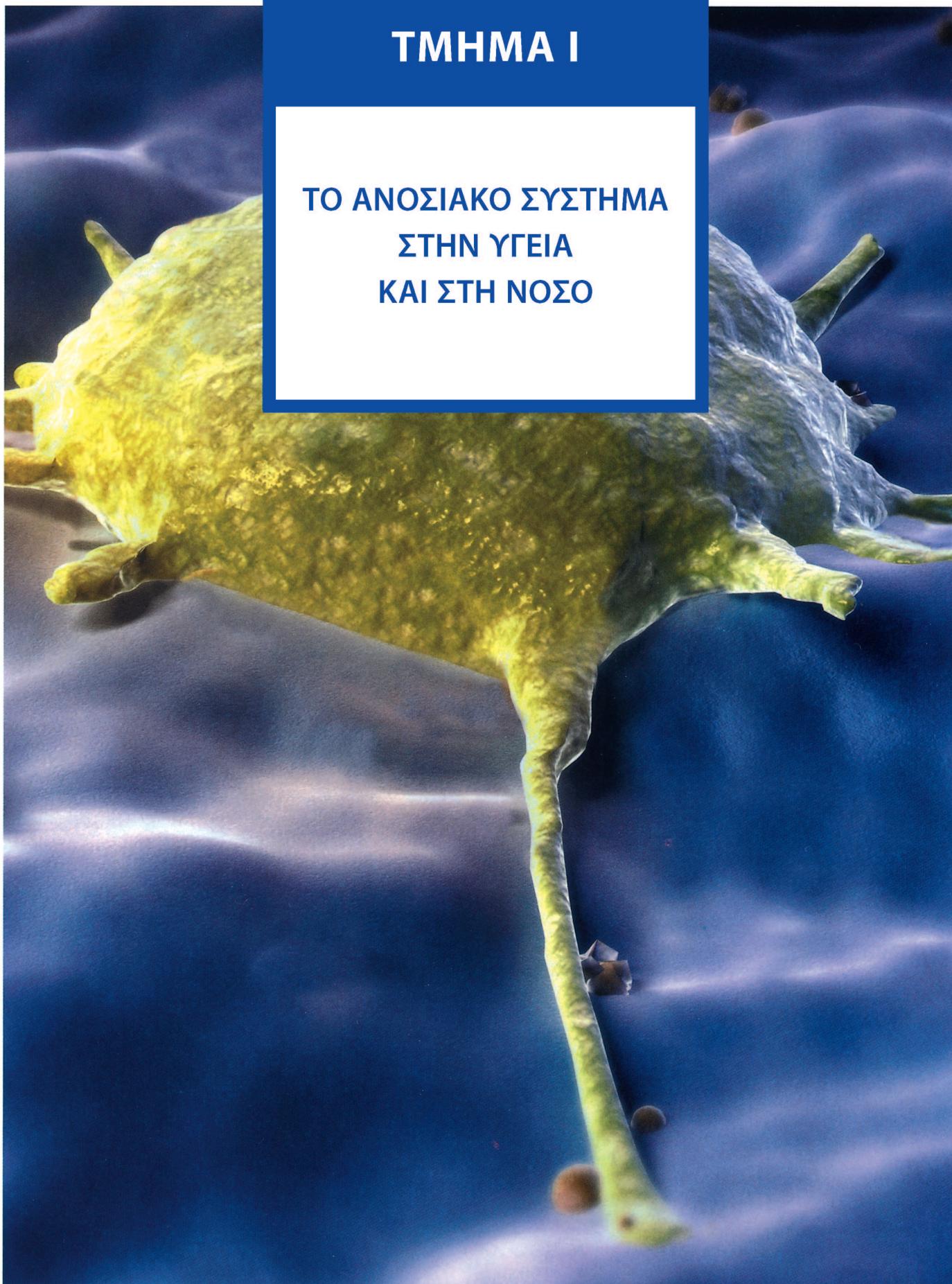


ΤΜΗΜΑ Ι

ΤΟ ΑΝΟΣΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ
ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ
ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ





ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΑΝΟΣΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Barton F. Haynes ■ Kelly A. Soderberg ■ Anthony S. Fauci

Ορισμοί	2
Εισαγωγή	3
Η έμφυτη (φυσική) ανοσία	4
Αναγνώριση μοριακών σχηματισμών	4
Εκτελεστικά (δραστικά) κύτταρα της φυσικής ανοσίας	4
Κυτταροκίνες	21
Το επίκτητο ανοσιακό σύστημα	22
Κυτταρικές αλληλεπιδράσεις στη ρύθμιση των φυσιολογικών ανοσιακών απαντήσεων	29

Ανοσιακή ανοχή και αυτοανοσία	30
Ο κυτταρικός και ο μοριακός έλεγχος του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου	34
Μηχανισμοί της βλάβης σε μικρόβια ή ιστούς του ξενιστή μέσω του ανοσιακού συστήματος	34
Κλινική εκτίμηση της λειτουργίας του ανοσιακού συστήματος	38
Ανοσοθεραπεία	38
■ Βιβλιογραφία	41

ΟΡΙΣΜΟΙ

- **Επίκτητο (ειδικό) ανοσιακό σύστημα** — το πιο πρόσφατα εξελιγμένο σύστημα ανοσιακών απαντήσεων, διαμεσολαβούμενο από Τ και Β λεμφοκύτταρα. Οι ανοσιακές απαντήσεις από αυτά τα κύτταρα βασίζονται στην αναγνώριση ειδικών αντιγόνων από κλωνοτυπικούς υποδοχείς που παράγονται από γονίδια, τα οποία αναδιατάσσονται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και καθ' όλη τη ζωή του οργανισμού. Άλλα κύτταρα της επίκτητης ανοσίας είναι οι διάφοροι τύποι των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων.
- **Αντισώματα** — μόρια τα οποία παράγονται από τα Β κύτταρα και κωδικοποιούνται από γονίδια που αναδιατάσσονται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης των Β κυττάρων και αποτελούνται από ανοσοσφαιρινικές βαριές και ελαφρές αλυσίδες που μαζί σχηματίζουν την κεντρική υπομονάδα του υποδοχέα των Β κυττάρων για τα αντιγόνα. Τα αντισώματα μπορεί να εμφανίζονται ως μόρια αναγνώρισης των αντιγόνων επί της επιφάνειας των Β κυττάρων ή ως εκκρινόμενα μόρια στο πλάσμα και σε άλλα σωματικά υγρά (Πίνακας 1-11).
- **Αντιγόνα** — ένα μόρια ή μόρια του ίδιου του οργανισμού που αναγνωρίζονται από το επίκτητο ανοσιακό σύστημα και τη φυσική ανοσία, με αποτέλεσμα την πυροδότηση των κυττάρων του ανοσιακού, την ενεργοποίηση των Τ κυττάρων ή/και την παραγωγή αντισώματων από τα Β κύτταρα.
- **Αντιμικροβιακά πεπτίδια** — μικρά πεπτίδια μήκους <100 αμινοξέων που παράγονται από κύτταρα της φυσικής ανοσίας και ενεργούν ως αντι-λοιμωξιογόνοι παράγοντες (Πίνακας 1-2).
- **Απόπτωση** — η διεργασία του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, κατά την οποία η μετάδοση του σήματος μέσω διαφόρων «υποδοχέων θανάτου» της επιφάνειας των κυττάρων [π.χ. υποδοχέων του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF), CD95] πυροδοτεί έναν καταγοποίηση μορίων της οικογένειας των κασπασών, και οδηγεί στην κατάτμηση του DNA και στον κυτταρικό θάνατο. Η απόπτωση, η οποία δεν οδηγεί στην επαγωγή υπέρμετρης φλεγμονής, πρέπει να αντιδιαστέλλεται με την κυτταρική νέκρωση, η οποία επάγει φλεγμονώδεις απαντήσεις.
- **Β λεμφοκύτταρα** — προερχόμενα από τον μυελό των οστών ή θυλακικά ισοδύναμα λεμφοκύτταρα, που εκφράζουν επιφανειακή ανοσοσφαιρινή (Β κυτταρικός υποδοχέας αντιγόνων) και εκκρίνουν ειδικά αντισώματα, μετά την αλληλεπίδραση με αντιγόνα (Εικ. 1-2, 1-6).
- **Β κυτταρικός υποδοχέας αντιγόνων** — σύμπλεγμα επιφανειακών μορίων που αναδιατάσσονται κατά τη διάρκεια της μετανευτικής ανάπτυξης των Β κυττάρων. Αποτελείται από επιφανειακή ανοσοσφαιρινή (Ig) και συνοδά μόρια Ig αβ αλυσίδων, τα οποία αναγνωρίζουν συγκεκριμένο αντιγόνο μέσω των μεταβλητών περιοχών των Ig βαριών και ελαφρών αλυσίδων και μεταδίδουν το σήμα στο Β κύτταρο, ώστε να υποστεί τελική διαφοροποίηση και να παράγει αντίσωμα ειδικό για το αντιγόνο (Εικ. 1-8).
- **Ταξινόμηση CD αντιγόνων διαφοροποίησης** των ανθρώπινων λεμφοκυττάρων — η ανάπτυξη της τεχνολογίας των μονοκλωνικών αντισωμάτων οδήγησε στην ανακάλυψη μεγάλου αριθμού νέων μορίων στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων. Το 1982 πραγματοποιήθηκε το πρώτο Διεθνές Συμπόσιο για τα αντιγόνα διαφοροποίησης των λευκοκυττάρων, προκειμένου να καθορίσει την ονοματολογία των μορίων στην επιφάνεια των ανθρώπινων λευκοκυττάρων. Από αυτό και τα μετέπειτα Συνέδρια για τη διαφοροποίηση των λευκοκυττάρων προήλθε το σύστημα ταξινόμησης CD (cluster of differentiation = ομάδα

- διαφοροποίησης) των λευκοκυτταρικών αντιγόνων (Πίνακας 1-1).
- **Χημειοκίνες** — διαλυτά μόρια που κατευθύνουν και καθορίζουν την κίνηση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και τις οδούς της κυκλοφορίας τους.
 - **Συμπλήρωμα** — καταρράκτης ομάδων ενζύμων του πλάσματος και δραστικών πρωτεΐνων, των οποίων η λειτουργία είναι να διαλύουν παθογόνα ή/και να τα καθιστούν στόχους φαγοκυττάρωσης από τα ουδετέροφίλα και τα μονοκύτταρα/μακροφάγα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (Εικ. 1-5).
 - **Συνδιεγερτικά μόρια** — μόρια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (όπως είναι το B7-1 και το B7-2 ή το CD40), τα οποία ενεργοποιούν τα Κύτταρα, όταν ενωθούν με συνδέτες (ligands) επί των ενεργοποιημένων Τ κυττάρων (όπως είναι ο συνδέτης CD28 ή CD40) (Εικ. 1-7).
 - **Κυτταροκίνες** — διαλυτές πρωτεΐνες που αντιδρούν με ειδικούς κυτταρικούς υποδοχείς, οι οποίοι εμπλέκονται στη ρύθμιση της ανάπτυξης και της ενεργοποίησης των κυττάρων του ανοσιακού συστήματος και διαβιβάζουν τις φυσιολογικές και παθολογικές φλεγμονώδεις και ανοσιακές απαντήσεις (Πίνακες 1-6, 1-8, 1-9).
 - **Δενδριτικά κύτταρα** — αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα της επίκτητης ανοσίας της μυελικής ή/και της λεμφικής σειράς. Τα ανώριμα δενδριτικά κύτταρα, ή τα πρόδρομα δενδριτικά κύτταρα, αποτελούν βασικά στοιχεία της φυσικής ανοσίας, αποκρινόμενα στις λοιμώξεις με την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων κυτταροκινών. Τα δενδριτικά κύτταρα είναι βασικοί εκκινητές των απαντήσεων τόσο της φυσικής ανοσίας, μέσω της παραγωγής κυτταροκινών, όσο και της επίκτητης ανοσίας μέσω της παρουσίασης αντιγόνων στα Τ λεμφοκύτταρα (Εικ. 1-2, 1-3, Πίνακας 1-5).
 - **Φυσική ή έμφυτη ανοσία** — αρχέγονο ανοσιακό σύστημα αναγνώρισης, του οργανισμού που φέρει υποδοχείς αναγνώρισης μοριακών δομών (PRR, pattern recognition receptors). Αυτό το σύστημα αναγνωρίζει τα παθογόνα και ενεργοποιεί μία πλειάδα μηχανισμών για την εξόντωσή τους. Τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας περιλαμβάνουν τα NK (φυσικοί φονείς) λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα/μακροφάγα, τα δενδριτικά κύτταρα, τα ουδετέροφίλα, τα βασεόφιλα, τα ηωσινόφιλα, τα μαστοκύτταρα (ή σιτευτικά κύτταρα – mast cells) των ιστών και τα επιθηλιακά κύτταρα (Πίνακες 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-10).
 - **Μεγάλα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα** — λεμφοκύτταρα του έμφυτου ανοσιακού συστήματος με αζουρόφιλα κυτταροτοξικά κοκκία, τα οποία έχουν κυτταροκτόνες ιδιότητες τύπου NK κυττάρου και είναι ικανά να φονεύουν ξένα κύτταρα και κύτταρα του ξενιστή (ίδια κύτταρα) με ελάχιστα ή καθόλου ίδια μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) τάξης I (Εικ. 1-4).
 - **NK κύτταρα (φυσικοί φονείς)** — μεγάλα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα που φονεύουν κύτταρα-στόχους, εκφράζοντας ελάχιστα ή καθόλου τα μόρια του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας του ανθρώπου (HLA) τάξης I, όπως είναι τα κύτταρα μετά από κακοήθη εξαλλαγή και τα κύτταρα που είναι μολυσμένα από ιούς. Τα NK κύτταρα διαθέτουν υποδοχείς που αναστέλλουν την κυτταροκτόνη λειτουργία όταν συναντήσουν ίδιο αντιγόνο MHC τάξης I (Εικ. 1-4).
 - **Μοριακές δομές συσχετιζόμενες με το παθογόνο (PAMP)** — Σταθερές μοριακές δομές που εκφράζονται (απαντώνται) σε μεγάλες ομάδες μικροοργανισμών, που αναγνωρίζονται από υποδοχείς αναγνώρισης μοριακών σχηματισμών στα κύτταρα του ξενιστή, στα πλαίσια της φυσικής ανοσίας (Εικ. 1-1).
 - **Υποδοχείς αναγνώρισης μοριακών σχηματισμών (PRR)** — υποδοχείς κωδικοποιημένοι απαρχής σε βλαστικά κύτταρα που εκφράζονται στα κύτταρα της φυσικής ανοσίας και αναγνωρίζουν τους μοριακούς σχηματισμούς που σχετίζονται με τα παθογόνα PAMPs (Πίνακας 1-3).
 - **Τ κύτταρα** — λεμφοκύτταρα προερχόμενα από τον θύμο αδέ-

να, τα οποία διαμεσολαβούν τις απαντήσεις των κυττάρων της επίκτητης ανοσίας, όπως είναι οι δραστικές (εκτελεστικές) κυτταρικές λειτουργίες των Τ βοηθητικών, Τ ρυθμιστικών και Τ κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων (Εικ. 1-2, 1-3, 1-6).

- **Υποδοχέας αντιγόνου Τ κυττάρου** — σύμπλεγμα μορίων επιφάνειας που αναδιατάσσονται κατά τη μετεμβρυϊκή ανάπτυξη των Τ κυττάρων. Δημιουργείται από τις κλωνοτυπικές α και β αλυσίδες του υποδοχέα των Τ κυττάρων (TCR, T-cell receptor) που συνδέονται με το σύμπλεγμα CD3, το οποίο απαρτίζεται από τις αναλοίωτες γ, δ, ε, ζ και η αλυσίδες. Οι TCR-α και -β αλυσίδες αναγνωρίζουν τα πεπτιδικά τμήματα των πρωτεΐνων αντιγόνων που συνδέονται στερεοτακτικά με μόρια MHC τάξης I και II των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, μεταδίδοντας το σήμα μέσω διαβίβασης δραστικών λειτουργικών μέσω του CD3 μορίου (Εικ. 1-7).
- **Ανοχή** — Η μη απάντηση των Β και Τ κυττάρων, ως αποτέλεσμα της συνάντησης του με ξένα ή ίδια αντιγόνα, η οποία οφείλεται σε απουσία έκφρασης των συνδιεγερτικών μορίων των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Η ανοχή στα αντιγόνα μπορεί να προκαλείται και να συντηρείται από πολλαπλούς μηχανισμούς, είτε κεντρικά (στον θύμο αδένα για τα Β-κύτταρα ή στο μυελόν των οστών για τα Β-κύτταρα) είτε περιφερικά, σε διάφορες περιοχές του περιφερικού ανοσιακού συστήματος.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ανοσιακό σύστημα του ανθρώπου έχει εξελιχθεί στην πάροδο εκατομμυρίων χρόνων μέσα από οργανισμούς τόσο ασπόνδυλους όσο και σπονδυλωτούς και έχει αναπτύξει πολύπλοκους αμυντικούς μηχανισμούς για την προστασία του ξενιστή από μικροοργανισμούς και από τους λοιμογόνους παράγοντες. Το φυσιολογικό ανοσιακό σύστημα χαρακτηρίζεται από τρεις ιδιότητες-κλειδιά: τη μεγάλη ποικιλία των υποδοχέων των αντιγόνων, που καθιστά εφικτή την αναγνώριση σχεδόν άπειρου αριθμού διαφορετικών παθογόνων, την ανοσολογική μνήμη που εξασφαλίζει την ταχεία επανέκτυπη ανοσιακών απαντήσεων και την ανοσολογική ανοχή, που αποτρέπει την ανοσολογική επίθεση και καταστροφή φυσιολογικών ιστών του ίδιου του οργανισμού (ίδιων ιστών). Από τα ασπόνδυλα, ο άνθρωπος έχει κληρονομήσει το έμφυτο ανοσιακό σύστημα, ένα αρχέγονο αμυντικό σύστημα που χρησιμοποιεί πρωτεΐνες, οι οποίες κωδικογραφούνται σε γονίδια της βλαστικής σειράς, για να αναγνωρίζει τα παθογόνα. Τα κύτταρα του έμφυτου ανοσιακού συστήματος, όπως είναι τα μακροφάγα, τα δενδριτικά κύτταρα και τα NK (φυσικοί φονείς) λεμφοκύτταρα, αναγνωρίζουν μοριακούς σχηματισμούς συνδέομενους με τα παθογόνα (PAMP), οι οποίοι συναντώνται σε πολλούς μικροοργανισμούς και χρησιμοποιούν μία μεγάλη ποικιλία υποδοχέων αναγνώρισης μοριακών σχηματισμών (PRR). Οι σημαντικές συνιστώσες της αναγνώρισης μικροοργανισμών από το σύστημα της φυσικής ανοσίας είναι: (1) η αναγνώριση από μόρια του ξενιστή που κωδικογραφούνται στη βλαστική σειρά, (2) η αναγνώριση βασικών παραγόντων της μικροβιακής λοιμογόνου ισχύος, αλλά όχι αναγνώριση ίδιων μορίων και (3) η μη αναγνώριση καλοήθων ξένων μορίων ή μικροβίων. Αμέσως μετά την επαφή με τα παθογόνα, τα μακροφάγα και τα NK κύτταρα μπορεί να θανατώσουν τα παθογόνα απευθείας ή, σε συνεργασία με τα δενδριτικά κύτταρα, να ενεργοποιήσουν μία αλληλουχία γεγονότων που αφενός επιβραδύνουν την λοιμώξη και αφετέρου ενεργοποιούν τον πιο πρόσφατα εξελιχθέντα κλάδο του ανθρώπινου ανοσιακού συστήματος, το επίκτητη ανοσία.

Το σύστημα της επίκτητης ανοσίας απαντάται μόνο στα σπονδυλωτά και βασίζεται στη δημιουργία υποδοχέων αντιγόνων επάνω στα Τ και Β λεμφοκύτταρα με αναδιατάξεις γονιδίων, έτοι ώστε το κάθε Τ ή Β κύτταρο να εκφράζει (να διαθέτει) μοναδικούς αντιγονικούς υποδοχείς στην επιφάνεια του, με ικανότητα εξειδικευμένης αναγνώρισης των διαφόρων αντιγόνων από τις μυριάδες των λοιμογόνων παραγόντων του περιβάλλοντος. Σε συνδυασμό με εξαιρετικά ρυθμισμένους ειδικούς μηχανισμούς αναγνώρισης

- 4 που διατηρούν την ανοχή (μη αντιδραστικότητα) προς τα αντιγόνα του ίδιου του οργανισμού, τα T και B λεμφοκύτταρα προσφέρουν στην άμυνα των σπονδυλωτών ξενιστών τόσο την εξειδίκευση όσο και την ανοσολογική μνήμη.

Το παρόν κεφάλαιο περιγράφει τα κυτταρικά στοιχεία, τα μόρια-κλειδιά (**Πίνακας 1-1**) και τους μηχανισμούς που απαρτίζουν τη φυσική και την επίκτητη ανοσία και περιγράφει πώς η επίκτητη ανοσία επιστρατεύεται για την άμυνα του ξενιστή από τις έμφυτες ανοσιακές απαντήσεις. Η αντίληψη της κυτταρικής και της μοριακής βάσης των έμφυτων και των επίκτητων ανοσιακών απαντήσεων είναι απαραίτητη για την κατανόηση της παθογένεσης των φλεγμονώδων, των αυτοδάνοσων και των λοιμωδών νόσων, καθώς και των νόσων που σχετίζονται με την ανοσοανεπάρκεια.

Η ΕΜΦΥΤΗ (ΦΥΣΙΚΗ) ΑΝΟΣΙΑ

Όλοι οι πολυκύτταροι οργανισμοί, συμπεριλαμβανομένου του ανθρώπου, έχουν αναπτύξει ένα πεπερασμένο αριθμό μορίων που είναι κωδικογραφημένα στη βλαστική σειρά και τα οποία αναγνωρίζουν μεγάλες ομάδες παθογόνων. Λόγω των πολυάριθμων παθογόνων του ανθρώπου, τα ίδια μόρια του ανθρώπινου συστήματος φυσικής ανοσίας ανιχνεύουν «σήματα κινδύνου» και είτε αναγνωρίζουν τα PAMP, τις κοινές μοριακές δομές που μοιράζονται πολλά παθογόνα, είτε αναγνωρίζουν μόρια που παραγονται από τα κύτταρα του ξενιστή ως απάντηση στην λοιμωξη, όπως είναι οι πρωτεΐνες του θερμικού shock και τα κλάσματα της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Τα PAMP πρέπει να είναι σταθερές δομές, ζωτικές για τη λοιμογόνο ισχύ και την επιβίωση του παθογόνου, όπως είναι οι βακτηριακές ενδοτοξίνες, έτσι ώστε τα παθογόνα να μην μπορούν να μεταλλάξουν τα μόρια των PAMP για να αποφύγουν την αναγνώριση από την φυσική ανοσία. Οι PRR είναι πρωτεΐνες του συστήματος της φυσικής ανοσίας του ξενιστή, οι οποίες αναγνωρίζουν τα PAMP ή τα μόρια - «σήματα κινδύνου» που παραγονται από τον ξενιστή (**Πίνακες 1-2, 1-3**). Επομένως, η αναγνώριση μορίων των παθογόνων από τύπους αιμοποιητικών και μη αιμοποιητικών κυττάρων οδηγεί στην ενεργοποίηση του καταρράκτη του συμπληρώματος της παραγωγής των κυτταροκινών και των αντιμικροβιακών πεπτιδίων που δρουν ως εκτελεστικά μόρια. Επιπρόσθετώς, τα PAMP των παθογόνων και τα μόρια - «σήματα κινδύνου» του ξενιστή ενεργοποιούν τα δενδριτικά κύτταρα και τα οδηγούν στην ωρίμαση και στην έκφραση μορίων στην επιφάνεια τους, τα οποία βελτιστοποιούν την παρουσίαση των αντιγόνων, για να προκύψει η ανοσιακή απάντηση στα ξένα αντιγόνα.

ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΜΟΡΙΑΚΩΝ ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΩΝ

Οι κύριες οικογένειες των πρωτεΐνων των PRR περιλαμβάνουν: τις λεκτίνες τύπου-C, τις πρωτεΐνες που είναι πλούσιες σε λευκίνη, τους υποδοχείς «ρακοσύλλεκτες» των μακροφάγων, τις πεντατραξίνες του πλάσματος, τις λιπιδικές τρανσφεράσες και τις ιντεγκρίνες (**Πίνακας 1-3**). Μία κύρια ομάδα PRR, από κολλαγονικές γλυκοπρωτεΐνες με περιοχή λεκτίνης τύπου-C, αποκαλείται κολλεκτίνες και περιλαμβάνει την πρωτεΐνη του ορού MBL (mannose-binding lectin = λεκτίνη συνδεόμενη με μαννόζη). Η MBL και άλλες κολλεκτίνες, καθώς και δύο άλλες οικογένειες πρωτεΐνων — οι πεντατραξίνες (όπως είναι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και το αμυλοειδές P του ορού) και οι ρακοσύλλεκτες υποδοχείς των μακροφάγων — διαθέτουν την ικανότητα να προάγουν την οφωνοποίηση μικροοργανισμών για να φαγοκυτταρώθουν από τα μακροφάγα και μπορούν επίσης να ενεργοποιήσουν τον καταρράκτη του συμπληρώματος και να διαλύσουν τα βακτήρια. Οι ιντεγκρίνες είναι μόρια προσκόλλησης στην επιφάνεια των κυττάρων, τα οποία αποστέλλουν σήματα στα κύτταρα μετά την προσκόλληση βακτηριακών λιποπολυσακχαριτών (LPS) και ενεργοποιούν τα φαγοκύτταρα για την καταστροφή των παθογόνων.

Σειρά πρόσφατων ανακαλύψεων αποκάλυψε τους μηχανι-

σμούς σύνδεσης μεταξύ της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας: αυτοί περιλαμβάνουν: (1) τη συνδεόμενη με LPS πρωτεΐνη του πλάσματος, η οποία συνδέεται με το LPS και τον μεταφέρει στον υποδοχέα LPS των μακροφάγων, τον CD14, και (2) μία οικογένεια πρωτεΐνων στον άνθρωπο που ονομάζονται πρωτεΐνες των υποδοχέων Toll-like (TLR, Toll-like receptor proteins), μερικές από τις οποίες συνδέονται με το CD14, ενώνονται με LPS και αποστέλλουν σήματα σε επιθηλιακά κύτταρα, δενδριτικά κύτταρα και μακροφάγα για να παράγουν κυτταροκίνες και να εκφραστούν στην επιφάνεια τους των μορίων που σηματοδοτούν την έναρξη των επίκτητων ανοσιακών απαντήσεων (**Εικ. 1-1, Πίνακες 1-3, 1-4**). Οι πρωτεΐνες της οικογένειας Toll (TLR 1-10) μπορούν να εκφραστούν σε μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα και B κύτταρα, καθώς και σε διάφορα μη αιμοποιητικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των επιθηλιακών κυττάρων του αναπνευστικού συστήματος (**Πίνακες 1-4, 1-5**). Μετά την πρόσδεσή τους, οι εν λόγω υποδοχείς ενεργοποιούν μία σειρά ενδοκυττάριων γεγονότων που οδηγούν στη θανάτωση των κυττάρων που είναι μολυσμένα από ιούς και βακτήρια, καθώς και στην προσέλκυση και τελικά ενεργοποίηση ειδικών για τα αντιγόνα T και B λεμφοκύτταρων (Εικ. 1-1). Είναι αξιοσημείωτο ότι η σηματοδότηση από μεγάλες ποσότητες LPS μέσω του TLR4 οδηγεί στην απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων κυτταροκινών που προκαλούν το shock που οφείλεται στον LPS. Μεταλλάξεις στις πρωτεΐνες του TLR4 σε ποντίκια προστατεύουν από το shock που προκαλεί ο LPS, ενώ μεταλλάξεις των TLR στον άνθρωπο προστατεύουν από φλεγμονώδη νοσήματα που προκαλούνται από πολυσακχαρίτες (LPS), όπως το LPS επαγόμενο άσθμα (Εικ. 1-1).

Τα κύτταρα των ασπόνδυλων και των σπονδυλωτών παράγουν μικρά πεπτίδια (<100 αμινοξέα) με αντιμικροβιακές ιδιότητες, τα οποία μπορούν να δράσουν ως ενδογενή αντισώματα (**Πίνακας 1-2**). Μερικά από αυτά τα πεπτίδια παράγονται από επιθηλία που επενδύουν διάφορα όργανα, ενώ άλλα συναντώνται σε μακροφάγα ή ουδετερόφιλα που φαγοκυτταρώνται παθογόνα. Έχουν αναγνωριστεί αντιμικροβιακά πεπτίδια που θανατώνουν βακτήρια, όπως είναι τα *Pseudomonas spp.*, *Escherichia coli* και *Mycobacterium tuberculosis*.

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΑ (ΔΡΑΣΤΙΚΑ) ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ

Τα κύτταρα του συστήματος της φυσικής ανοσίας και ο ρόλος τους στην πρώτη γραμμή άμυνας του ξενιστή καταγράφονται στον Πίνακα 1-5. Εξίσου σημαντικός με τον ρόλο τους στη μεσολάβηση των απαντήσεων της φυσικής ανοσίας είναι ο ρόλος που παίζει κάθε τύπος κυττάρων στη στρατολόγηση B και T λεμφοκυττάρων του επίκτητου ανοσιακού συστήματος, προκειμένου να συμμετέχουν σε συγκεκριμένες απαντήσεις εναντίον των παθογόνων.

Μονοπύρηνα-Μακροφάγα

Τα μονοπύρηνα προέρχονται από πρόδρομα κύτταρα του μυελού των οστών (**Εικ. 1-2**) και βρίσκονται στην κυκλοφορία με χρόνο ημιζωής που κυμαίνεται από 1 έως 3 ημέρες. Τα μονοπύρηνα εγκαταλείπουν την περιφερική κυκλοφορία συγκρατούμενα στα τριχοειδή και μεταναστεύοντας σε μία τεράστια εξωαγγειακή δεξαμενή. Τα μακροφάγα των ιστών προέρχονται από μονοπύρηνα που μετανάστευσαν εκτός της κυκλοφορίας και από *in situ* πολλαπλασιασμό προδρόμων μακροφάγων στους ιστούς. Συνήθεις θέσεις στις οποίες απαντώνται μακροφάγα των ιστών (και ορισμένες από τις ειδικές μορφές τους) είναι οι λεμφαδένες, ο σπλήνας, ο μυελός των οστών, ο περιαγγειακός συνδετικός ιστός, οι ορογόνες κοιλότητες, όπως είναι το περιτόναιο, ο υπεζωκότας, ο συνδετικός ιστός του δέρματος, ο πνεύμονας (κυψελιδικά μακροφάγα), το ήπαρ (κύτταρα Kupffer), τα οστά (οστεοκλάστες), το κεντρικό νευρικό σύστημα (μικρογλοία) και ο αρθρικός θύλακος (τύπου A καλυπτήρια κύτταρα).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1-1

ΤΑ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΚΑ ΑΝΤΙΓΟΝΑ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΩΝ – Η ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ CD ΤΩΝ ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΩΝ ΑΝΤΙΓΟΝΩΝ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ

ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΚΟ ΑΝΤΙΓΟΝΟ (ΑΛΛΑ ΟΝΟΜΑΤΑ)	ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ	ΜΟΡΙΑΚΟ ΒΑΡΟΣ, kDa	ΚΑΤΑΝΟΜΗ	ΣΥΝΔΕΤΗΣ (-ΕΣ)	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ
CD1a (T6, HTA-1)	Ig	49	CD, θυμοκύτταρα φλοιού (κύτταρα του φλοιού του θύμου αδένα), δενδριτικά κύτταρα τύπου Langerhans	TCRγδ - T κύτταρα	Τα μόρια CD1 παρουσιάζουν λιπιδικά αντιγόνα των ενδοκυτταρικών μικροβίων, όπως είναι το <i>M. leprae</i> και το <i>M. tuberculosis</i> στα TCRγδ T κύτταρα
CD1b	Ig	45	CD, θυμοκύτταρα φλοιού, δενδριτικά κύτταρα τύπου Langerhans	TCRγδ - T κύτταρα	
CD1c	Ig	43	DC, θυμοκύτταρα φλοιού, υποοιδάες B κυττάρων, δενδριτικά κύτταρα τύπου Langerhans	TCRγδ - T κύτταρα	
CD1d	Ig	?	Θυμοκύτταρα φλοιού, εντερικό επιθήλιο, δενδριτικά κύτταρα τύπου Langerhans	TCRγδ - T κύτταρα	
CD2 (T12, LFA-2)	Ig	50	T, NK κύτταρα	CD58, CD48, CD59, CD15	Εναλλακτική ενεργοποίηση T κυττάρων, ανεργία T κυττάρων, παραγωγή κυτταροκινών από T κύτταρα, κυτταρόλυση διαμεσολαβούμενη από τα T ή NK κύτταρα, απόπτωση T κυττάρων, κυτταρική προσκόλληση
CD3 (T3, Leu-4)	Ig	γ: 25-28, δ: 21-28, ε: 20-25, η: 21-22, ζ: 16	T	Συνδέεται με τον TCR	Ενεργοποίηση και λειτουργία T κυττάρων, ζ είναι ο παράγοντας μεταγωγής του σήματος του συμπλέγματος CD3
CD7 (3A1, Leu-9)	Ig	40	T, NK κύτταρα	K-12 (CD7L)	Μεταγωγή σήματος των κυττάρων T και NK και ρύθμιση της παραγωγής των IFN-γ και TNF-α
CD7 (3A1, Leu-9)	Ig	40	T, NK κύτταρα	K-12 (CD7L)	Μεταγωγή σήματος των κυττάρων T και NK και ρύθμιση της παραγωγής των IFN-γ και TNF-α
CD8 (T8, Leu-2)	Ig	34	T	MHC-I	Επιλογή T κυττάρων, ενεργοποίηση T κυττάρων, μεταγωγή σήματος με p56lck
CD14 (LPS-υποδοχέας)	LRG	53-55	M, G (μικρή), όχι στα προγονικά κύτταρα της μυελικής σειράς	Ενδοτοξίνη (λιποπολυσακχαρίτης), λιποτεχνόκ οξύ, PI	Ο TLR4 διαβιβάζει την ενεργοποίηση του LPS και άλλων PAMP της μη ειδικής ανοσίας
CD21 (B2, CR2, EBV-R, C3dR)	RCA	145	Ωρίμα B, FDC, υποπληθυσμός των θυμοκυττάρων	C3d, C3dg, IC3b, CD23, EBV	Σύνδεση με το CD19 και CD81 για τον σχηματισμό ενός συμπλέγματος που συμμετέχει στη μεταγωγή του σήματος κατά την ανάπτυξη, την ενεργοποίηση και τη διαφοροποίηση των B κυττάρων. Υποδοχέας του ιού Epstein-Barr
CD21 (B2, CR2, EBV-R, C3dR)	RCA	145	Ωρίμα B, FDC, υποπληθυσμός των θυμοκυττάρων	C3d, C3dg, IC3b, CD23, EBV	Σύνδεση με το CD19 και CD81 για τον σχηματισμό ενός συμπλέγματος που συμμετέχει στη μεταγωγή του σήματος κατά την ανάπτυξη, την ενεργοποίηση και τη διαφοροποίηση των B κυττάρων. Υποδοχέας του ιού Epstein-Barr
CD22 (BL-CAM)	Ig	130-140	Ωρίμα B	CDw75	Προσκόλληση των κυττάρων, μετάδοση σήματος μέσω της σύνδεσης με p72sky, p53/56lyn, PI3 κινάση, SHP1, fLCγ (συνεχίζεται)