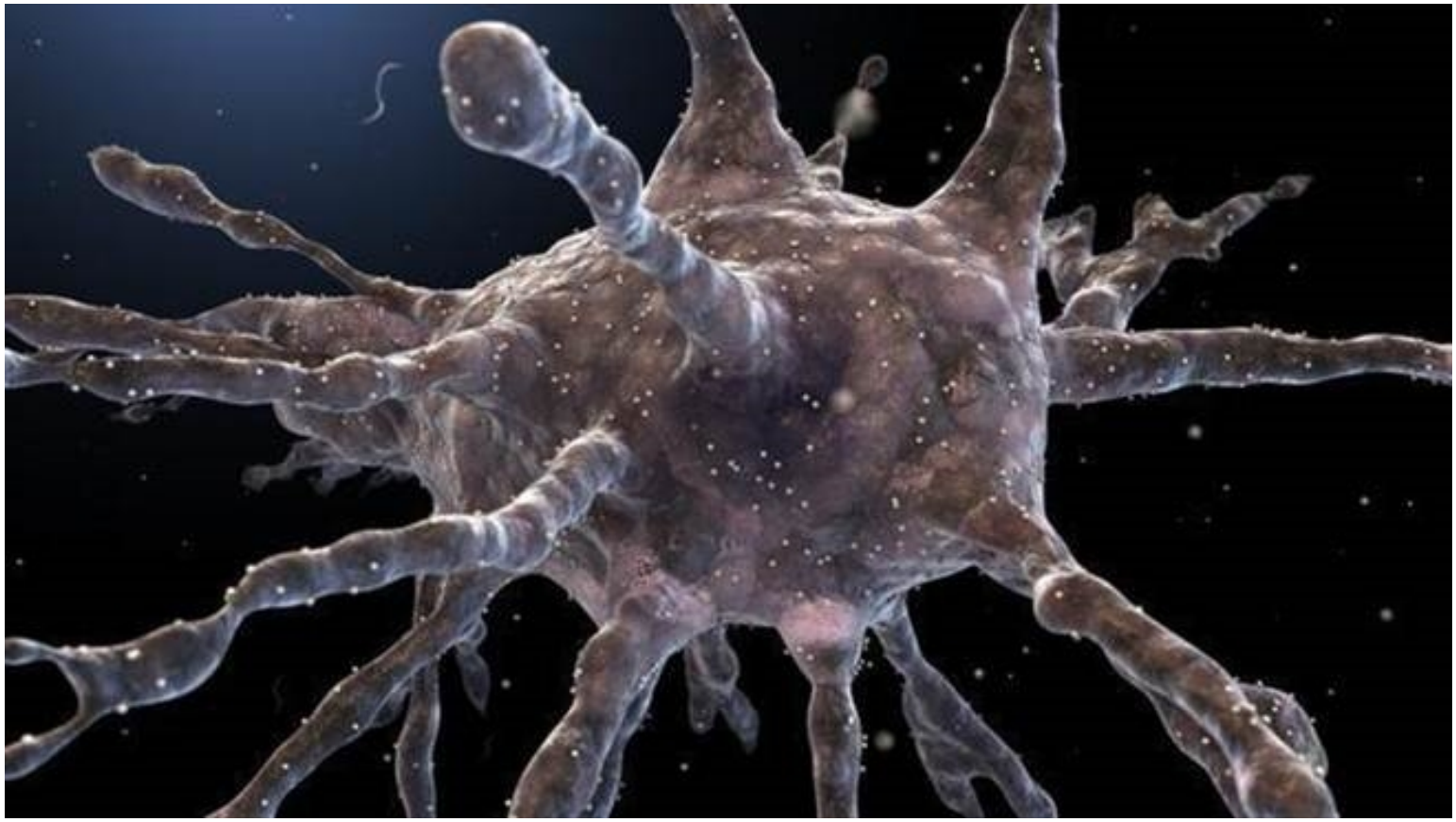
Αντιγονοπαρουσίαση και Δενδριτικά Κύτταρα



Θέμις Αλισσάφη
talissafi@bioacademy.gr
Εργαστήριο Ανοσολογικής Ρύθμισης
Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών
Ακαδημίας Αθηνών

ΑΚΑΔΗΜΙΑ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΙΒΕΑΑ
ΙΔΡΥΜΑ ΙΑΤΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΡΕΥΝΩΝ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

Φυσική Ανοσία (Metchnikoff, 1908):

✓Άμεση απόκριση σε παθογόνα

✓Αναγνώριση αρχέγονων μικροβιακών προϊόντων

✓ μη «αντιγόνο-ειδική»

Επίκτητη Ανοσία (Ehrlich, 1908):

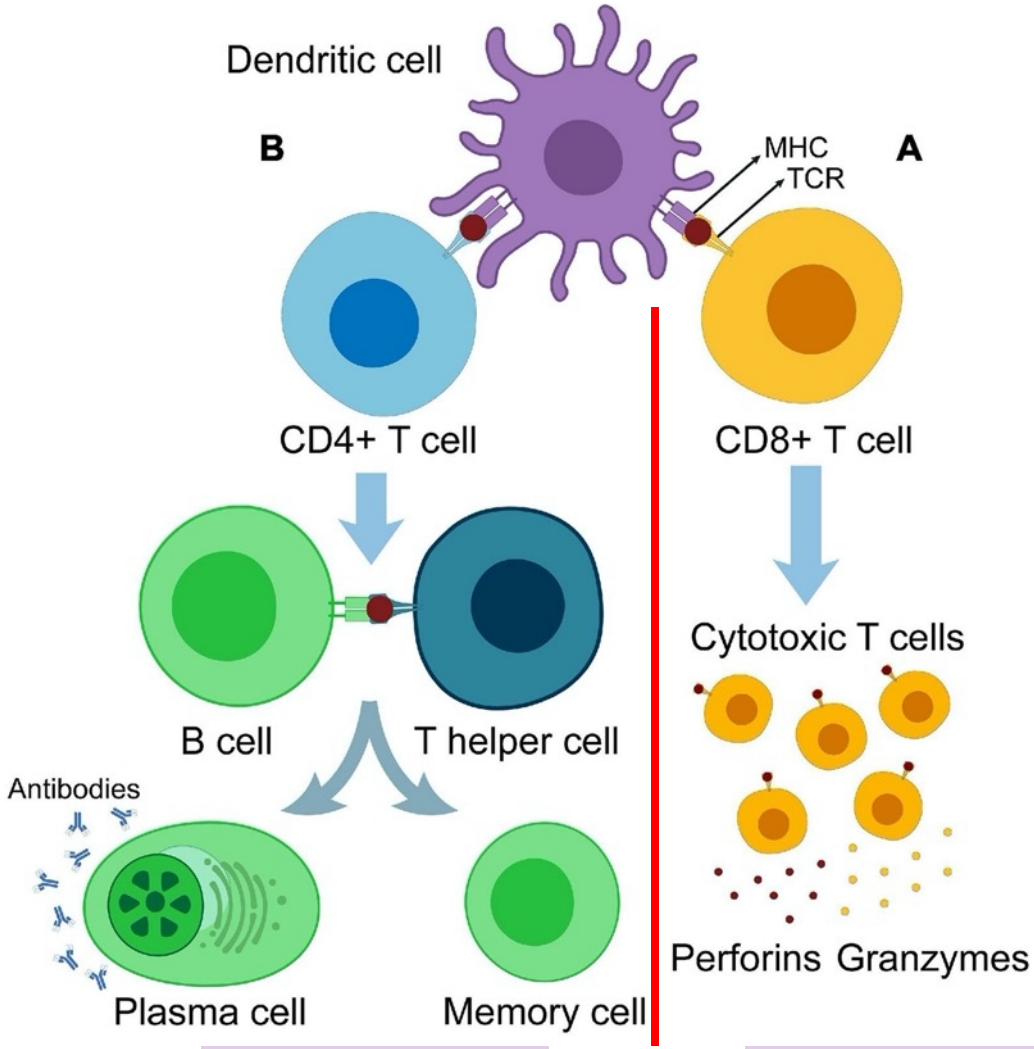
✓ Ειδικά αντισώματα

✓ Απόκριση σε πολλαπλά αντιγόνα

✓ Ενεργοποίηση Τ- και Β- κυττάρων

✓ Μνήμη

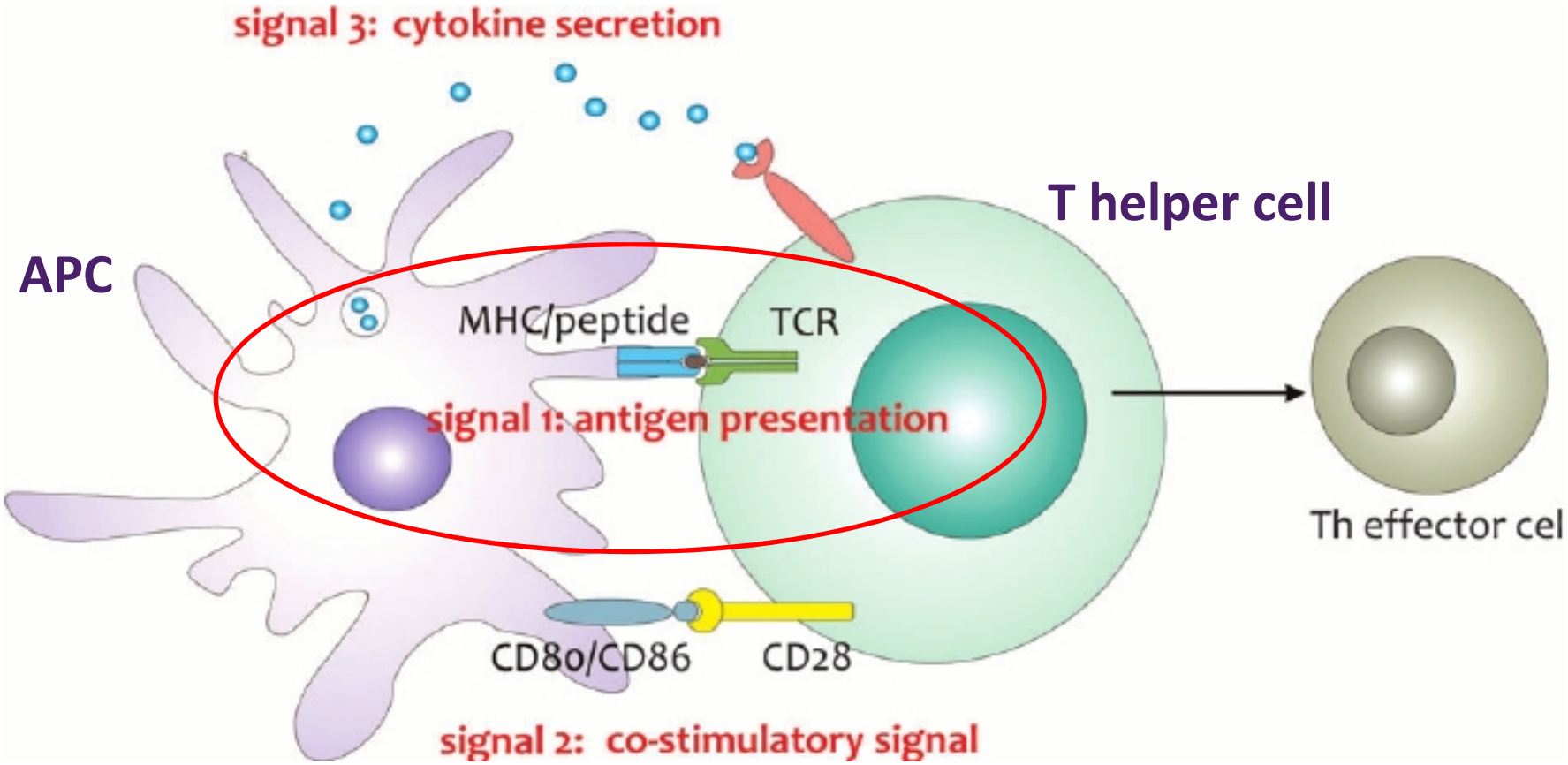
Βασική Ανοσολογική απόκριση



Humoral Immunity

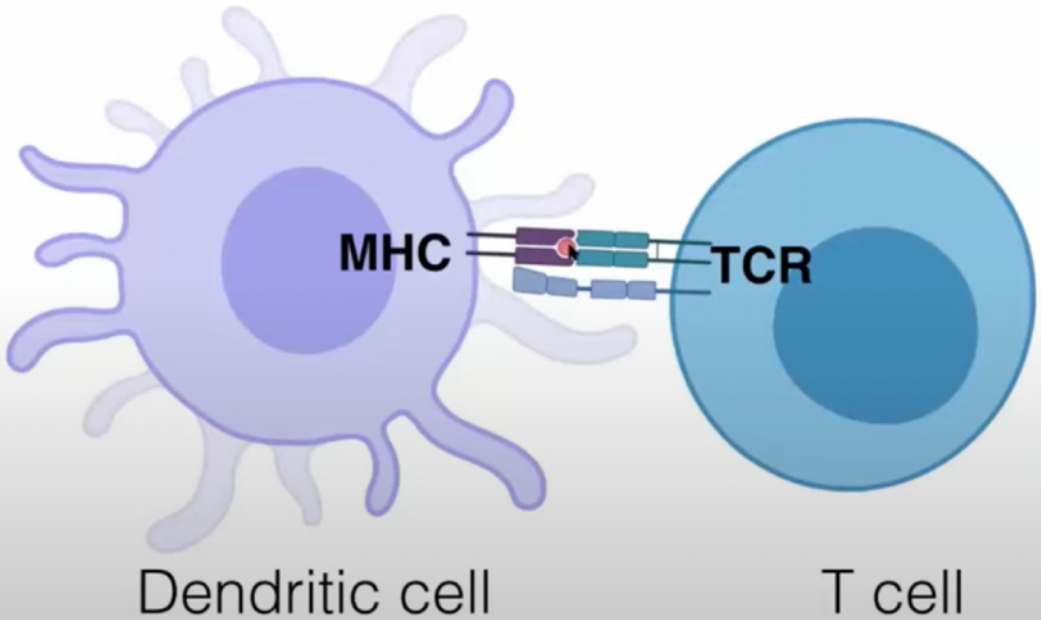
Cellular Immunity

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



Antigen Presenting Cell (APC)

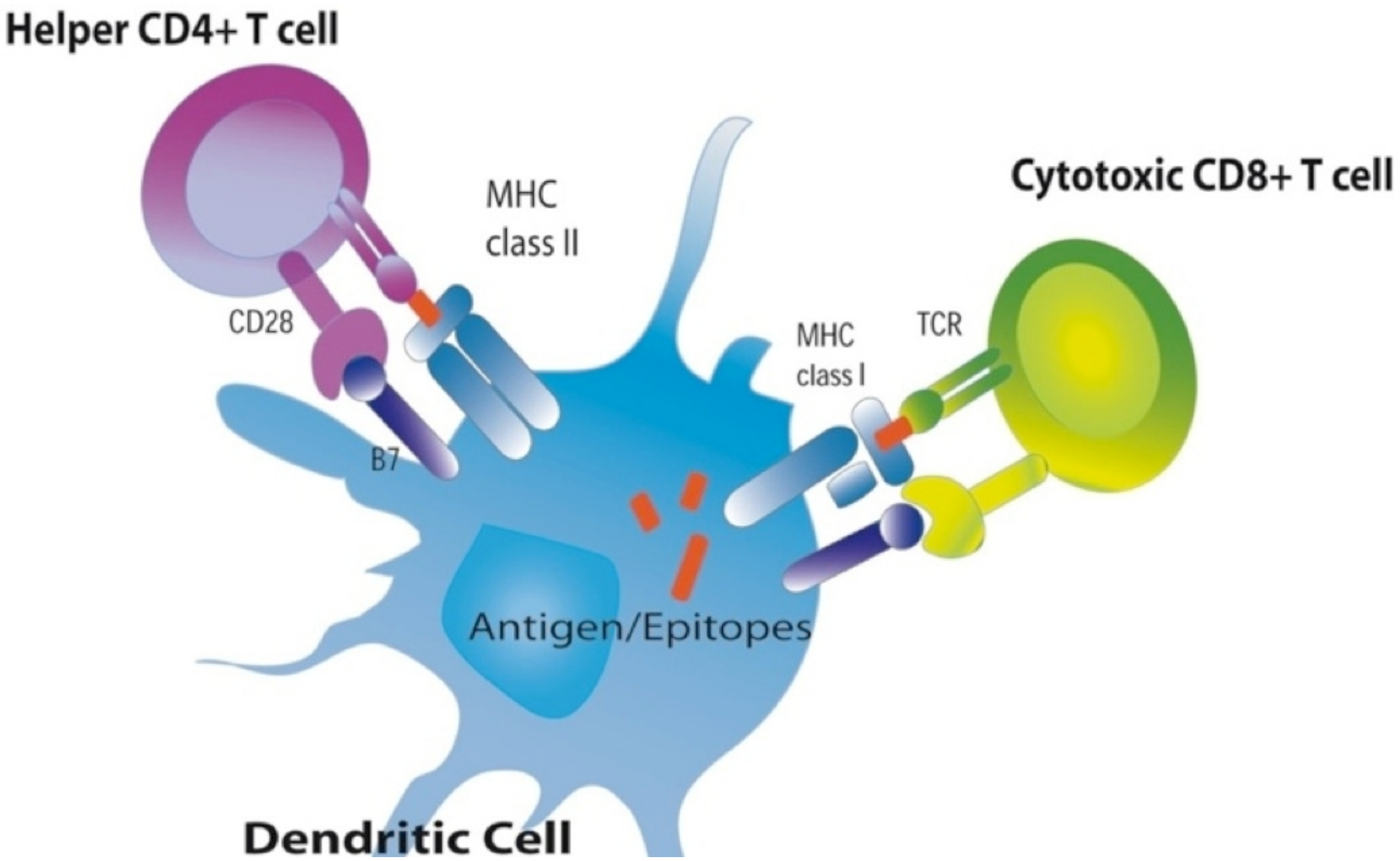
1ο σήμα ενεργοποίησης Τ κυττάρων: παρουσίαση αντιγόνου μέσω μορίων MHC στα Τ κύτταρα



Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας: MHC: Major Histocompatbility complex

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

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



Η δομή του CD4 και CD8

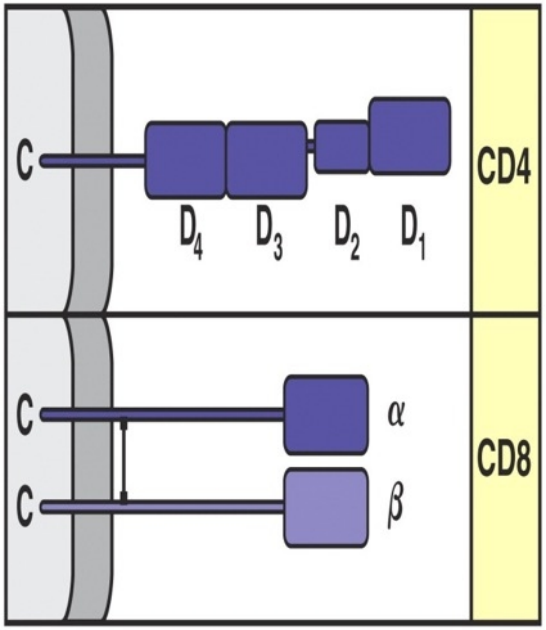
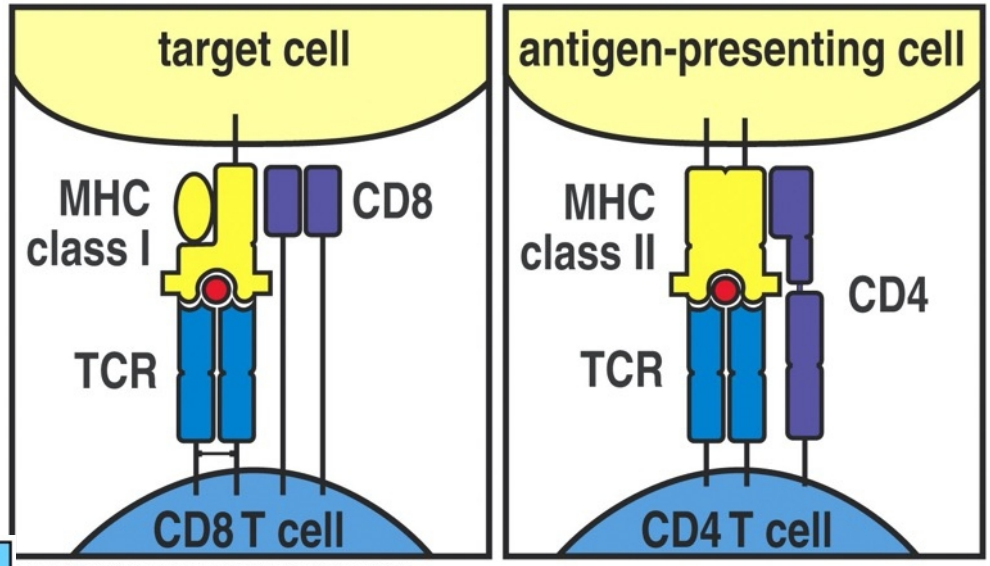


Figure 3-10 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Το μόριο MHCI παρουσιάζει αντιγόνα στα $CD8^+$ T κύτταρα, ενώ το MHCII μόριο παρουσιάζει στα $CD4^+$ T κύτταρα:



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

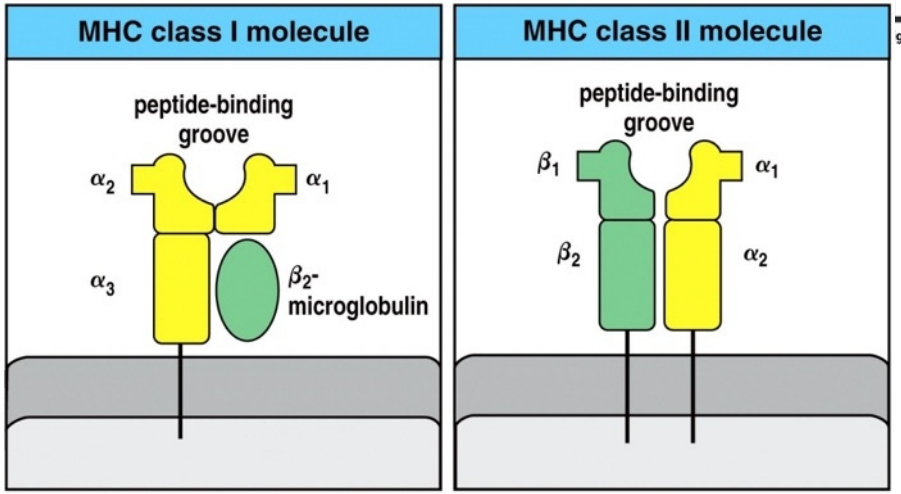


Figure 3-13 part 1 of 2 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

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

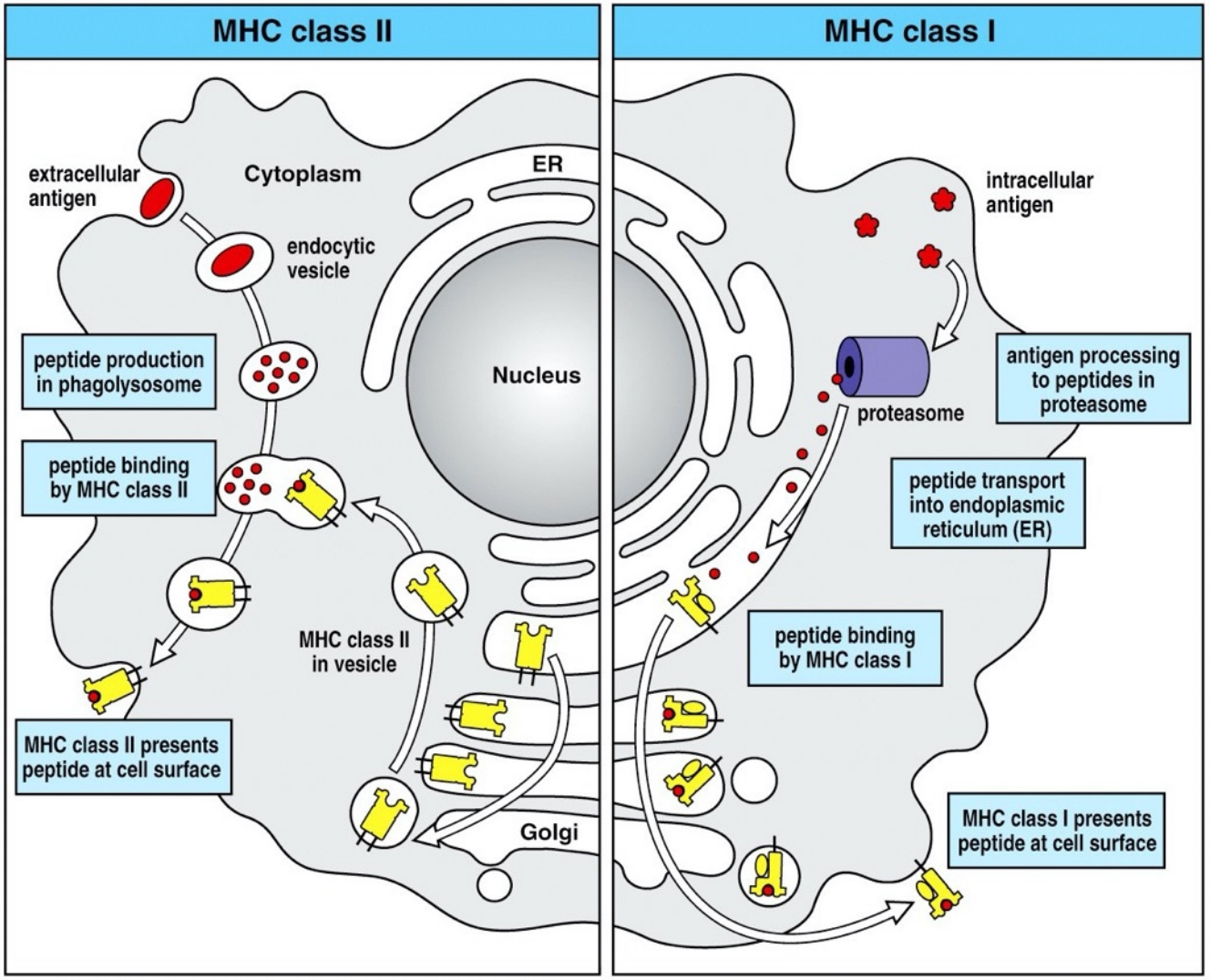
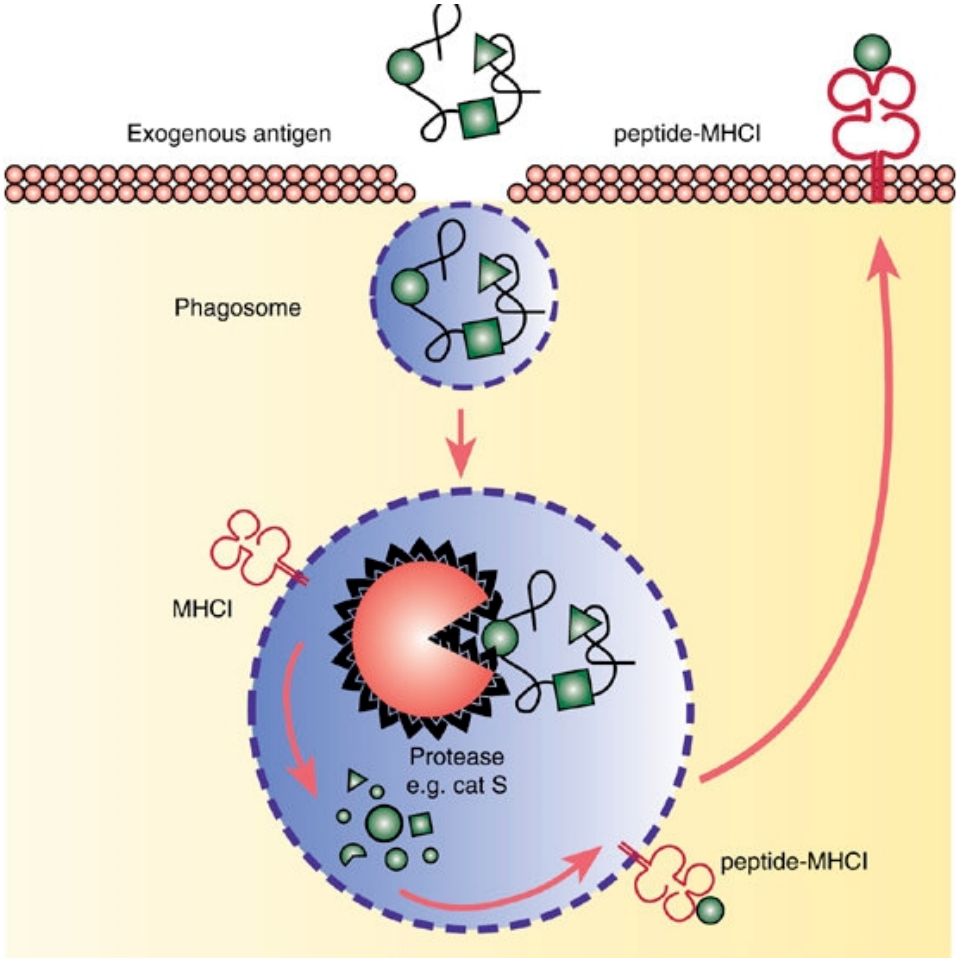


Figure 3-19 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Μπορεί η κλασική αντιγονοπαρουσίαση μέσω MHC class I και class II να εξηγήσει πλήρως την παρουσίαση όλων των αντιγόνων?

Πρόβλημα: Τα αντιγόνα των εμβολίων είναι εξω-κυττάρια ωστόσο επάγουν κυτταροτοξικές CD8$^+$ T κυτταρικές αποκρίσεις.

Τα εξωκυττάρια αντιγόνα πρέπει να είναι ικανά να μεταφερθούν στο κυτταρόπλασμα προκειμένου να επάγουν τύπου I αποκρίσεις.



Cross presentation = MHC I παρουσίαση εξω-κυττάριων αντιγόνων

κλινική σημασία του HLA συστήματος

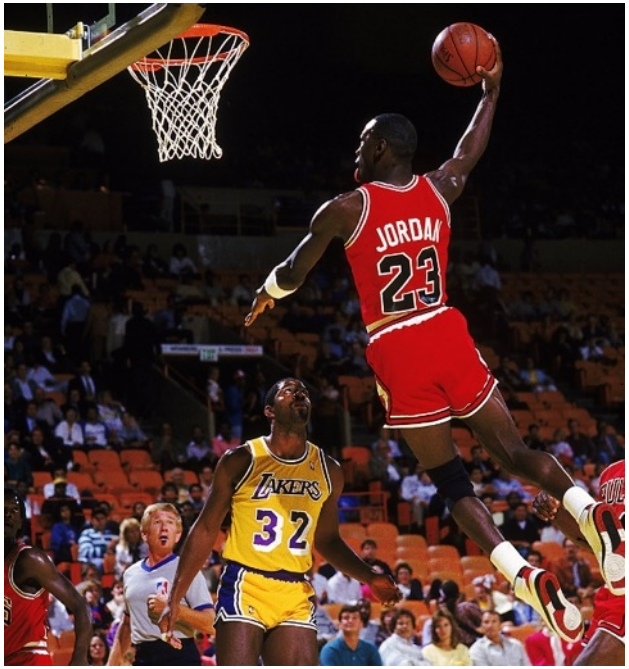
❖ Αναγνώριση αντιγόνων εαυτού

- **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-αλλήλιο
Θυρεοϊδίτιδα 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



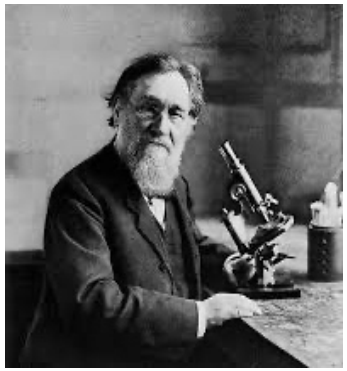
MHC class I:
Εκφράζεται από όλα τα κύτταρα που έχουν πυρήνα προκειμένου να έχουν ιϊκή προστασία από το ανοσοποιητικό σύστημα και για αναγνώριση εαυτού

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 Τ αποκρίσεις
- Προκαλούν την επιθυμητή συνδιέγερση των Τ κυττάρων
- διατηρούν την «ανοχή» στα αντιγόνα εαυτού
- ενεργοποιούνται από μικροβιακά σήματα που προέρχονται από την φυσική ανοσία

Δενδριτικά Κύτταρα: τα ανοσοενισχυτικά της φύσης



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):

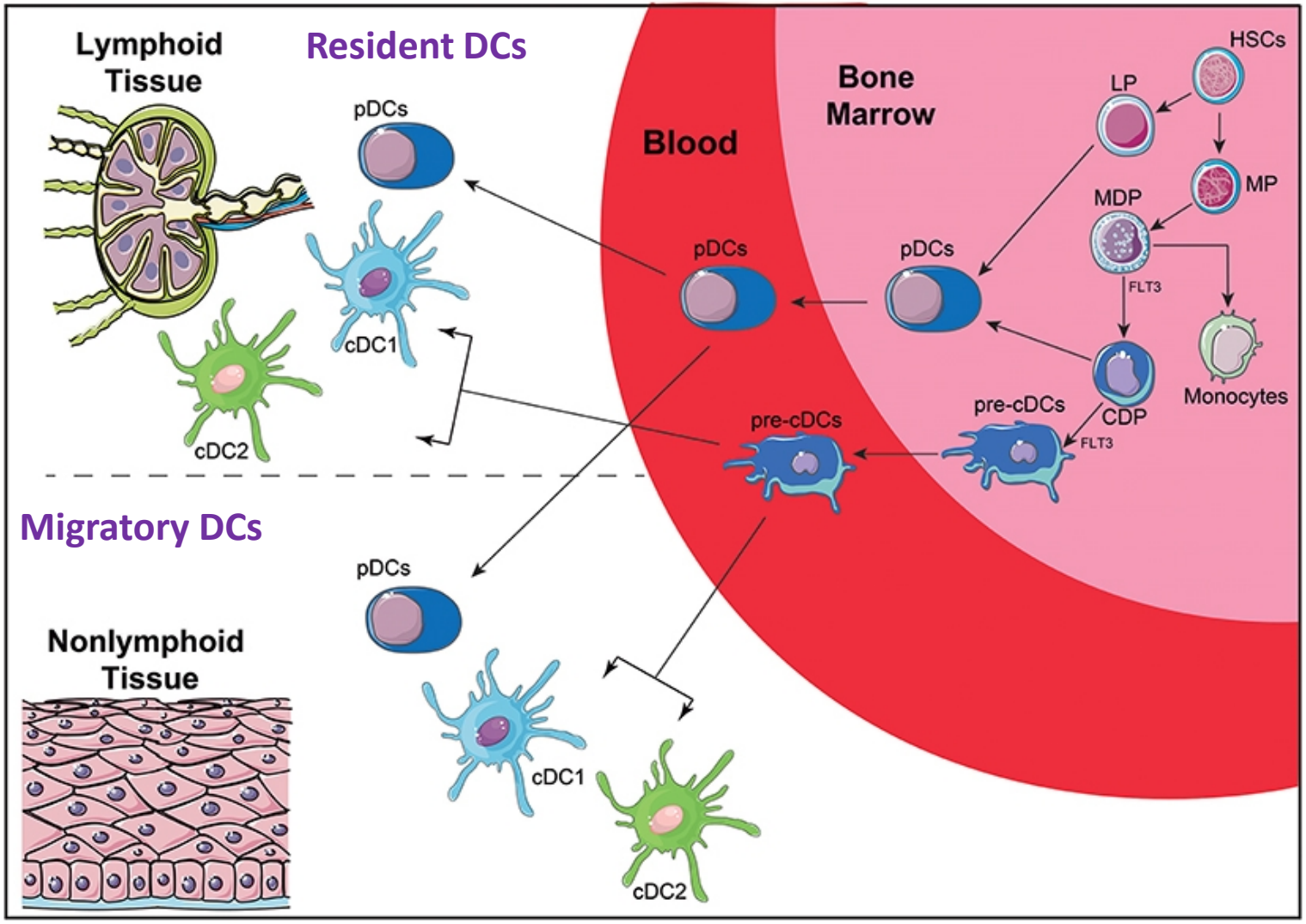
✓Ειδικά αντισώματα

✓ απόκριση σε πολλαπλά αντιγόνα

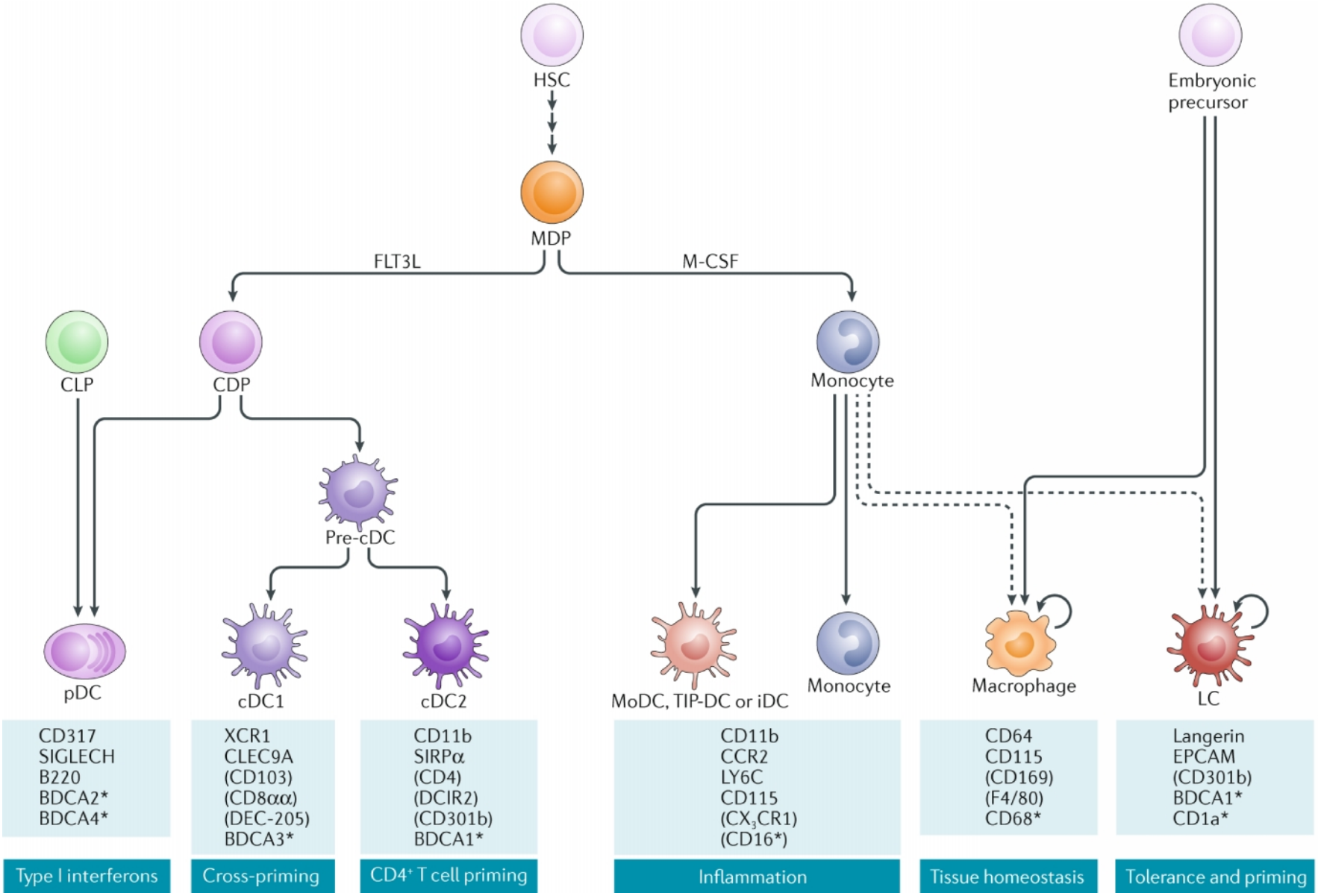
✓ ενεργοποίηση Τ- και Β- κυττάρων

Τύποι Δενδριτικών Κυττάρων

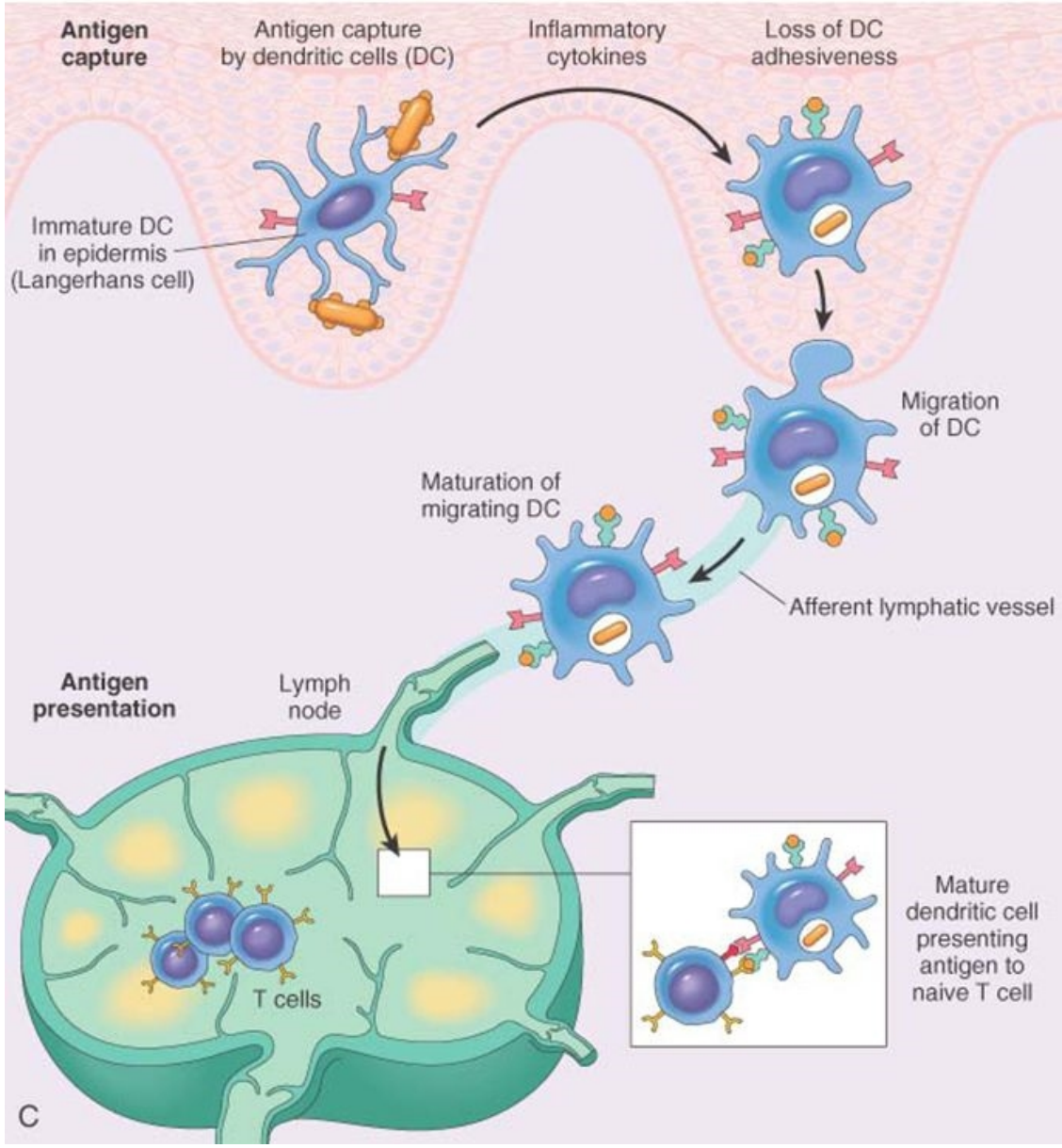
Η κατηγοριοποίηση των DCs βασίζεται στις δραστικές τους ικανότητες και στην τοποθεσία τους



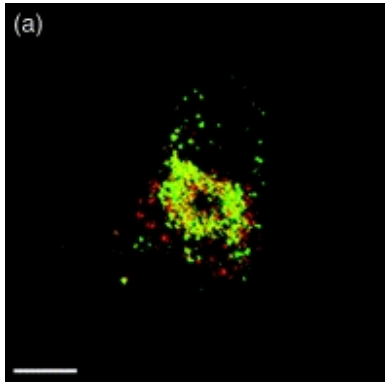
Τύποι Δενδριτικών Κυττάρων

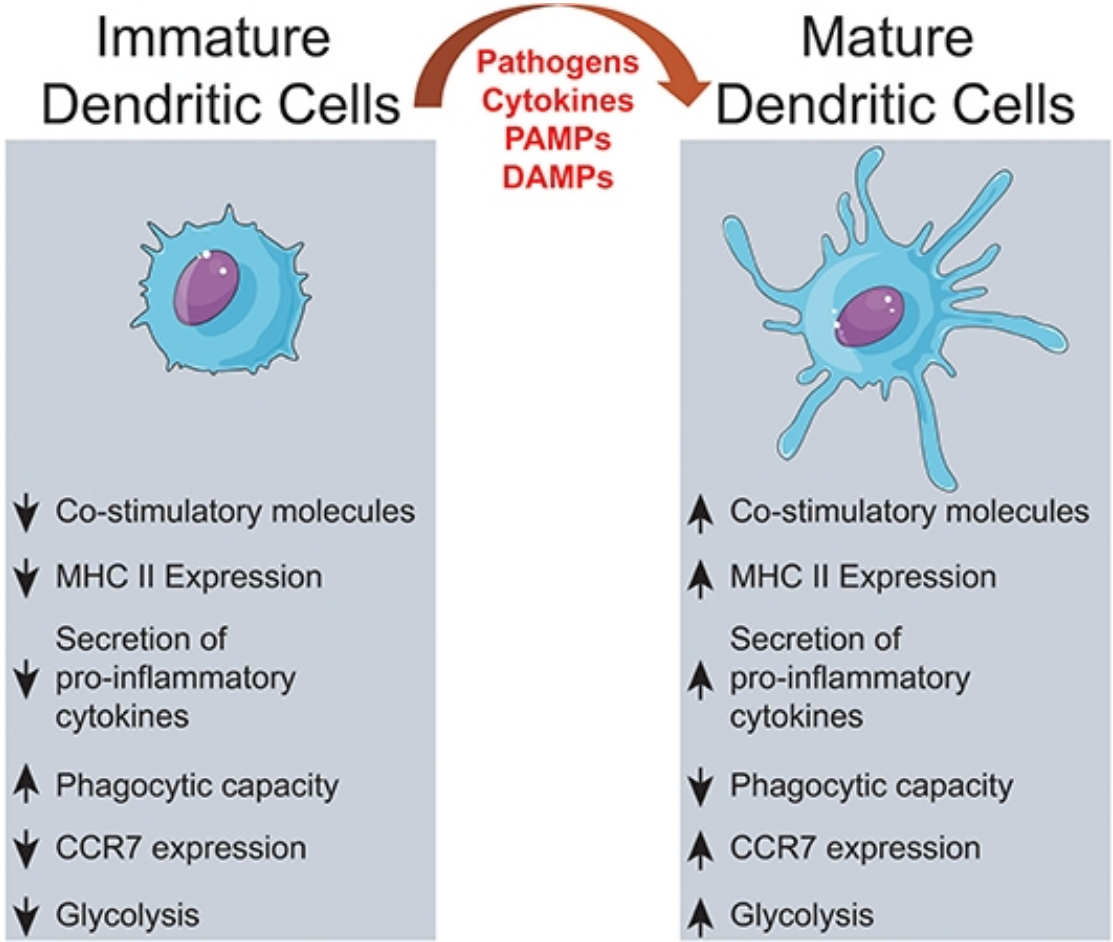


Ωρίμανση Δενδριτικών Κυττάρων

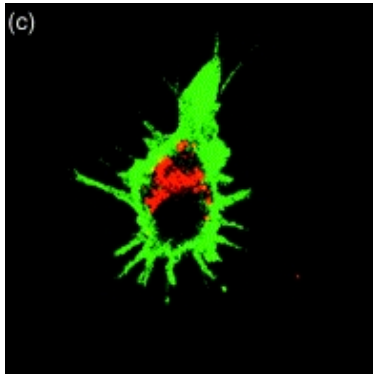


Χαρακτηριστικά της ωρίμανσης των DCs



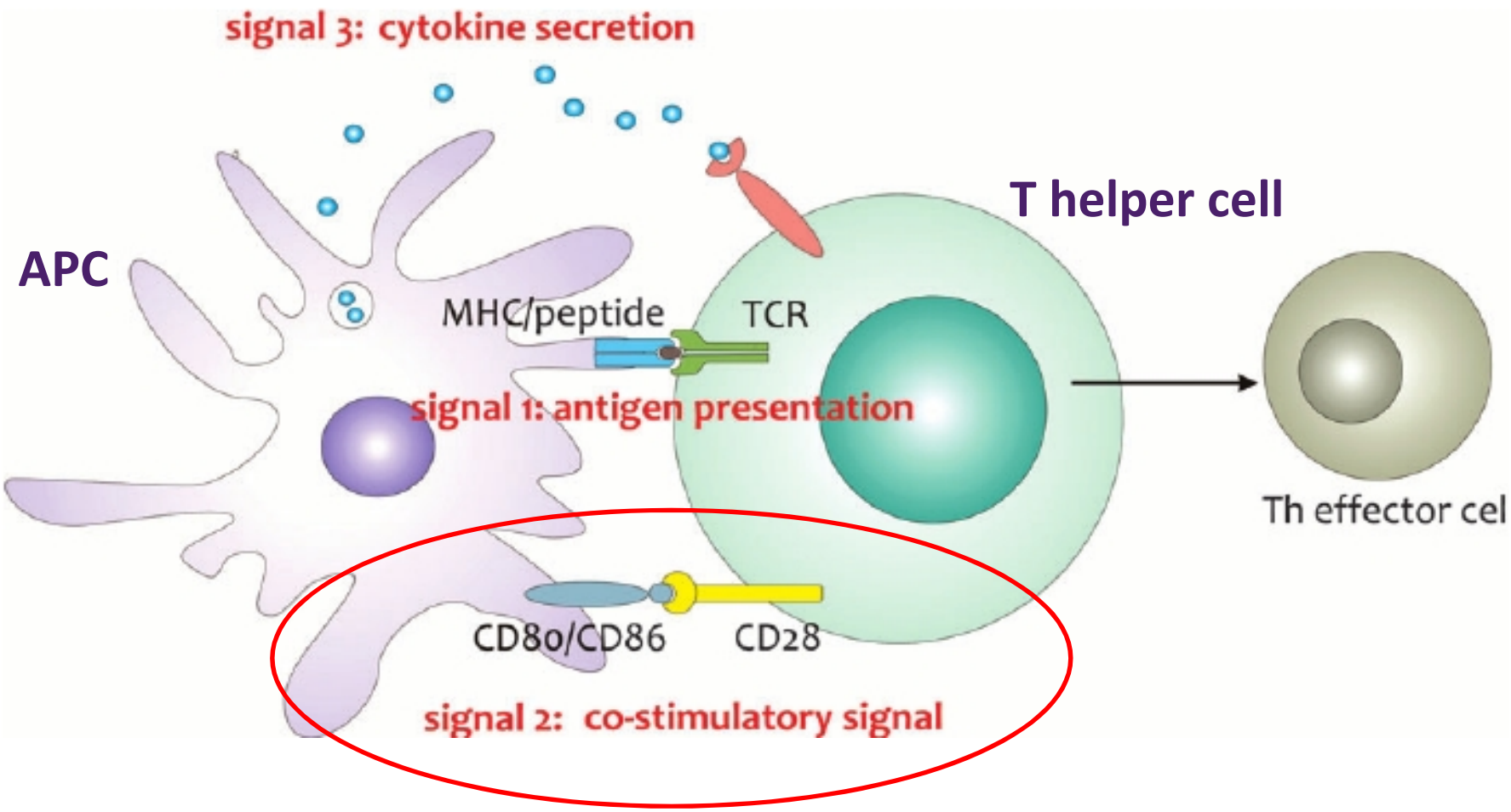


MHC class II (πράσινο) και δείκτης λυσοσώματος Lamp-1 (κόκκινο)



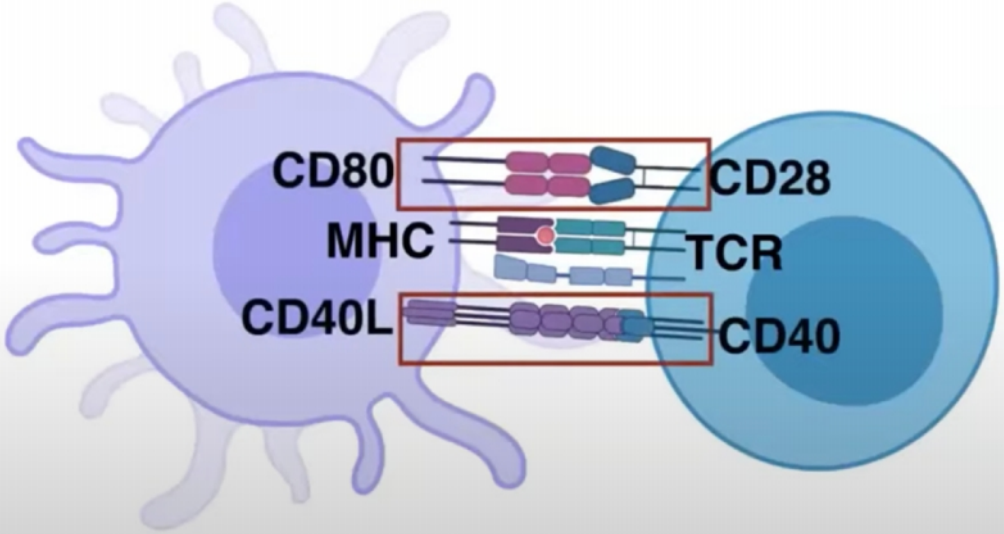
From Mellman et al., TICB 8: 231 (1998)

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

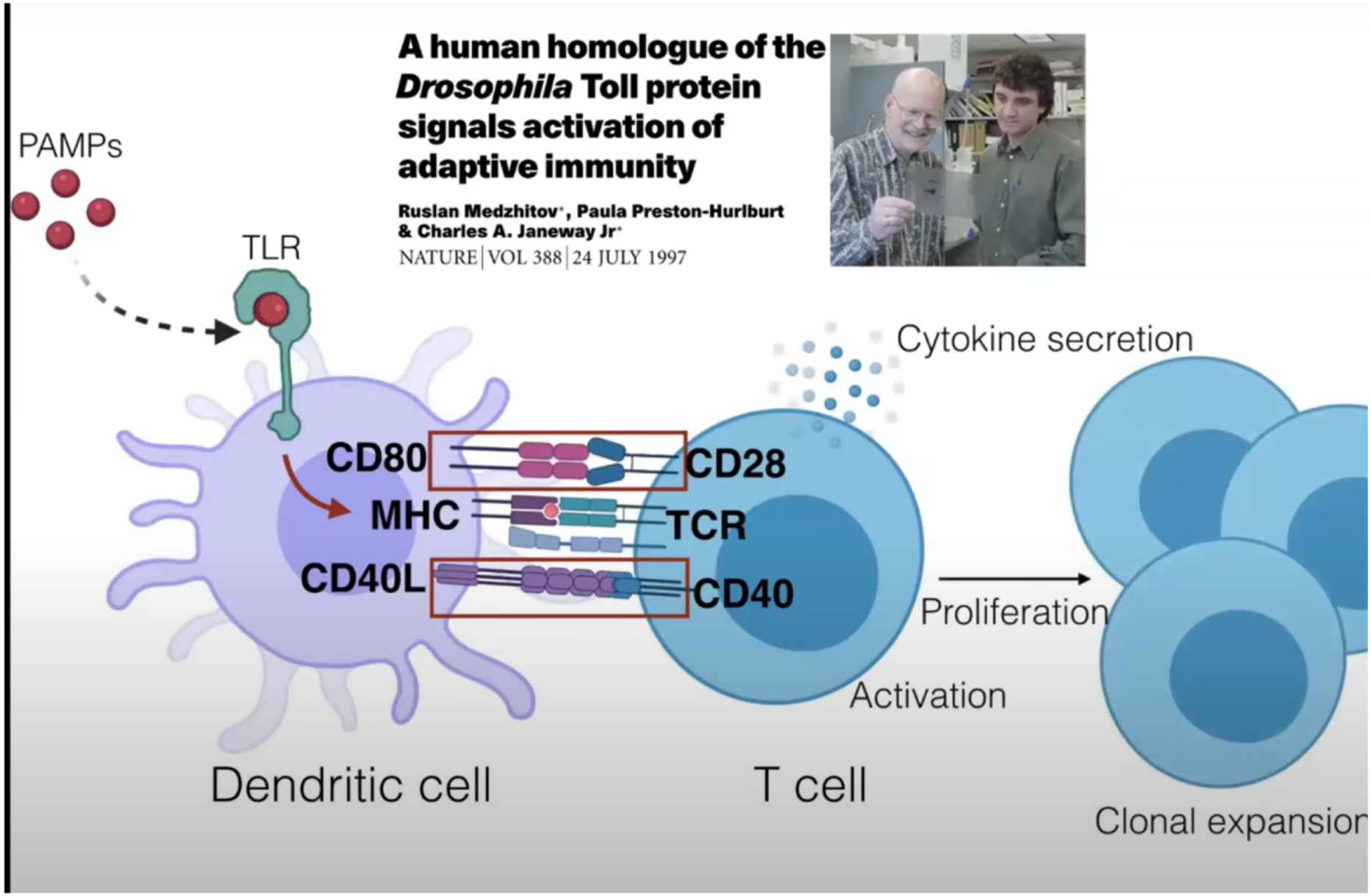


Two signal requirement for T cell activation

And this second signal is co-stimulatory molecules
However co-stimulatory molecules are not constituvely expressed on an APC
they also reguire a stimulus in order to be up-regulated

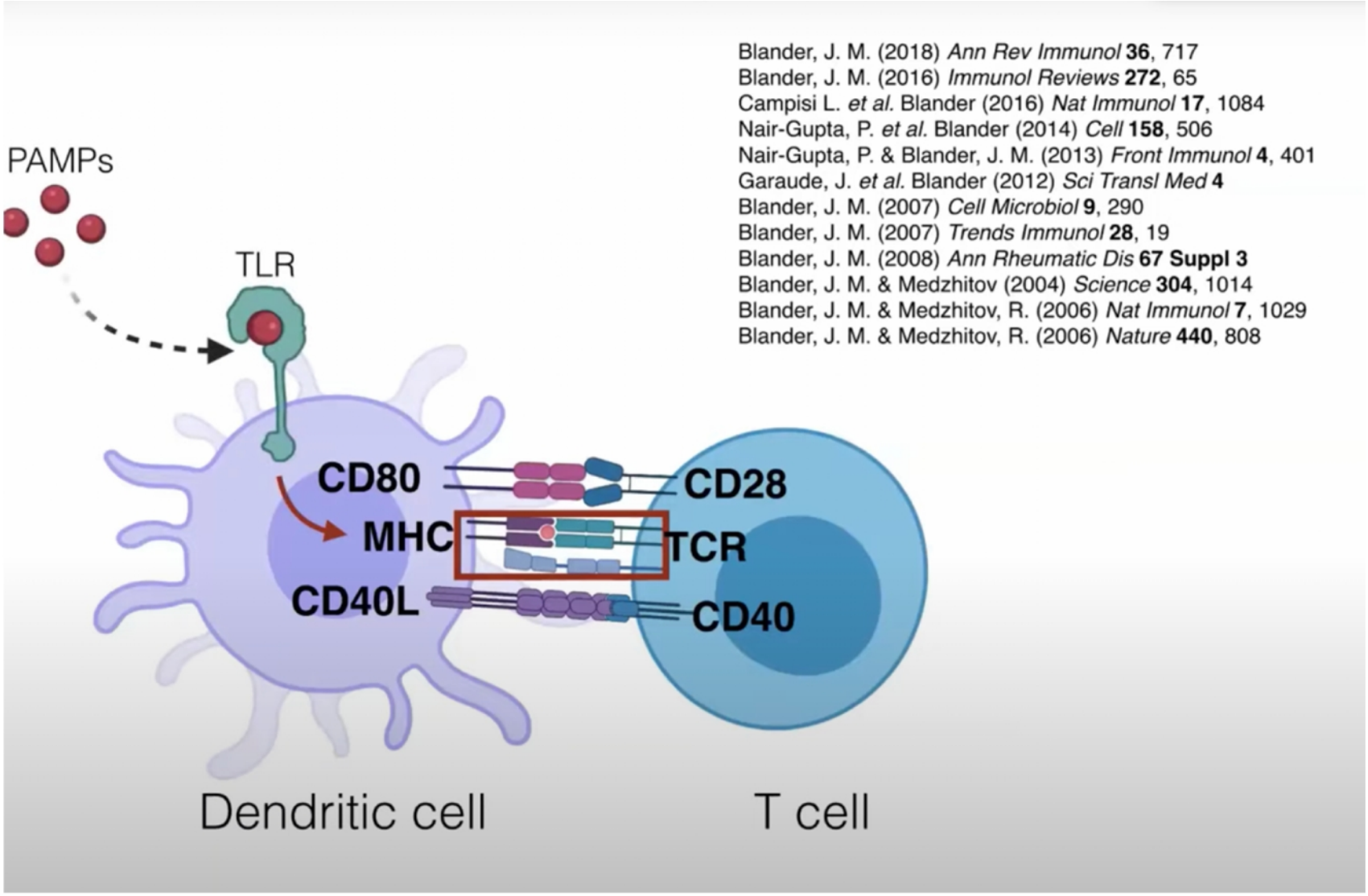


Two signal requirement for T cell activation



Two signal requirement for T cell activation

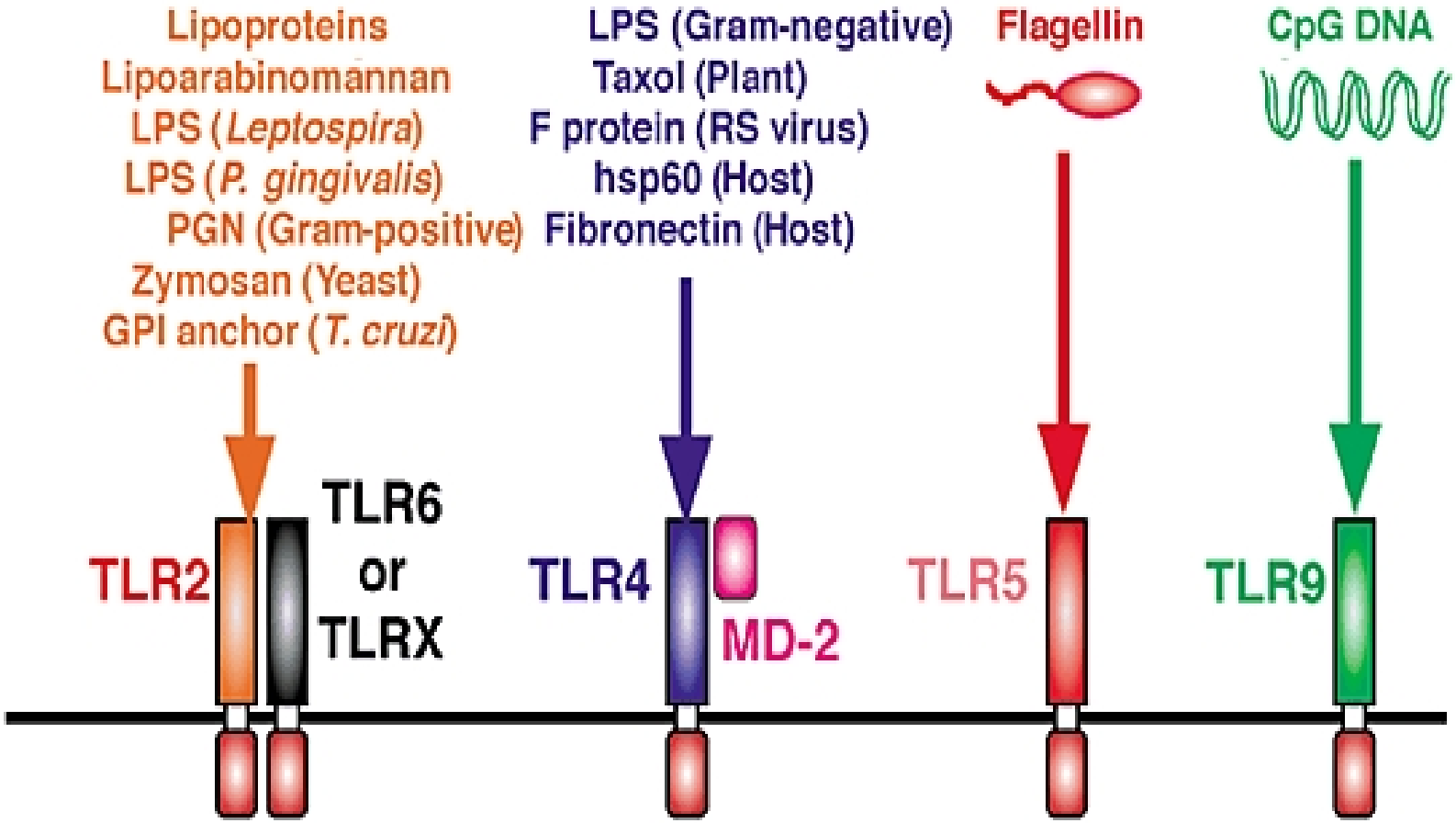
Recent evidence proves that first signal is also up-regulated by PAMPS

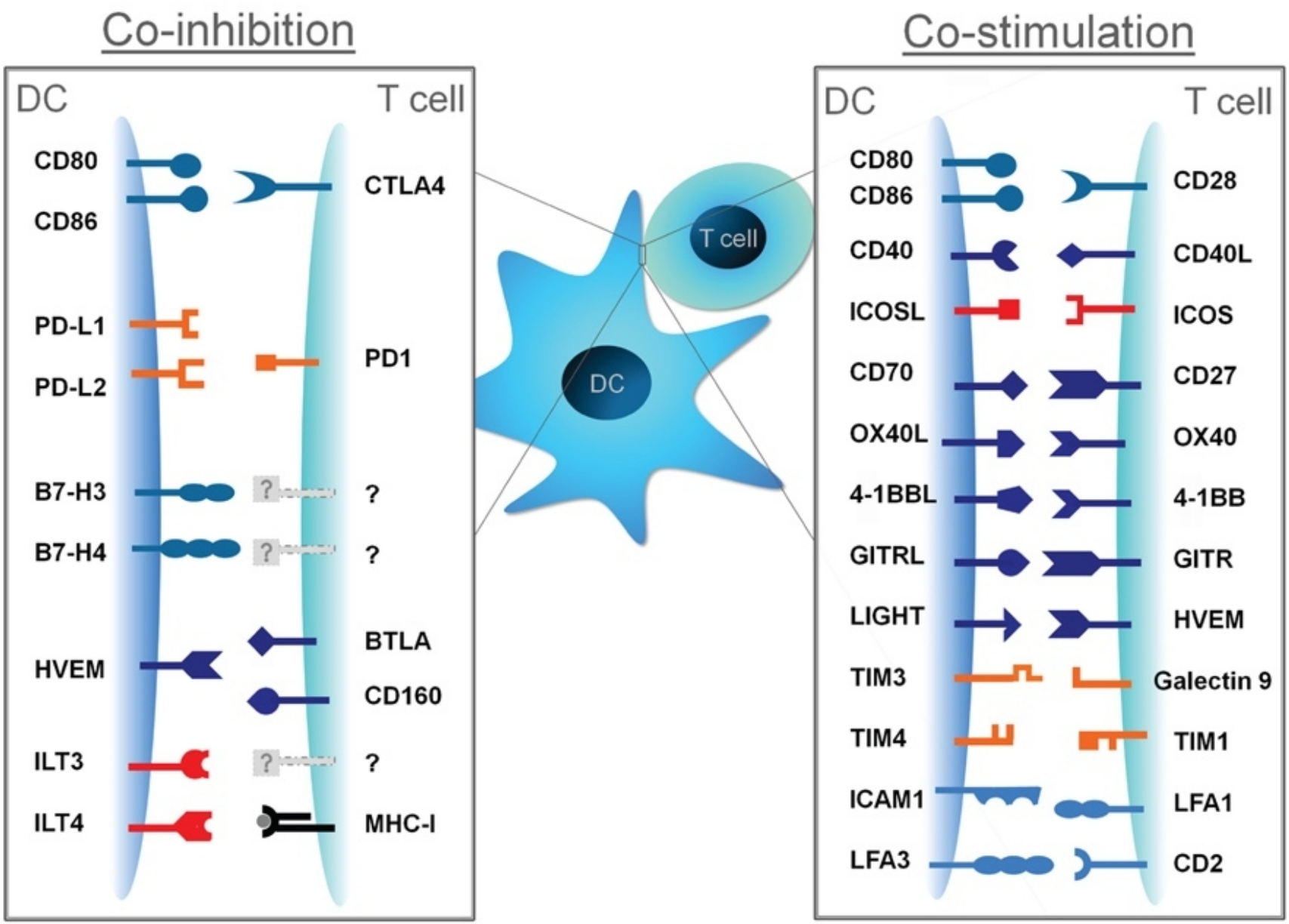


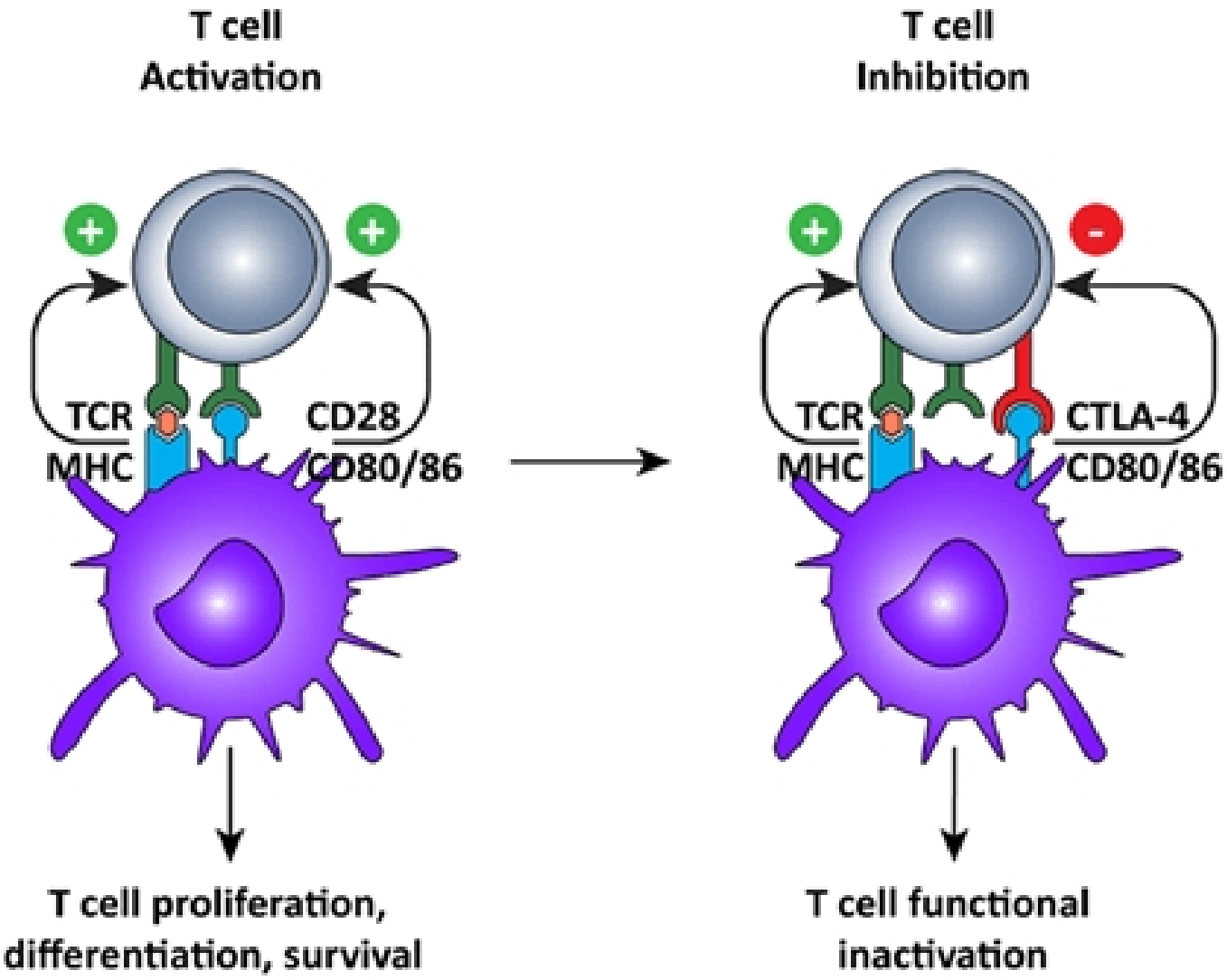
Blander, J. M. (2018) *Ann Rev Immunol* **36**, 717
Blander, J. M. (2016) *Immunol Reviews* **272**, 65
Campisi L. *et al.* Blander (2016) *Nat Immunol* **17**, 1084
Nair-Gupta, P. *et al.* Blander (2014) *Cell* **158**, 506
Nair-Gupta, P. & Blander, J. M. (2013) *Front Immunol* **4**, 401
Garaude, J. *et al.* Blander (2012) *Sci Transl Med* **4**
Blander, J. M. (2007) *Cell Microbiol* **9**, 290
Blander, J. M. (2007) *Trends Immunol* **28**, 19
Blander, J. M. (2008) *Ann Rheumatic Dis* **67 Suppl 3**
Blander, J. M. & Medzhitov (2004) *Science* **304**, 1014
Blander, J. M. & Medzhitov, R. (2006) *Nat Immunol* **7**, 1029
Blander, J. M. & Medzhitov, R. (2006) *Nature* **440**, 808

Εκπαίδευση Δενδριτικών Κυττάρων

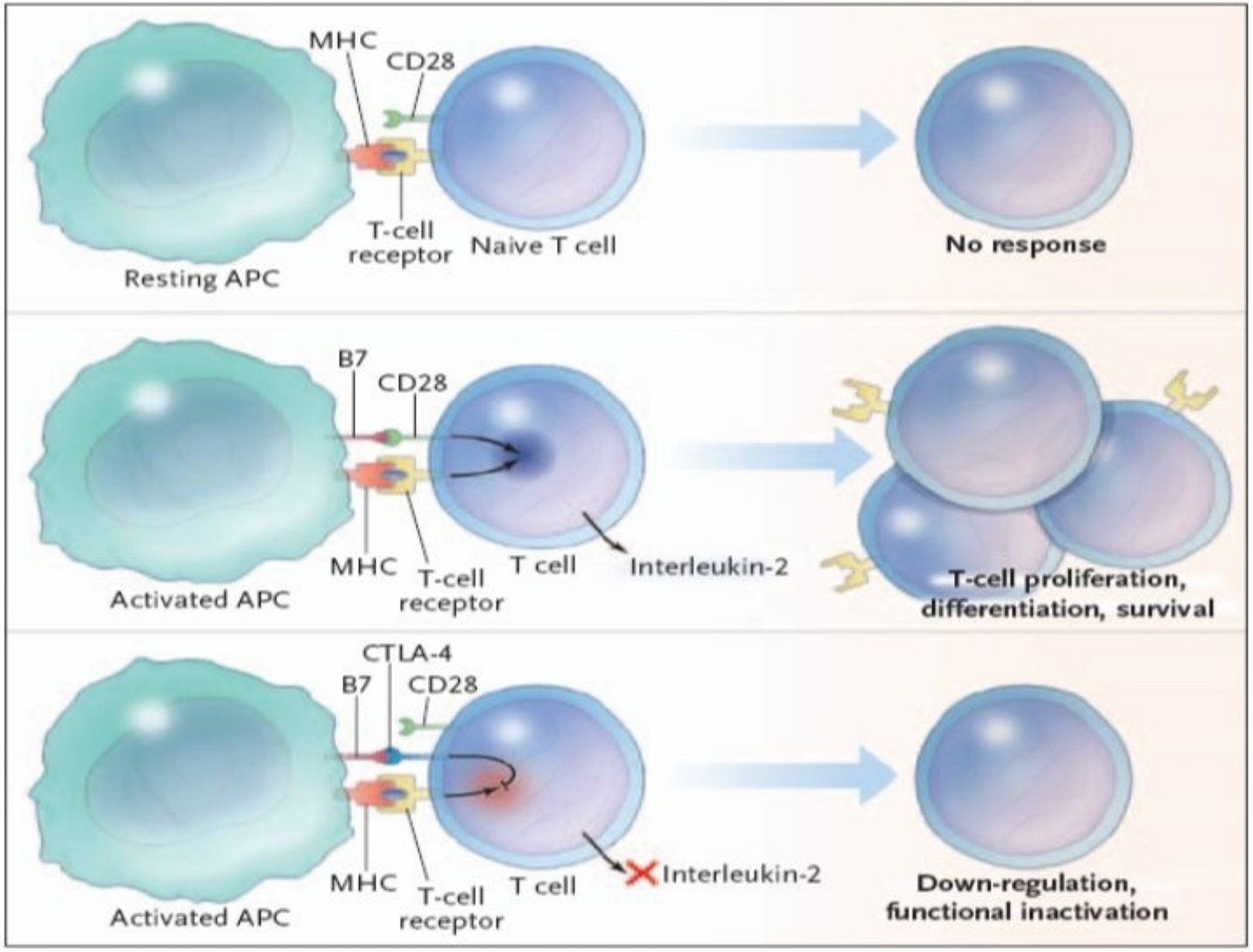
TLRs ως αναγνώστες «barcodes»: Διαφορετικοί υποδοχείς αναγνωρίζουν διαφορετικά μοτίβα κινδύνου (παθογόνα)




Co-inhibition
DC
T cell
CD80
CD86
CTLA4
PD-L1
PD-L2
PD1
B7-H3
B7-H4
?
?
?
?
HVEM
BTLA
CD160
ILT3
ILT4
?
MHC-I
T cell
DC
Co-stimulation
DC
T cell
CD80
CD86
CD28
CD40
CD40L
ICOSL
ICOS
CD70
CD27
OX40L
OX40
4-1BBL
4-1BB
GITRL
GITR
LIGHT
HVEM
TIM3
Galectin 9
TIM4
TIM1
ICAM1
LFA1
LFA3
CD2


T cell
Activation
TCR
MHC
CD28
CD80/86
T cell proliferation,
differentiation, survival
T cell
Inhibition
TCR
MHC
CTLA-4
CD80/86
T cell functional
inactivation

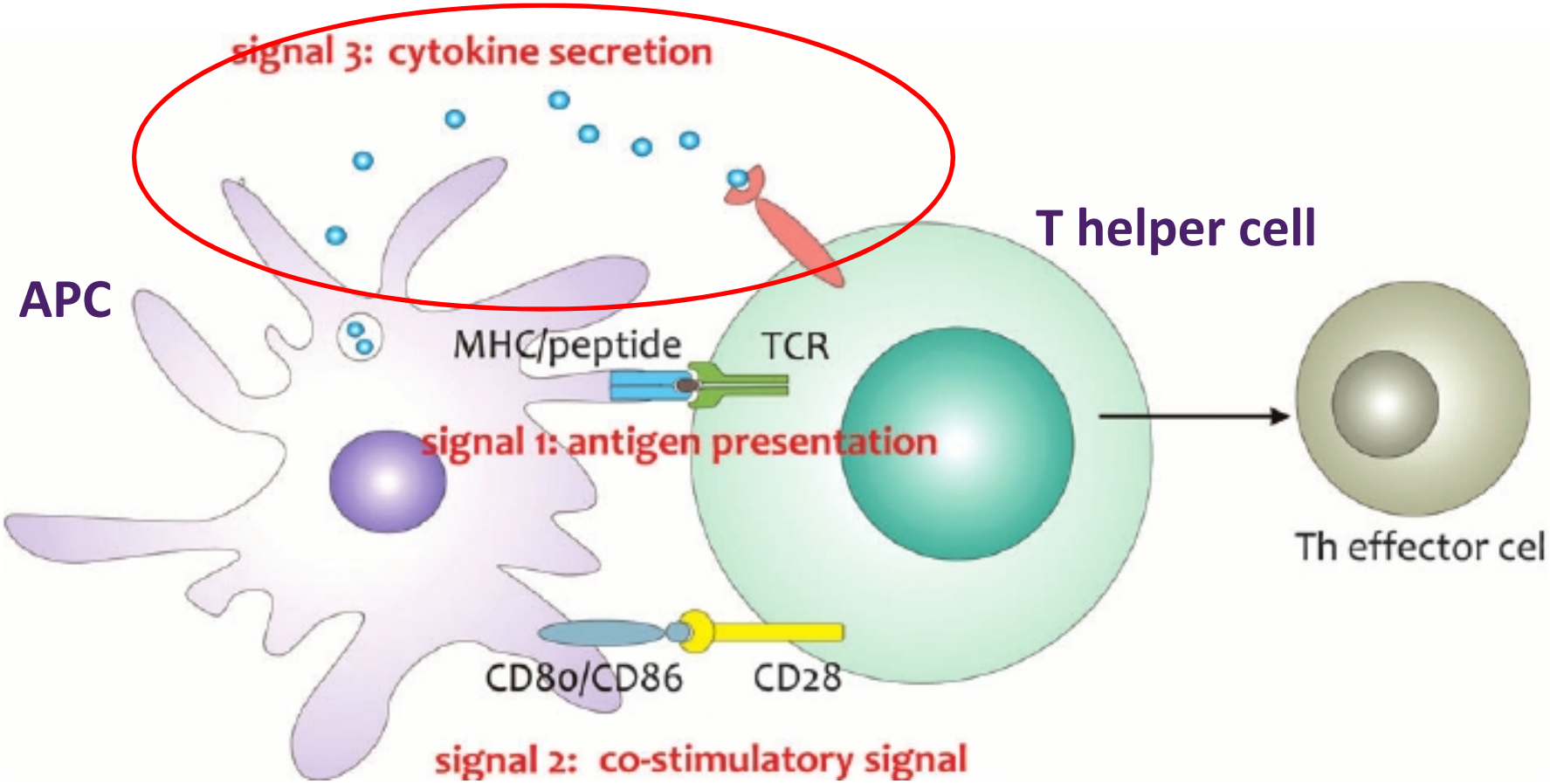
The costimulation



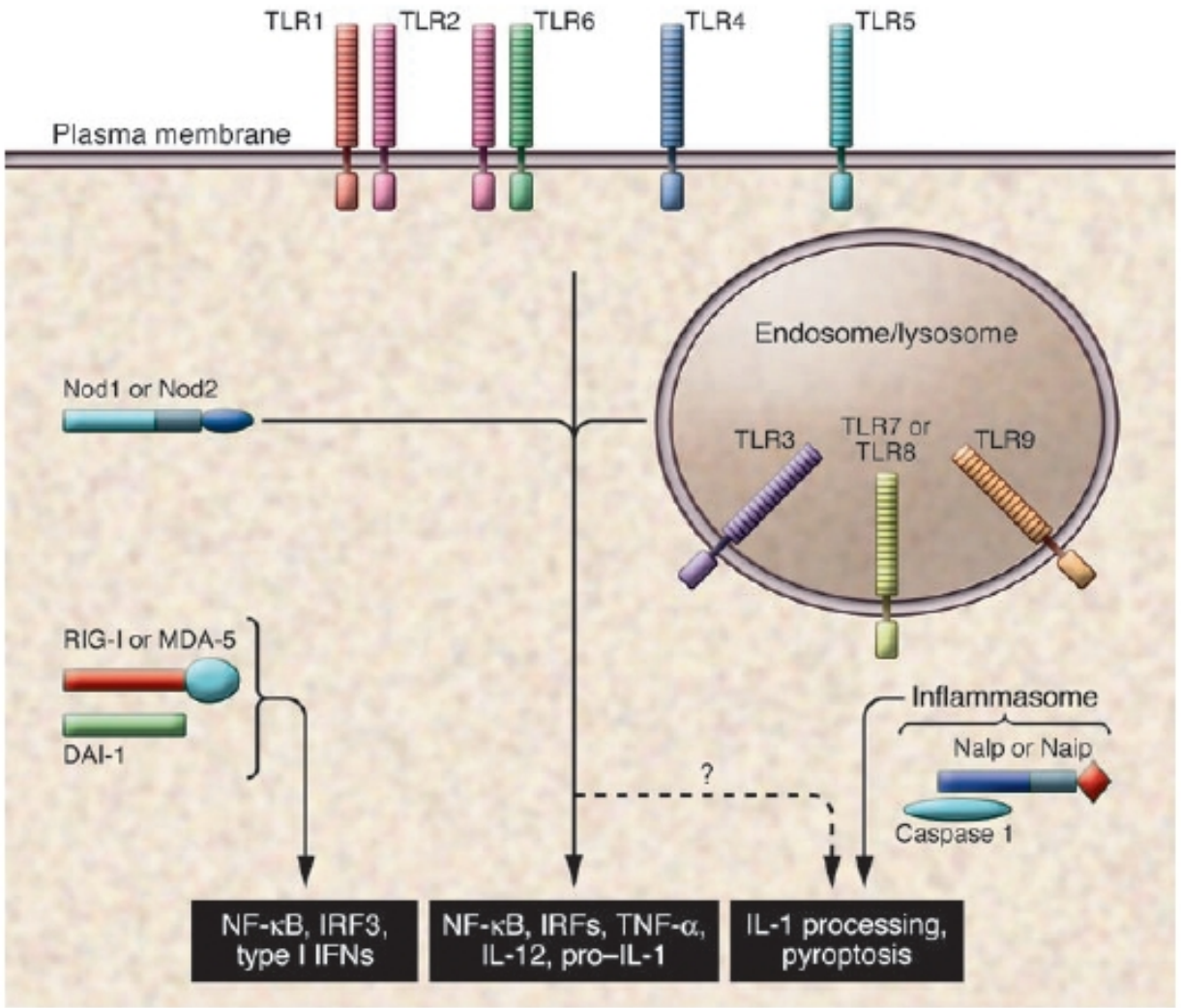
Roles of the B7–CD28/CTLA-4 Pathway in Regulating T-Cell Activation.

T-Cell Costimulation — Biology, Therapeutic Potential, and Challenges Arlene H. Sharpe, M.D., Ph.D., and Abul K. Abbas, M.D.

Το 3ο σήμα ενεργοποίησης έρχεται από τις κυτταροκίνες



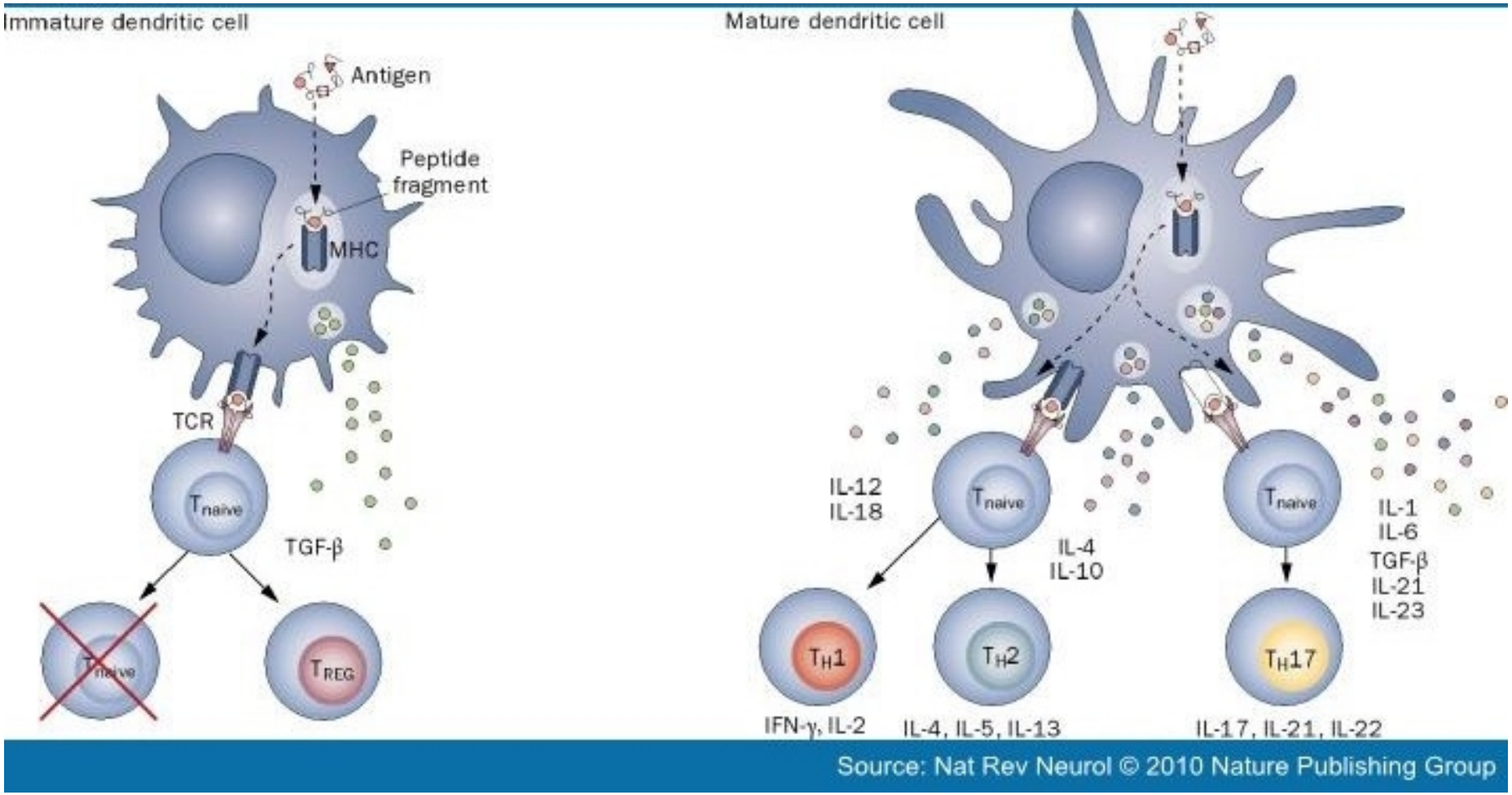
Αναγνώριση μοτίβων από την Φυσική Ανοσία



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

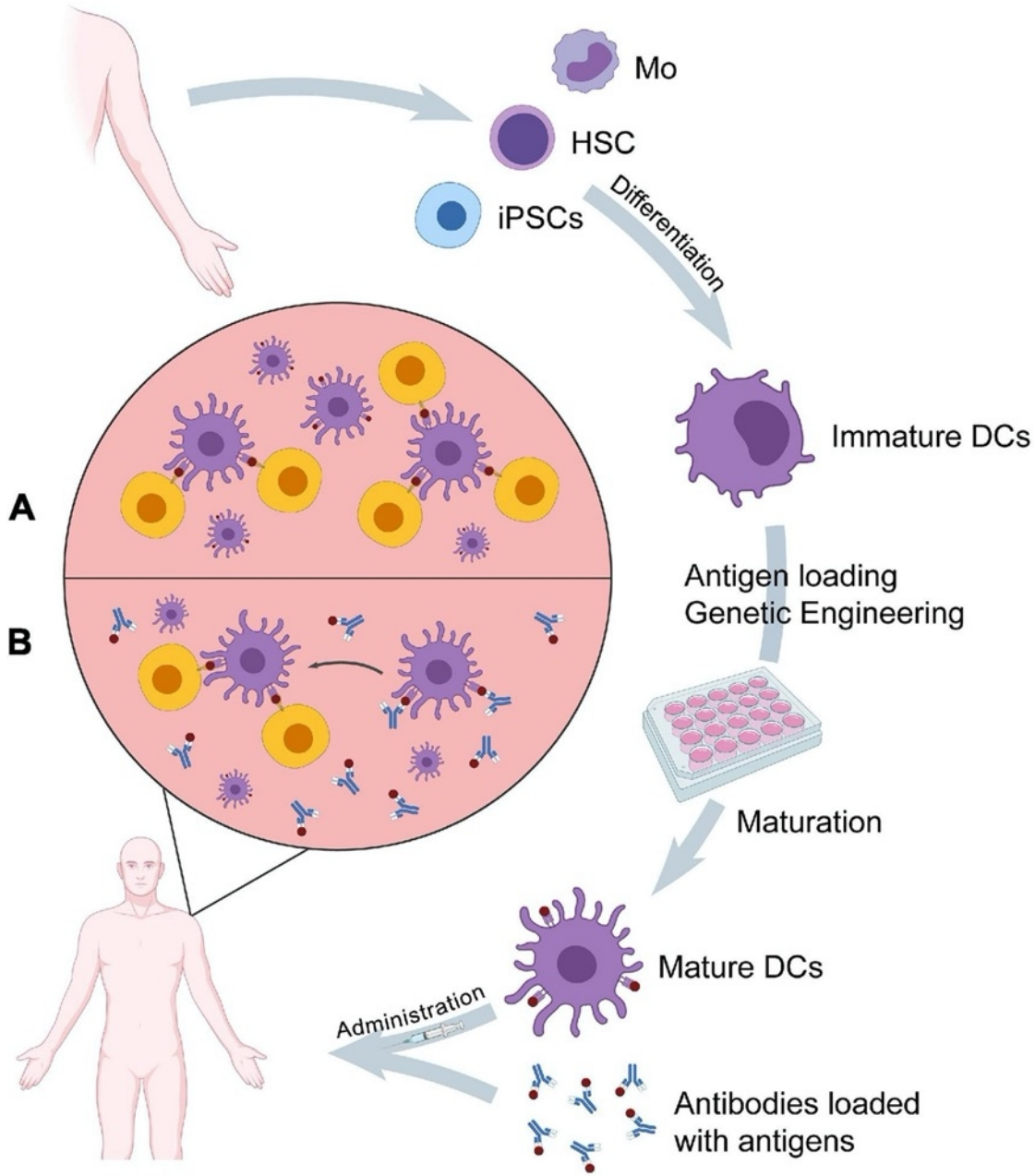
Οι κυτταροκίνες που παράγονται από τα DCs διεγείρουν και καθοδηγούν τα Τ κύτταρα που να πάνε και πώς να δράσουν

Without microbial stimulus **With microbial stimulus**

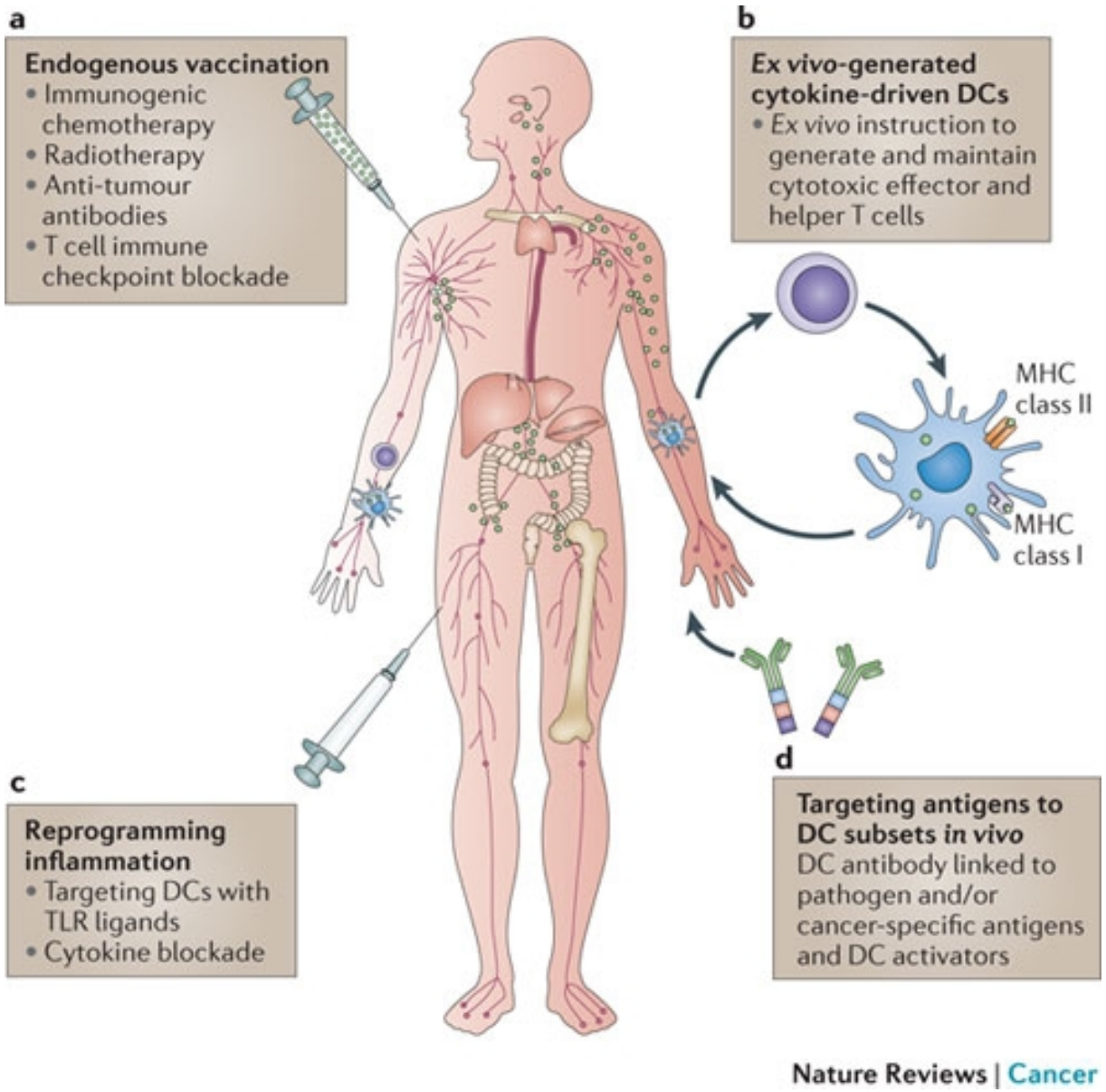


ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Στόχευση δενδριτικών για θεραπεία

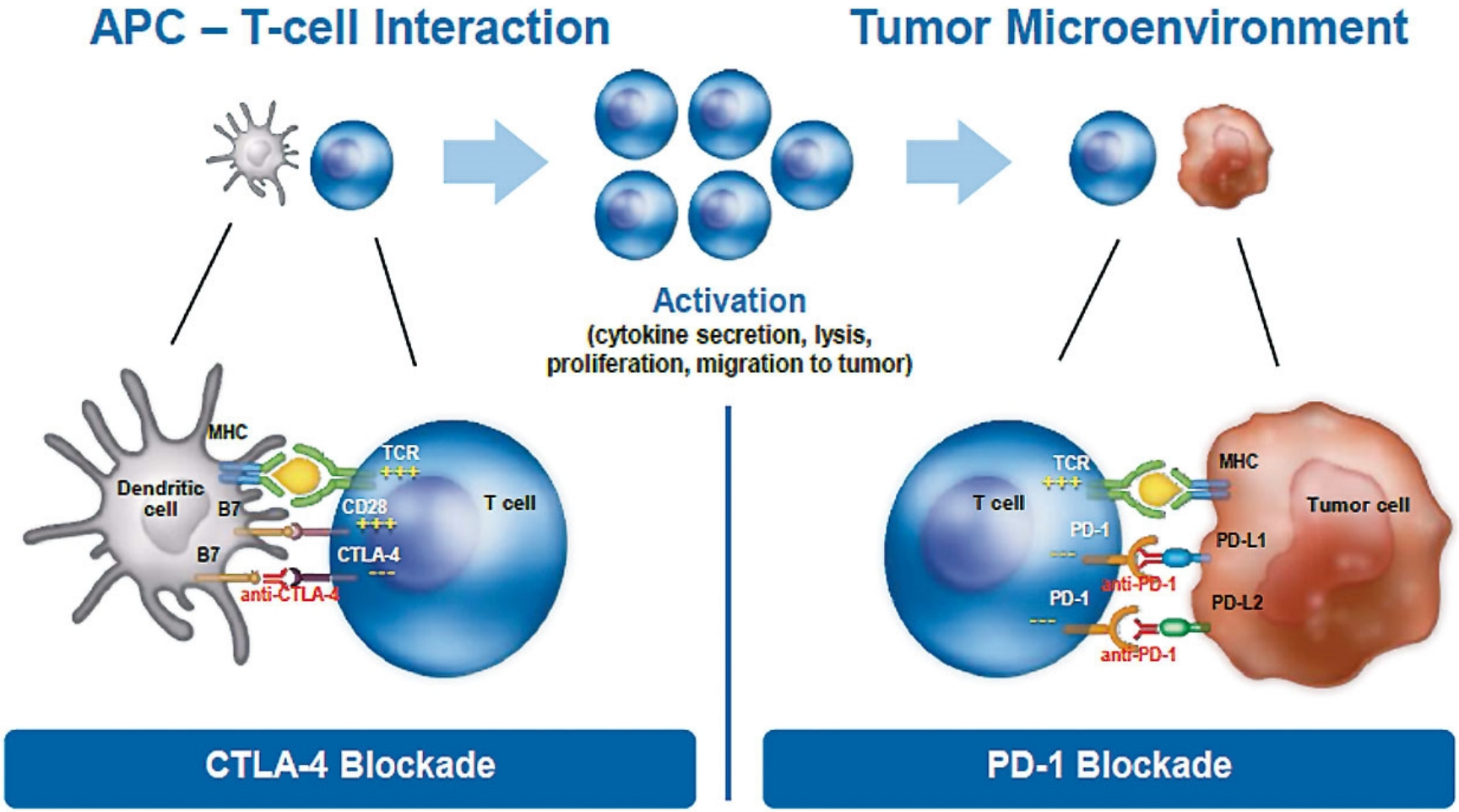


Στόχευση δενδριτικών για θεραπεία



Στόχευση δενδριτικών για θεραπεία

Απαλοιφή αρνητικής συνδιέγερσης οδηγεί στην ενεργοποίηση των Τ κυττάρων

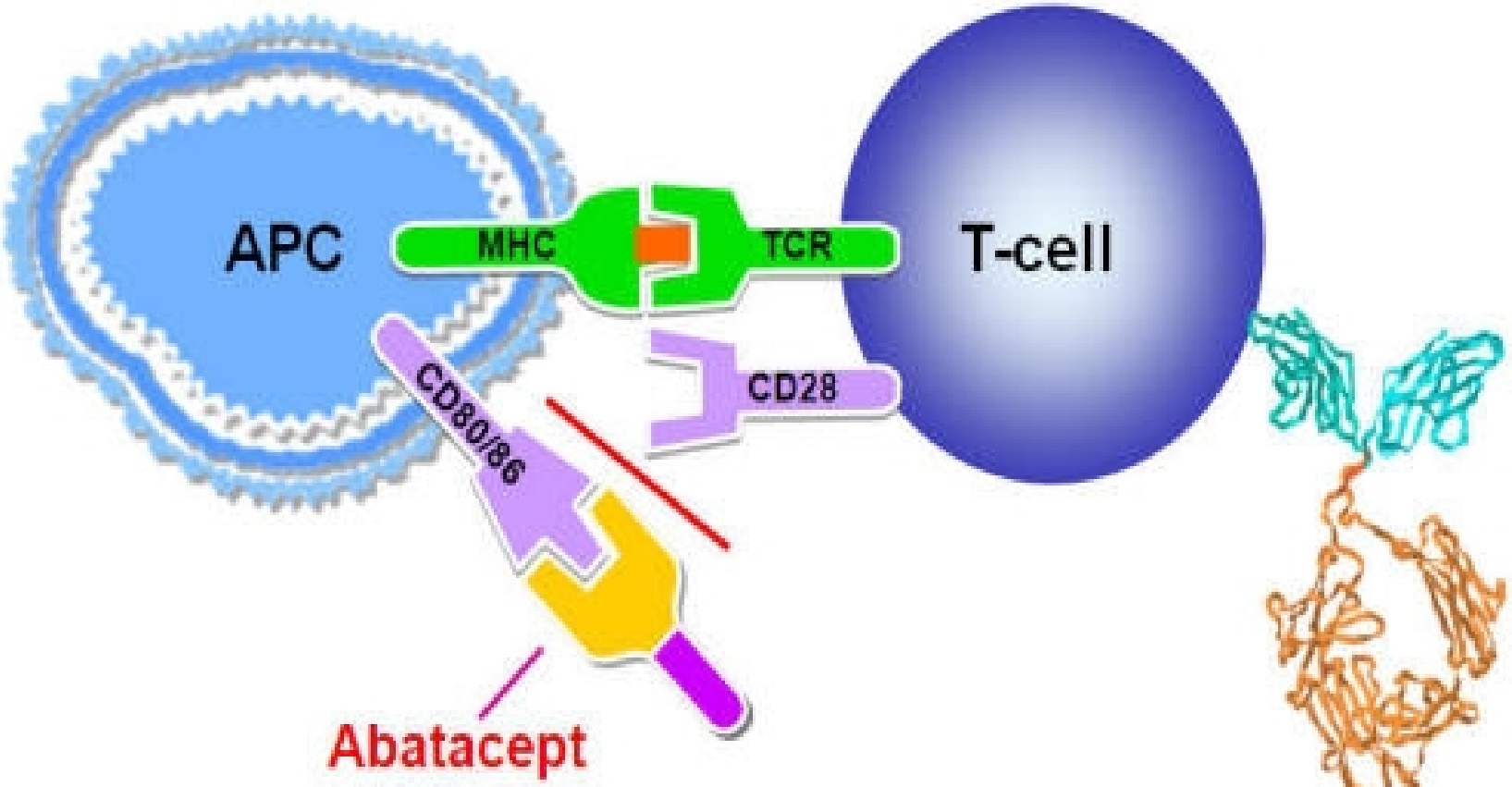


Ipilimumab, tremelimumab

Nivolumab, pidilizumab, Pembrolizumab

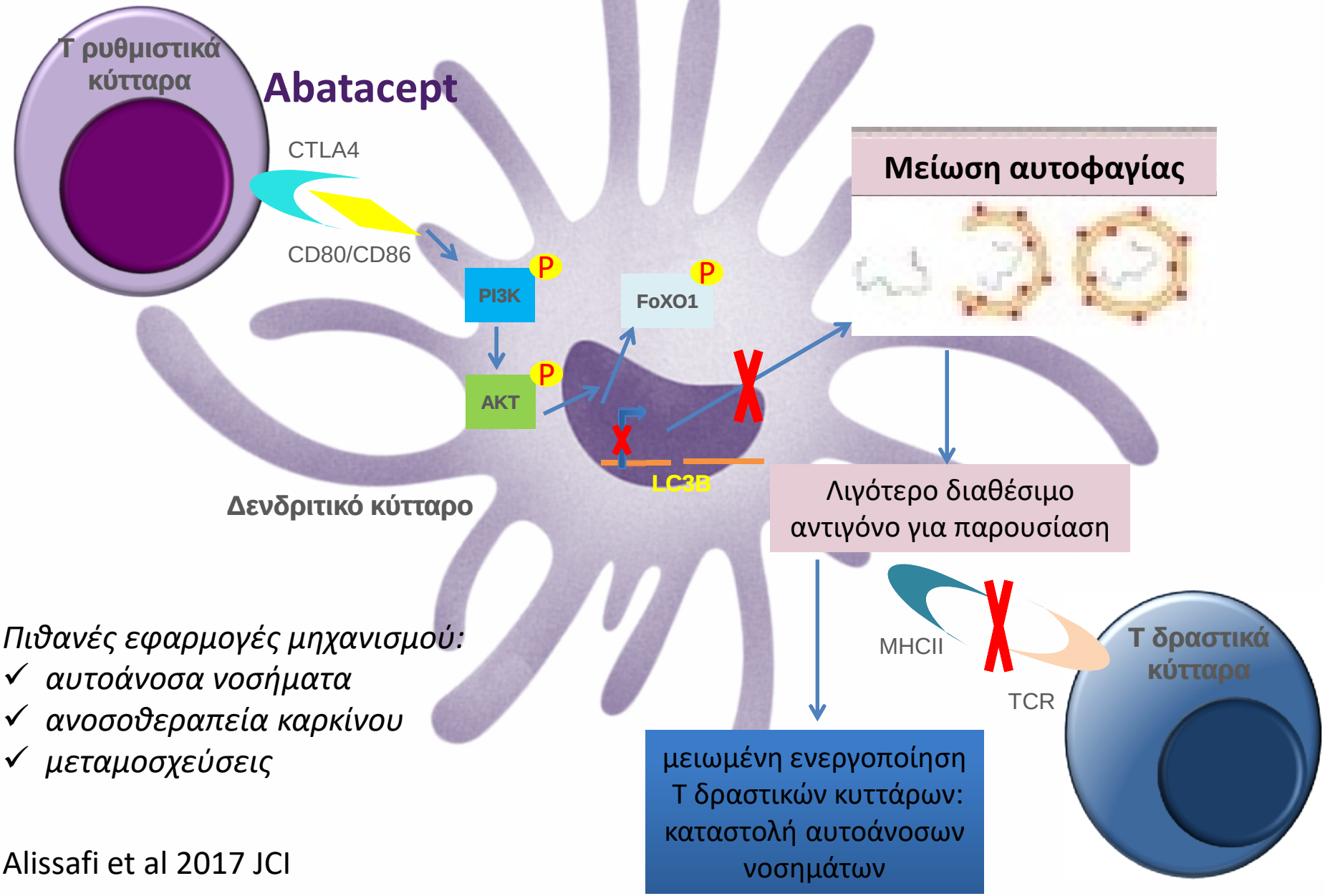
Στόχευση δενδριτικών για θεραπεία

Ενεργοποίηση αρνητικής συνδιέγερσης επάγει καταστολή ενεργοποίησης Τ 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

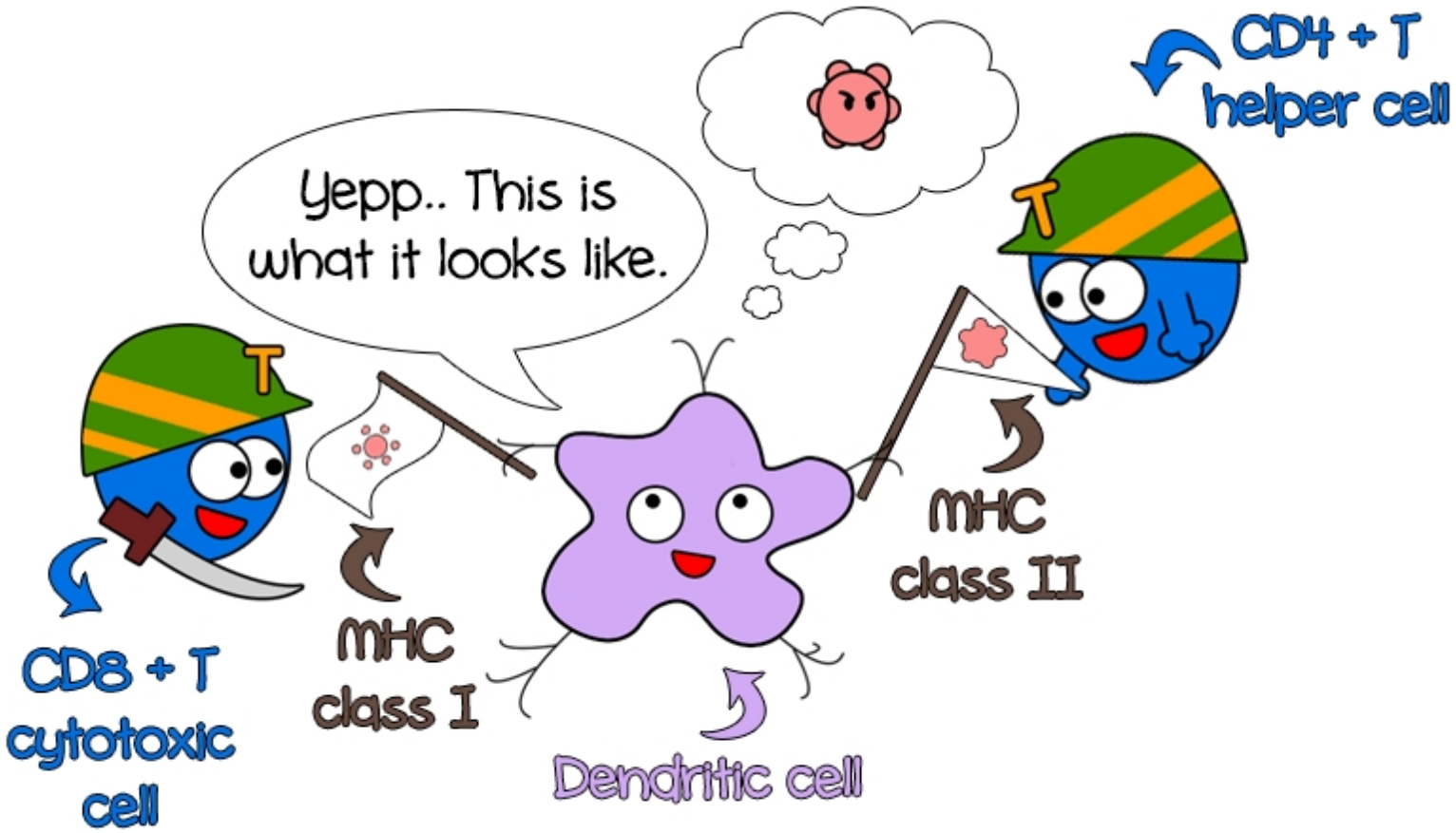


Πιθανές εφαρμογές μηχανισμού:

- ✓ *αυτοάνοσα νοσήματα*
- ✓ *ανοσοθεραπεία καρκίνου*
- ✓ *μεταμοσχεύσεις*

Alissafi et al 2017 JCI

Take home message



Antigen presentation by Immense Immunology Insight