

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Κυτταρικές ανοσοαπαντήσεις:

Ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων από ενδοκυττάρους μικροοργανισμούς

- **Φάσεις των T κυτταρικών απαντήσεων**
- **Αναγνώριση αντιγόνου και συνδιέγερση**
Αναγνώριση πεπτιδίων συνδεδεμένων με το MHC
Ρόλος των μορίων προσκόλλησης στην ενεργοποίηση των T κυττάρων
Ρόλος της συνδιέγερσης στην ενεργοποίηση των T κυττάρων
- **Απαντήσεις των T κυττάρων στα αντιγόνα και στη συνδιέγερση**
Έκκριση κυτταροκινών και έκφραση των υποδοχέων των κυτταροκινών
Κλωνική επέκταση
Διαφοροποίηση των παρθένων T λεμφοκυττάρων σε δραστικά κύτταρα
Ανάπτυξη των T λεμφοκυττάρων μνήμης
Εξασθένηση της ανοσοαπάντησης
- **Βιοχημικές οδοί της ενεργοποίησης των T λεμφοκυττάρων**
- **Περίληψη**

Η κυτταρική ανοσία είναι το σκέλος των επίκτητων ανοσοαπαντήσεων ο ρόλος του οποίου είναι η αντιμετώπιση λοιμώξεων από ενδοκυττάρους μικροοργανισμούς. Στον τύπο αυτό της ανοσίας μεσολαβούν τα T λεμφοκύτταρα. Οι μικροοργανισμοί μπορούν να καταφύγουν μέσα στα κύτταρα, από όπου πρέπει να εξαλειφθούν με κυτταρικές ανοσοαπαντήσεις, μέσω δύο τύπων λοιμώξεων. Στον πρώτο τύπο, οι μικροοργανισμοί φαγοκυτταρώνονται στα πλαίσια των πρώιμων μηχανισμών της φυσικής ανοσίας, αλλά μερικοί μικροοργανισμοί έχουν εξελιχθεί έτσι ώστε να αντιστέκονται στη μικροβιοκτόνο δραστηριότητα των φαγοκυττάρων. Πολλά παθογόνα ενδοκυττάρια βακτήρια και πρωτόζωα είναι ικανά να επιβιώσουν, ακόμα και να πολλαπλασιαστούν στα κυστίδια των φαγοκυττάρων. Ορισμένοι από τους μικροοργανισμούς αυτούς μπορούν να εισέλθουν στο κυτταρόπλασμα των μολυσμένων κυττάρων και να πολλαπλασιαστούν εκεί, χρησιμοποιώντας τις θρεπτικές ουσίες των μολυσμένων κυττάρων. Οι κυτταροπλασματικοί μικροοργανισμοί προστατεύονται από τους μικροβιοκτόνους μηχανισμούς, επειδή οι μηχανισμοί αυτοί περιορίζονται στα ενδοκυττάρια κυστίδια (όπου δε μπορούν να προξενήσουν βλάβη στα κύτταρα ξενιστές). Στο δεύτερο τύπο λοίμωξης, οι ιοί μπορούν να συνδεθούν στους υποδοχείς μιας μεγάλης ποικιλίας κυττάρων και στη συνέχεια να μολύνουν και να πολλαπλασιαστούν στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων αυτών. Συχνά τα κύτταρα αυτά δε διαθέτουν ενδογενείς μηχανισμούς για την καταστροφή των ιών. Ορισμένοι ιοί προκαλούν λανθάνουσες λοιμώξεις, στις οποίες το ιικό DNA ενσωματώνεται στο γονιδίωμα του ξενιστή και οι πρωτεΐνες του ιού, αλλά όχι τα λοιμώδη ιικά σωματίδια, παράγονται στα μολυσμένα κύτταρα. Η κύρια λειτουργία των T λεμφοκυττάρων στην επίκτητη ανοσία είναι η εξάλειψη των μικροοργανισμών που μπορούν να ζήσουν στα φαγοκυτταρικά κυστίδια ή στο κυτταρόπλασμα των μολυσμένων κυττάρων. Τα CD4⁺ βοηθητικά T λεμφοκύτταρα βοηθούν επίσης τα B κύτταρα να παράγουν αντισώματα. Ένα κοινό χαρακτηριστικό όλων αυτών των αντιδράσεων είναι ότι τα T λεμφοκύτταρα για να επιτελέσουν τις λειτουργίες τους πρέπει να αλληλεπιδράσουν με άλλα κύτταρα που μπορεί να είναι φαγοκύτταρα, μολυσμένα κύτταρα του ξενιστή ή B λεμφοκύτταρα. Υπενθυμίζεται ότι η ειδικότητα των T κυττάρων για πεπτίδια που παρουσιάζονται από τα μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) εξασφαλίζει ότι τα T κύτταρα μπορούν να αναγνωρίσουν και να απαντήσουν σε αντιγόνα που συνδέονται με άλλα κύτταρα (Κεφάλαια 3 και 4). Στο κεφάλαιο αυτό θα συζητηθεί ο τρόπος με τον οποίο ενεργοποιούνται τα T λεμφοκύτταρα μέσω της αναγνώρισης του αντιγόνου και άλλων ερεθισμάτων. Θα εξετασθούν τα παρακάτω ερωτήματα:

- Ποια σήματα είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων και ποιοι κυτταρικοί υποδοχείς χρησιμοποιούνται για να ανιχνεύσουν και να αποκριθούν στα σήματα αυτά;

- Πως μετατρέπονται τα λίγα παρθένα T κύτταρα που είναι ειδικά για κάθε μικροοργανισμό σε ένα μεγάλο αριθμό δραστικών κυττάρων ικανών να εξαλείψουν το μικροοργανισμό;
- Ποια μόρια των T λεμφοκυττάρων μεσολαβούν στην επικοινωνία με άλλα κύτταρα όπως είναι τα μακροφάγα και τα B λεμφοκύτταρα;

Αφού περιγραφεί πως τα T κύτταρα αναγνωρίζουν και απαντούν στα αντιγόνα των ενδοκυττάρων μικροοργανισμών, στο Κεφάλαιο 6 θα συζητηθεί πώς τα T αυτά κύτταρα εξαλείφουν τους μικροοργανισμούς.

Φάσεις των T κυτταρικών απαντήσεων

Οι απαντήσεις των T λεμφοκυττάρων σε αντιγόνα ενδοκυττάρων μικροοργανισμών αποτελούνται από μία σειρά διαδοχικών βημάτων που καταλήγουν στην αύξηση του αριθμού των ειδικών για το αντιγόνο T κυττάρων και στη μετατροπή των παρθένων T κυττάρων σε δραστικά κύτταρα. Όπως συζητήθηκε στα προηγούμενα κεφάλαια, τα παρθένα T λεμφοκύτταρα επανακυκλοφορούν συνεχώς διαμέσου των περιφερικών λεμφικών οργάνων αναζητώντας ξένα πρωτεϊνικά αντιγόνα. Τα παρθένα T κύτταρα εκφράζουν αντιγονικούς υποδοχείς και άλλα μόρια που συνιστούν το μηχανισμό αναγνώρισης του αντιγόνου, αλλά δεν είναι ικανά να επιτελέσουν τις δραστικές λειτουργίες που απαιτούνται για την εξάλειψη των μικροοργανισμών. Για να επιτελέσουν τις λειτουργίες αυτές, τα παρθένα T κύτταρα πρέπει να διεγερθούν ώστε να διαφοροποιηθούν σε δραστικά κύτταρα, και η διαδικασία αυτή ξεκινάει από την αναγνώριση του αντιγόνου. Τα πρωτεϊνικά αντιγόνα των μικροοργανισμών μεταφέρονται από τις πύλες εισόδου των μικροοργανισμών προς τα περιφερικά λεμφικά όργανα όπου βρίσκονται τα παρθένα T κύτταρα. Στα όργανα αυτά, τα αντιγόνα υφίστανται επεξεργασία και παρουσιάζονται από τα μόρια MHC των επαγγελματικών αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (APCs) (βλέπε Κεφάλαιο 3). Έτσι, τα παρθένα T λεμφοκύτταρα πρώτα συναντούν τα πρωτεϊνικά αντιγόνα στα περιφερικά λεμφικά όργανα. Ταυτοχρόνως, ενώ τα T κύτταρα αναγνωρίζουν το αντιγόνο, λαμβάνουν επιπρόσθετα σήματα από τους μικροοργανισμούς ή από τις απαντήσεις της φυσικής ανοσίας στους μικροοργανισμούς. Σε απάντηση σε αυτό το συνδυασμό ερεθισμάτων, τα ειδικά για το αντιγόνο T κύτταρα αρχίζουν να εκκρίνουν ορισμένες πρωτεΐνες, που ονομάζονται **κυτταροκίνες** (cytokines), οι πολλαπλές λειτουργίες των οποίων στα πλαίσια της κυτταρικής ανοσίας θα περιγραφούν στη συνέχεια του κεφαλαίου. Ορισμένες κυτταροκίνες λειτουργούν συνδυασμένα με το αντιγόνο και με τα δεύτερα σήματα που προέρχονται από τους μικροοργανισμούς ώστε να διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των ειδικών για το αντιγόνο T κυττάρων. Το αποτέλεσμα αυτού του πολλαπλασιασμού είναι μια ταχεία αύξηση στον αριθμό των ειδικών για το αντιγόνο λεμφοκυττάρων, μια διαδικασία που ονομάζεται **κλωνική επέκταση** ή κλωνικός πολλαπλασιασμός (clonal expansion). Ένα μέρος από τα λεμφοκύτταρα αυτά υφίσταται τη διαδικασία της **διαφοροποίησης**, κατά την οποία τα παρθένα T κύτταρα, που έχουν ως λειτουργία την αναγνώριση των αντιγόνων των μικροοργανισμών, μετατρέπονται σε ένα πληθυσμό δραστικών T κυττάρων, η λειτουργία των οποίων είναι να εξαλείψουν τους μικροοργανισμούς. Τα δραστικά T κύτταρα φεύγουν από τα λεμφικά όργανα όπου παράγονται, εισέρχονται στην κυκλοφορία και μεταναστεύουν σε κάθε εστία της λοίμωξης, όπου μπορούν να την εξαλείψουν (Κεφάλαιο 6). Άλλοι απόγονοι των T κυττάρων που έχουν πολλαπλασιαστεί απαντώντας σε αντιγόνο, εξελίσσονται σε **T κύτταρα μνήμης** (memory T cells), τα οποία είναι μακρόβια, λειτουργικά ανενεργά και κυκλοφορούν για μήνες ή χρόνια έτοιμα να αποκρίθουν γρήγορα σε επαναληπτική έκθεση στον ίδιο μικροοργανισμό. Καθώς τα δραστικά κύτταρα εξαλείφουν τους λοιμογόνους παράγοντες, τα ερεθίσματα που προκάλεσαν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των T κυττάρων εξαλείφονται και αυτά. Το αποτέλεσμα είναι ότι ο κλώνος που πολλαπλασιάστηκε με την κλωνική επέκταση των ειδικών για το αντιγόνο λεμφοκυττάρων πεθαίνει και το σύστημα επιστρέφει στη βασική κατάσταση ηρεμίας. Η αλληλουχία αυτή των γεγονότων είναι όμοια στα CD4⁺ και CD8⁺ T λεμφοκύτταρα, αν και, όπως θα δούμε αργότερα, υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις ιδιότητες και τις δραστικές λειτουργίες των CD4⁺ και CD8⁺ κυττάρων.

Με τα βασικά αυτά στοιχεία θα προχωρήσουμε στην αναλυτική περιγραφή των βημάτων των απαντήσεων των T κυττάρων. Η διαδικασία της ενεργοποίησης των T λεμφοκυττάρων περιλαμβάνει επίσης τα βιοχημικά σήματα που δημιουργούνται από την αναγνώριση του αντιγόνου και μεταφράζονται σε

βιολογικές απαντήσεις των λεμφοκυττάρων. Το κεφάλαιο αυτό θα τελειώσει με μια σύντομη περιγραφή της ενεργοποίησης των T λεμφοκυττάρων από βιοχημική σκοπιά.

Αναγνώριση αντιγόνου και συνδιέγερση

Η έναρξη των απαντήσεων των T κυττάρων προϋποθέτει ότι πολλαπλοί υποδοχείς των T κυττάρων θα αναγνωρίσουν προσδέτες των APCs: ο TCR αναγνωρίζει πεπτιδικά αντιγόνα συνδεδεμένα με το MHC, οι συνυποδοχείς CD4 και CD8 αναγνωρίζουν τα μόρια MHC, τα μόρια προσκόλλησης ενισχύουν τη σύνδεση των T κυττάρων στα APCs και οι υποδοχείς για τους συνδιεγέρτες αναγνωρίζουν δεύτερα σήματα που παρέχονται από τα APCs. Όλα τα μόρια που συμμετέχουν στις απαντήσεις των T κυττάρων, εκτός από τους αντιγονικούς υποδοχείς, συχνά ονομάζονται **επικουρικά μόρια** (accessory molecules) των T λεμφοκυττάρων. Τα επικουρικά μόρια είναι ακριβώς τα ίδια για όλα τα T κύτταρα. Οι λειτουργίες τους χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες – αναγνώριση, μεταβίβαση σήματος και προσκόλληση. Τα διάφορα επικουρικά μόρια συνδέονται σε διαφορετικούς προσδέτες και κάθε μια από τις αλληλεπιδράσεις αυτές διαδραματίζει ένα διακριτό και συμπληρωματικό ρόλο στη διαδικασία της ενεργοποίησης των T λεμφοκυττάρων.

Αναγνώριση πεπτιδίων προσδεδεμένων στο MHC

Ο αντιγονικός υποδοχέας των T κυττάρων (TCR) μαζί με τους συνυποδοχείς CD4 ή CD8 αναγνωρίζουν το σύμπλεγμα πεπτιδικού αντιγόνου και μορίων MHC στην επιφάνεια των APCs και η αναγνώριση αυτή προσφέρει το πρώτο και εναρκτήριο σήμα για την ενεργοποίηση των T κυττάρων. Όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 3, αφού τα πρωτεϊνικά αντιγόνα προσληφθούν από τα APCs, και μεταφερθούν έτσι από το εξωκυττάριο περιβάλλον στα ενδοκυττάρια κυστίδια, τότε τα αντιγόνα αυτά υπόκεινται σε επεξεργασία και μετατρέπονται σε πεπτίδια που παρουσιάζονται από τα μόρια MHC τάξης II. Αντίθετα, τα πρωτεϊνικά αντιγόνα που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα διασπώνται σε πεπτίδια που παρουσιάζονται από τα μόρια MHC τάξης I. Ο TCR αποτελείται από μία α και μία β αλυσίδα, που συμμετέχουν και οι δύο στην αναγνώριση του αντιγόνου (βλέπε Κεφάλαιο 4). Ο TCR ενός T κυττάρου ειδικού για ένα πεπτιδικό αντιγόνο αναγνωρίζει το παρουσιαζόμενο πεπτίδιο και ταυτόχρονα αναγνωρίζει αμινοξέα του μορίου MHC που βρίσκονται γύρω από την αύλακα σύνδεσης του πεπτιδίου. Κάθε ώριμο T κύτταρο, περιορισμένο από το MHC, εκφράζει είτε CD4 είτε CD8, τα οποία ονομάζονται συνυποδοχείς επειδή λειτουργούν μαζί με τον TCR ώστε να συνδεθούν με μόρια MHC. Τη στιγμή που ο TCR αναγνωρίζει το σύμπλεγμα πεπτιδίου-MHC, το CD4 ή το CD8 αναγνωρίζει τα μόρια τάξης II ή I, αντίστοιχα, αλλά σε μία θέση διαφορετική από την αύλακα σύνδεσης του πεπτιδίου. Έτσι, τα CD4⁺ T κύτταρα, που δρουν σαν βοηθητικά κύτταρα που παράγουν κυτταροκίνες, αναγνωρίζουν αντιγόνα μικροοργανισμών που προσλαμβάνονται από το εξωκυττάριο περιβάλλον και παρουσιάζονται από μόρια MHC τάξης II, ενώ τα CD8⁺ T κύτταρα, που δρουν σαν κυτταρολυτικά T λεμφοκύτταρα (CTLs), αναγνωρίζουν πεπτίδια που προέρχονται από κυτταροπλασματικούς μικροοργανισμούς και τα οποία παρουσιάζονται από μόρια MHC τάξης I. Η ειδικότητα των CD4 και CD8 για διαφορετικές τάξεις μορίων MHC και οι διακριτές οδοί επεξεργασίας των κυστιδικών και των κυττοσολικών αντιγόνων εξασφαλίζουν ότι το «σωστό» T κύτταρο θα απαντήσει στους διάφορους μικροοργανισμούς. Για να ξεκινήσει η απάντηση των T κυττάρων απαιτείται η ταυτόχρονη δέσμευση δύο ή περισσότερων TCRs και συνυποδοχέων, επειδή μόνο αν εμπλακούν μαζί πολλαπλοί TCRs και συνυποδοχείς μπορούν να ενεργοποιηθούν οι κατάλληλες βιοχημικές οδοί σηματοδότησης (που θα συζητηθούν στο τέλος του κεφαλαίου). Επομένως, κάθε T κύτταρο μπορεί να απαντήσει μόνο αν συναντήσει μία σειρά συμπλεγμάτων MHC-πεπτιδίου πάνω στο APC. Επίσης, κάθε T κύτταρο πρέπει να δεσμεύσει το αντιγόνο, δηλαδή τα πεπτίδια που συνδέονται με το MHC, για μακρό χρόνο (τουλάχιστον για αρκετά λεπτά) ή πολλές φορές, έτσι ώστε να παραχθούν αρκετά βιοχημικά σήματα για να εκκινήσουν μια απάντηση. Όταν επιτευχθούν όλοι αυτοί οι όροι, το T κύτταρο ξεκινάει το πρόγραμμα ενεργοποίησής του.

Τα βιοχημικά σήματα που οδηγούν στην ενεργοποίηση του T κυττάρου ξεκινούν από μια ομάδα πρωτεϊνών που είναι συνδεδεμένες με τον TCR και σχηματίζουν το σύμπλεγμα του TCR, καθώς και από τους συνυποδοχείς CD4 και CD8. Τα διάφορα T κύτταρα πρέπει να φέρουν αντιγονικούς υποδοχείς που είναι αρκετά μεταβλητοί ώστε να αναγνωρίζουν ποικίλα αντιγόνα, καθώς και άλλα μόρια που

εξυπηρετούν τη συντηρημένη διαδικασία της μεταβίβασης σήματος, και τα οποία δε χρειάζεται να είναι μεταβλητά. Στα λεμφοκύτταρα, οι δύο αυτές λειτουργίες, η αναγνώριση αντιγόνου και η μεταβίβαση σήματος, έχουν διαχωριστεί και ανατεθεί σε διαφορετικές ομάδες μορίων. Ο TCR αναγνωρίζει αντιγόνα αλλά δεν μπορεί να μεταβιβάσει βιοχημικά σήματα προς το εσωτερικό του κυττάρου. Ο TCR είναι μη ομοιοπολικά συνδεδεμένος με ένα σύμπλεγμα τριών πρωτεϊνών οι οποίες αποτελούν το CD3, και με ένα ομοδιμερές μιας άλλης πρωτεΐνης σηματοδότησης που ονομάζεται αλυσίδα ζ. Ο TCR, το CD3 και η αλυσίδα ζ αποτελούν το σύμπλεγμα του TCR. Στο σύμπλεγμα του TCR, η λειτουργία της αναγνώρισης του αντιγόνου επιτελείται από τις μεταβλητές αλυσίδες α και β του TCR, ενώ η συντηρημένη λειτουργία της μεταβίβασης σήματος επιτελείται από το συνδεδεμένο CD3 και τις πρωτεΐνες ζ. Οι μηχανισμοί της μεταβίβασης του σήματος από τις πρωτεΐνες αυτές του συμπλέγματος του TCR θα συζητηθούν αργότερα στο κεφάλαιο αυτό.

Μία μικρή υποομάδα T κυττάρων εκφράζει TCRs που αποτελούνται από γ και δ αλυσίδες, οι οποίες είναι δομικά όμοιες με τις α και β αλυσίδες των TCRs που υπάρχουν στα περισσότερα T κύτταρα. Τα $\gamma\delta$ T κύτταρα βρίσκονται συχνά στις επιθηλιακές επιφάνειες και θεωρείται ότι αμύνονται σε παθογόνους μικροοργανισμούς που υπάρχουν συνήθως στα επιθήλια. Τα $\gamma\delta$ T κύτταρα δεν αναγνωρίζουν πεπτιδία, αντίθετα αναγνωρίζουν λιπίδια και άλλα μόρια που μπορεί να είναι κοινά σε πολλούς μικροοργανισμούς.

Ρόλος των μορίων προσκόλλησης στην ενεργοποίηση των T κυττάρων

Τα μόρια προσκόλλησης στην επιφάνεια των T κυττάρων αναγνωρίζουν τους προσδέτες τους στα APCs και σταθεροποιούν τη σύνδεση των T κυττάρων με τα APCs. Οι περισσότεροι TCRs συνδέονται με τα συμπλέγματα πεπτιδίου-MHC, για τα οποία είναι ειδικόί, με χαμηλή συγγένεια. Ένας πιθανός λόγος γι' αυτή την ασθενή αναγνώριση είναι ότι τα T κύτταρα επιλέγονται θετικά κατά την ωρίμανσή τους με βάση την ασθενή αναγνώριση εαυτών πεπτιδίων, και η ικανότητά τους να αναγνωρίζουν πεπτιδία μικροοργανισμών είναι μάλλον τυχαία παρά προκαθορισμένη (βλέπε Κεφάλαιο 4). (Υπενθυμίζεται ότι ο τύπος αυτός επιλογής είναι αναπόφευκτος λαμβάνοντας υπόψη ότι ο θύμος, όπου ωριμάζουν τα T κύτταρα, δεν είναι δυνατόν να περιέχει το σύνολο των πεπτιδίων των μικροοργανισμών, και τα αντιγόνα που συναντούν τα T κύτταρα που ωριμάζουν στο θύμο είναι εαυτά αντιγόνα). Επομένως, δεν είναι περίεργο που τα T κύτταρα αναγνωρίζουν ασθενώς τα ξένα αντιγόνα. Για να επαχθεί μια παραγωγική απάντηση, πρέπει η σύνδεση των T κυττάρων με τα APCs να σταθεροποιηθεί για αρκετό χρόνο, έτσι ώστε να επιτευχθεί το αναγκαίο κατώφλι σηματοδότησης. Η λειτουργία της σταθεροποίησης επιτελείται από τα μόρια προσκόλλησης στα T κύτταρα, οι προσδέτες των οποίων εκφράζονται στα APCs. Τα σημαντικότερα από τα μόρια προσκόλλησης ανήκουν στην οικογένεια των ετεροδιμερών πρωτεϊνών (αποτελούνται από δύο αλυσίδες) που ονομάζονται **ιντεγρίνες** (integrins). Η κύρια ιντεγρίνη 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), του οποίου ο προσδέτης στα APCs ονομάζεται διακυττάριο μόριο προσκόλλησης-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1).

Οι ιντεγρίνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ενίσχυση των T κυτταρικών απαντήσεων κατά των αντιγόνων των μικροοργανισμών με δύο τρόπους. Στα παρθένα T λεμφοκύτταρα που βρίσκονται σε ηρεμία, τα οποία είναι κύτταρα που δεν έχουν προηγουμένως αναγνωρίσει και ενεργοποιηθεί από αντιγόνο, η ιντεγρίνη LFA-1 βρίσκεται σε κατάσταση χαμηλής συγγένειας. Όταν ένα T κύτταρο εκτεθεί στις χημειοκίνες που παράγονται στα πλαίσια της φυσικής ανοσοαπάντησης κατά της λοίμωξης, η LFA-1 του κυττάρου αυτού μεταπίπτει σε μια κατάσταση υψηλής συγγένειας μέσα σε λίγα λεπτά. Το αποτέλεσμα είναι ότι τα T κύτταρα συνδέονται ισχυρά με τα APCs στις εστίες της λοίμωξης. Η αναγνώριση αντιγόνου από ένα T κύτταρο επίσης αυξάνει τη συγγένεια της LFA-1 του κυττάρου αυτού. Επομένως, από τη στιγμή που ένα T κύτταρο αναγνωρίσει ένα αντιγόνο αυξάνει την ισχύ της σύνδεσής του με το APC που παρουσιάζει το αντιγόνο αυτό, προσφέροντας έτσι μια θηλιά θετικής ανάδρασης (positive feedback loop). Έτσι, η προσκόλληση μέσω ιντεγρινών είναι βασική για την ικανότητα των T κυττάρων να συνδέονται με APCs που παρουσιάζουν αντιγόνα μικροοργανισμών.

Οι ιντεγρίνες παίζουν επίσης ένα σημαντικό ρόλο στο να διευθύνουν τη μετανάστευση των δραστικών T κυττάρων από την κυκλοφορία προς τις εστίες της λοίμωξης. Η διαδικασία αυτή θα συζητηθεί στο Κεφάλαιο 6.

Ρόλος της συνδιέγερσης στην ενεργοποίηση των T κυττάρων

Η πλήρης ενεργοποίηση των T κυττάρων εξαρτάται από την αναγνώριση των συνδιεγερτών που βρίσκονται στα APCs. Έχουμε ήδη αναφερθεί στα συνδιεγερτικά μόρια σαν τα «δεύτερα μηνύματα» για την ενεργοποίηση των T κυττάρων (Κεφάλαια 2 και 3). Ο όρος «συνδιεγέρτης» προέρχεται από το γεγονός ότι τα μόρια αυτά προσφέρουν ερεθίσματα στα T κύτταρα τα οποία συνδυάζονται με τα ερεθίσματα από το αντιγόνο. Οι περισσότεροι μελετημένοι συνδιεγέρτες για τα T κύτταρα είναι δύο σχετιζόμενες μεταξύ τους πρωτεΐνες που ονομάζονται B7-1 (CD80) και B7-2 (CD86), που εκφράζονται και οι δύο στα επαγγελματικά APCs. Η έκφραση αυτών των μορίων αυξάνει σε μεγάλο βαθμό όταν τα APCs έλθουν σε επαφή με μικροοργανισμούς. Οι πρωτεΐνες B7 αναγνωρίζονται από ένα υποδοχέα στα T κύτταρα που ονομάζεται CD28, και εκφράζεται πρακτικά σε όλα τα T κύτταρα. Η σύνδεση του CD28 των T κυττάρων με το B7 των APCs συνεργάζεται με τη σύνδεση του TCR και του συνυποδοχέα με το σύμπλεγμα πεπτιδίου-MHC του ίδιου APC. Η μεταβίβαση σήματος μέσω του CD28 είναι απαραίτητη για την έναρξη της απάντησης των παρθένων T κυττάρων και όταν απουσιάζουν οι αλληλεπιδράσεις CD28-B7, η δέσμευση του TCR και μόνο δεν είναι ικανή να ενεργοποιήσει τα T κύτταρα και μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε μακροπρόθεσμη αδυναμία απάντησης. (Η σημασία της αδυναμίας αυτής στην πρόληψη ανοσοαπαντήσεων κατά εαυτών αντιγόνων θα συζητηθεί στο Κεφάλαιο 9.) Η απαίτηση για συνδιέγερση εξασφαλίζει ότι τα παρθένα T λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται πλήρως από τα αντιγόνα των μικροοργανισμών, επειδή, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι μικροοργανισμοί διεγείρουν την έκφραση του συνδιεγέρτη B7 στα APCs. Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα εκφράζουν και αρκετά άλλα μόρια που είναι δομικά όμοια με το B7-1 και το B7-2 και τα οποία μπορεί να λειτουργούν και αυτά σαν συνδιεγέρτες. Ίσως αυτά τα τύπου B7 μόρια να είναι σημαντικά για διάφορους τύπους T κυτταρικών απαντήσεων. Μία άλλη ομάδα μορίων που παρέχουν συνδιεγερτικά σήματα για τα T κύτταρα είναι ο προσδέτης του CD40 (CD154) στα T κύτταρα και το CD40 στα APCs. Αυτά τα μόρια δεν ενισχύουν άμεσα την ενεργοποίηση των T κυττάρων. Αντίθετα, ο προσδέτης 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 IL-12, οι οποίες ενισχύουν τη διαφοροποίηση των T κυττάρων. Με αυτό τον τρόπο οι αλληλεπιδράσεις CD40L-CD40 προάγουν την ενεργοποίηση των T κυττάρων βελτιώνοντας τη λειτουργία των APCs.

Ο ρόλος της συνδιέγερσης στην ενεργοποίηση των T κυττάρων εξηγεί μια παλιά παρατήρηση την οποία έχουμε αναφέρει σε προηγούμενα κεφάλαια. Τα πρωτεϊνικά αντιγόνα, όπως αυτά που χρησιμοποιούνται στα εμβόλια, δεν μπορούν να προκαλέσουν ανοσοαπαντήσεις μέσω των T κυττάρων, εκτός αν χορηγηθούν με ουσίες που ενεργοποιούν τα μακροφάγα και τα άλλα APCs. Οι ουσίες αυτές ονομάζονται **ανοσοενισχυτικά (adjuvants)** και η κύρια λειτουργία τους είναι να επάγουν την έκφραση των συνδιεγερτικών μορίων στα APCs, και να διεγείρουν τα APCs ώστε να εκκρίνουν κυτταροκίνες που ενεργοποιούν τα T κύτταρα. Τα περισσότερα ανοσοενισχυτικά είναι παράγωγα μικροοργανισμών, π.χ. νεκρά μυκοβακτήρια, ή ουσίες που μιμούνται τους μικροοργανισμούς. Έτσι, τα ανοσοενισχυτικά μετατρέπουν αδρανή πρωτεϊνικά αντιγόνα σε μιμητές παθογόνων μικροοργανισμών.

Η κατανόηση της φύσης και της βιολογίας των συνδιεγερτών συνεχίζει να εξελίσσεται και μένουν ακόμα πολλά ερωτηματικά για τη δομή και τις λειτουργίες της οικογένειας αυτής των πρωτεϊνών. Τα θέματα αυτά είναι πρακτικής σημασίας επειδή η ενίσχυση της έκφρασης των συνδιεγερτών μπορεί να είναι χρήσιμη για τη διέγερση των T κυτταρικών απαντήσεων π.χ. κατά όγκων, και η παρεμπόδιση των συνδιεγερτών μπορεί να αποτελέσει μια στρατηγική αναστολής ανεπιθύμητων ανοσοαπαντήσεων. Προς το παρόν βρίσκονται σε εξέλιξη κλινικές μελέτες παραγόντων που παρεμποδίζουν τις αλληλεπιδράσεις B7:CD28 και CD40:CD40L σε ασθενείς που είναι δέκτες μοσχεύματος για τη μείωση ή την πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος (Κεφάλαιο 10).

Η ενεργοποίηση των CD8⁺ T κυττάρων διεγείρεται από την αναγνώριση πεπτιδίων που συνδέονται με το MHC τάξης I και απαιτεί συνδιέγερση ή/και βοηθητικά T κύτταρα. Τα CD8⁺ T κύτταρα αναγνωρίζουν πεπτίδια τα οποία μπορούν να παραχθούν από κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες σε κάθε εμπύρνηνο κύτταρο. Αν το κύτταρο αυτό είναι ένα επαγγελματικό APC που περιέχει ένα κυτταροπλασματικό μικροοργανισμό ή έχει φαγοκυτταρώσει ένα άλλο μολυσμένο κύτταρο, τότε το APC παρέχει και τα δεύτερα

σήματα που απαιτούνται για την ενεργοποίηση του T κυττάρου. Αν όμως, το αντιγόνο παρουσιάζεται από ένα κύτταρο που δεν εκφράζει συνδιεγερτικά μόρια, τότε τα CD4⁺ βοηθητικά T κύτταρα που ενεργοποιούνται στην περιοχή μπορεί να παράγουν κυτταροκίνες (θα περιγραφούν αργότερα) ή άλλα μόρια που μπορούν να ενεργοποιήσουν τα CD8⁺ T κύτταρα. Έτσι, η κλωνική επέκταση των CD8⁺ T κυττάρων και η διαφοροποίησή τους προς δραστικά CTLs μπορεί να εξαρτάται από τη βοήθεια των CD4⁺ κυττάρων. Αυτό είναι μια πιθανή εξήγηση για τις βλάβες στις κυτταροτοξικές απαντήσεις κατά πολλών ιών σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), ο οποίος φονεύει τα CD4⁺ κύτταρα αλλά όχι τα CD8⁺ T κύτταρα.

Τώρα που έχουν περιγραφεί τα ερεθίσματα που απαιτούνται για την ενεργοποίηση των παρθένων T λεμφοκυττάρων, το επόμενο ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί είναι το πώς τα T λεμφοκύτταρα απαντούν στα ερεθίσματα αυτά.

Απαντήσεις των T κυττάρων στα αντιγόνα και στη συνδιέγερση

Η αναγνώριση αντιγόνου και συνδιεγερτών από τα T κύτταρα εκκινεί ένα συντονισμένο σύνολο απαντήσεων που καταλήγει στην επέκταση των ειδικών για το αντιγόνο κλώνων λεμφοκυττάρων και στη διαφοροποίηση των παρθένων T κυττάρων σε δραστικά κύτταρα και κύτταρα μνήμης. Σε πολλές απαντήσεις των T κυττάρων μεσολαβούν κυτταροκίνες που εκκρίνονται από τα T κύτταρα και δρουν στα ίδια τα T κύτταρα καθώς και σε πολλά άλλα κύτταρα που εμπλέκονται στους ανοσιακούς αμυντικούς μηχανισμούς. Στο επόμενο τμήμα θα συζητηθεί κάθε ένα στοιχείο των βιολογικών απαντήσεων των T κυττάρων.

Έκκριση κυτταροκινών και έκφραση υποδοχέων των κυτταροκινών

Σε απάντηση στο αντιγόνο και στους συνδιεγέρτες, τα T λεμφοκύτταρα, και ειδικά τα CD4⁺ T κύτταρα, εκκρίνουν ταχύτατα διάφορες κυτταροκίνες με ποικίλες δράσεις. Οι κυτταροκίνες είναι μια οικογένεια πρωτεϊνών που δρουν σαν μεσολαβητές της ανοσίας και της φλεγμονής. Στις απαντήσεις της φυσικής ανοσίας, οι κυτταροκίνες παράγονται κυρίως από τα μακροφάγα (βλέπε Κεφάλαιο 2), ενώ στην επίκτητη ανοσία οι κυτταροκίνες εκκρίνονται από τα T κύτταρα. Οι πρωτεΐνες αυτές μοιράζονται ορισμένα σημαντικά χαρακτηριστικά, αν και διαφορετικές κυτταροκίνες εμφανίζουν διακριτές δράσεις και παίζουν διαφορετικούς ρόλους στις ανοσοαπαντήσεις. Η πρώτη κυτταροκίνη που παράγεται από τα CD4⁺ T κύτταρα, μέσα σε 1 με 2 ώρες μετά την ενεργοποίηση, είναι η ιντερλευκίνη-2 (IL-2). (Ο όρος «ιντερλευκίνη» αναφέρεται στο γεγονός ότι πολλές από τις πρωτεΐνες αυτές παράγονται από λευκοκύτταρα και δρουν σε λευκοκύτταρα). Η ενεργοποίηση επίσης αυξάνει ταχύτατα την ικανότητα των T κυττάρων να συνδεθούν και να απαντήσουν στην IL-2, ρυθμίζοντας την έκφραση των υποδοχέων της IL-2. Ο υψηλής συγγένειας υποδοχέας της IL-2 αποτελείται από τρεις αλυσίδες. Τα παρθένα T κύτταρα εκφράζουν δύο σηματοδοτικές αλυσίδες του υποδοχέα αυτού, 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 ικανός να προσδέσει την IL-2 ισχυρά. 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 την αύξηση του αριθμού των ειδικών για αντιγόνο T κυττάρων. Τα διαφοροποιημένα δραστικά CD4⁺ T κύτταρα παράγουν πολλές άλλες κυτταροκίνες, οι λειτουργίες των οποίων θα περιγραφούν αργότερα.

Τα CD8⁺ T λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν αντιγόνα και συνδιεγέρτες δε φαίνεται να εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες IL-2, αν και, όπως θα δούμε αργότερα, τα λεμφοκύτταρα αυτά πολλαπλασιάζονται έντονα στη διάρκεια των ανοσοαπαντήσεων. Είναι πιθανόν η αναγνώριση του αντιγόνου και η συνδιέγερση να μπορούν να επάγουν τον πολλαπλασιασμό των CD8⁺ T κυττάρων χωρίς την ανάγκη μεγάλης ποσότητας IL-2. Εναλλακτικά, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, για να ενεργοποιηθούν τα CD8⁺ T κύτταρα πρέπει να βρίσκονται κοντά τους ενεργοποιημένα CD4⁺ βοηθητικά T κύτταρα που θα τους προσφέρουν την IL-2.

Κλωνική επέκταση

Μια με δύο ημέρες μετά την ενεργοποίηση, τα T λεμφοκύτταρα αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται με αποτέλεσμα την επέκταση των κλώνων που είναι ειδικό για το αντιγόνο. Η ένταση της κλωνικής επέκτασης είναι αξιοσημείωτη, ειδικά για τα CD8⁺ T κύτταρα. Για παράδειγμα, πριν από λοίμωξη, ο αριθμός των CD8⁺ T κυττάρων που είναι ειδικά για οποιοδήποτε πρωτεϊνικό αντιγόνο μικροοργανισμού είναι περίπου 1 στα 10⁵ ή 10⁶ λεμφοκύτταρα στον οργανισμό. Στο αποκορύφωμα ορισμένων ιογενών λοιμώξεων, το οποίο επιτυγχάνεται μία εβδομάδα μετά την έναρξη της λοίμωξης, το ποσοστό των λεμφοκυττάρων που είναι ειδικά για τον ίδιο αυτό μπορεί να φτάσει το 10% με 20%. Αυτό σημαίνει ότι οι ειδικοί για το αντιγόνο κλώνοι έχουν αυξηθεί περισσότερο από 10.000 φορές, με χρόνο διπλασιασμού που υπολογίζεται περίπου στις 6 ώρες. Ορισμένα από τα χαρακτηριστικά αυτής της κλωνικής επέκτασης είναι εκπληκτικά. Πρώτο, η τεράστια επέκταση των T κυττάρων που είναι ειδικά για ένα μικροοργανισμό δε συνοδεύεται από ανιχνεύσιμη αύξηση των γειτονικών κυττάρων τα οποία δεν αναγνωρίζουν το μικροοργανισμό αυτό. Δεύτερο, ακόμα και σε λοιμώξεις με πολύπλοκους μικροοργανισμούς που περιέχουν πολλά πρωτεϊνικά αντιγόνα, η πλειονότητα των κλώνων που επεκτείνονται είναι ειδικοί για λίγα μόνο, συχνά λιγότερα και από πέντε, ανοσοκυρίαρχα πεπτίδια του μικροοργανισμού αυτού. Η επέκταση των CD4⁺ T κυττάρων φαίνεται να είναι σημαντικά μικρότερη, πιθανώς της τάξης των 100 με 1000 φορές. Η διαφορά αυτή στην ένταση της κλωνικής επέκτασης των CD8⁺ και CD4⁺ T κυττάρων μπορεί να αντανάκλα διαφορές στη λειτουργία τους. Τα CD8⁺ είναι δραστικά κύτταρα (CTLs) που μόνα τους φονεύουν τα μολυσμένα κύτταρα, και έτσι μπορεί να χρειάζονται πολλά CTLs για να φονεύσουν μεγάλους αριθμούς μολυσμένων κυττάρων. Αντίθετα, τα CD4⁺ δραστικά κύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες που ενεργοποιούν άλλα δραστικά κύτταρα, όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια, και έτσι ένας μικρός αριθμός CD4⁺ κυττάρων που παράγουν κυτταροκίνες μπορεί να είναι αρκετός.

Διαφοροποίηση των παρθένων T λεμφοκυττάρων σε δραστικά κύτταρα

Οι απόγονοι των T κυττάρων που πολλαπλασιάζονται όταν διεγερθούν από το αντιγόνο, αρχίζουν να διαφοροποιούνται προς δραστικά κύτταρα που λειτουργούν για την εξάλειψη της λοίμωξης. Η διαδικασία της διαφοροποίησης είναι αποτέλεσμα αλλαγών στην έκφραση γονιδίων, π.χ. ενεργοποίηση γονιδίων που κωδικοποιούν κυτταροκίνες (στα CD4⁺ και στα CD8⁺ T κύτταρα) ή κυτταρολυτικές πρωτεΐνες (στα CD8⁺ CTLs). Αρχίζει συγχρονισμένα με την κλωνική επέκταση, και τα διαφοροποιημένα δραστικά κύτταρα εμφανίζονται τρεις ή τέσσερις ημέρες μετά την έκθεση στο μικροοργανισμό. Τα κύτταρα αυτά εγκαταλείπουν τα περιφερικά λεμφικά όργανα και μεταναστεύουν στις εστίες της λοίμωξης. Εκεί, τα δραστικά κύτταρα συναντούν και πάλι τα αντιγόνα των μικροοργανισμών που διεγείραν την ανάπτυξή τους. Όταν αναγνωρίσουν το αντιγόνο, τα δραστικά κύτταρα απαντούν με τρόπο ώστε να εξαλειφθεί η λοίμωξη. Τα δραστικά κύτταρα των CD4⁺ και των CD8⁺ πληθυσμών επιτελούν διαφορετικές λειτουργίες και ακολουθούν διακριτά πρότυπα διαφοροποίησης.

Τα CD4⁺ βοηθητικά T κύτταρα διαφοροποιούνται σε δραστικά κύτταρα που απαντούν στα αντιγόνα παράγοντας μόρια επιφανείας και κυτταροκίνες, οι οποίες βασικά ενεργοποιούν τα μακροφάγα και τα B λεμφοκύτταρα. Η σημαντικότερη επιφανειακή πρωτεΐνη του κυττάρου, η οποία εμπλέκεται στις δραστικές λειτουργίες των CD4⁺ T κυττάρων, είναι ο προσδέτης του CD40 (CD40 ligand, CD40L). Το γονίδιο CD40L καθίσταται μεταγραφικά ενεργό στα CD4⁺ T κύτταρα σε απάντηση στην αναγνώριση αντιγόνου και στη συνδιέγερση, με αποτέλεσμα ο CD40L να εκφράζεται στα βοηθητικά T κύτταρα μετά την ενεργοποίηση. Ο CD40L συνδέεται στον υποδοχέα του, το CD40, ο οποίος εκφράζεται κυρίως στα μακροφάγα, τα B λεμφοκύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα. Η δέσμευση του CD40 ενεργοποιεί τα κύτταρα αυτά, και έτσι ο CD40L συμμετέχει ουσιαστικά στην ενεργοποίηση των μακροφάγων και των B λεμφοκυττάρων από βοηθητικά T κύτταρα (Κεφάλαια 6 και 7). Όπως συζητήθηκε προηγουμένως, η αλληλεπίδραση του CD40L των T κυττάρων με το CD40 των δενδριτικών κυττάρων, διεγείρει την έκφραση συνδιεγερτών σε αυτά τα APCs καθώς και την παραγωγή κυτταροκινών που ενεργοποιούν τα T κύτταρα, εγκαθιστώντας έτσι ένα μηχανισμό θετικής ανάδρασης (ενίσχυσης) για την επαγόμενη ενεργοποίηση των T κυττάρων από τα APCs.

Η ανάλυση της παραγωγής κυτταροκινών από τα βοηθητικά T κύτταρα απάντησε σ' ένα μακροχρόνιο ερώτημα της ανοσολογίας. Ήταν γνωστό από πολλά χρόνια ότι το ανοσοποιητικό σύστημα απαντά πολύ διαφορετικά σε διαφορετικούς μικροοργανισμούς. Για παράδειγμα, οι ενδοκυττάριοι μικροοργανισμοί, όπως τα μυκοβακτήρια, προσλαμβάνονται αλλά αντιστέκονται στην ενδοκυττάρια καταστροφή τους. Η επίκτητη ανοσοαπάντηση κατά τέτοιων μικροοργανισμών έχει σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των μακροφάγων ώστε να φονεύσουν τους ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς. Εντελώς αντίθετα, οι έλμινθες είναι πολύ μεγάλα παράσιτα που δε μπορούν να φαγοκυτταρωθούν, και γι αυτό η ανοσοαπάντηση κατά των ελμίνθων κυριαρχείται από την παραγωγή αντισωμάτων IgE και την ενεργοποίηση ηωσινόφιλων. Το αντίσωμα IgE περιβάλλει τους έλμινθες (οψωνινοποίηση) και τα ηωσινόφιλα χρησιμοποιούν του ειδικούς για την IgE υποδοχείς Fc για να συνδεθούν και να καταστρέψουν τους έλμινθες. Το αίνιγμα ήταν ότι και οι δύο αυτοί τύποι ανοσοαπαντήσεων εξαρτώνται από CD4⁺ βοηθητικά T κύτταρα, χωρίς να είναι εμφανές με ποιο τρόπο τα CD4⁺ βοηθητικά T κύτταρα μπορούν να διεγείρουν τόσο διαφορετικούς δραστικούς ανοσιακούς μηχανισμούς. Η απάντηση στο αίνιγμα αυτό είναι ότι τα CD4⁺ T κύτταρα είναι ετερογενή, όπως θα περιγραφεί στην παράγραφο που ακολουθεί.

Τα βοηθητικά CD4⁺ T κύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν σε υποομάδες δραστικών κυττάρων που παράγουν διακριτά σύνολα κυτταροκινών που επιτελούν διαφορετικές λειτουργίες. Από τις υποομάδες αυτές, σαφέστερα έχουν καθοριστεί τα κύτταρα T_{H1} και T_{H2} (δηλαδή τύπου 1 βοηθητικά T κύτταρα και τύπου 2 βοηθητικά T κύτταρα). Η σημαντικότερη κυτταροκίνη που παράγεται από τα κύτταρα T_{H1} είναι η **ιντερφερόνη-γ (IFN-γ)**, που ονομάζεται έτσι επειδή ανακαλύφθηκε σαν μια κυτταροκίνη που ανέστελλε (ή παρενέβαινε σε) ιογενείς λοιμώξεις. Η IFN-γ είναι ισχυρός ενεργοποιητής των μακροφάγων. Επίσης, διεγείρει την παραγωγή ισοτύπων των αντισωμάτων που προάγουν τη φαγοκυττάρωση των μικροοργανισμών, επειδή τα αντισώματα αυτά προσδένονται άμεσα στους υποδοχείς Fc των φαγοκυττάρων και ενεργοποιούν το συμπλήρωμα, παράγοντας ουσίες που προσδένονται στους υποδοχείς του συμπληρώματος των φαγοκυττάρων. (Οι λειτουργίες αυτές των αντισωμάτων θα περιγραφούν στο Κεφάλαιο 8). Επομένως, τα κύτταρα T_{H1} διεγείρουν το θάνατο των μικροοργανισμών μέσω φαγοκυττάρωσης, που αποτελεί το στοιχείο κλειδί της κυτταρικής ανοσίας. Η IFN-γ διεγείρει επίσης την έκφραση των μορίων MHC τάξης II και των συνδιεγερτών B7 στα APCs, ειδικά στα μακροφάγα, και η δράση αυτή της IFN-γ μπορεί να χρησιμεύσει για να ενισχύσει τις T κυτταρικές απαντήσεις. Τα κύτταρα T_{H2}, από την άλλη πλευρά, παράγουν IL-4, η οποία διεγείρει την παραγωγή αντισωμάτων IgE και IL-5 η οποία ενεργοποιεί τα ηωσινόφιλα. Επομένως, τα κύτταρα T_{H2} διεγείρουν την ανοσία που δεν εξαρτάται από τα φαγοκύτταρα, διεκπεραιώνεται από τα ηωσινόφιλα και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική κατά των ελμίνθων. Ορισμένες από τις κυτταροκίνες που παράγονται από τα κύτταρα T_{H2}, όπως η IL-4, η IL-10 και η IL-13 αναστέλλουν την ενεργοποίηση των μακροφάγων και καταστέλλουν την κυτταρική ανοσία που διεκπεραιώνεται από τα κύτταρα T_{H1}. Επομένως, η αποτελεσματικότητα των κυτταρικών ανοσοαπαντήσεων κατά ενός μικροοργανισμού, ίσως καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ της ενεργοποίησης των κυττάρων T_{H1} και T_{H2} σε απάντηση στο μικροοργανισμό αυτό. Στο Κεφάλαιο 6, θα επιστρέψουμε στο σημείο αυτό και στη σημασία του στα λοιμώδη νοσήματα. Είναι πιθανό ότι πολλά διαφοροποιημένα CD4⁺ T κύτταρα παράγουν διάφορα μίγματα κυτταροκινών, διεγείρουν πολλαπλούς δραστικούς μηχανισμούς και δεν είναι εύκολο να ταξινομηθούν στην υποομάδα T_{H1} ή T_{H2}.

Η ανάπτυξη των κυττάρων T_{H1} και T_{H2} δεν είναι μια τυχαία διαδικασία, αλλά ρυθμίζεται από τα ερεθίσματα που δέχονται τα παρθένα CD4⁺ T κύτταρα όταν συναντήσουν μικροβιακά αντιγόνα. Τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα αποκρίνονται σε πολλά βακτήρια και ιούς παράγοντας την κυτταροκίνη IL-12. Όταν τα παρθένα T κύτταρα αναγνωρίσουν τα αντιγόνα των μικροοργανισμών αυτών, που παρουσιάζονται από τα ίδια APCs, τότε τα T κύτταρα εκτίθενται επίσης στην IL-12. Η IL-12 προάγει τη διαφοροποίηση των T κυττάρων προς την υποομάδα T_{H1}, τα οποία με τη σειρά τους παράγουν IFN-γ για να ενεργοποιήσουν τα μακροφάγα ώστε να φονεύσουν τους μικροοργανισμούς. Η αλληλουχία αυτή εικονογραφεί μια σημαντική αρχή η οποία έχει αναφερθεί σε προηγούμενα κεφάλαια, δηλαδή ότι οι φυσικές ανοσοαπαντήσεις – στην περίπτωση αυτή η παραγωγή IL-12 από τα APCs – επηρεάζουν τη φύση των επίκτητων ανοσοαπαντήσεων που θα ακολουθήσουν, οδηγώντας τις προς μία T_{H1} κυτταρική απάντηση. Αν ο λοιμώδης παράγοντας δεν προκαλέσει παραγωγή IL-12 από τα APCs, όπως συμβαίνει με τους έλμινθες, τα

ίδια τα T κύτταρα παράγουν IL-4, η οποία επάγει τη διαφοροποίηση των κυττάρων αυτών προς την υποομάδα T_H2.

Η διαφοροποίηση των CD4⁺ βοηθητικών T κυττάρων προς τις υποομάδες T_H1 και T_H2 είναι ένα θαυμάσιο παράδειγμα της εξειδίκευσης της επίκτητης ανοσίας, και δείχνει πως οι ανοσοαπάντησεις σε διαφορετικούς τύπους μικροοργανισμών είναι σχεδιασμένες ώστε να είναι όσο γίνεται αποτελεσματικότερες κατά των μικροοργανισμών αυτών. Επιπλέον, από τη στιγμή που κύτταρα T_H1 ή T_H2 θα αναπτυχθούν από διεγερμένα από το αντιγόνο βοηθητικά T κύτταρα, κάθε υποομάδα παράγει κυτταροκίνες που ενισχύουν τη διαφοροποίηση των T κυττάρων προς αυτή την υποομάδα και αναστέλλουν την ανάπτυξη του άλλου πληθυσμού. Αυτή η «διασταυρούμενη ρύθμιση» μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη πόλωση της ανοσοαπάντησης προς τη μία ή την άλλη κατεύθυνση.

Τα CD8⁺ T λεμφοκύτταρα που διεγέρθηκαν από το αντιγόνο σε συνδυασμό με συνδιεγέρτες ή βοηθητικά T κύτταρα, διαφοροποιούνται σε κυτταροτοξικά κύτταρα (CTLs) τα οποία μπορούν να φονεύσουν τα μολυσμένα κύτταρα που εκφράζουν το αντιγόνο. Τα δραστικά CTLs φονεύουν μολυσμένα κύτταρα εκκρίνοντας πρωτεΐνες οι οποίες δημιουργούν πόρους στις μεμβράνες των μολυσμένων κυττάρων και επάγουν την θραύση του DNA και τον αποπτωτικό θάνατο των κυττάρων αυτών. Η διαφοροποίηση των παρθένων CD8⁺ T κυττάρων προς δραστικά CTLs συνοδεύεται από τη σύνθεση μορίων που φονεύουν τα μολυσμένα κύτταρα. Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα CTLs επιφέρουν το θάνατο των κυττάρων θα συζητηθούν με περισσότερες λεπτομέρειες στο Κεφάλαιο 6.

Ανάπτυξη των T λεμφοκυττάρων μνήμης

Ένα μέρος από τα ενεργοποιημένα από αντιγόνο T λεμφοκύτταρα διαφοροποιείται σε μακρόβια T κύτταρα μνήμης. Τα κύτταρα μνήμης επιβιώνουν ακόμα και μετά την εξάλειψη της λοίμωξης, δηλαδή όταν παύουν να υπάρχουν το αντιγόνο και η φυσική ανοσοαπάντηση στο λοιμογόνο παράγοντα. Δεν γνωρίζουμε τι κρατάει τα κύτταρα μνήμης ζωντανά, ούτε ποιοι παράγοντες καθορίζουν αν ο απόγονος του διεγερμένου από αντιγόνο λεμφοκυττάρου θα διαφοροποιηθεί σε δραστικό ή σε κύτταρο μνήμης. Τα T κύτταρα μνήμης δεν παράγουν κυτταροκίνες ούτε φονεύουν μολυσμένα κύτταρα, αλλά μπορούν να το κάνουν ταχύτατα αν συναντήσουν ένα αντιγόνο το οποίο αναγνωρίζουν. Έτσι, τα κύτταρα μνήμης είναι μία δεξαμενή λεμφοκυττάρων που αναμένουν την επάνοδο της λοίμωξης.

Εξασθένηση της ανοσοαπάντησης

Η όλη διαδικασία της κλωνικής επέκτασης και της διαφοροποίησης των T κυττάρων γίνεται στα περιφερικά λεμφικά όργανα. Τα δραστικά κύτταρα και τα κύτταρα μνήμης φεύγουν από τους ιστούς αυτούς και εισέρχονται στην κυκλοφορία, ικανά πλέον να εντοπίσουν τη λοίμωξη σε οποιοδήποτε μέρος του οργανισμού και αν βρίσκεται (Κεφάλαιο 6). Καθώς η λοίμωξη υποχωρεί και τα ερεθίσματα για την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων εκλείπουν, πολλά από τα κύτταρα που είχαν πολλαπλασιαστεί αποκρινόμενα στο αντιγόνο, στερούνται πλέον τους παράγοντες επιβίωσης. Το αποτέλεσμα είναι, ότι τα κύτταρα αυτά πεθαίνουν με τη διαδικασία της απόπτωσης (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος). Η ανοσοαπάντηση υποχωρεί μια με δύο εβδομάδες μετά την εξάλειψη της λοίμωξης, και η μοναδική ένδειξη ότι υπήρξε μια T κυτταρική ανοσοαπάντηση είναι η δεξαμενή των κυττάρων μνήμης.

Η γένεση μιας χρήσιμης T κυτταρικής απάντησης πρέπει να ξεπεράσει αρκετά προβλήματα, και έτσι τα T κύτταρα έχουν αναπτύξει πολυάριθμους μηχανισμούς για να πετύχουν το σκοπό αυτό. Πρώτο, τα παρθένα T κύτταρα πρέπει να βρουν το αντιγόνο. Το πρόβλημα της εντόπισης του αντιγόνου λύνεται από τα APCs που προσλαμβάνουν το αντιγόνο και το συγκεντρώνουν στα λεμφικά όργανα, μέσω των οποίων επανακυκλοφορούν τα παρθένα T κύτταρα. Δεύτερο, πρέπει ο σωστός τύπος T λεμφοκυττάρου, δηλαδή τα CD4⁺ βοηθητικά T κύτταρα ή τα CD8⁺ κυτταροτοξικά T κύτταρα, να αποκριθεί σε αντιγόνα από τα εξωκυττάρια ή τα ενδοκυττάρια διαμερίσματα. Η εκλεκτικότητα αυτή καθορίζεται από την ειδικότητα των συνυποδοχέων CD4 και CD8 για μόρια MHC τάξης II και I αντίστοιχα, καθώς και από το διαχωρισμό των εξωκυττάρων (κυστιδιακών) και των ενδοκυττάρων (κυτταροπλασματικών) πρωτεϊνικών αντιγόνων ώστε να

παρουσιάζονται από μόρια MHC τάξης II και I, αντίστοιχα. Τρίτο, για να ενεργοποιηθούν τα T κύτταρα πρέπει να αλληλεπιδράσουν με τα APCs που φέρουν το αντιγόνο για αρκετό χρόνο. Ο επαρκής χρόνος επαφής T κυττάρου – APC εξασφαλίζεται από τα μόρια προσκόλλησης που σταθεροποιούν τη σύνδεση των T κυττάρων στα APCs. Τέταρτο, τα T κύτταρα πρέπει να απαντήσουν σε αντιγόνα μικροοργανισμών αλλά όχι σε αβλαβείς πρωτεΐνες. Αυτό επιτυγχάνεται επειδή η ενεργοποίηση των T κυττάρων απαιτεί συνδιεγέρτες οι οποίοι επάγονται στα APCs από τους μικροοργανισμούς. Τέλος, η αναγνώριση του αντιγόνου από μικρό αριθμό T κυττάρων πρέπει να μετατραπεί σε μια απάντηση κατάλληλου μεγέθους, ώστε να είναι αποτελεσματική. Η μετατροπή αυτή ενισχύεται από διάφορους μηχανισμούς που επάγονται από τους μικροοργανισμούς, καθώς και από τα ίδια τα ενεργοποιημένα T κύτταρα, και οδηγεί σε ενισχυμένη ενεργοποίηση των T κυττάρων.

Όπως είδαμε στο κεφάλαιο αυτό, έχουμε κατανοήσει αρκετά καλά τη βιολογία των T κυττάρων. Από την άλλη πλευρά, έχουμε μόνο μια πολύ αδρή κατανόηση των βιοχημικών κρίκων μεταξύ της αναγνώρισης του αντιγόνου και των συνδιεγερτών και της βιολογικής απάντησης των λεμφοκυττάρων. Στο τελικό τμήμα του κεφαλαίου θα συνοψίσουμε τις σύγχρονες απόψεις για τη μεταβίβαση σήματος από το σύμπλεγμα του TCR, λαμβάνοντας υπόψη ότι αυτό παραμένει μια περιοχή έρευνας με πολλές αναπάντητες ερωτήσεις.

Βιοχημικές οδοί της ενεργοποίησης των T κυττάρων

Μετά την αναγνώριση του αντιγόνου και των συνδιεγερτών, τα T κύτταρα εκφράζουν πρωτεΐνες που εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και τις δραστικές λειτουργίες των κυττάρων. Τα παρθένα T κύτταρα που δεν έχουν συναντήσει αντιγόνο (τα ονομαζόμενα «κύτταρα σε ηρεμία») εμφανίζουν χαμηλό επίπεδο πρωτεϊνοσύνθεσης. Λίγα λεπτά μετά την αναγνώριση του αντιγόνου, στα ενεργοποιημένα T κύτταρα ανιχνεύεται νέα μεταγραφή γονιδίων και σύνθεση πρωτεϊνών. Οι λειτουργίες πολλών από τις νέες πρωτεΐνες που εκφράζονται έχουν ήδη αναφερθεί.

Οι βιοχημικές οδοί που συνδέουν την αναγνώριση του αντιγόνου με τις απαντήσεις των T κυττάρων αποτελούνται από την ενεργοποίηση ενζύμων, την επιστράτευση πρωτεϊνών προσαρμογής και την παραγωγή ενεργών μεταγραφικών παραγόντων. Οι βιοχημικές αυτές οδοί ξεκινούν από τη διασύνδεση του TCR και λαμβάνουν χώρα στο σύμπλεγμα του TCR ή κοντά σε αυτό. Όταν οι TCRs και οι συνδιεγέρτες συνδεθούν με συμπλέγματα MHC-πεπτιδίου στα APCs, τότε πλησιάζουν πολλοί μαζί. Η συνάθροιση των συνυποδοχέων CD4 και CD8 ενεργοποιεί μια πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης που ονομάζεται Lck και είναι προσκολλημένη στο κυτταροπλασματικό άκρο των συνυποδοχέων. Όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 4 και προηγουμένως στο κεφάλαιο αυτό, υπάρχουν αρκετές διαμεμβρανικές πρωτεΐνες συνδεδεμένες με τον TCR, συμπεριλαμβανομένου του CD3 και των αλυσίδων ζ. Το CD3 και οι αλυσίδες ζ περιέχουν αλληλουχίες πλούσιες σε τυροσίνη, που ονομάζονται αλληλουχίες ενεργοποίησης των ανοσοϋποδοχέων βασισμένων στην τυροσίνη (immunoreceptor tyrosine-based activation motifs, ITAMs), οι οποίες είναι πολύ σημαντικές για τη μεταβίβαση σήματος. Όταν ενεργοποιηθεί η Lck, φωσφορυλιώνει τα μόρια τυροσίνης που περιέχονται στα ITAMs των πρωτεϊνών ζ και CD3. Τα φωσφορυλιωμένα ITAMs της αλυσίδας ζ γίνονται θέσεις εγκατάστασης μιας κινάσης της τυροσίνης που λέγεται ZAP-70 (ζ-associated protein of 70 kD, πρωτεΐνη που συνδέεται με την αλυσίδα ζ με μοριακό βάρος 70 kD), η οποία επίσης φωσφορυλιώνεται από την Lck και καθίσταται ενζυμικά ενεργή. Η ενεργός ZAP-70 στη συνέχεια φωσφορυλιώνει διάφορες πρωτεΐνες προσαρμογής (adapter proteins) και ένζυμα, τα οποία συγκεντρώνονται κοντά στο σύμπλεγμα TCR και μεσολαβούν σε διάφορα γεγονότα μεταβίβασης σήματος. Δύο μείζονες οδοί μεταβίβασης σήματος, συνδεδεμένες με τη φωσφορυλίωση της αλυσίδας ζ και την ενεργοποίηση της ZAP-70, είναι η οδός ασβεστίου-NFAT και η οδός Ras-MAP κινάσης.

Ο πυρηνικός παράγοντας των ενεργοποιημένων T κυττάρων (nuclear factor of activated T cells, NFAT) είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας, η ενεργοποίησή του οποίου εξαρτάται από ιόντα Ca^{++} . Η οδός ασβεστίου-NFAT ξεκινάει με τη φωσφορυλίωση και την ενεργοποίηση από την ZAP-70, ενός ενζύμου, της φωσφολιπάσης C (phospholipase C, PLC), που καταλύει την υδρόλυση των φωσφολιπιδίων της ινοσιτόλης της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Ένα παραπροϊόν της διάσπασης των φωσφολιπιδίων από την PLC είναι η 1,4,5-τριφωσφορική ινοσιτόλη (inositol 1,4,5-triphosphate, IP_3), η οποία διεγείρει την απελευθέρωση

ιόντων Ca^{++} από τις ενδοκυττάρειες αποθήκες. Ταυτόχρονα, τα σήματα από το σύμπλεγμα TCR οδηγούν σε εισροή εξωκυττάρειου Ca^{++} στο κύτταρο. Το κυτταροπλασματικό Ca^{++} συνδέεται με μια πρωτεΐνη, την καλμοδουλίνη (calmodulin), και το σύμπλεγμα Ca^{++} -καλμοδουλίνης ενεργοποιεί μια φωσφατάση που ονομάζεται καλσινευρίνη (calcineurin). Το ένζυμο αυτό αφαιρεί φωσφορικές ομάδες από τον ανενεργό κυτταροπλασματικό μεταγραφικό παράγοντα, τον NFAT. Από τη στιγμή που θα αποφωσφορυλιωθεί, ο NFAT είναι ικανός να μεταναστεύσει στον πυρήνα του κυττάρου, όπου συνδέεται και ενεργοποιεί τους υποκινητές (promoters) αρκετών γονιδίων, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων που κωδικοποιούν τον αυξητικό παράγοντα των T κυττάρων ιντερλευκίνη-2 και ορισμένα στοιχεία του υποδοχέα της IL-2. Η κυκλοσπορίνη είναι ένα φάρμακο που συνδέεται στην καλσινευρίνη και αναστέλλει τη δράση της, αναστέλλοντας την παραγωγή κυτταροκινών από τα T κύτταρα. Ο παράγοντας αυτός χρησιμοποιείται ευρέως σαν ανοσοκατασταλτικό φάρμακο για την πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος. Η εισαγωγή του υπήρξε ένας από τους μείζονες παράγοντες στην επιτυχία της μεταμόσχευσης οργάνων την τελευταία δεκαετία (Κεφάλαιο 10).

Η οδός της Ras-MAP κινάσης περιλαμβάνει την πρωτεΐνη Ras, η οποία είναι βιολογικά ενεργός όταν συνδέεται με τριφωσφορική γουανωσίνη (GTP), αρκετές πρωτεΐνες προσαρμογής, και ένα καταρράκτη ενζύμων που ονομάζονται πρωτεϊνικές κινάσες που ενεργοποιούνται από τις MAP κινάσες (mitogen activated protein, MAP). Η οδός ενεργοποιείται με τη φωσφορυλίωση από τη ZAP-70 και τη συσσώρευση πρωτεϊνών προσαρμογής στην κυτταροπλασματική μεμβράνη, οδηγώντας σε επιστράτευση της Ras και στην ενεργοποίησή της από την ανταλλαγή GTP/GDP. Στη συνέχεια το Ras-GTP ενεργοποιεί τις MAP κινάσες, οδηγώντας στη φωσφορυλίωση μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται c-jun. Η πρωτεΐνη jun συνδέεται με μια άλλη πρωτεΐνη, τη c-fos, ώστε να σχηματισθεί ο ενεργός μεταγραφικός παράγοντας AP-1 (activating protein-1), ο οποίος ενισχύει τη μεταγραφή αρκετών γονιδίων των T κυττάρων.

Άλλα βιοχημικά γεγονότα που συμμετέχουν στη μεταβίβαση σήματος από τον TCR περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση της κινάσης της σερίνης-θρεονίνης που ονομάζεται πρωτεϊνική κινάση C (protein kinase C, PKC), και την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κB (nuclear factor-κB). Η PKC ενεργοποιείται από τη διακυλογλυκερόλη, η οποία, όπως και η IP_3 , παράγεται από την υδρόλυση λιπιδίων ινοσιτόλης της μεμβράνης από τη φωσφολιπάση-C. Τα υποστρώματα της PKC στη συνέχεια της βιοχημικής οδού, τα οποία προάγουν την ενεργοποίηση των T κυττάρων, δεν έχουν καθοριστεί. Στο κυτταρόπλασμα των T κυττάρων σε ηρεμία, ο NF-κB βρίσκεται σε μια ανενεργό μορφή, συνδεδεμένος με ένα αναστολέα που ονομάζεται IκB. Τα σήματα που παράγονται στον TCR από την αναγνώριση του αντιγόνου οδηγούν στη φωσφορυλίωση και στην αποδέσμευση του συνδεδεμένου αναστολέα του NF-κB. Έτσι, ο NF-κB απελευθερώνεται και μπορεί να μετακινηθεί προς τον πυρήνα, όπου ενεργοποιεί τη μεταγραφή αρκετών γονιδίων.

Οι διάφοροι μεταγραφικοί παράγοντες που έχουν αναφερθεί, συμπεριλαμβανομένων των NFAT-1, AP-1 και NF-κB διεγείρουν τη μεταγραφή και την επακόλουθη παραγωγή κυτταροκινών, υποδοχέων κυτταροκινών, επαγωγέων του κυτταρικού κύκλου και δραστικών μορίων όπως το CD40L. Όλα τα μηνύματα αυτά ξεκινούν από την αναγνώριση του αντιγόνου, επειδή η σύνδεση του TCR και των συνυποδοχέων στο αντιγόνο (σμπλέγματα πεπτιδίου-MHC) είναι απαραίτητη για τη σύνδεση των μορίων σηματοδότησης και την έναρξη της ενζυμικής τους δραστηριότητας.

Αναφέρθηκε προηγουμένως ότι η αναγνώριση των συνδιεγερτών, όπως τα μόρια B7, από τους υποδοχείς τους, δηλαδή το CD28, είναι απαραίτητη για τις πλήρεις T κυτταρικές απαντήσεις. Τα σήματα που μεταβιβάζονται από το CD28 όταν συνδεθεί με τους συνδιεγέρτες B7 είναι ακόμα λιγότερο καθορισμένα από τα σήματα που μεταβιβάζονται από τον TCR. Είναι πιθανό ότι η δέσμευση του CD28 ενισχύει τα σήματα από τον TCR ή ότι το CD28 ξεκινά μία διαφορετική ομάδα σημάτων τα οποία συμπληρώνουν τα σήματα του TCR. Βέβαια, οι δύο αυτές πιθανότητες δεν αλληλοαναιρούνται.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Τα T κύτταρα είναι τα κύτταρα της κυτταρικής ανοσίας, δηλαδή του σκέλους του συστήματος της επίκτητης ανοσίας που καταπολεμά τους ενδοκυττάρειους μικροοργανισμούς, οι οποίοι μπορεί να είναι

μικροοργανισμοί που προσλαμβάνονται από τα φαγοκύτταρα και ζουν μέσα στα κύτταρα αυτά ή μικροοργανισμοί που μολύνουν άλλα κύτταρα.

- Οι απαντήσεις των T λεμφοκυττάρων αποτελούνται από διαδοχικές φάσεις: αναγνώριση των ενδοκυττάρων μικροοργανισμών από τα παρθένα T κύτταρα, επέκταση των ειδικών για το αντιγόνο κλώνων με πολλαπλασιασμό, και διαφοροποίηση ορισμένων από τους απογόνους των κυττάρων αυτών σε δραστικά κύτταρα και κύτταρα μνήμης.
- Τα T κύτταρα χρησιμοποιούν τους αντιγονικούς υποδοχείς τους για να αναγνωρίσουν πεπτιδικά αντιγόνα που παρουσιάζονται από μόρια MHC στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (σε αυτό αποδίδεται η ειδικότητα της απάντησης που θα ακολουθήσει) και τα πολυμορφικά αμινοξέα των μορίων MHC (σε αυτά αποδίδεται ο περιορισμός από το MHC των T κυτταρικών απαντήσεων).
- Η αναγνώριση του αντιγόνου από τον TCR κινητοποιεί σήματα που αποστέλλονται στο εσωτερικό των κυττάρων από μόρια που συνδέονται με τον TCR (το CD3 και η αλυσίδα ζ) και από τους συνυποδοχείς, το CD4 και το CD8, οι οποίοι αναγνωρίζουν μόρια MHC τάξης II και I, αντίστοιχα.
- Η σύνδεση των T κυττάρων στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα ενισχύεται από τα μόρια προσκόλλησης, κυρίως τις ιντεγρίνες, η συγγένεια των οποίων για τους προσδέτες τους αυξάνεται από τις χημειοκίνες που παράγονται σε απάντηση σε μικροοργανισμούς και από την αναγνώριση του αντιγόνου από τον TCR.
- Τα APCs εκτίθενται σε μικροοργανισμούς ή σε κυτταροκίνες που παράγονται στα πλαίσια των απαντήσεων της φυσικής ανοσίας σε μικροοργανισμούς που εκφράζουν συνδιεγέρτες οι οποίοι με τη σειρά τους αναγνωρίζονται από υποδοχείς στα T κύτταρα, και μεταβιβάζουν τα «δεύτερα σήματα» που είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση των T κυττάρων.
- Τα T κύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες σε απάντηση στην αναγνώριση του αντιγόνου και τη συνδιέγερση. Ορισμένες από τις κυτταροκίνες αυτές επάγουν τον πολλαπλασιασμό των διεγερμένων από το αντιγόνο T κυττάρων, ενώ άλλες διεκπεραιώνουν τις δραστικές λειτουργίες των T κυττάρων.
- Τα CD4⁺ βοηθητικά T λεμφοκύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν σε υποομάδες δραστικών κυττάρων οι οποίες παράγουν καθορισμένες ομάδες κυτταροκινών και επιτελούν διαφορετικές λειτουργίες. Τα T_H1 κύτταρα ενεργοποιούν τα φαγοκύτταρα ώστε να εξαλείψουν τους φαγοκυτταρωμένους μικροοργανισμούς και διεγείρουν την παραγωγή αντισωμάτων με ικανότητα οψωνιοποίησης των μικροοργανισμών και ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Τα T_H2 κύτταρα διεγείρουν την παραγωγή IgE και ενεργοποιούν τα ηωσινόφιλα, τα οποία χρησιμεύουν κυρίως στην άμυνα κατά των ελμίνθων.
- Τα CD8⁺ T κύτταρα αναγνωρίζουν πεπτιδικά ενδοκυττάρων (κυτταροπλασματικών) πρωτεϊνικών αντιγόνων και μπορεί να χρειάζονται βοήθεια από τα CD4⁺ T κύτταρα ώστε να διαφοροποιηθούν σε δραστικά CTLs. Η λειτουργία των CTLs είναι να φονεύσουν τα κύτταρα που παράγουν τα κυτταροπλασματικά μικροβιακά αντιγόνα.
- Τα βιοχημικά μηνύματα που ξεκινούν στα T κύτταρα με την αναγνώριση του αντιγόνου έχουν σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση διαφόρων μεταγραφικών παραγόντων, οι οποίοι διεγείρουν την έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν κυτταροκίνες, υποδοχείς κυτταροκινών και άλλα μόρια τα οποία εμπλέκονται στις T κυτταρικές απαντήσεις.