

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11

Νοσήματα από υπερευαισθησία:

Νοσήματα που προκαλούνται από τις ανοσοαπαντήσεις

- **Τύποι νοσημάτων από υπερευαισθησία**
- **Άμεση υπερευαισθησία**
Παραγωγή αντισώματος IgE
Ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων και έκκριση μεσολαβητών
Κλινικά σύνδρομα και θεραπεία
- **Νοσήματα που προκαλούνται από αντισώματα και από συμπλέγματα αντιγόνου-αντισώματος**
Αιτιολογία των νοσημάτων από αντισώματα
Μηχανισμοί της ιστικής βλάβης και της νόσου
Κλινικά σύνδρομα και θεραπεία
- **Νοσήματα που προκαλούνται από Τ λεμφοκύτταρα**
Αιτιολογία των νοσημάτων από Τ λεμφοκύτταρα
Μηχανισμοί της ιστικής βλάβης
Κλινικά σύνδρομα και θεραπεία
- **Περίληψη**

Η ιδέα ότι το ανοσοποιητικό σύστημα απαιτείται για την άμυνα του ξενιστή κατά των λοιμώξεων έχει τονισθεί σε όλο το βιβλίο. Ωστόσο, οι ανοσοαπαντήσεις είναι και οι ίδιες ικανές να προκαλέσουν ιστική βλάβη και νόσο. Οι διαταραχές που προκαλούνται από τις ανοσοαπαντήσεις ονομάζονται **νοσήματα από υπερευαισθησία** (hypersensitivity diseases). Ο ορισμός αυτός απορρέει από την ιδέα ότι η ανοσοαπάντηση ευαισθητοποιεί τον οργανισμό σε μία νέα επαφή με το αντιγόνο, και επομένως η υπερευαισθησία είναι αντανάκλαση υπερβολικών ή ανώμαλων ανοσοαπαντήσεων. Τα νοσήματα από υπερευαισθησία μπορεί να προκληθούν από δύο τύπους ανώμαλων ανοσοαπαντήσεων. Πρώτο, οι απαντήσεις σε ξένα αντιγόνα μπορεί να απορυθμιστούν ή να γίνουν εντελώς ανεξέλεγκτες, με αποτέλεσμα την ιστική βλάβη. Δεύτερο, οι ανοσοαπαντήσεις μπορεί να κατευθύνονται κατά εαυτών (αυτόλογων) αντιγόνων, εξαιτίας της ανεπάρκειας της αυτοανοχής (Κεφάλαιο 9). Οι απαντήσεις κατά εαυτών αντιγόνων ονομάζονται αυτοάνοσα και οι διαταραχές από υπερευαισθησία οι οποίες προκαλούνται από τέτοιες απαντήσεις ονομάζονται αυτοάνοσα νοσήματα.

Το κεφάλαιο αυτό περιγράφει τα σημαντικά χαρακτηριστικά των νοσημάτων από υπερευαισθησία, εστιάζοντας στην παθογένεσή τους. Τα κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά των νοσημάτων αυτών παρουσιάζονται συνοπτικά, μια και οι λεπτομέρειές τους υπάρχουν σε πολλά άλλα βιβλία. Θα εξετασθούν τα ακόλουθα ερωτήματα:

- Ποιοι παράγοντες συμμετέχουν στην ανάπτυξη των νοσημάτων από υπερευαισθησία;
- Ποιοι είναι οι ανοσολογικοί μηχανισμοί που προκαλούν τις ιστικές βλάβες και τις λειτουργικές ανωμαλίες στους διάφορους τύπους νοσημάτων από υπερευαισθησία;
- Ποια είναι τα κύρια κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, και σε ποιες αρχές βασίζεται η θεραπεία των νοσημάτων από υπερευαισθησία;

Τύποι νοσημάτων από υπερευαισθησία

Τα νοσήματα από υπερευαισθησία συνήθως ταξινομούνται με βάση τους κύριους ανοσιακούς μηχανισμούς οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τις ιστικές βλάβες και τη νόσο. Προτιμάμε τους περισσότερο κατατοπιστικούς περιγραφικούς ορισμούς παρά την αριθμητική ταξινόμηση και επομένως σε όλο το κεφάλαιο θα χρησιμοποιούμε τους περιγραφικούς όρους. Η άμεση υπερευαισθησία (τύπου I υπερευαισθησία) είναι ένας τύπος παθολογοανατομικής αντίδρασης που προκαλείται από την αποδέσμευση μεσολαβητών από τα σιτευτικά κύτταρα (mast cells). Η αντίδραση αυτή συνήθως πυροδοτείται από την παραγωγή αντισωμάτων IgE κατά

αντιγόνων του περιβάλλοντος και την πρόσδεση της IgE στα σιτευτικά κύτταρα σε διάφορους ιστούς. Άλλα αντισώματα εκτός της IgE μπορούν να προκαλέσουν νόσο με δύο τρόπους. Αντισώματα κατά κυτταρικών ή ιστικών αντιγόνων μπορούν να βλάψουν τα κύτταρα και τους ιστούς ή να διαταράξουν τις λειτουργίες τους. Τα νοσήματα αυτά ονομάζονται νοσήματα από αντισώματα (τύπου II υπερευαισθησία). Μερικές φορές, τα αντισώματα κατά διαλυτών αντιγόνων σχηματίζουν συμπλέγματα με τα αντιγόνα και τα ανοσοσυμπλέγματα αυτά μπορεί να εναποτεθούν στα αιμοφόρα αγγεία διάφορων ιστών και να προκαλέσουν φλεγμονή και ιστική βλάβη. Τα νοσήματα αυτά ονομάζονται νοσήματα από ανοσοσυμπλέγματα (τύπου III υπερευαισθησία). Τέλος, ορισμένα νοσήματα οφείλονται στις αντιδράσεις των T λεμφοκυττάρων, συνήθως κατά εαυτών αντιγόνων. Τα νοσήματα αυτά από T κύτταρα ονομάζονται τύπου IV υπερευαισθησία.

Στη συνέχεια, θα περιγράψουμε τα κύρια χαρακτηριστικά όλων των τύπων υπερευαισθησίας.

Άμεση υπερευαισθησία

Η **άμεση υπερευαισθησία** (immediate hypersensitivity) είναι μια ταχεία αντίδραση των αγγείων και των λείων μυϊκών ινών στην οποία μεσολαβούν αντισώματα IgE και σιτευτικά κύτταρα, και συχνά ακολουθείται από φλεγμονή. Η αντίδραση αυτή εκδηλώνεται σε ορισμένα άτομα μετά την επαφή τους με ορισμένα ξένα αντιγόνα στα οποία έχουν εκτεθεί προηγουμένως. Οι αντιδράσεις άμεσης υπερευαισθησίας ονομάζονται και **αλλεργία** (allergy) ή **ατοπία** (atopy), και τα άτομα που τείνουν να εκδηλώνουν τέτοιες αντιδράσεις ονομάζονται «ατοπικά». Οι αντιδράσεις του είδους αυτού μπορούν να προσβάλλουν διάφορους ιστούς και μπορεί να ποικίλουν ως προς τη βαρύτητα σε διάφορα άτομα. Οι συχνότεροι τύποι αντιδράσεων άμεσης υπερευαισθησίας είναι ο πυρετός εκ χόρτου, οι τροφικές αλλεργίες, το βρογχικό άσθμα και η αναφυλαξία. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των αντιδράσεων αυτών θα συζητηθούν παρακάτω. Οι αλλεργίες είναι η συχνότερη διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος, και υπολογίζεται ότι προσβάλλουν περίπου το 20% του πληθυσμού.

Η **αλληλουχία των γεγονότων στην ανάπτυξη των αντιδράσεων άμεσης υπερευαισθησίας** αποτελείται από την παραγωγή αντισωμάτων IgE σε απάντηση σε ένα αντιγόνο, την πρόσδεση της IgE στους υποδοχείς Fc των σιτευτικών κυττάρων, τη διασύνδεση των προσδεδεμένων μορίων IgE από επανεισαγόμενο αντιγόνο και την αποδέσμευση των μεσολαβητών των σιτευτικών κυττάρων. Ορισμένοι από τους μεσολαβητές των σιτευτικών κυττάρων προκαλούν μια ταχεία αύξηση στην αγγειακή διαπερατότητα και σύσπαση των λείων μυών, οδηγώντας σε πολλά από τα συμπτώματα των αντιδράσεων άμεσης υπερευαισθησίας. Η αντίδραση των αγγείων και των λείων μυών μπορεί να συμβεί μέσα σε λίγα λεπτά από την επανεισαγωγή του αντιγόνου σε ένα ήδη ευαισθητοποιημένο άτομο. Άλλοι μεσολαβητές των σιτευτικών κυττάρων είναι κυτταροκίνες οι οποίες, σε ένα διάστημα μερικών ωρών, επιστρατεύουν ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα στις θέσεις της αντίδρασης. Το φλεγμονώδες μέρος αυτό της αντίδρασης άμεσης υπερευαισθησίας ονομάζεται **αντίδραση όψιμης φάσης**, και ευθύνεται κατά κύριο λόγο για την ιστική βλάβη που ακολουθεί τις επανειλημμένες προσβολές άμεσης υπερευαισθησίας.

Με αυτές τις βασικές γνώσεις θα προχωρήσουμε στην ανάλυση του κάθε σταδίου των αντιδράσεων άμεσης υπερευαισθησίας ξεχωριστά.

Παραγωγή αντισώματος IgE

Στα άτομα που τείνουν να εμφανίζουν αλλεργίες, η επαφή με ορισμένα αντιγόνα καταλήγει στην ενεργοποίηση των κυττάρων T_H2 και την παραγωγή αντισώματος IgE. Τα φυσιολογικά άτομα δεν εγείρουν ισχυρές T_H2 απαντήσεις κατά των περισσότερων ξένων αντιγόνων. Για άγνωστους λόγους, όταν κάποια άτομα έλθουν σε επαφή με αντιγόνα όπως πρωτεΐνες της γύρης, ορισμένες τροφές, δηλητήρια εντόμων ή υπολείμματα τριχών ζώων ή όταν εκτεθούν σε ορισμένα φάρμακα όπως η πενικιλίνη, η κυρίαρχη T κυτταρική απάντηση είναι η ανάπτυξη T_H2 κυττάρων. Τα ατοπικά άτομα μπορεί να εμφανίζουν αλλεργία σε ένα ή περισσότερα από τα παραπάνω αντιγόνα. Η άμεση υπερευαισθησία αναπτύσσεται σαν αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των T_H2 κυττάρων σε απάντηση σε πρωτεϊνικά αντιγόνα ή σε χημικές ουσίες που προσδέονται σε πρωτεΐνες. Τα αντιγόνα που πυροδοτούν αντιδράσεις άμεσης υπερευαισθησίας (αλλεργικές) ονομάζονται **αλλεργιογόνα** (allergens).

Δύο από τις κυτταροκίνες που εκκρίνονται από τα T_H2 κύτταρα, η IL-4 και η IL-13, διεγείρουν τα B λεμφοκύτταρα τα ειδικά για τα ξένα αντιγόνα, ώστε να μεταστραφούν προς την παραγωγή IgE. Επομένως, τα ατοπικά άτομα παράγουν μεγάλες ποσότητες αντισώματος IgE σε απάντηση σε αντιγόνα που δεν πυροδοτούν απαντήσεις IgE στα περισσότερα άτομα. Γνωρίζουμε ότι η τάση για την ανάπτυξη T_H2 κυττάρων, την παραγωγή IgE και την άμεση υπερευαισθησία έχει ισχυρή γενετική βάση, στην οποία συνεισφέρουν πολλά διαφορετικά γονίδια.

Ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων και έκκριση μεσολαβητών

Το αντίσωμα IgE που παράγεται σε απάντηση σε ένα αλλεργιογόνο προσδένεται στους υψηλής συγγένειας Fc υποδοχείς που είναι ειδικοί για την βαριά αλυσίδα ε και εκφράζονται στα σιτευτικά κύτταρα. Έτσι, σε ένα ατοπικό άτομο, τα σιτευτικά κύτταρά περιβάλλονται με αντίσωμα IgE ειδικό για το αντιγόνο (ή αντιγόνα) προς το οποίο είναι αλλεργικό το άτομο. Η διαδικασία της επικάλυψης των σιτευτικών κυττάρων από IgE ονομάζεται «ευαισθητοποίηση», επειδή η επικάλυψη με IgE ειδική για ένα αντιγόνο κάνει τα σιτευτικά κύτταρα ευαίσθητα στην ενεργοποίηση στην επόμενη επαφή τους με το αντιγόνο αυτό. Αντίθετα, σε φυσιολογικά άτομα τα σιτευτικά κύτταρα φέρουν μόρια IgE πολλών διαφορετικών ειδικοτήτων, επειδή πολλά αντιγόνα μπορούν να προκαλέσουν μικρές απαντήσεις IgE, αλλά καμμία από αυτές δεν είναι αρκετή ώστε να πυροδοτήσει αντίδραση άμεσης υπερευαισθησίας. Τα σιτευτικά κύτταρα υπάρχουν σε όλο το συνδετικό ιστό και η πύλη εισόδου του αλλεργιογόνου στον οργανισμό καθορίζει ποια από τα σιτευτικά κύτταρα θα ενεργοποιηθούν από τη διασύνδεση της ειδικής για το αλλεργιογόνο IgE. Για παράδειγμα, τα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα προκαλούν την ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων στους υποβλεννογόνιους ιστούς των βρόγχων, ενώ αντίθετα τα αλλεργιογόνα που εισέρχονται από το γαστρεντερικό οδηγούν στην ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων στο τοίχωμα του εντέρου.

Η IgE προσδένεται σε έναν υψηλής συγγένειας υποδοχέα Fcε, τον FcεRI, ο οποίος εκφράζεται στις μεμβράνες των σιτευτικών κυττάρων. Ο υποδοχέας αυτός αποτελείται από τρεις αλυσίδες, μία από τις οποίες συνδέεται πολύ ισχυρά με το τμήμα Fc της βαριάς αλυσίδας ε, με K_d περίπου 10⁻¹¹ M. (Η συγκέντρωση της IgE στο πλάσμα είναι περίπου 10⁻⁹ M, επομένως ακόμα και σε φυσιολογικά άτομα τα σιτευτικά κύτταρα είναι πάντα καλυμμένα με IgE συνδεδεμένη με τον FcεRI). Οι δύο άλλες αλυσίδες του υποδοχέα είναι πρωτεΐνες μεταβίβασης σήματος. Ο ίδιος υποδοχέας FcεRI υπάρχει και στα βασεόφιλα, κύτταρα της κυκλοφορίας ανάλογα με τα σιτευτικά, όμως ο ρόλος των βασεόφιλων στην άμεση υπερευαισθησία δεν είναι τόσο καλά τεκμηριωμένος όσο αυτός των σιτευτικών κυττάρων.

Όταν τα σιτευτικά κύτταρα που έχουν ευαισθητοποιηθεί από IgE εκτεθούν σε αλλεργιογόνο, ενεργοποιούνται και εκκρίνουν τους μεσολαβητές τους. Έτσι, οι αντιδράσεις άμεσης υπερευαισθησίας εκδηλώνονται αφού η αρχική έκθεση σε ένα αλλεργιογόνο προκαλέσει την παραγωγή IgE και η επαναληπτική έκθεση ενεργοποιήσει τα ευαισθητοποιημένα σιτευτικά κύτταρα. Η ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων οφείλεται στην πρόσδεση του αλλεργιογόνου σε δύο ή περισσότερα αντισώματα IgE στο σιτευτικό κύτταρο. Όταν συμβεί αυτό, η IgE και τα μόρια FcεRI με τα οποία προσδένεται, διασυνδέονται πυροδοτώντας βιοχημικά σήματα μέσω των αλυσίδων μεταβίβασης σήματος του FcεRI. Τα σήματα αυτά οδηγούν τα σιτευτικά κύτταρα σε τρία είδη απαντήσεων: αποκοκκίωση και απελευθέρωση των περιεχομένων των κοκκίων, σύνθεση και έκκριση των λιπιδιακών μεσολαβητών και σύνθεση και έκκριση κυτταροκινών.

Οι σημαντικότεροι μεσολαβητές οι οποίοι παράγονται από τα σιτευτικά κύτταρα είναι οι αγγειοδραστικές αμίνες και οι πρωτεΐνάσες που εκκρίνονται από τα κοκκία, τα παράγωγα του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος και οι κυτταροκίνες. Οι μεσολαβητές αυτοί εμφανίζουν διαφορετικές δράσεις. Η κύρια αμίνη, η ισταμίνη, προκαλεί διαστολή των μικρών αγγείων, αυξάνει την αγγειακή διαπερατότητα και διεγείρει την παροδική σύσπασση των λείων μυών. Οι πρωτεΐνάσες μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στους τοπικούς ιστούς. Οι μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος περιλαμβάνουν τις προσταγλανδίνες, οι οποίες προκαλούν αγγειοδιαστολή, και τα λευκοτριένια, τα οποία διεγείρουν την παρατεταμένη σύσπασση των λείων μυϊκών ινών. Οι κυτταροκίνες επάγουν την τοπική φλεγμονή (ή αντίδραση όψιμης φάσης, που θα περιγραφεί στην επόμενη παράγραφο). Έτσι, οι μεσολαβητές των σιτευτικών κυττάρων είναι υπεύθυνοι για τις οξείες αγγειακές αντιδράσεις, τις αντιδράσεις των λείων μυϊκών ινών και τη φλεγμονή, που αποτελούν τα χαρακτηριστικά της άμεσης υπερευαισθησίας.

Οι κυτταροκίνες που παράγονται από τα σιτευτικά κύτταρα διεγείρουν την επιστράτευση των λευκοκυττάρων, τα οποία προκαλούν την αντίδραση όψιμης φάσης. Τα κύρια λευκοκύτταρα που συμμετέχουν στην αντίδραση αυτή είναι τα ηωσινόφιλα, τα ουδετερόφιλα και τα T_H2 κύτταρα. Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF) που προέρχεται από τα σιτευτικά κύτταρα και η IL-4 ενισχύουν τη φλεγμονή από ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα. Οι χημειοκίνες που παράγονται από τα σιτευτικά κύτταρα και από επιθηλιακά κύτταρα στους ιστούς συνεισφέρουν επίσης στην επιστράτευση των λευκοκυττάρων. Τα ηωσινόφιλα και τα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν πρωτεϊνάσες, οι οποίες προκαλούν ιστική βλάβη, ενώ τα T_H2 κύτταρα μπορούν να επιδεινώσουν την αντίδραση, παράγοντας περισσότερες κυτταροκίνες. Τα ηωσινόφιλα είναι εξέχοντα στοιχεία πολλών αλλεργικών αντιδράσεων και αποτελούν μία σημαντική αιτία ιστικής βλάβης κατά τις αντιδράσεις αυτές. Τα κύτταρα αυτά ενεργοποιούνται από την κυτταροκίνη IL-5, η οποία παράγεται από T_H2 και σιτευτικά κύτταρα.

Κλινικά σύνδρομα και θεραπεία

Οι αντιδράσεις άμεσης υπερευαισθησίας έχουν ποικίλα κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, τα οποία αποδίδονται σε μεσολαβητές που παράγονται από σιτευτικά κύτταρα σε διάφορες ποσότητες και σε διάφορους ιστούς. Ορισμένες ήπιες αντιδράσεις, όπως η αλλεργική ρινίτιδα και η παραρρινοκολπίτιδα, οι οποίες υπάρχουν συχνά στον **πυρετό εκ χόρτου**, είναι αντιδράσεις σε εισπνεόμενα αλλεργιογόνα, όπως η πρωτεΐνη της γύρης του αγριόχορτου. Τα σιτευτικά κύτταρα του ρινικού βλεννογόνου παράγουν ισταμίνη, η οποία προκαλεί αυξημένες βλεννώδεις εκκρίσεις. Οι αντιδράσεις όψιμης φάσης μπορούν να οδηγήσουν σε περισσότερο παρατεταμένη φλεγμονή. Στις **τροφικές αλλεργίες**, τα αλλεργιογόνα τα οποία εισέρχονται από το γαστρεντερικό σωλήνα πυροδοτούν την αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων, και η ισταμίνη που αποδεσμεύεται αυξάνει την περισταλτική κίνηση. Το **βρογχικό άσθμα** είναι μια μορφή αναπνευστικής αλλεργίας στην οποία τα εισπνεόμενα αλλεργιογόνα (συχνά ακαθόριστα) διεγείρουν τα σιτευτικά κύτταρα των βρόγχων ώστε να αποδεσμεύσουν μεσολαβητές, συμπεριλαμβανομένων και των λευκοτριενίων, οι οποίοι προκαλούν επανειλημμένα επεισόδια βρογχόσπασμου και απόφραξης των αεραγωγών. Στο χρόνιο άσθμα, υπάρχει μεγάλος αριθμός ηωσινοφίλων στο βλεννογόνο των βρόγχων, άφθονες εκκρίσεις στους αεραγωγούς και υπεραντιδραστικότητα των λείων μυών των βρόγχων σε διάφορα ερεθίσματα. Ορισμένες αιτίες άσθματος δεν σχετίζονται με παραγωγή IgE, αν και σε όλες τις περιπτώσεις υπάρχει ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων. Σε ορισμένα άτομα, το άσθμα μπορεί να πυροδοτηθεί από ψύχος ή άσκηση, αν και δεν είναι γνωστό με ποιο τρόπο προκαλείται η ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων στην περίπτωση αυτή. Η βαρύτερη μορφή άμεσης υπερευαισθησίας είναι η **αναφυλαξία**, μια συστηματική αντίδραση που χαρακτηρίζεται από οίδημα σε πολλούς ιστούς, όπως ο λάρυγγας, η οποία συνοδεύεται από πτώση της αρτηριακής πίεσης. Η αντίδραση αυτή προκαλείται από εκτεταμένη αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων σε απάντηση σε ένα συστηματικό αντιγόνο και είναι απειλητική για τη ζωή εξαιτίας της απότομης πτώσης της πίεσης και της απόφραξης των αεραγωγών.

Η θεραπεία των αντιδράσεων άμεσης υπερευαισθησίας στοχεύει στην αναστολή της αποκοκκίωσης των σιτευτικών κυττάρων, στον ανταγωνισμό των δράσεων των μεσολαβητών των σιτευτικών κυττάρων και στη μείωση της φλεγμονής. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως περιλαμβάνουν τα αντιισταμινικά για τον πυρετό εκ χόρτου, φάρμακα που χαλαρώνουν τους λείους μυς των βρόγχων στο άσθμα, και επινεφρίνη στην αναφυλαξία. Στα νοσήματα στα οποία η φλεγμονή αποτελεί σημαντικό στοιχείο στην παθολογία, όπως στο άσθμα, χρησιμοποιούνται κορτικοστεροειδή για την αναστολή της φλεγμονής. Πολλοί ασθενείς ωφελούνται από την επανειλημμένη χορήγηση μικρών δόσεων αλλεργιογόνων, δηλαδή από την **απευαισθητοποίηση**. Η θεραπεία αυτή μπορεί να αποδίδει τροποποιώντας την T κυτταρική απάντηση ώστε να ελαττωθεί η κυριαρχία των T_H2 κυττάρων, ή επάγοντας ανοχή (ανεργία) στα ειδικά για το αλλεργιογόνο T κύτταρα.

Πριν κλείσουμε τη συζήτηση της άμεσης υπερευαισθησίας, είναι σημαντικό να εξετάσουμε το ερώτημα σχετικά με το πώς η ανοσοαπάντηση μέσω IgE και σιτευτικών κυττάρων, τα κύρια αποτελέσματα της οποίας είναι βλαπτικά, έχει διατηρηθεί στη διάρκεια της εξέλιξης. Ωστόσο δεν υπάρχει ικανοποιητική απάντηση στο αίτημα αυτό. Είναι γνωστό ότι τα αντισώματα IgE και τα ηωσινόφιλα αποτελούν σημαντικούς αμυντικούς μηχανισμούς κατά των ελμινθικών λοιμώξεων, ενώ τα σιτευτικά κύτταρα παίζουν ρόλο στην φυσική ανοσία κατά ορισμένων βακτηρίων. Όμως δεν γνωρίζουμε γιατί, σε ορισμένα άτομα, τα κοινά περιβαλλοντικά αντιγόνα πυροδοτούν αντιδράσεις T_H2 και σιτευτικών κυττάρων οι οποίες είναι ικανές να προκαλέσουν αξιοσημείωτη βλάβη.

Νοσήματα που προκαλούνται από αντισώματα και συμπλέγματα αντιγόνου-αντισώματος.

Αντισώματα, εκτός της IgE, μπορούν να προκαλέσουν νόσο προσδεδεμένα στα αντιγόνα-στόχους στα κύτταρα και τους ιστούς ή σχηματίζοντας ανοσοσυμπλέγματα που εναποτίθενται στα αιμοφόρα αγγεία. Νοσήματα από υπερευαισθησία που προκαλούνται από αντισώματα έχουν αναγνωρισθεί εδώ και πολλά χρόνια και αποτελούν συχνές μορφές χρόνιων ανοσολογικών νοσημάτων στον άνθρωπο. Τα αντισώματα κατά κυττάρων ή πρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας μπορεί να εναποτεθούν σε κάθε ιστό που εκφράζει το σχετικό αντιγόνο-στόχο. Τα νοσήματα που προκαλούνται από τέτοια αντισώματα είναι συνήθως ειδικά για ένα συγκεκριμένο ιστό. Τα ανοσοσυμπλέγματα τείνουν να εναποτίθενται στα αιμοφόρα αγγεία στα σημεία τυρβώδους ροής (στις διακλαδώσεις των αγγείων) ή υψηλής πίεσης (στα σπειράματα των νεφρών και στον αρθρικό υμένα). Επομένως, τα νοσήματα από ανοσοσυμπλέγματα συνήθως είναι συστηματικά και συχνά εκδηλώνονται σαν διάσπαρτη αγγειίτιδα, αρθρίτιδα και νεφρίτιδα.

Αιτιολογία των νοσημάτων από αντισώματα

Τα αντισώματα που προκαλούν νόσο είναι συχνότερα αυτοαντισώματα κατά εαυτών αντιγόνων και λιγότερο συχνά εμφανίζουν ειδικότητα για ξένα π.χ. μικροβιακά, αντιγόνα. Η παραγωγή των αυτοαντισωμάτων οφείλεται σε αποτυχία της αυτοανοχής. Στο Κεφάλαιο 9 συζητήθηκαν οι μηχανισμοί αποτυχίας της αυτοανοχής, αλλά, όπως τονίσθηκε, δεν είναι ακόμα κατανοητό γιατί συμβαίνει αυτό στα αυτοάνοσα νοσήματα του ανθρώπου. Τα αυτοαντισώματα μπορεί να προσδεθούν με εαυτά αντιγόνα στους ιστούς ή μπορεί να σχηματίζουν ανοσοσυμπλέγματα με κυκλοφορούντα εαυτά αντιγόνα.

Υπάρχουν λίγα μόνο παραδείγματα νοσημάτων που προκαλούνται από αντισώματα τα οποία στρέφονται κατά μικροβιακών αντιγόνων. Από τις περιπτώσεις που έχουν περιγραφεί καλύτερα είναι δύο σπάνιες όψιμες επιπλοκές των στρεπτοκοκκικών λοιμώξεων. Μετά από τέτοιες λοιμώξεις, ορισμένα άτομα παράγουν αντιστρεπτοκοκκικά αντισώματα, τα οποία εμφανίζουν διασταυρούμενη αντίδραση με ένα αντιγόνο του καρδιακού μυός. Η εναπόθεση των αντισωμάτων αυτών στην καρδιά πυροδοτεί τη φλεγμονώδη νόσο που ονομάζεται ρευματικός πυρετός. Άλλα άτομα παράγουν αντι-στρεπτοκοκκικά αντισώματα που εναποτίθενται στα νεφρικά σπειράματα, προκαλώντας μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα. Πολλά άλλα νοσήματα από ανοσοσυμπλέγματα μπορούν να προκληθούν από αντισώματα κατά μικροβιακών αντιγόνων τα οποία σχηματίζουν συμπλέγματα με τα αντιγόνα.

Μηχανισμοί της ιστικής βλάβης και της νόσου

Τα αντισώματα που είναι ειδικά για κυτταρικά και ιστικά αντιγόνα μπορεί να εναποτεθούν στους ιστούς και να προκαλέσουν βλάβη επάγοντας τοπική φλεγμονή ή μπορεί να παρέμβουν στη φυσιολογική κυτταρική λειτουργία. Τα αντισώματα κατά ιστικών αντιγόνων και τα ανοσοσυμπλέγματα που εναποτίθενται στα αγγεία προκαλούν φλεγμονή προσελκύοντας και ενεργοποιώντας τα λευκοκύτταρα. Αντισώματα IgG των υποτάξεων IgG1 και IgG3 συνδέονται με τους υποδοχείς Fc των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων και ενεργοποιούν τα λευκοκύτταρα αυτά, με αποτέλεσμα τη φλεγμονή. Τα ίδια αντισώματα, καθώς και IgM, ενεργοποιούν το σύστημα του συμπληρώματος μέσω της κλασσικής οδού, καταλήγοντας στην παραγωγή παραπροϊόντων του συμπληρώματος τα οποία επιστρατεύουν και επάγουν φλεγμονή. Όταν ενεργοποιηθούν τα λευκοκύτταρα στα σημεία εναπόθεσης των αντισωμάτων, παράγουν ουσίες όπως οι δραστικοί μεταβολίτες του οξυγόνου και τα λυσοσωμικά ένζυμα, οι οποίες καταστρέφουν τους παρακείμενους ιστούς. Αν τα αντισώματα προσδεθούν σε κύτταρα, όπως τα ερυθροκύτταρα και τα αιμοπετάλια, τα κύτταρα αυτά οφωνινοποιούνται και μπορεί να φαγοκυτταρωθούν και να καταστραφούν από τα φαγοκύτταρα του ξενιστή. Ορισμένα αντισώματα μπορεί να προκαλέσουν νόσο χωρίς να επιφέρουν άμεση ιστική βλάβη. Για παράδειγμα, τα αντισώματα κατά ορμονικών υποδοχέων μπορούν να αναστείλουν τη λειτουργία των υποδοχέων. Στην περίπτωση της βαριάς μυασθένειας, αντισώματα κατά του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης αναστέλλουν τη νευρομυϊκή διαβίβαση και προκαλούν παράλυση. Κάποια άλλα αντισώματα μπορούν να ενεργοποιήσουν υποδοχείς χωρίς να υπάρχει η

φυσιολογική ορμόνη. Σε μια μορφή υπερθυρεοειδισμού, τη νόσο του Graves, τα αντισώματα κατά του υποδοχέα για τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη διεγείρουν τα κύτταρα του θυρεοειδή, ακόμα και απουσία της ορμόνης.

Κλινικά σύνδρομα και θεραπεία

Είναι γνωστό ότι πολλές χρόνιες καταστάσεις υπερευαισθησίας στον άνθρωπο προκαλούνται ή σχετίζονται με αντισώματα κατά ιστών και ανοσοσυμπλέγματα. Η θεραπεία για τα νοσήματα αυτά σκοπεύει στον περιορισμό της φλεγμονής και των βλαπτικών συνεπειών της, με τη χρήση φαρμάκων όπως τα κορτικοστεροειδή. Σε βαριές περιπτώσεις, χρησιμοποιείται η πλασμαφαίρεση, για να μειώσει τα επίπεδα των κυκλοφορούντων αντισωμάτων ή των ανοσοσυμπλεγμάτων. Υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για τη μελέτη νέων προσεγγίσεων για την αναστολή της παραγωγής των αυτοαντισωμάτων, π.χ. με τη χορήγηση στους ασθενείς ανταγωνιστών που αποκλείουν τον CD40L και αναστέλλουν έτσι την ενεργοποίηση των Β κυττάρων μέσω των βοηθητικών Τ λεμφοκυττάρων. Υπάρχει επίσης μεγάλο ενδιαφέρον για την επαγωγή ανοχής σε περιπτώσεις που γνωρίζουμε το αυτοαντιγόνο. Οι νεώτερες αυτές θεραπείες βρίσκονται στο στάδιο των προκλινικών δοκιμών και των πρώιμων κλινικών μελετών.

Νοσήματα που προκαλούνται από Τ λεμφοκύτταρα

Ο ρόλος των Τ λεμφοκυττάρων στα ανοσολογικά νοσήματα του ανθρώπου αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο καθώς βελτιώνονται οι μέθοδοι ταυτοποίησης και απομόνωσης των κυττάρων αυτών από τις βλάβες, και αναπτύσσονται ζωικά μοντέλα ανθρώπινων νοσημάτων, στα οποία ο παθογενετικός ρόλος των Τ λεμφοκυττάρων μπορεί να τεκμηριωθεί πειραματικά. Στην πραγματικότητα, ένα μεγάλο μέρος του ενδιαφέροντος για την παθογένεση και τη θεραπεία των ανθρώπινων αυτοάνοσων νοσημάτων εστιάζεται σε διαταραχές που προκαλούνται κυρίως από Τ λεμφοκύτταρα.

Αιτιολογία των νοσημάτων από Τ λεμφοκύτταρα

Τα περισσότερα από τα νοσήματα από υπερευαισθησία που δημιουργούνται μέσω Τ λεμφοκυττάρων θεωρείται ότι οφείλονται σε αυτοανοσία. Οι αυτοάνοσες αντιδράσεις συνήθως στρέφονται κατά κυτταρικών αντιγόνων με περιορισμένη κυτταρική κατανομή. Επομένως, τα αυτοάνοσα νοσήματα μέσω Τ κυττάρων τείνουν να περιορίζονται σε λίγα όργανα και συνήθως δεν είναι συστηματικά. Ιστική βλάβη μπορεί επίσης να συνοδεύει εντελώς φυσιολογικές Τ κυτταρικές απαντήσεις σε μικρόβια. Για παράδειγμα, στη φυματίωση υπάρχει μια Τ κυτταρική ανοσοαπάντηση κατά του *M. Tuberculosis*, η οποία γίνεται χρόνια επειδή είναι δύσκολο να εξαλειφθεί η λοίμωξη. Η κοκκιωματώδης φλεγμονή που προκύπτει, είναι η κύρια αιτία της βλάβης των φυσιολογικών ιστών στην εστία της λοίμωξης και της επακόλουθης λειτουργικής ανωμαλίας. Στη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας, μπορεί ο ίδιος ο ιός να μην προκαλεί ιδιαίτερη βλάβη στα κύτταρα, ηπατική βλάβη όμως προκαλείται από την απάντηση των κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων (CTLs) κατά των μολυσμένων ηπατοκυττάρων.

Μηχανισμοί της ιστικής βλάβης

Σε διάφορα νοσήματα από Τ κύτταρα, η ιστική βλάβη προκαλείται από μια αντίδραση όψιμης υπερευαισθησίας μέσω CD4⁺ Τ λεμφοκυττάρων ή από τη λύση των κυττάρων του ξενιστή από CD8⁺ CTLs. Οι μηχανισμοί της ιστικής βλάβης είναι οι ίδιοι με τους μηχανισμούς που χρησιμοποιούν τα Τ κύτταρα για να εξαλείψουν τους ενδοκυτταριούς μικροοργανισμούς. Τα CD4⁺ Τ κύτταρα μπορεί να αντιδράσουν κατά κυτταρικών ή ιστικών αντιγόνων και να εκκρίνουν κυτταροκίνες οι οποίες επάγουν τοπική φλεγμονή και ενεργοποιούν τα μακροφάγα. Η πραγματική βλάβη προκαλείται από τα μακροφάγα και τα άλλα κύτταρα της φλεγμονής. Τα CD8⁺ Τ κύτταρα που είναι ειδικά για αντιγόνα αυτόλογων κυττάρων μπορεί να επιφέρουν τη λύση των κυττάρων αυτών. Σε πολλά αυτοάνοσα νοσήματα από Τ κύτταρα, υπάρχουν και CD4⁺ και CD8⁺ Τ κύτταρα ειδικά για εαυτά αντιγόνα, και συνεισφέρουν και τα δύο στην ιστική βλάβη.

Κλινικά σύνδρομα και θεραπεία

Πολλά οργανοειδικά αυτοάνοσα νοσήματα στον άνθρωπο θεωρείται ότι οφείλονται σε Τ κύτταρα, με βάση την ανίχνευση των κυττάρων αυτών στις βλάβες της νόσου και σε ομοιότητες με ζωικά μοντέλα στα οποία είναι γνωστό ότι υπεύθυνα είναι τα Τ κύτταρα.

Η θεραπεία των νοσημάτων υπερευαισθησίας από Τ κύτταρα είναι σχεδιασμένη ώστε να καταστέλλει τη φλεγμονή, χρησιμοποιώντας κορτικοστεροειδή και ανταγωνιστές κυτταροκινών, όπως TNF, καθώς και η αναστολή των Τ κυτταρικών απαντήσεων με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, όπως κυκλοσπορίνη. Οι ανταγωνιστές του TNF έχουν αποδειχθεί ωφέλιμοι στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σήμερα, αναπτύσσονται πολλοί νεότεροι παράγοντες για την αναστολή των Τ κυτταρικών απαντήσεων. Αυτοί περιλαμβάνουν ανταγωνιστές υποδοχέων κυτταροκινών, όπως IL-2, και παράγοντες που αποκλείουν τους συνδιεγέρτες, όπως τον B7. Υπάρχουν πολλές ελπίδες για την επαγωγή ανοχής στα παθογόνα Τ κύτταρα, αλλά δεν έχουν αναφερθεί ακόμα επιτυχείς κλινικές μελέτες.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Τα νοσήματα που προκαλούνται από ανοσοαπαντήσεις, δηλαδή τα νοσήματα από υπερευαισθησία, μπορεί να προέλθουν από ανεξέλεγκτες ή ανώμαλες απαντήσεις σε ξένα αντιγόνα ή σε αυτοάνοσες απαντήσεις κατά εαυτών αντιγόνων.
- Τα νοσήματα από υπερευαισθησία ταξινομούνται ανάλογα με τους μηχανισμούς της ιστικής βλάβης.
- Η άμεση υπερευαισθησία (τύπου I, που συχνά ονομάζεται αλλεργία) προκαλείται από την παραγωγή αντισωμάτων IgE κατά περιβαλλοντικών αντιγόνων ή φαρμάκων (αλλεργιογόνα), ευαισθητοποίηση των σιτευτικών κυττάρων από την IgE, και αποκοκκίωση των σιτευτικών κυττάρων αυτών μετά από μια νέα επαφή με το αλλεργιογόνο.
- Οι κλινικές και παθολογοανατομικές εκδηλώσεις της άμεσης υπερευαισθησίας οφείλονται στις δράσεις των μεσολαβητών που εκκρίνονται από τα σιτευτικά κύτταρα. Οι μεσολαβητές αυτοί περιλαμβάνουν αμίνες οι οποίες προκαλούν αγγειοδιαστολή και σύσπαση των λείων μυών, μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος οι οποίοι επίσης προκαλούν σύσπαση των λείων μυών, και κυτταροκίνες οι οποίες επάγουν τη φλεγμονή, η οποία αποτελεί χαρακτηριστικό της αντίδρασης όψιμης φάσεως. Η θεραπεία των αλλεργιών σχεδιάζεται ώστε να αναστέλλει την παραγωγή και να ανταγωνίζεται τη δράση των μεσολαβητών, αλλά και να εξουδετερώνει τις επιπτώσεις τους στα όργανα-στόχους.
- Τα αντισώματα κατά κυτταρικών και ιστικών αντιγόνων μπορούν να προκαλέσουν ιστική βλάβη και νόσο (υπερευαισθησία τύπου II). Τα αντισώματα IgM και IgG προάγουν την φαγοκυττάρωση των κυττάρων στα οποία προσδένονται, επάγουν φλεγμονή μέσω της επιστράτευσης λευκοκυττάρων από το συμπλήρωμα και τον υποδοχέα Fc και τέλος μπορεί να παρέμβουν στη λειτουργία των κυττάρων προσδενόμενα με βασικά μόρια και υποδοχείς.
- Τα αντισώματα μπορεί να προσδεθούν με κυκλοφορούντα αντιγόνα και να σχηματίσουν ανοσοσυμπλέγματα, τα οποία εναποτίθενται στα αγγεία και προκαλούν ιστική βλάβη (υπερευαισθησία τύπου III). Η βλάβη οφείλεται κυρίως στην επιστράτευση λευκοκυττάρων και τη φλεγμονή.
- Τα νοσήματα από Τ κύτταρα (υπερευαισθησία τύπου IV) προκαλούνται από αντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας μέσω CD4⁺ Τ κυττάρων ή από το θάνατο των κυττάρων του ξενιστή από CD8⁺ CTLs.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

1. Ποιοι τύποι αντιγόνων μπορούν να επάγουν ανοσοαπαντήσεις οι οποίες προκαλούν νοσήματα από υπερευαισθησία;
2. Ποια είναι η αλληλουχία των γεγονότων σε μια τυπική αντίδραση άμεσης υπερευαισθησίας; Τι είναι η αντίδραση όψιμης φάσης και από τι προκαλείται;
3. Δώστε μερικά παραδείγματα διαταραχών άμεσης υπερευαισθησίας και αναφέρετε την παθογένεση και την θεραπεία τους.
4. Πως προκαλούν τα αντισώματα ιστική βλάβη και νόσο; Αναφέρετε μερικές από τις διαφορές στις εκδηλώσεις μεταξύ νοσημάτων που προκαλούνται από αντισώματα κατά πρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας και νοσημάτων που προκαλούνται από ανοσοσυμπλέγματα που εναποτίθενται στους ιστούς;
5. Αναφέρετε ορισμένα παραδείγματα νοσημάτων που προκαλούνται από αντισώματα ή ανοσοσυμπλέγματα, με τις κύριες κλινικές και παθολογοανατομικές τους εκδηλώσεις και εξηγήστε την παθογένεσή τους.