

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΜΠΟΥΡΑ  
Καθηγήτρια Παθολογίας -  
Κλινικής Ανοσολογίας



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ\*

*Το ανοσιακό σύστημα στην σημερινή του μορφή αποτελείτο προϊόν της αιώνιας πάλης μεταξύ των ταχέως εξελισσόμενων παθογόνων και ενός βραδύτερα αναπτυσσόμενου ανθρώπινου οργανισμού. Τα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος εγκαταστάθηκαν ως λειτουργικές μονάδες ανοσοεπιτήρησης, σε κάθε σύστημα του ανθρώπινου σώματος και ομαδοποιήθηκαν σε ευέλικτα, αλληλοεπιδρώντα κυτταρικά σύνολα με τεράστια ικανότητα αντίληψης του «έξω κόσμου» και των συνεχών μεταβολών του. Με πλαστικότητα και ιεραρχημένη συμπεριφορά, ως «ρέον» ανοσολογικός ιστός, με ελεύθερα κινούμενα ανοσοϊκανά κύτταρα σε συνεχή συνεργασία με τις σταθερές ανοσολογικές δομές, ασκεί ανοσορύθμιση.*

**Ανοσορύθμιση** ονομάζεται η κινητοποίηση των ανοσιακών μηχανισμών με σκοπό την εξουδετέρωση των παθογόνων και την επίτευξη ομοιόστασης. Μέσω της ανοσορύθμισης, προλαμβάνονται κυτταρικές μεταβολές (νεοπλασίες) και παρεμποδίζεται η εξέλιξη της ανοσιακής απόκρισης προς αυτοανοσία.

Η κινητοποίηση και αρμονική συνεργασία των στοιχείων του ανοσιακού συστήματος με σκοπό την αναχαίτιση του «ξένου» που εισβάλλει στον ανθρώπινο μικρόκοσμο, χαρακτηρίζεται γενικά ως υγιής **ανοσιακή απόκριση**. Υπό ορισμένες συνθήκες υπέρμετρης απόκρισης (π.χ. σήψη, αλλεργία) ή διαταραγμένης ρύθμισης (π.χ. αυτοανοσία), είναι δυνατόν να προκληθεί βλάβη στους ιστούς του οργανισμού που έχει ως σκοπό να προστατεύει το ανοσιακό σύστημα.

Η ανοσιακή απόκριση αποτελείται από δύο σκέλη, την **μη ειδική ή φυσική ανοσία** και την **ειδική ή επίκτητη ανοσία**. Ο παραπάνω διαχωρισμός είναι κυρίως περιγραφικός. Ουσιαστικά η ανοσιακή απόκριση είναι ενιαία, δεδομένου ότι για την επιτυχή έκβαση της ανοσορύθμισης απαιτείται επαρκής ενεργοποίηση, αρμονική συνεργασία και συνεχής αλληλεπίδραση και των δύο λειτουργικών σκελών της άμυνας, της φυσικής και της επίκτητης.

Ένας σπουδαίος ανοσολόγος της εποχής μας, ο Charles Janeway Jr, έθεσε στο επίκεντρο της ανοσιακής απόκρισης τη φυσική ανοσία και εισήγαγε το 1989 το μοντέλο της διάκρισης «του μη λοιμώδους-ίδιου» από «το λοιμώδες- μη ίδιο» (Infectious-Non Self Discrimination model, INSD model). Συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση των κυττάρων της φυσικής ανοσίας βασίζεται στην αναγνώριση από τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα μιας ομάδας

οντογενετικά διατηρημένων αντιγονικών δομών, που σχετίζονται με την επιβίωση και τη λοιμογόνο δράση των παθογόνων. Οι δομές αυτές (**PAMPs, pathogen-associated molecular patterns**) αποτελούν συστατικά μόνο των μικροοργανισμών και όχι του ξενιστή, συνεπώς η αναγνώρισή τους από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα σηματοδοτεί την παρουσία τους. Η αναγνώριση των PAMPs επιτυγχάνεται από **υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων δομών** (Pattern Recognition Receptors, PRRs). Οι PRRs ανήκουν σε διάφορες πρωτεϊνικές ομάδες, κωδικοποιούνται από εμβρυϊκά γονιδιακά στοιχεία και δεν εμφανίζουν κλωνική κατανομή, σε αντίθεση με την ειδική ανοσία που χρησιμοποιεί υποδοχείς με κλωνική κατανομή στα T και B λεμφοκύτταρα.

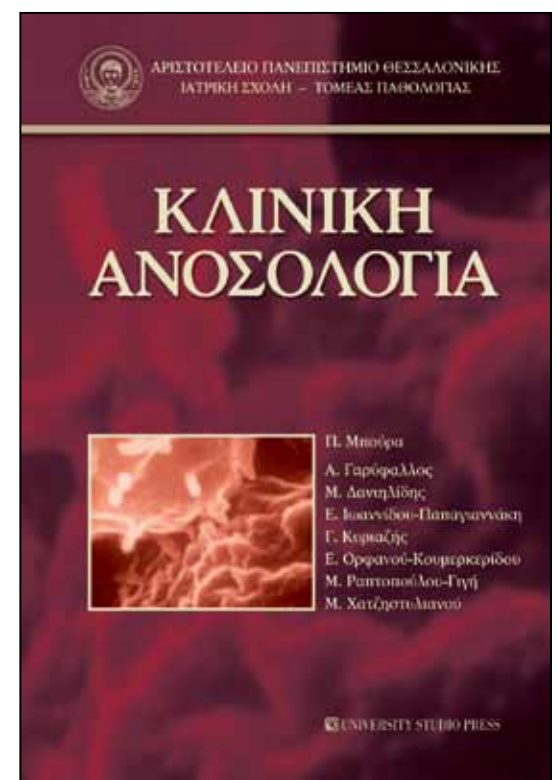
Έτσι, ενώ η διάκριση της φύσης του «αντιγόνου» επιτελείται πρώιμα και μη αντιγονο ειδικά από τους υποδοχείς της φυσικής ανοσίας, η αναγνώριση του από την ειδική ανοσία χαρακτηρίζεται από ποικιλομορφία, εξειδίκευση και διατήρηση **ανοσιακής μνήμης**. Με το όρο μνήμη εννοούμε την ικανότητα του ανοσιακού συστήματος να απαντάει ταχέως στην επόμενη συνάντηση με ένα συγκεκριμένο αντιγόνο στο οποίο είχε εκτεθεί στο παρελθόν. Η λειτουργία αυτή αποτελεί μέρος της ειδικής ανοσίας και χαρακτηρίζεται ως δευτερογενής ανοσιακή απόκριση, σε αντιδιαστολή με την απάντηση στο αρχικό ερέθισμα, η οποία ονομάζεται πρωτογενής ανοσιακή απόκριση.

Η Polly Matzinger, πρότεινε ένα πολύ δελεαστικό τρόπο κινητοποίησης της ανοσιακής απόκρισης, το **μοντέλο του κινδύνου** (Danger model). Η θεωρία του κινδύνου θέτει στο επίκεντρο της ανοσιακής απόκρισης την, με οποιοδήποτε τρόπο προκαλούμενη, ιστική βλάβη. Διατηρεί τις βασικές αρχές του μοντέλου του Janeway, αλλά διαφοροποιείται ως προς το σήμα

που ενεργοποιεί τους PRRs, πιστεύοντας ότι το ανοσιακό σύστημα κινητοποιείται περισσότερο με την ιστική βλάβη παρά με το «μη ίδιο ή ξένο». Σε αυτό το μοντέλο, το αντιγόνο παρουσιαστικό κύτταρο ενεργοποιείται από ενδογενή ιστικά σήματα συναγερμού κινδύνου (danger signal) παρά από την αναγνώριση του «ξένου».

Η **ειδική ανοσιακή απόκριση** διεκπεραιώνεται από τα λεμφοκύτταρα και περιλαμβάνει λειτουργικά τρεις διαδοχικές φάσεις, την φάση της **αναγνώρισης** του αντιγόνου, την φάση της **ενεργοποίησης**, κατά την οποία τα «παρθένα» (naive) λεμφοκύτταρα παρουσία αντιγόνου αρχικά πολλαπλασιάζονται και στη συνέχεια διαφοροποιούνται και προσανατολίζονται απέναντι στην αντιγονική πρόκληση, ώστε τέλος, στη **δραστική (εκτελεστική) φάση**, τα δραστικά (εκτελεστικά) λεμφοκύτταρα έχουν ως αποστολή την εξουδετέρωση του αντιγόνου. Όταν το αντιγόνο εξουδετερωθεί, τα δραστικά λεμφοκύτταρα αποθνήσκουν

\* Πρόλογος από το βιβλίο «Κλινική Ανοσολογία»



με προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση).

Η ειδική ανοσία διακρίνεται στην **χυμική** και στην **κυτταρική ανοσία**. Η χυμική ανοσία επιτελείται από ειδικά προς το αντιγόνο αντισώματα που παράγονται από διαφοροποιημένα Β-λεμφοκύτταρα, τα πλασματοκύτταρα. Τα Β-λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται προς πλασματοκύτταρα όταν ο Β κυτταρικός υποδοχέας (BCR) δεχθεί την αντιγονική πρόκληση. Στη συνέχεια πολλαπλασιάζετε ο ειδικός έναντι του αντιγόνου κλώνος πλασματοκυττάρων, με σκοπό την παραγωγή ικανής ποσότητας αντισωμάτων για την εξουδετέρωση ή την οψωνοποίηση του αντιγόνου. Η κυτταρική ανοσία διεκπεραιώνεται από τα αντιγονοειδικά CD4+ βοηθητικά και CD8+ κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα.

Βέβαια, προϋπόθεση για την ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων αποτελεί η πρόσληψη του αντιγόνου από τα **αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα** (μακροφάγα, δένδριτικά), η επεξεργασία του σε πεπτίδιο και τελικά η παρουσίασή του, μέσω των MHC μορίων, στον ειδικό Τ-κυτταρικό υποδοχέα (TCR) των CD4+ ή CD8+ Τ-λεμφοκυττάρων. Μετά την ενεργοποίηση τα Τ-λεμφοκύτταρα πολλαπλασιάζονται, διαφοροποιούνται, παράγουν κυτταροκίνες και διαμορφώνουν εκείνο το μικροπεριβάλλον ώστε να επάγονται οι εκτελεστικοί μηχανισμοί που τελικά να καταστρέψουν το παθογόνο.

Σημαντικά βελτιώθηκαν τα τελευταία χρόνια οι γνώσεις για την λειτουργία των βοηθητικών Τ λεμφοκυττάρων. Όπως ήταν γνωστό, τα Τ **βοηθητικά (Th)** σύμφωνα με το προφίλ των κυτταροκινών που συνθέτουν και τις λειτουργίες που επάγουν, διαχωρίζονται λειτουργικά σε Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα τύπου 1 (Th1) και τύπου 2 (Th2). Τα Th1 κύτταρα εκκρίνουν κυρίως IFN $\gamma$  επάγοντας αντιδράσεις κυτταρικής ανοσίας, ενώ τα Th2 κύτταρα εκκρίνουν κυρίως IL-4, IL-5 και επάγουν χυμική ανοσία. Ολοένα και περισσότερο συζητούνται δύο άλλοι ξεχωριστοί λειτουργικοί υποπληθυσμοί, τα τύπου Th17 που συνθέτουν IL-17, και φάνηκε ότι ασκούν σημαντικό ρόλο στην οξεία φλεγμονή και τα Τ λεμφοκύτταρα με ρυθμιστική δράση - Tregs (T regulatory)\* Τα ρυθμιστικά Τ-λεμφοκύτταρα έχουν ως βασική τους αποστολή την καταστολή της υπέρμετρης ανοσιακής απόκρισης μέσω παραγωγής IL-10 ή TGF- $\beta$ , ή με κυτταρική επαφή μέσω του υποδοχέα CTLA-4.

Οι αντιδράσεις μεταξύ των κυττάρων, οι μετακινήσεις τους και η οργάνωση ολόκληρης της ανοσιακής απόκρισης, διευκολύνονται από **βοηθητικά μόρια**, με τη μορφή υποδοχέων και συνδετών τους και

ως διαλυτές ουσίες που συνθέτουν τα ίδια τα κύτταρα της άμυνας όμως και κύτταρα του στρώματος των ιστών όπου λαμβάνει χώρα μία ανοσολογική δραστηριότητα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων όπου ρέει ο ανοσοϊκανός ιστός. Τέτοια σημαντικά μόρια είναι τα μόρια **προσκόλλησης, συνδιέγερσης, οι χημειοκίνες και οι κυτταροκίνες**.

Η πεμπουσία της ειδικής ανοσίας είναι η διακριτική ικανότητα μεταξύ αυτόλογων στοιχείων και δυνητικών παθογόνων σε μοριακό επίπεδο, μία θεμέλια διαδικασία που χάριν απλούστευσης την ονομάζουμε «διάκριση εαυτού-μη εαυτού». Αντανακλά μία επιλεκτική διεργασία του θυμοκυττάρου που προικίζει με αντιγονικούς υποδοχείς το Τ λεμφοκύτταρο ώστε να συνδέεται με μόρια του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (MHC) και μη-αυτόλογα αντιγονικά πεπτίδια, με παράλληλη, προστατευτική και άκρως ωφέλιμη για τον άνθρωπο συνέπεια, την ανάπτυξη της **ανοσιακής ανοχής**.

Η γνώση των μηχανισμών της φλεγμονής στην λοίμωξη, και η δυνατότητα ανοχής του εαυτού και «αναγνώρισης του μη-εαυτού», είναι η βάση της κατανόησης της παθογένεσης που οδηγεί στις ανοσολογικά διαμεσολαβούμενες νόσους. Σημαντικό κλειδί στην κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών και του τρόπου «επαγωγής ανοσολογικής βλάβης» είναι η κατανόηση των τεσσάρων αντιδράσεων υπερευαισθησίας I έως IV, που περιγράφονται στο βιβλίο. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η γνώση της φυσιολογίας και διατήρησης της ομοιόστασης του ανοσιακού συστήματος.

Επί της αρχής, μία ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νόσος είναι δυνατόν να αντανακλά:

α) **Ανεπάρκεια** του ανοσιακού συστήματος, ως συνέπεια αποτυχίας της φυσιολογικής λειτουργίας του. Με γνώμονα τον ουσιαστικό ρόλο του ανοσιακού συστήματος στην άμυνα έναντι των παθογόνων, τέτοια αποτυχία συνήθως εμφανίζεται κλινικά ως αυξημένη ευαισθησία στις λοιμώξεις. Εκδηλώνεται είτε συγγενώς (π.χ. αγαμασφαιραιμία) είτε επίκτητα (π.χ. AIDS). Μπορεί να είναι γενικευμένη ή να αφορά ειδικά ένα τμήμα μόνο του ανοσιακού συστήματος.

β) **Δυσλειτουργία** ενός κατά τα άλλα υγιούς και ακέραιου ανοσιακού συστήματος. Τα χαρακτηριστικά της άριστης ανοσιακής απόκρισης περιλαμβάνουν την αναγνώριση και την εξουδετέρωση του εισβάλλοντος αντιγόνου με τις μικρότερες δυνατές συνέπειες για τον οργανισμό. Η έναρξη και ο τερματισμός μιας τέτοιας απόκρισης όμως απαιτεί ρυθμιστικές αντιδράσεις των ανοσιακών μηχανισμών που είναι δυνατόν να στρεβλωθούν, αν προκληθούν από αντιγόνο ιδιαίτερης μοριακής δομής ή ιδιαίτερου τρόπου παρουσίασης. Τα νοσήματα που οφείλονται σε δυσλειτουργία του ανοσιακού συστήματος καθρεφτίζουν την εκτροπή της φυσιολογικής απόκρισης, όπου η συνδισμένη δράση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων οδηγεί σε παθολογική κατάληξη. Τα **οξέα αλλεργικά νοσήματα** αποτελούν παραδείγματα τέτοιας παθογενετικής διαδρομής.

γ) **Διαταραχή της διάκρισης «εαυτού-μη εαυτού»** στην «καρδιά» της ειδικής ανοσιακής απόκρισης, δυνατό να οδηγήσει σε αυτοάνοσης αρχής ιστική βλάβη, και να εκδηλωθεί άλλοτε ως γενικευμένη **συστηματική αυτοάνοση νόσος** όπως ο συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος ή η ρευματοειδής αρθρίτιδα, άλλοτε ως **οργανοειδικό αυτοάνοσο νόσημα** όπως η πολλαπλή σκλήρυνση, ή ο ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης.

δ) **Εκδήλωση φυσιολογικής περισσότερο παρά παθολογικής λειτουργίας** της άμυνας, αποτελούν φλεγμονώδεις νόσοι ως αποτέλεσμα φυσιολογικής απόκρισης του ανοσιακού συστήματος. Εδώ συγκαταλέγονται νοσήματα ιατρογενούς αιτιολογίας που κυμαίνονται από καλοήγη (δερματικές αντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας) έως απειλητικά για την ζωή (απόρριψη μοσχεύματος, αντίδραση μοσχεύματος έναντι δότη- GvHD).

Οι συγγραφείς ευελπιστούν ότι η ανάπτυξη των κεφαλαίων στις παραπάνω θεματικές περιοχές θα αποβεί κατανοητή και εύπεπτη για τους φοιτητές και τους ενδιαφερόμενους νέους γιατρούς. Καλή ανάγνωση.



LIBYTEC  
PHARMACEUTICALS SA

4 f.c tablets

# RISELIB®

Risedronate sodium **35mg/tab**