

# Ανοσιακοί μηχανισμοί στη λοίμωξη

Παναγιώτα Μπούρα

## ● Σημαντικά σημεία

- Η **φυσική ανοσία** βρίσκεται στην πρώτη γραμμή άμυνας ενάντια στα παθογόνα, και παρέχει τη βιολογική πληροφορία ή το σήμα κινδύνου, ώστε η επίκτητη ειδική ανοσία να αναπτύξει απόκριση προσαρμοσμένη ειδικά στο παθογόνο. Η φυσική ανοσία δηλαδή επιδρά τόσο στην έναρξη, όσο και στην εξέλιξη της ειδικής απόκρισης έναντι παθογόνου, γνωστοποιώντας στα ειδικά T λεμφοκύτταρα τη φύση του παθογόνου.
- Η **ειδική ανοσία** διεκπεραιώνεται από τα λεμφοκύτταρα και περιλαμβάνει λειτουργικά τρεις διαδοχικές φάσεις: τη φάση της αναγνώρισης του αντιγόνου, τη φάση της ενεργοποίησης και τη δραστική φάση.
- Διακρίνεται: α. στη χυμική ανοσία, όπου μέσω ειδικών B λεμφοκυττάρων παράγονται αντισώματα έναντι εξωκυττάρων κυρίως παθογόνων, β. στην κυτταρική ανοσία, στην οποία οι T λεμφοκυτταρικοί υποπληθυσμοί, **CD4+ βοηθητικά** και **CD8+ κυτταροτοξικά**, κατευθύνονται κυρίως έναντι ενδοκυττάρων παθογόνων.
- Η διαφοροποίηση των βοηθητικών T λεμφοκυττάρων σε Th1 και Th2 επηρεάζεται από τη φύση και τα αντιγονικά χαρακτηριστικά του παθογόνου. Τα Th1 λεμφοκύτταρα συνθέτουν κυρίως IL-2, IFN-γ και TNF-β (λεμφοτοξίνη). Τα Th2 λεμφοκύτταρα, αντίθετα, συνθέτουν κυρίως IL-4, IL-5, IL-10, και ανταγωνίζονται τη δράση των Th1 κυτταροκινών. Τα Th17 λεμφοκύτταρα χαρακτηρίζονται από την παραγωγή IL-17, η οποία είναι σημαντική στην παθογένεση λοιμώξεων καθώς στρατολογεί ουδετερόφιλα, και IL-22, η οποία διεγείρει επιθηλιακά κύτταρα προς παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων.
- Τα ενεργοποιημένα δραστικά CD8+ T λεμφοκύτταρα είναι καθοριστικά στην έκβαση λοιμώξεων από ιούς και ενδοκυττάρια βακτήρια, όπως το μυκοβακτήριο και η βρουκέλλα. Ενισχύουν την αντιμικροβιακή δράση των μακροφάγων μέσω έκκρισης IFN-γ και TNF-α, και φονεύουν παρασιτούμενα μακροφάγα, είτε μέσω της οδού της περφορίνης/κοκκοενζύμων ή μέσω της Fas/FasL οδού.
- Τα ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα καταστέλλουν/ρυθμίζουν όλα τα δραστικά κύτταρα, CD4+ και CD8+ T λεμφοκύτταρα και όλα τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, μέσα από μηχανισμούς ανάστροφης ρύθμισης και διακοπής, στον σωστό χρόνο, της ανατροφοδότησης της φλεγμονής.
- Η ενδοκυττάρια εγκατάσταση και η έκβαση μίας λοίμωξης σχετίζονται άμεσα με την αντίδραση μακροφάγου-βακτηρίων. Τα ενδοκυττάρια διαταράσσουν τις λειτουργίες των μακροφάγων και των ΔΚ. Παρεμποδίζουν τη φαγοκυττάρωση, την αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα και την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1, TNF-α) και οδηγούν σε αύξηση της παραγωγής ανοσοκατασταλτικών κυτταροκινών (TGF-β, IL-10).
- Το κοκκίωμα είναι περιχαρακωμένο συσσωμάτωμα ζωντανών ή/και νεκρών μικροβίων μέσα σε μακροφάγα, το οποίο δίνει χαρακτηριστική μορφολογία στην ιστοχημική μελέτη. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα μπορούν να συντηχθούν σε *πολυπύρνα γιγαντοκύτταρα*. Ο σχηματισμός κοκκιώματος αποτελεί χαρακτηριστική παθολογική εκδήλωση της φυματίωσης και ορισμένων άλλων ενδοκυττάρων λοιμώξεων.
- Οι αποκρίσεις της φυσικής ανοσίας παίζουν κριτικό ρόλο στον έλεγχο της ιικής λοίμωξης και διασποράς. Σημείο κλειδί στην αντιική άμυνα είναι οι τύπου I IFNs. Η ενεργοποίηση του συστήματος των ιντερφερονών είναι ο

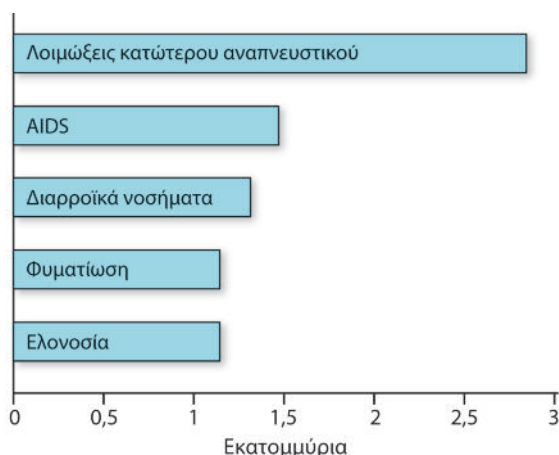
σημαντικότερος συντελεστής άμυνας στα πρώτα στάδια της ιικής λοίμωξης. Η ειδική κυτταρική απόκριση συμμετέχει στην αντιμετώπιση των ιικών λοιμώξεων, κυρίως μέσω της δράσης των CD8+ κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων. Παίζει καθοριστικό ρόλο στην έκβαση της λοίμωξης.

- Η αλληλεπίδραση μεταξύ παρασίτου - ανθρώπινου σώματος επάγει ένα ποικίλο και συχνά δυσερμηνευτο φάσμα κυτταροκινών, η ισορροπία μεταξύ των οποίων είτε διεγείρει τις ανοσιακές αποκρίσεις προς εξουδετέρωση του παθογόνου ή καταστέλλει τις αντιπαρασιτικές αποκρίσεις διευκολύνοντας τον χρόνιο παρασιτισμό.
- Η αθρόα παραγωγή εξω- ή ενδο-τοξινών οδηγεί στην παραγωγή και διάχυση στη συστηματική κυκλοφορία μεγάλων ποσοτήτων προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα μακροφάγα (καταρράκτης κυτταροκινών) και επάγει *συστηματική φλεγμονώδη απόκριση* ως αποτέλεσμα της γενικευμένης, υπέρμετρης ενεργοποίησης, των αρχικά τοπικών ανοσιακών μηχανισμών. Σήψη *οφειλόμενη σε λοίμωξη* και *σηπτική καταπληξία* αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου στις μονάδες εντατικής θεραπείας.
- Το *LPS/TLR4/CD14/TREM-1* σηματοδοτικό μονοπάτι της φυσικής ανοσίας αποτελεί κορυφαίο μοντέλο μηχανιστικής στη σήψη και αναδεικνύει τον παθοφυσιολογικό ρόλο της, καθώς οδηγεί σε μεγάλη αύξηση της σύνθεσης προφλεγμονωδών μορίων, πρωτεασών και προστανοειδών, αναπνευστική έκρηξη και αιμοδυναμικές μεταβολές, που μπορούν να οδηγήσουν σε βαριά ιστική βλάβη και αιμοδυναμική κατάρρευση (αρνητική ινότροπη δράση, γενικευμένη αγγειοδιαστολή, απόπτωση ενδοθηλίου, σύνδρομο τριχοειδικής διαφυγής).

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λοίμωξη αποτελεί τη σημαντικότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας του ανθρώπου παγκοσμίως, σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, και ιδιαίτερα σημαντικό πεδίο ανοσολογικής έρευνας. Οι υπολογιζόμενοι ετήσιοι θάνατοι φαίνονται στην εικόνα 8.1. Η άμυνα του ανθρώπινου οργανισμού ενάντια στα λοιμώδη αίτια (βακτήρια, ιοί, μύκητες) εξαρτάται από την ανοσιακή κατάσταση του ατόμου που νοσεί και από τη λοιμογόνο δύναμη του εισβάλλοντος παθογόνου. Η τελική έκβαση της λοίμωξης συνήθως είναι η ίαση και σπανιότερα η χρόνια νόσηση, ο παρασιτισμός με ήπια ανοσιακή απόκριση ή η αρμονική συμβίωση ανθρώπου-παθογόνου.

Η μοριακή γενετική έθεσε τις βάσεις ώστε να ταυτοποιηθούν γενετικοί μηχανισμοί οι οποίοι ευθύνονται για τη συμπεριφορά της άμυνας έναντι των λοιμώξεων. Η



**Εικόνα 8.1.** Ετήσιοι θάνατοι από ορισμένα λοιμώδη νοσήματα, τα οποία αποτελούν το 90% των θανάτων ετησίως παγκοσμίως.

ανοσογενετική των λοιμώξεων μελετά κοινές και σπάνιες μεταλλάξεις του ανθρώπινου γενετικού υλικού που επηρεάζουν την ανοσιακή απόκριση έναντι των παθογόνων. Ανοσογενετικοί μηχανισμοί οδηγούν σε ευαισθησία ή ανθεκτικότητα στη λοίμωξη από εξωκυττάρια ή ενδοκυττάρια βακτήρια. Γονίδια του HLA συστήματος σχετίζονται, π.χ., με ευπάθεια για ενδοκυττάρια παθογόνα, ενώ άλλα επηρεάζουν τη φυσική αντοχή των μακροφάγων στις ενδοκυττάρια βακτηριακές λοιμώξεις (π.χ. φυματίωση).

## ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ ΣΤΗ ΛΟΙΜΩΞΗ (Μη ειδική ανοσιακή απόκριση)

Η φυσική ανοσία εξελικτικά αποτελεί αρχέγονη μορφή άμυνας του οργανισμού έναντι των μικροοργανισμών. Βρίσκεται στην πρώτη γραμμή άμυνας ενάντια στα λοιμογόνα αίτια, και η δραστηριοποίησή της δεν απαιτεί προηγούμενη έκθεση σε αυτά. Σημαντικά χαρακτηριστικά της, όπως ειπώθηκε, είναι η ικανότητα να αναγνωρίζει διακριτές δομές των μικροοργανισμών, να ενεργοποιεί άμεσα δραστικούς μηχανισμούς εξόντωσης του παθογόνου και να προσανατολίζει την ειδική ανοσιακή απόκριση (χυμική και κυτταρική) προς τη δημιουργία ειδικών για το υπεύθυνο παθογόνο μηχανισμών που θα οδηγήσουν συνηθέστερα στην πλήρη κάθαρση της λοίμωξης.

Σε πρώτο επίπεδο, το δέρμα και οι βλεννογονικοί φραγμοί παρεμποδίζουν μηχανικά αλλά και με χημικά μέσα (μειωμένο pH, φυσικά αντιβιοτικά μόρια) την είσοδο των παθογόνων. Μετά την εισβολή τους όμως στους ιστούς, τα δενδριτικά κύτταρα αναγνωρίζουν την ύπαρξη των εισβολέων μέσω επιφανειακών υποδοχέων, ενεργοποιούνται και πυροδοτούν την ανοσιακή απόκριση. Εκ-

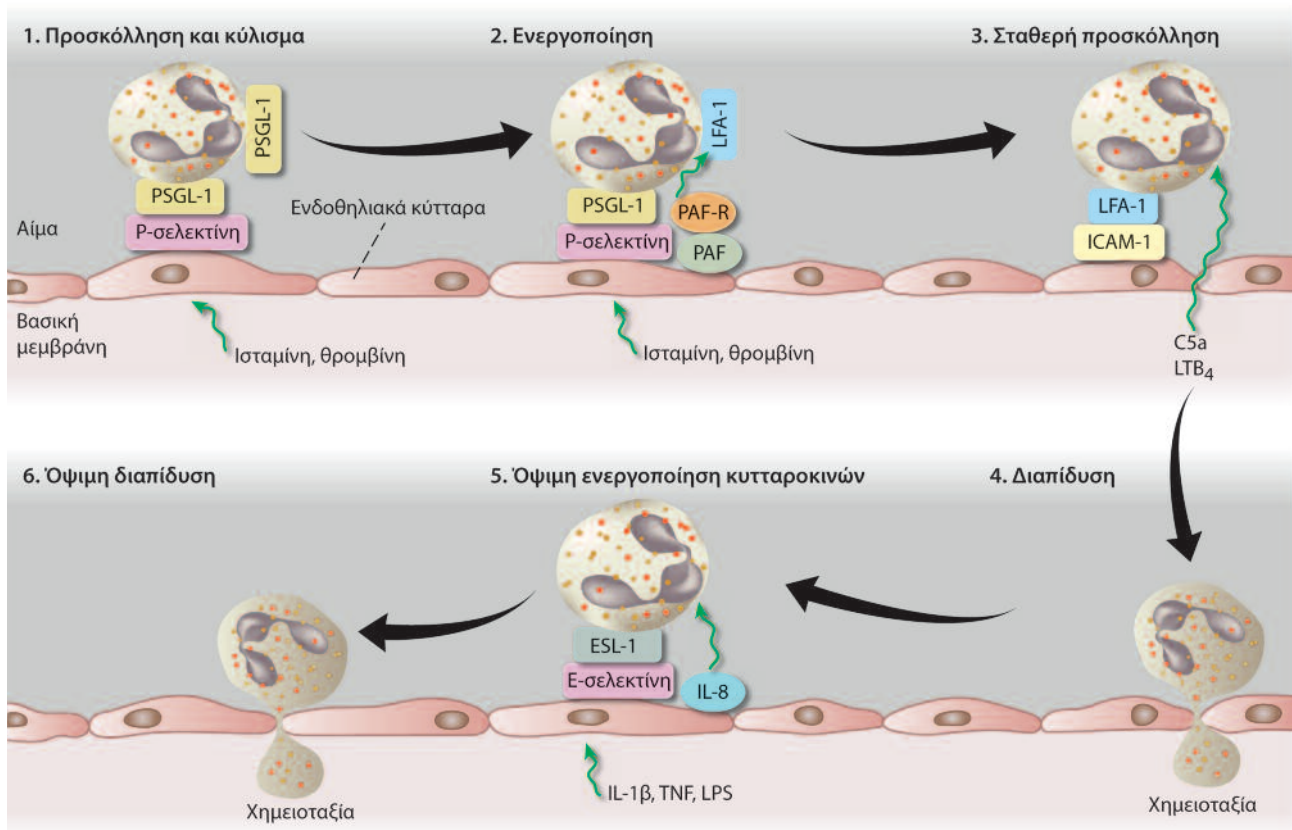
κρίνουν χημειοκίνες, κυτταροκίνες και άλλα βοηθητικά μόρια και στρατολογούν τα εκτελεστικά κύτταρα της φυσικής ανοσίας, ουδετερόφιλα αρχικά και μακροφάγα στη συνέχεια.

Τα ουδετερόφιλα-φαγοκύτταρα σπεύδουν στον τόπο εισβολής του παθογόνου, τις πρώτες ώρες μετά την προσβολή, όπου ζουν για λίγες ημέρες. Αρχικά, προσκολλώνται στο ενδοθήλιο των αγγείων και κατόπιν το διαπερνούν, εγκαθίστανται στη θέση προσβολής, εγκολπώνουν και φαγοκυτταρώνουν μικροοργανισμούς ή τα προϊόντα τους και ασκούν βακτηριοκτόνο δράση μέσω λυτικών ενζύμων και βακτηριοκτόνων ουσιών (Στάδια μετανάστευσης των ουδετερόφιλων στην πρώιμη φλεγμονώδη απόκριση) (Εικ. 8.2). Παράγουν κυτταροκίνες (IL-1, IL-6, TNF-α) και σχηματίζουν NET τα οποία αιχμαλωτίζουν και φονεύουν τα μικρόβια χωρίς να παραβλάπτουν, λόγω διάχυσης κυτταροτοξικών πρωτεασών τους, παρακείμενους υγιείς ιστούς. Το γεγονός ότι ουδετεροπενικοί ασθενείς νοσούν συχνά από δυνητικά θανατηφόρες λοιμώξεις ακόμα και από ευκαιριακά μικρόβια, δείχνει τη σημασία

των ουδετερόφιλων στην καταπολέμηση λοιμώξεων.

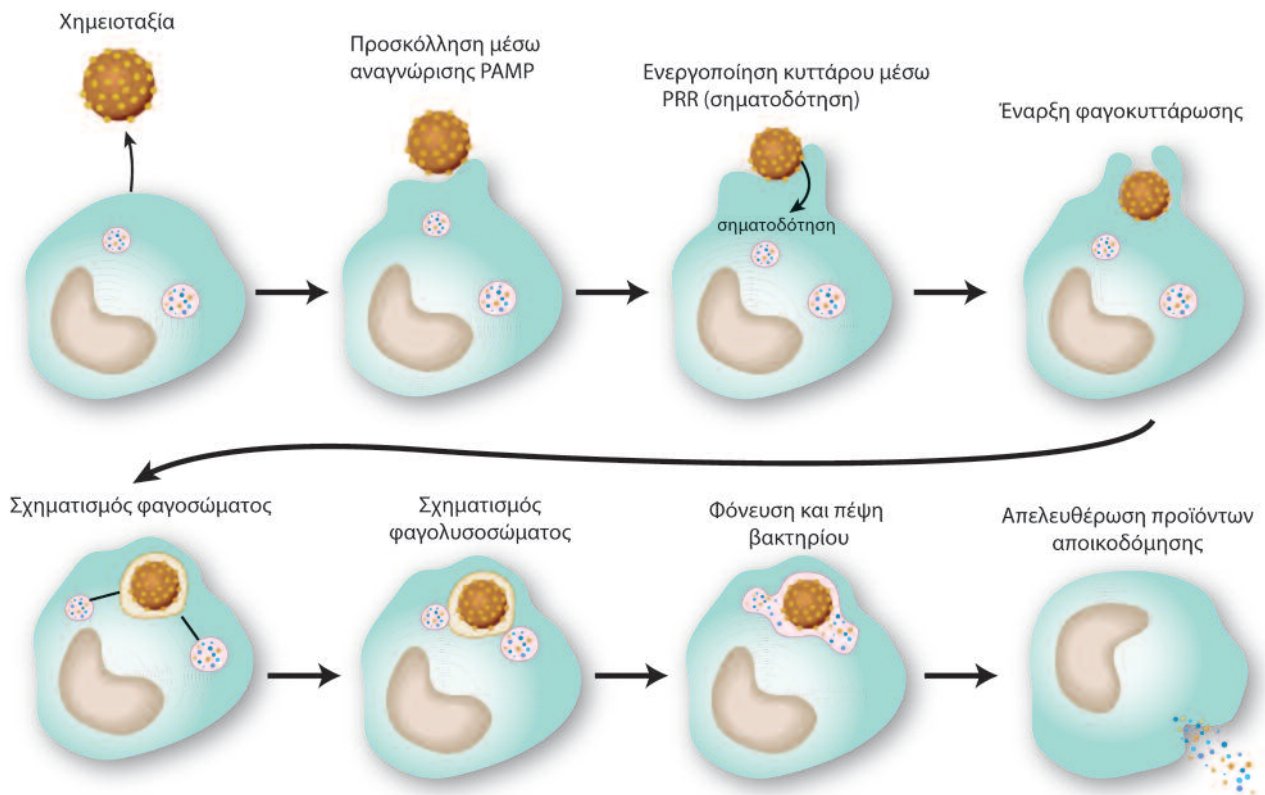
Τα μονοπύρρηνα-μακροφάγα περισυλλέγουν, με διάφορους μηχανισμούς που περιγράφηκαν το μικροβιακό φορτίο, με ή χωρίς τη συμμετοχή υποδοχών και τη βοήθεια οψωνινών, για τον περιορισμό της διασποράς της λοίμωξης. Είναι ιδιαίτερα σημαντικά στις ενδοκυττάρειες λοιμώξεις, καθώς τα περισσότερα ενδοκυττάρια βακτήρια, ακόμη και οψωνοποιημένα δεν εξουδετερώνονται από τα πολυμορφοπύρρηνα. Η εξολόθρευση τους απαιτεί ενεργοποιημένα, μέσω κυτταροκινών, μακροφάγα.

Κατά την πινοκύττωση το μικρόβιο εγκλείεται σε μεμβρανική εγκόλπωση, η οποία το οδηγεί στο εσωτερικό του μακροφάγου (σχηματισμός φαγοσώματος), ενώ κατά την ενδοκύττωση συνδέεται με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς (Fc, C3), περιχαρακώνεται σε κυστίδιο (ενδόσωμα), στο όξινο περιβάλλον του οποίου αποδεσμεύεται ο υποδοχέας, και επιστρέφει στην επιφάνεια του κυττάρου. Το ενδόσωμα ενώνεται με το πρωτογενές λυσόσωμα που προέρχεται από τη συσκευή Golgi και σχηματίζει το δευτερογενές λυσόσωμα ή φαγολυσόσωμα. Με δια-



**Εικόνα 8.2.** Πρώιμα γεγονότα φλεγμονώδους απόκρισης μέσω ουδετερόφιλων.

1. Προφλεγμονώδεις μεσολαβητές επάγουν τη σύνθεση χημειοκινών.
2. Η εμφάνιση του PAF και η σύνδεση στον υποδοχέα του, οδηγούν στην έκφραση ιντεγκρινών.
3. Η ακόλουθη σύνθεση ICAM-1 και η σύνδεσή του με τον συνδέτη του LFA1, με τη βοήθεια C5a και LTB<sub>4</sub> δημιουργούν το υπόστρωμα της διαπίδυσης.
4. Διαπίδυση ενεργοποιημένων ουδετερόφιλων με τη βοήθεια της χημειοταξίας.
5. Ακόλουθη έκφραση σελεκτίνης-E και IL-8 (με την αρωγή IL-1β, TNF, LPS) ενεργοποιούν επιπλέον ουδετερόφιλα.
6. Συνέχιση της διαπίδυσης (χημειοταξία).



**Εικόνα 8.3.** Στάδια επεξεργασίας του μικροοργανισμού μετά την πρόσληψή του από μονοπύρηνο μακροφάγο.

δοχικές πρωτεολυτικές διασπάσεις επιτυγχάνεται η πέψη του μικροβιακού σώματος, η διάσπασή του σε μικρά μόρια, ώστε να διευκολυνθεί η αντιγονοπαρουσίαση στο T λεμφοκύτταρο (Εικ. 8.3).

Σημαντικά κύτταρα της φυσικής ανοσίας στη λοίμωξη είναι επίσης τα δενδριτικά κύτταρα. Επάγουν ειδική απόκριση έναντι παθογόνων και παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξισορρόπηση μεταξύ παραγωγής της βλάβης και προστατευτικής ανοσίας έναντι του παθογόνου. Τα ιστικά δενδριτικά κύτταρα μεταφέρουν την αντιγονική πληροφορία από τη θέση εισβολής της λοίμωξης στους επιχώριους λεμφαδένες. Τα NK συμμετέχουν από τα αρχικά στάδια της ανοσιακής απόκρισης ενάντια σε ιούς και ενδοκυττάρια βακτήρια, πριν από την εμφάνιση των ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων.

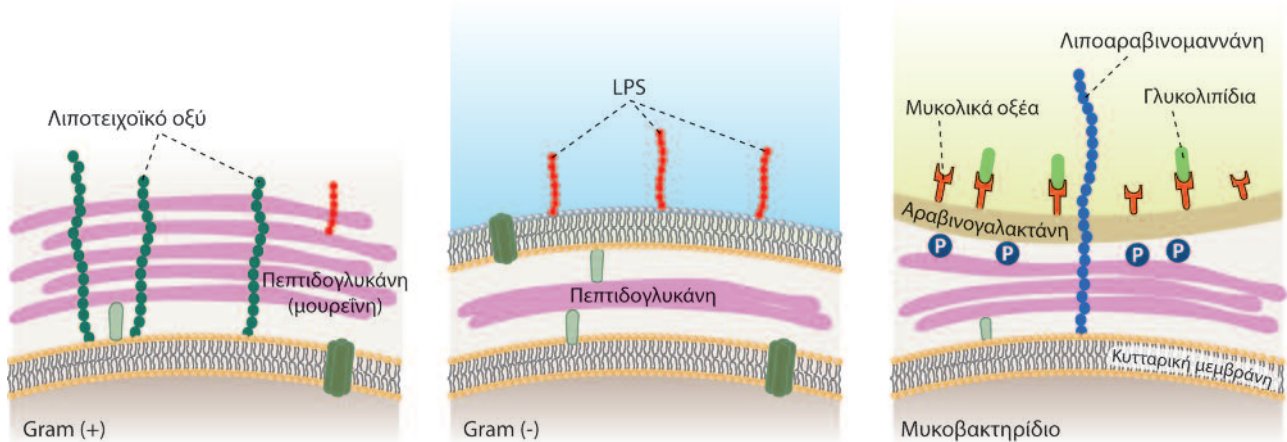
Σύμφωνα με τα μηχανιστικά μοντέλα ανοσολογίας της λοίμωξης η φυσική ανοσία (μονοπύρηνα-μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα) διαθέτει τη διακριτική ικανότητα να ξεχωρίζει το ίδιο από το ξένο, όπως ένα εισβάλλον βακτήριο, και τα άχρηστα υλικά του οργανισμού τα οποία παράγονται κατά τον καταβολισμό των ιστών (**Μοντέλο διάκρισης εαυτού - μη εαυτού**). Τη λειτουργία αυτή επιτελούν τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (ΑΠΚ) που αναγνωρίζουν, προσλαμβάνουν και κατόπιν επεξεργασίας παρουσιάζουν το αντιγόνο στα κύτταρα της ειδικής ανοσίας προκειμένου να εκπτυχθεί η ειδική ανοσιακή απόκριση.

Οι δομές που αναγνωρίζουν τα μονοπύρηνα-μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα δεν ταυτοποιούνται στον ανθρώπινο οργανισμό και ονομάζονται **μοριακές δομές σχετιζόμενες με παθογόνο (Pathogen Associated Molecular Patterns, PAMP)**. Πρόκειται για οντογενετικά συντηρημένες δομές του κυτταρικού τοιχώματος των μικροοργανισμών και σχετίζονται με την επιβίωση και τη λοιμογόνο δύναμή τους. Στους γνωστούς PAMP συγκαταλέγονται ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) των Gram αρνητικών βακτηρίων, η πεπτιδογλυκάνη και η λιποαραμινομαννάνη του μυκοβακτηρίου των Gram θετικών βακτηρίων, οι μαννάνες των ζυμών, η μη μεθυλιωμένη CpG-ακολουθία του βακτηριακού DNA και το dsRNA των ιών (Εικ 8.4).

Οι υποδοχείς αναγνώρισης των PAMP εκφράζονται στην επιφάνεια ή στο κυτταρόπλασμα των ΑΠΚ ή εκκρίνονται στο αίμα και τα βιολογικά υγρά και ονομάζονται **υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων δομών (Pattern Recognition Receptors, PRR)**. Οι PRR είναι πρωτεΐνες διαφόρων ομάδων, κωδικοποιούνται από ποικίλα αρχέγονα γονίδια και δεν εμφανίζουν κατανομή σε κλώνους, σε αντίθεση με τα B και T λεμφοκύτταρα της ειδικής ανοσίας.

Οι PRR ταξινομούνται σε κατηγορίες, ανάλογα με την εντόπισή τους, στους **επιφανειακούς**, τους **ενδοκυττάρους** και τους **διαλυτούς PRR** (βλέπε Πίν. 1.2).

Στους **επιφανειακούς PRR** περιλαμβάνονται οι τύπου



**Εικόνα 8.4.** Ορισμένοι γνωστοί βακτηριακοί PAMP.

Toll υποδοχείς, που έχουν ως κύριο ρόλο την αναγνώριση PAMP Gram (+), Gram (-) βακτηρίων και μυκήτων, οι υποδοχείς μαννόζης που αναγνωρίζουν διάφορα βακτήρια, μύκητες και παράσιτα, ο CD14, ο οποίος είναι υποδοχέας της LPS, και οι υποδοχείς ρακοσυλλέκτες (Scavenger receptors, SR) επιφορτισμένοι να φαγοκυτταρώνουν διάφορους PAMP ή προϊόντα προερχόμενα από *αποπτωτικά* ή *νεκρά κύτταρα* (Damage Associated molecular patterns, DAMP).

Οι καλύτερα μελετημένοι PRR είναι οι τύπου Toll υποδοχείς (TLR), οι οποίοι αρχικά αναγνωρίστηκαν στη δροσόφιλα και στη συνέχεια ταυτοποιήθηκαν στον άνθρωπο. Το ενδοκυττάριο τμήμα τους συνδέεται με μια φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη 3 και προκαλεί την ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων όπως ο NFκB. Ο παράγοντας αυτός, μεταξύ των άλλων γονιδίων που επάγει και αφορούν τη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και άλλων μορίων, προκαλεί την παραγωγή του κυτταρικού ή/και διαλυτού TREM-1, ο οποίος συμβάλλει στην ευόδωση της φλεγμονής και στην κάθαρση των μικροβίων. Ο TLR4 είναι ο πιο σημαντικός υποδοχέας στη αναγνώριση των Gram (-) μικροβίων και φαίνεται ότι δρα συνεργικά με τον TREM-1 στην ενίσχυση των φλεγμονωδών διαδικασιών.

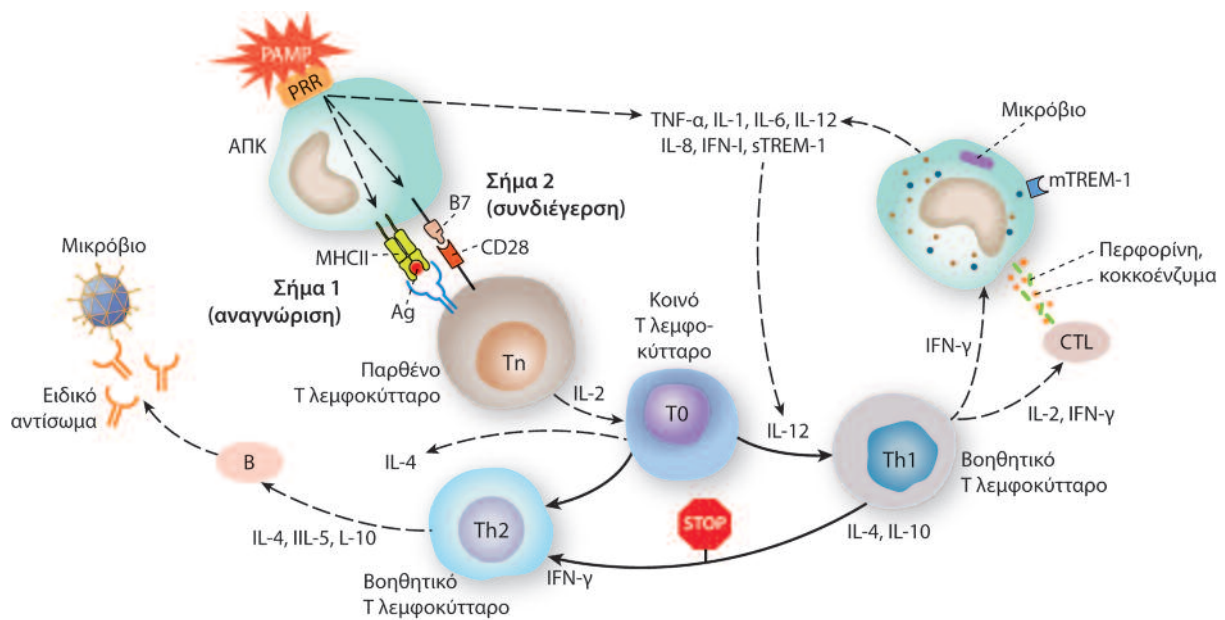
*Ενδοκυττάριοι PRR* είναι οι υποδοχείς τύπου NOD (NOD-like receptors, NLR), οι ελικάσες τύπου RIG (RIG-like Helicases, RLH), που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ενδοκυττάρια αναγνώριση ενδογενών συστατικών, η πρωτεϊνική κινάση PKR και η οδός της 2'-5' ολιγοαδενυλικής συνθετάσης (OAS). Οι δύο τελευταίες δρουν έναντι των ιών, συνδεόμενες με το ιικό dsRNA.

*Διαλυτοί PRR* θεωρούνται οι πρωτεΐνες οξειάς φάσης, δηλαδή οι πενταζίνες (CRP, αμυλοειδές P του ορού), οι κολλεκτίνες (υποδοχείς ομοιάζοντες με τη C τύπου λεκτίνη, C type lectin-like receptors), ο παράγοντας C3 του

συμπληρώματος και η πρωτεΐνη που συνδέει την LPS (LBP), και έχουν ως κύριο ρόλο την οψωνοποίηση του λοιμογόνου παράγοντα, ώστε να καταστεί πιο εύκολη η καταστροφή του από το συμπλήρωμα. Λεπτομερής κατάταξη των PRR φαίνεται στο κεφάλαιο της φυσικής ανοσίας. Στον Πίνακα 1.1 παρουσιάζονται οι κυριότεροι PRR.

Μετά την αναγνώριση PAMP από PRR ενεργοποιείται το ενδοκυττάριο μονοπάτι σηματοδότησης, το οποίο καταλήγει στην εμφάνιση μιας ταχέως εξελισσόμενης φλεγμονώδους απόκρισης. Παράλληλα, μέσω των PRR προάγεται η φαγοκυττάρωση, η σύνθεση χημειοκινών, κυτταροκινών, άλλων σημαντικών υποδοχέων για την περαιτέρω εξέλιξη της ανοσιακής απόκρισης, το συμπλήρωμα και ο μηχανισμός πήξης.

Πρόεκταση του παραπάνω μηχανισμού είναι το **μοντέλο κινδύνου (danger model)**, σύμφωνα με το οποίο η ανοσοεπιτήρηση δεν βασίζεται μόνο στη διάκριση του «ιδίου» από το ξένο αλλά και στην αναγνώριση της παρουσίας ενδογενών σημάτων κινδύνου. Αναγνωρίστηκαν διάφορα τέτοια ενδοκυττάρια σήματα και ονομάστηκαν *μόρια σχετιζόμενα με την ιστική βλάβη* (Damage Associated Molecular Patterns, DAMP). Τα DAMP θεωρούνται ενεργοποιητές του συστήματος της φυσικής ανοσίας που μπορούν να προκαλέσουν συστηματική φλεγμονώδη απόκριση, σήψη ακόμη και σύνδρομο ανεπάρκειας πολλαπλών οργάνων και θάνατο. Τα μόρια αυτά, όπως υπονοεί η ονομασία τους, παράγονται σε σημεία ιστικής καταστροφής είτε λόγω μικροβιακής εισβολής είτε από άλλα αίτια βλάβης των ιστών. Σε καταστάσεις κυτταρικού stress, μη μικροβιακοί παράγοντες (DAMP), όπως DNA, RNA, μιτοχονδριακό DNA (mtDNA), HMGB-1 (high mobility box group box-1), γλυκοπρωτεΐνες, λιπίδια κ.ά., πυροδοτούν τη φλεγμονή με διαδικασίες παρόμοιες με αυτές που ακολουθούν μια λοίμωξη (Εικ. 8.5α, β).



**Εικόνα 8.5α.** Μοντέλο αναγνώρισης «ξένου» κατά Janeway. Η φυσική ανοσία επάγει συνδιέγερση (σήμα 2), προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και επιδρά στην έναρξη και στον τύπο (Th1 ή Th2) της ειδικής ανοσίας.

Αρα, η φυσική ανοσία δεν παρέχει απλώς την πρώτη γραμμή άμυνας ενάντια στα παθογόνα, αλλά επίσης παρέχει τη βιολογική πληροφορία ή το σήμα κινδύνου, ώστε η επίκτητη ειδική ανοσία να αναπτύξει απόκριση προσαρμοσμένη ειδικά στο παθογόνο. Η φυσική ανοσία δηλαδή επιδρά τόσο στην έναρξη, όσο και στην εξέλιξη (στον τύπο) της ειδικής απόκρισης έναντι παθογόνου, γνωστοποιώντας στα ειδικά T λεμφοκύτταρα τη φύση του παθογόνου.

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΙΔΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ ΣΤΗ ΛΟΙΜΩΞΗ

Η ειδική ανοσιακή απόκριση διεκπεραιώνεται από τα λεμφοκύτταρα και περιλαμβάνει λειτουργικά τρεις διαδοχικές φάσεις: τη φάση της αναγνώρισης του αντιγόνου, τη φάση της ενεργοποίησης, παρουσία αντιγόνου, και τη δραστική φάση. Όπως ήδη περιγράφηκε, η ειδική ανοσιακή απόκριση μπορεί να διακριθεί σε χυμική ανοσία, που επιτελείται κυρίως με τη βοήθεια των B λεμφοκυττάρων, και κυτταρική ανοσία που εμπλέκει τα T λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα και κατέχει καθοριστικό ρόλο στην ανοσολογία των λοιμώξεων (βλέπε κεφάλαια 5, 6, Ειδική Ανοσία I, Ειδική Ανοσία II).

### Αναγνώριση λοιμωδών παραγόντων από τα λεμφοκύτταρα

Βασική προϋπόθεση για την έναρξη της ειδικής ανοσιακής απόκρισης έναντι παθογόνου, είναι η επιτυχής αναγνώριση των αντιγόνων του από το T λεμφοκύτταρο, μέ-

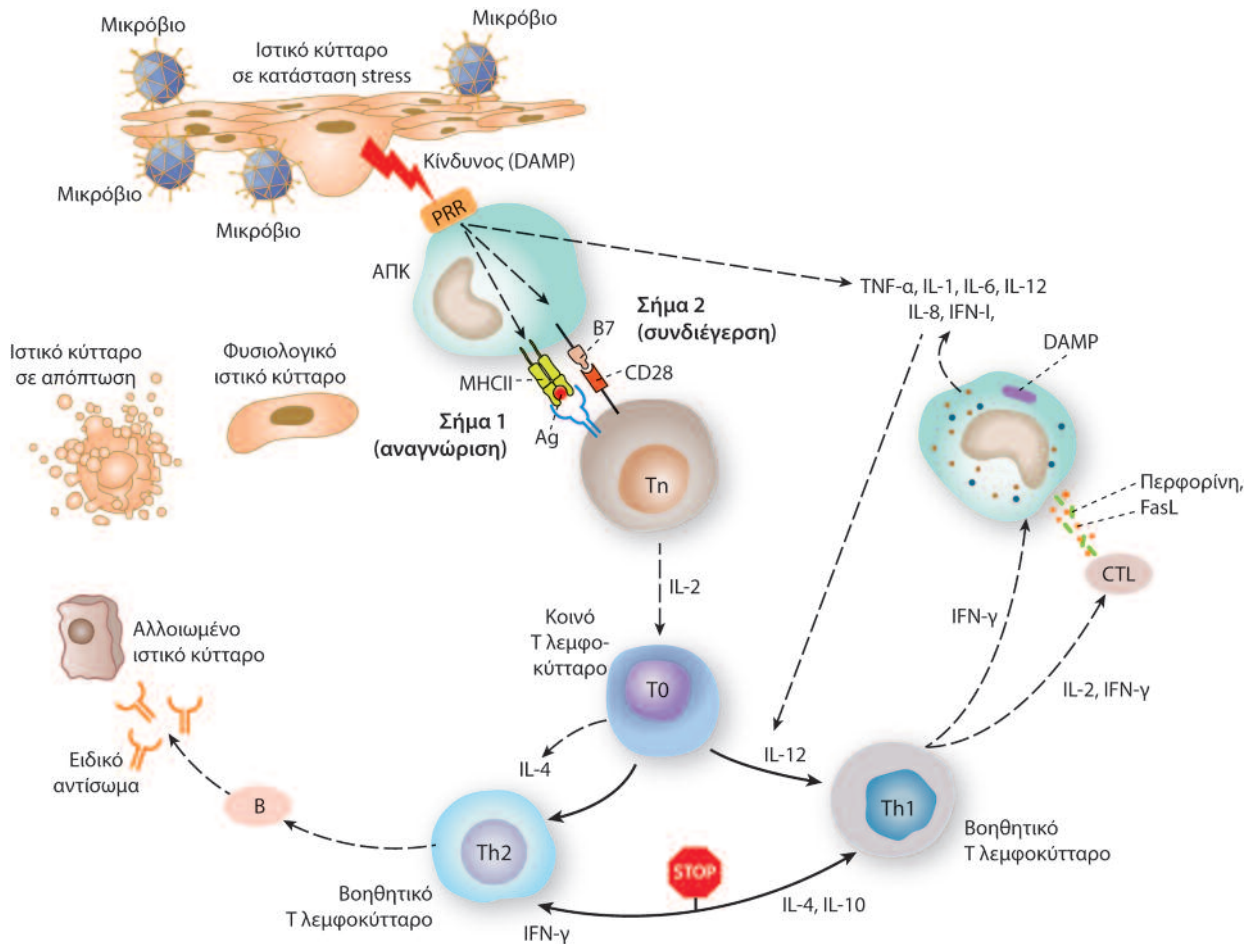
σω του τριμοριακού συμπλέγματος. Ο T κυτταρικός υποδοχέας (TCR) αναγνωρίζει το παθογόνο ως πεπτίδιο με ένα ίδιο MHC τάξεως I ή II μόριο. Συνεπώς, η ειδικότητα του TCR καθορίζεται τόσο από το πεπτίδιο που αναγνωρίζει, όσο και από το MHC μόριο με το οποίο συνδέεται το πεπτίδιο του παθογόνου. Η δράση του τριμοριακού συμπλέγματος (TCR-αντιγόνο-MHC) περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1974 από τους Doherty και Zinkernagel (βραβείο Nobel 1996).

Η επεξεργασία του παθογόνου από τα ΑΠΚ σε αντιγονικά πεπτίδια και εν συνεχεία η παρουσίασή τους στα T λεμφοκύτταρα, προκειμένου να αναγνωρισθεί, ακολουθεί δύο κύριες οδούς, την εξωγενή και την ενδογενή οδό. Αυτές οι ιδιαιτερότητες όμως αποτελούν αντικείμενο άλλου κεφαλαίου.

Εναλλακτική μορφή αναγνώρισης ακολουθούν γλυκολιπίδια βακτηρίων συνδεδεμένα με επιφανειακά μόρια των ΑΠΚ, τα οποία δεν ανήκουν στο μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας, τα CD1 μόρια. Τα CD1 μόρια είναι δομικά παρόμοια με τα MHC μόρια και έχουν ιδιαίτερη σημασία στις μυκοβακτηριακές λοιμώξεις.

### Χυμική ανοσία στην λοίμωξη

Η διαφοροποίηση των B λεμφοκυττάρων διακρίνεται σε δύο κύριες περιόδους: α) την αρχική αντιγονοανεξάρτητη περίοδο, από το αρχέγονο κύτταρο μέχρι ώριμο B λεμφοκύτταρο στον μυελό των οστών, και β) την αντιγονοειδική ή αντιγονοεξαρτώμενη περίοδο, από το ώριμο B λεμφοκύτταρο μέχρι ειδικό έναντι του παθογόνου πλασματικό κύτταρο, το οποίο εκκρίνει αντισώματα, στους λεμ-



**Εικόνα 8.5β.** Μοντέλο κινδύνου (danger model) κατά Matzinger. Η ιστική βλάβη ενεργοποιεί με σήματα κινδύνου τους υποδοχείς της φυσικής ανοσίας. Φυσιολογικά ιστικά κύτταρα ή αποπτωτικά κύτταρα που αποθνήσκουν δεν επάγουν σήμα κινδύνου.

φαδένες και τον σπλήνα.

Τα ώριμα Β λεμφοκύτταρα χαρακτηρίζονται από τη σύγχρονη μεμβρανική έκφραση ανοσοσφαιρικού υποδοχέα IgM και IgD και άλλων επιφανειακών δεικτών για την επικοινωνία τους με τα παθογόνα και την ικανοποιητική ενεργοποίησή τους. Κατά την αντιγονοεξαρτώμενη περίοδο ενεργοποιείται ο κλωνικός πολλαπλασιασμός, και τα Β λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται τελικά σε πλασματοκύτταρα, τα οποία εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες ειδικών έναντι του παθογόνου ανοσοσφαιρινών (αντισώματα). Για την επίτευξη αυτού του στόχου, ο ειδικός Β κλώνος, ο οποίος θα ενεργοποιηθεί ανάλογα με την αντιγονικότητα του μικροοργανισμού, αναδιατάσσει τα γονίδια της σταθερής περιοχής, ώστε να παράγει ειδικό αντιμικροβιακό ή αντιϊικό αντίσωμα. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται *στροφή τάξης* (class switching) και αποτελεί την κύρια λειτουργία των Β λεμφοκυττάρων στην παραγωγή αντισωμάτων υπεύθυνων για τη δέσμευση και απομάκρυνση των κυκλοφορούντων μικροοργανισμών και των τοξικών προϊόντων τους (βλέπε κεφάλαιο 5, Ειδική Ανοσία I).

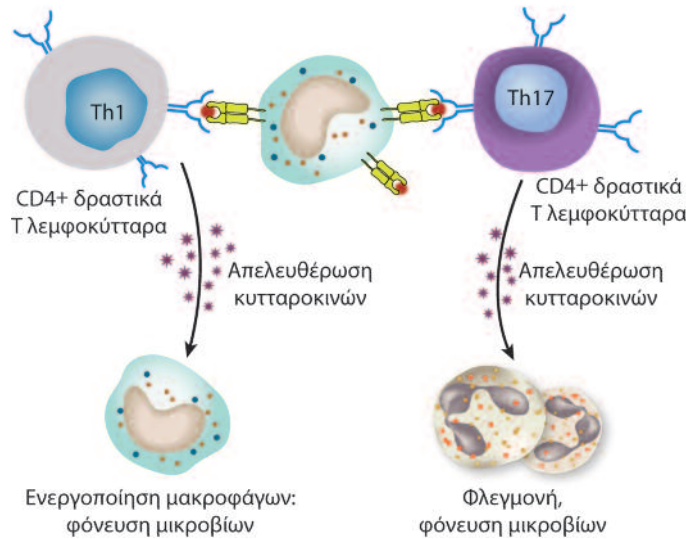
### Κυτταρική ανοσία στη λοίμωξη

Οι μηχανισμοί της κυτταρικής ανοσίας είναι καθοριστικής σημασίας στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων από ενδοκυττάρια παθογόνα.

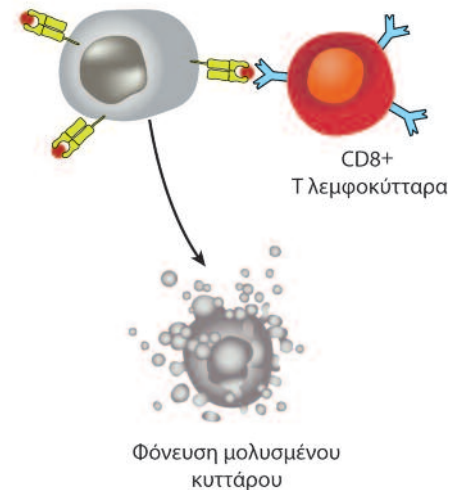
Οφείλεται κυρίως στη δράση των δύο σημαντικών υποπληθυσμών των Τ λεμφοκυττάρων, των **CD4+ βοηθητικών** και των **CD8+ κυτταροτοξικών**. Η απελευθέρωση κυτταροκινών από τα CD4+ και τα CD8+ Τ λεμφοκύτταρα: α) επηρεάζει ή αναστέλλει πλήρως την ικανότητα του παθογόνου να επιβιώνει μέσα στα μακροφάγα, β) διεγείρει τα κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα να φονεύσουν τα μολυσμένα κύτταρα, και γ) ενισχύει την παραγωγή αντισωμάτων από τα Β λεμφοκύτταρα (Εικ. 8.6).

Η ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων απαιτεί δύο σήματα. Το *πρώτο σήμα* ή *διέγερση*, το δίδει η σύνδεση του συμπλέγματος πεπτιδίου/MHC με τον TCR, και το *δεύτερο σήμα* ή *συνδιέγερση*, το παρέχει η δέσμευση συνδιεγερτικών μορίων που εκφράζονται στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων ΑΠΚ με αντίστοιχους υποδοχείς στην επιφάνεια των Τ λεμφοκυττάρων. Επί απουσίας της συνδιέγερσης, τα Τ λεμφοκύτταρα είτε αποτυγχάνουν να

## Α. Φαγοκύτταρα που περιέχουν μικρόβια



## Β. Μολυσμένα με μικρόβια κύτταρα



**Εικόνα 8.6.** Ο ρόλος των T λεμφοκυττάρων στην εκρίζωση της λοίμωξης.

αποκριθούν και αποπίπτουν, είτε μεταβαίνουν σε στάδιο ανέργιας. Η ανέργια συχνά ευθύνεται για τον χρόνια παρασιτισμό και τη μετάπτωση στη χρονιότητα, ιδιαίτερα των ενδοκυττάρων λοιμώξεων.

Η σύνδεση του CD28 υποδοχέα του T λεμφοκυττάρου με τα B7-1 και B7-2 μόρια επάγει την έκφραση αντιαποπτωτικών μορίων, οδηγεί στην παραγωγή της IL-2 από το T λεμφοκύτταρο, προάγει τον κυτταρικό κύκλο και προκαλεί την έκφραση του δεύτερου κύματος των T συνδεδεμένων υποδοχέων, που ασκούν ρύθμιση στο επίπεδο του δραστικού πλέον T λεμφοκυττάρου, στη θέση εισβολής του παθογόνου.

Η σύνδεση του CTLA-4 υποδοχέα του T λεμφοκυττάρου με τα B7-1 ή B7-2 συνδεδεμένα μόρια είναι πολύ ισχυρότερη. Ο CTLA-4 παρουσιάζει δομική ομολογία με τον CD28, ανταγωνίζεται όμως τη δράση του και συνεπώς θεωρείται *αρνητικός ρυθμιστής της TCR σηματοδότησης*. Συγκεκριμένα, η σύνδεση του CTLA-4 με τα B7 μόρια αναστέλλει την παραγωγή της IL-2 και μπλοκάρει την εξέλιξη της ειδικής αντιβακτηριακής ανοσιακής απόκρισης, με σοβαρές συνέπειες καμιά φορά για την εξέλιξη της λοίμωξης. Συνολικά, η B7/CD28 οδός επάγει σήματα που ενισχύουν ή ρυθμίζουν τη δράση του T λεμφοκυττάρου, διατηρώντας την ισορροπία της ανοσιακής απόκρισης (βλέπε κεφάλαιο 6, Ειδική Ανοσία II).

Σημαντικά στη λοίμωξη έναντι των ενδοκυττάρων βακτηριακών λοιμώξεων είναι ορισμένα *μη συμβατικά T λεμφοκύτταρα*. Σε αυτά ανήκουν τα CD8+ MHC Ib-περιορισμένα T λεμφοκύτταρα, τα CD1-περιορισμένα T λεμφοκύτταρα και τα γδT λεμφοκύτταρα. Εναλλακτικά, ονομάζονται και *φυσικά T λεμφοκύτταρα* (innate lymphocytes), διότι συνδέουν λειτουργικά τη φυσική με την ειδική ανοσία. Αξίζει να σημειωθεί ότι εκτός από τα T λεμ-

φοκύτταρα με αβTCR υποδοχέα υπάρχουν και γδTCR αντίστοιχα. Τα γδT λεμφοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην προστασία των βλεννογόνων από τις λοιμώξεις.

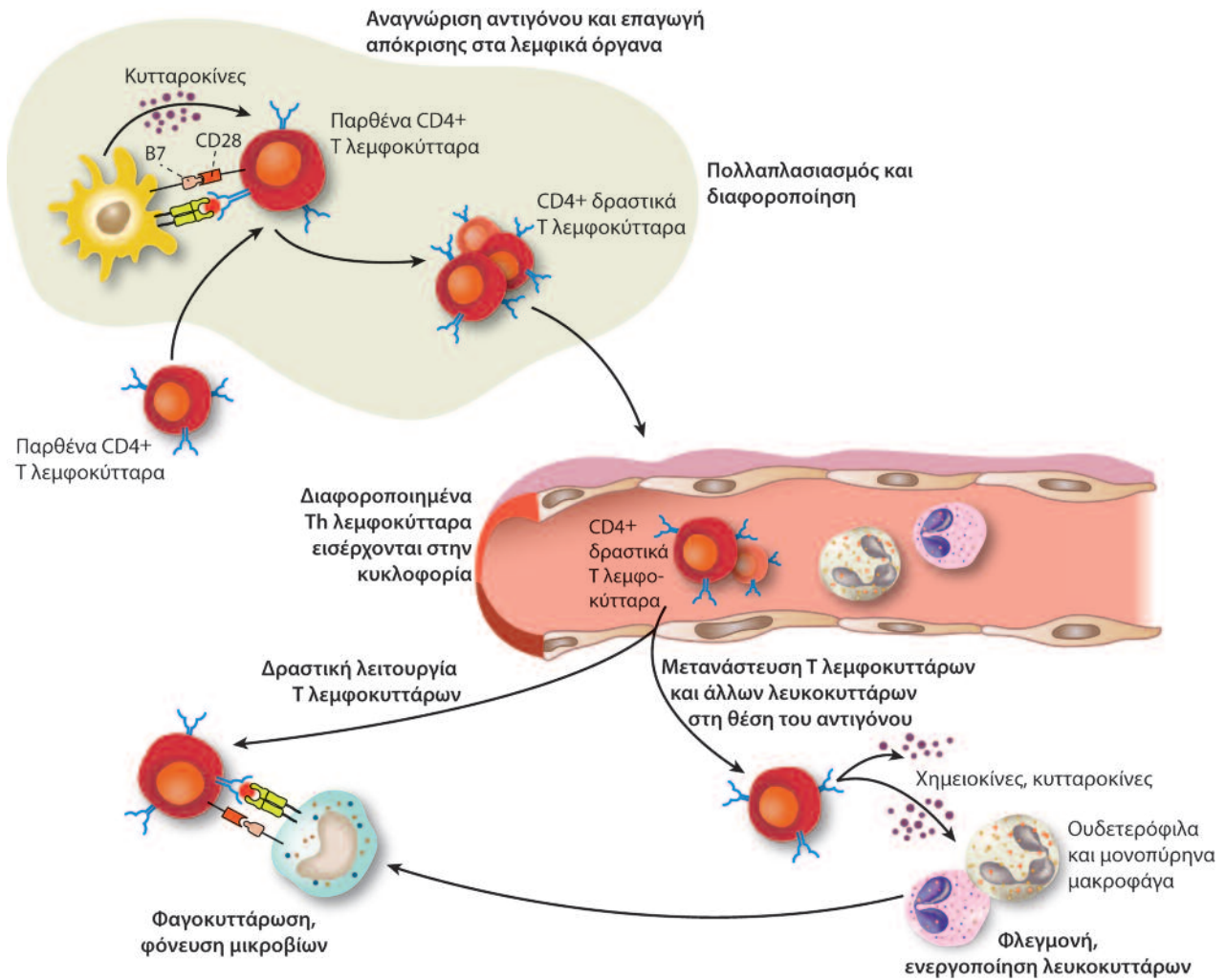
### Th1/Th2/Th17 ρύθμιση και κυτταροκίνες στην πορεία της λοίμωξης

Τα CD4+ T λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν πεπτιδικά αντιγόνα των παθογόνων μέσω των ΔΚ στα περιφερικά λεμφικά όργανα. Διεγείρονται, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε δραστικά T λεμφοκύτταρα και T λεμφοκύτταρα μνήμης. Εισέρχονται στην κυκλοφορία και μεταναστεύουν στις θέσεις λοίμωξης των περιφερικών ιστών. Εκεί αναγνωρίζουν το αντιγόνο και αποκρίνονται συνθέτοντας κυτταροκίνες, οι οποίες στρατολογούν περισσότερα λευκοκύτταρα και ενεργοποιούν μακροφάγα για την εξουδετέρωση της λοίμωξης (Εικ. 8.7).

Οι κυτταροκίνες συμμετέχουν στις κυτταρικές αποκρίσεις στην πορεία και έκβαση της λοίμωξης, στην ανοσοποίηση έναντι λοιμωδών παραγόντων και στην έκπτυξη τοπικών και συστηματικών εκδηλώσεων της συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης λοιμώδους αρχής. Η παραγωγή και η εξισορρόπηση μεταξύ των κυτταροκινών καθορίζει την έκβαση της λοίμωξης σε μεγάλο βαθμό.

Είναι γνωστό ότι τα CD4+ βοηθητικά T λεμφοκύτταρα (Th) λειτουργικά διακρίνονται, ανάλογα με το προφίλ των κυτταροκινών που παράγουν, σε Th1/Th2 και Th17 (βλέπε σχετικό κεφάλαιο). Η διαφοροποίηση των βοηθητικών T λεμφοκυττάρων σε Th1 και Th2 επηρεάζεται από τον *τύπο* του ΑΠΚ, τη *φύση* και τα αντιγονικά χαρακτηριστικά του παθογόνου, το *κυτταροκινικό μικροπεριβάλλον*, καθώς και ορμονικούς και γενετικούς παράγοντες.





**Εικόνα 8.7.** Στάδια CD4+ T λεμφοκυτταρικών πληθυσμών στην πορεία της λοίμωξης.

Στην πορεία της λοίμωξης, τα Th1 λεμφοκύτταρα συνθέτουν κυρίως IL-2, IFN- $\gamma$  και TNF- $\beta$  (λεμφοτοξίνη). Οι κυτταροκίνες αυτές διευκολύνουν τη διατήρηση της δραστηριοποίησης των μακροφάγων και άλλων φαγοκυττάρων στη διαδρομή της. Η επαρκής Th1 τύπου ανοσιακή απόκριση είναι υπεύθυνη για την ευνοϊκή έκβαση των λοιμώξεων, ιδίως από ενδοκυττάρια παθογόνα.

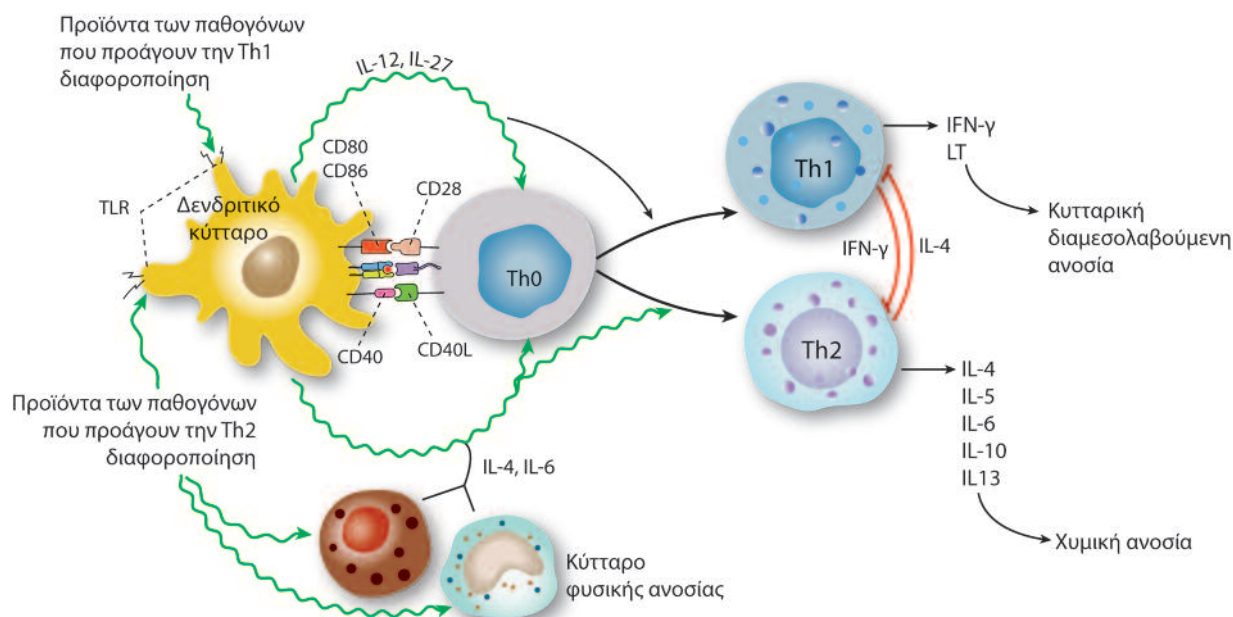
Οι Th1 τύπου κυτταροκίνες προάγουν τις λειτουργίες της φλεγμονής και την αντιβακτηριακή κυτταρική δράση. Ιδιαίτερα η IFN- $\gamma$  είναι ο σπουδαιότερος ενεργοποιητής των μακροφάγων, τα οποία μετά την ενεργοποίησή τους εκκρίνουν IL-12, η οποία συντηρεί τη σύνθεση κυτταροκινών Th1 τύπου και ενεργοποιεί NK και CD8+ λεμφοκύτταρα με στόχο την καταστροφή μολυσμένων από τα ενδοκυττάρια παθογόνα κυττάρων (Εικ. 8.7).

Τα Th2 λεμφοκύτταρα, αντίθετα, συνθέτουν κυρίως IL-4, IL-5, IL-10, IL-13. Η ανοσιακή απόκριση, μέσω των Th2 τύπου κυτταροκινών, ανταγωνίζεται τη δράση των Th1 κυτταροκινών. Συγκεκριμένα, η IL-10 αναστέλλει την παραγωγή IFN- $\gamma$  και επηρεάζει αρνητικά την αντιγονοπαραρσιαστική ικανότητα των μακροφάγων, καθώς μει-

ώνει δραματικά την έκφραση των MHC τάξης II μορίων στην επιφάνειά τους. Παράλληλα, καταστέλλει την παραγωγή νιτρικών οξειδίων και άλλων βακτηριοκτόνων μεταβολιτών από τα μακροφάγα, απαραίτητων στην εξουδετέρωση των παθογόνων. Η IL-4 εκλεκτικά προάγει τη σύνθεση της IgE και IgG4 διαμορφώνοντας τη χυμική απόκριση. Η Th2 απόκριση ευνοεί την αντιμετώπιση εξωκυττάρων παθογόνων μέσω της παραγωγής αντισωμάτων και χαρακτηρίζει την ανοσιακή απόκριση έναντι των παρασίτων (Εικ. 8.8).

Συνολικά, η ρύθμιση μεταξύ της Th1 και Th2 ανοσιακής απόκρισης στη λοίμωξη επηρεάζει την ανοσοπαθγένεια και την έκβασή της. Η προστατευτική ανοσία έναντι ενδοκυττάρων βακτηριών σχετίζεται με Th1 τύπου ανοσιακή απόκριση, και ειδικότερα με την ενεργοποίηση των μακροφάγων μέσω των κυτταροκινών IFN- $\gamma$  και TNF- $\alpha$ . Αντίθετα, ευνοϊκή απόκριση έναντι εξωκυττάρων βακτηριών σχετίζεται με Th2 τύπου υπερίσχυση.

Τα Th17 λεμφοκύτταρα είναι ένας διακριτός τύπος βοηθητικών T λεμφοκυττάρων, που χαρακτηρίζονται από την παραγωγή IL-17. Κατέχουν κεντρικό ρόλο στη



**Εικόνα 8.8.** Η γένεση των Th1 και Th2 υποπληθυσμών. Μετά την αρχική ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων αναδύεται πληθώρα κυττάρων που παράγουν ευρύ φάσμα κυτταροκινών. Ανάλογα με τη φύση του παθογόνου και την απόκριση των κυττάρων της φυσικής ανοσίας στα αρχικά στάδια της λοίμωξης, ο πληθυσμός των βοηθητικών T λεμφοκυττάρων που θα προκύψει θα είναι Th1 ή Th2. Τα προϊόντα των παθογόνων που προάγουν την Th1 απόκριση (όπως ο LPS) δεσμεύουν τους υποδοχείς Toll στην επιφάνεια των денδριτικών κυττάρων ή των μακροφάγων και επάγουν την έκκριση κυτταροκινών που προάγουν την ανάπτυξη Th1 λεμφοκυττάρων, όπως οι IL-12 και IL-27. Τα Th1 λεμφοκύτταρα παράγουν κυτταροκίνες χαρακτηριστικές της κυτταρικά διαμεσολαβούμενης ανοσιακής απόκρισης.

Η IL-4, που πιθανότατα παράγεται από την αλληλεπίδραση μικροοργανισμών με τον υποδοχέα μοιιάζοντα στη λεκτίνη (lectin-like receptor) στην επιφάνεια των NK T κυττάρων ή μέσω αλληλεπίδρασης προϊόντων των παθογόνων που προάγουν την Th2 απόκριση με τους TLR στα денδριτικά κύτταρα, στρέφει την παραγωγή λεμφοκυττάρων προς την Th2 κατεύθυνση. Οι κυτταροκίνες των Th2 λεμφοκυττάρων προάγουν την εξέλιξη των B λεμφοκυττάρων σε πλασματοκύτταρα και την ευόδωση της χυμικής ανοσίας. Οι κυτταροκίνες που παράγονται από τους Th1 και Th2 υποπληθυσμούς είναι αμοιβαία ανασταλτικές.

παθογένεση λοιμώξεων. Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν ότι τα Th17 λεμφοκύτταρα συμμετέχουν στην αντιβακτηριακή φλεγμονώδη διαδικασία και στη βλεννογόνια άμυνα. Η παραγόμενη από αυτά IL-17 παίζει κύριο ρόλο στη στρατολόγηση και στην ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων. Επιπροσθέτως, η IL-22, η οποία προέρχεται από τα ίδια λεμφοκύτταρα, διεγείρει τα επιθηλιακά κύτταρα προς παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων κατά της κάντιντα και του σταφυλόκοκκου. Έλλειψη Th17 τύπου απόκρισης καθιστά τον οργανισμό ευάλωτο σε ευκαριακές λοιμώξεις.

Η Th1/Th2/Th17 ρύθμιση, εκτός των κυτταροκινών, απαιτεί και την έκφραση χημειοκινών και υποδοχέων συγκεκριμένου προσανατολισμού, με στόχο την εκλεκτική επιστράτευση και μετανάστευσή τους κατά περίπτωση. Έτσι, ο CXCR3 υποδοχέας των *επαγόμενων από IFN-γ χημειοκινών* (IP-10, MIG, ITAC) και ο CCR5 υποδοχέας των χημειοκινών MIP1α, MIP1β και RANTES, σχετίζονται με τις μετακινήσεις των Th1 λεμφοκυττάρων. Αναλογικά, τις μετακινήσεις των Th2 λεμφοκυττάρων υποβοηθούν οι χημειοκινικοί υποδοχείς CCR3, CCR4 και CCR8, οι οποίοι συνδέονται με τις χημειοκίνες εοταξίνη, TARC, MDC και

I-309. Οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους τα Th17 βοηθητικά λεμφοκύτταρα αλληλεπιδρούν με τα Th1/Th2 λεμφοκύτταρα αποτελούν αντικείμενο έρευνας (Πίν. 6.2 χημειοκινών, κεφάλαιο 6, Ειδική Ανοσία II).

*CD8 - διαμεσολαβούμενη κυτταροτοξικότητα* είναι το άλλο σημαντικό σκέλος της κυτταρικής ανοσίας στη λοίμωξη. Τα ενεργοποιημένα δραστικά CD8+ T λεμφοκύτταρα είναι καθοριστικά στην έκβαση λοιμώξεων από ιούς και ενδοκυττάρια βακτήρια, όπως η λιστέρια, το μυκοβακτήριο και η βρουκέλλα. Ασκούν τη δράση τους στα ενδοκυττάρια παθογόνα με δύο κύριους τρόπους: α) ενισχύοντας την αντιμικροβιακή δράση των μακροφάγων διαμέσου της έκκρισης κυτταροκινών, όπως η IFN-γ, και ο TNF-α, β) φονεύοντας μακροφάγα που παρασιτούνται, είτε μέσω έκκρισης *περφορίνης/κοκκοενζύμων*, ή μέσω της *Fas/FasL οδού* (βλέπε κεφάλαιο 6, Ειδική Ανοσία II) (Εικ. 8.9). Με τη λύση του μολυσμένου κυττάρου από τα CD8+ T λεμφοκύτταρα, σταματά ο κύκλος της λαθροβίωσης του παθογόνου, το οποίο, ευρισκόμενο πλέον στον εξωκυττάριο χώρο, καθίσταται ευάλωτο στη οψωνοποίηση και τη δράση των φαγοκυττάρων *de novo*.