

# Φυσιολογική ανοσοαπάντηση

- 1.1 Εισαγωγή
  - 1.2 Εμφυτη ανοσία
  - 1.3 Προσαρμοζόμενη ανοσία
  - 1.4 Προσαρμοζόμενη απάντηση σε μικροοργανισμούς
- Αυτοαξιολόγηση: ερωτήσεις  
Αυτοαξιολόγηση: απαντήσεις

## Σύνοψη κεφαλαίου

Αυτό το κεφάλαιο αναφέρεται στα βασικά στοιχεία της φυσιολογικής λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος του ανθρώπου. Περιγράφει τα πολλαπλά κυτταρικά και διαλυτά συστατικά που απαρτίζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, πώς αυτά κατηγοριοποιούνται και πώς αλληλεπιδρούν όλα μαζί, προκειμένου να δώσουν μια αποτελεσματική ανοσοαπάντηση. Σκοπός του κεφαλαίου είναι να δοθούν οι βασικές γνώσεις που είναι απαραίτητες για να γίνουν κατανοητά τα κλινικά ζητήματα που εξετάζονται στα κεφάλαια που ακολουθούν. Δεν στοχεύει στην αναλυτική περιγραφή του ιδιαιτέρως πολύπλοκου ανοσοποιητικού συστήματος του ανθρώπου. Υπάρχουν, όμως, πολλά αξιόλογα κείμενα στα οποία παραπέμπεται ο αναγνώστης και από τα οποία μπορεί να αντλήσει αυτές τις βασικές γνώσεις.

## 1.1 Εισαγωγή

### Στόχοι εκμάθησης

Θα πρέπει:

- να κατανοήσετε τη διαφορά μεταξύ της έμφυτης και της προσαρμοζόμενης ανοσίας (ή έμφυτου και προσαρμοζόμενου ανοσοποιητικού συστήματος).
- να εξοικειωθείτε με τα βασικά κυτταρικά και διαλυτά συστατικά της καθεμίας από αυτές.
- να κατανοήσετε πώς αλληλεπιδρούν τα δύο συστήματα για την παραγωγή της ανοσοαπάντησης.
- να κατανοήσετε τις βασικές αρχές της ανοσολογικής ειδικότητας και της μνήμης.

Το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου περιλαμβάνει πολλά φυσικά, χημικά και κυτταρικά συστατικά τα οποία σε συνδυασμό προφυλάσσουν τον οργανισμό από λοιμώδεις από πολλά είδη μικροοργανισμών. Κατά παράδοση, τα συστατικά αυτά διακρίνονται σε έμφυτα και προσαρμοζόμενα. Τα συστατικά του έμφυτου συστήματος παρέχουν ένα συνεχές επίπεδο προστασίας, ενώ το προσαρμοζόμενο ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει μικροοργανισμούς και παρέχει ειδική προστασία έναντι αυτών: επιπλέον έχει μικροχρόνια ανοσολογική μνήμη. Έτσι, λοιπόν, το προσαρ-

μοζόμενο ανοσοποιητικό σύστημα αφείλει το δνομά του στο γεγονός ότι έχει την ικανότητα να ανταποκρίνεται με ειδικό τρόπο στην πλειάρδα των πιθανών παθογόνων του εξωτερικού περιβάλλοντος.

Ενώ τα διακριτά συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος περιγράφονται ξεχωριστά και κατηγοριοποιούνται σε έμφυτο και προσαρμοζόμενο σύστημα, θα πρέπει να γίνει σαφές ότι αυτά τα διακριτά στοιχεία συνεργάζονται στενά μεταξύ τους για την προστασία του οργανισμού από λοιμώδεις και παρέχουν μακροχρόνια ανοσία έναντι μικροοργανισμών, τους οποίους έχουν ήδη αντιμετωπίσει.

## 1.2 Έμφυτη ανοσία

### Στόχοι εκμάθησης

Θα πρέπει:

- να εξοικειωθείτε με τα κυτταρικά και διαλυτά συστατικά του έμφυτου συστήματος.
- να κατανοήσετε το τυπικό και εναλλακτικό μονοπάτι του συμπληρώματος.
- να κατανοήσετε τη διαδικασία θανάτωσης βακτηρίων από τα φαγοκύτταρα.

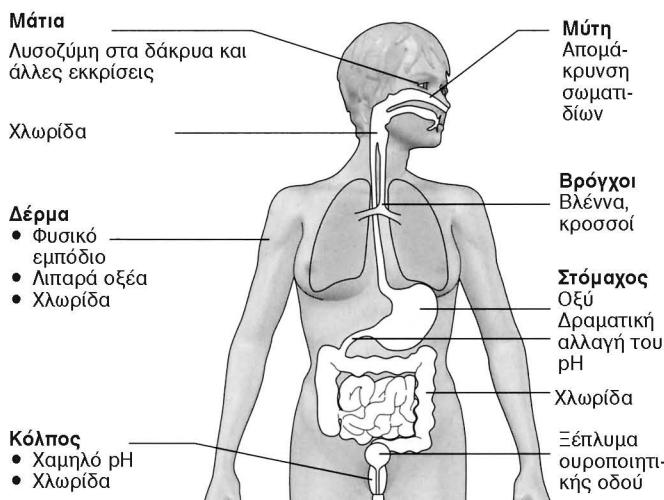
## Φυσική και χημική άμυνα

Το άθικτο δέρμα και οι βλεννογόνοι αδένες είναι ουσιώδους σημασίας για την προστασία μας από μολύνσεις. Οι βλεννογόνες μεμβράνες συνήθως καλύπτονται από εκκρίσεις και τα ένζυμα (π.χ. λυσοζύμη στα δάκρυα) ή τα οξέα (π.χ. υδροχλωρικό οξύ στις γαστρικές εκκρίσεις) που περιέχονται σε αυτές τις εκκρίσεις παρέχουν επιπλέον αντιμικροβιακή προστασία. Οι ιντερφερόνες (ιντερφερόνες α, β και γ) είναι οικογένεια μορίων με αντική δράση και αποτελούν σημαντικότατη γραμμή της έμφυτης άμυνας. Ασθενείς με σοβαρά εγκαύματα και απώλεια του δέρματος καθίστανται ευάλωτοι σε σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή λοιμώδεις και αποτελούν τρανταχτό παράδειγμα της σημασίας της φυσικής προστασίας για την ανοσολογική άμυνα. Αυτές οι γραμμές άμυνας παρουσιάζονται σχηματικά στην Εικόνα 1.

## Συμπλήρωμα

Το σύστημα του συμπληρώματος αποτελείται από 26 πρωτεΐνες, οι οποίες συναντώνται στην κυκλοφορία του αίματος. Σχηματίζουν έναν καταρράκτη προενζύμων, όπου η ενεργοποίηση του καθενός από αυτά καταλύνει την ενεργοποίηση των ακόλουθων συστατικών καθοδικά. Το συμπλήρωμα έχει πολλές σημαντικές λειτουργίες στην ανοσοαπάντηση, μεταξύ των οποίων:

# Ένα: Φυσιολογική ανοσοαπάντηση



**Εικόνα 1** Τα φυσικά και χημικά συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος.

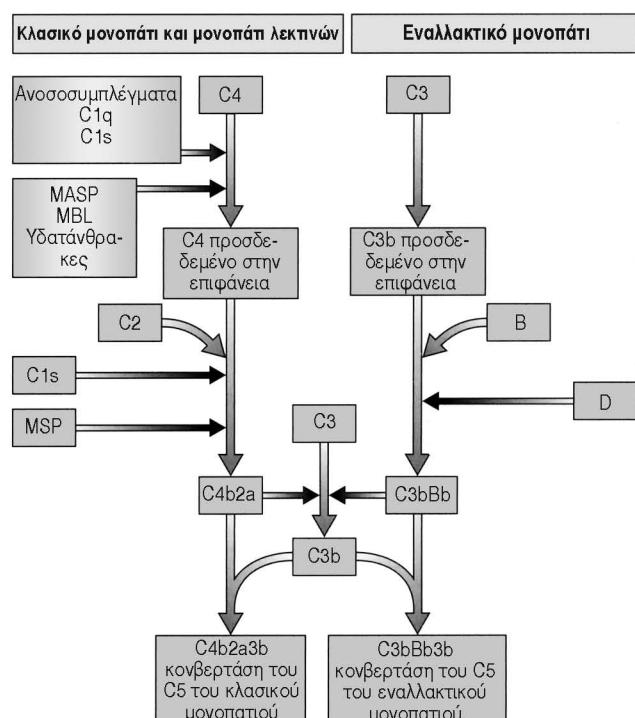
- έλεγχος ανοσολογικών συμπλεγμάτων
- χημειοτακτισμός
- ενεργοποίηση
- λύση προσβεβλημένων κυττάρων.

## Το κλασικό μονοπάτι

Ο καταρράκτης του συμπληρώματος διακρίνεται σε δύο μονοπάτια ενεργοποίησης (το κλασικό και το εναλλακτικό) τα οποία οδηγούν στη διάσπαση και ενεργοποίηση του C3 (Εικόνα 2) και ένα κοινό, τελικό, λυτικό μονοπάτι το οποίο οδηγεί στον σχηματισμό του συμπλέγματος επίθεσης στη μεμβράνη (Membrane Attack Complex, MAC) (Εικόνα 3). Το κλασικό μονοπάτι ενεργοποιείται με τον σχηματισμό των ανοσολογικών συμπλεγμάτων (συνδυασμοί διαλυτών μορφών αντιγόνου-αντισώματος) και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαλυτοποίηση και στον έλεγχο των συμπλεγμάτων αυτών. Τα συστατικά του κλασικού μονοπατιού ενεργοποιούνται με την ακόλουθη σειρά: C1, έπειτα C4 και ακολουθεί το C2. Η ενεργοποίηση περιλαμβάνει διάσπαση του κάθε μορίου ως απάντηση σε αυτήν την προηγούμενη. Με αυτόν τον τρόπο σχηματίζεται ένα ενζυμικό σύμπλεγμα που ενεργοποιεί το επόμενο μόριο και απελευθερώνονται θραύσματα, τα οποία διαθέτουν σημαντικές ιδιότητες. Ο σχηματισμός της κονβερτάσης του C3 (C4b2a) του κλασικού μονοπατιού οδηγεί στη διάσπαση του C3 και στην έναρξη του τελικού μονοπατιού. Τα προϊόντα της διάσπασης είναι τα C4a και C2a, τα οποία δρουν χημειοτακτικά για τα φαγοκύτταρα και προκαλούν αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων (αναφυλοτοξίνες). Επομένως, η ενεργοποίηση του κλασικού μονοπατιού στρατολογεί άλλα φλεγμονώδη κύτταρα στην περιοχή της ενεργοποίησης.

Ένας επιπλέον μηχανισμός ενεργοποίησης του κλασικού μονοπατιού είναι γνωστός ως μονοπάτι των λεκτινών. Η λεκτίνη που προσδένει μαννάνη (Mannan-Binding Lectin, MBL) ή πρωτεΐνη που προσδένει μαννάνη (Mannan-Binding Protein, MBP) προσδένει ταις άμεσα σε συστατικά της κυτταρικής επιφάνειας (τελικές ομάδες μανδζής). Αυτή η πρόσδεση ενεργοποιεί δύο πρωτεάσεις σερίνης, τις MASP1 και MASP2 (Mannan-binding lectin-Associated Serine Proteases) και το ενζυμικό σύμπλεγμα που σχηματίζεται ενεργοποιεί άμεσα το C4 απουσία αντισώματος.

Σε δύο κλινικές οντότητες, την κρυοσφαιριναιμία (Κεφάλαιο 11) και την ανεπάρκεια σε αναστολέα του C1 (Κεφάλαιο 4), παρατηρείται ανεπαρκής ενεργοποίηση του



**Εικόνα 2** Το κλασικό, το μονοπάτι των λεκτινών και το εναλλακτικό μονοπάτι ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Τα τρία μονοπάτια συγκλίνουν στη διάσπαση του C3 και στον σχηματισμό μιας C5 κονβερτάσης, η οποία πυροδοτεί το τελικό λυτικό μονοπάτι. MASP, πρωτεάσεις σερίνης· MBL, λεκτίνη που προσδένει μαννάνη.

κλασικού μονοπατιού, λόγω περιορισμένου σχηματισμού της κονβερτάσης του C3. Επομένως, η μέτρηση των επιπτέδων συμπληρώματος στον ορό των ασθενών που νοούν από αυτές τις ασθένειες θα δείξει χαμηλά επίπεδα C4, ενώ η τιμή του C3 διατηρείται σε σχετικά φυσιολογικά επίπεδα.

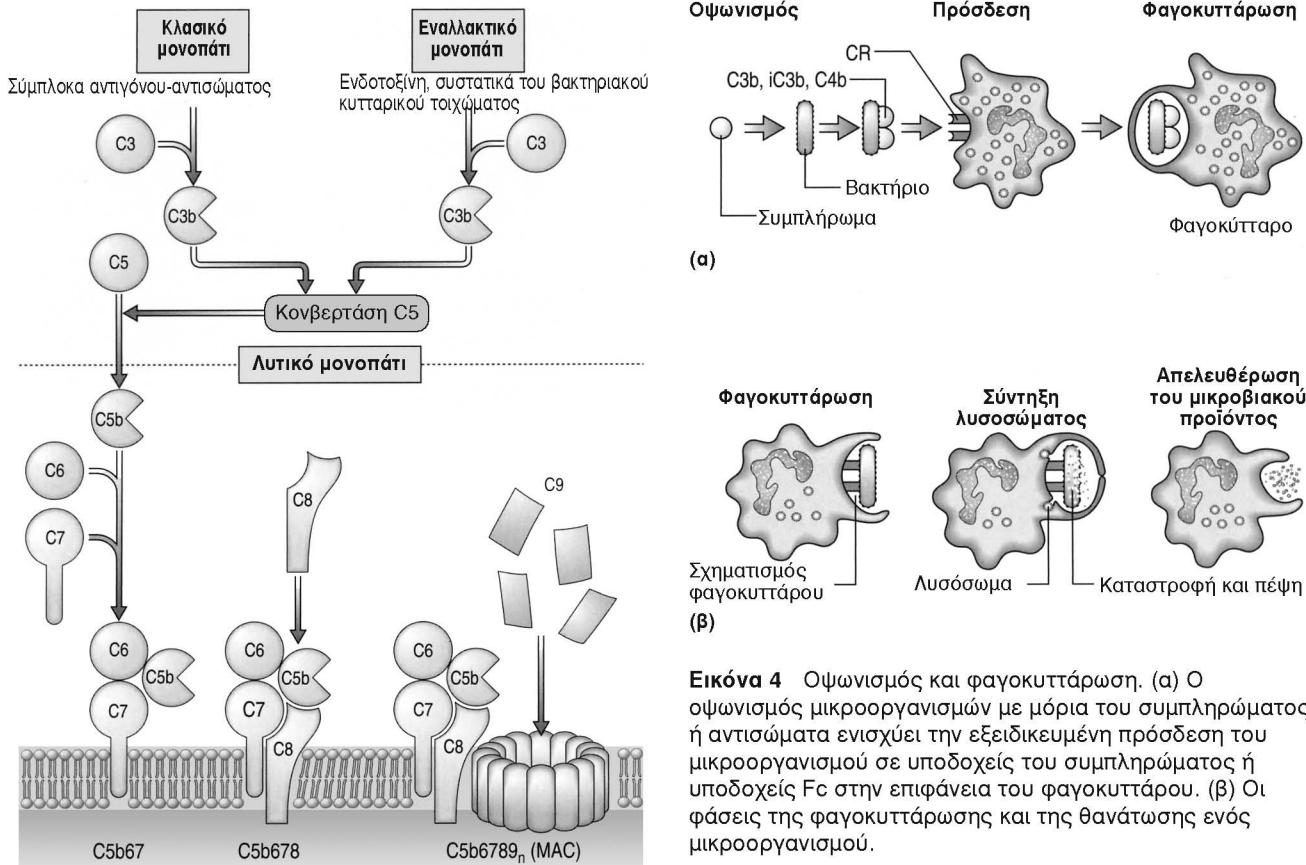
## Το εναλλακτικό μονοπάτι

Το εναλλακτικό μονοπάτι θεωρείται πιο αρχέγονος μηχανισμός ενεργοποίησης του συμπληρώματος και σε αυτό συμμετέχουν ο παράγοντας B, ο παράγοντας D και η προπερδίνη (Εικόνα 2). Τα συστατικά αυτά δεν ενεργοποιούνται μετά από έκθεση σε ανοσολογικά συμπλέγματα αλλά λόγω της έκθεσής τους σε ενδοτοξίνες ή πολυσακχαρίτες, που αποτελούν συστατικά του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων. Επίσης, συμμετέχουν στον σχηματισμό μιας εναλλακτικής C3 κονβερτάσης (C3bBb) που ενεργοποιεί το τελικό μονοπάτι. Ενώ τα δύο μονοπάτια περιγράφονται ως δύο διακριτές οντότητες, συνδέονται μέσω της ενεργοποίησης του C3 και είναι πιθανόν να ενεργοποιούνται και τα δύο ταυτόχρονα στις περισσότερες φλεγμονώδεις απαντήσεις.

## Φαγοκύτταρα

Αν οι μικροοργανισμοί ξεπεράσουν επιτυχώς τους μηχανισμούς φυσικής άμυνας του οργανισμού, γίνονται στόχος των φαγοκυττάρων, των οποίων οκτόποσ οντότητες είναι να εγκαταπάσουν και να τα καταστρέψουν. Αυτά τα φαγοκύτταρα περιλαμβάνουν πολυμορφούργηνα (PolyMorphoNuclear, PMN), δηλαδή ουδετέροφιλα, ηωσινόφιλα και βασεόφιλα και μακροφάγα/μονοκύτταρα. Η διαδικασία της φαγοκυττάρωσης και της θανάτωσης βακτηρίων δίνεται σχηματικά

## 1.3 Προσαρμοζόμενη ανοσία



**Εικόνα 3** Το τελικό λυτικό μονοπάτι του συμπλέγματος που οδηγεί στον σχηματισμό του συμπλέγματος επίθεσης στη μεμβράνη (Membrane Attack Complex, MAC), το οποίο δημιουργεί πόρους στη μεμβράνη.

στην Εικόνα 4. Η αναγνώριση του βακτηρίου από το φραγοκύτταρο ενισχύεται με τον οψωνισμό (βλέπε παραπάνω), οπότε επιτυχάνεται ειδική αναγνώριση και πρόσδεση του C3b στους υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης του φραγοκυττάρου. Στη συνέχεια, η κυτταρική μεμβράνη εγκολπώνει το βακτήριο σχηματίζοντας το φαγόσωμα. Ακολούθως, το φαγόσωμα συντίκεται με λυσοσώματα, τα οποία απελευθερώνουν τοξικά ένζυμα που οδηγούν στη θανάτωση του βακτηρίου στο φαγολυσόσωμα. Ορισμένα βακτήρια (π.χ. πνευμονιόκοκκος) είναι ανθεκτικά στη φαγοκυττάρωση χάρη στην κάψα τους, ενώ άλλα (π.χ. σταφυλόκοκκος) απελευθερώνουν τοξίνες οι οποίες καταστρέφουν τα φραγοκύτταρα. Παρ' όλο που ορισμένοι μικροοργανισμοί μπορούν να επιβιώσουν στο εσωτερικό των φραγοκυττάρων (π.χ. μυκοβακτήρια), οδηγώντας σε χρόνιες λοιμώξεις, τα περισσότερα θανατώνονται στο φαγολυσόσωμα από έναν συνδυασμό όξινου pH, μεταβολιτών του οξειδώνου (π.χ. υπεροξείδιο του υδρογόνου) και διάφορων κυτταροτοξικών πρωτεΐνων. Ωστόσο, η θανάτωση δεν πραγματοποιείται πάντοτε ενδοκυτταρικά, καθώς τα μακροφάγα ή τα πολυμορφοπύρηνα κύτταρα μπορούν και εκκρίνουν τοξικά μόρια προκειμένου να θανατώσουν μεγάλους στόχους, π.χ. σκώληκες (έλμινθες).

## 1.3 Προσαρμοζόμενη ανοσία

### Στόχοι εκμάθησης

Θα πρέπει:

- να συμφιλιώθείτε με τα βασικά κυτταρικά και διαλυτά συστατικά της προσαρμοζόμενης ανοσίας και πώς αυτά συμβάλλουν στην εξειδίκευση και τη μνήμη της ανοσοαπάντησης.
- να είστε σε θέση να αναγνωρίζετε τα πρωτογενή και δευτερογενή όργανα του λεμφικού συστήματος.
- να κατανοήσετε τον ρόλο του συστήματος HLA στις διακυτταρικές αλληλεπιδράσεις.
- να κατανοήσετε τον ρόλο των B κυττάρων στην παραγωγή αντισωμάτων.
- να κατανοήσετε τις υποομάδες των T κυττάρων και τους ρόλους τους.
- να κατανοήσετε την επεξεργασία και την έκθεση των αντιγόνων.

### Ανάπτυξη της προσαρμοζόμενης ανοσίας

Τα λεμφοκύτταρα προέρχονται από βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών, τα οποία ωριμάζουν και διαφοροποιούνται προς B, T και φυσικά φονικά (Natural Killer, NK) κύτταρα. Τα B λεμφοκύτταρα είναι υπεύθυνα για την παραγωγή αντισωμάτων, ενώ τα T κύτταρα έχουν αντιπολιτικές, αντιμυκητικές και ανοσορρυθμιστικές λειτουργίες. Τα B κύτταρα ολοκληρώνουν την ωρίμασή τους στον μυελό των οστών, αλλά τα T κύτταρα θα πρέπει να διασχίσουν τον θύμο, όπου ολοκληρώνουν την ωρίμασή τους και τη διαδικασία εκπαίδευσης. Κατά τη διάρκεια αυτής της διέλευσης, τα T κύτταρα μαθαίνουν να αναγνωρίζουν τα «αυτοαντιγόνα». Οποιοδήποτε T κύτταρο συμμετέχει σε αυτο-αντιδράσεις

# Έβα: Φυσιολογική ανοσοαπάντηση

είτε αφήνεται να πεθάνει (μέσω απόπτωσης) είτε καθίσταται ανενεργό (ανεκτικό).

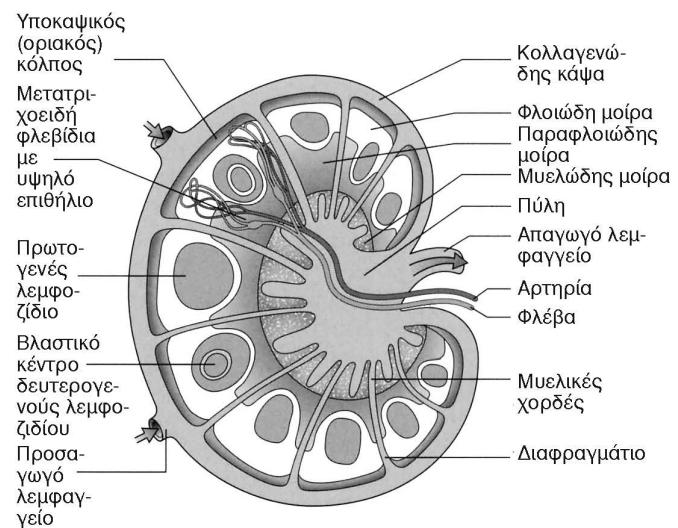
## Ανατομία του συστήματος προσαρμοζόμενης ανοσίας

Τα κύρια όργανα του λεμφικού συστήματος διακρίνονται σε **πρωτογενή** και **δευτερογενή** (Εικόνα 5). Ο μυελός των οστών και ο θύμος αποτελούν τα πρωτογενή όργανα. Αποτελούν τις πρωτογενείς θέσεις ωρίμασης των βλαστικών λεμφοκυττάρων προς Β και Τ κύτταρα, αντιστοίχως. Επομένως, τα λεμφοκύτταρα αναπτύσσουν το σύνολο των ειδικών αντιγονικών τους υποδοχέων (ανοσοσφαιρίνες της κυτταρικής επιφάνειας και υποδοχείς Τ κυττάρων) που τους επιτρέπουν να ανταποκρίνονται σε αντιγονικά ερεθίσματα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Επίσης, στα πρωτογενή όργανα του λεμφικού συστήματος τα λεμφοκύτταρα αποτελούν ή καθίστανται ανενεργά (**ανεργικά**), αν είναι αυτοαντιδρώντα και, επομένως, πιθανώς επιβλαβή για τον ξενιστή.

Η κυτταρική απάντηση και ο σχηματισμός των αντισωμάτων ξεκινούν στα δευτερογενή λεμφικά όργανα. Τα δευτερογενή λεμφικά όργανα περιλαμβάνουν:

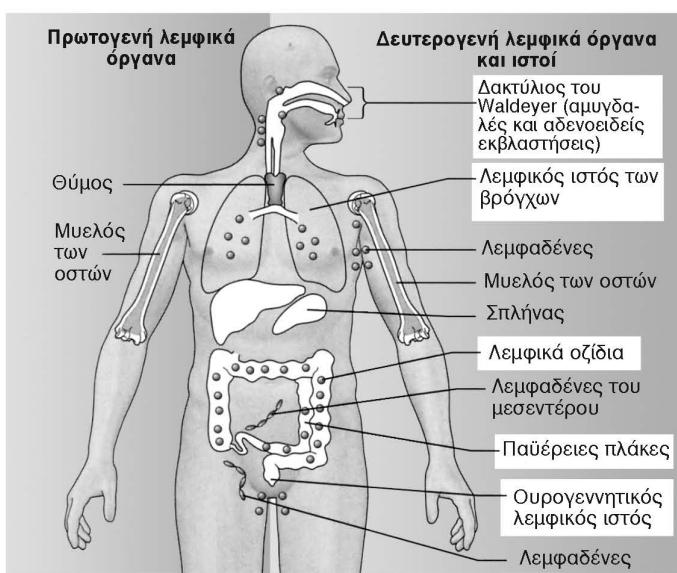
- τους λεμφαδένες
- τον σπλήνα
- τις Παύερεις πλάκες
- τις αιμυγδαλές και τις αδενοειδείς εκβλαστήσεις.

Τα όργανα αυτά είναι στρατηγικά τοποθετημένα, ώστε να αντιμετωπίζουν μικροοργανισμούς που εισέρχονται στο σώμα μέσω των εξωτερικών ιστών, του αίματος, του εντέρου και των ανώτερων αεραγωγών, αντιστοίχως. Ο σπλήνας αποκρίνεται σε αντιγόνα που υπάρχουν στο αίμα. Οι κατά τόπους λεμφαδένες αποκρίνονται σε αντιγόνα που υπάρχουν στους ιστούς, από τους οποίους διοχετεύεται η λέμφος. Ο λεμφικός ιστός που σχετίζεται με βλεννογόνους αποκρίνεται σε αντιγόνα που υπάρχουν στις περιοχές που καλύπτονται από βλέννα. Η δομή του λεμφαδένα είναι αντιπροσωπευτική της δομής του δευτερογενούς λεμφικού ιστού (Εικόνα 6). Η λέμφος παροχετεύεται στον αδένα, εισέρχεται στον υποκαψιδιακό κόλπο και διέρχεται μέσω δοκίδων τη μυελώδη



Εικόνα 6 Δομή ενός λεμφαδένα.

μοίρα. Η φλοιώδης μοίρα αποτελεί κατά κύριο λόγο περιοχή Β κυττάρων και τα κύτταρα εδώ οργανώνονται σε πρωτογενή και δευτερογενή οζίδια. Η παραφλοιώδης μοίρα αποτελεί περιοχή όπου εντοπίζονται κυρίως Τ κύτταρα. Η μυελώδης μοίρα περιέχει τόσο Β όσο και Τ κύτταρα και την πλειοψηφία των κυττάρων του πλάσματος, τα οποία εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες αντισωμάτων στη λέμφη που μεταφέρεται προς το εξωτερικό του αδένα. Η φυσική εγγύτητα, στην οποία βρίσκονται τα Β και Τ κύτταρα στο εσωτερικό της δομής είναι ιδιαιτέρως σημαντική για τη στενή κυτταρική αλληλεπιδραση και την παρουσίαση του αντιγόνου που θα επιτρέψουν τη δημιουργία απαντήσεων. Χαρακτηριστικό των ωριμων λεμφοκυττάρων είναι η ικανότητά τους να «διακινούνται» από το περιφερικό αίμα στους ιστούς και τα δευτερογενή λεμφικά όργανα. Αυτή η ιδιότητα επιτρέπει στα λεμφοκύτταρα να αντιμετωπίζουν αντιγόνα σχεδόν παντού. Η αιμάτωση του κάθε λεμφαδένα με εξειδικευμένα άνω ενδοθηλιακά τριχοειδή αγγεία επιτρέπει την είσοδο λεμφοκυττάρων που προέρχονται από απομακρυσμένες θέσεις στην παραφλοιώδη μοίρα του λεμφαδένα. Τόσο τα λεμφοκύτταρα όσο και τα αντισωμάτα απομακρύνονται από το εσωτερικό του λεμφαδένα μέσω των λεμφαγγείων.



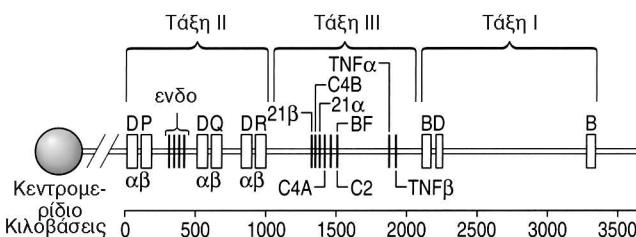
Εικόνα 5 Η κατανομή του πρωτογενούς και δευτερογενούς λεμφικού ιστού στο σώμα.

## Ανοσοποιητικό σύστημα βλεννογόνων

Οι λεμφικοί ιστοί του εντέρου, της ουρογεννητικής οδού, του μαστού και των πνευμόνων συμπεριφέρονται μέχρι έναν βαθμό αυτόνομα και ονομάζονται «ανοσοποιητικό σύστημα βλεννογόνων». Τα Β κύτταρα (κυρίως αυτά που εκκρίνουν IgA) και τα Τ κύτταρα επανέρχονται επιλεκτικά στο ανοσοποιητικό σύστημα των βλεννογόνων μέσω της κυκλοφορίας. Αυτή η μεταφορά κυττάρων μεταξύ διαφορετικών θέσεων που καλύπτονται από βλεννώδεις εκκρίσεις διασφαλίζει ότι η παρουσίαση αντιγόνων σε οποιαδήποτε βλεννογόνιο περιοχή θα χρησιμοποιηθεί για την ενίσχυση της ανοσίας και στις υπόλοιπες.

## Τα συστήματα των ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων

Η κατανόηση του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC) των θηλαστικών, το οποίο στον άνθρωπο είναι γνωστό ως σύστημα ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων (Human



**Εικόνα 7** Οργάνωση του μειζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC ή HLA) στον μικρό βραχίονα του χρωμοσώματος 6. Οι περιοχές I και II κωδικοποιούν για τα μόρια τάξης I και II. Η περιοχή III κωδικοποιεί για τις πρωτεΐνες C2 και C4 του συμπληρώματος, τον παράγοντα νέκρωσης όγκων (Tumour Necrosis Factor, TNF) α και β.

Leukocyte Antigen, HLA) είναι πρωταρχικής σημασίας για την κατανόηση των απαντήσεων του συστήματος προσαρμοζόμενης ανοσίας. Το σύστημα HLA είναι η κύρια αιτία της απόρριψης μοσχεύματος, όμως ο φυσιολογικός ρόλος του είναι ο έλεγχος των διακυταρικών αλληλεπιδράσεων, ιδιαιτέρως μεταξύ των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα γονίδια του HLA εδράζονται στον μικρό βραχίονα του χρωμοσώματος 6 και ταξινομούνται σε δύο βασικές ομάδες που αναφέρονται ως τάξη I και τάξη II (Εικόνα 7). Η κάθε ομάδα περιλαμβάνει τρεις γενετικούς τόπους με μεγάλο αριθμό αλληλομόρφων που κωδικοποιούν για τα αντιγόνα HLA. Τα γονίδια ορισμένων συστατικών του συμπληρώματος και κυτταροκινών εδράζονται, επίσης, στην ίδια περιοχή (περιοχή που αντιστοιχεί στην τάξη III), αλλά τα προϊόντα τους διαφέρουν αρκετά από εκείνα των τάξεων I και II. Τα αντιγόνα τάξης I και II έχουν πρωταγωνιστικό ρόλο στην παρουσίαση αντιγόνων και την παραγωγή μιας αποτελεσματικής ανοσοαπάντησης. Τα μόρια τάξης I αποτελούνται από μια μεγάλη α αλυσίδα, και μια μικρή β αλυσίδα, γνωστή ως  $\beta_2$  μικροσφαιρίνη. Το γονίδιο για τη  $\beta_2$  μικροσφαιρίνη βρίσκεται σε διαφορετικό χρωμόσωμα και δεν παρουσιάζει ποικιλομορφία ως προς την αλληλουχία του. Τα αντιγόνα τάξης I (δηλ. τα αλληλομόρφα των γενετικών τόπων A, B και C) εκφράζονται σε όλα τα εμπύρηνα κύτταρα (δύο από κάθε γενετικό τόπο στα διπλοειδή κύτταρα). Επομένως, στα διπλοειδή κύτταρα εκφράζονται συνήθως έξι διαφορετικά αντιγόνα τάξης I: δύο για το καθένα από τα HLA-A, HLA-B και HLA-C.

Τα μόρια HLA τάξης II δομικά αποτελούνται από δύο αλυσίδες (α και β). Και οι δύο αλυσίδες κωδικοποιούνται από το HLA και είναι πολυμορφικές. Τα αντιγόνα τάξης II (αλληλομόρφα των γενετικών τόπων DP, DQ και DR) εκφράζονται σε πιο περιορισμένο εύρος κυτταρικών τύπων: στα κλασικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Antigen-Presenting Cells, APC), στα Β λεμφοκύτταρα και στα ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα. Ομοίως με την έκφραση της τάξης I, συνήθως εκφράζονται έξι διαφορετικά μόρια τάξης II στην κυτταρική επιφάνεια: δύο για καθένα από τα HLA-DP, HLA-DQ και HLA-DR.

Για τις περισσότερες μεταμοσχεύσεις είναι προφανώς απαραίτητο να γνωρίζουμε ποια αλληλομόρφα HLA εκφράζονται σε κάθε άτομο. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι συγκεκριμένοι τύποι HLA συσχετίζονται με την εμφάνιση συγκεκριμένων ασθενειών. Μάλιστα, σε έναν μικρό αριθμό παθολογικών καταστάσεων η συσχέτιση με τα HLA είναι τόσο ισχυρή, ώστε μπορεί να βοηθήσει και να χρησιμοποιηθεί στη διάγνωση, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση του HLA B27 και της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας (ankylosing spondylitis).

## Κυτταροκίνες

Οι κυτταροκίνες είναι μια ομάδα πρωτεΐνων χαμηλού μοριακού βάρους που είναι απαραίτητες για τη διακυταρική επικοινωνία. Αρχικά, αναγνωρίστηκαν ως μόρια που διαμεσολαβούν τη σηματοδότηση μεταξύ των λευκοκυττάρων του αίματος και για τον λόγο αυτόν ονομάστηκαν interleukines. Αυτή η ονομασία παραμένει για αρκετές κυτταροκίνες και συντομογραφικά συμβολίζεται ως IL, οπότε προκύπτουν οι IL-1, IL-2, IL-3 κ.ο.κ. Η αναγνώριση του γεγονότος ότι τα μόρια αυτά συμμετέχουν στις αλληλεπιδράσεις πολύ μεγαλύτερου εύρους κυτταρικών τύπων οδήγησε στην υιοθέτηση της γενικότερης ονομασίας κυτταροκίνες. Οι κυτταροκίνες δρουν μέσω πρόσδεσής τους σε ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας και η πρόσδεση αυτή αποτελεί το ερέθισμα για την ενεργοποίηση μιας πληθώρας ενδοκυτταρικών σηματοδοτικών μονοπατιών, τα οποία επηρεάζουν τελικά λειτουργίες του πυρήνα, όπως τη μεταγραφή γονιδίων. Με αυτόν τον τρόπο, οι κυτταροκίνες είναι δυνατόν να ενεργοποιήσουν ειδικές κυτταρικές λειτουργίες ή και να μειώσουν/καταστείλουν συγκεκριμένες δραστηριότητες του κυττάρου. Επομένως, οι κυτταροκίνες θα επιδράσουν σε κύτταρα που εκφράζουν τους σχετικούς υποδοχείς επιφανείας. Γενικώς, οι κυτταροκίνες θα επιδράσουν σε κοντινά κύτταρα του μικροπεριβάλλοντος, δράση που είναι γνωστή ως παρακρινής. Ορισμένες κυτταροκίνες θα δράσουν, επίσης, στο κύτταρο που παρήγαγε την κυτταροκίνη (αυτοκρινής δράση) και ορισμένες φορές σε απομακρυσμένα κύτταρα του σώματος (ενδοκρινής δράση). Παραδείγματα των δύο τελευταίων περιπτώσεων αποτελούν η IL-2 που ενεργοποιεί τα Τ κύτταρα από τα οποία παράγεται, μέσω του υποδοχέα CD25 (αυτοκρινής δράση) και η IL-1 που δρά στον υποθάλαμο προκαλώντας πυρετό και υπνηλία (ενδοκρινής δράση).

Οι κυριότερες κυτταροκίνες, η δράση και η πιθανή κλινική σημασία τους συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

## Λεμφοκύτταρα

Το περιφερικό αίμα συνήθως περιέχει 70-90% Τ λεμφοκύτταρα, 5-10% Β κύτταρα και περίπου 1-10% φυσικά φονικά κύτταρα. Τα λεμφοκύτταρα είναι η κύρια κατηγορία κυττάρων που συμμετέχει στην απάντηση του προσαρμοζόμενου ανοσοποιητικού συστήματος. Στο μικροσκόπιο έχουν την εικόνα μικρών στρόγγυλων κυττάρων με σχετικά μεγάλους πυρήνες. Όμως, για να κατανοήσει κανείς τη λειτουργία και τις αλληλεπιδράσεις τους θα πρέπει να γνωρίζει ορισμένους έστω από τους υποδοχείς της κυτταρικής τους επιφάνειας. Αυτοί περιλαμβάνουν μέλη του συστήματος HLA, υποδοχείς αντιγόνων των Τ και Β κυττάρων και άλλους υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας, τα αντιγόνα CD (Πίνακας 2).

## Β κύτταρα και αντισώματα

Η κύρια λειτουργία των Β κυττάρων είναι η παραγωγή αντισώμάτων, αλλά για την πλειοψηφία των απαντήσεων στις οποίες συμμετέχουν αντισώματα απαιτείται η «βοήθεια» των Τ κυττάρων. Έτσι λοιπόν, οι περισσότερες απαντήσεις των Β κυττάρων ονομάζονται εξαρτώμενες από τα Τ. Παρ' όλα αυτά, ορισμένα πολυμερή αντιγόνα ενεργοποιούν απευθείας τα Β λεμφοκύτταρα και ονομάζονται αντιγόνα ανεξάρτητα των Τ (π.χ. πολυσακχαρίτες της κάψας των βακτηρίων).

Στις εξαρτώμενες από τα Τ απαντήσεις, τα Β κύτταρα ενεργοποιούνται, ώστε να πολλαπλασιαστούν μέσω αλληλεπιδρασης μεταξύ των ανοσοσφαιρινών της επιφάνειας τους και του αντιγόνου, αλλά απαιτούνται επιπλέον σίμα-