

## Εισαγωγή στο ανοσοποιητικό σύστημα:

### Ονοματολογία, γενικά χαρακτηριστικά και συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος.

- **Φυσική και επίκτητη ανοσία**
- **Τύποι της επίκτητης ανοσίας**
- **Ιδιότητες της επίκτητης ανοσίας**
  - Ειδικότητα
  - Μνήμη
- **Φάσεις της ανοσοαπάντησης**
- **Κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος**
  - Λεμφοκύτταρα
  - Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα
  - Δραστικά κύτταρα
- **Ιστοί του ανοσοποιητικού συστήματος**
  - Περιφερικά λεμφικά όργανα
  - Επανακυκλοφορία λεμφοκυττάρων
- **Περίληψη**

Ανοσία είναι η αντίσταση σε μία νόσο και ειδικότερα σε ένα λοιμώδες νόσημα. Το άθροισμα των κυττάρων, ιστών και μορίων που μεσολαβούν στην αντίσταση σε λοιμώξεις ονομάζεται ανοσοποιητικό σύστημα και η συντονισμένη αντίδραση των κυττάρων και των μορίων αυτών ονομάζεται ανοσοαπάντηση ή ανοσοαπόκριση. Ανοσολογία είναι η μελέτη του ανοσοποιητικού συστήματος και των απαντήσεών του στους εισβάλλοντες παθογόνους μικροοργανισμούς. **Η φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος είναι να αναχαιτίζει τις λοιμώξεις και να εξαλείφει τις ήδη εγκατεστημένες λοιμώξεις.** Αυτό είναι το κύριο πλαίσιο μέσα στο οποίο θα συζητηθούν οι ανοσοαπαντήσεις στο βιβλίο αυτό.

Η σπουδαιότητα του ανοσοποιητικού συστήματος για την υγεία υποδεικνύεται από την παρατήρηση ότι άτομα με ανεπαρκείς ανοσοαπαντήσεις είναι ευπαθή σε σοβαρές ή και απειλητικές για τη ζωή τους λοιμώξεις. Αντίστροφα, η διέγερση της ανοσοαπάντησης κατά των μικροβίων με τον εμβολιασμό είναι η πλέον αποτελεσματική μέθοδος για την προστασία των ατόμων από τις λοιμώξεις και η μοναδική προσέγγιση που οδήγησε στην παγκόσμια εξάλειψη της ευλογιάς. Η εμφάνιση του συνδρόμου της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS) τη δεκαετία του 1980, υπογράμμισε με τραγικό τρόπο τη σημασία του ανοσοποιητικού συστήματος στην προστασία του ατόμου από τις λοιμώξεις. Ωστόσο η σημασία της ανοσολογίας εκτείνεται και πέρα από τα λοιμώδη νοσήματα. Η ανοσοαπάντηση αποτελεί το μεγαλύτερο εμπόδιο για την επιτυχημένη μεταμόσχευση οργάνων, θεραπεία που εφαρμόζεται όλο και συχνότερα σε ανεπάρκειες οργάνων. Σε πολλά κακοήθη νοσήματα γίνονται προσπάθειες θεραπείας, με διέγερση της ανοσοαπάντησης κατά των καρκινικών κυττάρων. Επιπλέον, ανώμαλες ανοσοαπαντήσεις είναι η αιτία πολλών νοσημάτων με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Για όλους τους λόγους αυτούς, το πεδίο της ανοσολογίας έχει τραβήξει την προσοχή των κλινικών γιατρών, των ερευνητών αλλά και των απλών ανθρώπων.

Στο εναρκτήριο κεφάλαιο του βιβλίου, παρουσιάζονται η ονοματολογία της ανοσολογίας, μερικά από τα πιο σημαντικά γενικά χαρακτηριστικά των ανοσοαπαντήσεων, καθώς και τα κύτταρα και οι ιστοί που απαρτίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα. Ειδικότερα εξετάζονται τα παρακάτω ερωτήματα:

- Ποιες ανοσοαπαντήσεις προστατεύουν τα άτομα από διάφορες μικροβιακές λοιμώξεις;
- Ποιοι μηχανισμοί είναι υπεύθυνοι για τα σημαντικά χαρακτηριστικά της ανοσίας;
- Με ποιο τρόπο οργανώνονται τα κύτταρα και οι ιστοί του ανοσοποιητικού συστήματος, έτσι ώστε να είναι ικανά να αναγνωρίσουν και να απαντήσουν στους μικροοργανισμούς με τρόπο που να οδηγεί στην εξαφάνιση των μικροοργανισμών αυτών;

Το κεφάλαιο αυτό εισαγάγει τις βασικές αρχές και προετοιμάζει το έδαφος για περισσότερο λεπτομερείς παρουσιάσεις των ανοσοαπαντήσεων στα επόμενα κεφάλαια του βιβλίου.

## Φυσική και επίκτητη ανοσία

**Οι μηχανισμοί άμυνας του ξενιστή περιλαμβάνουν τη φυσική ανοσία, που μεσολαβεί στην αρχική φάση της προστασίας απέναντι στις λοιμώξεις, και την επίκτητη ανοσία, που αναπτύσσεται πιο αργά και μεσολαβεί στο όψιμο, αλλά και πιο αποτελεσματικό, στάδιο της άμυνας απέναντι στα μικρόβια.** Ο όρος «φυσική» ανοσία (natural immunity) (ονομάζεται επίσης έμφυτη -innate ή native immunity -ή μη ειδική ανοσία) αναφέρεται στο γεγονός ότι ο τύπος αυτός της άμυνας του ξενιστή υπάρχει πάντα σε υγιή άτομα, έτοιμος να σταματήσει την είσοδο των μικροοργανισμών και να απομακρύνει γρήγορα τους μικροοργανισμούς που επιτυγχάνουν να εισέλθουν στους ιστούς του ξενιστή. «Επίκτητη» ανοσία (acquired immunity) (ονομάζεται και ειδική ή προσαρμοζόμενη ανοσία – specific ή adaptive immunity) είναι ο τύπος της άμυνας του ξενιστή που διεγείρεται από τους μικροοργανισμούς που εισβάλλουν στους ιστούς, δηλαδή, προσαρμόζεται στην παρουσία μικροβιακών εισβολών.

Η πρώτη γραμμή άμυνας στη φυσική ανοσία παρέχεται από τους επιθηλιακούς φραγμούς και από εξειδικευμένα κύτταρα και φυσικά αντιβιοτικά που υπάρχουν στα επιθήλια, τα οποία έχουν ως λειτουργία την παρεμπόδιση της εισόδου των μικροοργανισμών. Αν τα μικρόβια διαπεράσουν τα επιθήλια και εισέλθουν στους ιστούς ή στην κυκλοφορία, τότε δέχονται επίθεση από φαγοκύτταρα, από εξειδικευμένα λεμφοκύτταρα που ονομάζονται φυσικά κυτταροκτόνα (Natural Killer, NK) κύτταρα και από διάφορες πρωτεΐνες του πλάσματος, συμπεριλαμβανομένων και των πρωτεϊνών του συστήματος του συμπληρώματος. Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί της φυσικής ανοσίας αναγνωρίζουν και αντιδρούν με ειδικό τρόπο σε μικρόβια αλλά δεν αντιδρούν σε μη μολυσματικές ξένες ουσίες. Φαίνεται ότι υπάρχουν διαφορετικοί μηχανισμοί φυσικής ανοσίας, οι οποίοι είναι ειδικοί για μόρια που παράγονται από διαφορετικές ομάδες μικροοργανισμών. Εκτός από την πρώιμη άμυνα απέναντι στις λοιμώξεις, η φυσική ανοσία ενισχύει και τις επίκτητες ανοσοαπαντήσεις κατά λοιμωδών παραγόντων. Τα συστατικά και οι μηχανισμοί της φυσικής ανοσίας θα συζητηθούν στο κεφάλαιο 2.

Το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από τα λεμφοκύτταρα και τα προϊόντα τους, όπως τα αντισώματα. Ενώ οι μηχανισμοί της φυσικής ανοσίας αναγνωρίζουν δομές κοινές σε διάφορα είδη μικροοργανισμών, τα κύτταρα της επίκτητης ανοσίας, δηλαδή τα λεμφοκύτταρα, εκφράζουν υποδοχείς οι οποίοι αναγνωρίζουν ειδικά συγκεκριμένες ουσίες που παράγονται από μικροοργανισμούς καθώς και μη μολυσματικές ουσίες. Οι ουσίες αυτές ονομάζονται **αντιγόνα (antigens)**. Οι επίκτητες ανοσοαπαντήσεις ενεργοποιούνται μόνο αν οι μικροοργανισμοί ή τα αντιγόνα τους διαπεράσουν τους επιθηλιακούς φραγμούς και αναγνωρισθούν από τα λεμφοκύτταρα. Οι επίκτητες ανοσοαπαντήσεις δημιουργούν μηχανισμούς εξειδικευμένους για την αντιμετώπιση διαφόρων τύπων λοιμώξεων. Για παράδειγμα, τα αντισώματα εξουδετερώνουν μικροοργανισμούς στα εξωκυττάρια υγρά, ενώ τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα εξουδετερώνουν ενδοκυττάρια μικροοργανισμούς. Οι μηχανισμοί αυτοί της επίκτητης

ανοσίας περιγράφονται στα επόμενα κεφάλαια του βιβλίου. Οι επίκτητες ανοσοαπαντήσεις για να εξουδετερώσουν τους μικροοργανισμούς χρησιμοποιούν συχνά τα κύτταρα και τα μόρια του συστήματος της φυσικής ανοσίας, και ταυτόχρονα η επίκτητη ανοσία ενισχύει τους αντιμικροβιακούς μηχανισμούς της φυσικής ανοσίας. Για παράδειγμα, τα αντισώματα (ένα στοιχείο της επίκτητης ανοσίας) προσδένονται σε μικροοργανισμούς και τους επικαλύπτουν. Οι επικαλυμμένοι μικροοργανισμοί, με τη σειρά τους, συνδέονται ισχυρά με φαγοκύτταρα (ένα στοιχείο της φυσικής ανοσίας) τα οποία ενεργοποιούν, με αποτέλεσμα την πέψη και καταστροφή των μικροοργανισμών. Πολλά παρόμοια παραδείγματα συνεργασίας φυσικής και επίκτητης ανοσίας αναφέρονται στα επόμενα κεφάλαια. Πολλοί μικροοργανισμοί οι οποίοι είναι παθογόνοι (ικανοί δηλαδή να προκαλέσουν νόσο) για τον άνθρωπο, έχουν εξελιχθεί με τέτοιο τρόπο ώστε να αντιστέκονται στη φυσική ανοσία. Έτσι, η άμυνα κατά των μικροοργανισμών αυτών είναι καθήκον της επίκτητης ανοσίας και για το λόγο αυτό, «βλάβες» στο επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα οδηγούν σε ευαισθησία σε λοιμώδη νοσήματα. Στο εξής, οι όροι "ανοσοποιητικό σύστημα" και "ανοσοαπάντηση" θα αναφέρονται στην επίκτητη ανοσία, εκτός αν δηλώνεται διαφορετικά.

## Τύποι της επίκτητης ανοσίας

Υπάρχουν δύο τύποι επίκτητης ανοσίας, η χυμική ανοσία (**humoral immunity**) και η κυτταρική ανοσία (**cell-mediated immunity**), στις οποίες μεσολαβούν διαφορετικά μόρια και κύτταρα και παρέχουν την άμυνα κατά εξωκυττάρων και ενδοκυττάρων μικροοργανισμών, αντίστοιχα. Στη χυμική ανοσία μεσολαβούν πρωτεΐνες που ονομάζονται **αντισώματα** (antibodies), οι οποίες παράγονται από κύτταρα που ονομάζονται **B λεμφοκύτταρα** (B lymphocytes). Τα αντισώματα εκκρίνονται στην κυκλοφορία και στα υγρά των βλεννογόνων, όπου εξουδετερώνουν και απομακρύνουν τους μικροοργανισμούς και τις τοξίνες τους που βρίσκονται στο αίμα και στον αυλό των οργάνων με βλεννογόνο, δηλαδή το γαστρεντερικό σωλήνα και το αναπνευστικό σύστημα. Μια από τις σπουδαιότερες λειτουργίες των αντισωμάτων είναι να εμποδίσουν τη διείσδυση και τον αποικισμό των κυττάρων και του συνδετικού ιστού του ξενιστή από μικροοργανισμούς που βρίσκονται στους βλεννογόνους και στο αίμα. Με τον τρόπο αυτό τα αντισώματα εμποδίζουν την εγκατάσταση λοιμώξεων. Τα αντισώματα δε μπορούν όμως να φτάσουν σε μικροοργανισμούς που ζουν και πολλαπλασιάζονται μέσα σε μολυσμένα κύτταρα. Η άμυνα κατά τέτοιων ενδοκυττάρων μικροοργανισμών ονομάζεται κυτταρική ανοσία επειδή μεσολαβούν κύτταρα, τα **T λεμφοκύτταρα** (T lymphocytes). Ορισμένα T λεμφοκύτταρα ενεργοποιούν τα φαγοκύτταρα ώστε να καταστρέψουν τους μικροοργανισμούς που έχουν εγκλωβιστεί από τα φαγοκύτταρα μέσα στα φαγοκυτταρικά κυστίδια. Άλλα T λεμφοκύτταρα μπορούν να φονεύσουν κάθε τύπο κυττάρων του ξενιστή που φιλοξενεί λοιμώδεις μικροοργανισμούς στο κυτταρόπλασμά του. Όπως θα συζητηθεί στο Κεφάλαιο 3, τα B λεμφοκύτταρα και τα T λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν ειδικά τα αντιγόνα των εξωκυττάρων και ενδοκυττάρων μικροοργανισμών, αντίστοιχα.

**Σε ένα άτομο, η ανοσία μπορεί να επιτευχθεί μετά από λοίμωξη ή εμβολιασμό (ενεργητική ανοσοποίηση) ή να μεταδοθεί στο άτομο με μεταφορά αντισωμάτων ή λεμφοκυττάρων από ένα άλλο ενεργά ανοσοποιημένο άτομο (παθητική ανοσοποίηση).** Ένα άτομο που εκτίθεται στα αντιγόνα ενός μικροοργανισμού εγείρει μια ενεργό απάντηση ώστε να εξαλείψει τη λοίμωξη και να αναπτύξει αντίσταση σε μεταγενέστερη λοίμωξη από τον ίδιο μικροοργανισμό. Το άτομο αυτό είναι "άνοσο" στο μικρόβιο αυτό σε αντίθεση με το "παρθένο" άτομο που δεν έχει έλθει στο παρελθόν σε επαφή με τα αντιγόνα του μικροοργανισμού αυτού. Θα ασχοληθούμε κυρίως με τους μηχανισμούς της ενεργητικής ανοσοποίησης. Στην παθητική ανοσοποίηση, ένα παρθένο άτομο δέχεται κύτταρα (π.χ. λεμφοκύτταρα) ή μόρια (π.χ. αντισώματα) από ένα άλλο άτομο το οποίο είναι άνοσο σε μια συγκεκριμένη λοίμωξη, έτσι ώστε ο δέκτης των κυττάρων ή των

μορίων γίνεται ικανός να αντιμετωπίσει τη λοίμωξη αυτή. Η παθητική ανοσοποίηση είναι χρήσιμη στη γρήγορη απόκτηση ανοσίας, πριν ακόμα το άτομο εγείρει τη δική του ενεργό ανοσοαπάντηση, αλλά δεν προσφέρει μακροπρόθεσμη αντίσταση στη λοίμωξη. Ένα πολύ καλό παράδειγμα παθητικής ανοσοποίησης παρατηρείται στα νεογνά (το ανοσοποιητικό σύστημα των οποίων δεν είναι αρκετά ώριμο ώστε να αποκριθεί σε πολλούς παθογόνους μικροοργανισμούς), τα οποία μπορούν να προστατευθούν από τις λοιμώξεις μέσω αντισωμάτων που λαμβάνουν από τις μητέρες τους διαμέσου του πλακούντα και από το γάλα.

## Ιδιότητες της επίκτητης ανοσίας

**Οι σημαντικότερες ιδιότητες της επίκτητης ανοσίας και εκείνες που τη διακρίνουν από τη φυσική είναι η ειδικότητά της για διαφορετικής δομής αντιγόνα και η μνήμη σε προηγούμενη έκθεση στο αντιγόνο.**

### Ειδικότητα

Η ειδικότητα της ανοσοαπάντησης υποδεικνύεται από την παρατήρηση ότι όταν έχει προηγηθεί μία έκθεση σ' ένα αντιγόνο εμφανίζεται αυξημένη αντίδραση σε μεταγενέστερη επαφή μόνο με το αντιγόνο αυτό, αλλά όχι σε επαφή με άλλα, ακόμα και αρκετά όμοια, αντιγόνα. Το ανοσοποιητικό σύστημα έχει τη δυνατότητα να διακρίνει διαφορές ανάμεσα σε τουλάχιστον ένα δισεκατομμύριο διαφορετικά αντιγόνα ή τμήματα αντιγόνων. Η ειδικότητα για πολλά διαφορετικά αντιγόνα σημαίνει ότι το σύνολο των ειδικοτήτων των λεμφοκυττάρων, που ονομάζεται και ρεπερτόριο λεμφοκυττάρων (lymphocyte repertoire), είναι εξαιρετικά ποικίλο. Η βάση της αξιοσημείωτης αυτής ειδικότητας και ποικιλότητας είναι, ότι τα λεμφοκύτταρα εκφράζουν αντιγονικούς υποδοχείς οι οποίοι είναι κλωνικά κατανεμημένοι. Ο συνολικός πληθυσμός των λεμφοκυττάρων, δηλαδή, αποτελείται από πολλούς διαφορετικούς κλώνους (ο καθένας από τους οποίους αποτελείται από ένα κύτταρο και τους απογόνους του) και κάθε κλώνος εκφράζει έναν αντιγονικό υποδοχέα που είναι διαφορετικός από τους υποδοχείς όλων των άλλων κλώνων. Η υπόθεση της κλωνικής επιλογής (clonal selection), που διατυπώθηκε τη δεκαετία του 1950, προέβλεψε σωστά ότι κλώνοι λεμφοκυττάρων ειδικοί για διαφορετικά αντιγόνα είχαν δημιουργηθεί πριν από την επαφή με τα αντιγόνα αυτά, και ότι κάθε αντιγόνο προκαλεί μια ανοσοαπάντηση επιλέγοντας και ενεργοποιώντας τα λεμφοκύτταρα ενός συγκεκριμένου κλώνου. Τώρα πια γνωρίζουμε τον τρόπο με τον οποίο δημιουργούνται η ειδικότητα και η ποικιλότητα των λεμφοκυττάρων.

### Μνήμη

Το ανοσοποιητικό σύστημα εγείρει μεγαλύτερης κλίμακας και περισσότερο αποτελεσματικές απαντήσεις μετά από επανειλημμένες εκθέσεις στο ίδιο αντιγόνο. Η απάντηση στην πρώτη έκθεση ονομάζεται **πρωτογενής ανοσοαπάντηση** (primary immune response), όπου μεσολαβούν λεμφοκύτταρα, τα ονομαζόμενα και **παρθένα λεμφοκύτταρα** (naive lymphocytes), τα οποία έρχονται σε επαφή με το αντιγόνο για πρώτη φορά. Ο όρος "παρθένα" λεμφοκύτταρα αναφέρεται στο γεγονός ότι τα κύτταρα αυτά είναι ανοσιακά άπειρα, εφόσον δεν έχουν προηγουμένως αναγνωρίσει και αποκριθεί σε αντιγόνα. Μεταγενέστερες επαφές με το ίδιο αντιγόνο οδηγούν σε ανοσοαπαντήσεις, τις λεγόμενες **δευτερογενείς ανοσοαπαντήσεις** (secondary immune responses) που είναι συνήθως ταχύτερες, μεγαλύτερης έντασης και περισσότερο ικανές να εξαλείψουν το αντιγόνο από τις πρωτογενείς απαντήσεις. Οι δευτερογενείς απαντήσεις είναι αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των **λεμφοκυττάρων μνήμης** (memory lymphocytes), τα οποία είναι μακρόβια κύτταρα που επάγονται κατά τη διάρκεια της πρωτογενούς ανοσοαπάντησης. Η ανοσιακή μνήμη βελτιστοποιεί την ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να

αντιμετωπίζει επιμένουσες και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, επειδή κάθε επαφή με ένα μικροοργανισμό προκαλεί τη γένεση περισσότερων κυττάρων μνήμης και ενεργοποιεί προϋπάρχοντα κύτταρα μνήμης. Η μνήμη είναι επίσης η κύρια αιτία που τα εμβόλια προσφέρουν μακροπρόθεσμη προστασία από τις λοιμώξεις.

Οι ανοσοαπαντήσεις έχουν και πολλά άλλα χαρακτηριστικά που είναι σημαντικά για τη λειτουργία τους. Οι ανοσοαπαντήσεις είναι εξειδικευμένες και διαφορετικές απαντήσεις είναι σχεδιασμένες να εξυπηρετούν την άμυνα απέναντι σε διαφορετικές ομάδες μικροοργανισμών. Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ικανό να αντιδρά απέναντι σε ένα τεράστιο αριθμό και ποικιλία μικροοργανισμών και άλλων ξένων αντιγόνων, αλλά φυσιολογικά δεν αντιδρά στις δυνητικά αντιγονικές ουσίες του ίδιου του ξενιστή, που ονομάζονται "αντιγόνα του εαυτού" ή "εαυτά αντιγόνα" (self antigens). Όλες οι ανοσοαπαντήσεις είναι αυτοπεριοριζόμενες και εξασθενούν καθώς η λοίμωξη εξαλείφεται, έτσι ώστε το ανοσοποιητικό σύστημα να επιστρέφει σε μια κατάσταση ηρεμίας και να είναι έτοιμο να αποκριθεί σε άλλες λοιμώξεις. Ένα μεγάλο μέρος της ανοσολογίας είναι αφιερωμένο στην κατανόηση των μηχανισμών που ενέχονται σ' αυτά τα χαρακτηριστικά της επίκτητης ανοσίας.

### Φάσεις των ανοσοαπαντήσεων

**Οι ανοσοαπαντήσεις αποτελούνται από διαδοχικές φάσεις: την αναγνώριση του αντιγόνου, την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων, την εξάλειψη του αντιγόνου, την εξασθένηση της απάντησης και τη μνήμη.** Κάθε φάση αντιστοιχεί σε μια συγκεκριμένη αντίδραση των λεμφοκυττάρων και άλλων στοιχείων του ανοσοποιητικού συστήματος. Κατά τη διάρκεια της φάσης αναγνώρισης, παρθένα λεμφοκύτταρα, ειδικά για το συγκεκριμένο αντιγόνο, εντοπίζουν και αναγνωρίζουν τα αντιγόνα των μικροοργανισμών. Στη συνέχεια, η ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων απαιτεί την ύπαρξη τουλάχιστον δύο τύπων σημάτων. Η πρόσδεση του αντιγόνου στους αντιγονικούς υποδοχείς των λεμφοκυττάρων ("σήμα 1") απαιτείται για την έναρξη κάθε ανοσοαπάντησης. Επιπλέον, για την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων στις πρωτογενείς ανοσοαπαντήσεις χρειάζονται και άλλα σήματα (που ονομάζονται συλλογικά "σήμα 2"), τα οποία παρέχονται από τους ίδιους τους μικροοργανισμούς ή μέσω των έμφυτων ανοσοαπαντήσεων κατά των μικροοργανισμών. Η απαίτηση αυτή για ένα δεύτερο σήμα το οποίο επάγεται από τους μικροοργανισμούς, εξασφαλίζει το ότι οι επίκτητες ανοσοαπαντήσεις προκαλούνται από μικροοργανισμούς και όχι από αβλαβείς μη λοιμώδεις παράγοντες. Κατά τη φάση της ενεργοποίησης, οι κλώνοι των λεμφοκυττάρων που έχουν συναντήσει αντιγόνα υφίστανται γρήγορη κυτταρική διαίρεση, δημιουργώντας ένα μεγάλο αριθμό απογόνων. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται **κλωνική επέκταση** ή **κλωνικός πολλαπλασιασμός** (clonal expansion). Ορισμένα από τα λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται από κύτταρα που αναγνωρίζουν αντιγόνα σε κύτταρα που παράγουν ουσίες που θα εξαλείψουν το αντιγόνο και ονομάζονται **δραστικά λεμφοκύτταρα** (effector lymphocytes). Για παράδειγμα, τα Β λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε δραστικά κύτταρα που εκκρίνουν αντισώματα, ενώ ορισμένα Τ λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε δραστικά κύτταρα που φονεύουν μολυσμένα κύτταρα του ξενιστή. Τα δραστικά κύτταρα και τα προϊόντα τους εξουδετερώνουν τους μικροοργανισμούς συχνά και με τη βοήθεια στοιχείων της φυσικής ανοσίας. Η φάση αυτή της εξάλειψης του αντιγόνου λέγεται δραστική φάση της ανοσοαπάντησης. Από τη στιγμή που η λοίμωξη έχει αντιμετωπισθεί, το ερέθισμα για την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων παύει να υπάρχει. Το αποτέλεσμα είναι ότι τα περισσότερα από τα κύτταρα που είχαν ενεργοποιηθεί από το αντιγόνο πεθαίνουν μέσω μιας ελεγχόμενης διαδικασίας κυτταρικού θανάτου που ονομάζεται απόπτωση (apoptosis) και τα νεκρά κύτταρα απομακρύνονται γρήγορα από τα φαγοκύτταρα χωρίς να προκαλείται κάποια βλαπτική αντίδραση. Όταν η ανοσοαπάντηση υποχωρήσει, τα κύτταρα που παραμένουν είναι λεμφοκύτταρα μνήμης, τα

οποία μπορεί να επιβιώσουν σε κατάσταση ηρεμίας για μήνες ή έτη, παραμένοντας ικανά να απαντήσουν γρήγορα σε μια νέα επαφή με το μικροοργανισμό.

## Κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος

Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος απαρτίζονται από τα λεμφοκύτταρα, τα εξειδικευμένα κύτταρα που προσλαμβάνουν και παρουσιάζουν τα αντιγόνα των μικροοργανισμών και τα δραστικά κύτταρα που εξαλείφουν τους. Στη συνέχεια του κεφαλαίου, θα συζητηθούν οι σημαντικές λειτουργικές ιδιότητες των κυριότερων κυτταρικών πληθυσμών. Λεπτομέρειες σχετικές με τη μορφολογία των κυττάρων αυτών υπάρχουν στα βιβλία ιστολογίας.

### Λεμφοκύτταρα

**Τα λεμφοκύτταρα είναι τα μοναδικά κύτταρα με ειδικούς υποδοχείς για αντιγόνα και έτσι έχουν ένα ρόλο κλειδί στην επίκτητη ανοσία.** Αν και όλα τα λεμφοκύτταρα είναι μορφολογικά όμοια και χωρίς κάτι αξιοσημείωτο στην εμφάνισή τους, είναι εξαιρετικά ετερογενή όσον αφορά την προέλευσή τους, τη λειτουργία τους και το φαινότυπό τους, και είναι ικανά να επιτελούν περίπλοκες βιολογικές δραστηριότητες. Τα κύτταρα αυτά μπορούν να διακριθούν με βάση τις επιφανειακές τους πρωτεΐνες που ανιχνεύονται με μονοκλωνικά αντισώματα. Η αποδεκτή ονοματολογία για τις πρωτεΐνες αυτές είναι οι χαρακτήρες "CD" (cluster of differentiation: ομάδα διαφοροποίησης) συνοδευόμενοι από έναν αριθμό, ο οποίος χρησιμοποιείται για να καθορίσει επιφανειακές πρωτεΐνες που προσδιορίζουν ένα στάδιο της κυτταρικής διαφοροποίησης και αναγνωρίζονται από μια ομάδα αντισωμάτων. (Ένας κατάλογος των μορίων CD υπάρχει στο παράρτημα I).

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα Β λεμφοκύτταρα είναι τα μόνα ικανά κύτταρα να παράγουν αντισώματα και επομένως είναι τα κύτταρα που μεσολαβούν στη χυμική ανοσία. Τα Β κύτταρα εκφράζουν τις μεμβρανικές μορφές των αντισωμάτων, οι οποίες χρησιμεύουν σαν υποδοχείς αναγνώρισης αντιγόνου και κινητοποιούν τη διαδικασία ενεργοποίησης των κυττάρων αυτών. Διαλυτά αντιγόνα ή αντιγόνα επιφανείας μικροοργανισμών ή άλλων κυττάρων μπορούν να προσδεθούν στους αντιγονικούς αυτούς υποδοχείς των Β λεμφοκυττάρων και να προκαλέσουν χυμικές ανοσοαπαντήσεις. Τα Τ λεμφοκύτταρα είναι τα κύτταρα της κυτταρικής ανοσίας. Ο αντιγονικός υποδοχέας των Τ λεμφοκυττάρων αναγνωρίζει μόνο πεπτιδικά τμήματα πρωτεϊνικών αντιγόνων τα οποία είναι προσδεμένα σε ειδικά μόρια παρουσίασης πεπτιδίων. Τα μόρια αυτά ονομάζονται μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC) και βρίσκονται στην επιφάνεια εξειδικευμένων κυττάρων, που ονομάζονται αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Antigen-Presenting Cells, APCs). Μεταξύ των Τ λεμφοκυττάρων, τα CD4<sup>+</sup> Τ λεμφοκύτταρα ονομάζονται **βοηθητικά Τ κύτταρα** (helper T cells) επειδή βοηθούν τα Β λεμφοκύτταρα να παράγουν αντισώματα και τα φαγοκύτταρα να καταστρέφουν τους μικροοργανισμούς που έχουν ήδη φαγοκυτταρώσει. Τα CD8<sup>+</sup> Τ λεμφοκύτταρα ονομάζονται **κυτταροτοξικά ή κυτταρολυτικά Τ λεμφοκύτταρα** (Cytotoxic ή Cytolytic T Lymphocytes, CTLs) επειδή φονεύουν κύτταρα που φέρουν ενδοκυττάρειους μικροοργανισμούς, δηλαδή λύουν άλλα κύτταρα. Τα λεμφοκύτταρα μιας τρίτης ομάδας ονομάζονται φυσικά κυτταροκτόνα (Natural Killer, NK) κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά συμμετέχουν στη φυσική (και όχι στην επίκτητη) ανοσία και δεν εκφράζουν κλωνικά καταμεμημένους αντιγονικούς υποδοχείς όπως τα Β και τα Τ λεμφοκύτταρα.

Όλα τα λεμφοκύτταρα προέρχονται από πολυδύναμα προγονικά κύτταρα (stem cells) του μυελού των οστών. Τα Β λεμφοκύτταρα ωριμάζουν στο μυελό των οστών και τα Τ λεμφοκύτταρα στο θύμο αδέν. Οι θέσεις αυτές στις οποίες παράγονται ώριμα λεμφοκύτταρα ονομάζονται κεντρικά λεμφικά όργανα. Τα ώριμα λεμφοκύτταρα εισέρχονται



στην κυκλοφορία και στα περιφερικά λεμφικά όργανα, όπου και παραμένουν περιμένοντας το αντιγόνο για το οποίο εκφράζουν ειδικούς υποδοχείς.

**Όταν τα παρθένα λεμφοκύτταρα συναντήσουν αντιγόνα μικροοργανισμών και δεχθούν επιπρόσθετα ("δεύτερα") σήματα τα οποία επάγονται από τους μικροοργανισμούς, τα λεμφοκύτταρα που είναι ειδικά για τα αντιγόνα αυτά, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται προς δραστικά κύτταρα και κύτταρα μνήμης.** Τα παρθένα λεμφοκύτταρα εκφράζουν υποδοχείς για αντιγόνα αλλά δεν επιτελούν τις λειτουργίες που απαιτούνται για να εξαλείψουν τα αντιγόνα. Τα κύτταρα αυτά βρίσκονται στα περιφερικά λεμφικά όργανα και επιβιώνουν για αρκετές ημέρες ή μήνες περιμένοντας να συναντήσουν και να αποκριθούν σε αντιγόνα. Η διαφοροποίησή τους σε δραστικά κύτταρα και κύτταρα μνήμης αρχίζει με την αναγνώριση του αντιγόνου, εξασφαλίζοντας έτσι ότι η ανοσοαπάντηση που θα αναπτυχθεί είναι ειδική για το αντιγόνο. Τα δραστικά κύτταρα της κυτταρικής σειράς των Β λεμφοκυττάρων είναι κύτταρα που εκκρίνουν αντισώματα και ονομάζονται πλασματοκύτταρα (plasma cells). Τα δραστικά CD4<sup>+</sup> Τ λεμφοκύτταρα παράγουν πρωτεΐνες, τις κυτταροκίνες, οι οποίες ενεργοποιούν τα Β κύτταρα και τα μακροφάγα, μεσολαβώντας έτσι στη λειτουργία της "βοήθειας" της κυτταρικής αυτής σειράς, ενώ τα δραστικά CD8<sup>+</sup> Τ λεμφοκύτταρα, δηλαδή τα κυτταρολυτικά Τ λεμφοκύτταρα, φέρουν τους κατάλληλους μηχανισμούς ώστε να φονεύουν τα μολυσμένα κύτταρα του ξενιστή. Η ανάπτυξη και η λειτουργία των δραστικών κυττάρων θα συζητηθεί και πάλι σε επόμενα κεφάλαια. Τα περισσότερα δραστικά λεμφοκύτταρα είναι βραχύβια και πεθαίνουν όταν εξαφανισθεί το αντιγόνο. Ορισμένα όμως μπορούν να μεταναστεύσουν σε ειδικές ανατομικές θέσεις και να ζήσουν εκεί για μεγάλες περιόδους. Η παρατεταμένη επιβίωση των δραστικών κυττάρων έχει τεκμηριωθεί καλύτερα στην περίπτωση των πλασματοκυττάρων, τα οποία αναπτύσσονται ως απάντηση στην εμφάνιση μικροοργανισμών στα περιφερικά λεμφικά όργανα, αλλά μπορεί στη συνέχεια να μεταναστεύσουν στο μυελό των οστών και να συνεχίσουν να παράγουν μικρές ποσότητες αντισώματος για αρκετό χρόνο μετά την εξάλειψη της λοίμωξης. Τα κύτταρα μνήμης, τα οποία επίσης παράγονται από απογόνους των λεμφοκυττάρων που διεγέρθηκαν από αντιγόνο, επιβιώνουν για μεγάλα χρονικά διαστήματα παρά την απουσία του αντιγόνου. Τα κύτταρα μνήμης είναι λειτουργικά σιωπηλά, δηλαδή δεν επιτελούν δραστικές λειτουργίες εκτός εάν διεγερθούν από αντιγόνο. Όταν τα κύτταρα μνήμης συναντήσουν το ίδιο αντιγόνο που προκάλεσε την ανάπτυξή τους, αποκρίνονται ταχύτατα με αποτέλεσμα την ανάπτυξη της δευτερογενούς ανοσοαπάντησης. Πολύ λίγα γνωρίζουμε για τα σήματα που προκαλούν τη δημιουργία των κυττάρων μνήμης, για τους παράγοντες που καθορίζουν αν οι απόγονοι των λεμφοκυττάρων που διεγέρθηκαν από το αντιγόνο θα εξελιχθούν σε δραστικά ή σε κύτταρα μνήμης και για τους μηχανισμούς που διατηρούν τα κύτταρα μνήμης ζωντανά παρά την απουσία αντιγόνου ή φυσικής ανοσίας.

### **Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα**

**Οι συνήθεις πύλες εισόδου των μικροοργανισμών, δηλαδή το δέρμα, ο γαστρεντερικός σωλήνας και το αναπνευστικό σύστημα, περιέχουν στο επιθήλιό τους εξειδικευμένα κύτταρα τα οποία προσλαμβάνουν τα αντιγόνα και τα μεταφέρουν στα περιφερικά λεμφικά όργανα.** Η λειτουργία αυτή της πρόσληψης του αντιγόνου έχει κατανοηθεί καλύτερα σε ένα τύπο κυττάρων που ονομάζονται **δενδριτικά κύτταρα** (dendritic cells), εξαιτίας των μακρών αποφύσεων τους που μοιάζουν με κλαδιά δένδρου. Τα δενδριτικά κύτταρα συλλαμβάνουν πρωτεϊνικά αντιγόνα μικροοργανισμών που διαπερνούν το επιθήλιο και τα μεταφέρουν στους επιχώριους λεμφαδένες. Εκεί, τα δενδριτικά κύτταρα, παρουσιάζουν τμήματα των αντιγόνων αυτών, ώστε να αναγνωρισθούν από Τ λεμφοκύτταρα. Αν ένας μικροοργανισμός διαπεράσει το επιθήλιο,

μπορεί να φαγοκυτταρωθεί από μακροφάγα που βρίσκονται στους ιστούς και στα διάφορα όργανα. Τα μακροφάγα είναι επίσης ικανά να παρουσιάζουν αντιγόνα στα Τ λεμφοκύτταρα.

Τα κύτταρα που εξειδικεύονται στην παρουσίαση αντιγόνων στα Τ λεμφοκύτταρα έχουν ένα ακόμη σημαντικό χαρακτηριστικό που τους δίνει την ικανότητα να εκκινήσουν ανοσοαπάντησεις Τ λεμφοκυττάρων. Τα εξειδικευμένα αυτά κύτταρα απαντούν στους μικροοργανισμούς με την παραγωγή επιφανειακών και εκκριτικών πρωτεϊνών που ενεργοποιούν τα παρθένα Τ λεμφοκύτταρα προσφέροντας έτσι το "δεύτερο σήμα" για τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των Τ λεμφοκυττάρων. Τα εξειδικευμένα κύτταρα που παρουσιάζουν τα αντιγόνα στα Τ κύτταρα και προσφέρουν και το "δεύτερο σήμα" ονομάζονται "επαγγελματικά" **αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα** (Antigen Presenting Cells: APCs). Τα πρότυπα επαγγελματικά APCs είναι τα δενδριτικά κύτταρα, αν και τα μακροφάγα και μερικοί άλλοι τύποι κυττάρων μπορούν να επιτελέσουν την ίδια λειτουργία. Η σημασία των δεύτερων σημάτων και των APCs θα συζητηθεί αναλυτικότερα σε επόμενα κεφάλαια.

Πολύ λιγότερα γνωρίζουμε για τα κύτταρα που μπορούν να προσλαμβάνουν αντιγόνα για παρουσίαση στα Β λεμφοκύτταρα, ακόμη και για το αν πράγματι υπάρχουν τέτοια εξειδικευμένα κύτταρα. Τα αντιγόνα των μικροοργανισμών μπορούν να αναγνωριστούν άμεσα από τα Β λεμφοκύτταρα ή κάποια κύτταρα στα λεμφικά όργανα μπορούν να προσλάβουν τα αντιγόνα και να τα αποδεσμεύσουν προς τα Β λεμφοκύτταρα. Τα λεμφοζιδιακά δενδριτικά κύτταρα (follicular dendritic cells: FDCs) είναι ένας τύπος δενδριτικών κυττάρων που βρίσκεται στα βλαστικά κέντρα των λεμφοζιδίων στα περιφερικά λεμφικά όργανα και παρουσιάζουν αντιγόνα που διεγείρουν τη διαφοροποίηση των Β κυττάρων στα λεμφοζίδια. Τα λεμφοζιδιακά δενδριτικά κύτταρα δεν παρουσιάζουν αντιγόνα στα Τ λεμφοκύτταρα και είναι αρκετά διαφορετικά από τα δενδριτικά κύτταρα που περιγράφηκαν προηγουμένως και τα οποία λειτουργούν σαν επαγγελματικά APCs για τα Τ λεμφοκύτταρα.

### **Δραστικά κύτταρα**

**Τα κύτταρα που εξαλείφουν τους μικροοργανισμούς ονομάζονται δραστικά κύτταρα (effector cells) και είναι λεμφοκύτταρα και άλλα λευκά αιμοσφαίρια.** Προηγουμένως αναφερθήκαμε στα δραστικά κύτταρα των Β και των Τ λεμφοκυτταρικών σειρών. Η εξάλειψη των μικροοργανισμών απαιτεί συχνά τη συμμετοχή και άλλων ειδών λευκών αιμοσφαιρίων, όπως είναι τα κοκκιοκύτταρα και τα μακροφάγα. Τα λευκοκύτταρα αυτά μπορούν να λειτουργούν σαν δραστικά κύτταρα τόσο στη φυσική όσο και στην επίκτητη ανοσία. Στη φυσική ανοσία τα μακροφάγα και ορισμένα κοκκιοκύτταρα αναγνωρίζουν άμεσα μικροοργανισμούς και τους εξαλείφουν. Στην επίκτητη ανοσία τα προϊόντα των Β και Τ λεμφοκυττάρων προσελκύουν λευκοκύτταρα και τα ενεργοποιούν ώστε να φονεύουν τους μικροοργανισμούς.

### **Ιστοί του ανοσοποιητικού συστήματος**

**Οι ιστοί του ανοσοποιητικού συστήματος αποτελούνται από τα κεντρικά λεμφικά όργανα (ή πρωτογενή ή παραγωγικά – central ή primary ή generative lymphoid organs), μέσα στα οποία τα Τ και τα Β λεμφοκύτταρα ωριμάζουν και γίνονται ικανά να αποκρίνονται σε αντιγόνα, και στα περιφερικά λεμφικά όργανα (ή δευτερογενή – peripheral ή secondary lymphoid organs), στα οποία ξεκινούν οι ανοσοαπάντησεις της επίκτητης ανοσίας κατά των μικροοργανισμών.** Στο επόμενο τμήμα θα τονισθούν ορισμένα από τα χαρακτηριστικά των περιφερικών λεμφικών οργάνων, τα οποία είναι σημαντικά για την ανάπτυξη της επίκτητης ανοσίας.



## Περιφερικά λεμφικά όργανα

Τα περιφερικά λεμφικά όργανα, που αποτελούνται από τους λεμφαδένες, τον σπλήνα και το ανοσοποιητικό σύστημα των βλεννογόνων και του δέρματος, είναι οργανωμένα για να συγκεντρώνουν αντιγόνα, αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και λεμφοκύτταρα με τέτοιο τρόπο ώστε να διευκολύνονται οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών των κυττάρων και η ανάπτυξη της επίκτητης ανοσίας. Το ανοσοποιητικό σύστημα πρέπει να εντοπίσει τους μικροοργανισμούς που εισέρχονται σε κάθε σημείο του οργανισμού και στη συνέχεια να απαντήσει στους μικροοργανισμούς αυτούς και να τους εξαλείψει. Επιπλέον, όπως προαναφέρθηκε, στο φυσιολογικό ανοσοποιητικό σύστημα πολύ λίγα Τ και Β λεμφοκύτταρα είναι ειδικά για κάθε συγκεκριμένο αντιγόνο, ίσως ένα μόνο ανά 100.000 ως 1 εκατομμύριο λεμφοκύτταρα. Η ανατομική οργάνωση των περιφερικών λεμφικών οργάνων διευκολύνει τα λεμφοκύτταρα να εντοπίσουν τους μικροοργανισμούς και να απαντήσουν σε αυτούς. Η οργάνωση αυτή συμπληρώνεται από την αξιοσημείωτη ικανότητα των λεμφοκυττάρων να κυκλοφορούν σε όλο τον οργανισμό, έτσι ώστε τα παρθένα λεμφοκύτταρα να κατευθύνονται εκλεκτικά σε εξειδικευμένα όργανα στα οποία συγκεντρώνονται τα αντιγόνα, και τα δραστικά κύτταρα να οδηγούνται στις εστίες της λοίμωξης, εκεί όπου πρέπει να εξαλειφθούν οι μικροοργανισμοί. Επιπλέον, για να λάβει χώρα μια αποτελεσματική ανοσοαπάντηση, συχνά είναι απαραίτητη η επικοινωνία μεταξύ διαφόρων τύπων λεμφοκυττάρων. Για παράδειγμα, βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα ειδικά για ένα αντιγόνο αλληλεπιδρούν και βοηθούν τα Β λεμφοκύτταρα που είναι ειδικά για το ίδιο αντιγόνο, με αποτέλεσμα την παραγωγή αντισωμάτων. Ο σημαντικός ρόλος των περιφερικών λεμφικών οργάνων είναι να φέρουν τα σπάνια αυτά κύτταρα σε επαφή μεταξύ τους ώστε να διευκολύνεται η αλληλεπίδρασή τους.

**Οι λεμφαδένες** (lymph nodes) είναι οζώδη συσσωματώματα λεμφικού ιστού κατά μήκος των λεμφαγγείων του σώματος. Το υγρό από τα επιθήλια και το συνδετικό ιστό καθώς και από τα περισσότερα παρεγχυματικά όργανα ονομάζεται λέμφος, η οποία παροχετεύεται από τα λεμφαγγεία που τη μεταφέρουν από τους ιστούς στους λεμφαδένες. Επομένως, η λέμφος περιέχει ένα μίγμα ουσιών που απορροφώνται από τα επιθήλια και τους ιστούς. Καθώς η λέμφος περνάει από τους λεμφαδένες, τα APCs των λεμφαδένων μπορούν να αναζητήσουν τα αντιγόνα των μικροοργανισμών που ίσως εισήλθαν μέσω των επιθηλίων στους ιστούς. Επιπρόσθετα, τα δενδριτικά κύτταρα προσλαμβάνουν αντιγόνα μικροοργανισμών από τα επιθήλια και τα μεταφέρουν στους λεμφαδένες. Το τελικό αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας πρόσληψης και μεταφοράς αντιγόνων είναι ότι τα αντιγόνα των μικροοργανισμών που εισέρχονται μέσω των επιθηλίων ή αποικίζουν τους ιστούς συγκεντρώνονται στους επιχώριους λεμφαδένες.

**Ο σπλήνας** (spleen) είναι ένα κοιλιακό όργανο το οποίο παίζει ένα ρόλο για τα αντιγόνα που κυκλοφορούν στο αίμα, αντίστοιχο με το ρόλο των λεμφαδένων για τα αντιγόνα που κυκλοφορούν στη λέμφο. Το αίμα που εισέρχεται στο σπλήνα ρέει μέσω ενός δικτύου καναλιών (κολποειδή) που είναι επικαλυμμένα με φαγοκύτταρα. Τα αντιγόνα που κυκλοφορούν στο αίμα παγιδεύονται και συγκεντρώνονται στο σπλήνα από τα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα. Ο σπλήνας περιέχει άφθονα φαγοκύτταρα που φαγοκυτταρώνουν και καταστρέφουν τους μικροοργανισμούς που βρίσκονται στο αίμα.

Τα λεμφικά συστήματα του δέρματος και των βλεννογόνων βρίσκονται κάτω από το επιθήλιο του δέρματος και του γαστρεντερικού και αναπνευστικού συστήματος, αντίστοιχα. Οι φαρυγγικές αμυγδαλές και οι πλάκες του Peyer στο έντερο είναι δυο βλεννογόνοι λεμφικοί ιστοί. Οι λεμφικοί ιστοί του δέρματος και των βλεννογόνων είναι θέσεις ανοσοαπάντησης σε αντιγόνα που διαπερνούν τα επιθήλια, όπως οι λεμφαδένες και ο σπλήνας είναι θέσεις ανοσοαπάντησης για αντιγόνα που εισέρχονται στη λέμφο και στο αίμα, αντίστοιχα.

**Μέσα στα περιφερικά λεμφικά όργανα, τα T και τα B λεμφοκύτταρα βρίσκονται απομονωμένα σε ξεχωριστά ανατομικά διαμερίσματα.** Στους λεμφαδένες, τα B κύτταρα είναι συγκεντρωμένα σε διακριτές δομές, τα λεμφοζίδια (follicles), που βρίσκονται στην περιφέρεια (ή φλοιό) κάθε λεμφαδένα. Αν τα B κύτταρα σε ένα λεμφοζίδιο έχουν απαντήσει πρόσφατα σε ένα αντιγόνο, το λεμφοζίδιο αυτό μπορεί να φέρει μία κεντρική περιοχή που λέγεται βλαστικό κέντρο (germinal center). Τα T λεμφοκύτταρα είναι συγκεντρωμένα εκτός των λεμφοζιδίων, αλλά κοντά σε αυτά, στην παραφλοιώδη περιοχή (parafollicular cortex). Τα λεμφοζίδια περιέχουν τα FDCs που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση των B κυττάρων, ενώ η παραφλοιώδης περιοχή περιέχει τα δενδριτικά κύτταρα που παρουσιάζουν τα αντιγόνα στα T λεμφοκύτταρα. Στο σπλήνα, τα T λεμφοκύτταρα συγκεντρώνονται στο περιαρτηριδιακό λεμφικό στρώμα (periarteriolar lymphoid sheaths, PALS) που περιβάλλει μικρά αρτηρίδια, ενώ τα B κύτταρα βρίσκονται στα λεμφοζίδια.

Η ανατομική οργάνωση των περιφερικών λεμφικών οργάνων είναι αυστηρά καθορισμένη ώστε να επιτρέπει την ανάπτυξη των ανοσοαπαντήσεων. Τα B λεμφοκύτταρα εντοπίζονται στα λεμφοζίδια επειδή ένας κυτταρικός πληθυσμός μέσα στα λεμφοζίδια, πιθανώς τα FDCs, εκκρίνει μια πρωτεΐνη, της υποομάδας των κυτταροκινών που λέγονται χημειοκίνες (chemokines, "χημειοτακτικές κυτταροκίνες"), για την οποία τα παρθένα B κύτταρα εκφράζουν έναν ειδικό υποδοχέα. (Οι χημειοκίνες και οι κυτταροκίνες θα συζητηθούν λεπτομερέστερα σε επόμενα κεφάλαια). Η χημειοκίνη αυτή παράγεται συνεχώς και έλκει τα B κύτταρα από το αίμα στα λεμφοζίδια των λεμφικών οργάνων. Αντίστοιχα, τα T λεμφοκύτταρα συγκεντρώνονται στην παραφλοιώδη περιοχή των λεμφαδένων και στο περιαρτηριδιακό λεμφικό στρώμα του σπλήνα, επειδή τα T λεμφοκύτταρα εκφράζουν υποδοχείς για μια χημειοκίνη που παράγεται από κύτταρα που βρίσκονται σε αυτές τις περιοχές των λεμφαδένων και του σπλήνα. Έτσι, τα T λεμφοκύτταρα επιστρατεύονται από το αίμα προς την παραφλοιώδη περιοχή των λεμφαδένων και προς το περιαρτηριδιακό λεμφικό στρώμα του σπλήνα. Όταν τα λεμφοκύτταρα ενεργοποιηθούν από αντιγόνα μικροοργανισμών, μειώνουν προοδευτικά την έκφραση των υποδοχέων των χημειοκινών και δεν υφίστανται πλέον ανατομικούς περιορισμούς. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τα B και τα T κύτταρα να μεταναστεύουν τα μιν προς τα δε και να συναντώνται στα όρια των λεμφοζιδίων, όπου τα βοηθητικά T κύτταρα αλληλεπιδρούν και προσφέρουν βοήθεια στα B κύτταρα ώστε αυτά να διαφοροποιηθούν σε κύτταρα παραγωγής αντισωμάτων. Τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα τελικά εξέρχονται από τους λεμφαδένες μέσω των απαγωγών λεμφαγγείων και από το σπλήνα μέσω των φλεβών. Αυτά τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα καταλήγουν στην κυκλοφορία και έτσι μπορούν να φθάσουν σε απομακρυσμένες εστίες λοίμωξης.

### **Επανακυκλοφορία λεμφοκυττάρων**

**Τα λεμφοκύτταρα επανακυκλοφορούν συνεχώς μεταξύ των ιστών με τέτοιο τρόπο ώστε τα παρθένα λεμφοκύτταρα να διέρχονται από τα περιφερικά λεμφικά όργανα, όπου ξεκινούν οι ανοσοαπαντήσεις και τα δραστικά κύτταρα να μεταναστεύουν στις εστίες της λοίμωξης, όπου εξαλείφονται οι λοιμώδεις παράγοντες.** Έτσι, τα λεμφοκύτταρα στα διάφορα στάδια της ζωής τους μεταναστεύουν σε διαφορετικές θέσεις, ανάλογες με την εκάστοτε λειτουργία τους. Η διαδικασία της επανακυκλοφορίας των λεμφοκυττάρων έχει μελετηθεί καλύτερα για τα T κύτταρα. Επιπλέον, είναι περισσότερο σημαντική για τα T κύτταρα μια και τα δραστικά T κύτταρα πρέπει να εντοπίσουν και να εξαλείψουν τους μικροοργανισμούς σε κάθε εστία της λοίμωξης. Αντίθετα, τα δραστικά B κύτταρα παραμένουν στα λεμφικά όργανα και δεν χρειάζεται να μεταναστεύουν στις εστίες της λοίμωξης. Τα κύτταρα αυτά εκκρίνουν αντισώματα και τα αντισώματα εισέρχονται στο αίμα και συναντούν τους μικροοργανισμούς και τις τοξίνες τους στην κυκλοφορία ή σε

απομακρυσμένους ιστούς. Επομένως, η συζήτηση για την επανακυκλοφορία των λεμφοκυττάρων θα περιορισθεί στα Τ κύτταρα.

Τα παρθένα Τ λεμφοκύτταρα που έχουν ωριμάσει στο θύμο αδένα και έχουν εισέλθει στην κυκλοφορία, μεταναστεύουν στους λεμφαδένες όπου μπορούν να έλθουν σε επαφή με αντιγόνα τα οποία έχουν εισέλθει μέσω των λεμφαγγείων που παροχετεύουν τα επιθήλια και τα παρεγχυματικά όργανα. Τα παρθένα αυτά Τ λεμφοκύτταρα εισέρχονται στους λεμφαδένες διαμέσου ειδικών μετατριχοειδικών φλεβιδίων που υπάρχουν στους λεμφαδένες και ονομάζονται **φλεβίδια υψηλού ενδοθηλίου** (high endothelial venules: HEVs). Τα παρθένα Τ λεμφοκύτταρα εκφράζουν έναν επιφανειακό υποδοχέα, την L-σελεκτίνη, που συνδέεται με υδατανθρακικούς προσδέτες ή συνδέτες (ligands), οι οποίοι εκφράζονται μόνο στα ενδοθηλιακά κύτταρα των HEVs. (Οι σελεκτίνες είναι μια οικογένεια πρωτεϊνών που συμμετέχουν στη συγκόλληση των κυττάρων μεταξύ τους και περιέχουν συντηρημένα δομικά στοιχεία, όπως μια λεκτίνη, δηλαδή το τμήμα του μορίου που προσδένει υδατάνθρακες. Περισσότερες πληροφορίες γι αυτές τις πρωτεΐνες δίνονται στο Κεφάλαιο 6). Εξαιτίας της αλληλεπίδρασης της L-σελεκτίνης με τον προσδέτη της, τα παρθένα Τ λεμφοκύτταρα συνδέονται σταθερά με τα HEVs. Τα παρθένα Τ κύτταρα μεταναστεύουν διαμέσου των HEVs, προς τις παραφλοιώδεις περιοχές του λεμφαδένα, σε απάντηση σε χημειοκίνες που παράγονται στις περιοχές αυτές, όπου συναντούν τα αντιγόνα που παρουσιάζονται από τα επαγγελματικά APCs.

Αν ένα παρθένο Τ κύτταρο συναντήσει ένα αντιγόνο που το αναγνωρίζει ειδικά, το Τ κύτταρο αυτό ενεργοποιείται. Η επαφή αυτή του αντιγόνου και του ειδικού λεμφοκυττάρου είναι πιθανώς ένα τυχαίο γεγονός, αλλά τα περισσότερα Τ κύτταρα του οργανισμού διέρχονται από μερικούς λεμφαδένες τουλάχιστον μια φορά την ημέρα. Επομένως, μερικά από τα κύτταρα του συνολικού πληθυσμού των Τ κυττάρων έχουν πολύ μεγάλες πιθανότητες να συναντήσουν τα αντιγόνα τα οποία μπορούν να αναγνωρίσουν. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως και θα περιγραφεί λεπτομερέστερα στο Κεφάλαιο 3, η πιθανότητα το κατάλληλο Τ κύτταρο να συναντήσει το αντιγόνο του αυξάνεται στα περιφερικά λεμφικά όργανα, και ειδικά στους λεμφαδένες, επειδή τα αντιγόνα των μικροοργανισμών συγκεντρώνονται στα όργανα αυτά και τα παρθένα Τ κύτταρα κυκλοφορούν διαμέσου των ίδιων λεμφικών οργάνων. Τα παρθένα Τ κύτταρα, σε απάντηση στα αντιγόνα των μικροοργανισμών, ενεργοποιούνται ώστε να πολλαπλασιαστούν και να διαφοροποιηθούν. Στη διάρκεια της διαδικασίας αυτής, η έκφραση των μορίων προσκόλλησης στα Τ κύτταρα αλλάζει ώστε τα διαφοροποιημένα πλέον δραστικά Τ κύτταρα τείνουν να μη μεταναστεύουν προς τους λεμφαδένες. Αντίθετα, τα δραστικά αυτά κύτταρα μεταναστεύουν κατά προτίμηση προς τους ιστούς που έχουν αποικισθεί από λοιμώδεις μικροοργανισμούς, όπου τα Τ κύτταρα εκπληρώνουν το σκοπό τους, δηλαδή την εξαφάνιση της λοίμωξης. Η διαδικασία αυτή περιγράφεται αναλυτικότερα στο Κεφάλαιο 6, όπου θα συζητηθούν οι κυτταρο-εξαρτώμενες ανοσοαντιδράσεις.

Οι πληθυσμοί των Τ κυττάρων μνήμης φαίνεται ότι αποτελούνται από ορισμένα κύτταρα που επανακυκλοφορούν μέσω των λεμφαδένων, όπου μπορούν να εγείρουν δευτερογενείς απαντήσεις σε συλληφθέντα αντιγόνα, και από άλλα κύτταρα που μεταναστεύουν στις εστίες της λοίμωξης, όπου μπορούν να απαντήσουν ταχύτατα ώστε να εξαλειφθεί η λοίμωξη.

Δεν γνωρίζουμε πολλά σχετικά με την κυκλοφορία των λεμφοκυττάρων διαμέσου του σπλήνα ή των άλλων λεμφικών οργάνων, ή σχετικά με τις οδούς κυκλοφορίας των παρθένων και των ενεργοποιημένων Β κυττάρων. Τα Β λεμφοκύτταρα φαίνεται ότι και αυτά εισέρχονται στους λεμφαδένες διαμέσου των HEVs, αλλά μετά την απάντησή τους στα αντιγόνα, οι διαφοροποιημένοι απόγονοί τους είτε παραμένουν στους λεμφαδένες ή μεταναστεύουν κυρίως προς το μυελό των οστών. Ο σπλήνας δεν περιέχει HEVs, αλλά η

συνολική μορφή της μετανάστευσης των λεμφοκυττάρων διαμέσου του οργάνου αυτού είναι πιθανώς όμοια με αυτή μέσω των λεμφαδένων.

### Περίληψη

- Η φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η προστασία του ατόμου από τις λοιμώξεις.
- Η φυσική ανοσία είναι η πρώιμη γραμμή άμυνας, στην οποία μεσολαβούν κύτταρα και μόρια που υπάρχουν πάντοτε, έτοιμα να εξαλείψουν λοιμώδεις μικροοργανισμούς. Η επίκτητη ανοσία είναι η μορφή της ανοσίας που διεγείρεται από τους μικροοργανισμούς, έχει μεγάλη ειδικότητα για ξένες ουσίες και απαντά περισσότερο αποτελεσματικά σε κάθε νέα έκθεση στον ίδιο μικροοργανισμό.
- Τα λεμφοκύτταρα είναι τα κύτταρα της επίκτητης ανοσίας και είναι τα μόνα κύτταρα που φέρουν κλωνικά καταναμημένους υποδοχείς για το αντιγόνο.
- Η επίκτητη ανοσία αποτελείται από τη χυμική ανοσία, στην οποία τα αντισώματα εξουδετερώνουν και εξαλείφουν εξωκυττάριους μικροοργανισμούς και τοξίνες, και την κυτταρική ανοσία, στην οποία τα Τ λεμφοκύτταρα εξαλείφουν ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς.
- Η επίκτητη ανοσία λαμβάνει χώρα σε διαδοχικές φάσεις: αναγνώριση του αντιγόνου από τα λεμφοκύτταρα, ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων ώστε να πολλαπλασιαστούν και να διαφοροποιηθούν σε δραστικά κύτταρα και κύτταρα μνήμης, εξασθένιση της ανοσοαπάντησης και μακροπρόθεσμη μνήμη.
- Τα λεμφοκύτταρα αποτελούνται από πληθυσμούς που εξυπηρετούν διαφορετικές λειτουργίες και διακρίνονται από την έκφραση συγκεκριμένων μορίων στη μεμβράνη τους.
- Τα Β λεμφοκύτταρα είναι τα μόνα κύτταρα που παράγουν αντισώματα. Τα Β λεμφοκύτταρα εκφράζουν στη μεμβράνη τους αντισώματα που αναγνωρίζουν αντιγόνα, ενώ τα δραστικά Β κύτταρα εκκρίνουν τα αντισώματα τα οποία εξουδετερώνουν και εξαλείφουν το αντιγόνο.
- Τα Τ λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν πεπτιδικά τμήματα των πρωτεϊνικών αντιγόνων που παρουσιάζονται πάνω σε άλλα κύτταρα. Τα βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα ενεργοποιούν τα φαγοκύτταρα, ώστε να καταστρέψουν τους φαγοκυτταρωμένους μικροοργανισμούς, και τα Β λεμφοκύτταρα ώστε να παράγουν αντισώματα. Τα κυτταροτοξικά (ή κυτταρολυτικά) Τ λεμφοκύτταρα σκοτώνουν μολυσμένα κύτταρα, δηλαδή κύτταρα που φέρουν μικροοργανισμούς στο κυτταρόπλασμά τους.
- Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) προσλαμβάνουν αντιγόνα μικροοργανισμών που εισβάλλουν μέσω των επιθηλίων, συγκεντρώνουν τα αντιγόνα αυτά στα λεμφικά όργανα και παρουσιάζουν τα αντιγόνα για να αναγνωρισθούν από τα Τ κύτταρα.
- Τα λεμφοκύτταρα και τα APCs οργανώνονται στα περιφερικά λεμφικά όργανα όπου ξεκινούν και εξελίσσονται οι ανοσοαπαντήσεις.
- Τα παρθένα λεμφοκύτταρα κυκλοφορούν στα περιφερικά λεμφικά όργανα αναζητώντας ξένα αντιγόνα. Τα δραστικά Τ λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν στις περιφερικές εστίες της λοίμωξης όπου εξαλείφουν τους λοιμώδεις μικροοργανισμούς. Τα δραστικά Β κύτταρα παραμένουν στα λεμφικά όργανα από όπου εκκρίνουν αντισώματα τα οποία εισέρχονται στην κυκλοφορία και βρίσκουν και εξουδετερώνουν τους μικροοργανισμούς.

### ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

1. Ποιοι είναι οι δύο τύποι της επίκτητης ανοσίας και ποιους τύπους μικροοργανισμών αντιμετωπίζουν αυτές οι επίκτητες ανοσοαπαντήσεις;

2. Ποιες είναι οι βασικές ομάδες λεμφοκυττάρων, σε τι διαφέρουν ως προς τη λειτουργία τους, πως ταυτοποιούνται και πως διακρίνονται μεταξύ τους;
3. Ποιες είναι οι σημαντικότερες διαφορές μεταξύ παρθένων, δραστικών και κυττάρων μνήμης (B και T);
4. Σε ποιες περιοχές των λεμφαδένων εντοπίζονται τα T και B λεμφοκύτταρα και πως διατηρείται ο ανατομικός διαχωρισμός τους;
5. Σε τι διαφέρουν οι τρόποι μετανάστευσης των παρθένων και των δραστικών T λεμφοκυττάρων;