

ΟΡΙΣΜΕΝΕΣ ΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΕΙΣ

- Λεμφοκύτταρα \neq Λευκοκύτταρα
- T,B λεμφοκύτταρα = T,B κύτταρα
- CD4⁺ = Th = βοηθητικά T κύτταρα
- CD8⁺ = Tc \rightarrow CTL = T_{CTL} = κυτταροτοξικά T κύτταρα
- Κύτταρα: κύτταρα του οργανισμού (όχι μικρόβια)
- Φαγοκύτταρα > Μακροφάγα (Μφ)

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

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

ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΟΣΙΑ

ΑΝΤΙΓΟΝΟ

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

ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ανοσία (T κύτταρα για ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς)

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

ΧΥΜΙΚΗ ανοσία (B κύτταρα → αντισώματα για εξωκυττάρια αντιγόνα)

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

ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

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

Οι φάσεις των Τ κυτταρικών απαντήσεων

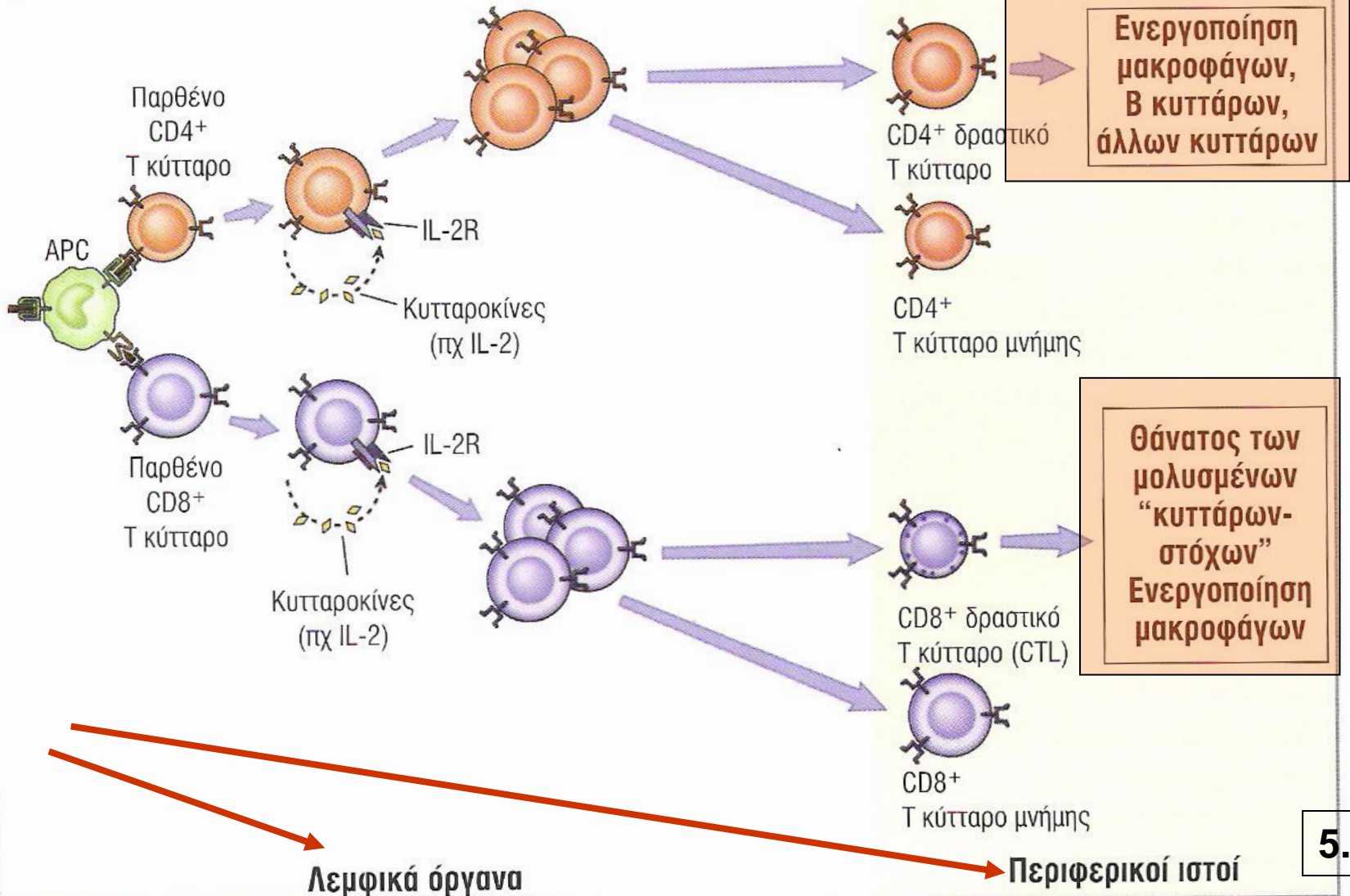
Αναγνώριση του αντιγόνου

Ενεργοποίηση

Κλωνική επέκταση

Διαφοροποίηση

Δραστικές λειτουργίες



Διαφοροποίηση προς δραστικά T κύτταρα

- Η διαφοροποίηση σε δραστικά συνεπάγεται αλλαγές στην **έκφραση γονιδίων**, π.χ. ενεργοποίηση γονιδίων:
 - κυτταροκινών (στα CD4⁺ και CD8⁺)
 - κυτταροτοξικών πρωτεϊνών (στα CD8⁺)
- Τα διαφοροποιημένα T κύτταρα εμφανίζονται 3-4 ημέρες μετά την έκθεση στο αντιγόνο. Εγκαταλείπουν τα περιφερικά λεμφικά όργανα και μεταναστεύουν προς τις εστίες της λοίμωξης όπου συναντούν πάλι τα αντιγόνα που τα διέγειραν

Διαφοροποίηση προς δραστικά T κύτταρα

- Τα CD4+ (βοηθητικά) T κύτταρα διαφοροποιούνται σε δραστικά, παράγοντας μόρια επιφανείας και κυτταροκίνες ώστε να ενεργοποιήσουν τα μακροφάγα και τα B κύτταρα
- Η σημαντικότερη πρωτεΐνη είναι ο CD40 ligand (προσδέτης για το CD40) που αναγνωρίζει το CD40 των μακροφάγων και των B κυττάρων.
- Τα CD4+ (βοηθητικά) T κύτταρα μπορούν να διαφοροποιηθούν σε διακριτές ομάδες δραστικών κυττάρων που ανάλογα με την ομάδα κυτταροκινών που παράγουν επιτελούν κι άλλη λειτουργία

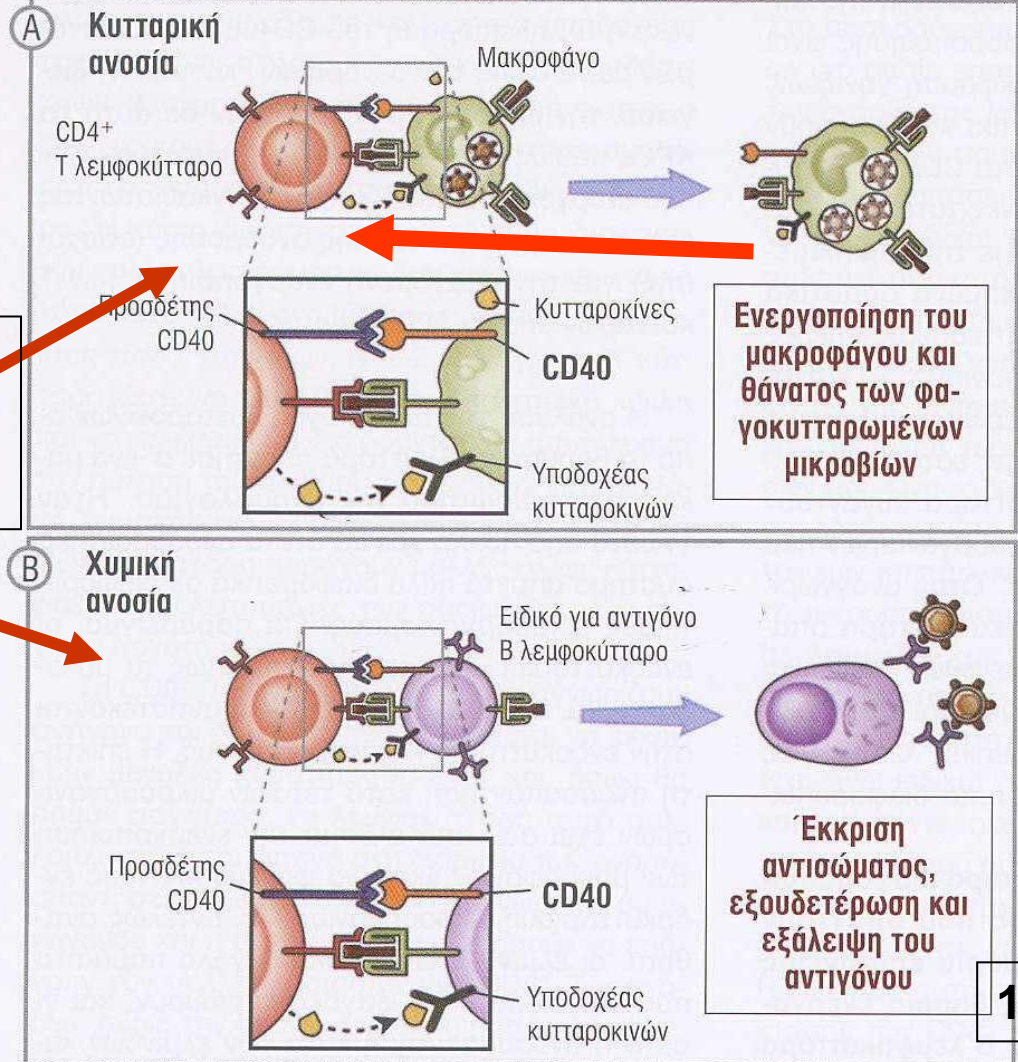
CD40L

(= Συνδέτης CD40)

Βασικός παράγων των δραστικών λειτουργιών των CD4⁺

Τα CD4⁺ T κύτταρα ενεργοποιούν μακροφάγα και B λεμφοκύτταρα

Δραστικές λειτουργίες ενεργοποιημένων μακροφάγων και B λεμφοκυττάρων

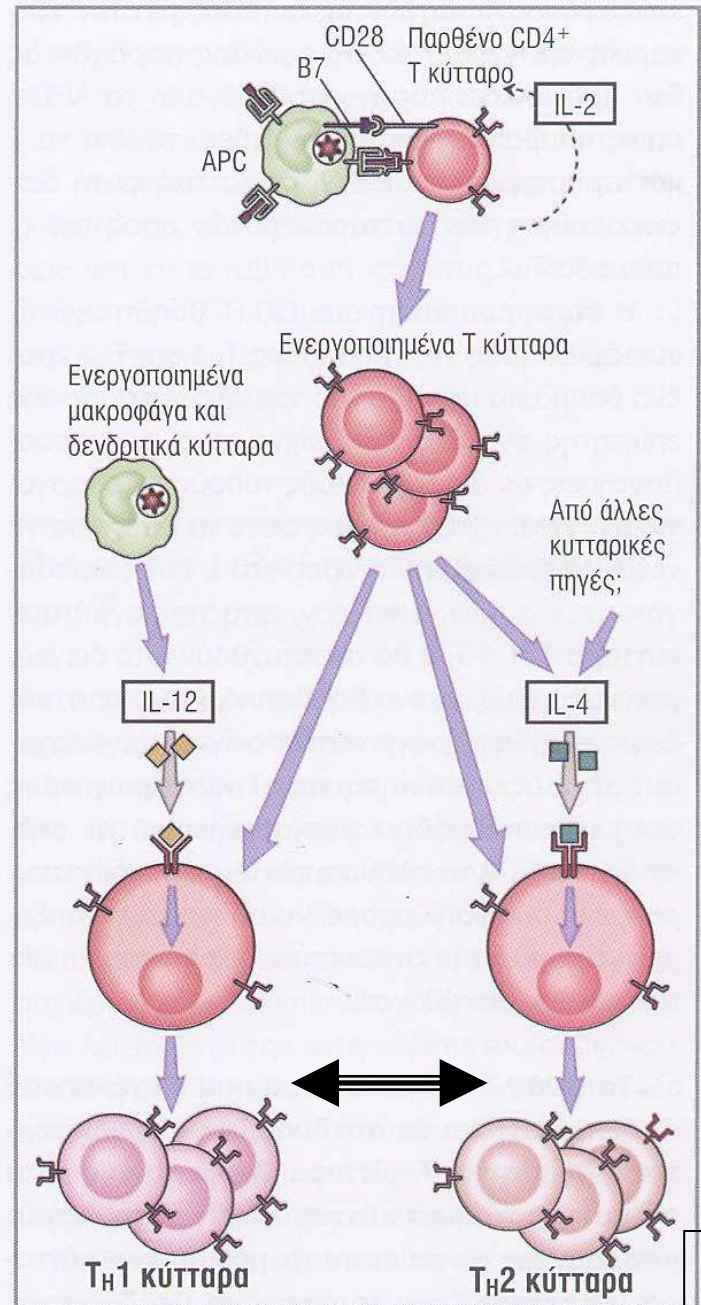


Ο CD40L εμφανίζεται στα διεγερμένα CD4⁺ κύτταρα και ενεργοποιεί τα APC (Μφ, B κύτταρα)

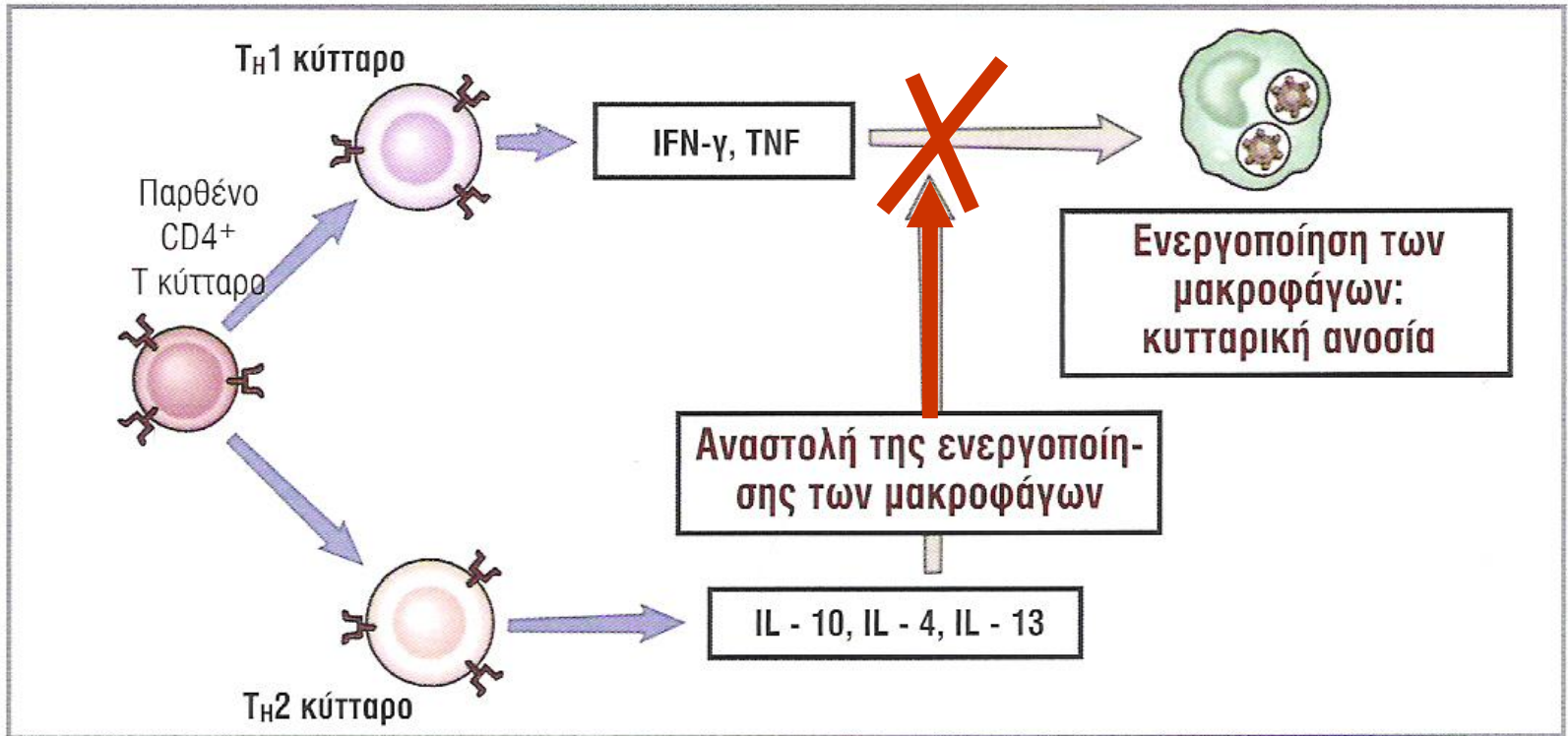
Διαφοροποίηση των παρθένων CD4⁺ T κυττάρων προς δραστικά T_H1 και T_H2 κύτταρα

Τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα ανταποκρίνονται σε πολλά βακτήρια και ιούς παράγοντας την κυτταροκίνη IL-12. 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,

Επιπλέον, από τη στιγμή που τα κύτταρα TH1 και TH2 θα αναπτυχθούν από διεγερμένα από αντιγόνο T κύτταρα, κάθε υποομάδα παράγει κυταροκίνες που ενισχύουν τη διαφοροποίηση των T κυττάρων προς αυτή την υποδομάδα και αναστέλλουν την ανάπτυξη του αντίστροφου πληθυσμού.



Η ισορροπία μεταξύ ενεργοποίησης των T_H1 και T_H2 καθορίζει την έκβαση των ενδοκυττάρων λοιμώξεων



Οι λειτουργίες των T_H1 και T_H2

Γ. Ιδιότητα	T _H 1	T _H 2
Παραγωγή κυτταροκινών: IFN-γ, IL-2, TNF IL-4, IL-5, IL-13 IL-10 IL-3, GM-CSF	+++ - +/- ++	- +++ ++ ++
Εκφραση υποδοχ. κυτταροκινών: β αλυσίδα του IL-12R IL-18R	++ ++	- -
Έκφραση υποδοχέων χημειοκινών: CCR3 CXCR3	+/- ++	++ +/-
Συνδέτες για τις σελεκτίνες E και P	++	+/-
Διέγερση ισοτύπων αντισωμάτων	IgG2a	IgE, IgG1
Ενεργοποίηση μακροφάγων	+++	-
Ενεργοποίηση CD8 ⁺ κυττάρων	+++	-

Οι φάσεις των Τ κυτταρικών απαντήσεων

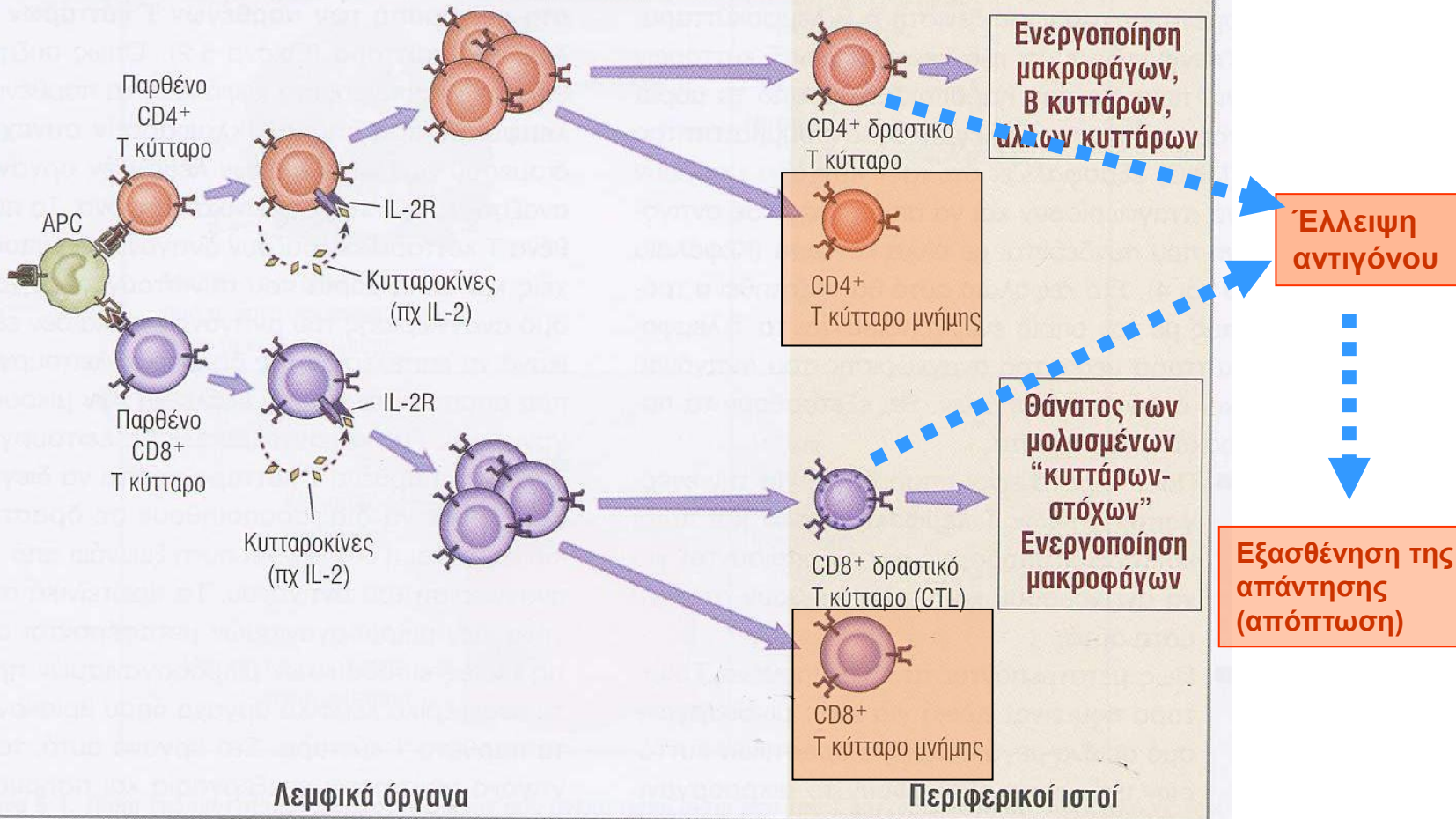
Αναγνώριση του αντιγόνου

Ενεργοποίηση

Κλωνική επέκταση

Διαφοροποίηση

Δραστικές λειτουργίες



Απαιτήσεις για πρόκληση ανοσοαπάντησης. Πως τα T κύτταρα ξεπερνούν τα εμπόδια?

- Τα παρθένα T κύτταρα πρέπει να βρουν το αντιγόνο (→APCs + T στα λεμφικά όργανα).
- Πρέπει ο σωστός τύπος T κυττάρου (CD4⁺ ή CD8⁺) να αποκριθεί στα αντίστοιχα αντιγόνα (→ειδικότητα για MHC II και I, διαχωρισμός των **ΚΥΣΤΙΔΙΑΚΩΝ** και των **ΚΥΤΤΟΣΟΛΙΚΩΝ** αντιγόνων).
- Τα T κύτταρα πρέπει να αλληλεπιδράσουν με τα APCs για αρκετό χρόνο (→μόρια προσκόλλησης).
- Τα T κύτταρα πρέπει να απαντήσουν σε μικροοργανισμούς αλλά όχι σε αβλαβείς πρωτεΐνες (→συνδιεγέρτες).
- Η αναγνώριση του αντιγόνου από λίγα T κύτταρα πρέπει να μετατραπεί σε μια αποτελεσματική απάντηση (→κλωνική επέκταση, ενεργοποίηση).

Η εξασθένιση της ανοσολογικής απάντησης

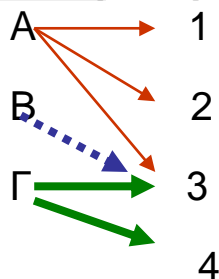
Η ανοσοαπάντηση υποχωρεί 1-2 εβδομάδες μετά την εξάλειψη της λοίμωξης (→απόπτωση των ενεργοποιημένων κυττάρων)

Γενικές ιδιότητες των κυτταροκινών

(διαμεσολαβητές της φλεγμονής και της ανοσίας)

Ιδιότητα	Μηχανισμός
Παράγονται παροδικά σε απόκριση σε αντιγόνο	Τα σήματα από τον TCR και η συνδιέγερση επάγουν μεταγραφή των γονιδίων των κυτταροκινών
Συνήθως δρουν στο ίδιο το κύτταρο που τις παράγει (αυτοκρινής δράση) ή σε γειτονικά κύτταρα (παρακρινής δράση)	Η ενεργοποίηση των T κυττάρων επάγει την έκφραση κυτταροκινών αλλά <u>και</u> υποδοχέων κυτταροκινών
Πλειοτροπισμός : κάθε κυτταροκίνη εμφανίζει πολλαπλές δράσεις	Πολλοί <u>διαφορετικοί τύποι κυττάρων</u> μπορεί να εκφράζουν υποδοχείς για μια συγκεκριμένη κυτταροκίνη
Πλεονασμός : πολλές κυτταροκίνες μπορεί να μοιράζονται την ίδια δράση	Πολλές κυτταροκίνες χρησιμοποιούν <u>την ίδια συντηρημένη οδό μετάδοσης</u> του σήματος

Κυτταροκίνη Δράση



ΔΡΑΣΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ

Πως τα δραστικά T λεμφοκύτταρα:

- εντοπίζουν τους ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος (2η επαφή T \leftrightarrow αντιγόνου);
- εξαλείφουν αυτούς τους μικροοργανισμούς;

ΔΡΑΣΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ: Εξάλειψη των ενδοκυττάρων μικροοργανισμών

- Οι δύο τύποι της κυτταρικής ανοσίας
- Η μετανάστευση των δραστικών T κυττάρων στις εστίες της λοίμωξης (εντόπιση μικροοργανισμών)
- Οι δραστικές λειτουργίες των CD4+ T κυττάρων
 - Ενεργοποίηση των μακροφάγων μέσω των T κυττάρων (T_H1)
 - Ο ρόλος των T_H2 κυττάρων στην κυτταρική ανοσία
- Οι δραστικές λειτουργίες των CD8+ T κυττάρων
- Αντίσταση των παθογόνων μικροοργανισμών στην κυτταρική ανοσία

Η κυτταρική ανοσία έναντι των ενδοκυττάριων μικροοργανισμών

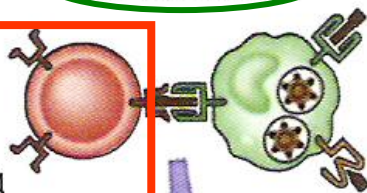
Οι δύο τύποι της κυτταρικής ανοσίας (CD4⁺ & CD8⁺ κύτταρα)

A

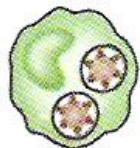
Φαγοκύτταρα με εγκολπωμένα
μικροβια. Μικροβιακά αντιγόνα
στα κυστίδια

CD4⁺ (Th1)

CD4⁺
δραστικά
T κύτταρα
(T_H1 κύτταρα)



Έκκριση κυτταροκινών



Ενεργοποίηση
μακροφάγων ⇒
θάνατος των
εγκολπωμένων
μικροβίων

Φλεγμονή

B

Μολυσμένο κύτταρο
με μικροοργανισμούς
στο κυτταρόπλασμα



CD8⁺
T κύτταρα
(CTLs)

CTL

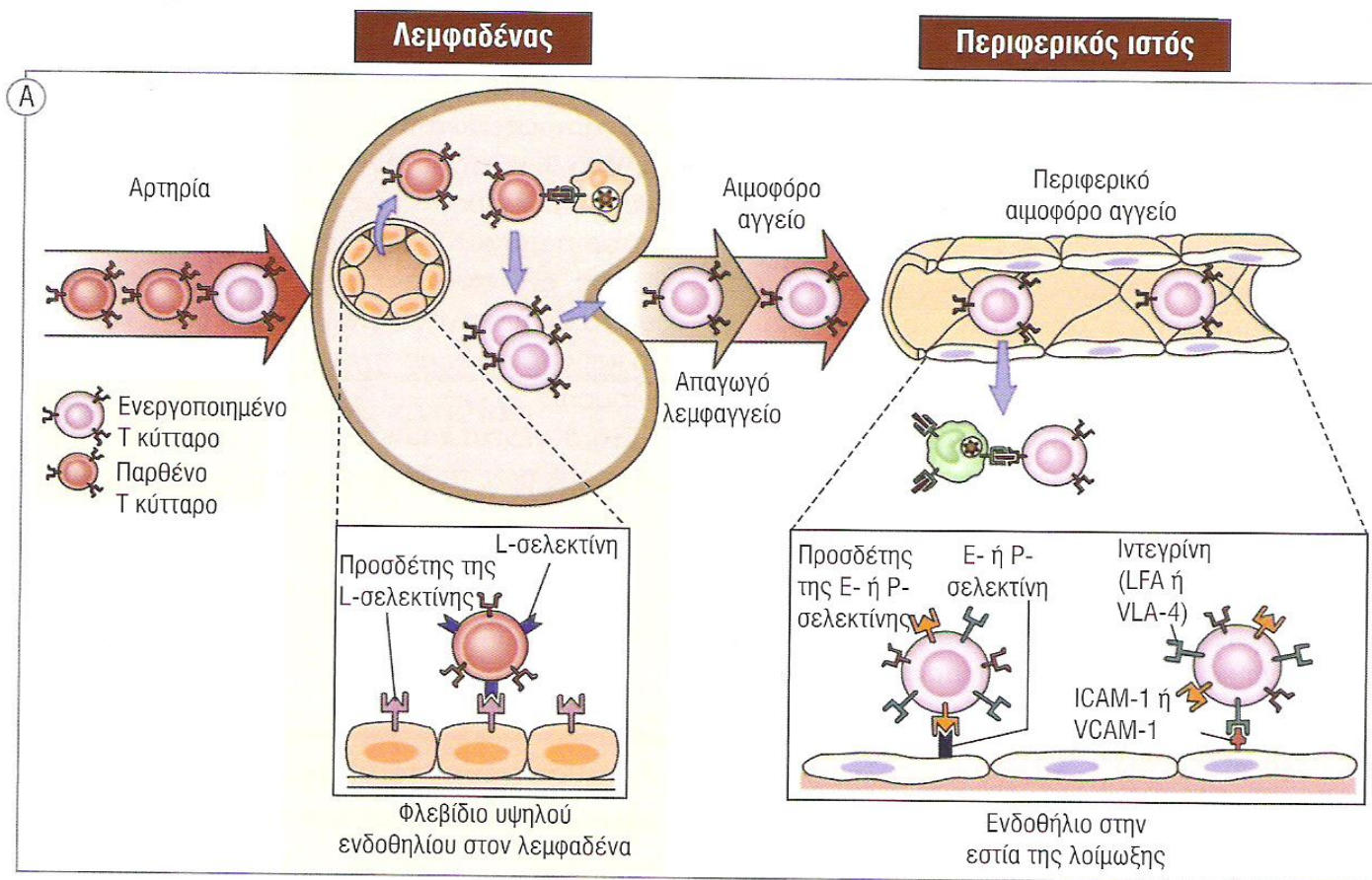


Θάνατος του
μολυσμένου
κυττάρου

Μικροβιακές Λοιμώξεις

- Οι μικροβιακές λοιμώξεις μπορούν να συμβούν παντού μέσα στον οργανισμό. Κάποια παθογόνα μολύνουν κύτταρα του ξενιστή και ζουν μέσα σε αυτά
- Τέτοια παθογόνα (που ζουν μέσα στα κύτταρα) περιλαμβάνουν: 1. βακτήρια και πρωτόζωα που αντιστέκονται σε φονικούς μηχανισμούς των μακροφάγων-φαγοκυττάρων και είναι σε κυστίδια ή στο κυτταρόπλασμα 2. ιούς που επιβιώνουν στο κυτταρόπλασμα
- Τα δραστικά Τ κύτταρα προέρχονται από διεγερμένα Τ κύτταρα σε λεμφαδένες και σπλήνα που πρέπει να μεταναστεύσουν στην εστία της λοίμωξης
- Εκεί τα CD4 αναγνωρίζουν τα πεπτιδικά θραύσματα των μικροοργανισμών που είναι σε κυστίδια (MHC II) και τα CD8 όσους μικροοργανισμούς είναι στο κυτταρόπλασμα (MHC I)
- Η αναγνώριση αυτή ενεργοποιεί τα Τ κύτταρα = **ΕΞΑΛΕΙΨΗ**

Οι διαφορές στη μετανάστευση των παρθένων και των δραστικών T κυττάρων



Τα διαφοροποιημένα T κύτταρα έχουν πλέον μια σειρά από μόρια προσκόλλησης. Κινούνται από τους λεμφαδένες προς την περιφέρεια και με τα μόρια προσκόλλησης συνδέονται σε μόρια στο ενδοθήλιο των περ. ιστών (προσδέτες για σελεκτίνες, ιντεγρίνες κλπ). Στο σημείο της λοίμωξης εκκρίνονται από τα μακροφάγα κυτταροκίνες (ως απάντηση στο παθογόνο) με σημαντικότερες τις TNF και IL-1. Τα μηνύματα αυτά οδηγούν τα T κύτταρα σε έξοδο από το αγγείο

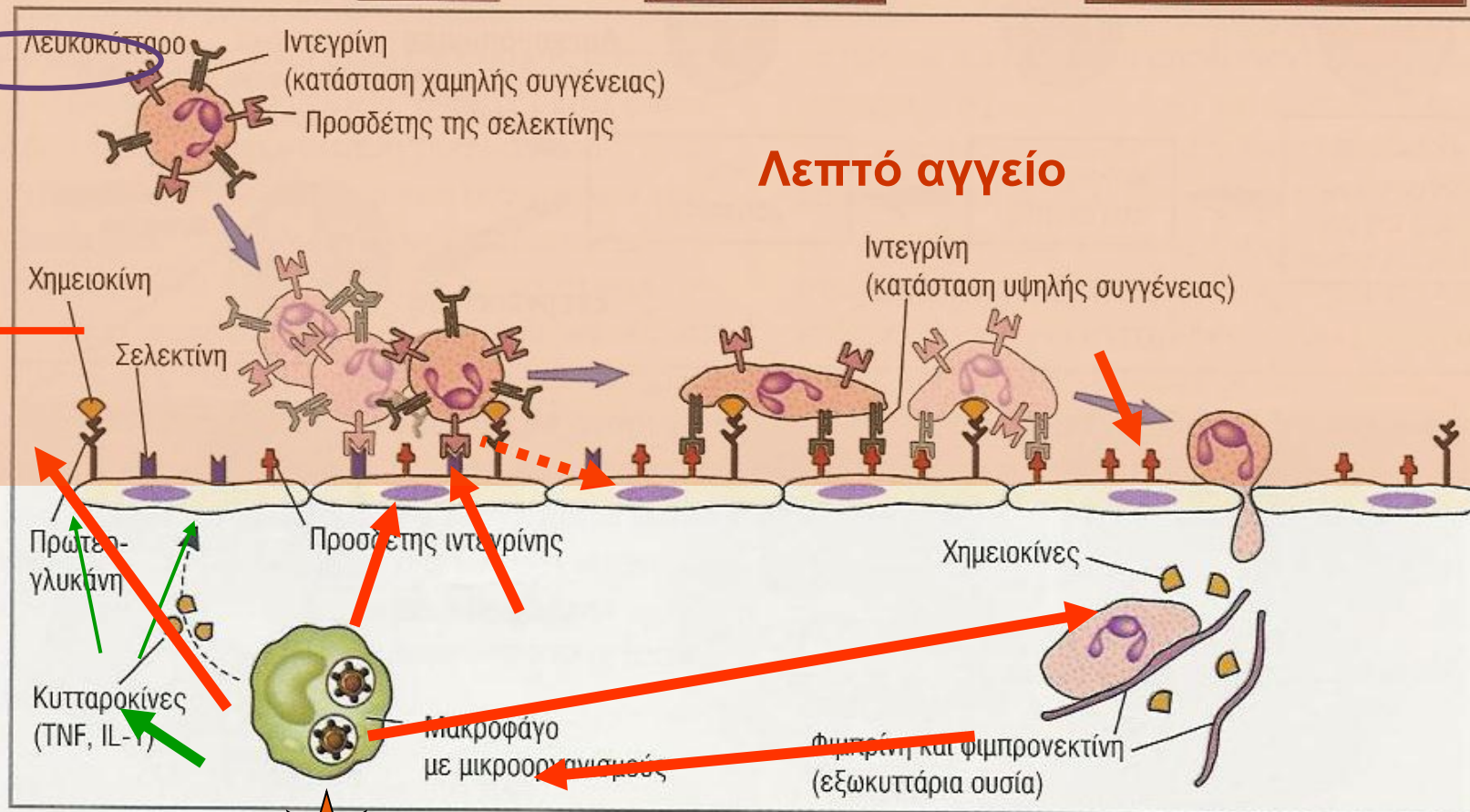
Η μετανάστευση των **Λευκοκυττάρων** στις εστίες της **Λοίμωξης**

Κύλιση

Σταθερή προσκόλληση

Μετανάστευση διαμέσου του ενδοθηλίου

Λεπτό αγγείο

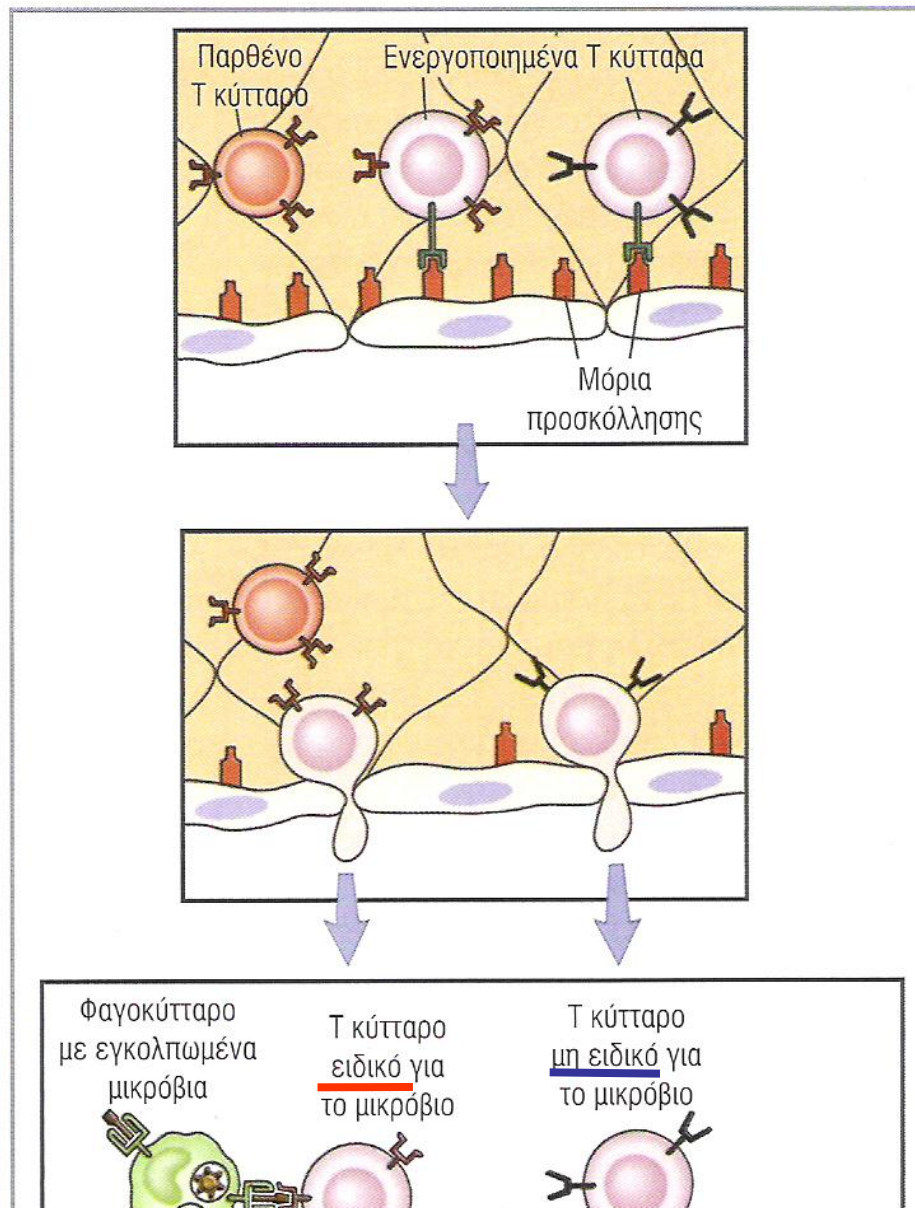


(Μετανάστευση και) εγκατάσταση των ειδικών δραστικών Τ κυττάρων στις εστίες της λοίμωξης

Αυξημένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο στη θέση της λοίμωξης ⇒ σταθερή σύνδεση των ενεργοποιημένων Τ κυττάρων

Όλα Τα δραστικά Τ κύτταρα εισέρχονται στους περιφερικούς ιστούς

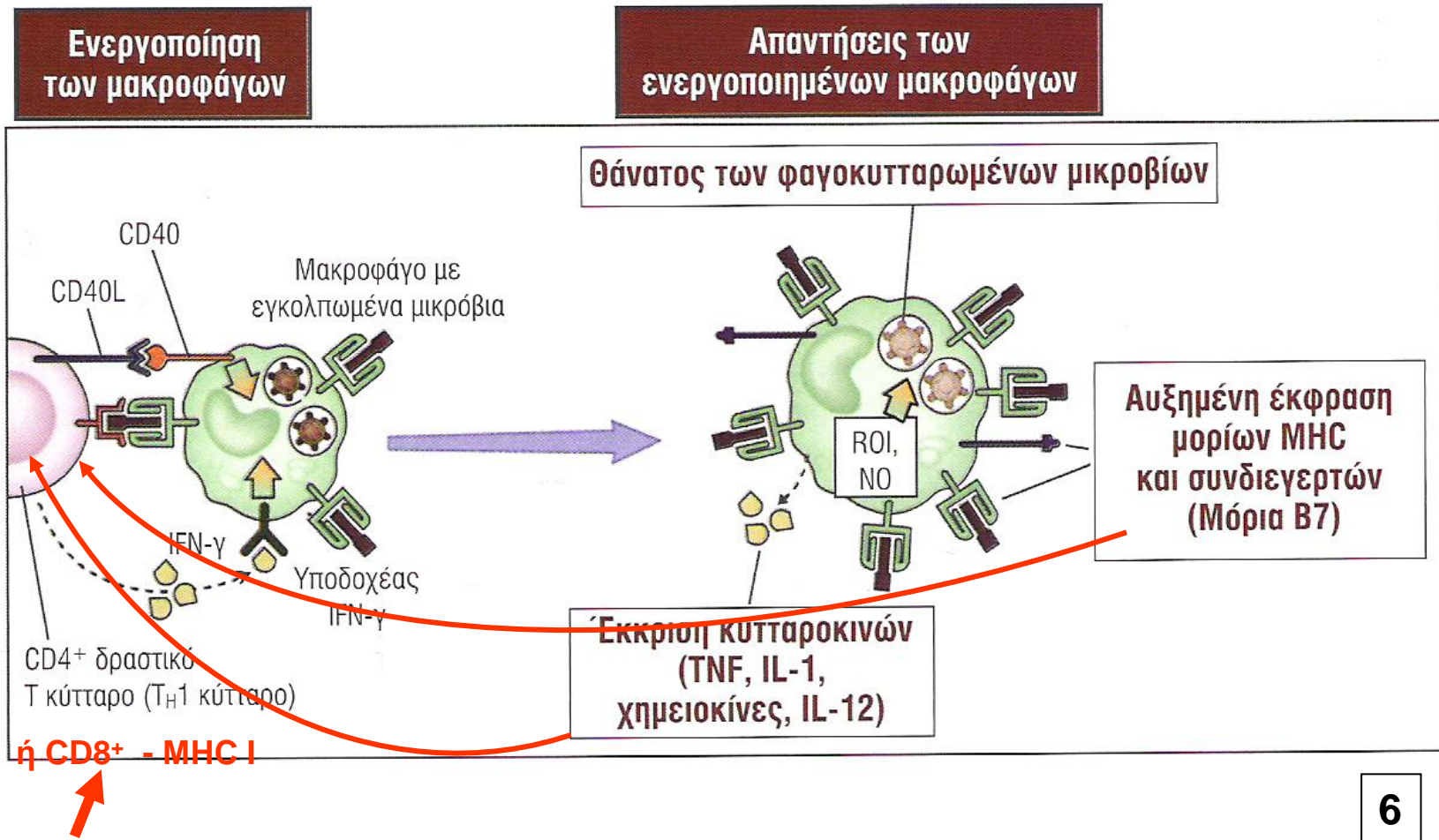
Αναγνώριση του αντιγόνου από Τ κύτταρα ειδικά για το μικρόβιο



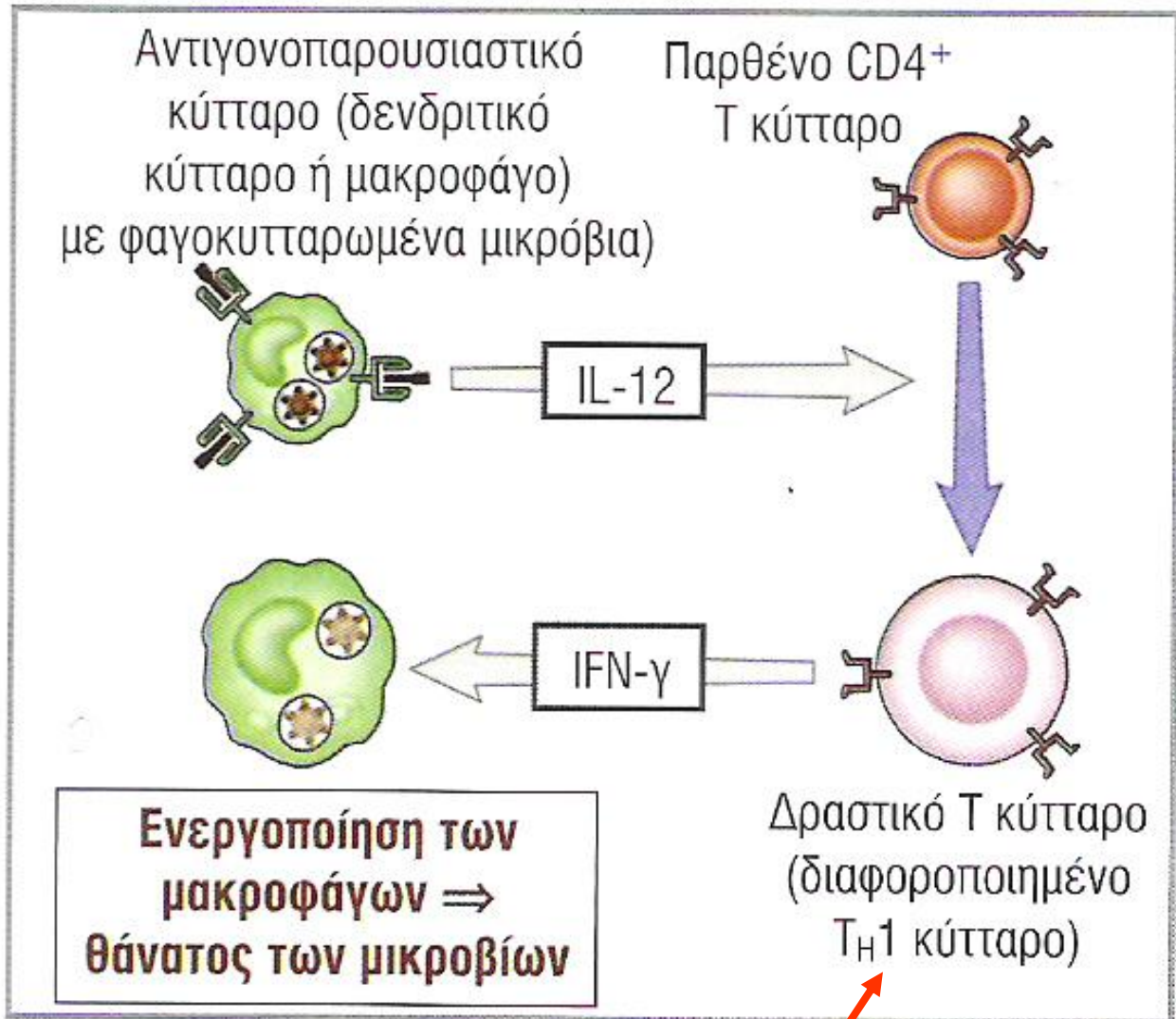
ΔΡΑΣΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ: Εξάλειψη των ενδοκυττάρων μικροοργανισμών

- Οι δύο τύποι της κυτταρικής ανοσίας
- Η μετανάστευση των δραστικών Τ κυττάρων στις εστίες της λοίμωξης (εντόπιση μικροοργανισμών)
- Οι δραστικές λειτουργίες των CD4+ Τ κυττάρων
 - Ενεργοποίηση των μακροφάγων μέσω των Τ κυττάρων (T_H1)
 - Ο ρόλος των T_H2 κυττάρων στην κυτταρική ανοσία
- Οι δραστικές λειτουργίες των CD8+ Τ κυττάρων
- Αντίσταση των παθογόνων μικροοργανισμών στην κυτταρική ανοσία

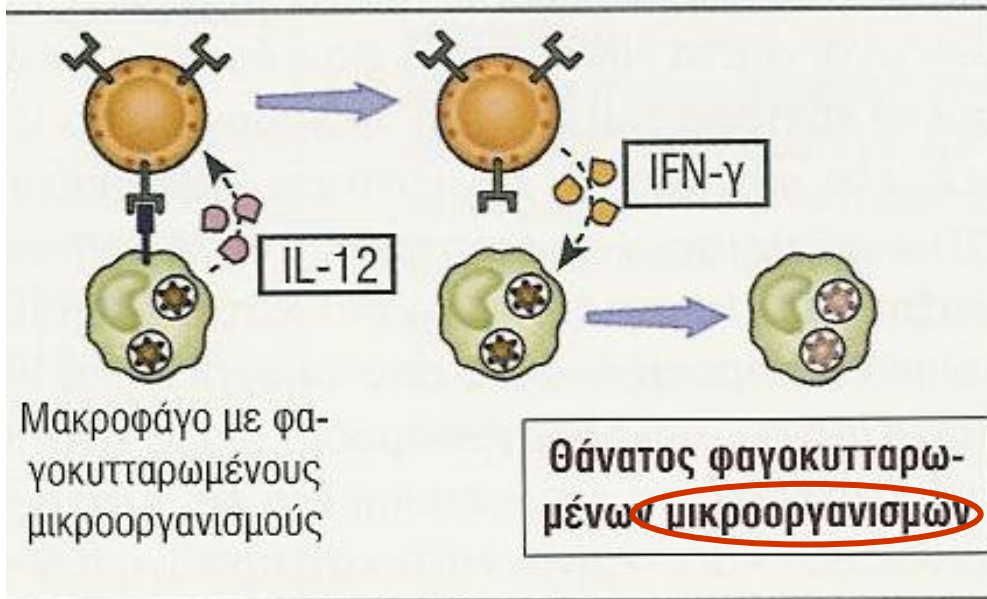
Η αντιγονο-ειδική ενεργοποίηση των μακροφάγων από τα T_H1 κύτταρα (CD40L και INF- γ)



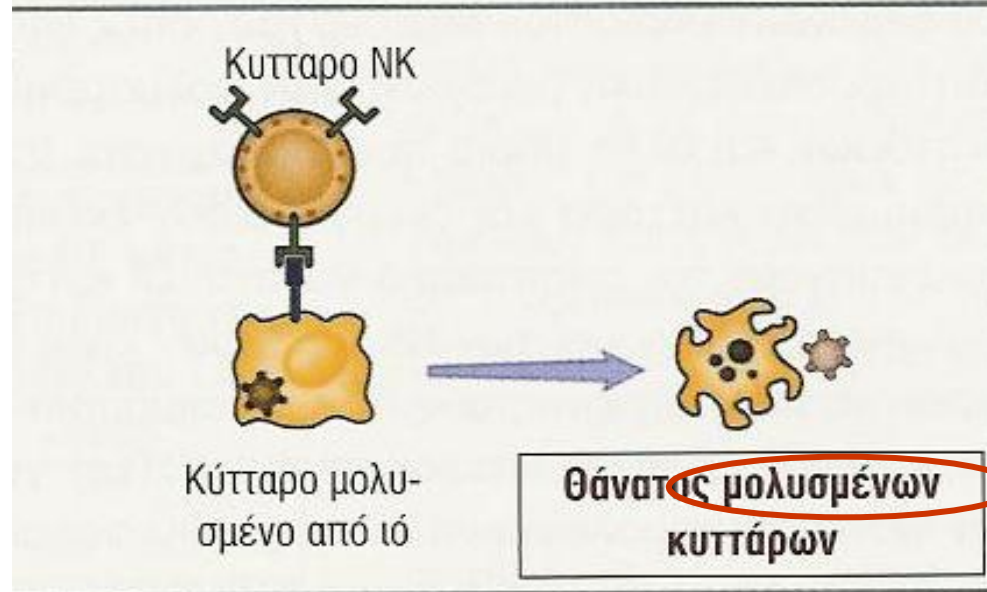
**Αλληλεπιδράσεις μεταξύ T κυττάρων και μακροφάγων
μέσω κυτταροκινών
(συνεργασία φυσικής και επίκτητης ανοσίας)**



Λειτουργίες των NK κυττάρων

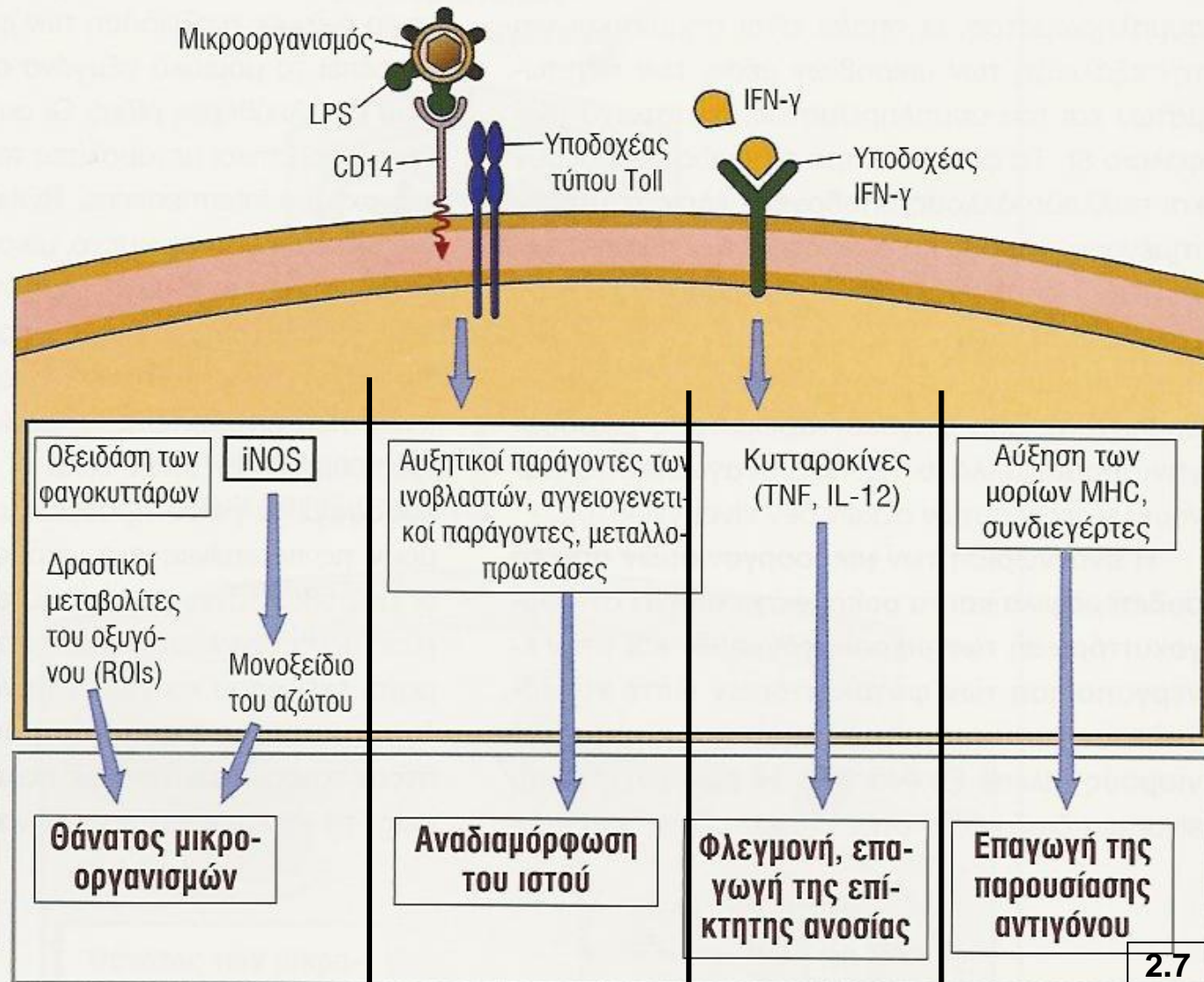


(όπως T_H)



(όπως T_C)

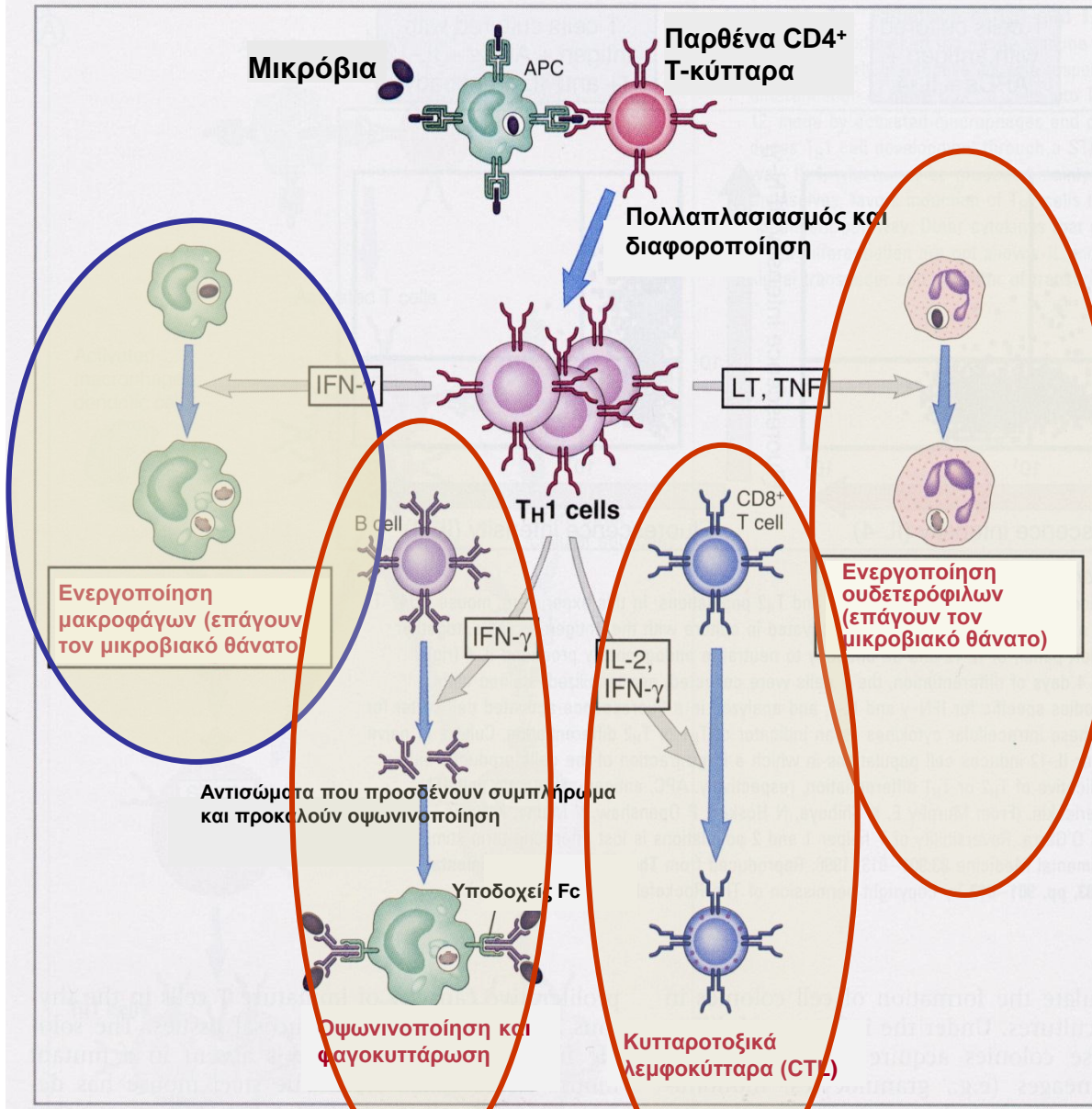
Οι λειτουργίες των ενεργοποιημένων μακροφάγων



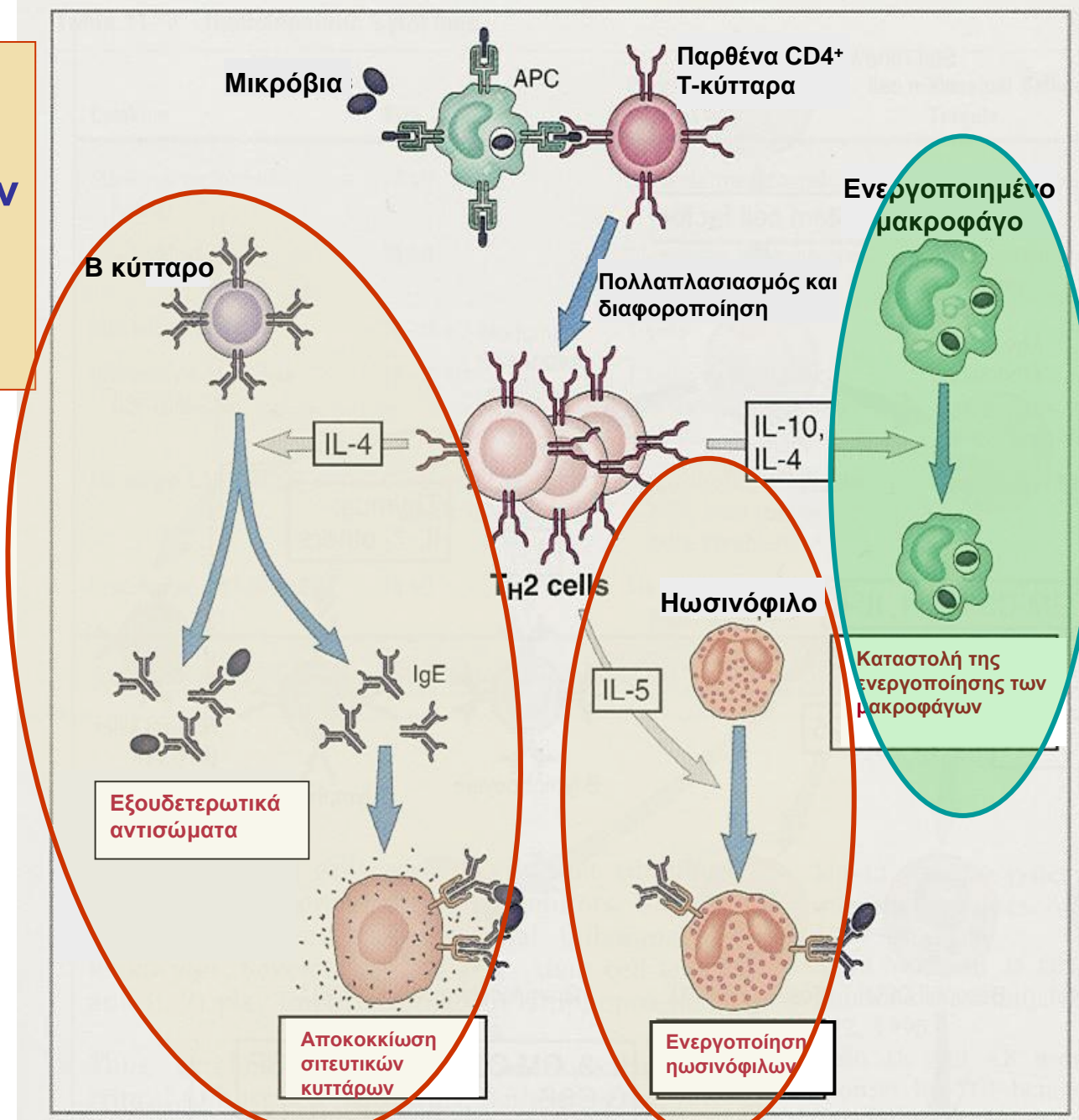
Μόρια που παράγονται στα ενεργοποιημένα μακροφάγα

Δραστικές λειτουργίες των ενεργοποιημένων μακροφάγων

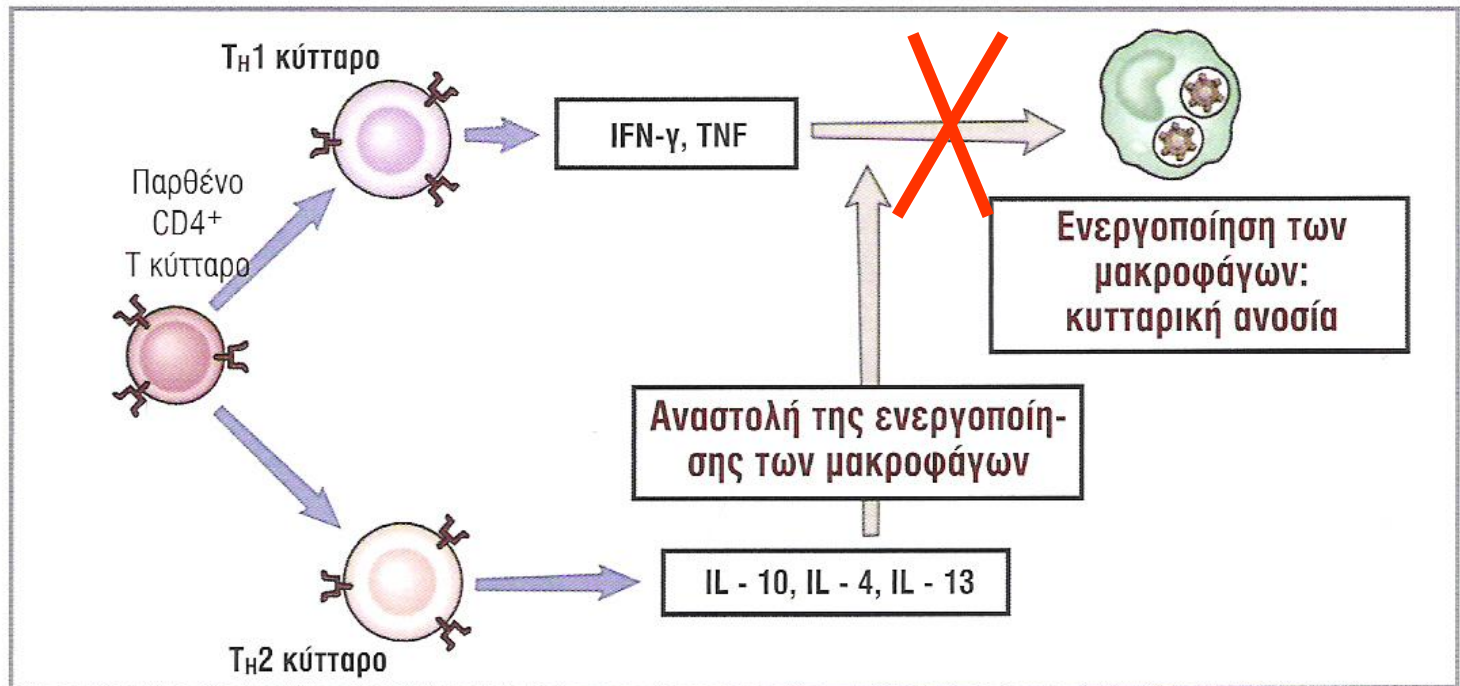
Άλλες λειτουργίες των T_H1 κυττάρων. Ενεργοποίηση των $CD8^+$ και ουδετερόφυλων, παραγωγή οψωνινών



Λειτουργίες των T_H2 κυττάρων



Η ισορροπία μεταξύ ενεργοποίησης των T_H1 και T_H2 καθορίζει την έκβαση των ενδοκυττάρων λοιμώξεων



Λοίμωξη	Απάντηση	Έκβαση
<i>Leishmania major</i>	Τα περισσότερα είδη ποντικών: T _H 1 Ποντικοί BALB/c: T _H 2	Ανάνηψη Διάσπαρτη λοίμωξη
<i>Mycobacterium leprae</i>	Μερικοί ασθενείς: T _H 1 Μερικοί ασθενείς: ελλειμματική T _H 1 ή κυρίαρχη T _H 2	Φυματιώδης λέπρα Λεπρωματώδης λέπρα (μεγάλος αριθμός βακτηριδίων)

ΔΡΑΣΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ: Εξάλειψη των ενδοκυττάρων μικροοργανισμών

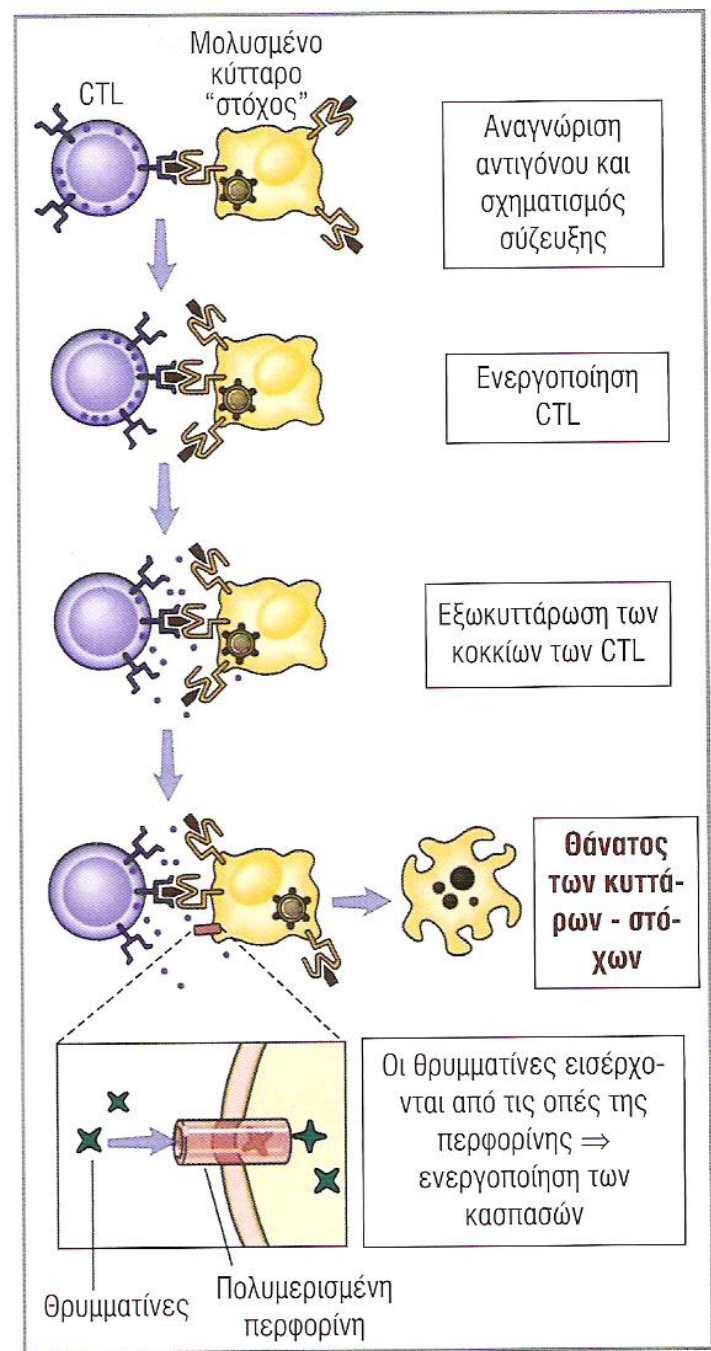
- Οι δύο τύποι της κυτταρικής ανοσίας
- Η μετανάστευση των δραστικών T κυττάρων στις εστίες της λοίμωξης (εντόπιση μικροοργανισμών)
- Οι δραστικές λειτουργίες των CD4+ T κυττάρων
 - Ενεργοποίηση των μακροφάγων μέσω των T κυττάρων (T_H1)
 - Ο ρόλος των T_H2 κυττάρων στην κυτταρική ανοσία
- Οι δραστικές λειτουργίες των CD8+ T κυττάρων
- Αντίσταση των παθογόνων μικροοργανισμών στην κυτταρική ανοσία

Οι μηχανισμοί θανάτου των μολυσμένων **κυττάρων** από τα **CD8⁺** κυτταροτοξικά κύτταρα

Τα **δραστικά** CD8⁺ T κύτταρα αναγνωρίζουν πεπτίδια σε MHC I μόρια, αντιγόνων που είναι διαλυτά στο κυτταρόπλασμα

Τα **δραστικά** CD8⁺ T κύτταρα **δε** χρειάζονται **συνδιέγερση** ούτε βοήθεια από Th κύτταρα. Απλά ενισχύουν τη σύνδεση οι CD8 συνυποδοχείς

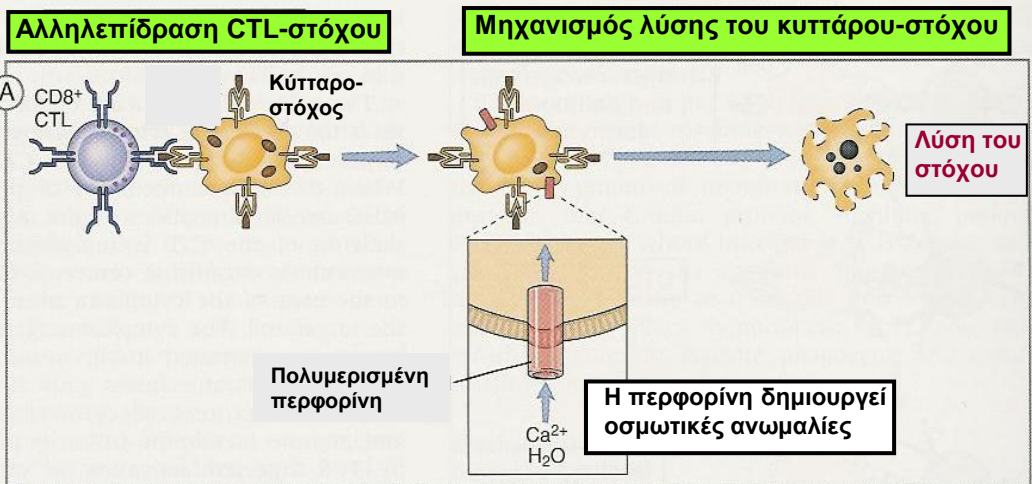
Μετά την ενεργοποίηση και την αναγνώριση, εκκρίνουν το περιεχόμενο των κοκκίων τους με τα οποία θανατώνουν τα κύτταρα.



Οι 3 μηχανισμοί θανάτου των μολυσμένων κυττάρων από τα CTL κύτταρα

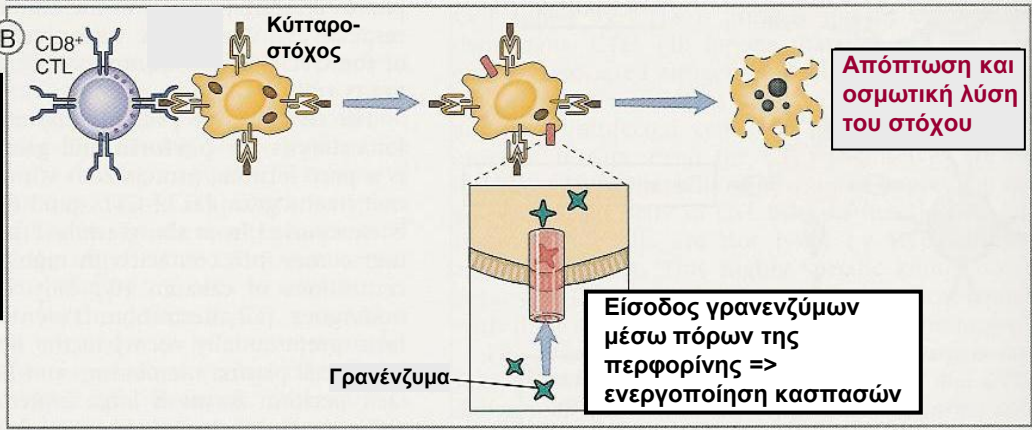
Λύση

Εξωκύτωση κοκκίων => λύση διαμεσολαβούμενη από περφορίνη



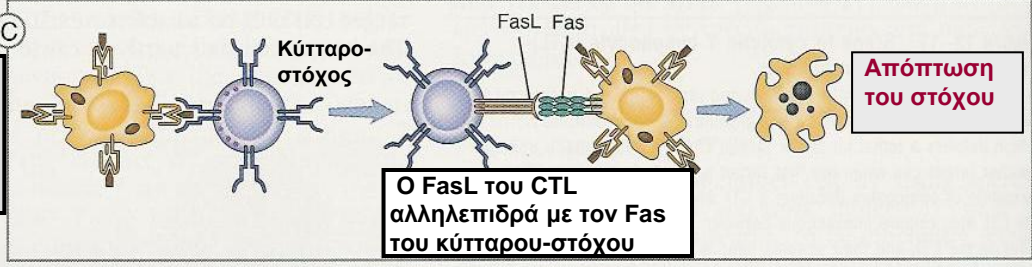
Γρανένζυμα (θρυμματίνες) → απόπτωση

Εξωκύτωση κοκκίων => είσοδος γρανενζύμων => ενεργοποίηση των κασπασών => απόπτωση του στόχου



FasL - Fas → απόπτωση

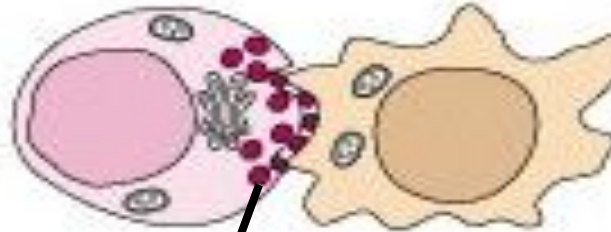
FasL-Fas διαμεσολαβούμενη κυτταρική απόπτωση του στόχου



Σχηματισμός πόρων στο κύτταρο-στόχο

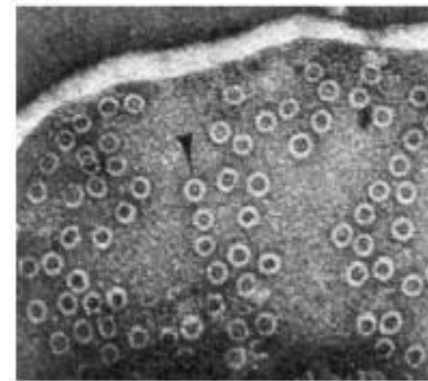
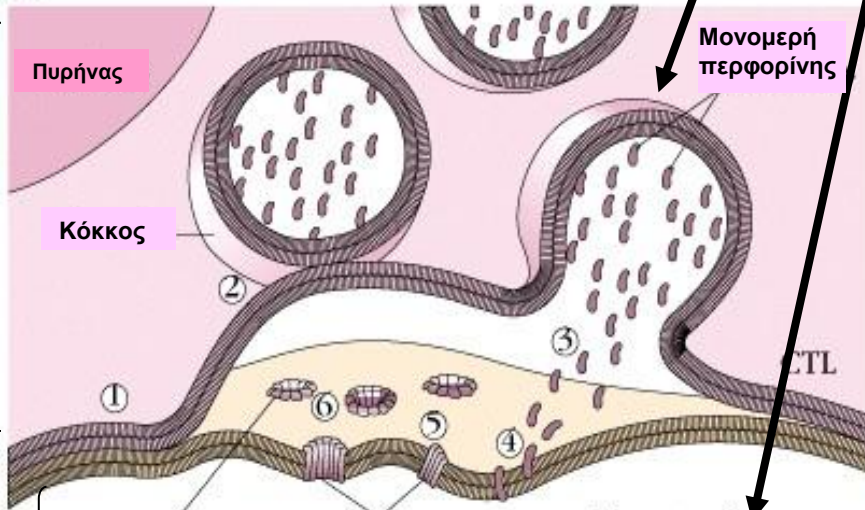
ΤCTL

Μολυσμένο κύτταρο



(a)

(b)



Μολυσμένο κύτταρο

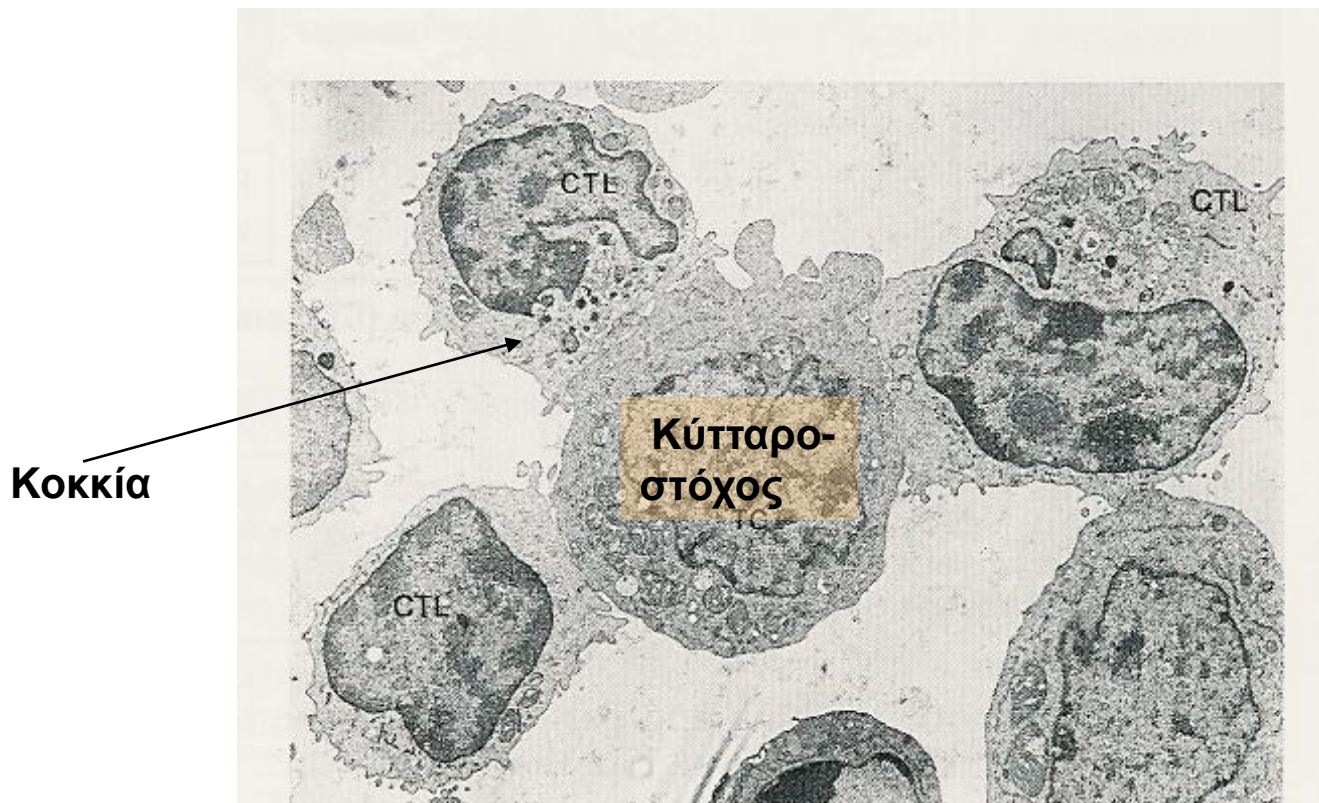
ΤCTL

Μολυσμένο κύτταρο

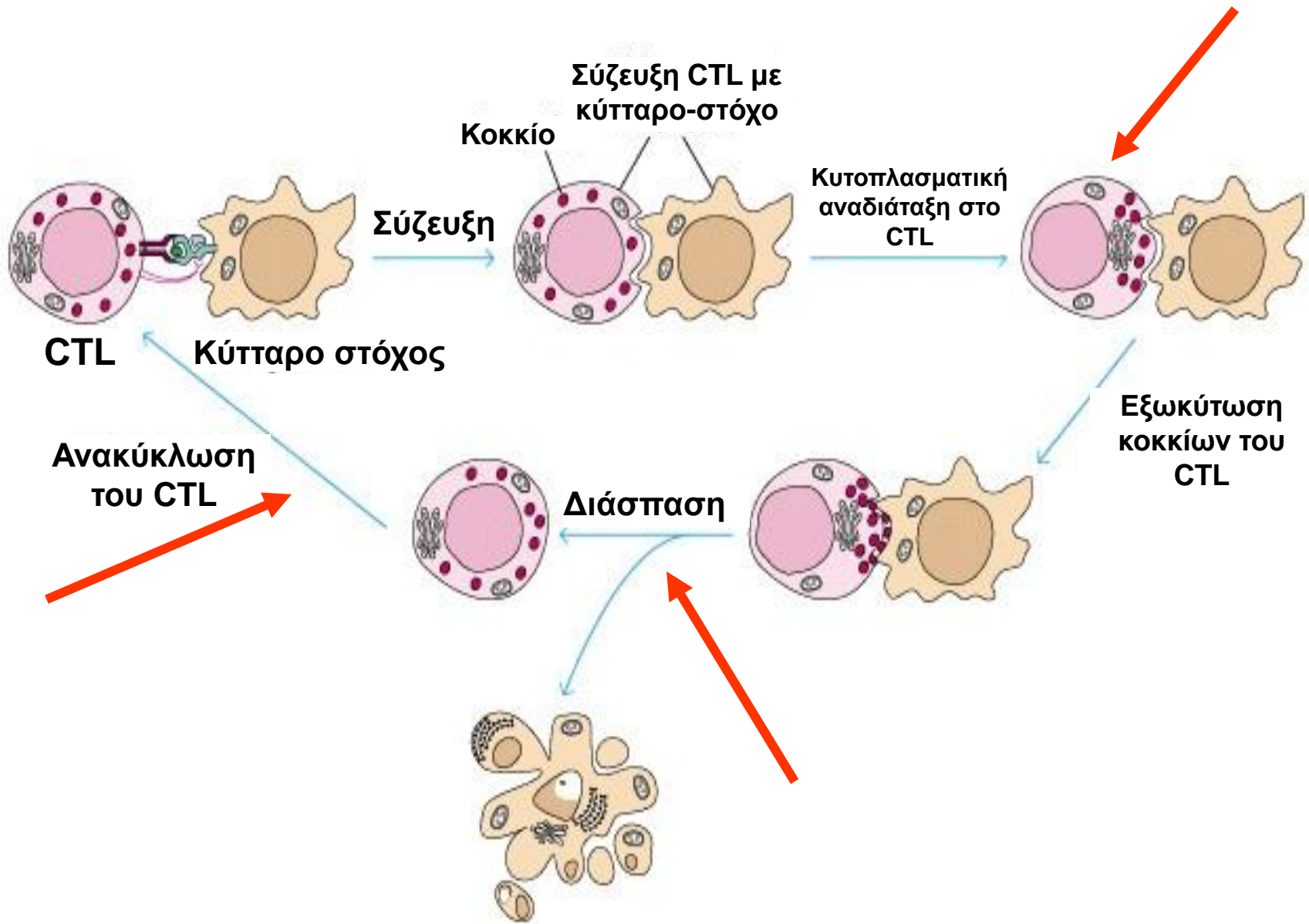
Ολοκληρωμένος πόρος

Πολυμερισμένη περφορίνη

Σύζευξη μεταξύ ενός κυττάρου-στόχου και τριών CTLs



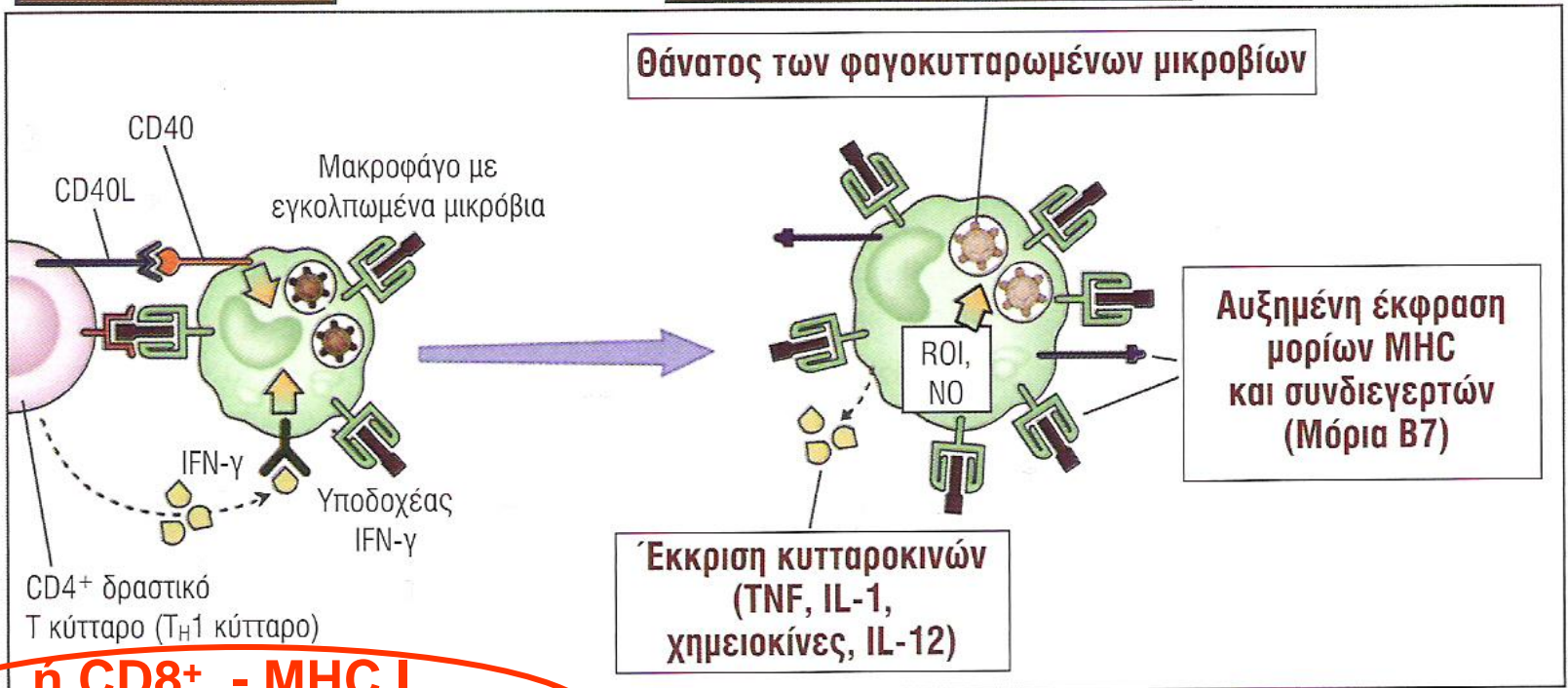
‘Ανακύκλωση’ των CTL κυττάρων



Η ενεργοποίηση των μακροφάγων από τα T_H1 και $CD8^+$ κύτταρα

Ενεργοποίηση των μακροφάγων

Απαντήσεις των ενεργοποιημένων μακροφάγων



Συνεργασία μεταξύ CD4⁺ και CD8⁺ Τ κυττάρων στην εκρίζωση των ενδοκυττάριων λοιμώξεων

