

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

### Χυμικές ανοσοαπαντήσεις

#### Ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων και παραγωγή των αντισωμάτων

- **Φάσεις και τύποι των χυμικών ανοσοαπαντήσεων**
- **Διέγερση των Β λεμφοκυττάρων από το αντιγόνο**  
Μεταβίβαση σήματος επαγόμενη από το αντιγόνο στα Β κύτταρα  
Ο ρόλος των πρωτεϊνών του συμπληρώματος στην ενεργοποίηση των Β κυττάρων  
Λειτουργικές συνέπειες της ενεργοποίησης των Β κυττάρων από το αντιγόνο
- **Η λειτουργία των βοηθητικών Τ κυττάρων στις χυμικές ανοσοαπαντήσεις κατά πρωτεϊνικών αντιγόνων**  
Ενεργοποίηση και μετανάστευση των βοηθητικών Τ κυττάρων  
Παρουσίαση αντιγόνων από τα Β λεμφοκύτταρα στα βοηθητικά Τ κύτταρα  
Μηχανισμοί ενεργοποίησης των Β κυττάρων από τα βοηθητικά Τ κύτταρα  
Μετάπτωση τάξης (ισοτύπου) βαριών αλυσίδων  
Ωρίμανση συγγένειας
- **Αντισωματικές απαντήσεις σε Τ-ανεξάρτητα αντιγόνα**
- **Ρύθμιση των χυμικών ανοσοαπαντήσεων: αντισωματική ανάδραση**
- **Περίληψη**

Η χυμική ανοσία μεσολαβείται από αντισώματα και αποτελεί το σκέλος της επίκτητης ανοσίας που εξουδετερώνει και εξαλείφει εξωκυττάριους μικροοργανισμούς και μικροβιακές τοξίνες. Τα αντισώματα παράγονται από τα Β λεμφοκύτταρα και τους απογόνους τους. Τα παρθένα Β λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν αντιγόνα αλλά δεν εκκρίνουν αντισώματα, και η ενεργοποίηση των κυττάρων αυτών διεγείρει τη διαφοροποίησή τους σε δραστικά κύτταρα που εκκρίνουν αντισώματα. Στο κεφάλαιο αυτό θα περιγραφεί η διαδικασία και οι μηχανισμοί της ενεργοποίησης των Β λεμφοκυττάρων και της παραγωγής αντισωμάτων, εστιάζοντας στα παρακάτω ερωτήματα:

- Πως τα Β λεμφοκύτταρα που εκφράζουν υποδοχείς ενεργοποιούνται και μετατρέπονται σε κύτταρα που παράγουν αντισώματα;
- Πως ρυθμίζεται η διαδικασία της ενεργοποίησης των Β κυττάρων ώστε να παράγονται οι πιο χρήσιμοι τύποι αντισωμάτων σε απάντηση σε διάφορους τύπους μικροοργανισμών;

Το Κεφάλαιο 8 περιγράφει το πώς τα αντισώματα που παράγονται κατά τις χυμικές ανοσοαπαντήσεις λειτουργούν ώστε να προστατεύουν τα άτομα από παθογόνους μικροοργανισμούς.

#### Φάσεις και τύποι των χυμικών ανοσοαπαντήσεων

Τα παρθένα Β λεμφοκύτταρα εκφράζουν δύο τύπους μεμβρανικών αντισωμάτων, την IgM και την IgD, που λειτουργούν σαν αντιγονικοί υποδοχείς. Τα παρθένα αυτά κύτταρα ενεργοποιούνται από το αντιγόνο και άλλα σήματα που θα συζητηθούν στη συνέχεια του κεφαλαίου. Η ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων καταλήγει στον πολλαπλασιασμό των ειδικών για το αντιγόνο κυττάρων, που ονομάζεται κλωνική επέκταση, και στη διαφοροποίησή τους σε δραστικά κύτταρα που εκκρίνουν αντισώματα. Τα εκκρινόμενα αντισώματα έχουν την ίδια ειδικότητα με τους μεμβρανικούς υποδοχείς των παρθένων Β κυττάρων, οι οποίοι αναγνωρίζουν το αντιγόνο ώστε να ξεκινήσει η απάντηση. Στη διάρκεια της διαφοροποίησής τους ορισμένα Β κύτταρα μπορεί να αρχίσουν να παράγουν αντισώματα με διαφορετικές τάξεις βαριών αλυσίδων (ή ισοτύπους), τα οποία μεσολαβούν σε διαφορετικές δραστικές λειτουργίες και είναι εξειδικευμένα ώστε να καταπολεμούν λοιμώξεις από διαφορετικούς τύπους μικροοργανισμών. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται **μεταστροφή ή μετάπτωση τάξης (ή ισοτύπου) της βαριάς αλυσίδας** (heavy chain class –isotype- switching). Η επανειλημμένη έκθεση σε ένα πρωτεϊνικό αντιγόνο έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή αντισωμάτων με αυξανόμενη συγγένεια για το αντιγόνο. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται **ωρίμανση συγγένειας** (affinity maturation), και οδηγεί στην παραγωγή αντισωμάτων με βελτιωμένη ικανότητα να προσδένονται και να εξουδετερώνουν μικρόβια και τοξίνες.

**Οι αντισωματικές απαντήσεις σε διάφορα αντιγόνα ταξινομούνται ως Τ-εξαρτώμενες ή Τ-ανεξάρτητες, με βάση τις απαιτήσεις τους για βοήθεια από Τ κύτταρα.** Τα Β λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν και ενεργοποιούνται από μια μεγάλη ποικιλία αντιγόνων, συμπεριλαμβανομένων πρωτεϊνών, πολυσακχαριτών, λιπιδίων και μικρών χημικών μορίων. Τα πρωτεϊνικά αντιγόνα υπόκεινται σε επεξεργασία από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και αναγνωρίζονται από τα βοηθητικά Τ κύτταρα, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των Β κυττάρων και είναι ισχυροί επαγωγείς της μεταστροφής της βαριάς αλυσίδας και της ωρίμανσης συγγένειας. (Ο όρος «βοηθητικά» Τ λεμφοκύτταρα προήλθε από την ανακάλυψη ότι ορισμένα Τ κύτταρα διεγείρουν ή βοηθούν τα Β λεμφοκύτταρα να παράγουν αντισώματα). Απουσία Τ κυτταρικής βοήθειας, τα πρωτεϊνικά αντιγόνα προκαλούν ασθενείς αντισωματικές απαντήσεις ή δεν τις προκαλούν καθόλου. Επομένως, τα πρωτεϊνικά αντιγόνα και οι αντισωματικές απαντήσεις στα αντιγόνα αυτά ονομάζονται «Τ-εξαρτώμενα». Οι πολυσακχαρίτες, τα λιπίδια και άλλα μη πρωτεϊνικά αντιγόνα διεγείρουν την παραγωγή αντισωμάτων χωρίς τη συμμετοχή των Τ κυττάρων. Επομένως, αυτά τα μη πρωτεϊνικά αντιγόνα και οι αντισωματικές απαντήσεις σε αυτά, ονομάζονται «Τ-ανεξάρτητα». Τα αντισώματα που παράγονται σε απόκριση σε Τ-ανεξάρτητα αντιγόνα εμφανίζουν σχετικά μικρή μεταστροφή ισotyπου και ωρίμανση συγγένειας. Γνωρίζουμε πολλά για το ρόλο των βοηθητικών Τ κυττάρων στην παραγωγή αντισωμάτων και ένα μεγάλο μέρος του κεφαλαίου αυτού είναι αφιερωμένο στις αντισωματικές απαντήσεις στα Τ-εξαρτώμενα πρωτεϊνικά αντιγόνα. Οι απαντήσεις στα Τ-ανεξάρτητα αντιγόνα θα συζητηθούν στο τέλος του κεφαλαίου.

**Οι αντισωματικές απαντήσεις στην πρώτη και στις επόμενες εκθέσεις σε ένα αντιγόνο, δηλαδή στην πρωτογενή και δευτερογενείς απαντήσεις, διαφέρουν τόσο ποιοτικά όσο και ποσοτικά.** Οι ποσότητες των αντισωμάτων που παράγονται μετά την πρώτη επαφή με ένα αντιγόνο, δηλαδή την πρωτογενή απάντηση, είναι μικρότερες από αυτές που παράγονται μετά από επανειλημμένες ανοσοποιήσεις (δηλαδή τις δευτερογενείς απαντήσεις). Με τα πρωτεϊνικά αντιγόνα, οι δευτερογενείς απαντήσεις εμφανίζουν επίσης αυξημένη μεταστροφή τάξης των βαριών αλυσίδων και ωρίμανση συγγένειας, επειδή η επανειλημμένη διέγερση από ένα αντιγόνο οδηγεί στην αύξηση του αριθμού των βοηθητικών Τ λεμφοκυττάρων.

Μετά από αυτή την εισαγωγή, η παρουσίαση θα προχωρήσει στα ερεθίσματα που ενεργοποιούν τα Β λεμφοκύτταρα, το πως δηλαδή τα παρθένα Β κύτταρα διαφοροποιούνται σε κύτταρα που εκκρίνουν αντισώματα και τις διαδικασίες της μεταστροφής τάξης των βαριών αλυσίδων και της ωρίμανσης συγγένειας. Η ενεργοποίηση των παρθένων Β λεμφοκυττάρων ξεκινάει από την αναγνώριση του αντιγόνου. Επομένως, η συζήτηση θα αρχίσει με μια περιγραφή του πως τα Β κύτταρα αναγνωρίζουν και απαντούν στα αντιγόνα.

## **Διέγερση των Β λεμφοκυττάρων από αντιγόνο**

Οι χυμικές ανοσοαπαντήσεις ξεκινούν όταν τα ειδικά για αντιγόνο Β λεμφοκύτταρα στα λεμφοζύδια του σπλήνα, των λεμφαδένων και των βλεννογόνιων λεμφικών ιστών αναγνωρίσουν αντιγόνο. Τα αντιγόνα των μικροοργανισμών που εισέρχονται στους ιστούς ή υπάρχουν στο αίμα μεταφέρονται και συγκεντρώνονται στα πλούσια σε Β κύτταρα λεμφοζύδια των περιφερικών λεμφικών οργάνων, αλλά οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την πρόσληψη του αντιγόνου δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Τα Β λεμφοκύτταρα που είναι ειδικά για ένα αντιγόνο χρησιμοποιούν τους μεμβρανικούς υποδοχείς ανοσοσφαιρίνης (Ig) για να αναγνωρίσουν το αντιγόνο στη φυσική του διαμόρφωση, δηλαδή χωρίς να είναι απαραίτητη η επεξεργασία του. Η αναγνώριση του αντιγόνου πυροδοτεί τις οδούς σηματοδότησης που ξεκινούν την ενεργοποίηση του Β κυττάρου. Όπως στα Τ λεμφοκύτταρα, η ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων απαιτεί επίσης δεύτερα σήματα, πολλά από τα οποία παράγονται κατά τις αντιδράσεις της φυσικής ανοσίας κατά των μικροοργανισμών. Στο επόμενο τμήμα, θα περιγραφούν τα σήματα για την ενεργοποίηση των Β κυττάρων, και στη συνέχεια θα συζητηθούν οι λειτουργικές συνέπειες των σημάτων αυτών.

## **Σηματοδότηση στα Β κύτταρα επαγόμενη από το αντιγόνο**

**Το αντιγόνο επάγει τη συνάθροιση των μεμβρανικών υποδοχέων Ig, η οποία πυροδοτεί βιοχημικά σήματα που μεταφέρονται από μόρια σηματοδότησης συνδεδεμένα με τον υποδοχέα.** Η διαδικασία της ενεργοποίησης των Β κυττάρων είναι, στις βασικές της αρχές, όμοια με την ενεργοποίηση των Τ κυττάρων (Κεφάλαιο 5). Στα Β κύτταρα, η μεταβίβαση σήματος μέσω του υποδοχέα Ig προϋποθέτει τη διασύνδεση δύο ή

περισσότερων μορίων υποδοχέα. Η διασύνδεση του υποδοχέα συμβαίνει όταν δύο ή περισσότερα μόρια αντιγόνου από ένα συσσωμάτωμα, ή επαναλαμβανόμενοι επιτόποι σε ένα μόριο αντιγόνου, προσδεθούν σε γειτονικά μόρια Ig στη μεμβράνη ενός B κυττάρου. Πολυσακχαρίτες, λιπίδια και άλλα μη πρωτεϊνικά αντιγόνα συχνά περιέχουν πολλούς πανομοιότυπους επιτόπους σε κάθε μόριο και επομένως μπορούν να προσδένονται ταυτόχρονα με πολυάριθμους υποδοχείς Ig σε ένα B κύτταρο.

Τα αρχικά σήματα από τη διασύνδεση του αντιγονικού υποδοχέα μεταφέρονται από πρωτεΐνες που είναι συνδεδεμένες με τον υποδοχέα. Οι μεμβρανικές IgM και IgD, δηλαδή οι υποδοχείς των παρθένων B κυττάρων, είναι εξαιρετικά ποικιλόμορφες πρωτεΐνες με βραχεία κυτταροπλασματικά τμήματα. Οι μεμβρανικοί αυτοί υποδοχείς αναγνωρίζουν αντιγόνο αλλά δεν μπορούν να μεταβιβάσουν σήματα οι ίδιοι. Οι υποδοχείς είναι μη ομοιοπολικά συνδεδεμένοι σε δύο πρωτεΐνες, τις Igα και Igβ, σχηματίζοντας το **σύμπλεγμα του υποδοχέα των B κυττάρων** (B cell receptor complex, **BCR**), ανάλογο με το σύμπλεγμα του υποδοχέα των T λεμφοκυττάρων (TCR). Τα κυτταροπλασματικά τμήματα των Igα και Igβ περιέχουν συντηρημένες αλληλουχίες ενεργοποίησης των ανοσοϋποδοχέων βασισμένες στην τυροσίνη (immunoreceptor tyrosine-based activation motifs, ITAMs), οι οποίες βρίσκονται επίσης και στις υπομονάδες σηματοδότησης πολλών άλλων ενεργοποιητών υποδοχέων του ανοσοποιητικού συστήματος (όπως το CD3 και οι πρωτεΐνες ζ του συμπλέγματος TCR, βλέπε Κεφάλαιο 5). Όταν δύο ή περισσότεροι αντιγονικοί υποδοχείς ενός B κυττάρου συναθροιστούν, οι τυροσίνες στα ITAMs των Igα και Igβ φωσφορυλιώνονται από κινάσες που συνδέονται με το σύμπλεγμα BCR. Οι φωσφοτυροσίνες αυτές γίνονται θέσεις εγκατάστασης για πρωτεΐνες προσαρμογής, οι οποίες αυτοφωσφορυλιώνονται και στη συνέχεια επιστρατεύουν αρκετά μόρια σηματοδότησης. Τα συστατικά του καταρράκτη σηματοδότησης επαγόμενος από τον υποδοχέα δεν έχουν κατανοηθεί τόσο καλά στα B κύτταρα όσο στα T κύτταρα, αλλά η ακολουθία της σηματοδότησης είναι ουσιαστικά παρόμοια στους δύο πληθυσμούς λεμφοκυττάρων. Το τελικό αποτέλεσμα της επαγόμενης από τον υποδοχέα των B κυττάρων σηματοδότησης είναι η ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων οι οποίοι ενεργοποιούν γονίδια, τα πρωτεϊνικά προϊόντα των οποίων συμμετέχουν στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των B κυττάρων. Ορισμένες από αυτές τις πρωτεΐνες θα περιγραφούν παρακάτω στο τμήμα αυτό του κεφαλαίου.

### **Ο ρόλος των πρωτεϊνών του συμπληρώματος στην ενεργοποίηση των B κυττάρων**

**Τα B λεμφοκύτταρα εκφράζουν ένα υποδοχέα για μια πρωτεΐνη του συστήματος του συμπληρώματος που προσφέρει σήματα για την ενεργοποίηση των κυττάρων.** Το σύστημα του συμπληρώματος είναι ένα σύνολο πρωτεϊνών του πλάσματος που ενεργοποιούνται από μικρόβια και από αντισώματα προσκολλημένα σε μικρόβια, και των οποίων η λειτουργία ως δραστικοί μηχανισμοί προστασίας του ξενιστή έχει κατανοηθεί καλά (Κεφάλαιο 8). Όταν το σύστημα του συμπληρώματος ενεργοποιείται από ένα μικροοργανισμό, ο μικροοργανισμός περιβάλλεται από προϊόντα διάσπασης του C3, της αφθονότερης πρωτεΐνης του συμπληρώματος. Ένα από αυτά τα προϊόντα διάσπασης είναι το κλάσμα C3d. Τα B λεμφοκύτταρα εκφράζουν ένα υποδοχέα, που ονομάζεται υποδοχέας του συμπληρώματος τύπου 2 (CR2 ή CD21) ο οποίος συνδέει το C3d. Έτσι, τα B κύτταρα που είναι ειδικά για αντιγόνα ενός μικροοργανισμού αναγνωρίζουν το αντιγόνο με τους υποδοχείς Ig και ταυτόχρονα αναγνωρίζουν το προσδεδεμένο C3d με τον υποδοχέα CR2. Η δέσμευση του CR2 πυροδοτεί επίσης σήματα που ενεργοποιούν τα B κύτταρα. Έτσι, οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος προσφέρουν τα δεύτερα σήματα για την ενεργοποίηση των B κυττάρων, λειτουργώντας συντονισμένα με το αντιγόνο (το οποίο αποτελεί το πρώτο σήμα) για να ξεκινήσει η διαδικασία του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των B κυττάρων. Ο ρόλος αυτός του συμπληρώματος στις χυμικές ανοσοαπαντήσεις επεξηγεί μια ιδέα την οποία έχουμε αναφέρει προηγουμένως, ότι οι μικροοργανισμοί ή οι απαντήσεις της φυσικής ανοσίας στους μικροοργανισμούς προσφέρουν σήματα, εκτός του αντιγόνου, που είναι αναγκαία για την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων. Στη χυμική ανοσία, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος είναι η σχετική απάντηση της φυσικής ανοσίας και το C3d είναι το δεύτερο σήμα για τα B λεμφοκύτταρα, ανάλογο με τους συνδιεγέρτες των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων για τα T λεμφοκύτταρα.

### **Λειτουργικές συνέπειες της ενεργοποίησης των B κυττάρων από το αντιγόνο**

**Οι συνέπειες της ενεργοποίησης των B κυττάρων από αντιγόνα (και δεύτερα σήματα) είναι η έναρξη του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των B κυττάρων και η προετοιμασία τους για να**

**αλληλεπιδράσουν με τα βοηθητικά T λεμφοκύτταρα (αν το αντιγόνο είναι πρωτεΐνη).** Τα ενεργοποιημένα B λεμφοκύτταρα εισέρχονται στον κυτταρικό κύκλο και αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται, με αποτέλεσμα την επέκταση των ειδικών για το αντιγόνο κλώνων. Το μέγεθος της κλωνικής επέκτασης των B κυττάρων δεν είναι σαφώς καθορισμένο. Τα κύτταρα επίσης μπορούν να συνθέτουν περισσότερη IgM και να παράγουν ένα μέρος αυτής της IgM σε εκκρινόμενη μορφή. Έτσι, η αντιγονική διέγερση επάγει την πρώιμη φάση των χυμικών ανοσοαπαντήσεων. Η απάντηση αυτή είναι μεγαλύτερη όταν το αντιγόνο είναι πολυσθενές, διασυνδέει πολλούς αντιγονικούς υποδοχείς και ενεργοποιεί ισχυρά το συμπλήρωμα, γεγονότα που τα συναντάμε τυπικά στους πολυσακχαρίτες και σε άλλα T-ανεξάρτητα αντιγόνα (τα οποία θα συζητηθούν λεπτομερώς αργότερα στο κεφάλαιο αυτό). Τα περισσότερα διαλυτά πρωτεϊνικά αντιγόνα δεν περιέχουν πολλαπλούς πανομοιότυπους επιτόπους και δεν μπορούν να διασυνδέσουν πολλούς υποδοχείς στα B κύτταρα, επομένως, θα διεγείρουν μόνο ασθενείς ανοσοαπαντήσεις από μόνα τους. Η διέγερση από το αντιγόνο επάγει τουλάχιστον τρεις άλλες αλλαγές στα B λεμφοκύτταρα που ενισχύουν την ικανότητα αυτών των B κυττάρων να αλληλεπιδράσουν με τα βοηθητικά T λεμφοκύτταρα. Η ενεργοποίηση των B κυττάρων οδηγεί στην αυξημένη έκφραση των συνδιεγερτών B7, οι οποίοι προσφέρουν δεύτερα σήματα για την ενεργοποίηση των T κυττάρων, και στην έκφραση υποδοχέων κυτταροκινών, οι οποίοι είναι οι εκκρινόμενοι μεσολαβητές των λειτουργιών των βοηθητικών T λεμφοκυττάρων. Τα ενεργοποιημένα B κύτταρα, επίσης μειώνουν την έκφραση υποδοχέων χημειοκινών που παράγονται στα λεμφοζύδια και η λειτουργία των οποίων είναι να κρατήσουν τα B κύτταρα στα λεμφοζύδια. Έτσι, τα ενεργοποιημένα B κύτταρα μεταναστεύουν εκτός των λεμφοζιδίων και προς τα ανατομικά διαμερίσματα όπου συγκεντρώνονται τα βοηθητικά T κύτταρα.

Μέχρι τώρα έχουμε περιγράψει το πώς τα B λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν αντιγόνα και δέχονται τα σήματα που ξεκινούν τις χυμικές ανοσοαπαντήσεις. Όπως αναφέρθηκε αρχικά, οι αντισωματικές απαντήσεις σε πρωτεϊνικά αντιγόνα προϋποθέτουν τη συμμετοχή των βοηθητικών T λεμφοκυττάρων. Στο επόμενο μέρος θα περιγραφούν οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ βοηθητικών T κυττάρων και B λεμφοκυττάρων.

## **Η λειτουργία των βοηθητικών T κυττάρων στις χυμικές ανοσοαπαντήσεις κατά πρωτεϊνικών αντιγόνων**

Για να προκαλέσει ένα πρωτεϊνικό αντιγόνο αντισωματική απάντηση, πρέπει τα B λεμφοκύτταρα και τα βοηθητικά T λεμφοκύτταρα τα ειδικά γι' αυτό το αντιγόνο να έρθουν σε επαφή μεταξύ τους στα λεμφικά όργανα και να αλληλεπιδράσουν έτσι ώστε να διεγερθεί ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση των B κυττάρων. Γνωρίζουμε ότι η διαδικασία αυτή είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική, επειδή τα πρωτεϊνικά αντιγόνα προκαλούν εξαιρετικές αντισωματικές απαντήσεις, 3 με 7 ημέρες μετά την έκθεση στο αντιγόνο. Η αποτελεσματικότητα της διαδικασίας αυτής όμως προκαλεί ορισμένα ερωτήματα. Πως τα B και τα T κύτταρα που είναι ειδικά για επιτόπους του ίδιου αντιγόνου βρίσκουν το ένα το άλλο, με δεδομένο ότι και οι δύο τύποι λεμφοκυττάρων οι ειδικοί για ένα συγκεκριμένο αντιγόνο είναι σπάνιοι, πιθανώς λιγότερα από 1 στα 100.000 των λεμφοκυττάρων του οργανισμού; Πως τα βοηθητικά T κύτταρα τα ειδικά για ένα αντιγόνο αλληλεπιδρούν με τα B κύτταρα τα ειδικά για το ίδιο αντιγόνο και όχι με άσχετα B κύτταρα; Ποια σήματα μεταβιβάζονται από βοηθητικά T κύτταρα τα οποία διεγείρουν όχι μόνο την έκκριση του αντισώματος αλλά και τα ειδικά χαρακτηριστικά της αντισωματικής απάντησης στις πρωτεΐνες, δηλαδή τη μεταστροφή των βαριών αλυσίδων και την ωρίμανση συγγένειας; Όπως φαίνεται στην περιγραφή που ακολουθεί, έχουν κατανοηθεί αρκετά καλά η ενεργοποίηση και οι λειτουργίες των T κυττάρων στις χυμικές ανοσοαπαντήσεις σε T-εξαρτώμενα πρωτεϊνικά αντιγόνα.

### **Ενεργοποίηση και μετανάστευση των βοηθητικών T κυττάρων**

**Τα βοηθητικά T κύτταρα που έχουν ενεργοποιηθεί και διαφοροποιηθεί σε δραστικά κύτταρα αλληλεπιδρούν με B λεμφοκύτταρα διεγερμένα από αντιγόνο στα όρια των λεμφοζιδίων των περιφερικών λεμφικών οργάνων.** Τα παρθένα CD4<sup>+</sup> βοηθητικά T λεμφοκύτταρα, σαν αποτέλεσμα της αναγνώρισης του αντιγόνου στα επαγγελματικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) στα λεμφικά όργανα, διεγείρονται ώστε να πολλαπλασιαστούν και να διαφοροποιηθούν σε δραστικά κύτταρα που παράγουν κυτταροκίνες. Η διαδικασία της ενεργοποίησης των T κυττάρων περιγράφηκε στο Κεφάλαιο 5. Θα επαναλάβουμε εδώ τα σημαντικά σημεία. Η αρχική ενεργοποίηση των T κυττάρων προϋποθέτει αναγνώριση του αντιγόνου και

συνδιέγερση. Επομένως, η ενεργοποίηση των T κυττάρων γίνεται καλύτερα από μικροβιακά αντιγόνα και από πρωτεϊνικά αντιγόνα που χορηγούνται μαζί με ανοσοενισχυτικά, τα οποία διεγείρουν την έκφραση συνδιεγερτών στα επαγγελματικά APCs. Επίσης, τα αντιγόνα που διεγείρουν τα CD4<sup>+</sup> βοηθητικά T λεμφοκύτταρα προέρχονται από εξωκυττάριους μικροοργανισμούς και πρωτεΐνες οι οποίες υφίστανται επεξεργασία και παρουσιάζονται συνδεδεμένες με μόρια MHC τάξης II των APCs στις πλούσιες σε T κύτταρα ζώνες των περιφερικών λεμφικών οργάνων. Εκεί, τα CD4<sup>+</sup> T κύτταρα που αναγνωρίζουν τα αντιγόνα μπορεί να διαφοροποιηθούν σε δραστικά κύτταρα ικανά να παράγουν διάφορες κυτταροκίνες. Παραδείγματα τέτοιων διαφοροποιημένων κυττάρων αποτελούν οι υποομάδες T<sub>H1</sub> και T<sub>H2</sub> των T λεμφοκυττάρων, που περιγράφηκαν στο Κεφάλαιο 5. Τα διαφοροποιημένα δραστικά T κύτταρα αρχίζουν να μεταναστεύουν εκτός των φυσιολογικών τους θέσεων διαμονής. Όπως συζητήθηκε στο Κεφάλαιο 6, ορισμένα από αυτά τα λεμφοκύτταρα εισέρχονται στην κυκλοφορία, βρίσκουν μικροβιακά αντιγόνα σε απομακρυσμένες θέσεις και εξαλείφουν τους μικροοργανισμούς με τις αντιδράσεις της κυτταρικής ανοσίας. Άλλα διαφοροποιημένα βοηθητικά T κύτταρα μεταναστεύουν προς τα όρια των λεμφοζιδίων τη στιγμή που τα διεγερμένα από αντιγόνο B λεμφοκύτταρα μέσα στα λεμφοζίδια αρχίζουν να μεταναστεύουν προς τα έξω. Ο ένας τύπος κυττάρου συναντάει τον άλλο στα όρια των λεμφοζιδίων, όπου και συμβαίνει το επόμενο στάδιο της αλληλεπίδρασής τους.

### **Παρουσίαση αντιγόνων από τα B λεμφοκύτταρα στα βοηθητικά T κύτταρα**

**Τα B λεμφοκύτταρα που προσδένουν πρωτεϊνικά αντιγόνα με τους ειδικούς αντιγονικούς υποδοχείς τους, τα ενδοκυττάρωνουν, τα επεξεργάζονται στα ενδοσωμικά κυστίδια και παρουσιάζουν πεπτιδία τους συνδεδεμένα με MHC τάξης II προς αναγνώριση από τα CD4<sup>+</sup> βοηθητικά T κύτταρα.** Η μεμβρανική Ig των B κυττάρων είναι ένας υποδοχέας υψηλής συγγένειας και γι αυτό τα B κύτταρα μπορούν να προσδένουν ειδικά ένα συγκεκριμένο αντιγόνο, ακόμα και αν η εξωκυττάρια συγκέντρωση του αντιγόνου είναι πολύ χαμηλή. Επιπλέον, το αντιγόνο που προσδένεται στη μεμβρανική Ig ενδοκυττάρωνεται πολύ αποτελεσματικά και απελευθερώνεται στα ενδοκυττάρια ενδοσωμικά κυστίδια, όπου οι πρωτεΐνες υφίστανται επεξεργασία και δημιουργούνται πεπτιδία που θα προσδεθούν με τα μόρια MHC τάξης II (βλέπε Κεφάλαιο 3). Επομένως τα B λεμφοκύτταρα είναι πολύ αποτελεσματικά APCs για τα αντιγόνα τα οποία αναγνωρίζουν. Να σημειωθεί ότι καθένα B κύτταρο μπορεί να προσδεθεί με ένα διαμορφωτικό (ή ασυνεχή) επίτοπο ενός πρωτεϊνικού αντιγόνου, να μεταφέρει την πρωτεΐνη στο εσωτερικό του κυττάρου, να την επεξεργαστεί και τέλος να παρουσιάσει πολλαπλά πεπτιδία της πρωτεΐνης αυτής για αναγνώριση από τα T κύτταρα. Επομένως, τα B και τα T κύτταρα αναγνωρίζουν διαφορετικούς επιτόπους του ίδιου πρωτεϊνικού αντιγόνου. Επειδή τα B κύτταρα παρουσιάζουν το αντιγόνο για το οποίο φέρουν ειδικούς υποδοχείς και τα βοηθητικά T κύτταρα αναγνωρίζουν ειδικά τα πεπτιδία που προέρχονται από το ίδιο αντιγόνο, η επακόλουθη αλληλεπίδραση B και T κυττάρων παραμένει ειδική για το αντιγόνο. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα ενεργοποιημένα από αντιγόνο B λεμφοκύτταρα εκφράζουν επίσης συνδιεγέρτες, όπως τα μόρια B7, οι οποίοι διεγείρουν τα βοηθητικά T κύτταρα που αναγνωρίζουν το αντιγόνο που παρουσιάζεται από τα B κύτταρα.

### **Μηχανισμοί ενεργοποίησης των B κυττάρων από τα βοηθητικά T κύτταρα**

**Τα βοηθητικά T κύτταρα που αναγνωρίζουν το αντιγόνο το οποίο παρουσιάζεται από τα B κύτταρα, ενεργοποιούν τα B κύτταρα εκφράζοντας τον προσδέτη του CD40 (CD40L) και εκκρίνοντας κυτταροκίνες.** Η διαδικασία της ενεργοποίησης των B κυττάρων μέσω των βοηθητικών T λεμφοκυττάρων είναι ανάλογη με τη διαδικασία της ενεργοποίησης των μακροφάγων μέσω των T κυττάρων στην κυτταρική ανοσία (βλέπε Κεφάλαιο 6). Ο CD40L στα ενεργοποιημένα βοηθητικά T κύτταρα προσδένεται με το CD40 που εκφράζεται στα B λεμφοκύτταρα. Η δέσμευση του CD40 απελευθερώνει στα B κύτταρα σήματα τα οποία διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό (κλωνική επέκταση) και τη σύνθεση και έκκριση αντισωμάτων. Ταυτόχρονα, οι κυτταροκίνες που παράγονται από τα βοηθητικά T κύτταρα προσδένονται στους υποδοχείς κυτταροκινών των B λεμφοκυττάρων και προκαλούν περαιτέρω πολλαπλασιασμό τους και παραγωγή Ig. Η προϋπόθεση της αλληλεπίδρασης CD40L-CD40 εξασφαλίζει ότι μόνο τα T και B λεμφοκύτταρα που έρχονται σε φυσική επαφή θα συμμετέχουν σε παραγωγικές αλληλεπιδράσεις. Όπως περιγράφηκε προηγουμένως, τα ειδικά για αντιγόνο λεμφοκύτταρα είναι τα μόνα που αλληλεπιδρούν φυσικά, με αποτέλεσμα να εξασφαλίζεται ότι τα ειδικά για αντιγόνο B κύτταρα θα είναι τα μόνα που θα ενεργοποιηθούν. Τα σήματα των βοηθητικών T κυττάρων διεγείρουν



επίσης τη μεταστροφή τάξης των βαριών αλυσίδων και την ωρίμανση συγγένειας, τις οποίες τυπικά συναντάμε στις αντισωματικές απαντήσεις σε T-εξαρτώμενα πρωτεϊνικά αντιγόνα.

### Μεταστροφή τάξης των βαριών αλυσίδων (ισοτύπου)

Τα βοηθητικά T κύτταρα διεγείρουν τους απογόνους των λεμφοκυττάρων που παράγουν IgM + IgD ώστε να παράγουν διαφορετικές τάξεις βαριών αλυσίδων (ισοτύπους). Η σημασία της μεταστροφής ισοτύπου είναι το ότι δίνει τη δυνατότητα στις χυμικές ανοσοαπαντήσεις κατά μικροοργανισμών να προσαρμόζονται, ώστε να αντιμετωπίζουν τους μικροοργανισμούς αυτούς με τον καλύτερο τρόπο. Για παράδειγμα, ένας σημαντικός αμυντικός μηχανισμός κατά των εξωκυττάρων μορφών των περισσότερων βακτηρίων και ιών είναι η επικάλυψη των μικροοργανισμών με αντισώματα (οψωνινοποίηση) με αποτέλεσμα τη φαγοκυττάρωσή τους από ουδετερόφιλα και μακροφάγα. Στο μηχανισμό αυτό μεσολαβούν καλύτερα τάξεις αντισωμάτων, όπως η IgG1 και η IgG3 (στους ανθρώπους), οι οποίες συνδέονται στους υψηλής συγγένειας Fc υποδοχείς των μακροφάγων που είναι ειδικό για τη γ βαριά αλυσίδα (βλέπε Κεφάλαιο 8). Αντίθετα, οι έλμινθες εξαλείφονται καλύτερα από τα ηωσινόφιλα, επομένως η άμυνα έναντι των παρασίτων αυτών περιλαμβάνει την επικάλυψή τους με αντισώματα με τα οποία θα συνδεθούν τα ηωσινόφιλα. Η τάξη αντισωμάτων που μπορεί να το κάνει αυτό είναι η IgE, επειδή τα ηωσινόφιλα φέρουν υποδοχείς υψηλής συγγένειας για το τμήμα Fc της βαριάς αλυσίδας ε. Έτσι, η αποτελεσματική άμυνα του ξενιστή προϋποθέτει ότι το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να μπορεί να παράγει διαφορετικούς ισοτύπους σε απάντηση σε διάφορους μικροοργανισμούς, παρόλο που όλα τα παρθένα κύτταρα που είναι ειδικά για τους μικροοργανισμούς αυτούς εκφράζουν τους ίδιους αντιγονικούς υποδοχείς, οι οποίοι ανήκουν στους ισοτύπους IgM και IgD. Η ευελιξία αυτή των χυμικών ανοσοαπαντήσεων προσφέρεται από τη διαδικασία της μεταστροφής τάξης των βαριών αλυσίδων.

**Η μεταστροφή των βαριών αλυσίδων ξεκινά από σήματα μέσω του CD40L, και η μεταστροφή σε διαφορετικές τάξεις διεγείρεται από διαφορετικές κυτταροκίνες.** Τα σήματα που απελευθερώνονται από τον CD40L και τις κυτταροκίνες δρουν στα ενεργοποιημένα B κύτταρα και επάγουν τη μεταστροφή τάξης σε ορισμένους από τους απογόνους αυτών των κυττάρων. Σε απουσία του CD40 ή του CD40L, τα B κύτταρα εκκρίνουν μόνο IgM και αδυνατούν να μεταστραφούν στους άλλους ισοτύπους, γεγονός που δείχνει τον βασικό ρόλο αυτού του συνδυασμού υποδοχέα-προσδέτη στη μεταστροφή ισοτύπου. Μεταλλάξεις που απενεργοποιούν το γονίδιο του CD40L, στο χρωμόσωμα X, προκαλούν ένα νόσημα που ονομάζεται **σύνδρομο της φυλοσύνδετης υπερ-IgM** (X-linked hyper-IgM syndrome). Στο νόσημα αυτό, το μεγαλύτερο μέρος των αντισωμάτων στον ορό είναι IgM εξαιτίας της ελαττωματικής μεταστροφής τάξης των βαριών αλυσίδων. Οι ασθενείς εμφανίζουν επίσης διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας κατά ενδοκυττάρων μικροοργανισμών, επειδή ο CD40L είναι σημαντικός και για την T κυτταρική ανοσία (Κεφάλαιο 6). Οι κυτταροκίνες επηρεάζουν την τάξη των ανοσοσφαιρινών στην οποία θα μεταστραφεί ένα B κύτταρο και οι απόγονοί του.

Ο μοριακός μηχανισμός της μεταστροφής τάξης των βαριών αλυσίδων έχει κατανοηθεί με ακρίβεια. B κύτταρα που παράγουν IgM και δεν έχουν υποστεί μεταστροφή, περιέχουν στο γενετικό τόπο των βαριών αλυσίδων των ανοσοσφαιρινών τους ένα ανασυνδυασμένο γονίδιο VDJ κοντά στο πρώτο σύμπλεγμα της σταθερής περιοχής, το οποίο είναι το C $\mu$ . Το mRNA της βαριάς αλυσίδας παράγεται με αποκοπή του VDJ RNA και συρραφή του με το C $\mu$  RNA. Αυτό το mRNA μεταφράζεται για να παράγει τη βαριά αλυσίδα  $\mu$ , η οποία συνδυάζεται με μια ελαφρά αλυσίδα, ώστε να δημιουργηθεί το αντίσωμα IgM. Έτσι, το πρώτο αντίσωμα που παράγεται από τα B κύτταρα είναι IgM. Σήματα από το CD40 και τους υποδοχείς κυτταροκινών διεγείρουν τη μεταγραφή μιας από τις άλλες σταθερές περιοχές που βρίσκονται δεξιά του C $\mu$ . Στο ιντρόνιο που βρίσκεται στην 5' πλευρά κάθε γονιδίου σταθερής περιοχής (εκτός της C $\delta$ ) υπάρχει μια συντηρημένη αλληλουχία νουκλεοτιδίων που ονομάζεται περιοχή μεταστροφής (switch region). Όταν ένα γονίδιο σταθερής περιοχής δεξιά του C $\mu$  είναι μεταγραφικά ενεργό, η περιοχή μεταστροφής στην 5' περιοχή του C $\mu$  ανασυνδυάζεται με την περιοχή μεταστροφής στην 5' περιοχή της συγκεκριμένης σταθερής περιοχής και όλο το ενδιάμεσο DNA εξαλείφεται. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται **ανασυνδυασμός μεταστροφής** (switch recombination). Το ανασυνδυασμένο τμήμα VDJ έρχεται κοντά στην παρακάτω περιοχή C. Το αποτέλεσμα είναι ότι, τα B κύτταρα αρχίζουν να παράγουν μια νέα τάξη βαριάς αλυσίδας (η οποία καθορίζεται από την περιοχή C του αντισώματος) με την ίδια ειδικότητα με τα αρχικά B κύτταρα (αφού η ειδικότητα καθορίζεται από το ανασυνδυασμένο VDJ).

**Οι κυτταροκίνες που παράγονται από τα βοηθητικά T κύτταρα καθορίζουν ποια τάξη βαριάς αλυσίδας παράγεται, επηρεάζοντας το ποιο γονίδιο σταθερής περιοχής θα συμμετάσχει στον ανασυνδυασμό μεταστροφής.** Για παράδειγμα, η παραγωγή αντισωμάτων που οψωνιοποιούν, τα οποία συνδέονται με τον υποδοχέα Fc των φαγοκυττάρων, διεγείρεται από την ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), την χαρακτηριστική κυτταροκίνη των T<sub>H</sub>1 κυττάρων. Τα οψωνιοποιά αντισώματα προάγουν τη φαγοκυττάρωση, που είναι πρόδρομος της θανάτωσης των μικροοργανισμών από τα φαγοκύτταρα. Η IFN-γ είναι μια κυτταροκίνη που ενεργοποιεί τα φαγοκύτταρα και διεγείρει τις μικροβιοκτόνες ιδιότητες των φαγοκυττάρων. Έτσι, οι δράσεις της IFN-γ στα B κύτταρα συμπληρώνουν της δράσεις της στα φαγοκύτταρα. Πολλά βακτήρια και ιοί διεγείρουν απαντήσεις τύπου T<sub>H</sub>1, οι οποίες ενεργοποιούν εκείνους τους δραστικούς μηχανισμούς που είναι αποτελεσματικότεροι στην εξάλειψη των μικροοργανισμών αυτών. Αντίθετα, η μεταστροφή στην τάξη IgE διεγείρεται από την IL-4, την χαρακτηριστική κυτταροκίνη των κυττάρων T<sub>H</sub>2. Η IgE δρα ώστε να εξαλείψει τους έλμινθες, σε συνεργασία με τα ηωσινόφιλα τα οποία ενεργοποιούνται από τη δεύτερη κυτταροκίνη των T<sub>H</sub>2, την IL-5. Όπως αναμένεται, οι έλμινθες επάγουν ισχυρές απαντήσεις T<sub>H</sub>2. Έτσι, η φύση της απάντησης των βοηθητικών T κυττάρων σε ένα μικροοργανισμό, οδηγεί την επακόλουθη αντισωματική απάντηση, έτσι ώστε να είναι η ιδανικότερη για την αντιμετώπιση του συγκεκριμένου μικροοργανισμού. Αυτά είναι πολύ καλά παραδείγματα του πως τα διάφορα συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος ρυθμίζονται συντονισμένα και λειτουργούν μαζί στην άμυνα κατά των διαφόρων τύπων μικροοργανισμών και του πως τα βοηθητικά T κύτταρα λειτουργούν σαν «κεντρικοί» ελεγκτές των ανοσοαπαντήσεων.

Οι τάξεις των αντισωμάτων που παράγονται επηρεάζονται επίσης και από τη θέση της ανοσοαπάντησης. Για παράδειγμα, το αντίσωμα IgA είναι ο κύριος ισότυπος που παράγεται στο λεμφικό ιστό των βλεννογόνων. Πιθανώς, αυτό συμβαίνει επειδή οι βλεννογόνοι περιέχουν μεγάλο αριθμό B κυττάρων ικανών να μεταστραφούν προς την παραγωγή IgA, και βοηθητικά T κύτταρα των οποίων οι κυτταροκίνες διεγείρουν τη μεταστροφή προς IgA. Η IgA είναι η κύρια τάξη αντισωμάτων που εκκρίνεται ενεργά διαμέσου του επιθηλίου των βλεννογόνων (βλέπε Κεφάλαιο 8). Πιθανώς εξαιτίας αυτού οι λεμφικοί ιστοί των βλεννογόνων είναι οι κύριες θέσεις παραγωγής IgA.

### **Ωρίμανση συγγένειας**

**Η ωρίμανση συγγένειας είναι η διαδικασία με την οποία η συγγένεια των αντισωμάτων που παράγονται σε απάντηση σε ένα πρωτεϊνικό αντιγόνο αυξάνεται με την παρατεταμένη ή επαναλαμβανόμενη έκθεση στο αντιγόνο αυτό.** Λόγω της ωρίμανσης συγγένειας, η ικανότητα των αντισωμάτων να συνδέονται σε ένα μικροοργανισμό ή σε ένα αντιγόνο του, αυξάνει όταν η λοίμωξη παρατείνεται ή υποτροπιάζει. Ο μοριακός μηχανισμός της ωρίμανσης συγγένειας προσδιορίστηκε όταν απομονώθηκαν μεμονωμένα (μονοκλωνικά) αντισώματα σε διάφορα στάδια μιας ανοσοαπάντησης σε ένα πρωτεϊνικό αντιγόνο και αναλύθηκαν οι συγγενείς τους προς το αντιγόνο αυτό. Βρέθηκε ότι η συγγένεια του αντισώματος αυξανόταν στην παρατεταμένη ή επαναλαμβανόμενη έκθεση στο αντιγόνο. Η αύξηση αυτή της συγγένειας οφείλεται σε σημειακές μεταλλάξεις στις περιοχές V, και ειδικά στις υπερμεταβλητές περιοχές πρόσδεσης αντιγόνου, των αντισωμάτων. Η ωρίμανση συγγένειας συμβαίνει μόνο στις απαντήσεις σε T-εξαρτώμενα πρωτεϊνικά αντιγόνα, υποδεικνύοντας ότι τα T βοηθητικά κύτταρα είναι πολύ σημαντικά στη διαδικασία αυτή. Τα ευρήματα αυτά δημιουργούν δύο δύσκολα ερωτήματα – πως τα B κύτταρα υφίστανται μεταλλάξεις στο γονίδιο της Ig και πως επιλέγονται τα B κύτταρα υψηλής συγγένειας (δηλαδή τα χρησιμότερα) ώστε να γίνονται προοδευτικά περισσότερα;

**Η ωρίμανση συγγένειας συμβαίνει στα βλαστικά κέντρα των λεμφοζιδίων και είναι το αποτέλεσμα σωματικών υπερμεταλλάξεων των γονιδίων της Ig στα διαιρούμενα B κύτταρα, ακολουθούμενη από την επιλογή των B κυττάρων υψηλής συγγένειας από το αντιγόνο που παρουσιάζεται από τα λεμφοζιδιακά δένδριτικά κύτταρα.** Ορισμένοι από τους απογόνους των ενεργοποιημένων B λεμφοκυττάρων εισέρχονται στα λεμφοζίδια και σχηματίζουν τα βλαστικά κέντρα. Μέσα σε αυτά τα βλαστικά κέντρα, τα B κύτταρα πολλαπλασιάζονται ταχύτατα, με ένα χρόνο διπλασιασμού 6 ωρών, έτσι ώστε ένα κύτταρο να μπορεί να παράγει περίπου 5000 απογόνους σε μία εβδομάδα. (Η ονομασία «βλαστικά κέντρα» προήλθε από τη μορφολογική παρατήρηση ότι ορισμένα λεμφοζίδια περιέχουν ελαφρά χρωματισμένα κέντρα, και η ελαφριά χρώση είναι αποτέλεσμα του μεγάλου αριθμού κυττάρων που διαιρούνται, πολλά από τα οποία πεθαίνουν). Στη διάρκεια του πολλαπλασιασμού, τα γονίδια της Ig των B κυττάρων υπόκεινται σε σημειακές μεταλλάξεις. Η συχνότητα των

μεταλλάξεων στα γονίδια της Ig υπολογίζεται γύρω στη μία ανά  $10^3$  ζεύγη βάσεων ανά κύτταρο και ανά κυτταρική διαίρεση, δηλαδή χίλιες φορές περισσότερο από τη συχνότητα μεταλλάξεων των περισσότερων άλλων γονιδίων. Για το λόγο αυτό, η μετάλλαξη στο γονίδιο Ig ονομάζεται **σωματική υπερμετάλλαξη** (somatic hypermutation). Οι εκτεταμένες αυτές μεταλλάξεις έχουν σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία διαφορετικών κλώνων Β κυττάρων των οποίων τα μόρια Ig μπορούν να προσδένονται με συγγένεια που ποικίλλει ευρέως, στο αντιγόνο που προκάλεσε την απάντηση. Τα Β κύτταρα των βλαστικών κέντρων πεθαίνουν με απόπτωση εκτός αν διασωθούν από την αναγνώριση του αντιγόνου. Ενώ στα βλαστικά κέντρα γίνεται η σωματική υπερμετάλλαξη των γονιδίων της Ig, το αντίσωμα που είχε εκκριθεί νωρίτερα στη διάρκεια της ανοσοαπάντησης, προσδένεται με το υπόλοιπο αντιγόνο. Τα συμπλέγματα αντιγόνου-αντισώματος που σχηματίζονται μπορούν να ενεργοποιήσουν το συμπλήρωμα. Τα συμπλέγματα αυτά παρουσιάζονται από τα κύτταρα που ονομάζονται **λεμφοζιδιακά δένδριτικά κύτταρα** (follicular dendritic cells), τα οποία βρίσκονται στα βλαστικά κέντρα και εκφράζουν υποδοχείς για το τμήμα Fc των αντισωμάτων και για παράγωγα του συμπληρώματος, που και οι δύο βοηθούν στην παρουσίαση των συμπλεγμάτων αντιγόνου-αντισώματος. Έτσι, τα Β κύτταρα που έχουν υποστεί σωματική υπερμετάλλαξη έχουν μια ευκαιρία να προσδεθούν στο αντιγόνο στα λεμφοζιδιακά δένδριτικά κύτταρα και να διασωθούν από το θάνατο. Καθώς εξελίσσεται η ανοσοαπάντηση ή με επαναλαμβανόμενη ανοσοποίηση, η ποσότητα του αντισώματος που παράγεται αυξάνεται. Αποτέλεσμα αυτού είναι η ποσότητα του διαθέσιμου αντιγόνου να μειώνεται. Τα Β κύτταρα που επιλέγονται να επιβιώσουν πρέπει να είναι ικανά να προσδεθούν στο αντιγόνο σε όλο και χαμηλότερες συγκεντρώσεις αντιγόνου και αυτό το πετυχαίνουν τα κύτταρα που φέρουν αντιγονικούς υποδοχείς όλο και μεγαλύτερης συγγένειας. Τα επιλεγμένα Β κύτταρα εγκαταλείπουν το βλαστικό κέντρο και εκκρίνουν αντισώματα, με αποτέλεσμα την αυξανόμενη συγγένεια των αντισωμάτων που παράγονται καθώς η ανοσοαπάντηση εξελίσσεται.

Τα διάφορα στάδια των αντισωματικών απαντήσεων σε Τ-εξαρτώμενα πρωτεϊνικά αντιγόνα εξελίσσονται διαδοχικά και σε διαφορετικά ανατομικά διαμερίσματα των λεμφικών οργάνων. Τα ώριμα, παρθένα Β λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν αντιγόνα στα λεμφοζιδια και μεταναστεύουν για να συναντήσουν βοηθητικά Τ κύτταρα στα όρια των λεμφοζιδίων. Η διεπιφάνεια μεταξύ των πλουσίων σε Β κύτταρα και των πλουσίων σε Τ κύτταρα ζωνών είναι το σημείο όπου γίνεται ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση των Β κυττάρων προς κύτταρα που παράγουν αντισώματα. Τα κύτταρα που εκκρίνουν αντισώματα και που αναπτύσσονται σαν συνέπεια αυτής της αλληλεπίδρασης, παραμένουν στα λεμφικά όργανα, συνήθως έξω από τα πλούσια σε Β κύτταρα λεμφοζιδια, ενώ τα εκκρινόμενα αντισώματα εισέρχονται στο αίμα. Ορισμένα από τα κύτταρα που παράγουν αντισώματα φαίνεται να μεταναστεύουν προς το μυελό των οστών, όπου μπορεί να παραμείνουν για μήνες ή έτη, συνεχίζοντας να παράγουν αντισώματα ακόμα και αφού το αντιγόνο έχει εξαλειφθεί. Υπολογίζεται ότι, πάνω από τα μισά αντισώματα στο αίμα ενός υγιούς ενήλικα παράγονται από αυτά τα μακρόβια κύτταρα, και έτσι τα κυκλοφορούντα αντισώματα εκφράζουν το ιστορικό των εκθέσεων σε αντιγόνο του κάθε ατόμου. Τα αντισώματα αυτά προσφέρουν ένα επίπεδο άμεσης προστασίας αν το αντιγόνο (μικροοργανισμός ή τοξίνη) εισέλθει ξανά στον οργανισμό. Η μεταστροφή τάξης των βαριών αλυσίδων ξεκινάει επίσης εκτός των λεμφιδίων. Η ωρίμανση συγγένειας και πιθανώς η επιπλέον μεταστροφή τάξεων, γίνεται στα βλαστικά κέντρα που δημιουργούνται στα λεμφοζιδια. Όλα τα γεγονότα αυτά μπορεί να συμβούν μέσα σε μία εβδομάδα από την έκθεση στο αντιγόνο. Ένα κλάσμα των ενεργοποιημένων Β κυττάρων, τα οποία είναι συχνά απόγονοι υψηλής συγγένειας Β κυττάρων που έχουν υποστεί μεταστροφή τάξης, δε διαφοροποιούνται σε κύτταρα ενεργά που εκκρίνουν αντισώματα αλλά γίνονται **κύτταρα μνήμης** (memory cells). Τα κύτταρα μνήμης δεν εκκρίνουν αντισώματα αλλά κυκλοφορούν στο αίμα και επιβιώνουν για μήνες ή έτη χωρίς επιπλέον έκθεση στο αντιγόνο, παραμένοντας έτοιμα να αποκριθούν γρήγορα αν έλθουν και πάλι σε επαφή με το αντιγόνο.

## Αντισωματικές απαντήσεις σε Τ-ανεξάρτητα αντιγόνα

Οι πολυσακχαρίτες, τα λιπίδια και άλλα μη πρωτεϊνικά αντιγόνα εκλύουν αντισωματικές απαντήσεις χωρίς τη συμμετοχή των βοηθητικών Τ κυττάρων. Υπενθυμίζεται ότι τα μη πρωτεϊνικά αυτά αντιγόνα δεν μπορούν να προσδεθούν με τα μόρια MHC και επομένως δε μπορούν να αναγνωρισθούν από τα Τ κύτταρα (Κεφάλαιο 3). Πολλά βακτήρια φέρουν κάποια πλούσια σε πολυσακχαρίτες και στην άμυνα κατά των μικροβίων αυτών μεσολαβούν κυρίως αντισώματα που προσδένονται στους πολυσακχαρίτες της κάψας και σημαίνουν τα βακτήρια



ώστε να φαγοκυτταρωθούν. Παρά τη σπουδαιότητα των αντισωματικών απαντήσεων κατά τέτοιων Τ-ανεξάρτητων αντιγόνων, πολύ λίγα γνωρίζουμε για τον τρόπο με τον οποίο επάγονται. Γνωρίζουμε ότι οι αντισωματικές απαντήσεις σε Τ-ανεξάρτητα αντιγόνα διαφέρουν από πολλές απόψεις από τις απαντήσεις κατά πρωτεϊνών, και οι περισσότερες από τις διαφορές αυτές αποδίδονται στο ρόλο των Τ κυττάρων στις αντισωματικές απαντήσεις κατά πρωτεϊνών. Πιστεύεται ότι επειδή τα πολυσακχαρικά και τα λιπιδιακά αντιγόνα περιέχουν συχνά πολυσθενείς συστοιχίες του ίδιου επιτόπου, είναι ικανά να διασυνδέσουν πολλούς αντιγονικούς υποδοχείς πάνω σε ένα συγκεκριμένο Β κύτταρο. Η εκτεταμένη αυτή διασύνδεση μπορεί να ενεργοποιήσει τα Β κύτταρα με αρκετή ισχύ ώστε να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίησή τους, χωρίς την προϋπόθεση για βοήθεια από τα Τ κύτταρα. Τα φυσικά πρωτεϊνικά αντιγόνα συνήθως δεν είναι πολυσθενή και ίσως αυτός είναι ο λόγος που δεν επάγουν πλήρεις Β κυτταρικές απαντήσεις από μόνα τους, αλλά εξαρτώνται από τα βοηθητικά Τ κύτταρα για να ξεκινήσουν την παραγωγή αντισώματος.

### **Ρύθμιση των χυμικών ανοσοαπαντήσεων: αντισωματική ανάδραση**

Αφού τα Β λεμφοκύτταρα διαφοροποιηθούν σε κύτταρα που εκκρίνουν αντισώματα και σε κύτταρα μνήμης, ένα μέρος από τα κύτταρα αυτά επιβιώνει για μακρές περιόδους, αλλά τα περισσότερα από τα ενεργοποιημένα Β κύτταρα πεθαίνουν πιθανώς μέσω μιας διαδικασίας προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Η σταδιακή απώλεια των ενεργοποιημένων Β κυττάρων συνεισφέρει στη φυσιολογική εξασθένηση των χυμικών ανοσοαπαντήσεων. Τα Β κύτταρα χρησιμοποιούν επιπλέον ένα ειδικό μηχανισμό για να διακόπτουν την παραγωγή αντισωμάτων. Καθώς το IgG αντίσωμα παράγεται και εισέρχεται στο αίμα, το αντίσωμα προσδένεται στο αντιγόνο που είναι ακόμα διαθέσιμο στο αίμα, σχηματίζοντας ανοσοσυμπλέγματα. Τα Β κύτταρα που είναι ειδικά για το αντιγόνο μπορούν να προσδένονται στο αντιγονικό τμήμα του ανοσοσυμπλέγματος μέσω των υποδοχέων Ig που έχουν. Ταυτόχρονα, η «ουρά» Fc του προσδεμένου IgG αντισώματος μπορεί να αναγνωρισθεί από ένα υποδοχέα Fc που εκφράζεται στα Β κύτταρα. Ο υποδοχέας Fc μεταβιβάζει αρνητικά σήματα, τερματίζοντας έτσι τις Β κυτταρικές απαντήσεις. Η διαδικασία αυτή, στην οποία το αντίσωμα που προσδένεται στο αντιγόνο αναστέλλει την περαιτέρω παραγωγή αντισώματος, ονομάζεται **αντισωματική ανάδραση** (antibody feedback). Αυτή έχει σαν αποτέλεσμα τον τερματισμό των χυμικών ανοσοαπαντήσεων όταν έχουν παραχθεί επαρκείς ποσότητες αντισωμάτων.

### **Περίληψη**

- Στη χυμική ανοσία μεσολαβούν αντισώματα, τα οποία εξουδετερώνουν και βοηθούν στην εξάλειψη των εξωκυττάρων μικροοργανισμών και των τοξινών τους.
- Οι χυμικές ανοσοαπαντήσεις ξεκινούν με την αναγνώριση αντιγόνων από τους ειδικούς υποδοχείς ανοσοσφαιρίνης (Ig) των παρθένων Β κυττάρων. Η πρόσδεση στο αντιγόνο διασυνδέει τους υποδοχείς Ig των ειδικών Β κυττάρων, με επακόλουθη μεταβίβαση βιοχημικών σημάτων προς το εσωτερικό των Β κυττάρων μέσω πρωτεϊνών μεταβίβασης σήματος συνδεδεμένων με τον υποδοχέα Ig. Ένα προϊόν αποικοδόμησης της πρωτεΐνης του συμπληρώματος C3 αναγνωρίζεται από ένα υποδοχέα στα Β κύτταρα, προσφέροντας το «δεύτερο» σήμα για την ενεργοποίηση των Β κυττάρων. Τα σήματα αυτά προκαλούν την κλωνική επέκταση των Β κυττάρων, τη χαμηλού βαθμού έκκριση IgM και άλλες αλλαγές που προετοιμάζουν τα Β κύτταρα να αποκριθούν στη βοήθεια των Τ κυττάρων.
- Τα πρωτεϊνικά αντιγόνα ενεργοποιούν τα CD4<sup>+</sup> βοηθητικά Τ κύτταρα, τα οποία διεγείρουν τις Β κυτταρικές απαντήσεις. Τα Β λεμφοκύτταρα που είναι ειδικά για ένα αντιγόνο δεσμεύουν, μεταφέρουν στο εσωτερικό τους και επεξεργάζονται το αντιγόνο αυτό και παρουσιάζουν πάνω στο τάξης II MHC πεπτιδία του αντιγόνου στα βοηθητικά Τ κύτταρα με ειδικότητα για το ίδιο αντιγόνο. Τα βοηθητικά Τ κύτταρα εκφράζουν CD40L και εκκρίνουν κυτταροκίνες, που συνεργάζονται ώστε να διεγείρουν τον έντονο πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των Β κυττάρων.
- Ο συνδυασμός του CD40L και των κυτταροκινών επίσης επάγει τη μεταστροφή τάξης των βαριών αλυσίδων. Διαφορετικές κυτταροκίνες επάγουν τη μεταστροφή σε διαφορετικές τάξεις αντισωμάτων, δίνοντας στο ανοσοποιητικό σύστημα την ικανότητα να απαντά με τον πιο αποτελεσματικό τρόπο σε διάφορους τύπους μικροοργανισμών.

- Με την παρατεταμένη ή επαναλαμβανόμενη έκθεση σε πρωτεϊνικά αντιγόνα, ορισμένα ενεργοποιημένα B κύτταρα μεταναστεύουν μέσα στα λεμφοζύδια και σχηματίζουν βλαστικά κέντρα. Εκεί, τα B κύτταρα πολλαπλασιάζονται ταχύτατα και τα τμήματα V των γονιδίων των ανοσοσφαιρινών υφίστανται εκτεταμένες σωματικές μεταλλάξεις. Το αντιγόνο και το εκκρινόμενο αντίσωμα σχηματίζουν συμπλέγματα που παρουσιάζονται από τα λεμφοζυδιακά δενδρική κύτταρα στα βλαστικά κέντρα. Τα B κύτταρα που αναγνωρίζουν το αντιγόνο με υψηλή συγγένεια επιλέγονται να επιβιώσουν, δημιουργώντας έτσι την ωρίμανση συγγένειας της αντισωματικής απάντησης.
- Οι πολυσακχαρίτες, τα λιπίδια και άλλα μη πρωτεϊνικά αντιγόνα ονομάζονται T-ανεξάρτητα αντιγόνα επειδή μπορούν να προκαλέσουν αντισωματικές απαντήσεις χωρίς τη βοήθεια των T κυττάρων. Τα περισσότερα T-ανεξάρτητα αντιγόνα περιέχουν πολλαπλούς πανομοιότυπους επιτόπους οι οποίοι μπορούν να διασυνδέσουν πολλούς υποδοχείς Ig σε ένα B κύτταρο, δίνοντας στα B κύτταρα σήματα που είναι επαρκή ακόμα και αν λείπει η ενεργοποίηση των βοηθητικών T κυττάρων. Οι αντισωματικές απαντήσεις σε T-ανεξάρτητα αντιγόνα εμφανίζουν μικρότερου βαθμού μεταστροφή τάξης των βαριών αλυσίδων και ωρίμανση συγγένειας σχετικά με τις απαντήσεις σε T-εξαρτώμενα πρωτεϊνικά αντιγόνα.
- Τα εκκρινόμενα αντισώματα σχηματίζουν ανοσοσυμπλέγματα με το υπόλοιπο αντιγόνο και διακόπτουν την ενεργοποίηση των B κυττάρων δεσμεύοντας έναν ανασταλτικό υποδοχέα Fc στα B κύτταρα.