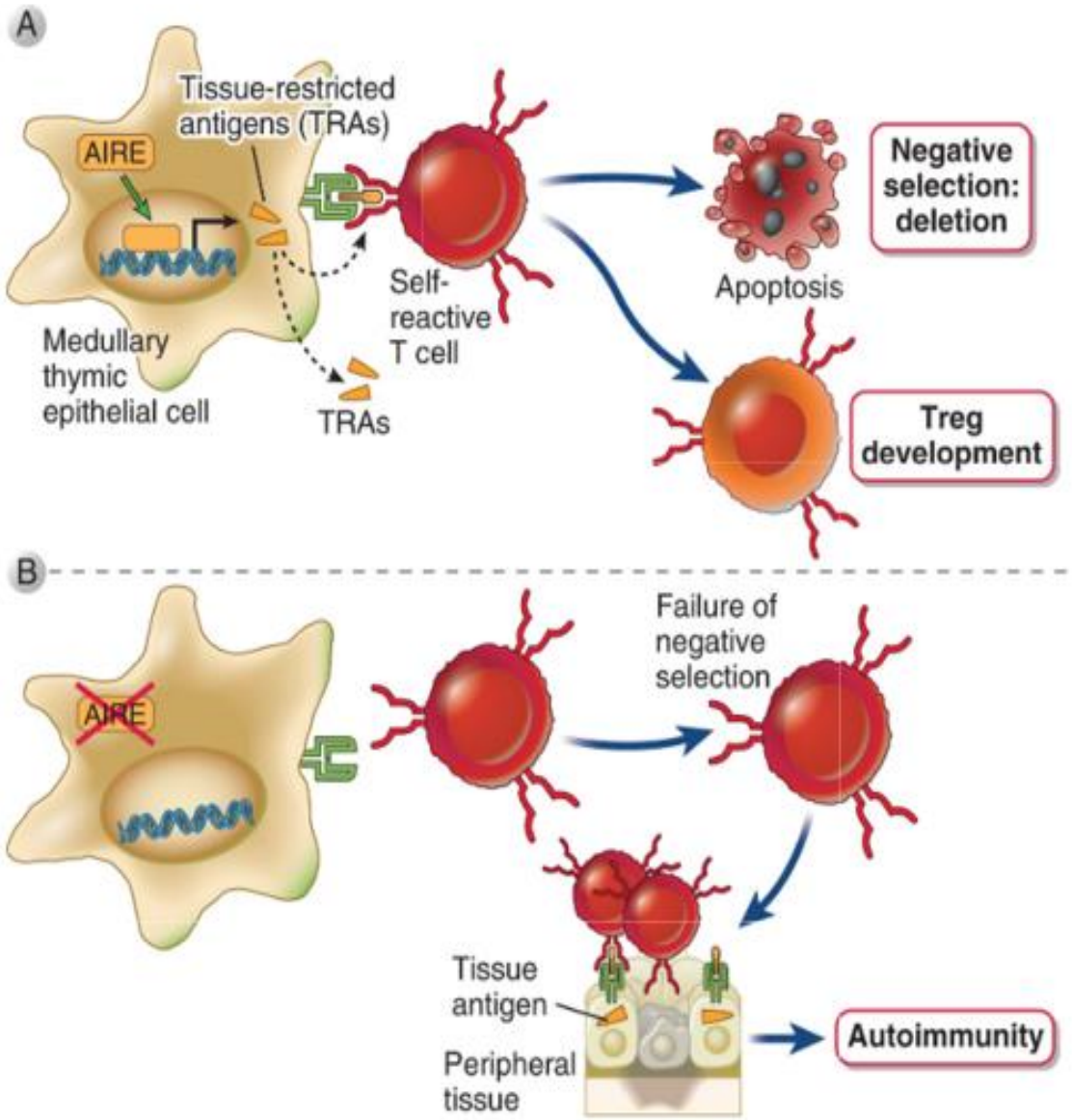
Κεντρική ανοχή Τ-Λεμφοκυττάρων

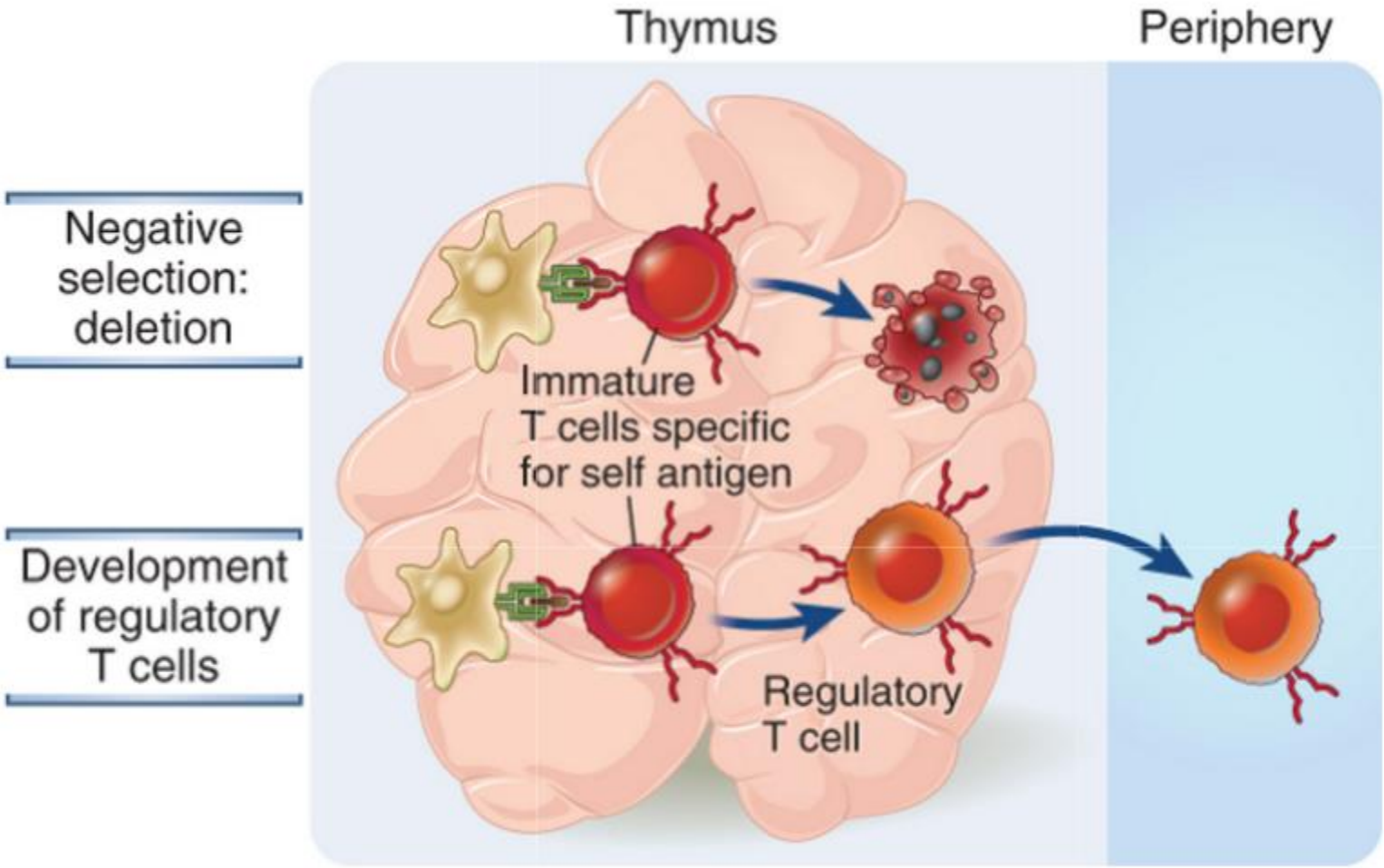
- Η επαγόμενη στα πρωτογενή λεμφικά όργανα ανοσολογική ανοχή αφορά τα ίδια αντιγόνα και χαρακτηρίζεται ως κεντρική. Η κεντρική ανοχή των Τ-Λεμφοκυττάρων διεκπεραιώνεται στον **Θύμο αδένα** κατά την οντογένεση της Τ-Λεμφικής σειράς με τον μηχανισμό της **αρνητικής επιλογής**.

T-cell differentiation within the thymus




thymocyte
macrophage
cortical
epithelial
cell
dendritic cell
medullary
epithelial cells
macrophage
blood vessel


A
Tissue-restricted antigens (TRAs)
AIRE
Medullary thymic epithelial cell
TRAs
Self-reactive T cell
Apoptosis
Negative selection: deletion
Treg development
B
AIRE
Failure of negative selection
Tissue antigen
Peripheral tissue
Autoimmunity


Thymus
Periphery
Negative selection: deletion
Development of regulatory T cells
Immature T cells specific for self antigen
Regulatory T cell

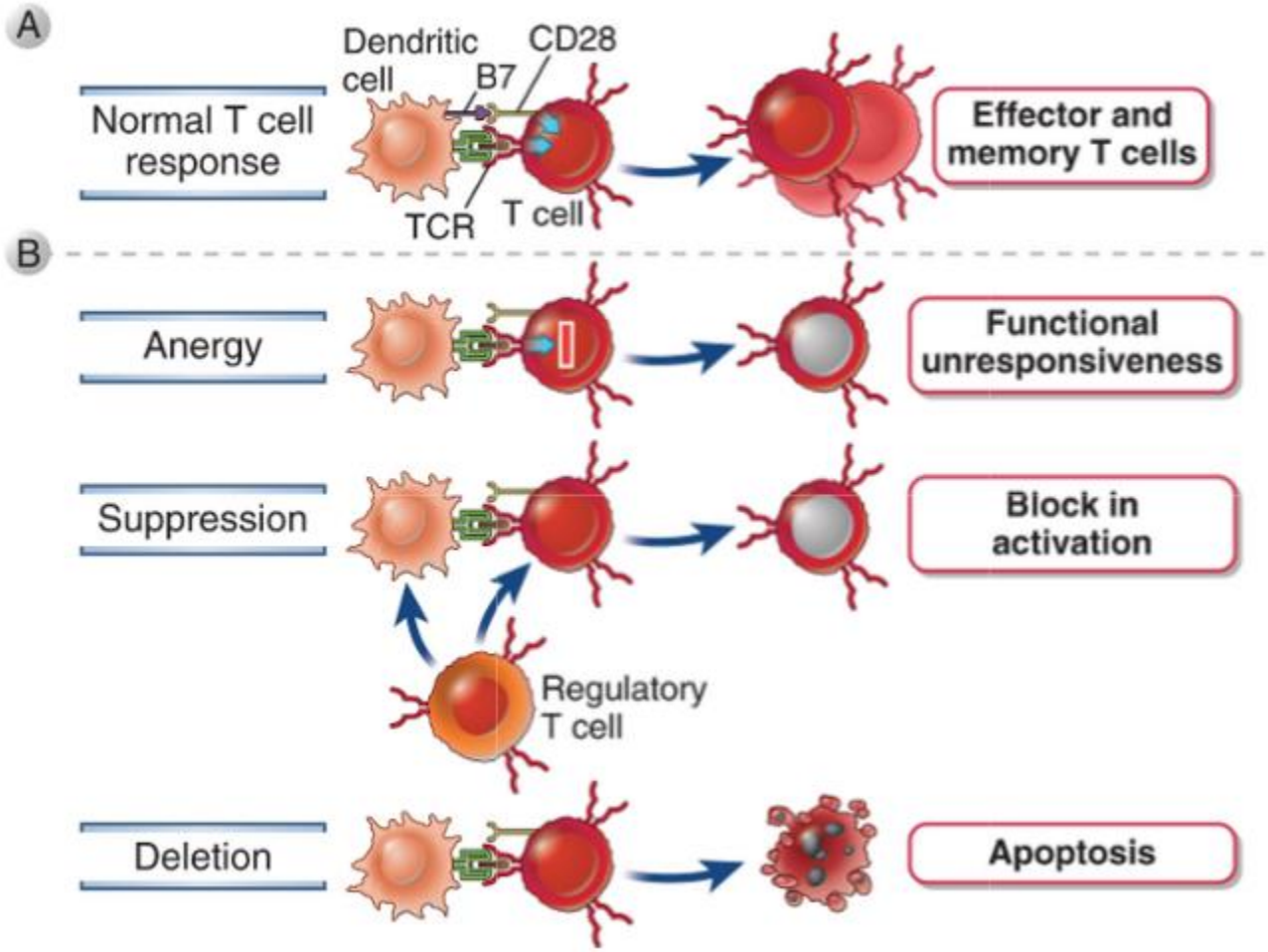
Περιφερική ανοχή Τ Λεμφοκυττάρων

- Η ανοσολογική ανοχή έναντι ιδίων αντιγόνων είναι δυνατόν να επάγεται, τόσο στα δευτερογενή λεμφικά όργανα, όσο και σε άλλα περιφερικά όργανα και ιστούς. Η συγκεκριμένη «μορφή» ανοσολογικής ανοχής χαρακτηρίζεται ως περιφερική και σε ότι αφορά τα Τ-Λεμφοκύτταρα επάγεται μέσω των εξής μηχανισμών.

Α) Της **«Ανεργίας»**

Β) Της λειτουργίας **των Τ ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων (Tregs)**

Γ) Του **κυτταρικού θανάτου**


A
Dendritic cell
CD28
B7
Normal T cell response
TCR
T cell
Effector and memory T cells
B
Anergy
Functional unresponsiveness
Suppression
Block in activation
Regulatory T cell
Deletion
Apoptosis

«Ανεργία» (Anergy) (1)

- Η έκθεση CD4+ Τ λεμφοκυττάρων σε ένα αντιγόνο απουσία μορίων συνδιέγερσης είναι δυνατόν να οδηγήσει σε αναστολή της «απάντησής» τους σε αυτό το αντιγόνο, δηλαδή σε λειτουργική αδράνεια ή «ανεργία». Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η «ανεργία» αποτελεί μηχανισμό επαγωγής της ανοχής έναντι αρκετών ιδίων αντιγόνων τα οποία δεν «εμφανίζονται» στον Θύμο αδένα.

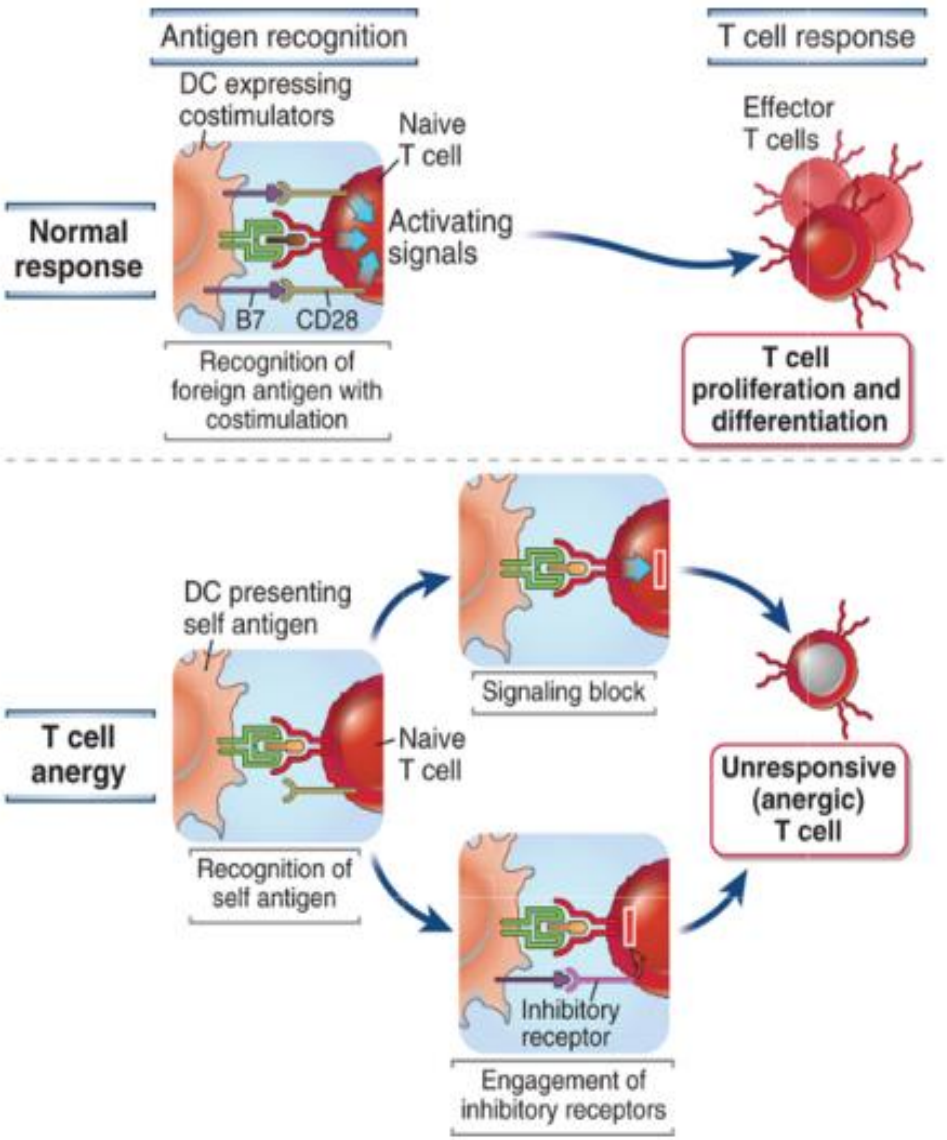
«Ανεργία» (Anergy) (2)

Οι μηχανισμοί οι οποίοι επιπρόσθετα εμπλέκονται στην πρόκληση και στην συντήρηση της «ανεργίας» έναντι ενός αντιγόνου είναι οι ακόλουθοι.

1) Η αναστολή της επαγόμενης από τον TCR ενεργοποίησης της οδού μεταγωγής σήματος στα συγκεκριμένα Τ λεμφοκύτταρα, πιθανώς λόγω και του ελαττωμένου αριθμού τους.

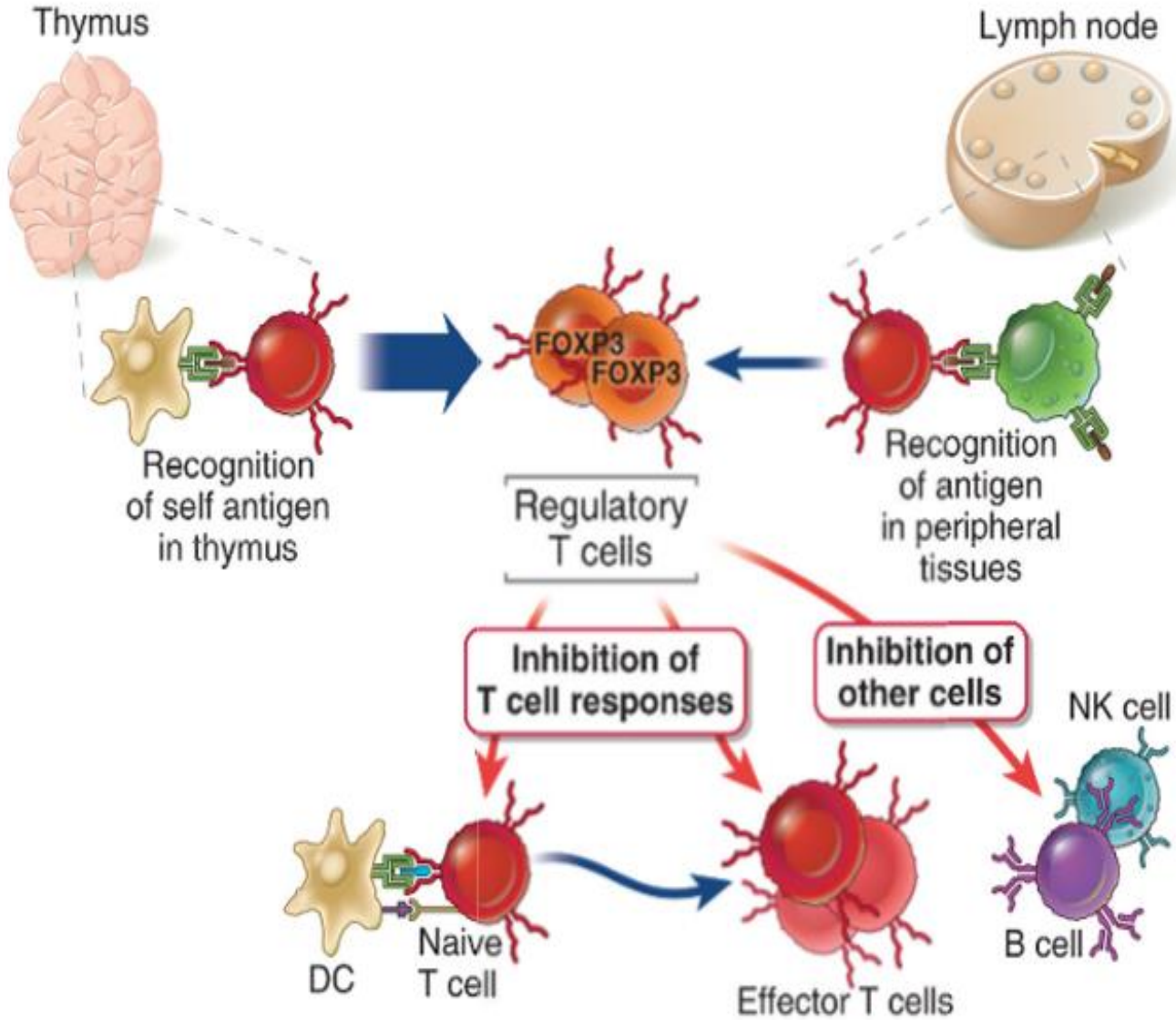
2) Η αναγνώριση ενός ιδίου αντιγόνου είναι δυνατόν να οδηγήσει σε ενεργοποίηση των λιγκασών της ουμπικιουϊτίνης, οι οποίες συνδεόμενες με πρωτεΐνες του συμπλέγματος του TCR τις καθιστούν στόχο πρωτεολυτικής αποδόμησης σε πρωτεασώματα ή λυσοσώματα. Το τελικό αποτέλεσμα είναι και πάλι η αδυναμία ενεργοποίησης των συγκεκριμένων Τ λεμφοκυττάρων.

3) Η αναγνώριση ενός ιδίου αντιγόνου είναι δυνατόν να οδηγήσει σε «κινητοποίηση» του ανασταλτικού υποδοχέα **CTLA-4** (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4).


Antigen recognition
T cell response
DC expressing costimulators
Naive T cell
Effector T cells
Normal response
Activating signals
B7
CD28
Recognition of foreign antigen with costimulation
T cell proliferation and differentiation
DC presenting self antigen
Signaling block
T cell anergy
Naive T cell
Unresponsive (anergic) T cell
Recognition of self antigen
Inhibitory receptor
Engagement of inhibitory receptors

Λειτουργία των Τ ρυθμιστικών Λεμφοκυττάρων

- Τα ρυθμιστικά Τ λεμφοκύτταρα είναι ένα υποπληθυσμός CD4+ Τ λεμφοκυττάρων, η λειτουργία των οποίων σχετίζεται με την καταστολή των ανοσολογικών απαντήσεων και την διατήρηση της αυτοανοχής. Καθοριστική για την οντογένεση, την διαφοροποίηση και την λειτουργία τους είναι η παρουσία του μεταγραφικού παράγοντα **FoxP3.** Στον Θύμο αδένα ορισμένα CD4+ κοινά θυμοκύτταρα τα οποία εμφανίζουν TCRs έναντι ιδίων αντιγόνων με όχι ιδιαίτερα μεγάλη «ισχύ σύνδεσης», αντί να «αποβιώσουν» με τον μηχανισμό της απόπτωσης διαφοροποιούνται προς CD4+ Τ ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα (Tregs). Τα συγκεκριμένα «θυμικά» Tregs **(tTregs)** ονομάζονται και φυσικά Τ ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα. Υπάρχει όμως και μια δεύτερη ομάδα Tregs, τα οποία αποκτούν ειδικότητα έναντι εξωγενών αλλά και ιδίων αντιγόνων στα δευτερογενή λεμφικά όργανα και σε άλλα όργανα και ιστούς και καλούνται περιφερειακά ρυθμιστικά Τ λεμφοκύτταρα **(pTregs).** Θα πρέπει να επισημανθεί ότι καθοριστικό ρόλο στην επιβίωση και λειτουργία των Tregs έχουν τόσο η IL-2, όσο και ο TGF-β.


Thymus
Lymph node
FOXP3
FOXP3
Recognition of self antigen in thymus
Regulatory T cells
Recognition of antigen in peripheral tissues
Inhibition of T cell responses
Inhibition of other cells
NK cell
DC
Naive T cell
Effector T cells
B cell

Μηχανισμοί δράσης των Τ ρυθμιστικών Λεμφοκυττάρων

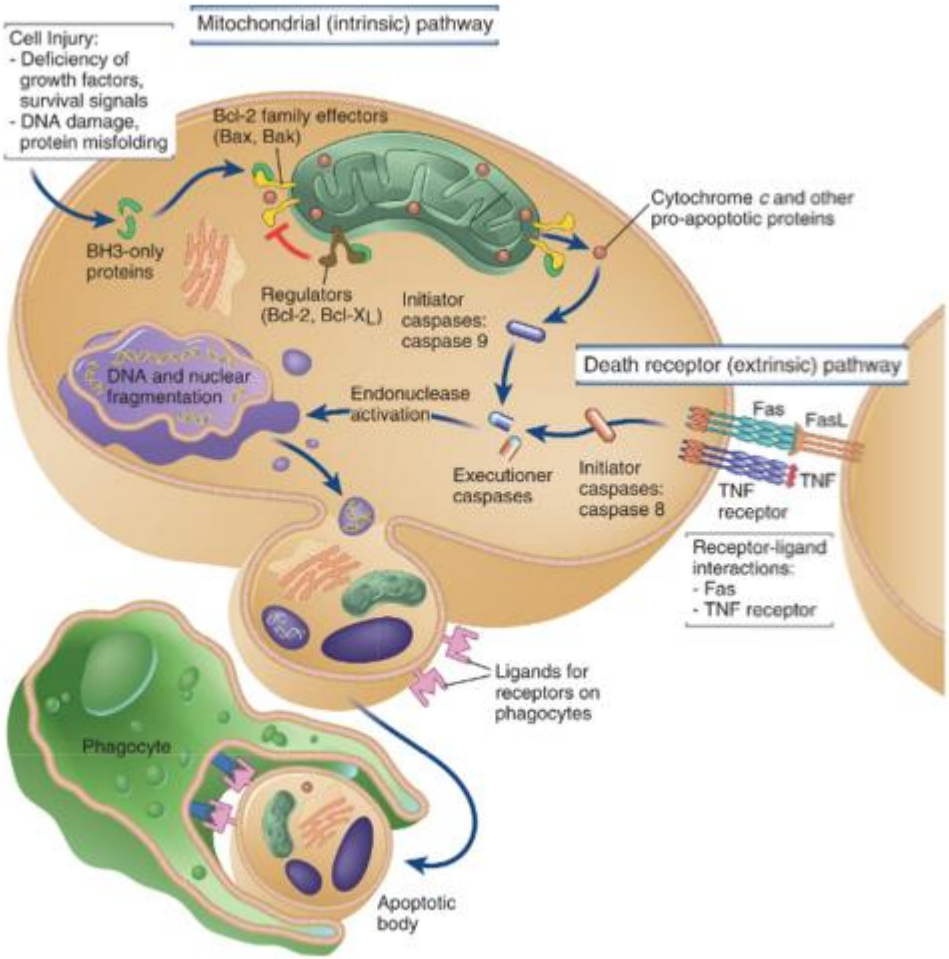
1) Η παραγωγή των «ανοσοκατασταλτικών κυτοκινών» **IL-10 και TGF-β**. Πιο συγκεκριμένα, η IL-10 αναστέλλει την έκφραση μορίων MHC τάξης II καθώς και συνδιεγερτικών μορίων σε δενδριτικά κύτταρα και μακροφάγα. Επίσης, ο TGF-β ασκεί ανασταλτική δράση στον πολλαπλασιασμό, την ενεργοποίηση και την δράση των Τ λεμφοκυττάρων, καθώς και στην ενεργοποίηση των μακροφάγων.

2) Η ελαττωμένη δυνατότητα συμβολής των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (APCs) στην ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων, λόγω σύνδεσης των B7 (CD80, CD86) μορίων της κυτταρικής τους επιφάνειας από τα **CTLA-4** μόρια των Tregs, με αποτέλεσμα την αναστολή της μεσολαβούμενης από τους CD28 υποδοχείς συνδιέγερσης.

3) Η κατανάλωση της **IL-2**. Λόγω της παρουσίας στην κυτταρική επιφάνεια των Tregs μεγάλου αριθμού υποδοχέων της IL-2, τα συγκεκριμένα λεμφοκύτταρα «δεσμεύουν» μεγάλες ποσότητες IL-2 στερώντας την από άλλα Τ λεμφοκύτταρα τα οποία την χρειάζονται για τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίησή τους.

Κυτταρικός θάνατος

- Τα Τ λεμφοκύτταρα τα οποία αναγνωρίζουν ίδια αντιγόνα με υποδοχείς «υψηλής ισχύος σύνδεσης» (high avidity) είναι πιθανόν να αποβιώσουν μέσω του μηχανισμού της απόπτωσης. **Η μιτοχονδριακή ή ενδογενής οδός,** η οποία ρυθμίζεται από την οικογένεια πρωτεϊνών Bcl-2 και ενεργοποιείται κυρίως στις περιπτώσεις αναγνώρισης ιδίων αντιγόνων από Τ λεμφοκύτταρα με υποδοχείς «υψηλής ισχύος σύνδεσης» έναντι των συγκεκριμένων αντιγόνων.


Mitochondrial (intrinsic) pathway
Cell Injury:
- Deficiency of growth factors, survival signals
- DNA damage, protein misfolding
Bcl-2 family effectors (Bax, Bak)
BH3-only proteins
Regulators (Bcl-2, Bcl-XL)
Cytochrome c and other pro-apoptotic proteins
Initiator caspases: caspase 9
Death receptor (extrinsic) pathway
DNA and nuclear fragmentation
Endonuclease activation
Fas
FasL
TNF
TNF receptor
Executioner caspases
Initiator caspases: caspase 8
Receptor-ligand interactions:
- Fas
- TNF receptor
Ligands for receptors on phagocytes
Phagocyte
Apoptotic body

Κεντρική ανοχή Β-Λεμφοκυττάρων (1)

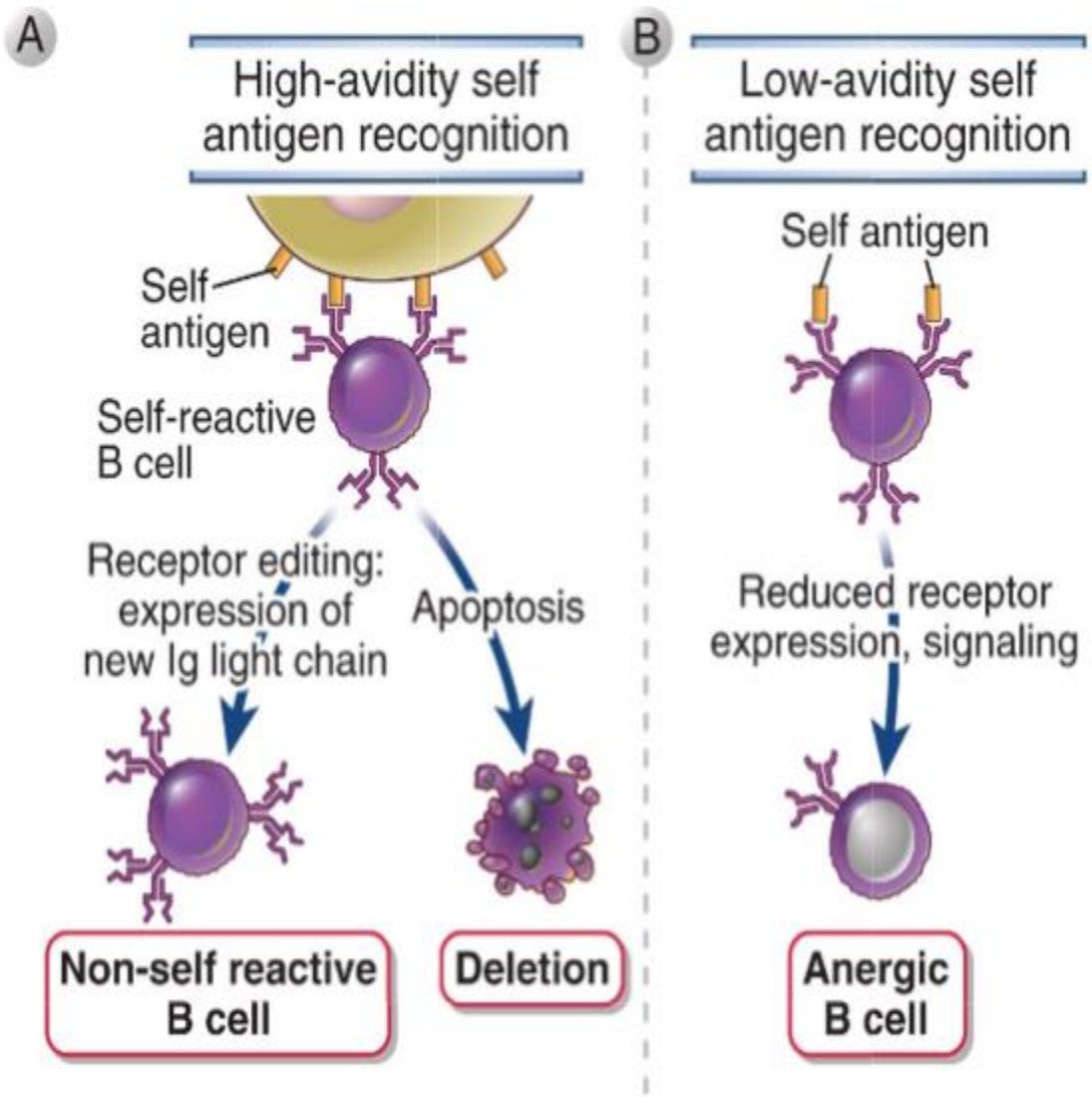
- Η ανοσολογική ανοχή των Β λεμφοκυττάρων έναντι ιδίων αντιγόνων η οποία επάγεται στον μυελό των οστών, χαρακτηρίζεται ως κεντρική και αφορά κατά κύριο λόγο **λιπιδιακά και πολυσακχαριδικά αντιγόνα.** Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων επάγεται η κεντρική ανοχή των Β λεμφοκυττάρων είναι οι ακόλουθοι.

1) Τροποποίηση ειδικότητας Β-Λεμφοκυτταρικού υποδοχέα (Receptor editing). Η αναγνώριση ιδίων αντιγόνων από τους υποδοχείς λειτουργικά «ανωρίμων» Β λεμφοκυττάρων (B-Cell Receptors, BCR) στον μυελό των οστών, είναι δυνατόν να οδηγήσει σε ενεργοποίηση των γονιδίων RAG 1 και 2, με αποτέλεσμα την επαγωγή μίας ή περισσοτέρων νέων αναδιατάξεων VJ στο γονίδιο της κ ή λ ελαφριάς αλυσίδας. Κατ' αυτόν τον τρόπο, είναι δυνατόν να «τροποποιηθεί» η ειδικότητα του BCR και τα προαναφερθέντα Β λεμφοκύτταρα να μην αναγνωρίζουν πλέον τα συγκεκριμένα ίδια αντιγόνα.

Κεντρική ανοχή Β-Λεμφοκυττάρων (2)

2) Κυτταρικός θάνατος. Εάν η διαδικασία του receptor editing αποτύχει, τότε στα συγκεκριμένα Β λεμφοκύτταρα κινητοποιείται η διαδικασία της απόπτωσης. Οι ακριβείς μηχανισμοί επαγωγής της απόπτωσης στην συγκεκριμένη περίπτωση δεν έχουν ακόμη διευκρινισθεί.

3) Ανεργία. Η αναγνώριση ιδίων αντιγόνων από τους «χαμηλής ισχύος σύνδεσης» (low avidity) υποδοχείς λειτουργικά «ανωρίμων» Β λεμφοκυττάρων στον μυελό των οστών, είναι δυνατόν να οδηγήσει τα συγκεκριμένα λεμφοκύτταρα σε «ανεργική» κατάσταση, παρόμοια με αυτή των Τ λεμφοκυττάρων η οποία έχει ήδη περιγραφεί. Οι πιθανότεροι μηχανισμοί επαγωγής της συγκεκριμένης κατάστασης αφορούν: Α) Την έκφραση ελαττωμένου αριθμού υποδοχέων Β λεμφοκυττάρων και Β) Την αποτυχία ενεργοποίησης της οδού μεταγωγής σήματος μετά την σύνδεση του BCR με το συγκεκριμένο ίδιο αντιγόνο.


A
High-avidity self antigen recognition
Self antigen
Self-reactive B cell
Receptor editing: expression of new Ig light chain
Apoptosis
Non-self reactive B cell
Deletion
B
Low-avidity self antigen recognition
Self antigen
Reduced receptor expression, signaling
Anergic B cell

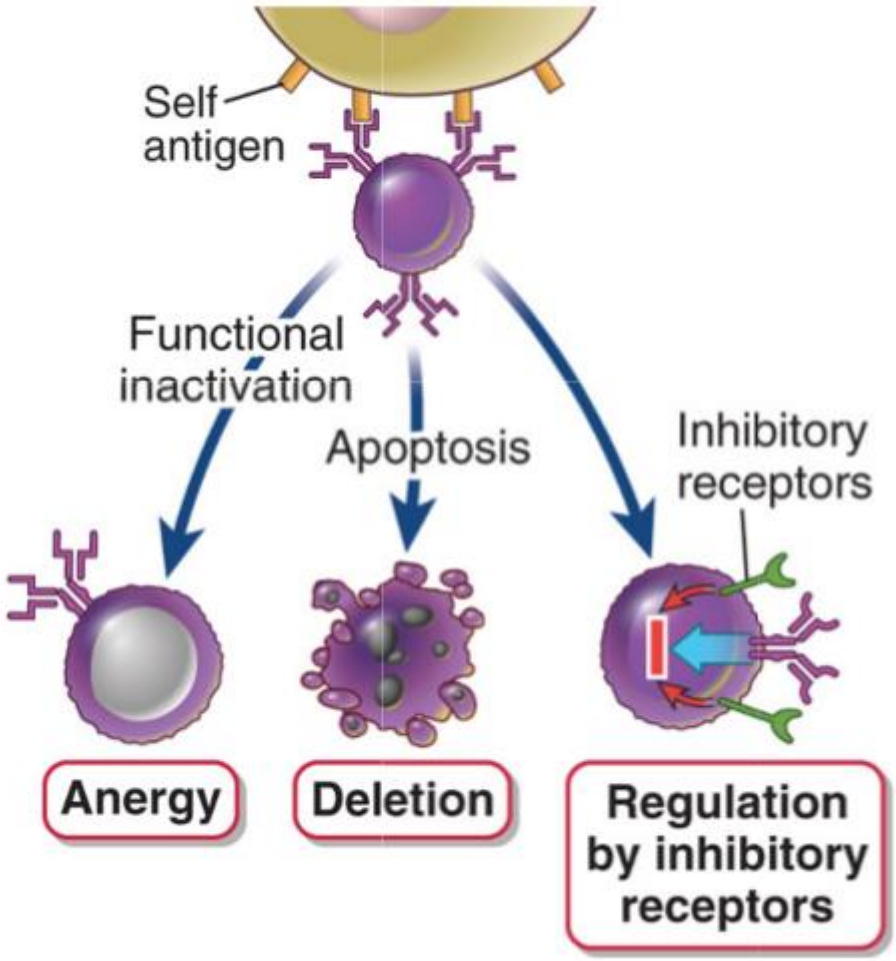
Περιφερική ανοχή Β-Λεμφοκυττάρων

- Η περιφερική ανοχή των Β λεμφοκυττάρων έναντι ιδίων αντιγόνων επάγεται στα δευτερογενή λεμφικά όργανα και σε άλλα περιφερικά όργανα και ιστούς. Αξίζει να σημειωθεί ότι Β λεμφοκύτταρα με ειδικότητα έναντι ιδίων αντιγόνων είναι δυνατόν να «δημιουργηθούν» στα δευτερογενή λεμφικά όργανα, λόγω των «υπερμεταλλάξεων» των γονιδίων των ανοσοσφαιρινών κατά την ενεργοποίησή τους στα βλαστικά κέντρα

Μηχανισμοί περιφερικής ανοχής Β-Λεμφοκυττάρων

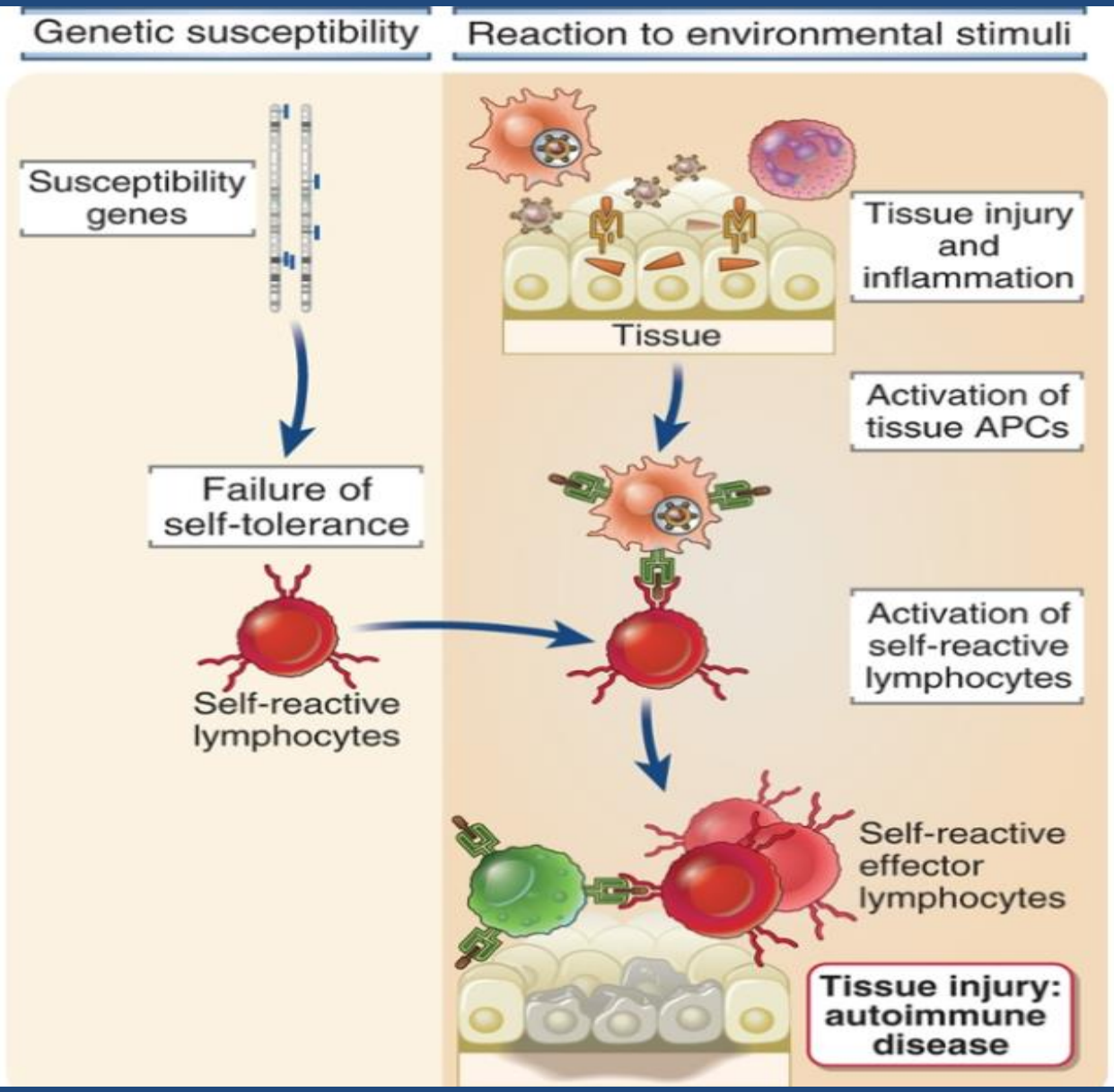
1) Ανεργία και κυτταρικός θάνατος. Η επανειλημμένη αναγνώριση ιδίων αντιγόνων από «χαμηλής ισχύος σύνδεσης» (low avidity) υποδοχείς Β λεμφοκυττάρων είναι δυνατόν να οδηγήσει τα συγκεκριμένα λεμφοκύτταρα σε «ανεργική» κατάσταση. Αντίθετα, η αναγνώριση ιδίων αντιγόνων από «υψηλής ισχύος σύνδεσης» (high avidity) υποδοχείς Β λεμφοκυττάρων είναι δυνατόν να οδηγήσει σε κινητοποίηση του μηχανισμού της απόπτωσης στα συγκεκριμένα λεμφοκύτταρα.

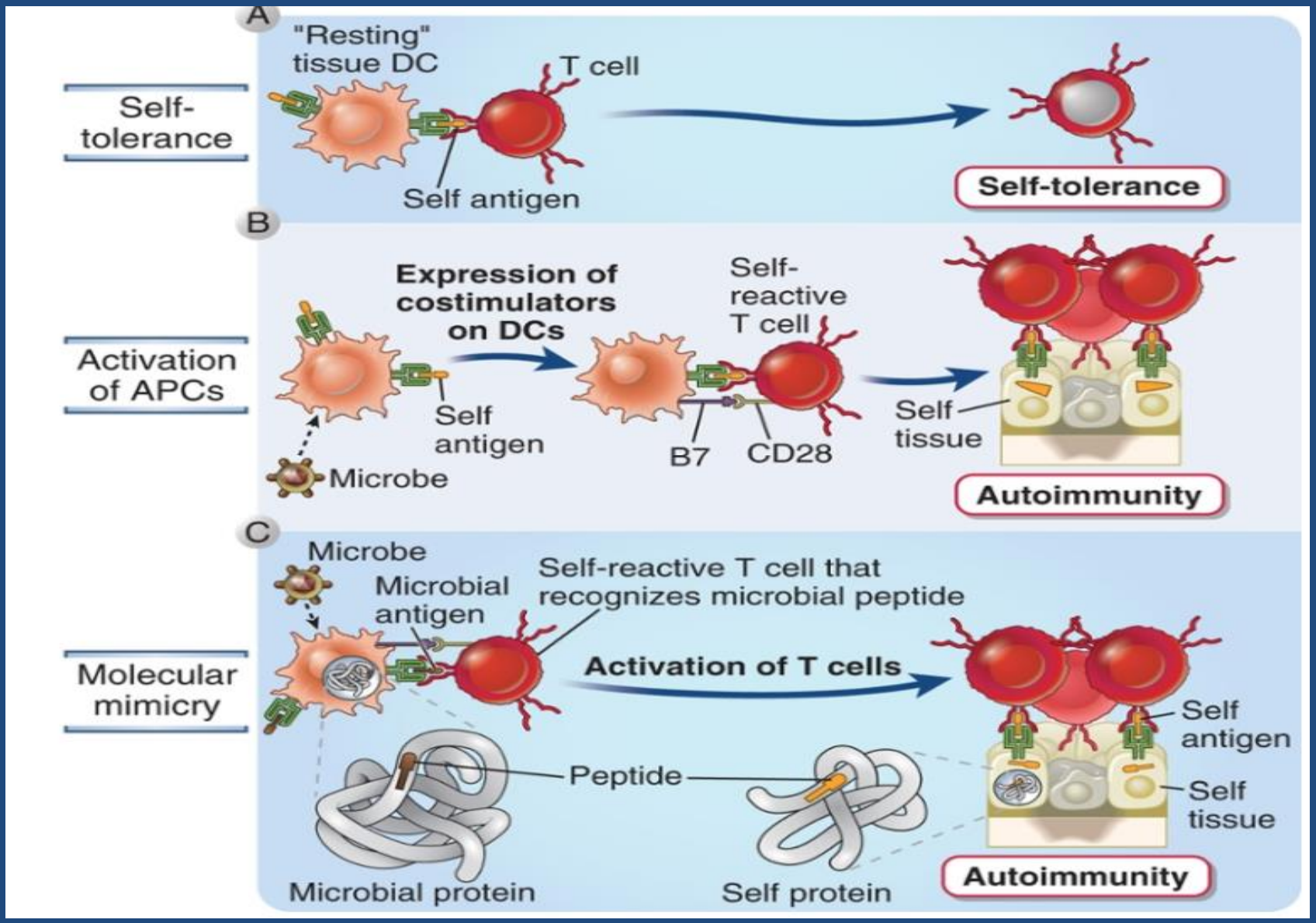
2) Ενεργοποίηση ανασταλτικών υποδοχέων. Η αναγνώριση ενός ιδίου αντιγόνου από περιφερικά Β λεμφοκύτταρα είναι δυνατόν να οδηγήσει σε «κινητοποίηση» ανασταλτικών υποδοχέων, όπως ο **FcγRIIb** και το **CD22.** Γνωστός συνδέτης του CD22 είναι το σιαλικό οξύ. Η σύνδεση των συγκεκριμένων υποδοχέων πιθανώς λειτουργεί ανασταλτικά στην ενεργοποίηση της οδού μεταγωγής σήματος των Β λεμφοκυττάρων.


Self
antigen
Functional
inactivation
Apoptosis
Inhibitory
receptors
Anergy
Deletion
Regulation
by inhibitory
receptors

ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

- Τυχόν δυσλειτουργία κάποιου ή κάποιων από τους μηχανισμούς της ανοσολογικής ανοχής, σε συνδυασμό με ιστική βλάβη ή φλεγμονή, καθώς και με γενετικούς ή/και περιβαλλοντικούς παράγοντες, οδηγεί στην επαγωγή αυτοανοσίας. Στα «αυτοαντιγόνα», έναντι των οποίων είναι δυνατόν να παράγονται αυτοαντισώματα, αλλά και να επάγονται ανοσιακές απαντήσεις Th1 (τόσο από επαγωγικά CD4+, όσο και από κυτταροτοξικά-επαγωγικά CD8+ Τ-Λεμφοκύτταρα) και Th17, περιλαμβάνονται και «κρυπτικά» αντιγόνα τα οποία «αποκαλύπτονται» λόγω ιστικής βλάβης, αλλά και «νεοαντιγόνα» τα οποία εμφανίζονται στα πλαίσια φλεγμονώδους αντίδρασης (πχ λοίμωξης).


Genetic susceptibility
Reaction to environmental stimuli
Susceptibility genes
Failure of self-tolerance
Self-reactive lymphocytes
Tissue
Tissue injury and inflammation
Activation of tissue APCs
Activation of self-reactive lymphocytes
Self-reactive effector lymphocytes
Tissue injury: autoimmune disease


A
Self-tolerance
"Resting" tissue DC
T cell
Self antigen
Self-tolerance
B
Activation of APCs
Expression of costimulators on DCs
Self-reactive T cell
Self antigen
Microbe
B7
CD28
Self tissue
Autoimmunity
C
Molecular mimicry
Microbe
Microbial antigen
Self-reactive T cell that recognizes microbial peptide
Activation of T cells
Peptide
Self antigen
Self tissue
Microbial protein
Self protein
Autoimmunity

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

- Η δυσλειτουργία κάποιου ή κάποιων από τους μηχανισμούς της ανοσολογικής ανοχής αποτελεί την βασική προϋπόθεση επαγωγής της αυτοανοσίας