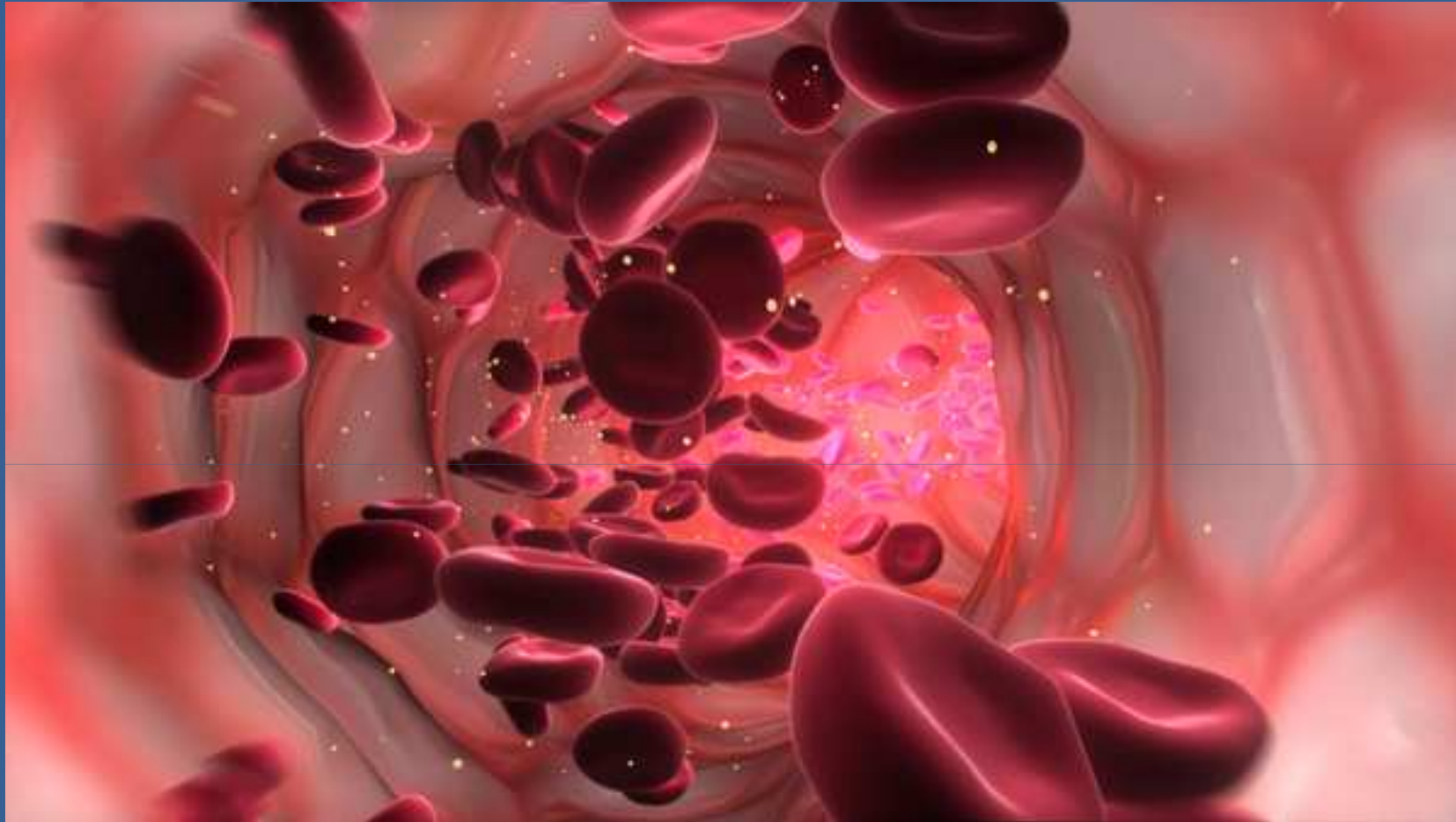


ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ



Κοκώρη Στέλλα

Αιματολόγος -Λέκτορας ΕΚΠΑ

Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας

Αιματολογικό Εργαστήριο «ΑΤΤΙΚΟ» Νοσοκομείο

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Αίμα: “ζωντανός” ρευστός ιστός

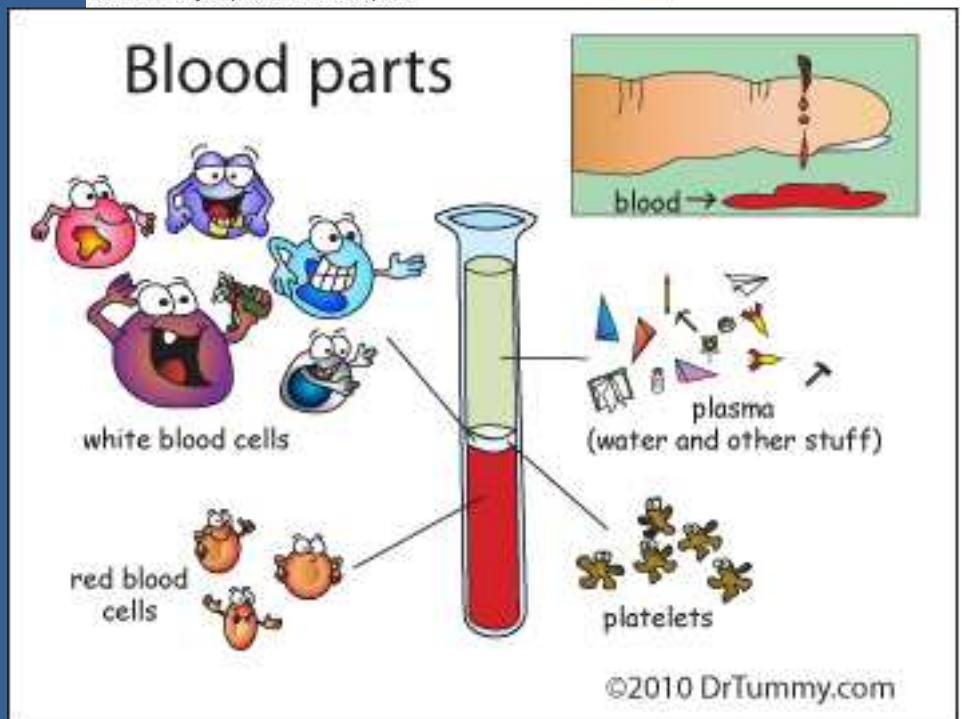
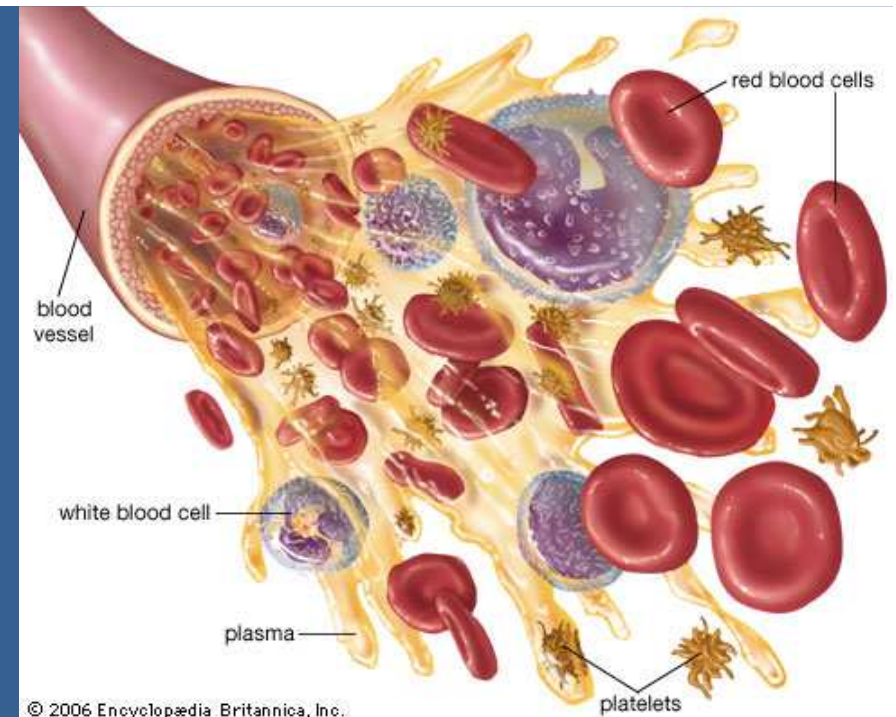
Εναιώρημα έμμορφων στοιχείων
μέσα στο πλάσμα

Έμμορφα στοιχεία:

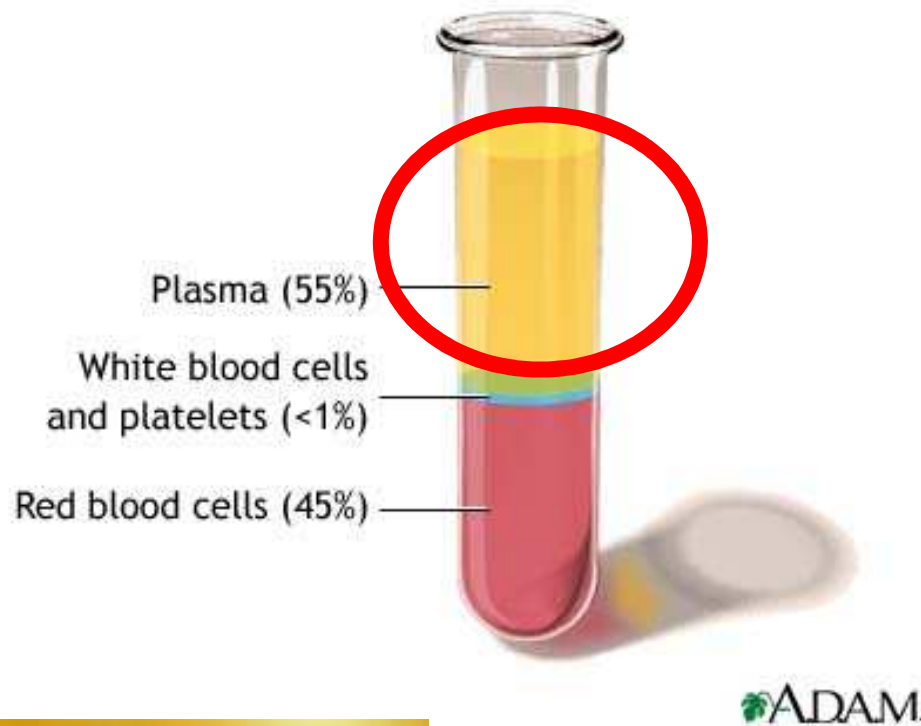
Ερυθρά αιμοσφαίρια

Λευκά αιμοσφαίρια

Αιμοπετάλια



ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ



Κύριο συστατικό του αίματος

55% του όγκου του αίματος

- υποκίτρινο υγρό

αποτελείται από

→ 91.5% από νερό

→ 7% πρωτεΐνες

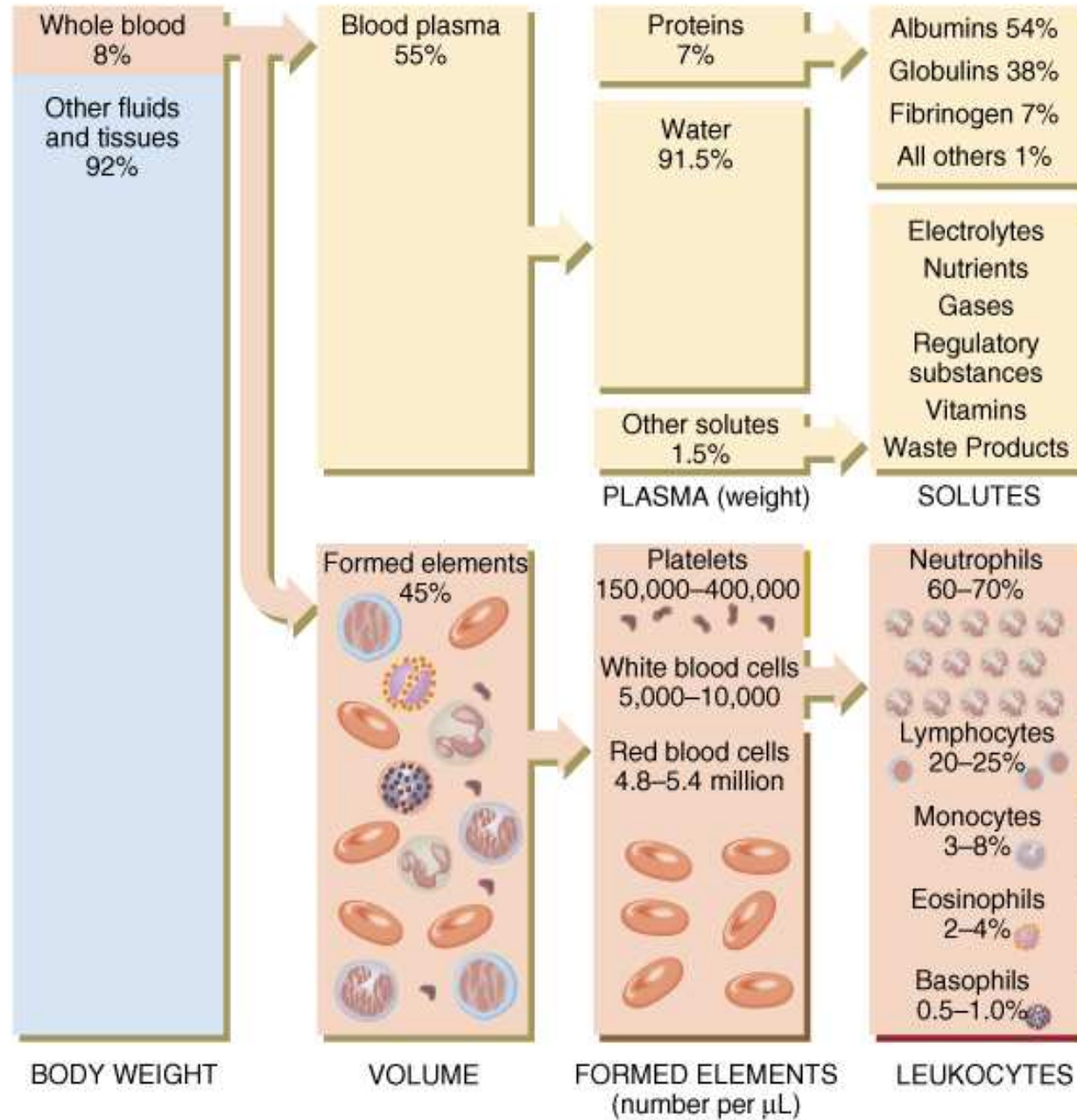
→ 1.5% από ορμόνες, βιταμίνες,

ηλεκτρολύτες, αζωτούχες ουσίες,

O₂ , CO₂



ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ



ΠΛΑΣΜΑ

Μέρος του εξωκυττάριου υγρού: 3 λίτρα

~90% νερό

Πρωτεΐνες

Λευκωματίνη,

Σφαιρίνες

Ανοσοσφαιρίνες, λιποπρωτεΐνες

Παράγοντες πήξης

Συμπλήρωμα

Ανόργανα ιόντα: Κατιόντα - ανιόντα

Λιπίδια

Γλυκόζη

Οργανικά οξέα: γαλακτικό οξύ

Ορμόνες

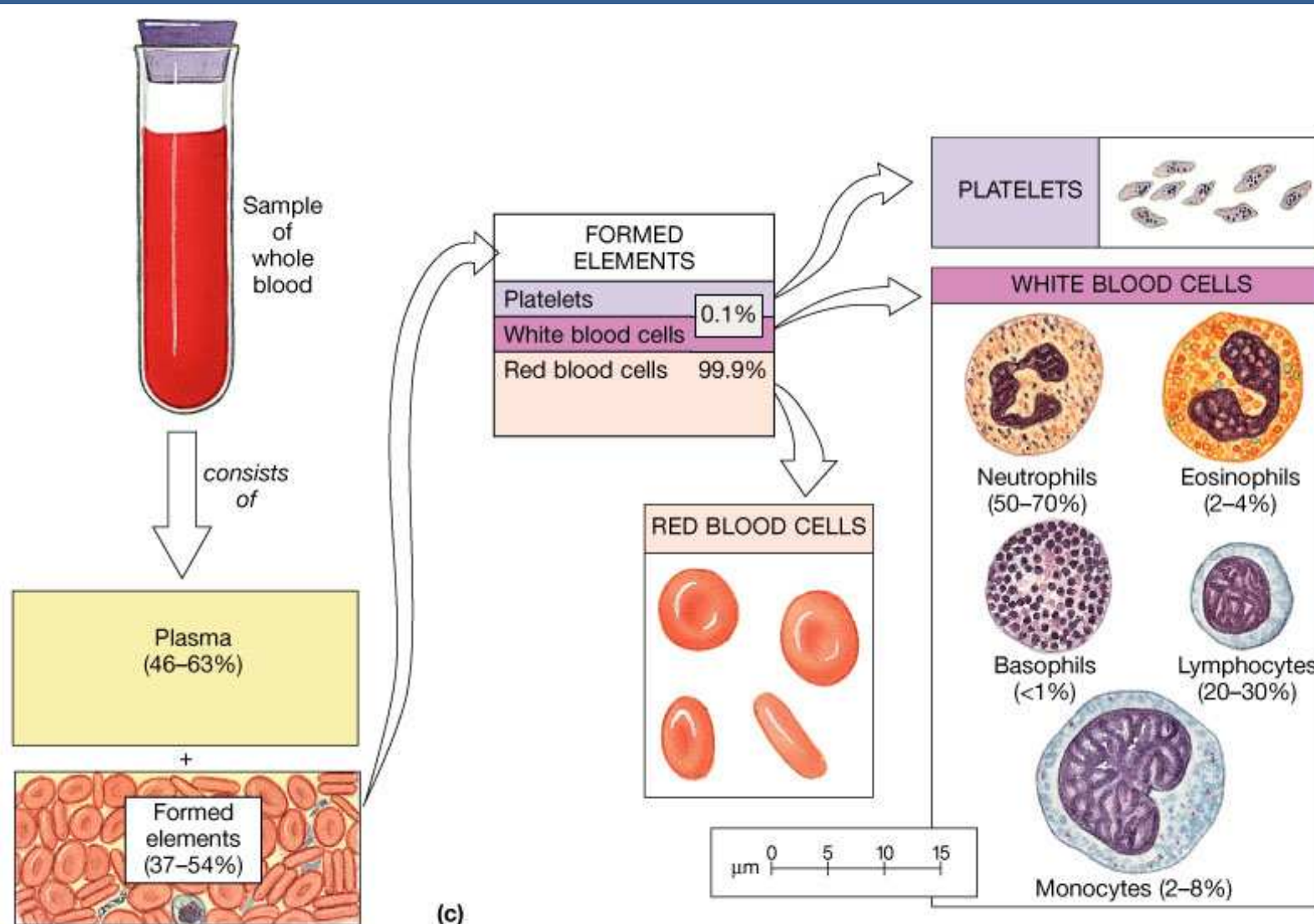
Βιταμίνες

Αζωτούχες ενώσεις

Χρωστικές

O₂ , CO₂

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ



(c)

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

- pH αίματος: 7.35–7.45
- Αποτελεί περίπου το 7-8% του ανθρωπίνου βάρους (70ml/kg)
- Μέσος όγκος του αίματος: 5–6 L άντρες και 4–5 L γυναίκες

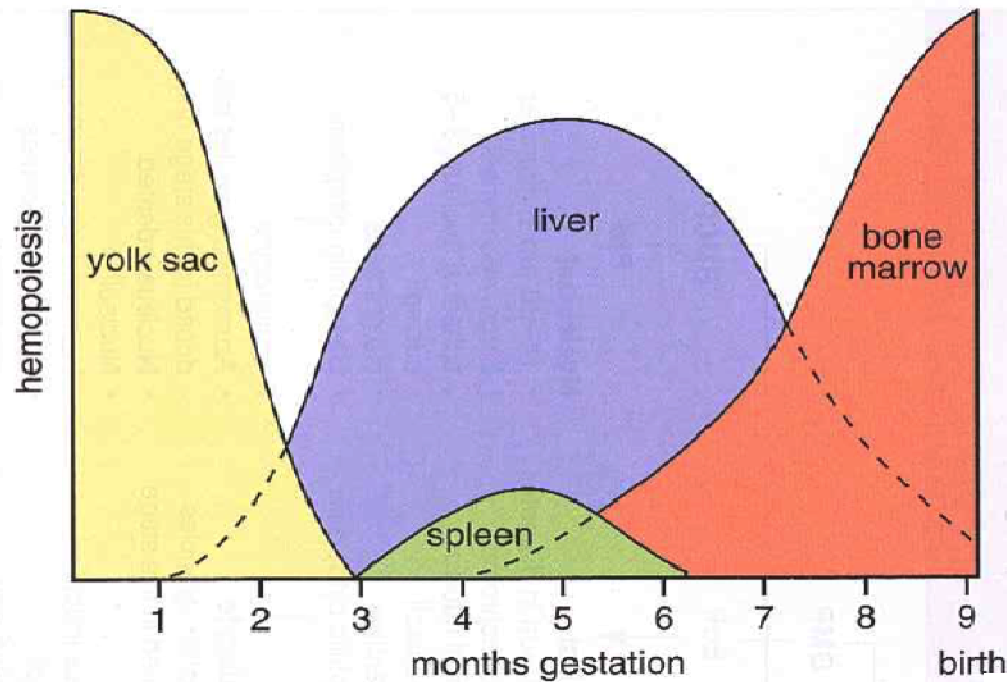
Έμμορφα στοιχεία επιβιώνουν λίγες μέρες στην κυκλοφορία του αίματος

Ερυθρά, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια:

Μόνο τα λευκά αιμοσφαίρια αποτελούν πλήρη κύτταρα

Ερυθρά αιμοσφαίρια: απύρρηνα και χωρίς οργανύλλια

Αιμοπετάλια: κυτταρικά θραύσματα

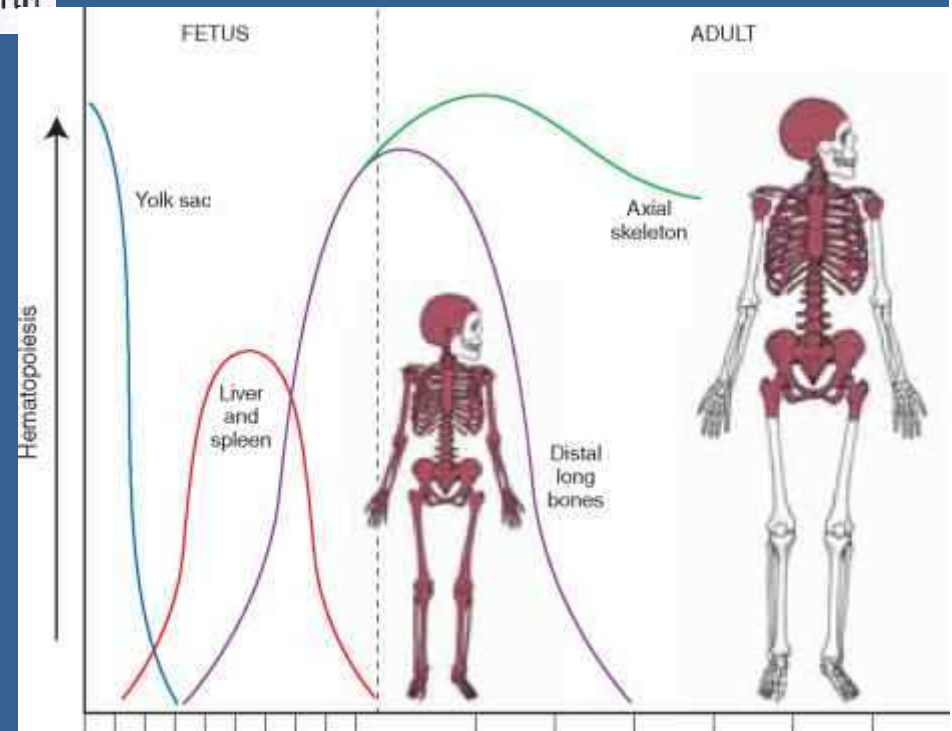


Αιμοποίηση

Αιμοποιητικές νησίδες
Εμβρυϊκή ζωή:

αρχικά (<3mo) λεκιθικός ασκός
 (aorta-gonad-mesonephros)
 >3mo: ήπαρ και σπλήνας
 προς το τέλος της κύησης: μυελός των
 οστών

Μετεμβρυϊκή ζωή: αποκλειστικά στο μυελό
 (πλην των λεμφοκυττάρων που στην
 πλειονότητα αυτών παράγονται στα
 λεμφικά όργανα)
 ερυθρός μυελός: δραστικός
 αδρανής λιπώδης ιστός: κίτρινος μυελός στο
 υπόλοιπο του σκελετού
 – εξωμυελική αιμοποίηση ή μυελοειδής
 μεταπλασία: ΠΑΝΤΟΤΕ παθολογική



Αιμοποίηση

Μυελός των οστών:

Τρισδιάστατο πλέγμα από ινίδια, αγγεία, στρωματικά κύτταρα και μια άμορφη πρωτεϊνούχο εξωκυττάρια ουσία (matrix)

Το πλέγμα σχηματίζει νησίδια, όπου βρίσκονται, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται οι αιμοποιητικές κυτταρικές προβαθμίδες στο κατάλληλο μικροπεριβάλλον

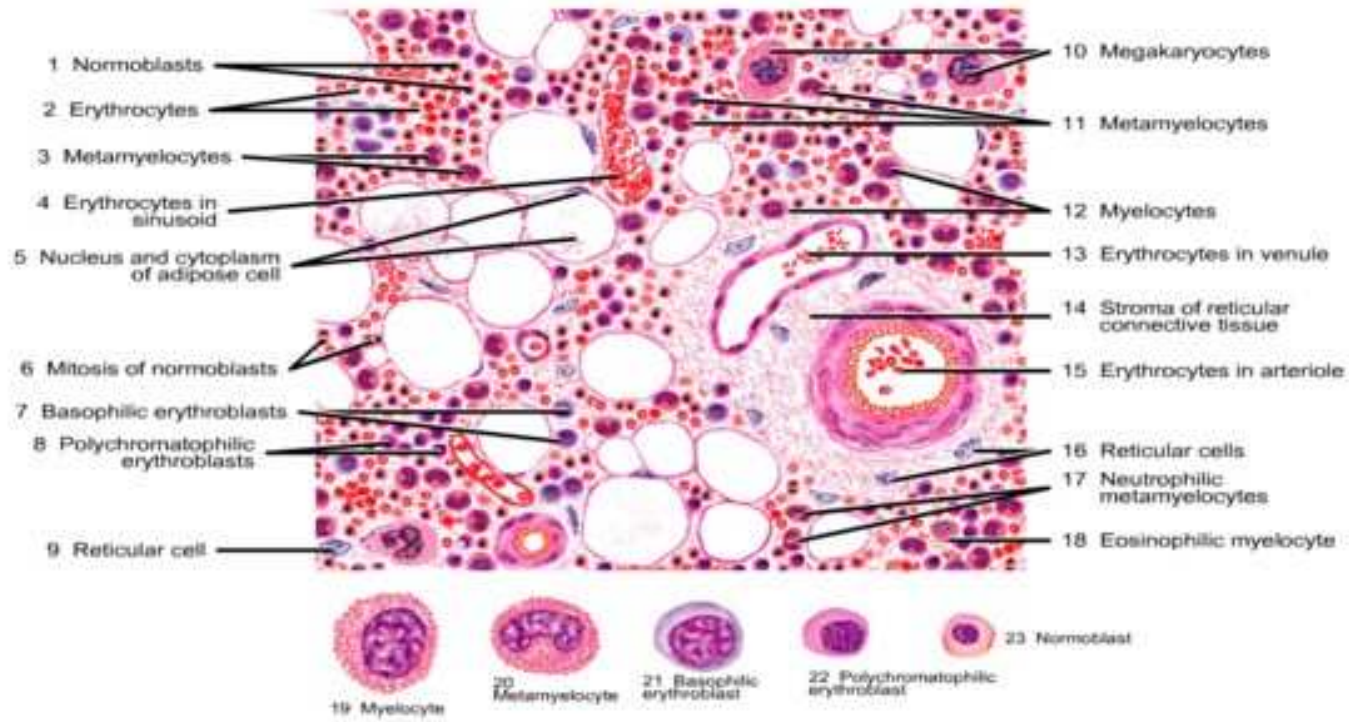
Ινίδια: ίνες κολλαγόνου, συνδετικού ιστού, δικτυωτές ίνες και ελαστικές ίνες

Αγγεία: αρτηρίες, φλέβες, τριχοειδή, λεμφαγγεία, μυελικοί φλεβόκολποι (θυριδωτό ενδοθήλιο: τα ενδοθηλιακά κύτ. αφήνουν μεταξύ τους θυρίδες, που επιτρέπουν στα ώριμα κύτταρα να περνούν στην κυκλοφορία)

Αιμοποίηση

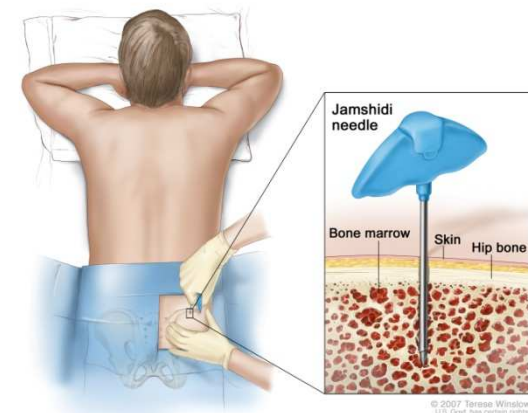
- Κύτταρα στρώματος:
 - Ινοβλάστες
 - Λιποκύτταρα
 - Μακροφάγα
 - Κύτταρα δικτύου
 - Ενδοθηλιακά κύτταρα
- Άμορφη πρωτεϊνούχος ουσία:
 - Κολλαγόνο I, IV
 - Πρωτεΐνες προσκόλλησης (γλυκοζαμινογλυκάνες, λαμινίνη, αιμονεκτίνη, φιβρονεκτίνη)

Αιμοποίηση

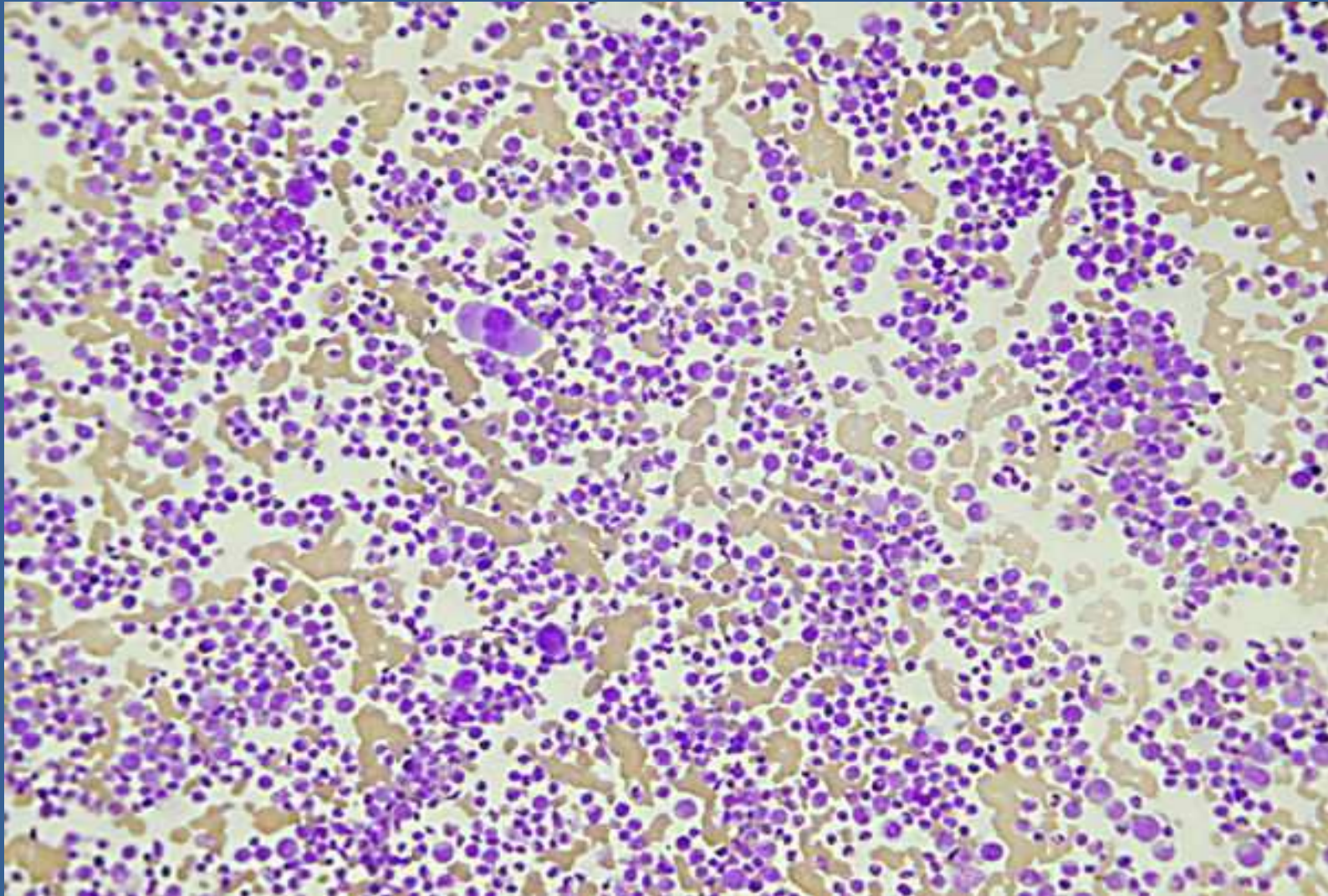


Μικροπεριβάλλον: ετερογενή κύτταρα
Δημιουργεί τις συνθήκες για τον πολλαπλασιασμό και ωρίμανση των αιμοποιητικών κυττ.

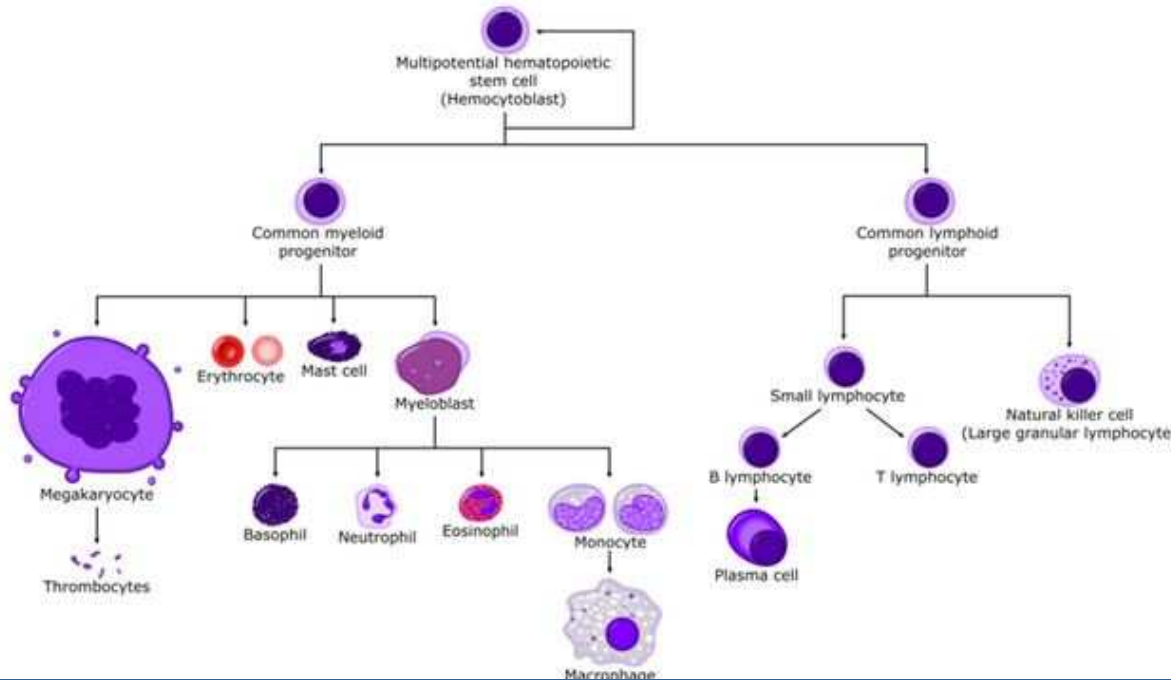
Κατάσταση ομοιόστασης : ισορροπία μεταξύ παραγωγής και καταστροφής των κυττάρων του αίματος



Επίχρισμα φυσιολογικού μυελού



20x, χρώση May-Grunwald/Giemsa



ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ

Αρχέγονο πολυδύναμο αιμοποιητικό στελεχιαίο κύτταρο (stem cell):

Αυτοανανέωση και πολυδυναμία

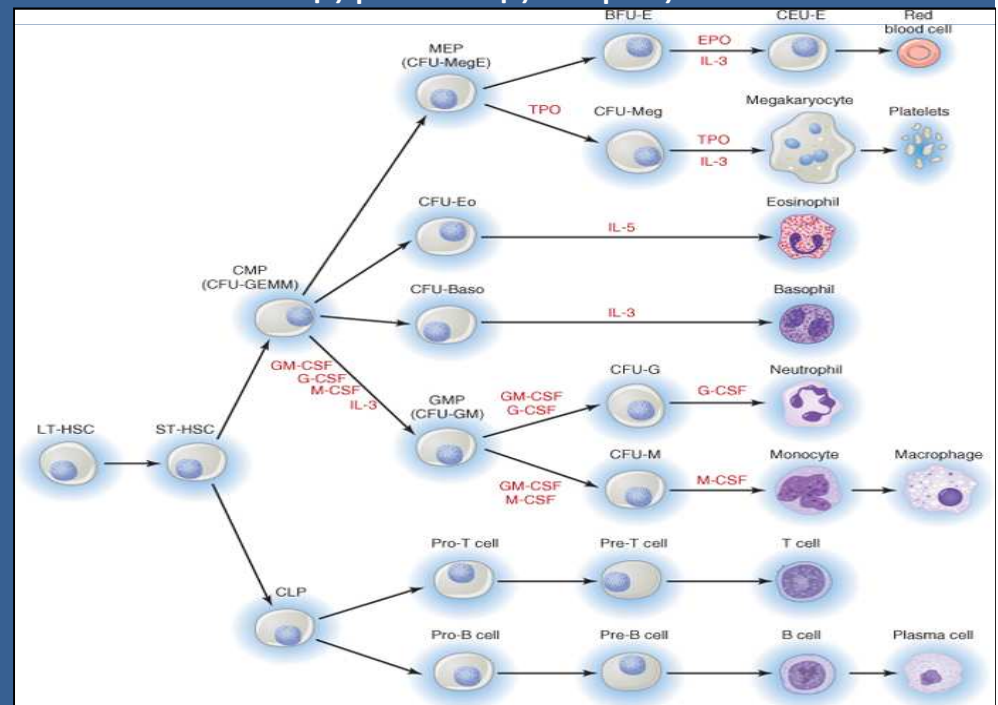
Διαφοροποίηση σε δυο προγονικά αρχέγονα κύτταρα της λεμφικής σειράς της μυελικής σειράς

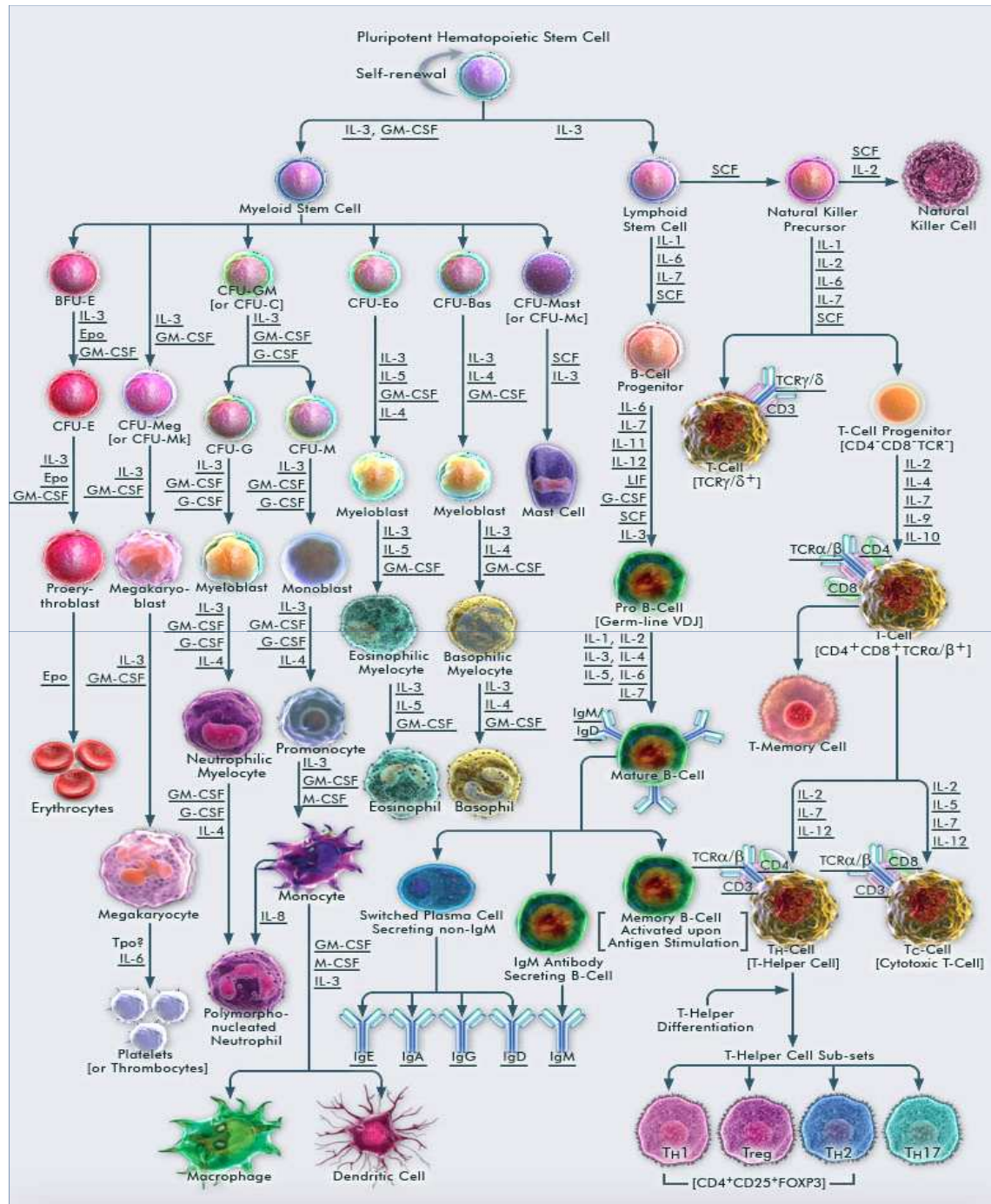
Αυξητικοί παράγοντες της αιμοποίησης: γλυκοπρωτεΐνες

SCF
G-CSF
GM-CSF
M-CSF
EPO
TPO
IL (1-12)

Ανασταλτικοί

Ιντερφερόνη-α
Ιντερφερόνη-γ
TNF-α
TNF-β
TGF-β
LIF

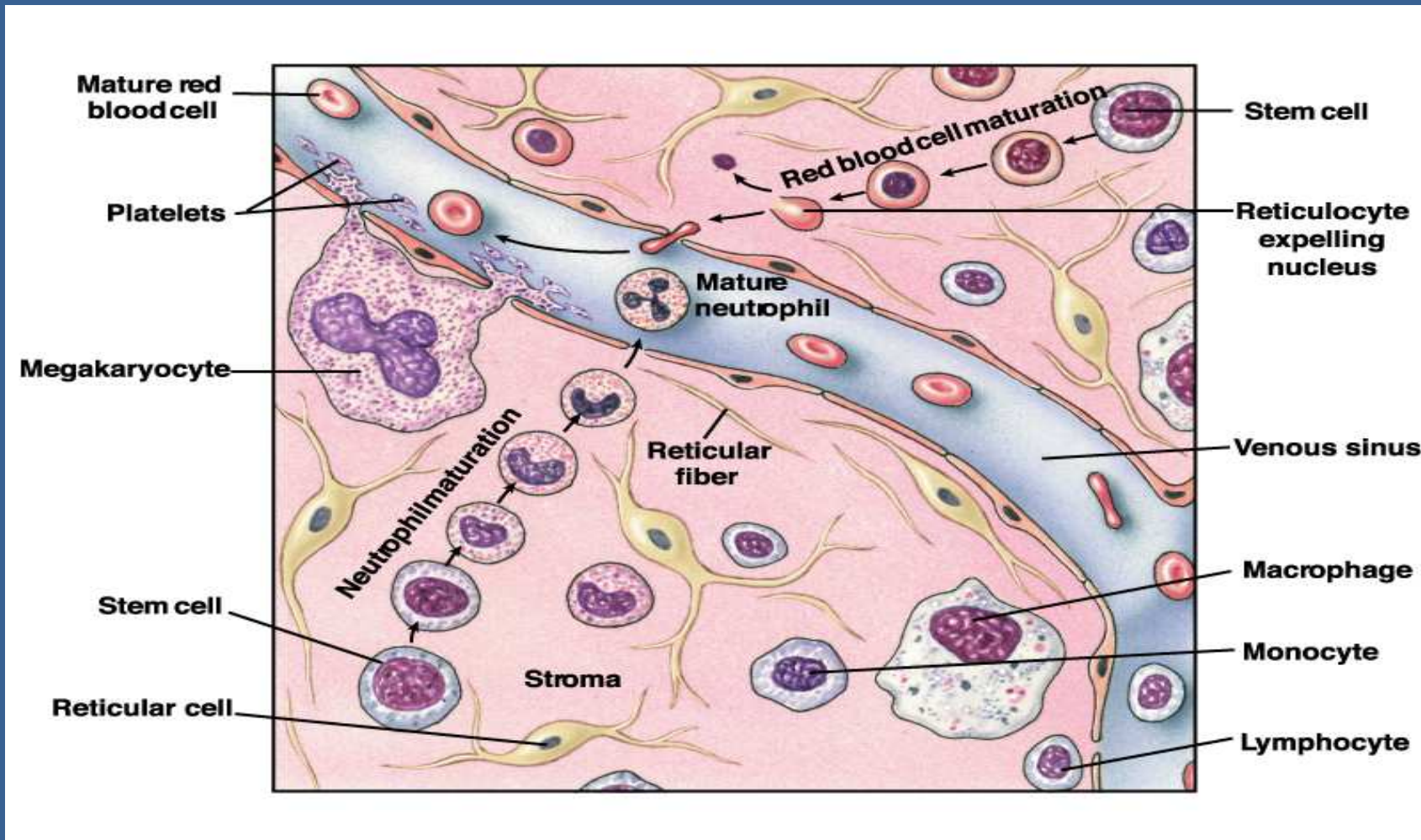




Πολυδύναμα κύτταρα και κύτταρα δεσμευμένα προς κάποια κυτταρική σειρά

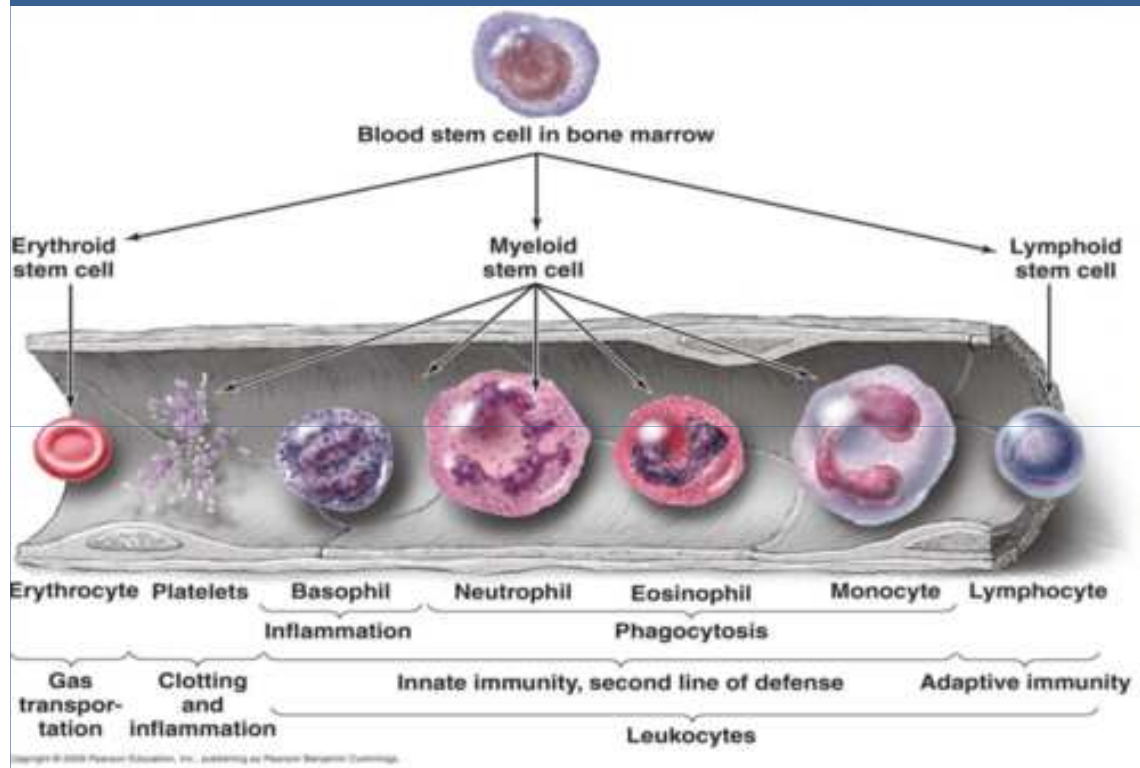
- Η δυνατότητα πολ/μού των προγονικών ή αποικιογόνων (CFU) κυττάρων μειώνεται όσο αυτά ωριμάζουν
- Ο αριθμός των αιμοποιητικών σειρών προς τις οποίες μπορούν να διαφοροποιηθούν προοδευτικά περιορίζεται
- Πρόδρομα (precursors) κύτταρα κάθε κυτταρικής σειράς: αναγνωρίσιμα μητρικά κύτταρα

ΜΥΕΛΟΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ



Ισορροπία και συνεργασία μεταξύ των κυτταρικών συστημάτων στο ΜΟ

Κύτταρα αίματος



Blood Constituents

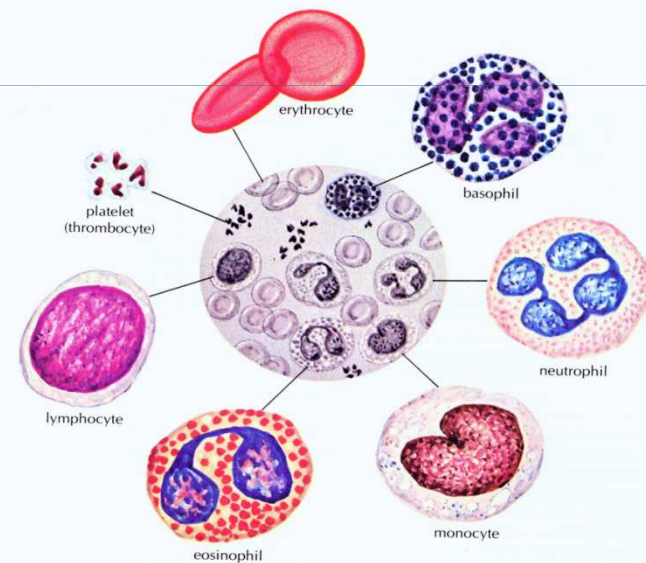
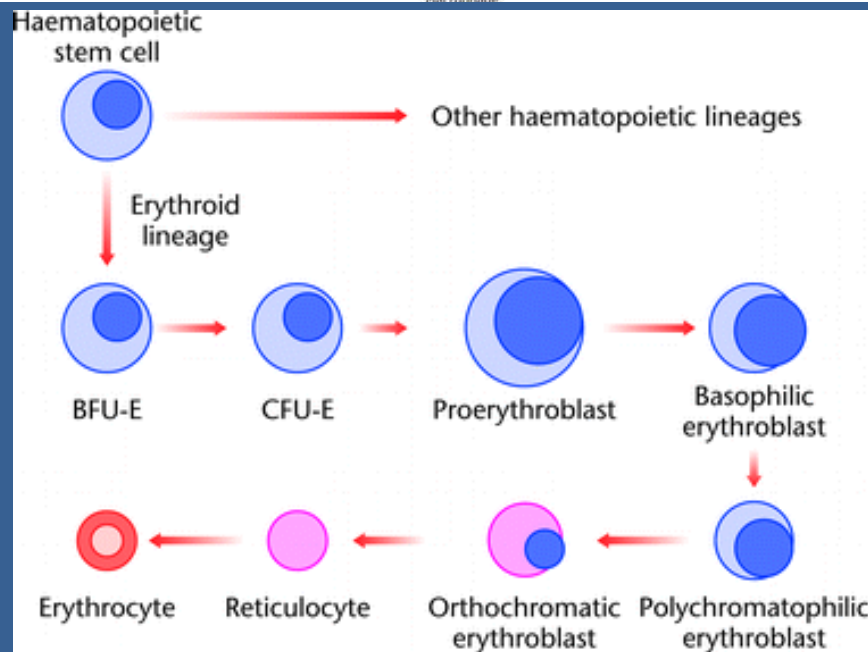
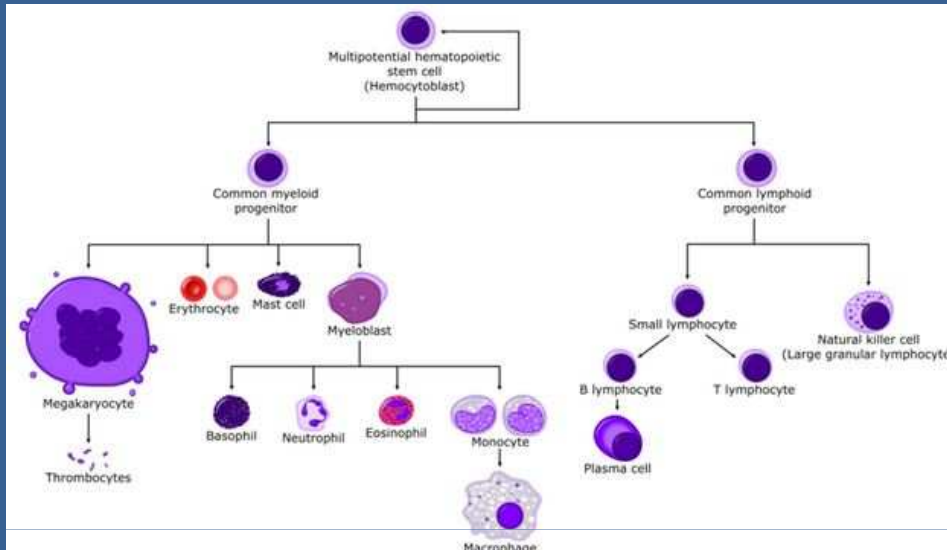


Figure 13-1. Blood cells.

Διαφοροποίηση ερυθράς σειράς



Προγονικά κυτ. έχουν δυνατότητα αναπαραγωγής και διαφοροποίησης

Μητρικά (πρόδρομα κυτ):

προερυθροβλάστες

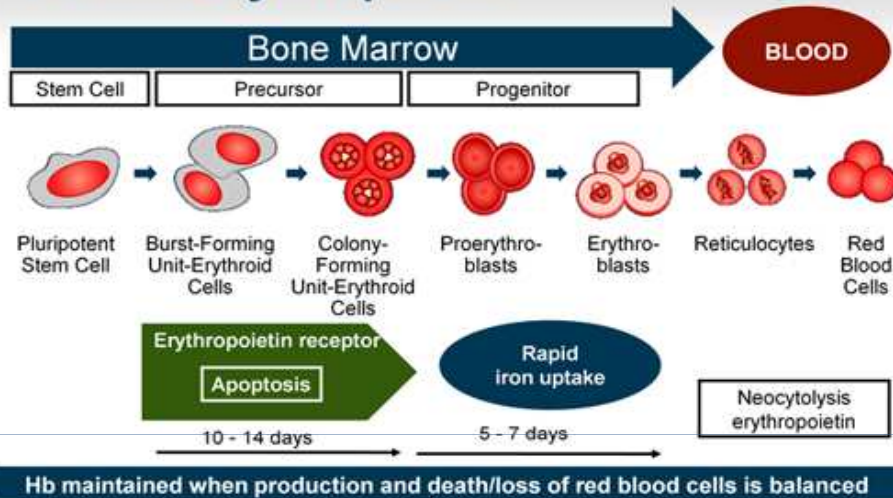
Μιτωτικές διαιρέσεις μέχρι το στάδιο του πολυχρωματόφιλου ερυθροβλάστη, με σύγχρονη ωρίμανση

Αναλογία στο μυελό ~17%

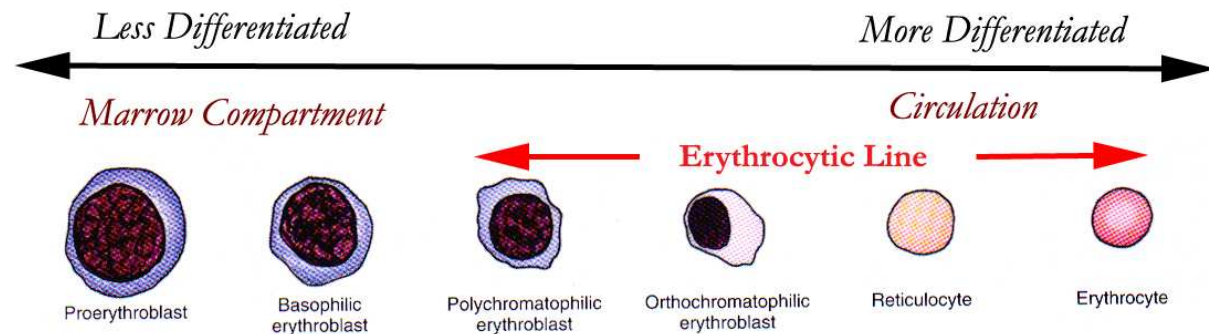
Καθημερινά παράγονται περί τα $2,5 \times 10^9$ ανά kg ΣΒ ερυθροκύτταρα

Διαφοροποίηση ερυθράς σειράς

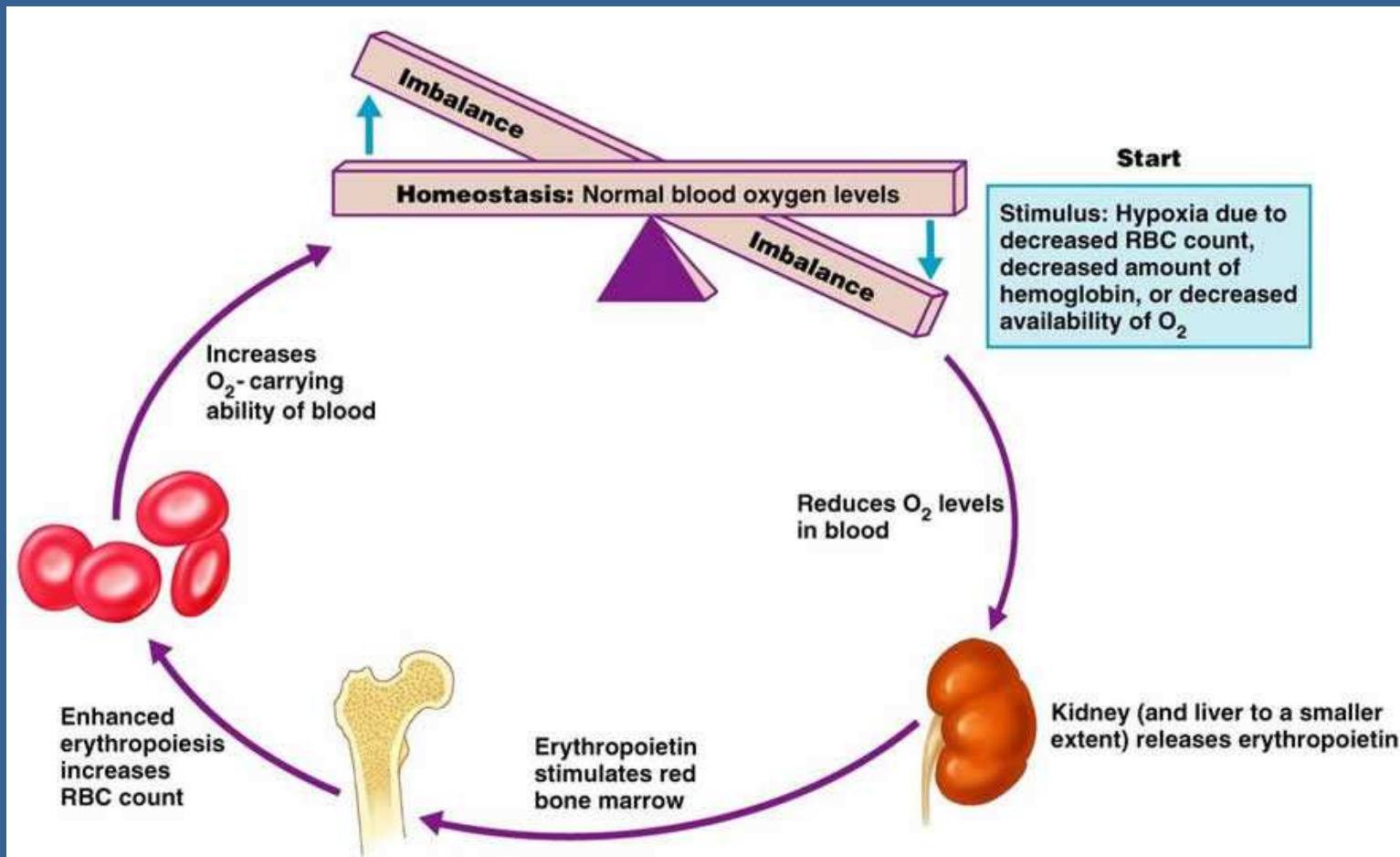
Normal Erythropoiesis



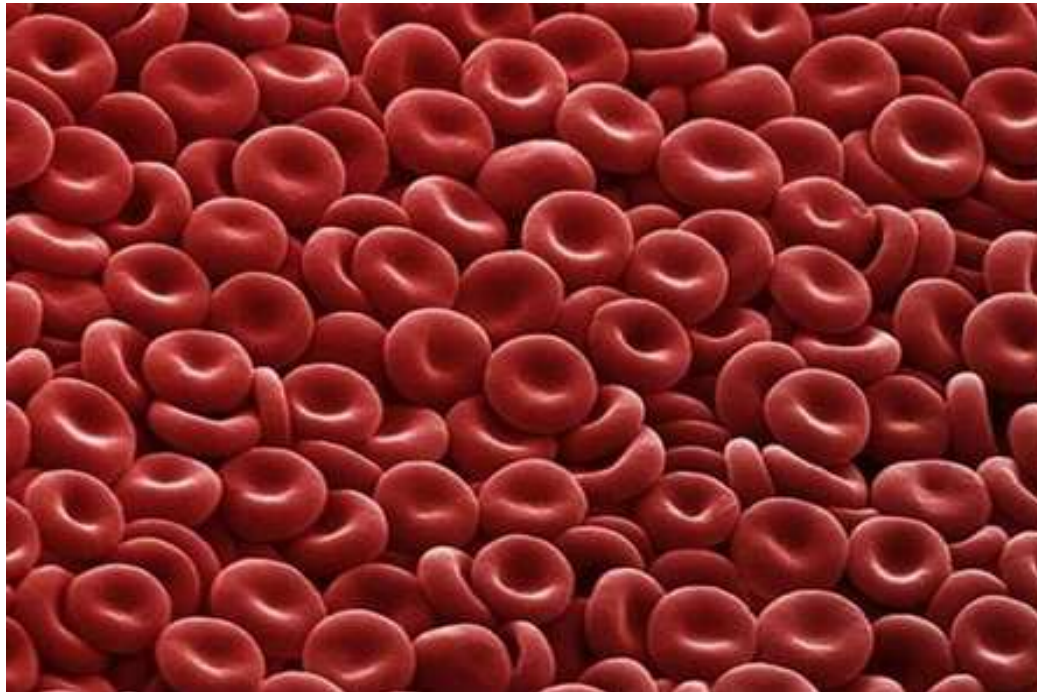
Reprinted from Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease. *Blood Rev.* 2010;24:39-47, with permission from Elsevier.



Ερυθροποιητίνη : γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται κατά 90% από τους νεφρούς και κατά 10% από το ήπαρ. Δρα σε ειδικούς υποδοχείς των BFU-E



Ερυθροποιητίνη: η παραγωγή της διεγείρεται από την υποξία των ιστών μέσω ειδικών υποδοχέων των νεφρών
 Ρύθμιση της παραγωγής της EPO με το σύστημα της αρνητικής ανατροφοδότησης

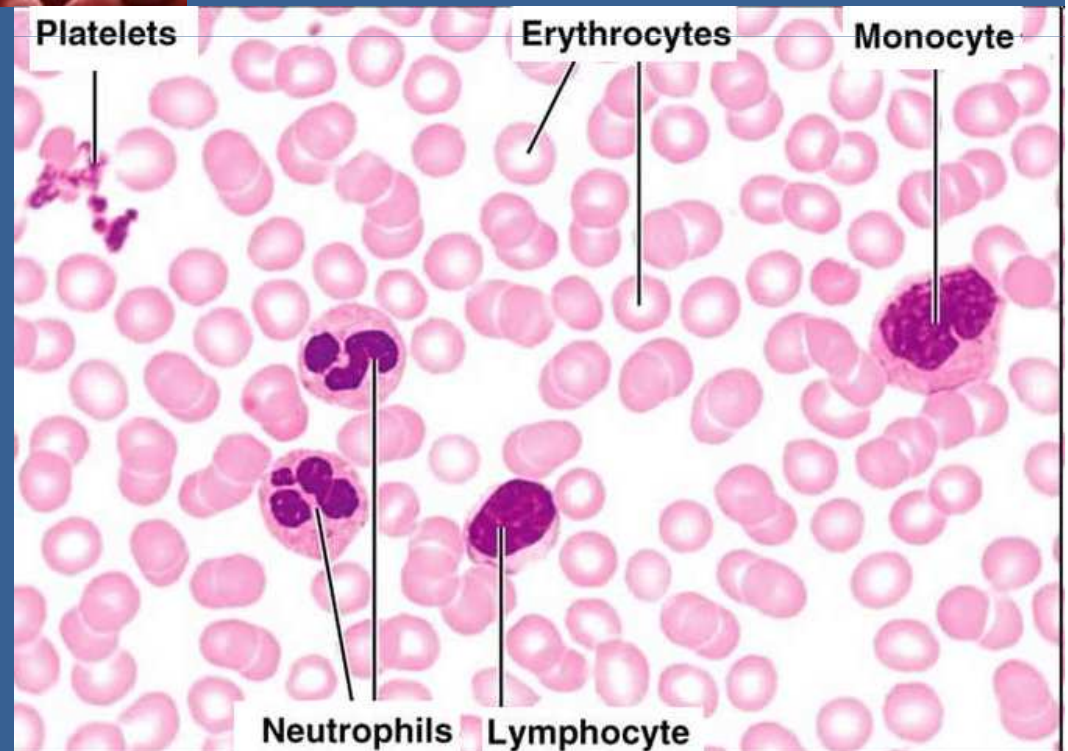


Ερυθρά αιμοσφαίρια:
κύτταρα χωρίς πυρήνα,
περιέχουν αιμοσφαιρίνη
(ζωηρό ερυθρό χρώμα)

Διάμετρος: 7-8 μm
Διάρκεια ζωής: 100-120 μέρες

- Άνδρες: 4.5-6.3 εκατ RBC/ mm^3
- Γυναίκες: 4.2-5.5 εκατ RBC/ mm^3

Σε ~20 sec τα ερυθρά διανύουν ένα
“πλήρη κύκλο” στην κυκλοφορία του
αίματος



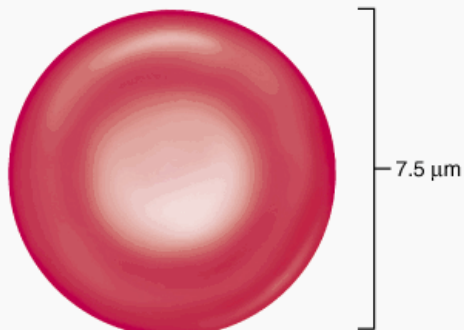
Ερυθρά αιμοσφαίρια

Βασική αποστολή: μεταφέρουν οξυγόνο στους ιστούς και απομακρύνουν διοξείδιο του άνθρακα

Έχουν σχήμα αμφίκυλλου δίσκου και έτσι αυξάνεται η αναλογία του εμβαδού της επιφάνειας προς τον όγκο με συνέπεια τη μεγαλύτερη ικανότητα ανταλλαγής οξυγόνου

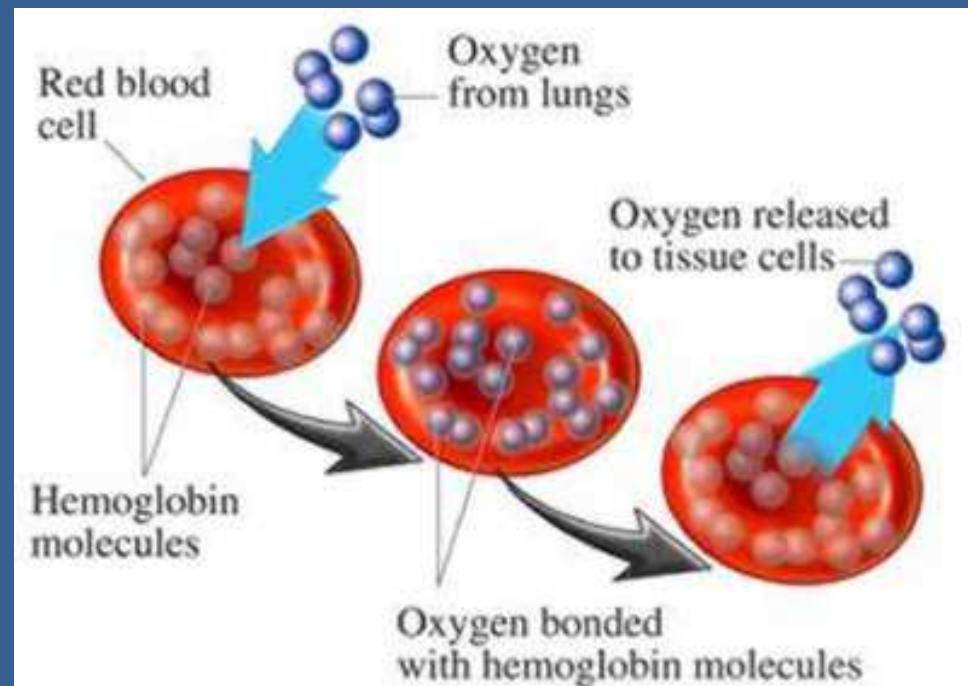


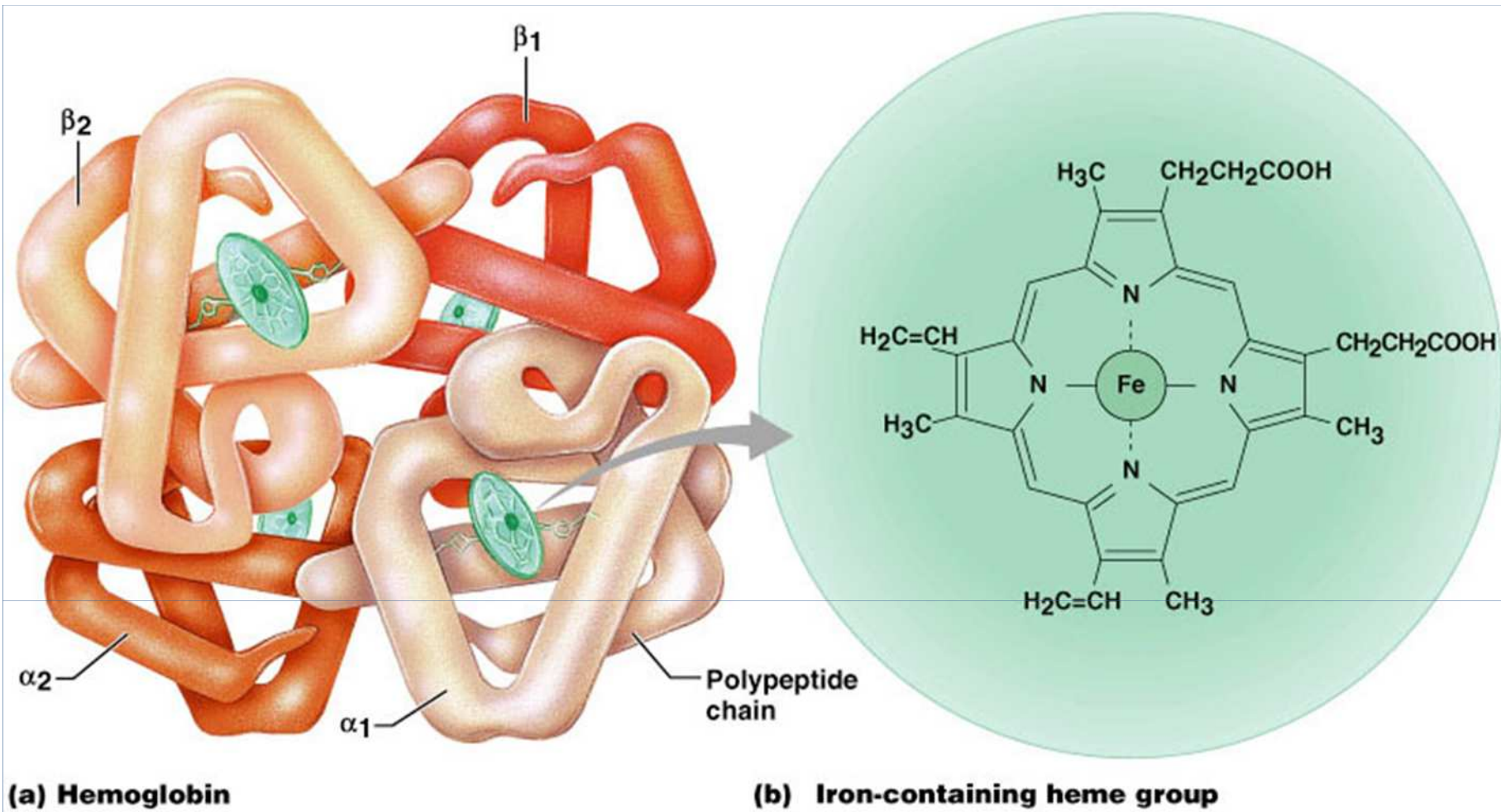
Side view



Top view

Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.





Αιμοσφαιρίνη: σφαιροειδές μόριο: δύο όμοια ζεύγη πεπτιδικών αλύσεων κάθε μια από τις οποίες συνδέεται ομοιοπολικά με ένα μόριο αίμης

ΣΤΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΝΗΛΙΚΑ:

Αιμοσφαιρίνη A(2α 2β): 96,5%

Αιμοσφαιρίνη A₂(2α 2δ): 2,5%

Αιμοσφαιρίνη F(2α 2γ): 1%

Τα υπεύθυνα γονίδια κληρονομούνται σύμφωνα με τους κανόνες του Mendel

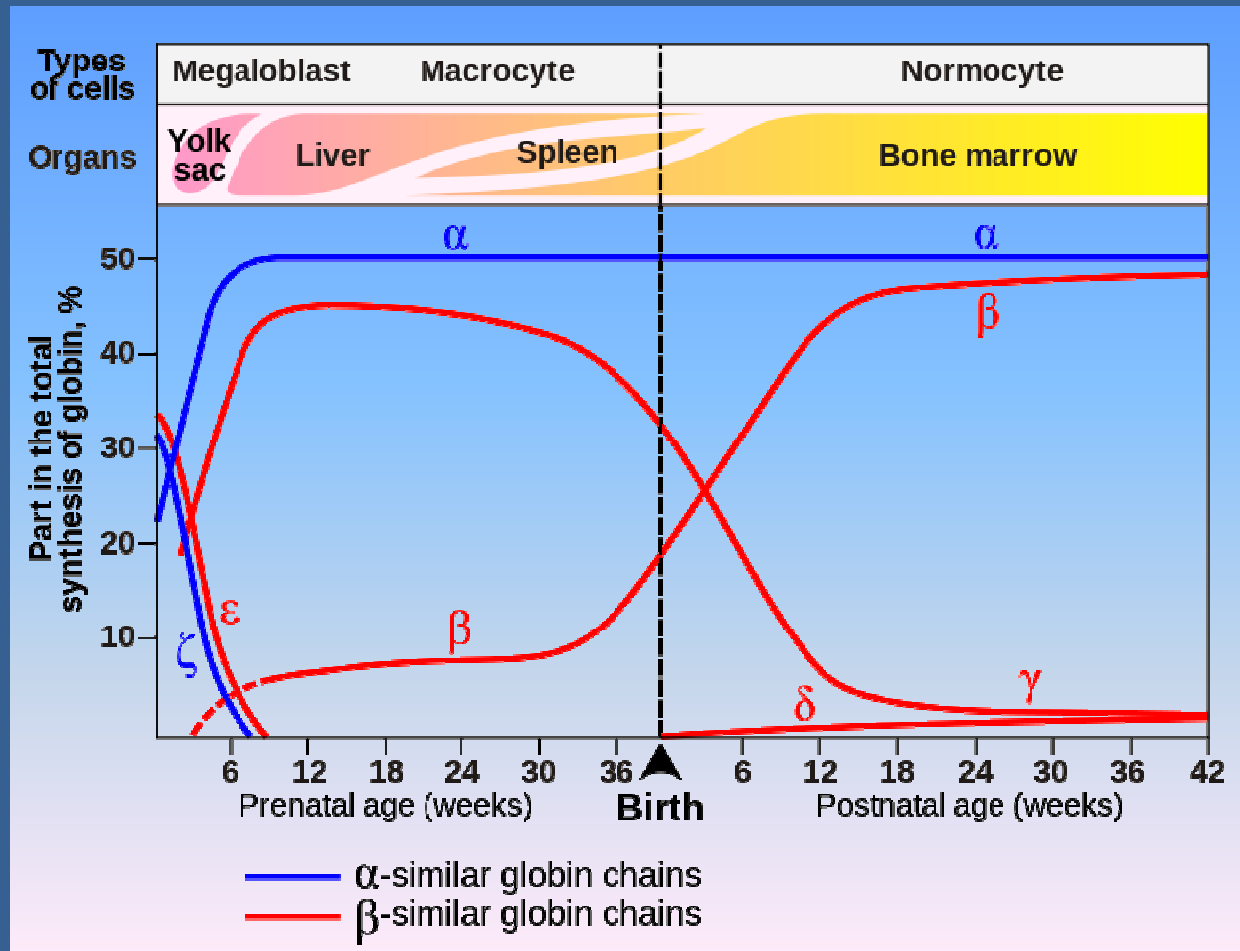
Αιμοσφαιρίνες:

Gower 1 (2ζ 2ε)

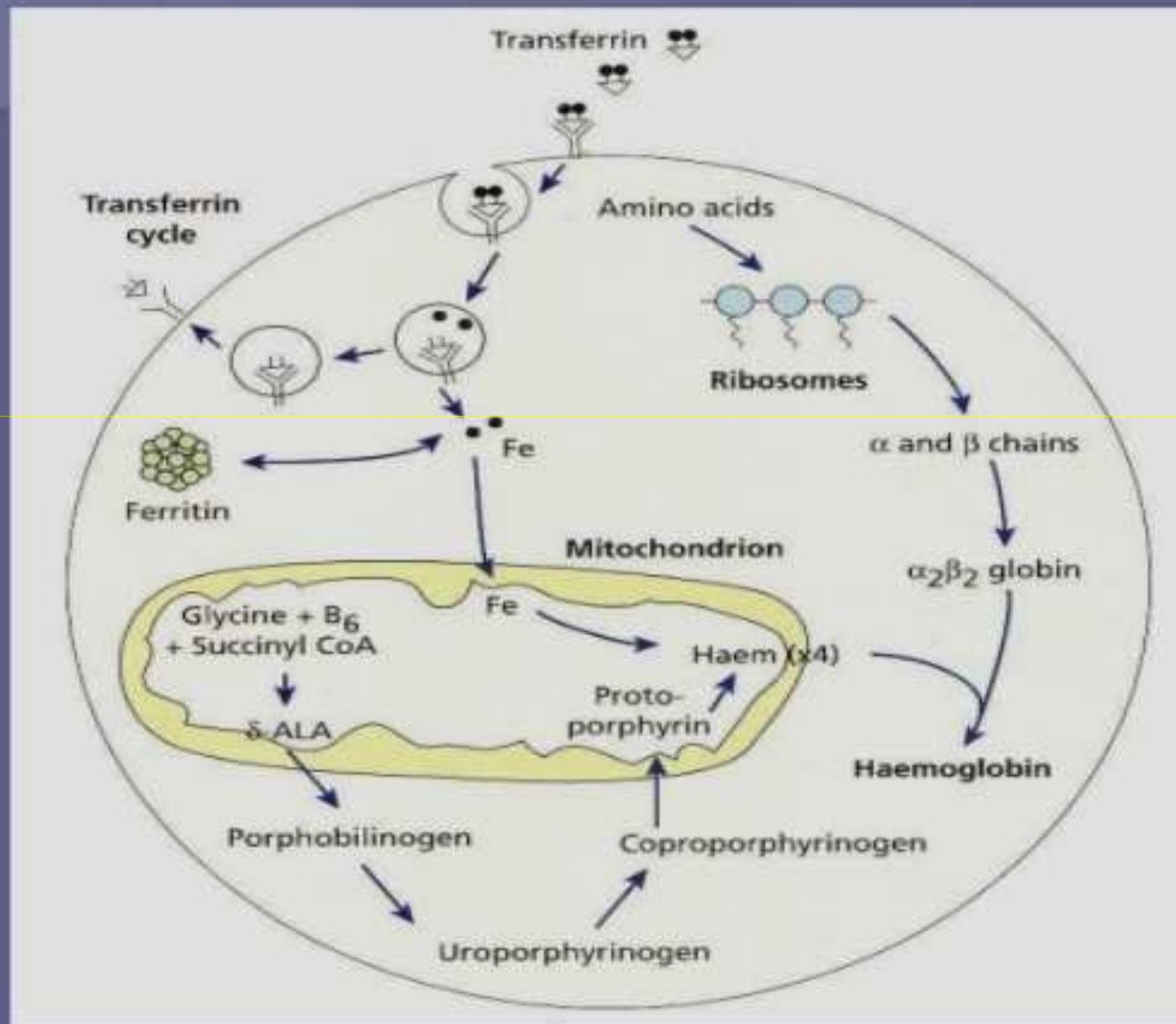
Gower 2 (2α 2ε)

Portland (2ζ 2γ)

Παραγωγή αιμοσφαιρινών κατά την εμβρυϊκή και μετεμβρυϊκή περίοδο



Synthesis of Haemoglobin



ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗ -ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

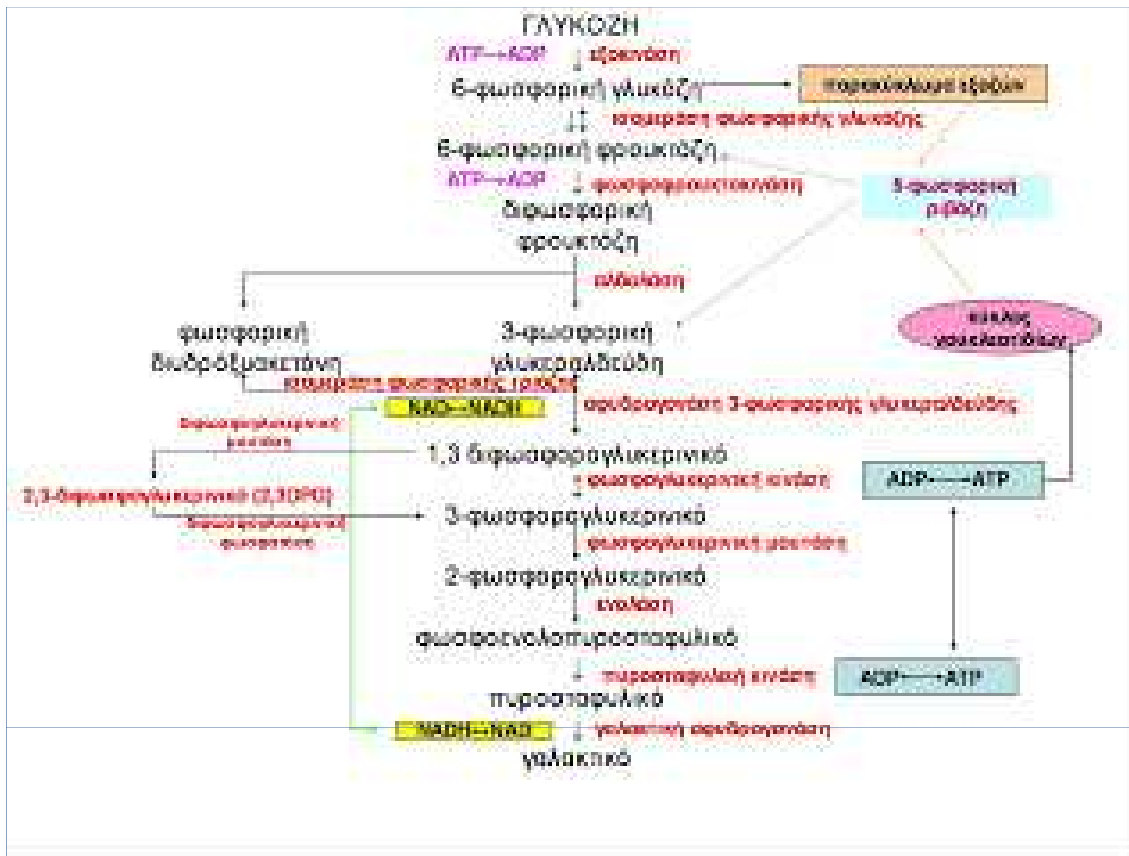
Η ερυθροποίηση απαιτεί:

- Πρωτεΐνες, λιπίδια, υδατάνθρακες
- Σίδηρο, vitamin B₁₂, φυλλικό οξύ

Αποθήκες σιδήρου: Hb (70%), ήπαρ, σπλήνας, και ΜΟ

Ενδοκυττάριος σίδηρος: αποθήκευση ως φερριτίνη, αιμοσιδηρίνη (18%), μυοσφαιρίνη και ένζυμα (12%)

Ο σίδηρος που κυκλοφορεί είναι χαλαρά συνδεδεμένος με την μεταφορική πρωτεΐνη τρανσφερρίνη (0.1%)



Μεταβολισμός ερυθρού αιμοσφαιρίου

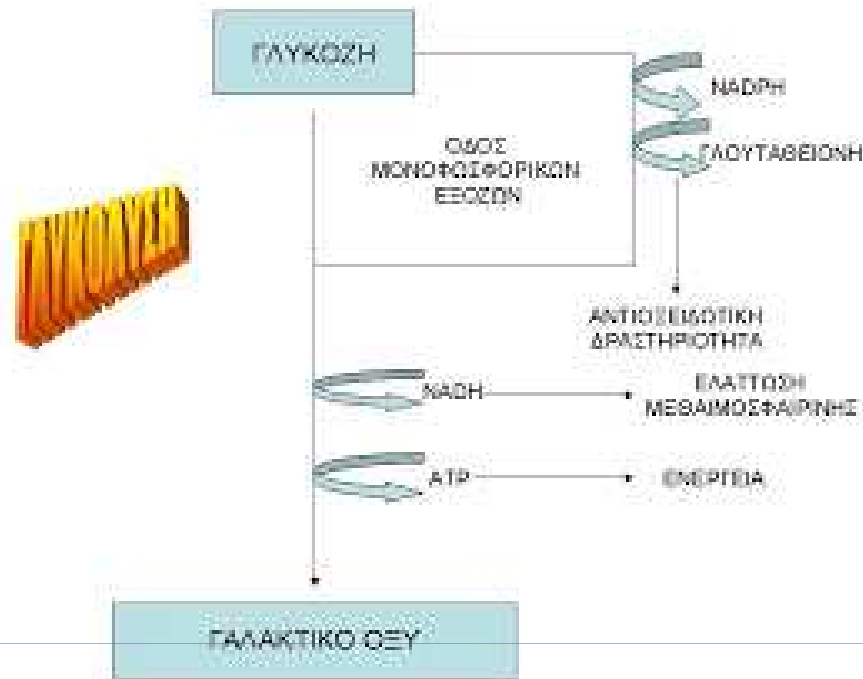
Ανάγκη ενέργειας για την εξασφάλιση της ακεραιότητας, του σχήματός του και της λειτουργικότητάς του

Το ώριμο ερυθροκύτταρο χαρακτηρίζεται :

- απουσία πυρήνα → δεν παράγει RNA
- απουσία ριβοσωμάτων → δεν συνθέτει πρωτεΐνες
- έλλειψη μιτοχονδρίων → δεν παράγει ATP

Η επιβίωσή του στηρίζεται στην ενέργεια που προέρχεται από την οξειδωτική φωσφορυλίωση της γλυκόζης

Τα ώριμα ερυθρά καταναλώνουν πολύ λιγότερο οξυγόνο και η γλυκόζη καθίσταται το κύριο μεταβολικό υπόστρωμα του ερυθρού για τη διατήρηση του σχήματος και την εξασφάλιση των λειτουργιών του

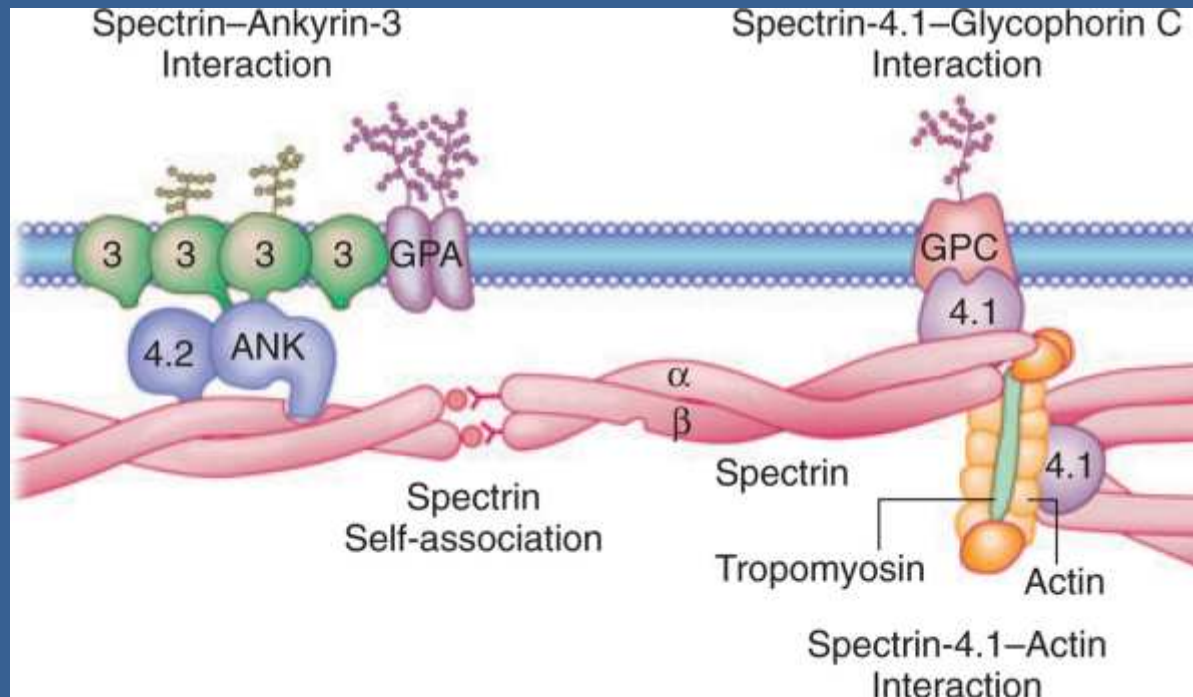


Μεταβολισμός ερυθρού αιμοσφαιρίου

1. **Ο γλυκολυτικός μηχανισμός ή οδός των Embden-Meyerhof** : προς παραγωγή του γαλακτικού οξέος που έχει σκοπό την παραγωγή ενέργειας από το παραγόμενο ATP
2. **Ο κύκλος των εξοζών** : Η αναχθείσα γλουταθειόνη εύκολα οξειδώνεται σε οξειδωμένη γλουταθειόνη με τη δράση του συνενζύμου NADPH. Στον κύκλο αυτό παρεμβαίνει η G-6PD, ανάγοντας το NADP σε NADPH. Η αναχθείσα γλουταθειόνη προστατεύει το ερυθροκύτταρο από οξειδωτικούς παράγοντες και αποτρέπει την οξείδωση της αιμοσφαιρίνης σε μεθαιμοσφαιρίνη
3. **Ο κύκλος των Rapoport-Luebering** : παράγει 2,3-διφωσφογλυκερικό, ενζυμικό παράγοντα που ευνοεί την απόδοση του οξυγόνου στους ιστούς

ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ

Αποτελεί άριστο μοντέλο «ρευστού μωσαϊκού»



Σύσταση: 40% από λιπίδια, 50% από πρωτεΐνες και 10% από υδατάνθρακες

Λίπιδια: φωσφολιπίδια, γλυκολιπίδια και χοληστερίνη

Πρωτεΐνες: (300) διαμεμβρανικές: εισχωρούν ή διαπερνούν τη διπλοστιβάδα

Περιφερικές: αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες και λιπίδια στη μεμβρανική επιφάνεια

αλλά δεν εισχωρούν στο λιπιδικό πυρήνα

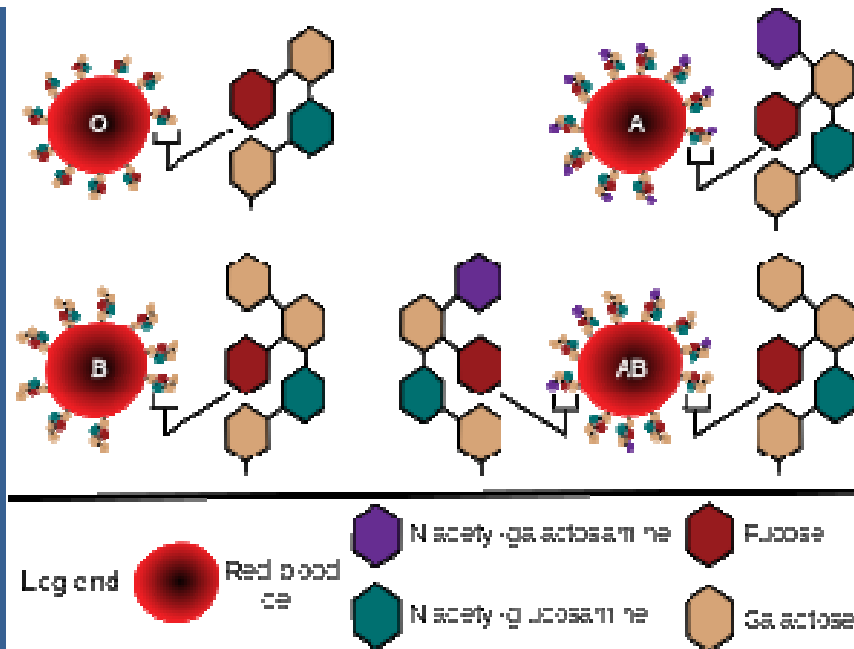
ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΕΥΚΑΜΠΤΟΤΗΤΑΣ , του όγκου και την ανταλλαγή των ανιόντων

Αντιγόνα επιφανείας ερυθρών

Έχουν αναγνωριστεί ~280

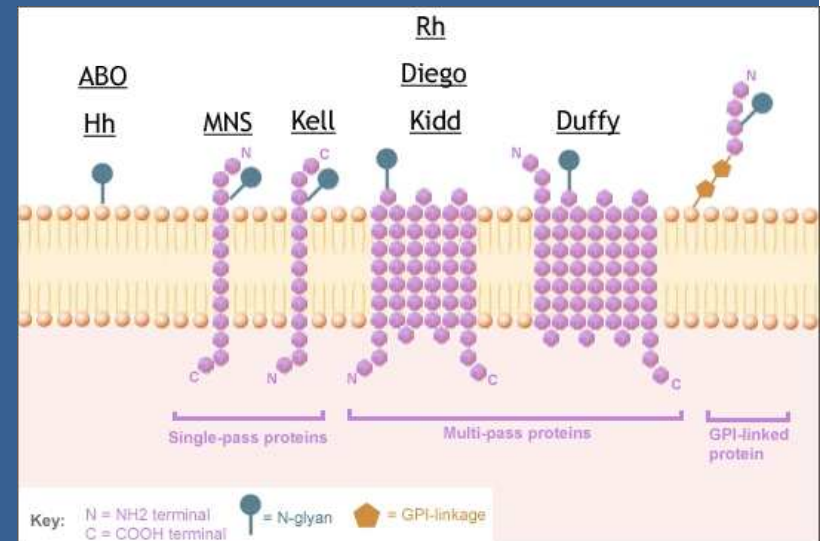
Από αυτά, τα 245 ανήκουν σε κάποιο από τις 29 αναγνωρισμένες ομάδες, που είναι τα:

Αντιγόνα του συστήματος ABO (και H)
Αντιγόνα της ομάδας Rh (C/c, D/d, E/e)

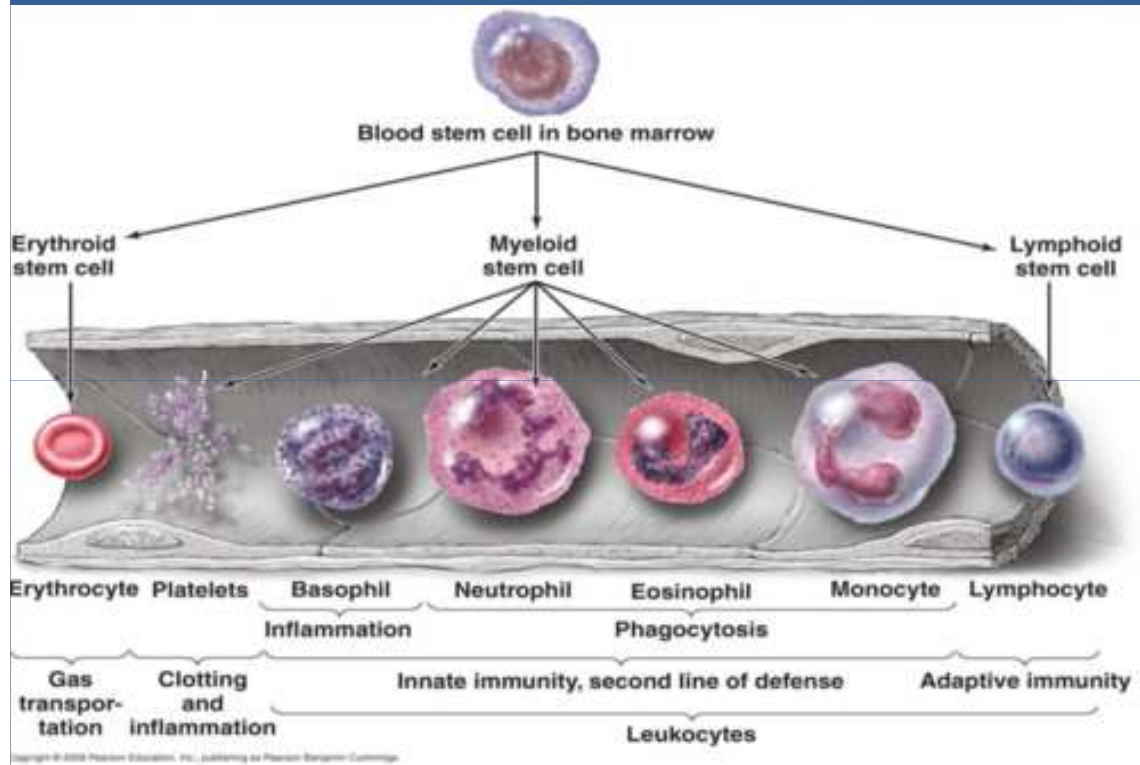


Άτερα αντιγόνα:

- Kell (K, k, Kp, Js)
- Duffy (Fy^a, Fy^b)
- Kidd (Jk^a, Jk^b)
- M, N, S
- P
- I, i
- Lewis (Le^a, Le^b)
- Lutheran (Lu^a, Lu^b)
- Diego
- Colton
- Dombrock
- Landsteiner-Wiener
- Chido-Rodgers
- Cromer
- Indian
- Raph
- John Milton Hagen
- Yt
- Scianna
- Xg
- Kx
- Gerbich
- Knops
- Ok
- Globoside
- Gill



Κύτταρα του αίματος



Blood Constituents

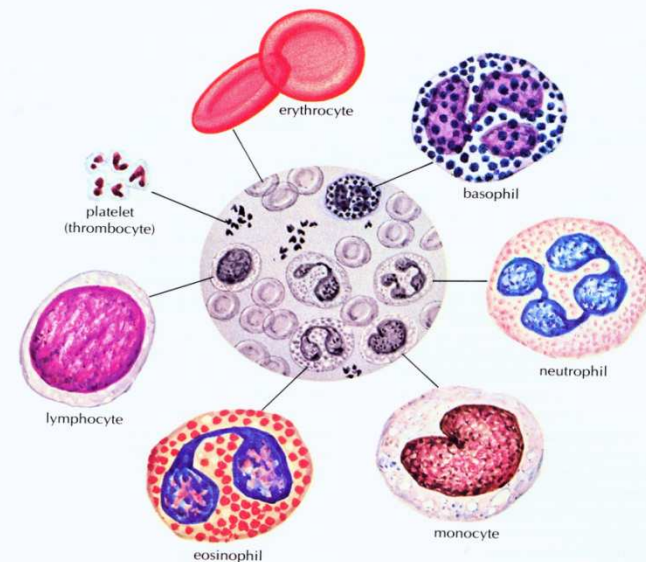


Figure 13-1. Blood cells.

Λευκά αιμοσφαίρια

Λευκά αιμοσφαίρια: εμπύρηνα κύτταρα, μορφολογικά διακρίνονται σε 3 κατηγορίες:

Κοκκιοκύτταρα

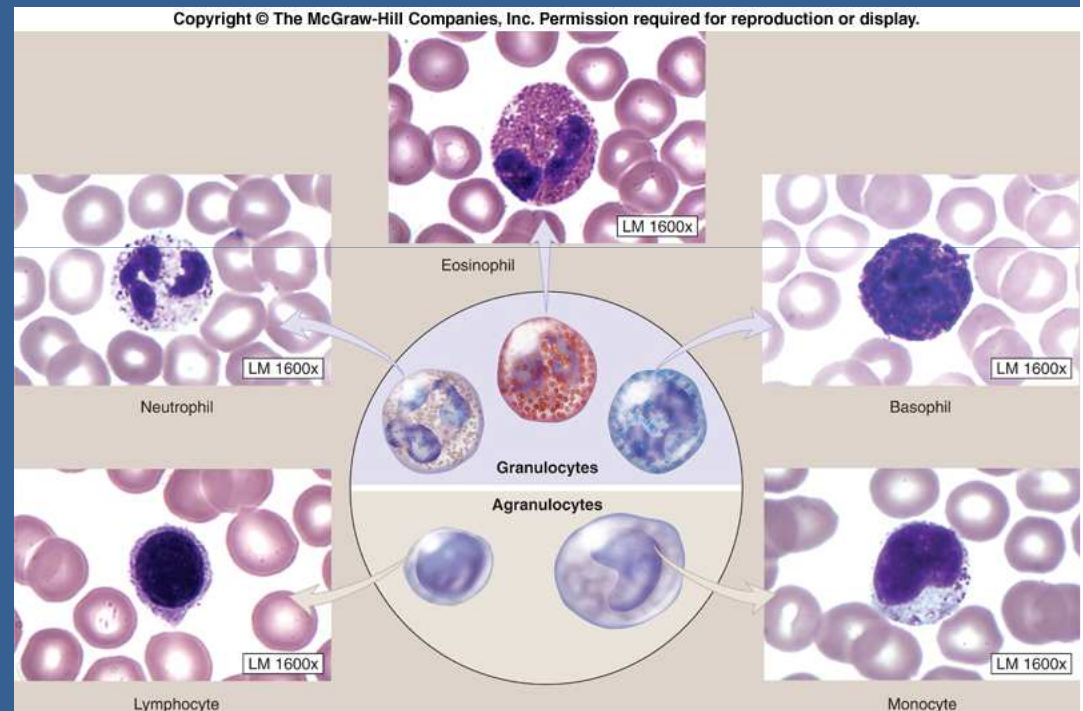
Ουδετερόφιλα ΠΜΠ

Ηωσινόφιλα ΠΜΠ

Βασεόφιλα ΠΜΠ

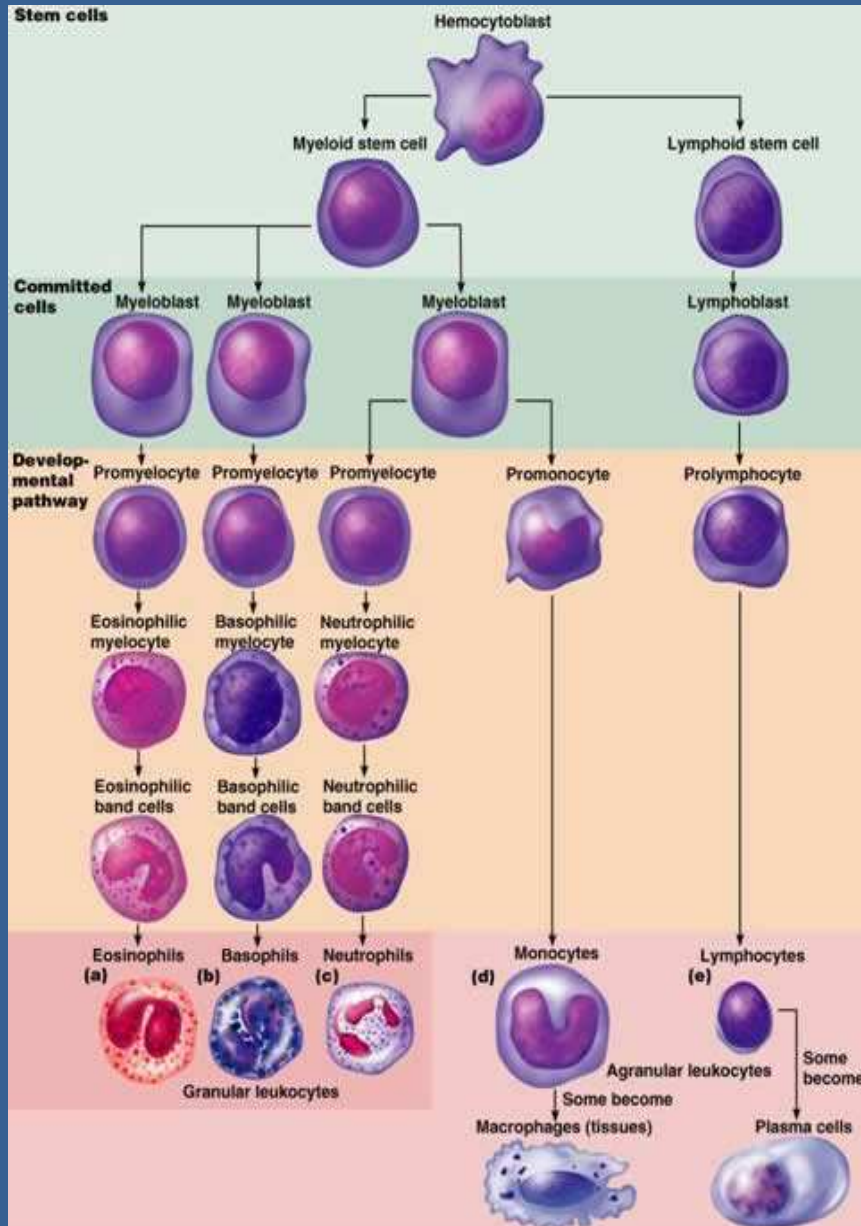
Λεμφοκύτταρα (Τ, Β, ΝΚ)

Μονοκύτταρα



Βασική αποστολή: άμυνα του οργανισμού έναντι διαφόρων βλαπτικών ουσιών

Διαφοροποίηση κοκκιώδους σειράς



Αυξητικοί παράγοντες της αιμοποίησης
Διεγερτικός παράγων των αποικιών των κοκκιοκυττάρων (G-CSF)
Ιντερλευκίνες
G-CSF, GM-CSF, IL-3
Παραγωγή κυτταροκινών από μακροφάγα και T-κύτταρα

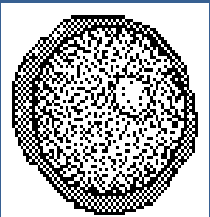
Αποικιογόνα πρόδρομα κύτταρα

Μιτωτικές διαιρέσεις μέχρι το στάδιο του μυελοκυττάρου, με σύγχρονη ωρίμανση

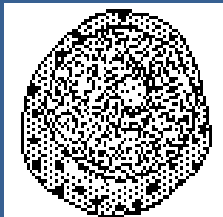
Καθημερινά παράγονται 1×10^9 ουδετερόφιλα πολυμορφόπυρνα (ΠΜΠ) ανά kg ΣΒ

Αναλογία στο μυελό: ~51%

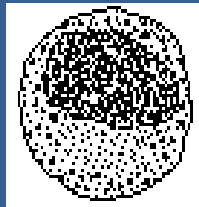
Myeloblast



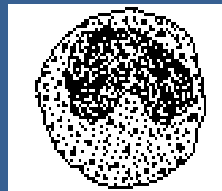
Promyelocyte



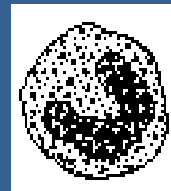
Myelocyte



Metamyelocyte



Band cell



Neutrophil



Segmented Neutrophil

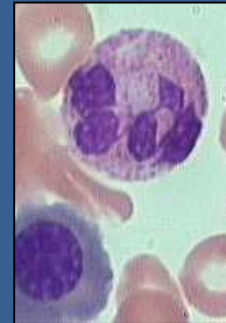
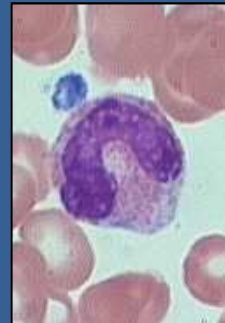
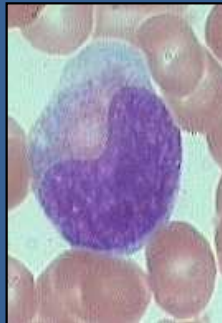
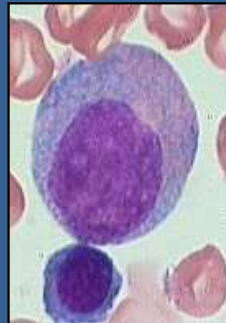
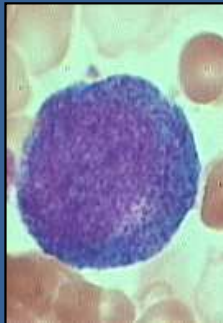



TABLE 18.2

Summary of Formed Elements of the Blood

<i>Cell type</i>	<i>Illustration</i>	<i>Description*</i>	<i>Number of cells/mm³ (μl) of blood</i>	<i>Duration of development (D) and life span (LS)</i>	<i>Function</i>
Leukocytes (white blood cells, WBCs)		Spherical, nucleated cells	4,800–10,800		
Granulocytes		Nucleus multilobed; inconspicuous	3000–7000	D: 6–9 days LS: 6 hours to a few days	Phagocytize bacteria
▪ Neutrophil		cytoplasmic granules; diameter 10–14 μm			

*Appearance when stained with Wright's stain.

Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

Ουδετερόφιλα ΠΜΠ

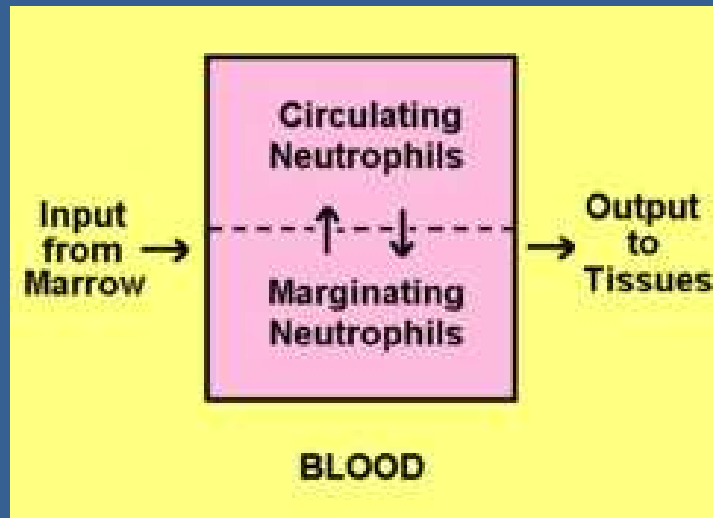
40-75% των λευκοκυττάρων

Εφεδρεία στο μυελό των οστών: περίπου το 10πλάσιο των κυκλοφορούντων

Δύο διαμερίσματα στο αίμα:

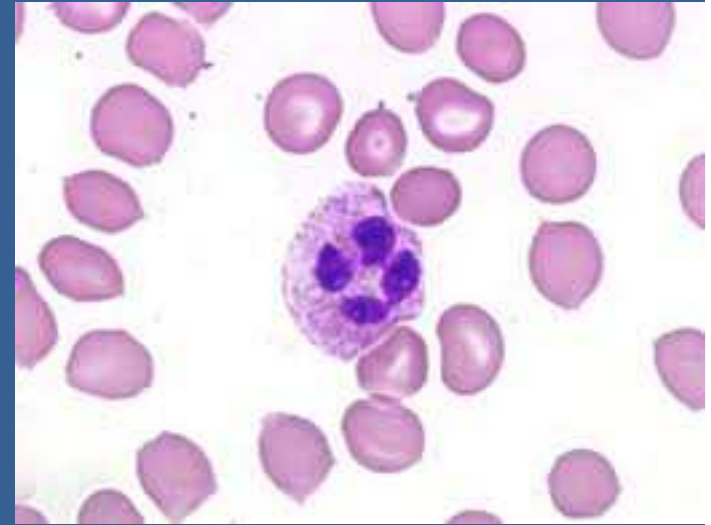
Διαμέρισμα κυκλοφορούντων ουδετεροφίλων (περίπου τα μισά πολυμορφοπύρηνα, circulating pool)

Διαμέρισμα προσκολλημένων στο αγγειακό τοίχωμα ουδετεροφίλων: περιθωριακή δεξαμενή (marginal pool)



Η παραγωγή τους μπορεί να αυξηθεί κατά 8-10 φορές, αναλόγως αναγκών

Ουδετερόφιλα ΠΜΠ



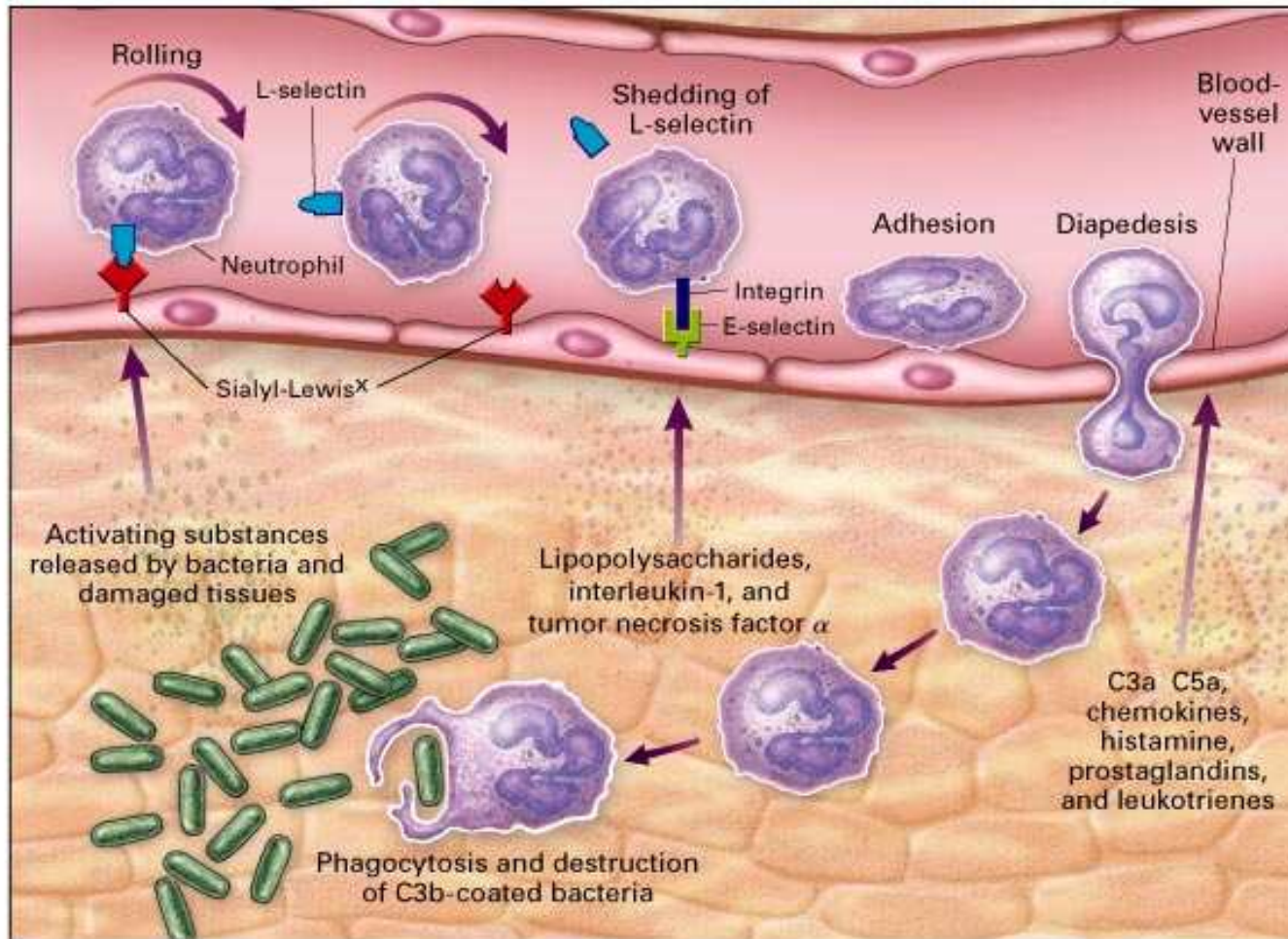
1. Χημειοταξία:

κατευθύνονται στα σημεία της ιστικής βλάβης μέσω χημειοτακτικών ουσιών που εκκρίνονται εκεί
Διαπίδυση διαμέσου του ενδοθηλίου των αγγείων

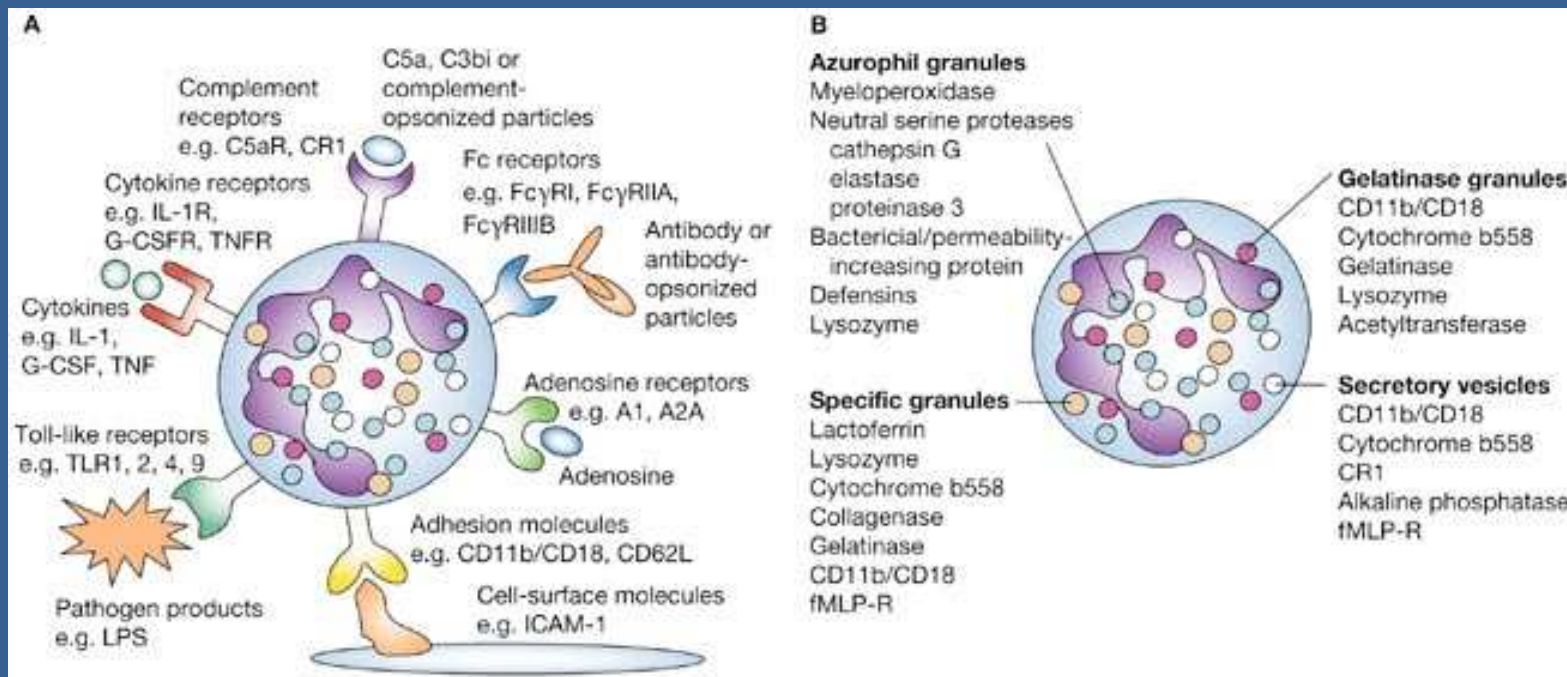
2. Φαγοκυττάρωση: αναγνώριση οψωνινών που περιβάλλουν τα μικρόβια (αντισώματα –συμπλήρωμα)

3. Μικροβιοκτόνος δράση: απελευθέρωση συστατικών των κοκκίων και κινητοποίηση ισχυρού οξειδωτικού μηχανισμού με παραγωγή τοξικών προϊόντων οξυγόνου

Ουδετερόφιλα ΠΜΠ



Ουδετερόφιλα ΠΜΠ



Αντιγόνα επιφανείας ΠΜΠ

- HLA class I:

- A, B, C



- HNA:

- 1a (FcγIIIb), 1b, 1c
- 2a
- 3a
- 4a (CD11b)
- 5a (CD11a)



- ABO

- Αλλοανοσοποίηση

- TRALI

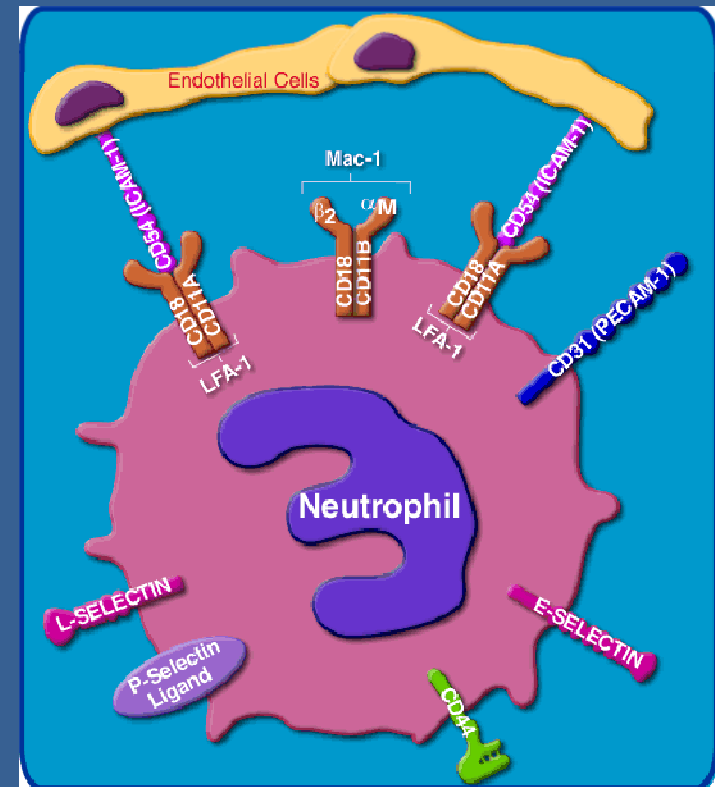
- Πυρετικές αντιδράσεις

- Αλλοάνοση νεογνική ουδετεροπενία

- Αυτοάνοση ουδετεροπενία

Μόρια προσκόλλησης ΠΜΠ

- Ιντεγκρίνες
 - VLA (-1, -2, -3, -4, -5, -6)
 - LFA
 - Cytoadhesins
- Υπεροικογένεια ανοσοσφαιρινών
 - ICAM (1-3)
 - VCAM
 - HCAM
 - PECAM
- Σελεκτίνες
 - L
 - E
 - P



Ηωσινόφιλα ΠΜΠ

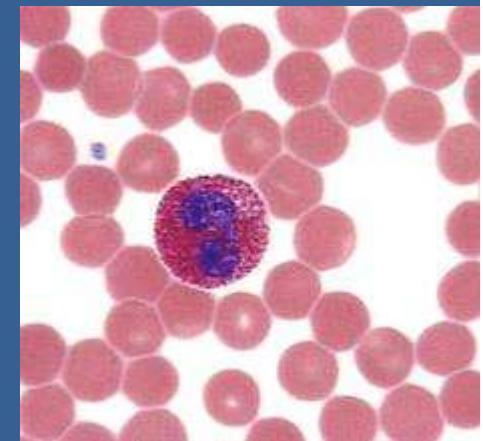
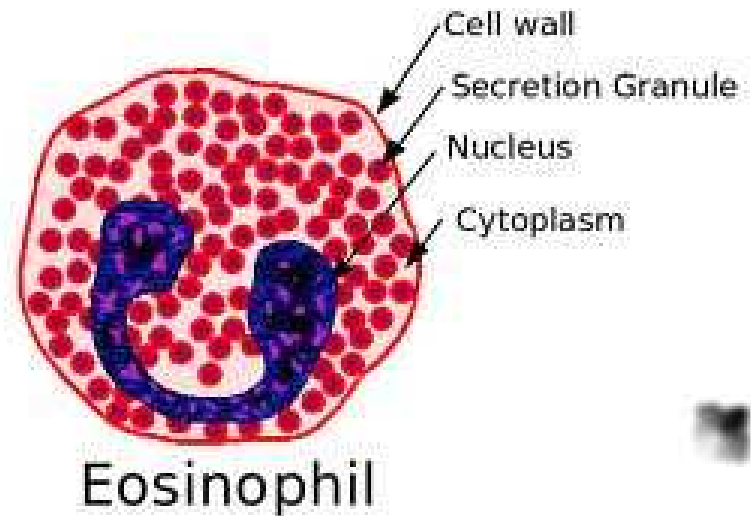
1-6% των λευκοκυττάρων
Διάμετρος: 10-14μm
Αριθμός: 100-400/μl
Διάρκεια ζωής: 8-12 ημέρες

Έχουν φαγοκυτταρική ικανότητα, αλλά δεν είναι αυτή η κύρια λειτουργία τους

Εξουδετερώνουν μεσολαβητές φλεγμονής και ορισμένους μικροοργανισμούς (π.χ. παράσιτα) ανθεκτικούς στη λύση από τα ένζυμα των ΠΜΠ και των μακροφάγων

Κοκκία: ηωσινόφιλη υπεροξειδάση, μείζων βασική πρωτεΐνη, ηωσινόφιλη κατιονική πρωτεΐνη κλπ

Δραστικά έναντι αντιγόνων που προκαλούν την παραγωγή IgE αντισωμάτων (αλλεργιογόνα)



Βασεόφιλα ΠΜΠ

- ~1% των λευκοκυττάρων
- Διάμετρος: 8-10 μm
- Αριθμός: 20-50/ μl
- Διάρκεια ζωής: λίγες ώρες έως λίγες ημέρες
- Δεν έχουν φαγοκυτταρική ικανότητα
- Συγγενικά με τα ιστικά μαστοκύτταρα
- Περιέχουν κοκκία ισταμίνης
- Συνδέονται ισχυρά με την IgE-ανοσοσφαιρίνη

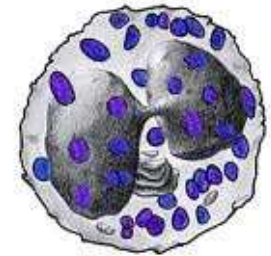
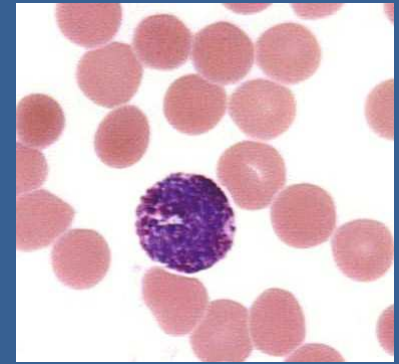
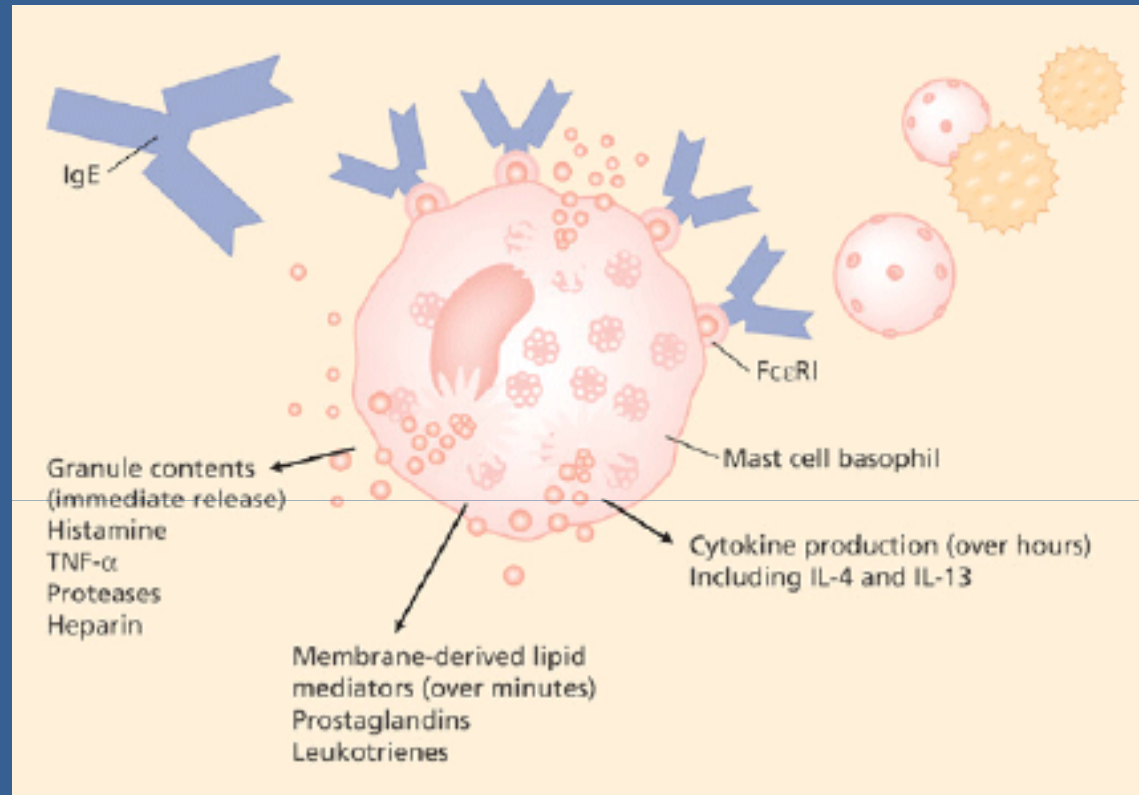


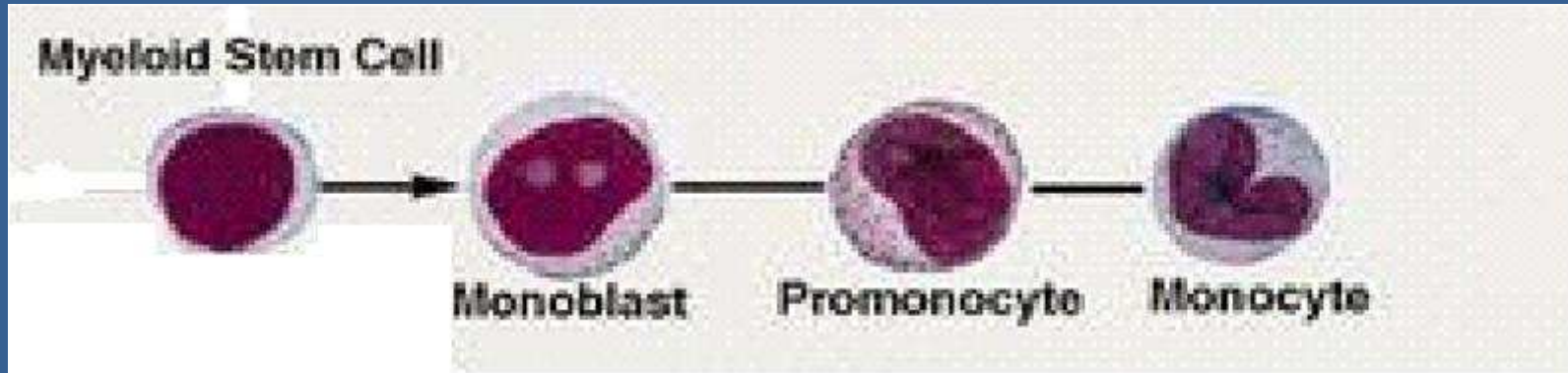
fig. 10 - Basophil

Βασεόφιλα ΠΜΠ



Σύμπλεγμα [αλλεργιογόνου+IgE] → σύνδεση στην επιφάνεια του βασεόφιλου → αποκοκκίωση και απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών ουσιών και μεσολαβητών φλεγμονής

Διαφοροποίηση μονοκυτταρικής σειράς



- Διαφοροποίηση σε 2 φάσεις:
 - ✓ Πρώτη φάση διαφοροποίησης: μυελός των οστών, παραγωγή ώριμων μονοκυττάρων, τα οποία μένουν στην κυκλοφορία μόνο 3-4 ημέρες
 - ✓ Δεύτερη φάση διαφοροποίησης: ιστοί, παραγωγή ιστικών μακροφάγων από τα ώριμα μονοκύτταρα: είτε ακίνητων (μόνιμα ιστικά μακροφάγα) ή κινητών (ιστιοκύτταρα)
- Σύστημα μονοπυρήνων-μακροφάγων: δικτυοενδοθηλιακό σύστημα
- Αυξητικοί παράγοντες: GM-CSF, IL-3

ΜΟΝΟΠΥΡΗΝΑ

3-8% των λευκοκυττάρων

δ: 12-24 μm

Ανώμαλο συχνά λοβωτό πυρήνα σχήματος U ή νεφρού

Θαμπό γκριζογάλανο πρωτόπλασμα με λεπτά αζουρόφιλα κοκκία

Χρόνος ζωής: λίγοι μήνες

Αριθμός: 100-700/μl

Φαγοκυττάρωση

Διάσπαση φαγοκυτταρωμένων ουσιών (κοκκία όξινης φωσφατάσης)

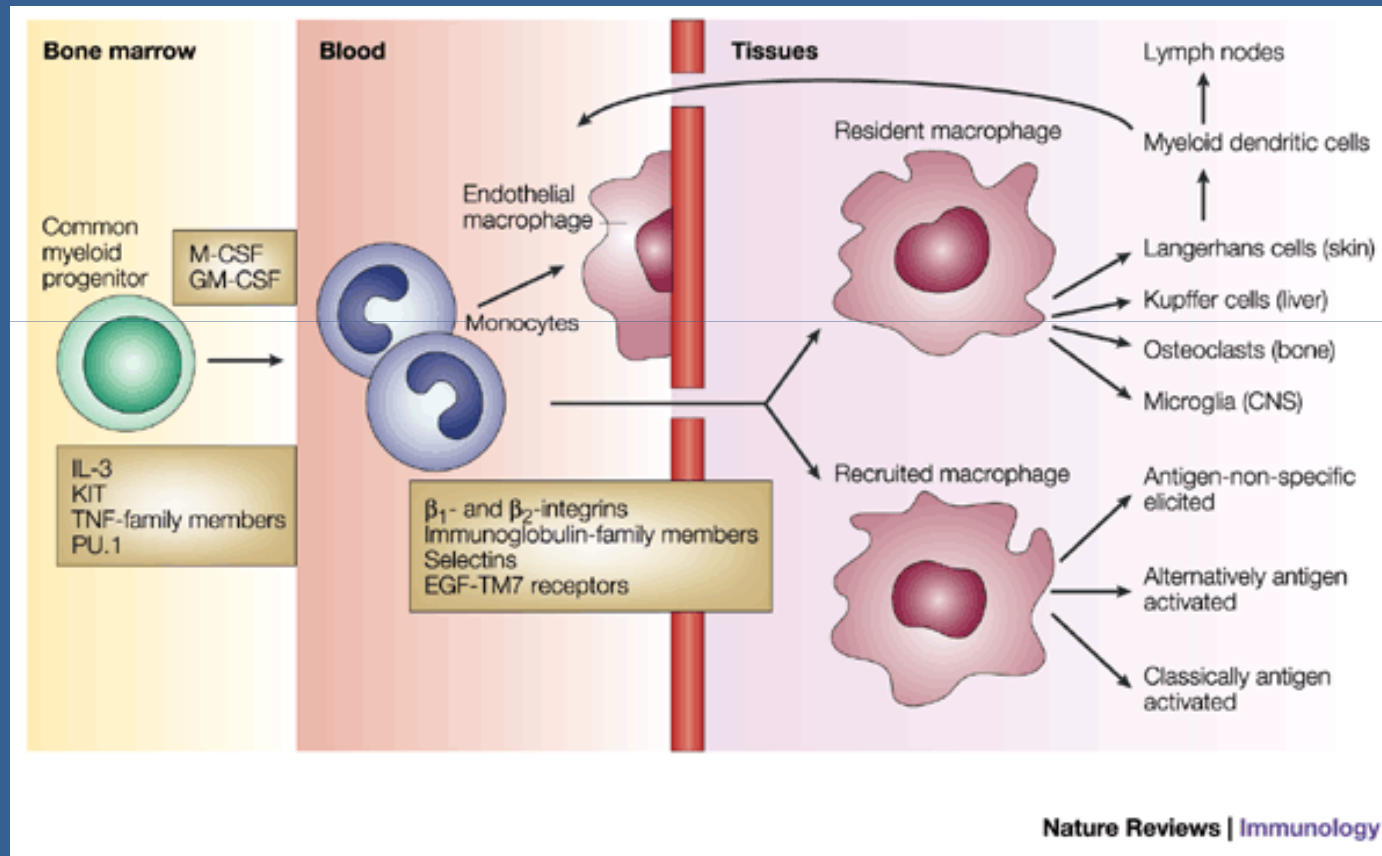
Επεξεργασία αντιγόνου, παρουσίασή του στα T-κύτταρα

Έκκριση χημικών μεσολαβητών φλεγμονής

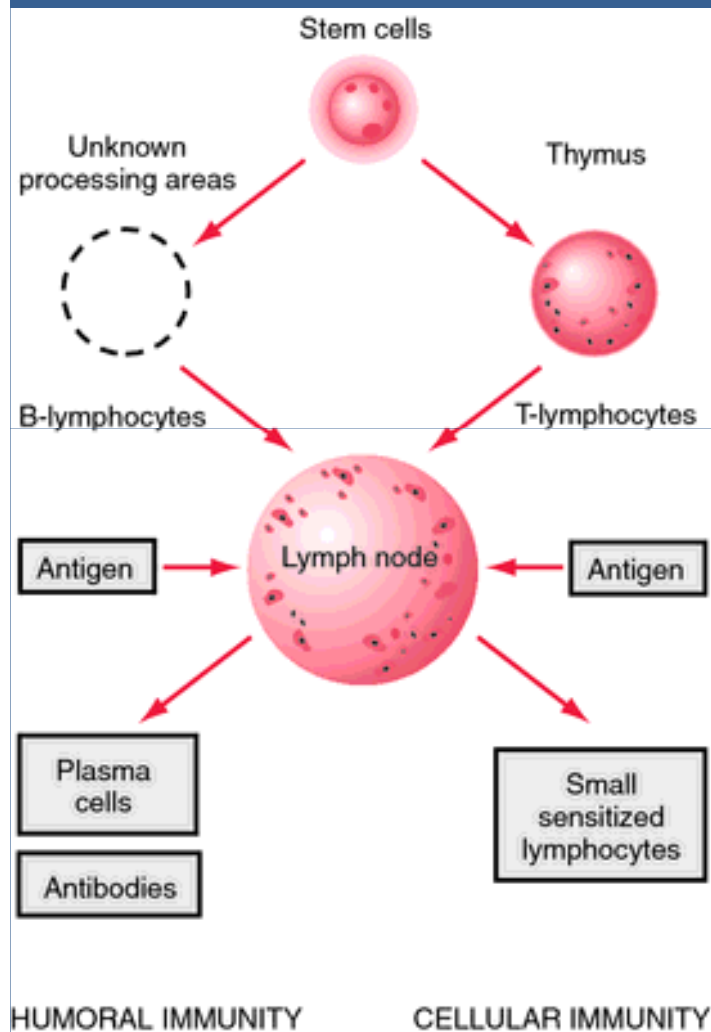
Εγκαθίστανται στους ιστούς ως μακροφάγα



ΜΟΝΟΠΥΡΗΝΑ



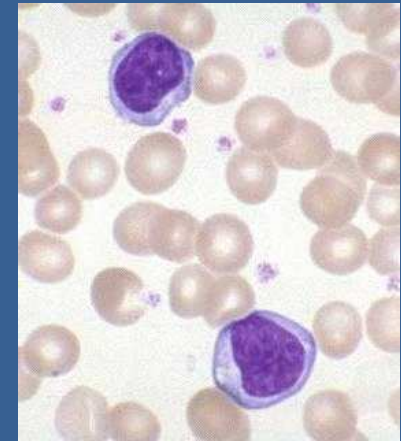
Διαφοροποίηση λεμφικής σειράς



Παράγονται από τα πολυδύναμα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα

- A) Έχουν την ιδιότητα να εξέρχονται και να επανεισέρχονται στην κυκλοφορία ώστε να έρχονται σε επαφή με τα αντιγόνα τους
- B) Η διαφοροποίηση και η λειτουργική τους ωρίμανση διενεργείται σε ειδικά όργανα τα λεμφοειδή

B-Λεμφοκύτταρα



- ~10% των λεμφοκυττάρων του αίματος
- Παραγωγή στο μυελό και ωρίμανση
- Διαφοροποίηση σε πλασματοκύτταρα (που εκκρίνουν διαλυτές ανοσοσφαιρίνες) / B-κύτταρα μνήμης (επιβιώνουν για μακρές χρονικές περιόδους)
- Υπεύθυνα για την παραγωγή ανοσοσφαιρινών
- Δείκτες: CD19, CD79 (a, b), sIg (IgM, IgD)
- Άμυνα έναντι κόκκων, βακτηριδίων, μακρομοριακών χημικών ουσιών

CD (cluster differentiation): δείκτες επιφανείας-αντιγόνα που αναγνωρίζονται με μονοκλωνικά αντισώματα (κυτταρομετρία ροής)

T-Λεμφοκύτταρα



- ~80% των λεμφοκυττάρων του αίματος
- Παραγωγή στο ΜΟ και μετανάστευση στο θύμο αδένα, T_H ($CD4^+$) vs T_C ($CD8^+$)

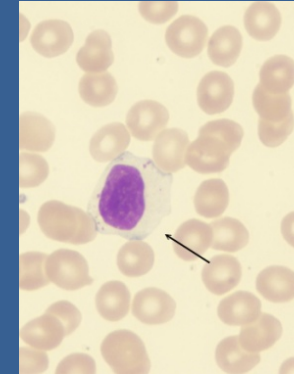
Υποπληθυσμοί: βοηθητικά T κύτ. (helper, $CD4$): απαντούν στον αντιγονικό ερεθισμό με την έκκριση κυτταροκινών υπό την επίδραση των οποίων προάγεται ο πολ/μός και η διαφοροποίηση και των T αλλά και των B κυττάρων και των μακροφάγων

κυτταροτοξικά T κυτ. (cytolytic, $CD8$): είναι ικανά να προκαλούν άμεση λύση των κυττάρων που παράγουν ξένα αντιγόνα

T-Λεμφοκύτταρα

- Επιφορτισμένα με:
 - Την άμυνα έναντι ιών- μυκήτων- μυκοβακτηριδίων
 - Την άμυνα έναντι του καρκίνου
 - Την απόρριψη μοσχευμάτων
 - Τη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης στο αντιγόνο, και
 - Την εμφάνιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας
- Δείκτες: CD3, CD4, CD8, TCR(αβ, γδ)

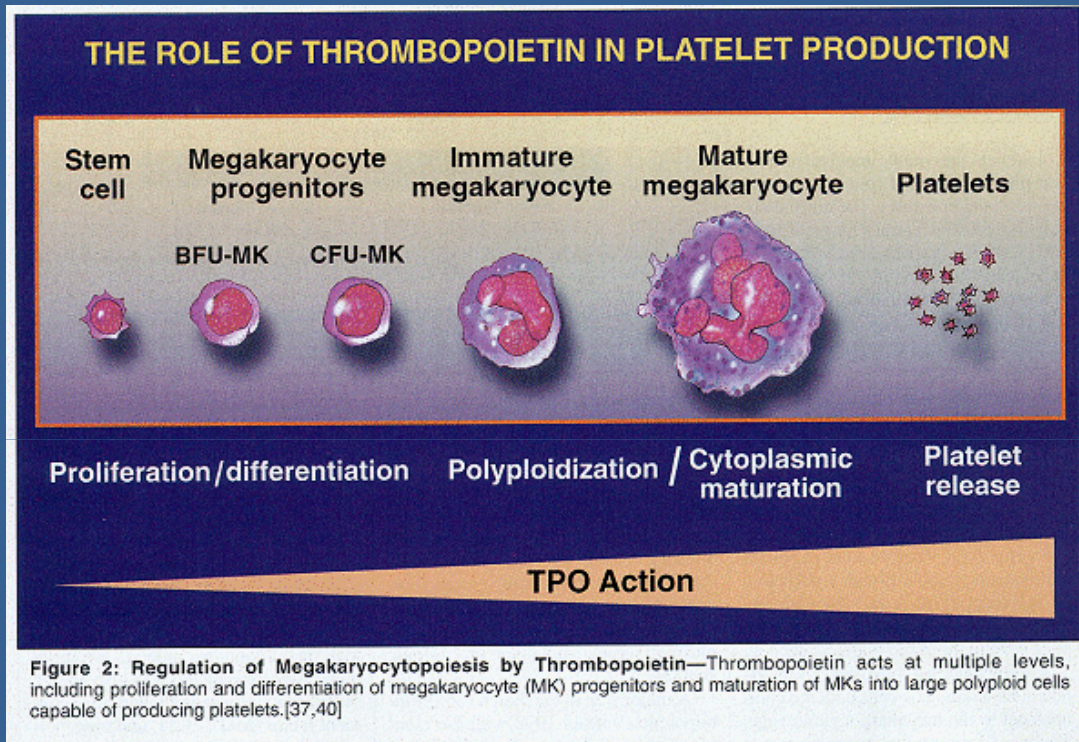
ΝΚ-Λεμφοκύτταρα



- ~5-10% των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων
- Δεν εκφράζουν ούτε B, ούτε T δείκτες
- Άφθονα κυτταροπλασματικά κοκκία
- Αναγνωρίζουν και καταστρέφουν άλλα κύτταρα (νεοπλασματικά, μολυσμένα με ιούς) που έχουν χάσει (ή δεν εκφράζουν) τα HLA-class I αντιγόνα τους

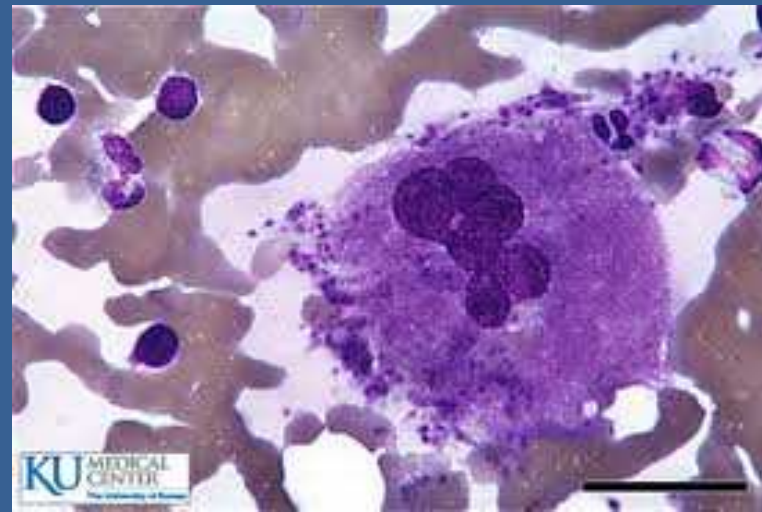
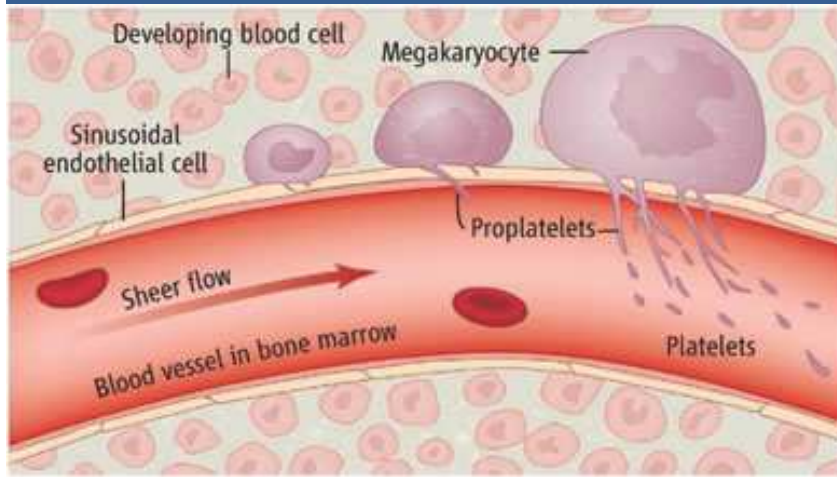
- Δείκτες: CD16, CD56

Διαφοροποίηση Μεγακαρυοκυτταρικής σειράς



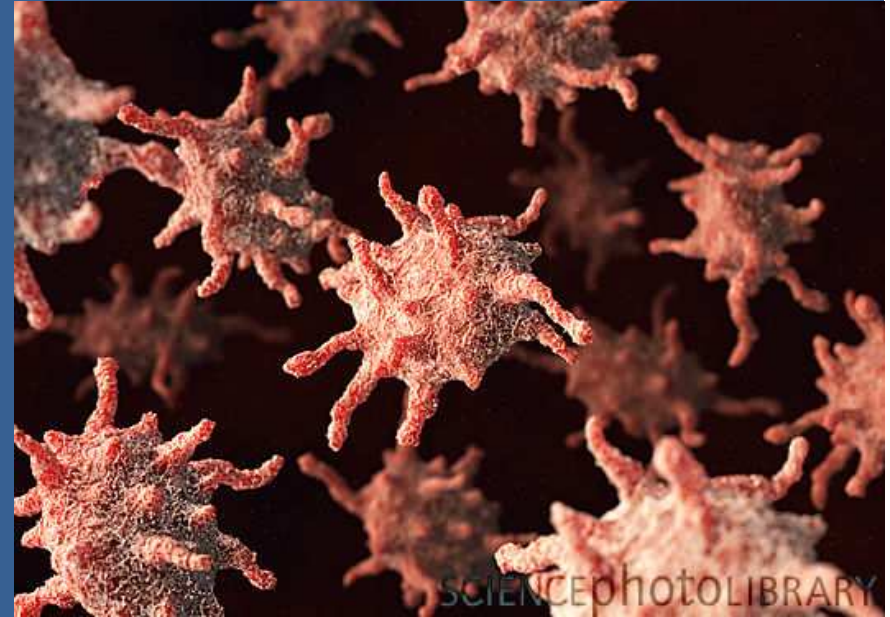
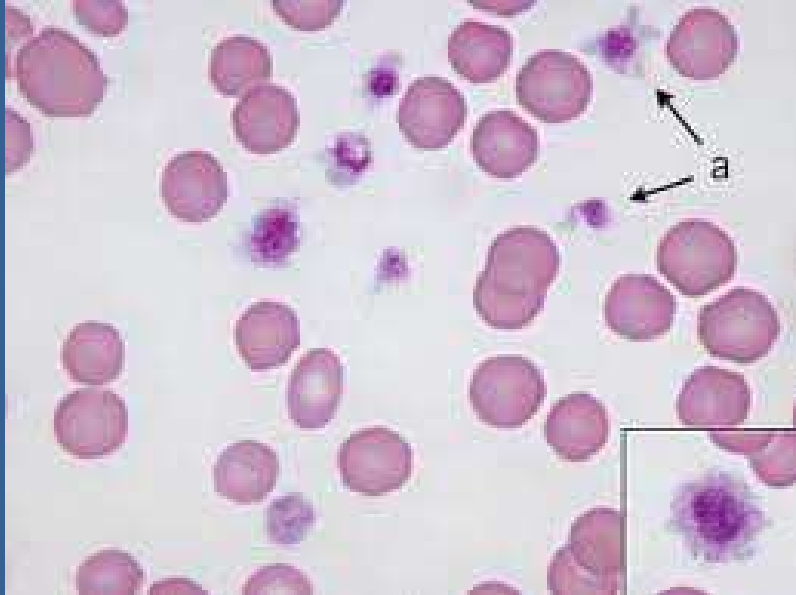
- Ενδομίτωση: διαίρεση πυρήνα χωρίς ταυτόχρονη διαίρεση και του πρωτοπλάσματος. Αυξητικός παράγων: TPO, σύνδεση με TPO-R (γονίδιο: c-mpl)
- Αύξηση του όγκου του πρωτοπλάσματος (τα μεγακαρυοκύτταρα είναι τεράστια κύτταρα, αποτελούν δε το 1/10000 εμπύρνηνα κύτταρα του μυελού)

Μεγακαρυοκύτταρα



- Αιμοπετάλια: αποσπώνται από το πρωτόπλασμα των ώριμων μεγακαρυοκυττάρων και ζουν περίπου 5-7 ημέρες στο αίμα

ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ



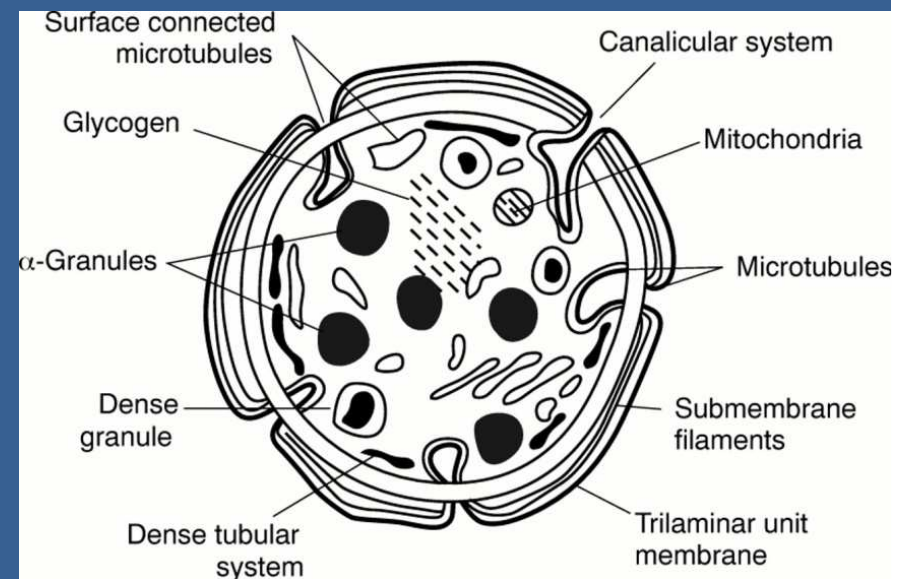
Αιμοπετάλια: μικροί απύρρηνοι δίσκοι
ερυθροϊώδους χρώματος, τμήματα του
πρωτοπλάσματος των μεγακαρυοκυττάρων

Διάμετρος: 2-4 μm

Ζουν 7-10 ημέρες

Αριθμός: 150000-400000/ μl

Βασική αποστολή: πρωτογενής αιμόσταση



Αντιγόνα επιφανείας PLTs

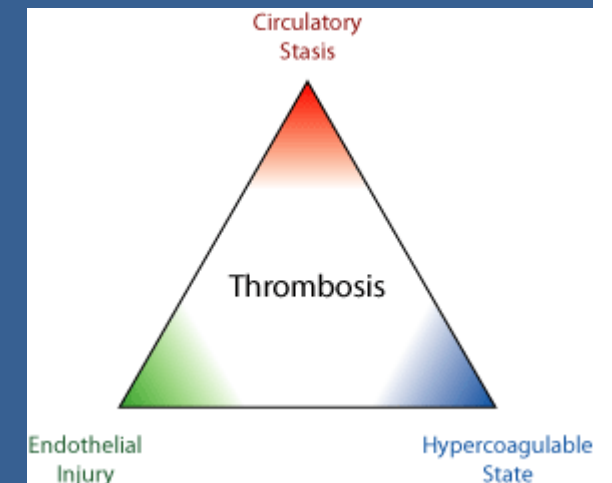
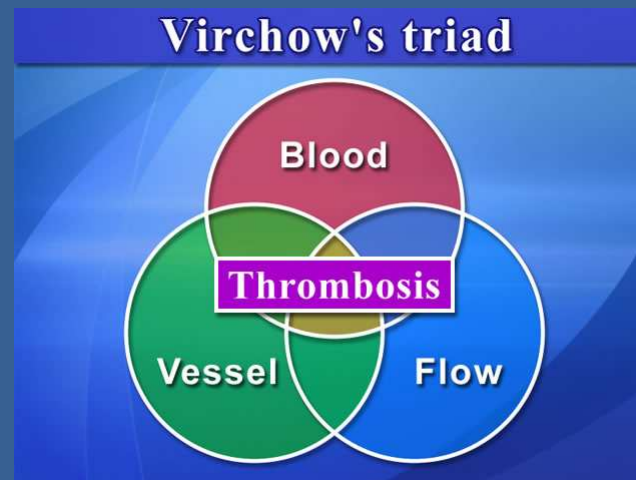
- ABO-H
- Lewis
- I, i
- P
- HLA (A, B, ασθενώς C)
 - Ανοσολογική αντοχή στη μετάγγιση PLTs
 - Νεογνική αλλοάνοση θρομβοπενία (NAIT)
 - Post Transfusion Purpura (PTP)
 - Πυρετικές αντιδράσεις (σπάνια)
- Human Platelet Antigens (HPA)
 - Ανοσολογική αντοχή στη μετάγγιση PLTs
 - Νεογνική αλλοάνοση θρομβοπενία (NAIT)
 - Post Transfusion Purpura (PTP)

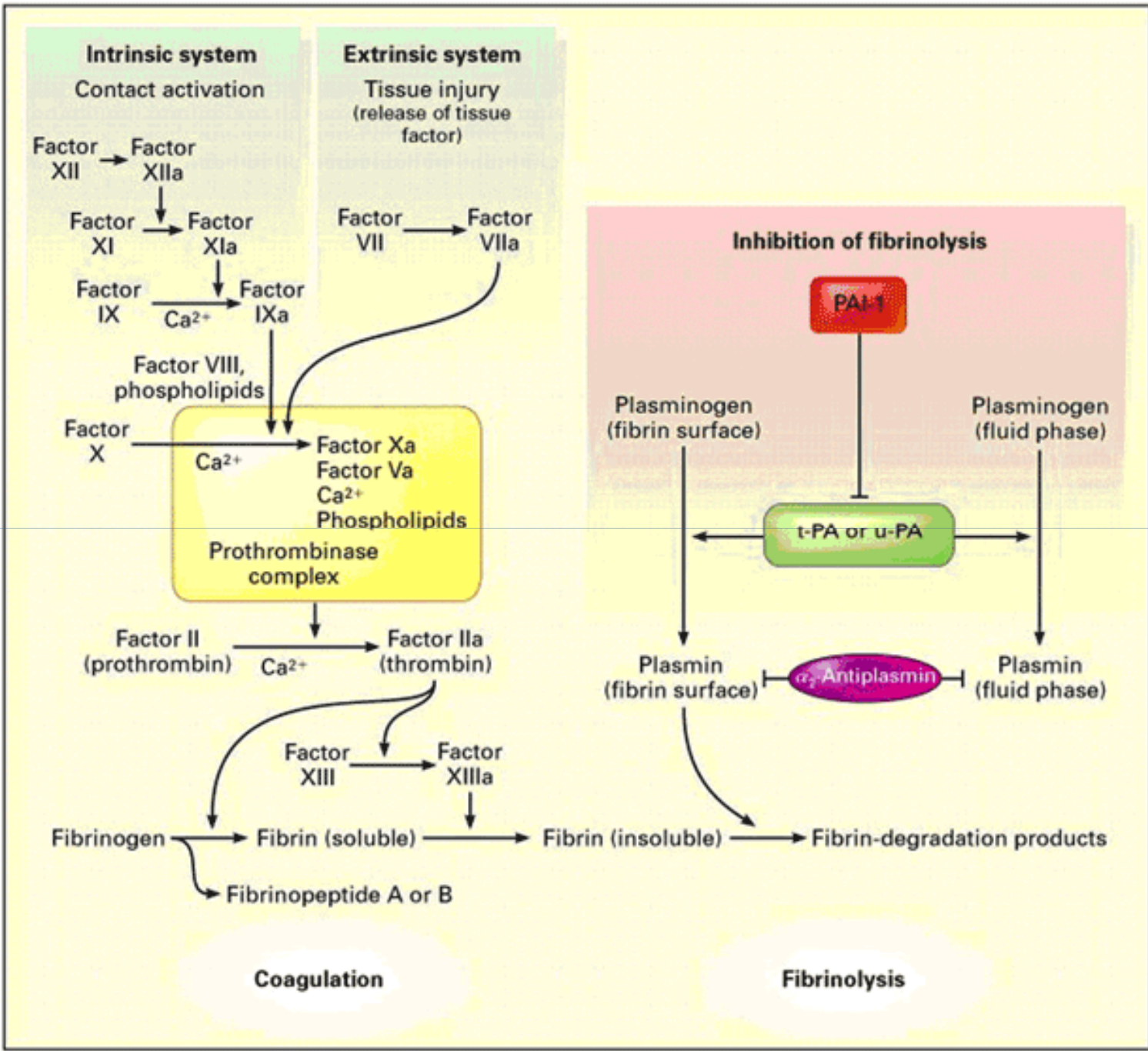
Πήξη του αίματος

Πολύπλοκη βιολογική διεργασία

Συμμετέχουν 30 περίπου διαφορετικές πρωτεΐνες:
άλλες προάγουν την πήξη και άλλες την αναστέλλουν

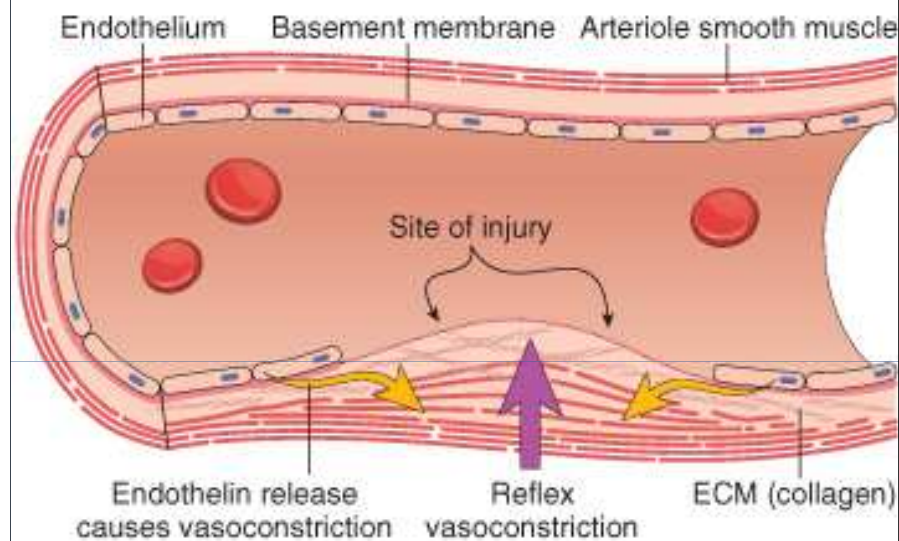
Φυσιολογικά: ισορροπία



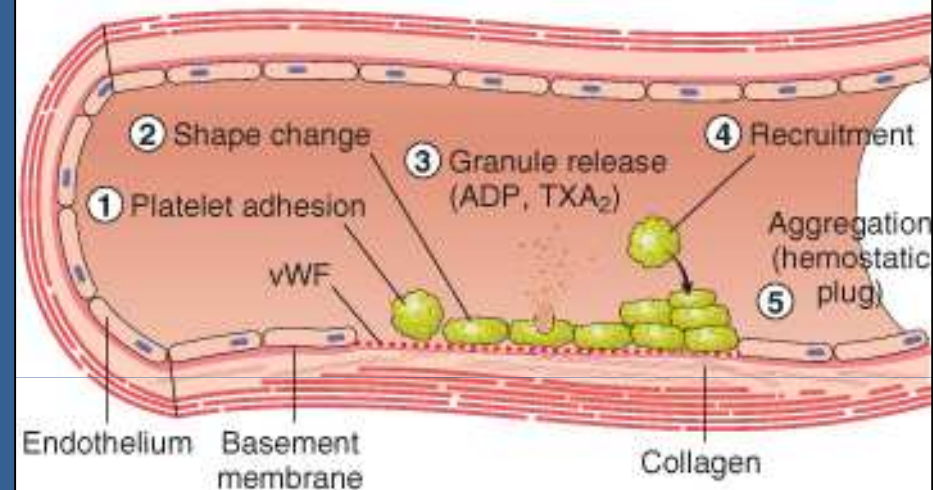


Πρωτογενής και δευτερογενής αιμόσταση

A. VASOCONSTRICTION

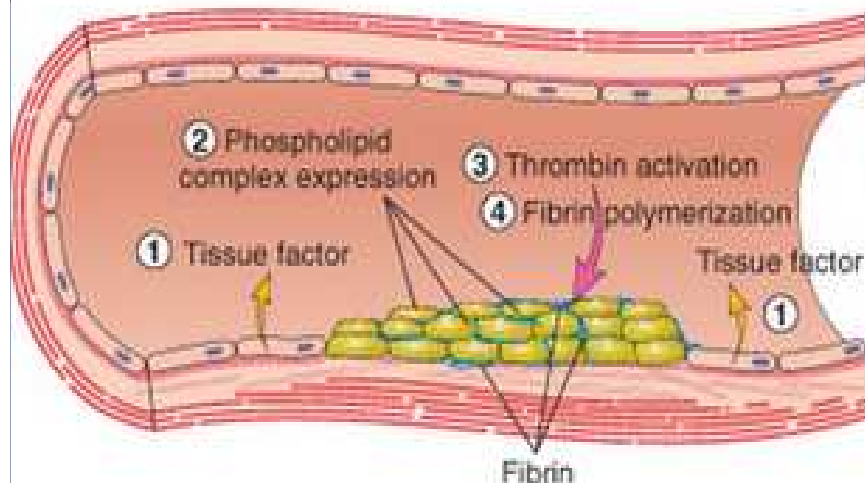


B. PRIMARY HEMOSTASIS

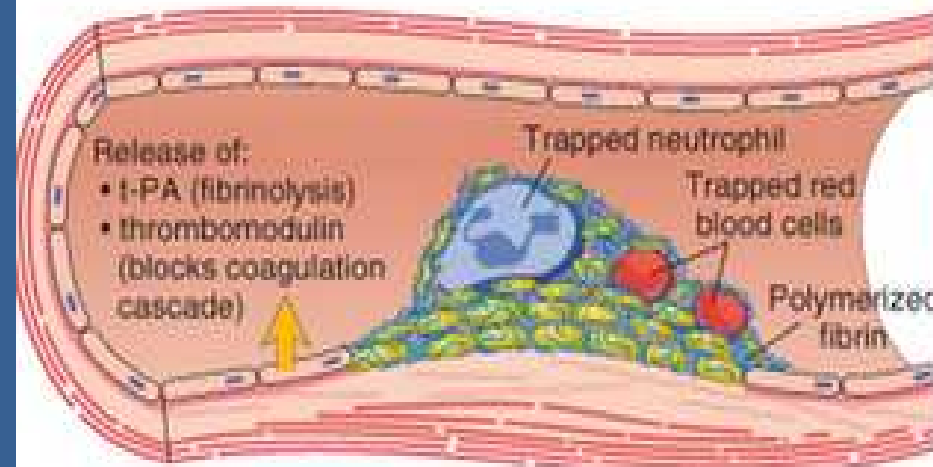


© Elsevier 2005

C. SECONDARY HEMOSTASIS



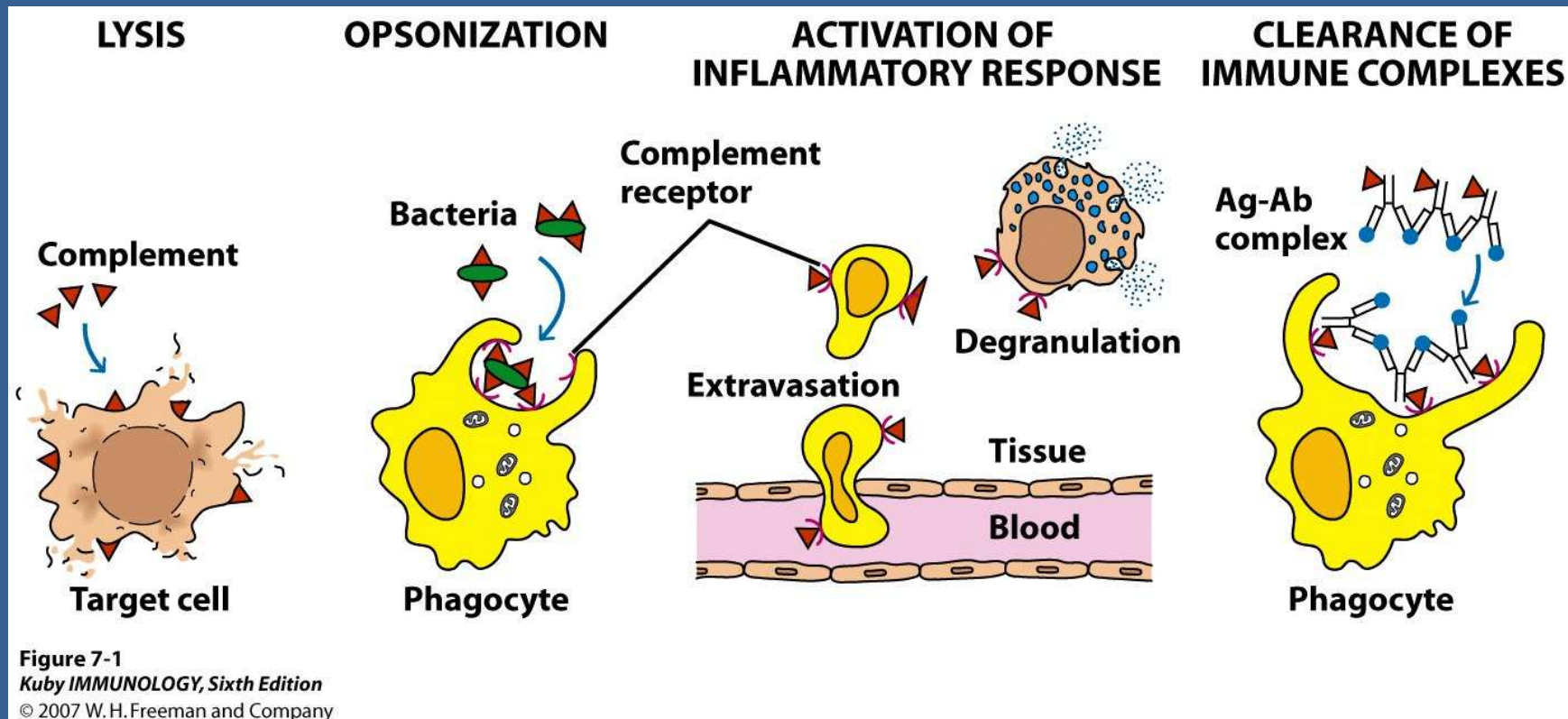
D. THROMBUS AND ANTITHROMBOTIC EVENTS



Συμπλήρωμα

Σύστημα του συμπληρώματος: σύνολο (>30) διαλυτών και μεμβρανικών πρωτεϊνών που συμμετέχουν και στην φυσική ανοσιακή απάντηση προστασίας του ξενιστή έναντι της εισβολής παθογόνων μικροοργανισμών καθώς και στην ειδική ανοσία ►

Λειτουργίες του συμπληρώματος



Συμπλήρωμα

Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος πραγματοποιείται μέσω μιας σειράς πρωτεολυτικών αντιδράσεων ► έναρξη ενζυμικού καταρράκτη μέσω τριών οδών ενεργοποίησης

Η δραστηριότητά του ρυθμίζεται από άλλες πρωτεΐνες μεμβρανικές, ώστε να αποτραπεί η λύση των φυσιολογικών κυτ.

Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος (C) αποτελεί σταθερό φυσιολογικό φαινόμενο που ενισχύεται κατά τη διάρκεια φλεγμονής, λοίμωξης, τραύματος, αυτοανόσων νόσων κ.α

Περιλαμβάνει τρεις ομάδες πρωτεϊνών:

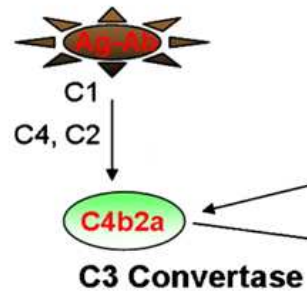
A. Πρωτεΐνες των οδών ενεργοποίησης του συμπληρώματος (μερική πρωτεόλυση)

B. Υποδοχείς του συμπληρώματος στην επιφάνεια των κυττάρων

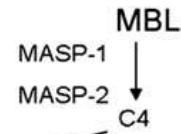
Γ. Ρυθμιστικές πρωτεΐνες (περιορισμός της ενεργοποίησης στην επιφάνεια των παθογόνων και προστασία των ίδιων κυτ. από τη λύση

Συμπλήρωμα

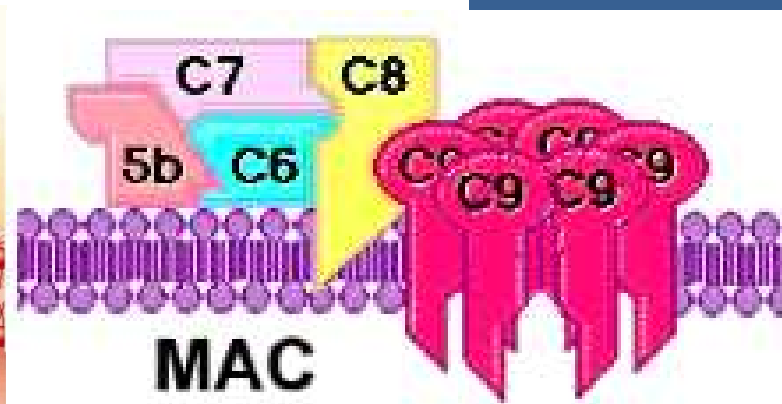
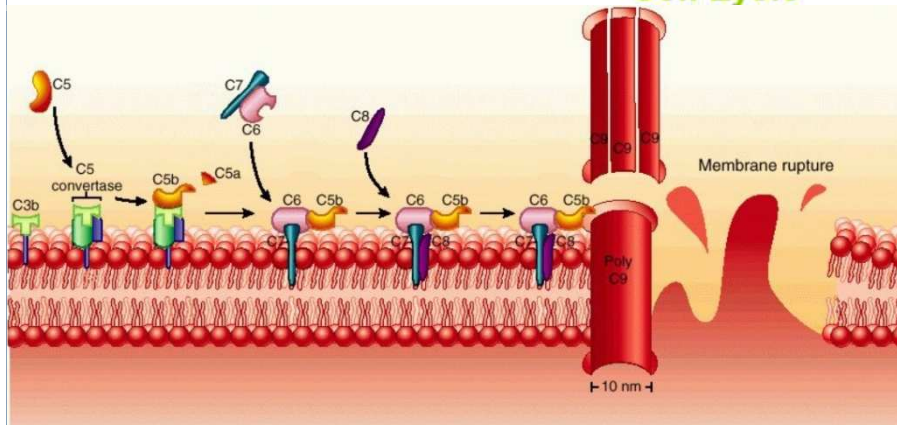
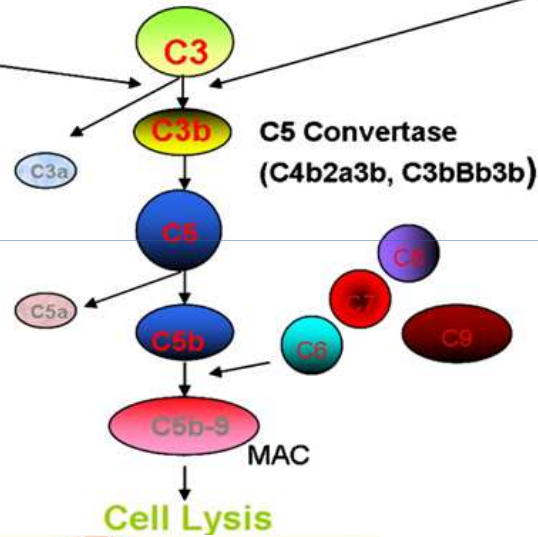
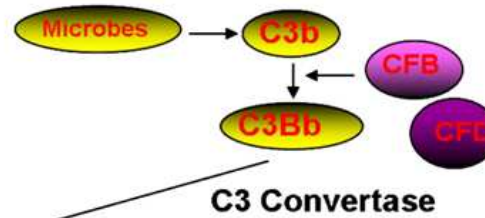
Classical pathway



Lectin Pathway



Alternative Pathway



ΛΕΜΦΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ

Λεμφικά όργανα

Θύμος αδένας:

Πρωτογενές ανοσολογικό
όργανο

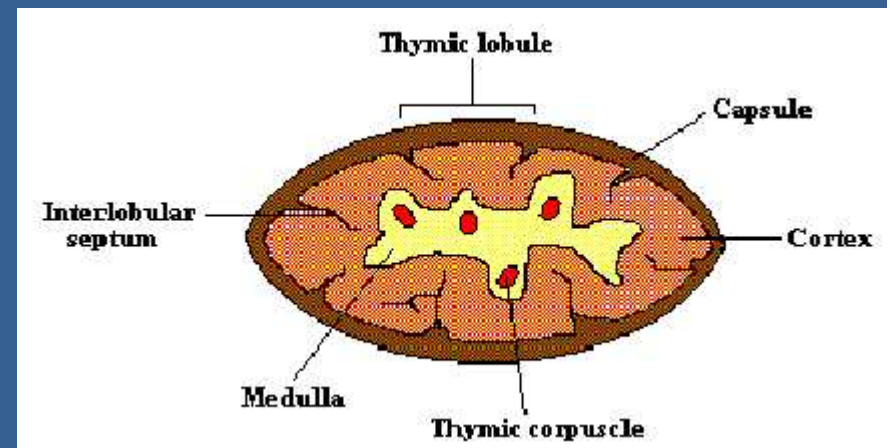
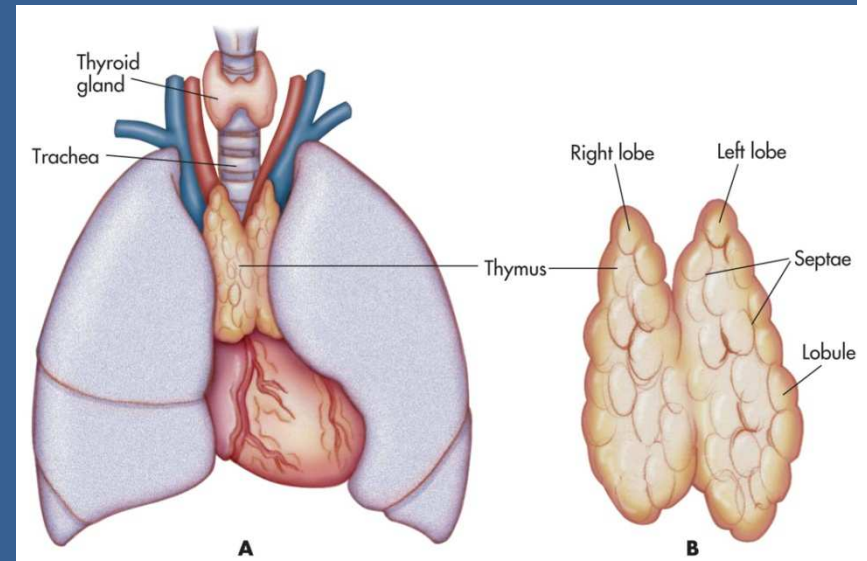
Βάρος 35-40 gr

Πρόσθιο μεσοθωράκιο

Παραγωγή θυμοκυττάρων →

Από το ΜΟ μετανάστευση των
αώρων Τ κυτ. → ωρίμανση σε
Τ-λεμφοκύτταρα (χωρίς
αντιγονικό ερεθισμό) (από το
φλοιό μετανάστευση στο
μυελό του θύμου)

Μετά την ήβη ατροφεί και
αντικαθίσταται βαθμιαία από
λίπος: υποστροφή θύμου



Λεμφικά όργανα

- Λεμφαδένες:

Δευτερογενή ανοσολογικά όργανα

Μέγεθος φασολιού, >950 σε αριθμό

Φίλτρα λεμφικής κυκλοφορίας

Δομή:

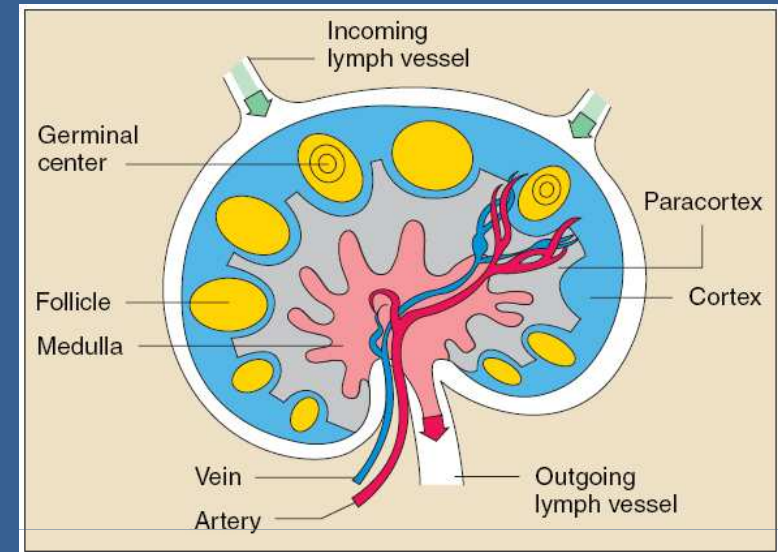
Κάψα (προσαγωγά λεμφαγγεία)

Πύλη (τροφική αρτηρία και απαγωγός φλέβα, απαγωγά λεμφαγγεία)

Περιφερικοί λεμφόκολλοι

Παρέγχυμα: φλοιώδης μοίρα (λεμφοζίδια με βλαστικά κέντρα και μανδύα),
μυελώδης μοίρα (με κεντρικούς λεμφόκολλους)

Παραγωγή λεμφοκυττάρων/Abs στα βλαστικά κέντρα μετά από
αντιγονικό ερεθισμό, φαγοκυτταρική λειτουργία



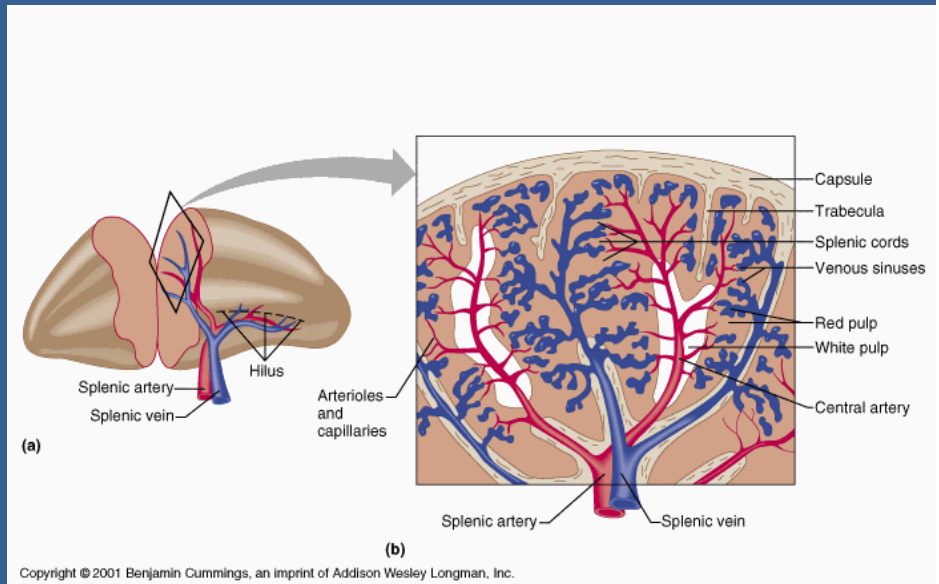
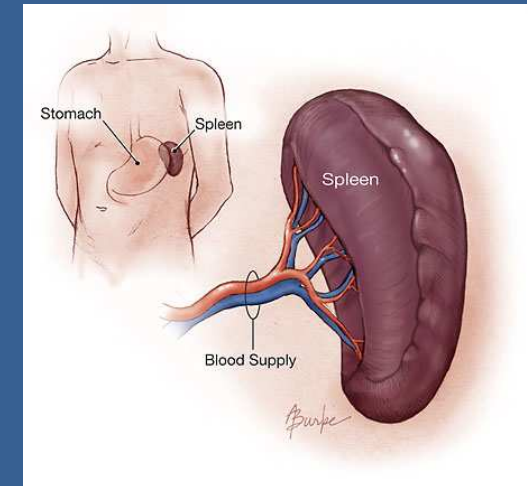
Λεμφικά όργανα

- Σπλήνας:

Δευτερογενές ανοσολογικό όργανο

Αριστερό υποχόνδριο 150 gr

Παραγωγή λεμφοκυττάρων/Abs
μετά από αντιγονικό ερεθισμό,
φαγοκυτταρική λειτουργία



Λεμφικά όργανα

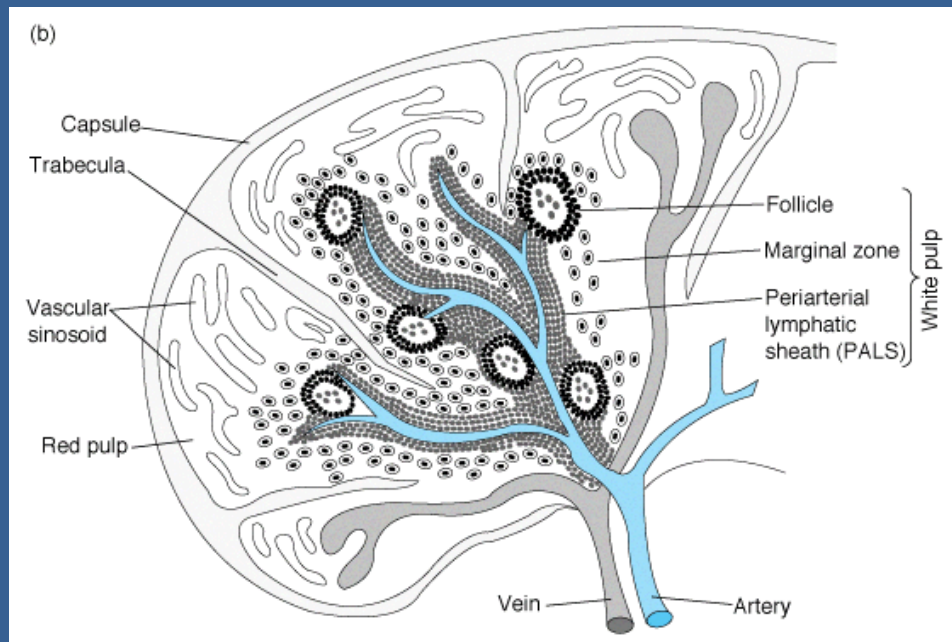
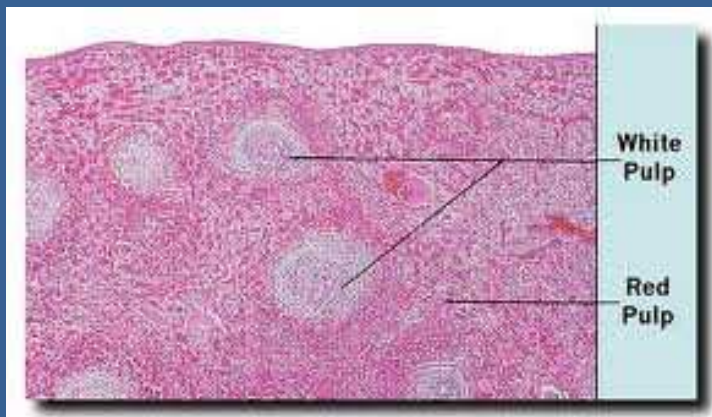
- Σπλήνας-Δομή:

- Λευκός πολφός:

- Ευθύς αρτηριακός κλάδος (ιστικής αγγείωσης), που περιβάλλεται από το **μανδύα** (περιέχει λεμφοκύτταρα και μακροφάγα)
 - Λεμφοζίδια οριακής ζώνης (marginal zone)

- Ερυθρός πολφός:

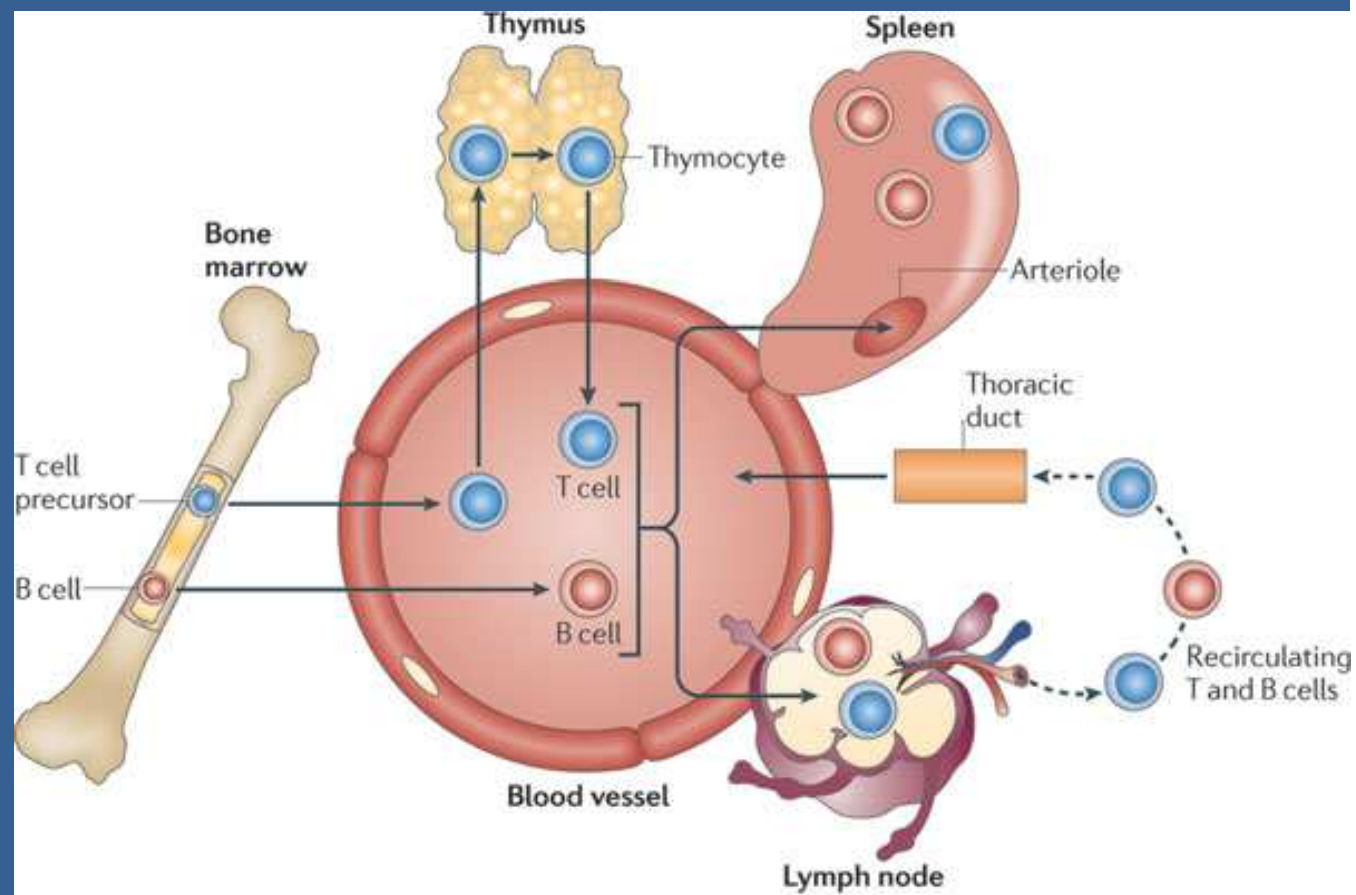
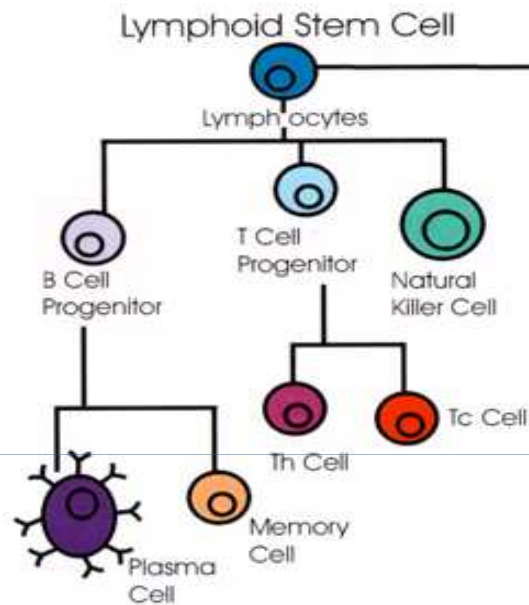
- Πλάγιος αρτηριακός κλάδος
 - → σπληνικοί αιμόκολποι, φαγοκυττάρωση



Λεμφικά όργανα

- Διάσπαρτος λεμφικός ιστός:
 - Έντερο
 - Λεμφοεπιθηλιακά όργανα (αμυγδαλές, σκωληκοειδής απόφυση, πλάκες Peyer)
 - Διάσπαρτα λεμφοζίδια
 - Μεμονωμένα λεμφοκύτταρα
 - Μυελός των οστών
 - Μεμονωμένα λεμφοκύτταρα
 - Προβαθμίδες λεμφοκυττάρων
 - Λεμφοζίδια
 - Λοιπά όργανα

Λεμφική διαφοροποίηση



Διαφοροποίηση Β-λεμφικής σειράς

- 1ο κύμα διαφοροποίησης: στο μυελό, παράγονται ώριμα Β-κύτταρα, παράγοντες διαφοροποίησης οι IL-3, IL-7
- Όριμο Β-κύτταρο: βραχύβιο, εισέρχεται στην αιματική κυκλοφορία και από κει στους λεμφικούς ιστούς, όπου και πεθαίνει σε 3-4 ημέρες, αν δε δεχτεί αντιγονικό ερεθισμό (naive)
- Αν δεχθεί αντιγονικό ερεθισμό, αρχίζει το 2ο κύμα διαφοροποίησης (σε σπλήνα και λεμφαδένες), που ολοκληρώνεται με την παραγωγή *πλασματοκυττάρων* και *μακρόβιων μνημονικών Β-κυττάρων*

Διαφοροποίηση T-λεμφικής σειράς

- 1ο κύμα διαφοροποίησης: στο θύμο αδένα, παράγονται ανοσολογικά παρθένα ώριμα T-κύτταρα, 2 διακριτών τύπων:
 - T-βοηθητικά/επαγωγικά (T_H ή CD4) και
 - T-κατασταλτικά/κυτταροτοξικά (T_C ή CD8)
- Παράγοντες διαφοροποίησης οι IL-3, IL-7
- Τα ώριμα T-κύτταρα θα εξέλθουν στην αιματική κυκλοφορία και από κει στους ιστούς, όπου θα πεθάνουν 3-4 μέρες αργότερα, αν δε δεχθούν αντιγονικό ερεθισμό (naive)
- 2ο κύμα διαφοροποίησης: διέγερση ώριμων T-κυττάρων από αντιγόνο (στο σπλήνα και στους λεμφαδένες), παραγωγή T-κυττάρων μνήμης

Cellular And Humoral Immunity

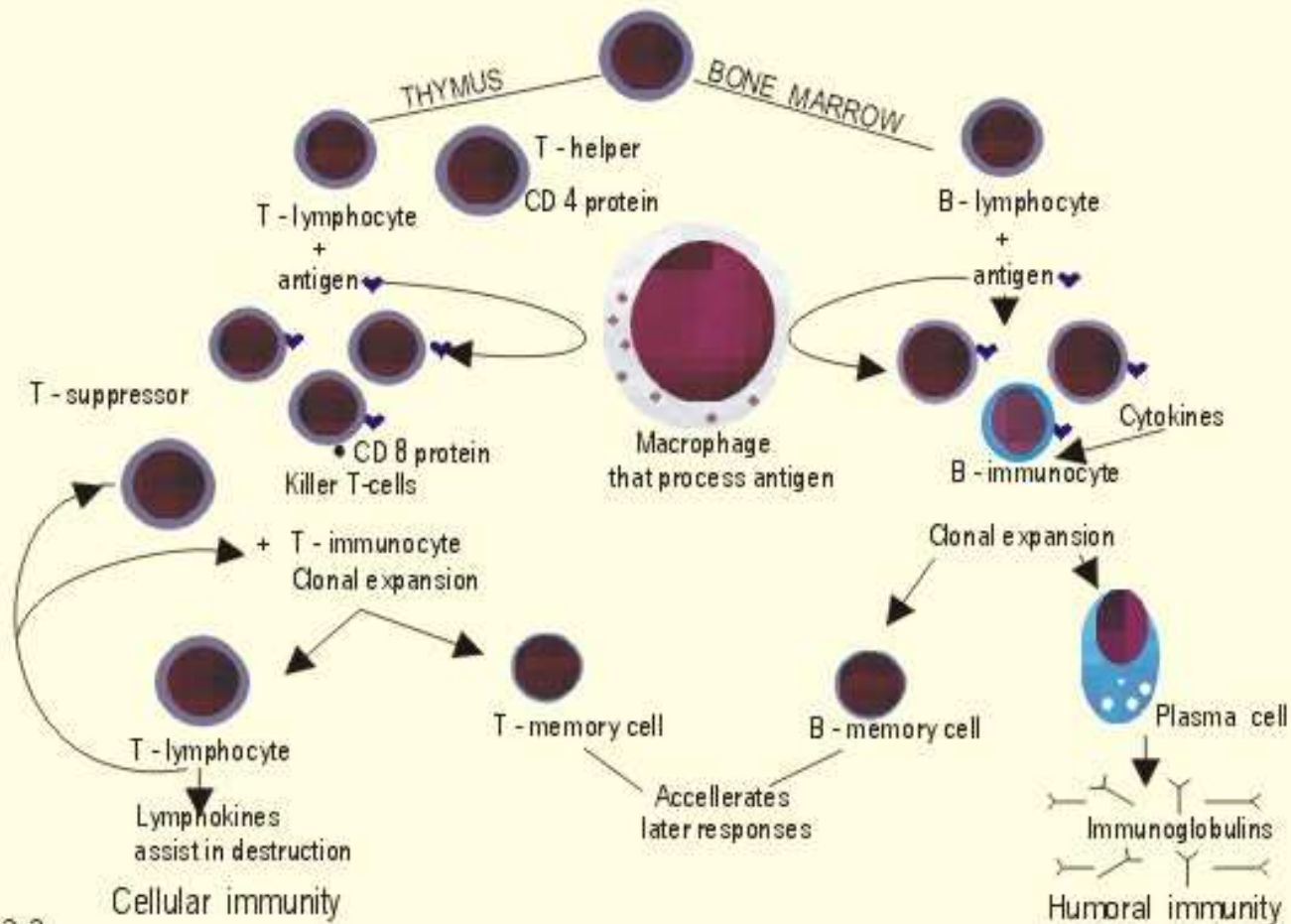


Fig. 32-3

KM c

ΑΡΧΕΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

- Ανοσία ή ανοσιακή απάντηση: η αντίδραση του οργανισμού σε κάθε εισβολή ξένης και επικίνδυνης ουσίας/κυττάρου/οργανισμού
- Μηχανισμοί ανοσίας:

Μη ειδική ή φυσική (innate/natural)

Ειδική ή επίκτητη (adaptive/specific)

ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

- Η αναγνώριση των μικροοργανισμών από το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα

Τα συστατικά της φυσικής ανοσίας:

- **Κύτταρα:**

Επιθηλιακοί φραγμοί (δέρμα, βλεννογόνοι, βλέννα)

Φαγοκύτταρα: ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα/μακροφάγα

Φυσικά κυτταροκτόνα (NK) κύτταρα

- **Πρωτεΐνες:**

Κυτταροκίνες της φυσικής ανοσίας

Το σύστημα του συμπληρώματος

Άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος: λυσοζύμη (όξινες εκκρίσεις στομάχου, ουροποιογεννητικού συστήματος)

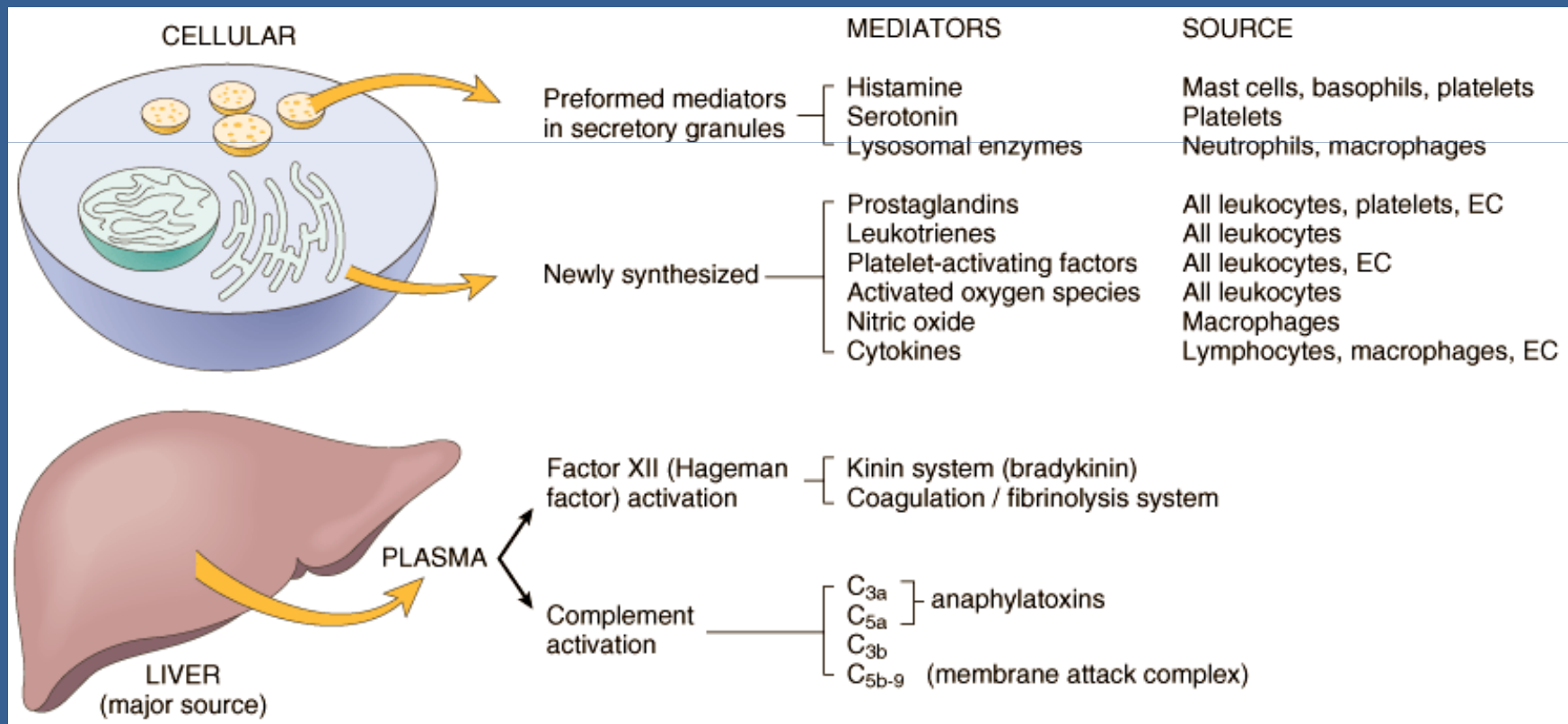
ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

Η φυσική ανοσία βοηθά στη διέγερση της επίκτητης ανοσίας

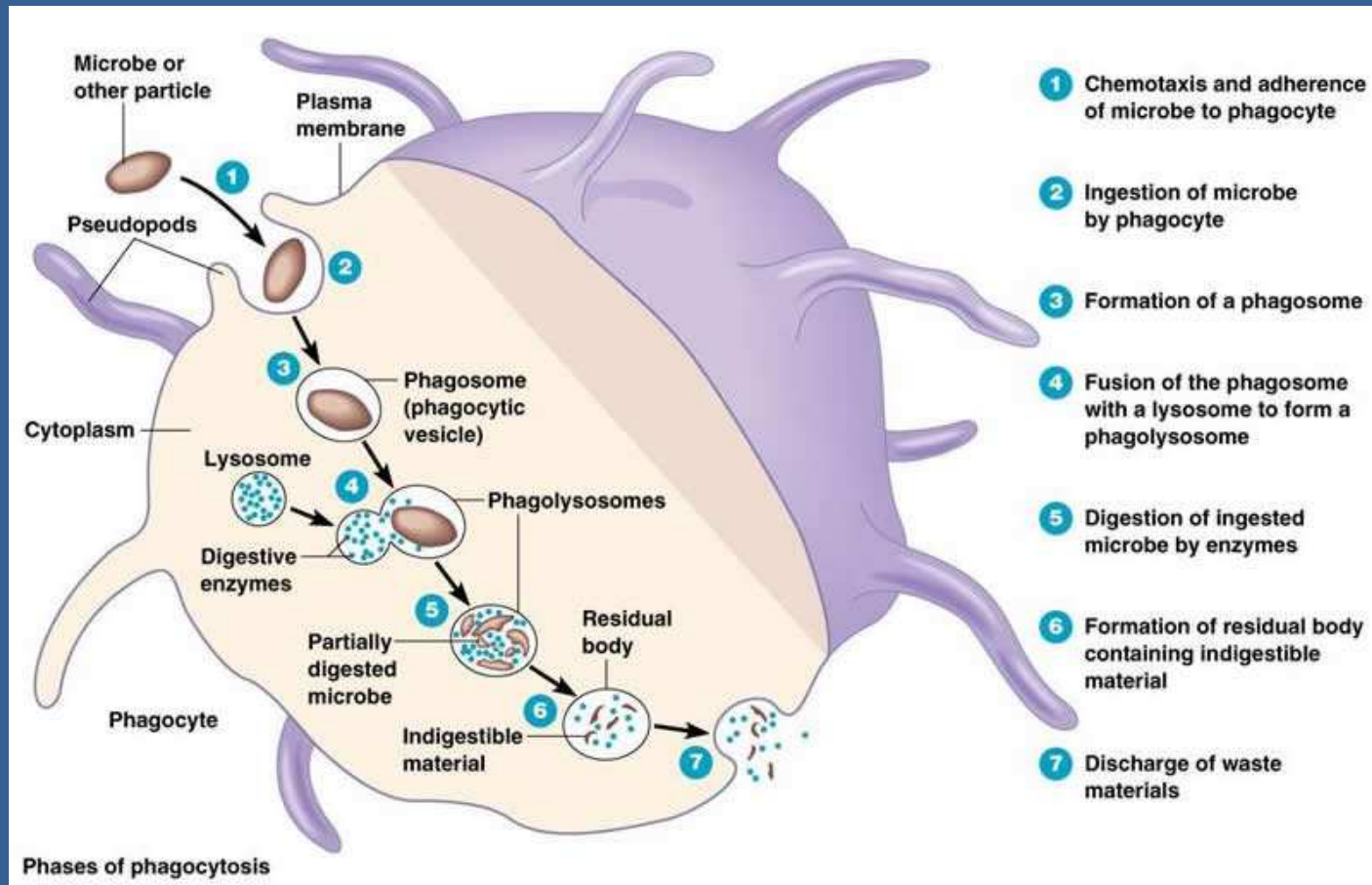
- Αντιδρά μόνο σε ουσίες που προέρχονται από μικροοργανισμούς
- δεν διαθέτει μηχανισμούς μνήμης

ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΩΝ-
 ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ-ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΠΗΞΗΣ
 /ΙΝΩΔΟΛΥΣΗΣ, ΚΙΝΙΝΩΝ



ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

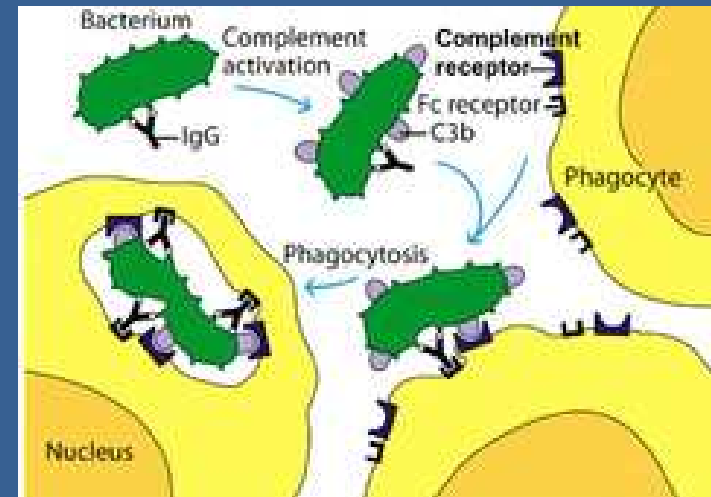


ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

Οψωνοποίηση → επένδυση κυττάρου-εισβολέα με:

- Αντισώματα
- Συμπλήρωμα
- Πρωτεΐνες οξείας φάσης,

με συνέπεια τη λύση του κυττάρου-εισβολέα



ΕΙΔΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

Μηχανισμοί που κινητοποιούνται και αυξάνουν την αμυντική ικανότητα του οργανισμού

Οι ξένες ουσίες που επάγουν ειδική ανοσία και ονομάζονται αντιγόνα (όψιμη εκδήλωση)

Έκθεση οργανισμού σε κάποιο ξένο αντιγόνο: ανοσοποίηση

- Ειδικότητα (έναντι συγκεκριμένου αντιγόνου)
- Μνήμη (σε επανέκθεση στο ίδιο αντιγόνο)
- Παθητική ή ενεργητική (εμβολιασμός)
- Χυμική (B-λεμφοκύτταρα-πλασματοκύτταρα και παραγωγή αντισωμάτων) και κυτταρική (T-λεμφοκύτταρα που συνεργάζονται με τα φαγοκύτταρα για την καταστροφή των μικροβίων)

3 φάσεις: Αναγνώρισης, Ενεργοποίησης, Δραστική φάση (εξουδετέρωση αντιγόνου)

Κύτταρα ανοσιακής απάντησης

- Λεμφοκύτταρα (T, B, NK)
- Φαγοκύτταρα (ΠΜΠ, μονοπύρηνα/μακροφάγα)
- Βοηθητικά κύτταρα (αιμοπετάλια, ενδοθηλιακά κύτταρα, μαστοκύτταρα)

Κυτταροκίνες (cytokines)

- Μικρού ΜΒ διαλυτές πρωτεΐνες ή γλυκοπρωτεΐνες
- Παράγονται κυρίως από:
 - Μονοκύτταρα/μακροφάγα και
 - Τ-λεμφοκύτταρα (κυρίως τα CD4)
- Αλλάζουν την συμπεριφορά του ίδιου του κυττάρου που τις εκκρίνει, καθώς και άλλων κυττάρων (*συντονισμός της ανοσιακής απάντησης*)
- Τρόπος δράσης:
 - Αυτοκρινής
 - Παρακρινής
 - Ενδοκρινής

Κυτταροκίνες (cytokines)

- Σήματα:
 - Κυτταρικού πολλαπλασιασμού
 - Κυτταρικής ωρίμανσης- διαφοροποίησης
 - Απόπτωσης
 - Κυτταρικής ενεργοποίησης ή αναστολής της
- Επιπλέον δράσεις:
 - Αντιβακτηριδιακή
 - Αντι-ιική

Κυτταροκίνες (cytokines)

- Ιντερλευκίνες (ILs, 18 αναγνωρισμένες)
- Ιντερφερόνες (IFNs)
- TNF (α , β)
- CSFs
- Χημειοκίνες

Γενικά στοιχεία

- Ανοσογονικότητα: η ικανότητα μιας ξένης ουσίας να επάγει χυμική ή κυτταρική ανοσιακή απάντηση (αν μια “ίδια” ουσία είναι ανοσογόνα, τότε μιλάμε για αυτοανοσία)

Σημ.: Όλα τα ανοσογόνα ΕΙΝΑΙ αντιγόνα, αλλά όλα τα αντιγόνα ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ανοσογόνα (π.χ. μικρού ΜΒ ξένες ουσίες [απτίνες] για να γίνουν ανοσογόνες πρέπει να συνδεθούν με ουσίες μεγάλου ΜΒ, π.χ. πρωτεΐνες)

Γενικά στοιχεία

- Αντιγονικότητα: η ικανότητα μιας ουσίας να συνδέεται με έτερα μόρια και να καθίσταται έτσι ανοσογόνος
- Αλλεργιογονικότητα: η ικανότητα μιας ουσίας να επάγει αλλεργική αντίδραση (αλλεργιογόνο)
- Ανοσολογική ανοχή: η ικανότητα μιας ουσίας να αναστέλλει την ανοσιακή απάντηση

Γενικά στοιχεία

- Αντιγόνο: ξένη ή ακόμα και “ίδια” ουσία που προκαλεί ειδική ανοσιακή απάντηση
- Κατηγορίες:
 - Πρωτεΐνες
 - Λιπίδια
 - Πολυσακχαρίτες
 - Νουκλεϊκά οξέα
 - Απτίνες
- Χαρακτηριστικά:
 - Ανοσογονικότητα (immunogenicity)
 - Αντιγονικότητα (antigenicity)
 - Αλλεργιογονικότητα (allergenicity)
 - Ικανότητα επαγωγής ανοσιακής ανοχής (tolerogenicity)

Γενικά στοιχεία

ΑΝΤΙΣΩΜΑ: Ανοσοσφαιρίνη, η οποία συνδέεται εξειδικευμένα με μεγάλη ποικιλία φυσικών και συνθετικών αντιγόνων

ΑΝΟΣΟΓΟΝΟ: Κάθε χημική ουσία, η οποία είναι ικανή να προκαλέσει ανοσολογική απόκριση

ΑΠΤΙΝΗ: Μικρό μόριο, χημικά προσδιορισμένο, ικανό να προκαλέσει παραγωγή αντισωμάτων μόνο όταν συνδεθεί με ένα ανοσογόνο-φορέα

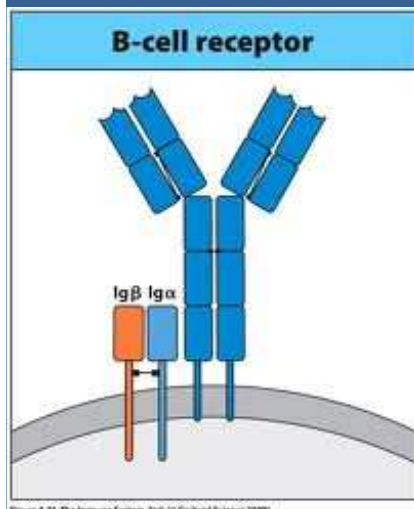
ΕΠΙΤΟΠΟΣ: περιοχή στο αντιγόνο που συνδέεται με το αντίσωμα (Πολύ μικρή περιοχή, 5-7 αμινοξέα). Στις πρωτεΐνες συναντάμε συνήθως 1 επίτοπο ανά 40-80 αμινοξέα

ΠΑΡΑΤΟΠΟΣ: περιοχή στο αντίσωμα που συνδέεται με το αντιγόνο

Γενικά στοιχεία

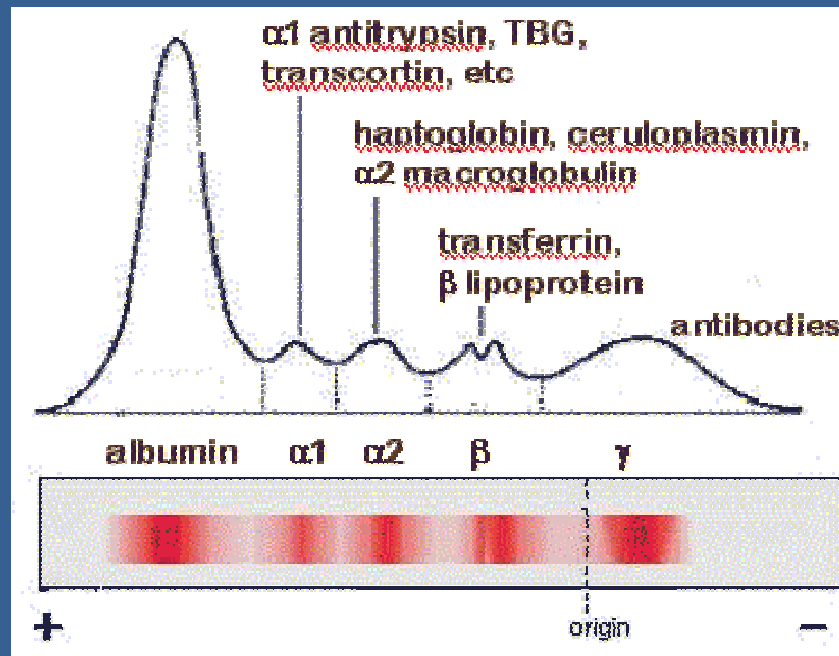
Ανοσοσφαιρίνες:

- παράγονται από τα Β κύτταρα ως μεμβρανικές πρωτεΐνες και λειτουργούν ως υποδοχείς του Β κυττάρου για τα αντιγόνα
- παράγονται ως διαλυτές πρωτεΐνες που εκκρίνονται από τις μορφές του Β κυττάρου προς τις οποίες το Β κύτταρο διαφοροποιείται υπό την επίδραση του αντιγονικού ερεθίσματος

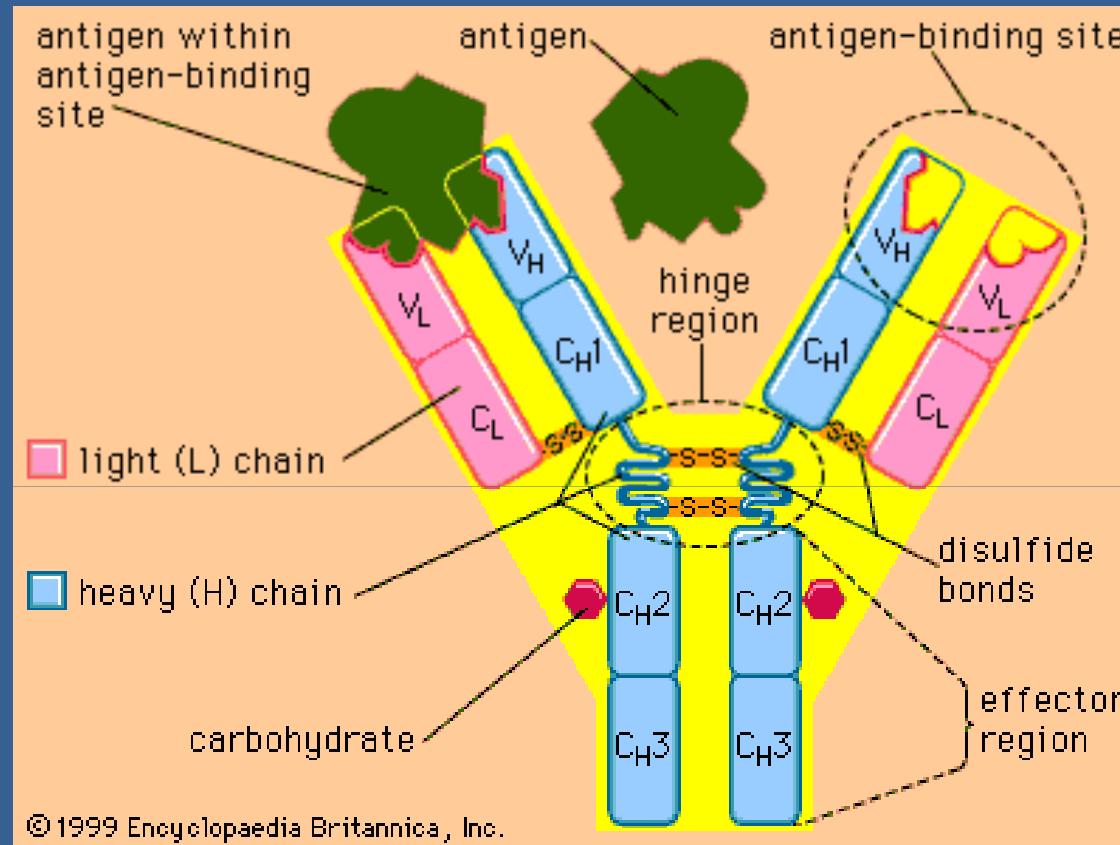


ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ

- Αντισώματα: πρωτεΐνες, γ-σφαιρίνες, με ειδικά χαρακτηριστικά: ανοσοσφαιρίνες
- ΜΒ:150000-900000 daltons
- Στην ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού οι ανοσοσφαιρίνες εντοπίζονται στη γ-περιοχή του πρωτεϊνογράμματος



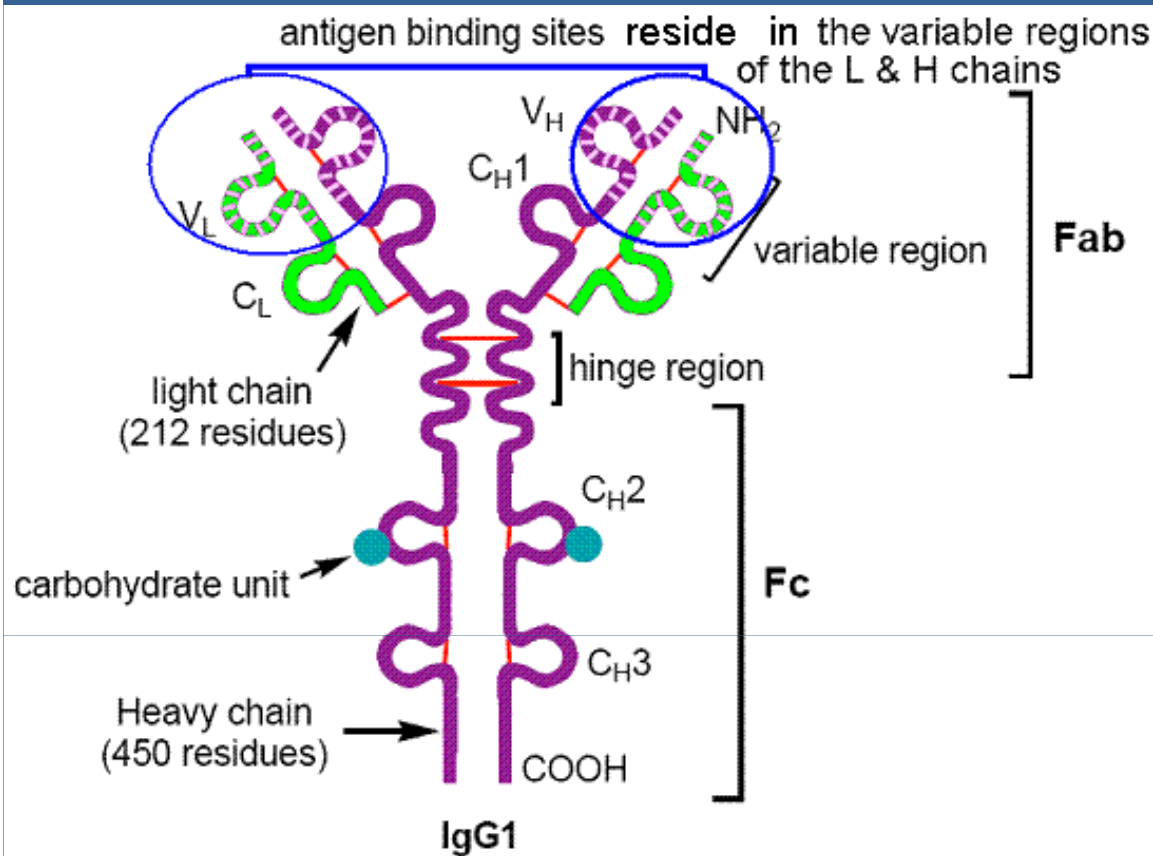
ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ



Κάθε μόριο ανοσοσφαιρίνης:
ένα ζεύγος ελαφρών και
ένα ζεύγος βαρέων αλύσεων

- 5 ισότυποι βαρέων αλύσεων: α, γ, δ, ε, μ
- 2 ισότυποι ελαφρών αλύσεων: κ, λ

ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ



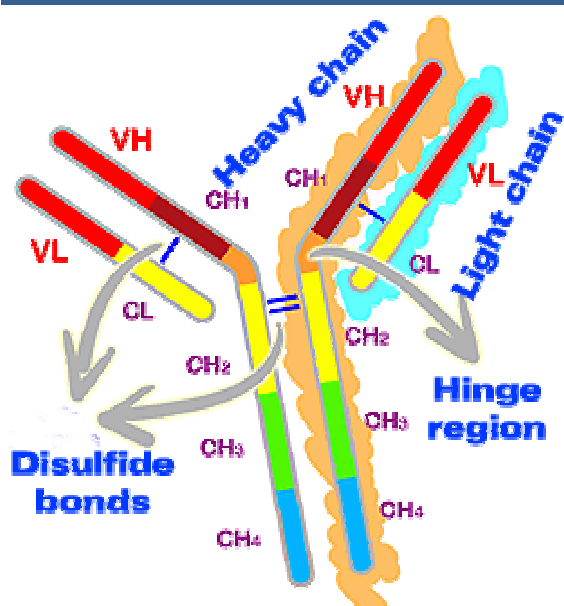
Σχηματισμός ενός συμμετρικού μορίου (H₂L₂) σχήματος Y
Σύνδεση με δισουλφιδικούς δεσμούς

Τόσο οι ελαφρές όσο και οι βαριές αλυσίδες περιέχουν επαναλαμβανόμενα ομόλογα τμήματα (100-110 αμινοξέων) που σχηματίζουν σφαιρικές δομές: πεδία domains
Τα αμινοτελικά πεδία παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλομορφία ως προς την πρωτοταγή αμινοξική δομή τους και ορίζουν τη μεταβλητή περιοχή κάθε αλυσίδας (variable region-V)
Τα υπόλοιπα πεδία έχουν πολύ πιο σταθερή δομή και φέρονται ως σταθερές περιοχές constant regions C

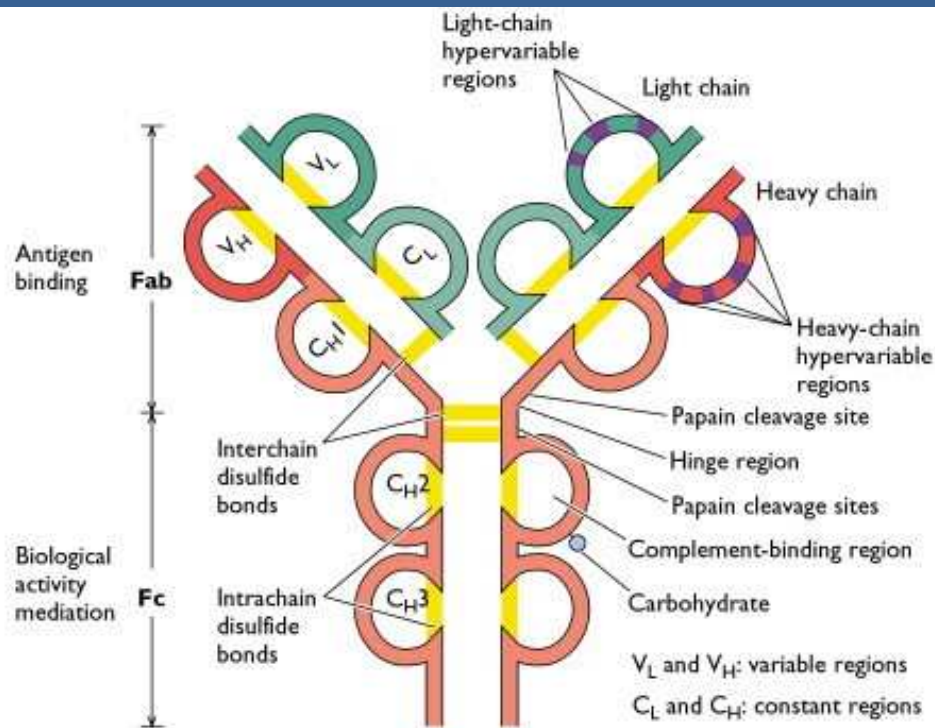
ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ

- Σε κάθε ελαφρά αλυσίδα υπάρχει από μια C περιοχή
- Στις βαρείες αλυσίδες γ,α,δ υπάρχουν από τρεις (CH1-3)
- Στις μ,ε από τέσσερις (CH1-4)

Οι διαφορές της δομής των C-περιοχών καθορίζουν και τις φυσικοχημικές και τις αντιγονικές διαφορές των αντίστοιχων τάξεων καθώς και των υποτάξεων των ανοσοσφαιρινών



Μεταξύ των πεδίων CH1 και CH2 υπάρχει μια μικρή εύκαμπτη αμινοξική περιοχή: αρθρωτή περιοχή (hinge region)
Οι σημαντικότερες δομικές διαφορές των υποτάξεων της IgG εδράζονται σε αυτή την περιοχή
Χρησιμοποίηση περισσότερων της μιας θέσεις σύνδεσης με τα αντίστοιχα αντιγόνα



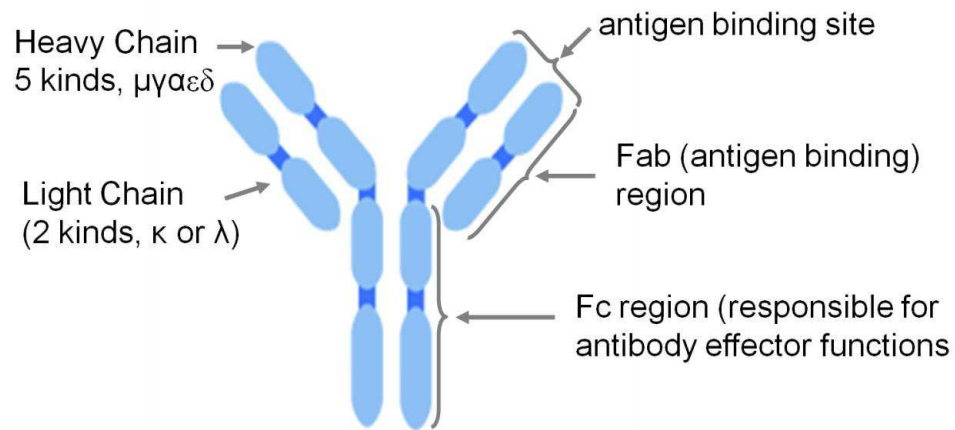
ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ

Σε κάθε V περιοχή εντοπίζονται τρεις μικρότερες μεγέθους περίπου 10 αμινοξέων που ονομάζονται υπερμεταβλητές περιοχές ή περιοχές ορίζουσες την συμπληρωματικότητα CDRs

Τα τέσσερα ενδιάμεσα πεπτιδικά τμήματα της V περιοχής ονομάζονται περιοχές πλαίσια (framework regions)

Οι τρεις υπερμεταβλητές περιοχές της κάθε αλυσίδας φέρονται σε πολύ μικρή απόσταση μεταξύ τους και σχηματίζουν τη θέση σύνδεσης του αντιγόνου

Η αμινοξική αλληλουχία αυτών των έξι υπερμεταβλητών περιοχών: ο κυριότερος από τους παράγοντες που καθορίζουν την ειδικότητα των αντισωμάτων για συγκεκριμένα αντιγόνα



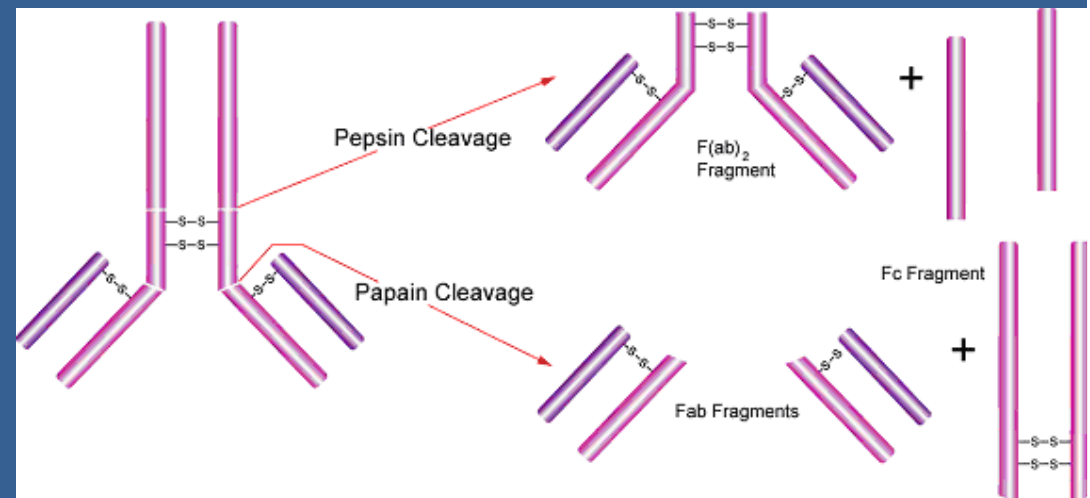
ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ

- Τεχνητή διάσπαση (μερική πρωτεόλυση) για τη μελέτη τους με τη χρήση πρωτεολυτικών ενζύμων

Μετά επεξεργασία με παπαΐνη, προκύπτουν 3 διακριτά τμήματα:

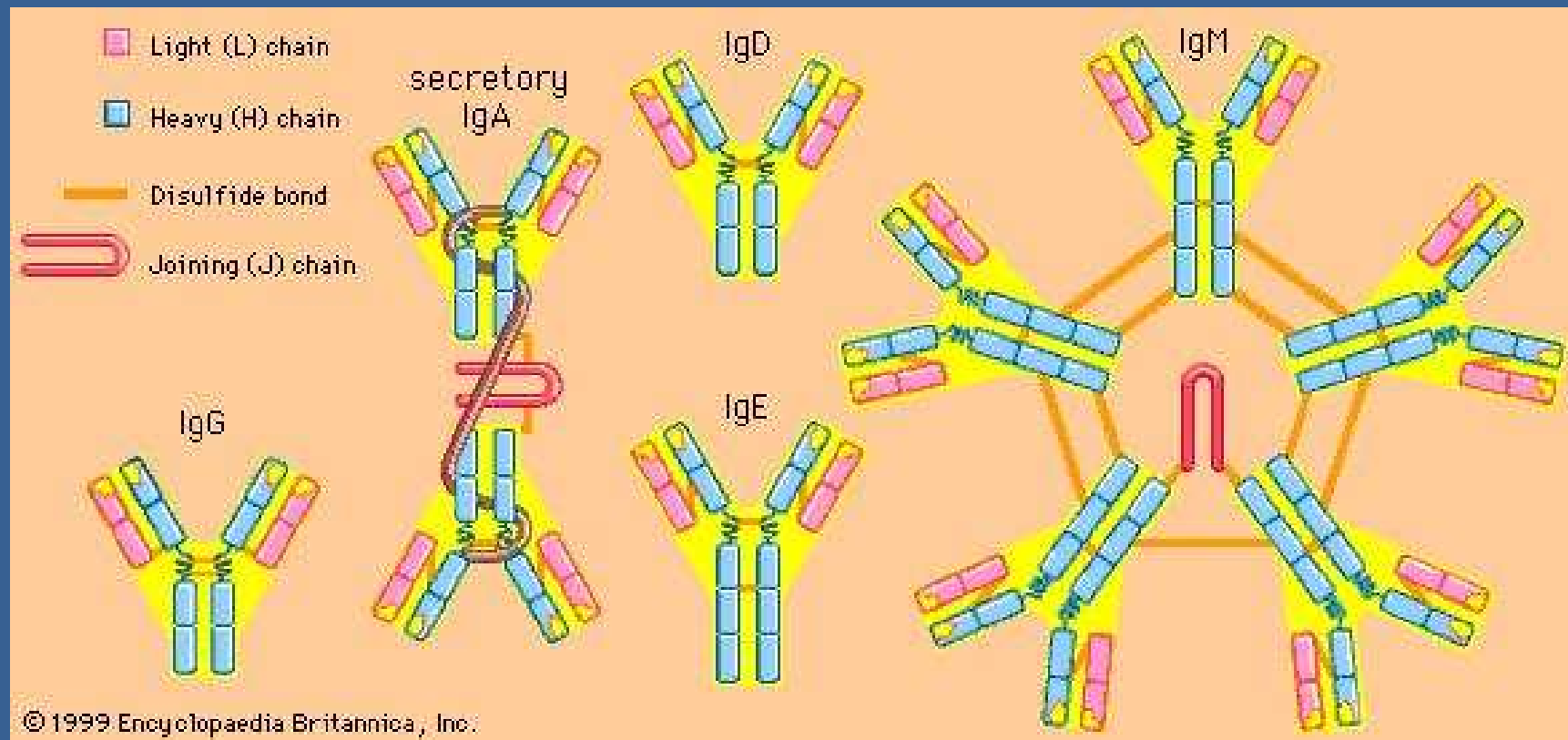
- 2 Fab (fragment antigen binding)
- και ένα Fc: κρυσταλλώνεται εύκολα (crystalline) υπεύθυνο για τις ανοσοδραστικές λειτουργίες των ανοσοσφαιρινών

Επεξεργασία με πεψίνη



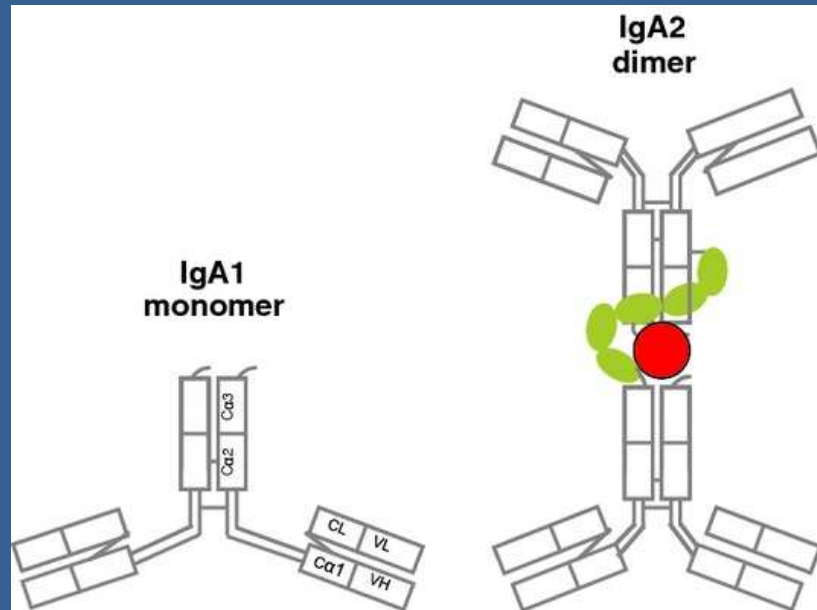
ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ

Τάξεις



Ανοσοσφαιρινικές τάξεις

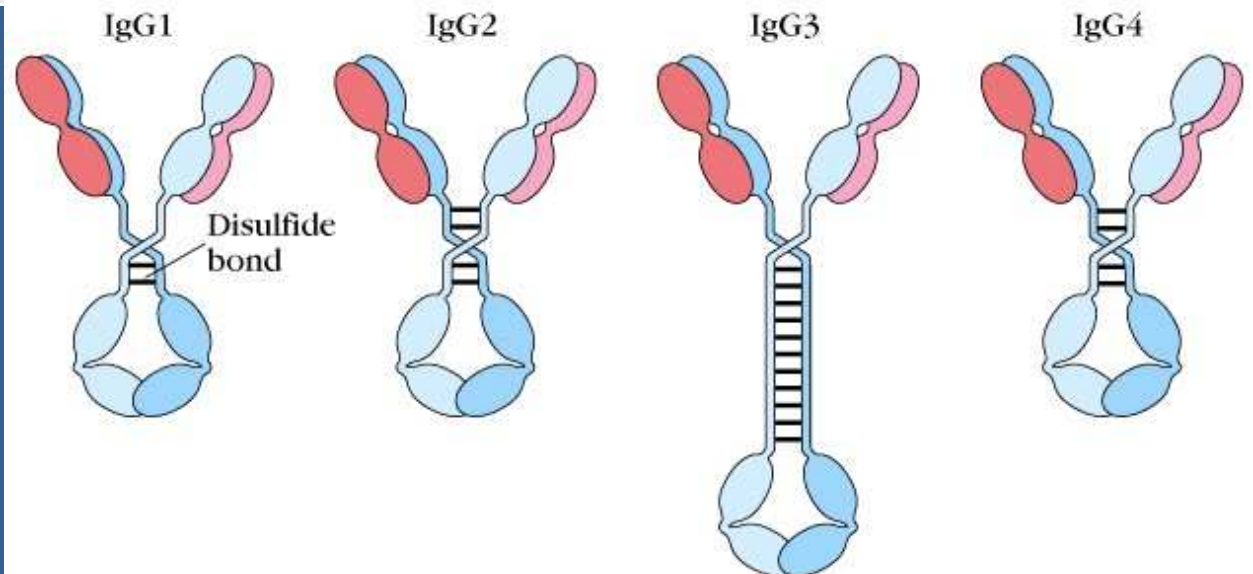
	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Βαρειές αλυσοι	γ	α	μ	δ	ε
Ελαφρές αλυσοι	κ ή λ	κ ή λ	κ ή λ	κ ή λ	κ ή λ
Μοριακό βάρος	150	160	900	150	180
Συντελεστής καθίζησης (S)	7	7-8	19	7	8
Αντισωματική συμπεριφορά	Ναι	Ναι	Ναι	?	Ναι
Δίοδος δια του πλακούντα	Ναι	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
Ενεργοποίηση του συμπληρώματος	Ναι	Όχι	Ναι	Όχι	Όχι
Οψωνοποίηση	Ναι	Όχι	Ναι	?	Όχι
T ½ (ημέρες)	23	6	5	?	?
Επίπεδα στον ορό (mg/dL)	1150	250	100	0.3	0.003
Αναλογία στον ορό	75%	20%	5%	?	Ιχνη
Παρουσία στις εκκρίσεις	Όχι	Ναι	Όχι	?	?



ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ Υποτάξεις

Η διάκριση των αντισωμάτων ανάλογα με τις δομικές τους διαφορές σε τάξεις και υποτάξεις αντιπροσωπεύει ταυτόχρονα διαφορές ως προς το είδος των ανοσοδραστικών διαταραχών που κινητοποιούν

Name	Percentage	Crosses placenta easily (cord/maternity blood concentration ratio)	Complem ent activator	Phagocytic cell Fc- receptor binding
IgG1	66%	yes (1.47)	second highest	high affinity
IgG2	23%	no (0.8)	third highest	extremely low affinity
IgG3	7%	yes (1.17)	highest	high affinity
IgG4	4%	yes (1.15)	no	intermediate affinity



Αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος

Σύνδεση αντιγόνου αντισώματος

- Σχηματισμός πολλαπλών μη ομοιοπολικών δεσμών μεταξύ των επιτόπων του πρώτου και των αντίστοιχων θέσεων σύνδεσης που υπάρχουν στο μόριο του δεύτερου
- Δεσμοί: καθοριστική η απόσταση μεταξύ των συνδεόμενων ομάδων και η στερεοχημική διαμόρφωση της θέσης σύνδεσης και στερεοταξική συμπληρωματικότητα της θέσης σύνδεσης
- Ικανή ελκτική ενέργεια που υπερσχύει των απωθητικών δυνάμεων μεταξύ των ηλεκτρονικών νεφών που περιβάλλουν τόσο το αντιγόνο όσο και το αντίσωμα. Η δύναμη του δεσμού φέρεται ως χημική συγγένεια του αντισώματος (affinity)
- Αναγνώριση αντιγόνου αντισώματος εξαρτάται από τη χημική σύσταση του πρώτου και τη συνολική στερεοχημική δομή του

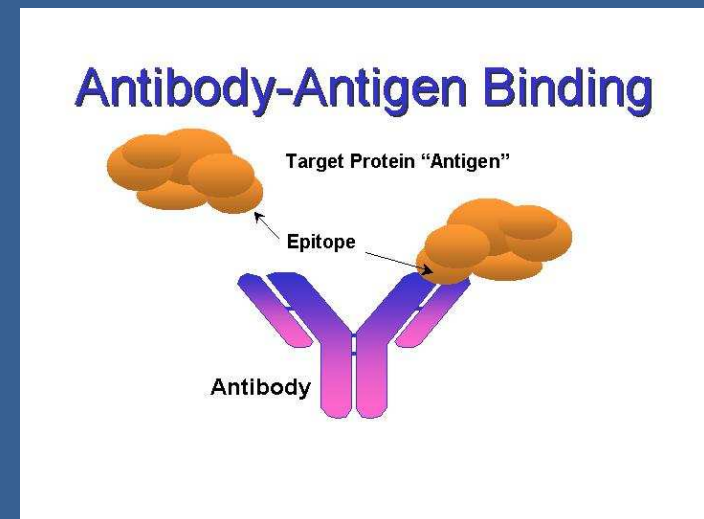
Σύνδεση αντιγόνου-αντισώματος

Συγγένεια (affinity) = ευκολία και γωνία σύνδεσης με τον επίτοπο

Ειδικότητα (avidity) = δύναμη σύνδεσης με τον επίτοπο

Θερμικό εύρος

Σύνδεση: ανταλλαγή ηλεκτρονίων, δυνάμεις Van der Waals, δεσμοί υδρογόνου

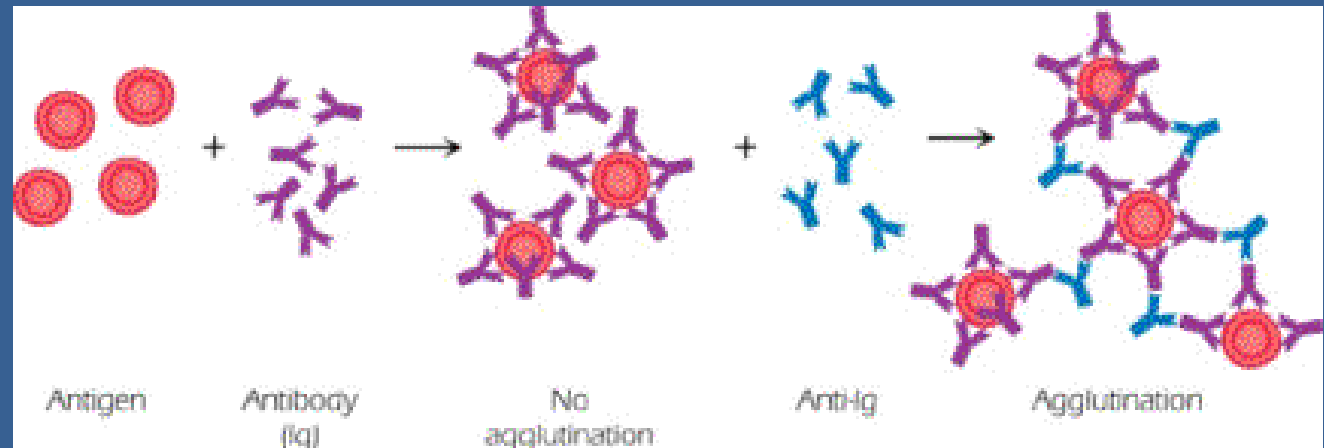
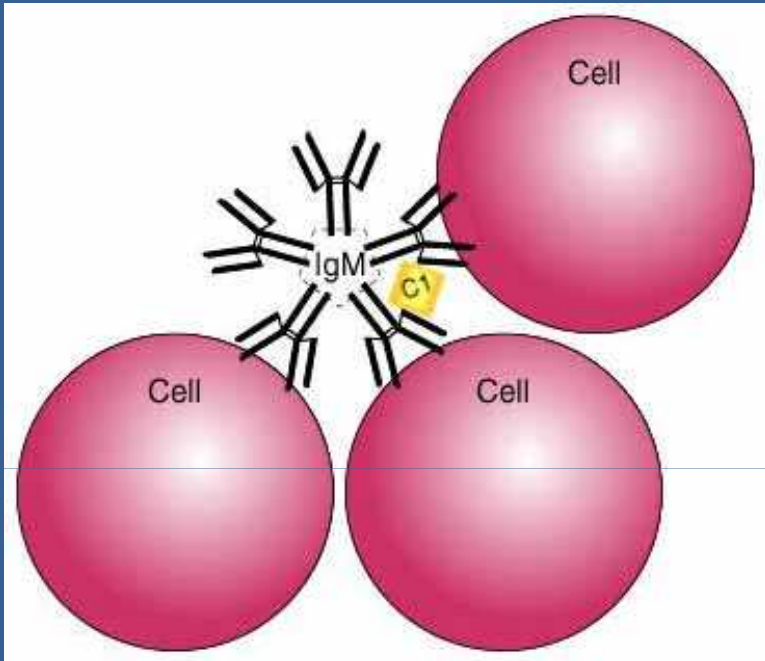


Ποικιλομορφία αντισώματος

- Εξαρτάται από:
 - Το Fab-κλάσμα που τελικώς σχηματίζεται από τα μεταβλητά τμήματα των βαρειών και ελαφρών αλυσίδων
 - Αριθμός πιθανών συνδυασμών των 3 μικρο-γονιδίων βαρειών αλυσίδων ($V_H/D_H/J_H$) στο χρωμόσωμα 14q32
 - Αριθμός πιθανών συνδυασμών των 2 μικρο-γονιδίων ελαφρών αλυσίδων (V_k/V_l με J_k/J_l) στα χρωμοσώματα 2p12 (κ) και 22q11(λ)
 - 10^{16} - 10^{17} αντισωματικές ιδιότητες!

Γενικά χαρακτηριστικά IgM και IgG αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων.

Χαρακτηριστικά	IgM	IgG
Ανοσιακή αντίδραση	Πρωτογενής	Δευτερογενής
Σύνδεση συμπληρώματος	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Ιδανική θερμοκ.	+2 C, +24 C	+37 C
Δυνατότητα να διαπερνούν τον πλακούντα	ΟΧΙ	ΝΑΙ
Είδος απάντησης	άνοδος του τίτλου, plateau και μετά εξασθένηση	άνοδος του τίτλου, plateau και πολύ αργή εξασθένηση με την πάροδο του χρόνου
Τύπος αντίδρασης έναντι των ερυθρών που έχουν το αντίστοιχο αντιγόνο	Ορατή συγκόλληση	Ευαισθητοποίηση (μη ορατή χωρίς «υποβοηθητικά μέσα»)



ΠΟΛΥΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

- Μείγμα αντισωμάτων που παράγονται από πολλούς διαφορετικούς κλώνους Β κυττάρων και αναγνωρίζουν συνολικά μεγάλο αριθμό αντιγονικών επιτόπων

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

- Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι καθαρά αντισώματα με προκαθορισμένη ειδικότητα
- Εμφανίζουν ειδικότητα σε ένα μόνο επίτοπο και έχουν δυνατότητα να παράγονται επ' άπειρον
- Τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν ομοιογενή δομή και έχουν την ίδια υψηλή δεσμευτική ικανότητα για ένα συγκεκριμένο αντιγονικό επίτοπο

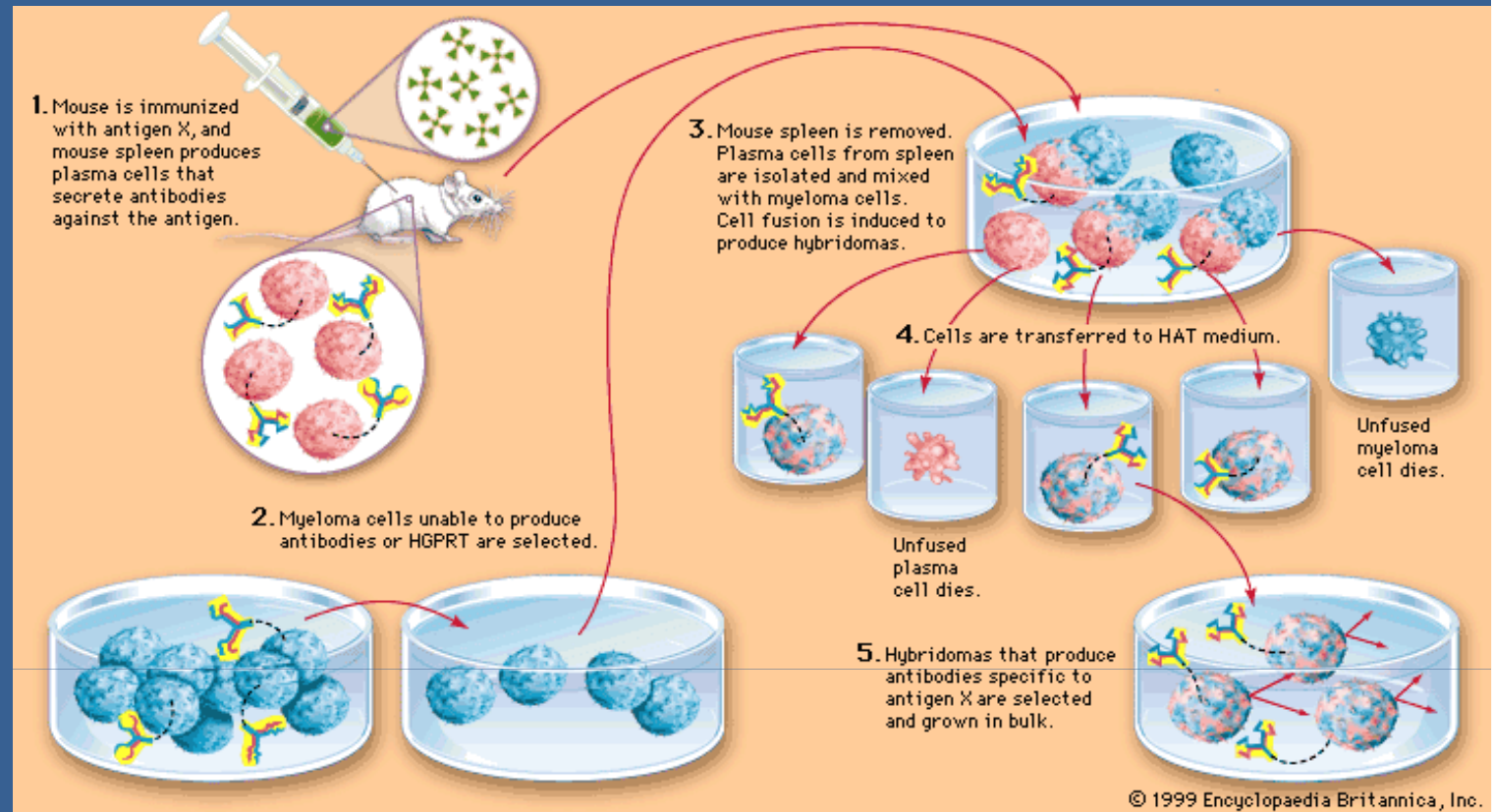
ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Στη φύση ομοιογενή αντισώματα με ειδικότητα αποκλειστικά και μόνο έναντι ενός επιτόπου, παράγονται από τα μυελωματικά κύτταρα.

Κάθε κλώνος Β κυττάρων παράγει αντισώματα μοναδικής ειδικότητας και τα μυελωματικά κύτταρα προέρχονται από τον ίδιο κλώνο Β κυττάρων

Κλώνος: ένα κύτταρο που αντιδρά σε ένα συγκεκριμένο αντιγόνο και πολλαπλασιάζεται και στη συνέχεια δίνει γένεση σε θυγατρικά κύτταρα που είναι γεγετικά ταυτόσημα

Η παραγωγή των μονοκλωνικών αντισωμάτων γίνεται στο εργαστήριο με δυο τρόπους:



A) Με σύντηξη σπληνικών κυττάρων ποντικού, στον οποίο νωρίτερα έχει γίνει ένεση συγκεκριμένου αντιγόνου, με κύτταρα προερχόμενα από μυέλωμα. Με τη σύντηξη αυτή παράγονται υβριδικά κύτταρα, που έχουν πάρει από τα σπληνικά κύτταρα την ικανότητα να παράγουν αντισώματα, ενώ από τα κύτταρα του μυελώματος την ιδιότητα να πολλαπλασιάζονται και να διατηρούνται σε κυτταρική σειρά (αθάνατα κύτταρα)

- **Υβριδώματα:** μικτογενή κύτταρα που προέρχονται από τη σύντηξη δυο μητρικών κυττάρων με διαφορετικές κληρονομικές μεταβολές

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

- B) Με γενετική μέθοδο, κατά την οποία γονίδια που κωδικοποιούν την μεταβλητή περιοχή των βαριών και ελαφρών αλυσίδων των αντισωμάτων εισάγονται στο γενετικό υλικό του κολοβακτηριδίου (*Escherichia coli*) με τη βοήθεια ειδικού ιού (βακτηριοφάγου)
- Αποτέλεσμα αυτού είναι η έκκριση από το κολοβακτηρίδιο ειδικών αντισωμάτων

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Χρήσεις:

- Διαγνωστικές: ορολογική διάγνωση λοιμώξεων (ανίχνευση ειδικών για κάθε λοίμωξη αντιγόνων)
- Θεραπευτικές: τα μονοκλωνικά αντισώματα χορηγούνται ως αντιοροί (έτοιμα αντισώματα έναντι συγκεκριμένου αντιγόνου) για επίτευξη παθητικής ανοσίας

Επίσης χρησιμοποιούνται ως ανοσοκατασταλτική θεραπεία (αντισώματα έναντι των παθολογικών αυτοαντισωμάτων), και ως βιολογική θεραπεία κακοηθών νεοπλασιών (αντισώματα έναντι του όγκου)

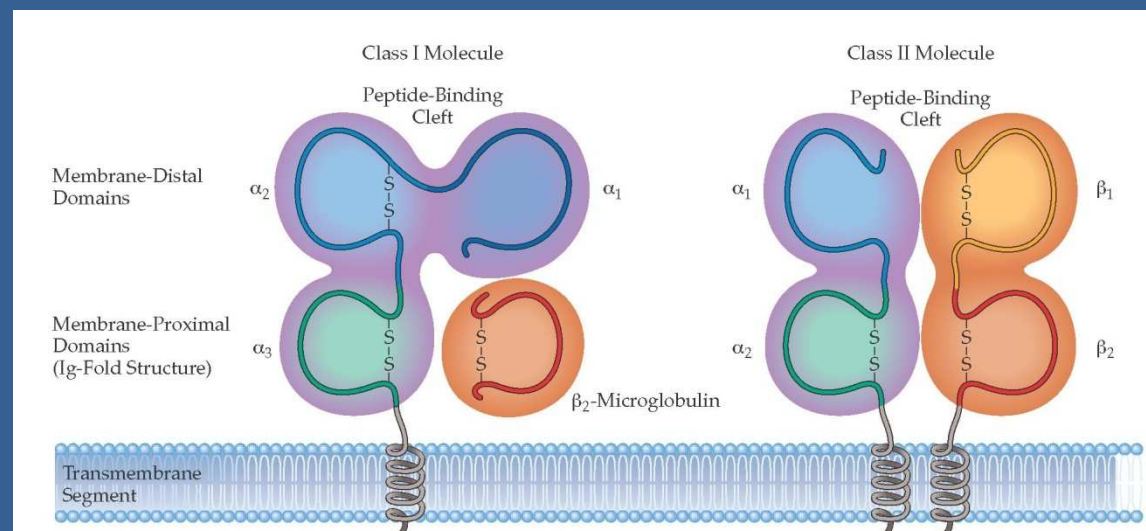
Major Histocompatibility Complex

- Μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας (MHC): σύνολο στενά συνδεδεμένων γονιδίων που κωδικοποιούν την παραγωγή γλυκοπρωτεϊνών που εκφράζονται στην επιφάνεια των εμπύρηνων κυττάρων (αντιγονική ταυτότητα, καθορισμός του “ιδίου (self)” από το “ξένο (non-self)”
- Μεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες μέλη της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών
- Το σύστημα των ανθρωπίνων λευκοκυτταρικών αντιγόνων (HLA system) αποτελείται από ένα μεγάλο αριθμό στενά συνδεδεμένων γονιδίων στο χρωμόσωμα 6

MHC

Διακρίνονται σε 3 τάξεις

- HLA αντιγόνα τάξεως I: Διακρίνονται σε κλασικής (HLA-A, -B, -C) και μη κλασικής τάξεως (HLA-E, -F, -G) και εκφράζονται σε όλα τα εμπύρνα κύτταρα
- HLA αντιγόνα τάξεως II: Τα σημαντικότερα είναι τα DQB1, DRB1 και DPB1. Έκφραση από τα Β-κύτταρα, τα APCs και τα δενδριτικά κύτταρα
- Τα ανθρώπινα HLA αντιγόνα είναι ουσιώδη για τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος



MHC

- Αναγνώριση των κυττάρων του ίδιου του οργανισμού και τη διάκρισή τους από μη φυσιολογικά κύτταρα (καρκινικά) αλλά και «ξένους» εισβολείς, όπως οι παθογόνοι μικροοργανισμοί
- Τα αντιγόνα αυτά είναι, επίσης, εξαιρετικά πολυμορφικά, σε βαθμό που ενδέχεται να είναι μοναδικά για κάθε άνθρωπο και υπάρχει χαμηλή πιθανότητα δύο μη συγγενικά άτομα να έχουν ταυτόσημα HLA αντιγόνα
- Κάθε άτομο κληρονομεί από τους γονείς του δύο HLA αντιγόνα

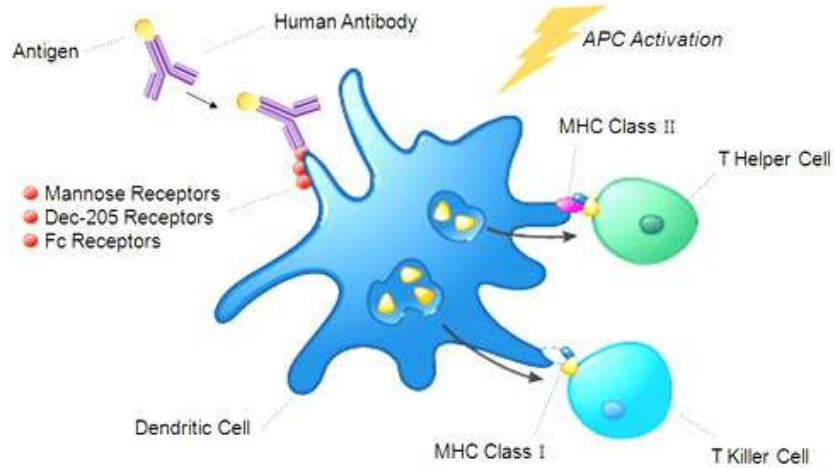
Αλληλουχία ανοσολογικής απάντησης

- Φαγοκυττάρωση αντιγόνου από μακροφάγο (APC), επεξεργασία αντιγόνου, έκφραση αντιγονικών επιτόπων και HLA-DR από τα APCs
- Παρουσίαση του αντιγόνου στα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα (CD4) και διπλή αναγνώριση:
 - HLA-DR / CD4
 - Αντιγονικός επίτοπος / TCR
- Διέγερση CD4-κυττάρων, πολλαπλασιασμός τους, παραγωγή μνημονικών T-κυττάρων, διαφοροποίηση σε:
 - T_H1 (έκκριση IL-2, TNFβ, IFNγ, ενεργοποίηση μακροφάγων και CD8, σχηματισμός κοκκιώματος, επιβραδυνόμενη υπερευαισθησία) και
 - T_H2 (έκκριση IL-4, IL-6, IL-10 που ευοδώνουν την παραγωγή Abs από τα B-κύτταρα)

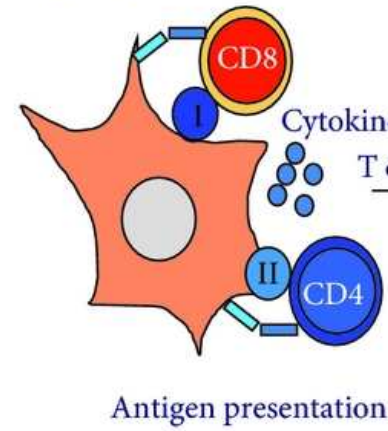
Αλληλουχία ανοσολογικής απάντησης

- Με τη δράση της IL-2 ενεργοποιούνται και τα CD8-T-κύτταρα και αντιδρούν με αντιγονικούς επίτοπους της επιφάνειας κυττάρων-στόχων, με διπλή αναγνώριση και πάλι, που οδηγεί σε λύση του κυττάρου-στόχου:
 - Αντιγονικός επίτοπος / TCR
 - HLA-A,B,C / CD8
- Διέγερση B-κυττάρου με δύο τρόπους:
 - Σύνδεση μέσω CD40 με τον CD40L των T_H2-κυττάρων, διαφοροποίηση σε πλασματοκύτταρο ή B-κύτταρο μνήμης → έκκριση Ig → οψωνοποίηση ξένου αντιγόνου → φαγοκυττάρωση από ΠΜΠ-μακροφάγα
 - Το B-κύτταρο παράλληλα αναγνωρίζει και αντιδρά με τον αντιγονικό επίτοπο τόσο του ελεύθερου αντιγόνου, όσο και του μακροφάγου που φαγοκυττάρωσε και παρουσιάζει το αντιγόνο (APC)

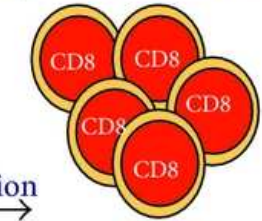
APC Targeting Technology™



Antigen presentation

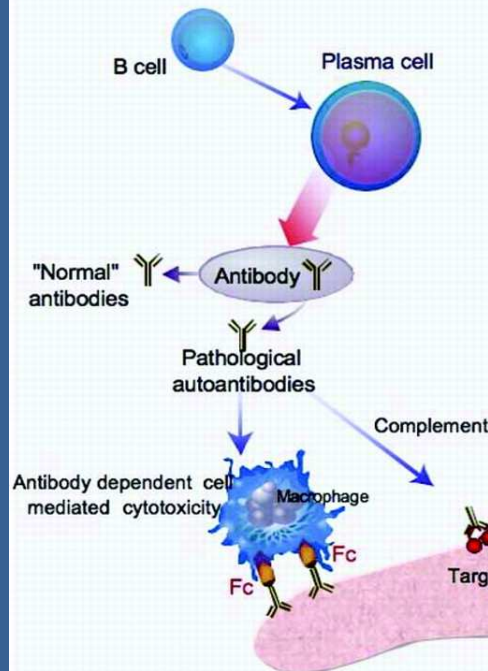


Cytotoxic CD8 cells

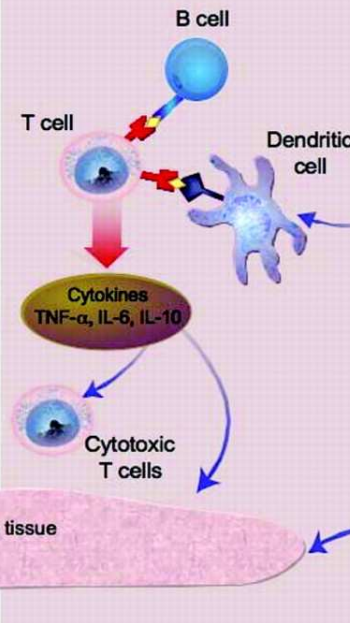


Helper T Cells
Antibody responses

Complement activation and antibody production



Antigen presentation



Cytokine production

