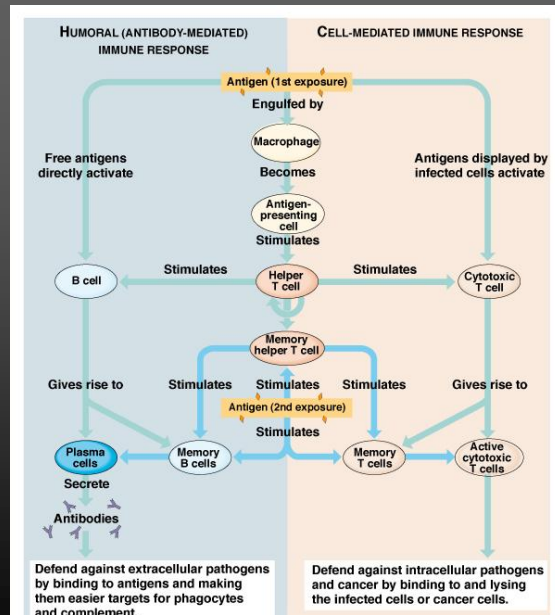
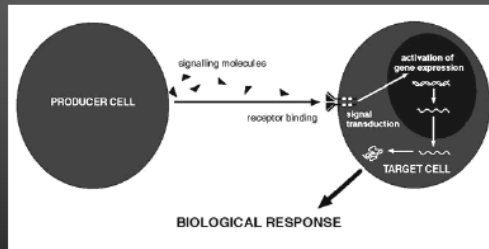


ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΣΟΛΑΒΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΧΥΜΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ



ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

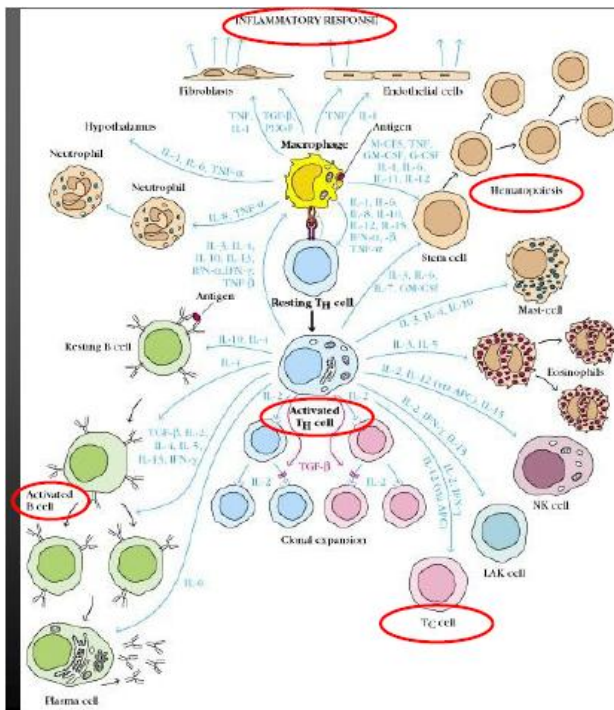
- Ετερογενής ομάδα μικρομοριακών πρωτεϊνών (MB<80kDa) (>100)
- Διεγείρουν ή αναστέλλουν τη λειτουργία των κυττάρων
- Δράση: Αυτοκρινή ή παρακρινή
- Δρουν συνήθως σε χαμηλές συγκεντρώσεις



Αγγελιοφόροι του
Ανοσιακού Συστήματος

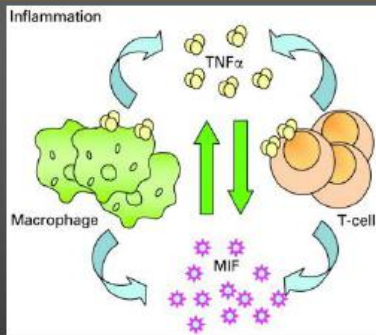
ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΕΣ
ΛΕΜΦΟΚΙΝΕΣ
ΜΟΝΟΚΙΝΕΣ
ΧΗΜΙΟΚΙΝΕΣ

Παράγονται από τα λευκά
Παράγονται από τα λεμφοκύτταρα
Παράγονται από τα μονοκύτταρα
Χημειοτακτική δράση - φλεγμονή



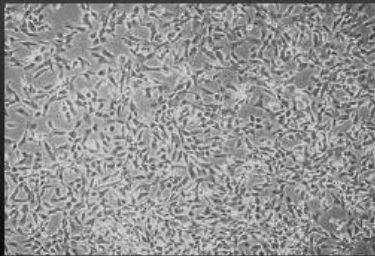
Ελέγχουν:
Ανοσία
Φλεγμονή
Αιμοποίηση

Ανακάλυψη κυτταροκινών



1960

Ταυτοποίηση πρώτων λεμφοκινών
John David και Barry Bloom
(παράγ. παρεμπ. μετανάστευσης, MIF)



1974

Πρώτες κυτταροκίνες σε καλλιέργειες
νεφρικών κυττάρων
Stanley Cohen και συνεργάτες

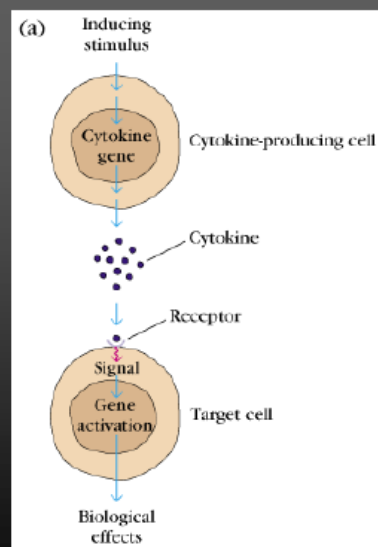
Χαρακτηριστικά κυτταροκινών (1)

Ταχεία παραγωγή μετά από
ανοσιακό ερέθισμα (immune stimulus)

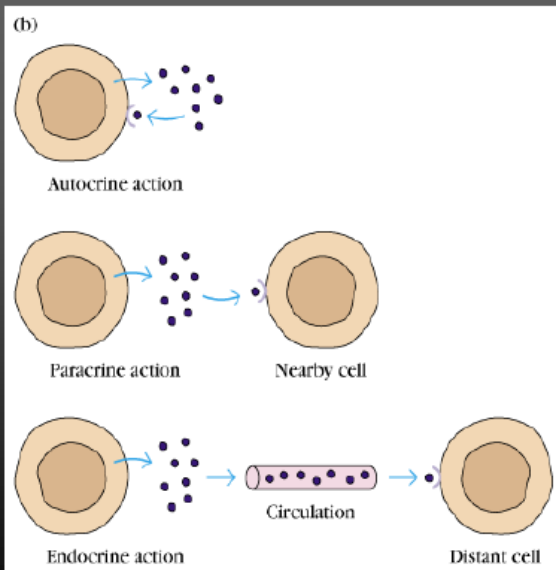
Προσδένονται σε ειδικούς μεμβρανικούς
υποδοχείς στο κύτταρο-στόχο

Επαγωγή σήματος

- Αύξηση ή μείωση της έκφρασης μεμβρ. πρωτεϊνών
- Πολ/σμό κυττάρου
- Έκκριση δραστικών μορίων



Χαρακτηριστικά κυτταροκινών (2)



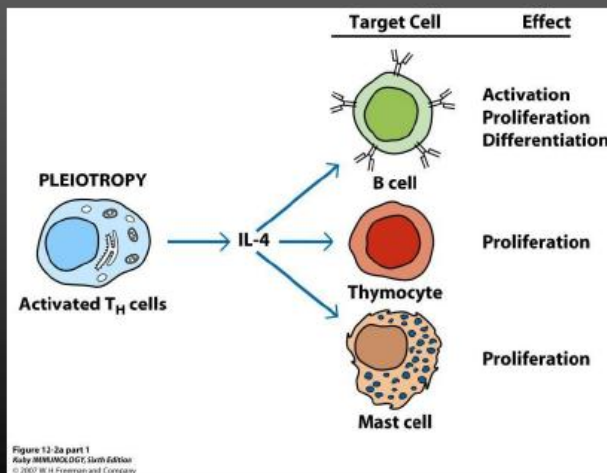
Δρουν σε:

- Κύτταρα που τις παράγουν
- Γειτονικά κύτταρα
- Απομακρυσμένα κύτταρα

Χαρακτηριστικά κυτταροκινών (3)

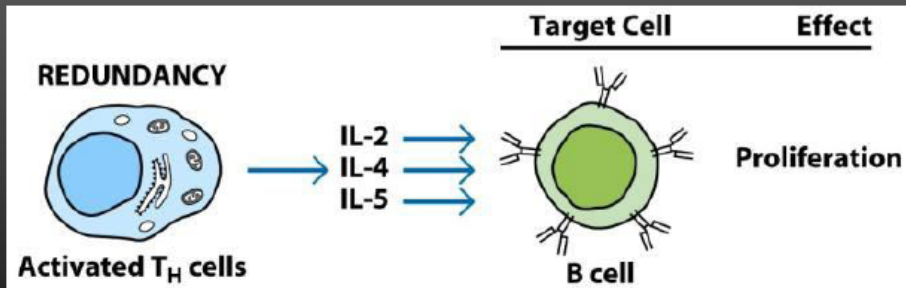
Πλειοτροπική δράση

Μία κυτταροκίνη μπορεί να δράσει σε διαφορετικά είδη κυττάρων



Χαρακτηριστικά κυτταροκινών (4)

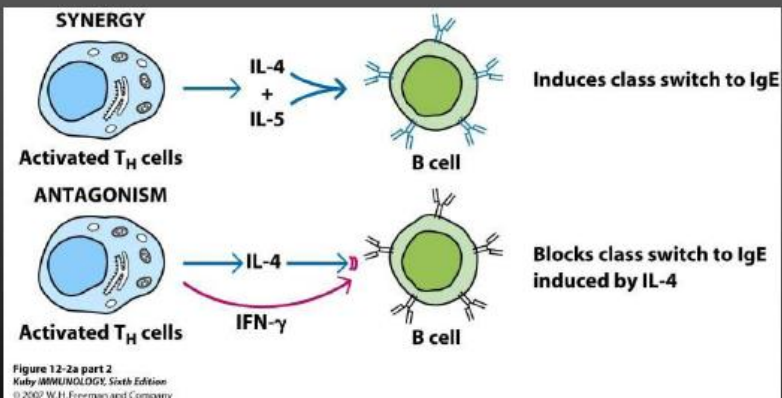
Αλληλεπικάλυψη βιολογικών δράσεων τους



Χαρακτηριστικά κυτταροκινών (5)

2 κυτταροκίνες μπορεί να έχουν δράση

- Αθροιστική
- Ανταγωνιστική



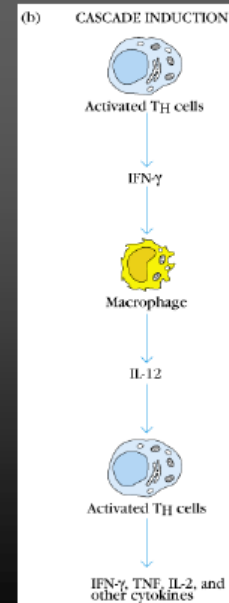
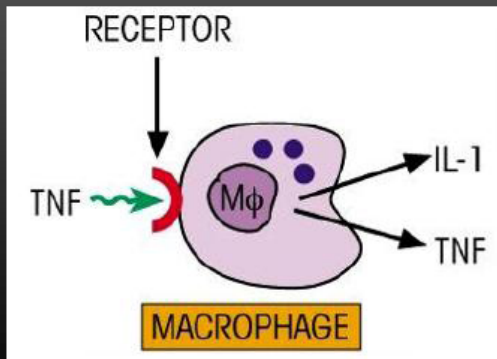
Χαρακτηριστικά κυτταροκινών (6)

Επηρεάζουν τη:

- Σύνθεση και δράση άλλων κυτταροκινών

ΚΑΤΑΡΡΑΚΤΗΣ (cytokine cascade)

- Την έκφραση υποδοχέων άλλων κυτταροκινών



Κατηγοριοποίηση κυτταροκινών βάσει δομής

A. The four α -helix bundle family

- IL-2 subfamily [it contains several non-immunological cytokines, including erythropoietin (EPO) and thrombopoietin (TPO)]
- Interferon (IFN) subfamily
- IL-10 subfamily

B. The IL-1 family (includes IL-1 and IL-18)

C. The IL-17 family (specific effect in promoting of T-cells that cause cytotoxic effects)

D. Chemokines

Βιολογική δράση κυτταροκινών

4 ομάδες βάσει της λειτουργίας τους

A. Μεσολαβητές της φυσικής ανοσίας (IFN, TNF, IL-1, IL-6, χημειοκίνες)

Εκκρίνονται από τα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα υπό την επίδραση λοιμογόνων παραγόντων

B. Μεσολαβητές της επίκτητης ανοσίας (IL-2, IL-4, TGF- β)

Παράγονται ως απάντηση στην ειδική αναγνώριση του αντιγόνου από τα T κύτταρα

Γ. Ρυθμιστικοί παράγοντες φλεγμονής (IFN- γ , IL-5, IL-10, IL-12)

Δ. Διεγερτικοί παράγοντες του πολ/σμού των λευκοκυττάρων (CSFs)

Παράγονται από τα διεγερμένα λεμφοκύτταρα και άλλα κύτταρα

(A) Μεσολαβητές της φυσικής ανοσίας

Ιντερφερόνες τύπου I (IFN α , IFN β)

- 13 υπότυποι IFN α

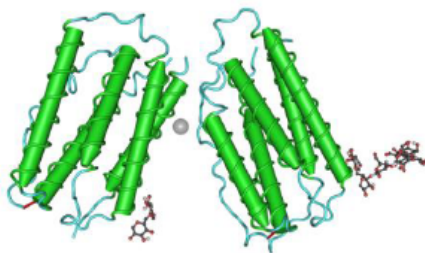
Παράγεται από τα λεμφοκύτταρα

Τα γονίδια βρίσκονται στο χρωμόσωμα 9

- 2 υπότυποι IFN β

Παράγεται από σχεδόν όλα τα μολυσμένα κύτταρα

2 υπότυποι IFN β



(A) Μεσολαβητές της φυσικής ανοσίας

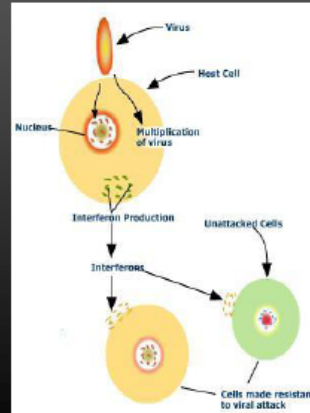
Ιντερφερόνες τύπου I (IFN α , IFN β)

IFN α (Παράγεται από τα λεμφοκύτταρα)

IFN β (Παράγεται από σχεδόν όλα τα μολυσμένα κύτταρα)

ΔΡΑΣΕΙΣ

- Αναστολή του πολ/σμού των ιών μέσω ενζύμων (παρακρινής δράση)
- Αύξηση της λυτικής δράσης των NK κυττάρων
- Αύξηση της MHC-I έκφρασης, αναστολή MHC-II
- Αναστολή του κυτταρικού πολ/σμού



(A) IFN α , β - Early mediators in immune response

Είσοδος ιού στο κύτταρο



Παραγωγή IFN- α και IFN- β από τα μολυσμένα κύτταρα



Επάγουν τα υγιή κύτταρα να:

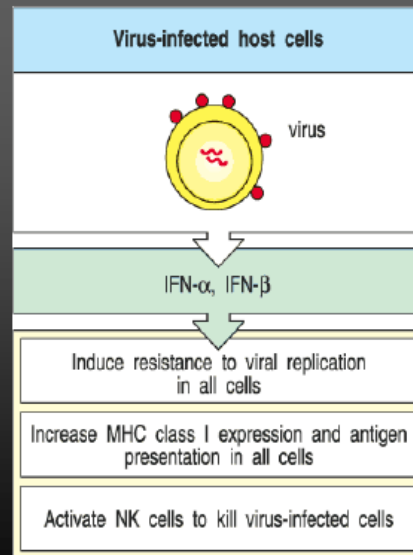
1. Παράγουν αντι-ικικές πρωτεΐνες οι οποίες αναστέλλουν την μετάφραση του ιικού mRNA
2. Καταστρέφουν το ιικό γενετικό υλικό



Παρεμπόδιση ιικού πολ/σμού στα υγιή κύτταρα

Αύξηση έκφρασης MHC Class I

Ενεργοποίηση NK κυττάρων



(A) Μεσολαβητές της φυσικής ανοσίας

TNF (παράγοντας νέκρωσης των όγκων)

TNF α (T, NK κύτταρα, μακροφάγα)

TNF β (ενεργοποιημένα T κύτταρα)

Η ΔΡΑΣΗ ΕΙΝΑΙ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΣΟΤΗΤΑΣ

Σε μικρές συγκεντρώσεις

- Αυξάνει την έκφραση μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο
- Ενεργοποιεί τα πολυμορφοπύρρηνα
- Διεγείρει την παραγωγή των IL-1, IL-6, χημειοκινών από τα μονοπύρρηνα

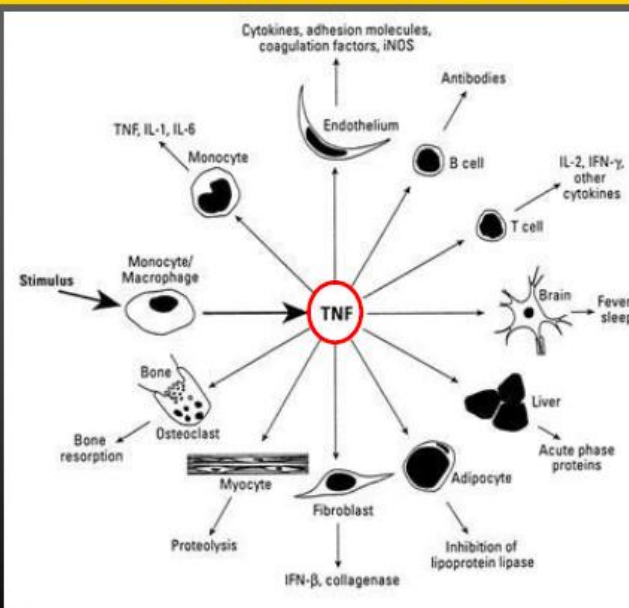
Σε μεγάλες συγκεντρώσεις

- Πυρετό, αύξηση [πρωτεϊνών οξείας φάσης], μείωση όρεξης

Σε πολύ μεγάλες συγκεντρώσεις

- Τοξικά φαινόμενα (μείωση συσταλτικότητας μυοκαρδίου, ελάττωση αρτηριακής πίεσης, μεταβολικές διαταραχές)

Μεσολαβητές της φυσικής ανοσίας



Medscape®

<http://www.medscape.com>

Μεσολαβητές της φυσικής ανοσίας

IL-1

Παράγεται από ενεργοποιημένα μονοκύρηννα φαγοκύτταρα, ενδοθηλιακά, κερατινοκύτταρα του δέρματος, κ.α.)

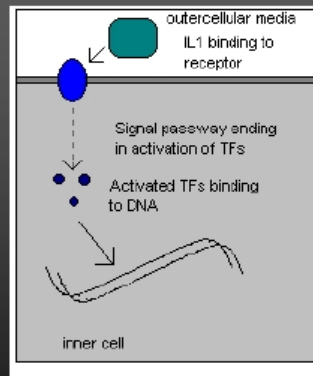
Υποδοχείς σε όλα σχεδόν τα κύτταρα

ΔΡΑΣΗ ΠΑΡΟΜΟΙΑ ΜΕ ΤΟΥ ΤΝF

- Ευοδώνει τον πολ/σμό των CD4 T κυττάρων
- Αύξηση και ενεργοποίηση B κυττάρων
- Διεγείρει δραστικά κύτταρα της φλεγμονής
- Πυρετό, αύξηση συγκεντ. πρωτ. οξείας φάσης

ΜΕ ΤΙΣ ΕΞΗΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ

- Δεν επιφέρει ιστικές βλάβες
- Δεν είναι θανατηφόρος



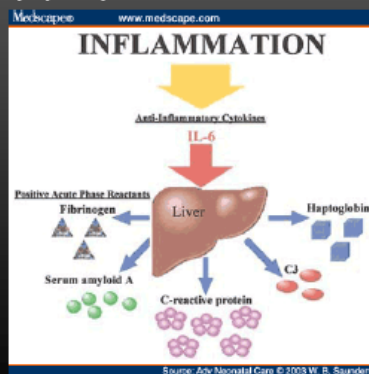
Μεσολαβητές της φυσικής ανοσίας

IL-6

Παράγεται από μονοκύρηννα φαγοκύτταρα, ενδοθηλιακά, ινοβλάστες κ.α.

ΔΡΑΣΗ

- Ο κυριότερος αυξητικός παράγοντας ενεργοποιημένων B κυττάρων
- Διεγείρει τα ηπατοκύτταρα προς παραγωγή πρωτ. οξείας φάσης
- Αναστέλλει παραγωγή άλλων κυτταροκινών (πχ TNF)
- Αντιφλογμονώδη δράση



Μεσολαβητές της φυσικής ανοσίας

ΧΗΜΕΙΟΚΙΝΕΣ (chemokines = *chemoattractant cytokines*)

Μικρές κυτταροκίνες που παράγονται από:

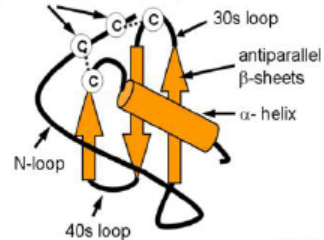
- A) Ενεργοποιημένα από αντιγόνα Τ κύτταρα
- B) Μονοκύρηντα φαγοκύτταρα, ενδοθηλιακά, ινοβλάστες, επιθηλιακά ενεργοποιημένα από παράγοντες που προκαλούν φυσική βλάβη ή από TNF, IL-1
- Γ) Αιμοπετάλια

20-50% ομόλογες αλληλουχίες

Έχουν Cysteines που μετέχουν στον σχηματισμό δισουλφιδικών δεσμών

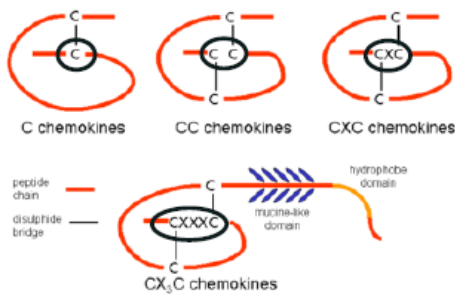
Three dimensional structure of chemokines

disulphide bridges of Cys-Cys



Μεσολαβητές της φυσικής ανοσίας

Structure of chemokine classes



Οι σημαντικότεροι δευτερογενείς μεσολαβητές της φλεγμονής

Έλκουν κύτταρα στα σημεία της μόλυνσης:

- MIP-1a (NK και Τ κύτταρα)
- MDC, RANTES (CD4⁺T κύτταρα)
- MCP-1 (μονοκύτταρα)
- IL-8 (ουδετερόφιλα)
- Eotaxin (ηωσινόφιλα)

(B) Μεσολαβητές της επίκτητης ανοσίας

IL-2

Παράγεται κυρίως από ενεργοποιημένα T κύτταρα κατά την ανοσιακή απάντηση

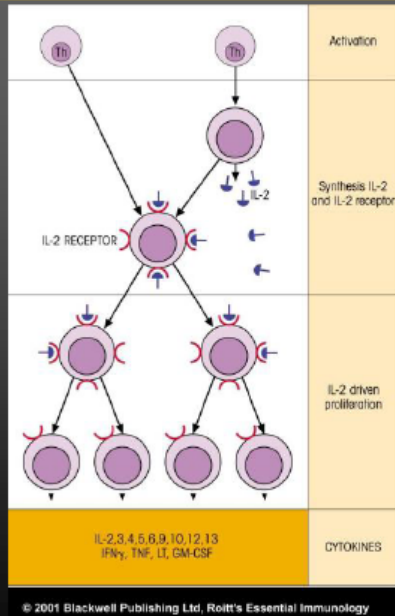
Ενεργοποίηση T κυττάρων από αντιγόνο



Επάγει την έκφραση του IL-2R και την έκκριση IL-2



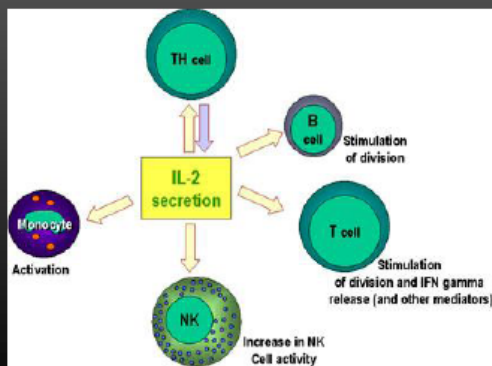
Αυτοκρινής ενεργοποίηση και πολ/σμός των T κυττάρων



(B) Μεσολαβητές της επίκτητης ανοσίας

ΔΡΑΣΕΙΣ IL-2

- Ευθύνεται για την μετάπτωση των T κυττάρων από την G1 στην S φάση του κυτταρικού κύκλου
- Συμμετέχει στην διαφοροποίηση των B κυττάρων προς κύτταρα που εκκρίνουν ανοσοσφαιρίνη
- Αυξάνει τη δραστηριότητα των NK κυττάρων και την κυτταροτοξική ικανότητα των μακροφάγων



(B) Μεσολαβητές της επίκτητης ανοσίας

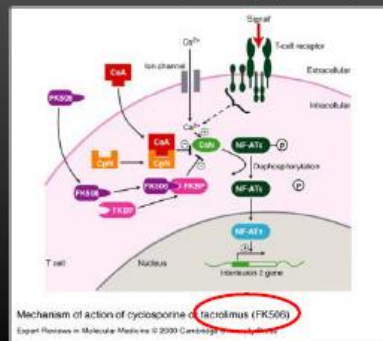
ΔΡΑΣΕΙΣ IL-2

-Απαραίτητη την ωρίμανση των T-regs στο θύμο

T-regs εμποδίζουν την αυτοανοσία

(αναστέλλουν την παραγωγή IL-2 από αυτοδραστικά κύτταρα)

- Πολλά από τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα για τη θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων (κορτικοστεροειδή, cyclosporin-A) δρουν αναστέλλοντας την παραγωγή IL-2 από T κύτταρα ενεργοποιημένα από αντιγόνο



(B) Μεσολαβητές της επίκτητης ανοσίας

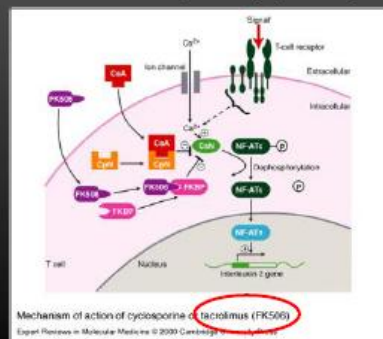
ΔΡΑΣΕΙΣ IL-2

-Απαραίτητη την ωρίμανση των T-regs στο θύμο

T-regs εμποδίζουν την αυτοανοσία

(αναστέλλουν την παραγωγή IL-2 από αυτοδραστικά κύτταρα)

- Πολλά από τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα για τη θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων (κορτικοστεροειδή, cyclosporin-A) δρουν αναστέλλοντας την παραγωγή IL-2 από T κύτταρα ενεργοποιημένα από αντιγόνο



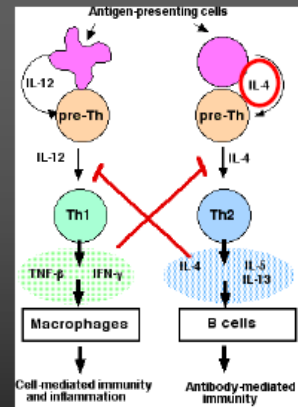
(B) Μεσολαβητές της επίκτητης ανοσίας

IL-4

Παράγεται κυρίως από τα Th2 κύτταρα
(απαραίτητα για την παραγωγή αντισωμάτων
από τα B κύτταρα)

ΔΡΑΣΕΙΣ

- Αυτοκρινή δράση αυξητικού παράγοντα
- Ρύθμιση αλλεργικών αντιδράσεων (παραγ. IgE)
- Επάγει την ενεργοποίηση των B κυττάρων
- Αναστέλλει την ενεργοποίηση των μακροφάγων



(B) Μεσολαβητές της επίκτητης ανοσίας

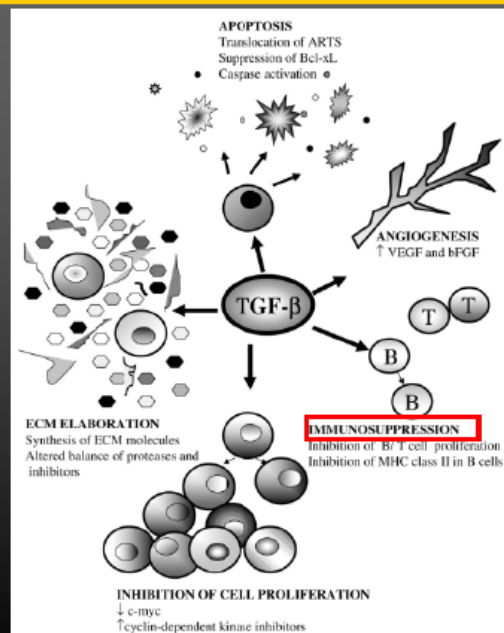
TGF-β

Παράγεται από:
μακροφάγα, T κύτταρα

ΔΡΑΣΗ

Αναστέλλει τον πολ/σμό τους

Αρνητικός ρυθμιστής της
ανοσιακής απάντησης



(B) Μεσολαβητές της επίκτητης ανοσίας

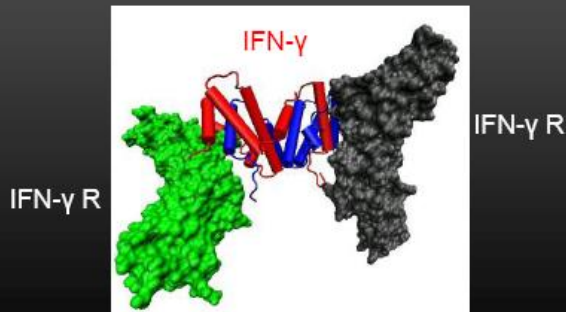
IFN- γ

Αντιπαράλληλο ομοδιμερές

Παράγεται από CD8, CD4 και NK κύτταρα

ΔΡΑΣΗ

- Αναστέλλει τον πολ/σμό των ιών
- Απαραίτητη για την ενεργοποίηση των μακροφάγων από τα T κύτταρα
- Ενεργοποιεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα (επάγει την σύνθεση παραγόντων της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος)



(Γ) Ρυθμιστικοί παράγοντες φλεγμονής

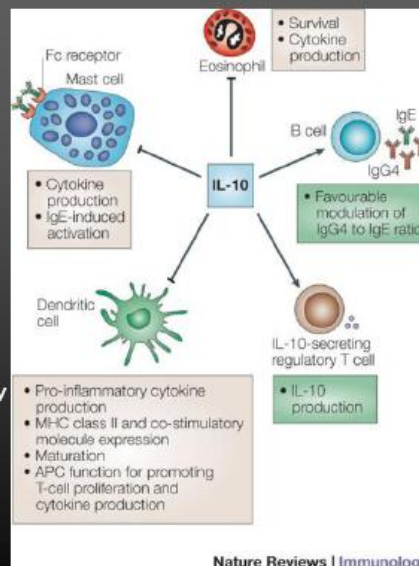
IL-10

Παράγεται από τα T_H2 κύτταρα και μερικά ενεργοποιημένα μακροφάγα

ΔΡΑΣΕΙΣ

Αυξάνει την επιβίωση και τον πολ/σμό των B κυττάρων καθώς και την έκκριση Ab από αυτά

Αναστέλλει την παραγωγή κυτταροκινών από τα μακροφάγα
Αντιφλεγμονώδη δράση



(Γ) Ρυθμιστικοί παράγοντες φλεγμονής

IL-12

Παράγεται από ενεργοποιημένα μονοκύτταρα, Β κύτταρα, NK και T

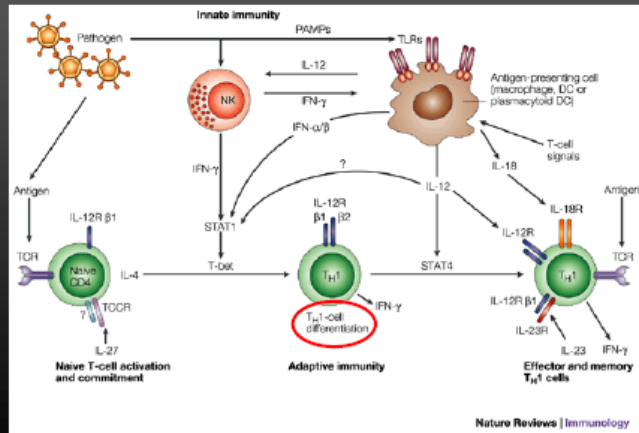
ΔΡΑΣΗ

Ο ισχυρότερος διεγέρτης των NK κυττάρων

Διεγείρει την διαφοροποίηση των:

CD4 T κυττάρων σε T_H1

CD8 T κυττάρων σε CTL



(Δ) Αυξητικοί παράγοντες

Κυτταροκίνες που διεγείρουν τον πολ/σμό και τη διαφοροποίηση των προγονικών κυττάρων του μυελού των οστών

Η ανοσιακή απάντηση και φλεγμονή προκαλούν **καταστροφή** λευκοκυττάρων



αλλά και παράλληλα την **παραγωγή νέων** προς αντικατάστασή τους!



(Δ) Αυξητικοί παράγοντες

Παράγονται από μακροφάγα, λεμφοκύτταρα, ενδοθηλιακά, ινοβλάστες και κύτταρα του μυελού των οστών

CSF (colony-stimulating factors)

GM-CSF (κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων)

G-CSF (κοκκιοκυττάρων)

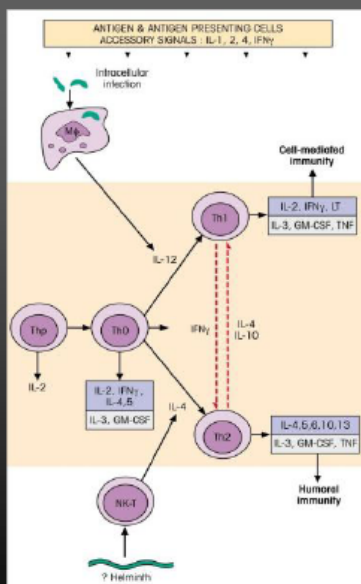
M-CSF (μακροφάγων)

IL-3

IL-7

Διαφορετικοί CSFs επιδρούν στα κύτταρα του BM κατά τα διάφορα στάδια της ωρίμανσής τους, και επάγουν τη διαφοροποίησή τους προς τις επιμέρους κυτταρικές σειρές

Ρόλος κυτταροκινών στην ανοσιακή απάντηση



- T_H1

Παράγουν κυτταροκίνες (IFN γ και IL-2) που προάγουν ανοσιακές απαντήσεις έναντι ενδοκυττάρων παθογόνων

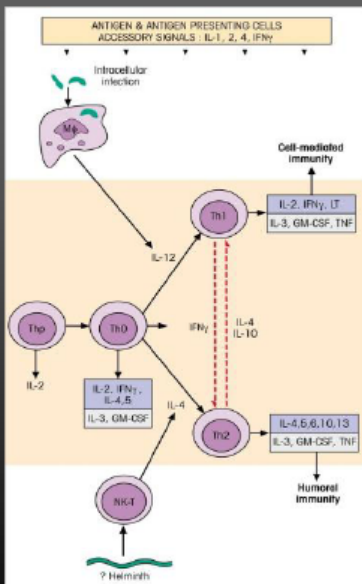
- T_H2

Παράγουν κυτταροκίνες (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13) που προάγουν ανοσιακές απαντήσεις έναντι εξωκυττάρων παθογόνων (αντισώματα, ηωσινόφιλα)

- Μερικές κυτταροκίνες παράγονται και από τα T_H1 και από τα T_H2 (GM-CSF and IL-3)

Δρουν στον μυελό των οστών με στόχο την αύξηση των λευκοκυττάρων

Ρόλος κυτταροκινών στην ανοσιακή απάντηση



- T_H1
Παράγουν κυτταροκίνες (IFN γ και IL-2) που προάγουν ανοσιακές απαντήσεις έναντι ενδοκυττάρων παθογόνων
- T_H2
Παράγουν κυτταροκίνες (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13) που προάγουν ανοσιακές απαντήσεις έναντι εξωκυττάρων παθογόνων (αντισώματα, ηωσινόφιλα)
- Μερικές κυτταροκίνες παράγονται και από τα T_H1 και από τα T_H2 (GM-CSF and IL-3)
Δρουν στον μυελό των οστών με στόχο την αύξηση των λευκοκυττάρων

ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΣΟΛΑΒΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΧΥΜΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

Διαφορετικές λειτουργίες και μηχανισμούς

ΧΥΜΙΚΗ

Αντισώματα εξουδετερώνουν αντιγόνα
Ενεργοποίηση συμπληρώματος
Στόχος = εξωκυττάρια μικρόβια

ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΣΟΛΑΒΗΤΙΚΗ

Ειδικά κύτταρα \rightarrow CD4, CD8
Μη ειδικά κύτταρα \rightarrow μακροφάγα, ουδετερόφιλα, NK, ηωσινόφιλα

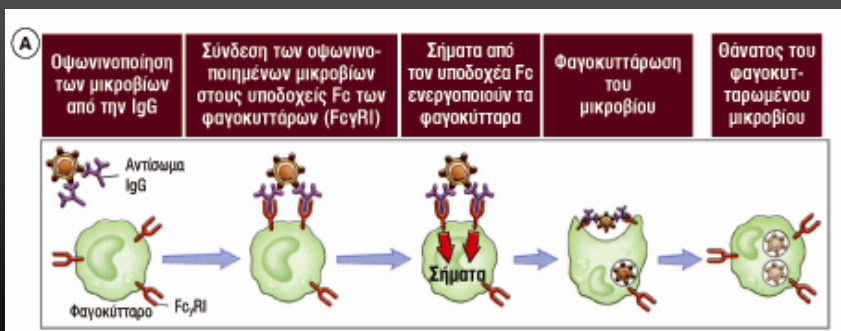
Η δράση τους εξαρτάται από τη συγκέντρωση κυτταροκινών

Στόχοι = ενδοκυττάρια παθογόνα, κύτταρα μολυσμένα με ιούς, καρκινικά κύτταρα, μοσχεύματα

Δραστικοί μηχανισμοί χυμικής ανοσίας

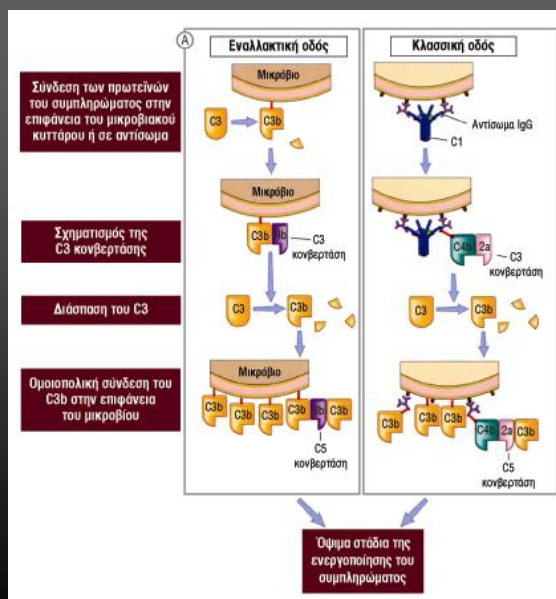
- Δραστικοί μηχανισμοί (Effector functions)
- Αναγνώριση Ag → μεταβλητή περιοχή
- Αλληλεπίδρασεις με άλλες πρωτεΐνες, κύτταρα & ιστούς → σταθερές περιοχές βαριάς αλυσίδας
- Κύριοι δραστικοί μηχανισμοί:

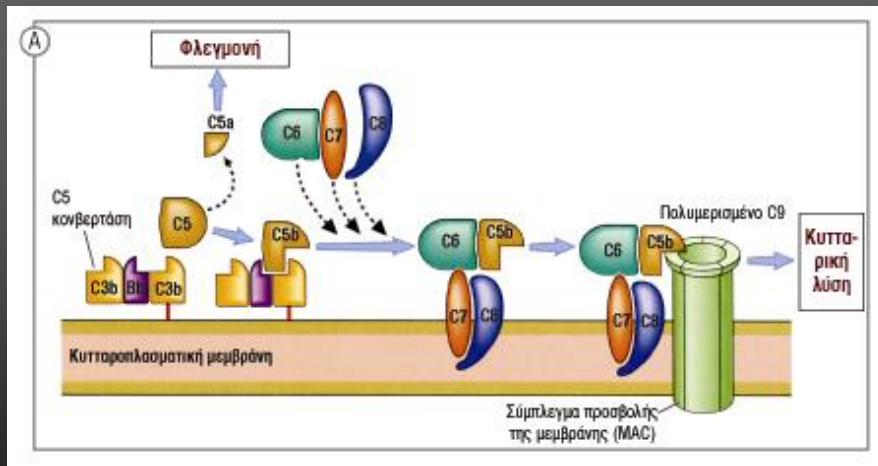
- A) **Οψωνινοποίηση**: ενεργοποίηση φαγοκυττάρωσης από μακροφάγα και ουδετερόφιλα
- Υποδοχείς Fc → Διασύνδεση → Μεταγωγή σήματος



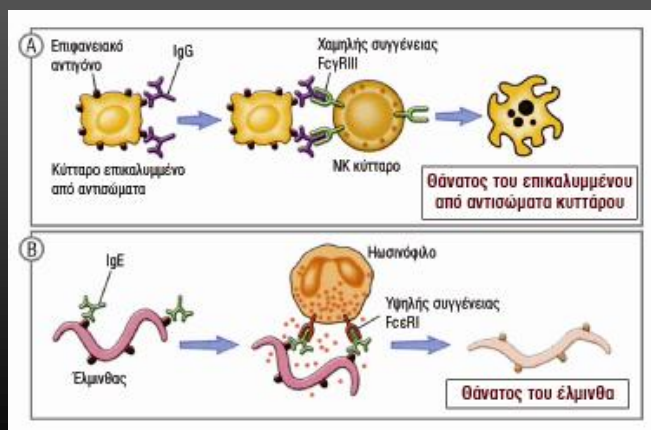
B) Ενεργοποίηση Συμπληρώματος

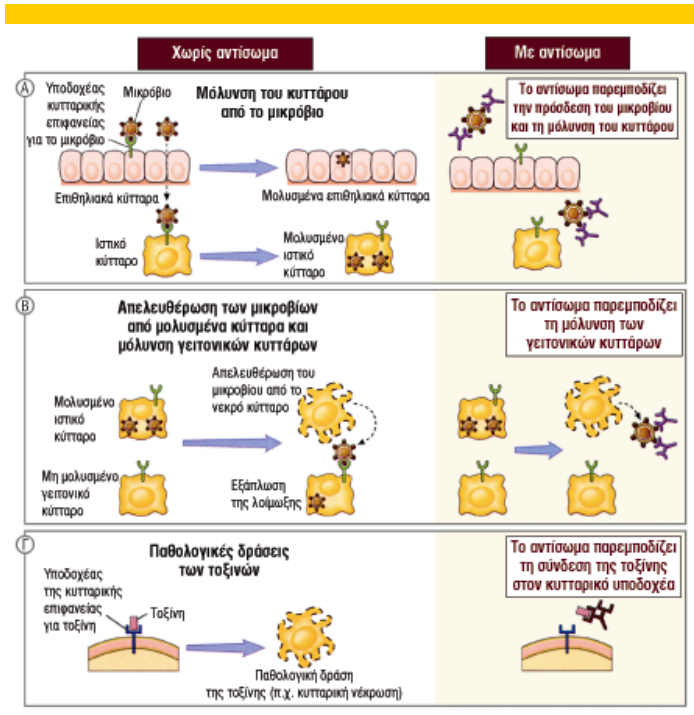
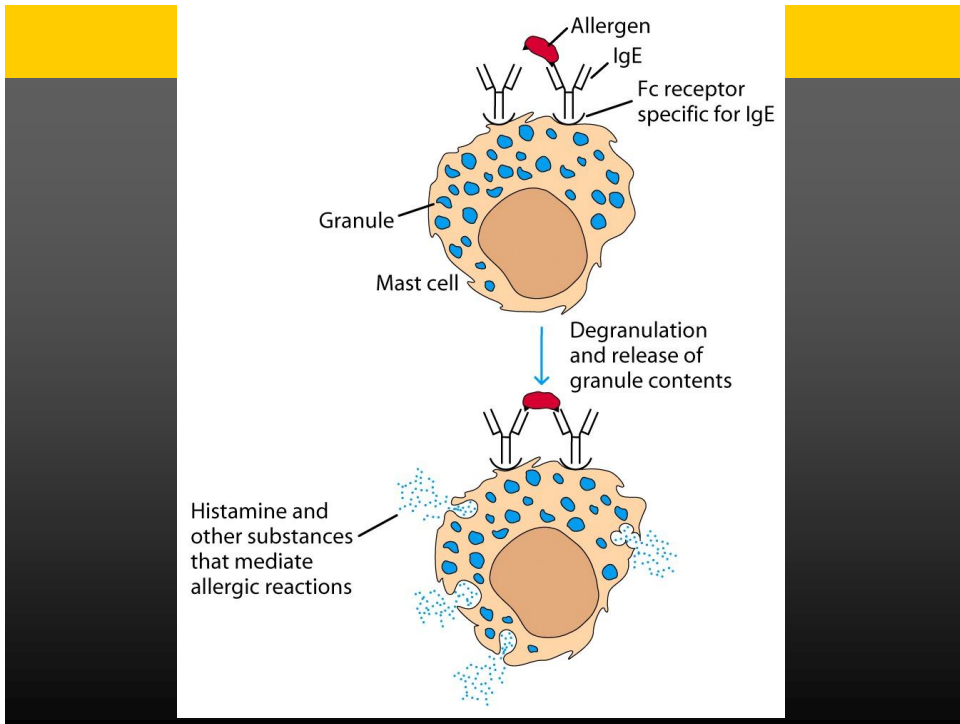
- C1 συνδέεται στο σύμπλεγμα Ig – Ag
- Παραγωγή C3b
- Μακροφάγα υποδοχείς για C3b





- Γ) Αντισωματοεξαρτώμενη κυτταρική κυτταροτοξικότητα (ADCC)
- Σύμπλεγμα Ig – Ag συνδέεται σε υποδοχείς Fc NK κυττάρων ή εωσινόφιλων





Δ)
Εξουδετέρωση
μικροοργανισμών
και τοξινών