



Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Τα πολλαπλά πρόσωπα της φλεγμονής

Παναγιώτης Γ. Βλαχογιαννόπουλος
ΕΚΠΑ



Ταξινόμηση παθολογικών καταστάσεων της Εσωτερικής Παθολογίας

- Λοιμώσεις
 - Εξωγενή αίτια (βακτήρια, ιοί, μύκητες, παράσιτα, αρθρόποδα, prions)
 - Ενδογενής προδιάθεση (ανοσοανεπάρκειες)
- Φλεγμονή μη-λοιμώδους αιτιολογίας
 - Αυτοάνοσα νοσήματα
 - Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα
 - Αλλεργικά νοσήματα
- Ανεπάρκειες ορμονών/ νευρομεταβιβαστών
- Νόσοι φθοράς
 - Υπέρταση
 - Αθηροσκλήρωση
 - Οστεοπόρωση
 - Καρδιακή ανεπάρκεια
 - Νόσοι από εναπόθεση ουσιών στους ιστούς
 - Γήρας
- Καρκίνος



Τύποι φλεγμονής

- Οξεία φλεγμονή από βλάβη ιστών οποιασδήποτε αιτιολογίας
- Χρόνια φλεγμονή
 - Μέσω ιντερφερόνης τύπου I
 - Μέσω κυτταροκινών της φυσικής ανοσίας
 - TNF-α/ IL-1β/IL-6/IL-8 και άλλες χυμοκίνες
 - Μέσω φλεγμονοσώματος
 - Μέσω ποικίλλων τύπων κυτταρικού θανάτου
- Μέσω κυτταροκινών και κυττάρων της ειδικής ανοσίας

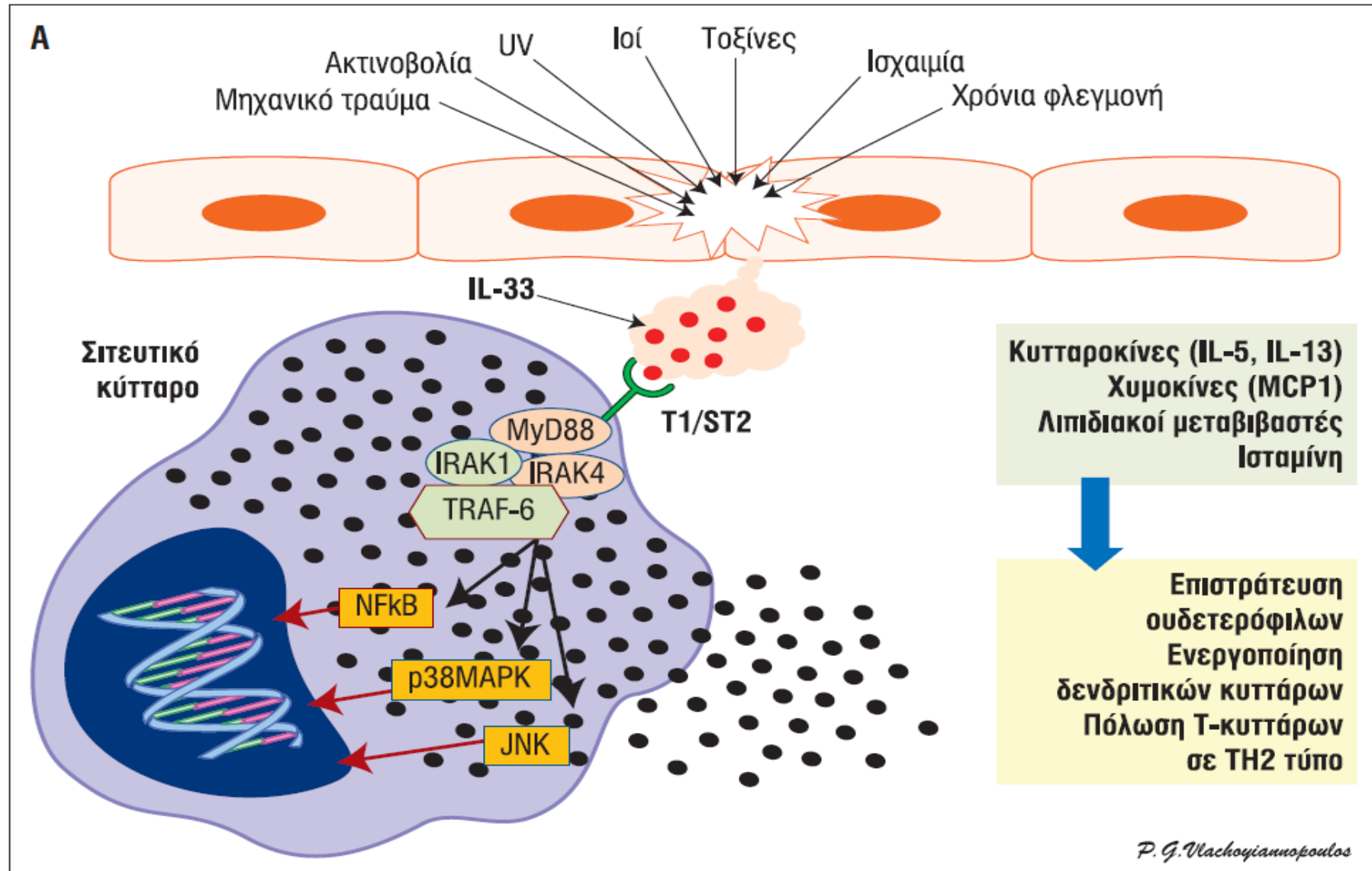


Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Οξεία φλεγμονή από βλάβη ιστών
οποιασδήποτε αιτιολογίας



Η βλάβη των ιστών οδηγεί σε απελευθέρωση της ιντερλευκίνης -33 (IL-33)





IL-33

- Μέλος της υπεροικογένειας της IL-1
- Καθοδηγεί την παραγωγή κυτταροκινών των T_H2 κυττάρων (πχ IL-4, IL-5, IL-13)
- Ο υποδοχέας της ST2 (ή IL1RL1) εκφράζεται στα T_H2 κύτταρα, στα σιτευτικά κύτταρα και στα φυσικά λεμφοειδή κύτταρα της ομάδας 2 (Innate lymphoid cells-2, ILC-2)
- Βασικά εντοπίζεται στον πυρήνα όλων των δομικών κυττάρων του σώματος
- Στον πυρήνα λειτουργεί ως μεταγραφικός παράγων, στην κυκλοφορία, ως κυτταροκίνη



IL-33: Δράσεις και συσχετίσεις

- Αυξημένα επίπεδα σε: Άσθμα, αλλεργία, αλλεργική ρινίτιδα, ενδομητρίωση
- Πολυμορφισμός ενός νουκλεοτιδίου στο γονίδιο της IL-33
 - *Άσθμα σε ενδιάμεση ηλικία (12-40 χρόνια)*
- Υπεύθυνη για τον κνησμό που παρατηρείται στην δερματίτιδα
 - *Κερατινοκύτταρα → IL-33 → παραπλήσιες νευρικές ίνες → κνησμός*
- Συμβάλλει στην γεροντική εκφύλιση της ωχράς
- Τροφικός παράγων
 - *Αυξημένη σε μη-μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα*



Μεταγραφικοί παράγοντες εμπλεκόμενοι στην μεταγωγή σήματος μέσω του υποδοχέα της IL-33 (1)

Σύμβολο	Ονομασία	Λειτουργία
MYD88	Myeloid differentiation primary response gene 88	Συνδέεται με την ενδοκυττάρια περιοχή όλων των TLR εκτός του TLR3. Συμβάλλει στη μετάδοση μηνύματος στον πυρήνα
IRAK 1	Interleukin-1 receptor-associated kinase 1	Είναι κινάση σερίνης/ θρεονίνης, δηλαδή ένζυμο που φωσφορυλιώνει την -OH ομάδα των ανωτέρω αμινοξέων και συμβάλλει στην μετάδοση σήματος στον πυρήνα, μέσω της οικογένειας των IL-1 υποδοχέων
IRAK 4	Interleukin-1 receptor-associated kinase 4	Επιστρατεύεται και ενεργοποιείται από την MYD88. Ενεργοποιείται πριν την IRAK 1. Ενεργοποιεί τον παράγοντα TRAF6, μεταβιβάζοντας μήνυμα των υποδοχέων της οικογένειας TLR/IL-1
TRAF-6	TNF receptor associated factor (TRAF) protein 6	Μεταφέρει μηνύματα από τους υποδοχείς CD40, TNFSF11/TRANCE/RANKL and IL-1/TLR. Και αλληλεπιδρά με τις κινάσες IRAK-1/IRAK-4, ενεργοποιώντας τον NFκB να εισέλθει στον πυρήνα

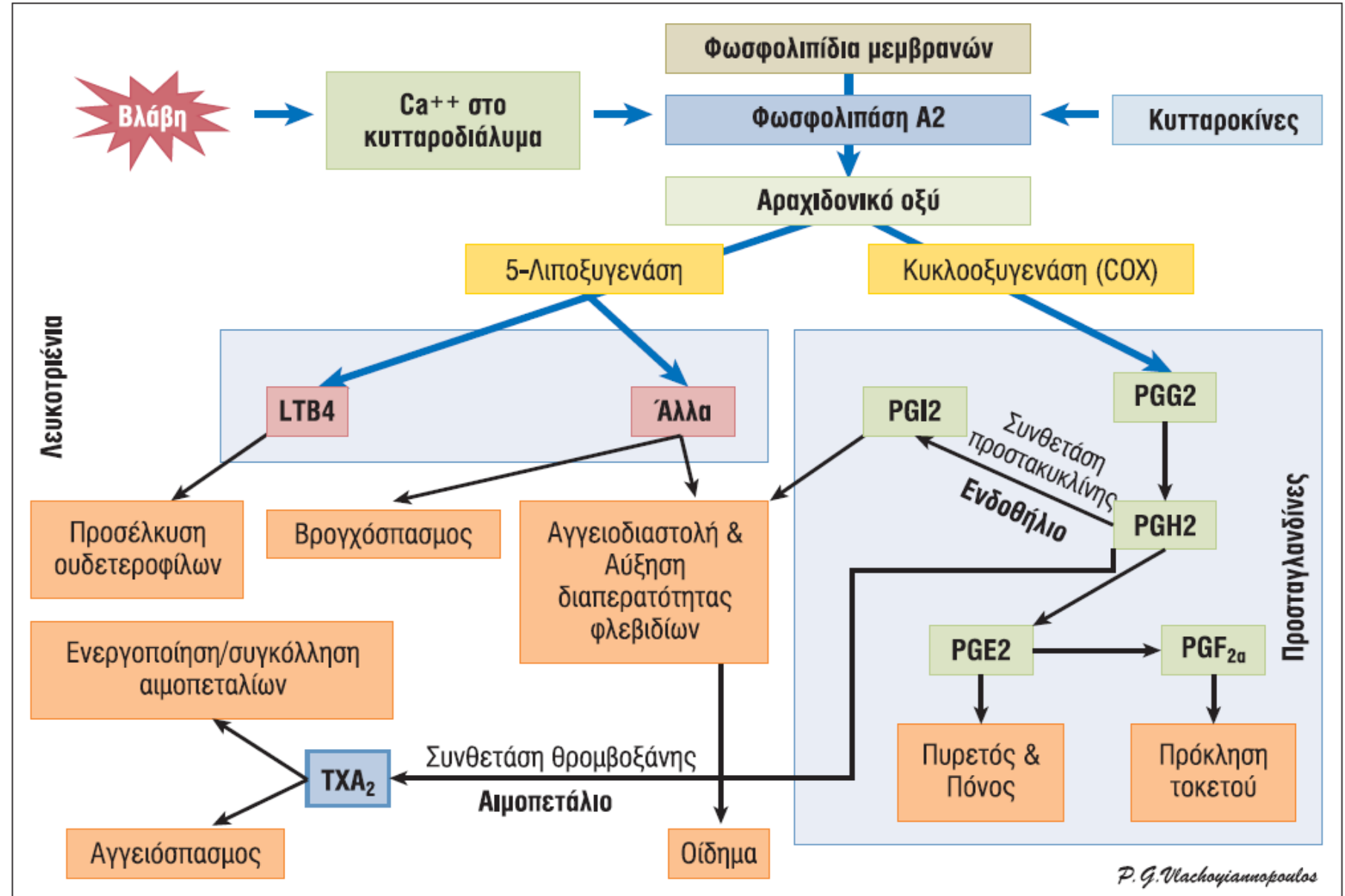


Μεταγραφικοί παράγοντες εμπλεκόμενοι στην μεταγωγή σήματος μέσω του υποδοχέα της IL-33 (2)

Σύμβολο	Ονομασία	Λειτουργία
NF-κB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells	Μεταγραφικός παράγοντας που εισερχόμενος στον πυρήνα μόνος ή με συνέργεια άλλων παραγόντων μεταφράζει σε πρωτεΐνες γονίδια κυτταροκινών φλεγμονής, χυμοκινών αλλά και άλλων τροφικών παραγόντων. Είναι το εργαλείο με το οποίο το κύτταρο αποκρίνεται σε ποικίλλα ερεθίσματα (stress, κυτταροκίνες, ελεύθερες ρίζες, UV ακτινοβολία, ερεθίσματα μέσω TLR.)
P38 MAPK	P38 mitogen-activated protein kinases	Ενεργοποιείται από διαταραχές ωσμωτικής πίεσεως, κυτταροκίνες φλεγμονής, λιποπολυσακχαρίδη (LPS), UV ακτινοβολία και αυξητικούς παράγοντες, ενώ η ίδια φωσφορυλιώνει άλλους μεταγραφικούς παράγοντες όπως η MAPKAP κινάση-2, ATF2, Mac, MEF2
JNK	c-Jun N-terminal kinases	Ενεργοποιείται από τα ίδια ερεθίσματα όπως οι p38MAPK. Φωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί άλλους μεταγραφικούς παράγοντες. Καθοδηγεί την κυτταρική επιβίωση, ανάπτυξη, διαφοροποίηση και απόπτωση



Φλεγμονή: Εναρκτήρια γεγονότα





Υποδοχέας C3b (CR1)

Fc υποδοχέας

C3b

NADPH

NADPH οξειδάση

NADP⁺

O₂

O₂^{•-}

SOD

H₂O₂

Fe²⁺

OH[•]

MPO

Cl⁻

HOCl[•]

H₂O₂

H₂O

GSH

GSSH

Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης

Αναγωγή της γλουταθειόνης

NADP⁺

NADPH

Γλυκοζο-6-φωσφορική αφυδρογονάση

G6-P

6PG

IgG

ανοσοσφαιρίνη

Οψωνινοποιημένο βακτήριο

SOD: δισμουτάση του υπεροξειδίου

MPO: Μυελοϋπεροξειδάση

GSH: Ανοιγμένη γλουταθειόνη

GSSH: Οξειωμένη γλουταθειόνη

P. G. Vlachogiannopoulos



Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

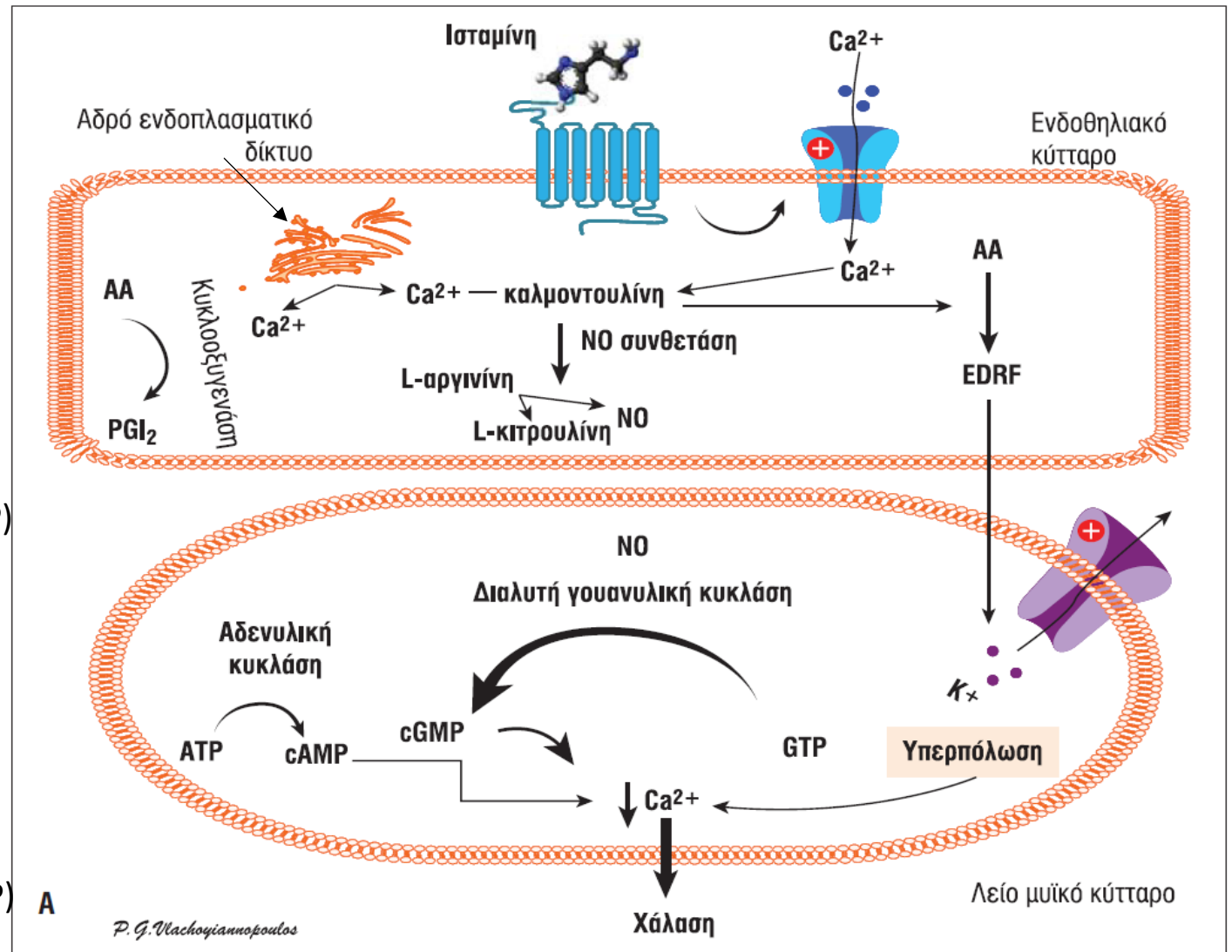
Μηχανισμός αγγειοδιαστολής επαγόμενος από την ισταμίνη

Adenosine monophosphate (AMP)

Adenosine triphosphate (ATP)

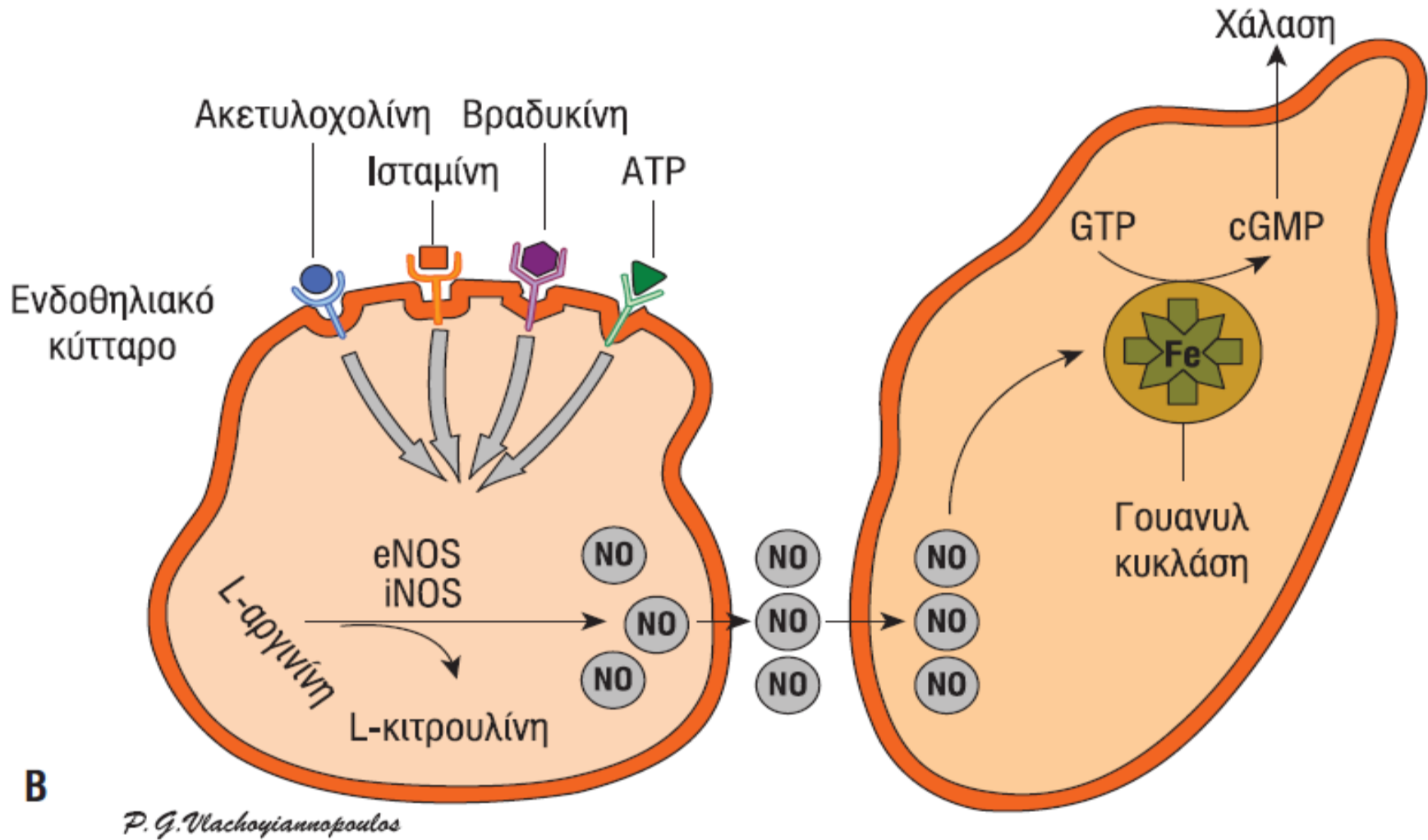
Guanosine-5'-triphosphate (GTP)

Guanosine monophosphate (GMP)





Η ισταμίνη, η βραδυκίνη, η ακετυλοχολίνη και το ATP συμβάλλουν στην παραγωγή NO στο ενδοθηλιακό κύτταρο.

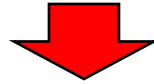




Αγγειακά γεγονότα που συνοδεύουν τη φλεγμονή

Αγγειοσύσπαση (για ελάχιστα δευτερόλεπτα)

- Νευρογενές αντανακλαστικό



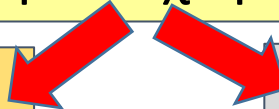
Αγγειοδιαστολή των αρτηριολίων



Αυξημένες υδροστατικές πιέσεις στον αυλό των φλεβιδίων



Έξοδος υγρών ηλεκτρολυτών και λευκώματος στο διάμεσο χώρο



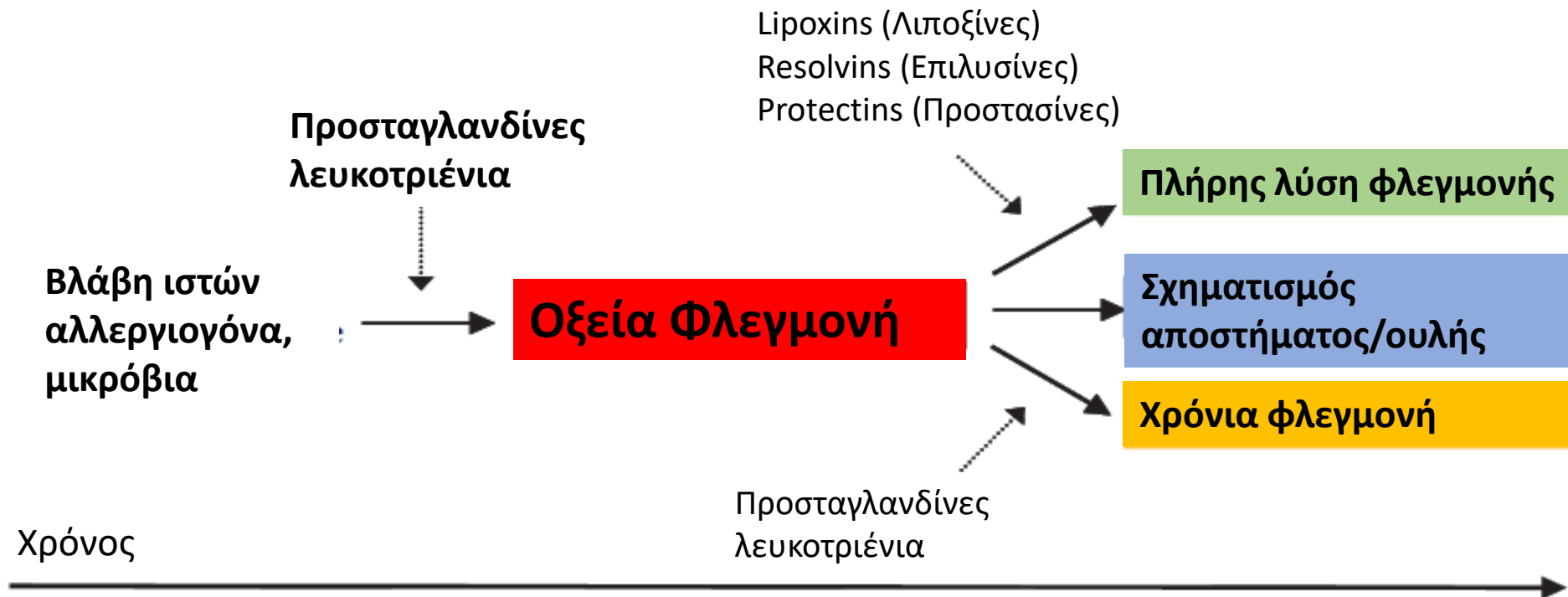
Οίδημα ιστού

Μείωση του όγκου παλμού



Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Η οξεία φλεγμονή λύεται με λιπιδιακούς μεταβιβαστές που συντίθενται από ακόρεστα λιπαρά οξέα

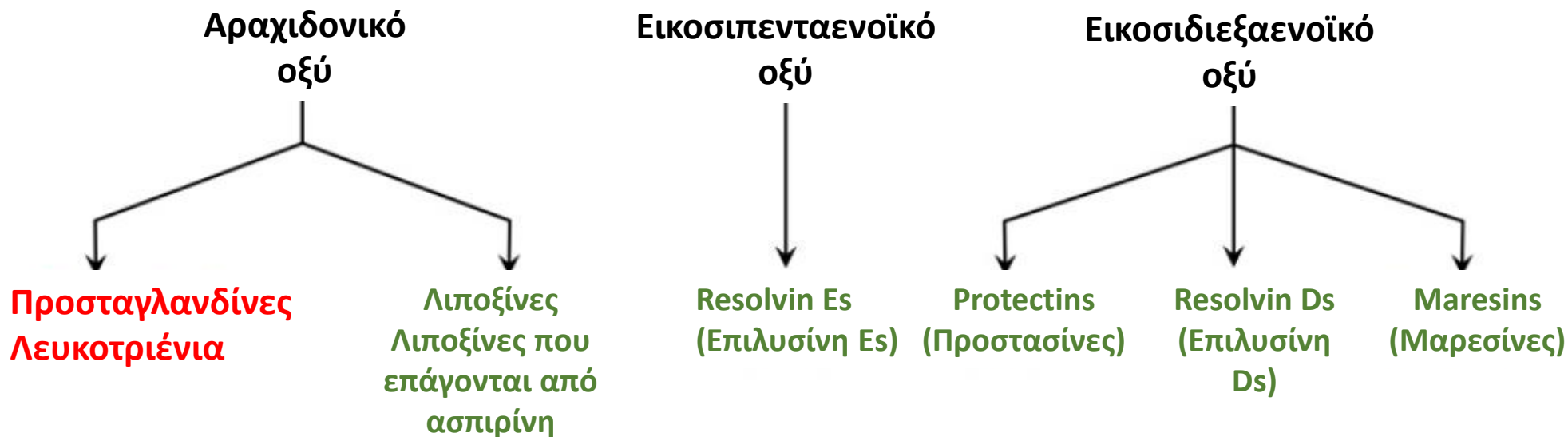


Τα **Lipoxins** είναι autacoids. Autacoids είναι μόρια που δρουν σαν τοπικές ορμόνες, έχουν βραχύτατη δράση και δρουν γύρω από εκεί όπου συντίθενται. Η λ. Autacoid προέρχεται από "autos" (self) and "acos" (ανακούφιση)

Resolvins: Μεταβολίτες ω3-πολυακόρεστων λιπαρών οξέων



Οι βιοσυνθετικοί δρόμοι των λιπιδίων-ενεργών μεταβιβαστών λύσης της φλεγμονής



Ενίσχυση της
Φλεγμονής

Αλλαγή τύπου λιπιδιακού
μεταβιβαστή

Φλεγμονή λύση (χρόνος)

Αντιφλεγμονώδης –προαγωγή της λύσης της
φλεγμονής

- ✓Προάγουν την κατάσχεση των κυτταροκινών που ενισχύουν την φλεγμονή
- ✓Προάγουν την κάθαρση των επιθηλιακών ιστών από τα πολ/να κύτταρα
- ✓Προάγουν φαγοκυττάρωση των αποπεπτοκότων πολ/νων
- ✓Προάγουν την απομάκρυνση φλεγμαινόντων συντριμιών ιστών μέσω των λεμφαγγείων
- ✓Ελαττώνουν τον πόνο

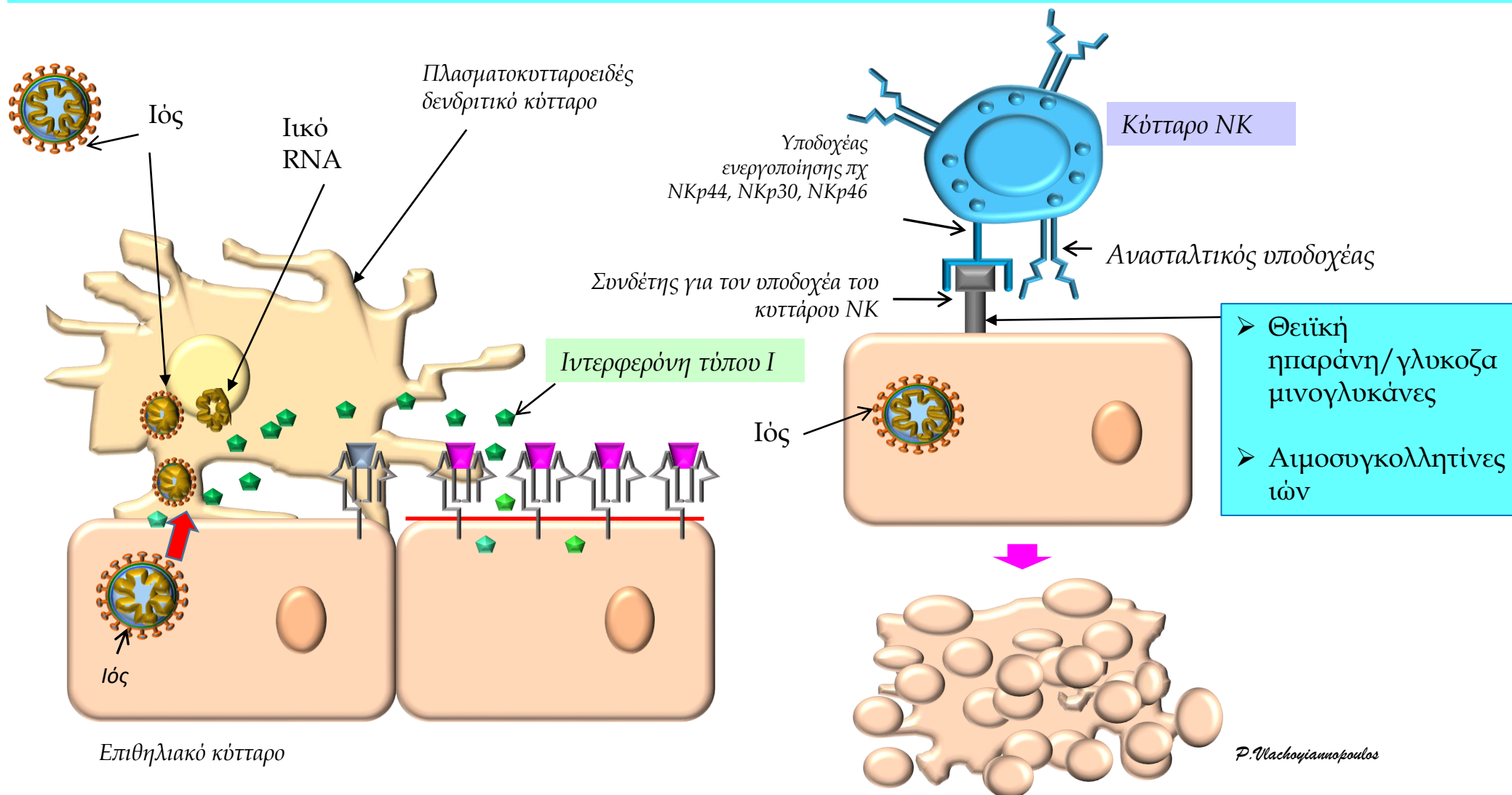


Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Φλεγμονώδης νόσος επαγόμενη από ιντερφερόνες τύπου Ι

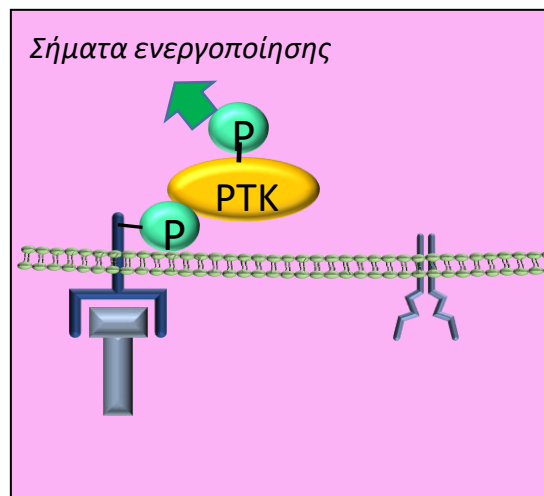
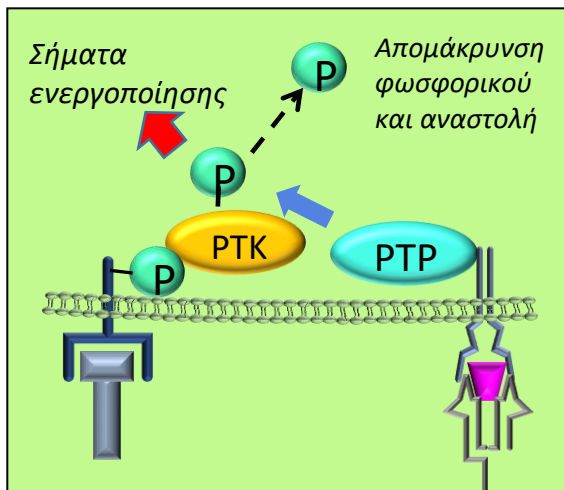


Τα στοιχεία της φυσικής ανοσίας που προστατεύουν τον ξενιστή από τους ιούς-ο δρόμος της ιντερφερόνης-I

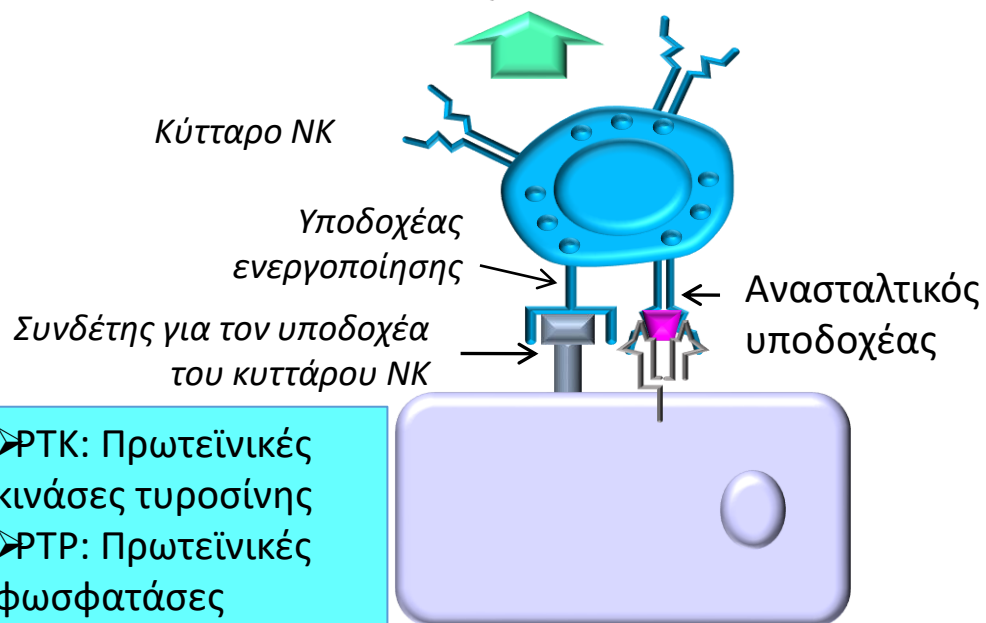




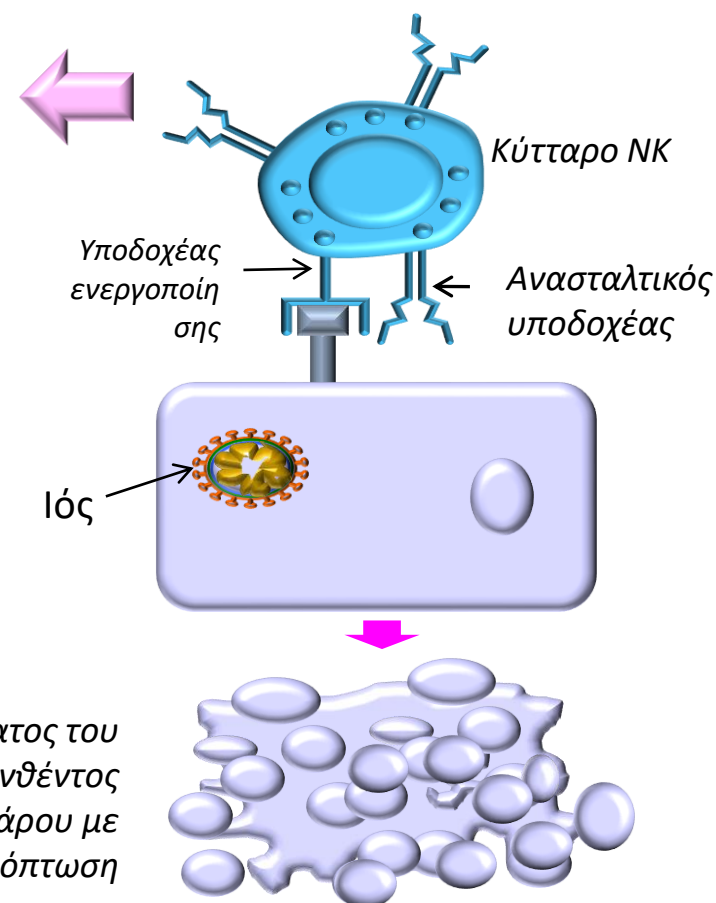
Πρωτεϊνικές κινάσες και φωσφατάσες τυροσίνης είναι ουσιώδεις για την ενεργοποίηση ή καταστολή του NK κυττάρου



Η απουσία συνδέτη (αυτόλογο MHC-I) για τον ανασταλτικό υποδοχέα του κυττάρου NK συμβάλλει στην ενεργοποίηση του υποδοχέα θανάτου του NK και στο θάνατο του μολυνθέντος κυττάρου με απόπτωση



➤ PTK: Πρωτεϊνικές κινάσες τυροσίνης
➤ PTP: Πρωτεϊνικές φωσφατάσες τυροσίνης





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Μηχανισμοί με τους οποίους οι Ιντερφερόνες τύπου Ι ανακόπτουν την μετάδοση των ιών

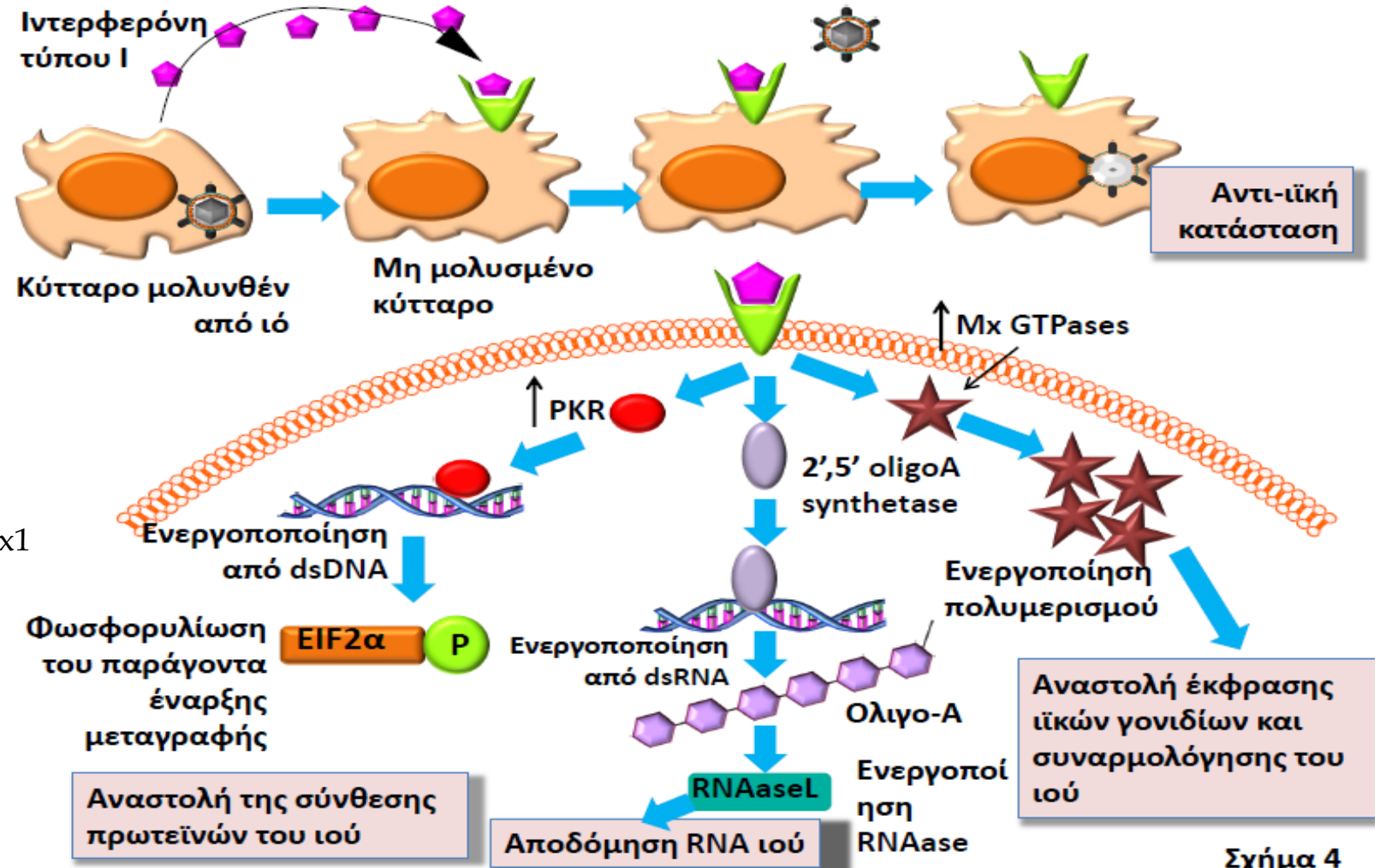
PKR: protein kinase R

interferon-induced,
double-stranded RNA-
activated protein kinase

EIF-2α: Eukaryotic
Initiation Factor 2α

Mx: Interferon-induced
GTP-binding protein Mx1

RNAse L: Latent
RNAse
(λανθάνουσα
ριβονουκλεάση)





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

Αισθητήρες του κυτταροδιαλύματος που πυροδοτούν την παραγωγή IFN-I (IFN- α/β)

IFN, interferon;

IKK ϵ , I κ B kinase- ϵ ;

IRF, IFN regulatory factor;

MAVS, mitochondrial antiviral signaling protein;

MDA5, melanoma differentiation-associated gene 5;

P, phosphate;

RIG-I, retinoic acid-inducible gene 1;

TBK1, TANK-binding kinase 1;

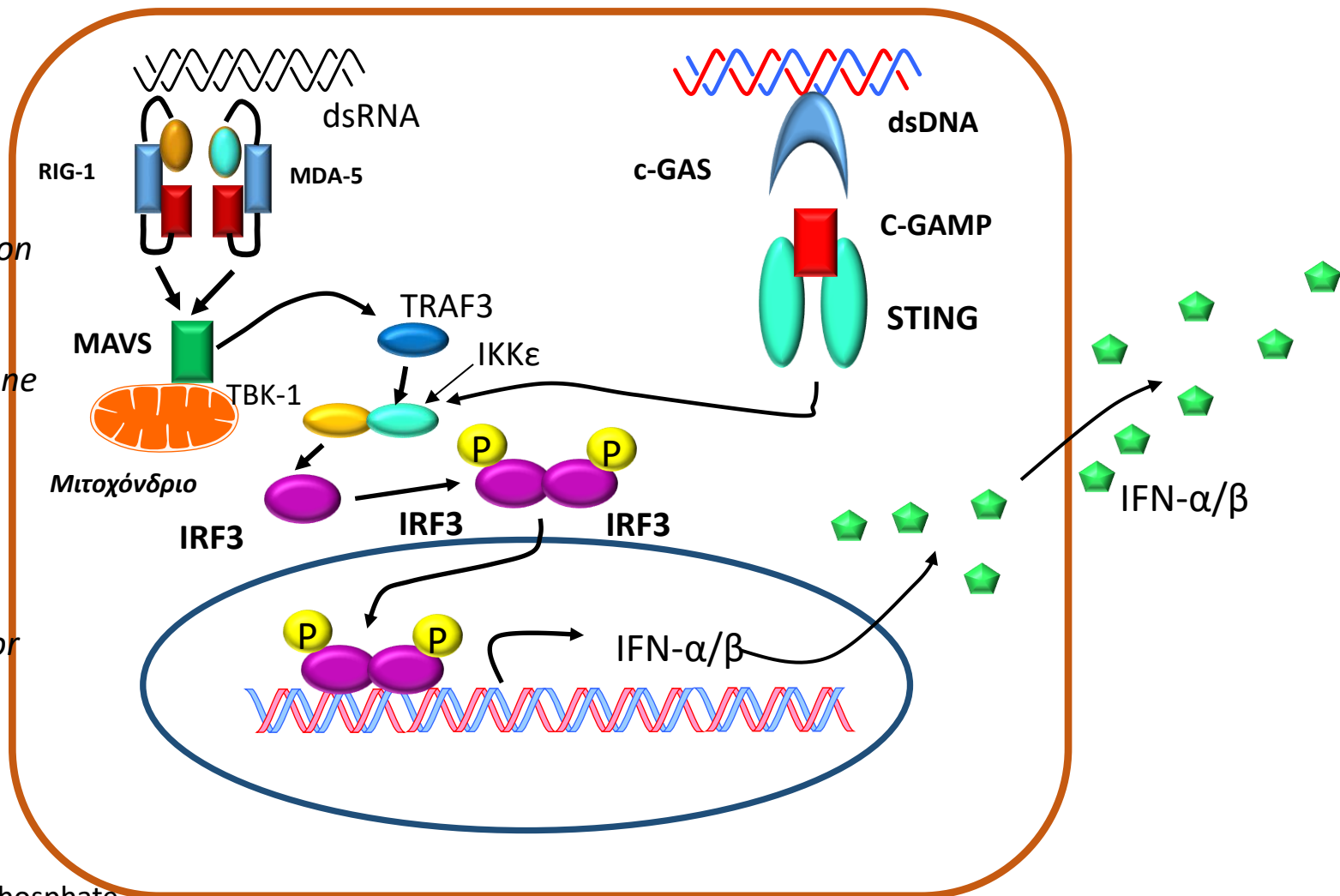
TRAF3, tumor necrosis factor receptor-associated factor 3;

TANK, TRAF family member-associated NF-kappa-B activator

STING: Stimulator of interferon genes

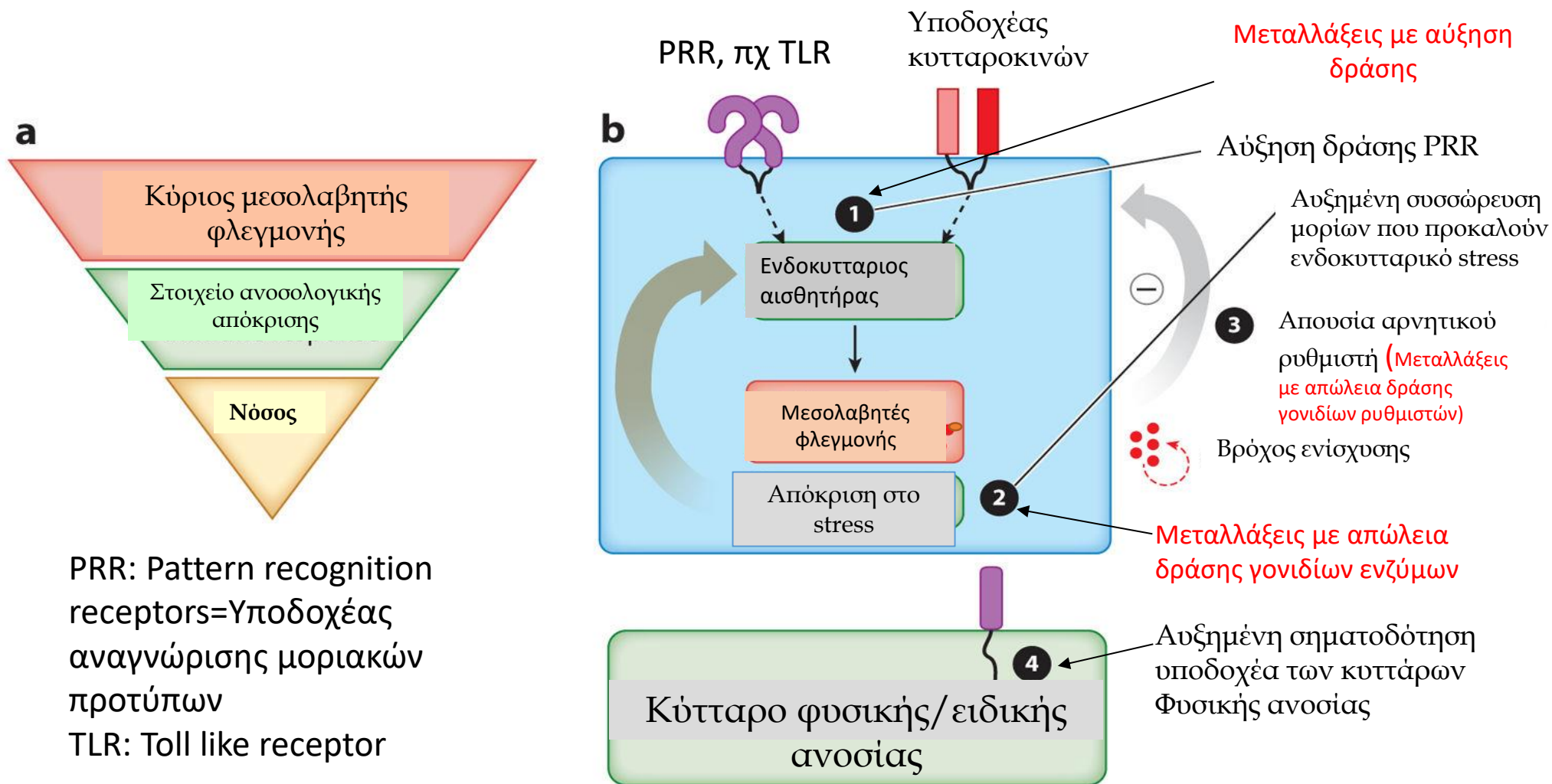
c-GAS =Cyclic GMP-AMP Synthase

c-GAMP: Cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate





Αρχές ανοσολογικής δυσλειτουργίας στα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα





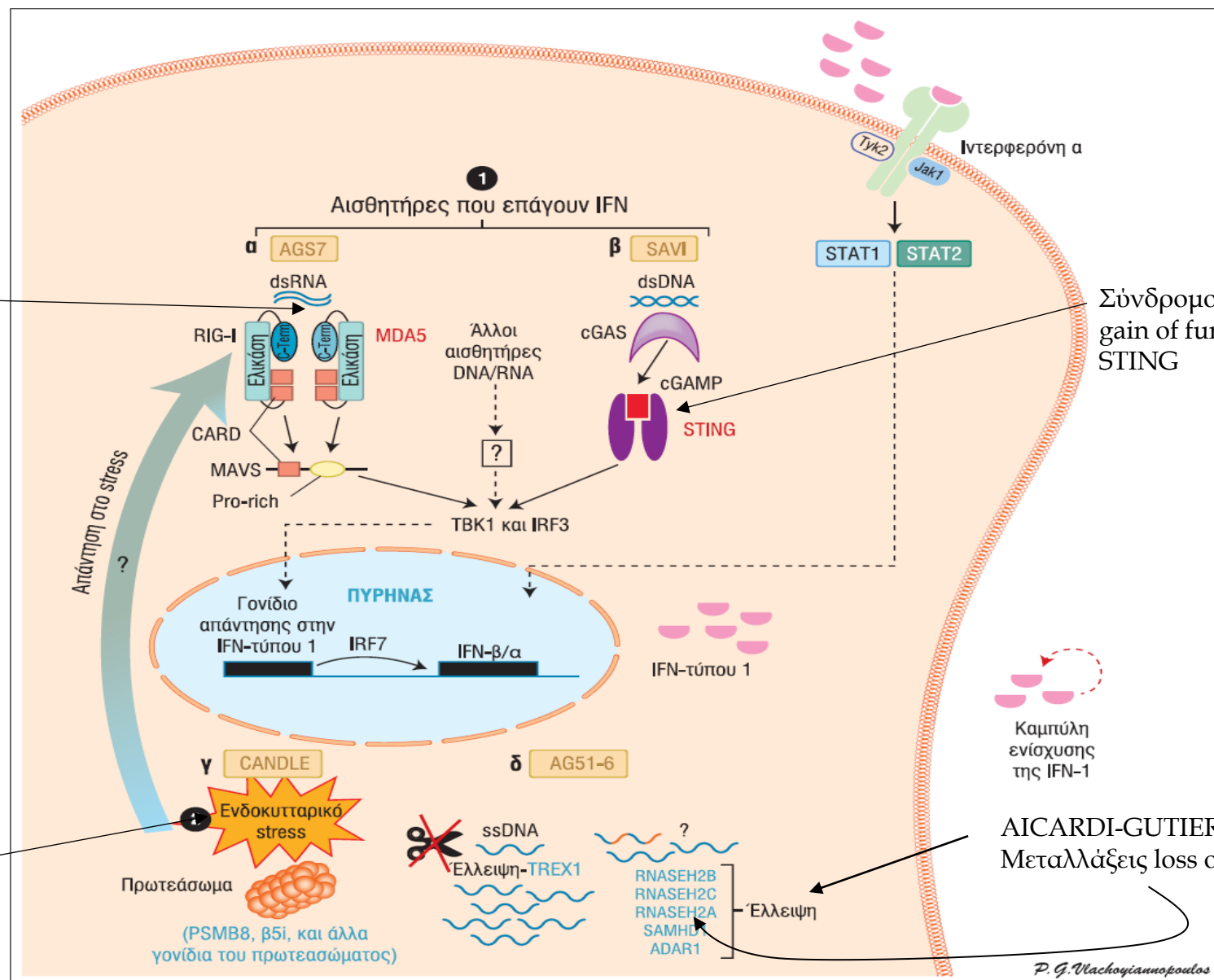
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Προτεινόμενοι μηχανισμοί διέγερσης του δρόμου της ιντερφερόνης-I στα αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα

AICARDI-GUTIERES-7:
Μετάλλαξη gain
of function της
πρωτεΐνης MDA5

TBK1, TANK-binding
kinase 1

Μεταλλάξεις loss
of function των
πρωτεϊνών -
υπομονάδων του
πρωτεασώματος



Σύνδρομο SAVI: Μετάλλαξη
gain of function της πρωτεΐνης
STING

AICARDI-GUTIERES 1-6:
Μεταλλάξεις loss of function

P. G. Vlachogiannopoulos



Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Ιντερφερονοπάθειες: Σπάνια νοσήματα από αδόκιμη υπερέκφραση ιντερφερόνης τύπου I

Νεαρός ενήλικας ασθενής με
νόσο SAVI

Ιντερφερονοπάθεια τύπου I.
Ο όρος προέρχεται από τα αρχικά των
λέξεων: **S**timulator of Interferon Genes
(STING) – **a**ssociated **v**asculopathy
with onset in **i**nfancy

*Αιτία: Μετάλλαξη με επαύξηση
δράσης (gain of function) της
πρωτεΐνης STING που είναι κυρίαρχο
στοιχείο – αισθητήρας
κυτταροπλασματικού DNA, η δε
ενεργοποίησή του προκαλείται από
2'3' cyclic guanosine monophosphate
adenosine monophosphate (cGAMP),
που παράγεται σαν απάντηση σε ξένο
ή αυτόλογο DNA*





Σύνδρομο Aicardi-Goutières

- Αιτία: Μεταλλάξεις στα γονίδια: TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C (τα οποία από κοινού κωδικοποιούν το σύμπλεγμα: «Ένζυμο Ribonuclease H2»)
- Μηχανισμός: Αδόκιμη συσσώρευση αυτολόγων νουκλεϊνικών οξέων και υπερπαραγωγή IFN-τύπου I
- Κλινική εικόνα: Εγκεφαλική ατροφία, γνωσιακή δυσλειτουργία, ασβεστώσεις βασικών γαγγλίων, εξανθήματα όπως στο ΣΕΛ, ηπατοσπληνομεγαλία, φλοιική τύφλωση



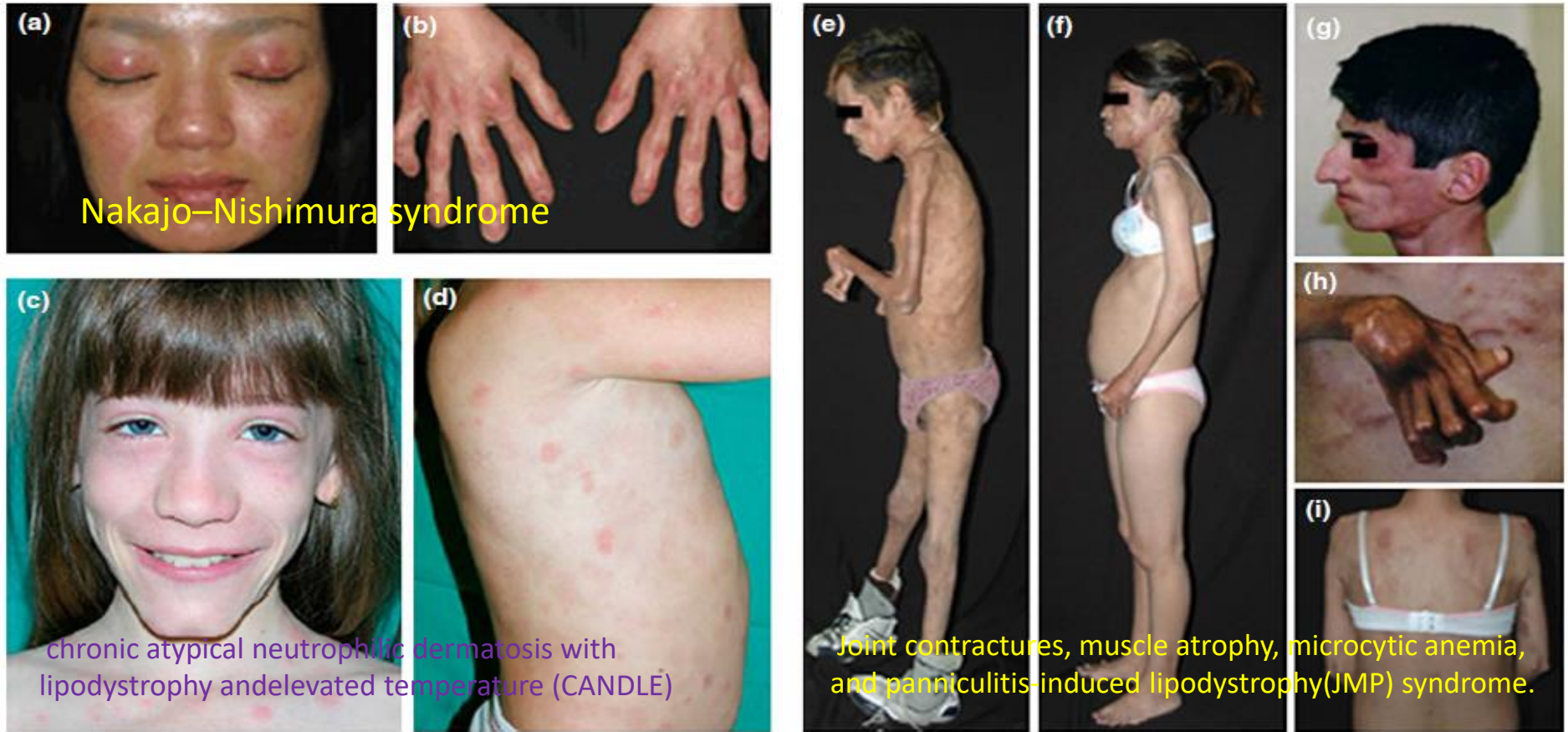


Αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα σχετιζόμενα με το πρωτεάσωμα

- Μεταλλάξεις στο γονίδιο PSMB8 (Proteasome subunit beta type-8)
- Υποτροπιάζοντες πυρετοί από βρεφική ηλικία
- Οζώδες ερύθημα
- Αναιμία
- Εξανθήματα τύπου lupus pernio
- Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής
- Αυξημένες συγκεντρώσεις IL-6
- Υπερ-γ-σφαιριναιμία
- Υπερέκφραση του δρόμου των IFN-I



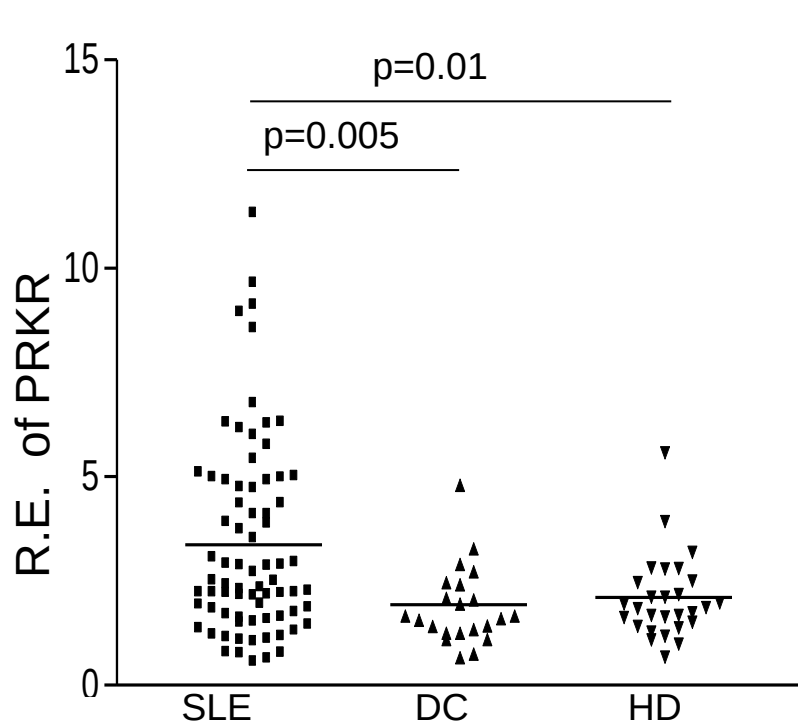
Αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα σχετιζόμενα με διαταραχές στη σύνθεση του πρωτεασώματος: ένα φάσμα νοσημάτων ποικίλης βαρύτητας



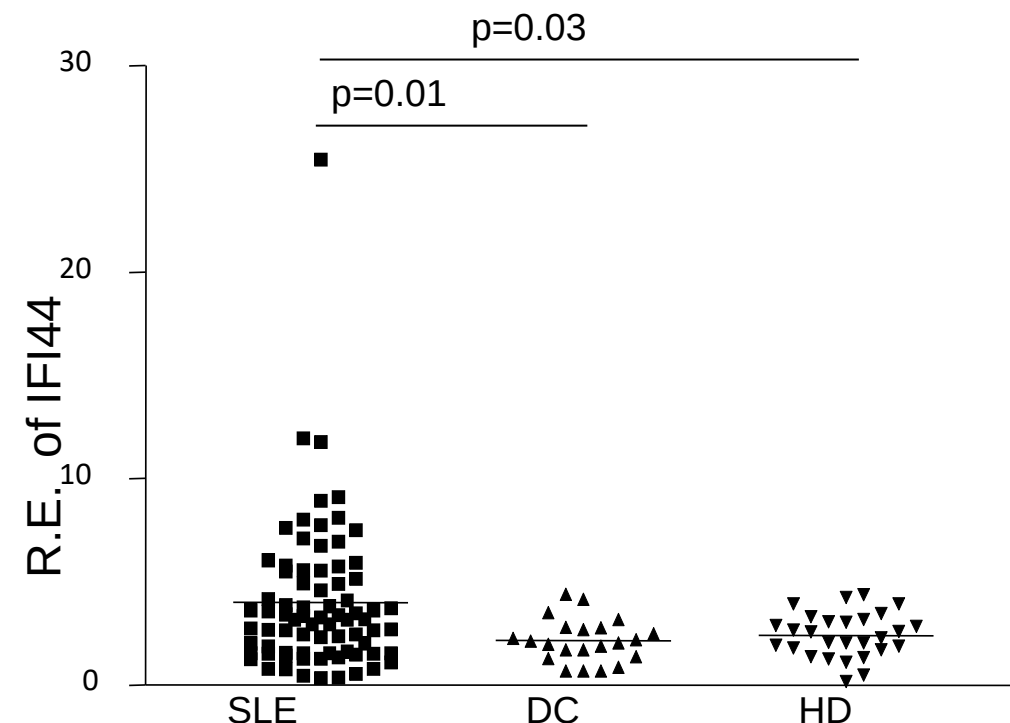


Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Έκφραση γονιδίων που επάγονται από IFN-I είναι αυξημένη στο 40% των ασθενών με ΣΕΛ



Interferon-Inducible Double-Stranded RNA-
Dependent Protein Kinase (PRKR)



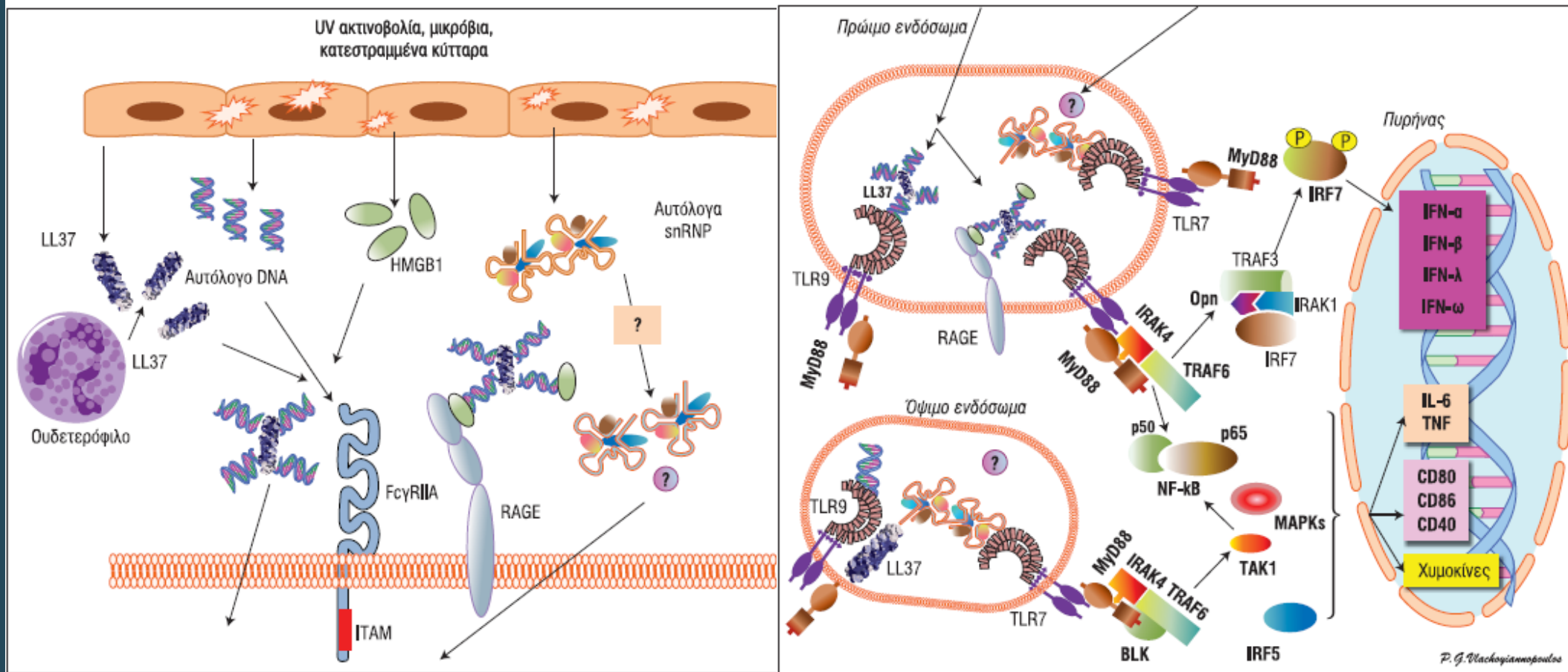
Human IFN- α -Inducible Protein (IFI44)

Kirou K, et al. Arthritis Rheum. 52:1491, 2005.



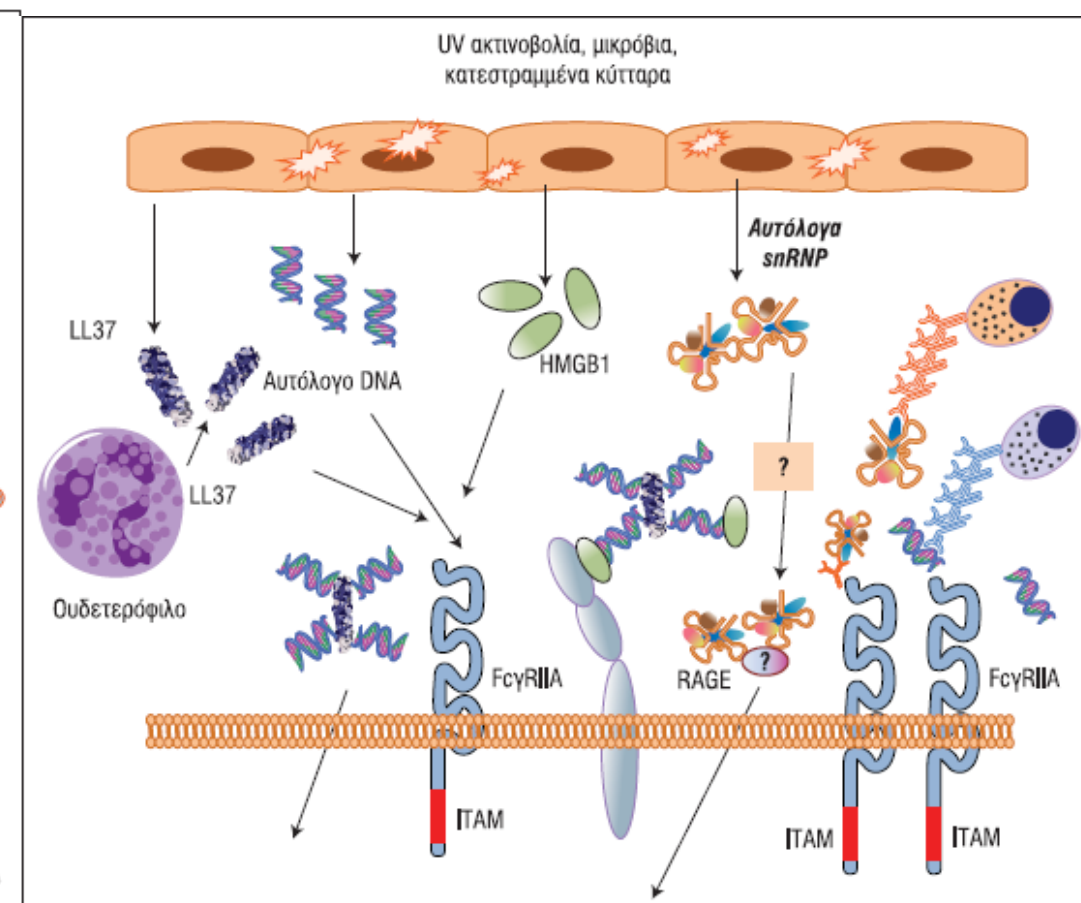
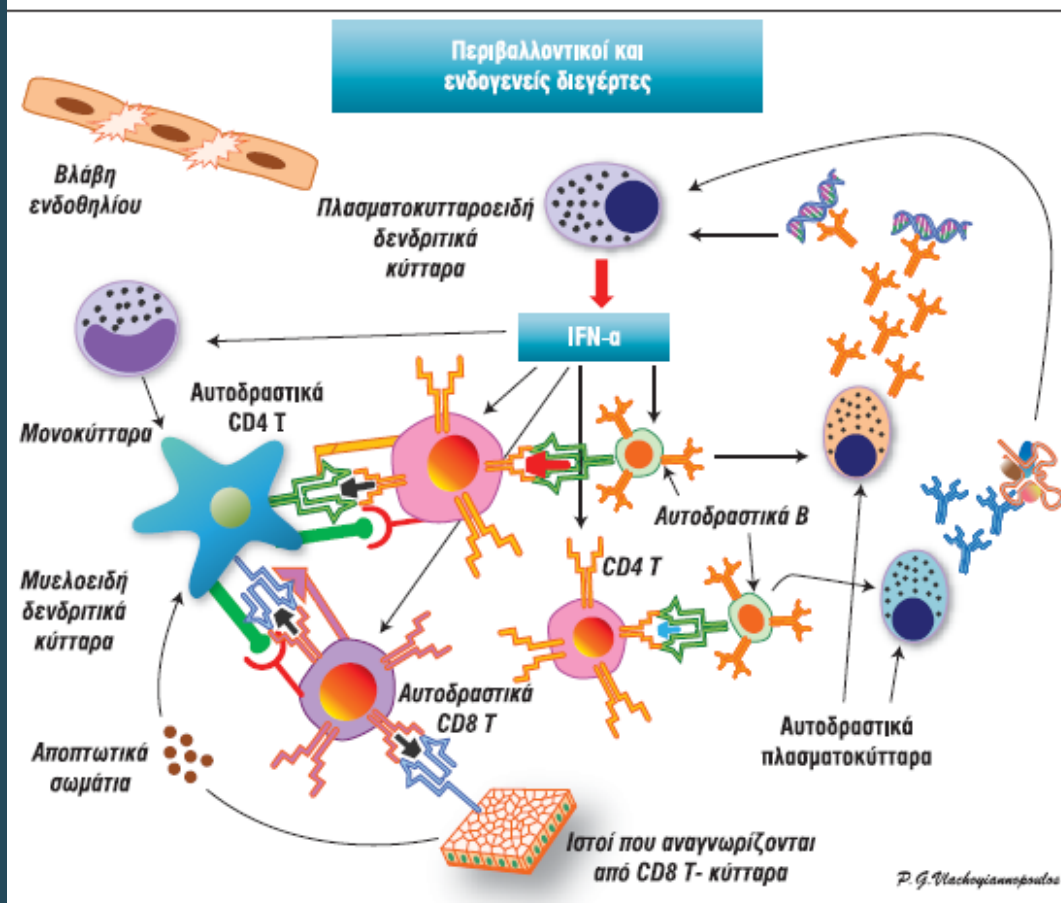
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Η υπεριώδης ακτινοβολία και άλλα ερεθίσματα οδηγούν στην παραγωγή ιντερφερόνης στο ΣΕΛ



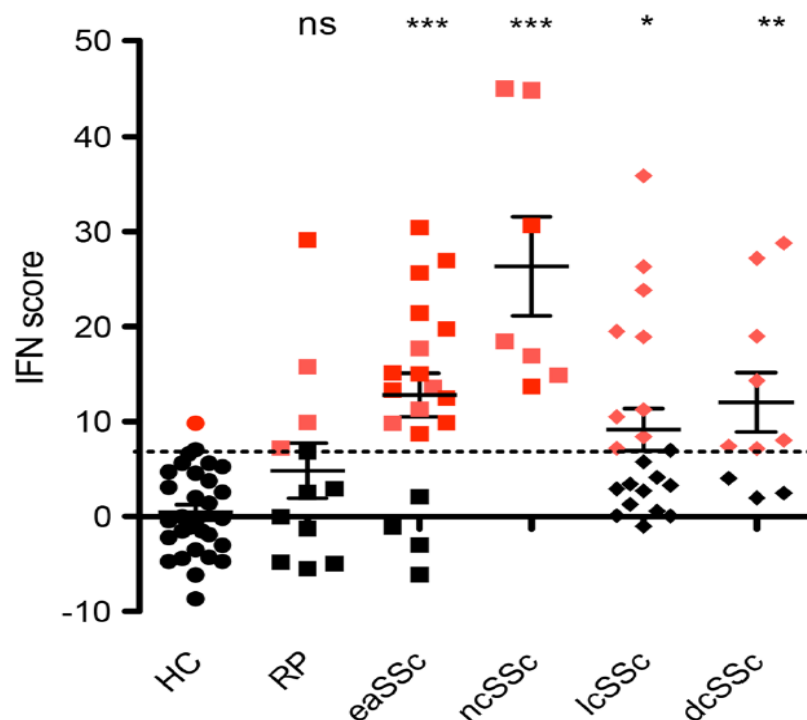


Η ιντερφερόνη ευνοεί την παραγωγή συνδιεγερτικών μηνυμάτων για την ενεργοποίηση αυτοδραστικών T και B κυττάρων που βρίσκονται σε κατάσταση «ανοσολογικής άγνοιας»

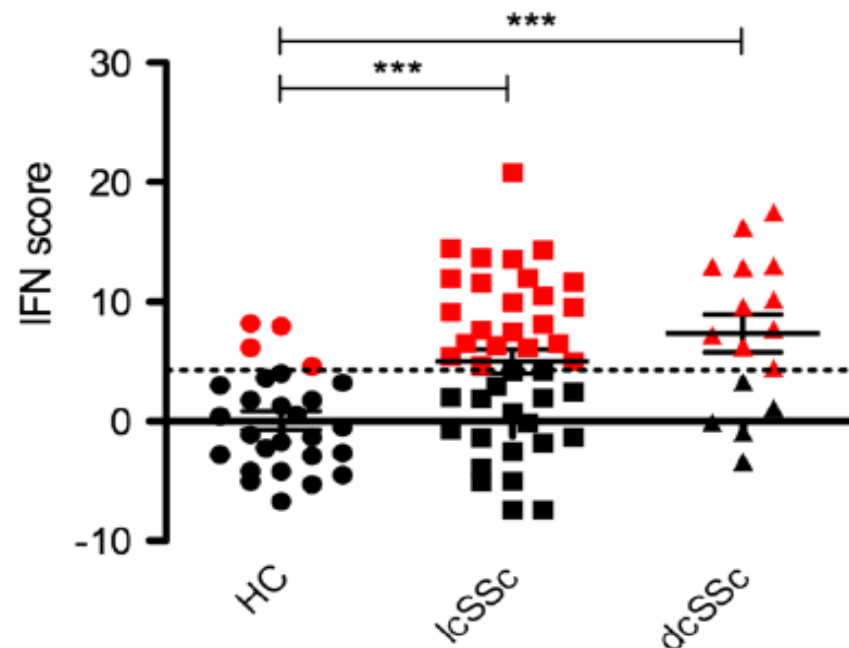




Η προϊούσα συστηματική σκλήρωση χαρακτηρίζεται από υπογραφή ιντερφερόνης



Prevalence of IFN type I signature in whole blood in the earliest phases of disease and patients with systemic sclerosis (SSc).



Prevalence of interferon (IFN) type I signature in monocytes of patients with systemic sclerosis (SSc).



Ιντερφερονοπάθειες τύπου I

Επικτητες

- Συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος
- Συστηματικό σκληρόδερμα
- Συστηματικές αγγειίτιδες
- Πολυμυοσίτιδες
- Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
- Σκλήρυνση κατά πλάκες
-κ. α.....

Συγγενείς

- SAVI
- Aicardi-Goutières syndrome (AGS),
- Familial chilblain lupus (FCL),
- spondylenchondromatosis,
- Proteasome-associated autoinflammatory syndrome (PRAAS),
- Singleton-Merten syndrome (SMS)



Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

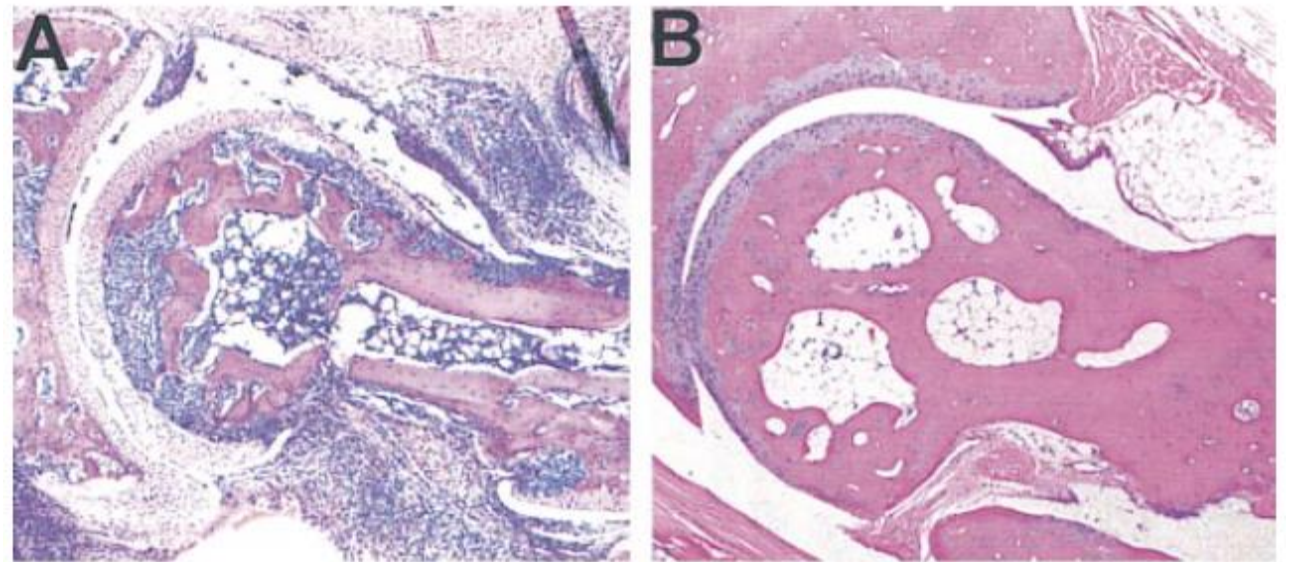
Φλεγμονή μέσω των κυτταροκινών της φυσικής Ανοσίας



Διαγονιδιακά ποντίκια για τον ανθρώπινο TNF-α αναπτύσσουν ρευματοειδή αρθρίτιδα

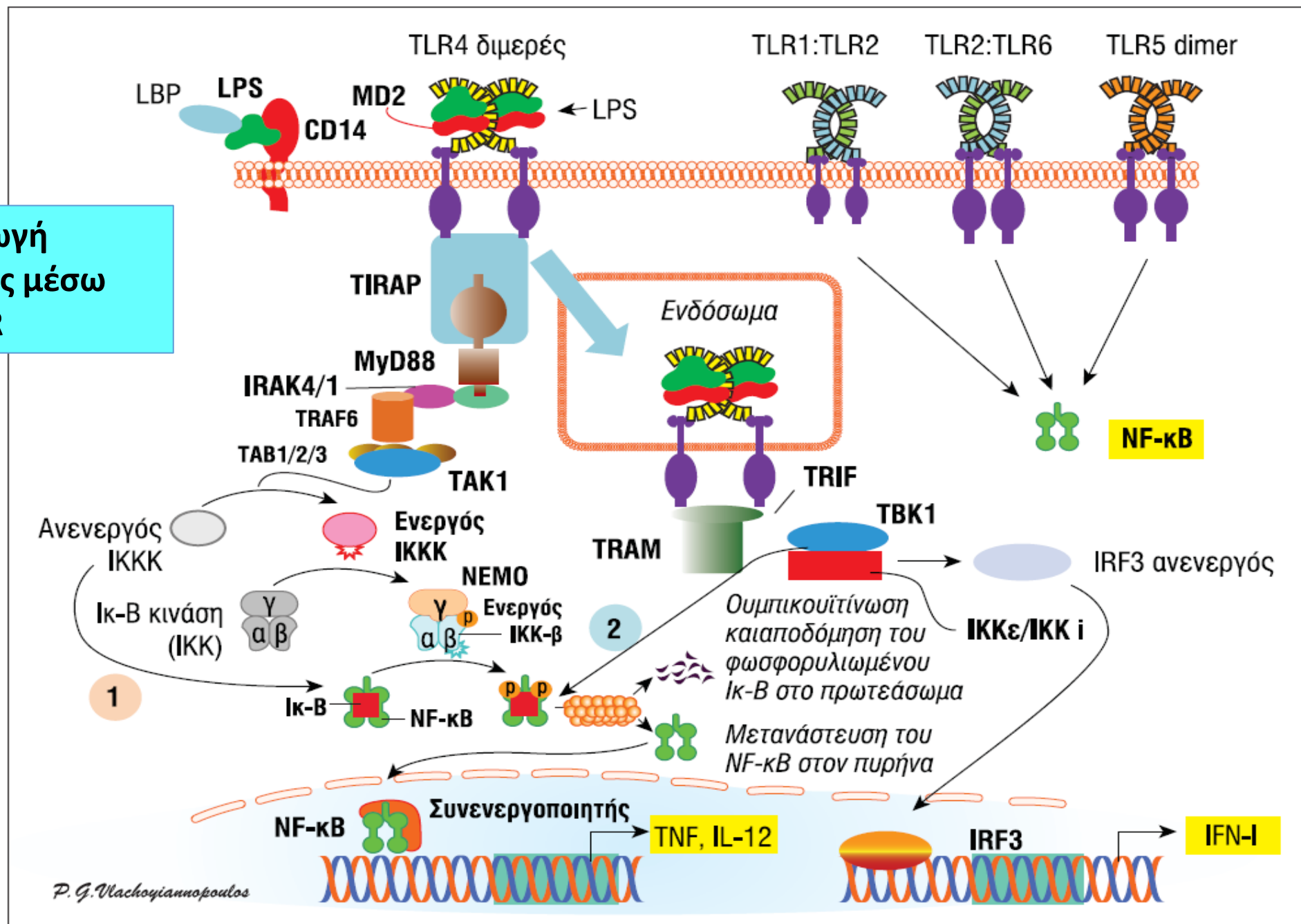
- Ο ευφυής και εργατικός κ. Γ. Κόλλιας....
 - Εισήγαγε το γονίδιο του ανθρώπινου TNF-α (με κατάλληλο υποκινητή για ινοβλάστες)
 - Original inbred CBA, C57B1/6 and outbred NMRI mice.
 - Στόχος: Να θεραπεύσει τον καρκίνο!!!

*Τα ποντίκια ανέπτυξαν αρθρίτιδα,
μη διακρινόμενη από την
ρευματοειδή του ανθρώπου!!!*



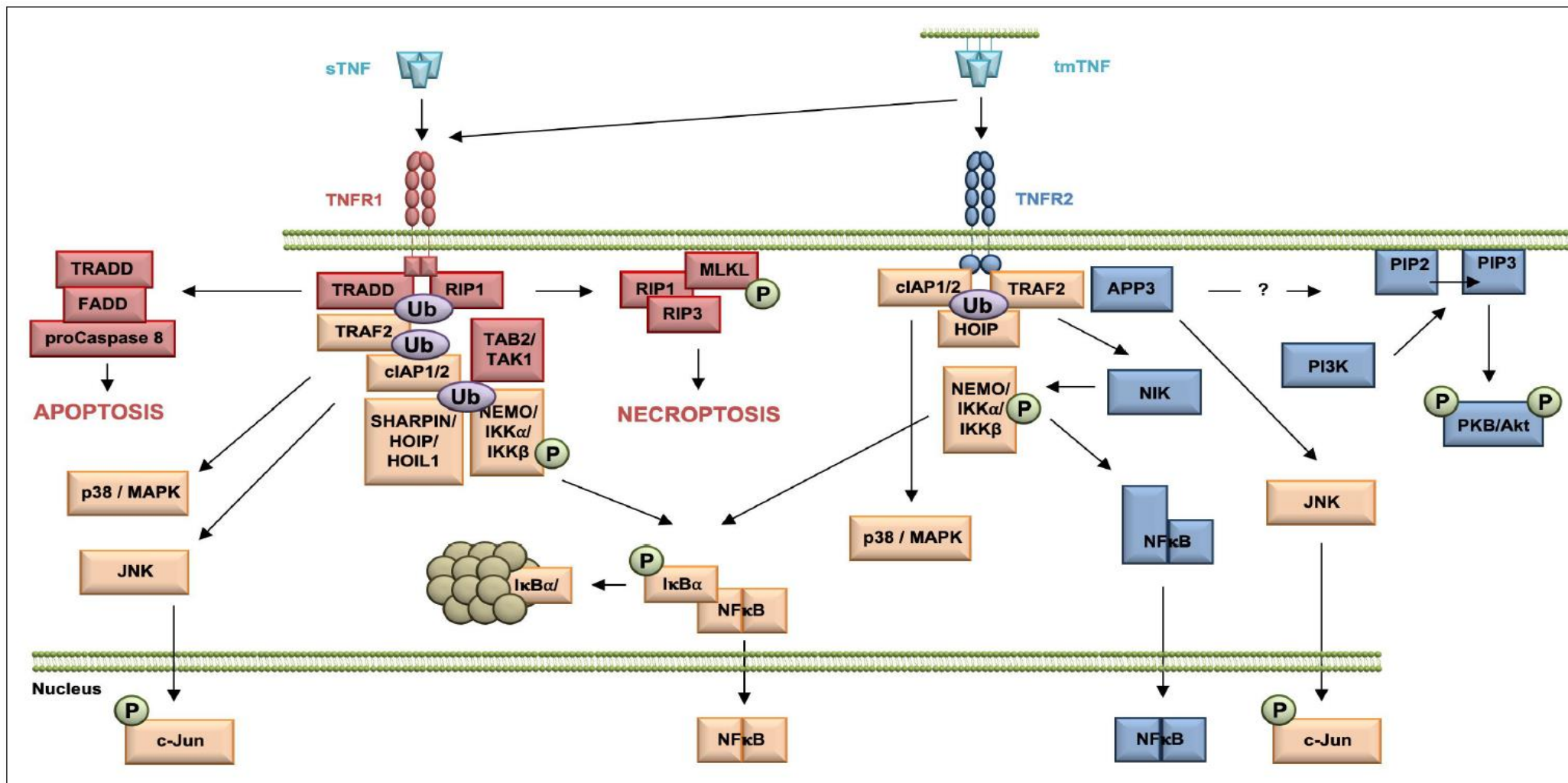


Μεταγωγή σήματος μέσω των TLR



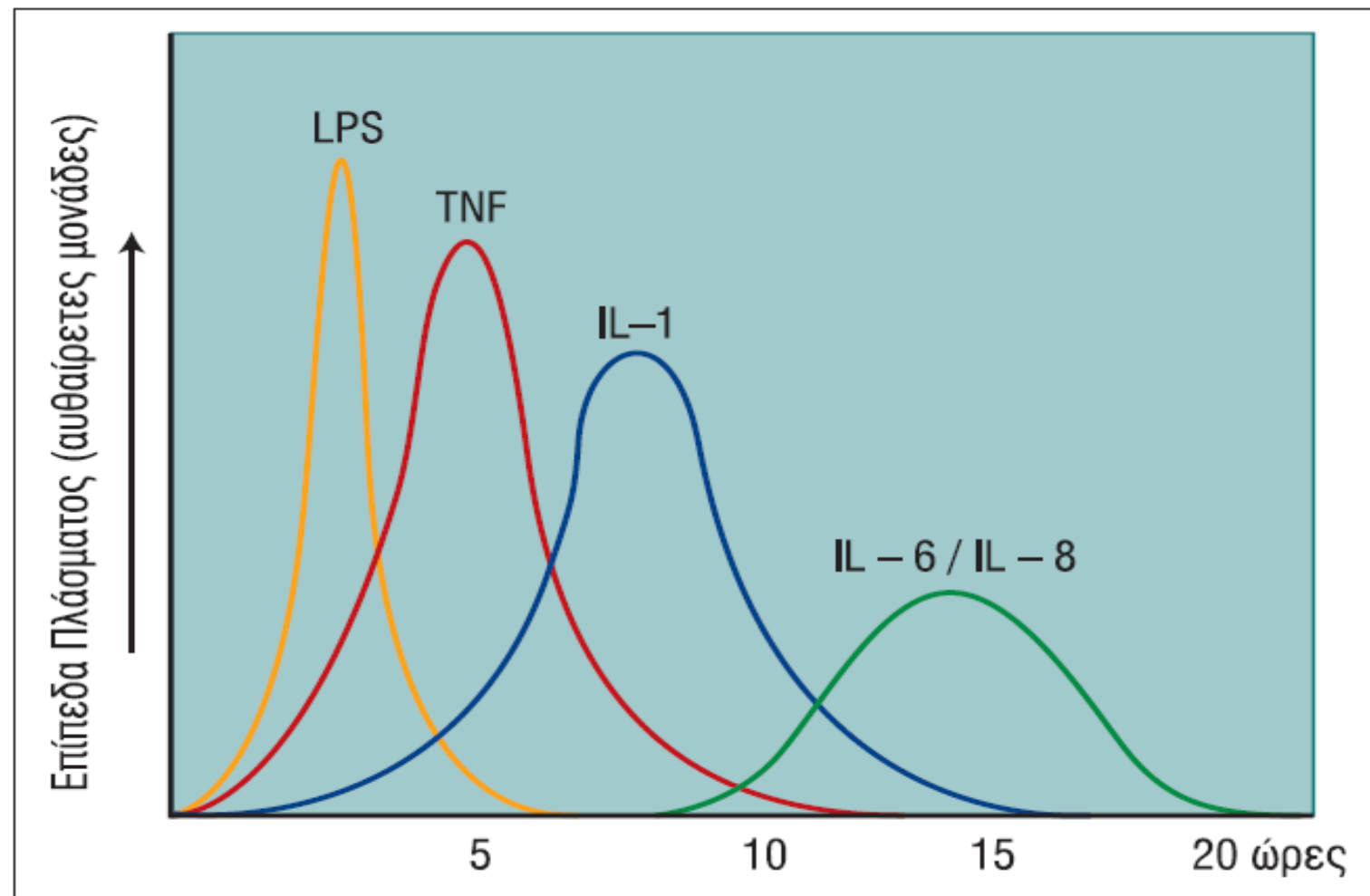


TNF: Μια πολυδύναμη κυτταροκίνη που εμπλέκεται σε κυτταρικό πολλαπλασιασμό, κυτταρικό θάνατο, και φλεγμονή





Η αλληλουχία των κυτταροκινών στην οξεία φλεγμονή

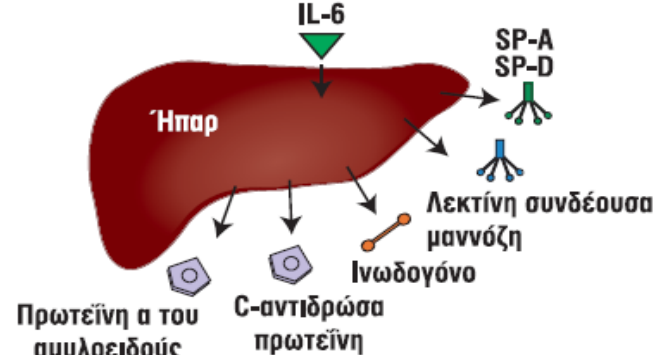




Η IL-6 δρα στο ήπαρ και διεγείρει την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσεως, όπως CRP και ινωδογόνο.

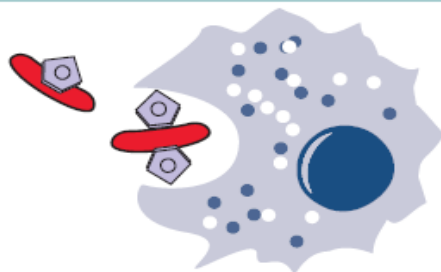
Η IL-6 δρά στο ήπαρ και διεγείρει την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσεως, όπως CRP και ινωδογόνο

Τα βακτήρια διεγείρουν τα μακροφάγα να παράγουν IL-6, η οποία δρά στο ήπαρ να παράγει πρωτεΐνες οξείας φάσεως

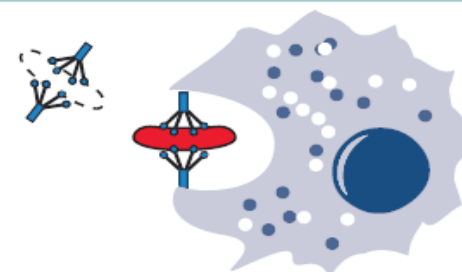


SP-A και SP-B:
Πρωτεΐνες A και B της
επιφανειοδραστικής
ουσίας του πνεύμονα

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη συνδέει τη φωσφοχολίνη των βακτηριακών επιφανειών και δρά ως οψωνίνη ενώ ενεργοποιεί και το συμπλήρωμα



Η λεκτίνη η συνδέουσα κατάλοιπα μαννόζης στις βακτηριακές επιφάνειες λειτουργεί ως οψωνίνη και επίσης ενεργοποιεί το συμπλήρωμα





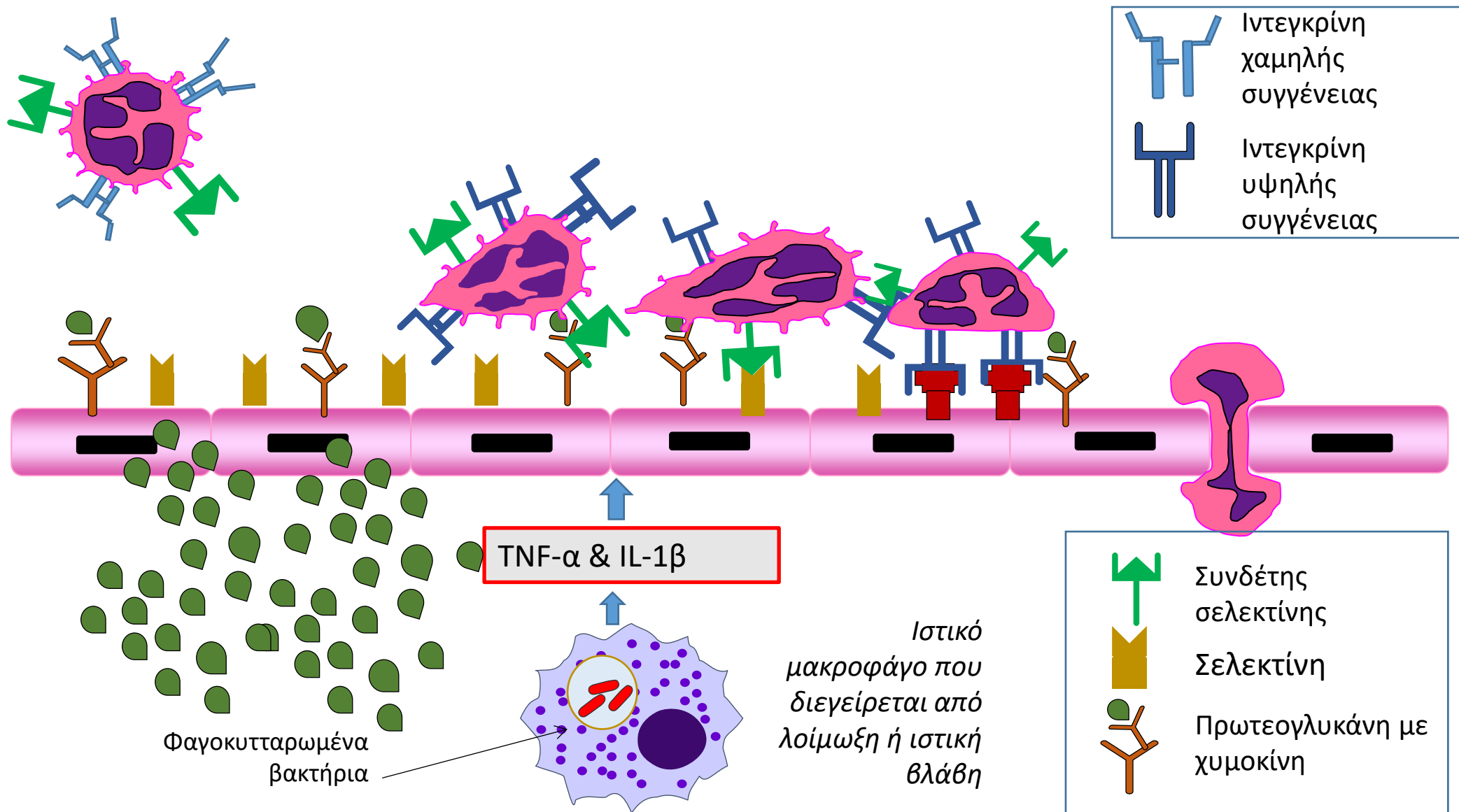
Οι κυτταροκίνες της φυσικής ανοσίας η προέλευση και οι δράσεις τους

	Μοριακά χαρακτηριστικά	Σήμα διεγέρσεως	Παράγεται από	Κύτταρα στόχοι	Δράσεις
TNF	ομοτριμερές 51 KD	LPS, IFN-γ	Μακροφάγα, T- λεμφοκύτταρα, σιτευτικά κύτταρα, κύτταρα φυσικοί φονείς	Ενδοθηλιακά κύτταρα, ουδετερόφιλα, υποθά- λαμος, ηπατοκύτταρα μύες-λίπος	↑ μορίων προσκόλλησης Έκκριση χυμοκινών, IL-1, IL-6, ενεργοποίηση ουδετεροφίλων, πυρετογόνο, αντίδραση οξείας φάσης, καχεξία, καταπληξία, θρόμβωση, υπογλυκαιμία
IL-1	IL-1α, IL-1β (30% ομολογία) 17KD	LPS, TNF, μετά ενεργοποίηση του φλεγμο- νοσώματος	Μακροφάγα, δενδρι- τικά, ουδετερόφιλα, επιθηλιακά, ενδο- θηλιακά κύτταρα	Ενδοθηλιακά κύτταρα, υποθάλαμος, ηπατο- κύτταρα, μυελός οστών	↑ μορίων προσκόλλησης πυρε- τογόνο, αντίδραση οξείας φάσης, ↑ παραγωγής PLTs και ουδετεροφίλων από μυελό.
IL-6	Ομοδιμερής πρω- τεΐνη 19-26 KD (κάθε υπομονάδα αποτελείται από 212 αμινοξέα στον άνθρωπο)	Μικροβιακή λοίμω- ξη, τραύμα, ιστική βλάβη, IL-1, TNF	Μακροφάγα, ενδοθη- λιακά, ινοβλάστες, T-λεμφοκύτταρα	B-λεμφοκύτταρα, νευρικά, ηπατικά κύτταρα	Ωρίμανση B κυττάρων → παρα- γωγή αντισώματος, πολλαπλα- σιασμός κυττάρων μυελώματος, πλασματοκυττώματος, διαφορο- ποίηση νευρικών κυττάρων, αντίδραση οξείας φάσης, ↑ παραγωγής ουδετεροφίλων από μυελό Αντιφλεγμονώδης δράση (↓ TNF), ↓ Tregs



Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

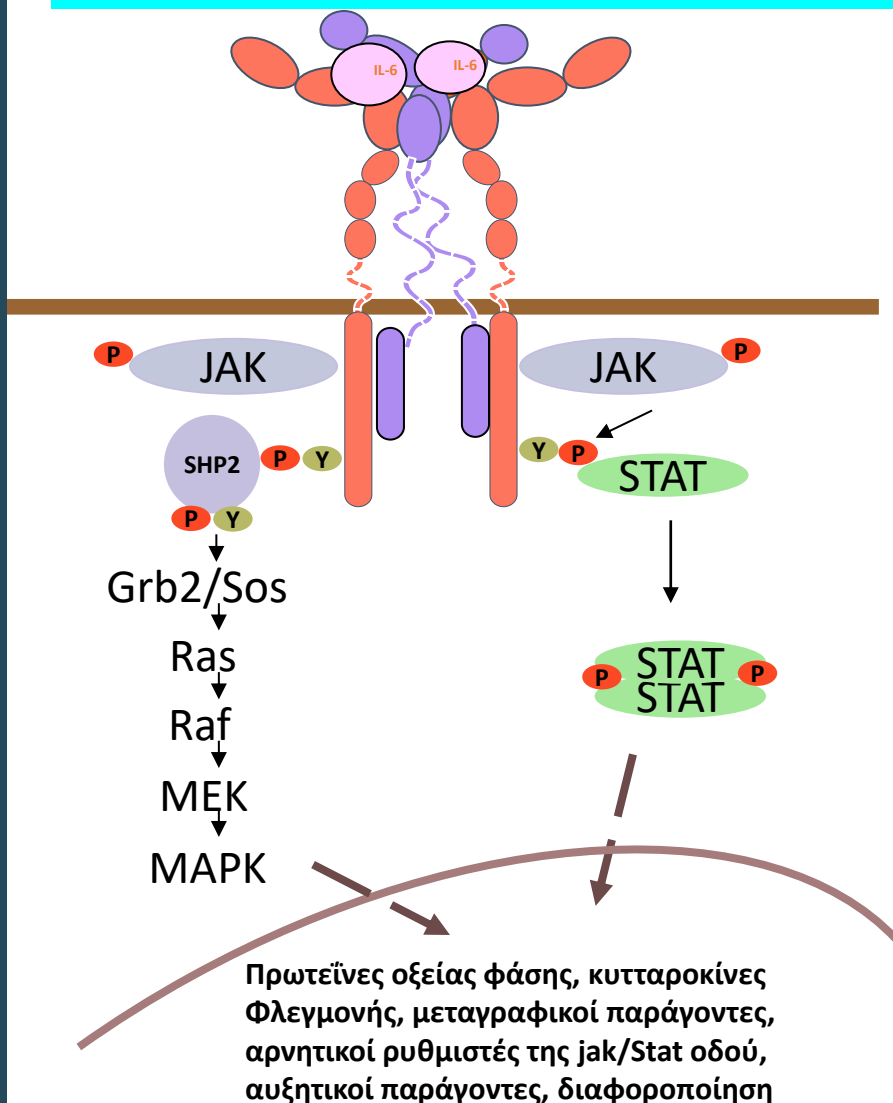
Ο ρόλος του TNF-α και της IL-1β στην ευόδωση της χημειοταξίας





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

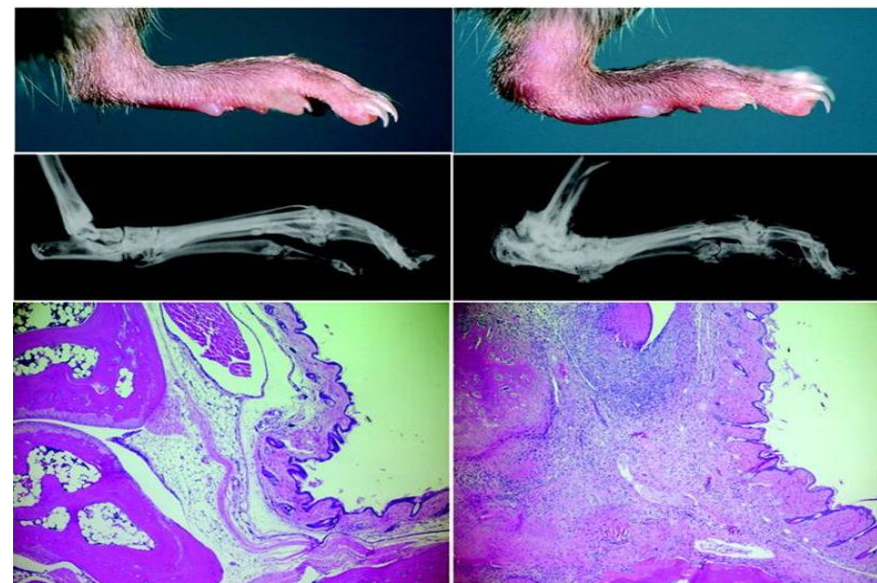
Υπερ-ενεργοποίηση του υποδοχέα της IL-6 οδηγεί σε αυτόματη αρθρίτιδα



Γενετικά τροποποιημένοι ποντικοί
στους οποίους υπερενεργοποιείται η STAT3
οδός από την IL-6 **εμφανίζουν**
αυτόματη αρθρίτιδα

Φυσιολογικός

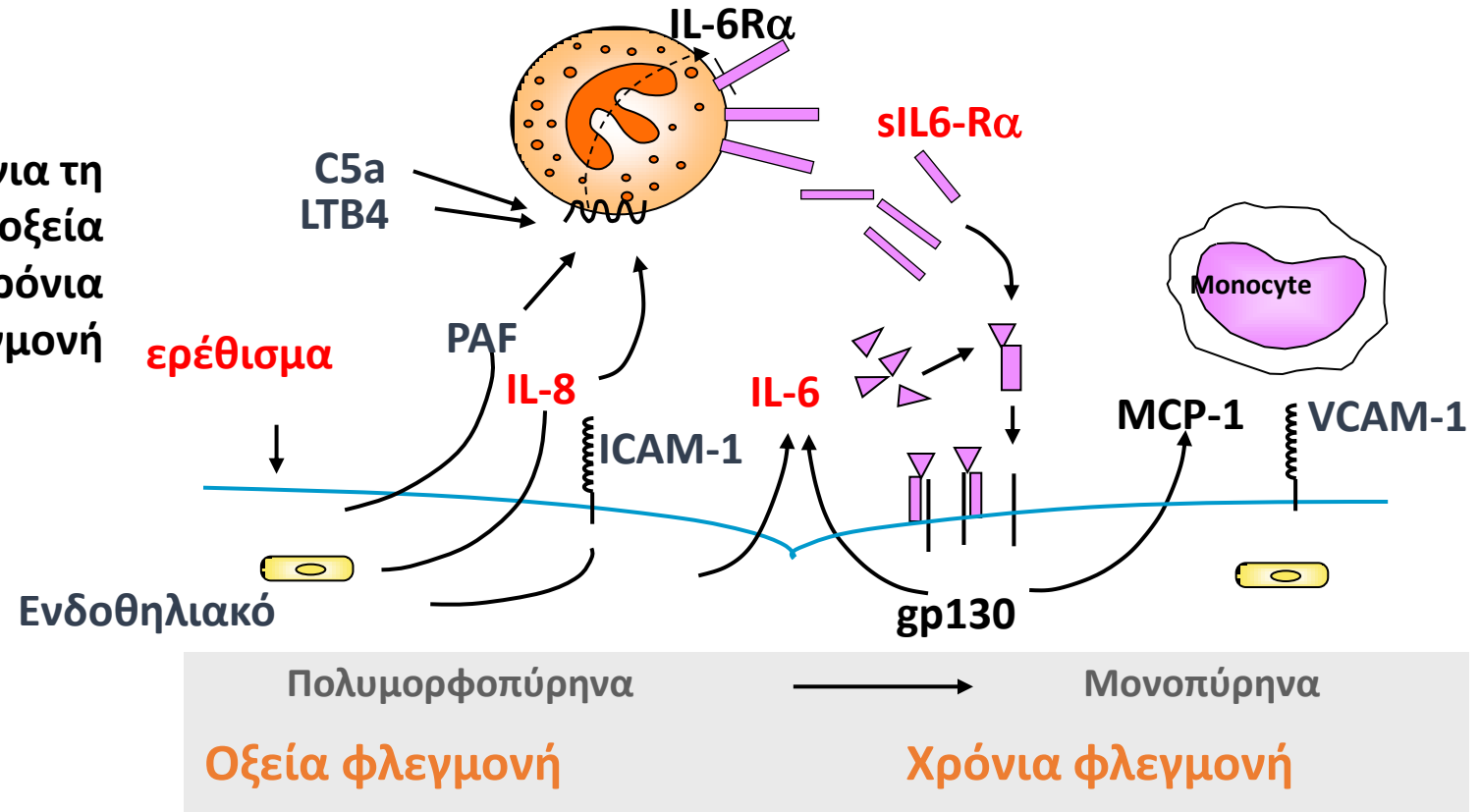
Γενετικά τροποποιημένος





Η IL-6 καθορίζει τη μετάβαση από οξεία σε χρόνια φλεγμονή

- Η IL-6 είναι απαραίτητη για τη μετάβαση από οξεία (ουδετερόφιλα) σε χρόνια (μονοκύτταρα) φλεγμονή





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

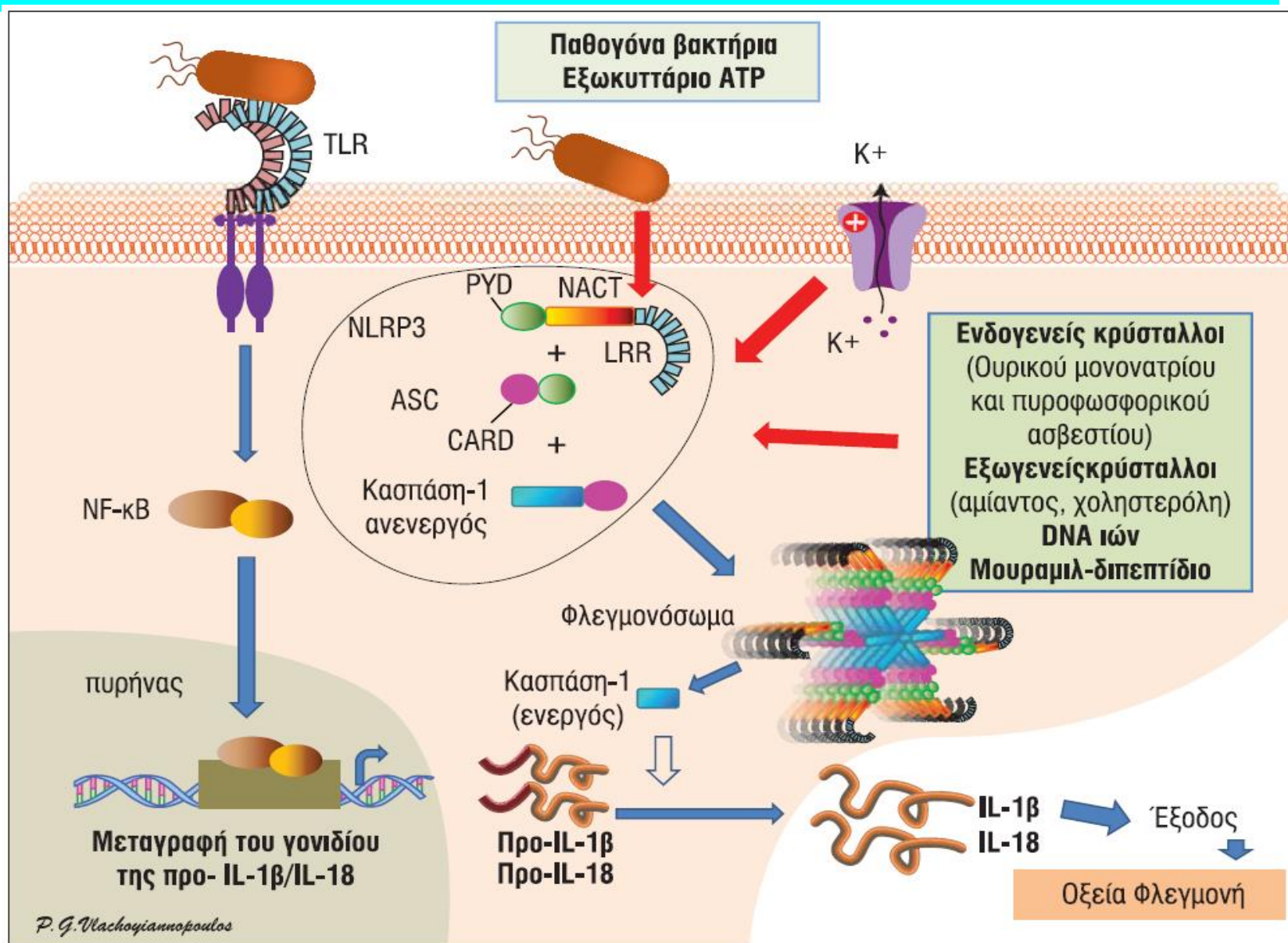
Φλεγμονή επαγόμενη μέσω του φλεγμονοσώματος



Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Το φλεγμονόσωμα NLRP3 και η λειτουργία του

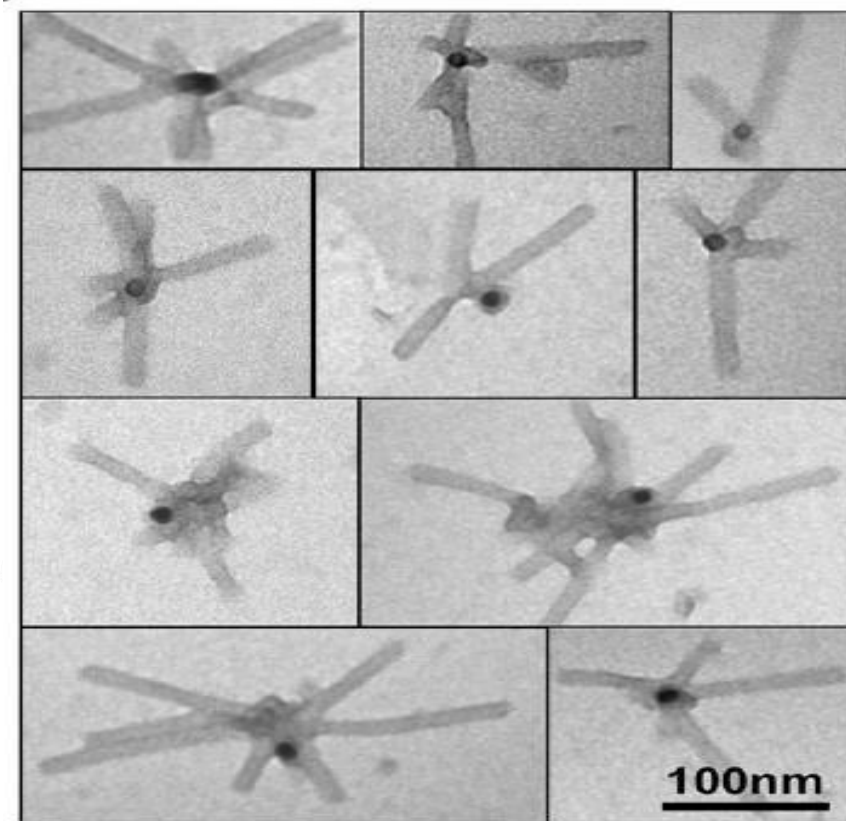
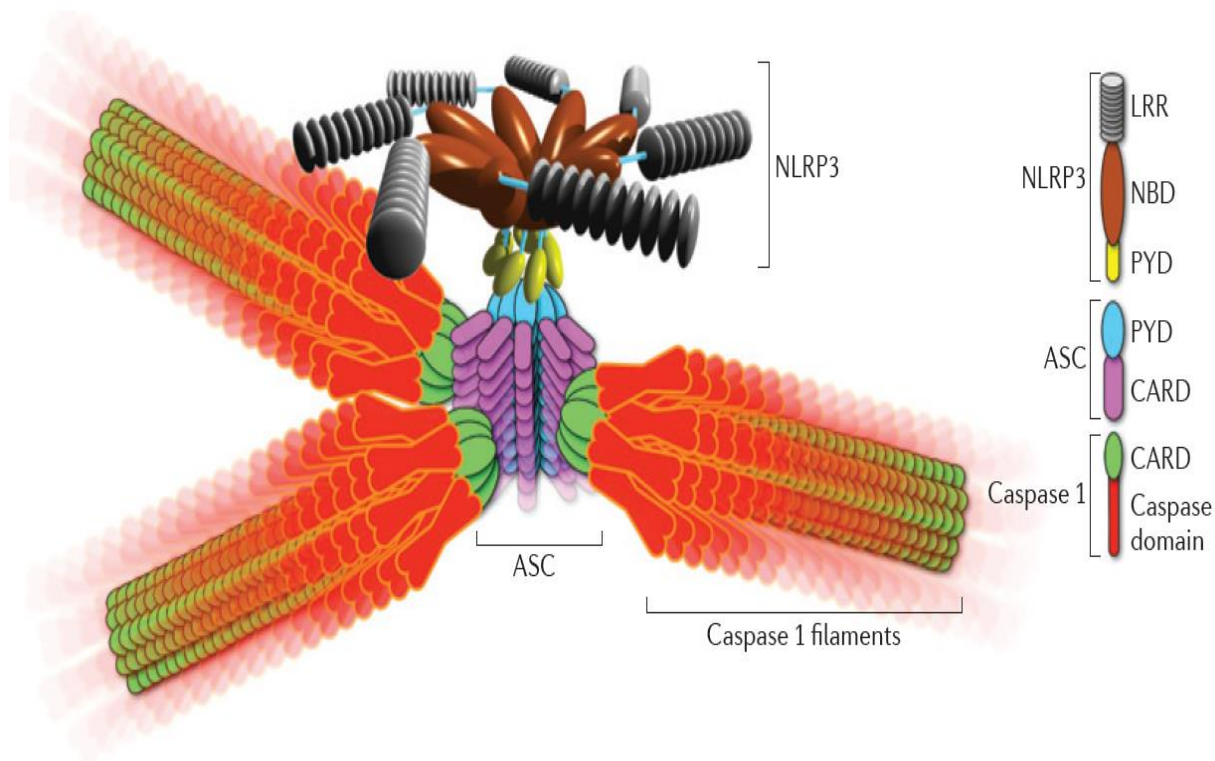
LRR (leucine-rich repeat)
κασπάση-1 (caspase
-1, = cysteine-aspartic
proteases,
NACHT – NAIP (neuronal
apoptosis inhibitor protein)
PYD – PYRIN domain
ASC = apoptosis-associated
speck-like protein
CARD = Caspase recruitment
domains
NLR = nucleotide-binding
oligomerization domain-like
receptors





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Ο σχηματισμός του φλεγμονοσώματος προϋποθέτει τον πολυμερισμό (εν είδει “prion”) της πρωτεΐνης ASC και τον σχηματισμό ινιδίων κασπάσης

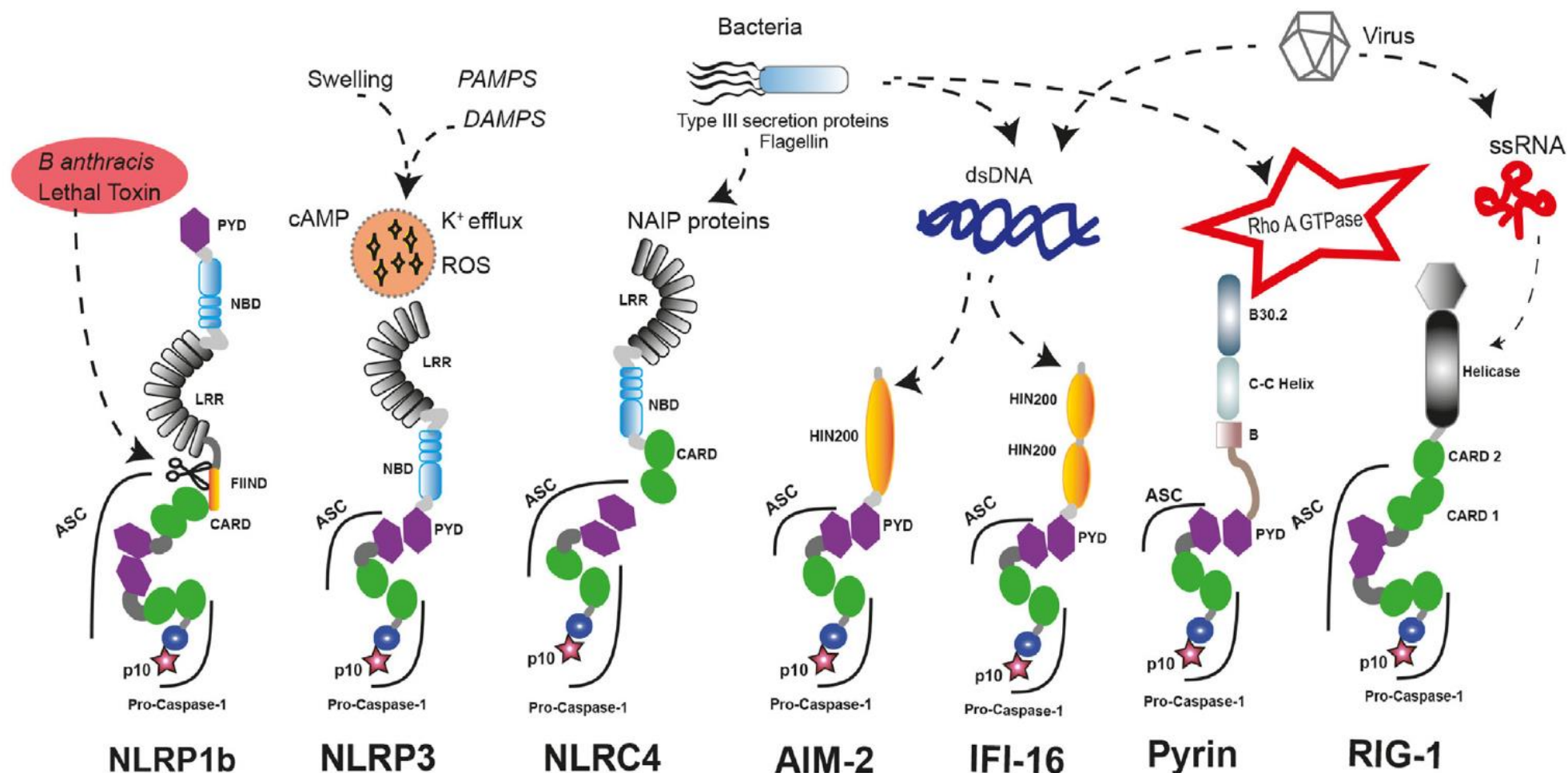


Anti-ASC gold (15 nm)

Ένα φλεγμονόσωμα ανά κύτταρο



Υπάρχουν διάφορα φλεγμονοσώματα: Όλα αποτελούν αισθητήρες λοιμώξεων και δομικών προτύπων κινδύνου





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Μηχανισμός ενεργοποίησης της IL-1 στα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα

Κρυοπυρηνοπάθειες:

Μεταλλαγμένο NLRP3 δρα συνεχώς

Οικογενής μεσογειακός πυρετός: Μεταλλάξεις στο γονίδιο της πυρήνης ευνοούν συνεχή δράση του

Σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγου: Μεταλλάξεις στην υπομονάδα NACHT του NLRC4

Μεβαλονική κινάση (MVK)

Μεβαλονικό $\xrightarrow{\text{MVK}}$ Φωσφομεβαλονικό

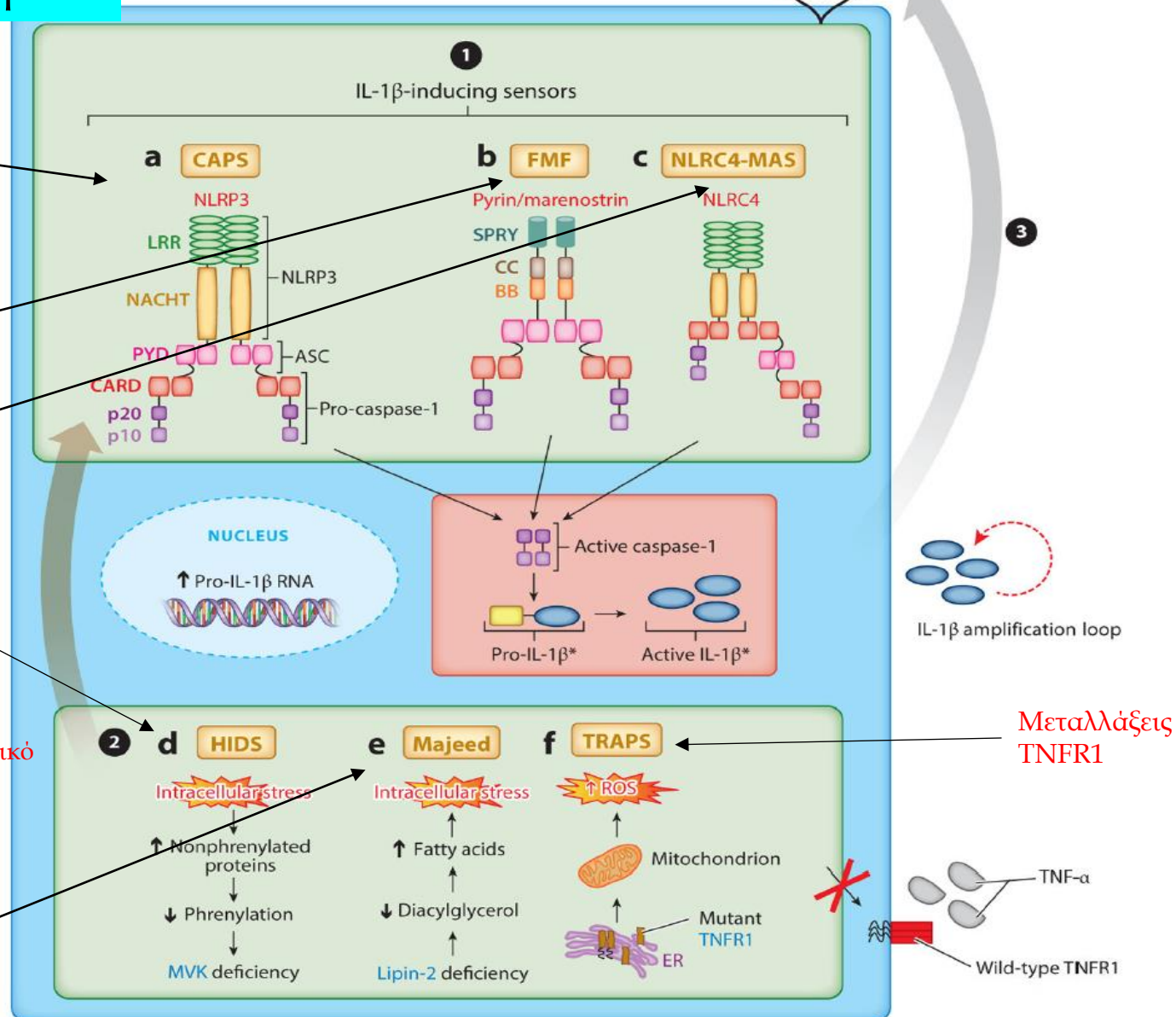
↓ MVK $\rightarrow$ ↓ Φωσφο-μεβαλονικό

↓ MVK $\rightarrow$ ↓ Γερανυλ-γερανυλ-πυροφωσφορικό

Αυξημένη προ-κασπάση-1

Μεταλλάξεις του γονιδίου LPIN2 (Lipin-1) $\rightarrow$ συσσώρευση λιπαρών οξέων $\rightarrow$ stress $\rightarrow$ ενεργοποίηση φλεγμονοσώματος

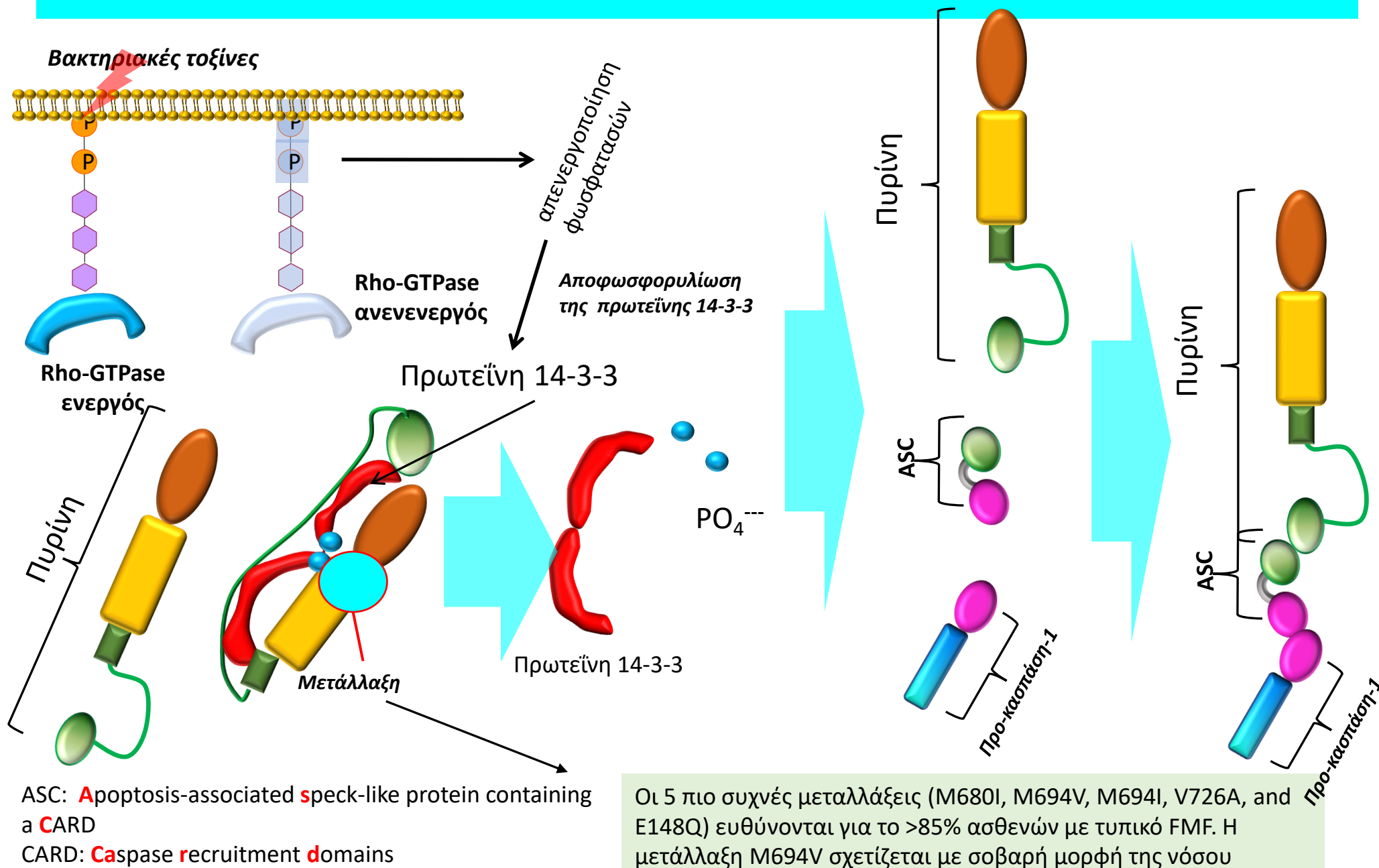
Γενετική ανεπάρκεια του IL-Ra





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

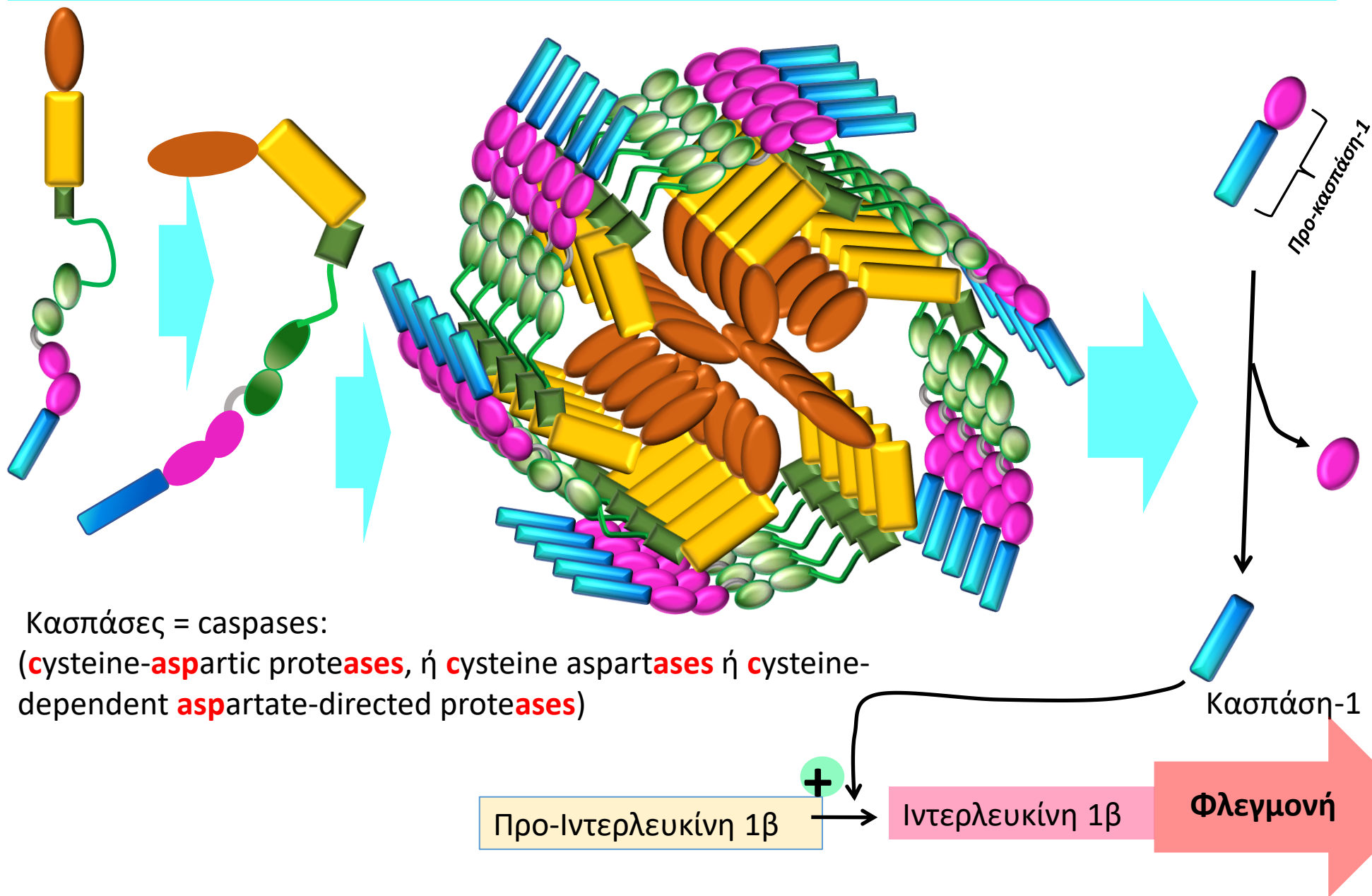
Μοριακός μηχανισμός του οικογενούς μεσογειακού πυρετού





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

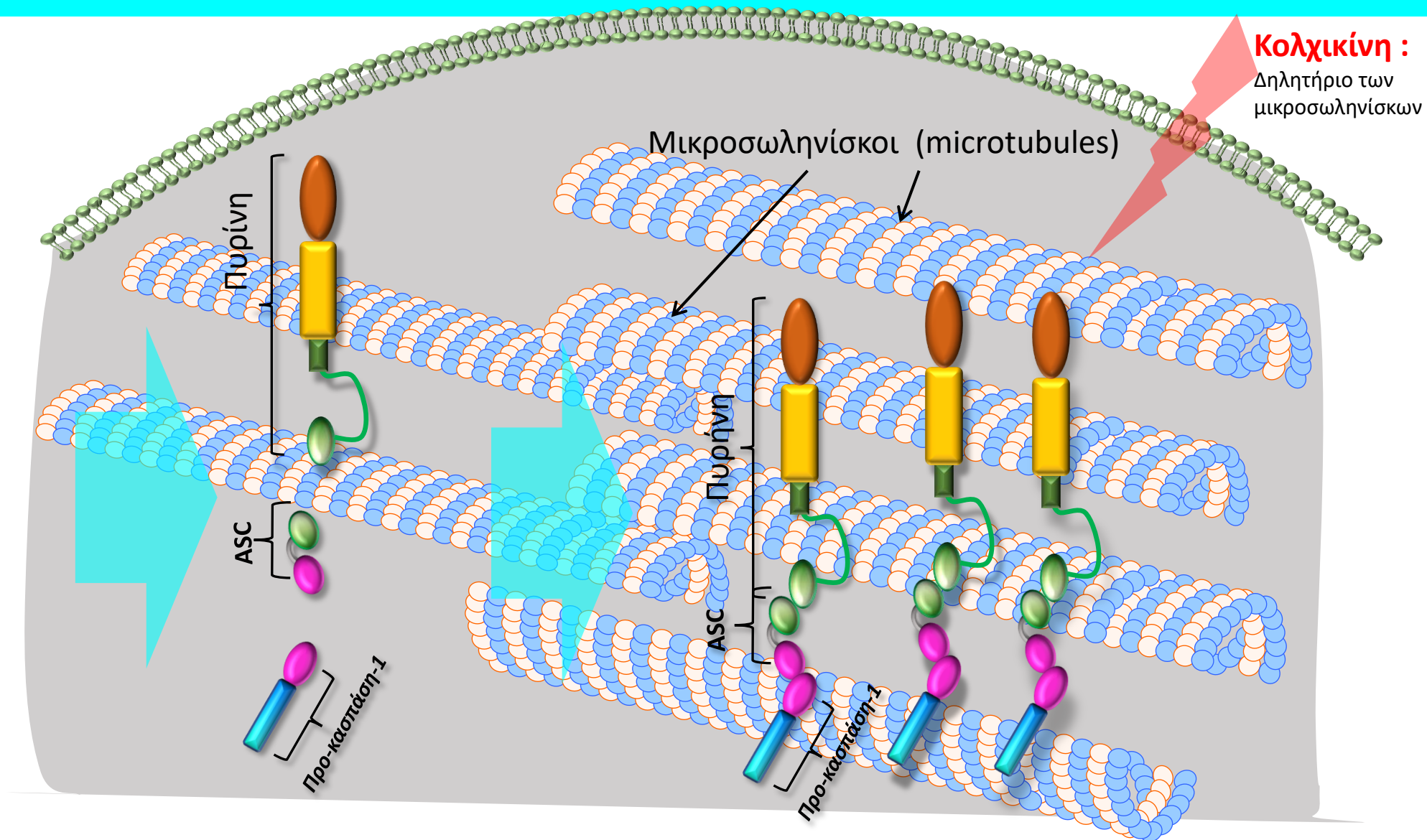
Φλεγμονόσωμα πυρίνης





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

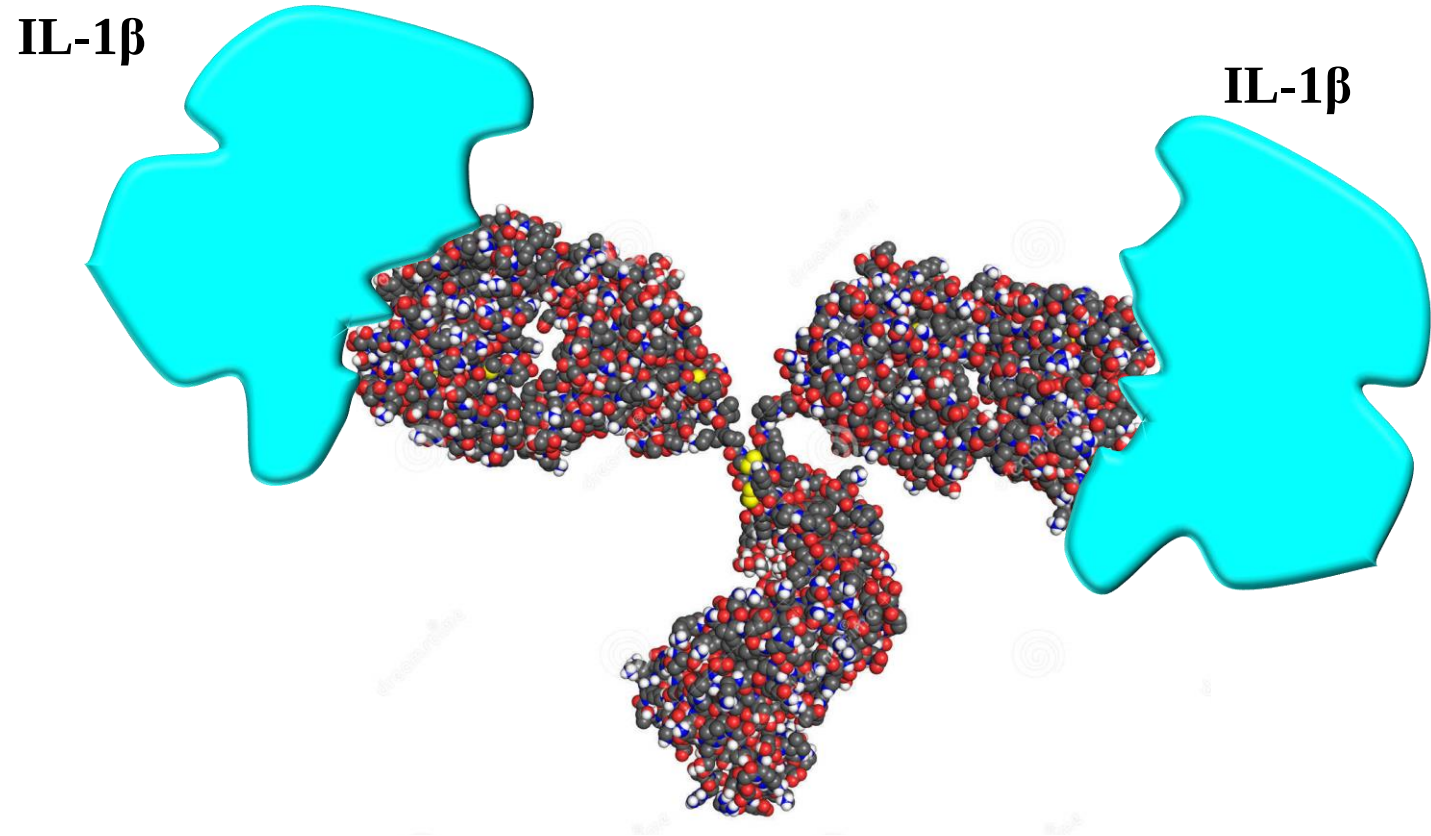
Οι μικροσωληνίσκοι του κυτταροσκελετού είναι ουσιώδεις για την οργάνωση του φλεγμονοσώματος





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Μονοκλωνικά αντισώματα κατά IL-1 β : Μια σύγχρονη θεραπεία για τον Οικογενή Μεσογειακό Πυρετό



Canakinumab (Μονοκλωνικό αντίσωμα κατά IL-1 β)



Στο σύνδρομο TRAPS αυξημένη παραγωγή ROS ενεργοποιεί το φλεγμονόσωμα οδηγώντας σε υπερ-παραγωγή της IL-1β

1

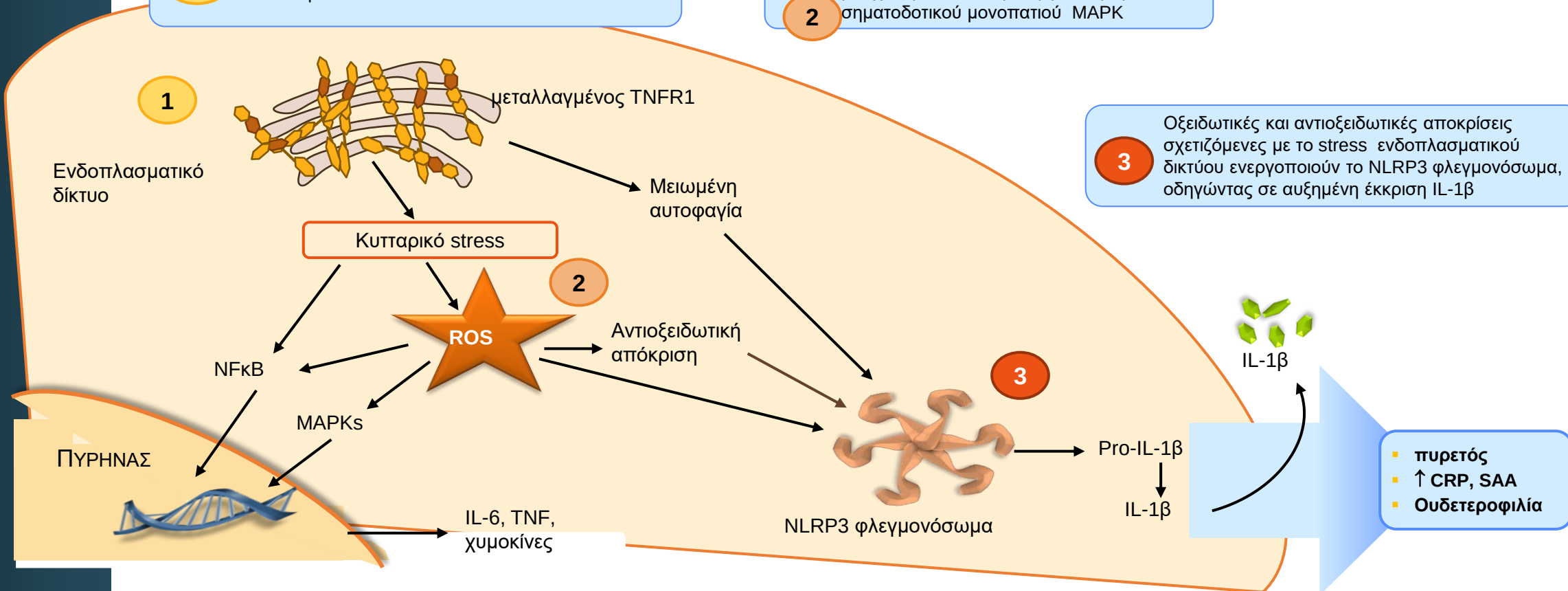
Συσσώρευση του μεταλλαγμένου TNFR1 στο ενδοπλασματικό δίκτυο

2

Αυξημένη παραγωγή ROS από τα μιτοχόνδρια και υπερενεργοποίηση του σηματοδοτικού μονοπατιού MAPK

3

Οξειδωτικές και αντιοξειδωτικές αποκρίσεις σχετιζόμενες με το stress ενδοπλασματικού δικτύου ενεργοποιούν το NLRP3 φλεγμονόσωμα, οδηγώντας σε αυξημένη έκκριση IL-1β



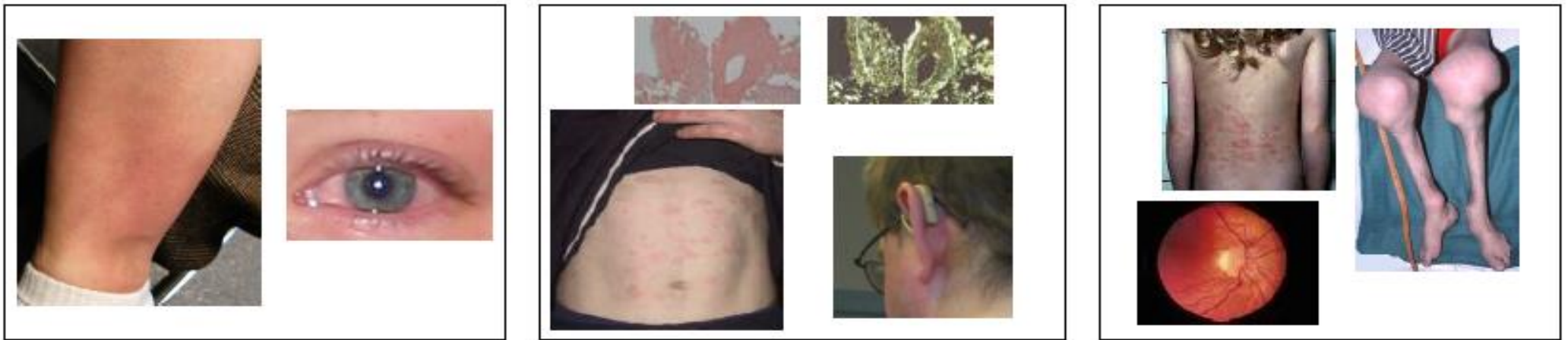


Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS)

1. Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS) (Ματαλλάξεις NLRP3/NLRP12)
2. Muckle-Wells syndrome (MWS) (Μετάλλαξη NLRP3)
3. Chronic infantile neurologic, cutaneous, articular (CINCA) syndrome (neonatal-onset multisystem inflammatory disease [NOMID]) (Μεταλλάξεις του NLRP3 γονιδίου)

Εύρος κλινικής εικόνας



Recurrent bouts or persistent inflammation

FCAS Cold sensitivity
Urticarial rash
FCAS Conjunctivitis

MWS

MWS

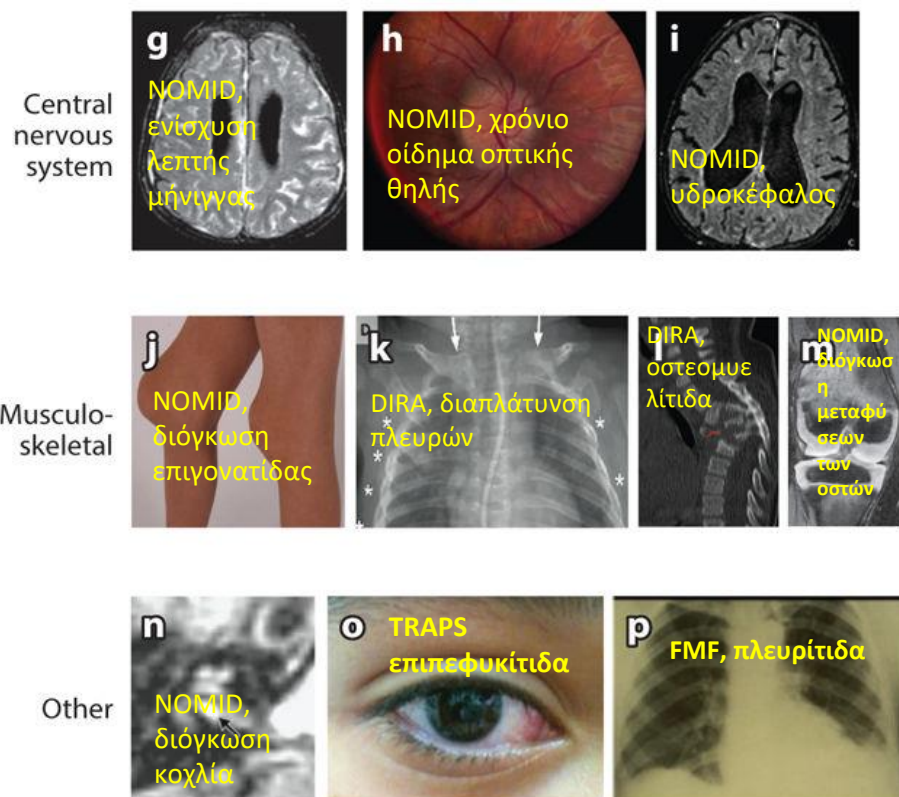
Arthritis
Aseptic meningitis
Neurosensory hearing loss
Amyloidosis



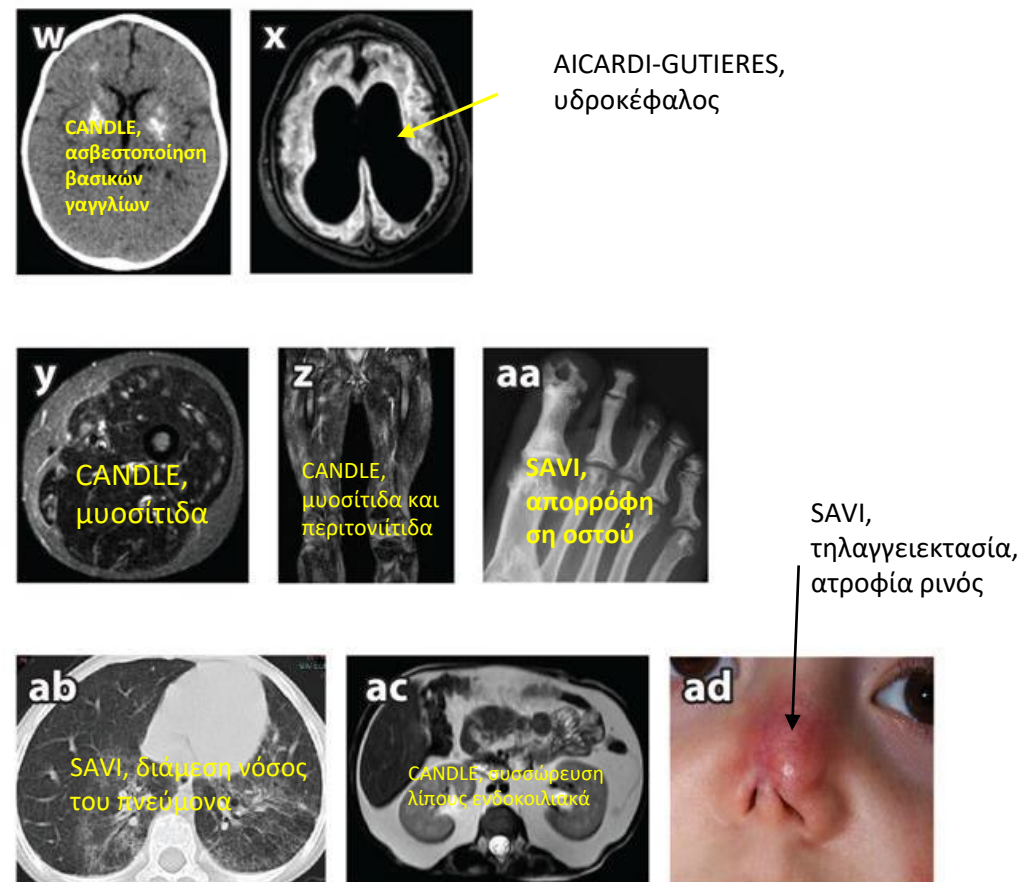
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Κλινικές εικόνες αυτοφλεγμονωδών συνδρόμων (2)

Μεσολαβούμενες από IL-1β



Μεσολαβούμενες από IFN-1





Νόσοι που προκαλούνται από ενεργοποίηση του Φλεγμονοσώματος

- Ουρική αρθρίτιδα
- Νεανική ρευματοειδής του ενήλικος (Νόσος του Still)
- Οικογενής μεσογειακός πυρετός
- Κρυοπυρηνοπάθειες
 - Οικογενής ουρτικάρια (βραχείας διάρκειας αυτοπεριοριζόμενα επεισόδια πυρετού, αρθραλγίες, εξανθήματα, κόπωση, υπνηλία)
 - Σύνδρομο Muckle-Wells (Ουρτικάρια, κώφωση, αμυλοείδωση του νεφρού, αρθρίτιδα)
 - Χρόνιο βρεφικό νευρο-δερματο-αρθρικό σύνδρομο (εξάνθημα και σοβαρή αρθρίτιδα από την βρεφική ηλικία)
- Σύνδρομο TRAPS
- Σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγου σχετιζόμενο με μεταλλάξεις του NLRP4 της υπομονάδας NACHT (Υποτροπιάζοντες πυρετοί, ηπατίτιδα, σπληνομεγαλία, θρομβοφιλία)



Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

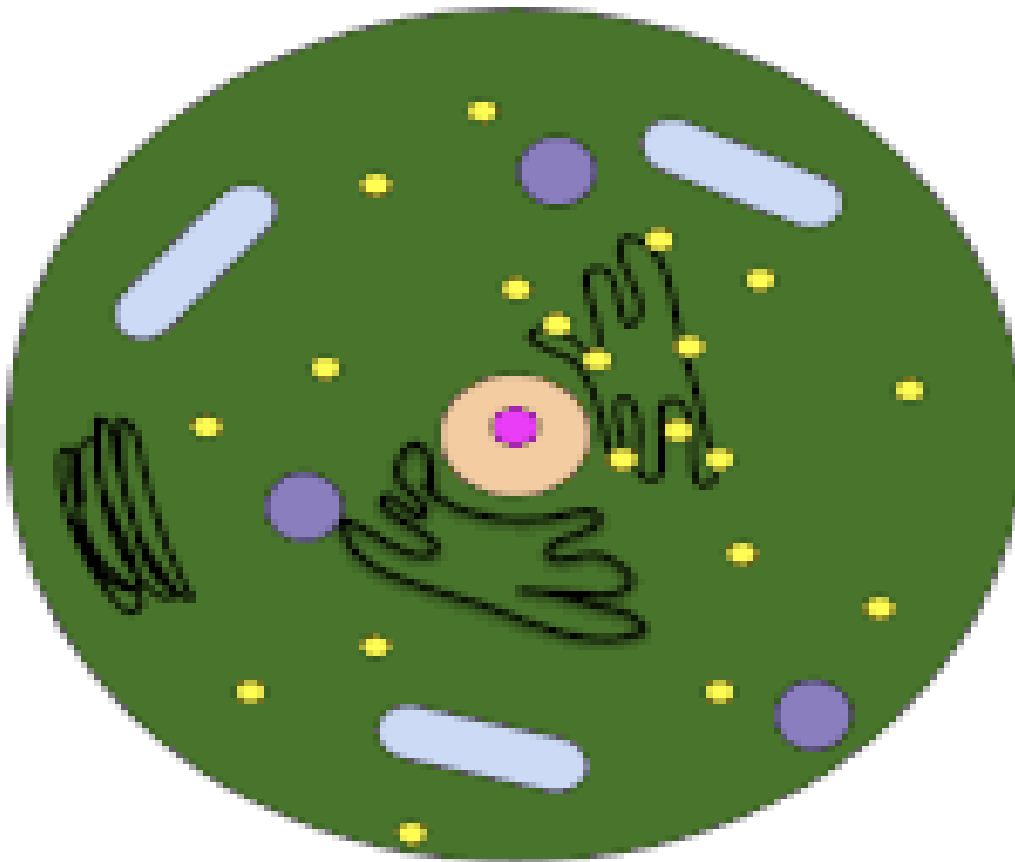
Φλεγμονή επαγόμενη από διάφορους τύπους κυτταρικού θανάτου

Βασική αρχή: όλα τα κυτταρικά στοιχεία του κυττάρου που
πεθαίνει πρέπει να φαγοκυτταρώνονται άμεσα



Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Απόπτωση: Ένα μοριακό πρόγραμμα κατά το οποίο το κύτταρο αποφασίζει να αυτοκτονήσει





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

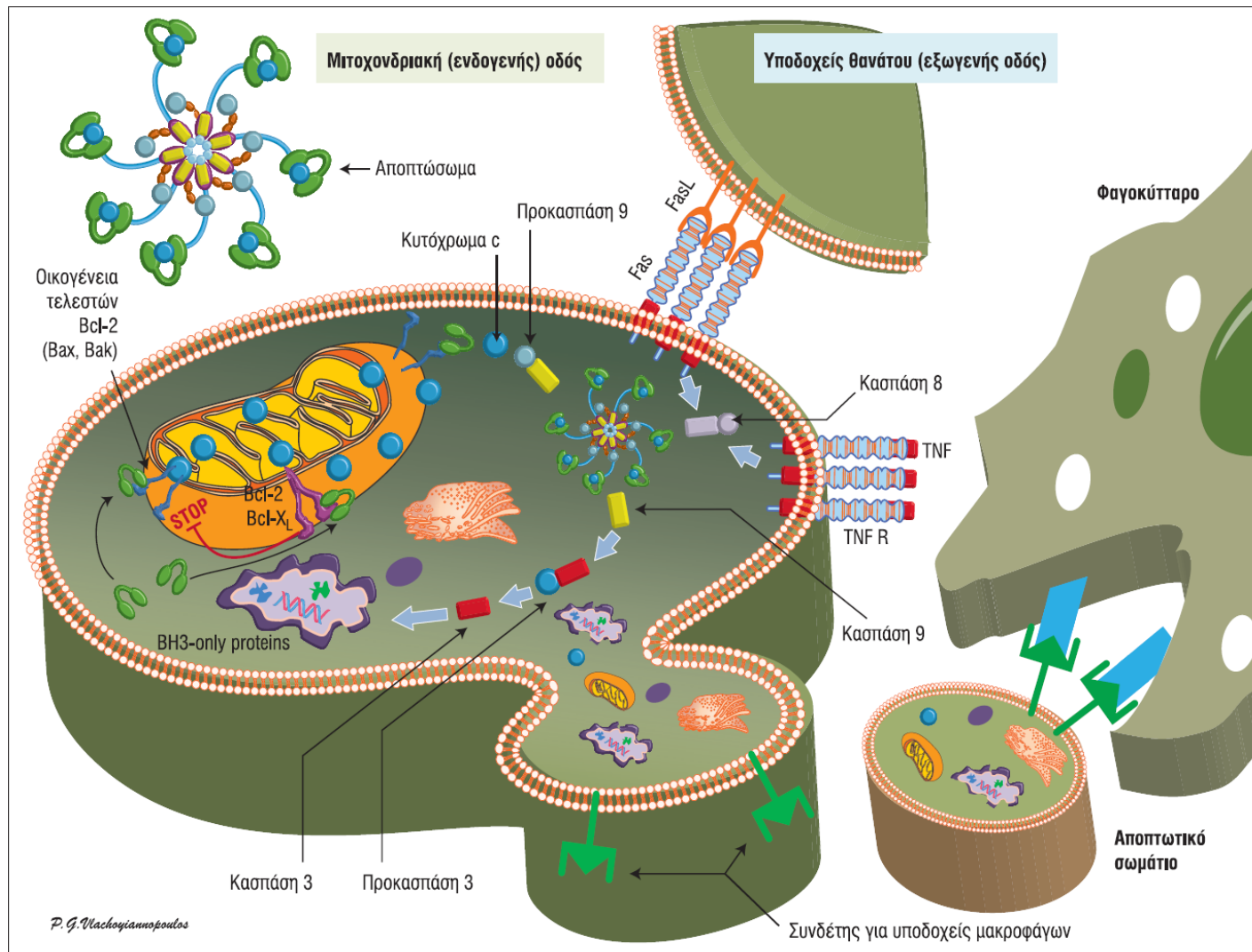
Μηχανισμοί απόπτωσης: ενδογενής/ εξωγενής

Bcl-2 (B-cell lymphoma 2):
αναστολέας απόπτωσης

Bax: Apoptosis regulator BAX,
γνωστή και ως bcl-2-like protein 4,
ευδοώνει την δημιουργία οπών στο
τοιχώμα των μιτοχονδρίων και την
απελευθέρωση κυτοχρώματος c

Bak: Bcl-2 homologous
antagonist/killer: ευδοώνει την
δημιουργία οπών στο τοίχωμα των
μιτοχονδρίων και την
απελευθέρωση κυτοχρώματος c

Bcl-xL: B-cell lymphoma-extra large
(Bcl-xL): αναστολέας της απόπτωσης





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

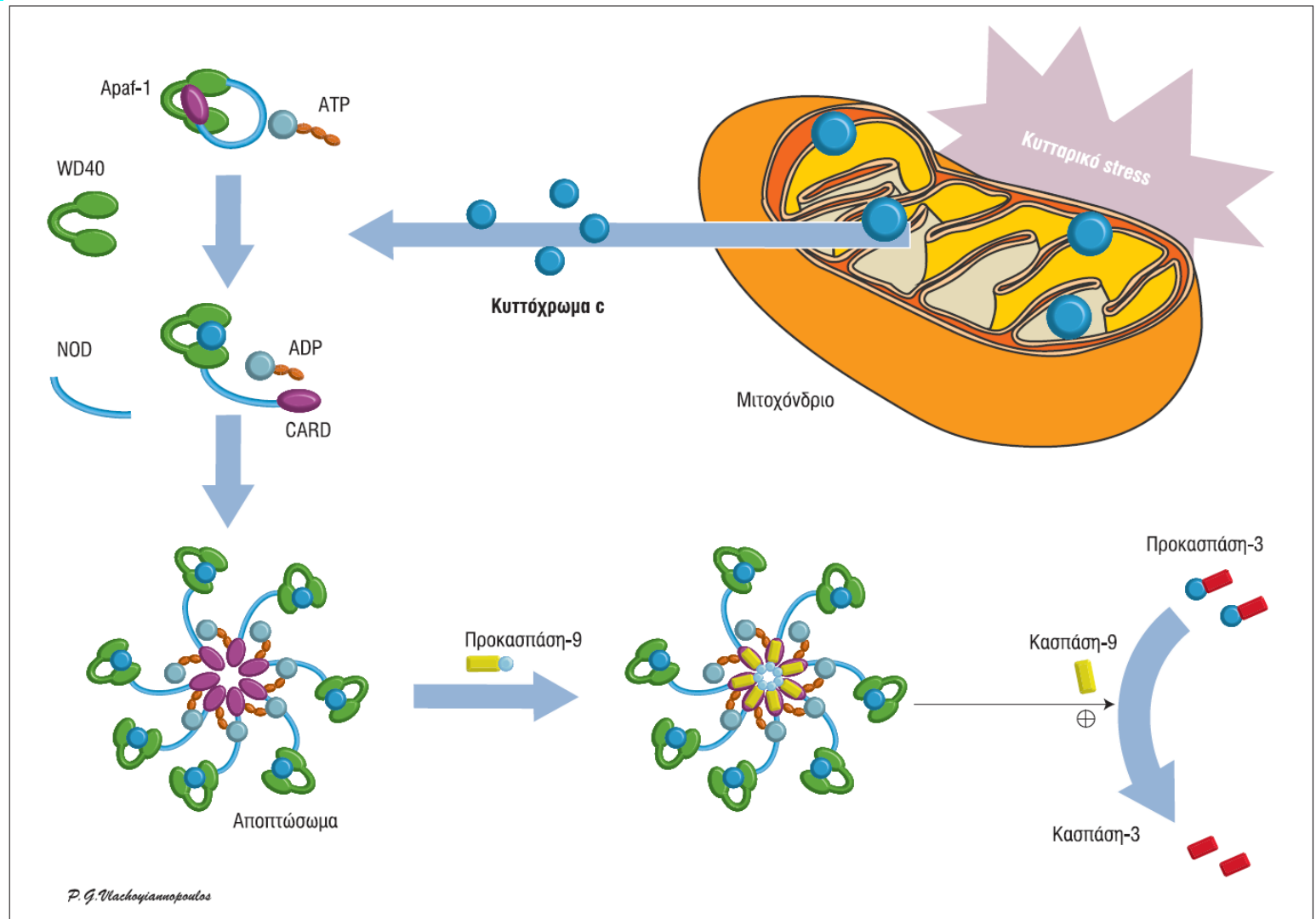
Ενδογενής μηχανισμός απόπτωσης

Apaf: Apoptotic protease activating factor 1

WD40: βραχύ δομικό
μοτίβο 40 αμινοξέων που
συχνά τελειώνει σε
τρυπτοφάνη-ασπαρτικό
(W-D) διπεπτίδιο

CARD: caspase
recruitment domain

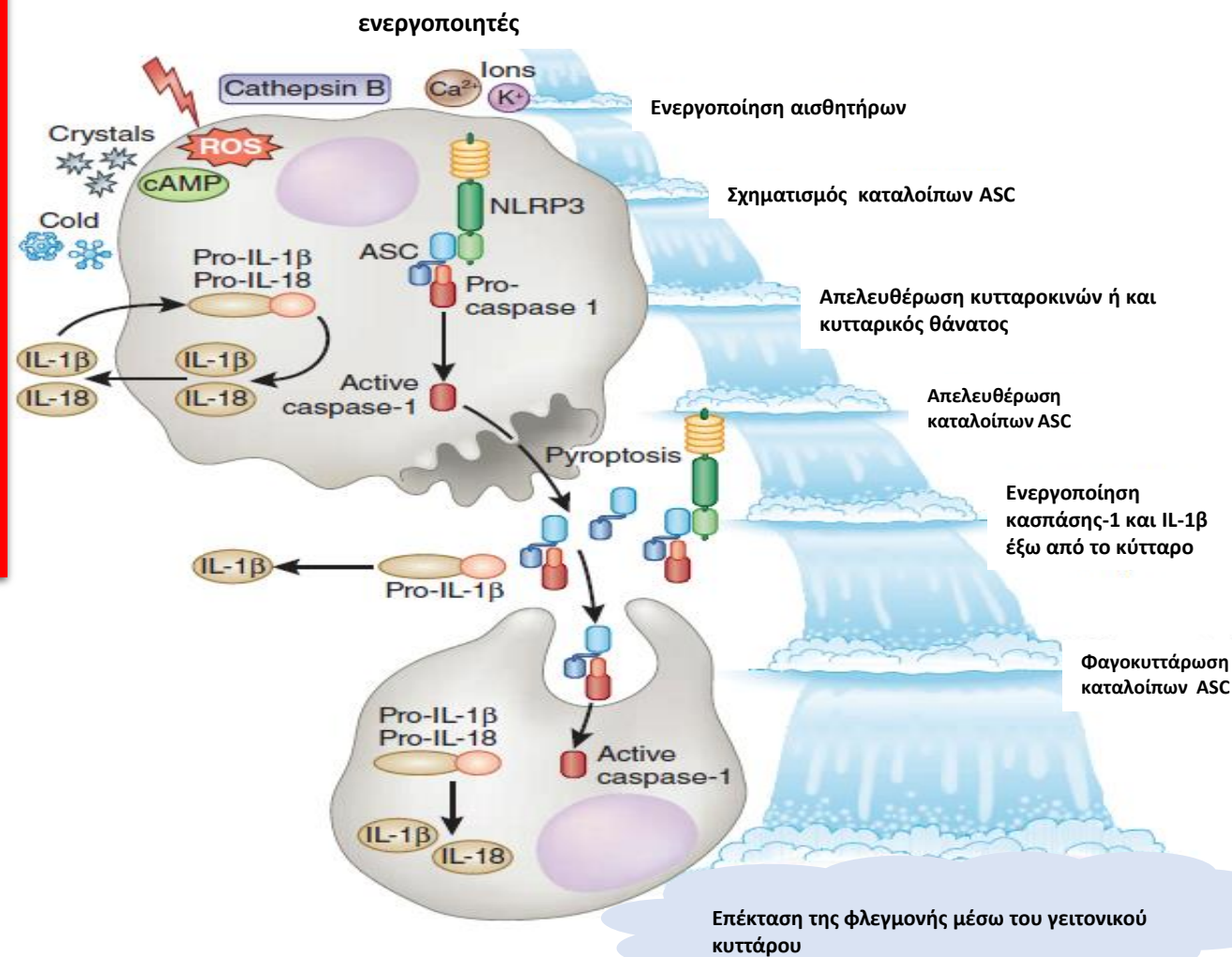
Caspase: cysteine-
aspartic proteases





Πυρόπτωση: Ένας τύπος κυτταρικού θανάτου για προστασία του ξενιστή από ταχέως πολλαπλασιαζόμενα παράσιτα εντός του μολυσμένου κυττάρου

Πυρόπτωση: Μια υπερβολική διέγερση της παραγωγής IL-1 β μέσω ενεργοποίησης του φλεγμονοσώματος, που οδηγεί σε καταστροφή του κυττάρου και απελευθέρωση ενεργοποιημένης πρωτεΐνης ASC που ενεργοποιεί την προ-IL1 β ακόμη και στο εξωκυττάριο περιβάλλον και δρα στα διπλανά άθικτα κύτταρα.





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Μηχανισμοί νεκρόπτωσης και απόπτωσης

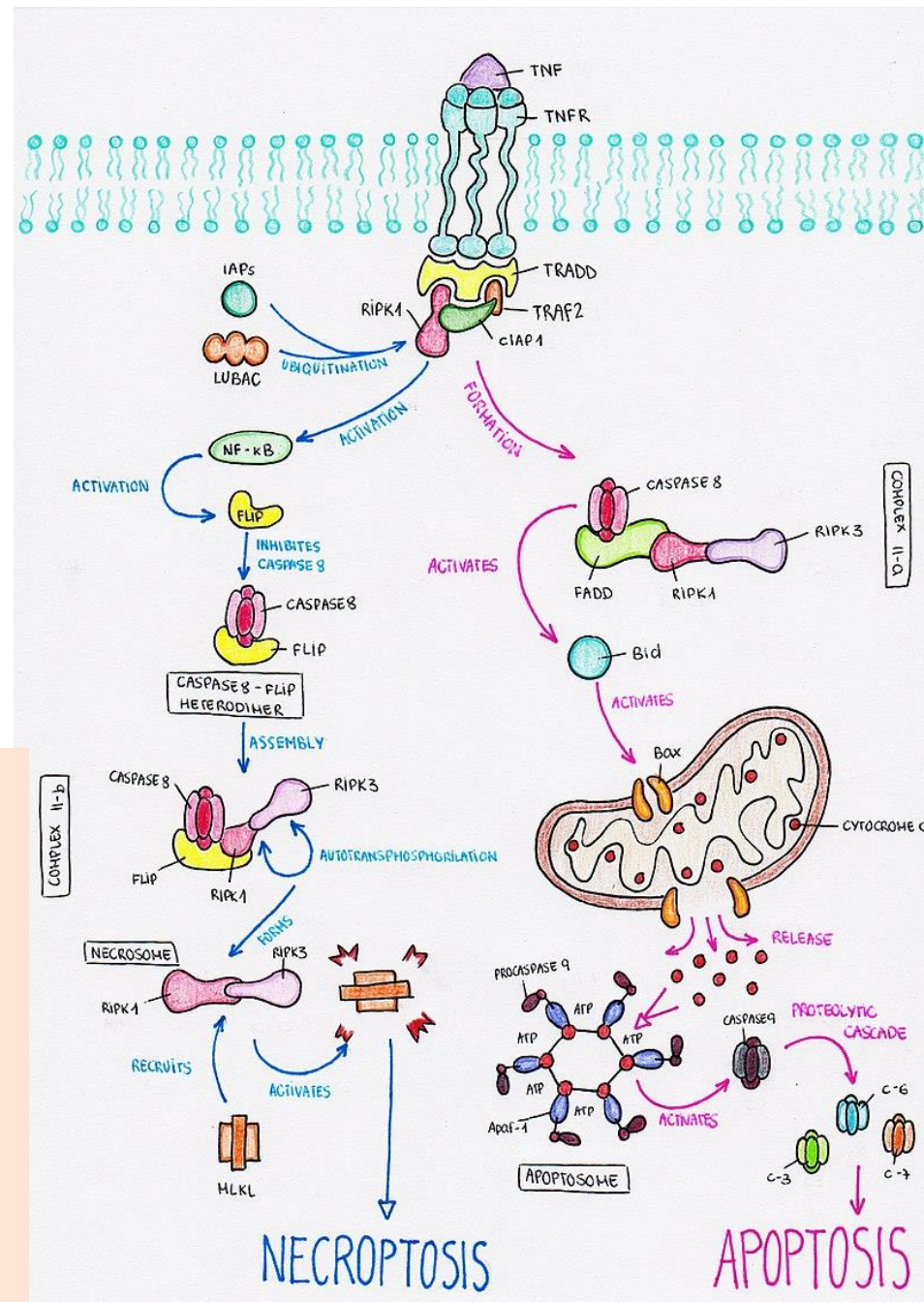
Νόσοι που επάγονται με νεκρόπτωση

- ✓Alzheimer's disease
- ✓Amyotrophic Lateral Sclerosis
- ✓CRIA syndrome (Cleavage-resistant RIPK1-induced autoinflammatory syndrome) fevers, swollen lymph nodes, severe abdominal pain, gastrointestinal problems, headaches

TNFR-1-associated death domain protein **TRADD**
Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1 (**RIPK1**)

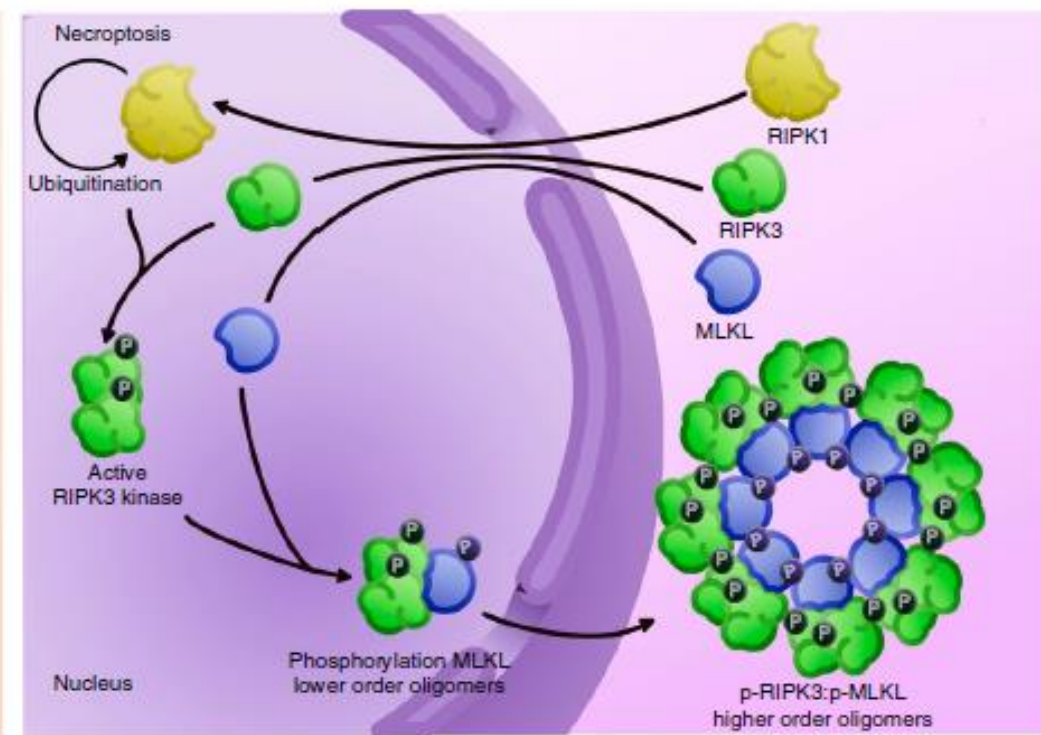
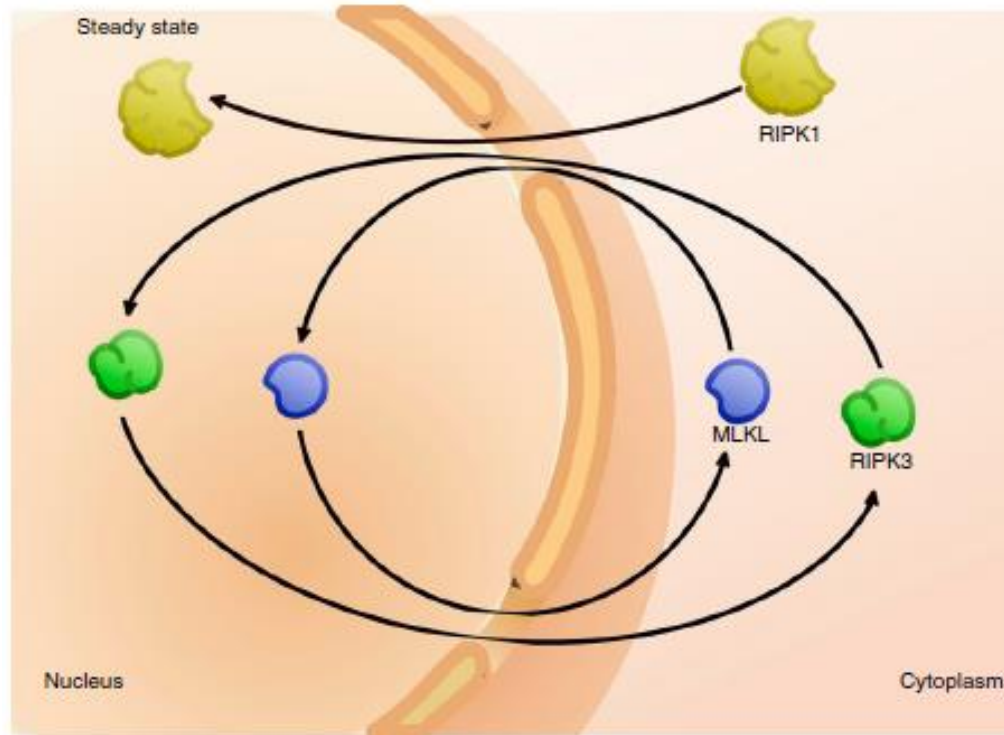
NF-kappa-B essential modulator (**NEMO**)
linear ubiquitin chain assembly complex (**LUBAC**)
Inhibitors of apoptosis proteins (**IAPs**)

FLICE-like inhibitory protein **FLIP**
Fas-associated death domain-like interleukin-1beta-converting enzyme (**FLICE**)
mixed lineage kinase domain-like protein (**MLKL**)





Το νεκρόσωμα σχηματίζεται μετά από φωσφορυλίωση των κινασών RIPK3 και MLKL και τότε το σύμπλεγμα εξέρχεται του πυρήνος και πολυμερίζεται στο κυτταροδιάλυμα





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Η απο-συμπικνουϊτίνωση της Receptor interacting protein kinase 1 (RIP1) οδηγεί το κύτταρο σε απόπτωση αλλά η ταυτόχρονη αδρανοποίηση της κασπάσης-8 το οδηγεί σε νεκρόπτωση (νεκρόπτωση μέσω TNF-TNFR)

Tumor necrosis factor receptor type 1-associated DEATH domain protein (**TRADD**)

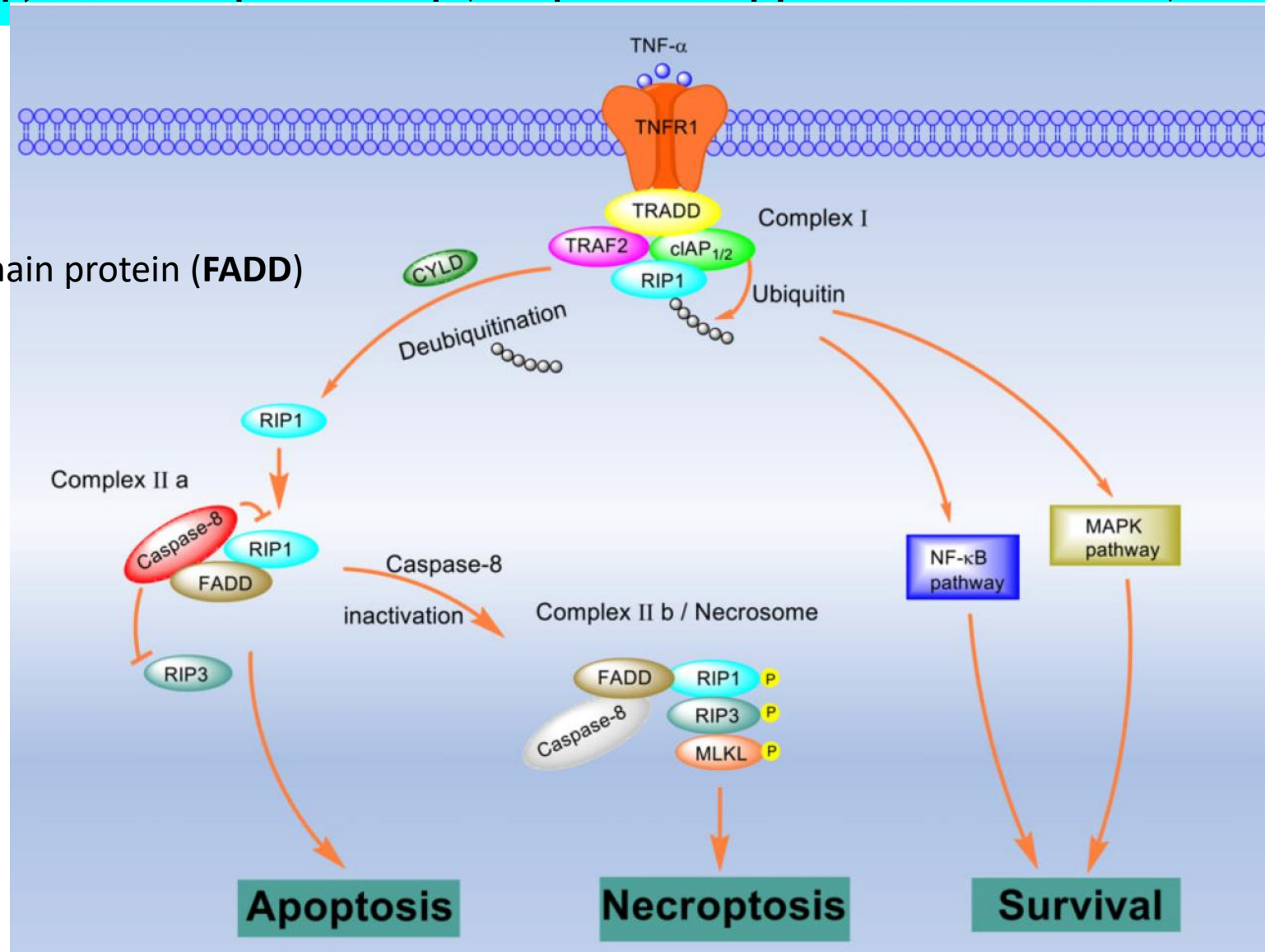
FAS-associated death domain protein (**FADD**)

FAS (also known as APO-1 or CD95) TNF receptor family of proteins

cellular inhibitor of apoptosis protein-1 (**cIAP-1**)

Receptor interacting protein kinase 1 (**RIP1**)

CYLD lysine 63 deubiquitinase
cylindromatosis (**CYLD**)
deubiquitinases (**DUBs**).





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

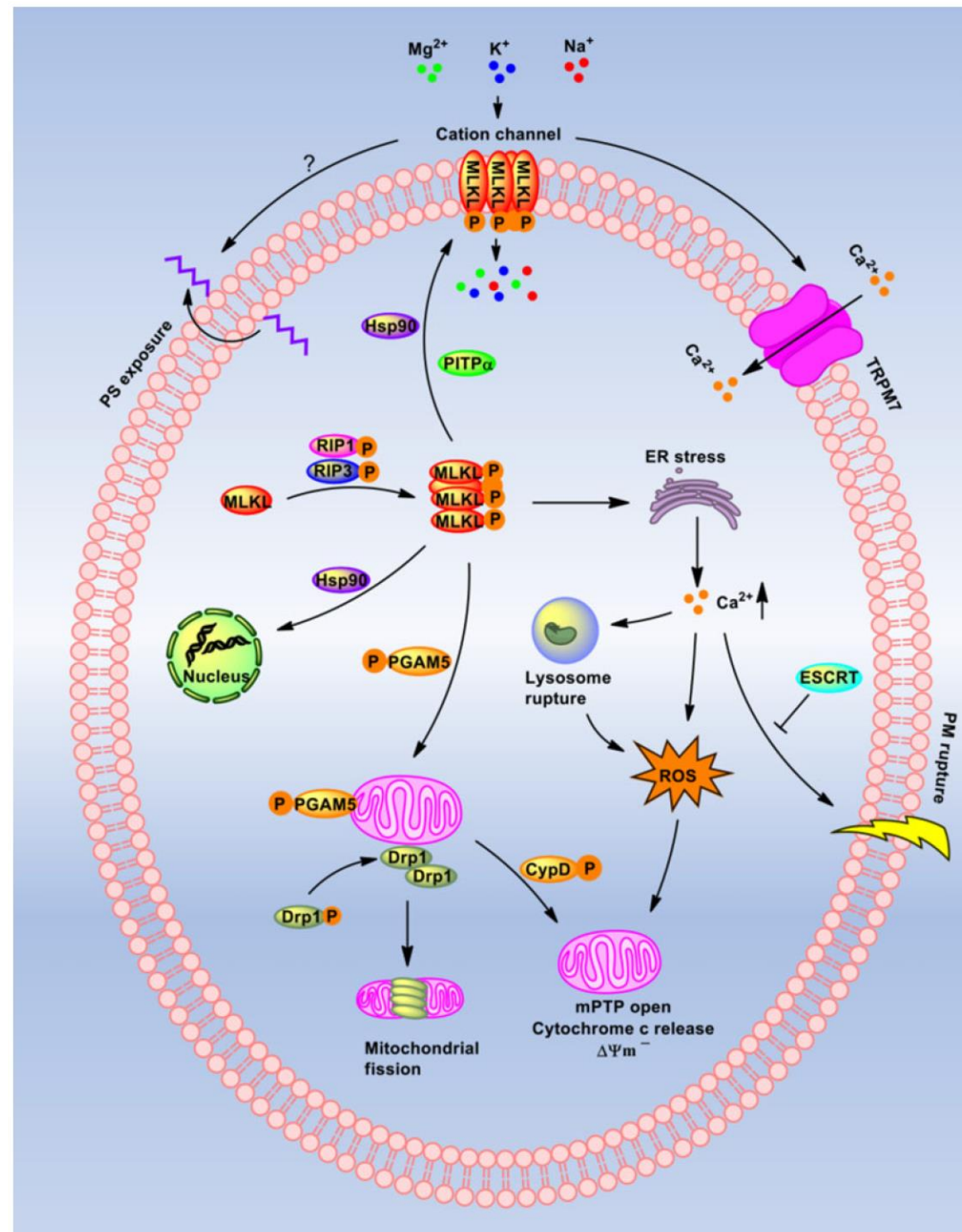
Νεκρόπωση μέσω MLKL

Eat-me signals are molecules exposed on the surface of a cell to induce phagocytes to phagocytose (eat) that cell:

- ✓ phosphatidylserine, oxidized phospholipids, sugar residues (such as galactose), deoxyribonucleic acid (DNA), calreticulin, annexin A1, histones and pentraxin-3 (PTX3)

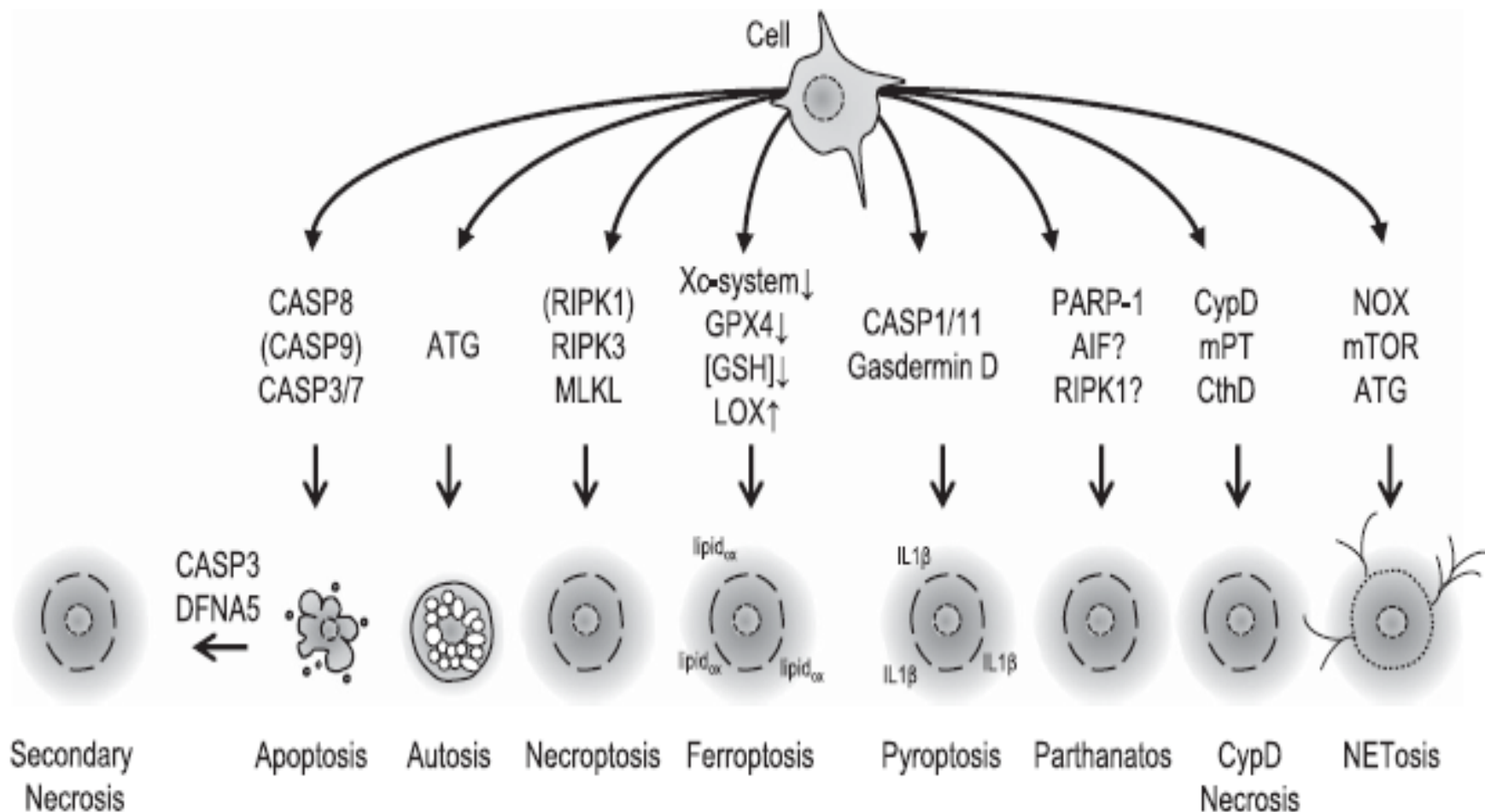
Find-me signals are molecules released by a cell to attract phagocytes to that cell by chemotaxis,

- ✓ the nucleotides: adenosine triphosphate (ATP), adenosine diphosphate (ADP), uridine triphosphate (UTP) and uridine diphosphate (UDP); the lipids: lysophosphatidylcholine (lysoPC) and sphingosine-1-phosphate (S1P); and the proteins (or peptides): fractalkine (CX3CL1), interleukin-8 (IL-8), complement components C3a and C5a, etc





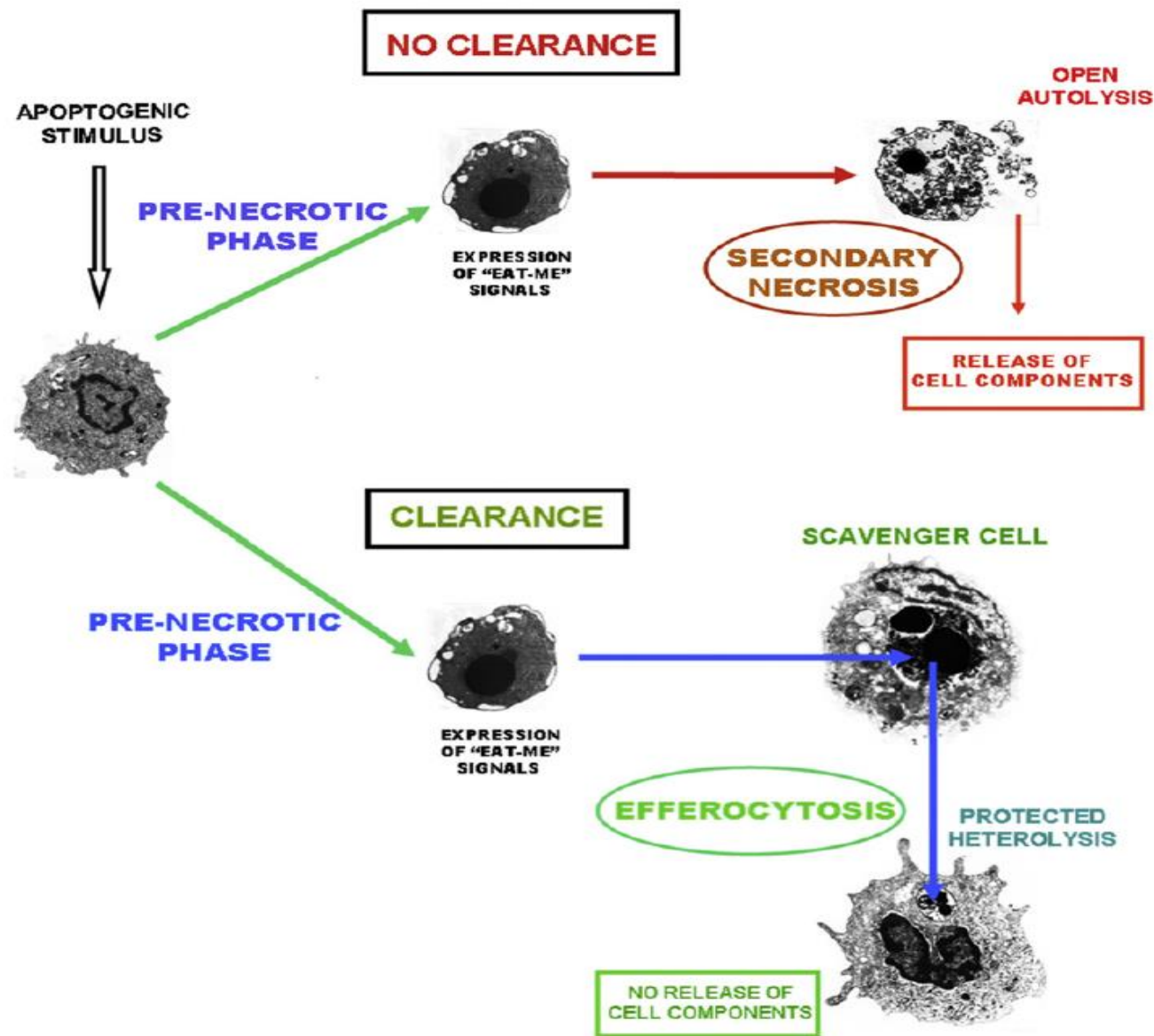
Τύποι κυτταρικού θανάτου





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Δευτεροπαθής
νέκρωση: Η
φυσική έκβαση
του
προγράμματος
απόπτωσης όταν
λείπει το κύτταρο-
σκουπιδοφάγος





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Η ανοσολογική απάντηση στα δευτεροπαθώς νεκρωθέντα κύτταρα

HMGB1 high mobility group protein B1,

FSAP factor VII activating protease,

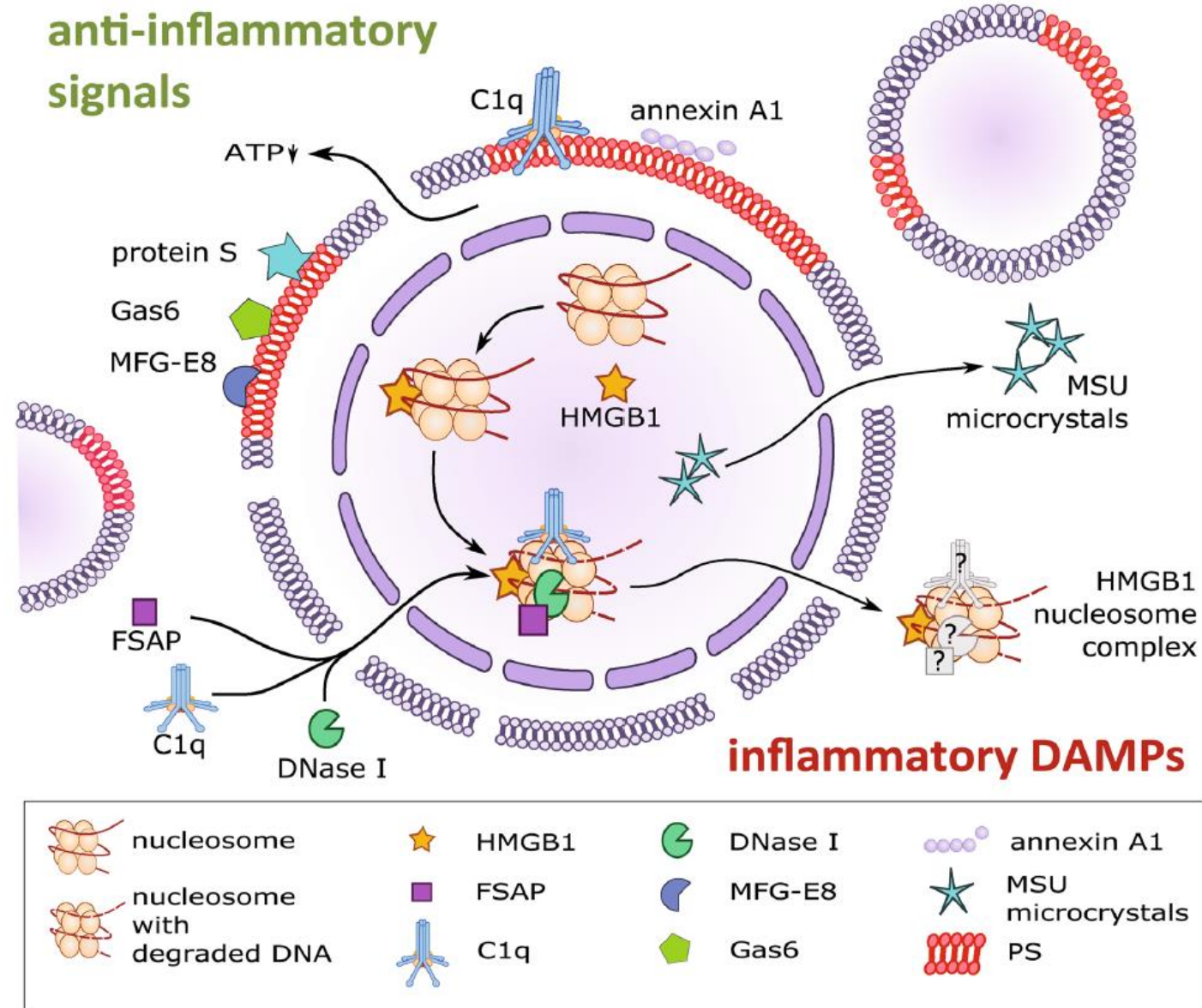
C1q complement component

MFG-E8 milk fat globule-EGF factor 8,

Gas6 growth arrest-specific 6,

MSU mono sodium urate,

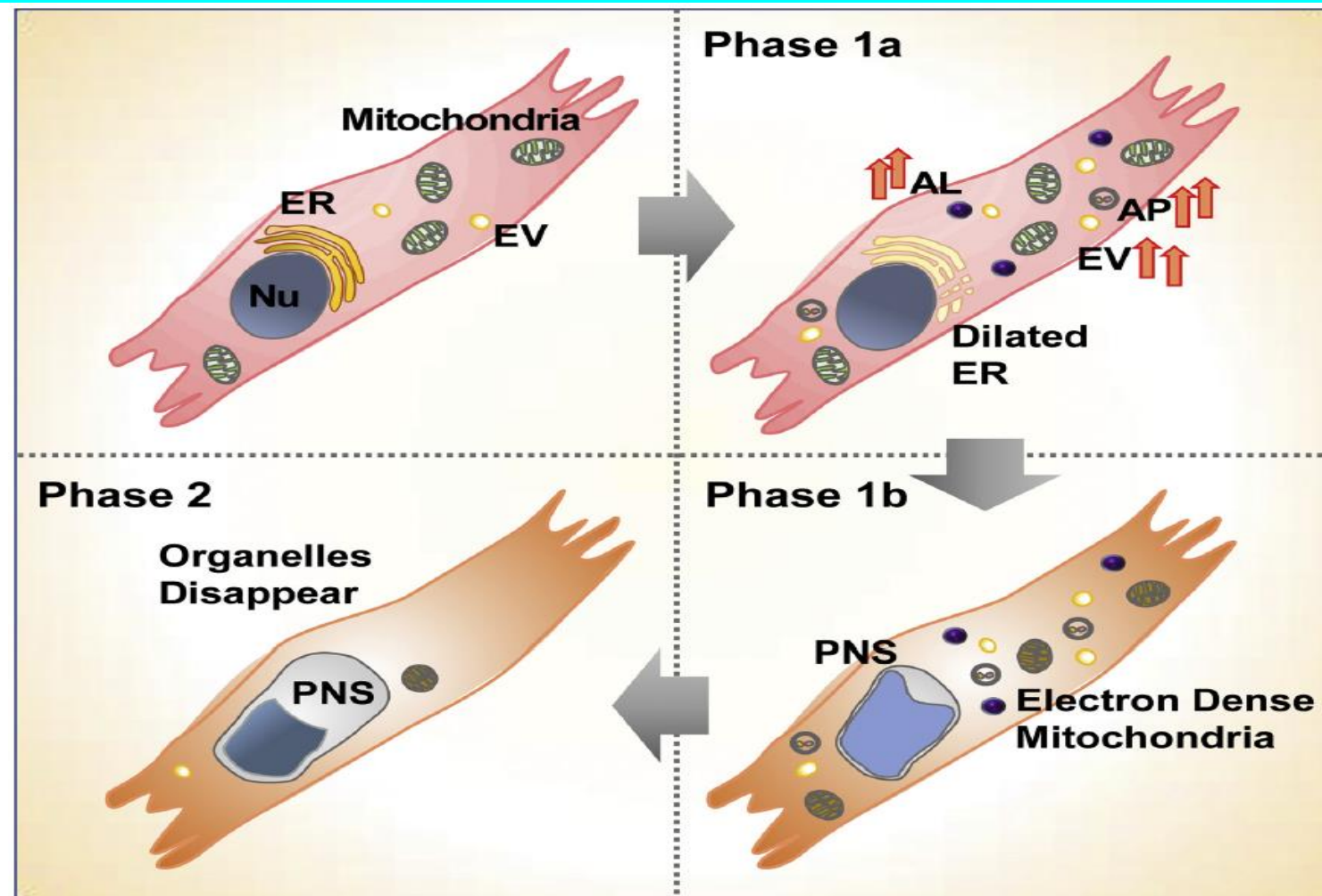
PS phosphatidylserine.





Autosis (αυτόλυσις): Τύπος κυτταρικού θανάτου οφειλόμενου σε υπερβολική ενεργοποίηση αυτοφαγικών μηχανισμών

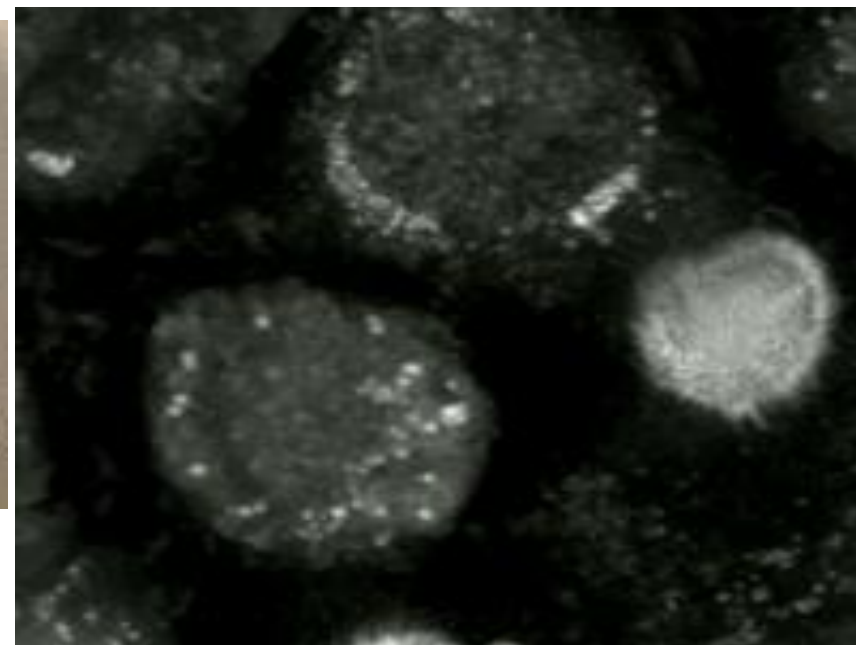
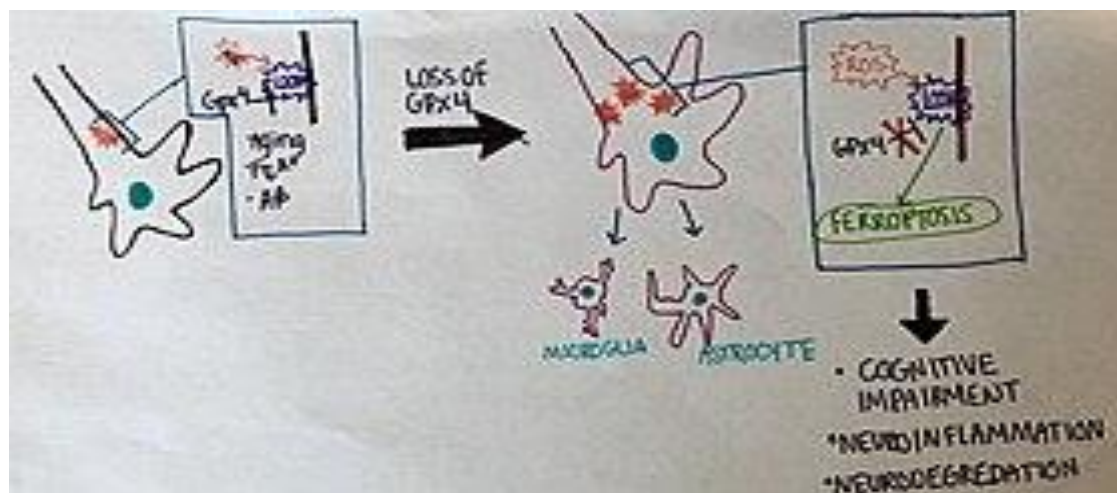
autophagosomes (APs),
autolysosomes (ALs),
empty vacuoles (EVs)





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Ferroptosis (σιδηρόπτωση): Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος οφειλόμενος σε ανεπάρκεια των οξειδωτικών μηχανισμών της γλουταθειόνης



Ανεπάρκεια των οξειδωτικών μηχανισμών της
γλουταθειόνης



Υπεροξείδωση λιπιδίων οφειλόμενη στο σίδηρο



Παραγωγή ROS



Κυτταρικός θάνατος



Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

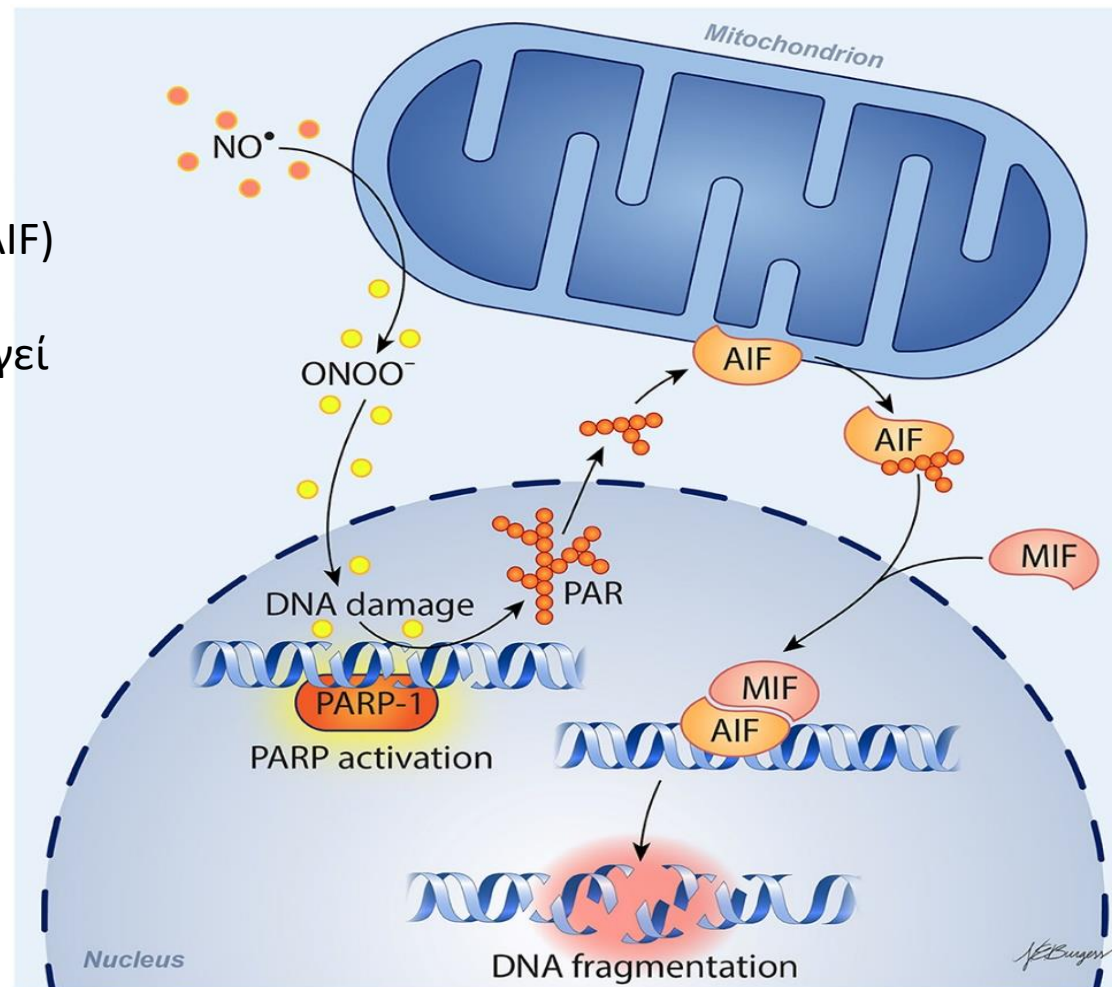
Parthanatos: Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος από συσσώρευση πολύ-ADP-πολυριβόζη-πολυμεράση (PAR)

Συσσώρευση πολύ-ADP-πολυριβόζη-πολυμεράση (PAR)

Μετατόπιση του apoptosis-inducing factor (AIF) σε σύμπλεγμα με τον macrophage migration inhibitory factor (MIF) στον πυρήνα που οδηγεί σε κατακερματισμό του DNA

Νοσήματα σχετιζόμενα με Parthanatos:

- Νόσος Parkinson
- Αρθρίτιδα
- Κολίτιδα
- Ηπατοτοξικότητα

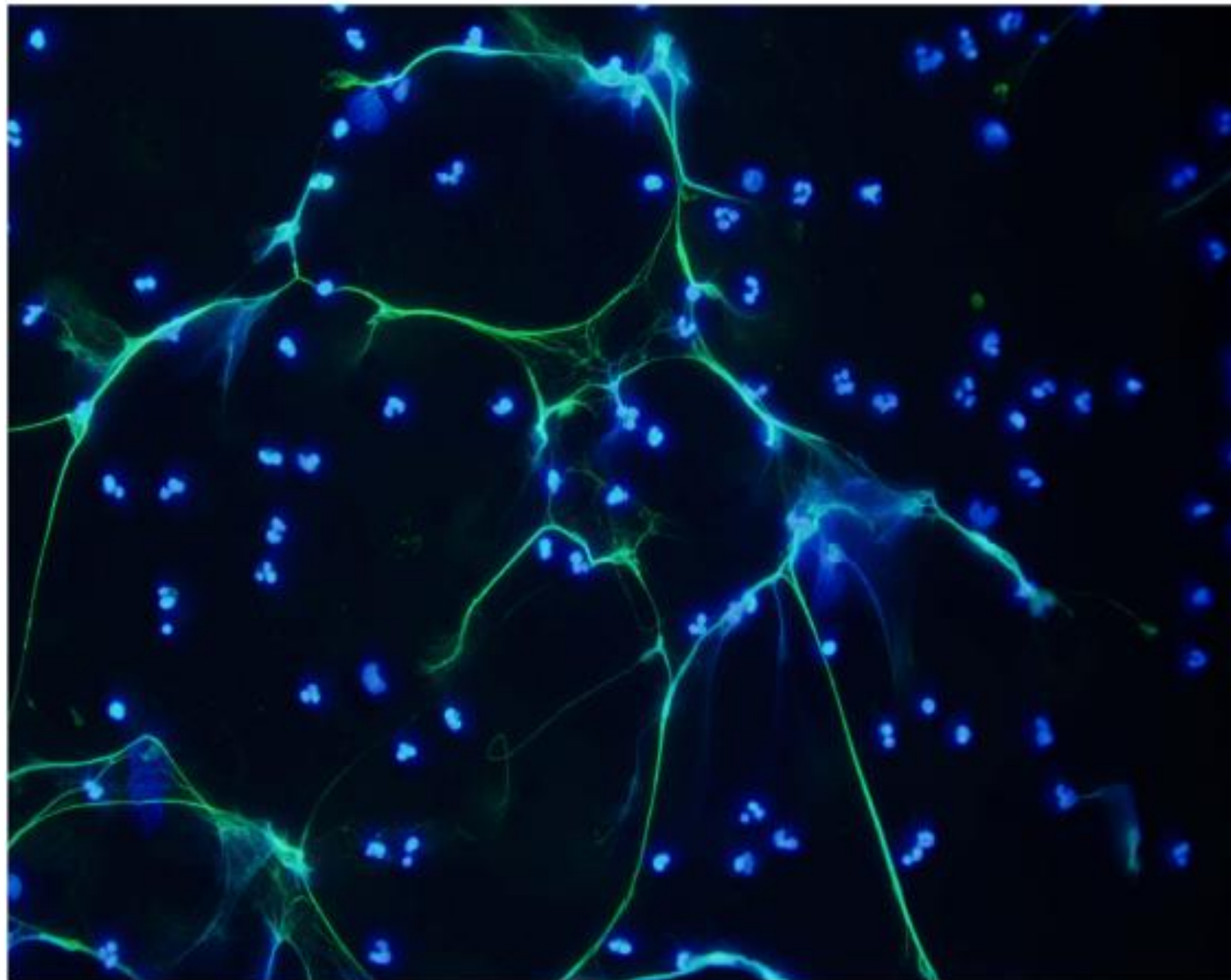




Αντιπροσωπευτικές εικόνες
NETs που παράγονται in
vitro από LPS σε ανθρώπινα
ουδετερόφιλα. Τα NETs
Εμφανίζονται με
συνδυασμένη χρώση
ελαστάσης (πράσινη) και
πυρηνικού υλικού (DAPI,
μπλε).
Μεγέθυνση 40X.

*NETs: Neutrophil extracellular
traps (εξωκυττάρια παγίδες
ουδετεροφίλων)*

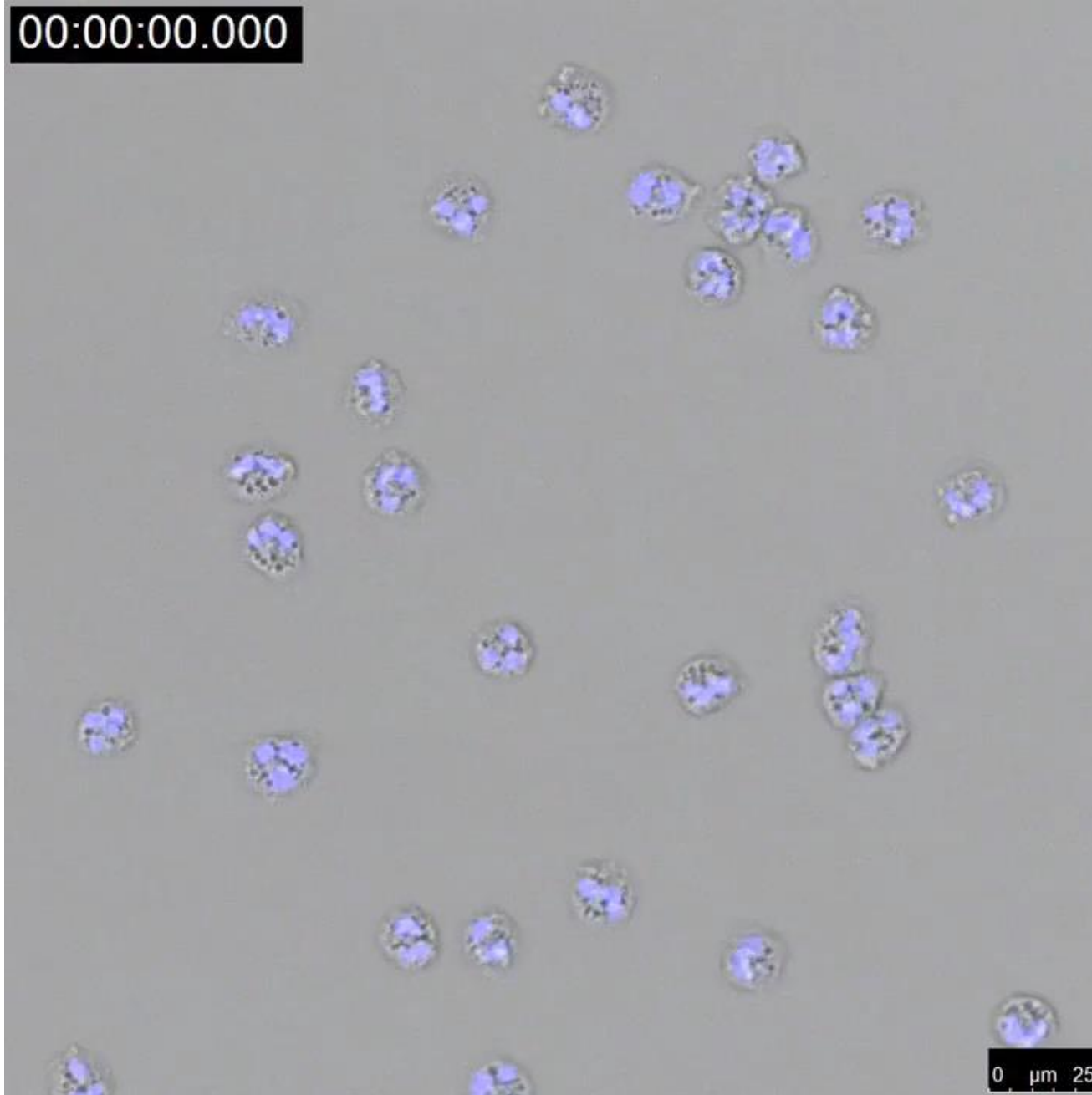
*Kaplan M, and Radic M. J
Immunol. 2012 September
15; 189(6): 2689–2695.
doi:10.4049/jimmunol.1201
719.*





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

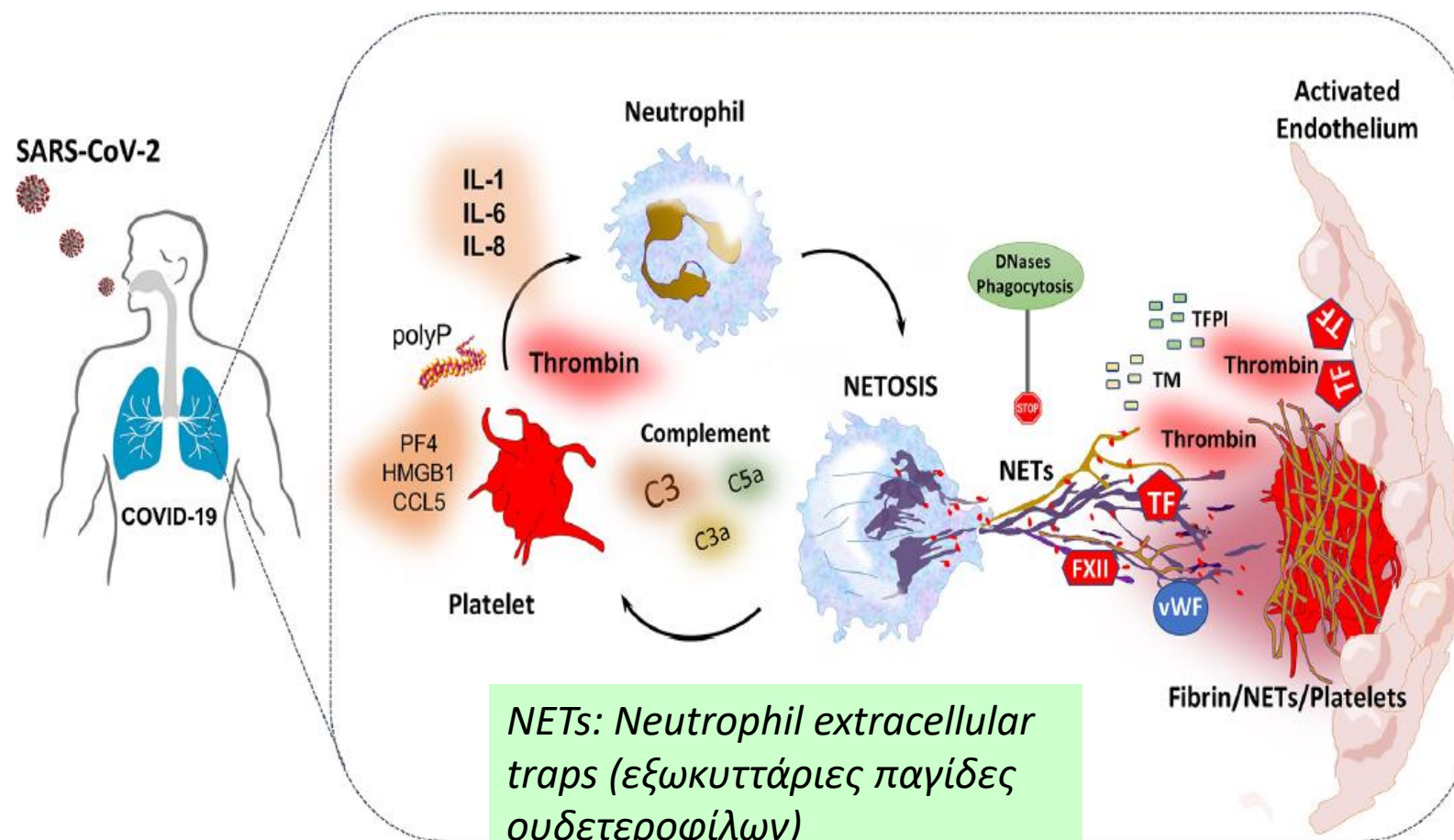
Neutrophils
stimulated with
phorbol-myristic
acetate (PMA)
undergo netosis





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Ένα παράδειγμα ενεργοποίησης των πολυμορφοπυρήνων: Ο ιός SARS-CoV-2 επάγει την δημιουργία των NETs





Σύγκριση των διαφόρων τύπων κυτταρικού θανάτου

Table 1 The brief comparison of several types of necrosis.

Items	Biological features	Stimuli	Key molecules	Inhibitors
Necroptosis	RIP1/RIP3/MLKL activation	TNF, Fas, TRAIL ligand, dsRNA, dsDNA, IFN- γ , etc.	RIP1, RIP3, MLKL	Necrostatin-1 (Nec-1), GSK-843, GSK-872, GSK-840, TAK-632, NTB451, necrosulfonamide (NSA)
MPT-dependent necrosis	Mitochondrial swelling/rupture, permeability of IMM increase	Oxidative stress, ion overload	p53, CYPD, ANT, VDAC, F1FO ATP synthase	Cyclosporin A, sanglifehrin A, DS44170716, NIM-811, Debio025
Parthanatos	PARP1 overexpression, nuclear condensation	Oxidative stress, excitotoxic stress, genotoxic stress	PARP1, AIF	Olaparib, 4MF
Ferroptosis	GSH depletion, iron-dependent lipid ROS accumulation, system χ_c^- inhibition	Erastin, RSL3/5, SAS, Sorafenib	System χ_c^- , GSH, GPX4	Ferrostatin-1, 16-86, liproxstatin
Oxytosis	GSH depletion, lipid ROS accumulation, system χ_c^- inhibition, Ca^{2+} influx	Glutamate	System χ_c^- , GSH, GPX4, cGMP, AIF	C16, CdCl ₂ , LaCl ₂ , DIDS, sulfite
Pyroptosis	Caspase-1/caspase-11 activation, PM rupture	Bacterial infection, LPS	Caspase-1, caspase-11, GSDMD	AC-YVAD-CMK, Z-YVAD-FMK, VX-765
NETosis	Intracellular contents release, NET formation, chromatin unfolding	Bacterial infection, sterile inflammation, LPS	NETs, ROS, NOX, NE, MPO, histones	THIQs, Cl-amidine, Trolox, Tempo



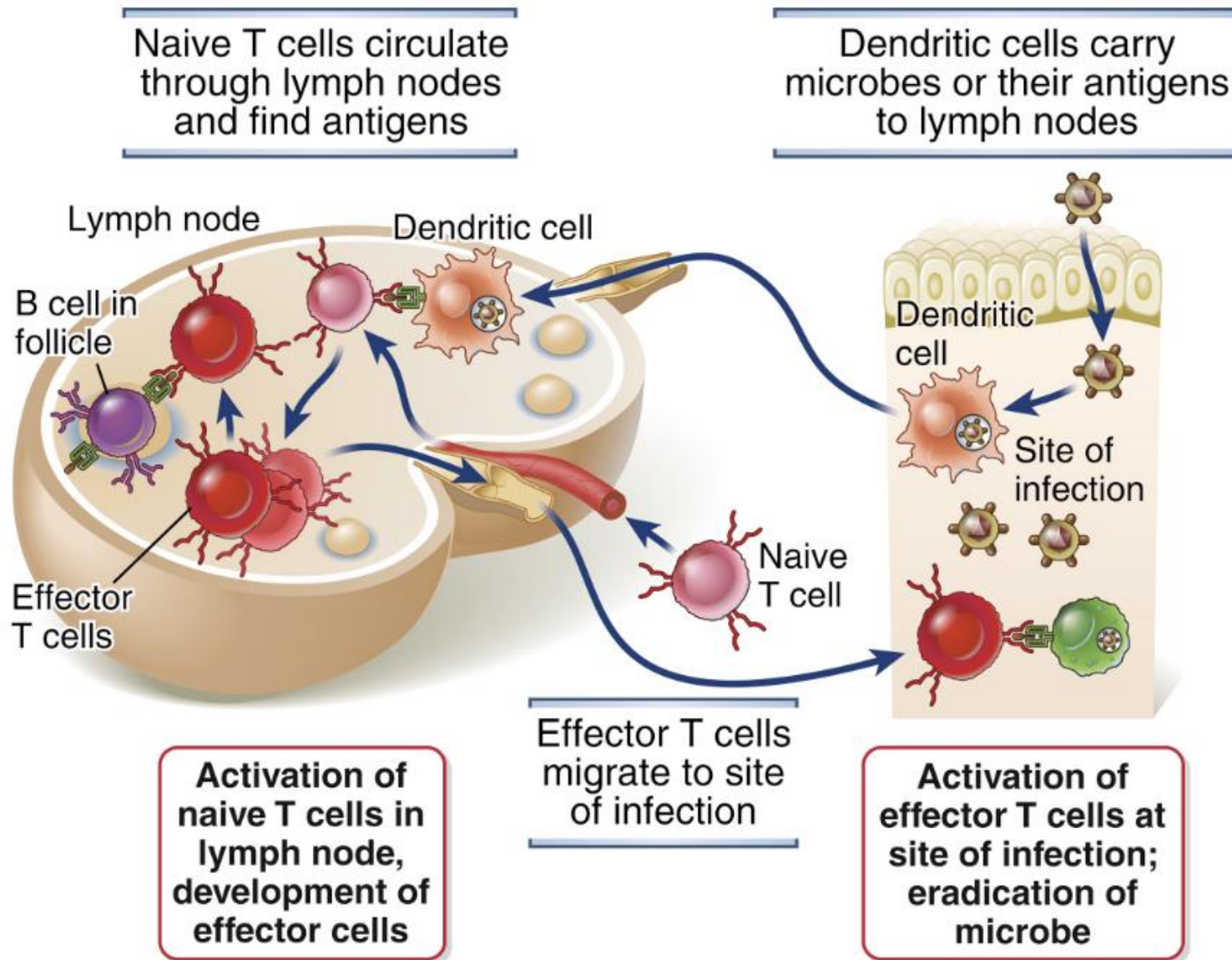
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Φλεγμονή μέσω κυτταροκινών και
κυττάρων της ειδικής ανοσίας



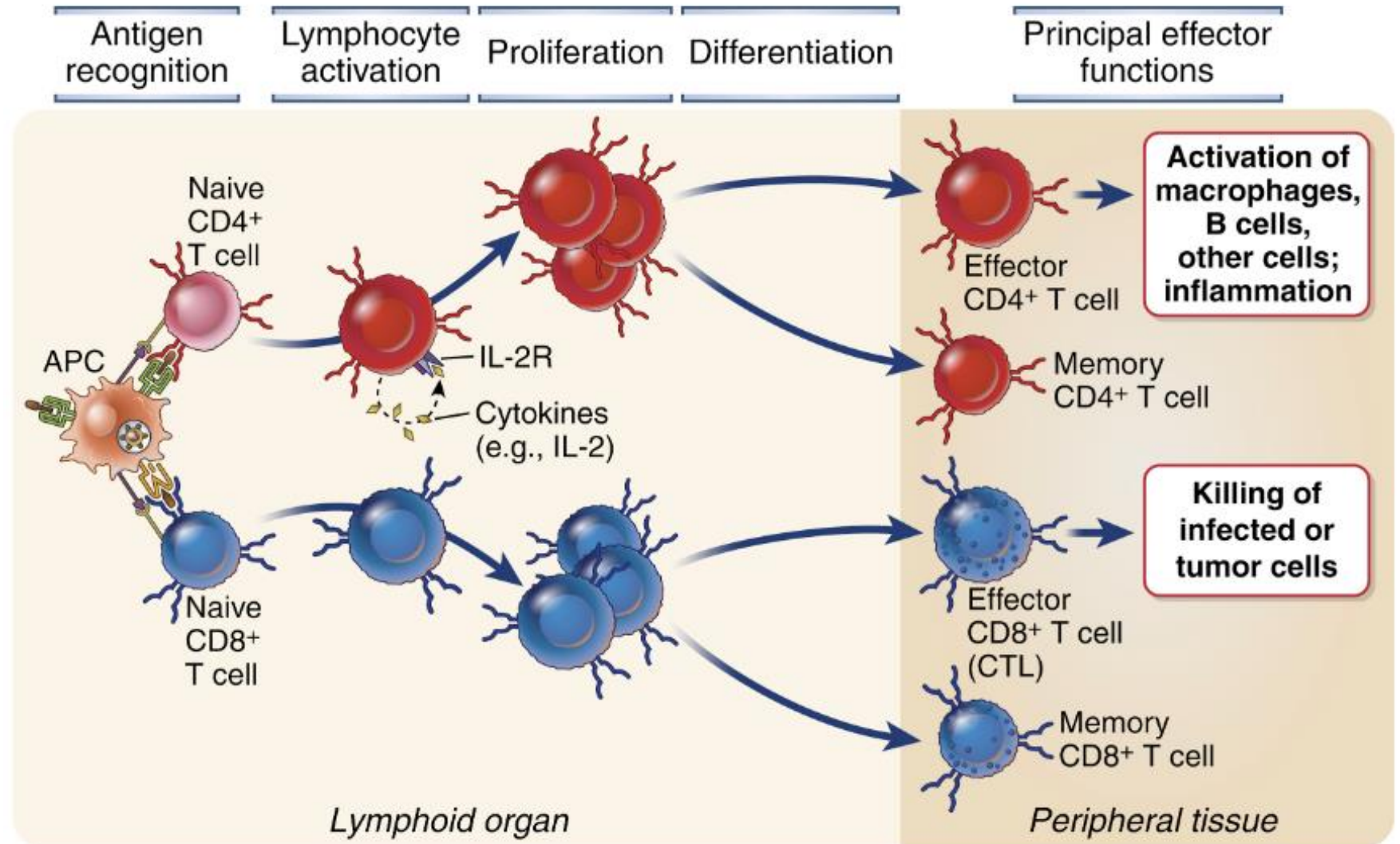
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Τα αθώα Τ κύτταρα γίνονται δραστικά αφού συναντήσουν αντιγόνο στο λεμφαδένα



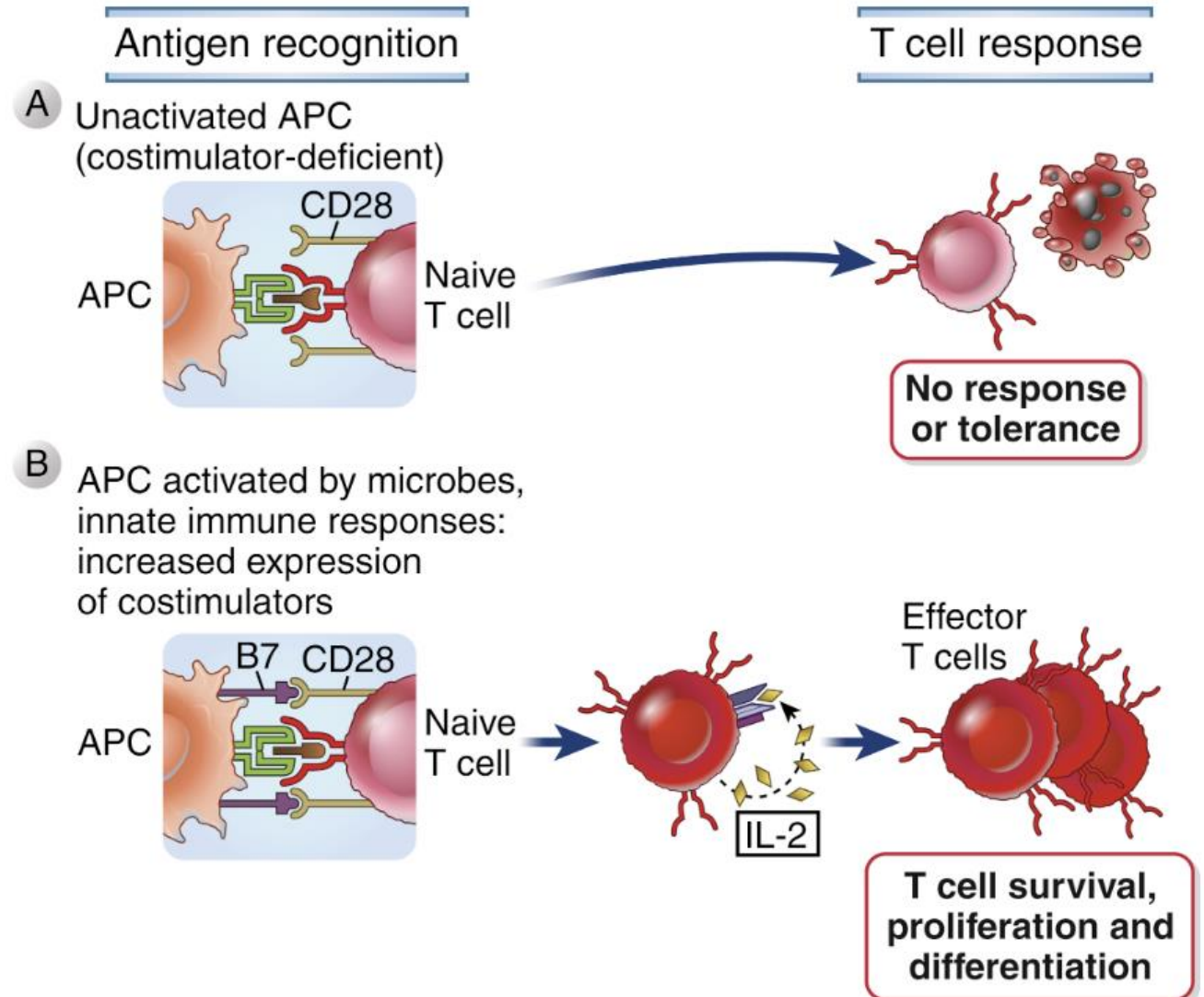


Η αλληλουχία των γεγονότων μετά την αναγνώριση του αντιγόνου



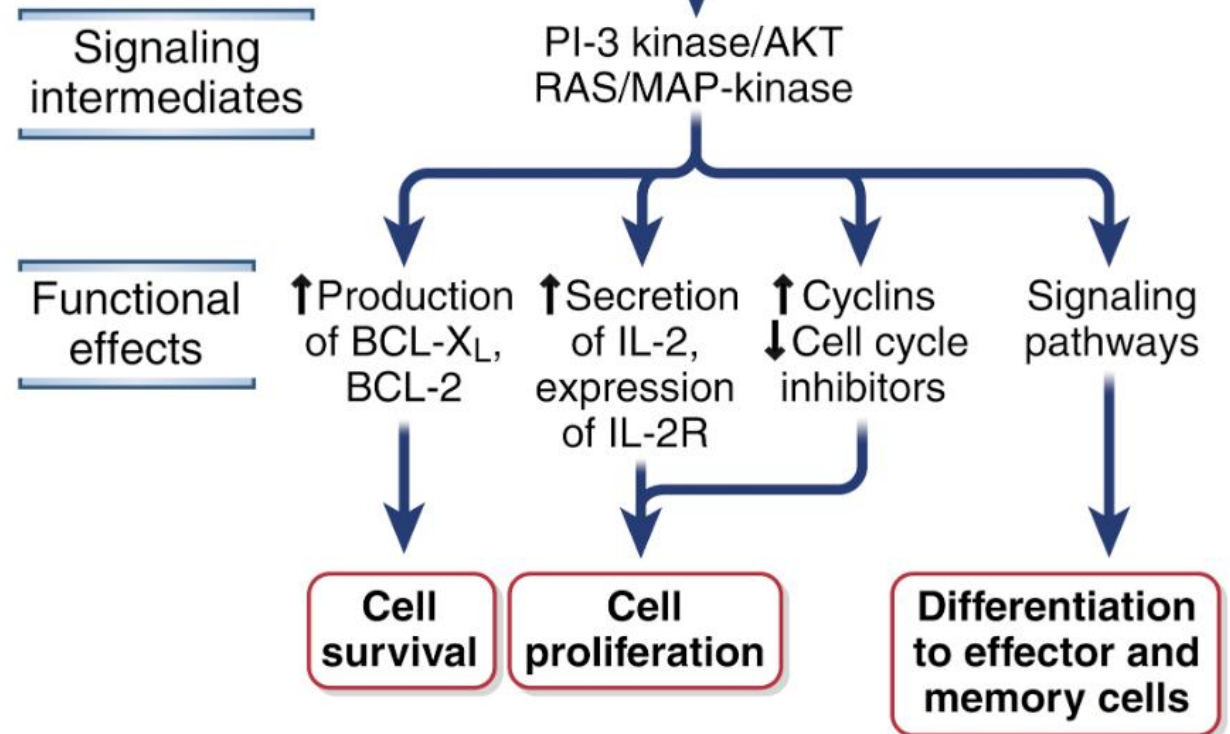
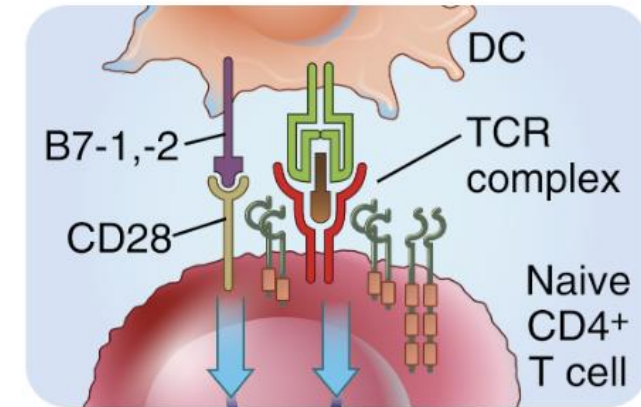


Τα συνδιεγερτικά μόρια είναι απαραίτητα για την αρχική ενεργοποίηση του T κυττάρου





Μηχανισμοί συνενεργοποίησης του T κυττάρου από το CD28

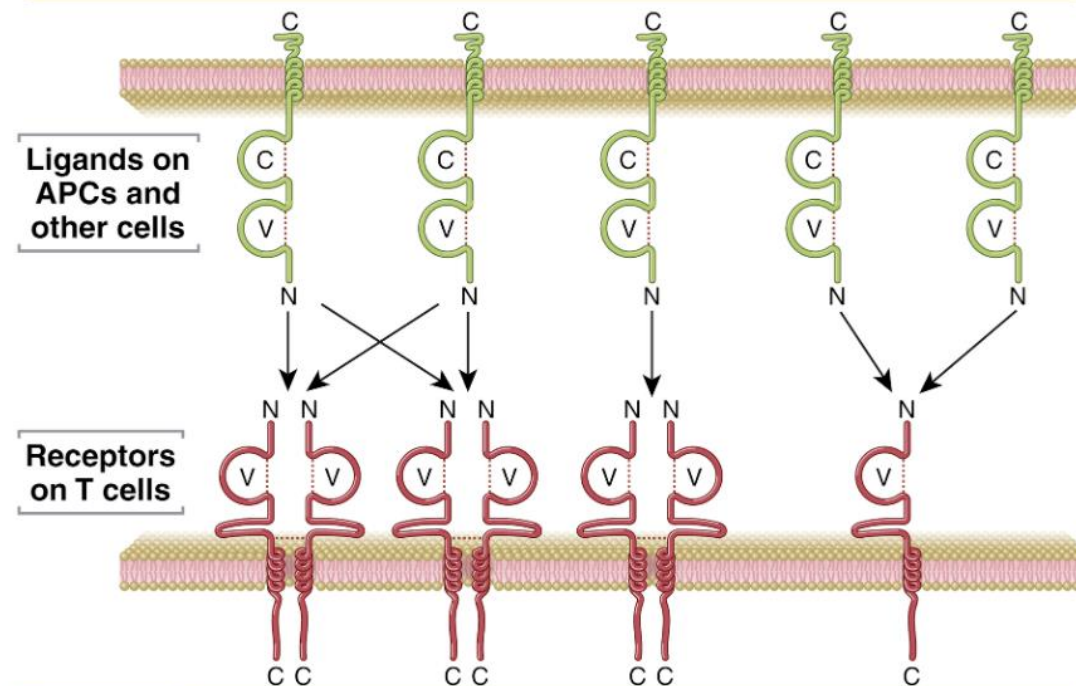




Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

Τα κύρια μέλη των οικογενειών B7 και CD28

Expression	DCs; macrophages, B cells		DCs; macrophages, B cells, other cells	DCs; macrophages, B cells; endothelial, epithelial and tumor cells (PD-L1 only)	
Name	B7-1 (CD80)	B7-2 (CD86)	ICOS-L (CD275)	PD-L1 (B7-H1, CD274)	PD-L2 (B7-DC, CD273)

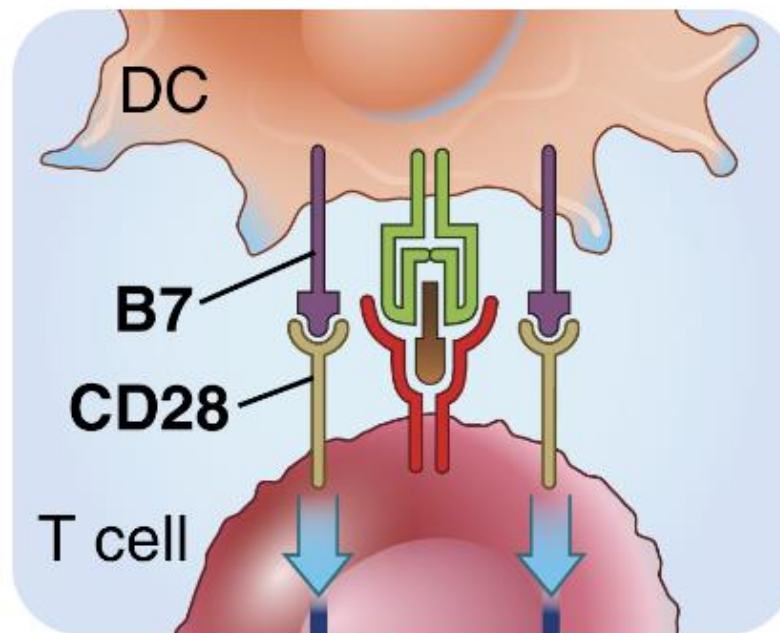


Name	CD28	CTLA-4	ICOS	PD-1
Expression on T cells	Naive T cells	Regulatory T cells; activated T cells	Activated T cells; T follicular helper (Tfh) cells	Activated T cells
Major function	Activation of naive T cells; induction of immune responses	Inhibition of T cell activation	Generation of T follicular helper cells	Inhibition of T cell activation

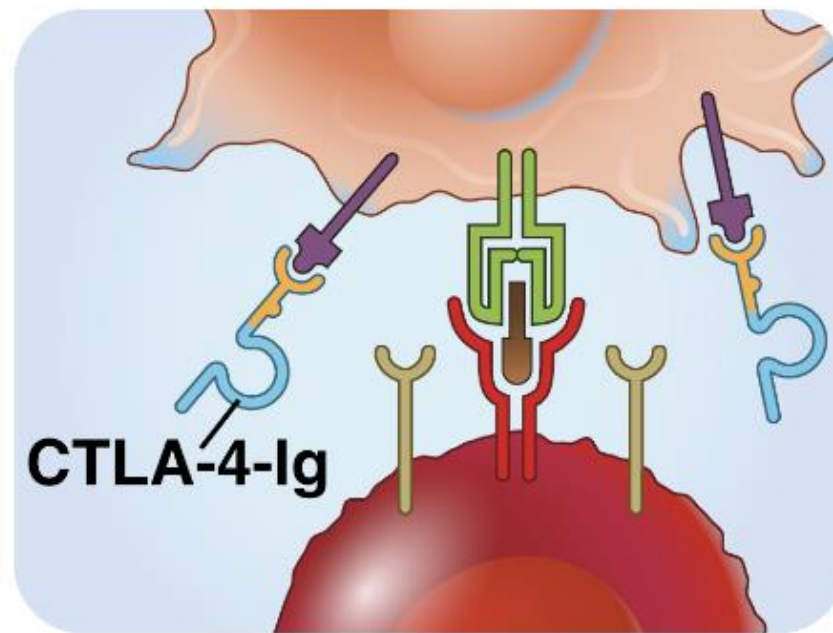


Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

Μηχανισμός θεραπευτικού αποκλεισμού της συνδιέγερσης



Activation

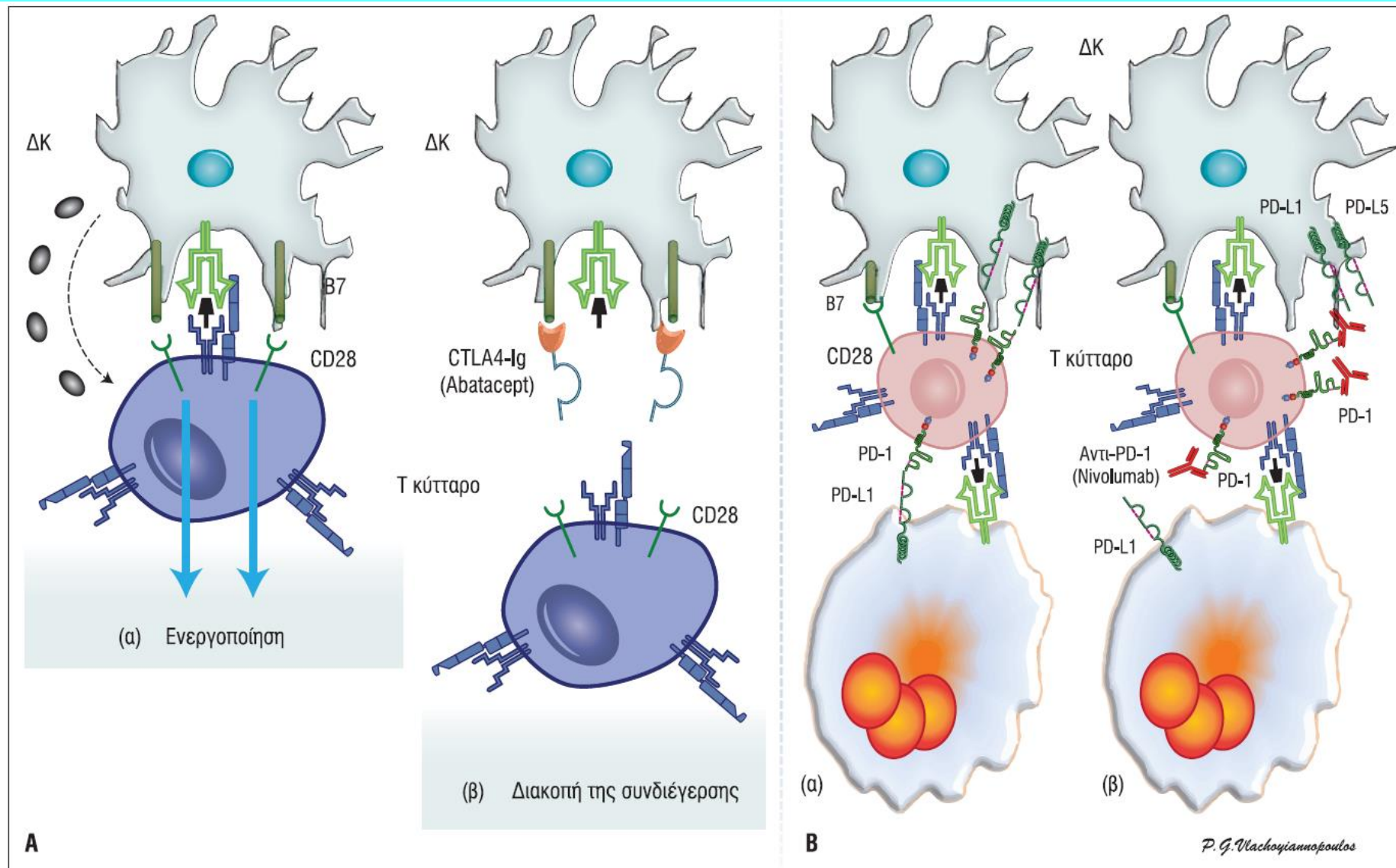


**Costimulatory
blockade**



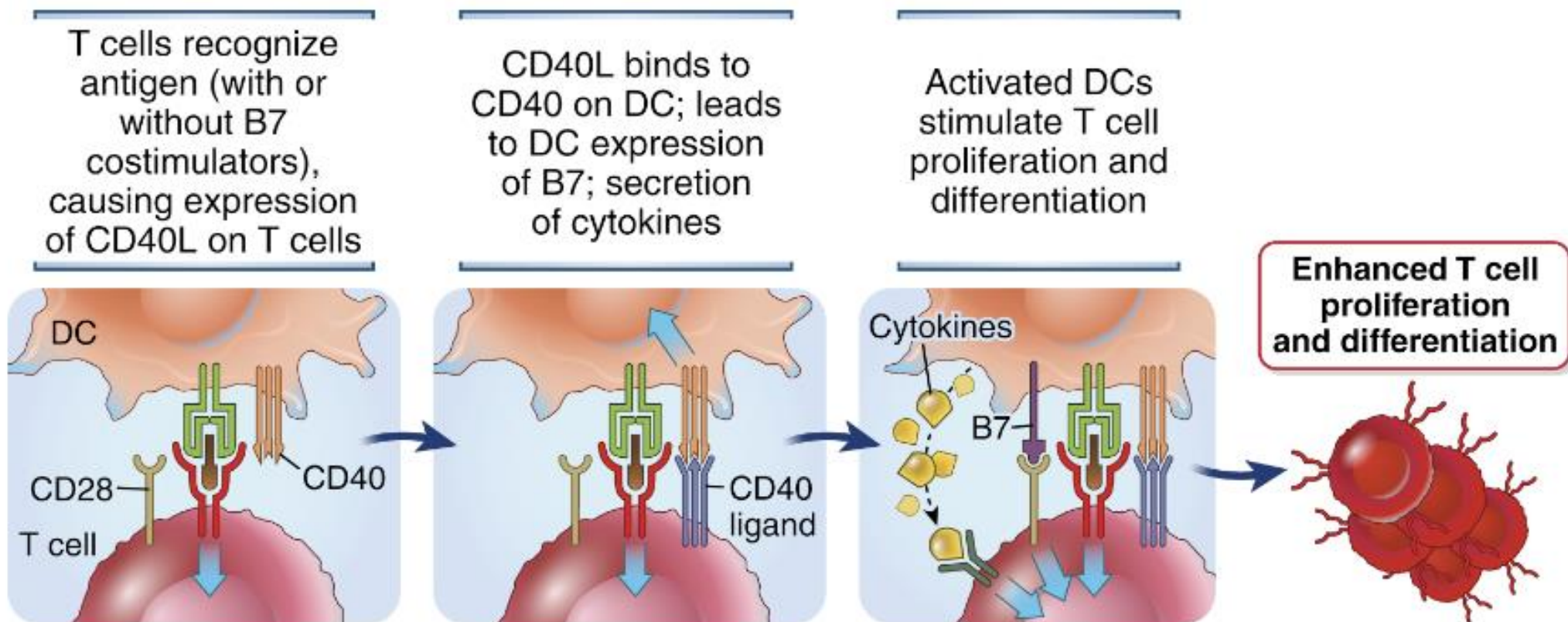
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Θεραπευτικές προσεγγίσεις αυτοανοσίας και καρκίνου: (απομόνωση του T κυττάρου από τα φρένα του)



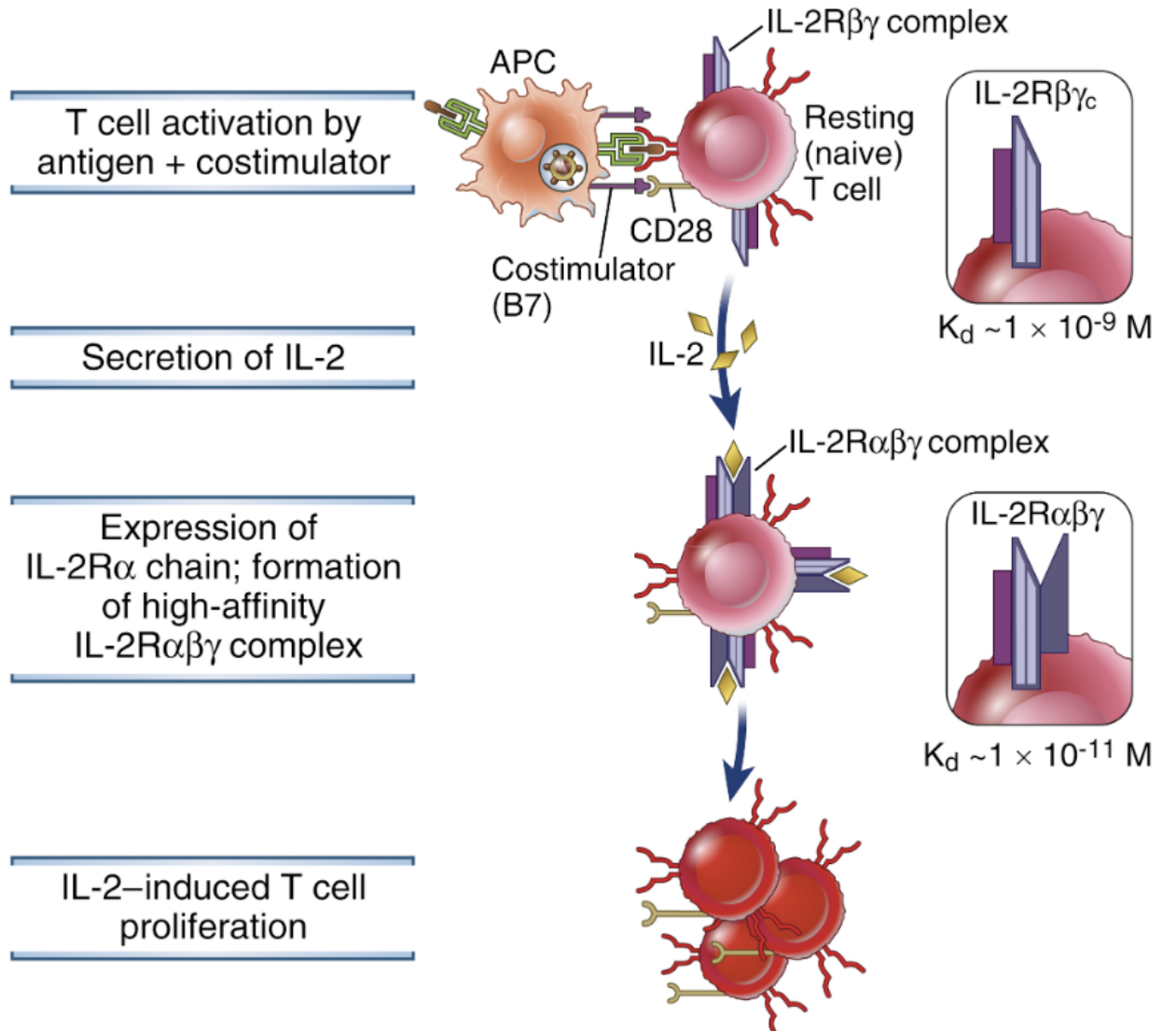


Ο ρόλος του CD40 στην ενεργοποίηση του T κυττάρου





Ρύθμιση της έκφρασης του υποδοχέα της IL-2

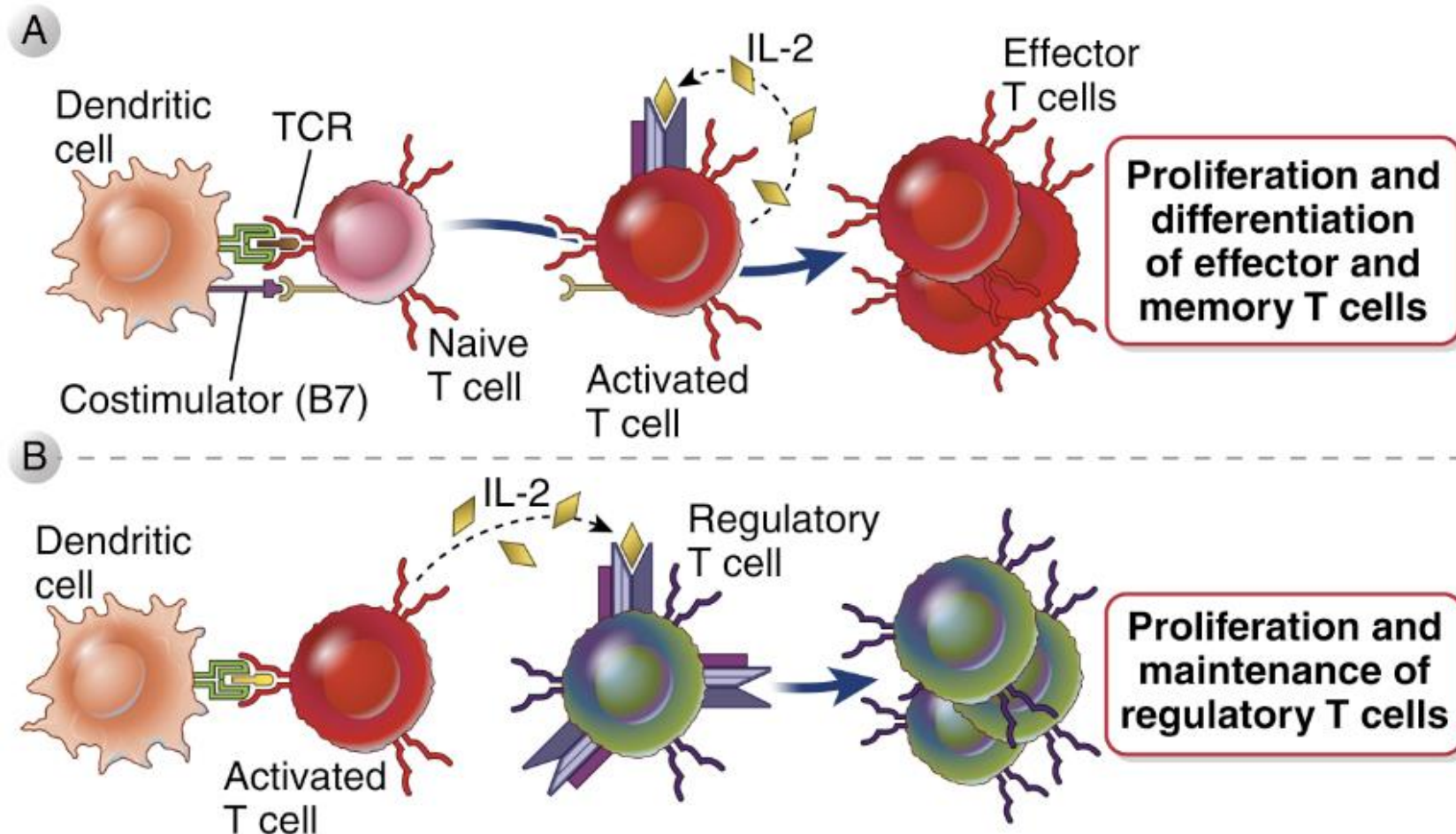




Βιολογικές δράσεις της IL-2

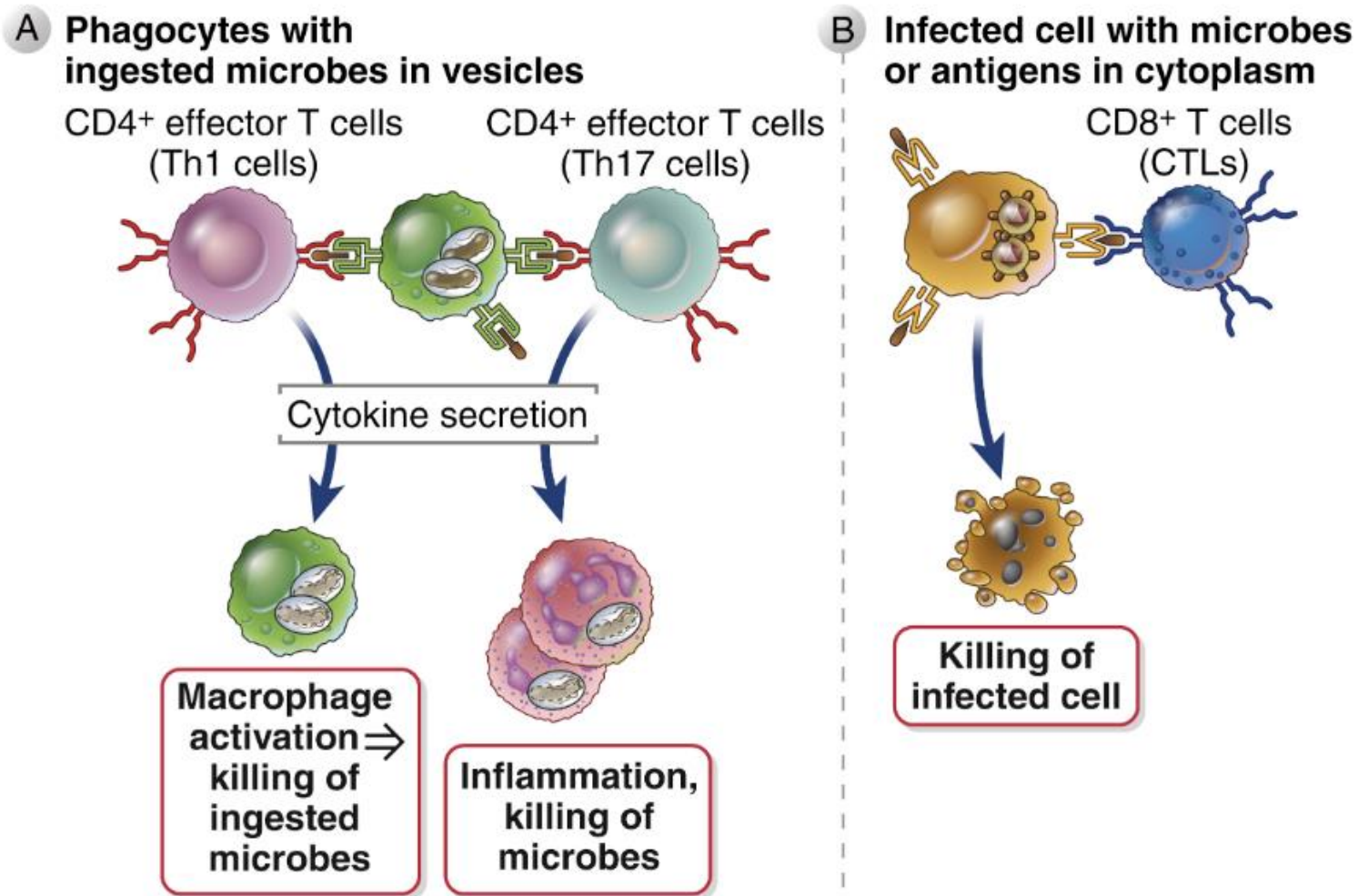
Τα Tregs

- ✓ παίρνουν την IL-2 από άλλα κύτταρα
- ✓ Είναι πολύ ευαίσθητα στην IL-2





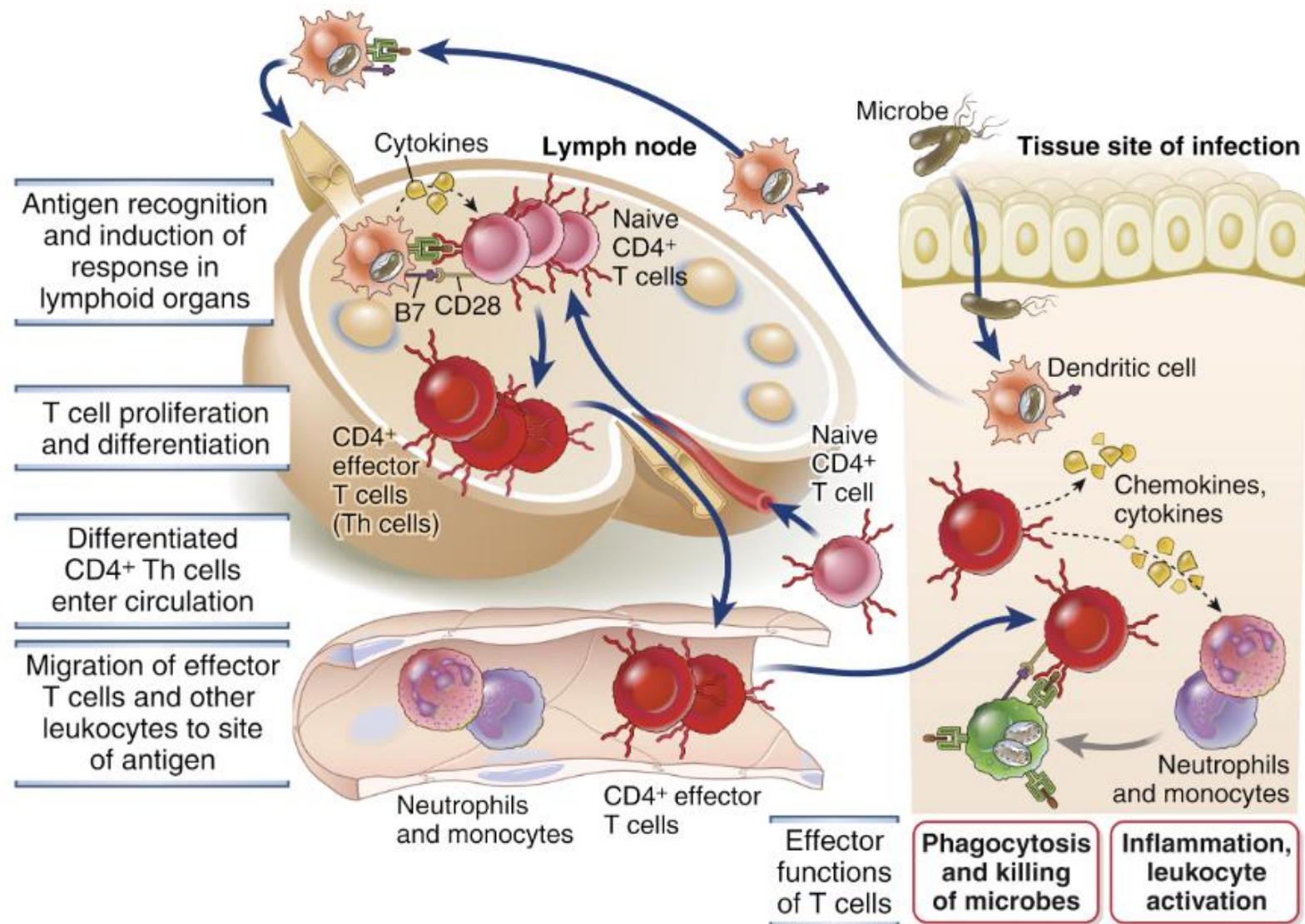
Τα Τ κύτταρα αναγνωρίζουν αντιγόνα και επιστρατεύουν φαγοκύτταρα ($CD4^+T$) ή/και φονεύουν τα ίδια τα μικρόβια είτε είναι σε φαγοσώματα (T_H17) είτε στο κυτταροδιάλυμα ($CD8^+T$)





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

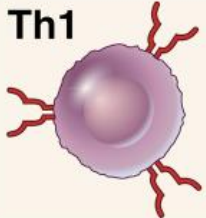
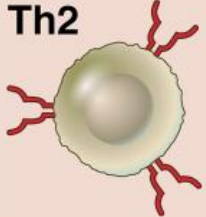
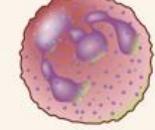
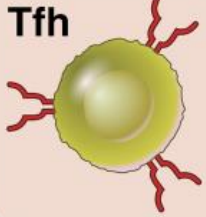
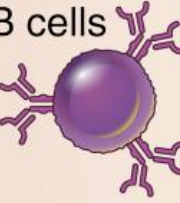
Τα CD4⁺T ενεργοποιούνται στο λεμφαδένα





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Ιδιότητες των κύριων κατηγοριών των CD4+T κυττάρων

Effector T cells	Defining cytokines	Principal target cells	Major immune reactions	Host defense	Role in disease
Th1 	IFN- γ	Macrophages 	Macrophage activation	Intracellular pathogens	Autoimmunity; chronic inflammation
Th2 	IL-4 IL-5 IL-13	Eosinophils 	Eosinophil and mast cell activation; alternative macrophage activation	Helminths	Allergy
Th17 	IL-17 IL-22	Neutrophils 	Neutrophil recruitment and activation	Extracellular bacteria and fungi	Autoimmunity; inflammation
Tfh 	IL-21 (and IFN- γ or IL-4)	B cells 	Antibody production	Extracellular pathogens	Autoimmunity (autoantibodies)



Η IL-12 προερχόμενη από μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα σε απάντηση μικροβίων ενεργοποιεί τους μεταγραφικούς παράγοντες T-BET, STAT1 και STAT4 ενεργοποιεί τη διαφοροποίηση των αθώων $CD4^+T$ σε T_H1

T-bet: T-box transcription factor

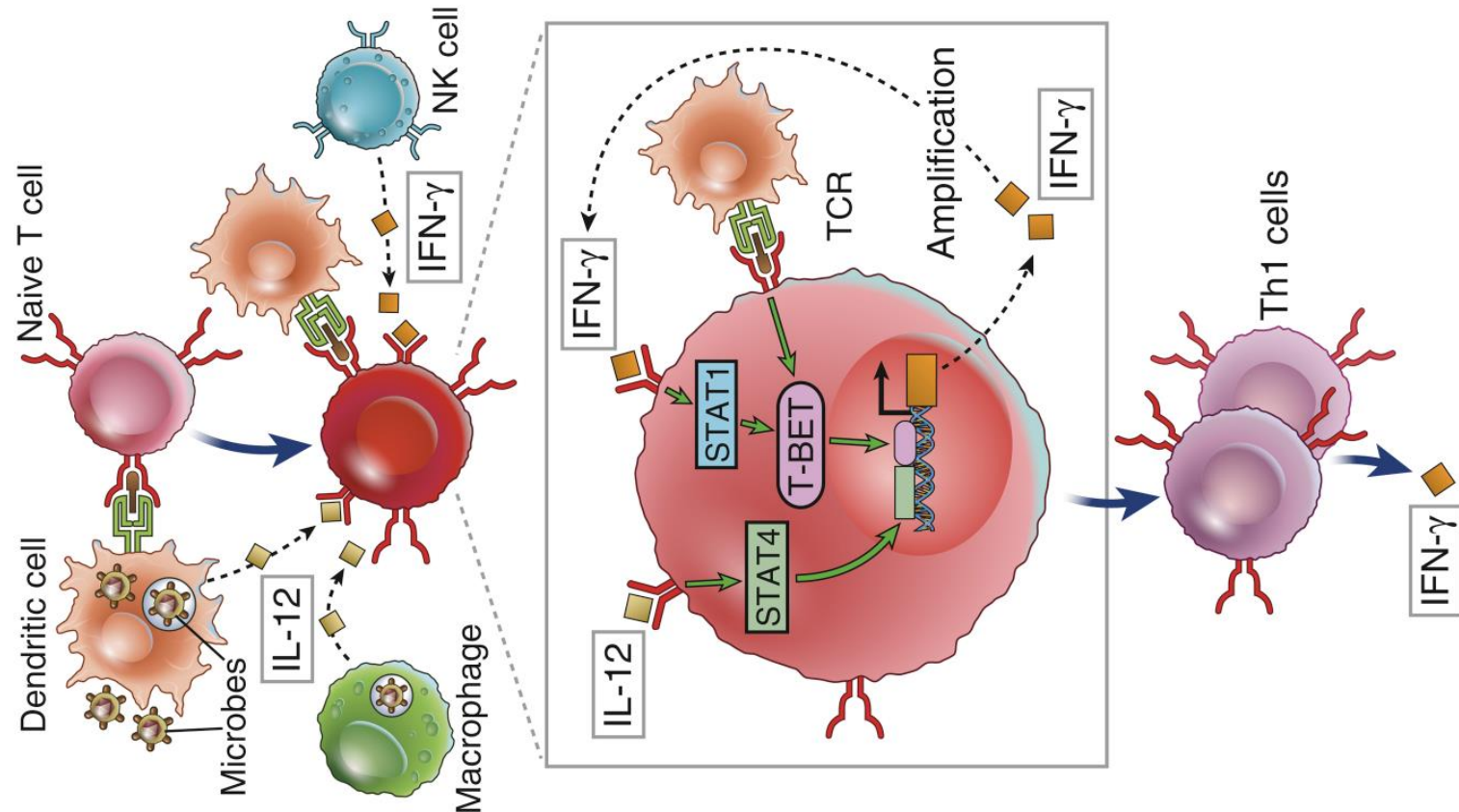
TBX21: Μεταγραφικός παράγων που ενισχύει την μεταγραφή γονιδίων των TNF- α TNF- β και IFN- γ

Signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1):

Μεταγραφικός παράγων που μεταγράφει πολλά γονίδια σαν απάντηση σε IFN-I, Epidermal Growth Factor (EGF), Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Interleukin 6 (IL-6), και IL-27.

Signal transducer and activator of transcription 4 (STAT4) :

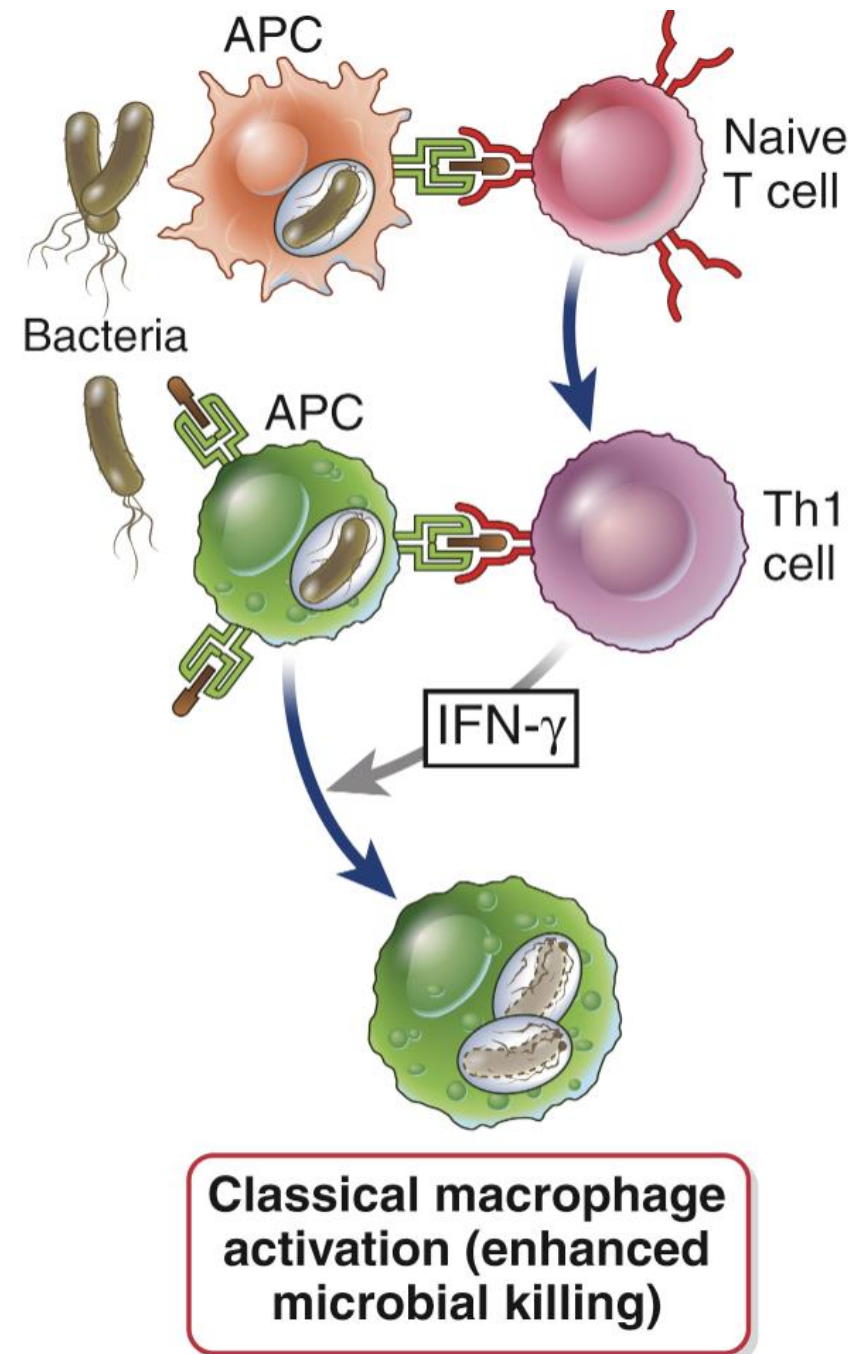
Λειτουργεί σαν απάντηση στις κυτταροκίνες: IL-12, IFN-I και IL-23. Συμβάλλει στην ωρίμανση των αθώων $CD4^+T$ κυττάρων





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

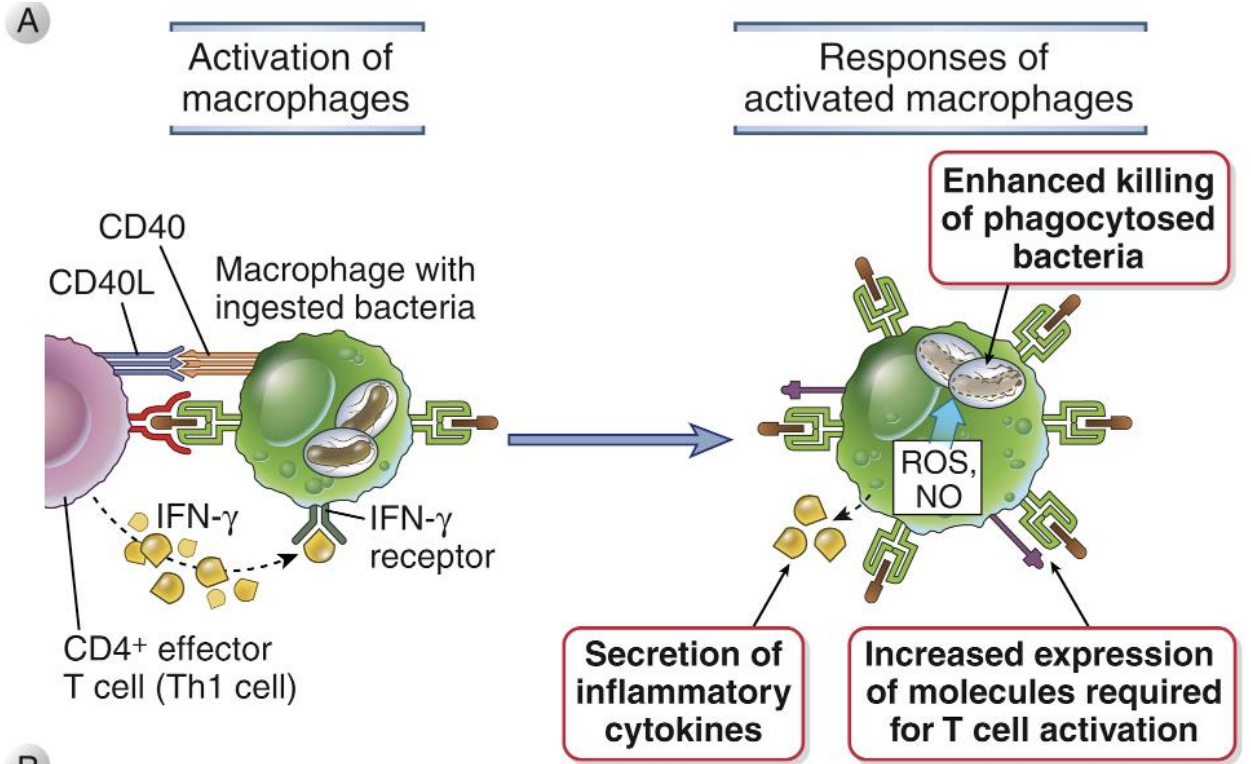
Τα T_H1 κύτταρα εκκρίνουν $IFN-\gamma$ η οποία διεγείρει τα μακροφάγα για περισσότερο αποδοτική φαγοκυττάρωση στα φαγοσώματα





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

Η ενεργοποίηση των μακροφάγων από τα TH1 κύτταρα



B

Macrophage response	Role in cell-mediated immunity
Production of reactive oxygen species, nitric oxide, increased lysosomal enzymes	Killing of microbes in phagolysosomes (effector function of macrophages)
Secretion of cytokines (TNF, IL-1, IL-12) and chemokines	TNF, IL-1, chemokines: leukocyte recruitment (inflammation) IL-12: Th1 differentiation, IFN- γ production
Increased expression of B7 costimulators, MHC molecules	Increased T cell activation (amplification of T cell response)

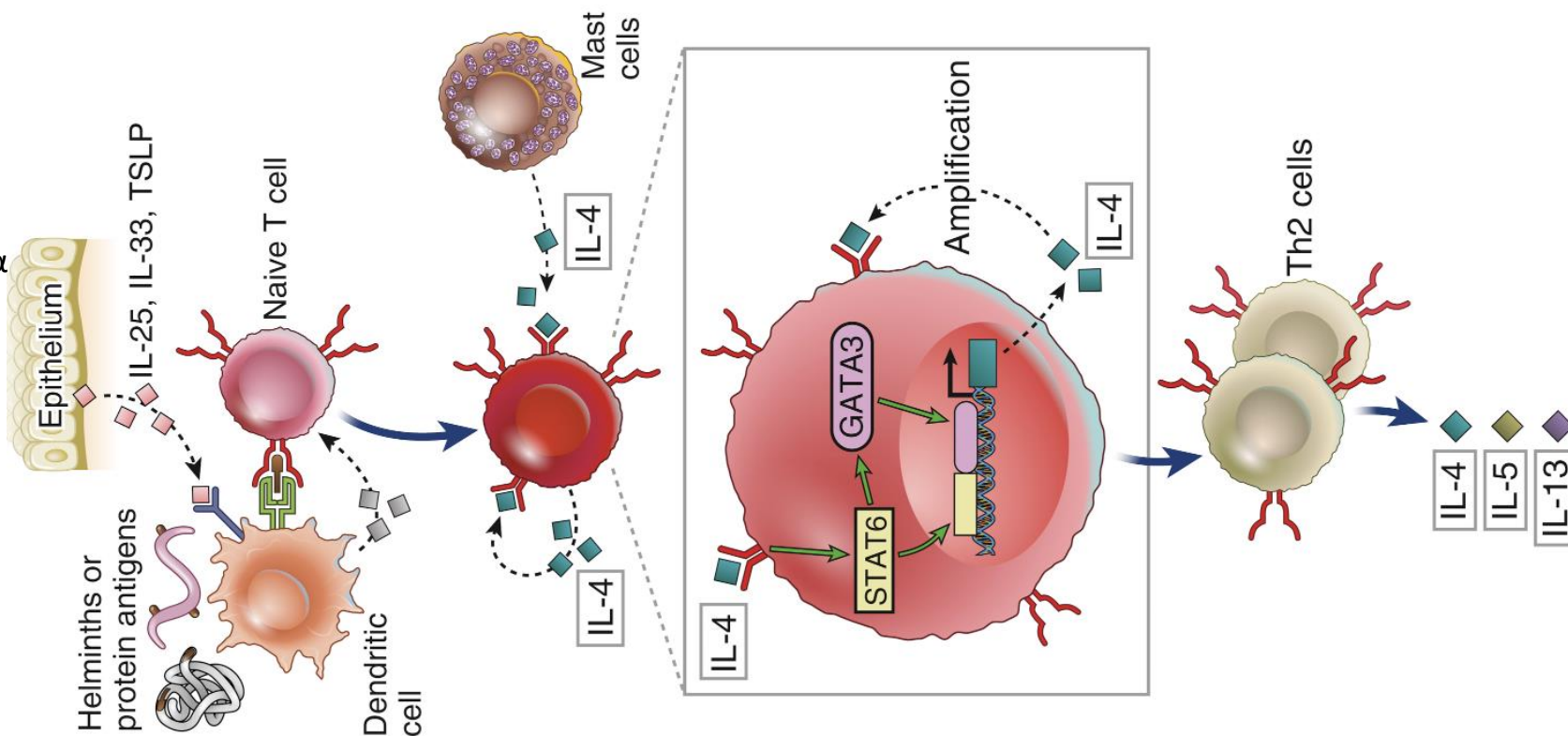


Τα δένδριτικά κύτταρα αποκρίνονται σε κυτταροκίνες που παράγονται στα επιθήλια και γίνονται επαγωγείς των TH2 κυττάρων

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP):

Συμβάλλει στην ωρίμανση των T κυττάρων, ενεργοποιώντας όμως τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Προέρχεται από ινοβλάστες, επιθηλιακά κύτταρα και άλλα κύτταρα

GATA 3: Μεταγραφικός παράγων που ρυθμίζει την έκφραση πολλών γονιδίων. Ενισχύει την έκφραση των IL-4, IL-5 και IL-13





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

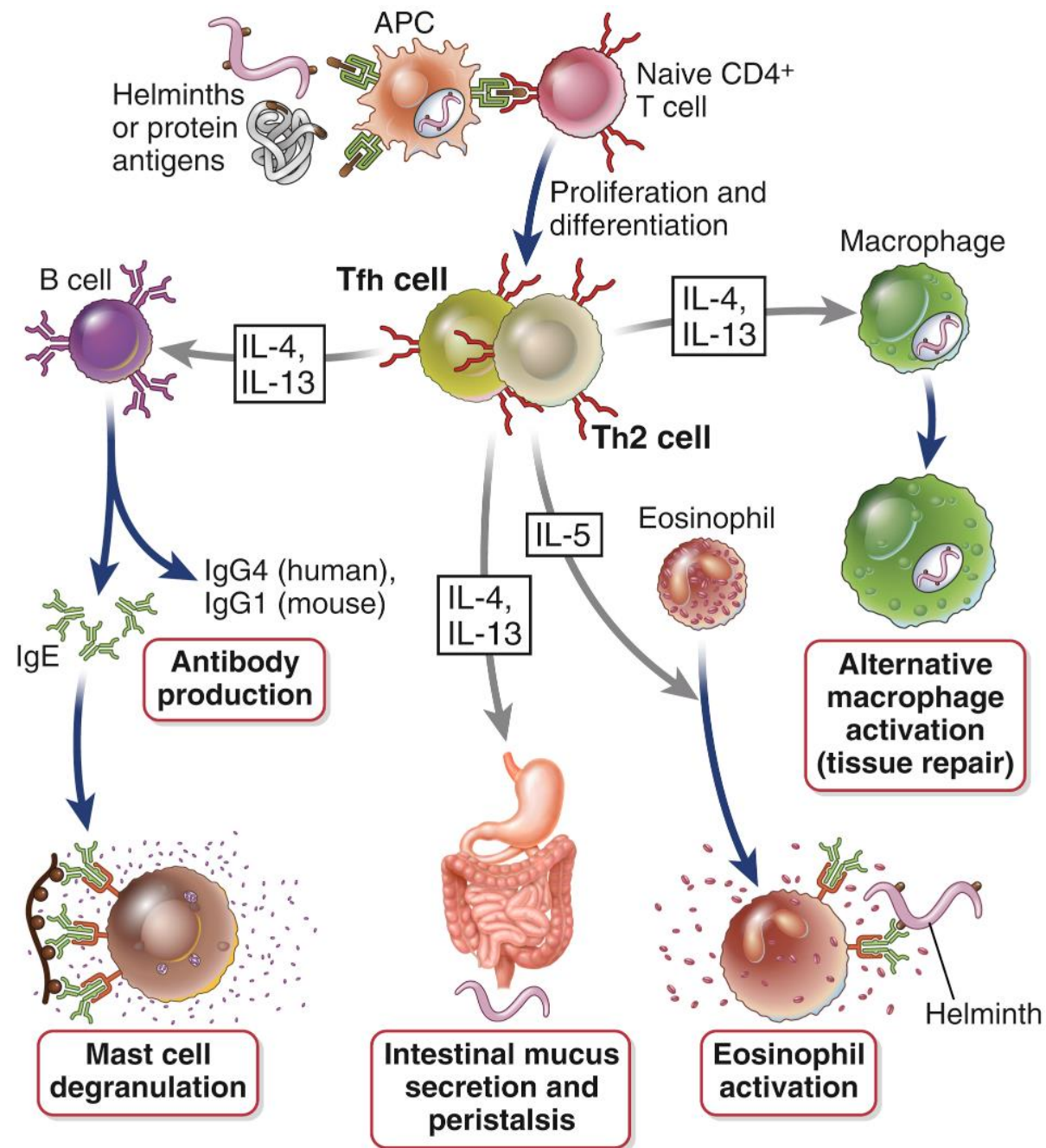
Λειτουργίες των TH2 κυττάρων

IL-4: Παράγεται από τα mast cells και οδηγεί τα T_H0 κύτταρα σε T_H2 .

Ενεργοποιεί τα ήδη ενεργοποιημένα B κύτταρα και τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων. Ευοδώνει την στροφή ισοτύπου από IgM σε IgE αυξάνει την έκφραση MHC-II. Οδηγεί τα μακροφάγα σε M2 τύπο

IL-5: Παράγεται αρχικά από τα T_H2 . Ευοδώνει τον πολλαπλασιασμό των B κυττάρων, την παραγωγή IgA, και την τελική ωρίμανση των ηωσινοφίλων

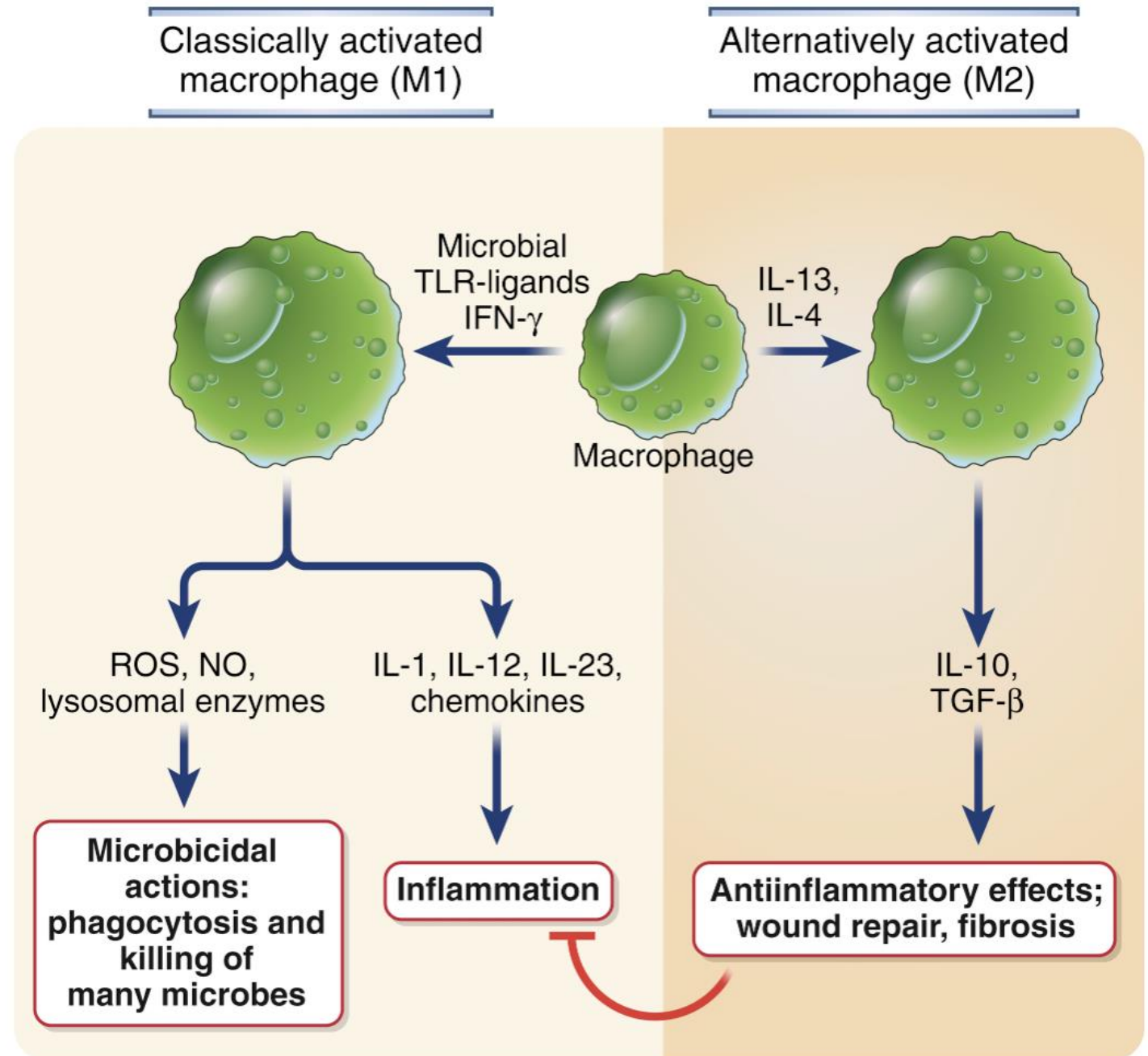
IL-13: Παρόμοιες δράσεις με αυτές της IL-4. Αποδομεί τις μεταλλοπρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας στους αεραγωγούς (αντιφλεγμονώδης δράση)





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837

Κλασσική και εναλλακτική ενεργοποίηση μακροφάγου



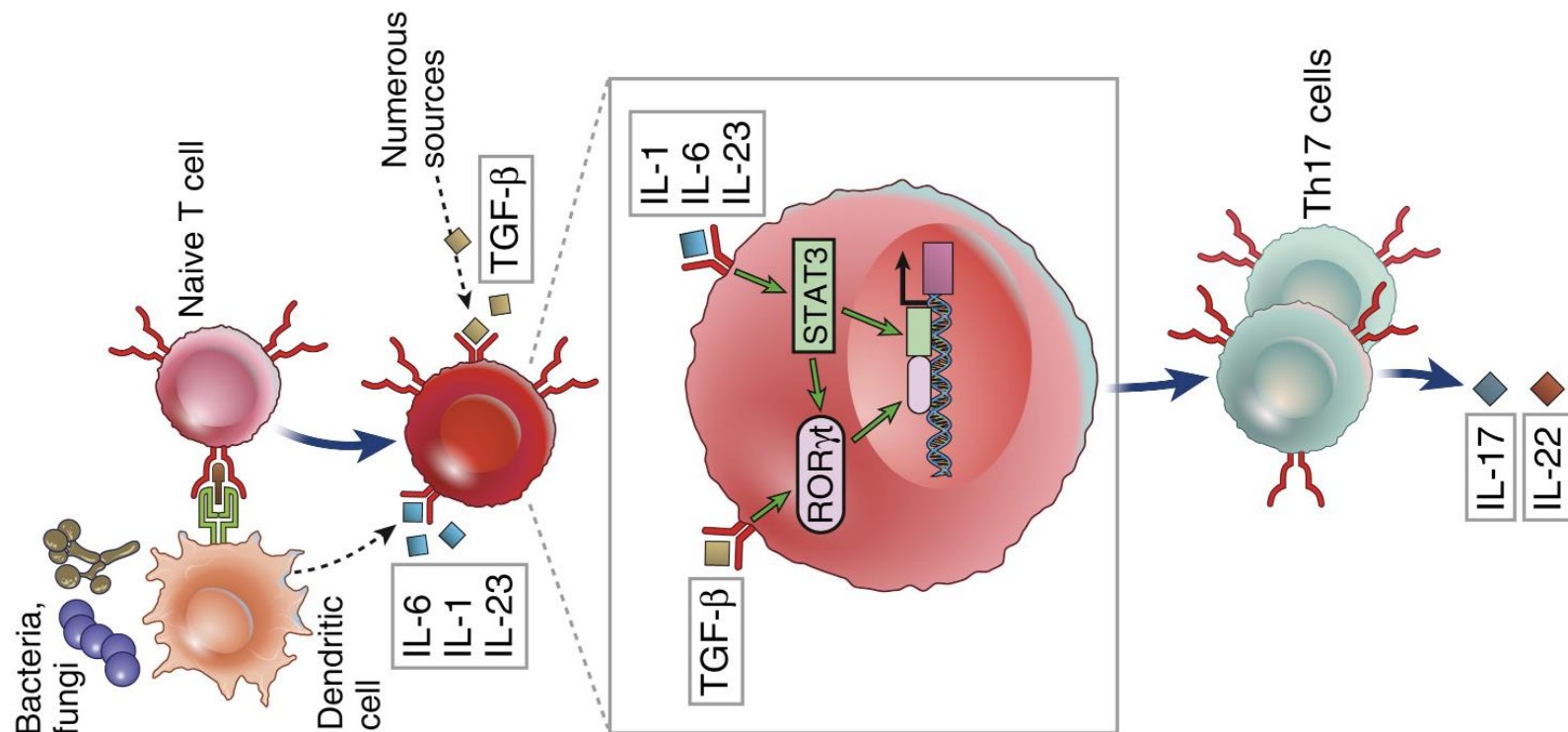


Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα παράγουν IL-1 και IL-6 και άλλα κύτταρα παράγουν TGF- β . Αυτό το περιβάλλον ενεργοποιεί τους μεταγραφικούς παράγοντες ROR γ t και STAT3 και μετατρέπει τα αθώα CD4⁺T κύτταρα σε TH17

Retinoic-acid-receptor-related orphan nuclear receptor gamma (ROR γ t):

Μεταγραφικός παράγων αναγκαίος για επιβίωση των διπλών θετικών κυττάρων στο θύμο
IL-23: Ετεροδιμερής: p40 πεπτίδιο της IL-12 και p19 πεπτίδιο της IL23. Σταθεροποιεί τον παράγοντα ROR γ t.



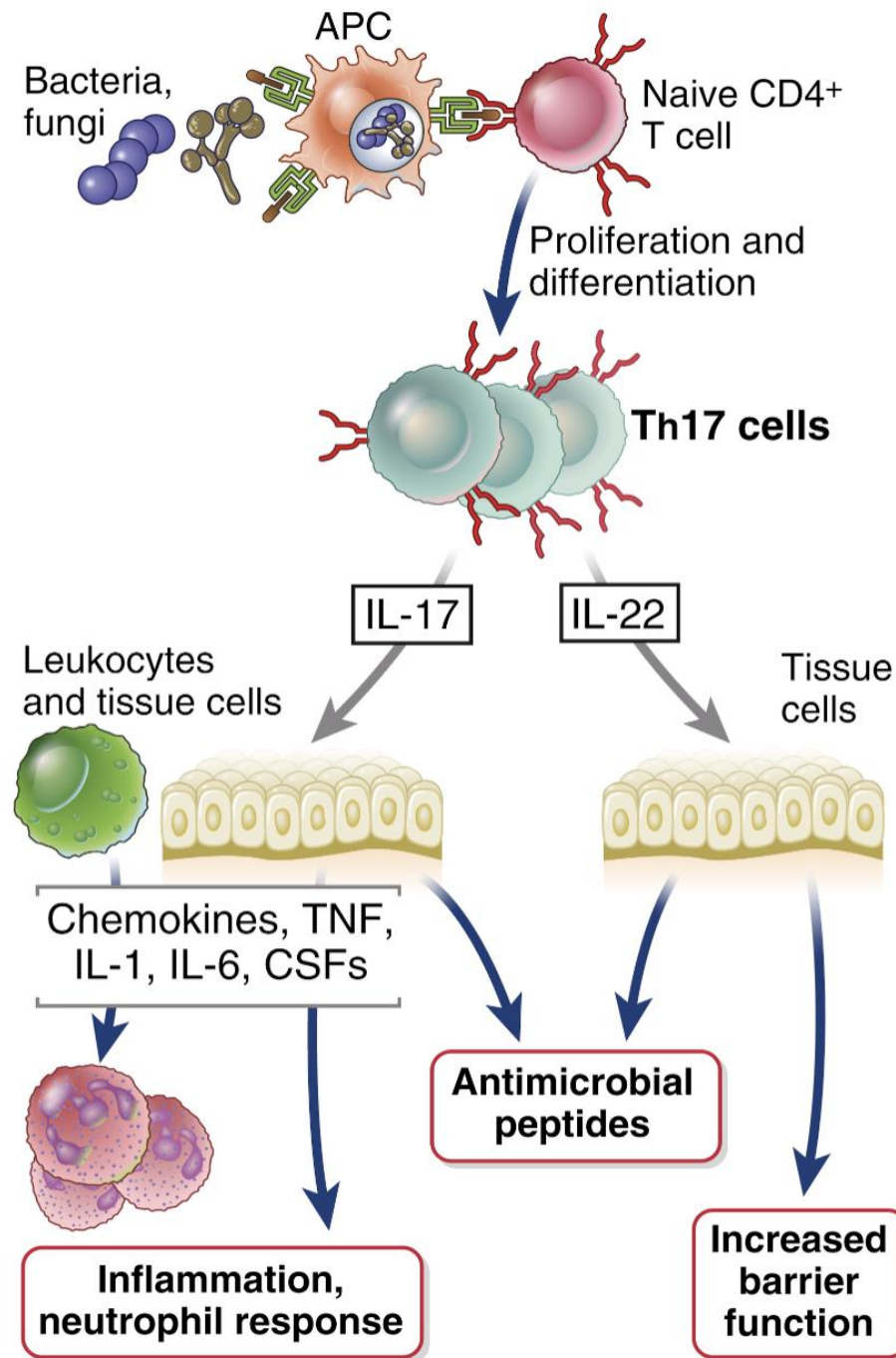
IL-22: Παράγεται από πολλά ανοσοκύτταρα. Επιβίωση ανοσοκυττάρων και σύνθεση αντι-μικροβιακών πεπτιδίων



Λειτουργίες των TH17 κυττάρων

IL17: κύριος ενεργοποιητής: IL-23 επί των Th17 βοηθών κυττάρων. Δράσεις: Επαγωγή των: IL-6, G-CSF, GM-CSF, IL-1 β , TGF- β , TNF α , IL-8, MCP1 προσταγλανδινών και αντιμικροβιακών πεπτιδίων

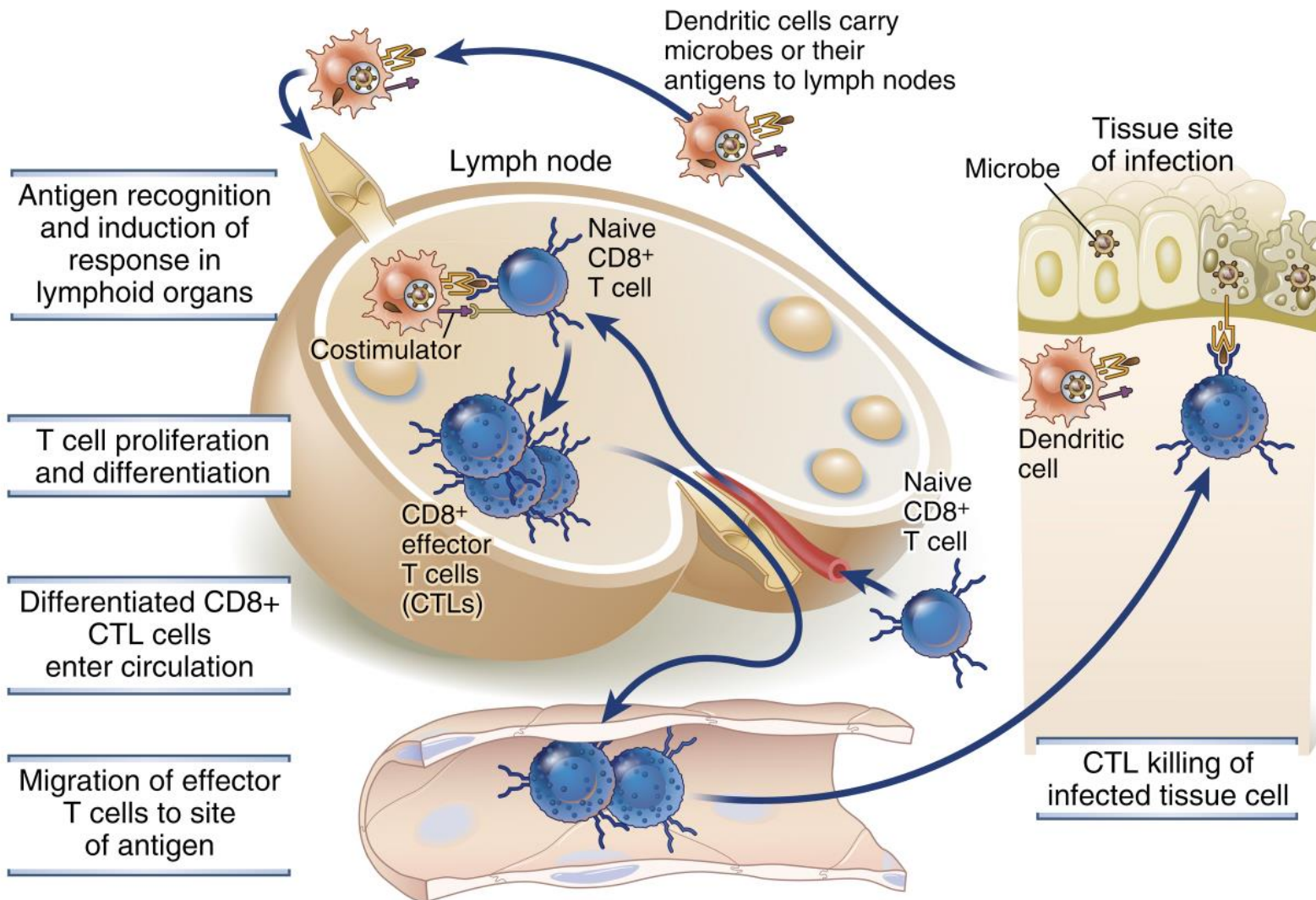
IL-22: Παράγεται από T κύτταρα, NK κύτταρα, ουδετερόφιλα, μακροφάγα, στρωματικά κύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα. Δράσεις: Επιβίωση κυττάρων, επούλωση τραυμάτων, παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων (S100, Reg3- β , Reg3- γ , defensins).





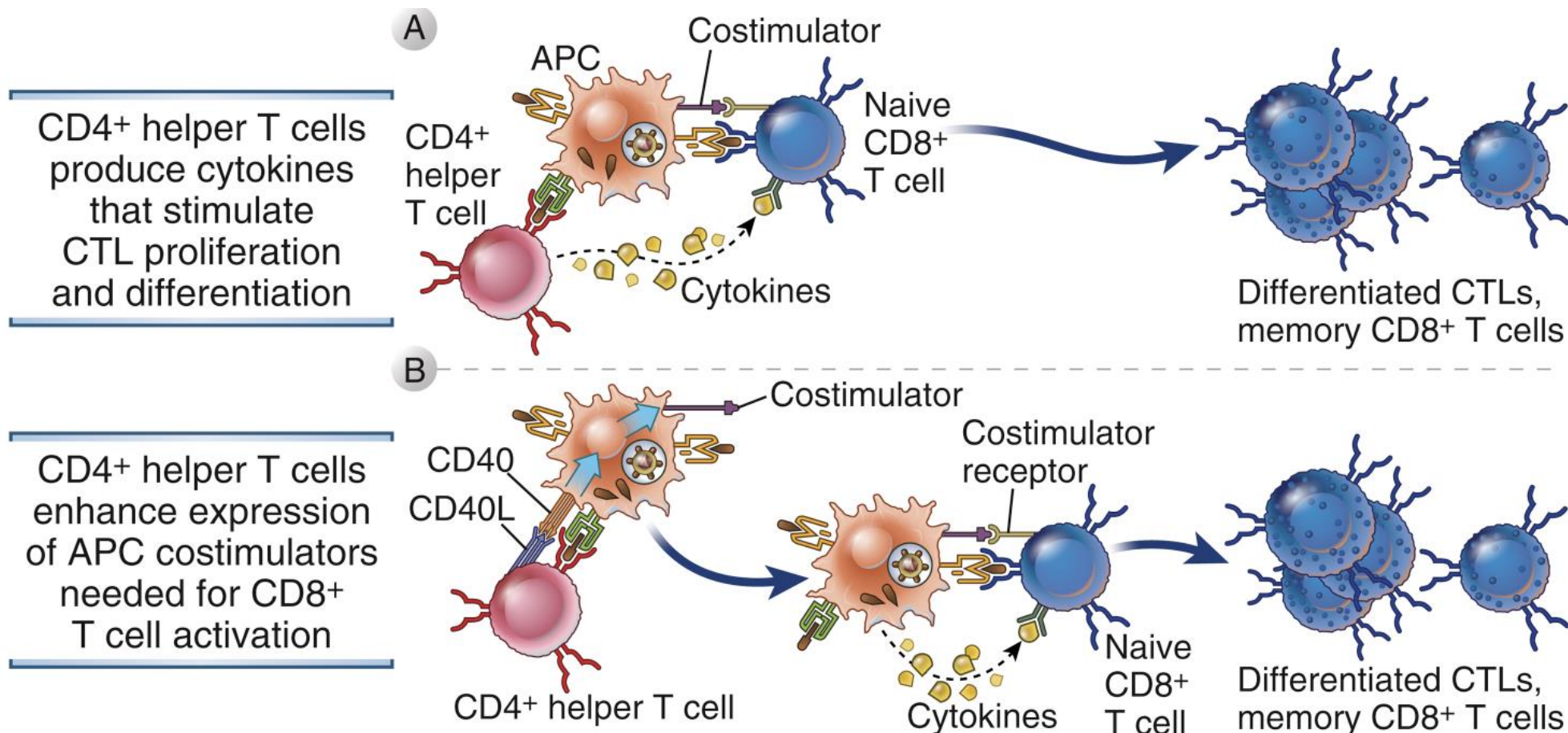
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Φάσεις επαγωγής και δράσης των CD8+T κυττάρων





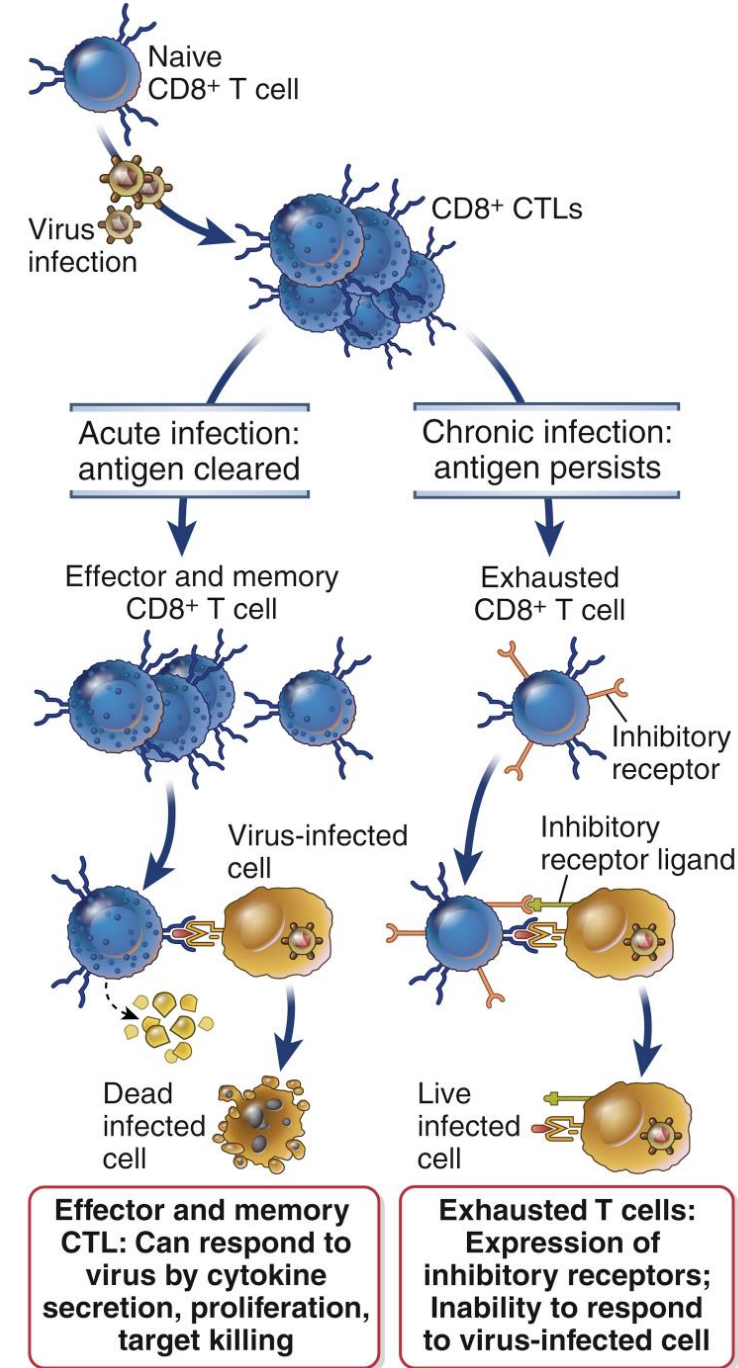
Για να ωριμάσει ένα αθώο CD8⁺T κύτταρο χρειάζεται κυτταροκίνες που του παρέχονται από ένα T_H1 βοηθό κύτταρο ή ενεργοποίηση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων από συνδιεγερτικά μόρια που τους παρέχονται από τα T_H1 κύτταρα





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Σε καταστάσεις εμμένουσας έκθεσης στο αντιγόνο (χρόνια λοίμωξη) τα CD8⁺T κύτταρα εκφράζουν ανασταλτικούς υποδοχείς όπως ο PD-1 και περιπίπτουν σε εξάντληση και ανεργία

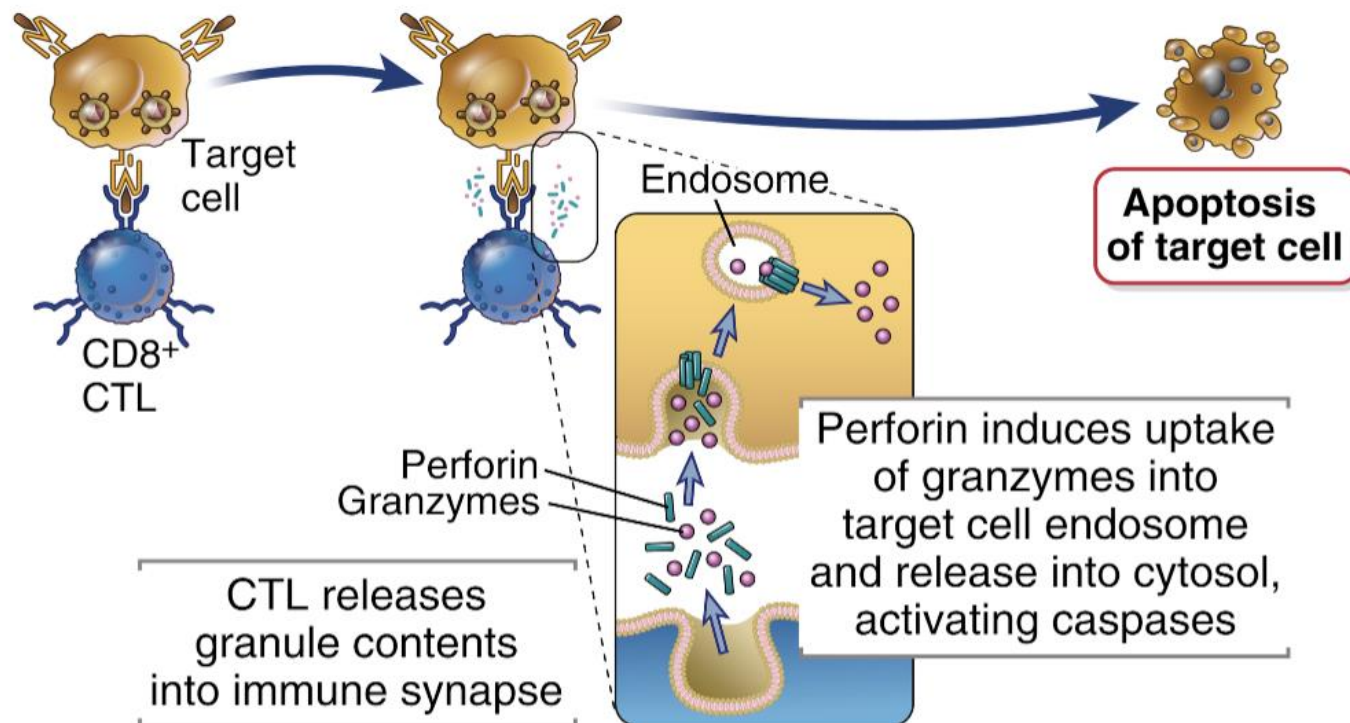




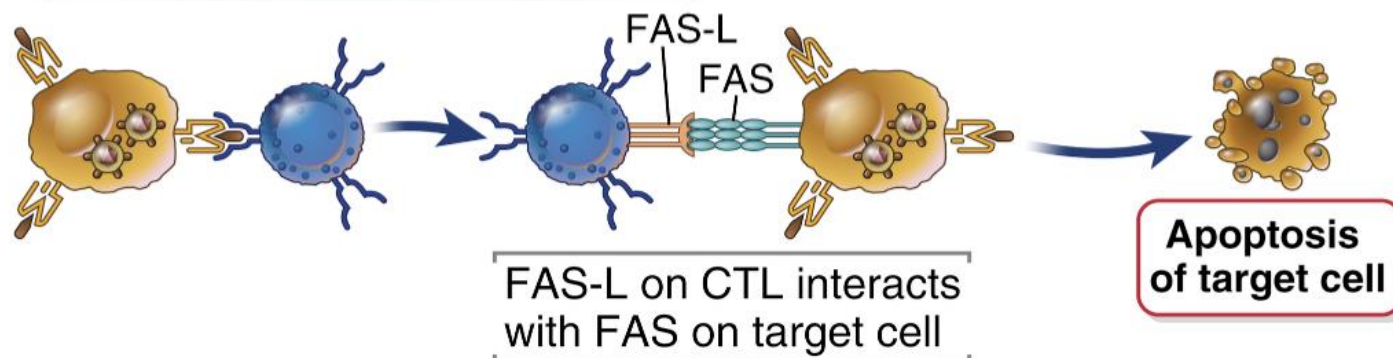
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Μηχανισμοί κυτταροτοξικότητας του κυττάρου- στόχος από τα CD8⁺T CTL

A Perforin/granzyme-mediated cell killing

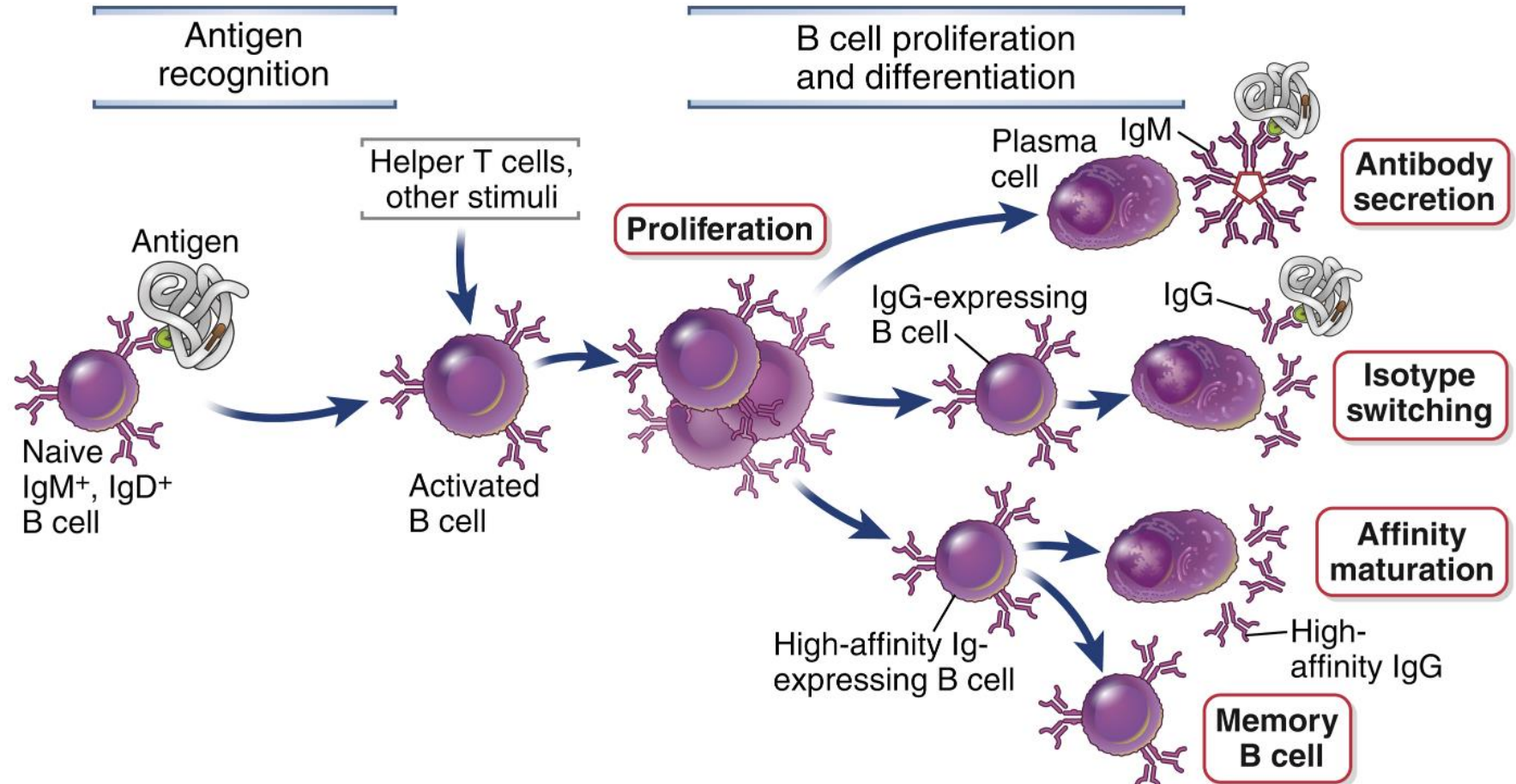


B FAS/FAS-L-mediated cell killing



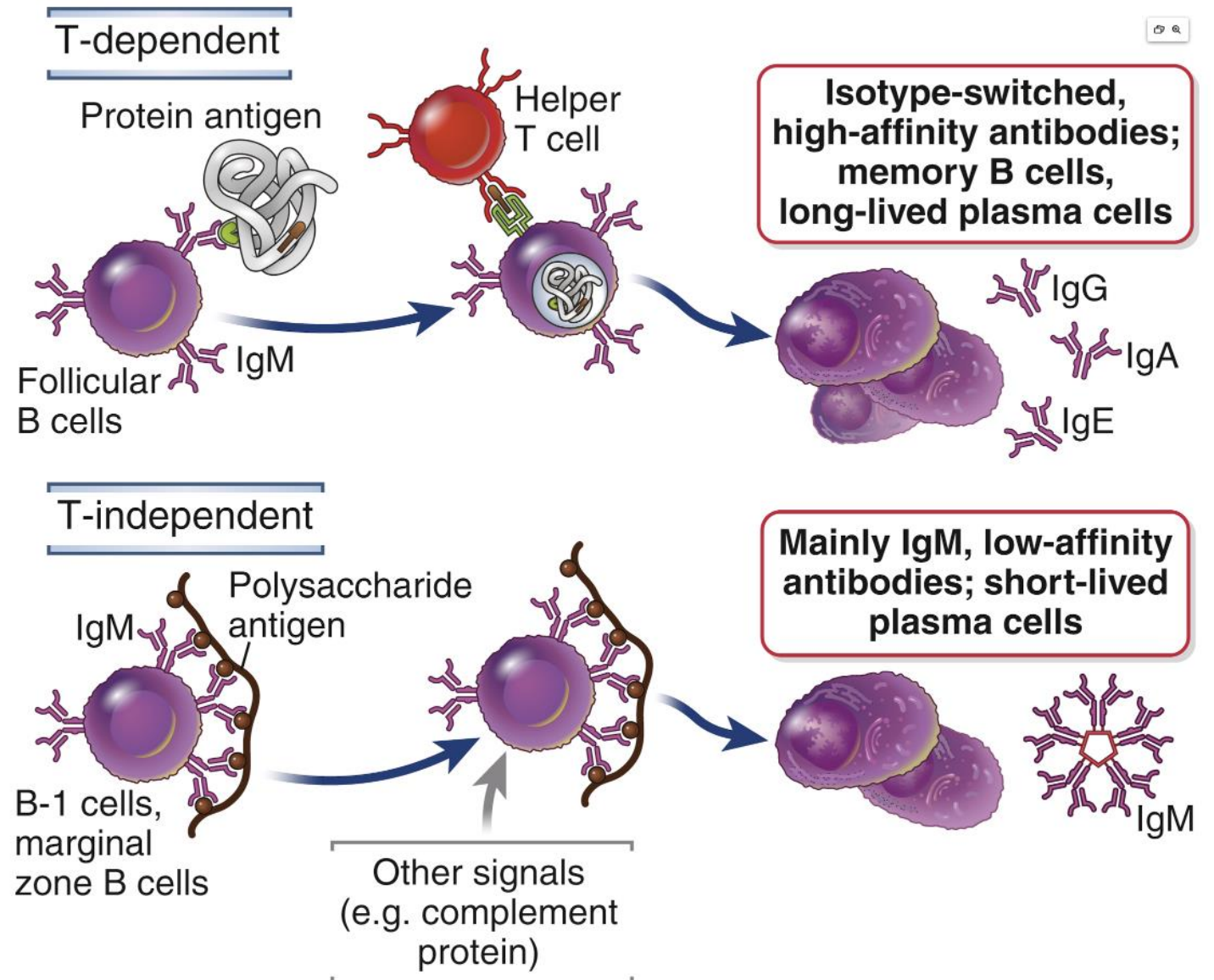


Οι φάσεις της χυμικής ανοσίας





T-εξαρτώμενη και T-ανεξάρτητη



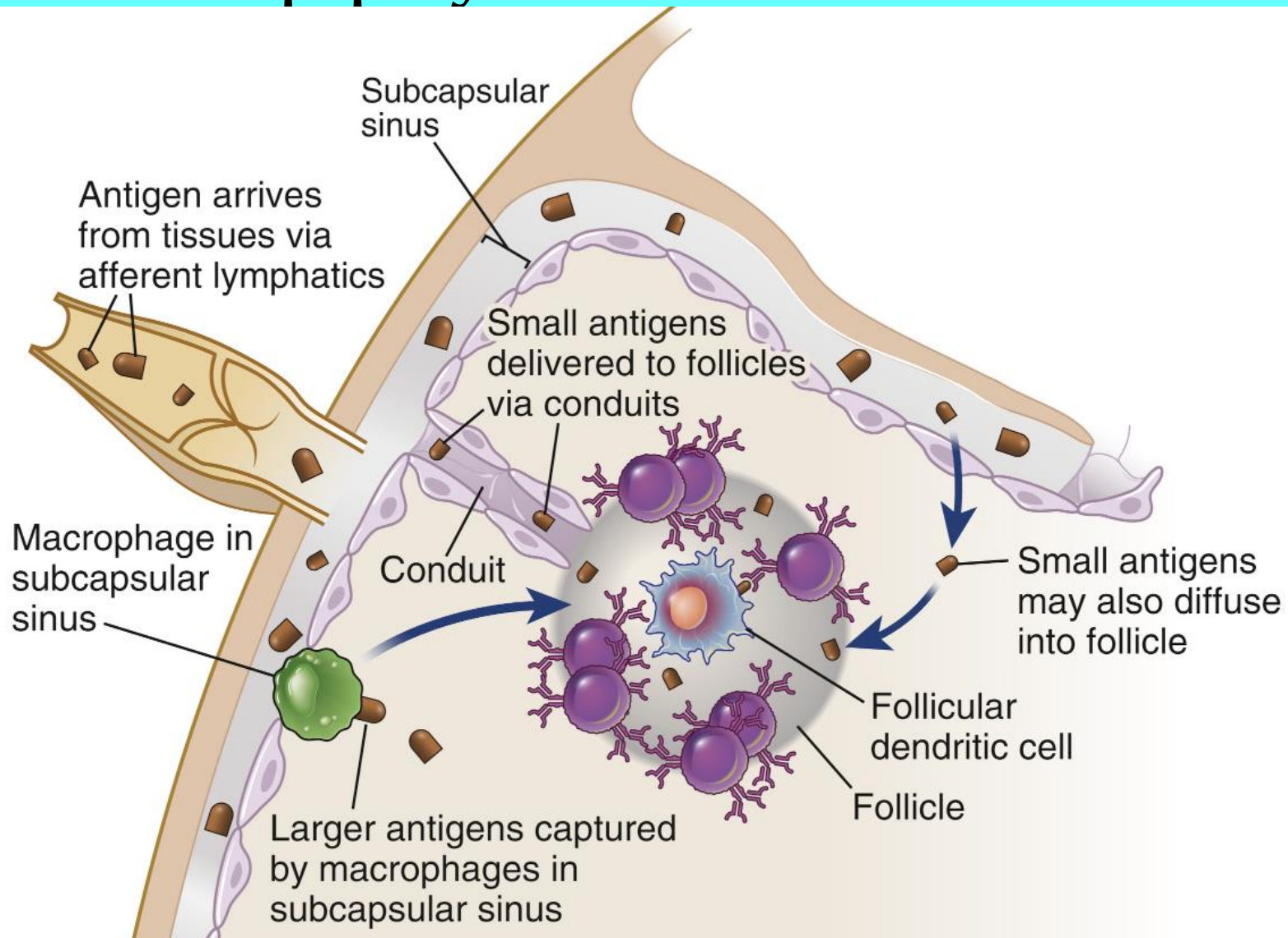


Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Τρόποι παράδοσης αντιγόνου στα Β κύτταρα των λεμφοζιδίων

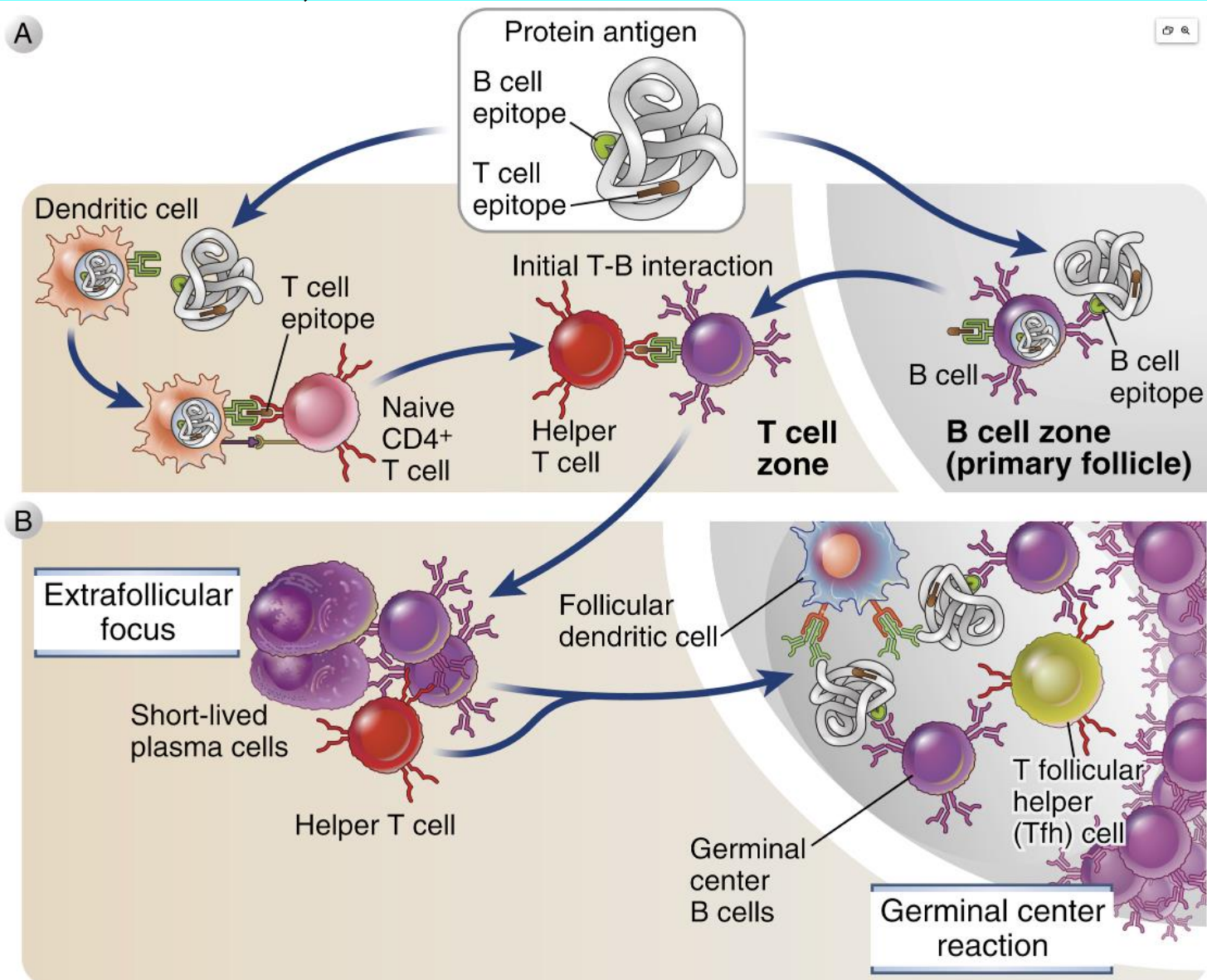
Μικρά αντιγόνα περνούν μέσα από τους σωλήνες

Μεγαλύτερα αντιγόνα μέσω των μακροφάγων στους κόλπους κάτω από την κάψα, ή μέσω των δενδριτικών κυττάρων του μυελού του λεμφαδένα





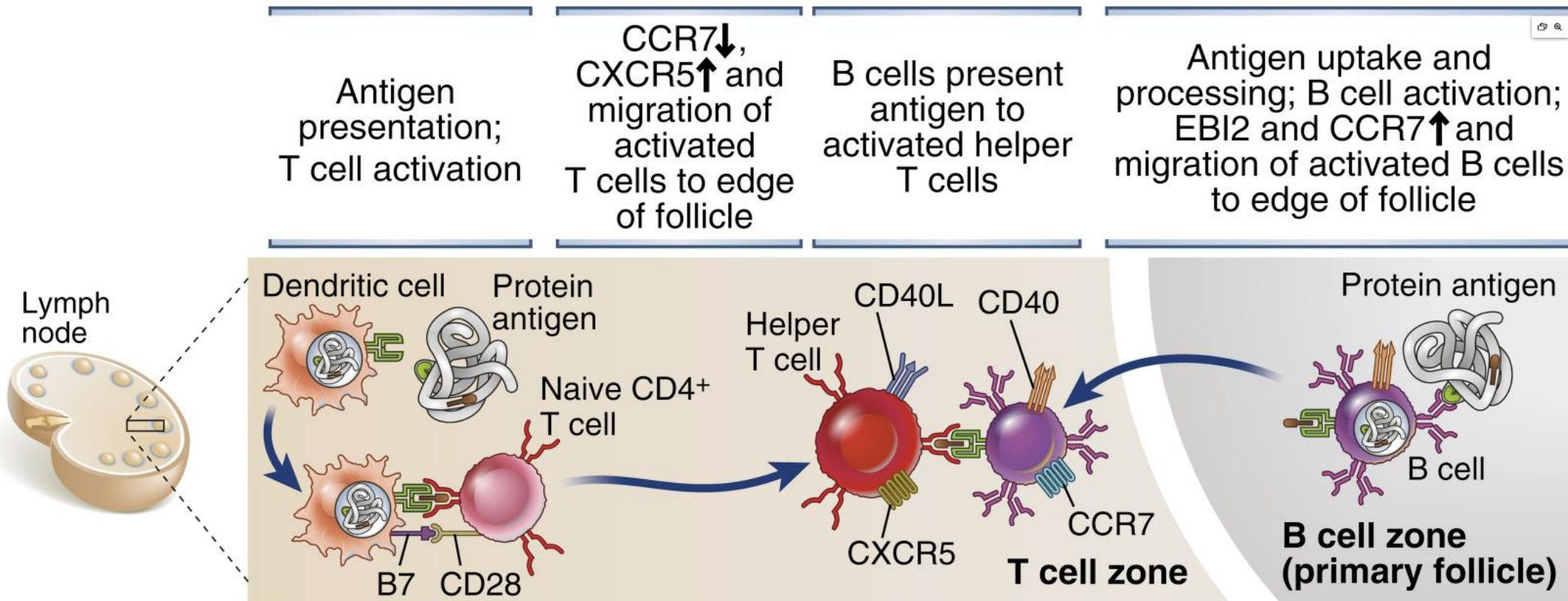
Χυμική ανοσολογική απάντηση σε θυμοεξαρτώμενα αντιγόνα





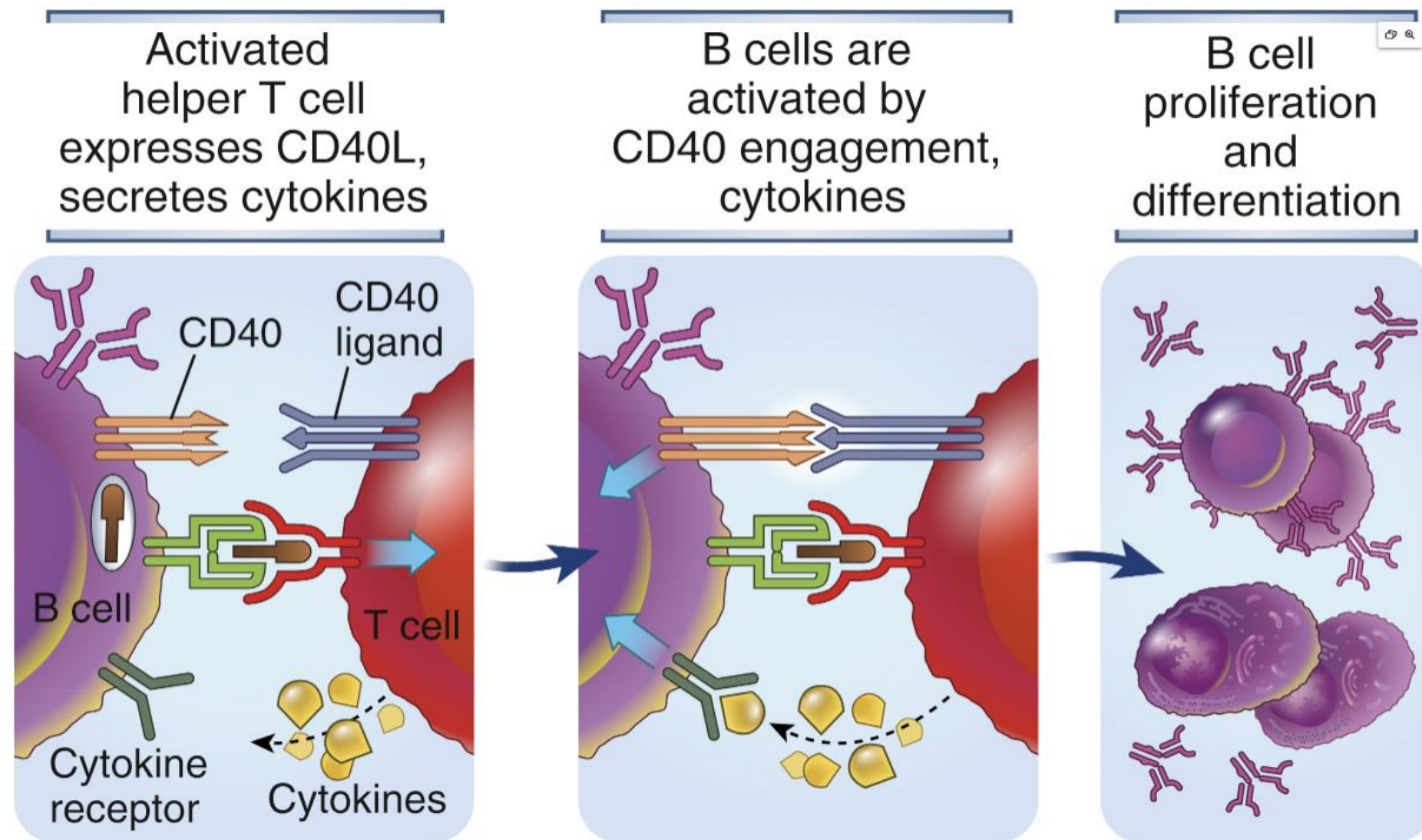
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Μετανάστευση των Β κυττάρων προς την ζώνη των Τ κυττάρων καθοδηγούμενη από την βαθμίδωση του CCL21 που είναι ο μείζων συνδέτης του CCR7



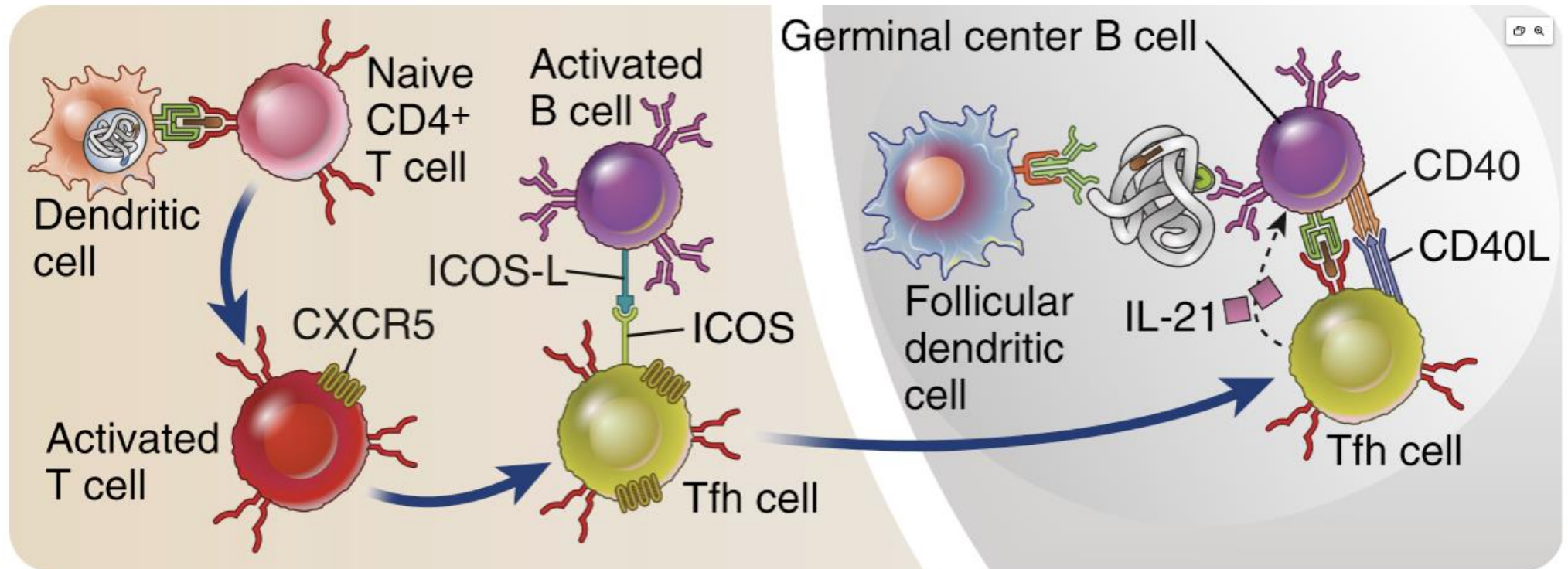


Μηχανισμός της μέσω βοηθού T κυττάρου ενεργοποίησης του B κυττάρου





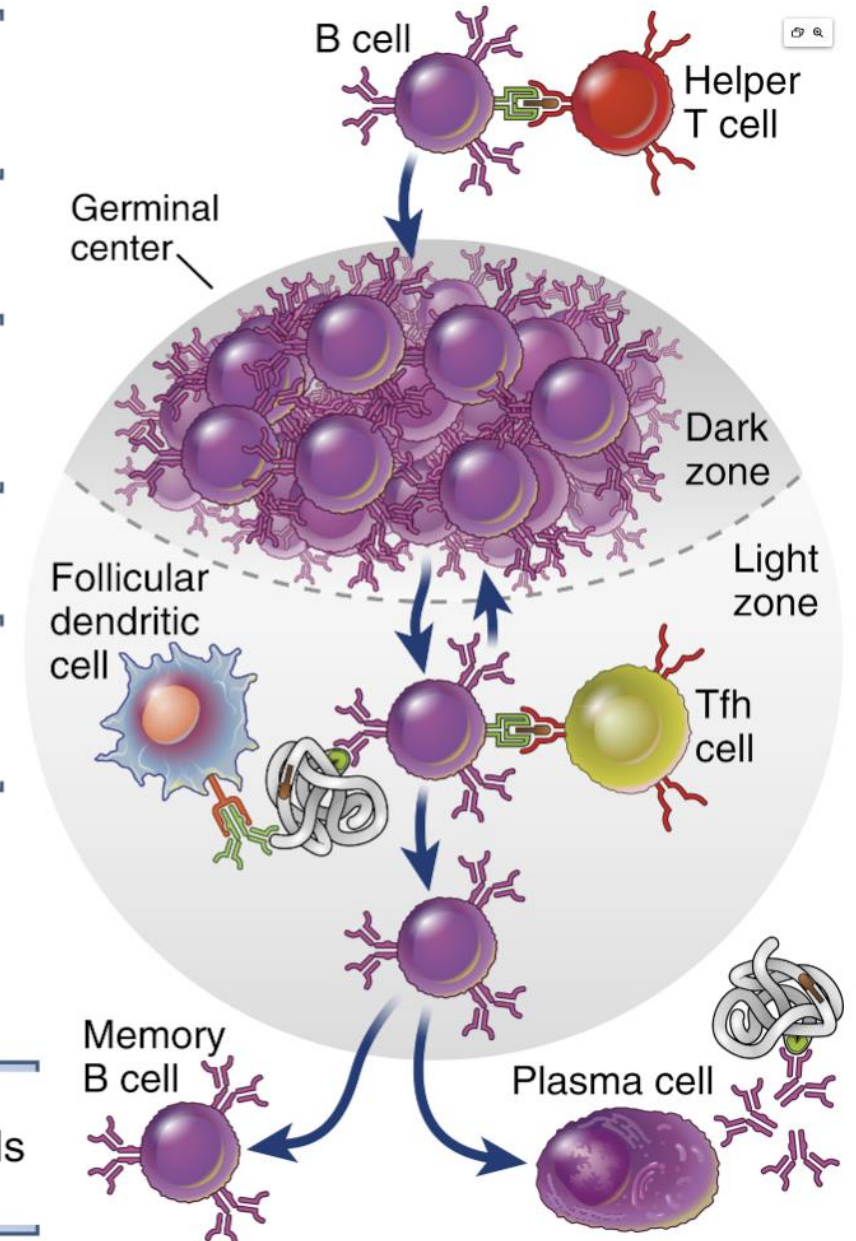
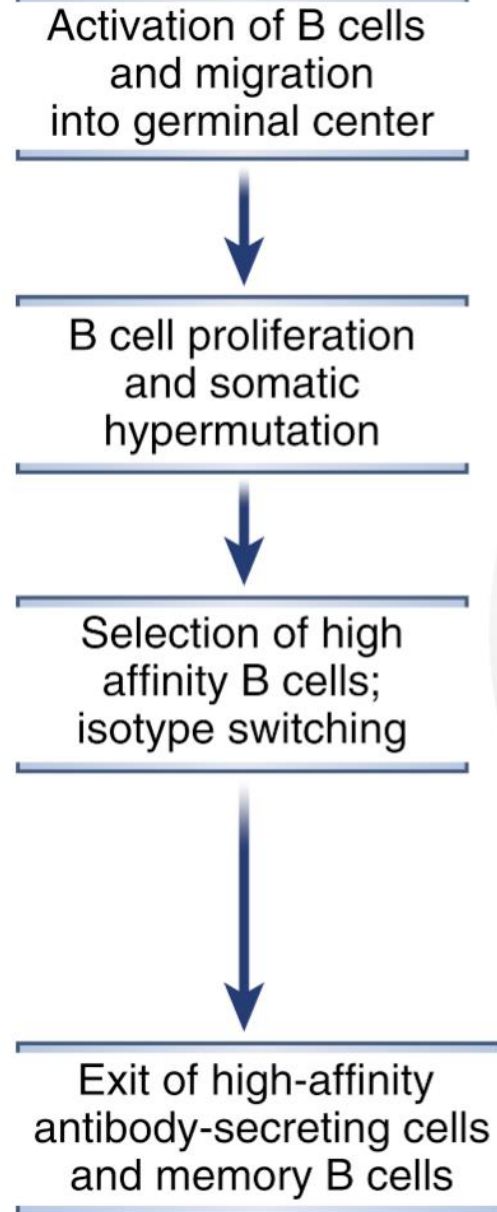
Η γέννηση των T_{FH} κυττάρων απαιτεί κατά σειρά ενεργοποίηση των T κυττάρων πρώτα από δενδριτικά κύτταρα και ακολούθως από ενεργοποιημένα B κύτταρα. ICOS-L/ICOS interaction ουσιώδης





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

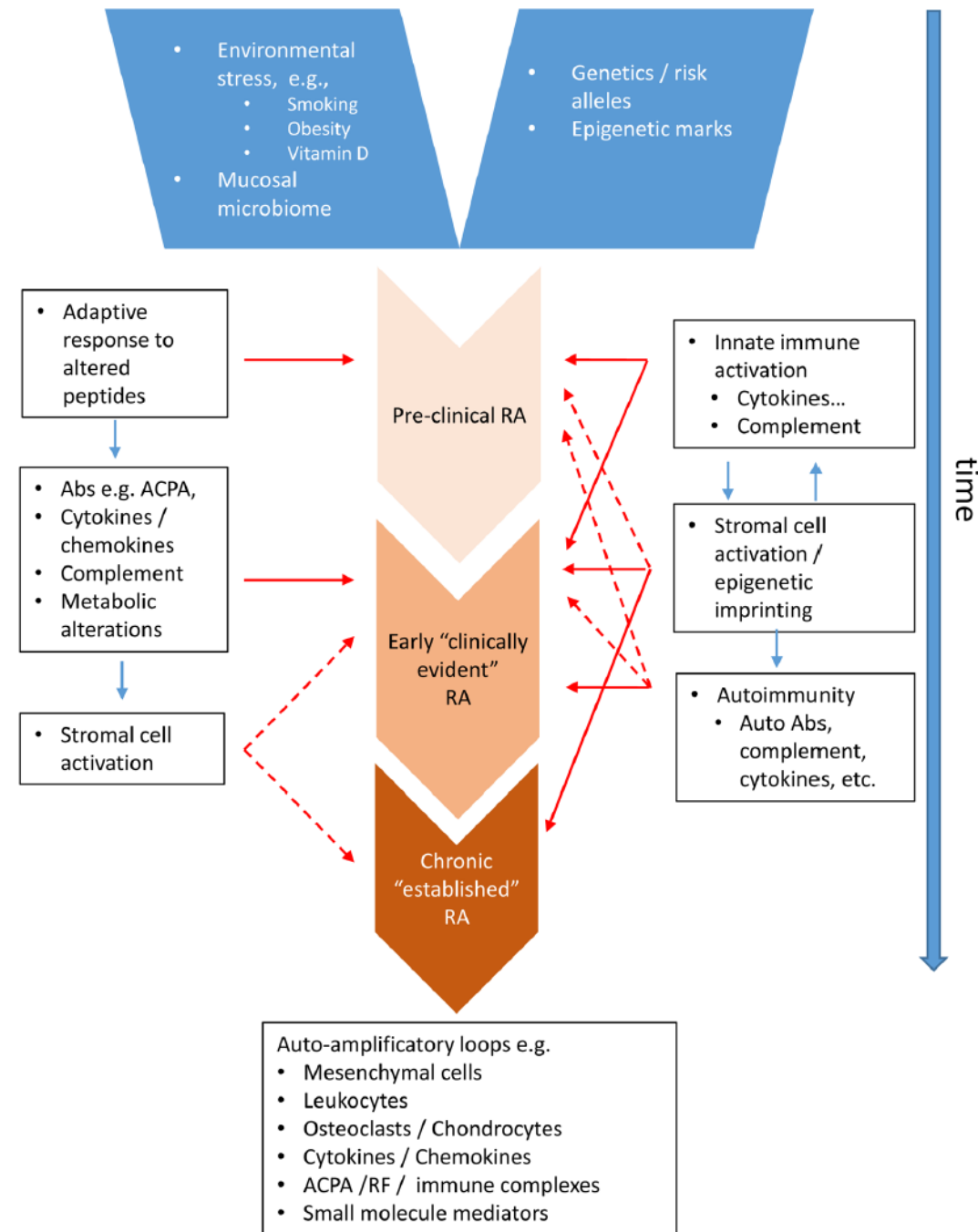
Ακολουθία γεγονότων στο βλαστικό κέντρο





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

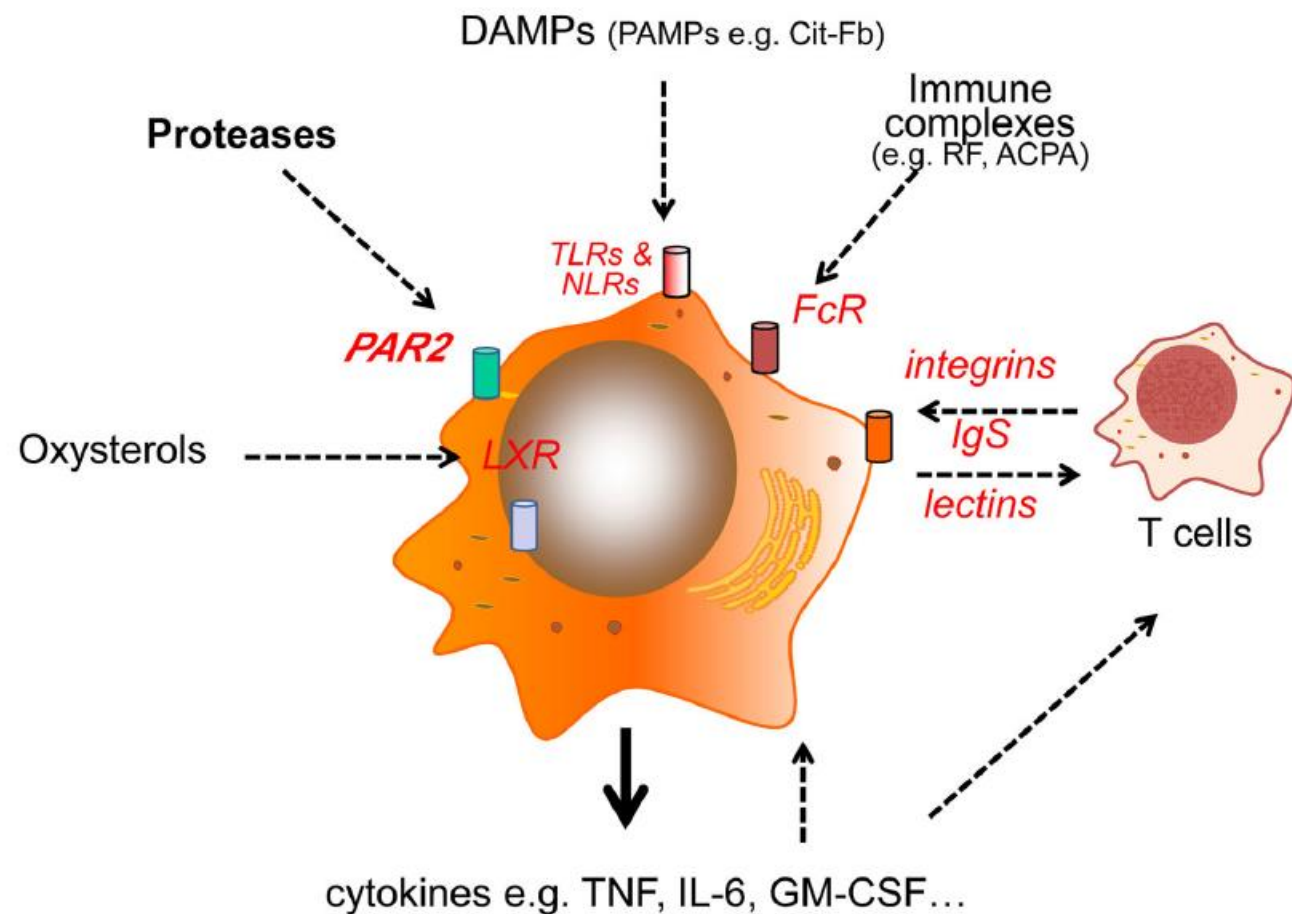
Η ανάπτυξη της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι διαδικασία πολλών σταδίων





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

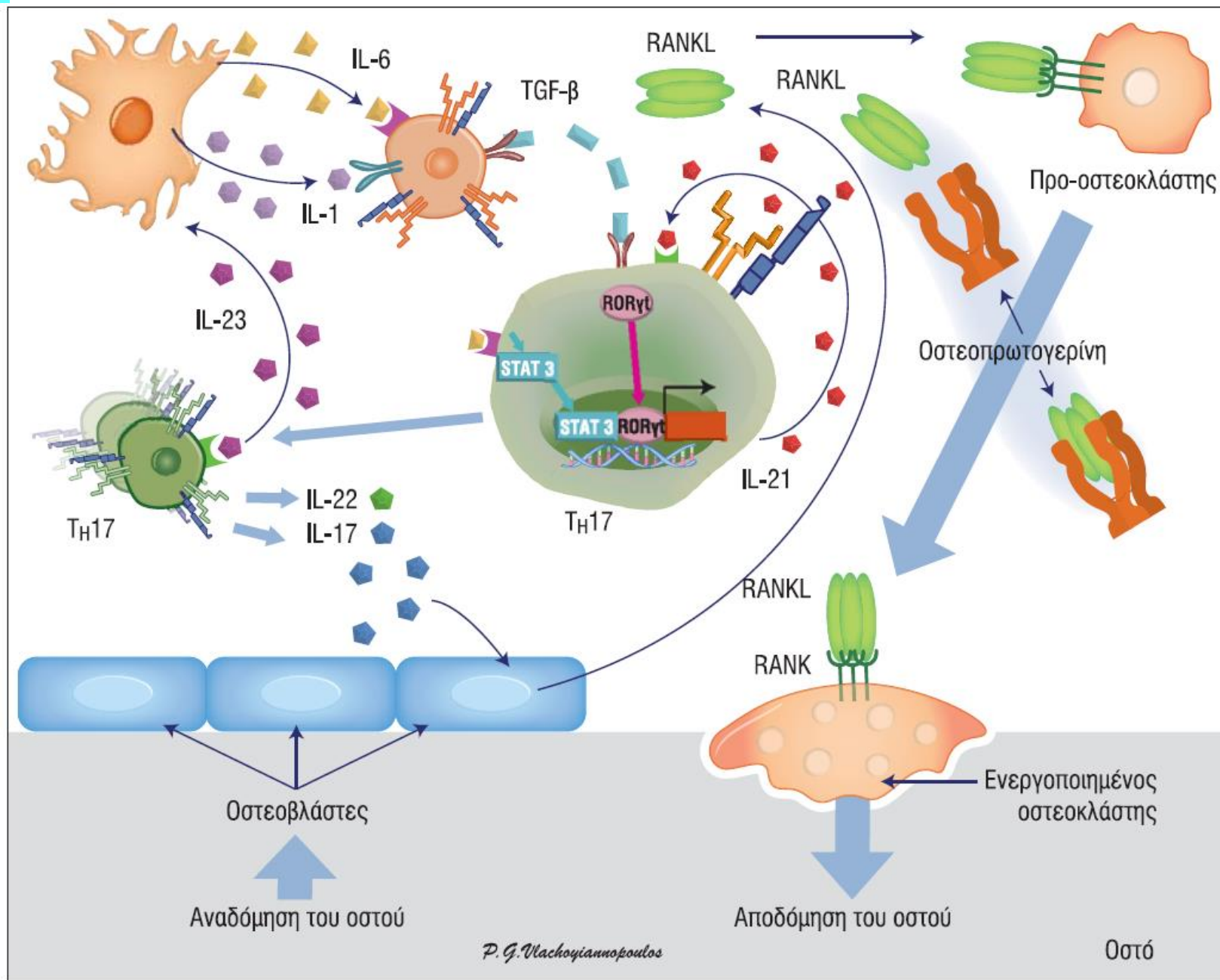
Τα κύτταρα της μυελικής σειράς, κυρίως τα μακροφάγα έχουν κεντρικό ρόλο στην ενίσχυση της παθογένειας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

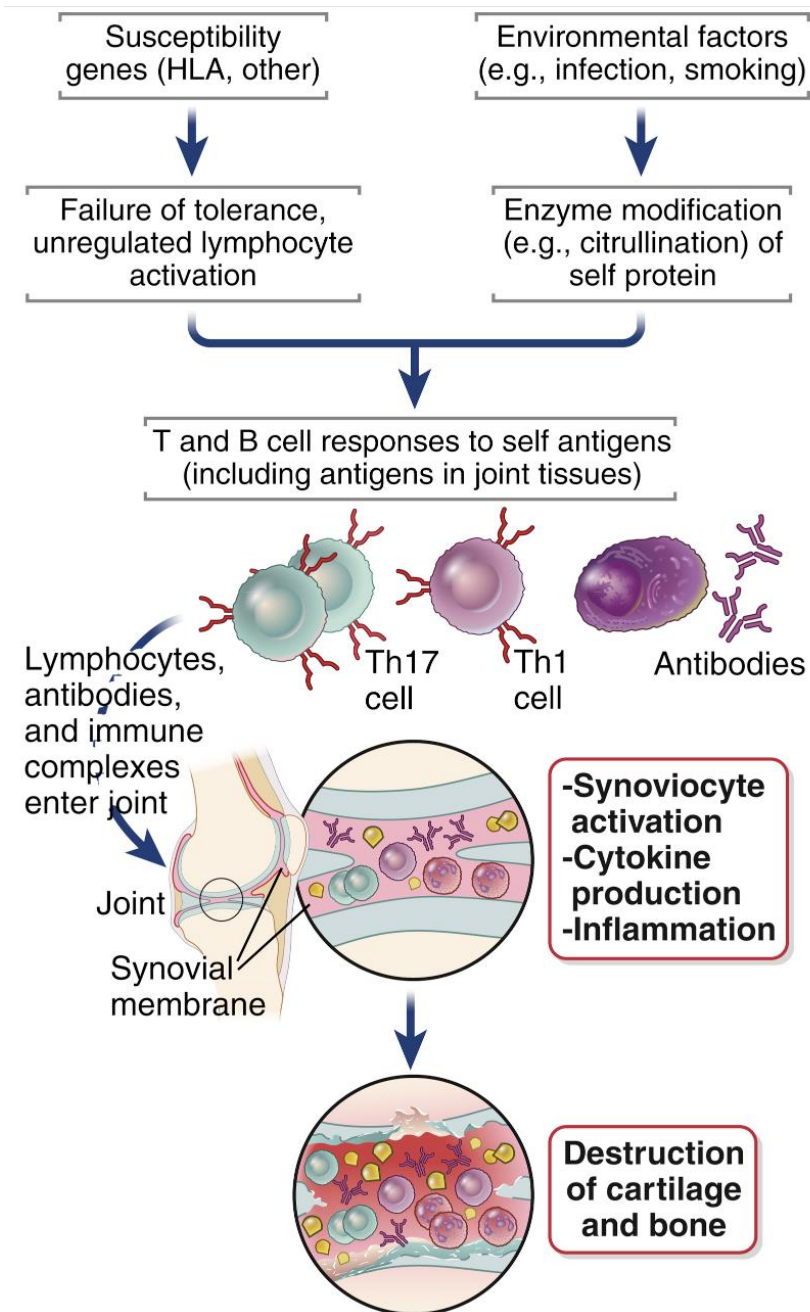
Μηχανισμός οστικής διάβρωσης στην Ρευματοειδή αρθρίτιδα





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Σύνοψη παθογένειας ρευματοειδούς αρθρίτιδας





Μηχανισμοί που οδηγούν την Ρευματοειδή αρθρίτιδα σε χρόνια

Adaptive Immune pathways

- ACPA
- T cell cognate interactions driving macrophage & FLS activation
- Cytokines from T & B cells

Innate immune pathways

- Macrophage activation – cytokine ROI release
- Neutrophil NETosis & activation
- Mast cell activation & degranulation
- iLC, NK cell activation

Chronic synovitis
(Failed resolution of inflammation)

Stromal pathways

- FLS activation – cytokine & MMP release with invasive phenotype (cadherin dependent)
- Epigenetic modulation
- Reparative deficit (e.g. stem cell impairment)
- Functional subsets

Systemic pathways (contributors or consequence?)

- Metabolic disturbance
- Vascular dysfunction
- Superimposed systemic bone loss - osteoporosis
- Cognitive, neuropathway deficit e.g. autonomic dysfunction



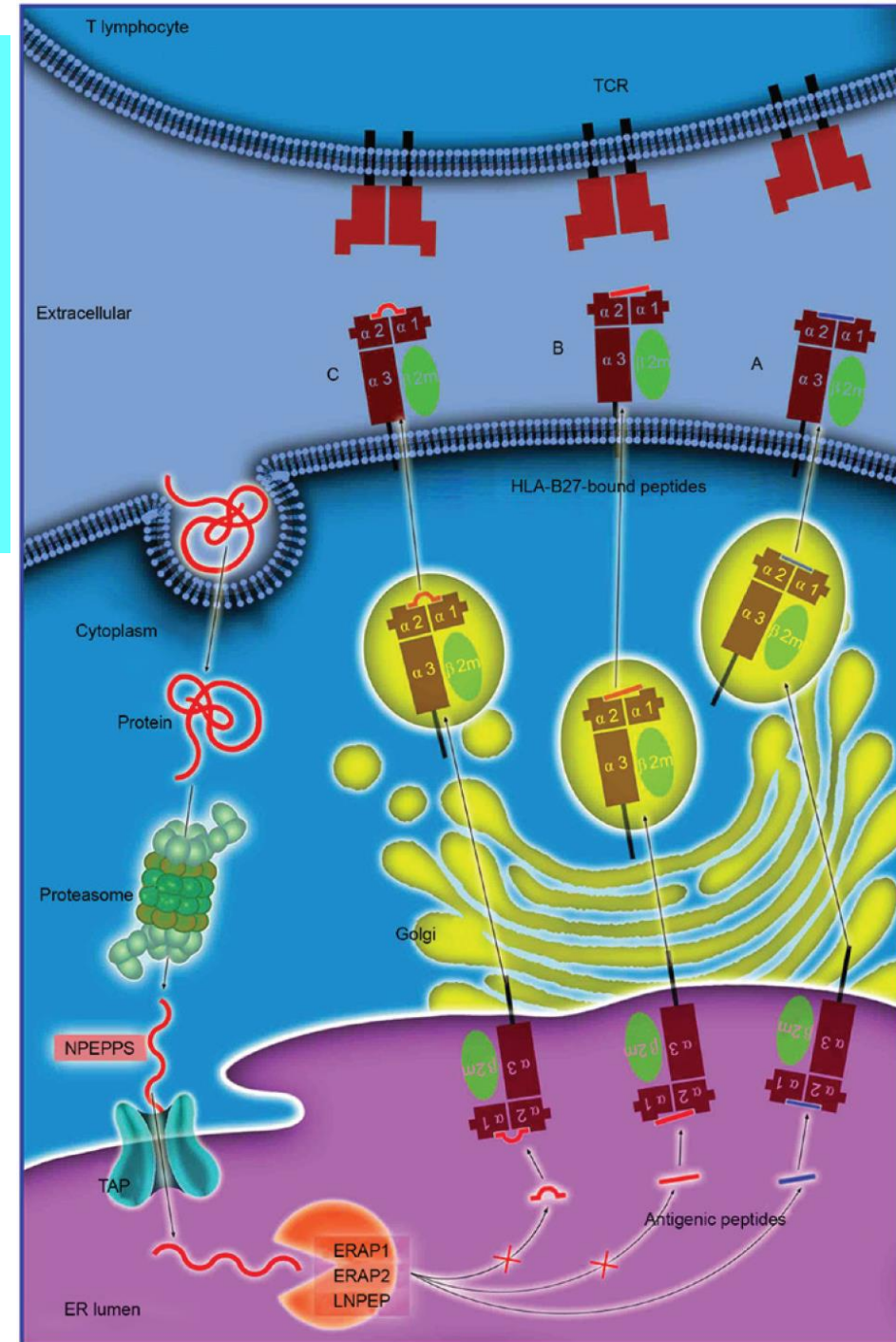
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Μερικά πεπτίδια μικροοργανισμών του εντέρου παρουσιάζονται κανονικά μέσω HLA-B27 και είναι αρθριτογόνα (διεγείρουν T κύτταρα)

NPEPPS, aminopeptidase puromycin sensitive; TAP, transporter, ATP-binding cassette subfamily B member; HLA, human leukocyte antigen; ER, endoplasmic reticulum; ERAP1/2, endoplasmic reticulum aminopeptidase 1/2; LNPEP, leucyl cystinyl aminopeptidase; TCR, T-cell receptor

puromycin-sensitive aminopeptidase, a zinc metallopeptidase which hydrolyzes amino acids from the N-terminus of its substrate

ERAP1 a) cleaves several proteins called cytokine receptors on the surface of cells and reduces their ability to transmit chemical signals into the cell and **b)** trims peptides within the endoplasmic reticulum so that they can be loaded onto major histocompatibility complex (MHC) class I.

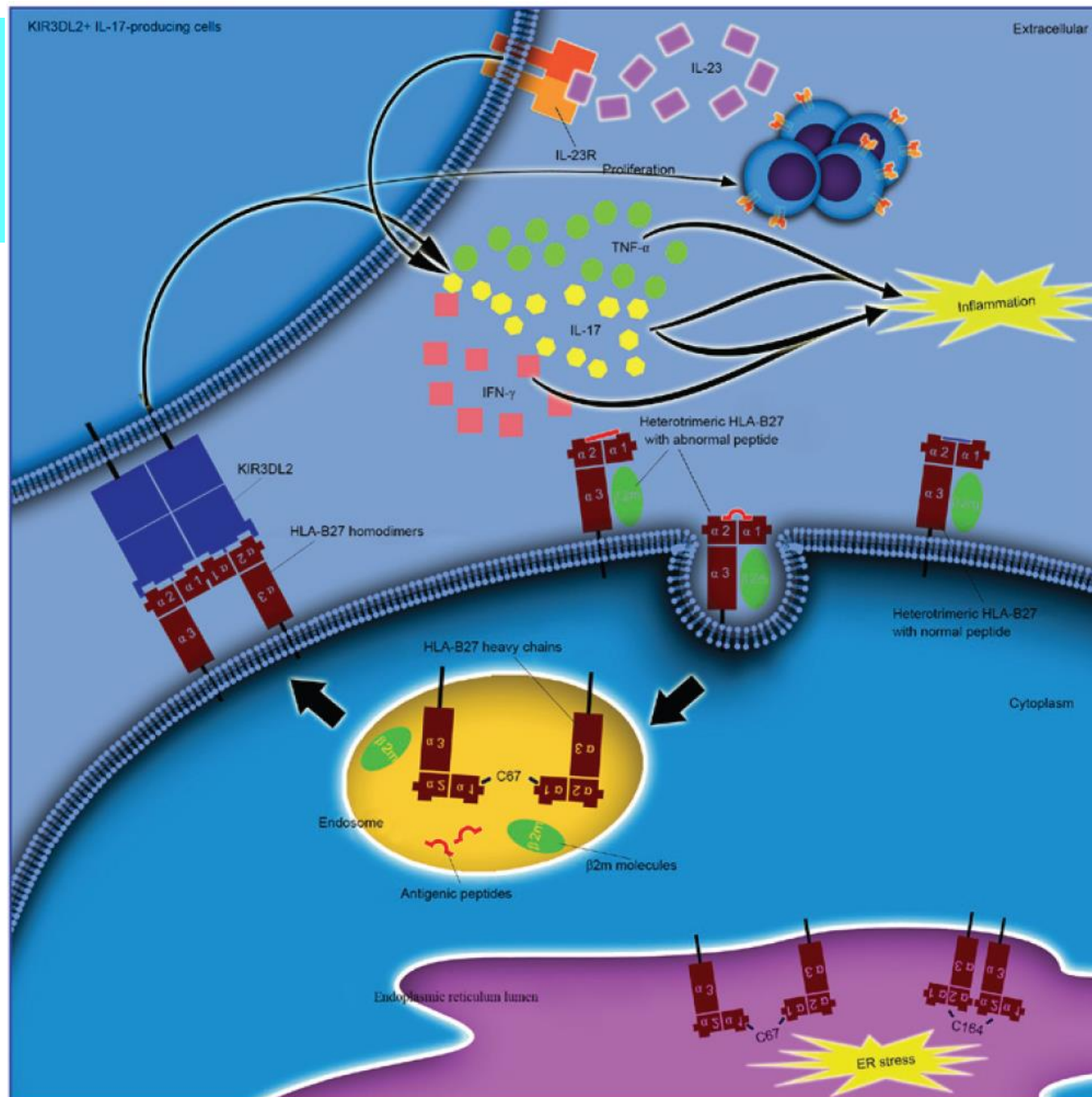




Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

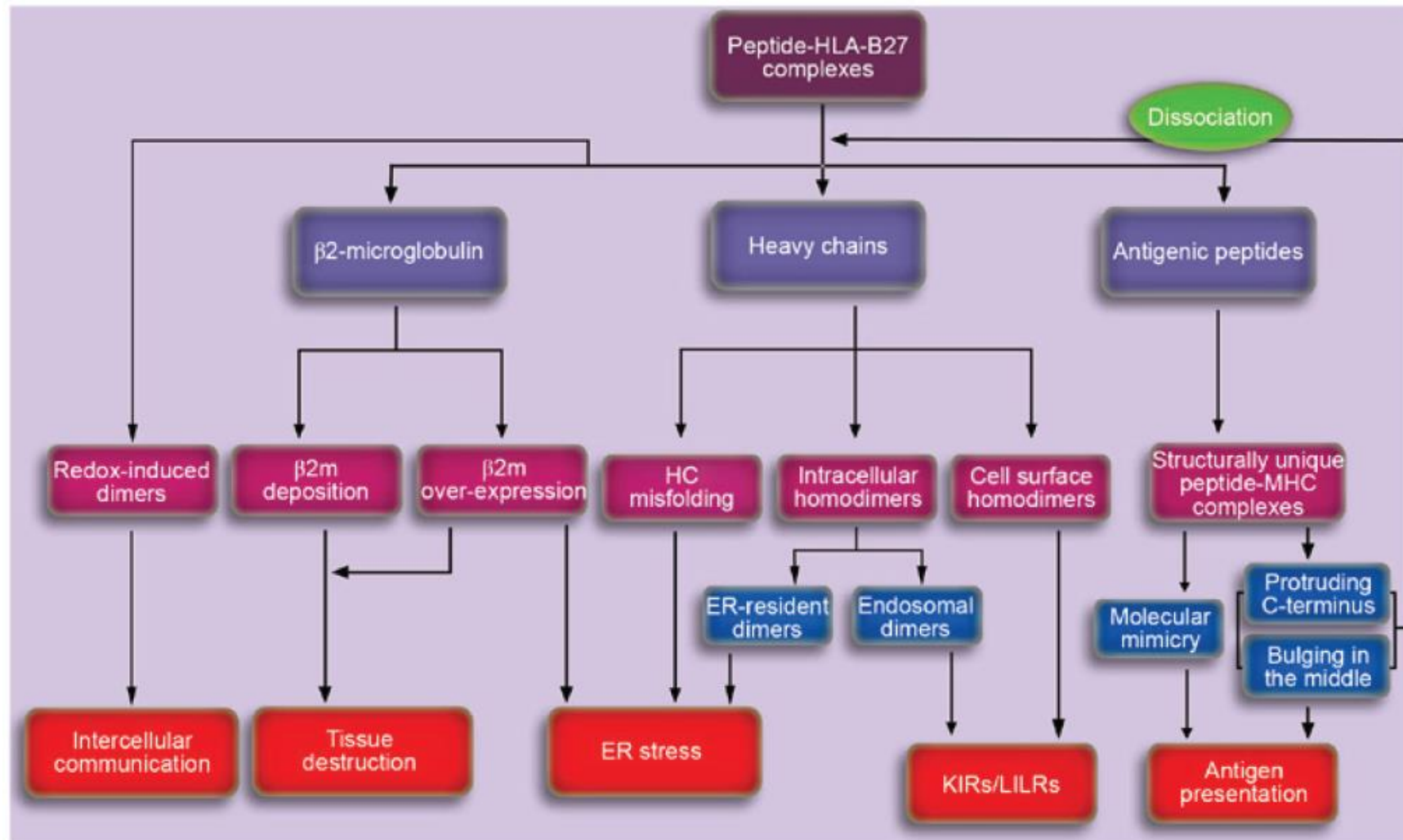
Μη-κανονική έκφραση HLA- B27

KIR, killer cell
immunoglobulin-like receptor;
KIR3DL2, killer cell
immunoglobulin-like receptor
three domains long cytoplasmic
tail 2;
LILR, leucocyte
immunoglobulin-like receptor;
TNF- α , tumor necrosis factor- α ;
AS, ankylosing spondylitis
ER, endoplasmic reticulum;
HLA, human leukocyte antigen;
IFN- γ , interferon- γ ;
IL-17, interleukin-17





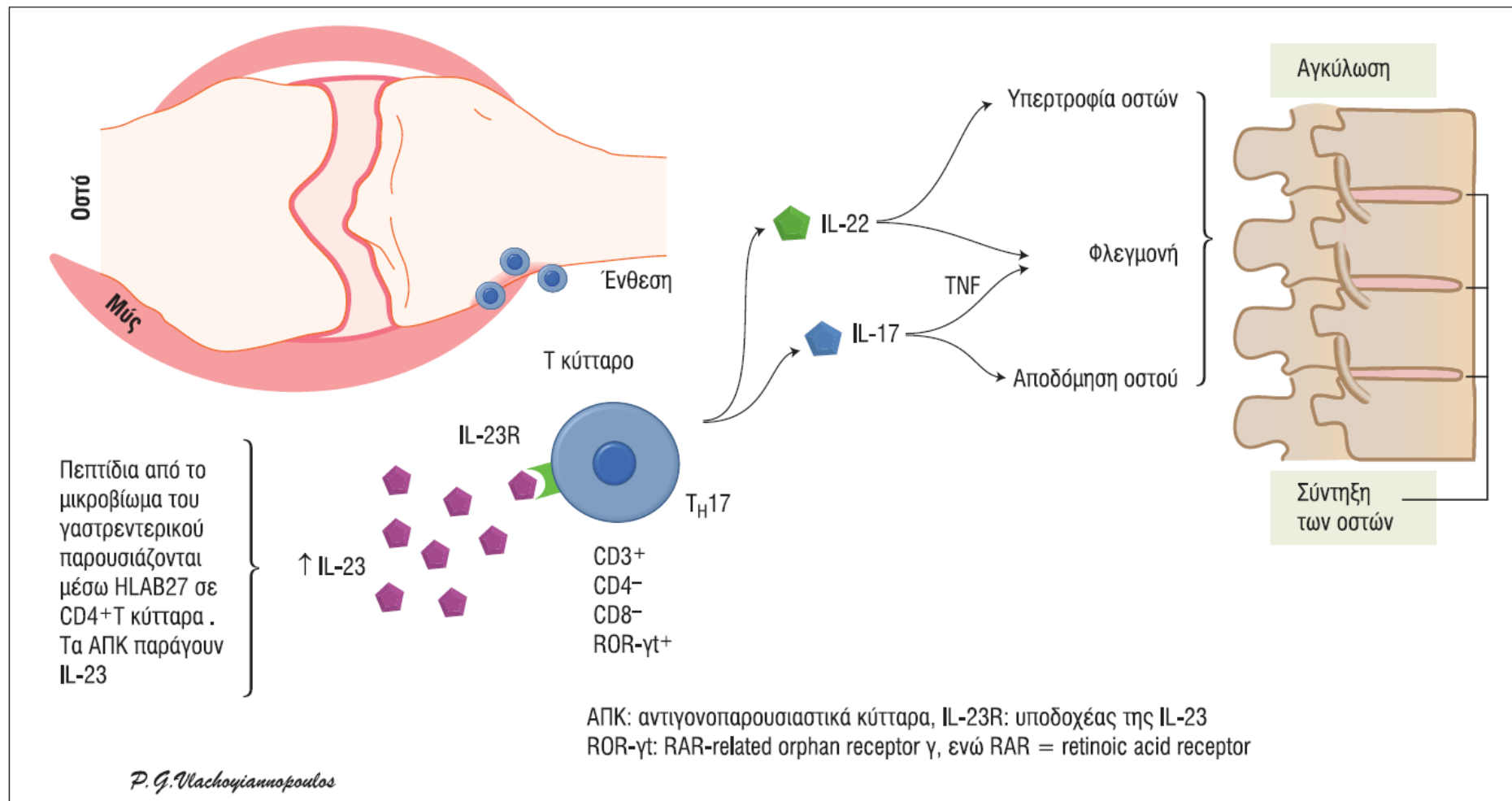
Σχηματική απεικόνιση του παθογενετικού ρόλου του HLA-B27 στην αγκυλωτική σπονδυλίτιδα





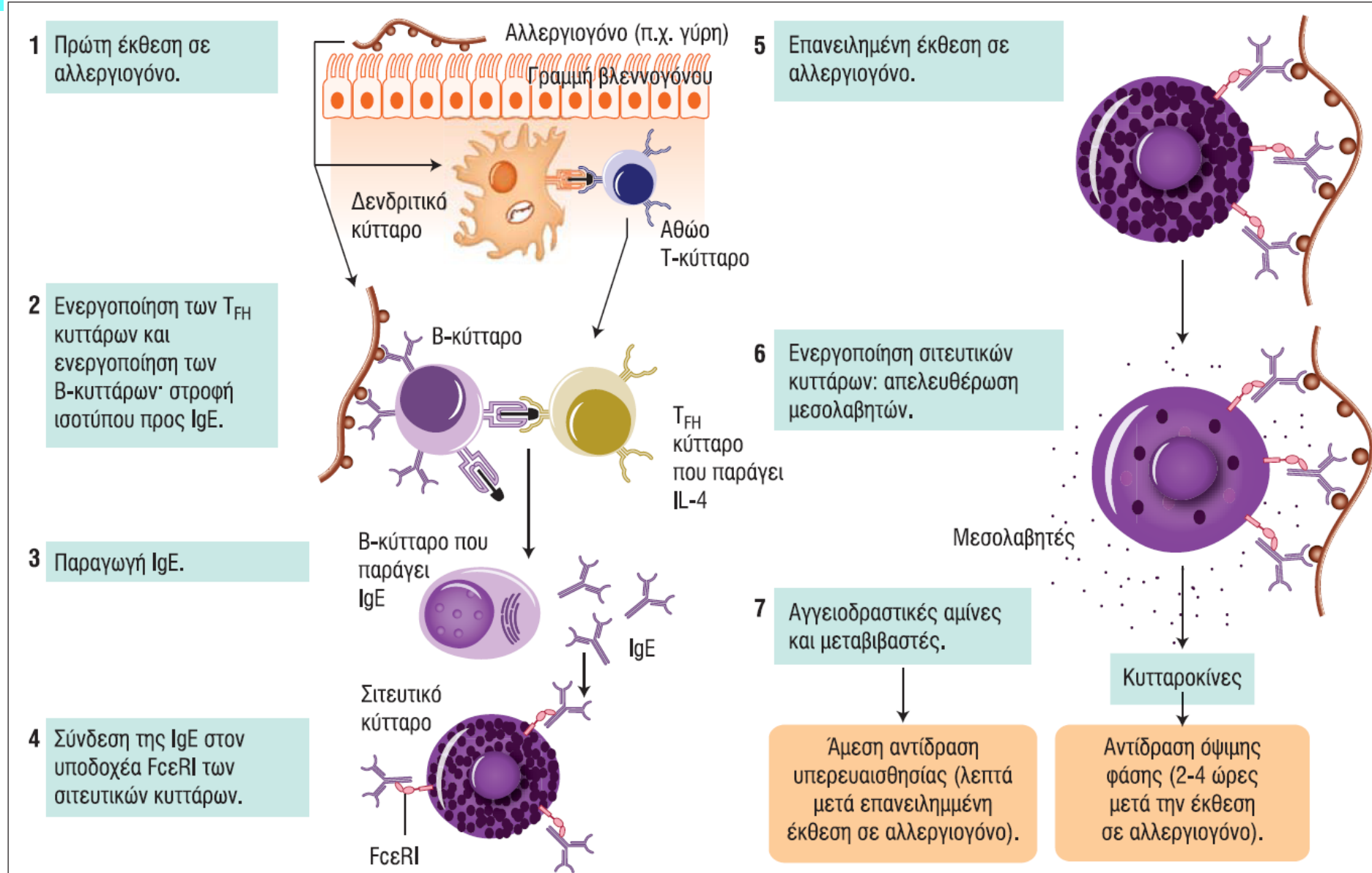
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Εξήγηση των κλινικών εκδηλώσεων την σπονδυλαρθριτίδων



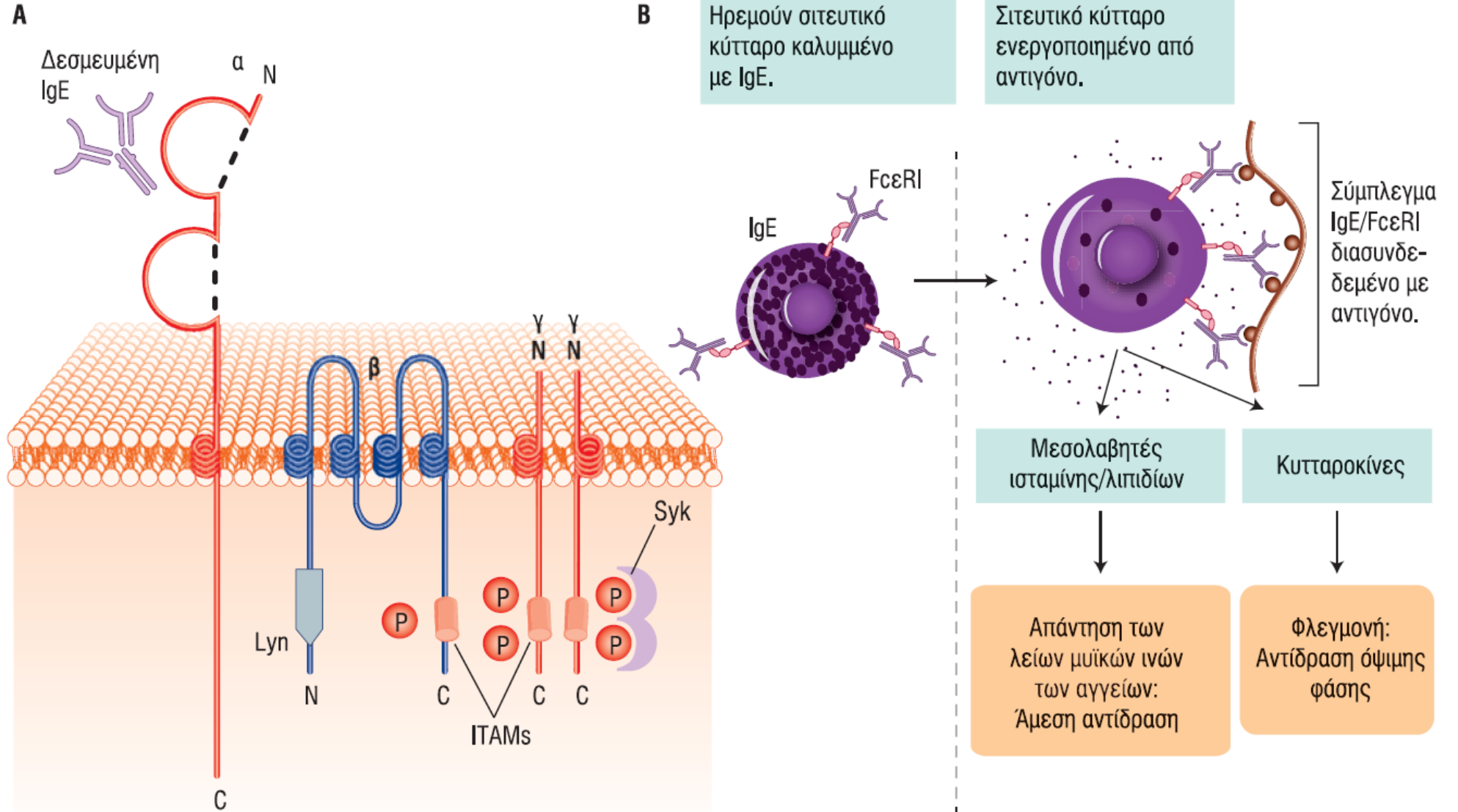


Μηχανισμοί αλλεργικών αντιδράσεων





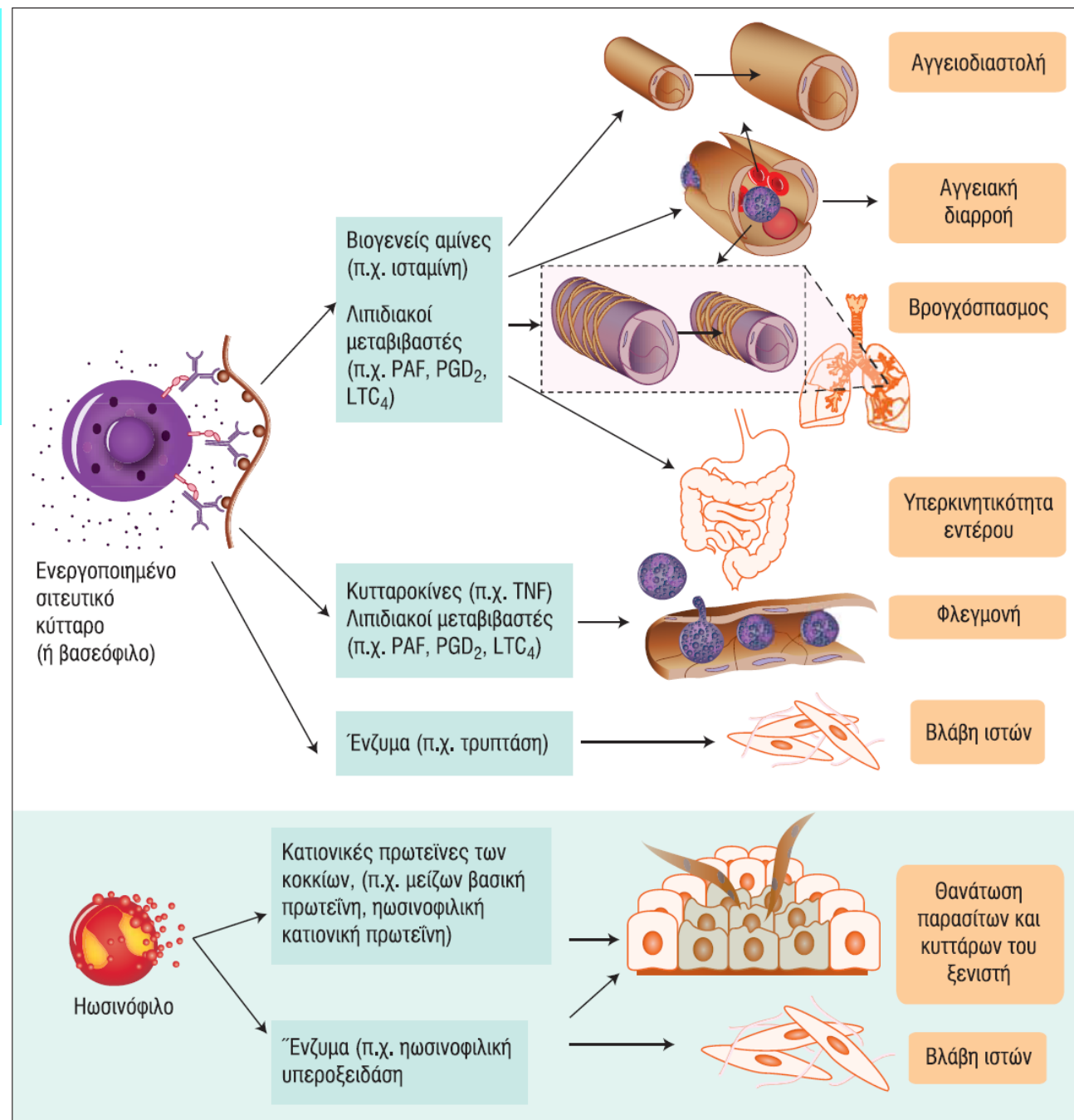
Εκτελεστικές λειτουργίες της IgE





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Μηχανισμοί κλινικών εκδηλώσεων της αλλεργίας





Ειδική ανοσία των επιθηλιακών φραγμών και προστατευμένων ιστών

Estimated Numbers of Lymphocytes in Different Human Tissues

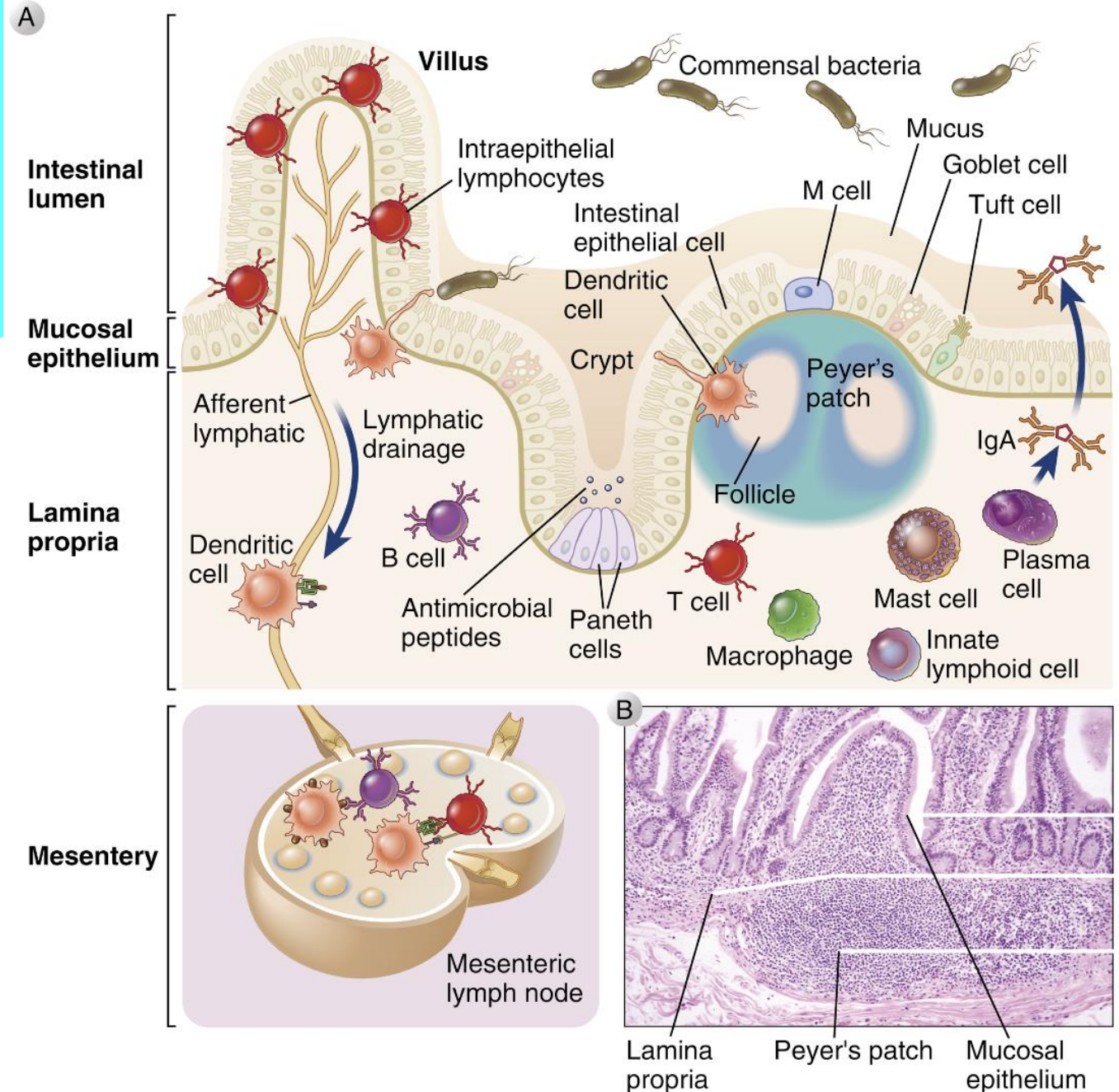
Spleen	70×10^9
Lymph nodes	190×10^9
Bone marrow	50×10^9
Blood	10×10^9
Skin	20×10^9
Intestines	50×10^9
Liver	10×10^9
Lungs	30×10^9



Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Το ανοσολογικό σύστημα του γαστρεντερικού

Goblet cells are simple columnar epithelial cells that secrete gel-forming mucins, like mucin
Tuft cells respond to helminths

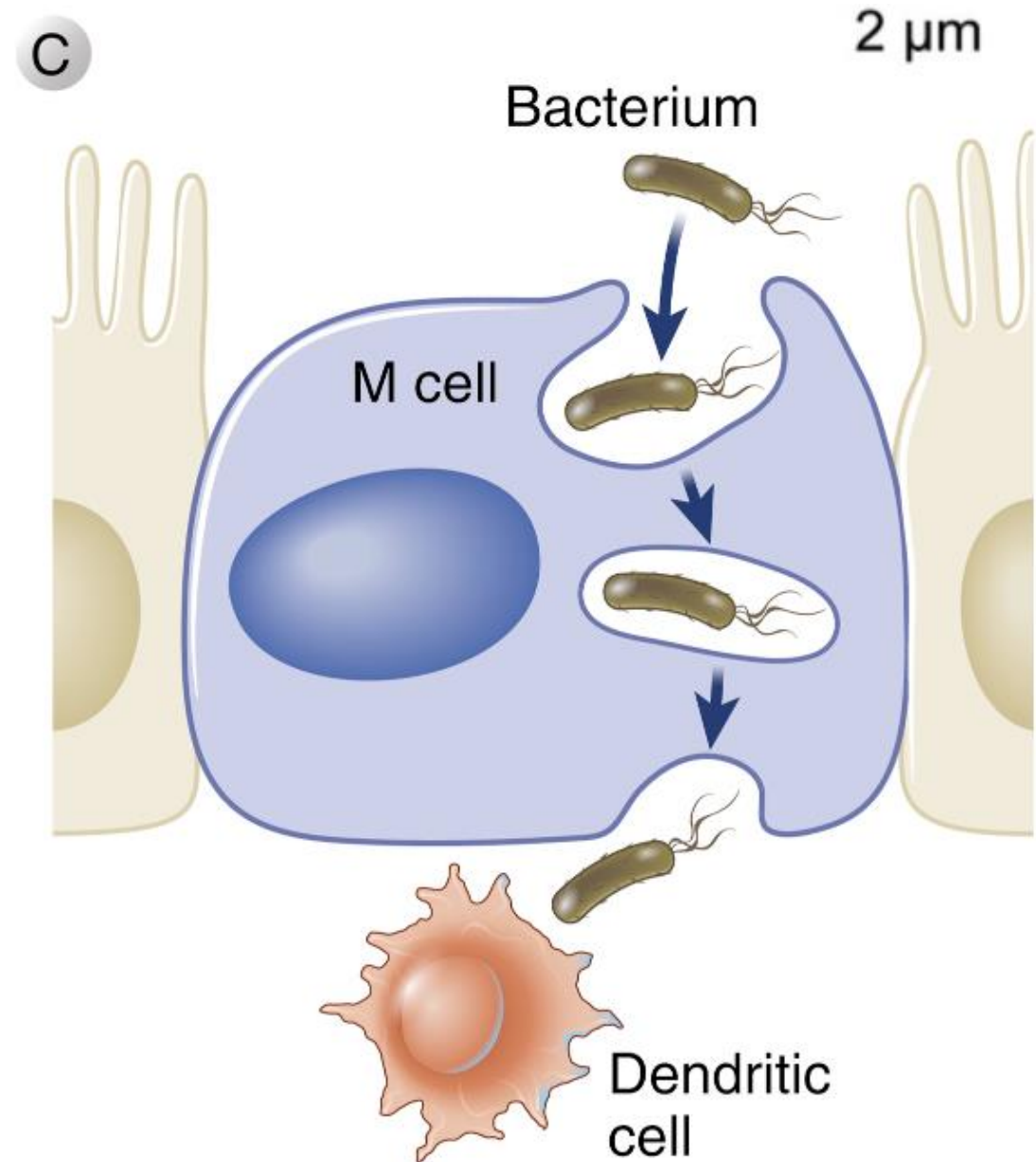




Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Τα Μ κύτταρα παίρνουν δείγματα αντιγόνων από τον αυλό του λεπτού εντέρου

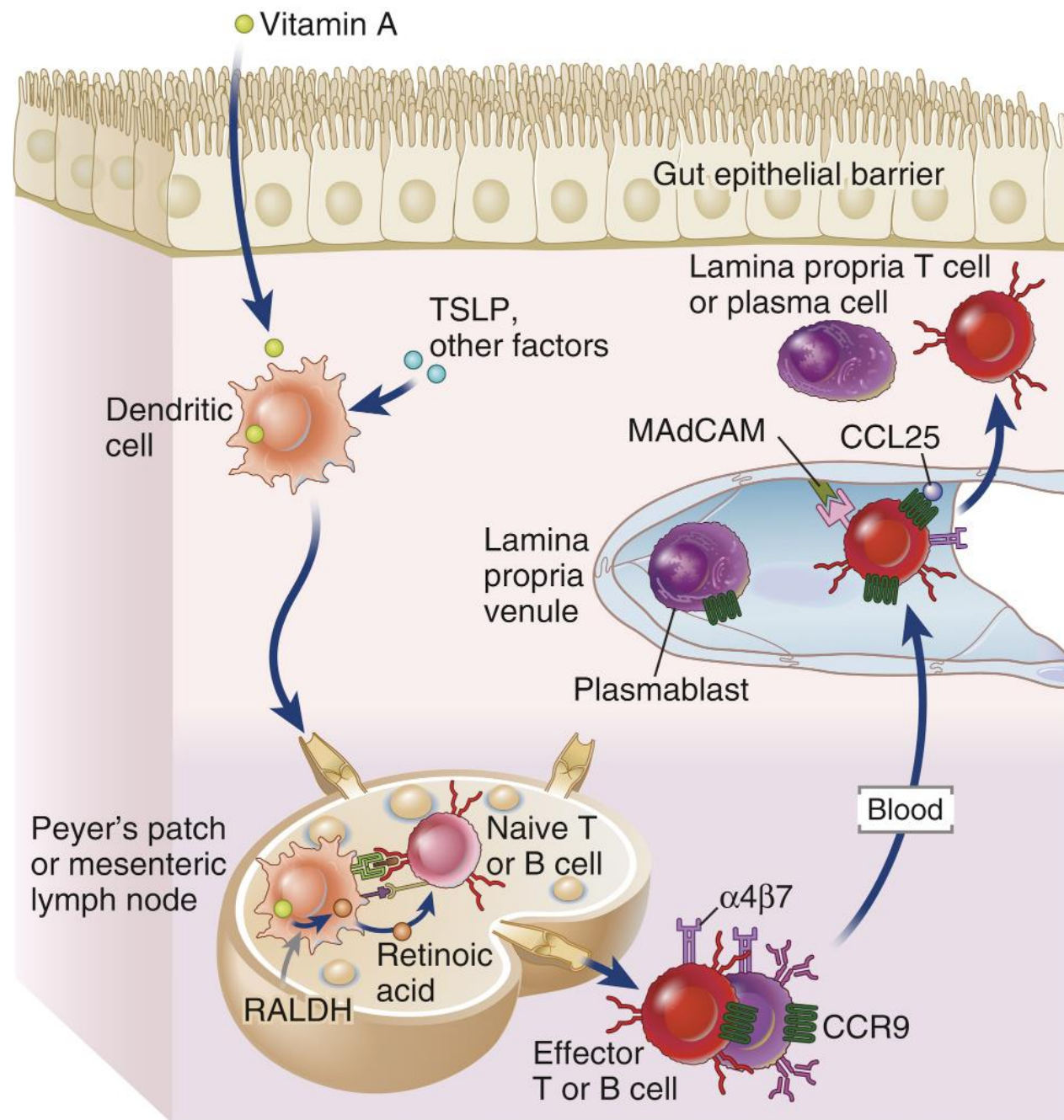
Τα κύτταρα Μ είναι εξειδικευμένα κύτταρα του λεπτού εντέρου που ευρίσκονται στο επιθήλιο του εντέρου ακριβώς πάνω από τις πλάκες του Peyer καθώς και στα λεμφοζίδια του χορίου. Τα κύτταρα Μ μεταφέρουν με ένα σύστημα ενδοκυτταρώσεων, ολόκληρα μικρόβια στο χόριο, τα οποία παραλαμβάνονται από τα δενδριτικά κύτταρα





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

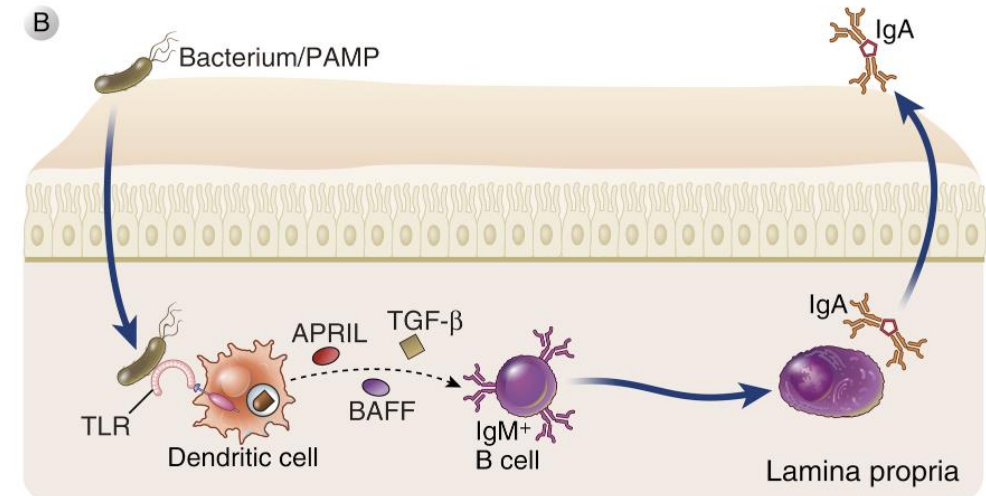
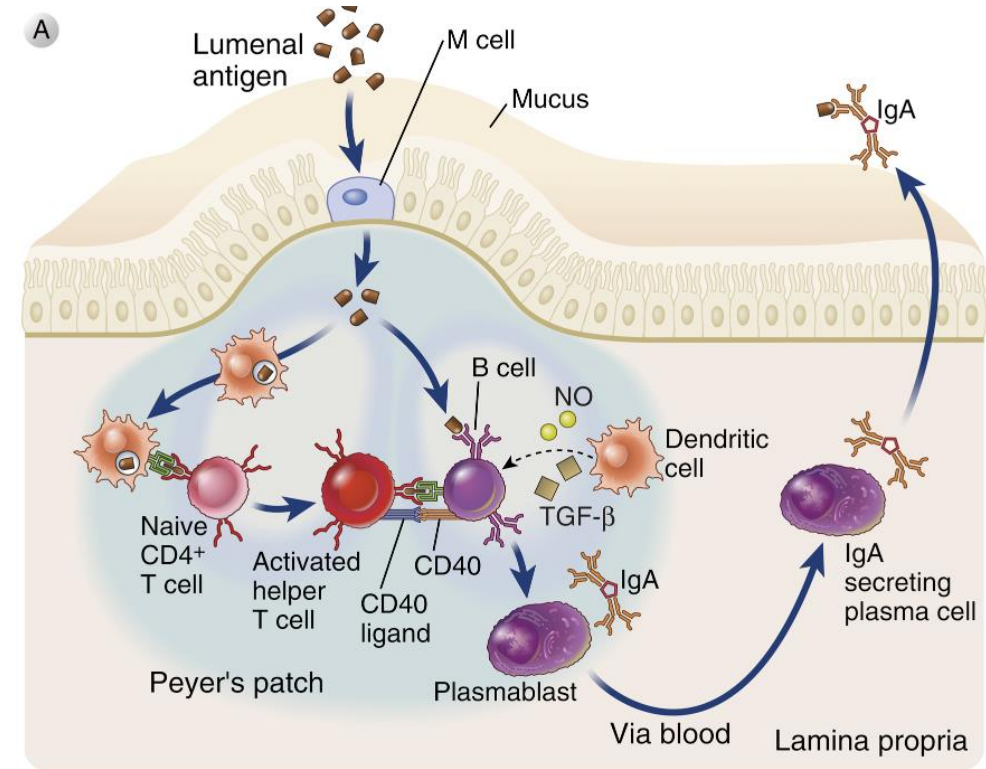
Τα δενδριτικά κύτταρα διεγείρονται από την λεμφοποιητίνη του θυμικού στρώματος (Thymic stromal lymphopoietin, **TSLP**), ώστε να εκφράσουν την **αφυδρογονάση της ρετιναλδεΐδης** (retinaldehyde dehydrogenase, **RALDH**), η οποία μετατρέπει την βιταμίνη Α της τροφής σε ρετινοϊκό οξύ το οποίο επάγει την έκφραση του υποδοχέα χυμοκίνης **CCR9** και της ιντεγκρίνης $\alpha 4 \beta 7$ στα πλασματοκύτταρα και τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα. Τα δραστικά λεμφοκύτταρα μπαίνουν στην κυκλοφορία αλλά επανα-αποικίζουν το χόριο του γαστρεντερικού επειδή η χυμοκίνη **CCL25** η οποία αποτελεί το πρόσδεμα για τον υποδοχέα **CCR9**, καθώς και το μόριο προσκόλλησης **MadCAM** (το πρόσδεμα για την $\alpha 4 \beta 7$) εκφράζονται στα επιθηλιακά κύτταρα των φλεβιδίων του χορίου του γαστρεντερικού





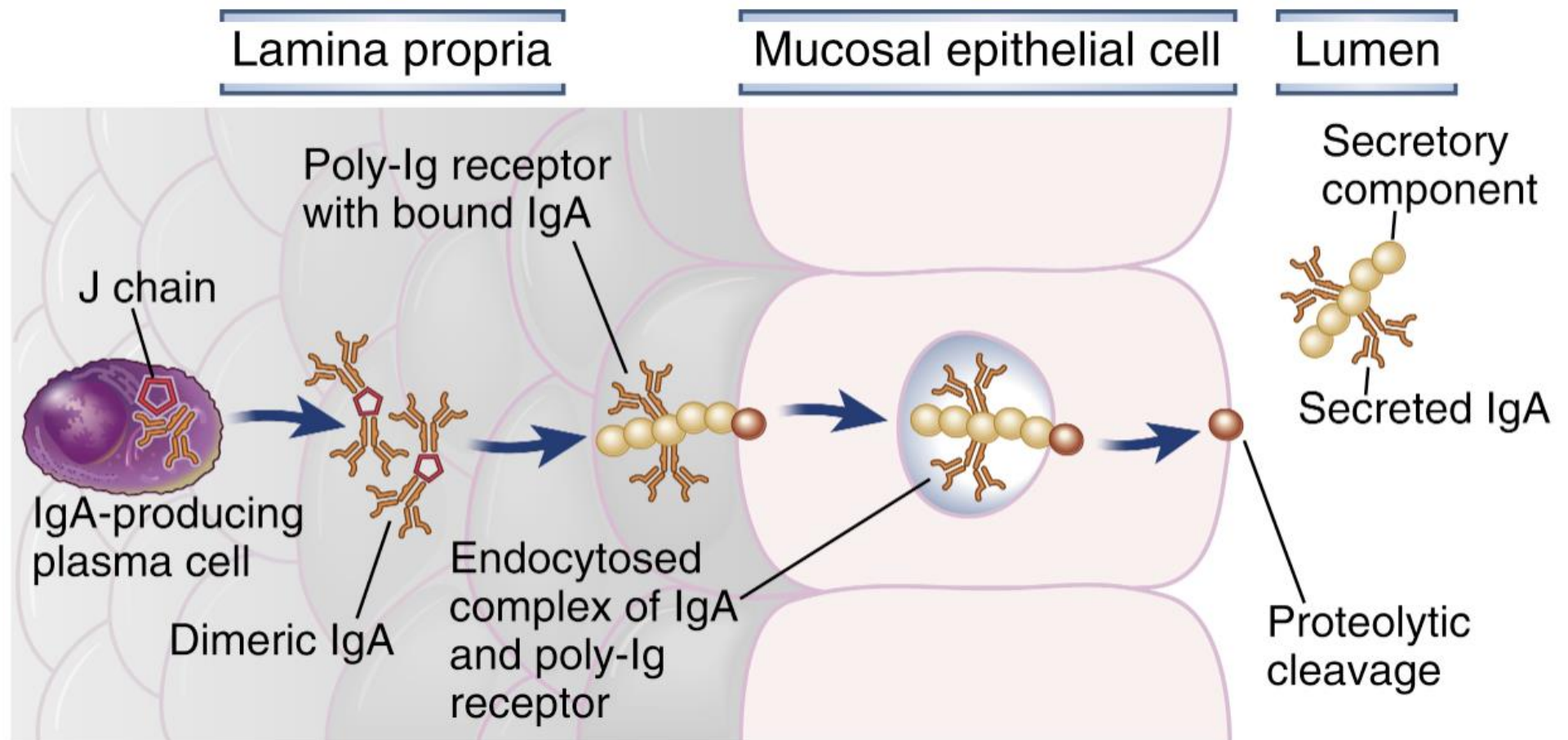
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Η στροφή ισοτύπου στο εντερο λαμβάνει χώραν με θυμοεξαρτώμενους και θυμοανεξάρτητους μηχανισμούς





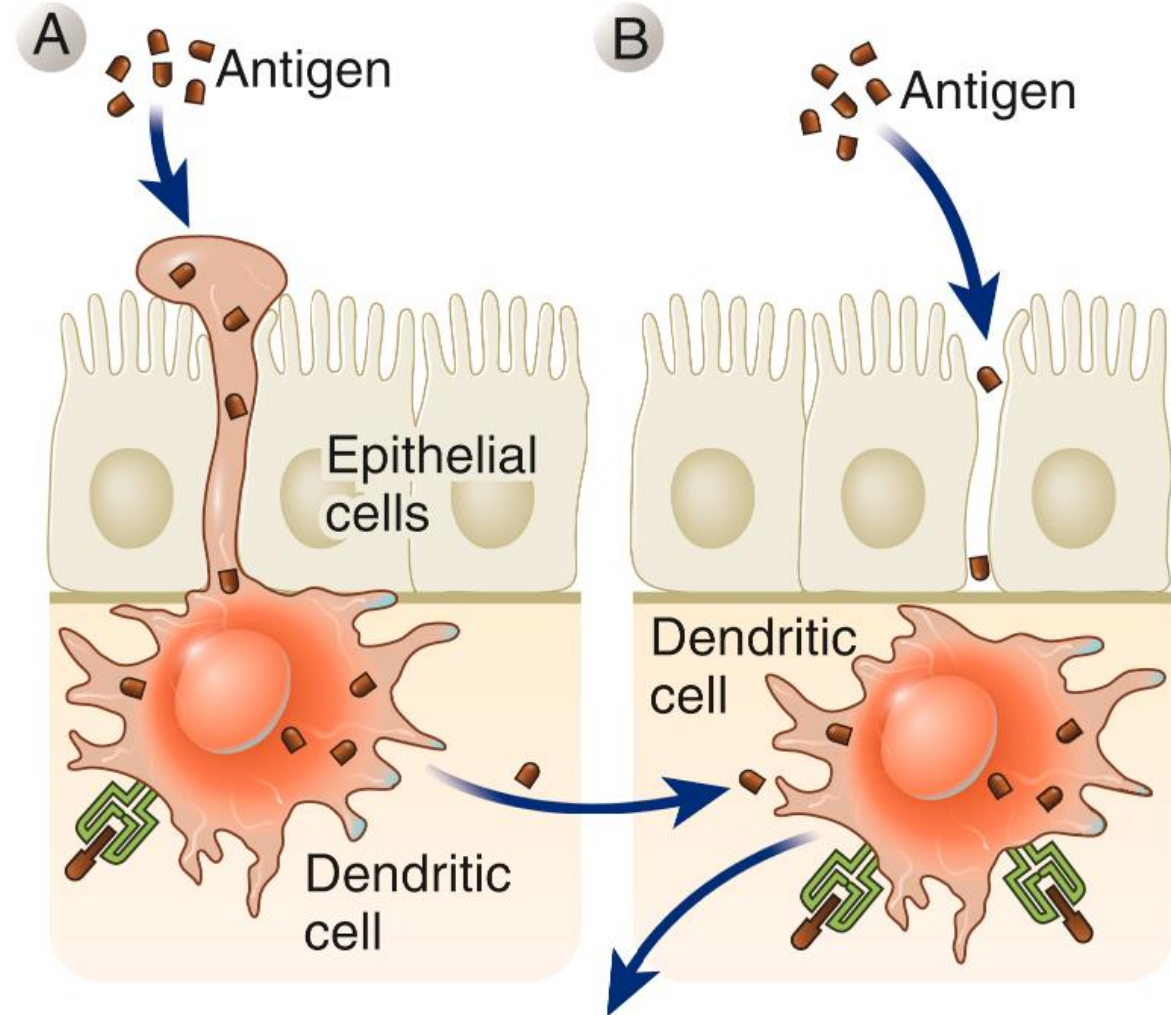
Η IgA συνδέεται σε πολυ-Ig υποδοχείς στη βάση των επιθηλιακών κυττάρων, τα διασχίζει και όταν φθάσει στον αυλό απελευθερώνεται με πρωτεολυτική αποκοπή





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

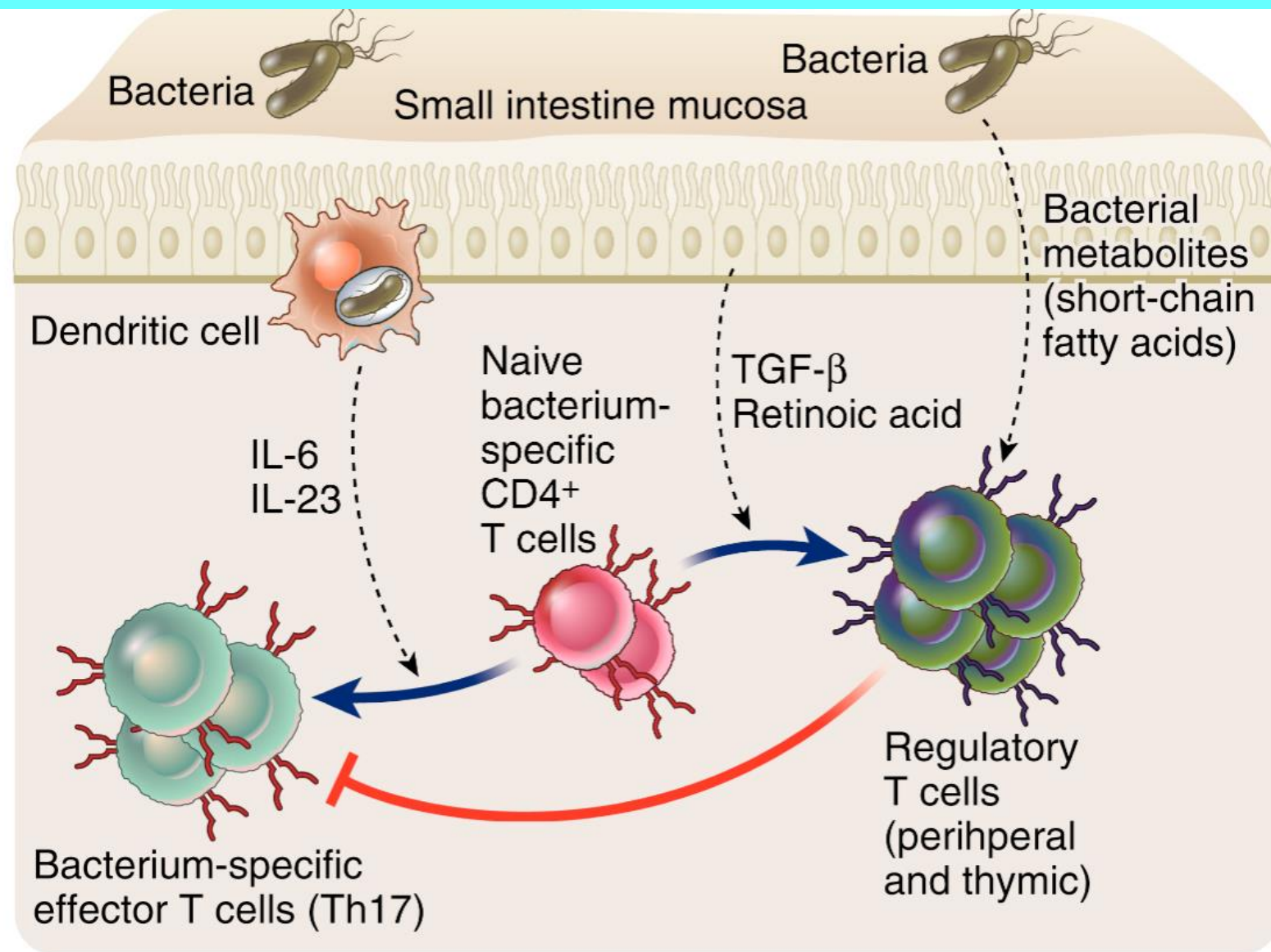
Δειγματοληψία αντιγόνων του εντερικού αυλού από δενδριτικά κύτταρα



**Presentation of antigen to T cells in
gut-associated lymphoid tissues
or mesenteric lymph nodes**



Δραστικά και ρυθμιστικά T κύτταρα στον εντερικό βλεννογόνο





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Ιδιότητες αποικισμού των λεμφοκυττάρων του δέρματος

UVB $\rightarrow$ 1,25 (OH)₂D₃

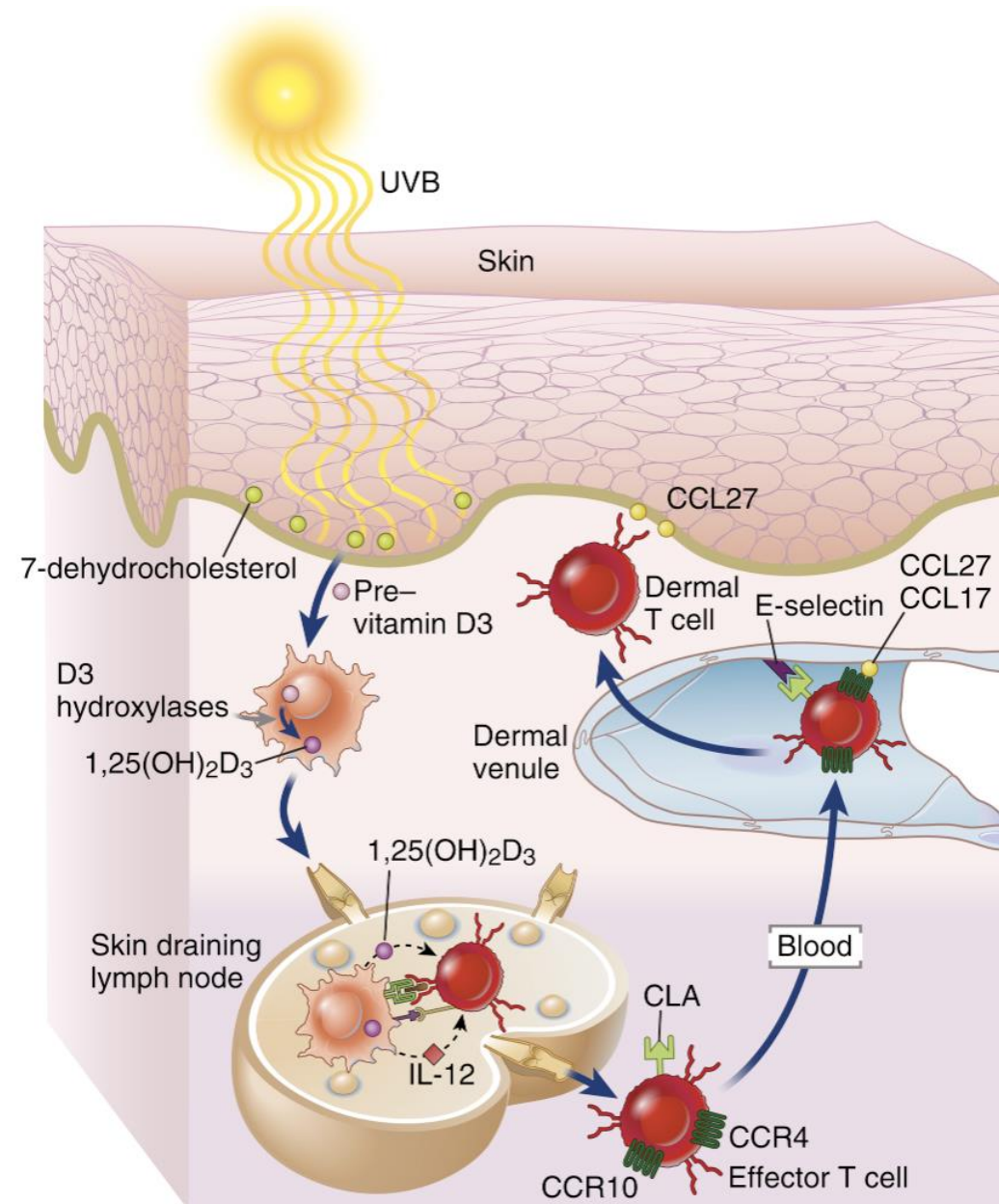
1,25 (OH)₂D₃ $\rightarrow$ CCR10

IL12 $\rightarrow$ CLA (συνδέτης της E-σελεκτίνης)

Άλλα σήματα $\rightarrow$ CCR4, CCR8, CCR10

CCL17 (CC chemokine ligand 17): CCL17 is known to help leukocytes (and especially eosinophils) target their response to skin-located pathogens. This often occurs through the CCL17-CCR4 interaction on type 2 T helper cells, which then secrete a variety of interleukins.

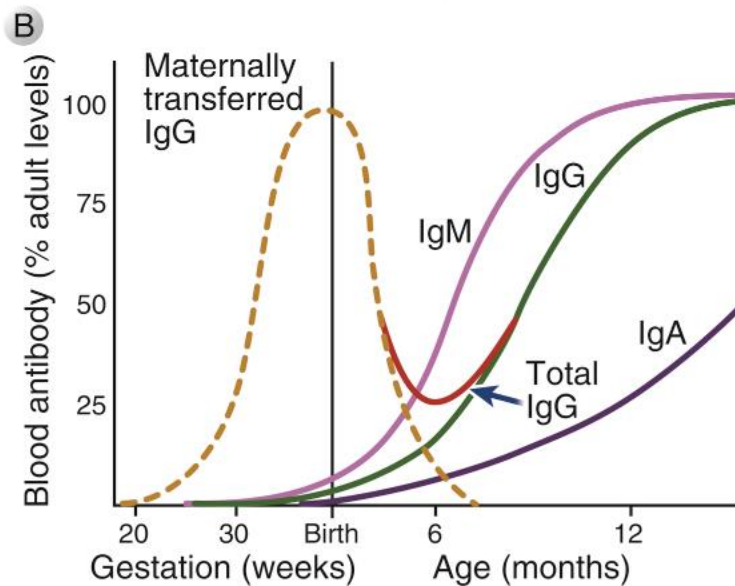
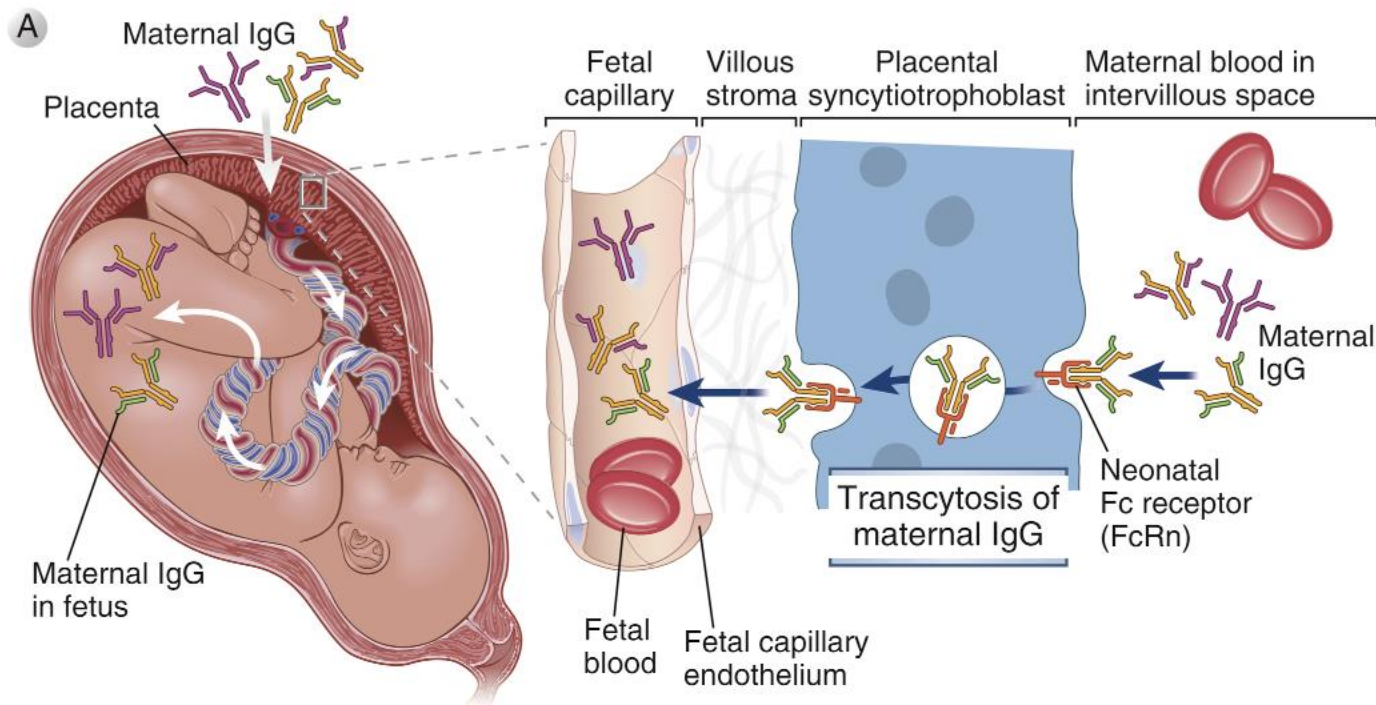
CCL27 is expressed in numerous tissues, including gonads, thymus, placenta and skin. It elicits its chemotactic effects by binding to the chemokine receptor CCR10





Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Η ανοσία του εμβρύου μεταφέρεται παθητικά από αντισώματα της μητέρας





Συμπεράσματα

- Η φλεγμονή παράγεται ως μηχανισμός προστασίας από βλαπτικό ερέθισμα
- Η χρόνια φλεγμονή συντηρείται όταν:
 - Επιμένει το αίτιο που την προκαλεί
 - Ανεπαρκούν οι μηχανισμοί ρύθμισης
 - Ανεπαρκεί η «διαχείριση» του κυτταρικού θανάτου
 - Πυροδοτείται το σύστημα της ειδικής ανοσίας