

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ-ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Περικλής Γ. Φούκας

Β'Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής

Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α.

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν»

pfoukas@med.uoa.gr

Το ανοσολογικό ή αμυντικό σύστημα προστατεύει τον οργανισμό από ξένους εισβολείς, κυρίως μικροοργανισμούς. Περιλαμβάνει την **έμφυτη ή εγγενή ή φυσική (innate)** και την **επίκτητη ή προσαρμοστική (adaptive)** ανοσία.

Στην **έμφυτη ανοσία**, η οποία δραστηριοποιείται άμεσα, σε λίγα λεπτά, περιλαμβάνονται:

- οι ανατομικοί (δέρμα, βλεννογόνοι) και χημικοί (παραγωγή αντιμικροβιακών πρωτεϊνών από τους βλεννογόνους με δράση φυσικών αντιβιοτικών) φραγμοί, οι οποίοι λειτουργούν αποτρεπτικά στην είσοδο των παθογόνων εντός του οργανισμού.
- το σύστημα του συμπληρώματος, αποτελούμενο από περίπου 30 πρωτεΐνες, η δράση του οποίου, συχνά σε συνδιασμό με αντισώματα, προκαλεί λύση των μικροοργανισμών
- κυτταρικοί πληθυσμοί, δηλαδή τα κύτταρα φυσικοί φονείς (NK cells) και τα φαγοκύτταρα (μακροφάγα, ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα). Η αναγνώριση των μικροοργανισμών από αυτούς τους κυτταρικούς πληθυσμούς είναι μη-ειδική και επιτελείται μέσω της παρουσίας στην επιφάνειά τους υποδοχέων αναγνώρισης μοτίβων (Pattern Recognition Receptors, PRR), τα γονίδια των οποίων βρίσκονται στη βλαστική σειρά (germ line-encoded receptors) και παραμένουν σταθερά σε όλη τη διάρκεια της ζωής του οργανισμού.

Στην **επίκτητη ή προσαρμοστική ανοσία**, η οποία χρειάζεται κάποιες μέρες για να επιτελέσει τη δράση της, περιλαμβάνονται οι δύο τύποι λεμφοκυττάρων, τα Β- και Τ-λεμφοκύτταρα. Και οι δύο αυτοί υποπληθυσμοί φέρουν στη επιφάνειά τους ειδικούς προς αντιγόνο υποδοχείς, τις ανοσοσφαιρίνες επιφανείας (B-cell receptor, BCR) και τους Τ κυτταρικούς υποδοχείς (T-cell receptor, TCR), αντίστοιχα, τα γονίδια των οποίων δεν βρίσκονται στη βλαστική σειρά (germ line) αλλά προκύπτουν μετά από ανασυνδιασμό γονδιακών τμημάτων (somatically rearranged antigen receptors). Με τον μηχανισμό αυτό προκύπτει ένα τεράστιο ρεπερτόριο ειδικοτήτων (σε αντίθεση με το περιορισμένο της έμφυτης ανοσίας), το οποίο παρέχει τη δυνατότητα της αναγνώρισης πρακτικά οποιουδήποτε εισβολέα ή οποιουδήποτε ξένου (non-self) στοιχείου (αντιγόνου). Εκτός από την ειδικότητα και την ποικιλομορφία, η προσαρμοστική ανοσία χαρακτηρίζεται και από **ανοσολογική μνήμη**,

χαρακτηριστικά της οποίας είναι η ταχύτερη και εντονότερη απάντηση στο ίδιο αντιγόνο. Πιο αναλυτικά σχετικά με τους δύο αυτούς κυτταρικούς πληθυσμούς:

- Τα Β-λεμφοκύτταρα παράγονται στον μυελό των οστών, ωριμάζουν σε αυτόν και εξέρχονται ως ανοσοϊκανά αλλά ανώριμα κύτταρα, με παρουσία ανοσοσφαιρινών IgM(high) και IgD(low) στην επιφάνειά τους, τα οποία αναγνωρίζουν στην περιφέρεια (αίμα, λεμφικούς και εξωλεμφικούς ιστούς), ως ώριμα Β λεμφοκύτταρα πλέον [IgM(low) και IgD(high)] εξωκυττάρια αντιγόνα. Κάθε Β-λεμφοκύτταρο φέρει στην επιφάνειά του πολυάριθμα αντίγραφα ανοσοσφαιρινών, οι οποίες αναγνωρίζουν το ίδιο αντιγόνο δηλαδή κάποιο ακέραιο εξωκυττάριο μόριο το οποίο μπορεί να είναι πρωτεΐνη, υδατάνθρακας ή λιπίδιο. Η δέσμευση των ανοσοσφαιρινών επιφανείας από τα αντιγόνα έχει σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των Β-λεμφοκυττάρων και τον τελικό μετασχηματισμό (διαφοροποίηση) σε πλασματοκύτταρα, τα οποία αποτελούν τελικό στάδιο του Β-λεμφοκυττάρου, με λειτουργία τελεστού (effector function), παράγοντας και εκκρίνοντας ανοσοσφαιρίνες (αντισώματα). Τα τελευταία αναγνωρίζουν, συχνά με βελτιωμένη χημική συγγένεια λόγω διέλευσης από το βλαστικό κέντρο, το αρχικό αντιγόνο το οποίο ενεργοποίησε το Β-λεμφοκύτταρο προγονό του. Μερικά από τα Β-λεμφοκύτταρα ωριμάζουν και διαφοροποιούνται σε κύτταρα μνήμης.

Τα **αντισώματα** είναι γλυκοπρωτεΐνες οι οποίες ανήκουν στην οικογένεια των γ-σφαιρινών (ανοσοσφαιρίνες) και παρουσιάζουν εξαιρετική πολυμορφία (υπολογίζεται ότι το ρεπερτόριο των αντισωμάτων φτάνει να είναι της τάξης του 10^{16} , αλλά ο αριθμός των Β-λεμφοκυττάρων το περιορίζει περίπου στα 10^9), όμως το καθένα από αυτά παρουσιάζει υψηλή ειδικότητα υπό την έννοια ότι αναγνωρίζει ένα μόνο ή ελάχιστα αντιγόνα. Οι ανοσοσφαιρίνες ομαδοποιούνται σε 5 ισότυπους ή τάξεις: τις IgM, IgD, IgA, IgG και IgE. Οι ισότυποι διαφοροποιούνται με βάση την παρουσία δομικών διαφορών στη σταθερή περιοχή των βαριών αλυσίδων και ως εκ τούτου, οι βαρείες αλυσίδες μπορεί να είναι μ , δ , α , γ ή ϵ , αντίστοιχα, και οι ελαφρές κ ή λ (όχι και οι δύο στο ίδιο μόριο αντισώματος). Οι δομικές διαφορές των ισότυπων των βαριών αλυσίδων μεταφράζονται και σε διαφορετική λειτουργία. Έτσι η **IgG** είναι η αφθονότερη ανοσοσφαιρίνη, διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό, ενεργοποιεί το συμπλήρωμα μέσω της κλασσικής οδού και συμμετέχει στη φαγοκυττάρωση μέσω της οψωνοποίησης των μικροοργανισμών, η **IgA** δημιουργεί διμερή μέσω της σύνδεσης με την αλυσίδα J και είναι η αφθονότερη στους βλεννογόνους, η **IgD** είναι υποδοχέας αντιγόνων στα ώριμα, παρθένα (naive) Β-λεμφοκύτταρα, η **IgM** δημιουργεί πενταμερή και ενεργοποιεί το συμπλήρωμα μέσω της κλασσικής οδού, η **IgE** παίζει σημαντικό ρόλο στις τύπου I αλλεργικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Αντίθετα, δεν έχουν βρεθεί λειτουργικές διαφορές μεταξύ αντισωμάτων που φέρουν κ ή λ ελαφρές αλυσίδες. Κάθε μόριο ανοσοσφαιρίνης αποτελείται από δύο βαρείες (Heavy chains, H) πολυπεπτιδικές αλυσίδες, με μοριακό βάρος $\sim 50\text{kDa}$ η κάθε μια, και 2 ελαφρές (light chains, L) πολυπεπτιδικές αλυσίδες, με μοριακό βάρος $\sim 25\text{kDa}$ η κάθε μια, οι οποίες ενσωματώνονται σε δομή που μοιάζει με το γράμμα Y. Στην κορυφή των δύο βραχιόνων του Y υπάρχουν οι **μεταβλητές (variable) περιοχές**, οι οποίες παρουσιάζουν εξαιρετική

ποικιλομορφία (εξαιρετικά διαφορετικές αν αναλυθούν οι ανοσοσφαιρίνες του ορού) και είναι οι θέσεις οι οποίες αναγνωρίζουν τα αντιγόνα και πιο συγκεκριμένα περιοχές της δομής των αντιγόνων που καλούνται **αντιγονικοί καθοριστές ή επίτοποι (antigenic determinants, epitopes)**.

- Τα T-λεμφοκύτταρα παράγονται επίσης στον μυελό των οστών, αλλά η ωρίμανσή τους σε ανοσοϊκανά κύτταρα, τα οποία φέρουν T κυτταρικούς υποδοχείς (T-cell receptors, TCR) στην επιφάνειά τους, γίνεται στον θύμο αδένα. Από εκεί εξέρχονται ως ώριμα T-λεμφοκύτταρα, τα οποία κυκλοφορούν στο αίμα καθώς και στα δευτερογενή λεμφικά όργανα, έτοιμα να αναγνωρίσουν τα αντιγονικά πεπτίδια που τους παρουσιάζονται στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, με τα μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC ή HLA [Human Leukocytic Antigens] στον άνθρωπο).

Οι TCR παρουσιάζουν ομοιότητες με τις ανοσοσφαιρίνες: έχουν παρόμοια δομή, προκύπτουν μετά από ανασυνδιασμό γονιδιακών τμημάτων, παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλομορφία ως προς την αντιγονική τους ειδικότητα. Με τον τρόπο αυτό και αντίστοιχα προς τα B-λεμφοκύτταρα, κάθε T-λεμφοκύτταρο (ή κλώνος του) εκφράζει στην επιφάνειά του πολλά αντίγραφα του ίδιου TCR, ο οποίος προκύπτει σε επίπεδο DNA από τον ανασυνδιασμό γονιδιακών τμημάτων. Ο TCR αντίθετα από τις ανοσοσφαιρίνες δεν αναγνωρίζει ακέραια εξωκυττάρια αντιγόνα αλλά αντιγονικά πεπτίδια τα οποία προέρχονται από τη διάσπαση μικροβιακών πρωτεϊνών.

Ανάλογα με την διαφοροποίηση και τον λειτουργικό τους προσανατολισμό, τα T-λεμφοκύτταρα επιτελούν τις εξής λειτουργίες:

1. Βοηθούν στην ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των T- και B-λεμφοκυττάρων, καθώς και στην ενεργοποίηση των μακροφάγων και την επαγωγή φλεγμονώδους αντίδρασης ως **βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα** (helper T cells, Th)
2. Καταστρέφουν τα κύτταρα του οργανισμού τα οποία έχουν μολυνθεί από μικροοργανισμούς ως **κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα** (cytotoxic T cells, Tc), προκειμένου να εξαλειφθούν οι ενδοκυττάρια δεξαμενές μόλυνσης.
3. Διατηρούν την ανοσολογική μνήμη ως **κύτταρα μνήμης (αντίστοιχα με τα B κύτταρα μνήμης)**
4. Ρυθμίζουν τη λειτουργία (καταστολή) άλλων κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος ως **ανοσορρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα** (regulatory T cells, Tregs)

Δημιουργία, ωρίμανση και διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων

1. B-λεμφοκύτταρα

Τα **B-λεμφοκύτταρα** δημιουργούνται στο μυελό των οστών ως απόγονοι του πολυδύναμου αιμοποιητικού μητρικού κυττάρου (από το οποίο προέρχονται και τα

υπόλοιπα κυτταρικά στοιχεία του αίματος), μέσα από μία διαδικασία που περιλαμβάνει τα εξής στάδια: πολυδύναμο αιμοποιητικό μητρικό κύτταρο (pluripotent hematopoietic stem cell, CD34+) → κοινός λεμφοειδής πρόγονος (common lymphoid progenitor, CD34+ / CD10+) → πρόδρομος B-λεμφοκυττάρων (B-cell precursor, CD34+ / CD10+ / CD127+) → pro B-λεμφοκύτταρο (pro B-cell, CD34+ / CD10+ / CD127+ / CD19+). Από το στάδιο του pro B-λεμφοκυττάρου, το οποίο αποτελεί το πρωιμότερο ανιχνεύσιμο στάδιο της B κυτταρικής σειράς, τα υπόλοιπα στάδια μέχρι αυτό του ανώριμου, ανισοϊκανού B-λεμφοκυττάρου που εξέρχεται του μυελού των οστών, ορίζονται με βάση τον ανασυνδιασμό των γονιδιακών τμημάτων των βαρειών και ελαφρών αλυσίδων των ανοσοσφαιρινών. Έτσι, αρχικά στο στάδιο pro B-cell γίνεται ανασυνδιασμός των γονιδιακών τμημάτων των βαρειών αλυσίδων των ανοσοσφαιρινών (VDJ rearrangement) και παράγεται μόνο μ βαρεία αλυσίδα στο ενδοπλασματικό δίκτυο, στη συνέχεια στο στάδιο pre B-cell γίνεται ανασυνδιασμός των γονιδιακών τμημάτων των ελαφρών αλυσίδων των ανοσοσφαιρινών (VJ rearrangement), πρώτα της κ και επί αποτυχίας της λ ελαφράς αλυσίδας. Αποτέλεσμα αυτών των πολύπλοκων γονιδιακών μηχανισμών είναι ότι στο στάδιο του ανώριμου B-λεμφοκύτταρο (Immature B-cell) να έχει γίνει σε επίπεδο γονιδίων ο επιτυχημένος ανασυνδιασμός των γονιδιακών τμημάτων τόσο των βαρειών (πάντα πρώτος) όσο και των ελαφρών αλυσίδων των ανοσοσφαιρινών και σε επίπεδο πρωτεΐνης να υπάρχει παραγωγή μ βαρείας αλυσίδας καθώς και κ ή λ ελαφράς αλυσίδας, με επακόλουθη σύνδεση αυτών για τη δημιουργία IgM ανοσοσφαιρίνης, η οποία καθλώνεται στην επιφάνεια των ανώριμων B-λεμφοκυττάρων. Στο επόμενο στάδιο του ώριμου B-λεμφοκυττάρου, συνεκφράζεται στην επιφάνεια IgD ανοσοσφαιρίνη. Για την επιτυχημένη δημιουργία του B-λεμφοκυττάρου μέχρι το στάδιο του ανώριμου κυττάρου, απαραίτητη είναι η παρουσία εξειδικευμένων στρωματικών κυττάρων στο μυελό των οστών, τα οποία αφενός έρχονται σε επαφή με τα ωριμάζοντα πρώιμα B-λεμφοκύτταρα π.χ. ο παράγοντας μητρικών κυττάρων (stem cell factor, SCF) στην επιφάνεια των στρωματικών κυττάρων, με την πρωτεΐνη c-kit (CD117) στην επιφάνεια των B-λεμφοκυττάρων και αφετέρου παράγουν αυξητικούς παράγοντες όπως η ιντελευκίνη 17. Επιπλέον, για την επιτυχημένη και αποτελεσματική λειτουργία του μηχανισμού του ανασυνδιασμού των VDJ και VJ γονιδιακών τμημάτων, απαραίτητη είναι η ενζυματική δράση των πρωτεϊνών **RAG-1** και **RAG-2 (Racombination-Activating Genes)**, οι οποίες εκφράζονται μόνο στα πρώιμα B-λεμφοκύτταρα εντός του μυελού, στα στάδια κατά τα οποία βρίσκεται σε εξέλιξη ο μηχανισμός ανασυνδιασμού. Επίσης, σημαντική για την αύξηση της ποικιλομορφίας των ανοσοσφαιρινών είναι η δράση της πρωτεΐνης **τελική δεοξυνουκλεοτιδική τρανσφεράση (TdT)**, η οποία προσθέτει N (not encoded in germline DNA) νουκλεοτίδια στις ενώσεις μεταξύ των ανασυνδιαζόμενων VDJ γονιδιακών τμημάτων των βαρειών αλυσίδων.

Καθημερινά στο μυελό των οστών ενός νέου υγιούς ενήλικα, εισέρχονται στο πρόγραμμα B κυτταρικής διαφοροποίησης περίπου $2,5 \times 10^9$ κύτταρα, με έναν τελικό αριθμό κυκλοφορούντων B-λεμφοκυττάρων της τάξης του 30×10^9 . Μετά την εξοδό τους από τον μυελό των οστών τα ανώριμα B-λεμφοκύτταρα, τα οποία φέρουν στην επιφάνειά τους IgM

(υψηλά επίπεδα, high) και IgD (χαμηλά επίπεδα, low) ανοσοσφαιρίνες, κυκλοφορούν μεταξύ του αίματος, των δευτερογενών λεμφικών οργάνων και της λέμφου. Το τελικό στάδιο ωρίμανσης [IgM (low), IgD (high)] γίνεται όταν τα ανώριμα B-λεμφοκύτταρα έρθουν σε επαφή με τα δενδριτικά κύτταρα των λεμφοζιδίων (ιδέ κατωτέρω) στα δευτερογενή λεμφικά όργανα δηλαδή στους λεμφαδένες, στο σπλήνα, στις παυέριες πλάκες και σε άλλους οργανωμένους βλεννογονικούς λεμφικούς ιστούς, των οποίων η μικροανατομία είναι παρόμοια (και ως εκ τούτου θα εστιαστούμε στο τι συμβαίνει στους λεμφαδένες).

Τόσο τα B- όσο και τα T-λεμφοκύτταρα εισέρχονται στους λεμφαδένες από την κυκλοφορία μέσω των **φλεβιδίων με υψηλό ενδοθήλιο (High Endothelial Venoules, HEVs)**, τα οποία είναι εξειδικευμένες αγγειακές δομές, οι οποίες βρίσκονται στην μεσολεμφοζιδιακή T-ζώνη του λεμφαδενικού παρεγχύματος και επιτρέπουν την παθητική διέλευση των λεμφοκυττάρων με έναν υψηλό ρυθμό της τάξης των 10.000 κυττάρων/sec/λεμφαδένα. Τα B-λεμφοκύτταρα προσελκύονται από τις χημειοκίνες (chemokines) **CCL21** και **CCL19**, οι οποίες εκκρίνονται από στρωματικά κύτταρα του φλοιού του λεμφαδένα. Αφού εξέλθουν μέσω των HEVs, τα B-λεμφοκύτταρα ακολουθώντας την κλίση (gradient) μιας δεύτερης χημειοκίνης, της **CXCL13**, αθροίζονται στην περιοχή του φλοιού σχηματίζοντας δομές που καλούνται **πρωτογενή λεμφοζίδια** (primary lymphoid follicles). Η CXCL13 παράγεται από τα **δενδριτικά κύτταρα των λεμφοζιδίων (Follicular Dendritic Cells, FDCs)**, τα οποία σχηματίζουν δίκτυο στις θέσεις όπου πρόκειται να δημιουργηθούν τα λεμφοζίδια. Τα FDCs έχουν την ικανότητα να συγκρατούν στην επιφάνειά τους για μεγάλο χρονικό διάστημα αντιγόνα. Τα B-λεμφοκύτταρα τα οποία δεν αναγνωρίζουν αντιγόνο στην επιφάνεια των FDCs ακολουθούν τη λέμφο μέσω του απαγωγού λεμφαγγείου και επιστρέφουν στην κυκλοφορία, αυτή τη φορά σαν ώριμα B-λεμφοκύτταρα, αφού έχουν ήδη έρθει σε επαφή με τα FDCs, για να δοκιμάσουν την τύχη τους σε επόμενο λεμφαδένα ή να πεθάνουν. Τα κύτταρα τα οποία δεν έχουν συναντήσει αντιγόνο καλούνται παρθένα (naive). Αντιθέτως τα B-λεμφοκύτταρα τα οποία αναγνωρίζουν αντιγόνο ενεργοποιούνται και πολλαπλασιάζονται, δημιουργώντας στο κέντρο των πρωτογενών λεμφοζιδίων δομές οι οποίες καλούνται **βλαστικά κέντρα (germinal centre)** και τα πρωτογενή λεμφοζίδια ονομάζονται τώρα **δευτερογενή λεμφοζίδια (secondary lymphoid follicle)**. Απαραίτητη για την ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων στους λεμφαδένες είναι εκτός από την αναγνώριση του αντιγόνου, η παρουσία CD4+ βοηθητικών T λεμφοκυττάρων, τα οποία έχουν ήδη ενεργοποιηθεί, μετά την αναγνώριση μέσω του TCR του συγγενούς του (cognate) αντιγονικού πεπτιδίου που τους έχει παρουσιαστεί στην επιφάνεια των δενδριτικών αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Μετά την ενεργοποίησή τους, μερικά B λεμφοκύτταρα πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα μέσα στον λεμφαδένα, τα οποία παράγουν IgM ανοσοσφαιρίνες. Άλλα ενεργοποιημένα B λεμφοκύτταρα, όπως ήδη έχουμε αναφέρει, πολλαπλασιάζονται εντός των λεμφοζιδίων και δημιουργούν βλαστικά κέντρα, με παρουσία δύο βασικών τύπων B λεμφοκυττάρων: τους **κεντροβλάστες**, μεγάλου μεγέθους και

εντόνως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα, οι οποίοι ωριμάζουν σε **κεντροκύτταρα**, μικρότερα κύτταρα με χαμηλό ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού, τα οποία έχουν υποστεί τη διαδικασία των **σωματικών υπερμεταλλάξεων** (somatic hypermutations) και της **μεταστροφής της τάξης των ανοσοσφαιρινών** (isotype switching), από IgM σε IgG, IgA ή IgE. Κατά τη διαδικασία των σωματικών υπερμεταλλάξεων, νουκλεοτίδια (point mutations) εισέρχονται με υψηλό ρυθμό (περίπου 1 μετάλλαξη / V-περιοχή / κυτταρική διαίρεση, ρυθμός που είναι περίπου 10^6 φορές μεγαλύτερος από τον τυχαίο ρυθμό μεταλλάξεων σε άλλα γονίδια) και τυχαίο τρόπο στο DNA της V (Variable, μεταβλητή) περιοχής των βαρειών και ελαφρών αλυσίδων των ανοσοσφαιρινών. Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν σαν αποτέλεσμα αλλαγές στην αλληλουχία των αμινοξέων στην μεταβλητή περιοχή των παραγόμενων ανοσοσφαιρινών, που είναι η περιοχή που δεσμεύει το αντιγόνο, με αποτέλεσμα εντός του βλαστικού κέντρου να δημιουργούνται απόγονοι B-λεμφοκυττάρων με βελτιωμένη ή μειωμένη χημική συγγένεια προς το αντιγόνο, το οποίο βρίσκεται συνεχώς εντός του βλαστικού κέντρου, στην επιφάνεια των FDCs. Εκείνα τα B λεμφοκύτταρα, των οποίων η ανοσοσφαιρίνη επιφανείας παρουσιάζει μειωμένη χημική συγγένεια προς το αντιγόνο εξαλείφονται μέσω αποπτωτικού κυτταρικού θανάτου και στη συνέχεια φαγοκυτταρώνονται από μακροφάγα, δημιουργώντας εντός του βλαστικού κέντρου **εικόνα δίκην έναστρου ουρανού** (starry-sky), ενώ εκείνα με βελτιωμένη χημική συγγένεια επιβιώνουν και διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα και αργότερα σε κύτταρα μνήμης. Αυτή η διαδικασία της προσαρμοστικής ανοσίας κατά την οποία παράγονται αντισώματα καλύτερης χημικής συγγένειας με την πρόοδο της ανοσιακής απάντησης καλείται **ωρίμανση χημικής συγγένειας** (affinity maturation). Μπορούμε να σκεφτούμε το μικροπεριβάλλον των βλαστικών κέντρων σαν ένα Δαρβινικό μικρόκοσμο, όπου μέσα σε λίγες μέρες (σε αντίθεση με τα εκατομύρια χρόνια στο φυσικό περιβάλλον) η εξέλιξη της ανοσιακής απάντησης επιβάλλει την επιλογή και επιβίωση εκείνων των B λεμφοκυττάρων τα οποία παρουσιάζουν βελτιωμένη σύνδεση με το αντιγόνο/παθογόνο, ταιριάζοντας με τον τρόπο αυτό καλύτερα στο μικροπεριβάλλον. Στη συνέχεια, τα B-λεμφοκύτταρα τα οποία επιβιώνουν μετά από την διαδικασία επιλογής, εξέρχονται του βλαστικού κέντρου και μεταναστεύουν είτε στη μυελώδη μούρα του λεμφαδένα, είτε στο μυελό των οστών (υπό μία έννοια η ζωή των B-λεμφοκυττάρων ξεκινάει και τελειώνει στον μυελό των οστών) και διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα, τα οποία εκκρίνουν τα υψηλής χημικής συγγένειας αντισώματα. Ακολούθως και αφού τα αντισώματα έχουν δράσει εναντίων των παθογόνων (βλέπε παρακάτω για τους μηχανισμούς δράσης των αντισωμάτων), τα B λεμφοκύτταρα των βλαστικών κέντρων συνεχίζουν να εξέρχονται πλέον σαν ήρεμα, μη-πολλαπλασιαζόμενα B κύτταρα μνήμης, τα οποία παραμένουν σε όλη τη διάρκεια της ζωής, έτοιμα για μία ευκολότερη, εντονότερη και ταχύτερη ανταπόκριση σε μία δεύτερη επαφή με το παθογόνο/αντιγόνο (χαρακτηριστικά ανοσιακής μνήμης).

Τα αντισώματα δρουν με τους ακόλουθους τρόπους :

- 1) **Εξουδετέρωση** (neutralization), κατά την οποία αντισώματα συνδέονται με τοξίνες ή με μόρια στην επιφάνεια των μικροοργανισμών εισβολέων. Με τον τρόπο αυτό δεν

αναγνωρίζονται υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων στόχων του ξενιστή. Η σταθερή περιοχή και το Fc τμήμα δεν παίζουν κάποιο ρόλο στη διαδικασία αυτή.

- 2) **Οψωνοποίηση** (opsonization) και φαγοκυττάρωση, κατά την οποία IgG αντισώματα αναγνωρίζοντας αντιγόνα στην επιφάνεια των μικροοργανισμών περιενδύουν (coat) αυτά και στη συνέχεια το Fc τμήμα αναγνωρίζεται από υποδοχείς στην επιφάνεια μακροφάγων (Fc receptors), τα οποία στη συνέχεια φαγοκυτταρώνουν τον στόχο.
- 3) **Ενεργοποίηση του συμπληρώματος** (complement), με τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία πόρων και την ωσμωτική λύση των μικροοργανισμών.

2. T-λεμφοκύτταρα

Τα **T-λεμφοκύτταρα** δημιουργούνται επίσης στο μυελό των οστών, ως απόγονοι του πολυδύναμου αιμοποιητικού μητρικού κυττάρου, όμως αντίθετα από τα B-λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν, προκειμένου να ωριμάσουν, στο θύμο αδένα. Ο θύμος βρίσκεται στο μεσοθωράκιο, άνωθεν της καρδιάς και ανήκει στα πρωτογενή λεμφικά όργανα (μαζί με τον μυελό των οστών) διότι όπως και ο μυελός επικεντρώνεται στην παραγωγή χρήσιμων λεμφοκυττάρων και όχι στη δημιουργία μικροπεριβάλλοντος για την ανάπτυξη ανοσιακής απάντησης έναντι παθογόνων. Έτσι σε αντίθεση με τα δευτερογενή λεμφικά όργανα, ο θύμος δεν δέχεται λέμφο και δεν επανακυκλοφορούν στο παρέγχυμά του λεμφοκύτταρα τα οποία έχουν ωριμάσει και εξέλθει αυτού. Εδώ, τα άωρα T-λεμφοκύτταρα τα οποία καλούνται **θυμοκύτταρα**, μέσω του ανασυνδιασμού των γονιδιακών τμημάτων του TCR δίνουν γένεση στα αβ (περίπου 90%) και γδ (περίπου 10%) T κύτταρα. Η ωρίμανση των γδ T λεμφοκυττάρων φαίνεται να τελειώνει κάπου εδώ, ενώ τα αβ T λεμφοκύτταρα τα οποία αρχικά συνεκφράζουν τα μόρια CD4 και CD8 στην επιφάνειά τους, υφίστανται δύο τύπους επιλογής στο παρέγχυμα του θύμου, την θετική και αρνητική επιλογή. Κατά τη διαδικασία της **θετικής επιλογής** (positive selection) στο φλοιό του θύμου αδένα, τα T λεμφοκύτταρα τα οποία συνδέονται με μέτρια και έντονη ένταση με σύμπλοκα πεπτιδίων:MHC μορίων λαμβάνουν ενδοκυττάριο σήμα επιβίωσης και περαιτέρω διαφοροποίησης, ενώ εκείνα που αναγνωρίζουν ασθενώς ή και καθόλου αυτά τα σύμπλοκα, υφίστανται αποπτωτικό θάνατο. Κατά την θετική επιλογή, εάν το MHC μόριο είναι τάξης I, τα επιλεγμένα κύτταρα διατηρούν μόνο τα CD8 μόρια (κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα), ενώ αν είναι τάξης II, διατηρούν μόνο τα CD4 μόρια (βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα). Μετά τη θετική επιλογή, τα T-λεμφοκύτταρα (κυτταροτοξικά και βοηθητικά) μεταναστεύουν στη μυελώδη μοίρα του θύμου και υφίστανται την διαδικασία της **αρνητικής επιλογής** (negative selection), κατά την οποία T-λεμφοκύτταρα των οποίων ο TCR αναγνωρίζει με υψηλή χημική συγγένεια σύμπλοκα ίδιων (self) πεπτιδίων:MHC μορίων στην επιφάνεια αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, υφίστανται αποπτωτικό θάνατο. Με την διαδικασία αυτή της **κεντρικής ανοχής** (central tolerance) μειώνεται η πιθανότητα αυτοανοσίας. Μετά την θετική και αρνητική επιλογή ένα μικρό ποσοστό T λεμφοκυττάρων επιβιώνουν και εξέρχονται του θύμου ως ώριμα αβ CD4+ βοηθητικά και αβ CD8+ κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα, τα οποία

κυκλοφορούν στο αίμα καθώς και στα δευτερογενή λεμφικά όργανα προκειμένου να ενεργοποιηθούν, αφού αναγνωρίσουν τα συγγενή τους (cognate) αντιγονικά πεπτίδια. Αντίστοιχα με το τι συμβαίνει στα Β λεμφοκύτταρα, τα Τ λεμφοκύτταρα εισέρχονται επίσης στον λεμφαδένα μέσω των φλεβιδίων με υψηλό ενδοθήλιο (HEVs) και παραμένουν στην περίξ αυτών Τ-ζώνη, μία διαδικασία που περιλαμβάνει την παρουσία των χημειοκινών CCL19 και CCL21 στο στρώμα, οι οποίες αναγνωρίζονται και δεσμεύονται από τον υποδοχέα CCR7 στην επιφάνεια των Τ-λεμφοκυττάρων. Οι χημειοκίνες CCL19 και CCL21 παράγονται και εκκρίνονται από στρωματικά και δενδριτικά κύτταρα της Τ-ζώνης, και όπως έχουμε ήδη αναφέρει ενέχονται επίσης και στη διαδικασία μετανάστευσης των Β-λεμφοκυττάρων, τα οποία βέβαια στη συνέχεια οδηγούνται στα πρωτογενή λεμφοζίδια λόγω της παραγωγής CXCL13. Τα παρθένα (naive) Τ-λεμφοκύτταρα αφού διέλθουν δια μέσου των HEVs, κάνουν δειγματοληψία των συμπλόκων πεπτίδιο:MHC μόριο στην επιφάνεια των αντιγονοπορουσιαστικών δενδριτικών κυττάρων. Εκείνα τα Τ-λεμφοκύτταρα τα οποία δεν αναγνωρίζουν με τον TCR τους αντιγονικό πεπτίδιο επιστρέφουν στην κυκλοφορία μέσω του απαγωγού λεμφαγγείου στην πύλη του λεμφαδένα. Αντιθέτως, εκείνα τα παρθένα Τ-λεμφοκύτταρα τα οποία αναγνωρίζουν το ειδικό τους αντιγόνο (συχνότητα περίπου $1 / 10^5$ - 10^6 Τ-λεμφοκύτταρα), παραμένουν στην Τ-ζώνη όπου ενεργοποιούνται και πολλαπλασιάζονται (clonal expansion). Για την ενεργοποίηση αυτή, εκτός από το ενδοκυττάριο μήνυμα που προωθείται μέσω του TCR (συχνά καλείται μήνυμα 1), απαραίτητο είναι ένα δεύτερο μήνυμα (μήνυμα 2), το οποίο καλείται συνδιεγερτικό (co-stimulatory signal), μέσω της δέσμευσης του μορίου CD28 (co-stimulatory receptor) στην επιφάνεια του Τ-λεμφοκυττάρου, από το μόριο B7 (co-stimulatory molecule) στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών δενδριτικών κυττάρων. Μόνο τα δενδριτικά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα Β-λεμφοκύτταρα, τα οποία είναι και τα μόνα κύτταρα τα οποία εκφράζουν στην επιφάνεια τους MHC τάξης II μόρια, εκφράζουν μετά την ενεργοποίησή τους επίσης B7 μόρια και μπορούν να ενεργοποιήσουν αποτελεσματικά παρθένα Τ-λεμφοκύτταρα. Κύτταρα τα οποία λαμβάνουν μόνο το μήνυμα-1 από τον TCR, χωρίς μήνυμα 2, μεταπίπτουν σε ένα στάδιο ανενέργειας (T-cell anergy), κατά το οποίο δεν ανταποκρίνονται σε εξωτερικά μηνύματα και δεν παράγουν ιντερλευκίνη-2 (IL-2).

Η ενεργοποίηση των CD4+ βοηθητικών Τ-λεμφοκυττάρων έχει σαν αποτέλεσμα την λειτουργική διαφοροποίηση τους σε έναν από τους τουλάχιστον 5 υπότυπους βοηθητικών κυττάρων, δηλαδή **T_H1**, **T_H2**, **T_H17**, **T_{FH}** και **Tregs**, υπότυποι οι οποίοι καθορίζονται από τις κυτταροκίνες οι οποίες επάγουν την διαφοροποίησή τους, τις κυτταροκίνες τις οποίες παράγουν, μεταγραφικούς παράγοντες (transcription factors) που καθορίζουν τη διαφοροποίησή τους και κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος τα οποία βοηθούν (πίνακας 1).

Πίνακας 1: Υπότυποι CD4+ βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων.

Υπότυπος	T _H 1	T _H 2	T _H 17	T _{FH}	Tregs
Κυτταροκίνες οι οποίες επάγουν τη διαφοροποίησή τους	IL-12 IFN-γ	IL-4	IL-6 IL-21	IL-16 TGF-β IL-23	TGF-β
Καθοριστικός μεταγραφικός παράγοντας	T-bet	GATA-3	RORγT	Bcl-6	FoxP3
Χαρακτηριστικές κυτταροκίνες που παράγουν	IL-12 IFN-γ	IL-4 IL-5	IL-6 IL-17	IL-21	TGF-β IL-10
Λειτουργία	Ενεργοποίηση μακροφάγων	Αντιπαρασιτική δράση	Αύξηση της δράσης των ουδετερόφιλων	Ενεργοποίηση B λεμφοκυττάρων. Λειτουργία B κυττάρων στο βλαστικό κέντρο, παραγωγή αντισωμάτων	Καταστολή άλλων κυττάρων τελεστών (effector)

ΣΧΟΛΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ

Οι σημειώσεις αυτές δεν έχουν στη φάση αυτή ολοκληρωθεί και αποτελούν μέρος του υλικού που διδάχτηκε στο αμφιθέατρο. Ως εκ τούτου παίζουν μάλλον βοηθητικό ρόλο στην κατανόηση μέρους του ανοσολογικού συστήματος και δεν μπορούν να σταθούν από μόνες τους στην προετοιμασία των φοιτητών για τις εξετάσεις. Επιπλέον, υποβάλλονται συνεχώς σε κρίση και σύγκριση με νέες γνώσεις στο πεδίο και υπό την έννοια αυτή, ο καθένας μπορεί να προτείνει προσθήκες, αλλαγές, βελτιώσεις, στέλνοντάς τες στον συγγραφέα.