

Ιστορικό και εξέλιξη της ανοσοβιολογίας

Οι βασικές αρχές της ανοσίας (α-νοσία, immunity) ήταν γνωστές από παλιά. Στην κλασική του χρήση ο όρος ανοσία αναφερόταν στη σχετική αντίσταση του οργανισμού σε μολυσματικές νόσους. Ο όρος προέρχεται από τη λατινική λέξη *immunis* που σημαίνει ελεύθερος από φόρους ή φορτία.

Ήταν γνωστό από αιώνες – πολύ πριν από την ανάπτυξη της θεωρίας της μικροβιακής μετάδοσης των ασθενειών – ότι αν κάποιος θεραπευόταν από κάποια μολυσματική αρρώστια, σπάνια ξανααρρώστανε από την ίδια. Επομένως τα στοιχεία της κλασικής ανοσολογίας προηγούνται της μικροβιολογίας. Προσφορές στην ανοσολογία έγιναν από ανθρωπολόγους, ανατόμους, βιολόγους, χημικούς και γενετιστές. Όλες οι επιστήμες αυτές με τη σειρά τους έχουν εμπλουτιστεί από τις εφαρμογές των ανοσολογικών τεχνικών.

Πολύ πριν από τη σύγχρονη ιατρική τον 11ον αιώνα, οι Κινέζοι γιατροί ήξεραν, ότι αυτοί που ανέπνεαν ξερές εφελκίδες ευλογιάς δεν αρρώσταναν από ευλογιά, δηλαδή αποκτούσαν ανοσία. Η παρατήρηση αυτή των Κινέζων εφαρμόστηκε το μεσαίωνα στην Ευρώπη, μετά από τροποποίηση σε ενδοδερμική εναπόθεση σκόνης ή υγρού εφελκίδων ευλογιάς. Ο πρωτόγονος αυτός εμβολιασμός που ονομάστηκε Variolation (*variola-small pox*) έφτασε στην Αγγλία εκλαϊκεύτηκε και χρησιμοποιήθηκε πλατιά.

Το μέλλον της ανοσολογίας ήταν βέβαιο όταν ο Εγγλέζος φοιτητής της ιατρικής Edward Jenner έκανε την καταπληκτική ανακάλυψη (1798 μ.Χ.), ότι ο εμβολιασμός με σκόνη από αποξηραμένες εφελκίδες ευλογιάς των αγελάδων (*cowpox*) προστατεύει τον άνθρωπο από την ευλογιά. Η σπουδαία αυτή ανακάλυψη ήταν αποτέλεσμα της παρατήρησης του Jenner, ότι οι κοπέλες που έρχονταν σε επαφή με τις άρρωστες αγελάδες δεν αρρώσταναν από ευλογιά ή αρρώσταναν πολύ ελαφριά.

Η παραπέρα ανάπτυξη του προληπτικού εμβολιασμού για την ευλογιά θεμελιώθηκε από τον Louis Pasteur (1881) που άλλαξε και την ονομασία

σε «Vaccine» (δαμαλισμός) από την λατινική λέξη Vacca (Δαμαλίσ-αγελάδα) προς τιμή του Jenner. Κατόπιν, οι έρευνες του Pasteur τον οδήγησαν στη θεωρία της μικροβιακής αιτιολογίας των μεταδοτικών ασθενειών και στην ανάπτυξη της τεχνικής της καλλιέργειας των μικροβίων στο εργαστήριο. Η τελειοποίηση των τεχνικών για καθαρές καλλιέργειες των μικροβίων οδήγησαν στη χρησιμοποίηση των καλλιιεργειών αυτών για εμβολιασμούς με νεκρά ή ζωντανά, αλλά με ελαττωμένη τοξικότητα, μικρόβια. Ο Pasteur παρατήρησε ότι πολυκαιρισμένες καλλιέργειες βακίλλων χολέρας των ορνίθων όταν εμβολιάζονταν στις όρνιθες, αυτές δεν αρρώσταιναν και παραδόξως αποκτούσαν ανοσία σε μετέπειτα ενέσεις πρόσφατων μικροβίων. Η τεχνική αυτή εμβολιασμού με ζωντανούς, αλλά λιγότερο τοξικούς μικροοργανισμούς (εξασθετισμένους), εφαρμόζεται και σήμερα για προφύλαξη από πολλές μολυσματικές ασθένειες (ενεργητική ανοσοποίηση).

Συγχρόνως, ο Robert Koch (1880) ανακάλυπτε το βάκιλλο της φυματίωσης. Προσπαθώντας να παρασκευάσει ένα εμβόλιο για τη φυματίωση παρατήρησε το φαινόμενο που σήμερα είναι γνωστό σαν αργοπορημένη υπερευαισθησία.

Οι Roux και Yersin (1885) απομόνωσαν το βάκιλλο της διφθερίτιδας και έδειξαν την ύπαρξη μιας ισχυρής διαλυτής εξωτοξίνης που παράγεται από το βάκιλλο αυτόν. Η ανοσολογία σαν επιστήμη άρχισε, όταν οι Behring και Kitasato (1890) χορήγησαν σε ζώα τοξίνη από το βακτήριο του τετάνου και παρατήρησαν ότι τα ζώα αυτά δημιουργούσαν στον ορό τους μια ειδική ουσία που εξουδετέρωνε την τοξίνη. Την ουσία αυτή την ονόμασαν αντιτοξίνη. Η χρησιμοποίηση του ορού με την αντιτοξίνη προστάτευε τα ζώα από την τοξίνη και οδήγησε στην *παθητική* ανοσοποίηση των ζώων και στην παραπέρα εξέλιξη της στη θεραπευτική των ανθρώπων (οροθεραπεία).

Μέχρι το τέλος του 19ου αιώνα οι ανοσολογικές έρευνες γίνονταν κυρίως από Γερμανούς και Γάλλους. Οι θεωρίες που επικρατούσαν και που αντέκρουε η μία την άλλη, ήταν: 1) η χυμική (humoral-χυμός), όπου η έμφαση δινόταν στην μελέτη των προϊόντων του χυμού και 2) η κυτταρική (cellular), όπου η έμφαση δινόταν στις ανοσοβιολογικές αλληλεπιδράσεις των ακέραιων κυττάρων που έπαιρναν μέρος στην αντίδραση του ξενιστή σε ότι είναι «ξένο».

Ο Γερμανός Paul Ehrlich, βασιζόμενος στα αποτελέσματα άλλων ερευνητών και στα δικά του, προτείνει τη χυμική θεωρία της ανοσίας που αφορά στη σύνθεση των αντισωμάτων, ενώ σχεδόν ταυτόχρονα ο Ρώσος Metchnikoff αναπτύσσει την κυτταρική θεωρία της ανοσίας.

Και οι δυο είχαν δίκιο αφού στο άτομο και οι χυμικοί και οι κυτταρικοί παράγοντες είναι πολύ στενά συνδεδεμένοι και αλληλεξαρτώνται.

Πρωταρχικές θεωρίες της ανοσοβιολογίας

Η θεωρία των πλευρικών αλύσεων του Ehrlich, πρότεινε την προϋπαρξη διάφορων ειδών υποδοχέων στην επιφάνεια του ζωντανού κυττάρου, οι οποίοι αντιδρούσαν με τις τοξίνες και προκαλούσαν νέα σύνθεση υποδοχέων. Όσοι από τους υποδοχείς δεν δεσμεύονταν μπορούσαν τελικά να ελευθερωθούν στην κυκλοφορία σαν αντιτοξίνες. Η αντίδραση τοξίνης-αντιτοξίνης, κατά τον Ehrlich, ήταν χημική. Στη συνέχεια, για πολλές δεκαετίες, μεγάλη έμφαση δόθηκε στην αναγνώριση, χαρακτηρισμό, δομή και βιολογική λειτουργία των διάφορων παραγόντων του χυμού.

Η θεωρία της κυτταρικής ανοσίας του Metchnikoff έλεγε, ότι οι «σκουπιδιάρηδες» του σώματος – τα μακροφάγα κύτταρα – ήταν όχι μόνο οι πρωταρχικοί ανιχνευτές του «ξένου» υλικού, αλλά και οι πρωταρχικοί υπερασπιστές του σώματος. Την περίοδο αυτή εισάγεται και ο όρος *αντιγόνο* (antigen-antibody generators) που σημαίνει κάθε ουσία (τότε κυρίως μικρόβια ή κύτταρα) ικανή να αρχίσει αντίδραση ενάντια στον εαυτό της· επίσης, εισάγεται και ο όρος *αντίσωμα* (antibody), χωρίς λογική έννοια, που σημαίνει κάποιο παράγοντα που υπήρχε στον ορό του αίματος και δρούσε ενάντια στα αντιγόνα. Η θεωρία του Metchnikoff παραγκωνίστηκε για αρκετές δεκαετίες.

Η χημική θεωρία έφτασε στο ζενίθ της με την ανακάλυψη από τον M. Heidelberger, ότι οι ιδιότητες των αντιορών οφείλονταν σε ειδικά πρωτεϊνικά μόρια· τα πρωτεϊνικά αυτά μόρια που δρούσαν σαν αντισώματα, βρέθηκε από τους A. Tiselius και E. Kabat ότι είχαν τις ηλεκτροφορητικές ιδιότητες των γ-σφαιρινών και γι' αυτό ονομάστηκαν ανοσοσφαιρίνες. Αρκετά αργότερα, έγινε και ο προσδιορισμός της ακολουθίας των αμινοξέων σε μερικά μόρια αντισωμάτων. Ταυτόχρονα, η κυτταρική θεωρία επανεξετάζεται, όσον αφορά στο θέμα της προφύλαξης από μολυσματικούς παράγοντες, της απόρριψης των μοσχευμάτων και της ανοσίας στον καρκίνο.

Ένας σύγχρονος, λοιπόν, ορισμός της ανοσίας θα περιείχε «όλους εκείνους τους φυσιολογικούς μηχανισμούς που παρέχουν στο ζώο τη δυνατότητα να αναγνωρίζει διάφορες ουσίες σαν ξένες προς τον εαυτό του και να αποκρίνεται προσπαθώντας να τις εξουδετερώσει ή να τις καταστρέψει». Ωστόσο, έγινε πια φανερό, ότι οι ανοσοβιολογικές αντιδράσεις δεν είναι πάντοτε ωφέλιμες. Αντίθετα μπορεί να γίνουν ενοχλητικές ή ακόμα και βλαβερές για τον ίδιο τον εαυτό (αλλεργίες-αυτοανοσία).

Άμυνα ανοσοβιολογική ομοιόσταση και επιτήρηση

Οι ανοσοβιολογικές αποκρίσεις εξυπηρετούν τρεις μεγάλες βιολογικές λειτουργίες: την άμυνα, την ανοσοβιολογική ομοιόσταση και την επιτήρηση.

Στην πρώτη λειτουργία, της άμυνας ενάντια στην εισβολή παθογόνων οργανισμών, αν τα κυτταρικά στοιχεία δράσουν κανονικά, ο ξενιστής θα «νικήσει», αν όμως δε δράσουν όσο πρέπει, τότε μπορεί να συμβούν επανειλημμένως μολύνσεις, όπως σε συγγενείς (γενετικές) ανωμαλίες του ανοσοβιολογικού συστήματος.

Η δεύτερη λειτουργία, η ομοιόσταση, είναι καθολική αναγκαιότητα στους πολυκύτταρους οργανισμούς για να μπορέσουν να διατηρήσουν τη φυσιολογική κατάσταση ενός ορισμένου τύπου κυττάρων. Η λειτουργία αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την απομάκρυνση των κυτταρικών στοιχείων που καταστρέφονται φυσιολογικά ή μετά από τραυματισμό.

Η τρίτη λειτουργία του ανοσοβιολογικού συστήματος, η οποία και μελετήθηκε πιο πρόσφατα, αφορά στην επιτήρηση. Η επιτήρηση περιλαμβάνει την αναγνώριση των μεταλλαγμένων κυτταρικών τύπων που δημιουργούνται συνέχεια μέσα στο σώμα, είτε αυτόματα είτε μετά από την επίδραση ορισμένων ιών ή χημικών ουσιών.

2...

Αντίσταση του ξενιστή

Αντίσταση του ξενιστή στις μολύνσεις από μυριάδες μικροοργανισμούς που τον περιβάλλουν, βασίζεται σε «μη ειδικούς» παράγοντες που δρουν ανεξάρτητα ή ημιανεξάρτητα του ανοσοβιολογικού συστήματος και σε ειδικούς μηχανισμούς που συχνά λειτουργούν παράλληλα με τους «μη ειδικούς» παράγοντες, με αποτέλεσμα την αύξηση της απόδοσής τους.

Παράγοντες που επηρεάζουν την αντίσταση του ξενιστή

Είδος και φυλή ζώου

Υπάρχουν αξιοσημείωτες διαφορές μεταξύ των διάφορων ειδών ζώων, στην ευαισθησία τους σε μολυσματικούς παράγοντες. Οι αρουραίοι π.χ. δεν προσβάλλονται από διφθερίτιδα ενώ αντίθετα τα ινδικά χοιρίδια και οι άνθρωποι είναι πολύ ευαίσθητοι. Οι Ινδιάνοι και οι Νέγροι της Αμερικής είναι σαφώς πιο ευαίσθητοι στη φυματίωση από ότι οι Ευρωπαίοι.

Διαφορές μεταξύ ατόμων και επίδραση της ηλικίας

Ο ρόλος της κληρονομικότητας στην αντίσταση σε μολύνσεις φαίνεται από μελέτες μεταξύ διδύμων. Μεταξύ ομόζυγων διδύμων (ομοωογενών) αν το ένα πάθει π.χ. φυματίωση, η πιθανότητα να πάθει και το άλλο είναι πολύ μεγάλη, ενώ μεταξύ ετερόζυγων (ετερωογενών) διδύμων η πιθανότητα αυτή είναι πολύ μικρή.

Οι μολυσματικές αρρώστιες είναι πιο σοβαρές στα παιδιά και στους ηλικιωμένους και στις δύο περιπτώσεις οι ανοσοβιολογικοί μηχανισμοί υπολειπούνται.

Διατροφή και ορμόνες

Η επίδραση της διατροφής στην αντίσταση του ξενιστή παρουσιάζει αντιφάσεις. Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που δείχνουν ότι ο υποσιτι-

σμός ή η ακατάλληλη διατροφή έχει σαν συνέπεια πτώση της αντίστασης του οργανισμού σε βακτήρια· αντίθετα έχει βρεθεί ότι ζώα που υποσιτίζονται, γίνονται λιγότερο ευαίσθητα σε μολύνσεις από ιούς και ορισμένα παράσιτα. Ελαττωμένη αντίσταση επίσης παρατηρείται σε ασθένειες του μεταβολισμού, όπως στο σακχαρώδη διαβήτη, στον υποθυρεοειδισμό και στην ανώμαλη λειτουργία των επινεφριδίων.

Θερμοκρασία

Η ανάπτυξη πολλών μικροβίων εξαρτάται από τη θερμοκρασία του ξενιστή· ο βάκιλλος της φυματίωσης, ενώ είναι παθογόνος για τα θηλαστικά, δεν είναι παθογόνος για τα ψυχρόαιμα ζώα. Οι όρνιθες που έχουν φυσική αντίσταση στο μικρόβιο του άνθρακα, αν χαμηλώσει η θερμοκρασία τους, μολύνονται από αυτό.

Μη ειδική αντίσταση

Η μη ειδική αντίσταση είναι έμφυτη και επίκτητη.

Έμφυτη αντίσταση

Το άτομο προστατεύεται, από δυνητικά βλαβερούς μικροοργανισμούς που βρίσκονται στο περιβάλλον τους με αρκετούς μηχανισμούς που υπάρχουν από τη γέννησή του, έμφυτοι και που δεν εξαρτώνται από προηγούμενη έκθεση του ατόμου σε κάποιο μικροοργανισμό. Οι μηχανισμοί αυτοί δεν είναι ειδικοί με την έννοια ότι δρουν ενάντια σε πλατύ φάσμα δυνητικά μολυσματικών παραγόντων. Τα κύρια στοιχεία της έμφυτης ανοσίας φαίνεται ότι ελέγχονται γενετικά.

Μηχανισμοί της έμφυτης αντίστασης

α) Το δέρμα και οι βλεννογόνοι του σώματος αποτελούν μηχανικούς φράγματους για την είσοδο, παθογόνων και μη, μικροοργανισμών.

β) Η ύπαρξη γαλακτικού οξέος και λιπαρών οξέων στον ιδρώτα και στις σημηματογόνες εκκρίσεις (χαμηλό pH) εμποδίζουν την ανάπτυξη μικροοργανισμών ή προκαλούν την καταστροφή τους, καθώς και τα οξέα του στομάχου και η σπερμίνη ουσία που υπάρχει στο σπέρμα.

γ) Το κροσσωτό *επιθήλιο* στην αναπνευστική οδό εμποδίζει την είσοδο της σκόνης, που περιέχει διάφορους μικροοργανισμούς, στους βρόγχους. Με την κατάποση τα μικρόβια που φτάνουν στο στομάχι καταστρέφονται από τις όξινες γαστρικές εκκρίσεις.

δ) Οι βλενώδεις εκκρίσεις περιέχουν βλεννο-πολύσακχαρίτες που

εμποδίζουν την εισροή ιόν στα κύτταρα λόγω ανταγωνισμού για κυτταρικούς επιφανειακούς υποδοχείς (υκές νευραμινιδάσες).

ε) *Λυσοζύμη*: το βακτηριοκτόνο (κυρίως για gram⁺ βακτήρια) ένζυμο λυσοζύμη που είναι βασική πρωτεΐνη μικρού μοριακού βάρους, βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στα δάκρυα, στο σάλιο, στο έκκριμα μύτης, στα ούρα, στον ιδρώτα και στα κοκκία των πολυμορφοπύρηνων και μακροφάγων προκαλεί λύση των μικροβίων γιατί επιδρά στα γλυκοπεπτίδια του κυτταρικού τους τοιχώματος.

στ) *Φαγοκυττάρωση*: κατά τη φαγοκυττάρωση καταστρέφονται μικροοργανισμοί που προσκολλούνται στα πολυμορφοπύρηνια και μακροφάγα, μετά την αναγνώρισή τους με κάποιο μάλλον πρωτόγονο μηχανισμό. Το πόσο σημαντική είναι η λειτουργία της φαγοκυττάρωσης φαίνεται στις περιπτώσεις παιδιών με γενετικές ανωμαλίες όπου τα πολυμορφοπύρηνά τους φαγοκυτταρώνουν αλλά δεν μπορούν να καταστρέψουν τους μικροοργανισμούς, με συνέπεια χρόνιες θανατηφόρες μολύνσεις. Πολλά όργανα περιέχουν φαγοκύτταρα όπως οι πνεύμονες (κυψελιδικά μακροφάγα) και ο σπλήνας.

ζ) *Φλεγμονή*: η οξεία φλεγμονώδης αντίδραση που είναι η μη ειδική αντίδραση του οργανισμού σε τραυματισμό, έχει σπουδαία προστατευτική λειτουργία. Κατά τη φλεγμονή εκκρίνεται ισταμίνη που προκαλεί διαστολή των αγγείων. Η αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα (που προκαλεί η ισταμίνη) οδηγεί στη γρήγορη έξοδο από το αίμα των πολυμορφοπύρηνων και αργότερα με άλλο μηχανισμό, των μονοκυττάρων, στο μέρος όπου βρίσκονται τα μικρόβια (φλεγμονή): τα μικρόβια καταστρέφονται με φαγοκυττάρωση και από τη μαζική διαπήδηση βακτηριοκτόνων παραγόντων του ορού.

η) *NK κύτταρα ή φυσικοί φονιάδες*: είναι λευκοκύτταρα που αναγνωρίζουν αλλαγές στην κυτταρική επιφάνεια: συνδέονται με τα κύτταρα στόχους και τα καταστρέφουν.

θ) *Βακτηριοκτόνοι παράγοντες του ορού*. Αυτοί είναι:

1. Η C-δραστική πρωτεΐνη (C-reactive protein): το μόριο αυτό δεν έχει σχέση με τις ανοσοσφαιρίνες και κατακρημνίζει τους C-υδατάνθρακες των πνευμονιόκοκκων με την παρουσία ιόντων Ca⁺⁺. Η πρωτεΐνη αυτή ανήκει σε μια ομάδα πρωτεϊνών που αυξάνονται εκατό και πλέον φορές στο αίμα μετά από μόλυνση και ανομάζονται πρωτεΐνες οξείας φάσης.

2. Η προπερδίνη και το σύστημα του συμπληρώματος (εναλλακτικός μηχανισμός ενεργοποίησης συμπληρώματος) που καταστρέφουν ποικιλία μικροοργανισμών με την παρουσία ιόντων Mg⁺⁺.