

Μόρια S100

Μια οικογένεια πρωτεϊνών που τροποποιούνται από ασβέστιο και εμπλέκονται σε ενδοκυτταρικές και εξωκυτταρικές δραστηριότητες όπως επίσης και σε ιστική (κυρίως νευρωνική) βλάβη.

Μεταβολίτες πουρινών (ATP, αδενοσίνη, ουρικό οξύ)

Τα νουκλεοτίδια (όπως το ATP), τα νουκλεοσίδια (όπως η αδενοσίνη) όταν φθάνουν στον εξωκυττάριο χώρο εκλαμβάνονται από το κύτταρο ως σήματα κινδύνου. Και οι δύο αυτές κατηγορίες μορίων απελευθερώνονται κατά την νέκρωση των κυττάρων. Η συγκέντρωση του εξωκυττάρου ATP είναι ουσιώδης για την δράση που θα έχει στα εναπομείναντα ζωντανά κύτταρα: σε χαμηλές συγκεντρώσεις προσκαλεί άωρα δενδριτικά κύτταρα και επάγει την υπερέκφραση προσκολλητικών μορίων ενώ σε υψηλές συγκεντρώσεις δεσμεύει τη σύνθεση κυτταροκινών φλεγμονής. Το ουρικό οξύ συνδεόμενο με νάτριο δημιουργεί κρυστάλλους ουρικού μονονατρίου οι οποίοι αποτελούν ένα ΜΠΚ και αναγνωριζόμενοι από πρωτεΐνες του φλεγμονοσώματος ενεργοποιούν το φλεγμονόσωμα (βλέπε παρακάτω) και οδηγούν στην παραγωγή IL-1β.

Υποδοχείς αναγνώρισης δομικών προτύπων Παθολογικών (ΥΑΔΠ) (Pattern Recognition Receptors, PRRs)

Είναι οι υποδοχείς των κυττάρων της φυσικής ανοσίας μέσω των οποίων ο οργανισμός «αισθάνεται», ή «ανιχνεύει» δομές των παθολογικών (ΜΠΠ). Μπορεί να βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων, ή στα φαγοσώματα, όπου αναγνωρίζουν δομές των βακτηρίων που έχουν φαγοκυτταρωθεί, ή επίσης και στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου. ΥΑΔΠ υπάρχουν στους εξής τύπους κυττάρων: Μακροφάγα, δενδριτικά, ενδοθηλιακά και λεμφοκύτταρα. Από λειτουργικής πλευράς οι ΥΑΔΠ διακρίνονται στις εξής δύο κύριες κατηγορίες: Α) στους ΥΑΔΠ που ευοδώνουν την ενδοκυττάρωση/φαγοκυττάρωση, και Β) στους ΥΑΔΠ που ευοδώνουν την μεταβίβαση σήματος μέχρι τον πυρήνα του κυττάρου με τελικό αποτέλεσμα την μεταγραφή γονιδίων κυτταροκινών οι οποίες ενορχηστρώνουν την φλεγμονή που έχει ως σκοπό την καταπολέμηση του εισβολέα.

Α. ΥΑΔΠ που ευοδώνουν την ενδοκυττάρωση/φαγοκυττάρωση

Υποδοχείς μαννόζης (mannosereceptors): Οι

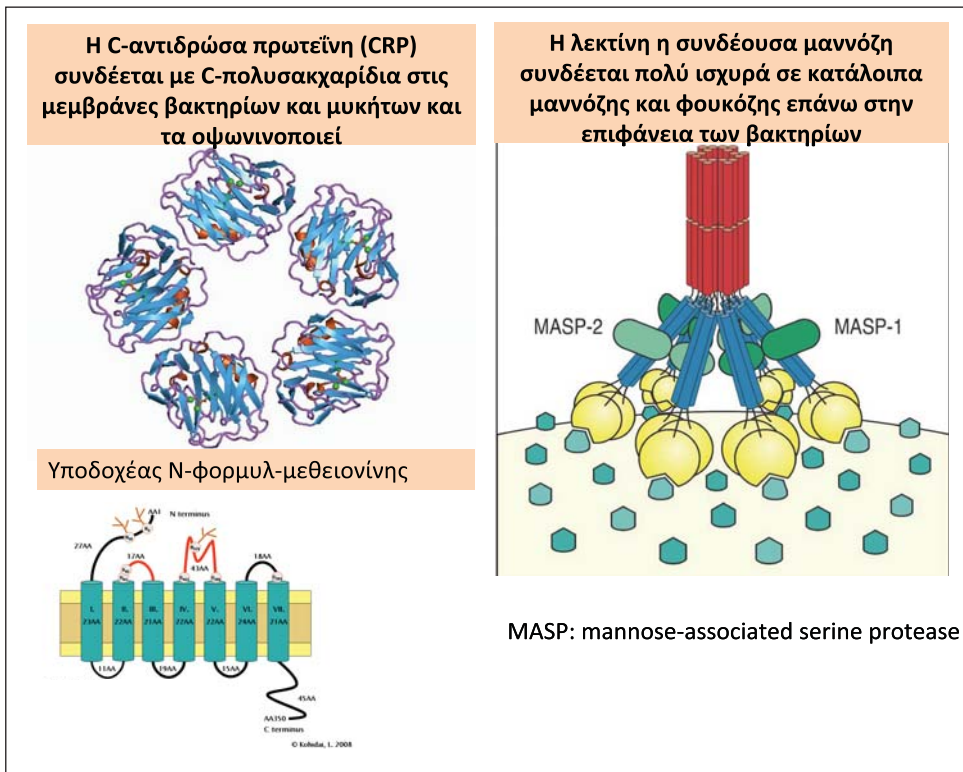
υποδοχείς μαννόζης στην επιφάνεια των φαγοκυττάρων συνδέουν γλυκάνες πλούσιες σε μαννόζη. Αυτές οι γλυκάνες είναι βραχείες αλυσίδες υδατανθράκων με το σάκχαρο μαννόζη ή φρουκτόζη ως τελικό σάκχαρο και βρίσκονται συχνά ως δομικά συστατικά στις μικροβιακές γλυκοπρωτεΐνες και στα γλυκολιπίδια αλλά βρίσκονται σπάνια στις γλυκοπρωτεΐνες του ανθρώπου. Αντίθετα, οι ανθρώπινες γλυκοπρωτεΐνες και τα γλυκολιπίδια έχουν ως τελικά σάκχαρα N-ακετυλογλυκοζαμίνη και ομάδες σιαλικού οξέος. Οι λεκτίνες τύπου-C που βρίσκονται στην επιφάνεια των φαγοκυττάρων είναι υποδοχείς μαννόζης. Λεκτίνες τύπου C είναι πρωτεϊνικές ακολουθίες που συνδέουν υδατάνθρακες (σάκχαρα) και για τη σύνδεση αυτή απαιτούν ασβέστιο (calcium, "C"), εξ ου και το γράμμα C στην ονομασία τους.

Υποδοχείς σκουπιδοφάγου (scavenger receptors):

Ευρίσκονται στην επιφάνεια των φαγοκυττάρων και συνδέουν στην επιφάνεια του βακτηριακού τοιχώματος LPS, πεπτιδογλυκάνες και τειχοϊκά οξέα. Τέτοιοι υποδοχείς είναι μόρια επιφανείας γνωστά ως CD-36, CD-68 και SRB-1.

Υποδοχείς οψωνίνης: Οι οψωνίνες είναι διαλυτά μόρια που παράγονται ως τμήματα των αμυντικών μηχανισμών του σώματος. Τα μόρια αυτά συνδέουν τα μικρόβια με τα φαγοκύτταρα και σχηματίζουν τα μικρόβια ευένδοτα σε φαγοκυττάρωση. Ο όρος «οψωνίνες» προέρχεται από τις Ομηρικές λέξεις «οψωνώ», που σημαίνει «αγοράζω τρόφιμα» και «ώνια», που σημαίνει «τα φαγώσιμα ψώνια», όπως αναφέρθηκε στην παράγραφο «κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος». Το 1904 ο Almroth Wright παρατήρησε ότι κάποιες άγνωστες ουσίες του ορού προάγουν τη φαγοκυττάρωση των βακτηρίων. Σήμερα γνωρίζουμε ότι οι πρωτεΐνες οξείας φάσεως, δηλαδή αυτές που παράγονται πρώιμα κατά την έναρξη της φλεγμονής, καθώς και συστατικά του συμπληρώματος (βλέπε παρακάτω) είναι οψωνίνες. Οι κυριότερες οψωνίνες είναι οι εξής:

- Τα θραύσματα των πρωτεϊνών του συμπληρώματος C3b και C4b (βλέπε παρακάτω).
- Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) (συνδέεται με C-πολυσακχαρίδια και καθιζάνει μαζί με αυτά), συνδέει την φωσφορυλοχολίνη στις βακτηριακές μεμβράνες και την φωσφατιδυλαιθανολαμίνη στις μεμβράνες μυκήτων (**Σχήμα 3-10**).
- Η λεκτίνη η συνδέουσα μαννόζη, που αναγνωρίζει και συνδέει γλυκάνες πλούσιες σε μαννόζη (Σχήμα 3-10).
- Η ανοσοσφαιρίνη IgG όταν είναι συνδεδεμένη



ΣΧΗΜΑ 3-10 Υποδοχείς αναγνώρισεως δομικών προτύπων παθογόνων (ΥΑΔΠ) που ευοδώνουν την ενδοκυττάρωση/φαγοκυττάρωση

Διακρίνονται η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP), η λεκτίνη η συνδέουσα μαννόζη (mannose binding lectin, MBL) και ο υποδοχέας της N-φορμυλ-μεθειονίνης. Η CRP ονομάστηκε έτσι επειδή βρέθηκε ως συστατικό του ορού των ασθενών με οξεία φλεγμονή και φάνηκε ότι αντιδρούσε με το σωματικό υδατανθρακικό (carbohydrate, “C”) αντιγόνο του πνευμονιοκόκκου. Είναι μια πενταμερής πρωτεΐνη που συνδέει λυσοφωσφατιδυλοχολίνη που ευρίσκεται στις επιφάνειες των κυττάρων που πεθαίνουν καθώς και στις επιφάνειες κάποιων βακτηρίων και ακολούθως ενεργοποιεί το συστατικό C1q του συστήματος του συμπλη-

ρώματος (βλέπε κεφάλαιο 4). Τέτοιες πενταμερείς πρωτεΐνες λέγονται «πεντραξίνες». Η MBL αναλύθηκε στο Σχήμα 3-7. Είναι μια πρωτεΐνη που περιέχει μια λεκτίνη τύπου C. Λεκτίνες τύπου C είναι πρωτεϊνικές ακολουθίες που συνδέουν υδατάνθρακες (σάκχαρα) και για τη σύνδεση αυτή απαιτούν ασβέστιο (calcium, “C”), εξ ου και το γράμμα C στην ονομασία τους. Ο υποδοχέας N-φορμυλ-μεθειονίνης είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που αποτελείται από 6 διαμεμβρανικά τμήματα που συνδέονται μεταξύ τους με πρωτεϊνικές αλυσίδες έξω και μέσα στο κύτταρο, ανήκουν δε στην κατηγορία των υποδοχών που συνδέονται με πρωτεΐνες G και οι οποίοι εμπλέκονται στην χημειοταξία. Οι υποδοχείς αυτοί συνδέουν πεπτιδία που έχουν υποστεί N-φορμυλίωση, δηλαδή έχουν ενσωματώσει μια φορμυλ-ομάδα (RCOH) στο αμινοτελικό τους άκρο. Οι υποδοχείς N-φορμυλ-μεθειονίνης συνήθως δεσμεύουν το τριπεπτιδίο N-φορμυλ-μεθειονίνη-λευκίνη-φαινυλαλανίνη η δε περιοχή σύνδεσης απεικονίζεται στις εξωκυτταρικές πρωτεϊνικές αλυσίδες του υποδοχέα που σημαίνονται με κόκκινο χρώμα.

στην επιφάνεια βακτηρίων δρα σαν οψωνίνη (Σχήματα 1-5 και 3-4).

- ε) Οι πρωτεΐνες της επιφανειοδραστικής ουσίας των πνευμονικών κυψελίδων SP-A και SP-D.

Υποδοχείς N-φορμυλ-μεθειονίνης: Δύο τέτοιοι υποδοχείς υπάρχουν: Ο FPR (Formyl-peptide receptor) στα ουδετερόφιλα και ο FPRL1 (formyl-peptide receptor like-1) στα μακροφάγα. Το αμινοτελικό αμινοξύ N-φορμυλ-μεθειονίνη είναι το πρώτο αμινοξύ που παράγεται στις βακτηριακές πρωτεΐνες. Η σύνδεση της N-φορμυλ-μεθειονίνης στον υποδοχέα της προάγει την κινητικότητα και τη χημειοταξία των φαγοκυττάρων (Σχήμα 3-10).

B. ΥΑΔΠ που μεταβιβάζουν ενδοκυττάριο σήμα

Οι υποδοχείς αυτοί (έχουν ένα εξωκυττάριο τμήμα, μια διαμεμβρανική και μία κυτταροπλασματική περιοχή) συνδέουν μοριακά πρότυπα παθογόνων και

τότε η δομή τους υφίσταται αλλοστερικές αλλαγές οπότε οι υποδοχείς αποκτούν ενζυμική δραστηριότητα ενεργοποιώντας μια σειρά ενδοκυτταρίων μορίων, τα οποία ενεργοποιούν μεταγραφικούς παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί εισέρχονται στον πυρήνα των κυττάρων, προάγουν την μεταγραφή DNA, και τη σύνθεση και έκκριση διαλυτών μορίων που ρυθμίζουν την ανοσολογική απάντηση σε ένταση και πληρότητα. Οι ουσίες αυτές είναι οι κυτταροκίνες (βλέπε παρακάτω), οι χυμοκίνες, τα μόρια προσκόλλησης που συμβάλλουν στην αλληλεπίδραση μεταξύ κυττάρων καθώς και μόρια που συμβάλλουν στην διέγερση των κυττάρων της ειδικής ανοσίας. Όλα αυτά τα προϊόντα του κυττάρου είναι σημαντικά για την έναρξη της φυσικής και της ειδικής ανοσίας.

Οι ουσίες που συνδέονται στους ΥΑΔΠ οι οποίοι μεταβιβάζουν ενδοκυττάριο μήνυμα είναι πολλές: LPS, πεπτιδογλυκάνες, τειχοϊκά οξέα, φλαγγελλίνη, μη μεθυλιωμένα δινουκλεοτίδια κυτοσίνης-γουανίνης κ.α., τα οποία προέρχονται από βακτήρια και

ιούς, επίσης λιποτειχοϊκό οξύ, γλυκολιπίδια και ζυμοζάνη από μύκητες, καθώς και ιϊκό RNA σε διπλή ή μονή έλικα.

Β1. ΥΑΔΠ που βρίσκονται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη και μεταβιβάζουν ενδοκυττάριο σήμα

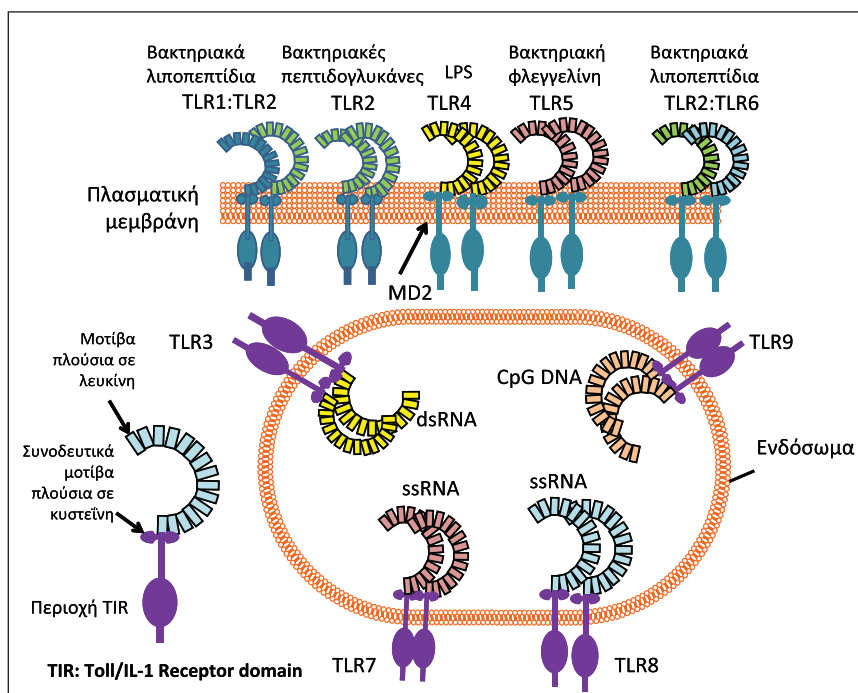
Οι υποδοχείς αυτοί μοιάζουν με τους υποδοχείς που βρέθηκαν στη μύγα του ξυδιού, γνωστή ως δροσόφιλα, όπου και ονομάστηκαν «υποδοχείς toll», οπότε οι αντίστοιχοι υποδοχείς στον άνθρωπο, ονομάστηκαν «υποδοχείς που μοιάζουν με toll», ή στην Αγγλική «toll-like receptors» (TLRs). Η λέξη «toll» χρησιμοποιήθηκε διότι η δομή των μορίων αυτών θυμίζει τα αψιδωτά υπόστεγα των διοδίων (toll post), η δε λέξη «toll» προέρχεται από την αρχαιολατινική λέξη «tolonium», η οποία στην νεότερη λατινική μετετράπη σε «telonium» και σημαίνει το κτίριο του τελωνίου. Εν τούτοις και η λέξη αυτή προέρχεται από την ελληνική λέξη «τέλος» που σημαίνει «φόρος», εξ αυτής δε και η λέξη «τελώνης» (ο εισπράκτορας των φόρων). Άλλοι υποδοχείς κυτταροπλασματικής επιφάνειας είναι οι λεκτίνες τύπου C (C-type lectin receptors, CLR) οι οποίοι συνδέουν συστατικά μυκήτων ή και αυτολόγων ιστών. **Με τον όρο «λεκτίνες τύπου C» εννοούμε πρωτεϊνικές αλύσους που συνδέονται με υδατάνθρακες παρουσία ασβεστίου (εξ ου και το γράμμα C, από τη λέξη Calcium). Πρωτεΐνες που**

περιέχουν υπομονάδες λεκτίνης τύπου C υπάρχουν πολλές και εμπλέκονται σε ανοσολογικές απαντήσεις κατά παθογόνων, σε απόπτωση, κ.λπ.

Υπάρχουν διάφοροι TLR (TLR-1 έως TLR-11). Οι κυριότεροι TLR της κυτταροπλασματικής μεμβράνης φαίνονται στο **Σχήμα 3-11**. Κάθε TLR δεν έχει μόνο ένα συνδέτη, δηλαδή έχει ειδικότητα για μοριακά πρότυπα παθογόνων και όχι για συγκεκριμένα μόρια. Η σύνδεση ενός ΜΠΠ σε έναν TLR συνήθως συμβάλλει στο διμερισμό του TLR (ομοδιμερισμός ή ετεροδιμερισμός) και μεταβίβαση μηνύματος στο εσωτερικό του κυττάρου που οδηγεί στην έκφραση γονιδίων τα οποία κωδικοποιούν για κυτταροκίνες οι οποίες είναι ουσίες που ενορχηστρώνουν την ανοσολογική απόκριση. Οι συνδέτες ενός εκάστου TLR από τους TLR που ευρίσκονται στην κυτταρική επιφάνεια, καθώς και οι συνδέτες των CLR, φαίνονται στον **Πίνακα 3-3**.

Γεγονότα μετά την αναγνώριση της εισβολής του παθογόνου – Η μεταγωγή σήματος

Η αναγνώριση του παθογόνου από τους ΥΑΔΠ οδηγεί σε μεταγωγή σήματος στον πυρήνα εκείνου του κυττάρου το οποίο «αισθάνθηκε» το παθογόνο, το δε σήμα αυτό συμβάλλει στη μεταγραφή γονιδίων συγκεκριμένων κυτταροκινών, οι οποίες εκκρίνονται στο περιβάλλον του κυττάρου και ενορχηστρώνουν την φλεγμονή.



ΣΧΗΜΑ 3-11 Οι Toll-like receptors (TLRs) είναι πολλών τύπων· άλλοι εξ αυτών εκφράζονται στην κυτταρική μεμβράνη και άλλοι στις μεμβράνες των ενδοσωμάτων.

Οι TLR1, 2,4,5 και 6 εκφράζονται στην κυτταρική μεμβράνη και συνδέουν ποικίλα βακτηριακά συστατικά που αναφέρονται στο σχήμα, είναι δε όλα αυτά τα συστατικά δομικά πρότυπα παθογόνων. Αμέσως μετά τη σύνδεση με το συνδέτη τους οι TLR διμερίζονται και τότε επιστρατεύουν ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες που συμβάλλουν στη μεταγωγή σήματος στον πυρήνα του κυττάρου. Η πρωτεΐνη MD2 ιδιαίτερα, συνδέεται με τον υποδοχέα TLR4 και φαίνεται να συμβάλλει στην σύνδεση της LPS στον TLR4. Οι TLR3,7,8 και 9 εκφράζονται στη μεμβράνη του ενδοσώματος, συνδέουν συνήθως πυρηνικά οξέα ή νουκλεοτίδια κυτοσίνης και γουανίνης που συνδέονται μέσω ενός φωσφορικού ιόντος (5' - C - phosphate - G - 3'), τα οποία επίσης είναι θραύσματα ιϊκών πυρηνικών οξέων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3-3. Οι υποδοχείς αναγνωρίσεως δομικών προτύπων παθογόνων οι οποίοι ευρίσκονται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη και οι συνδέτες τους

TLR	Συνδέτες (μόρια που προσκολλώνται σε κάθε TLR)
TLR-2	Πεπτιδογλυκάνη, βακτηριακές λιποπρωτεΐνες, λιποτειχοϊκό οξύ, πορίνες
TLR-4	LPS, μαννάνες μυκήτων, πρωτεΐνες του ιϊκού φακέλου πολλών ιών, φωσfolιπίδια παρασίτων, πρωτεΐνες του θερμικού shock
TLR-5	Φλαγγελίνη βακτηρίων
TLR-1/TLR-2 ετεροδιμερή	Βακτηριακά λιποπεπτιδία και πρωτεΐνες παρασίτων, οι οποίες συνδέονται σε γλυκοσυλ-φωσφατιδυλο-ινοσιτόλη
TLR-2/TLR-6 ετεροδιμερή	Λιποτειχοϊκό οξύ από gram (+) βακτήρια, βακτηριακά λιποπεπτιδία και πεπτιδογλυκάνη.
CD14/συνυποδοχέας του TLR-4	ΥΑΔΠ κυτταρικής επιφανείας σε μονοκύτταρα, μακροφάγα και ουδετερόφιλα. Ευοδώνει την ικανότητα του TLR-4 να συνδέει την LPS, η οποία προηγουμένως συνδέεται με την LPS binding protein (LPS-BP) και κυκλοφορεί ως σύμπλεγμα με αυτήν. Το σύμπλεγμα LPS/LPS-BP προσκολλάται πάνω στο μόριο CD14, το οποίο ευρίσκεται σε σύνδεση με και ενεργοποιεί τον TLR-4.
TLR-11	Ένα μόριο 18kD που μοιάζει με προφιλίνη (profilin-like molecule) και βρίσκεται στο <i>Toxoplasma gondii</i> και άλλα πρωτόζωα. Οι προφιλίνες είναι πρωτεΐνες που κολλούν στην ακτίνη και ρυθμίζουν τον πολυμερισμό της κατά την κίνηση του κυττάρου. Η λέξη προέρχεται από την αγγλική λέξη «filament» (νήμα) και σχετίζεται με την νηματοειδή εμφάνιση της ακτίνης.
Υποδοχείς λεκτίνης τύπου C [C-type lectin receptors (CLRs)]	Συνδέτες των CLR
Δεκτίνη-1	B-γλουκάνη, συστατικό των μυκήτων
Δεκτίνη-2	B-γλουκάνη, συστατικό των μυκήτων
MINCLE (Macrophage inducible C-type lectin)	SAP130, είναι υπομονάδα του συμπλέγματος απο-ακετυλίωσης των ιστονών και αλληλεπιδρά με την πρωτεΐνη SIN3A, μια ρυθμιστική πρωτεΐνη μεταγραφής γονιδίων. Βρίσκεται στους μύκητες, αλλά και σε αυτόλογους ιστούς

A. Μονοπάτια μεταγωγής σήματος μέσω των TLR της κυτταρικής μεμβράνης

Η λιποπρωτεΐνη γίνεται αισθητή από ετεροδιμερή TLR1/6 και TLR2, ενώ η LPS γίνεται αισθητή από διμερή συμπλέγματα TLR4/MD2 (όπου MD2 = myeloid differentiation factor-2, με εναλλακτικό όνομα lymphocyte antigen 96). Η πρωτεΐνη MD2 ευαισθητοποιεί τον υποδοχέα TLR4 να συνδέσει την LPS. Η σύνδεση των TLR στους συνδέτες τους επιστρατεύει τα ενδοκυττάρια μόρια MyD88 (MyD88 = myeloid differentiation primary response gene 88) και TIRAP (TIRAP = Toll-Interleukin-1 Receptor domain Adaptor Protein), ώστε να έλθουν σε στενή επαφή με το ενδοκυττάριο τμήμα των υποδοχέων TLR. Η πρωτεΐνη TIRAP είναι μια πρωτεΐνη-μετασχηματιστής (ή πρωτεΐνη-προσαρμογέας) η οποία «προσαρμόζει» στην κοινή κυτταροπλασματική υπομονάδα των υποδοχέων Toll και ιντερλευκίνης-1. Η επιστράτευση των μορίων TIRAP και MyD88 ενεργοποιεί ένα μονοπάτι με-

ταγωγής σήματος γνωστό ως «σηματοδότηση εξαρτημένη από MyD88». Εναλλακτικά όμως η σύνδεση του TLR4 στον συνδέτη του δύναται να επιφέρει επιστράτευση του μορίου TRAM (TRAM = TRIF related adaptor protein όπου TRIF = TIR domain containing adapter inducing interferon-β, και όπου TIR σημαίνει Toll-Interleukin-1 Receptor domain). Με άλλα λόγια η πρωτεΐνη TRAM είναι μια «πρωτεΐνη-μετατροπέας» η οποία συνδέει τον TLR4 με την πρωτεΐνη TRIF. Επειδή όμως η πρωτεΐνη TRIF επιστρατεύεται στις μεμβράνες του ενδοσώματος από τον TLR3 μετά την σύνδεσή του με RNA διπλής έλικας, η πρωτεΐνη TRAM μετατοπίζει τον TLR4 στα ενδοσώματα. Αυτός ο τύπος σηματοδότησης που οδηγεί στην επιστράτευση του μορίου TRIF ονομάζεται «σηματοδότηση εξαρτημένη από TRIF».

Σηματοδότηση εξαρτημένη από MyD88

Η πρωτεΐνη MyD88 αποτελείται από μια υπομονάδα

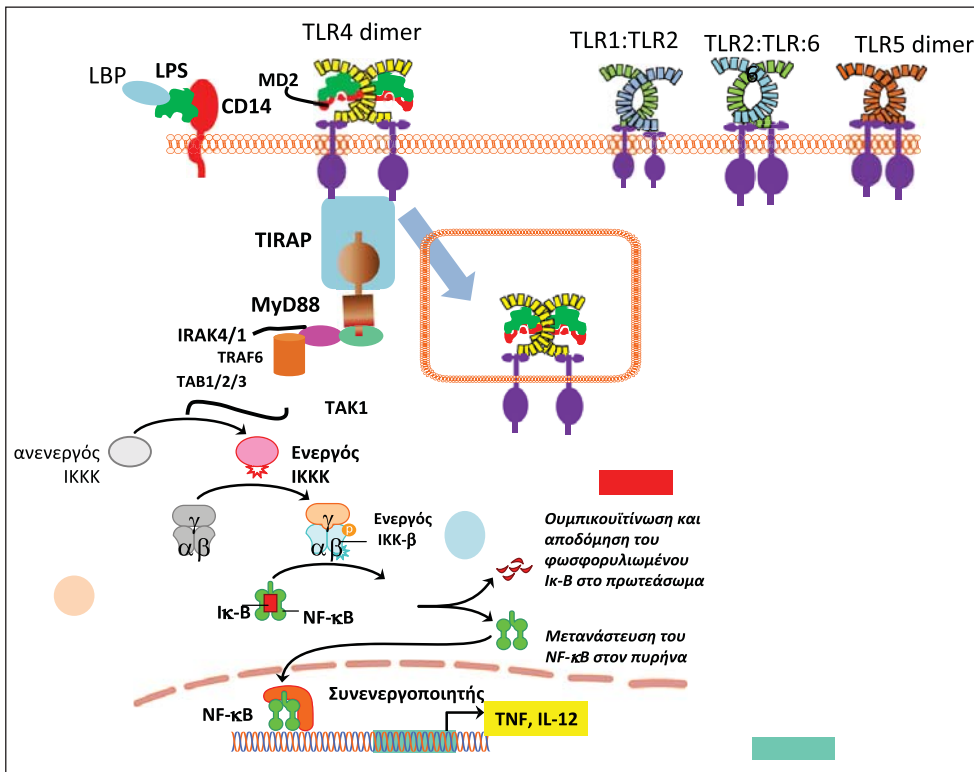
TIR (Toll-Interleukin-1 Receptor) και μια υπομονάδα DD, μονάδα επαγωγής κυτταρικού θανάτου, (DD = death domain). Η πρωτεΐνη MyD88 είναι πρωτεΐνη-μετατροπέας πολλών TLR εκτός του TLR3. Ενεργοποιείται μετά την σύνδεσή της με τους ενεργοποιημένους TLR, μέσω της πρωτεΐνης TIRAM. Ακολουθώς η MyD88 αλληλεπιδρά με μια κινάση σερίνης-θρεονίνης γνωστή ως IRAK-4 (IRAK = Interleukin-1 Receptor Associated Kinase). Με τον όρο «κινάσες σερίνης-θρεονίνης», εννοούμε ένζυμα τα οποία φωσφορυλιώνουν τις ομάδες -OH των αμινοξέων σερίνη και θρεονίνη. Προκειμένου να επιτύχουν οι κινάσες σερίνης-θρεονίνης την φωσφορυλίωση των ομάδων -OH, αφαιρούν τα φωσφορικά ιόντα από μόρια ATP, τα οποία έτσι μετατρέπονται σε ADP. Στην συνέχεια η κινάση IRAK-4 ενεργοποιεί άλλες κινάσες της ίδιας οικογένειας. Τότε οι IRAK αποσυνδέονται από την πρωτεΐνη MyD88 και αλληλεπιδρούν με την πρωτεΐνη TRAF-6 (Tumor necrosis factor Receptor Associated Factor 6), η οποία είναι μια «E3 πρωτεϊνική λιγκάση της ουμπικουϊτίνης» (E3 ubiquitin protein ligase), (από το λατινικό ρήμα *ligāre* = συνδέω ή συγκολλώ). Οι λιγκάσες συνδέουν δύο μεγάλα πρωτεϊνικά μόρια δημιουργώντας νέους χημικούς δεσμούς μεταξύ τους, συνήθως με υδρόλυση μικρών χημικών ομάδων, η δε υδρόλυση εξαρτάται από το ένζυμο που καταλύει την αντίδραση, ή από ένα από τα δύο συγκολλώμενα μόρια, το οποίο λειτουργεί ως ένζυμο που καταλύει την αντίδραση. Η E3 λιγκάση της ουμπικουϊτίνης είναι μια πρωτεΐνη, η οποία σε συνδυασμό με το ένζυμο που καταλύει την σύνδεση μιας πρωτεΐνης στην ουμπικουϊτίνη συνδέει την ουμπικουϊτίνη σε μια λυσίνη της πρωτεΐνης-στόχου, μέσω ενός ισοπεπτιδικού δεσμού. Ισοπεπτιδικός δεσμός ονομάζεται ο δεσμός μεταξύ μιας αμινο-ομάδας μιας πρωτεΐνης και μιας καρβοξυλο-ομάδας μιας άλλης, ο οποίος όμως δεν αναπτύσσεται στην κύρια αμινοξική αλληλουχία των πρωτεϊνών, αλλά σε παράπλευρες αλυσίδες. Η ουμπικουϊτίνη είναι μια πρωτεΐνη 8,5kD η οποία ευρίσκεται σε όλους τους ιστούς των ευκαρυωτικών οργανισμών. Η λειτουργία της είναι να σημάνει τις πρωτεΐνες και να τις οδηγήσει στο πρωτεόσωμα (ένα όργανο του κυττάρου που περιέχει ένζυμο), προς αποδόμηση και ανακύκλωση. Ο TRAF-6 αλληλεπιδρά με ένα σύμπλεγμα δύο ενζύμων, των Ubc13 και Uev1A, και καταλύει την σύνδεση μιας αλυσού πολυμερισμένης ουμπικουϊτίνης στο μόριο του TRAF-6, καθώς επίσης και μια ελεύθερη αλυσού ουμπικουϊτίνης, η οποία συνδέεται στις πρωτεΐνες TAB1, TAB2, TAB3 (TAB=TAK1 binding protein, όπου TAK=TGF-β activated kinase) και τις ενεργοποιούν, ώστε να φωσφορυλιώσουν τις κινάσες IκB και MAP. Η κινάση IκB ονομάζεται έτσι γιατί

είναι αναστολέας του παράγοντα κB (Inhibitor of κB), ο δε παράγοντας κB, είναι πρωτεΐνη που εισέρχεται στον πυρήνα του κυττάρου και το πλήρες όνομά της είναι: «nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells», ή σε συντομογραφία NF-κB και ρυθμίζει την μεταγραφή του DNA. Οι πρωτεΐνες TAB ενεργοποιούν τις κινάσες IκB [(IKK)-β] και MAP κινάση, κινάση 6, ώστε οι IKK-α και IKK-β αλληλεπιδρούν με την πρωτεΐνη NEMO (NF-κB Essential modulator) και φωσφορυλιώνουν τον παράγοντα IκB, ο οποίος υφίσταται αποδόμηση από το σύστημα ουμπικουϊτίνης-πρωτεασώματος. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση του συμπλέγματος NF-κB, το οποίο εισέρχεται στον πυρήνα του κυττάρου και ενεργοποιεί την έκφραση γονιδίων προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως οι TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8. Η ενεργοποίηση της MAP κινάσης εξ' άλλου, ενεργοποιεί έναν άλλον μεταγραφικό παράγοντα, τον AP-1 (Activator Protein-1), (ο οποίος είναι ένα ετεροδιμερές άλλων πρωτεϊνών που ανήκουν στις οικογένειες των c-fos, c-jun και άλλων, οι οποίες προέρχονται από ογκογονίδια) και συμβάλλει επίσης στην μεταγραφή γονιδίων κυτταροκινών οι οποίες επάγουν τη φλεγμονή (Σχήμα 3-12).

Η ενεργοποίηση εξ' άλλου των υποδοχέων TLR7 και TLR9 στα ενδοσώματα από διπλής έλικας RNA ιών και βραχείες αλληλουχίες CpG DNA αντίστοιχα επιστρατεύει την πρωτεΐνη MyD88 η οποία δημιουργεί ένα μεγαλομοριακό σύμπλεγμα με τις πρωτεΐνες IRAK-4, TRAF-6 και TRAF-3, ενεργοποιεί την IRAK-1 και IKK-α και το σύμπλεγμα τους φωσφορυλιώνει τον μεταγραφικό παράγοντα IRF7 (Interferon regulatory factor = παράγοντας ρύθμισης ιντερφερόνης). Ο IRF7 εισέρχεται στον πυρήνα και ενεργοποιεί την έκφραση του γονιδίου της ιντερφερόνης-β (Δεν φαίνεται στο Σχήμα 3-12).

Σηματοδότηση εξαρτημένη από TRIF

Ο TLR3 δεσμεύει διπλή έλικα RNA η οποία προέρχεται από ιούς, οι οποίοι φαγοκυτταρώθηκαν και ευρίσκονται στο φαγόσωμα. Ο TLR3 απαιτεί μια άλλη πρωτεΐνη-μετατροπέα (ή πρωτεΐνη-μετασχηματιστή), την πρωτεΐνη TRAM, ώστε να ενεργοποιήσει τον παράγοντα TRIF, ο οποίος αλληλεπιδρά με τους παράγοντες TRAF3 και TRAF6. Ο TRAF3 ενεργοποιεί τις κινάσες IKK-i και TANK-binding kinase-1(TBK-1), (όπου TANK = TRAF family member-associated NF-kappa-B activator), με τελικό αποτέλεσμα την φωσφορυλίωση των παραγόντων IRF3 και IRF7, οι οποίοι εισέρχονται στον πυρήνα του κυττάρου και ενεργοποιούν την μεταγραφή γονιδίων ιντερφερονών τύπου-I. Οι ιντερφερόνες τύπου-I (α- και β- ιντερφερό-



ΣΧΗΜΑ 3-12 Η μεταγωγή σήματος μέσω του υποδοχέα TLR4 δυνατόν να ακολουθήσει δύο δρόμους: ο ένας οδηγεί στην παραγωγή κυτταροκινών φλεγμονής (βλέπε παρακάτω) και ο άλλος στην παραγωγή ιντερφερόνης τύπου I.

Η σηματοδότηση μέσω TLR4 μπορεί να ακολουθήσει δύο δρόμους. Το ποιος δρόμος θα ενεργοποιηθεί εξαρτάται από την ποσότητα της πρωτεΐνης CD14 και την ποσότητα της LPS στην κυκλοφορία: **α)** Ο δρόμος της MyD88 (myeloid differentiation primary response protein 88) οδηγεί σε παραγωγή κυτταροκινών που εξυπηρετούν την οξεία φλεγμονώδη αντίδραση, κυρίως TNF και IL-12. **β)** ο δρόμος του TRAM (TRIF-related adaptor molecule, όπου TRIF σημαίνει: TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-β και TIR σημαίνει: Toll-IL-1 receptor), οδη-

γεί σε σύνθεση και ενεργοποίηση του παράγοντα IRF3 (interferon regulatory transcription factor-3), που εξυπηρετεί την παραγωγή ιντερφερόνης-β.

Όσον αφορά τον δρόμο της MyD88 (σηματοδότηση εξαρτημένη από MyD88) είναι εμφανές στο Σχήμα ότι η πρωτεΐνη MyD88 ενεργοποιεί τους παράγοντες IRAK4 και IRAK1 (IRAK=intereukin-1 receptor associated kinase, η ο οποία είναι μια κινάση σερίνης/θρεονίνης, δηλαδή φωσφορυλιώνει το -OH των αμινοξικών καταλοίπων σερίνης και θρεονίνης διαφόρων πρωτεϊνών). Ακολούθως ενεργοποιείται ο παράγων TRAF6 (TRAF= Tumor necrosis factor Receptor Associated Factor), ο οποίος ενεργοποιεί τους παράγοντες TAB1,2,3 (TAB=TAK-1 binding protein, όπου TAK σημαίνει TGF-β activated kinase-1) και εκείνοι τον παράγοντα TAK-1. Ο TAK-1 ενεργοποιεί τον παράγοντα IKKK (=IκB kinase Kinase, ήτοι κινάση της IκB, όπου IκB=IκB Kinase = IKK, το οποίο είναι ένα ένζυμο που αναστέλλει τον παράγοντα NF-κB (την πρωτεΐνη κB) συγκαλύπτοντας περιοχές του μορίου που θα το οδηγούσαν στον πυρήνα. Η IκB (IKK) φωσφορυλιώνει την ανασταλτική IκBa η οποία υφίσταται ουμπικουϊτίνωση (δεν εμφανίζεται στο σχήμα) και αποδομείται στο πρωτεάσωμα (εμφανίζεται στο σχήμα ως πορτοκαλί κύλινδρος). Τότε ο ενεργός NF-κΒ εισέρχεται στον πυρήνα και με άλλους συνενεργοποιητές συνδέεται σε υποκινητές των γονιδίων των κυτταροκινών TNF και IL-12 και ευδώνει τη μεταγραφή τους. Ο δρόμος αυτός (βέλος 1) ονομάζεται «πρώιμη φάση ενεργοποίησης του NF-κΒ».

Όσον αφορά την παραγωγή IFN-I, είναι γνωστό ότι πριν την ενεργοποίηση του TLR4, ο IRF3 βρίσκεται ανενεργός στο κυτταρόπλασμα, αλλά με την φωσφορυλίωση δύο καταλοίπων σερίνης/θρεονίνης ενεργοποιείται, εισέρχεται στον πυρήνα και ενεργοποιεί την καταγραφή κυρίως της ιντερφερόνης-β και της χυμοκίνης RANTES (Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted), η οποία στην κωδικοποιημένη ονοματολογία των χυμοκινών που στηρίζεται στην ανάλυση της δομής τους, ονομάζεται CCL5. Αφού πρώτα ο TLR4 εκπέμψει σήματα για την πρώιμη ενεργοποίηση του NF-κΒ, στη συνέχεια συνδέεται στην πρωτεΐνη TRAM η οποία είναι μια «πρωτεΐνη-μετατροπέας» και συνδέει τον TLR4 με την πρωτεΐνη TRIF. Επειδή όμως η πρωτεΐνη TRIF επιστρατεύεται στις μεμβράνες του ενδοσώματος από τον TLR3 μετά την σύνδεσή του με RNA διπλής έλικας, η πρωτεΐνη TRAM μετατοπίζει τον TLR4 στα ενδοσώματα. Αυτός ο τύπος σηματοδότησης που οδηγεί στην επιστράτευση του μορίου TRIF ονομάζεται «σηματοδότηση εξαρτημένη από TRIF». Πριν την ενεργοποίηση του IRF3 ενεργοποιείται ο παράγοντας TBK1 (=TANK-binding kinase όπου TANK=TRAF family member-associated NF-κB και TRAF=TNF receptor associated factor). Η ενεργοποίηση του TBK1 οδηγεί εκ νέου σε ενεργοποίηση του NF-κΒ (όψιμη ενεργοποίηση του NF-κΒ, όπως φαίνεται στο βέλος 2).

νες), θα περιγραφούν σε επόμενες παραγράφους. Αναφορικά με τον TLR4 έχει δείχθει ότι σε χαμηλές συγκεντρώσεις LPS η παρουσία του μορίου CD14 είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση της σηματοδότησης μέσω MyD88. Αντίθετα η ενεργοποίηση της οδού μεταγωγής σήματος μέσω TRIF απαιτεί πάντοτε την παρουσία CD14 και τότε ο TLR4 οδηγείται σε

ενδοκύτωση στο ενδόσωμα με τελική κατάληξη την ενεργοποίηση του IRF3 και παραγωγή IFN-I (κυρίως δε ιντερφερόνη-β) (Σχήμα 3-12). Πρόσφατες μελέτες εν τούτοις δείχνουν ότι η ενεργοποίηση της σηματοδότησης μέσω TRIF και η ενδοκυττάρωση του TLR4 είναι ανεξάρτητα γεγονότα.

Οι περισσότεροι από τους ανωτέρω TLR ενεργο-

ποιούν τη μεταγραφή και μετάφραση γονιδίων των κυτταροκινών της φλεγμονής ήτοι των: TNF- α , Ιντερλευκίνης-1 (IL-1), IL-6, IL-12, και χυμοκινών όπως η IL-8 και άλλες, όπως η χυμοελκυστική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων-1 (Monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) και η πρωτεΐνη RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted). Οι χυμοκίνες είναι κυτταροκίνες μικρού μοριακού βάρους οι οποίες απελευθερώνονται από διάφορους τύπους κυττάρων όπως δενδριτικά κύτταρα, μολυνθέντα με ιούς, Τ-λεμφοκύτταρα, σιτευτικά κύτταρα, και επιθηλιακά κύτταρα και έχουν το εξής χαρακτηριστικό: Επιστρατεύουν (έλκουν, για αυτό λέγονται και χυμοελκυστές) άλλα κύτταρα να φθάσουν στην περιοχή της βλάβης (εκεί όπου βρίσκεται το αρχικό κύτταρο που τις εξέπεμψε). Αυτό συμβαίνει αφού οι χυμοκίνες συνδεθούν με υποδοχείς στην επιφάνεια του κυττάρου που δέχεται το μήνυμά τους και τροποποιήσουν τον κυτταροσκελετό του κατά τέτοιο τρόπο, ώστε το κύτταρο να αρχίσει μια αμοιβαδοειδή κίνηση μετακινούμενο από περιοχές χαμηλής σε περιοχές υψηλής συγκέντρωσης χυμοκίνης, ώστε να φθάσει τελικά στο κύτταρο που αρχικά εξέπεμψε την χυμοκίνη, δηλαδή εκεί όπου υπάρχει η αρχική βλάβη του ιστού. Το **Σχήμα 3-13** απεικονίζει αδρά τις οδούς μεταγωγής σήματος μετά διέγερση διαφό-

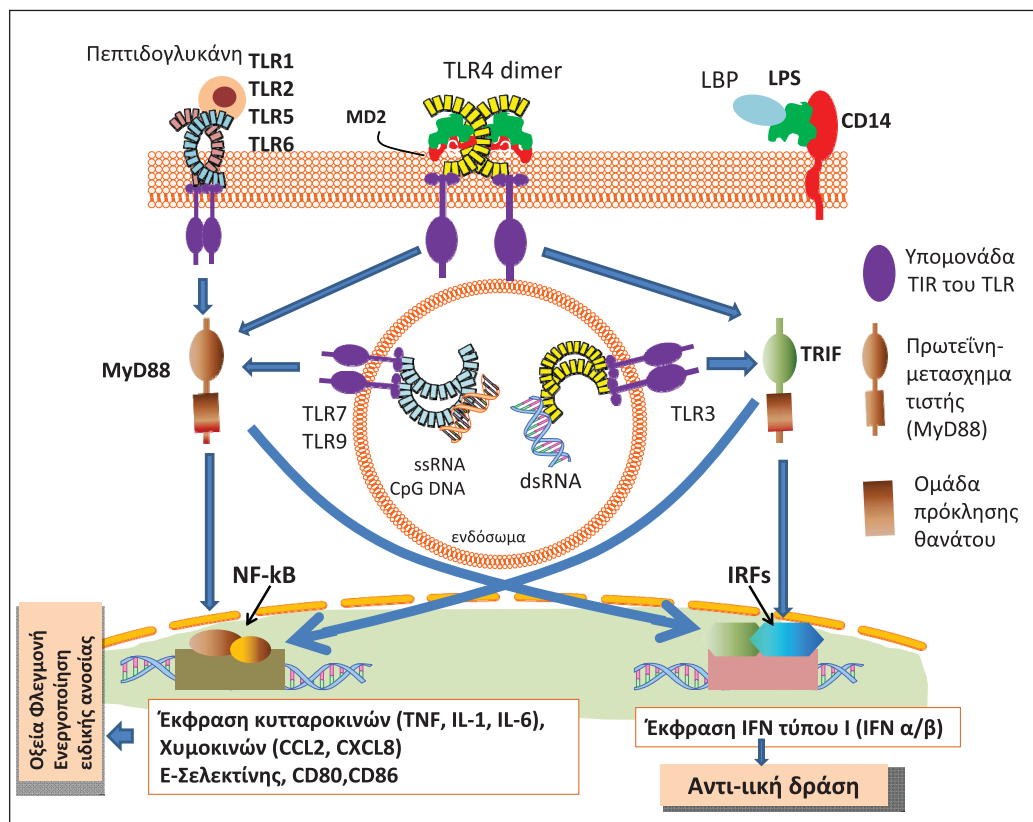
ρων TLR και τον τρόπο με τον οποίο οι διάφορες σηματοδοτήσεις συνεργούν για να παραχθούν φλεγμονώδεις (αντι-βακτηριακές και αντι-ιικές) αποκρίσεις. (Το Σχήμα 3-13 είναι μια απλούστευση και σύνοψη του Σχήματος 3-12).

Η ενεργοποίηση ιδιαίτερα του TLR-4 (Σχήμα 3-13) πυροδοτεί την έκφραση των εξής κυτταροκινών: TNF- α , Ιντερλευκίνης-1 (IL-1), IL-6, IL-8, PAF (platelet activating factor, παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων) και TF (tissue factor, ιστικού παράγοντα) δίνοντας έτσι έναρξη στις εξής διαδικασίες, όπως θα αναλυθούν παρακάτω: α) ενεργοποίηση της πήξεως, β) παραγωγή προσταγλανδινών και λευκοτριενίων, γ) ενεργοποίηση του συμπληρώματος (βλέπε παρακάτω) και δ) ενεργοποίηση της χημειοταξίας των ουδετεροφίλων. Όλοι αυτοί οι δρόμοι οδηγούν σε ενεργοποίηση της φλεγμονής, στην ουσία δε, **συνιστούν τη φλεγμονή** (βλέπε παρακάτω).

Ο TNF και οι λοιπές κυτταροκίνες της φλεγμονής

Ο παράγων νέκρωσης όγκων (TNF: tumor necrosis factor)

Ο παράγων νέκρωσης των όγκων (TNF), που εναλλακτικά καλείται TNF- α ή καχεξίνη, αρχικά ανιχνεύ-



ΣΧΗΜΑ 3-13 Το Σχήμα 3-13 είναι σύνοψη του Σχήματος 3-12. Οι TLR1,2,5 και 6 χρησιμοποιούν την MyD88 ως πρωτεΐνη-μετατροπέα και ενεργοποιούν τους μεταγραφικούς παράγοντες NF- κ B και AP-1 (Activator protein-1). Τόσο ο NF- κ B όσο και ο AP-1 είναι ετεροδιμερή και συνίστανται από διαφορετικές πρωτεΐνες. Υπάρχουν πολλών ειδών NF- κ B και AP-1, ανάλογα με τις πρωτεΐνες που τους απαρτίζουν. Ο TLR3 χρησιμοποιεί σαν πρωτεΐνη-μετατροπέα την πρωτεΐνη TRIF, η οποία ενεργοποιεί τους μεταγραφικούς παράγοντες IRF3 και IRF7. Ο TLR4 μπορεί να ενεργοποιήσει και τους δύο δρόμους, όπως δείχθηκε στο σχήμα 3-12.

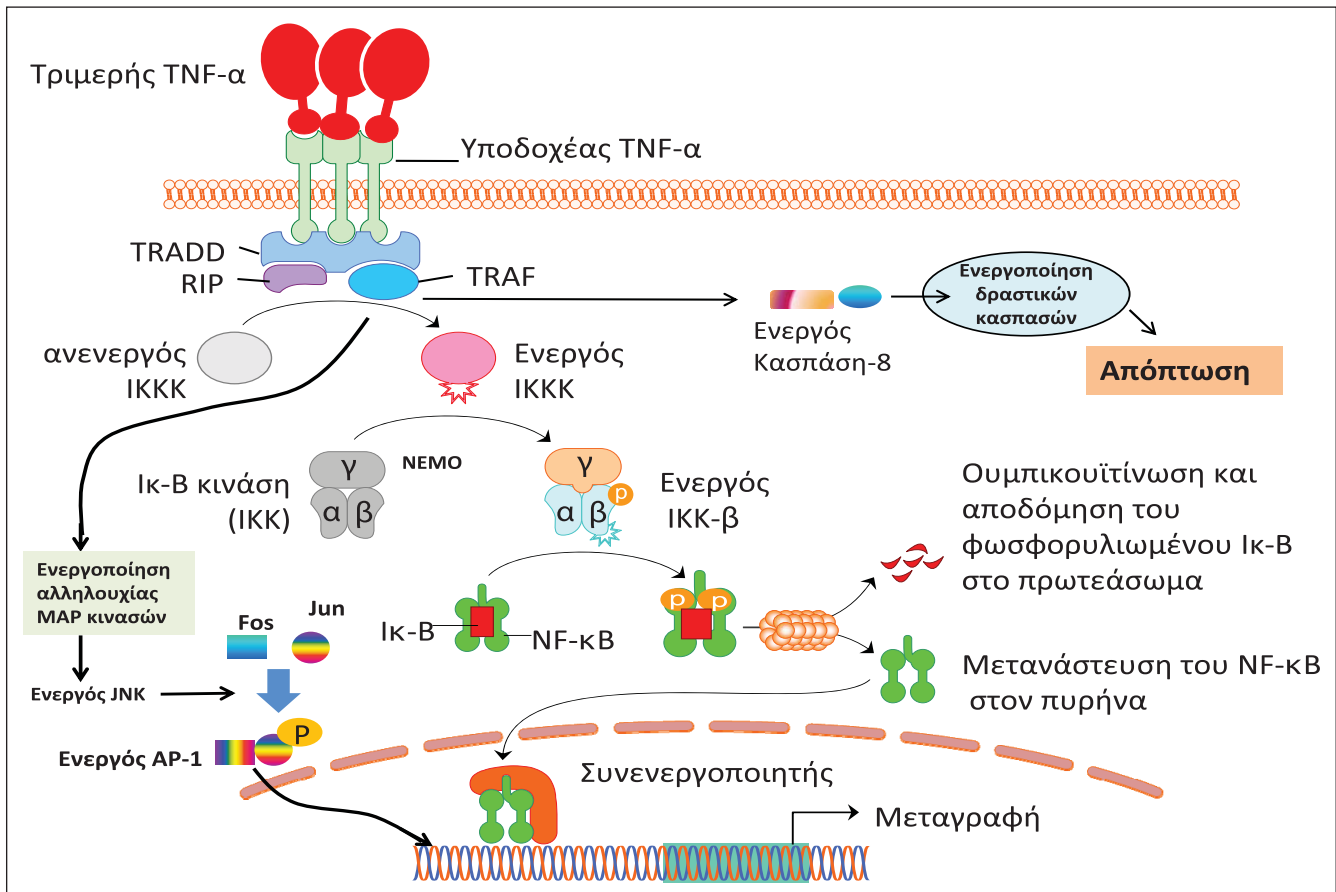
θηκε στον ορό ποντικών στους οποίους είχε χορηγηθεί βάκιλος Calmette-Guérin και ενδοτοξίνη. Ο ορός από τα ζώα αυτά είχε την ιδιότητα να προκαλεί νέκρωση μεταμοσχευμένων όγκων σε ποντικούς *in vivo*. Κύρια πηγή παραγωγής του TNF είναι κυρίως τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα φαγοκύτταρα. Το ισχυρότερο ερέθισμα για την παραγωγή του TNF είναι η λιποπολυσακχαρίδη (LPS) που απελευθερώνεται σε λοιμώξεις από gram αρνητικούς μικροοργανισμούς. Η ιντερφερόνη- γ που παράγουν τα Τ-λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα φυσικοί φονείς ενισχύει την παραγωγή του TNF από τα διεγερμένα με LPS μακροφάγα.

Ο TNF συντίθεται αρχικά ως μεμβρανική πρωτεΐνη 26KD της οποίας το αμινοτελικό άκρο είναι ενδοκυττάριο και το καρβοξυτελικό άκρο εξωκυττάριο. Ο μεμβρανικός TNF είναι ένα ομοτριμερές. Η πρωτολυτική απομάκρυνση ενός τμήματος 17 KD από κάθε υπομονάδα δημιουργεί τη διαλυτή μορφή του TNF. Δημιουργείται έτσι ένα σταθερό ομοτριμερές 51KD που έχει δομή τριγωνικής πυραμίδας, η κάθε πλευρά της οποίας απαρτίζεται από μία υπομονάδα. Υπάρχουν δύο είδη υποδοχέων του TNF, ο υποδοχέας τύπου I (55KD) και ο υποδοχέας τύπου II (75KD) που ανιχνεύονται σε όλα σχεδόν τα κύτταρα. Οι περισσότερες βιολογικές δράσεις του TNF διαμεσολαβούνται από τον υποδοχέα τύπου I. Οι υποδοχείς του TNF ανήκουν σε μια οικογένεια υποδοχέων, που έχουν την ιδιότητα να επάγουν ένα μεγάλο εύρος δράσεων ως απάντηση στην πρόσδεση με το συνδέτη τους. Το κυτταροπλασματικό άκρο κάποιων από αυτούς τους υποδοχείς περιλαμβάνει ορισμένα δομικά μοτίβα γνωστά ως death domains, που συνδέονται σε κυτταροπλασματικά μόρια σηματοδότησης όπως τα TRADD (TNF receptor associated death domain) FADD (Fas-associated death domain) και RIP (receptor interacting protein). Μέσω αυτών των μορίων ο υποδοχέας π.χ. ο TNF-RI, μπορεί να μεταδώσει αποπτωτικά αλλά και προφλεγμονώδη σήματα. Οι μηχανισμοί που καθορίζουν αν στη σύνδεση του TNF με τον υποδοχέα του θα προκληθεί ενεργοποίηση ή απόπτωση του κυττάρου δεν είναι επαρκώς κατανοητοί. Ένα δεύτερο δομικό μοτίβο που περιλαμβάνεται στην κυτταροπλασματική περιοχή κάποιων υποδοχέων της οικογενείας του TNF, αλληλεπιδρά με μια σειρά μορίων σηματοδότησης που ονομάζονται «TRAFs» (TNF Receptor Associated Factors), με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων όπως ο NF- κ B και η πρωτεΐνη ενεργοποίησης AP-1 (activation protein-1), και την αύξηση της μεταγραφής ποικίλων γονιδίων που ευοδώνουν την φλεγμονή (Σχήμα 3-14). Τέλος, ενεργοποιώντας την κασπάση-8 και άλλες κασπάσες δύνα-

ται να οδηγήσει το κύτταρο σε απόπτωση (Σχήμα 3-14).

Κλινικές επιπτώσεις της παρουσίας TNF

Η κυριότερη βιολογική δράση του TNF είναι η ενίσχυση της επιστράτευσης ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων στις περιοχές λοίμωξης και η ενεργοποίηση αυτών των κυττάρων ώστε να θανατώσουν τα μικρόβια. Ο TNF επιδρά στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων προκαλώντας την έκφραση μορίων προσκόλλησης στην επιφάνειά τους, όπως οι σελεκτίνες και τα μόρια πρόσδεσης για τις λευκοκυτταρικές ιντεγκρίνες, που επιτρέπουν την προσκόλληση ουδετεροφίλων, μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων στο τοίχωμα των αγγείων. Ο TNF διεγείρει επίσης την έκκριση χυμοκινών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα (Κεφάλαιο 2, Σχήμα 2-2). Επιπλέον ενεργοποιεί την παραγωγή IL-1 από τα μονοκύτταρα φαγοκύτταρα. Η ανεπάρκεια ή η αδυναμία ελέγχου των λοιμώξεων. Ο TNF φαίνεται να παίζει επίσης ρόλο στην παθογένεια των αυτοάνοσων παθήσεων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Σε βαριές λοιμώξεις ο TNF παράγεται σε μεγάλες ποσότητες, εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος και δρα σε απομεμακρυσμένους ιστούς και όργανα, ως ενδοκρινής παράγων. Πιο συγκεκριμένα, στον υποθάλαμο επιδρά ως ενδογενές πυρετογόνο, επάγοντας την παραγωγή προσταγλανδινών και την εμφάνιση πυρετού, ενώ στα ηπατοκύτταρα αυξάνει τη σύνθεση ορισμένων πρωτεϊνών οξείας φάσης όπως το αμυλοειδές Α και το ινοδωγόνο. Η παρατεταμένη αύξηση του TNF προκαλεί καχεξία, μέσω καταστολής της όρεξης και παραγωγής λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Σε περιπτώσεις παραγωγής εξαιρετικά υψηλών συγκεντρώσεων TNF ($\geq 10^{-7}$ M) διαταράσσεται η συστατικότητα του μυοκαρδίου και ο τόνος των λείων μυϊκών ινών των αγγείων με συνέπεια την εμφάνιση κυκλοφορικής καταπληξίας. Επιπλέον, ο TNF μπορεί να δημιουργήσει ενδοαγγειακή θρόμβωση, λόγω της ικανότητός του να καταργεί τις φυσιολογικές αντιπηκτικές ιδιότητες του ενδοθηλίου, αυξάνοντας την έκφραση του ιστικού παράγοντα και μειώνοντας την έκφραση της θρομβομπομοντουλίνης. Από αυτή του την ιδιότητα έλαβε, εξάλλου, και το όνομά του, καθώς μπορούσε να προκαλεί νέκρωση όγκων σε πειραματόζωα μέσω θρόμβωσης του αγγειακού τους δικτύου. Τέλος, οι υψηλές συγκεντρώσεις του TNF στην κυκλοφορία προκαλούν βαριά υπογλυκαιμία, μη συμβατή με τη ζωή, λόγω αυξημένης χρησιμοποίησης της γλυκόζης από τους μυς και αδυναμίας του ήπατος να την



ΣΧΗΜΑ 3-14 Η μεταγωγή σήματος μέσω του υποδοχέα του TNF-α.

Όπως φαίνεται ο υποδοχέας του TNF-α είναι μια τριμοριακή πρωτεΐνη και συνδέεται με τον TNF-α, ο οποίος επίσης είναι τριμερής με τα τρία τμήματά του να έχουν δομή μιας ανεστραμμένης πυραμίδας. Σύνδεση του TNF-α στον υποδοχέα του οδηγεί σε αλλοστερική τροποποίηση τον υποδοχέα ο οποίος επιστρατεύει την πρωτεΐνη TRADD (TNF receptor associated death domain) και αυτή επιστρατεύει πρωτεΐνες που ονομάζονται TRAFs (TNF receptor associated factors), οι οποίες ενεργοποιούν την κινάση IKK η οποία ενεργοποιεί την IKKγ υπομονάδα (NEMO) της IKK κινάσης. Η ενεργοποιημένη IKK οδηγεί σε ουμπικουϊτίνωση (βλέπε Σχήμα 1-9A) την ανασταλτική πρωτεΐνη IκBa του NF-κB. Όταν η IκBa φωσφορυλιωθεί και ουμπικουϊτίνωθεί καταστρέφεται στο πρωτεάσωμα και απελευθερώνεται ενεργός ο NF-κB ο οποίος εισέρχεται στον πυρήνα. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα του TNF δύναται να πυροδοτήσει και δύο ακόμη δρόμους: α) Την ενεργοποίηση της αλληλουχίας των MAPκινασών (MAP=mitogen-activated protein) που οδηγεί σε ενεργοποίηση της κινάσης JNK (c-JunN-terminal kinases, ήτοι κινάσες που δεσμεύουν φωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη c-Jun, η οποία έτσι ενεργοποιείται καθώς και την πρωτεΐνη c-Fos, το σύμπλεγμα δε των c-Jun και c-Fos απαρτίζουν τον παράγοντα AP-1, ο οποίος επίσης εισέρχεται στον πυρήνα και συμβάλλει στην μεταγραφή γονιδίων κυτταροκινών. β) Την ενεργοποίηση της κασπάσης-8 η οποία ενεργοποιεί άλλες κασπάσες με τελικό αποτέλεσμα την απόπτωση.

αντικαταστήσει (βλέπε **Πίνακα 3-4** που περιγράφει ιδιότητες κυτταροκινών με φλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις δράσεις).

Νοσήματα του ανθρώπου που επάγονται μέσω TNF

Όπως θα αναφερθεί παρακάτω ο TNF είναι η κύρια κυτταροκίνη που οδηγεί σε σηπτική καταπληξία (σηπτικό Shock). Συνεπώς ο TNF είναι υπεύθυνος για τη συστηματική φλεγμονώδη απόκριση και τη σηπτική καταπληξία (βλέπε παρακάτω). Στην περίπτωση αυτή ο TNF-α παράγεται μετά διέγερση του

TLR4 από την λιποπολυσακχαρίδη των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων (Σύνοψη της παθογένειας της νόσου θα αναφερθεί σε επόμενη παράγραφο, όταν θα παρουσιασθούν όλες οι κυτταροκίνες της φλεγμονής).

Η κλασική ρευματοειδής αρθρίτιδα του ενήλικα είναι μια αυτοφλεγμονώδης νόσος που οφείλεται σε υπερπαραγωγή TNF-α στα κύτταρα των αρθρικών υμένων. Έρευνες έδειξαν ότι ζώα διαγονιδιακά για TNF-α (όπου το γονίδιο του TNF-α είχε τοποθετηθεί στους ινοβλάστες των ζώων αυτών) ανέπτυσαν αυθόρμητα μια χρόνια φλεγμονώδη νόσο των αρθρώσεων πανομοιότυπη με την ρευμα-

ΠΙΝΑΚΑΣ 3-4. Οι κυτταροκίνες της φυσικής ανοσίας

	Μοριακά χαρακτηριστικά	Σήμα διεγέρσεως	Παράγεται από	Κύτταρα στόχοι	Δράσεις
TNF	ομοτριμερές 51 KD	LPS, IFN-γ	Μακροφάγα, T- λεμφοκύτταρα, σιτευτικά κύτταρα, κύτταρα φυσικοί φονείς	Ενδοθηλιακά κύτταρα, ουδετερόφιλα, υποθά- λαμος, ηπατοκύτταρα μύες-λίπος	↑ μορίων προσκόλλησης Έκκριση χυμοκινών, IL-1, IL-6, ενεργοποίηση ουδετεροφίλων, πυρετογόνο, αντίδραση οξείας φάσης, καχεξία, καταπληξία, θρόμβωση, υπογλυκαιμία
IL-1	IL-1α, IL-1β (30% ομολογία) 17KD	LPS, TNF, μετά ενεργοποίηση του φλεγμο- νοσώματος	Μακροφάγα, δενδρι- τικά, ουδετερόφιλα, επιθηλιακά, ενδο- θηλιακά κύτταρα	Ενδοθηλιακά κύτταρα, υποθάλαμος, ηπατο- κύτταρα, μυελός οστών	↑ μορίων προσκόλλησης πυρε- τογόνο, αντίδραση οξείας φάσης, ↑ παραγωγής PLTs και ουδετεροφίλων από μυελό.
Χυμοκίνες	8-12KD	Μικροοργανισμοί μέσω πρόσδεσης στους TLRs, TNF, IL-1	Μακροφάγα, ενδοθη- λιακά, ινοβλάστες, T-λεμφοκύτταρα, αιμοπετάλια	Λευκοκύτταρα	Χημειοταξία, ενεργοποίηση λευκοκυττάρων και, μετακίνηση τους στους ιστούς
IL-12	Ετεροδιμερής πρωτεΐνη, μία υπομονάδα 35KD και μία 40KD.	LPS, λοίμωξη από ενδοκυττάρια πα- θογόνα, αλληλε- πίδραση CD40- CD40 ligand, IFN-γ	Δενδριτικά κύτταρα, μακροφάγα	Μακροφάγα, κύτταρα φυσικοί φονείς, T-λεμφοκύτταρα	↑ IFN-γ, CD4+ T- βοηθητικά λεμφοκύτταρα → T _H 1, ↑ κυττα- ροτοξικής δράσης κυττάρων φυσικών φονέων και T-λεμφο- κυττάρων
IFNs τύπου I	IFN-α (15-21KD), IFN-β (20-25KD), IFN-ε, IFN-κ, IFN-ω	Νουκλεϊικά οξέα ιών	IFN-α: μακροφάγα, πλασμακυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα, IFN-β: ινοβλάστες	Όλα τα κύτταρα, κύτταρα φυσικοί φονείς	Αναστολή ιϊκού πολλαπλασιασμού ↑ MHC I, CD4+ T- βοηθητικά λεμφοκύτταρα → T _H 1, ↑ συγ- κέντρωση λεμφοκυττάρων στους λεμφαδένες, ενεργοποιί- ηση κυττάρων φυσικών φονέων
IL-10	Ομοδιμερής πρω- τεΐνη 34-40KD (κάθε υπομονάδα αποτελείται από 178 αμινοξέα στον άνθρωπο)	Λοιμώξεις από από βακτήρια, ιούς, μύκητες, πρωτόζωα, έλμινθες	Μακροφάγα, δενδρι- τικά κύτταρα T-λεμφοκύτταρα, B-λεμφοκύτταρα	Κυρίως ενεργοποι- ημένα μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα	↓ IL-12, IL-1, IL-6, IL-8, TNF από μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα, ↓ μορίων συνδιέγερσης, ↓ MHC II, ↓ IFN-γ, IL-2 από T _H 1, ↓ IL-4, IL-5 από T _H 2, ↑ επιβίω- σης και πολλαπλασιασμού B κυττάρων, ↑ παραγωγή αντισωμάτων
IL-6	Ομοδιμερής πρω- τεΐνη 19-26 KD (κάθε υπομονάδα αποτελείται από 212 αμινοξέα στον άνθρωπο)	Μικροβιακή λοίμω- ξη, τραύμα, ιστική βλάβη, IL-1, TNF	Μακροφάγα, ενδοθη- λιακά, ινοβλάστες, T-λεμφοκύτταρα	B-λεμφοκύτταρα, νευρικά, ηπατικά κύτταρα	Ωρίμανση B κυττάρων → παρα- γωγή αντισώματος, πολλαπλα- σιασμός κυττάρων μυελώματος, πλασματοκυττώματος, διαφορο- ποίηση νευρικών κυττάρων, αντίδραση οξείας φάσης, ↑ παραγωγής ουδετεροφίλων από μυελό Αντιφλεγμονώδης δράση (↓ TNF), ↓ Tregs

Συνεχίζεται στην επόμενη σελίδα

ΠΙΝΑΚΑΣ 3-4. Οι κυτταροκίνες της φυσικής ανοσίας (συνέχεια)

	Μοριακά χαρακτηριστικά	Σήμα διεγέρσεως	Παράγεται από	Κύτταρα στόχοι	Δράσεις
IL-15	Ομοδιμερής πρωτεΐνη 13KD (κάθε υπομονάδα αποτελείται από 162 αμινοξέα στον άνθρωπο)-δομική ομολογία με IL-2	Ιογενείς λοιμώξεις, LPS	Μακροφάγα	T-λεμφοκύτταρα, κύτταρα φυσικοί φονείς	Διεγείρει τον πολλαπλασιασμό T-λεμφοκυττάρων μνήμης και κυττάρων φυσικών φονέων
IL-17A IL17F	150KD ομοδιμερές 135KD ομοδιμερές	Ποικίλοι συνδέτες των NLR και TLR των δενδριτικών κυττάρων οδηγούν τα κύτταρα σε παραγωγή IL-1, IL-23 και IL-6 οι οποίες διεγείρουν τα T-κύτταρα να παράγουν IL-17	TH17 κύτταρα, CD8 T κύτταρα, NK, γ:δ Τα κύτταρα , μακροφάγα	Ενδοθηλιακά Μακροφάγα Επιθηλιακά	Αυξάνει την παραγωγή χυμοκινών Αυξάνει την παραγωγή χυμοκινών και κυταροκινών Αυξάνει την παραγωγή GM-CSF και G-CSF
IL-18	Ομοδιμερής πρωτεΐνη 17KD (κάθε υπομονάδα αποτελείται από 193 αμινοξέα στον άνθρωπο)-δομική ομολογία με IL-1	Μικροβιακή λοίμωξη, LPS μετά ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος	Μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα	T-λεμφοκύτταρα κύτταρα φυσικοί φονείς	CD4+ T- βοηθητικά λεμφοκύτταρα → T _H 1, ↑ IFN-γ
IL-23	Ετεροδιμερής πρωτεΐνη. Μία υπομονάδα p40 (όμοια με IL-12) και μία υπομονάδα p19	Μικροβιακή λοίμωξη	Μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα	T-λεμφοκύτταρα	Επάγει αυτοάνοσες εκδηλώσεις T-λεμφοκύτταρα → T _H 17
IL-27	Ετεροδιμερής πρωτεΐνη μία υπομονάδα 28KD και μία 13 KD	Μικροβιακή λοίμωξη	Μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα, κύτταρα φυσικοί φονείς, T-λεμφοκύτταρα, T-λεμφοκύτταρα μνήμης, Tregs	T-λεμφοκύτταρα, κύτταρα φυσικοί φονείς	CD4+ βοηθητικά κύτταρα → T _H 1, ↑ IFN-γ

τοιδή αρθρίτιδα του ανθρώπου. Παρατηρήσεις στον άνθρωπο απέδειξαν επίσης ότι ο TNF-α υπερεκφράζεται στους αρθρικούς υμένες ενώ βρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα και στο πλάσμα των ασθενών. Στην περίπτωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας του ανθρώπου δεν είναι γνωστό το αίτιο που πυροδοτεί την παραγωγή TNF-α (Σύνοψη της

παθογένειας της νόσου θα αναφερθεί σε επόμενη παράγραφο, όταν θα παρουσιασθούν όλες οι κυτταροκίνες της φλεγμονής).

Ο TNF-α φαίνεται να παίζει ένα ρόλο στην ενορχήστρωση της φλεγμονής, σε οροαρνητικές φλεγμονώδεις αρθρίτιδες, όπως η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, και η ψωριασική αρθρίτιδα καθώς

και στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου. Μονοκλωνικά αντισώματα που δεσμεύουν τον TNF-α ευρέως χρησιμοποιούνται σήμερα για θεραπεία των φλεγμονωδών αρθριτιδών και της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (Σύνοψη της παθογένειας των νόσων αυτών θα αναφερθεί σε επόμενη παράγραφο, όταν θα παρουσιασθούν όλες οι κυτταροκίνες της φλεγμονής).

Περιοδικά σύνδρομα σχετιζόμενα με τον υποδοχέα του TNF (Tumor necrosis factor receptor – associated periodic syndromes, TRAPS)

Το TRAPS είναι γενετική νόσος που χαρακτηρίζεται από επεισόδια πυρετού που υποτροπιάζουν. Οι πυρετοί διαρκούν περίπου 3 εβδομάδες, αν και δύναται να διαρκούν από λίγες ημέρες μέχρι μερικούς μήνες. Τα επεισόδια επανέρχονται μετά από διαστήματα που ποικίλλουν από 6 εβδομάδες μέχρι μερικά χρόνια, αρχίζουν δε αυτόματα, είτε πυροδοτούνται από λοιμώξεις, ελάχιστο τραύμα, άσκηση, stress ή ορμονικές διαταραχές.

Ο πυρετός συνοδεύεται από επιπρόσθετα συμπτώματα ή σημεία, όπως μυϊκοί πόνοι, εκτεταμένο εξάνθημα, κυρίως κάτω άκρων, οίδημα δέρματος, ειδικότερα περικογχικό οίδημα, αρθραλγίες ή αρθρίτιδα, ραγοειδίτιδα, μυοκαρδίτιδα, φαρυγγίτιδα, έλκη βλεννογόνων. Μετά μακροχρόνια πορεία ασθενείς με TRAPS αναπτύσσουν **αμυλοείδωση**, μια νόσο που οφείλεται σε εναπόθεση ινιδίων πρωτεΐνης στους ιστούς και δυσλειτουργία αυτών, κυρίως δε των νεφρών, με αποτέλεσμα νεφρική ανεπάρκεια. Η δημιουργία των ινιδίων οφείλεται στον αυτοπολυμερισμό ορισμένων πρωτεϊνών που αποτελούν προϊόντα της φλεγμονής, όπως στην περίπτωση μας η πρωτεΐνη A του αμυλοειδούς που παράγεται στο πλαίσιο της φλεγμονώδους αποκρίσεως σαν χυμοκίνη, ο δε πολυμερισμός είναι το αποτέλεσμα μεταλλάξεων ή κακής αναδίπλωσης του μορίου.

Η συχνότητα του TRAPS στο γενικό πληθυσμό είναι 1 άτομο στο εκατομμύριο. Η γενετική διαταραχή έγκειται στην μετάλλαξη του γονιδίου TNFRSF1A το οποίο κωδικοποιεί τον υποδοχέα I του TNF. Οι περισσότερες μεταλλάξεις του γονιδίου TNFRSF1A οδηγούν σε παραγωγή υποδοχέα του TNF που έχει μια αλλοιωμένη τρισδιάστατη δομή, η οποία δεν του επιτρέπει να εξέλθει στην επιφάνεια του κυττάρου, αλλά δημιουργεί συσσωματώματα μέσα στο κύτταρο και αυτά ενεργοποιούν εναλλακτικούς δρόμους φλεγμονής χωρίς την έκφραση TNF. Η νόσος κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, πράγμα που

σημαίνει ότι από το ομόλογο έτερο χρωμόσωμα κωδικοποιείται κανονικός TNFR1 ο οποίος σε καταστάσεις stress μεταβιβάζει κανονικό μήνυμα στα κύτταρα και πιθανώς πυροδοτεί την έξαρση του TRAPS.

Ιντερλευκίνη 1 (IL-1)

Όπως και στην περίπτωση του TNF, κύρια πηγή προέλευσης της IL-1 είναι τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα φαγοκύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα, ενώ μικρότερες ποσότητες παράγονται από πολυάριθμα άλλα κύτταρα, μεταξύ των οποίων τα ουδετερόφιλα, τα επιθηλιακά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ερέθισμα για την παραγωγή της αποτελούν βακτηριακά προϊόντα όπως η LPS και άλλες κυτταροκίνες όπως ο TNF-α. Έχουν περιγραφεί δύο διαφορετικές μορφές της IL-1, η IL-1α και η IL-1β, που συντίθενται ως πρόδρομα μόρια 33KD και τα οποία, μετά την πρωτεολυτική τους διάσπαση από μέλη της οικογένειας των κασπασών, εκκρίνονται στην ώριμη ενεργό μορφή των 17 KD. Βιολογικά ενεργή είναι και η πρόδρομη μορφή της IL-1α. Παρότι οι δύο μορφές έχουν λιγότερο από 30% ομολογία μεταξύ τους, δεσμεύονται στον ίδιο υποδοχέα και εμφανίζουν τις ίδιες βιολογικές δράσεις. Η IL-1β ανιχνεύεται σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στην κυκλοφορία. Εκτός και αν ορίζεται διαφορετικά, από τώρα και στο εξής όταν γράφομε IL-1, θα εννοούμε IL-1β.

Η IL-1β παράγεται επίσης από διέγερση υποδοχέων που αναγνωρίζουν μοριακά πρότυπα κινδύνου που υπάρχουν στο κυτταρόπλασμα πολλών ειδών κυττάρων. Όταν αυτοί οι υποδοχείς αναγνωρίσουν ένα μοριακό πρότυπο κινδύνου (π.χ. κρυστάλλους ουρικού μονοατρίου), αυτοπολυμερίζονται και δημιουργούν ένα οργανύλιο που ονομάζεται «**φλεγμονόσωμα**» και έχει ενζυμική δραστηριότητα, υδρολύοντας το μόριο της προ-IL-1β σε IL-1β. **Υπό τις συνθήκες αυτές (θα περιγραφούν παρακάτω) η IL-1β παράγεται ανεξαρτήτως του TNF.**

Οι περισσότερες από τις βιολογικές δράσεις της IL-1 διαμεσολαβούνται από τον υποδοχέα της τύπου I, που εκφράζεται σε όλα σχεδόν τα κύτταρα και ο οποίος κινητοποιεί μηχανισμούς ενδοκυττάριας μετάδοσης σήματος με τελική κατάληξη την ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων όπως οι NF-κB και AP-1. Το εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα περιλαμβάνει μια Ig περιοχή ανάλογη εκείνων που υπάρχουν στις ανοσοσφαιρίνες, ενώ το κυτταροπλασματικό τμήμα του περιλαμβάνει μια περιοχή μετάδοσης σήματος, όμοια με την αντίστοιχη των Toll like receptors (TLR). Ο υποδοχέας τύπου II της IL-1 εκφράζεται στην επιφάνεια των Β-λεμφοκυττάρων και στε-

ρείται βιολογικών δράσεων. Πρόκειται στην ουσία για έναν ψευδοϋποδοχέα που ανταγωνίζεται τον υποδοχέα τύπου I για πρόσδεση με την κυτταροκίνη.

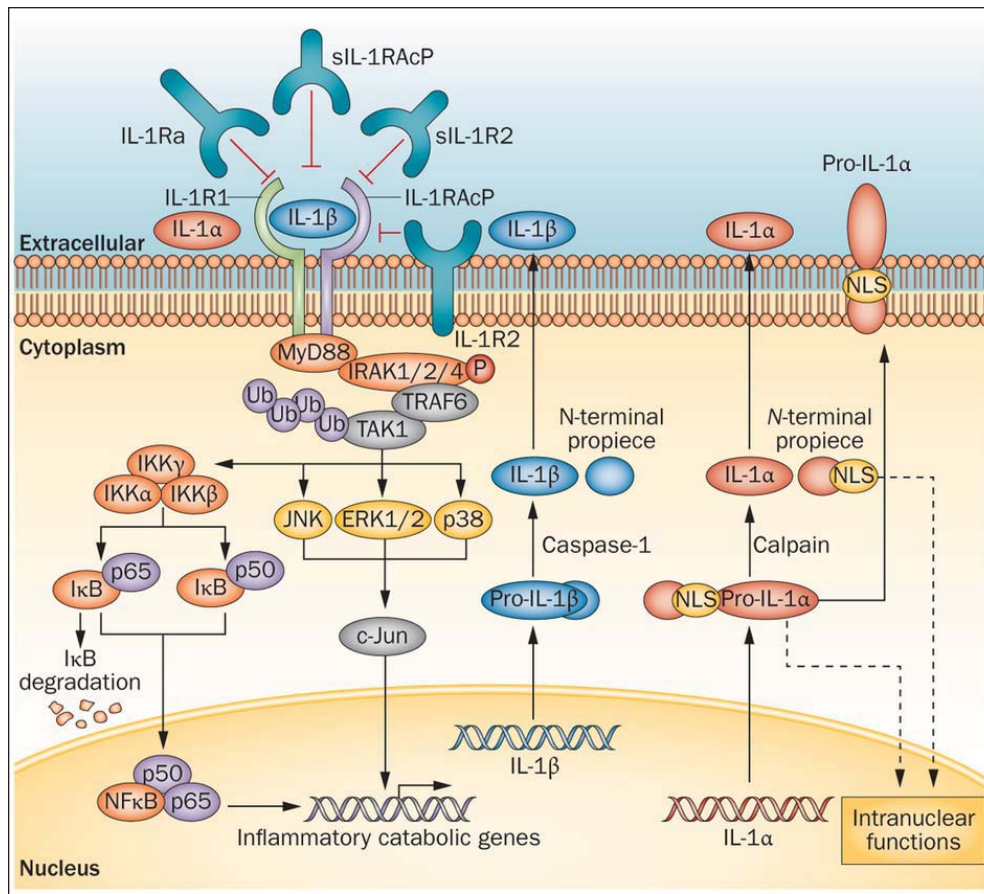
Η μεταγωγή σήματος μετά διέγερση του υποδοχέα της IL1 παριστάνεται στο **Σχήμα 3-15**.

Σε χαμηλές συγκεντρώσεις η IL-1 δρα ως τοπικός μεσολαβητής φλεγμονής, επιδρώντας στα ενδοθηλιακά κύτταρα, ώστε να αυξήσουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης στην επιφάνειά τους, ευδώνοντας έτσι την προσκόλληση των λευκοκυττάρων.

Σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις, η IL-1 εισέρχεται στην κυκλοφορία, όπου εξασκεί ενδοκρινικές δράσεις, επάγοντας την εμφάνιση πυρετού, τη

σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης από το ήπαρ και την παραγωγή ουδετεροφίλων και αιμοπεταλίων από το μυελό των οστών. Η τοπική παραγωγή IL-1β σχετίζεται με την εμφάνιση υπεραλγησίας. Παρά τις ομοιότητες στη δράση της με τον TNF, που πιθανώς οφείλονται στο γεγονός ότι οι υποδοχείς τους αξιοποιούν ομόλογες πρωτεΐνες για την ενδοκυττάρια μετάδοση σήματος και ενεργοποιούν τους ίδιους μεταγραφικούς παράγοντες, η IL-1 δεν επάγει τον αποπτωτικό θάνατο κυττάρων και δε μπορεί να προκαλέσει τις παθοφυσιολογικές αλλοιώσεις που χαρακτηρίζουν το σηπτικό σοκ. Οι ομοιότητες και διαφορές μεταξύ TNF-α και IL-1 εικονίζονται στον **Πίνακα 3-5**.

Τα μονοκύτταρα φαγοκύτταρα παράγουν επίσης



ΣΧΗΜΑ 3-15 Σύνθεση των IL-1α και IL-1β και οι οδοί μεταγωγής σήματος.

Η IL-1α και η IL-1β συντίθενται ως πρόδρομα μόρια (προ-IL-1α και προ-IL-1β) τα οποία υφίστανται πρωτεόλυση από την καλπαΐνη και την κασπάση-1 αντίστοιχα για την παραγωγή των αντιστοιχών ωρίμων μορίων. Πυρηνική μετακίνηση της προ-IL-1α ή του αποκοπέντος αμινοτελικού προπεπτιδίου το οποίο διατηρεί τις NLS (αλληλουχίες πυρηνικής μετακίνησης- nuclear localization sequences) αποσπά κάποιες βιολογικές λειτουργίες. Η προ-IL-1α, η IL-1α και η IL-1β δεσμεύονται στον IL-1R1 (υποδοχέας-1 της IL-1) ο οποίος ευνοεί την επιστράτευση του συνυποδοχέα IL-1RAcP (Soluble interleukin-1 receptor accessory protein). Μια αλληλουχία γεγονότων λαμβάνουν χώρα μετά το σύμπλεγμα του IL-1R που οδηγούν σε ενεργοποίηση των MAPκινασών (JNK, p38, ERK1/2, όπου p38 είναι η συλ-

λογική ονομασία τεσσάρων MAPκινασών και ERK1/2=extracellular signal-regulated kinases) καθώς και μεταγραφικούς παράγοντες όπως NF-κB (υπομονάδες p65 και p60) και c-Jun αποτελεί μια υπομονάδα του μεταγραφικού παράγοντα AP-1. Όλοι μαζί οι μεταγραφικοί αυτοί παράγοντες ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή και τον καταβολισμό. Η μεταγωγή σήματος μέσω του συμπλέγματος του υποδοχέα IL-1R αναστέλλεται από: IL-1R2, sIL-1R2, sIL-1RAcP και IL-1Ra (όπου IL-1Ra = interleukin-1 receptor antagonist). Οι υπόλοιπες συντομογραφίες και τα ακρονύμια έχουν επεξηγηθεί στα υπομνήματα των προηγούμενων σχημάτων. Εν τούτοις εδώ πρέπει να δώσουμε την έννοια της κασπάσης, αν και θα την συναντήσουμε στο κείμενο και στη συνέχεια. Με τον όρο «κασπάσες» (αγγλικά «caspsases»), νοούνται οι πρωτεΐνες μιας οικογένειας που είναι ένζυμα και παίζουν σημαντικό ρόλο στην απόπτωση (προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο) και στην φλεγμονή. Ονομάζονται έτσι λόγω της ειδικής δραστηριότητας πρωτεάσης της κυστεΐνης που διαθέτουν. Μια κυστεΐνη στην ενεργό της περιοχή κόβει μια πρωτεΐνη-στόχο μόνο στο καρβοξυτελικό άκρο ενός αμινοξέος ασπαρτικού. Η ονομασία caspsases, προήλθε ως ακρωνύμιο των λέξεων: cysteine-**asp**artic proteases, cysteine **asp**artases ή cysteine-dependent **asp**artate-directed proteases.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3-5. Ομοιότητες και διαφορές μεταξύ IL-1 και TNF

Ομοιότητες	Διαφορές
Προέρχονται από μονοκύτταρα φαγοκύτταρα	Η LPS επάγει κυρίως την παραγωγή TNF και ελάχιστα την παραγωγή IL-1
Ενεργοποιούν μονοκύτταρα φαγοκύτταρα	Ο TNF-α παράγεται και από τα T-λεμφοκύτταρα, όχι όμως και η IL-1
Ενεργοποιούν μηχανισμούς ενδαγγειακής πήξεως επιδρώντας επί των μονοκυττάρων φαγοκυττάρων	Το εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα του TNF έχει ομάδες καρβοξυλίων
Επάγουν την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσεως επιδρώντας στο ήπαρ	Ο TNF έχει ασυνήθως χαμηλή, για κυτταροκίνες, σταθερά διαστάσεως με τον υποδοχέα του
Προάγουν καταβολισμό και καχεξία	Η IL-1 είναι η μόνη κυτταροκίνη με φυσιολογικός κυκλοφορούντα αναστολέα
Έχουν υποδοχείς σε όλα τα είδη των κυττάρων	Η IL-1 ακόμη και σε υψηλές δόσεις δεν είναι θανατηφόρος, ενώ το TNF είναι θανατηφόρος
	Η IL-1 ποτέ δεν επάγει φαινόμενο Shwartzman (το ζωικό πρότυπο της διαχύτου ενδαγγειακής πήξεως) και ποτέ δεν κάνει κυτταρόλυση, σε αντίθεση με τον TNF

έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1, τον IL-1ra (IL-1 receptor antagonist) που είναι δομικά ομόλογος της κυτταροκίνης και δεσμεύεται στους ίδιους με αυτήν υποδοχείς, αλλά είναι βιολογικά ανενεργός, οπότε δρα ως συναγωνιστικός αναστολέας της IL-1. Ο IL-1ra καθώς και μονοκλωνικά αντισώματα δεσμεύοντα την IL-1 έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Νόσοι που σχετίζονται με υπερπαραγωγή IL-1β

Είναι εκείνες που χαρακτηρίζονται από ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος και θα αναφερθούν παρακάτω. Όπως ήδη τονίστηκε οι νόσοι που σχετίζονται αποκλειστικά με την υπερέκφραση IL-1β χωρίς την μεσολάβηση του TNF, είναι αυτές κατά τις οποίες η IL-1β παράγεται από ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος

Χυμοκίνες

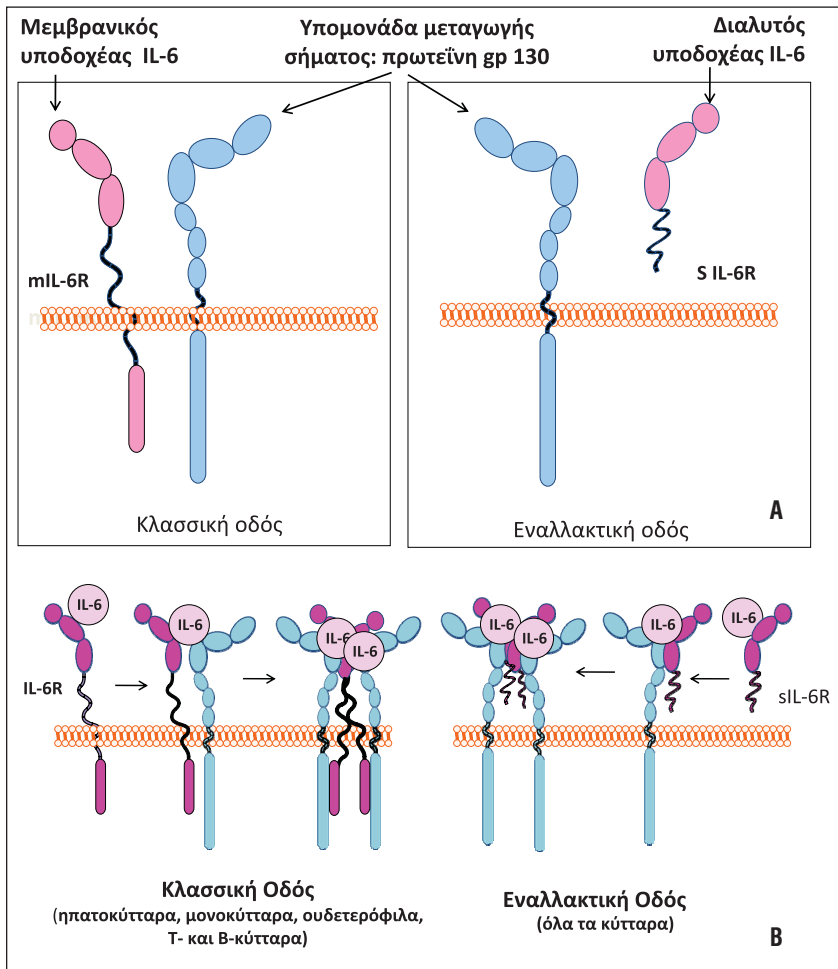
Οι χυμοκίνες συζητήθηκαν στο Κεφάλαιο 2 επειδή παίζουν πρωταρχικό ρόλο στην μετακίνηση των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος στους ιστούς. Τις περισσότερες φορές είναι το αποτέλεσμα διέγερσης των λευκών αιμοσφαιρίων, ενδοθηλιακών κυττάρων, επιθηλιακών κυττάρων και ινοβλαστών από TNF και IL-1.

Ιντερλευκίνη 6 (IL-6)

Η IL-6 είναι μια ομοδιμερής κυτταροκίνη που παίζει ρόλο τόσο στη φυσική όσο και στην ειδική ανοσία. Συντίθεται από μονοκύτταρα φαγοκύτταρα, κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου, ινοβλάστες και ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα, σε απόκριση προς διά-

φορα μικρόβια, τραύμα, ιστική βλάβη ή άλλες κυτταροκίνες, όπως η IL-1 και ο TNF. Ο υποδοχέας της IL-6 ανήκει στην οικογένεια υποδοχέων κυτταροκινών τύπου I. Η μετάδοση σήματος από τον υποδοχέα αυτόν γίνεται κατά κύριο λόγο μέσω των κινασών-πρωτεϊνών STAT και οδηγεί στη μεταγραφή πολλών διαφορετικών γονιδίων.

Ο υποδοχέας της IL-6 αποτελείται από μια γλυκοπρωτεΐνη, την gp130, η οποία έχει ένα εξωκυττάριο, ένα διαμεμβρανικό και ένα ενδοκυττάριο τμήμα και είναι η υπομονάδα μεταγωγής σήματος του υποδοχέα, καθώς και μια άλλη γλυκοπρωτεΐνη η οποία μπορεί να είναι μεμβρανική ή διαλυτή και συνδέεται με την IL-6, για το λόγο αυτό ονομάστηκε «υποδοχέας της IL-6» (IL-6R), (mIL-6R για την μεμβρανική μορφή και sIL-6R για τη διαλυτή μορφή, **Σχήμα 3-16**). Σύνδεση της IL-6 με τον υποδοχέα της διμερίζει την gp130 και ενεργοποιεί τον υποδοχέα φωσφορυλιώνοντας τα κατάλοιπα τυροσίνης (Y) των κινασών JAK οι οποίες ακολούθως φωσφορυλιώνουν κινάσες σερίνης (S) και τυροσίνης (Y) στις πρωτεΐνες STAT3, οι οποίες έτσι ενεργοποιούνται, διμερίζονται και εισέρχονται στον πυρήνα του κυττάρου λειτουργώντας ως μεταγραφικοί παράγοντες. Οι STAT3 συμβάλλουν στην μεταγραφή γονιδίων κυτταροκινών, χυμοκινών, μεταγραφικών και αυξητικών παραγόντων, αλλά και αρνητικών ρυθμιστών της οδού JAK/STAT. Φωσφορυλίωση των JAK κινασών ενεργοποιεί επίσης την ακολουθία των MAPK (mitogen activated protein kinases) οι οποίες με αλληλεπιδράσεις που δεν είναι απόλυτα γνωστές ρυθμίζουν πολλαπλασιασμό, γονιδιακή έκφραση, διαφοροποίηση, επιβίωση αλλά και απόπτωση. Οι σπουδαιότερες οδοί μεταγωγής σήματος μέσω του υποδοχέα της IL-6 φαίνονται στο **Σχήμα 3-17**.



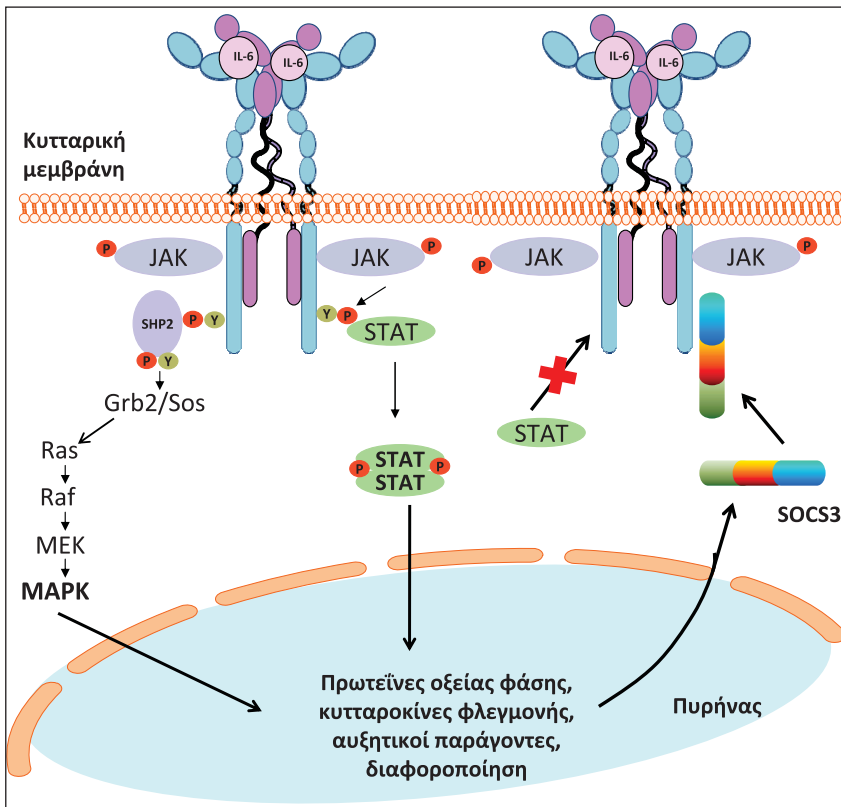
ΣΧΗΜΑ 3-16 Α) Υπάρχουν δύο τύποι υποδοχέων της ιντερλευκίνης-6 (IL-6): Ο μεμβρανικός και ο διαλυτός υποδοχέας. Και τα δύο είδη του υποδοχέα δεσμεύουν την IL-6. Όταν συμβεί αυτή η δέσμευση ο υποδοχέας μετακινείται κοντά στην πρωτεΐνη **gp130**, η οποία μεταβιβάζει το σήμα της IL-6 στο εσωτερικό του κυττάρου. Β) Η σύνδεση της IL-6 στον υποδοχέα της είτε είναι μεμβρανικός είτε διαλυτός φέρει τον υποδοχέα κοντά στην πρωτεΐνη gp130 και το σύμπλεγμα αυτο-διμερίζεται. Η οδός μεταγωγής σήματος μέσω του μεμβρανικού υποδοχέα ονομάζεται «κλασική» και λαμβάνει χώρα στα κύτταρα που φέρουν μεμβρανικό υποδοχέα, ήτοι στα ηπατοκύτταρα, μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα καθώς και στα T- και B- λεμφοκύτταρα. Η οδός μεταγωγής σήματος μέσω του διαλυτού υποδοχέα λαμβάνει χώρα σε όλα τα κύτταρα επειδή η πρωτεΐνη gp130 υπάρχει σε όλα τα κύτταρα.

Ως προς τις βιολογικές της δράσεις στη φυσική ανοσία, η IL-6 επάγει τη σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης από τα ηπατοκύτταρα, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), το ινωδογόνο και η πρωτεΐνη A του αμυλοειδούς καθώς και την παραγωγή ουδετεροφίλων από πρόδρομες σειρές του μυελού των οστών. Η IL-6 ενεργοποιεί τους οστεοκλάστες και συμβάλλει έτσι στην ανάπτυξη οστεοπόρωσης, αλλά και διαβρώσεων στην ρευματοειδή αρθρίτιδα, πολλαπλασιάζει τα κερατινοκύτταρα και δρα στα μεγακαρυοκύτταρα ευνοώντας την παραγωγή αιμοπεταλίων. Στην ειδική ανοσία, η IL-6 διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των B-λεμφοκυττάρων που παράγουν αντίσωμα. Επίσης δρα ως αυτοκρινής αυξητικός παράγων σε νεοπλασματικά πλασματοκύτταρα. Τέλος, φαίνεται ότι η IL-6 αναστέλλει την παραγωγή και τις δράσεις των ρυθμιστικών T-κυττάρων (Tregs), ενώ η επίδραση της στα CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα είναι απαραίτητη για τη μετατροπή τους σε κύτταρα ικανά να παράγουν την κυτταροκίνη ιντερλευκίνη-17 (IL-17) (τα κύτταρα δε αυτά είναι καλά χαρακτηρισμένη υποκατηγορία των T-κυττάρων και ονομάζονται TH17), τα οποία εμπλέκονται στην παθογένεια της αυτοανοσίας, κυρίως της ρευματοει-

δούς αρθρίτιδας (βλέπε παρακάτω). Το **Σχήμα 3-18** περιγράφει το ρόλο της IL-6 στη διαφοροποίηση των αρχέγονων T-κυττάρων σε TH17 κύτταρα. Φαίνεται ότι σε μια πρώιμη φάση μιας λοίμωξης ως δένδριτικά κύτταρα μολυνθέντα με βακτήρια ή μυκητες εκκρίνουν IL-6 και TGF- β προς τα T-κύτταρα που αναγνωρίζουν αντιγόνο επί των δένδριτικών κυττάρων και τα μετατρέπουν σε TH17 κύτταρα. **Συμπερασματικά η IL-6 είναι μια πολυδύναμη κυτταροκίνη που συμβάλλει στην έναρξη της οξείας φλεγμονής (φλεγμονή που επάγεται από κοκκιοκύτταρα) και την μετατρέπει σε χρόνια φλεγμονή (φλεγμονή που επάγεται από μονοκύτταρα), έχει συνεπώς κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα** (βλέπε στο κεφάλαιο για την παθογένεση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας).

B2. ΥΑΔΠ που ευρίσκονται στις μεμβράνες των ενδοσωμάτων και μεταβιβάζουν ενδοκυττάριο σήμα

Το ενδόσωμα είναι διαμέρισμα του ευκαρυωτικού κυττάρου που οριοθετείται από μεμβράνη του δι-



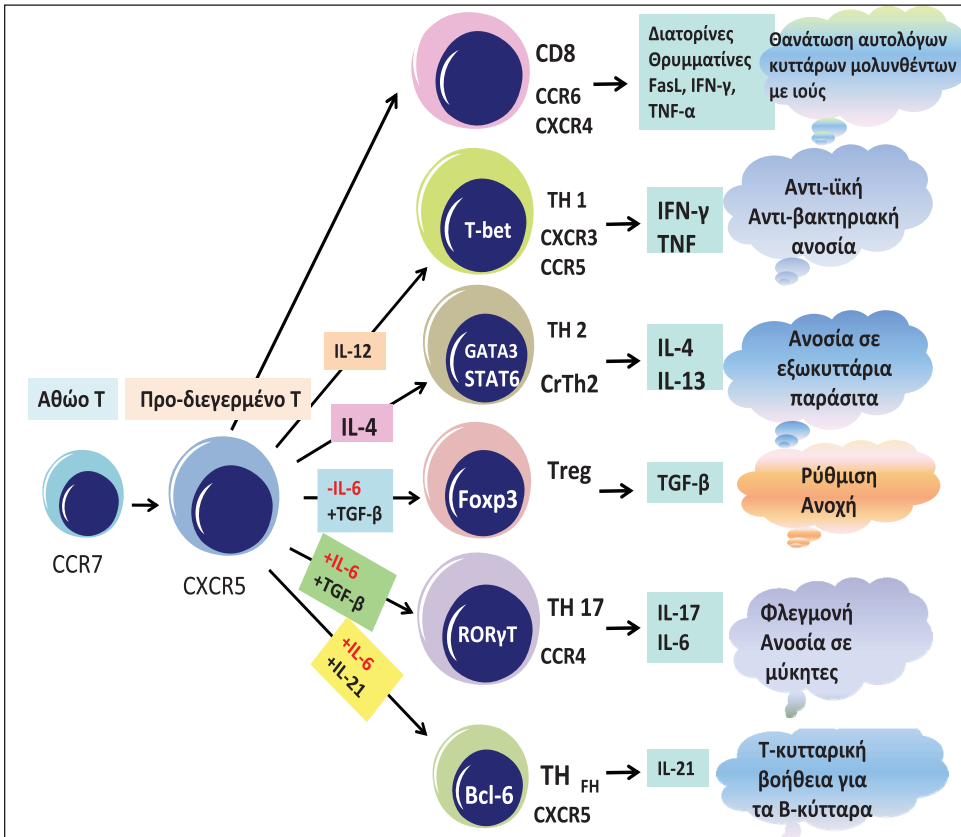
ΣΧΗΜΑ 3-17 Η μεταγωγή σήματος μέσω του υποδοχέα της IL-6.

Τόσο ο διαμεμβρανικός, όσο και ο διαλυτός υποδοχέας της IL-6 μεταβιβάζουν μήνυμα στο κύτταρο, με τον ίδιο τρόπο. Σύνδεση της IL-6 στον υποδοχέα της διευκολύνει τη φωσφορυλίωση των κινασών JAK [πήραν το όνομά τους από τον αρχαίο ρωμαϊκό θεό Ιανό (Janus), το θεό των αρχών και του τέλους, επειδή και οι κινάσες αυτές όταν φωσφορυλιωθούν, η μία εκφράζει δραστηριότητα κινάσης, ενώ η άλλη ρυθμίζει αρνητικά τη δραστηριότητα κινάσης της πρώτης]. Μετά την φωσφορυλίωση των JAK κινασών, φωσφορυλιώνεται η κυτταροπλασματική ουρά της gp130 η οποία επιστρατεύει τις πρωτεΐνες STAT (signal transducer and activator of transcription) από το κυτταροδιάλυμα, οι οποίες φωσφορυλιώνονται, διμερίζονται και εισέρχονται στον πυρήνα όπου συμβάλλουν στη μεταγραφή πολλών γονιδίων κυτταροκινών, πρωτεϊνών οξείας φάσης και αυξητικών παραγόντων. Ταυτοχρόνως μεταγράφουν και τον παράγοντα SOCS3 (suppressor of cytokine signaling), ο οποίος παρεμποδίζει την περαιτέρω μεταγωγή σήματος επειδή συνδέεται στην κυτταροπλασματική ουρά της πρωτεΐνης gp130

και εμποδίζει την σύνδεση και φωσφορυλίωση της STAT (δεξιό άκρο του σχήματος). Ταυτοχρόνως φωσφορυλιώνεται η πρωτεΐνη SHP2 [SH2 (Src Homology-2) Domain-containing Tyrosine Phosphatase, όπου Src προέρχεται από τις λέξεις «Rous sarcoma virus»]. Η SHP2 συνδέει τον υποδοχέα με την ακολουθία των κινασών Ras/MAP, αφού προηγουμένως φωσφορυλιωθούν οι παράγοντες GRb2 (Growth factor receptor bound protein-2) και Sos (Son of Sevenless, από μεταλλάξεις του αντιστοίχου γονιδίου στη *drosophila melanogaster*) με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της MAPK (mitogen activated protein kinase), η οποία με συνδυασμό με άλλους μεταγραφικούς παράγοντες είναι σημαντική ενεργοποίηση της μιτογόνου δραστηριότητας του κυττάρου.

κτύου trans-Golgi (πέραν του Golgi). Το δίκτυο trans-Golgi είναι η κυριότερη στάση στην πορεία διαλογής προσφάτως συνθεθειμένων πρωτεϊνών οι οποίες ακολούθως θα οδηγηθούν σε διαφορετικούς κυτταρικούς προορισμούς. Το δίκτυο trans-Golgi δέχεται επίσης υλικά του εξωκυτταρικού περιβάλλοντος, αλλά και ανακυκλώνει μόρια του ενδοκυτταρικού περιβάλλοντος. Οι TLR 3,7,8 και 9 εκφράζονται στις μεμβράνες των ενδοσωμάτων και αναγνωρίζουν πυρηνικά οξέα, τα οποία κυρίως προέρχονται από μικρόβια και ιούς παρά από τα κύτταρα του ξενιστή και αυτά τα πυρηνικά οξέα είναι: RNA διπλής έλικας που προέρχεται από ιούς και συνδέεται στον TLR3 (Σχήματα 3-11 και 3-13), μοτίβα CpG που συνήθως υπάρχουν σε προκαρυωτικό DNA, τα οποία δεσμεύονται στον TLR9, ενώ μόρια RNA μονής έλικας συνδέονται στους TLR8 και DNA μονής ή διπλής έλικας συνδέονται στους TLR9 αντίστοιχα. Αυτά τα τελευταία δεν εκφράζονται αποκλειστικά από μικρόβια, αλλά οι TLR8 και 9 έχουν μια εξειδίκευση στα μικροβιακά DNA και RNA κυρίως επειδή τα RNA

και DNA των κυττάρων του ξενιστή δεν οδηγούνται στα ενδοσώματα. Εκεί συνήθως οδηγούνται πυρηνικά συστατικά μικροβίων και ιών που έχουν φαγοκυτταρωθεί. Υπάρχει όμως μια περίπτωση κατά την οποία DNA του ξενιστή οδηγείται στο ενδόσωμα και είναι η περίπτωση κατά την οποία το κύτταρο του ξενιστή πεθαίνει με απόπτωση και φαγοκυτταρώνεται από τα διπλανά του κύτταρα ή από επαγγελματικά φαγοκύτταρα. Αυτό το φαινόμενο είναι σημαντικό για την έναρξη της αυτοανοσίας. Πρέπει τέλος να γίνει φανερό η πολυπλοκότητα των μηνυμάτων μετά την ενεργοποίηση των TLR υποδοχέων καθ' όσον όπως συνάγεται από το Σχήμα 3-13 υπάρχει σημαντική συνέργεια των μηνυμάτων που λαμβάνονται από τους TLR της κυτταρικής επιφάνειας και αυτών που λαμβάνονται από τους TLR των ενδοσωμάτων και η συνέργεια αυτή εξηγεί την πολυπλοκότητα των κλινικών φαινοτύπων, αλλά και την εξέλιξη νόσων, όπως πχ την έξαρση ορισμένων αυτοανόσων νόσων μετά από λοιμώξεις. Οι TLR που εκφράζονται στις μεμβράνες των ενδοσωμάτων και οι συν-



ΣΧΗΜΑ 3-18 Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) είναι απαραίτητη για τη διαφοροποίηση των T-κυττάρων.

Οι κύριες κατηγορίες T-κυττάρων είναι: **1)** Τα CD8+ κύτταρα τα οποία φονεύουν αυτόλογα κύτταρα μολυνθέντα με ιούς, **2)** τα CD4+T_H1 τα οποία βοηθούν τα μακροφάγα να φαγοκυτταρώσουν πιο αποδοτικά υποχρεωτικούς ενδοκυττάρια παθογόνα, εκκρίνοντας IFN-γ και TNF, **3)** τα CD4+ T_H2 τα οποία βοηθούν τα μακροφάγα να πέψουν εξωκυττάρια παράσιτα. Η παλιότερη γνώση ότι αυτά ήταν τα κύτταρα που βοηθούσαν τα B-κύτταρα να παράγουν αντισώματα ήταν μερικώς λανθασμένη. Το ρόλο αυτό έχουν τα TFH κύτταρα. Τα CD4+T_H2 είναι ειδικά να αναπτύξουν ανοσία κατά παρασίτων και αλλεργιογόνων. Στην ουσία αυτά προμηθεύουν βοήθεια στα B-κύτταρα εκκρίνοντας τους τροφικούς παράγοντες των B-κυττάρων ήτοι τις κυτταροκίνες IL-4, IL-5, IL-9 και IL-13. Το κύριο μόριο επιφανείας

τους είναι το CD40 ligand (συνδέτης του CD40), το οποίο συνδέεται με το μόριο CD40 στην επιφάνεια των B-κυττάρων και επάγει την έκπτυξη κλώνων B-κυττάρων και την αλλαγή ισότυπου, **4)** Τα Treg (T-regulatory cells) εκκρίνουν τις κυτταροκίνες IL-10 και TGF-β και ασκούν ανασταλτικές δράσεις επί των ενεργοποιημένων T-κυττάρων με μηχανισμούς όχι καλά γνωστούς, οι οποίοι φαίνεται να εξαρτώνται από την διακυτταρική επαφή. Συμβάλλουν στην ανοσολογική ανοχή, δηλαδή στην αποτροπή ανοσολογικών απαντήσεων εναντίων συγκεκριμένων αντιγόνων. Φαίνεται ότι για να παραχθούν Treg απαιτείται η πλήρης απουσία IL-6, ενώ η παρουσία της αδρανοποιεί τα Treg. Υπάρχουν διαφόρων τύπων Treg κύτταρα. **5)** Τα T_H17 κύτταρα φαίνεται ότι παράγονται αρχικά στις πρώιμες φάσεις λοιμώξεων όταν δενδριτικά κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο εκκρίνουν IL-6 και TGF-β. Τότε τα CD4+ T κύτταρα που φέρουν τον μεταγραφικό παράγοντα RORγT (RAR-related orphan receptor gamma όπου RAR=retinoic acid receptor) μετατρέπονται σε T_H17 και εκκρίνουν IL-17A, IL-17F, IL-6 αλλά και TNF, ενώ η δράση τους ενισχύεται από IL-23. Αργότερα στη φάση λοιμώξεως, τα δενδριτικά και κύτταρα και άλλα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες που ευνοούν την ανάπτυξη είτε των T_H1 (IFN-γ και IL-12), είτε των T_H2 κυττάρων (IL-4) και καταστέλλουν την ανάπτυξη των T_H17 κυττάρων. **6)** Τα T_{FH} (T follicular-helper) κύτταρα τα οποία απαιτούν IL-6 και IL-21 και διαθέτουν τον μεταγραφικό παράγοντα Bcl-6 (B-cell lymphoma 6 protein) είναι αυτά που προμηθεύουν την αναγκαία βοήθεια στα B- κύτταρα να παράγουν αντίσωμα μέσω της IL-21 και ενός μορίου επιφανείας που ονομάζεται ICOS (Inducible T-cell **C**OStimulator ή CD278). Ο μεταγραφικός παράγων T-bet (T-box transcription factor expressed in T-cells) ελέγχει την παραγωγή IFN-γ που καθοδηγεί τον τύπο των CD4+T_H1 κυττάρων. Ο μεταγραφικός παράγων GATA 3 είναι ένας από πολλούς μεταγραφικούς παράγοντες GATA που πήραν το όνομά τους από την αλληλουχία GATA του DNA την οποία αναγνωρίζουν. Ο GATA 3 ευοδώνει την μετατροπή των αθών T-κυττάρων σε T_H2 κύτταρα. Ο μεταγραφικός παράγων Foxp3 (forkhead box P3) πιθανώς καταλαμβάνει περιοχές του DNA που περιέχουν τους επαγωγείς γονιδίων κυτταροκινών οι οποίες ευοδώνουν ανοσολογικές απαντήσεις και καταστέλλει τη μεταγραφή αυτών.

δέτες τους απεικονίζονται στο Σχήμα 3-11 και στον Πίνακα 3-6.

Συνήθεις καταστάσεις ενεργοποίησης των TLR που εκφράζονται στα φαγοσώματα από θραύσματα RNA στον άνθρωπο - Το ηλιακό έγκαυμα

Το ηλιακό έγκαυμα είναι το αποτέλεσμα βλαβών RNA στα κερατινοκύτταρα υπό την επίρεια της UVB ακτινοβολίας. Πολλά κερατινοκύτταρα πεθαίνουν με απόπτωση. Τα αυτόλογα κερατινοκύτταρα

που επέζησαν, καθώς και φαγοκύτταρα του δέρματος φαγοκυτταρώνουν κερατινοκύτταρα που έχουν πεθάνει με απόπτωση και το αυτόλογο DNA και RNA εισέρχεται στα φαγοσώματα και αναγνωρίζεται από τους εκεί εκφραζόμενους υποδοχείς TLR. Τότε ενεργοποιούνται οι TLR στα κερατινοκύτταρα που είναι άθικτα και πυροδοτούν την παραγωγή TNF-α και IL-6, τα οποία ενεργοποιούν δερματική φλεγμονή η οποία και αποτελεί την ιστική έκφραση του ηλιακού εγκαύματος. Επί πλέον σύμφωνα με

ΠΙΝΑΚΑΣ 3-6. Οι υποδοχείς αναγνώρισης δομικών προτύπων παθογόνων, οι οποίοι ευρίσκονται στις μεμβράνες των ενδοσωμάτων και οι συνδέτες τους

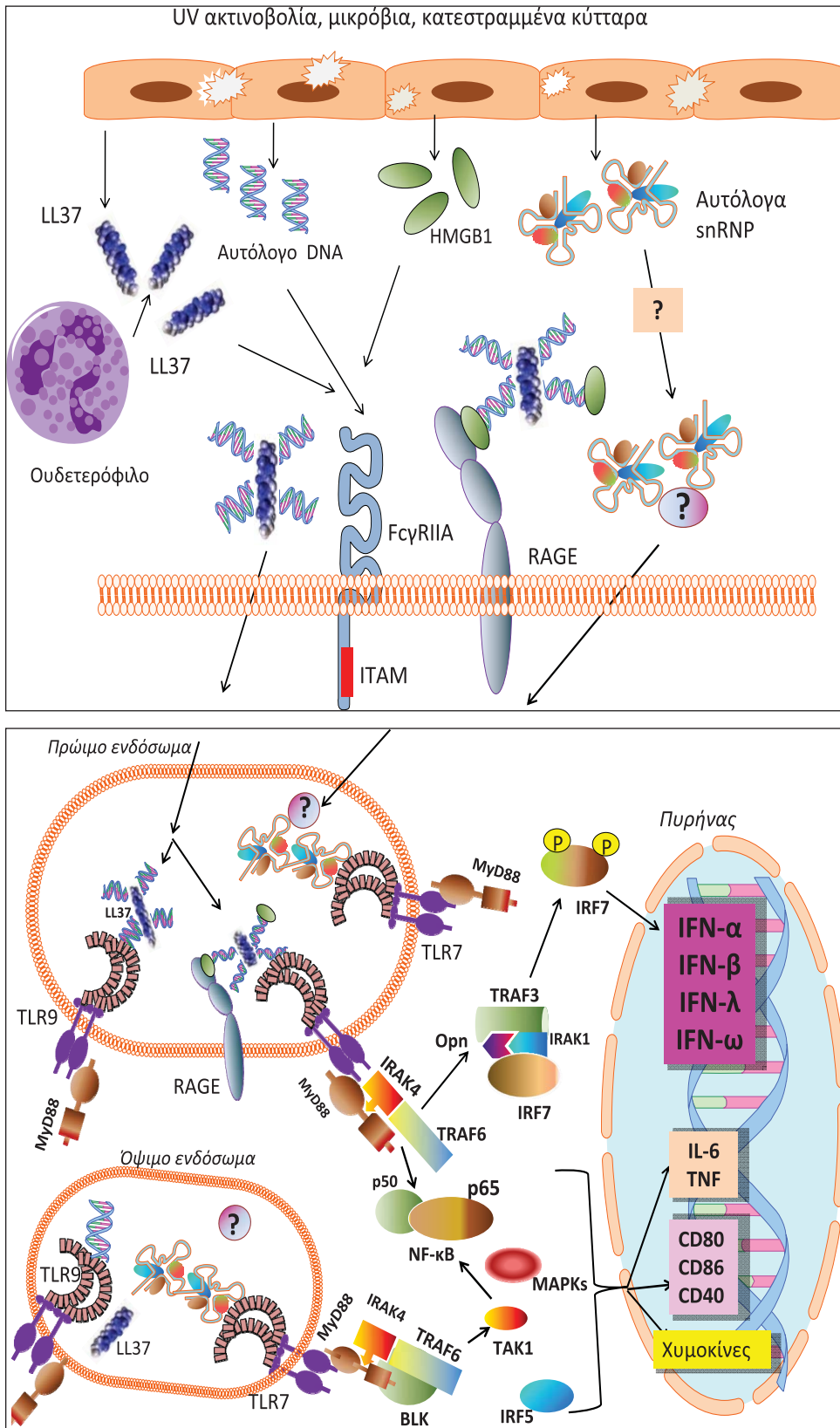
TLR	Συνδέτες (μόρια που προσκολλώνται σε κάθε TLR)
TLR-3	Συνδέει διπλή έλικα DNA
TLR-7	Συνδέει ιϊκό RNA διπλής έλικας, πλούσιο σε ζεύγη νουκλεοτιδίων γουανίνης-ουρακίλης
TLR-8	Συνδέει ιϊκό RNA μονής έλικας
TLR-9	Συνδέει αλληλουχίες μη μεθυλιωμένων δινουκλεοτιδίων κυττοσίνης-γουανίνης, συνδεόμενων με μια γέφυρα φωσφορικού ανιόντος (CpG DNA) τα οποία βρίσκονται σε βακτηριακά ή ιϊκά γονιδιώματα, αλλά είναι σπάνια στο ανθρώπινο γονιδίωμα

το Σχήμα 3-13 πυροδοτείται και η παραγωγή ιντερφερόνης α και β (type I interferons) η οποία μπορεί, όπως θα δούμε παρακάτω να εκτρέψει τη φυσιολογική ανοσολογική απάντηση στην κατεύθυνση της αυτοανοσίας, ιδιαίτερα δε στην κατεύθυνση του Συστηματικού Ερυθρηματώδους Λύκου (ΣΕΛ).

Ο συστηματικός ερυθρηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) σχετίζεται με υπερέκφραση ιντερφερονών τύπου I (α- και β- ιντερφερόνες) μετά ενεργοποίηση του TLR7, 8 και 9

Κύτταρα του ξενιστή που έχουν θανατωθεί με απόπτωση, όπως πχ τα κύτταρα της κερατίνης σιβάδας στο ηλιακό έγκαυμα, φαγοκυτταρώνονται από πλασματοκυτταροειδή δένδριτικά κύτταρα και άλλα υγιή κύτταρα και συνδέονται στους TLR υποδοχείς (κυρίως TLR7,8,9) που ευρίσκονται στην μεμβράνη των ενδοσωμάτων αυτών των κυττάρων. Η σηματοδότηση μέσω αυτών των TLR οδηγεί σε μεταγραφή των γονιδίων των ιντερφερονών-α και -β. Υπερέκφραση IFN τύπου I (ιντερφερονών -α και -β) καθώς και των γονιδίων που μεταγράφονται από αυτές, έχει παρατηρηθεί στο συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο (ΣΕΛ), ο οποίος αποτελεί την πρότυπη νόσο από ανοσοσυμπλέγματα στον άνθρωπο. Σήμερα γίνεται κατανοητή η αξία αυτού του ευρήματος επειδή κατανοούμε καλύτερα τα μονοπάτια μεταγωγής σήματος μετά την ενεργοποίηση των TLR7,8 και 9, καθώς και των γονιδίων που μεταγράφονται με την βοήθεια των ιντερφερονών. Οι ιντερφερόνες τύπου I καταστέλλουν την έκφραση του γονιδίου της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), για το λόγο αυτό ο ΣΕΛ είναι μια νόσος η οποία παρά την έντονη φλεγμονώδη απόκριση χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα CRP στον ορό των πασχόντων, σε αντίθεση με άλλες φλεγμονώδεις αυτοάνοσες και μη, καταστάσεις όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, οι λοιμώξεις και τα τραύματα. Τα κύρια κύτταρα που παράγουν IFN τύπου I είναι τα

πλασματοκυτταροειδή ΔΚ, τα οποία είναι ελαττωμένα στο αίμα των ασθενών με ΣΕΛ, αλλά διηθούν το δέρμα. Η διέγερση την οποία δέχονται μπορεί να είναι ιϊκά RNA ή DNA, ή ΜΠΚ, είτε τέλος αυτόλογα μόρια RNA ή DNA από αποπεπτοκότα κύτταρα του ξενιστή, τα οποία έχουν φαγοκυτταρωθεί. Οι IFN τύπου I διεγείρουν την μετατροπή των μονοκυττάρων σε μυελοειδή ΔΚ τα οποία παρουσιάζουν αντιγόνα προερχόμενα από αποπεπτοκότα κύτταρα (αποπτωτικά σωμάτια) στα αυτοδραστικά T- και B- λεμφοκύτταρα, τα οποία έχουν διασωθεί από το συνδυασμό θετικής και αρνητικής επιλογής στο θύμο, αλλά βρίσκονται σε κατάσταση «ανοσολογικής άγνοιας», ήτοι δεν είναι σε θέση να αναγνωρίσουν αντιγόνο με τα κατάλληλα συνδιεγερτικά μηνύματα ώστε να διεγερθούν. Η παρουσία IFNα όμως προμηθεύει τα μυελοειδή δένδριτικά κύτταρα με συνδιεγερτικά μόρια ώστε αυτά να παρουσιάσουν «κατάλληλα» αυτο-αντιγόνα σε αυτοδραστικά T και B κύτταρα. Η αναγνώριση αντιγόνου υπό των CD4T, των CD8T, και των B λεμφοκυττάρων συμβάλλει στην κατάλληλη βοήθεια των CD4T προς τα B λεμφοκύτταρα, τα οποία εκπτύσσονται σε κλώνους πλασματοκυττάρων και παράγουν ειδικά αντισώματα κατά αυτοαντιγόνων. Επί πλέον τα αυτοδραστικά CD8 T-λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν ίδια αντιγόνα επί αυτολόγων ιστών και τους καταστρέφουν, προμηθεύοντας στο σύστημα καινούργια αυτοαντιγόνα για δημιουργία καινούργιων αντισωμάτων. Αυτά τα αντισώματα (αυτοαντισώματα) δημιουργούν εκ νέου ανοσοσυμπλέγματα, τα οποία φαγοκυτταρώνονται από τα πλασματοκυτταροειδή ΔΚ, παράγεται εκ νέου IFN-I και δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος που οδηγεί σε ιστική βλάβη, αντιγονική ενεργοποίηση και παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Τα ανοσοσυμπλέγματα υπερβαίνουν συχνά την ικανότητα καθάρσεώς τους από τον οργανισμό, συσσωρεύονται στα μικρά αγγεία και ενεργοποιούν το συμπλήρωμα- ένα



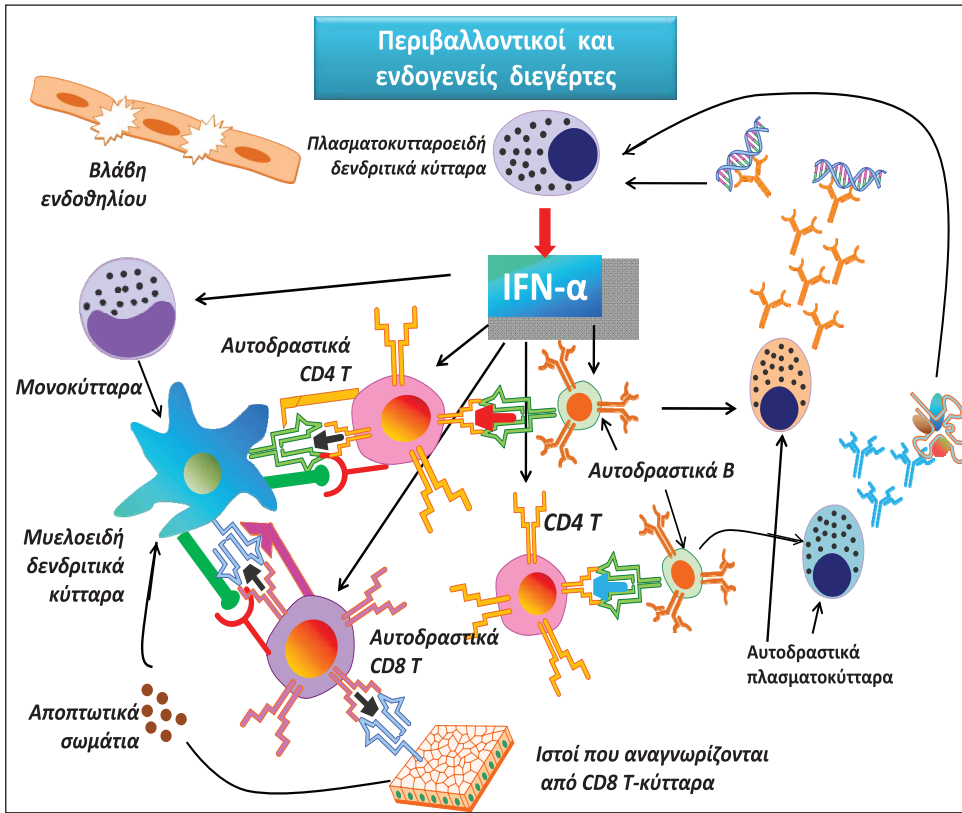
ΣΧΗΜΑ 3-19 Μηχανισμός δημιουργίας αυτοαντισωμάτων στο Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ).

Α. Διάφοροι μηχανισμοί ιστικής βλάβης απελευθερώνουν από τα βεβλαμμένα κύτταρα LL37 (το αντιμικροβιακό πεπτιδίο καθελιδίνη), αυτόλογο DNA διπλής έλικας, την πρωτεΐνη HMGB1 [High mobility group box 1 protein, γνωστή επίσης και ως high-mobility group protein 1 (HMGB1) και αμφοτερίνη], καθώς και αυτόλογες μικρές, πυρηνικές ριβονουκλεοπρωτεΐνες. (small, nuclear ribonucleoproteins, snRNP). Όλα τα παραπάνω μόρια είναι μοριακά πρότυπα κινδύνου (ΜΠΚ, ή DAMPs). Το πεπτιδίο LL37 δεσμεύει DNA διπλής έλικας και συνδέεται στους υποδοχείς RAGE (receptor for advanced glycation end products), όπως επίσης και η πρωτεΐνη HMGB1, και μετακινούνται στο πρώιμο ενδόσωμα, ενώ δεν είναι σαφές πώς μετακινούνται οι μικρές ριβονουκλεοπρωτεΐνες. **Β.** Τα ΜΠΚ εισέρχονται στο πρώιμο ενδόσωμα (εκεί δεν υπάρχουν όξινες υδρόλασες και δεν αποδομούνται τα μόρια, σε αντίθεση με το όψιμο ενδόσωμα), και συνδέονται στους υποδοχείς TLR7 και 9. Το αποτέλεσμα είναι μια αλληλουχία γεγονότων που περιγράφηκε αδρά στα σχήματα 3-12 και 3-13 και οδηγούν στην ενεργοποίηση IRF5, IRF7 (interferon regulatory transcription factor) NF-κB και MAP κινασών. Οι μεταγραφικοί αυτοί παράγοντες συμβάλλουν στην μεταγραφή γονιδίων ιντερφερονών (IFNs), IL-6, TNF καθώς και των συνδιεγερτικών μορίων CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), και CD 40.

Συνεχίζεται στην επόμενη σελίδα

σύστημα πρωτεϊνών του ορού που οδηγεί σε βλάβη ιστών και δυσλειτουργία ζωτικών οργάνων, όπως οι αρθρώσεις, ο εγκέφαλος, οι πνεύμονες η

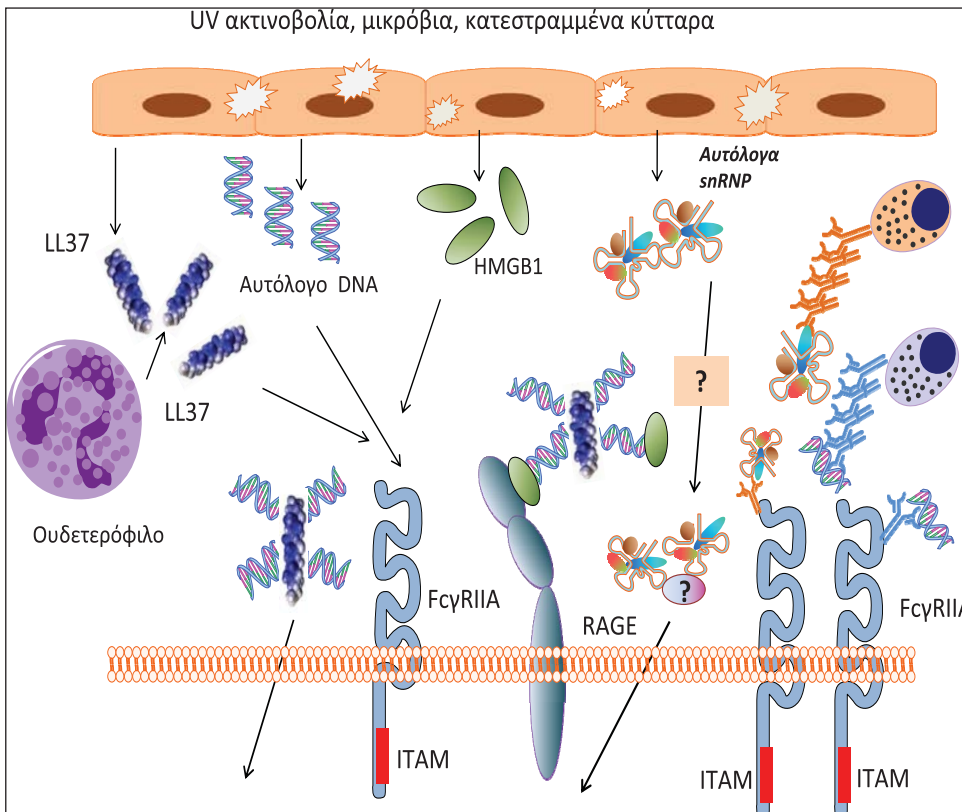
καρδιά, οι νεφροί, το δέρμα κ.λπ. (Οι μηχανισμοί ανάπτυξης του ΣΕΛ παρουσιάζονται στο **Σχήμα 3-19 A-Δ**)



ΣΧΗΜΑ 3-19 (συνέχεια)

Γ. Οι ιντερφερόνες (κυρίως η IFN-α) εκκρίνονται κυρίως από τα πλασματοκυτταροειδή δένδριτικά κύτταρα τα οποία διεγέρθηκαν ως ανωτέρω περιγράφηκε αναγνωρίζοντας τα ΜΠΚ. Η IFN-α δρώντας στα μυελοειδή δένδριτικά κύτταρα διεγείρει αυτά τα κύτταρα να εκφράσουν συνδεδεργετικά μόρια όπως CD80 και CD86 στην επιφάνειά τους καθώς και CD40 στην επιφάνεια των Β-κυττάρων. Έτσι τα αυτοδραστικά T-κύτταρα που ευρίσκοντο σε κατάσταση «ανοσολογικής άγνοιας» τώρα «βλέπουν κατάλληλα» τα αυτοαντιγόνα που περιέχονται μέσα στα ΜΠΚ εφόσον αυτά εκφράζονται με συνδεδεργετικό σήμα (κοιτάξτε το τέλος του κεφαλαίου 2) και εκπύσσονται σε κλώνο. Τα CD8 T-κύτταρα αναγνωρίζοντας αντιγόνα σε αυτόλογους ιστούς τους καταστρέφουν και απελευθερώνουν αποπτωτικά σωματίδια που είναι ΜΠΚ, ώστε το αρχικό φαινόμενο ενισχύεται. Εξ άλλου τα T_H βοηθούν τα Β-κύτταρα να παραγάγουν αυτοαντισώματα, τα οποία σχηματίζουν ανοσοσυμπλέγματα με τα αυτοαντιγόνα.

Δ. Τα ανοσοσυμπλέγματα εισέρχονται στα πλασματοκυτταροειδή δένδριτικά κύτταρα καθώς και στα Β-κύτταρα μέσω του υποδοχέα FcγRIIA ο οποίος είναι χαμηλής συγγένειας υποδοχέας για το Fc τμήμα των ανοσοσφαιρινών και υπάρχει στα αιμοπετάλια, αλλά και στα φαγοκύτταρα. Τότε το αρχικό φαινόμενο ενισχύεται με παραγωγή αυτοαντισωμάτων, ιστική βλάβη και σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων. Όπως θα φανεί στα επόμενα κεφάλαια όταν η παραγωγή των ανοσοσυμπλεγμάτων ξεπεράσει την απομάκρυνσή τους, τότε εγκλωβίζονται στα τριχοειδή, ενεργοποιούν το σύστημα του συμπληρώματος (Κεφάλαιο 4) και επαυξάνουν τις βλάβες των ιστών.



Αυτοφλεγμονώδεις νόσοι που επάγονται από IFN-I
Οι ιντερφερόνες τύπου I συνδέονται στους υποδοχείς τους που υπάρχουν σε όλα τα κύτταρα. Η σύν-

δεση αυτή πυροδοτεί ενεργοποίηση των κινασών JAK1 και TYK2 οι οποίες φωσφορυλιώνουν τους υποδοχείς και στη συνέχεια επιστρατεύουν και φω-

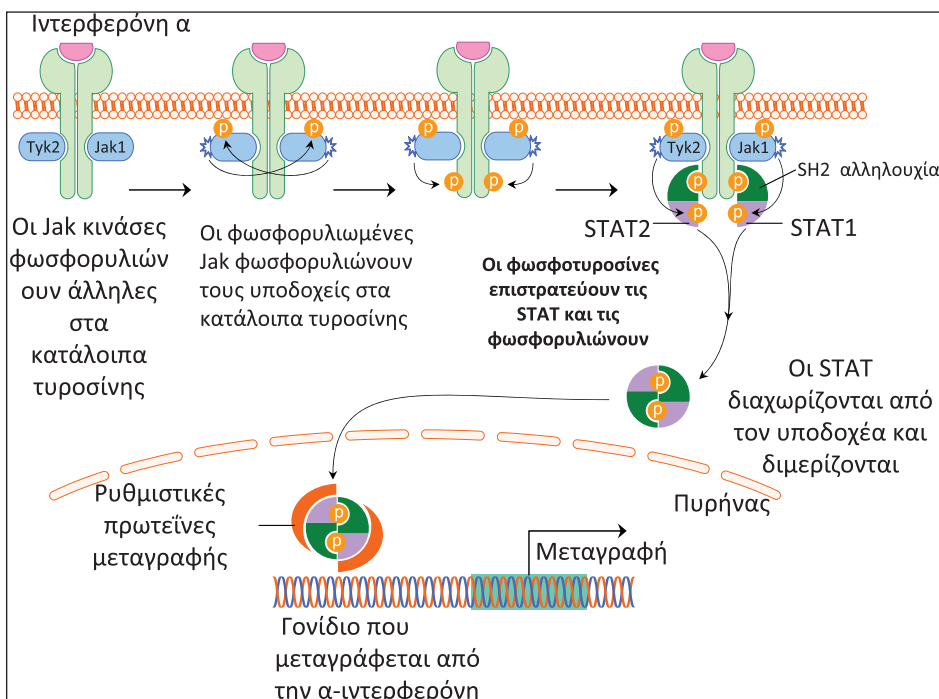
σφορυλιώνουν τους μεταγραφικούς παράγοντες STAT1 και STAT2 οι οποίοι μαζί με τον IRF9 δημιουργούν το μεταγραφικό σύμπλεγμα ISGF3 που εισέρχεται στον πυρήνα και επάγει την μεταγραφή γονιδίων που αποτελούν την απόκριση του κυττάρου στις IFN-I (Σχήμα 3-20). Πολλοί παράγοντες – προϊόντα απόκρισης των κυττάρων σε IFN-I αποτελούν οι ίδιοι μεταγραφικούς παράγοντες για την μεταγωγή σήματος των IFN-I (θετική ενίσχυση σήματος).

Πυρηνικά οξέα DNA και RNA προερχόμενα από ιούς γίνονται αντιληπτά όχι μόνο από τους αισθητήρες των ενδοσωμάτων (TRLRs 3,7,8 και 9) αλλά και από κυτταροπλασματικούς αισθητήρες (πχ τα μόρια MDA5 και RIG-I της οικογένειας των υποδοχέων RLR) οι οποίοι επιστρατεύουν και ενεργοποιούν τον παράγοντα TBK1 (Σχήμα 3-21) που οδηγεί σε φωσφορυλίωση του IRF3 και παραγωγή IFN-β. Τα μόρια MDA5 και RIG-I σηματοδοτούν μέσω της πρωτεΐνης MAVS (mitochondrial antiviral signaling protein) – μια μεμβανική πρωτεΐνη των μιτοχονδρίων, όλες δε οι ανωτέρω πρωτεΐνες έχουν μια ομάδα CARD που επιτρέπει ομότυπες αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους. Το ένζυμο cGAS είναι αισθητήρας ιϊκών DNA διπλής έλικας και όταν η cGAS ενεργοποιείται παράγεται cGAMP και διμερισμός μιας πρωτεΐνης του ενδοπλασματικού δικτύου που ονομάζεται STING. Η διμερισμένη STING επιστρατεύει και ενεργοποιεί τον TBK1 με τελικό αποτέλεσμα παραγωγή IFN-β. (Τα ακρωνύμια των ονομα-

σιών των πρωτεϊνών εξηγούνται στο υπόμνημα των σχημάτων). Για τη δομή των υποδοχέων δομικών προτύπων κινδύνου όπως είναι τα ιϊκά πυρηνικά οξέα βλέπε στην επόμενη παράγραφο.

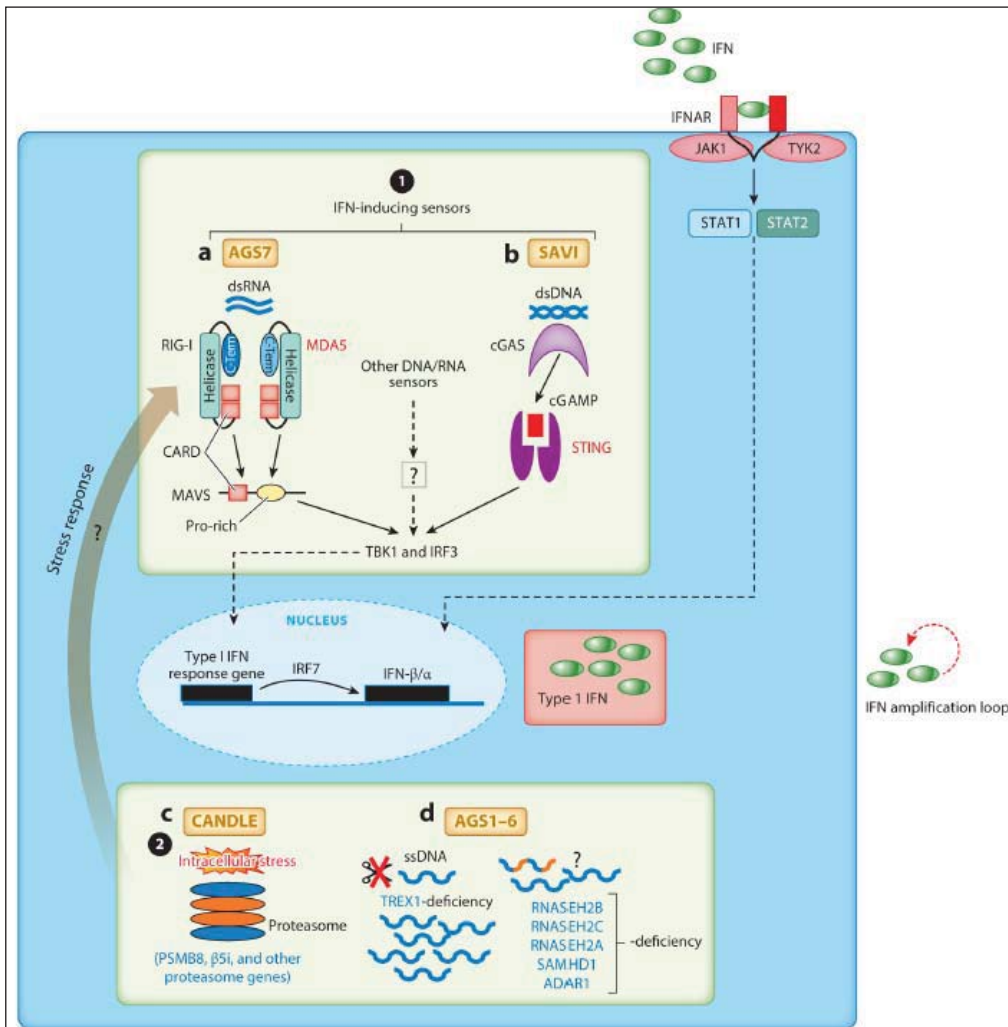
Μια μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί την STING οδηγεί σε μεταλλαγμένη πρωτεΐνη η οποία αυτοδιμερίζεται και οδηγεί σε ανεξέλεγκτη παραγωγή IFN-β. Το κλινικό σύνδρομο που παράγεται λέγεται **νεογνική αγγειοπάθεια συνδεδεμένη με την STING ή στην αγγλική STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)**. Η νόσος χαρακτηρίζεται από σοβαρή αγγειοπάθεια από τη γέννηση η δε αγγειοπάθεια προσβάλλει μικρά δερματικά αγγεία, κυρίως των άκρων και οδηγεί σε γάγγραινα. Επίσης σε ορισμένα άτομα το σύνδρομο SAVI οδηγεί σε σοβαρή διάμεση νόσο του πνεύμονα.

Τα **σύνδρομα Aicardi-Goutières (Aicardi-Goutières syndromes)** οφείλονται σε μεταλλάξεις διαφόρων πρωτεϊνών που συμμετέχουν στη σηματοδότηση προς παραγωγή ιντερφερονών. Πρωτεΐνες μεταλλαγμένες είναι π.χ. η MDA5 καθώς και ορισμένες ενδονουκλεάσες με αποτέλεσμα συσσώρευση DNA μονής έλικας και συνεχή ενεργοποίηση των αισθητήρων DNA που οδηγεί σε ανεξέλεγκτη παραγωγή IFN-α. Οι ασθενείς εκδηλώνουν υποξεία εγκεφαλομυελίτιδα που μιμείται ιογενή λοίμωξη από τη βρεφική ηλικία και οδηγεί σε απομυελίνωση και νευρολογικές διαταραχές. Υπάρχουν υψηλά επίπεδα IFN-α στο ENY στη φάση της κρίσης.



ΣΧΗΜΑ 3-20 Η οδός μεταγωγής σήματος των ιντερφερονών τύπου I (IFN-I), με παράδειγμα την ιντερφερόνη α.

Λεπτομέρειες στο σχήμα και στο κείμενο.



ΣΧΗΜΑ 3-21 Προτεινόμενοι μηχανισμοί διέγερσης της παραγωγής IFN-I στα αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα.

Πυρηνικά οξέα DNA και RNA προερχόμενα από ιούς ή από βλάβες ιστών, γίνονται αντιληπτά όχι μόνο από τους αισθητήρες των ενδοσωμάτων (TLRs 3,7,8 και 9) αλλά και από κυτταροπλασματικούς αισθητήρες (π.χ. τα μόρια MDA5 και RIG-I της οικογένειας των υποδοχών RLR) οι οποίοι επιστρατεύουν και ενεργοποιούν τον παράγοντα TBK1 που οδηγεί σε φωσφορύλιωση του IRF3 και παραγωγή IFN-β. Τα μόρια MDA5 και RIG-I σηματοδοτούν μέσω της πρωτεΐνης MAVS (mitochondrial antiviral signaling protein) – μια μεμβανική πρωτεΐνη των μιτοχονδρίων, όλες δε οι ανωτέρω πρωτεΐνες έχουν μια ομάδα CARD που επιτρέπει ομότιπες αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους. Το ένζυμο cGAS είναι αισθητήρας ιικών DNA διπλής έλικας και όταν η cGAS ενεργοποιείται παράγεται cGAMP και διμερισμός μιας

πρωτεΐνης του ενδοπλασματικού δικτύου που ονομάζεται STING. Η διμερισμένη STING επιστρατεύει και ενεργοποιεί τον TBK1 με τελικό αποτέλεσμα παραγωγή IFN-β. Μια μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί την STING οδηγεί σε μεταλλαγμένη πρωτεΐνη η οποία αυτοδιμερίζεται και οδηγεί σε ανεξέλεγκτη παραγωγή IFN-β. Το κλινικό σύνδρομο που παράγεται λέγεται **νεογνική αγγειοπάθεια συνδεδεμένη με την STING ή στην αγγλική STING - associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)**.

Συνομογραφίες: AGS7: **Aicardi-Goutières syndrome 7:** Η πρωτεΐνη MDA5 είναι αισθητήρας DNA διπλής έλικας που προέρχεται από ιούς. Μετάλλαξη που αυξάνει τη δραστηριότητα αυτής της πρωτεΐνης έχει σαν αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή IFN-β.

Το σύνδρομο PRAAS/CANDLE (proteasome-associated autoinflammatory syndromes/chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature). Είναι σύνδρομο που οφείλεται σε μεταλλάξεις υπομονάδων του πρωτεασώματος που οδηγούν σε απώλεια λειτουργικότητας και κυτταρικό stress. Άγνωστο με ποιό μηχανισμό (πιθανώς όχι πλήρης επεξεργασία των ΜΠΚ) οι μεταλλάξεις αυτές οδηγούν σε υπερπαραγωγή IFN-I με αποτέλεσμα ουδετεροφιλική δερμάτωση, λιποδυστροφία, συγκάμψεις αρθρώσεων και μικροκυτταρική αναιμία. Πολλά γονίδια που οφείλονται στις IFNs-I μεταγράφονται ταυτόχρονα και αυτά ονομάζονται συλλογικά «υπογραφή ιντερφερόνης» (interferon signatures).

Τα σύνδρομα AGS1–6 (Aicardi-Goutières syndrome 1–6) οφείλονται σε μεταλλάξεις της εξονουκλεάσης TREX1 (three prime repair exonuclease 1) και των ριβονουκλεασών RNASEH2A, RNASEH2B, και RNASEH2C ένα ένζυμο με δραστηριότητα φωσφοϋδρολάσης και νουκλεάσης, καθώς και του ενζύμου ADAR1 (dsRNA-specific adenosine deaminase) και οδηγούν σε υπερπαραγωγή IFN-I.

Γ. ΥΑΔΠ που ευρίσκονται στο κυτταρόπλασμα

Αυτοί οι υποδοχείς διακρίνονται στους RLR (RIG-I-like receptors, όπου RIG σημαίνει «Retinoic acid inducible gene» = RIG) και στους NLR (NOD-like recep-

tors, όπου NOD σημαίνει «Nucleotide Oligomerization Domain»). Οι υποδοχείς RLR συνδέουν μόρια που προέρχονται από DNA και RNA ιούς, ενώ οι NLR συνδέουν μόρια που προέρχονται από βακτήρια. Οι ΥΑΔΠ του κυτταροπλάσματος και οι συνδέτες τους

ΠΙΝΑΚΑΣ 3-7. Υποδοχείς αναγνώρισης δομικών προτύπων παθογόνων ή/και μοριακών προτύπων κινδύνου, οι οποίοι ευρίσκονται στο κυτταρόπλασμα

RLR	Συνδέτης
RIG-1	Βραχείες αλληλουχίες dsRNA, 5'τριφωσφορικό dsRNA, από RNA ιούς
MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5)	Μακρές αλληλουχίες dsRNA, προερχόμενες από RNA ιούς
LGP2 (από τους ορούς του «Laboratory of Genetics and Physiology»)	Άγνωστος συνδέτης. Πιθανώς συνδέει και ενεργοποιεί την πρωτεΐνη MDA5. Ο LGP2 προέρχεται από RNA ιούς.
NLR	Συνδέτης
NOD1	ιE-DAP (g-D-glutamyl-mesodiaminopimelic acid), είναι βακτηριακή πεπτιδογλυκάνη
NOD2	MDP (muramyl dipeptide)

παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3-7**. Οι υποδοχείς NLR συνίστανται από μια κεντρική περιοχή που προσκολλά νουκλεοτίδια, μια καρβοξυτελική περιοχή πλούσια σε κατάλοιπα λυσίνης και μια αμινοτελική περιοχή που προσκολλά CARDS (Caspase recruiting domains, CARDS), ή άλλες πρωτεΐνες όπως η πυρίνη. Οι υποδοχείς αυτοί ενεργοποιούνται από σύνδεση με βακτηριακές πεπτιδογλυκάνες. Οι υποδοχείς NLR που συνδέουν τμήματα πρωτεϊνών ομοιάζουν με πυρίνη (pyrin domains), δημιουργούν ένα κυτταρικό οργανύλιο που ονομάζεται «φλεγμονόσωμα» και τότε οι υποδοχείς δεν συμμετέχουν σε μεταγωγή σήματος αλλά αποκόπτουν ένα τμήμα της πρωτεΐνης της προ-ιντερλευκίνης-1 και της προ-ιντερλευκίνης-18 και συμβάλλουν στην απελευθέρωση στον εξωκυττάριο χώρο των ώριμων μορίων των κυτταροκινών IL-1β και IL-18. Η πυρίνη είναι μια πρωτεΐνη 781 αμινοξέων, περιέχει ένα τμήμα που λέγεται «τμήμα επαγωγής θανάτου» (death domain) και μεταλλάξεις αυτού του τμήματος είναι υπεύθυνες για τον οικογενή μεσογειακό πυρετό. Με τον όρο «death domain» εννοούμε ένα μοτίβο πρωτεϊνικής δομής ενός τμήματος πρωτεΐνης που χαρακτηρίζεται από μια δέσμη 6 α-ελίκων. Μέρος του φλεγμονοσώματος είναι ένα ένζυμο πρωτεόλυσης των προδρόμων μορίων των IL-1 και IL-18, το δε ένζυμο αυτό ονομάζεται «κασπάση-1» (caspase-1). Η κασπάση-1 μπορεί να κόψει την πυρίνη και το αμινοτελικό άκρο της τελευταίας ενεργοποιεί τον NF-κΒ και συμβάλλει στην μεταγραφή γονιδίων όλων των προ-φλεγμονοδών κυτταροκινών (**Σχήμα 3-22**). Η δομή των CLR περιλαμβάνει ένα μοτίβο που ονομάζεται ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif), μέσω του οποίου ενεργοποιεί μια σειρά κινασών που έχουν σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των μεταγραφι-

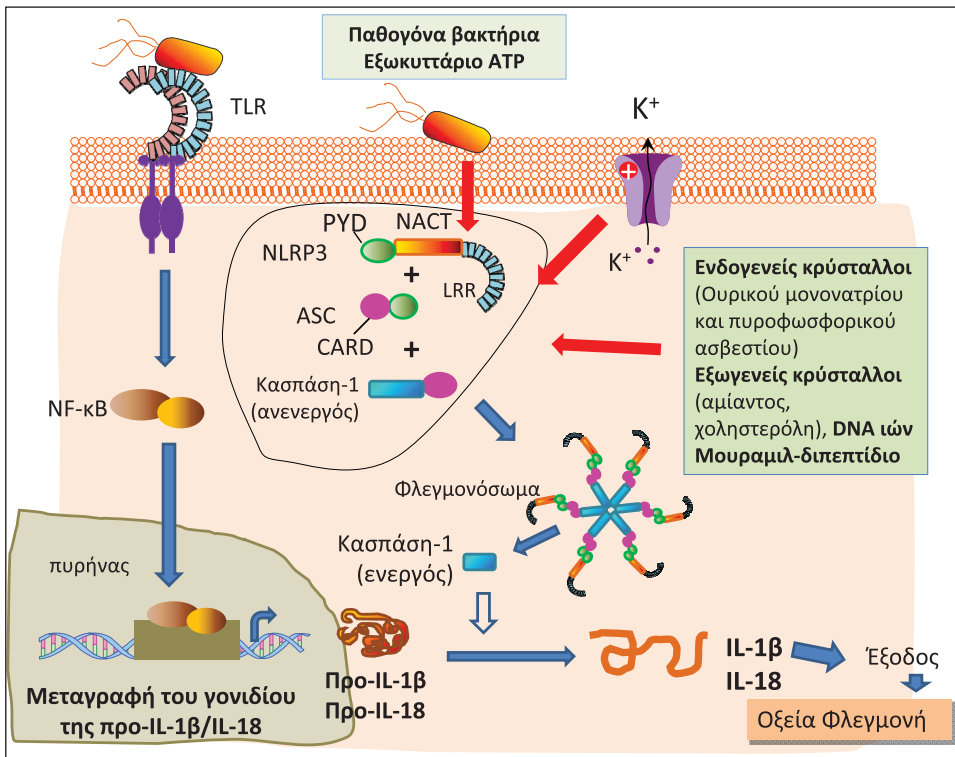
κών παραγόντων AP-1, NF-κΒ και NFAT (Nuclear factor of activated T-cells), οι οποίοι οδηγούν στην μεταγραφή γονιδίων κυτταροκινών φλεγμονής.

Νοσήματα του ανθρώπου που σχετίζονται με ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος

Μερικά νοσήματα του ανθρώπου όπως η **συστηματική, νεανική ιδιοπαθής φλεγμονώδης αρθρίτιδα** και η αντίστοιχη νεανική συστηματική φλεγμονώδης αρθρίτιδα των ενηλίκων γνωστή και ως **νόσος του Still**, επάγονται κυρίως από IL-1β και όχι από TNF-α, είναι δηλαδή νόσοι που οφείλονται σε υπερβολική δραστηριότητα του φλεγμονοσώματος. Στην περίπτωση της νόσου του Still δεν είναι γνωστός ο παράγοντας ο οποίος διεγείρει το φλεγμονόσωμα NLR.

Η **ουρική αρθρίτιδα** οφείλεται σε παρόμοιο μηχανισμό. Στην περίπτωση της ουρικής αρθρίτιδας το φλεγμονόσωμα NLR διεγείρεται από τους κρυστάλλους ουρικού μονονατρίου, όταν αυτοί διαλυτοποιούνται και μετακινούνται εντός των φαγοκυττάρων. Το αποτέλεσμα είναι πάλι η παραγωγή IL-1β.

Ο **οικογενής μεσογειακός πυρετός**, μια συγγενής φλεγμονώδης νόσος του ανθρώπου, οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου MEFV, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη «πυρίνη», η οποία αναφέρθηκε παραπάνω. Οι δράσεις της πυρίνης δεν είναι καλά γνωστές, αλλά φαίνεται ότι αναστέλλει το ένζυμο «κασπάση-1», το οποίο ενεργοποιεί την παραγωγή IL-1β. Φαίνεται ότι η μεταλλαγμένη πυρίνη δεν αναστέλλει αποτελεσματικά την κασπάση-1 και συνεπώς δεν αναστέλλει την παραγωγή IL-1β.



ΣΧΗΜΑ 3-22 Μηχανισμοί παραγωγής IL-1β μετά διέγερση του NLRP3 φλεγμονοσώματος.

Αναγνώριση από την αλληλουχία **LRR (leucine-rich repeat)** βακτηριακών συστατικών αλλά και διέγερση από έξοδο καλίου από το κύτταρο, εξωγενείς ή ενδογενείς κρυστάλλους, ιικό DNA, ή μουραμιλ-διπεπτιδίο (ένα συστατικό των Gram+ και Gram- βακτηρίων, όλα τα ανωτέρω, πυροδοτούν την επιστράτευση της πρωτεΐνης ASC και της ανενεργού κασπάσης-1 (caspase -1, = cysteine-aspartic proteases, cysteine aspartases ή cysteine-dependent aspartate-directed proteases), δημιουργώντας ένα οργανύλιο μέσα στο κύτταρο που ονομάζεται «φλεγμονόσωμα». Το οργανύλιο αυτό έχει ενζυματική δραστηριότητα και αποκόπτει ένα τμήμα του μορίου της ανενεργού κασπάσης-1 οδηγώντας σε ενεργό κασπάση-1, η οποία με τη σειρά

της καταλύει τη υδρόλυση της προ-IL-1 και της προ-IL-18 σε ενεργά μόρια IL-1 και IL-18.

Συντομογραφίες: NACT – NAIP (neuronal apoptosis inhibitor protein), PYD – PYRIN domain, NLR σημαίνει «nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat», ASC = apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) (Σχήμα 3-22) σχηματίζοντας ένα ενεργό καταλυτικό σύμπλεγμα με δύο μόρια προ-κασπάσης-1 τα οποία με αυτόλυση του συμπλέγματος παράγουν ενεργό κασπάση-1, η οποία με τη σειρά της κόβει την προ-IL1β σε IL-β. Σε αυτές ανήκουν: α) η **οικογενής ουρτικάρια εκ ψύχους**, β) το **Σύνδρομο Muckle-Wells** και γ) το **χρόνιο βρεφικό νευρο-δερματο-αρθρικό σύνδρομο**. Όλα μαζί προσβάλλουν 1-2 άτομα στο εκατομμύριο. Με τον όρο CARD ονομάζεται μια υπομονάδα πρωτεϊνών του φλεγμονοσώματος

Οι **κρυοπυρινοπάθειες (cryopyrinopathies, ή CAPS)** είναι νοσήματα που οφείλονται σε μεταλλάξεις του υποδοχέα NLRP3 ο οποίος ονομάζεται και **κρυοπυρίνη**. Τότε ο υποδοχέας είναι συνεχώς ενεργός, ολιγομερίζεται και δεσμεύει την πρωτεΐνη ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) (Σχήμα 3-22) σχηματίζοντας ένα ενεργό καταλυτικό σύμπλεγμα με δύο μόρια προ-κασπάσης-1 τα οποία με αυτόλυση του συμπλέγματος παράγουν ενεργό κασπάση-1, η οποία με τη σειρά της κόβει την προ-IL1β σε IL-β. Σε αυτές ανήκουν: α) η **οικογενής ουρτικάρια εκ ψύχους**, β) το **Σύνδρομο Muckle-Wells** και γ) το **χρόνιο βρεφικό νευρο-δερματο-αρθρικό σύνδρομο**. Όλα μαζί προσβάλλουν 1-2 άτομα στο εκατομμύριο. Με τον όρο CARD ονομάζεται μια υπομονάδα πρωτεϊνών του φλεγμονοσώματος

• Η **οικογενής ουρτικάρια** ή αλλιώς το **οικογενές αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο εκ ψύχους (cold inflammatory syndrome)** χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα, βραχείας διάρκειας αυτοπεριοριζόμενα επεισόδια πυρετού, εξανθήματος και αρθραλγιών, που πυροδοτούνται από έκθεση στο

κρύο. Δευτερεύοντα κλινικά σημεία είναι επιπεφυκίτιδα, εφίδρωση, υπνηλία, δίψα.

- Το **Σύνδρομο Muckle-Wells** χαρακτηρίζεται από ουρτικάρια, κώφωση, και αμυλοείδωση του νεφρού, τα οποία συνοδεύονται από επεισόδια εξανθήματος, αρθρίτιδας και φλεγμονής του οφθαλμού (επισκληρίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα). Οδηγεί σε αμυλοείδωση στο 25% των περιπτώσεων.
- Το **χρόνιο βρεφικό νευρο-δερματο-αρθρικό σύνδρομο** χαρακτηρίζεται από εξάνθημα, σοβαρή αρθρίτιδα και χρόνια άσηπτη μηνιγγίτιδα. Οδηγεί σε αμυλοείδωση στο 25% των περιπτώσεων.

Σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγου σχετιζόμενο με NLRC4 (NLRC4-related macrophage-activation syndrome, NLRC4-MAS): Οφείλεται σε μεταλλάξεις της υπομονάδας NACT του NLRC4 και χαρακτηρίζεται από αυθόρμητη δημιουργία φλεγμονοσώματος και παραγωγή κασπάσης-1 με αποτέλεσμα παραγωγή IL-1 και IL-18. Κλινικά χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντες πυρετούς, ηπατίτιδα, σπληνομεγαλία και θρομβοφιλία.

Η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση στη λοίμωξη

Μετά από τις γνώσεις που αποκτήθηκαν στο παρόν κεφάλαιο γίνεται καλύτερα κατανοητή η αντίδραση του οργανισμού στην οξεία φάση της λοίμωξης. Το μοντέλο που θα χρησιμοποιηθεί εδώ είναι η λοίμωξη με Gram (-) μικροοργανισμούς η οποία συχνά οδηγεί σε σηπτική καταπληξία (σηπτικό shock) καθώς και αναπνευστική δυσχέρεια λόγω διαταραχής της μικροκυκλοφορίας και συσσώρευση υγρών στο διάμεσο χώρο του πνεύμονα.

Ο καταρράκτης των κυτταροκινών στη σηψαιμία

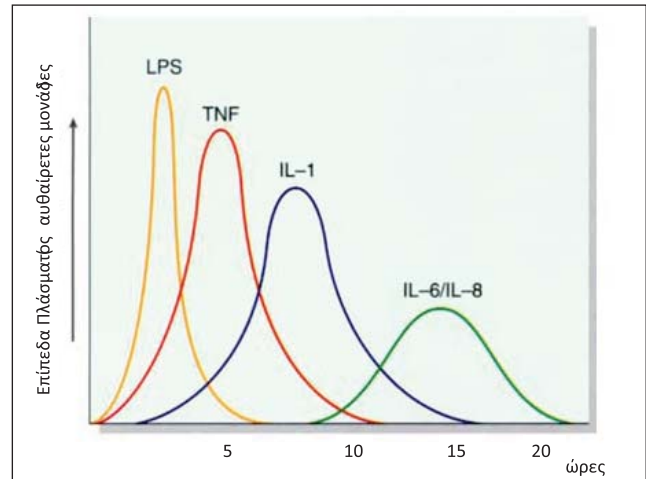
Με χρήση ευαίσθητων ανοσοενζυμικών μεθόδων είναι δυνατό να μετρηθούν μεταβολές της ποσότητας των κυτταροκινών στην αρχική φάση μιας Gram (-) σηψαιμίας. Το ίδιο φαινόμενο αναπαράγεται μετά από ενδοφλέβια έγχυση LPS σε ένα πειραματόζωο. Έτσι διαπιστώθηκαν τα εξής:

- Σε λιγότερο από 1 h μετά από έγχυση LPS αυξάνουν δραματικά οι τιμές του TNF στο πλάσμα.
- 2 h μετά από έγχυση LPS αυξάνουν οι τιμές της IL-1, και 3 h μετά αυξάνουν οι τιμές της IL-6.
- Αν αντί της LPS ενεθεί TNF παράγονται επίσης κατά κύματα IL-1 και IL-6 με την προηγούμενη αλληλοδιαδοχή.
- Μετά από χορήγηση LPS τα αντισώματα κατά του TNF αποτρέπουν την παραγωγή IL-1 και IL-6.

Από τα παραπάνω ευρήματα φαίνεται ότι η LPS επάγει τη σύνθεση του TNF, ο οποίος επάγει τη σύνθεση IL-1, η οποία επάγει τη σύνθεση της IL-6 (Σχήμα 3-23). Η επίδραση της LPS, όπως και η επίδραση του TNF ασκούνται επί των μονοπυρήνων φαγοκυττάρων. Συνεπώς, οι κυτταροκίνες που ευοδώνουν τους μηχανισμούς της φυσικής ανοσίας είναι αυτές που παράγονται από τα μονοπύρηνα φαγοκύτταρα.

Απόκριση οξείας φάσεως

Μετά από ιστική βλάβη ή είσοδο μικροβίων, τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας ενεργοποιούνται από τα μοριακά πρότυπα των παθογόνων, τα οποία «αντιλαμβάνονται» με τους αισθητήρες που ονομάσαμε «Υποδοχείς αναγνώρισης δομικών προτύπων παθογόνων». Αποτέλεσμα αυτού είναι η παραγωγή ουσιών οι οποίες ευοδώνουν τις εξής διαδικασίες: α) επιστράτευση των λεμφοκυττάρων στην περιοχή λοίμωξης ή ιστικής βλάβης, β) αύξηση της φαγοκυττάρωσης, γ) θανάτωση των φαγοκυτταρωμένων μικροβίων, δ) προετοιμασία και ενεργοποίηση των ει-



ΣΧΗΜΑ 3-23 Η αλληλουχία των κυτταροκινών στην οξεία φλεγμονή. Λεπτομέρειες στο κείμενο.

δικών ανοσολογικών απαντήσεων αν η λοίμωξη δεν περιορισθεί μέσα σε λίγα εικοσιτετράωρα. Τα παραπάνω υποδηλώνουν μία ταχύτατη αλλαγή της ομοιοστασίας του οργανισμού κατά την οποία γίνονται αυξομειώσεις σε τουλάχιστον 50 πρωτεΐνες και ιχνοστοιχεία του οργανισμού, (π.χ. η αλβουμίνη ελαττώνεται, η CRP αυξάνεται, το ινοδωγόνο αυξάνεται, οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος αυξάνονται κλπ.). Αυτή η αλλαγή της ομοιοστασίας ονομάζεται **αντίδραση ή απόκριση οξείας φάσεως**.

Αύξηση της φαγοκυττάρωσης

Υπό την επίδραση κυτταροκινών όπως ο TNF-α, που δρουν με αυτοκρινή μηχανισμό επάνω στα ίδια τα φαγοκύτταρα, αυτά αλλάζουν τον κυτταροσκελετό τους σε τρόπο ώστε να ενθυλακώσουν τα βακτήρια και να τα κλείσουν σε μικρά κυστίδια που λέγονται φαγοσώματα. Για το σκοπό της αρχικής συλλήψεως των μικροβίων τα φαγοκύτταρα χρησιμοποιούν τέσσερα είδη υποδοχέων: α) τον υποδοχέα για το Fc τμήμα ανοσοσφαιρίνης (για μικρόβια εναντίον των οποίων έχει σε παρελθούσα λοίμωξη σχηματίσει αντισώματα ο οργανισμός), β) τον υποδοχέα που αναγνωρίζει μαννόζη επάνω στη βακτηριακή επιφάνεια, γ) την ιντεγκρίνη MAC-1 (διμερές CD11b και CD18), η οποία αναγνωρίζει μικρόβια που έχουν οψωνιοποιηθεί από τις πρωτεΐνες του συμπληρώματος, δ) τον υποδοχέα σκουπιδοφάγου ο οποίος είναι μία δομή που αναγνωρίζει οξειδωμένες και ακετυλιωμένες λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας σε πρωτεΐνη (LDL) αλλά και πολυάριθμους άλλους συνδέτες. Οι ίδιοι υποδοχείς έχουν δύο επιπλέον δράσεις: αφ' ενός συμβάλλουν στην σύντηξη του φαγοσώματος με το λυσόσωμα ώστε τα μικρόβια έρχονται σε επαφή με τα ένζυμα του λυσοσώματος και πέπτονται

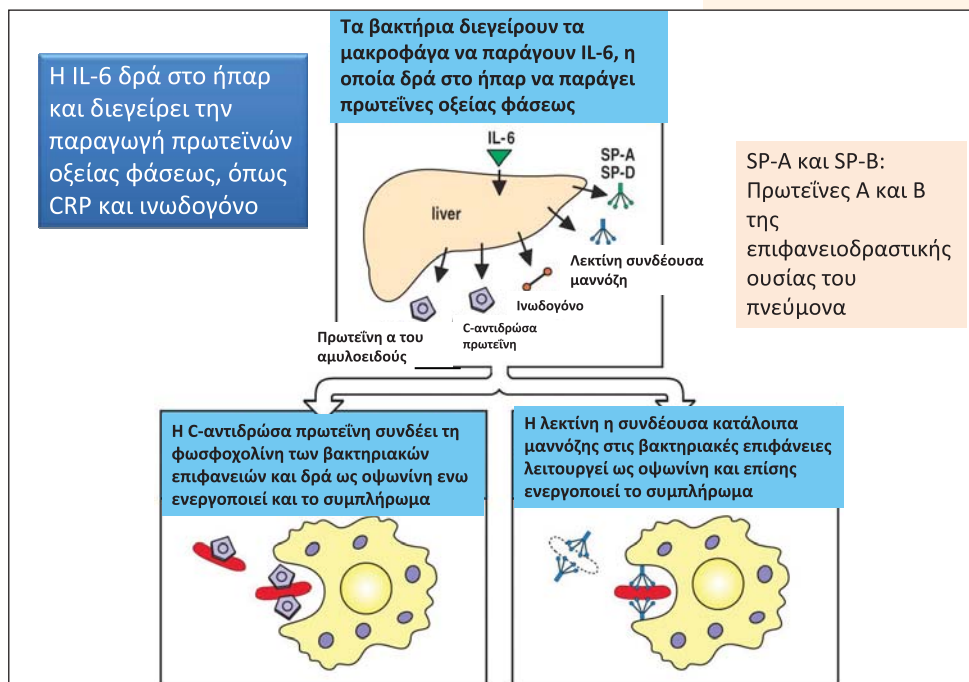
από αυτά σε ένα ενιαίο κυστίδιο που λέγεται φαγο-λυσόσωμα, και αφ' ετέρου συμβάλλουν στην παραγωγή ελευθέρων ριζών οι οποίες έχουν πολλαπλά καταστροφικά αποτελέσματα επί των μικροβίων. Τα πολυμορφοπύρρηνα διαθέτουν επίσης το σύστημα της μυελοϋπεροξειδάσης (δεν υπάρχει στα μακροφάγα) η οποία όπως τονίσθηκε στην αρχή του κεφαλαίου συμβάλλει στην παραγωγή υποχλωριώδους οξέος, το οποίο είναι τοξικό για τα βακτήρια. Το τελικό αποτέλεσμα είναι ο περιορισμός της λοίμωξης και η γεφύρωση της ιστικής βλάβης. Αν η λοίμωξη δεν περιορισθεί σε λίγα εικοσιτετράωρα, τότε λαμβάνουν χώρα οι μηχανισμοί της ειδικής ανοσίας, οπότε με την βοήθεια του T-λεμφοκυττάρου τα μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν εντονότερα, τα κυτταροπλάσματά τους συντήκονται και δημιουργούνται τα «πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα» περιβαλλόμενα από πληθώρα T-λεμφοκυττάρων (CD4+ TH1 T-λεμφοκύτταρα φλεγμονής) και τελικώς δημιουργείται μια δομή που ονομάζεται «κοκκίωμα» και υποδηλώνει χρόνια λοίμωξη από υποχρεωτικώς ενδοκυττάρια παράσιτα, όπως οι μύκητες και τα μυκοβακτήρια. Το πιο γνωστό κοκκίωμα είναι το κοκκίωμα της φυματίωσης. Το φαινόμενο αυτό αποτελεί χαρακτηριστικό της χρόνιας φλεγμονής για την οποία θα μιλήσουμε στο μεθεπόμενο κεφάλαιο. **Σε αντίθεση με την οξεία φλεγμονή στην οποία παίρνουν μέρος τα κοκκιοκύτταρα, στην χρόνια φλεγμονή παίρνουν μέρος τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, συνεπικουρούμενα από T και B λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, ηωσινόφιλα, και οι ινοβλάστες, ενώ μια κυτταροκίνη που παίζει κυρίαρχο ρόλο είναι ο με-**

ταρρεπτικός αυξητικός παράγων-β (Transforming growth factor β, ή TGF-β).

Η τοπική φλεγμονή των ιστών, το σύνδρομο της συστηματικής φλεγμονώδους αποκρίσεως και η σηπτική καταπληξία είναι τρεις κλινικές εικόνες που επάγονται με τους ίδιους μηχανισμούς οι οποίοι όμως έχουν διαφορετική εντόπιση στους ιστούς του ξενιστή και διαφορετική εμβέλεια και ένταση.

Τοπική φλεγμονή

Η βακτηριακή LPS είναι μείγμα θραυσμάτων της βακτηριακής επιφάνειας των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων. Συνδέεται με την LBP και το σύμπλεγμα LPS/LBP συνδέεται με την πρωτεΐνη CD14, η οποία αλληλεπιδρά με τον TLR4 και μέσω αυτού διεγείρει τα μακροφάγα των ιστών, μέσω ενεργοποίησης των μεταγραφικών παραγόντων AP-1 και NF-κB. Τα γονίδια που ενεργοποιούνται από αυτούς τους δύο μεταγραφικούς παράγοντες κωδικοποιούν κυτταροκίνες, χυμοκίνες και τα ένζυμα της αναπνευστικής έκρηξης με αποτέλεσμα την ενορχήστρωση της φλεγμονής. Η ακολουθία των γεγονότων για μια λοίμωξη που διηθεί τοπικά έναν ιστό, είναι η ακόλουθη: Τα μακροφάγα του ιστού αναγνωρίζουν το παθογόνο με τους ΥΑΔΠ και ενεργοποιούνται προς παραγωγή TNF-α και IL-1. Ο TNF-α διεγείρει τα τοπικά τριχοειδή προς διεύρυνση του αυλού τους και έκφραση μορίων επιφάνειας και χυμοκινών, που ευοδώνουν την προσκόλληση και τελικώς την διαπίδυση των λευκών αιμοσφαιρίων από το αίμα στους ιστούς. Μέρος των κυτταροκινών αυτών διαχέεται στην κυκλοφορία και δρά στο ήπαρ (κυρίως η IL-6, Σχήμα 3-24), πυρο-



αυλού τους και έκφραση μορίων επιφάνειας και χυμοκινών, που ευοδώνουν την προσκόλληση και τελικώς την διαπίδυση των λευκών αιμοσφαιρίων από το αίμα στους ιστούς. Μέρος των κυτταροκινών αυτών διαχέεται στην κυκλοφορία και δρά στο ήπαρ (κυρίως η IL-6, Σχήμα 3-24), πυρο-

ΣΧΗΜΑ 3-24 Η IL-6 δρά στο ήπαρ και διεγείρει την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσεως, όπως CRP και ινωδογόνο.

Λεπτομέρειες στο κείμενο

δοτώντας την έκφραση πρωτεϊνών οξείας φάσεως, όπως η CRP, το ινωδογόνο, η λεκτίνη η συνδέουσα μαννόζη και άλλες, που οψωνιοποιούν βακτήρια, δηλαδή τα καθιστούν ευένδοτα στην φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα των ιστών και τα πολυμορφοπύρρηνα. Τοπικά στην περιοχή της βλάβης αναπτύσσεται **οίδημα, ερυθρότητα, θερμότητα** και η λοίμωξη περιχαρακώνεται από τα προστρέχοντα κύτταρα της φυσικής ανοσίας ή/και από CD4+ T_H1 T-λεμφοκύτταρα φλεγμονής, υπό την προϋπόθεση ότι ο χρόνος που μεσολάβησε είναι επαρκής για μετανάστευση δενδριτικών κυττάρων που φέρουν αντιγόνα του λοιμογόνου παράγοντα από το σημείο της εισόδου του λοιμογόνου στους λεμφαδένες για αντιγονική παρουσίαση στα T-λεμφοκύτταρα και διέγερση T-λεμφοκυτταρικών κλώνων ειδικών για τα αντιγόνα αυτά.

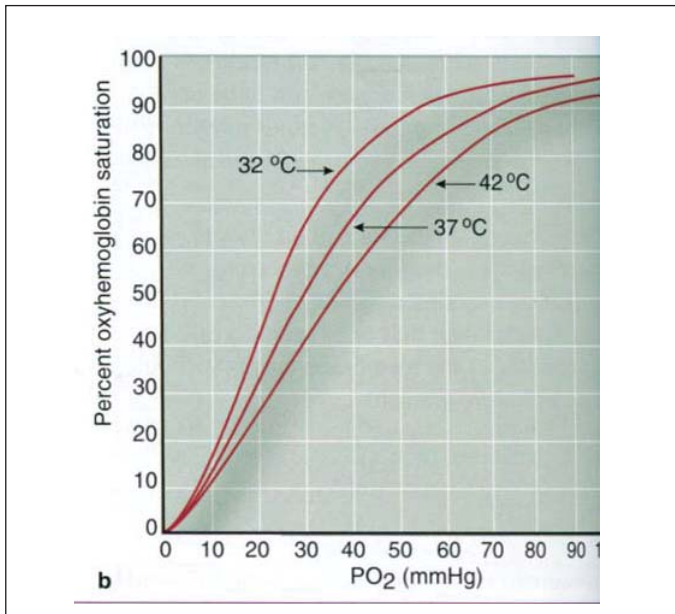
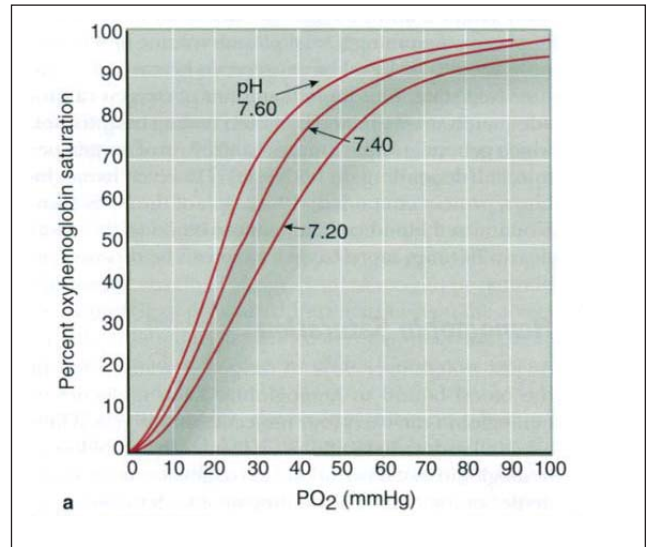
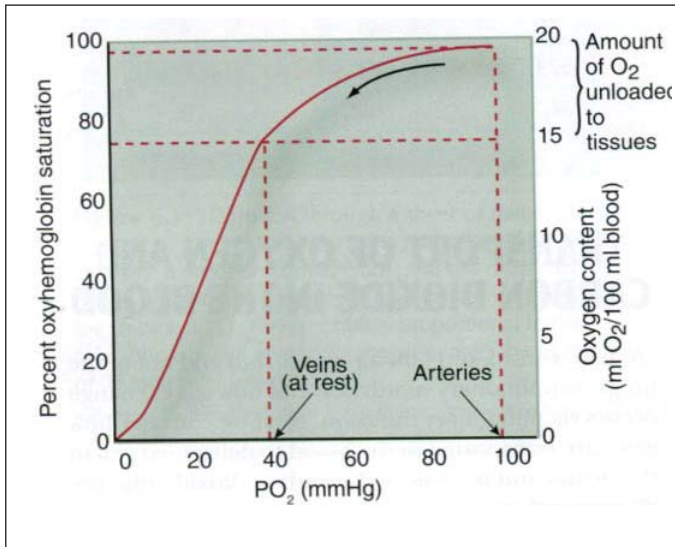
Σύνδρομο της συστηματικής φλεγμονώδους αποκρίσεως (Systemic inflammatory response syndrome, SIRS) και σηπτική καταπληξία (septic shock)

Αναπτύσσεται σε ασθενείς με διάσπαρτη λοίμωξη από Gram αρνητικά βακτήρια, τα οποία ενεργοποιούν τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας (κυρίως τα πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα), στην κυκλοφορία. Όλα τα στοιχεία του SIRS συνίστανται σε αντιδράσεις κυτταροκινών των οποίων η παραγωγή πυροδοτείται από την LPS. Σε ήπια προσβολή το SIRS συνίσταται σε πολυμορφοπυρήνωση, πυρετό, και αύξηση παραγόντων οξείας φάσεως στο πλάσμα. Η πολυμορφοπυρήνωση είναι απόκριση του μυελού στις κυκλοφορούσες κυτταροκίνες, ιδιαίτερα του παράγοντα αποικισμού κοκκιοκυττάρων (granulocyte colony-stimulating factor, GCSF) και οδηγεί σε σταδιακή αντικατάσταση των κοκκιοκυττάρων που απασχολούνται στην φλεγμονή. Αυτός είναι ο λόγος που αυξημένοι αριθμοί πολυμορφοπυρήνων στην περιφέρεια ίσως (άλλα όχι πάντα) υποδηλώνουν λοίμωξη. Ο πυρετός προκαλείται σαν απόκριση σε συστατικά που ονομάζονται «πυρογόνα», όπως η LPS, ένα εξωγενές πυρογόνο, η οποία επάγει την παραγωγή στα κοκκιοκύτταρα TNF-α και IL-1, των λεγομένων «ενδογενών πυρογόνων», τα οποία αυξάνουν τα ένζυμα (π.χ. κυκλοοξυγενάση-2), που μετατρέπουν το αραχιδονικό οξύ σε προσταγλανδίνες. Αυξημένες σωματικές θερμοκρασίες φαίνεται ότι βοηθούν τα αμφίβια να καταπολεμούν τις λοιμώξεις, αλλά το αν και με ποιό τρόπο αυτό συμβαίνει στα θηλαστικά, δεν είναι γνωστό. Πάντως, η αύξηση της θερμοκρασίας μετατοπίζει την καμπύλη κορεσμού της αιμοσφαιρί-

νης προς τα δεξιά, δηλαδή συμβάλλει στην απελευθέρωση οξυγόνου στους ιστούς (**Σχήμα 3-25**). Οι παράγοντες οξείας φάσεως (πρωτεΐνες οξείας φάσεως) συντίθενται συνήθως στο ήπαρ σαν απόκριση σε κυτταροκίνες της φυσικής ανοσίας. Τρεις από αυτούς, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), το ινωδογόνο, και η πρωτεΐνη A του αμυλοειδούς (serum amyloid protein, SAA), (οι δύο πρώτοι παράγονται υπό την επίδραση της IL-6 και ο τρίτος υπό την επίδραση TNF-α ή IL-1), είναι χρήσιμοι σε ποικίλα στάδια της φλεγμονώδους αποκρίσεως. Η CRP ενεργοποιεί το συμπλήρωμα και λειτουργεί σαν οψωνίνη, βοηθώντας στην εύκολη φαγοκυττάρωση βακτηρίων από τα κοκκιοκύτταρα, το ινωδογόνο αποφράσσει μικρά τριχοειδή και περιχαρακώνει την λοίμωξη, ενώ η SAA λειτουργεί ως χυμοκίνη. Η SAA υποκαθιστά επίσης την απολιποπρωτεΐνη A στις HDL λιποπρωτεΐνες και τότε αυτές προσλαμβάνονται από τα κοκκιοκύτταρα και όχι από τα ηπατοκύτταρα και αποτελούν πηγές ενέργειας για αυτά.

Τα αυξημένα ποσά ινωδογόνου στο πλάσμα συγκολλούν τα ερυθρά αιμοσφαίρια, ώστε αυτά να σχηματίζουν κυλίνδρους (rouleaux), οπότε η συνολική τους επιφάνεια μειώνεται σε σχέση με την αντίστοιχη μάζα τους και καθιζάνουν γρήγορα αν αφεθούν σε ένα δοκιμαστικό σωλήνα. Στο φαινόμενο αυτό στηρίζεται μια πολύ απλή δοκιμασία ενδεικτική, αλλά όχι αποδεικτική για το SIRS, όπως η αυξημένη ταχύτητα καθιζήσεως των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Τα ταχέως καθιζάνοντα ερυθρά αιμοσφαίρια δεν προλαμβάνουν να κορέσουν την αιμοσφαιρίνη τους με το οξυγόνο του ατμοσφαιρικού αέρα και όταν καθιζάνουν είναι σκούρα. Αυτό το φαινόμενο ονομάστηκε από τους αρχαίους Έλληνες «μαύρη χολή» και θεωρήθηκε η αιτία της νόσου, ενώ σήμερα γνωρίζουμε ότι είναι αποτέλεσμα αυτής. Τα κριτήρια για την διάγνωση του SIRS φαίνονται στον **Πίνακα 3-8**.

Όταν η σήψη είναι ραγδαία, τα επίπεδα κυκλοφορούσων κυτταροκινών αυξάνονται σημαντικά και η μορφή του SIRS αλλάζει. Αναπτύσσεται διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) και πολλά όργανα παύουν να αιματώνονται και να οξυγονώνονται επαρκώς, πράγμα που οδηγεί σε οργανική ανεπάρκεια. Σε απόκριση στην LPS τα ουδετερόφιλα ενεργοποιούνται εντός των αγγείων και τα προϊόντα τους αρχικώς ενεργοποιούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα προς ένα θρομβογόνο και προφλεγμονώδη φαινότυπο (π.χ. έκφραση ιστικού παράγοντα και μορίων προσκόλλησης στην επιφάνειά τους), και αργότερα προξενούν μόνιμη βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα και ευοδώνουν την περαιτέρω ενεργοποίηση της



ΣΧΗΜΑ 3-25 Το οξυγόνο κατά 98% ευρίσκεται δεσμευμένο στα ερυθρά αιμοσφαίρια (στην αιμοσφαιρίνη) και κατά 2% ευρίσκεται εν διαλύσει στο πλάσμα. Η σύνδεση του οξυγόνου στην αιμοσφαιρίνη εξαρτάται από το PO_2 στο αίμα και την συγγένεια της αιμοσφαιρίνης στο οξυγόνο. Όπως φαίνεται στο **A** η ποσότητα οξυγόνου που αποδίδεται στους ιστούς σχετίζεται με την διαφορά των μερικών πιέσεων του οξυγόνου σε αρτηρίες και φλέβες και αποδίδεται από την καμπύλη του σχήματος **A**. Σε καταστάσεις οξέωσης ή αυξημένης θερμοκρασίας η καμπύλη μετατοπίζεται προς τα δεξιά (**B** και **Γ**) και το γεγονός αυτό εξασφαλίζει μεγαλύτερη απόδοση οξυγόνου στους ιστούς.

ΔΕΠ. Οι πνεύμονες και το ήπαρ είναι πολύ ευαίσθητοι στην βλάβη που προξενείται από τα ουδετερόφιλα. Η βλάβη του πνεύμονα συνίσταται σ' αυτό που ονομάζεται «σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας του ενήλικα» και συνίσταται σε έξοδο υγρών

από τον ενδοαγγειακό χώρο στις κυψελίδες. Η ηπατική βλάβη οδηγεί σε ανεπάρκεια γλυκονογένεσης από το αποθηκευμένο γλυκογόνο, με αποτέλεσμα να είναι αδύνατη η παραγωγή γλυκόζης. Ο νεφρός βλάπτεται λόγω ανεπαρκούς διηθήσεως με

ΠΙΝΑΚΑΣ 3-8. Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αποκρίσεως (Systemic inflammatory response-SIRS) – Διαγνωστικά κριτήρια

Εύρημα	Αποτέλεσμα (κλινική ή εργαστηριακή τιμή)
Θερμοκρασία	< 36°C, ή >38°C
Καρδιακός ρυθμός	>90/min
Ρυθμός αναπνοών, ή PaCO ₂	>20/min, ή PaCO ₂ <32mmHg (4.3 kPa)
Λευκά αιμοσφαίρια	<4.000/mm ³ ή >12.000/ mm ³ ή ≥10% άωρα (band forms)

αίμα. Τα καρδιακά μυοκύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων υπερπαράγουν μονοξειδίο του αζώτου, που προκαλεί αγγειοδιαστολή και μειώνει την πίεση διηθήσεως των εσωτερικών οργάνων, οδηγώντας σε κυκλοφοριακή ανεπάρκεια. Η κλινική τριάδα **ΔΕΠ, υπογλυκαιμία** και **καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια** περιγράφεται ως **σηπτική καταπληξία (septic shock)**.

νων, οδηγώντας σε κυκλοφοριακή ανεπάρκεια. Η κλινική τριάδα **ΔΕΠ, υπογλυκαιμία** και **καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια** περιγράφεται ως **σηπτική καταπληξία (septic shock)**.