

# ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΑΣΜΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ. ΟΡΙΣΜΟΙ, ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ, ΦΑΡΜΑΚΑ

Δημήτριος Βασιλόπουλος

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας – Ρευματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών  
Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα

## Βασικές έννοιες - αρχές ανοσολογίας

Ο βασικός ρόλος του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος είναι η άμυνα του οργανισμού έναντι των λοιμώξεων<sup>1,2</sup>. Αυτό επιτυγχάνεται με την συνδυασμένη ειδική και μη ειδική απάντηση έναντι των διαφόρων μικροοργανισμών που χαρακτηρίζει τους δύο βασικούς κλάδους της ανοσιακής απόκρισης, δηλαδή την επίκτητη (adaptive immunity) και φυσική (innate immunity) ανοσία, αντίστοιχα.

Η φυσική ή μη ειδική ανοσία (innate immunity) αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας που ενεργοποιείται μετά την είσοδο μικροβιακών παραγόντων στον ανθρώπινο οργανισμό και χαρακτηρίζεται από πανομοιότυπη απάντηση κάθε φορά που ο ανθρώπινος οργανισμός έρχεται σε επαφή με τον ίδιο ξένο εισβολέα<sup>3</sup>. Τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την εκδήλωση αυτής της αντίδρασης είναι κυρίως τα φαγοκύτταρα (πολυμορφοπύρρηνα, μονοκύτταρα/μακροφάγα), τα μαστοκύτταρα και ηωσινόφιλα καθώς και τα φυσικά κύτταρα φονιάδες (NK κύτταρα). Τα κύτταρα αυτά διαθέτουν μη-ειδικούς υποδοχείς που αναγνωρίζουν συγκεκριμένους αντιγονικούς επιτόπους των μικροβιακών εισβολέων. Η καλύτερα μελετημένη σειρά μη – ειδικών υποδοχέων είναι αυτή της ομάδας υποδοχέων τύπου “διοδίων” (TLRs – Toll like receptors)<sup>4</sup>.

Ο ρόλος της φυσικής ανοσίας δεν περιορίζεται όμως στην ανάπτυξη της πρώτης γραμμής άμυνας του ξενιστή αλλά επεκτείνεται και στην προετοιμασία της εκδήλωσης της ειδικής ανοσιακής απόκρισης ή επίκτητης ανοσίας (adaptive immunity) έναντι των ξένων εισβολέων<sup>5</sup>. Η ειδική ανοσιακή απόκριση εκδηλώνεται μετά την αναγνώριση των αντιγονικών επιτόπων του εισβολέα από Β και Τ λεμφοκύτταρα, μέσω ειδικών υποδοχέων που διαθέτουν στην επιφάνειά τους. Ακολουθεί η παραγωγή ειδικών αντισωμάτων από τα Β λεμφοκύτταρα καθώς και ο πολλαπλασιασμός των ειδικών Τ λεμφοκυττάρων που είτε παρέχουν βοήθεια στα Β λεμφοκύτταρα (CD4 +) για παραγωγή αντισωμάτων είτε προκαλούν απευθείας λύση μολυσμένων κυττάρων (CD8 +)<sup>1,2</sup>. Η χαρακτηριστική ιδιότητα του συστήματος της ειδικής ανοσίας είναι η παρουσία ανοσολογικής μνήμης που συνδέεται με ενισχυμένη ανοσιακή απόκριση σε κάθε νέα εισβολή των ίδιων ξένων μικροοργανισμών.

Η συνδυασμένη απάντηση μέσω των μηχανισμών της μη ειδικής και ειδικής ανοσίας επιτρέπει την έγκαιρη και αποτελεσματική προστασία απέναντι στο πλήθος των μικροοργανισμών με τους οποίους έρχεται σε καθημερινή επαφή ο ανθρώπινος οργανισμός καθ’ όλη τη διάρκεια της ζωής του.

## Αυτοανοσία: Ορισμοί - Ταξινόμηση

Μια από τις βασικές λειτουργίες του ανοσοποιητικού μας συστήματος είναι η απουσία ανοσιακής απόκρισης έναντι των δικών μας (“ίδιων” αντιγόνων –self antigens) αντιγόνων. Τα **αυτοάνοσα κλινικά σύνδρομα** ορίζονται ως τα κλινικά σύνδρομα που προκαλούνται από την ενεργοποίηση των μηχανισμών της επίκτητης ανοσίας, δηλαδή των Β ή/και Τ λεμφοκυττάρων, σε απουσία ενεργού λοίμωξης ή άλλης διακριτής αιτίας<sup>6</sup>.

Τα κλινικά αυτοάνοσα σύνδρομα παραδοσιακά ταξινομούνται σε **συστηματικά** (π.χ. συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα) και **οργανο-ειδικά** (π.χ. αυτοάνοση θυροειδίτιδα, σακχαρώδης διαβήτης τύπου I), ανάλογα με το όργανο ή όργανα – στόχους. Η ταξινόμηση αυτή είναι χρήσιμη στη καθημερινή κλινική πράξη, αν και σε αρκετές περιπτώσεις η διάκριση μεταξύ οργανοειδικής ή συστηματικής αυτοάνοσης προσβολής δεν είναι εύκολη.

### **Μηχανισμοί ιστικής βλάβης στις αυτοάνοσες παθήσεις**

Στη καθημερινή κλινική πράξη, η γνώση των αυτοάνοσων μηχανισμών που ενεργοποιούνται για την πρόκληση της ιστικής βλάβης, αποκτά ξεχωριστή σημασία μια και επιτρέπει τον καταλληλότερο θεραπευτικό σχεδιασμό. Οι μηχανισμοί που προκαλούν τις οργανικές βλάβες σε ασθενείς με αυτοάνοσες παθήσεις δεν διαφέρουν από αυτούς που ενεργοποιούνται κατά την πορεία της ανοσιακής απόκρισης έναντι ξένων αντιγόνων. Συγκεκριμένα, περιλαμβάνουν αντιδράσεις **τύπου II** (μέσω αντισωμάτων), **τύπου III** (μέσω ανοσοσυμπλεγμάτων) και **τύπου IV** (μέσω T λεμφοκυττάρων).

#### ***Αυτοάνοση αντίδραση τύπου II***

Η αντίδραση αυτή ενεργοποιείται μέσω ειδικών αντισωμάτων που αναγνωρίζουν αυτοαντιγόνα στην επιφάνεια κυττάρων-στόχων. Τα αντισώματα αυτά στη συνέχεια είτε ενεργοποιούν μηχανισμούς καταστροφής των κυττάρων-στόχων, είτε ενεργοποιούν τα κύτταρα-στόχους ή αδρανοποιούν τη λειτουργία των κυττάρων-στόχων. Σε μια σειρά από αυτοάνοσες παθήσεις το (αυτο)-αντιγόνο στόχος έχει προσδιορισθεί και συγκεκριμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις που αποσκοπούν στην διακοπή της σύνδεσης του ειδικού αντισώματος με το αντιγόνο στόχος ήδη εφαρμόζονται (π.χ. χορήγηση ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης). Χαρακτηριστικές αυτοάνοσες παθήσεις που οφείλονται σε παρόμοιο μηχανισμό είναι η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, η αυτοάνοση θρομβοπενία, το σύνδρομο Goodpasture, η νόσος Graves, η μυασθένεια και ο ρευματικός πυρετός.

#### ***Αυτοάνοση αντίδραση τύπου III***

Σε αυτή την αντίδραση ο μηχανισμός βλάβης περιλαμβάνει την δημιουργία και εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων (σύμπλεγμα αντισώματος-αντιγόνου) στους ιστούς στόχους. Τα ανοσοσυμπλέγματα αυτά δημιουργούνται είτε στην κυκλοφορία (κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα) είτε στα όργανα στόχους (in situ). Στην κατηγορία αυτή των αυτοάνοσων παθήσεων περιλαμβάνονται αγγειίτιδες όπως η αγγειίτιδα Henoch-Schönlein και η οζώδης πολυαρθρίτιδα καθώς και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος.

#### ***Αυτοάνοση αντίδραση τύπου IV***

Η αυτοάνοση αντίδραση τύπου IV χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση μηχανισμών κυτταρικής ανοσίας που οδηγούν σε ιστική βλάβη μέσω κυρίως ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων. Σε αυτή την αυτοάνοση αντίδραση σημαντικό ρόλο παίζει η τοπική παραγωγή και απελευθέρωση κυτταροκινών με φλεγμονώδη δράση όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), η ιντερλευκίνη -1 (IL-1) και η ιντερλευκίνη -6 (IL-6). Παθήσεις που προκαλούνται από παρόμοιο μηχανισμό είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου - I και η πολυμυοσίτιδα.

Ανεξάρτητα από αυτή την αδρή ταξινόμηση των αυτοάνοσων μηχανισμών ιστικής βλάβης, πρέπει να γίνει κατανοητό ότι τα όρια των αυτοάνοσων αντιδράσεων δεν είναι πάντα ευκρινώς διακριτά με αποτέλεσμα σε αρκετές περιπτώσεις να ενεργοποιούνται περισσότεροι από ένας μηχανισμοί. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) όπου μπορεί να παρατηρηθεί αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία ή θρομβοπενία (αντίδραση τύπου II), νεφρίτιδα (αντίδραση τύπου III) και μυοσίτιδα (αντίδραση τύπου IV).

## Θεραπευτικές παρεμβάσεις - Φάρμακα

Η συνεχώς διευρυνόμενη γνώση των μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για την ανάπτυξη της αυτοάνοσης ανοσιακής απόκρισης και της επακόλουθης ιστικής βλάβης, έχει οδηγήσει στον σχεδιασμό θεραπευτικών παρεμβάσεων που έχουν ως στόχο την μη ειδική ή/και ειδική καταστολή της αυτοάνοσης απάντησης<sup>7</sup>.

Τα παραδοσιακά ανοσοτροποποιητικά/ανοσοκατασταλτικά φάρμακα προκαλούν μια μη ειδική καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος σε πολλαπλά επίπεδα. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι τα γλυκοκορτικοειδή, η αζαθειοπρίνη, η μεθοτρεξάτη, η κυκλοσπορίνη, η λεφλουνομίδη, το μυκοφαινολικό οξύ (Cellcept) και η κυκλοφωσφαμίδη. Τα φάρμακα αυτά προκαλούν κυρίως μη ειδική καταστολή της ενεργοποίησης των Β ή/και Τ λεμφοκυττάρων προλαμβάνοντας την παραγωγή παθογόνων αυτοαντισωμάτων και την τοπική ιστική βλάβη.

Τα τελευταία 10 χρόνια με βάση δεδομένα από θεραπευτικές παρεμβάσεις σε πειραματόζωα, έχουν αναπτυχθεί φάρμακα που είτε στοχεύουν στην αδρανοποίηση φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως ο TNFα και η IL1 είτε προκαλούν την ειδική αναστολή της ενεργοποίησης των Τ λεμφοκυττάρων (π.χ. αναστολή των μορίων συνδιέγερσης/CD28-B7 ή προσκόλλησης/α4β1 integrin) ή προκαλούν την εξαφάνιση των Β λεμφοκυττάρων<sup>7</sup>. Παρόμοιες θεραπευτικές παρεμβάσεις χρησιμοποιούνται ήδη ευρέως σε παθήσεις όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η ψωρίαση/ψωριασική αρθρίτιδα, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και η σκλήρυνση κατά πλάκας<sup>7</sup>. Στον πίνακα 1 απεικονίζονται μερικά από τα νεώτερα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και οι παθήσεις στις οποίες ήδη χρησιμοποιούνται.

Είναι βέβαιο ότι τα επόμενα χρόνια θα υπάρξει μια σημαντική αύξηση παρόμοιων θεραπειών στην καθημερινή κλινική πράξη και για αυτό κρίνεται απαραίτητη από τον κλινικό ιατρό η γνώση βασικών αρχών κλινικής ανοσολογίας καθώς και το φάσμα των ενδείξεων και παρενεργειών αυτών των φαρμάκων.

## Βιβλιογραφία

1. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. N Engl J Med 2000;343 :108-117.
2. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. N Engl J Med 2000;343 :37-49.
3. Medzhitov R, Janeway C, Jr. Innate immunity. N Engl J Med 2000;343:338-344.
4. Akira S. Toll receptor families: structure and function. Semin Immunol 2004;16:1-2.
5. Pasare C, Medzhitov R. Toll-like receptors and acquired immunity. Semin Immunol 2004;16:23-26.
6. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. N Engl J Med 2001;345:340-350.
7. Feldmann M, Steinman L. Design of effective immunotherapy for human autoimmunity. Nature 2005;435:612-619.

