

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12

Συγγενείς και επίκτητες ανοσοανεπάρκειες

Νοσήματα που προκαλούνται από ελλειμματικές ανοσοαπαντήσεις

- **Συγγενείς (πρωτοπαθείς) ανοσοανεπάρκειες**
 - Βλάβες στην ωρίμανση των λεμφοκυττάρων
 - Βλάβες στην ενεργοποίηση και τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων
 - Βλάβες στη φυσική ανοσία
 - Ανωμαλίες των λεμφοκυττάρων που συνδέονται με άλλα νοσήματα
- **Επίκτητες (δευτεροπαθείς) ανοσοανεπάρκειες**
- **Σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS)**
 - Ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)
 - Παθογένεση του AIDS
 - Κλινικά χαρακτηριστικά της λοίμωξης από HIV και του AIDS
 - Στρατηγικές θεραπείας και εμβολιασμού
- **Περίληψη**

Βλάβες στην ανάπτυξη και τις λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος οδηγούν σε ευπάθεια σε λοιμώξεις και σε αυξημένη επίπτωση ορισμένων καρκίνων. Οι συνέπειες αυτές της ελλειμματικής ανοσίας είναι προβλέψιμες, επειδή, όπως έχει τονισθεί σε όλο το βιβλίο, η φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η προστασία του ατόμου από τις λοιμώξεις και ορισμένους καρκίνους. Διαταραχές που οφείλονται σε ελλειμματική ανοσία ονομάζονται **ανοσοανεπάρκειες** (immunodeficiency disease). Ορισμένα από τα νοσήματα αυτά μπορεί να οφείλονται σε γενετικές ανωμαλίες ενός ή περισσότερων στοιχείων του ανοσοποιητικού συστήματος, και ονομάζονται **συγγενείς (ή πρωτοπαθείς) ανοσοανεπάρκειες** (congenital or primary immunodeficiencies). Άλλες ανωμαλίες στο ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να οφείλονται σε λοιμώξεις, διατροφικές ανωμαλίες, ή θεραπείες που προκαλούν απώλεια ή ανεπαρκή λειτουργία διαφόρων στοιχείων του ανοσοποιητικού συστήματος και ονομάζονται **επίκτητες (ή δευτεροπαθείς) ανοσοανεπάρκειες** (acquired or secondary immunodeficiencies). Στο κεφάλαιο αυτό θα περιγράψουμε τις αιτίες και την παθογένεση των συγγενών και των επίκτητων ανοσοανεπάρκειών. Από τις επίκτητες ανοσοανεπάρκειες θα εστιάσουμε στο σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS), ενός νοσήματος που οφείλεται σε λοίμωξη από τον ιό της ανοσοανεπάρκειας του ανθρώπου (HIV) και το οποίο έχει γίνει ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα υγείας παγκόσμια. Θα εξετάσουμε τα παρακάτω ερωτήματα:

- Ποιοι είναι οι παθογενετικοί μηχανισμοί των συχνότερων ανοσοανεπάρκειών; (Πληροφορίες για τα κλινικά χαρακτηριστικά των νοσημάτων αυτών μπορούν να βρεθούν σε βιβλία Παιδιατρικής και Παθολογίας).
- Πως ο HIV προκαλεί τις κλινικές και παθολογοανατομικές ανωμαλίες του AIDS;
- Ποιες προσεγγίσεις χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των ανοσοανεπάρκειών;

Συγγενείς (πρωτοπαθείς) ανοσοανεπάρκειες

Οι συγγενείς ανοσοανεπάρκειες προκαλούνται από γενετικές ανωμαλίες οι οποίες οδηγούν σε διακοπή της ωρίμανσης ή της λειτουργίας διαφόρων στοιχείων του ανοσοποιητικού συστήματος. Υπολογίζεται ότι μέχρι και 1 στα 500 άτομα στις ΗΠΑ και την Ευρώπη πάσχουν από συγγενείς ανοσοανεπάρκειες ποικίλλουσας βαρύτητας. Όλες οι συγγενείς ανοσοανεπάρκειες εμφανίζουν κάποια κοινά χαρακτηριστικά, από τα οποία το κυριότερο είναι οι λοιμώδεις επιπλοκές. Ωστόσο οι διάφορες συγγενείς ανοσοανεπάρκειες μπορεί να διαφέρουν ουσιαστικά στις κλινικές και παθολογοανατομικές τους εκδηλώσεις. Ορισμένα από τα νοσήματα αυτά οδηγούν σε μεγάλη ευπάθεια σε λοιμώξεις, οι οποίες μπορεί να εκδηλώνονται σύντομα μετά τη γέννηση και οι οποίες μπορεί να είναι θανατηφόρες αν δεν διορθωθεί το ανοσιακό έλλειμμα. Άλλες συγγενείς ανοσοανεπάρκειες προκαλούν ήπιες

λοιμώξεις, και γι αυτό μπορεί να διαγνωσθούν στην ενήλικη ζωή. Στη συνέχεια θα συνοψίσουμε την παθογένεση επιλεγμένων ανοσοανεπαρκειών, αρκετές από τις οποίες έχουν ήδη αναφερθεί σε προηγούμενα κεφάλαια για να αναδείξουν τη φυσιολογική σημασία διαφόρων στοιχείων του ανοσοποιητικού συστήματος.

Βλάβες στην ωρίμανση των λεμφοκυττάρων

Πολλές συγγενείς ανοσοανεπάρκειες είναι αποτέλεσμα γενετικών ανωμαλιών οι οποίες προκαλούν αναστολή της ωρίμανσης των Β λεμφοκυττάρων, των Τ λεμφοκυττάρων ή και των δύο. Τα νοσήματα που εκδηλώνονται σαν βλάβες στο Β και στο Τ κυτταρικό σκέλος της επίκτητης ανοσίας ταξινομούνται στην κατηγορία της **βαριάς συνδυασμένης ανοσοανεπάρκειας** (Severe combined immunodeficiency, SCID).

Αρκετές διαφορετικές γενετικές ανωμαλίες προκαλούν τη βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια. Οι μισές περίπου περιπτώσεις είναι φυλοσύνδετες και προσβάλλουν μόνο άρρενες. Το 50% των περιπτώσεων φυλοσύνδετης SCID (X-linked SCID) προκαλούνται από μεταλλάξεις σε μια υπομονάδα μεταβίβασης σήματος ενός υποδοχέα κυτταροκινών. Η υπομονάδα αυτή ονομάζεται κοινή αλυσίδα γ (γc) επειδή είναι συστατικό των υποδοχέων πολλών κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων των IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 και IL-15. (Επειδή η αλυσίδα γc ταυτοποιήθηκε αρχικά σαν μία από τις τρεις αλυσίδες του υποδοχέα της IL-2, συχνά ονομάζεται και αλυσίδα IL-2Rγ). Όταν η αλυσίδα γc δεν είναι λειτουργική, τα ανώριμα λεμφοκύτταρα στα στάδια των προ-προ-Τ και προ-προ-Β κυττάρων δεν μπορούν να πολλαπλασιαστούν σε απάντηση στο μείζονα αυξητικό παράγοντα των κυττάρων αυτών, την IL-7. Οι ελλειμματικές απαντήσεις στην IL-7 οδηγούν σε μειωμένη επιβίωση και αναστολή της ωρίμανσης των προδρόμων μορφών των λεμφοκυττάρων. Στον άνθρωπο το έλλειμμα αφορά κυρίως την ωρίμανση των Τ λεμφοκυττάρων. Η συνέπεια της παρεμπόδισης αυτής είναι η μεγάλη μείωση του αριθμού των ωρίμων Τ κυττάρων, ελλειμματική κυτταρική ανοσία και διαταραγμένη χυμική ανοσία λόγω της απουσίας της βοήθειας των Τ κυττάρων (αν και τα Β κύτταρα ωριμάζουν σχεδόν φυσιολογικά).

Οι μισές περίπου περιπτώσεις αυτοσωμικής SCID (autosomal SCID) προκαλούνται από μεταλλάξεις σε ένα ένζυμο, την απαμινάση της αδενοσίνης (adenosine deaminase, ADA), το οποίο εμπλέκεται στην αποικοδόμηση των πουρινών. Η έλλειψη ADA οδηγεί στη συσσώρευση τοξικών μεταβολιτών των πουρινών στα κύτταρα που συνθέτουν ενεργά DNA, δηλαδή στα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα. Τα λεμφοκύτταρα, τα οποία πολλαπλασιάζονται έντονα στη διάρκεια της ωρίμανσής τους, βλάπτονται από τους παραπάνω μεταβολίτες. Η έλλειψη απαμινάσης της αδενοσίνης οδηγεί περισσότερο σε αναστολή της ωρίμανσης των Τ κυττάρων παρά των Β κυττάρων. Το έλλειμμα στη χυμική ανοσία οφείλεται κυρίως στην απουσία της βοήθειας από τα Τ κύτταρα. Μια άλλη σπουδαία αιτία αυτοσωμικής SCID είναι οι μεταλλάξεις σε ένα ένζυμο που εμπλέκεται στη σηματοδότηση μέσω της γc αλυσίδας του υποδοχέα των κυτταροκινών. Οι μεταλλάξεις αυτές οδηγούν στις ίδιες διαταραχές με την φυλοσύνδετη SCID λόγω μεταλλάξεων της γc, που περιγράφηκαν προηγουμένως.

Το συχνότερο κλινικό σύνδρομο το οποίο προκαλείται από διακοπή στην ωρίμανση των Β κυττάρων είναι η **φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία** (X-linked agammaglobulinemia). Στο νόσημα αυτό, τα Β κύτταρα στο μυελό των οστών δεν ωριμάζουν πέρα από το στάδιο του προ-Β κυττάρου, με αποτέλεσμα μεγάλη μείωση ή και απουσία ωρίμων Β λεμφοκυττάρων και ανοσοσφαιρινών στον ορό. Το νόσημα οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την κινάση τυροσίνης των Β λεμφοκυττάρων (Btk), με αποτέλεσμα τη διαταραγμένη παραγωγή ή λειτουργία του ενζύμου. Ο ακριβής ρόλος της Btk στην ωρίμανση των Β λεμφοκυττάρων δεν είναι γνωστός. Το ένζυμο ενεργοποιείται από τον προ-Β υποδοχέα που εκφράζεται στα προ-Β κύτταρα, και πιστεύεται ότι συμμετέχει στη μεταβίβαση βιοχημικών σημάτων τα οποία προάγουν την ωρίμανση των κυττάρων αυτών. Το γονίδιο του ενζύμου αυτού βρίσκεται στο χρωμόσωμα Χ. Επομένως, οι γυναίκες που έχουν ένα μεταλλαγμένο αλληλίο του γονιδίου *Btk* σε ένα από τα Χ χρωμοσώματά τους είναι φορείς της νόσου, ενώ τα άρρενα παιδιά τους τα οποία κληρονομούν το ανώμαλο Χ χρωμόσωμα πάσχουν από το νόσημα. Παραδόξως, περίπου το ένα τέταρτο των ασθενών με φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία εμφανίζουν αυτοάνοσα νοσήματα, και ειδικότερα αρθρίτιδα. Δεν γνωρίζουμε πως μια ανοσοανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε μια αντίδραση που χαρακτηρίζει υπερβολικές ή ανεξέλεγκτες ανοσοαπαντήσεις.

Οι εκλεκτικές ανεπάρκειες στην ωρίμανση των Τ κυττάρων είναι αρκετά σπάνιες. Η συχνότερη είναι το **σύνδρομο DiGeorge** (DiGeorge syndrome), το οποίο οφείλεται σε ανεπαρκή ανάπτυξη του θύμου (και των παραθυροειδών αδένων), και σε διαταραχή στην ωρίμανση των Τ κυττάρων. Οι ασθενείς με το νόσημα αυτό

συνήθως βελτιώνονται με την πάροδο του χρόνου, ίσως επειδή το μικρό τμήμα του θυμικού ιστού που αναπτύσσεται μπορεί να υποστηρίξει ένα βαθμό ωρίμανσης των T κυττάρων.

Η βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια είναι θανατηφόρος σε πολύ μικρή ηλικία, αν δεν ανασυσταθεί το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς. Η θεραπεία με την ευρύτερη εφαρμογή είναι η μεταμόσχευση μυελού των οστών, με σχολαστικό έλεγχο συμβατότητας δότη και δέκτη ώστε να αποφευχθεί η δυνητικά σοβαρή νόσος του μοσχεύματος κατά του ξενιστή. Στους ασθενείς με εκλεκτικές ανεπάρκειες των B κυττάρων μπορούν να χορηγηθούν αντισώματα από υγιείς δότες, ώστε να προσφερθεί παθητική ανοσία. Η θεραπεία υποκατάστασης με ανοσοσφαιρίνη παρέχει τεράστια οφέλη στη φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία. Η ιδανική θεραπεία για όλες τις συγγενείς ανοσοανεπάρκειες είναι η γονιδιακή θεραπεία υποκατάστασης, αλλά η θεραπεία αυτή αποτελεί ένα μακρινό στόχο για τα περισσότερα από αυτά τα νοσήματα. Τα εντυπωσιακότερα αποτελέσματα επιτυχημένης γονιδιακής θεραπείας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με φυλοσύνδετη SCID, αλλά προς το παρόν, έχουν αντιμετωπισθεί λίγοι ασθενείς και δεν είναι γνωστή η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της θεραπείας αυτής. Σε όλους του ασθενείς με ανοσοανεπάρκειες οι λοιμώξεις θεραπεύονται με αντιβιοτικά σύμφωνα με τις ανάγκες.

Βλάβες στην ενεργοποίηση και τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων

Καθώς βελτιώθηκαν οι γνώσεις μας για τα μόρια που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση και τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων, άρχισαν να αναγνωρίζονται διάφορες μεταλλάξεις και άλλες ανωμαλίες των μορίων αυτών οι οποίες καταλήγουν σε ανοσοανεπάρκειες. Τώρα πλέον είναι γνωστές πολλές τέτοιου τύπου διαταραχές. Στη συνέχεια θα περιγραφούν ορισμένα από τα νοσήματα στα οποία τα λεμφοκύτταρα ωριμάζουν φυσιολογικά, αλλά υπάρχουν διαταραχές στην ενεργοποίηση και στις δραστικές λειτουργίες των κυττάρων.

Το **φυλοσύνδετο σύνδρομο υπέρ-IgM** (X-linked hyper-IgM syndrome) χαρακτηρίζεται από ελλειμματική μεταστροφή τάξης των βαριών αλυσίδων (μεταστροφή ισotyπou) στα B κύτταρα, με αποτέλεσμα η IgM να είναι το κύριο αντίσωμα στον ορό και να υπάρχει βαριά ανεπάρκεια της κυτταρικής ανοσίας κατά των ενδοκυτταρίων μικροβίων. Η νόσος προκαλείται από μεταλλάξεις στον προσδέτη του CD40 (CD40L), την πρωτεΐνη των βοηθητικών T κυττάρων που προσδένεται στο CD40 των B κυττάρων και των μακροφάγων και διεκπεραιώνει την ενεργοποίηση των B κυττάρων και των μακροφάγων. Η αδυναμία έκφρασης λειτουργικού προσδέτη CD40 οδηγεί σε διαταραγμένες T εξαρτώμενες B κυτταρικές απαντήσεις, όπως είναι η μεταστροφή τάξης στη χυμική ανοσία, και σε ελλειμματική T εξαρτώμενη ενεργοποίηση των μακροφάγων στην κυτταρική ανοσία. Οι γενετικές ανωμαλίες στην παραγωγή επιλεγμένων ισotyπων της IgG είναι αρκετά συχνές. Η ανεπάρκεια σε IgA πιστεύεται ότι προσβάλλει μέχρι και 1 στα 700 άτομα, αλλά στα περισσότερα από τα άτομα αυτά δεν προκαλεί κλινικά προβλήματα. Το έλλειμμα που προκαλεί την ανεπάρκεια δεν είναι γνωστό στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Σε σπάνιες περιπτώσεις η ανεπάρκεια οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια της σταθερής περιοχής της βαριάς αλυσίδας.

Η διαταραχή της ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων μπορεί να οφείλεται σε ελλειμματική έκφραση των μορίων του μείζονος συμπλέγματος ισotyμβατότητας (MHC). Το **σύνδρομο του γυμνού λεμφοκυττάρου** (bare lymphocyte syndrome) είναι ένα νόσημα που προκαλείται από αδυναμία έκφρασης των μορίων MHC τάξης II, που οφείλεται σε μεταλλάξεις μεταγραφικών παραγόντων οι οποίοι φυσιολογικά επάγουν την έκφραση των μορίων MHC τάξης II. Υπενθυμίζεται ότι τα μόρια MHC τάξης II παρουσιάζουν πεπτιδικά αντιγόνα για να αναγνωρισθούν από τα CD4⁺ T κύτταρα, και η αναγνώριση αυτή είναι σημαντική για την ωρίμανση και την ενεργοποίηση των T κυττάρων. Το νόσημα αυτό εκδηλώνεται με μεγάλη ελάττωση στον αριθμό των CD4⁺ T κυττάρων, εξαιτίας της ελλειμματικής ωρίμανσης των κυττάρων αυτών στο θύμο και της ελλειμματικής ενεργοποίησής τους στα περιφερικά λεμφικά όργανα. Έχουν περιγραφεί σποραδικά ασθενείς στους οποίους η ανοσοανεπάρκεια οφείλεται σε μεταλλάξεις σε μόρια μεταβίβασης σήματος των T κυττάρων, σε κυτταροκίνες και σε διάφορους υποδοχείς.

Βλάβες στην φυσική ανοσία

Ανωμαλίες σε δύο στοιχεία του συστήματος της φυσικής ανοσίας, στα φαγοκύτταρα και στο σύστημα του συμπληρώματος, είναι σημαντικές αιτίες ανοσοανεπάρκειας. Η χρόνια κοκκιωματώδης νόσος προκαλείται από μεταλλάξεις στο ένζυμο οξειδάση των φαγοκυττάρων, το οποίο καταλύει την παραγωγή μικροβιοκτόνων δραστικών μεταβολιτών του οξυγόνου στα λυσοσώματα (Κεφάλαιο 2). Σαν αποτέλεσμα, τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα, τα οποία φαγοκυτταρώνουν μικρόβια, είναι ανίκανα να φονεύσουν τα μικρόβια αυτά. Το

ανοσοποιητικό σύστημα προσπαθεί να αντιρροπήσει για τον ελλειμματικό θάνατο των μικροβίων επιστρατεύοντας όλο και περισσότερα μακροφάγα και ενεργοποιώντας τα Τ κύτταρα τα οποία διεγείρουν την επιστράτευση και την ενεργοποίηση ακόμα περισσότερων μακροφάγων. Επομένως, τα μακροφάγα συγκεντρώνονται γύρω από τις εστίες της λοίμωξης από ενδοκυττάρια μικρόβια, αλλά τα μικρόβια δεν καταστρέφονται αποτελεσματικά. Το σύνολο των μακροφάγων μοιάζουν με κοκκιώματα, και από αυτό προέρχεται το όνομα της νόσου. Η αδυναμία προσκόλλησης των λευκοκυττάρων προκαλείται από μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν ιντεγκρίνες ή σε ένζυμα που απαιτούνται για την έκφραση των συνδετών των σελεκτινών. Οι ιντεγκρίνες και οι προσδέτες των σελεκτινών εμπλέκονται στην προσκόλληση των λευκοκυττάρων σε άλλα κύτταρα. Το αποτέλεσμα των μεταλλάξεων είναι ότι τα λευκοκύτταρα του αίματος δε συνδέονται σταθερά στο αγγειακό ενδοθήλιο και δεν επιστρατεύονται φυσιολογικά στις εστίες της λοίμωξης.

Έχουν περιγραφεί ελλείψεις σχεδόν σε κάθε πρωτεΐνη του συμπληρώματος και σε ρυθμιστικές πρωτεΐνες του συμπληρώματος, και ορισμένες από αυτές έχουν περιγραφεί στο Κεφάλαιο 8. Η έλλειψη C3 οδηγεί σε βαριές λοιμώξεις και συνήθως είναι θανατηφόρες. Οι ελλείψεις C2 και C4, δύο στοιχείων της κλασσικής οδού ενεργοποίησης του συμπληρώματος, οδηγούν όχι μόνο σε ανοσοανεπάρκεια αλλά και σε νοσήματα μέσω ανοσοσυμπλεγμάτων τα οποία μοιάζουν με λύκο. Μια πιθανή εξήγηση του φαινομένου αυτού είναι ότι η κλασσική οδός ενεργοποίησης του συμπληρώματος εμπλέκεται στην απομάκρυνση των ανοσοσυμπλεγμάτων τα οποία σχηματίζονται συνεχώς στη διάρκεια των χυμικών ανοσοαπαντήσεων. Η αδυναμία απομάκρυνσης αυτών των ανοσοσυμπλεγμάτων οδηγεί στην εναπόθεσή τους στους ιστούς και στην εκδήλωση νοσημάτων από ανοσοσυμπλέγματα. Η παρατήρηση ότι οι ελλείψεις C2 και C4 δεν καθιστούν τα άτομα ευπαθή σε λοιμώξεις υποδεικνύει ότι η εναλλακτική οδός μπορεί να είναι επαρκής για την άμυνα του ξενιστή. Οι ελλείψεις των ρυθμιστικών πρωτεϊνών του συμπληρώματος οδηγούν σε υπερβολική ενεργοποίηση του συμπληρώματος και όχι σε ανοσοανεπάρκειες (βλέπε Κεφάλαιο 8).

Το σύνδρομο **Chédiak-Hegashi** (Chédiak-Hegashi syndrome) είναι μια ανοσοανεπάρκεια στην οποία τα λυσοσωμικά κοκκία των λευκοκυττάρων δε λειτουργούν φυσιολογικά. Πιστεύεται ότι το ανοσιακό έλλειμμα επηρεάζει τα φαγοκύτταρα και τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα (NK) και εκδηλώνεται με αυξημένη ευπάθεια σε βακτηριακές λοιμώξεις.

Ανωμαλίες των λεμφοκυττάρων που συνδέονται με άλλα νοσήματα

Ορισμένα συστηματικά νοσήματα τα οποία προσβάλλουν πολλαπλά συστήματα και των οποίων οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις δεν είναι ανοσιακές, μπορεί να εμφανίζουν ένα στοιχείο ανοσοανεπάρκειας. Το σύνδρομο **Wiskott-Aldrich** (Wiskott-Aldrich syndrome) χαρακτηρίζεται από έκζεμα, ελάττωση αιμοπεταλίων και ανοσοανεπάρκεια. Είναι ένα φυλοσύνδετο νόσημα, το οποίο οφείλεται σε μια μετάλλαξη σε ένα γονίδιο που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη η οποία συνδέεται με διάφορα μόρια προσαρμογής καθώς και με στοιχεία του κυτταροσκελετού των αιμοποιητικών κυττάρων. Θεωρείται ότι εξαιτίας της έλλειψης της πρωτεΐνης αυτής τα αιμοπετάλια και τα λευκά αιμοσφαίρια είναι μικρά, δεν αναπτύσσονται φυσιολογικά και αδυνατούν να μεταναστεύσουν φυσιολογικά. Η **αταξία τηλαγγιεκτασία** (ataxia telangiectasia) είναι ένα νόσημα που χαρακτηρίζεται από διαταραχές της βάδισης (αταξία), αγγειακές ανωμαλίες (τηλαγγιεκτασίες) και ανοσοανεπάρκεια. Το νόσημα αυτό οφείλεται σε μεταλλάξεις ενός γονιδίου το προϊόν του οποίου ίσως εμπλέκεται στην επιδιόρθωση του DNA. Η έλλειψη της πρωτεΐνης αυτής μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της επιδιόρθωσης του DNA, π.χ. στη διάρκεια του ανασυνδυασμού των τμημάτων του αντιγονικού υποδοχέα, με αποτέλεσμα τη διαταραγμένη ωρίμανση των λεμφοκυττάρων.

Επίκτητες (δευτεροπαθείς) ανοσοανεπάρκειες

Συχνά αναπτύσσονται ανεπάρκειες του ανοσοποιητικού συστήματος εξαιτίας ανωμαλιών οι οποίες δεν είναι γενετικές αλλά επίκτητες. Η σημαντικότερη από αυτές είναι η λοίμωξη HIV, η οποία θα περιγραφεί στη συνέχεια του κεφαλαίου. Η υποθρεψία πρωτεϊνών-θερμίδων οδηγεί σε ανεπάρκειες ουσιαστικά όλων των στοιχείων του ανοσοποιητικού συστήματος και είναι μια συχνή αιτία ανοσοανεπάρκειας σε υπανάπτυκτες χώρες. Η θεραπεία του καρκίνου με χημειοθεραπευτικά φάρμακα και ακτινοβολία μπορεί να καταστρέψουν τα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται, συμπεριλαμβανομένων και των προδρόμων μορφών των λεμφοκυττάρων στο μυελό των

οστών αλλά και τα ώριμα λεμφοκύτταρα, με αποτέλεσμα την ανοσοανεπάρκεια. Άλλες θεραπείες, π.χ. για την πρόληψη της απόρριψης μοσχεύματος, από τη φύση τους καταστέλλουν τις ανοσοαπαντήσεις. Επομένως, η ανοσοανεπάρκεια είναι μια συχνή επιπλοκή τέτοιων θεραπειών.

Σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS)

Είναι ένα αξιοσημείωτο αλλά και τραγικό γεγονός ότι αν και το AIDS αναγνωρίστηκε σαν ξεχωριστή κλινική οντότητα μόλις στη δεκαετία του 1980, στο μικρό χρονικό διάστημα που μεσολάβησε εξελίχθηκε σε μια από τις μεγαλύτερες μάστιγες στην ιστορία της ανθρωπότητας. Το AIDS οφείλεται στη λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Υπολογίζεται ότι υπάρχουν περισσότερα από 35 εκατομμύρια άτομα σε ολόκληρο τον κόσμο μολυσμένα με τον HIV, και συνολικά έχουν αποδοθεί στο νόσημα αυτό σχεδόν 20 εκατομμύρια θάνατοι, με ρυθμό 2 έως 3 εκατομμυρίων θανάτων ετησίως. Η λοίμωξη συνεχίζει να εξαπλώνεται, ειδικά στην Αφρική και την Ασία, και σε ορισμένες χώρες της Αφρικής περισσότερο από το 20% του πληθυσμού έχει μολυνθεί από τον HIV. Στο επόμενο τμήμα του κεφαλαίου θα περιγραφούν τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά του HIV, ο τρόπος που μολύνει τους ανθρώπους και το νόσημα που προκαλεί. Το τμήμα αυτό θα κλείσει με μια σύντομη συζήτηση για την τρέχουσα κατάσταση όσον αφορά τη θεραπεία και την ανάπτυξη του εμβολίου.

Ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)

Ο HIV είναι ένας ρετροϊός ο οποίος μολύνει τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, κυρίως τα CD4⁺ T λεμφοκύτταρα, και προκαλεί προοδευτική καταστροφή των κυττάρων αυτών. Το λοιμώδες σωματίο του HIV αποτελείται από δύο έλικες RNA μέσα σε ένα πρωτεϊνικό καψίδιο, οι οποίες καλύπτονται από ένα λιπιδικό περίβλημα το οποίο προέρχεται από τα μολυσμένα κύτταρα του ξενιστή αλλά περιέχει πρωτεΐνες του ιού. Το RNA του ιού κωδικοποιεί δομικές πρωτεΐνες, διάφορα ένζυμα και πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τη μεταγραφή των γονιδίων του ιού και τον κύκλο ζωής του ιού.

Ο κύκλος ζωής του HIV αποτελείται από τα ακόλουθα διαδοχικά στάδια: μόλυνση των κυττάρων, παραγωγή DNA του ιού και ενσωμάτωσή του στο γονιδίωμα του ξενιστή, έκφραση των γονιδίων του ιού και παραγωγή των ιικών σωματίων. Ο HIV μολύνει τα κύτταρα μέσω της σύνδεσης της κύριας γλυκοπρωτεΐνης του περιβλήματος, δηλαδή της gp120 (μοριακού βάρους 120 kD), με το CD4 και με ορισμένους υποδοχείς χημειοκινών (CXCR4 και CXCR5) των ανθρώπινων κυττάρων. Επομένως, ο ιός μπορεί να μολύνει μόνο κύτταρα που εκφράζουν το CD4 και τους παραπάνω υποδοχείς χημειοκινών. Ο κύριος τύπος κυττάρων που μπορεί να μολυνθεί από τον HIV είναι τα CD4⁺ T λεμφοκύτταρα, αλλά μολύνονται και τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα. Οι διάφοροι τύποι κυττάρων χρησιμοποιούν διαφορετικούς υποδοχείς χημειοκινών για να συνδεθούν με ελαφρά διαφορετικά στελέχη του ιού. Αφού συνδεθεί με τους κυτταρικούς υποδοχείς, η μεμβράνη του ιού συντήκεται με τη μεμβράνη του κυττάρου-ξενιστή και ο ιός εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα. Εκεί ο ιός αποβάλλει το περίβλημά του μέσω μιας ιικής πρωτεΐνάσης και απελευθερώνεται το ιικό RNA. Το ένζυμο αντίστροφη μεταγραφάση του ιού δημιουργεί ένα αντίγραφο DNA του ιικού RNA (αυτό χαρακτηρίζει όλους τους ρετροϊούς) και το DNA ενσωματώνεται στο DNA του κυττάρου-ξενιστή με τη δράση του ενζύμου ιντεγράση (ενσωματάση, integrase). Το ενσωματωμένο ιικό DNA ονομάζεται προϊός. Αν το μολυσμένο κύτταρο (T κύτταρο, μακροφάγο ή δενδριτικό κύτταρο) ενεργοποιηθεί από κάποιο εξωγενές ερέθισμα, όπως ένας άλλος λοιμογόνος παράγοντας, το κύτταρο απαντά με την έναρξη της μεταγραφής πολλών γονιδίων του και συχνά με την παραγωγή κυτταροκινών. Μια ατυχής συνέπεια της φυσιολογικής αυτής απάντησης είναι ότι οι κυτταροκίνες, καθώς και η ίδια η διαδικασία της κυτταρικής ενεργοποίησης, μπορούν να ενεργοποιήσουν και τον προϊό, οδηγώντας σε παραγωγή ιικού RNA και στη συνέχεια ιικών πρωτεϊνών. Ο ιός είναι πλέον έτοιμος να σχηματίσει ένα πλήρες σωματίο, το οποίο μεταναστεύει προς την κυτταρική μεμβράνη, αποκτά ένα λιπιδικό περίβλημα από τον ξενιστή, και αποβάλλεται με τη μορφή ενός λοιμογόνου ιικού σωματίου, το οποίο μπορεί πια να μολύνει ένα άλλο κύτταρο. Είναι πιθανό ο ενσωματωμένος προϊός του HIV να παραμείνει σε λανθάνουσα κατάσταση για μήνες ή και χρόνια, κρυμμένος από το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς (ή ακόμα και από τις αντι-ιικές θεραπείες, όπως θα συζητηθεί παρακάτω).

Οι περισσότερες περιπτώσεις AIDS προκαλούνται από τον HIV-1, αλλά σε μερικές περιπτώσεις το αίτιο είναι ο HIV-2.

Παθογένεση του AIDS

Ο HIV εγκαθιστά λανθάνουσα λοίμωξη στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος αλλά μπορεί να επανενεργοποιηθεί ώστε να παράγει λοιμώδη ιό. Η παραγωγή του ιού οδηγεί στο θάνατο των μολυσμένων κυττάρων, σε ανοσοανεπάρκεια και στις κλινικές εκδηλώσεις του AIDS. Η λοίμωξη από τον HIV μεταδίδεται με σεξουαλική επαφή, βελόνες μολυσμένες από χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών, διαπλακουντιακή μεταφορά, ή μετάγγιση μολυσμένου αίματος ή παραγώγων του αίματος. Μετά τη λοίμωξη μπορεί να υπάρχει μια σύντομη, οξεία, ιαιμία, οπότε ο ιός ανιχνεύεται στο αίμα και ο ξενιστής απαντά όπως σε οποιαδήποτε ήπια ιογενή λοίμωξη. Ο ιός μολύνει CD4⁺ T κύτταρα, δενδριτικά κύτταρα και μακροφάγα στο αίμα, στις θέσεις εισόδου στα επιθήλια και περισσότερο από όλα στα λεμφικά όργανα όπως είναι οι λεμφαδένες. Τα δενδριτικά κύτταρα μπορούν να προσλάβουν τον ιό καθώς εισέρχεται διαμέσου των επιθηλίων και τον μεταφέρουν στα περιφερικά λεμφικά όργανα, όπου μολύνει τα T κύτταρα. Ο ενσωματωμένος προϊός μπορεί να ενεργοποιηθεί στα μολυσμένα κύτταρα, όπως ήδη αναφέρθηκε, οδηγώντας στην παραγωγή σωματίων του ιού και στην εξάπλωση της λοίμωξης. Στην πορεία της λοίμωξης HIV η κύρια πηγή των λοιμωδών ιικών σωματίων είναι τα ενεργοποιημένα CD4⁺ T κύτταρα, ενώ τα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα είναι οι δεξαμενές της λοίμωξης.

Η εξάλειψη των CD4⁺ T κυττάρων στην πορεία της λοίμωξης HIV οφείλεται στην κυτταροπαθογόνο δράση του ιού, η οποία οφείλεται στην παραγωγή των ιικών σωματίων. Η ενεργός έκφραση των γονιδίων του ιού και η πρωτεϊνοσύνθεση μπορεί να παρεμβαίνουν στους συνθετικούς μηχανισμούς των T κυττάρων. Επομένως, τα μολυσμένα T κύτταρα, μέσα στα οποία παράγεται ο ιός, φονεύονται στη διάρκεια της διαδικασίας αυτής. Μπορεί επίσης να καταστραφούν και άλλα μολυσμένα κύτταρα, όπως τα δενδριτικά, με αποτέλεσμα τη διαταραχή της αρχιτεκτονικής των λεμφικών οργάνων. Ο συνδυασμός της εξάλειψης των CD4⁺ T κυττάρων και των δομικών ανωμαλιών των λεμφικών οργάνων, οδηγεί στην ανοσοανεπάρκεια που χαρακτηρίζει το AIDS. Υπάρχουν πολλές μελέτες που υποδεικνύουν ότι η ανοσοανεπάρκεια, εκτός από την καταστροφή των κυττάρων, οφείλεται και σε διάφορες λειτουργικές ανωμαλίες των T λεμφοκυττάρων και άλλων κυττάρων του ανοσοποιητικού. Ωστόσο η σημασία των λειτουργικών αυτών ελλειμμάτων δεν έχει τεκμηριωθεί, και ο πλέον αξιόπιστος δείκτης εξέλιξης της νόσου είναι η απώλεια των T κυττάρων.

Κλινικά χαρακτηριστικά της λοίμωξης από HIV και του AIDS

Η κλινική πορεία της λοίμωξης από HIV χαρακτηρίζεται από διάφορες φάσεις, που καταλήγουν σε ανοσοανεπάρκεια. Λίγο μετά τη μόλυνση από HIV οι ασθενείς εμφανίζουν ένα ήπιο οξύ σύνδρομο με πυρετό και κακουχία, το οποίο συσχετίζεται με την αρχική ιαιμία. Το σύνδρομο αυτό υποχωρεί σε λίγες μέρες και η νόσος εισέρχεται σε μια κλινικά λανθάνουσα περίοδο. Στη διάρκεια της λανθάνουσας περιόδου, υπάρχει συνήθως προοδευτική απώλεια των CD4⁺ T κυττάρων στους λεμφικούς ιστούς και καταστροφή των ιστών αυτών. Τελικά, ο αριθμός των CD4⁺ T κυττάρων αρχίζει να μειώνεται και όταν πέσει κάτω από 200 κύτταρα ανά mm³ (η φυσιολογική τιμή είναι περίπου 1500 κύτταρα ανά mm³), οι ασθενείς γίνονται ευπαθείς σε λοιμώξεις και πλέον λέγεται ότι πάσχουν από AIDS.

Οι κλινικές και παθολογοανατομικές εκδηλώσεις του AIDS είναι βασικά αποτέλεσμα της αυξημένης ευπάθειας σε λοιμώξεις και σε ορισμένες μορφές καρκίνου, εξαιτίας της ανοσοανεπάρκειας. Οι ασθενείς μολύνονται συχνά από ενδοκυττάρια παθογόνα, όπως ιοί, *Pneumocystis carinii* και άτυπα μυκοβακτήρια, που αντιμετωπίζονται φυσιολογικά από την T κυτταρική ανοσία. Πολλοί από τους μικροοργανισμούς αυτούς υπάρχουν στο περιβάλλον, αλλά δεν μολύνουν τα υγιή άτομα με το ακέραιο ανοσοποιητικό σύστημα. Επειδή οι λοιμώξεις αυτές εμφανίζονται σε ανοσοανεπαρκή άτομα, στα οποία οι μικροοργανισμοί έχουν την ευκαιρία να εγκαταστήσουν λοίμωξη, οι λοιμώξεις αυτές ονομάζονται «ευκαιριακές» ή «οπορτουνοιστικές». Πολλές από τις ευκαιριακές λοιμώξεις προκαλούνται από ιούς, όπως ο κυτταρομεγαλοϊός. Οι ασθενείς με AIDS εμφανίζουν ελλειμματικές απαντήσεις των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων (CTLs) κατά των ιών, παρόλο που ο HIV δε μολύνει τα CD8⁺ T κύτταρα. Πιστεύεται ότι οι ελλειμματικές κυτταροτοξικές απαντήσεις οφείλονται στο ότι τα CD4⁺ βοηθητικά T λεμφοκύτταρα (ο στόχος του HIV), είναι απαραίτητα για την πλήρη απάντηση των CD8⁺ κυτταρολυτικών T κυττάρων σε διάφορα αντιγόνα ιών (Κεφάλαια 5 και 6). Οι ασθενείς με AIDS παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις από εξωκυττάρια βακτήρια, ίσως εξαιτίας των

διαταραγμένων αντισωματικών απαντήσεων κατά βακτηριακών αντιγόνων, οι οποίες εξαρτώνται και από τα βοηθητικά T κύτταρα. Οι ασθενείς επίσης εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα καρκίνων οι οποίοι προκαλούνται από ογκογόνους ιούς. Οι συνηθέστεροι τύποι των καρκίνων αυτών είναι τα λεμφώματα B κυττάρων, τα οποία προκαλούνται από τον ιό Epstein-Barr, και ένας όγκος των μικρών αιμοφόρων αγγείων, τα σάρκωμα του Καρσί, το οποίο προκαλείται από ένα ερπητοϊό. Ορισμένοι ασθενείς με AIDS παρουσιάζουν άνοια, που θεωρείται ότι οφείλεται σε λοίμωξη των μακροφάγων του εγκεφάλου (μικρογλοία).

Η ανοσοαπάντηση κατά του HIV δεν μπορεί να ελέγξει την εξάπλωση του ιού και τις παθογόνες δράσεις του. Τα μολυσμένα άτομα παράγουν αντισώματα και CTLs κατά αντιγόνων του ιού και οι απαντήσεις αυτές βοηθούν στον περιορισμό του πρώιμου οξέος συνδρόμου από τον HIV. Ωστόσο οι ανοσοαπαντήσεις αυτές συνήθως δεν προλαμβάνουν τη χρόνια πρόοδο της νόσου. Αντισώματα κατά γλυκοπρωτεϊνών του περιβλήματος του ιού, όπως η gp120, μάλλον δεν είναι αποτελεσματικά επειδή ο ιός μεταλλάσσει ταχύτατα την περιοχή της gp120, η οποία είναι ο στόχος των περισσότερων αντισωμάτων. Πολλές φορές τα CTLs δεν μπορούν να καταστρέψουν τα μολυσμένα κύτταρα επειδή ο ιός αναστέλλει την έκφραση μορίων MHC τάξης I στην επιφάνεια των μολυσμένων κυττάρων. Οι ανοσοαπαντήσεις κατά του HIV μπορεί, κατά παράδοξο τρόπο, να προάγουν την εξάπλωση της λοίμωξης. Τα ιικά σωματίδια τα οποία καλύπτονται από αντισώματα μπορεί να συνδεθούν στους υποδοχείς Fc των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων που βρίσκονται στα λεμφικά όργανα, και με τον τρόπο αυτό ενισχύεται η είσοδος του ιού στα παραπάνω κύτταρα και δημιουργούνται επιπρόσθετες δεξαμενές της λοίμωξης. Αν τα CTLs καταφέρουν να καταστρέψουν μολυσμένα κύτταρα, το αποτέλεσμα είναι η απελευθέρωση ιικών σωματίων και η μόλυνση περισσότερων κυττάρων. Και τέλος, μολύνοντας και επομένως, παρεμβαίνοντας στη λειτουργία των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, ο ιός εμποδίζει την εξάλειψή του.

Στρατηγικές θεραπείας και εμβολιασμού

Οι τρέχουσες θεραπείες του AIDS στοχεύουν στον έλεγχο του πολλαπλασιασμού του HIV και στην αντιμετώπιση των λοιμωδών επιπλοκών της νόσου. Στο πρώιμο στάδιο της νόσου χορηγούνται μίγματα φαρμάκων τα οποία αναστέλλουν τη δράση της αντίστροφης μεταγραφάσης, της πρωτεϊνάσης και της ιντεγράσης του ιού, με αξιοσημείωτο όφελος. Η θεραπεία αυτή, που ονομάζεται «αντιρετροϊκή θεραπεία υψηλής δράσης» (highly active anti-retroviral therapy, HAART), είναι δαπανηρή και η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητά της δεν είναι γνωστή. Ο ιός μπορεί να μεταλλάσσεται ώστε να γίνει ανθεκτικός στα φάρμακα, και επιπλέον οι φαρμακευτικές θεραπείες δεν εξαλείφουν τις δεξαμενές στις οποίες ο ιός βρίσκεται σε λανθάνουσα κατάσταση.

Για να ελεγχθεί ο HIV σε παγκόσμιο επίπεδο θα χρειαστεί πιθανώς η ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων. Οι προσπάθειες να χρησιμοποιηθεί η gp120 σαν αντιγόνο για τον εμβολιασμό δεν είχαν σταθερά αποτελέσματα, ίσως εξαιτίας της ικανότητας του ιού να μεταλλάσσει την gp120. Προς το παρόν χρησιμοποιούνται και άλλες προσεγγίσεις, με τη χρήση HIV εξασθενημένου μέσω εξαλείψεως γονιδίων, ή ιικού DNA ενσωματωμένου σε μικροβιακούς φορείς ή πλασμίδια, αλλά θα χρειαστούν χρόνια για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητά τους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Οι ανοσοανεπάρκειες προκαλούνται από βλάβες σε διάφορα στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος και οδηγούν σε αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις και σε ορισμένους καρκίνους. Οι συγγενείς (πρωτοπαθείς) ανοσοανεπάρκειες προκαλούνται από γενετικές ανωμαλίες, ενώ οι επίκτητες (δευτεροπαθείς) ανοσοανεπάρκειες οφείλονται σε λοιμώξεις, υποθρεψία ή θεραπείες για άλλα νοσήματα οι οποίες επιδρούν αρνητικά στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.
- Ορισμένες συγγενείς ανοσοανεπάρκειες είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων οι οποίες αναστέλλουν την ωρίμανση των λεμφοκυττάρων. Η βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (SCID) μπορεί να οφείλεται σε μεταλλάξεις στην γc αλυσίδα του υποδοχέα των κυτταροκινών, με αποτέλεσμα τη μείωση του πολλαπλασιασμού των ανώριμων λεμφοκυττάρων σε απάντηση στην IL-7, σε μεταλλάξεις σε ένζυμα που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των πουρινών και τέλος σε άλλες διαταραχές στην ωρίμανση των λεμφοκυττάρων. Στην φυλοσύνδετη αγαμμασφαιριναιμία υπάρχει εκλεκτική διαταραχή της ωρίμανσης των B λεμφοκυττάρων, εξαιτίας ανωμαλιών ενός ενζύμου που συμμετέχει στην ωρίμανση των B κυττάρων (Btk). Στο σύνδρομο

DiGeorge, στο οποίο ο θύμος δεν αναπτύσσεται φυσιολογικά, υπάρχουν εκλεκτικές ανωμαλίες στην ωρίμανση των T κυττάρων.

- Κάποιες ανοσοανεπάρκειες προκαλούνται από διαταραχές στη λειτουργία και την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων, παρά το ότι ωριμάζουν φυσιολογικά. Το φυλοσύνδετο υπερ-IgM σύνδρομο οφείλεται σε μεταλλάξεις στον προσδέτη του CD40, εξαιτίας των οποίων οι B κυτταρικές απαντήσεις που εξαρτώνται από τα βοηθητικά T κύτταρα (όπως η μεταστροφή τάξης των βαριών αλυσίδων) και η ενεργοποίηση των μακροφάγων μέσω των T κυττάρων είναι ελλειμματικές. Το σύνδρομο του γυμνού λεμφοκυττάρου οφείλεται σε μειωμένη έκφραση των πρωτεϊνών του MHC τάξης II, με αποτέλεσμα διαταραγμένη ωρίμανση και ενεργοποίηση των CD4⁺ T κυττάρων.
- Το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS) προκαλείται από ένα ρετροϊό, τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Ο HIV μολύνει τα CD4⁺ T κύτταρα, τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα χρησιμοποιώντας μια πρωτεΐνη του περιβλήματός του (gp120) για να συνδεθεί με το CD4 και τους υποδοχείς των χημειοκινών. Το DNA του ιού ενσωματώνεται στο γονιδίωμα του ξενιστή και μπορεί να ενεργοποιηθεί ώστε να παράγει λοιμογόνιο ιό. Τα μολυσμένα κύτταρα πεθαίνουν στη διάρκεια του πολλαπλασιασμού του ιού, και ο θάνατος των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος είναι ο κύριος μηχανισμός μέσω του οποίου ο ιός προκαλεί την ανοσοανεπάρκεια.
- Η κλινική πορεία του AIDS τυπικά αποτελείται από την οξεία ιαιμία, την κλινικά λανθάνουσα περίοδο κατά την οποία υπάρχει προοδευτική καταστροφή των CD4⁺ T κυττάρων και λύση των λεμφικών ιστών, και τέλος από τη βαριά ανοσοανεπάρκεια με ευκαιριακές λοιμώξεις, ορισμένα είδη καρκίνου, απώλεια βάρους και σε μερικές περιπτώσεις άνοια. Η θεραπεία της λοίμωξης από HIV προσπαθεί να παρέμβει στον κύκλο πολλαπλασιασμού του ιού. Παράλληλα γίνονται και πολλές προσπάθειες παρασκευής εμβολίου.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

1. Ποιες είναι οι συχνότερες κλινικές και παθολογοανατομικές εκδηλώσεις των ανοσοανεπάρκειών;
2. Αναφέρετε μερικές από τις μεταλλάξεις που προκαλούν αναστολή στην ωρίμανση των T και των B λεμφοκυττάρων.
3. Αναφέρετε μερικές από τις μεταλλάξεις που αναστέλλουν την ενεργοποίηση ή τις δραστικές λειτουργίες των CD4⁺ T κυττάρων. Ποιες είναι οι κλινικές και παθολογοανατομικές εκδηλώσεις των μεταλλάξεων αυτών;
4. Πως ο HIV μολύνει τα κύτταρα και πώς πολλαπλασιάζεται μέσα στα μολυσμένα κύτταρα;
5. Ποιες είναι οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις της λοίμωξης από HIV και ποια είναι η παθογένεση των εκδηλώσεων αυτών;