

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Δραστικοί μηχανισμοί της κυτταρικής ανοσίας:

Εξάλειψη ενδοκυττάρων μικροοργανισμών

- Τύποι της κυτταρικής ανοσίας
- Μετανάστευση των δραστικών T λεμφοκυττάρων στις εστίες της λοίμωξης
- Δραστικές λειτουργίες των CD4⁺ T λεμφοκυττάρων
 - Ενεργοποίηση των μακροφάγων μέσω των T κυττάρων
 - Εξάλειψη των μικροοργανισμών από ενεργοποιημένα μακροφάγα
 - Ρόλος των T_H2 κυττάρων στην κυτταρική ανοσία
- Δραστικές λειτουργίες των CD8⁺ κυτταρολυτικών T λεμφοκυττάρων
- Αντίσταση των παθογόνων μικροοργανισμών στην κυτταρική ανοσία
- Περίληψη

Στην κυτταρική ανοσία μεσολαβούν εξειδικευμένοι ανοσιακοί μηχανισμοί που εξαλείφουν τους ενδοκυττάρους μικροοργανισμούς. Η δραστική φάση της κυτταρικής ανοσίας επιτελείται από τα T λεμφοκύτταρα καθώς τα αντισώματα δεν παίζουν κανένα ρόλο στην εξάλειψη των λοιμώξεων από μικροοργανισμούς που ζουν μέσα στα κύτταρα του ξενιστή. Οι φάσεις της κυτταρικής ανοσίας αποτελούνται από την ενεργοποίηση των παρθένων T κυττάρων ώστε να πολλαπλασιαστούν και να διαφοροποιηθούν σε δραστικά κύτταρα και από τις ενέργειες των δραστικών αυτών T κυττάρων για την εξάλειψη των ενδοκυττάρων μικροοργανισμών. Στο Κεφάλαιο 3 περιγράφηκε η λειτουργία των μορίων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) στην παρουσίαση των αντιγόνων ενδοκυττάρων μικροοργανισμών ώστε να αναγνωρισθούν από τα T λεμφοκύτταρα. Στο Κεφάλαιο 5 παρουσιάστηκε ο τρόπος με τον οποίο τα παρθένα T κύτταρα αναγνωρίζουν τα αντιγόνα αυτά στα λεμφικά όργανα και εξελίσσονται σε δραστικά κύτταρα. Στο κεφάλαιο αυτό θα εξετασθούν τα παρακάτω ερωτήματα:

- Πως τα δραστικά T λεμφοκύτταρα εντοπίζουν τους ενδοκυττάρους μικροοργανισμούς σε οποιοδήποτε σημείο του οργανισμού;
- Πως τα δραστικά T λεμφοκύτταρα εξαλείφουν τις λοιμώξεις που προκαλούνται από τους μικροοργανισμούς αυτούς;

Τύποι της κυτταρικής ανοσίας

Υπάρχουν δύο τύποι αντιδράσεων κυτταρικής ανοσίας σχεδιασμένες έτσι ώστε να εξαλείφουν διαφορετικούς τύπους ενδοκυττάρων μικροοργανισμών: τα CD4⁺ T κύτταρα ενεργοποιούν τα φαγοκύτταρα για να καταστρέψουν τους μικροοργανισμούς που βρίσκονται στα κυστίδια των φαγοκυττάρων αυτών και τα CD8⁺ T κύτταρα φονεύουν τα κύτταρα που περιέχουν κυτταροπλασματικούς μικροοργανισμούς, εξαλείφοντας έτσι την πηγή της λοίμωξης. Ο διαχωρισμός αυτός των λειτουργιών των δραστικών T κυττάρων δεν είναι απόλυτος. Ορισμένα CD4⁺ T κύτταρα είναι ικανά να φονεύσουν μολυσμένα μακροφάγα και κάποια CD8⁺ T κύτταρα να ενεργοποιήσουν μακροφάγα ώστε να εξαλείψουν τους φαγοκυτταρωμένους μικροοργανισμούς. Παρόλα αυτά, η ενεργοποίηση των φαγοκυττάρων, που είναι βασικά λειτουργία των CD4⁺ T κυττάρων, και ο θάνατος των μολυσμένων κυττάρων, που επέρχεται από τα CD8⁺ T κύτταρα, είναι δύο εντελώς διαφορετικές λειτουργίες και θα περιγραφούν ξεχωριστά.

Οι μικροβιακές λοιμώξεις μπορούν να συμβούν σε οποιοδήποτε σημείο του οργανισμού και μερικά παθογόνα μπορούν να μολύνουν τα κύτταρα του ξενιστή και να ζήσουν μέσα σε αυτά. Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί που μολύνουν τα κύτταρα του ξενιστή και ζουν μέσα σε αυτά, περιλαμβάνουν (1) πολλά βακτήρια και ορισμένα πρωτόζωα που προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα αλλά αντιστέκονται στους φονικούς μηχανισμούς των φαγοκυττάρων αυτών και έτσι επιβιώνουν σε ενδοκυττάρια κυστίδια ή στο κυτταρόπλασμα, και (2) ιούς που μολύνουν φαγοκυτταρικά και μη κύτταρα και επιβιώνουν στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων αυτών. Τα δραστικά T κύτταρα η λειτουργία των οποίων είναι η εξάλειψη των

παραπάνω μικροοργανισμών προέρχονται από παρθένα T κύτταρα που διεγέρθηκαν από αντιγόνα μικροοργανισμών στους λεμφαδένες και στο σπλήνα (Κεφάλαιο 5). Στη συνέχεια, τα διαφοροποιημένα δραστικά T κύτταρα μεταναστεύουν στην εστία της λοίμωξης. Στις εστίες αυτές, τα φαγοκύτταρα που φέρουν μικροοργανισμούς σε ενδοκυττάρια κυστίδια παρουσιάζουν τα πεπτιδικά θραύσματα των πρωτεϊνών του μικροοργανισμού προσκολλημένα σε μόρια MHC τάξης II, για να αναγνωρισθούν από τα δραστικά T κύτταρα της CD4⁺ υποομάδας. Τα πεπτιδικά αντιγόνα που προέρχονται από μικροοργανισμούς που ζουν στο κυτταρόπλασμα των μολυσμένων κυττάρων παρουσιάζονται από μόρια MHC τάξης I, για να αναγνωρισθούν από τα CD8⁺ δραστικά κύτταρα. Η αναγνώριση αντιγόνου από τα δραστικά T κύτταρα οδηγεί στην ενεργοποίησή των κυττάρων αυτών και στην εκτέλεση της λειτουργίας τους, που είναι η εξάλειψη των παθογόνων μικροοργανισμών. Έτσι, στην κυτταρική ανοσία, τα T κύτταρα αναγνωρίζουν τα πρωτεϊνικά αντιγόνα σε δύο φάσεις: τα παρθένα T κύτταρα αναγνωρίζουν το αντιγόνο στους λεμφικούς ιστούς και απαντούν με πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση σε δραστικά κύτταρα, ενώ τα δραστικά T κύτταρα αναγνωρίζουν το ίδιο αντιγόνο οπουδήποτε στον οργανισμό και απαντούν με την εξάλειψη του μικροοργανισμού.

Στη συνέχεια του κεφαλαίου αυτού θα περιγράψουμε πως τα διαφοροποιημένα δραστικά T κύτταρα εντοπίζουν τους μικροοργανισμούς στους ιστούς και μετά πως τα CD4⁺ και τα CD8⁺ κύτταρα εξαλείφουν τους μικροοργανισμούς αυτούς.

Μετανάστευση των δραστικών T λεμφοκυττάρων στις εστίες της λοίμωξης

Τα δραστικά T κύτταρα μεταναστεύουν στις εστίες της λοίμωξης επειδή τα λεμφοκύτταρα αυτά εκφράζουν υψηλά επίπεδα μορίων προσκόλλησης, τα οποία ενώνονται με προσδέτες που εκφράζονται στο ενδοθήλιο μετά την έκθεση στο μικροοργανισμό, και επειδή στη θέση της λοίμωξης παράγονται χημειοτακτικές κυτταροκίνες. Η διαδικασία της διαφοροποίησης των παρθένων T λεμφοκυττάρων σε δραστικά κύτταρα συνοδεύεται από αλλαγές στα μόρια προσκόλλησης που εκφράζονται στα κύτταρα αυτά. Μετά την ενεργοποίησή τους τα T λεμφοκύτταρα είναι ελεύθερα να μεταναστεύσουν από τους λεμφαδένες. Η ενεργοποίηση των T κυττάρων οδηγεί επίσης στην αύξηση της έκφρασης μορίων προσκόλλησης, που συνδέονται σε μόρια τα οποία εκφράζονται στο ενδοθήλιο των περιφερικών ιστών που έχει διεγερθεί από μικροοργανισμούς ή κυτταροκίνες. Τα σημαντικότερα από αυτά τα μόρια προσκόλλησης των T κυττάρων είναι οι γλυκοπρωτεϊνικοί προσδέτες για τις E- και P- σελεκτίνες και η υψηλής συγγένειας μορφή των ιντεγρινών LFA-1 (LFA: lymphocyte function-associated antigen, αντιγόνο λειτουργίας των λεμφοκυττάρων) και VLA-4 (VLA: Very late activation molecules, πολύ όψιμα αντιγόνα ενεργοποίησης, επειδή εμφανίζονται μετά το LFA-1 κατά την ενεργοποίηση του T κυττάρου). Στο μεταξύ, στην εστία της λοίμωξης εκκρίνονται κυτταροκίνες από τα μακροφάγα που απαντούν στο παθογόνο στα πλαίσια της φυσικής ανοσίας. Δύο από τις κυτταροκίνες αυτές των μακροφάγων, ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF) και η ιντερλευκίνη 1 (IL-1) δρουν στα ενδοθηλιακά κύτταρα των μικρών αγγείων που βρίσκονται κοντά στην εστία της λοίμωξης. Ο TNF και η IL-1 διεγείρουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία αυξάνουν την έκφραση της E- και P- σελεκτίνης καθώς και των προσδετών των ιντεγρινών, ειδικά του ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1, διακυττάριο μόριο προσκόλλησης-1, είναι ο προσδέτης της LFA-1) και του VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1, μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων, που είναι ο προσδέτης της VLA-4). Τα δραστικά T κύτταρα που διέρχονται από τα αιμοφόρα αγγεία στη θέση της λοίμωξης συνδέονται ασθενώς με τις σελεκτίνες και κυλούν πάνω στην ενδοθηλιακή επιφάνεια. Όταν οι ιντεγρίνες των δραστικών αυτών κυττάρων συναντήσουν τους προσδέτες τους στο ενδοθήλιο, τα T κύτταρα συνδέονται ισχυρά στο ενδοθήλιο και αρχίζει η διαδικασία της μετανάστευσής τους εκτός του αιμοφόρου αγγείου στη θέση της λοίμωξης. Ουσιαστικά οι ίδιες μοριακές αλληλεπιδράσεις είναι υπεύθυνες και για τη μετακίνηση και άλλων λευκοκυττάρων, όπως τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα, προς τις θέσεις της λοίμωξης. Με την ενεργοποίηση, τα T κύτταρα όχι μόνο αυξάνουν την έκφραση των μορίων προσκόλλησης που τους επιτρέπει να συνδέονται με τα αγγεία στις εστίες της λοίμωξης, αλλά επίσης παύουν να εκφράζουν L-σελεκτίνη, το μόριο που κατευθύνει τα παρθένα T κύτταρα στους λεμφαδένες. Επομένως, τα ενεργοποιημένα T κύτταρα τείνουν να παραμείνουν εκτός των λεμφαδένων. Αυτό είναι εύλογο, επειδή τα παρθένα T κύτταρα πρέπει να

εισέλθουν στους λεμφαδένες για να εντοπίσουν τους μικροοργανισμούς και τα πρωτεϊνικά αντιγόνα και να ξεκινήσουν τις ανοσοαπαντήσεις, αλλά αυτό δεν είναι πλέον αναγκαίο εφόσον έχουν ήδη ενεργοποιηθεί.

Ταυτοχρόνως, ενώ τα δραστικά T λεμφοκύτταρα ακινητοποιούνται στο ενδοθήλιο, τα μακροφάγα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα απαντούν στους λοιμώδεις μικροοργανισμούς παράγοντας μια άλλη ομάδα κυτταροκινών, τις χημειοκίνες. Η κύρια λειτουργία των χημειοκινών είναι να προσελκύουν και να διεγείρουν την κινητικότητα των λευκοκυττάρων. Οι χημειοκίνες συχνά παρουσιάζονται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων συνδεδεμένες με πρωτεογλυκάνες της κυτταρικής επιφάνειας, παρέχοντας έτσι μία υψηλή τοπική συγκέντρωση κοντά στη θέση της λοίμωξης. Οι χημειοκίνες παράγονται στις εξωαγγειακές θέσεις της λοίμωξης, από λευκοκύτταρα που αντιδρούν στο μικροοργανισμό και το γεγονός αυτό δημιουργεί ένα πρηνές συγκέντρωσης των χημειοκινών προς τη λοίμωξη. Οι χημειοκίνες που συνδέονται με τα ενδοθηλιακά κύτταρα δρουν στα χαλαρά προσκολλημένα T κύτταρα ώστε να αυξήσουν τη συγγένεια των ιντεγρινών τους για τους προσδέτες των ενδοθηλιακών κυττάρων. Οι χημειοκίνες επίσης δρουν σε ισχυρά προσκολλημένα T κύτταρα και διεγείρουν την κινητικότητα των κυττάρων αυτών, ενώ το πρηνές της συγκέντρωσής τους έλκει τα T κύτταρα προς την εστία της λοίμωξης διαμέσου του αγγειακού τοιχώματος. Με τον τρόπο αυτό τα κυκλοφορούντα δραστικά T κύτταρα μεταναστεύουν, ή «εποικίζουν» τις εστίες της λοίμωξης και συγκεντρώνονται εκεί.

Ο εποικισμός των δραστικών T κυττάρων σε μια εστία λοίμωξης είναι ανεξάρτητος της αναγνώρισης αντιγόνου, αλλά τα λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν μικροβιακά αντιγόνα είναι αυτά που κατά προτίμηση παραμένουν στην εστία της λοίμωξης. Επειδή ο εποικισμός των δραστικών κυττάρων στις εστίες της λοίμωξης εξαρτάται από τα μόρια προσκόλλησης και τις χημειοκίνες και όχι από την αναγνώριση του αντιγόνου, όλα τα δραστικά κύτταρα του αίματος που δημιουργήθηκαν σε απάντηση σε διάφορες λοιμώξεις μπορούν να εισέλθουν στην εστία οποιασδήποτε λοίμωξης. Η μη επιλεκτική αυτή μετανάστευση προφανώς αυξάνει την ικανότητα των δραστικών κυττάρων να αναζητήσουν τους μικροοργανισμούς τους οποίους θα πρέπει να εξαλείψουν. Ωστόσο, αυτή ακριβώς η έλλειψη επιλεκτικότητας δημιουργεί ένα πρόβλημα – πως λεμφοκύτταρα ειδικά για ένα μικροοργανισμό θα εστιάσουν στο μικροοργανισμό για αρκετό χρόνο ώστε να επιτελέσουν τη λειτουργία τους; Η απάντηση είναι ότι όταν ένα δραστικό T λεμφοκύτταρο, που έχει βγει από την κυκλοφορία και έχει εισέλθει σε ένα ιστό, αναγνωρίσει ειδικά ένα αντιγόνο μικροοργανισμού, τότε το κύτταρο αυτό ενεργοποιείται ξανά. Συνέπεια της ενεργοποίησης αυτής είναι η αύξηση της έκφρασης και της συγγένειας πρόσδεσης των ιντεγρινών VLA στα T κύτταρα. Ορισμένες από τις ιντεγρίνες αυτές συνδέονται ειδικά με μόρια της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, όπως το υαλουρονικό οξύ και η φμπρονεκτίνη. Επομένως, τα διεγερμένα από αντιγόνο λεμφοκύτταρα προσκολλώνται ισχυρά στους ιστούς κοντά στο αντιγόνο και τα κύτταρα παραμένουν εκεί για αρκετό χρόνο ώστε να απαντήσουν στο μικροοργανισμό και να εξαλείψουν τη λοίμωξη. Τα λεμφοκύτταρα που εισέρχονται στους ιστούς αλλά δεν αναγνωρίζουν κανένα αντιγόνο, δεν ενεργοποιούνται για να προσκολληθούν. Εισέρχονται στα λεμφαγγεία που παροχετεύουν τον ιστό και επιστρέφουν στην κυκλοφορία, έτοιμα να εποικίσουν μια άλλη θέση λοίμωξης, αναζητώντας το αντιγόνο του μικροοργανισμού για τον οποίο είναι ειδικά.

Το τελικό αποτέλεσμα της αλληλουχίας αυτής της μετανάστευσης και συγκράτησης των κυττάρων είναι ότι τα δραστικά λεμφοκύτταρα, τα οποία παράχθηκαν στα περιφερικά λεμφικά όργανα σε απάντηση στη λοίμωξη, είναι ικανά να εντοπίσουν ένα λοιμώδη παράγοντα σε οποιοδήποτε σημείο του οργανισμού. Τα δραστικά αυτά κύτταρα ενεργοποιούνται από το μικροοργανισμό και απαντούν εξαλείφοντας το μικροοργανισμό. Σε αντίθεση με την ενεργοποίηση των παρθένων T κυττάρων, η οποία προϋποθέτει παρουσίαση του αντιγόνου και συνδιέγερση από τα επαγγελματικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs), τα διαφοροποιημένα δραστικά κύτταρα ενεργοποιούνται με την αναγνώριση του αντιγόνου και φαίνεται να εξαρτώνται λιγότερο από τη συνδιέγερση απ' ό,τι τα παρθένα T κύτταρα. Εξαιτίας της διαφοράς αυτής, ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση των παρθένων T κυττάρων περιορίζεται στα λεμφικά όργανα όπου τα επαγγελματικά APCs παρουσιάζουν αντιγόνα, ενώ οι λειτουργίες των δραστικών T κυττάρων μπορούν να κατευθύνονται προς κάθε κύτταρο του ξενιστή που παρουσιάζει αντιγόνα του μικροοργανισμού και όχι μόνο προς τα επαγγελματικά APCs.

Τα CD4⁺ βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα και τα CD8⁺ κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα (CTLs) εξαλείφουν τις λοιμώξεις με διακριτούς μηχανισμούς. Επομένως, θα συζητήσουμε τους δραστικούς μηχανισμούς αυτών των τάξεων λεμφοκυττάρων ξεχωριστά και θα κλείσουμε περιγράφοντας πως οι δύο τάξεις των λεμφοκυττάρων μπορούν να συνεργαστούν για να απαλλάξουν τον οργανισμό από ένα ενδοκυττάριο μικροοργανισμό.

Δραστικές λειτουργίες των CD4⁺ Τ λεμφοκυττάρων

Η κυτταρική ανοσία ανακαλύφθηκε σαν μια μορφή ανοσίας κατά ενδοκυττάρων βακτηριακών λοιμώξεων, η οποία μπορούσε να μεταφερθεί από άνοσα σε παρθένα πειραματόζωα, μέσω κυττάρων (τώρα γνωρίζουμε ότι πρόκειται για τα Τ λεμφοκύτταρα) αλλά όχι μέσω αντισωμάτων του ορού. Ήταν γνωστό από παλιότερες μελέτες ότι η ειδικότητα της κυτταρικής ανοσίας κατά των διαφόρων μικροοργανισμών ήταν μια λειτουργία των λεμφοκυττάρων, ενώ η εξάλειψη των μικροοργανισμών ήταν μια λειτουργία των ενεργοποιημένων μακροφάγων. Οι ρόλοι των Τ λεμφοκυττάρων και των φαγοκυττάρων στην κυτταρική ανοσία έχουν τώρα κατανοηθεί σε μεγάλο βαθμό.

Στην κυτταρική ανοσία, τα CD4⁺ Τ λεμφοκύτταρα της υποομάδας T_H1 ενεργοποιούν τα μακροφάγα που έχουν φαγοκυτταρώσει μικροοργανισμούς, με αποτέλεσμα την αυξημένη μικροβιοκτόνο δράση των φαγοκυττάρων και το θάνατο των ενδοκυττάρων μικροοργανισμών. Η ικανότητα των Τ κυττάρων να ενεργοποιούν τα μακροφάγα εξαρτάται από την αναγνώριση του αντιγόνου, και αυτό εξηγεί την ειδικότητα της αντίδρασης. Ουσιαστικά, η ίδια αντίδραση μπορεί να προκληθεί με ενδοδερμική ένεση μιας μικροβιακής πρωτεΐνης σε ένα άτομο που έχει ανοσοποιηθεί κατά του μικροβίου με προηγούμενη ένεση ή εμβολιασμό. Η αντίδραση αυτή ονομάζεται επιβραδυνόμενου τύπου υπερευαισθησία (delayed-type hypersensitivity, DTH), επειδή συμβαίνει 24 με 48 ώρες μετά τη χορήγηση μιας μικροβιακής πρωτεΐνης σε ένα ανοσοποιημένο άτομο (δηλαδή η αντίδραση είναι καθυστερημένη) και επειδή αντανακλά αυξημένη ευαισθησία στη χορήγηση του αντιγόνου. Η καθυστέρηση σημειώνεται επειδή τα κυκλοφορούντα δραστικά Τ λεμφοκύτταρα χρειάζονται 24 με 48 ώρες για να εποικίσουν τη θέση χορήγησης του αντιγόνου, να αποκριθούν στο αντιγόνο στη θέση αυτή και να προκαλέσουν μια ανιχνεύσιμη αντίδραση. Οι αντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας εκδηλώνονται με διηθήσεις Τ κυττάρων και μονοκυττάρων στους ιστούς, οίδημα και εναπόθεση φιβρίνης λόγω αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας σε απόκριση στις κυτταροκίνες που παράγονται από τα CD4⁺ Τ κύτταρα, και τέλος ιστική βλάβη που επάγεται από τα προϊόντα των μακροφάγων που ενεργοποιήθηκαν από τα Τ κύτταρα. Οι αντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας χρησιμοποιούνται συχνά για να καθοριστεί αν κάποια άτομα έχουν προηγουμένως εκτεθεί και αποκριθεί σε ένα αντιγόνο. Για παράδειγμα μια αντίδραση DTH σε ένα αντιγόνο μυκοβακτηρίου (το οποίο ονομάζεται PPD, purified protein derivative, δηλαδή απομονωμένο πρωτεϊνικό παράγωγο ή απομονωμένη φυματίνη) είναι ενδεικτική μιας Τ κυτταρικής απάντησης σε μυκοβακτήρια. Αυτό αποτελεί τη βάση για τη δερματική δοκιμασία PPD, η οποία χρησιμοποιείται συχνά για την ανίχνευση προηγούμενης ή ενεργού λοίμωξης από μυκοβακτήρια.

Το επόμενο τμήμα περιγράφει πως τα Τ λεμφοκύτταρα ενεργοποιούν τα μακροφάγα και πως τα μακροφάγα εξαλείφουν τους φαγοκυτταρωμένους μικροοργανισμούς.

Ενεργοποίηση των μακροφάγων μέσω των Τ κυττάρων

Τα δραστικά Τ λεμφοκύτταρα της υποομάδας T_H1 που αναγνωρίζουν αντιγόνα συνδεδεμένα με μακροφάγα, ενεργοποιούν τα μακροφάγα μέσω των αλληλεπιδράσεων προσδέτη CD40-CD40 (CD40L-CD40) και της έκκρισης ιντερφερόνης-γ (IFN-γ), μιας κυτταροκίνης που ενεργοποιεί τα μακροφάγα. Όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 3, τα μακροφάγα προσλαμβάνουν μικροοργανισμούς σε ενδοκυττάρια κυστίδια, τα φαγοσώματα, τα οποία συντήκονται με τα λυσοσώματα και σχηματίζουν τα φαγολυσοσώματα. Οι πρωτεΐνες των μικροοργανισμών στα κυστίδια αυτά υφίστανται επεξεργασία και μερικά από τα πεπτίδια του μικροοργανισμού παρουσιάζονται από μόρια MHC τάξης II στην επιφάνεια των μακροφάγων. Τα δραστικά CD4⁺ Τ κύτταρα που είναι ειδικά για τα πεπτίδια αυτά, αναγνωρίζουν τα συνδεδεμένα με το MHC πεπτίδια. Τα Τ κύτταρα απαντούν εκφράζοντας στην επιφάνειά τους ένα δραστικό μόριο, τον προσδέτη του CD40 (CD40L ή CD154), ο οποίος συνδέεται με τον υποδοχέα CD40 που εκφράζεται στα μακροφάγα. Ταυτόχρονα, τα δραστικά Τ κύτταρα που ανήκουν στην υποομάδα T_H1 εκκρίνουν

την κυτταροκίνη IFN- γ , που συνδέεται στον υποδοχέα της στα μακροφάγα και τα ενεργοποιεί. Η σύνδεση της IFN- γ στον υποδοχέα της μαζί με τη δέσμευση του CD40 ξεκινούν βιοχημικές οδούς μεταβίβασης σήματος που οδηγούν στην παραγωγή αρκετών μεταγραφικών παραγόντων. Οι μεταγραφικοί παράγοντες αυτοί ενεργοποιούν τη μεταγραφή γονιδίων που κωδικοποιούν λυσοσωματικές πρωτεΐνες και ένζυμα που διεγείρουν τη σύνθεση των μικροβιοκτόνων δραστικών μεταβολιτών του οξυγόνου και του μονοξειδίου του αζώτου. Από πρώτη άποψη, φαίνεται περιττό να χρησιμοποιούνται δύο ομάδες σημάτων (CD40L και IFN- γ) για να εκλυθεί η ίδια απάντηση από τα μακροφάγα, αλλά πιθανώς υπάρχει λόγος γι αυτό. Η ανάγκη για την αλληλεπίδραση μεμβρανικού CD40L-CD40 εξασφαλίζει ότι τα μακροφάγα που βρίσκονται σε άμεση επαφή με τα T κύτταρα θα ενεργοποιηθούν καλύτερα. Τα μακροφάγα που έρχονται σε επαφή με τα T κύτταρα είναι αυτά που παρουσιάζουν αντιγόνα των φαγοκυτταρωμένων μικροοργανισμών, δηλαδή ακριβώς αυτά τα μακροφάγα που πρέπει να ενεργοποιηθούν. Η εκκρινόμενη IFN- γ αυξάνει την ενεργοποίηση των μακροφάγων και ενισχύει την ανοσοαπάντηση.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ μακροφάγων και T λεμφοκυττάρων είναι ένα εξαιρετικό παράδειγμα αμφίδρομων αλληλεπιδράσεων μεταξύ κυττάρων της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας. Τα μακροφάγα που έχουν φαγοκυτταρώσει μικροοργανισμούς παράγουν την κυτταροκίνη IL-12. Η IL-12 διεγείρει τη διαφοροποίηση των CD4⁺ T κυττάρων προς την υποομάδα T_H1, η οποία παράγει IFN- γ όταν συναντήσει αντιγόνα μικροοργανισμών συνδεδεμένα με μακροφάγα. Η IL-12 αυξάνει επίσης την ποσότητα της IFN- γ που παράγεται από τα T αυτά κύτταρα. Στη συνέχεια, η IFN- γ ενεργοποιεί τα φαγοκύτταρα ώστε να φονεύσουν τους ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς, συμπληρώνοντας έτσι τον κύκλο.

Τα CD4⁺ T λεμφοκύτταρα εκτελούν και άλλες λειτουργίες εκτός από την ενεργοποίηση των μακροφάγων στις κυτταρικές ανοσοαπαντήσεις. Τα διεγερμένα από αντιγόνο CD4⁺ T κύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες, όπως TNF, ο οποίος δρα στο αγγειακό ενδοθήλιο για να αυξήσει την έκφραση μορίων προσκόλλησης και την παραγωγή χημειοκινών. Το αποτέλεσμα είναι ότι περισσότερα T κύτταρα και άλλα λευκοκύτταρα, όπως ουδετερόφιλα του αίματος και μονοκύτταρα, επιστρατεύονται στη θέση της λοίμωξης. Έτσι, η T κυτταρική απάντηση ενισχύεται και περισσότερα φαγοκύτταρα συγκεντρώνονται για να βοηθήσουν στην εξάλειψη της λοίμωξης. Η κυτταρική διήθηση αυτή, που διεγείρεται από τα T κύτταρα, και η συνοδός αγγειακή αντίδραση είναι τυπικά χαρακτηριστικά της φλεγμονής. Η φλεγμονή είναι ένα συστατικό των T κυτταρικών αντιδράσεων, όπως της DTH, εμφανίζεται όμως και σε απαντήσεις της φυσικής ανοσίας σε μικροοργανισμούς (βλέπε Κεφάλαιο 2). Εκτός από το ρόλο τους στην εξάλειψη των φαγοκυτταρωμένων μικροοργανισμών τα CD4⁺ T κύτταρα βοηθούν τα CD8⁺ T κύτταρα να διαφοροποιηθούν σε ενεργά CTLs και τα B λεμφοκύτταρα να διαφοροποιηθούν σε κύτταρα που παράγουν αντισώματα (Κεφάλαια 5 και 7).

Τα CD8⁺ T λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν μικροβιακά πεπτιδία συνδεδεμένα με MHC τάξης I στα μακροφάγα, είναι επίσης ικανά να ενεργοποιήσουν τα μακροφάγα ώστε να φονεύσουν ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς. Υπενθυμίζεται ότι τα πεπτιδία που συνδέονται με MHC τάξης I παράγονται από κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες, οι οποίες μπορεί να προέρχονται από φαγοκυτταρωμένα μικρόβια (και βέβαια από μολυσμένα κύτταρα που δεν φαγοκυτταρώνουν). Ορισμένοι μικροοργανισμοί φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα στα κυστίδια και στη συνέχεια οι μικροοργανισμοί ή οι πρωτεΐνες τους, διέρχονται μέσω των μεμβρανών των κυστιδίων στο κυτταρόπλασμα, όπου υφίστανται επεξεργασία προς πεπτιδία που συνδέονται με MHC τάξης I. Σε τέτοιες λοιμώξεις, τα CD8⁺ T λεμφοκύτταρα μπορούν να ενεργοποιήσουν τα μακροφάγα, βασικά με τον ίδιο μηχανισμό που χρησιμοποιούν και τα CD4⁺ T κύτταρα, δηλαδή την ενεργοποίηση μέσω CD40L και IFN- γ . Η ενεργοποίηση των μακροφάγων δεν είναι χρήσιμη για την άμυνα κατά μικροοργανισμών που ζουν και πολλαπλασιάζονται στο κυτταρόπλασμα, όπως οι ιοί, επειδή οι μικροβιοκτόνοι μηχανισμοί των μακροφάγων περιορίζονται στα ενδοκυττάρια κυστίδια. Επομένως, είναι φανερό ότι η ενεργοποίηση των μακροφάγων έχει μικρή σημασία για την καταπολέμηση ιογενών λοιμώξεων σε άλλα, εκτός των ίδιων των φαγοκυττάρων, κύτταρα.

Εξάλειψη των μικροοργανισμών από ενεργοποιημένα μακροφάγα

Η ενεργοποίηση των μακροφάγων οδηγεί στην έκφραση ενζύμων που καταλύουν την παραγωγή μικροβιοκτόνων ουσιών στα φαγοσώματα και στα φαγολυσοσώματα. Στο Κεφάλαιο 2 περιγράψαμε τους βακτηριοκτόνους μηχανισμούς των ενεργοποιημένων μακροφάγων, όταν συζητήσαμε το ρόλο των

φαγοκυττάρων στη φυσική ανοσία. Για να υπενθυμίσουμε τα σημεία κλειδιά, οι μείζονες μικροβιοκτόνες ουσίες που παράγονται στα λυσοσώματα των μακροφάγων είναι οι δραστικοί μεταβολίτες του οξυγόνου (ROIs), το μονοξειδίο του αζώτου (NO) και τα πρωτεολυτικά ένζυμα. Οι μηχανισμοί αυτοί ενεργοποιούνται στα πλαίσια της φυσικής ανοσίας, όταν τα μακροφάγα συναντούν μικροοργανισμούς. Όπως περιγράφηκε, τα δραστικά T_H1 κύτταρα είναι ισχυροί ενεργοποιητές των ίδιων μικροβιοκτόνων μηχανισμών στα πλαίσια της κυτταρικής ανοσίας. Η κυτταρική ανοσία είναι κρίσιμη για την προστασία του ξενιστή σε δύο καταστάσεις – όταν τα μακροφάγα δεν ενεργοποιούνται από τους ίδιους τους μικροοργανισμούς, δηλαδή όταν η φυσική ανοσία είναι αναποτελεσματική, και όταν οι παθογόνοι μικροοργανισμοί έχουν εξελιχθεί έτσι ώστε να αντιστέκονται στους αμυντικούς μηχανισμούς της φυσικής ανοσίας. Στις καταστάσεις αυτές, η επιπλέον ενεργοποίηση των μακροφάγων από τα T κύτταρα αλλάζει την ισορροπία μεταξύ του μικροοργανισμού και της άμυνας του ξενιστή, προς όφελος των μακροφάγων, εξυπηρετώντας έτσι την εξάλειψη των ενδοκυττάρων λοιμώξεων. Οι ουσίες που είναι τοξικές για τους μικροοργανισμούς μπορούν να βλάψουν και τους φυσιολογικούς ιστούς, αν αποδεσμευτούν προς το εξωκυττάριο περιβάλλον, επειδή οι ουσίες αυτές δεν μπορούν να διακρίνουν μεταξύ μικροοργανισμού και κυττάρων του ξενιστή. Αυτή είναι η αιτία της ιστικής βλάβης (που αντανακλά τον όρο «υπερευαισθησία») στις αντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας (DTH) που συνοδεύουν συχνά την προστατευτική κυτταρική ανοσία. Είναι επίσης η αιτία που η παρατεταμένη ενεργοποίηση των μακροφάγων στις χρόνιες απαντήσεις της κυτταρικής ανοσίας, συνδέεται με σημαντική βλάβη στους παρακείμενους φυσιολογικούς ιστούς. Για παράδειγμα, σε λοιμώξεις από μυκοβακτήρια, οι οποίες εξαλείφονται δύσκολα, ένα μεγάλο μέρος της παθολογίας προκαλείται από την παρατεταμένη απάντηση των T κυττάρων και των μακροφάγων, που προσπαθούν να απομονώσουν το βακτήριο. Οι χρόνιες αυτές απαντήσεις της κυτταρικής ανοσίας συχνά εμφανίζονται ιστολογικά σαν κοκκιώματα, τα οποία είναι συλλογές ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων και μακροφάγων με ίνωση και ιστική νέκρωση γύρω από το μικρόβιο.

Εκτός από το θάνατο των μικροοργανισμών, τα ενεργοποιημένα μακροφάγα εξυπηρετούν και αρκετούς άλλους σημαντικούς ρόλους στην κυτταρική ανοσία. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα εκκρίνουν κυτταροκίνες, όπως TNF, IL-1 και χημειοκίνες, οι οποίες διεγείρουν την επιστράτευση ουδετεροφίλων, μονοκυττάρων και δραστικών T λεμφοκυττάρων στις εστίες της λοίμωξης. Τα μακροφάγα παράγουν και άλλες κυτταροκίνες, όπως ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων, που διεγείρουν την ανάπτυξη και τις δραστηριότητες των ινοβλαστών και των ενδοθηλιακών κυττάρων, υποβοηθώντας έτσι την επιδιόρθωση των ιστών μετά την πάροδο της λοίμωξης. Η ενεργοποίηση των μακροφάγων οδηγεί επίσης στην αυξημένη έκφραση μορίων MHC τάξης II και συνδιεγερτών στα κύτταρα αυτά, ενισχύοντας με τον τρόπο αυτό τη λειτουργία της παρουσίας του αντιγόνου, η οποία με τη σειρά της προάγει την ενεργοποίηση των T κυττάρων και την ενίσχυση των κυτταρικών ανοσοαπαντήσεων.

Ρόλος των T_H2 κυττάρων στην κυτταρική ανοσία

Η υποομάδα T_H2 των CD4+ T λεμφοκυττάρων προάγει την ηωσινόφιλο φλεγμονή και επίσης περιορίζει τις βλαπτικές συνέπειες της ενεργοποίησης των μακροφάγων. Όταν τα διαφοροποιημένα T_H2 κύτταρα αναγνωρίζουν αντιγόνο, παράγουν τις κυτταροκίνες IL-4 και IL-5 (καθώς και την IL-10, η οποία παράγεται και από πολλούς άλλους πληθυσμούς κυττάρων). Η IL-4 διεγείρει την παραγωγή αντισωμάτων IgE, ενώ η IL-5 ενεργοποιεί τα ηωσινόφιλα. Η αντίδραση αυτή είναι σημαντική για την άμυνα κατά των ελμινθικών λοιμώξεων, επειδή τα ηωσινόφιλα συνδέονται με τους περιβεβλημένους από IgE έλμινθες και οι έλμινθες φονεύονται από τις πρωτεΐνες των κοκκίων των ηωσινοφίλων.

Αρκετές κυτταροκίνες που παράγονται από τα T_H2 κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των IL-4, IL-5, IL-10 και IL-13, αναστέλλουν την ενεργοποίηση των μακροφάγων. Εξαιτίας αυτής της δράσης, τα T_H2 κύτταρα μπορεί να χρησιμεύουν στον τερματισμό των αντιδράσεων DTH και έτσι να περιορίζουν την ιστική βλάβη που συνοδεύει συχνά την προστατευτική T_H1 κυτταρική ανοσία. Η σχέση ενεργοποίησης των T_H1 και T_H2 κυττάρων σε απάντηση σε ένα λοιμώδη παράγοντα μπορεί να καθορίζει την έκβαση της λοίμωξης. Για παράδειγμα, το πρωτόζωο *Leishmania major* ζει μέσα στα μακροφάγα και η εξάλειψή του απαιτεί την ενεργοποίηση των μακροφάγων από T_H1 κύτταρα ειδικά για την *L. major*. Τα περισσότερα αμιγή στελέχη ποντικών εμφανίζουν μια αποτελεσματική T_H1 απάντηση στο πρωτόζωο και έτσι μπορούν να εξαλείψουν τη

λοίμωξη. Σε μερικά όμως αμιγή στελέχη ποντικών, η κυρίαρχη ανοσοαπάντηση κατά της *L. major* είναι τύπου T_H2, με αποτέλεσμα τα ποντίκια αυτά να υποκύπτουν στη λοίμωξη. Το *Mycobacterium leprae*, το βακτήριο που προκαλεί τη λέπρα, είναι επίσης ένας παθογόνος για τον άνθρωπο μικροοργανισμός που ζει μέσα στα μακροφάγα και μπορεί να εξαλειφθεί με την κυτταρική ανοσία. Ορισμένα άτομα μολυσμένα από το *M. leprae*, είναι ανίκανα να εξαλείψουν τη λοίμωξη και εμφανίζουν καταστροφικές αλλοιώσεις, τη λεγόμενη λεπρωματώδη λέπρα (lepromatous leprosy). Αντίθετα, άλλοι ασθενείς αναπτύσσουν ισχυρή κυτταρική ανοσία με ενεργοποιημένα T κύτταρα και μακροφάγα γύρω από τη λοίμωξη και μόνο λίγα ζωντανά βακτήρια. Η μορφή αυτή είναι λιγότερο καταστροφική και ονομάζεται φυματιώδης λέπρα (tuberculoid leprosy). Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η φυματιώδης μορφή σχετίζεται με ενεργοποίηση των T_H1 κυττάρων, ενώ η καταστροφική λεπρωματώδης μορφή σχετίζεται με βλάβη στην ενεργοποίηση των T_H1 κυττάρων και κυρίαρχη απάντηση των T_H2. Η ίδια αρχή, ότι δηλαδή το είδος των κυτταροκινών των T κυτταρικών απαντήσεων σε λοιμώδεις παράγοντες είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την έκβαση της λοίμωξης, μπορεί να ισχύει και για πολλές άλλες λοιμώξεις.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα ενεργοποιημένα μακροφάγα είναι ικανά να φονεύουν μικροοργανισμούς που περιορίζονται στα ενδοκυττάρια κυστίδια, ενώ οι μικροοργανισμοί που εισέρχονται άμεσα στο κυτταρόπλασμα (π.χ. ιοί) ή διαφεύγουν από τα φαγοσώματα προς το κυτταρόπλασμα (π.χ. ορισμένα φαγοκυτταρωμένα βακτήρια) είναι σχετικά ανθεκτικοί στους μικροβιοκτόνους μηχανισμούς των φαγοκυττάρων. Η εξάλειψη τέτοιων παθογόνων απαιτεί το δεύτερο μείζονα δραστικό μηχανισμό της κυτταρικής ανοσίας, δηλαδή τα κυτταροτοξικά ή κυτταρολυτικά T λεμφοκύτταρα (CTLs).

Δραστικές λειτουργίες των CD8⁺ κυτταρολυτικών T λεμφοκυττάρων

Τα CD8⁺ CTLs αναγνωρίζουν πεπτιδία συνδεδεμένα με MHC τάξης I στα μολυσμένα κύτταρα και φονεύουν τα κύτταρα αυτά, εξαλείφοντας έτσι την πηγή της λοίμωξης. Τα πεπτιδία που συνδέονται με το MHC τάξης I προέρχονται από πρωτεϊνικά αντιγόνα που συντίθενται στο κυτταρόπλασμα και πρωτεϊνικά αντιγόνα φαγοκυτταρωμένων μικροοργανισμών που μεταφέρονται ή διαφεύγουν από τα φαγοκυτταρικά κυστίδια προς το κυτταρόπλασμα (βλέπε Κεφάλαιο 3). Τα διαφοροποιημένα CD8⁺ CTLs αναγνωρίζουν συμπλέγματα MHC τάξης I και πεπτιδίου στην επιφάνεια των μολυσμένων κυττάρων μέσω του υποδοχέα των T κυττάρων (TCR) και του συνυποδοχέα CD8. (Αυτά τα μολυσμένα κύτταρα ονομάζονται και «στόχοι» των CTLs, επειδή πρόκειται να φονευθούν από τα CTLs). Τα κυτταρολυτικά T λεμφοκύτταρα προσκολλώνται ισχυρά στα κύτταρα, κυρίως επειδή οι ιντεγρίνες των CTLs ενώνονται με τους προσδέτες τους στα μολυσμένα κύτταρα. Οι αντιγονικοί υποδοχείς και οι συνυποδοχείς του CTL συγκεντρώνονται στο σημείο επαφής με το κύτταρο-στόχο. Τα CTLs ενεργοποιούνται από την αναγνώριση του αντιγόνου και την ισχυρή προσκόλληση. Σε αυτό το στάδιο της ζωής τους τα CTLs δεν χρειάζονται πλέον συνδιέγερση ή βοήθεια από T κύτταρα για να ενεργοποιηθούν. Επομένως, τα διαφοροποιημένα CTLs μπορούν να φονεύσουν οποιοδήποτε μολυσμένο κύτταρο σε οποιοδήποτε ιστό.

Η αναγνώριση του αντιγόνου από τα δραστικά CTLs έχει σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των οδών μεταβίβασης σήματος οι οποίες οδηγούν στην εξωκυττάρωση του περιεχομένου των κοκκίων των CTLs στην περιοχή της επαφής με τα κύτταρα-στόχους. Τα κυτταρολυτικά T λεμφοκύτταρα φονεύουν τα κύτταρα-στόχους κυρίως επειδή το περιεχόμενο των κοκκίων τους δημιουργεί πόρους στις μεμβράνες των κυττάρων-στόχων και εισάγει μέσα από αυτούς τους πόρους ουσίες που προκαλούν θραύση του DNA και απόπτωση του κυττάρου. Η πρωτεΐνη των κοκκίων των CTLs η οποία δημιουργεί τους πόρους ονομάζεται **περφορίνη** (perforin). Όταν η περφορίνη εκκρίνεται από τα CTLs εισδύει στη μεμβράνη του κυττάρου-στόχου και πολυμερίζεται υπό την επίδραση των υψηλών συγκεντρώσεων ιόντων Ca²⁺ του εξωκυττάρου περιβάλλοντος. Η πολυμερισμένη περφορίνη σχηματίζει ένα πόρο στη μεμβράνη του κυττάρου-στόχου. Ταυτόχρονα τα CTLs εκκρίνουν ένζυμα των κοκκίων τους, τις **θρυμματίνες** ή **γρυνένζυμα** (granzymes), οι οποίες εισέρχονται στο κύτταρο-στόχο μέσα από τους πόρους της περφορίνης. Οι θρυμματίνες διασπούν και ενεργοποιούν άλλα ένζυμα, τις κασπάσες (caspases), οι οποίες υπάρχουν στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων-στόχων, και οι ενεργοποιημένες κασπάσες επιφέρουν απόπτωση. (Οι κασπάσες ονομάζονται έτσι επειδή αποκόβουν τις πρωτεΐνες στο καρβοξυτελικό τμήμα των καταλοίπων του ασπαρτικού οξέος και η κύρια λειτουργία τους είναι

η πρόκληση απόπτωσης). Τα ενεργοποιημένα CTLs εκφράζουν επίσης μια μεμβρανική πρωτεΐνη, τον προσδέτη του Fas (Fas ligand), ο οποίος συνδέεται σε ένα υποδοχέα των κυττάρων-στόχων, τον υποδοχέα Fas (CD95), που προκαλεί κυτταρικό θάνατο. Η δέσμευση του Fas ενεργοποιεί τις κασπάσες και επάγει την απόπτωση των κυττάρων-στόχων. Η οδός αυτή πρόκλησης κυτταρικού θανάτου από τα CTLs δεν απαιτεί την εξωκυττάρωση κοκκίων και είναι πιθανώς δευτερεύουσα. Το τελικό αποτέλεσμα των δραστικών αυτών μηχανισμών των CTLs είναι ότι τα μολυσμένα κύτταρα θανατώνονται. Τα κύτταρα που έχουν υποστεί απόπτωση φαγοκυτταρώνονται και εξαλείφονται γρήγορα. Οι μηχανισμοί που επάγουν θραύση του DNA των κυττάρων-στόχων, που είναι ο προάγγελος της απόπτωσης, μπορούν επίσης να αποικοδομήσουν το DNA των μικροοργανισμών που ζουν μέσα στα μολυσμένα κύτταρα. Κάθε CTL μπορεί να φονεύσει ένα κύτταρο-στόχο, να αποκολληθεί και να συνεχίσει να θανατώνει και άλλα κύτταρα.

Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, τα CD8⁺ T λεμφοκύτταρα εκκρίνουν επίσης την κυτταροκίνη IFN- γ , που ενεργοποιεί τα μακροφάγα ώστε να καταστρέψουν φαγοκυτταρωμένους μικροοργανισμούς. Έτσι, τα CD8⁺ T κύτταρα, όπως και τα CD4⁺ βοηθητικά κύτταρα συνεισφέρουν στην εξάλειψη των φαγοκυτταρωμένων μικροοργανισμών.

Αν και έχουμε περιγράψει τις δραστικές λειτουργίες των CD4⁺ και CD8⁺ T κυττάρων ξεχωριστά, είναι σαφές από τη μέχρι τώρα παρουσίαση ότι αυτοί οι τύποι λεμφοκυττάρων συνεργάζονται για να εξαλείψουν τους ενδοκυττάρους μικροοργανισμούς. Όταν οι μικροοργανισμοί φαγοκυτταρωθούν και παραμείνουν απομονωμένοι στα κυστίδια των μακροφάγων, τα CD4⁺ T κύτταρα μπορεί να εξαλείψουν αποτελεσματικά τις λοιμώξεις αυτές, εκκρίνοντας IFN- γ και ενεργοποιώντας τους μικροβιοκτόνους μηχανισμούς των μακροφάγων. Όταν όμως οι μικροοργανισμοί έχουν την ικανότητα να διαφύγουν από τα κυστίδια στο κυτταρόπλασμα, δεν είναι πλέον ευάλωτοι στην ενεργοποίηση των μακροφάγων μέσω των T κυττάρων, και η εξάλειψή τους απαιτεί τη θανάτωση των μολυσμένων κυττάρων από τα CD8⁺ CTLs.

Αντίσταση των παθογόνων μικροοργανισμών στην κυτταρική ανοσία

Οι διάφοροι μικροοργανισμοί έχουν αναπτύξει ποικίλους μηχανισμούς για να αντιστέκονται στην άμυνα του ξενιστή που εξαρτάται από τα T κύτταρα. Πολλά ενδοκυττάρια βακτήρια, όπως το *Mycobacterium tuberculosis*, η *Legionella pneumophila* και η *Listeria monocytogenes* αναστέλλουν τη σύντηξη των φαγοσωμάτων με τα λυσοσώματα και δημιουργούν πόρους στις μεμβράνες των φαγοσωμάτων, διαφεύγοντας στο κυτταρόπλασμα. Έτσι, τα μικρόβια αυτά μπορούν να αντιστέκονται στους μικροβιοκτόνους μηχανισμούς των φαγοκυττάρων, και να επιβιώνουν ή ακόμα και να πολλαπλασιάζονται μέσα στα φαγοκύτταρα. Πολλοί ιοί αναστέλλουν την οδό επεξεργασίας των αντιγόνων του MHC τάξης I, αναστέλλοντας την παραγωγή ή την έκφραση των μορίων MHC τάξης I, διακόπτοντας τη μεταφορά των αντιγονικών πεπτιδίων από το κυτταρόπλασμα στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ΕΔ) ή αποσπώντας τα νεοσυντεθειμένα μόρια MHC τάξης I από το ενδοπλασματικό δίκτυο. Όλοι οι μηχανισμοί αυτοί μειώνουν την «φόρτωση» πεπτιδίων του ιού στα μόρια MHC τάξης I. Το αποτέλεσμα της ελλειμματικής αυτής φόρτωσης είναι η μειωμένη έκφραση μορίων MHC τάξης I στην επιφάνεια του κυττάρου, επειδή τα άδεια μόρια τάξης I είναι ασταθή και δεν εκφράζονται στην κυτταρική επιφάνεια. Είναι ενδιαφέρον ότι, τα NK κύτταρα ενεργοποιούνται από κύτταρα χωρίς MHC τάξης I (βλέπε Κεφάλαιο 2). Έτσι, οι αμυντικοί μηχανισμοί εξελίσσονται για να αντιμετωπίσουν τους μηχανισμούς της ανοσιακής διαφυγής των μικροοργανισμών – τα CTLs αναγνωρίζουν ιικά πεπτιδία συνδεδεμένα με MHC τάξης I, οι ιοί αναστέλλουν την έκφραση των μορίων MHC τάξης I και τα NK κύτταρα έχουν εξελιχθεί ώστε να αναγνωρίζουν την έλλειψη μορίων MHC τάξης I. Άλλοι ιοί παράγουν ανασταλτικές κυτταροκίνες, ή διαλυτούς υποδοχείς κυτταροκινών («δολώματα», decoy) οι οποίοι συνδέονται με κυτταροκίνες, όπως IFN- γ , και τις «απορροφούν», ελαττώνοντας έτσι την ποσότητα των κυτταροκινών που είναι διαθέσιμη για το ξεκίνημα των κυτταρικών ανοσοαπαντήσεων. Επίσης, άλλοι ιοί μολύνουν και φονεύουν άμεσα τα T λεμφοκύτταρα και το καλύτερο παράδειγμα αποτελεί ο HIV, ο οποίος μπορεί να επιβιώνει σε μολυσμένα άτομα φονεύοντας τα CD4⁺ T κύτταρά τους. Η τελική έκβαση των λοιμώξεων εξαρτάται από την αποτελεσματικότητα της άμυνας του ξενιστή και από την ικανότητα των παθογόνων να αντιστέκονται στους αμυντικούς μηχανισμούς. Η ίδια αρχή είναι εμφανής και στους μηχανισμούς της χυμικής ανοσίας.

Μία προσέγγιση για να μετακινήσει κανείς την ισορροπία μεταξύ του ξενιστή και των μικροοργανισμών, προς όφελος της προστατευτικής ανοσίας είναι ο εμβολιασμός των ατόμων ώστε να ενισχυθούν οι ανοσοαπαντήσεις. Οι αρχές των στρατηγικών του εμβολιασμού θα περιγραφούν στο Κεφάλαιο 8, μετά την παρουσίαση της χυμικής ανοσίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Η κυτταρική ανοσία είναι το σκέλος της επίκτητης ανοσίας που εξαλείφει τις λοιμώξεις από ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς. Οι αντιδράσεις της κυτταρικής ανοσίας είναι δύο τύπων – τα CD4⁺ T κύτταρα ενεργοποιούν τα μακροφάγα ώστε να φονεύσουν τους φαγοκυτταρωμένους μικροοργανισμούς που μπορούν να επιβιώνουν στα κυστίδια των φαγοκυττάρων, ενώ τα CD8⁺ CTLs φονεύουν κύτταρα που φιλοξενούν μικροοργανισμούς στο κυτταρόπλασμά τους, εξαλείφοντας έτσι την πηγή της λοίμωξης.
- Τα δραστικά T κύτταρα παράγονται στα περιφερικά λεμφικά όργανα, κυρίως στους λεμφαδένες που παροχετεύουν τις θέσεις εισόδου των μικροοργανισμών, με την ενεργοποίηση των παρθένων T λεμφοκυττάρων. Τα δραστικά κύτταρα μπορούν να μεταναστεύσουν σε οποιαδήποτε εστία λοίμωξης.
- Η μετανάστευση των δραστικών T κυττάρων ελέγχεται από μόρια προσκόλλησης, τα οποία επάγονται στα κύτταρα αυτά μετά την ενεργοποίηση και συνδέονται με τους συνδέτες τους, οι οποίοι επάγονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα από τους μικροοργανισμούς και τις κυτταροκίνες που παράγονται κατά τις απαντήσεις της φυσικής ανοσίας στους μικροοργανισμούς. Η μετανάστευση των T κυττάρων είναι ανεξάρτητη του αντιγόνου, αλλά τα κύτταρα που αναγνωρίζουν μικροβιακά αντιγόνα στους ιστούς κατακρατούνται στις θέσεις αυτές.
- Τα δραστικά κύτταρα της υποομάδας T_H1 των CD4⁺ T κυττάρων αναγνωρίζουν τα αντιγόνα των μικροοργανισμών που έχουν φαγοκυτταρωθεί από τα μακροφάγα. Τα T κύτταρα αυτά εκφράζουν τον προσδέτη του CD40 και εκκρίνουν IFN- γ , η οποία δρα συνεργικά στην ενεργοποίηση των μακροφάγων.
- Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα παράγουν ουσίες, συμπεριλαμβανομένων των δραστικών μεταβολιτών του οξυγόνου, του μονοξειδίου του αζώτου και των λυσοσωματικών ενζύμων, οι οποίες θανατώνουν τους φαγοκυτταρωμένους μικροοργανισμούς. Τα μακροφάγα παράγουν επίσης κυτταροκίνες που προκαλούν φλεγμονή καθώς και κυτταροκίνες που προάγουν την ίνωση και την ιστική επιδιόρθωση.
- Τα δραστικά κύτταρα της υποομάδας T_H2 των CD4⁺ T κυττάρων διεγείρουν την ηωσινόφιλο φλεγμονή και αναστέλλουν την ενεργοποίηση των μακροφάγων. Τα ηωσινόφιλα είναι σημαντικά για την άμυνα του ξενιστή κατά των ελμινθικών παρασιτώσεων. Η ισορροπία μεταξύ της ενεργοποίησης των υποομάδων T_H1 και T_H2 των T κυττάρων καθορίζει την έκβαση πολλών λοιμώξεων με τα T_H1 κύτταρα να προάγουν και τα T_H2 κύτταρα να καταστέλλουν την άμυνα κατά ενδοκυττάριων μικροοργανισμών.
- Τα CD8⁺ T κύτταρα διαφοροποιούνται σε CTLs που φονεύουν μολυσμένα κύτταρα, κυρίως προκαλώντας θραύση του DNA και απόπτωση. Τα CD4⁺ και τα CD8⁺ T κύτταρα συνεργάζονται συχνά για να εξαλείψουν ενδοκυττάριας λοιμώξεις.
- Πολλοί παθογόνοι μικροοργανισμοί έχουν αναπτύξει μηχανισμούς για να αντιστέκονται στην κυτταρική ανοσία. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν την αναστολή της σύντηξης των φαγολυσοσωμάτων, τη διαφυγή από τα κυστίδια των φαγοκυττάρων, την αναστολή της συναρμολόγησης των συμπλεγμάτων MHC τάξης I και πεπτιδίου και την παραγωγή ανασταλτικών κυτταροκινών ή διαλυτών υποδοχών κυτταροκινών που δεσμεύουν τις κυτταροκίνες και τις εμποδίζουν να δράσουν.