

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΑΝΤΙΤΟΝΑ - ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

1.1 Αντιγόνα

1.1.1 Γενικά

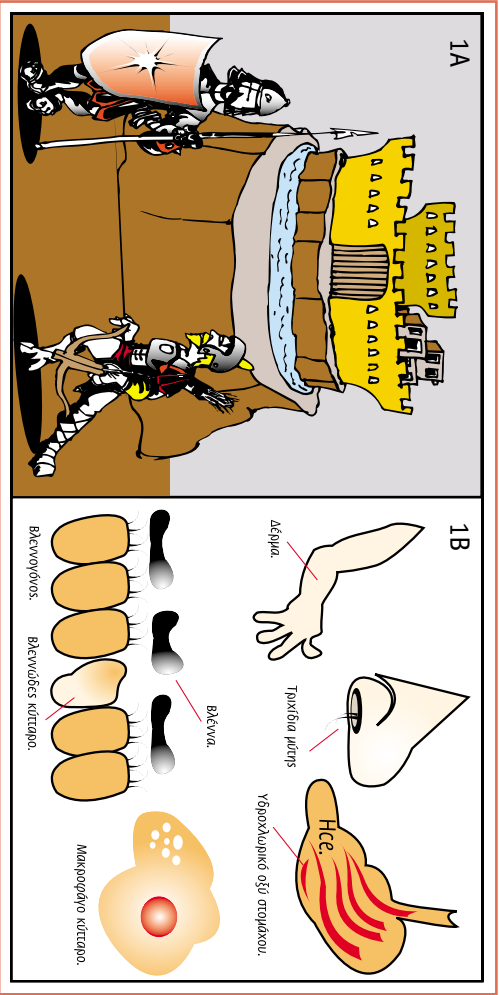
Η **Ανοσολογία** είναι ο κλάδος της επιστήμης που εξετάζει τον τρόπο λειτουργίας του ανοσοολογικού συστήματος και στην αρχή ξεκίνησε ως μέλητη του τρόπου που ο οργανισμός μας αντιστέκεται στα λοιμώδη νοσήματα. Σήμερα πια η ανοσολογία επεκτάθηκε σε πολλούς άλλους τομείς και μελετά μεταξύ άλλων, τους τρόπους άμυνας στην ανάπτυξη όγκων, τον τρόπο που αντιδρά ο οργανισμός στη μεταμόσχευση ενός οργάνου, τις διαταραχές του ανοσοολογικού συστήματος (ανοσοολογικές ανεπάρκειες), τους τρόπους ενίσχυσής του (εμβόλια), την ανοσοθεραπεία κλπ.

Το **ανοσοολογικό σύστημα** του οργανισμού μας είναι ένα οργανωμένο αμυντικό σύστημα που αποτελείται από διάφορες ομάδες κυττάρων τοποθετημένων σε στρατηγικές θέσεις στο σώμα και έχει ως στόχο την προστασία μας από βλαπτικούς παράγοντες, όπως οι μικροοργανισμοί, οι τοξίνες ή άλλοι χημικοί παράγοντες με τους οποίους μπορεί να έρθουμε σε επαφή.

Η άμυνα του συστήματος σε τέτοιου είδους “επιθέσεις” είναι δύο ειδών:

1) Μη ειδική, στην οποία γίνεται αντιληπτός ο εισβολέας και αντιμετωπίζεται με γενικά μέτρα, χωρίς να γίνεται ειδική αναγνώρισή του. Θα μπορούσαμε να την παρομοιάσουμε με τους τρόπους που οχυρωνόταν μια πόλη σε εποχές που υπήρχαν πολλές επιδρομές (π.χ. χτύπημο σε ύψωμα, οχύρωση με τείχη, παρεμβολή τάφρου, περιπολίες και σκοποί γύρω-γύρω). Έτσι, στη μη ειδική ανοσία, ο οργανισμός έχει τοποθετήσει φραγμούς και εμποδία στην προσέγγιση βλαπτικών παραγόντων (δέρμα, βλεννογόνοι), παγίδες για να τους καθηλώσει ή να τους καταστρέψει (τρίχες στη μύτη, βλέννα στους βλεννογόνους, υδροχλωρικό οξύ στο στομάχι) και περιπόλους άγρυπνων στρατιωτών (κύτταρα που συλλαμβάνουν και φαγοκυτταρώνουν σωματίδια ή μικροοργανισμούς (κεφ. 2^ο και 3^ο) (βλ. εικόνα 1.1)

2) Ειδική, στην οποία πραγματοποιείται ακριβής αναγνώριση του εισβολέα και δημιουργείται εξειδικευμένη αντιμετώπισή του (π.χ. δημιουργία ειδικού αντισώματος που να τον εξουδετερώνει). Το ανοσοολογικό σύστημα έχει τον τρόπο να ξεχωρίζει αν κάποια ουσία με την οποία ερχόμαστε σε επαφή, είναι ίδια με εκείνες που αποτελούν συστατικά του οργανισμού ή ξένα, όπως οι στρατιώτες μπορούν να αναγνωρίσουν ένα μέλος του εχθρικού στρατού από τη διαφορετική στολή του. Η ικανότητα της *αναγνώρισης μιας ουσίας σαν “ξένης”* μαζί με την *ικανότητα διατήρησης της ανάμνησής* της σε κάθε καινούρια επαφή με την ουσία (ανοσοολογική μνήμη) καθώς και η *δυνατότητα δημιουργίας μιας ειδικής αντίδρασης σ’ αυτό*, αποτελούν τις θεμελιώδεις ιδιότητες του ανοσοολογικού μας συστήματος (κεφ. 2^ο)



Εικόνα 1.1: Αντιστοιχία του τρόπου γενικής οχύρωσης μιας πόλης (1A) με τους μηχανισμούς μη ειδικής ανοσίας (1B)

Η ειδική αντίδραση του ανοσολογικού συστήματος σε κάποιο παράγοντα που εισέρχεται στον οργανισμό χαρακτηρίζεται από την παραγωγή εξειδικευμένων **πρωτεϊνών** (αντισώματα ή ανοσοσφαιρίνες) και/ή κάποιων εξειδικευμένων **λεμφοκυττάρων** (Τ-λεμφοκύτταρα) που προσορίζονται ειδικά για την αντιμετώπιση του παράγοντα αυτού. Έτσι κάθε ουσία η οποία είναι σε θέση να διεγείρει το ανοσολογικό σύστημα ώστε να δημιουργεί μια ειδική αντίδραση εναντίον της ονομάζεται **αντιγόνο** (Ag). Πολλές φορές χρησιμοποιούμε τον όρο *αντοσγόνο*, όταν θελουμε να τονίσουμε ότι μια ουσία είναι ικανή από μόνη της να προκαλέσει ειδική ανοσολογική αντίδραση χωρίς προηγουμένως να ενωθεί με άλλη ουσία (όπως συμβαίνει με μια ομάδα αντιγόνων που λέγονται απτινες και θα εξετάσουμε πιο κάτω). Πολλές φορές όμως οι όροι αυτοί χρησιμοποιούνται στην πράξη με την ίδια έννοια, δηλαδή της πρόκλησης μιας ειδικής αντίδρασης από το ανοσολογικό μας σύστημα.

1.1.2 Ιδιότητες των αντιγόνων

Τα *αντιγόνα* είναι ουσίες με μεγάλο μόριο, συνήθως πρωτεΐνες, πολυπεπίδια ή πολυσακχαρίτες και έχουν κάποιες ιδιότητες οι οποίες τους δίνουν τη δυνατότητα να προκαλούν την ειδική ανοσολογική αντίδραση (αντιγονικότητα ή ανοσογονικότητα)

- Οι ιδιότητες των αντιγόνων είναι οι εξής:
- α) *η διαφορετική τους σύσταση* σε σχέση με τις ουσίες που αποτελούν τα δομικά ή λειτουργικά στοιχεία του ίδιου του οργανισμού μας, έτσι ώστε αυτά να αναγνωρίζονται σαν “ξένα”
 - β) το *μεγάλο μέγεθος* του μορίου. Αυτό γιατί, όσο πιο μεγάλο είναι το μοριακό βάρος μιας ουσίας τόσο αυξάνεται η πιθανότητα να είναι πιο πολλές οι περιοχές με *δραστικές ομάδες* (οι λεγόμενες *καθοριστικές ομάδες* που θα εξετάσουμε πιο κάτω) και στις οποίες οφείλεται η διεγερση του ανοσολογικού συστήματος
 - γ) η *πολυπλοκότητα* στη *χημική σύσταση* που δημιουργεί μια ξεχωριστή μορφή του μορίου στο

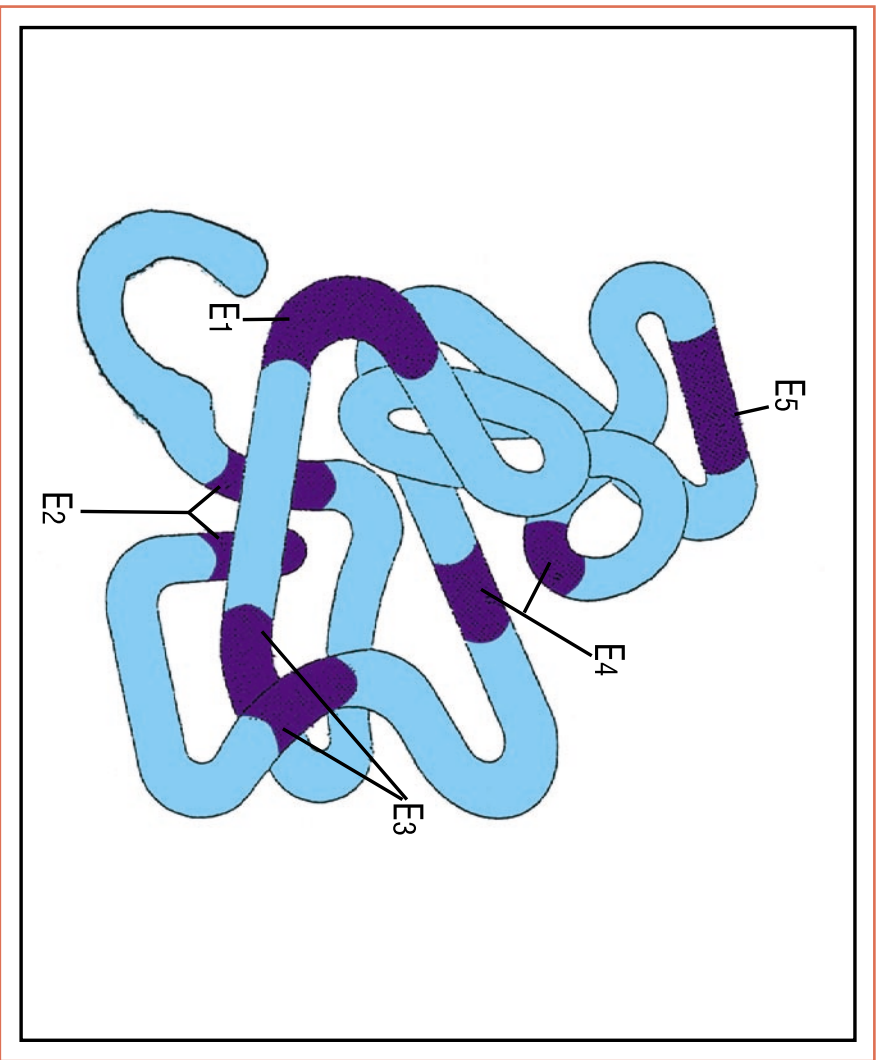
- χώρο έτσι ώστε να δημιουργούνται ιδιόμορφες περιοχές στην επιφάνεια του μορίου που να χρησιμεύουν ως δραστικές ομάδες,
- δ) ο *μεταβολισμός των αντιγόνων* από τον οργανισμό, δηλαδή η διάσπαση, τροποποίηση ή και αποβολή τους που φαίνεται ότι είναι απαραίτητη για να διεγείρουν το ανοσολογικό σύστημα
 - ε) η *ύπαρξη εξειδίκευσης*, με την έννοια ότι τα αντιγόνα διαθέτουν στην επιφάνεια του μορίου τους αυτές τις δραστικές ομάδες (καθοριστικές ομάδες), των οποίων η ξεχωριστή σύσταση και μορφή είναι υπεύθυνη για την ειδική αντίδραση του ανοσολογικού συστήματος που στρέφεται αποκλειστικά εναντίον αυτών των συγκεκριμένων ομάδων.

1.1.3 Καθοριστικές ομάδες ενός αντιγόνου

Αυτές οι δραστικές ομάδες στην επιφάνεια του μορίου των αντιγόνων οι οποίες είναι υπεύθυνες για τη διεγερση του ανοσολογικού συστήματος ονομάζονται **καθοριστικές ομάδες** ή **επιτόποι**. Με τη διεγερση αυτή, ο οργανισμός μπορεί να παράγει αντισώματα, ουσίες δηλαδή που στρέφονται εναντίον του αντιγόνου και αντιδρούν με αυτό. Τα αντισώματα θα αντιδράσουν μόνο με αυτές τις συγκεκριμένες περιοχές στην επιφάνεια του αντιγόνου (καθοριστικές ομάδες) και όχι με ολόκληρο το μόριο ή άλλες περιοχές του. Θα μπορούσαμε να φανταστούμε αυτές τις καθοριστικές ομάδες σαν διαφορετικές «κλειδαριές» στην επιφάνεια του αντιγόνου στις οποίες εφαρμόζει (σύνδεση) και μπορεί να ξεκλειδώσει (αντίδραση) το κατάλληλο «κλειδί» (αντίσωμα). Κάθε αντιγόνο μπορεί να διαθέτει αρκετές και διαφορετικές, μεταξύ τους καθοριστικές ομάδες (επιτόπους).

Κάθε είδος καθοριστικής ομάδας μπορεί να συνδέεται με διαφορετικό αντίσωμα, όπως κάθε διαφορετική κλειδαριά ανοίγει με διαφορετικό κλειδί. Αυτός είναι και ο λόγος που τα αντιγόνα χαρακτηρίζονται σαν *πολυσθενή* ή *πολυδύναμα* γιατί έχουν τη δυνατότητα να συνδεθούν με διαφορετικά αντισώματα. Με τον όρο σθένος ή ισχύς του αντιγόνου θα εννοούμε τον αριθμό των διαφορετικών καθοριστικών ομάδων που διαθέτει.

Η καθοριστική ομάδα ή επιτοπος καταλαμβάνει μια περιοχή πάνω στην επιφάνεια του μορίου του αντιγόνου. Εδώ θα πρέπει να σημειώσουμε ότι μερικοί επιτόποι (καθοριστικές ομάδες) μπορεί να μη βρίσκονται στην επιφάνεια του μορίου του αντιγόνου αλλά στο εσωτερικό του μέρους μια και το μόριο μοιάζει συνήθως σαν μια μπάλα από νήματα που διπλώνονται και τυλίγονται φτιάχνοντας μια χαλαρή κουβαρίστρα (εικ.1.2). Αυτοί οι εσωτερικοί επιτόποι απελευθερώνονται και γίνονται δραστικοί όταν ο οργανισμός διασπάσει το μόριο του αντιγόνου σε κομμάτια.



Εικόνα 1.2: Διαμόρφωση στο χώρο ενός αντιγονικού μορίου (λυσοζύμης) που δείχνει τις θέσεις των 5 διαφορετικών επιτοπίων (E1-E5). Στη περίπτωση αυτή το αντιγόνο είναι πεντασθενές (πολυδύναμο)

1.1.4. Διάκριση των αντιγόνων

Είδαμε ότι τα αντιγόνα είναι μεγάλα μόρια, συνήθως πρωτεΐνες ή πολυσακχαρίτες των οποίων η ικανότητα να διεγείρουν το ανοσολογικό σύστημα οφείλεται στις καθοριστικές ομάδες και ότι αυτές οι συγκεκριμένες ομάδες είναι που αντιδρούν και συνδέονται με τα αντισώματα που μπορεί να παραχθούν.

Αυτά τα αντιγόνα, έτσι όπως τα περιγράψαμε τα ονομάζουμε **πλήρη ή τέλεια αντιγόνα**, προκειμένου να τα ξεχωρίσουμε από μια άλλη ομάδα αντιγόνων, **τις απτινες ή ατελή αντιγόνα**, που έχουν μικρό μέρος και από *μόνες τους δεν μπορούν να διεγείρουν το ανοσολογικό σύστημα παρά μόνο αν συνδεθούν με ένα μεγάλο μέρος (φορέα)* όπως π.χ. μια πρωτεΐνη του αίματος. Αν λοιπόν δημιουργηθούν αντισώματα από την ανοσολογική διέγερση που προκαλέσε μέρος απτινης-φορέα, τότε αυτά είναι σε θέση να ενωθούν με την απτίνη, χωρίς την παρουσία του φορέα.

Στη πραγματικότητα, οι απτινες είναι μόρια των οποίων η σύσταση είναι ίδια με αυτή που έχουν οι καθοριστικές ομάδες ενός πλήρους αντιγόνου, για τις οποίες ξέρουμε ήδη ότι είναι υπεύθυνες για την δημιουργία της ανοσολογικής αντίδρασης του οργανισμού και ότι αυτές είναι που αντιδρούν με το αντισώμα. Ο λόγος για τον οποίο μόνες τους οι απτινες, δεν μπορούν να προκαλέσουν ανοσολογική απάντηση, είναι ότι για να πάρουν τη δραστηκή τους μορφή πρέπει να βρίσκονται σε σύνδεση με το μέρος φορέα. Σε περίπτωση όμως, που ο οργανισμός έχει προηγουμένως έρθει σε επαφή με μέρος απτινης-φορέα και το οποίο είχε προκαλέσει την παραγωγή αντισώματος, τότε σε μέλλοντική είσοδο της απτινης και μόνο (χωρίς το φορέα), το αντισώμα που προϋπάρχει θα συνδεθεί με την απτίνη χωρίς την παρουσία του φορέα. Για να το εκφράσουμε με διαφορετικό τρόπο: Η απτίνη για να δράσει ως αντιγόνο χρειάζεται να συνδεθεί με ένα μεγάλο μέρος-φορέα. Αν όμως υπάρχει ήδη στον οργανισμό το αντίστοιχο αντισώμα (από προηγούμενη π.χ έκθεση σε αντιγόνο) τότε η σύνδεση απτινης αντισώματος δεν απαιτεί την παρουσία του μέρους φορέα. (Βλ. πίνακα 1.1)

Πίνακας 1.1: Διάκριση πλήρους αντιγόνου και απτινης

Πλήρη ή τέλεια αντιγόνα : Μεγαλομοριακές ουσίες που μπορούν να προκαλέσουν από μόνες τους ανοσολογική αντίδραση στον οργανισμό.

Απτινες ή ατελή αντιγόνα : Μικρομοριακές ουσίες που δεν μπορούν από μόνες τους να προκαλέσουν ανοσολογική αντίδραση παρά μόνο αν έχουν συνδεθεί με ένα μεγάλο μέρος-φορέα. Μπορούν όμως να ενωθούν με τα αντισώματα ή τους υποδοχείς των λεμφοκυττάρων όταν αυτά έχουν ήδη δημιουργηθεί

Στον πίνακα 1.2 φαίνονται μερικά παραδείγματα ουσιών που μπορούν στον οργανισμό να δράσουν σαν πλήρη αντιγόνα ή σαν απτινες.

Πίνακας 1.2: Παραδείγματα πλήρων αντιγόνων και απτινών

ΠΛΗΡΗ ΑΝΤΙΓΟΝΑ	ΑΠΤΙΝΕΣ
Ινσουλίνη	Πενικιλίνη
Γαστρίνη	Ασπρίνη
Καλτοτονίνη	Σουλφοναμίδη
Αντιδιουρητική ορμόνη	Γενταμικίνη

1.2 Αντισώματα

1.2.1. Γενικά

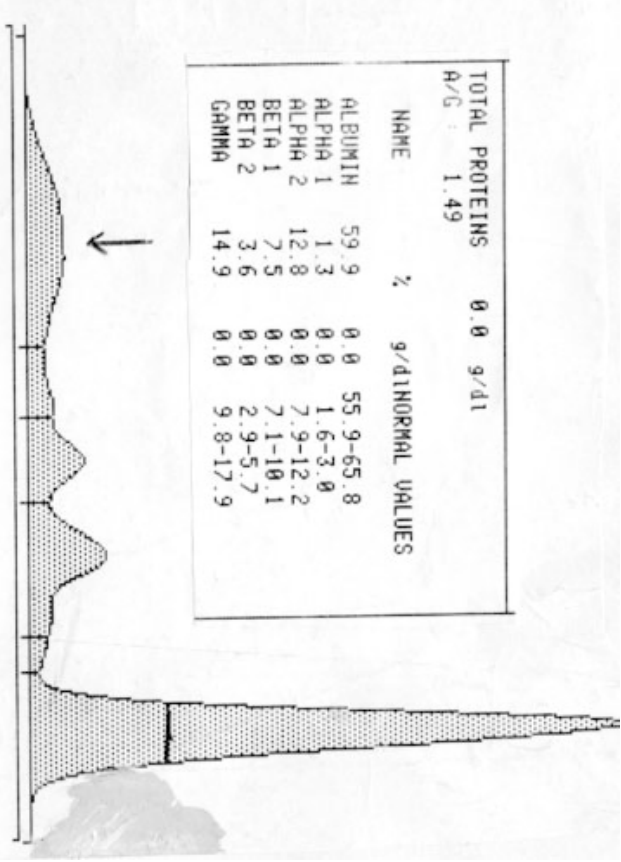
Όπως αναφέρθηκε, όταν μια ουσία με ιδιότητες αντιγόνου, έρθει σε επαφή με τον οργανισμό μας ή εισχωρήσει μέσα σε αυτόν τότε διεγείρει το ανοσολογικό σύστημα ώστε να αντιδράσει με ειδικό τρόπο (βλ. ειδική ανοσία). Αναγνωρίζοντας την ουσία σαν “ξένη” μπορεί α) να παραγάγει εξειδικευμένες πρωτεΐνες που να στρέφονται εναντίον του συγκεκριμένου αντιγόνου (παραγωγή αντισωμάτων) ή β) να παραγάγει εξειδικευμένα λεμφοκύτταρα που κι αυτά να προσρίζονται για την εξουδετέρωση του αντιγόνου.

Τα **αντισώματα** (Ab) ή αλλιώς **ανοσοσφαιρίνες** (Ig) είναι πρωτεΐνες που παράγονται από τα *B-λεμφοκύτταρα* ή τα *πλάσματοκύτταρα* ως αντίδραση του ανοσολογικού συστήματος στην είσοδο ενός αντιγόνου και οι οποίες προσρίζονται για να αντιδράσουν ειδικά με το συγκεκριμένο αντιγόνο. Αυτή η συγκεκριμένη μορφή αντίδρασης του οργανισμού ανήκει στην λεγόμενη *χυμική ανοσία* (βλ κεφάλαιο 2^ο), διότι το προϊόν που παράγεται για να αντιμετωπίσει την ξένη ουσία με την οποία ήρθε σε επαφή (αντίσωμα), κυκλοφορεί στους “χυμούς” του σώματος δηλαδή το αίμα, το υγρό των ιστών και το εξωκυττάριο υγρό. Τα αντισώματα λέγονται και ανοσοσφαιρίνες γιατί είναι πρωτεΐνες με σφαιρικό σχήμα που προέρχεται από την αναδίπλωση των πολυπεπτιδικών αλυσίδων τους, έτσι ώστε να σχηματίζεται μια μπάλα. Οι ανοσοσφαιρίνες (αντισώματα) που κυκλοφορούν στο αίμα μας ανευρίσκονται στο κλάσμα των *γ-σφαιρινών* του ορού.

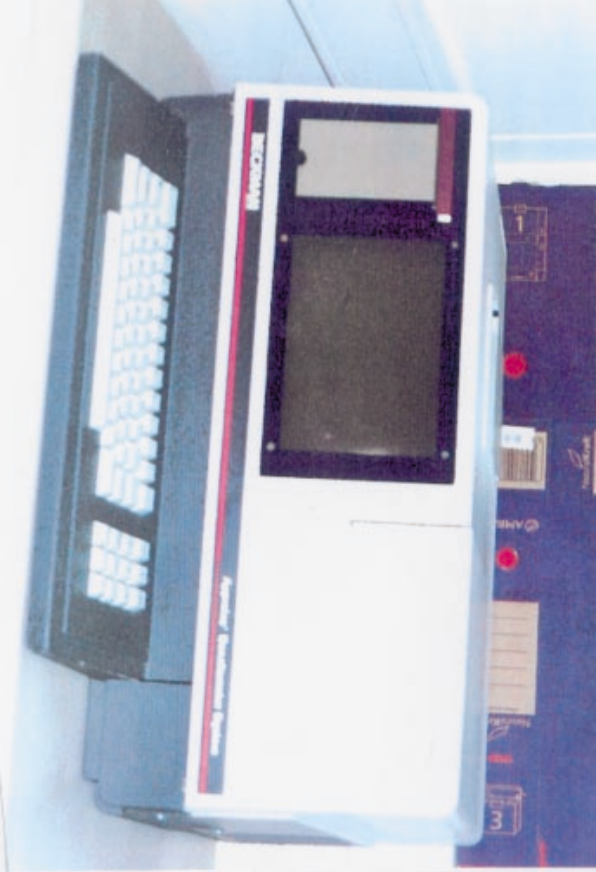
Όπως είναι γνωστό όλες οι πρωτεΐνες που μεταφέρονται από το αίμα μας μπορούν να διαχωρισθούν σε διάφορες κατηγορίες με τη μέθοδο της *ηλεκτροφόρησης*. Η μέθοδος αυτή τις ξεχωρίζει από τη διαφορετική ταχύτητα με την οποία κινούνται, όταν βρεθούν μέσα σε ένα ηλεκτρικό πεδίο. Έτσι, οι πρωτεΐνες του ορού χωρίζονται στις λευκωματινές και τις α1-, α2-, β1-, β2- και γ-σφαιρίνες. Η ποσοτική μέτρηση της κάθε κατηγορίας πρωτεϊνών γίνεται με τη χρήση ειδικής συσκευής που λέγεται πυκνόμετρο (densitometer) - βλ. εικόνες 1.3 και 1.4.

Σε κάθε είδος ζώου οι ανοσοσφαιρίνες (αντισώματα) διακρίνονται σε τάξεις ή κατηγορίες, ανάλογα με τη χημική τους δομή και όχι ανάλογα με την ειδικότητα που παρουσιάζουν στην αντίδραση με κάποια αντιγόνα. Στον άνθρωπο οι κύριες κατηγορίες ή τάξεις ανοσοσφαιρινών είναι η G, M, A, D και E, και συμβολίζονται με τα αρχικά IgG, IgA, IgM, IgD και IgE (όπου Ig είναι ο συμβολισμός για τη λέξη Immunoglobulin =ανοσοσφαιρίνη)

Παρά τις διαφορές μεταξύ των διαφόρων τάξεων των ανοσοσφαιρινών υπάρχει μια γενική χημική δομή που είναι κοινή σε όλες: Κάθε μόριο ανοσοσφαιρίνης αποτελείται από *τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες*: ένα ζευγάρι πανομοιότυπες *βαριές αλυσίδες* και ένα ζευγάρι πανομοιότυπες *ελαφριές αλυσίδες*, που συμβολίζονται αντίστοιχα με τα αγγλικά γράμματα H και L (heavy και light). Κάθε βαριά αλυσίδα αποτελείται περίπου από 400 αμινοξέα ενώ κάθε ελαφριά από περίπου 200 και έτσι οι βαριές αλυσίδες έχουν σχεδόν διπλάσιο μοριακό βάρος από τις ελαφριές. Πρέπει ακόμα να σημειώσουμε ότι υπάρχουν δύο τύποι ελαφριών αλυσίδων που συμβολίζονται με τα γράμματα κ και λ, αλλά σε κάθε μόριο ανοσοσφαιρίνης και οι δυο ελαφριές αλυσίδες είναι του ίδιου τύπου (δηλαδή είτε 2 κ είτε 2 λ). Κατά ανάλογο τρόπο και οι βαριές αλυσίδες διακρίνονται σε 5 τύπους (γ, μ, α, δ και ε) και σε κάθε μόριο οι δυο βαριές αλυσίδες είναι επίσης οι ίδιες, *Ο τύπος της βαριάς αλυσίδας*



Εικόνα 1.3: Χαρακτηριστικό ηλεκτροφορητικό διάγραμμα ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών του ορού. Το βέλος δείχνει την περιοχή των γ-σφαιρινών.



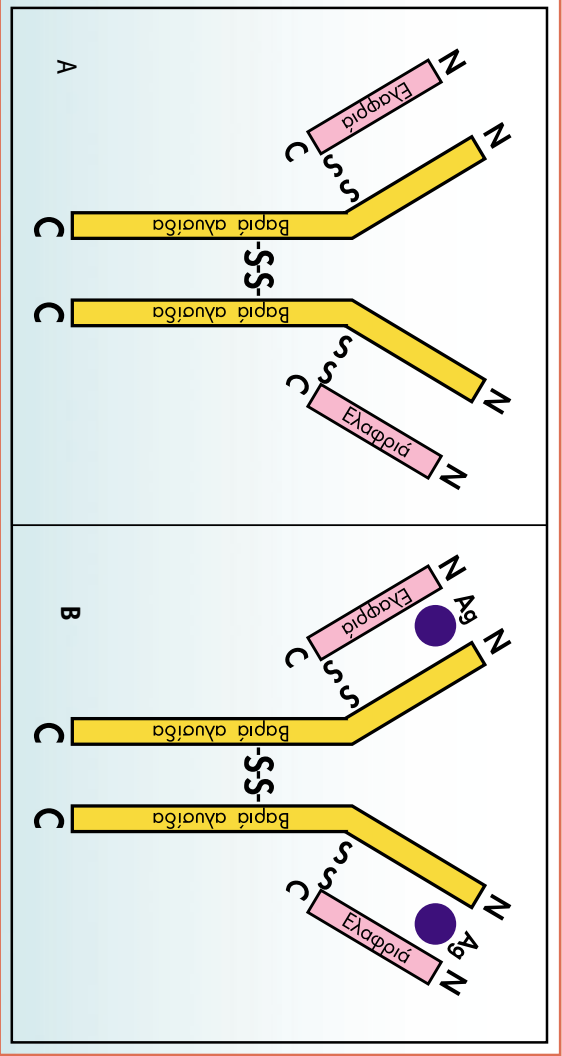
Εικόνα 1.4: Συσκευή ποσοτικού προσδιορισμού των διαφόρων κατηγοριών των πρωτεϊνών του ορού (Densitometer)

καθορίζει αντίστοιχα και την τάξη στην οποία ανήκει η ανοσοσφαιρίνη (IgG, IgM, IgA, IgD και IgE).

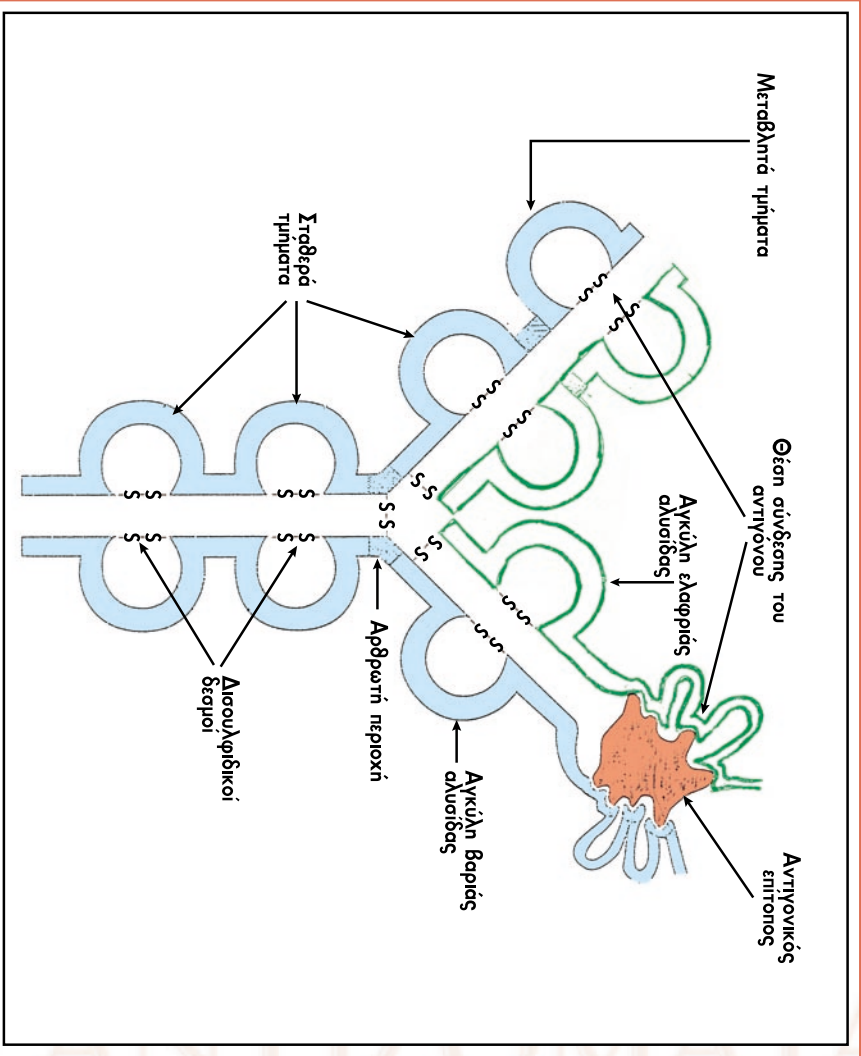
Το μόριο της ανοσοσφαιρίνης

Η διαμόρφωση του μορίου μιας ανοσοσφαιρίνης με τις τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες θυμίζει το σχήμα του γράμματος **Υ**. Η γωνία μεταξύ των δύο σκελών του Υ ανοίγει περισσότερο όταν η ανοσοσφαιρίνη συνδεθεί με ένα αντιγόνο. Ο χώρος ανάμεσα στη βαρίδα και ελαφριά αλυσίδα που αντιστοιχούν στο κάθε σκέλος του Υ, είναι η περιοχή σύνδεσης με το αντιγόνο. (Βλ. εικόνα 1.5) Οι δυο βαριές αλυσίδες διατάσσονται η μια δίπλα στην άλλη σχηματίζοντας τη μορφή του γράμματος **Υ**. Κάθε μια από τις δυο ελαφριές, διατάσσεται παράλληλα και προς την πλευρά του κάθε σκέλους του **Υ**.

Οι 4 αλυσίδες συγκρατούνται μεταξύ τους με ένα συγκεκριμένο τύπο χημικού δεσμού, που λέγεται δισουλφιδικός δεσμός και μοιάζει σαν ένα ελατήριο με ένα γάντζο σε κάθε άκρη του (Βλ. εικόνα 1.5Α). Αυτός ο δεσμός (-S-S-), αποτελείται από 2 άτομα θείου και τον συναντούμε πολύ συχνά σε οργανικές ενώσεις των ζώων των οργανισμών. Το σημείο που σχηματίζεται η γωνία μεταξύ του κορμού και του σκέλους του **Υ** λέγεται *αρθρωτή περιοχή*. Εκτός από τη συγκράτηση των αλυσίδων μεταξύ τους, τέτοιοι δισουλφιδικοί δεσμοί ενώνουν και διαφορετικά σημεία της ίδιας αλυσίδας, όταν αυτή σχηματίζει μια αγκύλη που προβάλλει προς τα έξω. Αυτοί οι δεσμοί ονομάζονται *εσωτερικοί δεσμοί*. Η αγκύλη δημιουργείται από την *αναδίπλωση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας* και σχηματίζει *ανεξάρτητες περιοχές ή πεδία (domains)* στο μόριο της ανοσοσφαιρίνης. Αυτές οι περιοχές αποτελούν και τα *δραστικά σημεία σύνδεσης* με τα αντιγόνα (Βλ. εικόνα 1.6).



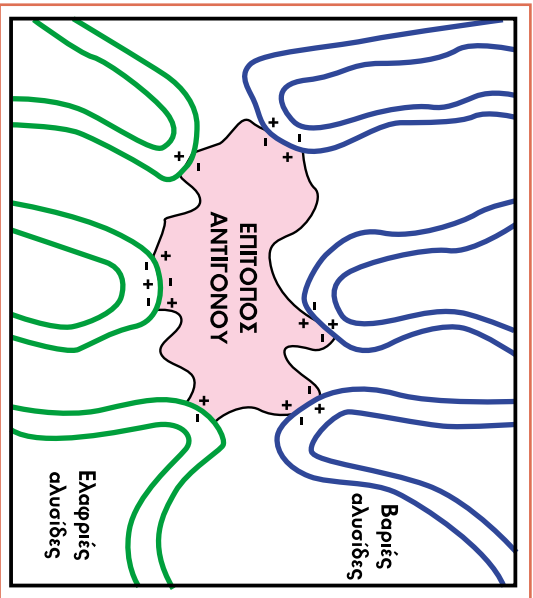
Εικόνα 1.5: Α: Η βασική δομή του μορίου μιας ανοσοσφαιρίνης. Β: Στο χώρο ανάμεσα στη βαρίδα και ελαφριά αλυσίδα βρίσκεται η θέση σύνδεσης με το αντιγόνο (Ag).



Εικόνα 1.6: Λεπτομερής απεικόνιση του μορίου της ανοσοσφαιρίνης στην οποία διακρίνεται ο σχηματισμός των αγκυλών καθώς και η θέση σύνδεσης με τον αντιγονικό επίτοπο.

Μεταβλητά και σταθερά τμήματα στο μόριο μιας ανοσοσφαιρίνης

Πώς μπορούμε όμως να έχουμε τόσα πολλά διαφορετικά είδη μορίων ανοσοσφαιρίνης (αντισώματα) με διαφορετική ειδικότητα, ενώ η βασική δομή τους είναι η ίδια; Ας δούμε το παράδειγμα μιας σύνθετης λέξης στην οποία διατηρώντας το πρώτο συνθετικό της τμήμα ίδιο αλλάζουμε το δεύτερο και φτιάχνουμε πολλές διαφορετικές λέξεις (Π.χ. οι λέξεις που έχουν κοινό πρώτο συνθετικό το αντι: **αντίπαλος, αντίθετος, αντίπαρο, αντίτοπος, αντικρίζω, αντίλαλος, αντίωμα, αντιγόνο κ.λπ.**) Με τον ίδιο τρόπο, τόσο οι βαριές, όσο και οι ελαφριές αλυσίδες των ανοσοσφαιρινών, διαθέτουν τμήματα με την ίδια σύσταση (σταθερά τμήματα) και τμήματα των οποίων η σύσταση είναι διαφορετική για κάθε είδος αντισώματος (μεταβλητά τμήματα). Αυτά τα μεταβλητά τμήματα είναι που κάνουν τα αντισώματα να έχουν ειδικότητα και να συνδέουν ένα συγκεκριμένο είδος αντιγόνου (Βλ. εικόνα 1.6).



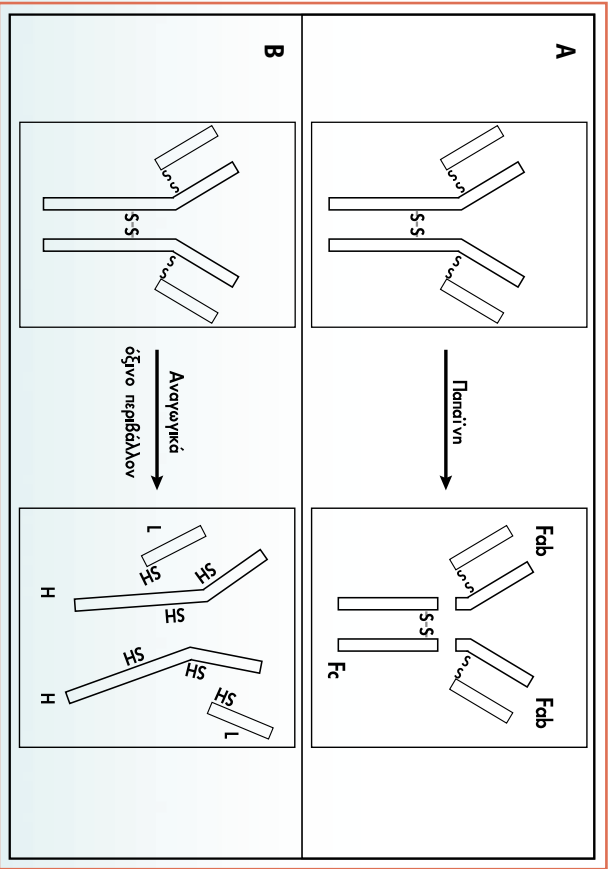
Εικόνα 1.7: Τρόπος σύνδεσης των δραστηκών περιοχών των Βαριών και ελαφριών αλυσίδων με τον επιτόπο του αντιγόνου. Τα αντίθετα ηλεκτρικά φορτία μετάξυ των σημείων επαφής ενισχύουν την σύνδεση.



Εικόνα 1.8: Αναπαράσταση του τρόπου συγκράτησης του αντιγονικού επιτόπου ανάμεσα στις αγκύλες των αλυσίδων της ανοσοσφαιρίνης με τον τρόπο συγκράτησης ενός αντικειμένου με την αναπαράθεση των δακτύλων των χεριών.

Η είσοδος του αντιγονικού επιτόπου μέσα στη οχισμή ανάμεσα στις αγκύλες της Βαριάς και ελαφριάς αλυσίδας δημιουργεί σημεία επαφής στα οποία η συγκράτηση του επιτόπου ενισχύεται από τα αντίθετα ηλεκτρικά φορτία που υπάρχουν στα δυο συνδεδεμένα τμήματα (βλ. εικόνα 1.7). Ο τρόπος αυτός της συγκράτησης του αντιγονικού επιτόπου ανάμεσα στις αγκύλες μοιάζει με τον τρόπο που κρατάει κανείς ένα αντικείμενο ανάμεσα στα δυο του χέρια, αναπαράχοντας τα ίδια δακτύλα από το κάθε χέρι (βλ. εικόνα 1.8)

Με τη χρήση ορισμένων πρωτεολυτικών ενζύμων (καθεψίνη, παπαΐνη) ή άλλων αναγωγικών αντιδραστηρίων, μπορούμε να προκαλέσουμε διάσπαση του μορίου της ανοσοσφαιρίνης σε μικρότερα κομμάτια. Για παράδειγμα, η παπαΐνη διασπά το μόριο της ανοσοσφαιρίνης σε 3 κομμάτια, από τα οποία τα δύο περιλαμβάνουν τα τμήματα με τις θέσεις σύνδεσης του αντιγόνου (ονομαζόμενα Fab = antigen binding fragments) και το τρίτο αποτελείται από τμήμα των δυο βαριών αλυσίδων (ονομαζόμενο Fc = crystallizable fragment, επειδή κρυσταλλώνεται εύκολα). Η καθεψίνη προκαλεί μια εγκάρσια διάσπαση του μορίου, σε χαμηλό σημείο του κορμού του Υ, που μοιάζει σαν να έχουν κόψει λίγο την ουρά του μορίου της ανοσοσφαιρίνης. Τέλος, η χρήση αναγωγικών ουσιών σε όξινο περιβάλλον δημιουργεί διάσπαση του μορίου στις τέσσερις αλυσίδες που το αποτελούν (βλ. εικόνα 1.9)



Εικόνα 1.9 : A: Διάσπαση του μορίου της ανοσοσφαιρίνης υπό την επίδραση της παπαΐνης. B: Διάσπαση του μορίου της ανοσοσφαιρίνης με αναγωγικούς παράγοντες σε όξινο περιβάλλον.

1.2.2.Τάξεις των ανοσοσφαιρινών

Όπως αναφέρθηκε οι 5 τάξεις των ανοσοσφαιρινών έχουν κοινή βασική δομή αλλά διαφέρουν μεταξύ τους ως προς το είδος των βαριών αλυσίδων.

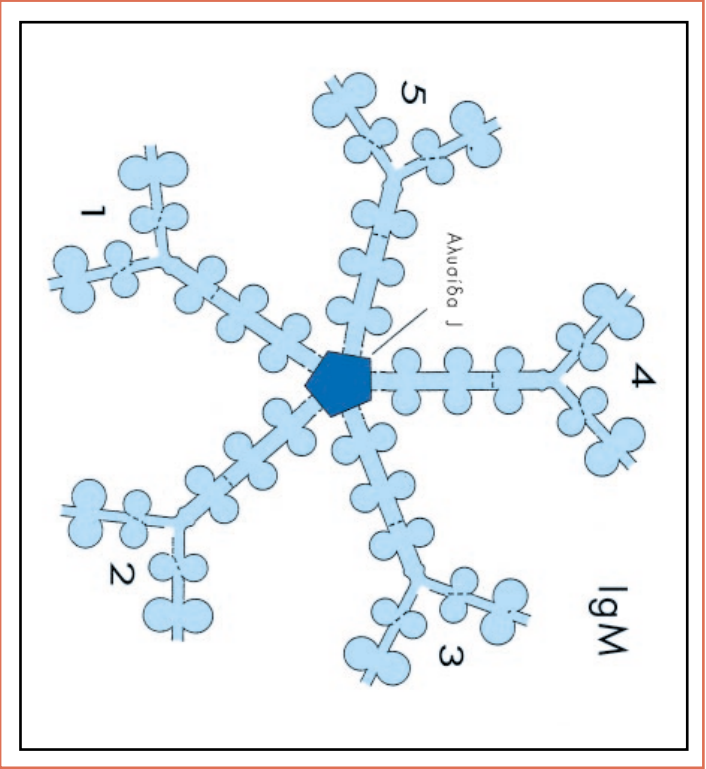
Ετσι, ανάλογα με το αν οι βαριές αλυσίδες είναι γ, μ, α, δ ή ε, δημιουργούνται οι τάξεις IgG, IgM, IgA, IgD ή IgE αντίστοιχα. Από αυτές οι IgG και IgA χωρίζονται και σε κάποιους υπότυπους (υποκατηγορίες), η πρώτη στις IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 και η δεύτερη στις IgA1 IgA2. Σε μερικές από τις ανοσοσφαιρίνες κάποια μόρια τους μπορεί να ενώνονται δύο-δύο ή και περισσότερα αναμεταξύ τους και να σχηματίζουν διμερή (όπως η IgA) ή και πολυμερή (όπως η IgM όπου ενώνονται 5 μόρια αναμεταξύ τους και σχηματίζουν πενταμερή). Η συνδετική αλυσίδα που συγκρατεί τα μόρια μεταξύ τους ονομάζεται αλυσίδα J (από τη λέξη joining = σύνδεση). Ας δούμε όμως ξεχωριστά την κάθε τάξη ανοσοσφαιρινών και τα χαρακτηριστικά της.

Ανοσοσφαιρίνη G (IgG)

Είναι η κύρια ανοσοσφαιρίνη του αίματος και αποτελεί το 75% όλων των ανοσοσφαιρινών. Υπάρχει όπως είδαμε σε 4 υπότυπους (που ξεχωρίζονται από κάποιες διαφορές στην σύσταση των βαριών αλυσίδων τους, δηλαδή των αλυσίδων γ). Είναι η μοναδική ανοσοσφαιρίνη που περνά από την έγκυο μητέρα προς το έμβρυο γιατί έχει την ικανότητα να περνά μέσα από τον πλάκούντα. Με αυτό τον τρόπο το νεογέννητο έχει κάποια έτοιμα αντισώματα για να το προστατεύουν κατά τους πρώτους μήνες της ζωής του. Η παρουσία της δεν περιορίζεται μόνο μέσα στο αίμα αλλά μπορεί να διεισδύει και σε όλα τα υγρά του σώματος. Περιλαμβάνει όλα σχεδόν τα αντισώματα εναντίον των τοξινών των μικροβίων. Έχει την ικανότητα να προσκολλάται στα μικρόβια βοηθώντας έτσι τη φαγοκυττάρωσή τους (βλ. κεφάλαιο 3^ο) και αυτή η λειτουργία λέγεται **οψωνοποίηση**. Όταν προσκολληθεί στα μικρόβια, το σχηματιζόμενο αυτό σύμπλεγμα έχει την ικανότητα να ενεργοποιεί το συμπληρώμα (μια ομάδα πρωτεϊνών του ορού με σπουδαίες αμυντικές ιδιότητες - βλ. κεφάλαιο 4^ο)

Ανοσοσφαιρίνη Μ (IgM)

Η IgM είναι γνωστή και σαν μακροσφαιρινικό αντισώμα εξ αιτίας του μεγάλου μοριακού της βάρους (Μ.Β.=970.000) που οφείλεται στο ότι τα μόριά της συνδέονται ανά πέντε μεταξύ τους δημιουργώντας ένα μεγαλύτερο μόριο (πενταμερές) που το σχήμα του μοιάζει με αστέρι (βλ.εικ. 1.10).

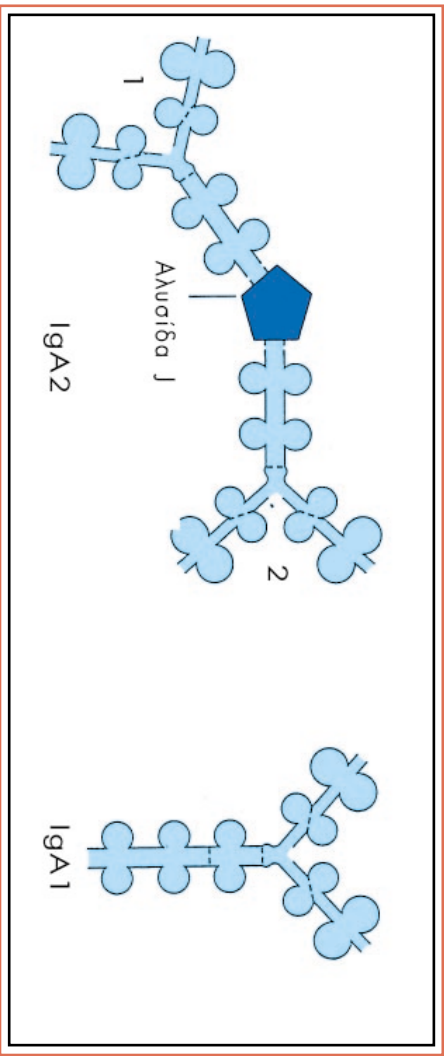


Εικόνα 1.10: Το μόριο της ανοσοσφαιρίνης Μ σχηματίζει ένα πενταμερές σε κυκλική διάταξη, όπου το άκρο των δυο βαριών αλυσίδων συνδέεται με το άκρο των άλλων μορίων μέσω μιας συνδετικής αλυσίδας (J)

Η ανοσοσφαιρίνη IgM είναι η πρώτη που παράγεται μετά από αντιγονικό ερεθισμό και στη συνέχεια ακολουθεί η παραγωγή της IgG. Είναι η κυριότερη ανοσοσφαιρίνη που παράγεται από το έμβρυο. Αντίθετα με την IgG παραμένει και κυκλοφορεί σχεδόν αποκλειστικά μέσα στα αγγεία χωρίς να διεισδύει στα διάφορα υγρά το σώματος, Σ' αυτήν ανήκουν τα αντισώματα που ενεργοποιούν το συμπλήρωμα για να γίνει κυτταρόλυση (διάλυση ενός κυττάρου). Είναι τα κύρια αντισώματα με τα οποία αμύνεται ο οργανισμός σε καταστάσεις μικροβιακής. Στην IgM ανήκουν τα φυσικά αντισώματα εναντίον των αντιγόνων των ερυθρών αιμοσφαιρίων που καθορίζουν την ομάδα αίματος. Σύνθεση μικρής ποσότητας της IgM γίνεται σε εκκριτικούς ιστούς, όπως είναι η παρωτίδα.

Ανοσοσφαιρίνη Α (IgA)

Ποσοτικά αποτελεί το 15% των ανοσοσφαιρινών του ορού και εκτός από τον ορό του αίματος *ανευρίσκεται και στις διαφόρες εκκρίσεις του σώματος* (σάλη, ιδρώτας, ρινικό έκκριμα, δάκρυα, βρογχικές εκκρίσεις, εντερικό υγρό κλπ) όπου χρησιμοποιεί στην τοπική άμυνα εναντίον των μικροβίων σ’ αυτές τις περιοχές (εκκριτικό κλάσμα της IgA). Το μόριο της IgA που βρίσκεται στις εκκρίσεις είναι διμερές και ανήκει κυρίως στον υπότυπο IgA2, ενώ εκείνο του ορού είναι συνήθως μονομέρες και ανήκει στον υπότυπο IgA1 (βλ. εικ. 1.11).



Εικόνα 1.11: Ο υπότυπος της ανοσοσφαιρίνης Α που αποτελεί το εκκριτικό κλάσμα (IgA2) υπάρχει σαν διμερές, ενώ το κλάσμα του ορού (IgA1) είναι μονομέρες.

Η εκκριτική IgA παράγεται από τα εξώκρινά αδενικά κύτταρα και απελευθερώνεται στις εκκρίσεις τους. Αντιδρά με την επιφάνεια παθογόνων μικροβίων και έτσι εμποδίζει τη συνάντησή τους και το σχηματισμό αποικιών.

Ανοσοσφαιρίνη D (IgD)

Η ανοσοσφαιρίνη αυτή βρίσκεται σε πολύ μικρή ποσότητα στον ορό του αίματος, αποτελώντας λιγότερο από το 1% του συνόλου των ανοσοσφαιρινών. Βρίσκεται σε αβήθονα στην επιφάνεια των Β-λεμφοκυττάρων και μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην ενεργοποίησή τους από αντιγόνα. Δρα ως αντίωμα εναντίον μερικών πλήρων αντιγόνων ή απτανών όπως η διφθεριτική τοξίνη, η πενικιλίνη και η ινσουλίνη αλλά η πραγματική χρησιμότητα των αντιωμάτων αυτών δεν είναι γνωστή.

Ανοσοσφαιρίνη Ε (IgE)

Η ποσότητα της ανοσοσφαιρίνης αυτής στον ορό φυσιολογικών ατόμων είναι απειροελάχιστη (0.005% της συνολικής ποσότητας των ανοσοσφαιρινών). Φαίνεται ότι παίζει κάποιο ρόλο στις

λοιμώξεις από παράσιτα και κυρίως τους έλμινθες (εχινόκοκκος, ασκαρίδα κλπ), γ’ αυτό και στις περιπτώσεις αυτές η ποσότητα της IgE στον ορό αυξάνεται. Ο πιο γνωστός ρόλος της είναι στα *αλλεργικά νοσήματα* όπως το εξανενές άσθμα, η αλλεργική ρινίτιδα, η ατομική δερματίτιδα και η γενικευμένη αναφυλακτική αντίδραση. Τα αντιώματα της κατηγορίας αυτής έχουν την ικανότητα να προσκολλώνονται στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων. Όταν ένα αντιγόνο συνδεθεί με ένα τέτοιο αντίωμα, τότε τα κοκκία των μαστοκυττάρων εκκενώνονται και απελευθερώνονται ουσίες που ευθύνονται για τα φαινόμενα των αλλεργικών εκδηλώσεων (βλ. κεφ. 5°). Οι μορφές των αλλεργικών αντιδράσεων που προκαλούνται από την παρέμβαση της IgE είναι γνωστές σαν *ατοπία*. Στις καταστάσεις αυτές, η ποσότητά της στον ορό ανευρίσκεται σε πολύ ψηλά επίπεδα.

ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ

Η *Ανοσολογία* είναι ο κλάδος της επιστήμης που εξετάζει τη λειτουργία του ανοσοολογικού συστήματος. Το *ανοσολογικό σύστημα* είναι ένα οργανωμένο αμυντικό σύστημα του οργανισμού που έχει ως στόχο την προστασία μας από εξωγενείς βλαπτικούς παράγοντες όπως είναι οι μικροοργανισμοί, οι τοξίνες και άλλοι χημικοί παράγοντες.

Η άμυνα του οργανισμού στους βλαπτικούς παράγοντες οργανώνεται σε δύο μέτωπα: τη *μη ειδική ανοσία* που περιλαμβάνει γενικούς τρόπους παρεμπόδισης και εξουδετέρωσης των βλαπτικών παραγόντων και την *ειδική ανοσία* που προϋποθέτει *ειδική αναγνώριση* του εισβολέα και εξειδικευμένη αντιμετώπισή του. Η αντιμετώπιση αυτή περιλαμβάνει την παραγωγή ειδικών πρωτεϊνών, των *αντισωμάτων (χυμική ανοσία)* και ειδικών κυττάρων, των ευαισθητοποιημένων *Τ-λεμφοκυττάρων (κυτταρική ανοσία)*. Κάθε ουσία που είναι σε θέση να διεγείρει το ανοσοολογικό σύστημα σε μια τέτοια ειδική αντίδραση εναντίον της, ονομάζεται *αντιγόνο*. Τα αντιγόνα είναι μεγαλύτερες ουσίες (πρωτεΐνες, πολυπεπτίδια, πολυσακχαρίτες) τις οποίες ο οργανισμός αναγνωρίζει σαν «ξένες» (δηλαδή όχι δικές του). Τα αντιγόνα διακρίνονται σε *πλήρη αντιγόνα* και σε *απτινές*. Ενώ τα πλήρη αντιγόνα μπορούν να διεγείρουν το ανοσοολογικό σύστημα και να ενωθούν με το αντίσωμα που θα παραχθεί, οι απτινές (όντας μικρότερα σε μέγεθος μόρια) δεν μπορούν από μόνες τους να προκαλέσουν τη διέγερση αυτή, παρά μόνο αν ενωθούν με ένα άλλο μόριο-φορέα (συνήθως πρωτεΐνη). Τα *αντισώματα* ή αλλιώς *ανοσοσφαιρίνες* είναι πρωτεΐνες που παράγονται από τα Β-λεμφοκύτταρα και τα πλάσματοκύτταρα σαν αντίδραση στην είσοδο ενός αντιγόνου στον οργανισμό και οι οποίες έχουν την ικανότητα να αντιδρούν με το συγκεκριμένο αντιγόνο. Όλα τα μόρια των ανοσοσφαιρινών έχουν μια κοινή βασική δομή: αποτελούνται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες από τις οποίες το ένα ζευγάρι είναι δύο ίδιες βαριές αλυσίδες και το άλλο δυο ίδιες ελαφριές αλυσίδες. Η διαμόρφωση του μορίου τους θυμίζει το σχήμα του γράμματος **Υ**. Η περιοχή του μορίου της ανοσοσφαιρίνης που συνδέεται με τον επίτοπο του αντιγόνου βρίσκεται στη οχιομή που υπάρχει ανάμεσα στη βαριά και την ελαφριά αλυσίδα, όπως αυτές οι δυο διατάσσονται παράλληλα σχηματίζοντας τα σκέλη του **Υ**. Οι ανοσοσφαιρίνες διακρίνονται σε πέντε τάξεις ή κατηγορίες ανάλογα με το είδος των βαριών αλυσίδων που έχουν και οι οποίες είναι η IgG, η IgM, η IgA, η IgD και η IgE και όλες ανήκουν στην ομάδα των γ-σφαιρινών του ορού. Η *IgG* είναι η *κύρια ανοσοσφαιρίνη* του αίματος και αποτελεί το 75% όλων των ανοσοσφαιρινών. Μπορεί να περνά από τη μητέρα προς το έμβryo, μέσα από το πλάκουντα και μπορεί να διαχέεται σε όλα τα υγρά του σώματος. Περιλαμβάνει όλα τα αντισώματα εναντίον των τοξινών των μικροβίων. Η *IgM* (γνωστή και σαν *μακροσφαιρίνη* λόγω του μεγάλου της μοριακού βάρους) είναι η κυριότερη ανοσοσφαιρίνη που παράγεται από το έμβryo. Σε αυτήν ανήκουν τα φυσικά αντισώματα εναντίον των *αντιγόνων που καθορίζουν την ομάδα αίματος*. Η IgA αποτελεί το 15% των ανοσοσφαιρινών του ορού αλλά βρίσκεται στις περισσότερες *εκκρίσεις του σώματος* (εκκριτικό κλάσμα της IgA) παίζοντας έτσι ρόλο στην τοπική άμυνα των περιοχών που έχουν αυτές τις εκκρίσεις. Η *IgD* βρίσκεται σε ελάχιστη ποσότητα στον ορό (<1%) και ανευρίσκεται στην επιφάνεια των Β-λεμφοκυττάρων. Ο ρόλος και η χρησιμότητά της δεν έχουν ξεκαθαριστεί. Η *IgE* βρίσκεται σε ελάχιστα ποσά στον ορό φυσιολογικών ατόμων. Φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο στις λοιμώξεις από διάφορα *παράσιτα* αλλά ο σημαντικότερος ρόλος της είναι στην *αλλεργία*.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

- A) Απαντήστε με συντομία
- 1) Τι είναι η Ανοσολογία και ποιος είναι ο ρόλος του ανοσοολογικού συστήματος;
 - 2) Τι εννοούμε με τον όρο μη ειδική ανοσία και τι με τον όρο ειδική ανοσία;
 - 3) Τι είναι ένα αντιγόνο και ποιες οι ιδιότητές του;
 - 4) Σε τι διαφέρει ένα πλήρες αντιγόνο από μια απτινή;
 - 5) Τι είναι ο αναγονικός επίτοπος ή καθοριστική ομάδα;
 - 6) Τι είναι τα αντισώματα ή ανοσοσφαιρίνες και από πού παράγονται;
 - 7) Από τι αποτελείται ένα μόριο ανοσοσφαιρίνης;
 - 8) Ποιες είναι οι κύριες τάξεις των ανοσοσφαιρινών και τι καθορίζει την τάξη μιας ανοσοσφαιρίνης;
 - 9) Τι γνωρίζετε για κάθε μία από τις πέντε κύριες τάξεις των ανοσοσφαιρινών;
- B) Επιλέξτε τη σωστή απάντηση.
- 1) Όσον αφορά τις *ανοσοσφαιρίνες*:
 - α) Είναι μικρομοριακές ουσίες
 - β) Η θέση σύνδεσής τους με το αντιγόνο βρίσκεται στη οχιομή ανάμεσα στις δυο βαριές αλυσίδες.
 - γ) Τη μεγαλύτερη συγκέντρωση στον ορό έχει η IgG.
 - δ) Η IgM έχει το μικρότερο μοριακό βάρος απ' όλες.
 - ε) Η ανοσοσφαιρίνη A (IgA) είναι υπεύθυνη για φαινόμενα αλλεργίας.
 - 2) *Ποια είναι η λανθασμένη πρόταση*.
 - α) Η ειδικότητα ενός αντιγόνου καθορίζεται από τον αντιγονικό επίτοπο.
 - β) Τα αντισώματα παράγονται από τα Β-λεμφοκύτταρα ή τα πλάσματοκύτταρα.
 - γ) Οι απτινές, για να δράσουν σαν αντιγόνα, πρέπει πρώτα να συνδεθούν με ένα μόριο-φορέα (συνήθως πρωτεΐνη).
 - δ) Η παραγωγή αντισωμάτων είναι μηχανισμός μη ειδικής ανοσίας.
 - ε) Η ανοσοσφαιρίνη G (IgG) περνάει μέσα από τον πλάκουντα προς το έμβryo.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΧΗΜΙΚΗ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

2.1 Ανοσία-γενικά

2.1.1 Τι είναι η ανοσία

Ανοσία είναι το σύνολο των μηχανισμών που διαθέτει ο οργανισμός για να αμύνεται σε βλαπτικούς παράγοντες που μπορούν να τον κάνουν να νοσήσει. Ο όρος ανοσία δηλώνει ακριβώς την απουσία νόσου (α-στερητικό+νόσος). Ο όρος επικράτησε μετά την παρατήρηση ότι τα άτομα που παθαίνουν ορισμένα λοιμώδη νοσήματα δεν αρρωσταίνουν ξανά από τα ίδια νοσήματα έστω κι αν ξανάρθουν σε επαφή με τον μικροοργανισμό που τα προκάλεσε την πρώτη φορά. Ήρουμε ακόμα πως όταν εμβολιασθούμε εναντίον κάποιας λοιμώδους ασθένειας τότε λέμε ότι έχουμε αποκτήσει ανοσία γι' αυτή τη συγκεκριμένη ασθένεια.

Το σύνολο των μηχανισμών τους οποίους επιστρατεύει ο οργανισμός για να αμυνθεί εναντίον ενός δυνητικά βλαπτικού παράγοντα στον οποίο εκτίθεται λέγεται **ανοσολογική αντίδραση** (ή ανοσολογική απάντηση).

2.1.2 Διάκριση της ανοσίας

Ανάλογα με το είδος της ανοσολογικής αντίδρασης διακρίνουμε την ανοσία σε *μη ειδική* (ή *εγγενή*) και σε *ειδική*.

Η εγγενής ή μη ειδική ανοσία περιλαμβάνει τους τρόπους προστασίας του οργανισμού από τους βλαπτικούς παράγοντες που *δεν απαιτούν αναγνώριση του αιτίου και ειδική αντίδραση* προς το βλαπτικό αίτιο. Όταν π.χ. καταπινουμε κάποιους μικροοργανισμούς με την τροφή μας, πολλοί από αυτούς καταστρέφονται από το υδροχλωρικό οξύ του στομάχου. Όταν πάλι εισπνέουμε σωματίδια ή μικροοργανισμούς από τον ατμοσφαιρικό αέρα, πολλά από αυτά παγνδεύονται στην βλέννα της μύτης και εμποδίζεται η είσοδός τους στους πνεύμονες, ενώ αν κάποια από αυτά καταφέρουν να φτάσουν στις κυψελίδες των πνευμόνων τότε φαγοκυτταρώνονται από τα κυψελιδικά μακροφάγα. Στις περιπτώσεις αυτές, οι τρόποι αυτοί με τους οποίους αμύνεται ο οργανισμός στα βλαπτικά αίτια είναι *γενικοί μηχανισμοί άμυνας* και δεν χρειάζεται να αναγνωριστεί το είδος του «εχθρού» ώστε να αντιμετωπιστεί με «ειδικά οπλικά συστήματα». Αυτή ακριβώς η μορφή αντίδρασης ανήκει στην *εγγενή ή μη ειδική ανοσία*. Στον πιο κάτω πίνακα φαίνονται οι κυριότεροι μηχανισμοί της μη ειδικής ανοσίας.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΓΓΕΝΟΥΣ Η ΜΗ ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ

Δείγμα	Φραγμός από την κερατίνη στιβάδα που είναι αδιεισραστη στους μικροοργανισμούς. Ο ιδρώτας (πλούσιος σε αλάτι και με χαμηλό ΡΗ) και το σμήγμα έχουν τη δυνατότητα να τους καταστρέφουν
Βλεννογόνοι	Οι υμένες που καλύπτουν εσωτερικά τα κοίλα όργανα, παράγουν βλέννα που παγιδεύει τους μικροοργανισμούς και όταν υπάρχουν και κροσσοί (π.χ. βλεννογόνος αναπνευστικού συστήματος), με την συνεχή τους κίνηση, τους απομακρύνουν και τους αποβάλλουν από το σώμα.
Εκκρίσεις	Οι εκκρίσεις της μύτης και το σάλιο περιέχουν ουσίες (βλενωπολυσακχαρίτες) που μπορούν να αναστείλουν ορισμένους ιούς. Τα δάκρυα και οι εκκρίσεις των βλεννογόνων περιέχουν λυσοζύμη που καταστρέφει το τοίχωμα των βακτηριδίων. Το υδροχλωρικό οξύ του στομάχου καταστρέφει τα περισσότερα βακτηρίδια.
Φυσιολογική χλωρίδα	Τα μη παθογόνα μικρόβια που είναι φυσικοί ένοικοι σε διάφορα σημεία του σώματος (π.χ. το κολοβακτηρίδιο στο έντερο) παράγουν αντιμικροβιακές ουσίες και παράλληλα ανταγωνίζονται τα παθογόνα που θέλουν να εγκατασταθούν στο ίδιο μέρος.
Φαγοκυττάρωση και φλεγμονή	Όταν υπάρξει εισβολή ξένου παράγοντα (σωματίδια, μικρόβια) συλλαμβάνονται από τις κατά τόπους περιπόλους των φαγοκυττάρων και καταστρέφονται ενώ σημαίνει ο "συναγερμός" για να γίνει η διεργασία της φλεγμονής στο σημείο εισόδου.
Άλλες ουσίες	<i>Ιντερφερόνη</i> : Παράγεται από τα κύτταρα που έχουν προσβληθεί από ιό και εμποδίζει την προσβολή άλλων κυττάρων από τον ιό. <i>Συμπληρώμα</i> : (Βλ. Κεφ.4 ^ο) Ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού από μικροβιακές ουσίες για να κινητοποιηθεί ο μηχανισμός της φλεγμονής και να εξουδετερωθεί το μικρόβιο.

Η **ειδική ανοσία** αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα της έκθεσης του οργανισμού σε συγκεκριμένους παράγοντες που είναι σε θέση λόγω της χημικής τους δομής να προκαλέσουν ειδική αντίδραση από το ανοσολογικό σύστημα, δηλαδή μπορούν να δράσουν σαν *ανοσογόνα*. Τέτοιοι παράγοντες είναι οι μικροοργανισμοί, διάφορες πρωτεΐνες ή άλλες μεγαλομοριακές ουσίες και τα εμβόλια.

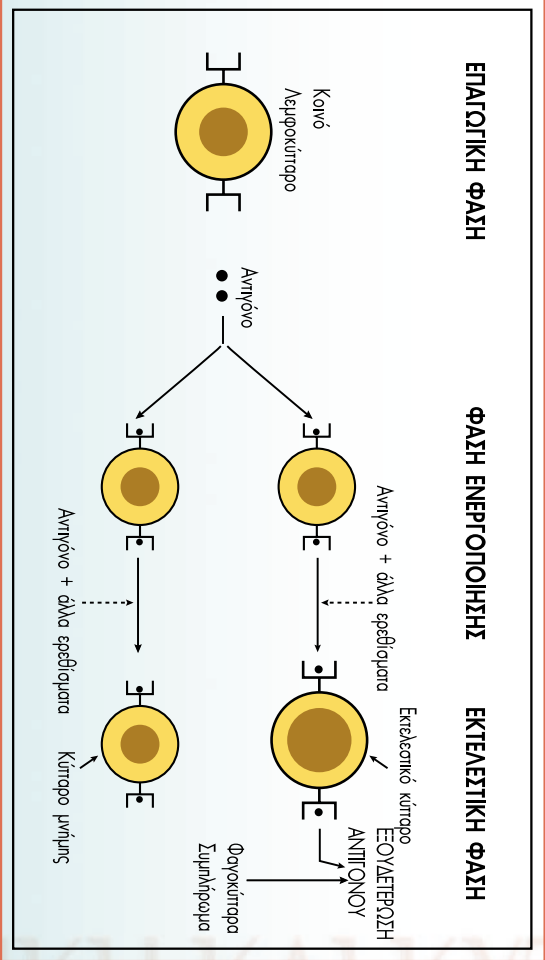
Η ειδική ανοσία εκδηλώνει την δραστηριότητά της με δύο διαφορετικούς βασικούς τρόπους ή μηχανισμούς, οι οποίοι όμως σχετίζονται μεταξύ τους και εξαρτώνται ο ένας από τον άλλο. Και οι δυο μηχανισμοί συνεργάζονται αρμονικά για να εξουδετερώσουν τους βλαπτικούς παράγοντες που εισβάλλουν στον οργανισμό μας. Αυτοί οι μηχανισμοί είναι:

- Η **χυμική ανοσία**, που ονομάζεται έτσι γιατί τα προϊόντα της ανοσολογικής αντίδρασης κυκλοφορούν στο αίμα και το εξωκυττάριο υγρό (δηλαδή τους χυμούς του σώματος). Στη περίπτωση αυτή *η ανοσολογική αντίδραση επιτελείται με τα παραγόμενα αντισώματα* και τα υπεύθυνα γ' αυτήν κύτταρα είναι τα λεγόμενα *Β-λεμφοκύτταρα*.
- Η **κυτταρική ανοσία**, που ονομάζεται έτσι γιατί τα προϊόντα της ανοσολογικής αντίδρασης είναι κύτταρα και συγκεκριμένα *ευαιθθητοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα*. Στην προκειμένη περίπτωση η ανοσολογική αντίδραση επιτελείται με τα λεγόμενα *Τ-λεμφοκύτταρα*

Φάσεις της ανοσολογικής αντίδρασης

Στην ειδική ανοσία, μετά από έκθεση σε κάποιον εξωγενή παράγοντα που έχει ιδιότητες αντιγόνου, η ανοσολογική αντίδραση (απάντηση) μπορεί να διακριθεί σε τρεις φάσεις:

- Α) Ινν επαγωγική φάση: Σε αυτή τη φάση γίνεται ένα είδος "μελέτης" του αντιγόνου κατά την οποία τα μακροφάγα το εξετάζουν και το περιεργάζονται. Στη συνέχεια γίνεται η παρουσίαση του αντιγόνου στα λεμφοκύτταρα από τα λεγόμενα αντιπροσώστατικά κύτταρα (συνήθως μακροφάγα)
- Β) Ινν φάση ενεργοποίησης: Σε αυτή γίνεται η ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων (διέγερση και πολλαπλασιασμός) έτσι ώστε να διαμορφωθούν τα κύτταρα που θα αναλάβουν την ειδική δράση.
- Γ) Ινν εκτελεστική φάση: Η φάση αυτή χαρακτηρίζεται από την παραγωγή των προϊόντων της ανοσολογικής αντίδρασης, που είναι τα αντισώματα ή τα ευαιθθητοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα προκειμένου να στραφούν εναντίον του αντιγόνου (βλ. εικόνα 2.1)



Εικόνα 2.1: Οι τρεις φάσεις της ανοσολογικής διέγερσης

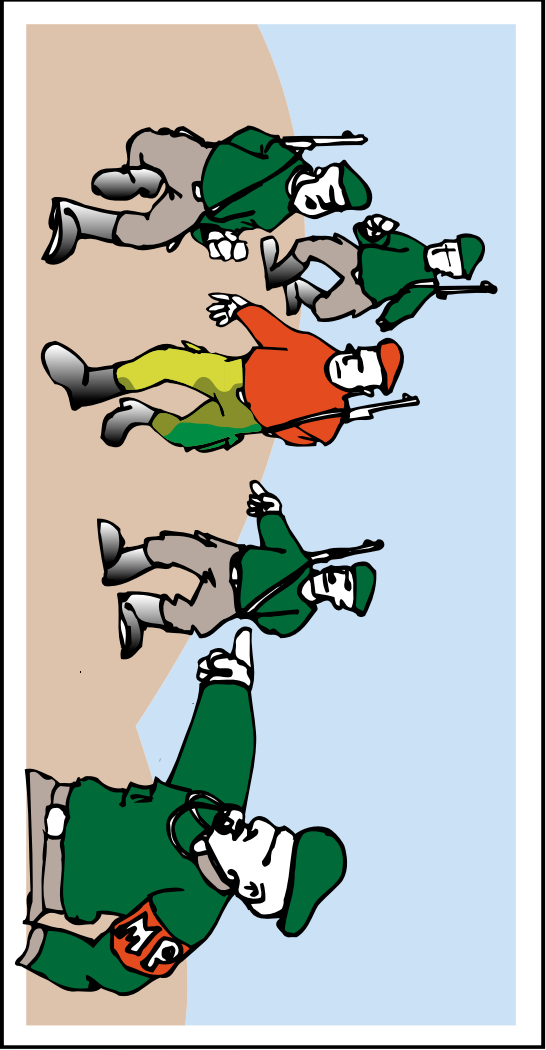
Η ειδική ανοσολογική αντίδραση διακρίνεται στην **πρωτογενή** και τη **δευτερογενή** αντίδραση: Η **πρωτογενής αντίδραση** είναι αυτή που παρατηρείται όταν ο οργανισμός *εκτεθεί για πρώτη φορά* σε κάποιο συγκεκριμένο αντιγόνο. Στη περίπτωση αυτή απαιτείται μια διαδικασία αναγνώρισης και επεξεργασίας του αντιγόνου με αποτέλεσμα να παρατηρείται μια καθυστέρηση (λανθάνουσα περίοδος) πριν δημιουργηθούν τα προϊόντα της ανοσολογικής αντίδρασης.

Η **δευτερογενής (ή αναμνηστική) αντίδραση** είναι αυτή που παρατηρείται *σε νέα έκθεση* του οργανισμού στο ίδιο αντιγόνο. Στη περίπτωση αυτή η διαδικασία είναι ταχύτερη και πολύ πιο έντονη από ότι στην πρωτογενή αντίδραση. Αυτό οφείλεται στο ότι το ανοσολογικό σύστημα διαθέτει κύτταρα που “θυμούνται” το αντιγόνο (κύτταρα μνήμης) και βρίσκονται σε ετοιμότητα να αντιδράσουν στη είσοδο του αντιγόνου.

2.1.3 Χαρακτηριστικά της ειδικής ανοσίας

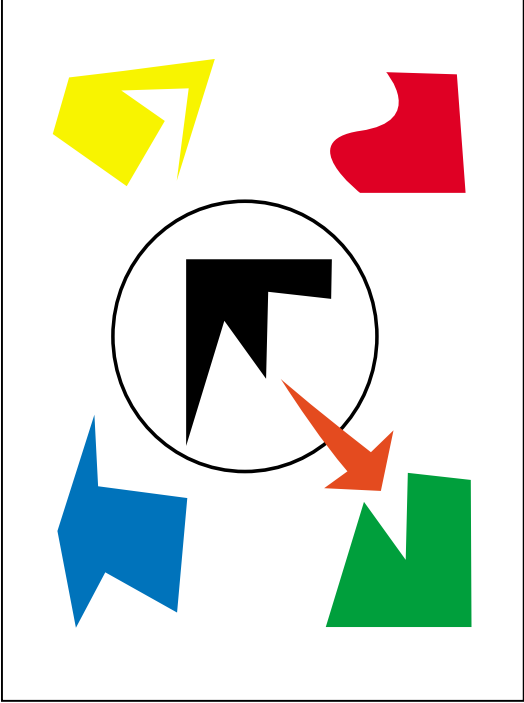
Η ειδική ανοσία έχει τέσσερα κύρια χαρακτηριστικά:

1. **Ικανότητα διάκρισης του ξένου:** Το ανοσολογικό σύστημα είναι σε θέση να ξεχωρίζει αν κάποια ουσία με την οποία έρχεται σε επαφή δεν μοιάζει από πλευράς δομής με συστατικά του ίδιου του οργανισμού και να την αναγνωρίζει σαν *ξένη* (βλ. εικ. 2.2.).



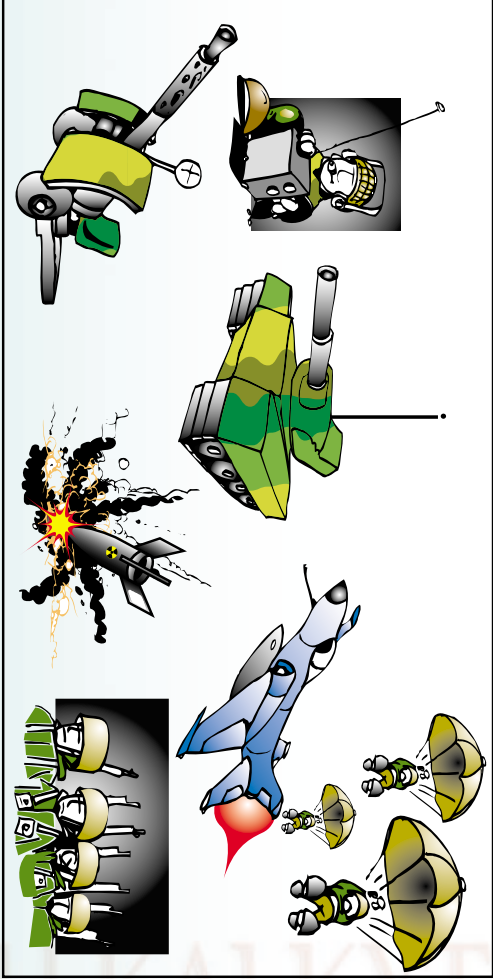
Εικόνα 2.2: Ικανότητα διάκρισης του ξένου

2. **Ειδικότητα:** Η αντίδραση του ανοσολογικού συστήματος είναι τέτοια ώστε να στρέφεται ειδικά εναντίον του παράγοντα που προκάλεσε την ανοσολογική αντίδραση (δηλαδή του ανοσοογόνου). Έτσι το παραγόμενο αντίσωμα, μετά από επαφή με ένα αντιγόνο έχει τέτοια χημική δομή ώστε να μπορεί να αντιδρά και να συνδέεται σχεδόν αποκλειστικά με αυτό.



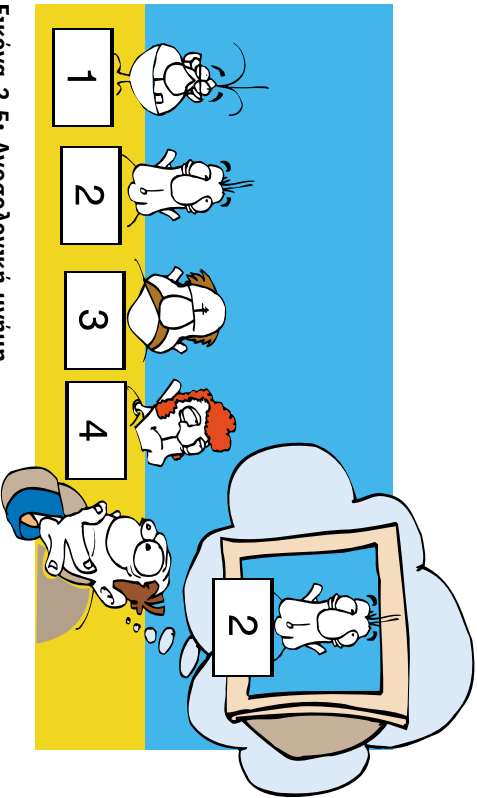
Εικόνα 2.3: Ειδικότητα

3. **Ποικιλομορφία:** Στην ειδική ανοσία έχουμε μια μεγάλη ποικιλία κυττάρων και ουσιών που συμμετέχουν στην αντιμετώπιση της “εξωτερικής απειλής”. Οι μηχανισμοί που επιστρατεύονται σε κάθε περίπτωση εξαρτώνται από το είδος του αντιγόνου.



Εικόνα 2.4: Ποικιλομορφία επιστρατευόμενων μέσων και μηχανισμών

4. **Μνήμη:** Είναι η ικανότητα των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος να διατηρούν την “ανάμνηση” ενός αντιγόνου με το οποίο έχουν έρθει σε επαφή κατά το παρελθόν. Σαν αποτέλεσμα αυτού είναι η ικανότητα του συστήματος να εμφανίζει εντονότερη και ταχύτερη αντίδραση σε περίπτωση νέας επαφής με το αντιγόνο.



Εικόνα 2.5: Ανοσοδολγική μνήμη

Τρόποι απόκτησης ανοσίας

Όταν η ειδική ανοσία που αποκτούμε γίνεται με φυσικό τρόπο (προσβολή από μικροοργανισμό), λέγεται **φυσική ανοσία**, όπως για παράδειγμα συμβαίνει όταν προσβληθούμε από ιλαρά ή ερυθρά. Στη περίπτωση που θέλουμε να αποκτήσουμε ανοσία σε κάποιο βλαπτικό παράγοντα, μπορούμε σε αρκετές περιπτώσεις να το κάνουμε με τον εμβολιασμό. Επειδή ό' αυτή την περίπτωση, η ανοσία που αποκτούμε δημιουργείται με τεχνητό τρόπο λέγεται **τεχνητή ανοσία** (βλ. κεφ. 6°).

2.2. Χυμική και κυτταρική ανοσία

2.2.1 Γενικά

Οι τρόποι ή μηχανισμοί με τους οποίους εκδηλώνεται η ανοσοδολγική αντίδραση του οργανισμού είναι, όπως αναφέραμε και πιο πάνω, η *χυμική ανοσία* και η *κυτταρική ανοσία*.

- Η χρήση του όρου **χυμική ανοσία** (humoral immunity) αποσκοπεί στο να δείξει ότι τα παραγόμενα προϊόντα αυτού του μηχανισμού ανοσίας μπορούν να κυκλοφορούν στα υγρά του σώματος (χυμοί), όπως είναι το αίμα, το εξωκυττάριο υγρό και διάφορες εκκρίσεις οργάνων. Πραγματικά, ο *τρόπος αυτός ανοσίας πραγματοποιείται με την παραγωγή των αντισωμάτων* τα οποία κυκλοφορούν στα υγρά του σώματος που αναφέραμε. Αξίζει να αναφερθεί ότι η πρώτη πειραματική απόδειξη για την ύπαρξη της χυμικής ανοσίας έγινε πριν από 100 και πλέον χρόνια, όταν οι επιστήμονες πήραν ορό από ζώα που είχαν αποθεραπευτεί από διφθερίτιδα και τον μετέφεραν σε υγιή ζώα που δεν είχαν ποτέ προσβληθεί από τη νόσο αυτή, διαπιστώνοντας στη συνέχεια ότι τα ζώα που πήραν αυτό τον ορό αποδείχτηκαν ανθεκτικά στην προσβολή από διφθερίτιδα. Αυτό οφειλόταν στο ότι με τον ορό που δέχτηκαν, πήραν έτοιμα




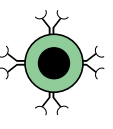
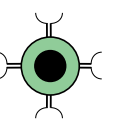
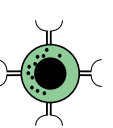



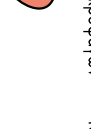

αντισώματα εναντίον της τοξίνης που παράγει το βακτηρίδιο της διφθερίτιδας (και που είναι υπεύθυνη για τα σοβαρά επακόλουθα της νόσου). Τα υπεύθυνα κύτταρα για την εκδήλωση της χυμικής ανοσίας είναι τα λεγόμενα **B-λεμφοκύτταρα**

Η χυμική ανοσία χρησιμοποιεί κυρίως για την άμυνά μας εναντίον μικροοργανισμών που δεν εισέρχονται στο εσωτερικό των κυττάρων του οργανισμού μας (εξωκυττάρια βακτήρια) καθώς και εναντίον των τοξινών που παράγουν. (βλ. εικόνα 2.6)

- Η χρήση του όρου **κυτταρική ανοσία** (cell-mediated immunity) αποσκοπεί στο να δείξει ότι τα εκτελεστικά όργανα αυτής της μορφής ανοσίας είναι κύτταρα και όχι πρωτεϊνικά μόρια όπως στη χυμική ανοσία. Στην περίπτωση αυτή, η επαφή του οργανισμού με ένα ανεπόμενο οδηγεί στην παραγωγή *ειδικών ευαισθητοποιημένων λεμφοκυττάρων* για την αντιμετώπισή του. Τα υπεύθυνα κύτταρα για την εκδήλωση της κυτταρικής ανοσίας είναι τα λεγόμενα **T-λεμφοκύτταρα**. Σε αντίθεση με τη χυμική ανοσία, όπου τα παραγόμενα αντισώματα έχουν την ικανότητα να ενωθούν και να εξουδετερώσουν το ανεπόμενο, τα ευαισθητοποιημένα T-λεμφοκύτταρα έχουν διαφορετικό τρόπο δράσης. Η μία τους δυνατότητα είναι ότι μπορούν να καταστρέψουν κύτταρα μικροοργανισμών (κυτταροτοξικότητα) και η άλλη τους δυνατότητα είναι ότι μπορούν να παράγουν ουσίες, τις *κυτταροκίνες*, που μπορούν να επιταχύνουν άλλα κύτταρα για να συμβάλουν στην εξουδετέρωση του βλαπτικού παράγοντα. Αυτές οι ουσίες που παράγονται έχουν την δυνατότητα, από τη μια να μεταφέρουν το μήνυμα της επιταχύνσεως κι από την άλλη να “ξεσηκώνουν” άλλα κύτταρα στον αγώνα εναντίον του εισβολέα. Η κυτταρική ανοσία σε κάποιο παράγοντα δεν μπορεί να μεταβιβαστεί μέσω του ορού ενός ζώου σε άλλο διότι οι φορείς της ανοσίας αυτής είναι κύτταρα και όχι διαλυτές ουσίες στο ορό. Αυτό είναι δυνατό μόνο με τη χορήγηση ολικού αίματος που περιέχει ευαισθητοποιημένα T-λεμφοκύτταρα από ένα οργανισμό σε άλλο.

Η κυτταρική ανοσία χρησιμοποιεί κυρίως για την άμυνά μας εναντίον μικροοργανισμών που εισέρχονται στο εσωτερικό των κυττάρων του οργανισμού μας, όπως διάφορα ενδοκυττάρια βακτήρια (βρουκέλλα του μέλταιου πυρετού, μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης κλπ), οι ιοί και τα παράσιτα. (βλ. εικόνα 2.6)

Είναι πολύ σημαντικό να καταλάβουμε ότι οι δύο τρόποι ή μηχανισμοί ανοσοδολγικής αντίδρασης, αν και διαφορετικοί μεταξύ τους, δεν είναι ανεξάρτητοι ο ένας από τον άλλον και ότι η λειτουργία του ενός δεν αποκλείει την παράλληλη δράση του άλλου. Για παράδειγμα, ξέρουμε ότι η παραγωγή των ανοσοσφαιρινών (αντισωμάτων) εξαρτάται από ουσίες που παράγουν τα T-λεμφοκύτταρα και ότι αρκετά από τα επακόλουθα του μηχανισμού της κυτταρικής ανοσίας εξαρτώνται από την ύπαρξη των αντισωμάτων (χυμική ανοσία). Με άλλα λόγια *χυμική και κυτταρική ανοσία είναι μηχανισμοί που συνεργάζονται και εξαρτώνται ο ένας από τον άλλο*. Η ολοκλήρωση αυτής της συνεργασίας είναι αυτονόητη, αν σκεφτεί

ΣΥΓΚΡΙΣΗ	ΧΥΜΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ	ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ
ΑΝΤΙΓΟΝΟ	 Εξουδετέρωση βακτηρίδια	 Ενδοκυττάρια βακτηρίδια μέσα σε μακροφάγα  Ενδοκυττάρια Ιοί σε σωματικά κύτταρα
ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ	 B-λεμφοκύτταρο	 T-λεμφοκύτταρο  T-λεμφοκύτταρο
ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ	 Παροχή αντισωμάτων  Εξουδετέρωση βακτηρίδιου	 Ενεργοποίηση μακροφάγων  Φαγοκυττάρωση μικροβίου  Λύση του κυττάρου
ΦΟΡΕΑΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ	Αντισώματα	Ευαισθητοποιημένα T-λεμφοκύτταρα

Εικόνα 2.6: Σύγκριση χυμικής και κυτταρικής ανοσίας

Κανείς πόσο απαιτείται σε ένα πόλεμο είναι η συνεργασία π.χ. της αεροπορίας με το πεζικό και το ναυτικό!

2.2.2 Διάκριση των λεμφικών οργάνων

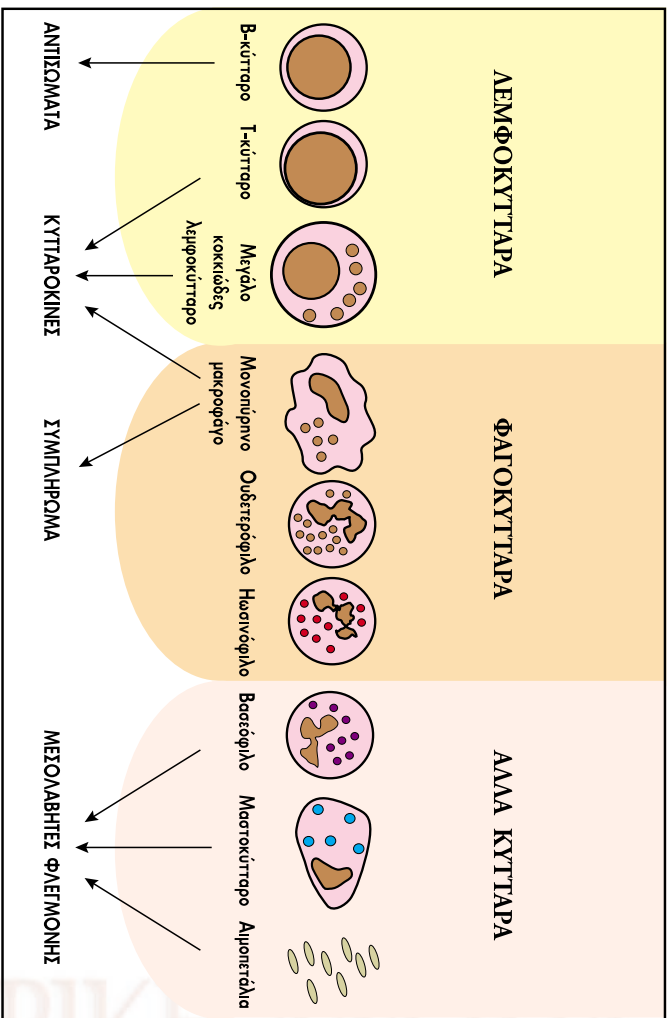
Τα βασικά κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την ειδική ανοσία του οργανισμού μας είναι τα *λεμφοκύτταρα*. Για την επίτευξη όμως του σκοπού της ανοσίας συνεργάζονται πολλά είδη κυττάρων, όπως τα πολυμορφοπύρρηνα, τα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα (μακροφάγα), τα μαστοκύτταρα (ή στευτικά κύτταρα) κ.α. που το κάθε ένα έχει το δικό του ρόλο στο σύστημα άμυνας του οργανισμού μας. Στην εικόνα 2.7 βλέπουμε τα κύτταρα που συνεργάζονται στο ανοσολογικό μας σύστημα, καθώς και τον κύριο ρόλο του καθενός.

Τα κύτταρα του ανοσολογικού μας συστήματος βρίσκονται οργανωμένα σε ιστούς και όργανα που τα ονομάζουμε συλλογικά *λεμφικά όργανα (ή λεμφικό σύστημα)*.

Τα λεμφικά όργανα μπορεί να είναι, είτε οργανωμένοι και ξεχωριστοί σχηματισμοί που έχουν περιβλήμα (κάψα), όπως ο σπλήνας, ο θύμος αδένας, οι διάφοροι λεμφαδένες του σώματος, είτε απλά να είναι συσσωρεύσεις κυττάρων του λεμφικού ιστού σε διάφορα σημεία του σώματος, όπως π.χ. οι πλάκες του Payer (Παυέριες πλάκες) στο έντερο ή ο λεμφικός ιστός του αναπνευστικού συστήματος γνωστός σαν BALI.

Τα λεμφικά όργανα μπορούμε να τα διακρίνουμε σε *κεντρικά ή πρωτογενή* και σε *περιφερικά ή δευτερογενή*:

A. Κεντρικά (Πρωτογενή) λεμφικά όργανα: Αυτά αποτελούν τις κύριες εστίες παραγωγής

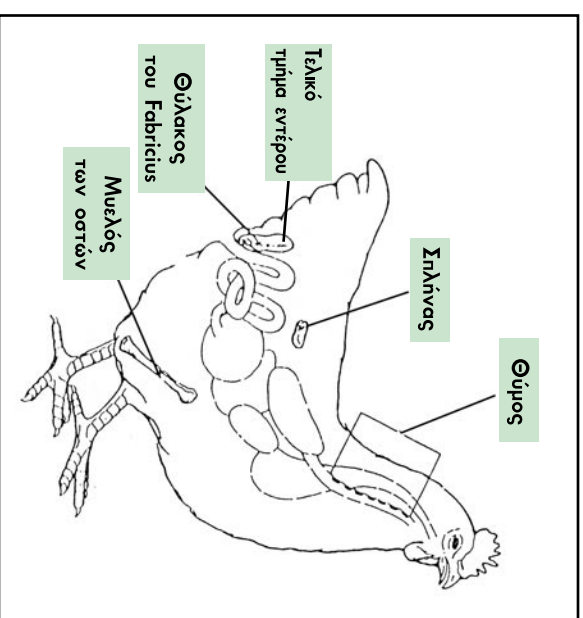


Εικόνα 2.7: Τα κύτταρα που συνεργάζονται για την ανοσία του οργανισμού

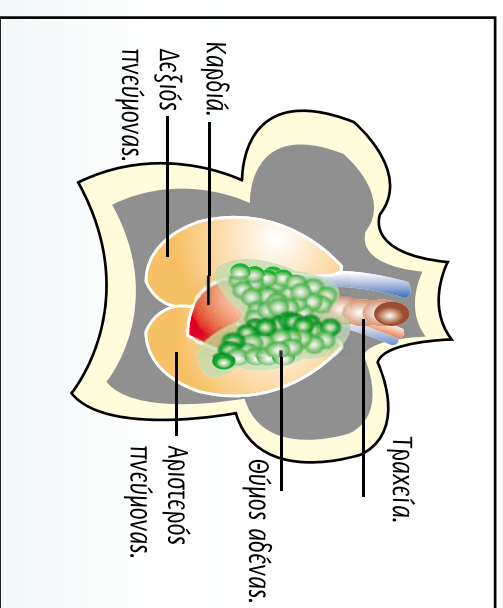
και διαφοροποίησης των λεμφοκυττάρων. Εκεί πολλαπλασιάζονται και ωριμάζουν σε εκτελεστικά (δραστικά) κύτταρα έτσι ώστε να μπορούν να ασκούν τις ανοσολογικές τους λειτουργίες. Στον άνθρωπο, όπως και στα υπόλοιπα θηλαστικά τα *T-λεμφοκύτταρα* αναπτύσσονται και ωριμάζουν στον *θύμο αδέν* ενώ τα *B-λεμφοκύτταρα* αναπτύσσονται και ωριμάζουν στο *μυελό των οστών* (ή το εμβρυϊκό ήπαρ, κατά την αντίστοιχη περίοδο της ζωής).

Τα T-λεμφοκύτταρα πήραν το όνομά τους από το αρχικό γράμμα της λέξης θύμος (στα αγγλικά Thymus). Στα πονιά υπάρχει ένα λεμφικό όργανο που βρίσκεται στο τελικό τμήμα του εντέρου και ονομάζεται θύλακος του Fabricius (Bursa Fabricius) (βλ. εικ. 2.8). Η σημασία του οργάνου αυτού έχει να κάνει με την ονομασία των B-λεμφοκυττάρων γιατί εκεί βρέθηκε ότι αναπτύσσονται και ωριμάζουν τα κύτταρα αυτά στα πονιά. Από το αρχικό γράμμα της λέξης Bursa (θύλακος) πήραν την ονομασία B-λεμφοκύτταρα. Τον αντίστοιχο ρόλο του θύλακου του Fabricius στον άνθρωπο πιστεύεται ότι παίζει ο μυελός των οστών.

❖ *Ο θύμος αδέν*ας είναι ένα μικρό, περίπου τριγωνικό, λεμφικό όργανο που βρίσκεται μέσα στη θωρακική κοιλότητα πίσω από το στήθος και στον ενήλικα έχει βάρος γύρω στα 30-40 γραμμάρια (βλ.εικ. 2.9) Μετά τη γέννηση το μέγεθός του συνεχώς αυξάνει μέχρι την περίοδο της εφηβείας ενώ στροφει όσο μεγαλώνει η ηλικία. Αρχέγονα λεμφοειδή κύτταρα που



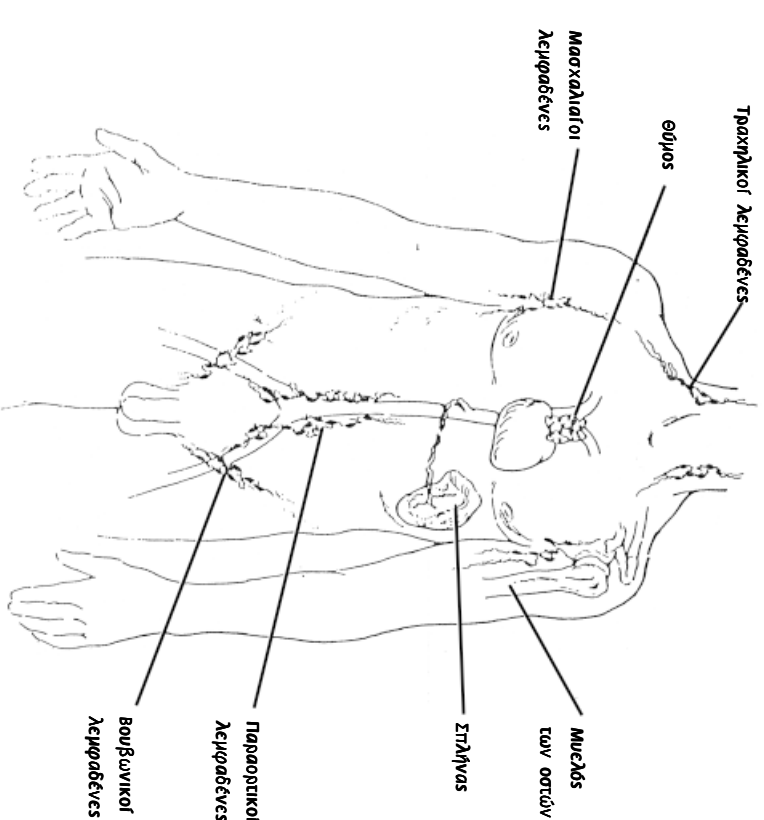
Εικόνα 2.8: Ο θύλακος του Fabricius στα πουλιά



Εικόνα 2.9: Ο θύμος αδένας

παράγονται στο μυελό των οστών μεταναστεύουν στο θύμο αδένά και εκεί πολλαπλασιάζονται και τροποποιούνται ώστε να αποκτήσουν τις ιδιότητες των T-λεμφοκυττάρων. Τα ώριμα T-λεμφοκύτταρα εγκαταλείπουν τον θύμο αδένά και μέσω της κυκλοφορίας του αίματος μεταναστεύουν στις περιοχές που βρίσκονται τα περιφερικά ή δευτερογενή λεμφικά όργανα.

❖ *Ο μυελός των οστών είναι, όπως γνωρίζουμε, το μέρος όπου παράγονται όλα τα κύτταρα του αίματος από τα αρχέγονα ποδυδύναμα κύτταρα που είναι οι πρόγονοί τους. Ο μυελός των οστών στον άνθρωπο αποτελεί επίσης και το περιβάλλον πολλαπλασιασμού και ωρίμανσης των B-λεμφοκυττάρων υπό την επίδραση διαφόρων παραγόντων. Ωριμάζοντας τα B-*



Εικόνα 2.10: Κατανομή των λεμφικών οργάνων στο σώμα

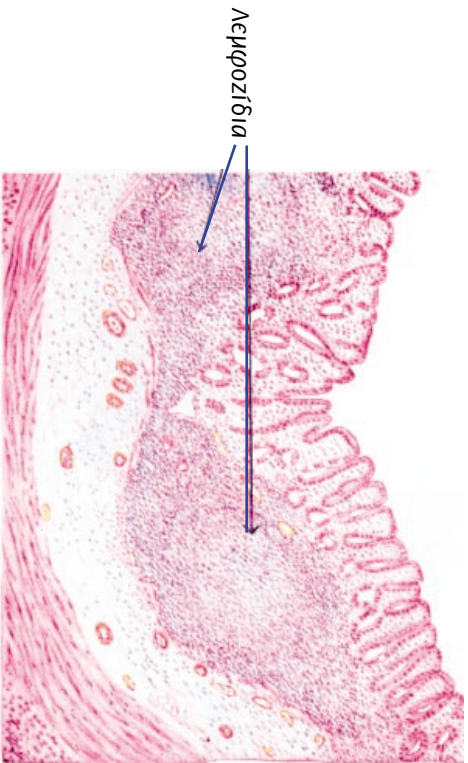
λεμφοκύτταρα εγκαταλείπουν το μυελό των οστών, διαθέτοντας στη μεμβράνη τους ειδικούς υποδοχείς, έτοιμους να ανταποκριθούν σε συγκεκριμένα αντιγόνα που ενδεχόμενα κάποτε να συναντήσουν.

Β. Περιφερικά (Δευτερογενή) λεμφικά όργανα: Σε αυτά δημιουργείται το περιβάλλον όπου τα λεμφοκύτταρα μπορούν να επιδράσουν το ένα πάνω στο άλλο, να δεχθούν την επίδραση του αντιγόνου ώστε τελικά να διοχετευθούν τα προϊόντα της ανοσολογικής αντίδρασης (κύτταρα ή παραγόμενες ουσίες) προς το υπόλοιπο σώμα. Τα περιφερικά λεμφικά όργανα είναι οι *λεμφαδένες, ο σπλήνας και οι περιοχές με λεμφικό ιστό στους βλεννογόνους διαφόρων οργάνων* γνωστές συνολικά με τον όρο *MALT* (Mucosal associated lymphoid tissue)

❖ *Οι λεμφαδένες είναι μικρά όργανα με σχήμα φασολιού που βρίσκονται σε διάφορες στρατηγικές περιοχές του σώματος και αποτελούν κατά κάποιο τρόπο τα φίλτρα, που δέχονται τα υγρά (Λέμφη) από τους διάφορους ιστούς πριν ξαναγυρίσουν στην κυκλοφορία του αίματος. Στο σώμα μας υπάρχουν πολλές ομάδες λεμφαδένων όπως οι τραχηλικοί, οι μασχαλιαίοι, οι βουβωνικοί, οι μεσοθωρακικοί, οι παρασπονικοί και άλλοι. (εικόνα 2.10).*

❖ *Ο σπλήνας είναι ένα συμπλεγές όργανο που βρίσκεται αριστερά στο βάθος του άνω μέρους της κοιλιάς, χρησιμεύει σαν αιματοποθήκη, και εκεί γίνεται η καταστροφή των γερασμένων κυττάρων του αίματος. Παράλληλα όμως, στην περιοχή του που λέγεται λευκός πλός, υπάρχουν αβρώσεις λεμφοκυττάρων (λεμφοζίδια) και βλαστικά κέντρα που αποτελούν το κύριο μέρος παραγωγής των Β-λεμφοκυττάρων, ενώ γύρω από τις μικρές αρτηρίες του λευκού πλός βρίσκονται τα Τ-λεμφοκύτταρα. Γύρω από το λευκό πλός υπάρχει ο ερυθρός πλός που περιέχει μεγάλο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων.*

❖ *Ο λεμφικός ιστός των βλεννογόνων (ΜΑΙΤ) είναι σκορπισμένος στο βλεννογόνο διαφύλλον οργάνων όπως το πεπτικό, το αναπνευστικό και το ουροποιητικό σύστημα. Τα λεμφοκύτταρα σε ορισμένα σημεία συσπντίζονται σε οργανωμένους, τα λεγόμενα λεμφοζίδια.. Τέτοια οργανωμένα και χαρακτηριστικά λεμφοζίδια συναντούμε στις Παύερτες πλάκες του βλεννογόνου του εντέρου, στις αμυγδαλές και στη σκωληκοειδή απόφυση. (Εικόνα 2.11)*

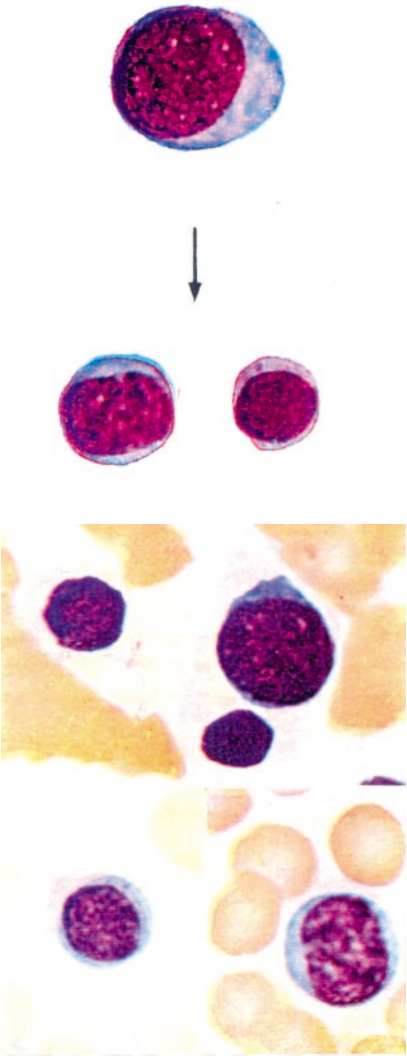


Εικόνα 2.11: Ιστολογική τομή βλεννογόνου του εντέρου που δείχνει την χαρακτηριστική σφαιρική άθροιση λεμφοζιδίων που είναι γνωστά σαν Παύερτες πλάκες.

2.2.3 Λεμφοκύτταρα

Παρά το ότι στους μηχανισμούς της ανοσίας συμμετέχουν πολλά είδη κυττάρων, τα λεμφοκύτταρα είναι τα μοναδικά κύτταρα στο σώμα που έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν τις καθοριστικές ομάδες των αντιγόνων. Για το λόγο αυτό τα κύτταρα αυτά είναι εκείνα με τα οποία πραγματοποιείται η ειδική ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού.

Υπολογίζεται ότι ο οργανισμός μας παράγει κάθε μέρα ένα δισεκατομμύριο λεμφοκύτταρα τα οποία θα τροφοδοτήσουν την κυκλοφορία, και τα λεμφικά όργανα. Τα λεμφοκύτταρα στο αίμα μας αποτελούν περίπου το 20-35 % των λευκών αιμοσφαιρίων. Τα λεμφοκύτταρα είναι περίπου

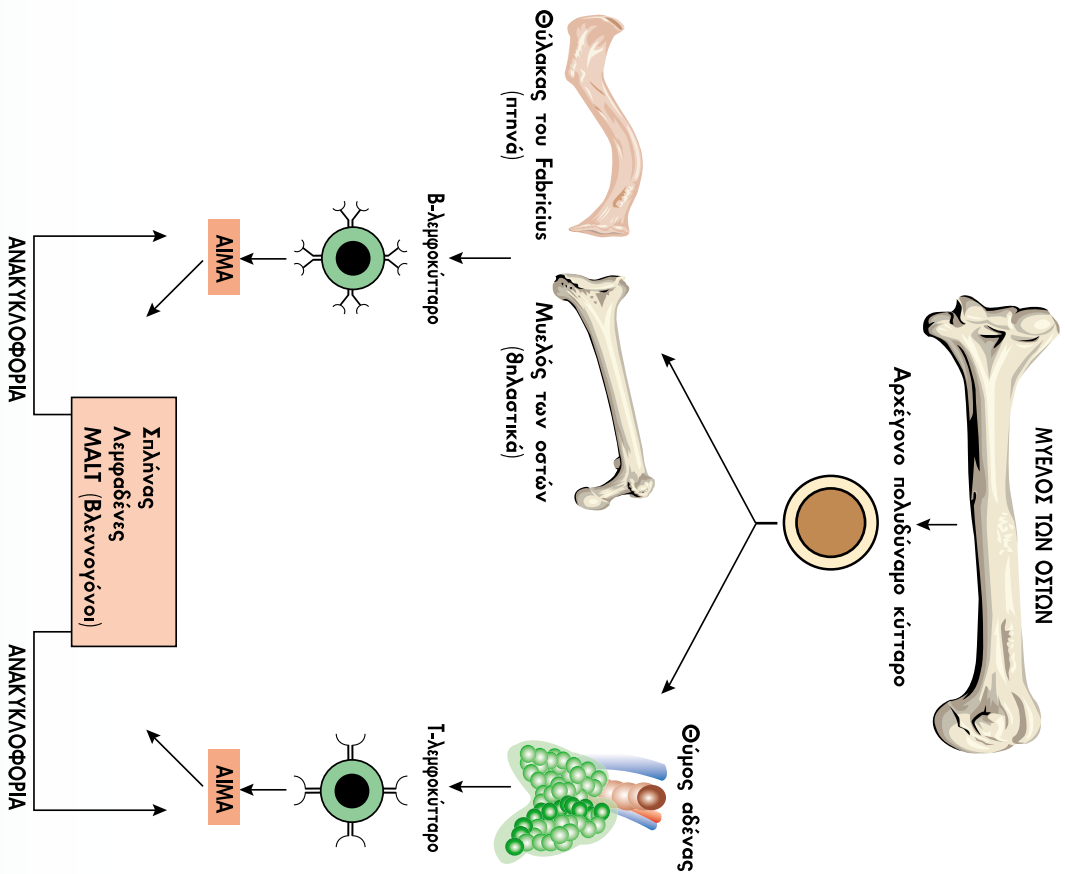


Εικόνα 2.12: Διήθηση ενός άωρου λεμφοκυττάρου σε ώριμο λεμφοκύτταρο. Δεξιά: Τυπικά λεμφοκύτταρα στο μυελό των οστών και το περιφερικό αίμα

στρογγυλά κύτταρα με διάμετρο 6-10μm και το χαρακτηριστικό τους είναι το μεγάλο μέγεθος του πυρήνα τους σε σχέση με το κυτταρόπλασμα (Εικόνα 2.12).

Τα λεμφοκύτταρα, όπως και όλα τα άλλα κύτταρα του αίματος προέρχονται από ένα κοινό προγονικό κύτταρο του μυελού των οστών που λέγεται **αρχέγονο πολυδύναμο κύτταρο** (stem cell). Από αυτό δημιουργείται το προγονικό κύτταρο των λεμφοκυττάρων το οποίο, ανάλογα με το περιβάλλον στο οποίο θα βρεθεί και υπό την επίδραση τοπικών παραγόντων, θα υποστεί ορισμένες αλλαγές (διαφοροποίηση). Ένα μέρος αυτών των κυττάρων θα μετακινηθούν προς το *θύμο αδέν* και εκεί θα μετατραπούν σε μικρά λεμφοκύτταρα, τα λεγόμενα *Τ-λεμφοκύτταρα* που είναι υπεύθυνα για το σκέλος της *κυτταρικής ανοσίας*. Ένα άλλο μέρος των κυττάρων θα υποστεί την επίδραση του αντιστοίχου προς το *θύλακο του Fabricsius* οργάνου, που στον άνθρωπο και τα υπόλοιπα θηλαστικά θεωρείται ότι είναι ο *μυελός των οστών*. Υπό την επίδραση αυτή τα κύτταρα θα μετατραπούν σε μικρά λεμφοκύτταρα, τα λεγόμενα *Β-λεμφοκύτταρα* που είναι υπεύθυνα για το σκέλος της *χυμικής ανοσίας*. (Βλ. εικόνα 2.13)

Εκτός από τις δυο κύριες ομάδες των Τ και Β-λεμφοκυττάρων υπάρχει και μια τρίτη ομάδα λεμφοκυττάρων που είναι μεγαλύτερα σε μέγεθος και διαθέτουν άθρονα κοκκία στο κυτταρόπλασμά τους. Αυτή η ομάδα κυττάρων δεν έχει τη δυνατότητα ανάπτυξης υποδοχέων για τα αντιγόνα στη μεμβράνη τους. Αυτά τα λεμφοκύτταρα ονομάστηκαν *κύτταρα φυσικοί-φονείς* (*NK cells = Natural Killer Cells*). Υπάρχουν στον οργανισμό από τη γέννηση και παρά το ότι δεν δημιουργούνται μετά από ανοσολογική διέγερση, ο αριθμός τους και η δραστηριότητά τους αυξάνει υπό την επίδραση διαφόρων κυτταροκινών. Αποτελούν το 10-15% των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος. Ο ρόλος τους είναι ακριβώς να αναγνωρίζουν και να εξοντώνουν ορισμένα κύτταρα όγκων καθώς και κύτταρα που έχουν προσβληθεί από ιούς. Έχουν ακόμα την ικανότητα να συνδέονται και να καταστρέφουν στόχους που έχουν περιχαρακωθεί με αντισώματα που ανήκουν στην τάξη της ανοσοσφαιρίνης IgG. Αυτή η τελευταία ιδιότητα είναι γνωστή σαν *εξαρτώμενη από το αντίωμα κυτταροτοξικότητα*. Τέλος, τα κύτταρα ΝΚ, όταν ενεργοποιούνται, απελευθερώνουν διάφορες κυτταροκίνες όπως η ιντερφερόνη-γ, η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) καθώς και ο αυξητικός παράγοντας των πολυμορφώνων και μονοκυττάρων (GM-CSF). Φαίνεται λοιπόν ότι παράλληλα τα κύτταρα ΝΚ παίζουν και ρόλο στη ρύθμιση της ανοσολογικής αντίδρασης του οργανισμού.



Εικόνα 2.13: Διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων σε T- και B-κύτταρα στα πρωτογενή λεμφικά όργανα.

Υποκατηγορίες λεμφοκυττάρων

Τόσο τα T όσο και τα B-λεμφοκύτταρα έχουν τη δυνατότητα ανάπτυξης υποδοχέων για αντιγόνα καθώς και άλλων επιφανειακών μορίων (δεικτών) πάνω στη μεμβράνη τους, που χρησιμεύουν στις διάφορες λειτουργίες τους.

Ανάλογα με τα μόρια -δείκτες που υπάρχουν στην επιφάνεια, τα T-λεμφοκύτταρα έχουν ταξινομηθεί σε κατηγορίες με το λεγόμενο σύστημα CD (Cluster Designation - σύστημα ταξινόμησης που χρησιμοποιεί τα μονοκλωνικά αντισώματα για την ανίχνευση των επιφανειακών δεικτών). Βάσει αυτού του συστήματος αναγνωρίστηκαν δύο υποκατηγορίες (υποπληθυσμοί) T-

λεμφοκυττάρων: 1) Η υποκατηγορία CD4 που περιλαμβάνει τα βοηθητικά ή επαγωγικά T-λεμφοκύτταρα ($T_H = T-Helper$) και 2) Η υποκατηγορία CD8 που περιλαμβάνει τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα ($T_c = T-cytotoxic$) καθώς και τα κατασταλτικά T-λεμφοκύτταρα ($T_s = T-suppressor$). Τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα (T_H) τα οποία διακρίνονται σε δύο υποομάδες τα T_{H1} και τα T_{H2} (που παράγουν διαφορετικές κυτταροκίνες), διευκολύνουν τα B-λεμφοκύτταρα να μετατραπούν σε πλάσματοκύτταρα που θα παράγουν τις ανοσοσφαιρίνες, ενώ βοηθούν και τους μηχανισμούς κυτταρικής ανοσίας (κυτταροτοξικότητα). Τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα (T_c) έχουν την ικανότητα να καταστρέφουν κύτταρα όγκων και κύτταρα που έχουν προσβληθεί από ιό. Τέλος, τα κατασταλτικά λεμφοκύτταρα δρουν παρεμποδίζοντας τη χυμική (B-λεμφοκύτταρα) και κυτταρική (T-λεμφοκύτταρα) ανοσολογική αντίδραση.

2.2.4 Διαφορές T-λεμφοκυττάρων και B-λεμφοκυττάρων

Είδαμε προηγουμένως ότι τα T και B-λεμφοκύτταρα έχουν κοινή προέλευση από το αρχέγονο πολυδύναμο κύτταρο του μυελού των οστών και ότι η διαφοροποίησή τους στις δύο κύριες ομάδες γίνεται σε κεντρικά λεμφικά όργανα πριν αποκτήσουν τις ιδιαιτερές τους ιδιότητες. Οι δύο ομάδες λεμφοκυττάρων έχουν αρκετά *κοινά σημεία*, όπως την ειδικότητα για συγκεκριμένο αντιγόνο, την ικανότητα μεγάλου πολλαπλασιασμού τους όταν εκτεθούν σε αντιγόνο με το οποίο έχουν έρθει σε επαφή κατά το παρελθόν (δευτερογενής ανοσολογική αντίδραση), την ύπαρξη ειδικών υποδοχέων για το αντιγόνο στην επιφάνειά τους και βέβαια το γεγονός ότι βρίσκονται σε συνεργασία και αλληλεξάρτηση για την επιτέλεση του έργου της ανοσίας.

Οι *βασικές διαφορές* των δύο αυτών ομάδων λεμφοκυττάρων είναι οι ακόλουθες:

- ❖ Η διαφοροποίησή τους γίνεται σε διαφορετικό κεντρικό λεμφικό όργανο-στον θύμο αδένα για τα T-λεμφοκύτταρα και στον μυελό των οστών (αντίστοιχο για τον ενήλικα λεμφικό όργανο του θυλάκου του Fabricius) για τα B-λεμφοκύτταρα.
- ❖ Τα T-λεμφοκύτταρα δεν παράγουν αντισώματα και εξυπηρετούν την κυτταρική ανοσία, ενώ τα B-λεμφοκύτταρα παράγουν αντισώματα και εξυπηρετούν την χυμική ανοσία.
- ❖ Τα T-λεμφοκύτταρα απαρτίζουν περίπου το 80% ενώ τα B-λεμφοκύτταρα το 20% των λεμφοκυττάρων στο αίμα μας.
- ❖ Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, τα T-λεμφοκύτταρα εμφανίζουν αρκετά κοκκία λυσοσωμάτων στο κυτταροπλάσμα τους, ενώ τα B-λεμφοκύτταρα όχι.
- ❖ Τα T-λεμφοκύτταρα έχουν στην επιφάνειά τους λιγότερους υποδοχείς σε σχέση με τα B-κύτταρα. Οι υποδοχείς αυτοί των B-κυττάρων είναι ανοσοσφαιρίνες.
- ❖ Τα T-λεμφοκύτταρα έχουν τη δυνατότητα παραγωγής κυτταροκινών και μέσω αυτής της δράσης ασκούν τον κύριο ρόλο τους στην ανοσία, ενώ τα B-λεμφοκύτταρα έχουν περιορισμένη τη δυνατότητα αυτή γιατί ο κύριος ρόλος τους είναι η παραγωγή αντισωμάτων.
- ❖ Ο ρόλος των T-λεμφοκυττάρων στην ανοσία σχετίζεται με την καταπολέμηση ενδοκυττάρων μικροοργανισμών ενώ ο ρόλος των B-λεμφοκυττάρων με την καταπολέμηση εξωκυττάρων μικροοργανισμών και των τοξινών τους.

ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ

Ανοσία είναι το σύνολο των μηχανισμών με τους οποίους αμύνεται ο οργανισμός εναντίον βλαπτικών παραγόντων (π.χ. μικροοργανισμών). Με τον όρο *εγγενής ή μη ειδική ανοσία* εννοούμε τους γενικούς τρόπους άμυνας του οργανισμού, που λειτουργούν προστατευτικά χωρίς να χρειάζεται ειδική αναγνώριση του βλαπτικού παράγοντα. Στη μη ειδική ανοσία περιλαμβάνεται η προστασία που παρέχει το *δέρμα, οι βλεννογόνοι, οι διάφορες εκκρίσεις (βλέννα, σάλιο, ιδρώτας), η ύπαρξη φυσιολογικών μικροβιακών ενοίκων στο σώμα, η ικανότητα της φαγοκυττάρωσης και διάφορες ουσίες όπως η ιντερφερόνη και το συμπλήρωμα*. Η *ειδική ανοσία* αναπτύσσεται μετά από έκθεση του οργανισμού σε παράγοντες που λόγω της χημικής δομής τους μπορούν να δράσουν σαν ανοσογόνα και να διεγείρουν το ανοσολογικό σύστημα ώστε να παράγει είτε ειδικά *αντισώματα* είτε ειδικά *ευαισθητοποιημένα λεμφοκύτταρα* για να τους αντιμετωπίσει. Η αντίδραση με παραγωγή αντισωμάτων γίνεται από τα *B-λεμφοκύτταρα* και λέγεται *χυμική ανοσία* ενώ η αντίδραση με παραγωγή *ευαισθητοποιημένων T-λεμφοκυττάρων* λέγεται *κυτταρική ανοσία*. Τα χαρακτηριστικά της ειδικής ανοσίας είναι 1) η *ικανότητα διάκρισης του ξένου*, 2) η *ειδικότητα*, 3) η *ποικιλομορφία κυττάρων και ουσιών* που συμμετέχουν και 4) η *ανοσολογική μνήμη*. Η ειδική ανοσία διακρίνεται σε *φυσική ανοσία και τεχνητή ανοσία*. Τα σημαντικότερα κύτταρα της ανοσίας είναι τα λεμφοκύτταρα. Αυτά προέρχονται από το *αρχέγονο πολυδύναμο κύτταρο* του μυελού των οστών. Για να μπορέσουν τα παραγόμενα στο μυελό προγονικά λεμφοκύτταρα να μετατραπούν σε T και B λεμφοκύτταρα πρέπει να υποστούν μια διαδικασία ωρίμανσης. Τα T-κύτταρα ωριμάζουν στο *θύμο* και τα B-κύτταρα στο *μυελό των οστών*. Αυτά τα όργανα (θύμος και μυελός των οστών) λέγονται *κεντρικά (πρωτογενή) λεμφικά όργανα*. Τα άλλα λεμφικά όργανα (σπλήνας, λεμφαδένες, περιτοχές στους βλεννογόνους με λεμφικό ιστό) όπου γίνεται η επίδραση του αντιγόνου και η αλληλεπίδραση μεταξύ λεμφοκυττάρων λέγονται *περιφερικά (δευτερογενή) λεμφικά όργανα*. Τα T και B -λεμφοκύτταρα αν και διαφέρουν σε ιδιότητες και λειτουργίες συνεργάζονται μεταξύ τους για την επίτευξη του ανοσολογικού τους σκοπού.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

- A) Να δώσετε σύντομες απαντήσεις:
- 1) Τι είναι ανοσία και σε τι διαφέρει η εγγενής ή μη ειδική ανοσία από την ειδική ανοσία;
 - 2) Αναφέρατε μερικούς μηχανισμούς εγγενούς ή μη ειδικής ανοσίας.
 - 3) Ποιοι είναι οι δυο βασικοί τρόποι (μηχανισμοί) της ειδικής ανοσίας και γιατί ονομάζονται έτσι;
 - 4) Ποια είναι τα τέσσερα βασικά χαρακτηριστικά της ειδικής ανοσίας;
 - 5) Ποια είναι τα κεντρικά (πρωτογενή) και ποια τα περιφερικά (δευτερογενή) λεμφικά όργανα και ποιος ο ρόλος της κάθε ομάδας λεμφικών οργάνων;
 - 6) Ποια είδη κυττάρων συμμετέχουν στην ειδική ανοσία;
 - 7) Από πού προέρχονται τα λεμφοκύτταρα και πώς γίνεται διαφοροποίησή τους σε T και B-λεμφοκύτταρα;
 - 8) Ποιες είναι οι κύριες διαφορές μεταξύ T και B-λεμφοκυττάρων;
- B) Να συμπληρώσετε τις λέξεις που λείπουν:
- 1) Στον άνθρωπο τα λεμφοκύτταρα αναπτύσσονται και ωριμάζουν σε T-κύτταρα στο αδένα, σε δε B-κύτταρα στο
 - 2) Οι σφαιρικές αβρόειρες λεμφικού ιστού στους βλεννογόνους διαφόρων οργάνων λέγονται και τέτοιο παράδειγμα είναι οιπου βρίσκονται στον βλεννογόνο του εντέρου.
 - 3) Το λεμφικό όργανο των πουλιών στο οποίο γίνεται η ωρίμανση των B-κυττάρων (και από το οποίο πήραν και το όνομά τους σαν B) είναι
 - 4) Τα κύτταρα φυσικοί- φονείς (NK cells) είναι στη πραγματικότητα που μπορούν να κύτταρα που προέρχονται από όγκους ή κύτταρα που έχουν προσβληθεί από
 - 5) Τα λεμφοκύτταρα χαρακτηρίζονται από το σκέδον σχήμα τους και τον σε σχέση με το κυτταρόπληγμα πυρήνα τους.
- Γ) Επιλέξτε τη σωστή απάντηση.
- 1) Τα B-λεμφοκύτταρα :
 - a) Ανήκουν στους μηχανισμούς της εγγενούς ή μη ειδικής ανοσίας
 - β) Δεν έχουν υποδοχείς για αντιγόνα στη μεμβράνη τους.
 - γ) Αναπτύσσονται και ωριμάζουν στον σπλήνα
 - δ) Είναι υπεύθυνα για την παραγωγή αντισωμάτων.
 - ε) Είναι περισσότερα από τα T-λεμφοκύτταρα στο περιφερικό αίμα.
 - 2) Τα T-λεμφοκύτταρα:
 - a) Προέρχονται από τα μονοκύτταρα φαγοκύτταρα
 - β) Παράγουν διάφορες κυτταροκίνες
 - γ) Αναπτύσσονται και ωριμάζουν στις Πλάγιες πλάκες του εντέρου
 - δ) Είναι υπεύθυνα για τη χυμική ανοσία
 - ε) Έχουν σχέση με την ανοσία εναντίον εξωκυττάρων μικροοργανισμών

3.1 Ορισμός

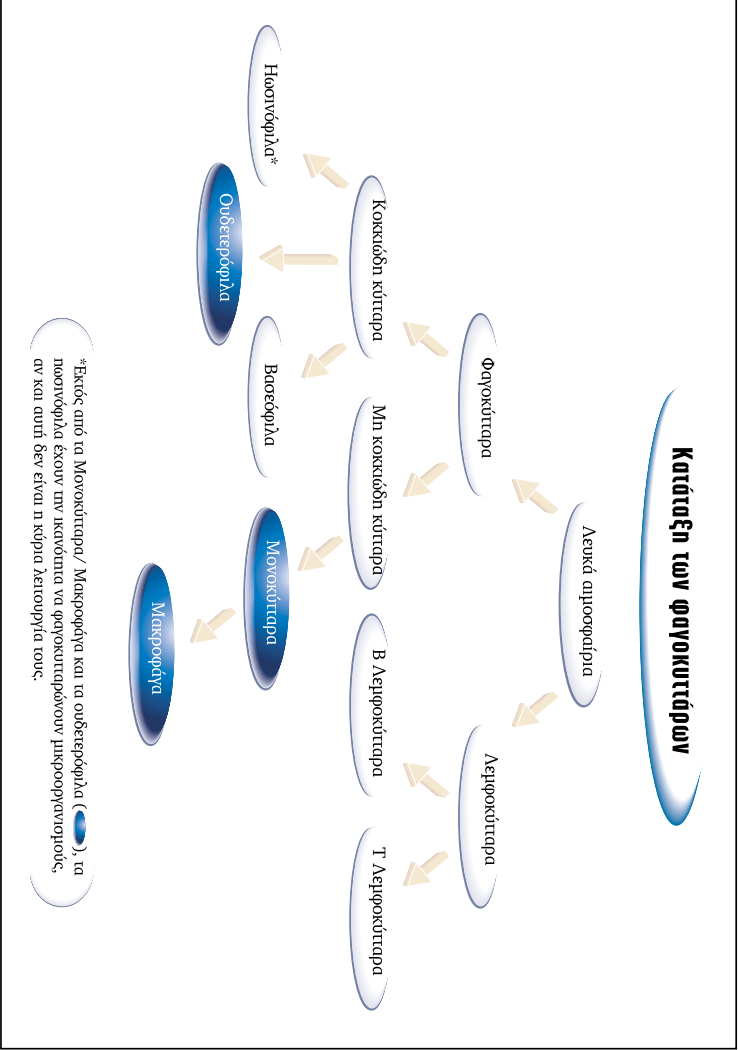
Φαγοκυττάρωση είναι ο μηχανισμός με τον οποίο κάποιες κατηγορίες κυττάρων εσωτερικεύουν και αποικοδομούν στο κυτταρόπλασμά τους ξένα κύτταρα ή σωματίδια (π.χ. βακτήρια, μύκητες, σωματίδια άνθρακα κ.τ.λ.).

Το 1884, ο Ρώσος ανοσοδότης Elie Metchnikoff (1845-1916, Βραβείο Nobel το 1908) παρατήρησε συγκεκριμένα κύτταρα του αρθρόποδου *Daphnia sp.* να εγκλωπώνουν κύτταρα του μύκητα *Blastomyces sp.*. Ονόμασε τα κύτταρα του αρθρόποδου **φαγοκύτταρα** και τη διαδικασία φαγοκυττάρωση. Η φαγοκυττάρωση επιτελείται σε όλους τους ζώικούς οργανισμούς από τα μονοκύτταρα πρωτόζωα μέχρι τους ανώτερους οργανισμούς. Πρόκειται για έναν από τους πιο αρχέγονους μηχανισμούς άμυνας. Τα φαγοκύτταρα δρουν με τον ίδιο τρόπο σε όλα τα φυσιολογικά άτομα και μπορούν να αντιμετωπίσουν πληθώρα παθολόγων μικροοργανισμών χωρίς να απαιτείται προηγούμενη έκθεση του ξενιστή. Συμμετέχουν τόσο στη διεργασία της φλεγμονής, που είναι μηχανισμός της μη ειδικής άμυνας, όσο και στους μηχανισμούς της ειδικής άμυνας. Σε αυτή την περίπτωση τα φαγοκύτταρα και συγκεκριμένα τα μακροφάγα παρουσιάζουν στην επιφάνειά τους πεπτιδία προσρόχμενα από την αποικοδόμηση των φαγοκυτταρομένων μικροοργανισμών ενεργοποιώντας τα CD4 (T_H) βοηθητικά λεμφοκύτταρα.

Φλεγμονή είναι η αλληλουχία διαδοχικών φαινομένων που προκαλείται από την κάκωση κάποιου ιστού είτε από τη δράση μικροοργανισμών είτε από φυσική βλάβη (χημικές ουσίες, έγκαυμα, τραύμα κ.τ.λ.) που καταλήγουν στην αποκατάσταση των βλαβών (πχ. επουλώση του τραύματος). Χαρακτηρίζεται από πόνο, οίδημα (πρήξιμο), φλόγωση και κοκκίνισμα. Αυτό οφείλεται στην αύξηση της ροής του αίματος και στην ταυτόχρονη αύξηση της διαπερατότητας των τοιχωμάτων των αιμοφόρων αγγείων. Οι διεργασίες αυτές δίνουν τη δυνατότητα σε μεγάλο αριθμό φαγοκυττάρων να κατευθυνθούν προς την εστία της μόλυνσης και να αναλάβουν δράση άμεσα. Παράλληλα το πλάσμα του αίματος αραιώνει τις τοξίνες των μικροοργανισμών παρεμποδίζοντας τη δράση τους, ενώ μια πλείδα αντιμικροβιακών ουσιών που περιέχει επιτυγχάνουν την εξουδετέρωσή τους.

3.2 Φαγοκύτταρα

Η λειτουργία της φαγοκυττάρωσης πραγματοποιείται από τα φαγοκύτταρα. Σε αυτή την κατηγορία κατατάσσονται: 1. Το **σύστημα των μονοπύρηνων φαγοκυττάρων** που αποτελείται από τα **μονοκύτταρα** του αίματος και από τα **μακροφάγα των ιστών**, και 2. Τα **ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα**.

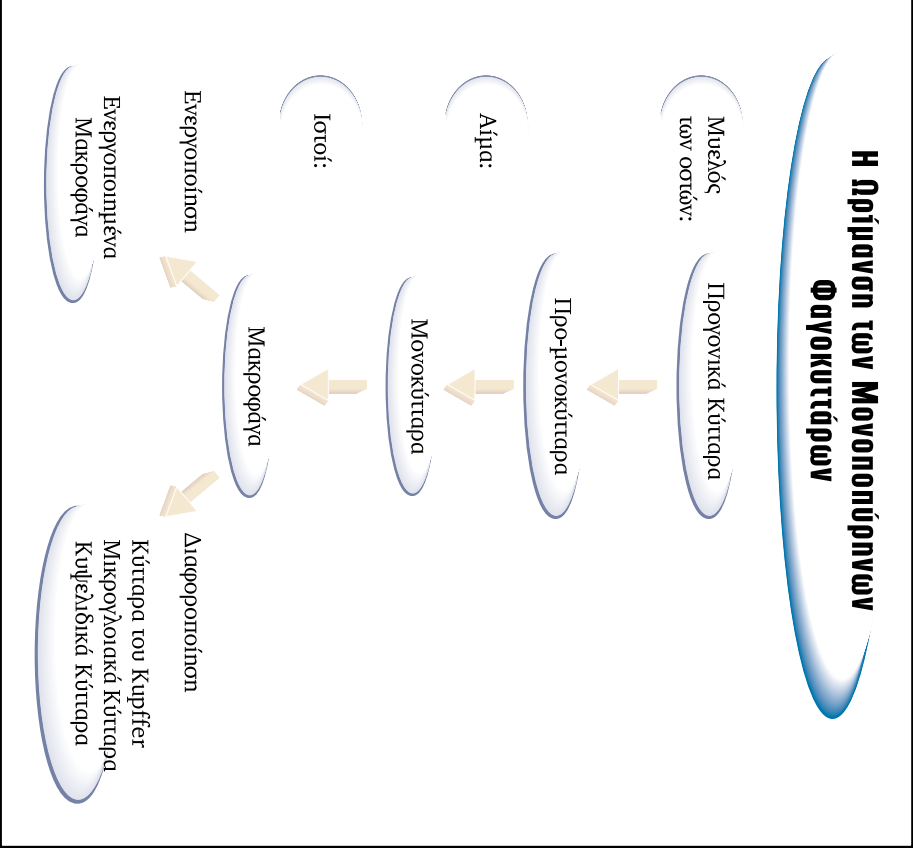


Εικόνα 3.1 Η κατάταξη των φαγοκυττάρων.

3.3 Σύστημα Μονοπύρηνων - Μακροφάγων

Τα κύτταρα του συστήματος των μονοπύρηνων φαγοκυττάρων παράγονται στο μυελό των οστών. Εκεί ωριμάζουν και καταλήγουν στη μορφή των προ-μονοκυττάρων. Τα προ-μονοκύτταρα εισέρχονται στο αίμα και διαφοροποιούνται στα μονοκύτταρα. Εκεί παραμένουν για 8 περίπου ώρες, στη συνέχεια μεταναστεύουν στους ιστούς και διαφοροποιούνται στα μακροφάγα.

Τα μακροφάγα βρίσκονται σε όλους τους ιστούς του σώματος, εξυπηρετούν διαφορετικές λειτουργίες και αποκτούν ανάλογη μορφολογία και αντιστοιχία ονομασία. Ορισμένα από αυτά αποτελούν μέρος της δομής του ιστού στον οποίο μεταναστεύουν, ενώ η διάρκεια ζωής τους ανέρχεται σε μήνες.



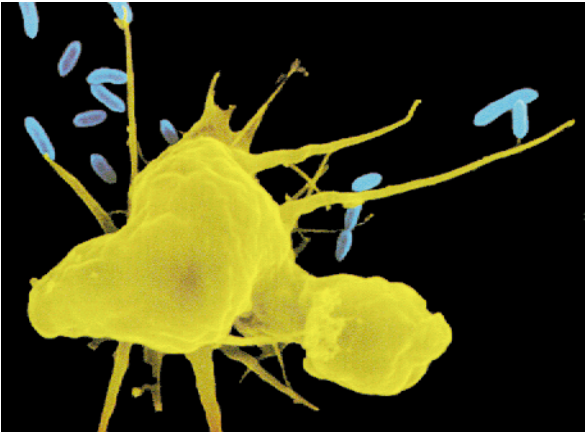
Εικόνα 3.2 Η ωρίμανση των Μονοπύρηνων Φαγοκυττάρων.

Κύτταρα του Συστήματος Μονοπύρηνων - Μακροφάγων

Τύπος κυττάρων	Ιστοί/ Όργανα στα οποία βρίσκονται
Μονοκύτταρα	Κυκλοφορούν στο αίμα
Κύτταρα του Kupffer	Ήπαρ
Μεσογειακά κύτταρα	Νεφρός
Κυελιδιοικά κύτταρα	Πνεύμονες
Μικρογλοιακά κύτταρα	Εγκέφαλο
Ορογονικά μακροφάγα	Περιτονιακή κοιλότητα
Μακροφάγα κοιλνοειδών	Σπλήνα και λειμοσύνες

Εικόνα 3.3 Τα κύτταρα του Συστήματος Μονοπύρηνων - Μακροφάγων

Τα μακροφάγα συμμετέχουν στην πρώτη γραμμή άμυνας των οργανισμών, στη μη ειδική ανοσία, φαγοκυτταρώνοντας ξένες ουσίες (π.χ. μικρόβια, μακρομόρια κτλ.). Επίσης, όταν ενεργοποιηθούν υφίστανται αλλαγές οι οποίες αυξάνουν σημαντικά την αντιβακτηριακή τους δράση και ενισχύουν την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού. Εκκρίνουν μεγάλο αριθμό πρωτεϊνικών παραγόντων όπως είναι ο TNF-α, η IL-1, IL-6, IL-8 και IL-12.



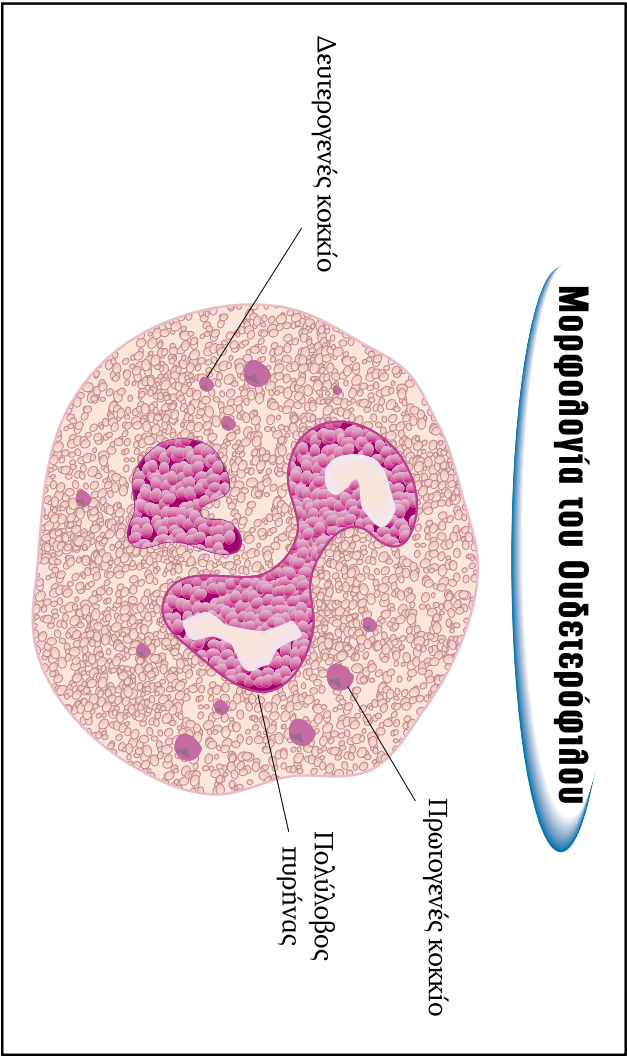
Εικόνα 3.4 Γραφική αναπαράσταση μακροφάγου το οποίο επιτίθεται σε βακτήρια. Με το κίτρινο χρώμα απεικονίζεται το μακροφάγο με τα χαρακτηριστικά ψευδοπόδια ενώ τα βακτηριακά κύτταρα απεικονίζονται με μπλε χρώμα.

3.4 Ουδετερόφιλα - Πολυμορφοπύρρηνα

Τα **πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα** αποτελούν το 60 με 70% του συνόλου των φυσιολογικών λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος. Κύριο μορφολογικό χαρακτηριστικό τους είναι η ύπαρξη πολύλοβων πυρήνων και κυτταροπλάσματικών κοκκίων. Τα πολυμορφοπύρρηνα διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες: τα **ουδετερόφιλα**, τα **πρωτογενή** και τα **basεόφιλα**. Η διάκριση τους γίνεται ανάλογα με τη χρώση των κοκκίων τους από διάφορες χρωστικές.

Τα ουδετερόφιλα (PMN) είναι ο επικρατέστερος πληθυσμός κυττάρων του αίματος μετά τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Παράγονται στο μυελό των οστών όπως άλλωστε και τα λεμφοκύτταρα, ενώ η διάρκεια ζωής τους είναι μόνο τρεις με τέσσερις μέρες. Πιθαίνουν ενώ βρίσκονται στην κυκλοφορία του αίματος μέσω προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, παθαίνουν δηλαδή **απόπτωση**. Αποτελούν το 90% των κυκλοφορούντων πολυμορφοπύρρηνων. Πρόκειται για μονοκύτταρα και μακροφάγα φαγοκύτταρα και ονομάζονται και μικροκύτταρα. Τα κυτταροπλασματικά τους κοκκία, τα **λυσosomalήματα** περιέχουν μεγάλο αριθμό ενζύμων και άλλων

παραγόντων και είναι υπεύθυνα για το θάνατο και την αποικοδόμηση των ουσιών που φαγοκυτταρώνονται. Διακρίνονται στα πρωτογενή και στα δευτερογενή κοκκία. Τα πρωτογενή κοκκία περιέχουν όξινες υδρολάσες, μυελοπτεροξειδάση και λυσοζύμη ενώ τα δευτερογενή κοκκία περιέχουν εκτός από λυσοζύμη και λακτοφερρίνη.



Εικόνα 3.5 Γραφική αναπαράσταση ενός Ουδετερόφιλου. Διακρίνεται ο χαρακτηριστικός πολύλοβος πυρήνας και ο μεγάλος αριθμός κοκκίων.

Τα ουδετερόφιλα συμμετέχουν στο μηχανισμό της φλεγμονής με τη λειτουργία της φαγοκυττάρωσης. Πρόκειται για τα πρώτα φαγοκύτταρα που καταφθάνουν στο σημείο της προσβολής από τους παθογόνους μικροοργανισμούς. Μεταναστεύουν από το αίμα προς το σημείο της βλάβης μέσω της **διαπίδυσης**, έχουν δηλαδή την ικανότητα να διαπερνούν τα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων και να μετακινούνται δια μέσου της μεσοκυττάριας ουσίας στην περιοχή όπου έχει εμφανιστεί η μόλυνση.

Ο ρόλος των ουδετερόφιλων στην άμυνα του οργανισμού είναι πολύ σημαντικός, γεγονός που αποδεικνύεται από τη μέλעת ασθενών οι οποίοι παρουσιάζουν κληρονομικές διαταραχές στην ωρίμανσή τους ή στις λειτουργίες τους. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις από βακτήρια και μύκητες οι οποίοι αποτελούν τη φυσιολογική χλωρίδα του οργανισμού τους και εάν δεν αντιμετωπιστούν με κατάλληλη θεραπευτική αγωγή καταλήνουν σε σηψαιμία με θανατηφόρο έκβαση.

Ανεπάρκειες των Φαγοκυττάρων			
Ελάττωση	Συνέπεια	Νόσος	
1. Ανεπάρκεια στα μόρια προσκόλλησης των φαγοκυττάρων στα αγγειακά τοιχώματα	Αδυναμία των φαγοκυττάρων να μεταναστεύουν μέσα από τα αγγειακά τοιχώματα στις εστίες της λοίμωξης	Ανάπτυξη λοίμωξη από παθογενή βακτήρια ανθεκτικά στην αντιβιοτική θεραπεία	
2. Χρόνια κοκκιοματώδη νόσο	Αδυναμία κατσαροφής φαγοκυτταρωμένων βακτηρίων	Λοιμώξεις, κοκκιώματα	
3. Ελλείψεις στα ένζυμα G6 - PD και μυελοήπεροξειδάση	Αδυναμία κατσαροφής φαγοκυτταρωμένων βακτηρίων	Χρόνια λοίμωξη	
4. Σύνδρομο Chediak - Higashi άγνωστης αιτίας	Αποτυχία συγχώνευσης λυσοσωμιάτων με φαγοσώματα	Λοιμώξεις, κοκκιώματα	

Εικόνα 3.6 Οι ανεπάρκειες των φαγοκυττάρων.

3.5 Χημειοσταξία

Όταν προκύψει μια εισβολή ή βλάβη σε κάποιον ιστό του οργανισμού τα πρώτα κύτταρα που καταφθάνουν είναι τα ουδετερόφιλα και κατόπιν τα μονοκύτταρα. Ο προσανατολισμός τους δεν είναι τυχαίος αλλά οφείλεται στην παρουσία **χημειοτακτικών παραγόντων** οι οποίοι εκκρίνονται από το σημείο προσβολής του οργανισμού. Τα φαγοκυτταρικά κύτταρα παρουσιάζουν **χημειοσταξία** δηλαδή έχουν την ικανότητα να κινούνται προς την κατεύθυνση του χημειοτακτικού παράγοντα χωρίς μεταβολή της ταχύτητάς των. Τέτοιος παράγοντας είναι το C5a, το οποίο παράγεται από την αντίδραση του συμπληρώματος.

Τα φαγοκύτταρα όταν βρεθούν στην περιοχή της φλεγμονής αρχικά πρέπει να αναγνωρίσουν τους μικροοργανισμούς που θα φαγοκυτταρώσουν. Η αναγνώριση μπορεί να οφείλεται είτε σε φυσικοχημικές δυνάμεις ή σε αναγνώριση ειδικών θέσεων δέσμευσης της επιφάνειας των φαγοκυττάρων από υποδοχείς του ξένου σώματος ή στην ύπαρξη **οψωνινών**. Πρόκειται για ουσίες οι οποίες τροποποιούν την επιφάνεια του εισβολέα αυξάνοντας τον υδρόφοβο χαρακτήρα του έτσι ώστε να μπορεί να προσληφτεί από τα φαγοκύτταρα. Οψωνίνες είναι τα αντισώματα και το συμπλήρωμα. Η ύπαρξη των οψωνινών είναι απαραίτητη γιατί πολλά παθόγωνα βακτήρια διαθέτουν κάψα πολυσακχαριτών που τους επιτρέπουν να αποσταθούν στην φαγοκυττάρωσή τους από τα φαγοκύτταρα. Μόνο όταν επικαλυφθούν με αντισώματα που επιστρατεύουν τους Fcγ υποδοχείς στα φαγοκύτταρα αρχίζει η διαδικασία της φαγοκυττάρωσης.

Εκτός από τους υποδοχείς του Fc και του συμπληρώματος, οι οποίοι συμμετέχουν στην οψωνοποίηση, τα φαγοκύτταρα διαθέτουν στην επιφάνειά τους υποδοχείς για διάφορα συστατικά των μικροοργανισμών. Τέτοιοι είναι η επιφανειακή πρωτεΐνη CD14 η οποία αναγνωρίζει τους βακτηριακούς λιποπυσακχαρίτες (LPS), συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων

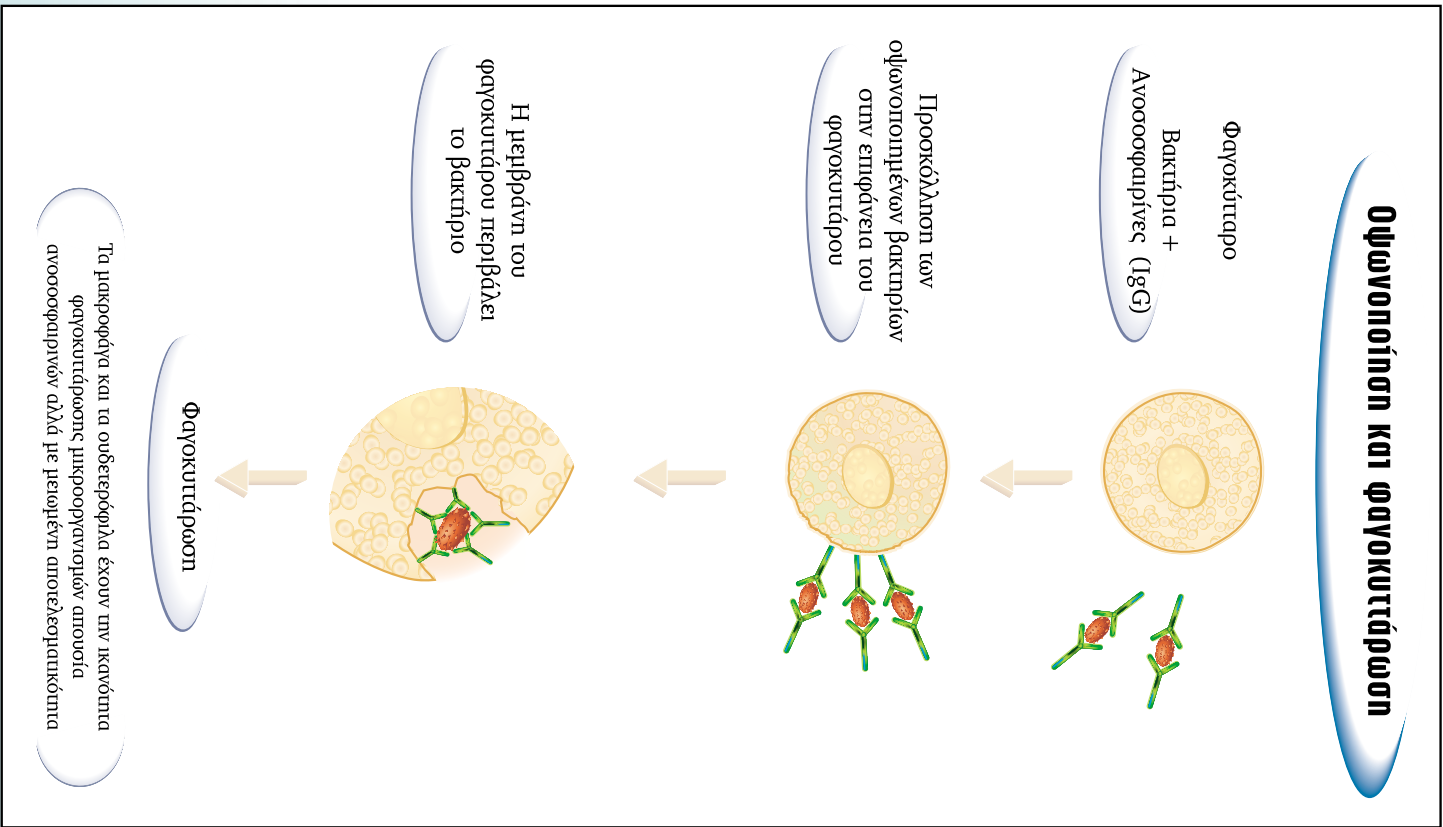
Υποδοχείς προσκόλλησης των Οψωνοποιημένων Μικροοργανισμών			
A/A	Ονομασία	Παρουσία	Λειτουργία
1	FcγRI (CD 64)	Μακροφάγα, ουδετερόφιλα και πασινόφιλα	Φαγοκυττάρωση, ενεργοποίηση των φαγοκυττάρων
2	FcγRIIA (CD 32)	Μακροφάγα, ουδετερόφιλα πασινόφιλα και αιμοπετάλια	Φαγοκυττάρωση
3	FcγRIIIB (CD 16)	Ουδετερόφιλα	Φαγοκυττάρωση (Ανοσοελέγχματική)

Εικόνα 3.7 Οι υποδοχείς προσκόλλησης των Οψωνοποιημένων Μικροοργανισμών. Πρόκειται για διαμεμβρανικά μόρια τα οποία δεσμεύονται με την σταθερή περιοχή (Fc) των ανοσοσφαιρινών (αντισωμάτων)

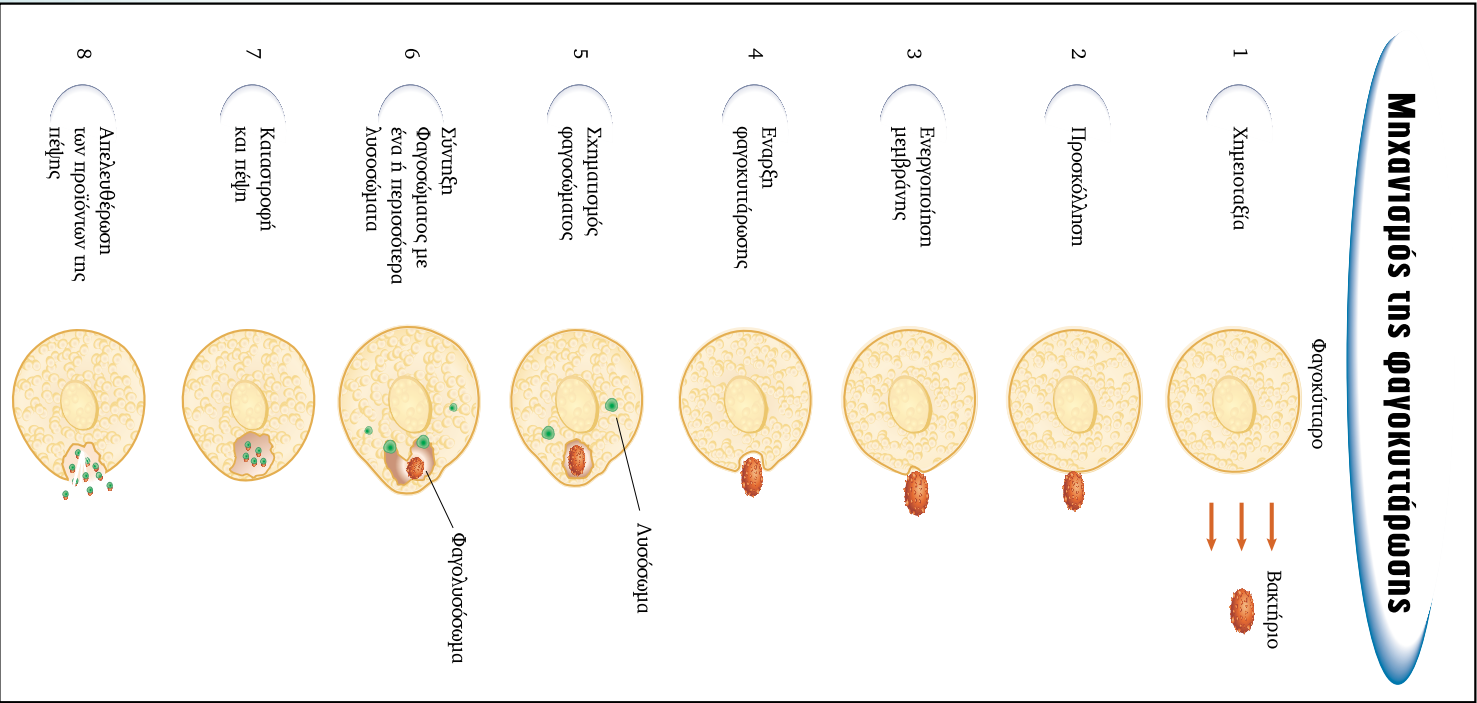
και υπεύθυνου για τη σηψαιμική τους δράση.

Με την οδολήψωση της αναγνώρισης το φαγοκύτταρο έχει έρθει πλέον σε επαφή με το μικροοργανισμό και σχηματίζει **ψευδοπόδια**, προεκτάσεις της κυτταροπλασματικής μεμβράνης του φαγοκυττάρου, τα οποία εγκοιλώνουν τον εισβολέα ο οποίος εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα. Το ξένο σώμα εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα του φαγοκυττάρου κλεισμένο μέσα σε ένα κυστίδιο, το **φαγόσωμα**. Το φαγόσωμα κινείται προς το εσωτερικό του φαγοκυττάρου και στη συνέχεια συγχωνεύεται με ένα ή περισσότερα λυσοσώματα σχηματίζοντας ένα **φαγολυσόσωμα**. Τα λυσοσώματα περιέχουν υδρόλυτικά ένζυμα, λυσοζύμη, κτλ. τα οποία διοχετεύονται στο εσωτερικό του φαγολυσόσώματος και καταστρέφουν τον εγκλωστώμενο μικροοργανισμό. Ο κυριότερος μηχανισμός θανάτωσης βακτηρίων, μυκήτων και πρωτόζωων στο φαγολυσόσωμα γίνεται με την **αντινευστοική έκρηξη**. Πρόκειται για τη μετατροπή του μοριακού οξυγόνου σε ενεργά προϊόντα όπως είναι το υπεροξειδίο του υδρογόνου και οι ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου και οξυγόνου.

Όπως είναι φυσικό κάποιοι από τους μικροοργανισμούς έχουν αναπτύξει επίσης αντιστοιχους μηχανισμούς άμυνας στην φαγοκυττάρωση. Είτε εκκρίνουν τοξίνες που αναστέλλουν τη χημειοσταξία, είτε έχουν εξωεπτερικά επικαλύμματα που αναστέλλουν την αναγνώριση, είτε, τέλος, έχουν την ικανότητα να αναστέλλουν τη σύντηξη των λυσοσωμάτων με το φαγόσωμα, όπως στην περίπτωση των Μυκοβακτηρίων.



Εικόνα 3.8 Τα στάδια της οψωνοποίησης.



Εικόνα 3.9 Σχηματική αναπαράσταση των διαδοχικών σταδίων της φαγοκυττάρωσης.

ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ

Ένας από τους σημαντικότερους μηχανισμούς της μη ειδικής ανοσίας είναι ο μηχανισμός της φαγοκυττάρωσης, ο οποίος όμως παίζει ρόλο και στην ειδική ανοσία. Στη διαδικασία αυτή συμμετέχουν τα μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα πολυμορφοκύτταρα. Τα φαγοκύτταρα συγκεντρώνονται στο σημείο της φλεγμονής με χημειοταξία, αναγνωρίζουν τον σφαινοποιημένο μικροοργανισμό και με τη βοήθεια των ψευδοποδίων που σχηματίζουν τον περιβλήειον στο φαγόσωμα το οποίο στη συνέχεια μετατρέπεται σε φαγολυσόσωμα και οδηγεί στη θανάτωσή τους.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

1. Τι είναι η φαγοκυττάρωση;
2. Αναφέρατε τις κατηγορίες κυττάρων που φαγοκυτταρώνουν.
3. Σε ποιες κατηγορίες κυττάρων διακρίνονται τα πολυμορφοκύτταρα λευκοκύτταρα και ποιο είναι το κύριο μορφολογικό τους γνώρισμα;
4. Δώστε τον ορισμό της απόπτωσης.
5. Τι είναι η διαπίδυση;
6. Τι ονομάζουμε χημειοταξία;
7. Να βγάλετε σε κύκλο το γράμμα που αντιστοιχεί στη σωστή απάντηση ή στη φράση που συμπληρώνει σωστά την πρόταση:
Α.- Η φαγοκυττάρωση
 - α. περιορίζεται στα ουδετερόφιλα πολυμορφοκύτταρα.
 - β. πραγματοποιείται από κύτταρα της ειδικής ανοσίας.
 - γ. είναι διαδικασία που δεν καταναλώνει ενέργεια.
 - δ. παίζει σημαντικό ρόλο στις βακτηριακές μολύνσεις.Β.- Τα μακροφάγα
 - α. προέρχονται από τα κοκκιώδη κύτταρα.
 - β. δε διπερνούν τα τοιχώματα των αγγείων.
 - γ. παρουσιάζουν έντονη εκκριτική δραστηριότητα όταν ενεργοποιούνται
 - δ. παράγουν μεγάλο αριθμό αντισωμάτων σε σύντομο χρονικό διάστημα.Γ. - Τα ουδετερόφιλα
 - α. ζουν για μεγάλο χρονικό διάστημα (μήνες).
 - β. φαγοκυτταρώνουν με βραδύτερο ρυθμό από τα μακροφάγα.
 - γ. έχουν σύντομη διάρκεια ζωής και κινούνται γρηγορότερα από τα μακροφάγα.
 - δ. δεν περιέχουν κοκκία στο κυτταρόπλησμά τους.Δ.- Το φαγολυσόσωμα
 - α. δημιουργείται από τη σύντηξη του φαγοσώματος με λυσοσώματα.
 - β. έχει ουδέτερο pH στο εσωτερικό του.
 - γ. συμβάλλει στην παραγωγή ενέργειας για τα ουδετερόφιλα.
 - δ. αποτελεί τόπο σύνθεσης πρωτεϊνών.
8. Σε ποιο στάδιο της φαγοκυττάρωσης εμφανίζεται το φαινόμενο της αναπνευστικής έκρηξης;
9. Ποιες ουσίες ονομάζονται σφωίνες και ποιος ο ρόλος τους στη φαγοκυττάρωση;

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

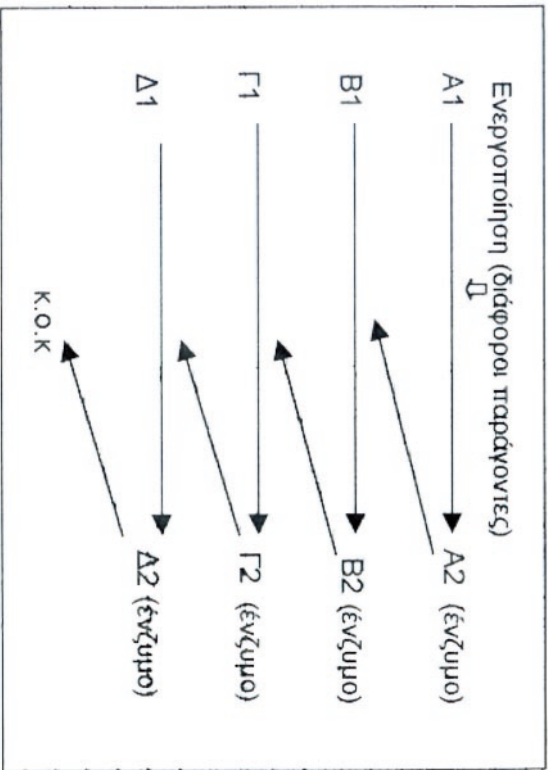
ΤΟ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ

4.1 Γενικά

Το **συμπλήρωμα** αποτελεί ένα σημαντικό μέρος του σπλιντστάιου της ανοσίας του οργανισμού μας. Είναι μια ομάδα πρωτεϊνών που βρίσκονται σε ελάχιστες ποσότητες στον ορό αλλά και στις μεμβράνες των κυττάρων και ενεργοποιούνται με ένα ιδιαίτερο τρόπο διαδοχικών αντιδράσεων που είναι γνωστός σαν μηχανισμός καταράχτι. Αυτό σημαίνει ότι, αν γίνει μια πρώτη χημική αντίδραση, το προϊόν της θα παίξει το ρόλο του καταλύτη (ενζύμου στην περίπτωση αυτή) που θα διευκολύνει την επόμενη αντίδραση κ.ο.κ. Με τον τρόπο αυτό, θα πραγματοποιηθεί μια σειρά αντιδράσεων που η κάθε μια προκαλεί την έναρξη της επόμενης, μέχρι να φτάσουμε σε κάποια τελική φάση (βλ. εικόνα 4.1 και 4.2)



Εικόνα 4.1: Στον καταράχτι η υδάτινη πτώση προς το αμέσως χαμηλότερο επίπεδο προκαλεί υπερχείλιση και υδάτινη πτώση στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο κ.ο.κ.



Εικόνα 4.2: Το ξεκίνημα της πρώτης χημικής αντίδρασης δημιουργεί προϊόν που δρα σαν καταλύτης (ένζυμο) για την αμέσως επόμενη αντίδραση κ.ο.κ.

Από τι αποτελείται το συμπλήρωμα

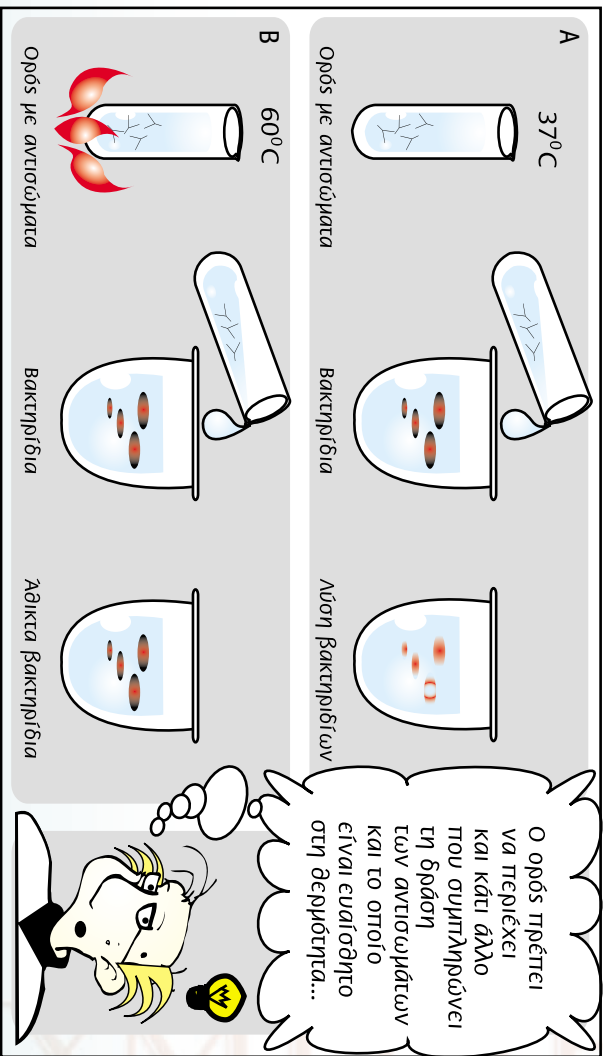
Το συμπλήρωμα αποτελείται από τουλάχιστον 30 διαφορετικές πρωτεΐνες από τις οποίες κάποιες είναι **διαλυτές πρωτεΐνες** του ορού και άλλες είναι **πρωτεΐνες των μεμβρανών** των κυττάρων.

Οι διαλυτές πρωτεΐνες διακρίνονται στους ενεργοποιούμενους παράγοντες και στις ρυθμιστικές πρωτεΐνες. Οι πρώτοι είναι οι πρωτεΐνες που θα υποστούν τις διαδοχικές χημικές αντιδράσεις όταν ξεκινήσει η ενεργοποίηση ενώ οι δεύτεροι είναι εκείνοι που μπορούν να επιταχύνουν και να ανακατατίθουν τις αντιδράσεις αυτές. Οι αντιδράσεις αυτές χρειάζεται να βρίσκονται υπό έλεγχο για να μην παθαίνουν βλάβες και τα κύτταρα του ίδιου του οργανισμού. Οι πρωτεΐνες των μεμβρανών διακρίνονται στους μεμβρανικούς αναστολείς και τους μεμβρανικούς υποδοχείς. Οι πρώτοι, που βρίσκονται επάνω στις μεμβράνες των κυττάρων του οργανισμού αδρανοποιούν παράγοντες της ενεργοποίησης του συμπληρώματος που μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στα κύτταρα αυτά, ενώ οι δεύτεροι είναι εκείνοι που συνδέονται με προϊόντα της ενεργοποίησης πάνω στη μεμβράνη κάποιων κυττάρων για να προκαλέσουν τις επιθυμητές αλλαγές σε ορισμένα κύτταρα. (Βλέπε τον πίνακα στη διπλανή σελίδα)

Το συμπλήρωμα ονομάζεται έτσι, γιατί η δράση του συμπληρώνει τους μηχανισμούς που διαθέτει η χυμική ανοσία. Οι διαλυτές πρωτεΐνες του συμπληρώματος καταστρέφονται στην υψηλή θερμοκρασία (θερμοευσταθιστές πρωτεΐνες) και αυτή η ιδιότητα είναι που οδήγησε πριν από ένα περίπου αιώνα τους επιστήμονες να υποπτευθούν την ύπαρξη του συμπληρώματος. Η ανακάλυψη του συμπληρώματος προήλθε από την παρατήρηση ότι, αν ο ορός που περιέχει αντισώματα εναντίον βακτηριδίων προστεθεί σε διάλυμα που υπάρχουν τέτοια βακτηρίδια, τότε αυτά καταστρέφονται (παθαίνουν λύση). Αν όμως ο ορός προθερμανθεί σε θερμοκρασία περίπου 60° C, η ικανότητά του να προκαλεί λύση των βακτηριδίων χάνεται.

ΤΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΠΟΥ ΠΑΙΖΟΥΝ

1. ΔΙΑΛΥΤΕΣ ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ
 - **Ενεργοποιούμενοι παράγοντες** > Πρωτεΐνες του ορού που παθαίνουν διάσπαση σε πολυπεπτιδικά τμήματα όταν ξεκινήσει η ενεργοποίηση.
 - **Ρυθμιστικές πρωτεΐνες** > πρωτεΐνες που αναστέλλουν ή και αδρανοποιούν τα ένζυμα των αντιδράσεων ενεργοποίησης, ασκώντας έλεγχο στην ενεργοποίηση.
2. ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ ΤΩΝ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ
 - **Μεμβρανικοί αναστολείς** > Παρεμποδίζουν τη δημιουργία ενζύμων που μπορούν να προσβάδουν την μεμβράνη των κυττάρων του οργανισμού.
 - **Μεμβρανικοί υποδοχείς** > Σχηματισμοί της μεμβράνης των κυττάρων που μπορούν να δεσμεύουν ενεργοποιημένα συστατικά του συμπληρώματος και να γίνεται η επιθυμητή βιολογική επίδραση πάνω στο κύτταρο.



Εικόνα 4.3: A) Ο ορός με αντισώματα εναντίον των βακτηριδίων προκαλεί λύση των βακτηριδίων. B) Αν ο ορός έχει προηγουμένα θερμανθεί δεν έχει κανένα αποτέλεσμα

Επειδή τα αντισώματα δεν καταστρέφονται στη θερμοκρασία αυτή, υπέθεσαν ότι ο ορός περιέχει και έναν άλλο παράγοντα, ευαίσθητο στη θερμότητα, ο οποίος χρειάζεται για να “συμπληρώνει” την δράση των αντισωμάτων ώστε αυτά να μπορούν να καταστρέψουν τα βακτηρίδια. Αυτή ήταν η πρώτη ένδειξη για την ύπαρξη του συμπληρώματος. (Βλ. εικόνα 4.3)

Η σύνθεση των συστατικών του συμπληρώματος γίνεται κυρίως από το ήπαρ, αν και μερικά από αυτά μπορούν να παραχθούν και από άλλα κύτταρα όπως τα μακροφάγα. Αν κάπου στον οργανισμό δημιουργηθεί μια φλεγμονή, η σύνθεση του συμπληρώματος επιταχύνεται. Η εντολή για να συμβεί αυτό, φαίνεται ότι διαβιβάζεται μέσω κάποιων ουσιών (των κυτταροκινών), όπως η ιντερλευκίνη -1 (IL-1) και η ιντερφερόνη-γ (INF-γ).

Συμβολισμοί και ονόματα στο σύστημα του συμπληρώματος

Τα ονόματα των συστατικών που απαρτίζουν την ομάδα του συμπληρώματος αν και κάπως περίπλοκα, μπορούμε να τα κατανοήσουμε αν ξέρουμε κάποιους κανόνες. Καλό είναι λοιπόν να ξέρουμε ότι κάθε συστατικό που συμμετέχει στη λεγόμενη κλασική οδό ενεργοποίησης, συμβολίζεται με το κεφαλαίο γράμμα C (αρχικό της λέξης complement =συμπλήρωμα) και ένα αριθμό δίπλα του (πχ C3, C4, C5 κλπ). Επειδή κατά την ενεργοποίηση, κάποιες από τις ουσίες του συμπληρώματος διασπώνται, τα δυο κομμάτια στα οποία χωρίζονται, τα χαρακτηρίζουμε με τα γράμματα a (για το μικρότερο κομμάτι) και b (για το μεγαλύτερο) για να τα ξεχωρίζουμε. (Πχ C3a = το μικρό κομμάτι που προκύπτει από τη διάσπαση του C3). Ειδικά το συστατικό C1, είναι ένα πρωτεϊνικό πολυμερές και αποτελείται από 3 υπομονάδες που συμβολίζονται σαν C1q, C1r και C1s.

Όταν δούμε μια παύλα πάνω από τα προσδιοριστικά στοιχεία του C, αυτό δείχνει ότι το συγκεκριμένο συστατικό του συμπληρώματος βρίσκεται στην ενεργοποιημένη του μορφή σαν ένζυμο (πχ C1r = μη ενεργοποιημένο, $\overline{\text{C1r}}$ = ενεργοποιημένο κλάσμα με ικανότητα να δράσει σαν ένζυμο). Αντίθετα, αν προστίθεται δίπλα το σύμβολο i σημαίνει ότι ο παράγοντας που συμβολίζουμε έχει αδρανοποιηθεί (πχ iC3b = αδρανοποιημένο C3b). Οι πρωτεΐνες που ανήκουν στη λεγόμενη εναλλακτική οδό ενεργοποίησης του συμπληρώματος (που θα εξετάσουμε πιο κάτω) συμβολίζονται με κεφαλαία αγγλικά γράμματα (πχ παράγοντες B, H, P κλπ).

4.2 Ενεργοποίηση του συμπληρώματος

Τι είναι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος.

Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος είναι μια σειρά διαδοχικών αντιδράσεων με τις οποίες οι διαλυτές πρωτεΐνες (ενεργοποιούμενοι παράγοντες) παθαίνουν μερική διάσπαση. Τελική κατάληξη της ενεργοποίησης είναι η δημιουργία του λεγόμενου **συμπλέγματος προσβολής της μεμβράνης** (MAC = membrane attack complex). Το σύμπλεγμα αυτό των πρωτεϊνών έχει την ικανότητα να δημιουργεί μεταβολές στη μεμβράνη κάποιων κυττάρων και να προκαλείται η καταστροφή τους (λύση). Παράλληλα, στη διαδικασία των αντιδράσεων της ενεργοποίησης δημιουργούνται και προϊόντα που έχουν άλλες λειτουργίες, όπως η **διευκόλυνση της φαγοκυττάρωσης** μικροοργανισμών (ωψανοποίηση) και η κινητοποίηση της **φλεγμονής**.

Πώς γίνεται η ενεργοποίηση

Η διαδικασία αυτή μπορεί να γίνει με δυο κύριους τρόπους, αν και σήμερα θεωρείται ότι υπάρχει και τρίτος τρόπος που είναι παρόμοιος με την κλασική οδό, όπως θα δούμε αμέσως πιο κάτω:

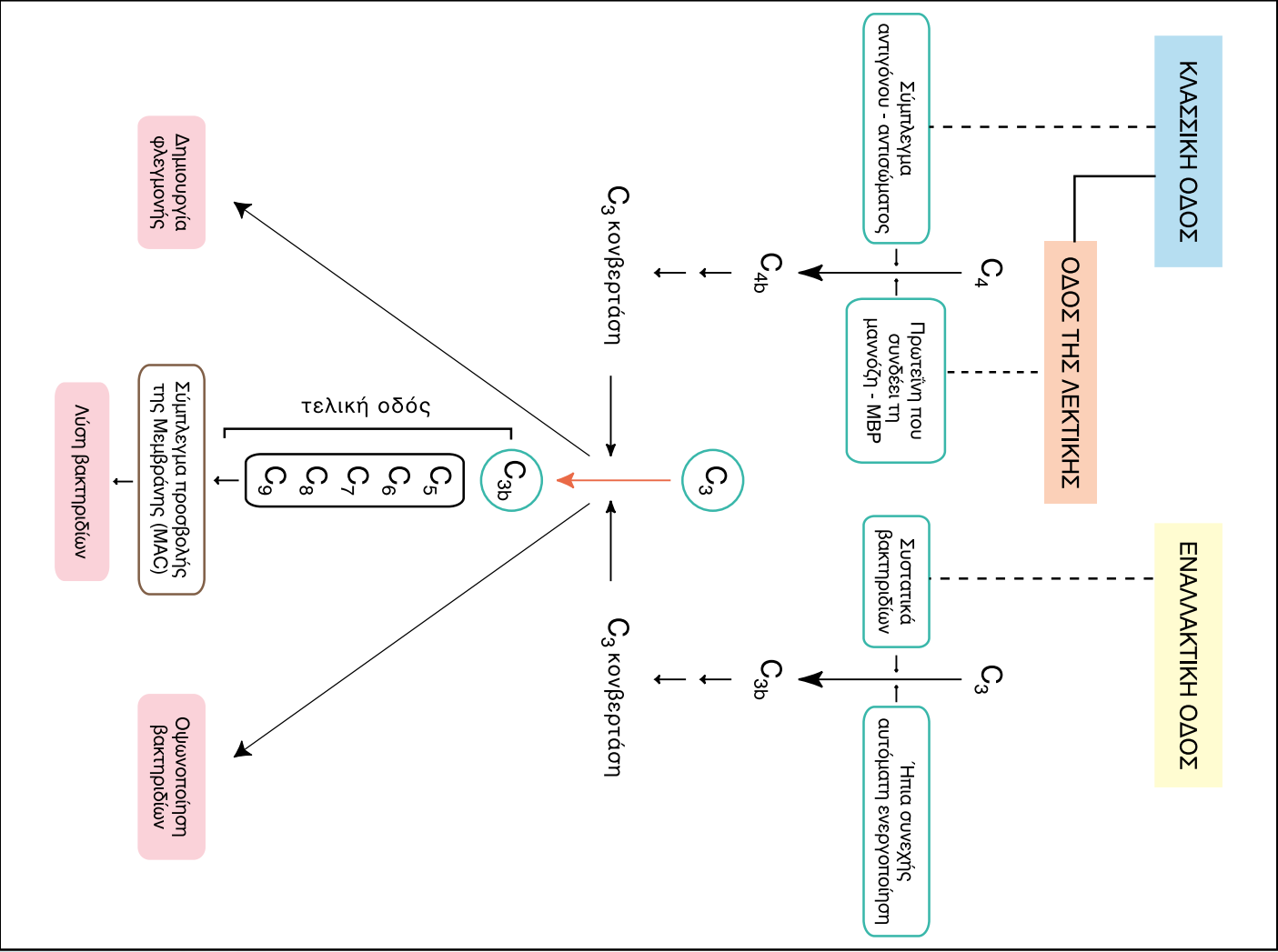
1) **Με την κλασική οδό:** ➡ Ενεργοποίηση: Από το σύμπλεγμα αντιγόνου-αντισώματος. Η ενεργοποίηση με αυτό τον τρόπο ξεκινάει όταν κάποιο αντισωμα (IgG ή IgM) ενωθεί με το αντιγόνο (όπως έναν ιό ή βακτήριο). Για να ξεκινήσει η σειρά των διαδοχικών αντιδράσεων θα πρέπει η διαλυτή πρωτεΐνη του ορού που ονομάζεται C1, να συνδεθεί με το σύμπλεγμα αντιγόνου-αντισώματος (για την ακρίβεια με το Fc τμήμα του αντισώματος-βλ. κεφάλαιο 1ο)

Πρόσφατα ανακαλύφθηκε ένας νέος τρόπος ενεργοποίησης, **η οδός της λεκτίνης**, που στην πραγματικότητα ακολουθεί την ίδια σειρά αντιδράσεων όπως η κλασική οδός. Η διαφορά βρίσκεται στο ότι δεν απαιτείται η σύνδεση αντιγόνου-αντισώματος αλλά η ενεργοποίηση μπορεί να γίνει, αν μια πρωτεΐνη η MBP (= πρωτεΐνη που συνδέει τη μαννόζη), προσκολληθεί στην επιφάνεια ενός μικροοργανισμού.

2) **Με την εναλλακτική οδό:** ➡ Ενεργοποίηση: Από προϊόντα μικροβίων.

Η ενεργοποίηση με τον τρόπο αυτό δεν απαιτεί την σύνδεση αντιγόνου-αντισώματος αλλά μπορεί να προκληθεί από διαφορές ουσίες μικροοργανισμών (όπως π.χ. οι ενδοτοξίνες των gram-αρνητικών βακτηριδίων). Η εναλλακτική οδός είναι πιο αρχέγονος τρόπος ενεργοποίησης του συμπληρώματος και δεν απαιτεί από το ανοσολογικό σύστημα την ειδική ανagnώριση του “ξένου” παράγοντα που ήρθε σε επαφή με τον οργανισμό. Η ενεργοποίηση της εναλλακτικής οδού ξεκινάει από τη διάσπαση του κλάσματος C3, παρακάμπτοντας τα προηγούμενα στάδια που ακολουθεί η κλασική οδός. Να σημειώσουμε ότι η εναλλακτική οδός βρίσκεται σε συνεχή αυτόματη μικρή ενεργοποίηση χωρίς την μεσοδιάθεση κάποιου ειδικού παράγοντα. Ενδιαφέρον είναι ότι η εναλλακτική οδός μπορεί να ενεργοποιηθεί από μια ουσία που βρίσκεται στο δηλητήριο της κόμπρας.

Κοινό στοιχείο των δυο διαφορετικών τρόπων ενεργοποίησης είναι η δημιουργία ενός ενζύμου της **C3-κονβερτάσης** που διασπά τον παράγοντα C3 στα κλάσματα C3a και C3b. Το C3b ξεκινά την τελική φάση ενεργοποίησης του συμπληρώματος που καταληγει στη δημιουργία του συμπλέγματος προσβολής της μεμβράνης (MAC). Παράλληλα το C3b παίζει δυο άλλους επιπροσθέτους ρόλους: α) Διευκολύνει την φαγοκυττάρωση των μικροβίων και β) βοηθά την διαλυτοποίηση και απομάκρυνση των συμπλεγμάτων αντιγόνου-αντισώματος. Το C3a μαζί με άλλα κλάσματα του συμπληρώματος (C4a, C5a) αποτελούν τις ουσίες που δημιουργούν τα φαινόμενα της φλεγμονής. Στην εικόνα 4.4 βλέπουμε ένα απλουστευμένο διάγραμμα της ενεργοποίησης του συμπληρώματος με τους δυο διαφορετικούς τρόπους ενεργοποίησης, την κοινή τελική οδό και τα βιολογικά αποτελέσματα της ενεργοποίησης.



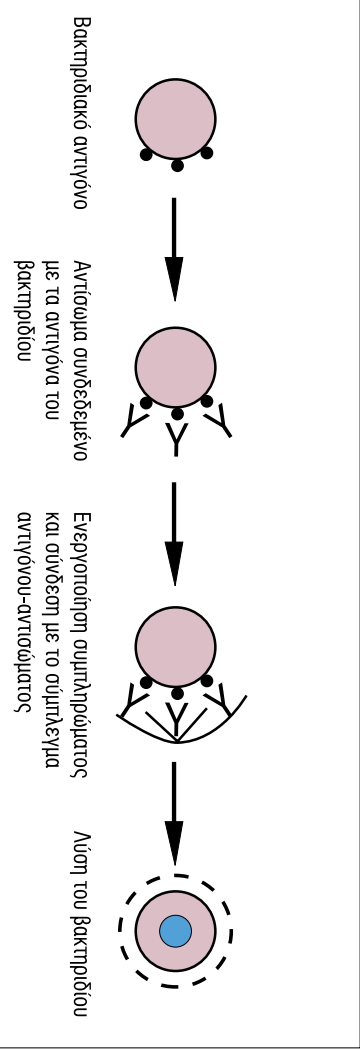
Εικόνα 4.4 : Συνοπτικό διάγραμμα της ενεργοποίησης του συμπληρώματος και των βιολογικών αποτελεσμάτων

Στον πιο κάτω πίνακα φαίνονται οι ομοιότητες και οι διαφορές της κλασικής και της εναλλακτικής οδού ενεργοποίησης του συμπληρώματος

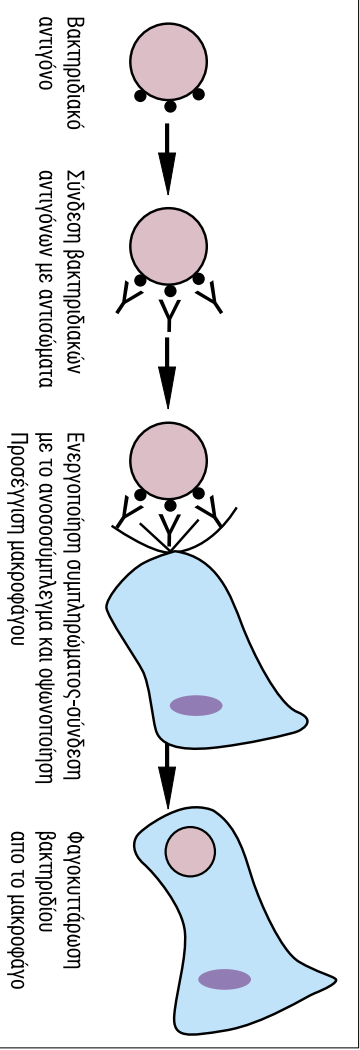
Σύγκριση μεταξύ κλασικής και εναλλακτικής οδού	
Κλασική οδός	Εναλλακτική οδός
<ul style="list-style-type: none">- Ανήκει στην επίκτητη ειδική ανοσία- Ενεργοποίηση από σύμπλεγμα αντιγόνου-αντισώματος.- Απαιτεί τη συμμετοχή και των 9 κύριων συστατικών του συμπληρώματος (C1-C9)	<ul style="list-style-type: none">- Ανήκει στη μη ειδική εγγενή ανοσία.- Ενεργοποίηση από συστατικά των βακτηριδίων.- Δεν απαιτείται η συμμετοχή των κλασμάτων C1, C4 και C2.
Και στις δύο οδούς υπάρχουν τρεις φάσεις: της έναρξης, της ενίσχυσης και της τελικής φάσης, όπου δημιουργείται το σύμπλεγμα προσδολής των μεμβρανών. Οι φάσεις έναρξης και ενίσχυσης είναι διαφορετικές μεταξύ των δύο οδών αλλά η τελική φάση είναι κοινή.	

4.3. Η σημασία του συμπληρώματος

- Οι λειτουργίες του ενεργοποιημένου συμπληρώματος** μπορούν να ενταχθούν σε δυο κύριες γενικές κατηγορίες: 1) την *τροποποίηση των κυτταρικών μεμβρανών* και 2) την *απελευθέρωση ουσιών που κινητοποιούν τους μηχανισμούς της φλεγμονής*.
- Οι συγκεκριμένες επί μέρους λειτουργίες του ενεργοποιημένου συμπληρώματος είναι:
- α) Η **λύση των κυττάρων**: Ορισμένα ενεργοποιημένα συστατικά του συμπληρώματος πολυμεριζόμενα προσβάλλουν την κυτταρική μεμβράνη μικροοργανισμών και δημιουργούν “τρύπες” στην φωσφολιπδική μεμβράνη. Αυτό οδηγεί στην οσμωτική λύση του κυττάρου. (Εικόνα 4.5)
- β) Η **οψωνοποίηση** (διευκόλυνση της φαγοκυττάρωσης) μικροοργανισμών ή ξένων σωματιδίων: Συστατικά του ενεργοποιημένου συμπληρώματος (που λέγονται και οψωνίνες) προσκολλώνται πάνω στις επιφάνειες των μικροοργανισμών ή των σωματιδίων τα οποία με αυτό τον τρόπο καθλώνονται και γίνονται εύκολος στόχος για τα φαγοκύτταρα. (Εικόνα 4.6)
- γ) Η **προώθηση της φλεγμονής**: Μερικά από τα συστατικά του ενεργοποιημένου συμπληρώματος (C3a, C4a και C5a, ονομαζόμενα αναφυλατοξίνες), δρουν πάνω σε ορισμένα κύτταρα στόχους και προκαλούν τα φαινόμενα της φλεγμονής. Στα μαστοκύτταρα προκαλούν την απελευθέρωση των αγγειοδραστικών ουσιών που περιέχουν στα κοκκία τους (αποκοκκίωση μαστοκυττάρων). Στις λείες μυικές ίνες προκαλούν σύσπαση, στα αγγεία προκαλείται αυξημένη διαπερατότητα του τοιχώματός τους με εξίδρωση υγρού έξω από τα αγγεία, στα λευκοκύτταρα προκαλούν συσώρευση και απελευθέρωση ενζύμων κ.ά. Όλα αυτά τα γεγονότα δημιουργούν την φλεγμονή.
- δ) Η **διευκόλυνση της απομάκρυνσης των ανοσοσυμπλεγμάτων**: Το ενεργοποιημένο συμπλήρωμα συμβάλλει στην διαλυτοποίηση των συμπλεγμάτων αντιγόνου-αντισώματος και την απομάκρυνσή τους αφού πρώτα φαγοκυτταρωθούν. Με τον τρόπο αυτό αποφεύγεται η



Εικόνα 4.5: Λύση του μικροοργανισμού



Εικόνα 4.6: Φύλωνοποίηση του βακτηριδίου

εναπόθεσή τους στα τοιχώματα των αγγείων.

ε) Η **υποδοήθηση της χυμικής ανοσίας**: Συστατικά της ενεργοποίησης του συμπηληρώματος υποβοηθούν την παρουσίαση των αντιγόνων από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα προς τα Β-λεμφοκύτταρα, έτσι ώστε να μπορούν να παραχθούν αντισώματα εναντίον αυτών των αντιγόνων.

Σχέση του συμπηληρώματος με νοσήματα

Το συμπηλήρωμα σχετίζεται με την εμφάνιση νοσημάτων με δυο διαφορετικούς τρόπους:

- Υπάρχουν περιπτώσεις όπου παρατηρείται ανεπάρκεια ενός συστατικού του συμπηληρώματος. Ένα τέτοιο παράδειγμα είναι η έλλειψη σε κάποια άτομα του παράγοντα C2 και η κατάσταση αυτή τα κάνει επιρρεπή στο να εμφανίσουν την νόσο που λέγεται συστηματικός ερυθρελάτης ή λύκος. Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται στην αδυναμία να απομακρυνθούν και διαλυθούν τα οχηματιζόμενα ανοσοσυμπλέγματα.
- Σε περιπτώσεις νοσημάτων που οφείλονται σε εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων (συστηματική αγγειίτιδα ή νεφρίτιδα) οι μηχανισμοί που προκαλούν την μεγαλύτερη καταστροφή στους ιστούς προέρχονται από την ενεργοποίηση του συμπηληρώματος. Η κινητοποίηση των μηχανισμών φλεγμονής από το ενεργοποιημένο συμπηλήρωμα προκαλεί τις βλάβες στους ιστούς που έχουν εναποτεθεί τα ανοσοσυμπλέγματα (βλ. κεφάλαιο 9^ο).

Το συμπηλήρωμα ανήκει στους μηχανισμούς της ανοσίας μας και ονομάζεται έτσι γιατί συμπεληρώνει τους μηχανισμούς της χυμικής ανοσίας. Είναι μια ομάδα πρωτεϊνών που βρίσκονται στον ορό αλλά και στις μεμβράνες των κυττάρων. Οι διαλυτές πρωτεΐνες παράγονται στο ήπαρ (αλλά και στα μακροφάγα) και εύκολα καταστρέφονται με τη θερμότητα. Όταν ενεργοποιηθεί το συμπηλήρωμα, αρχίζει μια σειρά διαδοχικών αντιδράσεων κατά την οποία το προϊόν της πρώτης ευνοεί την πραγματοποίηση της επόμενης. Το συμπηλήρωμα μπορεί να ενεργοποιηθεί με δυο κύριους τρόπους: α) Με την κλασική οδό, όταν γίνει ένωση ενός αντισώματος με το αντιγόνο. (Παραλλαγή του τρόπου αυτού, είναι η οδός της λεκτινής όπου δεν χρειάζεται η παρουσία του αντισώματος). β) Με την εναλλακτική οδό που ενεργοποιείται από συστατικά μικροοργανισμών (ενδοτοξίνες). Και οι δυο τρόποι ενεργοποίησης οδηγούν σε κοινά αποτελέσματα που είναι α) η δημιουργία του λεγόμενου συμπηλέγματος προδολής της μεμβράνης (MAC) και β) η παραγωγή ουσιών που διευκολύνουν την φαγοκυττάρωση (οψωνίνες) και ουσιών που κινητοποιούν τους μηχανισμούς της φλεγμονής (αναφυλάτοξίνες). Κοινό στοιχείο στις διαδοχικές αντιδράσεις των δυο τρόπων (οδών) ενεργοποίησης είναι η δημιουργία ενός ενζύμου, της C3-κονβερτάσης που διασπά το διαλυτό κλάσμα C3 σε C3a και Cb. Από το σημείο αυτό και πέρα οι δυο τρόποι ενεργοποίησης (κλασική και εναλλακτική οδός) ακολουθούν την ίδια σειρά αντιδράσεων που λέγεται τελική οδός και έχει κοινό αποτέλεσμα. Η κλασική οδός χρειάζεται την ύπαρξη μηχανισμών ειδικής ανοσίας (και ειδικά της χυμικής) γιατί ενεργοποιείται από τη σύνδεση αντιγόνου-αντισώματος. Η εναλλακτική οδός δεν χρειάζεται την παρουσία ειδικής ανοσίας γιατί ενεργοποιείται από ουσιές μικροβίων και δεν απαιτεί την παρουσία αντισώματος. Οι βιολογικές λειτουργίες του ενεργοποιούμενου συμπηληρώματος είναι α) η προδολή της μεμβράνης και η λύση των κυττάρων β) η φύλωνοποίηση μικροοργανισμών γ) η προώθηση της φλεγμονής δ) η διευκόλυνση της απομάκρυνσης συμπλεγμάτων αντιγόνου-αντισώματος (που σε κάποιες περιπτώσεις είναι βλαπτικά) και ε) η υποδοήθηση της χυμικής ανοσίας (υποδοήθηση παρουσίασης αντιγόνων στα Β-κύτταρα).

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

- A) Απαντήστε με συντομία
- 1) Τι είναι το συμπλήρωμα και από ποια κύρια στοιχεία αποτελείται;
 - 2) Τι ακριβώς είναι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος και ποιο είναι το τελικό αποτέλεσμα αυτής της ενεργοποίησης;
 - 3) Ποιοι είναι οι κύριοι τρόποι (οδοί) ενεργοποίησης και ποιο γεγονός δημιουργεί την έναρξη του κάθε ενός;
 - 4) Σε τι μοιάζουν και σε τι διαφέρουν οι δυο κύριοι τρόποι (οδοί) ενεργοποίησης;
 - 5) Ποιο είναι το κοινό σημείο συνάντησης των δυο οδών ενεργοποίησης του συμπληρώματος;
 - 6) Τι είναι το σύμπλεγμα προσβολής της μεμβράνης (ΜΑC);
 - 7) Τι είναι η οψωνοποίηση;
 - 8) Ποια είναι τα σημαντικότερα βιολογικά αποτελέσματα της ενεργοποίησης του συμπληρώματος;
- B) Συμπληρώστε τις λέξεις ή φράσεις που λείπουν
- 1) Οι διαλυτές πρωτεΐνες του συμπληρώματος είναι ευαίθριστες στην
 - 2) Η C3-κονβερτάση είναι τοπου διασπά το κλάσμα C3 και η δημιουργία της είναι το κοινό σημείο συνάντησης μεταξύ και.....
 - 3) Η εναλλακτική οδός ενεργοποίησης αρχίζει με
 - 4) Αναφυλάτοξίνες είναι μερικά από τα προϊόντα ενεργοποίησης του συμπληρώματος που προωθούν τη διαδικασία της
 - 5) Η οψωνοποίηση είναι μια από τις βιολογικές λειτουργίες της ενεργοποίησης του συμπληρώματος και σημαίνει την υποβοήθηση της
- Γ) Επιλέξτε τη σωστή απάντηση.
- Το συμπλήρωμα:
- α) Είναι μια ομάδα πρωτεϊνών που βρίσκεται στα λεμφικά όργανα
 - β) Ενεργοποιείται από ελεύθερα αντισώματα του ορού.
 - γ) Δεν μπορεί να ενεργοποιηθεί από ουσιαστικά μικροοργανισμών.
 - δ) Όταν ενεργοποιηθεί εμποδίζει τους μηχανισμούς της φλεγμονής.
 - ε) Αποτελείται από διαλυτές πρωτεΐνες και μεμβρανικές πρωτεΐνες.
- Δ) Αντιστοιχίστε τις λέξεις ή φράσεις μεταξύ των δύο στηλών.
- | | |
|----------------------------|-----------------------------|
| Πρωτόηση φλεγμονής | Οδός της λεκτίνης |
| Παραλλαγή κλασικής οδού | Ένωση αντιγόνου αντισώματος |
| Ενεργοποίηση κλασικής οδού | Αναφυλάτοξίνες |
| Μη συμμετοχή C1,C2,C4 | Μηχανισμός καταρράκτη |
| Αντιδράσεις ενεργοποίησης | Εναλλακτική οδός |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο
ΑΝΕΡΓΙΑ - ΥΠΕΡΕΝΑΙΣΘΗΣΙΑ

5.1 Γενικά για τις αλλεργίες

Εισαγωγικές παρατηρήσεις

Ο σκοπός της ύπαρξης του ανοσοολογικού μας συστήματος είναι η προστασία του οργανισμού μας από βλαπτικούς παράγοντες. Ο τρόπος λειτουργίας του μοιάζει με τον τρόπο άμυνας μιας χώρας. Η οργάνωση μιας τέτοιας άμυνας περιλαμβάνει γενικούς προστατευτικούς μηχανισμούς (σύνορα, ραντάρ, στρατιωτικές περιπόλους, ναρκωθετημένα πεδία, κ.λπ.) και ειδικούς προστατευτικούς μηχανισμούς (αναγνωριστικά αεροπλάνα, αντιαεροπορικούς πυραύλους, αντιαρματικά όπλα κ.λπ). Αντίστοιχα, (όπως είδαμε και στα κεφάλαια 1^ο και 2^ο), το ανοσοολογικό σύστημα περιλαμβάνει μη ειδικούς (γενικούς) μηχανισμούς (δέρμα, βλεννογόνοι, φαγοκύτταρα κ.λπ.) καθώς και ειδικούς μηχανισμούς (*χυμική και κυτταρική ανοσία*) που στόχο έχουν την παρεμπόδιση και εξειδικευμένη εξουδετέρωση των παραγόντων που μπορούν να μας βλάψουν (μικρόβια, τοξίνες, ιοί, κ.λπ). Μάθαμε ακόμη ότι, προϋπόθεση για την λειτουργία της ειδικής μας ανοσίας είναι η αναγνώριση του “εχθρού”, για να κατασκευάσουμε ειδικά “όπλα” ώστε να τον αντιμετωπίσουμε (*αντισώματα, ευαισθητοποιημένα T-λεμφοκύτταρα*). Η αναγνώριση αυτή βασίζεται σε συγκεκριμένα κατασκευαστικά (δομικά) χαρακτηριστικά του “εχθρικού παράγοντα” (όπως το μεγάλο μέγεθος του μορίου του, π.χ. πρωτεΐνη) τα οποία όλα μαζί είναι γνωστά με τον όρο *αντιγονικότητα*. Ίερούμε επίσης, ότι τα ουσιαστικά του ίδιου μας του σώματος δεν παρουσιάζουν αντιγονικότητα προς το ανοσοολογικό μας σύστημα γιατί έχει μύθει ο οργανισμός να τα ξεχωρίζει από τα ξένα ουσιαστικά (ανοσοολογική ανοχή - βλ. κεφάλαιο 7^ο)

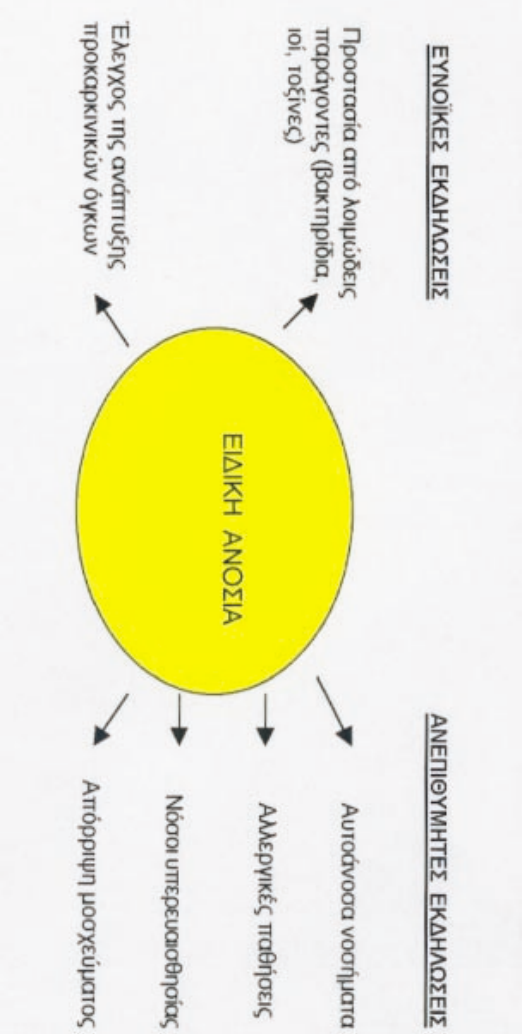
Κάποιες φορές όμως, είναι δυνατό να συμβούν μερικά παράδοξα φαινόμενα που θα μπορούσαμε οχηματικά να τα εντάξουμε σε τρεις γενικές περιπτώσεις:

- 1. Είναι δυνατόν ο οργανισμός, να αναγνωρίσει σαν ξένο (αντιγονικό) κάποιο ουσιαστικό δικό του και να αρχίσει να στρέφεται εναντίον του με τους ειδικούς ανοσοολογικούς μηχανισμούς. Το αποτέλεσμα μιας τέτοιας διαδικασίας είναι να δημιουργηθεί βλάβη σε κάποιο όργανο ή ιστό. Στην περίπτωση αυτή μιλάμε για τη λεγόμενη **αυτοανοσία** και τα νοσήματα που δημιουργούνται με τον τρόπο αυτό τα ονομάζουμε αυτοάνοσα νοσήματα (βλ. κεφάλαιο 9^ο)
- 2. Μπορεί ακόμη, μια πραγματικά αβλαβής ουσία με την οποία ερχόμαστε σε επαφή, (π.χ. η γύρη κάποιων φυτών), επειδή έχει - από κατασκευαστική άποψη- τους χαρακτηριστές αντιγόνου, να “ξεσηκώσει” το ανοσοολογικό σύστημα σε μια σφοδρή μάχη εναντίον της. Το αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας είναι να υποστεί ο οργανισμός μια μεγάλη αναστάτωση, γιατί μερικά από τα “πυρά” εναντίον του υποτιθέμενου εχθρού προκαλούν παράλληλα και κάποιες διαταραχές σε όργανα ή συστήματα οργάνων, χωρίς στη πραγματικότητα να υπάρχει σοβαρός λόγος γι’ αυτή όλη την αντίδραση. Στην περίπτωση αυτή μιλάμε για **αλλεργία** και οι παθήσεις

που οφείλονται σε μια τέτοια αντίδραση ονομάζονται αλλεργικά νοσήματα. Για την ακρίβεια της ορολογίας, θα πρέπει να πούμε ότι στην αλλεργία, η αντίδραση του ανοσολογικού συστήματος στο αλλεργό γίνεται κατά κανόνα, με αντι σώματα της τάξης IgE. Εδώ χρειάζεται να σημειώσουμε ότι ο όρος “αλλεργία” που σημαίνει “άλλο έργο”, θέλει να δείξει ότι στην κατάσταση αυτή το ανοσολογικό μας σύστημα, με την επιθεση που κάνει στο αλλεργό, δεν εξυπηρετεί την προστασία μας από νοσήματα (α-νοσία), μια και το αλλεργό είναι πρακτικά ακίνδυνο. Αντίθετα, μας δημιουργεί μια δυσάρεστη κατάσταση από την αδικαιολόγητη και υπερβολική αντίδρασή του.

3. Υπάρχει τέλος και το ενδεχόμενο, στην προσπάθεια να ανεπιμετωπιωθεί ένα αλλεργικό ή αβλαβές), να προκληθεί μια έντονη αντίδραση, κατά την οποία, παράλληλα προς την καταπολέμηση του αλλεργό, να δημιουργηθούν έντονες και βλαπτικές επιδράσεις πάνω στον ίδιο τον οργανισμό. Η κατάσταση αυτή ονομάζεται **υπερευαισθησία** και θα μπορούσε να παρομοιαστεί με την κατάσταση όπου οι αεροπορικές δυνάμεις ενός στρατού, στη προσπάθειά τους να πνήξουν εχθρικό στόχο, βομβαρδίζουν τα πάντα, ανεξάρτητα από την πρόκληση καταστροφών και σε συμμαχικά εδάφη.

Με τις απλουστευμένες περιγραφές κάποιων ανοσολογικών φαινομένων που δώσαμε πιο πάνω, θέλουμε να επισημάνουμε την ύπαρξη εκδηλώσεων του ανοσολογικού μας συστήματος, οι οποίες αντί να μας προστατεύουν μας δημιουργούν διαταραχές και νοσήματα. Έτσι θα πρέπει να κατανοήσουμε ότι η ίδια η δράση του ανοσολογικού μας συστήματος που προσρίζεται να μας προστατεύει, κάποτε μπορεί να μας δημιουργεί προβλήματα και ασθένειες. Αντιλαμβανόμαστε λοιπόν ότι η λειτουργία του ανοσολογικού μας συστήματος μπορεί να είναι δικότο μαχαίρι, με άλλτε προστατευτικές και ωφέλιμες δραστηριότητες και άλλτε βλαπτικές και ασύμφωρες. (βλ. εικόνα 5.1)



Εικόνα 5.1: Ευνοϊκές και ανεπιθύμητες εκδηλώσεις της λειτουργίας της ειδικής ανοσίας

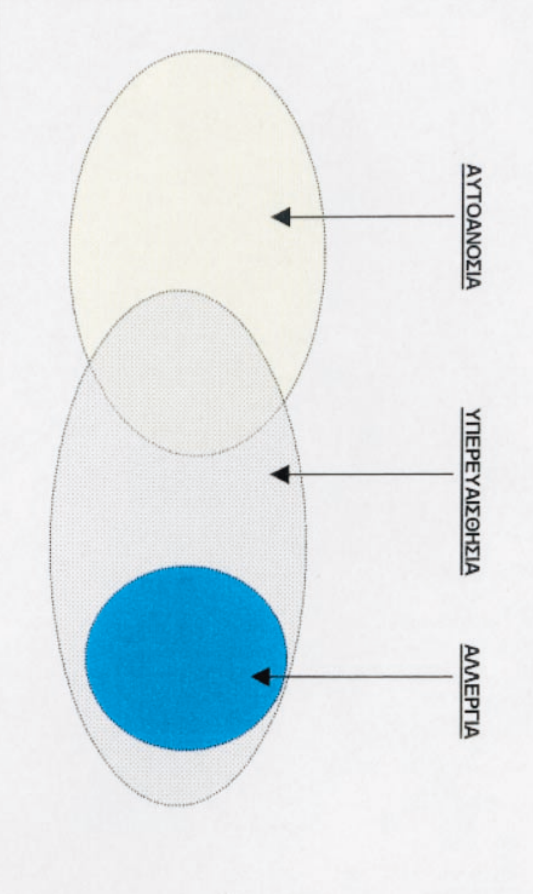
Στα παραδείγματα που είδαμε πιο πάνω, θίξαμε τις έννοιες της αυτοανοσίας, της αλλεργίας και της υπερευαισθησίας που θεωρούμε ότι ανήκουν στις ανεπιθύμητες δράσεις της ειδικής ανοσίας. Ας προσπαθήσουμε να τις ξεκαθαρίσουμε με κάποιους ορισμούς:

❖ **Αυτοανοσία** είναι η κατάσταση εκείνη κατά την οποία οι μηχανισμοί της ειδικής ανοσίας στρέφονται εναντίον αλλεργό που αποτελούν συστατικά του ίδιου του οργανισμού. (βλ. και κεφ.9^ο)

❖ **Αλλεργία** είναι η κατάσταση εκείνη κατά την οποία εμφανίζονται συμπτώματα στο άτομο σαν συνέπεια της ειδικής ανοσολογικής αντίδρασής του σε κάποιο αβλαβές αλλεργό του περιβάλλοντος.

❖ **Υπερευαισθησία** είναι η κατάσταση εκείνη κατά την οποία η ειδική ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού σε κάποιο αλλεργό (βλαβερό ή αβλαβές), συνοδεύεται και από φαινόμενα που βλάπτουν και τον ίδιο τον οργανισμό.

Εδώ θα πρέπει να σημειώσουμε ότι οι πιο πάνω όροι δεν χρησιμοποιούνται πάντα με τον τρόπο που ορίθηκαν. Έτσι πολλές φορές η έννοια της αλλεργίας χρησιμοποιείται σαν ίδια με την έννοια της υπερευαισθησίας. Στη πραγματικότητα η αλλεργία είναι υποκατηγορία της υπερευαισθησίας. Η σχέση μεταξύ των εννοιών που ορίσαμε φαίνεται στα διαγράμματα της εικόνας 5.2.



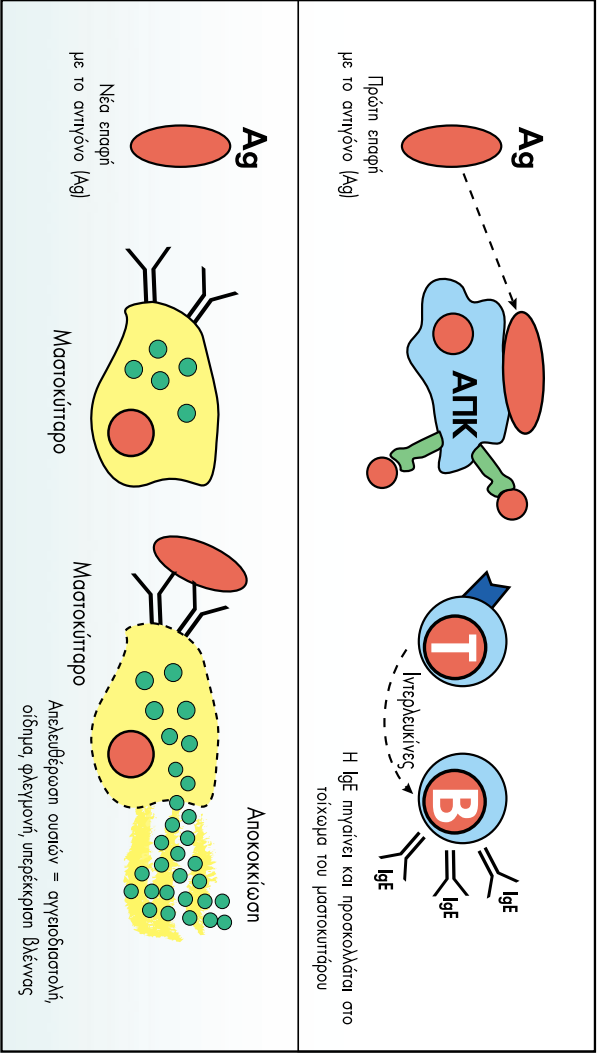
Εικόνα 5.2: Διάγραμμα που δείχνει την σχέση μεταξύ αλλεργίας, υπερευαισθησίας και αυτοανοσίας.

Παρατηρούμε ότι η αλλεργία αποτελεί υποσύνολο των καταστάσεων υπερευαισθησίας και ότι η υπερευαισθησία μπορεί να συνυπάρχει σε περιπτώσεις αυτοανοσίας.

Αλλεργία

Όπως είδαμε, στην κατάσταση που ονομάζουμε *αλλεργία*, το άτομο εμφανίζει κάποια συμπτώματα που οφείλονται στη δράση της ειδικής ανοσίας, όταν έρθουμε σε επαφή με κάποιο αλλεργό, που αυτό καθ' εαυτό δεν είναι βλαπτικό για τον οργανισμό. Στις περιπτώσεις αυτές το αλλεργό δεν έχει από μόνο του οποιοδήποτε τοξικό δράση στον οργανισμό μας. Η ίδια η

κινητοποίηση της ειδικής ανοσίας είναι αυτή που δημιουργεί τα συμπτώματα της αλλεργίας. Οι αλλεργικές παθήσεις είναι συχνές και η εμφάνισή τους εξαρτάται από τη γενετική προδιάθεση του ατόμου, την έκθεση στα αντιγόνα που μπορεί να τις προκαλέσουν (τα λεγόμενα αλλεργιογόνα) και την ευαισθητοποίηση του ατόμου στα αντιγόνα, από προηγούμενη έκθεση σε αυτά. Οι αλλεργικές παθήσεις, στην πλειονότητά τους ανήκουν στον τύπο Ι της υπερευαισθησίας (που ονομάζεται και αναφυλακτικός τύπος υπερευαισθησίας). Ο βασικός μηχανισμός μιας αλλεργικής πάθησης είναι η απελευθέρωση διάφορων αγγειοδραστικών ουσιών και μεσοδωμάτων της φλεγμονής κυρίως από τα μαστοκύτταρα (στρεπτικά κύτταρα) αλλά και τα βασεόφιλα κύτταρα. Η σειρά των γεγονότων έχει ως εξής: Η πρώτη έκθεση ενός ατόμου σε κάποιο αλλεργιογόνο οδηγεί σε αναγνώριση της αντιγονικής του ούστασης και η χυμική ανοσία κινητοποιείται έτσι ώστε να παραχθούν αντισώματα. Τα ειδικά αυτά αντισώματα ανήκουν στην τάξη *IgE* των ανοσοσφαιρινών (βλ. κεφάλαιο 1ο). Τα μόρια της ειδικής *IgE* ανοσοσφαιρίνης πηγαίνουν και καθιλώνονται στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων και των βασεοφίλων κυττάρων. Όταν σε δεύτερο χρόνο, το συγκεκριμένο αλλεργιογόνο ξαναμπει στον οργανισμό, τότε συνδέεται με το ειδικό *IgE* αντίσωμα που υπάρχει στη μεμβράνη των μαστοκυττάρων. Η έλωση αντιγόνου (αλλεργιογόνου) - αντισώματος πάνω στην επιφάνεια του μαστοκυττάρου προκαλεί εκκένωση των κοκκίων του μαστοκυττάρου προς τα έξω (αποκοκκίωση μαστοκυττάρου). Τα κοκκία αυτά, περιέχουν ουσίες με δράση πάνω στα αγγεία (αγγειοδραστικές), μεσοδωμένες της φλεγμονής και παράγοντες που προσελκύουν άλλα κύτταρα στην περιοχή (χημειοτακτικοί παράγοντες) - βλ. εικόνα 5.3.



Εικόνα 5.3: Μηχανισμός αλλεργικής αντίδρασης. Α: Κατά την πρώτη επαφή με το αντιγόνο (Ag), το αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο (ΑΠΚ) παρουσιάζει τμήμα του αντιγόνου στο βοηθητικό Τ-Λεμφοκύτταρο, το οποίο με τη σειρά του απελευθερώνει ιντερλευκίνες που διεγείρουν το Β-κύτταρο να αρχίσει την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων (*IgE*). Β: Τα *IgE* αντισώματα προσκολλώνται στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων. Σε νέα είσοδο του αντιγόνου, η σύνδεση αντιγόνου με το *IgE* αντίσωμα που βρίσκεται στην μεμβράνη του μαστοκυττάρου, προκαλεί το άδειασμα των κοκκίων του μαστοκυττάρου προς τα έξω, με αποτέλεσμα οι δραστικές ουσίες που περιέχονται στα κοκκία να δημιουργούν τα φαινόμενα της αλλεργίας.

Τα αποτελέσματα της δράσης αυτών των ουσιών (ισταμίνη , σεροτονίνη, χημειοτακτικός παράγοντας των πωσινοφίλων (ECF), χημειοτακτικός παράγοντας των ουδετεροφίλων (NCF), παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), βραδυκίνη, λευκοτριένια, προσταγλανδίνες και θρομβοξάνες) είναι συνολικά τα εξής: Αγγειοδιαστολή, αύξημένη διαπερατότητα των αγγείων, σύσπαση των λείων μυϊκών ινών, προσέλκυση πωσινοφίλων και ουδετεροφίλων, συσώρευση αιμοπεταλίων και αύξημένη έκκριση βλέννας.

Όλες αυτές οι δραστικές ουσίες δημιουργούν αλλαγές στην περιοχή του ιστού που απελευθερώνονται και δημιουργούν αντίστοιχα συμπτώματα. Αν για παράδειγμα η αντίδραση αλλεργιογόνου και *IgE* αντισώματος γίνει πάνω στα μαστοκύτταρα του βλεννογόνου της μύτης, τότε στον βλεννογόνο της μύτης θα δημιουργηθεί ερυθρότητα, οίδημα (πρήξιμο), φλεγμονή, αύξηση της έκκρισης βλέννας με αντίστοιχα συμπτώματα την ρινική συμφόρηση (βούλωμα της μύτης), την καταρροή, τα φταρνίσματα και τον κνησμό (φαγούρα). Η πάθηση με τα χαρακτηριστικά που περιγράψαμε δεν είναι τίποτε άλλο από την **αλλεργική ρινίτιδα**. Αντίστοιχα φαινόμενα στο βρογχικό δένδρο δημιουργούν το εξαιρετικά αλλεργικό **βρογχικό άσθμα** και αν παλι συμβούν στο δέρμα μας έχουμε την **κνίδωση** ή χρονιότερα το **έκζεμα ή ατοπική δερματίτιδα**. Σε περίπτωση που το αλλεργιογόνο μπει κατ' ευθείαν στη κυκλοφορία του αίματος ενός ευαισθητοποιημένου ατόμου (π.χ. ενδοφλέβια ένεση πενικιλίνης σε αλλεργικό στην πενικιλίνη άτομο, τοίμπημα εντόμου σε έπισης αλλεργικό άτομο), τότε μπορεί να εμφανιστεί το **αναφυλακτικό shock** (καταληξία).

Οι αλλεργικές εκδηλώσεις που αναφέρθηκαν, οφείλονται, όπως είδαμε στην ένωση του αλλεργιογόνου (αντιγόνου) με αντίσωμα της τάξης E των ανοσοσφαιρινών (*IgE*). Αυτού ακριβώς του είδους οι αλλεργικές αντιδράσεις που οφείλονται σε *IgE* αντισώματα ονομάζονται συλλογικά **ατοπία ή ατοπικές αντιδράσεις**. Η μορφή αυτή της αλλεργίας που λέγεται ατοπία, έχει κληρονομικό χαρακτήρα και τα άτομα που την εμφανίζουν παρουσιάζουν πολύ αυξημένη παραγωγή της *IgE* όταν εκτεθούν σε αλλεργιογόνο (έως και δεκαπλάσια) σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα.

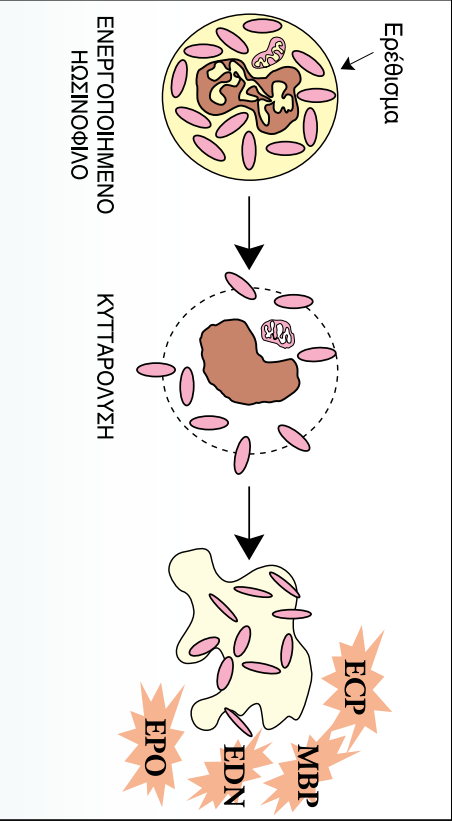
Τα σημαντικά κύτταρα στην αλλεργική αντίδραση

Πολλά κύτταρα και ουσίες εμπλέκονται στην ανοσολογική αντίδραση που δημιουργεί τα φαινόμενα της αλλεργίας. Τα κύτταρα όμως με τον σημαντικότερο ρόλο στην εκδήλωση των φαινομένων αυτών είναι τα μαστοκύτταρα και το πωσινόφιλο.

♦ **Το μαστοκύτταρο** (ή **αλλιώς στρεπτικό κύτταρο**) προέρχεται κι αυτό από προγονικά κύτταρα του μυελού των οστών, τα οποία μεταναστεύουν σε διάφορους ιστούς και εκεί διαφοροποιούνται σε ώριμα μαστοκύτταρα. Το χαρακτηριστικό τους είναι το στρουγγυλό ή ελαιοειδές σχήμα, ο στρουγγυλός πυρήνας αλλά κυρίως η *παρουσία άθρονων κοκκίων* στο κυτταρόδημά τους. Ο ρόλος των κοκκίων αυτών (όπως είδαμε και στην εικόνα 5.3), είναι ότι περιέχουν **αγγειοδραστικές ουσίες, χημειοτακτικούς παράγοντες** (= ουσίες που προσελκύουν άλλα κύτταρα) και άλλους παράγοντες που δημιουργούν τις τοπικές μεταβολές στους ιστούς και ευθύνονται για τα αλλεργικά συμπτώματα.

♦ **Το πωσινοφιλο κύτταρο** ανήκει στην κατηγορία των λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζουμε πολυμορφονύκηνα. Το κύτταρο αυτό περιέχει επίσης πολλά κοκκία στο κυτταροπλάσματά του. (βλ. εικόνα 5.4). Προέρχεται και αυτό από τα προγονικά κύτταρα των πολυμορφονυρήνων του μυελού των οστών και κυκλοφορεί στο αίμα μαζί με τα άλλα λευκά αιμοσφαίρια σε μικρή αναλογία (1-4% του συνόλου των λευκών αιμοσφαιρίων).

Ο ρόλος των πωσινοφίλων κυττάρων στον οργανισμό δεν ήταν ξεκαθαρισμένος. Ίερουμε όμως ότι ο αριθμός των πωσινοφίλων στο αίμα αυξάνεται στις αλλεργικές καταστάσεις και σε λοιμώξεις από διάφορα παράσιτα (π.χ. εχινόκοκκος). Ο χημειοτακτικός παράγοντας των πωσινοφίλων (ECF) που απελευθερώνεται από τα μαστοκύτταρα προσελκύει τα πωσινοφιλα στο σημείο που έγινε η ένωση αντιγόνου αντι σώματος. Η επσφή του πωσινοφίλου με αντιγόνο μπορεί να προκαλέσει τη λύση του κυτάρου και απελευθέρωση των κοκκίων του. Οι ουσιές που περιέχονται στα κοκκία του πωσινοφίλου είναι βλαπτικές για τους ιστούς και σε αυτές οφείλονται κάποιες από τις βλάβες που δημιουργούνται στην αλλεργία. (Οι βλαπτικές αυτές ουσιές του πωσινοφίλου είναι η μείζων βασική πρωτεΐνη -MBP, η πωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη -ECP, η προσεχόμενη από το πωσινοφιλο νευροτοξίνη -EDN και η πωσινοφιλική υπεροξειδάση -EPO -βλ. εικόνα 5.4).



Εικόνα 5.4: Η ενεργοποίηση του πωσινοφίλου και η άφιξη του στο σημείο εισόδου του αντιγόνου (αλλεργιογόνου) μπορεί να οδηγήσει στη λύση του κυτάρου και την απελευθέρωση των κοκκίων του, στα οποία περιέχονται ουσιές με βλαπτική επίδραση στους ιστούς (MBP, ECP, EDN και EPO. βλ. κείμενο)

Συμπερασματικά, θα πρέπει να πούμε ότι οι αλλεργικές παθήσεις είναι συχνές και οφείλονται στην αντίδραση της ειδικής ανοσίας σε γενικά αβλαβείς περιβαλλοντικές ουσιές που έχουν χαρακτηριστικά αντιγόνου. Τα βασικά κύτταρα στην αλλεργία είναι κυρίως το μαστοκύτταρο και το πωσινοφιλο. Τα φαινόμενα της αλλεργίας ξεκινούν από την ένωση του αλλεργιογόνου με αντίσωμα IgE (που έχει παραχθεί από προηγούμενη επαφή με το αλλεργιογόνο) και βρίσκεται καθλωμένο πάνω στο μαστοκύτταρο. Η ένωση αλλεργιογόνου-αντισώματος απελευθερώνει τα κοκκία του μαστοκυττάρου και οι διάφορες ουσιές που περιέχονται δ' αυτά προκαλούν μεταβολές στους ιστούς και προσελκύουν πωσινοφιλα. Ουσιές που βρίσκονται στα πωσινοφιλα δημιουργούν και αυτές βλάβες στους ιστούς και όλα αυτά που συμβαίνουν είναι υπεύθυνα για τα συμπτώματα της αλλεργικής πάθησης.

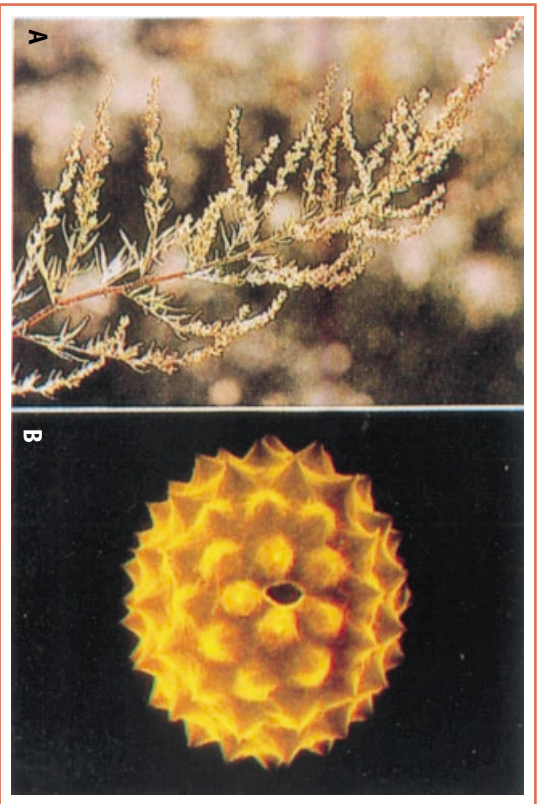
5.2 Αλλεργιογόνα

Τα **αλλεργιογόνα** είναι οι αντιγονικές ουσιές που μπορούν να δημιουργήσουν στον οργανισμό αντίδραση άμεσης υπερευαισθησίας (ή τύπου Ι υπερευαισθησία) και κατά συνέπεια να προκαλέσουν αλλεργικές εκδηλώσεις όπως αυτές στις οποίες αναφερθήκαμε (αλλεργική ρινίτιδα, άσθμα, ατομική δερματίτιδα, κνίδωση, ή ακόμα και αναφυλακτικό shock). Είχαμε επισημάνει ακόμα, ότι κατά κανόνα, *τα αλλεργιογόνα είναι ουσιές οι οποίες από μόνες τους δεν έχουν βλαβερή επίδραση στον οργανισμό. Δεν είναι δηλαδή όπως π.χ. οι τοξίνες των μικροβίων οι οποίες αν δεν εξουδετερωθούν από τους μηχανισμούς ειδικής ανοσίας, μπορεί να δημιουργήσουν σοβαρές διαταραχές* (π.χ. οι σπασμοί που μπορεί να προκαλέσει η τοξίνη του κλωστηριδίου του τετάνου). Αντίθετα, τα περισσότερα αλλεργιογόνα δεν έχουν καμία άμεση βλαπτική δράση. Τα σοβαρά συμπτώματα που μπορούν να προκαλέσουν, *οφείλονται αποκλειστικά στην αντίδραση των μηχανισμών της ειδικής ανοσίας. Είναι λοιπόν τα αλλεργιογόνα, κατά κάποιο τρόπο, παράγοντες*, των οποίων τις "πρωέσεις" έχει παρεξηγήσει το ανοσολογικό σύστημα. Στη περίπτωση αυτή, η ειδική μας ανοσία ενεργεί σύμφωνα με το "γρόμμα του νόμου" που είναι η καταπολέμηση του ξένου παράγοντα, αλλά αντίθετα με το "πνεύμα του νόμου" που είναι η προστασία του οργανισμού από πραγματικά επικινδύνους παράγοντες.

Τα **αλλεργιογόνα** μπορεί να είναι *πλήρη αντιγόνα* (πρωτεΐνες) ή *απτινές* (βλ. κεφ. 1°). Αυτά που είναι πλήρη αντιγόνα μπορούν να προκαλέσουν την παραγωγή των IgE αντισωμάτων και να συνδεθούν με αυτά. Οι απτινές μπορούν να συνδεθούν με τα IgE αντισώματα αλλά για να προκαλέσουν την παραγωγή τους πρέπει να έχουν προηγούμενα συνδεθεί με κάποιο πρωτεϊνικό φορέα (συνήθως κάποια πρωτεΐνη του οργανισμού). Οι τρόποι με τους οποίους ένα αλλεργιογόνο μπορεί να μπει στον οργανισμό είναι :

- Με την εισπνοή αέρα στον οποίο μπορεί να αιωρούνται υπό μορφή σωματιδίων .
- Από το πεπτικό σύστημα σαν συστατικό της τροφής ή σαν φάρμακο που παίρνουμε.
- Δινα μέσου του δέρματος αν υπάρξει τσίμπημα εντόμου ή τραύμα.
- Μέσα από την κυκλοφορία του αίματος αν γίνει ένεση κάποιας φαρμακευτικής ουσίας

- Στα **αλλεργιογόνα που μπορούμε να εισπνεύσουμε**, περιλαμβάνονται η γύρη διαφόρων φυτών, η οικιακή σκόνη, οι τράχες ή και η απολεπτομένη επιδερμίδα ζώων, οι σπόροι διαφόρων μυκήτων και

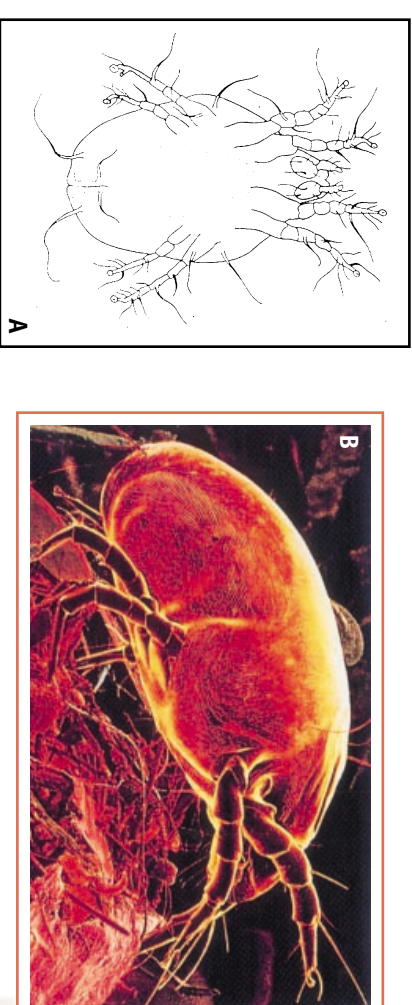


Εικόνα 5.5: Α: Τα αγρωστώδη (*Ambrosia artemisiifolia* και *Ambrosia trifida*) αποτελούν συχνή πηγή τροφοδοσίας του αέρα με γύρη, που είναι από τα πιο συνηθισμένα αλλεργιογόνα. Β: Φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο ενός κόκκου γύρης των αγρωστώδων.

άλλα. Η γύρη των φυτών κατά την εποχή της ανθοφορίας μεταφέρεται με τη βοήθεια του ανέμου και αιωρείται στον ατμοσφαιρικό αέρα και έτσι μπορεί κανείς να την εισπνεύσει. Συχνά αλλεργιογόνα αυτής της κατηγορίας είναι η γύρη των αγρωστώδων, του πεύκου, του έλατου κλπ. (βλ. εικ.5.5)

Η οικιακή σκόνη είναι ένα επίσης πολύ συχνό αλλεργιογόνο γιατί σ' αυτήν υπάρχει ένα άκαρι (μικροσκοπικό ζώο) που ανήκει στην κατηγορία των αρθροπόδων) και του οποίου η επίσημη ονομασία είναι *dermatophagoides pteronyssinus*. Αυτό βρίσκεται συνήθως μέσα στα χαλιά, τα κλιμά, τις φωλιές των πουλιών, στα δημητριακά ή και το αλεύρι. Είναι πολύ μικρό σε μέγεθος για να το δει κανείς με το μάτι (200-500μm) αλλά σε μεγέθυνση η εμφάνισή του είναι εντυπωσιακά τετραγώνη (βλ. εικόνα 5.6). Η παρουσία του ευνοείται από τη ζέστη και την υγρασία ενώ το συχνό τίναγμα των χαλιών στον αέρα βοηθά την απομάκρυνσή του.

- Από τα *αλλεργιογόνα της τροφής* πιο συνηθισμένα είναι πρωτεΐνες που υπάρχουν στα αυγά, το γάλα, τη σοκολάτα, τα ψάρια και τα διάφορα θαλασσινά (οστρακοειδή)
- Από τα *φάρμακα* υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία αλλεργιογόνων, αλλά τα πιο συνηθισμένα είναι η πενικιλίνη, οι σουλφοναμίδες και άλλα αντιβιοτικά φάρμακα.
- Τα αλλεργιογόνα που μπαίνουν στον οργανισμό μέσω του δέρματος μετά από *τοίμπημα εντόμων* προέρχονται κυρίως από την ομάδα των εντόμων που λέγονται υμενόπτερα και είναι η μέλισσα, η σφήκα και τα κουνούπια. Το τοίμπημα των εντόμων αυτών καμιά φορά μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις, μέχρι και αναφυλακτικό shock.
- Αλλεργιογόνα που μπορούν να μπουν κατ' ευθείαν στην κυκλοφορία είναι τα φάρμακα που αναφέραμε, όταν αυτά χορηγηθούν με ένεση ή ουσίες που μπαίνουν με το τοίμπημα κάποιων εντόμων.



Εικόνα 5.6: Το άκαρι της οικιακής σκόνης (*Dermatophagoides pteronyssinus*) που αποτελεί ένα από τα πιο συνηθισμένα αλλεργιογόνα που μπορεί να εισπνεύσουμε. Α: Σχηματική δομή του ακάρεος. Β: Φωτογραφία του ακάρεος σε μεγέθυνση)

Η διαπίστωση της ύπαρξης ευαισθησίας ενός ατόμου σε ένα ή περισσότερα από τα γνωστά αλλεργιογόνα, μπορεί να γίνει με διάφορους τρόπους. Μερικές φορές το ιστορικό του ατόμου είναι ενδεικτικό για το είδος του αλλεργιογόνου που του προκαλεί τα αλλεργικά συμπτώματα. Άλλοι τρόποι διαπίστωσης της ευαισθησίας σε κάποιο αλλεργιογόνο είναι:

1. *Οι δερματικές δοκιμασίες*, κατά τις οποίες ελέγχεται η επίδραση διαλυμάτων διαφόρων αλλεργιογόνων στο δέρμα. (βλ. εικόνα 5.7)
2. *Οι δοκιμασίες πρόκλησης* (provocation tests) με τις οποίες προκαλούμε την επαφή του οργάνου στο οποίο εμφανίζονται τα αλλεργικά φαινόμενα, με το αλλεργιογόνο.
3. *Ο προσδιορισμός της ειδικής IgE* του ορού μας δείχνει αν τα επίπεδα της συγκεκριμένης ανοσοσφαιρίνης είναι πολύ αυξημένα
4. *Ο προσδιορισμός της ειδικής IgE στον ορό* με την μέθοδο του αλλεργιοπροσρόφησης (RAST = Radio allergosorbent test) που είναι η πιο εξειδικευμένη μέθοδος για την διαπίστωση ευαισθησίας σε κάποιο αλλεργιογόνο.



Εικόνα 5.7: Α: Τρόπος εκτέλεσης των δερματικών δοκιμασιών σε διάφορα κοινά αλλεργιογόνα. Β: Θετική δερματική δοκιμασία σε αρκετά αλλεργιογόνα.

5.3 Διάκριση αντιδράσεων υπερευαισθησίας

Έχουμε αναφέρει ότι η υπερευαισθησία είναι η κατάσταση εκείνη κατά την οποία η ειδική ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού προς ένα αντιγόνο (βλαπτικό ή αβλαβές), προκαλεί βλάβες και στους ιστούς του ίδιου του οργανισμού. Η διάκριση των τύπων της υπερευαισθησίας (γνώστη σαν ταξινόμηση κατά Gell και Coombs) είναι η εξής:

- 1. Τύπος I - Αντίδραση άμεσης υπερευαισθησίας (αναφυλακτικός τύπος)
- 2. Τύπος II - Κυτταροτοξική αντίδραση
- 3. Τύπος III - Αντίδραση από ανοσοσυμπλέγματα
- 4. Τύπος IV - Αντίδραση επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας (κυτταρική υπερευαισθησία)

Τύπος I ή αντίδραση άμεσης υπερευαισθησίας (Αναφυλακτικός τύπος)

Σ' αυτό τον τύπο υπερευαισθησίας (που ήδη περιγράψαμε στις αλλεργίες), έχουμε αντίδραση ενός αντιγόνου με αντίσωμα της τάξης IgE το οποίο βρίσκεται προσκολλημένο στην μεμβράνη των μαστοκυττάρων και των βασεοφίλων κυττάρων. Αποτέλεσμα της ένωσης αντιγόνου - αντισώματος είναι η απελευθέρωση των κοκκίων των κυττάρων αυτών που περιέχουν διάφορες δραστικές ουσίες. (βλ. πιο πάνω § 5.1). Συνέπεια αυτού του τύπου αντίδρασης είναι οι αλλεργικές καταστάσεις που περιγράψαμε πιο πάνω. Ονομάζεται και άμεση υπερευαισθησία γιατί εμφανίζεται σχεδόν αμέσως μετά την επαφή με το αντιγόνο.

Τύπος II ή κυτταροτοξική αντίδραση

Σ' αυτό τον τύπο υπερευαισθησίας η αντίδραση ξεκινά από αντισώματα που συνήθως ανήκουν στην τάξη IgG ή IgM τα οποία αντιδρούν με αντιγόνο που βρίσκεται πάνω σε κάποια κύτταρα. Το αποτέλεσμα αυτής της αντίδρασης μπορεί να είναι ένα από τα ακόλουθα: α) Λύση του κυττάρου μέσω της ενεργοποίησης του συμπληρώματος (βλ. και κεφ. 4^ο) β) Οψώνιση (διευκόλυνση της φαγοκυττάρωσης) του κυττάρου και γ) Λύση ή αδρανοποίηση του κυττάρου μέσω της δράσης των λεγόμενων NK- κυττάρων (κυττάρων φυσικών- φονέων -βλ. κεφ. 2^ο)

Αυτός ο τύπος υπερευαισθησίας είναι υπεύθυνος για α) την αιμόλυση από ασύμβατη μετάγγιση αίματος, β) την αιμολυτική νόσο του νεογνού (ασυμβατότητα Rhesus) γ) τις αυτοάνοσες αιμολυτικές αναιμίες δ) την ακοκκιοκυτταραιμία (ουδετεροπενία) και θρομβοπενική πορφύρα (=καταστροφή των αιμοπεταλίων), από φάρμακα. (Ο τύπος II υπερευαισθησίας συμμετέχει -μυζί με τον τύπο III- στους μηχανισμούς της νόσου που είναι γνώστη σαν Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος)

Τύπος III ή αντίδραση από ανοσοσυμπλέγματα

Σ' αυτό τον τύπο υπερευαισθησίας δημιουργούνται αντιδράσεις οι οποίες είναι συνέπεια της *εναπόθεσης ανοσοσυμπλεγμάτων* (συμπλεγμάτων αντιγόνου-αντισώματος). Τα ανοσοσυμπλέγματα μπορεί να δημιουργηθούν στον ιστό που εναποτίθενται ή να μεταφερθούν από το σημείο σχηματισμού τους στον συγκεκριμένο ιστό, μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Τα αντισώματα στα συμπλέγματα αυτά ανήκουν στις τάξεις των ανοσοσφαιρινών που μπορούν να ενεργοποιήσουν το συμπλήρωμα (IgG ή IgM). Τα αντιγόνα μπορεί να είναι φάρμακα, διατροφικά αντιγόνα ή μικροοργανισμοί (ακόμα και ορισμένα αυτοαντιγόνα). Υπεύθυνα για τον

τύπο III υπερευαισθησίας είναι τα μικρού μεγέθους ανοσοσυμπλέγματα που ξεφεύγουν από τη διαδικασία της φαγοκυττάρωσης. Αυτά εναποτίθενται στο τοίχωμα μικρών αγγείων (π.χ. το αγγειώδες σπείραμα του νεφρού). Τα ανοσοσυμπλέγματα, ενεργοποιώντας το συμπλήρωμα (κλασική οδός) οδηγούν στην δημιουργία διαφρών προϊόντων της ενεργοποίησης (που όπως είδαμε στο 4^ο κεφάλαιο) είναι αναφλατοξίνες και μεσοαδιντές της φλεγμονής. Έτσι στο σημείο εναπόθεσης των ανοσοσυμπλεγμάτων τελικά δημιουργείται οίδημα και φλεγμονή.

Οι παθολογικές καταστάσεις που ανήκουν στην υπερευαισθησία τύπου III είναι η *ορνοσία* (από χορήγηση αντιτοξικού ορού ανοσοποιημένου ζώου- βλ. κεφ. 6^ο), η *σπειραματονεφρίτιδα*, η *πνευμονία από υπερευαισθησία* (νόσος των αγροτών και πλήθος άλλων πνευμονικών νόσων από υπερευαισθησία), *αυτοάνοσα νοσήματα* (συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα).

Τύπος IV ή επιβραδυνόμενη υπερευαισθησία (κυτταρική υπερευαισθησία)

Αυτός ο τύπος της υπερευαισθησίας δεν προκαλείται από αντισώματα και δεν χαρακτηρίζεται από συμμετοχή του συμπληρώματος. Η υπερευαισθησία αυτή αποτελεί αντίδραση της κυτταρικής ανοσίας και για την οποία υπεύθυνα είναι τα T-λεμφοκύτταρα. Στη περίπτωση αυτή, το ευαισθητοποιημένο (βοηθητικό) T-λεμφοκύτταρο (T_H1) αντιδρά με το αντιγόνο και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή διαφρών κυτταροκινών, οι οποίες προσελκύουν διάφορα άλλα κύτταρα στο σημείο της αντίδρασης. Αποτέλεσμα αυτής της διεργασίας είναι η δημιουργία φλεγμονής στο σημείο αυτό. Ο τύπος IV, μπορεί να έχει χαρακτηρισά τοπικής ή και γενικευμένης αντίδρασης και λέγεται επιβραδυνόμενη υπερευαισθησία γιατί τα φαινόμενα εκδηλώνονται σε 24 - 48 ώρες μετά την (νέα) επαφή με το αντιγόνο.

Στον τύπο αυτό της υπερευαισθησίας ανήκουν και οι αντιδράσεις σε διάφορους μικροοργανισμούς, όπως κάποια από τα βακτήρια (μυκοβακτηρίδιο φυματώσης, βρουκέλλα), τους τύφ, τους μύκητες, τα πρωτόζωα και τους έλμινθες. Επίσης, στον τύπο IV, περιλαμβάνονται η αντίδραση στη δοκιμασία φυματινής (δερμοαντίδραση Mantoux), η αντίδραση απόρριψης μοσχέλιματος (βλ. κεφ. 7^ο), και η δερματίτιδα εξ επαφής (βλ. εικ. 5.8)



Εικόνα 5.8: Α. Δερματίτιδα εξ επαφής σε ενήλικα από συνθετικό πλαστικό υλικό σε προστατευτικό περισφύριο. Β. Δερματίτιδα εξ επαφής σε εννιάχρονο αγόρι από κόλλα αθλητικού παπουτσιού.

ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ

Καμία φορά, το ανοσοδονικό μας σύστημα, αντί να μας προστατεύει από πραγματικά επικίνδυνους παράγοντες που απειλούν την υγεία μας, μας δημιουργεί προβλήματα, μέσα στο πλαίσιο της προσπάθειάς του να εκτελεί πιστά το πρόγραμμά που έχει, να καταπολεμά δηλαδή κάθε τι «ξένο». Τέτοια παραδείγματα είναι 1. η *αυτοανοσία*, κατά την οποία στρέφεται εναντίον συστατικών του ίδιου του οργανισμού τα οποία εκλαμβάνει σαν ξένα, 2. η *αλλεργία*, κατά την οποία η έντονη αντίδρασή του σε αβλαβή αντιγόνα του περιβάλλοντος, δημιουργεί διαταραχές και ενοχλητικά συμπτώματα στον οργανισμό και 3. η *υπερευαισθησία*, κατά την οποία η αντίδραση σε κάποιο αντιγόνο (ξένο ή οικείο, βλαπτικό ή αβλαβές) συνοδεύεται από φαινόμενα που βλάπτουν τον οργανισμό και τον κάνουν να νοσεί. Η αλλεργία είναι λοιπόν ένας τύπος υπερευαισθησίας (Τύπος I), στην οποία το αντιγόνο είναι μια αθώα, κατά κανόνα, ουσία του περιβάλλοντος, την οποία ονομάζουμε *αλλεργιογόνο*. Τα αλλεργιογόνα μπορεί να είναι πλήρη αντιγόνα ή απτίνες. Οι αλλεργίες είναι σχετικά συχνές παθήσεις και περιλαμβάνουν την *αλλεργική ρινίτιδα*, το *εξωγενές αλλεργικό δόσμα*, την *κνίδωση*, την *ατοπική δερματίτιδα* (*έκζεμα*) και το *αναφυλακτικό shock* (*καταπληξία*). Η εμφάνιση των αλλεργικών αυτών παθήσεων ευνοείται σε άτομα με γενετική προδιάθεση να παράγουν μεγάλες ποσότητες IgE αντισωμάτων όταν εκτεθούν σε κάποιο αλλεργιογόνο. Η κατάσταση αυτή λέγεται *ατοπία* και έχει κληρονομικό χαρακτήρα. Η *υπερευαισθησία* είναι μια γενικότερη κατάσταση σε σχέση με την αλλεργία κατά την οποία ο οργανισμός νοσεί εξ αιτίας διαφορετικών τύπων ειδικής ανοσοδονικής αντίδρασης, προς διάφορα αντιγόνα (ξένες ουσίες ή συστατικά του οργανισμού, βλαπτικές ουσίες ή αθώες). Η υπερευαισθησία έχει ταξινομηθεί σε 4 τύπους. Ο τύπος I (αντίδραση άμεσης υπερευαισθησίας ή αναφυλακτικός τύπος) είναι αυτός που συμβαίνει στις αλλεργικές παθήσεις που αναφέρθηκαν. Σ' αυτόν τον τύπο, το αντιγόνο (που εδώ πρόκειται για αλλεργιογόνο) αντιδρά με αντίσωμα IgE που βρίσκεται προοκλημένο στην επιφάνεια του μαστοκυττάρου και έχει παραχθεί από προηγούμενη έκθεση του οργανισμού στο αντιγόνο. Η αντίδραση αντιγόνου αντισώματος πάλι στο μαστοκύτταρο προκαλεί το άδειασμα των κοκκίων που περιέχει προς τα έξω (αποκοκκίωση). Οι δραστικές ουσίες των κοκκίων προκαλούν, μεταξύ άλλων, διαστολή των αγγείων, οίδημα και φλεγμονή στο σημείο που απελευθερώθηκαν. Αυτά τα φαινόμενα που συμβαίνουν στο σημείο της αντίδρασης αντιγόνου-αντισώματος ευθύνονται για τα συμπτώματα της αλλεργίας (ή υπερευαισθησίας τύπου I). Ο τύπος II υπερευαισθησίας (ή κυτταροτοξική αντίδραση) περιλαμβάνει την αντίδραση αντιγόνων που βρίσκονται πάνω σε κάποια κύτταρα (π.χ. ερυθρά αιμοσφαίρια) με αντισώματα των τάξεων IgG ή IgM. Η σύνδεση αντιγόνου –αντισώματος ενεργοποιεί το συμλήρωμα και το κύτταρο που έχει τα αντιγόνα τελικά καταστρέφεται . Χαρακτηριστική περίπτωση τύπου II υπερευαισθησίας είναι η αιμόλυση που προκαλείται από ασυμβατότητα των ομάδων αίματος κατά τις μεταγγίσεις. Ο τύπος III (ή αντίδραση από ανοσοσυμπλέγματα) δημιουργείται από την εναπόθεση μικρών συμπλεγμάτων αντιγόνου-αντισώματος σε κάποιο ιστό, συνήθως μικρά αιμοφόρα αγγεία. Επειδή τα αντισώματα στα συμπλέγματα αυτά είναι IgG ή IgM μπορούν να ενεργοποιήσουν το συμπλήρωμα που θα παράγει στη συνέχεια μεσοδολητές της φλεγμονής. Έτσι ο ιστός στον οποίο κατακάθισαν τα ανοσοσυμπλέγματα θα παρουσιάσει φλεγμονή. Χαρακτηριστική περίπτωση τύπου III υπερευαισθησίας είναι η σπειραματονεφρίτιδα (μετά από λοίμωξη του οργανισμού από στρεπτόκοκκο). Τέλος ο τύπος IV υπερευαισθησίας (επιβραδυνόμενη ή κυτταρική

υπερευαισθησία) δεν σχετίζεται με αντισώματα (χυμική ανοσία) αλλά με τα T-Λεμφοκύτταρα (κυτταρική ανοσία). Αποτέλεσμα της αντίδρασης αυτής είναι η προσέλκυση κυττάρων στο σημείο της αντίδρασης και η δημιουργία φλεγμονής. Τα φαινόμενα αυτά εμφανίζονται καθυστερημένα (24-48 ώρες μετά) σε σχέση με τη στιγμή εισόδου του αντιγόνου. Χαρακτηριστική περίπτωση τύπου IV υπερευαισθησίας είναι η δερματική αντίδραση στην φυματίνη, γνωστή σαν δερμοαντίδραση Mantoux. Να σημειωθεί ότι ο τύπος IV είναι ο τρόπος αντίδρασης της ειδικής ανοσίας σε ορισμένους μικροοργανισμούς.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

A) Απαντήστε με συντομία.

- 1) Τι είναι η αλλεργία και τι το αλλεργιογόνο;
- 2) Τι είναι η ατοπία και ποιες αλλεργικές παθήσεις είναι δυνατό να αποκτήσουν τα ατοπικά άτομα;
- 3) Τι διαφέρει η υπερευαισθησία από την αυτοανοσία;
- 4) Ποια είναι η σχέση αλλεργίας και υπερευαισθησίας;
- 5) Με ποιους τρόπους μπορεί να έρθει ο οργανισμός σε επαφή με ένα αλλεργιογόνο;
- 6) Αναφέρατε πέντε κοινά αλλεργιογόνα.
- 7) Ποιος είναι ο μηχανισμός πρόκλησης της αλλεργικής αντίδρασης (υπερευαισθησίας τύπου I) όταν άτομο με ειδική ευαισθησία έρθει σε επαφή με το αλλεργιογόνο;
- 8) Ποια είναι η βασική διαφορά στον ανοσοδονικό μηχανισμό της αντίδρασης υπερευαισθησίας τύπου IV (επιβραδυνόμενης ή κυτταρικής υπερευαισθησίας) από τους υπόλοιπους τρεις τύπους;
- 9) Αναφέρατε μια χαρακτηριστική κατάσταση που αντιστοιχεί σε κάθε έναν από τους 4 τύπους υπερευαισθησίας.

B) Επιλέξτε τη σωστή απάντηση

- Σ' ένα φύλλακο δόθηκε αυστηρή διαταγή να μην αφήνει κανένα να πλησιάζει το κτίριο που φυλάει και σε αντίθετη περίπτωση να τον εξουδετερώνει αμέσως. Ενώ περιπολούσε στο προαύλιο βλέπει ξαφνικά ένα μικροσκοπικό μυρμήγκι να περιφέρεται πλησιάζοντας το κτίριο. Το περιλούζει λοιπόν αμέσως με βενζίνη και πετάει αναμμένο σπρίτ. Από την μεγάλη ανάφλεξη που έγινε, το κτίριο έπαθε σημαντικές ζημιές. Ποια κατάσταση σας θυμίζει η μικρή αυτή ιστορία;
- α) Την ενεργοποίηση του συμπληρώματος στην υπερευαισθησία τύπου II.
 - β) Την αυτοανοσία.
 - γ) Την αλλεργία (υπερευαισθησία τύπου I).
 - δ) Την υπερευαισθησία τύπου III (από ανοσοσυμπλέγματα).
 - ε) Όλα τα πιο πάνω.

6.1 Τρόποι ανοσοποίησης του οργανισμού

Γενικά

Ο οργανισμός μας βρίσκεται σε συνεχή επαφή με μικροοργανισμούς με αρκετούς από τους οποίους συμβιώνει χωρίς να βλάπτεται. Αυτοί οι μικροοργανισμοί που υπάρχουν σε διάφορα σημεία του σώματος χωρίς να είναι βλαπτικοί (μη παθογόνοι), αποτελούν την λεγόμενη *φυσιολογική χλωρίδα*. Μάλλον η παρουσία τους είναι συχνά προστατευτική, γιατί οι φυσιολογικοί αυτοί ένοικοι του σώματος εμποδίζουν και ανταγωνίζονται την εγκατάσταση άλλων παθογόνων μικροοργανισμών που μπορούν να προκαλέσουν νόσο. Αν κάποιοι παθογόνοι μικροοργανισμοί (βακτήρια, ιοί, μύκητες κλπ), κατορθώσουν να εισχωρήσουν και να πολλαπλασιαστούν μέσα στον οργανισμό μας προκαλούν νόσο την οποία ονομάζουμε *λοιμώξη*.

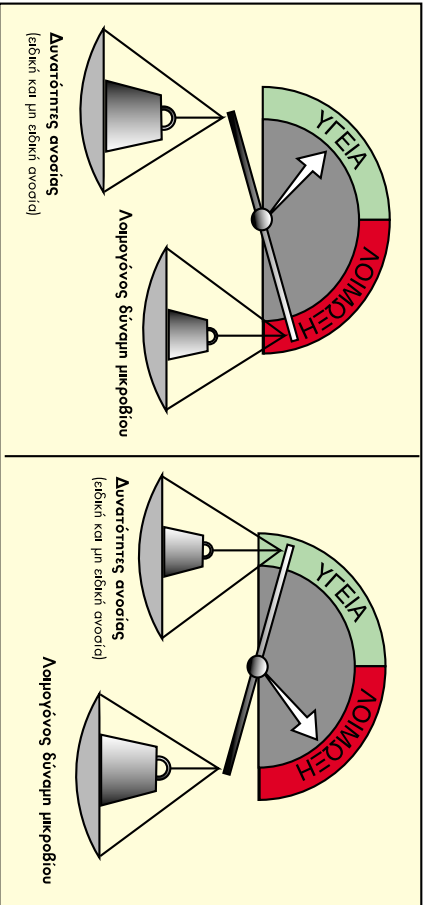
Η άμυνά μας εναντίον των λοιμώξεων εξαρτάται τόσο από την *εγγενή ή μη ειδική ανοσία* μας (δέρμα, βλεννογόνοι, εκκρίσεις, φαγοκύτταρα κλπ) όσο και από τη δυνατότητα που έχουν οι μηχανισμοί της *ειδικής ανοσίας* (αντισώματα και ευαισθητοποιημένα T-λεμφοκύτταρα – βλ. κεφ. 2^ο).

Το κατά πόσον ο οργανισμός μας θα πάθει μια λοιμώξη από κάποιον παθογόνο μικροοργανισμό με τον οποίο ήρθε σε επαφή, εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ των δυνατοτήτων του ανοσολογικού μας συστήματος και των «επιθετικών» μηχανισμών που διαθέτει ο μικροοργανισμός και τους οποίους συνολικά ονομάζουμε *λοιμογόνο δύναμη* του μικροοργανισμού. Αν η ανοσολογική δυνατότητα του οργανισμού μας είναι επαρκής και ξεπερνά τους μηχανισμούς της λοιμογόνου δράσης του μικροοργανισμού τότε δεν προκαλείται λοιμώξη. Αντίθετα αν η λοιμογόνος δύναμη του μικροοργανισμού υπερβεί τις ανοσολογικές μας δυνατότητες τότε εμφανίζεται η λοιμώξη (βλ. Εικόνα 6.1 και 6.2)

Τρόποι ανοσοποίησης

Η ιδέα ότι η ενίσχυση του ανοσολογικού μας συστήματος θα μπορούσε να παίξει ρόλο στην προφύλαξη από τις λοιμώξεις, ξηπήθηκε από την παρατήρηση ότι οι ασθενείς που είχαν αναρρώσει από κάποιες λοιμώδεις ασθένειες δεν προσβάλλονταν ξανά από αυτές, παρά την επανειλημμένη έκθεσή τους στον παθογόνο μικροοργανισμό. Αυτός ο τρόπος ανοσίας που είναι αποτέλεσμα μιας προληπτικής λοιμώξης, εξ αιτίας της οποίας το άτομο αποκτά με φυσικό τρόπο ειδική ανοσία απέναντι σε συγκεκριμένο μικροοργανισμό λέγεται *φυσική ανοσία* και η διαδικασία με την οποία την αποκτάει **φυσική ανοσοποίηση**.

Από τη διαπίστωση αυτής της μορφής ανοσοποίησης προέκυψε η υπόθεση, πως αν ερεθίσουμε το ανοσολογικό μας σύστημα με αντανικά συστατικά των μικροοργανισμών που δεν είναι σε θέση από μόνα τους να προκαλέσουν νόσο (λοιμώξη), θα μπορούσαμε να διεγείρουμε την ειδική ανοσολογική αντίδραση προς αυτά τα αντιγόνα, έτσι ώστε όταν ο οργανισμός έρθει σε επαφή με τον παθογόνο



Εικ.6.1: Υπερισχύουν οι δυνάμεις του ανοσολογικού συστήματος

Εικ. 6.2: ΝΟΙΜΩΣΗ: Υπερισχύει η λοιμογόνος δύναμη του μικροοργανισμού

μικροοργανισμό να διαθέτει ήδη εξειδικευμένα “όπλα” (αντισώματα ή ευαισθητοποιημένα Τ-κύτταρα) να τον αντιμετωπίσει. Η διαδικασία με την οποία εισάγοντας κάποιους παράγοντες στον οργανισμό δημιουργούμε συνθήκες ειδικής ανοσίας ώστε να τον προφυλάξουμε από το να νοσήσει αν προσβληθεί από κάποιο βλαπτικό αίτιο, ονομάζεται **τεχνητή ανοσοποίηση**. Αν αυτή γίνει με χορήγηση μη βλαπτικών ανοσογόνων στον οργανισμό για να διεγείρουμε το ανοσολογικό σύστημα ώστε να δημιουργήσει ειδική ανοσία στον βλαπτικό παράγοντα (μικροοργανισμό) την ονομάζουμε **ενεργητική ανοσοποίηση**. Η μορφή αυτή της ανοσοποίησης επιτυγχάνεται με τα διάφορα **εμβόλια**. Αν όμως η ανοσοποίηση γίνει με χορήγηση στον οργανισμό έτοιμων προϊόντων ειδικής ανοσολογικής αντίδρασης (π.χ. ειδικών αντισωμάτων που έχουν δημιουργηθεί σε άλλον οργανισμό) τότε μιλάμε για **παθητική ανοσοποίηση** (π.χ. αντισετατικός ορός). Την παθητική ανοσοποίηση την χαρακτηρίζουμε έτσι, γιατί δεν διεγείρουμε το ανοσοποιητικό σύστημα αλλά παρέχουμε στον οργανισμό έτοιμα προϊόντα μιας τέτοιας διέγερσης (βλ. Πίνακα 6.1)

Πίνακας 6.1	
Τρόποι ανοσοποίησης του οργανισμού εναντίον κάποιου μικροοργανισμού	
ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ	Ανάπτυξη ειδικής ανοσίας μετά από προσβολή από κάποιο μικροοργανισμό (δηλ.μετά από ένα φυσικό γεγονός όπως είναι μια λοίμωξη, π.χ. ιλαρό)
ΤΕΧΝΗΤΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ	Ανάπτυξη ειδικής ανοσίας μετά από τεχνητή παρέμβαση στον οργανισμό μας ώστε να παράγει αντισώματα ή ευαισθητοποιημένα Τ-κύτταρα ή χορήγηση έτοιμων τέτοιων προϊόντων.
ΜΟΡΦΕΣ	ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΗ: Διέγερση με μη βλαπτικά αντιγόνα του μικροοργανισμού (εμβόλια)
	ΠΑΘΗΤΙΚΗ: Χορήγηση έτοιμων αντισωμάτων κατά του μικροοργανισμού (οροί)

6.2 Εμβόλια

Τα **εμβόλια** είναι ουσίες οι οποίες όταν χορηγούνται στον οργανισμό προκαλούν διέγερση του ανοσολογικού συστήματος ώστε να παράγει αντισώματα ή ευαισθητοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα που να μπορούν να καταπολεμούν τις ουσίες αυτές. Με τη χρήση του εμβολίου εκμεταλλευόμαστε την αναπνοική (ανοσογόνο) ιδιότητα κάποιων συστατικών ενός μικρο-οργανισμού εξαλείφοντας παράλληλα τα βλαπτικά του στοιχεία που μπορούν να προκαλέσουν νόσο (λοιμώξη).

Για την παρασκευή ενός εμβολίου γίνεται ειδική επεξεργασία του βλαπτικού παράγοντα για να μπορεί όταν χορηγηθεί, αυτά και μόνο να προκαλεί την ειδική ανοσολογική αντίδραση χωρίς να κάνει τον οργανισμό να νοσήσει.

ΤΡΟΠΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ

Ανάλογα με τον τρόπο που χορηγούμε τα εμβόλια τα διακρίνουμε στα **παραντερικά** (δηλαδή αυτά που δίνουμε με ένεση) και τα **στοματεμβόλια** (τα οποία δίνουμε από το στόμα). Τα περισσότερα είναι παραντερικά εμβόλια (πχ το τριηθούν - DTP, το αντιγριπτικό κλπ) ενώ ελάχιστα είναι στοματεμβόλια (πχ το εμβόλιο Sabin κατά της πολιομυελίτιδας). Σήμερα δοκιμάζεται και η παρασκευή ενδορινικών εμβολίων (εμβόλια που ψεκάζονται μέσα στη μύτη), αλλά η αποτελεσματικότητά τους δεν έχει επιβεβαιωθεί.

Τα παραντερικά εμβόλια χορηγούνται **ενδομυϊκά ή υποδόρια** και κατά κανόνα στην περιοχή του δεξιού μύος (το πάνω έξω μέρος του βραχίονα, λίγα εκατοστά κάτω από τον ώμο - βλ. εικόνα 6.3 και 6.4).



Εικόνα 6.3: Υποδόρια χορήγηση εμβολίου

Εικόνα 6.4: Ενδομυϊκή χορήγηση εμβολίου

ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ

Όλα τα εμβόλια για να επιτύχουν το σκοπό τους, οφείλουν να έχουν ανοσογονικότητα χωρίς να είναι βλαπτικά. Έτσι ανάλογα με τον τρόπο που παρασκευάζονται διακρίνονται στις εξής κατηγορίες ως προς το περιεχόμενο:

❖ **Τοξοειδή (αδρανικοποιημένες τοξίνες) μικροοργανισμών.**

Οι βλαπτικές επιδράσεις που προκαλούνται από κάποια βακτηρίδια στον οργανισμό οφείλονται στις λεγόμενες εξωτοξίνες τους (τοξίνες που απελευθερώνονται χωρίς να καταστραφεί το κύτταρο του βακτηριδίου). Η κατεργασία τέτοιων τοξινών με φορμόλη ή με θερμότητα μπορεί να εξασθενήσει τις βλαπτικές (τοξικές) τους ιδιότητες χωρίς να επηρεάσει την ικανότητά τους να διεγείρουν το ανοσολογικό σύστημα (αντιγονικότητα ή ανοσογονικότητα). Με τον τρόπο αυτό, η χορήγηση της αδρανικοποιημένης τοξίνης (τοξοειδούς) θα προκαλέσει την παραγωγή αντισωμάτων (αντιτοξινών) και έτσι αν ο οργανισμός προσβληθεί από το βακτηρίδιο θα διαθέτει αντισώματα εναντίον της συγκεκριμένης τοξίνης του βακτηριδίου. Παραδείγματα τέτοιων εμβολίων είναι το εμβόλιο κατά του τετάνου και το εμβόλιο κατά της διφθερίτιδας (αντιτετανικό και αντιδιφθεριτικό εμβόλιο).

❖ **Νεκροί μικροοργανισμοί.**

Ορισμένα εμβόλια περιέχουν νεκρούς μικροοργανισμούς που μπορεί να είναι βακτήρια ή ιοί. Οι μικροοργανισμοί παραλαμβάνονται από καλλιεργείες και σκοτώνονται με τη θερμότητα ή με τη χρήση διαφόρων χημικών ουσιών (ακετόνη, φορμόλη, φαινόλη κ.α.) ή και φυσικών παραγόντων (υπεριώδης ακτινοβολία). Η επεξεργασία πρέπει να είναι τέτοια ώστε να σκοτώνει μεν τον μικροοργανισμό αλλά να μη καταστρέφει την ανοσογονικότητα των συστατικών του. Παράδειγμα τέτοιων εμβολίων είναι, για μεν τα βακτήρια το εμβόλιο κατά της χολέρας και του τύφου ενώ για τους ιούς το εμβόλιο κατά της λύσσας.

❖ **Ζώντανοι εξασθενημένοι μικροοργανισμοί.**

Τα εμβόλια που περιέχουν ζώντανους μεν αλλά εξασθενημένους μικροοργανισμούς (βακτήρια ή ιούς) έχουν μεγαλύτερη δυναμικότητα γιατί δημιουργούν στον οργανισμό συνθήκες παρόμοιες με τη φυσική μόλυνση από το μικροοργανισμό και έτσι φτιάχνουν την καλύτερη και πλέον μακρόχρονη ανοσία. Η εξασθένιση των μικροοργανισμών προκειμένου να παραχθεί το εμβόλιο επιτυγχάνεται με διάφορους τρόπους όπως οι πολλαπλές ανακαλλιέργειες των μικροοργανισμών με αλλαγμένες συνθήκες σε τεχνητά θρεπτικά υλικά. Παραδείγματα τέτοιων εμβολίων για μεν τα βακτήρια είναι το αντιφυματικό εμβόλιο BCG, για δε τους ιούς είναι τα εμβόλια κατά της ιλαράς, της ερυθράς της παρωτίτιδας και της γρίπης.

Σε αυτή την κατηγορία των εμβολίων πρέπει να γνωρίζουμε και τα ενδεχόμενα μειονεκτήματα όπως την πιθανότητα να ξαναποκτήσει ο μικροοργανισμός του εμβολίου την λογιογόνο δύναμή του στον οργανισμό και να προκαλέσει λοίμωξη. Η πιθανότητα μιας τέτοιας ανεπιθύμητης εξέλιξης γίνεται μεγαλύτερη αν εμβολιασθεί άτομο που πάσχει από κάποια διαταραχή του ανοσολογικού του συστήματος.

❖ **Πολυσακχαρίτες μικροοργανισμών.**

Στα εμβόλια αυτά χρησιμοποιούνται σαν ανοσογόνα κάποιοι πολυσακχαρίτες της κάψας ορισμένων βακτηρίων. Σε κάποια εμβόλια της κατηγορίας αυτής οι πολυσακχαρίτες βρίσκονται συνδεδεμένοι με πρωτεΐνες. Η σύνδεση του πολυσακχαρίτη με πρωτεΐνη αυξάνει την αντιγονικότητα (διότι ο πολυσακχαρίτης έχει μόνο τη δυνατότητα να δρα σαν απτική και όχι σαν πλήρες αντιγόνο - βλ. κεφ. 1^ο) και κατά συνέπεια την δυναμικότητα του εμβολίου. Παράδειγμα τέτοιου εμβολίου είναι το εμβόλιο κατά του Αιμόφιλου της Ινφλουέντζας τύπου b, που είναι και το πιο παθολόγο στελέχος του βακτηρίου αυτού για συστηματικές λοιμώξεις (π.χ μηνιγγίτιδα) στα βρέφη και παιδιά. Άλλα εμβόλια που περιέχουν πολυσακχαρίτες μικροοργανισμών είναι το πολυδύναμο εμβόλιο κατά του πνευμονοκόκκου (που προκαλεί πνευμονία αλλά και μηνιγγίτιδα στα παιδιά) καθώς και το εμβόλιο κατά του μηνιγγοδοκόκκου (που προκαλεί την επιδημική μηνιγγίτιδα).

❖ **Συνθετικά πεπτίδια με τη μέθοδο του ανασυνδυασμού του DNA.**

Με τη μέθοδο αυτή παρασκευάζονται συνθετικά πεπτίδια που έχουν την ίδια σύσταση με καθοριστικές ομάδες (επιτόπους) των αντιγόνων ενός ιού. Για να γίνει αυτό, χρησιμοποιείται το κομμάτι του DNA που αντιστοιχεί στο συγκεκριμένο πεπτίδιο. Οι επιτομοί των αντιγόνων χωρίς οι ίδιοι να είναι βλαπτικοί για τον οργανισμό διεγείρουν το ανοσολογικό σύστημα και δημιουργούν επαρκή προφύλαξη από τη νόσο. Τέτοιου τύπου εμβόλιο σήμερα είναι το εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας-B.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ.

Γενικά, *τα εμβόλια είναι ασφαλή και οι παρενέργειές τους περιορισμένες* και ήπιες. Μερικά εμβόλια μπορεί να προκαλέσουν *αλλεργικές αντιδράσεις* ιδίως σε άτομα που έχουν γνωστή αλλεργία σε πρωτεΐνες των αυγών (π.χ. εμβόλιο ιλαράς, παρωτίτιδας, γρίπης κ.ά.). Κάποτε μπορεί να παρουσιασθεί *πυρετός ή δερματική αντίδραση* στο σημείο της ένεσης. Εκείνο που έχει πολύ μεγάλη σημασία, για την αποφυγή των παρενεργειών από τα εμβόλια, είναι το ιστορικό ιστορικό και η εκτίμηση της κατάστασης της υγείας του ατόμου που πρόκειται να εμβολιασθεί.

Τα εμβόλια και ιδίως αυτά που περιέχουν ζώντανους εξασθενημένους μικροοργανισμούς, δεν πρέπει να χορηγούνται:

- A) σε εγκύους γυναίκες*
- B) κατά την περίοδο μιας επιτύρετης αρρώστιας*
- Γ) σε άτομα που έχουν διαταραχή στο ανοσολογικό τους σύστημα*
- Δ) σε άτομα που παίρνουν φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσολογικό σύστημα*

Τα κυριότερα εμβόλια που διατίθενται σήμερα είναι τα εξής:

Διφθερίτιδας	}	Τριπλούν (DTP)
Τετάνου		
Κοκκύτη	}	MMR
Ιλαράς		
Ερυθράς		
Παρωτίτιδας		
Πολιομυελίτιδας	}	OPV (Sabin)
Αιμοφιλού Ινφλουέντζας τύπου Β		(Act-Hib)
Πολυδύναμο του πνευμονοκόκκου		(Pneu-immune 23)
Ηπατίτιδας Β		Gen-H-B vax ή Engerix-B
Γρίπης	}	(Διάφορα εμπορικά σκευάσματα)
Επιδημικής μηνιγγίτιδας (μηνιγγοδοκόκκου)		BCG
Φυματίωσης	}	
Διάφορα άλλα (Ευλογίας, Τύφου, Χολέρας, Λύσσας, Κίτρινου πυρετού, Άνθρακα κ.λπ.)		

Οι εμβολιασμοί των παιδιών αποτελούν ένα από τα πιο σημαντικά μέτρα πρόληψης σοβαρών λοιμωδών ασθένειών και πρέπει να εφαρμόζονται σύμφωνα με το σύγχρονο πρόγραμμα παιδικών εμβολιασμών. Ένα τέτοιο πρόγραμμα εμβολιασμών στη παιδική ηλικία όπου φαίνεται ο χρόνος πραγματοποίησης και επανάληψης των εμβολίων βλέπουμε στον πιο κάτω πίνακα

ΣΥΓΧΡΟΝΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΠΑΙΔΙΚΩΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΩΝ									
ΕΙΔΟΣ ΕΜΒΟΛΙΟΥ	2	4	6	15	18	24	4-6	14-15	
	ΜΗΝΕΣ	ΜΗΝΕΣ	ΜΗΝΕΣ	ΜΗΝΕΣ	ΜΗΝΕΣ	ΜΗΝΕΣ	ΧΡΟΝΙΑ	ΧΡΟΝΙΑ	
Τριπλούν (Διφθερίτιδας, Τετάνου, Κοκκύτη) DTP									
Πολιομυελίτιδας OPV									
Ιλαρής									
Ερυθράς									
Παρωτίτιδας									
Αιμοφιλού Ινφλουέντζας -B									
Διπλούν (Διφθερίτιδας, Τετάνου)									

6.3 Οροί

Οι **οροί** ή καλύτερα οι άνοσοι οροί χρησιμοποιούν για την πρόκληση παθητικής ανοσίας σε κάποιο μικροοργανισμό ή τις τοξίνες του. Όπως είδαμε προηγουμένα, η παθητική ανοσοποίηση συνίσταται στη χορήγηση έτοιμων αντισωμάτων σε μη άνοσο οργανισμό που λαμβάνονται από άλλον οργανισμό που έχει ανοσοποιηθεί.

Παλαιότερα γινόταν χρήση του ορού ανοσοποιημένων ζώων και κυρίως των αλόγων. Η επιλογή του αλόγου για τη δημιουργία των άνοσων ορών είχε να κάνει με το μεγάλο μέγεθος του ζώου και επομένως την μεγάλη ποσότητα αντισωμάτων που περιέχονται στον ορό του αίματός του όταν ανοσοποιηθεί. Παράλληλα το άλογο έχει την ιδιαιτερότητα να μην προσβάλλεται από ορισμένα λοιμώδη νοσήματα που θα μπορούσαν μέσω της χορήγησης του ορού του να μεταδοθούν στον άνθρωπο.

Σήμερα προτιμώνται και βρίσκονται σε χρήση τα αντισώματα ανθρώπινης προέλευσης υπό μορφή **γ-σφαιρίνης** με την οποία αποφεύγονται οι παρενέργειες των ορών από ζώα όπως είναι οι αλλεργικές αντιδράσεις και κυρίως η ορονοσία (βλ. κεφ. 5^ο). Η προτίμηση της ανθρώπινης γ-σφαιρίνης σε σχέση με τον ανθρώπινο άνοσο ορό είναι για τη μεγάλη ποσότητα αντισωμάτων που περιέχει ανά μονάδα όγκου και βέβαια η αποφυγή του κινδύνου μετάδοσης νόσων μέσω του ορού όπως είναι η ηπατίτιδα-B και το AIDS.

Εκτός από την πολυδύναμη ανθρώπινη γ-σφαιρίνη που περιέχει ποικιλία αντισωμάτων και χορηγείται για προφύλαξη από διάφορες λοιμώξεις ή σε άτομα που παρουσιάζουν διαταραχές της χυμικής ανοσίας (υπογαμματοσφαιριναιμία), υπάρχει και η **ειδική υπεράνοσος γ-σφαιρίνη**.

Η ειδική γ-σφαιρίνη λαμβάνεται από άτομα που πρόσφατα έχουν αναρρώσει από συγκεκριμένο λοιμώδες νόσημα ή που έχουν εμβολιασθεί για το συγκεκριμένο λοιμώδες νόσημα.

Η παθητική ανοσοποίηση πρέπει να γίνεται σε άτομα που έχουν ενδεχόμενα μολυνθεί από κάποιο επικίνδυνο μικροοργανισμό προκειμένου να αποκτήσουν ταχύτητα έτοιμα αντισώματα για να τον αντιμετωπίσουν (τον ίδιο τον μικροοργανισμό ή τις τοξίνες του).

Οι κυριότερες μορφές παθητικής ανοσοποίησης που χρησιμοποιούνται σήμερα φαίνονται στον ακόλουθο πίνακα:

Τρόποι και είδη παθητικής ανοσοποίησης στις μέρες μας

- A) ΑΝΤΙΤΟΞΙΝΕΣ (ΑΝΤΙΤΟΞΙΚΟΙ ΟΡΟΙ)
Αντιτοξίνη αλβαντίωσης
Αντιτοξίνη τετάνου (ανθρώπινη)
Αντιτοξίνη διφθερίτιδας
Αντιτοξίνη για δήγματα φιδιών
- B) ΠΛΑΝΥΔΥΝΑΜΗ Γ-ΣΦΑΙΡΙΝΗ
Χρήση για προφύλαξη σε διάφορα νοσήματα
Χρήση για άτομα με έλλειψη γ-σφαιρίνης (υπογammασφαιριναιμία)
- Γ) ΕΙΔΙΚΗ (ΥΠΕΡΑΝΟΣΟΣ) Γ-ΣΦΑΙΡΙΝΗ
Ειδική ανοσοσφαιρίνη ηπατίτιδας-B (HBIG)
Ειδική ανοσοσφαιρίνη λύσσας (HRIG)
Ειδική ανοσοσφαιρίνη τετάνου (HTIG)
Ειδική ανοσοσφαιρίνη ανεμευλογιάς-ζώστηρος (HVIG)

ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ

Η άμυνά μας προς τους παθολόγους μικροοργανισμούς εξαρτάται τόσο από την *εγγενή ή μη ειδική ανοσία* μας που προβάλλει εμπόδια στην είσοδο και πολλαπλασιασμό των μικρο-οργανισμών, όσο και από τους μηχανισμούς της *ειδικής ανοσίας*. Η *ειδική ανοσία* που αποκτούμε μετά τη λοίμωξη από ένα μικροοργανισμό ονομάζεται φυσική ανοσία ενώ αν προκληθεί με τεχνητά μέσα που θα μας χορηγηθούν λέγεται *τεχνητή ανοσία*. Η τεχνητή ανοσία γίνεται με διέγερση του ανοσολογικού συστήματος χρησιμοποιώντας ανοσογόνα αλλά μη βλαπτικά συστατικά των μικροβίων, με σκοπό τη δημιουργία αντισωμάτων και ευαισθητοποιημένων T-λεμφοκυττάρων για να τα εξουδετερώσουν. Αυτός ο τρόπος ανοσοποίησης λέγεται *ενεργητική ανοσοποίηση* και γίνεται με τα *εμβόλια*. Ένας άλλος τρόπος τεχνητής ανοσοποίησης είναι η χορήγηση στον οργανισμό έτοιμων αντισωμάτων κατά του μικροβίου, τα οποία όμως λαμβάνονται από άλλο οργανισμό που είτε έχει νοσήσει φυσικά είτε έχει υποστεί εμβόλιασμό. Αυτός ο τρόπος ανοσοποίησης λέγεται *παθητική ανοσοποίηση* και γίνεται με τους *άνοσους ορούς ή τη γ-σφαιρίνη*. Ανάλογα με τον τρόπο χορήγησης τα εμβόλια διακρίνονται σε *παραεντερικά* (που δίνονται με υποδόρια ή ενδομυϊκή ένεση) και σε *στοματεμβόλια* (που δίνονται από το στόμα). Ανάλογα με το είδος των ανοσογόνων που περιέχουν τα εμβόλια τα διακρίνουμε σε εκείνα που περιέχουν α) τοξοειδή (αδρανικοποιημένες τοξίνες) μικροβίων (πχ αντιετανικό εμβόλιο), β) νεκρούς μικροοργανισμούς (εμβόλιο κατά της λύσσας) γ) ζωντανούς εξασθενημένους μικροοργανισμούς (BCG, MMR), δ) πολυσακχαρίτες μικροοργανισμών (εμβόλιο κατά του αιμοφιλού της ινφλουέντζας) ε) συνθετικά πεπτίδια με τη μέθοδο του ανασυνδυασμού του DNA (εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας- B). Τα εμβόλια είναι ασφαλή με *σπάνιες παρενέργειες*. Τα εμβόλια (ιδίως αυτά που περιέχουν ζωντανούς εξασθενημένους μικροοργανισμούς) *δεν πρέπει να δίνονται στις εγκύους, σε άτομα με διαταραχή του ανοσολογικού συστήματος ή άτομα που παίρνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα καθώς και κατά τη διάρκεια μιας εμπύρετης λοίμωξης*. Οι *άνοσοι οροί* χρησιμοποιούνται για την παθητική ανοσοποίηση (χορήγηση έτοιμων αντισωμάτων) ατόμων που μολύνθηκαν από κάποιο μικροοργανισμό και πιθανώς να νοσήσουν από κάποια σοβαρή λοίμωξη (τέτανος, αλβαντίαση, λύσσα, ηπατίτιδα-B). Οι άνοσοι οροί λαμβάνονται σήμερα πια από ανοσοποιημένους ανθρώπους. Αντί των ορών προτιμάται η *γ-σφαιρίνη*, της οποίας η χορήγηση παρακάμπτει τον κίνδυνο μετάδοσης ασθενειών (ηπατίτιδα-B, AIDS). Η ύπαρξη σήμερα της *ειδικής υπεράνοσης γ-σφαιρίνης* επιτρέπει την αποτελεσματική παθητική ανοσοποίηση σε συγκεκριμένους μικροοργανισμούς όπως της ηπατίτιδας- του τετάνου, της λύσσας κ.λπ.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

- Α) Απαντήστε με συντομία.
- 1) Από ποιους παράγοντες εξαρτάται το αν θα πάθουμε λοιμώξη από κάποιον μικροοργανισμό με τον οποίο ήρθαμε σε επαφή;
 - 2) Σε τι διαφέρει η ενεργητική ανοσοποίηση από την παθητική ανοσοποίηση και με ποια μέσα επιτυγχάνεται η κάθε μια;
 - 3) Τι είναι ένα εμβόλιο και σε τι διακρίνονται τα εμβόλια ως προς τον τρόπο χορήγησής τους;
 - 4) Ποιες ομάδες εμβολίων έχουμε σε σχέση με το περιεχόμενό τους;
 - 5) Ποιες είναι οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες (παρανέργειες) από τα εμβόλια;
 - 6) Σε ποιες καταστάσεις ή άτομα θα πρέπει να αποφευχεται ο εμβολιασμός;
 - 7) Αναφέρατε 6 από τα πλέον χρησιμοποιούμενα εμβόλια στις μέρες μας.
 - 8) Τι είναι οι άνοσοι οροί και πώς λέγεται το είδος της ανοσοποίησης που επιτυγχάνουν;
 - 9) Πότε πρέπει να χορηγείται ο άνοσος ορός ;
- Β) Συμπληρώστε τις λέξεις ή φράσεις που λείπουν.
- 1) Η άνοσΙΑ που αποκτά κανείς μετά από μία λοιμώξη από κάποιο μικρόβιο λέγεται άνοσΙΑ σε αντίθεση με αυτήν που αποκτά μετά από κάποιο εμβολιασμό, η οποία λέγεται άνοσΙΑ.
 - 2) Τα εμβόλια που περιέχουν ζωντανούς εξασθενημένους μικροοργανισμούς δεν πρέπει να δίνονται σε άτομα που πάσχουν από διαταραχή του
.....
 - 3) Η παθητική ανοσοποίηση με άνοσους ορούς από ζώα έχει σήμερα παραχωρήσει τη θέση της στους άνοσους ορούς από και τη χρήση της
Γ) Επιλέξτε τη σωστή απάντηση.
Ένα άτομο αποκτά ενεργητική τεχνητή άνοσΙΑ:
α) Με χορήγηση πολυδύναμης γ-σφαιρίνης.
β) Με χορήγηση άνοσου ορού.
γ) Μετά από λοιμώξη από το συγκεκριμένο μικρόβιο.
δ) Με εμβολιασμό.
ε) Με κανένα από τα πιο πάνω.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

ΜΕΙΖΟΝ ΣΥΣΤΗΜΑ ΙΣΤΟΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ

7.1 Τι είναι ιστοσυμβατότητα

Γνωρίζουμε ότι το ανοσολογικό μας σύστημα έχει την *ικανότητα αναγνώρισης* των ξένων μεγαλομοριακών παραγόντων με τους οποίους μπορεί να έρθουμε σε επαφή ή και να εισχωρήσουν στον οργανισμό μας. Η ικανότητα αυτή, βασίζεται όπως είδαμε (κεφ. 1^ο), στην *αντιγονικότητα* των ξένων μεγαλομοριακών ουσιών τις οποίες αναγνωρίζει σαν διαφορετικές από τις ουσίες του ίδιου του οργανισμού μας. Το αποτέλεσμα της αναγνώρισης των αντιγονικών ουσιών είναι η *ειδική ανοσολογική αντίδραση (ή απάντηση)*, που οδηγεί στην παραγωγή *αντισωμάτων* (χυμική άνοσΙΑ) ή *ευσυνοθιτοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων* (κυτταρική άνοσΙΑ), για να εξουδετερώσει τις ξένες ουσίες (βλ. κεφ. 2^ο).

Εκτός λοιπόν από την αντιγονικότητα που έχουν για τον οργανισμό τα βακτήρια, οι τοξίνες, οι ιοί, οι ξένες πρωτεΐνες κ.λ.π., αντιγονικότητα παρουσιάζουν και τα κύτταρα ή οι ιστοί που προέρχονται από άλλο άτομο. Κλασικό παράδειγμα αντιγονικότητας κυττάρων άλλου ατόμου, είναι τα ερυθροκύτταρα με διαφορετικά αντιγόνα Α και Β της μεμβράνης ή αντιγόνο Rhesus , που ξέρουμε ότι ευθύνονται για τις περιπτώσεις ασυμβατότητας στις μεταγγίσεις αίματος.

Κατά ανάλογο τρόπο, αν ένα άτομο δεχθεί στον οργανισμό του κύτταρα, ιστό ή και όργανο (δηλαδή ένα μόσχευμα) που προέρχεται από άλλο άτομο, η “αποδοχή” τους από τον οργανισμό, εξαρτάται από το πόσο διαφορετικά είναι τα αντιγόνα των κυττάρων του μοσχεύματος από εκείνα των κυττάρων του οργανισμού-δέκτη. Αν, υποθετικά, όλα τα κύτταρα του μοσχεύματος είχαν τα ίδια αντιγόνα με αυτά των κυττάρων του δέκτη, τότε ο οργανισμός θα τα θεωρούσε οικεία και δεν θα τα εκάμβανε ως ξένα για να τα θέλει να τα καταπολέμει. Σαν αποτέλεσμα αυτού θα είχαμε απουσία οποιασδήποτε κινητοποίησης των μηχανισμών της ειδικής άνοσΙΑς και θα υπήρχε ανοχή προς τον “επικέκτη διαρκείας” που, στη προκειμένη περίπτωση, είναι το μόσχευμα. Αυτό συμβαίνει διότι ο οργανισμός προσουλίζει (υπό φυσιολογικές συνθήκες) το λεγόμενο φαινόμενο της *ανοσολογικής ανοχής*. Δηλαδή δεν κινητοποιείται εναντίον των αντιγόνων που υπάρχουν στα ίδια τα δικά του συστατικά. Η ανοσολογική ανοχή αποκτάται στη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής, όταν αναπτύσσεται το ανοσολογικό σύστημα. Κατά τη διάρκεια της περιόδου αυτής, τα αναπτυσσόμενα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος που ευαισθητοποιούνται, μέσω των υποδοχών της μεμβράνης τους, με τα αντιγόνα του ίδιου του οργανισμού μας, παροπλίζονται και εξάδειφονται. Βέβαια, παρατηρούνται περιπτώσεις, όπου η ανοσολογική ανοχή διατάσσεται. Τότε παρατηρείται το φαινόμενο κατά το οποίο το ανοσολογικό σύστημα αναγνωρίζει την αντιγονικότητα δίκλων του συστατικών (σαν να ήταν ξένα) και στρέφεται εναντίον τους με αποτέλεσμα την εμφάνιση των *λεγόμενων αυτοάνοσων νοσημάτων* (βλ. κεφ. 9^ο).

Όσο πιο όμοιοι είναι δυο οργανισμοί ως προς το γενετικό τους υλικό, τόσο πιο όμοια θα

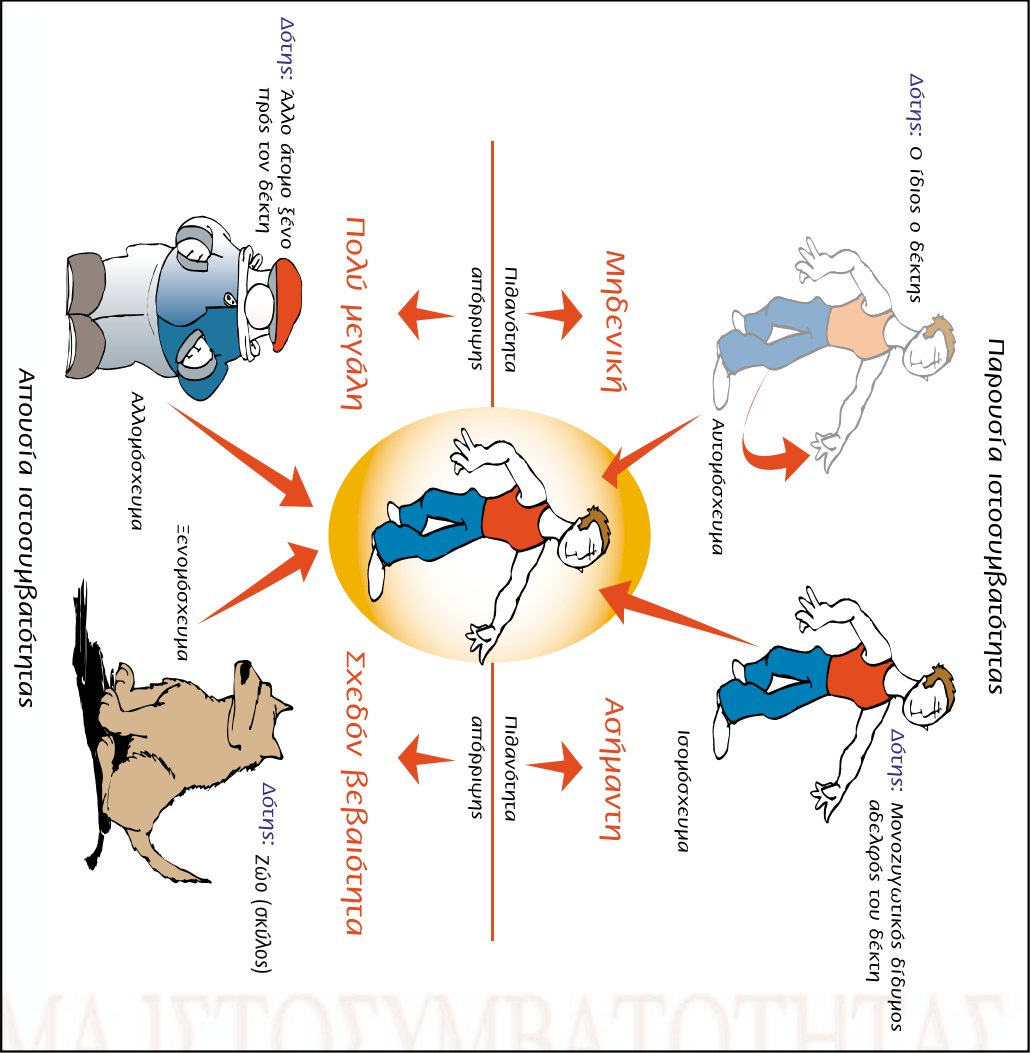
είναι και τα αντρίγια που έχουν στα κύτταρα και τους ιστούς τους. Αυτό συμβαίνει διότι η σύσταση κάθε πρωτεϊνικού μορίου στον οργανισμό μας βρίσκεται κωδικοποιημένα στα γονίδια μας. Έτσι, και τα κάθε λογής αντρίγια (που είναι πρωτεΐνες), καθορίζονται, ως προς τη σύστασή τους, από τα γονίδιά μας.

Ας δούμε λοιπόν αρχικά, πώς πιθανολογούμε ότι θα αντιδράσει το ανοσολογικό μας σύστημα σε διάφορες περιπτώσεις όπου ένα μόσχευμα κάποιου ιστού τοποθετείται στο σώμα μας:

- Αν πάρουμε ένα κομμάτι ιστού από ένα μέρος του σώματός μας (π.χ. δέρμα) και το τοποθετήσουμε (μεταμοσχεύσουμε) σε άλλο μέρος του σώματος (*αυτομόσχευμα*), το ανοσολογικό μας σύστημα δεν θα “επιτεθεί” στο μόσχευμα γιατί δεν θα το θεωρήσει ξένο (αφού δίδεται τα ίδια αντρίγια με τους υπόλοιπους ιστούς του σώματός μας).
- Παρόμοια αποδοχή θα έχει ως επί το πλείστον, και ένα μόσχευμα που θα δεχθούμε από τον μονοζυγωτικό δίδυμο αδελφό μας (ισομόσχευμα), διότι, σαν πανομοιότυποι δίδυμοι, έχουμε το ίδιο γενετικό υλικό πάνω στο οποίο υπάρχει η κωδικοποίηση για τη δομή των αντρίγιών μας.
- Αν όμως δεχθούμε μόσχευμα που προέρχεται από ένα άλλο άτομο με το οποίο κατά τεκμήριο δεν έχουμε κάποια σαφή γενετική ομοιότητα (δεν είναι εξ αίματος συγγενής), υπάρχει μεγάλη πιθανότητα το ανοσολογικό σύστημα να εξαπολύσει επίθεση στο μόσχευμα αφού θα αναγνωρίσει τα αντρίγια των ιστών που είναι διαφορετικά από τα δικά μας. Το αποτέλεσμα αυτού, είναι να συμβεί αυτό που ονομάζουμε *απόρριψη του μοσχεύματος*, θέμα στο οποίο θα επανέλθουμε πιο κάτω, στο κεφάλαιο αυτό.
- Αν τέλος το μόσχευμα που θα δεχθούμε δεν προέρχεται από συνάνθρωπό μας αλλά από ένα άλλο θηλαστικό ζώο (π.χ. σκύλο), είναι βέβαιο ότι το ανοσολογικό μας σύστημα, αναγνωρίζοντας “το ξένο” στον ιστό του σκύλου (ξενομόσχευμα), θα επιτεθεί με όλη τη σφοδρότητα και θα προκαλέσει την καταστροφή του (απόρριψη) - (βλ. εικ.7.1)
Θα μπορούσαμε λοιπόν, με απλά λόγια να πούμε ότι, η *ισοσυμβατότητα είναι ο βαθμός στον οποίο συνταυτίζονται τα αντρίγια των ιστών ενός ατόμου με τα αντρίγια των ιστών ενός άλλου ατόμου*. Διατυπώνοντας το διαφορετικά και έχοντας υπ’ όψη τη λογική της μεταμόσχευσης, θα λέγαμε ότι *ισοσυμβατότητα είναι ο βαθμός αντιγονικής ομοιότητας μεταξύ των ιστών ενός ατόμου-δότη και των ιστών ενός ατόμου-δέκτη*, έτσι ώστε να έχουμε τη μικρότερη δυνατή αντίδραση του ανοσολογικού συστήματος του δέκτη εναντίον των ιστών του δότη. Αυτά λοιπόν τα αντρίγια που σχετίζονται με το “ταίριασμα” των ιστών ενός ατόμου, με εκείνους ενός άλλου ατόμου, (όσον αφορά τον βαθμό αποδοχής τους από το ανοσολογικό σύστημα) τα ονομάζουμε *αντρίγια ισοσυμβατότητας*.

Πού βρίσκονται τα αντρίγια ισοσυμβατότητας

Από όσα αναφέραμε μέχρι τώρα, καταλαβαίνουμε ότι αυτά τα αντρίγια της ισοσυμβατότητας δεν είναι απλά οποιοδήποτε πρωτεΐνες που αποτελούν τα διάφορα συστατικά των κυττάρων (μία και υπάρχουν πολυάριθμα τέτοια μόρια), αλλά κάποια πολύ συγκεκριμένα μόρια που βρίσκονται σε τέτοια θέση ώστε να τα “βλέπει” το ανοσολογικό σύστημα και να τα αναγνωρίζει. Αν τα μόρια αυτά ήταν μέσα στο κυτταροπλάσμα δεν θα έδιναν αντιγονικό στόχο παρά μόνο αν το κύτταρο πάθαινε λύση και απελευθερώνονταν.



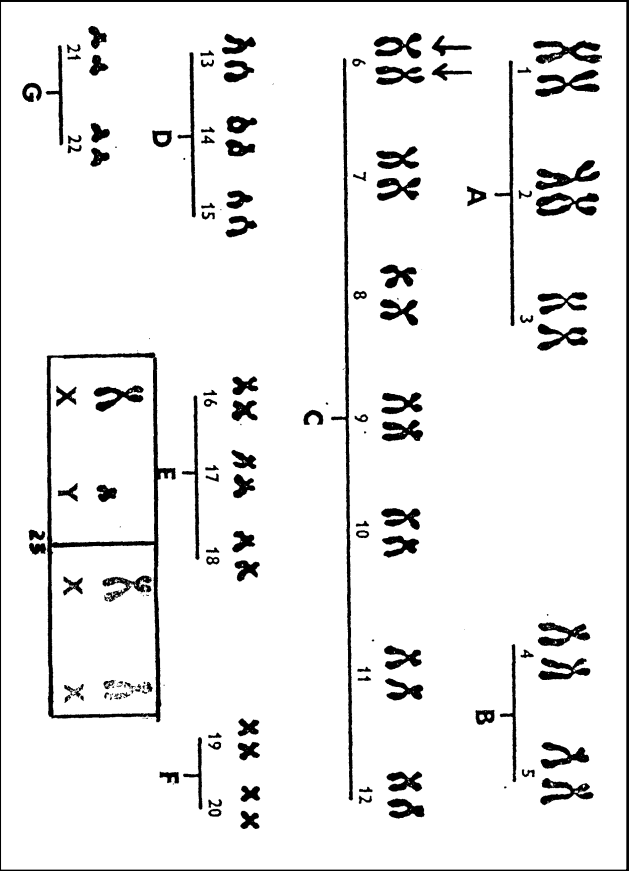
Εικόνα 7.1: Οι διαφορές στη γενετική δομή μεταξύ δότη και δέκτη ενός μοσχεύματος καθορίζουν το Βαθμό της ανοσολογικής αντίδρασης του δέκτη προς το μόσχευμα και κατά συνέπεια την πιθανότητα καταστροφής (απόρριψης) του μοσχεύματος.

Έτσι, λογικά - και αυτό είναι που συμβαίνει και στην πραγματικότητα- *τα αντρίγια ισοσυμβατότητας βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων, πάνω στην κυτταρική μεμβράνη*.

Όταν λοιπόν, (όπως στο παράδειγμα της εικόνας 7.1), μεταμοσχεύσουμε σε ένα άτομο ένα όργανο ή ιστό που προέρχεται από τυχαίο δότη (και όχι το δίδυμο αδελφό του), τότε το ανοσολογικό σύστημα θα “βλέπει” τα κύτταρα του μοσχεύματος και μάλλον τις πρωτεϊνικές ουσίες της μεμβράνης. Τις πιο πολλές από αυτές τις γνωρίζει, διότι και οι μεμβράνες των κυττάρων του δέκτη αποτελούνται από τα ίδια συστατικά και επομένως του είναι οικείες (όχι ξένες). Αρα, δεν πρόκειται να υπάρξει ειδική ανοσολογική αντίδραση εναντίον τους. Εκείνο όμως που θα αναγνωρίσει σαν “ξένο” είναι τα πρωτεϊνικά μόρια της μεμβράνης που συνιστούν τα αντρίγια ισοσυμβατότητας, μια και τα δικά του κύτταρα δεν έχουν τα ίδια αντίστοιχα αντρίγια. Έτσι, θα κινητοποιηθούν οι ειδικοί μηχανισμοί ανοσολογικής αντίδρασης, μόνο και

μόνο για αυτά τα συγκεκριμένα αντιγόνα. Το συμπέρασμα από τα προηγούμενα, είναι ότι τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας, αφού διαφέρουν από το ένα άτομο στο άλλο (εκτός αν τα άτομα είναι γενετικά ταυτόσημα), αποτελούν στοιχεία της ταυτότητας του ατόμου, κάτι δηλαδή ανάλογο με τα δακτυλικά αποτυπώματα.

Τα γονίδια στα οποία υπάρχει κωδικοποιημένη η πληροφορία για το είδος των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας βρίσκονται σε ορισμένη περιοχή πάνω στα χρωμοσώματά μας και συγκεκριμένα στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6 – βλ. εικόνα 7.2). Αυτή η περιοχή ονομάστηκε αρχικά **HLA περιοχή**, από τα αρχικά του όρου Human Leucocyte Antigens = Αντιγόνα Λευκοκυττάρων του Ανθρώπου) και ο λόγος ήταν ότι, η πρώτη περιγραφή τέτοιου είδους αντιγόνου αφορούσε το λευκοκύτταρο. Η περιοχή αυτή ονομάζεται σήμερα **Μείζον Σύστημα Ιστοσυμβατότητας ή Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας** και συμβολίζεται με τα γράμματα **MHC** (=Major Histocompatibility Complex). Ο όρος **HLA** εξακολουθεί να χρησιμοποιείται για να περιγράφουμε τα διάφορα είδη αντιγόνων ιστοσυμβατότητας αλλά και ενδιάλεκτικά ο όρος **MHC** που κυρίως δηλώνει την γονδιακή αντιπροσώπευση των αντιγόνων αυτών.

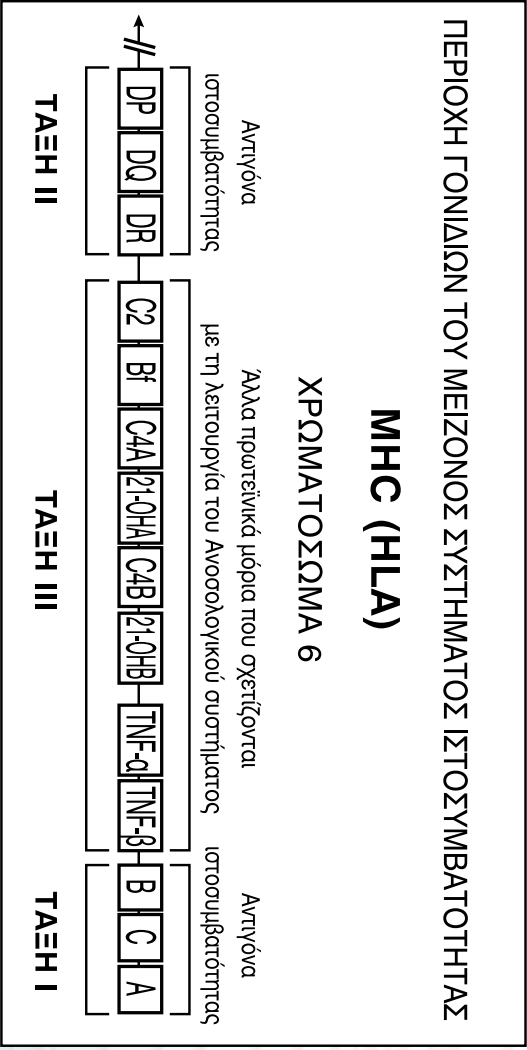


Εικόνα 7.2 : Ο χάρτης των χρωματοσωμάτων του ανθρώπου. Τα γονίδια του MHC βρίσκονται στο βραχύ σκέλος του χρωματοσώματος 6 (Βέλος).

Τα γονίδια που εκπροσωπούν τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας παρουσιάζουν **πολυμορφισμό**, δηλαδή πάρα πολλές παραλλαγές. Γνωρίζοντας ότι για κάθε γενετική πληροφορία (π.χ. που αφορά τη δομή ενός αντιγόνου ιστοσυμβατότητας) υπάρχει διπλή αντιπροσώπευση μια και τα χρωμοσώματά μας είναι διπλά , θα έχουμε δύο γονίδια (ένα από κάθε γονέα) που κωδικοποιούν ένα αντιγόνο. Η έκφραση και των δύο γονιδίων είναι **συγκυρίεργη**, που σημαίνει ότι και τα δύο εκφράζονται στο ίδιο κύτταρο. (Δεν υπάρχει δηλαδή επικρατών και υπολειπόμενος χαρακτήρας). Συνολικά, υπάρχουν πέρα γονίδια που κωδικοποιούν τα αντιγόνα MHC τάξης I και τέσσερις σμάδες γονιδίων που κωδικοποιούν τα αντιγόνα MHC τάξης II. Βάσει αυτού, ο οργανισμός θα αναμενόταν να εκφράσει στα κύτταρά του, τρία διαφορετικά αντιγόνα τάξης I και τέσσερα αντιγόνα τάξης II. Στη πραγματικότητα όμως, λόγω του πολυμορφισμού και της συγκυριαρχίας των γονιδίων, ο αριθμός των **MHC αντιγόνων που εκφράζονται σε κάθε κύτταρο είναι πολύ μεγαλύτερος**.

Πάνω στην γονδιακή περιοχή που κωδικοποιεί τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (περιοχή MHC) του χρωματοσώματος 6 υπάρχουν τρεις τάξεις γονιδίων στην σειρά (βλ. εικόνα 7.3):

- ♦ Η τάξη I των γονιδίων κωδικοποιεί τις πρωτεΐνες που αποτελούν τα αντιγόνα HLA-A, HLA-B και HLA-C.
- ♦ Η τάξη II των γονιδίων κωδικοποιεί τις πρωτεΐνες που αποτελούν τα αντιγόνα HLA-DR, HLA-DP και HLA-DQ, και λέγεται περιοχή D.
- ♦ Η τάξη III των γονιδίων, που βρίσκεται ανάμεσα στις δύο περιοχές των τάξεων I και II, δεν κωδικοποιεί αντιγόνα ιστοσυμβατότητας αλλά διάφορες άλλες πρωτεΐνες, όπως κάποια συστατικά του συμπληρώματος (C2, C4, παράγοντας B κ.λπ.).



Εικόνα 7.3: Ανθροστευμένο διάγραμμα της γονδιακής περιοχής του χρωματοσώματος 6 όπου βρίσκεται το Μείζον Σύστημα Ιστοσυμβατότητας (MHC). Τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας κωδικοποιούνται στις γονδιακές τάξεις I και II. Η τάξη III κωδικοποιεί άλλες πρωτεΐνες άσχετες με την ιστοσυμβατότητα αλλά σχετικές με τη λειτουργία του ανοσολογικού μας συστήματος.

7.2 ΗΛΑ αντιγόνα

Πού βρίσκονται τα ΗΛΑ αντιγόνα

Τα ΗΛΑ αντιγόνα τάξης I βρίσκονται σε όλα τα εμύρρηνα κύτταρα του σώματος αλλά και στα αιμοπετάλια. Τα ώριμα ερυθροκύτταρα δεν διαθέτουν αντιγόνα ΗΛΑ. Η αναλογία των αντιγόνων αυτών στα διάφορα κύτταρα και ιστούς δεν είναι ομοιόμορφη. Τα κύτταρα του Ανοσολογικού μας Συστήματος είναι πλούσια σε ΗΛΑ αντιγόνα τάξης I, καθώς και τα αιμοπετάλια. Από τα όργανά μας, πλούσια σε αντιγόνα τάξης I είναι κατά κύριο λόγο ο σπλήνας και επίσης οι πνεύμονες, το ήπαρ, το έντερο, η καρδιά και οι νεφροί. Ελάχιστα τέτοια αντιγόνα έχουν ο κερατοειδής χιτώνας του ματιού, ο εγκέφαλος και το πάγκρεας (εξωκρινής μοίρα).

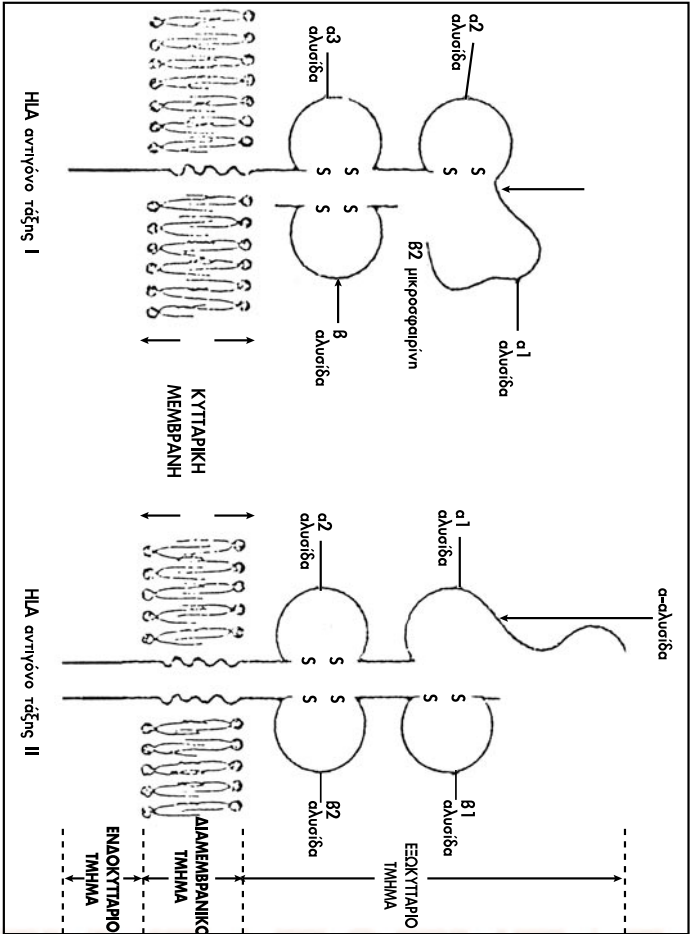
Τα ΗΛΑ αντιγόνα τάξης II βρίσκονται κυρίως σε όλα τα ανοσοδραστικά κύτταρα όπως τα μακροφάγα, ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα αλλά κυρίως στα Β-λεμφοκύτταρα.

Δομή των ΗΛΑ αντιγόνων

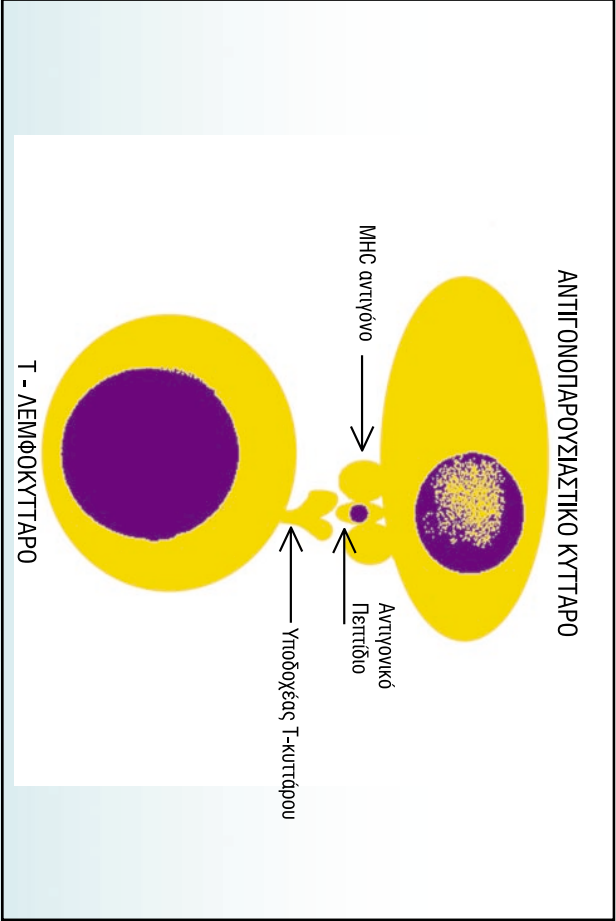
Τόσο τα τάξης I όσο και τα τάξης II ΗΛΑ αντιγόνα είναι πρωτεϊνικά μόρια που αποτελούνται από δυο πολυπεπτιδικές αλυσίδες, την α και την β οι οποίες συγκρατούνται μεταξύ τους με μη ομοιοπολικούς δεσμούς. Όπως αναφέραμε προηγουμένα, αυτά τα μόρια είναι επιφανειακά και μοιάζουν σαν φουρκέτες που το μεγαλύτερο μήκος τους εξέχει από τη μεμβράνη του κυττάρου, ενώ εισχωρούν σε μικρό βάθος μέσα στο κυτταρόπλασμα. Έτσι έχουν ένα μεγάλο εξωκυττάριο τμήμα, ένα μικρότερο διαμεμβρανικό (που διαπερνά τη μεμβράνη) και ένα πολύ μικρό κυτταροπλασματικό τμήμα (βλ. εικόνα 7.4). Οι αλυσίδες α και β των αντιγόνων τάξης I και II σχηματίζουν αγκύλες, κατά ανάλογο τρόπο που γνωρίσαμε και στα μόρια των ανοσοσφαιρινών (βλ. κεφ. 1ο). Η σχηματική δομή των ΗΛΑ αντιγόνων, τάξης I και II φαίνεται στην εικόνα 7.4.

Ο ρόλος των ΗΛΑ αντιγόνων

Α) Τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ανοσολογικής αντίδρασης (απόκρισης) του οργανισμού όταν αυτός εκτεθεί σε κάποιο αντιγόνο, μέσω ενός φαινομένου που ονομάζεται **ΜΗC περιορισμός**. Αυτό σημαίνει ότι για να διεγερθεί ένα Τ-λεμφοκύτταρο από μια ανιγονική ουσία που μπήκε στον οργανισμό δεν αρκεί απλά η παρουσίασή της από το αντιγονοπαρασυστατικό κύτταρο. Η αναγνώριση της ανιγονικής ουσίας πρέπει να γίνει πάντα σε συνδυασμό με κάποιο αντιγόνο του Μείζονος Συστήματος Ιστοσυμβατότητας (ΜΗC). Αυτό συμβαίνει γιατί το Τ-λεμφοκύτταρο δεν αναγνωρίζει ένα ελεύθερο πρωτεϊνικό μόριο αντιγόνου αλλά πάντα σε συνδυασμό με κάποιο από τα μόρια του ΗΛΑ. Μάλιστα το σημείο του μορίου ΗΛΑ που αναγνωρίζεται μαζί με το αντιγόνο ονομάζεται **περιοριστικό στοιχείο του ΗΛΑ μορίου ή ιστότοπος**. Βλέπουμε λοιπόν ότι τα ΗΛΑ αντιγόνα αποτελούν ένα σύστημα που απαιτείται για να εκθέσει τα ανιγονικά μόρια στα Τ-λεμφοκύτταρα, διότι κάθε τέτοιο μόριο αναγνωρίζεται από το Τ-λεμφοκύτταρο πάντα σε συνδυασμό με ΗΛΑ μόρια τάξης I ή II (βλ. εικόνα 7.5). Συγκεκριμένα, τα βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα (CD4), αναγνωρίζουν τα αντιγόνα μέσω των ΗΛΑ μορίων τάξης II, ενώ τα κατασταλτικά Τ-λεμφοκύτταρα (CD8) μέσω των ΗΛΑ μορίων τάξης I.



Εικόνα 7.4: Σχηματική δομή του μορίου των ΗΛΑ αντιγόνων τάξης I και τάξης II. Διακρίνονται οι δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες α και β καθώς και τα τρία τμήματα του μορίου (εξωκυττάριο, διαμεμβρανικό και κυτταροπλασματικό)



Εικόνα 7.5: Το φαινόμενο του ΜΗC περιορισμού: Για να αναγνωρισθεί από το Τ-λεμφοκύτταρο ένα τυχαίο αντιγόνο που μπαίνει στον οργανισμό, θα πρέπει υποχρεωτικά να συνδεθεί με ΗΛΑ αντιγόνο πάνω στη μεμβράνη του αντιγονοπαρασυστατικού κυττάρου. Το φαινόμενο αυτό δείχνει το ρυθμιστικό ρόλο των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας πάνω στην ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού.

Β) Τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας μπορεί να αποτελέσουν στόχο ανοσολογικής αντίδρασης. Αυτό συμβαίνει από οργανισμό που εκτίθεται σε τέτοια μόρια ενώ ο ίδιος διαθέτει διαφορετικά μόρια ΗΛΑ. Η ανοσολογική αντίδραση στα ΗΛΑ αντιγόνα είναι η κύρια αιτία απόρριψης ενός μεταμοσχευμένου ιστού ή οργάνου. Τα αντιγόνα ΗΛΑ-Α και ΗΛΑ-Β της τάξης Ι καθώς και τα αντιγόνα ΗΛΑ-DR της τάξης ΙΙ είναι τα κύρια αντιγόνα που αναγνωρίζονται από τον οργανισμό του δέκτη ενός μοσχεύματος για να γίνει η διαδικασία της απόρριψης του μοσχεύματος. (Τα αντιγόνα αυτά λέγονται και μειζονα αντιγόνα μεταμόσχευσης).

7.3 Πρακτικές εφαρμογές των ΗΛΑ

Οι πρακτικές εφαρμογές των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας είναι οι ακόλουθες:

- ❖ Οι μεταμοσχεύσεις ιστών και οργάνων
- ❖ Η σχέση τους με ορισμένα νοσήματα
- ❖ Ο έλεγχος για αποκλεισμό της πατρότητας
- ❖ Οι μελέτες ομοιογένειας λαών και εθνοτήτων και οι ανθρωπολογικές έρευνες.

Οι μεταμοσχεύσεις ιστών και οργάνων

Οι μεταμοσχεύσεις οργάνων και ιστών αποτελούν μια νέα πραγματικότητα στη σύγχρονη ιατρική. Πολλές μεταμοσχεύσεις έχουν καταφέρει να επιλύσουν σοβαρά προβλήματα, να συμβάλουν στη βελτίωση της επιβίωσης αλλά και της ποιότητας ζωής πολλών ασθενών που βρίσκονται σε τελικά στάδια ανεπανόρθωτης βλάβης (ανεπάρκειας) ενός οργάνου. Ο κατάλογος των οργάνων και ιστών που μεταμοσχεύονται μελώνει σταδιακά και μαζί του αρχίζει να αυξάνεται και ο χρόνος ικανοποιητικής λειτουργίας των μεταμοσχευμένων οργάνων (βλ. πίνακα 7.1).

Πίνακας 7.1: Κατάλογος των συχνότερα μεταμοσχευόμενων σήμερα οργάνων και ιστών

Όργανα κατά σειρά συχνότητας (Βάσει στατιστικών στοιχείων)	Όργανα για τα οποία δεν υπάρχουν διαθέσιμα στατιστικά στοιχεία
1. Νεφρός * (συχνά)	Μυελός των οστών * (πολύ συχνά)
2. Ήπαρ	Κερατοειδής * (πολύ συχνά)
3. Καρδιά	Δέρμα
4. Πάγκρεας	
5. Καρδιά & Πνεύμονες (μαζί)	
6. Πνεύμονας (ένος ή και οι δυο)	

* Στα όργανα αυτά η πενταετής επιβίωση του μοσχεύματος φτάνει ή και υπερβαίνει το 80% των περιπτώσεων

Η βελτίωση τόσο των χειρουργικών τεχνικών, των μεθόδων προσδιορισμού της συμβατότητας μεταξύ των ιστών δότη και δέκτη καθώς και η χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων έχουν βελτιώσει γενικά την επιτυχία των μεταμοσχεύσεων.

Εχουμε ήδη αναφέρει τη σημασία της συμβατότητας των ΗΛΑ αντιγόνων μεταξύ του δέκτη και του δότη ενός μοσχεύματος. Το επιθυμητό αποτέλεσμα στην περίπτωση των μεταμοσχεύσεων είναι η «ανοδοχή» του μοσχεύματος από το ανοσολογικό σύστημα του δέκτη. Σε περίπτωση που το μόσχευμα προέρχεται από δότη με τελείως διαφορετικά αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (ΗΛΑ), η ανοσολογική αντίδραση του δέκτη θα στραφεί εναντίον του μοσχεύματος για να το καταστρέψει και το φαινόμενο αυτό ονομάζεται απόρριψη του μοσχεύματος. Τα ΗΛΑ αντιγόνα ενός μοσχεύματος που τοποθετείται στο σώμα μας αναγνωρίζονται, όπως και κάθε άλλη αντιγονική ουσία με την οποία ερχόμαστε σε επαφή. Δηλαδή, δεν χρειάζεται τα ΗΛΑ αντιγόνα του μοσχεύματος να παρουσιασθούν στο ανοσολογικό μας σύστημα σε συνδυασμό με τα δικά μας ΗΛΑ αντιγόνα.

Το ανεπιθύμητο συμβάν μετά από μια μεταμόσχευση οργάνου είναι η απόρριψη του μοσχεύματος. Με τον όρο αυτό εννοούμε την καταστροφή του μοσχεύματος από την ανοσολογική αντίδραση όαυτού. Υπάρχουν τρεις τύποι απόρριψης ενός μοσχεύματος:

1. Η άμεση απόρριψη που παρατηρείται λίγα λεπτά μετά την διοδο αίματος στο μόσχευμα κατά τη διάρκεια της επέμβασης και οφείλεται σε προϋπάρχοντα αντι σώματα στον ορό του δέκτη που στρέφονται εναντίον μη ΗΛΑ αντιγόνων, όπως τα αντιγόνα της ομάδας αίματος ή αντιγόνα του ενδοθηλίου των αγγείων του δότη.
2. Η επιταχυνόμενη απόρριψη παρατηρείται μέσα σε ένα μήνα από τη μεταμόσχευση και οφείλεται στην δημιουργία ευαισθητοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων που «επιτίθενται» στο μόσχευμα και σταδιακά το καταστρέφουν. Η διαδικασία αυτή είναι μια τυμική αντίδραση της κυτταρικής ανοσίας.
3. Η χρόνια απόρριψη γίνεται αργά και σταδιακά μέσα σε μήνες ή χρόνια από τη μεταμόσχευση και εκδηλώνεται σαν προοδευτική επιδείνωση της λειτουργίας του μεταμοσχευμένου οργάνου. Η χρόνια απόρριψη είναι μια διαδικασία στην οποία συμμετέχουν είτε η χυμική είτε η κυτταρική ανοσία ή συχνά και οι δύο.

Για να μειωθεί η πιθανότητα απόρριψης του μοσχεύματος απαιτείται συγκεκριμένος έλεγχος δότη και δέκτη πριν από τη μεταμόσχευση. Ο έλεγχος αυτός πρέπει να περιλαμβάνει:

- Α) Έλεγχο συμβατότητας των ομάδων αίματος μεταξύ δότη και δέκτη.
- Β) Ταυτοποίηση των ΗΛΑ αντιγόνων για τον έλεγχο της συμβατότητας μεταξύ δότη και δέκτη (κυρίως για τις περιοχές Β και DR - Βλ. Εργαστηριακό μέρος – κεφ. 8°).
- Γ) Δοκιμασία διασταύρωσης για τυχόν προσχηματισμένα αντι σώματα στον ορό του δέκτη εναντίον των αντιγόνων ΗΛΑ του δότη.
- Δ) Ανοσολογικός έλεγχος του δέκτη.

Σχέση ΗΛΑ αντιγόνων και διαφόρων νοσημάτων

Γνωρίζοντας ότι η ευπάθεια σε ορισμένες ασθένειες έχει γενετική βάση, η έρευνα τα τελευταία χρόνια στράφηκε στην πιθανότητα να υπάρχει σχέση μεταξύ της παρουσίας ορισμένων ΗΛΑ αντιγόνων και ορισμένων νοσημάτων. Πράγματι, ορισμένα αντιγόνα σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ορισμένων νοσημάτων. Κλασικό τέτοιο παράδειγμα μεγάλης συσχέτισης,

είναι η παρουσία του αντιγόνου HLA B27 και της ασθένειας που λέγεται αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Επίσης σε ορισμένα άλλα νοσήματα η παρουσία ή μη ενός αντιγόνου σχετίζεται με την πρόγνωση μιας ασθένειας ή και την ανάγκη για να δοθεί ένα συγκεκριμένο είδος θεραπείας. Έτσι η ταυτοποίηση των HLA αντιγόνων έχει πρακτική σημασία στη διάγνωση, πρόγνωση και θεραπεία ορισμένων ασθενειών. Στον πίνακα 7.2 φαίνονται μερικές από τις ασθένειες που εμφανίζουν κάποια σχέση με τα HLA αντιγόνα που σχετίζονται. Στην τελευταία στήλη με την ένδειξη Σ.Κ. φαίνεται ο σχετικός κίνδυνος, δηλαδή πόσες φορές πιθανότερο είναι, ο φορέας ενός αντιγόνου να πάθει την ασθένεια σε σχέση με έναν που δεν έχει το συγκεκριμένο αντιγόνο.

Πίνακας 7.2: Σχέση νοσημάτων και HLA αντιγόνων		
Νόσημα	Αντιγόνο HLA	Σ.Κ.*
Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	B27	87
Συγγενής υπεργλασία επιπεφυκιδίων	B47	16
Νόσος Αδριαντιόη-Behcet	B5	6
Κοιλιοκάκη	DR3	15
Νόσος του Addison	DR3	6
Σύνδρομο Goodpasture	DR2	16
Πέμπγα	DR4	14
Ναρκοληψία	DR2	135

* Σ.Κ. (σχετικός κίνδυνος) = πόσες φορές είναι μεγαλύτερη η πιθανότητα νόσου, αν υπάρχει το αντιγόνο, σε σύγκριση με αυτόν που δεν έχει το αντιγόνο.

Ο έλεγχος για τον αποκλεισμό της πατρότητας

Μια άλλη πρακτική εφαρμογή των HLA αντιγόνων είναι η χρήση τους για αποκλεισμό της πατρότητας ενός ατόμου, αν αυτό δεν μπορεί αποδειχθεί με την ταυτοποίηση των αντιγονικών συστημάτων των ερυθροκυττάρων.

Οι μελέτες ομοιογένειας λαών και εθνοτήτων και οι ανθρωπολογικές μελέτες

Η μελέτη των HLA αντιγόνων είναι χρήσιμη για την ανάλυση του βαθμού ομοιογένειας κάποιων πληθυσμών. Γνωρίζουμε ότι τα αντιγόνα αυτά έχουν διαφορετική συχνότητα εμφάνισης ανάμεσα σε φυλές και λαούς, πράγμα που οφείλεται στις διαφορές των γενετικών καταβολών τους. Τα στοιχεία αυτά είναι χρήσιμα στους ανθρωπολόγους που μελετούν την καταγωγή και τις φυλετικές επιμειξίες ορισμένων ομάδων και πληθυσμών.

Εκτός από τα κοινά αντιγόνα όπως είναι τα βακτήρια, οι τοξίνες, οι ξένες πρωτεΐνες κ.λ.π., αντιγονικότητα για τον οργανισμό μας, παρουσιάζουν και τα κύτταρα ή ιστοί που προέρχονται από άλλο άτομο. Αν λοιπόν δεχτούμε ένα μόσχευμα από άτομο με το οποίο δεν έχουμε γενετική ομοιότητα, το ανοσοολογικό μας σύστημα θα αναγνωρίσει πάνω στη μεμβράνη των κυττάρων του μοσχεύματος κάποιες πρωτεΐνες που διαφέρουν από τις δικές μας και επομένως θα κινητοποιήσει τους μηχανισμούς της ειδικής ανοσίας για να τις εξουδετερώσει. Αυτά τα αντιγόνα που βρίσκονται πάνω στην επιφάνεια των κυττάρων και αποτελούν ένα είδος ταυτότητας του ατόμου ονομάζονται *αντιγόνα ιστοσυμβατότητας*. Με τον όρο *ιστοσυμβατότητα* εννοούμε το βαθμό στον οποίο ταιριάζουν οι ιστοί ενός ατόμου ως προς τα αντιγόνα αυτά. Η περιοχή των γονιδίων μας που κωδικοποιεί την σύσταση αυτών των αντιγόνων βρίσκεται πάνω στο *βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6* και ονομάζεται *Μείζον Σύστημα* (ή *Σύμπλεγμα*) *Ιστοσυμβατότητας* τα δε αντιγόνα ονομάζονται *ΜΗC ή HLA*. Πάνω στη γονδιακή περιοχή του ΜΗC υπάρχουν 3 τάξεις γονιδίων, η τάξη I (που κωδικοποιεί τα αντιγόνα HLA A, B, και C), η τάξη II (που κωδικοποιεί τα αντιγόνα HLA DP, DQ και DR) και η τάξη III (που δεν κωδικοποιεί αντιγόνα HLA αλλά άλλες πρωτεΐνες που πάτως σχετίζονται με το ανοσοολογικό σύστημα). Τα *HLA αντιγόνα τάξης I*, βρίσκονται σε όλα τα εμύρθηνα κύτταρα του σώματος. Τα *HLA αντιγόνα τάξης II* βρίσκονται σε όλα τα δραστικά κύτταρα του ανοσοολογικού μας συστήματος και κατά κύριο λόγο στα Β-λειτουργικά κύτταρα. Τοσο τα τάξης I όσο και τα τάξης II HLA αντιγόνα είναι *πρωτεΐνες* και μοιάζουν σαν φουρκέτες που εξέχουν από το κύτταρο και στερεώνονται κάθετα πάνω στη κυτταρική μεμβράνη. Τα μόρια και των δύο τάξεων, *αποτελούνται από 2 πολυπεπτιδικές αλυσίδες*, την α και την β, οι οποίες και παρατάσσονται η μια δίπλα στην άλλη. Τα HLA αντιγόνα παίζουν σημαντικό ρόλο: *α) στη ρύθμιση της ανοσολογικής αντίδρασης του οργανισμού σε διάφορα αντιγόνα*, μέσω ενός φαινομένου που ονομάζεται *ΜΗC περιορισμός*. Αυτό σημαίνει ότι για να αναγνωρίσει το T-λειτουργικό κύτταρο ένα οποιοδήποτε αντιγόνο που μπαίνει στον οργανισμό πρέπει απαραίτητα να παρουσιασθεί από το αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο σε συνδυασμό με κάποιο HLA αντιγόνο. Έτσι τα HLA αντιγόνα είναι ένα σύστημα που εκθέτει τις άλλες αντιγονικές ουσίες στο T-λειτουργικό κύτταρο. β) στην *«αποδοχή» ή μη ενός ιστού ή οργάνου που μεταμοσχεύεται από ένα άτομο σε άλλο*. Οι πρακτικές εφαρμογές των αντιγόνων HLA είναι η σημασία της ταυτοποίησής τους στις *μεταμοσχεύσεις*, η *σχέση τους με ορισμένα νοσήματα*, η *χρήση τους για αποκλεισμό της πατρότητας* και η *συμβολή τους σε ανθρωπολογικές μελέτες για την προέλευση πληθυσμών*.

Στη μεταμόσχευση είναι απαραίτητη η *συμβατότητα στα HLA μεταξύ δέκτη και δότη* για να αποφευχθεί η απόρριψη του μοσχεύματος που είναι στην πραγματικότητα η καταστροφή του από το ανοσοολογικό σύστημα του δέκτη. Ο προσδιορισμός των HLA αντιγόνων για έλεγχο της συμβατότητας των ιστών μεταξύ δέκτη και δότη είναι απαραίτητος για την επιτυχία μιας μεταμόσχευσης. Η παρουσία ορισμένων HLA αντιγόνων σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα παρουσίας ορισμένων νοσημάτων και έτσι η ταυτοποίησή τους μπορεί να βοηθήσει τη διάγνωση αλλά και την επιλογή της θεραπείας σε ορισμένα από αυτά. Χαρακτηριστική περίπτωση είναι μεγάλη συσχέτιση της *αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας* με το αντιγόνο *HLA B27*.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

- A) Απαντήστε με συντομία.
1. Τι σημαίνει ο όρος ισοσυμβατότητα;
 2. Τι είναι η ανοσολογική ανοχή;
 3. Τι θα συμβεί αν δεχθούμε ένα μόσχευμα από τυχαίο άτομο που δεν έχουμε καμία γενετική ομοιότητα;
 4. Σε ποια περιοχή κωδικοποιούνται τα αντιγόνα ισοσυμβατότητας και πώς ονομάζεται αυτή;
 5. Σε ποια κύτταρα υπάρχουν τα ΗΛΑ αντιγόνα τάξης I και σε ποια τα τάξης II;
 6. Ποιος είναι ο ρόλος των ΗΛΑ αντιγόνων στη ρύθμιση της ανοσολογικής αντίδρασης;
 7. Ποια είναι η σημασία των ΗΛΑ αντιγόνων για τις μεταμοσχεύσεις οργάνων και ιστών;
 8. Τι είναι η απόρριψη ενός μοσχεύματος;
 10. Ποιες συγκεκριμένες πρακτικές εφαρμογές έχει η ταυτοποίηση των ΗΛΑ αντιγόνων;
- B) Επιλέξτε τη σωστή απάντηση.
- Τα ΗΛΑ αντιγόνα:
- α) Βρίσκονται στον πυρήνα των περισσότερών κυττάρων του οργανισμού.
 - β) Κωδικοποιούνται σε γονιδιακές περιοχές του χρωματοσώματος 21.
 - γ) Μπορεί να χρησιμοποιούν για τον αποκλεισμό της πατρότητας.
 - δ) Είναι υπεύθυνα για την άμεση απόρριψη ενός μοσχεύματος.
 - ε) Ο κερατοειδής χιτώνας του ματιού είναι πολύ πλούσιος σε ΗΛΑ αντιγόνα.

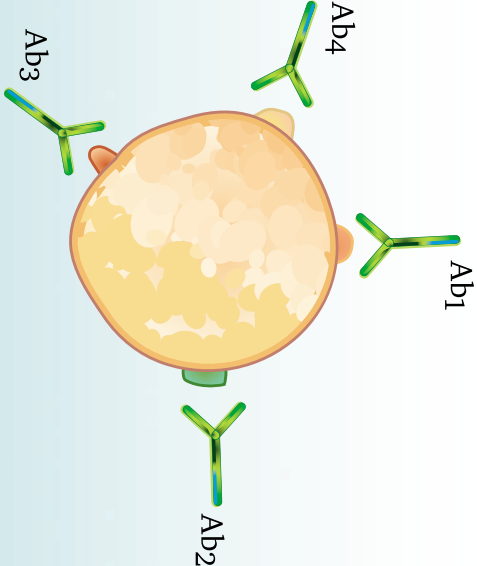
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο
ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

8.1 Τι είναι και πώς παράγονται

Τα **αντισώματα** ή **ανοσοσφαιρίνες** είναι πρωτεΐνες μεγάλου μοριακού βάρους που παράγονται από τα Β λεμφοκύτταρα στο πλαίσιο της ειδικής χημικής ανοσολογικής απόκρισης. Δεσμεύονται ισχυρά με τα αντιγόνα και τα δρoνoποιoυν ή τα προετοιμάζουν για πρόληψη και καταστροφή από τα φαγοκύτταρα.

Ο οργανισμός μας όταν έρχεται σε επαφή με κάποιο αντιγόνο ενεργοποιεί έναν πληθυσμό Β λεμφοκυττάρων ο οποίος πολλαπλασιάζεται δημιουργώντας ακριβή αντίγραφα του (κλώνους) και διαφοροποιείται σε πλησματοκύτταρα και σε Β λεμφοκύτταρα μνήμης. Τα πλησματοκύτταρα εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες αντισωμάτων, με ρυθμό 2000 αντισώματα ανά δευτερόλεπτο. Επειδή όμως δεχόμαστε μεγάλη ποικιλία αντιγόνων σε καθημερινή βάση κάθε άτομο διαθέτει ένα πολυκλωνικό μείγμα αντισωμάτων. Πολύ σημαντικό επίσης είναι να γνωρίζουμε ότι ένα αντισώμα αναγνωρίζει μια συγκεκριμένη περιοχή του αντιγόνου η οποία ονομάζεται **αντιγονικός καθοριστής** ή **επίτοπος**. Μεγάλα αντιγόνα όπως είναι οι μικροοργανισμοί διαθέτουν

Αντιγονικοί καθοριστές



Εικόνα 8.1. Κάθε αντίσωμα αναγνωρίζει μια συγκεκριμένη περιοχή του “επίδολεά”, τον αντιγονικό καθοριστή ή επίτοπο.

περισσότερους από έναν επιτόπους. Αποτελεσμα είναι να παράγονται περισσότερα από ένα είδη αντισωμάτων εναντίον τους. Τα αντισώματα που αναγνωρίζουν μόνο έναν επιτοπο προέρχονται από μια ομάδα όμοιων μεταξύ τους Β λεμφοκυττάρων, κλώνων δηλαδή, και γι' αυτό ονομάζονται **μονοκλωνικά αντισώματα**.

Το 1975 οι G. Kohler και C. Milstein (Βραβείο Nobel 1984) παρουσίασαν μια τεχνική που επέτρεψε την παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων σε απεριόριστες ποσότητες. Τα Β λεμφοκύτταρα τα οποία παράγουν τα αντισώματα δε επιβιώνουν *in vitro* σε κυτταροκαλλιέργειες για μεγάλο διάστημα. Με την σύντηξή τους όμως με καρκινικά κύτταρα αποκτούν την ικανότητα πολλαπλασιασμού τους σε κυτταροκαλλιέργειες επί αόριστο. Τα κύτταρα αυτά ονομάζονται **υβριδώματα**, έχουν την ικανότητα να καλλιεργούνται *in vitro* και παράγουν αντισώματα και μάλιστα μονοκλωνικά.

Η τεχνική της παραγωγής των μονοκλωνικών αντισωμάτων ακολουθεί την κάτωθι διαδικασία: Το επιλεγμένο αντιγόνο έναντι του οποίου θα παρουσιάζουν ειδικότητα τα αντισώματα χορηγείται σε ποντικό με ένεση. Τα Β λεμφοκύτταρα στο πλαίσιο της χυμικής ανοσίας αρχίζουν να παράγουν αντισώματα έναντι του αντιγόνου. Ο σπλήνας αφαιρείται από τον ποντικό μετά από σύντομο χρονικό διάστημα και απομονώνονται τα Β λεμφοκύτταρα.

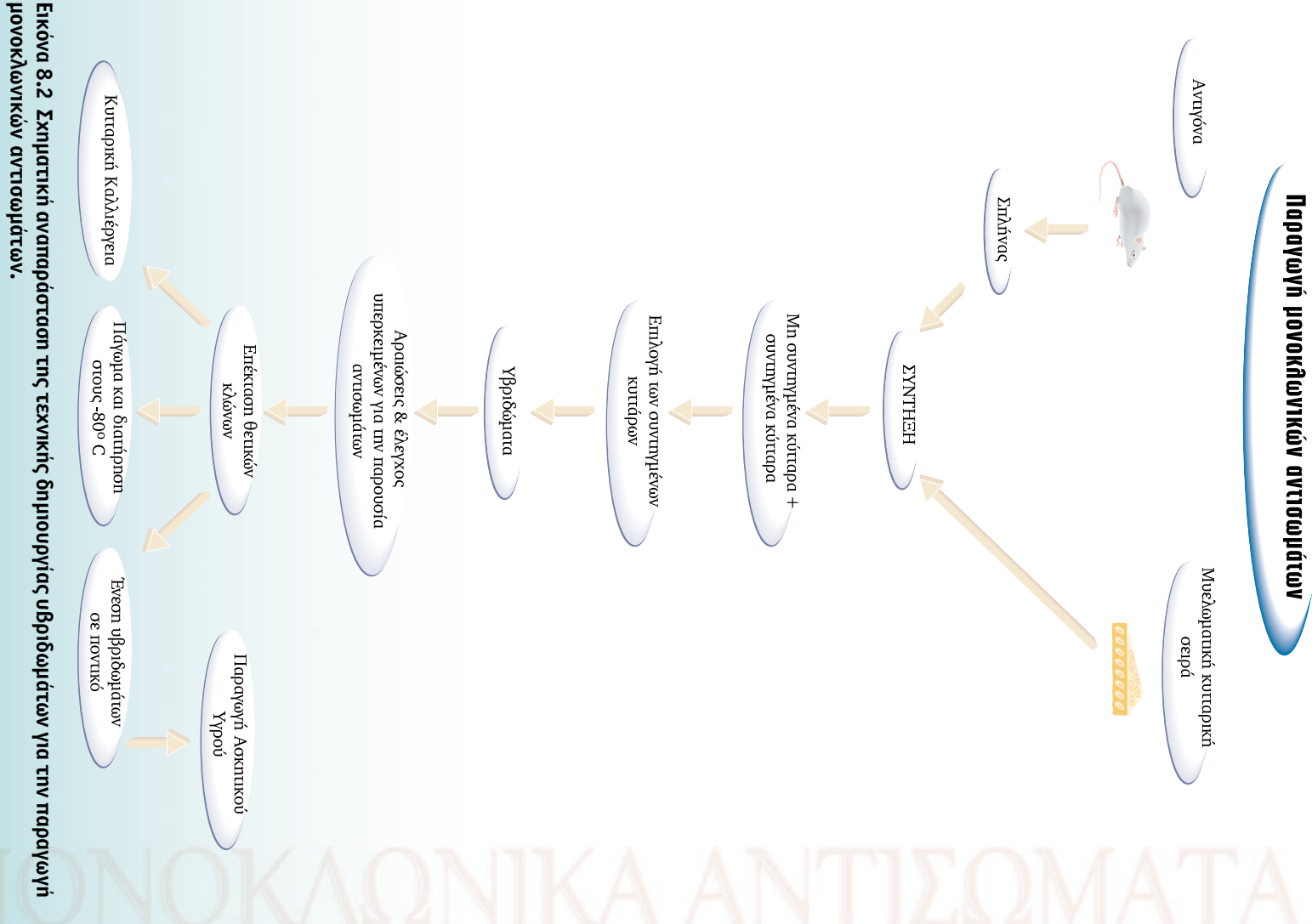
Στη συνέχεια τα Β λεμφοκύτταρα συντίκονται με καρκινικά κύτταρα. Μετά από κατάλληλη επεξεργασία καταλήγουμε στην παραγωγή υβριδωμάτων. Τα υβριδώματα είναι δυνατόν να καλλιεργηθούν σε κατάλληλο θρεπτικό υλικό ενώ παράγουν και το συγκεκριμένο μονοκλωνικό αντίσωμα σε μεγάλες ποσότητες στο υπερκείμενο διόλυμα.

Τα υβριδώματα μπορούν να διατηρούνται στην κατάψυξη, στους -80 °C, για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Στη συνέχεια μπορούν να αποψυχθούν και να χρησιμοποιηθούν για την εκ νέου παραγωγή του συγκεκριμένου μονοκλωνικού αντισώματος.

8.2 Εφαρμογές

Η παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων προκάλεσε επανάσταση στην Ανοσολογία. Τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν πολυάριθμες εφαρμογές τόσο στην Κλινική Ιατρική όσο και σε άλλους τομείς.

- Ανοσοδιαγνωστικά.** Η διάγνωση μεγάλου αριθμού μολύνσεων όσο και ασθενειών. Αυτό γίνεται με τον εντοπισμό συγκεκριμένων αντιγόνων ή/και αντισωμάτων στο αίμα ή σε διάφορους ιστούς με τη χρήση ειδικών διαγνωστικών ανοσολογικών τεχνικών. Πρόκειται για γρήγορες, ακριβείς, απλές και ευαίσθητες μεθόδους οι οποίες επιτρέπουν τη διάγνωση των ασθενειών σε πολύ αρχικά στάδια.
- Χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό φαινοτυπικών δεικτών, επιφανειακές πρωτεΐνες, οι οποίοι είναι χαρακτηριστικοί για συγκεκριμένους κυτταρικούς πληθυσμούς. Επιτυγχάνεται η μέτρηση αλλά και ο διαχωρισμός υποπληθυσμών κυττάρων με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων συνδεδεμένων με φθορίζουσες χρωστικές.
- Θεραπεία και διάγνωση του καρκίνου. Τα καρκινικά κύτταρα φέρουν στην επιφάνειά τους χαρακτηριστικά αντιγόνα, τα οποία δεν υπάρχουν σε φυσιολογικά κύτταρα, **τα καρκινικά αντιγόνα**. Τα καρκινικά αντιγόνα χρησιμοποιούνται ως δείκτες καρκίνου. Ο εντοπισμός τους γίνεται με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων. Επίσης, μονοκλωνικά αντισώματα συνδέονται είτε με αντικαρκινικές ουσίες είτε με ραδιενεργά ισότοπα και χρησιμοποιούνται



Εικόνα 8.2 Σχηματική αναπαράσταση της τεχνικής δημιουργίας υβριδωμάτων για την παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων.

στην *in vivo* ανοσοθεραπεία.

4. Σε ανοσοδονικές τεχνικές. Τα μονοκλωνικά αντισώματα διακρίνονται σε **ανασταλτικά** και σε **ενεργοποιητικά** αντισώματα. Διακρίνονται στις δύο παραπάνω κατηγορίες ανάλογα με το αποτέλεσμα που έχει η προσθήκη του αντίστοιχου αντισώματος στο αντιγόνο και στις αντίστοιχες κυτταρικές λειτουργίες. Εάν η προσθήκη του μονοκλωνικού αντισώματος έχει ως αποτέλεσμα το μηλόκωπιομα του αντιγόνου και την αναστολή της λειτουργίας του, τότε κατατάσσεται στα ανασταλτικά αντισώματα. Σε αντίθετη περίπτωση, όταν δηλαδή η προσθήκη του αντισώματος καταλήγει στην ενεργοποίηση του αντιγόνου η οποία έχει ως αποτέλεσμα την επαγωγή διάφορων κυτταρικών λειτουργιών που σχετίζονται με το συγκεκριμένο μόριο, τότε κατατάσσονται στα ενεργοποιητικά αντισώματα.

ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ

Τα μονοκλωνικά αντισώματα παρουσιάζουν ειδικότητα ως προς συγκεκριμένους αντιγονικούς καθοριστές ή επιτοπους. Η παραγωγή τους περιλαμβάνει την σύντηξη Β λεμφοκυττάρων και καρκινικών κυτταρικών σειρών για την παραγωγή υβριδωμάτων. Τα υβριδώματα έχουν την ικανότητα παραγωγής του αντίστοιχου μονοκλωνικού αντισώματος σε απεριόριστες ποσότητες. Οι εφαρμογές τους τόσο στον ερευνητικό όσο στον κλινικό τομέα είναι πάρα πολλές. Έχουν αρχίσει πλέον να χρησιμοποιούνται τεχνικές Μοριακής Βιολογίας για την παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων νέας γενιάς.

ΑΣΚΗΣΕΙΣ - ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

- 1. Τι ονομάζουμε ανοσοσφαιρίνες ή αντισώματα;
- 2. Τι ονομάζουμε αντιγονικούς καθοριστές ή επιτοπous;
- 3. Δώσατε τον ορισμό του μονοκλωνικού αντισώματος.
- 4. Τι είναι τα υβριδώματα;
- 5. Τα υβριδώματα αποτελούνται από
 - α. Β λεμφοκύτταρα και καρκινικά κύτταρα.
 - β. Τ λεμφοκύτταρα και καρκινικά κύτταρα.
 - γ. μυελωματικά κύτταρα και καρκινικά κύτταρα
 - δ. Β λεμφοκύτταρα και σπληνοκύτταρα
- 6. Αναφέρατε τα κύρια στάδια παραγωγής των μονοκλωνικών αντισωμάτων.
- 7. Ποιες είναι οι κυριότερες εφαρμογές των μονοκλωνικών αντισωμάτων;
- 8. Τι ονομάζουμε καρκινικά αντιγόνα και ποια η χρήση τους;
- 9. Σε ποιες κατηγορίες διακρίνονται τα μονοκλωνικά αντισώματα;

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9^ο
ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

9.1. Γενικά

Μία από τις σπουδαιότερες ιδιότητες του ανοσιακού μας συστήματος είναι η ικανότητά του να διακρίνει τα “ιδία” (τα δικά του) από τα “ξένα” αντιγόνα και να μην αντιδρά εναντίον του εαυτού του. Αυτή η ικανότητα να μην αντιδρά εναντίον των δικών του συστατικών ονομάζεται “**αυτοανοχή**”. Σε περίπτωση κατά την οποία διασπαστεί η αυτοανοχή ο οργανισμός οδηγείται σε “**αυτοανοσία**”. Αυτοανοσία λοιπόν είναι η ανοσιακή απάντηση του οργανισμού απέναντι σε δικά του αντιγόνα, που οφείλεται σε διακοπή της φυσιολογικής ανοσιακής ανοχής.

Ενός μικρού βαθμού αυτοανοσία είναι μέρος της γενικής ανοσιακής απάντησης και δε βλάπτει τον οργανισμό μας. Οι αντιδράσεις αυτοανοσίας δεν είναι πολύ σπάνιες στο πλαίσιο της φυσιολογικής ρυθμιστικής δραστηριότητας του ανοσιακού μας συστήματος και ούτε είναι υποχρεωτικά βλαβερές. Βλάβη προκαλείται μόνον όταν αναπτυχθεί υπερβολική αυτοανοση αντίδραση η οποία δεν είναι πλέον μέρος της φυσιολογικής ανοσιακής αντίδρασης αλλά αποτελεί παθολογικό γεγονός (αυτοάνοση νόσος). Η αυτοάνοση νόσος ή αυτοάνοσο νόσημα χαρακτηρίζεται από την παρουσία **αυτοαντισωμάτων** ή/και **αυτοαντιδραστικών λεμφοκυττάρων**, δηλαδή αντισωμάτων και λεμφοκυττάρων που αντιδρούν με αντιγόνα του ίδιου του οργανισμού μας.

Τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι μια μεγάλη κατηγορία νοσημάτων, η ακριβής αιτιολογία των οποίων παραμένει ακόμη και σήμερα αδιευκρίνιστη, παρ’όλες τις προόδους στην ανοσολογία. Πολλοί παράγοντες θεωρείται ότι συμβάλλουν στη γένεση των νοσημάτων αυτών και πληθώρα μελετών έχει δείξει ότι η αυτοανοσία δεν προκαλείται από ένα μόνο αίτιο.

Από ανοσολογικής πλευράς έχουν ενοχοποιηθεί πολλοί μηχανισμοί, η περιγραφή των οποίων ξεφεύγει από τους σκοπούς αυτού του βιβλίου (π.χ. διαταραχή της ανοσιακής αντίδρασης- μη αναγνώριση του ίδιου, ελάττωση της κατασταλτικής λειτουργίας των Τ λεμφοκυττάρων, ελαττωματικά αρχέγονα κύτταρα, ανωμαλίες μακροφάγων -, ενεργοποίηση Τ αυτοαντιδρώντων κλώνων κ.α.). Εκτός όμως από τους ανοσολογικούς μηχανισμούς, η ανάπτυξη αυτοανοσίας διαπιστώθηκε ότι εξαρτάται και από γενετικούς προδιαθεσικούς παράγοντες (συσχέτιση ορισμένων αυτοάνοσων νοσημάτων με συγκεκριμένα αντιγόνα του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας), σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, όπως λοιμογόνους (π.χ. λοιμώξεις από ιούς), ορμονικούς (μεγαλύτερη συχνότητα σε γυναίκες), περιβαλλοντικούς (π.χ. έκθεση σε ακτινοβολία, σε φάρμακα, σε διάφορες ουσίες όπως υποδόριες ενέσεις κολλαγόνου, προθέσεις μαστού με σιλκόνη), ή ακόμη και φυσιολογικούς (γήρας).

9.2. Διάκριση αυτοανόσων νοσημάτων

Τα αυτοάνοσα νοσήματα αποτελούν ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από την παρουσία **αυτοαντισωμάτων** (αντισωμάτων που δρουν εναντίον των ίδιων των αντιγόνων του οργανισμού μας). Τα νοσήματα αυτά διακρίνονται σε:

- 1. Αυτοάνοσα νοσήματα **οργανοειδικά** (ειδικά για ένα όργανο). Σ' αυτά οι βλάβες εντοπίζονται *μόνο σε ένα* όργανο και τα αυτοαντισώματα είναι "ειδικά για το όργανο" δηλαδή αντιδρούν μόνο με τα συστατικά του οργάνου αυτού (παραδείγματα νοσημάτων: αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία) και
 - 2. Αυτοάνοσα νοσήματα **συστηματικά (μη οργανοειδικά)**. Οι βλάβες εντοπίζονται σε *περισσότερα* από ένα όργανα και υπάρχουν πολλά αυτοαντισώματα που αντιδρούν με διάφορα όργανα (παραδείγματα νοσημάτων: συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματική σκληροδερμία κ.λ.π.)
- Υπάρχουν και οι ενδιάμεσες περιπτώσεις στις οποίες οι βλάβες εντοπίζονται σε ένα μόνο όργανο αλλά τα αυτοαντισώματα δεν είναι ειδικά για το όργανο. Επίσης συχνά υπάρχει αλληλοεπικάλυψη μεταξύ αυτοανόσων νοσημάτων, δηλαδή εμφάνιση περισσότερων του ενός αυτοανόσων νοσημάτων.
- Στον πίνακα 9.1 αναγράφονται τα κυριότερα οργανοειδικά αυτοάνοσα νοσήματα και στον 9.2 τα κυριότερα συστηματικά (μη οργανοειδικά) αυτοάνοσα νοσήματα. Στα πιο σημαντικά από αυτά θα γίνει μια σύντομη αναφορά στο τελευταίο μέρος του κεφαλαίου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 9.1. ΟΡΓΑΝΟΕΙΔΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (θυρεοειδίτιδα Hashimoto)
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I (Ινσουλινοεξαρτώμενος, νεανικός)
Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία
Αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα
Αυτοάνοση ουδετεροπενία
Κακοήθης αναιμία
Αυτοάνοση ανδρική στέρωση
Βαριά μυασθένεια

ΠΙΝΑΚΑΣ 9.2
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ (ΜΗ ΟΡΓΑΝΟΕΙΔΙΚΑ) ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ)
Ρευματοειδής αρθρίτιδα
Συστηματική Σκληροδερμία
Σύνδρομο Sjögren
Μικτή Νόσος του Συνδετικού ιστού
Πολυμυοσίτιδα / Δερματομυοσίτιδα

9.3 Αυτοαντισώματα

Είναι αντισώματα που δρουν εναντίον των ίδιων των αντιγόνων του οργανισμού και διακρίνονται σε :

- α) αυτοαντισώματα εναντίον "ειδικών αντιγόνων" των οργάνων :** αντιδρούν με αντιγόνα που βρίσκονται μόνον σε ένα συγκεκριμένο όργανο, για αυτό και ονομάζονται "ειδικά αντιγόνα" για το όργανο (π.χ. αντιθυρεοειδικά αντισώματα: αντιδρούν με αντιγόνα του θυρεοειδούς, αναπαινεταδικά αντισώματα: αντιδρούν με αντιγόνα των αιμοπεταλίων) και
 - β) αυτοαντισώματα εναντίον "μη ειδικών αντιγόνων" των οργάνων :** αντιδρούν με αντιγόνα που δεν είναι ειδικά για κάποιο συγκεκριμένο όργανο αλλά βρίσκονται σε όλα τα όργανα και τους ιστούς του οργανισμού (π.χ. αντιπυρηνικά αντισώματα: αντιδρούν με αντιγόνα του πυρήνα όλων των κυττάρων του σώματος).
- Στην προσπάθειά μας να κατανοήσουμε τον ρόλο του αυτοαντισώματος στην αιτιολογία των αυτοανόσων νοσημάτων, έχουμε διαπιστώσει ότι, ενώ σε μερικές περιπτώσεις ο ρόλος των αυτοαντισωμάτων στην παθολόγηση της νόσου είναι αναμφισβήτητος, σε άλλες περιπτώσεις τα αυτοαντισώματα δεν παίζουν κανένα ρόλο στην παθολόγηση της νόσου και χρησιμεύουν απλώς σαν δείκτες που μας βοηθούν στη διάγνωση του νοσήματος. Με ποιο τρόπο τα αυτοαντισώματα μπορούν να προκαλέσουν βλάβη των ιστών;
- α) με την ενεργοποίηση του συμπληρώματος ή κυτταροτοξικών κυττάρων.
 - β) με τον σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων τα οποία ανάλογα με το μέγεθός τους κυκλοφορούν και εναποτίθενται στους ιστούς (γεφρά, αρθρώσεις) όπου ενεργοποιούν το συμπλήρωμα και προκαλούν βλάβη του ιστού.
 - γ) με τη σύνδεσή τους σε αντιγόνα των ιστών και την τροποποίηση της φυσιολογικής λειτουργίας των κυττάρων (π.χ. τα αντισώματα κατά του υποδόχέα της ινσουλίνης στο σακχαρώδη διαβήτη).

9.3.1. Αυτοαντισώματα εναντίον ειδικών αντιγόνων των οργάνων

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τα αυτοαντισώματα που βρίσκονται στην αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (αυτοαντισώματα εναντίον αντιγόνων των ερυθρών αιμοσφαιρίων), στην αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα (αυτοαντισώματα εναντίον αντιγόνων των αιμοπεταλίων), στην αυτοάνοση ουδετεροπενία (αυτοαντισώματα εναντίον αντιγόνων των λευκών αιμοσφαιρίων), στην αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (αυτοαντισώματα εναντίον αντιγόνων του θυρεοειδούς αδένους) και σε άλλα οργανοειδικά αυτοάνοσα νοσήματα.

9.3.2 Αυτοαντισώματα εναντίον μη ειδικών αντιγόνων των οργάνων

ΑΝΤΙΠΥΡΗΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ (ΑΝΑ)
Τα Αντιπυρηνικά Αντισώματα (ΑΝΑ) είναι αντισώματα εναντίον αντιγόνων του πυρήνα (συστατικών του πυρήνα) και ανιχνεύονται συχνά στον ορό αοθένων με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, γί' αυτό και η ανίχνευσή τους έχει μεγάλη σημασία στη διάγνωση των νοσημάτων αυτών.

Η μέθοδος που χρησιμοποιείται σήμερα ευρύτατα για την ανίχνευση των ANA είναι η μέθοδος του έμμεσου ανοσοφθορισμού (ΙΙF). Η μέθοδος αυτή έχει αντικαταστήσει πλήρως τα κύτταρα λύκου, που ήταν η πρώτη μέθοδος που είχε χρησιμοποιηθεί ήδη από το 1948 για ανίχνευση αντισωμάτων έναντι συστατικών του πυρήνα. Τα κύτταρα λύκου (LE cells) ανίχνευαν πολύ λιγότερα αντισώματα σε σχέση με τη νέα μέθοδο των ANA. Σήμερα η μέθοδος των κυττάρων λύκου δεν χρησιμοποιείται πλέον και έχει πλέον ιστορική σημασία.

Η μέθοδος του έμμεσου ανοσοφθορισμού για την ανίχνευση των ANA έχει τα πλεονεκτήματα της ευαισθησίας, επαναληψιμότητας και σχετικά εύκολης εφαρμογής. Είναι απλή στην εκτέλεσή της, απαιτεί μόνο: α) την ύπαρξη κατάλληλου υποστρώματος σαν πηγή των πυρηνικών αντιγόνων, β) τον εξεταστέο ορό (καθώς και θετικό και αρνητικό μάρτυρα), γ) αντι-ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη ασημασμένη με φθοριόχρωμα και δ) μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού. Η μέθοδος του έμμεσου ανοσοφθορισμού παρέχει τη δυνατότητα ανίχνευσης μεγάλου εύρους αντιπυρηνικών αντισωμάτων.

Τα υποστρώματα που χρησιμοποιούμε στον έμμεσο ανοσοφθορισμό (δηλαδή το υλικό που είναι τοποθετημένο πάνω στο πλάκακι και περιέχει τους πυρήνες των κυττάρων) είναι συνήθως καλλιέργηματα κυττάρων, όπως επιθηλιακά κύτταρα από καρκίνο λάρυγγος ανθρώπου (Hep-2 κύτταρα), επιθηλιακά κύτταρα από καρκίνο στοματοφάρυγγος ανθρώπου (KB κύτταρα), αμνιακά κύτταρα ανθρώπου κ.α. Χρησιμοποιούνται όμως και ιστικές τομές ήπατος και νεφρού ποντικού (ή επίμυος).

Σε περίπτωση που τα ANA είναι θετικά, εξετάζοντας το πλάκακι στο μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού θα δούμε διάφορους τύπους φθορισμού (εικόνες φθορισμού) του πυρήνα. Οι κυριότεροι τύποι φθορισμού που παρατηρούνται είναι: ο διάχυτος ή ομοιογενής, ο περιφερικός, ο σπικτός, ο φθορισμός πυρηνιδίου, ο αντικεντρομεριδιακός, ο κυτταροπλάσματικός (φθορισμός του κυτταροπλάσματος) και ο μικτός. Οι τύποι αυτοί φθορισμού του πυρήνα φαίνονται στις φωτογραφίες 9.1 (α – στ)

Θετικά ANA ανιχνεύονται εκτός από τα αυτοάνοσα νοσήματα και σε διάφορα λοιμώδη, φλεγμονώδη και νεοπλασματικά νοσήματα, ακόμη και σε μικρό ποσοστό υγιών ατόμων, κυρίως μεγάλης ηλικίας. Οι τίτλοι όμως των ANA σε αυτά τα περιστατικά είναι κατά κανόνα χαμηλότεροι σε σχέση με αυτούς που παρατηρούνται στα αυτοάνοσα νοσήματα. Υψηλοί τίτλοι ANA παρατηρούνται κυρίως σε Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ) και η απουσία θετικών ANA σε έναν ασθενή αποτελεί σοβαρό στοιχείο κατά της διάγνωσης του ΣΕΛ.

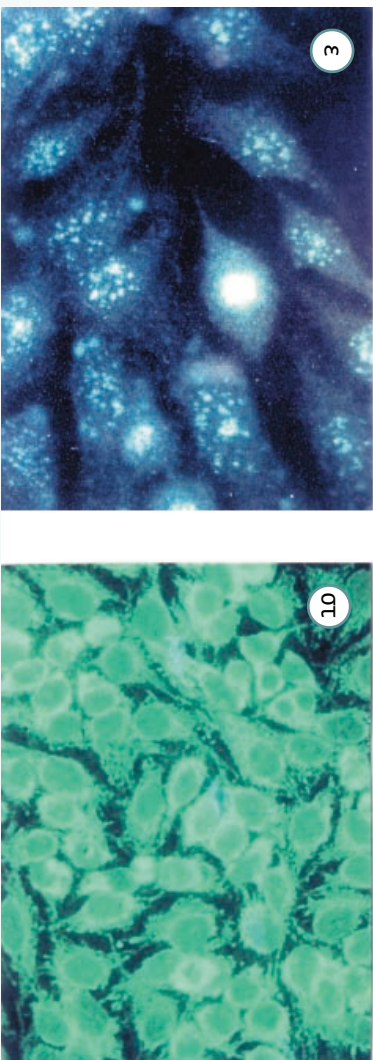
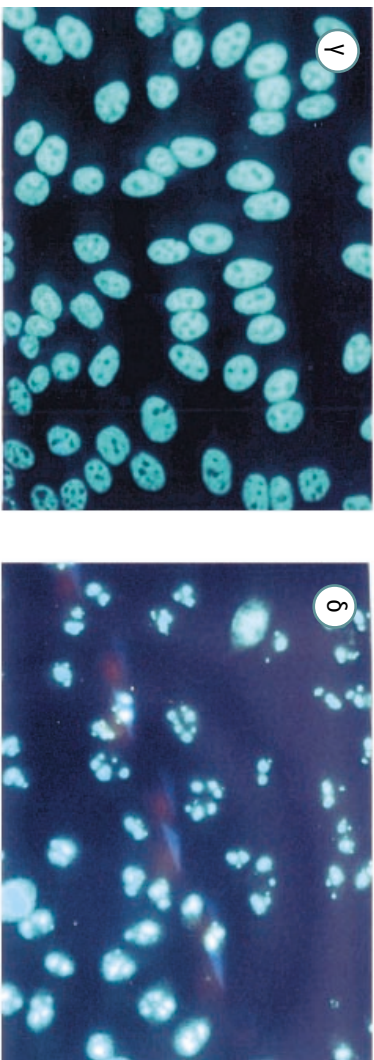
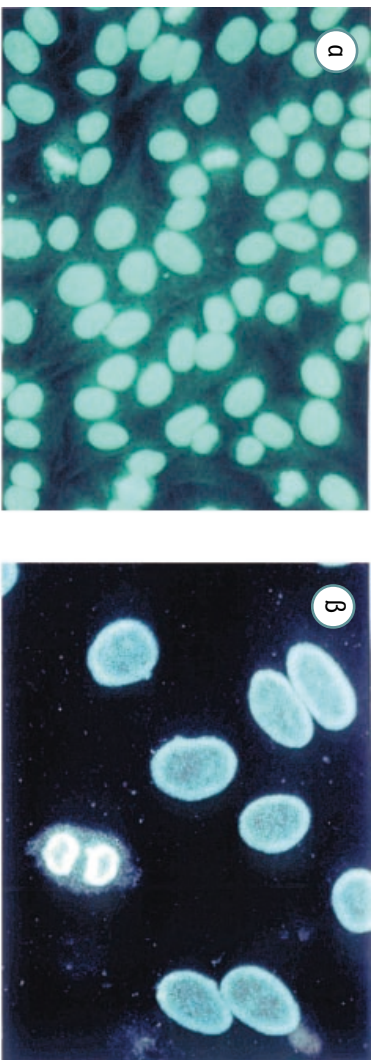
Στους πίνακες 9.3 και 9.4 αναγράφονται τα νοσήματα όπου παρατηρούνται θετικά ANA καθώς και η συχνότητα ανίχνευσης θετικών ANA στα κυριότερα αυτοάνοσα νοσήματα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 9.3
ΘΕΤΙΚΑ ΑΝΤΙΠΥΡΗΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ (ΑΝΑ)

- A. Συστηματικά (μη οργανοειδικά) Αυτοάνοσα Νοσήματα**
 - Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ)
 - Μικτή Νόσος Συνδέσμου Ιστού
 - Συστηματική Σκληροδερμία
 - Ρευματοειδής Αρθρίτιδα
 - Σύνδρομο Sjögren
 - Πολυμυοσίτιδα/Δερματομυοσίτιδα
- B. Λοιμώδη Νοσήματα**
 - Λέπρα
 - Φυματίωση
 - Ηπατίτιδα
 - Λοιμώδης Μονοπυρήνωση
 - Ελονοσία
 - Χρόνια Αποστήματα, κ.ά.
- Γ. Νεοπλασίες**
 - Λευχαιμία
 - Λέμφωμα
 - Μελάνωμα
- Δ. Άλλες παθήσεις**
 - Χρόνια ενεργός ηπατίτιδα
 - Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα
 - Φαρμακευτικός Λύκος (αυτοάνοσο νόσημα που εμφανίζεται μετά τη λήψη ορισμένων φαρμάκων)

ΠΙΝΑΚΑΣ 9.4
ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΘΕΤΙΚΩΝ ΑΝΑ ΣΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- | | |
|---|---------|
| - Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) | 96-99% |
| - Συστηματική Σκληροδερμία | 40-88% |
| - Σύνδρομο Sjögren | 72-85% |
| - Ρευματοειδής Αρθρίτιδα | 24-55% |
| - Μικτή Νόσος του Συνδέσμου Ιστού | 95-100% |



Φωτογραφίες 9.1 (α-στ): Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA)
Τύποι φθορισμού του πυρήνα:
α: διάχυτος ή ομοιογενής β: περιφερικός
γ: στικτός δ: φθορισμός πυρηνιδίου
ε: αντικεντρομεριδιακός στ: κυτταροπλασματικός

(Φωτογραφίες από μικροσκόπιο ανοσοφθορισμού. Αρχείο Άννας Καρακίση-Γαρδουνη)

Ταξινόμηση των ANA

Τα Αντιπυρηνικά Αντισώματα (ANA) ταξινομούνται σε:

1. Αντισώματα έναντι νουκλεϊνικών οξέων (αντι-DNA) Από αυτά σημαντικότερα είναι τα αντισώματα έναντι του **DNA διπλής έλικας** που έχουν μεγάλη διαγνωστική σημασία γιατί είναι χαρακτηριστικά για το **Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ)**. Τα αντισώματα αυτά απαντώνται στους ασθενείς με ΣΕΛ και θεωρούνται σημαντικός ορολογικός δείκτης της νόσου. Αν δηλαδή βγουν θετικά τα αντισώματα αυτά, ιδιαίτερα σε υψηλούς τίτλους, τίθεται η διάγνωση του ΣΕΛ.
2. Αντισώματα έναντι ισοτονών. Βγαίνουν θετικά σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα.
3. Αντισώματα έναντι μικρών πυρηνικών και κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών (αντι-ENA) Τα κυριότερα από αυτά, που σήμερα ανιχνεύονται ευρότερα στα ανοσολογικά εργαστήρια, είναι τα αντισώματα έναντι των: **nRNP**, **Sm**, **Ro**, **La**, **Scl-70**. Βγαίνουν θετικά σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα. Από αυτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον εμφανίζουν τα αντι-**Sm** που παρατηρούνται στον **ΣΕΛ** (η ανεύρεσή τους στον ορό ενός ασθενούς έχει μεγάλη διαγνωστική σημασία και προσφέρει πολύτιμη βοήθεια στον καθορισμό της διάγνωσης του ΣΕΛ) και τα αντι- **Scl-70** που παρατηρούνται στη **διάχυτη σκληροδερμία** (παρατηρείται στο 70-75% των ασθενών και θεωρείται ορολογικός δείκτης της νόσου).

ΠΕΥΜΑΤΟΙΔΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ (RF)

(Βλέπε και στο κεφάλαιο: ΟΡΟΟΤΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ στο εργαστηριακό μέρος του βιβλίου).

Ο ρευματοειδής παράγοντας (RF) είναι αντισώμα έναντι του Fc κλάματος της IgG. Ανήκει κυρίως στις IgM ανοσοσφαιρίνες, μπορεί όμως να είναι και IgG ή IgA, σπανιότερα δε IgE ή IgD.

Θετικός ρευματοειδής παράγοντας παρατηρείται σε υψηλά ποσοστά στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και το σύνδρομο Sjögren και σε χαμηλότερα ποσοστά σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα (συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, συστηματική σκληροδερμία, μυκτι νόσο του συνδετικού ιστού). Μπορεί να βγει θετικός και σε οξείες και χρόνιες λοιμώξεις (ιγενείς λοιμώξεις, λέπρα, φυματίωση, σύφιλη, υποξεία ενδοκαρδίτιδα κ.α.), σε νεοπλασματά, αλλά και σε μικρό ποσοστό φυσιολογικών ατόμων κυρίως μεγαλύτερης ηλικίας.

Κύρια μέθοδος προσδιορισμού του είναι η νεφελομετρία. Στα μικρά εργαστήρια χρησιμοποιείται και η συγκολλητινοαντίδραση latex που όμως υστερεί σε ευαισθησία και δίνει μόνο ημιποσοτικά αποτελέσματα.

9.4 Αυτοάνοσα νοσήματα

Όπως αναφέραμε στην αρχή του κεφαλαίου, διακρίνονται σε οργανοειδικά και συστηματικά (μη οργανοειδικά).

9.4.1 Οργανοειδικά Αυτόνοσα Νοσήματα

Είναι τα αυτόνοσα νοσήματα στα οποία οι βλάβες εντοπίζονται σε ένα μόνο όργανο. Τα κυριότερα απ’ τα νοσήματα αυτά είναι:

Αυτόνοσα θυρεοειδίτιδα (θυρεοειδίτιδα Hashimoto)

Είναι χρόνιο φλεγμονώδες νόσημα του θυρεοειδούς στο οποίο παρατηρείται ποικίλου βαθμού καταστροφή του θυρεοειδούς αδένος. Χαρακτηρίζεται από παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων (αυτοαντισώματα έναντι της θυρεοσφαιρίνης και έναντι της υπερόξειδάσης του θυρεοειδούς).

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι (Ινσουλινοεξαρτώμενος, νεανικός)

Είναι αυτόνοσο νόσος που καταστρέφει τα β κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος. Κατά την πορεία της νόσου ανευρίσκονται αυτοαντισώματα έναντι των κυττάρων των νησιδίων, καθώς και έναντι της ινσουλίνης.

Αυτόνοσο αιμολυτική αναιμία

Είναι ομάδα αναιμιών οι οποίες χαρακτηρίζονται από αιμόλυση των ερυθρών αιμοσφαιρίων λόγω αυτοαντισωμάτων προς τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Τα αυτοαντισώματα αυτά ανιχνεύονται με τη δοκιμασία Coombs.

Αυτόνοσο θρομβοπενική πορφύρα

Οφείλεται σε αντιαιμοπεταλιακά αυτοαντισώματα που προκαλούν καταστροφή των αιμοπεταλίων.

Αυτόνοσο ουδετεροπενία

Οφείλεται σε αυτοαντισώματα απέναντι στα ουδετερόφιλα

Κακοήθης αναιμία

Στην κακοήθη αναιμία παρατηρούνται κατά την πορεία της νόσου αυτοαντισώματα προς τον ενδογενή παράγοντα, τα οποία εμποδίζουν την σύνθεσή του με τη βιταμίνη B₁₂. Επίσης έχουν ανιχνευθεί και αντισώματα έναντι των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου.

Αυτόνοσο ανδρική στειρώση

Οφείλεται σε αυτοαντισώματα έναντι των αντιγόνων των σπερματοζωαρίων. Τα αυτο-αντισώματα αυτά προκαλούν υπογονιμότητα μέχρι και στειρώση και ανιχνεύονται με συγκολλητινοαντίδραση και ELISA.

Βαριά μυασθένεια

Στη βαριά μυασθένεια ανιχνεύονται αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης. Τα αυτοαντισώματα αυτά συνδέονται με τον υποδοχέα της ακετυλοχολίνης με αποτέλεσμα τη διακοπή της μεταβίβασης των νευρικών ερεθισμάτων και την αδυναμία λειτουργίας των μυών.

9.4.2 Συστηματικά (μη οργανοειδικά) Αυτόνοσα νοσήματα

Στα συστηματικά αυτόνοσα νοσήματα, οι βλάβες είναι διάχυτες και μπορεί να αφορούν όλα τα όργανα και τα συστήματα του ανθρώπινου σώματος. Τα συστηματικά αυτόνοσα νοσήματα ονομάζονται αλλιώς και ρευματικά νοσήματα, ή νοσήματα του συνδετικού ιστού, ή νόσοι του κολλαγόνου, ή κολλαγονώσεις. Τα κυριότερα από αυτά είναι :

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ)

Είναι μια χρόνια συστηματική φλεγμονώδης νόσος, που ακολουθεί μια πορεία με εξάρσεις και υφέσεις και με συμμετοχή πολλών οργάνων και συστημάτων. Προσβάλλει κυρίως τις γυναίκες. Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι δερματικό εξάνθημα, αρθρίτιδα ή πολυαρθραλγία, πυρετός, κακουχία. Μπορεί να υπάρχουν συμπτώματα από οποιοδήποτε σύστημα. Η προσβολή των νεφρών (σπειρματονεφρίτιδα) είναι ένα συχνό και σοβαρό χαρακτηριστικό της νόσου.

Ο ΣΕΛ παρουσιάζει τη μεγαλύτερη ποικιλία αυτοαντισωμάτων απ’ όλα τα αυτόνοσα νοσήματα. Στον ορό μπορεί να ανιχνευθούν: αντιπυρηνικά αντισώματα, αντισώματα έναντι διπλής έλικας του DNA, αντι- ENA (αντι-Sm, αντι-nRNP, αντι-Ro, αντι-La), ρευματοειδής παράγοντας, ανοσοσυμπλέγματα κ.α. Τα αντισώματα έναντι διπλής έλικας DNA και τα αντι-Sm θεωρούνται χαρακτηριστικά για τον ΣΕΛ (εμφανίζονται αποκλειστικά στη νόσο αυτή και η ανίχνευσή τους βάζει τη σφραγίδα του ΣΕΛ). Στην έξαρση της νόσου παρατηρείται αύξηση των αντι-DNA αντισωμάτων και ελάττωση του συμπληρώματος του ορού.

Η νεφρική βλάβη (σπειρματονεφρίτιδα) οφείλεται στην εναπόθεση των ανοσοσυμπλεγμάτων στο νεφρό. Εκτός από τα ανοσολογικά ευρήματα, κοινό αιματολογικό εύρημα στο ΣΕΛ είναι η αναιμία. Συνήθη ευρήματα επίσης είναι η λευκοπενία και θρομβοπενία. Η ΤΚΕ είναι υψηλή σε έξαρση της νόσου.

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Είναι χρόνια υποτροπιάζουσα φλεγμονώδης νόσος που εντοπίζεται κυρίως στις αρθρώσεις. Το κύριο ανοσολογικό εύρημα είναι οι ρευματοειδείς παράγοντες στον ορό και το αρθρικό υγρό και τα ελάττωμένα επίπεδα του συμπληρώματος στο αρθρικό υγρό.

Συστηματική Σκλήροδερμία

Ονομάζεται αλλιώς και Σκλήρόδερμα ή Προοδευτική συστηματική σκλήρυνση. Είναι χρόνιο συστηματικό νόσημα που χαρακτηρίζεται από ίνωση και εκφυλιστικές αλλοιώσεις του δέρματος, των μικρών και μεγάλων αγγείων και διατρηχές πολλών εσωτερικών οργάνων (κυρίως ναστρεντερικού συστήματος, πνευμόνων, καρδιάς, νεφρών).

Σύνδρομο Sjögren

Είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος που χαρακτηρίζεται από ξηροστομία και κερatoσπερφυκίτιδα που οφείλεται σε ελαττωμένες εκκρίσεις των σιελογόνων και των δακρυϊκών αδένων.

Πολυμυοσίτιδα /Δερματομυοσίτιδα

Είναι οξεία ή χρόνια φλεγμονώδης νόσος του μυϊκού ιστού και του δέρματος. Κύριο χαρακτηριστικό της είναι η μυϊκή αδυναμία.

Μικτή Νόσος του Συνδετικού Ιστού

Είναι ένα σύνδρομο με χαρακτηριστικά σκληροδερμίας, πνευματοειδούς αρθρίτιδας, ΣΕΛ και πολυμυοσίτιδας/δερματομυοσίτιδας.

ΑΝΑΚΕΦΑΛΑΙΩΣΗ

Το ανοσοικό μας σύστημα έχει την ικανότητα να μην αντιδρά εναντίον των δικών του αντιγόνων. Αυτή η ικανότητα ονομάζεται αυτοανοχή. Εάν διασπαστεί η αυτοανοχή, ο οργανισμός οδηγείται σε αυτοανοσία. Όταν η αυτοάνοση αντίδραση ξεφύγει από τα πλαίσια της φυσιολογικής ανοσορρύθμισης, δημιουργούνται τα αυτοάνοσα νοσήματα.

Στα αυτοάνοσα νοσήματα παρατηρούνται αυτοαντισώματα και αυτοαντιδραστικά λεμφοκύτταρα. Τα αυτοάνοσα νοσήματα διακρίνονται σε οργανοειδικά (βλάβη σε ένα μόνο όργανο) και μη οργανοειδικά ή συστηματικά (βλάβη σε διάφορα όργανα του σώματος).

Τα κυριότερα αυτοαντισώματα που ανιχνεύονται στα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα είναι τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) που ανιχνεύονται με τη μέθοδο του έμμεσου ανοσοφθορισμού και διακρίνονται σε :

- 1. Αντισώματα έναντι DNA με σημαντικότερα τα έναντι διπλής έλκας που είναι διαγνωστικά για τον ΣΕΛ.
- 2. Αντισώματα έναντι ιστονών.
- 3. Αντισώματα έναντι μικρών πυρηνικών και κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών (αντι- ENA). Τα κυριότερα από αυτά είναι έναντι των αντιγόνων: nRNP, Sm, Ro, La, Scl-70.

Άλλο αυτοαντίσωμα είναι ο Πνευματοειδής Παράγοντας (αντίσωμα έναντι του Fc κλάματος της IgG ανοσοσφαιρίνης) που ανιχνεύεται κυρίως στην πνευματοειδή αρθρίτιδα και το σύνδρομο Sjögren, αλλά και σε άλλα αυτοάνοσα σε μικρότερα ποσοστά. Κύρια μέθοδος προσδιορισμού του είναι η νεφελόμετρία.

Τα κυριότερα οργανοειδικά αυτοάνοσα νοσήματα είναι: η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (θυρεοειδίτιδα Hashimoto), ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι (ινσουλινοεξαρτώμενος, νεανικός), η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, η αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, η αυτοάνοση ουδετεροπενία, η κακοήθης αναιμία, η αυτοάνοση ανδρική στειρώση, η βαριά μυασθένεια, κ.α.

Τα κυριότερα συστηματικά (μη οργανοειδικά) αυτοάνοσα νοσήματα, που λέγονται αλλιώς και “ρευματικά νοσήματα” ή “νοσήματα του συνδετικού ιστού” ή “νόσοι του κολλαγόνου” ή “κολλαγονώσεις”, είναι: ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ), η πνευματοειδής αρθρίτιδα, η συστηματική σκληροδερμία, το σύνδρομο Sjögren, η πολυμυοσίτιδα / δερματομυοσίτιδα και η μικτή νόσος του συνδετικού ιστού.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ

- 1. Τι ονομάζουμε αυτοανοσία;
- 2. Ποιες είναι οι δυο κατηγορίες στις οποίες διακρίνονται τα αυτοάνοσα νοσήματα;
- 3. Ποιες είναι οι δυο κατηγορίες στις οποίες διακρίνονται τα αυτοαντισώματα;
- 4. Τι είναι τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA); Με ποια μέθοδο ανιχνεύονται;
- 5. Σε ποια νοσήματα παρατηρούνται θετικά ANA;
- 6. Πώς ταξινομούνται τα ANA;
- 7. Ποια είναι τα σημαντικότερα αντι-DNA αντισώματα και ποια η σημασία τους;
- 8. Σε ποια νόσο ανιχνεύονται τα αντι-Sm αντισώματα ;