

δομή και λειτουργία του ανοσιακού συστήματος



Αικατερίνη Τaráση

Διευθύντρια

Τμ. Ανοσολογίας-Ιστοσυμβατότητας

Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός»



ΕΝΩΣΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΥ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ» (Ε.Ε.Π.Ν.Ε.)

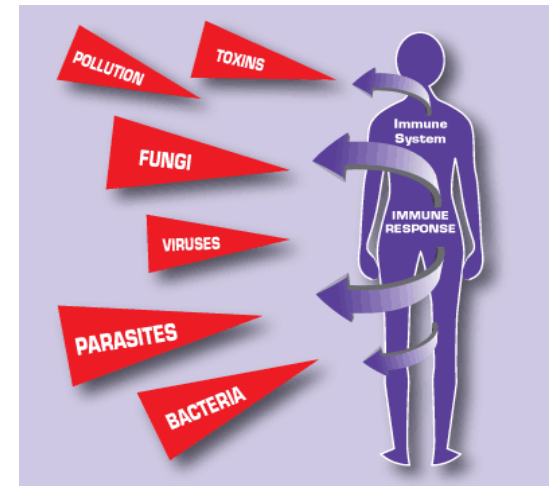
25^ο ΕΤΗΣΙΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων με τις Χορηγούς Εταιρείες:



ανοσιακή απάντηση

- είναι το σύνολο των πολύπλοκων διεργασιών με τις οποίες ο οργανισμός (ξενιστής) αναγνωρίζει και αντιμετωπίζει
 - τους εισβάλλοντες μικροοργανισμούς
 - γενικότερα κάθε ουσία παρουσιάζεται ως ξένη και δυσνητικά επικίνδυνη
- ξεκινά όταν το ανοσιακό σύστημα έλθει σε επαφή με το αντιγόνο (ανοσογόνο)



ανοσογόνο - αντιγόνο

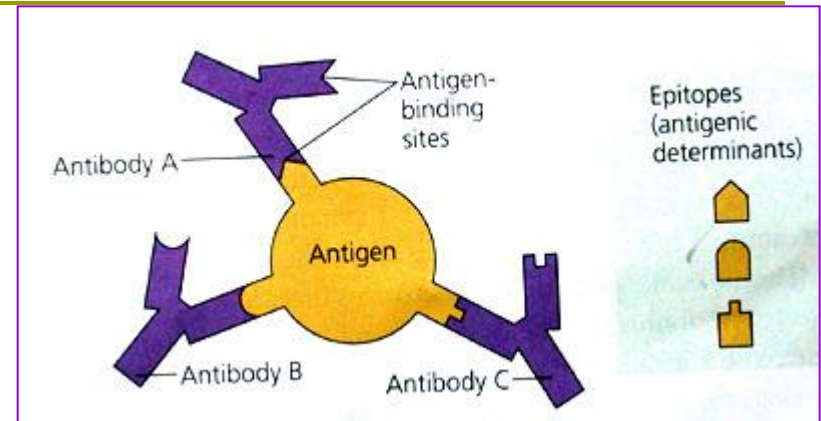
ΑΝΟΣΟΓΟΝΟ: κάθε ουσία ικανή να διεγείρει ανοσιακή απάντηση

αποτελείται από

- **αντιγονικό καθοριστή ή επίτοπο**

(ενεργό μέρος που δίνει την εξειδίκευση)

- **μακρομόριο φορέα**

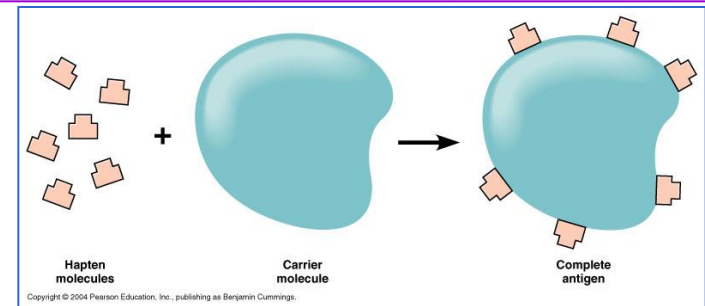


ΑΝΤΙΓΟΝΟ: κάθε ουσία ικανή να συνδέεται

με το προϊόν της ανοσιακής απάντησης (αντίσωμα)

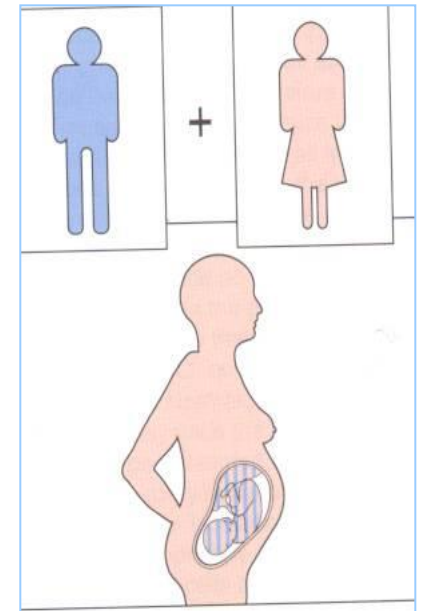
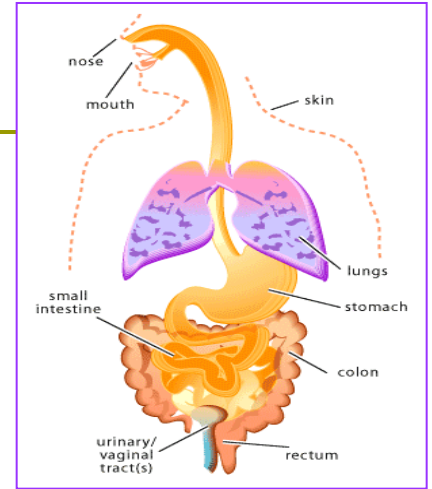
- **όρος χρησιμοποιείται πολλές φορές ως συνώνυμο του ανοσογόνου**

- **αντιγόνο δεν προκαλεί πάντα ανοσιακή απάντηση**



ταυτόχρονα

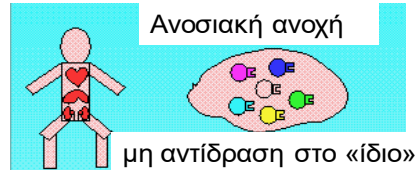
- οι μηχανισμοί άμυνας θα πρέπει να μην επιτίθενται στην φυσιολογική χλωρίδα που λειτουργεί προς όφελος του ξενιστή
- θα πρέπει η ανοσοαπάντηση να μην στρέφεται έναντι του εμβρύου το οποίο αποδεδειγμένα είναι κατά το ήμισυ ξένο για τον μητρικό οργανισμό



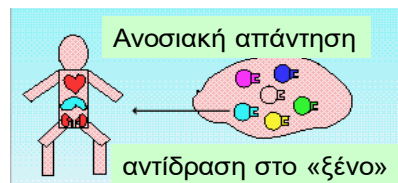
"self-nonself model"



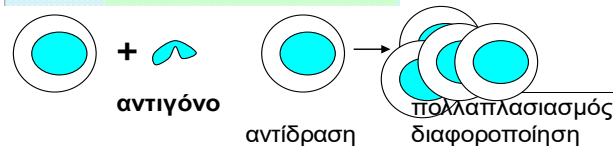
πρώτο ανοσολογικό μοντέλο
περιγράφηκε (1949) από τον *Frank Macfarlane Burnet*



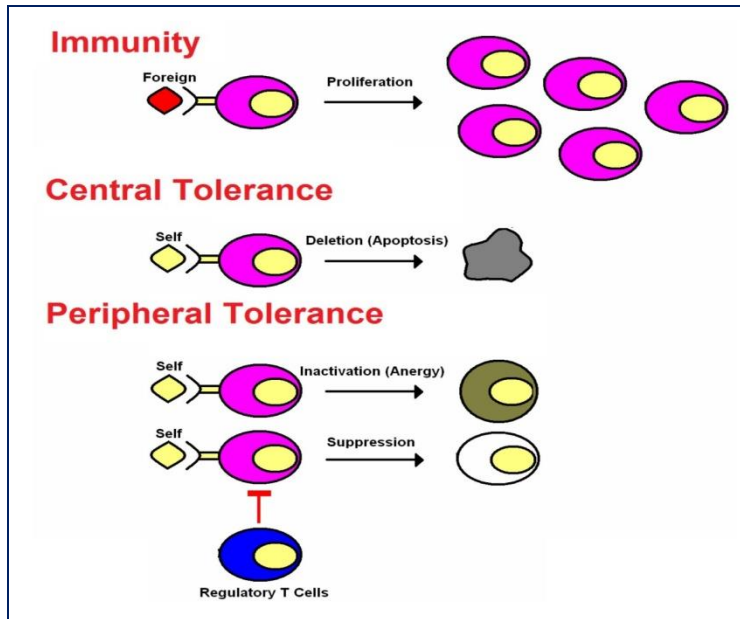
αναγνωρίζει και «ανέχεται»
το «ίδιο»



αντιδρά στο ξένο/"μη ίδιο"



ανοσολογική ανοχή (αυτοανοχή)



✓ κεντρική (θύμος)

✓ περιφερική

διαταραχές στην επαγωγή ανοχής

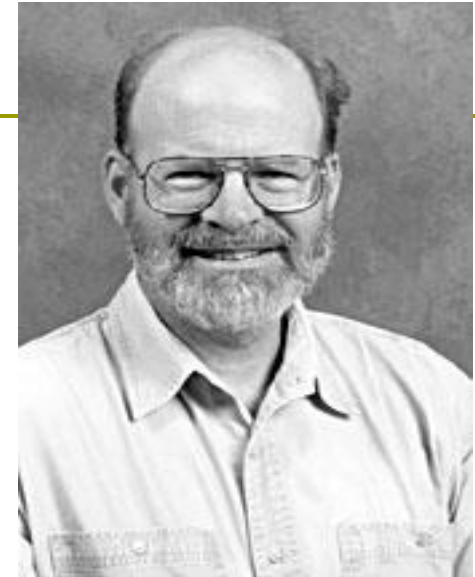


αυτοανοσία και αυτοάνοσα νοσήματα

“infectious-nonsel”

- προτείνεται το 1989

από τον *Charles Janeway*



- βασίζεται στη διάκριση μεταξύ

του μη λοιμώδους-«ίδιου» (*noninfectious-self*)

από το λοιμώδες-μη «ίδιο» (*infectious-nonsel*)

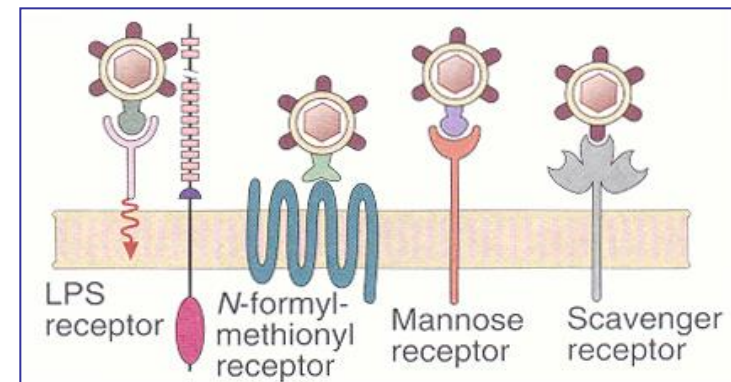
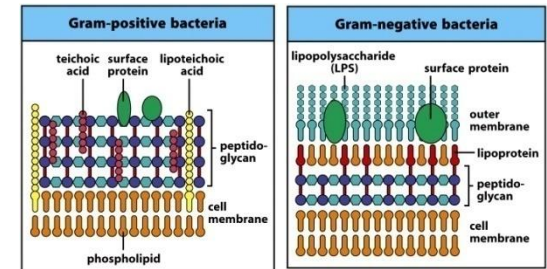
“infectious-nonsel self model”

➤ APCs προκειμένου να ενεργοποιηθούν αναγνωρίζουν ως λοιμώδη-μη «ίδια» στοιχεία συντηρημένες δομές (στη διάρκεια της εξέλιξης) που φέρουν όλα τα παθογόνα (όχι ο άνθρωπος)

➤ δομές αυτές ονομάζονται **PAMPs**
(*pathogen-associated molecular patterns*)

➤ αναγνωρίζονται μέσω των **PRRs**
(*pattern recognition receptors*)

- κυτταρικοί
- διαλυτοί



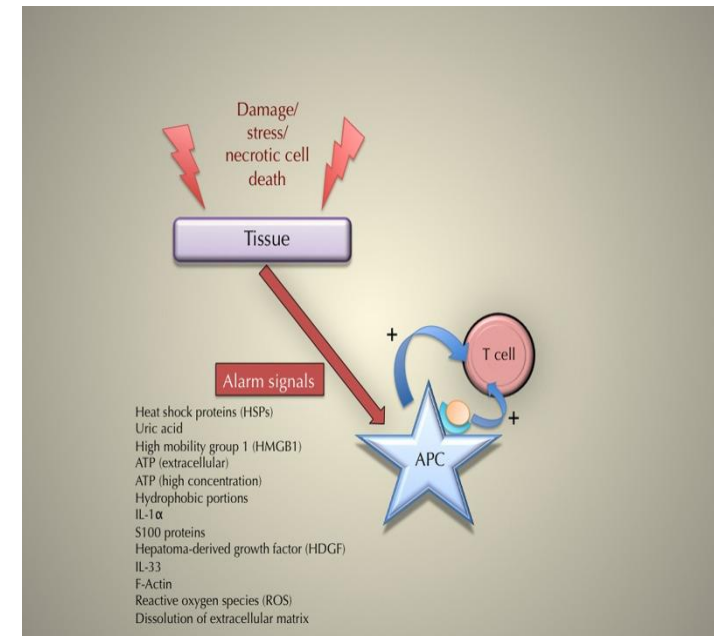
«Θεωρία του κινδύνου» (*danger theory*)



- διατυπώθηκε από την *Polly Matzinger* (1994)
- οργανισμός **δεν διακρίνει το «ίδιο» από το μη «ίδιο»**
αλλά **διακρίνει το επικίνδυνο από το ασφαλές**

- μέσω αναγνώρισης των παθογόνων
- μέσω μηνυμάτων κινδύνου/συναγερμού
(*alarm signals*)

που προέρχονται από κύτταρα ή ιστούς
που έχουν υποστεί βλάβη ή στρες
ή θάνατο (από νέκρωση ή απόπτωση)



«Θεωρία της βλάβης» (*damage theory*)

Θεωρία της *Matzinger* γίνεται σαφέστερη

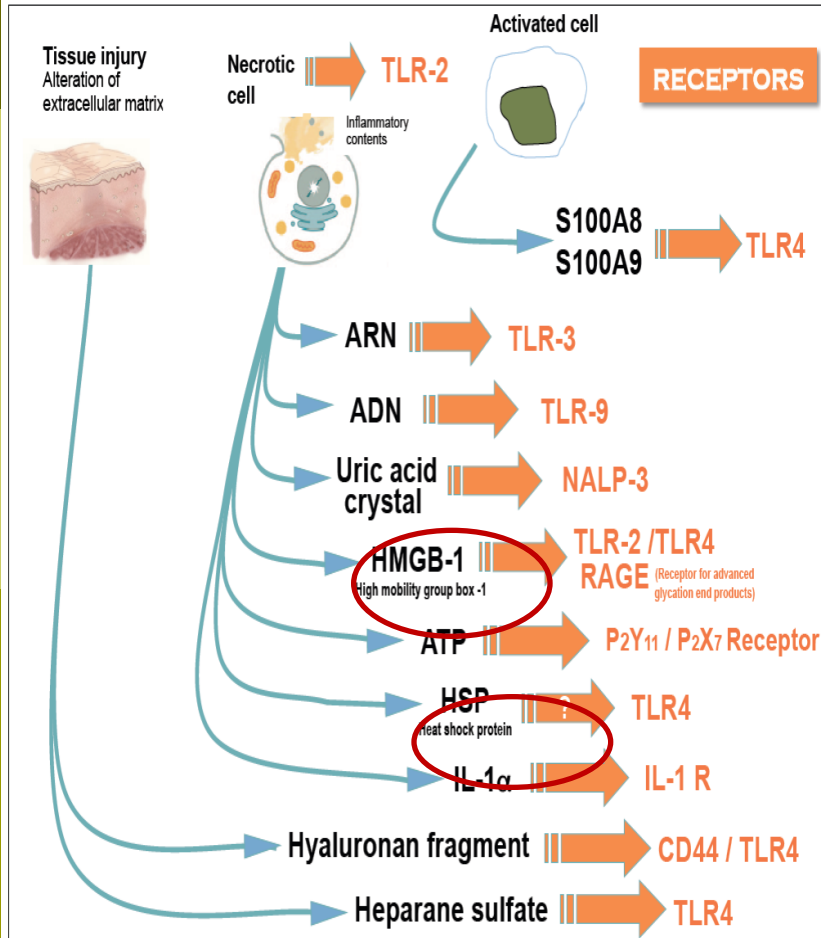
εάν δεχθούμε ότι

ανοσοαπαντήσεις είναι αποτέλεσμα της ιστικής βλάβης

και όχι των μηνυμάτων κινδύνου

DAMPs/alarmins

(Damage/Danger-Associated Molecular Patterns)



κύτταρα που έχουν καταπονηθεί
από τραύμα, λοίμωξη ή κακοήγη διεργασία
αρχίζουν

- να εκκρίνουν
- να εκφράζουν στην επιφάνεια τους
- να αποβάλλουν προς
τον εξωκυττάριο χώρο
(σε περίπτωση νέκρωσης ή πυρόπτωσης)
ουσίες

- ονομάζονται **DAMPs (alarmins)**
- αναγνωρίζονται από τους **PRRs**

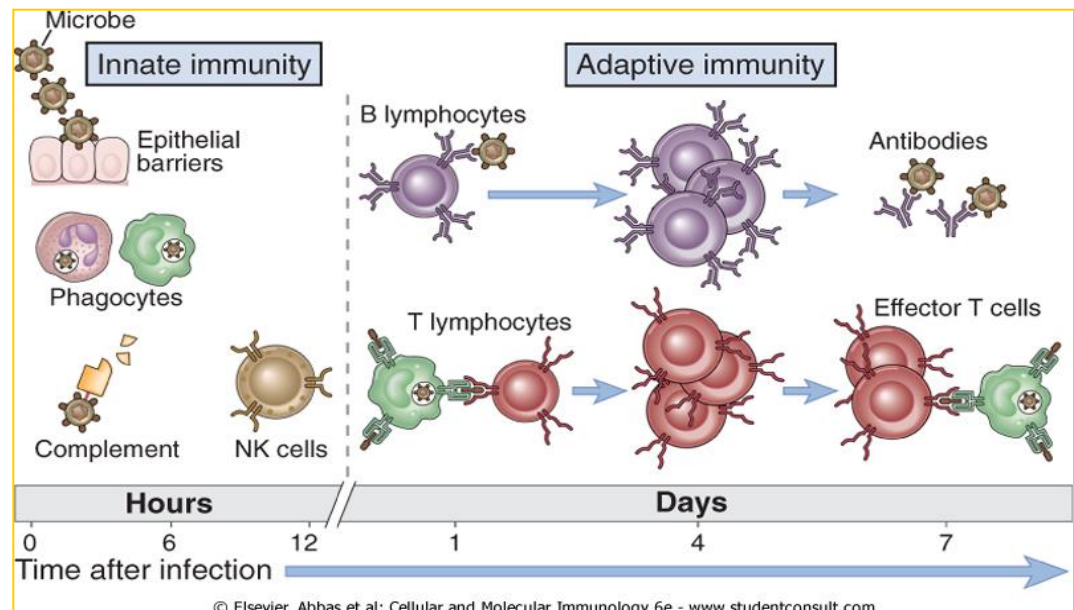
άμυνα έναντι των ξένων/επικίνδυνων εισβολέων

περιλαμβάνει τους μηχανισμούς

- φυσικής ή μη ειδικής ανοσοαπάντησης
(*innate/natural/native/non-specific immunity*)
- επίκτητης ή ειδικής ανοσοαπάντησης
(*acquired/adaptive/specific immunity*)

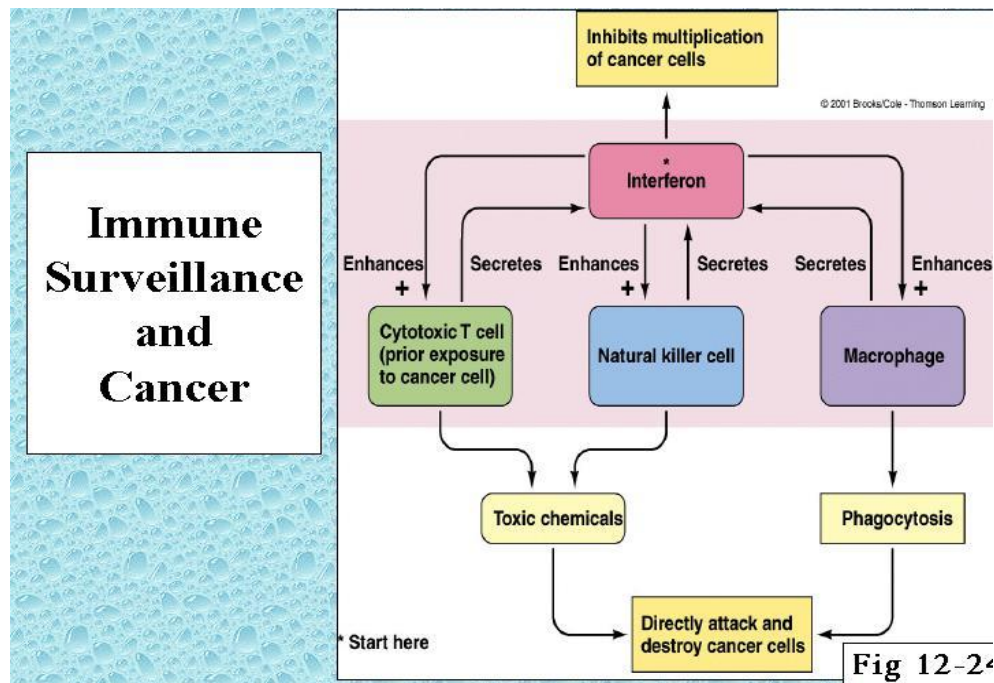
φυλογενετικά

- φυσική ανοσία
αποτελεί το παλαιότερο
αμυντικό σύστημα
- ειδική ανοσία
εξελίχθηκε αργότερα



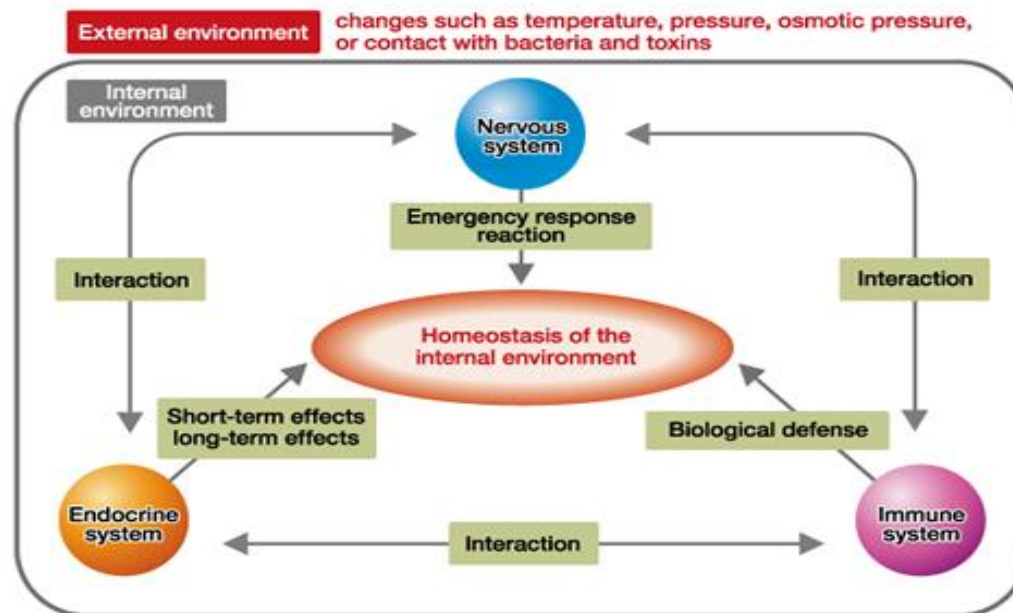
ανοσοεπιτήρηση (*immune surveillance*)

- σημαντική διαδικασία του οργανισμού που **αποσκοπεί** στην **αναστολή της καρκινογένεσης**
- πρώτο ρόλο παίζουν οι μηχανισμοί της φυσικής ανοσίας



διατήρηση της ομοιόστασης (homeostasis)

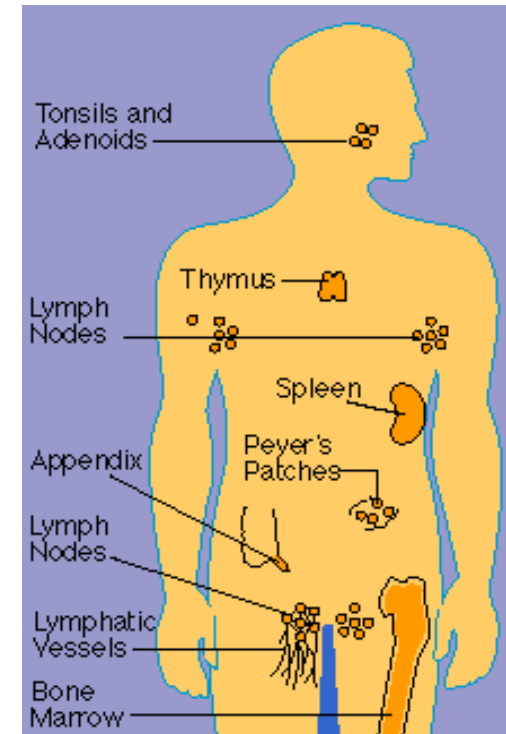
συμβάλλει το ανοσιακό σύστημα
σε συνεργασία με το νευρικό και ενδοκρινικό σύστημα



οργάνωση του ανοσιακού συστήματος

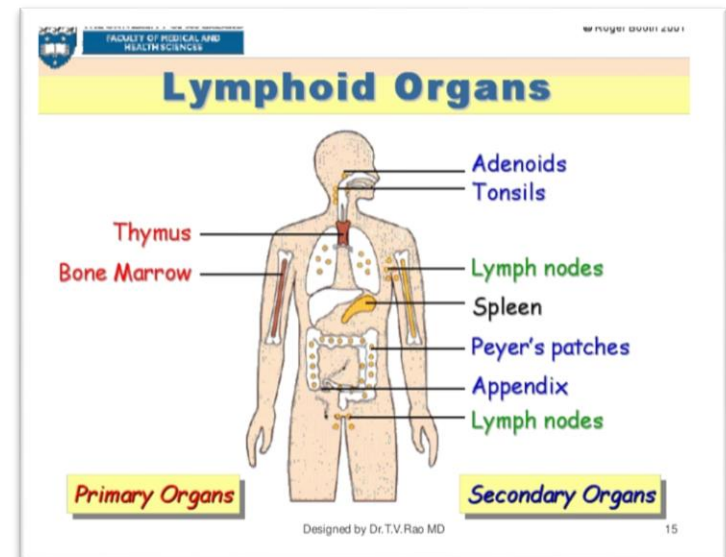
ανατομική οργάνωση των κυττάρων και ιστών του ανοσιακού συστήματος

- είναι καθοριστικής σημασίας για την έκλυση των ανοσοαπαντήσεων
- επιτρέπει σε ένα μικρό αριθμό αντιγονοειδικών λεμφοκυττάρων
 - να λαμβάνουν θέση
 - να απαντούν αποτελεσματικά ανεξάρτητα από την πύλη εισόδου του αντιγόνου στον οργανισμό



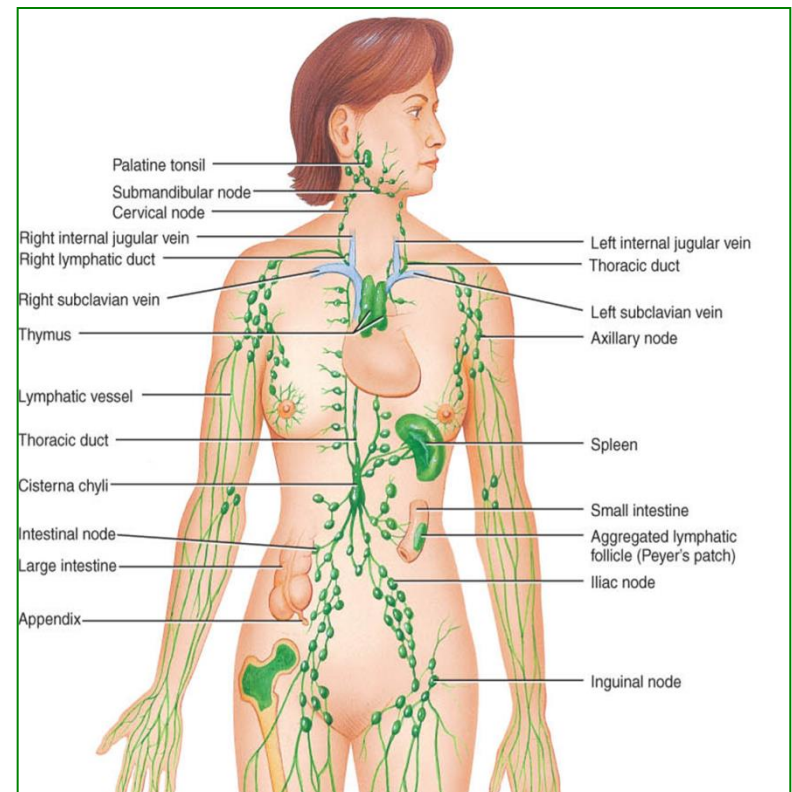
Λεμφικά όργανα/ιστοί (lymphoid organs)

- όργανα και ιστοί του ανοσιακού συστήματος που διασκορπίζονται σε ολόκληρο το σώμα
- αποτελούν την κύρια θέση εγκατάστασης των Τ και Β λεμφοκυττάρων
- εντός των λεμφικών οργάνων
λεμφοκύτταρα αλληλοεπιδρούν με άλλα κύτταρα
(μακροφάγα, δένδριτικά, επιθηλιακά ή κύτταρα του στρώματος) ⇒
απαραίτητα για την ωρίμανση και ολοκλήρωση
της δράσης των λεμφοκυττάρων
- ταξινομούνται περαιτέρω σε
 - **πρωτογενή ή κεντρικά**
(primary organs)
 - **δευτερογενή ή περιφερικά**
(secondary organs)



Λεμφικό σύστημα

- απαρτίζεται από όλα μαζί τα λεμφικά όργανα/ιστούς
- είναι οργανωμένο λειτουργικά σε:
 - διακριτά όργανα που περιβάλλονται από κάψα
 - συσσωρεύσεις διάχυτου λεμφικού ιστού



πρωτογενή λεμφικά όργανα (primary lymphoid organs)

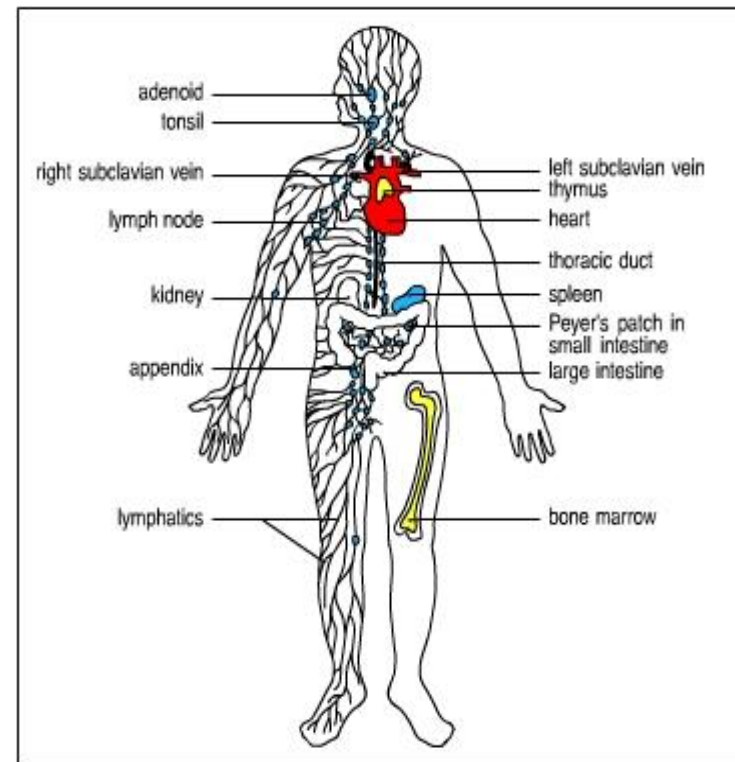
✓ αποτελούν τις θέσεις όπου T και B λεμφοκύτταρα
ανεξάρτητα από την παρουσία του αντιγόνου

- παράγονται ή/και ωριμάζουν
- πολλαπλασιάζονται
- διαφοροποιούνται
- επιλέγονται
- εκπαιδεύονται

✓ ατροφούν δε με την πάροδο της ηλικίας

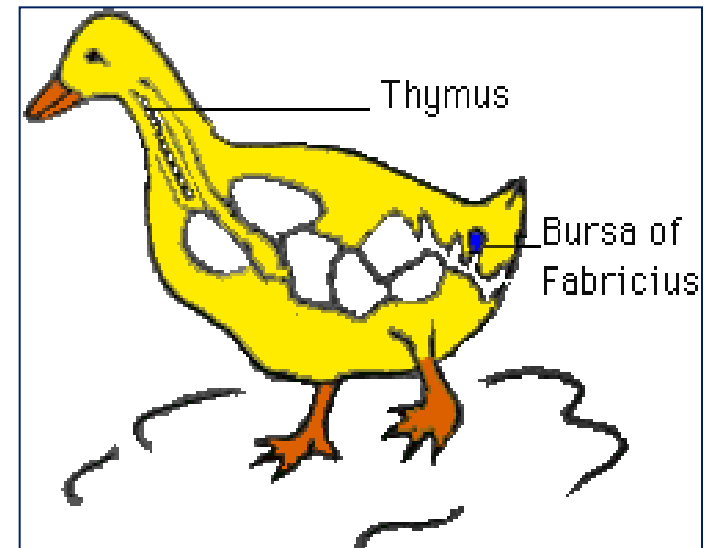
✓ στον άνθρωπο είναι

- **μυελός των οστών**
- **θύμος**



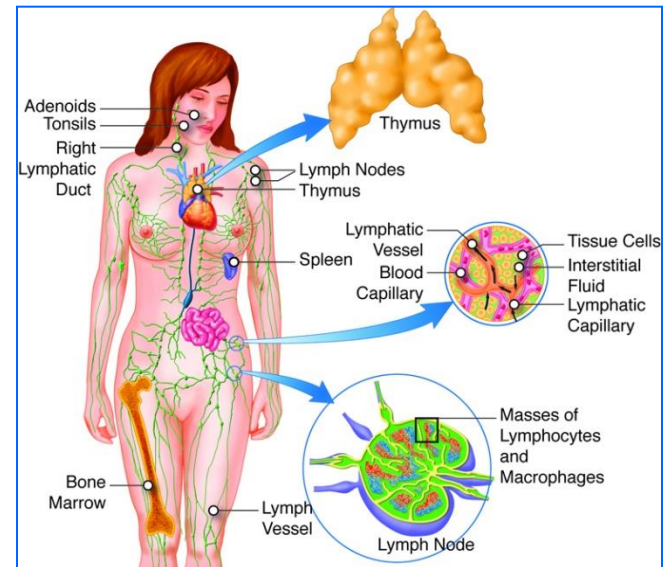
ωρίμανση των λεμφοκυττάρων

- **B κύτταρα** ωριμάζουν στον **μυελό των οστών (Bone Marrow)** (στον άνθρωπο)
- πτηνά έχουν μία αντίστοιχη θέση παραγωγής και ωρίμανσης των B κυττάρων που ονομάζεται **Θύλακος (Bursa) του Fabricius** ⇒ χαρακτηρισμός ως **B λεμφοκύτταρα**
- **T λεμφοκύτταρα** μεταναστεύουν και ωριμάζουν στον **θύμο (Thymus)** ⇒ χαρακτηρισμός ως **T λεμφοκύτταρα**



δευτερογενή λεμφικά όργανα/ιστοί (secondary lymphoid organs)

- ώριμα και ανοσοϊκανά λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν μέσω της κυκλοφορίας από τα πρωτογενή στα δευτερογενή λεμφικά όργανα
- ο **έρχονται σε επαφή με το αντιγόνο**
- ο **ενεργοποιούνται και ασκούν την δράση τους**
- σε αυτά περιλαμβάνονται:
 - **σπλήνας**
 - **λεμφαδένες**(καλά οργανωμένα όργανα με κάψα)
- **λεμφικός ιστός των βλεννογόνων (MALT-mucosa-associated lymphoid tissue)**



δευτερογενή λεμφικά όργανα/ιστοί (secondary lymphoid organs)

- έχουν την ίδια βασική αρχιτεκτονική
- λειτουργούν με την ίδια αρχή
προσέλκυση του αντιγόνου από τις θέσεις της λοίμωξης ⇒ παρουσίαση του αντιγόνου στα μικρά λεμφοκύτταρα ⇒ ειδική ανοσιακή απάντηση
- ρόλος τους στην άμυνα του οργανισμού
εξαρτάται από την πύλη εισόδου του αντιγόνου:
 - **σπλήνας** προστατεύει από αντιγόνα που εισέρχονται δια της αιματικής κυκλοφορίας
 - **λεμφαδένες** προστατεύουν από αντιγόνα που εισέρχονται μέσω του δέρματος ή από εσωτερικές επιφάνειες και μεταφέρονται μέσω των λεμφαγγείων
 - **MALT** προστατεύει από αντιγόνα που εισβάλλουν μέσω των βλεννογόνων

ΤΡΙΤΟΓΕΝΕΙΣ ΛΕΜΦΙΚΟΙ ΙΣΤΟΙ (*tertiary lymphoid tissues*)

είναι ανατομικές θέσεις

(π.χ. δέρμα, αρθρικός υμένας, πνεύμονες)

- **ΥΠΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ** περιέχουν
αραιά ή καθόλου λεμφοκύτταρα
- **ΥΠΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ** αποικίζονται
από πληθυσμούς λεμφοκυττάρων

πρωτογενή λεμφικά
όργανα

ΜΥΕΛΟΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ (bone marrow)

- ✓ αποτελεί το κεντρικό λεμφικό όργανο παραγωγής όλων των κυκλοφορούντων αιμοποιητικών κυττάρων συμπεριλαμβανομένων και των άωρων λεμφοκυττάρων δηλ. της **αιμοποίησης** στους ενήλικες
- ✓ Θέση **ωρίμανσης** των **B κυττάρων** (πρώιμα στάδια)

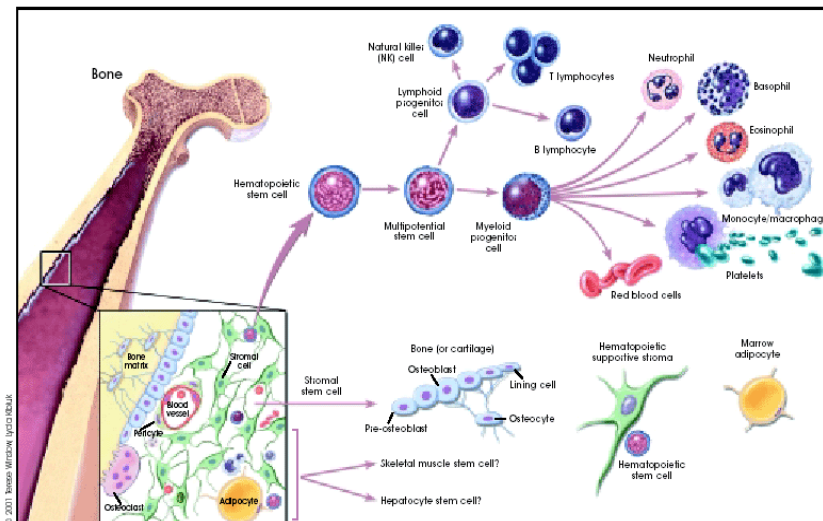
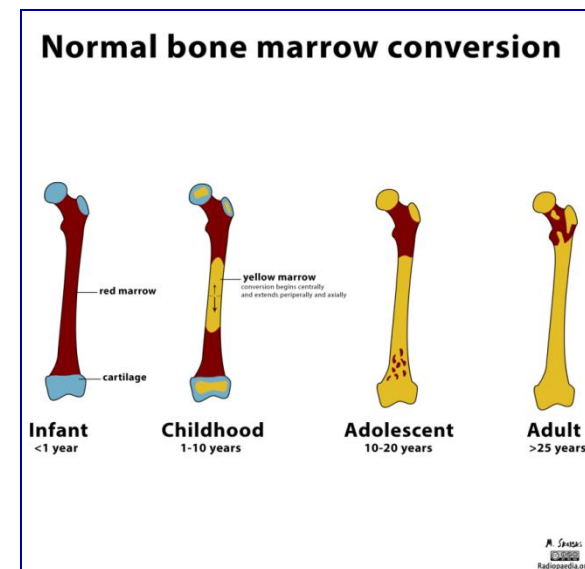


Figure 4.3. Hematopoietic and Stromal Stem Cell Differentiation.

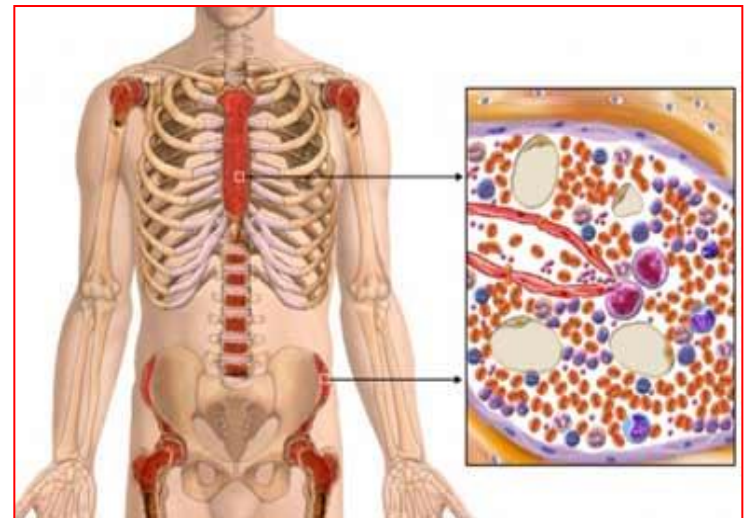


αιμοποίηση

- κατά την εμβρυική ζωή αιμοποίηση λαμβάνει χώρα
 - αρχικά στον λεκιθικό ασκό και στο παρασπονδιακό παρέγχυμα
 - αργότερα στο ήπαρ και στον σπλήνα
 - μεταβιβάζεται προοδευτικά στον μυελό των πλατέων οστών

- από την εφηβεία λαμβάνει χώρα κυρίως

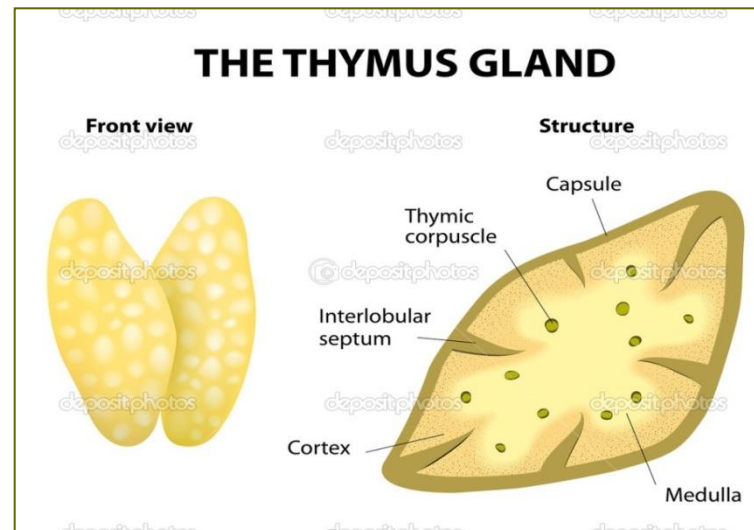
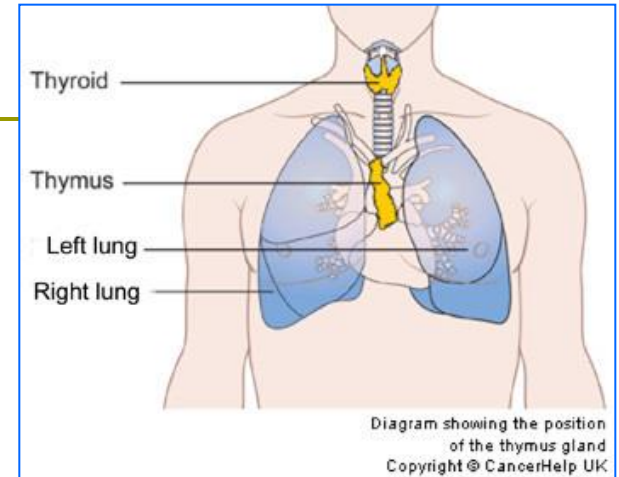
- στήρνο
- σπονδύλους
- λαγόνια οστά
- πλευρές



Θύμος

- εντοπίζεται στο πρόσθιο άνω μεσοθωράκιο
- ένα **δίλοβο όργανο**
που περιβάλλεται από κάψα
- κάθε λοβός διαιρείται σε πολλαπλά λοβία

τα οποία διαχωρίζονται με δοκίδες συνδετικού ιστού



Θύμος

σε κάθε κάθε λοβίο

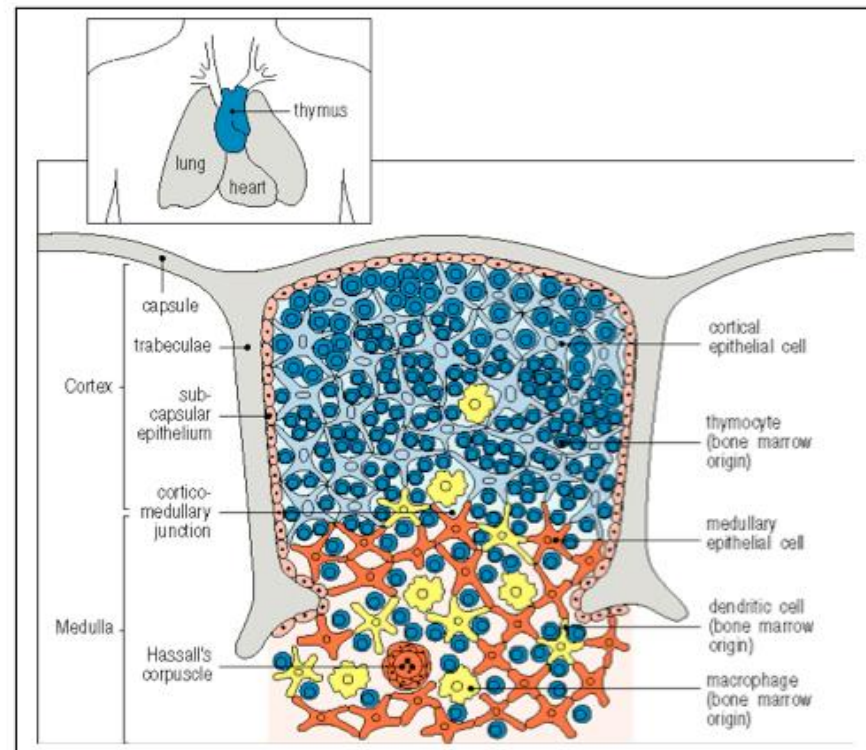
τα λεμφοκύτταρα (**Θυμοκύτταρα**) διατάσσονται σε δύο στιβάδες:

➤ **φλοιός (cortex)**

- εξωτερική περιοχή
- περιέχει ένα πυκνό δίκτυο από
 - **άωρα κυρίως Θυμοκύτταρα**που πολλαπλασιάζονται
- διάσπαρτα μακροφάγα

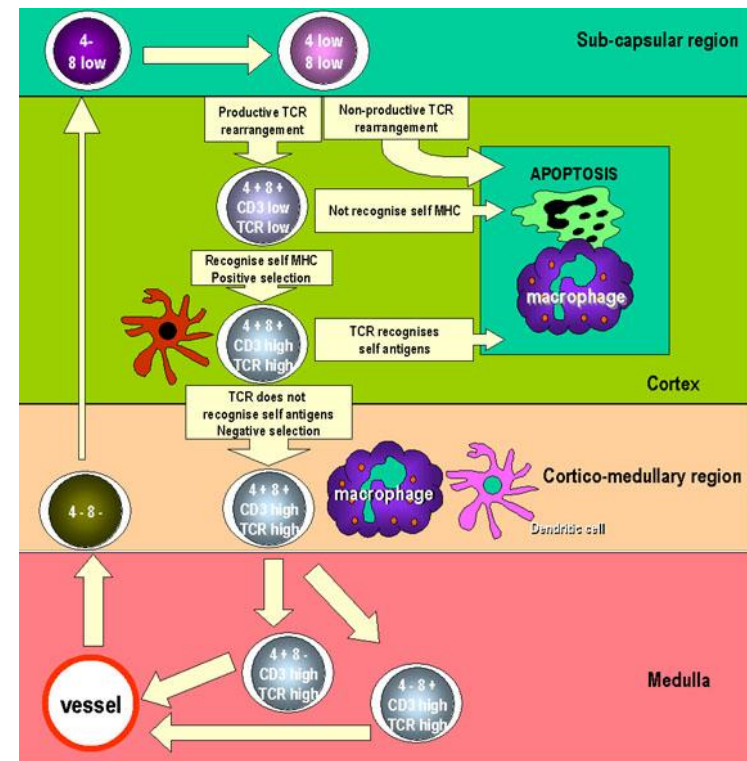
➤ **μυελός (medulla)**

- βρίσκεται εσωτερικά
- περιέχει
 - **κυρίως ώριμα Θυμοκύτταρα**
 - δενδριτικά κύτταρα
 - πολλά μακροφάγα



Θύμος

- αποτελεί τη **θέση ωρίμανσης και διαφοροποίησης των Τ λεμφοκυττάρων**
- λαμβάνει χώρα καθώς τα Τ κύτταρα οδεύουν από τον φλοιό προς τον μυελό
- υπό την επίδραση του θυμικού μικροπεριβάλλοντος
- αρχίζει η αναδιάταξη των γονιδίων του Τ κυτταρικού υποδοχέα (TCR)
- έκφραση των μορίων **CD3, CD4** και **CD8**



αποτέλεσμα θετικής & αρνητικής επιλογής

- κύτταρα που δεν επιλέγονται αποθνήσκουν με απόπτωση ⇒ φαγοκυτταρώνονται από μακροφάγα
- < 5% των θυμοκυττάρων εξέρχονται από τον θύμο ως ώριμα και εκπαιδευμένα Τ κύτταρα ⇒ δια της κυκλοφορίας μεταναστεύουν στα περιφερικά λεμφικά όργανα

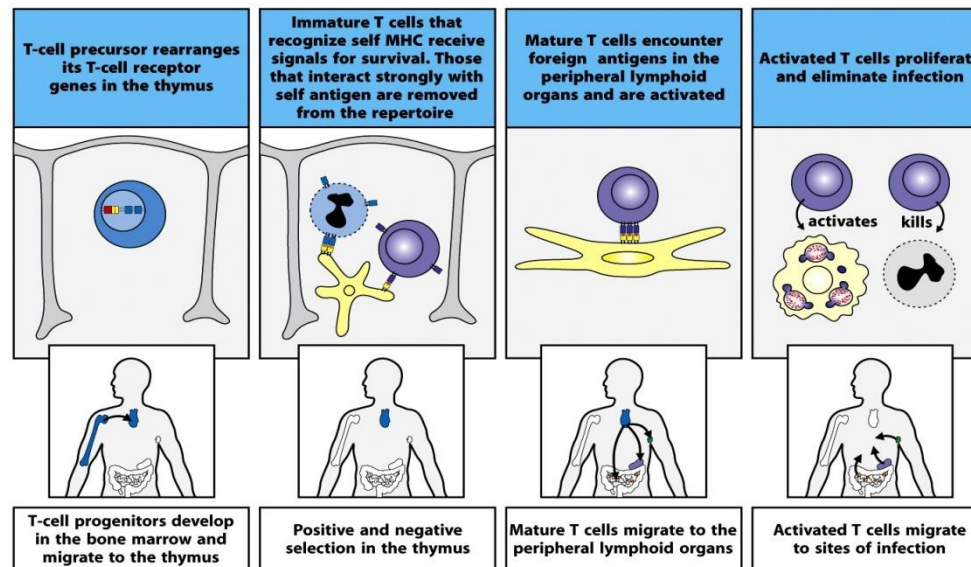
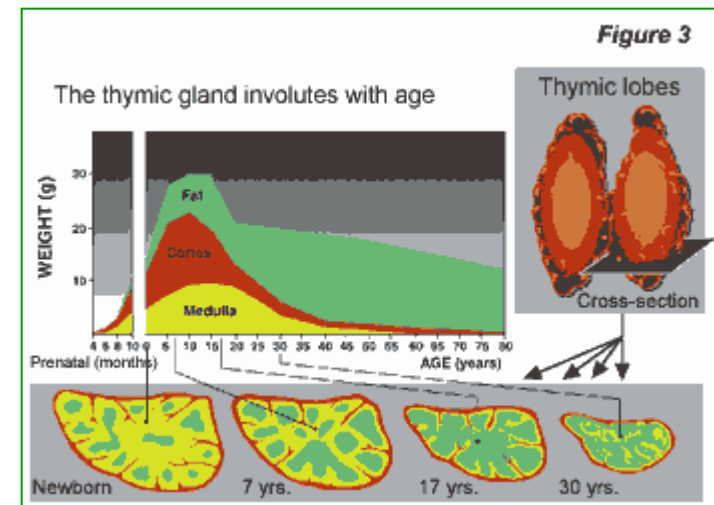


Figure 7-14 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

υποστροφή του θύμου

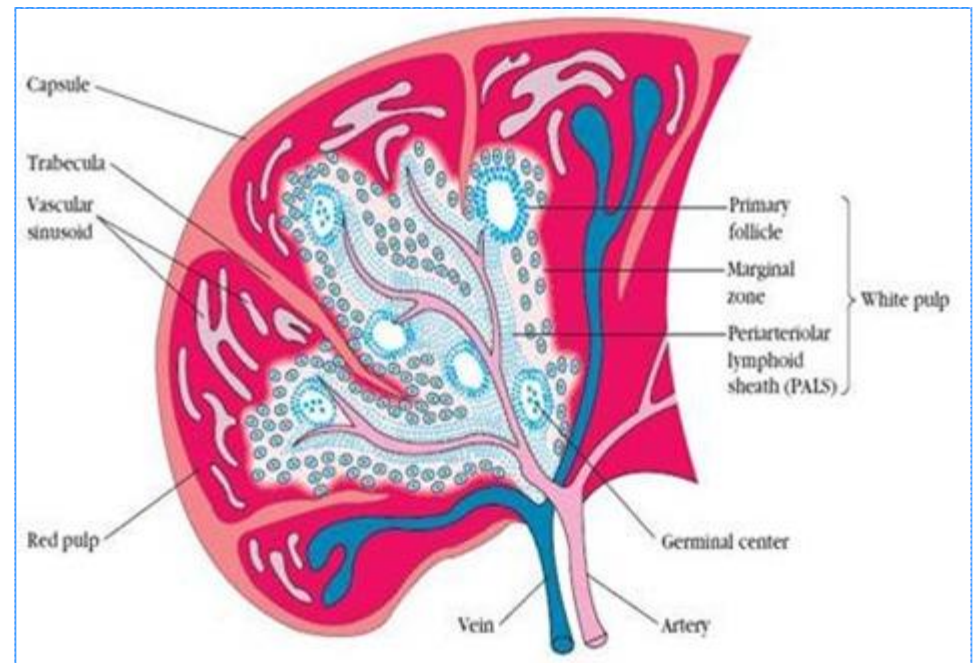
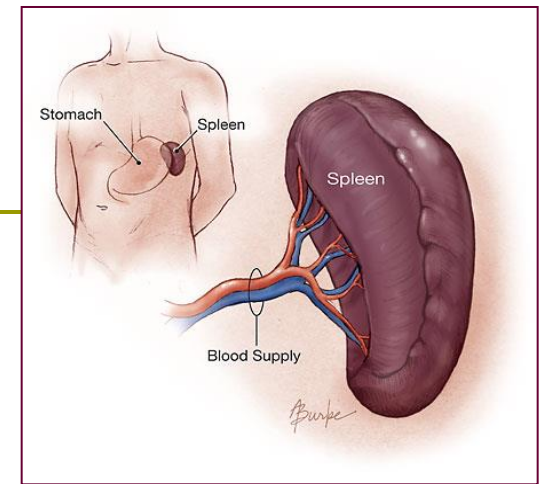
- θύμος αναπτύσσεται από την γέννηση μέχρι την εφηβεία και στην συνέχεια αρχίζει να υποστρέφεται
- παρατηρείται δραματική μείωση του μεγέθους αλλά και της λειτουργίας του
- προοδευτική αντικατάσταση από λίπος
- αρχίζει από τον φλοιό (μπορεί να εξαφανισθεί τελείως) ενώ παραμένουν υπολείμματα του μυελού
- ευθύνεται, μεταξύ των άλλων, για την ελαττωμένη ανοσοαπάντηση των ηλικιωμένων



δευτερογενή λεμφικά
όργανα

σπλήνας

- εντοπίζεται στο αριστερό άνω τεταρτημόριο της κοιλιακής χώρας
- περιβάλλεται από κάψα συνδετικού ιστού
(εισχωρεί στο σπληνικό παρέγχυμα υπό μορφή διαφραγμάτων)
- έχει 3 περιοχές:
 - **ερυθρός πολφός**
 - **λευκός πολφός**
 - **οριακή ζώνη**
(εντοπίζεται στο εξωτερικό όριο του λευκού πολφού)



σπλήνας

κύρια θέση φαγοκυττάρωσης μικροβίων
συνδεδεμένων με οψωνίνες



άτομα με σπληνεκτομή είναι επιρρεπή
σε λοιμώξεις από μικρόβια με κάψα
(π.χ. πνευμονιόκοκκος και μηνιγγιτιδοκόκκος)
τα οποία φυσιολογικά απομακρύνονται
με οψινίνωση & φαγοκυττάρωση

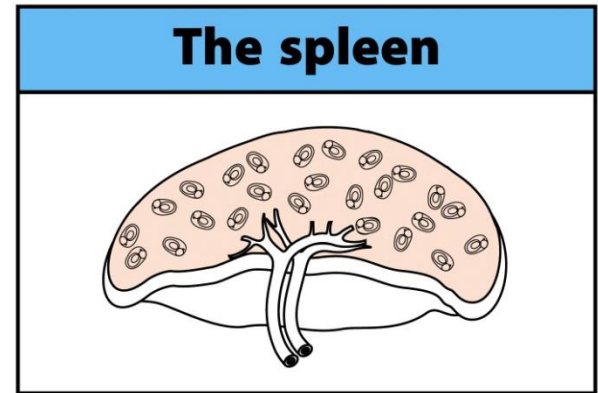
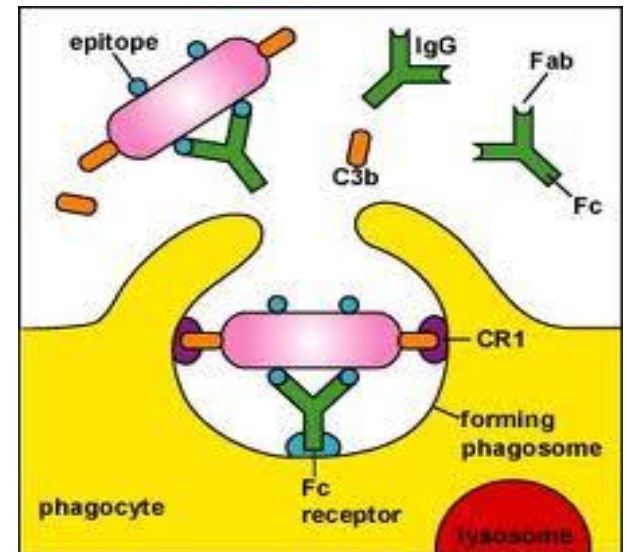


Figure 1-19 part 1 of 3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



Λεμφαδένες

➤ μικρές δομές από πολύ καλά οργανωμένο λεμφικό ιστό

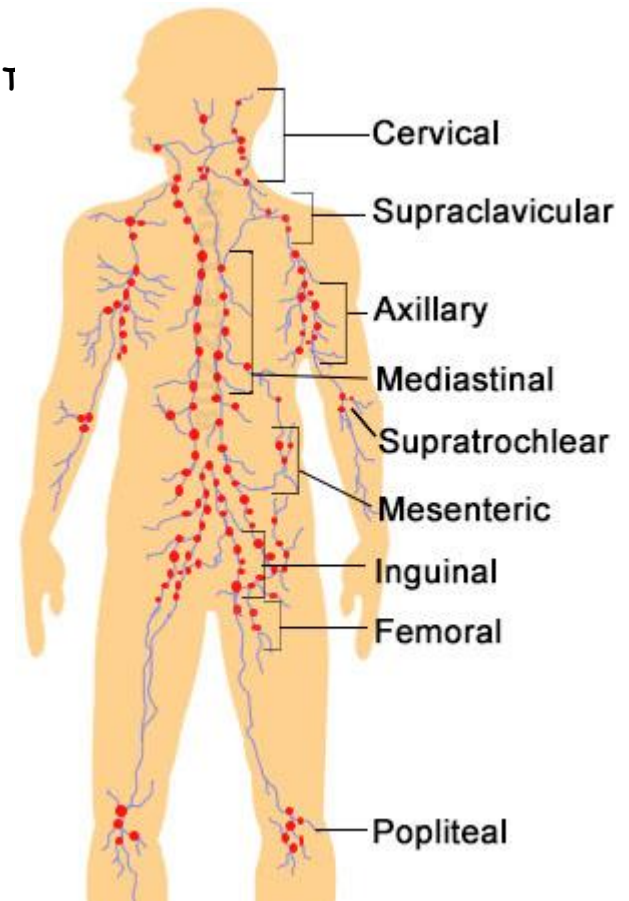
➤ κατανέμονται σε ολόκληρο το σώμα
παράλληλα με τη διαδρομή των λεμφαγγείων

- μεταφέρουν μικροβιακά αντιγόνα από τις πύλες εισόδου τ
στο οργανισμό (δέρμα και βλεννογόνοι)

- διαλυτοί μεσολαβητές της φλεγμονής (π.χ. χημειοκίνες)
φθάνουν στους λεμφαδένες μέσω των λεμφαγγείων

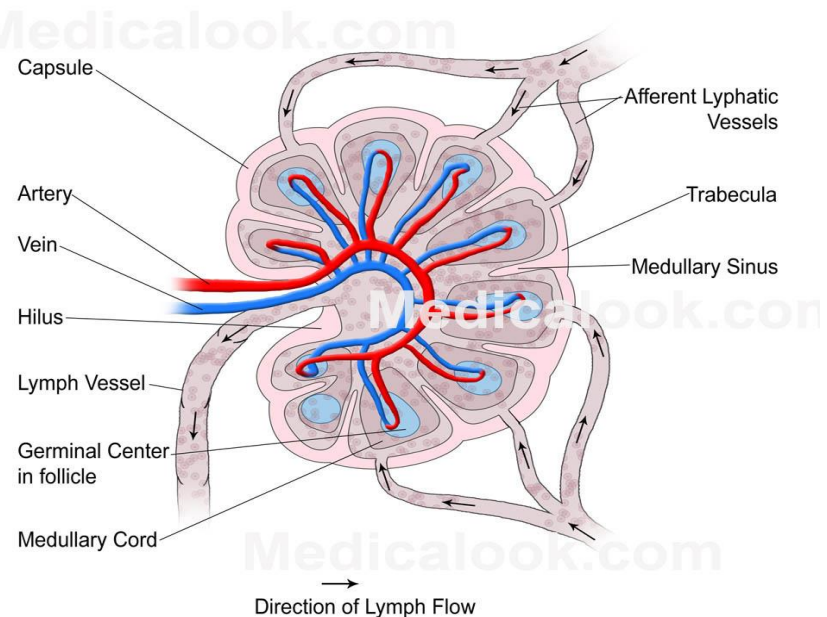
➤ συστάδες λεμφαδένων είναι στρατηγικά
τοποθετημένες σε περιοχές του σώματος

- ο τράχηλος
- ο μασχάλη
- ο μεσοθωράκιο
- ο βουβωνική
- ο κοιλιακή χώρα



ΤΥΠΙΚΟΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑΣ

- περιβάλλεται από ινώδη κάψα
- στέλνει διαφράγματα εντός του παρεγχύματος
διαιρώντας το σε ατελή τμήματα
- διαπερνάται από πολλαπλά προσαγωγά λεμφαγγεία
φέρουν την λέμφο στους υποκαψικούς ή περιφερικούς κόλπους
- διαιρείται σε 3 περιοχές
 - ο φλοιός (cortex)
 - ο παραφλοιός (paracortex)
 - ο μυελός (medulla)



Λεμφικός ιστός των βλεννογόνων (MALT- *Mucosa-associated lymphoid tissue*)

- απαρτίζεται από αθροίσεις λεμφοκυττάρων και APCs
(περιβάλλονται ή μη από κάψα)
- εντοπίζονται στις πύλες εισόδου των παθογόνων

- γαστρεντερικό σωλήνα

GALT (*gut-associated lymphoid tissue*)

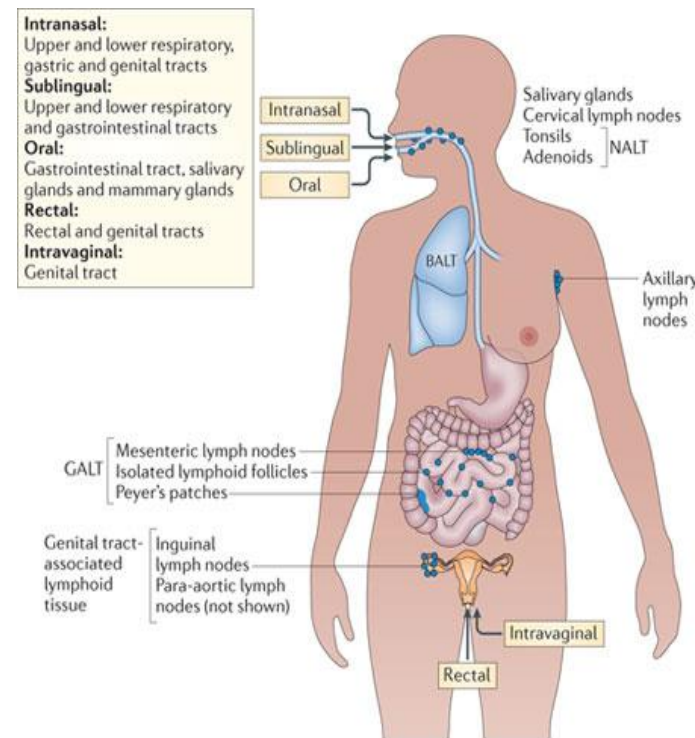
- αναπνευστικό σωλήνα

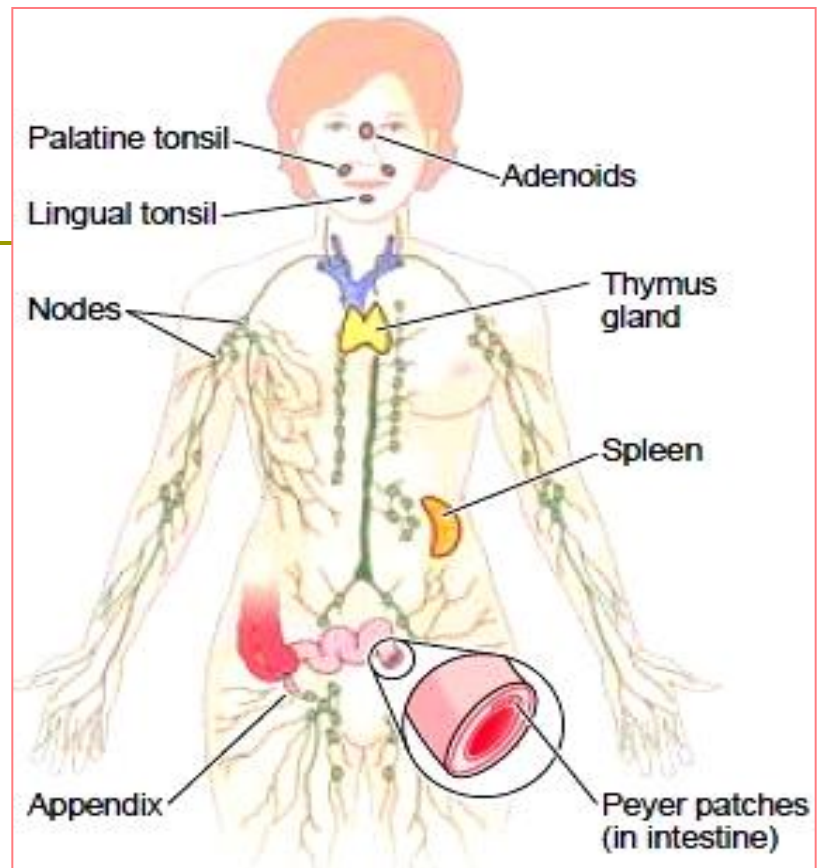
BALT (*bronchial-associated lymphoid tissue*)

NALT (*nose-associated lymphoid tissue*)

- ουροποιογεννητικό σωλήνα

VALT (*vulvovaginal-associated lymphoid tissue*)





- αμυγδαλές
 - αδενοειδείς εκβλαστήσεις
 - σκωληκοειδής απόφυση
 - πλάκες του Peyer
- παλαιότερα θεωρούνταν ως ανεξάρτητα περιφερικά λεμφικά όργανα
- σήμερα όμως ταξινομούνται ως GALT

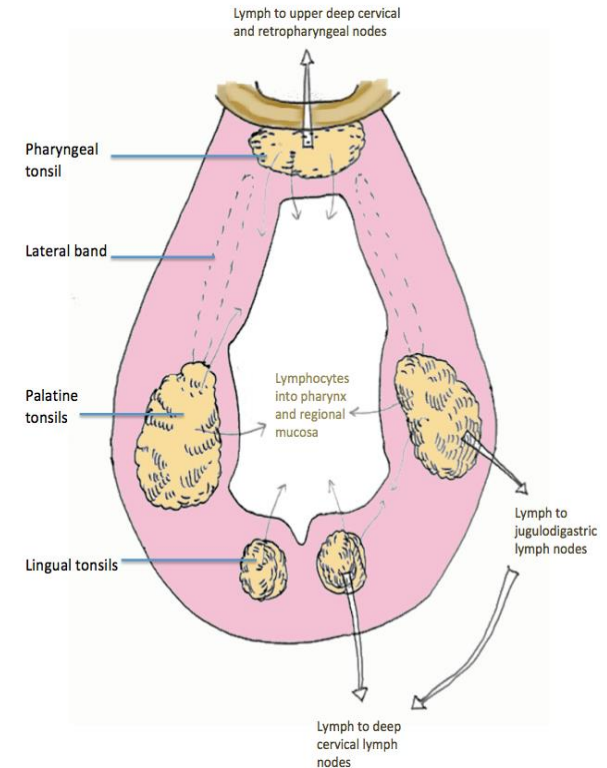
δακτύλιος του Waldeyer

- αποτελείται από
 - αμυγδαλές
 - αδενοειδείς εκβλαστήσεις
 - λεμφαδένες ανώτερου αναπνευστικού

- προστατεύει

- αντίστοιχη περιοχή
- εγκέφαλο

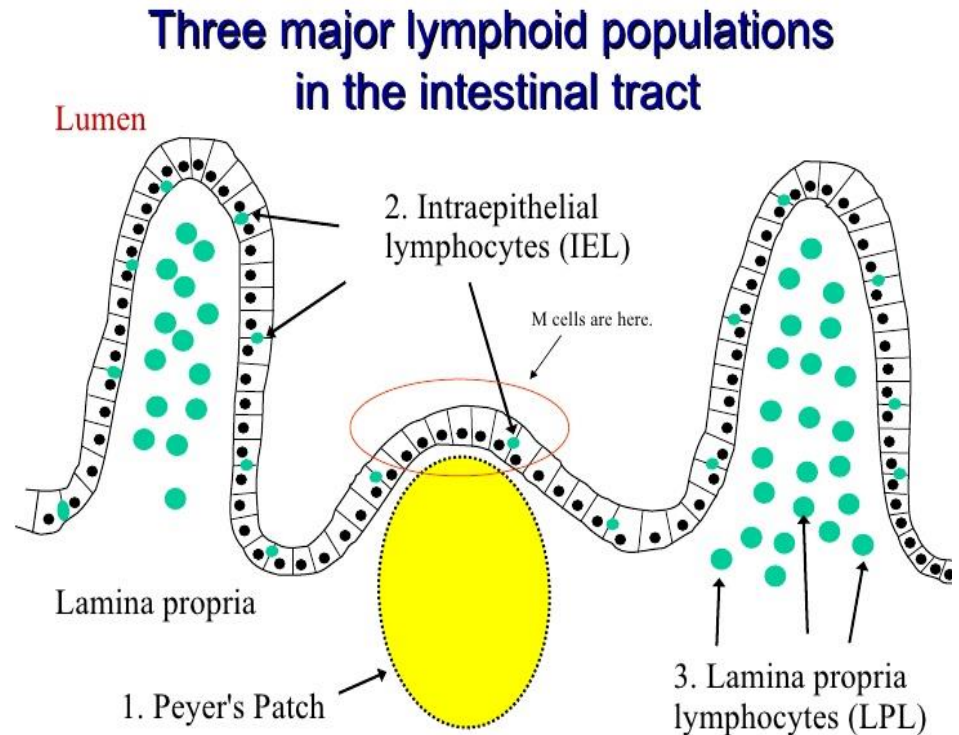
(από μόνος του διαθέτει λίγους αμυντικούς μηχανισμούς)



Λεμφοκύτταρα του βλεννογόνου της ΓΟ

ανευρίσκονται σε μεγάλο αριθμό σε 3 περιοχές:

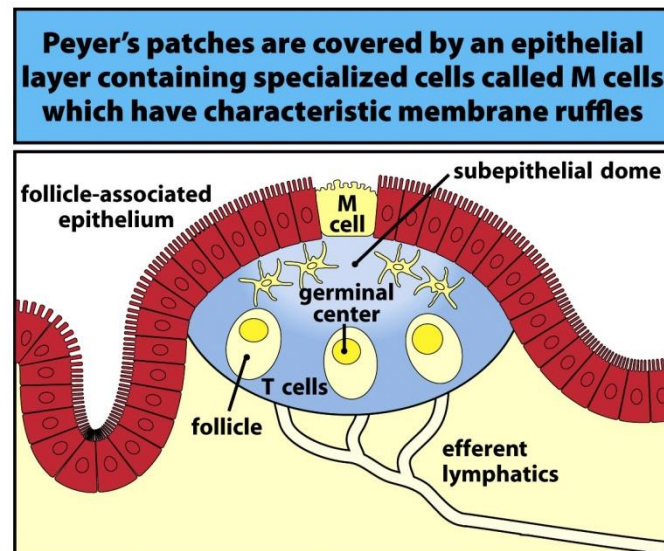
- επιθηλιακή στιβάδα
- lamina propria
- διάσπαρτα
- οργανωμένους σχηματισμούς (π.χ. πλάκες του Peyer)



πλάκες του Peyer

- εντοπίζονται στον κατώτερο ειλεό
- φέρουν κεντρικές περιοχές πλούσιες σε B κύτταρα
 - συχνά περιέχουν βλαστικά κέντρα
 - περιβάλλονται από περιοχές CD4⁺ T κυττάρων
- περιβάλλονται από εξειδικευμένα επιθηλιακά κύτταρα

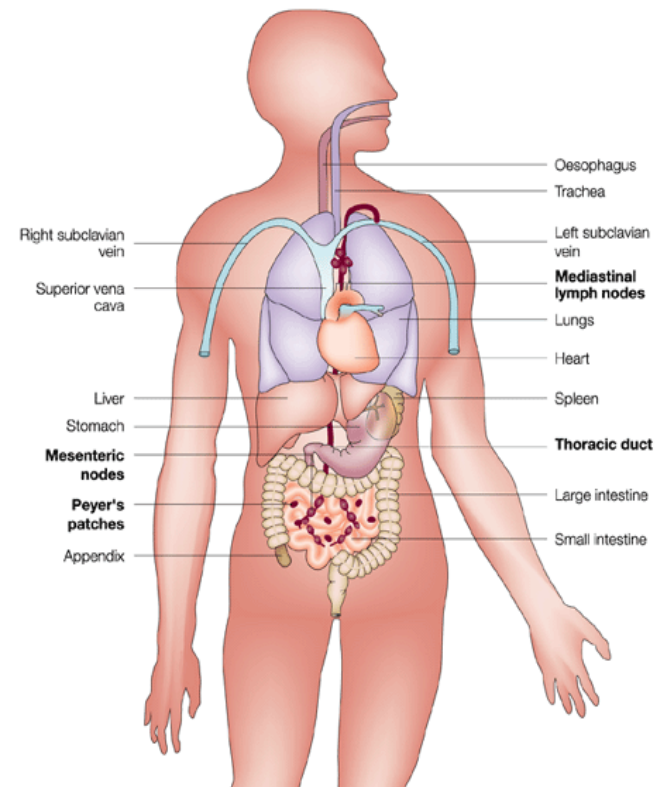
M κύτταρα (*microfold-M cells*)



μη οργανωμένος λεμφικός ιστός

μεγάλος αριθμός λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων
ανευρίσκονται **βλεννογόνο**

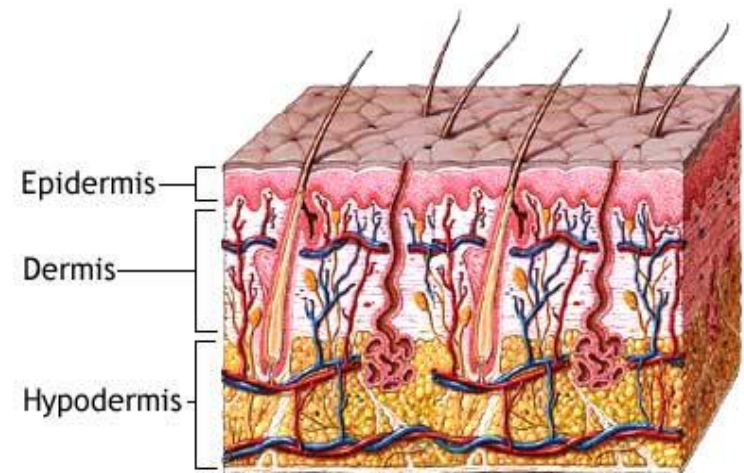
- στομάχου
- λεπτού εντέρου
- παχέος εντέρου
- ανώτερων & κατώτερων αεραγωγών
- άλλων οργάνων



ανοσιακό σύστημα του δέρματος

δέρμα

- είναι το μεγαλύτερο όργανο του σώματος
- αποτελεί **σημαντικό φυσιολογικό φραγμό** μεταξύ του οργανισμού και του εξωτερικού περιβάλλοντος
- **συμμετέχει ενεργά στην άμυνα** ⇒
ικανότητα να επάγει και να υποστηρίζει
τοπικές ανοσιακές και
φλεγμονώδεις αντιδράσεις
- έχει δύο στιβάδες
 - **επιδερμίδα**
 - **χόριο**



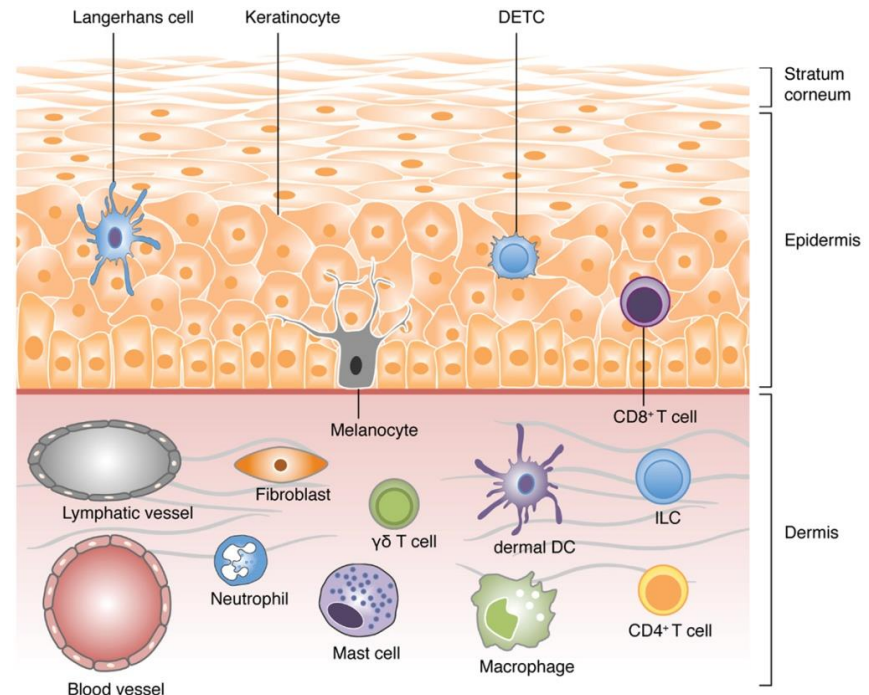
επιδερμίδα

περιέχει

- **κερατινοκύτταρα**
(παράγουν αρκετές κυτταροκίνες που συμβάλλουν
- αντιδράσεις της φυσικής ανοσίας
- δερματική φλεγμονή
- **μελανοκύτταρα**
- **ενδοεπιθηλιακά Τ κύτταρα (CD8+)**
- **κύτταρα του *Langerhans***

άωρα δενδριτικά του δέρματος

σχηματίζουν ένα σχεδόν συνεχές δίκτυο
ικανά να συλλαμβάνουν τα αντιγόνα
που εισέρχονται μέσω του δέρματος



επανακυκλοφορία των λεμφοκυττάρων (lymphocytes recirculation)

μεταξύ των λεμφικών οργάνων

μέσω αιματικής και λεμφικής κυκλοφορίας

- είναι μια **πολύπλοκη διεργασία**
- βασίζεται στις αλληλοεπιδράσεις λεμφοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων
- υπολογίζεται ότι κάθε ώρα επανακυκλοφορεί ~ 2% της δεξαμενής των λεμφοκυττάρων

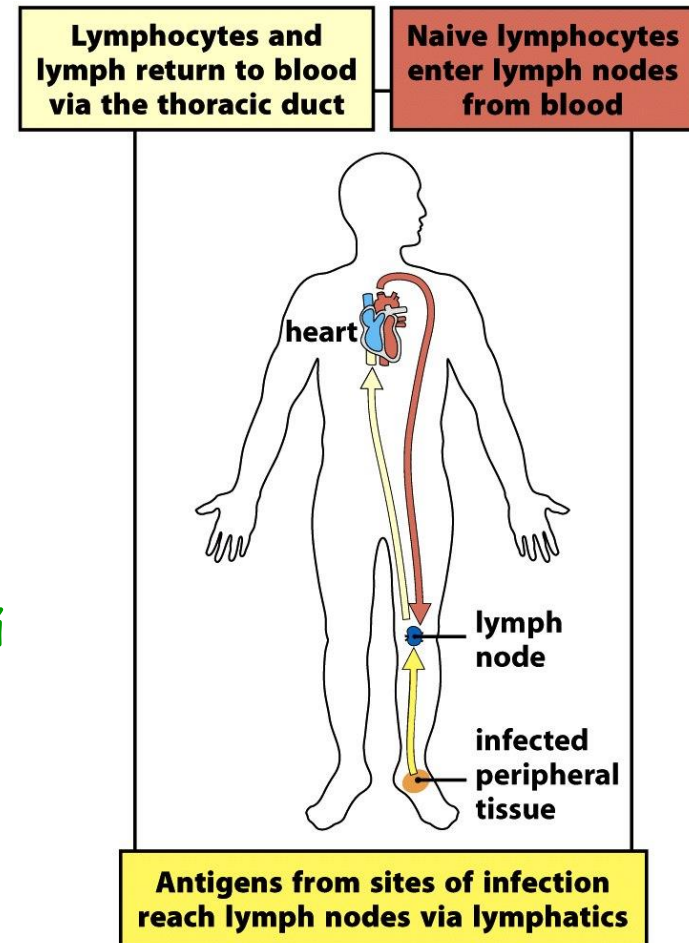


Figure 1-17 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Λειτουργικές μονάδες του ανοσιακού συστήματος

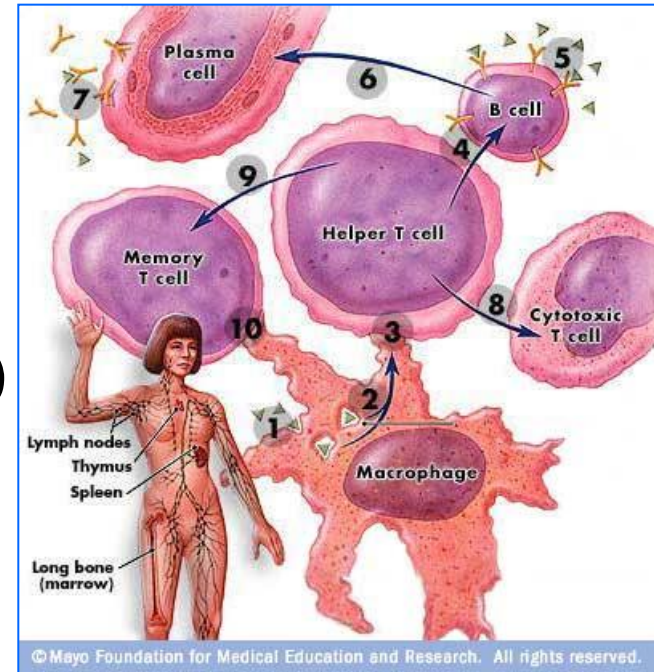
➤ οργανωμένος λεμφικός ιστός

➤ κύτταρα

(φαγοκύτταρα, NK, δενδριτικά, λεμφοκύτταρα)

➤ διαλυτές ουσίες

(ανοσοσφαιρίνες, κυτταροκίνες, χημειοκίνες)



αν το ανοσιακό σύστημα αποτύχει στο ρόλο του

οργανισμός οδηγείται σε ανοσοπαθολογικές καταστάσεις

- **αυτοάνοσα νοσήματα**

(οργανισμός στρέφεται έναντι «ιδίων» συστατικών)

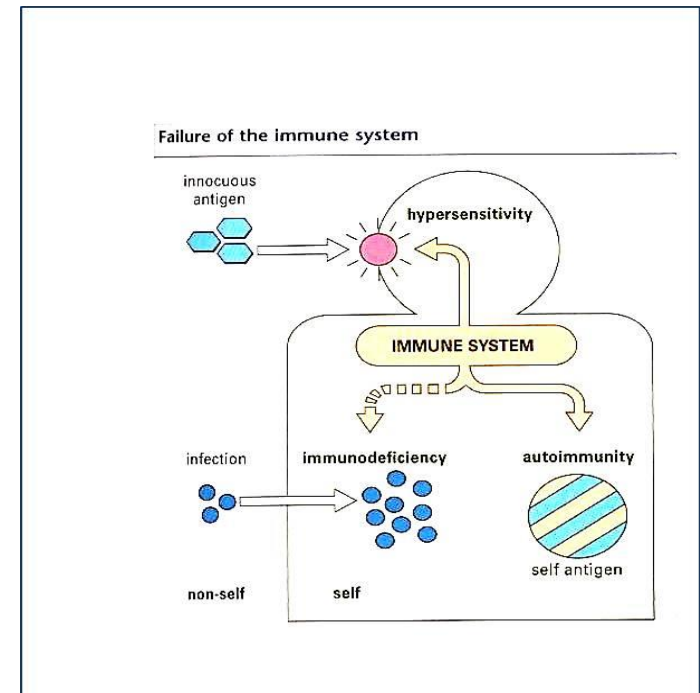
- **αντιδράσεις υπερευαισθησίας**

(οργανισμός αντιδρά σε αβλαβείς ουσίες
π.χ. τροφές ή φάρμακα)

- **ανοσοανεπάρκειες**

(ανεπαρκής λειτουργία σε ένα
ή περισσότερα σκέλη της ανοσοαπάντησης)

- **κακοήθειες** (ανεπαρκής ανοσοεπιτήρηση)



σας ευχαριστώ

