

ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΣΟΛΑΒΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΧΥΜΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

Διαφορετικές λειτουργίες και μηχανισμούς

ΧΥΜΙΚΗ

Αντισώματα εξουδετερώνουν αντιγόνα
Ενεργοποίηση συμπληρώματος
Στόχος = εξωκυττάρια μικρόβια

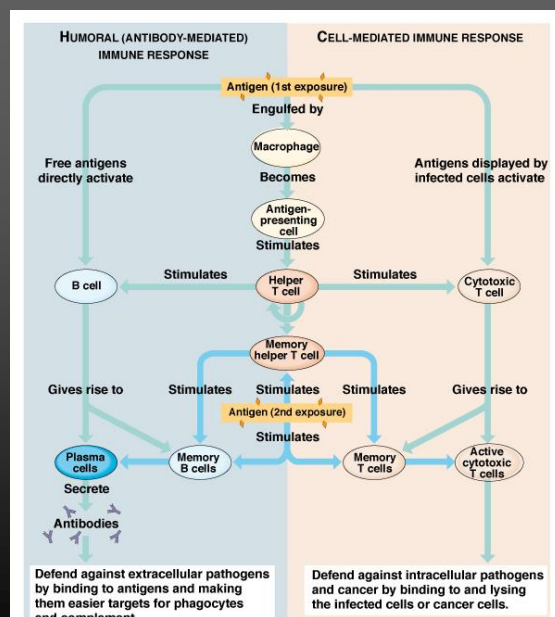
ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΣΟΛΑΒΗΤΙΚΗ

Ειδικά κύτταρα → CD4, CD8
Μη ειδικά κύτταρα → μακροφάγα, ουδετερόφιλα, NK, ηωσινόφιλα

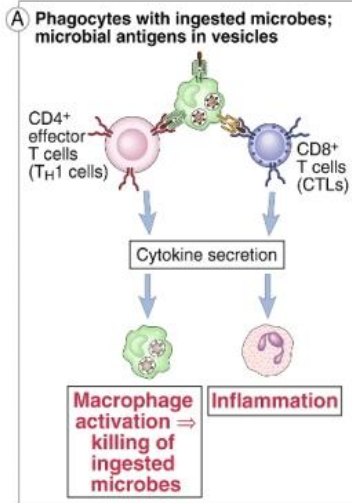
Η δράση τους εξαρτάται από τη συγκέντρωση κυτταροκινών

Στόχοι = ενδοκυττάρια παθογόνα, κύτταρα μολυσμένα με ιούς, καρκινικά κύτταρα, μοσχεύματα

ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΣΟΛΑΒΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΧΥΜΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ



ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΣΟΛΑΒΗΤΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ



Copyright © 2003, Elsevier Science (USA).

CD4⁺ και CD8⁺ T cells αναγνωρίζουν το σύμπλοκο MHC-πεπτιδίου φαγοκυτταρομένων μικροβίων (σε κυστίδια)



Παράγουν κυτταροκίνες (IFN- γ , TNF)

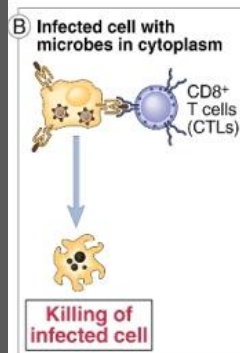


α. Ενεργοποίηση μακροφάγων και εξουδετέρωση παθογόνων

β. Φλεγμονή

ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΣΟΛΑΒΗΤΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

CD8⁺ σκοτώνουν κύτταρα (non-phagocytic) μολυσμένα με παθογόνα



All Rights Reserved.

Είδη κυτταρομεσολαβητικής ανοσίας

CD8+ κυτταρολυτικό Τ λεμφοκύτταρο (CTL)

Λύση κυττάρων μολυσμένων με ενδοκυττάρια παθογόνα (ιούς, πρωτόζωα κ.α.)

NK κύτταρο

1^η γραμμή άμυνας σε ιογενείς λοιμώξεις
 Καταστρέφει τα μολυσμένα κύτταρα μέχρι να δράσουν τα CTL
 Καταστρέφει κύτταρα-στόχους με μειωμένη έκφραση MHC I
 Μέρος φυσικής ανοσίας

Ενεργοποίηση μακροφάγων από τα Τ κύτταρα (CD4 Th1 και CD8 T)

Delayed type hypersensitivity (DTH)

Ενεργοποίηση φαγοκυττάρων για εξουδετέρωση μικροβίων (σε κυστίδια)
 Παραγωγή κυτταροκινών για προσέλκυση μονοκυττάρων στο σημείο μόλυνσης και ενεργοποίησή τους
 Δραστικό κύτταρο: Μακροφάγα

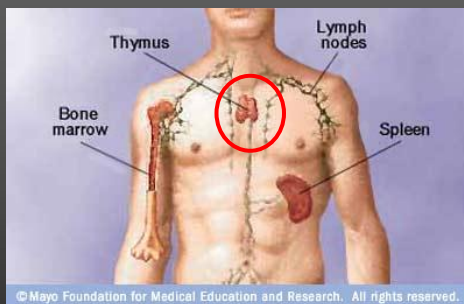
Ενεργοποίηση βασεόφιλων/ηωσινόφιλων από τα Τ κύτταρα (CD4 Th2)

Regulate type I hypersensitivity

Απάντηση σε έλμινθες
 Δραστικά κύτταρα: σιτευτικά/Βασεόφιλα και ηωσινόφιλα (αλλεργία)

ΣΠΟΥΔΑΙΟΤΗΤΑ ΚΥΤΤΑΡΟΜΕΣΟΛΑΒΗΤΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ

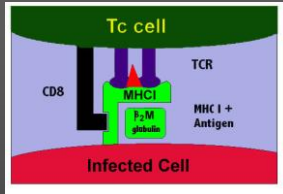
Παιδιά με σύνδρομο DiGeorge
 Γεννιούνται χωρίς θύμο → δεν έχουν Τ κύτταρα



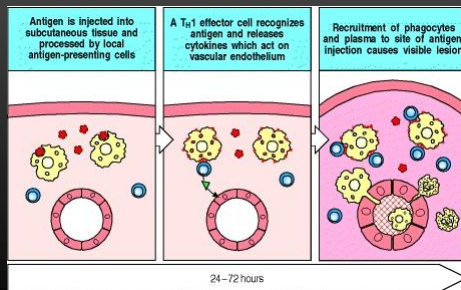
- Αντιμετωπίζουν λοιμώξεις με εξωκυττάρια βακτήρια
- Δεν εξουδετερώνουν ενδοκυττάρια παθογόνα
 Συχνές λοιμώξεις με ιούς, μύκητες, ενδοκυττάρια βακτήρια
 Εμβόλια με εξασθενημένους μικροοργανισμούς → σοβαρές λοιμώξεις

3 ΕΙΔΗ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

➔ CD8 - Κύτταρα με άμεση κυτταροτοξική δράση



➔ TH1, TH2 - Δραστικά CD4 T κύτταρα που προκαλούν DTH (delayed-type hypersensitivity reactions, επιβραδυνόμενης υπερευαισ.)

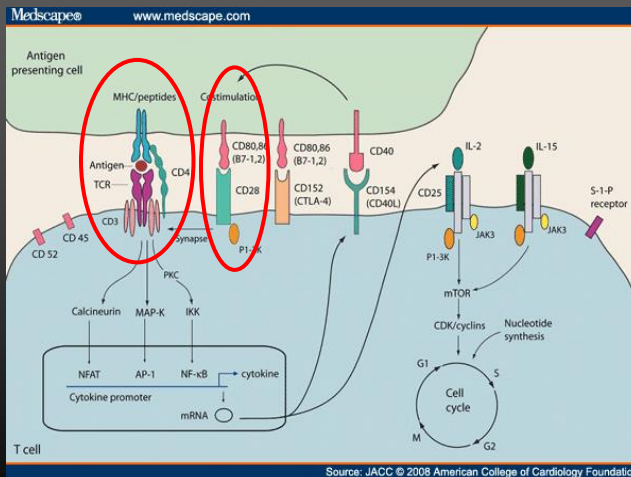


ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΠΑΡΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

PROPERTY	ΝΑΪΒΕ T CELLS	EFFECTOR T CELLS
Co-stimulatory signal (CD28-B7 interaction)	Required for activation	Not required
CD45 isoform expressed	CD45RA	CD45RO
Cell-adhesion molecules (CD2 and LFA-1)	Low	High
Trafficking patterns	Secondary lymphoid tissue	+Skin, mucosal epithelia +Inflammatory sites

Για την ενεργοποίηση των παρθένων Τ κυττάρων
απαιτούνται αρχικά 2 σήματα:

1. Σήμα 1 από τον TCR αφού αναγνωρίσει το σύμπλοκο Ag-MHC
2. Σήμα 2 από την σύνδεση CD28-B7

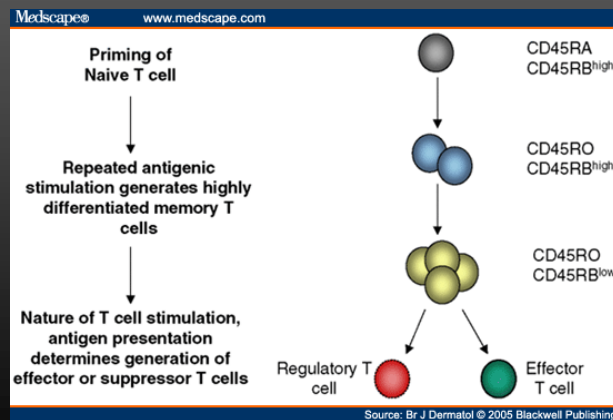


CD45

-Μεμβρανική φωσφατάση

-Σημαντική στην μετάδοση του σήματος 1

- Η CD45RO προσδένεται καλύτερα με τους CD4 και CD8 υποδοχείς απ'ότι η CD45RA



ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ

ΠΑΡΘΕΝΩΝ Τ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Σήμα 1: TCR+CD4 με πεπτιδιο-MHC
 Σήμα 2: από το APC

ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ Τ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Μόνο σήμα 1

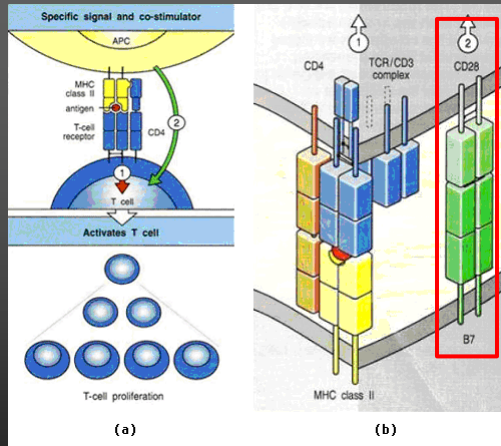
Λόγος διαφοράς ενεργοποίησης



Παρθένα εκφράζουν CD45RA
 Δραστικά εκφράζουν CD45RO



CD45RO συνδέεται καλύτερα με CD4 και CD8 υποδοχείς



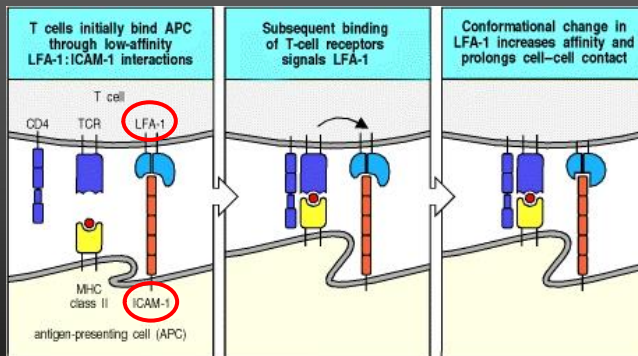
Δραστικά Τ κύτταρα πιο ευαίσθητα στην ενεργοποίηση του σήματος 1 από το σύμπλοκο πεπτιδίου-MHC

ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ

Στα δραστικά Τ κύτταρα τα επίπεδα CD2 και LFA-1 είναι τετραπλάσια



Προσδένονται πιο αποτελεσματικά σε APC



Αρχικά ασθενής σύνδεση Τ κυττάρου με APC

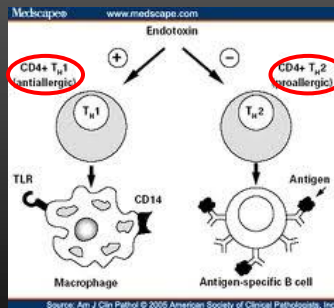
Αναγνώριση MHC-πεπτιδίου από τον TCR → σήμα που ενισχύει τη σύνδεση του LFA-1 για το ICAM-1, επιμηκύνοντας την επαφή των κυττάρων

ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ

T_H1 δραστικά κύτταρα θα παραμείνουν συνδεδεμένα στα μακροφάγα που παρουσιάζουν σύμπλοκα πεπτιδίου-MHCII

T_H2 δραστικά κύτταρα θα παραμείνουν συνδεδεμένα σε ειδικά B κύτταρα που παρουσιάζουν σύμπλοκα πεπτιδίου-MHCII



CTL δραστικά κύτταρα θα παραμείνουν συνδεδεμένα σε μολυσμένα κύτταρα που παρουσιάζουν σύμπλοκα πεπτιδίου-MHCI

ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΜΟΡΙΑ (EFFECTOR MOLECULES)

Εκφράζονται από τα δραστικά T κύτταρα

Είναι μεμβρανικά ή διαλυτά

CELL TYPE	SOLUBLE EFFECTORS	MEMBRANE-BOUND EFFECTORS	FUNCTION
CTL	Cytotoxins (perforins and granzymes), IFN- γ , TNF- β	Fas ligand (FAS)	Target-cell destruction
T _H 1	IL-2, IL-3, IFN- γ , TNF- β , GM-CSF (high)	TNF- β	Macrophage activation
T _H 2	IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, GM-CSF (low)	CD40 ligand	B cell activation

2 ΤΡΟΠΟΙ ΕΞΟΥΔΕΤΕΡΩΣΗΣ ΚΥΤΤΑΡΩΝ-ΣΤΟΧΩΝ

Άμεσες κυτταροτοξικές απαντήσεις

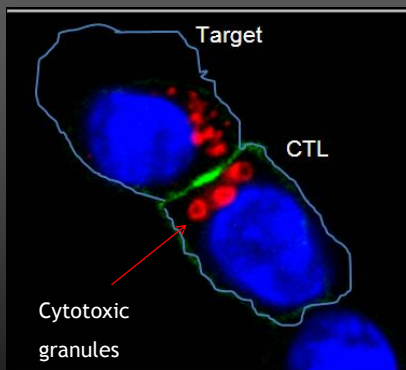
- CTL-μεσολαβούμενη κυτταροτοξικότητα
- NK-μεσολαβούμενη κυτταροτοξικότητα
- Ab-μεσολαβούμενη κυτταροτοξικότητα

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου IV

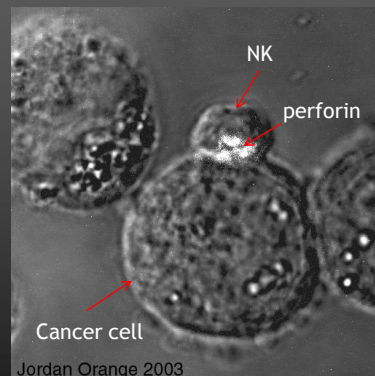
(επιβραδυνομένου τύπου υπερευαισθησία)

ΑΜΕΣΕΣ ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΕΣ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ

Τρόπος εξουδετέρωσης κυττάρων-στόχων με λύση



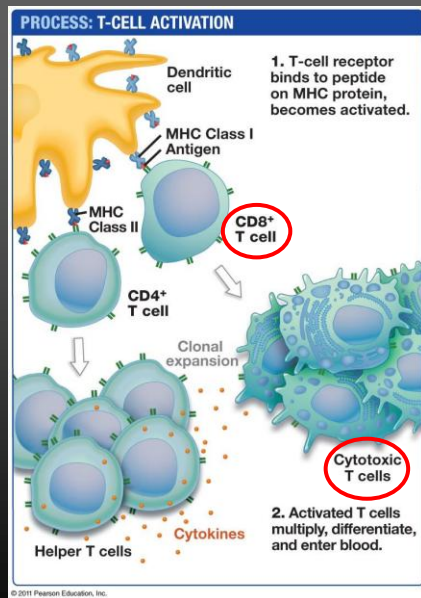
CTL



Jordan Orange 2003

Μη ειδικά κύτταρα
(NK, μακροφάγα)

CTL - ΜΕΣΟΛΑΒΟΥΜΕΝΗ ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ



Ενεργοποίηση Tc κυττάρων



Κυτταροτοξικά T κύτταρα (CTL)



Λυτική δράση

Βασικό ρόλο στην
εξουδετέρωση
μολυσμένων και
κυτταρικών κυττάρων

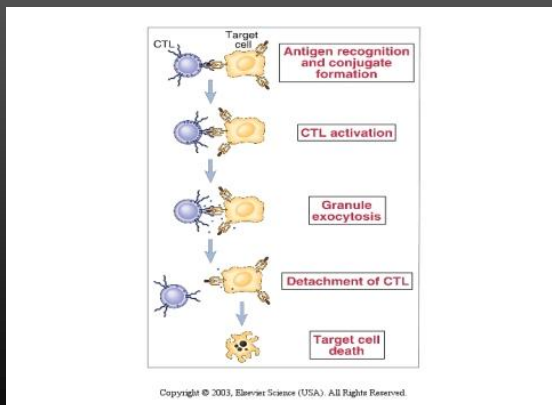
2 ΦΑΣΕΙΣ

1^η

Ενεργοποίηση και διαφοροποίηση παρθένων Tc κυττάρων σε CTL

2^η

CTL αναγνωρίζουν το σύμπλοκο Ag-MHCI σε κύτταρα στόχους και τα λύουν



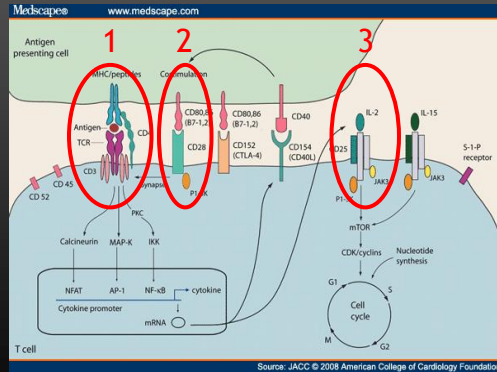
1η ΦΑΣΗ - Δημιουργία CTL

Παρθένα Τc κύτταρα = CTL precursors (CTL-Ps)

- Δεν μπορούν να προκαλέσουν λύση κυττάρου
- Δεν εκφράζουν IL-2 ή IL-2 υποδοχείς
- Δεν πολλαπλασιάζονται

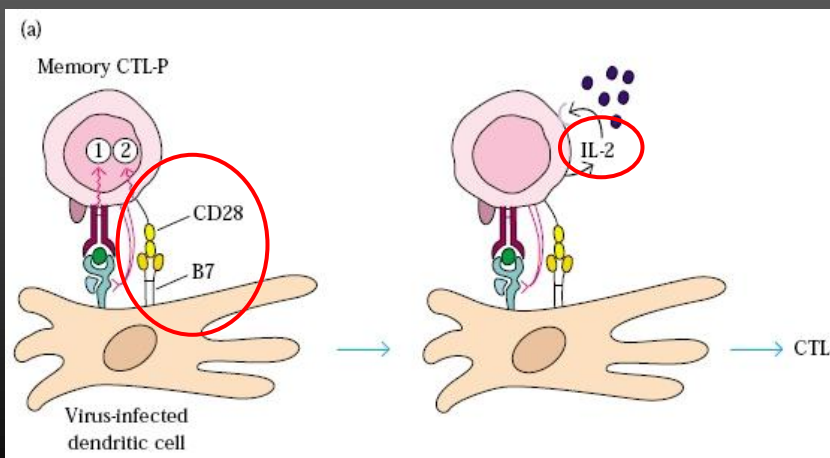
Για την δημιουργία των CTL απαιτούνται 3 σήματα

1. Σήμα 1 από τον TCR αφού αναγνωρίσει το σύμπλοκο Ag-MHC
2. Σήμα 2 από την σύνδεση CD28-B7
3. Σήμα από την σύνδεση IL-2 με τον IL-2 υποδοχέα



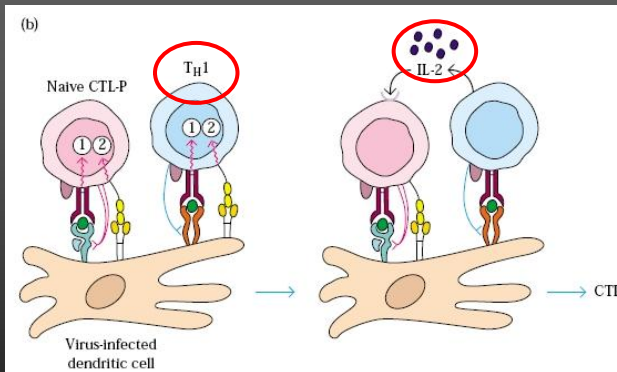
1η ΦΑΣΗ

Μετά από την ενεργοποίηση από το αντιγόνο, τα κύτταρα εκκρίνουν IL-2 και εκφράζουν τον IL-2R
Αυτό οδηγεί σε πολ/σμό και διαφοροποίηση σε δραστικά CTL (κυρίως στα CTL-P μνήμης)



1η ΦΑΣΗ

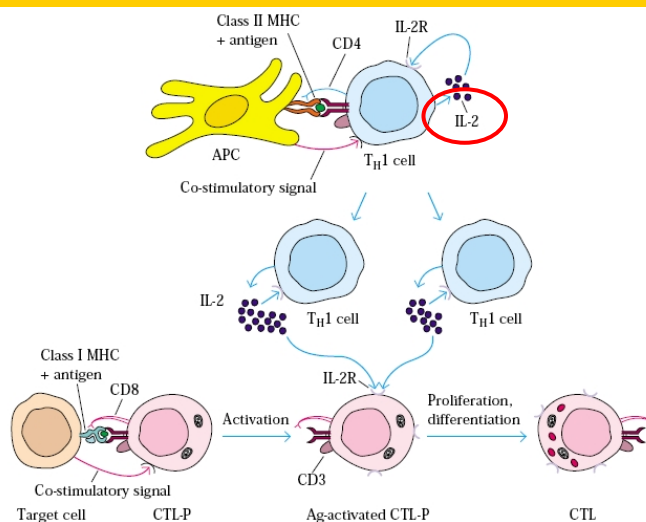
Συνήθως τα κύτταρα χρειάζονται επιπλέον IL-2 για τον πολ/σμό τους
 Παρέχεται από ένα T_H κύτταρο το οποίο προσδένεται στο ίδιο APC με το CTL-P



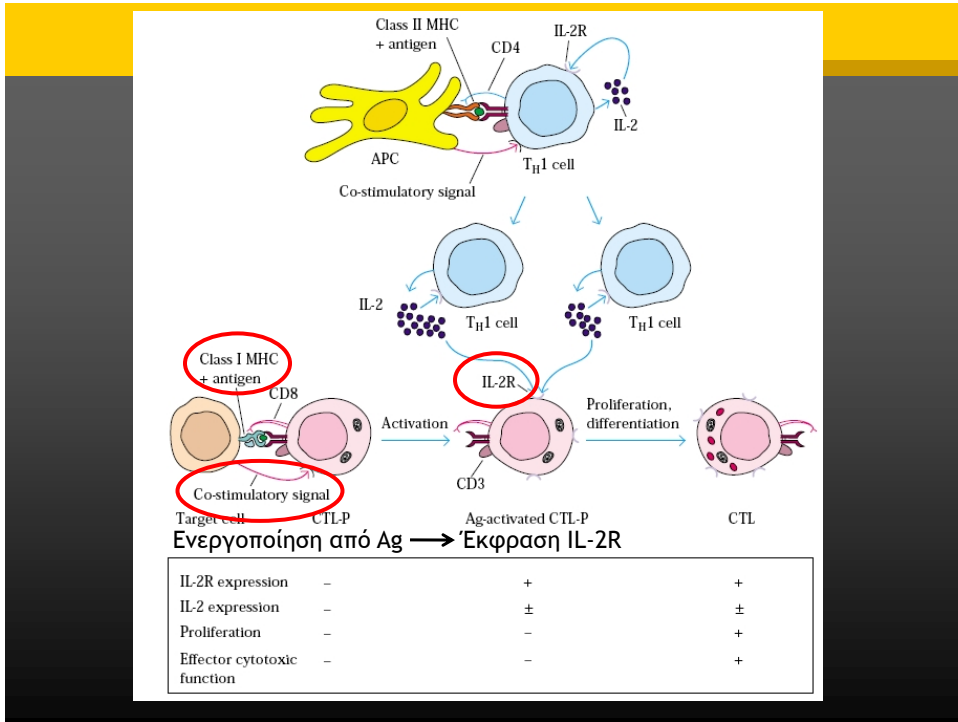
Τα CTL-P εκφράζουν τον IL-2R μόνο αφού ενεργοποιηθούν από Ag-MHC



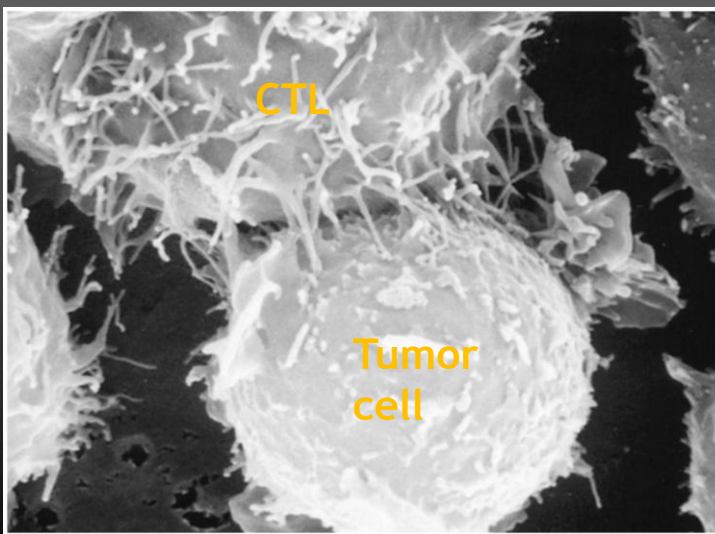
Μόνο τα αντιγονοειδικά CTL-P πολ/νται και γίνονται κυτταροτοξικά



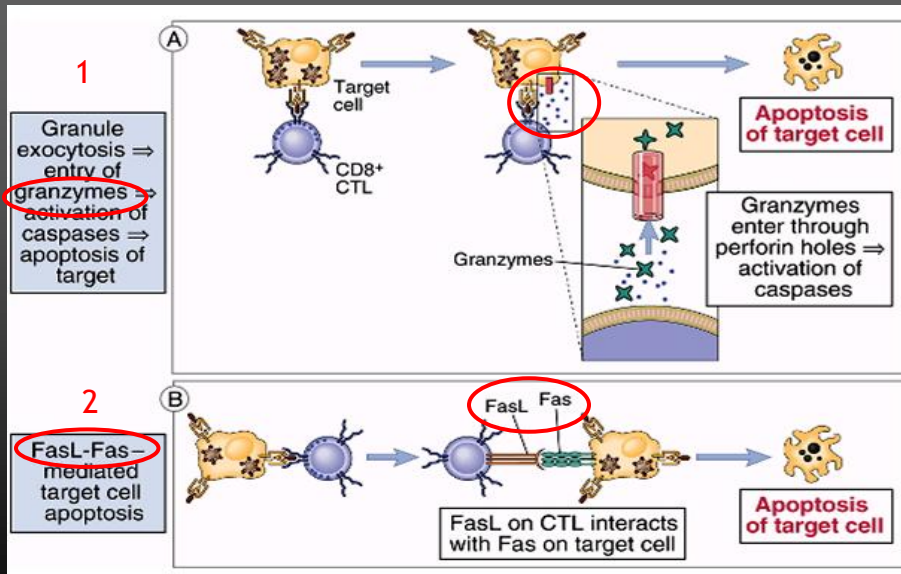
Ο πολ/σμός και διαφοροποίηση των CTL-P αλλά και των ενεργοποιημένων από αντιγόνο T_H κυττάρων εξαρτάται από την IL-2



2η ΦΑΣΗ - Καταστροφή κυττάρων στόχων



2 μηχανισμοί καταστροφής κυττάρων στόχων

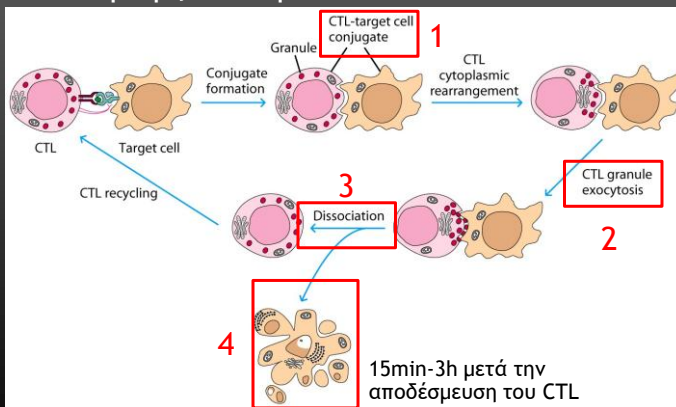


ΑΠΟΠΤΩΣΗ - ο κύριος κοινός μηχανισμός καταστροφής

1. Απελευθέρωση κυτταροτοξικών πρωτεϊνών

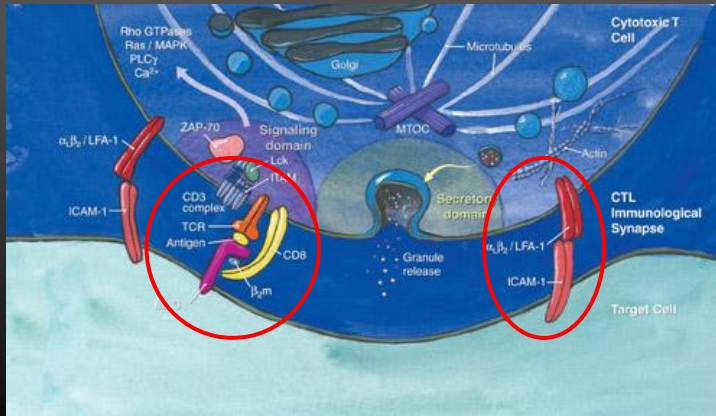
4 φάσεις

Δημιουργία συμπλόκου
Επίθεση στη μεμβράνη του κυττάρου-στόχου
Αποδέσμευση CTL
Καταστροφή κυττάρου-στόχου



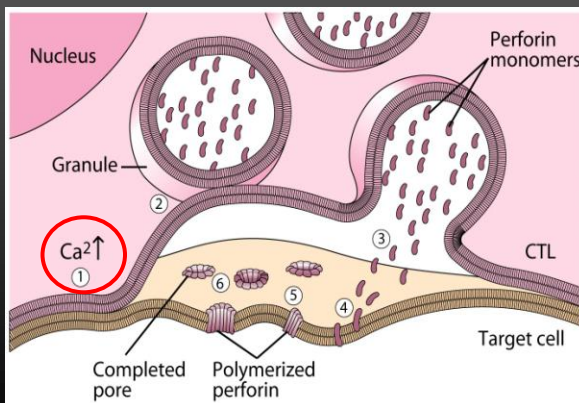
Δημιουργία συμπλόκου (conjugate)

Το σύμπλοκο TCR-CD3 αναγνωρίζει το σύμπλοκο Ag-MHC
 LFA-1 (integrin R) του CTL συνδέεται με ICAM του κυττάρου
 Δημιουργία συμπλόκου των κυττάρων



Επίθεση στη μεμβράνη του κυττάρου-στόχου

Αυξάνονται τα επίπεδα του Ca^{2+} μετά την επαφή του CTL
 Τα CTL περιέχουν κυστίδια με περφορίνη και Granzymes (πρωτεάσες)
 Μετακινούνται προς το σημείο σύνδεσης των κυττάρων
 Απελευθέρωση περφορίνης και Granzymes
 Πολυμερισμός περφορινών και δημιουργία πόρων (5-20nm)
 Είσοδος Granzymes στο κύτταρο-στόχο
 Τεμαχισμός DNA σε ολιγομερή 200bp - Απόπτωση



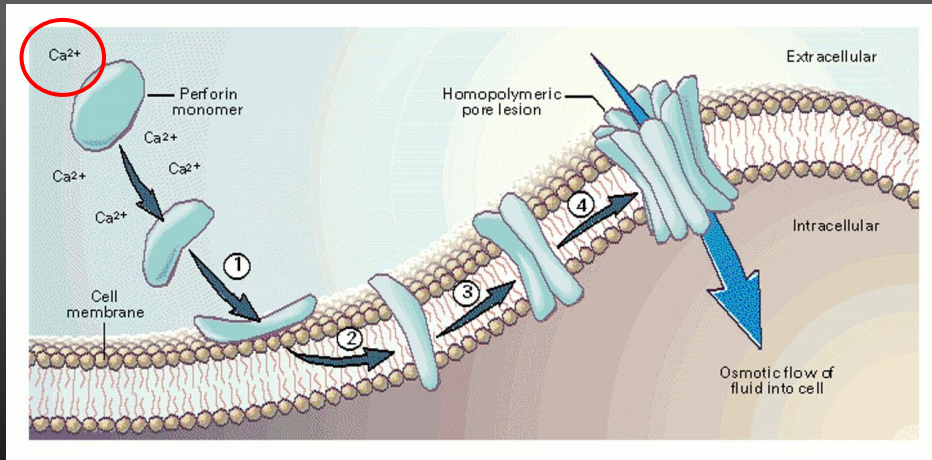
FACT

Ο τεμαχισμός του DNA ξεκινάει
 5 λεπτά μετά την επαφή με το
 CTL

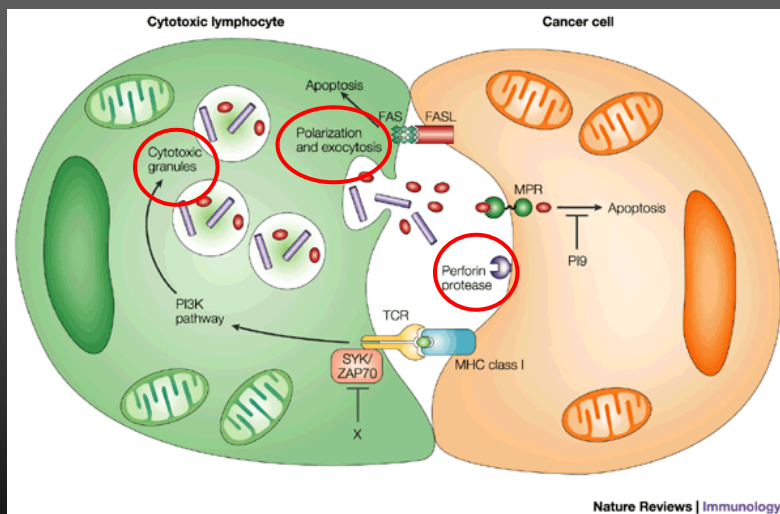
FACT

Τεμαχίζεται και το ιικό DNA!

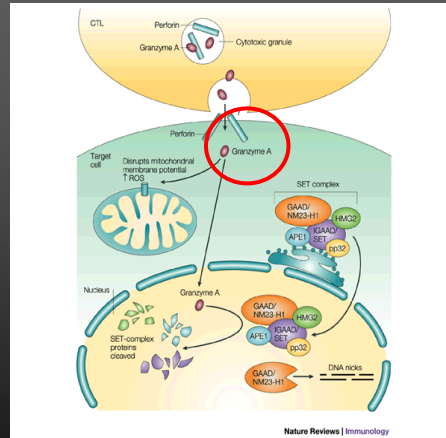
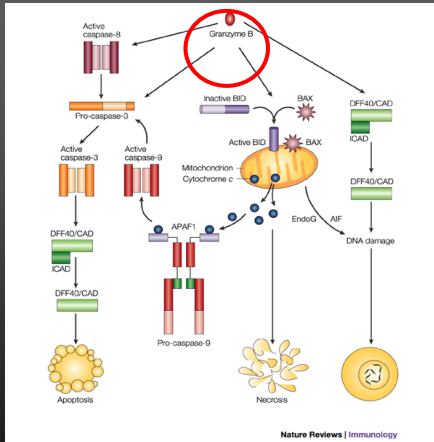
Επίθεση στη μεμβράνη του κυττάρου-στόχου



Επίθεση στη μεμβράνη του κυττάρου-στόχου



Granzymes



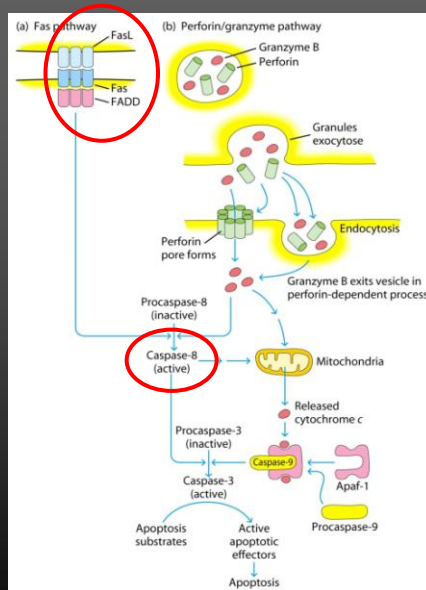
2. Μηχανισμός FasL

Κάποια CTL δεν έχουν περφορίνη και granzymes

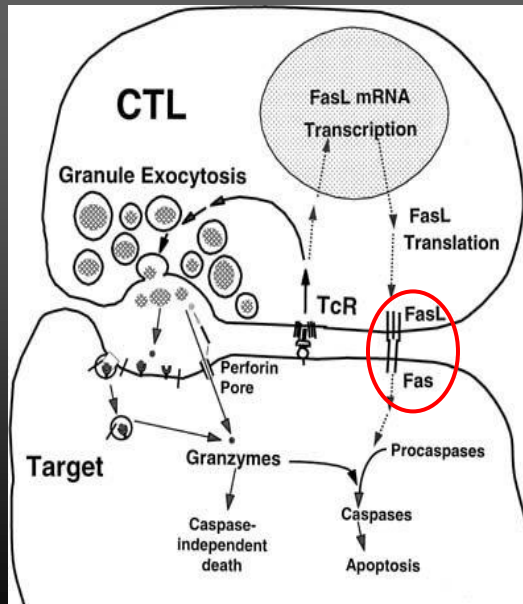
Όλα τα CTL εκφράζουν την πρωτεΐνη FasL (sequence homology to TNF)

Τα κύτταρα-στόχοι εκφράζουν τον μεμβρανικό υποδοχέα Fas (death signaling receptor)

Η αντίδραση FasL-Fas προωθεί την απόπτωση μέσω ενεργοποίησης κασπασών



2. Μηχανισμός FasL



Ο FasL εκφράζεται μόνο στα δραστικά T κύτταρα (όχι στα παρθένα)

Φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα (NK cells)

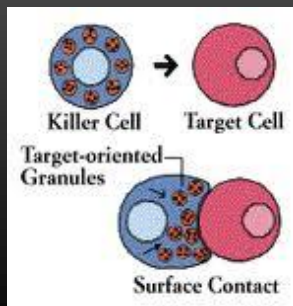
- Τυχαία ανακάλυψη κατά την διάρκεια πειραμάτων μέτρησης της λυτικής ικανότητας των ειδικών CTL σε ποντίκια με όγκους

Αρνητικά control

Ποντίκια με άσχετους όγκους (unrelated tumors)

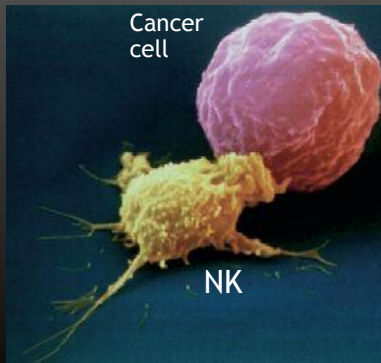
Παρουσίασαν σημαντική λύση του όγκου!

Χαρακτηρισμός κυττάρων που προκάλεσαν τη λύση → NK κύτταρα



Φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα (NK cells)

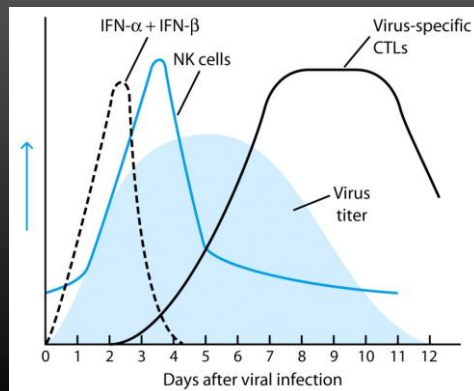
- Μεγάλα λεμφοκύτταρα
- 5-10% των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων
- Δρουν έναντι κυττάρων μολυσμένων με ιό και έναντι καρκινικών κυττάρων **μη ειδικά**
- Παράγουν $IFN\gamma$
- Επηρεάζουν την φυσική (ΜΦ) και ειδική ανοσία (T_H1)



Φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα (NK cells)

1^η γραμμή άμυνας σε ιογενή λοίμωξη

- Απελευθέρωση $IFN\alpha$ και $IFN\beta$ από τα μολυσμένα κύτταρα
- Ενεργοποιούν τα NK, τα οποία πολ/νται (peak την 3^η μέρα)
- Περιορίζουν τον ιικό πολ/σμό μέχρι την διαφοροποίηση των Tc σε CTL την 7^η ημέρα



Σπουδαιότητα των NK κυττάρων

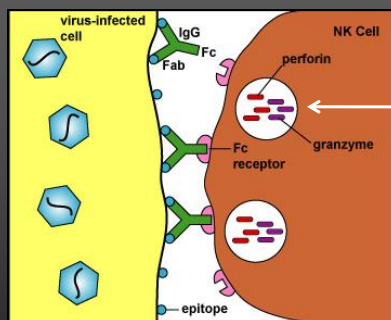
- **Case study 1:** Four related patients with specific NK cell deficiency resulting in Epstein Barr virus-driven lymphoproliferative disorder and viral-based respiratory illnesses.
- **Case study 2:** 13 year old with complete lack of NK cells
 - Initial overwhelming chicken pox infection and varicella pneumonia
 - Antibody and T cell responses were intact
 - Later developed primary life-threatening HCMV infection and a severe HSV infection.

Other case studies: Low or no NK cell cytotoxic activity linked with increased sensitivity to: HSV, EBV, HCMV, papilloma virus.

Also, NK cell defects occur late in HIV infection.

Μηχανισμός δράσης NK κυττάρων

- Ίδιος μηχανισμός δράσης με CTL
 - Έχουν κυστίδια με περφορίνη/granzyme στο κυτταρόπλασμά τους

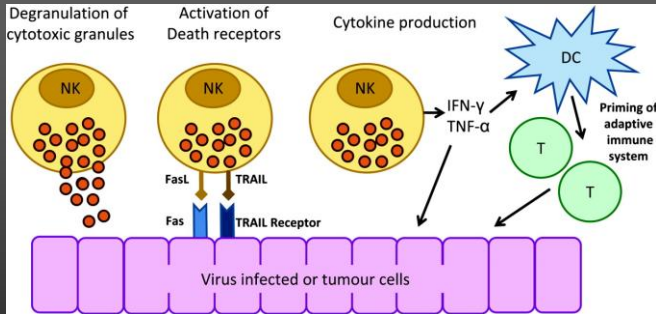


Κυστίδια στο κυτταρόπλασμα

- Διαφορά από τα CTL
 - Τα CTL πρέπει να ενεργοποιηθούν για να εμφανιστούν τα κυστίδια
 - Τα NK είναι συνεχώς κυτταροτοξικά (τα μεγάλα κυστίδια υπάρχουν πάντα στο κυτταρόπλασμά τους)

Μηχανισμός δράσης NK κυττάρων

- Μετά την πρόσδεση του NK στο κύτταρο-στόχο:
Απελευθέρωση περφορίνης και granzyme στο σημείο σύνδεσης

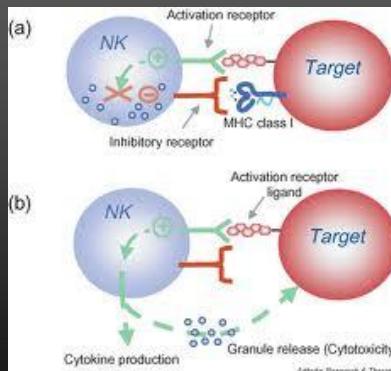


- Άλλες διαφορές από τα CTL
 - Δεν έχουν ειδικό TCR ή CD3
 - Δεν χρειάζονται MHC για την αναγνώριση του κυττάρου-στόχου
 - Δεν έχουν μνήμη
(πχ δεν αυξάνεται η δραστηριότητά τους μετά από δεύτερο επαφή με καρκινικά κύτταρα)

Αναγνώριση στόχου από τα NK κύτταρα - 2 RECEPTOR MODEL

Δεν έχουν αντιγόνο-ειδικούς υποδοχείς

Λαμβάνουν σήμα από 2 υποδοχείς ώστε να ξεχωρίσουν
τα υγιή από τα μολυσμένα ή καρκινικά κύτταρα
ACTIVATION AND INHIBITORY RECEPTORS

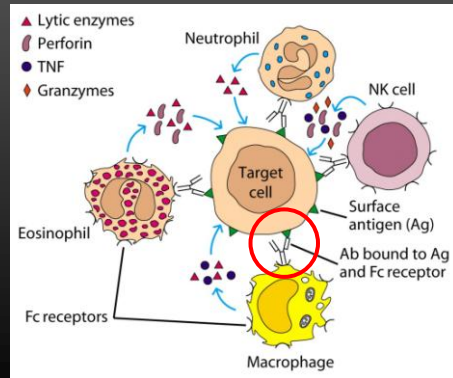


Κύριος στόχος τους → Κύτταρα με μειωμένη έκφραση MHC I
Η παρουσία υψηλών επιπέδων MHC I στα φυσιολογικά κύτταρα τα προστατεύει
από την κυτταροτοξική δράση των NK κυττάρων

Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC)

- Κύτταρα με κυτταροτοξική δράση εκφράζουν υποδοχείς για το Fc των Ab
- Όταν το αντίσωμα προσδένεται στο κύτταρο-στόχο, τα κυτταροτοξικά κύτταρα προσδένονται στο Fc του Ab
- Αυτά τα κυτταροτοξικά κύτταρα δεν είναι ειδικά, αλλά το αντίσωμα είναι ειδικό και τα κατευθύνει στα κύτταρα-στόχους
- Κύτταρα που έχουν ADCC → ΜΦ, NK, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα

- **Μηχανισμοί εξουδετέρωσης**
 - Περφορίνη (NK, ηωσινόφιλα)
 - TNF (ΜΦ, NK). Κυτταροτοξικός
 - Απελευθέρωση λυτικών ενζύμων από τα λυσοσώματα (ΜΦ, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα)



Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (DTH)

ΟΡΙΣΜΟΣ

Οι βλαπτικές συνέπειες της κινητοποίησης των ανοσιακών μηχανισμών

Διαφορές με τους προστατευτικούς για τον οργανισμό ανοσιακούς μηχανισμούς

- Ένταση
- Απρόσφορη έκφραση
- Πρόκληση βλαβών

	Type I	Type II	Type III	Type IV		
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	FcR ^H cells (phagocytes, NK cells)	FcR ^I cells Complement	Macrophage activation	Eosinophil activation	Cytotoxicity
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Contact dermatitis, tuberculin reaction	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis	Contact dermatitis

Αποτέλεσμα CMI

Μεσολαβείται από: ΤΗ κύτταρα τα οποία εκκρίνουν κυτταροκίνες

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ
Δερματίτιδα
Απόρριψη μωσχεύματος

Επιβραδυνόμενου τύπου υπερευαισθησία (DTH)

Όταν κάποιοι υποπληθυσμοί ενεργοποιημένων T_H βλέπουν κάποια Ag



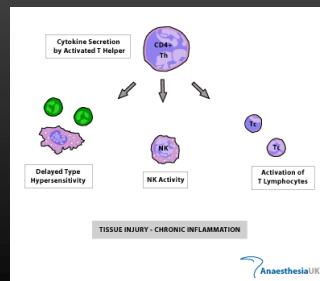
Απελευθερώνουν κυτταροκίνες (pro-inflammatory)



Προκαλούν συνάθροιση και ενεργοποίηση των **μακροφάγων**



Ιστική βλάβη



ΠΡΩΤΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

1890: Robert Koch

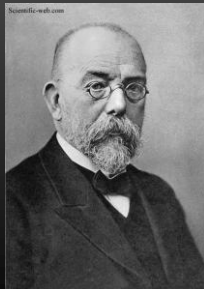
Παρατήρησε ότι άτομα μολυσμένα με *Mycobacterium tuberculosis*



Παρουσίασαν τοπική φλεγμονώδη αντίδραση μετά από ενδοδερμικό εμβολιασμό με καλλιέργεια μυκοβακτηρίων



Η αντίδραση αρχικά ονομάστηκε “**tuberculin reaction**” και αργότερα DTH



Πρότυπο DTH- Φυματινοαντίδραση Mantoux

Σε άτομα που έχουν νοσήσει ή εμβολιασθεί
έναντι της φυματίωσης



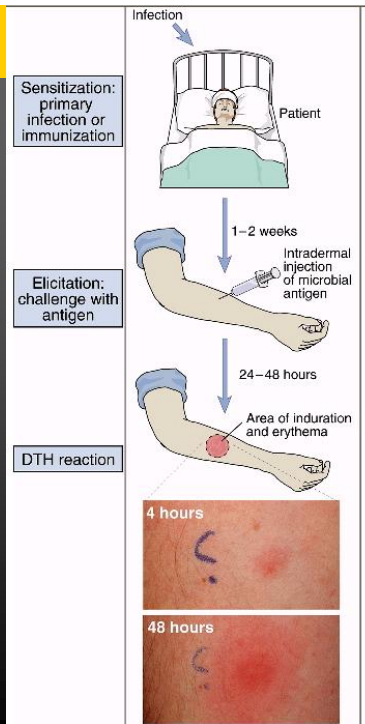
Ενδοδερμική έγχυση κεκαθαρμένης βακτ. πρωτ. PPD



Η αντίδραση εξελίσσεται σε 48-72 ώρες
(επιβραδυνόμενη)

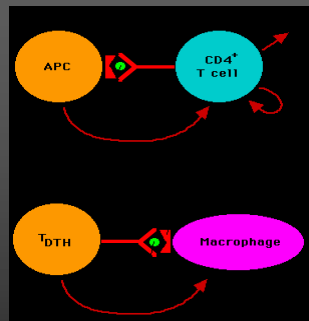
Θετική αντίδραση = ύπαρξη ειδικών Τ₀Η κυττάρων

1. 4 ώρες μετά την ένεση:
Συνάθροιση ουδετεροφίλων στο σημείο της ένεσης
2. Εντός 12ώρου:
Διήθηση Τ κυττάρων και μονοκυττάρων στο σημείο
3. Πάχυνση ενδοθηλιακών κυττάρων των φλεβιδίων
4. 18 ώρες μετά την ένεση:
Σκληρία ιστών



ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΟΓΕΝΟΥΣ ΑΜΥΝΑΣ

Έναντι ενδοκυττάρων βακτηρίων (μυκοβακτηρίδια και *Lister. monocytogenes*)



Δεν καταστρέφονται από τα φυσιολογικά μη ενεργοποιημένα φαγοκύτταρα
Επιβιώνουν μέσα στα φαγολυσσώματα ή στο κυτταρόπλασμα μονοκυττάρων



Η εκρίζωσή τους απαιτεί την ενίσχυση της μικροβιοκτόνου δράσης των
φαγοκυττάρων από τις κυτταροκίνες των Τ κυττάρων

Προστατευτικός ρόλος DTH

Συνάθροιση ενεργοποιημένων μακροφάγων



Εκκρίνουν λυτικά ένζυμα

AIDS

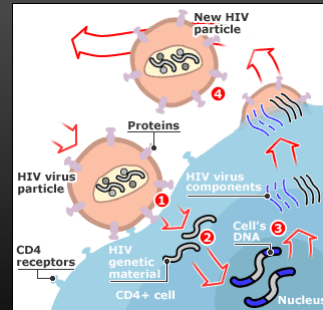
Μειωμένα επίπεδα CD4 T λεμφοκυττάρων



Δεν υπάρχει αντίδραση DTH



Σοβαρές λοιμώξεις με ενδοκυττάρια παθογόνα



Μηχανισμός δράσης -T_H λεμφοκύτταρα

ΠΡΩΤΗ ΕΠΑΦΗ ΜΕ ΤΟ ΑΝΤΙΓΟΝΟ

Αντιγόνο εισέρχεται στον οργανισμό



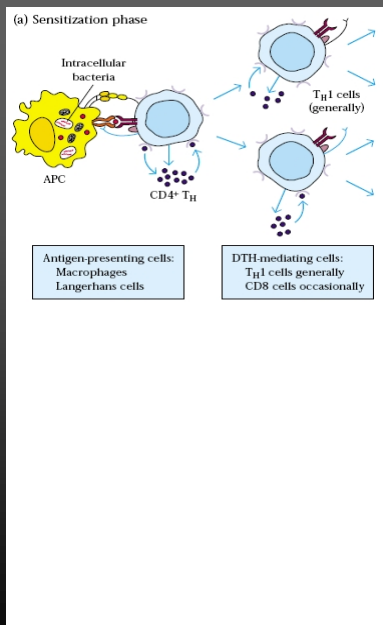
Εγκλωπώνεται από τα μακροφάγα



Παρουσιάζεται στα T_H κύτταρα



Πολ/σμός T_H κυττάρων και διαφοροποίησή τους σε T_{DTH}



Τα αντιγόνα προέρχονται από φαγοκυτταρωθέντα βακτήρια

Μηχανισμός δράσης - T_H λεμφοκύτταρα

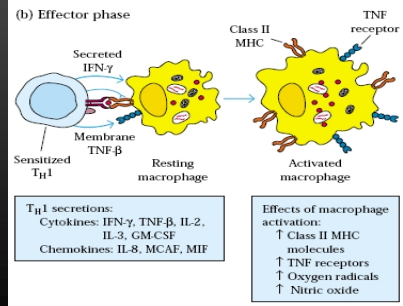
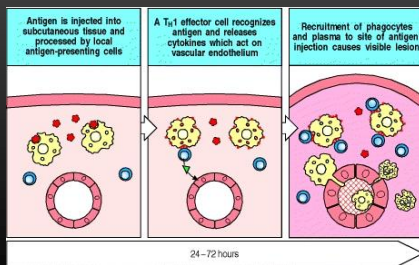
ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΠΑΦΗ ΜΕ ΤΟ ΑΝΤΙΓΟΝΟ

Έκκριση κυτταροκινών από τα T_H1



Προσέλκυση και ενεργοποίηση
μακροφάγων

Ενεργοποίηση CTL



Μηχανισμός δράσης - CTL λεμφοκύτταρα

Αντιγόνο (συνήθως ιού) μολύνει κύτταρο



Ο επίτοπος παρουσιάζεται με MHC-I



Πρόσδεση CTL μέσω TCR/CD8+



Ενεργοποίηση CTL



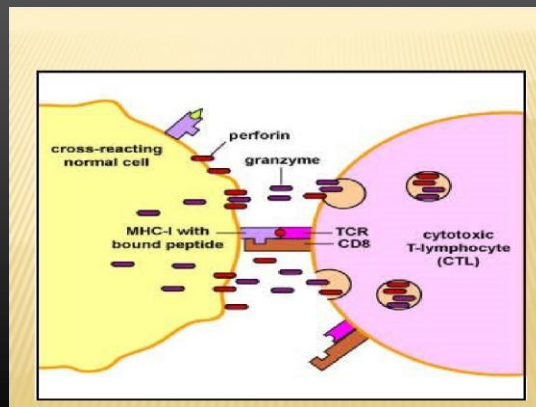
Έκκριση περφορίνης, granzyme,
Χημειοκινών



Δημιουργία πόρων



Απόπτωση



Παθογόνα που προκαλούν DTH

Ενδοκυττάρια Βακτήρια <i>Listeria monocytogenes</i> <i>M. tuberculosis</i> <i>M. leprae</i> <i>Br. abortus</i>	Ενδοκυττάρια ιοί HSV Smallpox Measles	Ενδοκυττάρια μύκητες <i>Pneumon. Carinii</i> <i>Candida albicans</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Cryptococcus neoformans</i>
Ενδοκυττάρια παράσιτα <i>Leishmania</i> sp.	Αντιγόνα επαφής Poison oak (δηλητ. δρυ) Picrylchloride Hair dyes	



ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΕΙ'ΕΠΑΦΗΣ

Αντιγόνο συνδέεται με πρωτεΐνες του δέρματος
 Το σύμπλοκο εγκοιλώνεται από APC (πχ Langerhans)
 Παρουσιάζεται μέσω των MHCII
 Ενεργοποιούνται τα TH1 κύτταρα

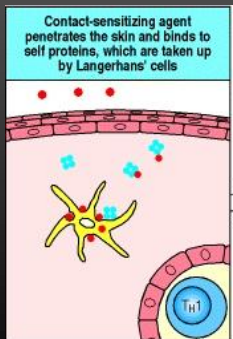
Φάσεις αντίδρασης υπερευαισθησίας DTH

- ΦΑΣΗ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗΣ
- ΦΑΣΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ
- ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΦΑΣΗ

Φάση αναγνώρισης (διάρκεια 1-2 βδομάδες)

Τα CD4 ή CD8 T κύτταρα αναγνωρίζουν τα πρωτεϊνικά αντιγόνα που παρουσιάζονται από τα APC (Langerhans επιδερμ., ενδοθηλιακά)

Τα Langerhans επιδερμίδας μεταφέρουν το αντιγόνο από το σημείο εισόδου στους λεμφαδένες → ενεργοποίηση παρθένων ειδικών CD4 T T_{DH} κύτταρα

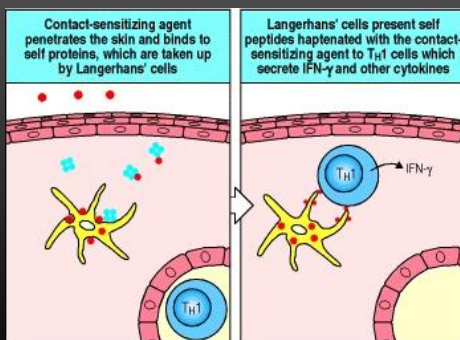


Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων παρουσιάζουν το ίδιο αντιγόνο μέσω MHCII στα κυκλοφορούντα T κύτταρα μνήμης

Φάση ενεργοποίησης

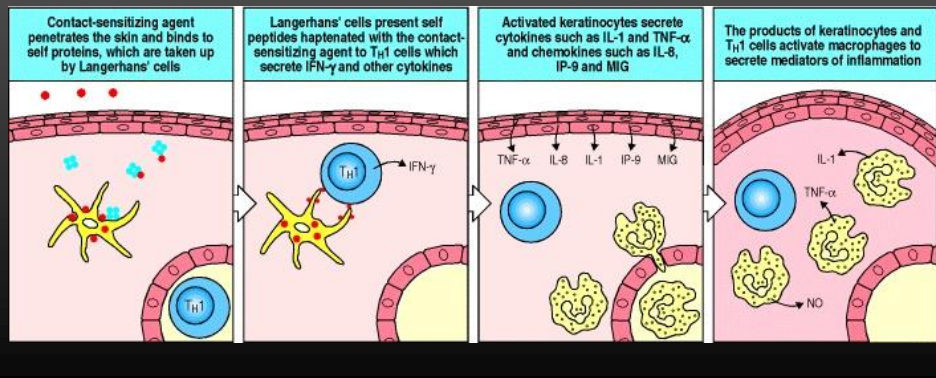
Τα ενεργοποιημένα T_{DH} κύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες μέσα στους ιστούς

- IL-2 → ενεργοποιεί τα παρακείμενα T κύτταρα με μη ειδικό τρόπο
- IFN- γ → ο ισχυρότερος ενεργοποιητής μακροφάγων
- TNF → προάγει τη φλεγμονή αυξάνοντας την ικανότητα του ενδοθηλίου να συνδέει και να ενεργοποιεί τα λευκοκύτταρα



Δραστική φάση (2 περαιτέρω φάσεις)

- Φλεγμονή
Το αγγειακό ενδοθήλιο προσελκύει λευκοκύτταρα στους ιστούς προς το σημείο του αντιγονικού ερεθισμού
- Λύση
Τα ενεργοποιημένα από τις κυτταροκίνες **μακροφάγα** καταστρέφουν το αντιγόνο (ΚΥΡΙΑ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΗΣ ΔΤΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ)



DTH

Όταν το αντιγόνο καταστρέφεται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα

↓
Περιορισμένη ιστική βλάβη

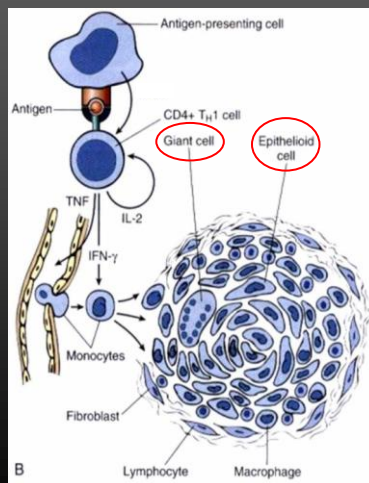
Όταν το αντιγόνο παραμένει στον οργανισμό
(πχ μυκοβακτηρίδια με λιπιδική κάψα)

↓
Η αντίδραση παρατείνεται και μπορεί να αποβεί καταστροφική λόγω της συνεχούς συνάθροισης μακροφάγων

↓
Συσσωματώματα επιθηλιοειδών κυττάρων

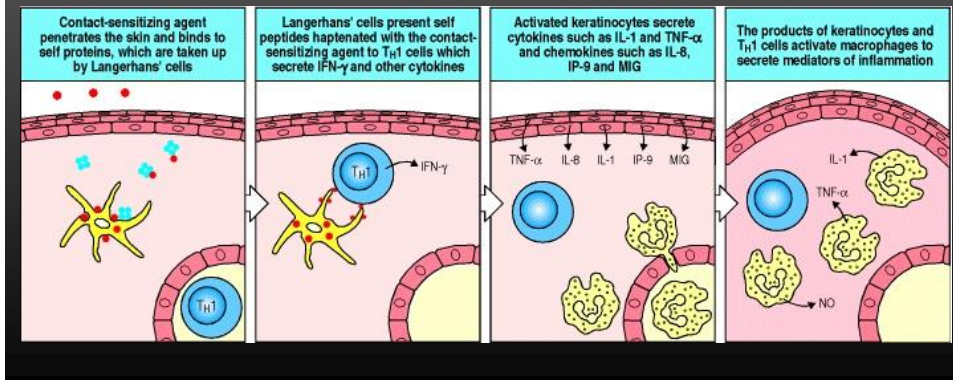
↓
Συντήκονται και σχηματίζουν κοκκιώματα που εκτοπίζουν τους φυσιολογικούς ιστούς

↓
Νέκρωση ιστού



Δραστική φάση (2 περαιτέρω φάσεις)

- Φλεγμονή
Το αγγειακό ενδοθήλιο προσελκύει λευκοκύτταρα στους ιστούς προς το σημείο του αντιγονικού ερεθισμού
- Λύση
Τα ενεργοποιημένα από τις κυτταροκίνες **μακροφάγα** καταστρέφουν το αντιγόνο



CTL - ΜΕΣΟΛΑΒΟΥΜΕΝΗ ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ

