

ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ - ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ



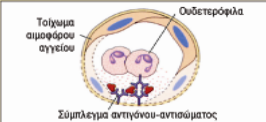

■ Υπερευαισθησία

- Ακατάλληλη ανοσοαπόκριση σε ένα ξένο (αλλεργία) ή εαυτό αντιγόνο (αυτοανοσία) → ιστική βλάβη → νόσος
- Αλλεργία, ατοπία
- Ταξινόμηση βάσει διαφορετικών δραστικών μορίων, κυττάρων και μηχανισμών που επάγουν την αντίδραση – χυμικές και κυτταρομεσολαβητικές αποκρίσεις

Ταξινόμηση κατά Gell & Coombs

1. IgE - αλλεργιογόνα (άμεση - αναφυλαξία)
2. IgG-IgM κατά αντιγόνων
3. Ανοσοσυμπλέγματα (ορονοσία)
4. Τ λεμφοκύτταρα (επιβραδυνόμενη υπερευαισθησία, DTH)

■ Οι τέσσερις τύποι των αντιδράσεων υπερευαισθησίας

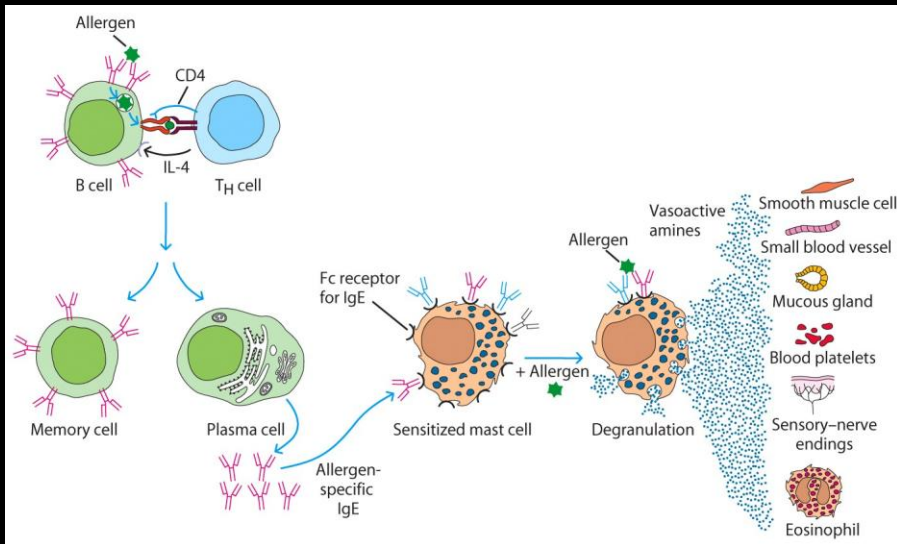
| Τύπος υπερευαισθησίας | Παθολογικοί ανοσολογικοί μηχανισμοί | Μηχανισμοί ιστοικής βλάβης και νόσου |
|---|--|--|
| Άμεση υπερευαισθησία (Τύπος I) | <p>T_H2 κύτταρα, αντισώμα IgE, σιτευτικά κύτταρα, ημοσινόφιλα</p>  | <p>Μεσολαβητές των σιτευτικών κυττάρων (αγγειοδραστικές αμίνες, λιπιδικοί μεσολαβητές, κυτταροκίνες)</p> <p>Φλεγμονή μέσω κυτταροκινών (ημοσινόφιλα, ουδετερόφιλα)</p> |
| Νοσήματα από αντιώματα (Τύπος II) | <p>IgM και IgG αντισώματα κατά αντιγόνων της κυτταρικής επιφάνειας ή της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας</p>  | <p>Επιταρτέυση και ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων (ουδετερόφιλα, μακροφάγα) μέσω συμπληρώματος και υποδοχέα Fc.</p> <p>Οξμυννοποίηση και φαγοκυττάρωση κυττάρων</p> <p>Ανωμαλίες στην κυτταρική λειτουργία π.χ. στη μεταβίβαση σήματος των ορμονικών υποδοχέων</p> |
| Νοσήματα από ανοσοσυμπλέγματα (Τύπος III) | <p>Ανοσοσυμπλέγματα από κυκλοφορούντα αντιγόνα και IgM ή IgG αντισώματα που εναποτίθενται στη βασική μεμβράνη των αγγείων</p>  | <p>Επιταρτέυση και ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων μέσω συμπληρώματος και υποδοχέα Fc.</p> |
| Νοσήματα από T κύτταρα (Τύπος IV) | <p>1. $CD4^+$ T κύτταρα (επιβραδυνόμενη υπερευαισθησία) 2. $CD8^+$ T κύτταρα (κυτταρολυσή μέσω T κυττάρων)</p>  | <p>1. Ενεργοποίηση των μακροφάγων, φλεγμονή μέσω κυτταροκινών.</p> <p>2. Άμεση λύση των κυττάρων-στόχων, φλεγμονή μέσω κυτταροκινών.</p> |

1/10/2012

I. Άμεση υπερευαισθησία

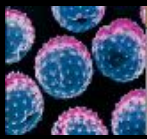
- Αλλεργιογόνα
- Κανονική χυμική ανοσοαπάντηση (IgE)
- → Σύνδεση με υποδοχείς Fc σιτευτικών κυττάρων ιστών και βασεόφιλα αίματος
→ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ
- Επανέκθεση → διασύνδεση υποδοχέων
→ αποκοκκίωση

Γενικός μηχανισμός άμεσης υπερευαισθησίας



1/10/2012

Πηγές αλλεργιογόνων



1. Εισπνοή



2. Έγχυση



3. Κατάποση



4. Επαφή

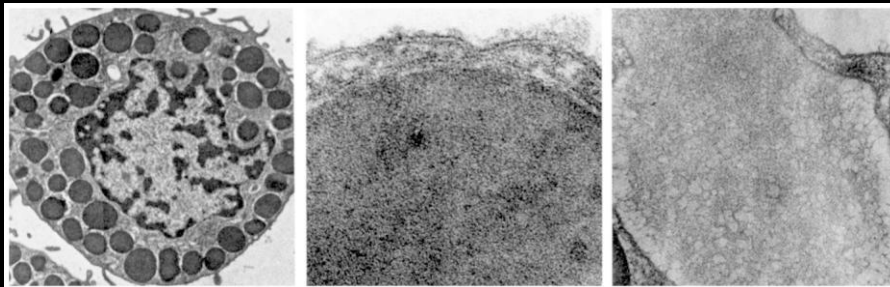
1/10/2012

TABLE 16-1

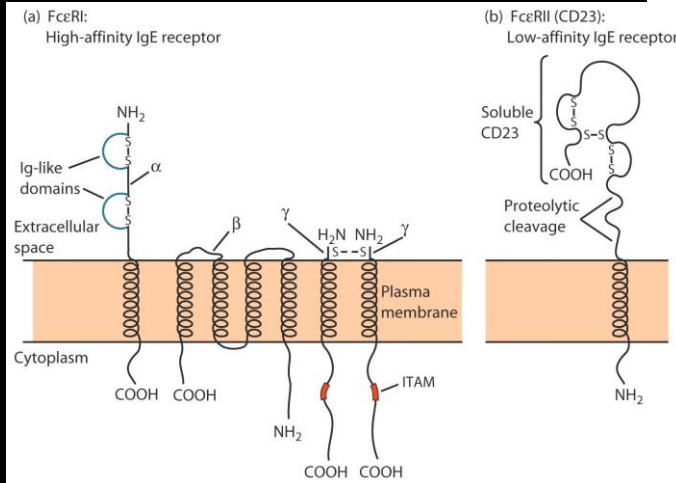
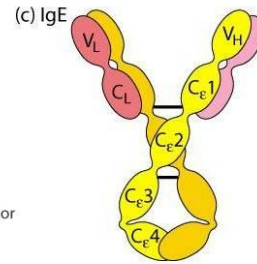
Common allergens associated with type I hypersensitivity

| | |
|---|---|
| <p>Proteins</p> <ul style="list-style-type: none"> Foreign serum Vaccines <p>Plant pollens</p> <ul style="list-style-type: none"> Rye grass Ragweed Timothy grass Birch trees <p>Drugs</p> <ul style="list-style-type: none"> Penicillin Sulfonamides Local anesthetics Salicylates | <p>Foods</p> <ul style="list-style-type: none"> Nuts Seafood Eggs Peas, beans Milk <p>Insect products</p> <ul style="list-style-type: none"> Bee venom Wasp venom Ant venom Cockroach calyx Dust mites <p>Mold spores</p> <p>Animal hair and dander</p> |
|---|---|

■ Σιτευτικά κύτταρα (ιστιοκύτταρα)

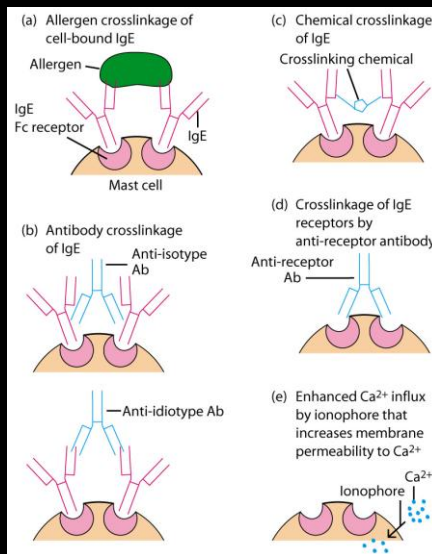


IgE – Fc υποδοχείς



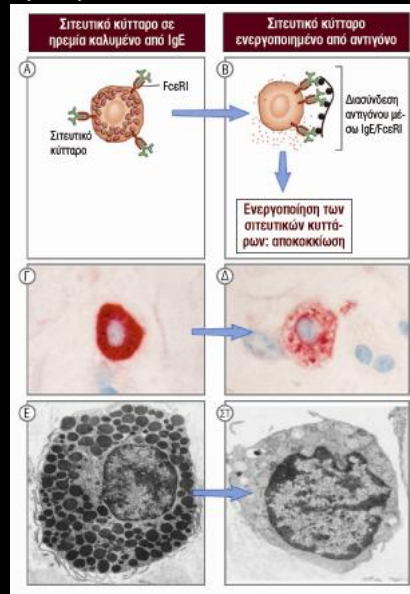
1/10/2012

Η σύνδεση του αλλεργιογόνου στο σύμπλεγμα IgE-υποδοχέα επάγει την αποκοκκίωση των ιστιοκυττάρων



1/10/2012

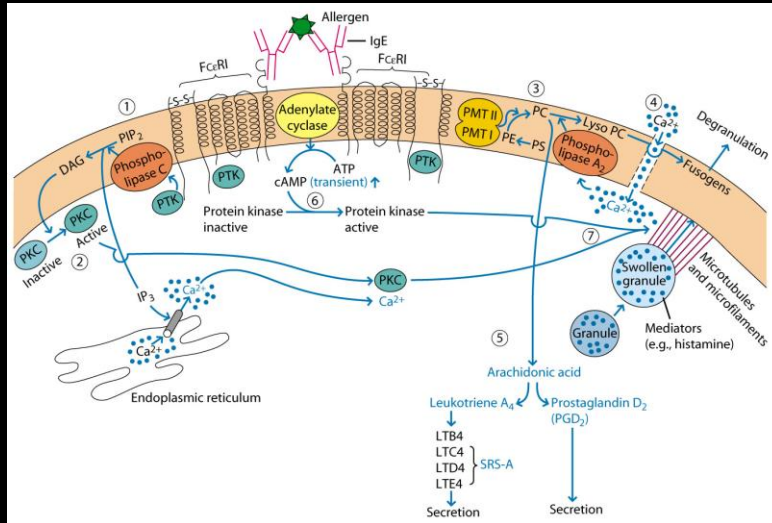
■ Ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων



1/10/2012

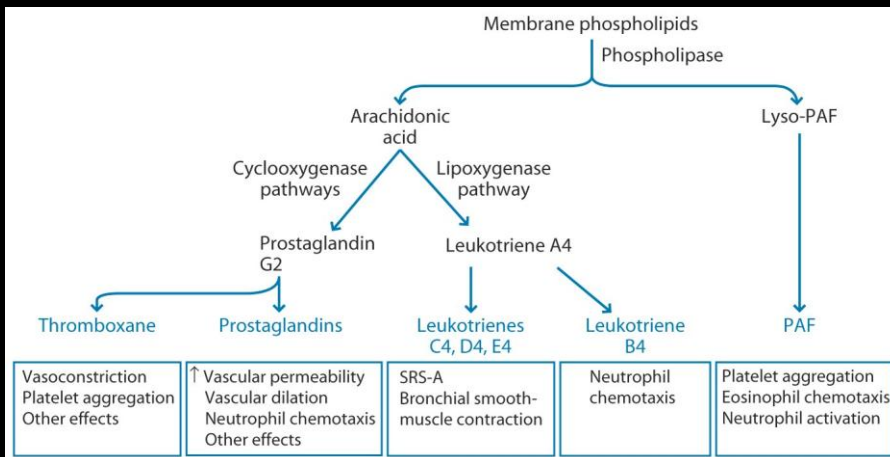
- Μεσολαβητές:
- Πρωτογενείς: παράγονται πριν την αποκοκκίωση, αποθηκεύονται στα κοκκία
- Ισταμίνη, πρωτεάσες, ηπαρίνη, χημειοτακτικοί παράγοντες
- Δευτεροταγείς: απελευθερώνονται με την διάσπαση των μεμβρανικών φωσφολιπιδίων κατά την αποκοκκίωση
- Λευκοτριένια, προσταγλανδίνες, PAF, κυτταροκίνες
- Διαφορετικές συνθέσεις μεσολαβητών → διαφορετικά κλινικά συμπτώματα

Τα βιοχημικά γεγονότα ενεργοποίησης και αποκοκκίωσης των ιστιοκυττάρων



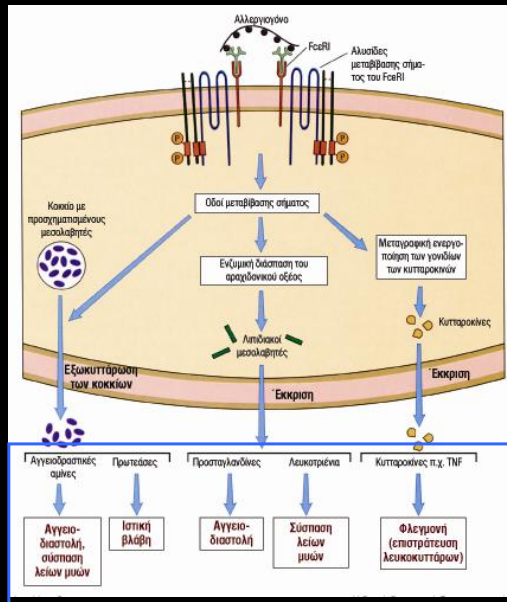
1/10/2012

Λιπιδικοί μεσολαβητές



1/10/2012

- Απελευθέρωση μεσολαβητών οι οποίοι αποτελούν τον τελικό δραστικό μηχανισμό της άμεσης υπερευαισθησίας



■ Κλινικές εκδηλώσεις αντιδράσεων τύπου I

■ Συστημική αναφυλαξία

- Φάρμακα, τσίμπημα μέλισσας, τροφές → (5-10 min) → πτώση της αρτηριακής πίεσης, καταπληξία (shock) λόγω της αγγειοδιαστολής και διαφυγής υγρών, απόφραξη των αεραγωγών λόγω οιδήματος του λάρυγγα (σύσφιξη των βρογχιολίων).
- Θεραπεία: Επινεφρίνη (α) χαλάρωση λείων μυών, (β) αύξηση καρδιακής παροχής (γ) αναστολή αποκοκκίωσης (αύξηση cAMP)

■ Τοπική αναφυλαξία

- Περιορισμός της αντίδρασης σε συγκεκριμένο ιστό ή όργανο (επιθηλιακές επιφάνειες εισόδου)
- Αλλεργική ρινίτιδα: αλλεργιογόνα στον συνδετικό και ρινικό βλεννογόνο → τοπική αγγειοδιαστολή και αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών → αύξηση έκκρισης βλέννας, φτέρνισμα, βήχας, φλεγμονή των ανώτερων αεραγωγών

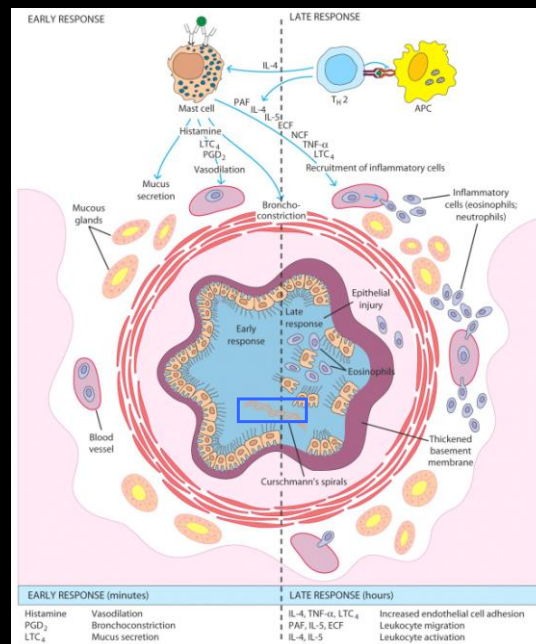
1/10/2012

Κλινικές εκδηλώσεις αντιδράσεων τύπου I

- Τροφικές αλλεργίες: σύσπαση εντερικών λείων μυών → εμετός, διάρροια
- Εισαγωγή αλλεργιογόνου στην κυκλοφορία → κρίση άσθματος, αντίδραση ερυθήματος και πομφού (P-K αντίδραση)
- Ατοπική δερματίτιδα (αλλεργικό έκζεμα) → παιδική ηλικία, ερυθματώδεις διογκώσεις του δέρματος με πύον (T_H2 και εωσινόφιλα)
- Άσθμα: Αλλεργικό (γύρη, σκόνη) έναντι μη-αλλεργικό (άσκηση, κρύο)
→ συστολή πνευμονικών λείων μυών → οίδημα αεραγωγού, έκκριση βλέννας, φλεγμονή → απόφραξη αεραγωγού

1/10/2012

Πρώιμη και επιβραδυνόμενη απόκριση στο άσθμα



1/10/2012

■ Ατοπία και γενετική προδιάθεση

- Κληρονομική προδιάθεση έναντι κοινών περιβαλλοντικών παραγόντων
→ μη φυσιολογική παραγωγή IgE

Table 1. Major candidate susceptibility genes for allergic diseases discovered to date.

| Chromosome | Genes | Proposed function |
|------------|---------------------------|--|
| 20p13 | ADAM33 | Airway remodeling/bronchial smooth muscle contraction. |
| 16p12 | IL-4RA | Forming part of the IL-4 and IL-13 receptors. |
| 14q11 | TCR α/δ | Restricts the ability of T lymphocytes to react to specific allergens. |
| 13q14 | PHF11 | Regulation of lymphocyte activation and immunoglobulin synthesis. |
| 11q13-21 | Fc ϵ RI- β | Amplifies Fc ϵ RI receptor's response to activation and stabilizes the expression of the receptor on the surface of mast cells. |
| 7p15 | NSR1 | Encodes for the NSR1-B receptor found in bronchial epithelial and smooth muscle cells. |
| 6p21-24 | MHC | Restricts IgE response to certain allergens. |
| | TNF | Mediator of inflammatory response. |
| | LT α | Regulates TNF gene expression. |
| 5q23-35 | Cytokine cluster | Regulates the production of IL-4, IL-13, GM-CSF and IL-9. |
| | TIM family | Regulates IL-4, IL-13 production/degree of airway hypersensitivity. |
| | p40 | Encodes for one of the two subunits of IL-12. |
| | ADRB2 | Regulates airway's smooth muscle responsiveness. |
| | CD14 | High affinity ligand for bacterial LPS. |
| 2q14 | DPP10 | Regulates the activity of various cytokines and chemokines. |
| | Tbet, GATA-3, FOXP3 | Regulate differentiation into Th1, Th2, and Treg cells, respectively. |

ADAM33: Alpha disintegrin and metalloproteinase 33, IL-4RA: alpha chain of the IL-4 receptor, TCR α/δ : T cell receptor α/δ , PHF11: PHD finger protein 11, Fc ϵ RI- β : β chain of the high-affinity IgE receptor, NSR1: Neuropeptide S Receptor 1, MHC: Major Histocompatibility Complex, TNF: tumor necrosis factor, LT α : lymphotxin-alpha, GM-CSF: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, TIM: T cell Immunoglobulin and Mucin domain, ADRB2: β 2 adrenergic receptor, DPP10: dipeptidyl peptidase-10, FOXP3: forkhead box P3.

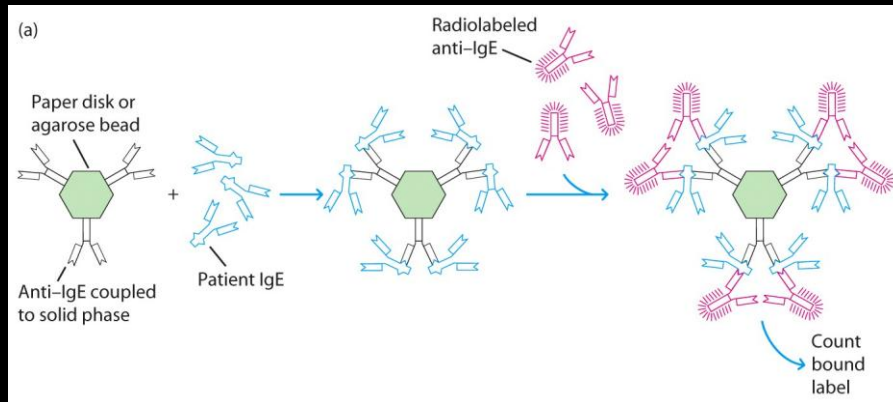
1/10/2012

- Ανίχνευση αντιδράσεων τύπου I – Έμμεση
- Δερματικές δοκιμασίες
- Εμφάνιση μέσα σε 30'
- Διάρκεια μέχρι 24 ώρες



■ Ανίχνευση αντιδράσεων τύπου I – Άμεση

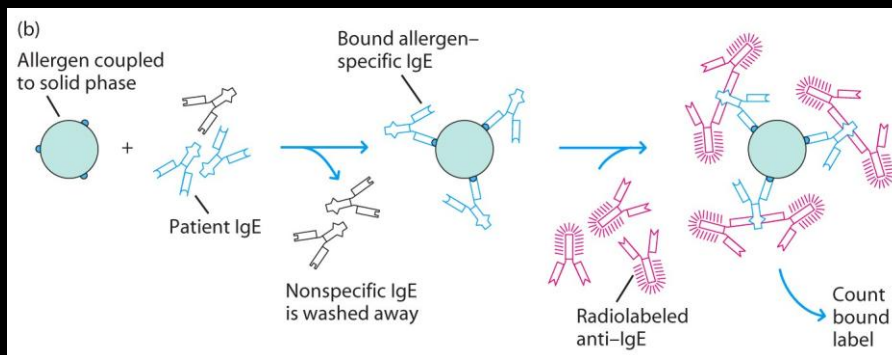
■ I) Ραδιοανοσοπροσροφητική δοκιμασία (RIST) – επίπεδα ολικής IgE ορού



1/10/2012

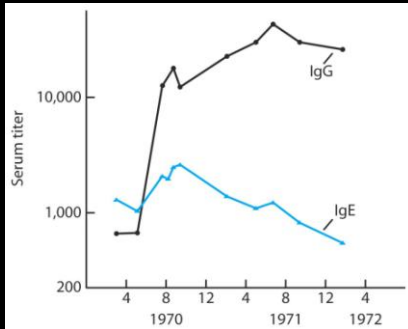
■ Ανίχνευση αντιδράσεων τύπου I – Άμεση

■ II) Ραδιοαλλεργιογονοπροσροφητική δοκιμασία (RAST) – επίπεδα ειδικής IgE



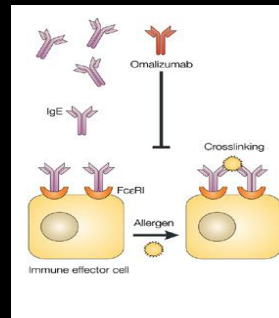
1/10/2012

■ Θεραπευτική αντιμετώπιση αντιδράσεων τύπου I



- Αποευαισθητοποίηση

- Χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι της IgE



1/10/2012

■ Θεραπευτική αντιμετώπιση αντιδράσεων τύπου I

- Αναστολή αποκοκκίωσης, ανταγωνισμός και καταστολή μεσολαβητών αλλεργίας, μείωση της φλεγμονής

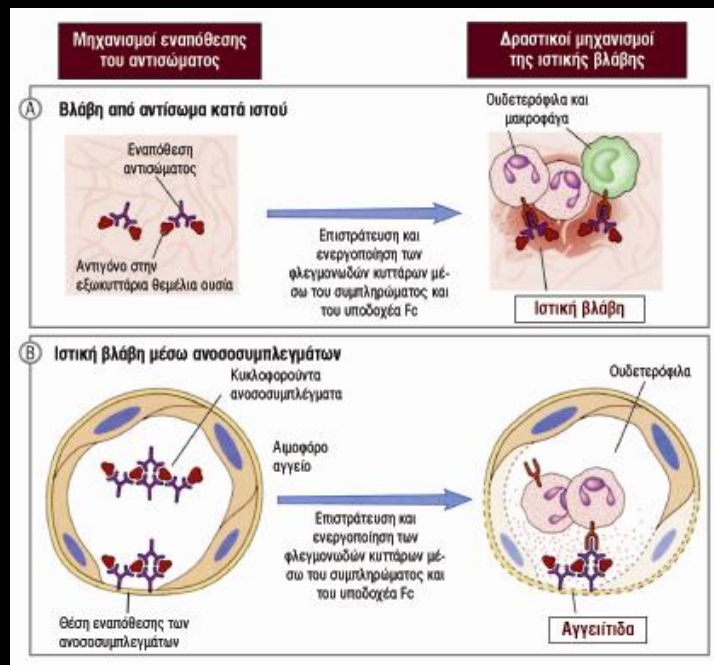
| TABLE 16-4 Mechanism of action of some drugs used to treat type I hypersensitivity | |
|--|--|
| Drug | Action |
| Antihistamines | Block H ₁ and H ₂ receptors on target cells |
| Cromolyn sodium | Blocks Ca ²⁺ influx into mast cells |
| Theophylline | Prolongs high cAMP levels in mast cells by inhibiting phosphodiesterase, which cleaves cAMP to 5'-AMP* |
| Epinephrine (adrenalin) | Stimulates cAMP production by binding to β-adrenergic receptors on mast cells* |
| Cortisone | Reduces histamine levels by blocking conversion of histidine to histamine and stimulates mast-cell production of cAMP* |

*Although cAMP rises transiently during mast-cell activation, degranulation is prevented if cAMP levels remain high.

1/10/2012

II-III) ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΑΠΟ Ig ή Ig-Ag

- Ig εκτός IgE
- Νοσήματα από υπερευαισθησία τύπου II (Ig + Ag σε εξωκυττάρια ουσία) → ειδικά για ιστό
- Νοσήματα από υπερευαισθησία τύπου III (Ig + Ag σε διακλαδώσεις αιμοφόρων αγγείων ή σημεία υψηλής πίεσης νεφρών και αρθρικό υμένα) → συστηματικά (αγγειίτιδα, αρθρίτιδα, νεφρίτιδα)
- Ag συνήθως μη μικροβιακά

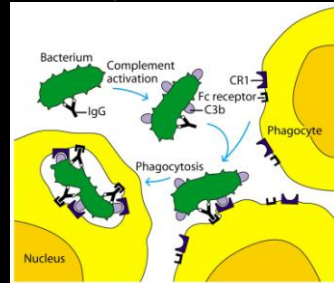


Υπερευαισθησία εξαρτώμενη από αντίσωμα (Τύπου II)

Αντίσωμα εκτός της IgE + αντιγόνο → εξωκυττάρια ουσία → ιστοειδικότητα

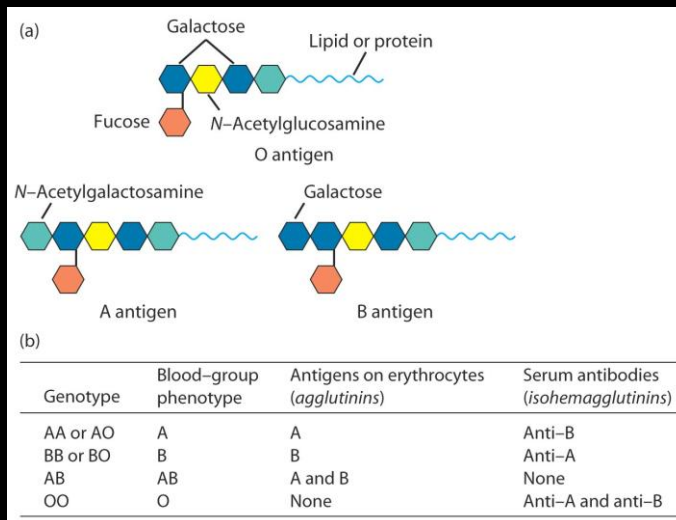
Καταστροφή των κυττάρων μέσω.....

- Ενεργοποίηση του συμπληρώματος
- ADCC
- Ωψωνινοποίηση και φαγοκυττάρωση



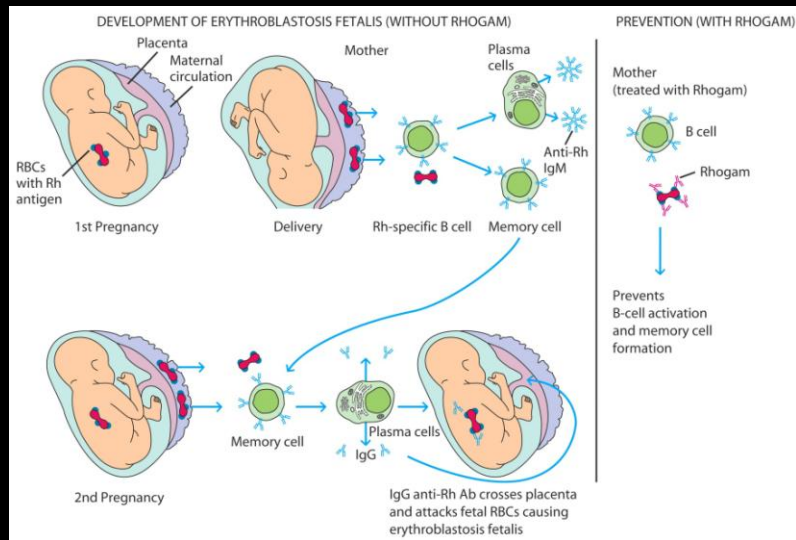
1/10/2012

Αντιδράσεις τύπου II – αντιδράσεις μετάγγισης



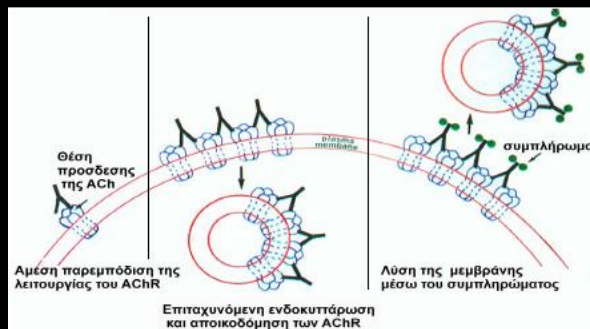
1/10/2012

■ Αντιδράσεις τύπου II – εμβρυική ερυθροβλάστωση



1/10/2012

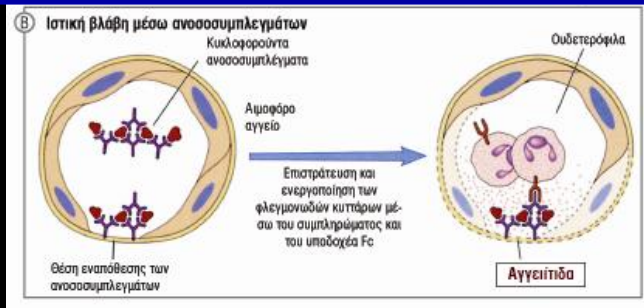
■ Παράδειγμα δραστικού μηχανισμού νοσήματος προκαλούμενο από αντίσωμα → δράση κατά του υποδοχέα ακετυλοχολίνης (AChR) → Βαριά μυασθένεια



1/10/2012

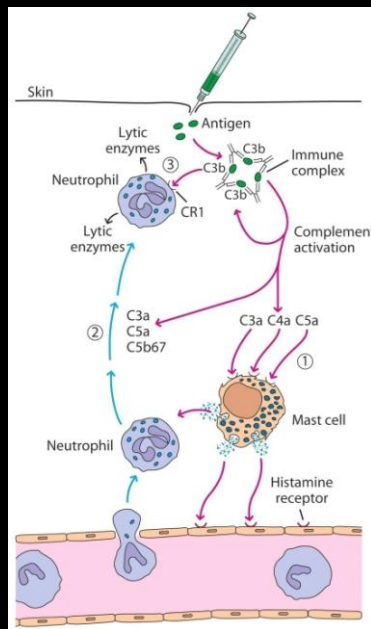
■ Υπερευαισθησία μεσολαβούμενη από συμπλέγματα αντιγόνου-αντισώματος (Τύπου III)

- Ανοσοσυμπλέγματα σε τοιχώματα αγγείων, αρθρικούς υμένες χασμοσυνδέσμων, βασικές μεμβράνες σπειραμάτων νεφρών, πλέγμα εγκεφάλου
- Ενεργοποίηση συμπληρώματος → επιστράτευση ουδετερόφιλων → ιστική βλάβη
- Συστημικά νοσήματα (αγγειίτιδα, αρθρίτιδα, νεφρίτιδα)



1/10/2012

■ Τοπική αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου III – αντίδραση Arthus

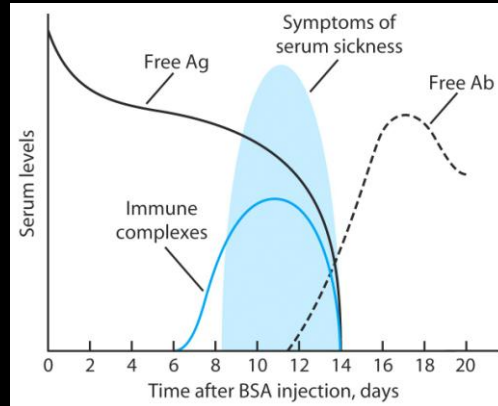


- Συστημική αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου III

Μεγάλες ποσότητες αντιγόνου στην κυκλοφορία → ανοσοσυμπλέγματα κυρίως σε περιοχές διήθησης του πλάσματος → μη-ιστοειδική πρόκληση βλαβών

Πυρετός, αδυναμία, γενικευμένη αγγειίτιδα με οίδημα, αρθρίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα

- Χορήγηση ξένου ορού (π.χ. αντιτετανικός) → ορονοσία



1/10/2012

- Πειραματικό σύστημα Ορονοσίας

- Αυτοάνοσες:
- Συστημικός ερυθματώδης λύκος
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Αλλεργικές αντιδράσεις σε πενικιλίνη και σουλφοναμίδες
- Μολυσματικοί παράγοντες:
- Μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα, μηνιγγίτιδα, ηπατίτιδα, μονοπυρήνωση, ελονοσία

- Υπερευαισθησία επιβραδυνόμενου τύπου IV (DTH)
- Η βλάβη προκαλείται από τα Τ λεμφοκύτταρα (εντοπισμένη φλεγμονώδη απόκριση)
- Χρονική καθυστέρηση στην εκδήλωση της αντίδρασης
- Ρόλος των μακροφάγων
- Ιστική βλάβη – συχνά μη συστηματική και συνέπεια της Τ κυτταρικής απάντησης

1/10/2012

- Κατηγορίες αντιγόνων που επάγουν αντίδραση υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου IV

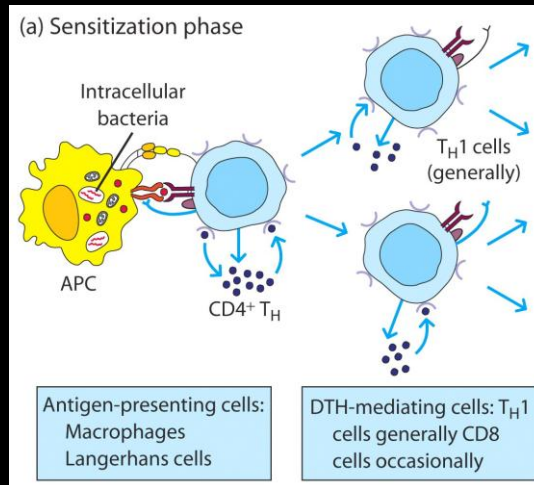
TABLE 16-6

Intracellular pathogens and contact antigens that induce delayed-type (type IV) hypersensitivity

| | |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Intracellular bacteria | Intracellular viruses |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Herpes simplex virus |
| <i>Mycobacterium leprae</i> | Variola (smallpox) |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | Measles virus |
| <i>Brucella abortus</i> | |
| Intracellular fungi | Contact antigens |
| <i>Pneumocystis carinii</i> | Picrylchloride |
| <i>Candida albicans</i> | Hair dyes |
| <i>Histoplasma capsulatum</i> | Nickel salts |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | Poison ivy |
| Intracellular parasites | Poison oak |
| <i>Leishmania</i> sp. | |

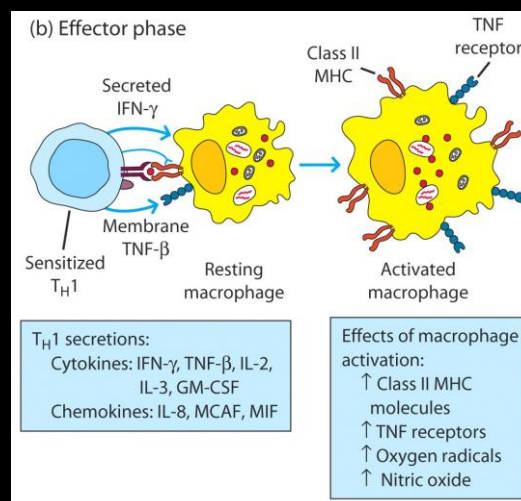
1/10/2012

- Επιβραδυνόμενη Υπερευαισθησία τύπου IV
- Φάση ευαισθητοποίησης της DTH απόκρισης (1-2 εβδομάδες)



1/10/2012

- Επιβραδυνόμενη Υπερευαισθησία τύπου IV
- Επανεκθεση στο αντιγόνο
- Δραστική φάση της DTH απόκρισης (48-72h)



1/10/2012

■ Ανίχνευση της DTH αντίδρασης με δερματική δοκιμασία (τέστ Mantoux)



- TB αντιγόνα παρουσιάζονται από τα μακροφάγα
- Επανάκτηση, ενεργοποίηση, πολλαπλασιασμός και συσσώρευση των μακροφάγων και των CD4 T κυττάρων που προκαλούν την ιστική βλάβη
 - IL-2, IFN- γ και TNF α

1/10/2012

■ Παρατεταμένη DTH απόκριση \rightarrow διαίωση της φλεγμονής \rightarrow κοκκιωματική αντίδραση

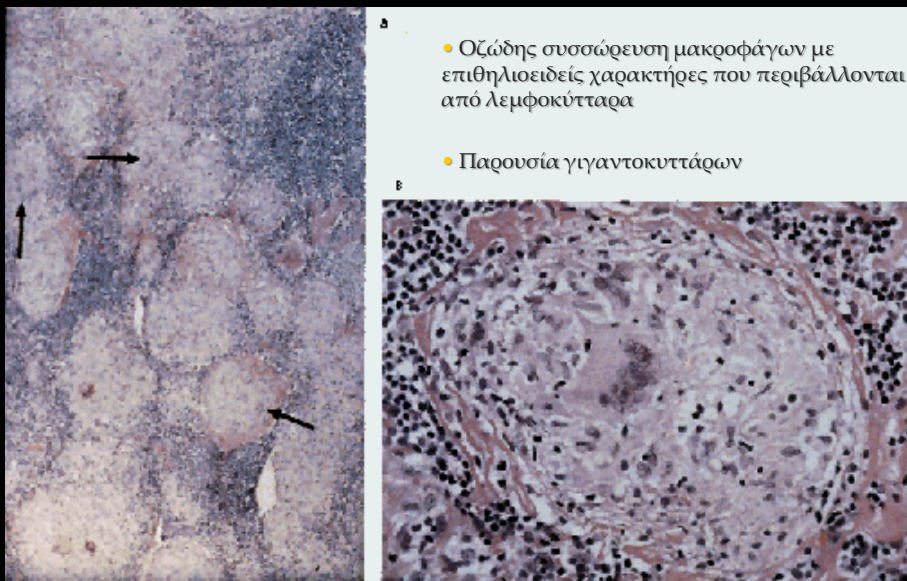


TABLE 16-5

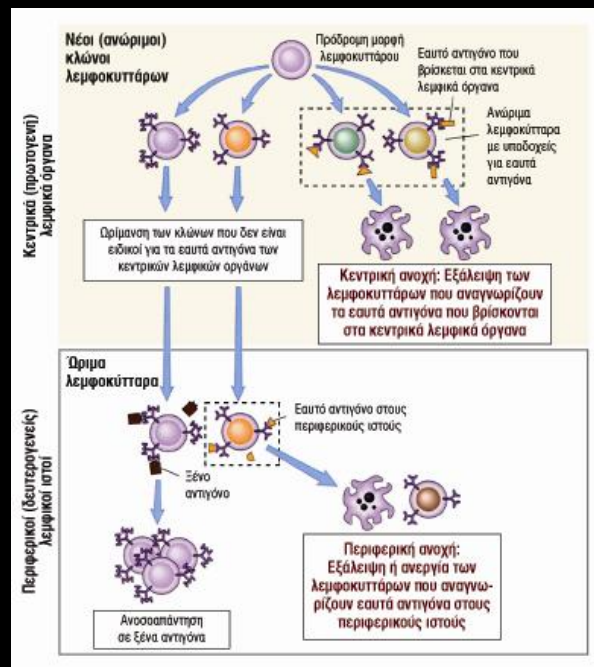
Penicillin-induced hypersensitive reactions

| Type of reaction | Antibody or lymphocytes induced | Clinical manifestations |
|------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| I | IgE | Urticaria, systemic anaphylaxis |
| II | IgM, IgG | Hemolytic anemia |
| III | IgG | Serum sickness, glomerulonephritis |
| IV | T _{DTH} cells | Contact dermatitis |

1/10/2012

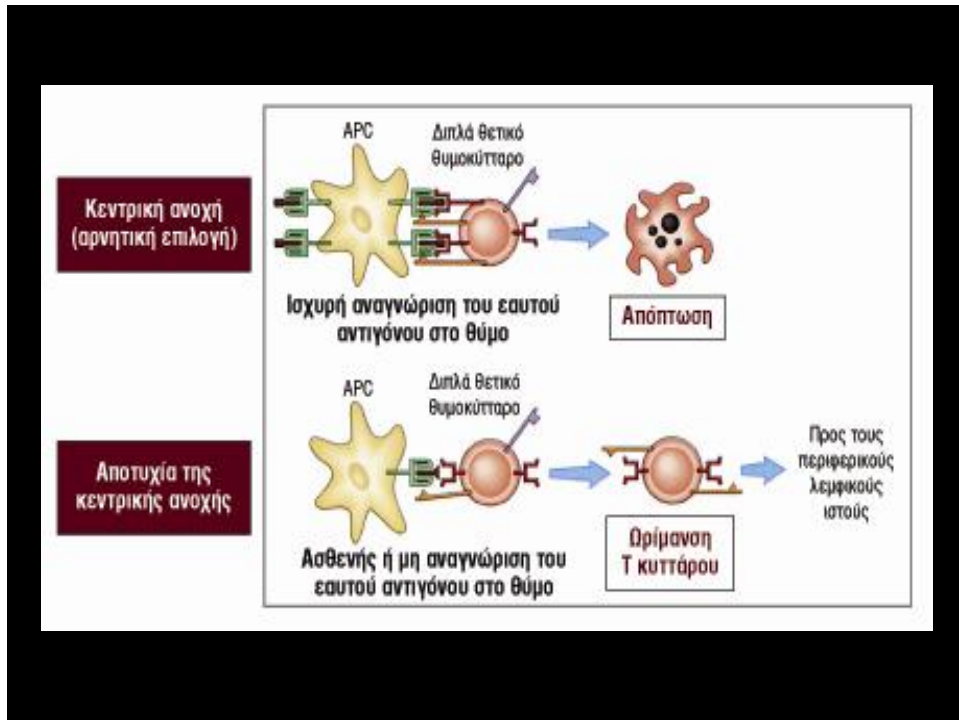
ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΝΟΧΗ

- Σημασία για:
- Αυτοανοσία
- Μεταμόσχευση
- Γονιδιακή θεραπεία
- Χορήγηση ξένων πρωτεϊνών (π.χ. παράγων VIII στην αιμοφιλία)



- Κεντρική: ανώριμα λεμφοκύτταρα
- Περιφερειακή: ώριμα λεμφοκύτταρα, αναγνώριση αντιγόνου σε ειδικές συνθήκες
- Θάνατος (deletion, κυρίως για κεντρική ανοχή), Ανεργία (anergy), Ενεργητική καταστολή (suppression) από κατασταλτικά Τ-λεμφοκύτταρα

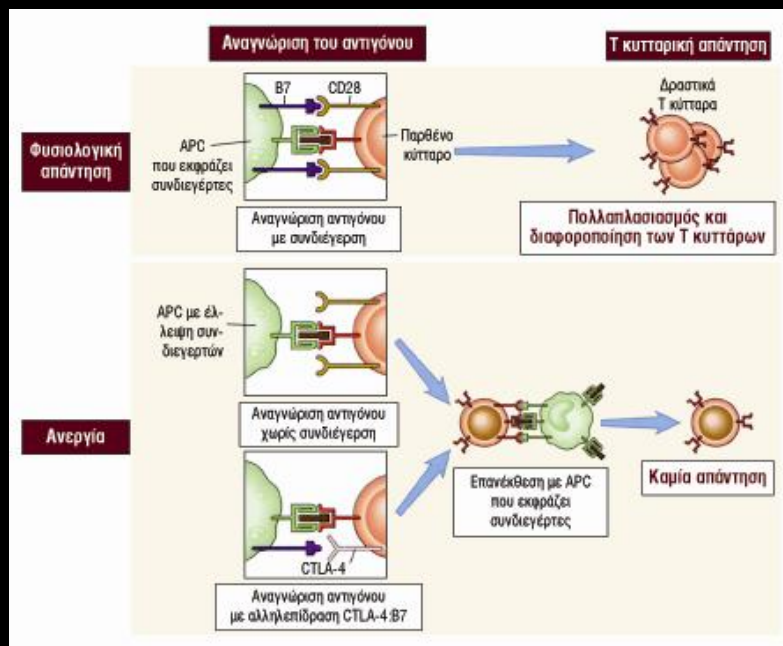
Τ – λεμφοκύτταρα



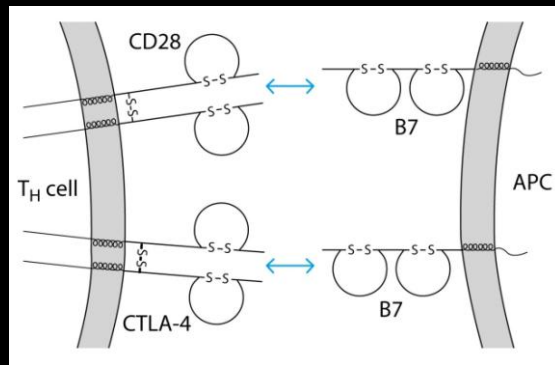
- **Κεντρική ανοχή** (θύμος) →
- Εαυτά αντιγόνα επεξεργάζονται και παρουσιάζονται με MHC από APC του θύμου
- Αναγνώριση Ag με μεγάλη συνάφεια (ισχυρή αλληλεπίδραση → υψηλή συγκέντρωση Ag και TCR μεγάλης συγγένειας) →
- Μεταγωγή σήματος (?) διαφορετικού σε σχέση με ώριμα T-λεμφοκύτταρα →
- αρνητική επιλογή (απόπτωση) ή διαφοροποίηση προς κατασταλτικά T-κύτταρα

- **Περιφερειακή ανοχή** (για ιστο-ειδικά αντιγόνα) →
- αναγνώριση χωρίς δεύτερο σήμα ή επανειλημμένη ενεργοποίηση T-κυττάρων →
- Ανεργία, θάνατος, καταστολή αυτοδραστικών λεμφοκυττάρων

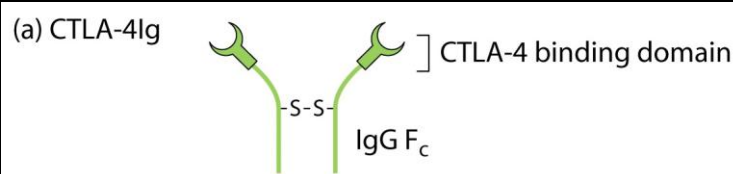
1) ΑΝΕΡΓΙΑ



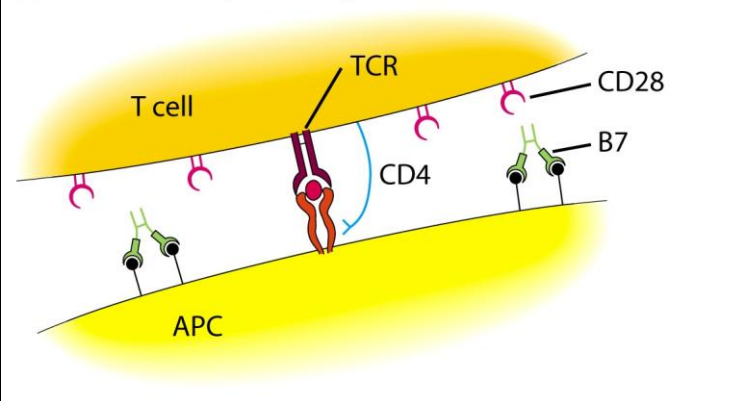
- CD28: παρθένα και ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα
- CTLA-4: μόνο σε ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα, υψηλότερη συγγένεια για B7
- Χαμηλά επίπεδα B7 συνδέουν κατά προτίμηση CTLA-4 → αναστολή ενεργοποίησης
- Σημασία APCs ιστών → σε ηρεμία εκφράζουν χαμηλές συγκεντρώσεις B7, παρουσιάζουν εαυτά Ag σε Τ-κύτταρα → ανεργία
- Ενεργοποίηση APCs από λοιμώξεις μπορεί να παίζει ρόλο σε αυτοανοσία



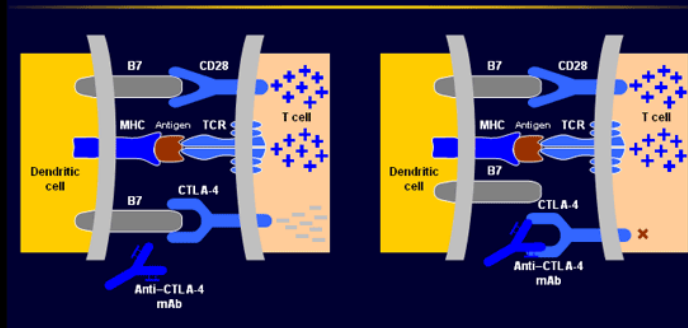
- Ποντίκια που έχει ανενεργοποιηθεί γονίδιο CTLA-4 ???
- Μονοκλωνικά με τμήμα του CTLA-4



(b) B7 blockade by CTLA-4Ig



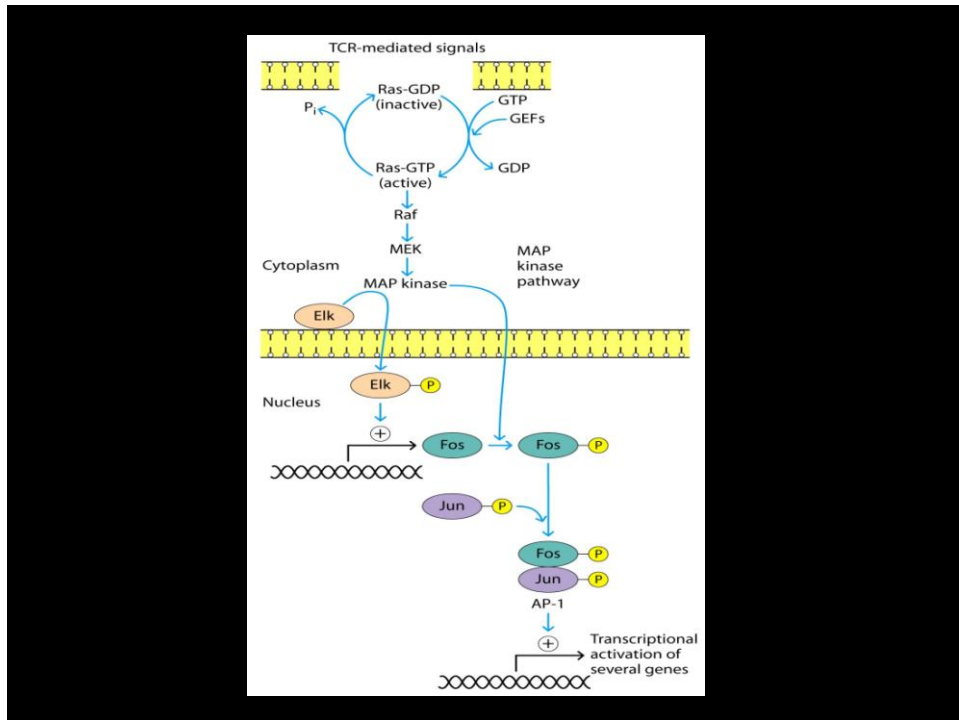
CTLA-4 Blockade Prevents Downregulation of T Cells



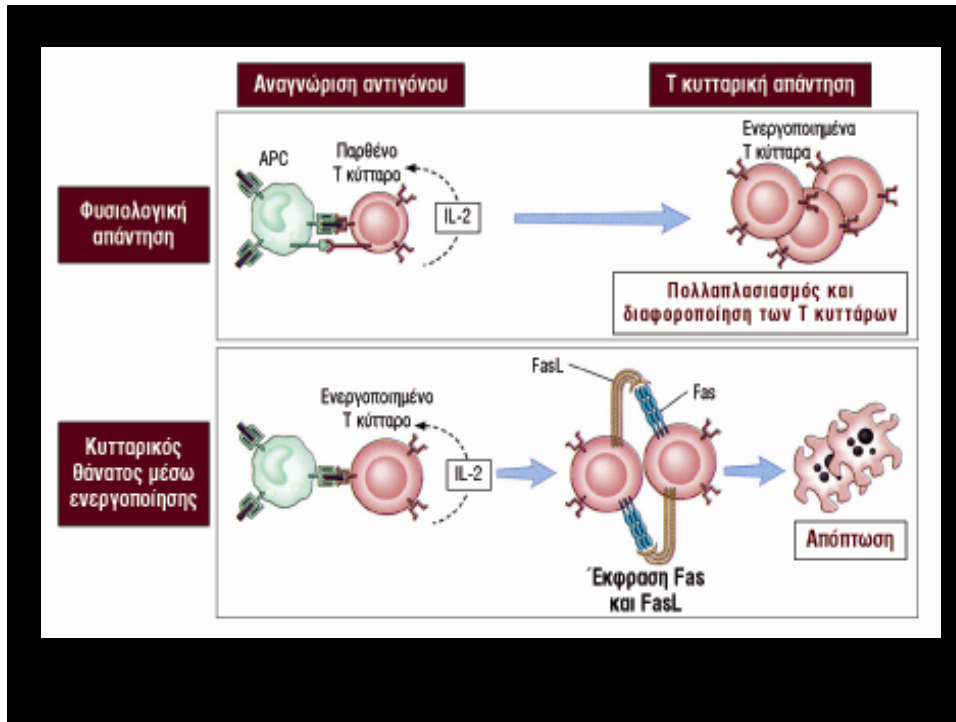
- Ipilimumab is a fully human IgG1-kappa monoclonal antibody that enhances antitumor immune response by selectively binding to CTLA-4 expressed on activated T-cells, thereby preventing the inhibitory modulation of T-cell activation
- Early clinical studies have demonstrated that ipilimumab has activity in metastatic melanoma, and other histologies.

■ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΕΡΓΙΑΣ:

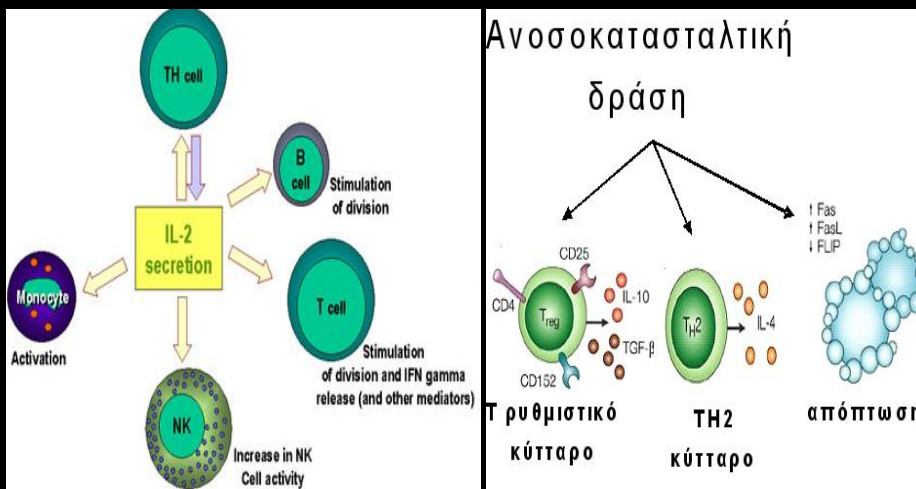
1. Δεν παράγεται IL-2 (αυξητικός παράγοντας T λεμφοκυττάρων),
2. μη ενεργοποίηση MAP κινάσης → μη παραγωγή μεταγραφικού παράγοντα AP-1



2) ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ ΕΠΑΓΩΜΕΝΟΣ ΑΠΟ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ

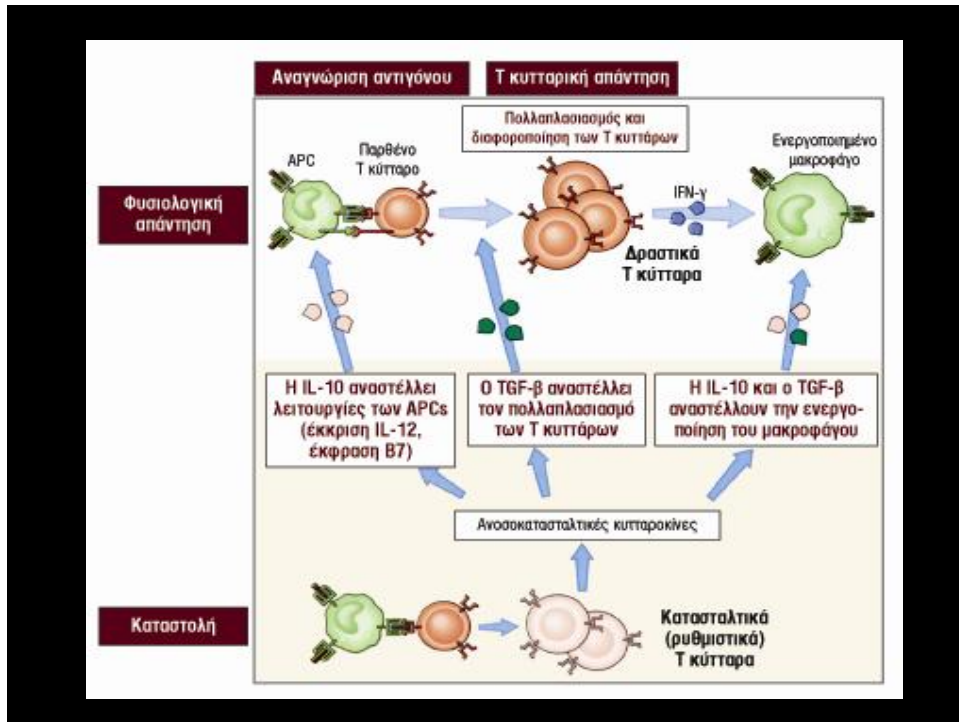


Ο ρόλος της IL-2 στην ανοσοαπάντηση

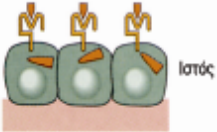



- Σύνδεση Fas – FasL → ενεργοποίηση μεταγραφής κασπασών
- Μεταλλάξεις στα γονίδια fas & fasL → λεμφουπερπλαστικό σύνδρομο
- Ρόλος IL-2 (υψηλές συγκεντρώσεις αυξάνουν την απόπτωση)
- Έλλειψη IL-2 → αυτοανοσία

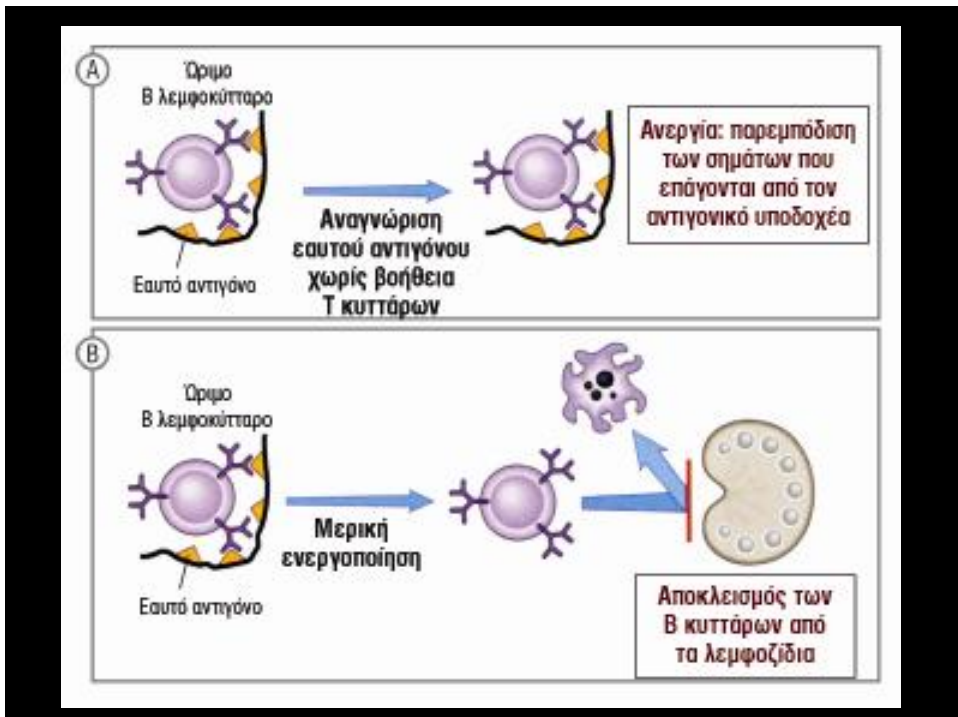
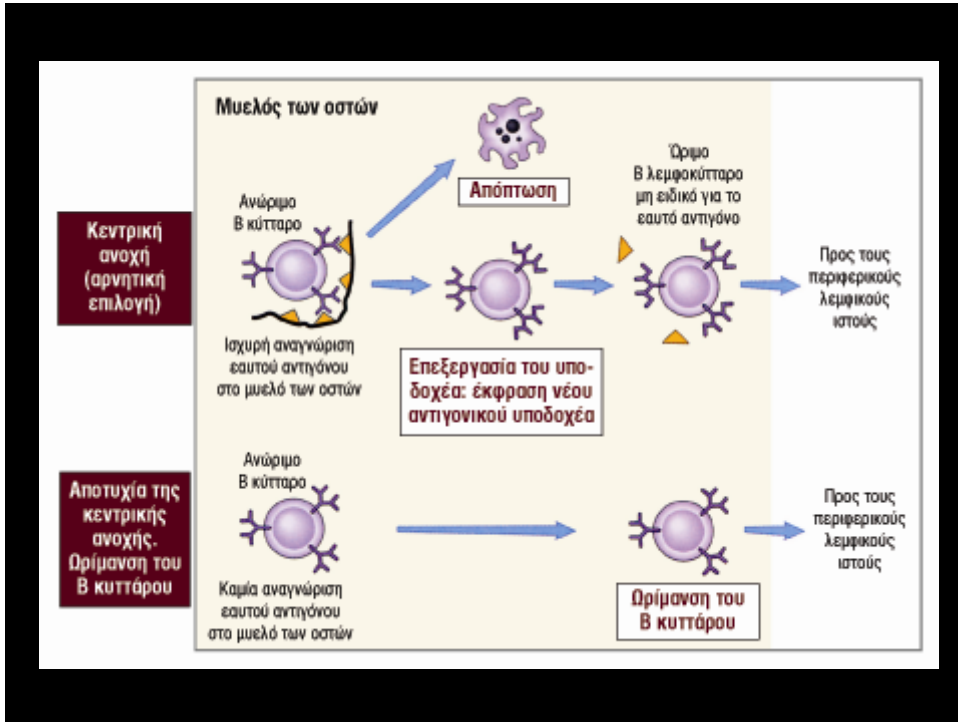
3) ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ

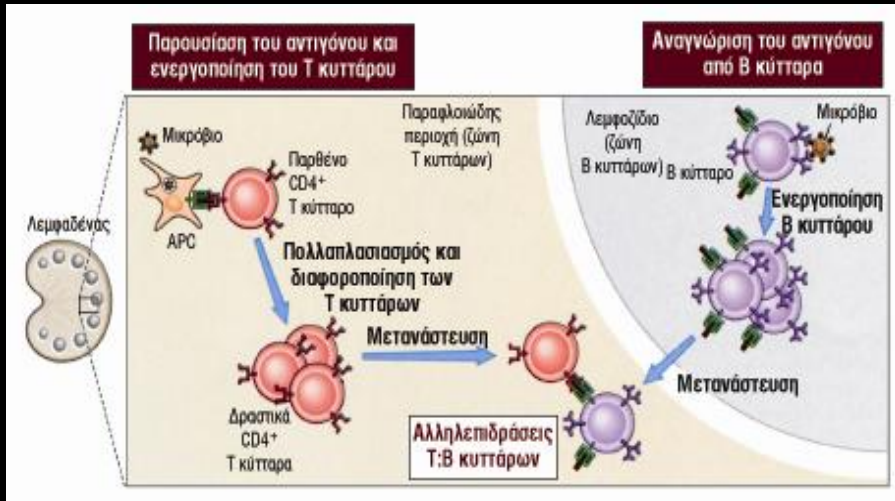


- Απουσία ενεργοποιημένων T-κυττάρων
→ εκτεταμένη αυτοάνοση αντίδραση

| Χαρακτηριστικό του αντιγόνου | Ανοχογονικά εαυτά αντιγόνα | Ανοσογονικά Ξένα αντιγόνα |
|--|---|---|
| |  |  |
| Παρουσία στα κεντρικά όργανα | Ναι (ορισμένα εαυτά αντιγόνα): υψηλές συγκεντρώσεις επάγουν αρνητική επιλογή (κεντρική ανοχή) | Όχι: τα μικροβιακά αντιγόνα συγκεντρώνονται στα περιφερικά λεμφικά όργανα |
| Παρουσίαση με δεύτερα σήματα (φυσική ανοσία) | Όχι: έλλειψη δευτέρων σημάτων μπορεί να οδηγήσει σε ανεργία των Τ κυττάρων ή σε ενεργοποίηση των κατασταλτικών κυττάρων | Ναι: τυπικά συναντάται με μικροοργανισμούς. Τα δεύτερα σήματα προάγουν την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων |
| Παραμονή του αντιγόνου | Μακροχρόνια (σε όλη τη ζωή): επανειλημμένη ενεργοποίηση των Τ κυττάρων προκαλεί απόπτωση | Συνήθως βραχυχρόνια. Οι ανοσοαπαντήσεις εξαλείφουν το αντιγόνο |

Β-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ





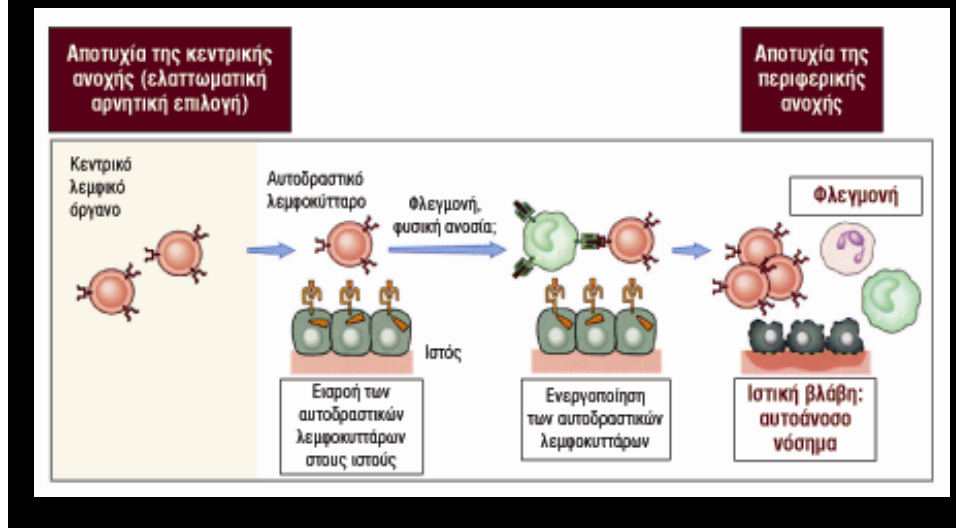
- T-κύτταρα ↓ CCR7, B-κύτταρα ↑ CCR7

| Χαρακτηριστικό | T λεμφοκύτταρο | B λεμφοκύτταρο |
|-----------------------------------|--|--|
| Θέση επαγωγής ανοχής | Θύμος, περιφερικά λεμφικά όργανα | Μυελός των οστών, περιφερικά λεμφικά όργανα |
| Στάδιο ωρίμανσης | CD4+CD8+ T Λεμφοκύτταρο | Ανώριμο (IgM+IgD-) B Λεμφοκύτταρο |
| Σήμα επαγωγής ανοχής | Κεντρική: αναγνώριση Ag με υψηλή συνάφεια ----- Περιφερική: APCs χωρίς συνδιεγέρτες, επαναλαμβανόμενη διέγερση | Κεντρική: αναγνώριση Ag με υψηλή συνάφεια ----- Περιφερική: αναγνώριση Ag χωρίς βοηθητικά T λεμφοκύτταρα, απουσία δεύτερου σήματος |
| Κύριοι μηχανισμοί επαγωγής ανοχής | Κεντρική: κλωνική απαλοιφή (απόπτωση) ----- Περιφερική: ανεργία, κυτταρικός θάνατος επαγόμενος από ενεργοποίηση, καταστολή | Κεντρική: κλωνική απαλοιφή (απόπτωση), επεξεργασία υποδοχέα ----- Περιφερική: ανεργία, αναστολή μετακίνησης προς λεμφοζύδια |

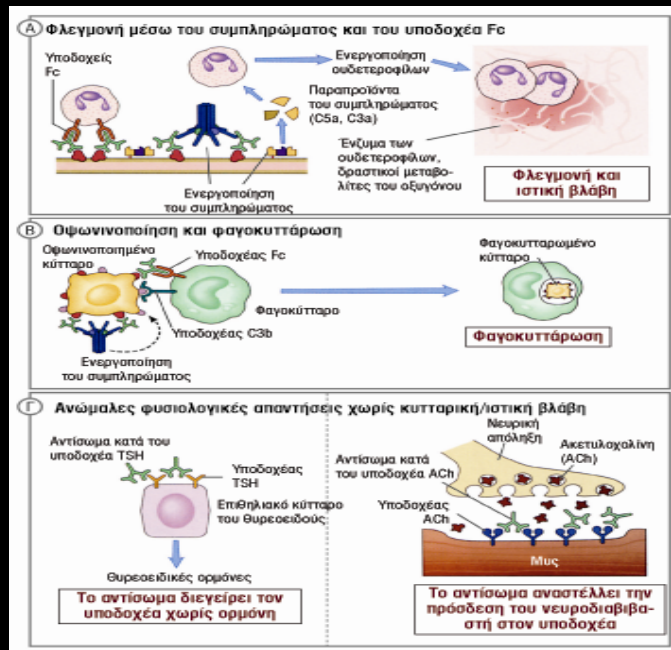
ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

- Paul Ehrlich: “horror autotoxicus”
- Υπεύθυνα αντισώματα (αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, θυρεοειδίτιδα Hashimoto) ή T-λεμφοκύτταρα (ρευματοειδής αρθρίτιδα, σκλήρυνση κατά πλάκας, IDDM) ή και τα δύο (SLE)
- 5-7% πληθυσμού
- Οργανοειδικές, συστηματικές

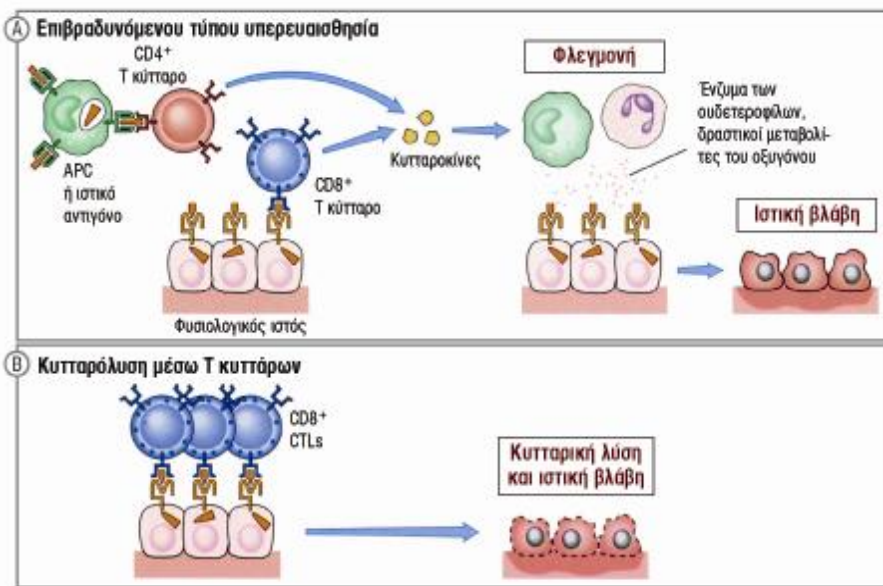
ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ



Χυμική απόκριση

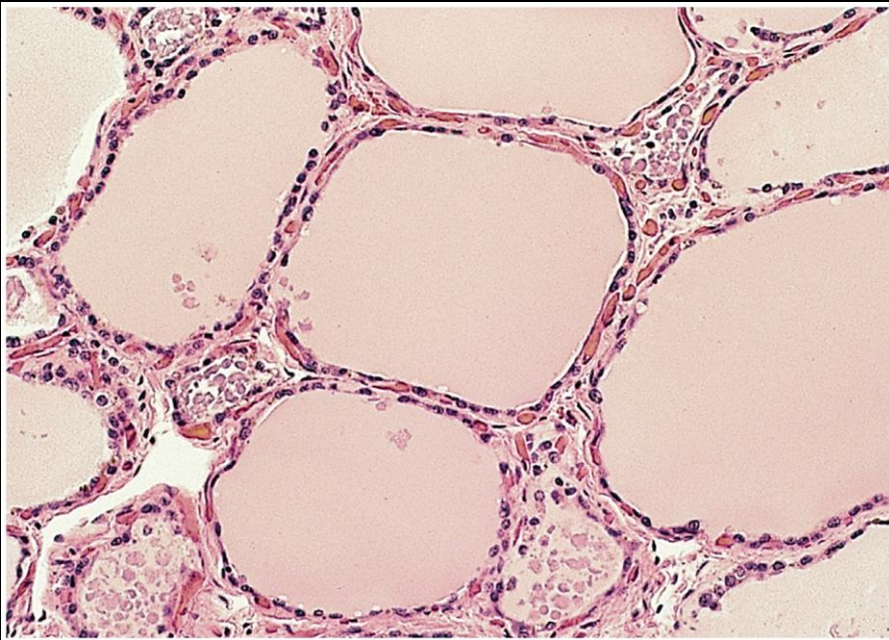


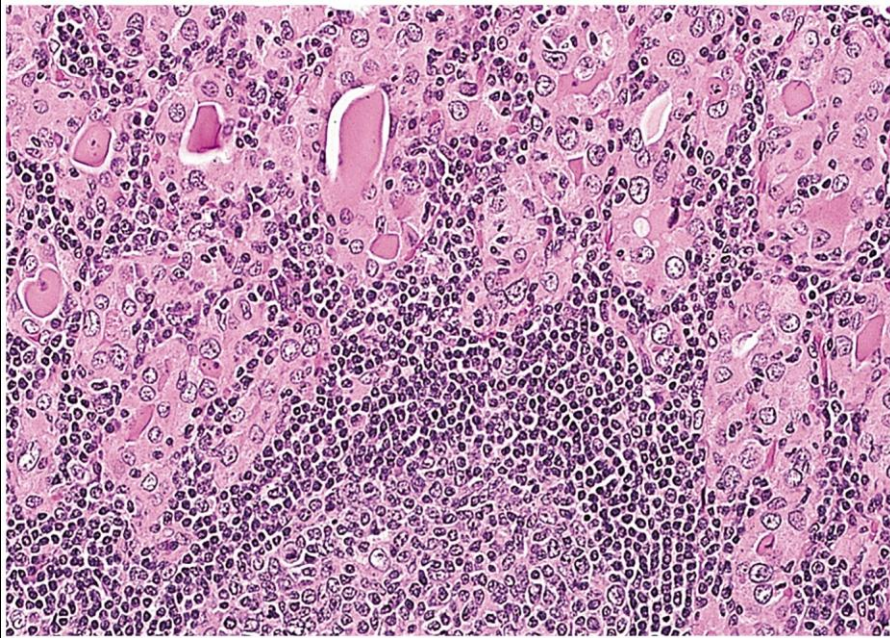
Κυτταρική απόκριση



Οργανοειδικές νόσοι από άμεση ιστική βλάβη

- θυρεοειδίτιδα Hashimoto
- Γυναίκες μέσης ηλικίας
- Αυτοαντισώματα και T_{H1} λεμφοκύτταρα έναντι αντιγόνων του θυρεοειδή, θυροσφαιρίνη & θυρεοειδική υπεροξειδάση (μικροσωματικό αντιγόνο) → μειωμένη έκκριση ορμονών → υποθυρεοειδισμός
- T_{H1} λεμφοκύτταρα → Αντίδραση επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας (DTH) → διείσδυση λεμφοκυττάρων, μακροφάγων και πλασματοκυττάρων → φλεγμονή → βρογχοκήλη

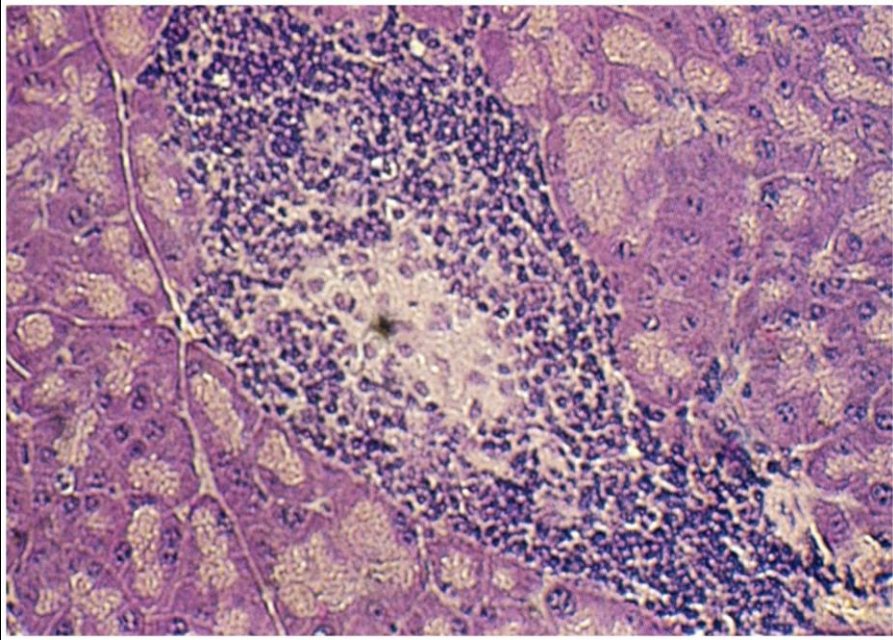
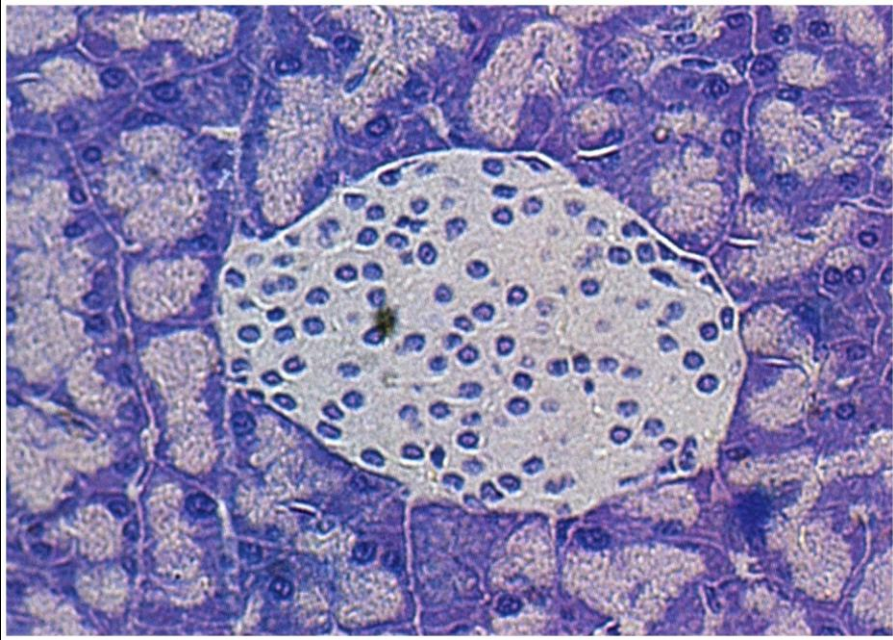




- ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ:
- Κακοήθης αναιμία: αυτοαντισώματα έναντι ενδογενούς παράγοντα τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου → μειωμένη απορρόφηση B12 από το λεπτό έντερο → διαταραχές ερυθροποίησης
- Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία: αυτο-Ig έναντι αντιγόνων RBC → οψωνινοποίηση και φαγοκυττάρωση
- Επαγόμενη από φάρμακα (π.χ. πενικιλίνη) αναιμία: αντιδρούν με πρωτεΐνες της μεμβράνης των RBC
- Δοκιμασία Coombs: επώαση RBC με αντι-IgG ορό → συγκόλληση RBC

- **Σύνδρομο του Goodpasture:**
- Αυτοαντισώματα έναντι πρωτεϊνών στις βασικές μεμβράνες των σπειραμάτων των νεφρών και των κυψελίδων του πνεύμονα →
- ενεργοποίηση συμπληρώματος → φλεγμονή → νεφρίτιδα και πνευμονική αιμορραγία
- Θάνατος σε μερικούς μήνες από την έναρξη των συμπτωμάτων

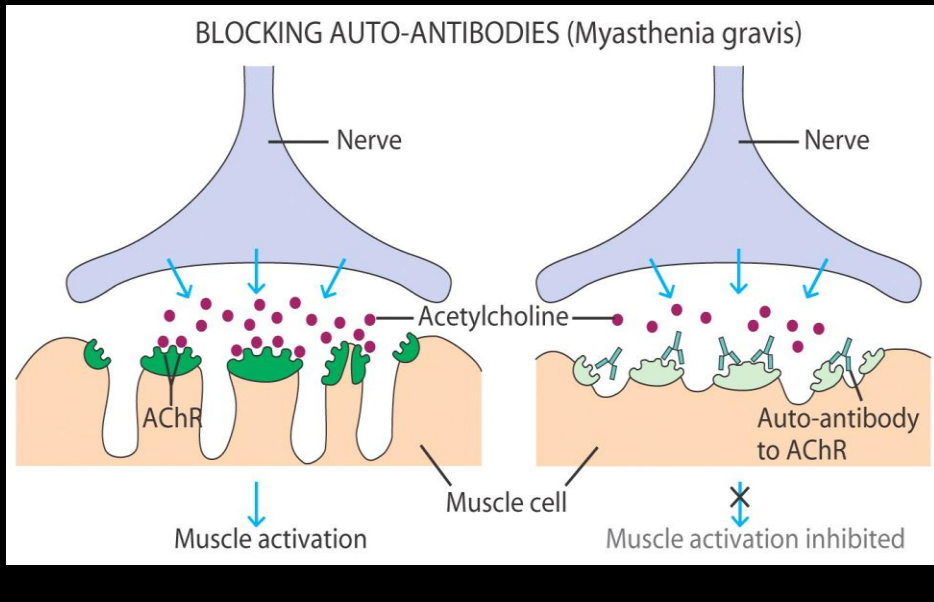
- **Ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης**
- Αυτοάνοση προσβολή β-κυττάρων των νησίδων Langerhans του παγκρέατος →
- α) ενεργοποιημένα CTL's καταστρέφουν β-κύτταρα
- β) DTH αντίδραση μέσω T_H1 λεμφοκυττάρων → τοπική παραγωγή κυτταροκινών (TNF- α , IFN- γ & IL-1) & λυτικών ενζύμων από ενεργ. μακροφάγα
- Αυτοαντισώματα (λύση με συμπλήρωμα ή ADCC)
- ➔ **Κυτταρική νέκρωση & διείσδυση λεμφοκυττάρων (ΙΝΣΟΥΛΙΤΙΔΑ)**



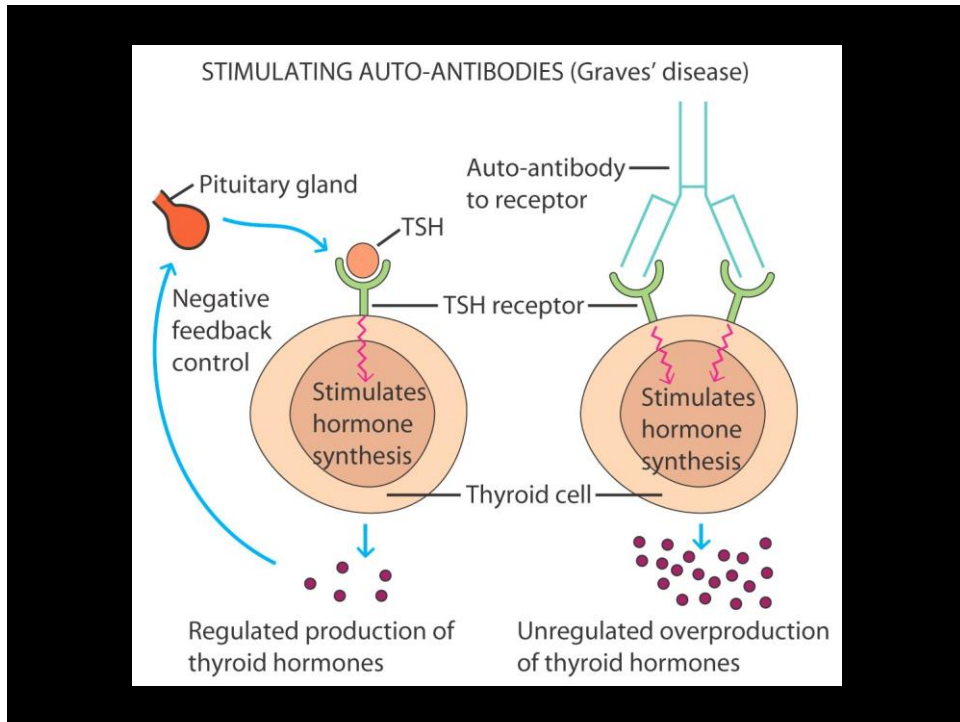
- **Ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης**
- Καταστροφή β-κυττάρων των νησίδων Langerhans του παγκρέατος →
- ↓ παραγωγής ινσουλίνης → ↑ επίπεδα Glu
- → Κετοοξέωση, αυξημένη διούρηση
- Αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις στα αγγεία →
- παρεμπόδιση ροής → γάγγραινες στα άκρα
- βλάβες στα νεφρά
- τύφλωση

Οργανοειδικές νόσοι από
(παρεμποδίζοντα)
αυτοαντισώματα

■ Βαρεία μυασθένεια (Myasthenia Gravis)



- **Νόσος του Graves**
- LATS (long acting thyroid stimulating) Ig's
- → μιμούνται δράση TSH
- ενεργοποίηση αδενυλικής κυκλάσης →
- σύνθεση θυροξίνης και τριϊωδοθυρονίνης) →
- υπερθυρεοειδισμός



ΣΥΣΤΗΜΙΚΕΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΟΙ ΝΟΣΟΙ

Συστημικός ερυθηματώδης λύκος

- Γυναίκες (10:1) 20-40 ετών (λιγότερο συχνή σε καυκάσιες)
- Πυρετός, αδυναμία, αρθρίτιδα, δερματικά εξανθήματα (τύπου «πεταλούδας»), πνευρίτιδα, νεφρίτιδα, αγγειίτιδα
- Λιγότερο συχνά: αιμολυτική αναιμία, θρομβοκυτταροπενία, διαταραχές CNS)



- Διάφορα είδη αυτοαντισωμάτων:
- DNA (πιο συχνά, διαγνωστικό κριτήριο), ιστόνες & ριβονουκλεοπρωτεΐνες, RBC's, αιμοπετάλια, λευκοκύτταρα, παράγοντες πήξης κ.ά.
- Τύπου III
- Ανοσοσυμπλέγματα με αντιγόνα από αποπτωτικά κύτταρα → ενεργοποιούν συμπλήρωμα (C3a, C5a 4x υψηλότερα επίπεδα) → MAC's καταστρέφουν αιμοφόρα αγγεία
- C5a αυξάνει έκφραση CR3 υποδοχέα ουδετερόφιλων → συσσώρευση & προσκόλληση στο ενδοθήλιο των αγγείων → απόφραξη και εκτεταμένες ιστικές βλάβες

- **Σκλήρυνση κατά πλάκας:**
- Η πιο κοινή αιτία νευρολογικών διαταραχών στην Δύση
- Πρώτη διάγνωση 20-40 ετών
- Τριπλάσια συχνότητα στις γυναίκες
- Διπλάσια συχνότητα στο Βόρειο ημισφαίριο
- Περιβαλλοντικοί και γενετικοί παράγοντες
- Συμπτώματα: μούδιασμα στα άκρα, παράλυση, τύφλωση
- Αυτοδραστικά T-λεμφοκύτταρα κατά της βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης των νευρικών ινών → φλεγμονή και απομυελίνωση

- **Ρευματοειδής αρθρίτιδα:**
- Γυναίκες 40-60 ετών
- Χρόνια φλεγμονή αρθρώσεων (δακτύλα, αγκώνες, γόνατα & αστράγαλοι)
- Σπάνια αιματολογικές & αναπνευστικές διαταραχές (από ανοσοσυμπλέγματα)
- Άγνωστο αντιγόνο αρθρικού υμένα
- Αρθρικό υγρό: CD4+ T-λεμφοκύτταρα, ενεργοποιημένα B-λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, μακροφάγα

- **Ρευματοειδείς παράγοντες:**
- IgM (ή και IgG) αντισώματα που συνδέονται με το Fc τμήμα των φυσιολογικών (ή και των ιδίων) IgG →
- σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων στις αρθρώσεις →
- χρόνια φλεγμονή (υπερευαισθησία τύπου III)
- Κυτταροκίνες (IL-1, IL-8, TNF, IFN-γ) ενεργοποιούν κύτταρα άρθρωσης → παραγωγή πρωτεολυτικών ενζύμων (π.χ. κολλαγονάση)
- Ανταγωνιστές TNF (διαλυτός TNF-υποδοχέας, αντι-TNF Ig) θεραπευτική δράση

TABLE 20-1 Some autoimmune diseases in humans

| Disease | Self-antigen | Immune response |
|--------------------------------------|--|---|
| ORGAN-SPECIFIC AUTOIMMUNE DISEASES | | |
| Addison's disease | Adrenal cells | Auto-antibodies |
| Autoimmune hemolytic anemia | RBC membrane proteins | Auto-antibodies |
| Goodpasture's syndrome | Renal and lung basement membranes | Auto-antibodies |
| Graves' disease | Thyroid-stimulating hormone receptor | Auto-antibody (stimulating) |
| Hashimoto's thyroiditis | Thyroid proteins and cells | T _{DTH} cells, auto-antibodies |
| Idiopathic thrombocytopenia purpura | Platelet membrane proteins | Auto-antibodies |
| Insulin-dependent diabetes mellitus | Pancreatic beta cells | T _{DTH} cells, auto-antibodies |
| Myasthenia gravis | Acetylcholine receptors | Auto-antibody (blocking) |
| Myocardial infarction | Heart | Auto-antibodies |
| Pernicious anemia | Gastric parietal cells; intrinsic factor | Auto-antibody |
| Poststreptococcal glomerulonephritis | Kidney | Antigen-antibody complexes |
| Spontaneous infertility | Sperm | Auto-antibodies |

TABLE 20-1 Some autoimmune diseases in humans

| Disease | Self-antigen | Immune response |
|------------------------------------|--|--|
| SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES | | |
| Ankylosing spondylitis | Vertebrae | Immune complexes |
| Multiple sclerosis | Brain or white matter | T _H 1 cells and T _C cells, auto-antibodies |
| Rheumatoid arthritis | Connective tissue, IgG | Auto-antibodies, immune complexes |
| Scleroderma | Nuclei, heart, lungs, gastrointestinal tract, kidney | Auto-antibodies |
| Sjogren's syndrome | Salivary gland, liver, kidney, thyroid | Auto-antibodies |
| Systemic lupus erythematosus (SLE) | DNA, nuclear protein, RBC and platelet membranes | Auto-antibodies, immune complexes |

TABLE 20-2 Experimental animal models of autoimmune diseases

| Animal model | Possible human disease counterpart | Inducing antigen | Disease transferred by T cells |
|--|--|---|--------------------------------|
| SPONTANEOUS AUTOIMMUNE DISEASES | | | |
| Nonobese diabetic (NOD) mouse | Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) | Unknown | Yes |
| (NZB × NZW) F ₁ mouse | Systemic lupus erythematosus (SLE) | Unknown | Yes |
| Obese-strain chicken | Hashimoto's thyroiditis | Thyroglobulin | Yes |
| EXPERIMENTALLY INDUCED AUTOIMMUNE DISEASES* | | | |
| Experimental autoimmune myasthenia gravis (EAMG) | Myasthenia gravis | Acetylcholine receptor | Yes |
| Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) | Multiple sclerosis (MS) | Myelin basic protein (MBP); proteolipid protein (PLP) | Yes |
| Autoimmune arthritis (AA) | Rheumatoid arthritis | <i>M. tuberculosis</i> (proteoglycans) | Yes |
| Experimental autoimmune thyroiditis (EAT) | Hashimoto's thyroiditis | Thyroglobulin | Yes |

* These diseases can be induced by injecting appropriate animals with the indicated antigen in complete Freund's adjuvant. Except for autoimmune arthritis, the antigens used correspond to the self-antigens associated with the human-disease counterpart. Rheumatoid arthritis involves reaction to proteoglycans, which are self-antigens associated with connective tissue.

- Παράγοντες που επηρεάζουν αυτοανοσία:
- **Αναλογία T_{H1} / T_{H2} λεμφοκυττάρων**
(σε ΕΑΕ T_{H2} λεμφοκύτταρα προστατεύουν από ανοσοποίηση με MBP)
- **Παρουσία συγκεκριμένων αλληλόμορφων MHC** (κυρίως MHC II)
(HLA-B27 90 φορές μεγαλύτερες πιθανότητες να εκδηλώσουν ανκυλο-σπονδυλίτιδα).
- **Παρουσία συγκεκριμένων περιοχών V_{α} & V_{β} TCR**
- σκλήρυνση κατά πλάκας & Βαρεία Μυασθένεια

- **Φύλο:** Γυναίκες μεγαλύτερη συχνότητα
- Πιο ισχυρές ανοσοαπάντησεις (υψηλότερο τίτλο IgM & total Ig's, επίπεδα CD4+ T-κύτταρα)
- Θηλυκά ποντίκια αναπτύσσουν κατά προτίμηση T_{H1} απαντήσεις
- Πιθανώς οιστρογόνα είναι ανοσοδιεγερτικά (υποδοχέας οιστρογόνων → ρύθμιση έκφρασης γονιδίων)
- **«Διάδοση επιτόπων» (epitope spreading):** Ιστική βλάβη που προκαλεί η αυτοανοσοαπάντηση → απελευθέρωση και άλλων Ag → ενεργοποίηση λεμφοκυττάρων → χρόνιες και με βαθμιαία επιδείνωση νόσοι

ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΝΟΣΩΝ

- Απελευθέρωση «απομονωμένων» αντιγόνων
- Παράδειγμα MBP στην ΕΑΕ
- Στην σκλήρυνση κατά πλάκας απελευθέρωση από τραύμα ή βακτηριακή λοίμωξη
- Ένεση απευθείας στον θύμο των «απομονωμένων» αντιγόνων αναστρέφει την εκδήλωση της αυτοάνοσης νόσου σε πειραματόζωα (β-κύτταρα παγκρέατος σε NOD ποντίκια, MBP σε ΕΑΕ → εκδήλωση ανοχής)

- **Μοριακή μίμηση**
- Μετανάστες αναπτύσσουν νόσους περιοχών υποδοχής, αύξηση συχνότητας με αύξηση κινητικότητας πληθυσμών
- Ομολογία αντιγονικών καθοριστών ιών και βακτηρίων με φυσιολογικές πρωτεΐνες ξενιστή
- Κύριο παράδειγμα: ΡΕΥΜΑΤΙΚΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ (μυοκαρδίτιδα μετά από στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις)
- Ανοσοποίηση ποντικών με πεπτίδιο HBV → ενεργοποίηση T-λεμφοκυττάρων που εμφανίζουν διασταυρωτή αντιδράση με MBP → εκφυλισμός CNS παρόμοιος με ΕΑΕ

TABLE 20-3 Molecular mimicry between proteins of infectious organisms and human host proteins

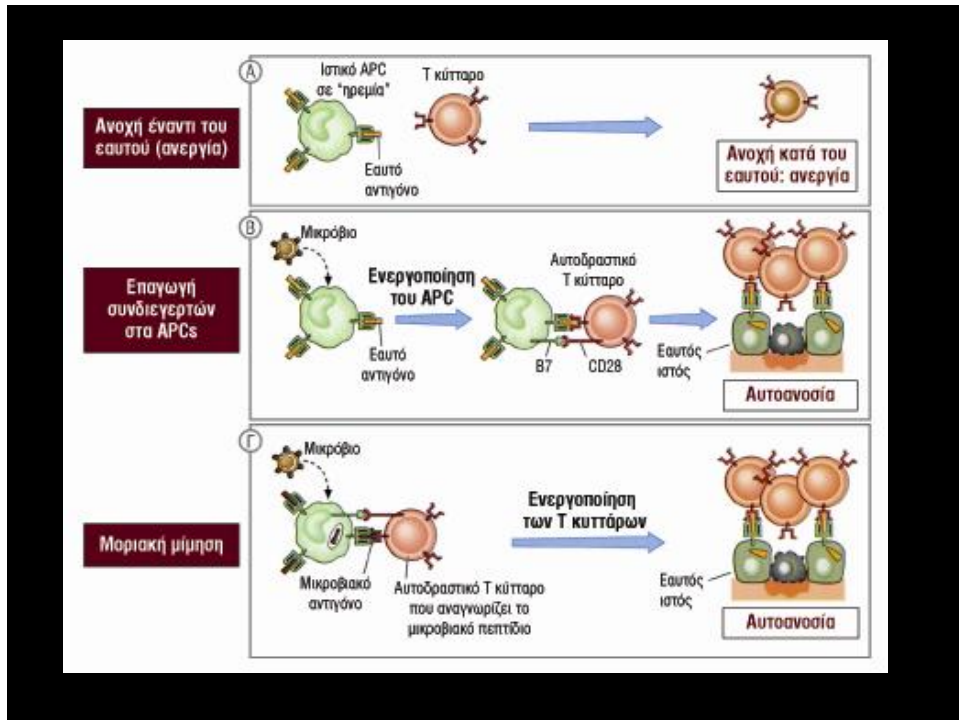
| Protein* | Residue [†] | Sequence [‡] |
|--|----------------------|-------------------------|
| Human cytomegalovirus IE2 | 79 | P D P L G R P D E D |
| HLA-DR molecule | 60 | V T E L G R P D A E |
| Poliovirus VP2 | 70 | S T T K E S R G T T |
| Acetylcholine receptor | 176 | T V I K E S R G T K |
| Papilloma virus E2 | 76 | S L H L E S L K D S |
| Insulin receptor | 66 | V Y G L E S L K D L |
| Rabies virus glycoprotein | 147 | T K E S L V I I S |
| Insulin receptor | 764 | N K E S L V I S E |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> nitrogenase | 186 | S R Q T D R E D E |
| HLA-B27 molecule | 70 | K A Q T D R E D L |
| Adenovirus 12 E1B | 384 | L R R G M F R P S Q C N |
| α-Gliadin | 206 | L G Q G S F R P S Q Q N |
| Human immunodeficiency virus p24 | 160 | G V E T T T P S |
| Human IgG constant region | 466 | G V E T T T P S |
| Measles virus P3 | 13 | L E C I R A L K |
| Corticotropin | 18 | L E C I R A C K |
| Measles virus P3 | 31 | E I S D N L G Q E |
| Myelin basic protein | 61 | E I S F K L G Q E |

*In each pair, the human protein is listed second. The proteins in each pair have been shown to exhibit immunologic cross-reactivity.

[†]Each number indicates the position on the intact protein of the amino-terminal amino acid in the listed sequence.

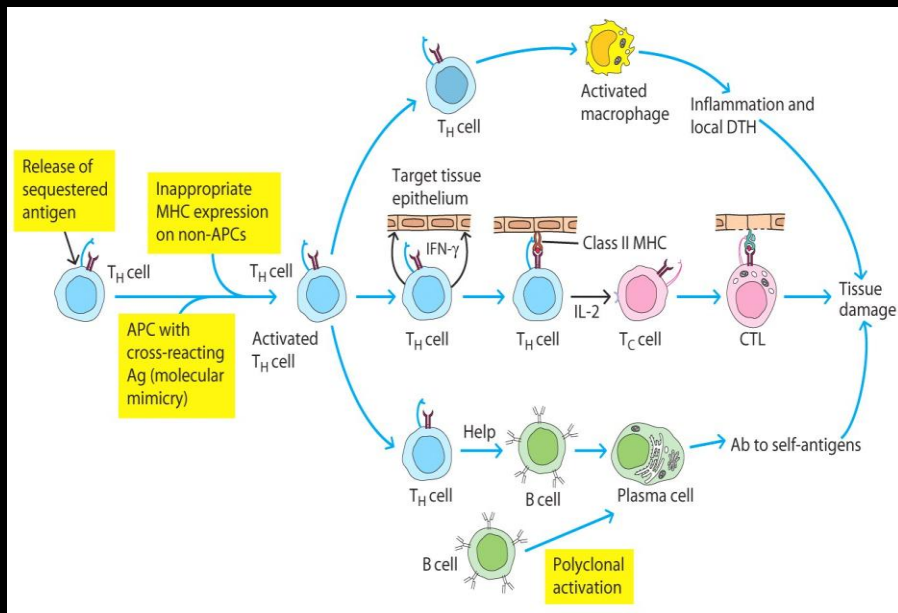
[‡]Amino acid residues are indicated by single-letter code. Identical residues are shown in blue.

SOURCE: Adapted from M. B. A. Oldstone, 1987, *Cell* 50:819.



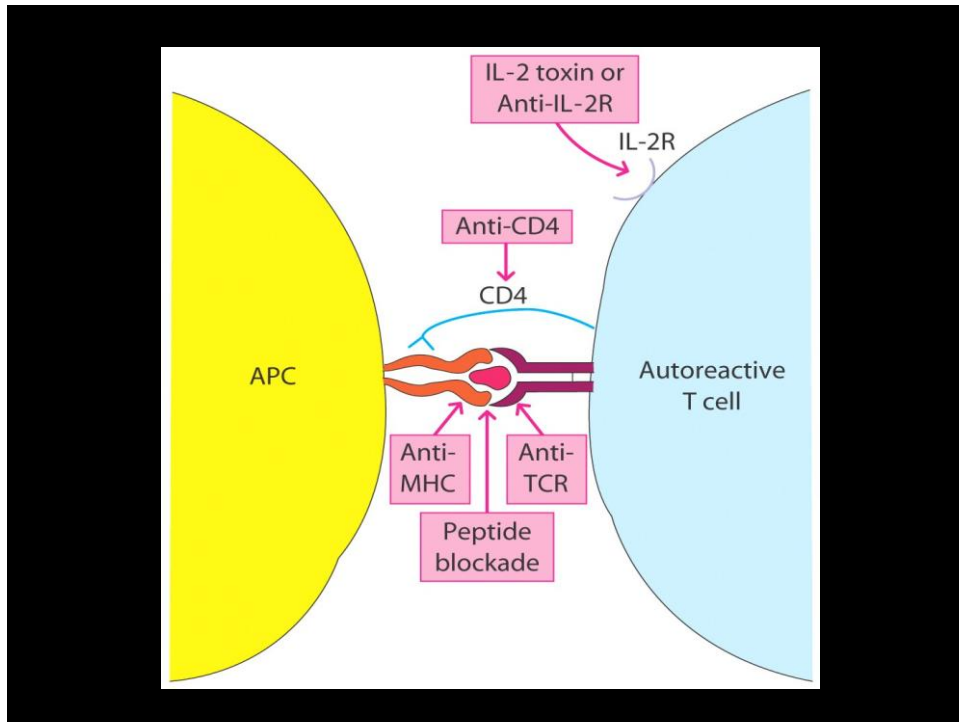
- **Ανώμαλη έκφραση MHC II μορίων σε μη APC κύτταρα**
- **IDDM:** β-κύτταρα παγκρέατος διαβητικών εκφράζουν πολύ υψηλά επίπεδα MHC I & II, υγιών μόνο χαμηλά MHC I
- **Νόσος του Graves:** Κύτταρα θυρεοειδή εκφράζουν MHC II
- → ενεργοποίηση αυτοδραστικών T_H λεμφοκυττάρων

- Πολυκλωνική ενεργοποίηση Β-Λεμφοκυττάρων
- Αρνητικά κατά Gram βακτήρια, κυτταρομεγαλοϊός, EBV → ενεργοποίηση τεράστιου αριθμού κλώνων β-κυττάρων, ανεξαρτήτως αντιγονικής εξειδίκευσης → πιθανή εμφάνιση αυτοαντισωμάτων
- Λοιμώδης μονοπυρήνωση → αυτοαντισώματα έναντι Β- και Τ-Λεμφοκυττάρων, ρευματοειδείς παράγοντες, αντιπυρηνικά Ig.
- Πιθανώς και για SLE



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ

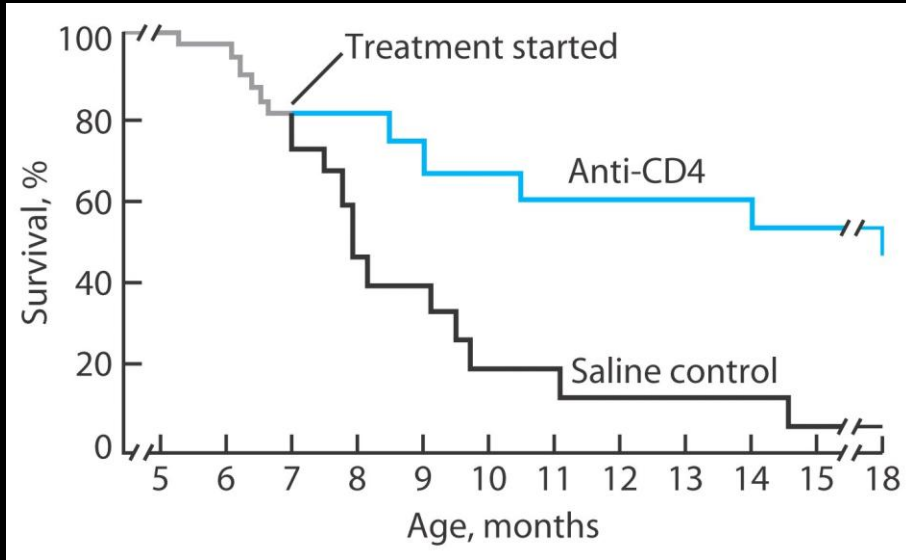
- Παρόμοιες για πρόληψη απόρριψης μοσχευμάτων
- Ιδανικά: καταστολή μόνο αυτοδραστικής ανοσοαπάντησης
- Μη ειδική καταστολή Α.Σ (ανοσοκατασταλτικά φάρμακα):
- **Κορτικοστεροειδή**: επιβραδύνουν πολλαπλασιασμό λεμφοκυττάρων → κίνδυνος λοιμώξεων και νεοπλασιών
- **Κυκλοσπορίνη Α**: μεταγωγή σήματος ενεργοποιημένου TCR
- **Θυμεκτομή**: ασθενείς MG (υπερπλασίες θύμου)
- **Πλασμαφαίρεση**: απομάκρυνση ανοσοσυμπλεγμάτων (νόσος Graves, SLE, MG, RA) → ανακούφιση συμπτωμάτων



ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

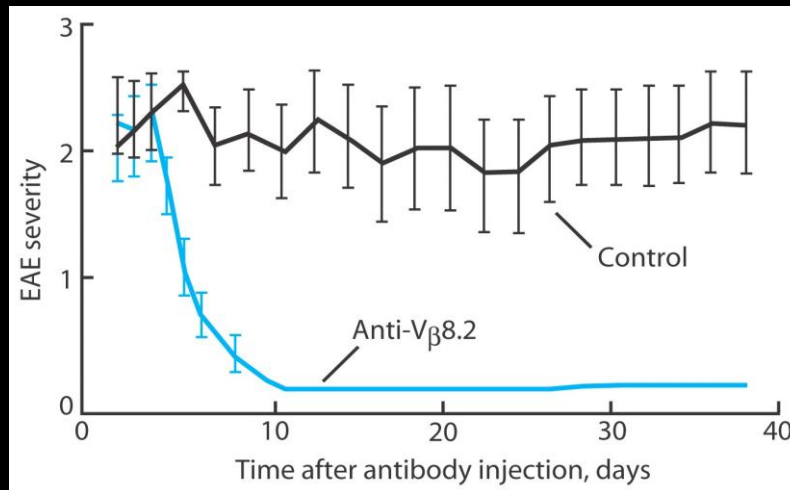
- Εμβολιασμός με χαμηλές δόσεις αυτοδραστικών T-κυττάρων (EAE) →
- Επαγωγή ρυθμιστικών T-κυττάρων

- Μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του CD4. Ποντίκια με SLE. Καταστέλλουν γενικά T_H



- Μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της α -υπομονάδας του υποδοχέα της IL-2 (εκφράζεται σε ενεργοποιημένα T_H , υψηλότερα επίπεδα σε αυτοδραστικά T κύτταρα). Θετικά αποτελέσματα σε ΕΑΕ
- Μονοκλωνικά αντισώματα ή συνθετικά πεπτίδια που «μπλοκάρουν» συγκεκριμένα αλληλόμορφα MHC που συνδέονται με αυτοανοσία. Θετικά αποτελέσματα σε ΕΑΕ

- Μονοκλωνικά αντισώματα έναντι συγκεκριμένων περιοχών V_{α} & V_{β} TCR που συνδέονται με αυτοανοσία



- Πρόκληση ανοσολογικής ανοχής μέσω στοματικής χορήγησης αυτοαντιγόνου.
- Ανταγωνιστές προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL1, TNF κ.ά). Μονοκλωνικά αντισώματα, διαλυτές μορφές υποδοχέων
- Αντισώματα κατά των ιντεγρινών (εμποδίζεται μετακίνηση λευκοκυττάρων προς τους ιστούς)
- Ανταγωνιστές κατά συνδιεγερτών (B7). Κλινικές δοκιμές για SLE.
- Μεγάλες ποσότητες IgG. Πιθανώς μέσω αντισωματικής ανάδρασης