

Εισαγωγή στο ανοσοποιητικό σύστημα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Το ανοσοποιητικό σύστημα εξελίχθηκε για να μας προστατεύει από παθογόνους παράγοντες. Μερικοί, όπως οι ιοί, μοιρύουν κύτταρα, ενώ άλλοι, όπως πολλά βακτήρια, διαιρούνται στους ιστούς έξω από τα κύτταρα ή μέσα σε σωματικές κοιλότητες.
- Στα κύτταρα τα οποία παρέχουν ανοσία συμπεριλαμβάνονται τα πεμφοκύτταρα και τα φαγοκύτταρα. Τα φαγοκύτταρα εγκλίζουν τους παθογόνους παράγοντες και τους αποικοδομούν. Τα πεμφοκύτταρα (Β και Τ κύτταρα) μέσω των υποδοχέων τους αναγνωρίζουν συγκεκριμένα μικροβιακά μοριακά στοιχεία και επιτελούν εξειδικευμένες πειτουργίες. Τα πεμφοκύτταρα παράγουν αντισώματα, τα κυτταροτοξικά Τ πεμφοκύτταρα φονεύουν προσβεβλημένα κύτταρα και τα βοηθητικά Τ πεμφοκύτταρα συντονίζουν την ανοσοθεραπείαν με άμεση απλήσεις παράγοντας κύτταρα και απελευθέρωσην κυτταρικών.
- Η εξειδίκευση και η μνήμη είναι τα δυο ουσιώδη χαρακτηριστικά της επίκτητης ανοσοδογικής απάντησης. Έτσι, το ανοσοποιητικό σύστημα αντιμετωπίζει πιο αποτελεσματικά τη δεύτερη και τις επόμενες συναντίσεις του με ένα συγκεκριμένο αντιγόνο. Οι μη προσαρμοζόμενες (έμφυτες) ανοσοθεραπείες αποκρίσεις δεν μεταβάλλουνται ύστερα από επανειλημμένη έκθεση σε συγκεκριμένο παθογόνο αίτιο.
- Τα αντιγόνα είναι μόρια που αναγνωρίζονται από υποδοχείς των πεμφοκύτταρων. Τα Β πεμφοκύτταρα συνήθως αναγνωρίζουν άθικτα αντιγόνα, ενώ τα Τ πεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν θραύσματα αντιγόνων στην επιφάνεια αλληλων κυττάρων.

ΤΟ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΜΑΣ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΕΙ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΠΑΘΟΓΟΝΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η υψηλή διακριτική ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η βάση της επιβίωσής. Ο τρόπος με τον οποίο το ανοσοποιητικό σύστημα επιτυγχάνει αυτό τον υψηλό βαθμό διακριτικής ικανότητας αποτελεί αναπάντητο ερώτημα, αλλά είναι τέτοια ερωτήματα που καθιστούν την ανοσολογία ενδιαφέρουσα.

Το ανοσοποιητικό σύστημα έχει εξελίξει μια ισχυρή συλλογή αμυντικών μηχανισμών για την προστασία από πιθανούς εισβολείς που, απουσία του, θα εκμεταλλεύονταν τις υψηλής θρεπτικής αξίας πηγές των σπονδυλωτών ζενιστών. Την ίδια στιγμή θα πρέπει να:

- είναι σε θέση να διακρίνει ανάμεσα στα κύτταρα του ίδιου οργανισμού και τους βλαπτικούς εισβάλλοντες οργανισμούς καθώς επίσης να μην αντιδρά με τη συμβιωτική χλωρίδα που εντοπίζεται στο έντερο, το δέρμα και άλλους ιστούς.

- Μια ανοσοποιητική αντίδραση εκτελείται σε δυο φάσεις – αντιγονική αναγνώριση και αντιγονική απαλειφή. Κατά την πρώτη φάση, η κλωνική επιθογή περιλαμβάνει την αναγνώριση του αντιγόνου από συγκεκριμένους υποπληθυσμούς πεμφοκυττάρων. Αυτό οδηγεί σε κλωνική επέκταση Τ και Β κυττάρων και διαφοροποίηση τους προς πειτουργικά και αναμνηστικά κύτταρα. Στη δεύτερη φάση, αυτά τα πεμφοκύτταρα συντονίζουν μια ανοσοποιητική αντίδραση η οποία εξοπλοθρεύει την πηγή των αντιγόνων.
- Ο εμβολιασμός βασίζεται στην εξειδίκευση και μνήμη της προσαρμοζόμενης ανοσίας. Ο εμβολιασμός στηρίζεται στα δυο κύρια χαρακτηριστικά της προσαρμοζόμενης ανοσίας, την εξειδίκευση και τη μνήμη. Τα αναμνηστικά κύτταρα επιτρέπουν στο ανοσοποιητικό σύστημα να κινητοποιήσει μια πολύ ισχυρότερη απόκριση, εάν συναντήσει το αντιγόνο για δεύτερη φορά.
- Η φλεγμονή είναι η απάντηση στην ιστική βλάβη. Επιτρέπει την είσοδο αντισωμάτων, μορίων του συμπληρώματος και πευκοκυττάρων στην ιστική περιοχή που έχει μολυνθεί οδηγώντας σε φαγοκυττάρωση και καταστροφή των παθογόνων παραγόντων. Τα πεμφοκύτταρα είναι απαραίτητα για την αναγνώριση και καταστροφή των μολυσμένων κυττάρων στους ιστούς.
- Το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να καταρρεύσει (ανοσοπαθολογία). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ανοσοεπάρκειες, νόσους εξ υπερευαισθησίας ή αυτοάνοσα νοσήματα.
- Φυσιολογικές ανοσοποιητικές αντιδράσεις μπορούν να δυσχεράνουν τη σύγχρονη ιατρική, όπως αντιδράσεις σε μετάγγιση αίματος και απόρριψη μοσχεύματος.

- μην απορρίπτει ιστούς ξένης προέλευσης, κυρίως το έμβρυο.

Το παρόν κεφάλαιο παρουσιάζει μια σύνοψη των σύνθετων διαδικασιών που αποτελούν το ανοσοποιητικό σύστημα των ανωτέρων εξελικτικά σπονδυλωτών ζώων, και:

- παρουσιάζει πώς τα στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος συνεργάζονται επιτρέποντας στους αναγνώστες να αντιληφθούν την «ολική εικόνα» πριν εισέλθει στα πιο εξειδικευμένα επακόλουθα κεφάλαια·
- παρουσιάζει τα βασικά στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος και των ανοσοποιητικών αντιδράσεων, που αποκαλούνται **λευκοκύτταρα** και αναλύονται εκτενώς στα Κεφάλαια 2-18.

Μια περιγραφή των σημαντικών ανοσολογικών κυττάρων και μορίων παρουσιάζεται στις Εικ. 1.1 – 1.4.

Κατά τη διάρκεια πολλών εκατομμυρίων χρόνων, εξελίχθηκαν διαφορετικοί τύποι ανοσολογικής άμυνας για την

αντιμετώπιση παθογόνων παραγόντων από διάφορες κατηγορίες οργανισμών. Το παρόν βιβλίο επικεντρώνεται στο ανοσολογικό σύστημα των θηλαστικών και ειδικότερα των ανθρώπων. Τα θηλαστικά ως θερμόαιμα ζώα με μακρύ χρόνο ζωής διαθέτουν ένα ιδιαίτερως εξελιγμένο ανοσολογικό σύστημα για την αναγνώριση και καταστροφή των παθογόνων παραγόντων.

Ερ. Γιατί τα θερμόαιμα ζώα με μακρύ χρόνο ζωής χρειάζονται σύνθετη ανοσολογική άμνων;

Απ. Παθογόνοι παράγοντες όπως τα βακτήρια μπορούν να πολλαπλασιάζονται ταχύτατα στα θερμόαιμα ζώα, που πρέπει να παραμείνουν υγιή κατά τα αναπαραγωγικά τους χρόνια για το μεγάλωμα των απογόνων τους.

Πολλοί από τους αμυντικούς μηχανισμούς ανοσίας που εξελικτικά εμφανίζονται σε άλλα σπονδυλόζωα (π.χ. ερπετά, αμφίβια) ή και σε άλλα φύλα (π.χ. σπόγγους, σκώληκες, έντομα) παρουσιάζονται σε κάποιες μορφές και στα θηλαστικά με σημαντικό ρόλο. Συνεπώς το ανοσοποιητικό σύστημα των θηλαστικών αποτελείται από πολυδιάστατους, διαπλεκόμενους αμυντικούς μηχανισμούς που ενσωματώνουν πρώιμα εξελικτικά αλλά και πρόσφατα στοιχεία.

ΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΟΙ ΔΙΑΛΥΤΟΙ ΔΙΑΜΕΣΟΛΑΒΗΤΕΣ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος

Οι ανοσοποιητικές αντιδράσεις υλοποιούνται από:

- ποικιλία κυττάρων, και
- τα διαλυτά μόρια που εκκρίνουν τα κύτταρα αυτά (Εικ. 1.1).

Παρόλο που τα λευκοκύτταρα διαδραματίζουν τον κύριο ρόλο σε όλες τις ανοσοποιητικές αποκρίσεις, συμμετέχουν και άλλα κύτταρα των ιστών, στέλνοντας σήματα στα λεμ-

φοκύτταρα και απαντώντας στις κυτταροκίνες που απελευθερώνονται από τα T λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα.

Τα φαγοκύτταρα εγκλείουν μέσα τους αντιγόνα και παθογόνους μικροοργανισμούς και τα αποκιδομούν

Η σημαντικότερη ομάδα μακρόβιων φαγοκυττάρων ανήκει στη σειρά των μονοπύρηνων μακροφάγων. Όλα αυτά τα κύτταρα προέρχονται από τα μυελικά αρχέγονα προγονικά κύτταρα και η λειτουργία τους συνίσταται στο να:

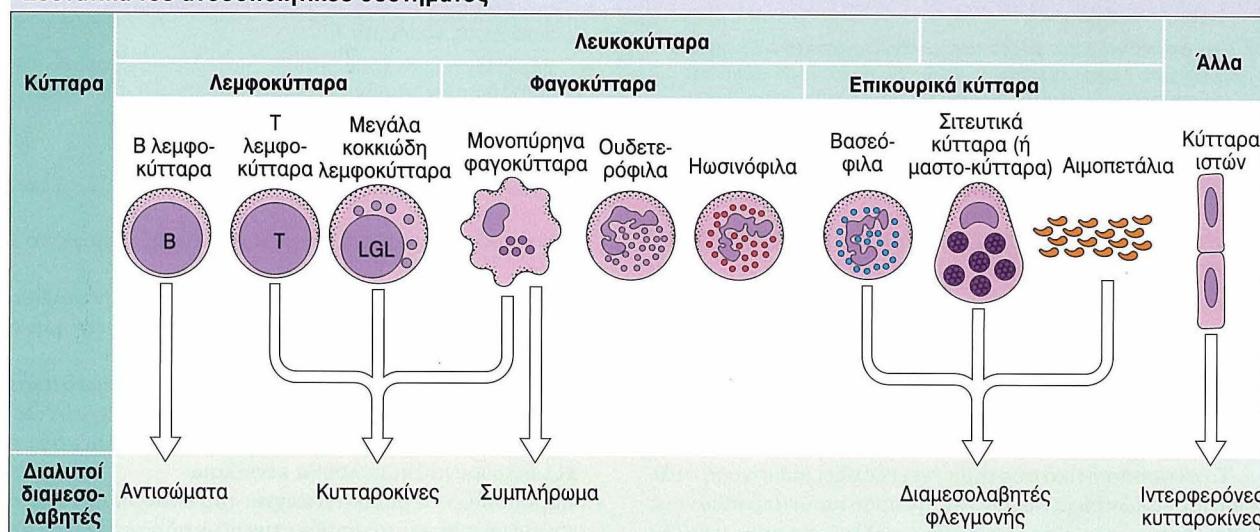
- εγκολπώνουν σωματίδια, συμπεριλαμβανομένων των μολυσματικών παραγόντων
- τα εισάγουν στο εσωτερικό τους, και
- τα καταστρέφουν.

Για τον σκοπό αυτό είναι στρατηγικά τοποθετημένα εκεί που θα συναντήσουν τέτοια σωματίδια. Για παράδειγμα, τα κύτταρα Kupffer του ήπατος υπαλείφουν τα κολποειδή όπου κυκλοφορεί το αίμα, ενώ τα κύτταρα A των αρθρώσεων υπαλείφουν τις αρθρικές κοιλότητες (Εικ. 1.2).

ΤΑ ΜΟΝΟΠΥΡΗΝΑ ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΑ ΑΠΟΤΕΛΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΑ ΜΑΚΡΟΒΙΑ ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΑ ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ – Τα λευκοκύτταρα της μονοπυρηνικής φαγοκυτταρικής σειράς ονομάζονται **μονοκύτταρα**. Τα μονοκύτταρα μεταναστεύουν από το αίμα στους ιστούς, όπου μετατρέπονται σε ιστικά **μακροφάγα**, που παρουσιάζουν μεγάλη αποτελεσματικότητα στο να εκθέτουν τα αντιγόνα στα T λεμφοκύτταρα (βλέπε Κεφάλαιο 2, σελ. 21).

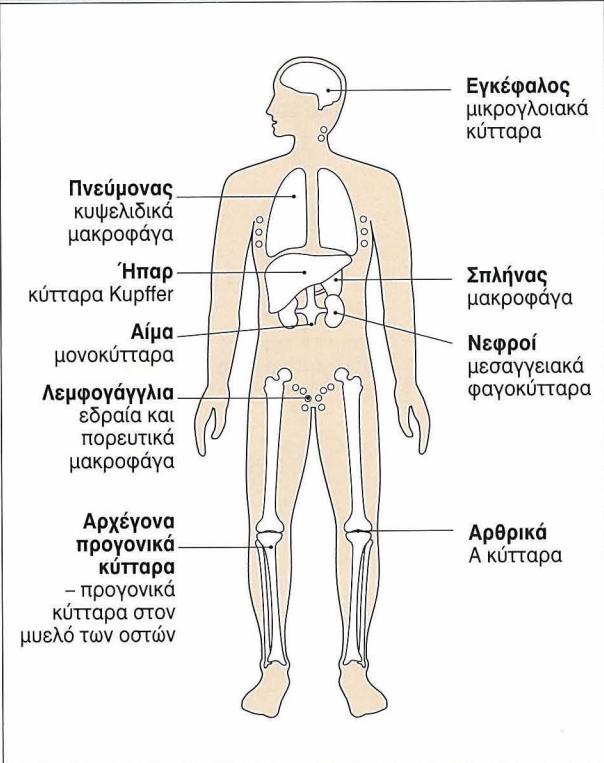
ΤΑ ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΑ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ ΕΙΝΑΙ ΒΡΑΧΥΒΙΑ ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΑ – Μια σημαντική ομάδα φαγοκυττάρων είναι τα πολυμορφοπύρηνα ουδετερόφιλα (συχνά καλούνται και **ουδετερόφιλα ή ΠΜΠ**). Τα ουδετερόφιλα συνιστούν την πλειοψηφία των λευκοκυττάρων του αίματος και δημιουργούνται από τα ίδια προγονικά κύτταρα όπως τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα.

Συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος



Εικ. 1.1 Παρουσιάζονται τα σημαντικότερα συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος και φαίνονται τα κύτταρα που συνθέτουν τους διαλυτούς διαμεσολαβητές. Τα ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα και βασεόφιλα είναι γνωστά και ως πολυμορφοπύρηνα κοκκιοκύτταρα (βλ. Κεφάλαιο 2). Η ομάδα των κυτταροτοξικών κυττάρων περιλαμβάνει τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα (CTL), τα κύτταρα

φυσικούς φονείς (NK) (μεγάλα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα [LGL]) και ηωσινόφιλα. Το συμπλήρωμα παρασκευάζεται κυρίως από το ήπαρ, αν και κάποια στοιχεία συντίθενται από τα μονοπύρηνα φαγοκύτταρα. Αξίζει να σημειωθεί ότι κάθε κυτταρικός τύπος συνθέτει και εκκρίνει μόνο μια ιδιαίτερη ομάδα κυτταροκίνων ή διαμεσολαβητών της φλεγμονής.

Κύτταρα της μονοπυρηνικής φαγοκυτταρικής σειράς

Εικ. 1.2 Πολλά όργανα εμπεριέχουν κύτταρα της μονοπυρηνικής φαγοκυτταρικής σειράς. Τα κύτταρα αυτά προέρχονται από μονοκύτταρα του αίματος που προήλθαν από τα αρχέγονα προγονικά κύτταρα του μυελού των οστών.

Όπως τα μονοκύτταρα, μεταναστεύουν και αυτά στους ιστούς, ως απάντηση σε ορισμένα ερεθίσματα, αλλά τα ουδετερόφιλα είναι βραχύβια κύτταρα, τα οποία φαγοκυττάρων του υλικό, το καταστρέφουν, και στη συνέχεια πεθαίνουν.

Τα Β λεμφοκύτταρα και Τ λεμφοκύτταρα είναι υπεύθυνα για την ειδική αναγνώριση των αντιγόνων

Τα λεμφοκύτταρα είναι εξ ολοκλήρου υπεύθυνα για την ειδική ανοσολογική αναγνώριση των παθογόνων, έτσι προκαλούν την έναρξη της προσαρμοζόμενης ανοσοποιητικής απάντησης. Όλα τα λεμφοκύτταρα προέρχονται από τα μυελικά αρχέγονα προγονικά κύτταρα, αλλά στη συνέχεια τα Τ λεμφοκύτταρα ωριμάζουν στον θύμο, ενώ τα Β λεμφοκύτταρα στον μυελό των οστών (στα ενήλικα θηλαστικά).

ΤΑ Β ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΠΑΡΑΓΟΥΝ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ - Κάθε Β λεμφοκύτταρο είναι γενετικά προγραμματισμένο να εκφράσει έναν επιφανειακό υποδοχέα, ειδικό για ένα συγκεκριμένο αντιγόνο. Αυτός ο υποδοχέας αντιγόνων καλείται **αντισώματα**. Όταν ένα Β λεμφοκύτταρο αναγνωρίσει και προσδεθεί στο ειδικό αντιγόνο του, πολλαπλασιάζεται και διαφοροποιείται σε **πλασματοκύτταρο** (βλέπε Εικ. 1.13) το οποίο παράγει και εκκρίνει μεγάλες ποσότητες του υποδοχέα σε διαλυτή μορφή.

Τα αντισώματα είναι μεγάλες γλυκοπρωτεΐνες που βρίσκονται στο αίμα και στα υγρά των ιστών. Επειδή στη πραγματικότητα είναι ίδια με τα αρχικά μόρια του υποδοχέα (αντί-

σωμα), τα αντισώματα συνδέονται με το αντιγόνο το οποίο ενεργοποιήσε στην αρχή τα Β λεμφοκύτταρα.

ΤΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΕΚΦΡΑΖΟΥΝ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ ΤΩΝ Τ ΚΥΤΤΑΡΩΝ - Υπάρχουν αρκετοί, διαφορετικοί τύποι λεμφοκυττάρων που επιτελούν ποικίλες λειτουργίες:

- κάποια ομάδα αλληλεπιδρά με μονοπύρηνα φαγοκύτταρα και τα βοηθάει να καταστρέψουν ενδοκυττάρια παθογόνα – η ομάδα αυτή καλείται **τύπου 1 βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα ή ΤΗ1 κύτταρα**.
- άλλη ομάδα αλληλεπιδρά με Β λεμφοκύτταρα και τα βοηθά να διαιρεθούν, να διαφοροποιηθούν και να συνθέσουν αντισώματα – η ομάδα αυτή καλείται **τύπου 2 βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα ή ΤΗ2 κύτταρα**.
- Μια τρίτη ομάδα Τ λεμφοκυττάρων είναι υπεύθυνη για την καταστροφή των κυττάρων του ιδίου του οργανισμού που έχουν μολυνθεί από ιούς ή άλλα ενδοκυττάρια παθογόνα – η δράση αυτού του τύπου καλείται κυτταροτοξικότητα και αυτά τα Τ λεμφοκύτταρα καλούνται **κυτταροτοξικά (CTL ή Tc)**.

Σε κάθε περίπτωση, τα Τ λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν τα αντιγόνα στην επιφάνεια άλλων κυττάρων μέσω ενός ειδικού υποδοχέα – του υποδοχέα αντιγόνου του Τ λεμφοκυττάρου. Αυτός έχει συγγένεια τόσο λειτουργική όσο και δομική με το επιφανειακό αντίσωμα, το οποίο τα Β λεμφοκύτταρα χρησιμοποιούν ως υποδοχέα των δικών τους αντιγόνων.

- Τα Τ λεμφοκύτταρα επιφέρουν τα αποτελέσματά τους:
- είτε απελευθερώνοντας διαλυτές πρωτεΐνες που ονομάζονται κυτταροκίνες και οι οποίες λειτουργούν ως μηνύματα για άλλα κύτταρα·
 - είτε με άμεσες, διακυτταρικές αλληλεπιδράσεις.

Τα κυτταροτοξικά κύτταρα αναγνωρίζουν και καταστρέφουν άλλα κύτταρα τα οποία έχουν μολυνθεί

Διάφοροι τύποι κυττάρων έχουν την ικανότητα να θανατώνουν άλλα κύτταρα τα οποία έχουν μολυνθεί. Η ομάδα των κυτταροτοξικών κυττάρων περιλαμβάνει τα CTL, τα κύτταρα φυσικούς-φονείς (NK) (μεγάλα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα) και ηωσινόφιλα. Από την ομάδα αυτή, τα πλέον σημαντικά είναι τα CTL, αλλά και άλλοι κυτταρικοί τύποι μπορούν να έχουν ενεργό ρόλο σε συγκεκριμένου τύπου μολύνσεις.

Η ομάδα των κυτταροτοξικών κυττάρων καταστρέφουν τα κύτταρα-στόχους τους με το να απελευθερώνουν, κοντά σε αυτά, το περιεχόμενο των κοκκίνων τους. Κυτταροκίνες που εκκρίνονται από τα κυτταροτοξικά κύτταρα, αλλά δεν ήταν αποθηκευμένες στα κοκκία, προσφέρουν στην καταστροφή.

ΜΕΓΑΛΑ ΚΟΚΚΙΩΔΗ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΓΝΩΣΤΑ ΚΑΙ ΩΣ ΝΚ ΚΥΤΤΑΡΑ – Η ομάδα των λεμφοκυττάρων που είναι γνωστά ως μεγάλα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα (LGL) έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν τις μεταβολές που συμβαίνουν στην επιφάνεια διαφόρων νεοπλασματικών κυττάρων και κυττάρων μολυσμένων από ιούς. Τα LGL προκαλούν βλάβες στα κύτταρα-στόχους αλλά χρησιμοποιώντας διαφορετικό σύστημα αναγνώρισης από τα CTL. Αυτή η λειτουργία χαρακτηρίζεται συνήθως ως δραστηριότητα των φυσικών φονικών κυττάρων (NK) και ως εκ τούτου τα κύτταρα αυτά περιγράφονται και ως NK κύτταρα.

ΤΑ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΑ ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΑ ΑΝΑΓΝΩΡΙΖΟΥΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑΣΤΡΕΦΟΥΝ ΜΕΓΑΛΑ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΠΑΡΑΣΙΤΑ – Τα ηωσινόφιλα αποτελούν μια εξειδικευμένη ομάδα λευ-

κοκυττάρων που έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν και να βλάπτουν μεγάλα εξωκυτταρικά παράσιτα, όπως είναι το σχιστόσωμα.

Διάφορα κύτταρα συνεπικουρούν στον έλεγχο της φλεγμονής

Ο κύριος στόχος της φλεγμονής είναι η προσέλκυση λευκοκυττάρων και διαλυτών μεσολαβητών της ανοσίας προς τη θέση της μόλυνσης. Στη φλεγμονή συμμετέχουν αρκετοί άλλοι κυτταρικοί τύποι όπως βασεόφιλα, σιτευτικά κύτταρα και αιμοπετάλια.

ΤΑ ΒΑΣΕΟΦΙΛΑ ΚΑΙ ΤΑ ΣΙΤΕΥΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΝΟΥΝ ΔΙΑΜΕΣΟΛΑΒΗΤΕΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ - Τα βασεόφιλα και τα σιτευτικά κύτταρα διαθέτουν κοκκία τα οποία εμπειριέχουν ποικιλία διαμεσολαβητών που:

- προκαλούν φλεγμονή στους γύρω ιστούς.
- απελευθερώνονται όταν τα κύτταρα διεγερθούν.

Τα κύτταρα αυτά επίσης συνθέτουν και εικρίνουν διαμεσολαβητές που ελέγχουν την εξέλιξη των ανοσολογικών αντιδράσεων.

Τα σιτευτικά κύτταρα εντοπίζονται σε όλους τους ιστούς κοντά στα αιμοφόρα αγγεία και μερικοί από τους διαμεσολαβητές επιδρούν επάνω σε κύτταρα που βρίσκονται μέσα στο τοίχωμα των αγγείων. Τα βασεόφιλα έχουν παρόμοια λειτουργία με τα σιτευτικά κύτταρα αλλά κυκλοφορούν ελεύθερα στο αίμα.

ΤΑ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΝΟΥΝ ΔΙΑΜΕΣΟΛΑΒΗΤΕΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ - Τα αιμοπετάλια είναι απαραίτητοι παράγοντες για την πήξη του αίματος αλλά μπορούν επίσης να ενεργοποιηθούν κατά τη διάρκεια ανοσοποιητικών αντιδράσεων και να απελευθερώσουν διαμεσολαβητές της φλεγμονής.

Διαλυτοί διαμεσολαβητές της ανοσίας

Μεγάλη ποικιλία μορίων εμπλέκονται στην ανάπτυξη ανοσοποιητικών αντιδράσεων, μεταξύ των οποίων:

- αντισώματα και κυτταροκίνες που παράγονται από τα λεμφοκύτταρα, και
- άλλα μόρια που φυσιολογικά υπάρχουν στον ορό.

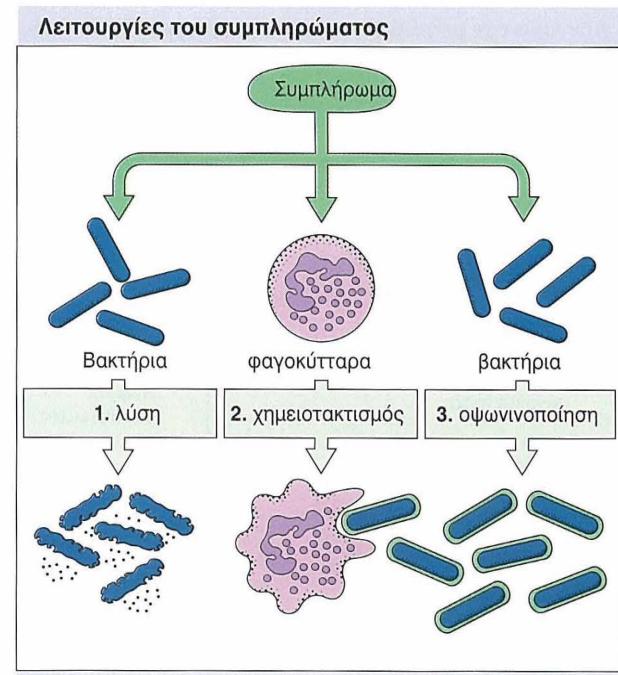
Η συγκέντρωση στον ορό πολλών από αυτές τις πρωτεΐνες αυξάνει ταχύτατα κατά τη διάρκεια της μόλυνσης και για αυτό καλούνται πρωτεΐνες της οξείας φάσης.

Ένα παράδειγμα αποτελεί η **C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)** που καλείται έτσι λόγω της ικανότητάς της να συνδέεται με την πρωτεΐνη C των πνευμονικούς. Αυτή η σύνδεση προάγει την πρόσληψη των πνευμονικούς από τα φαγοκύτταρα, μια διαδικασία γνωστή ως οψωνινοποίηση. Μόρια όπως τα αντισώματα και η CRP τα οποία προάγουν τη φαγοκυττάρωση χαρακτηρίζονται ως οψωνίνες.

Μια άλλη ομάδα μορίων που δρα ως οψωνίνες είναι τα συστατικά του συμπληρώματος.

Οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος διαμεσολαβούν στη φαγοκυττάρωση, ελέγχουν τη φλεγμονή και αλληλεπιδρούν με αντισώματα κατά την ανοσιακή άμυνα

Το σύστημα του συμπληρώματος είναι μια ομάδα περίπου είκοσι πρωτεΐνών του ορού των οποίων η γενική λειτουργία είναι ο έλεγχος της φλεγμονής (Εικ. 1.3 και Κεφάλαιο 4). Τα συστατικά του αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, καθώς και με άλλα στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος. Για παράδειγμα:



Εικ. 1.3 Το σύστημα του συμπληρώματος διαθέτει την ικανότητα να λύει την κυτταρική μειωμένη πολλών βακτηριακών ειδών (1). Τα συστατικά του συμπληρώματος που απελευθερώνονται κατά αυτή την αντίδραση προσελκύουν φαγοκύτταρα στην περιοχή της αντίδρασης (2). Τα συστατικά του συμπληρώματος επικαλύπτουν την επιφάνεια των βακτηρίων - οψωνινοποίηση - οδηγώντας σε φαγοκυττάρωση (3). Πέραν των αντιδράσεων που παρουσιάζονται, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος αυξάνει τη ροή του αίματος και τη διαπερατότητα των αγγείων στην περιοχή της μόλυνσης. Τα ενεργοποιημένα συστατικά του συμπληρώματος μπορούν επίσης να οδηγήσουν στην απελευθερωση διαμεσολαβητών από τα σιτευτικά κύτταρα.

- αρκετοί μικροοργανισμοί ενεργοποιούν αυτόματα το σύστημα του συμπληρώματος, μέσω της καλούμενης «**εναλλακτικής οδού**», που είναι μια εγγενής, μη ειδική αντίδραση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την οψωνινοποίησή τους (π.χ. επικαλύψη των μικροοργανισμών από μόρια του συμπληρώματος και οδηγεί στην πρόσληψή τους από φαγοκύτταρα).
- το σύστημα του συμπληρώματος μπορεί επίσης να ενεργοποιηθεί από αντισώματα ή λεκτίνες που συνδέουν μαννόζη, που είναι δεσμευμένα στην επιφάνεια του αντιγόνου μέσω της «**κλασικής οδού**».

Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος είναι μια κατταρακτοειδής αντίδραση κατά την οποία το κάθε συστατικό δρά ενζυμικά στο επόμενο στοιχείο της αντίδρασης δημιουργώντας το ένζυμο που καταλύει το επόμενο στάδιο της αντίδρασης και ούτω καθεξής. (Το σύστημα πήξης του αίματος δρά κατά παρόμοιο τρόπο ως μια κατταρακτοειδής αντίδραση.)

Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος δημιουργεί πρωτεΐνες μόρια ή πεπτιδιακά θραύσματα που έχουν τα ακόλουθα αποτελέσματα:

- την οψωνινοποίηση των μικροοργανισμών, για πρόσληψη από φαγοκύτταρα και τελική θανάτωση·
- την προσέλκυση των φαγοκυττάρων στις θέσεις μόλυνσης (χημειοτακτισμός)·
- την αύξηση της ροής του αίματος στη θέση της ενεργοποίησης, και αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών για τα μόρια του πλάσματος του αίματος·

- τη βλάβη της κυτταροπλασματικής μεμβράνης των Gram αρνητικών βακτηριδίων, των ιών που διαθέτουν περιβλήμα, καθώς και άλλων οργανισμών οι οποίοι προκαλέσαν την ενεργοποίηση. Η βλάβη αυτή με τη σειρά της μπορεί να προκαλέσει λύση του κυττάρου ή του ιού και να περιορίσει τη μόλυνση.
- την απελευθέρωση από τα σιτευτικά κύτταρα και άλλων διαμεσολαβητών της φλεγμονής.

Οι κυτταροκίνες μεταφέρουν μηνύματα μεταξύ των λεμφοκυττάρων, φαγοκυττάρων και άλλων κυττάρων του σώματος

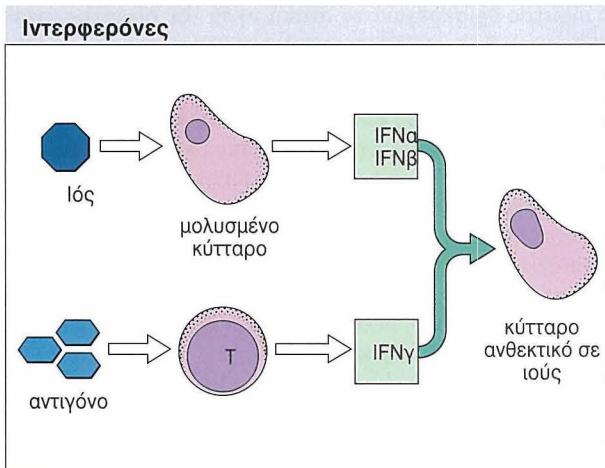
Κυτταροκίνες είναι το γενικό όνομα μιας μεγάλης ομάδας μορίων που εμπλέκονται στην επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων κατά τη διάρκεια των ανοσοποιητικών αντιδράσεων. Όλες οι κυτταροκίνες είναι πρωτεΐνες ή γλυκοπρωτεΐνες. Οι διάφορες κυτταροκίνες κατατάσσονται σε κατηγορίες, και οι κυριότερες ομάδες κυτταροκινών αναφέρονται παρακάτω.

ΟΙ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΕΣ ΠΕΡΙΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΞΑΠΛΩΣΗ ΟΡΙΣΜΕΝΩΝ ΙΟΓΕΝΩΝ ΜΟΛΥΝΣΕΩΝ – Οι ιντερφερόνες (IFN) είναι κυτταροκίνες που είναι ιδιαίτερα σημαντικές στον περιορισμό της εξάπλωσης ορισμένων ιογενών μολύνσεων:

- μία ομάδα από τις ιντερφερόνες (IFN α και IFN β) παράγεται από κύτταρα που έχουν μολυνθεί από ιούς;
- ένας άλλος τύπος ιντερφερόνης, η IFN γ , απελευθερώνεται από ορισμένα ενεργοποιημένα T (T $H1$) λεμφοκύτταρα.

Οι ιντερφερόνες επάγουν μια κατάσταση αντι-ικής αντίστασης στα κύτταρα των ιστών τα οποία δεν έχουν μολυνθεί (Εικόνα 1.4). Οι ιντερφερόνες παράγονται κατά τα πρώτα στάδια της μόλυνσης και αποτελούν την πρώτη γραμμή αντίστασης σε πάρα πολλούς ιούς, μέχρι να αναπτυχθούν οι προσαρμοζόμενοι ανοσολογικοί μηχανισμοί.

ΟΙ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΕΣ ΕΧΟΥΝ ΠΟΙΚΙΛΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ – Οι ιντερλευκίνες (IL) είναι μια μεγάλη ομάδα κυτταροκινών που παράγονται κυρίως από T λεμφοκύτταρα, αν και μερικές παράγονται και από μονοπύρηνα φαγοκύτταρα ή από άλλα κύτταρα ιστών. Επιτελούν ποικίλες λειτουργίες, αλλά οι πε-



Εικ. 1.4 Οταν κάποια κύτταρα ενός ξενιστή μολυνθούν από ιούς, μπορεί να συνθέσουν ιντερφερόνη. Διάφοροι τύποι κυττάρων παράγουν ιντερφερόνη α (IFN α) ή/και ιντερφερόνη β (IFN β). Η ιντερφερόνη γ (IFN γ) παράγεται από κάποια T λεμφοκύτταρα ύστερα από ενεργοποίηση τους από κάποιο αντιγόνο. Οι ιντερφερόνες δρουν επάνω σε άλλα κύτταρα του ξενιστή και τα καθιστούν ικανά να προβάλλουν αντίσταση σε ικινό μόλυνση. Η ιντερφερόνη γ (IFN γ) έχει επιπλέον και άλλες επιδράσεις.

ρισσότερες εμπλέκονται στη ρύθμιση της κυτταρικής διαίρεσης και διαφοροποίησης.

ΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΑΠΟΙΚΙΩΝ ΚΑΤΕΥΘΥΝΟΥΝ ΤΗ ΔΙΑΙΡΕΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΓΟΝΙΚΩΝ ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΩΝ – Οι παράγοντες διέγερσης αποικιών (CSF) είναι κυτταροκίνες που κυρίως εμπλέκονται στη διαίρεση και διαφοροποίηση των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων και των προγονικών μορφών των λευκοκυττάρων του αίματος. Η ισορροπία των διαφόρων CSF είναι εν μέρει υπεύθυνη για την αναλογία των διαφόρων τύπων κυττάρων που θα παραχθούν. Ακόμη, μερικοί CSF προάγουν την περαιτέρω διαφοροποίηση των κυττάρων και έξω από τον μυελό των οστών. Για παράδειγμα, το CSF των μακροφάγων (M-CSF) προάγει την ανάπτυξη του μονοκυττάρου στον μυελό των οστών και των μακροφάγων στους ιστούς.

ΟΙ ΧΥΜΟΚΙΝΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΟΥΝ ΤΗΝ ΚΙΝΗΣΗ ΤΩΝ ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΟ ΣΩΜΑ – Οι χυμοκίνες αποτελούν μια μεγάλη ομάδα χημειοτακτικών κυτταροκινών που κατευθύνουν την κίνηση των λευκοκυττάρων στο σώμα, από την περιφέρεια στους ιστούς και στη σωστή θέση στον κάθε ιστό. Μερικές από τις χυμοκίνες μπορούν επίσης να ενεργοποιήσουν κύτταρα για να επιτελέσουν συγκεκριμένες λειτουργίες.

ΑΛΛΕΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΟΠΩΣ ΟΙ TNF α ΚΑΙ TNF β ΚΑΙ TGF β – Οι παράγοντες νέκρωσης των όγκων (TNF α και TNF β) και ο παράγοντας μετασχηματισμού β (TGF β) επιτελούν ποικίλες λειτουργίες, αλλά είναι ιδιαίτερα σημαντικές ως διαμεσολαβητές της φλεγμονής και των κυτταροτοξικών αντιδράσεων.

ΚΑΘΕ ΟΜΑΔΑ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΕΚΚΡΙΝΕΙ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΕΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ – Κάθε ομάδα κυττάρων εκκρίνει συγκεκριμένες κυτταροκίνες, ανάλογα με τον τύπο του κυττάρου και από το κατά πόσο είναι ενεργοποιημένο. Για παράδειγμα:

- Τα T $H1$ κύτταρα εκκρίνουν μια ομάδα κυτταροκινών που επάγει την αλληλεπίδραση των T $H1$ κύτταρων με τα μονοπύρηνα φαγοκύτταρα·
- Τα T $H2$ κύτταρα εκκρίνουν μια διαφορετική ομάδα κυτταροκινών που επιτρέπει στα T $H2$ κύτταρα να ενεργοποιούν τα B λεμφοκύτταρα.

Κάποιες από τις κυτταροκίνες παράγονται από όλους τους τύπους των T λεμφοκυττάρων και κάποιες από συγκεκριμένους υποπληθυσμούς T λεμφοκυττάρων.

Εξίσου σημαντική είναι και η έκφραση των υποδοχών των κυτταροκινών. Μόνο ένα κύτταρο που φέρει τους κατάλληλους υποδοχείς μπορεί να αντιδράσει σε ένα συγκεκριμένο ερέθισμα. Για παράδειγμα:

- οι υποδοχείς των ιντερφερονών (βλέπε πιο πάνω) εκφράζονται από όλα τα εμπύρηνα κύτταρα του σώματος·
- άλλοι υποδοχείς φέρουν μικρότερη διασπορά ως προς την έκφρασή τους.

Συνοπτικά, τις περισσότερες φορές οι υποδοχείς των κυτταροκινών είναι εξειδικευμένοι για την κυτταροκίνη που αναγνωρίζουν. Υπάρχουν και υποδοχείς κυτταροκινών που αναγνωρίζουν έναν αριθμό διαφορετικών κυτταροκινών.

ΟΙ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΖΟΝΤΑΙ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΥΣ ΤΥΠΟΥΣ ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ

Το περιβάλλον περιλαμβάνει μια μεγάλη ποικιλία μολυσματικών παραγόντων όπως βακτήρια, ιούς, μύκητες, πρωτόζωα