



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —



Αντιγονοπαρουσίαση και Δενδριτικά Κύτταρα

Θέμις Αλυσάφη, PhD

Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογίας,

Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Συνεργαζόμενη Ερευνήτρια

Εργαστήριο Ανοσολογικής Ρύθμισης, IIBEEA

talissafi@med.uoa.gr

www.alissafilab.com



Εισαγωγή στις Βασικές Αρχές της Ανοσολογίας



Φυσική Ανοσία (Metchnikoff, 1908):

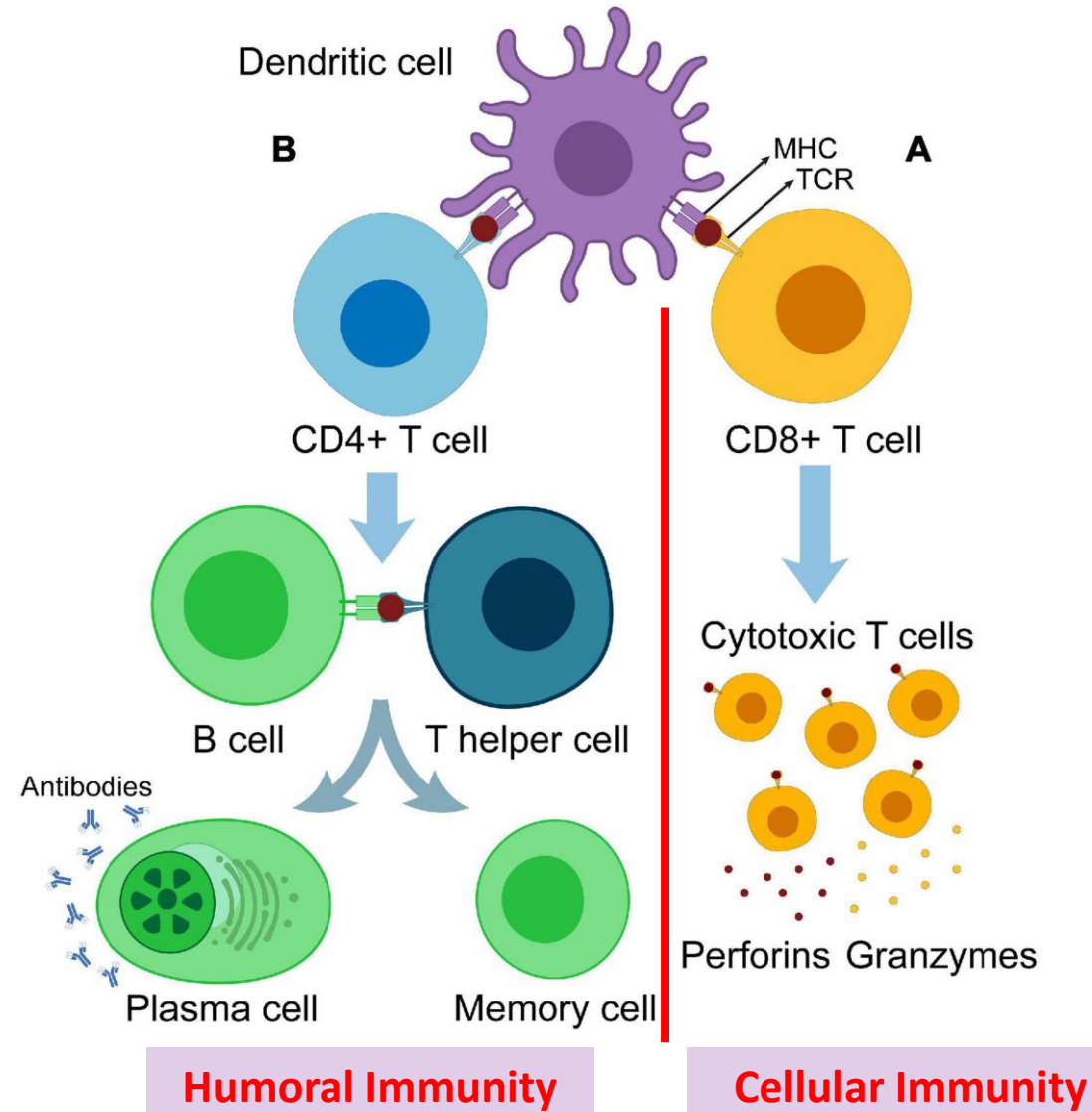
- ✓ Άμεση απόκριση σε παθογόνα
- ✓ Αναγνώριση αρχέγονων μικροβιακών προϊόντων
- ✓ Μη «αντιγόνο-ειδική»



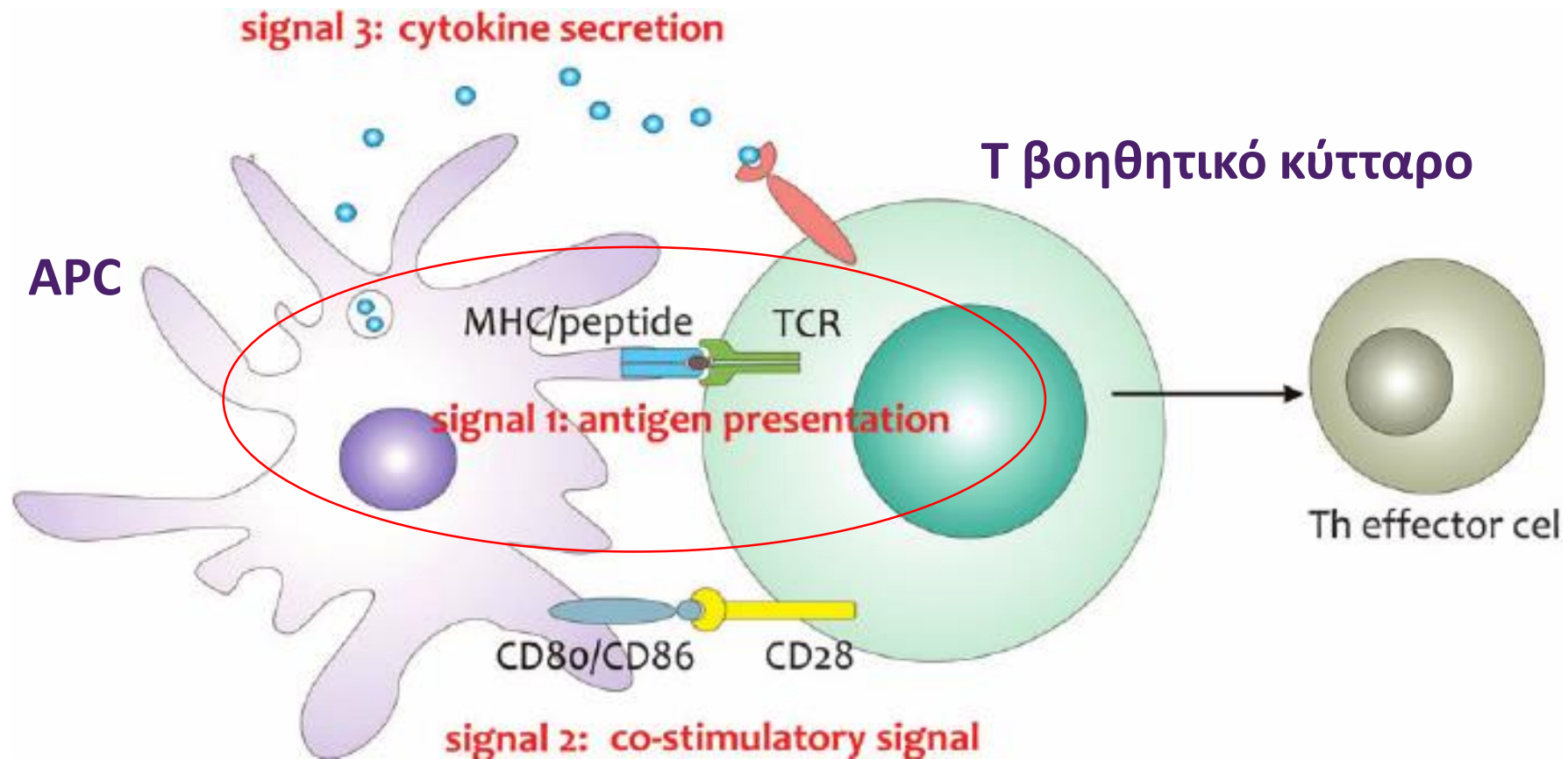
Επίκτητη Ανοσία (Ehrlich, 1908):

- ✓ Ειδικά αντισώματα
- ✓ Απόκριση σε πολλαπλά αντιγόνα
- ✓ Ενεργοποίηση T- και B- κυττάρων
- ✓ Μνήμη

Βασική Ανοσολογική Απόκριση



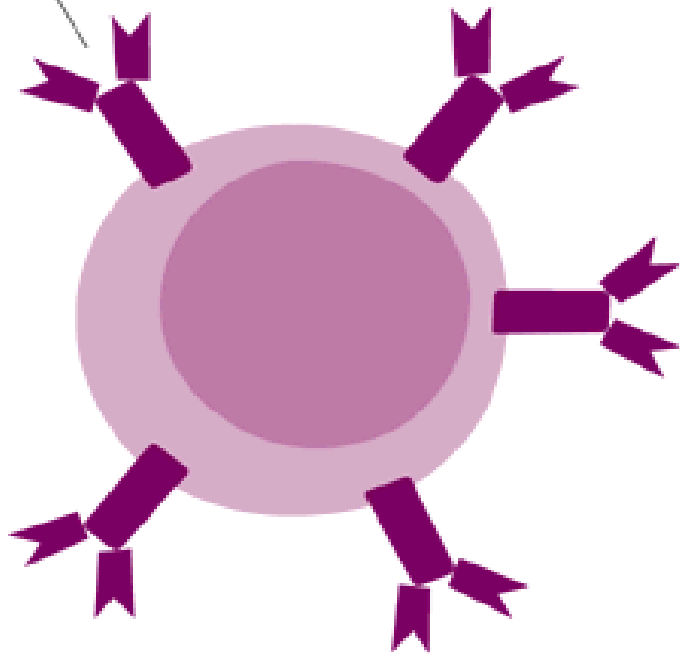
Η παρουσίαση αντιγόνου από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα είναι απαραίτητη για την διέγερση των T κυττάρων



Αντιγονοπαρουσιαστικό Κύτταρο (Antigen Presenting Cell=APC)

Διαφορετικοί τρόποι αναγνώρισης αντιγόνου

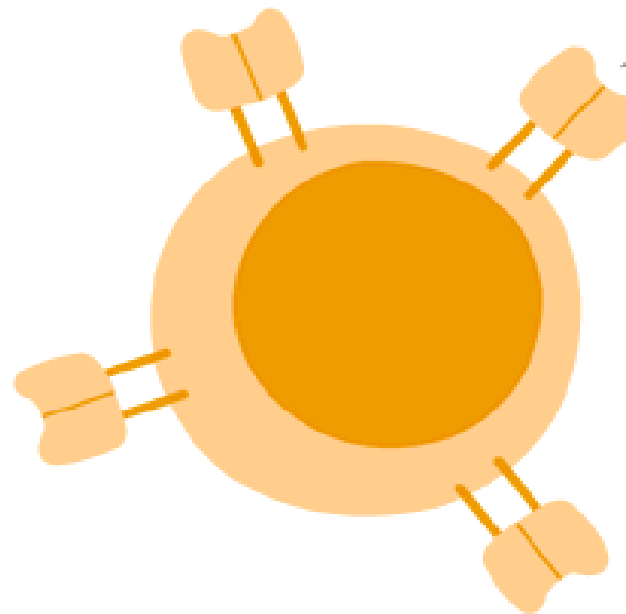
Immunoglobulin



B lymphocyte

Απευθείας αναγνώριση ολόκληρου του εξωκυττάριου αντιγόνου χωρίς περαιτέρω επεξεργασία του

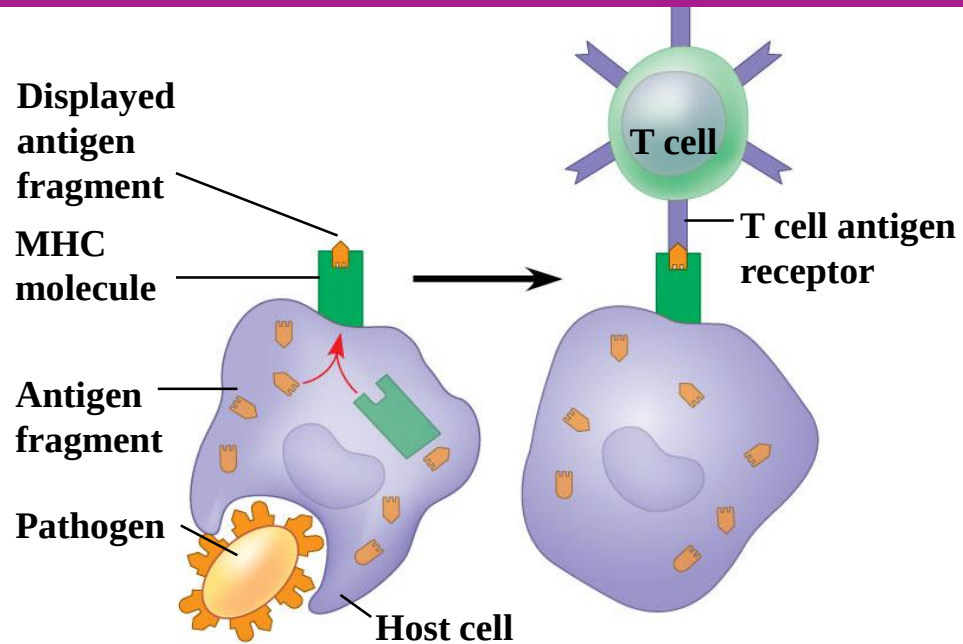
TCR



T lymphocyte

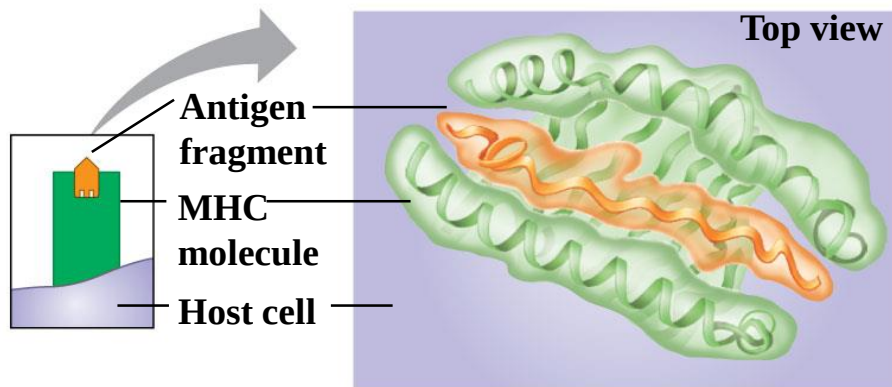
Αναγνώριση επεξεργασμένου αντιγόνου (πεπτίδιο πλέον) το οποίο παρουσιάζεται στην επιφάνεια των κυττάρων μέσω του **Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας (MHC/HLA)**: Τάξης I στα CD8+
Τάξης II στα CD4+

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



(a) Antigen recognition by a T cell

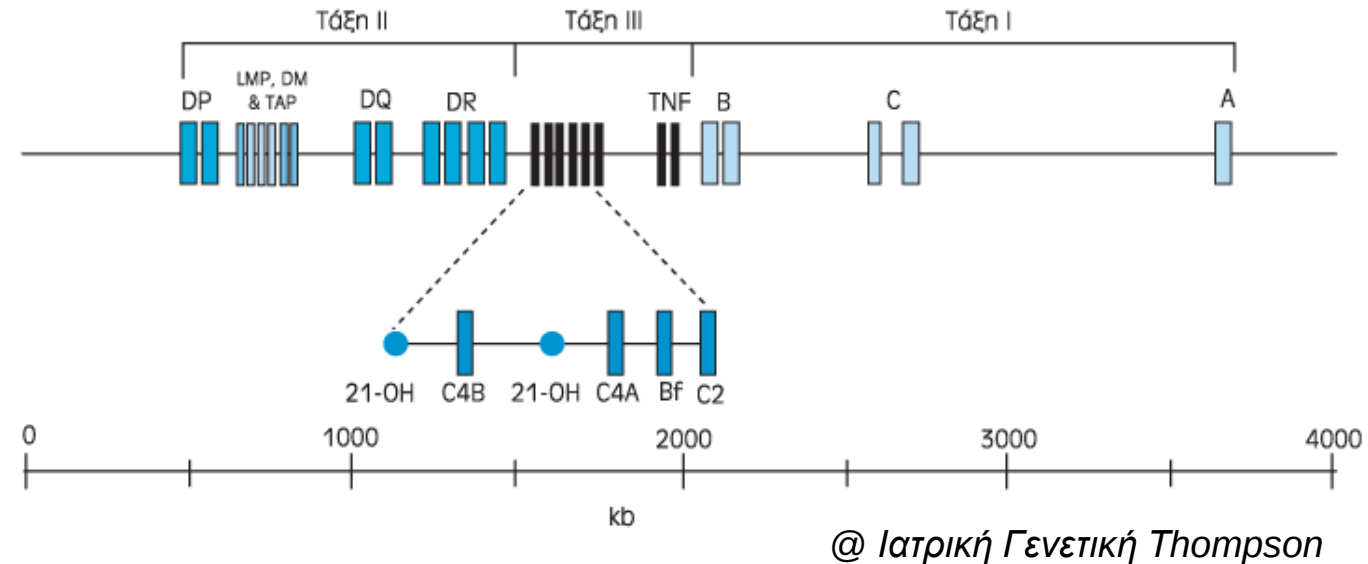
Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας:
MHC: Major Histocompatibility complex



(b) A closer look at antigen presentation

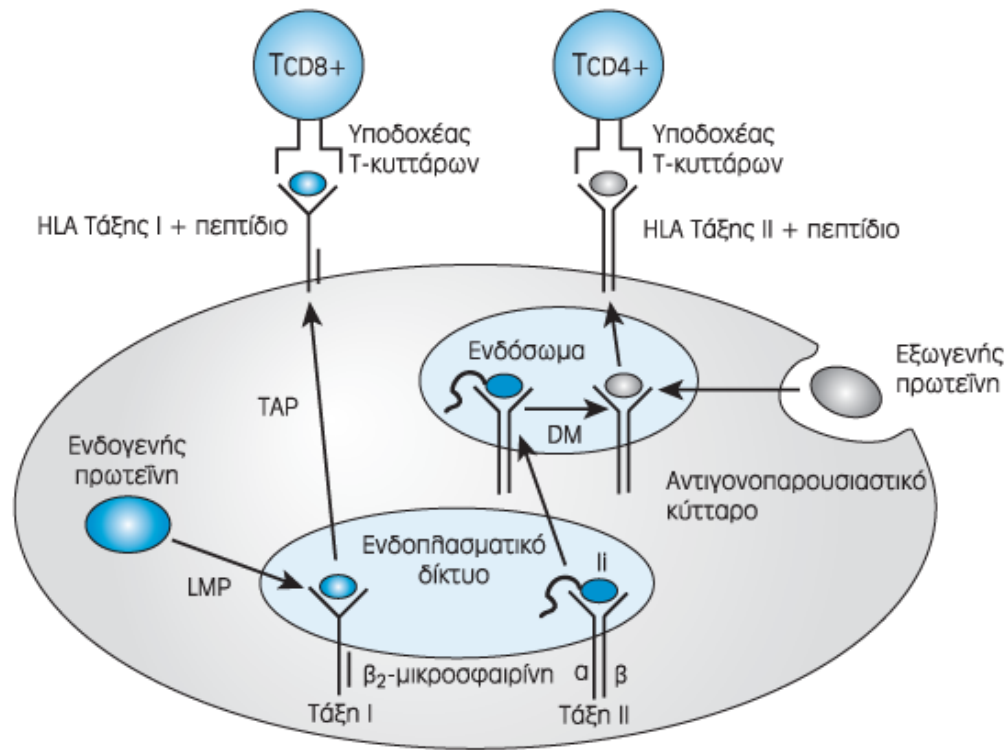
Κληρονομούμενη ποικιλότητα και πολυμορφισμός στο επίπεδο των πρωτεϊνών: Το Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας

- Το **Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας (MHC)** αποτελεί το μεγαλύτερο σύμπλεγμα γονιδίων.
- Εντοπίζονται στον μικρό βραχίονα του χρωμοσώματος 6.
- Διαιρείται σε τρεις τάξεις. Η **τάξη I** και η **τάξη II**, αντιστοιχούν στα γονίδια των λευκοκυτταρικών αντιγόνων του ανθρώπου (HLA), τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στις μεταμοσχεύσεις ιστών.
- Οι γενετικοί τύποι HLA ταξης I και II είναι από τους πιο πολυμορφικούς στο γονιδίωμα του ανθρώπου.



- *DP, DQ και DR* : γονίδια τάξης II
- *B, C και A* : γονίδια τάξης I
- *DM*: γονίδια *DMA* και *DMB* κωδικοποιούν το ετεροδιμερές μόριο επεξεργασίας του αντιγόνου, απαραίτητο για την πρόσδεση του αντιγόνου στα μόρια MHCII.
- *TAP* : μεταφορέας που σχετίζεται με την επεξεργασία του αντιγόνου

Η ενεργοποίηση των T κυττάρων απαιτεί αντιγονοπαρουσίαση από τα APCs

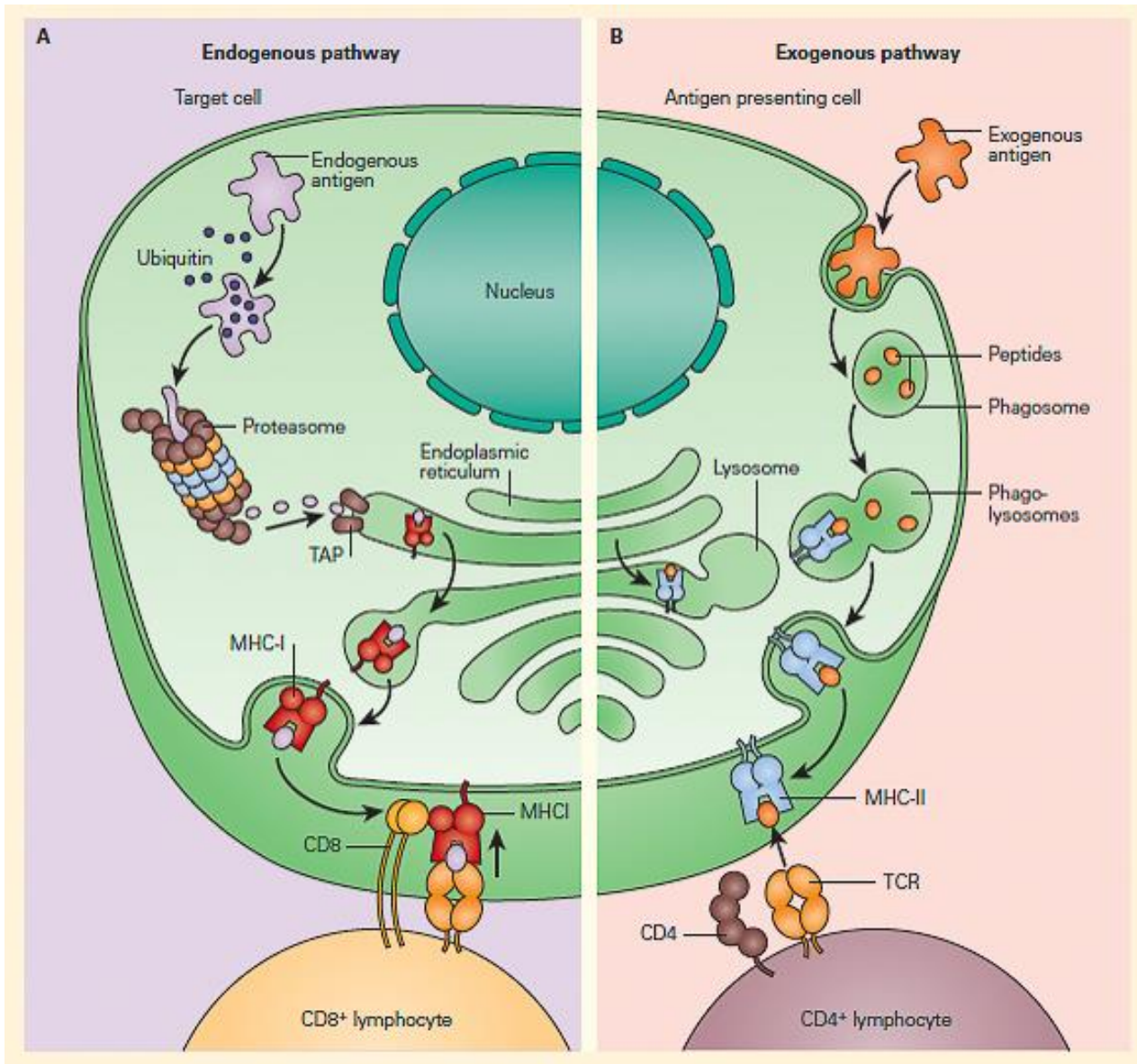


@ Ιατρική Γενετική Thompson

- Τα γονίδια HLA τάξης I και II κωδικοποιούν πρωτεΐνες που παίζουν σημαντικό ρόλο στην αντιγονοπαρουσίαση.
- Τα MHC I (HLA-A, -B, -C) κωδικοποιούν διαμεμβρανικές πρωτεΐνες **όλων των εμπύρηνων κυττάρων**.
- MHC I: αποτελείται από δύο πολυπεπτιδικές μονάδες. Μια μεταβλητή βαριά αλυσίδα, και τη β₂-μικροσφαιρίνη, που κωδικοποιείται από ένα γονίδιο στο χρωμόσωμα 15.
- Τα MHC II (HLA-DP, DQ και DR) κωδικοποιούν διαμεμβρανικές πρωτεΐνες **εξειδικευμένων κυττάρων (αντιγονοπαρουσιαστικά APCs)**.
- MHC II: ετεροδιμερές που αποτελείται από υπομονάδες α και β.

- Τα **MHC I** μόρια παρουσιάζουν αντιγόνο στα **CD8 T** κύτταρα (κυτταροτοξικά T)
- Τα **MHC II** μόρια παρουσιάζουν αντιγόνο στα **CD4 T** κύτταρα (βοηθητικά T)

Πως παράγουν τα κύτταρα τα συμπλέγματα MHC-αντιγόνου?

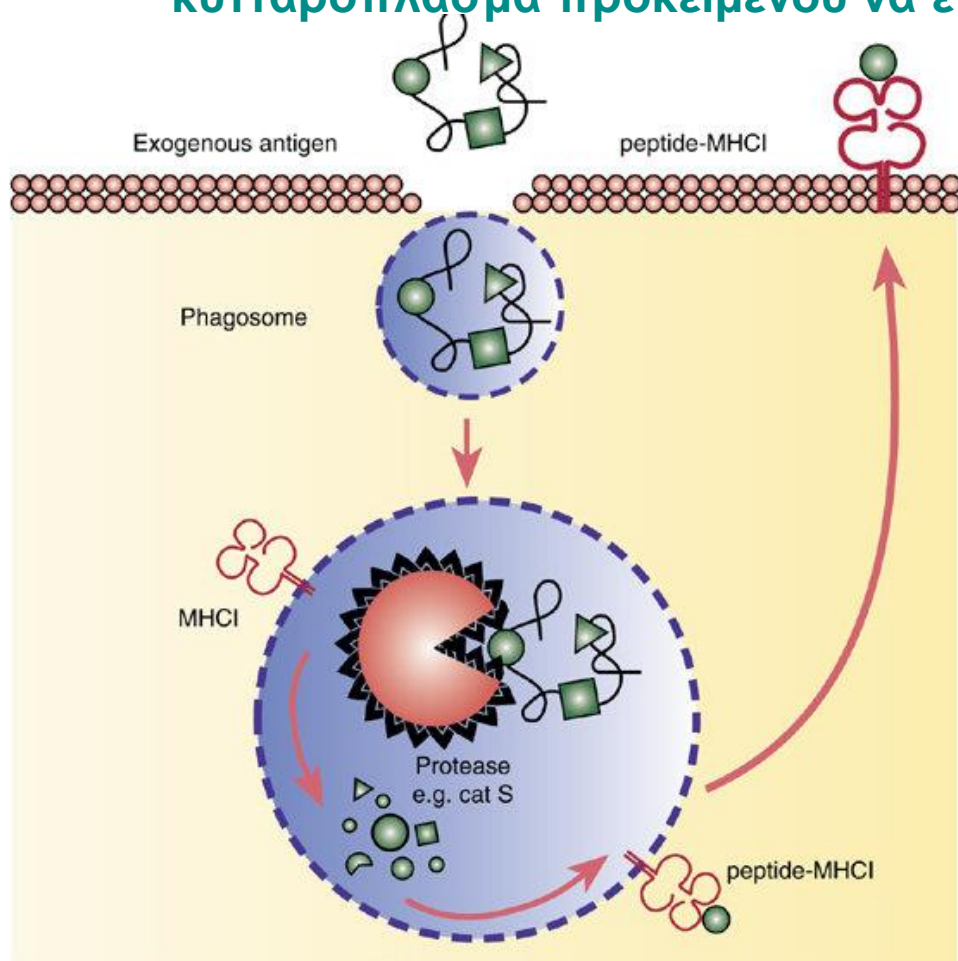


- Τα **MHC I** παρουσιάζουν πεπτίδια που προέρχονται από **ενδοκυττάρια πρωτεΐνες** οι οποίες έχουν **υποστεί πρωτεολυτική αποικοδόμηση**
- Τα **MHC II** παρουσιάζουν πεπτίδια που προέρχονται από **εξωκυττάρια πρωτεΐνες**, οι οποίες επεξεργάζονται στα **λυσosώματα**

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

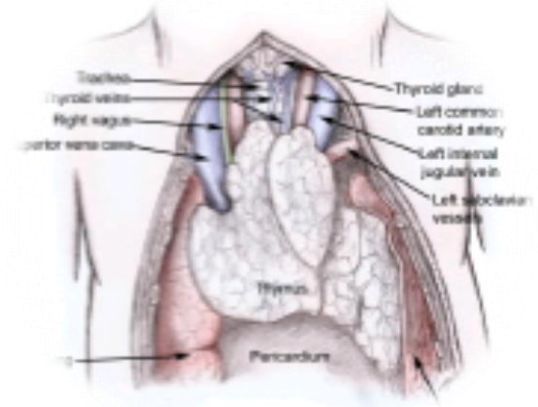
κλινική σημασία του HLA συστήματος

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

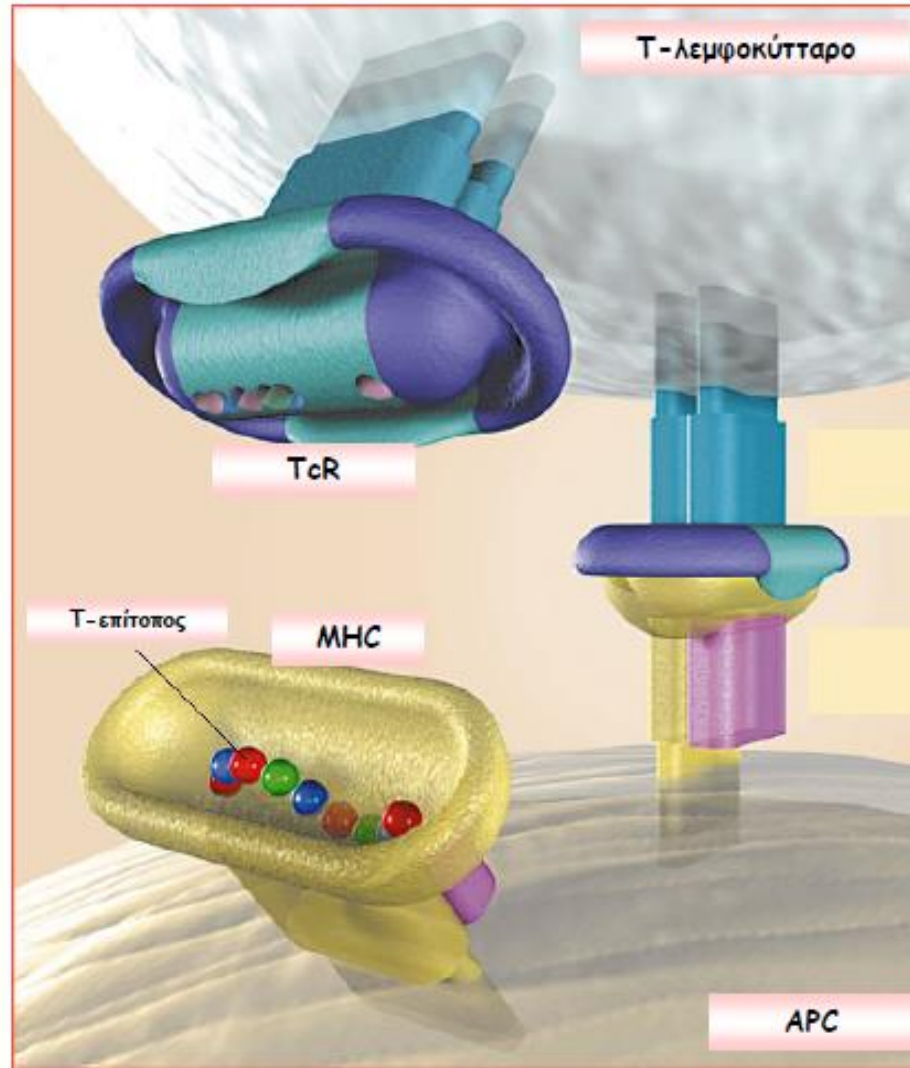
Η Κλινική σημασία του συστήματος MHC

Τι γίνεται στο θύμο;....

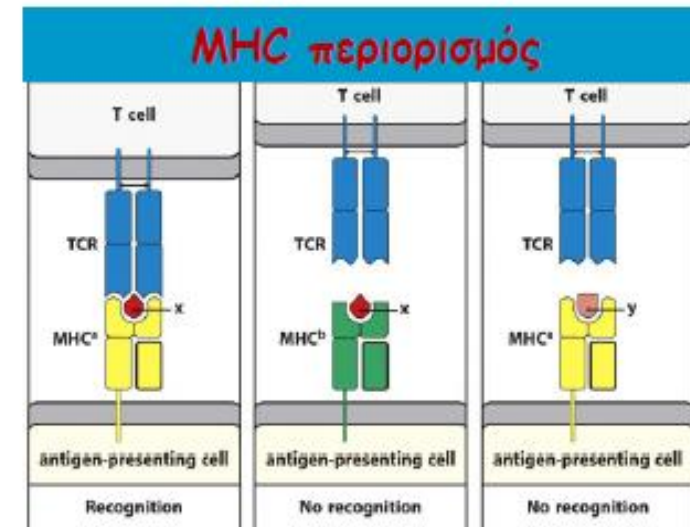
- Τα T κύτταρα διαφοροποιούνται και εκπαιδεύονται στον **θύμο αδένα**
- Τα T κύτταρα υφίστανται δύο διαδικασίες επιλογής, την **θετική** και **αρνητική** επιλογή
- Αυτές απαιτούν τους νεοσχηματισμένους TCR να αλληλεπιδρούν με **εαυτώ μόρια MHC που παρουσιάζουν εαυτώ πεπτίδια**
- Τα κύτταρα που εκφράζουν TCRs που συνδέονται **πάρα πολύ έντονα πεθαίνουν**
- τα "επιλεγμένα" T κύτταρα που εξέρχονται του θύμου αδένα αναγνωρίζουν, με χαμηλή συγγένεια, εαυτώ μόρια MHC + εαυτώ πεπτίδια



ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων



Τ κύτταρα αναγνωρίζουν
το ξένο αντιγόνο
μόνο εφόσον αυτό
παρουσιασθεί σε σχέση με
«ίδια» MHC μόρια



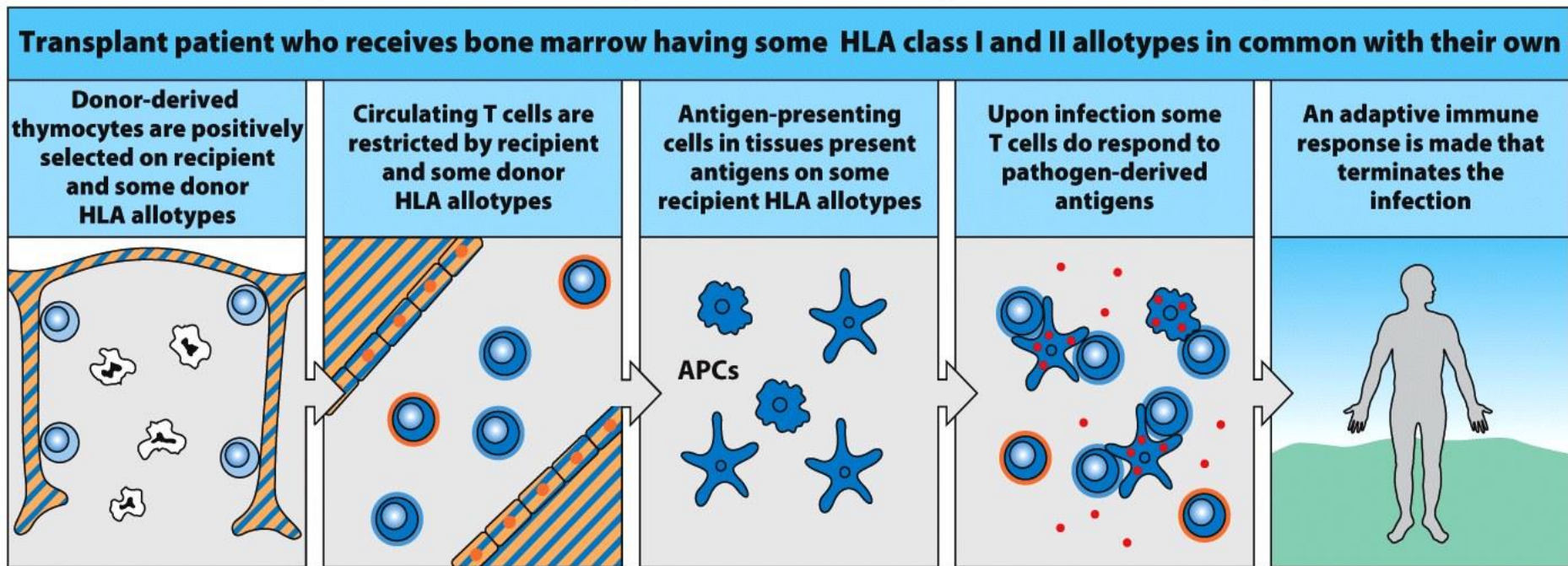
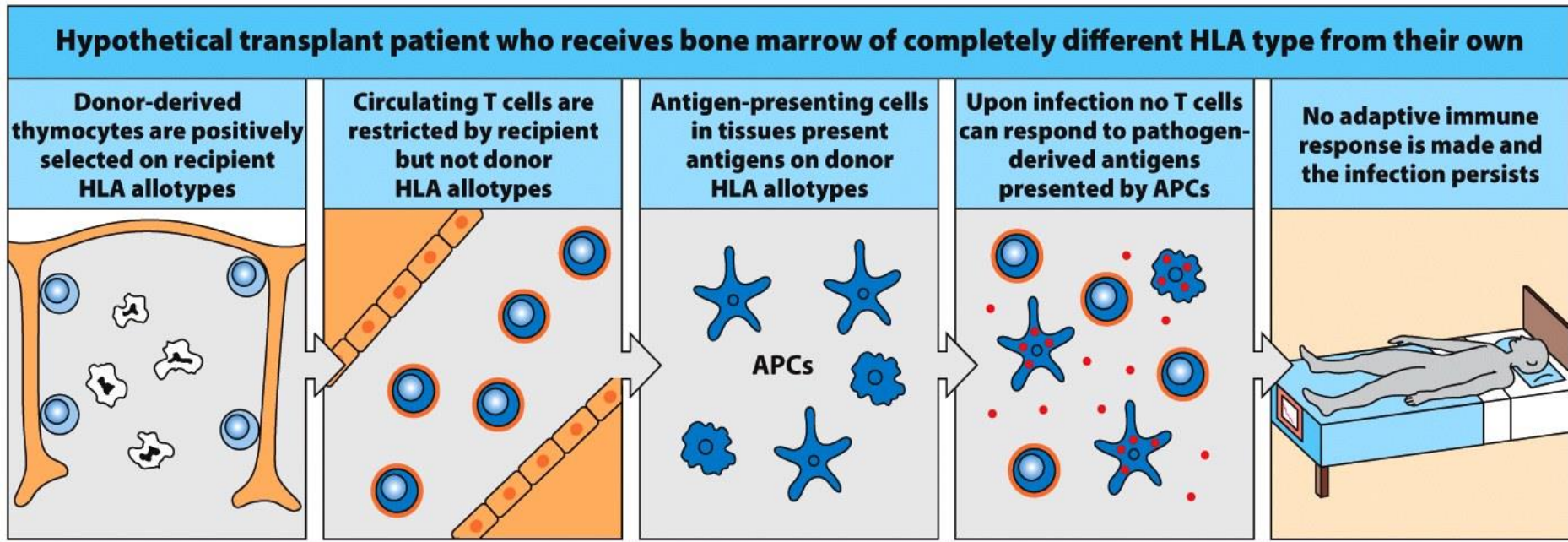


Figure 11.18 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Η απόρριψη μοσχεύματος είναι μία ανοσολογική ανταπόκριση που προκαλείται κυρίως από την αντιγονοπαρουσίαση στα **T κύτταρα**

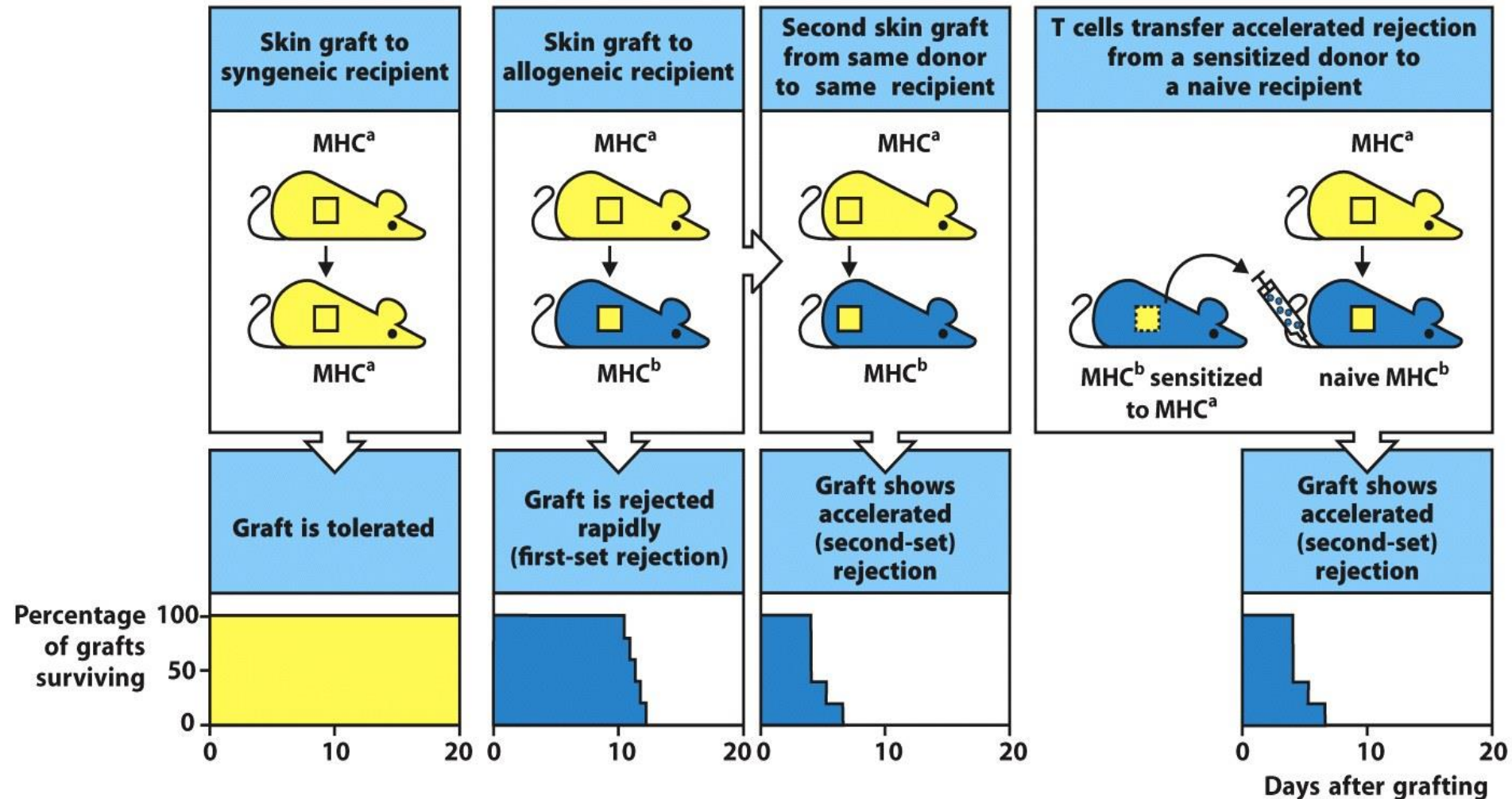
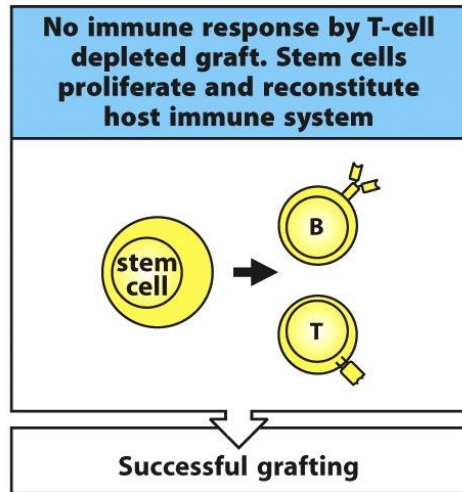
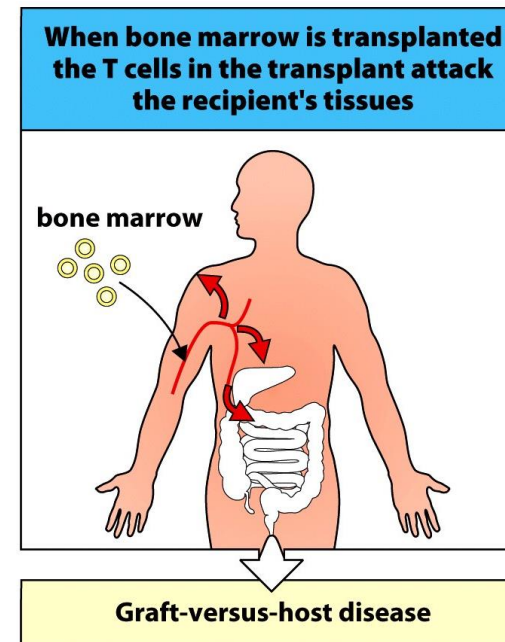
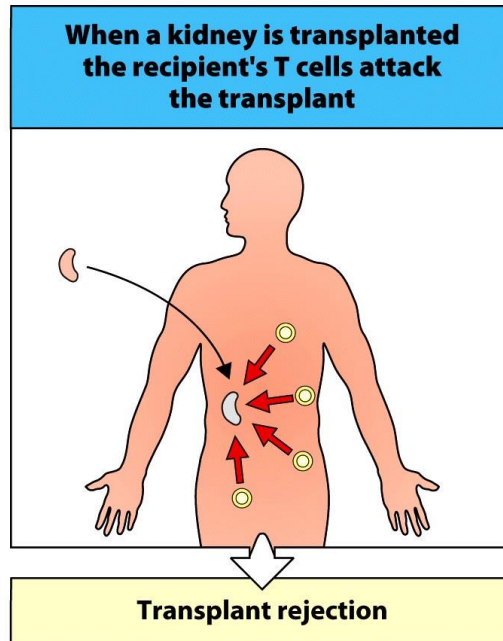
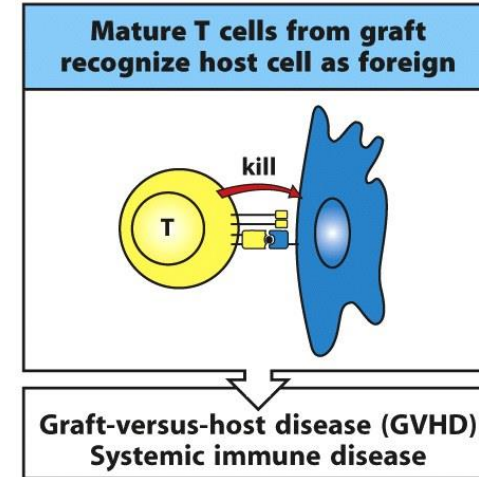
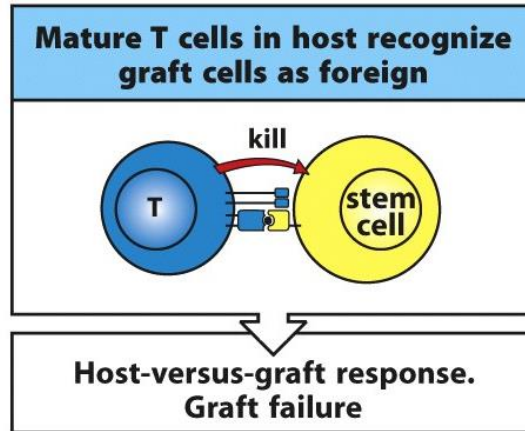


Figure 15.41 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Επιπλοκές: Νόσος μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD)



(d Science 2012)



συσχέτιση διαφόρων HLA-μορίων με ασθένειες

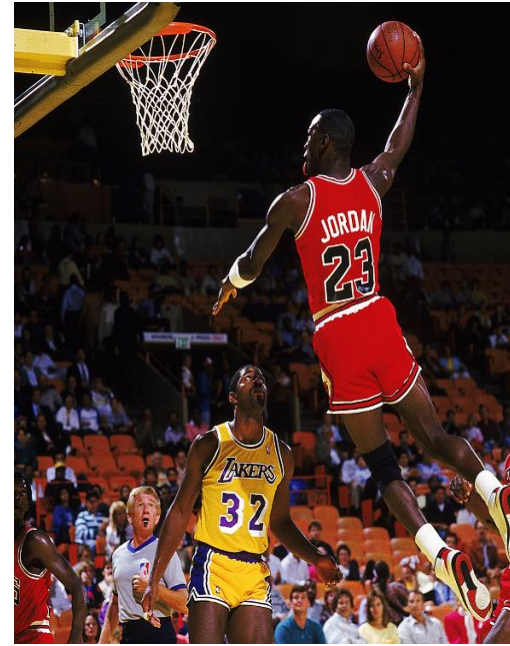
Ασθένεια	HLA-αλλήλιο
Θυρεοειδίτιδα Hashimoto	DR5
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	DR4
Σύνδρομο Goodpasture	DR2
Σκλήρυνση κατά πλάκας	DR2
Αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα	B27
Ψωρίαση	Cw6
Μυασθένεια Gravis	B8

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



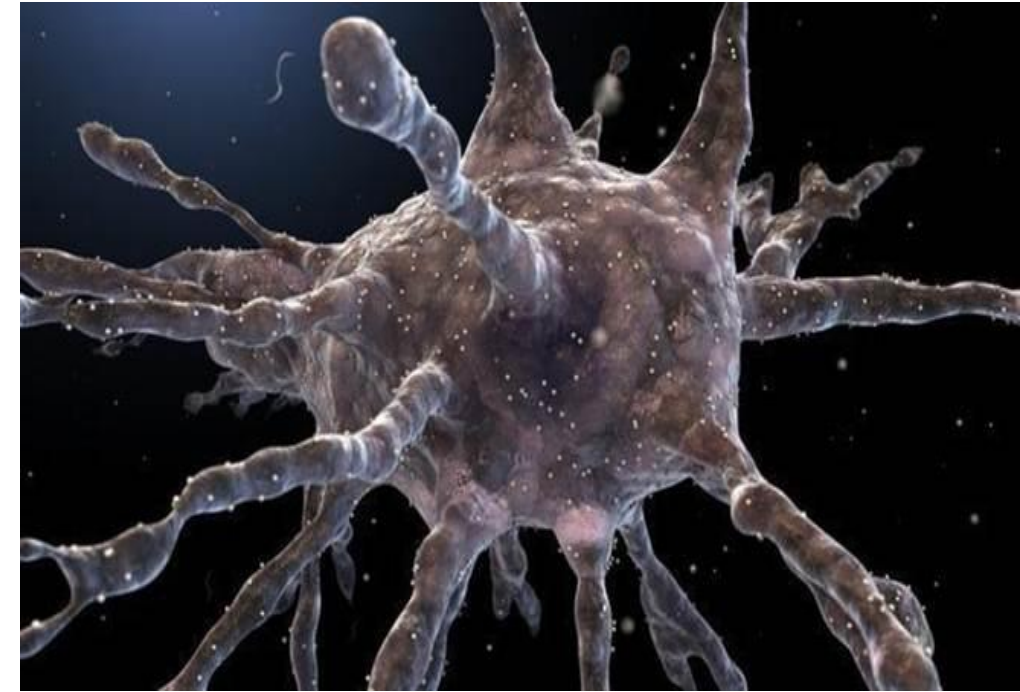
MHC class II:

Εκφράζεται από ειδικά κύτταρα:
B 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



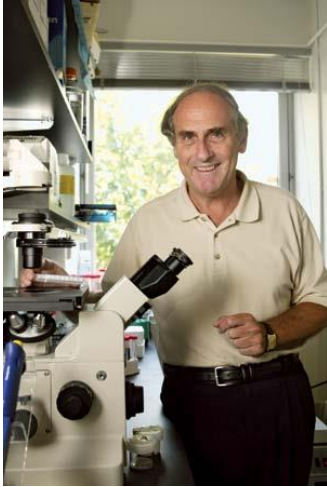
- ✓ **Άωρο στάδιο:** πιάνουν, φαγοκυτταρώνουν και επεξεργάζονται παθογόνα
- ✓ **Ώριμο στάδιο:** μεταναστεύουν στους λεμφαδένες προκειμένου να παρουσιάσουν τα παθογονικά αντιγόνα στα λευκά κύτταρα και να ενεργοποιήσουν την επίκτητη ανοσία

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

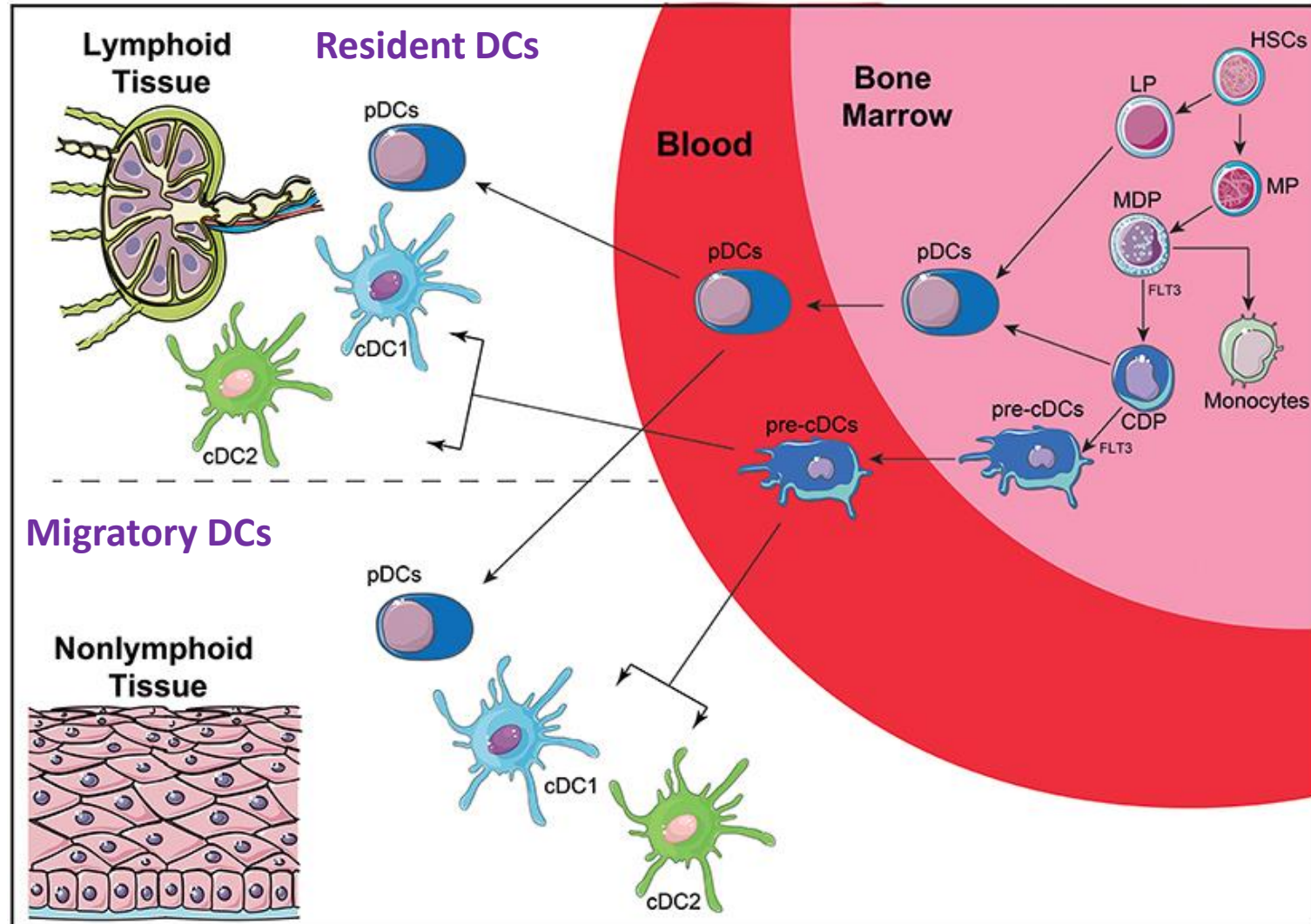


Επίκτητη Ανοσία (Ehrlich, 1908):

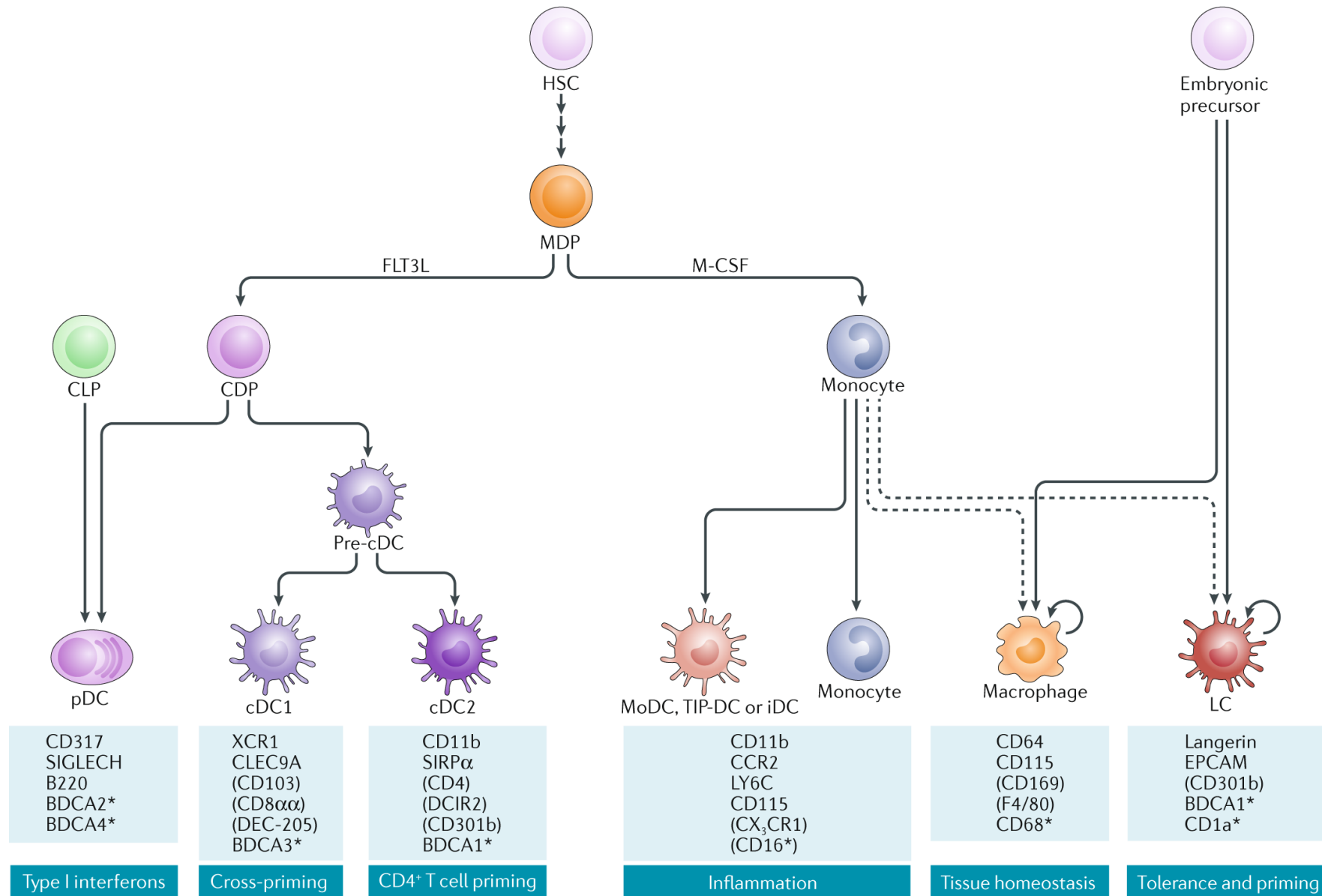
- ✓ Ειδικά αντισώματα
- ✓ απόκριση σε πολλαπλά αντιγόνα
- ✓ ενεργοποίηση T- και B- κυττάρων

Τύποι Δενδριτικών Κυττάρων

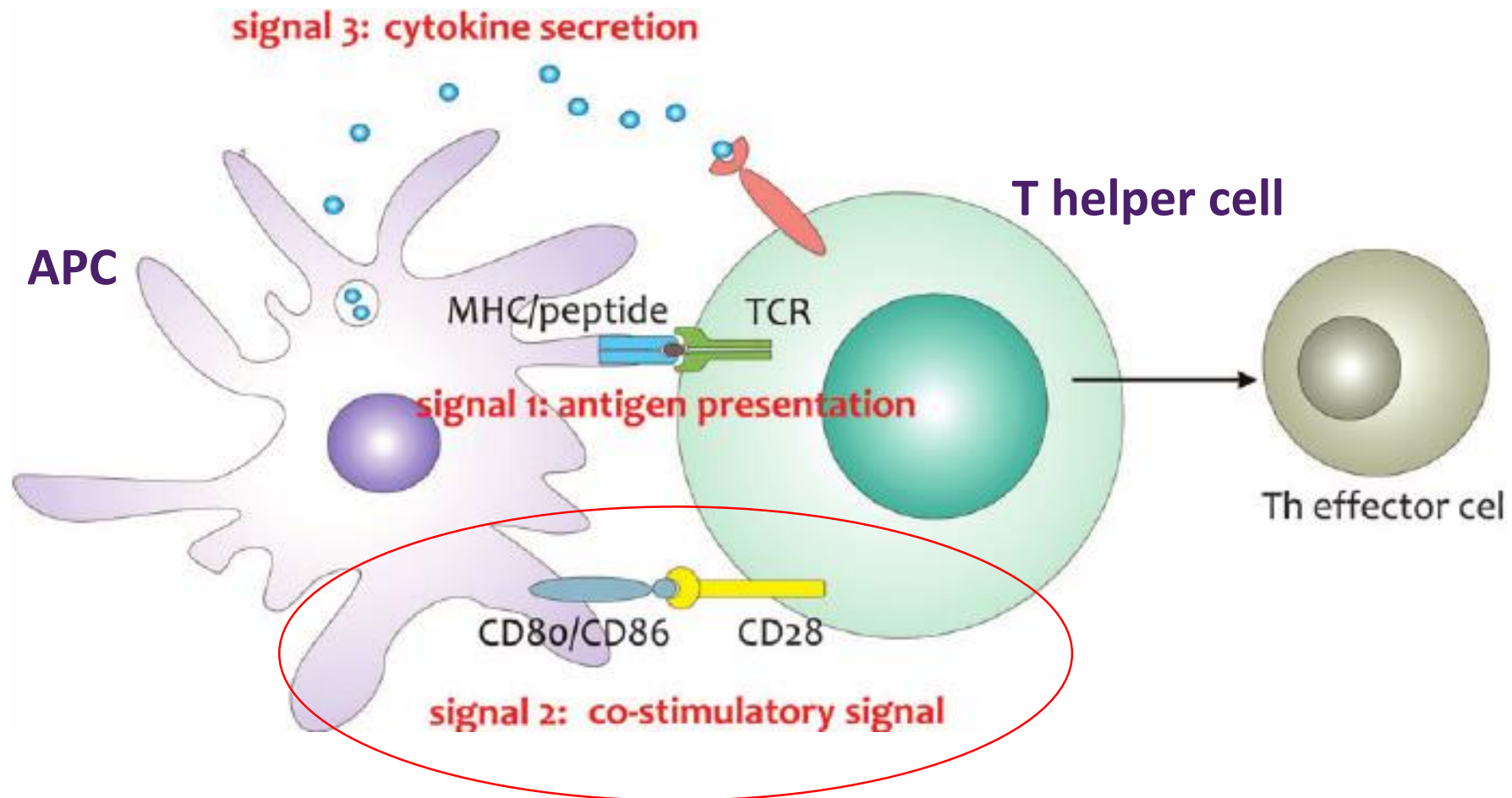
Η κατηγοριοποίηση των DCs βασίζεται στις δραστικές τους ικανότητες και στην τοποθεσία τους



Τύποι Δενδριτικών Κυττάρων

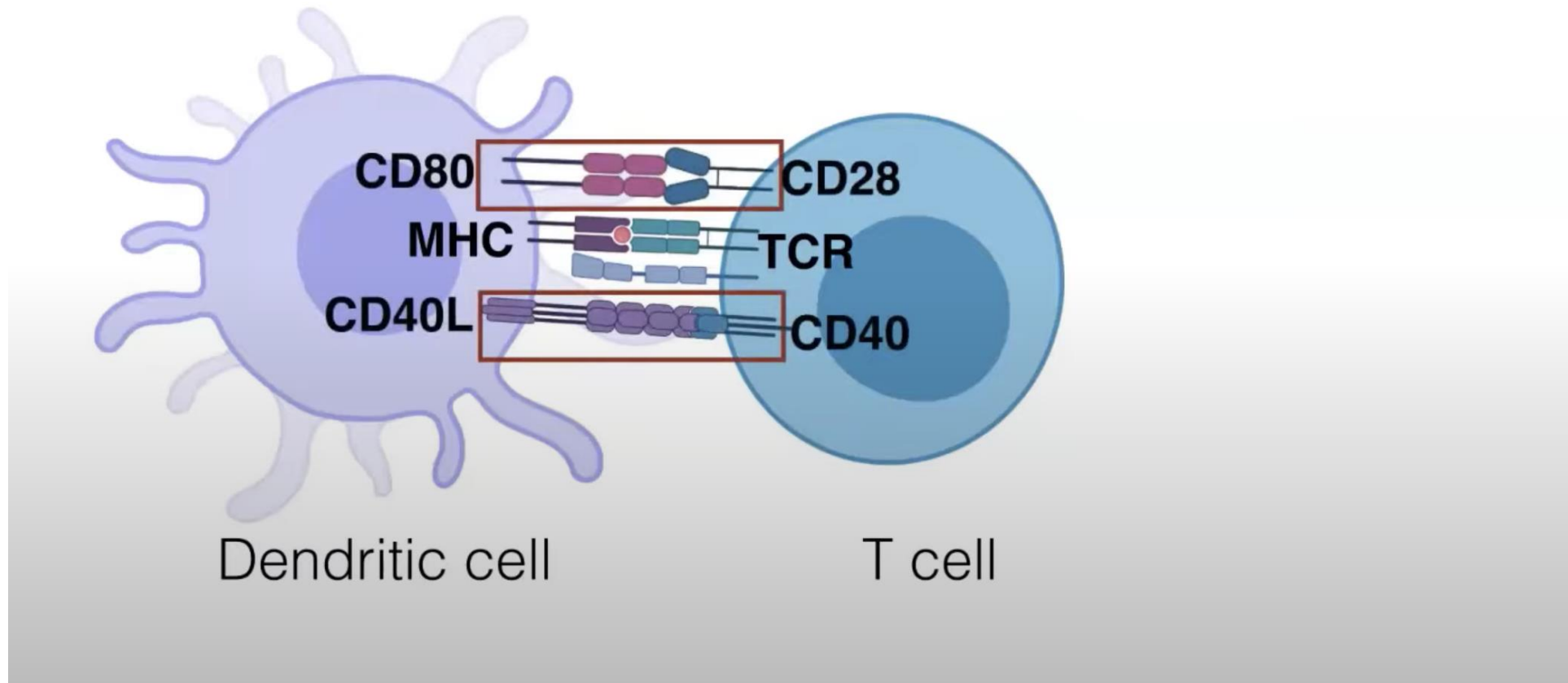


Το 2^ο σήμα ενεργοποίησης: συν-διέγερση/ co-stimulation

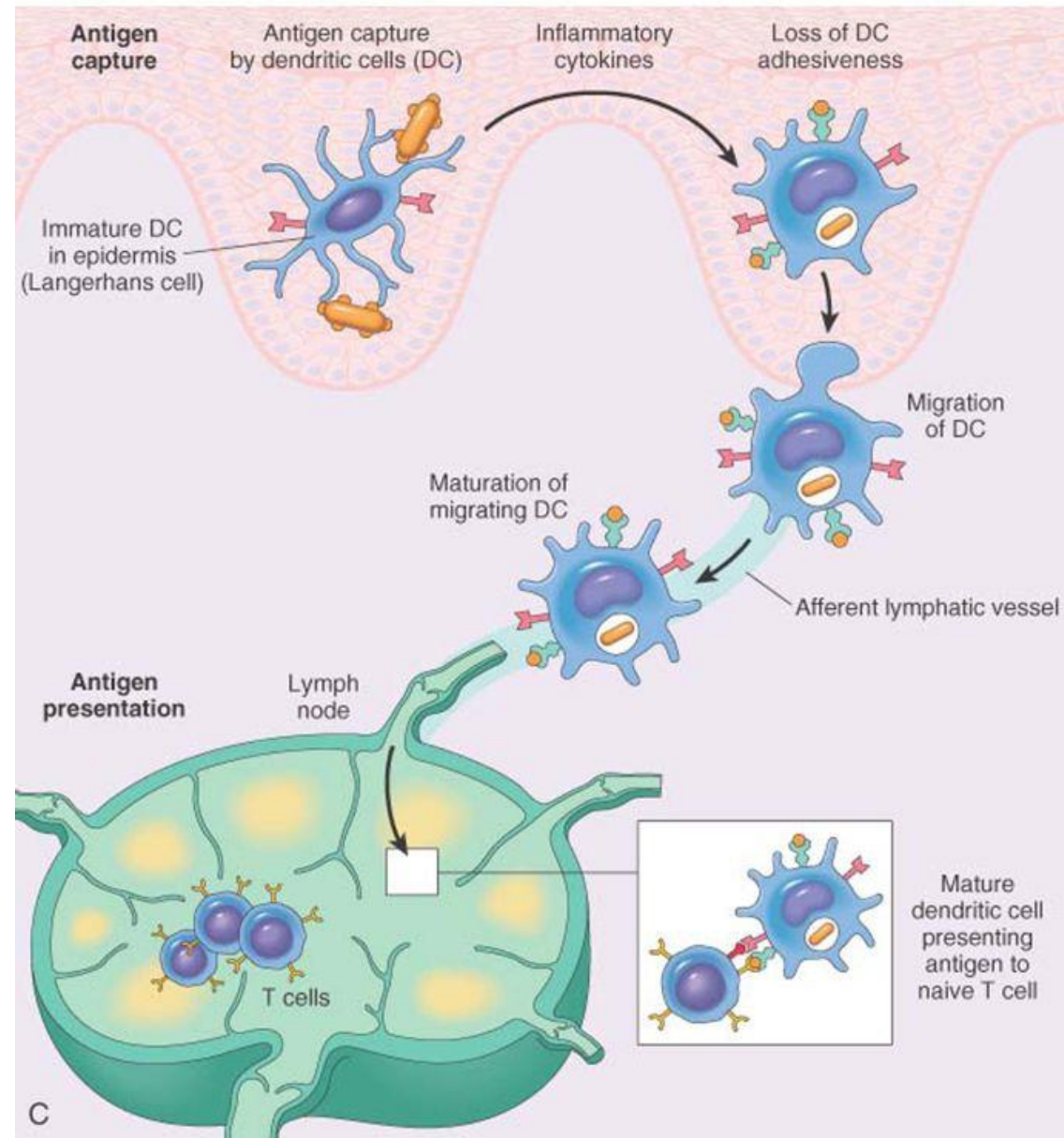


Το 2^ο σήμα ενεργοποίησης: συν-διέγερση/ co-stimulation

- Το 2^ο αυτό σήμα είναι τα **συνδιεγερτικά μόρια**.
- Ωστόσο τα συνδιεγερτικά μόρια δεν εκφράζονται συνεχώς στα δενδριτικά κύτταρα, απαιτούν και αυτά ένα σήμα για να αυξηθεί η έκφρασή τους.

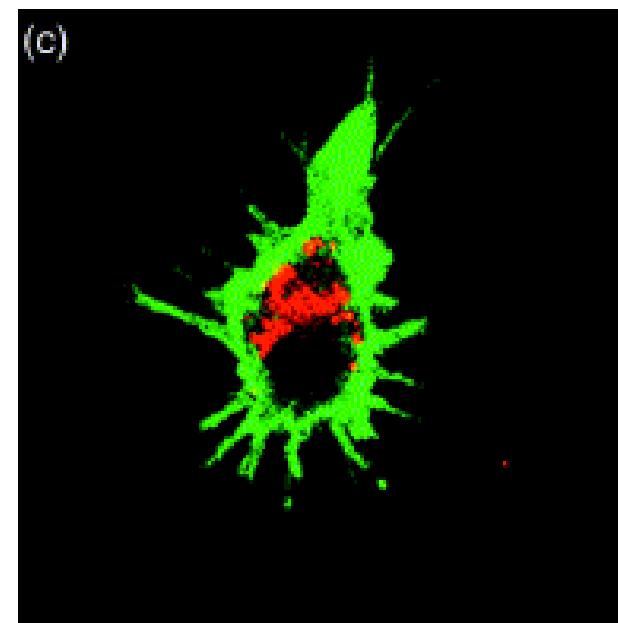
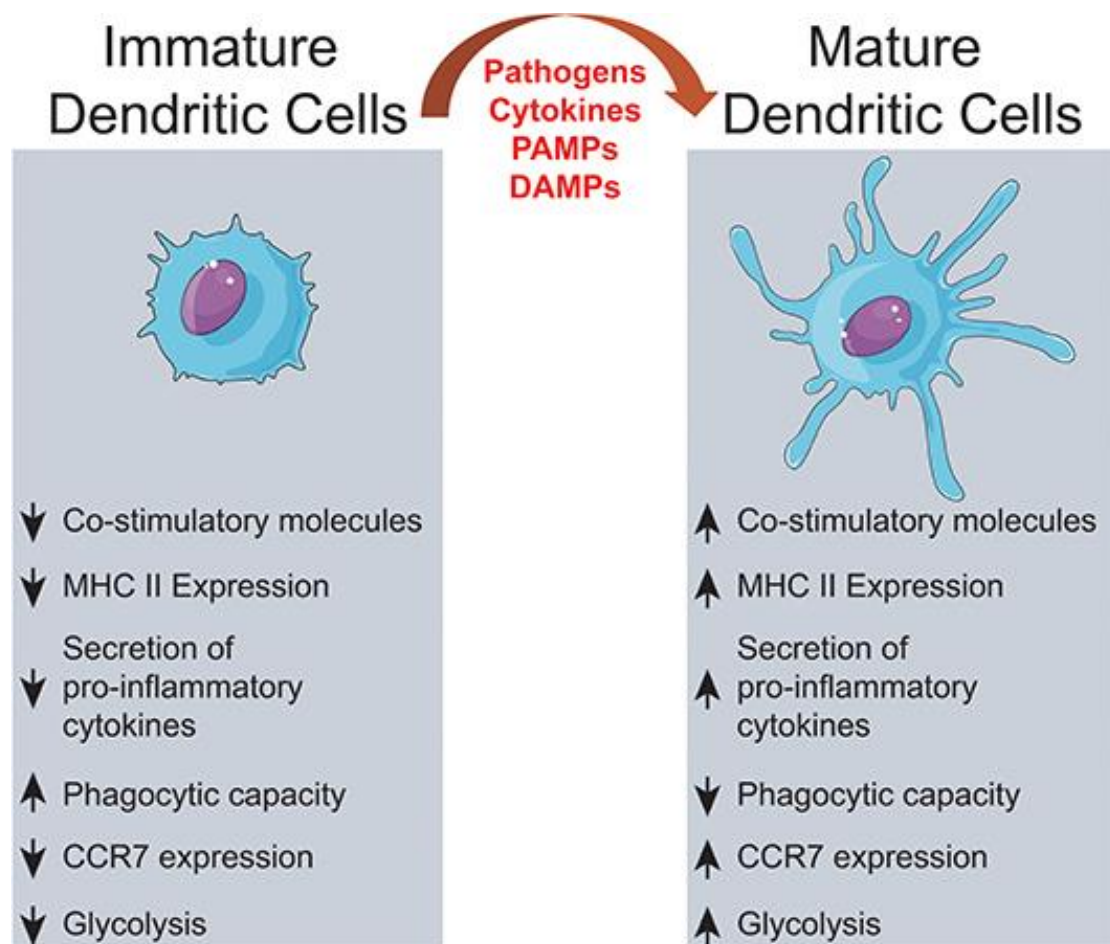
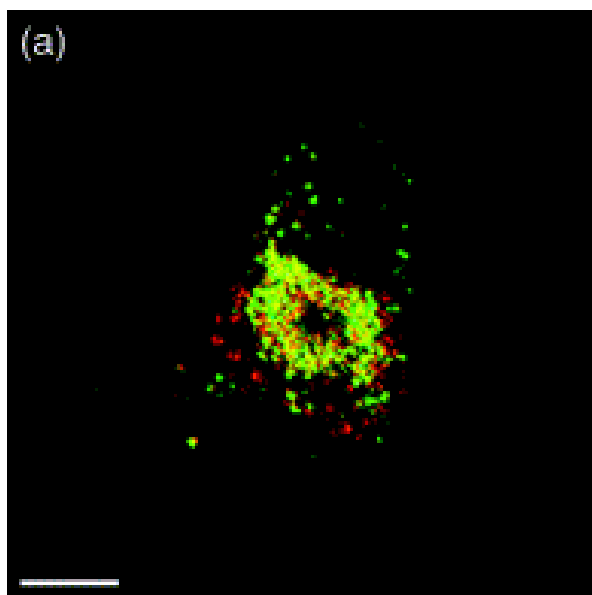


Ωρίμανση Δενδριτικών Κυττάρων



Χαρακτηριστικά της ωρίμανσης των DCs

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

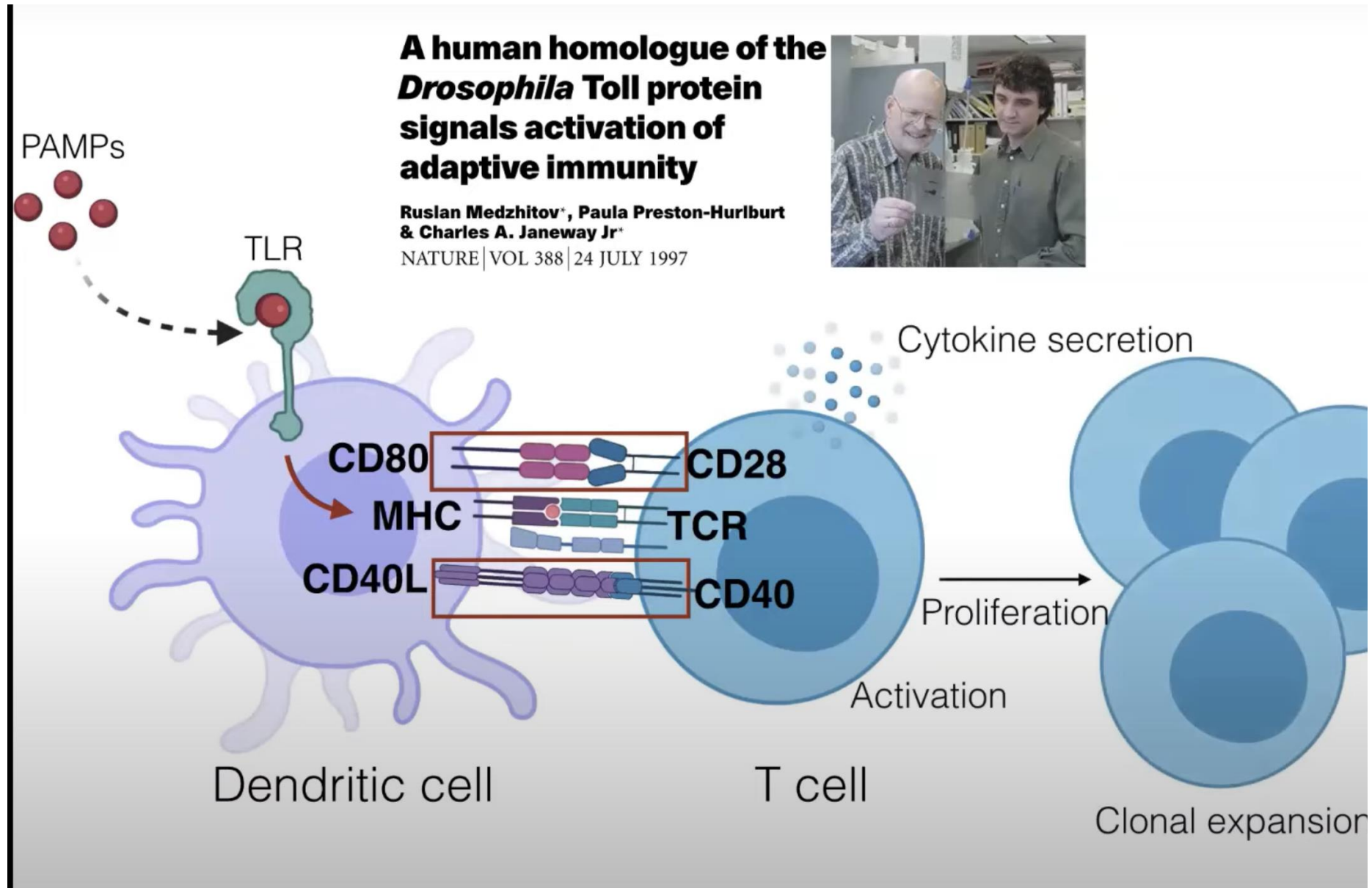


From Mellman et al., TICB 8: 231 (1998)

TOLERANCE

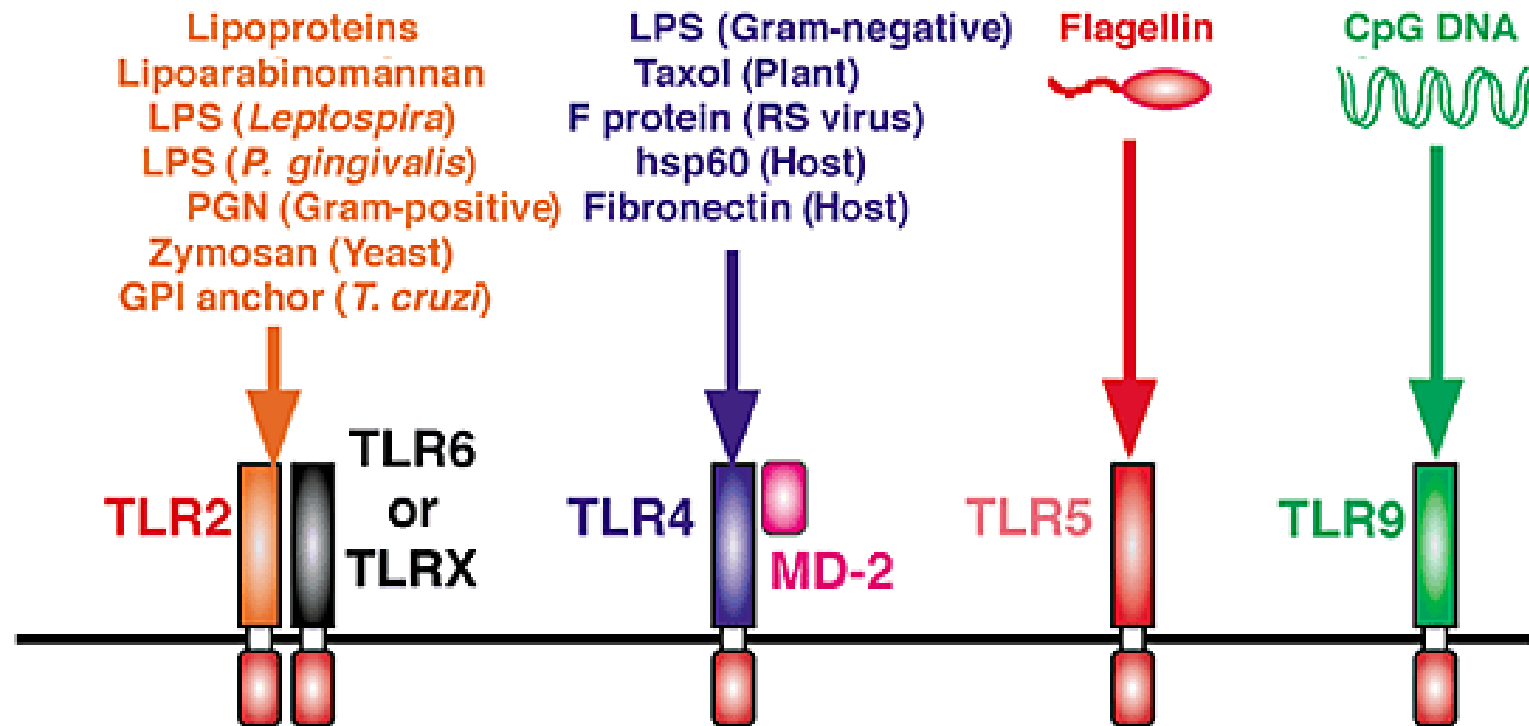
IMMUNITY

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

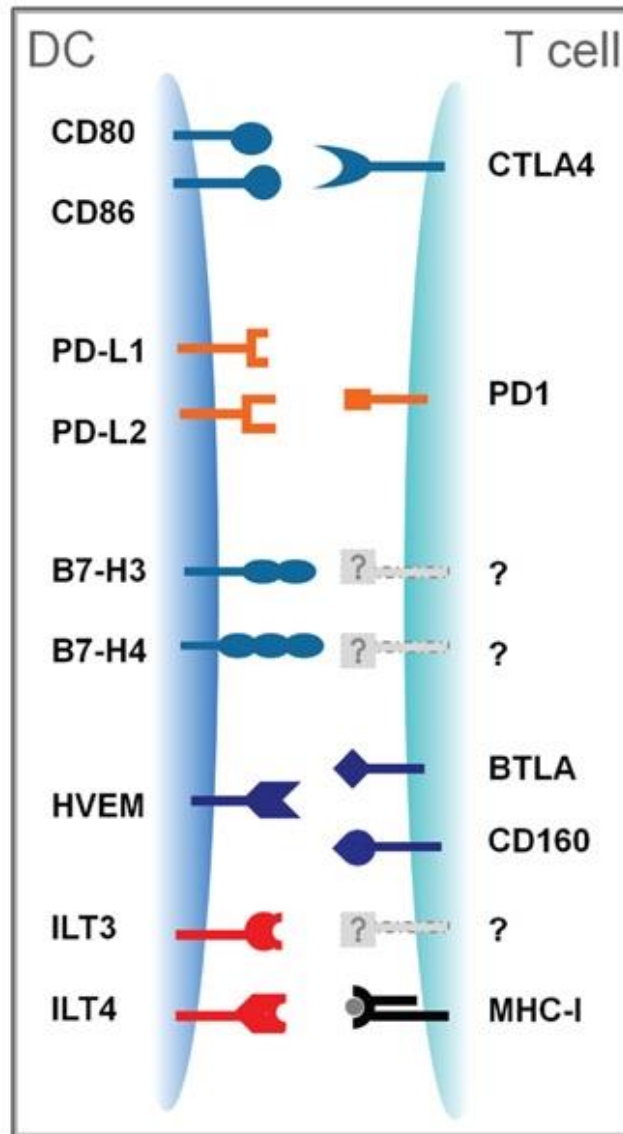


Εκπαίδευση Δενδριτικών Κυττάρων

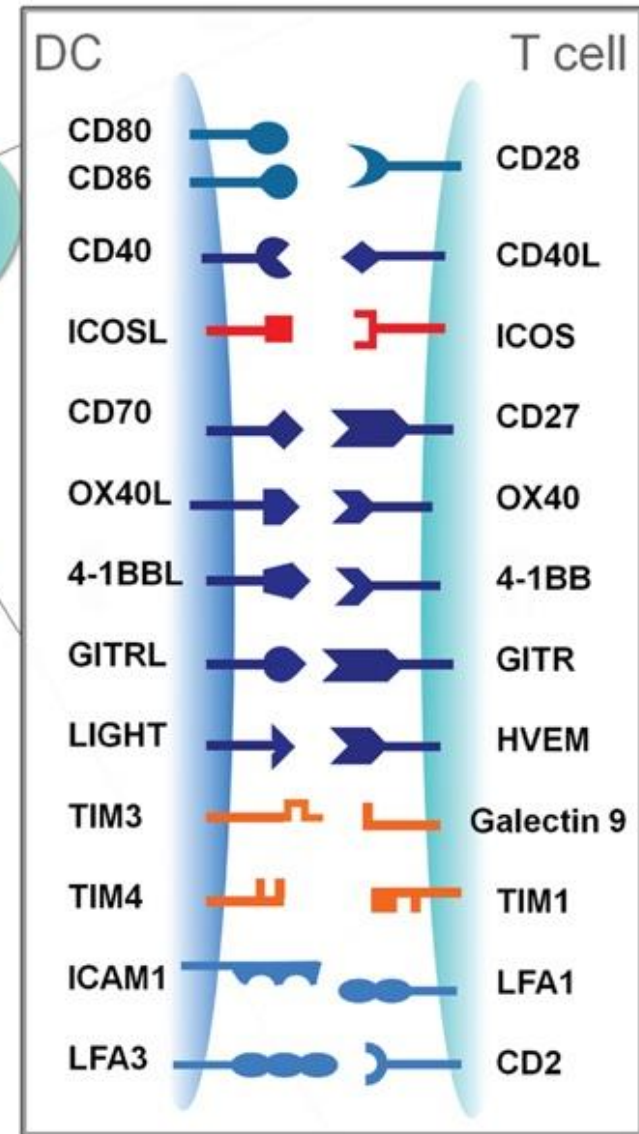
TLRs ως αναγνώστες «barcodes»: Διαφορετικοί υποδοχείς αναγνωρίζουν διαφορετικά μοτίβα κινδύνου (παθογόνα)



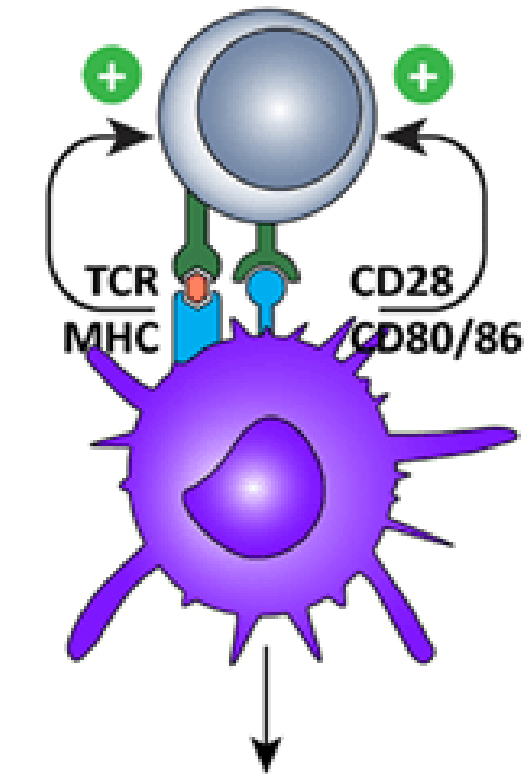
Co-inhibition



Co-stimulation

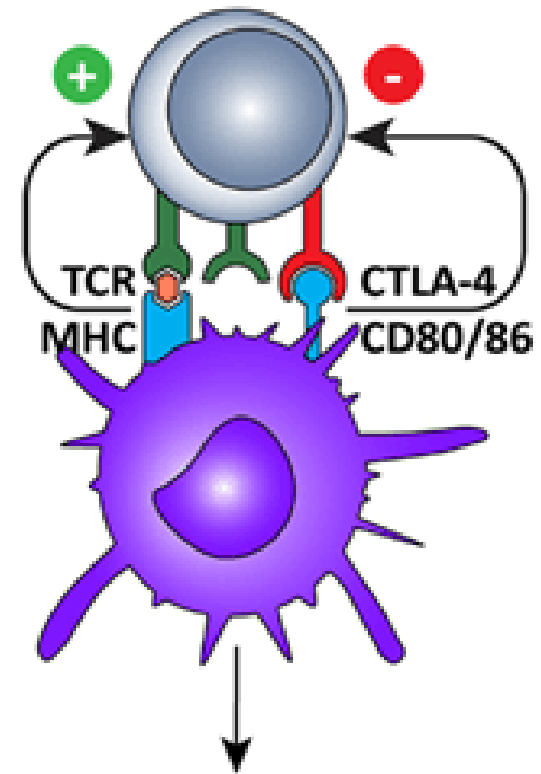


T cell Activation



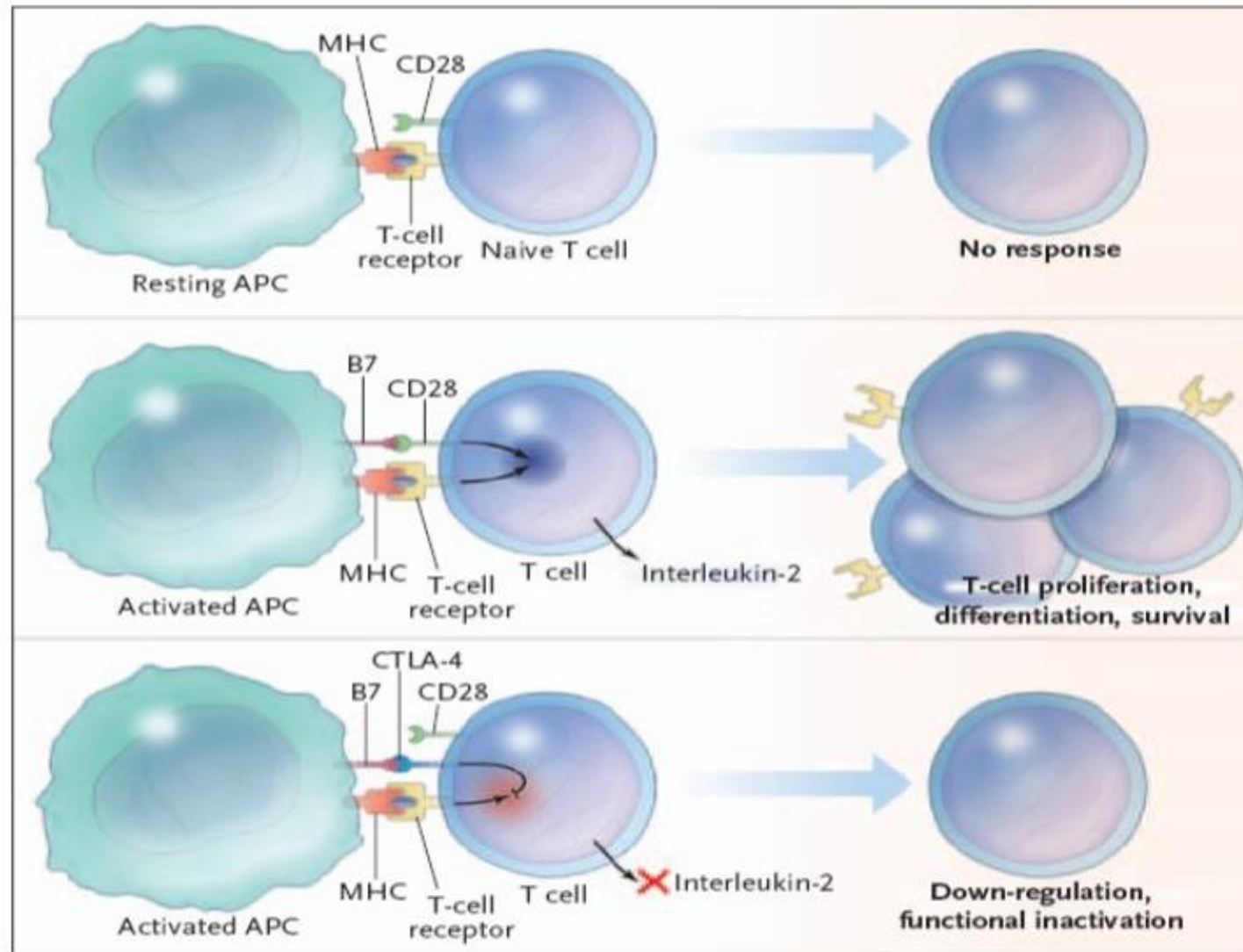
T cell proliferation,
differentiation, survival

T cell Inhibition



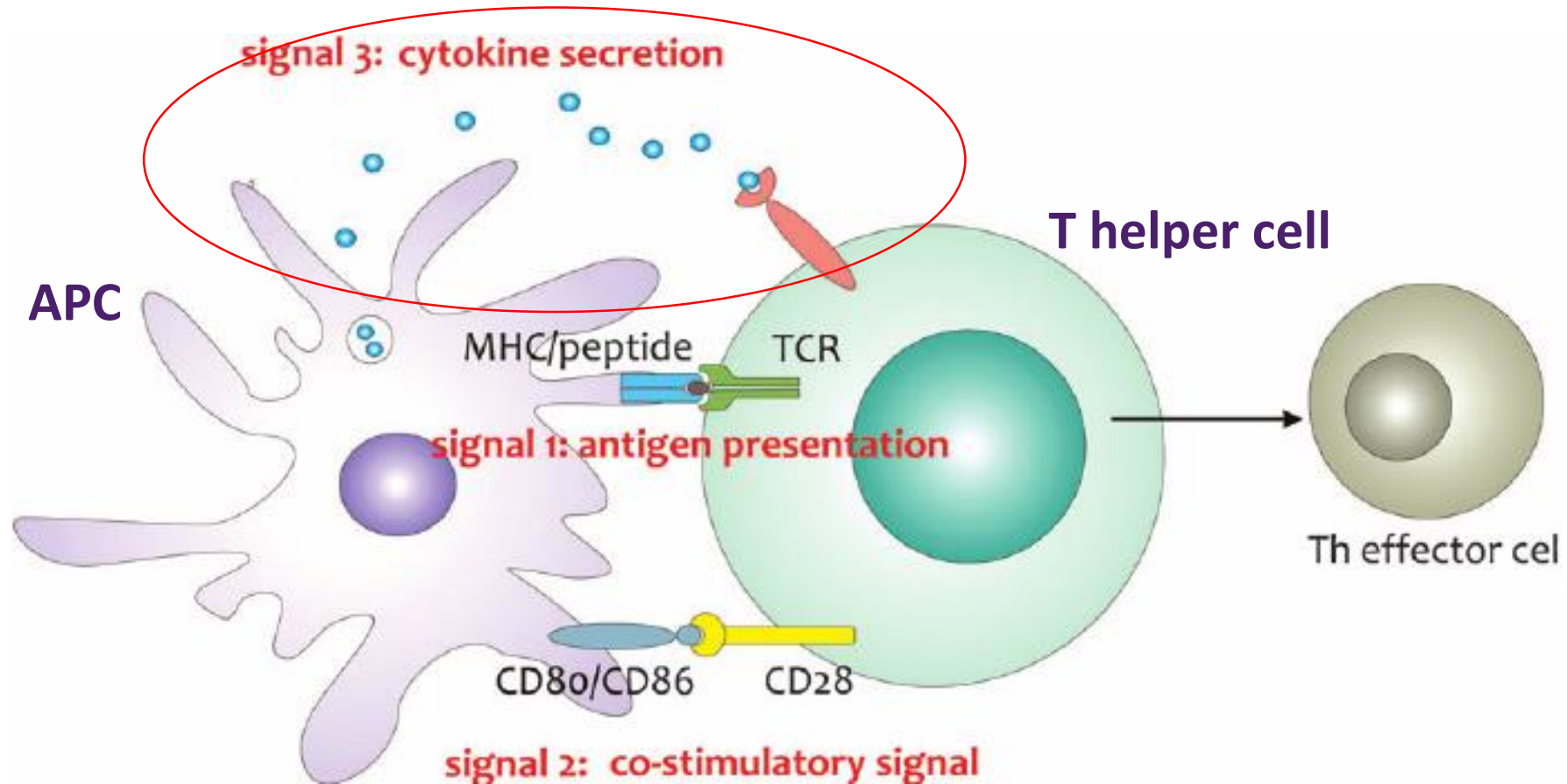
T cell functional
inactivation

The costimulation

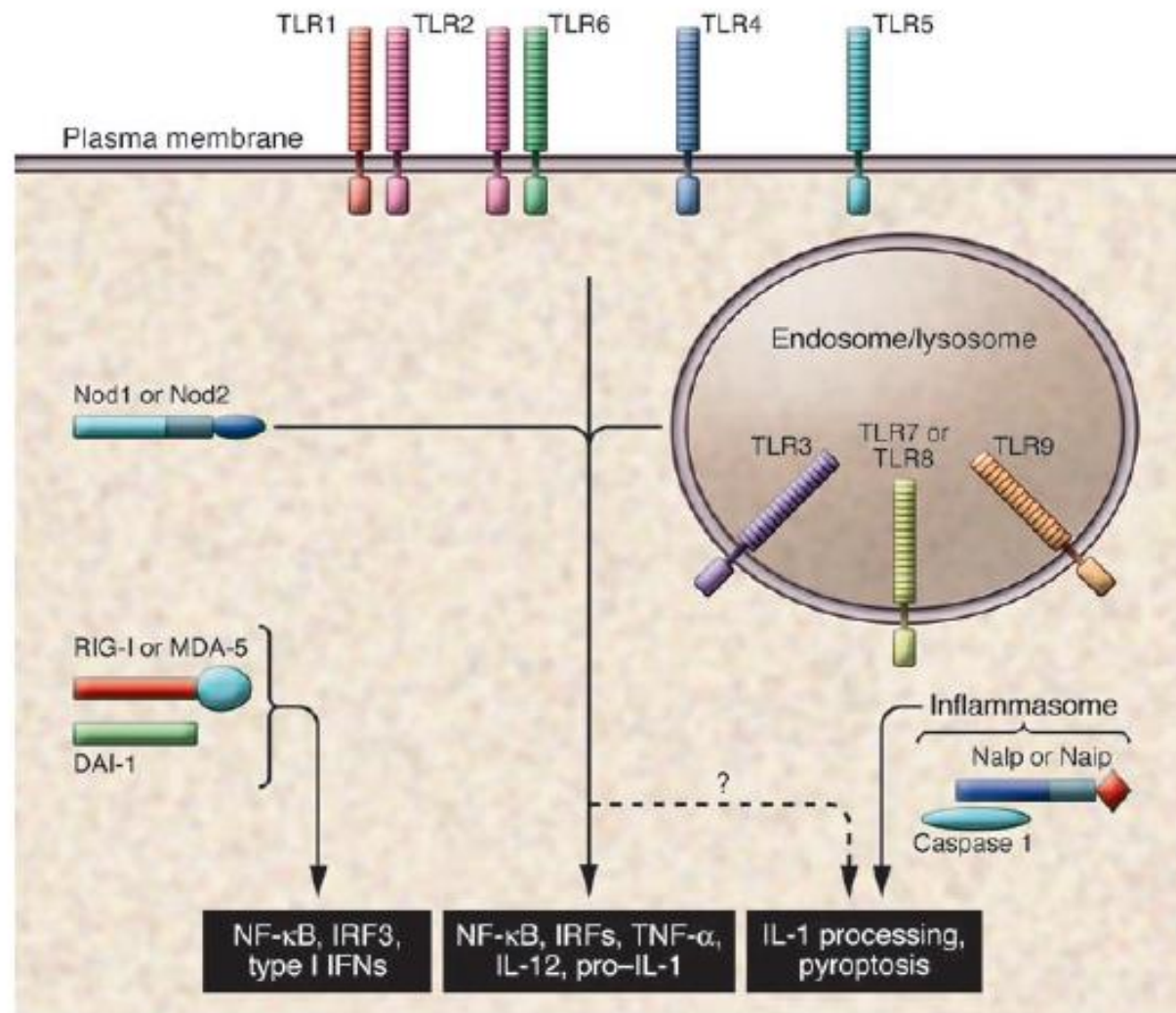


Roles of the B7-CD28/CTLA-4 Pathway in Regulating T-Cell Activation.

Το 3^ο σήμα ενεργοποίησης έρχεται από τις κυτταροκίνες



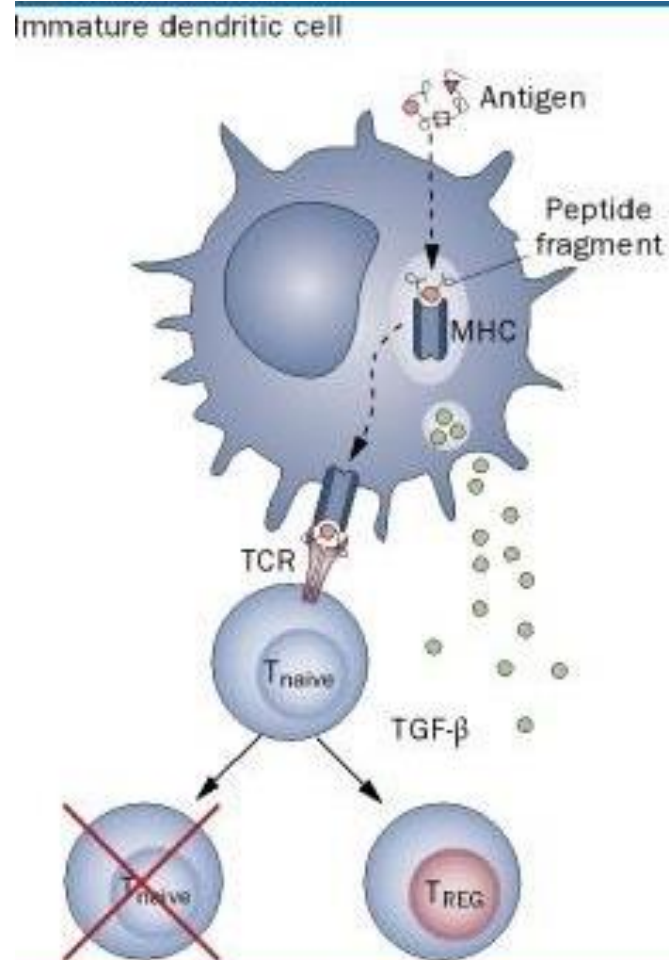
Αναγνώριση μοτίβων από την Φυσική Ανοσία



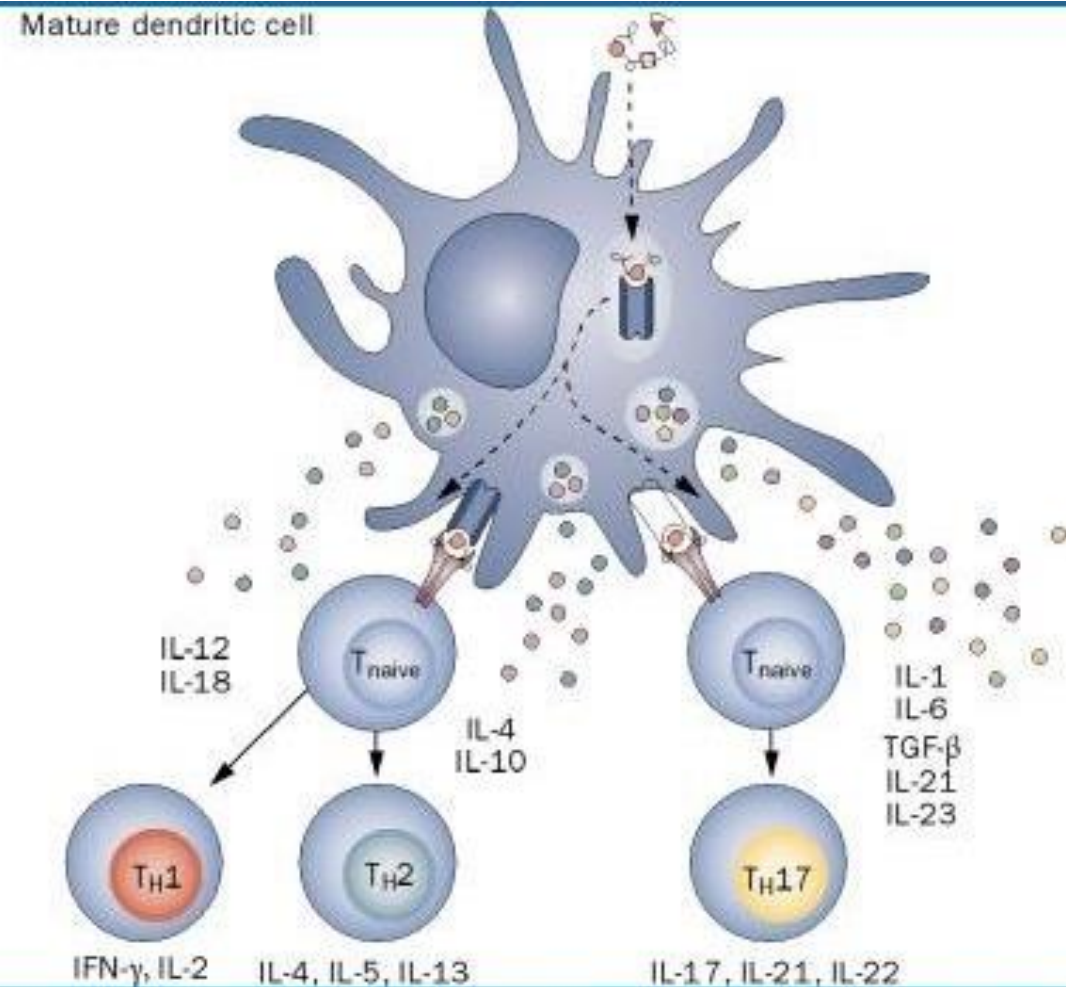
Διαφορετικά σήματα κινδύνου επάγουν την παραγωγή διαφορετικών ειδών κυτταροκινών από τα DCs

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

Without microbial stimulus



With microbial stimulus

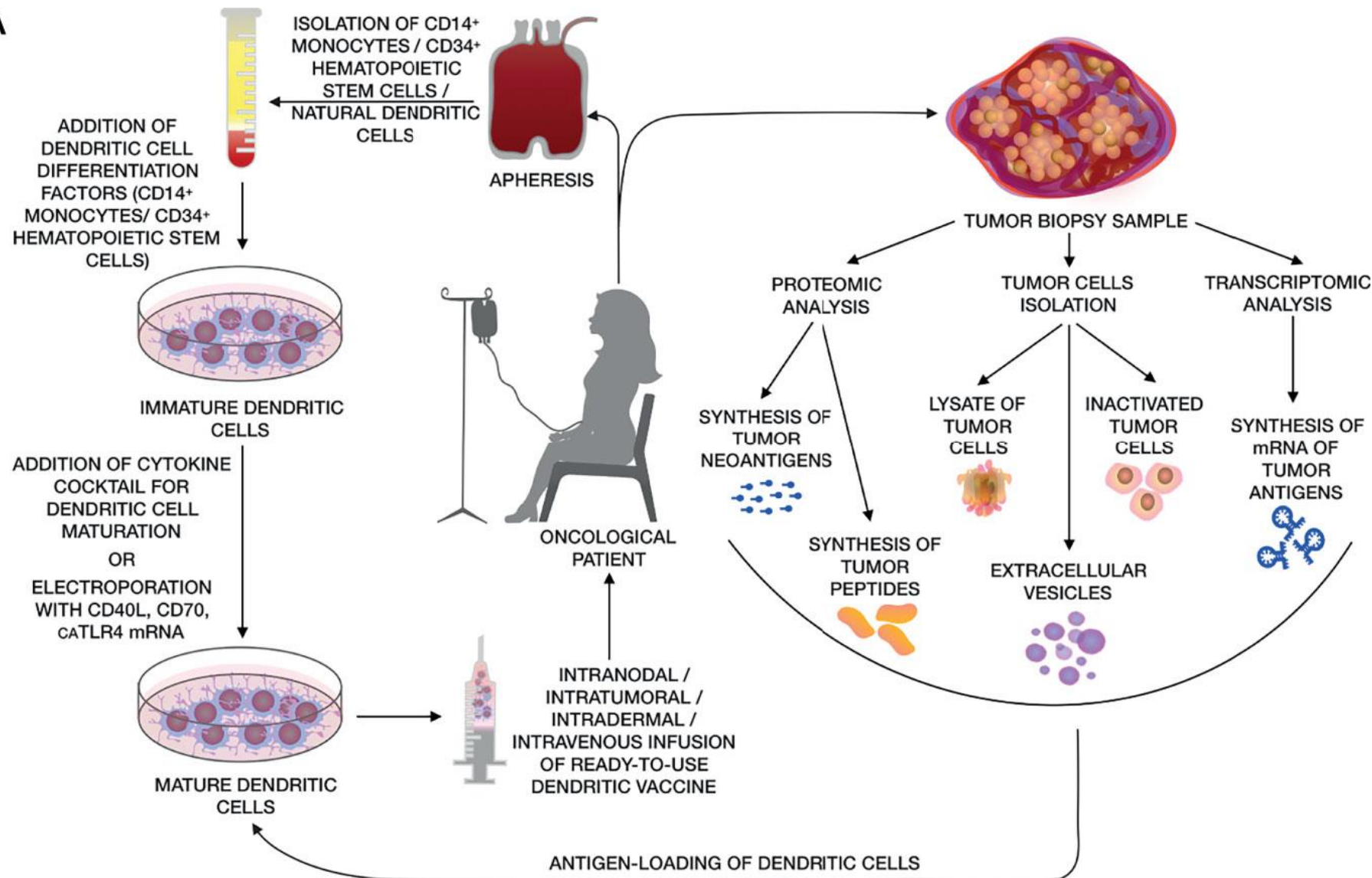


Source: Nat Rev Neurol © 2010 Nature Publishing Group

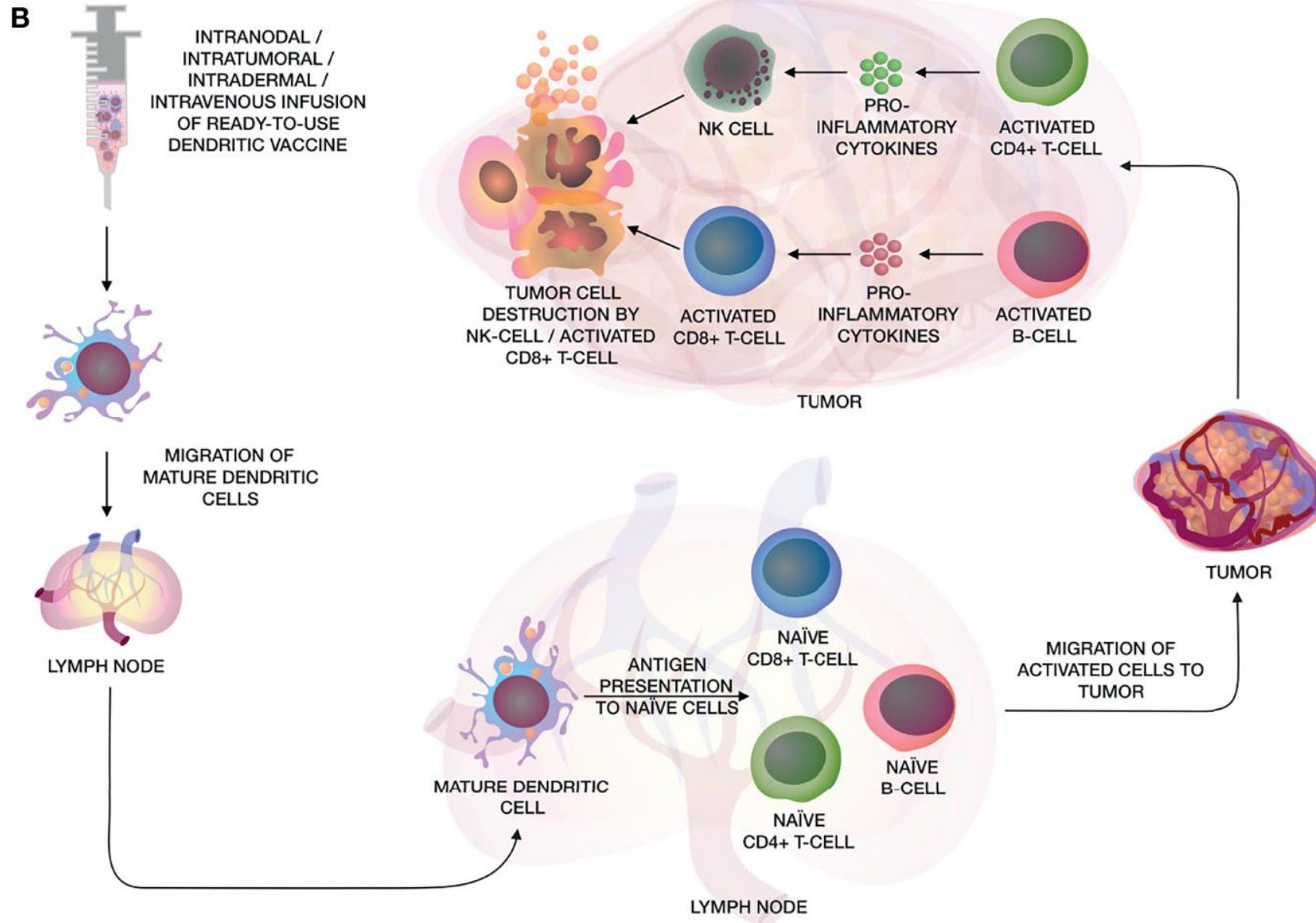
ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Στόχευση δενδριτικών για θεραπεία

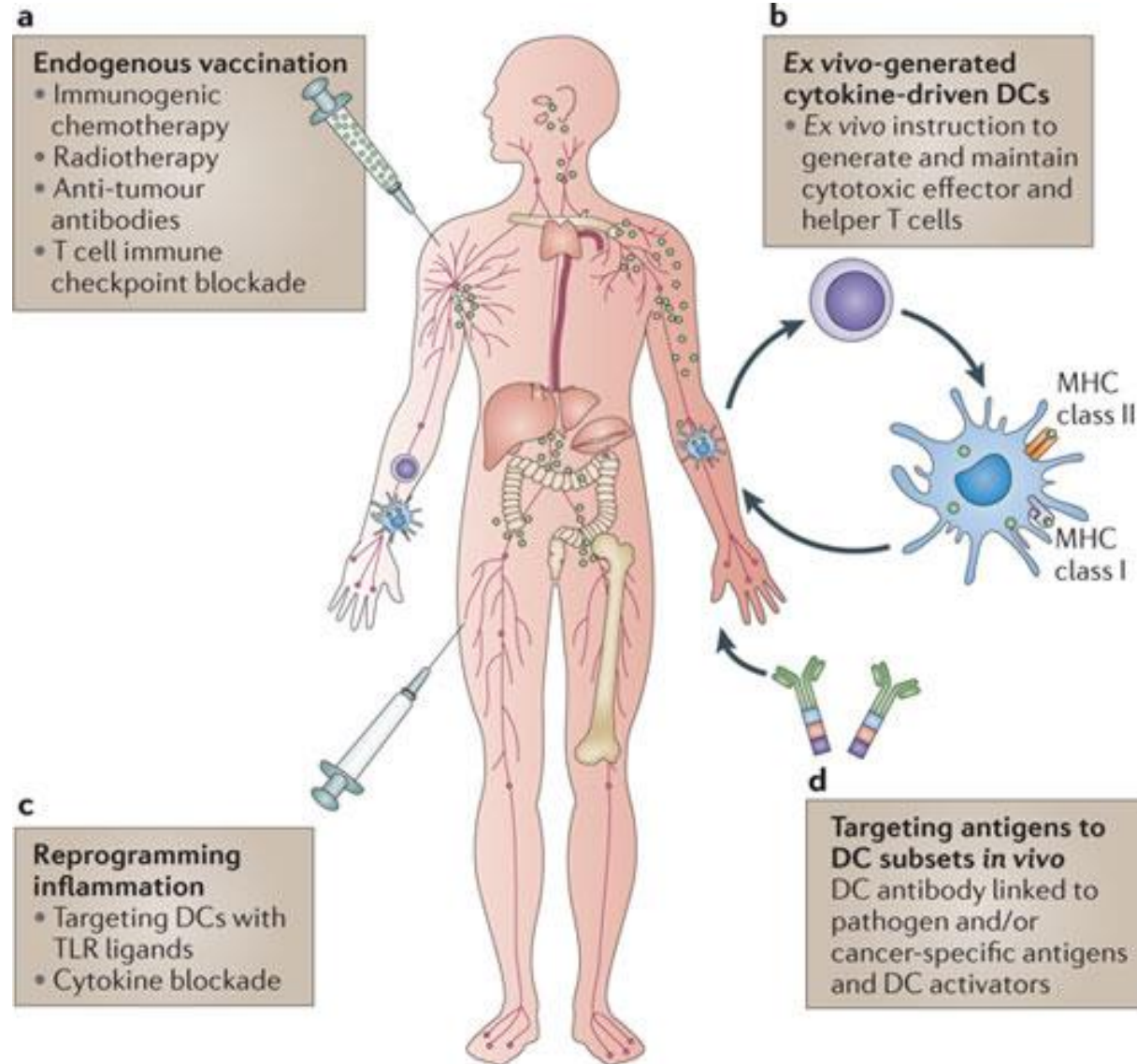
A



Στόχευση δενδριτικών για θεραπεία

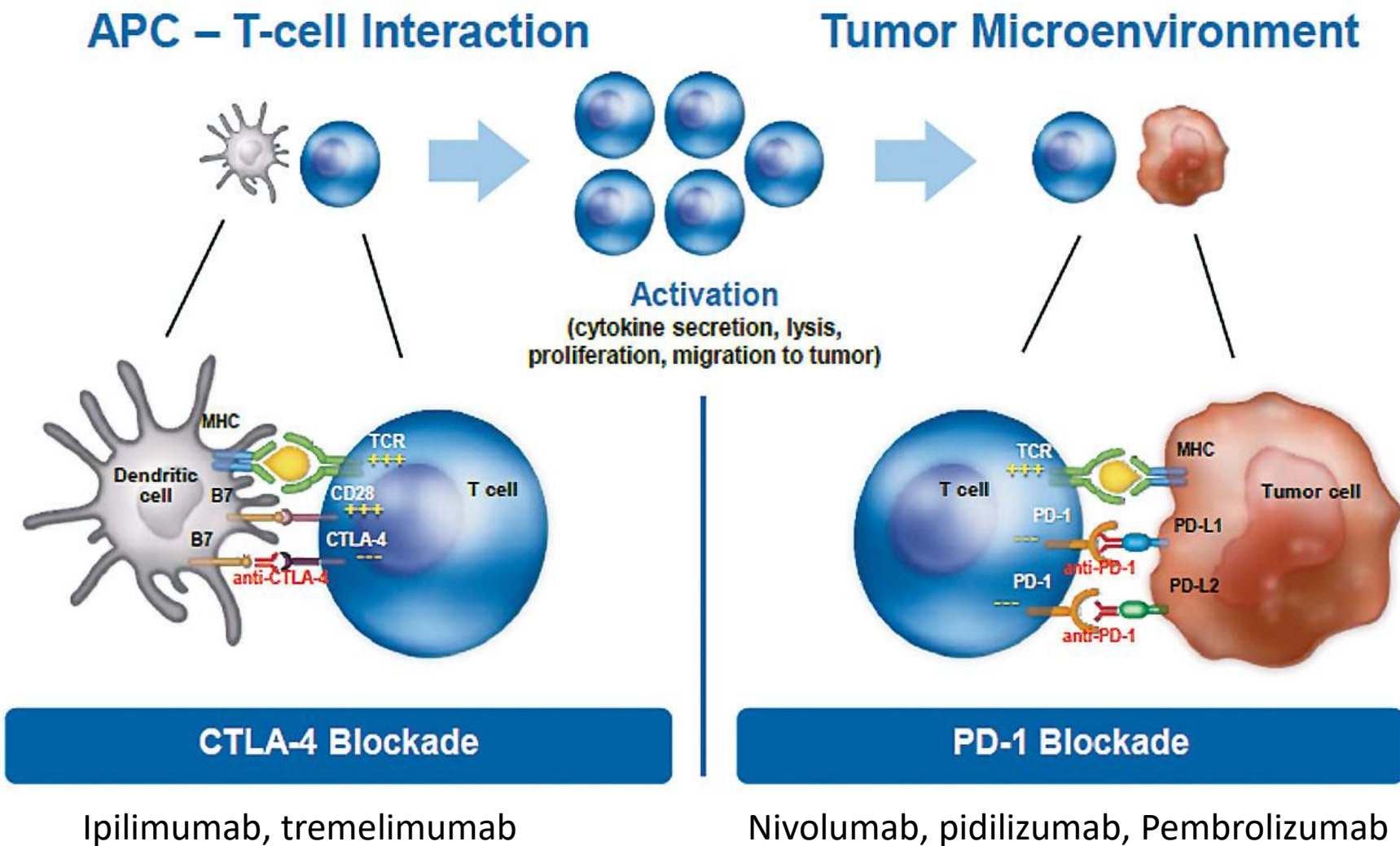


Στόχευση δενδριτικών για θεραπεία



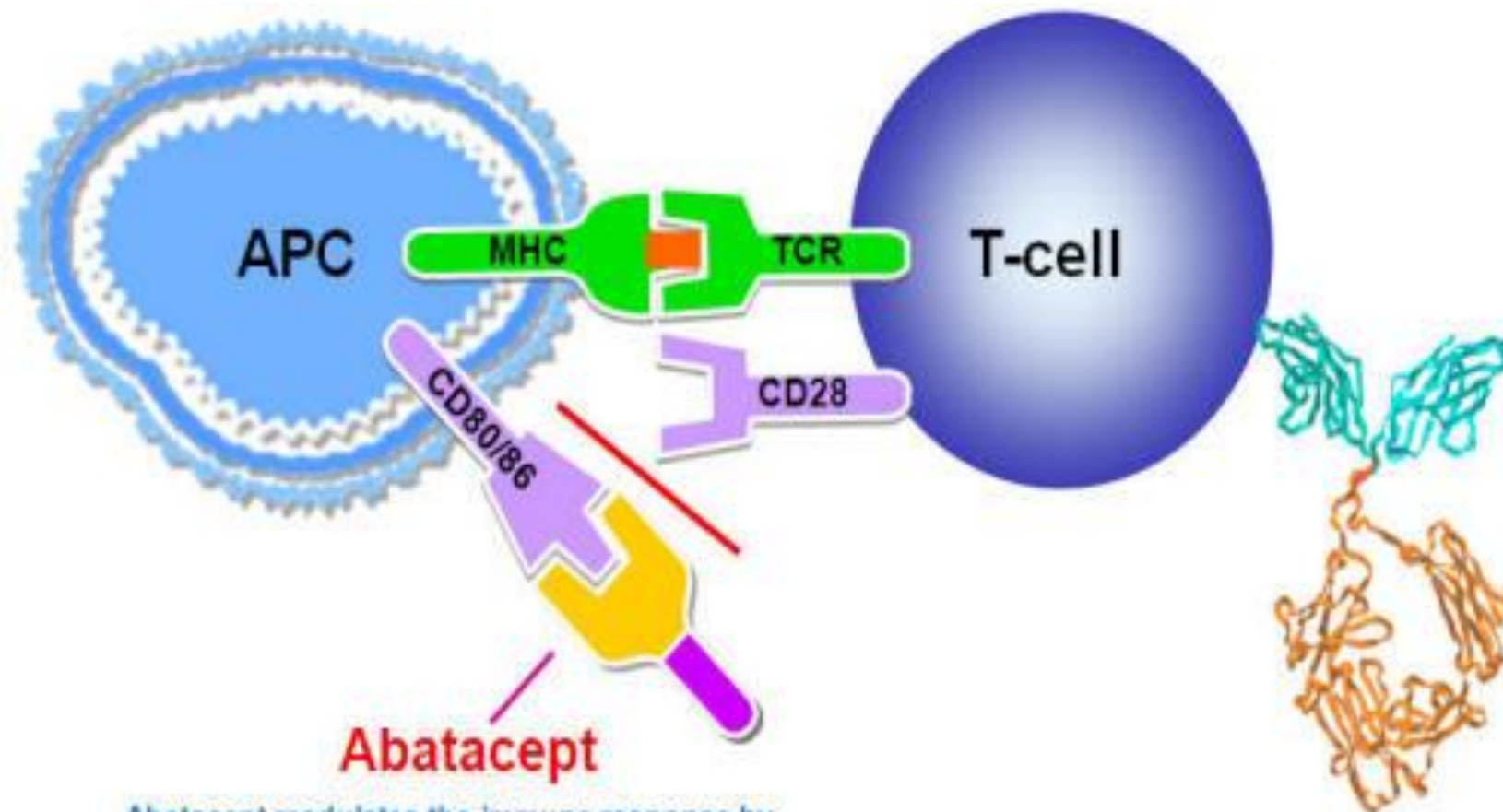
Στόχευση δενδριτικών για θεραπεία

Απαλοιφή αρνητικής συνδιέγερσης οδηγεί στην ενεργοποίηση των Τ κυττάρων



Στόχευση δενδριτικών για θεραπεία

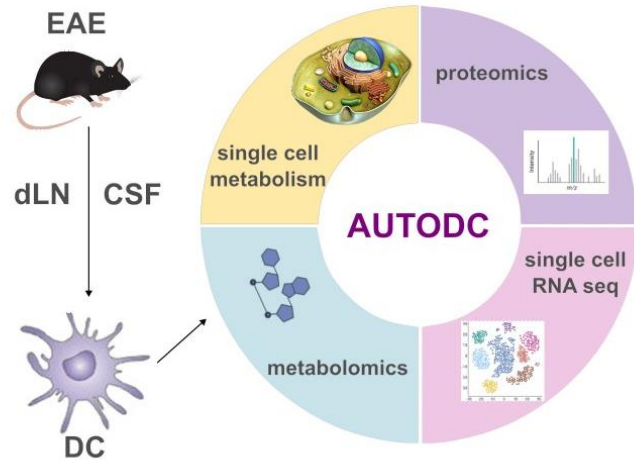
Ενεργοποίηση αρνητικής συνδιέγερσης επάγει καταστολή ενεργοποίησης Τ κυττάρων



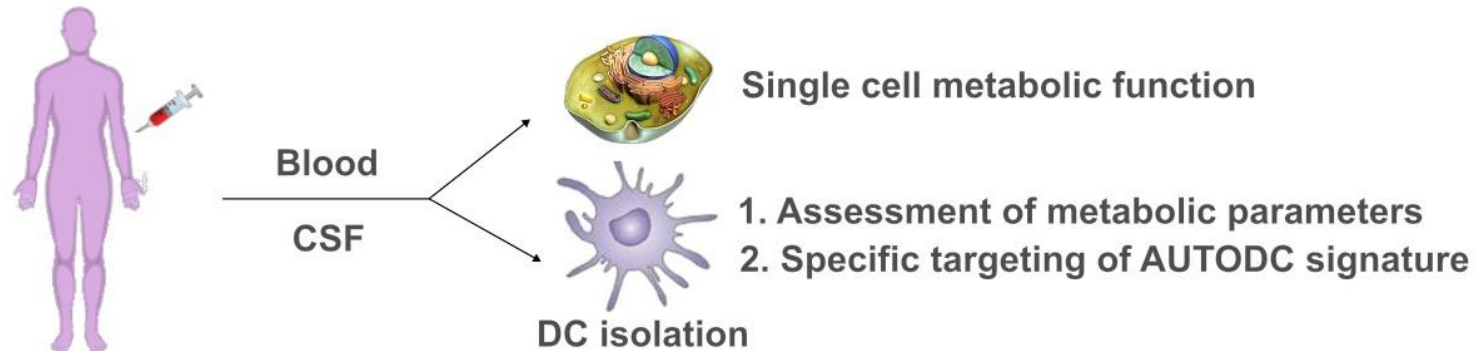
Abatacept modulates the immune response by binding to CD80/CD86 on an antigen-presenting cell (APC), such as a dendritic cell, thus preventing costimulatory binding of CD28 on naive T cells and attenuating T-cell activation.

Στόχευση της μεταβολικής λειτουργίας των δένδριτικών κυττάρων: μια νέα θεραπευτική προσέγγιση για τα αυτοάνοσα νοσήματα?

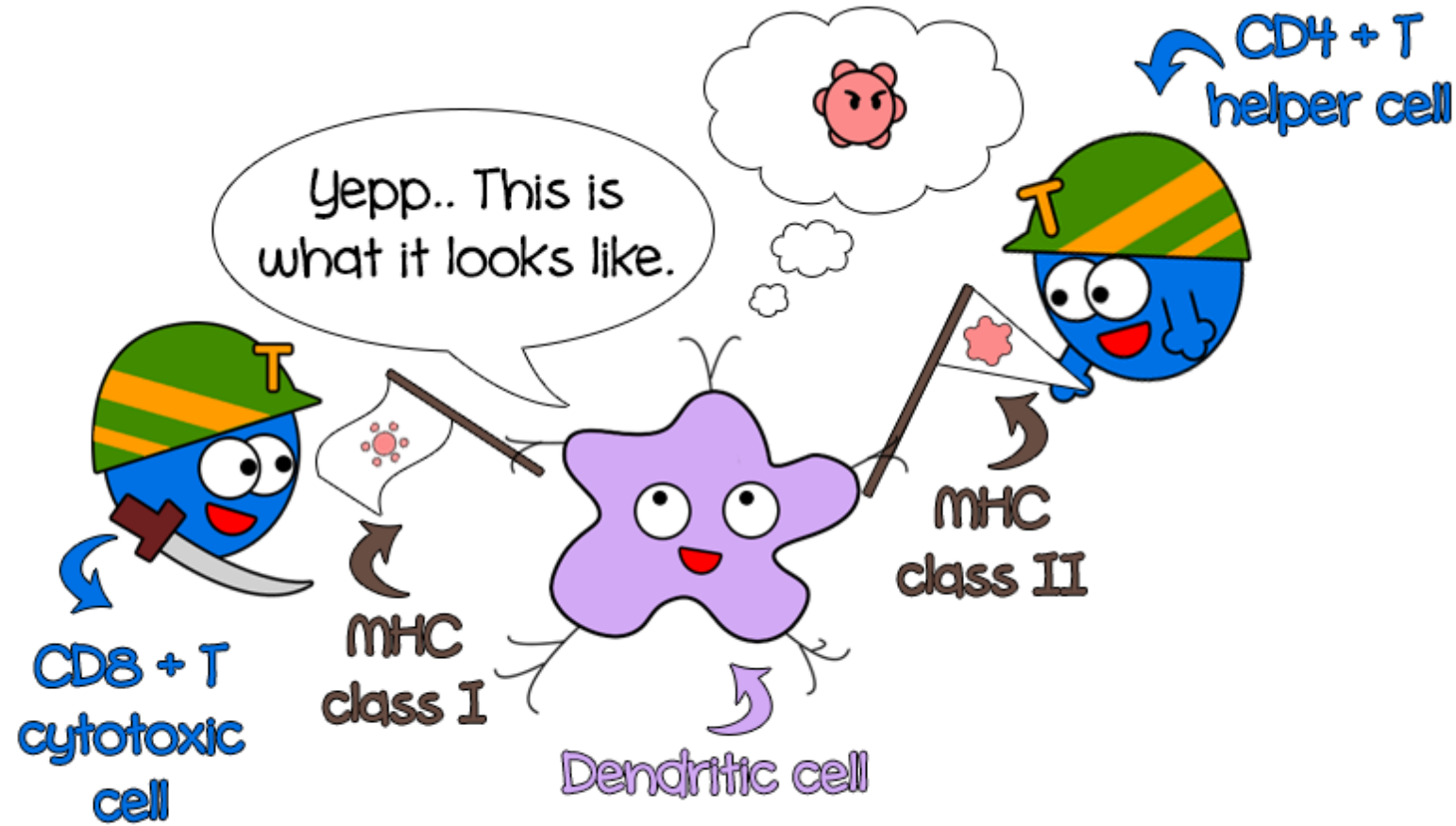
WP1: Investigation of autoimmune DC metabolic checkpoints: AUTODC generation



WP3: Translation of AUTODC signature for clinical management of autoimmune diseases



Take home message



Antigen presentation by Immense Immunology Insight