

Κεφάλαιο 1

Η φύση της ανοσίας

Οι μολυσματικές ασθένειες, οι οποίες συχνά συνοδεύονται από υποσιτισμό, αποτελούν ακόμα την κυριότερη αιτία ασθενειών και θανάτου στον κόσμο. Ωστόσο, στις αναπτυγμένες χώρες, η κατάσταση έχει αλλάξει δραματικά. Στη Ερετανία, κατά τον δέκατο όγδοο αιώνα, στα Πιστοποιητικά Θανάτου ως βασικές αιτίες θανάτου αναφέρονταν η χολέρα, η διφθερίτιδα, η ευλογιά, ο τέτανος και ο τυφοειδής πυρετός, ενώ σήμερα στις στατιστικές ετήσιας θνητοτήτας εμφανίζονται κυρίως οι καρδιοαγγειακές παθήσεις και ο καρκίνος. Η ισορροπία έχει μετατοπιστεί τόσο πολύ ώστε αν εμφανιστούν πολλαπλά περιστατικά θανάτου από μια συγκεκριμένη μολυσματική ασθένεια, είναι πολύ πιθανόν να συσταθεί ανάλογη διερευνητική επιτροπή. Αυτές οι αλλαγές έχουν προκύψει από την εισαγωγή επιτυχημένων προγραμμάτων εμβολιασμού σε συνδυασμό με την ανάπτυξη πολλών φαρμακευτικών ουσιών και την επιβολή διαφόρων μέτρων δημόσιας υγείας. Μεγάλη έμφαση έχει δοθεί πρόσφατα στον θεμελιώδη ρόλο του ανοσοποιητικού συστήματος στην άμυνα εναντίον πολλών ειδών παθογόνων λόγω της ταχείας εξάπλωσης του συνδρόμου επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS). Οι διάφορες αντιδράσεις υπερευασθητοσύνας και η αυτοανοσία είναι επίσης διαταραχές της ανοσοαπόκρισης, οι οποίες προκαλούν πολλά άλλα ειδή παθήσεων, όπως είναι το άσθμα και η σπειραματονεφρίτιδα. Οι διάφορες προσπάθειες ρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος έχουν αποκτήσει ιδιαίτερη σημασία στη θεραπεία παθήσεων και στη μεταρρύθμιση οργάνων.

Ήταν γνωστό από τα αρχαία χρόνια, ότι ένα άτομο, το οποίο είχε αναρρώσει από μια απειλητική για τη ζωή ασθένεια, όπως ήταν η πανώλη, μπορούσε κατόπιν να λάβει μέρος στη νοσηλεία άλλων προσβεβλημένων

ατόμων χωρίς τον φόβο να προσβληθεί ξανά από τη νόσο, δηλαδή αυτός ή αυτή είχε καταστεί **άνοσος**. Ο όρος **immunity**, που προέρχεται από τον λατινικό όρο **immunis** που σημαίνει ατέλεια, χρησιμοποιήθηκε αρχικά για να δηλώσει απαλλαγή από φόρους, αυτή δε η έννοια της λέξης υπάρχει ακόμα σήμερα στην «έκφραση «διπλωματική ασυλία» (αγγλικά: «diplomatic immunity»).

Η αλληλουχία των γεγονότων που οδήγησαν στην παγκόσμια εξαφάνιση της ευλογιάς τη δεκαετία του 1980, εκτείνεται σε περισσότερους από δύο αιώνες και αποδεικνύει περίτραπα τον τρόπο, με τον οποίο η ανοσοαπόκριση μπορεί να τροποποιηθεί έτσι ώστε να κάνει ένα παθογόνο, το οποίο παλαιότερα ήταν επικίνδυνο για τη ζωή, αναποτελεσματικό στην πρόκληση ασθένειας.

Ευλογιά και δαμαποτίδα

Υπολογίζεται ότι, περισσότερα από 50 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν από ευλογιά στην Ευρώπη του δέκατου όγδοου αιώνα. Το 1712, η Λαίδη Mary Pierrepont, κόρη ενός δούκα από το Nottinghamshire, εγκατέλειψε το πατρικό της σπίτι με έναν διπλωμάτη, τον Edward Wortley-Montagu. Όταν αυτός αργότερα διορίστηκε Βρετανός Πρόξενος στην Τουρκία, ταξίδεψε μαζί του εκεί. Έγραψε από την Κωνσταντινούπολη το 1717, περιγράφοντας την τοπική πρακτική συνήθεια πρόληψης της ευλογιάς με εμβολιασμό με υλικό που λάμβαναν από την κρούστα των πληγών της ευλογιάς. Εισήγαγε την πρακτική αυτή στην Αγγλία με βασιλική συγκαταθέση, ίστερα από προκαταρκτικά πειράματα που έγιναν σε καταδικασμένους εγκληματίες και ορφανά παιδιά. Ωστόσο, με αυτή τη διαδικασία υπήρχε μεγάλος κίνδυνος μετάδοσης της ίδιας της

ευλογιάς. Συνεπώς η μεγάλη νοσηρότητα και θνητιμότητα που σχετίζονταν με αυτήν την πρακτική, ανάγκασε όλους ερευνητές να αναζητήσουν λιγότερο επικίνδυνους και πιο αποτελεσματικούς τρόπους ελέγχου της ασθενείας.

Ο Edward Jenner –ένας οικογενειακός γιατρός στο Gloucestershire– έκανε μια σημαντική παρατίρηση: οι κοπέλες που άρμεγαν τις αγελάδες συχνά νοσούσαν από δαμαλίτιδα (που οφειλεται σε ιό συγγενικό με τον ιό της ευλογιάς), μια λοιμώξη των χεριών που μεταδιδόταν στη διάρκεια του αρμέγματος. Οι ίδιες κοπέλες μετά εμφάνιζαν εξαιρετική ανθεκτικότητα στην ευλογιά και, ακόμα και αν νοσούσαν, δεν αποκτούσαν τα δύσμορφα βλογιοκομένα πρόσωπα που εμφανίζοταν συνήθως στον υπόλοιπο πληθυσμό και ήταν χαρακτηριστικό της νόσου. Και γι' αυτό φτιάχτηκε το ποιηματάκι:

«Πού πηγαίνεις εσύ, ωραία μου κοπέλα;»

«Πάω ν' αρμέξω, κύριε, καμιά αγελάδα.»

«Και ποια είναι η πρόκα σου, γλυκιά μου κοπέλα;»

«Η πρόκα μου είναι το δέρμα μου, που είναι σαν βελούδο.»

Ο Edward Jenner είχε προσβληθεί από ευλογιά σε δηλικία οκτώ ετών και είχε υποφέρει από πολλούς πόνους εξαιτίας της. Η ολοένα αυξανόμενη εξάπλωση της ευλογιάς σε όλο σχεδόν τον πληθυσμό τον οδήγησε να αναπτύξει μια εναλλακτική τεχνική εμβολιασμού. Το 1796 εμβολίασε για πρώτη φορά το χέρι ενός υγιούς αγοριού με υλικό που είχε ληφθεί από φλύκτωνες δαμαλίτιδας. Στη συνέχεια, επιμόλυνε το ίδιο αγόρι με ευλογιά περισσότερες από 20 φορές χωρίς καμία δυσάρεστη επίπτωση στην υγεία του. Αυτό το ριψοκίνδυνο πείραμα ξεσήκωσε πολλές κριτικές, αλλά ο Jenner προσέφερε τη νέα προληπτική θεραπεία σε όλους δύσους την ζητούσαν και πραγματοποίησε πολλούς εμβολιασμούς σε μια αχυρένια καλύβα –η οποία έγινε γνωστή ως ο Ναός της Δαμαλίτιδας– στην αυλή του σπιτιού του στο Berkeley. Πρόσφατα, αυτά τα κτίρια αναπαλαιώθηκαν και δημιουργήθηκε το Μουσείο του Jenner, καθώς και ένα Συνεδριακό Κέντρο.

Πολλές άλλες μορφές ανοσοποίησης ακολούθησαν αυτή την εργασία, και ένας από

τους τρέχοντες στόχους του Προγράμματος Τροπικών Ασθενειών του Οργανισμού Παγκόσμιας Υγείας είναι η ανάπτυξη ανοσολογικών μεθόδων για τον έλεγχο και την εξάλειψη και άλλων σημαντικών μολυσμάτων ασθενειών, όπως είναι η ελονοσία (εναντίον της οποίας έχει αποτύχει σε μεγάλο βαθμό ο έλεγχος μέσω των ενδιάμεσων ξενιστών, ενώ η φαρμακευτική θεραπεία καθίσταται όλο και λιγότερο αποτελεσματική).

Αρκετές άλλες μορφές ανοσολογικών πρακτικών έχουν θεραπευτική εφαρμογή, π.χ. η χορήγηση ειδικών αντισωμάτων για την πρόληψη της αιμολυτικής νόσου των νεογνών, η οποία προκαλείται από το αντιγόνο ρέζους. Η ανάπτυξη της τεχνολογίας κατασκευής μονοκλωνικών αντισωμάτων πολλών διαφορετικών ειδικοτήτων παρέχει τη δυνατότητα της στόχευσης των θεραπευτικών παραγόντων κατά συγκεκριμένων ιστών και δύκων, ενώ έχει επίσης και πολλές διαγνωστικές εφαρμογές. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση αντιγόνου ή αντισώματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να σταματήσει συγκεκριμένες ανοσοοποκρίσεις - μια κατάσταση γνωστή ως ανοσολογική ανοχή. Αυτό έχει ιδιαίτερη εφαρμογή στις κλινικές μεταμοσχεύσεις, καθώς και στη θεραπεία πολλών ανοσολογικών και μεταβολικών διαταραχών.

Παράγοντες αναγνώρισης και άμυνας

Πριν να εξετάσουμε το ανοσοποιητικό σύστημα σε όλη του την πολυπλοκότητα, θα ήταν χρήσιμο να σκιαγραφήσουμε το γενικό σχεδιασμό του, ο οποίος του δίνει την δυνατότητα να προστατεύσει τον ζενιστή και να παρουσιάζει τα θεμελιώδη χαρακτηριστικά που αναφέρθηκαν. Οι δυο βασικές φάσεις μιας ανοσοοποκρίσης είναι η **αναγνώριση** του παθογόνου και η **άμυνα** για την εξάλειψή του. Χρησιμοποιώντας μια στρατιωτική αναλογία, η αναγνώριση είναι αντίστοιχη με μια αναγνωριστική αποστολή κατόπινευσης και η άμυνα περιλαμβάνει τις δυνάμεις πρώτης γραμμής (φυσική ανοσία), οι οποίες στη συνέχεια καλούν για ενίσχυση και μονάδες του πυροβολικού (επίκτητη ανοσία). Ένα σημαντικό ερώτημα είναι πόσες εξειδικεύσεις αναγνώρισης και πόσα ειδη άμυνας (δηλαδή μηχανισμοί καταστροφής του παθογό-

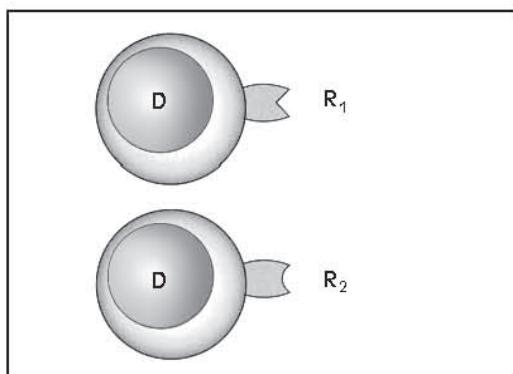
νου) είναι απαραίτητα. Το επόμενο ζήτημα είναι κατά πόσον οι μονάδες αναγνώρισης και οι μονάδες άμυνας συνδυάζονται μαζί ή αντίθετα είναι προτιμότερος ένας καταμερισμός εργασιών, δηλαδή οι μονάδες αναγνώρισης και οι μονάδες άμυνας να λειτουργούν αυτόνομα, ως ξεχωριστές οντότητες. Αυτές οι δυο διαφορετικές δυνατότητες απεικονίζονται στις Εικόνες 1.1 και 1.2, με παραδείγματα παραγόντων του ανοσοοποιητικού συστήματος που χρησιμοποιούνται αυτές τις εναλλακτικές στρατηγικές.

Υπάρχει μια τεράστια ποικιλία μολυσματικών παθογόνων, στα οποία συμπεριλαμβάνονται πολλά είδη ιών, βακτηρίων, μυκήτων, πρωτόζωων και πολυκύτταρων παρασίτων, το καθένα με τους δικούς του μηχα-

νισμούς μετάδοσης, μόλυνσης και αναπαραγωγής. Αυτό σημαίνει ότι δεν υπάρχει μια μοναδική στρατηγική αναγνώρισης και άμυνας που να είναι αποτελεσματική έναντι όλων των παθογόνων. Για τον λόγο αυτό μέσα στο σώμα υπάρχει και λειτουργεί μια πλειάρδα κυτταρικών και εκκρινόμενων παραγόντων, που όλοι μαζί αποτελούν το ανοσοοποιητικό σύστημα. Στους Πίνακες 1.1 και 1.2 δίνονται παραδείγματα των βασικών κυττάρων και μορίων του ανοσοοποιητικού συστήματος, αντίστοιχα. Αυτοί οι παράγοντες διαφέρουν στο εάν ο κύριος ρόλος τους είναι η αναγνώριση ή η άμυνα, αν και πολλοί από αυτούς συνδυάζουν και τις δύο αυτές ιδιότητες.

Φυσική και επίκτητη ανοσία

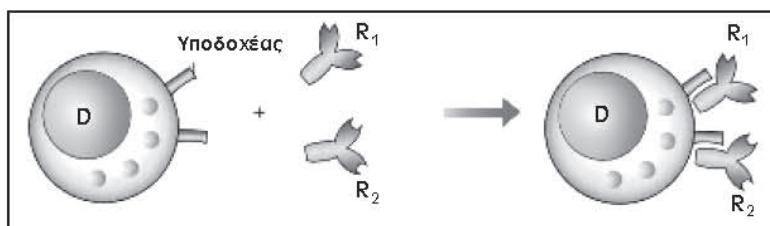
Οι κυτταρικοί παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για την αναγνώριση και την άμυνα μπορούν να ταξινομηθούν με διάφορα κριτήρια. Τα κριτήρια αυτά περιλαμβάνουν



Εικόνα 1.1 Συνδυασμένες μονάδες αναγνώρισης (R) και άμυνας (D) που αντιμετωπίζουν έναν παθογόνο-εισβολέα: οι R και D μονάδες αναγνωρίζουν ένα συγκεκριμένο παθογόνο. Παράδειγμα αυτού του μηχανισμού αποτελούν τα κυτταροτοξικά T θεμφοκύτταρα.

Πίνακας 1.2 Διαπίστωτοι διαμεσοπλαβητές της ανοσίας

Αντικειμενικοί
Αντισώματα/ανοσοσφαιρίνες (IgM, IgG, IgA, IgE, IgD)
Πεντραξίνες (π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη)
Πρωτεΐνες του συμπληρώματος
Ντεφενσίνες
Λυτικά έζυμα
Ιντερφερόνες
Κυτταροτοξίνες (περφορίνες, κοκκιοέζυμα)
Ρυθμιστικοί/φλεγμονώδεις
Κυτταροκίνες (π.χ. Ιντερλευκίνες, Ιντερφερόνες, παράγοντας νέκρωσης όγκων)
Χημειοκίνες (και άλλες χημειοτακτικές ουσίες)
Εικοσανοειδή (π.χ. προσταγμανδίνες, Ρευκοτριένια) Ισταρίνη



Εικόνα 1.2 Ξεχωριστές μονάδες αναγνώρισης (R) και άμυνας (D) που αντιμετωπίζουν έναν παθογόνο εισβολέα: οι R μονάδες μπορεύ να αναγνωρίζουν διαφορετικά παθογόνα (R₁, R₂ κ.π.) και απλήσηπειδύρων με διαφορετικές D μονάδες. Παραδείγματα αυτού του μηχανισμού αποτελούν οι IgG ανοσοσφαιρίνες που συνδέονται στους Fc υποδοχείς των ουδετερόφιδων ή οι IgE ανοσοσφαιρίνες που συνδέονται στους Fc υποδοχείς των σιτευτικών κυττάρων.

Πίνακας 1.1 Κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.

Είδος κυττάρου	Αναπτυξιακή γενεαλογία	Μορφοποιητικός ορισμός	Είδος ανοσίας
Ουδετερόφιδα Ηωσινόφιδα	Μυελοειδής	Πολυμορφοπύρωνα πιευκοκύτταρα ή κοκκιοκύτταρα	Φυσική
Βασεόφιδα	»	»	»
Σιτεύτικά κύτταρα	»	»	»
Μονοκύτταρα/μακροφάγα	»	Μονοπύρωνα πιευκοκύτταρα	»
Δενδριτικά κύτταρα	»	»	»
Φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα	Λεμφοειδής	»	»
Κυτταροτοξικά Τ πιευκο- κύτταρα	»	»	Επίκτητη
Βοηθητικά Τ πιευκοκύτταρα	»	»	»
Β πιευκοκύτταρα	»	»	»

την αναπτυξιακή γενεαλογία τους από τα πολυδύναμα προγονικά κύτταρα του μυελού των οστών (μυελοειδής ή λεμφοειδής κυτταρική σειρά) και τη μορφολογία τους ως ώριμα λευκοκύτταρα του αίματος (Πίνακας 1.1). Τα **πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα** (PMNs) διαφοροποιούνται από τα **μονοπύρηνα φαγοκύτταρα** από τον πολύλοβο πυρήνα τους και ουσιαστικά ταυτίζονται με τα **κοκκιοκύτταρα** που ονομάζονται έτσι λόγω των χαρακτηριστικών κυτταροπλασματικών κοκκίων τους. Οι κυτταρικοί παράγοντες του ανοσοποιητικού συστήματος μπορούν επίσης να ταξινομηθούν ως διαμεσολαβητές είτε της **φυσικής** (έμφυτης) είτε της **επίκτητης** (προσαρμοζόμενης) ανοσίας (Πίνακας 1.1).

Οι παράγοντες της **φυσικής** ανοσίας έχουν εξελιχθεί έτσι ώστε να αναγνωρίζουν χημικές δομές που είναι χαρακτηριστικές των μολυσματικών παθογόνων και διαφέρουν από αντίστοιχες χημικές δομές των συστατικών του ξενιστή. Τέτοιες δομές περιλαμβάνουν διάφορα μικροβιακά λιπίδια, υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, ακόμη και νουκλεϊνικά οξέα και ονομάζονται συνολικά «**μοριακά πρότυπα σχετιζόμενα με παθογένεια**» (pathogen associated molecular patterns – PAMPs). Τα PAMPs προοδεύνται είτε από εκκρινόμενες πρωτεΐνες της φυσικής ανοσίας (π.χ. λεκτίνη που συνδέει μαννόζη, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη) είτε από πρωτεΐνες που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων της φυσικής ανοσίας (π.χ. ο υποδοχέας μαννόζης των μακροφάγων και υποδοχέις τύπου Toll) και οι οποίες ονομάζονται γενικά «**υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων**» (pattern recognition receptors –

PRRs). Οι υποδοχείς αυτοί δεν παρουσιάζουν ποικιλομορφία σε σχέση με τις ειδικότητές τους και είναι πανομοιότυποι στα διάφορα κύτταρα της φυσικής ανοσίας. Η φυσική ανοσία ενεργοποιείται πολύ γρήγορα κατά τα πρώτα στάδια μιας μόλυνσης και οι αρνυτικές της ικανότητες μπορεί να περιορίσουν τον πολλαπλασιασμό και την εξάπλωση ενός παθογόνου στο σώμα. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητά της στην εξάλειψη της λοιμωδις είναι μέτρια και η δυναμικότητά της παραμένει ίδια, ακόμη και μετά από επανελημμένη έκθεση στο ίδιο παθογόνο.

Για την πλήρη εξάλειψη μιας μόλυνσης απαιτείται συνήθως επιπλέον και η επίκτητη ανοσοαπόκριση που διαμεσολαβείται από τα Τ και τα Β λεμφοκύτταρα (τα οποία συχνά αναφέρονται απλά ως Τ και Β κύτταρα). Κάθε ένα λεμφοκύτταρο αναγνωρίζει ειδικά ένα συγκεκριμένο **αντιγόνο**, το οποίο είναι συνήθως μια πρωτεΐνη, αλλά, ιδιαίτερα τα Β λεμφοκύτταρα, μπορούν να αναγνωρίσουν και άλλους τύπους χημικών ουσιών. Υπάρχουν καν μηχανισμοί, με τους οποίους ενισχύεται η εξειδίκευση αυτής της αναγνώρισης. Ο αντιγονικός υποδοχέας που εκφράζεται από ένα συγκεκριμένο λεμφοκύτταρο είναι διαφορετικός από τον υποδοχέα όλων των άλλων λεμφοκυττάρων που κυκλοφορούν στο σώμα. Επιπρόσθετα, τα Β λεμφοκύτταρα παράγουν και εκκρίνουν τη διαλυτή μορφή των αντιγονικών υποδοχέων τους, η οποία ονομάζεται **αντίσωμα ή ανοσοσφαιρίνη**. Η επίκτητη ανοσοαπόκριση χρειάζεται μεγαλύτερο χρόνο για να ενεργοποιηθεί, σε σχέση με τη φυσική ανοσία, αλλά δημιουργεί πιο ισχυρή άμυνα κατά των παθογόνων, η οποία μάλιστα βελτιώνε-

τα μετά από επανειλημμένη έκθεση στο ίδιο μικρόβιο. Οι λεπτοί μέρεις της διαδικασίας αναγνώρισης των αντιγόνων αναλύονται στο Κεφάλαιο 2, η ανάπτυξη, η ενεργοποίηση και οι διάφορες λειτουργίες των λεμφοκυττάρων στα Κεφάλαια 3 και 4 και οι ανοοσφαιρίνες στο Κεφάλαιο 5.

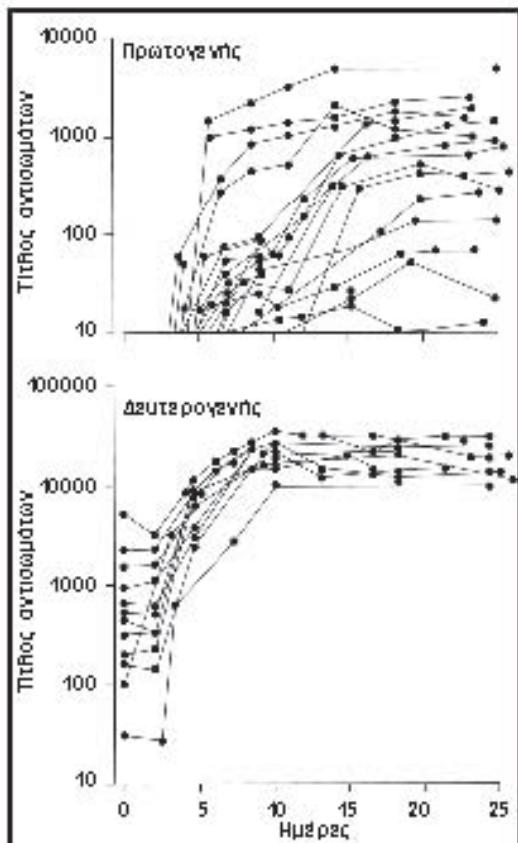
Τα κύρια χαρακτηριστικά των επίκτητων ανοοσαποκρίσεων

Αυτό που αναγνώρισε ο Edward Jenner στην πρώτη φορά την ανοοία σύντομα την ευλογία ήταν τα κύρια χαρακτηριστικά της επίκτητης ανοοσαποκρίσης που διαμορφώθηκαν από τα λεμφοκύτταρα. Τα χαρακτηριστικά αυτά εκμεταλλεύτηκε για να αναπτύξει το εμβόλιο σύντομα την ευλογία. Συγκεκριμένα:

i) Ένα λεπτό, το οποίο έχει ανοοία στην ευλογία, δεν προστατεύεται εναντίον της διαφθερίτιδας, εκτός εάν έχει συναντήσει και το *Corynebacterium diphtheriae* (που προκαλεί τη διαφθερίτιδα) σε προηγούμενη περίσταση. Αυτό δείχνει την εξαιρετική της ανοοσαποκρίση. Η ανοοσαποκρίση μπορεί να ανιχνεύεται εξαιρετικά λεπτές χρονικές διαφορές μεταξύ αντιγόνων, π.χ. στελέχη του ιού της γρίπης που διαφέρουν ελάχιστα, παράγοντα του βενζολίου με ασθμαντικές διαφορές στη θέση του πυκναστάτη, ή τη διαφορά μεταξύ διεξιδοτροφών και αριστεροτροφών μομερών. Αν οι ιοί της δαμαλίτιδας και της ευλογίας δεν είχαν κοινά κάποια σημαντικά αντιγόνα, τότε τα πειράματα του Edward Jenner θα είχαν οικτρή απότιμα (αν και φυσικά δεν θα τα επιχειρούσαν, αν δεν υπήρχαν οι ενδείξεις της ανοοίας των κοριτσιών που δρμγανή).

ii) Άλλη μια ιδιότητα των επίκτητων ανοοσαποκρίσεων είναι η μηδημ που αναπτύνονται μετά από προηγούμενες επαφές με ξένους παράγοντες - ένα χαρακτηριστικό, το οποίο δίνει ελληνική ομηροία στην πρακτική της ανοοσαποκρίσης (εμβολιασμού). Αυτή η τροποποιημένη (βελτιωμένη) ικανότητα αντιδρασης στα παθογόνα μπορεί να διαρκέσει για όλη τη ζωή του ατόμου. Η ικανότητα γνήσιας οργανισμού να αντιδρά πιο γρήγορα και σε μεγαλύτερο βαθμό, σταν αντιμετωπίζει για δεύτερη φορά το ίδιο αντιγόνο, φαίνεται στην Εικ. 1.3. Σε αυτή την εικόνα συγκρίνονται η ταχύτητα και το

μέγεθος της ανοοσαποκρίσης του ανθρώπινου οργανισμού σε σύντομο διάστημα σε σύντομη ξανασυναντήσει προηγουμένων (Βακτηριοφάγος ΦΚ174). Στην πρώτη ή πρωτογενή ανοοσαποκρίση παρουσιάζεται μια καθιστάρημοη τουλάχιστον 10 ημέρων, προτού η ποσότητα των αντιομάρτων στην κυκλοφορία φτάσει το μέγιστο. Αυτή η μέγιστη ποσότητα αντιομάρτων παρουσιάζεται σημαντικό εύρος μεταξύ των διαφόρων ατόμων, σπάνια δημιουργείται τον τίτλο^{*} του 1000. Στις δευτερογενεις ανο-



Εικόνα 1.3 Πρωτογενής και δευτερογενής υποκή ανοοσαποκρίση ώστερα από ενδοφλέβια ένσταση σε διάφορα ατόμα του Βακτηριοφάγου ΦΚ174, που χρησιμοποιείται σαν δοκιμαστικό αντιγόνο στον άνθρωπο. Τα σταχτελα αποτελούν ευγενική προσφορά των Dr. Peacock και Verrill Jones.

* Τίτλος είναι το αντίστροφο της μεγαλύτερης αριθμησης του ορού, στην οποία μπορεί να ανιχνεύεται το αντίστριμα.