

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

Δραστικοί μηχανισμοί της χυμικής ανοσίας:

Η εξάλειψη των εξωκυττάρων μικροοργανισμών και τοξινών

- **Ιδιότητες των αντισωμάτων που καθορίζουν τις δραστικές τους λειτουργίες**
- **Εξουδετέρωση των μικροοργανισμών και των τοξινών τους**
- **Οψωνινοποίηση και φαγοκυττάρωση**
- **Αντισωματοεξαρτώμενη κυτταρική κυτταροτοξικότητα**
- **Ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος**
Οδοί της ενεργοποίησης του συμπληρώματος
Λειτουργίες του συστήματος του συμπληρώματος
Ρύθμιση του συστήματος του συμπληρώματος
- **Λειτουργίες των αντισωμάτων σε ειδικές ανατομικές θέσεις**
Ανοσία των βλεννογόνων
Νεογνική ανοσία
- **Διαφυγή των μικροοργανισμών από τη χυμική ανοσία**
- **Εμβολιασμός**
- **Περίληψη**

Η χυμική ανοσία είναι ο τύπος της άμυνας του ξενιστή στην οποία μεσολαβούν εκκρινόμενα αντισώματα και είναι σημαντική για την προστασία κατά των εξωκυττάρων μικροοργανισμών και των τοξινών τους. Τα αντισώματα δρουν αναστέλλοντας την ικανότητα των μικροοργανισμών και των τοξινών να προσδεθούν και να μολύνουν ή να βλάψουν τα κύτταρα του ξενιστή και βοηθούν στην εξάλειψη των δυνητικά βλαπτικών αυτών ουσιών. **Η πρόληψη των λοιμώξεων** είναι μια σημαντική λειτουργία του συστήματος της επίκτητης ανοσίας και η λειτουργία αυτή επιτυγχάνεται με τη μεσολάβηση αποκλειστικά των αντισωμάτων. Τόσο τα αντισώματα όσο και τα T λεμφοκύτταρα συμμετέχουν στην καταστροφή των μικροοργανισμών που έχουν αποικίσει τον ξενιστή. Τα αντισώματα είναι ο μόνος μηχανισμός της επίκτητης ανοσίας κατά των εξωκυττάρων μικροοργανισμών, αλλά δεν μπορούν να φτάσουν σε μικροοργανισμούς που ζουν μέσα στα κύτταρα. Ωστόσο, η χυμική ανοσία είναι ζωτικής σημασίας ακόμα και για την άμυνα κατά ενδοκυττάρων μικροοργανισμών, όπως οι ιοί, επειδή τα αντισώματα μπορούν να προσδεθούν στους μικροοργανισμούς αυτούς πριν οι μικροοργανισμοί εισέλθουν στα κύτταρα του ξενιστή, εμποδίζοντας έτσι τη λοίμωξη. Ανωμαλίες στην παραγωγή αντισωμάτων συνδέονται με αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις από πολλά βακτήρια, ιούς και παράσιτα. Τα περισσότερα από τα αποτελεσματικά εμβόλια που χρησιμοποιούνται, δρουν διεγείροντας την παραγωγή αντισωμάτων.

Το κεφάλαιο αυτό περιγράφει πως δρουν τα αντισώματα στην άμυνα του ξενιστή κατά των λοιμώξεων.

Θα εξετασθούν τα ακόλουθα ερωτήματα:

- Ποιους μηχανισμούς χρησιμοποιούν τα κυκλοφορούντα αντισώματα για να αντιμετωπίσουν τους διάφορους τύπους των λοιμογόνων παραγόντων και των τοξινών τους;
- Ποιος είναι ο ρόλος του συστήματος του συμπληρώματος στη χυμική ανοσία;
- Πως τα αντισώματα αντιμετωπίζουν τους μικροοργανισμούς που εισβάλλουν μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα και του αναπνευστικού συστήματος και πως προστατεύουν το έμβρυο και το νεογνό από λοιμώξεις;

Πριν περιγράψουμε τους μηχανισμούς με τους οποίους τα αντισώματα λειτουργούν στην άμυνα του ξενιστή θα συνοψίσουμε τις ιδιότητες των μορίων των αντισωμάτων που είναι σημαντικές για τη δράση τους.

Ιδιότητες των αντισωμάτων που καθορίζουν τις δραστικές τους λειτουργίες

Τα αντισώματα μπορούν να δράσουν σε θέσεις μακριά από το σημείο παραγωγής τους. Τα αντισώματα παράγονται μετά τη διέγερση των B λεμφοκυττάρων από αντιγόνα στα περιφερικά λεμφικά όργανα, δηλαδή στους λεμφαδένες, το σπλήνα και τους λεμφικούς ιστούς των βλεννογόνων. Ορισμένα από τα διεγερμένα από αντιγόνο

B λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε κύτταρα που συνθέτουν και εκκρίνουν αντισώματα διαφόρων τάξεων βαριών αλυσίδων (ισοτύπων). Τα αντισώματα αυτά εισέρχονται στο αίμα από όπου μπορούν να φτάσουν σε οποιαδήποτε περιφερική εστία λοίμωξης, και στις εκκρίσεις των βλεννογόνων όπου εμποδίζουν τις λοιμώξεις από μικροοργανισμούς που εισβάλλουν μέσω των επιθηλίων. Έτσι, τα αντισώματα έχουν τη δυνατότητα να ασκήσουν τη δράσή τους σε όλο τον οργανισμό.

Τα αντισώματα χρησιμοποιούν τις περιοχές πρόσδεσης αντιγόνου (Fab) για να προσδεθούν και να διακόψουν τις βλαπτικές δράσεις των μικροοργανισμών και των τοξινών τους, και τις περιοχές Fc για να ενεργοποιήσουν τους ποικίλους δραστικούς μηχανισμούς που εξαλείφουν τους μικροοργανισμούς και τις τοξίνες τους. Ο χωροταξικός διαχωρισμός της αναγνώρισης του αντιγόνου από τις δραστικές λειτουργίες των μορίων των αντισωμάτων αναφέρθηκε αρχικά στο Κεφάλαιο 4. Τα αντισώματα αναστέλλουν τη μολυσματικότητα των μικροοργανισμών και τα βλαπτικά αποτελέσματα των τοξινών τους, χρησιμοποιώντας τις περιοχές Fab για να προσδεθούν στους μικροοργανισμούς και τις τοξίνες τους. Οι άλλες λειτουργίες των αντισωμάτων προϋποθέτουν τη συμμετοχή διαφόρων στοιχείων της άμυνας του ξενιστή, όπως τα φαγοκύτταρα και το σύστημα του συμπληρώματος. Τα τμήματα Fc των μορίων ανοσοσφαιρίνης, που αποτελούνται από τις σταθερές περιοχές των βαριών αλυσίδων, περιέχουν τις θέσεις σύνδεσης των φαγοκυττάρων και του συμπληρώματος. Η αποτελεσματική σύνδεση των φαγοκυττάρων και του συμπληρώματος στα αντισώματα συμβαίνει μόνο αφού αρκετά μόρια Ig αναγνωρίσουν και προσδεθούν σε ένα μικροοργανισμό ή σε ένα αντιγόνο του. Επομένως, ακόμα και οι λειτουργίες των αντισωμάτων που εξαρτώνται από το Fc προϋποθέτουν την αναγνώριση του αντιγόνου από τα τμήματα Fab. Η ιδιότητα αυτή των αντισωμάτων εξασφαλίζει την ενεργοποίηση των δραστικών μηχανισμών μόνο όταν είναι απαραίτητοι, δηλαδή όταν αναγνωρίσουν το αντιγόνο στόχο τους.

Τα προστατευτικά αντισώματα παράγονται στη διάρκεια της πρώτης (πρωτογενούς) αντισωματικής απάντησης και σε μεγαλύτερες ποσότητες στη διάρκεια των επόμενων (δευτερογενών) απαντήσεων. Η παραγωγή αντισωμάτων ξεκινάει την πρώτη εβδομάδα μετά τη λοίμωξη ή τον εμβολιασμό. Ορισμένα από τα πλασματοκύτταρα που εκκρίνουν αντισώματα, μεταναστεύουν στο μυελό των οστών και ζουν στον ιστό αυτό, συνεχίζοντας να εκκρίνουν μικρές ποσότητες αντισωμάτων για μήνες ή χρόνια. Αν ο μικροοργανισμός αποπειραθεί να μολύνει ξανά τον ξενιστή, τα συνεχώς εκκρινόμενα αντισώματα προσφέρουν άμεση προστασία. Ορισμένα διεγερμένα από αντιγόνο B λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε κύτταρα μνήμης, τα οποία δεν εκκρίνουν αντισώματα αλλά βρίσκονται σε κατάσταση αναμονής για το αντιγόνο. Κατά την επόμενη επαφή με το μικροοργανισμό τα κύτταρα μνήμης αυτά διαφοροποιούνται ταχύτατα σε κύτταρα που παράγουν αντισώματα, προσφέροντας μια μεγάλη ποσότητα αντισώματος για πιο αποτελεσματική άμυνα κατά της λοίμωξης. Ο σκοπός του εμβολιασμού είναι να διεγείρει την ανάπτυξη μακρόβιων κυττάρων που εκκρίνουν αντισώματα και κυττάρων μνήμης χωρίς να προκαλείται μια βλαπτική λοίμωξη.

Η μεταστροφή τάξης των βαριών αλυσίδων (ισοτύπου) και η ωρίμανση συγγένειας ενισχύουν τις προστατευτικές λειτουργίες των αντισωμάτων. Η μεταστροφή ισοτύπου και η ωρίμανση συγγένειας είναι δύο αλλαγές που συμβαίνουν στα αντισώματα τα οποία παράγονται από B λεμφοκύτταρα που έχουν διεγερθεί από αντιγόνο, ειδικά στη διάρκεια των απαντήσεων σε πρωτεϊνικά αντιγόνα (βλέπε Κεφάλαιο 7). Η μεταστροφή τάξης των βαριών αλυσίδων έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή αντισωμάτων με διακριτές περιοχές Fc, ικανές για διαφορετικές δραστικές λειτουργίες. Έτσι, το σύστημα της χυμικής ανοσίας, μέσω της μεταστροφής των ισοτύπων των αντισωμάτων, μπορεί να επιστρατεύσει τους καταλληλότερους μηχανισμούς του ξενιστή για να αντιμετωπίσει τους μικροοργανισμούς. Η διαδικασία της ωρίμανσης συγγένειας ξεκινάει από παρατεταμένη ή επαναλαμβανόμενη αντιγονική διέγερση και οδηγεί στην παραγωγή αντισωμάτων με όλο και υψηλότερη συγγένεια για το αντιγόνο. Η αλλαγή αυτή αυξάνει την ικανότητα των αντισωμάτων να δεσμεύσουν και να εξουδετερώσουν ή να εξαλείψουν τους μικροοργανισμούς, ειδικά αν ο μικροοργανισμός παραμένει ή είναι ικανός να προκαλέσει υποτροπιάζουσες λοιμώξεις.

Μετά από την εισαγωγή αυτή, η περιγραφή θα προχωρήσει στους μηχανισμούς που χρησιμοποιούνται από τα αντισώματα για να καταπολεμήσουν τις λοιμώξεις. Μεγάλο μέρος του κεφαλαίου αφιερώνεται στους δραστικούς μηχανισμούς οι οποίοι δεν επηρεάζονται από ανατομικούς παράγοντες, δηλαδή μπορεί να ενεργοποιούνται σε οποιοδήποτε σημείο του οργανισμού. Στο τέλος του κεφαλαίου θα περιγραφούν τα ειδικά χαρακτηριστικά των δράσεων των αντισωμάτων σε συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις.

Εξουδετέρωση των μικροοργανισμών και των τοξινών τους

Τα αντισώματα προσδένονται στους μικροοργανισμούς και αναστέλλουν ή εξουδετερώνουν την μολυσματικότητα των μικροοργανισμών και τις αλληλεπιδράσεις των μικροβιακών τοξινών με τα κύτταρα του ξενιστή. Οι περισσότεροι μικροοργανισμοί χρησιμοποιούν μόρια των περιβλήματων τους ή του κυτταρικού τους τοιχώματος για να συνδεθούν και να εισβάλλουν στα κύτταρα του ξενιστή. Τα αντισώματα μπορούν να προσδεθούν στα μόρια αυτά του περιβλήματος ή του κυτταρικού τοιχώματος και να εμποδίσουν τους μικροοργανισμούς να μολύνουν και να αποικίσουν τον ξενιστή. Η εξουδετέρωση είναι ένας πολύ χρήσιμος μηχανισμός άμυνας, επειδή δεν επιτρέπει σε μια λοίμωξη να εγκατασταθεί. Τα πιο χρήσιμα εμβόλια που διατίθενται σήμερα δρουν διεγείροντας την παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων, τα οποία εμποδίζουν τυχόν επακόλουθη λοίμωξη. Οι μικροοργανισμοί που μολύνουν τα κύτταρα μπορεί να προξενήσουν βλάβες στα κύτταρα αυτά, να απελευθερωθούν και να μολύνουν στη συνέχεια τα γειτονικά κύτταρα. Τα αντισώματα μπορούν να βρουν τους μικροοργανισμούς κατά τη μετάβασή τους από το ένα κύτταρο στο άλλο και να περιορίσουν έτσι την επέκταση της λοίμωξης. Αν ένας λοιμώδης παράγοντας αποικίσει τον ξενιστή, οι βλαπτικές του δράσεις προκαλούνται από ενδοτοξίνες ή εξωτοξίνες, οι οποίες συνήθως προσδένονται σε ειδικούς υποδοχείς στα κύτταρα του ξενιστή και έτσι ασκούν τις δράσεις τους. Τα αντισώματα κατά τοξινών εμποδίζουν την πρόσδεσή τους στα κύτταρα του ξενιστή και έτσι διακόπτουν τις βλαπτικές επιδράσεις των τοξινών. Η απόδειξη από τον Emil von Behring της χυμικής ανοσίας μέσω αντισωμάτων κατά της διφθεριτικής τοξίνης ήταν η πρώτη επίσημη απόδειξη ανοσίας κατά ενός μικροοργανισμού, γεγονός για το οποίο τιμήθηκε με το βραβείο Nobel Ιατρικής το 1902.

Οψωνινοποίηση και φαγοκυττάρωση

Τα αντισώματα επικαλύπτουν τους μικροοργανισμούς και προάγουν την πρόσληψή τους από φαγοκύτταρα. Η διαδικασία της επικάλυψης διαφόρων σωματιδίων για να φαγοκυτταρωθούν στη συνέχεια ονομάζεται **οψωνινοποίηση** (opsonization), και τα μόρια που καλύπτουν τους μικροοργανισμούς και επάγουν τη φαγοκυττάρωσή τους λέγονται **οψωνίνες**. Όταν αρκετά μόρια αντισωμάτων προσδεθούν σε ένα μικροοργανισμό, σχηματίζεται μια διάταξη των περιοχών Fc που προβάλλει μακριά από τον μικροοργανισμό. Αν τα αντισώματα ανήκουν σε ορισμένους ισότυπους (IgG1 και IgG3 στον άνθρωπο), οι περιοχές Fc προσδένονται με ένα υψηλής συγγένειας υποδοχέα για τις περιοχές Fc των γ αλυσίδων, τον FcγRI (CD64), ο οποίος εκφράζεται στα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα. Σαν αποτέλεσμα, το φαγοκύτταρο προεκτείνει την κυτταροπλασματική του μεμβράνη γύρω από τον οψωνινοποιημένο μικροοργανισμό και τον κλείνει σε ένα κυστίδιο, το φαγόσωμα, το οποίο συντήκεται με λυσοσώματα. Η πρόσδεση των Fc άκρων των αντισωμάτων στους FcγRI ενεργοποιεί τα φαγοκύτταρα, επειδή ο FcγRI περιέχει μια σηματοδοτική αλυσίδα η οποία πυροδοτεί πολυάριθμες βιοχημικές οδούς μέσα στα φαγοκύτταρα. Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα ή μακροφάγα παράγουν στα λυσοσώματά τους μεγάλες ποσότητες δραστικών μεταβολιτών του οξυγόνου, μονοξειδίου του αζώτου και πρωτεολυτικών ενζύμων, τα οποία συνδυάζονται για να καταστρέψουν τον φαγοκυτταρωμένο μικροοργανισμό. Η φαγοκυττάρωση μέσω αντισωμάτων είναι ο κύριος μηχανισμός άμυνας κατά βακτηρίων με κάψα, όπως ο *Pneumococcus*. Οι πλούσιες σε πολυσακχαρίτες κάψες των βακτηρίων προστατεύουν τους μικροοργανισμούς από τη φαγοκυττάρωση όταν απουσιάζουν τα αντισώματα, αλλά η οψωνινοποίηση από αντισώματα προάγει την φαγοκυττάρωση και την καταστροφή των βακτηρίων. Ο σπλήνας περιέχει μεγάλο αριθμό φαγοκυττάρων και είναι μια σημαντική θέση απομάκρυνσης των οψωνινοποιημένων βακτηρίων από τα μακροφάγα. Γι αυτό ασθενείς που έχουν υποστεί **σπληνεκτομή**, πχ λόγω τραυματικής ρήξης του σπλήνα, είναι ευπαθείς σε διάχυτες λοιμώξεις από βακτήρια με κάψα.

Αντισωματοεξαρτώμενη κυτταρική κυτταροτοξικότητα

Τα φυσικά κυτταροκτόνα (NK) κύτταρα και άλλα λευκοκύτταρα μπορούν να συνδεθούν με κύτταρα επικαλυμμένα με αντισώματα και να τα καταστρέψουν. Τα NK κύτταρα εκφράζουν ένα υποδοχέα Fc, τον FcγRIII (CD16) ο οποίος προσδένεται στα διαταγμένα IgG αντισώματα που είναι προσκολλημένα σε ένα κύτταρο. Τα σήματα μέσω του FcγRIII ενεργοποιούν τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα τα οποία απελευθερώνουν το περιεχόμενο των κοκκίων τους, δηλαδή πρωτεΐνες που φονεύουν τους οψωνινοποιημένους στόχους τους. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται αντισωματοεξαρτώμενη κυτταρική κυτταροτοξικότητα (antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC). Δεν είναι γνωστό αν τα μολυσμένα κύτταρα εκφράζουν συχνά επιφανειακά μόρια που

μπορούν να αναγνωριστούν από αντισώματα και σε ποιες λοιμώξεις ενεργοποιείται αυτός ο δραστικός μηχανισμός. Στην πραγματικότητα είναι πιθανό ότι στην άμυνα κατά των περισσότερων βακτηριακών και ιογενών λοιμώξεων, η ADCC μέσω των NK κυττάρων δεν είναι τόσο σημαντική όσο η φαγοκυττάρωση των οψωνιοποιημένων μικροοργανισμών.

Ένας ειδικός τύπος ADCC, που επιτελείται από τα ηωσινόφιλα, παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην άμυνα κατά των ελμινθικών λοιμώξεων. Οι περισσότεροι έλμινθες είναι πολύ μεγάλοι για να φαγοκυτταρωθούν και έχουν παχιά περιβλήματα ώστε να είναι ανθεκτικοί στις μικροβιοκτόνες ουσίες που παράγονται από τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα. Οι χυμικές ανοσοαπαντήσεις κατά των ελμίνθων κυριαρχούνται από IgE αντισώματα. Η IgE οψωνιοποιεί τους σκώληκες και τα ηωσινόφιλα, τα οποία εκφράζουν ένα υψηλής συγγένειας υποδοχέα Fc ειδικό για την IgE, τον FcεRI, συνδέονται στους οψωνιοποιημένους σκώληκες. Τα ηωσινόφιλα που προσκολληθήκαν ενεργοποιούνται και απελευθερώνουν το περιεχόμενο των κοκκίων τους, που είναι πρωτεΐνες τοξικές για τους έλμινθες. Αυτή η ADCC στην οποία μεσολαβούν τα ηωσινόφιλα και η IgE, δείχνει πως η μεταστροφή τάξης των ανοσοσφαιρινών είναι σχεδιασμένη ώστε να προσφέρει τον καταλληλότερο μηχανισμό για την άμυνα του ξενιστή: τα B κύτταρα αποκρίνονται στους έλμινθες μεταστρέφοντας προς IgE, η οποία είναι χρήσιμη κατά των ελμίνθων, ωστόσο τα B κύτταρα αποκρίνονται στα περισσότερα βακτήρια και ιούς μεταστρέφοντας προς αντισώματα IgG τα οποία προάγουν τη φαγοκυττάρωση μέσω του FcγRI. Όπως αναφέρθηκε στα Κεφάλαια 5 και 7, οι μορφές αυτές μεταστροφής τάξης των ανοσοσφαιρινών καθορίζονται από το είδος των κυτταροκινών που παράγονται από τα βοηθητικά T κύτταρα, που έχουν διεγερθεί από τους διάφορους μικροοργανισμούς.

Ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος

Το σύστημα του συμπληρώματος είναι ένα σύνολο κυκλοφορούντων και μεμβρανικών πρωτεϊνών που διαδραματίζουν σημαντικούς ρόλους στην άμυνα του ξενιστή κατά των μικροοργανισμών και στην αντισωματοεξαρθώμενη ιστική βλάβη. Ο όρος συμπλήρωμα αναφέρεται στην ικανότητα των πρωτεϊνών αυτών να βοηθούν ή να συμπληρώνουν την αντιμικροβιακή δράση των αντισωμάτων. Το σύστημα του συμπληρώματος μπορεί να ενεργοποιηθεί από μικροοργανισμούς απουσία αντισώματος, στα πλαίσια απαντήσεων σε λοιμώξεις στη φυσική ανοσία, ή από αντισώματα προσκολλημένα σε μικροοργανισμούς, στα πλαίσια της επίκτητης ανοσίας (βλέπε Εικ. 2-10, Κεφάλαιο 2). Υπάρχουν αρκετά χαρακτηριστικά του συστήματος του συμπληρώματος που είναι σημαντικά για τις παραπάνω λειτουργίες. Η ενεργοποίηση των πρωτεϊνών του συμπληρώματος περιλαμβάνει διαδοχικές πρωτεολυτικές διασπάσεις των πρωτεϊνών αυτών και οδηγεί στη δημιουργία δραστικών μορίων που συμμετέχουν στην εξάλειψη των μικροοργανισμών με διάφορους τρόπους. Ο καταρράκτης αυτός της ενεργοποίησης των πρωτεϊνών του συμπληρώματος, όπως όλοι οι ενζυμικοί καταρράκτες, μπορεί να επιτύχει τεράστια ενίσχυση, επειδή ένας μικρός αριθμός ενεργοποιημένων μορίων του συμπληρώματος μπορεί να παράγει ένα τεράστιο αριθμό δραστικών μορίων. Τα ενεργοποιημένα μόρια των πρωτεϊνών του συμπληρώματος συνδέονται ομοιοπολικά στις κυτταρικές επιφάνειες όπου συμβαίνει η ενεργοποίηση, εξασφαλίζοντας ότι η ενεργοποίηση περιορίζεται στις σωστές θέσεις. Το σύστημα του συμπληρώματος ρυθμίζεται με ακρίβεια από μόρια που υπάρχουν στα φυσιολογικά κύτταρα του ξενιστή, και η ρύθμιση αυτή εμποδίζει την ανεξέλεγκτη και δυνητικά βλαπτική ενεργοποίηση του συμπληρώματος.

Στο επόμενο τμήμα θα περιγραφεί η ενεργοποίηση, οι δράσεις και η ρύθμιση του συστήματος του συμπληρώματος.

Οι οδοί της ενεργοποίησης του συμπληρώματος

Υπάρχουν δύο κύριες οδοί για την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, η εναλλακτική οδός που εκκινείται από μικροοργανισμούς απουσία αντισώματος, και η κλασσική οδός που ξεκινά από ορισμένους ισотύπους αντισωμάτων προσκολλημένων σε αντιγόνα. Υπάρχουν αρκετές πρωτεΐνες στο σύστημα του συμπληρώματος που αλληλεπιδρούν σε μια συγκεκριμένη αλληλουχία. Η αφθονότερη πρωτεΐνη του συμπληρώματος στο πλάσμα, το C3, παίζει ένα κεντρικό ρόλο στην κλασσική αλλά και στην εναλλακτική οδό. Το C3 υδρολύεται σε χαμηλό βαθμό αυτόματα στο πλάσμα, αλλά τα προϊόντα του είναι ασταθή και γρήγορα αποικοδομούνται και χάνονται. Η **εναλλακτική οδός** ξεκινάει όταν ένα προϊόν της υδρόλυσης του C3, το C3b, εναποτίθεται στην επιφάνεια ενός μικροβίου. Εκεί, το C3b σχηματίζει σταθερούς ομοιοπολικούς δεσμούς με μικροβιακές πρωτεΐνες και πολυσακχαρίτες και έτσι προστατεύεται από περαιτέρω αποικοδόμηση. (Αργότερα θα

περιγραφεί πως η σταθερή σύνδεση του C3b στα φυσιολογικά κύτταρα του ξενιστή εμποδίζεται από διάφορες ρυθμιστικές πρωτεΐνες οι οποίες υπάρχουν στα κύτταρα του ξενιστή αλλά λείπουν από τα μικρόβια). Το συνδεδεμένο στα μικρόβια C3b γίνεται το υπόστρωμα για τη σύνδεση μιας άλλης πρωτεΐνης, του παράγοντα B, η οποία διασπάται από μια πρωτεΐνάση του πλάσματος παράγοντας το συστατικό Bb. Το συστατικό αυτό παραμένει συνδεδεμένο στο C3b και το σύμπλεγμα C3bBb διασπά ενζυμικά περισσότερο C3, δρώντας σαν «C3 κονβερτάση της εναλλακτικής οδού». Σαν αποτέλεσμα της δράσης της κονβερτάσης αυτής παράγονται πολύ περισσότερα μόρια C3b και C3bBb και προσκολλώνται στο μικρόβιο. Μερικά από τα μόρια C3bBb δεσμεύουν επιπλέον C3b, και το C3bBb3b δρα σαν C5 κονβερτάση, διασπώντας το συστατικό C5 του συμπληρώματος και εκκινεί τα τελικά στάδια ενεργοποίησης του συμπληρώματος.

Η **κλασσική οδός** εκκινεί όταν IgM ή ορισμένες υποτάξεις της IgG (IgG1 ή IgG3 στον άνθρωπο) προσδεθούν με αντιγόνα, πχ στην επιφάνεια ενός μικροβιακού κυττάρου. Σαν αποτέλεσμα αυτής της πρόσδεσης, οι περιοχές Fc των αντισωμάτων καθίστανται προσπελάσιμες στις πρωτεΐνες του συμπληρώματος και δύο ή περισσότερες περιοχές Fc πλησιάζουν μεταξύ τους. Όταν συμβεί αυτό, το συστατικό C1 του συμπληρώματος συνδέεται σε δύο γειτονικές περιοχές Fc. Το προσκολλημένο C1 ενεργοποιείται ενζυμικά, οδηγώντας στη σύνδεση και στη διάσπαση δύο άλλων πρωτεϊνών, των C2 και C4. Το σύμπλεγμα C4bC2a συνδέεται ομοιοπολικά με το αντίσωμα και με τη μικροβιακή επιφάνεια πάνω στην οποία βρίσκεται το αντίσωμα. Το σύμπλεγμα αυτό δρα σαν «C3 κονβερτάση της κλασσικής οδού». Διασπά το C3, και το C3b που παράγεται συνδέεται πάλι με το μικρόβιο. Ένα μέρος του C3b συνδέεται με το σύμπλεγμα C4b2a και το σύμπλεγμα C4b2a3b που προκύπτει δρα σαν C5 κονβερτάση.

Μια τρίτη οδός ενεργοποίησης του συμπληρώματος, η **οδός της λεκτίνης**, ξεκινά από τη σύνδεση μιας λεκτίνης του πλάσματος η οποία συνδέεται με μαννόζη (mannose-binding lectin, MBL) στα μικρόβια. Η MBL στη συνέχεια ενεργοποιεί τις πρωτεΐνες της κλασσικής οδού και τα επακόλουθα στάδια είναι ουσιαστικά τα ίδια με αυτά της κλασσικής οδού.

Το συνολικό αποτέλεσμα αυτών των πρώιμων σταδίων της ενεργοποίησης του συμπληρώματος είναι ότι κύτταρα επικαλυμμένα με αντισώματα, συμπεριλαμβανομένων και των μικροβιακών κυττάρων, αποκτούν ένα περίβλημα από ομοιοπολικά συνδεδεμένο C3b. Να σημειωθεί ότι η εναλλακτική οδός και η οδός της λεκτίνης είναι δραστηριοί μηχανισμοί της φυσικής ανοσίας, ενώ η κλασσική οδός είναι μηχανισμός της επίκτητης χυμικής ανοσίας. Οι οδοί αυτές διαφέρουν στον τρόπο με τον οποίο ξεκινούν, αλλά από τη στιγμή που ξεκινούν έχουν κοινά τελικά στάδια.

Τα όψιμα στάδια της ενεργοποίησης του συμπληρώματος ξεκινούν με τη σύνδεση του C5 στην C5 κονβερτάση, και την πρωτεόλυσή του για την παραγωγή C5b. Στη συνέχεια, συνδέονται διαδοχικά και τα υπόλοιπα συστατικά, δηλαδή το C6, C7, C8 και C9. Η τελική πρωτεΐνη της οδού, το C9, πολυμερίζεται και σχηματίζει ένα πόρο στην κυτταρική μεμβράνη, μέσα από τον οποίο μπορούν να εισέλθουν στα κύτταρα νερό και ιόντα, με αποτέλεσμα το θάνατο των κυττάρων. Το πολυμερισμένο C9 ονομάζεται σύμπλεγμα προσβολής της μεμβράνης (membrane attack complex, MAC) και ο σχηματισμός του είναι το τελικό αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του συμπληρώματος.

Λειτουργίες του συστήματος του συμπληρώματος

Το σύστημα του συμπληρώματος παίζει σημαντικό ρόλο στην εξάλειψη των μικροοργανισμών κατά τη διάρκεια των απαντήσεων της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας.

Μικροοργανισμοί επικαλυμμένοι με C3b φαγοκυτταρώνονται επειδή το C3b αναγνωρίζεται από τον υποδοχέα του συμπληρώματος τύπου 1 (CR1 ή CD35) ο οποίος εκφράζεται στα μακροφάγα, δηλαδή το C3b δρα σαν οψωνίνη. Η οψωνινοποίηση είναι ίσως η σημαντικότερη λειτουργία του συμπληρώματος στην άμυνα κατά των μικροοργανισμών. Το σύμπλεγμα προσβολής της μεμβράνης μπορεί να προκαλέσει οσμωτική λύση των κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων και των μικροβίων. Μικρά πεπτιδικά συστατικά του C3, C4 και C5, τα οποία δημιουργούνται με πρωτεόλυση, είναι χημειοτακτικά για τα ουδετερόφιλα και διεγείρουν την απελευθέρωση μεσολαβητών της φλεγμονής από διάφορα λευκοκύτταρα. Με τον τρόπο αυτό, τα συστατικά του συμπληρώματος προκαλούν φλεγμονώδεις αντιδράσεις οι οποίες βοηθούν και αυτές στην εξάλειψη των μικροοργανισμών.

Εκτός από τις αντιμικροβιακές δραστηριότητες, το σύστημα του συμπληρώματος παρέχει και ερεθίσματα για την ανάπτυξη των αντιδράσεων της χυμικής ανοσίας. Όταν ενεργοποιείται το

C3 από ένα μικροοργανισμό, ένα από τα προϊόντα της αποικοδόμησής του, το C3d, αναγνωρίζεται από τον υποδοχέα CR2 στα Β λεμφοκύτταρα. Τα σήματα που μεταβιβάζονται από αυτόν τον υποδοχέα διεγείρουν τις Β κυτταρικές απαντήσεις κατά του μικροοργανισμού. Η διαδικασία αυτή έχει περιγραφεί στο Κεφάλαιο 7 σαν ένα παράδειγμα μιας απάντησης της φυσικής ανοσίας σε ένα μικροοργανισμό (ενεργοποίηση του συμπληρώματος) η οποία διεγείρει την απάντηση της επίκτητης ανοσίας (ενεργοποίηση των Β κυττάρων και παραγωγή αντισωμάτων) στον ίδιο μικροοργανισμό. Οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος που βρίσκονται συνδεδεμένες σε συμπλέγματα αντιγόνου-αντισώματος, αναγνωρίζονται από τα λεμφοζιδιακά δενδριτικά κύτταρα στα βλαστικά κέντρα, επιτρέποντας έτσι στα αντιγόνα να παρουσιαστούν με σκοπό την περαιτέρω ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων και την επιλογή των Β κυττάρων με την υψηλότερη συγγένεια για το αντιγόνο. Η παρουσίαση του αντιγόνου μέσω του συμπληρώματος είναι ένας επί πλέον τρόπος με τον οποίο το σύστημα του συμπληρώματος προάγει την παραγωγή αντισωμάτων.

Οι κληρονομικές ανεπάρκειες των πρωτεϊνών του συμπληρώματος σχετίζονται με ανθρώπινα νοσήματα. Η έλλειψη του C3 έχει σαν αποτέλεσμα τη μεγάλη ευπάθεια σε λοιμώξεις και συνήθως είναι θανατηφόρα σε μικρή ηλικία. Αν και φαίνεται παράδοξο, οι ελλείψεις των πρώιμων πρωτεϊνών του συμπληρώματος C2 και C4 δεν προκαλούν ανοσοανεπάρκειες. Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν ότι η κλασική οδός δεν είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την άμυνα κατά των λοιμώξεων και ότι ο βασικός ρόλος του C3 στην άμυνα του ξενιστή μπορεί να αντανακλά τη συμμετοχή του στην εναλλακτική οδό της ενεργοποίησης του συμπληρώματος. Οι ελλείψεις C2 και C4 συνδέονται με αυξημένη επίπτωση νοσημάτων από ανοσοσυμπλέγματα τα οποία μοιάζουν με το συστηματικό ερυθματώδη λύκο, ίσως επειδή μία από τις λειτουργίες της κλασικής οδού είναι η απομάκρυνση των ανοσοσυμπλεγμάτων από την κυκλοφορία. Οι ελλείψεις του C9 και του σχηματισμού του MAC οδηγούν σε αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις από *Neisseria*, χωρίς να είναι γνωστό ποιο ειδικό χαρακτηριστικό έχουν τα βακτήρια αυτά.

Ρύθμιση του συστήματος του συμπληρώματος

Τα κύτταρα των θηλαστικών εκφράζουν ρυθμιστικές πρωτεΐνες που αναστέλλουν την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, εμποδίζοντας έτσι τη βλάβη των κυττάρων του ξενιστή από το συμπλήρωμα. Έχουν περιγραφεί πολλές τέτοιες ρυθμιστικές πρωτεΐνες. Ο παράγοντας επιτάχυνσης της διάσπασης (decay accelerating factor, DAF) είναι μια μεμβρανική πρωτεΐνη που εμποδίζει τη σύνδεση του παράγοντα Β στο C3b ή τη σύνδεση του C4b2a στο C3b, τερματίζοντας έτσι την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και από την κλασική και από την εναλλακτική οδό. Ο μεμβρανικός πρωτεϊνικός συμπαράγοντας (MCP) δρα σαν συμπαράγοντας στην πρωτεόλυση του C3b προς ανενεργά συστατικά, μια διαδικασία που επιτελείται από ένα ένζυμο του πλάσματος που ονομάζεται Παράγοντας Ι (Factor Ι). Ο υποδοχέας του συμπληρώματος τύπου 1 (CR1) μπορεί να εξυπηρετήσει και τις δύο λειτουργίες. Μια ρυθμιστική πρωτεΐνη που ονομάζεται αναστολέας του C1 (C1 inhibitor, C1 INH) διακόπτει την ενεργοποίηση του συμπληρώματος σε πρώιμο στάδιο, συγκεκριμένα στο στάδιο της ενεργοποίησης του C1. Άλλες πρωτεΐνες ρυθμίζουν την ενεργοποίηση του συμπληρώματος στα πιο όψιμα στάδια, π.χ. στο στάδιο σχηματισμού του συμπλέγματος προσβολής της μεμβράνης. Η παρουσία των ρυθμιστικών αυτών πρωτεϊνών αποτελεί προσαρμοστικό μηχανισμό των θηλαστικών. Οι μικροοργανισμοί στερούνται ρυθμιστικών πρωτεϊνών και επομένως είναι ευπαθείς στο συμπλήρωμα. Ακόμα και στα κύτταρα των θηλαστικών, οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί μπορεί να υπερκεραστούν από την έντονη ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Επομένως, ακόμα και τα κύτταρα των θηλαστικών μπορεί να αποτελέσουν στόχο του συμπληρώματος αν είναι επικαλυμμένα με μεγάλες ποσότητες αντισωμάτων, όπως συμβαίνει σε ορισμένα ανοσιακά νοσήματα (υπερευαισθησίας) (Κεφάλαιο 11).

Οι κληρονομικές ελλείψεις των ρυθμιστικών πρωτεϊνών προκαλούν υπερβολική και παθολογική ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Η έλλειψη του C1 INH είναι η αιτία του **κληρονομικού αγγειονευρωτικού οιδήματος** (hereditary angioneurotic edema), στο οποίο η υπερβολική ενεργοποίηση του συμπληρώματος και η παραγωγή αγγειοδραστικών κλασμάτων του συμπληρώματος οδηγούν σε διαρροή υγρού (οίδημα) στο λάρυγγα και σε πολλούς άλλους ιστούς. Ένα άλλο νόσημα, η **παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία** (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) προκαλείται από την έλλειψη ενός ενζύμου που συνθέτει ένα γλυκολιπίδιο που σταθεροποιεί αρκετές πρωτεΐνες πάνω στη μεμβράνη του κυττάρου, μεταξύ των οποίων και τις ρυθμιστικές

πρωτεΐνες του συμπληρώματος DAF και MCP. Η ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του συμπληρώματος που συμβαίνει στα ερυθροκύτταρα των ασθενών αυτών οδηγεί στη λύση των ερυθροκυττάρων.

Οι δραστικοί μηχανισμοί της χυμικής ανοσίας που έχουν περιγραφεί μέχρι τώρα μπορεί να δρουν σε κάθε σημείο του οργανισμού στο οποίο φθάνουν τα αντισώματα. Τα αντισώματα εξυπηρετούν επίσης προστατευτικές λειτουργίες σε δύο ειδικές ανατομικές θέσεις, τα βλεννογόνια όργανα και το έμβρυο.

Λειτουργίες των αντισωμάτων σε ειδικές ανατομικές θέσεις

Όπως έχει αναφερθεί, τα αντισώματα παράγονται στα περιφερικά λεμφικά όργανα και φτάνουν εύκολα στο αίμα, από όπου μπορούν να πάνε πρακτικά οπουδήποτε. Ωστόσο, υπάρχουν ειδικοί μηχανισμοί για τη μεταφορά των αντισωμάτων διαμέσου των επιθηλίων και του πλακούντα και έτσι τα αντισώματα εμφανίζουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα στις θέσεις αυτές.

Ανοσία των βλεννογόνων

Το αντίσωμα IgA παράγεται στο λεμφικό ιστό των βλεννογόνων, μεταφέρεται ενεργά διαμέσου του επιθηλίου και προσδένεται και εξουδετερώνει μικροοργανισμούς που εισέρχονται μέσω των βλεννογόνιων οργάνων. Οι μικροοργανισμοί συχνά εισπνέονται ή καταπίνονται και τα αντισώματα που εκκρίνονται στους αυλούς του αναπνευστικού ή του γαστρεντερικού σωλήνα προσδένονται με τους μικροοργανισμούς και τους εμποδίζουν να αποικίσουν τον ξενιστή. Ο τύπος αυτός της ανοσίας ονομάζεται **ανοσία των βλεννογόνων** (ή εκκριτική ανοσία, mucosal immunity, secretory immunity). Η κύρια τάξη αντισωμάτων που παράγονται στους ιστούς των βλεννογόνων είναι η IgA. Στην πραγματικότητα, εξαιτίας της τεράστιας επιφάνειας των εντέρων, η IgA αποτελεί το 60% με 70% από τα περίπου 3 g αντισώματος που παράγονται καθημερινά από ένα υγιή ενήλικα. Η τάση των λεμφικών ιστών των βλεννογόνων να παράγουν IgA οφείλεται, τουλάχιστον κατά ένα μέρος, στο ότι η κύρια κυτταροκίνη η οποία προκαλεί μεταστροφή προς IgA, δηλαδή ο TGF- β , παράγεται σε μεγάλες ποσότητες στους βλεννογόνους. Επίσης, ένα μέρος της IgA μπορεί να παραχθεί από μια ομάδα B κυττάρων, τα κύτταρα B-1, τα οποία μεταναστεύουν στους ιστούς των βλεννογόνων και εκκρίνουν IgA σε απόκριση σε μη πρωτεϊνικά αντιγόνα, χωρίς T κυτταρική βοήθεια. Ο λεμφικός ιστός των βλεννογόνων εντοπίζεται στο χόριο (lamina propria) και εκεί παράγεται η IgA. Η IgA αυτή πρέπει να μεταφερθεί από το χόριο προς τον αυλό (δηλαδή σε κατεύθυνση αντίθετη από τη συνήθη μεταφορά διαμέσου του επιθηλίου). Η μεταφορά διαμέσου του επιθηλίου γίνεται από ένα ειδικό υποδοχέα Fc, τον **υποδοχέα poly-Ig**, ο οποίος εκφράζεται στη βασική επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων. Ο υποδοχέας αυτός συνδέεται με την IgA, την οποία ενδοκυτταρώνει σε κυστίδια, και τη μεταφέρει προς την επιφάνεια του αυλού. Εκεί ο υποδοχέας διασπάται από μια πρωτεϊνάση και η IgA απελευθερώνεται στον αυλό, παραμένοντας όμως συνδεδεμένη με ένα μέρος του υποδοχέα poly-Ig. Στη συνέχεια το αντίσωμα μπορεί να αναγνωρίσει τους μικροοργανισμούς στον αυλό και να παρεμποδίσει τη σύνδεση και την είσοδό τους διαμέσου του επιθηλίου. Ο εμβολιασμός από του στόματος με εξασθενημένο ιό πολιομυελίτιδος προσφέρει προστασία κατά της λοίμωξης από τον ιό, με το μηχανισμό της ανοσίας των βλεννογόνων. Το από του στόματος εμβόλιο κατά της πολιομυελίτιδος είναι ένα από τα πλέον επιτυχημένα εμβόλια που έχουν παρασκευαστεί και είναι πιθανόν η πολιομυελίτιδα να είναι η δεύτερη νόσος που θα εξαλειφθεί με εμβολιασμό σε παγκόσμιο επίπεδο (η πρώτη ήταν η ευλογιά).

Νεογνική ανοσία

Τα μητρικά αντισώματα μεταφέρονται ενεργά διαμέσου του πλακούντα προς το έμβρυο και διαμέσου του επιθηλίου του εντέρου προς τα νεογνά, προστατεύοντας τα νεογνά από τις λοιμώξεις. Τα νεογνικά θηλαστικά έχουν ατελώς αναπτυγμένο ανοσοποιητικό σύστημα και είναι ανίκανα να εγείρουν αποτελεσματικές ανοσοαπαντήσεις κατά πολλών μικροοργανισμών. Κατά την πρώιμη ζωή τους προστατεύονται από τις λοιμώξεις από αντισώματα που αποκτούν από τις μητέρες τους. Αυτό είναι ένα εξαιρετικό παράδειγμα παθητικής ανοσίας. Τα νεογνά λαμβάνουν μητρικά αντισώματα μέσω δύο οδών, οι οποίες εξαρτώνται από ένα ειδικό υποδοχέα Fc, **το νεογνικό υποδοχέα Fc (FcRn)**. Στη διάρκεια της κύησης ορισμένες υποτάξεις από τα μητρικά IgG προσδένονται στο νεογνικό υποδοχέα Fc που εκφράζεται στον πλακούντα, και η IgG μεταφέρεται ενεργά προς

την εμβρυική κυκλοφορία. Μετά τη γέννηση, τα νεογνά λαμβάνουν μητρικά αντισώματα με το μητρικό γάλα. Τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου των νεογνών εκφράζουν επίσης τον υποδοχέα Fc, ο οποίος συλλέγει τα μητρικά αντισώματα από τον αυλό του εντέρου και τα μεταφέρει διαμέσου του επιθηλίου. Έτσι, τα νεογνά αποκτούν το προφίλ των IgG αντισωμάτων των μητέρων τους και προστατεύονται από τους παθογόνους μικροοργανισμούς στους οποίους οι μητέρες τους έχουν εκτεθεί ή εμβολιαστεί.

Διαφυγή των μικροοργανισμών από τη χυμική ανοσία

Οι μικροοργανισμοί έχουν αναπτύξει πολυάριθμους μηχανισμούς ώστε να διαφεύγουν από τη χυμική ανοσία. Πολλά βακτήρια και ιοί μεταλλάσσουν αντιγονικά μόρια της επιφάνειάς τους και έτσι δεν μπορούν να αναγνωρισθούν από αντισώματα που παράγονται σε απάντηση σε προηγούμενες λοιμώξεις. Η αντιγονική ποικιλομορφία απαντάται συχνά σε ιούς όπως της γρίππης, της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και σε ρινοϊούς. Υπάρχουν τόσες πολλές ποικιλομορφίες της κύριας αντιγονικής γλυκοπρωτεΐνης της επιφάνειας του HIV, της gp120, ώστε τα αντισώματα κατά ενός στελέχους του HIV να μην προστατεύουν κατά άλλων στελεχών. Αυτός είναι ένας λόγος που τα εμβόλια με gp120 έχουν ελάχιστη ή και καμία αποτελεσματικότητα στην προστασία από τη λοίμωξη. Βακτήρια όπως το *E. coli*, αλλάζουν το αντιγόνο των τριχιδίων τους και έτσι διαφεύγουν από τη χυμική ανοσία. Το παράσιτο τρυπανόσωμα εκφράζει νέες γλυκοπρωτεΐνες επιφάνειας όποτε έρχεται σε επαφή με αντισώματα κατά της αρχικής γλυκοπρωτεΐνης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η λοίμωξη από το παράσιτο αυτό να χαρακτηρίζεται από κύματα παρασιταϊμίας, το καθένα από τα οποία αποτελείται από αντιγονικά νέα παράσιτα τα οποία δεν αναγνωρίζονται από τα αντισώματα που έχουν παραχθεί κατά των παρασίτων του προηγούμενου κύματος. Άλλοι μικροοργανισμοί αναστέλλουν την ενεργοποίηση του συμπληρώματος ή είναι ανθεκτικοί στη φαγοκυττάρωση.

Εμβολιασμός

Εμβολιασμός είναι η διαδικασία της διέγερσης προστατευτικών απαντήσεων της επίκτητης ανοσίας κατά μικροοργανισμών μέσω της έκθεσης σε μη παθογόνες μορφές ή σε συστατικά των μικροοργανισμών. Η ανάπτυξη εμβολίων κατά των λοιμώξεων υπήρξε ένα από τα μεγαλύτερα επιτεύγματα της ανοσολογίας. Η μόνη νόσος που έχει εξαλειφθεί ολοκληρωτικά είναι η ευλογιά και αυτό επιτεύχθηκε με ένα παγκόσμιο πρόγραμμα εμβολιασμού. Η πολιομυελίτιδα πιθανώς θα αποτελέσει τη δεύτερη νόσο που θα εξαλειφθεί και όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 1, πολλά άλλα νοσήματα έχουν ελεγχθεί σε μεγάλο βαθμό με τον εμβολιασμό. Χρησιμοποιούνται πολλοί τύποι εμβολίων και συνεχίζουν να αναπτύσσονται και άλλοι. Ορισμένα από τα πιο αποτελεσματικά εμβόλια αποτελούνται από εξασθενημένους μικροοργανισμούς, οι οποίοι έχουν υποστεί επεξεργασία ώστε να χάσουν τη λοιμογόνο και παθογόνο ικανότητά τους, διατηρώντας ταυτόχρονα την αντιγονικότητά τους. Η ανοσοποίηση με αυτούς τους εξασθενημένους μικροοργανισμούς διεγείρει την παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά μικροβιακών αντιγόνων, τα οποία προστατεύουν τα εμβολιασμένα άτομα από μεταγενέστερες λοιμώξεις. Για ορισμένες λοιμώξεις, όπως η πολιομυελίτιδα, τα εμβόλια χορηγούνται από το στόμα για να διεγείρουν τις IgA απαντήσεις των βλεννογόνων, οι οποίες προστατεύουν τα άτομα από τη φυσική λοίμωξη που γίνεται μέσω της στοματικής οδού. Τα εμβόλια που αποτελούνται από μικροβιακές πρωτεΐνες και πολυσακχαρίτες, τα λεγόμενα εμβόλια υπομονάδων (subunit vaccines), δρουν με τον ίδιο τρόπο. Ορισμένα μικροβιακά πολυσακχαριτικά αντιγόνα (τα οποία δεν μπορούν να προσελκύσουν T κυτταρική βοήθεια) συνδέονται χημικά με πρωτεΐνες, έτσι ώστε να ενεργοποιηθούν τα βοηθητικά T κύτταρα και να παραχθούν υψηλής συγγένειας αντισώματα κατά των πολυσακχαριτών. Τα εμβόλια αυτά ονομάζονται συζευγμένα εμβόλια (conjugate vaccines) και είναι πολύ καλά παραδείγματα πρακτικής εφαρμογής των γνώσεών μας για τις αλληλεπιδράσεις βοηθητικών T κυττάρων και B κυττάρων. Η ανοσοποίηση με απενεργοποιημένες μικροβιακές τοξίνες ή με μικροβιακές πρωτεΐνες συνθετιμένες στο εργαστήριο διεγείρει την παραγωγή αντισωμάτων τα οποία εξουδετερώνουν αντίστοιχα τη φυσική τοξίνη και τα μικρόβια.

Μια από τις συνεχιζόμενες προκλήσεις όσον αφορά τον εμβολιασμό είναι η ανάπτυξη εμβολίων που διεγείρουν την κυτταρική ανοσία κατά ενδοκυττάρων μικροοργανισμών. Τα μικροβιακά αντιγόνα που χορηγούνται από του στόματος ή παρεντερικά είναι εξωκυττάρια αντιγόνα και επομένως προκαλούν κυρίως αντισωματικές απαντήσεις. Για να προκληθεί μια T κυτταρική απάντηση ίσως είναι απαραίτητο να κατευθυνθούν τα αντιγόνα στο

εσωτερικό των κυττάρων, και ειδικότερα των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Ορισμένοι εξασθενημένοι ιοί μπορούν να το επιτύχουν αυτό, αλλά υπάρχουν λίγα μόνο παραδείγματα ιών οι οποίοι έχουν υποστεί επιτυχώς μια επεξεργασία έτσι ώστε να παραμένουν ικανοί να μολύνουν τα κύτταρα και να είναι ανοσογόνοι, ενώ ταυτόχρονα να είναι ασφαλείς (μη παθογόνοι). Για τη διέγερση της κυτταρικής ανοσίας δοκιμάζονται πολλές νέες προσεγγίσεις. Αυτές περιλαμβάνουν την ενσωμάτωση των μικροβιακών αντιγόνων σε ιούς «φορείς», οι οποίοι θα μολύνουν τα κύτταρα του ξενιστή και θα παράγουν τα αντιγόνα μέσα στα μολυσμένα κύτταρα. Η νεώτερη τεχνική είναι ο εμβολιασμός απόμων με DNA που κωδικοποιεί ένα μικροβιακό αντιγόνο σε ένα βακτηριακό πλασμίδιο. Το πλασμίδιο προσλαμβάνεται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του ξενιστή και έτσι το αντιγόνο παράγεται μέσα στα κύτταρα αυτά. Τα ενδοκυττάρια αντιγόνα επάγουν κυτταρική ανοσία (βλέπε Κεφάλαια 5 και 6), η οποία μπορεί να είναι αποτελεσματική κατά λοιμώξεων από ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς. Πολλές από αυτές τις στρατηγικές για διάφορες λοιμώξεις βρίσκονται στο στάδιο των κλινικών μελετών.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Η χυμική ανοσία είναι ο τύπος της επίκτητης ανοσίας στην οποία μεσολαβούν τα αντισώματα. Τα αντισώματα εμποδίζουν τις λοιμώξεις αναστέλλοντας την ικανότητα των μικροοργανισμών να εισβάλλουν στα κύτταρα του ξενιστή και να εξαλείφουν τους μικροοργανισμούς ενεργοποιώντας διάφορους δραστικούς μηχανισμούς.
- Στα μόρια των αντισωμάτων οι περιοχές πρόσδεσης του αντιγόνου (Fab) είναι διαφορετικές από τις δραστικές περιοχές (Fc). Η ικανότητα των αντισωμάτων να εξουδετερώνουν μικρόβια και τοξίνες είναι εξολοκλήρου λειτουργία των περιοχών πρόσδεσης στο αντιγόνο. Ακόμα και οι δραστικές λειτουργίες που εξαρτώνται από την περιοχή Fc, ενεργοποιούνται αφού τα αντισώματα προσδεθούν με τα αντιγόνα.
- Τα αντισώματα παράγονται στα λεμφικά όργανα αλλά εισέρχονται στην κυκλοφορία και μπορούν να φθάσουν σε οποιαδήποτε εστία λοίμωξης. Η μεταστροφή τάξης των βαριών αλυσίδων και η ωρίμανση συγγένειας ενισχύουν τις προστατευτικές δράσεις των αντισωμάτων.
- Τα αντισώματα εξουδετερώνουν τη λοιμογόνο ικανότητα των μικροοργανισμών και την παθογόνο ικανότητα των μικροβιακών τοξινών, προσδεδεμένα στα μικρόβια και τις τοξίνες αυτές και παρεμβαίνοντας στην ικανότητά τους να προσκολλώνται στα κύτταρα του ξενιστή.
- Τα αντισώματα καλύπτουν μικροοργανισμούς (οψωνινοποίηση) και προάγουν τη φαγοκυττάρωσή τους μέσω της πρόσδεσής τους στους υποδοχείς Fc των φαγοκυττάρων. Η πρόσδεση των περιοχών Fc των αντισωμάτων στους υποδοχείς Fc διεγείρει επίσης τη μικροβιοκτόνο δράση των φαγοκυττάρων.
- Το σύστημα του συμπληρώματος είναι ένα σύνολο πρωτεϊνών που βρίσκονται στο πλάσμα αλλά και στις κυτταρικές επιφάνειες και διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην άμυνα του ξενιστή. Το σύστημα του συμπληρώματος μπορεί να ενεργοποιηθεί πάνω στις μικροβιακές επιφάνειες χωρίς αντισώματα (εναλλακτική οδός, ένα στοιχείο της φυσικής ανοσίας) ή μετά τη πρόσδεση των αντισωμάτων στα αντιγόνα (κλασσική οδός, ένα στοιχείο της επίκτητης χυμικής ανοσίας). Οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος διασπώνται διαδοχικά, και τα δραστικά συστατικά, κυρίως το C3b, συνδέονται ομοιοπολικά με τις επιφάνειες πάνω στις οποίες ενεργοποιείται το συμπλήρωμα. Τα όψιμα στάδια της ενεργοποίησης του συμπληρώματος οδηγούν στο σχηματισμό του κυτταρολυτικού συμπλέγματος προσβολής της μεμβράνης. Διάφορα προϊόντα της ενεργοποίησης του συμπληρώματος προάγουν τη φαγοκυττάρωση των μικροοργανισμών, προκαλούν λύση του κυττάρου και διεγείρουν τη φλεγμονή. Τα θηλαστικά εκφράζουν ρυθμιστικές πρωτεΐνες, τόσο στις κυτταρικές επιφάνειες όσο και στην κυκλοφορία, οι οποίες εμποδίζουν την απρόσκοπτη ενεργοποίηση του συμπληρώματος στα κύτταρα του ξενιστή.
- Το αντίσωμα IgA παράγεται στο χόριο των βλεννογόνιων οργάνων και μεταφέρεται ενεργά με τον υποδοχέα Fc διαμέσου του επιθηλίου προς τον αυλό, όπου αναστέλλει την ικανότητα των μικροοργανισμών να εισβάλλουν στο επιθήλιο.
- Τα νεογνά αποκτούν αντισώματα IgG από τις μητέρες τους διαμέσου του πλακούντα και από το γάλα διαμέσου του εντερικού επιθηλίου, χρησιμοποιώντας ένα νεογνικό υποδοχέα Fc που προσλαμβάνει και μεταφέρει τα μητρικά αντισώματα.
- Οι μικροοργανισμοί έχουν αναπτύξει στρατηγικές για να αντιστέκονται ή να διαφεύγουν από τη χυμική ανοσία, όπως να αλλάζουν τα αντιγόνα τους και να αποκτούν αντίσταση στο συμπλήρωμα και τη φαγοκυττάρωση.

- Τα περισσότερα σύγχρονα εμβόλια δρουν διεγείροντας την παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Έχουν δοκιμαστεί διάφορες προσεγγίσεις στην ανάπτυξη εμβολίων οι οποίες μπορούν να διεγείρουν τις κυτταρικές ανοσοαπαντήσεις.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

1. Ποιες περιοχές των μορίων των αντισωμάτων συμμετέχουν στις διάφορες λειτουργίες των αντισωμάτων;
2. Με ποιο τρόπο η μεταστροφή τάξης των βαριών αλυσίδων και η ωρίμανση συγγένειας βελτιώνουν την ικανότητα των αντισωμάτων να αντιμετωπίζουν λοιμογόνους παράγοντες;
3. Σε ποιες καταστάσεις η ικανότητα των αντισωμάτων να εξουδετερώσουν τους μικροοργανισμούς προστατεύει τον ξενιστή από λοιμώξεις;
4. Πως βοηθούν τα αντισώματα στην εξάλειψη των μικροοργανισμών από τα φαγοκύτταρα;
5. Πως ενεργοποιείται το σύστημα του συμπληρώματος και με ποιο τρόπο μπορεί να είναι αποτελεσματικό κατά των μικροοργανισμών αλλά να μην αντιδρά κατά των κυττάρων και των ιστών του ξενιστή;
6. Ποιες είναι οι λειτουργίες του συστήματος του συμπληρώματος και ποια στοιχεία του συμπληρώματος μεσολαβούν στις λειτουργίες αυτές;
7. Με ποιο τρόπο τα αντισώματα εμποδίζουν τις λοιμώξεις από μικρόβια που εισπνέουμε ή καταπίνουμε;