

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ



HELLENIC
SOCIETY OF
IMMUNOLOGY

ανοσία

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΤΟΜΟΣ 7, ΤΕΥΧΟΣ 2 • 2011

ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ • 23ος ΚΥΚΛΟΣ

*Ανοσιακό σύστημα,
κλείδα υγείας και αρμονίας*



anosia

QUARTERLY EDITION OF THE HELLENIC SOCIETY OF IMMUNOLOGY

VOLUME 7, NUMBER 2 • 2011

ISSN 1790-6490

ανοσία



ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

Μαϊνάνδρου 23, 115 28 Αθήνα
Τηλ. +30 210 7211845 | Fax: +30 210 7215082
E-mail: info@helsim.gr |
http://www.helsim.gr

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ Ε.Ε.Α.

Πρόεδρος : Μ. Βάρλα-Ελευθεριώτη
Αντιπρόεδρος : Μ. Σπυροπούλου-Βλάχου
Γεν. Γραμματέας : Α. Τάραση-Ζαφειροπούλου
Ειδ. Γραμματέας : Κ. Τσέλιος
Ταμίας : Ν. Καφάση
Μέλη : Β. Καψιμάλη-Βαϊσιπούλου
Α. Παυλίτου-Τσιόντση

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Πρόεδρος : Π. Μπούρα

Υπεύθυνοι σύνταξης

† Μ. Παυλάτου
Μ. Παπαμιχαήλ
Ι. Οικονομίδου
Λ. Σπάρος
Ε. Κακλαμάνη
Αικ. Σταυροπούλου-Γκίκα
Ζ. Πολυμενίδης
Μ. Δανιηλίδης
Γ. Κυριαζής
Χ. Νικολάου

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Β. Autran
Χ. Αντζου-Αγγουριδάκη
Γ. Βέργουλας
Α. Γαρυφαλλός
Ι. Θεοδώρου
Γ. Κόλλιας
Δ. Μπούμπας
Μ. Ραπτοπούλου-Γιγή
Π. Σιδεράς
Π. Σκένδρος
Α. Τζιούφας
Α. Τσιρογιάννη

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΠΙΜΕΛΕΙΑΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Α. Σαραντόπουλος
Ι. Γκουγκουρέλας

ΥΠΟΒΟΛΗ ΑΡΘΡΩΝ-ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Για το περιοδικό **ΑΝΟΣΙΑ**

Π. Μπούρα

Τμήμα Κλινικής Ανοσολογίας Β' Παθολογικής Κλινικής ΑΠΘ
Ιπποκράτειο Γ.Π.Ν.Θ. | Κωνσταντινουπόλεως 49
546 42 Θεσσαλονίκη | Τηλ. 2310 892239 & 2310 992810
e-mail: anosia@universitystudiopress.gr

Ετήσια συνδρομή € 30,00

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟΥ-ΔΙΑΦΗΜΙΣΕΩΝ

UNIVERSITY STUDIO PRESS

Λεωνίδας Α. Μιχάλης
Αρμενοπούλου 32, 546 35 Θεσσαλονίκη
Τηλ. 2310 209637, 2310 209837, Fax 2310 216647
E-mail: info@universitystudiopress.gr

ISSN 1790-6490

ΤΟΜΟΣ 7 • ΤΕΥΧΟΣ 2

Περιεχόμενα

Ένας καινοτόμος μηχανισμός θρόμβωσης
στο Σύνδρομο Αντιφωσφολιπιδίων

Κ.Δ. Διαμαντή, Ι.Γ. Ρούτσιας, Π.Γ. Βλαχογιαννόπουλος 71

Μελέτη πολυμορφισμών κυτταροκινών και υποδοχέων τους
σε παιδιά με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn

Ι. Παχούλα, Β. Κίτσιου, Α. Ψαρρά, Κ. Πέσσε, Μ. Γαζούλη,
Ι. Μυτιληναίος, Ε. Ρώμα, Χρ. Παπαστεριάδη 83

23^ο Σεμινάριο Ανοσολογίας 89

Φωτογραφία Εξωφύλλου: Πύλη του Αδριανού, Αθήνα, 131 μ.Χ.

Στην κορυφή της αψίδας διακρίνεται η κλειδα της Πύλης, δηλαδή η σφηνοειδής πέτρα στην κορυφή της τοικοποιίας ενός θόλου ή μιας αψίδας, η οποία είναι δομικά πολύ σημαντική. Αποτελεί το τελευταίο κομμάτι που τοποθετείται και «κλειδώνει» τις άλλες πέτρες στη θέση τους, επιτρέποντας στο θόλο ή στην αψίδα να αντέξουν το βάρος της κατασκευής.

anosia



HELLENIC
SOCIETY OF
IMMUNOLOGY

TRIMESTRAL EDITION OF THE HELLENIC SOCIETY OF IMMUNOLOGY

Meandrou 23, 115 28 Athens |
Tel. + 30 210 7211845 | Fax: + 30 210 7215082 |
E-mail: info@helsim.gr |
http://www.helsim.gr

BOARD OF H.S.I.

President : V. Varla-Lefterioti
Vice President : M. Spyropoulou-Vlachou
General Secretary: A. Tarasi-Zafeiropoulou
Specific Secretary: K. Tselios
Treasurer : N. Kafasi
Members : V. Kapsimali-Vaiopoulou
A. Pavlitou-Tsiontsi

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief : P. Boura

Co-editors

† M. Pavlatou
M. Papamichail
I. Oikonomidou
L. Sparos
E. Kaklamani
A. Stavropoulou-Gioka
Z. Polymenidis
Ch. Papasteriadi
M. Daniilidis
G. Kyriazis
Ch. Nikolaou

ADVISORY COMMITTEE

B. Autran
Ch. Antzou-Agouridaki
G. Vergoulas
A. Garyfallos
I. Theodorou
G. Kollias
D. Boumpas
M. Raptopoulou-Gigi
P. Sideras
P. Skendros
A. Tzioufas
A. Tsiroyianni

EDITORIAL ASSISTANT COMMITTEE

A. Sarantopoulos
J. Gkougkourelas

SUBMISSION OF ARTICLES-SUBSCRIPTIONS

anosia

P. Boura, editor-in-chief
Clinical Immunology Unit, 2nd Medical Clinic, Hippokratio
Gen. Hospital of Thessaloniki. 149 Konstantinoupoleos Str.
546 42 Thessaloniki, Greece
Τηλ. +30 2310 892239 & +30 2310 992810
e-mail: anosia@universitystudiopress.gr

Annual subscription € 30,00

PUBLISHER

UNIVERSITY STUDIO PRESS
Leonidas A. Michalis
Armenopoulou 32, 546 35 Thessaloniki
Tel. 2310 209637. 2310 209837. Fax 2310 216647
E-mail: info@universitystudiopress.gr

ISSN 1790-6490

VOLUME 7 • NUMBER 2

Contents

A novel mechanism of thrombosis in the Antiphospholipid Syndrome <i>K.D. Diamanti, J.G. Routsias, P.G. Vlachogiannopoulos</i>	71
Study of the polymorphisms of cytokines and their receptors in children with ulcerative colitis and Crohn's disease <i>J. Pachoula, V. Kitsiou, A. Psara, K. Peste, M. Gazouli, J. Mytilinaios, E. Roma, Ch. Papasteriadi</i>	83
23rd Seminar in Immunology	89

Cover Figure: The Arch of Adrianos, Athens, 131 AD

The keystone, which means the sphenoidal stone in the top of an arch or a dome, is visible at the top of the Arch. This stone is of outstanding importance, as it is the last piece of the construction and allows the other parts to support the weight of the monument.

Ένας καινοτόμος μηχανισμός θρόμβωσης στο σύνδρομο αντιφωσfolιπιδίων

Κ.Δ. Διαμαντή¹, Ι.Γ. Ρούτσιας², Π.Γ. Βλαχογιαννόπουλος¹

¹ Τμήμα Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

² Τμήμα Μικροβιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ανοσία 2011; 7, 2: 71 – 82

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το Σύνδρομο Αντιφωσfolιπιδίων (ΣΑΦ) είναι μια κατάσταση αυτοάνοσης θρομβοφιλίας διαμεσολαβούμενη από αυτοαντισώματα κατευθυνόμενα έναντι πρωτεϊνών του πλάσματος που δεσμεύουν φωσfolιπίδια, κυρίως έναντι της β2 Γλυκοπρωτεΐνης Ι (β2-glycoprotein I, β2GPI)- μίας απολιποπρωτεΐνης του πλάσματος- και της προθρομβίνης (prothrombin, PT). Μία υποομάδα των αντισωμάτων αυτών, αποκαλούμενη «Αντιπηκτικό του Λύκου» (Lupus Anticoagulant, LA), επιμηκύνουν τους χρόνους πήξεως in vitro, κι αυτό δεν διορθώνεται με την προσθήκη φυσιολογικού πλάσματος. Ο ακριβής παθογενετικός ρόλος των εμπλεκόμενων αυτοαντισωμάτων στην έναρξη και στην επέκταση της θρόμβωσης στο ΣΑΦ δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Έχουν προταθεί ως πιθανοί μηχανισμοί η αντίσταση στους φυσιολογικούς αναστολείς της πήξεως, όπως στην πρωτεΐνη C, η απορρύθμιση της ινωδολύσης, η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων με επακόλουθο θρομβοφιλικό φαινότυπο αυτών και η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, αλλά όλοι αυτοί μερικώς μόνο ενισχύονται από πειραματικά δεδομένα. Είχε ήδη δείχθει ότι τεχνητά διμερή της β2GPI δεσμεύονται ισχυρά στις κυτταροπλασματικές μεμβράνες των αιμοπεταλίων ενεργοποιώντας τα. Αναζητήσαμε μηχανισμούς φυσικού διμερισμού της β2GPI μέσω πρωτεϊνών της κυτταροπλασματικής μεμβράνης των αιμοπεταλίων και δείξαμε ότι ο Παράγοντας των Αιμοπεταλίων 4 (Platelet Factor 4, PF4) υπό μορφή τετραμερούς αλληλεπιδρά με δύο μόρια β2GPI και το σύμπλοκο αυτό αναγνωρίζεται από αντι-β2GPI αντισώματα, ενώ όλο το μεγαλομοριακό σύμπλεγμα που προκύπτει είναι θρομβογόνο και ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια, όπως αυτό επιβεβαιώνεται από τη φωσφορυλίωση της p38MAP κινάσης και την παραγωγή θρομβοξάνης B2. Ο PF4 δεν αποτελεί κάποιο μόριο άγνωστο στον τομέα της Ανοσολογίας όσον αφορά στη θρομβοφιλικότητά του. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα σύμπλοκα PF4/ηπαρίνης είναι επίσης ανοσογόνα καθώς πυροδοτούν την παραγωγή αντισωμάτων έναντι του παραπάνω συμπλόκου τα οποία επίσης ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια (το αποκαλούμενο «Σύνδρομο θρομβοπενίας και θρόμβωσης επαγόμενο από την ηπαρίνη» ('heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome', HITT). Τα αντι-β2GPI αντισώματα όμως ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια μέσω του F(ab)2 τμήματός τους, ενώ τα αντισώματα έναντι του συμπλόκου PF4/ηπαρίνης μέσω του Fc τμήματός τους. Φαίνεται συνεπώς ότι ο PF4 αποτελεί κοινό παρονομαστή στην παθογένεση τόσο του ΣΑΦ όσο και της «θρομβοπενίας και θρόμβωσης εξ ηπαρίνης» (HITT), δύο νόσων με κοινά κλινικά χαρακτηριστικά, όπως τη θρομβοπενία και τη θρόμβωση.

Λέξεις-κλειδιά: β2-GPI, παράγοντας των Αιμοπεταλίων 4 (Platelet Factor 4), σύνδρομο θρομβοπενίας και θρόμβωσης επαγόμενο από την ηπαρίνη ('heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome', HITT), σύνδρομο Αντιφωσfolιπιδίων, αυτοαντισώματα

1. Εισαγωγή

Το Σύνδρομο Αντιφωσφολιπιδίων (ΣΑΦ) είναι μία κατάσταση επίκτητης αυτοάνοσης θρομβοφιλίας διαμεσολαβούμενης από αυτοαντισώματα, τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα [antiphospholipid (aPL) antibodies]¹. Χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες αρτηριακές και / ή φλεβικές θρομβώσεις και /ή από επιπλοκές της κύησης. Οι κύριοι αντιγονικοί στόχοι των aPL αντισωμάτων δεν είναι, όπως αρχικά θεωρούνταν, αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια των κυτταροπλασματικών μεμβρανών, αλλά πρωτεΐνες του πλάσματος που δεσμεύουν φωσφολιπίδια, και κυρίως η β2-γλυκοπρωτεΐνη I (β2-glycoprotein I, β2GPI)² και η προθρομβίνη (prothrombin, PT)³. Μία υποομάδα των αντισωμάτων αυτών, αποκαλούμενη «Αντιπηκτικό του Λύκου» (Lupus Anticoagulant, LA), επιμηκύνουν τους χρόνους πήξεως *in vitro*, κι αυτό δεν διορθώνεται με την προσθήκη φυσιολογικού πλάσματος⁴. Μία σύντομη ιστορική αναδρομή των ερευνών που οδήγησαν στα παραπάνω συμπεράσματα θα μας βοηθήσει να κατανοήσουμε τις επίπονες επιστημονικές προσπάθειες που καταβλήθηκαν προκειμένου να αποκαλυφθεί η αιτιολογική φύση αυτών των αυτοαντισωμάτων και την αιτιολογική τους συσχέτιση με τις θρομβώσεις που χαρακτηρίζουν το ΣΑΦ.

2. Ιστορική αναδρομή

Το 1906 ο Wasserman ανέπτυξε μία ορολογική δοκιμασία για τη σύφιλη χρησιμοποιώντας ως αντιγόνο φωσφολιπίδια (PLs) από εκχυλίσματα ήπατος εμβρύων με συγγενή σύφιλη⁵. Το 1941 η Pangborn κατέδειξε ότι το αντιγόνο στην παραπάνω δοκιμασία για τη σύφιλη ήταν ένα αρνητικά φορτισμένο PL που ονόμασε «καρδιολιπίνη» διότι απομονώθηκε από μυοκάρδιο βόειας καρδιάς⁶. Οι Moore και Mohr το 1952 περιέγραψαν πως ασθενείς με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ) παρουσίαζαν διαχρονικά σταθερά θετικές τιμές στην εν λόγω ορολογική δοκιμασία σύφιλης παρότι δεν εμφάνιζαν λοίμωξη από σύφιλη⁷. Την ίδια χρονική περίοδο οι Conley και Hartmann περιέγραψαν έναν επίκτητο αναστολέα της πήξης *in vitro* στο αίμα δύο ασθενών με ΣΕΛ που εντούτοις δεν είχαν αιμορραγική διάθεση⁸. Αντιθέτως το 1963 ο Bowie περιέγραψε τη συσχέτιση αυτού του αντιπηκτικού παράγοντα με την ύπαρξη θρομβώσεων⁹ και δέκα χρόνια αργότερα οι Feinstein και Rapaport χρησιμοποίησαν για πρώτη φορά τον όρο «Αντιπηκτικό του Λύκου» (Lupus Anticoagulant, LA) γι'αυτόν τον *in vitro* αναστολέα της πήξης¹⁰.

Εντούτοις ο όρος Αντιπηκτικό του Λύκου αποδείχθηκε λανθασμένος αφού στην πραγματικότητα μπορούσε να επάγει θρομβώσεις *in vivo*, ενώ βρέθηκε επίσης σε άλλες καταστάσεις μη σχετιζόμενες με τον ΣΕΛ, σε άλλες αυτοάνοσες διαταραχές, καθώς και σε ασθενείς που ελάμβαναν φάρμακα όπως προκαϊναιμίδη και κλωρπρομαζίνη, σε παιδιά με πρόσφατες οξείες ιογενείς λοιμώξεις, σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και τέλος σε ασθενείς με ανεξήγητες αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις¹⁰. Στην πορεία, διαχρονικά ψευδώς θετικές δοκιμασίες για σύφιλη συσχετίστηκαν με αρτηριακές θρομβώσεις και θρομβοπενία¹¹, ενώ το LA και τα aPL συνδέθηκαν με επαναλαμβανόμενες αποβολές¹². Το 1985 περιγράφηκε μια ανοσοενζυμική μέθοδος ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) για τον ημιποσοτικό προσδιορισμό των aPL αντισωμάτων όπου χρησιμοποιήθηκε καρδιολιπίνη (CL) ως αντιγόνο (aCL αντισώματα)¹³. Αυτά τα αντισώματα συσχετίστηκαν με θρομβοπενία, επαναλαμβανόμενες αποβολές και επαναλαμβανόμενα θρομβωτικά επεισόδια και οδήγησαν στην περιγραφή του επονομαζόμενου «Συνδρόμου Αντιφωσφολιπιδίων»¹⁴. Μετέπειτα έρευνες έδειξαν ότι τα LA και τα aCL αποτελούν διαφορετικούς υποπληθυσμούς αντισωμάτων και ότι το πλάσμα μπορεί να διαχωριστεί σε δύο κλάσματα που επιδεικνύουν αυτές τις δύο ξεχωριστές δράσεις¹⁵. Επίσης καταδείχθηκε ότι η β2GPI ήταν απαραίτητη για την πρόσδεση των aCL αντισωμάτων στα PLs και στην πραγματικότητα μάλιστα τα αντισώματα αναγνωρίζουν β2GPI δεσμευμένα στην επιφάνεια των φωσφολιπιδίων και όχι τα ίδια τα φωσφολιπίδια². Αξίζει να αναφερθεί εδώ ότι η β2GPI θεωρούνταν αρχικά απλά ένας συμπαράγοντας του ορού για την πρόσδεση των aCL αντισωμάτων στα PLs. Δείχθηκε όμως αργότερα ότι η β2GPI μπορούσε να δεσμευθεί απευθείας σε ακτινοβοληθέντα με γ-ακτινοβολία πλακίδια πολυστυρενίου και να αναγνωριστεί από τα aPL αντισώματα στην ELISA, απουσία μάλιστα των PLs (γιατί η ακτινοβολήση δημιουργεί στην επιφάνεια του πολυστυρενίου αρνητικά φορτία σημαντικά για την πρόσδεση της β2GPI). Αποδείχτηκε, λοιπόν, ότι ο κύριος αντιγονικός στόχος των aPL αντισωμάτων είναι η β2GPI που προσδένεται σε αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια. Η β2GPI είναι μία πρωτεΐνη του πλάσματος με μοριακό βάρος 50kDa που αποτελείται από 5 υπομονάδες (I έως V) οι οποίες αποτελούν μοτίβα της οικογένειας των πρωτεϊνών ελέγχου του συμπληρώματος. Η β2GPI έχει ένα τμήμα πλούσιο σε λυσίνες στο καρβοξυτελικό άκρο της V υπομονάδας της μέσω του οποίου προσδένεται στα αρνητικά

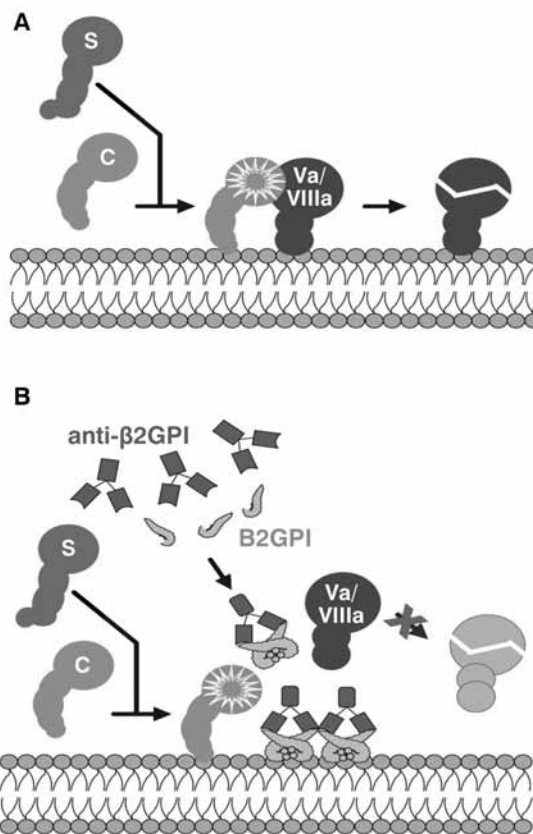
φορτισμένα φωσφολιπίδια της επιφάνειας του κυττάρου, αλλά στερείται ενδοκυττάρου τμήματος. Τέλος την ίδια χρονική περίοδο δείχθηκε ότι τα LAs αποτελούν έναν ετερογενή πληθυσμό αντισωμάτων που επίσης κατευθύνονται έναντι πρωτεϊνών του πλάσματος που δεσμεύουν φωσφολιπίδια, κυρίως έναντι της $\beta 2\text{GPI}$ ¹⁶ και της προθρομβίνης³.

3. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ενεργοποιούν την πήξη, επάγουν ένα θρομβοφιλικό φαινότυπο στα κύτταρα και αναστέλλουν την ινωδολυση *in vivo*

Η αντιφατικότητα μεταξύ της *in vitro* αντιπηκτικής δράσης και της *in vivo* θρομβοφιλικής δραστηριότητας των aPL αντισωμάτων παρέμενε ανεξίτηλη μέχρι την ανάδειξη της ειδικότητας έναντι της προθρομβίνης που χαρακτηρίζει τουλάχιστον κάποιους υποπληθυσμούς αυτών των αντισωμάτων. Έτσι, η επιμήκυνση του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) αντανακλά πιθανότατα την αναστολή του συμπλέγματος προθρομβινάσης, του συμπλόκου δηλαδή που αποτελείται από τους ενεργοποιημένους παράγοντες πήξεως X και V (Xa και Va αντίστοιχα) και την προθρομβίνη, που όλα μαζί συνδέονται *en bloc* στις επιφάνειες των φωσφολιπιδίων. Η *in vivo* θρομβοφιλική δραστηριότητα των aPL αντισωμάτων παραμένει ακόμη μία διεργασία δύσκολη να κατανοηθεί. Έχουν προταθεί ως πιθανοί μηχανισμοί η αντίσταση στους φυσιολογικούς αναστολείς της πήξεως, η απορρύθμιση της ινωδολύσης, η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και των αιμοπεταλίων με επακόλουθο θρομβοφιλικό φαινότυπο αυτών, καθώς και η ενεργοποίηση της οδού της πήξεως.

3.1. Αντίσταση στους φυσικούς αναστολείς της πήξεως

Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (activated protein C, APC) προσδέεται στους ενεργοποιημένους παράγοντες πήξεως Va και VIIIa απενεργοποιώντας τους. Τα σύμπλοκα που καθένα αποτελείται από δύο μόρια $\beta 2\text{GPI}$ και ένα μόριο αντι- $\beta 2\text{GPI}$ αντισώματος (σύμπλοκο $\beta 2\text{GPI}$ /αντι- $\beta 2\text{GPI}$) αναστέλλουν τη δράση της APC *in vivo*, παρεμποδίζοντας τη δέσμευση του συμπλέγματος APC/ Va/VIIIa στα PLs ή εμποδίζοντας ακόμη και τη δημιουργία εξαρχής του συμπλέγματος αυτού¹⁷ (Εικ. 1). Σε ασθενείς με ΣΕΛ η αποδόμηση του παράγοντα πήξεως Va ήταν μειωμένη και αυτό δεν διορθωνόταν με την προσθήκη



Εικ. 1. Α. Η πρωτεΐνη S ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C, που με τη σειρά της προσδέεται στους παράγοντες πήξεως Va και VIIIa απενεργοποιώντας τους. Β. Τα σύμπλοκα $\beta 2\text{GPI}$ /αντι- $\beta 2\text{GPI}$ παρεμποδίζουν τη δέσμευση των APC/ Va/VIIIa συμπλεγμάτων στα φωσφολιπίδια ή εμποδίζουν ακόμη και τη δημιουργία εξαρχής των συμπλεγμάτων αυτών.

εξωγενούς APC. Η κεκαθαρμένη IgG που απομονώθηκε από ασθενείς με LA και/ή aCL έδωσε παρόμοια αποτελέσματα¹⁸. Ως πιθανή εξήγηση του φαινομένου αυτού προτάθηκε η δράση αντισωμάτων έναντι συμπλεγμάτων φωσφολιπιδίων με πρωτεΐνες του πλάσματος, συμπεραλαμβανομένης της APC. Ωστόσο παραμένει ακόμη ασαφής ο μηχανισμός μέσω του οποίου τα αντι- $\beta 2\text{GPI}$ αντισώματα και/ή το LA επάγουν την αντίσταση στην APC. Τα αντικρουόμενα συμπεράσματα διαφόρων μελετών και η έλλειψη ελεγχόμενων μεγάλων πληθυσμιακών μελετών δεν μας επιτρέπουν να θεωρήσουμε ότι η αντίσταση στη δράση της APC αποτελεί έναν γενικό μηχανισμό θρόμβωσης στο ΣΑΦ.

3.2. Απορρύθμιση της ινωδολύσης

Το ινωδολυτικό σύστημα στα θηλαστικά αποτελείται από ένα ανενεργό προένζυμο, το πλασμινογόνο, που μετατρέπεται στο ενεργό του ένζυμο, την

πλασμίνη. Αυτή, με τη σειρά της, αποδομεί το ινώδες στα προϊόντα αποδόμησής του (fibrin degradation products, FDPs). Η ενεργοποίηση του πλασμινογόνου σε πλασμίνη επάγεται φυσιολογικά από δύο ανοσολογικώς διακριτά ένζυμα: τον ενεργοποιητή του πλασμινογόνου ιστικού τύπου (tissue-type plasminogen activator, t-PA) και τον ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης (urokinase-type plasminogen activator, u-PA). Αναστολή του ινωδολυτικού συστήματος επιτελείται στο επίπεδο των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου από ειδικούς αναστολείς των τελευταίων (plasminogen activator inhibitors, PAI-1, PAI-2) και στο επίπεδο της πλασμίνης από την α2-αντιπλασμίνη¹.

Μονοκλωνικά αντι-β2GPI αντισώματα κατέστειλαν σημαντικά την ενδογενή ινωδολυτική δραστηριότητα *in vitro*. Η δραστηριότητα αυτή υπολογίστηκε αφαιρώντας τη δραστηριότητα της πλασμίνης παρουσία καολίνης¹⁹.

Επίσης μονοκλωνικά aCL αναστέλλουν την ινωδόλυση μέσω μιας εξαρτώμενης από την β2GPI ενίσχυση της δράσης του PAI-1)²⁰.

Μία άλλη σημαντική ερευνητική ανακάλυψη που αναφέρεται στη σχέση της διαταραγμένης ινωδόλυσης με την παθογένεση του ΣΑΦ αφορά την πρόσφατη εύρεση αντισωμάτων υψηλής συγγένειας έναντι της πλασμίνης στον ορό ασθενών με ΣΑΦ. Κάποια εξ αυτών ανέστειλαν την πλασμίνη²¹. Μία άλλη ομάδα ερευνητών που μελετούσε την αντι-ινωδολυτική επίδραση της IgG ασθενών με ΣΑΦ κατέδειξε ότι η IgG καθυστερεί σημαντικά την πρωτεόλυση του ινώδους από την πλασμίνη²². Οι ανωτέρω έρευνες υποδεικνύουν την ύπαρξη δύο ειδών aCL που ίσως παρεμποδίζουν την ινωδόλυση: τα μεν καταστέλλουν τη γένεση της πλασμίνης αυξάνοντας τη δραστηριότητα του PAI-1, τα δε παρεμποδίζουν απευθείας τη δραστηριότητα της πλασμίνης.

Τέλος, σε μία μελέτη του 1998 προτάθηκε ο πιθανός ρόλος της λιποπρωτεΐνης (a) [Lp(a)] στην ελαττωματική ινωδόλυση ασθενών με ΣΑΦ, αφού ανιχνεύτηκαν στο πλάσμα τους σημαντικά αυξημένα επίπεδα της Lp(a). Επίσης, σε ασθενείς με μέγιστα επίπεδα Lp(a) παρατηρήθηκε μειωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα, όπως αυτή μετρήθηκε από τα ελαττωμένα D-dimers και τα υψηλότερα επίπεδα PA²³.

3.3. Ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων με επακόλουθο θρομβοφιλικό φαινότυπο

Αφού η αντίσταση στην APC μετρήθηκε με *in*

vitro δοκιμασίες οι οποίες όμως είναι πιθανό να επηρεάζονται από την παρουσία των aPL, το βάρος της έρευνας μετατοπίστηκε στη μελέτη της αλληλεπίδρασης των aPL με τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αιμοπετάλια, με την ελπίδα ότι τυχόν συμπεράσματα θα αντικατόπτριζαν καλύτερα τις *in vivo* συνθήκες. Έτσι ενδοθηλιακά κύτταρα ανθρώπου από την ομφαλική φλέβα (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) επώαστηκαν με διάφορους τύπους aPL αντισωμάτων, όπως το αντιπηκτικό του Λύκου (LA), τα αντι-β2GPI αντισώματα ή ακόμη και ορό ασθενών με ΣΑΦ. Τα κεκαθαρμένα αντι-β2GPI αντισώματα, πριν την καθήλωση των HUVECs σε πλακίδια ELISA (cell ELISA), δεσμεύτηκαν σε μεγαλύτερο βαθμό στα HUVECs παρουσία κεκαθαρμένης β2GPI με έναν δοσο-εξαρτώμενο μάλιστα τρόπο. Επιπλέον τα HUVECs εξέφρασαν στην επιφάνειά τους μόρια προσκόλλησης, όπως το ενδοθηλιακό μόριο προσκόλλησης στα λευκοκύτταρα -1 (endothelial leucocyte adhesion molecule-1, ELAM-1)²⁴. Η ρύθμιση προς τα άνω των μορίων προσκόλλησης, η έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και η τροποποίηση του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος θεωρήθηκαν δείκτες ενεργοποίησης των HUVECs²⁵.

Η ικανότητα των προερχόμενων από ασθενείς aCL αντισωμάτων να ενεργοποιούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκτιμήθηκε επίσης με το αποκαλούμενο «μοντέλο επαγωγής θρόμβωσης μέσω 'τοιμπήματος/τεχνητής στένωσης». Αυτό το μοντέλο περιλαμβάνει την ενέσιμη χορήγηση σε CD1 ποντίκια 500 μg aPL τύπου IgG τις χρονικές στιγμές 0 h και 48 h. Κατόπιν η δεξιά μηριαία φλέβα 'τοιμπιέται' με μία πίεση της τάξεως των 1500 g/mm² ώστε να παραχθεί ένας τυποποιημένος θρομβογόνο τραυματισμός. Στη συνέχεια ο σχηματισμός θρόμβου στη φλέβα και η διάλυσή του παρακολουθούνται ζωντανά μέσω μικροσκοπίου εξοπλισμένου με κλειστό κύκλωμα βιντεο-απεικόνισης. Με αυτόν τον τρόπο δείχθηκε ότι τα δύο τρίτα των προερχόμενων από ασθενείς μονοκλωνικά αντισώματα ήταν θρομβογόνα, και κάποια εξ αυτών προκάλεσαν την προσκόλληση *in vivo* στη μικροκυκλοφορία των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα καθώς και την αυξημένη έκφραση του μορίου προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων -1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) συγκριτικά με την έκφραση που επάχθηκε από τον μάρτυρα, την H2 ανθρώπινη μονοκλωνική IgG²⁶. Τόσο η χημειοτακτική πρωτεΐνη I των μονοκυττάρων (monocyte chemoattractant protein I, MCP1) στα HUVECs όσο και το RNA από την οποία μεταγράφεται ήταν αυξημένα παρουσία των aPL, κάτι που υποδείκνυε ότι

αυτός ήταν ένας μηχανισμός για την προσκόλληση των μονοπύρηνων κυττάρων στο ενδοθήλιο²⁷. Αναφέρθηκε πρόσφατα η αλληλεπίδραση μεταξύ β2GPI και του Glu-πλασμινογόνου και προτάθηκε ότι αυτή η αλληλεπίδραση ίσως αυξάνει σημαντικά την παραγωγή πλασμίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Συνεπώς η μεσολάβηση της δράσης των αντι-β2GPI αντισωμάτων στο ενδοθήλιο μπορεί να προκαλέσει θρόμβωση μέσω της αύξησης του ενδοκυττάρου μορίου προσκόλλησης -I (intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1) και της μείωσης της έκφρασης της θρομβομοντουλίνης²⁸.

3.4. Η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων από τα aPL προσομοιάζει την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου από τους συντελεστές της εγγενούς ανοσίας

Η επίθεση των HUVECs με aPL οδήγησε στην αναδιανομή του πυρηνικού παράγοντα κB (NFκB) από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα. Κατά τις επόμενες ώρες, αυτό συνοδεύτηκε από αυξημένη έκφραση του ιστικού παράγοντα (tissue factor, TF) και των μορίων προσκόλλησης των λευκοκυττάρων ICAM-1, VCAM-1 και E-σελεκτίνης. Η παρεμπόδιση της μεταφοράς στον πυρήνα του NFκB αναίρεσε την παραπάνω απόκριση. Επίθεση των HUVECs με TNF αντί των aPL οδήγησε σε μία ανάλογη πιο γρήγορη απόκριση²⁹. Τα παραπάνω δεδομένα υπέδειξαν ότι τα aPL μπορεί να ενεργοποιούν τη φυσική ανοσία αλληλεπιδρώντας με Toll-like υποδοχείς. Πράγματι, τα αντι-β2GPI αντισώματα κατά τη δέσμευσή τους στην β2GPI πάνω στην ενδοθηλιακή επιφάνεια ενεργοποίησαν τον Toll-like υποδοχέα/οικογένεια του υποδοχέα της IL-1³⁰. Από την άποψη αυτή, τα aPL είναι εξίσου ισχυρά με τον TNF στην επαγωγή της ενεργοποίησης του NFκB και της έκφρασης της E-σελεκτίνης³¹. Ένας άλλος μηχανισμός παρεμπόδισης της αντιπηκτικής δραστηριότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων ήταν η αναστολή της δράσης της αννεξίνης A5 από τα aPL³². Φαίνεται ότι η ευαισθητοποίηση (priming) των ενδοθηλιακών κυττάρων, όπως αυτή ανιχνεύεται από την έκφραση φωσφατιδυλσερίνης στις κυτταρικές επιφάνειες, είναι σημαντική για την ενεργοποίησή τους από τα aPL αντισώματα³³. Μικρές συγκεντρώσεις κυτταροκινών, όπως ο TNF ή η IL-1, ίσως μετέχουν στην ευαισθητοποίηση αυτή³⁴.

Κρυσταλλογραφικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η β2GPI μέσω της V υπομονάδας της προσδένεται στα φωσφολιπίδια της επιφάνειας του ενδοθηλιακού κυττάρου, αλλά στερείται ενδοκυττάρου τμήματος³⁵.

Επομένως είναι δύσκολο να κατανοηθεί ο τρόπος με τον οποίο η διασύνδεση της β2GPI από τα αντι-β2GPI αντισώματα μπορεί να αποτελέσει έναν επαρκή μηχανισμό για τη μετάδοση του σήματος ενδοκυττάρια. Επίσης έχειδειχθεί πρόσφατα ότι η ηπαρίνη, που χρησιμοποιείται στα καλλιεργητικά υλικά των HUVECs, προσδένεται στην β2GPI και την καθιστά ευάλωτη για πρωτεολυτική διάσπαση από την πλασμίνη στην V της υπομονάδα³⁶ και τότε η β2GPI δεν είναι πια ικανή να προσδεθεί στην επιφάνεια του ενδοθηλίου. Αυτό σημαίνει ότι σε συνθήκες καλλιέργειας, η στοιχειομετρία της αλληλεπίδρασης β2GPI και αντι-β2GPI αντισωμάτων είναι αβέβαιη. Συνεπώς σφειλούμε να είμαστε σκεπτικοί όσον αφορά την ερμηνεία αποτελεσμάτων πειραμάτων με καλλιεργητικά υλικά, αφού αυτά δεν είναι πάντα επαναλήψιμα. Εξάλλου δεν περιγράφεται με αρκετή σαφήνεια από όλους τους συγγραφείς η ενεργοποίηση των HUVECs μετά την αλληλεπίδρασή τους με τα aPL³⁷.

Ψάξαμε για πιθανές ομολογίες μεταξύ της β2GPI και πρωτεϊνών που ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων του TNF, βασισμένοι στην υπόθεση ότι τα αντι-β2GPI αντισώματα θα αναγνώριζαν αυτές τις πρωτεΐνες στην περίπτωση που ήταν δομικά ομόλογες με τη β2GPI. Ένας επιπρόσθετος λόγος για την προσέγγιση αυτή ήταν το γεγονός ότι για την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων από τα aPL ήταν απαραίτητη η μετάδοση σήματος αρχόμενου από πρωτεΐνες που ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων του TNF. Μετά από αναζήτηση στη βάση δεδομένων πρωτεϊνικών αλληλουχιών βρέθηκε μία ομολογία μεταξύ των αμινοξικών καταλοίπων 7-13 της β2GPI και 239-245 του CD40. Αντισώματα έναντι του πεπτιδίου CD40 απομονώθηκαν από ασθενείς με ΣΑΦ και δείχθηκε ότι αλληλεπιδρούσαν με τη β2GPI. Αντι-β2GPI αντισώματα απομονώθηκαν επίσης από ορό ασθενών μέσω χρωματογραφίας συγγένειας και ιοντικής χρωματογραφίας και βρέθηκε να αναγνωρίζουν το πεπτίδιο CD40¹. Τα παραπάνω ευρήματα συμφωνούν με άλλα παλιότερα που πρότειναν ότι ο συνδυασμός ενός συνδέτη του CD40 και της IL-4 ήταν επαρκής για την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων κατά τρόπο παρόμοιο της ενεργοποίησης των ενδοθηλιακών κυττάρων από μόνο του τον TNF³⁸. Ανιχνεύτηκε τέλος αυξημένη έκφραση των TF, IL-6, IL-8 και της συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου σε HUVECs που καλλιεργήθηκαν παρουσία aPL ασθενών με ΣΑΦ, ενώ σε όλα τα παραπάνω βρέθηκε να ενέχεται η φωσφορυλίωση της p38 MAPK (p38 mitogen associated protein kinase) και η ενεργοποίηση του NFκB³⁹.

3.5. Ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων

Σε αντίθεση με τα ενδοθηλιακά κύτταρα, παρασκευάσματα αιμοπεταλίων αποκτώνται απουσία ηπαρίνης. Συνεπώς, η αλληλεπίδραση της β2GPI με τις επιφάνειες των αιμοπεταλίων δεν παρεμποδίζεται από την ηπαρίνη³⁶. Επιπλέον η επιφάνεια των αιμοπεταλίων διατίθεται για αντιδράσεις που αφορούν την πήξη του αίματος, ενώ διαθέτουν πολλούς υποδοχείς που μπορούν να αλληλεπιδράσουν με αντισώματα. Ως εκ τούτου τα αιμοπετάλια αποτελούν ένα σημαντικό βιολογικό υλικό για να μελετήσει κανείς τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην έναρξη και στην επέκταση των θρομβώσεων στο ΣΑΦ. Η αυξημένη έκκριση στα ούρα της προερχόμενης από τα αιμοπετάλια θρομβοξανής B2 (thromboxane B2, TXB2) και μία σημαντική μείωση της προστακυκλίνης PGI2 σε ασθενείς με LA και aPL αποτελούν έμμεσες ενδείξεις της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων στο ΣΑΦ. Επιπλέον, τα F(ab)2 τμήματα aPL αντισωμάτων προερχόμενων από ασθενείς με ΣΑΦ αύξησαν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και την απελευθέρωση σεροτονίνης από αιμοπετάλια διεγερμένα με χαμηλές δόσεις θρομβίνης.

Χιμαιρικά διμερή β2GPI παρασκευάστηκαν συνενώνοντας μόρια β2GPI με το aPL4 κομμάτι του παράγοντα πήξεως XI. Αυτές οι πρωτεΐνες υφίστανται αυθόρμητο διμερισμό και όταν επάζονται με αιμοπετάλια που έχουν διεγερθεί με χαμηλές δόσεις θρομβίνης αυξάνουν τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό θρόμβου σε ένα σύστημα ροής. Οι ίδιοι ερευνητές, σε μια άλλη ομάδα πειραμάτων, χρησιμοποιώντας δοκιμασίες ανοσοκατακρήμνισης, υπέδειξαν ότι ένα εναλλακτικό μετάγραφο του υποδοχέα της απολιποπρωτεΐνης E (apolipoprotein E receptor 2', apoER2') στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των αιμοπεταλίων αλληλεπιδρά με διμερή β2GPI και μετέχει έτσι στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων⁴⁰. Ο apoER2' ταυτοποιήθηκε χρησιμοποιώντας μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον του και εντοπίστηκε μέσω της Western blot τεχνικής. Ο λόγος για τον οποίο ο apoER2' επιλέχθηκε από τους ερευνητές να διερευνηθεί ως πιθανός συνδέτης της β2GPI ήταν το γεγονός ότι αποτελεί έναν υποδοχέα απολιποπρωτεΐνης που υπάρχει αποκλειστικά στα αιμοπετάλια.

Επιπλέον έχει δειχθεί ότι η β2GPI προσδένεται στην GPIIb υπομονάδα του GPIb/IX/V υποδοχέα των αιμοπεταλίων ενεργοποιώντας τα, όπως προκύπτει από την *in vitro* παραγωγή θρομβοξανής B2. Ο λόγος πάλι για τον οποίο επιλέχθηκε να διερευνηθεί

ο GPIb/IX/V υποδοχέας ως πιθανός συνδέτης της β2GPI ήταν η πρότερη γνώση ότι αυτός ο υποδοχέας «έχει πολλούς συνδέτες» και όντως η αλληλεπίδραση του GPIb/IX/V υποδοχέα με τη β2GPI εξακριβώθηκε με δοκιμασίες άμεσης πρόσδεσης⁴¹.

Τα ενδοκυττάρια γεγονότα που μεσολαβούν στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων δεν είναι πλήρως κατανοητά. Παρ'όλα αυτά, σε αιμοπετάλια που διεγέρθηκαν με χαμηλές δόσεις θρομβίνης και που κατόπιν εκτέθηκαν σε κεκαθαρμένη IgG ή F(ab)2 τμήματα της IgG ορού ασθενών με ΣΑΦ, παρατηρήθηκε μία σημαντική αύξηση στη φωσφορυλίωση της p38 MAPK και της κυτοσολικής φωσφολιπάσης A2 (cytosolic phospholipase A2, cPLA2), αλλά όχι και της ERK 1/2 MAPK. Επιπρόσθετα τα αιμοπετάλια που εκτέθηκαν σε F(ab)2 aPL και θρομβίνη παρήγαγαν σημαντικά μεγαλύτερες ποσότητες TXB2³⁹.

Η ταυτοποίηση των δύο υποδοχέων apoER2' και GPIb/IX/V ως συνδετών της β2GPI στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων έγινε μετά από «αριστοτεχνικά» πειράματα και τα αποτελέσματα ενισχύθηκαν περαιτέρω με λειτουργικά πειράματα που υπέδειξαν έναν ενεργοποιημένο φαινότυπο αιμοπεταλίων μετά από την αλληλεπίδραση των τελευταίων με συμπλέγματα β2GPI/αντι-β2GPI. Παρουσιάζει ενδιαφέρον και το γεγονός ότι οι μηχανισμοί μετάδοσης σήματος μέσω των υποδοχέων αυτών είναι σχεδόν ταυτόσημοι με αυτούς που παρατηρούνται όταν αντι-β2GPI αντισώματα προσδένονται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων³⁹. Εντούτοις η ταυτοποίηση των δύο αυτών υποδοχέων δεν εμπειρείε αναλυτική εργασία και στηριζόταν μάλλον σε προσπάθειες «αλίευσης».

4. Μια μηδενική υπόθεση: Πρωτεΐνες προερχόμενες από εκκυλίσματα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης αιμοπεταλίων οι οποίες προσδένονται σε χρωματογραφική στήλη με ακινητοποιημένη β2GPI ως προσροφητή συγγένειας, θα είναι και αυτές που πιθανώς αλληλεπιδρούν με τη β2GPI *in vivo*

4.1. Η β2GPI προσδένεται στον Παράγοντα των Αιμοπεταλίων 4 (Platelet Factor 4, PF4)

Χρησιμοποιώντας καινοτόμα πρωτόκολλα βασισμένα σε υπερφυγοκεντρήσεις σε μια ασυνεχή κλίση σορβιτόλης, αποκτήσαμε κεκαθαρμένες μεμβρά-

νες αιμοπεταλίων τα οποία είχαμε προηγουμένως συλλέξει μέσω αιμοπεταλιοαφαίρεσης από ασθενείς με ΣΑΦ και από υγιείς μάρτυρες. Συλλέξαμε τα πρωτεϊνικά εκχυλίσματα της κυτταροπλασματικής μεμβράνης των αιμοπεταλίων και κατόπιν χρησιμοποιήσαμε την τεχνική της χρωματογραφίας συγγένειας. Συγκεκριμένα προσθέσαμε τις πρωτεΐνες σε χρωματογραφική στήλη με ακινητοποιημένη β2GPI ως προσροφητή συγγένειας και αυτές πέρασαν από τη στήλη. Διαπιστώσαμε ότι η μόνη πρωτεΐνη που στο τέλος εκλούεται σταθερά, τόσο στους ασθενείς όσο και στους μάρτυρες, είναι ο PF4⁴². Ο PF4 είναι μέλος της C-X-C οικογένειας κυτταροκινών με μοριακό βάρος περίπου 7800 Da⁴³. Συντίθεται στα μεγακαρουκύτταρα, αποθηκεύεται στα α-κοκκία των αιμοπεταλίων και εκκρίνεται όταν αυτά ενεργοποιούνται, αλλά έχει την ικανότητα να προσδένεται και στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων⁴³. Παρουσιάζει μεγάλη συγγένεια (KD = 5-20n M) για την ηπαρίνη και άλλες ανιονικές γλυκοζαμινογλυκάνες (π.χ. στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων ή στις γλυκοζαμινογλυκάνες της επιφάνειας των αιμοπεταλίων)⁴⁴. Η ταυτοποίηση του PF4 βασίστηκε στη φασματομετρία μάζας, συγκεκριμένα στη Nano-HPLC/MS (Nano-high performance liquid chromatography/mass spectrometry) ανάλυση των πρωτεϊνών που ανακτήθηκαν με έκλυση από τη στήλη χρωματογραφίας κι αφού αυτές διαχωρίστηκαν με SDS-PAGE σε ένα gel 12%⁴². Η αλληλεπίδραση των δυο πρωτεϊνών, β2GPI και PF4, καταδείχτηκε περαιτέρω με δοκιμασίες άμεσης πρόσδεσης, τόσο σε στερεή φάση (βιοτινυλιωμένος PF4 προσδένεται με δοσοεξαρτώμενο τρόπο σε ακινητοποιημένη β2GPI σε πλακίδια ELISA), όσο και σε υγρή φάση (βιοτινυλιωμένη β2GPI, παρουσία PF4, υποβλήθηκε σε ανοσοκατακρήμνιση μέσω σφαιριδίων αβιδίνης-αγαρόζης και τα σφαιρίδια βρέθηκαν να εμπεριέχουν PF4). Η αντιγονικότητα μάλιστα του συμπλέγματος β2GPI-PF4 είναι μεγαλύτερη από την αντιγονικότητα της β2GPI μόνης της, όπως φάνηκε μέσω ELISA χρησιμοποιώντας ορό ασθενών με ΣΑΦ⁴². Παρουσιάζει ενδιαφέρον το γεγονός ότι πριν δεκατρία χρόνια, η απόπειρα του Galazka και των συνεργατών του να λάβουν κεκαθαρωμένη β2GPI δεν ευδοκίμησε πλήρως, αφού μία «μυστηριώδης» πρωτεΐνη μοριακού βάρους 8.000 Da βρισκόταν συμπαρούσα με τη β2GPI και εξαφανιζόταν εντούτοις μετά από προσθήκη ουρίας ή SDS. Το μοριακό αυτό βάρος ταιριάζει απόλυτα με αυτό του PF4 και πολύ πιθανό αυτή η πρωτεΐνη να ήταν όντως ο PF4⁴⁴.

4.2. Οι πολυμορφισμοί της β2GPI ίσως είναι σημαντικοί για την αλληλεπίδραση της β2GPI με άλλες πρωτεΐνες και ίσως προβλέπουν την πιθανότητα ανάπτυξης ΣΑΦ

Τα ανωτέρω ευρήματα μας οδηγούν σε έναν επιπλέον τρόπο εξήγησης της συσχέτισης των πολυμορφισμών της β2GPI με το ΣΑΦ. Είναι πιθανό ότι η β2GPI αλληλεπιδρά με άλλες πρωτεΐνες και δημιουργεί έτσι ανοσογόνα όσο και θρομβογόνα συμπλέγματα κι αυτό εξαρτάται από ασθενείς διαφορές του μορίου της β2GPI οφειλόμενες σε πολυμορφισμούς του γονιδίου που την κωδικοποιεί.

Τέσσερα διαφορετικά αλληλόμορφα του γονιδίου της β2GPI έχουν αναγνωριστεί μέσω ισοηλεκτρικής εστίασης, τα ApoH*1, ApoH*2, ApoH*3 και ApoH*4, και το τελευταίο απαντάται μόνο σε άτομα της μαύρης φυλής⁴⁶. Το ApoH*3 μπορεί περαιτέρω να διαχωριστεί σε δύο υποτύπους, το ApoH*3w και το ApoH*3B, με κριτήριο την αναγνώρισή τους από διαφορετικά μονοκλωνικά αντισώματα. Αυτά τα τέσσερα αλληλόμορφα προκύπτουν από τη γενετική ποικιλομορφία που χαρακτηρίζει το γονίδιο το κωδικοποιόν την β2GPI. Στο επίπεδο του DNA, 8 μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (single nucleotide polymorphisms, SNPs) βρέθηκαν μέσα στο κωδικοποιόν τμήμα του γονιδίου⁴⁷. Τα βασικά SNPs εντοπίζονται στα κωδικόνια 88 (εξώνιο 3), 135 (εξώνιο 5), 247 και 306 (εξώνιο 7) και 316 (εξώνιο 8). Ο SNP στο κωδικόνιο 88 (Ser Asn) έχει αναφερθεί ότι είναι παρών σε όλους τους φορείς του ApoH*1 αλληλόμορφου, ενώ ο SNP στο κωδικόνιο 316 (Trp Ser) είναι παρών σε όλους τους φορείς του ApoH*3w αλληλόμορφου.

Ο σημαντικότερος SNP, που συσχετίζεται με την παραγωγή αντι-β2GPI αντισωμάτων σε ασθενείς με πρωτοπαθές ΣΑΦ, εντοπίζεται στην V υπομονάδα της β2GPI και οφείλεται στην αντικατάσταση της Leu από Val από στη θέση 247. Ο πολυμορφισμός αυτός από μόνος του μπορεί να αποτελέσει γενετικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΑΦ και ίσως συμμετέχει σημαντικά στην αντιγονικότητα της β2GPI⁴⁸, όπως έχει δειχθεί σε πολλές μελέτες:

a) Σε παιδιατρικούς ασθενείς, έχει δειχθεί συσχέτιση της 247Leu Val αντικατάστασης τόσο με την ανάπτυξη aPL όσο και κλινικών εκδηλώσεων σχετιζόμενων με aPL⁴⁹.

β) Σε Μεξικανικό πληθυσμό, η 247Leu Val αντικατάσταση βρέθηκε σε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα στους αντι-β2GPI-θετικούς ασθενείς και σε ασθενείς με αρτηριακές θρομβώσεις από ό,τι σε αντι-

β2GPI-αρνητικούς ασθενείς και σε υγιείς μάρτυρες⁵⁰.

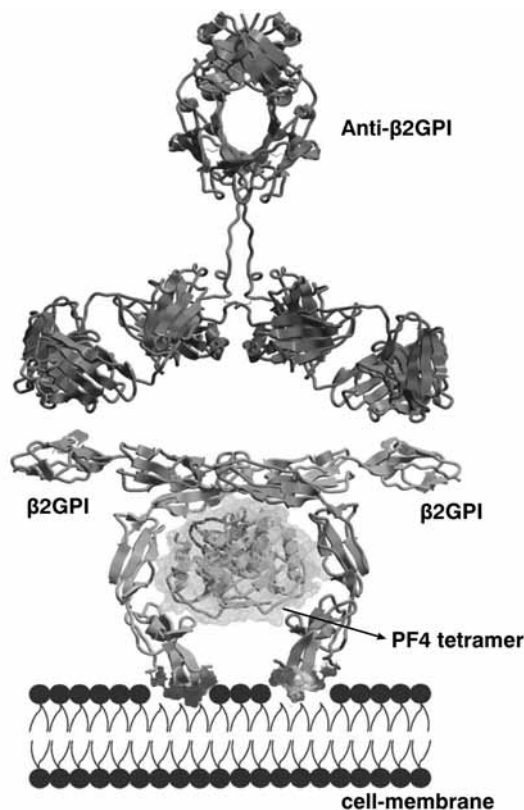
γ) Σε Ιάπωνες ασθενείς, ο εν λόγω πολυμορφισμός συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα β-θρομβοσφαιρίνης και PF4 και επίσης με την ανάπτυξη εγκεφαλικών εμφράκτων μέσω της ενεργοποίησης αιμοπεταλίων⁵¹. Επιπλέον το αλληλόμορφο αυτό συσχετίστηκε τόσο με μία υψηλή συχνότητα αντι-β2GPI αντισωμάτων όσο και με ισχυρότερη σύνδεση της β2GPI με τα αντι-β2GPI αντισώματα συγκριτικά με το Leu247 αλληλόμορφο⁴⁸.

δ) Σε άτομα από τη Βραζιλία το Val247 αλληλόμορφο βρέθηκε σε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς με ΣΑΦ παρά σε υγιείς και συσχετίστηκε με αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις και την παρουσία αντι-β2GPI αντισωμάτων⁵².

4.3. Η αλληλεπίδραση τετραμερών του PF4 με την β2GPI επάγει τον διμερισμό της β2GPI

Οι κρυσταλλικές δομές της ανθρώπινης β2GPI και του ανθρώπινου PF4 τετραμερούς μελετήθηκαν με το ICM-pro Software (Microsoft Inc). Χρησιμοποιήσαμε την τεχνική της μοριακής δυναμικής και του μοριακού «ταιριάσματος» (molecular docking) μέσω υπολογιστή (in silico) προκειμένου να διερευνήσουμε το μοντέλο αλληλεπίδρασης του PF4 τετραμερούς με την β2GPI πρωτεΐνη. Συνοπτολογίστηκαν οι εξής τέσσερις διαφορετικές δυνάμεις: δεσμοί Van der Waals, ηλεκτροστατικοί δεσμοί, δεσμοί υδρογόνου και υδροφοβικές δυνάμεις⁵³.

Διαπιστώθηκε ότι το τετραμερές του PF4 αλληλεπιδρά διαμέσου της θετικά φορτισμένης επιφάνειάς του με τις αρνητικά φορτισμένες περιοχές των υπομονάδων III έως V της β2GPI. Μάλιστα οι αλυσίδες του PF4 διευθετούνται στον χώρο μέσα στο κοίλο εσωτερικό του μεγαλύτερου μορίου της β2GPI (Εικ. 2). Συνολικά τα αμινοξέα που απαρτίζουν κατά κύριο ρόλο την επιφάνεια της β2GPI που δύναται να αλληλεπιδράσει με τον PF4 είναι τα εξής: στην υπομονάδα III της β2GPI τα Arg135, Val136, Arg148, Thr150, Val152 και Gly163, στην υπομονάδα IV τα Pro224, Glu225, Glu226, Glu228 και Ser236, και στην υπομονάδα V τα Gln257, Gly258 και Glu259. Στον PF4 δε τα αμινοξέα που απαρτίζουν την επιφάνεια σύνδεσής του με τη β2GPI είναι τα Leu8, Val13, Lys14 και Gln56 της αλυσίδας A και τα Lys14, Ser17, Arg22, Lys66 και Glu69 της αλυσίδας C του τετραμερούς. Είναι αξιοσημείωτο ότι κανένα αμινοξικό κατάλοιπο των αλυσίδων B και D του τετραμερούς δεν χρησιμοποιείται για την πρόσδεση στη β2GPI. Συνε-



Εικ. 2. Μοντέλο του τρόπου αναγνώρισης της β2GPI από τα αντι-β2GPI αυτοαντισώματα. Το τετραμερές PF4 δεσμεύεται στη β2GPI προάγοντας το φυσικό διμερισμό της τελευταίας. Ο διμερισμός της β2GPI επιτρέπει στους επιτόπους στην υπομονάδα I των δύο μορίων της πρωτεΐνης να βρεθούν σε μια γεωμετρία που επιτρέπει τη δισθενή αλληλεπίδρασή τους με ένα χαμηλής συγγένειας αντι-β2GPI αντίσωμα αυξάνοντας έτσι την ισχύ της αναγνώρισης. Στην αντιδιαμετρική πλευρά του β2GPI-PF4 συμπλέγματος, οι θετικά φορτισμένες περιοχές της υπομονάδας V της β2GPI δεσμεύονται στις αρνητικά φορτισμένες κυτταροπλασματικές μεμβράνες.

πώς τα αμινοξικά κατάλοιπα των δύο αυτών αλυσίδων τα οποία είναι ομόλογα προς αυτά των αλυσίδων A και C που εμπλέκονται στην αλληλεπίδραση PF4-β2GPI είναι ελεύθερα να δεσμευτούν με όμοιο τρόπο σε ένα δεύτερο μόριο β2GPI, οδηγώντας στον διμερισμό της τελευταίας. Όπως φαίνεται στην Εικ.2 αυτός ο διαμεσολαβούμενος από τον PF4 φυσικός διμερισμός της β2GPI συμβαίνει χωρίς στερεοτακτικές παρεμποδίσεις. Η δημιουργία του συμπλέγματος αυτού του αποτελούμενου από ένα τετραμερές PF4 και δύο μόρια β2GPI επιτρέπει στους επιτόπους στην υπομονάδα I κάθε μορίου β2GPI να βρεθούν σε μια γεωμετρία που επιτρέπει τη δισθενή αλληλεπίδρασή τους με ένα μόριο αντι-β2GPI αντισώματος (Εικ. 2). Οι ολιγοσακχαρίτες της β2GPI δεν

φαίνεται να είναι ικανοί να αναστείλουν την αλληλεπίδραση της με τον PF4⁴².

4.4. Τα αντι-β2GPI αντισώματα όχι μόνο αναγνωρίζουν τα συμπλέγματα του τετραμερούς PF4 με τη διμερισμένη β2GPI, αλλά είναι και αυτά που ωθούν το σχηματισμό των ανωτέρω συμπλεγμάτων

Η χρωματογραφία μοριακής διήθησης (gel-filtration chromatography / size-exclusion chromatography, SEC) στην οποία χρησιμοποιήσαμε ανασυνδυασμένα μόρια PF4 και β2GPI και κεκαθαρμένα αντι-β2GPI αντισώματα κατέδειξε το μοντέλο της αλληλεπίδρασης PF4-β2GPI και της αλληλεπίδρασης PF4-β2GPI-αντι-β2GPI: α) Ο PF4 εκλύεται δηλαδή υπό μορφή τετραμερών, β) κάθε τετραμερές PF4 δύναται να αλληλεπιδρά με ένα μόριο β2GPI, αλλά γ) επί της προσθήκης στη στήλη αντι-β2GPI αντισωμάτων, κάθε μόριο αντισώματος αλληλεπιδρά με ένα σύμπλεγμα τετραμερούς PF4 με διμερισμένη β2GPI [(PF4)₄-(β2GPI)₂]. Συνεπώς τα αντι-β2GPI αντισώματα όχι μόνο αναγνωρίζουν τα συμπλέγματα (PF4)₄-(β2GPI)₂, αλλά είναι και αυτά που ωθούν το σχηματισμό των ανωτέρω συμπλεγμάτων⁴².

Τα (PF4)₄-(β2GPI)₂ συμπλέγματα ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια, όπως αυτό προκύπτει από τη φωσφορυλίωση της p38MAPK και την παραγωγή θρομβοξάνης B2 (TXB2), και η ενεργοποίηση αυτή μεγιστοποιείται μετά από την προσθήκη και των αντι-β2GPI αντισωμάτων στην επώαση των κυττάρων⁴².

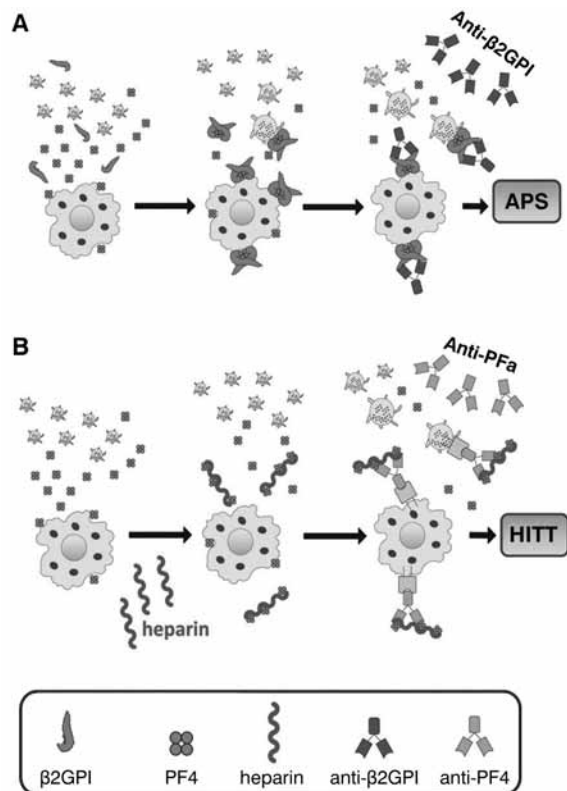
5. Συμμετοχή της πρωτεϊνικής αλληλεπίδρασης PF4-β2GPI στην παθογένεση του ΣΑΦ

Ο PF4 έχει δείχθει να έχει και προπηκτικές και αντιπηκτικές ιδιότητες: α) αναστέλλει την εξαρτώμενη από την ηπαρίνη επιτάχυνση της απενεργοποίησης της θρομβίνης από την αντιθρομβίνη⁵⁴, β) ευοδώνει την συγκόλληση των αιμοπεταλίων⁴³, γ) σε knockout ποντίκια ως προς τον PF4 παρατηρήθηκε ελαττωματική συγκόλληση των αιμοπεταλίων σε απάντηση σε χαμηλές δόσεις θρομβίνης⁵⁵ και διαταραχή στο σχηματισμό αιμοπεταλιακού θρόμβου που διορθώθηκε μετά από έγχυση PF4⁵⁵. Παρ'όλα αυτά ο PF4 προάγει την παραγωγή ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C τόσο in vitro όσο και in vivo, επιδεικνύοντας έτσι και αντιπηκτική δράση⁵⁶. Το σύμπλοκο το αποτελούμενο από PF4 και ηπαρίνη είναι ισχυρά ανοσογονικό και επάγει έναντι του το σχηματισμό αντισωμάτων σε

ένα μικρό ποσοστό ασθενών που λαμβάνουν ηπαρίνη. Τα αντισώματα έναντι του συμπλόκου PF4/ηπαρίνης μέσω του Fc τμήματός τους αλληλεπιδρούν με τους FcγRIIIa υποδοχείς των αιμοπεταλίων και τα ενεργοποιούν⁵⁷. Κατ'αυτόν τον τρόπο αναπτύσσεται η αποκαλούμενη «θρομβοπενία και θρόμβωση εξ ηπαρίνης» ('heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome', HITT), ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την παρουσία θρομβοπενίας και θρομβώσεων. Ο PF4 φαίνεται συνεπώς να αποτελεί κοινό παρονομαστή στην παθογένεση τόσο του ΣΑΦ όσο και της HITT, δύο νόσων με κοινά κλινικά χαρακτηριστικά, όπως τη θρομβοπενία και τη θρόμβωση (Εικ. 3). Η ομάδα μας μπλόκαρε τον FcγRIIIa υποδοχέα των αιμοπεταλίων και η ενεργοποίησή τους παρουσία των [αντι-β2GPI-(PF4)₄-(β2GPI)₂] συμπλεγμάτων δεν επηρεάστηκε υποδεικνύοντας ότι, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στην HITT, τα αντι-β2GPI αντισώματα στο ΣΑΦ δρουν μέσω του F(ab)₂ τμήματός τους (Εικ. 3)⁴².

6. Έκφραση του Παράγοντα των Αιμοπεταλίων 4 (Platelet Factor 4, PF4) σε διάφορα κύτταρα πλην των αιμοπεταλίων

Ο PF4 είναι μία τετραμερής θετικά φορτισμένη πρωτεΐνη, μέλος της C-X-C οικογένειας κυτταροκινών. Συντίθεται στα μεγακαρυοκύτταρα και αποθηκεύεται στα α-κοκκία των αιμοπεταλίων, όπου συνιστά το 25% του συνολικού πρωτεϊνικού περιεχομένου. Επίσης προσδένεται στο αγγειακό ενδοθήλιο. Ο PF4 έχει βρεθεί ότι επάγει τη φαγοκυττάρωση και τη δημιουργία ενεργών μεταβολιτών του οξυγόνου⁵⁸, ενώ αυξάνει και την έκφραση της E-σελεκτίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα⁵⁹. Παρόλο που τα αιμοπετάλια αποτελούν την κύρια πηγή PF4, η πρωτεΐνη εκφράζεται σε μικρότερο βαθμό και σε άλλα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος, όπως σε καλλιέργειες T-λεμφοκυττάρων, σε μονοκύτταρα, σε ενδοθηλιακά κύτταρα, σε λεία μυϊκά κύτταρα, που όμως αυξάνουν σημαντικά την έκφρασή της μετά από ειδικά ερεθίσματα. Συγκεκριμένα, το PMA (phorbol 12-myristate 13 acetate) διεγείρει τα ανθρώπινα T-λεμφοκύτταρα να απελευθερώσουν άμεσα μεγάλα ποσά PF4⁵⁹. Παρομοίως, η θρομβίνη ρυθμίζει προς τα άνω την έκφραση του PF4 στα μονοκύτταρα μέσω υποδοχέων που ενεργοποιούνται από πρωτεϊνάση (proteinase-activated receptors)⁶⁰. Πρόσφατα διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση της έκφρασης του PF4 στα δένδριτικά κύτταρα (dendritic cells, DCs) χειρουργικών ασθε-



Εικ. 3. Μηχανιστική προσέγγιση παθογένεσης του ΣΑΦ και της HITT: Η δέσμευση τόσο των αντι-β2GPI όσο και των αντι-PF4 αντισωμάτων σε συμπλέγματα που περιέχουν PF4 προκαλεί παθολογικά ανοσοσυμπλέγματα με 2 διακριτούς μηχανισμούς ενεργοποίησης των κυττάρων, έναν μέσω του F(ab)2 τμήματος του αντι-β2GPI IgG αντισώματος (στο ΣΑΦ) και έναν μέσω του Fc τμήματος του αντι-PF4 IgG αντισώματος (στη HITT). (A) Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται και απελευθερώνουν μεγάλες ποσότητες PF4. Ο PF4 προκαλεί τον διμερισμό της β2GPI του ορού, δεσμεύεται στα διμερή και τα συμπλέγματα (PF4)₄-(β2GPI)₂ προσδένονται στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων και των μονοκυττάρων. Αυτά τα συμπλέγματα αποτελούν αντιγονικούς στόχους για τα αντι-β2GPI αντισώματα στα αιμοπετάλια, τα μονοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα αντισώματα αυτά δεσμεύονται στα παραπάνω κύτταρα και τα ενεργοποιούν, οδηγώντας τα στην παραγωγή μορίων που προάγουν την πήξη, όπως του ιστικού παράγοντα (tissue factor, TF). (B) Μετά από χορήγηση ηπαρίνης, ο PF4 προσδένεται στην κυκλοφορούσα ηπαρίνη. Τα κυκλοφορούντα συμπλέγματα PF4/ηπαρίνης επάγουν την παραγωγή αντισωμάτων που προσδένονται σε υποδοχείς στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων και των μονοκυττάρων μέσω του Fc τμήματός τους και ενεργοποιούν τα κύτταρα αυτά, επάγοντας τη θρομβοπενία και τις θρομβώσεις που χαρακτηρίζουν τη HITT.

νών με πολλαπλά τραύματα⁶¹. Τα DCs του στόμου εκφράζουν προφλεγμονώδη προϊόντα νωρίς μετά από έναν τέτοιο τραυματισμό και συνεπώς εκφράζουν και PF4, η συγκέντρωση του οποίου παρουσιάζει

ζει ισχυρή συσχέτιση με τη σοβαρότητα του τραύματος. Αμέσως μετά την απελευθέρωσή του, ο PF4 ασκεί ανοσοτροποποιητική δράση, προκαλώντας χημειοταξία των μονοκυττάρων και παρεμπόδιση της απόπτωσής τους. Τα παραπάνω ευρήματα δύνανται να εξηγήσουν τη συσχέτιση μεταξύ ενός σοβαρού τραυματισμού και της καταστροφικής μορφής του Συνδρόμου Αντιφωσfolιπιδίων, που έχει ήδη περιγραφεί⁶².

7. Συμπεράσματα

Περιγράφηκε ένας καινοτόμος μηχανισμός επαγωγής θρόμβωσης στο Σύνδρομο Αντιφωσfolιπιδίων διαμέσου της δράσης των αντι-β2GPI αντισωμάτων: Αυτός μεσολαβείται από τον διμερισμό της β2GPI από το τετραμερές PF4. Ο διμερισμός αυτός ευνοείται παρουσία αντι-β2GPI αντισωμάτων τα οποία με τη σειρά τους αλληλεπιδρούν με τα συμπλέγματα PF4/β2GPI και ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια. Σχεδόν κάθε κυτταρικός τύπος μπορεί να αποτελέσει πηγή PF4 ειδικά μετά από διεγερτικά ερεθίσματα. Αφού ο PF4 και η β2GPI υπάρχουν σε αφθονία στο πλάσμα, τα προσχηματισμένα PF4/β2GPI συμπλέγματα μπορεί να «προετοιμάσουν» αρκετά είδη κυττάρων όπως τα αιμοπετάλια, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μονοκύτταρα να συντονίσουν τις θρομβοφιλικές δράσεις τους. Τέλος, με δεδομένη την έκφραση του PF4 από τα δενδριτικά κύτταρα διερευνάται κατά πόσο τα συμπλέγματα PF4/β2GPI μπορούν να ενεργοποιήσουν τα B- και T- λεμφοκύτταρα στους λεμφαδένες και να πυροδοτήσουν την παραγωγή αντι-β2GPI αντισωμάτων.

Βιβλιογραφία

1. Vlachoyiannopoulos PG, Samarkos M, Sikara M, Tseligros P. Antiphospholipid antibodies: laboratory and pathogenetic aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007; 44: 271-338.
2. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 4120-4.
3. Bevers EM, Galli M, Barbui T, Comfurius P, Zwaal RF. Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Haemost* 1991; 66: 629-32.
4. Armut J. Antiphospholipid syndrome: diagnostic aspects of lupus anticoagulants. *Thromb Haemost* 2001; 86: 83-91.
5. Von A, Wafssermann, Neisser A, Bruck C. Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. *Deutsch Med Wochenschr* 1906; 32: 745-6.
6. Pangborn M. A new serologically active phospholipid from

- beef heart. *Proc Soc Exp Biol Med* 1941; 48: 484-6.
7. Moore J, Mohr C. Biologically false-positive tests for syphilis. *JAMA* 1952; 150: 463-73.
 8. Conley M, Hartmann R. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Lab Clin Invest* 1952; 31: 621-2.
 9. Bowie EJ, Thompson Jr JH, Pascuzzi CA, Owen Jr CA. Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963; 62: 416-30.
 10. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb* 1972; 1: 75-95.
 11. Lechner K. Acquired inhibitors in nonhemophilic patients. *Haemostasis* 1974; 3: 65-93.
 12. Nilsson IM, Astedt B, Hedner U, Berezin D. Intrauterine death and circulating anticoagulant ("antithromboplastin"). *Acta Med Scand* 1975; 197: 153-9.
 13. Loizou S, McCrea JD, Rudge AC, Reynolds R, Boyle CC, Harris EN. Measurement of anti-cardiolipin antibodies by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): standardization and quantitation of results. *Clin Exp Immunol* 1985; 62: 738-45.
 14. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, et al. The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 366-74.
 15. McNeil HP, Chesterman CN, Krillis SA. Anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulants comprise separate antibody subgroups with different phospholipid binding characteristics. *Br J Haematol* 1989; 73: 506-13.
 16. Oosting JD, Derksen RH, Entjes HT, Bouma BN, de Groot PG. Lupus anticoagulant activity is frequently dependent on the presence of beta 2-glycoprotein I. *Thromb Haemost* 1992; 67: 499-502.
 17. Izumi T, Pound ML, Su Z, Iverson GM, Ortel TL. Anti-beta(2)-glycoprotein I antibody-mediated inhibition of activated protein C requires binding of beta(2)-glycoprotein I to phospholipids. *Thromb Haemost* 2002; 88: 620-6.
 18. Galli M, Willems GM, Rosing J, Janssen RM, Govers-Riemslog JW, Comfurius P, et al. Anti-prothrombin IgG from patients with anti-phospholipid antibodies inhibits the inactivation of factor Va by activated protein C. *Br J Haematol* 2005; 129: 240-7.
 19. Takeuchi R, Atsumi T, Ieko M, Amasaki Y, Ichikawa K, Koike T. Suppressed intrinsic fibrinolytic activity by monoclonal anti-beta-2 glycoprotein I autoantibodies: possible mechanism for thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2002; 119: 781-8.
 20. Ieko M, Ichikawa K, Atsumi T, Takeuchi R, Sawada KI, Yasukouchi T, et al. Effects of beta2-glycoprotein I and monoclonal anticardiolipin antibodies on extrinsic fibrinolysis. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 85-90.
 21. Yang CD, Hwang KK, Yan W, Gallagher K, FitzGerald J, Grossman JM, et al. Identification of anti-plasmin antibodies in the antiphospholipid syndrome that inhibit degradation of fibrin. *J Immunol* 2004; 172: 5765-73.
 22. Kolev K, Gombas J, Varadi B, Skopal J, Mede K, Pitlik E, et al. Immunoglobulin G from patients with antiphospholipid syndrome impairs the fibrin dissolution with plasmin. *Thromb Haemost* 2002; 87: 502-8.
 23. Atsumi T, Khamashta MA, Andujar C, Leandro MJ, Amengual O, Ames PR, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) level and its association with impaired fibrinolysis in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1998; 25: 69-73.
 24. Del Papa N, Guidali L, Spatola L, Bonara P, Borghi MO, Tincani A, et al. Relationship between anti-phospholipid and anti-endothelial cell antibodies III: beta 2 glycoprotein I mediates the antibody binding to endothelial membranes and induces the expression of adhesion molecules. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 179-85.
 25. Meroni PL, Papa ND, Beltrami B, Tincani A, Balestrieri G, Krillis SA. Modulation of endothelial cell function by antiphospholipid antibodies. *Lupus* 1996; 5: 448-50.
 26. Pierangeli SS, Liu XW, Barker JH, Anderson G, Harris EN. Induction of thrombosis in a mouse model by IgG, IgM and IgA immunoglobulins from patients with the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1361-7.
 27. Cho CS, Cho ML, Chen PP, Min SY, Hwang SY, Park KS, et al. Antiphospholipid antibodies induce monocyte chemoattractant protein-1 in endothelial cells. *J Immunol* 2002; 168: 4209-15.
 28. Lopez-Lira F, Rosales-Leon L, Martinez VM, Ruiz Ordaz BH. The role of beta2-glycoprotein I (beta2GPI) in the activation of plasminogen. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1764: 815-23.
 29. Dunoyer-Geindre S, de Moerloose P, Galve-de Roche-monteix B, Reber G, Kruithof EK. NFkappaB is an essential intermediate in the activation of endothelial cells by anti-beta(2) glycoprotein I antibodies. *Thromb Haemost* 2002; 88: 851-7.
 30. Raschi E, Testoni C, Bosisio D, Borghi MO, Koike T, Mantovani A, et al. Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies. *Blood* 2003; 101: 3495-500.
 31. Espinola RG, Liu X, Colden-Stanfield M, Hall J, Harris EN, Pierangeli SS. E-Selectin mediates pathogenic effects of antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 843-8.
 32. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Chen PP, McCrae KR, Bovill EG, et al. Human monoclonal antiphospholipid antibodies disrupt the annexin A5 anticoagulant crystal shield on phospholipid bilayers: evidence from atomic force microscopy and functional assay. *Am J Pathol* 2003; 163: 1193-200.
 33. Chen Q, Stone PR, Woon ST, Ching LM, Hung S, McCowan LM, et al. Antiphospholipid antibodies bind to activated but not resting endothelial cells: is an independent triggering event required to induce antiphospholipid antibody-mediated disease? *Thromb Res* 2004; 114: 101-11.
 34. Hasselaar P, Derksen RH, Oosting JD, Blokzijl L, de Groot PG. Synergistic effect of low doses of tumor necrosis factor and sera from patients with systemic lupus erythematosus on the expression of procoagulant activity by cultured endothelial cells. *Thromb Haemost* 1989; 62: 654-60.
 35. Bouma B, de Groot PG, van den Elsen JM, Ravelli RB, Schouten A, Simmelink MJ, et al. Adhesion mechanism of human beta(2)-glycoprotein I to phospholipids based on its crystal structure. *EMBO J* 1999; 18: 5166-74.

36. Guerin J, Sheng Y, Reddel S, Iverson GM, Chapman MG, Krilis SA. Heparin inhibits the binding of beta 2-glycoprotein I to phospholipids and promotes the plasmin-mediated inactivation of this blood protein. Elucidation of the consequences of the two biological events in patients with the anti-phospholipid syndrome. *J Biol Chem* 2002; 277: 2644-9.
37. Hanly JG, Hong C, Issekutz A. Beta 2-glycoprotein I and anti-cardiolipin antibody binding to resting and activated cultured human endothelial cells. *J Rheumatol* 1996; 23: 1543-9.
38. Kotowicz K, Dixon GL, Klein NJ, Peters MJ, Callard RE. Biological function of CD40 on human endothelial cells: costimulation with CD40 ligand and interleukin-4 selectively induces expression of vascular cell adhesion molecule-1 and P-selectin resulting in preferential adhesion of lymphocytes. *Immunology* 2000; 100: 441-8.
39. Vega-Ostertag M, Harris EN, Pierangeli SS. Intracellular events in platelet activation induced by antiphospholipid antibodies in the presence of low doses of thrombin. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2911-9.
40. Lutters BC, Derksen RH, Tekelenburg WL, Lenting PJ, Amout J, de Groot PG. Dimers of beta 2-glycoprotein I increase platelet deposition to collagen via interaction with phospholipids and the apolipoprotein E receptor 20. *J Biol Chem* 2003; 278: 33831-8.
41. Shi T, Giannakopoulos B, Yan X, Yu P, Berndt MC, Andrews RK, et al. Antibeta2 glycoprotein I antibodies in complex with beta2-glycoprotein I can activate platelets in a dysregulated manner via glycoprotein Ib-IX-V. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2558-67.
42. Sikara MP, Routsias JG, Samiotaki M, Panayotou G, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. {beta}2 Glycoprotein I ({beta}2GPI) binds platelet factor 4 (PF4): implications for the pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *Blood* 2010; 115: 713-23.
43. Zucker MB, Katz IR. Platelet factor 4: production, structure, and physiologic and immunologic action. *Proc Soc Exp Biol Med* 1991; 198: 693-702.
44. Levine SP, Wohl H. Human platelet factor 4: purification and characterization by affinity chromatography. Purification of human platelet factor 4. *J Biol Chem* 1976; 251: 324-8.
45. Galazka M, Keil LB, Kohles JD, Li J, Kelty SP, Petersheim M, et al. A stable, multi-subunit complex of beta2glycoprotein I. *Thromb Res* 1998; 90: 131-7.
46. Kamboh MI, Sanghera DK, Mehdi H, Nestlerode CS, Chen Q, Khalifa O, et al. Single nucleotide polymorphisms in the coding region of the apolipoprotein H (beta2-glycoprotein I) gene and their correlation with the protein polymorphism, antibeta2glycoprotein I antibodies and cardiolipin binding: description of novel haplotypes and their evolution. *Ann Hum Genet* 2004; 68: 285-99.
47. Chen Q, Kamboh MI. Complete DNA sequence variation in the apolipoprotein H (beta-glycoprotein I) gene and identification of informative SNPs. *Ann Hum Genet* 2006; 70: 1-11.
48. Yasuda S, Atsumi T, Matsuura E, Kaihara K, Yamamoto D, Ichikawa K, et al. Significance of valine/leucine247 polymorphism of beta2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti-beta2-glycoprotein I autoantibodies to the valine247 beta2-glycoprotein I variant. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 212-8.
49. von Scheven E, Elder ME. Association between beta2-glycoprotein I gene polymorphisms and pediatric SLE and antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2005; 14: 440-4.
50. Prieto GA, Cabral AR, Zapata-Zuniga M, Simon AJ, Villa AR, Alarcon-Segovia D, et al. Valine/valine genotype at position 247 of the beta2-glycoprotein I gene in Mexican patients with primary antiphospholipid syndrome: association with anti-beta2-glycoprotein I antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 471-4.
51. Terashi H, Hashimoto S, Uchiyama S. Beta2-glycoprotein I polymorphism. *Brain Nerve* 2008; 60: 1333-8.
52. Pemambuco-Climaco JM, Brochado MJ, Freitas MV, Roselino AM, Louzada-Junior P. Val/Leu247 polymorphism of beta2-glycoprotein I in Brazilian patients with antiphospholipid syndrome e a genetic risk factor? *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 509-14.
53. Fernandez-Recio J, Totrov M, Abagyan R. Soft protein-protein docking in internal coordinates. *Protein Sci* 2002; 11: 280-91.
54. Lane DA, Denton J, Flynn AM, Thunberg L, Lindahl U. Anticoagulant activities of heparin oligosaccharides and their neutralization by platelet factor 4. *Biochem J* 1984; 218: 725-32.
55. Eslin DE, Zhang C, Samuels KJ, Rauova L, Zhai L, Niewiarowski S, et al. Transgenic mice studies demonstrate a role for platelet factor 4 in thrombosis: dissociation between anticoagulant and antithrombotic effect of heparin. *Blood* 2004; 104: 3173-80.
56. Slungaard A, Fernandez JA, Griffin JH, Key NS, Long JR, Piegors DJ, et al. Platelet factor 4 enhances generation of activated protein C in vitro and in vivo. *Blood* 2003; 102: 146-51.
57. Reilly MP, Taylor SM, Hartman NK, Arepally GM, Sachais BS, Cines DB, et al. Heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis in a transgenic mouse model requires human platelet factor 4 and platelet activation through FcgammaRIIA. *Blood* 2001; 98: 2442-7.
58. Pervushina O, Scheuerer B, Reiling N, Behnke L, Schroder JM, Kasper B, et al. Platelet factor 4/CXCL4 induces phagocytosis and the generation of reactive oxygen metabolites in mononuclear phagocytes independently of Gi protein activation or intracellular calcium transients. *J Immunol* 2004; 173: 2060-7.
59. Lasagni L, Grepin R, Mazzinghi B, Lazzeri E, Meini C, Sarginati C, et al. PF-4/CXCL4 and CXCL4L1 exhibit distinct subcellular localization and a differentially regulated mechanism of secretion. *Blood* 2007; 109: 4127-34.
60. Schaffner A, Rhyn P, Schoedon G, Schaer DJ. Regulated expression of platelet factor 4 in human monocytes e role of PARs as a quantitatively important monocyte activation pathway. *J Leukoc Biol* 2005; 78: 202-9.
61. Maier M, Wutzler S, Bauer M, Trendafilov P, Henrich D, Marzi I. Altered gene expression patterns in dendritic cells after severe trauma: implications for systemic inflammation and organ injury. *Shock* 2008; 30: 344-51.
62. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome. *Autoimmun Rev* 2006; 6: 64-7.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

23^{ος} ΚΥΚΛΟΣ

ΑΝΟΣΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ:

«ΚΛΕΙΔΑ»

ΥΓΕΙΑΣ και ΑΡΜΟΝΙΑΣ

ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ 14 ΜΟΡΙΑ
ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
(C.M.E. CREDITS)

1-3 Δεκεμβρίου 2011, Αθήνα

«Δώμα» Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός»

Πληροφορίες: Ελληνική Εταιρεία Ανοσολογίας

τηλ.: 210 7211845, κα Φώφη Αγγελοπούλου

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος: Μ. Βάρλα-Ελευθεριώτη
Αντιπρόεδρος: Μ. Σπυροπούλου-Βλάχου
Γεν. Γραμματέας: Α. Τάραση-Ζαφειροπούλου
Ειδ. Γραμματέας: Κ. Τσέλιος
Ταμίας: Ν. Καφάση
Μέλη: Β. Καψιμάλη-Βαϊτοπούλου
Α. Παυλίτου-Τσιόντση

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΥΛΗΣ

Π. Μπούρα
Κ. Τσέλιος
Α. Σαραντόπουλος
Ι. Γκουγκουρέλας

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Το Σεμινάριο της Ελληνικής Εταιρείας Ανοσολογίας για το 2011 πραγματοποιείται 1-3 Δεκεμβρίου, στην Αθήνα, στο Δώμα του Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός».

Με τον τίτλο «Ανοσιακό Σύστημα: Κλείδα Υγείας και Αρμονίας», γίνεται παραπομπή στη σφηνοειδή πέτρα που, στην τοιχοποιία μιας αψίδας, «κλειδώνει» τις άλλες πέτρες στη θέση τους, ώστε να αντέξουν το βάρος της κατασκευής. Κατ' αντιστοιχία, το Ανοσιακό Σύστημα στηρίζει τον Οργανισμό και εξασφαλίζει την Υγεία, βοηθώντας στην αρμονική συνεργασία όλων των συστημάτων.

Το πρόγραμμα του Σεμιναρίου περιλαμβάνει μια σειρά θεματικών ενοτήτων, στις οποίες θα παρουσιασθούν αρχικά η δομή, η λειτουργία και οι διαταραχές της λειτουργίας του Ανοσιακού Συστήματος, και, στη συνέχεια, θα γίνει επικέντρωση στους παράγοντες που ενισχύουν την άμυνα του οργανισμού (εμβόλια) ή επηρεάζουν την ανοσία (διατροφή, στρες, άσκηση, γενετικοί παράγοντες). Όλες οι εισηγήσεις θα περιληφθούν σε ειδικό τεύχος του περιοδικού της Ε.Ε.Α. «Ανοσία».

Για το Δ.Σ. της Ε.Ε.Α.
Η Πρόεδρος

Μ. Βάρλα-Λευθεριώτη

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ – ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΜΠΤΗ 1 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2011

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

14:00-15:00	ΕΓΓΡΑΦΕΣ	
15:00-17:00	ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ: ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ Προεδρείο: Χ. Νικολάου, Β. Καψιμάλη	
	Δομή ανοσιακού συστήματος Ε. Φωτιάδου-Παππά	97
	Παράγοντες μη ειδικής ανοσίας Θ. Κεραμιτσόγλου	101
	Παράγοντες ειδικής ανοσίας Ν. Καφάση	108
	Ανοσιακή απάντηση Αικ. Ταράση-Ζαφειροπούλου	111
17:00-17:30	ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ	
17:30-19:00	ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ: ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ Προεδρείο: Αικ. Σταυροπούλου-Γκικόκα, Αικ. Παυλίτου-Τσιόντση	
	Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες Μ. Κανάριου	117
	Υπερευαισθησία Αικ. Παυλίτου-Τσιόντση	122
	Ανοσογήρανση Ι. Οικονομίδου	130
19:00-20:15	ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ: ΤΑ ΠΟΛΛΑ ΠΡΟΣΩΠΑ ΤΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ Προεδρείο: Π. Μπούρα, Αλ. Τσιρογιάννη	
	Εισαγωγή – Ανοσιακή ομοιόσταση Π. Μπούρα	134
	Από την ανοσιακή απάντηση στα αυτοάνοσα νοσήματα Κ. Τσέλιος	135
	Λοιμώξεις και αυτοανοσία Ι. Γκουγκουρέλας	140
	Αυτοανοσία και καρκίνος Αλ. Σαραντόπουλος	144
	Αυτοανοσία – Αυτοφλεγμονή: Ο ρόλος της φυσικής ανοσίας Π. Σκένδρος	147

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ 2 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2011

ΕΝΙΣΧΥΣΗ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ – ΕΜΒΟΛΙΑ

15:00-17:00	ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ: ΕΜΒΟΛΙΑ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ Προεδρείο: Γ. Κυριαζής, Ν. Καφάση	
	Τύποι εμβολίων Σ. Χατζηπαναγιώτου	151
	Η αποτελεσματικότητα των εμβολίων μέχρι σήμερα Μ. Χατζηστυλιανού	154

	Ανοσιακή απάντηση στον εμβολιασμό: Αναπάντητες ερωτήσεις, νέες προκλήσεις Φ. Παλληγιάννη 158	
	Εμβόλια για την HPV λοίμωξη Μ. Βάρλα-Λευθεριώτη 161	
17:00-17:30	ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ	
17:30-19:00	ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ: ΕΜΒΟΛΙΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ	
	Προεδρείο: Β. Γεωργούλιας, Αν. Μπομποτά	
	Ανοσοθεραπεία του καρκίνου – πεπτιδικά εμβόλια	
	Σ. Περτζ, Μ. Παπαμιχαήλ, Κ. Μπαξεβάνης 168	
	Εξελίξεις στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα Δ. Μαυρουδής 172	
	Βελτιώσεις στην ανάπτυξη των αντικαρκινικών εμβολίων:	
	το παράδειγμα στον καρκίνο του προστάτη Κ. Κοσματόπουλος *	
19:00-19:30	ΟΜΙΛΙΑ	
	Προεδρείο: Μ. Σπυροπούλου-Βλάχου, Ν. Κωνσταντινίδου	
	Ανοσογενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν το ανοσιακό σύστημα	
	Μ. Δανηλίδης 174	

ΣΑΒΒΑΤΟ 3 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2011

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΑΝΟΣΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

09:00-11:00	ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΟ ΑΝΟΣΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	
	Προεδρείο: Φ. Σκοπούλη, Ειρ. Θούα	
	Εισαγωγή Φ. Σκοπούλη*	
	Μεταβολικές ανάγκες των ανοσοκυττάρων Σ. Κατσιουγιάννης 178	
	Υποθρεψία, παχυσαρκία και ανοσιακό σύστημα Φ. Σκοπούλη 180	
	Διατροφικά πρότυπα και ανοσολογική νοσηρότητα Μ. Κοντογιάννη 183	
11:00-11:30	ΔΙΑΛΕΙΜΜΑ	
11:30-12:45	ΟΜΙΛΙΕΣ	
	Προεδρείο: Ζ. Πολυμενίδης, Ελ. Χωρέμη-Παπδοπούλου	
	Υπόθεση της υγιεινής: Το σύγχρονο παράδειγμα της εξελικτικής ανοσολογίας	
	Αν. Γερμενής 186	
	Stress and the immune and inflammatory reaction vs. the wakefulness and sleep systems	
	G.P. Chrousos 190	
12:45-14:00	ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΟ ΑΝΟΣΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	
	Προεδρείο: Ιωαν. Κουτεντάκης, Αικ. Ψαρρά	
	Άσκηση και ανοσιακό σύστημα Ιωαν. Κουτεντάκης 191	
	Άσκηση – Οξειδωτικό στρες και ανοσιακό σύστημα Α. Τζαμούρτας 192	

* Το κείμενο δεν παραδόθηκε.

ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΙ ΟΜΙΛΗΤΕΣ – ΠΡΟΕΔΡΟΙ

Βάρλα-Λευθεριώτη Μ.	Βιοπαθολόγος, Συν. Διευθύντρια, Ανοσοβιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο – Μαιευτήριο Αθηνών «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ»
Γερμένης Αν.	Παθολόγος, Καθηγητής Εργαστηριακής Ανοσολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Γεωργούλιας Β.	Ογκολόγος, Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης
Γκουγκουρέλας Ι.	Παθολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Τμήματος Κλινικής Ανοσολογίας Β' Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»
Δανηλίδης Μ.	Καθηγητής Παθολογίας-Ανοσολογίας, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
Θούα Ε.	Βιοπαθολόγος, τ. Διευθύντρια Τμήματος Ανοσολογίας/ Ιστοσυμβατότητας, Ειδικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά «ΜΕΤΑΞΑ»
Καναρίου Μ.	Παιδίατρος, Συν. Διευθύντρια, Τμήμα Ανοσολογίας/Ιστοσυμβατότητας, Νοσοκομείο Παίδων Αθηνών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»
Καφάση Ν.	Βιοπαθολόγος, Διευθύντρια, Τμήμα Ανοσολογίας/Ιστοσυμβατότητας, Γενικό Νοσοκομείο «ΛΑΪΚΟ»
Καψιμάλη-Βαιοπούλου Β.	Βιοπαθολόγος, Επ. Καθ. Μικροβιολογίας-Ανοσολογίας Λοιμώξεων, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Κεραμιτσόγλου Θ.	Βιολόγος, Ανοσοβιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο – Μαιευτήριο Αθηνών «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ»
Κοντογιάννη Μ.	Διαιτολόγος, Λέκτορας Κλινικής Διαιτολογίας-Διατροφής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο
Κοσματόπουλος Κ.	Διευθυντής Έρευνας, Εθνικό Ινστιτούτο Ιατρικής Έρευνας Γαλλίας
Κουτεντάκης Ι.	Καθηγητής Εργοφυσιολογίας, Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Κατσιουγιάννης Σ.	Διαιτολόγος, Μεταδιδακτορικός Υπότροφος, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο
Κυριαζής Γ.	Καθηγητής Βιοπαθολογίας-Ανοσολογίας, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
Κωνσταντινίδου Ν.	Βιοπαθολόγος, Διευθύντρια, Τμήμα Ανοσολογίας/Ιστοσυμβατότητας, Νοσοκομείο Παίδων Αθηνών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»
Μαυρουδής Δ.	Ογκολόγος, Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης
Μπαξεβάνης Κ.	Βιολόγος, Κέντρο Ανοσολογίας και Ανοσοθεραπείας του Καρκίνου, Ελληνικό Αντικαρκινικό-Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ»
Μπούρα Π.	Καθηγήτρια Παθολογίας-Κλινικής Ανοσολογίας, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
Νικολάου Χ.	Αν. Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας-Νευροανοσολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Οικονομίδου Ι.	Αιματολόγος, Αν. Καθηγήτρια Δερματολογίας-Ανοσολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Παληγογιάννη Φ.	Βιοπαθολόγος, Καθηγήτρια Μικροβιολογίας-Ανοσολογίας Λοιμώξεων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών

Παυλίτου-Τσιόντση Αικ.	Βιοπαθολόγος, Συν. Διευθύντρια, Τμήμα Ανοσολογίας/Ιστοσυμβατότητας, Γενικό Νοσοκομείο «ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ», Θεσσαλονίκη
Πολυμενίδης Ζ.	Παθολόγος-Νεφρολόγος, τ. Διευθυντής Τμήματος Ανοσολογίας/ Ιστοσυμβατότητας, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»
Σαραντόπουλος Αλ.	Παθολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Τμήματος Κλινικής Ανοσολογίας Β' Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»
Σκένδρος Π.	Παθολόγος, Λέκτορας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
Σκοπούλη Φ.	Παθολόγος, Καθηγήτρια Παθολογίας-Ανοσολογίας, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο
Σπυροπούλου-Βλάχου Μ.	Βιοπαθολόγος, Συν. Διευθύντρια, Τμήμα Ανοσολογίας/Ιστοσυμβατότητας, Νοσοκομείο Αθηνών "ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ"
Σταυροπούλου-Γκικόκα Αικ.	Βιοπαθολόγος, Διευθύντρια, Τράπεζα Ομφαλοπλακουντιακού Αίματος, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Έρευνών Ακαδημίας Αθηνών
Ταράση-Ζαφειροπούλου Αικ.	Βιοπαθολόγος, Διευθύντρια, Τμήμα Ανοσολογίας/Ιστοσυμβατότητας Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»
Τζαμούρτας Α.	Αν. Καθηγητής Βιοχημείας της Άσκησης, Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Τσέλιος Κ.	Παθολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης Τμήματος Κλινικής Ανοσολογίας Β' Παθολογικής Κλινικής Α.Π.Θ, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»
Φωτιάδου-Παππά Ελ.	Βιοπαθολόγος, Συν. Διευθύντρια, Τμήμα Ανοσολογίας/Ιστοσυμβατότητας, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας Πειραιά «ΑΠΟΣ ΠΑΝΤΕΛΗΜΩΝ»
Χατζηπαναγιώτου Σ.	Βιοπαθολόγος, Αν. Καθηγητής Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Χατζηστυλιανού Μ.	Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Ανοσολογίας, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
Χλωράκη-Μπομποτά Αντ.	Βιοπαθολόγος, Συν. Διευθύντρια, Τμήμα Ανοσολογίας/Ιστοσυμβατότητας, Ειδικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά «ΜΕΤΑΞΑ»
Χρούσος Γ.	Παιδίατρος, Καθηγητής Παιδιατρικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
Χωρέμη-Παπαδοπούλου Ελ.	Βιοπαθολόγος, Επίκουρος Καθηγήτρια, τ. Διευθύντρια Τμήματος Ανοσολογίας/Ιστοσυμβατότητας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΛΑΪΚΟ»
Ψαρρά Αικ.	Χημικός, Τμήμα Ανοσολογίας/Ιστοσυμβατότητας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Δομή ανοσιακού συστήματος

Ε. Φωτιάδου-Παππά

ανοσία 2011; 7, 2: 97 – 100

Το **Ανοσιακό σύστημα (Α.Σ)** αποτελεί το βασικό σύστημα του ανθρώπου. Το ανθρώπινο σώμα δέχεται καθημερινά την επίθεση εκατοντάδων αντιγόνων. Τα περισσότερα εξ αυτών εξουδετερώνονται από αμυντικούς μηχανισμούς, από τους πλέον απλούς μέχρι τους πλέον πολύπλοκους.¹

Οι λειτουργικές μονάδες του Α.Σ είναι: 1) ο οργανωμένος λεμφικός ιστός, 2) τα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα, 3) τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, 4) άλλα επικουρικά κύτταρα, 5) σωρεία διαλυτών μορίων, όπως κυτταροκίνες, χημειοκίνες, ειδικά αντισώματα κ.ά. Το λεμφικό σύστημα αποτελεί το ανατομικό όργανο, που εξασφαλίζει την αποτελεσματικότητα του αμυντικού συστήματος. Αποτελείται από σύνολο ιστών και οργάνων, που φιλοξενούν τα κύτταρα, που συμμετέχουν στη ανοσιακή απάντηση. Ανατομικά και λειτουργικά διαιρείται σε τρία τμήματα:

α) Πρωτογενή λεμφικά όργανα, όπου γίνεται η λεμφογένεση και δημιουργείται η μεγάλη ποικιλία ειδικών για τα αντιγόνα υποδοχέων. Πρωτογενή λεμφικά όργανα είναι: ο θύμος και ο μυελός των οστών.

β) Δευτερογενή λεμφικά όργανα, όπου λαμβάνουν χώρα οι αντιδράσεις λεμφοκυττάρων και αντιγόνων, καθώς και η ανάπτυξη ειδικών για το αντιγόνο λεμφοκυτταρικών κλώνων. Δευτερογενή λεμφικά όργανα είναι: οι λεμφαδένες και ο σπλήνας.

γ) Εξωλεμφικοί τριτογενείς λεμφικοί ιστοί, όπου τα ενεργοποιημένα κύτταρα ασκούν τις δραστικές τους λειτουργίες. Εξωλεμφικοί τριτογενείς λεμφικοί ιστοί είναι: ο λεμφικός ιστός του γαστρεντερικού σωλήνα, ο λεμφικός ιστός των βλεννογόνων (Mucosa associated lymphoid tissue-MALT) και ο λεμφικός ιστός του δέρματος (Skin Associated Lymphoid Tissue-SALT).

Ο θύμος² είναι ένα δίλοβο όργανο, που βρίσκεται στο ανώτερο μεσοθωράκιο. Κάθε λοβός χωρίζεται

σε λόβια με τη μεσολάβηση δοκίδων συνδετικού ιστού. Σε κάθε λόβιο υπάρχει η εξωτερική περιοχή, ο φλοιός και η εσωτερική ο μυελός. Στο μυελό υπάρχουν τα σωμάτια Hassal, τα οποία φέρουν εκφυλισμένα επιθηλιακά κύτταρα, η λειτουργία των οποίων είναι άγνωστη. Προέρχεται από το εξώδερμα και ενδόδερμα του τρίτου φαρυγγικού θυλάκου. Ο θύμος είναι σχετικά μεγάλος κατά τη γέννηση περίπου 22 gr, συνεχίζει να αυξάνει μέχρι την ήβη περίπου 35 gr και εν συνεχεία αρχίζει να υποστρέφεται και να αντικαθίσταται από λιπώδη και συνδετικό ιστό. Ο ρόλος του θύμου αδένου στη λεμφοποίηση και ειδικότερα στη ανάπτυξη και διαφοροποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων είναι σημαντικός και επιτελείται στο μικροπεριβάλλον του θύμου, που δημιουργείται από μη λεμφοειδή κύτταρα του στρώματος. Το μικροπεριβάλλον του θύμου αποτελείται από θυμικά επιθηλιακά κύτταρα, μακροφάγα (ΜΦ), δένδριτικά (DCs) και στοιχεία εξωκυττάριας ύλης. Το θυμικό επιθήλιο είναι ο κυριότερος παράγοντας του θυμικού μικροπεριβάλλοντος, διότι εκκρίνει πολυπεπτίδια, όπως: 1) θυμικές ορμόνες: θυμουλίνη, θυμοποιητίνη, θυμοσίνη³, θυμικό χημικό παράγοντα γ2, IL-7, 2) σχηματίζει επαφές κυττάρου προς κύτταρο, είτε μέσω μορίων προσκόλλησης, είτε μέσω HLA τάξης I και HLA τάξης II αντιγόνων ιστοσυμβατότητας των θυμικών επιθηλιακών κυττάρων. Η ενδοθυμική ζωή των αναπτυσσόμενων Τ-λεμφοκυττάρων χαρακτηρίζεται από μια διαδοχική σειρά ωρίμανσης. Έτσι ξεκινώντας από την περιοχή του υποκαψικού επιθηλίου, διαμέσου του φλοιού και καταλήγοντας στην περιοχή του επιθηλίου του μυελού του θύμου αδένου, τα λεμφοκύτταρα δέχονται σήματα πολλαπλασιασμού, διαφοροποίησης, αναδιάταξης του υποδοχέα TCR (T-Cell Receptor)⁴, θετικής επιλογής για τον HLA περιορισμό, αρνητικής επιλογής για απάλειψη αυτοαντιδρώντων ή ανώμαλων κυττάρων.

Όταν τα πρόδρομα κύτταρα εισέλθουν στο θύμο από τον μυελό των οστών, δεν φέρουν δείκτες επιφανείας, τα δε γονίδια του TCR είναι αναδιάτακτα. Αλληλεπιδράσεις με το θυμικό στρώμα οδηγούν στην έκφραση του πρώτου ειδικού για τα T-λεμφοκύτταρα δείκτη του CD2. Το άωρο θυμοκύτταρο δεν εκφράζει τους δείκτες CD3, CD4 ή CD8 και ονομάζονται διπλό αρνητικό θυμοκύτταρο (DN-Double Negative). Τα DN θυμοκύτταρα αποτελούν το 5% των ολικών θυμοκυττάρων. Ποσοστό 20% των DN κυττάρων του θύμου περιλαμβάνει κύτταρα, που έχουν υποστεί αναδιάταξη και εκφράζουν γδ TCR. Της ωρίμανσης των α:β TCR προηγείται ένα στάδιο pre-TCR DP (DP-Double Positive CD4+ CD8+) θυμοκυττάρων και ακολουθεί ένα πιο ώριμο στάδιο α:β TCR CD4+ CD8+. Το 97% αυτών των κυττάρων υφίστανται απόπτωση στο θύμο. Από τα DP εκείνα, που ο TCR συνδεθεί με ίδια HLA μόρια χάνουν την έκφραση του CD4 ή του CD8. Η έκβαση αυτής της διαδικασίας είναι το μονό θετικό θυμοκύτταρο, το οποίο εξέρχεται του θύμου σαν CD4 ή CD8 T-λεμφοκύτταρο. Εκτός της αναδιάταξης του TCR και της έκφρασης των μορίων CD4 CD8, στο θύμο λαμβάνει χώρα και η διαδικασία επιλογής⁵, που είναι υπεύθυνη για τη επιβίωση των T-λεμφοκυττάρων, που εκφράζουν μόνο χρήσιμους TCRs. Κατά την εξέλιξη του T-λεμφοκυττάρου σε ώριμο μαθαίνει να αναγνωρίζει αντιγόνα τα οποία παρουσιάζονται σε σύμπλεγμα με "ίδια" HLA μόρια. Η διαδικασία αυτή είναι αρκετά επώδυνη, αφού η πλειοψηφία τους στη διάρκεια αυτής της εκπαίδευσης αποθνήσκουν. Θυμοκύτταρα με χαμηλού βαθμού συγγένεια με το σύμπλεγμα HLA-αντιγόνου υφίστανται θετική επιλογή, ενώ με υψηλού βαθμού συγγένεια υφίστανται αρνητική επιλογή. Η θετική επιλογή είναι υπεύθυνη για την ικανότητα αναγνώρισης του αντιγονικού πεπτιδίου σε σχέση με HLA μόρια (HLA περιορισμός). Αρνητική επιλογή σημαίνει απόκτηση ανοχής στα ίδια αντιγόνα και εξάλειψη των T-αυτοαντιδρώντων κλώνων. Το φαινότυπο CD4 ή CD8 των T-λεμφοκυττάρων καθορίζει η ειδικότητα του TCR. Εάν ο TCR είναι ειδικός για το αντιγόνο, που παρουσιάζεται με HLA τάξης I, το θυμοκύτταρο αναγνωρίζει το HLA τάξης I με το CD8 και έτσι ρυθμίζεται θετικά η έκφραση του CD8 και αρνητικά του CD4, ανάλογα εάν ο TCR είναι ειδικός για το αντιγόνο, που παρουσιάζεται με HLA τάξης II, το θυμοκύτταρο αναγνωρίζει το HLA τάξης II με το CD4 και έτσι ρυθμίζεται θετικά η έκφραση του CD4 και αρνητικά του CD8.

Μυελός των οστών⁶: Ο μυελός των οστών παράγει όλα τα κύτταρα του αίματος. Σ' αντίθεση με τα T-λεμφοκύτταρα, η ωρίμανση των B-λεμφοκυττάρων ολοκληρώνεται στο μυελό των οστών. Όλα τα κύτταρα του αίματος παράγονται στο μυελό των οστών από

το πολυδύναμο αρχέγονο κύτταρο, το οποίο δεσμεύεται κατ' αρχήν, ώστε να διαφοροποιηθεί προς κάποια από τις κυτταρικές σειρές, την ερυθρά, τη μεγακαρυοκυτταρική, την κοκκιώδη, τη μονοκυτταρική και τη λεμφική. Οι παράγοντες, που ρυθμίζουν τη δέσμευση προς μια κυτταρική σειρά των αρχεγόνων αυτών κυττάρων, παραμένουν αδιευκρίνιστοι. Αντίθετα ο πολλαπλασιασμός, η ωρίμανση των πρόδρομων κυττάρων προς ώριμα κύτταρα, τα οποία αντικαθιστούν εκείνα, που καταναλώνονται στη διάρκεια ανοσιακών και φλεγμονωδών διεργασιών ρυθμίζονται από κυτταροκίνες και από τα T-λεμφοκύτταρα, που έχουν έρθει σε επαφή με το αντιγόνο. Οι κυτταροκίνες παράγονται στα κύτταρα του στρώματος και στα μακροφάγα του μυελού των οστών. Στο μυελό των οστών επιτελείται η διαφοροποίηση της B σειράς σ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Το τεράστιο ρεπερτόριο των B κυτταρικών κλώνων, που έχουν διαφορετική αντισωματική ειδικότητα αποκτάται με τη γονιδιακή αναδιάταξη των γονιδιακών τμημάτων του υποδοχέα του B-λεμφοκυττάρου. Η όλη διεργασία λαμβάνει χώρα στο μυελό των οστών. Έτσι παράγεται μία ποικιλία της τάξεως 10^9 . Τελικά παράγονται τα ώριμα B-κύτταρα, που χαρακτηρίζονται από τη σύγχρονη έκφραση IgM και IgD. Επίσης, προστίθεται η έκφραση των δεικτών CR1, CR2, CD22, CD23, CD40, L-selectin. Τα ώριμα B-κύτταρα εισέρχονται στη κυκλοφορία προκειμένου να μεταναστεύσουν στα δευτερογενή λεμφικά όργανα. Από το μεγάλο αριθμό των B-κυτταρικών κλώνων, που παράγονται καθημερινά στο μυελό των οστών, μόνο ένα μικρό ποσοστό τελικά εξελίσσεται σε ώριμα B-κύτταρα. Η πλειοψηφία πεθαίνουν, είτε γιατί δεν έκαναν επιτυχείς αναδιατάξεις των βαριών και ελαφρών αλυσίδων ή γιατί αναγνωρίζουν τα "ίδια" αντιγόνα ικανά να δεσμεύσουν ανοσοσφαιρίνες επιφανείας με υψηλή συγγένεια με συνέπεια τα B-λεμφοκύτταρα να απαλειφθούν από το λεμφικό ιστό. Η εξάλειψη ή αδρανοποίηση κλώνων, που αναγνωρίζουν αυτοαντιγόνα, εκτός από το μυελό των οστών, μπορεί να λάβει χώρα και στα δευτερογενή λεμφοποιητικά όργανα.

Δευτερογενή λεμφικά όργανα. Μετά τη διαφοροποίηση τους στα κεντρικά λεμφικά όργανα τα T και B λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν στα δευτερογενή λεμφικά όργανα και εγκαθίστανται στις T και B εξαρτώμενες περιοχές, όπου δέχονται την επίδραση των αντιγόνων. **α) Λεμφαδένες:** αποτελούν οζώδεις συναθροίσεις λεμφικού ιστού. Εντοπίζονται στις συμβολές των λεμφαγγείων και αντιπροσωπεύουν μέρος δικτύου, που εκτείνεται σε όλο τον οργανισμό. Σκοπός η διήθηση των αντιγόνων του διαμέσου υγρού και της λέμφου στην πορεία τους από την περιφέρεια στο θωρακικό πόρο. Περιβάλλεται από ινώδη κάψα,

που διατιτραίνεται από πολυάριθμα προσαγωγά λεμφοαγγεία. Τα προσαγωγά λεμφοαγγεία παροχετεύουν το περιεχόμενο τους στο υποκάψιο κόλπο.

Ο λεμφαδένας⁷ οργανώνεται στο φλοιό εξωτερικά και το μυελό κεντρικά. Ο φλοιός περιέχει τα λεμφοζίδια και τον παραφλοιό, που διαχέεται ανάμεσα τους. Τα λεμφοζίδια διακρίνονται σε **πρωτογενή** και **δευτερογενή**. Τα **δευτερογενή** λεμφοζίδια προέρχονται από τα πρωτογενή μετά από αντιγονικό ερεθισμό. Τα δευτερογενή λεμφοζίδια αποτελούνται από μία κεντρική περιοχή το βλαστικό κέντρο, που περιβάλλεται από ζώνες δίκην μανδύα (mantle zones). Η λέμφος εισέρχεται στο λεμφαδένα από τα προσαγωγά λεμφοαγγεία, διέρχεται από το φλοιό και το μυελό και εξέρχεται από το μοναδικό απαγωγό λεμφοαγγείο, που εκφύεται από τη πύλη του λεμφαδένα μαζί με την αρτηρία και τη φλέβα του. Επίσης κάθε λεμφαδένας δέχεται αίμα μέσω της αρτηρίας της πύλης, διέρχεται μέσω αρτηριολίων και φλεβιδίων στο φλοιό και μυελό και μετά επιστρέφει και απάγεται μέσω της λεμφαδενικής φλέβας της πύλης. Τις διάφορες περιοχές των λεμφαδένων καταλαμβάνουν διαφορετικοί υποπληθυσμοί λεμφοκυττάρων και μη λεμφικών συνοδών κυττάρων. Τα λεμφοζίδια είναι περιοχές του λεμφαδένα πλούσιες σε Β-κύτταρα. Τα πρωτογενή λεμφοζίδια περιέχουν κυρίως ώριμα Β-κύτταρα, που δεν έχουν έρθει σε επαφή με το αντιγόνο. **Στα δευτερογενή λεμφοζίδια**, στο βλαστικό κέντρο που αναπτύσσεται μετά από αντιγονικό ερεθισμό είναι η θέση, όπου τα Β-λεμφοκύτταρα πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε κύτταρα, που παράγουν αντισώματα. Στα βλαστικά κέντρα υπάρχουν επίσης DCs. Τα DCs λειτουργούν σαν αποθήκη φυσικών μη επεξεργασμένων αντιγόνων και εκλεκτικά ενεργοποιούν Β-κύτταρα, που συνδέουν το αντιγόνο με υψηλή συγγένεια. Επίσης στο βλαστικό κέντρο βρίσκονται μερικά μακροφάγα και CD4 Τ-κύτταρα. Στη περιοχή μεταξύ των λεμφοζιδίων και στην εσωτερική παραφλοιώδη περιοχή ανευρίσκονται Τ-κύτταρα. Τα Τ-κύτταρα είναι κυρίως CD4 αναμειγμένα με CD8 κύτταρα. Τα παρθένα (naive) Τ-κύτταρα, που δεν έχουν έρθει σε επαφή με το αντιγόνο, θα συναντήσουν στη περιοχή αυτή το αντιγόνο, το οποίο θα παρουσιασθεί από τα διαπλεκόμενα δενδριτικά κύτταρα, που αφθονούν στην ίδια περιοχή. Ο μυελός του λεμφαδένα φέρει ώριμα Τ και Β-λεμφοκύτταρα, άφθονα μακροφάγα και πλασματοκύτταρα, που παράγονται μετά τη διέγερση των Β-κυττάρων στα βλαστικά κέντρα.

β) Σπλήνας⁸: είναι λεμφικό όργανο, το οποίο βρίσκεται κάτω από το διάφραγμα στην αριστερή άνω κοιλία, περίπου 150 gr και το οποίο περικλείεται από κάψα συνδετικού ιστού. Το αίμα εισέρχεται μέ-

σω της σπληνικής αρτηρίας, περνά ένα δίκτυο προοδευτικά μικρότερων αρτηριολίων, που διαπερνά το όργανο. Το σπληνικό παρέγχυμα διακρίνεται σε **λευκό και ερυθρό πολφό**. Ο **λευκός πολφός** αποτελεί το λεμφικό ιστό του σπλήνα. Αποτελείται από συναθροίσεις λεμφοκυττάρων και περιβάλλουν τα κεντρικά αρτηριόλια και φέρονται ως περιαρτηριολιακοί λεμφικοί χιτώνες. Οι περιαρτηριολιακοί χιτώνες περιέχουν Τ-κύτταρα, 2/3 CD4 και τα υπόλοιπα CD8. Οι περιαρτηριολιακοί χιτώνες συνεχονται με λεμφοζίδια, που αντιπροσωπεύουν τις Β-κυτταρικές ζώνες του σπλήνα, εκ των οποίων μερικά φέρουν βλαστικά κέντρα. Η ανατομική δομή του σπλήνα ομοιάζει με το λεμφαδένα, όμως ο λευκός πολφός στερείται HEV (High Endothelial Venule) με αποτέλεσμα τα λεμφοκύτταρα αλλά και τα αντιγόνα να εισέρχονται δια των κολποειδών. Τα κολποειδή αποτελούν συνέχεια των κεντρικών αρτηριολίων και παριστούν **τον ερυθρό πολφό**. Ο **ερυθρός πολφός** περιέχει μακροφάγα, κύτταρα του αίματος, δενδριτικά κύτταρα, λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Ο ερυθρός πολφός παριστάνει όργανο κάθαρσης του αίματος από τις γερασμένες μορφές αυτών των κυττάρων. Στο σπλήνα λαμβάνουν χώρα ανοσολογικές αντιδράσεις έναντι αιματογενών αντιγόνων, ενώ οι λεμφαδένες συμμετέχουν σε αντιδράσεις έναντι αντιγόνων, που μεταφέρονται με τη λέμφο, προέρχονται δηλαδή από το δέρμα και τους βλεννογόνους.

Τριτογενής λεμφικός ιστός. Το Α.Σ του εντέρου⁹ αποτελεί φραγμό, που εμποδίζει την είσοδο στη συστηματική κυκλοφορία ορισμένων ενδοαυλικών αντιγόνων. Το έντερο σαν ανοσολογικό όργανο θεωρείται λειτουργικά ισοδύναμο με τον σπλήνα. Είναι γνωστό, ότι το 25% του εντερικού βλεννογόνου καταλαμβάνεται από λεμφικό ιστό. Ο λεμφικός ιστός του εντέρου διακρίνεται σε διάσπαρτο και συσσωρευμένο.

Ο διάσπαρτος περιλαμβάνει: α) τα ενδοαυτικά λευκοκύτταρα, β) τα κύτταρα του επιθηλίου, που περιλαμβάνουν ώριμα επιθηλιακά, ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα, κύτταρα Μ, μακροφάγα, DCs και γ) κύτταρα χορίου, που περιλαμβάνουν Τ-λεμφοκύτταρα, Β-λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, μακροφάγα, DCs, μαστοκύτταρα.

Ο συσσωρευμένος περιλαμβάνει: α) παύερες πλάκες, β) διάσπαρτα μονήρη λεμφοζίδια¹⁰, γ) μεσεντέριους λεμφαδένες, δ) σκωληκοειδή απόφυση. Τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα βρίσκονται μεταξύ των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου του εντέρου, σε αναλογία 90% είναι Τ-λεμφοκύτταρα, ένα μικρό ποσοστό ~10% φέρει TCRγδ υποδοχέα. Ο TCR των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων έχει περιορισμένη ποικιλία, εύρημα, που δείχνει, ότι

έχουν περιορισμένο εύρος ειδικοτήτων. Εκφράζουν την ιντεγκρίνη HML-1 της οποίας συνδέτης είναι η Ε-καντχερίνη. Αυτό το μόριο προσκόλλησης συντελεί στην εγκατάσταση μέσα στο εντερικό επιθήλιο. Κύτταρα του χορίου: περιλαμβάνουν ποικιλία κυττάρων, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται Τ-λεμφοκύτταρα τα περισσότερα CD4. Τα Τ-λεμφοκύτταρα αρχικά αναγνωρίζουν και απαντούν σε αντιγόνα στους επιτόπιους μεσεντέριους λεμφαδένες και μεταναστεύουν στο έντερο για να εγκατασταθούν στο χόριο. Επιπρόσθετα στο χόριο υπάρχει μεγάλος αριθμός ενεργοποιημένων Β-λεμφοκυττάρων, πλασματοκυττάρων, μακροφάγων, ηωσινόφιλων και σιτευτικών κυττάρων.

Πλάκες Peyer's: Αποτελούν αθροίσεις λεμφοζιδίων, η πλειονότητα των οποίων (80-90%) εντοπίζεται στον ειλέο, αλλά υπάρχουν και στη νήστιδα. Αναγνωρίζονται την 24^η εβδομάδα της κύησης και αυξάνουν μέχρι το 20^ο έτος στις διακόσιες και μειώνονται στο ήμισυ κατά το γήρας. Αποικίζονται από Β-λεμφοκύτταρα σε ποσοστό (60-70%) από Τ-λεμφοκύτταρα κυρίως CD4 και αντιγονοπαρουσιαστικά (APCS). Οι παύερες πλάκες έχουν δομή λεμφαδένα δεν περιβάλλονται από κάψα. Αποτελούνται από τα λεμφοζίδια μερικά από τα οποία φέρουν βλαστικά κέντρα αποικίζονται κυρίως από Β-λεμφοκύτταρα, τις παραλεμφοζιδιακές περιοχές, όπου επικρατούν τα Τ-λεμφοκύτταρα. Οι περιοχές, που καταλαμβάνουν τα Β-λεμφοκύτταρα αποτελούνται από μία κεντρική περιοχή δίκην βλαστικού κέντρου, από το μανδύα και περιβάλλονται και από μία οριακή ζώνη. Η περιοχή, όπου βρίσκονται τα Τ-λεμφοκύτταρα είναι μικρή Τ-ζώνη όμοια με τον παραφλοιό των λεμφαδένων. Ο θόλος των παύερινων πλακών καλύπτεται από ειδικό επιθήλιο, το οποίο αποτελείται από κυλινδρικά επιθηλιακά κύτταρα. Μεταξύ των κυττάρων αυτών απαντώνται διάχυτα ειδικά κυβοειδή κύτταρα, τα Μ-κύτταρα. Είναι κύτταρα, που μεταφέρουν μακρομόρια από τον εντερικό αυλό στους υποεπιθηλιακούς ιστούς. Τα αντιγόνα προσλαμβάνονται με πινοκύτωση από τα Μ-κύτταρα μεταφέρονται στο υποκείμενο λεμφικό ιστό, όπου προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα και τα DCs κύτταρα των παύερινων πλακών και παρουσιάζονται με HLA τάξης II στα CD4 Τ-λεμφοκύτταρα. Μετά την αναγνώριση του αντιγόνου τα CD4 λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται και εκκρίνουν IL-2, 4, 5, 6, οι οποίες δρουν στα Β-λεμφοκύτταρα των παύερινων πλακών με αποτέλεσμα τη μεταστροφή των IgM-B-λεμφοκυττάρων σε IgA-B-λεμφοκυττάρων. Αυτά εγκαταλείπουν τις παύερες πλάκες μέσω των απαγωγών λεμφαγγείων-μεσεντέριων λεμφαδένων - θωρακικού πόρου εισέρχονται στη κυκλοφορία του αίματος. Από την κυκλοφορία του αίματος εξαγγειώ-

νονται και εγκαθίστανται στο χόριο του εντερικού βλεννογόνου, με τον ίδιο μηχανισμό τα Τ-λεμφοκύτταρα αποικίζουν το χόριο του εντερικού βλεννογόνου. Η κύρια ανοσοσφαιρίνη των εντερικών εκκρίσεων είναι η εκκριτική IgA. Η εκκριτική IgA είναι διμερής συνδεδεμένη με J αλυσίδα. Η διμερής IgA και η J αλυσίδα παράγεται από τα πλασματοκύτταρα του χορίου, από τη στιγμή, που θα εκκριθεί μεταφέρεται με τη βοήθεια του εκκριτικού παράγοντα, μέσω του επιθηλίου στον εντερικό αυλό. Ο εκκριτικός παράγων συντίθεται στα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου, στην επιφάνεια του επιθηλιακού κυττάρου συνδέεται με το μόριο της διμερούς IgA. Ακολούθως το σύμπλεγμα ενδοκυτώνεται, μεταφέρεται ενδοκυττάρια, τελικά ο εκκριτικός παράγων αποσπάζεται και απελευθερώνεται η IgA στον εντερικό αυλό.

Λεμφικός ιστός του δέρματος. Το δέρμα μπορεί να λειτουργήσει σαν ανοσιακό όργανο εφ' όσον περιλαμβάνει λεμφικό ιστό (Skin Associated Lymphoid Tissues - SALT). Ο λεμφικός ιστός του δέρματος αποτελείται από επιδερμικά κύτταρα Langerhans, κερατινοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα του χορίου και τους επιχώριους λεμφαδένες. Τα κύτταρα Langerhans αποτελούν περίπου το 5% των κυττάρων, της επιδερμίδας, όταν συναντήσουν το αντιγόνο εκκρίνουν κυτταροκίνες, οι οποίες προσελκύουν λεμφοκύτταρα από την κυκλοφορία, παρουσιάζουν το Ag και αρχίζει η ανοσιακή απάντηση.

Βιβλιογραφία

1. Travis J. On the origin of the immune system. *Science* 2009; 324: 580-2.
2. Sprert J, Surh CD. Encyclopedia of stress. Thymus. 2nd ed. 2007; 738-43.
3. Paulussen M, Landuyt B, Schoofs L, et al. Thymosin beta4 mRNA and peptide expression in phagocytic cells of different mouse tissues. *Peptides* 2009; 30: 1822-32.
4. Harald Von Boehmer. Selection of the T-cell Repertoire. Receptor-Controlled Checkpoints in T-cell Development. *Advances in Immunology* 2004; 84.
5. Dervonic D, Carlos J, Pflücker Z. Positive selection of T-cells, an in vitro view. *Sem Immunol* 2010; 22: 5276-86.
6. Delves PJ, Ivan M, Roitt D. Sc. *Advances in Immunology. The immune system.* N Eng J Med 2000; 343: 37-50.
7. Janeway C, Medzhitov Jr, Medzhitov R. Innate immunity. *Ann Rev Immunol* 2002; 20: 197-216.
8. Mebius R, Kraal G. Structure and function of spleen. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 606-16.
9. Hannine A. Immunological regulation of acute inflammatory reaction. *Duodecim* 2011; 127 (16): 1679-87.
10. Swiatczak B, Rescigno M, Cohen IR. Systemic features of Immune recognition in the gut. *Microbes Infect* 2011; 13: 983-91.

Παράγοντες μη ειδικής ανοσίας

Θ. Κεραμιτσόγλου

ανοσία 2011; 7, 2: 101 – 107

Εισαγωγή

Η μη ειδική ή φυσική ανοσία είναι η άμεση απόκριση του οργανισμού για την καταπολέμηση του «ξένου», η οποία ασκείται από προϋπάρχοντες μηχανισμούς άμυνας, που αυτός διαθέτει, όπως σιβάδες-φραγμούς (δέρμα και βλεννογόνοι), κύτταρα με μη ειδική δράση και μη ειδικές διαλυτές ουσίες ή εκκρίσεις.

Στα κύτταρα της μη ειδικής ανοσίας ανήκουν τα κύτταρα του συστήματος των Μονοκυττάρων/Φαγοκυττάρων (Μονοκύτταρα, Μακροφάγα, Ουδετερόφιλα Πολυμορφοπύρηνα), τα Βασεόφιλα, τα Εωσινόφιλα, τα Δενδριτικά (ΔΚ) και τα Φυσικά Κυτταροκτόνα (NK) κύτταρα, στα οποία θα γίνει αναφορά στη συνέχεια.

Οι κύριες διαλυτές ουσίες που εμπλέκονται στους μηχανισμούς της μη ειδικής ανοσίας, είναι: α) οι πρωτεΐνες του συστήματος του Συμπληρώματος, β) οι πρωτεΐνες οξείας φάσης, γ) οι κυτταροκίνες και δ) οι χημειοκίνες.

α) Στις πρωτεΐνες του συστήματος του Συμπληρώματος περιλαμβάνονται περισσότερες από 30 πρωτεΐνες που παράγονται από το ήπαρ και κυκλοφορούν στον ορό του αίματος και σε όλους τους ιστούς του σώματος. Αλληλεπιδρούν μεταξύ τους μετά την ενεργοποίηση του συστήματος, ενεργοποιώντας ή μία την άλλη (καταρράκτης ενεργοποίησης). Η ενεργοποίηση μπορεί να συμβεί είτε από σύνδεση των πρωτεϊνών του συστήματος με μικροοργανισμούς (εναλλακτική οδός), με ανοσοσυμπλέγματα (κλασσική οδός) ή με σύνδεση της πρωτεΐνης MBL (Mannose-Binding Lectin) με υδατανθρακικές δομές

στην επιφάνεια μικροβίων (οδός λεκτίνης). Οι παράγοντες από την ενεργοποίηση πρωτεΐνες, προάγουν τη φλεγμονή, τη φαγοκυττάρωση και τη λύση κυττάρων που αναγνωρίζονται από το ανοσιακό σύστημα ως ξένα.

β) Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης, είναι πρωτεΐνες του ορού (πχ CRP, α-Αμυλοειδές του ορού, παράγοντες Συμπληρώματος, Ινωδογόνο, MBL κ.α.), των οποίων η παραγωγή μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της οξείας φλεγμονώδους αντίδρασης. Επάγουν τόσο τοπικές (φλεγμονή, ενεργοποίηση συμπληρώματος, χημειοταξία φαγοκυττάρων) όσο και συστηματικές αντιδράσεις.

γ) Οι κυτταροκίνες είναι πρωτεΐνες ή πεπτιδία που παράγονται από ενεργοποιημένα κύτταρα και αποτελούν τους αγγελιαφόρους μηνυμάτων μεταξύ των κυττάρων και τους ρυθμιστές των ανοσιακών απαντήσεων τόσο της μη ειδικής όσο και της ειδικής ανοσίας. Ως διαμεσολαβητές της μη ειδικής ανοσίας θεωρούνται οι ιντερφερόνες τύπου I (IFN-α, β), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων TNF-α και οι ιντερλευκίνες-1, -6, -10, -12, -15 και -18.

δ) Οι χημειοκίνες αποτελούν μια ομάδα μορίων μικρού συνήθως μοριακού βάρους με χημειοτακτική και κυτταροκινητική δράση. Καθορίζουν ποιά ανοσοκύτταρα θα εξαγγειωθούν για να συμμετάσχουν στην ανοσιακή απάντηση και προς ποιά ιστό θα μετακινηθούν. Κατατάσσονται σε 4 υποοικογένειες: CC, CXC, XC και CX3C.

Στη μη ειδική ανοσιακή απάντηση συμμετέχουν και μόρια προσκόλλησης, δηλαδή πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης που καθορίζουν την προσκόλληση των κυττάρων μεταξύ τους αλλά και με τη μεσο-

κυττάρια ουσία και συμμετέχουν στη διαβίβαση μηνυμάτων από και προς τον ενδοκυττάρια χώρο, με αποτέλεσμα να επηρεάζουν τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την ενεργοποίηση των κυττάρων. Διακρίνονται στις σελεκτίνες, ιντεγκρίνες, βλεννίνες, υπερικογενέια ανοσοσφαιρινών και τη γλυκοπρωτεΐνη CD44.

Μηχανισμοί μη ειδικής ανοσίας

Η μη ειδική ανοσία αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας εναντίον των παθογόνων μικροοργανισμών και οι μηχανισμοί της ενεργοποιούν και ρυθμίζουν την ειδική ανοσιακή απάντηση. Δρα άμεσα, δεν είναι ειδική για συγκεκριμένο παθογόνο, αντιδρά εξίσου το ίδιο για μια ποικιλία μικροοργανισμών και δεν χαρακτηρίζεται από ανοσολογική μνήμη. Οι μηχανισμοί της περιλαμβάνουν ανατομικούς, χυμικούς και κυτταρικούς φραγμούς.

Ανατομικοί Φραγμοί

Οι ανατομικοί φραγμοί στην είσοδο των μικροοργανισμών περιλαμβάνουν μηχανικούς, χημικούς και βιολογικούς παράγοντες.

- Στους μηχανικούς παράγοντες ανήκουν το δέρμα, και οι βλεννογόνοι. Το ακέραιο δέρμα και οι επιθηλιακοί σχηματισμοί που καλύπτουν το γαστρεντερικό σωλήνα, το αναπνευστικό σύστημα και την ουρογεννητική οδό δρουν ως η πρώτη γραμμή άμυνας, καθώς είναι αδιαπέραστα στους περισσότερους λοιμώδεις παράγοντες. Η απολέπιση του δέρματος καθώς και η κίνηση των κροσσών στο επιθήλιο του αναπνευστικού συστήματος, η ροή υγρών στο ουροποιητικό, η ροή αέρα στους αεραγωγούς, οι εκκρίσεις και η κινητικότητα του εντέρου, βοηθούν στην απομάκρυνση βακτηρίων και άλλων μικροοργανισμών. Η βλέννα που καλύπτει την αναπνευστική και γαστρεντερική οδό παγιδεύει σωματίδια και μικροοργανισμούς και εμποδίζει την προσκόλληση και είσοδό τους στα επιθηλιακά κύτταρα.

- Στους χημικούς παράγοντες περιλαμβάνονται ουσίες που αναστέλλουν την ανάπτυξη των μικροβίων, διασπούν το κυτταρικό τοίχωμα και αποσταθεροποιούν τις βακτηριακές μεμβράνες. Σε αυτές ανήκουν τα λιπαρά οξέα του ιδρώτα, η λυσοζύμη και η φωσφολιπάση των δακρύων, της σιέλου και των ρινικών εκκρίσεων, η λακτοφερίνη καθώς και ουσίες όπως οι Ντεφενσίνες (Defensins) που είναι πεπτίδια που παράγονται από τον αναπνευστικό και εντερικό βλεννογόνο. Επίσης, το χαμηλό pH του ιδρώτα και των γαστρικών εκκρίσεων και το γαλακτικό οξύ στο

επιθήλιο του κόλπου αποτρέπουν την ανάπτυξη και περιορίζουν τη διείσδυση των παθογόνων.

- Στους βιολογικούς παράγοντες περιλαμβάνονται οι φυσιολογικές χλωρίδες του σώματος (δέρματος, εντέρου, κόλπου), οι οποίες εμποδίζουν την αποίκηση και ανάπτυξη παθογόνων βακτηρίων μέσω της έκκρισης τοξικών ουσιών ή του ανταγωνισμού τους με αυτά για θρεπτικά συστατικά και σύνδεση στις κυτταρικές επιφάνειες.

Αν οι μικροοργανισμοί διαπεράσουν τους ανατομικούς φραγμούς, το σύστημα της φυσικής ανοσίας χρησιμοποιεί μια ποικιλία κυτταρικών (εκφράζονται στην επιφάνεια κυττάρων και σε ενδοκυττάρια διαμερίσματα) ή διαλυτών (εκκρίνονται στο αίμα και στα ιστικά υγρά) υποδοχέων που ονομάζονται υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (Pattern Recognition Receptors - PRRs)⁵ (Πίν. 1). Οι υποδοχείς αυτοί αναγνωρίζουν εξωγενείς, οντογενετικά συντηρημένες μοριακές δομές που βρίσκονται μόνο πάνω στα παθογόνα και ονομάζονται PAMPs (Pathogen-associated molecular patterns) (Πίν. 1) ή/και ενδογενείς δομές που ονομάζονται DAMPs (Damage or danger associated molecular patterns) (Πίν. 1)^{5,6}. Η αναγνώριση αυτή ενεργοποιεί διάφορα σηματοδοτικά μονοπάτια τα οποία κινητοποιούν τους χυμικούς και κυτταρικούς μηχανισμούς της μη ειδικής ανοσίας που επάγοντας την φλεγμονώδη αντίδραση.

Χυμικοί φραγμοί

Οι χυμικοί μηχανισμοί της φυσικής ανοσίας, περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση των οδών του Συμπληρώματος, την ενεργοποίηση του μηχανισμού της Πήξης και την παραγωγή διαφόρων διαλυτών παραγόντων (κυτταροκίνες, χημειοκίνες).

- Η αναγνώριση υδατανθρακικών δομών (πχ μαννόζης) στην επιφάνεια των μικροοργανισμών από PRRs όπως η MBL (Mannose-Binding Lectin) και οι Φικολίνες (ficolin-1,-2,-3) και η απ' απευθείας σύνδεση μορίων του συμπληρώματος σε κατάλοιπα πολυσακχαριτών και λιπιδίων πάνω στην επιφάνεια των παθογόνων οδηγεί στην ενεργοποίηση της οδού των λεκτινών και της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος αντίστοιχα. Η ενεργοποίηση αυτή, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων, στρατολόγηση φαγοκυττάρων, οψωνιοποίηση και λύση των βακτηρίων. Σήμερα έχουν ανακαλυφθεί και επιπλέον τρόποι ενεργοποίησης του συστήματος του συμπληρώματος. Σε αυτούς περιλαμβάνονται α) ενεργοποίηση από παράγοντες του συστήματος της πήξης που μπορούν να αλληλεπιδράσουν

Πίνακας 1. Παραδείγματα υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων (PRRs) και συνδετών τους (PAMPs και DAMPs)

Υποδοχείς (PRRs)	Συνδέτες	
	Εξωγενείς (PAMPs)	Ενδογενείς (DAMPs)
Μεμβρανικοί		
Κυτταρική επιφάνεια		
TLR1-TLR2	Triacyl Λιποπεπτίδια βακτηρίων	Λιποπρωτεΐνες
TLR2-TLR6	Diacyl Λιποπεπτίδια βακτηρίων	Λιποπρωτεΐνες
TLR4	LPS (Βακτήρια)	HMGB1, HSPs, Φιμπρονεκτίνη, Οξειδωμένα φωσφολιπίδια, Οξειδωμένη LDL
TLR5	Φραγγελίνη (Βακτήρια)	
DECTIN 1,2	β-γλυκάνη, μαννάνη (Μύκητες)	
MINGLÉ	SAP130 (πυρηνική πρωτεΐνη)	SAP130 (πυρηνική πρωτεΐνη από αποπτωτικά κύτταρα)
MR	Μαννόζη (μικρόβια)	
RAGE		HMGB1, β-αμυλοειδές
FcR		Fc τμήμα ανοσοσφαιρινών και ανοσοσυσμπλέγματα
Ενδοσωμικοί		
TLR3	dsRNA (ιοί)	«ίδιο» RNA
TLR7	ssRNA (ιοί, βακτήρια)	«ίδιο» DNA
TLR9	DNA (βακτήρια, ιοί, παράσιτα, CpG DNA)	«ίδιο» DNA
Ενδοκυττάριοι		
NOD1	Πεπτιδογλυκάνη (mDAP) (βακτήρια)	
NOD2	Πεπτιδογλυκάνη (MDP) (βακτήρια)	
NLRP1	Τοξίνη του άνθρακα (βακτήρια)	
IPAF	Φραγγελίνη	
NLRP3	<i>Candida albicans</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Malarial hemozoin alum, πυρίτιο, άσβεστος	Κρύσταλλοι ουρικού οξέος, ATP, ROS, μεταβολικό στρες, Γλυκόζη
RIG-I	Νουκλεϊκά οξέα (ιοί)	
MDA-5	Νουκλεϊκά οξέα (ιοί)	
AIM2	dsDNA (βακτήρια, μύκητες, ιοί)	«ίδιο» DNA
IFI16	dsDNA (βακτήρια, ιοί)	«ίδιο» DNA
DAI	dsDNA (ιοί)	«ίδιο» DNA

με τις πρωτεΐνες C3 και C5 και β) απευθείας διάσπαση του C5 μέσω πρωτεασών σερίνης στην επιφάνεια φαγοκυττάρων^{7,8}.

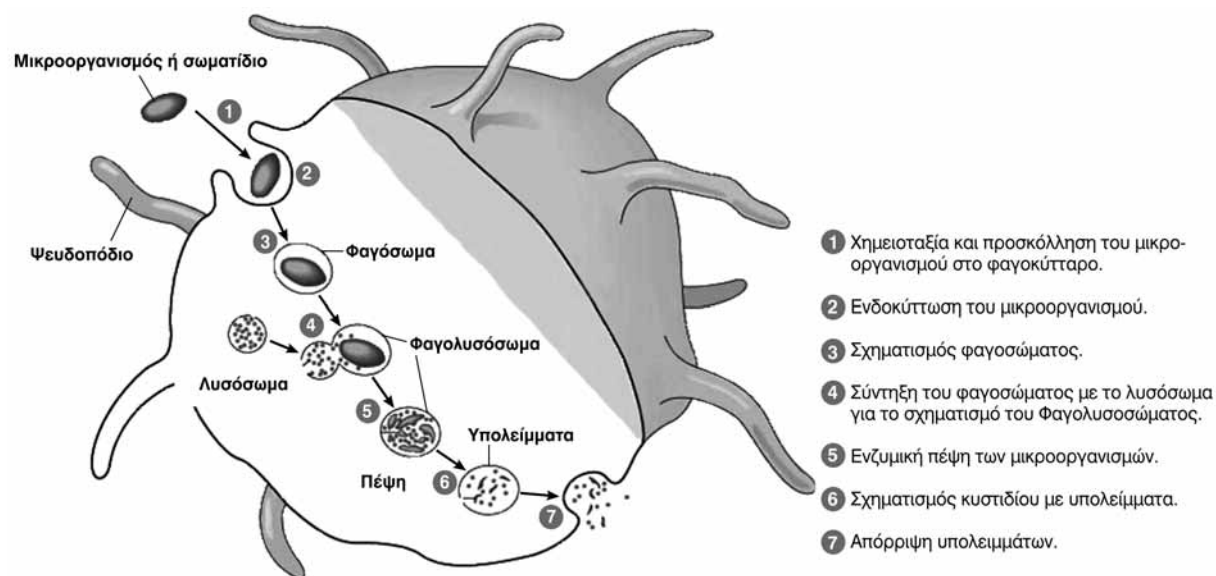
- Εκτός από την αλληλεπίδραση με το σύστημα του συμπληρώματος, οι παράγοντες του συστήματος της πήξης συνεισφέρουν στους αμυντικούς μηχανισμούς με την αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων και λειτουργώντας ως χημειοτακτικοί παράγοντες για τα φαγοκύτταρα. Επίσης ορισμένοι από τους παράγοντες πήξης έχουν αντιμικροβιακή δράση (β-λυσίνη), και άλλοι σχηματίζουν ινώδες πλέγμα για περιορισμό της διασποράς της λοίμωξης^{8,9}.

- Η ενεργοποίηση των PRRs μεταδίδει μηνύματα σε μόρια (MyD88, TRIF, MAL/TIRAP, TRAM, IPS-1) τα οποία δρουν ως ενεργοποιητές κινασών (IKK complex, MAPKs, TBK1, RIP-1) και μεταγραφικών παραγόντων (NF-κB, AP-1, IRF3) για την παραγωγή δραστικών ουσιών όπως τύπου I Ιντερφερόνες (INF-

α, INF-β), κυτταροκίνες (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-10, IL-12), και χημειοκίνες (CXCL, CC)¹⁰. Οι ουσίες αυτές είναι μεσολαβητές της φλεγμονής, υπεύθυνες για τον πολλαπλασιασμό και την προσέλκυση μονοκυττάρων, ουδετεροφίλων και άλλων δραστικών κυττάρων στον τόπο της ιστικής βλάβης, διευκολύνουν τη μετανάστευση των κυττάρων και ρυθμίζουν την ειδική ανοσιακή απάντηση. Η έκκρισή τους είναι σύντομη και αυτοπεριοριζόμενη και η δράση και λειτουργία τους αλληλοεπικαλυπτόμενη^{11,12}.

Κυτταρικοί φραγμοί

Η κύρια κυτταρική γραμμή άμυνας της μη ειδικής ανοσίας περιλαμβάνει τα φαγοκύτταρα, δηλαδή τα Μονοπύρηνα/Μακροφάγα και τα Ουδετερόφιλα Πολυμορφοπύρηνα («κατ' επάγγελμα» φαγοκύτταρα), τα Δενδριτικά και τα Φυσικά Κυτταροκτόνα (NK) κύτταρα.



Εικόνα 1. Φαγοκυττάρωση. Το πρώτο στάδιο στη διαδικασία της φαγοκυττάρωσης είναι η ένωση του ουδετερόφιλου με τους μικροοργανισμούς ή τα ξένα σωματίδια, τα οποία περιβάλλονται απ' τα ψευδοπόδια του κυττάρου, που δημιουργούνται με τον πολυμερισμό και τον αποπολυμερισμό των νηματιών ακτίνης (1). Τα ψευδοπόδια ενώνονται μεταξύ τους και περικλείουν τον μικροοργανισμό/σωματίδιο (2), δημιουργώντας ένα ενδοκυτταρικό κυστιδίο (φαγόσωμα) (3). Το φαγόσωμα συγχωνεύεται με το λυσόσωμα σχηματίζοντας το φαγολυσόσωμα (4) μέσα στο οποίο ένζυμα (όξινες υδρολάσες, μυελοπεροξειδάση) καταστρέφουν τους μικροοργανισμούς/σωματίδια (5). Η καταστροφή συνδέεται με το σχηματισμό του υπολειμματικού σωματίου, το οποίο περιέχει το αποδομημένο υλικό.

Φαγοκύτταρα


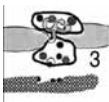
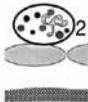

Στα «κατ' επάγγελμα» φαγοκύτταρα ανήκουν τα Μονοπύρρηνα κύτταρα (ΜΠ) του αίματος, τα Μακροφάγα (ΜΦ) των ιστών και τα Ουδετερόφιλα Πολυμορφοπύρρηνα (ΠΜΠ)¹. Τα ΜΦ των ιστών, όταν εντοπίσουν εισβάλλοντες μικροοργανισμούς εκκρίνουν χημειοκίνες και στρατολογούν ΜΠ και ΠΜΠ από τις αποθήκες του αίματος και του μυελού των οστών, έτσι ώστε με τις συνδυασμένες και συμπληρωματικές τους δράσεις να αντιμετωπίσουν την εισβολή. Τα ΠΜΠ, απαντώντας στα χημειοτακτικά ερεθίσματα, προσκολλώνται στο αγγειακό ενδοθήλιο και εισχωρούν με διαπίδυση, δια μέσου των τοικωμάτων των μικρών αγγείων, προς τα σημεία της βλάβης. Τα ΠΜΠ ασκούν πολύ εντονότερη φαγοκυτταρική δράση (Εικ. 1) από εκείνη των ΜΦ. Διαθέτουν και χρησιμοποιούν μια σειρά αντιμικροβιακών μηχανισμών που περιλαμβάνουν δραστικούς μεταβολίτες του οξυγόνου και κυτταροτοξικές ουσίες που περιέχονται στα πολυάριθμα κοκκία που φέρουν στο κυτταρόπλασμά τους (Πίν. 2), μερικές από τις οποίες λείπουν ή είναι περιορισμένες στα ΜΦ (Ντεφενσίνες, Καθελισιντίδες, Λακτοφερίνη, Μυελοϋπεροξειδάση). Οι ουσίες αυτές, δεν στρέφονται ειδικά μόνο εναντίον των μικροοργανισμών αλλά, διαθέτουν ισχυρή κυτταροτοξική και δυνητικά καταστροφική για τους

ιστούς δράση. Αυτό δίνει στα ΠΜΠ τον χαρακτηρισμό του «επικίνδυνου» κυττάρου το οποίο, πρέπει να βρίσκεται κάτω από αυστηρό έλεγχο. Για το λόγο αυτό, τα μικρής διάρκειας ζωής ΠΜΠ βρίσκονται σε περιορισμένο αριθμό στους ιστούς και παραμένουν σε «εφεδρεία» στο αίμα και στο μυελό των οστών έτοιμα να ενεργοποιηθούν όταν χρειασθεί. Αντίθετα, τα λιγότερο κυτταροτοξικά, με μεγαλύτερη διάρκεια ζωής ΜΦ, τοποθετούνται σε στρατηγικά σημεία στους ιστούς, ώστε άμεσα να αναγνωρίζουν τους εισβολείς, να τους αντιμετωπίζουν και να ειδοποιούν για την παρουσία τους. Τόσο τα ΜΦ, όσο και τα ΠΜΠ, δρουν και ως ανοσορυθμιστικά κύτταρα, εκκρίνοντας κυτταροκίνες και χημειοκίνες, και ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, με παρουσίαση του αντιγόνου στα Τ-λεμφοκύτταρα και ενεργοποίηση της ειδικής ανοσιακής απάντησης^{13,14}.

Δενδριτικά κύτταρα

Τα ΔΚ θεωρείται ότι γεφυρώνουν τα δύο σκέλη της ανοσιακής απάντησης καθώς έλκονται και ενεργοποιούνται από στοιχεία της φυσικής ανοσίας και δρουν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα στα Τ-λεμφοκύτταρα. Τα ανώριμα ΔΚ εγκαταλείπουν το μυελό των οστών και αποικίζουν περιφερικούς ιστούς, όπως το δέρμα, το ήπαρ και το έντερο, όπου αποτελούν τα πρώτα κύτταρα που θα αντιμετωπί-

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά των κοκκίων των Ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων κυττάρων

Αζουρόφιλα κοκκία	Ειδικά κοκκία	Τριτογενή κοκκία	Εκκριτικά Κυστίδια
Περιεχόμενο			
Μυελοϋπεροξειδάση Λυσοζύμη	Λακτοφερίνη Συνδέουσα τη Βιταμίνη Β12 πρωτεΐνη	Ζελατινάση Ανοσοσφαιρίνη (FcγRIII)	Αλβουμίνη
Ντεφενσίνες Υδρολάσες	β2 μικροσφαιρίνη Ζελατινάση	Λυσοζύμη NRAMP1 (natural-resistance-associated macrophage protein 1)	Τρανσφερίνη
Ελαστάση Καθεψίνη G Πρωτεΐνάση 3 BPI (Bactericidal Permeability Increasing protein)	Καθελισιντίνες Κολλαγενάση Λυσοζύμη Φωσφολιπάση A2 Ενεργοποιητής του πλάσμινογόνου Παράγοντες συμπληρώματος		
Λειτουργία			
Σύντηξη με φαγοσώματα /Φαγοκυττάρωση / θανάτωση μικροοργανισμών	Διαπίδυση	Προσκόλληση	Κύλιση/χαλαρή σύνδεση
			
Από το οξυγόνο εξαρτώμενη μικροβιοκτόνος δράση (μυελοϋπεροξειδάση εξαρτώμενη και μη)	Απελευθέρωση ζελατινάσης-αποδόμηση κολλαγόνου τύπου IV		Διευκόλυνση της προσκόλλησης των ουδετεροφίλων στο ενδοθήλιο

σους το «ξένο», θα προσλάβουν αντιγόνα, θα ενεργοποιηθούν και θα μεταναστεύσουν στους λεμφαδένες, στους οποίους θα επεξεργασθούν και θα παρουσιάσουν τα αντιγόνα. Διαθέτουν PRR υποδοχείς που αναγνωρίζουν το RNA (TLR7, 8) και το DNA (TLR9), καθώς και PAMPs (TLR2, 4). Η λειτουργία τους ρυθμίζεται μέσω αλληλεπίδρασης με NK κύτταρα και T-λεμφοκύτταρα, και επίδρασης κυτταροκινών (TNF-α, INF-α)⁸. Τα ΔΚ έρχονται σε επαφή και αλληλεπιδρούν με τα NK κύτταρα στους περιφερικούς ιστούς και στα δευτερογενή λεμφικά όργανα. Τα NK μπορούν να καταστρέψουν άωρα ΔΚ ή να προάγουν την ωρίμανσή τους, επηρεάζοντας έτσι την ομοίωση του συστήματος των κυττάρων αυτών. Από την πλευρά τους τα ώριμα ΔΚ κύτταρα ενεργοποιούν τα NK μέσω IL-12¹⁵.

Φυσικά Κυτταροκτόνα κύτταρα

Τα NK κύτταρα είναι μια ιδιαίτερη ομάδα λεμφοκυττάρων, που χαρακτηρίζονται από την έκφραση

στην επιφάνειά τους μιας τεράστιας ποικιλίας υποδοχέων και μορίων, τα οποία ρυθμίζουν τη λειτουργία και δράση τους (Πίν. 3). Διαθέτουν την ικανότητα να αλληλεπιδρούν άμεσα με λοιμώδεις παράγοντες μέσω PRRs, με μολυσμένα κύτταρα μέσω επιφανειακών υποδοχέων (NKR) και με κύτταρα της ειδικής ανοσιακής απάντησης μέσω διακυτταρικών αλληλεπιδράσεων και έκκρισης κυτταροκινών¹⁶. Διάφορες κυτταροκίνες και χημειοκίνες που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της φλεγμονής από διάφορα κύτταρα, (ΔΚ, ενδοθηλιακά, ΜΦ, ΠΜΠ, ινοβλάστες, μαστοκύτταρα και εωσινόφιλα) παίζουν σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό στρατολόγησης των NK¹⁷.

Η αναγνώριση των στόχων από τα NK είναι πολύπλοκη και περιλαμβάνει μεταβολές στην ισορροπία μεταξύ των ενεργοποιητικών και ανασταλτικών σημάτων τα οποία μεταβιβάζονται ταυτόχρονα μετά από την σύνδεση των υποδοχέων, που φέρουν στην επιφάνειά τους, με τους διαφορετικούς συνδέτες τους.

Πίνακας 3. Υποδοχείς NK κυττάρων

	Υποδοχείς	Συνδέτες
Ανασταλτικοί	KIR-L (2DL1,2,3,4,5,3DL1,2,3) LAIR-1 CD94-NKG2a SIGLEC 3,7,9 KLRG1 NKR-P1A LILRB1 (CD85j, ILT2) CD244 (2B4) CSI (CRACC,CD319) α4β1 integrin β2 integrin (CD11a-CD18, CD11b-CD18, CD11c-CD18) CD226 (DNAM-1) CRTAM CD27 CD16 NKp46 KIR-S (2DS1,2,3,4,5, 3DS1) CD94-NKG2C CD94-NKG2E NKG2D NTB-A PEN-5 CD96 (Tactile) NKp80 CD100 NKp30 NKp44 CEACAM1 (CD66) CD160 (BY55)	HLA-C, B, A Κολλαγόνο HLA-E Σιαλικό οξύ Καντερίνες LLT-1 HLA τάξης I CD48 CSI (CRACC, CD319) VCAM-1 (CD106) ICAM-1 (CD54) ICAM-2 (CD102) CD23 iCD3b CD112 (Nectin-2), CD115 Nect2 CD70 Ανοσοσφαιρίνη G Iικές αιμοσυγκοπίνες, ? HLA-C, ? HLA-E HLA-E ULBP, MICA,B NTB-A L-Selectin CD155 (Nect5) AICL CD72 Pp65, BAT-3, ? Iικές αιμοσυγκοπίνες, ? CEACAM1 (CD66) HLA-C
Επαγωγικοί υποδοχείς, μόρια προσκόλλησης, συνδιέγερσης		

Η κυτταρολυτική τους δράση ασκείται με την απελευθέρωση του περιεχομένου των κοκκίων τους (περφορίνη και ένζυμα—granzymes) και την παραγωγή κυτταροκινών (TNF-α, IFN-γ) που συμμετέχουν σε κυτταροτοξικές απαντήσεις. Τα NK αποτελούν σύνδεσμο μεταξύ μη ειδικής και ειδικής ανοσίας ασκώντας ρύθμιση σε ΔΚ, Τ- και Β-λεμφοκύτταρα^{17,18}.

Βιβλιογραφία

1. Παυλάτου Μ. Φυσική ανοσία. Στο: Ανοσολογία, 4η έκδοση. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας. 1997: 179-96.
2. Roitt I, Brostoff J, Male D. Ανοσία εναντίον ιών, βακτηρίων και μυκήτων. Στο: Ανοσολογία. Επιστημονικές εκδόσεις Γρ. Παρισάνος 1995.
3. Καψιμάλη-Βαϊοπούλου Β. Βλεννογόνοι στη φυσική ανοσία. Σεμινάριο Ανοσολογίας, 20^{ος} Κύκλος (τριετής), 1^ο Μέρος, «ΜΗ ΕΙΔΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ». Ελληνική Εταιρεία Ανοσολογίας 2002: 65-8.
4. Μεντής Α. Αντιμικροβιακά πεπτιδία. Σεμινάριο Ανοσολογίας, 20^{ος} Κύκλος (τριετής), 1^ο Μέρος, «ΜΗ ΕΙΔΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ». Ελληνική Εταιρεία Ανοσολογίας 2002: 97-100.
5. Janeway CA, Medzhitov R. Innate Immune Recognition. Annu Rev. Immunol 2002; 20:197-216.
6. Sirisinha S. Insight into the mechanisms regulating immune homeostasis in health and disease. Asian Pac J Allergy Immunol 2011; 29: 1-14.
7. Ehrthaller C, Ignatius A, Gebhard F, Huber-Lang M. New Insights of an old defence system: structure, function, and clinical relevance of the Complement System. Mol Med 2011; 17(3-4): 317-29.
8. de Melo Cruvinel W, Mesquita DJ, Pereira Arajo JA, Tiek Takao Catelan T, Wagner Silva de Souza A, Pereira da Silva N, Coelho Andrade LE. Fundamentals of innate immunity with emphasis on molecular and cellular mechanisms of inflammatory response. Bras J Rheumatol 2010; 50(4): 434-61.
9. Παληγογιάννη Φ. Οξεία Φλεγμονή. Σεμινάριο Ανοσολογίας,

- 22^{ος} Κύκλος, 1^ο Μέρος, «Προχωρημένα μαθήματα βασικής Ανοσολογίας». Ελληνική Εταιρεία Ανοσολογίας, 2008: 105-7.
10. Jeong E, Lee JY. Intrinsic and extrinsic regulation of innate immune receptors. *Yonsei Med J* 2011; 52(3): 379-92
 11. Τσαλιμαλά Κ. Κυτταροκίνες. Σεμινάριο Ανοσολογίας, 22^{ος} Κύκλος, 1^ο Μέρος, «Προχωρημένα μαθήματα βασικής Ανοσολογίας». Ελληνική Εταιρεία Ανοσολογίας 2008: 80-4.
 12. Χλωράκη-Μπομποτά Α. Χημειοκίνες. Σεμινάριο Ανοσολογίας, 22^{ος} Κύκλος, 1^ο Μέρος, «Προχωρημένα μαθήματα βασικής Ανοσολογίας». Ελληνική Εταιρεία Ανοσολογίας 2008: 85-8.
 13. Ταράση-Ζαφειροπούλου Α. Ουδετερόφιλα. Σεμινάριο Ανοσολογίας, 20^{ος} Κύκλος (τριετής), 1^ο Μέρος, «ΜΗ ΕΙΔΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ». Ελληνική Εταιρεία Ανοσολογίας 2002: 25-36.
 14. Silva M. When two is better than one: macrophages and neutrophils work in concert in innate immunity as complementary and cooperative partners of a myeloid phagocyte system. *J Leukoc Biol* 2010; 67: 93-106.
 15. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nature Immunol* 2008; 9(5): 503-10.
 16. Jamil KM, Khakoo SI. KIR/HLA Interactions and Pathogen Immunity. *J Biomed Biotechnol* 2011; Epub 2011; 19.
 17. Vivier E, Raulet DH, Moretta A, Caligiuri MA, Zitvogel L, Lanier LL, Yokoyama WM, Ugolini S. Innate or Adaptive Immunity? The Example of Natural Killer Cells. *Science* 2011; 331(6013): 44-9.
 18. Κεραμιτσόγλου Θ. NK κύτταρα. Σεμινάριο Ανοσολογίας, 22^{ος} Κύκλος, 1^ο Μέρος, «Προχωρημένα μαθήματα βασικής Ανοσολογίας». Ελληνική Εταιρεία Ανοσολογίας 2008: 32-5.

Παράγοντες ειδικής ανοσίας

N. Καφάση

ανοσία 2011; 7, 2: 108 – 110

Η Επίκτητη Ανοσιακή Απάντηση έχει εξελιχθεί ώστε να παρέχει ένα ευρύ και εξειδικευμένο φάσμα αναγνώρισης τόσο των «ίδιων», όσο και των «ξένων» Αντιγόνων.

Αφορά την στενά επιτηρούμενη αλληλεπίδραση μεταξύ των Αντιγονοπαρουσιαστικών Κυττάρων (APCs) και των Τ και Β λεμφοκυττάρων, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την λειτουργία ειδικών έναντι των παθογόνων δραστικών μονοπατιών του Ανοσιακού Συστήματος, την δημιουργία Ανοσιακής Μνήμης και την ρύθμιση της ομοιόστασης του Ανοσιακού Συστήματος του ξενιστή.

Κατά την διάρκεια της ανάπτυξης και ωρίμανσης των λεμφοκυττάρων στα λεμφικά όργανα το γονιδίωμα τους αναδιατάσσεται και συναρμολογείται με τέτοιο τρόπο ώστε να δημιουργηθούν γονίδια που κωδικοποιούν τους ειδικούς αντιγονικούς υποδοχείς των Τ και Β λεμφοκυττάρων.

Ο μηχανισμός των αναδιατάξεων εξασφαλίζει την δημιουργία ενός αριθμητικά μεγάλου και εξαιρετικά ποικίλου φάσματος υποδοχέων διαφορετικών ειδικοτήτων, ικανών να αναγνωρίζουν όλα τα πιθανά παθογόνα.

Πέραν αυτού η δημιουργία μακρόβιων Τ και Β «μνημονικών» λεμφοκυττάρων ήδη από την πρώτη γνωριμία/επαφή με τα παθογόνα, εξασφαλίζει την γρήγορη και δυναμική αντίδραση του συστήματος σε επόμενες επαφές^{1,2}.

Τα κύτταρα της ειδικής ανοσιακής απάντησης

Τα κύτταρα που μεσολαβούν την λειτουργία της

Ειδικής Ανοσιακής Απάντησης είναι τα Τ λεμφοκύτταρα, που εξασφαλίζουν τις κυτταρικού τύπου αντιδράσεις του Ανοσιακού Συστήματος και τα Β λεμφοκύτταρα, που παράγουν τα αντισώματα.

Μετά την ωρίμανση τους στα πρωτογενή λεμφικά όργανα (Θύμος Αδένας και Μυελός των Οστών) τα Τ και Β λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν στα δευτερογενή λεμφικά όργανα (λεμφαδένες και σπλήνας). Εκεί έρχονται σε επαφή με τα παθογόνα είτε άμεσα, είτε έμμεσα όταν συναντήσουν τα Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs), ενεργοποιούνται και αποκτούν την ειδικότητά τους. Στην συνέχεια μεταναστεύουν σε όλο τον οργανισμό για να εξασκήσουν τις δράσεις τους υπό την επίδραση των Μορίων Προσκόλλησης και των Χημειοκινών.

Τα Τ λεμφοκύτταρα

Αν και οι βασικές αρχές που διέπουν την ανάπτυξη των Τ λεμφοκυττάρων και οι μηχανισμοί ενεργοποίησής τους είναι κοινοί, παρατηρείται σημαντική ποικιλία στους τρόπους δράσης τους μετά την ενεργοποίηση.

Λειτουργούν είτε παίζοντας άμεσο ρόλο στην εξουδετέρωση των παθογόνων, με το να σκοτώνουν μολυσμένα κύτταρα, είτε ως βοηθητικά κύτταρα τα οποία ευδώνουν τις αντιδράσεις των Τ ή και των Β λεμφοκυττάρων, ή ενεργοποιούν τα μονοκύτταρα φαγοκύτταρα παρέχοντας άμεση κυτταρική επαφή ή «χημικά» σήματα με την παραγωγή κυτταροκινών. Επίσης ρυθμίζουν την ανοσιακή αντίδραση περιορίζοντας αυτοδραστικές ή έντονα φλεγμονώδεις αντιδράσεις.

Το μεγαλύτερο ποσοστό των Τ λεμφοκυττάρων αποτελεί ο CD4+ TCR αβ υποπληθυσμός, το μεγαλύτερο μέρος του οποίου έχει βοηθητική δράση.

Λειτουργικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα κύτταρα αυτά μπορούν να καταταγούν σε δύο κύριες κατηγορίες τα T_H1 και T_H2 , οι οποίες κατά την λειτουργία τους παράγουν αμοιβαία αποκλειόμενες ομάδες κυτταροκινών³.

Τα T_H1 Τ λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται από παρθένα T_H0 κύτταρα υπό την επίδραση της IL-12 και της INF- γ σε κύτταρα που εκφράζουν τον μεταγραφικό παράγοντα T-bet και χαρακτηρίζονται από την ικανότητα παραγωγής IL-2 και INF- γ . Λειτουργούν κινητοποιώντας Μονοκύτταρα φαγοκύτταρα, Φυσικά Κύτταρα Φονείς (NK) και Κυτταροτοξικά κύτταρα για την εξουδετέρωση ενδοκυτταρίων μικροβίων και κυττάρων μολυσμένων από ιούς.

Αντίστοιχα τα T_H2 Τ λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται από παρθένα T_H0 κύτταρα υπό την επίδραση της IL-4 και του μεταγραφικού παράγοντα GATA-3 και χαρακτηρίζονται από την ικανότητα παραγωγής IL-4, IL-5, IL-10 και IL-13. Η λειτουργία τους επάγει την παραγωγή αντισωμάτων και αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Πρόσφατα έχει τεκμηριωθεί η ύπαρξη και άλλων μικρότερων αριθμητικά υποπληθυσμών, που ασκούν εντούτοις σημαντικές λειτουργίες.

Η ρύθμιση των Τ λεμφοκυτταρικών απαντήσεων μεσολαβείται από την δράση των **Ρυθμιστικών/κατασταλτικών Τ λεμφοκυττάρων (Tregs)**, που εκφράζουν τους δείκτες επιφανείας CD4 και CD25 και τον μεταγραφικό παράγοντα FOXP3. Έχει δειχθεί ότι η απουσία του μεταγραφικού παράγοντα FOXP3 ευθύνεται για σοβαρό πολυσυστηματικό φλεγμονώδες νόσημα (Σύνδρομο IPEX). Το σύστημα των ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων παραμένει αρκετά πολύπλοκο και η λειτουργία του εξακολουθεί να ερευνάται. Η συνεισφορά άλλων λεμφοκυττάρων με όμοιο φαινότυπο, που επάγεται από την παρουσία της IL-10 (**επαγόμενα Τ Ρυθμιστικά λεμφοκύτταρα** [T_R1])⁴ εξετάζεται.

Τα T_H17 λεμφοκύτταρα επάγονται από την επίδραση της IL-6 και του TGF- β και εκφράζουν τον μεταγραφικό παράγοντα ROR γ t. Παράγουν την IL-17, μια ομάδα πέντε ομόλογων ιντερλευκινών IL-17A-F με έντονη προφλεγμονώδη δράση που επάγουν την παραγωγή της IL-6 και του TNF, κινητοποιούν τα πολυμορφοπύρρηνα και προκαλούν ιστικές καταστροφές. Η συνεισφορά τους φαίνεται ότι είναι σημαντική στην Αυτοανοσία^{5,6}.

Πρόσφατες παρατηρήσεις υποδεικνύουν την ύπαρξη ενός επιπλέον υποπληθυσμού των T_H9 λεμ-

φοκυττάρων. Αυτά είναι T_H2 λεμφοκύτταρα, τα οποία όταν εκτεθούν στην επίδραση της IL-4 και του TGF- β αναπρογραμματίζονται και παράγουν IL-9. Η IL-9 είναι ισχυρός αυξητικός παράγοντας για τα μαστοκύτταρα και μεσολαβητής της ανοσιακής απάντησης προς τις έλμινθες^{7,8}.

Τα **κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα (CTL)**, που εκφράζουν τον CD8 δείκτη επιφανείας είναι επίσης ένας σημαντικός λεμφοκυτταρικός υποπληθυσμός. Αποστολή του είναι η καταστροφή κυττάρων μολυσμένων από ενδοκυττάρια παθογόνα, (π.χ. ιούς) και μεταλλαγμένα κύτταρα. Σε συνδυασμό με τα Τάξης I Αντιγόνα Ιστοσυμβατότητας αναγνωρίζουν κυρίως αντιγονικά πεπτίδια, που προέρχονται από κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες. Η λειτουργία τους μεσολαβείται με την κυτταρική επαφή. Η αναγνώριση των ξένων πεπτιδίων στην επιφάνεια του κυττάρου στόχου σε συνδυασμό με τα ίδια Τάξης I Αντιγόνα Ιστοσυμβατότητας οδηγεί στον σχηματισμό της ανοσολογικής σύναψης και σύντομα ενεργοποιεί μονοπάτια αποπτωτικού θανάτου στα κύτταρα στόχους.

Αριθμητικά μικρότεροι αλλά σημαντικοί επίσης είναι οι υποπληθυσμοί των **TCR $\gamma\delta$** και **NKT** λεμφοκυττάρων, οι οποίοι αναγνωρίζουν αντιγόνα μέσω μη κλασσικών Αντιγόνων Ιστοσυμβατότητας και εμπλέκονται στις αντιδράσεις προς μυκοβακτηριακά αντιγόνα και την παθογένεια των αλλεργιών αντίστοιχα⁹.

Τα Β λεμφοκύτταρα

Εξίσου σημαντικά για την άρτια λειτουργία της ειδικής ανοσιακής απάντησης είναι τα Β λεμφοκύτταρα. Αυτά αναπτύσσονται και ωριμάζουν στον Μυελό των Οστών από αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα υπό την επίδραση σημάτων που δέχονται από τα Τ λεμφοκύτταρα αλλά και άλλα κύτταρα κυρίως τα Δενδριτικά. Η δράση τους εκδηλώνεται κυρίως με την παραγωγή αντισωμάτων.

Από μελέτες που έχουν γίνει σε ποντικούς έγινε δυνατόν να αναγνωρισθούν διάφοροι υποπληθυσμοί Β λεμφοκυττάρων.

Τα **B1 Β λεμφοκύτταρα** ξεχωρίζουν νωρίς κατά την οντογένεση. Εκφράζουν τον δείκτη επιφανείας CD5, δεν φέρουν αναδιατάξεις και παράγουν πολυειδικά IgM αντισώματα.

Τα **B2 Β λεμφοκύτταρα** δεν εκφράζουν τον δείκτη επιφανείας CD5 και είναι τα κοινά Β λεμφοκύτταρα, τα οποία ωριμάζουν σε πλασματοκύτταρα, που παράγουν τα αντισώματα.

Άλλοι υποπληθυσμοί Β λεμφοκυττάρων περιλαμβάνουν τα **B λεμφοκύτταρα της οριακής ζώνης**,

που ανιχνεύονται στον λεμφικό ιστό που περιβάλλει τα αρτηριόλια της οριακής ζώνης του σπληνός και έχει δειχθεί ότι αντιδρούν στα ονομαζόμενα Τ-Ανεξάρτητα τύπου 2 Αντιγόνα¹⁰, καθώς επίσης και τα **Β λεμφοκύτταρα των λεμφοζιδίων** και μεσολαβούν Τ-Εξαρτώμενες ανοσιακές αντιδράσεις¹¹.

Η σημασία των ανωτέρω φαινοτυπικών και λειτουργικών διαφορών δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινισθεί στον τον άνθρωπο. Η φαινοτυπική διάκριση διάφορων υποπληθυσμών των Β λεμφοκυττάρων φαίνεται ότι αντιπροσωπεύει κυρίως διαφορετικά εξελικτικά στάδια της ωρίμανσης τους, ενώ διαφορές στη σύσταση των πληθυσμών αυτών έχουν συσχετισθεί με κλινικούς φαινότυπους ανοσοανεπαρκειών και αυτοανόσων νοσημάτων¹².

Βιβλιογραφία

1. *Bonilla FA, Oettgen HC.* Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S33-40.
2. *Abbas A, Lichtman AH, Pillai S.* Cells and tissues of the adaptive immune system In: *Cellular and Molecular Immunology*, 6th edn Saunders Elsevier, 2010: 47-71.
3. *Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL.* Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136: 2348-57.
4. *Chatila TA.* Role of regulatory T cells in human diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 949-60.
5. *Steinman L.* A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med* 2007; 13: 139-45.
6. *Wang H, Lee CH, Qi C, Taylor P, Feng J, Abbasi S, et al.* IRF8 regulates B-cell lineage specification, commitment and differentiation. *Blood* 2008; 112: 4028-38.
7. *Dardalhon V, Awasthi A, Kwon H, Galileos G, Gao W, Sobel RA, et al.* IL-4 inhibits TGF-beta-induced Foxp3⁺ T cells and, together with TGF-beta, generates IL-9 + IL-10 + Foxp3⁻ effector T cells. *Nat Immunol* 2008; 9: 1347-55.
8. *Veldhoen M, Uytendhove C, van Snick J, Helmsby H, Westendorf A, Buer J, et al.* Transforming growth factor-beta "reprograms" the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nat Immunol* 2008; 9: 1341-6.
9. *Meyer EH, DeKruyff RH, Umetsu DT.* T cells and NKT cells in the pathogenesis of asthma. *Annu Rev Med* 2008; 59: 281-92.
10. *Steiniger B, Timphus EM, Barth PJ.* The splenic marginal zone in humans and rodents: an enigmatic compartment and its inhabitants. *Histochem Cell Biol* 2006; 126: 641-8.
11. *Allman D, Pillai S.* Peripheral B cell subsets. *Curr Opin Immunol.* 2008; 20(2): 149-57.
12. *Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E, et al.* The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood* 2008; 111: 77-85.

Ανοσιακή απάντηση

A. Ταράση-Ζαφειρούλου

ανοσία 2011; 7, 2: 111 – 116

Ανοσιακή απάντηση είναι το σύνολο των πολυπλόκων διεργασιών, με τις οποίες ο οργανισμός (ξενοιστής) αναγνωρίζει και αντιμετωπίζει τους εισβάλλοντες μικροοργανισμούς, και γενικότερα κάθε ουσία που παρουσιάζεται ως ξένη και δυνητικά επικίνδυνη. Η ανοσιακή απάντηση ξεκινά όταν το ανοσιακό σύστημα έλθει σε επαφή με το ανοσογόνο/αντιγόνο. Τα αντιγόνα είναι μόρια (συνήθως πρωτεϊνικά ή πολυσακχαριδικά) που βρίσκονται πάνω στην επιφάνεια των παθογόνων (μικρόβια, ιοί, μύκητες, παράσιτα) ή μη “ιδίων” κυττάρων (αλλοαντιγόνα). Άλλες ουσίες όπως τοξίνες, χημικά, φάρμακα και ξένα μόρια (π.χ. *splinters*) μπορούν επίσης να δράσουν ως αντιγόνα. Ο οργανισμός αναγνωρίζει και καταστρέφει τα κύτταρα που φέρουν τα αντιγόνα αυτά.

Η άμυνα έναντι των ξένων εισβολέων περιλαμβάνει τους μηχανισμούς της **φυσικής ή μη ειδικής ανοσοαπάντησης** (*innate/natural/native/non-specific immunity*) και της **επίκτητης ή ειδικής ανοσοαπάντησης** (*acquired/adaptive/specific immunity*). Φυλογενετικά, η φυσική ανοσία αποτελεί το παλαιότερο αμυντικό σύστημα, ενώ η ειδική ανοσία εξελίχθηκε αργότερα.

Η φυσική ανοσία στρέφεται έναντι δομών, οι οποίες είναι κοινές σε ομάδες μικροβίων (*PAMPs – Pathogen-Associated Molecular Patterns*) ή έναντι προϊόντων αποπτωτικών ή κατεστραμμένων κυττάρων (*DAMPs – Danger-Associated Molecular Patterns*) και περιλαμβάνει κυτταρικούς και βιοχημικούς παράγοντες που εκλύονται άμεσα ή προϋπάρχουν δηλ. αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού. Οι μηχανισμοί της φυσικής ανοσοαπάντησης αντιδρούν σχεδόν πάντα με πανομοιότυπο τρόπο σε

επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις και δεν χαρακτηρίζονται από ανοσολογική μνήμη. Η φυσική ανοσία αποτελεί την πρωταρχική απάντηση του οργανισμού στους εισβάλλοντες μικροοργανισμούς και προλαμβάνει, ελέγχει και αντιμετωπίζει τη εξάπλωση της λοίμωξης στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Επιπλέον, διεγείρει την έναρξη και επηρεάζει το είδος της ειδικής ανοσοαπάντησης που θα επακολουθήσει, εφόσον οι μηχανισμοί της φυσικής ανοσίας αποδειχθούν ανεπαρκείς για την αναχαίτιση της λοίμωξης.

Τα κύρια χαρακτηριστικά της ειδικής ανοσιακής απάντησης είναι τα εξής: **Ειδικότητα** (*specificity*) είναι η μεγάλη εκλεκτικότητα που χαρακτηρίζει τα προϊόντα της ειδικής ανοσοαπάντησης, τα οποία αντιδρούν μόνο με το ανοσογόνο/αντιγόνο που προκάλεσε την παραγωγή τους ή με ουσίες συγγενείς προς αυτό (διασταυρούμενες αντιδράσεις). **Ετερογένεια** (*diversity*) είναι η ποικιλία των κυττάρων και των κυτταρικών προϊόντων που συμμετέχουν στην ειδική ανοσοαπάντηση, ανάλογα με το ανοσογόνο που την προκάλεσε. Υπολογίζεται ότι το ανοσιακό σύστημα ενός ατόμου μπορεί να διακρίνει 10^7 - 10^9 διαφορετικούς αντιγονικούς καθοριστές. **Ανοσολογική μνήμη** (*memory*) είναι η ιδιότητα των κυττάρων του ανοσιακού συστήματος να διατηρούν την ανάμνηση του ανοσογόνου, το οποίο προκάλεσε την παραγωγή τους, με αποτέλεσμα την ταχύτερη και ισχυρότερη αντίδραση σε κάθε νέα επαφή με το ίδιο ανοσογόνο (δευτερογενής αντίδραση). Η **κλωνική εξάπλωση** (*clonal expansion*) αναφέρεται στην αύξηση του αριθμού των λεμφοκυττάρων, που εκφράζουν πανομοιότυπους υποδοχείς για ένα αντιγόνο (δηλ. ανήκουν στον ίδιο κλώνο), συμβαδίζοντας έτσι με τα τα-

χέως πολλαπλασιαζόμενα παθογόνα. Η **εξειδίκευση** (*specialization*) προκαλεί ανοσοαπαντήσεις που παρέχουν την βέλτιστη άμυνα έναντι των διαφορετικών παθογόνων. **Καταστολή & ομοιόσταση** (*contraction & homeostasis*): όλες οι φυσιολογικές ανοσοαπαντήσεις εξασθενίζουν με την πάροδο του χρόνου μετά την αντιγονική διέγερση και το ανοσιακό σύστημα επιστρέφει στην βασική κατάσταση ηρεμίας, που ονομάζεται ομοιόσταση. Μια από τις πιο βασικές ιδιότητες του ανοσιακού συστήματος είναι η ικανότητα του να αναγνωρίζει, να απαντά και να εξαλείφει το ξένο/επικίνδυνο, ενώ ταυτόχρονα αναγνωρίζει και ανέχεται το “ίδιο” (**ανοσολογική ανοχή**). Διαταραχές στην επαγωγή ανοχής οδηγούν σε **αυτοανοσία** και αυτοάνοσα νοσήματα.

Οι δραστικοί μηχανισμοί της ανοσοαπάντησης είναι δυνατόν να διακριθούν σε δύο κύριες κατηγορίες: 1) μηχανισμούς εξαρτώμενους από αντισώματα (**χυμική ανοσοαπάντηση**) και 2) μηχανισμούς εξαρτώμενους από κύτταρα (**κυτταρική ανοσοαπάντηση**). Τα παραγόμενα αντισώματα εξουδετερώνουν διαλυτά αντιγόνα, ενώ μπορούν επίσης να ενεργοποιήσουν το σύστημα του συμπληρώματος, οδηγώντας σε λύση των παθογόνων και οψωνιοποίηση (*opsonization*). Στην κυτταρική ανοσία τον κύριο ρόλο παίζουν τα ειδικά (T λεμφοκύτταρα) και μη ειδικά κύτταρα (μακροφάγα, φαγοκύτταρα και φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα), ενώ μερικές φορές συμμετέχουν και τα αντισώματα. Σημαντικό ρόλο και στα δύο σκέλη της ανοσοαπάντησης παίζουν τα επίπεδα των κυτταροκινών. Η χυμική ανοσία συμμετέχει κυρίως στην εξουδετέρωση εξωκυτταρίων μικροβίων και μικροβιακών προϊόντων (τοξίνες), ενώ η κυτταρική ανοσία είναι υπεύθυνη για την κάθαρση ενδοκυτταρίων παθογόνων, κυττάρων μολυσμένων από ιούς, καρκινικών κυττάρων και ξένων μοσχευμάτων.

Η ανοσιακή απάντηση διακρίνεται σε 3 φάσεις:

1) **επαγωγική φάση**: περιλαμβάνει την επεξεργασία και παρουσίαση του αντιγόνου από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (*Antigen-Presenting Cells* – APCs), προκειμένου να αναγνωρισθούν από τα T λεμφοκύτταρα

2) **κεντρική φάση**: περιλαμβάνει την ενεργοποίηση, τον πολλαπλασιασμό (κλωνική εξάπλωση) και την διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων σε δραστικά και μνημονικά κύτταρα

3) **δραστική φάση**: χαρακτηρίζεται από την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων και ευαισθητοποιημένων T λεμφοκυττάρων με σκοπό την εξουδετέρωση του αντιγόνου.

Οι διαδικασίες της Θετικής και Αρνητικής Επιλογής στο Θύμο

Το ρεπερτόριο των άωρων T λεμφοκυττάρων αποτελείται από κύτταρα, οι υποδοχείς των οποίων μπορούν να αναγνωρίζουν οποιοδήποτε αντιγονικό πεπτίδιο («ίδιο» ή ξένο), το οποίο παρουσιάζεται από οποιοδήποτε MHC μόριο («ίδιο» ή ξένο). Επιπλέον, εκφράζονται υποδοχείς, οι οποίοι δεν αναγνωρίζουν κανένα σύμπλεγμα πεπτιδίου-MHC μορίου. Όμως είναι γνωστό, ότι σε κάθε άτομο τα μόνα χρήσιμα T κύτταρα είναι εκείνα που αναγνωρίζουν ξένα πεπτίδια, που παρουσιάζονται από «ίδια» MHC μόρια, δηλαδή τα MHC μόρια του ατόμου. Επίσης σε κάθε άτομο, τα T κύτταρα τα οποία αναγνωρίζουν τα πανταχού παρόντα «ίδια» αντιγόνα είναι δυνητικά επικίνδυνα, αφού μια τέτοια αναγνώριση μπορεί να πυροδοτήσει αντιδράσεις αυτοανοσίας. Επομένως οι διαδικασίες επιλογής, που λαμβάνουν χώρα στο θύμο έχουν ως σκοπό να εξασφαλίσουν την ωρίμανση μόνο των χρήσιμων για τον οργανισμό T κυττάρων και ο μηχανισμός αυτός αποτελεί τη βάση του φαινομένου του MHC περιορισμού.

Θετική επιλογή (*Positive selection*) είναι η διαδικασία εκείνη με την οποία επιβιώνουν μόνο τα θυμocyτταρα εκείνα, των οποίων οι T κυτταρικοί υποδοχείς (*TcRs* - *T cell Receptors*) συνδέονται με συμπλέγματα: «ίδιο» πεπτίδιο-«ίδιο» MHC. Έτσι με τη διαδικασία αυτή εξασφαλίζεται ότι τα ώριμα T κύτταρα που θα εξέλθουν στην περιφέρεια έχουν MHC περιορισμό. Επιπλέον, η θετική επιλογή εξασφαλίζει ότι τα CD8+ και CD4+ T κύτταρα αναγνωρίζουν πεπτίδια σε σχέση με MHC τάξης I και II αντίστοιχα, και ακόμη καθορίζει τη λειτουργία των κυττάρων αυτών, δηλαδή τα CD4+ κύτταρα γίνονται κύτταρα που εκκρίνουν κυτταροκίνες ενώ τα CD8+ γίνονται δραστικά κυτταροτοξικά κύτταρα

Αρνητική επιλογή (*Negative selection*) είναι η διαδικασία εκείνη με την οποία απαλείφονται με απόπτωση τα θυμocyτταρα εκείνα, των οποίων οι TcRs συνδέονται με ισχυρή δύναμη χημικής συγγένειας (*high avidity*) με «ίδια» αντιγονικά πεπτίδια συνδεδεμένα με «ίδια» MHC μόρια.

Το τελικό αποτέλεσμα της θετικής και αρνητικής επιλογής είναι ότι το ρεπερτόριο των ώριμων T κυττάρων που εγκαταλείπουν το θύμο έχουν **MHC-περιορισμό** και ανοχή στα «ίδια» αντιγόνα δηλ. **αυτοανοχή**.

Επεξεργασία και παρουσίαση του αντιγόνου

Η αναγνώριση του ξένου αντιγόνου από τα T

λεμφοκύτταρα απαιτεί μια σειρά μεταβολικών φαινομένων, ώστε οι αντιγονικές πρωτεΐνες που είναι συνήθως ευμεγέθη και πολύπλοκα μόρια, να διασπασθούν σε μικρά πεπτίδια. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται **επεξεργασία** του αντιγόνου. Τα πρωτεϊνικά αντιγόνα υφίστανται επεξεργασία με σκοπό να αποκαλυφθούν οι ανοσογόνοι επίτοποι και να αποκτήσουν το κατάλληλο μέγεθος που τους επιτρέπει να συνδεθούν στη σχισμοειδή θήκη των MHC μορίων. Τα παραγόμενα πεπτίδια συνδέονται με τα MHC τάξης I ή II μόρια στο εσωτερικό του κυττάρου και στη συνέχεια το σύμπλεγμα MHC-πεπτίδιο μεταφέρεται στην επιφάνεια του κυττάρου προς **παρουσίαση** στα **T λεμφοκύτταρα** και **αναγνώριση** μέσω του ειδικού T κυτταρικού υποδοχέα.

Η επεξεργασία και παρουσίαση του αντιγόνου παίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της ανοσιακής απάντησης και τη διάκριση του «ιδίου» από το ξένο. Ο τρόπος εισόδου ενός αντιγόνου στο κύτταρο καθορίζει και την οδό επεξεργασίας και παρουσιάσής του.

Γενικώς ισχύει ότι:

α) Τα **ενδογενή αντιγόνα** δηλαδή αυτά που συντίθεται εντός του κυττάρου (ιικές, βακτηριακές, νεοπλασματικές ή και φυσιολογικές πρωτεΐνες του κυττάρου) υφίστανται επεξεργασία στο κυτταρόπλασμα, **συνδέονται με MHC τάξης I μόρια** και **παρουσιάζονται στα CD8+ T λεμφοκύτταρα** (κυρίως T κυτταροτοξικά – *CTLs*).

β) Τα **εξωγενή αντιγόνα** δηλαδή αυτά που εισέρχονται στο κύτταρο με φαγοκυττάρωση ή ενδοκύτωση (πρωτεΐνες εξωκυτταρίων μικροβίων, παρασίτων ή μυκήτων), υφίστανται επεξεργασία στα διαμερίσματα ενδοσωμάτων/λυσωσωμάτων, **συνδέονται με MHC τάξης II μόρια** και **παρουσιάζονται στα CD4+ T λεμφοκύτταρα** (κυρίως T βοηθητικά- *T helper*).

Κυτταρική ανοσοαπάντηση

α) Ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων

Η ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων πυροδοτείται από την αναγνώριση του αντιγόνου που παρουσιάζεται μέσα στη θήκη των MHC μορίων από τον T κυτταρικό υποδοχέα (τριμοριακό σύμπλεγμα). Πρωτεϊνικά αντιγόνα, τα οποία διέρχονται τους επιθηλιακούς φραγμούς συλλαμβάνονται από ώριμα δενδριτικά κύτταρα και οδηγούνται στους λεμφοαδένες. Ταυτόχρονα, αντιγόνα που εισέρχονται μέσω της κυκλοφορίας συλλαμβάνονται από δενδριτικά κύτταρα στο αίμα και τους λεμφοαδένες. Εφόσον τα αντιγόνα αυτά συνδέονται με *PAMPs*, γίνεται διασύν-

δεση με τους *PRRs* (π.χ. *Toll-like Receptors – TLRs*) στην επιφάνεια των δενδριτικών κυττάρων, με αποτέλεσμα την ενεργοποίησή τους και την επαγωγή έκφρασης συνδιεγερτικών μορίων (όπως το B7) στην επιφάνειά τους. Δενδριτικά κύτταρα, τα οποία έχουν έλθει σε επαφή με παθογόνα και έχουν φαγοκυττάρωση τα αντιγόνα τους αρχίζουν να ωριμάζουν και μεταναστεύουν στις T κυτταρικές περιοχές των δευτερογενών λεμφικών οργάνων, όπου παρουσιάζουν το αντιγόνο σε συνδυασμό με MHC μόρια στα παρθένα (*naive*) T κύτταρα. Όταν ένα παρθένο T κύτταρο με ειδικότητα για συγκεκριμένο αντιγόνο το αναγνωρίσει, υπό τη μορφή του τριμοριακού συμπλέγματος (“**πρώτο μήνυμα**”) και λάβει και το “**δεύτερο μήνυμα**” μέσω της αλληλοεπίδρασης των συνδιεγερτικών μορίων (διασύνδεση του B7 στην επιφάνεια των δενδριτικών κυττάρων με το CD28 στην επιφάνεια των T κυττάρων) ενεργοποιείται και επάγεται η παραγωγή κυτταροκινών και υποδοχέων τους. Η IL-2 που παράγεται από τα ενεργοποιημένα T κύτταρα έχει αυτοκρινή δράση και οδηγεί σε κλωνική εξάπλωση αντιγόνο-ειδικών κλώνων. Ταυτόχρονα η IL-2 που παράγεται από τα T κύτταρα αλλά και από τα APCs διεγείρει τη διαφοροποίηση των T κυττάρων σε δραστικά και μνημονικά T κύτταρα.

Τα παραγόμενα δραστικά κύτταρα εγκαταλείπουν τους λεμφοαδένες και μέσω της κυκλοφορίας φθάνουν στο σημείο της λοίμωξης ή της φλεγμονής, όπου συναντούν το αντιγόνο για το οποίο είναι ειδικά και αντιδρούν με αυτό, με τελικό σκοπό την εξουδετέρωση του. Τα δραστικά CD4+ T βοηθητικά (Th) κύτταρα εκφράζουν μεμβρανικά μόρια και παράγουν κυτταροκίνες, τα οποία επάγουν την φαγοκυττάρωση των παθογόνων από τα μακροφάγα. Ορισμένα CD4+ Th κύτταρα παραμένουν στους λεμφοαδένες και παρέχουν βοήθεια στα B λεμφοκύτταρα, προκειμένου αυτά να διαφοροποιηθούν σε κύτταρα που παράγουν ειδικά αντισώματα. Τα δραστικά CD8+ T κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα (*CTLs*) φονεύουν μολυσμένα κύτταρα και κύτταρα όγκων, τα οποία εκφράζουν αντιγόνα μέσα στη θήκη των MHC τάξης I μορίων. Τα μνημονικά T κύτταρα είναι ένας πληθυσμός T κυττάρων ειδικών για το αντιγόνο, τα οποία έχουν την δυνατότητα να αντιδρούν ταχέως σε μια νέα επαφή με το ειδικό αντιγόνο και να διαφοροποιούνται σε δραστικά κύτταρα, χωρίς να είναι απαραίτητο το συνδιεγερτικό “δεύτερο μήνυμα”. Τα T μνημονικά κύτταρα παραμένουν για πολλά χρόνια μετά την αρχική λοίμωξη, μέσω της δράσης των κυτταροκινών IL-7 και IL-15.

Μετά την εξουδετέρωση του αντιγόνου από τα δραστικά κύτταρα, οι T κυτταρικές απαντήσεις εξα-

σθενούν, προκειμένου το ανοσιακό σύστημα να επανέλθει σε κατάσταση ηρεμίας (ομοιόσταση). Υπολογίζεται ότι περισσότερο από το 95% των αντιγονο-ειδικών CD8+ T κυττάρων πεθαίνουν με απόπτωση, λόγω έλλειψης ερεθισμάτων, τα οποία φυσιολογικά παρέχονται από το αντιγόνο και τις κυτταροκίνες που παράγονται κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους απάντησης.

β) Δραστικοί μηχανισμοί της κυτταρικής ανοσοαπάντησης

Οι δραστικοί μηχανισμοί αλλά και το είδος των κυττάρων που συμμετέχουν σε αυτούς εξαρτάται από το είδος και την εντόπιση των παθογόνων.

Η κυτταρική ανοσοαπάντηση έναντι μικροβίων που παραμένουν εντός των φαγοσωμάτων των φαγοκυττάρων, (δεδομένου ότι διέφυγαν από τους μηχανισμούς της φυσικής ανοσπάντησης), διαμεσολαβείται από τα δραστικά **CD4+ Th1 κύτταρα**, τα οποία αναγνωρίζουν μικροβιακά αντιγόνα και ενεργοποιούν τα φαγοκύτταρα, ώστε να καταστρέψουν τους φαγοκυτταρωθέντες μικροοργανισμούς. Η ενεργοποίηση των φαγοκυττάρων από τα Th1 κύτταρα, μέσω παραγωγής IFN- γ και διασύνδεσης CD40L-CD40, διεγείρει επίσης την φλεγμονή αλλά και την αποκατάσταση των κατεστραμμένων ιστών. Η συνεργασία αυτή μεταξύ T λεμφοκυττάρων και φαγοκυττάρων αντικατοπτρίζει τη σύνδεση φυσικής και επίκτητης ανοσίας, κυρίως μέσω της έκκρισης κυτταροκινών.

Η T κυτταροεξαρτώμενη ενεργοποίηση των μακροφάγων και η επακόλουθη φλεγμονή οδηγούν σε ιστική καταστροφή. Η αντίδραση αυτή ονομάζεται **επιβραδυνόμενου τύπου υπερευαισθησία** (*delayed-type hypersensitivity*) και σχετίζεται με την ιστοπαθολογία της λοίμωξης αλλά και των αυτοανόσων νοσημάτων.

Η επίκτητη ανοσοαπάντηση έναντι εξωκυτταρίων αντιγόνων (π.χ. έλμινθες, αλλεργιογόνα) διαμεσολαβείται από τα **CD4+ Th2 κύτταρα**, τα οποία όταν ενεργοποιηθούν παράγουν IL-4 και IL-5 και IL-13. Οι IL-4 και IL-13 προάγουν την ιστοτυπική μεταστροφή και την παραγωγή IgE αντισωμάτων, τα οποία συνδεδεμένα στους έλμινθες διευκολύνουν την φαγοκυττάρωσή τους (οψωνίνες) και επιπλέον προκαλούν αποκοκκίωση των ηωσινοφίλων και φλεγμονή. Η IL-5 ενεργοποιεί άμεσα τα ηωσινόφιλα ώστε να απελευθερώσουν το περιεχόμενο των κοκκίων τους, το οποίο καταστρέφει το περιβλημά των ελμίνθων αλλά και τους ιστούς του ξενιστή.

Τα **CD4+ Th17 κύτταρα**, τα οποία χαρακτηρί-

ζονται από την έκκριση IL-17 και την επαγωγή φλεγμονώδους αντίδρασης πλούσιας σε ουδετερόφιλα, πιθανόν συμμετέχουν στην άμυνα έναντι ορισμένων παθογόνων και προκαλούν ιστική καταστροφή σε αυτοάνοσα νοσήματα.

Η επίκτητη ανοσοαπάντηση έναντι παθογόνων που μολύνουν και πολλαπλασιάζονται στο κυτταρόπλασμα διαφόρων τύπων κυττάρων (π.χ. ιικά αντιγόνα) διαμεσολαβείται από τα **CD8+ κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα (CTLs)**, τα οποία καταστρέφουν τα μολυσμένα κύτταρα και εκκρίνουν τις εστίες της λοίμωξης. Η μέσω CTLs κυτταροτοξικότητα γίνεται κυρίως μέσω της εξωκύτωσης των κοκκίων, τα οποία απελευθερώνουν περφορίνη και κοκκοένζυμα (*granzymes*). Τα κοκκοένζυμα εισέρχονται στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων-στόχων, με την βοήθεια της περφορίνης, και επάγουν τους μηχανισμούς της απόπτωσης. Τα ενεργοποιημένα CTLs εκφράζουν επίσης τον FasL, ο οποίος συνδεδεμένος με τον Fas στην επιφάνεια των κυττάρων-στόχων επάγει την απόπτωσή τους.

Η φυσική ανοσία έχει επίσης κυτταρικό σκέλος που αντιπροσωπεύεται κυρίως από τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα (NK), τα οποία συμβάλλουν στην άμυνα έναντι ιών και ενδοκυτταρίων μικροβίων.

Χυμική ανοσοαπάντηση

α) Ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων

Η χυμική ανοσοαπάντηση ξεκινά με την αναγνώριση του αντιγόνου από τα ειδικά γι' αυτό B λεμφοκύτταρα, που λαμβάνει χώρα στα περιφερικά λεμφικά όργανα. Το αντιγόνο συνδέεται στους μεμβρανικούς υποδοχείς IgM και IgD των παρθένων B κυττάρων και τα ενεργοποιεί. Η ενεργοποίηση των B κυττάρων οδηγεί στον πολλαπλασιασμό (κλωνική εξάπλωση) και στην διαφοροποίησή τους αφενός σε **πλάσματοκύτταρα** (που εκκρίνουν αντισώματα δηλ. ανοσοσφαιρίνες) και αφετέρου σε **μνημονικά B κύτταρα**, τα οποία ζουν για πολλά χρόνια και απαντούν ταχέως σε κάθε επακόλουθη επαφή με το ίδιο αντιγόνο. Ορισμένα πλάσματοκύτταρα μεταναστεύουν από τα περιφερικά λεμφικά όργανα στον μυελό των οστών, όπου ζουν για χρόνια και παράγουν χαμηλά επίπεδα αντισωμάτων, τα οποία παρέχουν άμεση προστασία από τα εισβάλλοντα παθογόνα, που αναγνωρίζονται από αυτά. Άλλα B κύτταρα αρχίζουν να παράγουν άλλες τάξεις ανοσοσφαιρινών (εκτός των IgM και IgD) και το φαινόμενο αυτό ονομάζεται μεταστροφή ιστούπου της βαρειάς αλυσίδας των ανο-

σοσφαιρινών. Επιπλέον, επιλέγονται και πολλαπλασιάζονται επιλεκτικά τα ενεργοποιημένα εκείνα Β λεμφοκύτταρα, που συνδέουν το αντιγόνο με μεγαλύτερη χημική συγγένεια και το φαινόμενο αυτό ονομάζεται ωρίμανση χημικής συγγένειας (*affinity maturation*).

Οι αντισωματικές απαντήσεις έναντι πρωτεϊνικών αντιγόνων απαιτούν την βοήθεια των CD4⁺ Th κυττάρων, τα οποία αναγνωρίζουν επίσης το αντιγόνο (**θυμοεξαρτώμενα αντιγόνα**). Αντίθετα, οι αντισωματικές απαντήσεις έναντι αντιγόνων με επαναλαμβανόμενες δομές (πολυσακχαρίτες, λιπίδια) δεν απαιτούν βοήθεια από τα CD4⁺ Th κύτταρα (**θυμοανεξάρτητα αντιγόνα**). Τα ενεργοποιημένα Th κύτταρα εκφράζουν μεμβρανικές πρωτεΐνες (CD40L) και κυτταροκίνες. Η διασύνδεση του CD40L με το CD40 στην επιφάνεια των Β κυττάρων καθώς και των κυτταροκινών με τους συνδέτες τους διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των Β κυττάρων. Μεταστροφή ιστού της βαρειάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών και ωρίμανση χημικής συγγένειας λαμβάνουν χώρα μόνο στις θυμοεξαρτώμενες ανοσοαπάντησεις έναντι πρωτεϊνικών αντιγόνων.

Η πρωτογενής χυμική ανοσοαπάντηση οφείλεται στην ενεργοποίηση παρθένων Β κυττάρων, τα οποία δεν έχουν διεγερθεί προηγουμένως, ενώ η δευτερογενής προκύπτει από τη διέγερση κλώνων μνημονικών κυττάρων. Ως εκ τούτου, η δευτερογενής ανοσοαπάντηση αναπτύσσεται ταχύτερα και παράγονται μεγαλύτερες ποσότητες αντισωμάτων. Επίσης, επαναλαμβανόμενη έκθεση σε πρωτεϊνικά αντιγόνα αυξάνει την ισοτυπική μεταστροφή και την ωρίμανση χημικής συγγένειας.

β) Δραστικοί μηχανισμοί της χυμικής ανοσοαπάντησης

Η χυμική ανοσία διαμεσολαβείται από τα **κυκλοφορούντα αντισώματα (ανοσοσφαιρίνες)**, τα οποία παράγονται από βραχύβια ή μακρόβια πλασματοκύτταρα, που προέρχονται από την ενεργοποίηση παρθένων ή μνημονικών Β λεμφοκυττάρων. Τα αντισώματα είναι διαλυτές γλυκοπρωτεΐνες, οι οποίες συνδέονται με αντιγόνα ευρισκόμενα στο αίμα, στα ιστικά υγρά ή στις κυτταρικές μεμβράνες, με σκοπό την εξουδετέρωση των ειδικών αντιγόνων ή των μικροοργανισμών που φέρουν τα αντιγόνα αυτά. Όλες οι τάξεις των ανοσοσφαιρινών (με εξαίρεση την IgD) έχουν διπλή λειτουργία: αναγνωρίζουν και συνδέουν το ειδικό αντιγόνο και στη συνέχεια επάγουν την θανάτωση των μικροοργανισμών ή την απο-

μάκρυνση των σχηματιζομένων ανοσοσυμπλεγμάτων, μέσω ενεργοποίησης των δραστικών μηχανισμών.

Οι κύριες δραστικές λειτουργίες των αντισωμάτων είναι οι εξής:

α) **Εξουδετέρωση μικροβίων και τοξινών:** τα αντισώματα συνδεόμενα με μικροβιακές δομές παρεμποδίζουν την αλληλοεπίδραση των μικροβίων με κυτταρικούς υποδοχείς και κατ' επέκταση την μόλυνση των κυττάρων του ξενιστή. Ένας άλλος μηχανισμός είναι η αναστολή της εξάπλωσης των μικροβίων από ένα μολυσμένο κύτταρο σε γειτονικά μη μολυσμένα κύτταρα. Επιπλέον, τα αντισώματα εμποδίζουν την σύνδεση των τοξινών στα κύτταρα με τελικό αποτέλεσμα την αναστολή της παθολογικής τους δράσης. Τα εξουδετερωτικά αντισώματα στο αίμα και στις εκκρίσεις των βλεννογόνων μπορεί να ανήκουν σε οποιαδήποτε τάξη ανοσοσφαιρινών, αν και στην κυκλοφορία επικρατεί ο IgG ισότυπος ενώ στους βλεννογόνους ο IgA ισότυπος. Η εξουδετέρωση είναι η μόνη λειτουργία των αντισωμάτων, που επιτυγχάνεται μόνο μέσω διασύνδεσης με το αντιγόνο και δεν απαιτεί συμμετοχή της σταθερής περιοχής των ανοσοσφαιρινών.

β) **Φαγοκυττάρωση μικροβίων που έχουν καλυφθεί με αντίσωμα (οψωνίωση),** μέσω διασύνδεσης του Fc τμήματος του αντισώματος με τον Fc υποδοχέα των φαγοκυττάρων. Η διασύνδεση αυτή μεταφέρει μηνύματα, τα οποία διεγείρουν τη μικροβιοκτόνο δράση των φαγοκυττάρων.

γ) **Αντισωματοεξαρτώμενη μέσω κυττάρων κυτταροτοξικότητα (Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity – ADCC):** NK κύτταρα και άλλα λευκοκύτταρα συνδέονται, μέσω του Fc υποδοχέα τους, σε μολυσμένα κύτταρα επικαλυμμένα με IgG αντίσωμα και τα καταστρέφουν. Παρομοίως, τα ηωσινόφιλα μπορούν να καταστρέψουν παράσιτα (έλμινθες), τα οποία έχουν καλυφθεί από IgG ή IgA αντισώματα, ενώ τα μαστοκύτταρα καταστρέφουν έλμινθες συνδεδεμένους με IgE αντίσωμα.

δ) **Ενεργοποίηση του συμπληρώματος.** Τα ανοσοσυμπλέγματα (με IgG και IgM ανοσοσφαιρίνη) ενεργοποιούν την κλασική οδό του συμπληρώματος (*Complement-C*) με τα εξής επακόλουθα: α) άμεση λύση των μικροβίων μέσω σχηματισμού του MAC (*Membrane Attack Complex*), β) οψωνιοποίηση, κυρίως μέσω διασύνδεσης με τον παράγοντα C3b, και επακόλουθη φαγοκυττάρωση, γ) επαγωγή φλεγμονής μέσω των παραγομένων αναφυλατοξινών (C3a & C5a), δ) διαλυτοποίηση και κάθαρση των ανοσοσυμπλεγμάτων και ε) περαιτέρω ενίσχυση της χυμικής ανοσοαπάντησης.

Ρύθμιση της ανοσιακής απάντησης

Η φύση της ανοσιακής απάντησης (ποιοτικά και ποσοτικά) καθορίζεται από πολλούς παράγοντες όπως η φύση, η δόση και η οδός χορήγησης του αντιγόνου, τα APCs, το γενετικό υπόστρωμα του ατόμου και τυχόν προηγούμενη έκθεση στο ίδιο αντιγόνο.

Η ανοσοαπάντηση, όπως όλα τα βιολογικά συστήματα, υπόκειται σε ρυθμιστικούς μηχανισμούς, οι οποίοι αποσκοπούν στην επαναφορά του ανοσιακού συστήματος σε κατάσταση ηρεμίας, όταν η απαντητικότητα στο αντιγόνο που την προκάλεσε δεν είναι πλέον επιθυμητή (**ομοιόσταση**).

Μολονότι έχουν περιγραφεί πολλοί ρυθμιστικοί μηχανισμοί με σκοπό τον τερματισμό της φυσιολογικής ανοσοαπάντησης, η απόπτωση φαίνεται ότι είναι ο κύριος μηχανισμός για την καταστολή τόσο της χυμικής όσο και της κυτταρικής ανοσοαπάντησης. Άλλοι ρυθμιστικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν: α) τα αντισώματα μέσω του **δικτύου ιδιοτύπων-αντι-ιδιοτύπων** και του σχηματισμού ανοσοσυμπλεγμάτων, β) τα **ρυθμι-**

στικά κύτταρα (*Tregs*), τα οποία μπορούν να καταστείλουν την ανοσοαπάντηση μέσω παραγωγής κατασταλτικών κυτταροκινών (IL-10, TGF-β) και γ) το **νευροενδοκρινικό σύστημα** (ιδιαίτερα τα κορτικοστεροειδή καταστέλλουν τις Th1 απαντήσεις και την ενεργοποίηση των μακροφάγων). Τέλος, **γενετικοί παράγοντες** που περιλαμβάνουν γονίδια εντός ή εκτός της MHC περιοχής επηρεάζουν το επίπεδο της ανοσιακής απάντησης και την ευαισθησία στις λοιμώξεις.

Βιβλιογραφία

1. *Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 6th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007.*
2. *Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I. Immunology. 7th ed Mosby Elsevier, 2006.*
3. *Kindt T, Osborne BA, Goldsby RA. Kuby's Immunology. 6th ed W.H. Freeman & Company, 2006.*
4. *Murphy KM. Janeway's Immunobiology. 8th ed Garland Science 2011.*
5. *Παυλάτου Μ. Ανοσολογία, 4^η εκδ. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 2005.*

Πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες

Μ.Γ. Κανάριου

ανοσία 2011; 7, 2: 117 – 121

Οι ανοσοανεπάρκειες διακρίνονται σε πρωτοπαθείς (ΠΑΑ) και δευτεροπαθείς. Οι ΠΑΑ οφείλονται σε γενετική, ενδογενή διαταραχή με συνέπεια απουσία ή δυσλειτουργία μιας ή περισσότερων ανοσιακών παραμέτρων και αποτέλεσμα τη μειονεκτική ή λανθασμένη ανοσοαπάντηση. Οι δευτεροπαθείς είναι αποτέλεσμα άλλου νοσήματος, ιατρογενούς παρέμβασης ή εξωγενών φυσικών καταστάσεων. Με βάση το πάσχον σκέλος του ανοσοποιητικού συστήματος, κατατάσσονται σε αυτές στις οποίες εμπλέκονται μηχανισμοί της μη-ειδικής (π.χ. φαγοκύτταρα, συμπλήρωμα) και σ' εκείνες της ειδικής (χυμικής, κυτταρικής) ανοσίας.

Οι Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες (ΠΑΑ) παίζουν το ρόλο των "in vivo" πειραμάτων της φύσης που συμβάλλουν στη γνώση των στοιχείων και μηχανισμών του ανοσιακού συστήματος ώστε να ανέχεται και αντιμετωπίζει το περιβάλλον, ενώ διατηρεί την ακεραιότητα του εαυτού του. Σήμερα, ο παλιός ορισμός των Πρωτοπαθών Ανοσοανεπάρκειών που αφορούσε σε σπάνια ενδογενή ελλείμματα που οδηγούν σε πολλαπλές, υποτροπιάζουσες, ευκαιριακές και θανατηφόρες λοιμώξεις στη νηπιακή ηλικία έχει αναθεωρηθεί. Η Πρωτοπαθής Ανοσοανεπάρκεια είναι πολύ συχνότερη και θεωρείται η νόσος λόγω αδυναμίας του ανοσιακού συστήματος να επιτύχει, μέσω αυτοπεριοριζόμενων μηχανισμών, την άμυνα του ξενιστή έναντι ουσιών του περιβάλλοντος (λοιμώξεων ή όχι), με παράλληλη διατήρηση της ανοχής στα δικά του στοιχεία. Με τις σημερινές γνώσεις, αναγνωρίζεται ότι οι ΠΑΑ μπορεί να είναι αιτία αυτοανόσων, αλλεργικών ή κακοήθων νοσημάτων, πιθανότατα δε πολλά από τα ιδιοπαθή σύνδρομα αντα-

νακλούν μη αναγνωρισμένες μορφές ΠΑΑ. Η μελέτη τους συμβάλλει ακριβέστερη διάγνωση και αιτιολογική θεραπεία των ανοσολογικών νοσημάτων, ενώ παράλληλα οδηγεί στην ανάπτυξη σημαντικών σύγχρονων, στοχευμένων βιοθεραπειών, όπως η θεραπεία με γ-σφαιρίνη, βιολογικούς παράγοντες, μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, γονιδιακή θεραπεία.

Μετά τη δειλή και μάλλον βραδεία πορεία της έρευνας για τρεις και πλέον δεκαετίες από το 1952 με την πρώτη δημοσιευθείσα περίπτωση ανθρώπινης Πρωτοπαθούς Ανοσοανεπάρκειας, τα τελευταία 25 χρόνια οι ΠΑΑ εξελίσσονται σε ένα από τους βασικούς επιστημονικούς και ιατρικούς τομείς, με μεγάλες προοπτικές ανάπτυξης. Αποτελούν ένα από τα σημαντικότερα κεφάλαια της Κλινικής Ανοσολογίας. Είναι συνυφασμένες με την κλινική εκδήλωση ασυνήθιστων, συχνών, υποτροπιάζουσών, βαρειών, μη ανταποκρινομένων στη θεραπεία λοιμώξεων, αλλά συχνά μπορεί να είναι η αιτία αυτοανόσων, αλλεργικών ή κακοήθων νοσημάτων. Έχουν μεγάλη ετερογένεια ως προς την αιτιοπαθογένεια και την γενετική διαταραχή, αλλά και μεγάλη ποικιλομορφία όσον αφορά στην κλινική εικόνα και τη βαρύτητα των εκδηλώσεων. Εκδηλώνονται συχνότερα στην παιδική ηλικία, σε αντίθεση με τις δευτεροπαθείς που απαντώνται συνηθέστερα στην ενήλικη ζωή.

Οι ΠΑΑ είναι σπάνια νοσήματα με μια συχνότητα 1:2.000 γεννήσεις. Σε πρόσφατη δημοσίευση ο επιπολασμός τους υπολογίζεται σε 1/1200 άτομα, όμως υπάρχουν αρκετά στοιχεία που μας αποδεικνύουν ότι είναι συχνότερες από ότι θεωρούνταν στο παρελθόν και διαφέρουν αναλόγως του έθνους,

των χωρών και βεβαίως υπάρχει διαφορετική συχνότητα ανά νόσημα.

Σήμερα, έχουν αναγνωρισθεί περισσότερες από 200 ΠΑΑ και ο κατάλογος τους αυξάνει. Η ταξινόμηση τους εμφανίζει σημαντικές ιδιαιτερότητες. Η λειτουργικότερη κατηγοριοποίηση τους βασίζεται στο διαταραγμένο ανοσιακό μηχανισμό ή ελλειμματικό σκέλος. Οι ομάδες αυτές μπορεί να επικαλύπτονται ως ένα βαθμό, αλλά ο διαχωρισμός τους γίνεται για καλύτερη κατανόηση ή ακόμη πρακτικούς και ιστορικούς λόγους. Η ταξινόμησή τους κατά WHO/IUIS υφίσταται περιοδικές αναθεωρήσεις και προσθήκες τροποποιείται δε με βάση τα προστιθέμενα νέα επιστημονικά δεδομένα και ερευνητικά αποτελέσματα. Αναλόγως το ποια παράμετρος απουσιάζει και ποιο μονοπάτι υπολειτουργεί, από το 2005, ταξινομούνται σε 8 ομάδες με υποκατηγορίες στην κάθε μια από τις οποίες περιλαμβάνονται αρκετές ανεπάρκειες. Μερικές ΠΑΑ εκδηλώνονται ως σύνδρομα ανοσοδιαταραχής ή αυτοφλεγμονώδη νοσήματα (Πίν. 1). Η ομάδα των αντισωματικών ανεπαρκειών είναι η πιο συχνή ΠΑΑ και αντιστοιχεί στα 2/3 αυτών, ενώ η ανεπάρκεια συμπληρώματος αντιστοιχεί σε ποσοστό <1%. Οι διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας και των φαγοκυττάρων συνθέτουν το 20-30% των ΠΑΑ.

Πίνακας 1. Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες (ταξινόμηση, IUIS, Notarangelo et al, 2009)

- Συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες T- και B- κυττάρων
- Αντισωματικές ανεπάρκειες (πρωταρχικώς)
- Σαφώς καθοριζόμενα σύνδρομα ΠΑΑ
- Νοσήματα ανοσιακής δυσλειτουργίας/δυσρυθμίας
- Συγγενή ελλείμματα των φαγοκυττάρων (ως προς τον αριθμό, ή/και τη λειτουργία)
- Ελλείμματα της φυσικής/έμφυτης ανοσίας
- Αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές
- Ανεπάρκειες συμπληρώματος

Η υποψία για την ύπαρξη ανοσοανεπάρκειας τίθεται όταν ο κλινικός ιατρός συναντά «προειδοποιητικά» κλινικά συμπτώματα και σημεία τα οποία θα πρέπει να αναγνωρίσει ως τέτοια (Πίν. 2). Υπάρχουν δε χαρακτηριστικά από το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, τα οποία αυξάνουν την πιθανότητα υποκείμενης ανοσοανεπάρκειας (Πίν. 3). Ακόμη, πολύ σημαντικό είναι να καθοριστεί ο χρόνος-ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων. Οι διαταραχές της παραγωγής αντισωμάτων εκδηλώνονται μετά τους 6 μήνες ζωής, ηλικία κατά την οποία μειώνονται-εξαφανίζονται τα μητρικά αντισώματα που είχαν περάσει μέσω της ομφαλοπλακουντιακής κυκλοφορίας. Από την άλλη πλευρά, οι Βαρειές Συνδυασμένες Ανοσοανεπάρκει-

Πίνακας 2. Κλινικά στοιχεία από το ιστορικό σε ασθενείς με πιθανή ανοσοανεπάρκεια

Ατομικό ιστορικό

Λοιμώξεις

βαρείς (π.χ. μηνιγγίτιδα, οστεομυελίτιδα)
υποτροπιάζουσες

με πολλαπλές εντοπίσεις

με επιπλοκές

με παρατεταμένη διάρκεια

με πτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία

με σοβαρές επιπλοκές-αποστήματα

ευκαιριακοί

με επιπλοκή/λοίμωξη (π.χ. τοπική φλεγμονή από BCG)

βαρεία ή/και επίμονη

βαρύ ανθεκτικό ή κορτικοεξαρτώμενο

Λοιμογόνοι παράγοντες

Εμβολιασμοί

Δερματίτιδα/Εκζεμα

Βρογχικό Άσθμα

ΧΑΠ, Βρογχεκτασίες

Αυτοάνοσες εκδηλώσεις

Καθυστέρηση ψυχοσωματικής ανάπτυξης

Δυσμορφία, Μικροκεφαλία

Χρόνια διάρροια

Καθυστερημένη απόπτωση ομφάλιου λώρου, πέραν των 2 εβδομάδων

κυτταροπενίες, αγγείτιδες

Οικογενειακό ιστορικό

Νεογνικός/Βρεφικός θάνατος αγνώστου αιτιολογίας ή λόγω ανοσοανεπάρκειας

Συγγένεια γονέων

Λοιμώξεις στο οικογενειακό περιβάλλον (HIV)

Αυτοάνοσα νοσήματα, ιδιαιτέρως ΣΕΛ

Λέμφωμα

Πίνακας 3. Κλινικά σημεία και συμπτώματα σε ασθενείς με πιθανή ανοσοανεπάρκεια

- Σωματοαναπτυξιακά χαρακτηριστικά: δυστροφία, δυσμορφία, μικροκεφαλία, ιδιάζον προσωπείο
- Άκρα: νύχια, πληκτροδακτυλία, ωχρότης
- Στοματοφάρυγγας: επίμονη ουλίτιδα / ουλοστοματίτιδα, περιοδοντίτιδα, καθυστερημένη ανατολή νεογιλών οδόντων.
- Καρδιαγγειακό: συγγενής καρδιοπάθεια
- Αναπνευστικό: χρόνια πνευμονοπάθεια, βρογχεκτασίες, πνευματοκήλες
- Γαστρεντερικό: ηπατοσπληνομεγαλία, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
- Λεμφικός ιστός (αμυγδαλές, λεμφαδένες, θύμος): απουσία ή εκσεσημασμένη ανάπτυξη με λεμφαδενοπάθεια, θύμωμα
- Δέρμα-τρίχες: έκζεμα, πετέχειες, ουλές, κοκκιώματα, αγγειοοίδημα, αλφισμός, αλωπεκία, διαταραχές μελάγχρωσης, βαρείες δερματικές λοιμώξεις, ανώμαλες τρίχες
- Οφθαλμοί: ανωμαλίες αμφιβληστροειδούς, τηλαγγειεκτασίες
- Σκελετικές ανωμαλίες
- Νευρικό σύστημα: αταξία

ες (ΒΣΑΠ) εμφανίζονται στη νεογνική και την πρώτη βρεφική ηλικία και το Σύνδρομο του Νωθρού Λευκοκυττάρου (Leucocyte Adhesion Deficiency - LAD) προκαλεί καθυστέρηση στην απόπτωση του ομφάλιου λώρου πέρα από τις 2 εβδομάδες. Η Κοινή Ποικίλη Ανοσοανεπάρκεια (Common Variable Immunodeficiency – CVID), μια από τις συχνότερες ΠΑΑ, δεν έχει ηλικία προτίμησης, εμφανίζεται σε μεγαλύτερα παιδιά, εφήβους ή και νεαρούς ενήλικες, με μεγάλο εύρος εκδηλώσεων (λοιμώξεις, αυτοάνοσες κυτταροπενίες, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου ή λέμφωμα). Ο συνδυασμός συμπτωμάτων και σημείων είναι παθολογικός για συγκεκριμένα σύνδρομα και ανοσοανεπάρκειες. Εκτός από το λεπτομερές και σε βάθος ιατρικό ιστορικό απαιτείται ενδελεχής και προσεκτική κλινική εξέταση για την αντικειμενική αξιολόγηση ενός τέτοιου προβλήματος.

Η διερεύνηση και ταυτοποίηση της υποκείμενης ΠΑΑ απαιτεί γνώσεις τόσο τόσο Βασικής όσο και Κλινικής Ανοσολογίας και είναι πολύπλοκη. Υπάρχουν αρκετά δημοσιευμένα πρωτόκολλα για τη διάγνωστική προσπέλαση. Ακολουθεί μια ορθολογική και κατά βήματα προσέγγιση ασθενών με πιθανή ΠΑΑ εστιάζοντας σ εκείνους με συχνές λοιμώξεις.

Ο αρχικός έλεγχος περιλαμβάνει: Γενική Αίματος, Ανοσοσφαιρίνες (IgG, IgA, IgM, IgE), Συμπλήρωμα (CH50, C3, C4) και ειδικότερα στα βρέφη - μικρά νήπια ισοαιμοσυγκολλητίνες. Ο προσδιορισμός του αριθμού των λευκών και του τύπου τους αποκλείει τυχόν ουδετεροπενία ή λεμφοπενία. Η ουδετεροπενία όπως και η λεμφοπενία, μπορεί να είναι ενδείξεις Βα-

ρειάς Ανοσοανεπάρκειας και γι' αυτό το λόγο δικαιολογεί περαιτέρω έλεγχο. Ωστόσο, θα πρέπει να τονισθεί ότι εκσεσημασμένη λευκοκυττάρωση με ουδετεροφιλία παρατηρείται σχεδόν πάντοτε σε περιπτώσεις λειτουργικής ανεπάρκειας των πολυμορφοπυρήνων, όπως στη Χρόνια Κοκκιωματώση Νόσο (ΧΚΝ-CGD) ή στο σύνδρομο ανεπάρκειας των μορίων προσκόλλησης (LAD). Η μορφολογία των λευκοκυττάρων μπορεί να συμβάλλει στη διάγνωση, όπως στο σύνδρομο Chediack-Higashi, στο οποίο τα ουδετερόφιλα έχουν χαρακτηριστικά γιγάντια αζουρόφιλα κοκκία. Η αιμοσφαιρίνη, ο αιματοκρίτης και η μορφολογία των ερυθρών είναι καλοί δείκτες για υποκείμενο χρόνιο νόσημα. Τα αιμοπετάλια είναι ένας ακόμη δείκτης της λειτουργίας του μυελού των οστών, μπορεί δε να είναι μειωμένα σε συγκεκριμένες ανοσοανεπάρκειες όπως το σύνδρομο Wiskott-Aldrich και σε αυτοάνοσα νοσήματα. Η διαπίστωση κυτταροπενίας είναι σημείο «συναγερμού» και απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση και τακτικό επανέλεγχο, αφού η Κοινή Ποικίλη Ανοσοανεπάρκεια μπορεί να προβάλει με αυτοάνοσες κυτταροπενίες. Η ερυθροφαγοκυττάρωση μπορεί να είναι η πρωτοεμφανιζόμενη εκδήλωση μερικών ΠΑΑ.

Ο βασικός έλεγχος της λειτουργίας των Β-κυττάρων αρχικά περιλαμβάνει τον προσδιορισμό των επιπέδων των ανοσοσφαιρινών. Ανάλογα με την κλινική εικόνα και σε συνδυασμό με τους παθογόνους μικροοργανισμούς ο εργαστηριακός έλεγχος επεκτείνεται σε ειδικότερες δοκιμασίες. Για την εκτίμηση της αντισωματικής λειτουργίας, ο ειδικός έλεγχος περιλαμβάνει τον προσδιορισμό των υποομάδων της ανοσοσφαιρίνης G (IgG), τον τίτλο αντισωμάτων έναντι συγκεκριμένων αντιγόνων (ειδική αντισωματική απάντηση) και για τον έλεγχο της IgM στα μικρά νήπια τίτλο ισοαιμοσυγκολλητίνων (αντι-A, αντι-B). Η ειδική αντισωματική απάντηση μπορεί να υπολείπεται ως συνέπεια διαταραχής των Β κυττάρων ή ανεπαρκούς συνδρομής των Τ κυττάρων στη παραγωγή αντισωμάτων. Σε περιπτώσεις με φυσιολογικά επίπεδα ανοσοσφαιρινών, η υπολειπόμενη απάντηση σε πολυσακχαριδικά αντιγόνα μπορεί να οφείλεται σε ανεπάρκεια της υποτάξης IgG₂ ή σε ειδική αντισωματική ανεπάρκεια. Τα υψηλά επίπεδα IgE σε συνδυασμό με την ειδικά συνδεόμενη με τον σταφυλόκοκκο IgE και την ηωσινοφιλία είναι χαρακτηριστική του συνδρόμου Υπερ-IgE. Αξίζει να υπενθυμίσουμε ότι βρέφη στην ηλικία των 6-8 μηνών μπορεί να εμφανίζουν παροδική υπογαμμασφαιριναιμία.

Η κυτταρική ανοσία εκτιμάται με τη μέτρηση των λεμφοκυττάρων και των υποπληθυσμών τους. Επίσης

αυτό επιτυγχάνεται και με την αξιολόγηση των δερματικών δοκιμασιών επιβραδυνομένης υπερευαισθησίας έναντι αντιγόνων τα οποία έχουν ήδη «συστηθεί» στους ασθενείς είτε με τους εμβολιασμούς (τέτανος, παρωτίτιδα, διφθερίτιδα), είτε από το περιβάλλον (τριχόφυτα, candida, πρωτέας).

Η εκτίμηση της φαγοκυτταρικής λειτουργίας, κατ' αρχάς γίνεται με τον προσδιορισμό του αριθμού των λευκοκυττάρων και της μορφολογίας τους. Προκειμένου να διερευνηθεί η φαγοκυτταρική λειτουργία είναι σημαντικό να αξιολογηθεί η χημειοταξία, η φαγοκυττάρωση και η οξειδωτική ικανότητα των ουδετεροφίλων με την δοκιμασία της διυδροροδαμίνης (Dihydro-rhodamine Test – DHR). Το συμπλήρωμα αρχικά εκτιμάται με τη μέτρηση των κλασμάτων C3, C4 και του CH50 (Ολικό Αιμολυτικό Συμπλήρωμα) για την κλασική οδό. Η παρουσία φυσιολογικού CH50 υποθέτει την παρουσία όλων των κλασμάτων του συμπληρώματος. Στις περιπτώσεις στις οποίες τα επίπεδα του CH50 είναι χαμηλά, ο έλεγχος πρέπει να επεκταθεί στα άλλα κλάσματα του συμπληρώματος. Αν αυτά είναι φυσιολογικά και η υποψία για διαταραχή του συμπληρώματος παραμένει ισχυρή, η λειτουργία της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος αξιολογείται με την μέτρηση του AH50 (κλάσμα αιμολυτικής εναλλακτικής οδού 50) που επηρεάζεται σε ανεπάρκεια προπερδίνης ή παράγοντα D.

Εάν κάποια από αυτές τις δοκιμασίες πρώτης γραμμής είναι παθολογική συνιστάται ο πιο ειδικός έλεγχος που περιλαμβάνει τον προσδιορισμό του ανοσοφαινοτύπου των λεμφοκυττάρων (T, B, NK), με συνδυασμό μονοκλωνικών αντισωμάτων για προσδιορισμό των πληθυσμών και υποπληθυσμών τους και καλλιέργειες λεμφοκυττάρων. Σε πολύ ειδικές περιπτώσεις απαιτείται εκτεταμένος έλεγχος με εξειδικευμένες μεθόδους για την αξιολόγηση των ανοσιακών κυττάρων, την καταμέτρηση ειδικών ενζύμων, την ανάλυση των γλυκοπρωτεϊνών των λευκοκυττάρων και την γονιδιακή αναζήτηση με ανάλυση DNA ή RNA. Η διάγνωση σε μοριακό επίπεδο είναι η πλέον επιθυμητή για την επιβεβαίωση μιας ασαφούς-ακαθόριστης ΠΑΑ, αλλά και για την αναγνώριση υποψήφιων για ειδική γονιδιακή θεραπεία ή εντόπιση των φορέων της νόσου.

Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η παραπομπή σε ειδικά κέντρα είναι η ενδεικνυόμενη σε περιπτώσεις Πρωτοπαθών Ανοσοανεπάρκειών

Η σημερινή αντιμετώπιση-θεραπεία των ασθενών με ΠΑΑ περιλαμβάνει: α) προληπτική αγωγή (αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη, εμβολιασμούς), β) υποστηρικτική, χορηγώντας θεραπεία υποκατάστα-

σης με ανοσοσφαιρίνης ή βιολογικούς παράγοντες και, αντιμετώπιση λοιμώξεων ή επιπλοκών, γ) ανοσοπαρέμβαση και δ) ίαση με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ή γονιδιακή θεραπεία.

Τέλος, τις τελευταίες δύο δεκαετίες, η πρόγνωση τουλάχιστον των παιδιών με ΠΑΑ είναι πολύ καλύτερη από παλαιότερα και αναμένεται να βελτιωθεί ακόμα περισσότερο με την πολύτιμη συμβολή και συνεργασία κλινικών ιατρών-ερευνητών. Ωστόσο καθοριστικής σημασίας παραμένει η πρώιμη-έγκαιρη διάγνωση και η επιλογή της καταλληλότερης αντιμετώπισης-θεραπείας για αποφυγή επιπλοκών και μόνιμων βλαβών. Σκοπός είναι η καλή ποιότητα ζωής και το μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης.

Βιβλιογραφία

1. *Ballow M.* Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 581-91.
2. *Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, et al.* Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94: 51-63.
3. *Boyle JM, Buckley RH.* Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol.* 2007; 27: 497-502.
4. *Buckley RH.* Primary cellular immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 747-57.
5. *Buckley RH.* Primary immunodeficiency or not? Making the correct diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 756-8.
6. *Casanova JL, Abel L.* Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science.* 2007; 317: 617-9.
7. *Cassimos DC, Liatsis M, Stogiannidou A, Kanariou MG.* Children with frequent infections: a proposal for a step-wise assessment and investigation of the immune system. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21(3): 463-73.
8. *Chapel H, Misbah S, Webster AD.* Assessment of the Immune System. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM (eds.). *Primary Immunodeficiency Diseases.* 2nd edn. Oxford University Press 2007; 611-32.
9. *Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A.* Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol.* 1999; 93: 190-7.
10. *de Vries E.* Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol.* 2006; 145: 204-14.
11. *Eades-Perner AM, Gathmann B, Knerr V, et al.* The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004-06. *Clin Exp Immunol.* 2007; 147: 306-12.
12. *Fischer A.* Human primary immunodeficiency diseases: a perspective. *Nat Immunol.* 2004; 5: 23-30.
13. *Fleisher TA.* Evaluation of suspected immunodeficiency. *Adv Exp Med Biol.* 2007; 601: 291-300.
14. *Folds JD, Schmitz JL.* 24. Clinical and laboratory assessment

- of immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: S702-11.
15. *Kanariou M, Cassimos D.* Immunological algorithm in infections The Symphonic Orchestra of the Immune System. Which instrument is out of tune?, Zita Publications, Athens, 2011.
 16. *Luigi D, Notarangelo, Alain Fischer, Raif S, Geha, et al.* Primary immunodeficiencies: 2009 update. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124: 1161-78.
 17. *Notarangelo LD, Forino C, Mazzolari E.* Stem cell transplantation in primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006; 6: 443-8.
 18. *Paul ME, Shearer WT.* Approach to the evaluation of the immunodeficient patient. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder H, Kotzin B (eds.). *Clinical Immunology: Principles and Practice.* London: Mosby International 2001; 33:1-33.11.
 19. *Rosenzweig SD, Holland SM.* Phagocyte immunodeficiencies and their infections. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 620-6.
 20. *Samarghitean C, Valiaho J, Vihinen M.* Online registry of genetic and clinical immunodeficiency diagnostic laboratories, IDdiagnostics. *J Clin Immunol.* 2004; 24: 53-6.
 21. *Sewell WA, Khan S, Dore PC.* Early indicators of immunodeficiency in adults and children: protocols for screening for primary immunological defects. *Clin Exp Immunol.* 2006; 145: 201-3.
 22. *Shearer WT, Fischer A.* The last 80 years in primary immunodeficiency: how far have we come, how far need we go? *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117: 748-52.
 23. *Slatter MA, Gennery AR.* Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin Exp Immunol.* 2008; 152: 389-96.
 24. *Smith CIE, Ochs HD, Puck JM.* Genetically determined immunodeficiency diseases: a perspective. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM (eds.). *Primary Immunodeficiency Diseases A molecular and genetic approach.* Second edn. Oxford: University Press 2007; 3-15.
 25. *Wen L, Atkinson JP, Giclas PC.* Clinical and laboratory evaluation of complement deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 585-93; quiz 94.
 26. *Wood P, Stanworth S, Burton J, et al.* Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol.* 2007; 149: 410-23.

Υπερευαισθησία

A. Παυλίτου-Τσιόντση

ανοσία 2011; 7, 2: 122 – 129

Το Ανοσιακό σύστημα προστατεύει τον οργανισμό από παθογόνους και ξένους παράγοντες, μ' ένα σύνολο μηχανισμών που αποτελούν την ανοσιακή απόκριση. Υπό ορισμένες συνθήκες όμως οι ίδιοι ανοσολογικοί μηχανισμοί του οργανισμού αντί για προστασία προκαλούν βλάβες στους ιστούς, με σοβαρές συνέπειες. Αυτό συμβαίνει όταν απουσία λοιμογόνου παράγοντα, αναπτύσσεται μια υπερδραστική ανοσιακή απόκριση που μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες μορφές ιστικής βλάβης.

Οι βλαπτικές συνέπειες, που προκαλεί η έντονη και απρόσφορη κινητοποίηση των ανοσιακών μηχανισμών, αναφέρονται ως **αντιδράσεις υπερευαισθησίας**.

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, ανάλογα με τον ανοσολογικό μηχανισμό που επάγει την ιστική βλάβη, ταξινομήθηκαν από τους Gell και Coombs (1963) σε 4 διαφορετικούς τύπους¹.

- Τύπος I: άμεση υπερευαισθησία (αλλεργία) εξαρτώμενη από IgE αντισώματα.
- Τύπος II: κυτταροτοξική υπερευαισθησία εξαρτώμενη από IgG και IgM αντισώματα.
- Τύπος III: υπερευαισθησία μεσολαβούμενη από ανοσοσυμπλέγματα αντιγόνου/αντισώματος.
- Τύπος IV: επιβραδυνόμενη υπερευαισθησία μεσολαβούμενη από T-κύτταρα.

Οι τρεις πρώτοι τύποι εξαρτώνται από τα αντισώματα, ενώ ο τέταρτος αφορά την κυτταρική ανοσία. Συχνά, σε ένα νόσημα μπορεί να εμπλέκονται περισσότεροι από έναν τύποι αντίδρασης.

Αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I (αναφυλακτική ή αλλεργική αντίδραση)

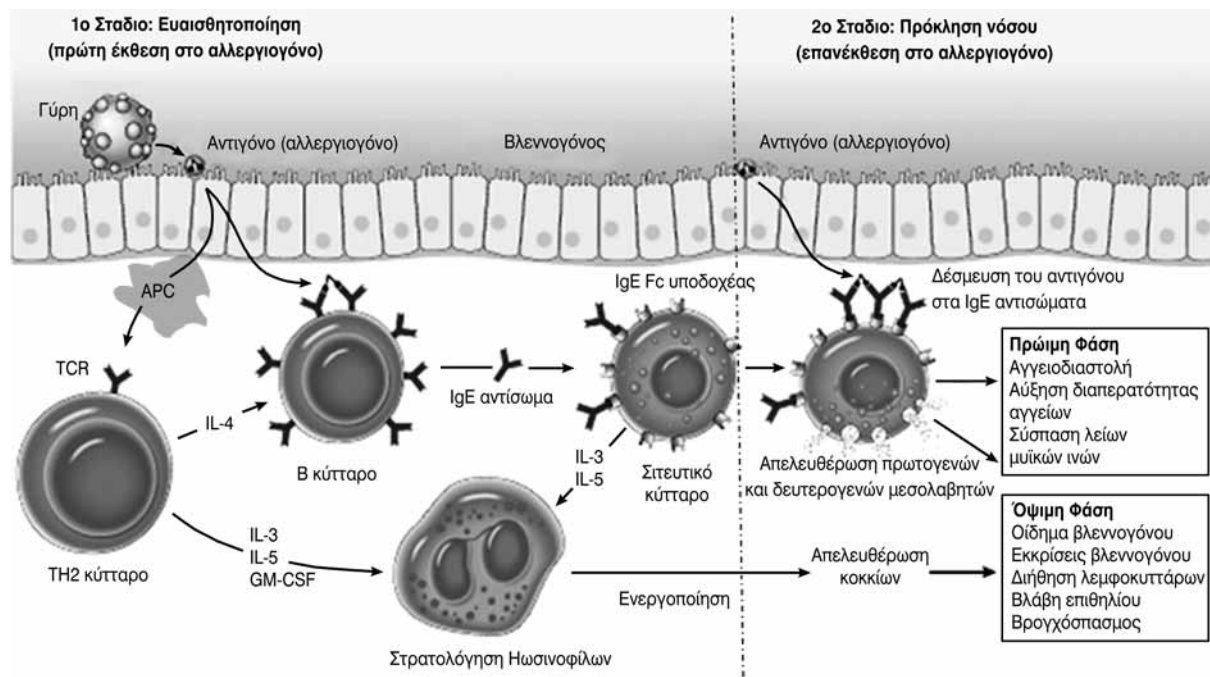
Άμεση αντίδραση, μεσολαβούμενη από τα IgE

αντισώματα τα οποία αποτελούν το αίτιο της παθολογίας των αλλεργικών νοσημάτων. Εμφανίζεται σε γενετικά προδιαθετιμένα άτομα και απαιτεί αρχικά την ευαισθητοποίηση σε ένα συγκεκριμένο αλλεργιογόνο.

Το άτομο "ευαισθητοποιείται" όταν αβλαβή περιβαλλοντικά πρωτεϊνικά αντιγόνα (αλλεργιογόνα) έλθουν σε επαφή με τους βλενογόνους. Μετά από επανέκθεση στο ίδιο αντιγόνο, η αντίδραση εμφανίζεται γρήγορα (15-30 min) γιαυτό και ονομάζεται "άμεση υπερευαισθησία". Γενικά η αλλεργική αντίδραση οφείλεται σε TH2 απάντηση, στην οποία σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν τα B και τα T λεμφοκύτταρα, η δε ρύθμισή της είναι συνισταμένη της αλληλοσυσχέτισης του ανοσιακού-ενδοκρινικού-νευρολογικού συστήματος.

Ο μηχανισμός ανάπτυξης της αλλεργικής αντίδρασης διακρίνεται σε δύο στάδια, της ευαισθητοποίησης και της πρόκλησης της νόσου.

1^ο Στάδιο της Ευαισθητοποίησης (πρώτη έκθεση στο αλλεργιογόνο): Το αλλεργιογόνο μετά από εισπνοή ή λήψη δεσμεύεται από τους Igs υποδοχείς των B κυττάρων αλλά και από τα δενδριτικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, τα οποία μετά από επεξεργασία παρουσιάζουν πεπτιδία του αντιγόνου συνδεδεμένα με μόρια MHC II στα TH2 (CD4) κύτταρα². Τα ενεργοποιημένα TH2 κύτταρα απελευθερώνουν κυταροκίνες (IL-4 και IL-13) που προκαλούν διαφοροποίηση των B κυττάρων και παραγωγή αντιγόνο-ειδικών IgE αντισωμάτων^{3,4}. Τα IgE αντισώματα δεσμεύονται στους υψηλής-συγγένειας FcεR1 υποδοχείς των σιτευτικών και βασεόφιλων κυττάρων. Η δέσμευση των IgE διατηρείται επί μακρόν και αποτελεί τους υποδο-



Εικ. 1. Μηχανισμός υπερευαισθησίας τύπου I: TH2 ανοσιακή απάντηση.

χείς των κυττάρων αυτών για τα αλλεργιογόνα (Εικ. 1). Στη διαδικασία φαίνεται ότι εμπλέκονται και τα Τ ρυθμιστικά (Tregs) κύτταρα τα οποία επεμβαίνουν ενεργά αναστέλλοντας την TH2 αντίδραση⁵.

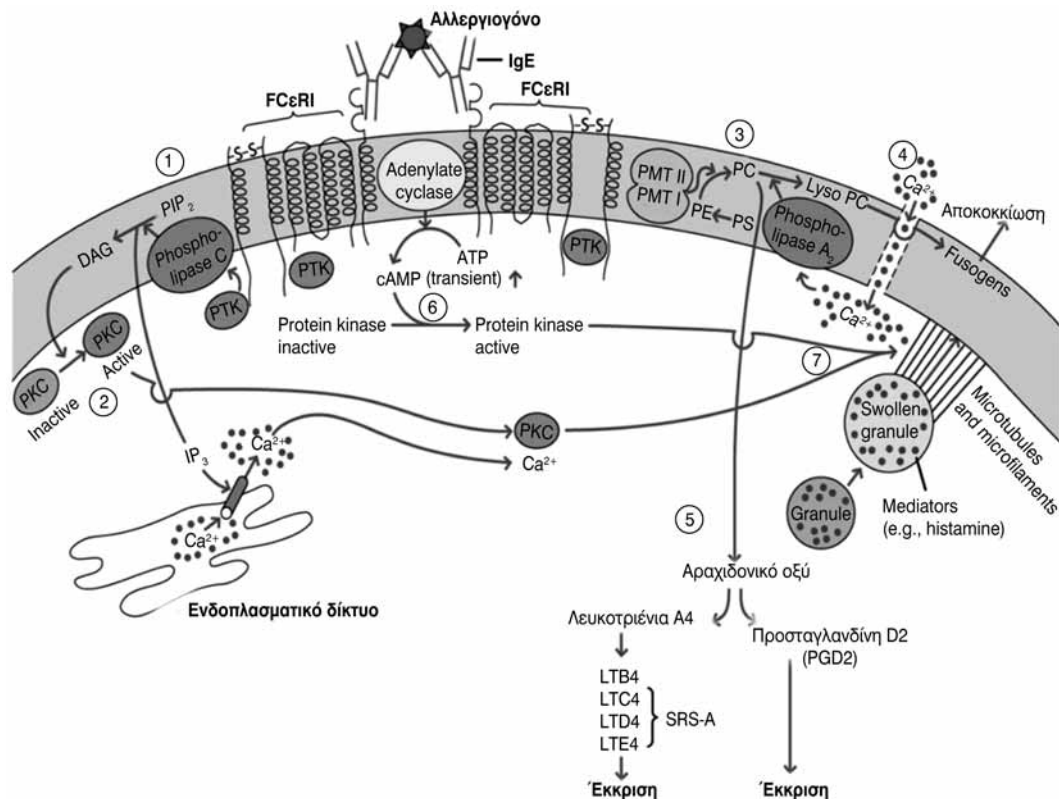
2ο Στάδιο πρόκλησης της νόσου (επανεκθεση στο αλλεργιογόνο): Στο στάδιο αυτό διακρίνονται δύο φάσεις, πρώιμη και όψιμη.

Κατά την **πρώιμη φάση** το αλλεργιογόνο δεσμεύεται σε IgE μόρια που είναι προσκολλημένα στους FcεR1 υποδοχείς του σιτευτικού κυττάρου. Η ενεργοποίηση του σιτευτικού κυττάρου είναι εφικτή μετά από σύνδεση (γεφύρωση) επιτόπων πολυσθενούς αλλεργιογόνου σε ≥ 2 μόρια IgE (Εικ. 2). Η δέσμευση αυτή σηματοδοτεί τις διεργασίες τριών κύριων μεταβολικών οδών, της Φωσφολιπάσης C (phospholipase C), της PI-3 κινάσης (phosphoinositide-3 kinase) και της MAP (Mitogen activated protein kinase). Οι δύο πρώτες ευθύνονται για την αποκοκκίωση του κυττάρου, καθώς οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή ιόντων Ca^{++} από το ενδοπλασματικό δίκτυο, αλλά και εισροή ιόντων Ca^{++} στο κυτταρόπλασμα μετά από δημιουργία μικροκαναλιών στην κυτταρική μεμβράνη. Η σημαντική αυτή διαδικασία αύξησης των ενδοκυττάρων ιόντων Ca^{++} προάγει τη μετακίνηση των κοκκίων από το κυτταρόπλασμα προς την κυτταρική μεμβράνη και την έκλυση των αγγειοδραστικών μορίων (ισταμίνη, πρωτεάσες κ.α.) που προκαλούν αγγειοδιαστολή και σύσπαση των λείων μυϊκών ινών⁶⁻⁸. Παράγοντες που μειώνουν τα ιόντα

Ca^{++} στο κυτταρόπλασμα καταστέλλουν και την αποκοκκίωση⁹. Η φάση αυτή αφορά την “άμεση απάντηση” που αρχίζει σε λίγα λεπτά και διαρκεί λίγες ώρες.

Στην όψιμη φάση η μεταβολική οδός της MAP οδηγεί στο μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος με απελευθέρωση μεσολαβητών των λιπιδίων (λευκοτριένια, προσταγλανδίνες). Επάγει επίσης στην ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων του κυττάρου με αποτέλεσμα τη σύνθεση και έκλυση κυτταροκινών και χημειοκινών που προκαλούν την έκφραση μορίων προσκόλλησης, τη συσσώρευση κυττάρων στους ιστούς (ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα, βασεόφιλα, λεμφοκύτταρα, μακροφάγα) ενεργοποίηση και την έκλυση μεσολαβητών φλεγμονής (Πίν. 1). Η φάση αυτή αναπτύσσεται μετά από 4-6 ώρες και διαρκεί αρκετές ημέρες ή εβδομάδες.

Σε ότι αφορά την ευαισθητοποίηση, φαίνεται πως εμπλέκονται πολλοί παράγοντες όπως: γενετικοί (γονίδια MHC, κυτταροκινών), περιβαλλοντικοί (βιομηχανικές χώρες, ρύπανση), το είδος του αλλεργιογόνου, η οδός χορήγησης, ο χρόνος έκθεσης, η φυσική ανοσία (λειτουργικές και δομικές ανωμαλίες επιθηλιακού φραγμού), η αντιγονοπαρουσίαση (ρόλος σύνδεσης συνδιεγερτικών μορίων με συνδέτες), η ρύθμιση παραγωγής της IgE (CD4+, Treg, B), η ρύθμιση και συνεργασία ανοσιακού και νευρο-ενδοκρινικού συστήματος. Όμως παρά το ότι όλα τα άτομα εκτίθενται σε αλλεργιογόνα, μόνο το 35% του πληθυσμού ευαισθητοποιείται και ο λόγος παραμένει α-



Εικ. 2. Ενεργοποίηση σιτευτικού κυττάρου, αποκοκκίωση απελευθέρωση μεσολαβητών.

Πίνακας 1. Δραστικοί μεσολαβητές σιτευτικών κυττάρων στην άμεση υπερευαισθησία. 4

	Προϊόντα σιτευτικών κυττάρων	Βιολογική δράση
Προσχηματισμένοι μεσολαβητές των κοκκίων		
Ένζυμα	Τρυπτάση, καθεψίνη G, καρβοξυπεπτιδάση	Αναδιαμόρφωση θεμελιώδους ουσίας συνδετικού ιστού
Τοξικοί μεσολαβητές	Ισταμίνη, ηπαρίνη	Τοξικοί μεσολαβητές για παράσιτα, αγγειοδιαστολή αγγειακή διαπερατότητα, σύσπαση λείων μυϊκών ινών
Νέο-σχηματισμένοι μεσολαβητές των κοκκίων		
Κυτταροκίνες	IL-4, IL-13	Υποκινούν και ενισχύουν την Th2 απάντηση
	IL-3, IL-5, GM-CSF	Ενεργοποιούν τα ηωσινόφιλα
	TNF-α	Επάγει φλεγμονή, παραγωγή κυτταροκινών και ενεργοποίηση ενδοθηλίου
Χημειοκίνες	CCL3 (MIP-1α)	Προσελκύει μονοκύτταρα, μακροφάγα και ουδετερόφιλα
Λιπιδικοί μεσολαβητές	Λευκοτριένια C4, D4, E4	Αυξάνουν διαπερατότητα αγγείων, προκαλούν σύσπαση λείων μυϊκών ινών και εκκρίσεις
	Παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων	Προσελκύουν λευκοκύτταρα, ενισχύουν την παραγωγή λιπιδικών μεσολαβητών, ενεργοποιούν ουδετερόφιλα, αιμοπετάλια

διευκρίνιστος. Επίσης πολλά άτομα παραμένουν ευαίσθητοποιημένα ισοβίως χωρίς να εμφανίσουν εκλυτική φάση.

Τα αλλεργιογόνα που αντιδρούν με IgE και IgG αντισώματα είναι κυρίως πρωτεΐνες, που συχνά φέρουν πλάγιες υδατανθρακικές αλυσίδες. Σπάνια είναι, χημικές ουσίες χαμηλού ΜΒ, που δρουν σαν απτίνες (π.χ. ισοκουανιούχα, ανυδρίτες) αλλά και αμιγείς υδατάνθρακες αναφέρονται επίσης ως αλλεργιογόνα. Τα πιο κοινά αλλεργιογόνα είναι πρωτεΐνες (ζωικοί οροί και εμβόλια), γύρεις φυτών (ήρα σιτηρών, αγριόχορτο, τριφύλλι, σημύδα), φάρμακα (πενικιλίνη, σουλφοναμίδες, σαλικυλικά), τρόφιμα (ξηροί καρποί, θαλασσινά, όσπρια, γάλα), παράγωγα εντόμων (δηλητήριο μέλισσας, σφήκας, σκόνη ακάρεων) σπόρια μυκήτων, επιθήλια και τρίχες ζώων.

Νοσήματα υπερευαισθησίας τύπου I

Αναφυλαξία

Οξεία, άμεσου τύπου αντίδραση η οποία εκδηλώνεται με διάφορες μορφές: α) Συστηματική αντίδραση (αναφυλακτικό shock). Το αλλεργιογόνο (πενικιλίνη, δηλητήριο σφήκας, τροφές κ.α.) εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος και προκαλεί αγγειοδιαστολή, πτώση της αρτηριακής πίεσης, δύσπνοια, βρογχόσπασμο, σύσπασση λείων μυών ουροδόχου κύστεως και γαστρεντερικού σωλήνα, shock και θάνατο εντός λεπτών. Η κατάσταση χρήζει άμεσης αντιμετώπισης με χορήγηση επινεφρίνης. β) Τοπική αντίδραση (κυρίως δερματική), που μπορεί να εμφανιστεί μετά από έγχυση ή εναπόθεση αντιγόνου στο δέρμα. γ) Παθητική αναφυλαξία (αντίδραση Prausnitz-Kunster). Οφείλεται σε μεταφορά IgE αντισωμάτων από άτομο σε άτομο. Απαραίτητοι παράγοντες για την πρόκληση παθητικής αναφυλαξίας είναι η ύπαρξη ενός αλλεργιογόνου (πλήρους ή απτίνης) και των σιτευτικών και των βασεόφιλων κυττάρων που παράγουν IgE.

Άλλες αλλεργικές αντιδράσεις είναι το αλλεργικό άσθμα (στην όψιμη φάση συμμετέχει και ο μηχανισμός τύπου IV), η αλλεργική ρινίτιδα (πυρετός του χόρτου), η κνίδωση, το αγγειοοίδημα, η αλλεργία σε τρόφιμα κ.α.

Υπερευαισθησία τύπου II

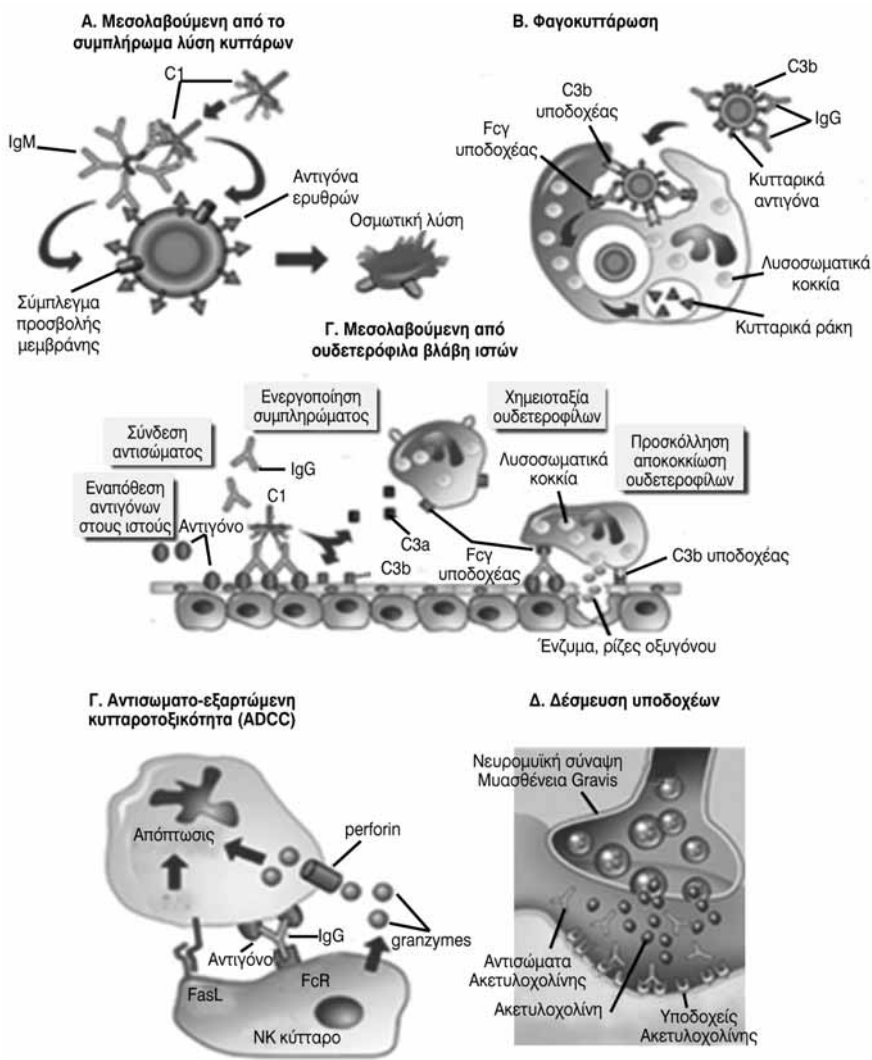
Κυτταροτοξική ή κυτταρολυτική αντίδραση η οποία μεσολαβείται από αντισώματα IgG ή IgM

Τα αντιγόνα είναι συνήθως αυτόλογες πρωτεΐ-

νες της κυτταρικής μεμβράνης, νεοεπίτοποι που προέρχονται από τροποποιημένες αυτόλογες πρωτεΐνες μετά τη σύνδεσή τους με εξωγενείς χημικές ουσίες (haptens) και ξένες πρωτεΐνες. Οι μηχανισμοί που μεσολαβούνται από τα αντισώματα και επάγουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου II είναι: α) ενεργοποίηση του συμπληρώματος και λύση του κυττάρου, β) οψωνινοποίηση-φαγοκυττάρωση, γ) προσέλκυση και ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων, δ) NK κύτταρα και μεσολαβούμενη αντισωματο-εξαρτώμενη κυτταροτοξικότητα (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity-ADCC) και ε) δέσμευση υποδοχέων άλλων μορίων συνδετών (Εικ. 3).

A) Ενεργοποίηση του συμπληρώματος και λύση του κυττάρου. Το αντίσωμα (Fab περιοχή) δεσμεύει το αντιγόνο στην επιφάνεια του κυττάρου. Ακολουθεί πρόσδεση του συμπληρώματος στο αντίσωμα (Fc περιοχή) και ενεργοποίηση της κλασικής οδού που οδηγεί σε κυτταρική λύση. **B) Οψωνινοποίηση-Φαγοκυττάρωση.** Η δέσμευση των αντισωμάτων στα αντιγόνα καθώς και η καθήλωση κλασμάτων του συμπληρώματος στην επιφάνεια του κυττάρου στόχου (οψωνινοποίηση) διευκολύνει την αναγνώριση (μέσω των Fc και C3b υποδοχέων) και τη φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα. **Γ) Προσέλκυση και ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων.** Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος προσελκύει ουδετερόφιλα που προσκολλώνται με τους Fc υποδοχείς στους ιστούς στόχους. Ακολουθεί ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων μέσω προϊόντων του συμπληρώματος (C3a, C5a), και απελευθέρωση ενζύμων και τοξικών μορίων που προκαλούν φλεγμονή και καταστροφή των ιστών. **Δ) NK κύτταρα και μεσολαβούμενη αντισωματο-εξαρτώμενη κυτταροτοξικότητα (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity-ADCC).** Το αντίσωμα δεσμεύει το αντιγόνο στην επιφάνεια του κυττάρου στόχου. Τα NK αναγνωρίζουν και δεσμεύουν τα αντισώματα με τους Fc υποδοχείς τους. Η δέσμευση του αντισώματος προκαλεί ενεργοποίηση των NK κυττάρων και απελευθέρωση κοκκίων (granzyme, perforin) που προκαλούν λύση του κυττάρου στόχου. **Ε) Δέσμευση υποδοχέων.** Τα αντισώματα δεσμεύουν υποδοχείς άλλων μορίων συνδετών και επάγουν μηχανισμούς που δεν προκαλούν καταστροφή του κυττάρου αλλά επιφέρουν αλλαγές στη λειτουργία του.

Αντισώματα, έναντι των υποδοχέων της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH receptor) που εκφράζονται στην επιφάνεια των θυρεοειδικών κυττάρων, αποκλείουν τη σύνδεση με το φυσιολογικό συνδέτη που είναι η TSH, με αποτέλεσμα να προκαλείται συ-



Εικ. 3. Μηχανισμοί υπερευαισθησίας τύπου II.

νεχής διέγερση του κυττάρου και παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών (Νόσος Graves) ανεξάρτητα από τη φυσιολογική ρύθμιση μέσω της λειτουργίας του άξονα (feed back).

Αντίθετα, αντισώματα που δεσμεύουν τους υποδοχείς της ακετυλοχολίνης στους μύες, αποκλείουν τη σύνδεση της ακετυλοχολίνης και αναστέλουν τη νευροδιαβιβαστική της δράση στους μύες (Μυασθένεια Gravis).

Νοσήματα υπερευαισθησίας τύπου II

Στα νοσήματα που εκδηλώνονται με μηχανισμούς υπερευαισθησίας τύπου II ανήκουν: α) Οι αντιδράσεις μετάγγισης ασύμβατου αίματος, στις οποίες, αντισώματα του λήπτη έναντι αντιγόνων των ερυθρών του δότη (άλλης ομάδος) μέσω του συμπληρώματος, προκαλούν ενδοαγγειακή λύση των ερυθρών, πυρετό,

ενδοαγγειακούς θρόμβους, αιμοσφαιρινουρία, νεφρική βλάβη¹⁰. β) Η αιμολυτική νόσος του νεογνού (Rh-αρνητικές μητέρες παράγουν αντισώματα έναντι Rh+εμβρύου), γ) Η αιμολυτική νόσος από χορήγηση φαρμάκων (πενικιλίνη) και δ) Ορισμένα αυτοάνοσα νοσήματα όπως η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, το σύνδρομο Goodpasture και η κοινή πέμφυγα.

Υπερευαισθησία τύπου III

Κυτταροτοξικότητα μεσολαβούμενη από ανοσοσυμπλέγματα IgG αντισωμάτων έναντι διαλυτών αντιγόνων

Τα κυκλοφορούντα αντιγόνα μπορεί να είναι ενδογενή ή εξωγενή (βακτήρια, ιοί). Τα ανοσοσυμπλέγματα που δημιουργούνται από τη σύνδεση αντι-

γόνου αντισώματος μπορεί να είναι μεγάλου, μέσου ή μικρού μεγέθους. Τα μεγάλα μεγέθους ανοσοσυμπλέγματα μετά από πρόσδεση του συμπληρώματος απομακρύνονται από την κυκλοφορία με φαγοκυττάρωση, ενώ τα πολύ μικρά απεκκρίνονται από τους νεφρούς. Τα μέσου και μικρού μεγέθους όμως ανοσοσυμπλέγματα τα οποία δημιουργούνται όταν υπάρχει περίσσεια αντιγόνου, έχουν την τάση να εναποτίθενται στους ιστούς (μικρά αγγεία, αρθρώσεις, βασική μεμβράνη του σπειράματος) και να οδηγούν σε ενεργοποίηση της κλασικής οδού του συμπληρώματος (C5-C9) και λύση των κυττάρων του ιστού¹¹.

Παράλληλα μέσω των FcγR υποδοχών και προϊόντων του συμπληρώματος (C3a, C5a) προκαλείται ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων (απελευθέρωση ισταμίνης, αύξηση διαπερατότητας αγγείων), χημειοταξία, συσσώρευση και ενεργοποίηση ουδετεροφίλων, (επελευθέρωση ενζύμων και τοξικών ριζών οξυγόνου) με αποτέλεσμα περαιτέρω βλάβη του ιστού (Εικ. 4).

Ο τύπος III υπερευαισθησίας παρουσιάζει πολλά κοινά με τον τύπο I, με τη διαφορά ότι το αντίσωμα που προκαλεί την αντίδραση είναι IgG. Στον τύπο I τα αντισώματα είναι IgE και βρίσκονται ήδη συνδεδεμένα στην επιφάνεια των σιτευτικών κυττάρων διαμέσου των υψηλής συγγένειας FcεR1 υποδοχών για αυτό και η αντίδραση μετά τη σύνδεση με το αντιγόνο (αλλεργιογόνο) είναι άμεση. Στον τύπο III τα IgG αντισώματα μετά τη δημιουργία συμπλέγματος με το αντιγόνο, συνδέονται με τους FcγRIII υποδοχείς των σιτευτικών και άλλων κυττάρων που είναι χαμηλής

συγγένειας γιαυτό και η εξέλιξη της αντίδρασης απαιτεί μεγαλύτερο χρόνο (4-8 ώρες).

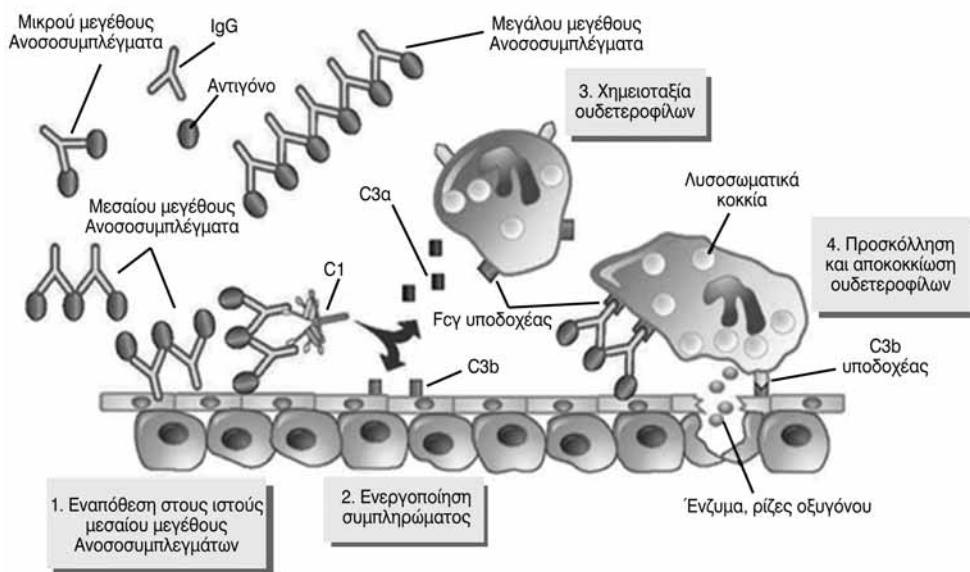
Νοσήματα υπερευαισθησίας τύπου III

Αντίδραση Arthus

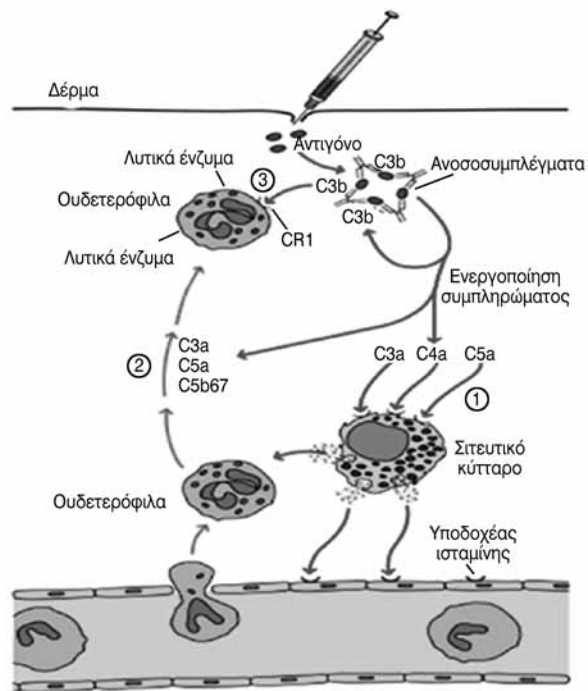
Τοπική αντίδραση τύπου III μετά από ενδοδερμική χορήγηση διαλυτού αντιγόνου, για το οποίο υπάρχει ήδη υψηλή συγκέντρωση αντισώματος. Τα ανοσοσυμπλέγματα εναποτίθενται στα μικρά αγγεία, συνδέονται με τους Fc υποδοχείς των σιτευτικών και των ουδετεροφίλων κυττάρων προκαλώντας φλεγμονώδη αντίδραση που οδηγεί σε αγγειίτιδα, απόφραξη αγγείων, νέκρωση. Τα συμπτώματα εμφανίζονται 4-12 ώρες μετά τη χορήγηση και είναι κυρίως οίδημα και ερύθημα λόγω βλάβης αγγείων και ιστών (Εικ. 5).

Ορονοσία

Συστηματική αντίδραση που αρχικά παρατηρήθηκε μετά από παθητική ανοσοποίηση με αντιορούς ζωϊκής προέλευσης (π.χ. αντιδιφθερτικός ορός ίππου). Σήμερα προκαλείται κυρίως από χορήγηση ξένων πρωτεϊνών (αντιοροί, μονοκλωνικά αντισώματα, κυτταροκίνες, στρεπτοκινάση) και φαρμάκων (πενικιλίνη, σουλφοναμίδες) για θεραπευτικούς σκοπούς. Η νόσος εμφανίζεται μετά μετά από χορήγηση μεγάλης δόσης αντιγόνου, που προκαλεί μαζικό σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων με αποτέλεσμα την αργή τους κάθαρση από την κυκλοφορία και την εναπόθεσή τους στους ιστούς. Τα συμπτώματα πυρετός, αναφυλαξία, αγγειίτιδα, παροδική αρθρίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα, εμφανίζονται 10 ημέρες μετά τη χορήγηση.



Εικ. 4. Υπερευαισθησία τύπου III.



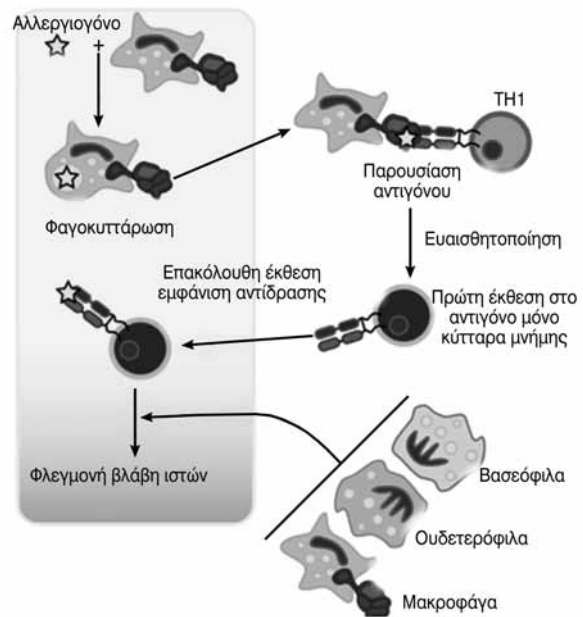
Εικ. 5. Αντίδραση Arthus.

Η χρόνια εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στους ιστούς αποτελεί αίτιο: Χρόνιας σπειραματονεφρίτιδας, Συστηματικής αγγειίτιδας, Συστηματικού ερυθρελάτου, Ρευματοειδούς αρθρίτιδας, Υπερευαισθησίας πνευμονίτιδας (πνεύμονας αγροτών).

Υπερευαισθησία τύπου IV

Οι αντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας μεσολαβούνται μέσω αντιγονοειδικών δραστικών Τ-κυττάρων και συμβαίνουν 24-72 ώρες μετά την έκθεση στο αντιγόνο. Η επιβράδυνση, οφείλεται στο χρόνο που απαιτείται για την μετακίνηση στον τόπο της έκθεσης των αντιγονοειδικών Τ-κυττάρων, η ενεργοποίηση των οποίων επάγει την απελευθέρωση κυτταροκινών και χημειοκινών καθώς και τη συσσώρευση μακροφάγων¹². Πριν από την έκλυση της αντίδρασης θα πρέπει να προηγηθεί η φάση της ευαισθητοποίησης, δηλαδή της αρχικής έκθεσης στο αλλεργιογόνο, κατά την οποία δημιουργούνται μόνο TH1 κύτταρα μνήμης χωρίς καμία εμφάνιση αντίδρασης (Εικ. 6).

Φυσιολογικά η αντίδραση αυτή αποτελεί την ανοσοαπάντηση σε παράσιτα, ενδοκυττάρια βακτήρια και εξ' επαφής αντιγόνα. Η παράτασή της όμως οδηγεί σε τοπική αντίδραση και σε εκτεταμένες βλάβες των ιστών (κοκκίωμα). Οι αντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με τις ομάδες των Τ-κυττάρων που



Εικ. 6. Υπερευαισθησία τύπου IV.

τις μεσολαβούν.

α) TH1 (Τ-βοηθητικά κύτταρα τύπου 1) – διαλυτά αντιγόνα. Μετά την είσοδο του αντιγόνου, τα τοπικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα προσλαμβάνουν και επεξεργάζονται το αντιγόνο, πεπτιδία του οποίου μαζί με μόρια MHC II παρουσιάζονται στην επιφάνειά τους. Ευαισθητοποιημένα αντιγονοειδικά TH1 κύτταρα αναγνωρίζουν τα πεπτιδία του αντιγόνου και απελευθερώνουν κυτταροκίνες (INF- γ , TNF) που δρουν στο ενδοθήλιο των αγγείων αυξάνοντας τη διαπερατότητα και επιτρέποντας τη συνάθροιση κυττάρων κυρίως μακροφάγων που επάγουν φλεγμονή, συσσώρευση πλάσματος και καταστροφή του ιστού.

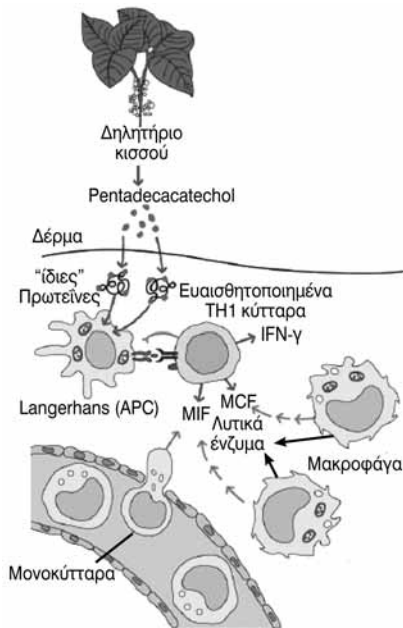
β) TH2 (Τ-βοηθητικά κύτταρα τύπου 2) – αντιγόνα: σκόνη ακάρεων, τρόφιμα, έλμινθες. Το αντιγόνο αναγνωρίζεται από τα TH2 κύτταρα τα οποία ενεργοποιούνται, παράγουν μεσολαβητές όπως IL-4, IL-5 και επάγουν φλεγμονώδεις απαντήσεις στις οποίες επικρατούν τα ηωσινόφιλα.

γ) Τα Τ-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα (cytotoxic T lymphocytes) αναγνωρίζουν τα αντιγόνα (πεπτιδιο/MHC I) στην επιφάνεια των κυττάρων στόχων και η καταστροφή των ιστών επιτυγχάνεται από την απ' ευθείας δράση τους.

Νοσήματα υπερευαισθησίας τύπου IV

Φυματινοαντίδραση Mantoux

Η δερματική αντίδραση έναντι της φυματίνης (PPD, Purified Protein Derivative) αποτελεί πρότυπο



Εικ. 7. Δερματίτιδα εξ' επαφής.

παράδειγμα υπερευαισθησίας επιβραδυνομένου τύπου IV. Μετά την έγχυση μικρής ποσότητας φυματίνης σε άτομα που έχουν ευαισθητοποιηθεί στο *M. tuberculosis* αναπτύσσεται τοπική φλεγμονώδης αντίδραση που οφείλεται σε ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων. Η εμφάνιση οιδήματος και σκληρίας από τη συσσώρευση υγρού, πρωτεϊνών και κυττάρων, παρατηρείται 48-72 ώρες μετά την έγχυση.

Υπερευαισθησία εξ' επαφής

Κλασικό νόσημα υπερευαισθησίας τύπου IV είναι η δερματίτιδα εξ' επαφής που προκύπτει μετά από την έκθεση ορισμένων ατόμων σε κάποια μέταλλα (χρώμιο, νικέλιο) ή χημικές ουσίες χαμηλού ΜΒ (απτίνες). Η δημιουργία νεοεπιτόπων από τη σύζευξη της χημικής ουσίας (π.χ. δηλητηριώδης κισσός) με πρωτεΐνες

της επιφανείας των κυττάρων Langerhans, προκαλεί Τ-λεμφοκυτταρική απάντηση (Εικ. 7).

Άλλα νοσήματα στα οποία εμπλέκεται η αντίδραση τύπου IV είναι ο ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης (αντιγόνα των κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος) και η κοιλιοκάκη (εντεροπάθεια από ευαισθησία στη γλουτένη).

Βιβλιογραφία

1. Gell PGH, Coombs RRA, eds. Clinical Aspects of Immunology. 1st ed. Oxford, England: Blackwell 1963.
2. von Bubnoff D, Geiger E, Bieber T. Antigen-presenting cells in allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(3): 329-39.
3. Middleton E, Reed C, Ellis E, eds. Allergy: Principles and Practice. 5th ed. St. Louis, Mo: Mosby-Year book 1998.
4. Paul WE. Fundamental Immunology. 2nd ed. Columbus, Ohio: Primis Custom Publishing 1999.
5. Xystrakis E, Boswell SE, Hawrylowicz CM. T regulatory cells and the control of allergic disease. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6 (2): 121-33.
6. Yoshihiro B, Keigo N, Yoko F, Toshio H, Masaki H, Tomohiro K. Essential function for the calcium sensor STIM1 in mast cell activation and anaphylactic responses. *Nature Immunology* 2008; 9: 81-8.
7. Bell Elaine. Signalling: The ins and outs of Ca_2^+ signalling in mast cells. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 6-7.
8. Thomas J, Kindt, Richard A, Goldsby, Barbara Anne Osborne, Janis Kuby. Kuby Immunology. 6th Ed. WH Freeman and Company, 2007.
9. Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I. Immunology, 7th Ed. Imprint: Mosby 2006.
10. Abbas AK, Lichtman AH. Basic immunology: Functions and disorders of the immune system. 2nd Ed. Philadelphia: Saunders, 2004.
11. Parham P. The Immune System, 3rd Ed. 2009 Garland Science.
12. Janeway CA, Travers P. Ανοσοβιολογία. (μετάφραση Π.Γ. Βλαχογιαννόπουλος). Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη. 2η έκδοση 2002.

Ανοσογήρανση

I. Οικονομίδου

ανοσία 2011; 7, 2: 130 – 133

Ο όρος «Ανοσογήρανση» καθιερώθηκε για να περιγράψει τις μεταβολές που παρατηρούνται στο ανοσιακό σύστημα σε συνάρτηση με το γήρας και που σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Όμως εξακολουθεί να τίθεται το ερώτημα κατά πόσο η ανοσογήρανση είναι το αίτιο ή το αποτέλεσμα της νοσηρότητας. Υπάρχει μία λεπτή διάκριση μεταξύ γήρανσης και νοσημάτων που σχετίζονται με το γήρας. Είναι γνωστό ότι μία σειρά παθολογικών κλινικών συνδρόμων που αυξάνουν σε συχνότητα καθώς εξελίσσεται το γήρας είναι η ύστατη αιτία θανάτου. Αυτά είναι : τα λοιμώδη νοσήματα που εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα και βαρύτητα, η αυτοανοσία και ο καρκίνος. Χαρακτηριστική είναι επίσης η μειωμένη απάντηση στα προστατευτικά εμβόλια, οι ελαττωμένες δερμοαντιδράσεις επιβραδυνόμενου τύπου υπερευαισθησίας και η αναζωπύρωση λοιμώξεων που βρίσκονται σε λανθάνουσα κατάσταση όπως ο έρπητας ζωστήρας.

Είναι γεγονός ότι ο ρυθμός ανοσογήρανσης διαφέρει από άτομο σε άτομο και ότι υπάρχει ένας συνεχώς αυξανόμενος αριθμός υπεραιωνόβιων με καλά διατηρούμενες ανοσολογικές λειτουργίες. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο εξακολουθεί να μελετάται εντατικά το θέμα της ανοσογήρανσης εφόσον διάφορες παρεμβάσεις θα μπορούσαν να μεγιστοποιήσουν την υγεία και την επιβίωση των ατόμων.

Οι πρώτες μελέτες αφορούσαν την μέτρηση διαφόρων ανοσολογικών παραμέτρων σε υπερήλικα άτομα και τη σύγκρισή τους με τα επίπεδα που παρατηρούνται σε νέους ενήλικες. Σήμερα η έρευνα ασχολείται κυρίως με τους μηχανισμούς της ανοσογήρανσης σε γενετικό, κυτταρικό και μοριακό επίπε-

δο, της αιτιολογικής σχέσης της ανοσογήρανσης με τα νοσήματα, και τις δυνατότητες για πρόληψη και θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Μέτρηση ανοσολογικών παραμέτρων – Το Πρωτόκολλο SENIEUR

Η σύγκριση των δεδομένων μετρήσεων ανοσολογικών παραμέτρων σε «φαινομενικά υγιή» ηλικιωμένα άτομα από διάφορες ερευνητικές ομάδες έδειξε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Για να αποκλειστεί λοιπόν κάθε υποκείμενη νόσος που μπορεί να επηρεάζει το ανοσιακό σύστημα και τα αποτελέσματα των μετρήσεων και για να γίνει διάκριση ανάμεσα στο φυσιολογικό γήρας και το γήρας που σχετίζεται με παθολογικές καταστάσεις αναπτύχθηκε το Πρωτόκολλο SENIEUR στα πλαίσια Ερευνητικού Προγράμματος (EURAGE) επιδοτούμενου από την Ευρωπαϊκή Ένωση που καθορίζει αυστηρά κριτήρια αποκλεισμού για συμμετοχή ηλικιωμένων ατόμων (>65 ετών) σε ανοσογεροντολογικές μελέτες. Αυτά περιλαμβάνουν κλινικές πληροφορίες και λεπτομερές ιστορικό, τιμές αναφοράς φυσιολογικών ορίων εργαστηριακών εξετάσεων, και πληροφορίες για το είδος και την διάρκεια τυχόν φαρμακευτικής θεραπείας¹. Αυτή η προσέγγιση για τυποποίηση των κριτηρίων αποτέλεσε σταθμό για την γεροντολογία, έχει γίνει αποδεκτή, και απέδειξε ότι οι ανοσολογικές λειτουργίες κατά το γήρας δεν εκπίπτουν στο βαθμό που είχε θεωρηθεί παλαιότερα. Στους πίνακες 1, 2, 3 φαίνονται ορισμένα δεδομένα που αφορούν την παρουσία αυτοαντισωμάτων, την παρουσία μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών και την απάντηση κατά τις λει-

Πίνακας 1. Παρουσία αυτοαντισωμάτων

Νέα άτομα	17%
Ηλικιωμένα άτομα «SENIEUR»	25%
Ηλικιωμένα άτομα (γηροκομείων) «μη-SENIEUR»	44%
Ηλικιωμένα άτομα (νοσοκομείων) «μη-SENIEUR»	48%

Πίνακας 2. Παρουσία μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών

Νέα άτομα	0%
Ηλικιωμένα άτομα «SENIEUR»	11%
Ηλικιωμένα άτομα εξωτερικών ιατρείων	22%
Ηλικιωμένα άτομα νοσηλευόμενα	24%

τουργικές δοκιμασίες των λεμφοκυττάρων ύστερα από διέγερση με μιτογόνα σε άτομα που επελέγησαν με τα κριτήρια του πρωτόκολλου SENIEUR.

Ανοσολογικοί δείκτες κατά το γήρας – Φαινότυπος Ανοσολογικού Κινδύνου

Το ανοσιακό σύστημα παρουσιάζει χαρακτηριστικές αλλαγές στα ηλικιωμένα άτομα σε σχέση με τους νέους ενήλικες που αφορούν το σκέλος τόσο της φυσικής όσο και της επίκτητης ανοσίας με πιο εμφανή την διαταραχή της λειτουργίας των Τ κυττάρων. Αυτές επιγραμματικά είναι: 1. Ελάττωση του αριθμού των παρθένων Τ κυττάρων στο περιφερικό αίμα. 2. Άυξηση του αριθμού των πλήρως διαφοροποιημένων CD28- Τ κυττάρων. 3. Ελάττωση του λόγου CD4/CD8. 4. Αυξημένη ολιγοκλωνικότητα του TCR. 5. Ελαττωμένη παραγωγή IL-2. 6. Αύξηση των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-6, TNF-α. 7. Αύξηση του αριθμού, αλλά μειωμένη κυτταροτοξικότητα των NK κυττάρων.

Ιδιαίτερη σημασία για την έννοια της ανοσογήρανσης έχουν τα ευρήματα της Σουηδικής προοπτικής ανοσογεροντολογικής μελέτης OCTO/NONA. Σκοπός της μελέτης ήταν να ανιχνευθούν παράγοντες που θα μπορούσαν να προβλέψουν την θνησιμότητα κατά τα επόμενα 2-, 4-, και 6-έτη. Η μελέτη OCTO εστιασθηκε σε άτομα >85 ετών με εξαιρετικά καλή υγεία που επιλέχθηκαν με ελαφρώς τροποποιημένα κριτήρια SENIEUR. Αντίθετα στην μελέτη NONA μόνο το 10% των ατόμων ηλικίας 85 ετών είχαν εξαιρετική υγεία^{2,3}. Τα συσσωρευμένα δεδομένα από τις δύο αυτές μακροχρόνιες μελέτες έδειξαν ότι ένα άθροισμα ορισμένων παραμέτρων αποτελούσε ένα φαινότυπο ανοσολογικού κινδύνου για την εν γένει θνησιμότητα ανεξαρτήτως αιτίας (Immune Risk

Πίνακας 3. Λειτουργικές Δοκιμασίες

Διέγερση λεμφοκυττάρων με PHA

- Ηλικιωμένα άτομα «SENIEUR»: μικρή ελάττωση σε σχέση με τους νέους
- Ηλικιωμένα άτομα «μη-SENIEUR»: μεγάλη ελάττωση σε σχέση με τους νέους

Διέγερση λεμφοκυττάρων με PHA+IL2

- Ηλικιωμένα άτομα «SENIEUR»: ίδια αντίδραση με τους νέους
- Ηλικιωμένα άτομα «μη-SENIEUR»: ελαττωμένη αντίδραση

Profile-IRP). Αυτές οι παράμετροι περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων: 1. Χαμηλό αριθμό Β κυττάρων. 2. Υψηλούς αριθμούς CD8+CD28- Τ κυττάρων. 3. Ελαττωμένο λόγο CD4/CD8 <1 λόγω αύξησης των CD8+CD28- κυττάρων. 4. Μειωμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού των Τ κυττάρων. 5. Αυξημένα επίπεδα IL-6.

Είναι ενδιαφέρον ότι εντελώς αναπάντεχα διαπιστώθηκε ότι η οροθετικότητα για τον κυτταρομεγαλοϊό CMV αποτελούσε μέρος της ομάδας των παραμέτρων IRP². Και στις δύο σειρές OCTO και NONA ο επιπολασμός της λοίμωξης CMV ήταν 100% στα άτομα με φαινότυπο IRP. Σημαντικό ήταν επίσης το εύρημα ότι οι ηλικιωμένοι που επιβίωσαν για 100 ή περισσότερα χρόνια δεν παρουσίαζαν καμία από αυτές τις ανοσολογικές διαταραχές.

Αίτια και μηχανισμοί της ανοσογήρανσης

1. Γενετικοί Παράγοντες

Ο ρυθμός με τον οποίο γηράσκει ένα άτομο ορίζεται εν μέρει μόνο από το γενετικό του υπόστρωμα που υπολογίζεται περίπου σε ποσοστό 25% από μια μελέτη σε ηλικιωμένους διδύμους⁴. Υπάρχουν πολλές μελέτες που αναφέρονται σε συσχετίσεις με αντιγόνα του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας MHC με βάση την υπόθεση ότι το MHC που ελέγχει τις ανοσορρυθμιστικές λειτουργίες μπορεί να επηρεάζει την επιβίωση⁵. Όμως μέχρι σήμερα δύο μόνο γονίδια έχουν σταθερά συσχετιστεί με μακροβιότητα: τα προστατευτικά γονίδια FOXO που κωδικοποιούν μεταγραφικούς παράγοντες και το βλαπτικό γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης E4⁶. Οι μεταγραφικοί παράγοντες FOXO ρυθμίζουν ένα ευρύ φάσμα γονιδίων που υπεισέρχονται στην απάντηση στο stress και είναι σημαντικοί διαβιβαστές της αντιγηραντικής δράσης του περιορισμού των θερμίδων. Είναι ενδιαφέρον ότι τα ίδια μεταβολικά μονοπάτια που ρυθμίζουν την μακροβιότητα διατηρούνται από

τους σκώληκες μέχρι τον άνθρωπο. Φαίνεται όμως ότι και επιγενετικές μεταβολές όπως η μεθυλίωση του DNA και η ακετυλίωση των ιστονών παίζουν ρόλο κατά την γήρανση⁷.

2. Ο ρόλος του θύμου στην ανοσογήρανση

Ο θύμος είναι το σημαντικότερο όργανο του ανοσιακού συστήματος αφού είναι η κύρια θέση παραγωγής T κυττάρων. Η φυσική υποστροφή του θύμου που αρχίζει από τα πρώτα χρόνια της ζωής και συνεχίζεται καθ' όλη την διάρκεια του βίου έχει θεωρηθεί υπεύθυνη για την γήρανση των T κυτταρικών πληθυσμών. Είναι γεγονός ότι ως αποτέλεσμα της υποστροφής του θύμου η εξαγωγή παρθένων T κυττάρων μειώνεται δραματικά με την πρόοδο της ηλικίας που φθάνει ως και το 80%. Έτσι μετά τα 70 χρόνια σημειώνεται μία κατακρήμνιση του ρεπερτορίου κυρίως των CD4+ T κυττάρων. Τα θυμικά παρθένα CD4+CD31+ παραμένουν πολυκλωνικά ενώ τα κεντρικά παρθένα CD4+CD31- παρουσιάζουν περιορισμένο ρεπερτόριο TCR. Στα CD8+ T κύτταρα παρατηρούνται οι ίδιες μεταβολές αλλά πιο σταδιακά⁸. Για την διατήρηση της δεξαμενής των παρθένων T κυττάρων αναπτύσσονται αντιρροπιστικοί μηχανισμοί όπως είναι ο ομοιοστατικός πολλαπλασιασμός με την δράση της IL-7 που υποστηρίζει την επιβίωση των παρθένων T κυττάρων σε κατάσταση ηρεμίας. Όμως αυτή η παρατεταμένη επιβίωση εκθέτει τα κύτταρα σε δυσμενείς περιβαλλοντικούς παράγοντες που προκαλούν βλάβες στο DNA και συμβάλλουν στην μειωμένη τους λειτουργικότητα κατά το γήρας. Όταν ο αριθμός των παρθένων T κυττάρων μειωθεί κάτω του 4% των ολικών T αρχίζει ένας εκθετικός ομοιοστατικός πολλαπλασιασμός που οδηγεί σε βράχυνση των τελομερών και σε ένα φαινότυπο τύπου μνημονικού κυττάρου.

Οι διαταραχές των παρθένων T κυττάρων κατά το γήρας σε ότι αφορά την ενεργοποίηση την κλωνική τους ανάπτυξη και διαφοροποίηση επηρεάζουν την βοηθητική τους λειτουργία προς τα B κύτταρα και οδηγούν σε μειωμένες αποκρίσεις της χυμικής ανοσίας.

3. Φλεγμονο-γήρανση. Η σημασία της λοίμωξης CMV

Κατά την εξέλιξη της διαδικασίας γήρανσης στα υγιή ηλικιωμένα άτομα η δεξαμενή των περιφερικών T κυττάρων αποκτά αυξανόμενους αριθμούς μνημονικών κυττάρων με συσσώρευση κλώνων ορισμένης ειδικότητας. Συγκεκριμένα οι επιμένουσες ιογενείς

λοιμώξεις από HCV, HIV, και CMV με την επαναλαμβανόμενη διέγερση των T κυττάρων από ιικά αντιγόνα οδηγούν στην μαζική συσσώρευση εξαντλημένων CD4+ και CD8+ T κυτταρικών κλώνων ειδικών για τα αντιγόνα που χαρακτηρίζονται από την έλλειψη του συνδιεγερτικού μορίου CD28. Στους ηλικιωμένους που είναι χρονίως εκτεθημένοι στον CMV τα ειδικά για τον CMV CD4+ και CD8+ κύτταρα αποτελούν κατά μέσο όρο το 50% της συνολικής δεξαμενής των T κυττάρων ενώ στους μεσήλικες φθάνουν το 10%^{9,10}. Τα CD28- T κύτταρα έχουν μειωμένες λειτουργίες όπως ελαττωμένη ικανότητα διέγερσης και πολλαπλασιασμού μέσω του TCR, ελαττωμένη έκκριση IL-2, βραχύτερα τελομερή, και υψηλά επίπεδα κυτταροτοξικών διαμεσολαβητών (περφορίνη, granzymes). Η CMV λοίμωξη των μονοκυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την διαφοροποίησή τους στον M1-τύπο προφλεγμονωδών μακροφάγων. Όλα αυτά υποσημαίνουν ότι ο CMV ωθεί το ανοσιακό σύστημα σε διαδικασίες γήρανσης που σχετίζονται με μειωμένη απάντηση στα εμβόλια, καρδιαγγειακά νοσήματα και αυξημένη θνησιμότητα.

Η συσσώρευση τελικά διαφοροποιημένων, μνημονικών CD28- T κυττάρων που παράγουν κυρίως τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IFN-γ και TNF-α μαζί με στοιχεία των αντιδράσεων της φυσικής ανοσίας συμβάλλουν στην εμφάνιση στα ηλικιωμένα άτομα μιάς χαμηλής έντασης προφλεγμονώδους κατάστασης που έχει ονομαστεί «φλεγμονο-γήρανση» (inflamm-aging)¹¹.

Το γήρας έχει συσχετιστεί με μεταστροφή από Th1 σε Th2 αποκρίσεις με μεγαλύτερη παραγωγή IL-4. Αυτή η μεταβολή συμβάλλει σε αύξηση της παραγωγής αυτοαντισωμάτων και A.A. διαταραχών, καθώς και στην εμφάνιση του φαινότυπου της φλεγμονο-γήρανσης. Τα CD8+CD28- προφλεγμονώδη T κύτταρα που χαρακτηρίζουν το φυσιολογικό γήρας παρατηρούνται και σε A.A. νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η πολλαπλή σκλήρυνση.

4. Συμμετοχή του σκέλους της φυσικής ανοσίας στην ανοσογήρανση

Το δίκτυο των κυττάρων που αποτελούν το σκέλος της φυσικής ανοσίας αντιδρά άμεσα στην παρουσία συστατικών των παθογόνων μικροοργανισμών αλλά και τροποποιημένων ενδογενών αντιγόνων. Κατά τη γήρανση παρατηρείται ελαττωματική ενεργοποίηση αυτών των κυττάρων κυρίως λόγω ανωμαλιών της σηματοδότησης μέσω των υποδοχών

TLR (Toll-like receptors). Ταυτόχρονα όμως υπάρχει και μία χαμηλού βαθμού ενεργοποίηση του συστήματος που χαρακτηρίζει το γενικότερο προφλεγμονώδες περιβάλλον. Έτσι η ανοσογήρανση του σκέλους της φυσικής ανοσίας αντικατοπτρίζει μία δυσλειτουργία μάλλον των TLR παρά ελλειμματική λειτουργία. Πιθανώς η βασική αύξηση των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτταροκινών των δενδριτικών κυττάρων περιορίζει την περαιτέρω ενεργοποίηση των TLR^{12,13}.

5. Ανοσογήρανση και οξειδωτικό stress

Υπάρχουν ευρήματα που δείχνουν να υπάρχει στενή σχέση αιτίου-αποτελέσματος μεταξύ οξειδωτικού stress, φλεγμονο-γήρανσης και ανοσογήρανσης. Το οξειδωτικό stress παίζει κυρίαρχο ρόλο στην διατήρηση της χαμηλού βαθμού φλεγμονής που παρατηρείται στην γήρανση και στα νοσήματα που σχετίζονται με την γήρανση. Η παραγωγή ελεύθερων ριζών (ROS), οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών και πρωτεϊνών του θερμικού shock ενεργοποιούν τους TLR-2, TLR-8 και TLR-4 που ξεκινούν την φλεγμονώδη αντίδραση με κύριους μεσολαβητές την IL-1, IL-6 και τον TNF-α. Επιπλέον μηχανισμοί που συνδέουν την ανοσογήρανση με το οξειδωτικό stress αφορούν ελάττωση των κυτταρικών λειτουργιών, οξειδωτική βλάβη των τελομερών με αποτέλεσμα ελαττωμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού των T κυττάρων, κυτταρική απόπτωση, μετα-μεταγραφική τροποποίηση πρωτεϊνών που οδηγούν σε αυτοανοσία^{14,15}.

Παρεμβάσεις για την επιβράδυνση της ανοσογήρανσης

Ο πιο καλά χαρακτηρισμένος εξωτερικός παράγοντας που σχετίζεται με επιβράδυνση της ανοσογήρανσης είναι ο μέτριος περιορισμός των θερμίδων¹⁶. Επιπλέον σήμερα, σε πειραματικό επίπεδο, δοκιμάζονται διάφορες αντιγηραντικές παρεμβάσεις όπως η χορήγηση resveratrol, rapamycin, acetyl-L-carnitine, αλφα-λιποϊκό οξύ, ενεργοποιητές της τελομεράσης¹⁷.

Βιβλιογραφία

1. Ligthart GL, Corberand JX, Fournier C, et al. Admission criteria for immunogerontological studies in man: the SENI-

EUR protocol. *Mech Ageing Dev* 1984; 28: 47-55.

2. Olsson J, Wikby A, Johnsson B, Lofgren S, Nilsson BO, Ferguson FG. Age-related change in peripheral blood T-lymphocyte subpopulations and cytomegalovirus infection in the very old: the Swedish longitudinal OCTO immune study. *Mech Ageing Dev* 2000; 121: 187-201.
3. Nilsson BO, Emerudh J, Johansson B, et al. Morbidity does not influence the T-cell immune risk phenotype in the elderly: findings in the Swedish NONA Immune Study using sample selection protocols. *Mech Ageing Dev* 2003; 124: 469-76.
4. Herskind AM, McGue M, Holm NV, et al. The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870-1900. *Hum Genet* 1966; 97: 319-23.
5. Doria G, Frasca D. Genes, immunity and senescence. Looking for a link. *Immunol Reviews* 1997; 160: 159-70.
6. Flachsbar F, Caliebe A, Kleindorp R, et al. Association of FOXO3A variation with human longevity confirmed in German centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 2700-5.
7. Grolleau-Julius A, Ray D, Yung RL. The role of epigenetics in aging and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; 39: 42-50.
8. Arnold CR, Wolf J, Brunner S, Herndlner-Brandstetter D, Loebenstein-Grubeck B. Gain and loss of T cell subsets in old age – Age-related reshaping of the T cell repertoire. *J Clin Immunol* 2011; 31: 137-46.
9. Pawelec G, Derhovanessian E. Role of CMV in immune senescence. *Virus Research* 2011; 157: 175-9.
10. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Ann Rev Med* 2011; 62: 141-55.
11. DeMartinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *Febs Lett* 2005; 579: 2035-9.
12. Shaw AC, Joshi S, Greenwood H, Panda A, Lord JM. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol* 2010; 22: 7-13.
13. Shaw AC, Panda A, Joshi S, Qian F, Allore HG, Montgomery RR. Dysregulation of human Toll-like receptor function in aging. *Ageing Research Reviews* 2011; 10: 346-53.
14. Cannizzo ES, Clement CC, Sahu R, Follio C, Santambrogio L. Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence. *J Proteomics* (in press).
15. Andrews NP, Fujii H, Goronzy JJ, Weyand CM. Telomeres and immunological diseases of aging. *Gerontology* 2010; 56: 390-403.
16. Nikolich-Zugich J, Messaoudi I. Mice and flies and monkeys too: caloric restriction rejuvenates the aging immune system of non-human primates. *Exp Gerontol* 2005; 40: 884-93.
17. Sierra F, Hadley E, Suzman R, et al. Prospects for life span extension. *Annu Rev Med* 2009; 60: 457-69.

Ανοσιακή ομοιόσταση

Π. Μπούρα

ανοσία 2011; 7, 2: 134

Εκτός από την θεμελιώδη λειτουργία του ανοσιακού συστήματος στην αντιμετώπιση των παθογόνων, αυτό πρέπει να διατηρεί την δυνατότητα διάκρισης μεταξύ μικροβίων και της ιστικής βλάβης, και να αποκρίνεται κατάλληλα σε κάθε περίπτωση. Η ερμηνεία αυτού του εκπληκτικού φαινομένου που καθιστά δυνατή την επιβίωση του ανθρώπινου είδους, έγινε εφικτή πρόσφατα, μετά την περιγραφή των “αισθητήρων” της φυσικής ανοσίας και των μοριακών δομών του “έξω κόσμου” που αντιλαμβάνονται.

Οι κατάλληλες ανοσιακές αποκρίσεις για την διατήρηση της ομοιόστασης στην υγεία και τη νόσο εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από αυτή τη σχέση, την αναγνώριση και απόκριση στα περιβαλλοντικά ερεθίσματα μέσω της ευρείας ομάδας υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων μοριακών δομών – PRRs.

Τελευταία έχει συντελεσθεί τεράστια πρόοδος στην κατανόηση αυτών των μηχανισμών που καθοδηγούν την ενεργοποίηση και ρύθμιση της ανοσιακής απόκρισης κάτω από διαφορετικές συνθήκες πρόκλησης φλεγμονής, π.χ. λοίμωξης ή άσηπτης ιστικής βλάβης.

Έχει τονισθεί ο ρόλος των υποδοχέων της φυσικής ανοσίας, στην αντιμετώπιση της λοίμωξης, στην αφετηρία των γεγονότων, και η ιδιότητα που της προσδίδουν να ρυθμίζει τις ειδικές ανοσιακές αποκρίσεις με τακτικές που διευκολύνουν την επαναφορά της ανοσολογικής “ηρεμίας” και αποφυγή της αυτοανοσίας. Η συνισταμένη λοιπόν των συναγωνιστικών και ανταγωνιστικών αλληλοεπιδράσεων στο επίπεδο των

επαγωγικών και ανασταλτικών υποδοχέων είναι πολύ σημαντική στην διατήρηση ομοιοστατικών συνθηκών, στην παροχή της καλύτερης δυνατής ανοσιακής απόκρισης έναντι των παθογόνων, χωρίς την κινητοποίηση ανοσοπαθολογικών καταστάσεων που μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές νόσους ή και θάνατο.

Ενώ οι υποδοχείς αναγνώρισης (συμβατικοί ή άτυποι PRRs) αναγνωρίζουν PAMPs ή DAMPs, οι ανασταλτικοί υποδοχείς και συνυποδοχείς δεσμεύουν αυτόλογα “εμφανή” ή “προστατευμένα” δομικά συστατικά του “εαυτού” που εκφράζονται συνεχώς από το ανθρώπινο σώμα και υπό τον έλεγχο συστημάτων ρύθμισης, αποφεύγονται οι αυτοάνοσες και άλλες φλεγμονώδεις παθήσεις, οι οποίες διαφορετικά θα ήταν αναπόφευκτες.

Από πρόσφατες μελέτες προκύπτει ότι υπάρχουν διακριτοί αρνητικοί ρυθμιστές και μηχανισμοί, που αποσβένουν τις αποκρίσεις έναντι των DAMPs ενώ αφήνουν ανέπαφες εκείνες έναντι των PAMPs, ώστε να εξασφαλίζεται μία ελάχιστη ισορροπία μεταξύ ιστικής βλάβης και επαγόμενης αυτοανοσίας, χωρίς να διαταράσσεται η άμυνα έναντι των παθογόνων.

Η πρόοδος της μοριακής ανοσολογίας όσον αφορά τις λεπτές λειτουργίες των υποδοχέων και συνυποδοχέων “κινδύνου” έναντι γνωστών ή ακόμη άγνωστων ενδογενών στοιχείων και των ρυθμιστών τους, θα μας επιτρέψει να τροποποιούμε αποτελεσματικά την ανοσιακή απόκριση έναντι των DAMPs και να επηρεάζουμε καθοριστικά την εξέλιξη της αυτοανοσίας και ενδεχομένως, μέσω αυτής, του καρκίνου.

Από την ανοσιακή απάντηση στα αυτοάνοσα νοσήματα

Κ. Τσέλιος

ανοσία 2011; 7, 2: 135 – 139

Η φυσιολογική δομή και λειτουργία του ανοσιακού συστήματος είναι συνυφασμένη με την επιβίωση του ανθρωπίνου είδους, εφόσον είναι το σύστημα αυτό που ευθύνεται για την άμυνα του οργανισμού έναντι εξωγενών βλαπτικών παραγόντων, αλλά και τη διατήρηση της εν γένει ομοιόστασής του.

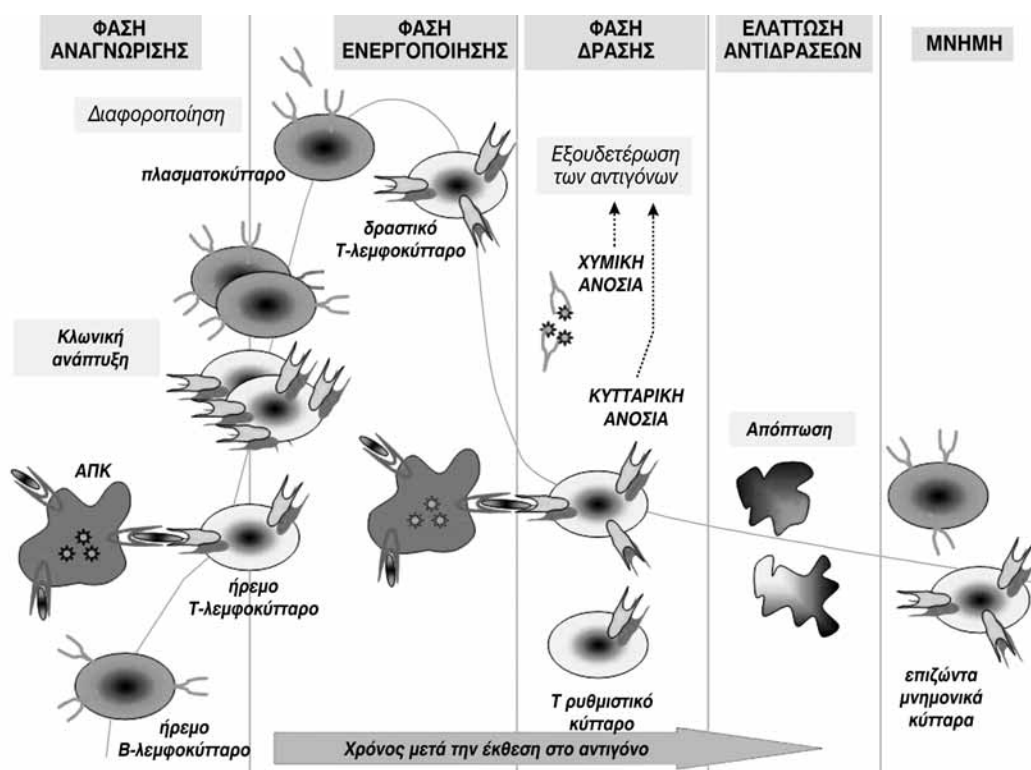
Οι γενικές αρχές λειτουργίας του καθορίστηκαν από τη δεκαετία του 1950, όταν οι Burnet και Medawar πρότειναν το μοντέλο διάκρισης του «εαυτού» από το «ξένο», σε συνάρτηση με τη θεωρία της κλωνικής επιλογής¹. Αργότερα, ο Janeway τροποποίησε το μοντέλο αυτό, εισάγοντας τους όρους «μη λοιμώδες-ίδιο» και «λοιμώδες-μη ίδιο»². Στο μοντέλο του Janeway κυριάρχησε η ιδέα της καθοριστικής συμμετοχής του αντιγονοπαρουσιαστικού κυττάρου (ΑΠΚ) στην ανοσιακή απόκριση, μέσω της αναγνώρισης προτύπων μοριακών δομών που σχετίζονται με τα παθογόνα (Pathogen Associated Molecular Patterns, PAMPs). Η αναγνώριση των PAMPs γίνεται από υποδοχείς του ΑΠΚ που ονομάστηκαν υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (Pattern Recognition Receptors, PRRs). Η αλληλεπίδραση PAMP-PRR θεωρείται ως καθοριστικής σημασίας στην επαγωγή και ρύθμιση της ειδικής ανοσίας από τη φυσική ανοσία. Και τα δύο μοντέλα προϋποθέτουν ότι η ανοσιακή απόκριση κατευθύνεται έναντι στοιχείων ξένων προς τον οργανισμό. Ωστόσο, πολλά ερωτήματα παρέμεναν αναπάντητα, όπως η απόρριψη μοσχευμάτων κ.α. Απαντήσεις στα ερωτήματα αυτά δόθηκαν με την εισαγωγή της έννοιας του «κινδύνου» από την Polly Matzinger, σύμφωνα με την οποία το ανοσιακό σύ-

στημα είναι ικανό να απαντά σε μόρια/σήματα κινδύνου από τραυματισμένα κύτταρα ή και μεταβολικό stress³. Η κύρια ιδέα του μοντέλου κινδύνου είναι ότι το ανοσιακό σύστημα προφυλάσσει τον οργανισμό από σήματα κινδύνου, τα οποία δεν είναι απαραίτητα «ξένα», αλλά τροποποιημένα μόρια που προέρχονται από κύτταρα του ίδιου του οργανισμού. Σε αντιστοιχία με τους PAMPs, τα μόρια αυτά ονομάστηκαν πρότυπες μοριακές δομές που σχετίζονται με κίνδυνο (Damage Associated Molecular Patterns, DAMPs).

Με βάση τις παραπάνω παραδοχές, οι οποίες στηρίζονται σε πλείστα πειραματικά δεδομένα, γίνεται εμφανές ότι το ανοσιακό σύστημα είναι υπεύθυνο, όχι μόνο για την άμυνα του οργανισμού έναντι των παθογόνων, αλλά και για τη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού και την μορφολογική και λειτουργική αποκατάσταση μετά από βλάβες από φυσικοχημικούς παράγοντες, λοιμώξεις, νεοπλάσματα κ.α.

Η φυσιολογική ανοσιακή απόκριση

Η φυσιολογική ανοσιακή απόκριση ορίζεται ως η κινητοποίηση και αρμονική συνεργασία των στοιχείων του ανοσιακού συστήματος με σκοπό την αναχαίτιση του «ξένου» που εισβάλλει στον ανθρώπινο μικρόκοσμο. Αρχικά, το σήμα/μόριο κινδύνου (PAMPs/DAMPs) αναγνωρίζεται μέσω των PRRs των ΑΠΚ και ακολούθως υφίσταται τροποποίηση της δομής του (antigen processing) και παρουσιάζεται μέσω MHC μορίων στον υποδοχέα του T κυττάρου (τριμοριακό σύμπλεγμα, MHC-Ag-TCR). Ταυτόχρονα



Εικ. 1. Οι φάσεις της φυσιολογικής ανοσιακής απόκρισης. Αναγνώριση του αντιγόνου, κλωνική έκπτυξη, ενεργοποίηση της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας, ρύθμιση και τερματισμός της απόκρισης με παραγωγή μνημονικών κυττάρων.

το ΑΠΚ εκφράζει μόρια συνδιέγερσης (CD80, CD86), τα οποία αλληλεπιδρούν με αντίστοιχα μόρια του Τ λεμφοκυττάρου (CD28) και επάγουν την ενεργοποίησή του (δεύτερο μήνυμα).

Τα ενεργοποιημένα πλέον Τ κύτταρα εκπύσσονται κλωνικά, μέσω της έκκρισης και αυτοκρινούς δράσης της IL-2, και ενεργοποιούν τα Β κύτταρα προς παραγωγή αντισωμάτων ή φονεύουν, στην περίπτωση των CD8+ Τ κυττάρων τα μολυσμένα από ιούς κύτταρα ή νεοπλασματικά κύτταρα. Ορισμένα από τα Τ κύτταρα αποκτούν μνημονικό φαινότυπο (CD45RO), δηλαδή αποκτούν την ιδιότητα να αντιδρούν ταχέως σε κάθε νέα επαφή με το αντιγόνο. Τα μνημονικά αυτά κύτταρα επιβιώνουν για μεγάλο χρονικό διάστημα, μέσω της δράσης των κυτταροκινών IL-7 και IL-15.

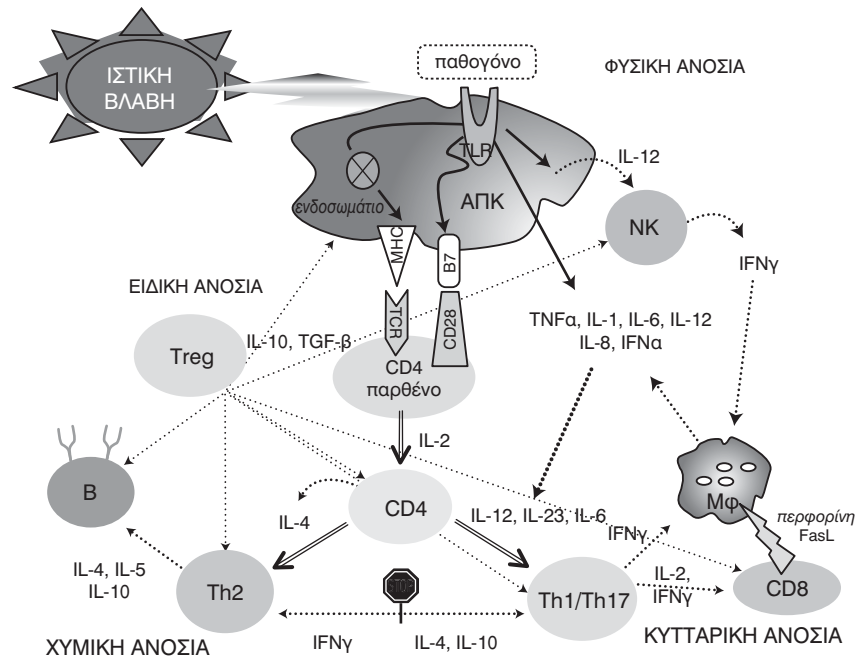
Ακολούθως, στην τελική φάση της ρύθμισης της ανοσιακής απόκρισης υπεισέρχονται μηχανισμοί, κυρίως κυτταρικοί, οι οποίοι στοχεύουν στην καταστολή των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων και την πρόληψη εκδήλωσης αυτοανοσίας. Τα κατεξοχήν κατασταλτικά κύτταρα είναι τα Τ ρυθμιστικά κύτταρα (T regulatory cells), τα οποία διακρίνονται σε διάφορες υποομάδες, οι οποίες δρουν είτε με άμεση κυτταρική επαφή ή μέσω της έκκρισης ρυθμιστικών κυττα-

ροκινών, όπως η IL-10 και ο TGF- β . Τα τελευταία χρόνια περιγράφηκαν και άλλες κατηγορίες κυττάρων με ρυθμιστικές ιδιότητες, όπως τα γδ Τ λεμφοκύτταρα, τα Β1 κύτταρα, τα σιτευτικά κύτταρα κ.α.⁴

Οι παραπάνω περιγραφόμενες κυτταρικές αλληλεπιδράσεις υπόκεινται σε γενετικό έλεγχο σε όλα τα επίπεδα, από την έκφραση των απαιτούμενων επιφανειακών μορίων μέχρι την έκκριση των κυτταροκινών, μέσω των οποίων διαμεσολαβείται η διακυτταρική επικοινωνία, αλλά και τη φυσιολογική καταστολή της ανοσιακής απόκρισης από τους ρυθμιστικούς μηχανισμούς.

Από την ανοσιακή απόκριση στην αυτοανοσία

Η φυσιολογική λειτουργία του ανοσιακού συστήματος, εκτός από την προστασία του οργανισμού έναντι εξωγενών βλαπτικών παραγόντων, σκοπό έχει και την αποφυγή αυτοανοσίας, δηλαδή την εκδήλωση φαινομένων ιστικής βλάβης από αντισώματα ή αυτοαντιδραστικά κύτταρα που κατευθύνονται έναντι στοιχείων του ίδιου του οργανισμού. Οποιαδήποτε παρεκτροπή από την περιγραφείσα φυσιολογική ανοσιακή απόκριση είναι δυνατόν να οδηγήσει σε



Εικ. 2. Η ανοσιακή απόκριση μετά από πρόκληση από ιστική βλάβη (DAMPs) ή παθογόνο (PAMPs). Οποιαδήποτε απόκλιση σε κάθε σκέλος αυτής οδηγεί σε έκλυση αυτοανοσίας.

παθολογική αυτοανοσία. Οι μηχανισμοί που είναι κατεξοχήν υπεύθυνοι για τη διατήρηση της ομοιότητας και την αποφυγή αυτοανοσίας είναι αυτοί της κεντρικής και περιφερικής ανοσολογικής ανοχής.

Κεντρική Ανοσολογική Ανοχή (Central Immunological Tolerance)

Οι κεντρικοί μηχανισμοί ανοχής περιλαμβάνουν τη θετική και αρνητική επιλογή των T κυττάρων στο θύμο και των B κυττάρων στο μυελό των οστών. Μετά την είσοδο στο φλοιό του θύμου, τα T κύτταρα υφίστανται ανασυνδυασμό των γονιδίων που κωδικοποιούν τις αλυσίδες του υποδοχέα τους (TCR) και εκφράζουν αβ ή γδ TCR. Τα κύτταρα που εκφράζουν TCR με υψηλή συγγένεια σύνδεσης με ίδια μόρια του MHC συστήματος, υφίστανται θετική επιλογή, δηλαδή λαμβάνουν σήματα επιβίωσης και περαιτέρω διαφοροποίησης. Αντίθετα, όσα T κύτταρα δεν αναγνωρίζουν ίδια μόρια MHC, υφίστανται απόπτωση (θάνατος από αδιαφορία, death by neglect). Η απόπτωση επάγεται από την ενεργοποίηση επιφανειακών υποδοχών (Fas/FasL, TNF/TNFR κ.α) και την επακόλουθη ενεργοποίηση του συστήματος των κασπασών με αποτέλεσμα τη διάσπαση του DNA και το θάνατο του κυττάρου⁵.

Μετά τη διαδικασία της θετικής επιλογής, δισεκατομμύρια T κύτταρα με διαφορετικό TCR επιλεγό-

νται για να επιβιώσουν και να προσφέρουν τη δυνατότητα σύνδεσης και αναγνώρισης των αντίστοιχων αντιγονικών δομών. Ωστόσο, η θετική επιλογή ενέχει τον κίνδυνο ορισμένα T κύτταρα να πυροδοτήσουν αυτοάνοση αντίδραση αν εξαχθούν στην περιφέρεια, εφόσον αναγνωρίζουν ίδια μόρια. Αυτό ρυθμίζεται με τη διαδικασία της αρνητικής επιλογής, η οποία λαμβάνει χώρα στο μυελό του θύμου, και οδηγεί σε απόπτωση τα κύτταρα αυτά που αναγνωρίζουν ισχυρά ίδιες πρωτεΐνες του οργανισμού, οι οποίες είναι συνδεδεμένες με MHC μόρια⁵.

Τελικά, μόνο 30000 T λεμφοκύτταρα εξέρχονται καθημερινά από το θύμο και διεγείρονται μόνο αν αναγνωρίσουν αλλοαντιγόνα, ετεροαντιγόνα και ξενοαντιγόνα (non-self antigens). Οι TCR των κυττάρων αυτών εμφανίζουν πολύ ασθενή διασύνδεση με τις πρωτεΐνες του οργανισμού με σκοπό την έλλειψη διέγερσης και την αποφυγή παθολογικής αυτοανοσίας. Ωστόσο, αρκετά ίδια μόρια δεν εκφράζονται επαρκώς στο θύμο με αποτέλεσμα ορισμένα T κύτταρα που εξέρχονται στην περιφέρεια να εμφανίζουν αυτοαντιδραστικές ιδιότητες.

Αναφορικά με τα B λεμφοκύτταρα, παρόμοιος μηχανισμός ακολουθείται στα πλαίσια της ωρίμανσής τους στο μυελό των οστών. Ο σκοπός του μηχανισμού ελέγχου είναι η απόπτωση των κυττάρων αυτών, που φέρουν BCR που αναγνωρίζει διαλυτά ίδια

μόρια. Επιπρόσθετα, τα Β κύτταρα παρουσιάζουν την ικανότητα να τροποποιούν τον υποδοχέα τους (receptor editing) με ανασυνδυασμό των γονιδίων τους ώστε να προκύψει BCR που δεν αναγνωρίζει ίδια μόρια. Ακολούθως συνεχίζουν τη διαφοροποίησή τους και εξάγονται στην περιφέρεια.

Περιφερική Ανοσολογική Ανοχή (Peripheral Immunological Tolerance)

Οι μηχανισμοί της κεντρικής ανοχής των λεμφοκυττάρων είναι ατελείς με αποτέλεσμα αρκετά αυτοαντιδραστικά Τ και Β λεμφοκύτταρα να εξέρχονται στην περιφέρεια με τη δυνατότητα πυροδότησης αυτοάνοσης ανοσιακής απόκρισης. Για το σκοπό αυτό έχουν αναπτυχθεί επιπρόσθετοι μηχανισμοί ανοχής στα περιφερικά λεμφικά όργανα και είναι διαφορετικοί για τα Τ και τα Β λεμφοκύτταρα.

Όσον αφορά στα Τ λεμφοκύτταρα, οι μηχανισμοί διακρίνονται σε ενδογενείς καταστάσεις των αυτοαντιδραστικών κυττάρων, όπως η άγνοια και η ανέργεια, και σε εξωγενείς καταστάσεις, όπως η καταστολή/ρύθμιση από άλλα κύτταρα. Η άγνοια (ignorance) αναφέρεται στην κατάσταση κατά την οποία το αυτοαντιδραστικό Τ λεμφοκύτταρο δεν «γνωρίζει» την ύπαρξη αντιγόνου εξαιτίας της προστασίας του δευτέρου από ανατομικούς φραγμούς, όπως ισχύει για παράδειγμα για τα αντιγόνα του αμφιβληστροειδούς. Η ανέργεια (anergy) αναφέρεται στην κατάσταση εκείνη στην οποία η αποτυχία διέγερσης οφείλεται στην υπολειμματική έκφραση των συνδιεγερτικών μορίων κατά την διακυτταρική επικοινωνία ΑΠΚ-Τ λεμφοκυττάρου.

Η περαιτέρω ρύθμιση της δράσης των αυτοαντιδραστικών Τ κυττάρων επιτυγχάνεται μέσω της καταστολής τους από τα ρυθμιστικά Τ κύτταρα (T regulatory cells), αλλά και από άλλες κατηγορίες ρυθμιστικών κυττάρων⁵. Τα κύτταρα αυτά χαρακτηρίζονται από την υψηλή επιφανειακή έκφραση της α αλυσίδας του υποδοχέα της IL-2 (CD25) και από το μεταγραφικό παράγοντα Foxp3, ο οποίος είναι καθοριστικός για τη λειτουργική τους διαφοροποίηση. Διακρίνονται στα φυσικά Τ ρυθμιστικά (natural Tregs) που προέρχονται από το θύμο και σε επαγόμενα (inducible Tregs) που επάγονται στην περιφέρεια ανάλογα με το κυτταροκινικό μικροπεριβάλλον. Τα κύτταρα αυτά ασκούν κατασταλτική δράση σε Τ κυτταρικές αποκρίσεις τόσο σε ίδια όσο και σε ξένα αντιγόνα, καθώς και σε NK, Β, δενδρική και μονοκύτταρα/μακροφάγα.

Τα φυσικά ρυθμιστικά Τ κύτταρα ασκούν την

κατασταλτική δράση τους μέσω άμεσης κυτταρικής επαφής και ανεξάρτητα από IL-10 ή TGF-β. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης τους παραμένει άγνωστος. Ωστόσο, πιστεύεται ότι η δράση αυτή ασκείται κυρίως με τη σύζευξη του CTLA-4 με τα μόρια CD80/CD86 των Τ δραστικών και αντιγονο-παρουσιαστικών κυττάρων. Επιπρόσθετα, τα κύτταρα αυτά είναι δυνατό να ενεργοποιηθούν προς παραγωγή granzyme A, με αποτέλεσμα τη φόνευση ενεργοποιημένων CD4+ και CD8+ Τ κυττάρων, καθώς και Β κυττάρων και μακροφάγων μέσω περφορίνης και όχι μέσω Fas/FasL αλληλεπιδράσεων. Τέλος, υποστηρίζεται ότι διαθέτουν την ικανότητα επαγωγής άλλων ρυθμιστικών κυττάρων (infectious tolerance), μέσω αλληλεπίδρασης με παρθένα CD4+ Τ κύτταρα μέσω εντεγκρινών α₄β₇ (Tr1 κύτταρα) και α₄β₁ (Th3 κύτταρα).

Τα επαγόμενα ρυθμιστικά Τ κύτταρα διακρίνονται κυρίως στα Tr1 κύτταρα, τα οποία δρουν μέσω παραγωγής IL-10, και στα Th3 κύτταρα που ασκούν κατασταλτική δράση μέσω έκκρισης TGF-β.

Αναφορικά με τα Β λεμφοκύτταρα, των οποίων η διάρκεια ζωής είναι πολύ μικρότερη των Τ λεμφοκυττάρων, οι μηχανισμοί περιφερικής ανοσιακής ανοχής περιλαμβάνουν την πρώιμη απόπτωση των υπερδιεγερμένων κυττάρων, τη ρύθμιση της επιβίωσής τους από ειδικούς τροφικούς παράγοντες (BAFF/BllyS, APRIL κ.α.), καθώς και την καταστολή που προκαλούν ρυθμιστικά Β κύτταρα.

Η αυτοανοσία ως αποτέλεσμα απώλειας της ανοσολογικής ανοχής

Με βάση τα παραπάνω, η παθολογική αυτοανοσία μπορεί να προκύψει από:

Α. Πρωτογενείς (γονιδιακές) δυσλειτουργίες στους μηχανισμούς κεντρικής και περιφερικής ανοχής. Οι καταστάσεις αυτές αφορούν σε σπάνια γενετικά σύνδρομα, όπως το αυτοάνοσο πολυενδοκρινικό σύνδρομο τύπου I, το οποίο προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου AIRE (autoimmune regulator) και το αυτοάνοσο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο, το οποίο προκαλείται από μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν μόρια κριτικής σημασίας για τη διαδικασία της απόπτωσης, όπως το Fas, Fas Ligand και η κασπάση 10⁷. Σχετικά με την περιφερική ανοχή, περιγράφεται το σύνδρομο IPEX (immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked), το οποίο οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου FoxP3, που ευθύνεται για τη λειτουργική διαφοροποίηση των ρυθμιστικών Τ κυττάρων⁸.

Β. Ιστική βλάβη, από παθογόνα ή φυσικοχημι-

κούς παράγοντες, που οδηγεί σε απελευθέρωση κρυπτικών αντιγονικών επιτόπων (epitope spreading), για τους οποίους δεν έχει επιτευχθεί ανοσολογική ανοχή. Το αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίηση των αυτοαντιδραστικών λεμφοκυττάρων και η επαγωγή αυτοάνοσης απόκρισης. Επιπρόσθετα, η ιστική αυτή βλάβη είναι δυνατό να οδηγήσει στην ενεργοποίηση και κλωνική έκπτυξη Τ κυττάρων στην περιοχή της βλάβης (bystander activation)⁹.

Γ. Λοιμώξεις, οι οποίες είναι δυνατό να πυροδοτήσουν αυτοανοσία με τρεις διακριτούς μηχανισμούς. Έτσι, είναι δυνατή η αναγνώριση μορίων των παθογόνων που ομοιάζουν δομικά με ίδια στοιχεία του οργανισμού και ακολούθως η παραγωγή αντισωμάτων που κατευθύνονται έναντι αυτών των αντιγόνων με το μηχανισμό της μοριακής μιμικής (molecular mimicry). Πέραν του μηχανισμού αυτού, οι λοιμώξεις οδηγούν σε αυτοανοσία μέσω διέγερσης TLR υποδοχέων. Οι TLR που εκφράζονται στη μεμβράνη των λεμφοκυττάρων (TLR2, TLR4) αναγνωρίζουν πρωτεΐνες μικροβίων, μυκήτων και πρωτόζωων. Αντίστοιχοι ενδοκυττάριοι TLRs αναγνωρίζουν υπομεθυλιωμένο DNA βακτηριδίων (TLR9) και RNA ιών (TLR3, TLR7, TLR8). Η αναγνώριση αυτή διεγείρει αποκρίσεις της φυσικής ανοσίας με υπερπαραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και ιντερφερονών α και β. Οι τελευταίες είναι σε θέση να επάγουν την έκφραση συνδιεγερτικών μορίων (CD80, CD86), καθώς και μορίων MHC στην επιφάνεια δενδριτικών κυττάρων και έτσι να οδηγήσουν στην ενεργοποίηση Τ λεμφοκυττάρων και στην εμφάνιση αυτοανοσίας. Τέλος, ορισμένα ιικά/μικροβιακά προϊόντα είναι δυνατό να δρουν ως υπεραντιγόνα, προκαλώντας την ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση των Τ κυττάρων.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι η διατήρηση της ομοιότητας και η αποφυγή παθολογικής αυτοανο-

σίας είναι άρρηκτα συνδεδεμένες με τη λειτουργική ακεραιότητα της ανοσιακής απόκρισης. Οποιαδήποτε απόκλιση από αυτή, από το γενετικό επίπεδο μέχρι τους εκτελεστικούς και ρυθμιστικούς μηχανισμούς θα οδηγήσει αναπόφευκτα σε ενεργοποίηση αυτοαντιδραστικών λεμφοκυττάρων και, ενίοτε, παραγωγή αυτοαντισωμάτων και σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων με αποτέλεσμα την ιστική βλάβη. Ακολούθως η αυτοάνοση διαδικασία θα επιταθεί με την αποκάλυψη νέων επιτόπων και έκλυση περαιτέρω αυτοανόσων αποκρίσεων. Η φαινοτυπική έκφραση της αυτοανοσίας (οργανοειδική ή συστηματική) θα εξαρτηθεί από την αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, καθώς και από την κατάσταση του ανοσιακού συστήματος, όσον αφορά στους ρυθμιστικούς/κατασταλτικούς του μηχανισμούς.

Βιβλιογραφία

1. Burnet FM. The clonal selection theory of acquired immunity. Nashville Vanderbilt University Press, 1959.
2. Janeway CA. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. Immunol Today 1992; 13: 11-6.
3. Matzinger P. The Danger Model: a renewed sense of self. Science 2002; 296: 301-4.
4. Rich RR. Clinical Immunology: Principles and Practice. 3rd Ed. Mosby Elsevier, 2008.
5. De Souza AWS, Junior DM, Araujo JAP, et al. The delicate balance of the immune system between tolerance and autoimmunity. Bras J Rheumatol 2010; 50: 665-94.
6. Sakaguchi S. Regulatory T cells: Meden Agan. Immunol Rev 2006; 212: 5-7.
7. Gardner JM, Fletcher AL, Anderson MS, et al. AIRE in the thymus and beyond. Curr Opin Immunol 2009; 21: 582-9.
8. Van der Vliet HJ, Nieuwenhuis EE. IPEX as a result of mutations in FOXP3. Clin Dev Immunol 2007; 2007: 89017.
9. Deloglu LG, Deidda S, Delitala G, et al. Infectious diseases and autoimmunity. J Infect Dev Ctries 2011; 5: 679-87.

Λοιμώξεις και αυτοανοσία

I. Γκουγκουρέλας

ανοσία 2011; 7, 2: 140 – 143

Ολοένα και περισσότερες έρευνες στο τομέα της Ανοσολογίας φέρνουν στο φως ενδείξεις που στοιχειοθετούν την άποψη ότι η δράση γενετικών και περιβαντολλογικών παραγόντων προδιαθέτει στην εμφάνιση αυτοάνοσων νοσημάτων. Επιδημιολογικές παρατηρήσεις σε ομοζυγωτικούς διδύμους δείχνουν ότι εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου I και στους δύο διδύμους κυμαίνεται σε ποσοστό 40-60% ενώ αντίστοιχα η διπλή επίπτωση του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ) ή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) είναι ακόμη σπανιότερη^{1,2}. Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στην υπόθεση ότι κάποιοι άγνωστοι επιγενετικοί παράγοντες δρουν πάνω στο γονιδίωμα του οργανισμού λειτουργώντας ως καθοριστές της εξέλιξης προς την ανάπτυξη αυτοάνοσου νοσήματος. Η μελέτη της αλληλεπίδρασης περιβάλλοντος-γονιδιώματος επικεντρώνεται στο τρόπο που επιδρούν οι λοιμώξεις βραχυ- και μακροπρόθεσμα στη ρύθμιση του ανοσιακού συστήματος. Στα πλαίσια αυτής της έρευνας ποικίλοι λοιμώδεις παράγοντες έχουν προταθεί ως πυροκροτητές ή αναστολείς μιας αυτοάνοσης διαδικασίας.

Ομοιοστατικοί μηχανισμοί της ανοσίας που θεωρείται ότι εμπλέκονται στη διατήρηση της επιλεκτικής απουσίας αντιδραστικότητας έναντι αντιγόνων του οργανισμού είναι: (1) η απόκρυψη των αυτοαντιγόνων που καθιστά αδύνατη την επαφή τους με το ανοσιακό σύστημα, (2) η έλλειψη αυτοαντιδραστικότητας (ανοχή ή ανεργία) των ειδικών Τ ή Β κυττάρων και (3) ο περιορισμός της ενδεχόμενης αντιδραστικότητας από ρυθμιστικούς μηχανισμούς. Η απορρύθμιση αυτών των φυσιολογικών διεργασιών μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη της αυτοανοσίας².

Πιθανολογείται ότι οι αυτοκαταστροφικές αντιδράσεις σχετίζονται με τη παράλυση των ομοιοστατικών μηχανισμών από εξωγενείς παράγοντες, βακτηριδιακούς ή ιογενείς, ή με την ενδογενή απορύθμιση των παραπάνω ρυθμιστικών λειτουργιών. Ο τρόπος με τον οποίο εξωγενείς παράγοντες όπως τα παθογόνα καθιστούν αναποτελεσματικούς τους ομοιοστατικούς μηχανισμούς αποτελεί αντικείμενο έντονου ενδιαφέροντος στον τομέα της Ανοσολογίας.

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1940 κλινικές παρατηρήσεις είχαν συσχετίσει τις υποτροπιάζουσες λοιμώξεις από στρεπτόκοκκο της ομάδας Α με την εμφάνιση ρευματικού πυρετού ή σπειραματονεφρίτιδας. Με τη πρόοδο της έρευνας η επιπλοκή αυτή αποδείχθηκε ότι οφείλεται σε διασταυρούμενη αντίδραση των αντισωμάτων που παράγονται κατόπιν αντιγονικού ερεθισμού από τη πρωτεΐνη Μ των στρεπτοκόκκων έναντι της μυοσΐνης των μυοκαρδιακών κυττάρων. Το φαινόμενο αυτό έχει περιγραφεί λεπτομερώς και ονομάζεται *μοριακός μιμητισμός*². Ο μοριακός μιμητισμός οφείλεται στο ότι ένα μικροβιακό μόριο προσομοιάζει στη τεταρτοταγή του δομή με μια πρωτεΐνη του οργανισμού, με αποτέλεσμα αντισώματα που αναγνωρίζουν τη «ξένη» πρωτεΐνη να στέφονται παράλληλα έναντι «ιδίων» αντιγονικών μορίων. Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί ποικίλα παραδείγματα νοσημάτων των οποίων η παθογένεση οφείλεται στο μοριακό μιμητισμό².

Πέρα από την ενεργοποίηση ειδικών αυτοαντιδραστικών Τ λεμφοκυτταρικών κλώνων από μικροβιακά προϊόντα έχει ανακαλυφθεί ότι πρωτεΐνες των παθογόνων (π.χ. σταφυλο- ή στρεπτοκόκκου) λειτουργούν ως *υπεραντιγόνα* που έχουν την ικανότητα

να *διεγείρουν* μη ειδικά πληθυσμούς T και B λεμφοκυττάρων ανάμεσα στα οποία και αυτοαντιδραστικούς λαθροβιόσαντες κλώνους. Τα μικροβιακά προϊόντα λειτουργούν δηλαδή ως *ανοσοενισχυτικά* (adjuvants) που ενισχύουν την ανοσογονικότητα εν δυνάμει αυτοαντιγόνων¹⁻³. Οι δύο παραπάνω μηχανισμοί εξηγούν επαρκώς τη κλινική παρατήρηση ότι αυτοάνοσα φαινόμενα ακολουθούν χρονικά τοπικές ή συστηματικές λοιμώξεις.

Ένα άλλο πειραματικό μοντέλο που αποδεικνύει τη σχέση λοίμωξης -αυτοανόσου διαταραχής προκύπτει από ποντίκια που μολύνονται με τον ιό της ερυθράς με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ινσουλινίτιδας. Η λοίμωξη από το ρετροϊό καταστρέφει τα νησιδιακά κύτταρα και *αποκαλύπτει αντιγόνα* των νησιδιακών κυττάρων σε φυσική ή παραλλαγμένη τεταρτοταγή δομή που λειτουργούν ως DAMPs (Damage Associated Molecular Patterns) και ενεργοποιούν την ανοσιακή αντίδραση. Στο ίδιο μοντέλο, έχει αποδειχθεί ότι κάτω από την επίδραση προφλεγμονώδων μορίων (IL-6, IFN-α) ενεργοποιούνται διαφορετικές οδοί ουμπικουτινοποίησης και αντιγονοπαρουσίασης των πρωτεϊνών με αποτέλεσμα τη παραγωγή νέων *κρυπτικών επιτόπων*^{4,5}. Πρωτεΐνες όπως οι χαπερόνες που φροντίζουν την ομαλή αναδίπλωση των πρωτεϊνών μπορούν να χάσουν τη λειτουργία τους σε καθεστώς φλεγμονής με αποτέλεσμα τα παραγόμενα μόρια να αποκτούν αλλοιωμένη τεταρτοταγή δομή και συνεπώς αντιγονικότητα^{3,5,6}.

Το φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον διεγείρει επίσης τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (ΑΠΚ) και τα T-λεμφοκύτταρα που δεν είναι ειδικά έναντι αντιγόνων του παθογόνου και τα οποία *εκφράζουν μόρια συνδιέγερσης*. Έτσι, εν δυνάμει αυτοαντιδραστικά T-λεμφοκύτταρα που βρίσκονται σε συμθήκες ανεργίας, καθίστανται ικανά να ευοδώσουν εκτελεστικούς μηχανισμούς που στρέφονται έναντι του ίδιου του οργανισμού. Το φαινόμενο αυτό της *διάσπασης της περιφερειακής ανοσιακής ανοχής* και αύξησης της αντιγονικότητας των πρωτεϊνών λόγω συμπαρομαρτούσας φλεγμονής λέγεται *ενεργοποίηση εκ παραδρομής* (by stander activation)⁴⁻⁶. *

Ένας έτερος μηχανισμός με τον οποίο PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) διεγείρουν την αυτοάνοση είναι μέσω του *σχηματισμού συμπλεγμάτων με ενδογενή νουκλεϊκά οξέα* και της σύνδεσης τους σε PRRs (Pattern Recognition Receptors). Ενδογενή μόρια π.χ DNA που εκλύονται μαζικά από τα κατεστραμμένα και απεπεπτοκότα κύττα-

ρα στο χώρο της φλεγμονής έχουν τη δυνατότητα σύνδεσης με PRRs κάτω από συνθήκες stress. Ανοσοσυμπλέγματα PAMPs – χρωματίνης συνδέονται με τον FcRγ υποδοχέα και τον TLR-4 υποδοχέα των κυττάρων της φυσικής ανοσίας, πυροδοτώντας την ανοσιακή απάντηση. Η σημασία αυτού του μηχανισμού στη στροφή του ανοσιακού συστήματος έναντι του «ιδίου» του οργανισμού αποδεικνύεται από έρευνες σε knock-out ποντίκια που έδειξαν ότι ελλείψει των γονιδίων του TLR-4 αναστέλλεται ο σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων – DNA και προστατεύεται το πειραματόζωο που φέρει anti-dsDNA αντισώματα από την ανάπτυξη νεφρικής νόσου⁷.

Σε αντίθεση με τα προηγούμενα, οι λοιμώδεις παράγοντες φαίνεται ότι μπορούν, σε κάποιες περιπτώσεις, να καταστρίψουν τις αλλεργικές και αυτοάνοσες παθήσεις. Επιδημιολογικά δεδομένα αποκαλύπτουν ότι τα τελευταία 30 χρόνια, παράλληλα με τη μείωση του επιπολασμού των λοιμώξεων, αυξάνεται ο επιπολασμός αυτοάνοσων και αλλεργικών νοσημάτων στις αναπτυγμένες χώρες⁸⁻¹⁰. Υπολογίζεται ότι στις δυτικές χώρες η επίπτωση νοσημάτων όπως η πολλαπλή σκλήρυνση και ο ΣΔ τύπου I αυξήθηκε κατά 25% και 40% αντίστοιχα². Διογκούμενος αριθμός μελετών συσχετίζουν την επιδημιολογική αυτή παρατήρηση με τη μείωση του επιπολασμού, της σοβαρότητας και του είδους των λοιμωδών νοσημάτων που προσβάλλουν τον σύγχρονο άνθρωπο στις δυτικές κοινωνίες (**υπόθεση της υγιεινής**)^{10,11}.

Για την υποστήριξη της παραπάνω υπόθεσης, έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί δράσης των μικροβίων πάνω στο ανοσιακό σύστημα. Ο κυριότερος από αυτούς, είναι ότι η μόλυνση από ορισμένα παράσιτα ή/και ιούς προκαλεί στροφή προς *Th2 απόκριση* και αλλαγή στο προφίλ έκκρισης μιας πλειάδας κυτταροκινών εκ μέρους των ανοσοικανών κυττάρων. Ως γνωστό τα Th2 λεμφοκύτταρα και οι ιντερλευκίνες IL-4 και IL-10 που αυτά παράγουν, λειτουργούν αντιρροπιστικά προς τα Th1 και Th17 λεμφοκύτταρα που προάγουν τις αυτοάνοσες διαδικασίες. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι μικρόβια όπως η Φραντσειέλλα της τουλαραϊμίας και η Λιστέρια η μονοκυτταρογόνος προκαλούν τη παραγωγή ιντερφερόνης (INF) τύπου I από τα μακροφάγα (ΜΦ) και καταστέλλουν τη παραγωγή IL-17 από τα T-λεμφοκύτταρα. Η IL-17 εκκρίνεται από Th17 λεμφοκύτταρα και ενισχύει τις κυτταροτοξικές δράσεις των μακροφάγων προάγοντας τη φλεγμονή¹². Η *παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών* (IL-10) κατόπιν μιας

* Στο λεξικό της Ανοσολογικής Εταιρείας ο όρος μεταφράζεται ως «ενεργοποίηση του παρτυχάμενου».

μόλυνσης θεωρείται μια εξελικτικά χρήσιμη στρατηγική των μικροβίων για την επιβίωση τους, που μπορεί να μεταβάλλει το ανοσολογικό status του ξενιστή ακόμα και μακροπρόθεσμα και να λειτουργήσει ευνοϊκά, τουλάχιστον όσο αφορά την εξέλιξη αυτοάνοσων νοσημάτων¹².

Σε γενετικώς προδιατεθειμένα για την ανάπτυξη αυτοάνοσης αρχής ΣΔ ποντίκια (NOD) η λοίμωξη με σαλμονέλλα typhimurium επάγει ανοχογόνα δένδριτικά κύτταρα (ΔΚ) που καταστέλλουν την αυτοάνοση νησιδίτιδα και την εμφάνιση ΣΔ τύπου Ι μέσω αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης¹⁴. Τα ανοχογόνα δένδριτικά κύτταρα δεν αλληλεπιδρούν με τα Τ λεμφοκύτταρα μέσω της έκφρασης των μορίων συνδιέγερσης και επάγουν ρυθμιστικά Treg λεμφοκύτταρα ασκώντας έλεγχο στις αντιδράσεις της ειδικής ανοσίας. Η επαγωγή των ρυθμιστικών Treg ή η στροφή προς Th2 απαντήσεις εξηγούν εν μέρη το κατασταλτική δράση των λοιμώξεων σε αυτοάνοσους μηχανισμούς¹³. Χρόνιες λοιμώξεις από ενδοκυττάρια βακτήρια μπορούν να φέρουν το ανοσιακό σύστημα σε ένα καθεστώς «ύπνωσης» που επιτρέπει την ανοχή δυνάμει αυτοαντιγόνων.

Άλλοι λοιμώδεις παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τις ανοσιακές απαντήσεις μέσω της έκπτυξης των Th9 λεμφοκυττάρων. Ο υποπληθυσμός Th9 των Τ βοηθητικών λεμφοκυττάρων θεωρήθηκε αρχικά «τμήμα» της Th2 απάντησης. Τα κύτταρα αυτά παράγουν IL-9, η οποία έχει ποικίλες ρυθμιστικές δράσεις στη λειτουργία του ανοσιακού συστήματος. Μια εξ αυτών είναι και η παραγωγή TGF-β ο οποίος μπλοκάρει τα Th1 και Th17 λεμφοκύτταρα και τερματίζει τη φλεγμονή προάγοντας την ιστική αναδιαμόρφωση. Πιθανολογείται ότι η δράση τους, πέρα από τη καταπολέμηση των λοιμώξεων μπορεί να επε-

κταθεί και στην έλεγχο αυτοάνοσων αντιδράσεων¹⁵.

Ένας άλλος μηχανισμός αλληλεπίδρασης μικροβίων – ξενιστή είναι ο ανταγωνισμός των αντιγόνων. Όταν δυο αντιγόνα διεγείρουν το ανοσιακό σύστημα με διαφορά λίγων ημερών παρατηρείται αμοιβαία – διασταυρούμενη καταστολή της ανοσιακής αντίδρασης στο κάθε αντιγόνο. Το ανοσιακό σύστημα δίνει προτεραιότητα στην αντιμετώπιση παθογόνων που φέρουν PAMPs οι οποίοι είναι ισχυροί διεγέρτες των κυττάρων της φυσικής ανοσίας και η παρουσία τους σηματοδοτεί την ύπαρξη δυνητικά θανατηφόρου λοίμωξης. Μέσα από τα εκατοντάδες εκατομμύρια χρόνια της εξελικτικής διαδικασίας, οι άνθρωποι ομοιοστατικοί μηχανισμοί αναπτύχθηκαν έτσι ώστε να αντιδρούν στο ξένο και να αγνοούν το «ίδιο» αντιγόνο¹³.

Τέλος, βρέθηκε πως οι λοιμώξεις που προκαλούν την καθ' υπερβολή έκλυση IL-4 και IL-13 οδηγούν στην εναλλακτική ενεργοποίηση των μακροφάγων. Σε αντίθεση με τα μακροφάγα που ενεργοποιούνται με τη «κλασσική» οδό, τα οποία προάγουν τη φλεγμονή, τη καταστροφή της θεμελίου ουσίας και την απόπτωση, τα «εναλλακτικά» ενεργοποιημένα μακροφάγα εμφανίζουν ένα Th2 φαινότυπο που προάγει τη σύνθεση της θεμελίου ουσίας, την ιστική αναδιαμόρφωση και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό¹⁶. Η «εναλλακτική» ενεργοποίηση των ΜΦ προτείνεται ως ένας πρόσθετος μηχανισμός αποφυγής της διαιώνισης μιας φλεγμονής και είναι επιθυμητή στη περίπτωση επαγωγής της αυτοανοσίας.

Όλα τα παραπάνω τέθηκαν σε εφαρμογή στην πράξη σε κλινικές πειραματικές έρευνες. Ο Weinstock et al παρατήρησε μείωση των εξάρσεων της νόσου του Crohn όταν οι ασθενείς είχαν μολυνθεί με *trichuris suis*, ενώ άλλες προοπτικές μελέτες έδει-

Πίνακας 1. Μηχανισμοί αλληλεπίδρασης ανοσιακού συστήματος- λοιμωδών παραγόντων που μπορούν επάγουν ή να καταστείλουν την εξέλιξη αυτοάνοσων νοσημάτων

Ενεργοποίηση αυτοανοσίας	Καταστολή αυτοανοσίας
<ul style="list-style-type: none"> - Ενεργοποίηση εκ παραδρομής (by stander activation) - Διασπορά επιτόπων (epitope spreading) - Μοριακός μιμητισμός (molecular mimicry) - Έκφραση συνδιεγερτικών μορίων σε αυτοαντιδραστικά λεμφοκύτταρα λόγω φλεγμονής - Αποκάλυψη κρυπτικών αυτοαντιγόνων σε μικρό φλεγμονώδες περιβάλλον λόγω ιστικής καταστροφής - Μεταμεταγραφικές τροποποιήσεις σε πρωτεΐνες λόγω stress - Ενεργοποίηση PRRs από συμπλέγματα PAMP-αυτοαντιγόνων 	<ul style="list-style-type: none"> - Καταστολή του παρευρισκομένου (by stander suppression) - Παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών π.χ. TGFβ και IL10 - Στροφή προς Th2 απόκριση - Επαγωγή Th9 λεμφοκυττάρων - Αύξηση οδού ενεργοποίησης των ΔΚ - Εναλλακτική ενεργοποίηση ΜΦ - Αντιγονικός ανταγωνισμός

ξαν ότι οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση που μολύνθηκαν σε κάποιο χρονικό σημείο από παράσιτα παρουσίασαν μακρύτερες υφέσεις της νόσου¹⁷.

Τα δυσερμήνευτα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών αναδεικνύουν πόσο πολύπλοκες είναι οι αλληλεπιδράσεις του ανοσιακού συστήματος με τον κόσμο των μικροβίων. Το ανθρώπινο είδος ανέπτυξε ποικίλους μηχανισμούς για να σκοτώνει, να εξουδετερώνει ή και να συμβιώνει αρμονικά με τους μικροοργανισμούς. Αντίστοιχα και τα παθογόνα μέσα από τη δική τους εξέλιξη ανέπτυξαν ικανότητες χειραγώγησης του ανοσιακού συστήματος, οι οποίες σύμφωνα με κάποιες θεωρίες ενδέχεται να είναι και ευεργετικές (Πίν. 1). Το γενετικό οπλοστάσιο του ανθρώπου όσον αφορά στην ικανότητα έκπτυξης των ανοσιακών αντιδράσεων παρουσιάζει μια ευρύτατη ποικιλομορφία υποδοχέων, μεσολαβητικών και εκτελεστικών μηχανισμών. Στο ένα άκρο του φάσματος, ορισμένα άτομα φέρουν αλληλόμορφα που τα καθιστούν ευπαθή στις λοιμώξεις ενώ άλλα αναπτύσσουν υπέρμετρες ανοσιακές αντιδράσεις που οδηγούν, οίονει, σε αυτοανοσία^{18,19}.

Βιβλιογραφία

1. Rich R, Fleischer AT, Shearer TW, Kotzin LB, Schroeder WH. Clinical Immunology Principles and Practice. 2th edition. WB Saunders, 2011: 123-29, 338-43, 567, 602-6.
2. Fauci AS, Braunwald E. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th Edition. Mc GrawHill, 2009; 245-249, 333-9.
3. Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and Molecular Immunology. Infection Immunology 5th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2003: 362-400.
4. Davidson A, Diamond B. General features of autoimmune disease. 2th edition. Elsevier, 2011: 38-43.
5. Antoniou AN, Blackwood SL, Mazzeo D, et al. Control of antigen presentation by a single protease cleavage site. Immunity 2000; 12: 391-8.
6. Doyle HA, Mamula MJ. Posttranslational modifications of self-antigens. Ann NY Acad Sci 2005; 1050: 1-9.
7. Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. Nat Rev Immunol 2006; 6: 823-35.
8. Bach J. The effect of infections on Susceptibility of autoimmune and allergic diseases. N Eng J Med 2002; 355: 1699.
9. David T, Thomas C, Zaccane P, Dunne DW, Cooke A. The impact of infection on the incidence of autoimmune disease. Curr Top Med Chem 2004; 4(5): 521-9.
10. Zinkemagel RM. Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases. N Engl J Med 2001; 345(18): 1331-5.
11. Zaccane P, Cooke A. Infectious triggers protect from autoimmunity. Semin Immunol 2011; 23(2): 122-9.
12. Zaccane P, Fehervari Z, Phillips JM, Dunne DW, Cooke A. Parasitic worms and inflammatory diseases. Parasite Immunol 2006; 28(10): 515-23.
13. Ranjey T. The balancing act of autoimmunity; central and peripheral tolerance versus infection control. Int Rev Immunol 2010; 29(2): 211-33.
14. Zaccane P, Burton OT, Gibbs S, Miller N, Jones FM, Dunne DW, et al. Immune modulation by Schistosoma mansoni antigens in NOD mice: effects on both innate and adaptive immune systems. J Biomed Biotechnol 2010; 795-810.
15. Noelle RJ, Nowak EC. Cellular sources and immune functions of interleukin-9. Nat Rev Immunol 2010; 10: 683-7.
16. Gordon S. Alternative activation of macrophages. Nat Rev Immunol 2003; 3(1): 23-35.
17. Elliott DE, Setiawan T, Metwali A, Blum A, Urban Jr JF, Weinstock JV. Heligmosomoides polygyrus inhibits established colitis in IL-10-deficient mice. Eur J Immunol 2004; 34: 2690-8.
18. Dunne DW, Cooke A. A worm's eye view of the immune system: consequences for evolution of human autoimmune disease. Nat Rev Immunol 2005; 5 :420-6.
19. Cooke A, Zaccane P, Raine T, Phillips JM, Dunne DW. Infection and autoimmunity: are we winning the war, only to lose the peace? Trends Parasitol 2004; 20: 316-21.

Αυτοανοσία και καρκίνος

A. Σαραντόπουλος

ανοσία 2011; 7, 2: 144 – 146

Η απόκριση του ανοσιακού συστήματος έναντι του καρκίνου αποτέλεσε αντικείμενο εντατικής έρευνας την τελευταία εικοσαετία. Η ανακάλυψη των κυτταροτοξικών αντιδράσεων του ανοσιακού συστήματος έναντι των όγκων, και η διαπίστωση ότι οι όγκοι εκφράζουν αντιγόνα που αναγνωρίζονται από το ανοσιακό σύστημα, έδωσε ώθηση στην ανάπτυξη θεραπευτικών ανοσοπαρεμβατικών στρατηγικών. Πρόσφατη έκφραση αυτής της έρευνας αποτέλεσε ο προληπτικός εμβολιασμός έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Τα θετικά αποτελέσματα της στρατηγικής αυτής άνοιξαν καινούργιους ορίζοντες στη θεραπευτική του καρκίνου, ενώ η προληπτική και θεραπευτική ανοσοπαρέμβαση στη θεραπεία έναντι πληθώρας νεοπλασιών αποτελεί πλέον αντικείμενο της σύγχρονης έρευνας. Προτού όμως συζητηθεί η θεραπευτική ανοσοθεραπεία, πρέπει να παραθέσουμε βασικές και τεκμηριωμένες πλέον έννοιες της ανοσοπαθοφυσιολογίας των όγκων.

Στα κλασικά συγγράμματα ανοσολογίας, δεν γίνεται σαφές ποιά είναι η φύση των αντιγόνων που εκφράζουν οι όγκοι και ευθύνονται για την κινητοποίηση του ανοσιακού συστήματος. Τα αντιγόνα αυτά κατατάσσονται σε 2 κατηγορίες: 1) Στα ειδικά αντιγόνα του όγκου, που δεν εκφράζονται σε φυσιολογικά κύτταρα και αποτελούν έκφραση de novo πρωτεϊνικών δομών και 2) στα τροποποιημένα αυτοαντιγόνα (συναφή αντιγόνα των όγκων), που εκφράζονται μεν σε φυσιολογικά κύτταρα, όμως μετουσιώνονται σε περίπτωση νεοπλασίας και αποκτούν τέτοια δομή, ικανή να προσδώσει ιδιαίτερη ανοσολογική ταυτότητα στα καρκινικά κύτταρα. Σήμερα πλέον, φάνηκε πως η κύρια κατηγορία αντιγόνων των όγκων που κι-

νητοποιούν ανοσιακές απαντήσεις και αξιοποιούνται στο σχεδιασμό θεραπευτικών στρατηγικών είναι τα αντιγόνα που τροποποιούνται από τα καρκινικά κύτταρα διαφοροποιώντας τα τόσο, ώστε να αναγνωρίζονται ως «ξένα» από το ανοσιακό σύστημα.

Τα T και B λεμφοκύτταρα μπορούν να αναπτύξουν απάντηση σε κάθε «ξένο» μόριο και να ξεχωρίσουν αλλαγές στην πρωτογενή δομή σε επίπεδο αντικατάστασης αμινοξέος. Έτσι, μπορούν να ξεχωρίσουν τα μεταλλαγμένα αυτοπροϊόντα.

Αν υποθέσουμε ότι οι άνθρωποι καρκίνοι είναι μόνον μια άλλη έκφραση του «ίδιου /εαυτού», τότε θα ήταν αναμενόμενο ότι καμιά εξειδικευμένη T ή B κυτταρική απάντηση δεν θα κατευθυνόταν προς τα κακοήθη κύτταρα. Εάν όμως θεωρήσουμε ότι η κακοήθης εξαλλαγή (σαν συνέπεια είτε DNA μετάλλαξης είτε ενεργοποίησης φυσιολογικά εκφρασμένων γονιδίων) οδηγεί στην έκφραση καινούριων κυτταρικών πρωτεϊνών στα κύτταρα των όγκων, τότε θα αναμενόταν ανοσιακή απόκριση που θα ανίχνευε αυτές τις δομικές αλλαγές εκτός αν ειδικές συνθήκες απέτρεπαν και πάλι αυτή την απόκριση. Όπως σε κάθε ανοσιακή απόκριση, οι συνθήκες αυτές πρέπει να αναζητηθούν στο τρίπτυχο «καρκινικά κύτταρα – μικροπεριβάλλον – ανοσιακό σύστημα» και περιλαμβάνουν: 1. τον φαινότυπο των καρκινικών κυττάρων (π.χ. ελαττωμένη MHC έκφραση από τα κύτταρα του όγκου), 2. τις παραγόμενες από τον όγκο κυτταροκίνες (απελευθέρωση από τον όγκο ανοσοκατασταλτικών κυτταροκινών) και 3. τη λειτουργική ικανότητα του ανοσιακού συστήματος να ανταποκριθεί στην παρουσία καρκινικών κυττάρων (πολυμορφισμοί στους υποδοχείς T και B λεμφοκυττάρων που δυ-

σχεράνουν την αναγνώριση καρκινικών κυττάρων).

Αν και έχει σημειωθεί πρόοδος στην κατανόηση της συμπεριφοράς του όγκου στην πρωτογενή και μεταστατική θέση, οι τρέχουσες αντιγόνου-ειδικές ανοσοθεραπείες δεν είναι ιδιαίτερα ικανοποιητικές. Το γεγονός αυτό αντανακλά την επιτακτική ανάγκη να βελτιωθεί η γνώση μας για τα αντιγόνα των όγκων, ώστε να αναπτυχθούν αποτελεσματικότερες ειδικές ανοσοθεραπείες.

Τα αντιγόνα των όγκων είναι ικανά να κινητοποιούν ανοσιακές αποκρίσεις που περιλαμβάνουν κινητοποίηση της *μη ειδικής ανοσίας* με ενεργοποίηση ΝΚ, LAK και μακροφάγων, όμως κυρίως κινητοποίηση *κυτταρικής ειδικής* T-διαμεσολαβούμενης αντίδρασης.

Η *φυσική ανοσία* αποτελεί σημαντικό φραγμό στη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού όχι μόνο στη λοίμωξη και αυτοανοσία, αλλά και στον καρκίνο.

Τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας συμμετέχουν ενεργά στην ανοσοεπιτήρηση των όγκων μέσω της συνεχούς αναγνώρισης 1. κυττάρων που βρίσκονται σε χρόνιο stress ή 2. ενδοκυττάρων υποπροϊόντων κυτταρικού θανάτου που προκύπτουν από μη αποπτοτικό και μη αυτοφαγικό θάνατο. Η επίμονη αντιγονική πίεση που δέχονται τα κύτταρα της μη ειδικής ανοσίας από τα παραπάνω ερεθίσματα, οδηγεί στην οργάνωση ανοσιακής απόκρισης που στοχεύει αφ' ενός στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων και αφ' εταίρου στην περεταίρω οργάνωση ειδικών ανοσιακών αποκρίσεων.

Η *ειδική ανοσία* με τη σειρά της παίζει κυρίαρχο ρόλο στην ανοσοεπιτήρηση, μέσω CD4+ και CD8+ T-κυτταρικών απαντήσεων. Τα CD4+, μέσω του MHC II, κινητοποιούν ενορχηστρωμένες αποκρίσεις μετά από ενεργοποίησή τους από δενδριτικά κύτταρα, τα οποία αναγνωρίζουν συνήθως συναφή των όγκων αντιγόνα, ενώ τα CD8+, μέσω του MHC I, επιτελούν άμεση κυτταροτοξική επίβλεψη. Τελευταία συζητείται και η επαγωγή Treg απαντήσεων, οι οποίες με ασαφή ακόμα μηχανισμό σχετίζονται με την πρόβλεψη συμπαγών νεοπλασιών.

Στα πλαίσια εμπλοκής των Treg στην ομοιόσταση των όγκων, ανέκυψε και ο προβληματισμός σχετικά με το ρόλο της αυτοανοσίας στην αντιμετώπιση νεοπλασίας και κατά πόσο η επαγωγή της είναι ωφέλιμη σε περίπτωση κακοήθειας.

Αυτοανοσία και καρκίνος

Είναι γνωστό πως καρκινικά κύτταρα συνθέτουν και εκκρίνουν κυτταροκίνες όπως ο TGF-β αλλά και

άλλα μόρια με ανοσοκατασταλτική δράση έναντι T λεμφοκυτταρικών αποκρίσεων. Οι μεσολαβητές αυτοί επάγουν κινητοποίηση Treg λεμφοκυττάρων. Πράγματι, βρέθηκε σε ιστοπαθολογικές μελέτες συμπαγών όγκων, αυξημένη διήθησή τους από Treg λεμφοκύτταρα. Διαπιστώνεται λοιπόν ότι τα καρκινικά κύτταρα καταστέλλουν T λεμφοκυτταρικές αποκρίσεις είτε άμεσα, μέσω έκκρισης ανοσοκατασταλτικών ουσιών, είτε έμμεσα, μέσω κινητοποίησης του Treg ομοιοστατικού πόλου. Αλλά και σε συστηματικό επίπεδο, κλινικές παρατηρήσεις διαπιστώνουν αυξημένα επίπεδα Treg λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα, σε ασθενείς με μελάνωμα ή καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Χρησιμοποιεί λοιπόν η νεοπλασία προς ίδιον όφελος τους κατασταλτικούς ομοιοστατικούς μηχανισμούς, ώστε να αναστείλει τις ειδικές έναντι των όγκων T λεμφοκυτταρικές απαντήσεις και να ξεφύγει από την ανοσοεπιτήρηση. Όμως η Treg κυτταρική πώλωση σχετίζεται με καταστολή αυτοάνοσων αποκρίσεων. Προκύπτει λοιπόν το εύλογο ερώτημα της ύπαρξης ανάστροφης σύνδεσης αυτοανοσίας – καρκίνου, αν δηλαδή η ανάπτυξη καρκίνου περιορίζει την αυτοανοσία, ή αν η επαγωγή αυτοανοσίας μπορεί να τροφοδοτήσει αρνητικά την εξέλιξη νεοπλασίας.

Στα πρώιμα στάδια διάγνωσης συμπαγούς νεοπλασίας, η ισορροπία μεταξύ ανασταλτικών και επαγωγικών σημάτων του όγκου προς το ανοσιακό σύστημα είναι οριακά υπέρ των ανασταλτικών, δηλαδή ο όγκος καταφέρνει να αποκρούσει την επίθεση που προσπαθεί να οργανωθεί από το ανοσιακό σύστημα. Η διείσδυση στην ανοσοπαθοφυσιολογία αυτής της δυναμικής κατάστασης επέτρεψε τον πιο εκλεπτυσμένο σχεδιασμό ανοσοπαρεμβατικών θεραπειών που πλέον δε βασίζονται μόνο στην κλινική παρατήρηση αλλά στηρίζονται σε παθοφυσιολογικό υπόβαθρο.

Ανοσοθεραπεία στον καρκίνο – επεκτάσεις στην αυτοανοσία

Η ιστορία της ανοσοθεραπείας ξεκινάει τον 19^ο αιώνα, όταν ο W.Busch (1826-1881) παρατήρησε ύφεση δερματικής νεοπλασίας σε ασθενείς που μόλυνονταν από ερουσίπελας. Η προσπάθεια για ανάπτυξη επιτυχούς στρατηγικής στην ανοσοθεραπεία των όγκων έστρεψε την έρευνα στην αναζήτηση αντιγόνων των όγκων που είναι ικανά να κινητοποιήσουν ειδική ανοσιακή απόκριση. Με in vitro πειράματα, απομονώθηκαν πεπτιδικά αντιγόνα τα οποία είναι ικανά να επάγουν ειδική T-κυτταρική απόκριση έναντι του όγκου. Από την πληθώρα των αντιγόνων που μελετήθηκαν, η έρευνα προχώρησε στο διαχωρισμό

εκείνων που θα μπορούσαν να αποτελέσουν στόχο ανάπτυξης ανοσοθεραπείας. Τα αντιγόνα αυτών των όγκων πρέπει να πληρούν 2 βασικά κριτήρια ώστε να είναι ασφαλή στη χρήση τους αλλά και να συνοδεύονται από υψηλή αποτελεσματικότητα. Κατ' αρχήν, πρέπει η ανοσιακή απόκριση που κινητοποιείται από τη χρήση τους να στρέφεται και να καταστρέφει μόνο καρκινικά και όχι υγιή κύτταρα. Σε αντίθετη περίπτωση η διασπορά επιτόπων και επαγωγή αυτοανοσίας μπορεί να αποτελέσει σημαντική παρενέργεια. Δεύτερον, πρέπει το καρκινικό αντιγόνο που απομονώνεται και επιλέγεται ως θεραπευτικός στόχος να εκφράζεται σταθερά από τη νεοπλασία και να μην αποτελεί καρκινικό πεπτιδίο επιρρεπές σε συνήθεις μεταλλάξεις του όγκου. Σε αντίθετη περίπτωση κινδυνεύει η ειδική ανοσοθεραπεία να μην καταφέρει να αναγνωρίσει το αντιγόνο έναντι του οποίου σχεδιάστηκε.

Αρχικά πειράματα *ενεργητικής ανοσοθεραπείας* έδειξαν πως όταν βακτηριακά εμβόλια χρησιμοποιήθηκαν για την αντιμετώπιση ανεγχείρητων σαρκωμάτων, τα ποσοστά ίασης ανέρχονταν στο 10%, αποτέλεσμα ενθαρρυντικό για την βελτίωση της μεθόδου. Εκτός από τη στρατηγική των εμβολίων, η θεραπεία με κυτταροκίνες είχε σε μερικές περιπτώσεις θετικά, αλλά όχι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η IFN- α και η IL-2 έχουν πάρει έγκριση αντίστοιχα για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του νεφρού και του μελανώματος. Όμως η δυσκολία στη διαχείριση αυτών των θεραπειών, καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από υπερδοσολογία, τις έχουν καταστήσει λιγότερο δημοφιλείς. Ο τρίτος πόλος ανάπτυξης ενεργητικής ανοσοθεραπείας περιλαμβάνει τη χορήγηση αυτόλογων T λεμφοκυτταρικών κλώνων έναντι του όγκου που έχουν καλλιεργηθεί *in vitro* με επιλεγμένα καρκινικά αντιγόνα. Σε κλινικό επίπεδο, τέτοιες στρατηγικές έχουν εφαρμοσθεί σε αιματολογικές κυρίως κακοήθειες αλλά και σε μεταστατικό μελάνωμα, αναφέροντας μέχρι και πλήρη ίαση από τη νεοπλασία.

Όμως, εκτός από την ενεργητική ανοσοθεραπεία, μεγάλη πρόοδο στην καταπολέμηση του καρκίνου έφερε και η εφαρμογή μεθόδων *παθητικής ανοσοθεραπείας*. Γνωστό παράδειγμα αποτελεί η εισαγωγή anti-CD20 μονοκλωνικής θεραπείας για την καταπολέμηση λεμφωμάτων (non-Hodgkin λεμφώματα B-κυτταρικής αρχής), με θεαματικά αποτελέσματα.

Τέλος, ξεχωριστή στρατηγική αποτελεί και η αναζήτηση μεθοδολογίας εξάλειψης των ανοσοκατασταλικών Tregs πριν την εφαρμογή εμβολιασμού έναντι του όγκου. Τέτοιοι παράγοντες εφαρμόζονται ήδη σε κλινικές μελέτες φάσης 3 και φάνηκε πως αναστολή των Tregs, επέτρεψε την έκπτυξη ειδικών έναντι του όγκου CD8+ λεμφοκυτταρικών απαντήσεων μετά από σχετικό εμβολιασμό. Τα αποτελέσματα αυτών των πρωτοκόλλων είναι ενθαρρυντικά, παρόλα αυτά η γενικευμένη εφαρμογή τους στην καθημερινή κλινική πράξη πρέπει να τεκμηριωθεί με περισσότερες μελέτες, ώστε να εκτιμηθεί και το μακροχρόνιο αποτέλεσμα.

Όλες οι παραπάνω θεραπευτικές στρατηγικές (μονοκλωνικά αντισώματα, αυτόλογα T λεμφοκύτταρα, καταστολή Tregs και εμβόλια) αποσκοπούν στην επιτυχή αντιμετώπιση της κακοήθειας. Ο συνδυασμός τους αλλά και η περεταίρω «εκλέπτυνσή» τους ώστε να είναι πιο στοχευμένες θα επιτρέψει την καλύτερη αντιμετώπιση αλλά τελικά ίσως και την πρόληψη πολλών μορφών καρκίνου, εμπλέκοντας όλο και περισσότερο την επαγωγή αυτοανοσίας έναντι καρκινικών αυτοαντιγόνων.

Βιβλιογραφία

- Μπούρα Γ. Ανοσολογία των όγκων. Στο «Κλινική Ανοσολογία», Τομέας Παθολογίας ΑΠΘ, 2^η έκδοση, University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2011.
- Lotze M, Mazarin M, June C. Tumor Immunology and Immunotherapy in "Clinical Immunology. Principles and Practice". Rich R. 3rd Edition, Mosby-Elsevier, Philadelphia 2008.
- Fin OJ. Cancer immunology. N Engl J Med 2008; 358(25): 2704-15.

Αυτοανοσία – Αυτοφλεγμονή: Ο ρόλος της φυσικής ανοσίας

Π. Σκένδρος

ανοσία 2011; 7, 2: 147 – 150

Τα αυτοάνοσα και τα αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα περιλαμβάνουν ένα φάσμα νοσημάτων που στην κοινή τους βάση χαρακτηρίζονται από ανοσιακά διαμεσολαβούμενη, συστηματική τις περισσότερες φορές, φλεγμονώδη απόκριση έναντι του “εαυτού ή ίδιου” (self-directed inflammation).

Η ανοσιακή απόκριση στα αυτοάνοσα νοσήματα οδηγεί στην κατάρρευση της ανοσιακής ανοχής και στην ανάπτυξη αυτοαντιδραστικών Τ-λεμφοκυττάρων και αυτοαντισωμάτων υπογραμμίζοντας τον κυρίαρχο ρόλο της ειδικής ανοσίας στην αυτοάνοση φλεγμονή. Από την άλλη μεριά, τα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα διακρίνονται από τα αυτοάνοσα νοσήματα από την απουσία υψηλών τίτλων αυτοαντισωμάτων ή αυτοαντιδραστικών Τ-λεμφοκυττάρων και την έλλειψη συσχέτισης με απλότυπους της κλάσης II του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC)^{1,2}.

Το 2006 οι McGonagle και McDermott πρότειναν μια ενδιαφέρουσα ταξινόμηση για τις παθήσεις του ανοσολογικού συστήματος, με βάση τις διαταραχές της ανοσιακής απόκρισης και ομοιόστασης που χαρακτηρίζουν τα αυτοάνοσα και αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα³. Σύμφωνα με αυτή, αυτοφλεγμονή και αυτοανοσία αποτελούν δύο αντίθετους πόλους στη ρύθμιση της ανοσιακής απόκρισης. Στις δύο άκρες βρίσκονται κλινικά διακριτές κλασικές οντότητες, που αντικατοπτρίζουν συγκεκριμένες γονιδιακές βλάβες, π.χ. ο οικογενής μεσογειακός πυρετός για την αυτοφλεγμονή και το φυλοσύνδετο αυτοάνοσο πολυενδοκρινικό σύνδρομο IPEX (Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) για την περίπτωση της αυτοανοσίας. Οι υπόλοιπες κλινικές διαταραχές μπορούν να ταξινομηθούν κά-

που ενδιάμεσα, περιλαμβάνοντας λιγότερο ή περισσότερο στοιχεία αυτοφλεγμονής ή αυτοανοσίας, όπως π.χ. πολυγονιδιακώς καθοριζόμενες νόσοι με υπεροχή άλλοτε της αυτοανοσίας (αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, σακχαρώδη διαβήτης τύπου I, συστηματικός ερυθρελάτης, λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα) και άλλοτε της αυτοφλεγμονής (νόσος Crohn, οστεοαρθρίτιδα, ουρική αρθρίτιδα).

Γενικά η υπερβολική συστηματική φλεγμονώδη απόκριση που χαρακτηρίζει τα αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα επάγεται από διάφορα σήματα κινδύνου (danger/damage associated molecular pattern molecules, DAMPs), τα οποία ενεργοποιούν υποδοχείς της φυσικής ανοσίας που είναι ευρύτερα γνωστοί ως υποδοχείς αναγνώρισης προτύπου (pattern recognition receptors, PRRs)^{1,2,4}. Κλινικά ο φαινότυπος των συνδρόμων αυτών απαρτίζεται από ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά όπως είναι η έναρξη συνήθως στην παιδική ηλικία και η οικογενής διασπορά, η διαλείπουσα συμπτωματολογία, οι ενδείξεις φλεγμονώδους απάντησης (παρουσία ουδετερόφιλων στους φλεγμαίνοντες ιστούς και αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσεως, όπως η CRP) και η αμυλοείδωση ως απώτερη επιπλοκή^{2,5,6}.

Παρακάτω περιγράφεται συνοπτικά η ανοσοπαθογένεια των κυριότερων αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων με βάση το μηχανισμό της φυσικής ανοσίας που εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου. Όπως φαίνεται η αυτοφλεγμονή αφορά ευρύ φάσμα ετερογενών νοσημάτων, από τα σπάνια μονογονιδιακά κληρονομούμενα υποτροπιάζοντα εμπύρετα σύνδρομα (hereditary recurrent fever syndromes) ή σύνδρομα περιοδικού πυρετού (periodic fever syndro-

mes), με κυριότερο εκπρόσωπο τον οικογενή μεσογειακό πυρετό, έως τις συχνότερες σύνθετες, πολυπαραγοντικές/πολυγονιακές διαταραχές, όπως η νόσος του Crohn και η νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet¹⁻³.

Διαταραχές που σχετίζονται με την παθολογική ωρίμανση και την αυξημένη έκκριση της IL-1β: ο ρόλος του NLRP3 φλεγμονοσώματος (NLRP3 inflammasome)

Η πρωτεΐνη NLRP3 (κρουοπυρίνη ή NALP3) αποτελεί το εκτενέστερα μελετημένο μέλος της οικογένειας των nucleotide binding and oligomerization domain (NOD)-like (NLR) PRR υποδοχέων⁴. Η ενεργοποίηση της NLRP3 πρωτεΐνης οδηγεί στο σχηματισμό του *NLRP3 φλεγμονοσώματος ή φλεγμονοσώμα της κρουοπυρίνης*, το οποίο είναι ένα μακρομοριακό πρωτεϊνικό σύμπλεγμα αποτελούμενο από την NLRP3 πρωτεΐνη, την πρωτεΐνη συνδέτη ASC και την προ-κασπάση-1, με τελική αποστολή την ενεργοποίηση της προ-κασπάσης-1 σε ενεργό κασπάση-1 που μετατρέπει την προ-IL-1β σε IL-1β. Πρόκειται για ενδοκυττάριο υποδοχέα της φυσικής ανοσίας που ενεργοποιείται από μια πληθώρα εξωγενών (π.χ. προϊόντα μικροβίων, σωματίδια αμιάντου ή πυριτίου) και ενδογενών (π.χ. κρύσταλλοι ουρικού μονονατρίου και χοληστερόλης, αμυλοειδές-β, γλυκόζη) DAMPs και συμμετέχει καθοριστικά στην ωρίμανση και έκκριση της IL-1β, αλλά και της IL-18^{6,7}. Οι DAMPs προκαλούν την ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος είτε με απευθείας αλληλεπίδραση με την NALP3, είτε έμμεσα μέσω της παραγωγής ενεργών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) ή λυσοσωμιακών ενζύμων (Β-καθεψίνη). Η αλλαγή της ενεργειακής κατάστασης του κυττάρου, μέσω των συγκεντρώσεων του ATP, ή η ελάττωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης καλίου θεωρούνται επίσης καταστάσεις που επάγουν την ενεργοποίηση της κρουοπυρίνης^{4,6}.

Η παραγωγή της IL-1β ρυθμίζεται από δύο ενδοκυττάρια μονοπάτια. Αρχικά, εξωκυττάρια σήματα κινδύνου μέσω των Toll-like υποδοχέων (TLRs), ή και η ίδια η IL-1β μέσω του υποδοχέα της, προκαλούν την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NFκB που οδηγεί στην παραγωγή της προ-IL-1β, αλλά και της NLRP3 πρωτεΐνης, του βασικού δηλαδή συστατικού του φλεγμονοσώματος. Η προ-IL-1β αποτελεί πρόδρομη μορφή, η οποία στη συνέχεια με την πρωτεολυτική μετα-μεταγραφική τροποποίησή της από την κασπάση-1 του NLRP3 φλεγμονοσώματος μετατρέπεται σε ώριμη IL-1β^{4,6,7}.

Μεταλλάξεις στο γονίδιο της NLRP3 οδηγούν σε λειτουργική υπερέκφραση της κρουοπυρίνης με αποτέλεσμα τη αυξημένη έκκριση IL-1β και την επαγωγή συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Οι παραπάνω μεταλλάξεις κλινικά έχουν συσχετισθεί με σπάνια αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα που στο συνολό τους συνθέτουν τα *σχετιζόμενα με την κρουοπυρίνη περιοδικά σύνδρομα (cryopyrin associated periodic syndromes, CAPS)*. Πρόκειται για το το οικογενές κρουοεπαγόμενο αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο (familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS), το σύνδρομο Muckle-Wells (MWS) και το χρόνια βρεφικό νευρολογικό, δερματικό και αρθρικό σύνδρομο (chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome, CINCA)^{1,8}.

Ο *οικογενής Μεσογειακός πυρετός (familial Mediterranean fever, FMF)* και το *σύνδρομο πυογενούς αρθρίτιδας, γαγγραινώδους πυοδέρματος και ακμής (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome, PAPA)* αποτελούν γενετικά καθοριζόμενα αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα που σχετίζονται με αυξημένη δραστηριότητα του NLRP3 φλεγμονοσώματος, χωρίς να συνδέονται άμεσα με μεταλλάξεις στην NLRP3 πρωτεΐνη^{6,7}. Ο FMF αποτελεί το συχνότερο σύνδρομο περιοδικού πυρετού και χαρακτηρίζεται από μεταλλάξεις στο γονίδιο *MEFV*, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη πυρίνη^{9,10}. Η πυρίνη συνδέεται με δομικά συστατικά του NLRP3 φλεγμονοσώματος όπως είναι η πρωτεΐνη ASC και ασκεί ανασταλτική δράση στη λειτουργία του. Φαίνεται ότι η μεταλλαγμένη της μορφή δρα επαγωγικά στην ενεργοποίηση της κασπάσης-1 και την ωρίμανση της IL-1β^{1,7}. Το σύνδρομο PAPA χαρακτηρίζεται από μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη PSTPIP1, η οποία συνδέεται με την πυρίνη, ασκώντας ανασταλτική δράση στη λειτουργία της τελευταίας. Η μεταλλαγμένη μορφή θεωρείται πως έχει αυξημένη ικανότητα σύνδεσης, επηρεάζοντας τη φυσιολογική λειτουργία της πυρίνης^{1,6,7}.

Διάφορες φλεγμονώδεις διαταραχές συμπεριλαμβάνονται στα σχετιζόμενα με την IL-1β αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα με κριτήριο την ευνοϊκή ανταπόκριση στις θεραπείες που μπλοκάρουν την IL-1β, αν και ο ρόλος του NLRP3 φλεγμονοσώματος στην ανοσοπαθγένεια των συνδρόμων αυτών δεν έχει διευκρινισθεί^{5,7}. Εδώ περιγράφονται το *σύνδρομο Schnitzler* (μονοκλωνική IgM γαμμοπάθεια με ουρική αρθρίτιδα) και γενετικά σύνδρομα, όπως το *περιοδικό σύνδρομο που σχετίζεται με ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης (mevalonate kinase deficiency associated periodic syndrome, MAPS)*, το οποίο οφείλε-

ται σε μεταλλάξεις στο *MVK* γονίδιο και περιλαμβάνει δύο κλινικές οντότητες: το περιοδικό σύνδρομο που συνοδεύεται από υπεργαμμασφαιριναιμία D (hyperimmunoglobulinaemia D with periodic fever syndrome, HIDS) και τη μεβαλονική οξουρία (mevalonic aciduria, MA)^{1,7}.

Τα τελευταία χρόνια η διαπίστωση ότι ενδογενή μόρια όπως οι κρύσταλλοι ουρικού μονονατρίου (MSU), πυροφωσφορικού ασβεστίου (CPPD), και χοληστερόλης, η γλυκόζη, το β-αμυλοειδές, αλλά και εξωγενή σωματίδια (πυρίτιο, αμίαντος) μπορούν να ενεργοποιήσουν άμεσα ή έμμεσα το NLRP3 φλεγμονόσωμα στα μονοκύτταρα/μακροφάγα, οδήγησε σε αναθεώρηση της αντίληψης για την παθοφυσιολογία φλεγμονωδών νοσημάτων όπως είναι οι κρυσταλλογενείς αρθρίτιδες (ουρική, ψευδουρική), η νόσος Alzheimer, ο διαβήτης τύπου II, η αθηροσκλήρωση, καθώς και ινωτικών διαταραχών του πνεύμονα, όπως η σιλίκωση και η αμιάντωση. Επιπλέον, πειραματικές μελέτες που αφορούν την ουρική αρθρίτιδα υποστηρίζουν τη συμμετοχή των πρωτεολυτικών ενζύμων των ουδετερόφιλων (πρωτεϊνάσης-3 και ελαστάσης), αντί του NLRP3 φλεγμονοσώματος, στη μετατροπή της προ-IL-1β στην ενεργή της μορφή. Σε κάθε περίπτωση, η διαμεσολαβούμενη από την IL-1β αυτοφλεγμονή θεωρείται σήμερα ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των παραπάνω νοσημάτων^{1,2,5-7}.

Διαταραχές που σχετίζονται με ενεργοποίηση του NF-κΒ

Η νόσος του Crohn χαρακτηρίζεται από κοκκιωματώδη φλεγμονή που δυνητικά προσβάλλει όλο τον πεπτικό σωλήνα και έχει συνδεθεί με γενετικές παραλλαγές στον ενδοκυττάριο PRR υποδοχέα NOD2 (κυρίως στην δομική περιοχή LRR) που οδηγούν σε αυξημένη επαγωγή του μεταγραφικού παράγοντα NFκΒ. Ο NFκΒ κωδικοποιεί, μεταξύ άλλων, μια πληθώρα μεσολαβητών φλεγμονής (TNFα, IL-1, IL-6, GM-CSF, G-CSF, χημειοκίνες, ROS). Η νόσος του Crohn έχει επίσης συσχετισθεί με πολυμορφισμούς γονιδίων που σχετίζονται με την αυτοφαγία (Atg16L1, IRGM), έναν άλλο σημαντικό ομοιοστατικό και εκτελεστικό μηχανισμό της φυσικής ανοσίας^{7,11,12}.

Μεταλλάξεις σε άλλη δομική περιοχή (NBD/NACHT) NOD2 που οδηγούν σε υπερέκφρωση του NFκΒ έχουν συσχετισθεί με το σύνδρομο Blau που χαρακτηρίζεται από κοκκιωματώδη ραγοειδίτιδα, αρθρίτιδα και εξάνθημα με καμπποδακτυλία¹³.

Διαταραχές της διάταξης των πρωτεϊνών της φυσικής ανοσίας

Εδώ υπάγονται διαταραχές χαρακτηριζόμενες από παθολογική διάταξη πρωτεϊνών (protein folding disorders) της μη ειδικής ανοσίας με κύριο εκπρόσωπο το περιοδικό σύνδρομο που σχετίζεται με τον υποδοχέα του TNFα (TNF-receptor associated periodic syndrome, TRAPS). Η περιγραφή των μεταλλάξεων στις εξωκυττάρια περιοχές του TNFR1 που οδηγούν σε TRAPS έγινε το 1999 από τους McDermott και Kastner, όπου προτάθηκε για πρώτη φορά ο όρος αυτοφλεγμονή¹⁴. Ο παθολογικά μεταλλαγμένος TNFR1 συναθροίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο, γεγονός που οδηγεί αφενός σε αυξημένη έκκριση ROS και αφετέρου σε επαγωγή της οδού των MAP κινασών JNK και p38 που αυξάνει την ευαισθησία του κυττάρου σε φλεγμονώδη ερεθίσματα¹.

Διαταραχές του συμπληρώματος

Εδώ περιγράφεται το άτυπο ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS) που οφείλεται σε μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη CFB, οι οποίες αυξάνουν τη σταθερότητα της C3bBb κονβερτάσης και οδηγούν σε αέναη ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος. Άλλες μεταλλάξεις απενεργοποιούν πρωτεΐνες που δρουν ως αρνητικοί ρυθμιστές του συστήματος, όπως ο παράγοντας H του συμπληρώματος (complement factor H, CFH) και ο μεμβρανικός συμπαράγοντας MCP^{1,15}.

Η σχετιζόμενη με την ηλικία εκφύλιση της ωχρής κηλίδας (age-related macular degeneration) αποτελεί βασική αιτία τύφλωσης στον αναπτυγμένο κόσμο και θεωρείται ότι οφείλεται σε γενετικές παραλλαγές του CFH^{16,17}.

Διαταραχές ενεργοποίησης των μακροφάγων (macrophage activation syndrome, MAS)

Περιλαμβάνει το πρωτοπαθές και το δευτεροπαθές αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH). Πρόκειται για δυνητικά θανατηφόρες διαταραχές που στην πρωτοπαθή (οικογενή) μορφή προκαλούνται από μεταλλάξεις γονιδίων σημαντικών για τη λειτουργία των κυτταροτοξικών T και NK κυττάρων (Munc13-4, Perforin 1, Syntaxin 11, LYST). Οι γενετικές διαταραχές οδηγούν αντισταθμιστικά σε ενεργοποίηση των μακροφάγων που υπερεκφράζουν φλεγμονοεπαγωγικές κυτταροκίνες, φαγοκυτταρώνουν ερυθρά και παράγουν εκσε-

σημειωμένη ποσότητα φερριτίνης, ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του συνδρόμου. Η δευτεροπαθής μορφή περιγράφεται κυρίως στα πλαίσια της συστηματικής έναρξης νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (SoJIA)^{1,18}.

Συμπερασματικά, την τελευταία δεκαετία, η πρόοδος στη γενετική και μοριακή μελέτη των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων έχει ως αποτέλεσμα: α) τη διαπίστωση του κυρίαρχου ρόλου που διαδραματίζει η φυσική ανοσία στην έκφραση των νοσημάτων αυτών, β) την ταξινόμησή τους με βάση την μοριακή παθοφυσιολογία και όχι τον κλινικό φαινότυπο, και γ) την εφαρμογή στοχευμένων, σύμφωνα με την ανοσοπαθογένεια, βιολογικών θεραπειών (π.χ. έναντι της IL-1β) που οδήγησαν σε σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής πολλών ασθενών με αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα^{5,7,19,20}.

Παράλληλα η μελέτη των αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων βοήθησε περαιτέρω στην διερεύνηση των μηχανισμών της φυσικής ανοσίας κατά την επαγωγή της φλεγμονώδους απόκρισης, αλλάζοντας την κλασική θεώρηση για την παθογένεια κοινών μεταβολικών διαταραχών όπως είναι η ουρική αρθρίτιδα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, και η αθηροσκλήρωση, αλλά και συστηματικών φλεγμονωδών νοσημάτων με αδιευκρίνιστη παθοφυσιολογία όπως π.χ. η νόσος του Crohn, η συστηματικής έναρξης νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (SoJIA) και η νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet^{1-3,5}.

Βιβλιογραφία

1. Masters LS, Simon A, Aksentjevich I, et al. *Horror Auto-inflammatory: The molecular pathophysiology of autoinflammatory disease.* Annu Rev Immunol. 2009; 27: 621-68.
2. Kastner DL, Aksentjevich I, Goldbach-Mansky R. *Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective.* Cell. 2010; 140: 784-90.
3. McGonagle, DMcDermott MF. *A proposed classification of the immunological diseases.* PLOS medicine 2006; 3: 1242-48.
4. Bauernfeind F, Ablasser A, Bartok E, Kim S, Schmid-Burgk J, Cavlar T, Hornung V. *Inflammasomes: current understanding and open questions.* Cell Mol Life Sci 2011; 68: 765-83.
5. Dinarello CA. *A clinical perspective of IL-1β as the gatekeeper of inflammation.* Eur J Immunol. 2011; 41: 1203-17.
6. Μητρούλης Ι. *Τροποποιητικά μόρια φυσικής ανοσίας σε κλινικά μοντέλα νόσων. Διδακτορική Διατριβή. Δημοκριτείο Πανεπιστήμιο Θράκης, 2011.*
7. Mitroulis I, Skendros P, Ritis K. *Targeting IL-1 beta in disease; the expanding role of NLRP3 inflammasome.* Eur J Intern Med 2010; 21:157-63.
8. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. *Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome.* Nat Genet 2001; 29: 301-5.
9. Ritis K, Giaglis S, Spathari N, et al. *Non-isotopic RNase cleavage assay for mutation detection in MEFV, the gene responsible for familial Mediterranean fever, in a cohort of Greek patients.* Ann Rheum Dis 2004; 63: 438-43.
10. Papadopoulos VP, Giaglis S, Mitroulis I, Ritis K. *The population genetics of familial mediterranean fever: a meta-analysis study.* Ann Hum Genet 2008; 72: 752-61.
11. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. *Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease.* Nature 2001; 411: 599-603.
12. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. *A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease.* Nature 2001; 411: 603-6.
13. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, et al. *CARD15 mutations in Blau syndrome.* Nat. Genet. 2001; 29: 19-20.
14. McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, et al. *Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes.* Cell 1999; 97: 133-44.
15. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. *Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children.* Pediatr. Nephrol. 2008; 23: 1957-72.
16. Edwards AO, Ritter R III, Abel KJ, et al. *Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration.* Science 2005; 308: 421-24.
17. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. 2005. *Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration.* Science 2005; 308: 419-21.
18. Filipovich AH. *Hemophagocytic lymphohistiocytosis and other hemophagocytic disorders.* Immunol. Allergy Clin. North Am. 2008; 28: 293-313, viii.
19. Mitroulis I, Papadopoulos VP, Konstantinidis T, Ritis K. *Anakinra suppresses familial Mediterranean fever crises in a colchicine-resistant patient.* Neth J Med 2008; 66: 489-91.
20. Mitroulis I, Skendros P, Oikonomou A, Tzioufas AG, Ritis K. *The efficacy of canakinumab in the treatment of a patient with familial Mediterranean fever and long-standing destructive arthritis.* Ann Rheum Dis 2011; 70: 1347-8.

Τύποι εμβολίων

Σ. Χατζηπαναγιώτου

ανοσία 2011; 7, 2: 151 – 153

Εμβόλιο ονομάζεται η χορήγηση στον οργανισμό υλικού που περιέχει μικρόβια ή τμήματα αυτού προκειμένου να δημιουργηθεί ειδική άμυνα – ανοσία (προστασία) ώστε να αποφεύγεται η δημιουργία λοίμωξης από συγκεκριμένο μικροοργανισμό. Ο εμβολιασμός θεωρείται το καλλίτερο μέσο για την πρόληψη των λοιμώξεων και τα εμβόλια ίσως θεωρούνται ως η μεγαλύτερη ανακάλυψη για την προστασία της Δημόσιας Υγείας.

Για να είναι κατάλληλα τα εμβόλια πρέπει να έχουν ορισμένες ιδιότητες όπως:

- α) Πρέπει να είναι ασφαλή, δηλαδή να μην προκαλούν νόσο και να μην έχουν παρενέργειες (ανεπιθύμητες δράσεις).
- β) Να εξασφαλίζουν ανοσία σε μεγάλο ποσοστό των ατόμων που εμβολιάζονται.
- γ) Η ανοσία να διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Σύνθεση εμβολίων

Τα εμβόλια περιέχουν τις ουσίες που είναι καθοριστικές για την εξασφάλιση της ειδικής άμυνας. Οι ουσίες αυτές καλούνται αντιγόνα. Επίσης περιέχουν διαλύτη, συντηρητικά, ανοσοενισχυτικές ουσίες, ουσίες που σταθεροποιούν τα αντιγόνα καθώς επίσης υπολλειμματικές ουσίες.

Αντιγόνα

Τα αντιγόνα μπορεί να είναι:

- α) *Νεκρά μικρόβια* όπως στο εμβόλιο της γρίπης και στο εμβόλιο του τύφου,
- β) *ζωντανά αλλά εξασθενημένα μικρόβια* (δεν μπορούν να προκαλέσουν λοίμωξη) όπως στα εμβό-

λια της ιλαράς, ερυθράς, παρωτίτιδας, φυματίωσης, πολιομυελίτιδας (Sabin),

γ) *αδρανοποιημένες τοξίνες* (ατοξίνες) των μικροβίων όπως στο εμβόλιο διφθερίτιδας και τετάνου,

δ) *καθαρά παρασκευάσματα πολυσακχαριτών*, όπως στα εμβόλια του πνευμονιοκόκκου (23 δύναμο), και του μηνιγγιτιδοκόκκου (υπάρχει το διδύναμο που περιέχει τις οροομάδες Α και C και το τετραδύναμο που περιέχει τις οροομάδες Α, C, Υ και W 135). Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμβόλιο για την οροομάδα Β του μηνιγγιτιδοκόκκου (προκαλεί λοίμωξεις κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες) επειδή οι πολυσακχαρίτες του μοιάζουν με αυτές που υπάρχουν στα κύτταρα του ανθρώπου. Γίνονται όμως σήμερα μεγάλες προσπάθειες για την παρασκευή του.

ε) *καθαρά παρασκευάσματα πρωτεϊνών*, όπως στο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β (παρασκευάζεται με την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA),

στ) *συνδυασμός πολυσακχαριτών με πρωτεΐνες*. Επειδή τα πολυσακχαριδικά αντιγόνα έχουν ασθενή αντιγονική δράση ιδιαίτερα στην πρώτη παιδική ηλικία (μέχρι 2 ετών), γι' αυτό συνδυάζονται με πρωτεΐνες. Με τα εμβόλια αυτά (ονομάζονται συζευγμένα) εξασφαλίζεται ικανοποιητική διέγερση της άμυνας του οργανισμού, ακόμη και σε πολύ μικρές ηλικίες. Τέτοια συζευγμένα εμβόλια είναι το εμβόλιο για τον αιμόφιλο της γρίπης τύπου b, το εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο και το εμβόλιο για τον μηνιγγιτιδόκοκκο.

ζ) *Τμήματα μικροβίων (split εμβόλια)* που έχουν την ικανότητα να προκαλούν την διέγερση του ανοσολογικού συστήματος (λ.χ. Ιός της γρίπης, το νέο εμβόλιο για τον κοκκύτη (ακυτταρικό)).

Επίσης, για αντιγόνα δοκιμάζονται διάφορα πεπτι-

δια (λευκώματα που περιέχουν μικρό αριθμό αμινοξέων), καθώς και DNA διαφόρων μικροοργανισμών.

Τρόπος χορήγησης του εμβολίου

Τα εμβόλια χορηγούνται με διάφορους τρόπους όπως α) ενδομυϊκά στο πάνω μέρος του βραχίονα (στο δελτοειδή μυ) στους ενήλικες, ενώ στα βρέφη το εμβόλιο γίνεται στην πρόσθια πλαγία περιοχή του μηρού (εδώ υπάρχει αρκετή μυϊκή μάζα). Με αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζεται η σταδιακή απορρόφηση από τον οργανισμό. β) υποδορίως, γ) ενδοδερμικά, δ) από το στόμα και ε) με spray στο ρινικό βλεννογόνο.

Τα εμβόλια συνήθως χορηγούνται σε δόσεις με διάφορα μεσοδιαστήματα μεταξύ τους. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται ικανοποιητική ανοσολογική απάντηση. Ειδικά για τα εμβόλια που περιέχουν εξασθενημένους ιούς το μεσοδιάστημα μεταξύ δύο εμβολιασμών πρέπει να είναι μεγαλύτερο των 4 εβδομάδων. Αυτή η οδηγία επιβάλλεται να τηρείται για την αποφυγή των φαινομένων παρεμβολής, δηλαδή της αδρανοποίησης του ιού –και συνεπώς κατάρτησης της δράσης του εμβολίου– από την ιντερφερόνη (ουσία που παράγεται από μολυσμένα κύτταρα με ιούς και η οποία εμποδίζει τη μόλυνση άλλων κυττάρων από τον ιό).

Γενικές προφυλάξεις στη χορήγηση εμβολίων

Προ του εμβολιασμού πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ακόλουθοι παράγοντες:

α) Αλλεργική αντίδραση στα συστατικά του εμβολίου όπως λεύκωμα του αβγού, αντιβιοτικά, ζελατίνη, αργίλιο. Άτομα που είναι αλλεργικά σε τέτοιες ουσίες που πιθανόν περιέχονται στα εμβόλια, ακόμη και σε ελάχιστες συγκεντρώσεις, απαγορεύεται να κάνουν το εμβόλιο που τα περιέχει.

β) Άτομα που έχουν πυρετό, πρέπει να αναβάλουν τον εμβολιασμό.

γ) Τα εμβόλια που περιέχουν εξασθενημένους μικροοργανισμούς (ιοί και το μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης), απαγορεύεται να γίνονται στην εγκυμοσύνη αλλά και προ της εγκυμοσύνης αν δεν έχουν περάσει τουλάχιστον 3 μήνες. Τα εμβόλια αυτά απαγορεύεται να χορηγούνται σε ανοσοκατασταλμένα άτομα, άτομα που ευρίσκονται σε θεραπεία με χημειοθεραπευτικά, άτομα που θεραπεύονται με ασπιρίνη ή με φάρμακα που περιέχουν σαλικυλικά, καθώς και σε άτομα που έχουν υποστεί μετάγγιση

αίματος ή παραγώγων αίματος προ τριμήνου ή λιγότερο.

Δεν αποτελούν αντένδειξη για εμβολιασμό οι περιπτώσεις:

- α) Ήπια νόσος
- β) Η χορήγηση αντιβιοτικών
- γ) Η πρόσφατη έκθεση σε λοιμώδες νόσημα
- δ) Το οικογενειακό ή ατομικό ιστορικό αποτυχίας
- ε) Το οικογενειακό ιστορικό επιληψίας (για εμβολιασμό κατά του κοκκύτη ή της ιλαράς).
- στ) Χρόνια νοσήματα (καρδιακά, πνευμονικά, και νεφρικά ή ηπατικά).
- ζ) Νευρολογικές παθήσεις, όπως εγκεφαλική παράλυση ή σύνδρομο Down.
- η) Υποσιτισμός.

Πότε πρέπει να γίνονται τα εμβόλια

Ο εμβολιασμός αρχίζει την πρώτη παιδική ηλικία στο πλαίσιο προγράμματος Εθνικού Εμβολιασμού και είναι υποχρεωτικός (απαιτείται αντίγραφο βιβλιαρίου Υγείας των παιδιών που πρόκειται να πάνε στο νηπιαγωγείο και στην Α' Δημοτικού). Τα εμβόλια αυτά είναι:

Διφθερίτιδας-τετάνου-κοκκύτη, Τριπλούν εμβόλιο Ηπατίτιδας Α
 Ηπατίτιδας Β
 Ιλαράς-ερυθράς-παρωτίτιδας, Τριπλούν
 Ανεμοβλογιάς
 Αιμοφίλου γρίπης (ινφλουέντζας) τύπου b, Συζευγμένο εμβόλιο κατά του μηνιγγιδοκόκκου
 Φυματίωσης
 Πνευμονιοκόκκου
 Πολιομυελίτιδας
 Τελευταία προστέθηκε στο πρόγραμμα Εθνικού Εμβολιασμού και το εμβόλιο για το HPV.
 Άλλα εμβόλια όπως της γρίπης και του ροταϊού είναι προαιρετικά.

Ο προγραμματισμός των εμβολίων δεν είναι αυθαίρετος αλλά βασίζεται στην παροχή προστασίας του οργανισμού όσο το δυνατόν νωρίτερα. Για παράδειγμα αναφέρεται ότι το 60% των σοβαρών λοιμώξεων από τον αιμόφιλο της γρίπης τύπου b (ινφλουέντζας) συμβαίνει σε ηλικία μικρότερη των 12 μηνών. Επίσης το 70% των παιδιών που παθαίνουν κοκκύτη σε ηλικία μικρότερη των 6 μηνών χρειάζονται νοσηλεία στο νοσοκομείο.

Με την πρόοδο της ηλικίας η ανοσία για ορισμένες λοιμώξεις, ελαττώνεται, ενώ τα άτομα βρι-

σκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ορισμένες από αυτές όπως λ.χ. τέτανο, HPV λοίμωξη, μηνιγγίτιδα. Για τους λόγους αυτούς, το Κέντρο Ελέγχου Λοιμωδών Νοσημάτων των Ηνωμένων Πολιτειών και η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής συστήνουν όπως γίνεται αναμνηστικός εμβολιασμός σε παιδιά ηλικίας 11-12 ετών, για τις ακόλουθες λοιμώξεις: Τέτανος-διφθερίτιδα-κοκκύτη, μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα, λοίμωξη από τον ιό του ανθρώπινου θηλώματος (μόνο τα κορίτσια), ή τη γρίπη (κάθε χρόνο). Τα παιδιά στην ηλικία αυτή που για διάφορους λόγους δεν είχαν εμβολιασθεί στην παιδική ηλικία για την ηπατίτιδα Β, ανεμοβλογιά, πολιομυελίτιδα και ιλαρά-παρωτίτιδα-ερυθρά πρέπει επίσης να εμβολιασθούν στην ηλικία 11-12 ετών.

Οι ενήλικες, ιδιαίτερα τα άτομα πάνω από 65 ετών πρέπει να κάνουν τα εμβόλια διφθερίτιδας, γρίπης, πνευμονιοκόκκου και τετάνου.

Κατά τη γρίπης και των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων πρέπει να εμβολιάζονται τα άτομα ανεξαρτήτως ηλικίας τα οποία είναι υψηλού κινδύνου. Στις ομάδες αυτές υπάγονται άτομα με: διαβήτη, δρεπανοκυτταρική αναιμία, αφαίρεση σπληνός, καρδιαγγειακά νοσήματα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ανοσοκαταστολή, που κάνουν χημειοθεραπεία. Τελευταία στους παράγοντες κινδύνου υπάγεται και η παχυσαρκία.

Επίσης στα άτομα που επισκέπτονται ενδημικές περιοχές για λοιμώδη νοσήματα πρέπει να γίνονται

ειδικά εμβόλια.

Ιδιαίτερα σημαντικό να τονιστεί η αναγκαιότητα εμβολιασμού στην εγκυμοσύνη, για την προστασία των εγκύων αλλά και των παιδιών που θα γεννηθούν. Τα εμβόλια τα οποία πρέπει να γίνουν στην εγκυμοσύνη, αν δεν υπάρχει ανοσία, είναι κατά της ηπατίτιδας Β και οπωσδήποτε κατά της γρίπης. Η έγκυος δεν πρέπει να εμβολιάζεται κατά της φυματίωσης, ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς και ανεμοβλογιάς (και κίτρινου πυρετού) καθόσον τα αντίστοιχα εμβόλια περιέχουν ζωντανά εξασθενημένα μικρόβια, τα οποία μπορούν να βλάψουν το έμβρυο. Ο εμβολιασμός για τις λοιμώξεις αυτές μπορεί να γίνει με απόλυτη ασφάλεια 3 μήνες προ της εγκυμοσύνης.

Επίσης στην εγκυμοσύνη δεν συνιστώνται τα εμβόλια για την ηπατίτιδα Α, πνευμονιοκόκκου ή μηνιγγιτιδοκόκκου και πολιομυελίτιδας ή τυφοειδούς πυρετού καθόσον δεν υπάρχουν δεδομένα για την ασφάλειά τους.

Βιβλιογραφία

- National Institute of Allergy and Infectious Diseases: <http://www.niaid.nih.gov>
- Whitaker JA, et al. Rethinking typhoid fever vaccines: Implications for travelers and people living in highly endemic areas. *J Travel Medicine* 2009; 16: 46-52.
- CDC. www.cdc.gov/vaccines/recs/contraindications-vacc.htm
- WHO. Department of vaccines and biologicals, Geneva 2001. Wikipedia.wikipedia.org

Η αποτελεσματικότητα των εμβολίων μέχρι σήμερα

Μ. Χατζηστυλιανού

ανοσία 2011; 7, 2: 154 – 157

Η αξιολογη βελτίωση του επιπέδου υγείας τον τελευταίο αιώνα, με δραματική μείωση της θνησιμότητας και νοσηρότητας παγκοσμίως, είναι το αποτέλεσμα συνδυασμού κοινωνικών και οικονομικών μεταβολών, εξελίξεων στη θεραπευτική ιατρική και εφαρμογή μέτρων δημόσιας υγείας συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης¹.

Η πρόληψη εκφράζει τις προσπάθειες των λειτουργών της υγείας να προλάβουν την εκδήλωση νόσων και ασθενειών και τις συνέπειες τους για το άτομο, την κοινωνία και το περιβάλλον μέσω προγραμμάτων προαγωγής της υγείας².

Η πρόληψη των λοιμωδών νοσημάτων είναι κλειδί για τη δημόσια υγεία, καθώς είναι πάντα καλύτερο να προλαμβάνει κανείς παρά να θεραπεύει.

Η πρόληψη είναι μια δυναμική διαδικασία που περιλαμβάνει διάφορα στάδια. Το σημαντικότερο ίσως στάδιο είναι η πρωτογενής πρόληψη. Αυτή περιλαμβάνει μέτρα ατομικής και ομαδικής προστασίας. Δείγμα πρωτογενούς πρόληψης αποτελούν οι μαζικοί εμβολιασμοί¹.

Τα εμβόλια συγκαταλέγονται μεταξύ των σημαντικότερων επιτευγμάτων της Ιατρικής και αποτελούν μέρος των πιο αποτελεσματικών μέτρων για την προστασία της Δημόσιας Υγείας. Οι εμβολιασμοί εκρίζωσαν ή περιόρισαν σημαντικά ορισμένα πολύ σοβαρά μεταδοτικά νοσήματα και αποτελούν ένα από τα δέκα εξαιρετικά επιτεύγματα του 20^{ου} αιώνα στον τομέα της δημόσιας υγείας³.

Τα εμβόλια είναι προληπτικά και θεραπευτικά^{1,4}. Προληπτικά είναι τα εμβόλια για τις λοιμώξεις αλλά

και για τα κακοήθη νοσήματα (πχ εμβόλιο για τον ιό HPV, υπεύθυνο ιό για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας). Θεραπευτικά είναι τα εμβόλια για τα κακοήθη νοσήματα αλλά και για τα λοιμώδη νοσήματα (πχ χορήγηση αντιτετανικού εμβολίου μετά ένα τραυματισμό)^{1,5}.

Στις χώρες που εφαρμόστηκαν οι εμβολιασμοί βαθμιαία μειώθηκε η νοσηρότητα και η θνησιμότητα από τις απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις. Νοσήματα όπως η ευλογιά έχουν εκριζωθεί, ενώ σπάνια καταγράφονται πλέον περιπτώσεις όπως πολιομυελίτιδας, διφθερίτιδας και τετάνου. Ενδεικτικά αναφέρεται από την WHO ότι 2 εκατομμύρια θάνατοι παιδιών απεφύχθησαν με τους εμβολιασμούς το 2003².

Στην εποχή μας υπολογίζεται ότι 100 εκατομμύρια παιδιά εμβολιάζονται μέσα στον πρώτο χρόνο της ζωής τους και τα εμβόλια προλαμβάνουν 2,5 εκατομμύρια θανάτους παιδιών ετησίως. Σήμερα, προετοιμάζονται νέα εμβόλια που θα σώζουν εκατομμύρια παιδιά στον πλανήτη μας, καθώς πάνω από δύο εκατομμύρια παιδιά το χρόνο πεθαίνουν επειδή δεν έχουν εμβολιαστεί^{1,6}.

Πολλοί είναι οι παράγοντες που συνέβαλαν σε αυτή την επιτυχία, όπως η ταχέως αυξανόμενες γνώσεις της μικροβιολογίας και της ανοσολογίας σε συνδυασμό με την πλήρη πρόοδο και αναγέννηση της βιοτεχνολογίας. Έτσι, έχουν παραμερισθεί ανυπέρβλητα εμπόδια του παρελθόντος και ανακαλύφθηκαν νεότερα εμβόλια με χαμηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών και υψηλό επίπεδο ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Αντιπροσωπευτικά παραδείγματα

της προηγμένης τεχνολογίας αποτελούν το ακυτταρικό εμβόλιο του κοκκύτη, τα συζευγμένα εμβόλια κατά του αιμόφιλου τύπου β, του μηνιγγιτιδόκοκκου και του πνευμονιόκοκκου, καθώς και το ανασυνδυασμένο εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β. Νέες τεχνικές, όπως αυτή της αντίστροφης μηχανικής ανάπτυξης εμβολίων (reverse vaccinology), υπόσχονται στο μέλλον την παρασκευή εμβολίων έναντι κι άλλων παθολογών (μηνιγγιτιδόκοκκου τύπου Β) καθώς επίσης και εμβολίων για την πρόληψη λοιμώξεων των οποίων η αντιμετώπιση είναι δύσκολη ή και αδύνατη, μέχρι στιγμής⁶.

Παρά τις εξαιρετικές επιτυχίες τους τα εμβόλια δεν έφθασαν ακόμη στον προσδοκώμενο στόχο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), ο οποίος είναι η εξάλειψη όλων των νοσημάτων για τα οποία υπάρχουν εμβόλια. Μέχρι το 2020 οι στρατηγικές, που εφαρμόζονται για την επίτευξη των αναπτυξιακών στόχων της χιλιετίας, θα πρέπει να επιφέρουν μείωση των θανάτων παιδιών <5 ετών στα χαμηλότερα επίπεδα όλων των εποχών^{1,6}. Η πολιομυελίτιδα θα πρέπει να εκριζωθεί και η ιλαρά να εξαλειφθεί σε όλες τις χώρες. Ο νεογνικός και ο μητρικός τέτανος θα πρέπει να πάψουν να έχουν ένα τόσο βαρύ τίμημα και εμβόλια που σήμερα υποχρησιμοποιούνται σε κάποιες χώρες (αιμόφιλου ινφλουέντζας τύπου b, ηπατίτιδας Β, κίτρινου πυρετού) μπορεί να απαλλάξουν τον κόσμο από τα θανατηφόρα κρούσματα λοιμωδών νοσημάτων.

Η χρήση νέων εμβολίων έναντι του πνευμονιόκοκκου, ρότα ιού, μηνιγγιτιδόκοκκου και HPV, μπορεί να εμπνεύσει νέους πιο φιλόδοξους αναπτυξιακούς στόχους για την υγεία διεθνώς^{1,7}. Εμβόλια που είναι υπό ανάπτυξη μπορούν να αλλάξουν το ρου έναντι νοσημάτων όπως η ελονοσία, η φυματίωση και το AIDS^{2,8}.

Η λογική του εμβολιασμού, ως τρόπου προφύλαξης από λοιμώδη νοσήματα, έχει ως βάση τους μηχανισμούς της ειδικής ανοσίας. Εμβολιάζοντας ένα άτομο με κάποιο ή κάποια ειδικά καθοριστικά ενός μικροοργανισμού αντιγόνα, προκαλούμε ανοσοαπάντηση-παραγωγή αντισωμάτων, και ανοσιακή μνήμη, τέτοια που σε ενδεχόμενη μελλοντική φυσική επαφή με τον μικροοργανισμό, αυτός να καταστραφεί άμεσα και η νόσος να αποτραπεί¹.

Η βασική υπόθεση και εφαρμογή αυτής της δυνατότητας, προέκυψε αρχικά μόνο από την κλινική παρατήρηση, χωρίς βέβαια τις σύγχρονες ανοσολογικές γνώσεις. Έτσι, ο πρωτοπόρος στο θέμα των εμβολίων, ο Edward Jenner ο οποίος, αν και δεν είχε γνώσεις σχετικές με την ανοσολογία και το ανοσιακό

σύστημα, εν τούτοις έκανε μια σημαντική παρατήρηση¹. Παρατήρησε λοιπόν, ότι οι κτηνοτρόφοι που μολύνονταν από τον ιό της ευλογιάς των βοοειδών ανέπτυσσαν ανθεκτικότητα στη λοίμωξη από τον ιό ευλογιάς του ανθρώπου και δεν προσβάλλονταν από τον ιό αυτό. Αποτόλμησε δε τον Μάιο του 1796 να εμβολιάσει ένα υγιές αγόρι με υλικό από ευλογία βοοειδών θεωρώντας ότι μιμείται την φυσική νόσηση, με σκοπό να ευοδωθεί μια μακρόχρονη περαιτέρω ανοσία.

Δύο χρόνια αργότερα, το 1798, ο Jenner προέβλεψε ότι, εάν ο εμβολιασμός αυτός εφαρμοσθεί συστηματικά, η ευλογία θα εξαφανισθεί. Πράγματι, το 1867 διά νόμου καθίσταται υποχρεωτικός ο εμβολιασμός στην Αγγλία¹. Το 1979 στις 9 Δεκεμβρίου ο ΠΟΥ ανακοίνωσε ότι η ευλογία έχει εξαφανιστεί και γι αυτό σταμάτησε ο εμβολιασμός^{2,9}.

Τα προγράμματα εμβολιασμών λοιπόν έχουν συμβάλει αποτελεσματικά στην μείωση της επίπτωσης πολλών και σοβαρών νοσημάτων που προκαλούνται από ιούς και βακτήρια όπως η ιλαρά, η ερυθρά, η παρωτίτιδα, ο κοκκύτης, η διφθερίτιδα καθώς και οι σοβαρές λοιμώξεις από τον αιμόφιλο της γρίπης^{10,11}.

Για να υπάρχει ενιαία πολιτική εμβολιασμών σε μια χώρα καθορίζονται τα εμβόλια και το συνιστώμενο χρονοδιάγραμμα εμβολιασμών σύμφωνα με τις τρέχουσες επιδημιολογικές συνθήκες και τις διεθνείς οδηγίες. Το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών (ΕΠΕ) για τη χώρα μας προτείνεται από την Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμών και αυτό εγκρίνεται ή τροποποιείται από το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης. Το ΕΠΕ αναθεωρείται ανά τακτά χρονικά διαστήματα, ώστε να είναι προσαρμοσμένο στις επιδημιολογικές συνθήκες και τα κυκλοφορούντα σκευάσματα εμβολίων.

Τα εμβόλια κυρίως προστατεύουν από τα λοιμώδη (μεταδοτικά) νοσήματα, και αφορούν όχι μόνον την ατομική προστασία, αλλά και την προστασία-ανοσία ολόκληρων πληθυσμιακών ομάδων μέσω του φαινομένου της συλλογικής ανοσίας ή ανοσίας της αγέλης¹¹.

Με τον όρο συλλογική ανοσία περιγράφεται το φαινόμενο κατά το οποίο τα άτομα που δεν έχουν ανοσία για κάποιο νόσημα (επίνοσα), προστατεύονται έμμεσα, από την παρουσία άνοσων-απρόσβλητων στη νόσο ατόμων στον πληθυσμό. Τα άνοσα άτομα δημιουργούν έναν φυσικό φραγμό στη διασπορά, αφού δε θα «κολλήσουν», άρα και δε θα μεταδώσουν τη νόσο.

Ο όρος «ανοσία της αγέλης» εμφανίζεται στη

βιβλιογραφία από το 1920 και το ενδιαφέρον για τους «νόμους» της έχει αναζωπυρωθεί από τις αρχές της δεκαετίας του '70, με επίκεντρο την αναζήτηση εμβολιαστικών προγραμμάτων για την πλήρη εκρίζωση κάποιων λοιμωδών νοσημάτων.

Η μείωση της συχνότητας νοσημάτων που προλαμβάνονται από εμβόλια ήταν θεαματική (σύγκριση αρχών και τέλους του προηγούμενου αιώνα). Η ευλογία αποτέλεσε την πρώτη (και μοναδική μέχρι στιγμής) λοίμωξη που εξαλείφθηκε από τον πλανήτη χάρη στον εμβολιασμό. Υπό εκρίζωση είναι ήδη και άλλα λοιμώδη νοσήματα².

Ειδικά μαθηματικά-επιδημιολογικά μοντέλα έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη και τον υπολογισμό του κατά προσέγγιση «κρίσιμου ποσοστού εμβολιασμού» ενός πληθυσμού, δηλαδή το ποσοστό των ατόμων ενός πληθυσμού που αν καταστεί άνοσο (με εμβολιασμό στην προκειμένη περίπτωση), θα σταματήσει η διασπορά ενός νοσήματος και μακροπρόθεσμα αυτό θα εκριζωθεί.

Οι δείκτες αυτοί είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι στην προοπτική εφαρμογής εθνικών ή παγκοσμίως προγραμμάτων εμβολιασμών, με σκοπό την πλήρη εκρίζωση και εξαφάνιση κάποιων νοσημάτων, χωρίς να χρειάζεται ο εμβολιασμός ολόκληρου του πληθυσμού. Θεωρώντας εκριζωμένη παγκοσμίως την ευλογία (τελευταίο παγκοσμίως κρούσμα το 1977), ο ΠΟΥ έχει ως επόμενο στόχο την εκρίζωση της πολιομυελίτιδας από τον πλανήτη, μια προοπτική ιστορικών για την ανθρωπότητα διαστάσεων⁹.

Οι στόχοι των εμβολιασμών είναι η ευρεία εμβολιαστική κάλυψη και η παροχή προστασίας στη μικρότερη δυνατή ηλικία. Η καθυστέρηση εμβολιασμών έχει αρνητικές επιπτώσεις σε ατομικό επίπεδο αλλά και εμμέσως στην κοινότητα, αφού δημιουργούνται συνθήκες εμφάνισης επιδημικών εξάρσεων όπως π.χ. κοκκύτης^{10,11}.

Σκοπός των εμβολιασμών δεν είναι μόνο η εξάλειψη της νόσου, αλλά και η τέλεια εκρίζωση του αιτιολογικού παράγοντα όπως στην ευλογία.

Αν και η εκρίζωση μπορεί να είναι το ιδανικό στοίχημα, σήμερα μόνον η ευλογία έχει εκριζωθεί, επιτρέποντας τη διακοπή της ρουτίνας του εμβολιασμού παγκοσμίως.

Για την εκρίζωση απαιτούνται υψηλά επίπεδα ανοσίας στον πληθυσμό σε όλες τις περιοχές του κόσμου για μια μεγάλη χρονική περίοδο.

Η επόμενη νόσος στόχος για εκρίζωση είναι η πολιομυελίτιδα η οποία είναι ακόμη μία παγκόσμια πρόκληση¹². Αν και τα υψηλά ποσοστά κάλυψης με το εμβόλιο έχει περιορίσει το στέλεχος 2 του ιού πα-

γκοσμίως, η μετάδοση των στελεχών 1 και 3 είναι πρόβλημα που απαιτεί λύση¹³. Η μετάδοση των στελεχών αυτών συνεχίζει σε περιορισμένες περιοχές μερικών χωρών προκαλώντας παραλυτική μορφή της νόσου άμεσα ή μέσω της επιστροφής της μολυσματικής ικανότητας και της επίμονης αποβολής του ιού από τα ανοσοκατασταλμένα άτομα. Η παγκόσμια χρήση του μονοδύναμου εμβολίου με στελέχη 1 και 3 από του στόματος και του ανενεργού εμβολίου μπορεί να αποτελεί την λύση¹³.

Νοσήματα μπορεί να εξαλειφθούν τοπικά χωρίς να εκριζωθούν παγκοσμίως. Παράδειγμα ιλαρά ερυθρά παρωτίτιδα και αιμόφιλος^{8,12,14}.

Τοπική εξάλειψη δεν απομακρύνει τον κίνδυνο επανεισαγωγής όπως έγινε στην Botswana, η οποία ήταν ελεύθερη πολιομυελίτιδας από το 1991, με εισαγωγή του στελέχους 1 του ιού της πολιομυελίτιδας από τη Νιγηρία το 2004 και στις ΗΠΑ με την ιλαρά που επανεισήχθη στην Ιντιάνα το 2005 από έναν ταξιδιώτη από τη Ρουμανία^{12,13}.

Για νοσήματα με περιβαλλοντικά αποθέματα όπως είναι ο τέτανος η εκρίζωση δεν είναι δυνατή αλλά η παγκόσμια εξάλειψη είναι εφικτός στόχος αν ο εμβολιασμός των ανθρώπων παραμένει σε υψηλά επίπεδα.

Αρκετά εμβόλια κυρίως προλαμβάνουν τα νοσήματα και δεν είναι απαραίτητο να προστατεύουν έναντι των λοιμώξεων.

Πλήρη πρόληψη μετά από επίμονο εμβολιασμό παρέχει το εμβόλιο HPV και καλείται αποστειρωμένη ανοσία. Η ανοσία αυτή μπορεί να αποδυναμώνεται (φθίνει) με το χρόνο αλλά η προστασία έναντι της νόσου συνήθως επιμένει διότι η ανοσιακή μνήμη μειώνει τα επακόλουθα της νόσου.

Τα εμβόλια μπορεί επίσης να προστατεύσουν έναντι των νόσων που σχετίζονται με την νόσο στόχο. Για παράδειγμα στη Φιλανδία, ΗΠΑ και αλλού το εμβόλιο της ινφλουέντζας βρέθηκε ότι προστατεύει από την οξεία μέση ωτίτιδα με μια αποτελεσματικότητα του εμβολίου >30%. Το εμβόλιο κατά της ιλαράς προστατεύει έναντι πολλαπλών επιπλοκών όπως δυσεντερία, βακτηριακή πνευμονία, κερατομαλακία και δυστροφία^{1,2}.

Η ελάττωση της χρήσης των αντιβιοτικών εξαιτίας των εμβολιασμών μειώνει την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών. Η εισαγωγή του συνδυασμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου στα παιδιά των ΗΠΑ το 2000 έδειξε μια ελάττωση κατά 57% της νόσου που είναι η αιτία ανθεκτικών στη πενικιλίνη στελεχών και μια ελάττωση 59% σε στελέχη ανθεκτικά σε πολλαπλά αντιβιοτικά το 2004 σε ένα ευρύ φάσμα ηλικιών: 81%

στα παιδιά <2 ετών και 49% για άτομα >65 ετών^{1,12}.

Τα εμβόλια μπορεί να αυξήσουν το προσδόκιμο επιβίωσης προστατεύοντας έναντι νοσημάτων έναντι των οποίων δεν αναμένεται όφελος. Ηλικιωμένα άτομα που εμβολιάζονται με το εμβόλιο της γρίπης έχουν περίπου 20% λιγότερες πιθανότητες να εκδηλώσουν καρδιαγγειακές και αγγειακές νόσους και 50% λιγότερο κίνδυνο θανάτου από όλες τις αιτίες που συγκρίνονται με τα μη εμβολιασμένα άτομα^{11,12}.

Στη Σουηδία η χορήγηση του πολυσακχαριδικού πνευμονιοκοκκικού εμβολίου και του εμβολίου της γρίπης ελάττωσαν σημαντικά τον κίνδυνο της ενδοοσοκομειακής θνησιμότητας από πνευμονία και καρδιακά προβλήματα μεταξύ ηλικιωμένων ατόμων με ένα επιπλέον (επιπρόσθετο) αποτέλεσμα όταν χορηγούνται και τα δύο εμβόλια.

Κλείνοντας, θα πρέπει να πούμε ότι η παραγωγή των εμβολίων δεν βασίζεται στην εμπειρία αλλά στον ορθολογισμό, στις εξελίξεις της ανοσολογίας, της μοριακής βιολογίας, στις γνώσεις του ανοσιακού μηχανισμού, στα χαρακτηριστικά των λοιμώξεων και των μικροοργανισμών και στις δυνατότητες της βιοτεχνολογίας. Σήμερα, με την ανάπτυξη της γονιδιωματικής και της πρωτεομικής, που οδήγησαν στην αποκρυπτογράφηση των γονιδιωμάτων του ανθρώπου και των μικροοργανισμών, μπορεί να παρασκευασθούν εμβόλια για μικροοργανισμούς, που τα τελευταία 200 περίπου χρόνια θεωρείτο αδύνατο με τις μεθόδους που χρησιμοποιούντο.

Ανοίγονται λοιπόν νέες προοπτικές για την παρασκευή εμβολίων: α) για μικροοργανισμούς που δεν μπορούμε να καλλιεργήσουμε, β) για μικροοργανισμούς που έχουν διάφορους οροτύπους και ορομάδες και δεν έχουν κοινά αντιγόνα ικανά να επαγάγουν προστατευτική ανοσολογική απάντηση, γ) για μικροοργανισμούς που μπορεί να παράγουν αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο β' αιμολυτικός στρεπτόκοκκος της ομάδας A, δ) για μικροοργανισμούς με διαφορετική κατανομή στις διάφορες ηπείρους, ε) για μικροοργανισμούς με μόνο ξενιστή τον άνθρωπο. Ωστόσο, για την εντυπωσιακή πορεία των ανεπτυγμένων χωρών «προς το μέλλον», πρέπει να είμαστε επιφυλακτικοί διότι τα γεγονότα δεν είναι και τόσο ευοίωνα όσο ίσως να φάνηκε παραπάνω^{1,2,15,16}. Συγκεκριμένα, η μετανάστευση, η γήρανση του πληθυσμού, η αντοχή των μικροοργανισμών στα φάρμακα, η επιβίωση ανοσοκατεσταλμένων-εξασθενημέ-

νων ασθενών, το AIDS, οι ταξιδιωτικές μετακινήσεις, και η απειλή βιολογικών πολέμων είναι μερικές κύριες αιτίες επανεμφάνισης «παλαιών» ασθενειών που κρούουν τον κώδωνα της επαγρύπνησης για νέες στρατηγικές εμβολιασμών.

Βιβλιογραφία

1. *Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Vaccines. 5th Ed. Saunders, 2008.*
2. *WHO. State of the world's vaccines and immunization. 3rd Ed, 2009.*
3. *Centers for Disease Control and Prevention. Ten great public health achievements-United States, 1900-1999. MMWR. 1999; 48(12): 241-3.*
4. *Weisberg SS. Vaccine preventable diseases: current perspectives in historical context, Part I. Dis Mon 2007; 53: 422-66.*
5. *Cohn AC, Broden KR, Pickering LK. Immunization in the United States: A Rite of Passage. Pediatr Clin N Am 2005, 52: 669-93.*
6. *Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. Vaccine 2001; 19: 2688-91.*
7. Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, Γενική Δ/νση Δημόσιας Υγείας, Δ/νση Δημόσιας Υγιεινής, Τμήμα Επιδημιολογίας Νοσημάτων. Εγκύκλιος Υ1/Γ.Π. 158238, 23/1/2008. Νέο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών.
8. *Tarantola D. PAHO at the Forefront of Immunization and Disease Elimination. American Journal of Public Health | December 2002; 92(12): 1886.*
9. *Global Immunization Vision and Strategy 2006–2015. World Health Organization, Geneva and UNICEF, New York, 2005 (WHO/IVB/05.05).*
10. *WHO Regional Office for Europe. Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection. WHO European Region strategic plan 2005-2010. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2005.*
11. *McCauley MM, Fishbein DB, Santoli JM. Introduction: strengthening the delivery of new vaccines for adolescents. Paediatrics 2008; 121 (Suppl 1): S1-4.*
12. *WHO. Meeting of the immunization strategic advisory group of experts, November 2007 – conclusions and recommendations. Weekly Epidemiol Record 2008; 83: 1-15.*
13. *Cochi and Kew, Kew, O. "Polio today: are we on the verge of polio eradication?". JAMA 2008; 300 (7): 839-41.*
14. *Allred NJ, Wooten KG, Kong Y. The association of health insurance and continuous primary care in the medical home on vaccination coverage for 19- to 35-month-old children. Pediatrics 2007; 119 (Suppl 1): S4-11.*
15. *Georgakopoulou T, Grylli C, Kalamara E, Katerelos P, Spala G, Panagiotopoulos T. Current measles outbreak in Greece. Eurosurveillance 2006; 11: 70-1.*
16. *WHO. Sixty-third world health assembly, Provisional agenda item 11.15. Weekly epidemiological record, 2009; 84(44): 459-66.*

Ανοσιακή απάντηση στον εμβολιασμό: αναπάντητες ερωτήσεις – νέες προκλήσεις

Φ. Παληογιάννη

ανοσία 2011; 7, 2: 158 – 160

Για περισσότερο από έναν αιώνα ο σχεδιασμός των εμβολίων ακολουθούσε την αρχή του Pasteur «απομόνωση, αδρανοποίηση, ένεση» του υπεύθυνου μικροοργανισμού¹. Εμβόλια έναντι βακτηρίων ή ιών που παρήχθησαν, αποτελούνται από νεκρωμένα κύτταρα του παθογόνου, εξασθενημένα παθογόνα, ή απομονωμένα συστατικά τους. Εμβόλια έναντι της διφθερίτιδας, τετάνου, πολυομυελίτιδας, ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς, πνευμονιοκόκκου, ηπατίτιδας Β και μηνιγγίτιδας έχουν ελαττώσει την συχνότητα και θνητότητα των ασθενειών αυτών κατά 97-99%². Επιπλέον, τεχνολογικές εξελίξεις της τελευταίας τριακονταετίας έχουν σαφώς επαυξήσει τη δύναμη των εμβολίων που παράγονται σύμφωνα με τις αρχές του Pasteur, ειδικά αυτά τα εμβόλια που περιέχουν συστατικά μικροοργανισμών. Ο σχεδιασμός και κατασκευή ενός αποτελεσματικού εμβολίου σήμερα προϋποθέτει ότι οι ενδογενείς ιδιότητες των αντιγόνων των εμβολίων είναι πιστή απομίμηση αυτών του παθογόνου. Έτσι το σύστημα ανοσίας του ξενιστή θα αναγνωρίσει το εμβόλιο ως ξένο αντιγόνο, όπως ένα παθογόνο, και θα δώσει σήμα κινδύνου στον ξενιστή. Το σύστημα της φυσικής ανοσίας θα αρχίσει να αντιδρά με τα αντιγόνα του εμβολίου και θα ενεργοποιήσει την επίκτητη ανοσία έτσι ώστε να προκαλέσει ανοσιακή μνήμη. Παρόλα αυτά τα πιο επιτυχημένα εμβόλια έχουν παραχθεί εμπειρικά^{3,4}, γεγονός που αποδεικνύει ότι οι μηχανισμοί ανοσίας που εξασφαλίζουν μακροχρόνια προστασία είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι. Αποτελεσματική ανοσιακή απόκριση και έλεγχος της λοίμωξης προϋποθέτει αλληλεπίδραση φυσικής και επίκτητης ανοσίας σε πολλά επίπεδα.

Μηχανισμοί φυσικής ανοσίας

Τα εμβόλια που περιέχουν ζωντανά παθογόνα διεγείρουν το σύστημα φυσικής ανοσίας που αναγνωρίζουν το εμβόλιο μέσω των Pattern Recognition Receptors (PRRs). Την ένεση του παθογόνου ακολουθεί διασπορά του στους ιστούς, ενεργοποίηση των δενδριτικών κυττάρων σε πολλαπλές θέσεις, συγκέντρωση στους σύστοιχους λεμφαδένες ή/και τον σπλήνα και επακόλουθη ενεργοποίηση των Τ και Β λεμφοκυττάρων. Η θέση και η οδός χορήγησης δεν φαίνεται να επηρεάζουν τη διασπορά των εμβολίων με ζωντανά παθογόνα⁵. Εμβόλια που περιέχουν νεκρά παθογόνα ή επιμέρους συστατικά τους (πολυσακχαρίτες, πρωτεΐνες) ενεργοποιούν τοπικά τους μηχανισμούς φυσικής ανοσίας στον τόπο της ένεσης. Η παρουσία και ο αριθμός των δενδριτικών κυττάρων στη θέση της ένεσης ενισχύει και διαφοροποιεί την ανοσιακή απόκριση^{6,7}. Η παρουσία ανοσοενισχυτικής ουσίας στα συστατικά του εμβολίου ενισχύει την φυσική ανοσιακή απόκριση, που όμως είναι πάντα υποδεέστερη αυτής που διεγείρουν τα εμβόλια που περιέχουν ζωντανά παθογόνα⁸.

Οι οικογένειες των υποδοχέων φυσικής ανοσίας που ενέχονται άμεσα στην αναγνώριση του παθογόνου/εμβολίου είναι αυτές των Toll Like Receptors (TLRs) και C-type lectins. Η ενδοκυττάρια ή εξωκυττάρια έκφραση των TLRs ποικίλλει τόσο τοπικά όσο και χρονικά εξαρτώμενη από την εστία και την φάση της ανοσιακής απόκρισης και η σύνδεσή τους με δομές παθογόνου σηματοδοτεί την έναρξη ενδοκυττάριας σηματοδότησης η οποία καταλήγει στην παρα-

γωγή χημειοκινών και προφλεγμονωδών κυτταροκινών^{9,10}. Η ένταση και ειδικότητα του σήματος αποκωδικοποιείται από τις πρωτεΐνες διασύνδεσης MyD88, TRIF, TRAM, TIRAP καθορίζοντας το είδος και την έκταση της επίκτητης ανοσιακής απάντησης. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων φυσικής ανοσίας από το ίδιο το εμβόλιο ή τις ανοσοενισχυτικές ουσίες που εμπεριέχει καθορίζει την ενεργοποίηση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, την έκφραση των συνδεδεμένων μορίων στην επιφάνειά τους και την ενεργοποίηση των ειδικών λεμφοκυτταρικών πληθυσμών. Σύνδεση πολλαπλών υποδοχέων φυσικής ανοσίας πολλαπλασιάζει την ειδική ανοσιακή απόκριση. Η συμμετοχή των υποδοχέων φυσικής ανοσίας στην ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων και την παραγωγή αντισωμάτων παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστη.

Μηχανισμοί ειδικής ανοσίας

Η επιτυχία ενός εμβολίου συναρτάται άμεσα με τον χρόνο προστασίας που παρέχει, δηλαδή την ανοσιακή μνήμη, ένα χαρακτηριστικό της επίκτητης ανοσιακής απόκρισης. Η μακρά ανοσιακή μνήμη παρέχεται από τους ειδικούς για το αντιγόνο δραστικούς μηχανισμούς που οδηγούν στη γένεση μνημονικών λεμφοκυττάρων¹¹ ικανών να ενεργοποιούνται άμεσα σε όποια επαναπροσβολή. Τα μνημονικά λεμφοκύτταρα που προστατεύουν στους εμβολιασμούς είναι τόσο τα B^{12,13} όσο και τα CD8⁺ λεμφοκύτταρα¹⁴ ενώ τα CD4⁺ ενισχύουν και ρυθμίζουν τη δράση και των δύο προαναφερθέντων πληθυσμών. Τα Β λεμφοκύτταρα εμποδίζουν την επαναλοίμωξη ενώ τα Τ ελέγχουν την λοίμωξη και προστατεύουν από τα ενδοκυττάρια παθογόνα. Παρόλα αυτά η διάρκεια της ανοσιακής μνήμης μέσω των Τ λεμφοκυττάρων μετά τον εμβολιασμό παραμένει άγνωστη¹¹.

Αναπάντητα ερωτήματα

Η παραγωγή αποτελεσματικών εμβολίων έναντι όλων των παθογόνων παραμένει ακόμα ανεπίτευκτος στόχος, παρά τα σύγχρονα τεχνολογικά επιτεύγματα στα οποία τα σημαντικότερα είναι η παραγωγή εμβολίων με τεχνικές ανασυνδυασμένου DNA, η χρήση συνδυασμένων εμβολίων ικανών να διεγείρουν τα Τ-λεμφοκύτταρα, η παραγωγή μεταλλαγμένων στελεχών που παράγουν τοξίνες που διατηρούν ΜΟΝΟ την αντιγονική τους ικανότητα^{15,16} και το πιο πρόσφατο η παραγωγή μη αναπαραγωγίμων ανασυνδυασμένων ιϊκών σωματιδίων¹⁷.

Εγγενείς δυσκολίες που δεν έχουν επιλυθεί είναι:

Η αντιγονική ποικιλία: τα χρησιμοποιούμενα μέχρι

σήμερα εμβόλια στοχεύουν σε παθογόνα που δεν υπόκεινται σε αντιγονικές μεταβολές (π.χ. τετάνου, διφθερίτιδας) ή άλλων που έχουν πολλούς διαφορετικούς υπότυπους (π.χ πνευμονιόκοκκος, >90) αλλά μόνο μερικοί από αυτούς²³ προκαλούν νόσο^{18,19}. Επειδή η παραγωγή εμβολίου που περιέχει όλους τους ορότυπους είναι αδύνατη, το εμβόλιο που θα χρησιμοποιηθεί σχεδιάζεται με βάση την επιδημιολογία της περιοχής. Η συμβατική όμως παραγωγή εμβολίων αδυνατεί να αντιμετωπίσει παθογόνα που υφίστανται αντιγονικές μεταβολές κάθε χρόνο, όπως ο ιός της γρίπης. Ακραίο παράδειγμα στην ίδια κατηγορία αποτελεί ο ιός HIV ο οποίος σε χρονικό διάστημα μιας ημέρας μπορεί να αλλάξει το γενετικό του κώδικα²⁰, ένας ρυθμός που υπερβαίνει το ρυθμό παραγωγής νέων εμβολίων.

Τ κυτταρική ανοσία: Η παρουσία υψηλών τίτλων αντισωμάτων στον ορό ή/και στους βλεννογόνους είναι συνήθως ταυτόσημη με την παροχή προστασίας στα περισσότερα των εν χρήσει σήμερα εμβολίων (τετάνου, H.influenzae, Hepatitis A, B, HPV). Προστασία όμως έχει παρατηρηθεί ακόμα και με χαμηλούς τίτλους αντισωμάτων, σε άλλα εμβόλια όπως σε αυτό που περιέχει αδρανοποιημένο VZV ή αδρανοποιημένο ιό της γρίπης. Εδώ εικάζεται και παραμένει θεωρητικά αναπάντητο ερώτημα, της συμμετοχής των Τ λεμφοκυττάρων. Τ λεμφοκύτταρα διεγείρονται αποτελεσματικά από εμβόλια που περιέχουν παθογόνα ικανά να πολλαπλασιαστούν, η δραστηριότητα τους όμως παραμένει γεγονός μη μετρήσιμο με αξιόπιστη μεθοδολογία μέχρι σήμερα. Τα πιο αντιπροσωπευτικά παραδείγματα είναι η αποτυχία εμβολίων που στοχεύουν στην κινητοποίηση Τ λεμφοκυττάρων έναντι πρωτεϊνών των HIV²¹ και HCV²². Προστασία στην πύλη εισόδου από αντισώματα και έλεγχος της λοίμωξης από Τ λεμφοκύτταρα φαίνεται ο ιδεατός στόχος νέων εμβολίων, ο οποίος δεν έχει επιτευχθεί εφόσον η αποτελεσματικότητα των Τ λεμφοκυττάρων δεν είναι μέχρι σήμερα μετρήσιμη.

Νέες προκλήσεις

Reverse vaccinology: Η πλήρης καταγραφή του γονιδιώματος των περισσότερων παθογόνων και η χρήση νέων τεχνολογιών καθιστά εφικτό, αφενός τον εντοπισμό πολύ μεγαλύτερου αριθμού νέων αντιγόνων –στόχων εμβολίων, συγκριτικά με παλαιότερες μεθοδολογίες, και αφετέρου την επιλογή αυτού που παρέχει την αποτελεσματικότερη προστασία. Η διαδικασία αναφέρεται ως reverse vaccinology²³. Το screening γονιδιακών βιβλιοθηκών με τη χρήση αντισωμάτων από ασθενείς που ανέρρωσαν είναι παραλλαγή της ίδιας μεθοδολογίας που περιορίζει το μεγάλο εύ-

ρος της πανγονιδιωματικής προσέγγισης, γεγονός που την καθιστά εφαρμόσιμη σε μεγάλο αριθμό παθογόνων συμπεριλαμβανομένων και των παρασίτων²⁴.

Εντοπισμός αντιγόνων: Η έννοια της ανοσοϋπερέχουσας ομάδας σε κάποιο αντιγόνο δεν είναι πλήρως καθορισμένη. Πιθανά, παθογόνα έναντι των οποίων δεν έχει παρασκευασθεί αποτελεσματικό εμβόλιο, περιέχουν αντιγονικούς επιτόπους μη προσβάσιμους (immunosilent) στο σύστημα ανοσίας. Η γνώση της τρισδιάστατης δομής τους ίσως αποκαλύψει τον τρόπο που συνδέονται με το αντίσωμα που τα αδρανοποιεί και εξηγήσει γιατί αντισώματα έναντι immunosilent επιτόπων λύουν ιούς in vitro αλλά δεν προστατεύουν στην in vivo λοίμωξη²⁵.

Γεφύρωση φυσικής – επίκτητης ανοσίας: Ο τρόπος δράσης των ανοσοενισχυτικών ουσιών που ενισχύουν την δράση των Β ή Τ λεμφοκυττάρων άρχισε να διερευνάται μετά την αναγνώριση των υποδοχέων της φυσικής ανοσίας. Η διαλεύκανση του τρόπου δράσης τους, θα οδηγήσει στην καθοδηγούμενη ανοσοθεραπεία. Η αναγνώριση συγκεκριμένων υποπληθυσμών Τ λεμφοκυττάρων που παρέχουν προστασία είναι ο πιο ρεαλιστικός στόχος. Εμβόλια που ενισχύουν τη δραστηριότητα των CD8 λεμφοκυττάρων σε χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις, απλά καταστέλλοντας την ενδογενώς, μέσω IL-10, προκαλούμενη ανοσοκαταστολή, διαφαίνονται ως επόμενος στόχος²⁶.

Στην επόμενη δεκαετία τα αποτελέσματα της καθοδηγούμενης ανοσοθεραπείας θα μεταφέρουν τη χρήση εμβολίων από την εμπειρική περίοδο σε αυτή που σχεδιάζεται με βάση υπάρχουσες ενδείξεις και θα δώσει λύση όχι μόνο στα δύσκολα προβλήματα του AIDS, ελονοσίας, φυματίωσης αλλά και στη θεραπεία όγκων, χρονίων λοιμώξεων ή απομυελινωτικών νόσων.

Βιβλιογραφία

1. Robbins J B, Schneerson R, Trollfors B, Sato, et al. The diphtheria and pertussis components of diphtheria-tetanus toxoids-pertussis vaccine should be genetically inactivated mutant toxins. *J Infect Dis* 2005; 191: 81-8.
2. Rappuoli R, Miller HI, Falkow S. Medicine. The intangible value of vaccination. *Science* 2002; 297: 937-9.
3. Plotkin SA. Vaccines: past, present and future. *Nat Med* 2005; 11: S5-11.
4. Rappuoli R. From Pasteur to genomics: progress and challenges in infectious diseases. *Nat Med* 2004; 10: 1177-85.
5. Bachmann MF, Zinkernagel RM, Oxenius A. Immune responses in the absence of costimulation: viruses know the trick. *J Immunol* 1998; 161: 5791-4.
6. Alarcon JB, Hartley AW, Harvey NG, et al. Preclinical evaluation of microneedle technology for intradermal delivery of influenza vaccines. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14: 375-81.
7. Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F, Van der Wielen, et al. Safety and efficacy of a novel microneedle device for dose sparing intradermal influenza vaccination in healthy adults. *Vaccine* 2009; 27: 454-9.
8. Kang SM, Compans RW. Host responses from innate to adaptive immunity after vaccination: molecular and cellular events. *Mol Cells* 2009; 27: 5-14.
9. Akira S. TLR signaling. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 311: 1-16.
10. Takeda K, Akira S. TLR signaling pathways. *Semin Immunol* 2004; 16: 3-9.
11. Rappuoli R. Bridging the knowledge gaps in vaccine design. *Nat Biotechnol* 2007; 25: 1361-6.
12. Quan FS, Sailaja G, Skountzou I, et al. Immunogenicity of virus-like particles containing modified human immunodeficiency virus envelope proteins. *Vaccine* 2007; 25: 3841-50.
13. Kalia V, Sarkar S, Gourley TS, et al. Differentiation of memory B and T cells. *Curr Opin Immunol* 2006; 18: 255-64.
14. Kaech SM, Wherry EJ, Ahmed R. Effector and memory T-cell differentiation: implications for vaccine development. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 251-62.
15. Pizza M, Covacci A, Bartoloni, et al. Mutants of pertussis toxin suitable for vaccine development. *Science* 1989; 246: 497-500.
16. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio, et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 341-8.
17. Liniger M, Zuniga A, Naim HY. Use of viral vectors for the development of vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2007; 6: 255-66.
18. Sharip A, Sorvillo F, Redelings MD, et al. Population-based analysis of meningococcal disease mortality in the United States: 1990-2002. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 191-4.
19. Baltimore RS. Recent trends in meningococcal epidemiology and current vaccine recommendations. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 58-63.
20. McMichael AJ. HIV vaccines. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 227-55.
21. Flynn NM, Forthal DN, Harro CD, et al. Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2005; 191: 654-65.
22. Houghton M, Abrignani S. Prospects for a vaccine against the hepatitis C virus. *Nature* 2005; 436: 961-6.
23. Rappuoli R. Reverse vaccinology. *Curr Opin Microbiol* 2000; 3: 445-50.
24. Muzzi A, Massignani V, Rappuoli R. The pan-genome: towards a knowledge-based discovery of novel targets for vaccines and antibacterials. *Drug Discov Today* 2007; 12: 429-39.
25. Mascola JR, Stiegler G, VanCott TC, et al. Protection of macaques against vaginal transmission of a pathogenic HIV-1/SIV chimeric virus by passive infusion of neutralizing antibodies. *Nat Med* 2000; 6: 207-10.
26. Brooks DG, Trifilo MJ, Edelmann et al. Interleukin-10 determines viral clearance or persistence in vivo. *Nat Med* 2006; 12: 1301-9.

Εμβόλια για την HPV λοίμωξη

Μ. Βάρλα-Λευθεριώτη

ανοσία 2011; 7, 2: 161 – 167

HPV ιοί

Ως HPV αναφέρεται η ομάδα των 200 περίπου τύπων του ιού των Ανθρώπινων Θηλωμάτων (Human Papilloma Viruses), που μολύνουν τα επιθήλια και προκαλούν αλλοιώσεις στο δέρμα και τους βλεννογόνους του ανθρώπου και ορισμένων ζώων. Ενώ παλαιότερα οι αλλοιώσεις αυτές εθεωρούντο καλοήθειες, στις αρχές της δεκαετίας του '80, κλωνοποιήθηκαν, στο εργαστήριο του zur Hausen στη Γερμανία (βραβείο Nobel 2008), HPV ιοί από υλικό βιοψιών καρκίνου τραχήλου μήτρας¹. Σήμερα, οι HPV ιοί ενοχοποιούνται για >99% του καρκίνου τραχήλου μήτρας, αλλά και για καρκίνους πρωκτού (84,3%), κόλππου (69,9%), πέους (47%), αιδοίου (40,4%), φάρυγγα (35,6%) και στοματικής κοιλότητας (23,5%). Στην Ελλάδα, η ετήσια επίπτωση των με HPV σχετιζόμενων καρκίνων ανά 100.000 πληθυσμού είναι για καρκίνο τραχήλου μήτρας 5,5, για καρκίνο στοματικής κοιλότητας 4,7, 2,9 και για καρκίνο φάρυγγα 1,1, 0,2 (www.who.int/hpvcentre).

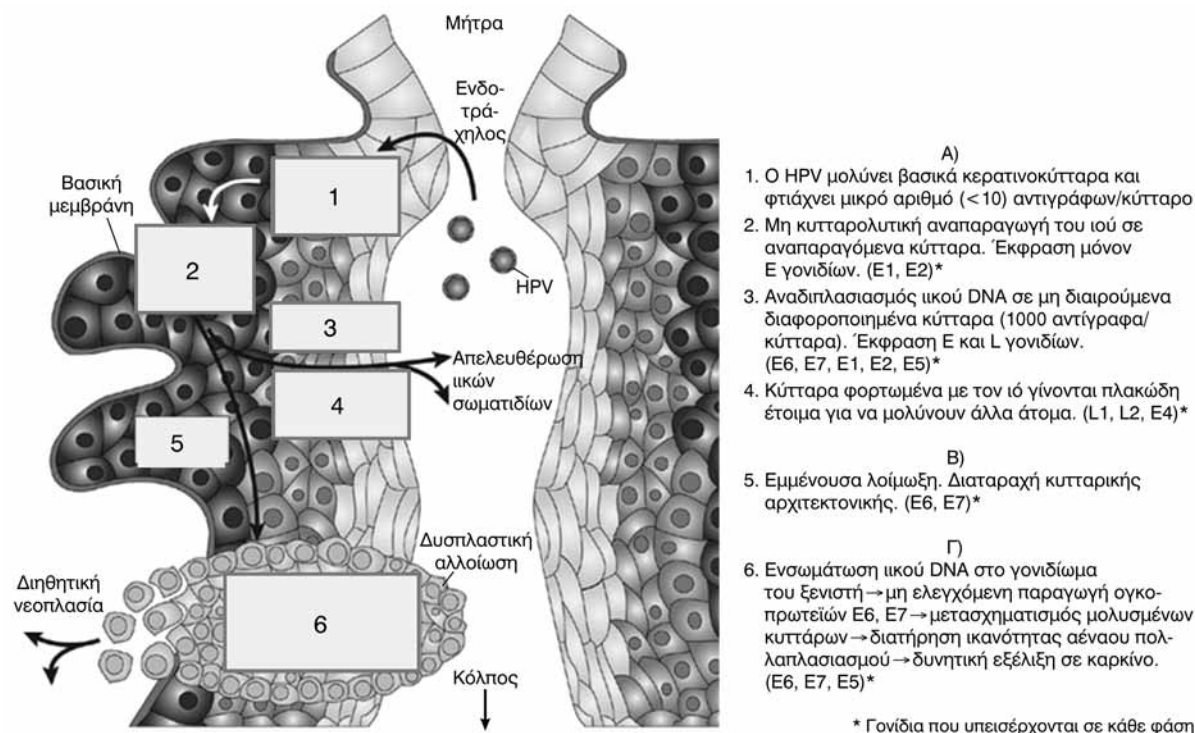
Οι HPV είναι μικροί ιοί με απλό διπλής έλικας DNA περιβαλλόμενο από καψίδιο. Το γονιδίωμά τους περιλαμβάνει μια περιοχή που ρυθμίζει τη μεταγραφή του ιού (Long Control Region-LCR), μια περιοχή ρύθμισης της αντιγραφής του ιού και ελέγχου του κυτταρικού κύκλου (Early Region-E), όπου κωδικοποιούνται 6 πρωτεΐνες (E1,2,4,5,6,7), και μια περιοχή (Late Region-L) που κωδικοποιεί για τις 2 δομικές πρωτεΐνες του καψιδίου: L1 (72 πενταμερή στην επιφάνεια του καψιδίου) και L2 (στο εσωτερικό κάθε πενταμερούς).

Οι HPV ιοί μολύνουν μόνον τα κερατινοκύττα-

ρα του δέρματος και των βλεννογόνων και δεν ανιχνεύονται στο αίμα. Οι 120 από τους τύπους του ιού προσβάλλουν τον άνθρωπο και περίπου οι 40 μεταδίδονται με σεξουαλική, αλλά και δερματική επαφή². Η μόλυνση από τους περισσότερους τύπους δεν προκαλεί νόσο, ενώ μια ομάδα τους (κυρίως οι τύποι 6 και 11, αλλά και οι 40, 42, 43, 44, 55, 61, 70, 72, 81, 83, 84, 89) χαρακτηρίζονται ως χαμηλής επικινδυνότητας (low-risk, Lr) και η μόλυνση της γεννητικής περιοχής από αυτούς μπορεί να προκαλέσει οξυτενή κονδυλώματα. Αντίθετα, ορισμένοι άλλοι τύποι (κυρίως οι 16 και 18, αλλά και οι 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82, 85) χαρακτηρίζονται υψηλής επικινδυνότητας (high-risk, Hr) γιατί προκαλούν εμμένουσες λοιμώξεις και μπορεί να ενσωματώνουν το DNA τους στο ανθρώπινο γονιδίωμα, με αποτέλεσμα πρόκληση δυσπλαστικών αλλοιώσεων (ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία τραχήλου-CIN, αιδοίου-VIN, πέους-PIN, πρωκτού-AIN), οι οποίες ενδέχεται να εξελιχθούν σε καρκίνο.

HPV λοίμωξης τραχήλου μήτρας: Επιδημιολογία και Ανοσιακή Απόκριση

Η HPV λοίμωξη του τραχήλου της μήτρας είναι η συχνότερη σεξουαλικά μεταδιδόμενη λοίμωξη παγκοσμίως (60-80% των σεξουαλικά ενεργών νεαρών γυναικών). Στην Ελλάδα, 9,1% των γυναικών έχουν τη λοίμωξη σε δεδομένο χρόνο, ενώ κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται 578 νέες περιπτώσεις με καρκίνο τραχήλου και 239 γυναίκες πεθαίνουν από τη νόσο, η οποία αποτελεί τον 3^ο ως προς την επίπτωση και 5^ο



Εικ. 1. Μόλυνση από HPV (A), εμμένουσα λοίμωξη (B) και επαγωγή καρκίνου στο στρωματοποιημένο πλακώδες επιθήλιο του τραχήλου της μήτρας (Γ).

ως προς τη θνητότητα καρκίνο στις Ελληνίδες ηλικίας 15-44 ετών (www.who.int/hrvcentre).

Η μελέτη της λοίμωξης έχει δείξει ότι ο ιός εισέρχεται και μολύνει εκτεθειμένα (μετά μικροτραυματισμό) κύτταρα της βασικής στοιβάδας του τραχηλικού επιθηλίου και, στη συνέχεια μολύνονται τα επιθηλιακά κύτταρα στην κάθετη ωρίμανσή τους (Εικ. 1). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η λοίμωξη αντιμετωπίζεται με επιτυχία από το ανοσιακό σύστημα μέσα σε 4-9 ή 12-18 μήνες, αν πρόκειται για Lr ή Hr HPV τύπους αντίστοιχα. Η απάντηση μεσολαμβάνεται κυρίως από αντιδράσεις κυτταρικής ανοσίας με συμμετοχή CD4+ κυττάρων ειδικών για τη σχετιζόμενη με την αντιγραφή του ιού πρωτεΐνη E2 και κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων έναντι των πρωτεϊνών E6 και E7. Η δραστηριότητα των NK κυττάρων έναντι των μολυσμένων κυττάρων είναι χαμηλή. Όσον αφορά τη χυμική ανοσία, αναπτύσσονται ειδικά του HPV τύπου εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης L1. Η απάντηση είναι αργή και ασθενής με χαμηλούς τίτλους αντισωμάτων να ανιχνεύονται σε ποσοστό 50-70% όσων μολύνονται. Παρόλο που σε 20-25% των γυναικών τα αντισώματα ανιχνεύονται για 10 χρόνια μετά την πρώτη ανεύρεση του ιού, είναι αμφίβολο αν προστατεύουν από επαναλοίμωξη³.

Σε ένα ποσοστό 10-20% των γυναικών που μο-

λύνονται (κυρίως από Hr τύπους), το ανοσιακό σύστημα αποτυγχάνει να «καθαρίσει» τον ιό, ο οποίος παραμένει, με κίνδυνο καρκινικής εξαλλαγής. Αυτό συμβαίνει γιατί ο HPV έχει μηχανισμούς αποφυγής της αναγνώρισής του από το ανοσιακό σύστημα για πολλούς μήνες. Δεν προκαλεί ιαιμία και η έκφραση των ιικών πρωτεϊνών στις βασικές στοιβάδες του επιθηλίου είναι χαμηλή. Επιπλέον, δεν είναι κυτταρολυτικός για τα κύτταρα που μολύνει, αλλά διπλασιάζεται σε κύτταρα που έχουν ήδη προγραμματισθεί για θάνατο, με αποτέλεσμα να μην δημιουργείται φλεγμονή. Επομένως, δεν εκλύονται σήματα κινδύνου, τα μεταπλαστικά κύτταρα δεν εκκρίνουν προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και δεν υπάρχει ερέθισμα για ενεργοποίηση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Οι Hr τύποι αναπτύσσουν (μέσω των γονιδίων τους E6, E7 και E5) επιπλέον στρατηγική αποδυνάμωσης της ανοσιακής απάντησης: α) Ελαττώνουν την αντι-ιική δράση των ινερφερονών α και β (E6, E7) και την έκφραση των TLRs (E9, E3;) (E6) και των MHC-I (E5), με αποτέλεσμα να μην αναστέλλεται ο πολλαπλασιασμός του ιού και να παρεμποδίζεται η αναγνώρισή του και η παρουσίασή του σε CD8+ T-λεμφοκύτταρα. Μειονεκτική ανοσιακή απάντηση οδηγεί σε εμμένουσα λοίμωξη και υπερέκφραση των E6 και E7 πρωτεϊνών σε διαιρούμενα κύτταρα, η οποία μπο-

ρεί να οδηγήσει σε νεοπλασία: α) Εμποδίζει την ανάπτυξη δραστικών κυτταροτοξικών απαντήσεων και επάγει επικράτηση ρυθμιστικών T-κυττάρων^{3,4}. β) Απορρυθμίζει την κυτταρική διαίρεση και διαφοροποίηση, μέσω επίδρασης στην πρωτεΐνη του ρετινοβλαστώματος-pRB και τη λειτουργία των μεταγραφικών παραγόντων E2F που ελέγχουν γονίδια διαφοροποίησης, ανάπτυξης, πολλαπλασιασμού και απόπτωση των κυττάρων. Η E6 απενεργοποιεί επιπλέον την αντι-ογκογονική πρωτεΐνη p53 και παρεμποδίζει τη φυσιολογική διόρθωση τυχαίων μεταλλάξεων στο DNA του κυττάρου⁵.

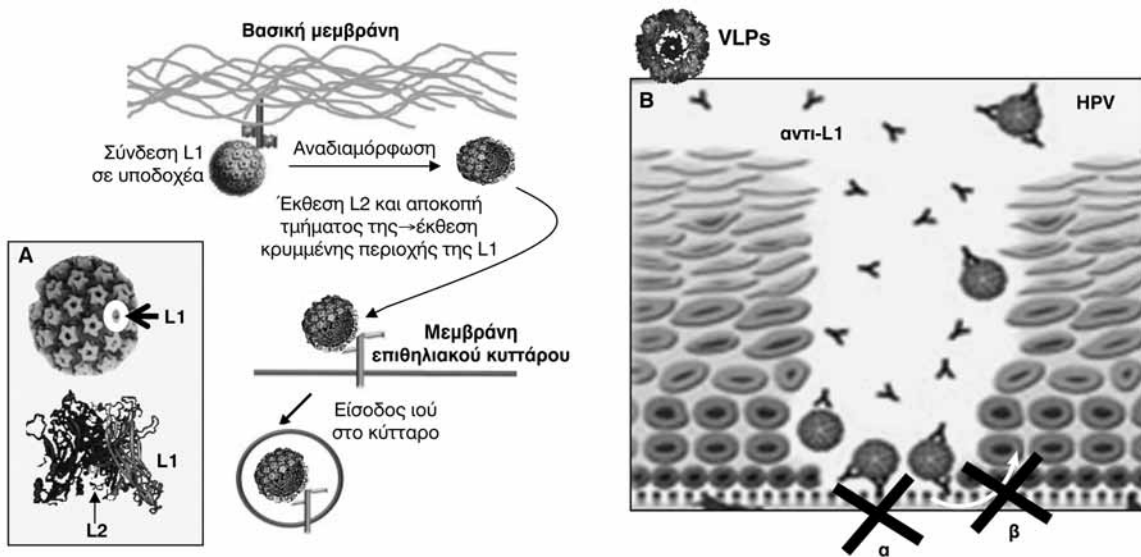
Προφυλακτικός εμβολιασμός

Η HPV λοίμωξη μπορεί να θεωρηθεί δυναμική και «πανδημική». Έχει εξάπλωση σε όλες τις ηπείρους με συνεχώς αυξανόμενο αριθμό ατόμων που μολύνονται, εντοπίζεται σε πολλά ανατομικά σημεία του ανθρώπινου σώματος προκαλώντας μια ποικιλία νόσων, αφορά άνδρες και γυναίκες, νέα και ηλικιωμένα άτομα. Κυρίως όμως, θέτει σε κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου τραχήλου της μήτρας τις γυναίκες διαβίου από την έναρξη της σεξουαλικής τους ζωής. Η ανάγκη ελέγχου της πανδημίας αυτής οδήγησε, από τη δεκαετία του '80, μια σειρά ερευνητών (National Cancer Institute, Georgetown University Medical Center, University of Rochester στις ΗΠΑ, University of Queensland στην Αυστραλία)⁶ να μελετήσουν τους τρόπους που οι HPV μολύνουν τα κύτταρα και

να αρχίσουν τις έρευνες για δημιουργία προφυλακτικών εμβολίων. Ο στόχος αυτός επετεύχθη στη δεκαετία του '90, αφού προηγήθηκαν δύο βασικά βήματα: Α) Κατανοήθηκε ο τρόπος που ο ιός μολύνει τα κύτταρα, Β) Δημιουργήθηκαν, με τεχνολογία ανασυνδυασμού DNA, σωματίδια που μοιάζουν με τον ιό (VLPs – virus-like particles):

Α) Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η είσοδος του ιού στα κύτταρα είναι βραδεία (ελάχιστος χρόνος 14-20 ώρες) και ότι υπεύθυνη για αυτήν είναι η καψιδική πρωτεΐνη L1, η οποία συνδεδεμένη σε υποδοχείς (π.χ HSPG- Heparan sulfate proteoglycan) της βασικής μεμβράνης του τραχηλικού επιθηλίου υφίσταται διαμορφωτικές αλλαγές που επιτρέπουν την έκθεση της πρωτεΐνης L2. Ένα κομμάτι της L2 αποκόπεται από ένζυμα της μεμβράνης και έρχεται στην επιφάνεια μια αρχικά κρυμμένη περιοχή της L1, η οποία συνδέεται σε υποδοχέα των επιθηλιακών κυττάρων επιτρέποντας στον ιό να εισέλθει σε αυτά⁷ (Εικ. 2). Η γνώση αυτή έκανε αντιληπτό ότι ένα εμβόλιο για τον HPV θα έπρεπε να στοχεύει στη δημιουργία αντισωμάτων για την πρωτεΐνη L1.

Β) Δεδομένου ότι ο ιός έχει ογκονογόνια, δεν ήταν δυνατόν να χρησιμοποιηθούν για εμβολιασμό νεκρά ή ζώντα εξασθενημένα ιικά σωματίδια. Έτσι, οι Schiller και Lowry (National Cancer Institute, Laboratory of Cellular Oncology, USA), δημιούργησαν σωματίδια που μοιάζουν με τον ιό και περιέχουν την L1 καψιδική πρωτεΐνη (VLPs): Συγκεκριμένα, L1 γονί-



A: Δομή του HPV καψιδίου με τις πρωτεΐνες L1 και L2
 B: Τα αντισώματα που σχηματίζονται με το εμβόλιο, καλύπτουν την L1, δεν την αφήνουν να συνδεθεί στη βασική μεμβράνη (α), ο ιός δεν υφίσταται αλλαγές και, επομένως, δεν επιτρέπεται η είσοδος του στα κύτταρα (β)

Εικ. 2. Είσοδος του HPV στα κύτταρα μέσω πρωτεΐνης L1 - Δράση αντι-L1 αντισωμάτων του εμβολίου.

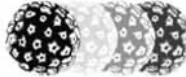

δια από πλασμίδιο ή ιό ενσωματώνονται σε κύτταρα που καλλιεργούνται και παράγουν L1, η οποία εισάγεται σε κελύφη άδειων πρωτεϊνών που μοιάζουν με τον HPV⁸. Τα μη μολυσματικά, μη ογκογονικά «αντίγραφα» του HPV έχουν υψηλή ανοσογονικότητα, παρουσιάζοντας πολλούς επιτόπους, ενεργοποιώντας PRRs και επάγοντας ισχυρές Τ βοηθητικές απαιτήσεις για τα Β-λεμφοκύτταρα.

Η παραπάνω ερευνητική δουλειά δικαιώθηκε το 2006, όταν εγκρίθηκε για κυκλοφορία στις ΗΠΑ το πρώτο προφυλακτικό εμβόλιο για τον HPV (Gardasil®, Merck & Co), το οποίο περιέχει L1 από τους τύπους 6,11,16 και 18 (τετραδύναμο εμβόλιο - HPV₄). Ακολούθησε (το 2007 στην Ευρώπη, το 2009 στις ΗΠΑ) η έγκριση ενός δεύτερου εμβολίου (Cervarix®, GlaxoSmithKline Biologicals) με L1 των τύπων

16,18 (διδύναμο εμβόλιο - HPV₂) (Πίν. 1). Σταδιακά, όλες οι ανεπτυγμένες χώρες ενέταξαν τα εμβόλια αυτά στα Εθνικά Προγράμματα Εμβολιασμού.

Τρόπος δράσης του εμβολίου: Με τα εμβόλια, τα οποία χορηγούνται ενδομυϊκά (3 δόσεις εντός εξαμήνου), τα VLPs παρακάμπτουν τους ιικούς μηχανισμούς διαφυγής και φθάνουν γρήγορα στα αγγεία και τους τοπικούς λεμφαδένες, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ειδικών IgG αντι-L1 εξουδετερωτικών αντισωμάτων καθώς και μνημονικών Β-λεμφοκυττάρων. Τα αντισώματα καλύπτουν την L1 και παρεμποδίζουν την, μέσω αυτής, είσοδο του ιού στα κύτταρα. Επιπλέον, περιβάλλοντας το καψίδιο του ιού, μπορεί να παρεμποδίζουν το DNA του να απελευθερωθεί για να αντιγράφεται και να ενσωματώνεται στο ανθρώπινο DNA^{9,10}.

Πίνακας 1. Εμβόλια για τον HPV

	ΤΕΤΡΑΔΥΝΑΜΟ – HPV ₄	ΔΙΔΥΝΑΜΟ – HPV ₂
Εμπορική ονομασία	Gardasil® 	Cervarix® 
Περιεχόμενο	L1 πρωτεΐνη από τους HPV τύπους 6,11,16, 18 με τη μορφή VLPs	L1 πρωτεΐνη από τους HPV τύπους 16, 18 με τη μορφή VLPs
Παρασκευή	Ζύμωση σε ανασυνδυασμένους <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Σύστημα έκφρασης με βακουλοϊό που χρησιμοποιεί κύτταρα <i>T-richplusia</i> ni
Ανοσοενισχυτικό	AAHS (Amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate)	AS04 (3-O-desacyl-4'- monophosphoryl lipid A (MPL) προσροφημένο επί ενύδρου υδροξειδίου του αργιλίου
Χορήγηση/δόσεις	Ενδομυϊκά, 0, 2, 6 μήνες	Ενδομυϊκά, 0, 1, 6 μήνες
Παρεχόμενη προστασία	Για τους τύπους HPV 6, 11, 16, 18	Για τους τύπους HPV16, 18
Ενδείξεις χορήγησης (FDA)	Κορίτσια/γυναίκες 9-26 ετών για πρόληψη: -Γεννητικών κονδυλωμάτων -Προκαρκινικών αλλοιώσεων τραχήλου (CIN1, CIN2, CIN3, αδενοκαρκίνωμα in situ-AIS), αιδοίου (VIN2, VIN3), κόλπου (ValN2, ValN3), πρωκτού (AIN) -Καρκίνου τραχήλου Αγόρια/άνδρες 9-26 ετών για πρόληψη: -Γεννητικών κονδυλωμάτων - Προκαρκινικών αλλοιώσεων πρωκτού (AIN)	Κορίτσια/γυναίκες 10-25 ετών για πρόληψη: -Προκαρκινικών αλλοιώσεων τραχήλου (CIN1, CIN≥2, αδενοκαρκίνωμα in situ-AIS) -Καρκίνου τραχήλου
Ιδιαίτερες φαρμακολογικές ιδιότητες	Διασταυρούμενη προστασία για HPV31 Προστασία σε γυναίκες 24-45 ετών Παραγωγή επαρκών ποσών αντι-HPV αντισωμάτων σε αγόρια/κορίτσια 9-15 ετών	Διασταυρούμενη προστασία για HPV31, 33, 45 Παραγωγή προστατευτικών επιπέδων αντι-HPV16, 18 αντισωμάτων σε κορίτσια 10-14 ετών

Τα επίπεδα των αντισωμάτων αυξάνονται μετά κάθε δόση του εμβολίου φθάνοντας το μέγιστο μετά την 3^η δόση. Στη συνέχεια, αρχίζουν να ελαττώνονται για 12-18 μήνες, όποτε και σταθεροποιούνται για χρόνια σε τίτλους 10πλάσιους εκείνων της φυσικής μόλυνσης. Αναμνηστική δόση, αυξάνει ταχύτητα τους τίτλους των αντισωμάτων σε επίπεδα υψηλότερα εκείνων μετά την 3^η δόση. Αν και δεν είναι γνωστά τα απαιτούμενα για προστασία επίπεδα, φαίνεται ότι για την παρεμπόδιση εισόδου του ιού στα κύτταρα αρκούν πολύ χαμηλά επίπεδα¹¹.

Αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού: Και τα δύο εμβόλια είναι πολύ αποτελεσματικά για την πρόληψη λοιμώξεων από τους HPV 16,18, οι οποίοι ευθύνονται για το 70% των καρκίνων τραχήλου μήτρας και πρωκτού. Το HPV₄ παρέχει επιπλέον προστασία για τους τύπους HPV 6 και 11, οι οποίοι ευθύνονται για το 90% των γεννητικών κονδυλωμάτων. Σύμφωνα με στοιχεία από τις πλέον πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες, η προστασία που παρέχεται σε γυναίκες που εμβολιάζονται πριν εκτεθούν στον ιό (naïve) για τους HPV16,18 είναι >95% για CIN2+ δυσπλασίες του τραχήλου της μήτρας. Επιπλέον, ο εμβολιασμός ελαττώνει την ανάγκη παρακολούθησης των γυναικών με κολποσκόπηση και τις χειρουργικές επεμβάσεις για αφαίρεση αλλοιώσεων κατά ≈20% και >50% αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ποσοστά σε γυναίκες ανεξάρτητα από το HPV status, είναι ≈50%, 10% και 25%^{12,13}. Για το HPV₄, έχει δειχθεί επιπλέον υψηλή προστασία από ήπιες δυσπλασίες κόλπου (48%) και αιδοίου (75%) καθώς και από γεννητικά κονδυλώματα (83%)¹³. Στην Αυστραλία, όπου εφαρμόστηκε συστηματικά πρόγραμμα εμβολιασμού με το HPV₄, παρατηρήθηκε μέσα σε μια τετραετία ελάττωση των γεννητικών κονδυλωμάτων κατά 89% στις γυναίκες και 87% στους ετεροφυλικούς άνδρες <21 ετών¹³. Από την ίδια χώρα, δημοσιεύθηκε πρόσφατα και η πρώτη μελέτη που δείχνει ότι, μετά από 3ετή εφαρμογή του εμβολιασμού, υπήρξε ελάττωση κατά 0,38% (95% CI 0,61-0,16) της εμφάνισης νεοπλασίας βαθμού ≥2 ή αδενοκαρκινώματος in situ σε κορίτσια <18 ετών¹⁵.

Διάρκεια προστασίας: Κλινικές δοκιμές φάσης III και χρησιμοποίηση μαθηματικών μοντέλων δείχνουν ότι και τα δύο εμβόλια έχουν επαρκή ανοσογονικότητα για παροχή μακρόχρονης προστασίας (τουλάχιστον 7 ετών, ίσως και 20 έτη). Τα δημοσιευμένα ή παρουσιασμένα σε συνέδρια στοιχεία εμφανίζουν διάρκεια τουλάχιστον 7 και 8,4 χρόνων για το HPV₄ (κλινική δοκιμή φάσης III) και το HPV₂ (κλινική φάσης II) αντίστοιχα^{16,17}.

Ασφάλεια εμβολίων: Και τα δύο εμβόλια είναι ασφαλή χωρίς να έχουν αποδειχθεί από τη χορήγησή τους σοβαρές παρενέργειες (www.cdc.gov/vaccine-safety/vaccines/hpv). Στα συνήθη ανεπιθύμητα συμβάντα αναφέρονται λιποθυμία (κυρίως σε παιδιά/εφήβους), τοπική αλλεργική αντίδραση, ζάλη, ναυτία, κεφαλαλγία. Ο εμβολιασμός αντενδείκνυται για άτομα με υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα των εμβολίων και, λόγω ανεπαρκών σχετικών στοιχείων, δεν συνιστάται επί εγκυμοσύνης. Αντίθετα επιτρέπεται κατά τη γαλουχία, σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα και άτομα ήδη μολυσμένα από τον HPV.

Διασταυρούμενη προστασία: Σύμφωνα με τυχαioποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, τα εμβόλια δείχνουν κάποιο βαθμού βραχυπρόθεσμη προστασία έναντι HPV λοίμωξης και δυσπλαστικών αλλοιώσεων του τραχήλου για μη περιεχόμενους σε αυτά HPV τύπους: HPV31 (HPV₂, HPV₄), HPV33 και HPV45 (HPV₂). Για το HPV₂, η προστασία σε naïve πληθυσμό γυναικών για CIN2+ τραχηλικές αλλοιώσεις από τους τύπους 31, 33 και 45 αναφέρεται 100%, 72,3 και 100% αντίστοιχα (68,2% συνολική προστασία για τους τύπους 31,33,45,52,58)¹⁷. Για το εμβόλιο αυτό εκδόθηκε πρόσφατα από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή διευρυμένο φύλλο οδηγιών με ένδειξη για προστασία και από τους 31, 33 και 45 HPV τύπους (E6232,26.8.2011). Γενικά, η αξιολόγηση της διασταυρούμενης προστασίας είναι ιδιαίτερα δύσκολη λόγω συνύπαρξης λοιμώξεων από περισσότερους του ενός τύπους και οι μελέτες φαίνεται να την επιβεβαιώνουν μόνον για τον τύπο 31 (European Medicine Agency, www.ema.europa.eu).

Άτομα που πρέπει να εμβολιαστούν: Η καλύτερη προστασία από τα εμβόλια παρέχεται όταν η χορήγησή τους γίνεται σε γυναίκες και άνδρες πριν αρχίσουν τη σεξουαλική τους δραστηριότητα. Το FDA συνιστά τον εμβολιασμό σε κορίτσια/γυναίκες και αγόρια/άνδρες 9-26 (HPV₄) και 10-25 (HPV₂) ετών. Σε ηλικία 11-12 χρόνων, παρατηρείται η μέγιστη αποτελεσματικότητα (καλύτερη ανοσιακή απάντηση και συμμόρφωση στο πρόγραμμα εμβολιασμού). Εάν ο εμβολιασμός δεν γίνει μέχρι τα 15 έτη, θα πρέπει να γίνει μεταξύ 16 και 26, όταν υπάρχει ο μεγάλος κίνδυνος μόλυνσης λόγω της έναρξης των σεξουαλικών επαφών.

Γυναίκες: Εάν έχουν μολυνθεί από κάποιο τύπο του ιού, ο εμβολιασμός θα βελτιώσει την πρόγνωση της υπάρχουσας λοίμωξης, αποτρέποντας την αύξηση του ιικού φορτίου και προστατεύοντας από μελλοντικές λοιμώξεις από άλλους HPV τύπους, οι οποί-

ες θα ευνοούσαν εμμένουσα λοίμωξη¹⁸. Στην περίπτωση που έχουν ήδη κάνει θεραπεία, ο εμβολιασμός θα τις προστατεύσει από υποτροπή της παλαιάς λοίμωξης και λοιμώξεις από άλλους τύπους. Αποτελεσματική προφύλαξη φαίνεται να προσφέρει ο εμβολιασμός και σε γυναίκες 24-45 ετών¹⁹, ηλικίες που η λοίμωξη δεν είναι μεν συχνή, αλλά έχει μικρότερη πιθανότητα υποτροφής. Στις φαρμακολογικές ιδιότητες του HPV4 περιλαμβάνεται προστασία και για γυναίκες 24-45 ετών (www.ema.europa.eu).

Άνδρες: Ο εμβολιασμός (HPV₄) συνιστάται για τις ηλικίες μεταξύ 9 και 26 ετών, προκειμένου να υπάρξει προφύλαξη από γεννητικά κονδυλώματα, αλλά και περιορισμός της μετάδοσης της λοίμωξης στο άλλο φύλλο με τη σεξουαλική επαφή. Παρόλο που ενδείξεις προστασίας έχουν δημοσιευθεί μόνον για τον καρκίνο του πρωκτού²⁰, ο εμβολιασμός θα μπορούσε να προφυλάξει τους άνδρες και από άλλους σχετιζόμενους με HPV καρκίνους (πέους, κεφαλής/λαιμού).

Στην Ελλάδα, τα HPV εμβόλια συνιστώνται για κορίτσια και γυναίκες 12 έως 26 ετών και χορηγούνται δωρεάν από τα ασφαλιστικά ταμεία, σύμφωνα με τις Εθνικές Συστάσεις Εμβολιασμού (*Εγκύκλιος Υπουργείου Υγείας, Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών, 23-1-2008*). Για τα αγόρια, υπάρχει άδεια κυκλοφορίας του HPV₄ για ηλικίες 12 έως 15 ετών, αλλά δεν διατίθεται δωρεάν από τα ασφαλιστικά ταμεία. Έχει εκτιμηθεί ότι εμβολιασμός μόνον των κοριτσιών 12 έως 15 ετών, θα μειώσει κατά 50% την εμφάνιση νέων κρουσμάτων σοβαρού βαθμού τραχηλικών αλλοιώσεων μετά από 25 χρόνια. Εάν εμβολισθεί ένα εύρος ηλικιών 12 έως 26 ετών ή 12 έως 55 ετών, ο χρόνος θα μειωθεί σε 15 και 5 χρόνια αντίστοιχα²¹.

Προοπτικές νέων εμβολίων: Τελευταία, γίνονται προσπάθειες για την ανάπτυξη νέας γενεάς εμβολίων που θα περιέχουν L1 πρωτεΐνη από επιπλέον 5 τύπους HPV, οι οποίοι ευθύνονται για τους περισσότερους καρκίνους τραχήλου της μήτρας μετά τους 16, 18²². Μια ακόμα προσπάθεια γίνεται για ανάπτυξη εμβολίων με την L2 πρωτεΐνη, δεδομένου ότι ένα τμήμα της φαίνεται ότι διεγείρει τη δημιουργία αντισωμάτων που δεσμεύουν την είσοδο στα κύτταρα των περισσότερων HPV τύπων και όχι μόνον εκείνων από τους οποίους προέρχεται η L2²³. Άλλες προοπτικές αφορούν τις δόσεις και τον τρόπο χορήγησης του εμβολίου (π.χ. μία μόνο δόση εμβολίου²⁴ ή από του στόματος χορήγηση²⁵).

Θεραπευτικά εμβόλια: Τα εμβόλια αυτά στοχεύουν στον περιορισμό υπάρχουσών αλλοιώσεων μέσω γενίκευσης κυτταρικής ανοσίας εναντίον κυττά-

ρων μολυσμένων από τον ιό. Ιδανικούς στόχους για θεραπευτική παρέμβαση αποτελούν οι ογκοπρωτεΐνες E6 και E7 λόγω της έκφρασής τους στους σχετιζόμενους με τον HPV όγκους και του κριτικού τους ρόλου στην νεοπλασματική εξέλιξη της λοίμωξης. Οι στρατηγικές ανάπτυξης θεραπευτικών εμβολίων εστιάζονται στην ενεργοποίηση αντι-E6/7 T-λεμφοκυττάρων μέσω παρέμβασης στα δενδριτικά κύτταρα (αύξηση αριθμού, ενίσχυση λειτουργίας, βελτίωση αλληλεπιδράσεων με T-λεμφοκύτταρα)²⁶. Τα αποτελέσματα των >30 σχετικών κλινικών δοκιμών που γίνονται σήμερα, επιτρέπουν συγκρατημένη αισιοδοξία.

Βιβλιογραφία

1. *Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, et al.* A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 3812-5.
2. *Bernard HU, Burk RD, Chen Z, et al.* Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010; 401: 70-9.
3. *Stanley M.* Immune responses to human papilloma viruses. *Indian J Med Res* 2009; 130: 266-76.
4. *Stanley M.* Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006; 24(Suppl 1): S16-S22.
5. *Doobar J.* Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110: 525-41.
6. *McNeil C.* Who invented the VLP cervical cancer vaccines? *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 433.
7. *Horvath CA, Boulet GA, Renoux V, et al.* Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses: an overview. *Virology* 2010; 7: 11.
8. *Kimbauer R, Booy F, Cheng N, et al.* Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 12180-4.
9. *Day PM, Kines RC, Thompson CD, et al.* In vivo mechanisms of vaccine-induced protection against HPV infection. *Cell Host Microbe* 2010; 8: 260-70.
10. *Stanley M.* HPV - immune response to infection and vaccination. *Infect Agent Cancer* 2010; 5: 19.
11. *Stanley M.* Potential mechanisms for HPV vaccine-induced long term protection. *Gynecol Oncol* 2010; 118(1 Suppl): S2-7
12. *Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al (for the HPV PATRICIA Study Group).* Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301-14.
13. *FUTURE III Study Group, Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, et al.* Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and ano-

- genital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c3493.
14. *Read TR, Hocking JS, Chen MY, et al.* The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011 Oct 4 (Epub ahead of print).
 15. *Brotherton JM, Fridman M, May C, et al.* Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011; 18: 2085-92.
 16. Kjaer SK, for the PV Vaccine Nordic Follow-up Team. An evaluation of the long term effectiveness, immunogenicity and safety of Gardasil TM in previously vaccinated women. Eurogin 2011, May 5-9, Lisbon, Portugal, Abstract Book, Page 61.
 17. *Romanowski B.* Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: Review of currently available vaccines. *Hum Vaccin* 2011; 17: 161-9.
 18. *Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, et al.* Costa Rican HPV Vaccine Trial Group. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA* 2007; 298: 743-53.
 19. *Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, et al.* End-of-study safety, immunogenicity and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer* 2011; 105: 28-37.
 20. *Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, et al.* HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011; 365: 1576-85.
 21. *Καρακίτσος Π.* iatronet.gr - Υγεία / Γυναικολογία - Μαιευτική / Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας / Ο εμβολιασμός κατά του HPV στην Ελλάδα.
 22. *Crawford J.* NCI Cancer Bulletin 2011; 8: 11, online: www.cancer.gov/ncicancerbulletin/053111/
 23. *Ishi Y, Tanaka K, Kondo K, et al.* Inhibition of nuclear entry of HPV16 pseudovirus-packaged DNA by an anti-HPV 16 L2 neutralizing antibody. *Virology* 2010; 406: 181-8.
 24. *Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, et al.* Proof-of-Principle Evaluation of the Efficacy of Fewer Than Three Doses of a Bivalent HPV16/18 Vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1444-51.
 25. *Thönes N, Müller M.* Oral immunization with different assembly forms of the HPV 16 major capsid protein L1 induces neutralizing antibodies and cytotoxic T-lymphocytes. *Virology* 2007; 369: 375-88.
 26. *Huang CF, Monie A, Weng WH, et al.* DNA vaccines for cervical cancer. *Am J Transl Res* 2010; 2(1): 75-87.

Ανοσοθεραπεία του καρκίνου – πεπτιδιακά εμβόλια

Σ.Α. Περέζ, Μ. Παπαμιχαήλ, Κ.Ν. Μπαξεβάνης

ανοσσία 2011; 7, 2: 168 – 171

A.1. Εισαγωγή

Παρά την αλματώδη πρόοδο της κλασσικής ιατρικής, πολλές ασθένειες και χρόνιες παθήσεις, όπως ο καρκίνος, παραμένουν σε μεγάλο βαθμό αθεράπευτες. Ο καρκίνος εξακολουθεί να είναι η πρώτη αιτία θανάτου στον ανεπτυγμένο κόσμο. Παρά τις σημαντικότερες εξελίξεις στην χειρουργική, χημειοθεραπευτική και ακτινοθεραπευτική αντιμετώπισή του, θεραπευτικές προσεγγίσεις που έχουν οδηγήσει στην αύξηση της επιβίωσης και την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με καρκίνο, οι προσεγγίσεις αυτές εξακολουθούν να είναι ανεπαρκείς για την ολοκληρωτική αντιμετώπιση της νόσου. Το κενό αυτό έχει αρχίσει να συμπληρώνεται από τους τομείς μιας νέας ιατρικής προσέγγισης: της ανοσοθεραπείας.

Τα τελευταία δεκαπέντε με είκοσι χρόνια, η ανοσοθεραπεία έχει αναδειχθεί ως εναλλακτική και συμπληρωματική προσέγγιση στη θεραπεία του καρκίνου. Διαλυτοί παράγοντες της ανοσολογικής απόκρισης, όπως η ιντερλευκίνη 2 (IL-2), οι ιντερφερόνες και τα ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα (Herceptin®, Avastin® κ.α.) χρησιμοποιούνται ήδη στην κλινική πράξη.

Κλινικές μελέτες, καθώς επίσης και πειραματικά μοντέλα ζώων υποδεικνύουν ότι το νέο αυτό πεδίο είναι ιδιαίτερα υποσχόμενο και θα έχει ουσιαστική συμβολή στη θεραπεία του καρκίνου, την επόμενη πενταετία-δεκαετία. Στις μεγάλες νοσοκομειακές μονάδες των ΗΠΑ, αλλά και σε πολλές χώρες τις Ευρωπαϊκής Κοινότητας, εφαρμόζονται πρωτόκολλα

ανοσοθεραπείας του καρκίνου, είτε σε κλινικές μελέτες είτε στην κλινική πράξη. Η σπουδαιότητα, παγκοσμίως, των θεραπευτικών αυτών προσεγγίσεων, αντικατοπτρίζεται στον ολοένα αυξανόμενο αριθμό βιοτεχνολογικών εταιριών που δραστηριοποιούνται στους τομείς αυτούς και των χρημάτων που υπολογίζεται ότι θα διακινηθούν στη σχετική αγορά τα επόμενα έτη. Στη χώρα μας τέτοια πρωτόκολλα είτε δεν εφαρμόζονται καθόλου, ή κάποια εφαρμόζονται εντελώς σποραδικά και σε περιορισμένη κλίμακα.

A.2. Ανοσολογία και Ανοσοθεραπεία του Καρκίνου – Γενική ανασκόπηση

Κύριο βήμα στην πρόοδο της ανοσολογίας του καρκίνου την τελευταία εικοσαετία ήταν ο καθορισμός της αντιγονικής βάσης της αναγνώρισης και καταστροφής καρκινικών κυττάρων από τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος. Για την ανάπτυξη μιας αποτελεσματικής ανοσολογικής απόκρισης απαιτείται η συνεργασία διαφόρων τύπων κυττάρων: των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (APC), των CD4+ βοηθητικών T κυττάρων, των κυτταροτοξικών CD8+ T κυττάρων και των B λεμφοκυττάρων, τα οποία παράγουν αντισώματα¹. Άλλα κύτταρα προερχόμενα από το μη ειδικό ανοσοβιολογικό σύστημα συμβάλλουν στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης, μεταξύ των οποίων σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν τα φυσικά φονικά κύτταρα (NK), επειδή μπορούν να καταστρέψουν καρκινικά κύτταρα άμεσα².

Η γνώση γύρω από την ανοσολογία του καρκί-

νου και τα πειραματικά μοντέλα ζώων οδήγησε στο σχεδιασμό κλινικών πρωτοκόλλων για την ανοσοθεραπεία του καρκίνου. Αυτά διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: την παθητική μεταφορά κυττάρων και την ενεργητική ανοσοποίηση³. Στην παθητική μεταφορά κυττάρων μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε Τ λεμφοκύτταρα είτε ΝΚ κύτταρα. Στην επίκτητη κυτταρική θεραπεία με Τ λεμφοκύτταρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ειδικά βοηθητικά CD4 και/ή κυτταροτοξικά CD8 κύτταρα ενάντια σε καρκινικά αντιγόνα, τα οποία όμως πρέπει να είναι εξαιρετικά ενεργά ενάντια στα καρκινικά κύτταρα και να παράγονται είτε με *in vitro* ενεργοποίηση μονοπύρηνων κυττάρων περιφερικού αίματος (PBMC) ασθενών, είτε με *ex vivo* ανάπτυξη ειδικών λεμφοκυττάρων που έχουν διηθήσει τον όγκο (TIL). Κυτταροκίνες, όπως η IL-2, μπορεί επιλεκτικά να ενισχύσει την ανάπτυξη αντιγόνο-ειδικών Τ κυττάρων σε *ex vivo* καλλιέργειες, τα οποία διατηρούν την δραστική τους λειτουργία και μετά από *in vivo* έγχυση. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η πρόκληση βαθείας λεμφοπενίας (lymphodepletion) με χορήγηση μη μυελοκατασταλτικού χημειοθεραπευτικού σχήματος προετοιμασίας (non-myeloblastic chemotherapeutic conditioning) των ασθενών, πριν την παθητική μεταφορά ενεργοποιημένων *in vitro* αντιγόνο-ειδικών Τ λεμφοκυττάρων, οδηγεί σε πολύ καλύτερα κλινικά αποτελέσματα⁴.

Η πρόοδος στη κατανόηση της βιολογίας των ΝΚ κυττάρων έδωσε τη δυνατότητα για νέα προσέγγιση στο χειρισμό των ΝΚ κυττάρων προς όφελος των ασθενών με καρκίνο. Τα ΝΚ κύτταρα είναι σημαντικά για την άμυνα του οργανισμού ενάντια σε ιικές μολύνσεις και νεοπλασματικές εξαλλαγές, μέσω έκκρισης ανοσορυθμιστικών παραγόντων και κυτταρολυτικής δράσης. Με βάση τα διεθνή πρόσφατα δεδομένα, η χρήση των ενεργοποιημένων ΝΚ κυττάρων στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου βρίσκεται και πάλι στο επίκεντρο του διεθνούς επιστημονικού ενδιαφέροντος. Σημαντική προϋπόθεση, αλλά και περιοριστικός παράγοντας μέχρι σήμερα, για την επιτυχημένη χρήση τους, είναι η ανάπτυξη μεγάλου αριθμού δραστικών κυττάρων *in vitro*⁵.

Στην ενεργητική ανοσοποίηση γίνεται ενεργοποίηση της ανοσολογικής απόκρισης ενάντια σε ένα ή περισσότερα καρκινικά αντιγόνα. Ο εμβολιασμός, αν είναι αποτελεσματικός, μπορεί να προκαλέσει ανοσολογική μνήμη και να αποτρέψει την υποτροπή μετά την εφαρμογή κλασικών θεραπειών όπως η χειρουργική επέμβαση ή η ακτινοθεραπεία. Ενεργητική ανοσοποίηση μπορεί να επιτευχθεί με ιικά αντιγόνα (ιών υπεύθυνων για την πρόκληση καρκίνου), καρ-

κινικά αντιγόνα, συνθετικά καρκινικά αντιγονικά πεπτιδά ή προϊόντα λύσης (lysates) καρκινικών κυττάρων⁶. Υπάρχει αυξανόμενος αριθμός κλινικών μελετών παγκοσμίως στις οποίες πραγματοποιείται ένεση συνθετικών πεπτιδίων σε συνδυασμό με GM-CSF και /ή άλλες ανοσοενισχυτικές ουσίες ή η χρήση DCs, σαν APCs, φορτωμένα με συνθετικά πεπτιδά, ολόκληρες καρκινικές πρωτεΐνες, αντιγονικό RNA, επιμολυσμένων με ανασυνδυασμένους ιούς που κωδικοποιούν το αντιγόνο ή μετά από σύντηξη με καρκινικά κύτταρα, με σκοπό την πρόκληση αντικαρκινικής κυτταρικής ανοσίας.

A.3. Ρύθμιση ανοσολογικής απάντησης απέναντι σε καρκινικά αντιγόνα

Ο στόχος της ανοσοθεραπείας του καρκίνου, όπως ήδη έχουμε αναλύσει παραπάνω, είναι η δημιουργία μιας επιτυχημένης ανοσολογικής απάντησης εναντίον των κυττάρων του όγκου, δηλαδή εναντίον των καρκινικών αντιγόνων, που θα έχει σαν αποτέλεσμα την απόρριψη/καταστροφή του όγκου. Έχει παρατηρηθεί ότι μία ισχυρή αντιγονική διέγερση μπορεί να υπερβεί τα κατασταλτικά σήματα από κυτταρικούς πληθυσμούς ή διαλυτούς παράγοντες, με αποτέλεσμα να μπορεί να δημιουργηθεί επιτυχημένη ανοσολογική απόκριση και ανοσολογική μνήμη. Για μία ισχυρή διέγερση απαιτείται να πληρούνται οι περισσότερες από τις παρακάτω προϋποθέσεις: μεγάλη συγγένεια του TCRγια το αντιγόνο, επαρκής ποσότητα αντιγόνου, η διάρκεια της παρουσίας του αντιγόνου, η συνδιέγερση από τα κατάλληλα μόρια, η παρουσίαση από τα κατάλληλα αντιγόνο-παρασυσταστικά κύτταρα, η παραγωγή των κατάλληλων κυτταροκινών, η έκφραση των κατάλληλων μορίων μεταμόρφωσης στην επιφάνεια των δραστικών κυττάρων. Επειδή πολλά από τα καρκινικά αντιγόνα είναι «ίδια» αντιγόνα, οι εναπομείναντες από την διαδικασία ανοχής δραστικοί κλώνοι Τ λεμφοκυττάρων είναι συνήθως χαμηλής συγγένειας για το αντιγόνο. Τα καρκινικά κύτταρα δεν φέρουν τα απαραίτητα μόρια συνδιέγερσης. Το μικροπεριβάλλον του όγκου δεν δημιουργεί τις προϋποθέσεις για την δημιουργία αποτελεσματικών αντιγόνο-παρασυσταστικών κυττάρων, κ.λπ. Για την επιτυχημένη λοιπόν αντιγονοειδική ανοσοθεραπεία χρειάζεται να ληφθούν υπόψη όλοι οι παραπάνω παράγοντες. Προς αυτό τον στόχο ήδη εξετάζονται διάφορα “ανοσοενισχυτικά” (adjuvants), όπως π.χ. GM-CSF, CpG, τα ξеноαντιγόνα, την χρήση της IL-15 *in vivo* για την ενδογενή διατήρηση και ανάπτυξη Τ κυτταρικών κλώνων μνήμης ή

NK κυττάρων, έναντι της IL-2 η οποία έχει παρατηρηθεί ότι ευνοεί την ανάπτυξη Tregs, την μεταγωγή (transfection) των καρκινικών κυττάρων με μόρια συνδιέγερσης, καθώς και συνδυασμούς αυτών⁷. Ο συνδυασμός τους όμως, κυρίως σε in vivo μοντέλα, όπου ο χρόνος, η οδός και η ποσότητα χορήγησης έχει τεράστια σημασία, μαζί με άλλες προσεγγίσεις παθητικής μεταφοράς κυττάρων, εξάλειψης κατασταλτικών κυτταρικών πληθυσμών, ενεργητικής ανοσοποίησης, συνδυασμού με χημειοθεραπεία, κ.ά., είναι βασικά ερωτήματα της επιστημονικής κοινότητας, στα οποία θα προσπαθήσουμε και εμείς να δώσουμε απαντήσεις.

A. 4. Εμβόλια με πεπτίδια από καρκινικά αντιγόνα

Σε μια πρώτη ανάγνωση ο εμβολιασμός με καθορισμένα πεπτίδια από καρκινικά αντιγόνα δείχνει πολύ δελεαστική προσέγγιση, τόσο λόγω της ευκολίας στην παρασκευή τους, της τροποποίησής τους ώστε να είναι πιο ανοσογονικά, αλλά και της εκτίμησης της αποτελεσματικότητάς τους στην πρόκληση αντιγονοειδικής ανοσολογικής απάντησης (immune monitoring). Εντούτοις ο εμβολιασμός με πεπτίδια παρουσιάζει ακόμα δυσκολίες στην πράξη και χρειάζονται επιπλέον βελτιώσεις, ώστε τα εμβόλια με πεπτίδια από καρκινικά αντιγόνα να γίνουν πιο αποτελεσματικά και να μπουν τελικά στην κλινική πρακτική. Πιο συγκεκριμένα είναι γνωστό ότι:

- Κάθε πεπτίδιο περιορίζεται για την παρουσίασή του από συγκεκριμένα MHC μόρια. Το γεγονός αυτό συμβαίνει σε μεγαλύτερο βαθμό στα πεπτίδια που παρουσιάζονται από μόρια MHC τάξης I και αναγνωρίζονται από τα CD8 T λεμφοκύτταρα. Επομένως κάθε πεπτίδιο (μήκους 8-10 αμινοξέων για τα πεπτίδια που παρουσιάζονται από μόρια MHC τάξης I και 13-18 αμινοξέων για τα πεπτίδια που παρουσιάζονται από μόρια MHC τάξης II) αφορά μια περιορισμένη ομάδα του πληθυσμού. Με δεδομένο επιπλέον ότι στον καρκίνο παρατηρείται πολύ συχνά η μείωση ή εξάλειψη της έκφρασης αλληλίων του MHC συμπλέγματος, ένα πεπτίδιο μπορεί να μην είναι κατάλληλο ακόμα και για το ίδιο άτομο σε άλλη φάση της νόσου.

- Υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στην έκφραση καρκινικών αντιγόνων μεταξύ ατόμων με την ίδια νεοπλασία.

- Η έκφραση των καρκινικών αντιγόνων στα καρκινικά κύτταρα μεταβάλλεται κατά την εξέλιξη της νόσου, με αποτέλεσμα τη μετατροπή, καταστολή ή

εξάλειψη ορισμένων αντιγόνων.

- Πολλά από τα καρκινικά αντιγόνα είναι ίδια αντιγόνα (self antigens) που απλώς στον καρκίνο υπερεκφράζονται (π.χ. HER-2/neu, τυροσινάση, προστατικό αντιγόνο, p53, τελομεράση κ.ά.). Αυτό συνεπάγεται ότι ο οργανισμός έχει αναπτύξει ανοσολογική ανοχή απέναντι στα συγκεκριμένα αντιγόνα και ότι οι εναπομείναντες αντιγονοειδικοί κλώνοι T λεμφοκυττάρων είναι πιθανόν χαμηλής συγγένειας για το αντιγόνο. Επιπλέον η δημιουργία μιας επιτυχημένης αντιγονοειδικής απάντησης θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυτοανοσία.

- Τέλος, τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα αφορούν κυρίως ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο νόσου, στους οποίους, παρά το γεγονός ότι το ποσοστό των ασθενών που έχουν εμβολιασθεί με πεπτίδια και έχουν αποκριθεί αντιγονοειδικά, είναι υψηλό, μόνο σε ένα μέρος των ασθενών παρατηρείται σημαντική κλινική απόκριση. Πρόσφατα δεδομένα από κλινικές μελέτες φάσης I/II, δείχνουν ότι ο εμβολιασμός ακόμα και με ένα μόνο πεπτίδιο, το E75 9-πεπτίδιο της Her-2/neu ογκοπρωτεΐνης), εμποδίζει ή καθυστερεί σημαντικά την υποτροπή (μετάσταση) σε ασθενείς με καρκίνο μαστού σε αρχικό στάδιο (I ή II), οι οποίες εμβολιάζονται όταν είναι ελεύθερες νόσου, μετά την ολοκλήρωση της κλασικής τους θεραπείας (χειρουργική, χημειο- ή/και ακτινο-θεραπεία).

Πολυδύναμα εμβόλια – Συνδυαστικές θεραπείες

Πιο κάτω αναφέρονται πρωτόκολλα ενεργούς ανοσοθεραπείας όπως αυτά εφαρμόζονται στην εποχή μας σε φάσης II και III μελέτες σε συνδυασμό με συμβατικές μορφές θεραπείας του καρκίνου.

- Μίγματα συνθετικών πολυπεπτιδίων (30-35αμινοξέα) με επικαλυπτόμενες αλληλουχίες αμινοξέων από τις E6 και E7 ογκοπρωτεΐνες του HPV16. Φάση II μελέτη σε γυναίκες με ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του κόλπου⁸.

- Μίγματα πεπτιδίων (8-10 αμινοξέα) απομονωμένων από καρκινικά κύτταρα χειρουργημένων όγκων από ασθενείς με καρκίνο νεφρού σε προχωρημένα στάδια κατόπιν θεραπείας με sunitinib σε συνδυασμό με cyclophosphamide⁹. Φάση II (IMPRINT) σε εξέλιξη.

- Συνθετικό 15-πεπτίδιο της HER-2/neu συνδεδεμένο με ένα 4-πεπτίδιο από την σταθερή αλυσίδα (invariant chain; Ii) των μορίων τάξης II του MHC (Ii-Key/HER-2(776-790) (AE37). Το AE37 συμπεριλαμβάνει 4 κυτταροτοξικούς και 1 βοηθητικό επίτοπο στην αλληλουχία του. Φάση I μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη¹⁰. Φάση I μελέτη σε ασθενείς με

καρκίνο μαστού¹¹ και σε εξέλιξη Φάση II μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο μαστού (πολυκεντρική μελέτη στην οποία συμμετέχει και το ΚΑΑΚ)

- Ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη MAGE-A3. Φάση II μελέτη σε ασθενείς με μελάνωμα (στάδια III-IV)¹². Φάση III (DERMA) σε εξέλιξη.

- Ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη MAGE-A3. Φάση II μελέτη σε ασθενείς με NSCLC (σταδια IB-II) μετεγχειρητικά¹³. Φάση III (IMPRINT) σε εξέλιξη.

- Υβριδική ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη αποτελούμενη από Prostatic Acid Phosphatase (PAP) και GM-CSF (Sipuleucel-T; Provenge). Το πρώτο εμβόλιο που πήρε έγκριση από το FDA. Η PAP/GM-CSF επωάζεται με δενδριτικά κύτταρα των ασθενών τα οποία επαναχορηγούνται στους ασθενείς εν είδη ενεργούς αυτόλογης κυτταρικής θεραπείας. Δυο φάσεις III μελέτες έχουν ήδη ολοκληρωθεί σε ασθενείς με μεταστατικό ορμονοάντοχο καρκίνο προστάτη¹⁴.

- Ανασυνδυασμένος ιός της ευλογιάς που κωδικοποιεί για το PSA και 3 μόρια συνδιεγέρσης (LFA-3, ICAM-1, CD80) (PROSTVAC). Φάση II μελέτη σε ασθενείς με μεταστατικό ορμονοάντοχο καρκίνο προστάτη¹⁵. Φάση III σε εξέλιξη. Τα Sipuleucel-T και PROSTVAC χρησιμοποιούνται σε φάσεις II και III σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη σε συνδυασμό με ορμονοθεραπεία ή χημειοθεραπεία.

- Ιδιότυποι από αυτόλογες ανοσοσφαιρίνες απομονωμένες από Β-λεμφώματα μετά από χημειοθεραπεία σε ασθενείς με οζώδη λεμφώματα. Φάση III μελέτη ολοκληρωμένη¹⁶.

- Συνθετικό 16-πεπτιδιο από την τελομεράση (telomerase reverse transcriptase; GV1001) σε συνδυασμό με temozolomide σε ασθενείς με μελάνωμα (stage IV)¹⁷.

- Ανασυνδυασμένη MUC-1 (core protein; 25-aa sequence) σε φάση II σε ασθενείς με NSCLC μετά από ραδιοχημειοθεραπεία σε συνδυασμό με cyclophosphamide (σταδια IB-II)¹⁸. Φάση III σε εξέλιξη.

A5. Επίλογος

Είναι προφανές ότι επειδή ο τομέας της ανοσοθεραπείας του καρκίνου αναπτύσσεται ταχέως, νέες ερευνητικές ανακαλύψεις θα μεταφραστούν σε Φάση I κλινικές μελέτες σε συνδυασμό με ήδη υπάρχουσες Φάσης II και III. Λαμβάνοντας υπ όψιν δε το γεγονός ότι αναπτυσσόμενοι όγκοι ασκούν ευρεία καταστολή του ανοσολογικού συστήματος, οι μελέτες αυτές θα αποδώσουν καλύτερα σε ασθενείς με καρκίνο σε αρχικά στάδια η σε adjuvant setting όπου το φορτίο του όγκου είναι μικρό. Στη περίπτωση ασθενών με μεταστατικό καρκίνο, τότε θα ήταν προτιμότερο η ανοσοθεραπεία να εφαρμόζεται σε ασθενείς με αργά αναπτυσσόμενη νόσο (indolent disease) ώστε να δίνεται η ευκαιρία στο ανοσιακό σύστημα να ενεργοποιηθεί πλήρως και έτσι να αναπτύσσει πληρέστερη και πιο αποτελεσματική αντικαρκινική δράση.

Βιβλιογραφία

1. Baxevasis CN, et al. Eur. J. Cancer 2011; 47 (Suppl. 3): S364-5.
2. Baxevasis CN, et al. Crit. Rev. Clin. Lab Sci. 2009; 46: 167.
3. Zitvogel L, et al. Nature Rev. Immunol 2008; 8: 59.
4. Perez SA, et al. Blood 2005; 106: 58.
5. Baxevasis CN, et al. Immunotherapy, 2010; 116: 2071.
6. Elkord E, et al. Expert Opin Biol Ther 2010; 10: 1573.
7. Kenter GG, et al. N Engl J Med 2008; 361:1838.
8. Reinhardt C, et al. J Clin Oncol 2010; 28 (15 suppl.): 4529.
9. Perez SA, et al. Clin Cancer Res 2010; 16(13): 3495.
10. Holmes J, et al. J Clin Oncol 2008; 26(20): 3426.
11. Kruit W, et al. J Clin Oncol 2011; ASCO proceedings, 29: Abstr. No. 8535.
12. Vansteenkiste J, et al. J Clin Oncol 2007, ASCO proceedings, 25(185): Abstr. No. 7554.
13. Kantoff P, et al. N Engl J Med 2010; 363: 411.
14. Kantoff P, et al. J Clin Oncol 2010; 28: 1094.
15. Schuster et al. J Clin Oncol 2011; 29: 2748.
16. Kyte JA, et al. Clin. Cancer Res 2011; 17: 4568.
17. Butts et al. J Clin Oncol 2005; 23: 6674.

Εξελίξεις στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα

Δ. Μαυρουδής

ανοσσία 2011; 7, 2: 172 – 173

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο πιο θανατηφόρος καρκίνος παγκοσμίως. Πάνω από ένα εκατομμύριο άνθρωποι πεθαίνουν από καρκίνο του πνεύμονα κάθε χρόνο. Ο μη-μικροκυτταρικός τύπος (ΜΜΚΠ) αφορά το 80-85% των περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα και στη πλειονότητα των περιπτώσεων εκδηλώνεται σε τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό στάδιο που δεν επιδέχεται ριζική θεραπεία με χειρουργική εξαίρεση του όγκου. Ακόμα και στις περιπτώσεις που εμφανίζεται με πρώιμο ή χειρουργήσιμο στάδιο συχνά υποτροπιάζει μετά το αρχικό χειρουργείο παρά τη συμπληρωματική χορήγηση χημειοθεραπείας ή/και ακτινοθεραπείας. Οι θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του πνεύμονα, παρότι έχει προοδεύσει, ταυτόχρονα έχει φτάσει στα όριά της στην αποτελεσματικότητα και η ανάγκη για ανεύρεση άλλων θεραπευτικών προσεγγίσεων είναι επιτακτική.

Ο καρκίνος του πνεύμονα δεν θεωρούταν ιδιαίτερα ανοσογόνος τύπος καρκίνου. Παρόλα αυτά υπάρχουν ισχυρά βιβλιογραφικά δεδομένα για τη σχέση φλεγμονωδών και ανοσολογικών αντιδράσεων με τη καρκινογένεση του πνεύμονα ενώ ανοσολογικές αντιδράσεις ειδικές για συγκεκριμένα αντιγόνα έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα μετά από κατάλληλη ειδικού τύπου ανοσοδιέγερση. Η αναγνώριση των ειδικών αντιγόνων του καρκίνου του πνεύμονα και η βέλτιστη παρουσίασή τους στο ανοσολογικό σύστημα του ασθενούς μπορεί να διεγείρει ανοσολογικές αντιδράσεις κατά των καρκινικών κυττάρων που να οδηγήσουν σε σημαντικό κλινικό όφελος είτε αποτρέποντας ή καθυστερώντας

την υποτροπή σε ασθενείς με πρώιμο στάδιο είτε αυξάνοντας την επιβίωση ασθενών με μεταστατική νόσο μέσω καθυστέρησης της εξέλιξης της νόσου.

Παρά τις ερευνητικές προσπάθειες δεκαετιών, κανένα εμβόλιο δεν έχει εγκριθεί για το καρκίνο του πνεύμονα. Πολλά διαφορετικά εμβόλια έχουν δοκιμαστεί τόσο σε πρώιμη όσο και σε μεταστατική νόσο. Η ετερογένεια στην επιλογή των ασθενών και στη μεθοδολογία ανίχνευσης των ανοσολογικών αντιδράσεων μπορούν να ευθύνονται για τα συχνά αντικρουόμενα ή αρνητικά αποτελέσματα. Τα μέχρι στιγμής καλύτερα αποτελέσματα φαίνεται να αφορούν τη πρώιμη ή τοπικά προχωρημένη νόσο. Τυχαίοιρημένες μελέτες φάσεις ΙΙΙ με εμβόλια έναντι του αντιγόνου MAGE-A3 και του λιποσωμιακού BLP25 είναι σε εξέλιξη.

Το μέλλον της ανοσοθεραπείας του καρκίνου του πνεύμονα είναι ελπιδοφόρο και βασίζεται στη στόχευση των καρκινικών βλαστικών κυττάρων, την αποκατάσταση της λειτουργικότητας των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, την αύξηση και βελτιστοποίηση των αντικαρκινικών Τ λεμφοκυττάρων και την αναστολή των κατασταλτικών μηχανισμών που θα απελευθέρωνε μία αποτελεσματική ανοσολογική απάντηση ενάντια στα καρκινικά κύτταρα.

Βιβλιογραφία

1. Gridelli C, Rossi A, Maione P, Ferrara ML, Castaldo V, Sacco PC. Vaccines for the treatment of non-small cell lung cancer: a renewed anticancer strategy. *Oncologist*. 2009; 14(9): 909-20.

2. Rossi A, Maione P, Schettino C, Bareschino MA, Sacco PC, Ambrosio R, Barbato V, Zeppa R, Palazzolo G, Gridelli C. Non-small-cell lung carcinoma vaccines in clinical trials. *Expert Rev Vaccines*. 2011; 10(6): 887-97.
3. Mellstedt H, Vansteenkiste J, Thatcher N. Vaccines for the treatment of non-small cell lung cancer: investigational approaches and clinical experience. *Lung Cancer*. 2011; 73(1): 11-7.
4. Dubinett S, Sharma S. Towards effective immunotherapy for lung cancer: simultaneous targeting of tumor-initiating cells and immune pathways in the tumor microenvironment. *Immunotherapy*. 2009; 1(5): 721-5.

Ανοσογενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν το ανοσιακό σύστημα

Μ.Α. Δανιηλίδης

ανοσία 2011; 7, 2: 174 – 177

Εισαγωγή

Οι κυριότεροι ανοσογενετικοί παράγοντες με δυνατότητα επηρεασμού της ανάπτυξης αλλά και της εξέλιξης της ειδικής ανοσιακής απάντησης, περιλαμβάνουν παράγοντες οι οποίοι ενδεχομένως επιδρούν σε περισσότερες από μια φάσεις της ανοσιακής απάντησης. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν τα γονίδια του συστήματος λευκοκυτταρικών αντιγόνων του ανθρώπου (Human leukocyte antigens, HLA, MHC) τα οποία διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο όχι μόνο στην αρχική (επαγωγική φάση, HLA τάξης II) αλλά και στην τρίτη φάση (δραστική / εκτελεστική φάση, HLA τάξης I). Οι πολυμορφισμοί των γονιδίων κυτταροκινών (cytokine gene polymorphisms, cgps), επιδρούν ρυθμιστικά τόσο στην κεντρική (φάση πολλαπλασιασμού/διαφοροποίησης), όσο και στην αρχική, ενώ τα γονίδια των ανοσοσφαιρινικών υποδοχέων φόνευσης (killer immunoglobulin-like receptors, KIRs) επιδρούν αποκλειστικά στην τρίτη φάση. Η παρούσα ανασκόπηση περιλαμβάνει τα κυριότερα από κλινικής πλευράς μοντέλα των παραγόντων αυτών.

Ανοσογενετικοί παράγοντες στην Αυτοανοσία

Το μεγαλύτερο μέρος των μέχρι σήμερα γνώσεων σχετίζεται με την ανοσογενετική αυτοανόσων νοσημάτων και ιδιαίτερα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Κατά τις τελευταίες δύο δεκαετίες τεκμηριώθηκε η απο-

ψη ότι στην ανοσοπαθγένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) εμπλέκονται περισσότερες από μία γονιδιακές περιοχές, με σημαντικότερη την HLA-DRB1 υποπεριοχή των HLA τάξης II, στο χρωμόσωμα 6.

Ο γονιδιακός τόπος HLA-DRB1 χαρακτηρίζεται από μεγάλο πολυμορφισμό, με περισσότερες από 150 διαφορετικές μορφές αλληλίων, αρκετά από τα οποία έχουν συσχετισθεί με διάφορες μορφές της νόσου.

Τα παραπάνω προδιαθεσικά γονίδια και αλληλία χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένο κοινό δομικό στοιχείο, τον «κοινό επίτοπο» («shared epitope») αποτελούμενο από μία σειρά αμινοξέων τα οποία κωδικοποιούνται από τα κωδικόνια 67-74 των HLA-DRB1 γονιδίων: όταν η αλληλουχία αυτή είναι η LLEQKRAA είτε η LLEQRRAA, τότε το αλληλίο σχετίζεται με τη νόσο σε πολύ υψηλό βαθμό.

Σε ομάδες ασθενών διαφορετικών φυλών και εθνοτήτων η παρουσία αυτού του «κοινού επίτοπου», έχει καταγραφεί σε πέντε διαφορετικά HLA-DRB1* αλληλία, τα HLA-DRB1*0401,*0404 και *0101 σε λευκούς Καυκάσιους, *0405 στους Ασιάτες και *1402 σε γηγενείς Αμερικανούς. Συσχετίσεις έχουν αναφερθεί και για τα HLA-DRB1*0408, DRB1*0102 και DRB1*1001.

Η αντικατάσταση ακόμη και ενός μόνον κωδικονίου στον παραπάνω επίτοπο των διαφόρων υπότυπων του HLA-DRB1*04 μειώνει τον σχετικό κίνδυνο στα συνήθη επίπεδα και επομένως και την υψηλή προδιάθεση στην εμφάνιση της νόσου. Για παράδειγμα, το

Πίνακας 1. HLA- DRB1* γονίδια και ο αντίστοιχος σχετικός κίνδυνος για την εκδήλωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

HLA τάξης II	Σχετικός κίνδυνος	Αλληλουχίες «κοινού επίτοπου» (Περιοχές 70-74)	Κατανομή σε διάφορες εθνότητες
DRB1*0401	6-11	Q K R A A	Καυκάσιοι
DRB1*0404	5-14	Q R R A A	Καυκάσιοι
DRB1*0101	1-2	Q R R A A	Καυκάσιοι
DRB1*0405	6-10	Q R R A A	Ασιάτες
DRB1*1402	1-2	Q R R A A	Εντόπιοι Αμερικής

HLA-DRB1*0402, ή το HLA-DRB1*0403, τα οποία δεν διαθέτουν ακριβώς τον συγκεκριμένο «κοινό επίτοπο», δεν έχουν συσχετισθεί με ΡΑ (Πίν. 1).

Σε πληθυσμούς στους οποίους τα HLA-DRB1*0401 και *0404 είναι σπάνια, έχει καταγραφεί συσχέτιση της νόσου με άλλα αλληλία, π.χ. το DRB1*0405.

Το αλληλίο HLA-DRB1*0101 ανευρίσκεται συχνότερα μεταξύ «περιπατητικών» ασθενών των Εξωτερικών Ιατρείων, σε σύγκριση με ασθενείς με βαρύτερες μορφές της νόσου, σχετίζεται δηλαδή με λιγότερο βαριές μορφές ΡΑ.

Αν και η ύπαρξη ακόμη και ενός μόνο προδιαθεσικού γονιδίου (π.χ. ετεροζυγωτία του HLA-DRB1*0401) αρκεί για την εκδήλωση σχεδόν κάθε μορφής και οποιουδήποτε επιπέδου βαρύτητας της ΡΑ, η ταυτόχρονη ανεύρεση δύο γονιδίων προδιάθεσης είναι σημαντικά συχνότερη σε ασθενείς με βαρύτερη μορφή ΡΑ. Ετεροζυγώτες φορείς αμφοτέρων των HLA-DRB1*0401 και *0404, παρουσιάζουν σχετικό κίνδυνο πέντε έως και δέκα φορές μεγαλύτερο για την εμφάνιση ΡΑ, συγκριτικά με τον κίνδυνο τον οποίο δημιουργεί ξεχωριστά από μόνο του το κάθε προδιαθεσικό γονίδιο.

Ομοζυγωτικοί φορείς των DRB1*0401, *0404 και DRB1*0101 παρουσιάζουν ακόμη μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο για την εμφάνιση βαρύτερης και πλέον διαβρωτικής μορφής της νόσου (gene dosage effect, φαινόμενο «αθροιστικής δράσης γονιδίων»).

Ο συνδυασμός HLA-DRB1*0401 και *0404 σχετίζεται συχνότερα με εμφάνιση οροθετικής νεανικής ΡΑ και με πρωιμότερη έναρξη της νόσου, ενώ ασθενείς με δύο προδιαθεσικά HLA-DR4 αλληλία ευρίσκονται όπως φαίνεται στο υψηλότερο επίπεδο κινδύνου και ως προς τις εξωαρθρικές εκδηλώσεις της ΡΑ. (αγγειίτιδα, σύνδρομο Felty κλπ).

Ως προς τις συσχετίσεις με τον **ρευματοειδή παράγοντα**, η ανεύρεση του HLA-DRB1*01 σχετίζεται κατά κανόνα με οροαρνητική μορφή και βραδεία εξέλιξη της νόσου, ενώ το *0401 κυριαρχεί σε οροθετικούς ασθενείς.

Αν και οι μηχανισμοί δράσης των παραπάνω γονιδίων προδιάθεσης δεν έχουν μέχρι σήμερα διασαφηνιστεί απολύτως, φαίνεται ότι σχετίζονται με την παραγωγή αντικυτρουλινικών αντισωμάτων.

Κατά συνέπεια, η έγκαιρη μοριακή τυποποίηση ενδέχεται να «αποκαλύψει» ασθενείς με «αθροιστική δράση γονιδίων», οι οποίοι, όπως ήδη αναφέρθηκε, θεωρούνται υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση βαρύτερων μορφών της ΡΑ. Σύμφωνα με παράλληλες έρευνες σε άλλα νοσήματα, έχει διαπιστωθεί ότι οι διάφοροι υπότυποι του HLA-DR4 συμμετέχουν στην ανοσοπαθογένεια και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων (Πίν. 2).

Ανοσοσφαιρινικοί υποδοχείς φόνευσης

Σε παλαιότερη μελέτη από τη Mayo Clinic σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και αγγειίτιδα, έχει καταδειχθεί ότι Τ κυτταρικοί κλώνοι των ασθενών αυτών εκφράζουν σε αυξημένη συχνότητα υποδοχείς επαγωγικού -δηλαδή «διεγερτικού»- τύπου (KIR2DS2) με ταυτόχρονη απουσία του αντίστοιχου ανασταλτικού υποδοχέα. Η συχνότητα ανεύρεσης του υπεύθυνου γονιδίου KIR2DS2 σε ασθενείς με ΡΑ ήταν σημαντικά υψηλότερη ($p=0.001$), συγκριτικά με φυσιολογικούς μάρτυρες. Κατά συνέπεια τόσο οι KIRs όσο και συνδέτες τους, δηλαδή τα HLA-C μόρια, παρουσιάζουν -τουλάχιστον στους ασθενείς με ΡΑ και αγγειίτιδα- αξιόλογες διαφορές και θα πρέπει ενδεχομένως να συμπεριληφθούν μελλοντικά στους ανοσογενετικούς παράγοντες πρόγνωσης της αγγειακής βλάβης σε ασθενείς με ΡΑ.

Κατά τη μελέτη της συσχέτισης γονιδίων KIR και υποτροπής της νόσου σε ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, διαπιστώθηκε ότι η αντιλευχαιμική δράση του μοσχεύματος και η προστασία από GVHD (graft versus host disease) εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από τον συνδυασμό KIR του δότη και HLA- C του λήπτη.

Πίνακας 2. Συσχετίσεις αυτοανόσων νοσημάτων με HLA-DR4 γονίδια και απλότυπους.

HLA-DR4	Ρευματοειδής Αρθρίτις (Ρ.Α.), Εξωαρθρικές εκδηλώσεις Ρ.Α., ΣΕΛ από υδραλαζίνη σε γυναίκες, Πέμφιγα κύησης, φυλλώδης πέμφιγα, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια, IgA νεφροπάθεια, Ρ.Α. σε συνδυασμό με συστηματική σκλήρυνση, Ρευματική πολυμυαλγία
DRB1*04:	Γυροειδής Αλωπεκία
DRB1*0401:	Ρευματοειδής Αρθρίτις (Ρ.Α.), συστηματική σκλήρυνση, Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου Ι, αρθρίτιδα νόσου Lyme
DRB1*0402:	Φαρμακευτική Πέμφιγα, Ιδιοπαθής Κοινή Πέμφιγα, Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου Ι, ΣΕΛ με αντικαρδιολιπινικά αντισώματα/anti-β2 gpI
DRB1*0403:	ΣΕΛ με αντικαρδιολιπινικά αντισώματα/anti-β2 gpI, Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
DRB1*0404:	Ρευματοειδής Αρθρίτις με αντικιτροουλινικά αντισώματα (anti-CCP), Αυτοάνοση ηπατίτιδα
DRB1*0405:	Ρευματοειδής Αρθρίτις, Αυτοάνοση ηπατίτιδα, Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου Ι
DRB1*0406:	Συστηματική σκλήρυνση
DRB1*0409:	Λοίμωξη από τοξόπλασμα Cruzi με μυοκαρδιοπάθεια
Απλότυπος DR4-DQ8:	Θυλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς, Νεανικός Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου Ι, Κοιλιοκάκη και Ρευμ. Αρθρίτιδα
Απλότυπος DRB1*04-DQA1*0303-DQB1*0401	Πολυαδενική αυτοάνοση νόσος τύπου III, Αυτοάνοση ηπατίτιδα, Αυτοάνοση Παγκρεατίτιδα
Απλότυπος DRB1*0401,*0405,*0402- DQA1*03-DQB1*0302:	Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου Ι (με αύξηση του κινδύνου σε παρουσία DQ8)
Γενότυποι DRB1*01:01/*04:04 και *01:01/*04:01	Αύξηση κινδύνου θανάτου σε Ρ.Α. με ισχαιμική νόσο και κάπνισμα, αύξηση κινδύνου ρευμ. αγγειίτιδας

DRB1*0401, όπως έχει δειχθεί σε πειραματικά μοντέλα, συσχετίζεται με ευρύτερη διαταραχή απάντησης έναντι τύπου II κολαγόνου.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της σχετικής έρευνας κατά την τελευταία δεκαετία, φαίνεται ότι ορισμένοι συνδυασμοί HLA τάξης I και των διαφόρων τύπων KIR είναι δυνατόν να επηρεάσουν την αντίσταση σε λοιμώξεις, την εμφάνιση και την πορεία νεοπλασματικών νοσημάτων, την εμφάνιση και τις εκδηλώσεις αυτοανόσων νοσημάτων, την εμφάνιση επιπλοκών της κύησης αλλά και την έκβαση της μεταμόσχευσης προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων. Συνεπώς, οι διάφοροι πολυμορφισμοί των KIR και οι συνδυασμοί τους με τα μόρια HLA τάξης I, επηρεάζοντας ανοσιακές λειτουργίες τόσο της φυσικής ανοσίας όσο και της ειδικής ανοσιακής απάντησης, πρέπει να θεωρηθούν σημαντικοί ανοσογενετικοί παράγοντες.

Πολυμορφισμοί των γονιδίων κυτταροκινών

Η έρευνα του ρόλου των πολυμορφισμών των γονιδίων του παράγοντα νέκρωσης όγκων (Tumor

necrosis factor, TNF) αλλά και άλλων κυτταροκινών, έχει προσφέρει μέχρι σήμερα ενδιαφέροντα ευρήματα. Η αρχική μελέτη συσχέτισης των πολυμορφισμών του γονιδίου TNF-α στη θέση -308 με τη Ρ.Α. έδειξε σημαντική υπεροχή του αλληλίου TNF2 (γενότυπος G/A). Σύμφωνα με βρετανική μελέτη, φαίνεται ότι σε ασθενείς με Ρ.Α. οι οποίοι φέρουν το αλληλίο DRB1*0404, η συχνότητα του απλότυπου TNF2 είναι σημαντικά αυξημένη ($p=0.007$). Θεωρείται συνεπώς ότι τα γονίδια της κυτταροκίνης αυτής είναι δυνατόν να τροποποιήσουν το αποτέλεσμα της ύπαρξης προδιαθεσικών HLA αλληλίων.

Οι πολυμορφισμοί των γονιδίων του TNF-α φαίνεται ότι είναι δυνατόν να προκαθορίσουν ακόμη και τη θεραπευτική απάντηση των ασθενών σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες: σύμφωνα με Νοτιοαμερικανική μελέτη, οι ασθενείς με γενότυπο G/A (αλληλίο TNF2) του γονιδίου TNF-α στη θέση -308, ύστερα από χορήγηση infliximab παρουσιάζουν κλινική βελτίωση με παράλληλη αύξηση του TNF-α της κυ-

κλοφορίας.

Οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί του TGF-β1 έχουν συσχετισθεί σε φορείς ηπατίτιδας Β με την εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Οι ασθενείς με T/C ή T/T γενότυπο στη θέση +29 του γονιδίου TGF-β1 εμφάνισαν συχνότερα καρκίνο σε σχέση με τους ασθενείς με γενότυπο C/C.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι οι διαρκώς αυξανόμενες γνώσεις σχετικά με τον ρόλο των διαφόρων ανοσογενετικών συστημάτων τα οποία είναι δυνατόν να επηρεάσουν το ανοσιακό σύστημα και τις διάφορες λειτουργίες του, είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση πολλών νοσημάτων.

Βιβλιογραφία

1. Cuchacovich M, Ferreira L, Aliste M, et al. Tumor necrosis factor-α (TNF-α) levels and influence of -308 TNF-α promoter polymorphism on the responsiveness to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 228-32.
2. Kokaraki G, Daniilidis M, Yiangou M, et al. Major histocompatibility complex class II (DRB1*, DQA1*, and DQB1*) and DRB1*04 subtypes' associations of Hashimoto's thyroiditis in a Greek population. *Tissue Antigens* 2009; 73(3):199-205.
3. Martinez A, Salido M, Bonilla G, et al. Association of the major histocompatibility complex with response to infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (4): 1077-82.
4. Migita K, Miyazoe S, Maeda Y, et al. Cytokine gene polymorphisms in Japanese patients with hepatitis B virus infection-association between TGF-β1 polymorphisms and hepatocellular carcinoma *J Hepatol* 2005; 42(4): 505-10.
5. Nepom GT, et al. Prognostic implications of HLA genotyping in the early assessment patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1996; 44: 5-9.
6. Newton J, Brown MA, Milinic A, et al. The effect of HLA-DR on susceptibility to rheumatoid arthritis is influenced by the associated lymphotoxin α-tumor necrosis factor haplotype. *Arthritis & Rheumat* 2003; 48(1): 90-6.
7. O' Dell JR, et al. HLA-DRB1 typing in rheumatoid arthritis: predicting response to specific treatments. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 209-13.
8. Olier W, Thomson W. Population genetics of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 741-59.
9. Reneses S, Fernández-Suárez A, González-Escribano M.F, Pestana L, García A. The Contribution of Four Immunogenetic Markers for Predicting Persistent Activity in Patients with Recent-Onset Rheumatoid Arthritis or Undifferentiated Arthritis. *ISRN Rheumatology* 2011; doi: 10.5402/2011/780356.
10. Van der Helm-Van Mil A. H.M, Verpoort K.N, Breedveld F.C, Huizinga T.W.J, Toes R.E.M, De Vries R.R.P. The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54, 4: 1117-21.
11. Wang D, Hill J.A, Cairns E, Bell D.A. The influence of HLA-DR4 (0401) on the immune response to type II collagen and the development of collagen induced arthritis in mice. *J Autoimmun.* 2002; 18(2): 95-103.
12. Weyand CM, Goronzy J.J. Association of MHC and rheumatoid arthritis: HLA polymorphisms in phenotypic variants of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000; 2: 212-6.
13. Willkens R. Prognostic staging for therapy of rheumatoid arthritis. *Sem Arthritis Rheum* 1991; 21(2): 40-3.
14. Winchester R. The molecular basis of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Adv Immunol* 1994; 56: 389-466.
15. Κοκαράκη Γ, Δανιηλίδης Μ. Ανοσοσφαιρινικοί υποδοχείς φόνευσης και κύτταρα φυσικοί φονείς: κλινικές προοπτικές. *Ελληνική Ιατρική* 2007, 73 (1): 7-16.

Μεταβολικές ανάγκες των ανοσοκυττάρων

Σ. Κατσιουγιάννης

ανοσία 2011; 7, 2: 178 – 179

Η λειτουργία του ανοσιακού συστήματος συνδέεται άμεσα και επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό από το μεταβολισμό των θρεπτικών συστατικών. Η αλληλεπίδραση αυτή ποικίλλει από τη μετάδοση ορμονικών σημάτων μέχρι την άμεση ανίχνευση των θρεπτικών συστατικών από τα ίδια τα ανοσοκύτταρα.

Σε επίπεδο κυτταρικού μεταβολισμού, όπως κάθε κύτταρο, έτσι και τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος έχουν συγκεκριμένες μεταβολικές ανάγκες οι οποίες τροποποιούνται ανάλογα με την ανοσολογική απόκριση. Η ακριβής φύση αυτών των μεταβολικών αναγκών αλλά και ο τρόπος με τον οποίο οι τελευταίες ικανοποιούνται ποικίλλει μεταξύ διαφορετικών ανοσοκυττάρων. Για παράδειγμα, η ενεργειακές απαιτήσεις διαφέρουν μεταξύ εκκριτικών κυττάρων που πολλαπλασιάζονται (T, B λεμφοκύτταρα) και εκκριτικών κυττάρων που δεν πολλαπλασιάζονται (μακροφάγα, ουδετερόφιλα). Τα T λεμφοκύτταρα αποτελούν ένα πολύ χαρακτηριστικό παράδειγμα τροποποίησης του μεταβολισμού τους κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησής τους. Αφού εξέλθουν από το Θύμο αδένα στην κυκλοφορία, τα κύτταρα αυτά έχουν χαμηλή κατανάλωση γλυκόζης και άλλων θρεπτικών συστατικών, που επαρκούν για να καλυφθεί ο ιδιαίτερα χαμηλός μεταβολικός ρυθμός τους. Αφού ενεργοποιηθεί το T κύτταρο μέσω των TCR και CD28, λαμβάνουν χώρα σημαντικές αλλαγές όπως είναι ο σχεδόν διπλασιασμός του μεγέθους του και ο ταχύτερος πολλαπλασιασμός του. Οι αλλαγές αυτές οδηγούν σε αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης, αμινοξέων και σιδήρου από το περιβάλλον, προκειμένου να καλυφθούν οι αυξημένες βιοσυνθετικές ανάγκες του ενεργοποιημένου πλέον, T λεμφοκυττά-

ρου¹⁻³. Μια άκρως σημαντική μεταβολή είναι η αλλαγή από οξειδωτική φωσφορυλίωση σε αερόβια γλυκόλυση⁴. Τούτο συμβαίνει διότι τα T λεμφοκύτταρα δρουν σε περιβάλλον υποξίας όπως είναι τα φλεγμαίνοντα σημεία καθώς και οι λεμφαδένες. Με τον τρόπο αυτό το T λεμφοκύτταρο μπορεί να πολλαπλασιαστεί ταχύτατα, να συνθέσει και να εκκρίνει μεγάλο αριθμό κυτταροκινών επιτελώντας αποτελεσματικά την αποστολή του σε κάθε στάδιο της ανοσολογικής απόκρισης.

Ενδοκυττάρια, οι παραπάνω αλλαγές του μεταβολισμού διαμεσολαβούνται από διαφορετικά μονοπάτια τα σημαντικότερα εκ των οποίων είναι αυτά της AMPK και του mTOR. Η AMPK είναι ο ενεργειακός αισθητήρας του κυττάρου και ενεργοποιείται όταν τα ενδοκυττάρια επίπεδα του ATP είναι χαμηλά προκειμένου να παραχθεί ενέργεια από καταβολικές αντιδράσεις⁵. Το μόριο mTOR ελέγχει τον πρωτεϊνικό μεταβολισμό και αναστέλλεται από τον ανοσοκατασταλτικό παράγοντα ραπαμυκίνη καθώς και από την AMPK⁶. Και τα δύο μόρια αλληλεπιδρούν και επηρεάζουν την ανοσολογική απόκριση. Ένα παράδειγμα αυτής της αλληλεπίδρασης είναι η παραγωγή κυττάρων μνήμης από CD8⁺ T λεμφοκύτταρα. Έχει φανεί σε πειραματόζωα ότι η θεραπεία με ραπαμυκίνη η οποία αναστέλλει το mTOR, αυξάνει σημαντικά τον πληθυσμό των CD8⁺ T λεμφοκυττάρων μνήμης^{7,8}. Παρόμοια πειράματα με μετφορμίνη, έναν ενεργοποιητή της AMPK, έδειξαν επίσης αύξηση του πληθυσμού των CD8⁺ T λεμφοκυττάρων μνήμης^{7,8}.

Από τα παραπάνω παραδείγματα εύκολα μπορεί κανείς να αντιληφθεί τη σημασία του μεταβολισμού στα διάφορα στάδια της ανοσολογικής από-

κρισης. Παρόμοιες αλλαγές συμβαίνουν σε όλα τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος και φαίνεται ότι αποτελούν απαραίτητη συνθήκη όχι μόνο για την επιβίωση τους αλλά και για την αποτελεσματική επίτευξη της λειτουργίας τους.

Βιβλιογραφία

1. *Jacobs SR, et al.* Glucose uptake is limiting in T cell activation and requires CD28-mediated Akt-dependent and independent pathways. *J Immunol* 2008; 180: 4476-86.
2. *Kelly AP, et al.* Notch induced T cell development requires phosphoinositide dependent kinase 1. *EMBO J* 2007; 26: 3441-50.
3. *Fox CJ, Hammerman PS, Thompson CB.* Fuel feeds function: energy metabolism and the T-cell response. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 844-52.
4. *Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB.* Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009; 324: 1029-33.
5. *Towler MC, Hardie DG.* AMP activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res* 2007; 100: 328-41.
6. *Thomson AW, Turnquist HR, Raimondi G.* Immunoregulatory functions of mTOR inhibition. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 324-37.
7. *Araki K, et al.* mTOR regulates memory CD8 T-cell differentiation. *Nature* 2009; 460: 108-12.
8. *Pearce EL, et al.* Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism. *Nature* 2009; 460: 103-7.

Υποθρεψία, παχυσαρκία και ανοσιακό σύστημα

Φ.Ν. Σκοπούλη

ανοσία 2011; 7, 2: 180 – 182

Υπάρχουν περίπου 40 γνωστά απαραίτητα θρεπτικά συστατικά. Για το καθένα υπάρχει εκτεταμένη βιβλιογραφία. Όταν όμως τίθεται το θέμα της αλληλεπίδρασής τους αναπτύσσεται ένα τεράστιο πρόβλημα στον καθορισμό των ποικίλων επιδράσεων στην ανθρώπινη φυσιολογία. Αυτό αφορά την πολυπλοκότητα σε βιοχημικό επίπεδο. Στην ανάλυση της σχέσης της διατροφής με τη νόσο υπεισέρχονται και παράγοντες όπως το γενετικό υπόστρωμα, ή ατομική και κοινωνική συμπεριφορά, τα διατροφικά πρότυπα που οδηγούν σε μια ακόμη πιο πολύπλοκη κατάσταση και ανάγκη για μια πιο περίπλοκη ανάλυση.

Στο κείμενο αυτό θα αναφερθούμε περιληπτικά σε δύο ακραίες καταστάσεις θρέψης και τις επιπτώσεις τους στο ανοσολογικό σύστημα, την σοβαρή πρωτεϊνική και ενεργειακή υποθρεψία και την παχυσαρκία. Και οι δύο αυτές καταστάσεις αποτελούν μείζονα προβλήματα δημόσιας υγείας η μεν πρώτη στον μη αναπτυγμένο η δε δεύτερη στον αναπτυγμένο και υπο ανάπτυξη κόσμο.

Η υποθρεψία μπορεί να έχει πολλές κλινικές εκδηλώσεις, από ήπιες, ασυμπτωματικές ελλείψεις μικροθρεπτικών συστατικών μέχρι βαρείες καταστάσεις που μπορεί να απειλούν την ζωή όπως ο μαρασμός και το σύνδρομο Kwashiorkor.

Η πρωτεϊνική και ενεργειακή υποθρεψία στους ανθρώπους αποτελεί κοινή αιτία δευτεροπαθούς ανοσοανεπάρκειας με επακόλουθο σοβαρή επιπρόσθετα σε λοιμώξεις. Η παιδική υποθρεψία παρατηρείται σε μεγάλα ποσοστά σε χώρες με χαμηλό ει-

σόδημα και θεωρείται άμεσα ή έμμεσα υπεύθυνη για το 54% των 10,8 εκατομμυρίων θανάτων κάθε χρόνο και συμβάλει στις αναπτυσσόμενες χώρες σε κάθε δεύτερο θάνατο (53%) που σχετίζεται με λοιμώξεις στα παιδιά ηλικίας <5 ετών.

Σοβαρή υποθρεψία στα παιδιά επηρεάζει την ανάπτυξη του θύμου αδένου με αποτέλεσμα την διαβίωση μείωση των περιφερικών Τ-λεμφοκυττάρων και μη αναπτυγμένων περιφερικών λεμφικών οργάνων (λεμφαδένων, σπλήνα)¹. Τα υποθρεπτικά παιδιά υποφέρουν, σε μεγαλύτερο ποσοστό, από λοιμώξεις του δέρματος και του αναπνευστικού, λοιμώδη διάρροια, ιλαρά και ελονοσία. Σ' αυτά τα παιδιά παρατηρούνται μειωμένα λειτουργικά Τ-λεμφοκύτταρα και μειωμένη ικανότητα ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Η μειωμένη επίσης απάντηση των Β-λεμφοκυττάρων σε παραγωγή αντισωμάτων έναντι των βακτηριδίων με κάψα, όπως ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας και ο αιμόφιλος, αυξάνει την ευαισθησία στα παραπάνω παθογόνα. Επιπρόσθετα, διαταραγμένη είναι και η ανοσολογική άμυνα στο επίπεδο του επιθηλιακού φραγμού. Η αρχιτεκτονική του βλεννογόνου του εντέρου διαταράσσεται παρουσιάζοντας επιπεδωμένες, ατροφικές μικρολάχνες, μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων στις πλάκες του Payer και μειωμένη έκκριση ανοσοσφαιρίνης Α (IgA)². Ένα άλλο αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό που παρατηρείται σε παιδιά με πρωτεϊνική και ενεργειακή υποθρεψία και λοιμώξη είναι ότι τα Τ-λεμφοκύτταρα, όταν συγκρίνονται με υγιείς εθελοντές, παρουσιάζουν ένα διάμεσο φαι-

νότυπο (CD4RA^{low}/CD45RA^{low}) παρά ένα φαινότυπο μνήμης (CD4RO^{high})^{3,4}. Αυτά τα T-λεμφοκύτταρα φαίνεται ότι είναι ικανά για Th2 τύπου απαντήσεις με μειωμένη παραγωγή INF- γ /IL-2 και αυξημένη παραγωγή IL4/IL-10⁵. Εν τούτοις τα υποθρεπτικά παιδιά παρ'όλο που οι συγκεντρώσεις της ολικής IgE είναι υψηλές, δεν προστατεύονται από λοιμώξεις με έλμινθες μια και τα αντισώματα αυτά δεν είναι ειδικά για τις έλμινθες και δεν είναι προστατευτικά καθώς επίσης και τα T-λεμφοκύτταρα μνήμης δεν αναγνωρίζουν τα αντιγόνα των ελμίνθων.

Συμπερασματικά σε καταστάσεις πρωτεϊνικού και ενεργειακού υποσιτισμού οι ανοσολογικές απαντήσεις είναι διαταραγμένες και μη αποτελεσματικά προστατευτικές για κάθε είδους αντιγονικό ερεθισμό.

Η υποθρεψία προκαλεί ανοσοανεπάρκεια μέσω πολλών μηχανισμών. Η συμμετοχή της λεπτίνης φαίνεται ότι αποτελεί ένας συνδετικό κρίκο μεταξύ της διατροφής και της ανοσίας. Τα επίπεδα της λεπτίνης συσχετίζονται με τη λιπώδη μάζα και μειώνονται δραστικά με την ασιτία⁶. Η λεπτίνη είναι μια κυτταροκίνη με πλειότροπο δράση, παράγεται κυρίως από τα λιποκύτταρα και ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής και την κατανάλωση ενέργειας. Στο ανοσολογικό σύστημα η λεπτίνη, ευνοεί την Th1 έναντι της Th2 ανοσολογικής απόκρισης και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των T ρυθμιστικών κυττάρων (Treg). Πειράματα σε ζώα έχουν δείξει ότι η μείωση των επιπέδων λεπτίνης στην κυκλοφορία μετά από νηστεία, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του πληθυσμού των Treg κυττάρων στους περιφερικούς λεμφαδένες. Επιπροσθέτως, έχει βρεθεί ότι η λεπτίνη ασκεί σημαντική δράση στα κύτταρα της φυσικής ανοσίας, ενεργοποιώντας τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα. Τα δεδομένα αυτά αποδεικνύουν την ύπαρξη μιας πολύ στενής σχέσης μεταξύ ενεργειακής κατάστασης του οργανισμού και ανοσολογικής απόκρισης.

Η παχυσαρκία αποτελεί ένα σοβαρά επιδεινούμενο πρόβλημα τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η παχυσαρκία έχει συσχετισθεί με αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις, βακτηριαία και μειωμένη ικανότητα επούλωσης τραύματος. Στα παχύσαρκα ποντίκια (ob/ob) έχει παρατηρηθεί μειωμένη απάντηση τόσο των T- όσο και των B-λεμφοκυττάρων. Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από μια ανισοροπία στο δίκτυο των κυτταροκινών που οδηγεί σε μια χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονώδη κατά-

σταση. Στα παχύσαρκα άτομα η IL-6, η IL-1 και ο TNF- α είναι παράδοξα αυξημένες. Μελέτες σε παχύσαρκα ποντίκια που δεν παράγουν λεπτίνη αλλά και σε ποντίκια σε υψηλή σε λίπος δίαιτα ανέδειξαν ότι τα δενδριτικά κύτταρα μειονεκτούν στην αντιγονοπαρουσίαση και ότι τα T-λεμφοκύτταρα παρουσίαζαν ένα σημαντικό έλλειμμα στην ικανότητά τους να πολλαπλασιάζονται και μια στροφή προς Th2 απόκριση. Αυτή η Th2 στροφή στην ανοσολογική απόκριση μπορεί να συμμετέχει στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων στους παχύσαρκους και στη μειωμένη ανταπόκριση σε εμβολιασμό⁷.

Θα μπορούσε, η δράση της λεπτίνης να εξηγήσει τις συνέπειες της αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης στο ανοσολογικό σύστημα; Τα επίπεδα της λεπτίνης στους παχύσαρκους είναι υψηλά, αλλά υπάρχει αντίσταση στη δράση της. Παρεμβατικά πειραματικά δεδομένα τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα δεν μπορούν να επιβεβαιώσουν την εμπλοκή της λεπτίνης στις διαταραχές του ανοσολογικού συστήματος στην παχυσαρκία⁶.

Ένα άλλο πεδίο έρευνας στο οποίο τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί σημαντικό βάρος είναι η επίδραση της εντερικής μικροχλωρίδας όχι μόνο στην τοπική ανοσολογική απάντηση στο έντερο αλλά στη συστηματική ανοσολογική απάντηση. Η εντερική μικροχλωρίδα είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι παίζει καθοριστικό ρόλο στην ορθή ανάπτυξη και ωρίμανση του ανοσολογικού συστήματος, αλλά και η σύσταση και τα προϊόντα της εντερικής μικροχλωρίδας αποδεικνύεται ότι έχουν απρόβλεπτες επιπτώσεις στις ανοσολογικές και φλεγμονώδεις απαντήσεις. Διαφορετικοί πληθυσμοί έχουν διαφορετική σύσταση στη μικροχλωρίδα του εντέρου τους και αλλαγές στη δίαιτα επιφέρουν ριζικές αλλαγές στη σύσταση της μικροχλωρίδας. Η εντερική μικροχλωρίδα στα παχύσαρκα άτομα είναι εντελώς διαφορετική από αυτή στα αδύνατα άτομα. Το είδος της εντερικής μικροχλωρίδας που αναπτύσσεται στους παχύσαρκους φαίνεται ότι σχετίζεται με την ανάπτυξη φλεγμονωδών νοσημάτων. Πρόσφατες μελέτες σχετικές με την εντερική μικροχλωρίδα και τις ανοσορρυθμιστικές της ικανότητες ταιριάζουν με τα επιδημιολογικά ευρήματα της σχέσης της παχυσαρκίας με το άσθμα και τον διαβήτη τύπου I⁸.

Επιγραμματικά θα μπορούσαμε να επισημάνουμε ότι τόσο η υποθρεψία όσο και η παχυσαρκία επιφέρουν σημαντικές διαταραχές στην αποτελεσματική λειτουργία του ανοσολογικού συστήμα-

τος. Η έρευνα στο αντικείμενο αυτό που ουσιαστικά τα τελευταία χρόνια έχει αρχίσει, θα μας οδηγήσει σε βαθύτερη κατανόηση και αποτελεσματικότερες παρεμβάσεις.

Βιβλιογραφία

1. Savino W. The thymus gland is a target in malnutrition. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 (Suppl 3): S46-S49.
2. Beisel WR. Nutrition in pediatric HIV infection: Setting the research agenda. *Nutrition and immune function: Overview*. *J Nutr* 1996; 126: S2611-S2615.
3. Najera O, Gonzalez C, Toledo G, Lopez L, Cortes E, et al. CD45RA and CD45RO isoforms in infected malnourished and infected well-nourished children. *Clin Exp Immunol* 2001; 126: 461-5.
4. Najera O, Gonzalez C, Toledo G, Lopez L, Ortiz R. Flow cytometry study of lymphocyte subsets in malnourished and wellnourished children with bacterial infections. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 577-80.
5. Rodriguez L, Gonzalez C, Flores L, Jimenez- Zamudio L, Graniel J, et al. Assessment by flow cytometry of cytokine production in malnourished children. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 502-7.
6. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol* 2005; 174: 3137-42.
7. Wolowczukl, Verwaerde C, Viltart O, Delanoye A, Delacre M, Pot B, Gragnette C. Feeding our immune system: Impact on Metabolism. *Clin Develop Immunol* 2008: 1-19.
8. Maslowski K, Mackay ChR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nature Immunology* 2011; 12: 5-9.

Διατροφικά πρότυπα και ανοσολογική νοσηρότητα

Μ. Κοντογιάννη

ανοσία 2011; 7, 2: 183 – 185

Είναι γνωστό πως πολλά από τα συστατικά των τροφών συμβάλλουν είτε στην ενίσχυση είτε στην καταστολή διαφόρων ανοσολογικών και φλεγμονωδών αντιδράσεων. Στις παραγράφους που ακολουθούν θα παρατεθούν κάποια δεδομένα σχετικά με την επίδραση των διατροφικών συνηθειών στην εμφάνιση κάποιων νοσημάτων αυτοάνοσης αιτιολογίας.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες θέλησαν να ερευνήσουν την πιθανή προστασία της κατανάλωσης συγκεκριμένων τροφών στην εμφάνιση ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ). Σύμφωνα με μία συστηματική ανασκόπηση¹ αυξημένη κατανάλωση ψαριών και ελαιολάδου σχετίζεται με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ, ενώ επιδημιολογική μελέτη Ελλήνων ερευνητών υπέδειξε ότι δια βίου κατανάλωση ψαριού, ελαιολάδου και συμμόρφωση στην νηστεία των Ορθοδόξων Χριστιανών μπορεί να έχει ανεξάρτητη προστατευτική δράση στην εμφάνιση και βαρύτητα της νόσου². Οι ίδιοι ερευνητές σε μία μελέτη ασθενών μαρτύρων έδειξαν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης της ΡΑ σχετιζόταν σημαντικά και αντίστροφα με την κατανάλωση μαγειρεμένων λαχανικών και ελαιολάδο³.

Το κόκκινο κρέας έχει προφλεγμονώδεις ιδιότητες, και αυξημένη κατανάλωσή του έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ, γεγονός που έχει αποδοθεί εν μέρει τόσο στο περιεχόμενο αραχιδονικό οξύ, όσο και στα νιτρώδη, το μονοξειδίο του αζώτου και το σίδηρο, ο οποίος αυξάνει την πα-

ραγωγή ελευθέρων ριζών⁴. Αντίθετα, αυξημένη πρόσληψη φρούτων, μαγειρεμένων λαχανικών και κρυσταλλικών λαχανικών (μπρόκολο, κουνουπίδι κ.ά.) σχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ, εύρημα που εν μέρει αποδίδεται στη β-κρυπτοξανθίνη (ένα καροτενοειδές που βρίσκεται σε φρούτα και λαχανικά) και τη βιταμίνη C, οι οποίες φαίνεται ότι ασκούν προστατευτικό ρόλο ενάντια στη ΡΑ⁵. Σε ότι αφορά στη βιταμίνη D και τα γαλακτοκομικά, υπάρχει μία μελέτη που συσχετίζει την αυξημένη πρόσληψή τους με μειωμένη εμφάνιση ΡΑ⁶, εντούτοις η σχέση αυτή δεν έχει επιβεβαιωθεί και από άλλες μελέτες και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης⁷. Προοπτικές μελέτες έχουν επίσης διερευνήσει τη σχέση της κατανάλωσης καφέ και τσαγιού με την εμφάνιση ΡΑ και ενώ η κατανάλωση καφέ και καφέ χωρίς καφεΐνη έχει σχετιστεί με αύξηση του κινδύνου για τη νόσο, η κατανάλωση τσαγιού συσχετίστηκε με μειωμένη εμφάνιση ΡΑ. Ωστόσο η Nurse's health study δεν έχει επιβεβαιώσει τα παραπάνω ευρήματα¹.

Ψωρίαση

Σύμφωνα με δημοσιευμένα στοιχεία, ο επιπολασμός και η βαρύτητα της ψωρίασης φαίνεται πως είναι μειωμένα σε περιόδους επισφαλούς παροχής τροφής. Συνεπώς, έχει προταθεί πως η νόσος μπορεί να βελτιωθεί με την υιοθέτηση μίας χαμηλών θερμίδων δίαιτας⁸. Ο πιθανότερος μηχανισμός της παραπάνω σχέσης φαίνεται πως είναι η έλλειψη αραχιδονικού οξέος, η οποία έχει ως αποτέλεσμα χαμη-

λότερη παραγωγή λευκοτριενών B4. Επιπλέον, κατά τη νηστεία η ενεργοποίηση των CD4+ T- κυττάρων μειώνεται και αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη-4 αυξάνουν. Επιπλέον, μία χορτοφαγικού τύπου δίαιτα μπορεί να είναι ευεργετική λόγω της χαμηλής περιεκτικότητάς της σε αραχιδονικό οξύ. Ένας άλλος μηχανισμός μέσω του οποίου η σοβαρή θερμιδική μείωση οδηγεί σε ύφεση της νόσου είναι η μείωση του οξειδωτικού στρες, δεδομένου ότι η ψωρίαση φαίνεται πως συσχετίζεται με το οξειδωτικό στρες. Συνεπώς, η απώλεια βάρους μέσω θερμιδικού περιορισμού σε παχύσαρκους ασθενείς με ψωρίαση συστήνεται, ενώ βραχυκρόνιες περίοδοι νηστείας μπορεί να βελτιώσουν τα συμπτώματα και μπορούν να προτείνονται σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς. Επιπλέον, ο θερμιδικός περιορισμός με μείωση αντίστοιχα του σωματικού βάρους σε παχύσαρκα άτομα μπορεί να ενισχύει την αποτελεσματικότητα θεραπείας με κυκλοσπορίνη⁹.

Παράλληλα, υπάρχουν πολλές παρατηρήσεις που υποδεικνύουν ότι η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με ψωρίαση, ενώ μελέτες έχουν δείξει κακή πρόγνωση σε ασθενείς με ψωρίαση που καταναλώνουν αλκοόλ. Το αλκοόλ διεγείρει την έκκριση ισταμίνης με συνέπεια την επιδείνωση των δερματικών κακώσεων. Επιπλέον, μία υψηλή πρόσληψη αλκοόλ μπορεί να συνοδεύεται από μία υψηλή πρόσληψη λιπαρών τροφών και κορεσμένων λιπαρών οξέων και χαμηλή πρόσληψη λαχανικών και φρέσκων φρούτων^{10,11}, ευνοώντας μία εντονότερη φλεγμονώδη απάντηση.

Άσθμα

Στις δυτικού τύπου κοινωνίες το άσθμα αποτελεί θέμα δημόσιας υγείας εξαιτίας της υψηλής συχνότητάς του και της συνοσηρότητας που προκαλεί. Έχει προταθεί πως αλλαγές στη δίαιτα έχουν συμβάλει στη αύξηση του επιπολασμού της νόσου και κυρίως η μείωση των αντιοξειδωτικών στη Δυτικού τύπου δίαιτα, η μείωση της πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων και η ταυτόχρονη αύξηση των ω-6, καθώς και η ανεπάρκεια βιταμίνης D. Η υπόθεση ότι οι Δυτικού τύπου δίαιτες επηρεάζουν τη συχνότητα εμφάνισης του άσθματος οδήγησε σε μελέτες διερεύνησης της επίδρασης των φαγητών από ταχυφαγεία (fast food), της Μεσογειακής δίαιτας και της παχυσαρκίας στην εκδήλωση της νόσου.

Η υιοθέτηση μίας μεσογειακού τύπου δίαιτας έχει συσχετιστεί με χαμηλότερη πιθανότητα εμφάνισης άσθματος σε παιδιά και με μείωση της σοβαρό-

τητας της νόσου σε παιδιά και ενήλικες^{12,13}, ενώ γενικά ο επιπολασμός της νόσου είναι χαμηλότερος στις Μεσογειακές χώρες και η δίαιτα είναι ένας πιθανός μηχανισμός που εξηγεί αυτό το γεγονός¹⁴. Επιπλέον, μία ανάλυση δεδομένων από 53 χώρες¹⁵ ανέδειξε μία αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση λαχανικών και τροφίμων φυτικής προέλευσης (π.χ. δημητριακών και αμυλούχων τροφών) και τον επιπολασμό του άσθματος. Ωστόσο αποτελέσματα προοπτικών μελετών δεν υπάρχουν και θεωρούνται απαραίτητα για τη διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου

Τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (ΙΦΝΕ) περιλαμβάνουν κυρίως τη νόσο Crohn και την ελκώδη κολλίτιδα και αποτελούν πολύπλοκες γενετικές διαταραχές που επηρεάζονται από περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου¹⁶. Η γαστρεντερική οδός και η εντερική μικροχλωρίδα βρίσκονται σε μία ευαίσθητη ισορροπία όσον αφορά την ανοσία, αλλά στα ΙΦΝΕ παρατηρείται μία ανοσολογική δυσλειτουργία. Η δυτικού τύπου διατροφή, πλούσια σε λίπος και πρωτεΐνη και φτωχή σε φρούτα και λαχανικά, θεωρείται από πολλούς ως ένας περιβαλλοντικός παράγοντας που εμπλέκεται στην αιτιοπαθογένεια των ΙΦΝΕ. Η δίαιτα μπορεί να επηρεάζει τη φλεγμονή του εντέρου μέσω διάφορων μηχανισμών, όπως η παρουσίαση αντιγόνων, αλλαγές στην ισορροπία προσταγλανδινών και αλλαγή στην εντερική χλωρίδα¹⁷. Τα ποσοστά των ΙΦΝΕ έχουν αυξηθεί δραματικά κατά τα τέλη του 20ού αιώνα και ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες. Επιπλέον, αύξηση των ΙΦΝΕ παρατηρείται και σε χώρες που δυτικοποιούνται (π.χ. Ιαπωνία και Ινδία), καθώς και σε εθνικές ομάδες που μετοίκησαν σε μία ανεπτυγμένη χώρα και υιοθέτησαν μία δυτικού τύπου διατροφή.

Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση διερεύνησε τη συσχέτιση ανάμεσα στη δίαιτα πριν την εμφάνιση της νόσου και τον κίνδυνο ΙΦΝΕ¹⁷. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η κατανάλωση περισσότερων από ένα φρούτα ανά ημέρα μείωνε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου Crohn συγκριτικά με την κατανάλωση λιγότερο από 1 φρούτο ανά εβδομάδα. Η κατανάλωση φρούτων δε συσχετίστηκε με την εμφάνιση ελκώδους κολλίτιδας, και η κατανάλωση λαχανικών έτεινε να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης νόσου Crohn και ελκώδους κολλίτιδας. Στην ίδια ανασκόπηση, η κατανάλωση κρέατος, ψαριού και αυγών διερευνήθηκε ως προς τη συσχέ-

τισή της με την εμφάνιση ΙΦΝΕ, και ανέδειξε μία σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση κρέατος και την αύξηση κινδύνου για νόσο Crohn και ελκώδη κολίτιδα, ενώ η κατανάλωση ψαριών, θαλασσινών και αυγών φάνηκε να αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ελκώδους κολίτιδας¹⁷.

Πολλαπλή Σκλήρυνση

Η αιτιολογία της πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ) είναι εν μέρει άγνωστη και διάφοροι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν κατά καιρούς προταθεί, στους οποίους συμπεριλαμβάνεται και η διατροφή. Η πρώτη επιδημιολογική έρευνα που εξέτασε τη σχέση ανάμεσα στις διατροφικές συνήθειες και τον κίνδυνο ΠΣ διεξήχθη στη Νορβηγία το 1952¹⁸. Σύμφωνα με τη μελέτη, ένα πρότυπο πλούσιο σε ψάρια και θαλασσινά αποτελούσε προστατευτικό παράγοντα για τη νόσο, ενώ ένα πρότυπο πλούσιο σε κρέας αποτελούσε πιθανό παράγοντα κινδύνου για ΠΣ. Έκτοτε, πολλές μελέτες (παρατήρησης και ασθενών – μαρτύρων) έχουν αναγνωρίσει την κατανάλωση κρέατος, χοιρινού κρέατος και επεξεργασμένων κρεάτων (π.χ. καπνιστών, αλλαντικών) ως πιθανούς παράγοντες κινδύνου για τη νόσο¹⁹, εντούτοις υπάρχουν διάφορα μεθοδολογικά προβλήματα στις εν λόγω μελέτες και τα ευρήματά τους πρέπει να θεωρηθούν με προσοχή. Αποτελέσματα μεγάλων προοπτικών μελετών αναμένονται για να ρίξουν φως στην παραπάνω σχέση. Περιορισμένα επίσης δεδομένα υποστηρίζουν μία προστατευτική επίδραση της κατανάλωσης ψαριού, ιδιαίτερα κατά την εφηβεία, έναντι της εμφάνισης της ΠΣ¹⁹.

Όσον αφορά τις πηγές αντιοξειδωτικών, σημαντικές αρνητικές συσχετίσεις ανάμεσα στην πρόσληψη χυμών και βιταμίνης C και την ΠΣ παρατηρήθηκαν σε μία μελέτη ασθενών – μαρτύρων²⁰. Εντούτοις, άλλες αναδρομικές και προοπτικές μελέτες έχουν αποτύχει να αναδείξουν κάποια σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και τον κίνδυνο ΠΣ²¹.

Βιβλιογραφία

1. *Pattison DJ, Harrison RA, Symmons DP.* The role of diet in susceptibility to rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2004; 31: 1310-9.
2. *Linos A, Kaklamanis E, Kontomerkos A, et al.* The effect of olive oil and fish consumption on rheumatoid arthritis - a case control study. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 419-26.
3. *Linos A, Kaklamani VG, Kaklamani E, et al.* Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 1077-82.
4. *Grant WB.* The role of meat in the expression of rheumatoid arthritis. *Br J Nutr* 2000; 84: 589-95.
5. *Darlington LG, Stone TW.* Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid arthritis and related disorders. *Br J Nutr* 2001; 85: 251-69.
6. *Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG.* Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 72-7.
7. *Choi HK.* Dietary risk factors for rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 141-6.
8. *Palmblad J, Hafstrom I, Ringertz B.* Antirheumatic effects of fasting. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17: 351-62.
9. *Gisoni P, Del Giglio M, Di Francesco V, Zamboni M, Girolomoni G.* Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1242-7.
10. *Naldi L, Parazzini F, Peli L, Chatenoud L, Cainelli T.* Dietary factors and the risk of psoriasis. Results of an Italian case-control study. *Br J Dermatol* 1996; 134: 101-6.
11. *Zamboni S, Zanetti G, Grosso G, Ambrosio GB, Gozzetti S, Peserico A.* Dietary behaviour in psoriatic patients. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 146: 182-3.
12. *Arvaniti F, Priftis KN, Papadimitriou A, et al.* Adherence to the Mediterranean type of diet is associated with lower prevalence of asthma symptoms, among 10-12 years old children: the PANACEA study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 283-9.
13. *Barros R, Moreira A, Fonseca J, et al.* Adherence to the Mediterranean diet and fresh fruit intake are associated with improved asthma control. *Allergy* 2008; 63: 917-23.
14. *Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC).* *Eur Respir J* 1998; 12: 315-35.
15. *Ellwood P, Asher MI, Bjorksten B, Burr M, Pearce N, Robertson CF.* Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. *ISAAC Phase One Study Group.* *Eur Respir J* 2001; 17: 436-43.
16. *Molodecky NA, Kaplan GG.* Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2010; 6: 339-46.
17. *Hou JK, Abraham B, El-Serag H.* Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 563-73.
18. *Swank RL, Lerstad O, Strom A, Backer J.* Multiple sclerosis in rural Norway its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *N Engl J Med* 1952; 246: 722-8.
19. *Lauer K.* Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 421-40.
20. *Ghadirian P, Jain M, Ducic S, Shatenstein B, Morisset R.* Nutritional factors in the aetiology of multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canada. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 845-52.
21. *Ascherio A, Munger KL.* Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol* 2007; 61: 504-13.

Υπόθεση της υγιεινής: Το σύγχρονο παράδειγμα της εξελικτικής ανοσολογίας

A. Γερμενής

ανοσία 2011; 7, 2: 186 – 189

Η αρχική εκδοχή της *υπόθεσης της υγιεινής* (the hygiene hypothesis) διατυπώθηκε το 1988 από το βρετανό γιατρό David P. Strachan, στην προσπάθειά του να εξηγήσει τη θεαματική αύξηση της επίπτωσης των αλλεργικών νοσημάτων στις χώρες του Δυτικού Κόσμου. Η άποψη του Strachan ανέτρεπε τη μέχρι τότε επικρατούσα αντίληψη ότι η επίπτωση των αλλεργικών νοσημάτων βαίνει παράλληλα με αυτή των λοιμώξεων και υποστήριζε ότι η αλλεργία είναι συχνότερη σε άτομα που, κατά την παιδική ηλικία, δεν έχουν επαρκή έκθεση στα παθογόνα. Η παθοφυσιολογική ερμηνεία που ακολούθησε, βασίστηκε σε μια ισχυρή ερευνητική ένδειξη και σε μια παραδοχή. Η πρώτη ήταν ότι αποδεδειγμένα η αλλεργία αποτελεί μια T_H2 -μεσολαβούμενη φλεγμονώδη κατάσταση. Η παραδοχή ήταν ότι, σε σχέση με την T_H1/T_H2 ισορροπία που υπάρχει στον ενήλικα οργανισμό, κατά τα πρώτα 5 περίπου χρόνια της ζωής, παρατηρείται παρέκκλιση της διαφοροποίησης των βοηθητικών T-κυττάρων προς την T_H2 -κατεύθυνση, ως συνέχεια της αποδεδειγμένης επικράτησης της T_H2 -απάντησης κατά την εμβρυϊκή περίοδο. Σύμφωνα με αυτή την ερμηνευτική άποψη, η αποκατάσταση της T_H1/T_H2 ισορροπίας επιτυγχάνεται, καθώς τα παθογόνα, με τα οποία έρχεται σε επαφή ο νεαρός οργανισμός, επάγουν την προοδευτική ανάπτυξη της T_H1 -απάντησης. Κατά συνέπεια, η ελάττωση της επαφής των παιδιών με τα παθογόνα, ως αποτέλεσμα του τρόπου ζωής και των συνθηκών υγιεινής στο Δυτικό Κόσμο (περιορισμένη μόλυνση, εμβόλια, αυξημένη χρήση αντιβιοτικών κ.τ.ε.), μειώνει την πιθανότητα επαγωγής T_H1 - και παρατείνει την επικράτηση των

T_H2 - απαντήσεων, γεγονός που διευκολύνει την εμφάνιση των T_H2 -μεσολαβούμενων αλλεργιών.

Οι συζητήσεις που αναπόφευκτα πυροδότησε η αρχική διατύπωση της υπόθεσης της υγιεινής, οδήγησαν στη διενέργεια παγκόσμιων προοπτικών επιδημιολογικών μελετών (π.χ. International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC) που, κατ' αρχήν, επιβεβαίωσαν την αύξηση της επίπτωσης των αλλεργικών νοσημάτων στο Δυτικό Κόσμο. Το ενδιαφέρον, όμως, ήταν ότι ταυτόχρονα έδειξαν πως η αύξηση αυτή ήταν πολύ μικρότερη στις τρίτες χώρες. Από παράλληλες επιδημιολογικές μελέτες προέκυψε, επίσης, ότι την ίδια αυξητική τάση, αντίθετη με την τάση μείωσης του επιπολασμού των λοιμώξεων, είχε, στις χώρες του Δυτικού Κόσμου και η επίπτωση των T_H1 -μεσολαβούμενων αυτοάνοσων νοσημάτων (τύπου I διαβήτη, πολλαπλή σκλήρυνση κ.ά.). Ακόμη εντυπωσιακότερη ήταν η ανάδειξη προστατευτικού έναντι της εμφάνισης των αλλεργιών ρόλου των παρασιτικών λοιμώξεων, που επάγουν T_H2 -απαντήσεις και οι οποίες συνεχίζουν να μαστίζουν τις τρίτες χώρες αλλά απουσιάζουν πλέον από το Δυτικό Κόσμο. Δείχθηκε, δηλαδή, επιδημιολογικά, ότι η ιδέα που αποτέλεσε το ερμηνευτικό πλαίσιο της θεωρίας της υγιεινής, ότι δηλαδή η επικράτηση της T_H2 -διαφοροποίησης των βοηθητικών T-κυττάρων ευοδώνει την εκδήλωση των αλλεργιών, ήταν εν πολλοίς άκυρη.

Η συγκέντρωση των παραπάνω ισχυρών επιδημιολογικών ενδείξεων συνέπεσε με τα εντυπωσιακά αποτελέσματα της βασικής ανοσολογικής έρευνας πάνω στην ανοσορρύθμιση και ειδικότερα στην κατανόηση του ρόλου της αναφορικά με την ανάπτυξη, τόσο των αλλεργικών, όσο και των αυτοάνοσων νο-

σημάτων, οδηγώντας παράλληλα στην επανεξέταση της ανοσιακής απάντησης έναντι των παρασίτων. Έτσι, οι διαταραχές της ανοσορρύθμισης αποτέλεσαν ένα παθοφυσιολογικό ερμηνευτικό πλαίσιο της υπόθεσης της υγιεινής, αρκετά ικανό, ώστε να καλύψει τις ανάγκες, τόσο της αρχικής της έμπνευσης, όσο και των μετέπειτα και εκ πρώτης όψεως αντιθετικών επιδημιολογικών ευρημάτων. Αυτό που έμενε, όμως, μετέωρο ήταν το θεωρητικό πλαίσιο, μέσα στο οποίο θα μπορούσαν να ενταχθούν αυτές οι διαταραχές και, φυσικά, η τόσο ενδιαφέρουσα αλλαγή του νοσολογικού χάρτη σε ολόκληρο τον Πλανήτη.

Απάντηση στο παραπάνω ζήτημα δίνει η εξελικτική αναθεώρηση της υπόθεσης της υγιεινής, της οποίας τη μετονομασία σε *υπόθεση των παλιών φίλων* (the old friends hypothesis) προτείνει ο Graham A.W. Rook (Centre for Infectious Diseases and International Health, Royal Free and University College Medical School, London). Πριν όμως από την παρουσίασή της αξίζει ν' αναφερθεί η αναγκαστική πλάνη της διαταραχής αναφορικά με την T_H1/T_H2 ισορροπία, στην οποία στηρίχθηκε η πρώτη παθοφυσιολογική υποστήριξη της θεωρίας. Η επικράτηση, συγκεκριμένα, της T_H2 -απάντησης που έχει πράγματι παρατηρηθεί στα νεογά ποντίκια, δεν είναι τεκμηριωμένη στον άνθρωπο, στα νεογά του οποίου αντίθετα επιτυγχάνονται αποτελεσματικές T_H1 -απαντήσεις έναντι ορισμένων τουλάχιστον παθογόνων, όπως π.χ. το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Η αμοιβαία, επίσης, αρνητική αλληλορρύθμιση των T_H1 - και T_H2 -απαντήσεων αποτελεί *in vitro* παρατήρηση, ενώ το φαινόμενο έχει αναπαραχθεί *in vivo* μόνο κατά την έναρξη των ανοσιακών απαντήσεων σε ποντίκια που έχουν αναπτυχθεί σε στείρες εργαστηριακές συνθήκες.

Μια επιτομή της αναθεωρημένης υπόθεσης της υγιεινής ή της υπόθεσης των παλιών φίλων παρουσιάζεται στα συμπεράσματα του 99th Dahlem Conference on Infection, Inflammation and Chronic Inflammatory Disorders (Berlin 2009). Η βασική διαφορά της σύγχρονης από την αρχική υπόθεση της υγιεινής

έγκειται στην πρόταση ότι αίτιο της αυξημένης επίπτωσης των ανοσολογικών νοσημάτων δεν είναι η αλλαγή της σχέσης του οργανισμού με τα παθογόνα κατά την πρώτη εξωμήτρια περίοδο της «ωρίμανσης» του ανοσιακού συστήματος, αλλά η μεγάλη μεταβολή του περιβάλλοντος εξελικτικής προσαρμογής του ανθρώπου¹ που άρχισε να συμβαίνει προοδευτικά από τις αρχές του 19^{ου} αιώνα. Η μεταβολή αυτή συνίσταται στην εξαφάνιση από το περιβάλλον του ανθρώπου των μικροοργανισμών, με τους οποίους συμβίωσε, αναπόφευκτα, αδιάκοπα και σχετικά ακίνδυνα, από καταβολής του ανοσιακού συστήματος («παλιοί φίλοι»).

Λαμβανομένου υπόψη ότι ο πλησιέστερος πρόγονος των σύγχρονων βακτηρίων χρονολογείται 2–3 Bya, ενώ τα πρώτα σπονδυλωτά εμφανίστηκαν ~500 Mya και τα πρώτα θηλαστικά ~200 Mya, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η εξέλιξη μετατρέπει το αναπόφευκτο σε αναγκαιότητα, αναμένεται ότι το ανοσιακό σύστημα του ανθρώπου διαμορφώθηκε εξαρτημένο από τους μικροοργανισμούς. Λόγω αυτής της συμβίωσης, κάποιοι μικροοργανισμοί διεκπεραιώνουν ανοσιακές λειτουργίες, οι οποίες ποτέ δεν χρειάστηκε να κωδικοποιηθούν στο γονιδίωμα των θηλαστικών (αρχική εξάρτηση, initial dependence). Αν οι πολυσακχαρίτες, οι λιποπολυσακχαρίτες (lipopolysaccharides, LPS), τα φωσφολιπίδια και οι πεπτιδογλυκάνες των μικροβίων υπήρξαν φυσιολογικά σήματα κατά την ανάπτυξη του ανοσιακού συστήματος, είναι προφανές ότι αποτελούν πλέον ουσιαστικά στοιχεία της λειτουργίας του. Αλλά και απώλεια γενετικού υλικού ενδέχεται να έχει συμβεί, ως αποτέλεσμα της προσαρμογής στη ύπαρξη κάποιου εξελικτικού εταίρου, η παρουσία του οποίου έγινε, κατ' αυτό τον τρόπο, προϋπόθεση της φυσιολογικής ανοσιακής λειτουργίας (εξελικτική εξάρτηση, evolved dependence). Το μιτοχόνδριο αποτελεί το αντιπροσωπευτικότερο παράδειγμα τέτοιας εξάρτησης. Τέλος, δεν αποκλείεται η περίπτωση νεώτερων εξελικτικά μικροοργανισμών, η παρουσία των οποίων έχει επιτρέψει την ανάπτυξη μιας λειτουργίας ή την παραγωγή

¹ Η έννοια του περιβάλλοντος εξελικτικής προσαρμογής (environment of evolutionary adaptedness) εισήχθη το 1969 από τον John Bowlby, που υποστήριξε ότι οι γενετικά καθοριζόμενες συμπεριφορές, όπως τα ένστικτα, είναι περισσότερο προσαρμοσμένες στον τρόπο ζωής του κυνηγού-συλλέκτη (hunter-gatherer style) (Παλαιολιθική Περίοδος) παρά στο σύγχρονο αστικό τρόπο ζωής. Από την Παλαιολιθική μέχρι τη Νεολιθική Περίοδο (~10.000 ya), η προσαρμογή του ανθρώπου στα νέα περιβάλλοντα ήταν περισσότερο πολιτισμικής/τεχνολογικής παρά γενετικής φύσεως. Οι άνθρωποι αντιλαμβάνονται τη δυσαρμονία που δημιουργείται μεταξύ γονιδιακά καθορισμένων συμπεριφορών και φυσικού περιβάλλοντος και εφευρίσκουν κατάλληλες τεχνολογικές προσαρμογές, π.χ. όταν το περιβάλλον είναι ψυχρό, χρησιμοποιούν γούνες από ζώα. (Η μεγάλη αύξηση της γενετικής ετερογένειας του ανθρώπου, κατά την περίοδο αυτή, αποδίδεται βέβαια στην εκρηκτική πληθυσμιακή αύξηση και όχι στην προσαρμογή στα ειδικά περιβάλλοντα). Οι αλλαγές του μικροβιακού περιβάλλοντος δεν γίνονται αντιληπτές και, κατά συνέπεια, ο άνθρωπος δεν μπορεί να προβεί σε ανάλογες τεχνολογικές προσαρμογές. Επομένως, το αναφορικό περιβάλλον εξελικτικής προσαρμογής του ανοσιακού συστήματος δεν μπορεί να είναι άλλο από αυτό της Παλαιολιθικής Περιόδου.

ενός μορίου που έχει προσδώσει στο ανοσιακό σύστημα μια νέα ικανότητα (εξάρτηση από εκμετάλλευση, *exploitative dependence*).

Εκτός από την εξελικτική διάρκεια της συμβίωσης και τον τρόπο ανάπτυξης της εξάρτησης, οι σχετικοί με την υπόθεση της υγιεινής μικροοργανισμοί αναμένεται ότι θα έπρεπε να μεταδίδονταν έτσι ώστε να δημιουργούνται καταστάσεις φορίας, που διευκολύνουν τη μετάδοση. Μια οδός μετάδοσης, που φαίνεται ότι μπορεί να ήταν εξαιρετικά διαδεδομένη κατά την Παλαιολιθική Περίοδο και η οποία διατηρήθηκε ή και επεκτάθηκε από τις συνθήκες της Νεολιθικής Περιόδου, είναι η οδός στόματος-κοπράνων.

Οι μικροοργανισμοί που πληρούν όλες τις παραπάνω προϋποθέσεις και προτείνονται, κατά συνέπεια, ως εμπλεκόμενοι στην υπόθεση της υγιεινής, είναι τα περιβαλλοντικά σαπρόφυτα (μυκοβακτηρίδια), η εντερική χλωρίδα (*gut microbiota*), οι έλμινθες, ο ιός της ηπατίτιδας Α, το *Helicobacter pylori*, η *Salmonella*, το *Toxoplasma gondii*, οι γαλακτοβάκิลλοι, αλλά και οι LPS. Η μακρά εξελικτική συμβίωση με αυτούς τους μικροοργανισμούς είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη ρυθμιστικών μηχανισμών που διασφάλιζαν τη φυσιολογική λειτουργία του ανοσιακού συστήματος. Η απότομη εξαφάνισή τους από το περιβάλλον, λόγω της μεγάλης αλλαγής των υγειονομικών συνθηκών που συνόδευσε την αλλαγή του τρόπου ζωής του ανθρώπου μετά το τέλος της Προβιομηχανικής Περιόδου, κατήργησε την εγκατεστημένη λειτουργική ισορροπία του ανοσιακού συστήματος, προκαλώντας διαταραχή της ανοσορρύθμισης και, συνεπώς, την ανάπτυξη ανοσοπαθολογίας.

Η αναγνώριση δομών που δεν συνιστούν κίνδυνο για τον οργανισμό, όπως "οι παλιοί φίλοι", επάγει τη διαφοροποίηση των δενδριτικών κυττάρων (*dendritic cells*, DCs) προς *ρυθμιστικά* ή *ανεκτικογόνα* DCs (DC_{reg}). Τα DC_{reg} αντί να επάγουν τη δραστική διαφοροποίηση των Τ-κυττάρων, μεσολαβούν στην κινητοποίηση μηχανισμών που περιορίζουν την ανάπτυξη φλεγμονωδών αντιδράσεων. Κατ' αρχήν, επάγουν τη διαφοροποίηση των παρθένων Τ-κυττάρων προς αντιγονοειδικά Tregs, προϋπόθεση της ενεργοποίησης των οποίων είναι η TcR-μεσολαβούμενη παρουσίαση των αντίστοιχων αντιγόνων. Έτσι, η συνεχής παρουσία στην εντερική χλωρίδα και στις τροφές, αντιγόνων που προκάλεσαν την κατ' αρχήν δημιουργία των Tregs, καθώς και η σταθερή παραμονή των παρασίτων στον οργανισμό, αποτελούν συνθήκη αδιάλειπτης ενεργοποίησής τους και έκφρασης των κατασταλτικών τους λειτουργιών. Σε αντίθεση με την ενεργοποίησή τους, η κατασταλτική δράση των Tregs δεν είναι αντιγονοειδική. Τα Tregs,

δηλαδή, δεν καταστέλλουν τις δραστικές απαντήσεις που στρέφονται μόνο έναντι των αντιγόνων που προκάλεσαν τη δημιουργία τους, αλλά και τις απαντήσεις έναντι άλλων αντιγόνων. Αυτή η παράπλευρη ρύθμιση (*bystander suppression*) μεσολαβείται, τόσο από τις παραγόμενες από τα Tregs κατασταλτικές κυτταροκίνες (IL-10, TGF-β), αλλά και, κυρίως σε ιστικό επίπεδο, από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (*antigen-presenting cells*, APCs) που αποκτούν ρυθμιστικό χαρακτήρα. Έχει δειχθεί ότι τα αντιγονοειδικά ενεργοποιημένα Tregs, μετά από την παρουσίαση του αλλεργιογόνου από τα APCs, επιδρούν πάνω σ' αυτά επάγοντας τη διαφοροποίησή τους προς ρυθμιστικά APCs. Εκτός από τα DCs, προς ρυθμιστικά APCs μπορούν να διαφοροποιούνται και τα μακροφάγα. Πρόκειται για τα καλούμενα *εναλλακτικά διαφοροποιημένα μακροφάγα*, που επιπλέον μεσολαβούν και σε διεργασίες επούλωσης.

Ο αυξημένος αριθμός DC_{reg} διευκολύνει την πρόσληψη από αυτά και την επεξεργασία ιδίων αντιγόνων, αντιγόνων του περιεχομένου του εντέρου και αλλεργιογόνων. Έτσι, επάγεται μεγάλος αριθμός Tregs με ανάλογη ειδικότητα που, αντιστοίχως, καταστέλλουν την αυτοανοσία, τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και τις αλλεργίες. Ισχυρή επιβεβαίωση του φαινομένου παρέχει ένα πρόσφατο πείραμα της ίδιας της φύσης. Αργεντινοί ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση παρακολούθηθηκαν για 5 περίπου χρόνια. Όσοι από αυτούς εμφάνισαν παρασιτώσεις, είχαν σημαντικά λιγότερες εξάρσεις της βασικής τους νόσου και, παράλληλα, ανέπτυξαν Tregs ειδικά έναντι της βασικής πρωτεΐνης της μυελίνης.

Κρίσιμη για την εγκατάσταση των παραπάνω ανοσορρυθμιστικών μηχανισμών είναι η νεογνική περίοδος της ζωής, οπότε το στείρο εμβρυϊκό έντερο αποικίζεται για πρώτη φορά από την εντερική χλωρίδα. Στα παιδιά των αναπτυγμένων χωρών, η μείωση του μεγέθους και της ποικιλότητας αυτής της εξελικτικά διατηρημένης χλωρίδας έχει ως αποτέλεσμα να παρακωλύεται η προσαρμοστικά διαμορφωμένη ανάπτυξη των ανοσορρυθμιστικών δικτύων και να εμφανίζονται, άμεσα ή αργότερα, κατά την ενήλικη ζωή, οι συνέπειες της μη ελεγχόμενης χρόνιας φλεγμονής.

Μια πτυχή της υπόθεσης της υγιεινής, για την οποία υπάρχουν αντικρουόμενες προτάσεις, είναι το ζήτημα της εξελικτικής μεταβολής του αντιγονικού φορτίου. Μια ενδιαφέρουσα άποψη που φέρεται ως *υπόθεση της παρεκκλίνουσας αντιγονικής έκθεσης* (*skewed antigen exposure hypothesis*), έχει διατυπωθεί πρόσφατα (2008) από τους Tse Wen Chang και Ariel Y. Pan. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, μέρος της μεταβολής του περιβάλλοντος εξελικτικής προ-

σαρμογής του ανθρώπου αποτελεί και η μείωση της ποικιλότητας του αντιγονικού περιβάλλοντος, χαρακτηριστικό της οποίας είναι η έκθεση σε μεγάλες ποσότητες αλλά περιορισμένου αριθμού αντιγόνων. Ως έμμεση ένδειξη της επίδρασης του περιβάλλοντος στην ανάπτυξη του αλλεργικού φαινότυπου θεωρείται, από τους υποστηρικτές αυτής της υπόθεσης, η σχετική επίπτωση των αλλεργιών στα διάφορα είδη. Συγκεκριμένα, οι χιμπατζήδες, τα γενετικά πλησιέστερα προς τον άνθρωπο ζώα, δεν παρουσιάζουν αλλεργίες, ενώ, αντίθετα, ποσοστό ~20% από τους κατοικίδιους σκύλους και γάτες εκδηλώνουν αλλεργικά συμπτώματα. Λαβαίνοντας υπόψη ότι οι χιμπατζήδες διαχωρίστηκαν από τα ανθρωποειδή πριν από 4,1 εκατομμύρια χρόνια (Μγα), ενώ η φυλογενετική απόσταση των *Carnivora* από τον άνθρωπο υπολογίζεται σε 95 Μγα, θεωρείται ότι οι αλλεργίες του σκύλου και της γάτας, δεν είναι αποτέλεσμα της γενετικής τους ομοιότητας με τον άνθρωπο, αλλά του γεγονότος ότι μοιράζονται το ίδιο περιβάλλον διαβίωσης εδώ και ~10.000 χρόνια.

Στηριζόμενοι στις παραπάνω ενδείξεις πολλοί χρησιμοποιούν την υπόθεση της υγιεινής ως ευρύτερο ερμηνευτικό πλαίσιο, στο οποίο υπάγουν, πέραν των αλλεργικών και αυτοάνοσων νοσημάτων, όλα τα νοσήματα (από την κατάθλιψη μέχρι τον καρκίνο και από το μεταβολικό σύνδρομο μέχρι τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου), στην παθογένεια των οποίων εμπλέκεται, περισσότερο ή λιγότερο, η ήπια, μακροχρόνια και μη ελεγχόμενη φλεγμονή, για την ακριβέστερη περιγραφή της οποίας έχει προταθεί ο όρος *παραφλεγμονή* ή *μεταφλεγμονή*. Το ερώτημα που τίθεται σ' αυτή την περίπτωση είναι κατά πόσο η αλλαγή του μικροβιακού περιβάλλοντος εξελικτικής προσαρμογής του ανθρώπου και η συνακόλουθη διαταραχή της ανοσορρύθμισης είναι ικανές να ερμηνεύσουν την παθογένεια των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων ή αν η παραφλεγμονή ευστώνεται και από άλλα χαρακτηριστικά της σύγχρονης ζωής (stress, έλλειψη βιταμίνης D, δίαιτα κ.ά.), όπως είναι και το πιθανότερο.

Το ανοσολογικό ερμηνευτικό πλαίσιο της υπόθεσης της υγιεινής που περιγράφηκε παραπάνω, ενισχύεται καθημερινά από τις συρρέουσες ερευνητικές ενδείξεις. Ισχυρή, εντούτοις, υποστήριξη της εγκυρότητας της παρέχεται, τα τελευταία χρόνια, από μελέτες Μοριακής Εξελικτικής Βιολογίας και Πληθυσμιακής Γενετικής. Συνοπτικά, από συγκριτικές γενωμικές μελέτες προκύπτει ότι, τόσο σε επίπεδο κωδικοποίησης, όσο και σε επίπεδο γονιδιακής ρύθμισης, τα ανοσογονίδια, σε σύγκριση με τα γονίδια που εμπλέκονται σε άλλες βιολογικές διεργασίες, υπόκεινται γενικώς σε λιγότερους εξελικτικούς περιορισμούς και αποτελούν, σε

πολύ μεγαλύτερη έκταση στόχο διαδικασιών θετικής επιλογής. Οι παρατηρήσεις αυτές αφενός επιβεβαιώνουν τη δυναμική φύση του ανοσιακού συστήματος και την ικανότητά του να προσαρμόζεται σταθερά στην ταχέως μεταβαλλόμενη και εξαιρετικά ποικιλόμορφη μικροβιακή πανίδα, και αφετέρου είναι ενδεικτικές της γενικότερης τάσης της εξέλιξης να ευοδώνει την ανανέωση ως απάντηση προς τις απειλές που αναφύονται από τη συμβίωση των οργανισμών.

Επιλεγμένη βιβλιογραφία

- Bach JF.* The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002, 347: 911-20.
- Barreiro LB, Quintana-Murci L.* From evolutionary genetics to human immunology: how selection shapes host defence genes. *Nat Rev Genet* 2010; 11: 17-30.
- Chang TW, Pan AY.* Cumulative environmental changes, skewed antigen exposure, and the increase of allergy. *Adv Immunol* 2008, 98: 39-83.
- Dunne DW, Cooke A.* A worm's eye view of the immune system: consequences for evolution of human autoimmune disease. *Nat Rev Immunol* 2005, 5: 420-6.
- Ehlers S, Kaufmann SHE (special eds).* 99th Dahlem Conference on Infection, Inflammation and Chronic Inflammatory Disorders. Special Issue of the *Clinical and Experimental Immunology* 2010; 160(1).
- Fallon PG, Mangan NE.* Suppression of TH2-type allergic reactions by helminth infection. *Nat Rev Immunol* 2007, 7: 220-30.
- Jackson JA, Friberg IM, Little S, Bradley JE.* Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: immunity against helminths and immunological phenomena in modern human populations: coevolutionary legacies? *Immunology* 2009, 126: 18-27.
- Maizels RM.* Exploring the immunology of parasitism – from surface antigens to the hygiene hypothesis. *Parasitology* 2009, 136: 1549-64.
- Medzhitov R.* Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008; 454: 428-35.
- Romagnani S.* The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology* 2004, 112: 352-63.
- Rook GA.* Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: the broader implications of the hygiene hypothesis. *Immunology* 2009, 126: 3-11.
- Rook GAW, Adams V, Hunt J, et al.* Mycobacteria and other environmental organisms as immunomodulators for immunoregulatory disorders. *Springer Semin Immunol* 2004, 25: 237-55.
- Sironi M, Clerici M.* The hygiene hypothesis: an evolutionary perspective. *Microbes Infect* 2010, 12: 421-7.
- Wills-Karp M, Santeliz J, Karp CL.* The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nat Rev Immunol* 2001; 1: 72-5.
- Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, van Ree R.* Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002, 296: 490-4.

Stress and the immune and inflammatory reaction vs. the wakefulness and sleep systems

G.P. Chrousos

ανοσία 2011; 7, 2: 190

Sleep is essential for life in mammals and, us humans, spend approximately one third of our lives sleeping. Sleep and wakefulness are linked to the circadian clock and its *zeitgebers* and function diurnally in succession and mutual opposition of each other. Like other vital systems of the organism, the systems that subserve sleep and wakefulness are both located in the central nervous system (CNS), particularly the hypothalamus and the brainstem. Wakefulness is attained by the Arousal System, ie the Locus Caeruleus (LC) and the reticular formation, which together with the autonomic system and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, are also components of the Stress System, that is activated when any stressor exceeds a certain threshold. The need of the organism for sleep is expressed as somnolence (sleepiness, sleep propensity), while the need for tissue rest and recovery from exertion is expressed as fatigue. Somnolence and fatigue are frequently confused with each other, however, they are different feelings subserved by different neural pathways and substrates. Cytokines and adipokines, such as TNF- α and Interleukin (IL)-6, are both somnogenic and fatigogenic, while Stress System mediators, including the key neurotransmitter of the LC and sympathetic system norepinephrine, as well as corticotropin-releasing hormone (CRH) and cortisol, are stimulating wakefulness and arousal. Thus, states associated with hyper-cytokemia, such as infections, inflammatory disorders and central obesity, are frequently associated with excessive daytime sleepiness

(EDS) and fatigue, while states associated with Stress System activation, such as situational apprehension, anxiety disorders and melancholic depression, are frequently associated with sleep disturbances, including insomnia, early morning awakening, frequent awakenings, etc. We have shown that lack of sleep in normal individuals is associated with elevated circulating somnogenic cytokines, such as IL-6, while stress is associated with elevated CRH, catecholamines and cortisol, all of which promote wakefulness and disturb sleep. We have also shown that patients with central obesity and insulin resistance, or even lean patients with polycystic ovaries and insulin resistance, suffer from sleep apnea, have increased circulating cytokines/adipokines, and suffer from EDS and fatigue. Thus, sleep apnea and EDS and fatigue appear to be components of the Dysmetabolic Syndrome. In contrast, we have shown that patients with idiopathic insomnia have Stress System hyperactivity with elevated CRH, catecholamine and cortisol production throughout the 24h, with the highest difference from normal controls observed in the evening hours. Interestingly, in the same patients, the plasma levels of inflammatory cytokines are also elevated, especially in the evening. In these patients we have the seemingly paradoxical combination of insomnia with fatigue, apparently because both arousal and somnogenic/fatigogenic mediators are elevated. We conclude that sleep disorders share biological markers with metabolic, inflammatory and stress states.

Άσκηση και ανοσιακό σύστημα

Γ. Κουτεντάκης

ανοσία 2011; 7, 2: 191

Η ύπαρξη του εγκεφάλου σε όλα σχεδόν τα έμβια όντα είναι άμεσα συνδεδεμένη με την κίνηση και την προσπάθεια επικοινωνίας και αντίδρασης με το περιβάλλον για λόγους επιβίωσης. Είναι συνεπώς λογικό να υποθέσουμε ότι ο σκελετικός μυς, το κύριο όργανο για την εκτέλεση σωματικών κινήσεων, έπαιξε καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη του ανθρώπινου είδους. Είναι επίσης λογικό να δεχθούμε ότι το μυϊκό και ανοσιακό σύστημα έπρεπε να «συνεργαστούν» και να «αλληλοϋποστηρίχτούν» κατά την διάρκεια της εξελικτικής πορείας του είδους. Πράγματι, από την εποχή του Ιπποκράτη ακόμα είχε διαπιστωθεί η σχέση μεταξύ σωματικής δραστηριότητας και υγείας ενώ σήμερα είναι ευρέως αποδεκτό ότι η επαρκής σωματική δραστηριότητα μειώνει σημαντικά τις πιθανότητες θανάτου από ασθένειες όπως καρκίνος και καρδιοπάθεια, αυξάνοντας έτσι το ηλικιακό προσδόκιμο των ασκούμενων. Αυτό οφείλετε κυρίως στην δυνατότητα του εν λειτουργία μυός να ασκεί αντιφλεγμονώδη προστασία δια μέσου, κυρίως, της παραγωγής IL-6. Η εν λόγω κυτοκίνη μπορεί να παρουσιάσει μία πρόσκαιρη αύξηση μέχρι και 100 φορές από τις τιμές σε ηρεμία κατά την διάρκεια άσκησης διάρκειας (που χαρακτηρίζεται από πτώση του μυϊκού γλυκογόνου). Αυτή η αλλαγή, στη συνέχεια, προκαλεί αύξηση των IL-10 και IL-1 receptor antagonist, καθώς και πτώση των επιπέδων TNFα με διαπιστωμένα αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα. Έχει βρεθεί ότι οι IL-6 και IL-8 επηρεάζονται κυρίως από έκκεντρες μυϊκές συσπάσεις, η προπόνηση δύναμης σχετίζεται με την παραγωγή της IL-15, ενώ η πτώση του TNF-α προκαλείται μόνο δια μέσου έντονης μυϊκής δραστη-

ριότητα. Η ανάγκη για σωματική δραστηριότητα είναι πιο έντονη στα παχύσαρκα άτομα δεδομένου ότι ο συνδυασμός παχυσαρκίας και υποκινητικότητας συνδέεται άμεσα με χρόνιες φλεγμονές οι οποίες και αποτελούν το υπόβαθρο πολλών σοβαρών ασθενειών. Το γεγονός ότι η σωματική (μυϊκή) δραστηριότητα προστατεύει την υγεία του ανθρώπου συνάγεται και από την εμπειρία της πανδημίας γρίπης του 1918, όπου άτομα που είχαν εκτεθεί συστηματικά σε αθλητικές δραστηριότητες είχαν σχετικά μικρότερα ποσοστά θανάτων, σε σχέση με άτομα που δεν είχαν ανάλογες εμπειρίες. Θα πρέπει όμως να υπογραμμιστεί ότι η υπερβολική σωματική δραστηριότητα συνδέεται με περιστατικά «υπερπροπόνησης» ή «καψίματος» αθλητών που δραστηριοποιούνται σε αγώνισμα ανταχής σε σχέση με τους συναδέλφους τους που αγωνίζονται σε σπορ μικρής διάρκειας (>2 λεπτών). Τέλος, αξίζει σημειωθεί ότι η ικανότητα ανοσιακών αλλά και δομικών προσαρμογών των μυών στην άσκηση δεν αλλάζει με την πάροδο του χρόνου.

Βιβλιογραφία

- Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 607-12.
- Nieman DC, Pedersen BK. Exercise and Immune Function: Recent Developments. *Sports Med* 1999; 27 (2): 73-80.
- Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1154-62.
- Sharp NCC, Koutedakis Y. Sport and the overtraining syndrome: immunological aspects. *Brit. Med. Bul* 1992; 48(3): 518-33.

Άσκηση, οξειδωτικό στρες και ανοσιακό σύστημα

Θ. Τζιαμούρτας

ανοσία 2011; 7, 2: 192 – 194

Υπάρχουν πολλές εργασίες στη βιβλιογραφία που αναδεικνύουν το πόσο σημαντική είναι η άσκηση για την υγεία. Οι θετικές επιδράσεις της άσκησης σχετίζονται με τη βελτίωση της καρδιαγγειακής υγείας, τη βελτίωση της ευαισθησίας της ινσουλίνης, τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, τη μείωση του σωματικού βάρους και γενικότερα την προαγωγή της ποιότητας ζωής.

Η συστηματική άσκηση φαίνεται ότι βελτιώνει τη λειτουργία του ανοσιακού συστήματος με αποτέλεσμα η πιθανότητα εμφάνισης λοιμώξεων, κυρίως της ανώτερης αναπνευστικής οδού, να παρουσιάζονται μειωμένη. Αυτό αποτυπώνεται στη βιβλιογραφία με την καμπύλη J, η οποία αναφέρει ότι τα άτομα τα οποία γυμνάζονται συστηματικά εμφανίζουν λιγότερες λοιμώξεις σε σχέση με τα άτομα τα οποία δεν ασκούνται καθόλου. Υπάρχουν αρκετά επιδημιολογικά δεδομένα τα οποία υποδεικνύουν ότι δρομείς και άτομα που κάνουν συχνά άσκηση αναφέρουν λιγότερα κρυολογήματα κατά 60% με 90% τοις εκατό σε σχέση με τα άτομα τα οποία δεν ασκούνται¹. Επίσης τα αποτελέσματα μιας επιδημιολογικής εργασίας, που διήρκησε ένα χρόνο, αναφέρουν ότι από τα 547 άτομα που πήραν μέρος σε αυτή, εκείνα που έκαναν συστηματικά μέτρια έως έντονη άσκηση παρουσίαζαν 23% μείωση στην πιθανότητα για λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος σε σχέση με τα άτομα που δεν έκαναν συστηματικά μέτρια έως έντονη άσκηση².

Η θετική επίδραση της υπομέγιστης άσκησης στην πρόληψη εμφάνισης λοιμώξεων της ανώτερης

αναπνευστικής οδού μπορεί να εξαλειφθεί στις περιπτώσεις όπου ένας ασκούμενος κάνει έντονη και παρατεταμένη οξεία άσκηση³ ή μετά από μια περίοδο σκληρής και έντονης προπόνησης. Η λειτουργία του ανοσιακού συστήματος αλλάζει δραματικά μετά από μια έντονη και μακράς διάρκειας προπονητική συνεδρία. Αυτή η χρονική περίοδος της αλλαγής υπολογίζεται χρονικά μεταξύ τριών και 72 ωρών, αναφέρεται σαν «ανοικτό παράθυρο», και ιοί και βακτήρια μπορεί να εισβάλουν στον οργανισμό προκαλώντας την εμφάνιση κάποιας ασθένειας. Θα πρέπει να τονιστεί ωστόσο ότι υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που μπορεί να συνεισφέρουν στην πρόκληση της εμφάνισης της ασθένειας, συμπεριλαμβανομένων της κακής διατροφής, της έλλειψης άγχους, της απουσίας γρήγορων μεταβολών στο σωματικό βάρος και της έλλειψης ύπνου.

Σύμφωνα με την καμπύλη J εάν η άσκηση είναι ακραίας μορφής, τόσο οξεία όσο και συστηματική, η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων είναι μεγαλύτερη. Πολλές είναι οι αλλαγές που επέρχονται στο ανοσιακό σύστημα, όπως για παράδειγμα τα αυξημένα επίπεδα ουδετερόφιλων και τα χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων, που προέρχονται από την αύξηση των επιπέδων των ορμονών του στρες. Ένας άλλος παράγοντας που μεταβάλλεται με την άσκηση, οξεία ή χρόνια συστηματική, είναι και το οξειδωτικό στρες.

Οξειδωτικό στρες είναι γενικός όρος ο οποίος αναφέρεται στην ανισορροπία μεταξύ της δημιουργίας δραστικών ειδών οξυγόνου και αζώτου και της απομάκρυνσης αυτών διαμέσου του αντιοξειδωτικού

συστήματος. Τα δραστικά είδη οξυγόνου και αζώτου είναι γνωστά και ως ελεύθερες ρίζες. Ελεύθερες ρίζες είναι ουσίες οι οποίες έχουν ένα αζευγάρωτο ηλεκτρόνιο στην εξωτερική τους στιβάδα. Τα αζευγάρωτα ηλεκτρόνια είναι πολύ ασταθή και αντιδρούν πολύ εύκολα με άλλα άτομα ή μόρια και γίνονται πολύ επικίνδυνα για ουσίες του σώματος, όπως τα λιπίδια, οι πρωτεΐνες, οι υδατάνθρακες και το DNA. Τα πιο γνωστά δραστικά είδη οξυγόνου και αζώτου είναι το ανιόν υπεροξειδίου, το υπεροξειδίο υδρογόνου, οι ρίζες υδροξυλίου και οι ρίζα του οξειδίου του αζώτου. Τα δραστικά είδη οξυγόνου και αζώτου απομονώνονται από ουσίες που ονομάζονται αντιοξειδωτικά. Το αντιοξειδωτικό σύστημα διαχωρίζεται σε ενζυμικό και μη-ενζυμικό. Στο ενζυμικό σύστημα συμπεριλαμβάνονται ένζυμα όπως για παράδειγμα η καταλάση, η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, και η δισμουτάση του υπεροξειδίου ενώ στο μη-ενζυμικό σύστημα περιλαμβάνονται ουσίες όπως οι βιταμίνες (π.χ. βιταμίνη C και E), οι πρωτεΐνες (φεριτίνη, χαλκοπλασμίνη, τρανσφερίνη κλπ), τα πεπτιδία (π.χ. γλουταθειόνη), το ουρικό οξύ κλπ.

Η άσκηση αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα εμφάνισης οξειδωτικού στρες ενώ φαίνεται να υπάρχει μια διαφορετική χρονικά απόκριση των δεικτών του οξειδωτικού στρες μετά από αερόβια ή ανασερόβια άσκηση που προκαλεί μυϊκή βλάβη. Έχει βρεθεί ότι η αερόβια άσκηση αυξάνει δείκτες λιπιδικής υπεροξειδωσίας (π.χ. ουσίες που αντιδρούν με το θειοβαρβιτουρικό οξύ, TBARS), δείκτες πρωτεϊνικής καρβονυλίωσης και διάφορες αντιοξειδωτικές ουσίες από λίγα λεπτά μέχρι λίγες ώρες μετά το τέλος της άσκησης, με την κορύφωση των μεταβολών να επιτυγχάνεται σε εντελώς διαφορετικές χρονικές στιγμές⁴. Ωστόσο, θα πρέπει να τονιστεί πως οι μεταβολές στους ανωτέρω δείκτες επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα μετά την παρέλευση το ανώτερο οχτώ ωρών μετά το τέλος της άσκησης. Ωστόσο, η απόκριση του οξειδωτικού στρες είναι εντελώς διαφορετική μετά από ασυνήθιστη άσκηση με έκκεντρες κυρίως συστολές η οποί προκαλεί μυϊκή βλάβη. Οι περισσότερες σχετικές έρευνες αναφέρουν αλλαγές σε τουλάχιστον ένα δείκτη οξειδωτικού στρες και στην παραγωγή ελευθέρων ριζών μετά τις πρώτες 24 ώρες από το τέλος της άσκησης^{5,6}. Η διεύθυνση φαγοκυττάρων στο σκελετικό μυ μπορεί να είναι ένας λόγος για την αύξηση των δραστικών ειδών οξυγόνου και αζώτου αμέσως μετά αλλά και ώρες μετά τη μυϊκή καταστροφή που προκλήθηκε από την άσκηση. Η έκκεντρη άσκηση μπορεί να προκαλέσει διεύθυνση λευκοκυττάρων και πρόκληση σημαντικής οξειδωτικής

καταστροφής αφού τα ουδετερόφιλα που ενεργοποιούνται προκαλούν την παραγωγή αρκετών οξειδωτικών μέσων όπως το $O_2^{\cdot-}$, το H_2O_2 και το HOCl— με σκοπό να απομακρύνουν τον κατεστραμμένο μυϊκό ιστό και να γίνει η επιδιόρθωση στην κατεστραμμένη περιοχή του μυός⁷. Αυτά τα δραστικά στοιχεία εάν μείνουν ανεξέλεγκτα και δράσουν μπορούν να καταστρέψουν και υγιή μυϊκό ιστό. Η διεύθυνση δραστικών στοιχείων για αντιμετώπιση της φλεγμονής φαίνεται να διαρκεί για 3 μέρες μετά από έκκεντρη άσκηση σε μελέτη που έγινε σε επίμυες⁸. Επομένως, ένα σημαντικό μέρος της αύξησης του οξειδωτικού στρες έπειτα από έκκεντρη άσκηση μπορεί να οφείλεται στα ουδετερόφιλα που ενεργοποιούνται στο σημείο της φλεγμονής.

Υπάρχουν αρκετές αναφορές στη βιβλιογραφία που υποδεικνύουν ότι το οξειδωτικό στρες μειώνεται με τη συστηματική προπόνηση^{9,10}. Ωστόσο, εάν η προπονητική διαδικασία δεν εφαρμόζεται σωστά και υπάρξει υπερβολή στην προπόνηση τότε μπορεί να διαταραχτεί η οξειδοαναγωγική ισορροπία με αποτέλεσμα να εμφανίζονται συμπτώματα μείωσης της απόδοσης και μεγαλύτερης επιρρέπειας προς λοιμώξεις και τραυματισμούς. Αυτά τα φαινόμενα φαίνεται να συνδέονται και με μεταβολές στα επίπεδα του οξειδωτικού στρες. Αθλητές που αύξησαν υπερβολικά τον προπονητικό όγκο στην προπόνηση τους παρουσίασαν μείωση στην απόδοση η οποία συνοδεύτηκε από αυξημένη παρουσία οξειδωτικού στρες¹¹. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η συμπληρωματική λήψη αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων δεν επηρεάζει τα δραστικότητα του ανοσιακού συστήματος σε τέτοιο βαθμό που να μειώνεται η συχνότητα λοιμώξεων¹², με μοναδική εξαίρεση τη θετική επίδραση που μπορεί να έχει η συμπληρωματική λήψη υδατανθράκων^{13,14}. Συμπληρωματική λήψη αντιοξειδωτικών βιταμινών (βιταμίνη C και E) φαίνεται να μην επηρεάζει την οξειδοαναγωγική κατάσταση επίσης⁹.

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι η συστηματική άσκηση μπορεί να επηρεάσει θετικά τη λειτουργία του ανοσιακού συστήματος. Από τη στιγμή όμως που η άσκηση γίνει παρατεταμένη και έντονη και ο προπονητικός σχεδιασμός δεν είναι ο κατάλληλος μπορεί να παρουσιαστούν διαταραχές στη λειτουργία του ανοσιακού συστήματος με αποτέλεσμα την εμφάνιση χρόνιων φλεγμονών λοιμώξεων, κυρίως του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Το οξειδωτικό στρες μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της άσκησης και φαίνεται να συνδέεται με την απόκριση του ανοσιακού συστήματος, κυρίως στην επίπτωση που θα εμφανιστεί μυϊκή βλάβη.

Βιβλιογραφία

1. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR, et al. Immune function in female elite rowers and nonathletes. *Br J Sports Med* 2000; 34: 181-8.
2. Matthews CE, Ockene IS, Freedson PS. Physical activity and risk of upper-respiratory tract infection. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: S292.
3. Nieman DC. Exercise effects on systemic immunity. *Immunol Cell Biol* 2000; 78: 496-501.
4. Michailidis Y, Jamurtas AZ, Nikolaidis MG, et al. Sampling time is crucial for aerobic exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 1107-13.
5. Paschalis V, Nikolaidis MG, Fatouros IG, et al. Uniform and prolonged changes in blood oxidative stress after muscle-damaging exercise. *In Vivo* 2007; 21(5): 877-83.
6. Nikolaidis MG, Jamurtas AZ, Paschalis V. The effect of muscle-damaging exercise on blood and skeletal muscle oxidative stress: magnitude and time-course considerations. *Sports Medicine* 2008; 38(7): 579-606.
7. Close GL, Ashton T, McArdle A, et al. The emerging role of free radicals in delayed onset muscle soreness and contraction-induced muscle injury. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2005; 142: 257-66.
8. Close GL, Ashton T, Cable T, et al. Eccentric exercise, isokinetic muscle torque and delayed onset muscle soreness: the role of reactive oxygen species. *Eur J Appl Physiol* 2004; 91: 615-21.
9. Theodorou AA, Nikolaidis MG, Paschalis V, et al. No effect of antioxidant supplementation on muscle performance and blood redox status adaptations to eccentric training. *American Journal of Clinical Nutrition* 2011; 93: 1373-83.
10. Finaud J, Scislowski V, Lac G, et al. Antioxidant status and oxidative stress in professional rugby players: evolution throughout a season. *Int J Sports Med* 2006; 27(2): 87-93.
11. Margonis K, Fatouros IG, Jamurtas AZ. Oxidative stress biomarkers responses to physical overtraining: implications for diagnosis. *Free Radical Biol Med* 2007; 43: 901-10.
12. Nieman DC, Pedersen BK. *Nutrition and Exercise Immunology*. Boca Raton, FL: CRC Press, 2000.
13. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR, et al. Influence of mode and carbohydrate on the cytokine response to heavy exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 671-8.
14. Gleeson M, Blannin AK, Walsh NP, et al. Effect of low- and high-carbohydrate diets on the plasma glutamine and circulating leukocyte responses to exercise. *Int J Sport Nutr* 1998; 8: 49-59.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Το περιοδικό «Ανοσία» εκδίδεται από την Ελληνική Εταιρεία Ανοσολογίας και αποτελεί το μέσο προώθησης της ανοσολογίας στους χώρους διεξαγωγής ιατρικής έρευνας και κλινικής πράξης. Στο περιοδικό δημοσιεύονται άρθρα σύνταξης, ανασκοπικά άρθρα, ερευνητικές και άλλες πρωτότυπες εργασίες, ενδιαφέρουσες περιπτώσεις και γράμματα από και προς τη σύνταξη.

Υποβολή άρθρων: Τα άρθρα αποστέλλονται στον εκδότη στη διεύθυνση:

Π. Μπούρα

**Για το περιοδικό ΑΝΟΣΙΑ
Τμήμα Κλινικής Ανοσολογίας
Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
Κωνσταντινουπόλεως 49,
546 42 Ιπποκράτειο Γ.Ν.Π.Θ.
Θεσσαλονίκη**

Για κάθε τύπο άρθρου ισχύουν ιδιαίτερες οδηγίες:

1. Άρθρα σύνταξης: Συνοπτικά άρθρα που δεν υπερβαίνουν τις 2 σελίδες. Η έκτασή τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 500 λέξεις.
2. Άρθρα ανασκοπικά: Πρόκειται για σύνθετη παρουσίαση ενός θέματος που περιλαμβάνει την εξέλιξη του μέχρι σήμερα αλλά κυρίως τις νεότερες απόψεις και προοπτικές. Το μέγεθος του άρθρου δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 4.000 λέξεις.
3. Ερευνητικές, πρωτότυπες εργασίες: Έχουν κλινικό ή εργαστηριακό χαρακτήρα ή αποτελούν προϊόν βασικής έρευνας, ενώ η δομή τους πρέπει να περιλαμβάνει περίληψη, περιγραφή υλικού και μεθοδολογίας, αποτελέσματα και συζήτηση. Δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 3.500-4.000 λέξεις.
4. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: Παρουσίαση περιστατικών σπάνιων είτε ως προς την κλινικοεργαστηριακή τους πορεία είτε ως προς τη θεραπευτική τους αντιμετώπιση και εξέλιξη. Τα άρθρα πρέπει να είναι 1.000-1.500 λέξεων.
5. Γράμματα προς τη σύνταξη: Περιλαμβάνουν ανακοινώσεις πρόδρομων αποτελεσμάτων, είτε σχόλια που αφορούν δημοσιευμένα στο περιοδικό άρθρα. Δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 500 λέξεις.

Σύνταξη χειρογράφων: Τα άρθρα που αποστέλλονται στο περιοδικό πρέπει να είναι γραμμένα στη νεοελληνική δημοτική. Υποβάλλονται σε σελίδες

τύπου A4, με διπλό διάστημα και περιθώρια, ενώ οι γραμματοσειρές που πρέπει να χρησιμοποιούνται είναι οι Times New Roman και Arial.

Αποτελούν ξεχωριστές ενότητες και πρέπει να υποβάλλονται σε ιδιαίτερη σελίδα:

A) Ο τίτλος της εργασίας με τα ονόματα των συγγραφέων, το ίδρυμα από το οποίο προέρχονται και τη διεύθυνση του συγγραφέα για αλληλογραφία.

B) Η περίληψη της εργασίας (με την ανάλογη δομή), η οποία δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 200 λέξεις, μαζί με 3-5 λέξεις-κλειδιά.

Γ) Το κείμενο της εργασίας. Στις ερευνητικές εργασίες ακολουθείται η σειρά: εισαγωγή, υλικό και μέθοδοι, αποτελέσματα και συζήτηση. Εάν πρόκειται για κλινική μελέτη, τότε πρέπει να αναφέρεται ότι πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη διακήρυξη του Ελσίνκι. Οι φαρμακευτικές ουσίες αναφέρονται με την κοινόχρηστη και όχι την εμπορική ονομασία τους.

Δ) Ο τίτλος της εργασίας με τα ονόματα των συγγραφέων, τα αντίστοιχα ιδρύματα απ' όπου προέρχονται, το κείμενο της περίληψης και τις λέξεις-κλειδιά στην Αγγλική.

Ε) Οι βιβλιογραφικές παραπομπές.

ΣΤ) Οι υπότιτλοι των εικόνων και οι επεξηγήσεις των σχημάτων και πινάκων. Κάθε υπότιτλος παρατίθεται σε ξεχωριστή σελίδα.

Ζ) Οι πίνακες, σχήματα και εικόνες που δυνατό να συνοδεύουν το κείμενο και πρέπει να παρατίθενται σε ξεχωριστές σελίδες. Οι εικόνες πρέπει να έχουν ανάλυση 300 dpi τουλάχιστον.

Για την περίπτωση εκτύπωσης έγχρωμων εικόνων, ο συγγραφέας θα ενημερώνεται από τη Συντακτική Επιτροπή για τη διαφορά κόστους, την οποία και θα αναλαμβάνει ο ίδιος να καλύψει.

Βιβλιογραφικές παραπομπές: Το περιοδικό «Ανοσία» ακολουθεί το σύστημα Vancouver σύμφωνα με το οποίο οι παραπομπές εμφανίζονται στο κείμενο με μορφή αριθμών. Εφόσον οι συγγραφείς είναι περισσότεροι από έξι, αναφέρονται οι 3 πρώτοι και ακολουθεί η σύντμηση: και συν. ή et al. Οι συντμήσεις των περιοδικών παρατίθενται σύμφωνα με το Abridged Index Medicus π.χ.

Μπούρα Π. Ανοσιακή απόκριση. Στο: Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Εσωτερική Παθολογία, Θεσσαλονίκη, University Studio Press, 2004: 49-53.

Boura P, Papadopoulos S, Tselios K, et al. Intracerebral hemorrhage in a patient with SLE and catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): report of a case. Clin Rheumatol 2005 Aug; 24(4): 420-4.

Όλα τα παραπάνω συγκροτούν το συνολικό κείμενο υποβολής και πρέπει αυτό να αποστέλλεται σε τρία αντίτυπα στον εκδότη του περιοδικού, μαζί με μια δισκέτα όπου θα περιέχεται η εργασία σε ηλεκτρονική μορφή.

Κάθε υποβολή πρέπει να συνοδεύεται από ενυπόγραφη επιστολή του πρώτου συγγραφέα όπου θα δηλώνεται ότι η εργασία δεν βρίσκεται σε διαδικασία κρίσης και δεν έχει δημοσιευθεί από οποιοδήποτε άλλο περιοδικό και ότι όλοι οι συγγραφείς συμφωνούν στην πιθανή δημοσίευσή της.

Εφόσον η εργασία είναι τυπικά ολοκληρωμένη σύμφωνα με τις παραπάνω οδηγίες προωθείται από την επιτροπή επιμέλειας σύνταξης σε 2 μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής. Οι κριτές κάνουν δεκτή ή απορρίπτουν την εργασία, ενώ διατυπώνουν τις παρατηρήσεις τους οι οποίες επιστρέφονται μαζί με την εργασία στους συγγραφείς. Στο στάδιο της τελικής φάσης της εκτύπωσης αποστέλλεται στους συγγραφείς το τελικό δοκίμιο το οποίο επιδέχεται πλέον μόνο ορθογραφικές διορθώσεις. Στο σημείο αυτό γίνεται και η παραγγελία των ανατύπων από τους συγγραφείς. Εργασίες που δημοσιεύονται στο περιοδικό «Ανοσία» αποτελούν πνευματική του ιδιοκτησία και η αναδημοσίευση μέρους ή ολόκληρου του κειμένου απαιτεί την έγγραφη συγκατάθεση του εκδότη.

ΑΙΤΗΜΑ ΠΡΟΣ ΤΗ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κατόπιν αλληλογραφίας της συναδέλφου κ. Χριστίνας Τσεκούρα, Βιοπαθολόγου, με την Εκδότη του ΑΝΟΣΙΑ, το περιοδικό προβαίνει στη δημοσιοποίηση του αιτήματός της να θεωρηθεί εξαιρεθέν το όνομά της από την εργασία με τίτλο «Ανοσοτροποποιητική επίδραση δίαιτας πλούσιας σε λιπαρά οξέα μακράς αλύσου – Παρουσίαση περιστατικού». Η περίληψη της εργασίας δημοσιεύθηκε στο τεύχος 2010; 6 (1): 68 του ΑΝΟΣΙΑ.