

# ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

1. Εισαγωγή (κυρίως στην επίκτητη ανοσία)
2. **Φυσική** ανοσία

## ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΟΣΙΑ

### ΑΝΤΙΓΟΝΟ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ

3. Η **πρόσληψη** του αντιγόνου και η **παρουσίασή** του στα λεμφοκύτταρα
4. Η **αναγνώριση** του αντιγόνου. Αντιγονικοί υποδοχείς των λεμφοκυττάρων.

### ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ανοσία (T κύτταρα για ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς)

5. **Ενεργοποίηση** των T λεμφοκυττάρων από ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς
6. **Δραστικοί** μηχανισμοί: Εξάλειψη των ενδοκυττάριων μικροοργανισμών.

### ΧΥΜΙΚΗ ανοσία (B κύτταρα → αντισώματα για εξωκυττάρια αντιγόνα)

7. **Ενεργοποίηση** των B λεμφοκυττάρων και η παραγωγή αντισωμάτων
8. **Δραστικοί** μηχανισμοί: Η εξάλειψη των εξωκυττάριων μικροοργανισμών και τοξινών

## ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

9. Ανοσολογική **ανοχή** και **αυτοανοσία**: Η διάκριση εαυτού-ξένου και οι διαταραχές της
10. Ανοσοαπαντήσεις κατά **όγκων** και **μοσχευμάτων**
11. Νοσήματα από **υπερευαισθησία**
12. **Ανοσοανεπάρκειες** (συνγενείς και επίκτητες)

**ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΑΝΟΣΟΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ:**  
**Ενεργοποίηση των T κυττάρων από τους**  
**μικροοργανισμούς**

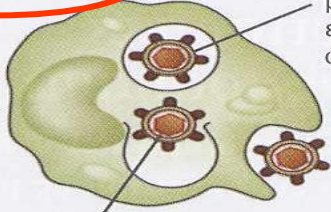
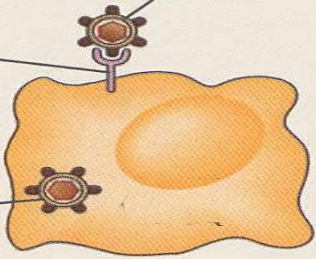
**Η κυτταρική ανοσία έχει ως ρόλο την αντιμετώπιση των λοιμώξεων από ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς**

**Οι μικροοργανισμοί γενικά μπορεί να βρεθούν στο εσωτερικό κυττάρων και**

**A. είτε να φαγοκυτταρωθούν (φυσική ανοσία)**

**B. είτε να αντισταθούν στα φαγοκύτταρα και να αρχίσουν να πολλαπλασιάζονται οπότε αποτελούν στόχο των T λεμφοκυττάρων**

# Οι τύποι των ενδοκυττάρων μικροοργανισμών που αντιμετωπίζονται από την Τ κυτταρική ανοσία

Ενδοκυττάρια μικρόβια	Παραδείγματα
<p><b>A</b> Φαγοκύτταρο</p>  <p>Φαγοκυτταρωμένα μικρόβια που επιβιώνουν στα φαγολυσσοσώματα</p> <p>Μικρόβια που διαφεύγουν από τα φαγολυσσοσώματα προς το κυτταρόπλασμα</p>	<p>Ενδοκυττάρια βακτήρια:                      Μυκοβακτήρια  <i>Listeria monocytogenes</i>  <i>Legionella pneumophila</i></p> <p>Μύκητες:  <i>Cryptococcus neoformans</i></p> <p>Πρωτόζωα:  <i>Leishmania</i>  <i>Trypanosoma cruzi</i></p>
<p><b>B</b> Μη φαγοκύτταρο (πχ επιθηλιακό κύτταρο)</p>  <p>Κυτταρικός υποδοχέας για ιό</p> <p>Μικρόβια που μολύνουν μη φαγοκύτταρα</p>	<p>Ιοί:                      Όλοι</p> <p>Ρικέτσιες:                      Όλες</p> <p>Πρωτόζωα:  <i>Plasmodium falciparum</i>  <i>Cryptosporidium parvum</i></p>

1 A: κυρίως για μικροβια, B: κυρίως για ιούς

- Ορισμένοι ιοί προκαλούν λανθάνουσες λοιμώξεις, στις οποίες το ιικό DNA ενσωματώνεται στο γένωμα του ξενιστή και οι πρωτεΐνες του ιού, αλλά όχι και τα λοιμώδη σωματίδια του ιού, παράγονται στα μολυσμένα κύτταρα.

Η κύρια λειτουργία των Τ λεμφοκυττάρων στην επίκτητη ανοσία είναι η εξάλειψη των μικροοργανισμών που μπορούν να ζήσουν στα φαγοκυτταρικά κυστίδια ή στο κυτταρόπλασμα των μολυσμένων κυττάρων.

Τα Τ λεμφοκύτταρα για να επιτελέσουν τις λειτουργίες τους πρέπει να αλληλεπιδράσουν με άλλα κύτταρα

# ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΑΝΟΣΟΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ:

## Οι φάσεις τους

Προκειμένου τα T κύτταρα να γίνουν πολυάριθμα και ειδικά για το αντιγόνο, απαιτείται μια σειρά από βήματα

Τα παρθένα (άωρα) T κύτταρα κυκλοφορούν μέσω των περιφερικών λεμφικών οργάνων. Με υποδοχείς τους αναγνωρίζουν το αντιγόνο (MHC των αντιγονοπαρουσιαστικών και υποδοχείς των T), αλλά δεν έχουν ακόμη **δραστηριότητα**

Πρόσθετες πληροφορίες από τα αντιγόνα-μικροοργανισμούς και από τη φυσική ανοσία οδηγούν σε **έκκριση κυτταροκινών**

# ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΑΝΟΣΟΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ:

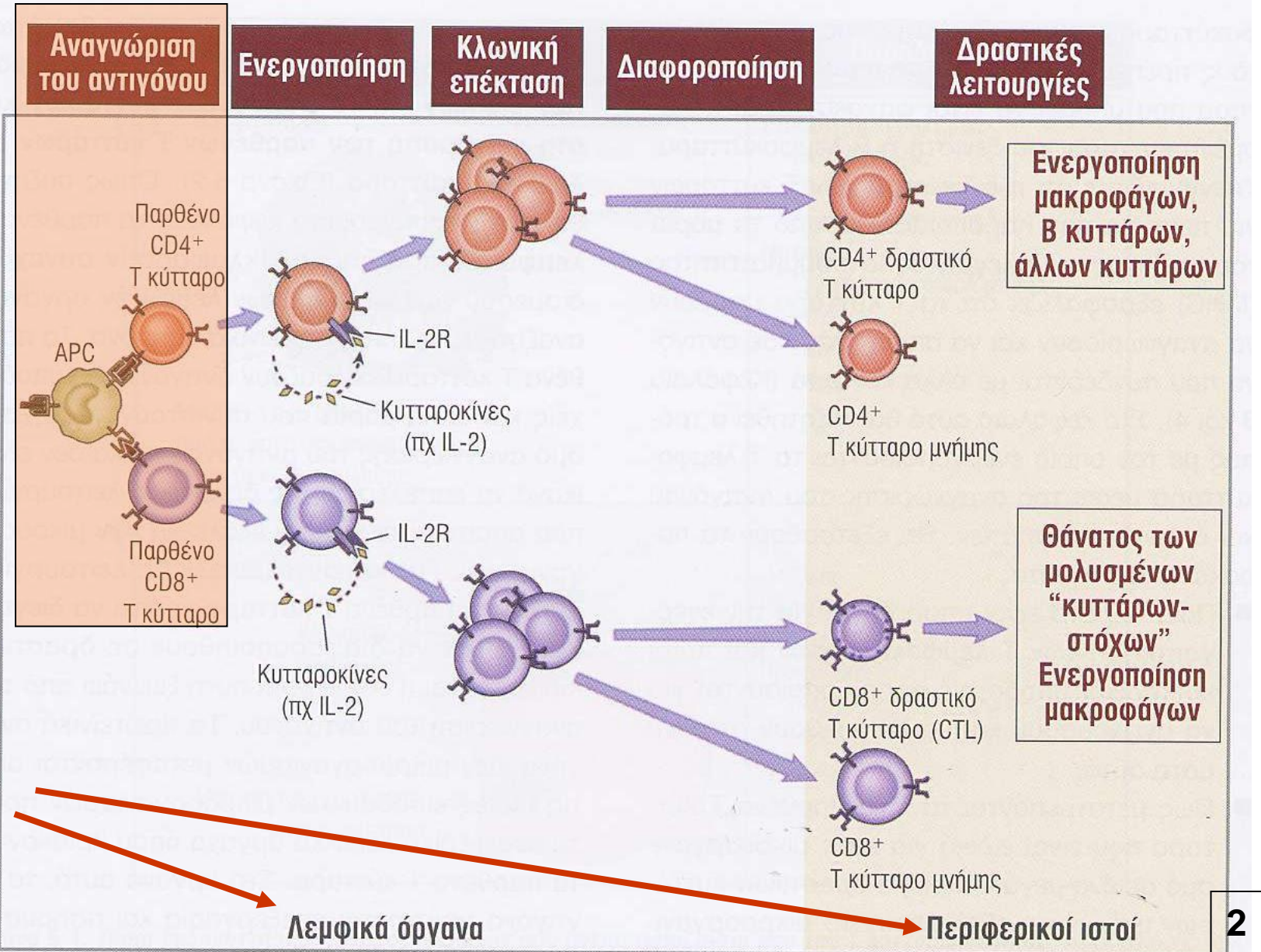
## Οι φάσεις τους

Αρχίζει ο πολλαπλασιασμός των ειδικών Τ κυττάρων (κλωνική επέκταση) και η διαφοροποίησή τους σε δραστικά

Τα δραστικά φεύγουν από τα λεμφικά όργανα, μπαίνουν στην κυκλοφορία και κατευθύνονται στην εστία της λοίμωξης

Κάποια από τα κύτταρα αυτά γίνονται κύτταρα μνήμης ενώ μετά το τέλος της φάσης εξουδετέρωσης τα δραστικά Τ κύτταρα εξαλείφονται

# Οι φάσεις των Τ κυτταρικών απαντήσεων



# Φάση I: Αναγνώριση του αντιγόνου **και** συνδιέγερση

– Αναγνώριση πεπτιδίων συνδεδεμένων με το MHC

Ο TCR αναγνωρίζει πεπτίδιο στο MHC, οι συνυποδοχείς CD4 και CD8 αναγνωρίζουν τα μόρια MHC

– Ρόλος των μορίων προσκόλλησης στην ενεργοποίηση των T κυττάρων

Ενισχύουν την πρόσδεση των T κυττάρων στα APCs

– Ρόλος της συνδιέγερσης στην ενεργοποίηση των T κυττάρων

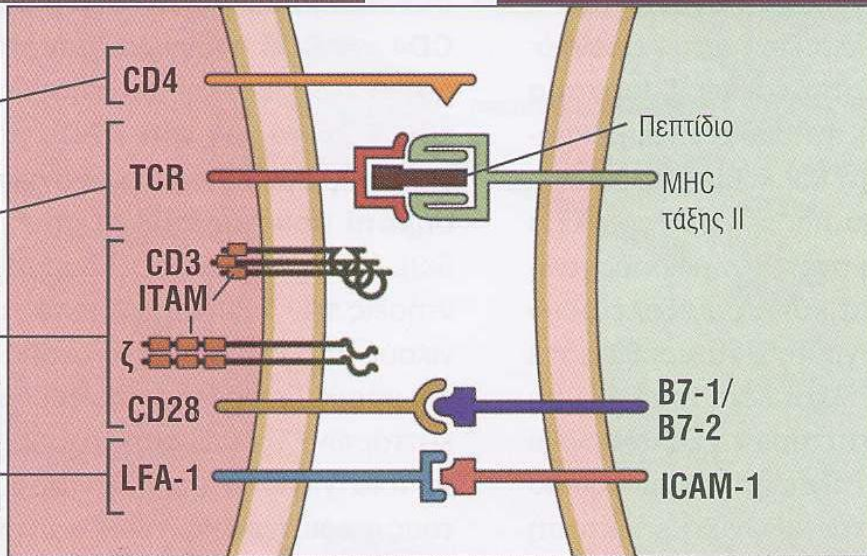
# Τα ζεύγη συνδέτη-υποδοχέα που συμμετέχουν στην ενεργοποίηση των T κυττάρων

(A)

Υποδοχείς του CD4<sup>+</sup> βοηθητικού T λεμφοκυττάρου

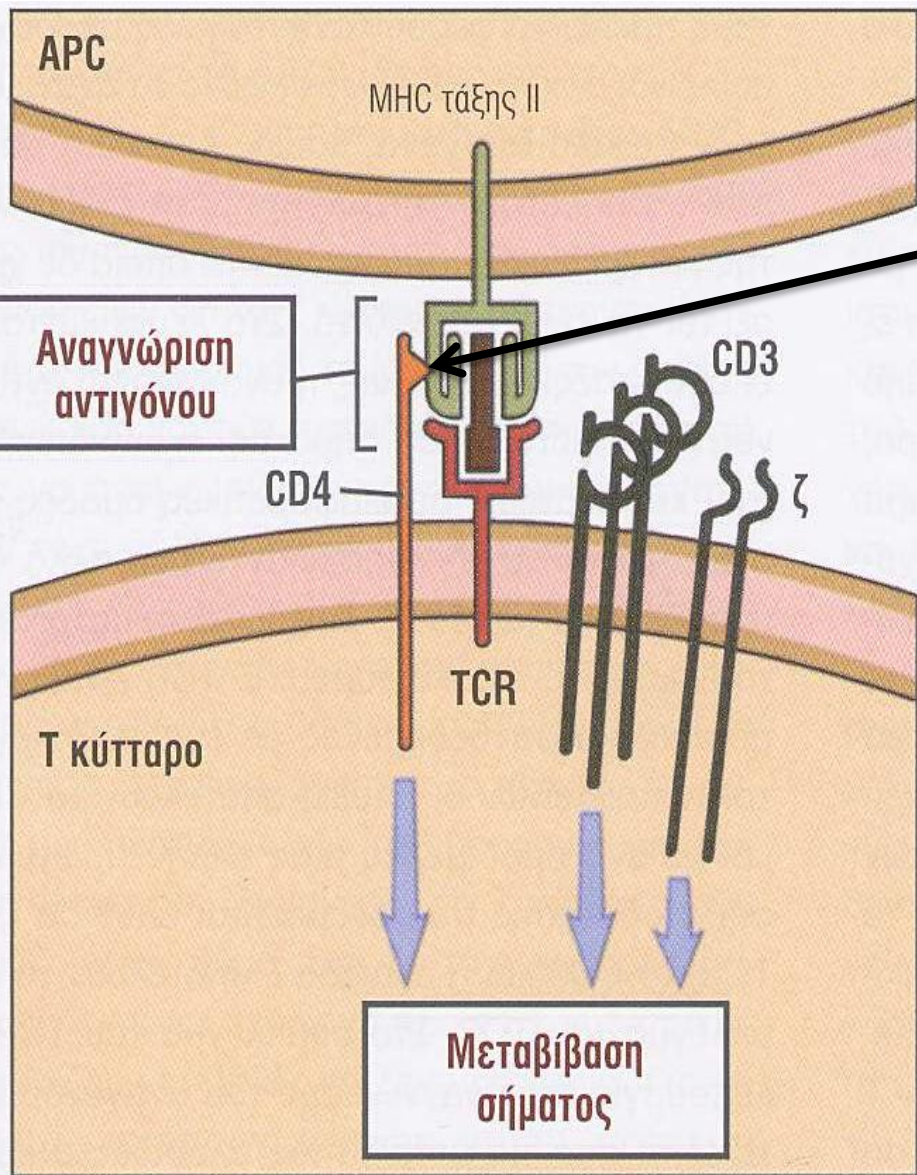
Προσδέτες στο APC που εκφράζει MHC τάξης II

- Προσκόλληση, μεταβίβαση σήματος
- Αναγνώριση αντιγόνου
- Μεταβίβαση σήματος
- Προσκόλληση





# Η αναγνώριση του αντιγόνου και η μετάδοση του σήματος κατά την ενεργοποίηση των T κυττάρων



Ο TCR αναγνωρίζει το σύμπλεγμα πεπτιδίου-MHC και το CD4 ή το CD8 (συνυποδοχείς) αναγνωρίζουν τα μόρια τάξεως II ή I, αντίστοιχα, αλλά σε μία θέση διαφορετική από την αύλακα συνδέσεως του πεπτιδίου:

CD4 για MHC II

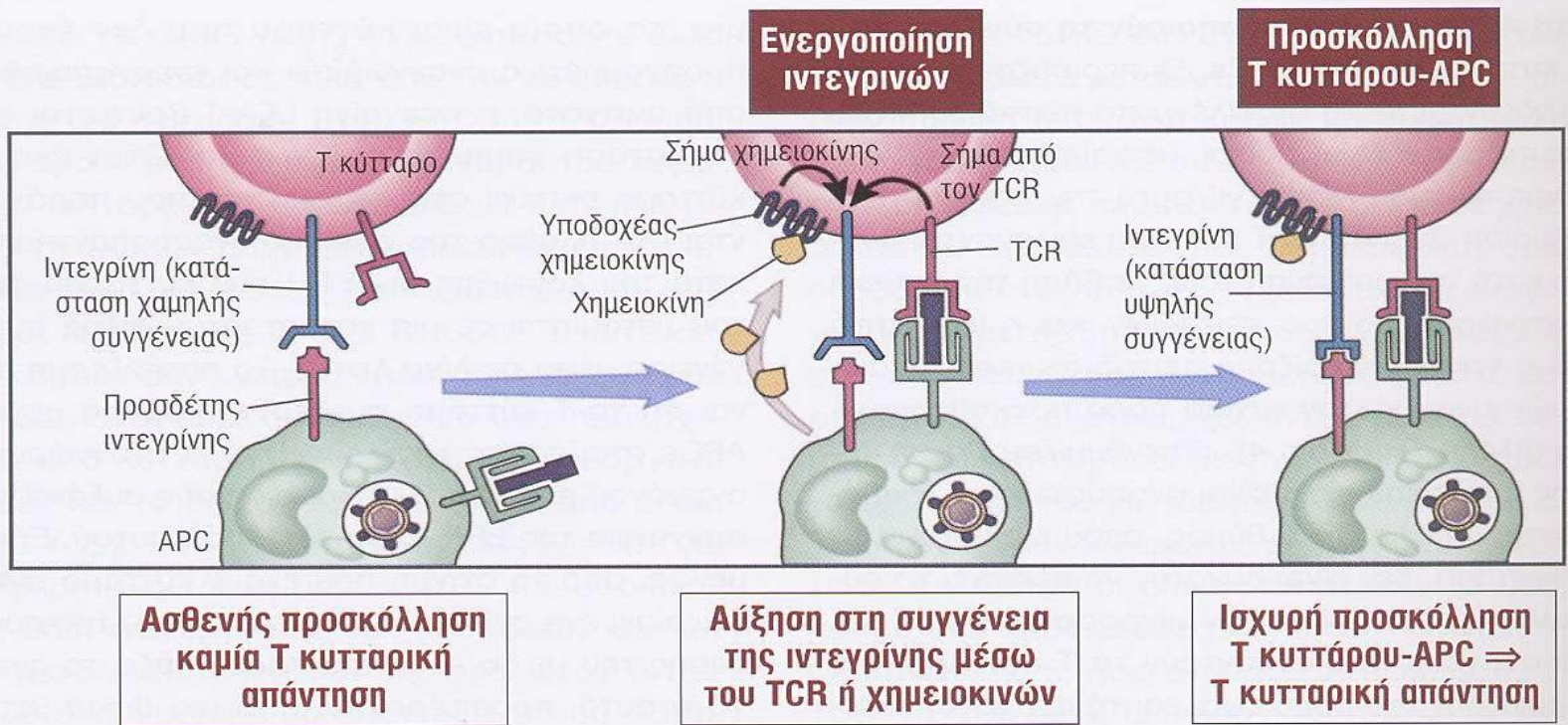
CD8 για MHC I

Η ειδικότητα των CD4 και CD8 για διαφορετικά MHC και οι διακριτές οδοί επεξεργασίας αντιγόνων εξασφαλίζουν ότι το «σωστό» T κύτταρο θα απαντήσει στους διάφορους μικροοργανισμούς

Για να ξεκινήσει η απάντηση των T κυττάρων απαιτείται η ταυτόχρονη δέσμευση 2 ή περισσότερων TCRs. Μόνο αν πολλαπλοί TCRs και συνυποδοχείς έλθουν σε επαφή μπορούν να ενεργοποιηθούν οι κατάλληλες βιοχημικές οδοί μετάδοσης του σήματος.

Κάθε T κύτταρο πρέπει να δεσμεύσει τα πεπτίδια που συνδέονται με το MHC για μακρό χρόνο (για αρκετά λεπτά) ή πολλές φορές, έτσι ώστε να παραχθούν βιοχημικά σήματα

# Μόρια προσκόλλησης: Ο ρόλος των ιντεγκρινών στην προσκόλληση των T κυττάρων στα APCs



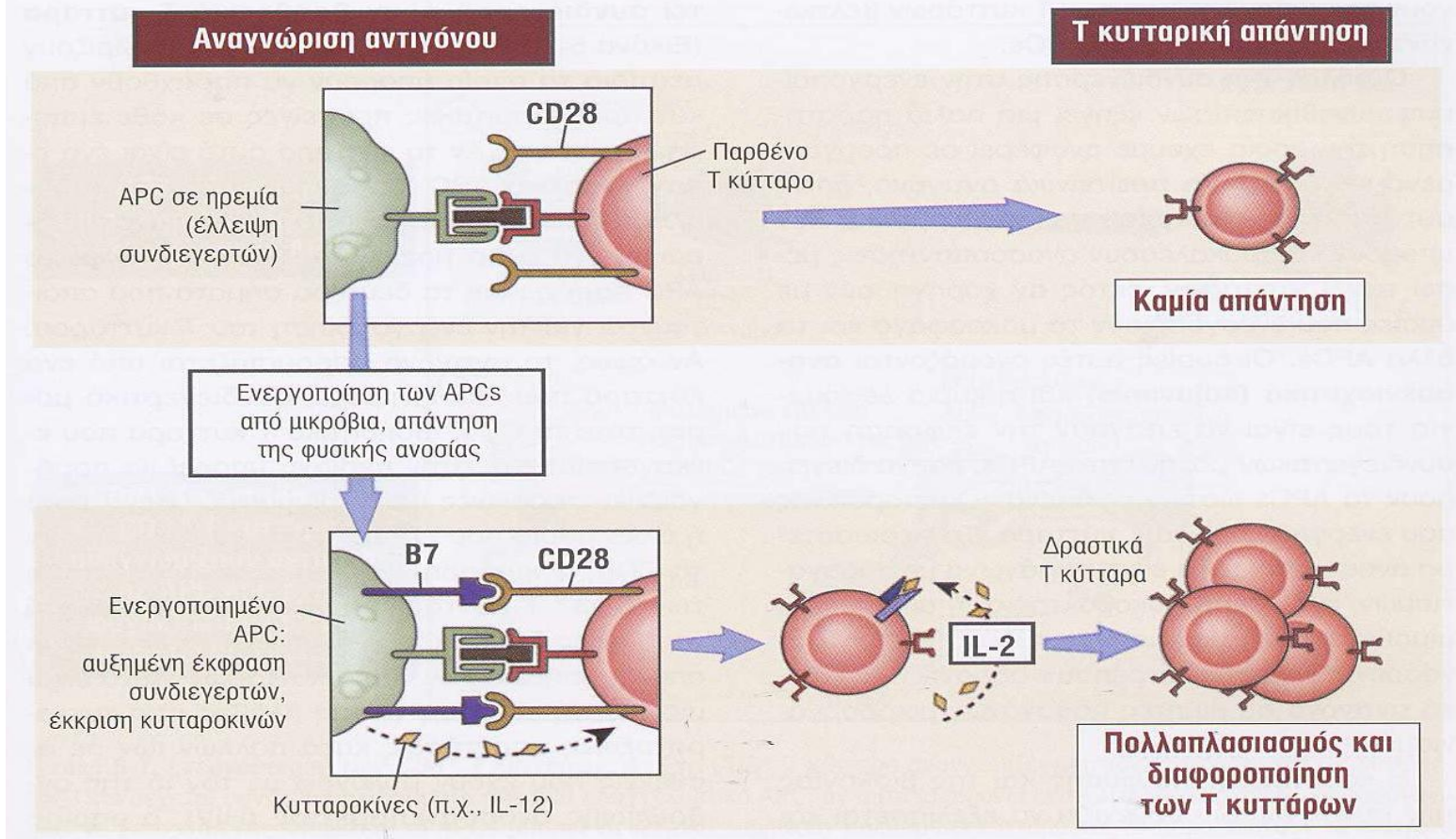
Οι TCRs συνδέονται με τα πεπτιδιο-MHC με χαμηλή συγγένεια. Για να είναι μια απάντηση παραγωγική πρέπει η σύνδεση των T κυττάρων με τα APCs να σταθεροποιηθεί για αρκετά μακρύ χρόνο, έτσι ώστε να επιτευχθεί ένας ουδός μηνύματος. Αυτό κάνουν τα μόρια προσκόλλησης.

**Τα σημαντικότερα** μόρια προσκόλλησης ανήκουν στην οικογένεια των ετεροδιμερών πρωτεϊνών που ονομάζονται **ιντεγκρίνες**. Η κύρια ιντεγκρίνη των T κυττάρων που εμπλέκεται στη σύνδεση των APCs είναι το αντιγόνο σχετιζόμενο με τη λεμφοκυτταρική λειτουργία-1 (lymphocyte function-associated antigen-1, **LFA-1**. **Ο προσδέτης στο APC κύτταρο ονομάζεται ICAM-1**

Όταν ένα T κύτταρο εκτεθεί στις χημειοκίνες που παράγονται στα πλαίσια της φυσικής ανοσολογικής απάντησης έναντι των λοιμώξεων, η LFA-1 αυτού του κυττάρου μεταπίπτει από κατάσταση χαμηλής συγγένειας σε κατάσταση υψηλής συγγένειας. Οι ιντεγκρίνες επίσης παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στο να διευθύνουν τη μετανάστευση των δραστικών T κυττάρων από την κυκλοφορία προς τις εστίες των λοιμώξεων.

# Συνδιέγερση – 2ο σήμα

## Ο ρόλος της συνδιέγερσης στην ενεργοποίηση των T κυττάρων



### Η ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ T ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΑΠΑΙΤΕΙ ΣΥΝΔΙΕΓΕΡΤΕΣ ΣΤΑ APCs

Οι περισσότερο μελετημένοι συνδιεγέρτες για τα T κύτταρα είναι οι B7-1 (CD-80) και B7-2 (CD86), που εκφράζονται στα επαγγελματικά APCs. Η έκφραση τους αυξάνει σε μεγάλο βαθμό όταν τα APCs έλθουν σε επαφή με μικροοργανισμούς. Αναγνωρίζονται από έναν υποδοχέα των T κυττάρων, το CD28, γεγονός απαραίτητο για την έναρξη της απαντήσεως. Η προϋπόθεση για συνδιέγερση εξασφαλίζει ότι τα άωρα T λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται πλήρως μόνο από τα αντιγόνα των μικροοργανισμών.

# Μόρια συνδιέγερσης

**APC**

**T κύτταρα**

**B7**

**CD28**

B7

CTLA-4

-----  
CD40

CD40L

(σε **διεγερμένα** T)

ενεργοποίηση APC

(B7 ↑, κυτταροκίνες↑)

→ διαφοροποίηση T

Μία άλλη ομάδα μορίων που παρέχουν συνδιεγερτικά σήματα για τα T κύτταρα είναι ο **συνδέτης του CD40 (CD154)** στα T κύτταρα και το **CD40** στα APCs.

Αυτά τα μόρια δεν ενισχύουν άμεσα την ενεργοποίηση των T κυττάρων. Αντίθετα ο συνδέτης του CD40 (CD40L) που εκφράζεται στα **διεγερμένα** από το αντιγόνο T κύτταρα συνδέεται με το CD40 των APCs, και τα ενεργοποιεί έτσι ώστε να εκφράσουν περισσότερους B7 συνδιεγέρτες και να εκκρίνουν **κυτταροκίνες**, όπως η **IL-12**, οι οποίες προάγουν τη διαφοροποίηση των T κυττάρων.

Με αυτό τον τρόπο **οι αλληλεπιδράσεις CD40L-CD40 προάγουν την ενεργοποίηση των T κυττάρων** βελτιώνοντας τη λειτουργία των APCs.

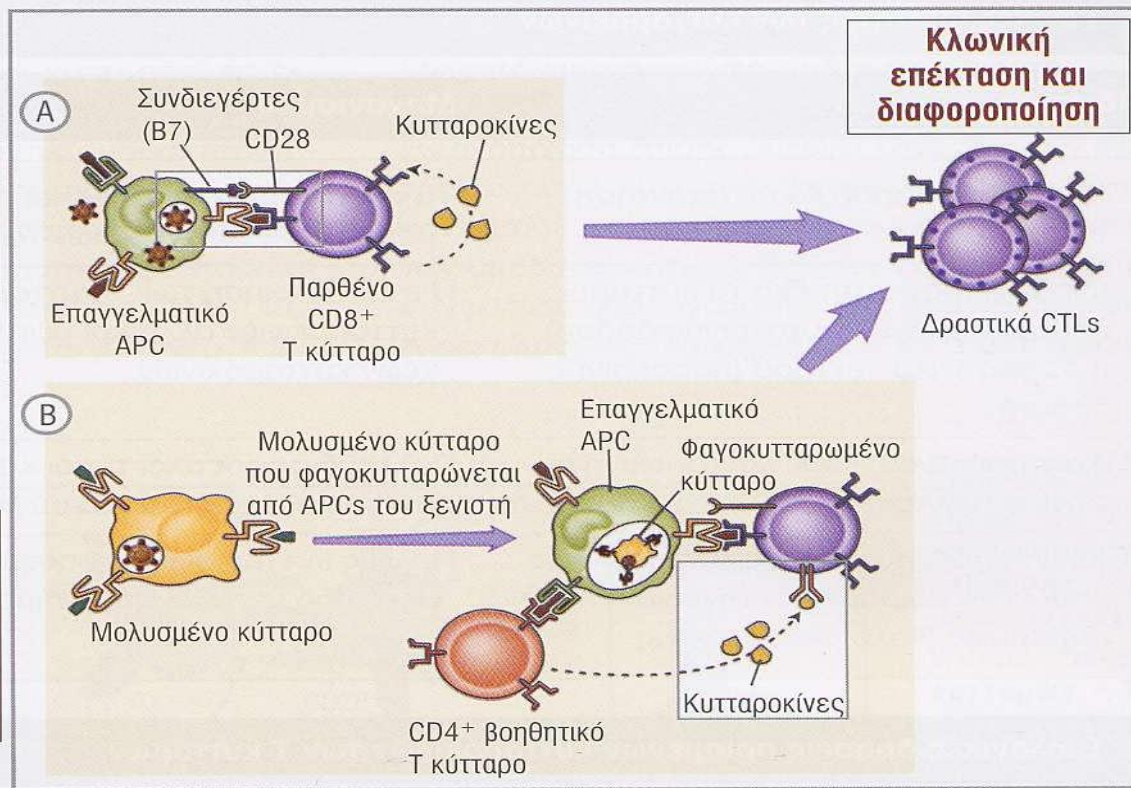
# Ανοσοενισχυτικά (adjuvants)

- Παράγωγα μικροοργανισμών ή ουσίες που μιμούνται τους μικροοργανισμούς.
- Ενίονται μαζί με πρωτεϊνικά αντιγόνα κατά τις ανοσοποιήσεις/εμβόλια
- Κύρια λειτουργία: **επάγουν στα APCs την έκφραση**
  - συνδιεγερτικών μορίων, και
  - κυτταροκινώνγια ενεργοποίηση των T κυττάρων (=2ο σήμα).
- Έτσι μετατρέπουν μη ανοσογόνες πρωτεΐνες σε ανοσογόνες

# Η ενεργοποίηση των **CD8<sup>+</sup> T** κυττάρων (συνδιέγερση $\pm$ CD4<sup>+</sup> T)

CD8<sup>+</sup> T κύτταρα αναγνωρίζουν αντιγόνο σε μολυσμένα APCs

CD8<sup>+</sup> T κύτταρα και CD4<sup>+</sup> T κύτταρα αναγνωρίζουν αντιγόνο σε APC που έχει φαγοκυτταρώσει ένα μολυσμένο κύτταρο



Η ενεργοποίηση των CD8 T κυττάρων απαιτεί συνδιέγερση ή/και βοηθητικά T κύτταρα.

Τα CD4 T κύτταρα βοηθούν την ενεργοποίηση των CD8 T κυττάρων στην περίπτωση που τα APCs έχουν φαγοκυτταρωμένα μολυσμένα κύτταρα

Σε πολλές απαντήσεις μεσολαβούν κυτταροκίνες

# Κυτταροκίνες

- Διαλυτές μικρές πρωτεΐνες που εκκρίνονται σε απάντηση σε μικροοργανισμούς και αντιγόνα
- Μεσολαμβάνουν σε ανοσιακές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις
- Υπεύθυνες για την επικοινωνία μεταξύ των λευκοκυττάρων και άλλων κυττάρων
- Δρουν μέσω μεμβρανικών υποδοχέων
- Έχουν παρακρινή ή αυτοκρινή δράση.
  
- **Ιντερλευκίνες (IL)**
  - Μονοκίνες
  - Λεμφοκίνες
  - Χημειοκίνες

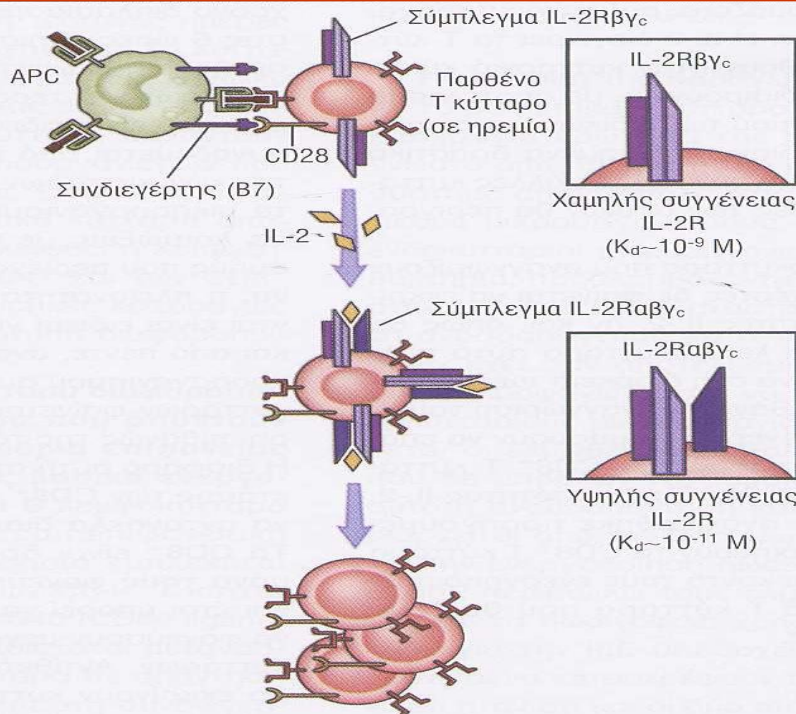
# Αύξηση της συγγένειας του IL-2R κατά την ενεργοποίηση των T κυττάρων → +IL2 → πολλαπλασιασμός

Ενεργοποίηση του T κυττάρου από αντιγόνο + συνδιέγερση

Έκκριση IL-2

Έκφραση της αλυσίδας IL-2R $\alpha$   
Σχηματισμός του υψηλής συγγένειας συμπλέγματος IL-2R $\alpha\beta\gamma$

Η IL-2 επάγει τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων



Η πρώτη κυτταροκίνη που παράγεται από τα CD4<sup>+</sup> T κύτταρα, μέσα σε 1 με 2 ώρες μετά την ενεργοποίηση, είναι η IL-2. Η ενεργοποίηση αυξάνει ταχύτατα την ικανότητα των T κυττάρων να συνδεθούν και να απαντήσουν στην IL-2, ρυθμίζοντας την έκφραση των υποδοχέων της IL-2. Το μόριο του υψηλής συγγένειας υποδοχέα της IL-2 αποτελείται από **3 αλυσίδες**. Τα άωρα T κύτταρα εκφράζουν **2 αλυσίδες** αυτού του υποδοχέα που μεταφέρουν σήμα αλλά **δεν εκφράζουν την αλυσίδα μέσω της οποίας ο υποδοχέας συνδέεται με υψηλή συγγένεια με την IL-2**. Λίγες ώρες μετά την ενεργοποίηση από τα αντιγόνα και τους συνδιεγέρτες, τα T κύτταρα παράγουν την τρίτη αλυσίδα του υποδοχέα και τώρα ο υποδοχέας της IL-2 είναι πλήρης και υψηλής συγγένειας.

Έτσι η IL-2 που παράγεται από ένα διεγερμένο από αντιγόνο T κύτταρο συνδέεται και δρα κατά προτίμηση στο ίδιο T κύτταρο. Η κύρια δράση της IL-2 είναι να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων και για το λόγο αυτό η IL-2 ονομάζεται αυξητικός παράγοντας των T κυττάρων. Η IL-2 διεγείρει τα T κύτταρα ώστε να εισέλθουν στον κυτταρικό κύκλο και να αρχίσουν να διαιρούνται, με αποτέλεσμα αύξηση του αριθμού των ειδικών για αντιγόνο T κυττάρων. Τα CD8<sup>+</sup> T λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν αντιγόνα και συνδιεγέρτες δεν φαίνεται να εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες IL-2



## Επέκταση των ειδικών για το αντιγόνο κλώνων

Σε 1-2 ημέρες μετά την ενεργοποίηση, τα **αντιγόνο-ειδικά** T κύτταρα αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται

Σε μία εβδομάδα:

- CD8<sup>+</sup> αντιγόνο-ειδικά κύτταρα: από  $1/10^5$ - $10^6$  λεμφοκύτταρα → 1/5-10 (>**10.000x**)
- CD4<sup>+</sup> αντιγόνο-ειδικά κύτταρα: 100-1000x (γιατί μικρότερη αύξηση?)

## Διαφοροποίηση προς δραστικά T κύτταρα

- Η διαφοροποίηση σε δραστικά συνεπάγεται αλλαγές στην **έκφραση γονιδίων**, π.χ. ενεργοποίηση γονιδίων:
  - κυτταροκινών (στα CD4<sup>+</sup> και CD8<sup>+</sup>)
  - κυτταροτοξικών πρωτεϊνών (στα CD8<sup>+</sup>)
- Εμφανίζονται 3-4 ημέρες μετά την έκθεση στο αντιγόνο
- Μεταναστεύουν προς τις εστίες της λοίμωξης