

Αντιγονοπαρουσίαση και Δενδριτικά Κύτταρα



Θέμις Αλισσάφη

talissafi@gmail.com

Εργαστήριο Ανοσολογικής Ρύθμισης

Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών

Ακαδημίας Αθηνών



Φυσική Ανοσία (Metchnikoff, 1908):

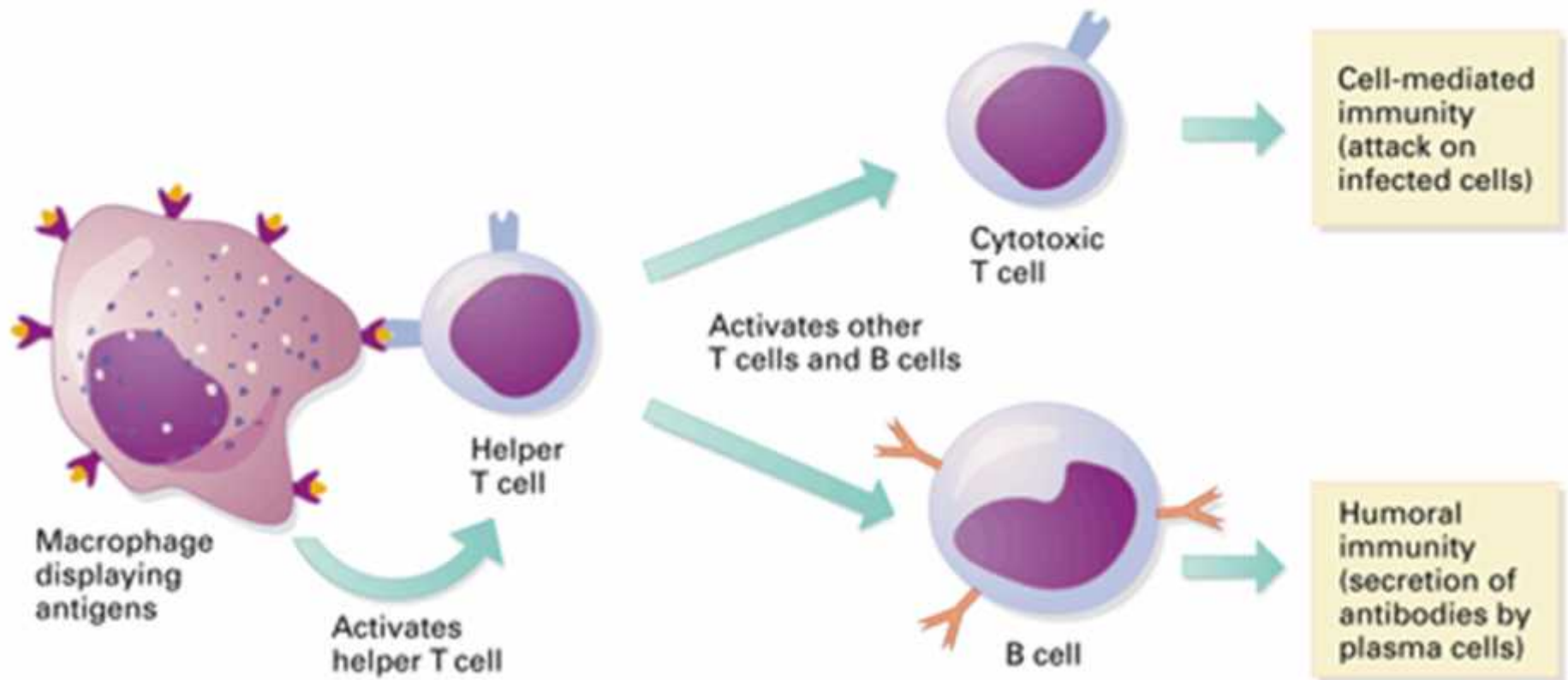
- ✓ Άμεση απόκριση σε παθογόνα
- ✓ Αναγνώριση αρχέγονων μικροβιακών προϊόντων
- ✓ μη «αντιγόνο-ειδική»



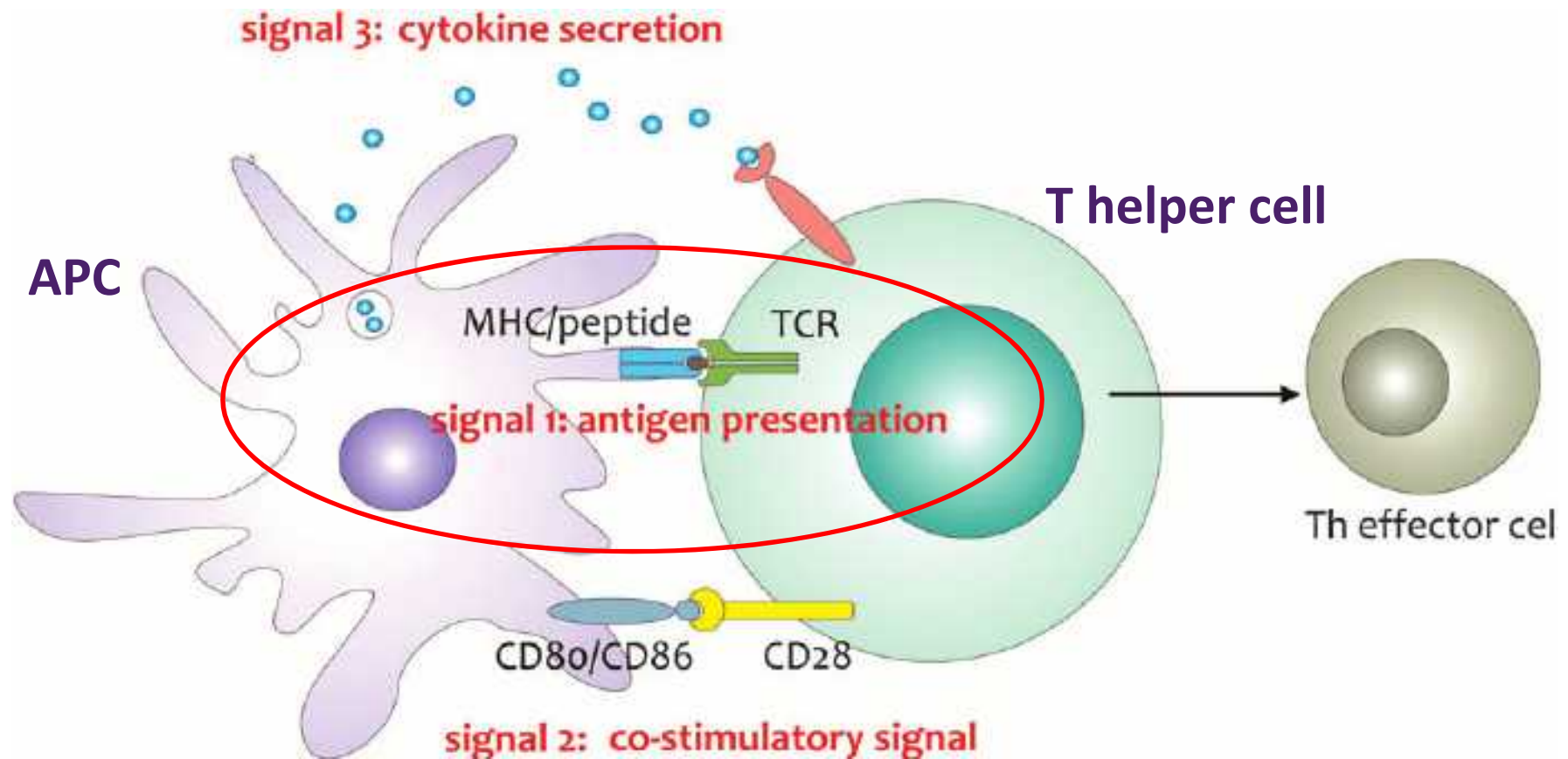
Επίκτητη Ανοσία (Ehrlich, 1908):

- ✓ Ειδικά αντισώματα
- ✓ απόκριση σε πολλαπλά αντιγόνα
- ✓ ενεργοποίηση T- και B- κυττάρων

Βασική Ανοσολογική απόκριση



Η παρουσίαση αντιγόνου από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα είναι απαραίτητη για την διέγερση των T κυττάρων



Antigen Presenting Cell (APC)

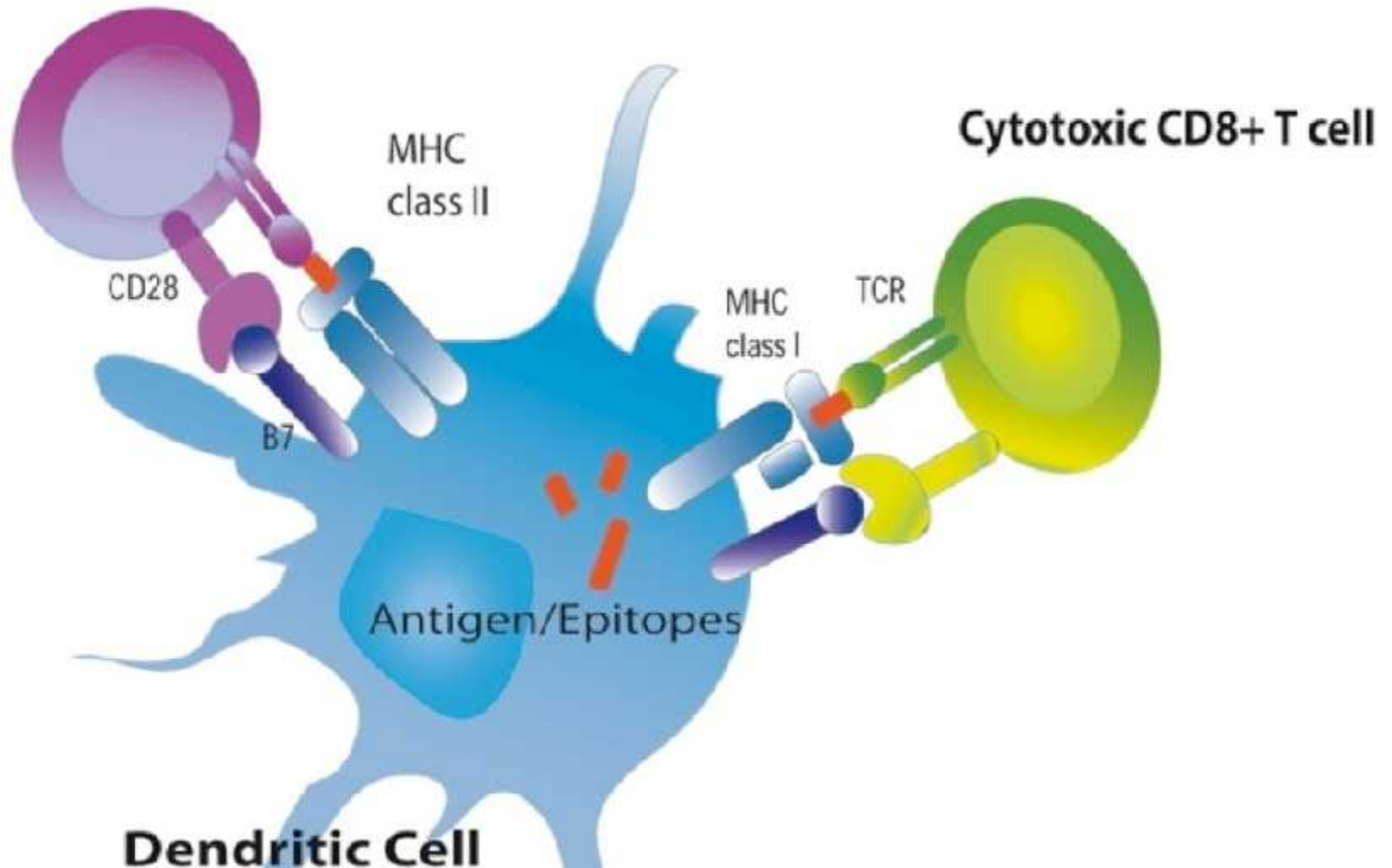
**1^ο σήμα ενεργοποίησης Τ κυττάρων:
παρουσίαση αντιγόνου μέσω μορίων
ΜΗC στα Τ κύτταρα**

**Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας:
ΜΗC: Major Histocompatibility complex**

Τα CD4 T κύτταρα αναγνωρίζουν αντιγόνο ΜΟΝΟ μέσω ΜΗCII (γνωστό και ως HLA-DR, DQ, DP)

Τα CD8 T κύτταρα αναγνωρίζουν αντιγόνο ΜΟΝΟ μέσω ΜΗCI (γνωστό και ως HLA-A, B, C)

Helper CD4+ T cell



Η δομή του CD4 και CD8

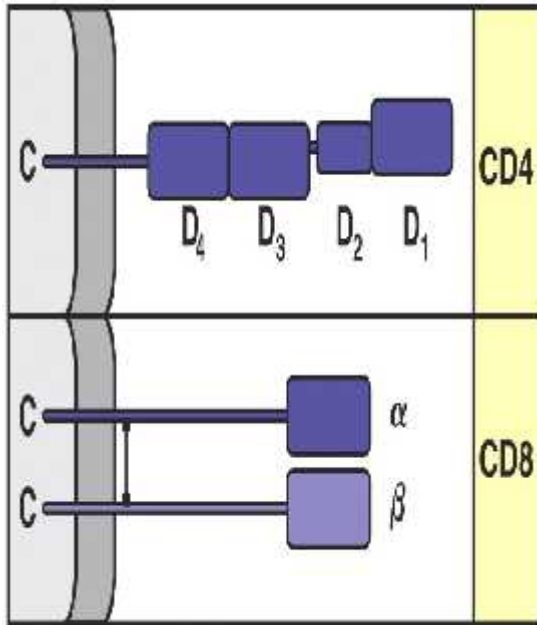


Figure 3-10 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Το μόριο MHC I παρουσιάζει αντιγόνα στα CD8⁺ T κύτταρα, ενώ το MHC II μόριο παρουσιάζει στα CD4⁺ T κύτταρα:

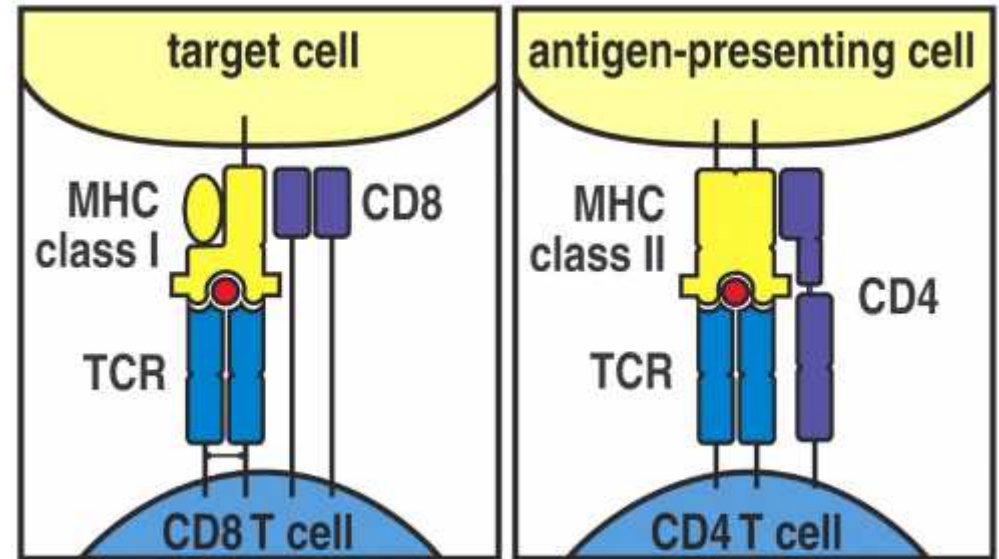


Figure 3-12 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

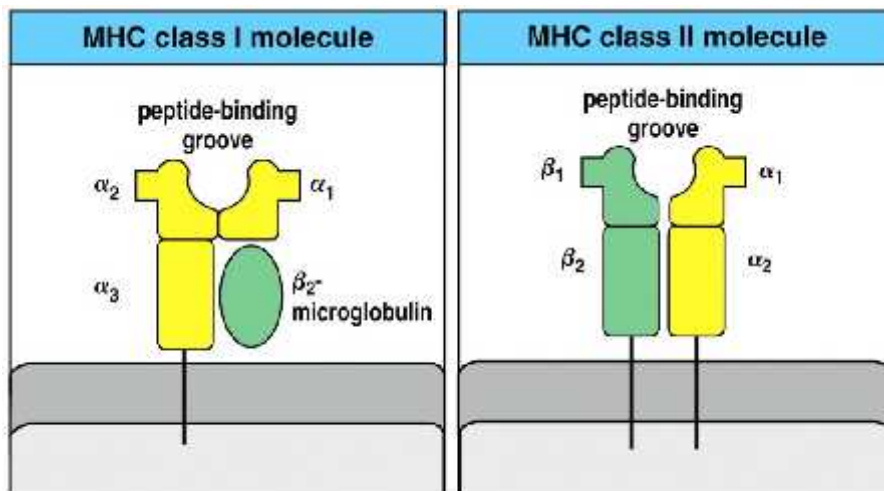


Figure 3-13 part 1 of 2 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Πως παράγουν τα κύτταρα τα συμπλέγματα MHC-αντιγόνου?

Δύο διαφορετικοί τύποι αντιγόνων:

Εξωκυττάρια για το MHC II και ενδοκυττάρια για MHC I

Παράγονται σε διαφορετικά τμήματα του κυττάρου

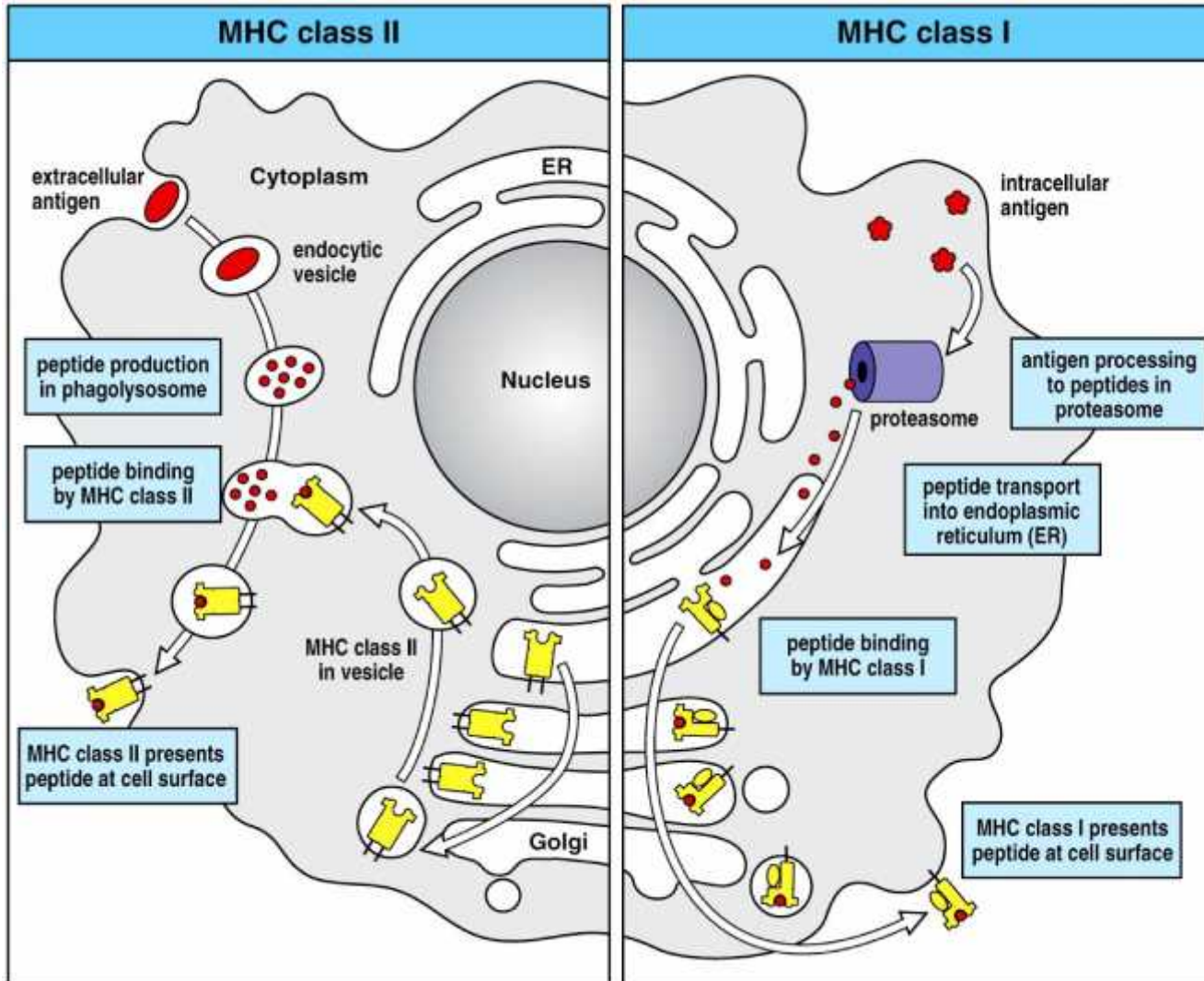
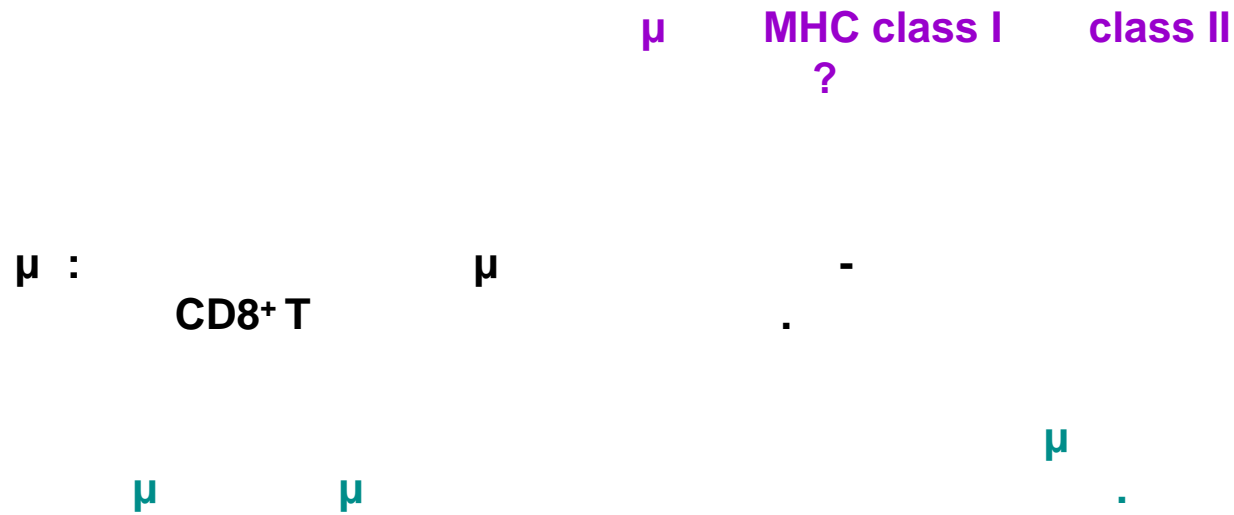


Figure 3-19 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Cross-presentation:



Cross presentation = MHC I παρουσίαση εξω-κυττάρων αντιγόνων

κλινική σημασία του HLA συστήματος

- **Μεταμοσχεύσεις** ιστών και συμπαγών οργάνων
- Συσχετίσεις HLA με διάφορα **νοσήματα**
- **Μεταγγίσεις** αίματος
- Έλεγχος **πατρότητας** - Ιατροδικαστική
- Ανθρωπολογικές μελέτες

συσχέτιση διαφόρων HLA-μορίων με ασθένειες

Ασθένεια	HLA-αλληλίο
Θυρεοειδίτιδα Hashimoto	DR5
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	DR4
Σύνδρομο Goodpasture	DR2
Σκλήρυνση κατά πλάκας	DR2
Αγκυλοποιητική σπονδηλοαρθρίτιδα	B27
Ψωρίαση	Cw6
Μυασθένεια Gravis	B8

Αντιγονοπαρουσίαση για ερασιτέχνες και επαγγελματίες



MHC class I:

Εκφράζεται από **όλα τα κύτταρα που έχουν πυρήνα** προκειμένου να έχουν **ϊική προστασία** από το ανοσοποιητικό σύστημα



MHC class II:

Εκφράζεται από **ειδικά κύτταρα: Β κύτταρα, μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα**

Γιατί τα Δενδριτικά Κύτταρα (dendritic cells: DCs) είναι ξεχωριστά?

- τα πιο αποτελεσματικά από όλα τα APCs
- μεταφέρουν αντιγόνα από ιστούς στους λεμφαδένες
- Επάγουν όλες τις αντιγονοειδικές T αποκρίσεις
- Προκαλούν την επιθυμητή συνδιέγερση των T κυττάρων
- διατηρούν την «ανοχή» στα αντιγόνα εαυτού
- ενεργοποιούνται από μικροβιακά σήματα που προέρχονται από την φυσική ανοσία



:



Φυσική Ανοσία (Metchnikoff, 1908):

- ✓ Άμεση απόκριση σε παθογόνα
- ✓ Αναγνώριση αρχέγονων μικροβιακών προϊόντων
- ✓ μη «αντιγόνο-ειδική»



Σύνδεση μέσω DCs

Ralph M. Steinman
ανακάλυψη 1973, Nobel
prize 2011

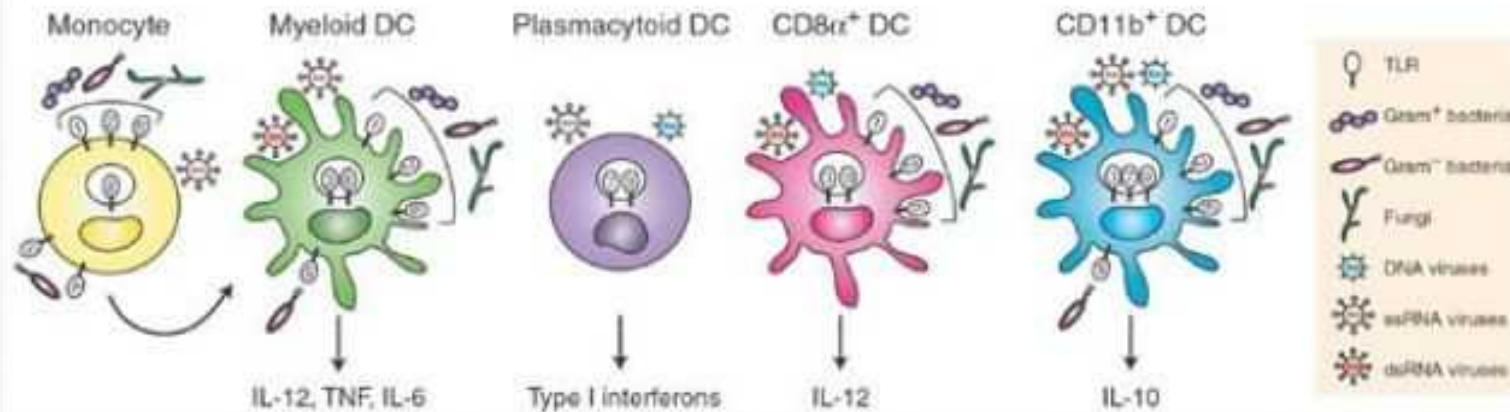


Επίκτητη Ανοσία (Ehrlich, 1908):

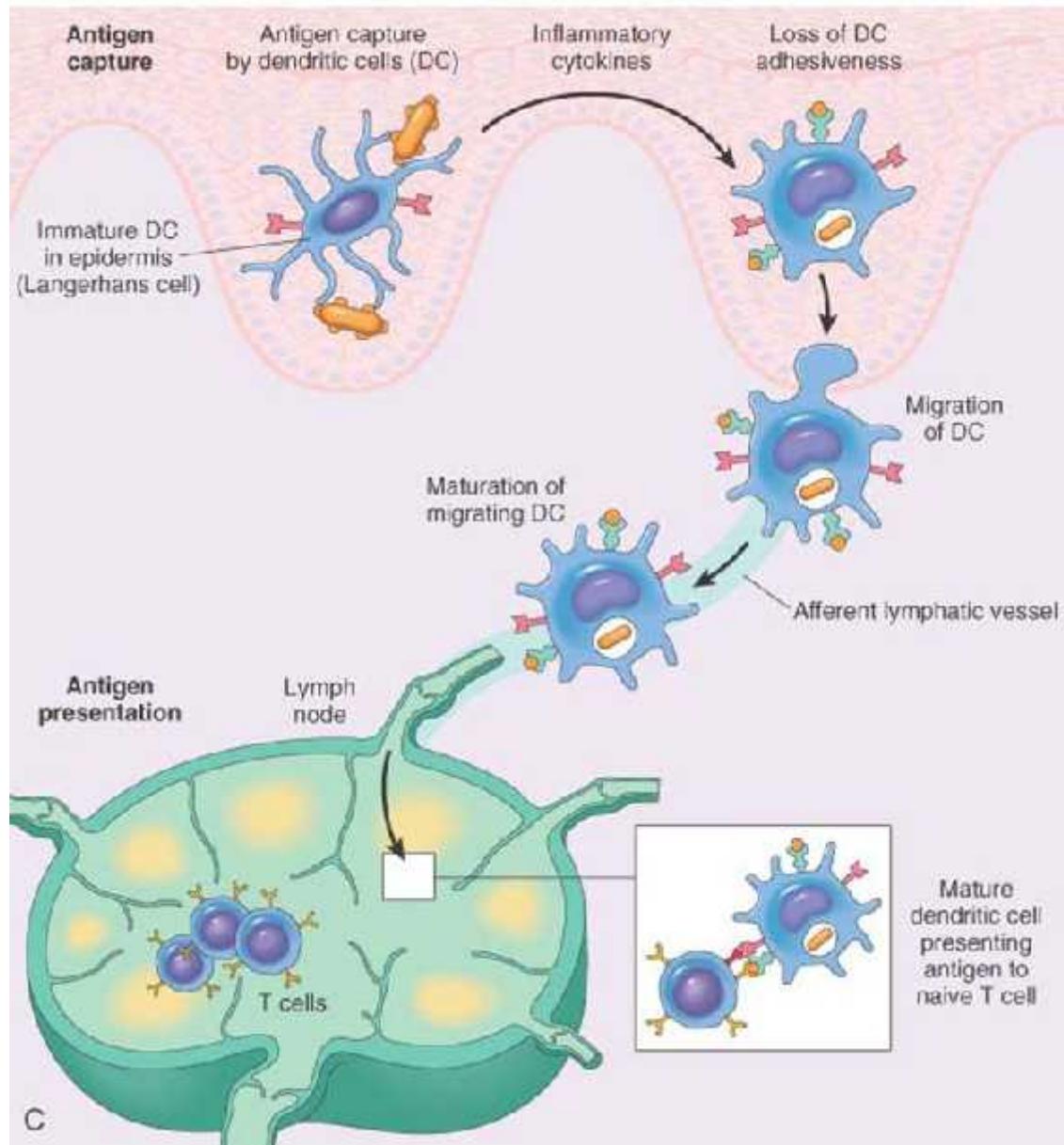
- ✓ Ειδικά αντισώματα
- ✓ απόκριση σε πολλαπλά αντιγόνα
- ✓ ενεργοποίηση T- και B- κυττάρων

DCs

TYPES OF DENDRITIC CELLS

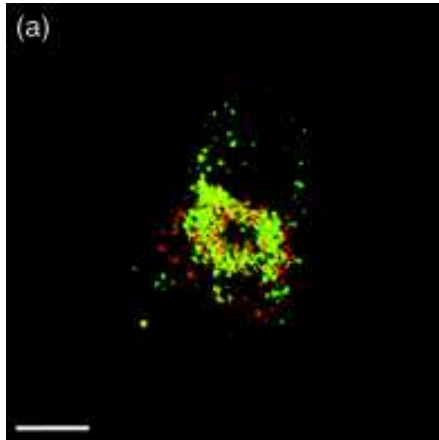


Ωρίμανση Δενδριτικών Κυττάρων



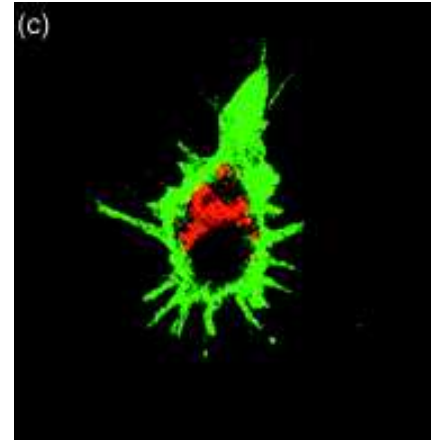
Χαρακτηριστικά της ωρίμανσης των DCs

Άωρα DC



Μικροβιακά προϊόντα
Φλεγμονή
→
Toll-like receptors

Ώριμο DC



MHC class II
()

Lamp-1 (μ)

From Mellman et al., TICB 8: 231 (1998)

- Χαμηλό MHCII
- Συνδιεγερτικά Μόρια
- Αποτελεσματική ενδοκυττάρωση
- Συσσώρευση αντιγόνου

- Υψηλό MHCII
- Υψηλά συνδιεγερτικά μόρια (CD80, CD86)
- Μειωμένη ενδοκυττάρωση
- Παρουσίαση αντιγόνου



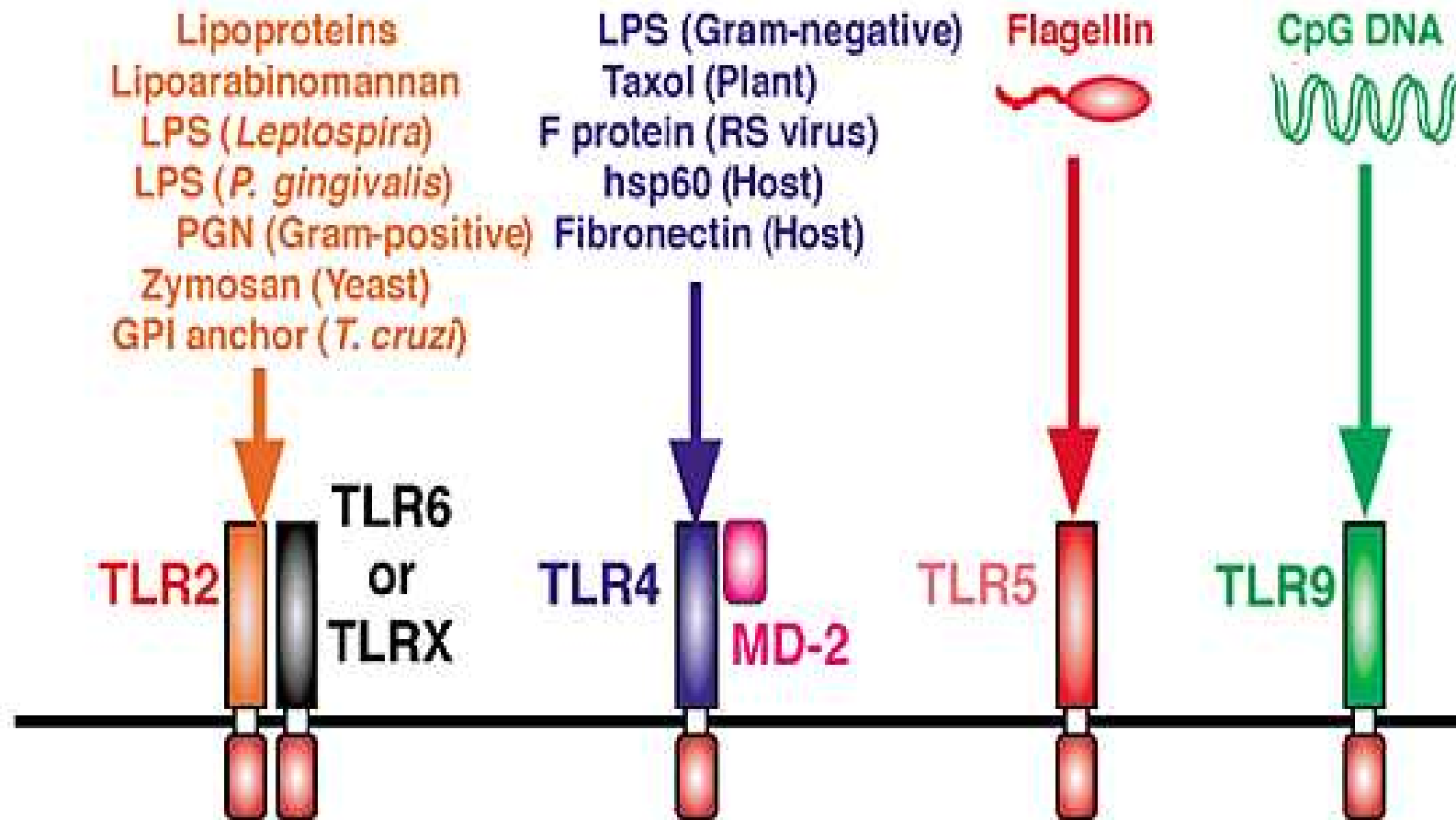
Τα παθογόνα αναγνωρίζονται στην φυσική ανοσία από τους υποδοχείς Toll Like Receptors (TLRs)



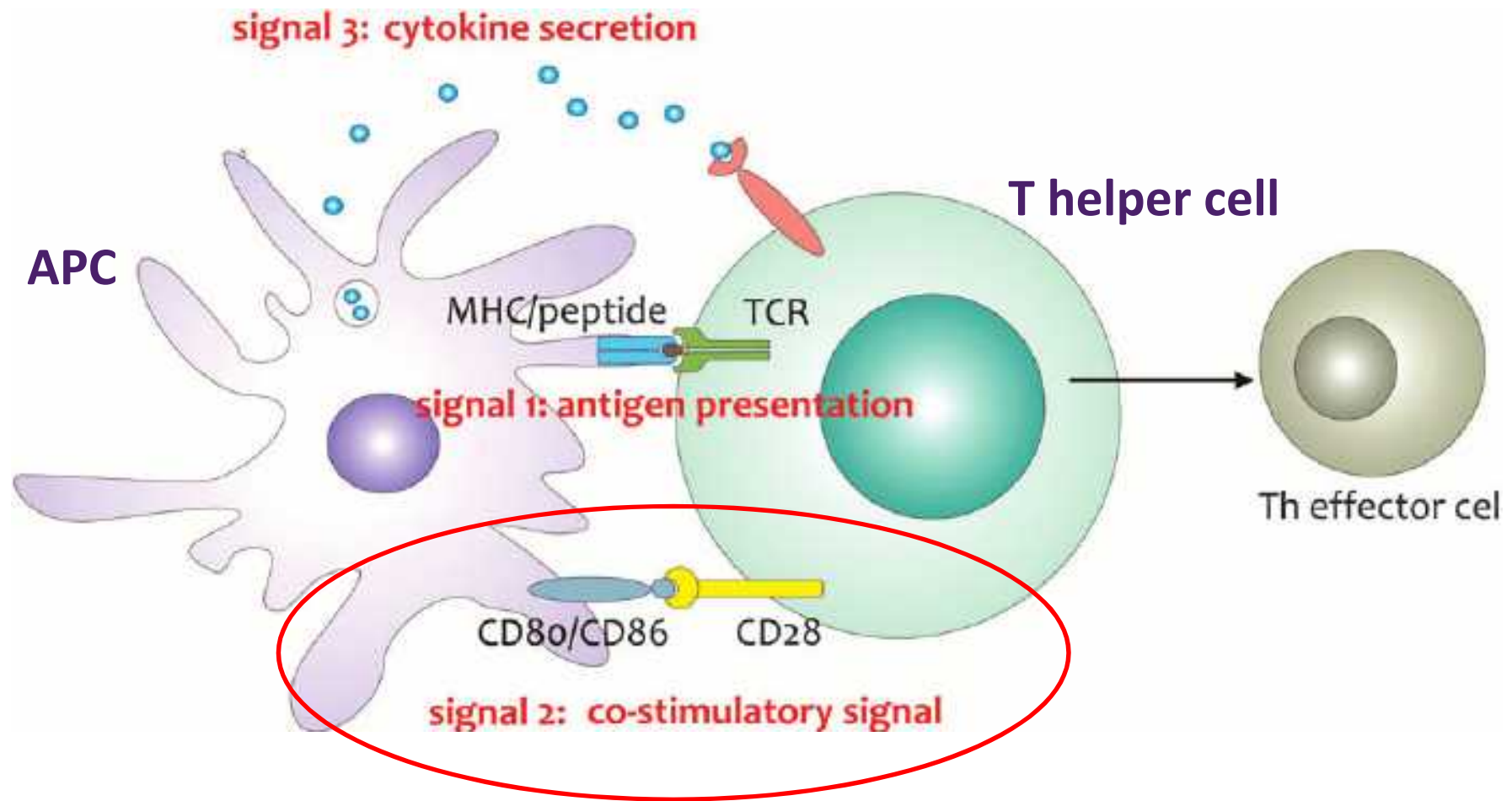
TLRs ως αναγνώστες “bar code” που αναγνωρίζουν μικροβιακά μοτίβα και επάγουν την ωρίμανση των APCs

Εκπαίδευση Δενδριτικών Κυττάρων

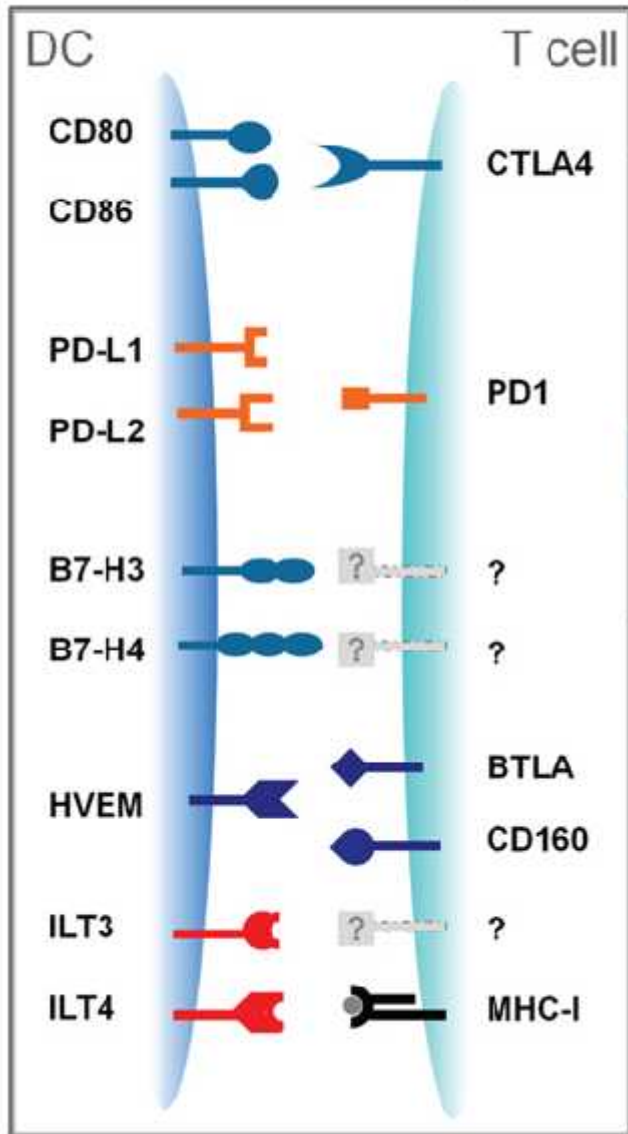
Διαφορετικοί υποδοχείς αναγνωρίζουν διαφορετικά μοτίβα κινδύνου (παθογόνα)



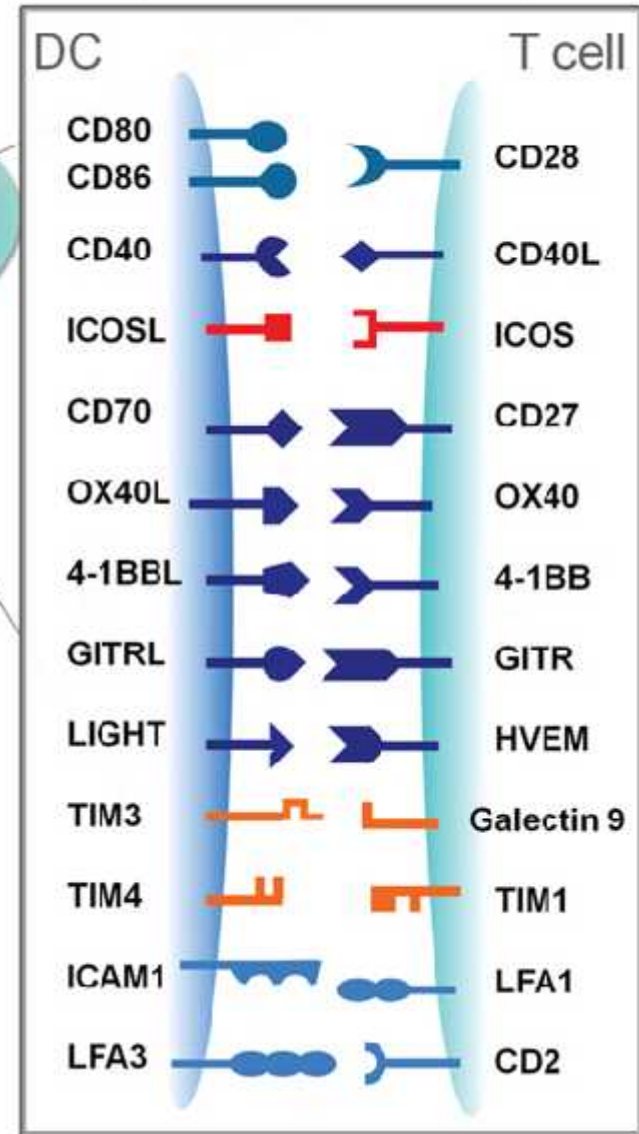
Το 2^ο σήμα ενεργοποίησης: συν-διέγερση/ co-stimulation



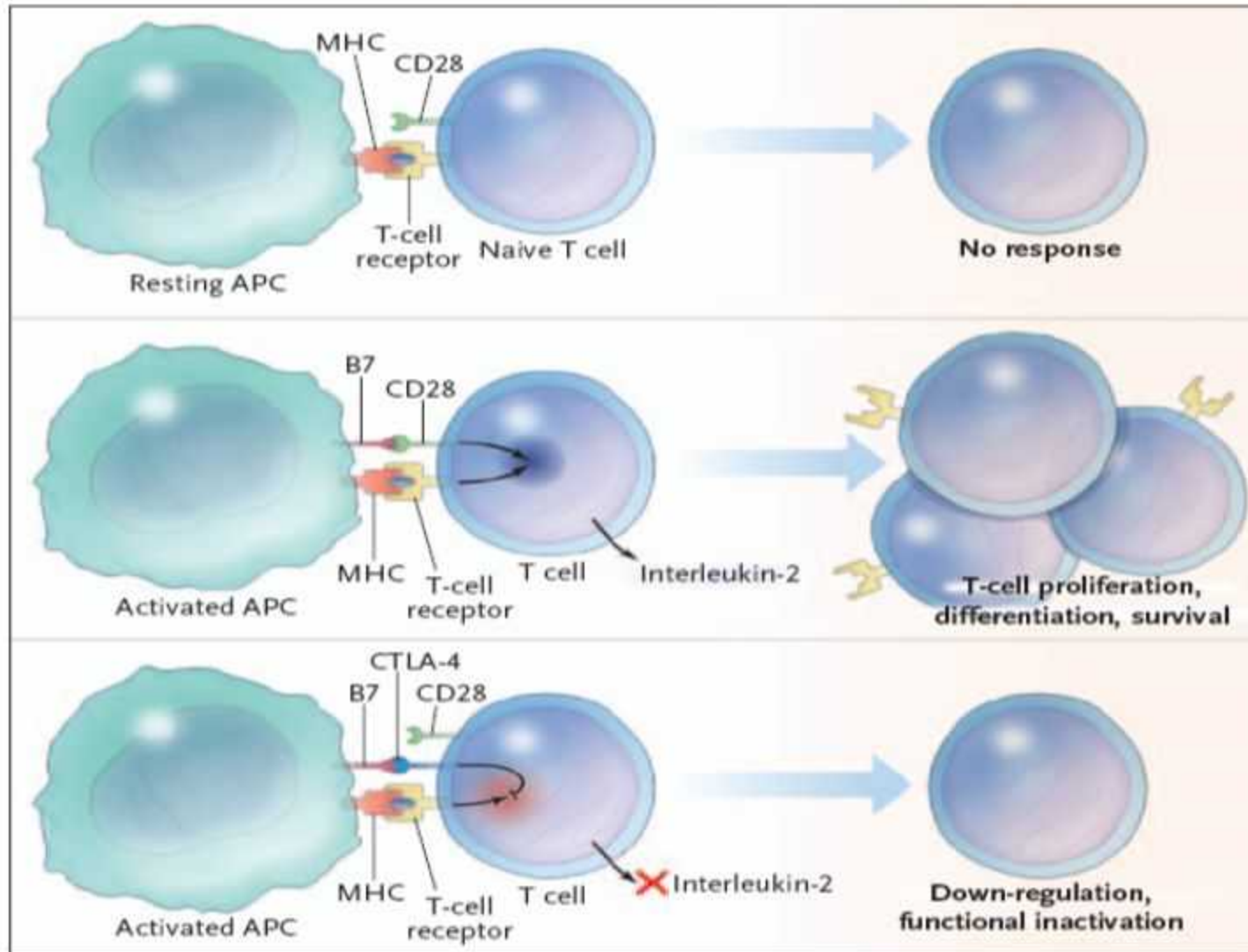
Co-inhibition



Co-stimulation

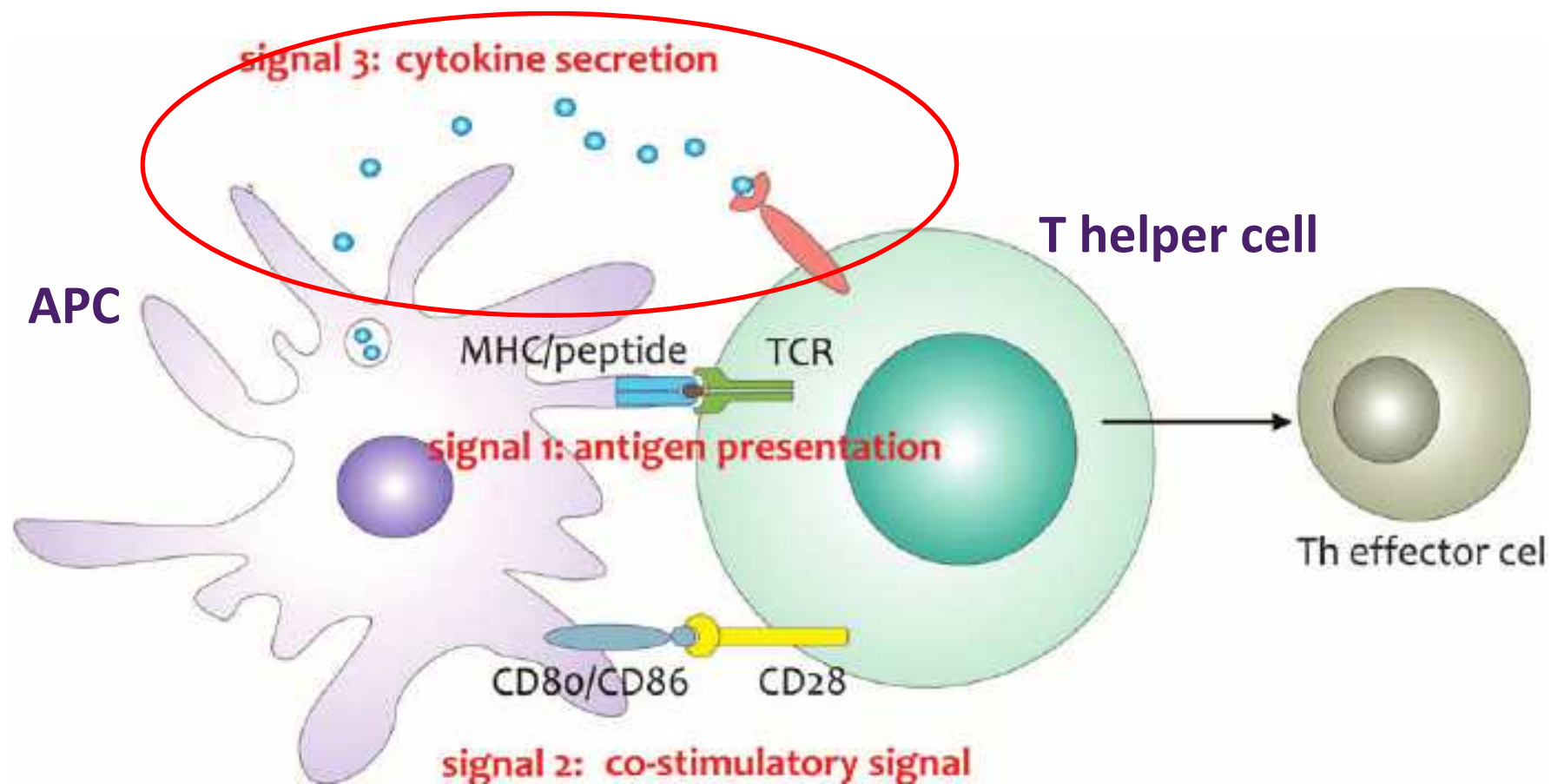


The costimulation

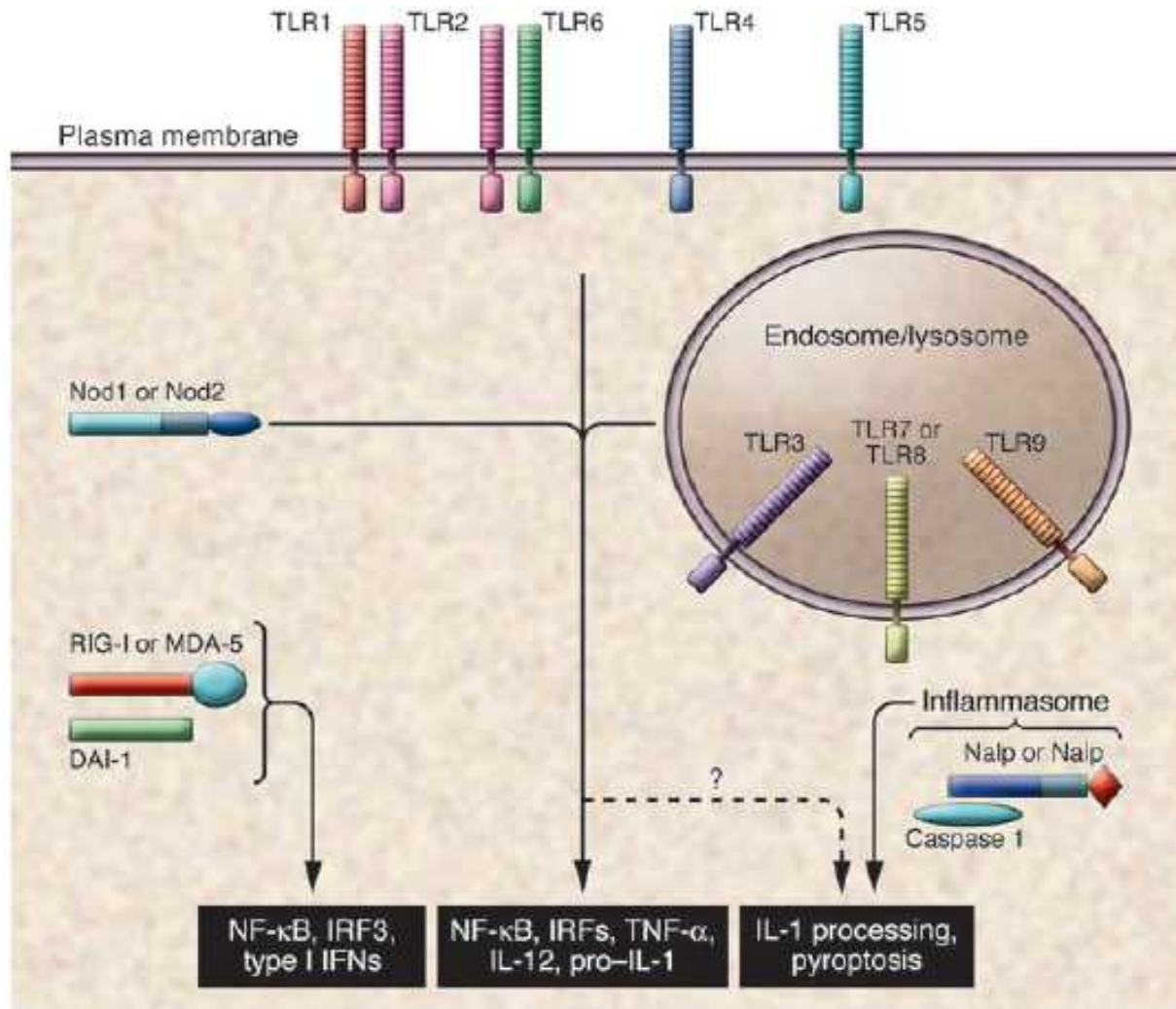


Roles of the B7-CD28/CTLA-4 Pathway in Regulating T-Cell Activation.

Το 3^ο σήμα ενεργοποίησης έρχεται από τις ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ



Αναγνώριση μοτίβων από την Φυσική Ανοσία

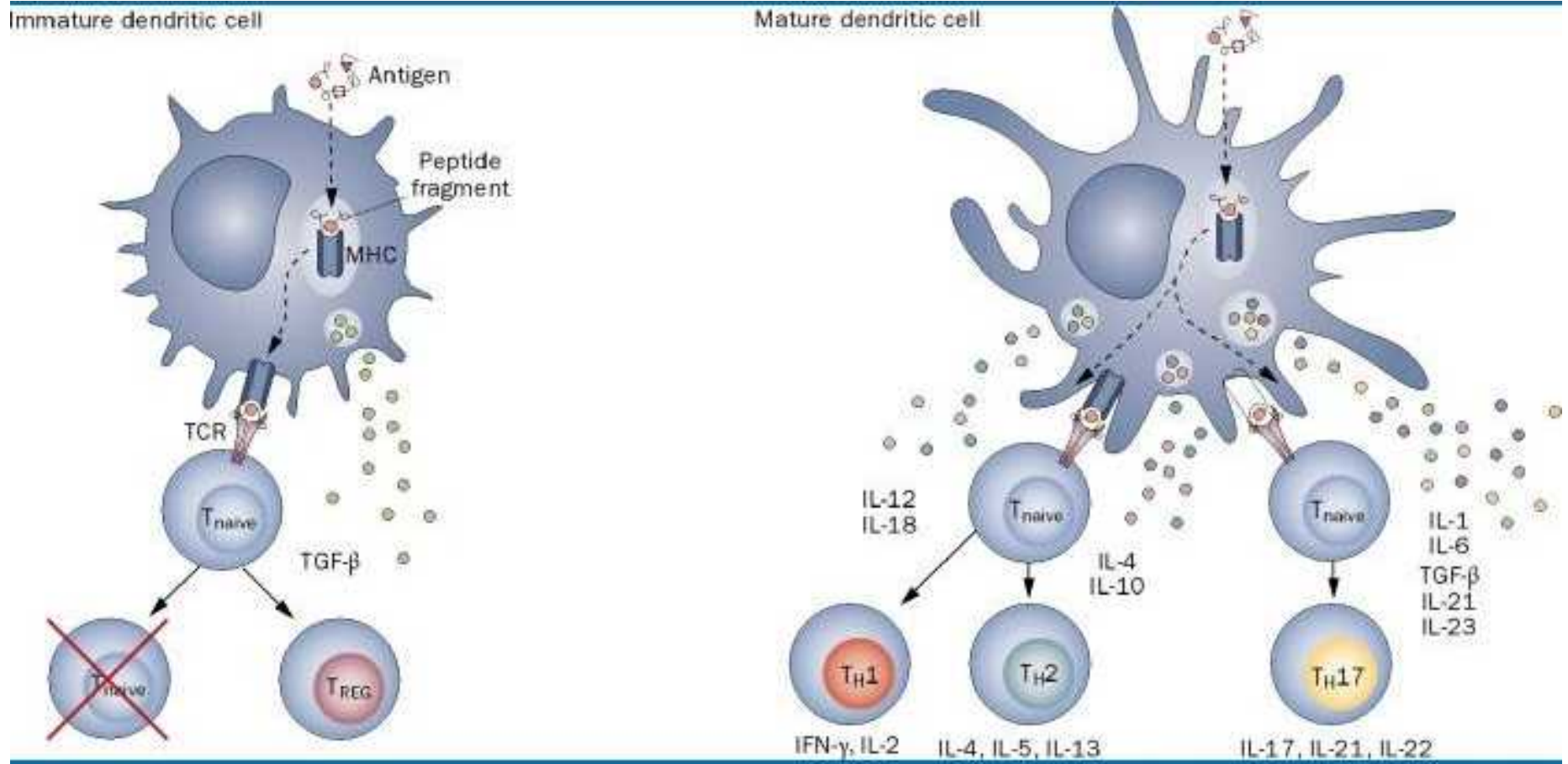


Διαφορετικά σήματα κινδύνου επάγουν την παραγωγή διαφορετικών ειδών κυτταροκινών από τα DCs

Οι κυτταροκίνες που παράγονται από τα DCs διεγείρουν και καθοδηγούν τα T κύτταρα που να πάνε και πώς να δράσουν

Without microbial stimulus

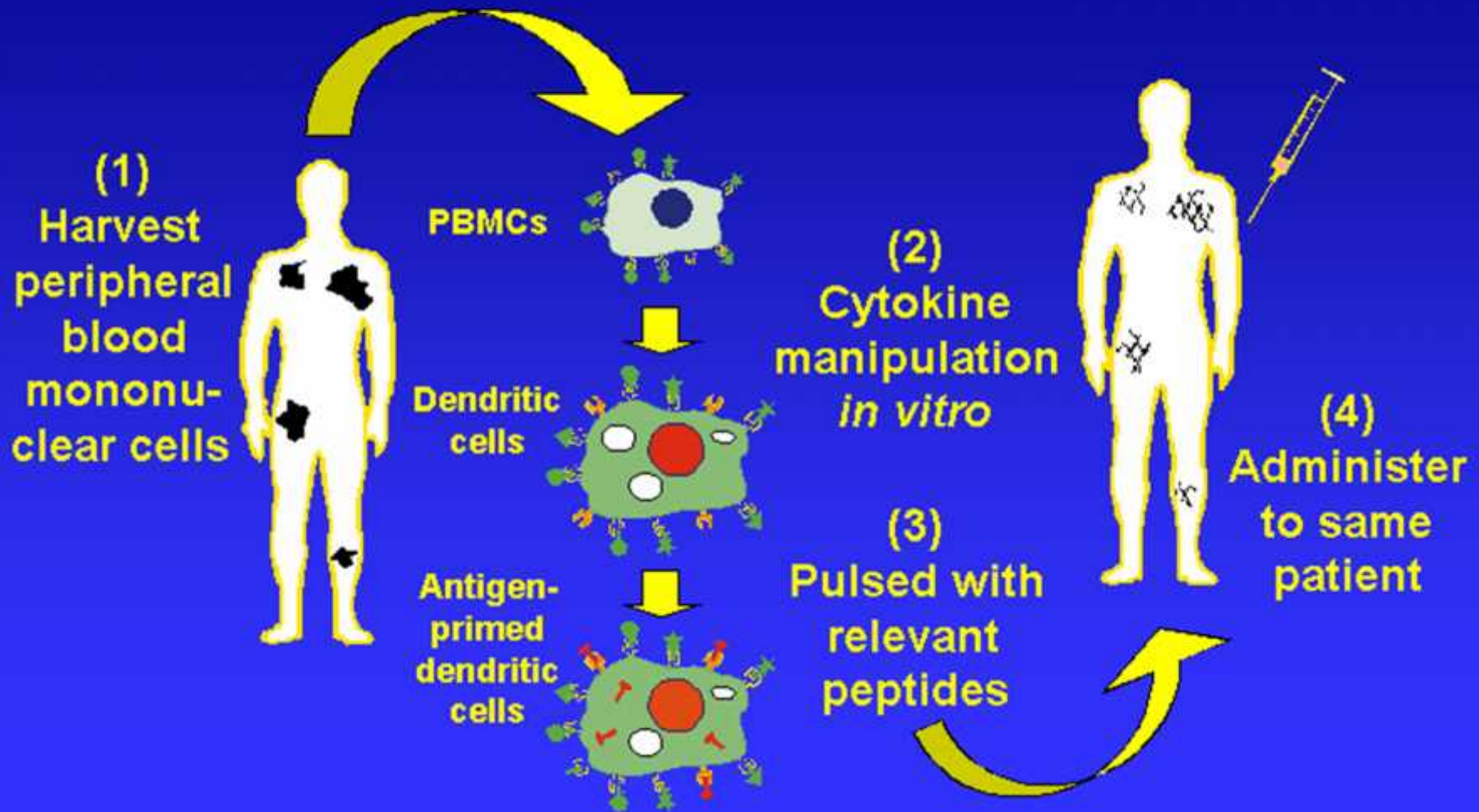
With microbial stimulus



Source: Nat Rev Neurol © 2010 Nature Publishing Group

Στόχευση δενδριτικών για θεραπεία

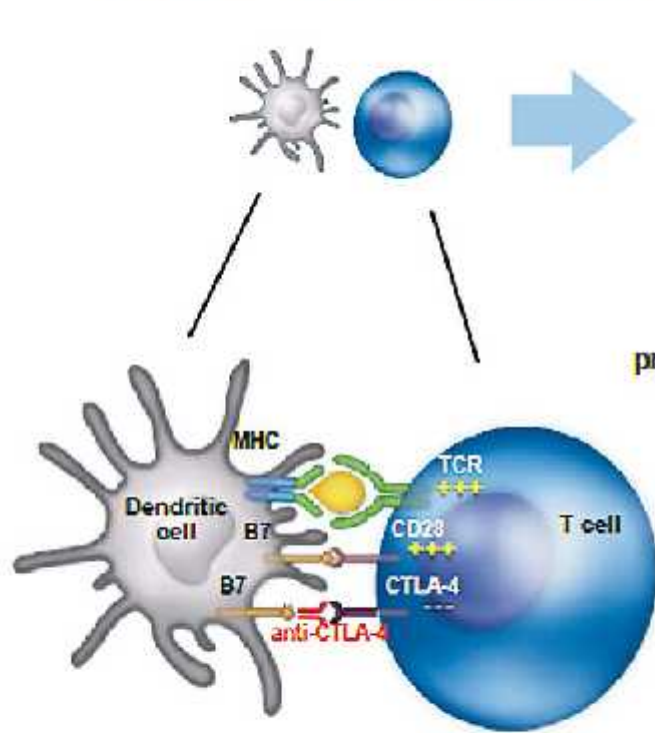
Dendritic Cell Vaccines



Στόχευση δενδριτικών για θεραπεία

Απαλοιφή αρνητικής συνδιέγερσης οδηγεί στην ενεργοποίηση των T κυττάρων

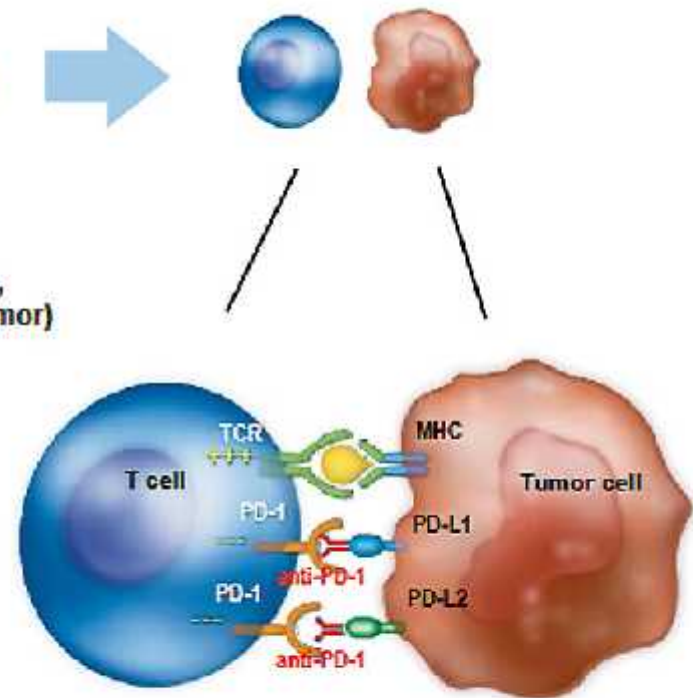
APC – T-cell Interaction



CTLA-4 Blockade

Ipilimumab, tremelimumab

Tumor Microenvironment

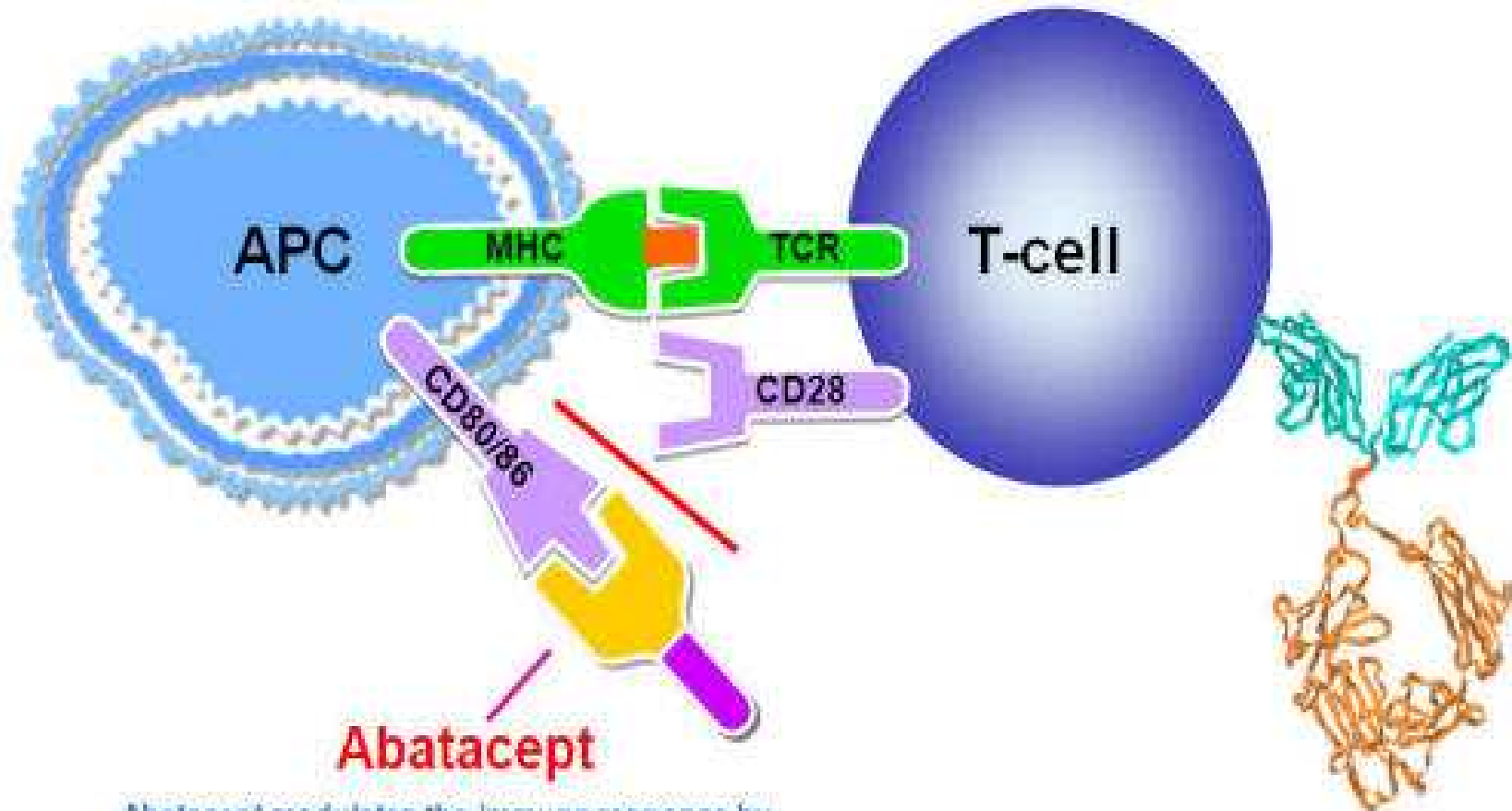


PD-1 Blockade

Nivolumab, pidilizumab, Pembrolizumab

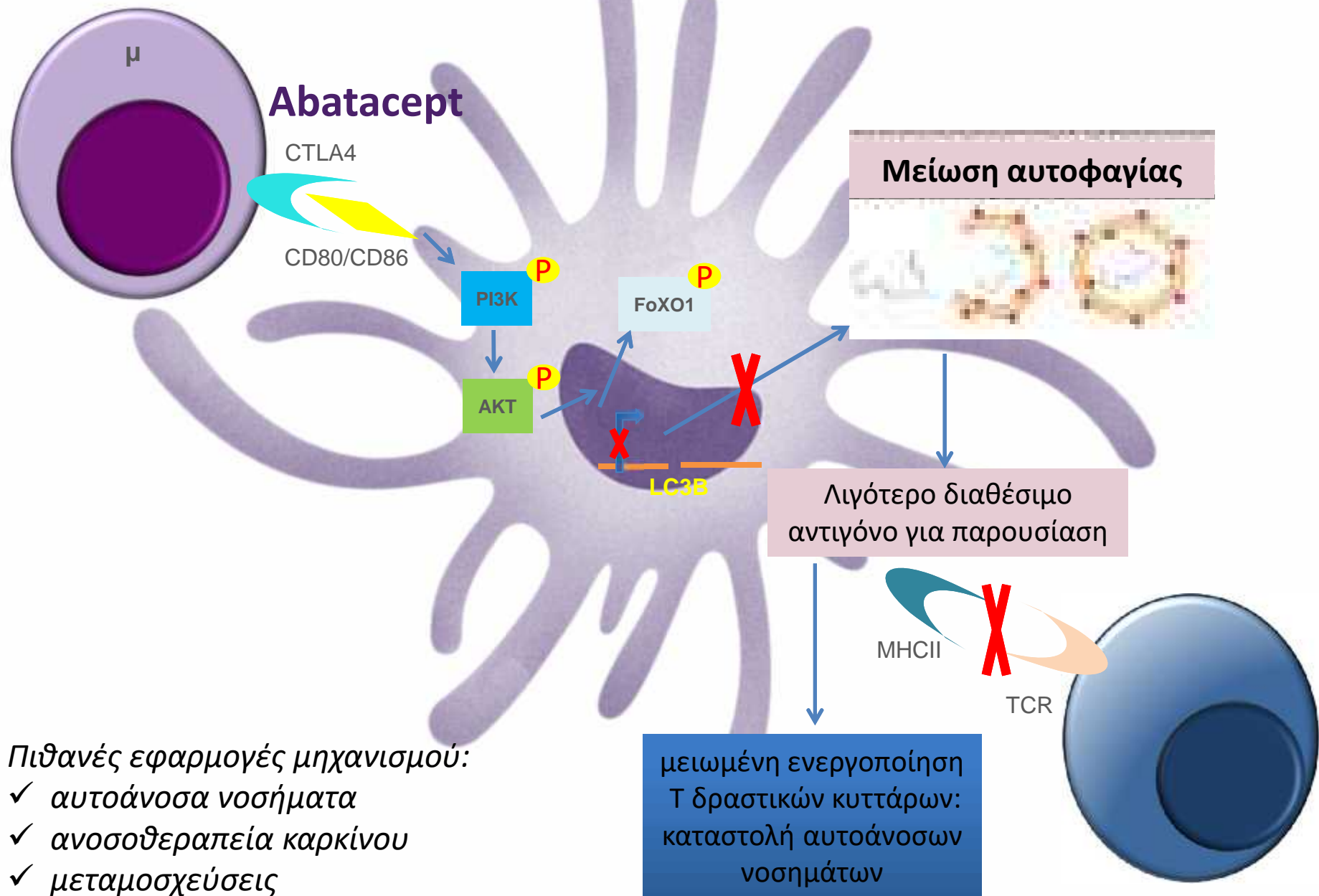
Στόχευση δενδριτικών για θεραπεία

Ενεργοποίηση αρνητικής συνδιέγερσης επάγει καταστολή ενεργοποίησης T κυττάρων



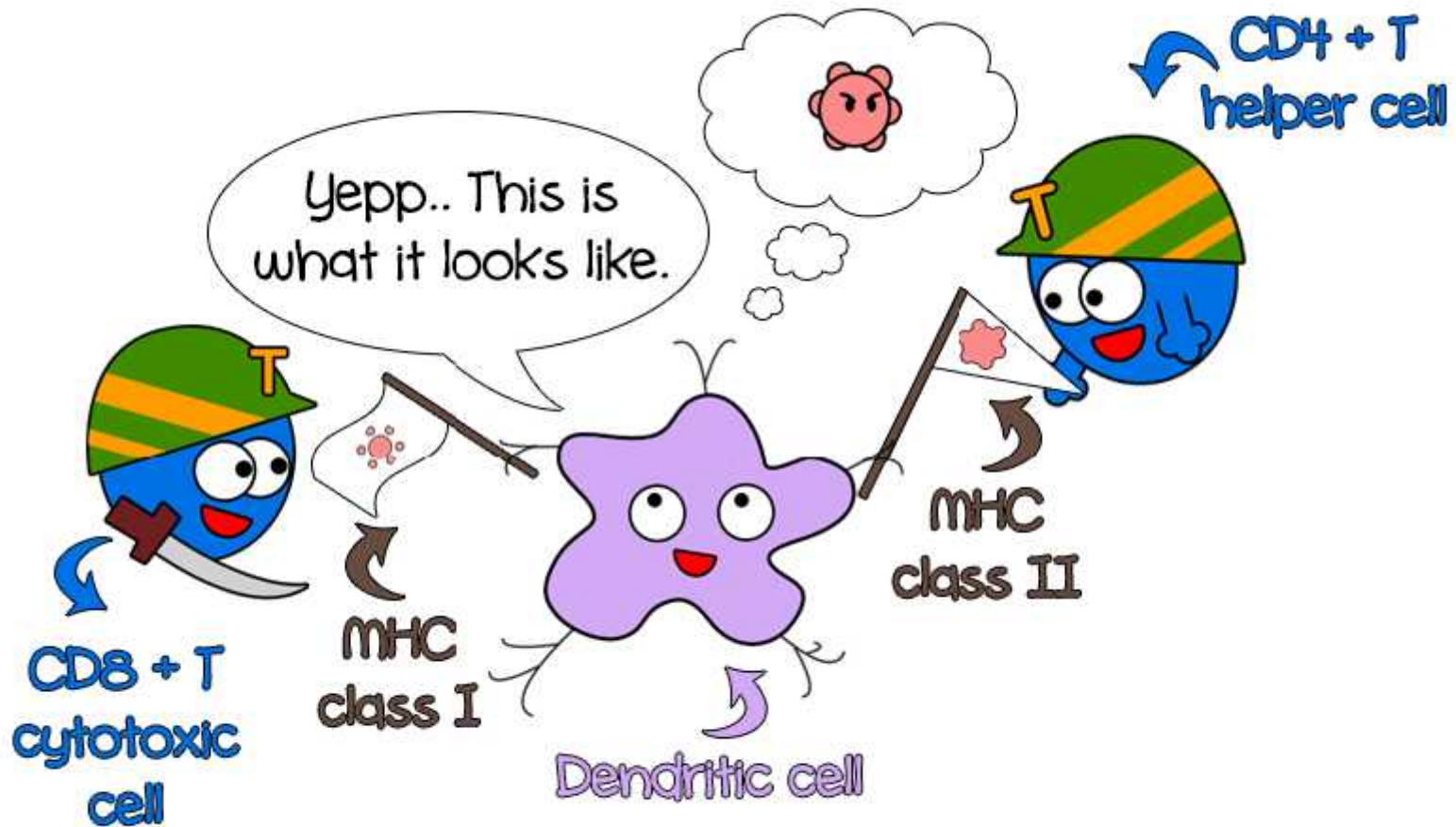
Abatacept modulates the immune response by binding to CD80/CD86 on an antigen-presenting cell (APC), such as a dendritic cell, thus preventing costimulatory binding of CD28 on naive T cells and attenuating T-cell activation.

Η μείωση της αυτοφαγίας των δενδριτικών κυττάρων από τα ρυθμιστικά κύτταρα οδηγεί στην καταστολή της αυτοανοσίας



- Πιθανές εφαρμογές μηχανισμού:
- ✓ αυτοάνοσα νοσήματα
 - ✓ ανοσοθεραπεία καρκίνου
 - ✓ μεταμοσχεύσεις

Take home message



Antigen presentation by Immense Immunology Insight