

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9

Ανοσιακή ανοχή και αυτοανοσία:

Διάκριση εαυτού-ξένου στο ανοσοποιητικό σύστημα και οι διαταραχές της

- **Ανοσιακή ανοχή: σημασία και μηχανισμοί**
- **Αυτοανοσία: αρχές και παθογένεση**
- **Κεντρική T κυτταρική ανοχή**
- **Περιφερική T κυτταρική ανοχή**
 - Ανεργία
 - Εξάλειψη: κυτταρικός θάνατος μέσω ενεργοποίησης
 - Ανοσοκαταστολή
- **B κυτταρική ανοχή**
 - Κεντρική B κυτταρική ανοχή
 - Περιφερική B κυτταρική ανοχή
- **Γενετικοί παράγοντες στην αυτοανοσία**
- **Ρόλος των λοιμώξεων στην αυτοανοσία**
- **Περίληψη**

Ένα από τα πλέον αξιοσημείωτα χαρακτηριστικά του φυσιολογικού ανοσοποιητικού συστήματος είναι η ικανότητά του να αντιδρά σε μια τεράστια ποικιλία μικροοργανισμών, αλλά να μην αντιδρά στα (εαυτά) αντιγόνα του ατόμου. Αυτή η έλλειψη αντίδρασης στα εαυτά αντιγόνα, που ονομάζεται **ανοσιακή ανοχή** (immunologic tolerance), διατηρείται παρά το γεγονός ότι οι μηχανισμοί με τους οποίους εκφράζονται οι υποδοχείς των λεμφοκυττάρων δεν εμφανίζουν την εγγενή τάση να παράγουν αποκλειστικά υποδοχείς για ξένα αντιγόνα. Με άλλα λόγια, στη διάρκεια της φυσιολογικής διαδικασίας της ωρίμανσης των λεμφοκυττάρων παράγονται συνεχώς και λεμφοκύτταρα με ικανότητα να αναγνωρίζουν εαυτά αντιγόνα. Επιπλέον, το ανοσοποιητικό σύστημα έχει πρόσβαση σε πολλά εαυτά αντιγόνα, έτσι που η έλλειψη αντίδρασης σε αυτά να μην μπορεί να διατηρηθεί με την απλή απόκρυψη των αντιγόνων αυτών από τα λεμφοκύτταρα. Είναι λοιπόν εύλογο ότι θα πρέπει να υπάρχουν μηχανισμοί οι οποίοι εμποδίζουν τις ανοσοαπαντήσεις σε εαυτά αντιγόνα. Οι μηχανισμοί αυτοί είναι υπεύθυνοι για ένα από τα κυριότερα χαρακτηριστικά του ανοσοποιητικού συστήματος, δηλαδή την ικανότητά του να διακρίνει τα εαυτά από τα ξένα (συνήθως μικροβιακά) αντιγόνα. Αν οι μηχανισμοί αυτοί αποτύχουν, το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να προσβάλλει τα κύτταρα και τους ιστούς του ίδιου του ατόμου. Οι αντιδράσεις αυτές αποτελούν την **αυτοανοσία** (autoimmunity) και τα νοσήματα που προκαλούνται από αυτές ονομάζονται αυτοάνοσα νοσήματα.

Στο κεφάλαιο αυτό θα εξετασθούν τα παρακάτω ερωτήματα.

- Πως διατηρεί το ανοσοποιητικό σύστημα την μη απαντητικότητα σε εαυτά αντιγόνα;
- Ποιοι είναι οι παράγοντες που συνεισφέρουν στην ανάπτυξη της αυτοανοσίας;

Το κεφάλαιο αυτό θα αρχίσει με μια περιγραφή των σπουδαιότερων αρχών και χαρακτηριστικών της ανοχής κατά του εαυτού και της αυτοανοσίας. Στη συνέχεια, θα συζητηθούν οι διάφοροι μηχανισμοί που διατηρούν την ανοχή στα εαυτά αντιγόνα και το πώς οι μηχανισμοί αυτοί μπορεί να αποτύχουν με αποτέλεσμα την αυτοανοσία.

Ανοσιακή ανοχή: σημασία και μηχανισμοί

Η ανοσιακή ανοχή είναι η αδυναμία απάντησης σε αντιγόνα η οποία προκαλείται από την έκθεση των λεμφοκυττάρων στα αντιγόνα αυτά. Όταν λεμφοκύτταρα με υποδοχείς για ένα συγκεκριμένο αντιγόνο εκτίθενται στο αντιγόνο αυτό, οι πιθανές εκβάσεις είναι τρεις. Το λεμφοκύτταρο μπορεί να ενεργοποιηθεί,

οδηγώντας σε μια ανοσοαπάντηση. Τα αντιγόνα που προκαλούν τέτοιου είδους απαντήσεις ονομάζονται ανοσογόνα. Τα λεμφοκύτταρα μπορεί να αδρανοποιηθούν λειτουργικά ή να φονευθούν, οδηγώντας σε ανοχή. Τα αντιγόνα που προκαλούν ανοσιακή ανοχή ονομάζονται ανοχογόνα (tolerogenic). Σε ορισμένες καταστάσεις, τα ειδικά για το αντιγόνο λεμφοκύτταρα μπορεί να μην αντιδράσουν με κανένα τρόπο. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται ανοσιακή άγνοια (ignorance), υποδηλώνοντας ότι τα λεμφοκύτταρα απλώς αγνοούν την παρουσία του αντιγόνου. Φυσιολογικά, οι μικροοργανισμοί είναι ανοσογόνοι, ενώ τα εαυτά αντιγόνα είτε είναι ανοχογόνα ή αγνοούνται. Η επιλογή μεταξύ της ενεργοποίησης του λεμφοκυττάρου, της ανοχής και της άγνοιας καθορίζεται από τη φύση του αντιγόνου και από τον τρόπο με τον οποίο παρουσιάζεται στο ανοσοποιητικό σύστημα. Στην πραγματικότητα, το ίδιο αντιγόνο μπορεί να χορηγηθεί με τρόπους που να προκαλούν ανοσοαπάντηση ή ανοχή. Η πειραματική αυτή παρατήρηση έχει χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση των παραγόντων εκείνων που καθορίζουν αν θα υπάρξει ενεργοποίηση ή ανοχή, σαν συνέπεια της επαφής με ένα αντιγόνο.

Το φαινόμενο της ανοσιακής ανοχής είναι σημαντικό για πολλούς λόγους. Πρώτο, όπως αναφέρθηκε αρχικά, τα εαυτά αντιγόνα φυσιολογικά επάγουν ανοχή. Δεύτερο, αν μάθουμε πώς να προκαλούμε ανοχή σε λεμφοκύτταρα ειδικά για ένα συγκεκριμένο αντιγόνο, ίσως να είναι δυνατόν να χρησιμοποιήσουμε αυτή τη γνώση για να εμποδίσουμε ή να ελέγξουμε ανεπιθύμητες ανοσιακές αντιδράσεις. Προς το παρόν, δοκιμάζονται διάφορες στρατηγικές για την πρόκληση ανοχής με σκοπό τη θεραπεία αλλεργικών και αυτοάνοσων νοσημάτων και για την αποτροπή της απόρριψης στις μεταμοσχεύσεις οργάνων. Οι ίδιες στρατηγικές μπορεί να είναι πολύτιμες στη γονιδιακή θεραπεία, για να εμποδίσουν τις ανοσοαπαντήσεις κατά των προϊόντων των νέων γονιδίων που εκφράζονται ή των φορέων.

Η ανοσιακή ανοχή σε διαφορετικά εαυτά αντιγόνα μπορεί να προκληθεί όταν τα αναπτυσσόμενα λεμφοκύτταρα συναντήσουν τα αντιγόνα αυτά στα παραγωγικά λεμφικά όργανα, οπότε ονομάζεται κεντρική ανοχή (central tolerance), ή όταν τα ώριμα λεμφοκύτταρα συναντήσουν τα εαυτά αντιγόνα στους περιφερικούς ιστούς, οπότε και ονομάζεται περιφερική ανοχή (peripheral tolerance). Η κεντρική ανοχή αποτελεί ένα μηχανισμό ανοχής μόνο για τα εαυτά αντιγόνα που βρίσκονται στα κεντρικά λεμφικά όργανα, δηλαδή στο μυελό των οστών και το θύμο αδέν. Η ανοχή σε εαυτά αντιγόνα που δεν υπάρχουν στα όργανα αυτά, πρέπει να προκληθεί και να συντηρηθεί με περιφερικούς μηχανισμούς. Δεν γνωρίζουμε ποια ή πόσα εαυτά αντιγόνα προκαλούν κεντρική ή περιφερική ανοχή ή αγνοούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα.

Αυτοανοσία: αρχές και παθογένεση

Η αυτοανοσία ορίζεται ως η ανοσοαπάντηση κατά εαυτών (αυτολόγων) αντιγόνων. Η αυτοανοσία είναι μια σημαντική αιτία κλινικών και παθολογοανατομικών ανωμαλιών. Υπολογίζεται ότι, τουλάχιστον 1% με 2% των ατόμων υποφέρουν από αυτοάνοσα νοσήματα, αν και σε πολλές περιπτώσεις, ορισμένα νοσήματα που σχετίζονται με ανεξέλεγκτες ανοσοαπαντήσεις ονομάζονται αυτοάνοσα, χωρίς να υπάρχει κάποια τυπική ένδειξη πως οι ανοσοαπαντήσεις κατευθύνονται κατά εαυτών αντιγόνων.

Η αυτοανοσία προκαλείται από την αποτυχία της αυτοανοχής, η οποία μπορεί να συμβεί εξαιτίας εγγενών ανωμαλιών των λεμφοκυττάρων ή εξαιτίας διαταραχών στη φύση του αντιγόνου και στην παρουσίαση των εαυτών αντιγόνων. Τα πειραματικά ζωικά μοντέλα μας έχουν διδάξει πολλά για τις ανοσιακές διαταραχές οι οποίες μπορεί να καταλήξουν σε αυτοανοσία. Επίσης, είναι γνωστό ότι γενετικοί παράγοντες καθώς και λοιμώξεις προδιαθέτουν σε αυτοανοσία. Παρά τις αυξανόμενες γνώσεις μας για τις ανοσιακές διαταραχές που μπορεί να οδηγήσουν σε αυτοανοσία, δεν γνωρίζουμε την αιτιολογία κανενός ανθρώπινου αυτοάνοσου νοσήματος. Αυτή η έλλειψη κατανόησης οφείλεται κυρίως στο ότι, τα αυτοάνοσα νοσήματα στους ανθρώπους είναι συνήθως ετερογενή και πολυπαραγοντικά, τα εαυτά αντιγόνα που αποτελούν τους επαγωγείς και τους στόχους των αυτοάνοσων αντιδράσεων συχνά είναι άγνωστα και επίσης τα νοσήματα μπορεί να εκδηλωθούν κλινικά αφού μεσολαβήσει ένα μακρύ χρονικό διάστημα από την έναρξη της αυτοάνοσης αντίδρασης. Η αυτοανοσία μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή αντισωμάτων κατά εαυτών αντιγόνων ή την ενεργοποίηση Τ κυττάρων που αντιδρούν με εαυτά αντιγόνα. Ο τρόπος με τον οποίο τα αντισώματα αυτά και τα Τ κύτταρα προξενούν ιστικές βλάβες και νόσο θα περιγραφεί στο Κεφάλαιο 11.

Μετά από αυτή τη σύντομη εισαγωγή, η περιγραφή θα προχωρήσει στους μηχανισμούς της ανοσιακής ανοχής και στο πως η αποτυχία του κάθε μηχανισμού μπορεί να οδηγήσει σε αυτοανοσία. Αρχικά περιγράφεται η ανοχή στα CD4⁺ βοηθητικά T λεμφοκύτταρα, επειδή είναι ο τύπος των κυττάρων για τον οποίο γνωρίζουμε περισσότερα από κάθε άλλον. Υπενθυμίζεται ότι τα CD4⁺ βοηθητικά T κύτταρα ουσιαστικά ελέγχουν όλες τις ανοσοαπαντήσεις σε πρωτεϊνικά αντιγόνα. Επομένως, η μη απαντητικότητα των βοηθητικών T κυττάρων σε εαυτά πρωτεϊνικά αντιγόνα, μπορεί να είναι αρκετή για να εμποδίσει και τις κυτταρικές και τις χυμικές ανοσοαπαντήσεις κατά των αντιγόνων αυτών. Αντίστροφα, η αποτυχία της ανοχής στα βοηθητικά T κύτταρα μπορεί να οδηγήσει σε αυτοανοσία που να εκδηλώνεται με τη μεσολάβηση των T κυττάρων που επιτίθενται κατά εαυτών αντιγόνων ή με την παραγωγή αυτοαντισωμάτων κατά εαυτών πρωτεϊνών.

Κεντρική T κυτταρική ανοχή

Αν τα ανώριμα T κύτταρα στο θύμο αναγνωρίζουν με μεγάλη ισχύ (avidity) εαυτά αντιγόνα που υπάρχουν στο θύμο, τότε τα λεμφοκύτταρα αυτά πεθαίνουν με απόπτωση. Τα λεμφοκύτταρα που αναπτύσσονται στο θύμο αποτελούνται από κύτταρα με υποδοχείς ικανούς να αναγνωρίσουν πολλά αντιγόνα, εαυτά και ξένα. Αν ένα ανώριμο λεμφοκύτταρο αλληλεπιδρά ισχυρά με ένα εαυτό αντιγόνο, το οποίο παρουσιάζεται σαν πεπτιδίο συνδεδεμένο με ένα εαυτό μόριο του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC), το συγκεκριμένο λεμφοκύτταρο δέχεται σήματα που πυροδοτούν την απόπτωση και το κύτταρο πεθαίνει πριν ολοκληρώσει την ωρίμανσή του. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται αρνητική επιλογή (Κεφάλαιο 4) και αποτελεί τη βάση της κεντρικής ανοχής. Τα ανώριμα λεμφοκύτταρα αλληλεπιδρούν ισχυρά με ένα αντιγόνο αν αυτό βρίσκεται σε υψηλή συγκέντρωση στο θύμο και αν τα λεμφοκύτταρα εκφράζουν υποδοχείς που αναγνωρίζουν το αντιγόνο με υψηλή ισχύ. Τα μόνα αντιγόνα που υπάρχουν σε υψηλές συγκεντρώσεις στο θύμο είναι τα εαυτά αντιγόνα, επειδή τα μικροβιακά αντιγόνα που εισέρχονται διαμέσου των επιθηλίων μεταφέρονται στα περιφερικά λεμφικά όργανα, δηλαδή στους λεμφαδένες. Επιπλέον, είναι πιθανό ότι τα εαυτά αντιγόνα που αφθονούν στο θύμο υπάρχουν σε όλο τον οργανισμό. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν οι πρωτεΐνες του πλάσματος αλλά και κοινές κυτταρικές πρωτεΐνες. Επομένως, η διαδικασία της κεντρικής ανοχής εξαλείφει τα T κύτταρα με υποδοχείς υψηλής συγγένειας για εαυτά αντιγόνα που βρίσκονται διεσπαρμένα και σε αφθονία. Τα λεμφοκύτταρα που επιβιώνουν από την αρνητική επιλογή στο θύμο συνεχίζουν την ωρίμανσή τους και είναι πλέον απαλλαγμένα από δυνητικά επικίνδυνα υψηλής συγγένειας αυτοδραστικά T κύτταρα. Η διαδικασία της κεντρικής ανοχής επηρεάζει τα αυτοδραστικά CD4⁺ και CD8⁺ T κύτταρα, τα οποία αναγνωρίζουν εαυτά πεπτιδία που παρουσιάζονται από μόρια MHC τάξης II και I, αντίστοιχα. Δεν γνωρίζουμε ποια σήματα προκαλούν την απόπτωση των ανώριμων λεμφοκυττάρων που αναγνωρίζουν αντιγόνα με υψηλή συγγένεια στο θύμο.

Θεωρείται συχνά ότι ελαττώματα της κεντρικής ανοχής μπορεί να είναι ο λόγος που ορισμένα αμιγή στελέχη ποντικών που προέρχονται από επανειλημμένες διασταυρώσεις συγγενών ζώων (inbred mice) περιέχουν δυσανάλογα μεγάλο αριθμό T κυττάρων ειδικών για διάφορα εαυτά αντιγόνα. Δεν είναι γνωστοί οι μηχανισμοί και οι συνέπειες της αποτυχίας της κεντρικής ανοχής στους ποντικούς αυτούς.

Περιφερική T κυτταρική ανοχή

Η περιφερική T κυτταρική ανοχή προκαλείται όταν ώριμα T λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν εαυτά αντιγόνα στους περιφερικούς ιστούς με αποτέλεσμα την λειτουργική απενεργοποίηση (ανεργία), θάνατο ή ενεργό καταστολή των αυτοδραστικών λεμφοκυττάρων. Στη συνέχεια θα περιγραφεί καθένας από αυτούς τους μηχανισμούς της περιφερικής T κυτταρικής ανοχής. Η περιφερική ανοχή είναι ιδιαίτερα σημαντική για την πρόληψη των T κυτταρικών απαντήσεων σε εαυτά αντιγόνα τα οποία υπάρχουν κυρίως στους περιφερικούς ιστούς και όχι στο θύμο. Η περιφερική ανοχή μπορεί επίσης να προσφέρει «υποστηρικτικούς» μηχανισμούς για την πρόληψη της αυτοανοσίας σε καταστάσεις στις οποίες η κεντρική ανοχή είναι ατελής.

Ανεργία

Ανεργία (anergy) είναι η λειτουργική αδρανοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων που συμβαίνει όταν τα κύτταρα αυτά αναγνωρίζουν αντιγόνα χωρίς να υπάρχουν τα αντίστοιχα επίπεδα συνδιεγερτών (δεύτερα σήματα) που είναι απαραίτητα για την πλήρη ενεργοποίηση των Τ κυττάρων. Σε προηγούμενα κεφάλαια τονίσθηκε ότι τα παρθένα Τ λεμφοκύτταρα χρειάζονται τουλάχιστον δύο σήματα για τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίησή τους σε δραστικά κύτταρα: το σήμα 1 είναι πάντα το αντιγόνο, ενώ το σήμα 2 παρέχεται από τους συνδιεγέρτες οι οποίοι εκφράζονται στα επαγγελματικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) σε απάντηση σε μικροοργανισμούς. Θεωρείται ότι, φυσιολογικά, τα APCs στους ιστούς και στα περιφερικά λεμφικά όργανα βρίσκονται σε κατάσταση ηρεμίας, κατά την οποία εκφράζουν ελάχιστους ή και καθόλου συνδιεγέρτες, όπως είναι οι πρωτεΐνες B7 (βλέπε Κεφάλαιο 5). Αυτά τα APCs συνεχώς επεξεργάζονται και παρουσιάζουν τα εαυτά αντιγόνα που υπάρχουν στους ιστούς. Τα Τ λεμφοκύτταρα με υποδοχείς για τα εαυτά αντιγόνα μπορούν να αναγνωρίσουν τα αντιγόνα και να λάβουν έτσι σήμα από τον αντιγονικό υποδοχέα (σήμα 1), αλλά δεν λαμβάνουν τα απαραίτητα δεύτερα σήματα. Το σήμα 1 χωρίς επαρκές σήμα 2 μπορεί να επάγει μακροχρόνια Τ κυτταρική ανεργία. (Η αναγνώριση του αντιγόνου χωρίς συνδιέγερση μπορεί επίσης να μην προκαλέσει καμία απόκριση, αντί της ανεργίας, βλέπε Εικ. 5-6, Κεφάλαιο 5.) Σε ορισμένες περιπτώσεις τα Τ κύτταρα που συναντούν εαυτά αντιγόνα μπορεί να αρχίσουν να εκφράζουν ένα μόριο που ονομάζεται CTLA-4 (CD152), το οποίο είναι ένας υποδοχέας υψηλής συγγένειας για τα μόρια B7 και μεταδίδει ανασταλτικά σήματα στα Τ κύτταρα. Όταν ένα Τ κύτταρο αναγνωρίσει ένα εαυτό αντιγόνο σε ένα APC, το CTLA-4 του Τ κυττάρου μπορεί να συνδεθεί με τα μόρια B7 του APC και να αδρανοποιήσει το Τ κύτταρο. Υπενθυμίζεται ότι το CD28 είναι ο ενεργοποιητής υποδοχέας των Τ κυττάρων για τα μόρια B7 και ο κύριος υποδοχέας για τη μεταβίβαση δεύτερων σημάτων στα Τ κύτταρα. Δεν είναι γνωστό με ποιο τρόπο τα Τ κύτταρα επιλέγουν να χρησιμοποιήσουν τον ένα ή τον άλλο υποδοχέα για το B7, δηλαδή το CD28 για να ξεκινήσουν τις ανοσοαπαντήσεις ή το CTLA-4 για να τις αναστείλουν. Μία πιθανότητα είναι ότι τα APCs σε ηρεμία εκφράζουν αρκετό B7 για να συνδεθούν με τον αναστολέα υποδοχέα αλλά όχι αρκετό B7 για να ενεργοποιήσουν τα Τ κύτταρα.

Αρκετά πειραματικά μοντέλα υποστηρίζουν τη σημασία της Τ κυτταρικής ανεργίας στη διατήρηση της αυτοανοχής. Αν σε ένα ιστό ποντικού εκφρασθούν τεχνητά υψηλά επίπεδα συνδιεγερτών B7, το ζώο εμφανίζει αυτοάνοσες αντιδράσεις κατά αντιγόνων του ιστού αυτού. Έτσι, η τεχνητή προσφορά δεύτερων σημάτων «διασπά» την ανοχή και ενεργοποιεί τα αυτοδραστικά Τ κύτταρα. Αν τα μόρια CTLA-4 παρεμποδιστούν ή απαλειφθούν (με εξάλειψη του γονιδίου, knock-out) στον ποντικό, ο ποντικός αυτός εμφανίζει εκτεταμένη αυτοανοσία κατά των ιστών του. Το αποτέλεσμα αυτό υποδεικνύει ότι ο αναστολέας υποδοχέας, το CTLA-4, λειτουργεί συνεχώς ώστε να συντηρεί τα αυτοδραστικά Τ κύτταρα υπό έλεγχο. Υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον στο να αποσαφηνιστεί αν οι βλάβες στους συνδιεγέρτες ή στο CTLA-4 συμμετέχουν στην ανάπτυξη των αυτοάνοσων νοσημάτων στους ανθρώπους.

Απαλοιφή: Κυτταρικός θάνατος από ενεργοποίηση

Η επανειλημμένη ενεργοποίηση των ώριμων Τ λεμφοκυττάρων από εαυτά αντιγόνα πυροδοτεί μια οδό απόπτωσης που καταλήγει στην εξάλειψη ή απαλοιφή (deletion) των αυτοδραστικών λεμφοκυττάρων. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται κυτταρικός θάνατος επαγόμενος από ενεργοποίηση (activation-induced cell death). Στα CD4+ Τ κύτταρα, επανειλημμένη ενεργοποίηση οδηγεί στη συνέκφραση ενός υποδοχέα κυτταρικού θανάτου, του Fas (CD95) και του προσδέτη του (FasL). Ο προσδέτης του Fas προσδένεται με το Fas στο ίδιο ή σε ένα γειτονικό κύτταρο. Η αλληλεπίδραση αυτή μεταβιβάζει σήματα μέσω του Fas, τα οποία ενέχονται στην ενεργοποίηση των κασπασών (caspases), οι οποίες είναι ένζυμα του κυτταροσολίου που προκαλούν απόπτωση. Έτσι, τα Τ κύτταρα που ενεργοποιούνται κατ' επανάληψη, πυροδοτούν ένα εσωτερικό πρόγραμμα θανάτου, το οποίο τα εμποδίζει από το να συνεχίσουν να απαντούν. Τα εαυτά αντιγόνα μπορεί να απαλείψουν ειδικά Τ κύτταρα, επειδή τα αντιγόνα αυτά υπάρχουν σε όλη τη διάρκεια της ζωής και είναι ικανά να διεγείρουν τα λεμφοκύτταρα κατ' επανάληψη. Αντίθετα, οι περισσότεροι μικροοργανισμοί εξαλείφονται από ανοσοαπαντήσεις και έτσι είναι απίθανο τα αντιγόνα τους να παραμείνουν τόσο χρόνο ώστε να διεγείρουν κατ' επανάληψη τα ειδικά λεμφοκύτταρα. Είναι ενδιαφέρον ότι, η IL-2, η οποία είναι αυξητικός παράγοντας των Τ κυττάρων, ενισχύει την απόπτωση μέσω του Fas. Δηλαδή, η ίδια

κυτταροκίνη δρα τόσο στην έναρξη όσο και στον τερματισμό των T κυτταρικών απαντήσεων. Δεν είναι γνωστό πως καθορίζεται η ισορροπία μεταξύ των δύο αυτών αντιθέτων δράσεων.

Οι ισχυρότερες ενδείξεις για το ρόλο της απόπτωσης μέσω του Fas στην αυτοανοχή προέρχονται από γενετικές μελέτες. Ποντίκια με μεταλλάξεις στα γονίδια *fas* και *fasL* αλλά και παιδιά που φέρουν μεταλλάξεις στην οδό μεταβίβασης σήματος του Fas, αναπτύσσουν αυτοάνοσα νοσήματα με συσσώρευση λεμφοκυττάρων. Η ανθρώπινη νόσος ονομάζεται αυτοάνοσο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο (autoimmune lymphoproliferative syndrome), είναι σπάνια και είναι το μόνο γνωστό παράδειγμα μιας διαταραχής στην απόπτωση που προκαλεί ένα πολύπλοκο αυτοάνοσο φαινότυπο.

Ανοσοκαταστολή

Μετά την επαφή τους με εαυτά αντιγόνα, ορισμένα αυτοδραστικά T κύτταρα μπορεί να εξελιχθούν σε κατασταλτικά ή ρυθμιστικά κύτταρα, τα οποία προλαμβάνουν ή αναστέλλουν την ενεργοποίηση άλλων, δυνητικά βλαπτικών, αυτοδραστικών λεμφοκυττάρων. Η ιδέα των κατασταλτικών T κυττάρων είναι παλιά και υπήρξε αμφιλεγόμενη, επειδή ήταν δύσκολο να ταυτοποιηθεί ένας τέτοιος κυτταρικός πληθυσμός ή να καθοριστεί ο τρόπος δράσης του. Πρόσφατες μελέτες σε ζωικά μοντέλα υποδεικνύουν ότι ορισμένα αυτοδραστικά T κύτταρα μπορεί να παράγουν κυτταροκίνες, όπως ο TGF- β και η IL-10, των οποίων οι κύριες δράσεις είναι η αναστολή της ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων, των μακροφάγων και άλλων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα κατασταλτικά κύτταρα μπορεί επίσης να αναστέλλουν ανοσοαπαντήσεις με μηχανισμούς που δεν περιλαμβάνουν γνωστές κυτταροκίνες και προς το παρόν δεν έχουν καθοριστεί. Ορισμένοι πληθυσμοί κατασταλτικών T κυττάρων εκφράζουν υψηλά επίπεδα υποδοχέων IL-2, αλλά η σημασία του ευρήματος αυτού δεν είναι γνωστή. Επιπλέον δεν γνωρίζουμε γιατί τα εαυτά αντιγόνα επάγουν την ανάπτυξη των κατασταλτικών αυτών κυττάρων ή το πώς τα κύτταρα αυτά σχετίζονται με άλλες κυτταρικές σειρές λεμφοκυττάρων.

Οι πειστικότερες ενδείξεις ότι η ενεργός καταστολή διαδραματίζει ένα ρόλο στην αυτοανοχή προέρχονται από περίπλοκα ζωικά μοντέλα. Θεωρείται ότι τα φυσιολογικά ποντίκια φέρουν ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα τα οποία έχουν αναγνωρίσει εαυτά αντιγόνα και έχουν μετατραπεί σε κατασταλτικά κύτταρα. Σε ένα πειραματικό μοντέλο, αν T κύτταρα, από τα οποία έχουν αφαιρεθεί τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα, μεταφερθούν σε έναν ποντικό, ο οποίος δεν έχει δικά του λεμφοκύτταρα, ο ποντικός αυτός θα αναπτύξει μια διάχυτη πολυοργανική αυτοάνοση νόσο. Η ερμηνεία του πειράματος αυτού είναι ότι τα κατασταλτικά T κύτταρα, τα οποία περιέχονται στον ενεργοποιημένο πληθυσμό, φυσιολογικά ελέγχουν τα αυτοδραστικά λεμφοκύτταρα. Όταν απουσιάζουν τα κατασταλτικά κύτταρα, τα αυτοδραστικά κύτταρα απελευθερώνονται από τον έλεγχό τους και προσβάλλουν τους εαυτούς ιστούς. Ο ρόλος των κατασταλτικών κυττάρων στη διατήρηση της αυτοανοχής στους ανθρώπους είναι ένα θέμα που ερευνάται πολύ.

Από τη συζήτηση των μηχανισμών της T κυτταρικής ανοχής προβάλλουν αρκετά σημαντικά σημεία. Πρώτο, τα εαυτά αντιγόνα διαφέρουν από τα ξένα μικροβιακά αντιγόνα από πολλές απόψεις, οι οποίες καθορίζουν την επιλογή μεταξύ της ανοχής που επάγεται από τα πρώτα και της ενεργοποίησης που επάγεται από τα δεύτερα. Τα εαυτά αντιγόνα που υπάρχουν στο θύμο επάγουν την κεντρική ανοχή. Αντίθετα, τα μικροβιακά αντιγόνα μεταφέρονται ενεργά και συγκεντρώνονται στα περιφερικά λεμφικά όργανα. Τα εαυτά αντιγόνα παρουσιάζονται από APCs που βρίσκονται σε ηρεμία, με την απουσία φυσικών ανοσοαπαντήσεων και συνδιεγερτών, ευνοώντας έτσι την επαγωγή της T κυτταρικής ανεργίας. Αντίθετα, οι μικροοργανισμοί εκλύουν απαντήσεις της φυσικής ανοσίας, που οδηγούν σε έκφραση συνδιεγερτών και κυτταροκινών, που δρουν σαν δεύτερα σήματα και προάγουν τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων και τη διαφοροποίησή τους προς δραστικά κύτταρα. Τα εαυτά αντιγόνα παραμένουν εφ' όρου ζωής και επομένως μπορούν να προκαλέσουν επαναλαμβανόμενη ενεργοποίηση των T κυττάρων και κυτταρικό θάνατο επαγόμενο από ενεργοποίηση. Οι περισσότεροι μικροοργανισμοί εξαλείφονται γρήγορα από τις ανοσοαπαντήσεις και δεν προλαβαίνουν να προκαλέσουν το θάνατο των ειδικών λεμφοκυττάρων. Δεύτερο, είναι φανερό ότι το μεγαλύτερο μέρος των γνώσεών μας για τους μηχανισμούς της T κυτταρικής ανοχής και για το ρόλο τους στην πρόληψη της αυτοανοσίας, προέρχεται από μελέτες με πειραματικά ζωικά μοντέλα. Η προβολή των μελετών αυτών στον άνθρωπο παραμένει μια σημαντική, αν και συχνά αποθαρρυντική, πρόκληση.

B κυτταρική ανοχή

Πολυσακχαρίτες, λιπίδια και νουκλεϊνικά οξέα του εαυτού είναι T-ανεξάρτητα αντιγόνα, τα οποία δεν αναγνωρίζονται από T κύτταρα. Τα αντιγόνα αυτά πρέπει να επάγουν ανοχή στα B λεμφοκύτταρα για να προλάβουν την παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Οι αρχές της κεντρικής και περιφερικής ανοχής στα B λεμφοκύτταρα είναι όμοιες με αυτές της T κυτταρικής ανοχής.

Κεντρική B κυτταρική ανοχή

Όταν ανώριμα B λεμφοκύτταρα αλληλεπιδράσουν ισχυρά με εαυτά αντιγόνα στο μυελό των οστών, τότε τα B κύτταρα είτε φονεύονται (αρνητική επιλογή) ή αλλάζουν την ειδικότητα του υποδοχέα τους. Η διαδικασία της εξάλειψης μοιάζει πολύ με την αρνητική επιλογή των ανώριμων T λεμφοκυττάρων. Όπως και στα T κύτταρα, η αρνητική επιλογή των B κυττάρων εξαλείφει τα λεμφοκύτταρα με υποδοχείς υψηλής συγγένειας για αυτοαντιγόνα, διαλυτά ή της κυτταρικής μεμβράνης, τα οποία βρίσκονται σε αφθονία και συνήθως εκφράζονται διάσπαρτα. Τα ανώριμα B κύτταρα χρησιμοποιούν ένα δεύτερο μηχανισμό για την πρόληψη της αυτοανοσίας. Όταν αυτά τα B κύτταρα αναγνωρίζουν εαυτά αντιγόνα στο μυελό των οστών, μπορούν να επανενεργοποιήσουν το μηχανισμό του ανασυνδυασμού των γονιδίων της ανοσοσφαιρίνης (Ig) και να αρχίσουν να εκφράζουν μια νέα ελαφριά αλυσίδα Ig (βλέπε Κεφάλαιο 4). Η νέα ελαφριά αλυσίδα συνδυάζεται με τις βαριές αλυσίδες της ανοσοσφαιρίνης που ήδη εκφράζονται και έτσι δημιουργείται ένας νέος αντιγονικός υποδοχέας, ο οποίος δεν είναι πλέον ειδικός για το εαυτό αντιγόνο. Η διαδικασία αυτή της αλλαγής της ειδικότητας του υποδοχέα ονομάζεται επεξεργασία του υποδοχέα (receptor editing). Δεν γνωρίζουμε πόσα ή ποια εαυτά αντιγόνα, από αυτά που υπάρχουν στο μυελό των οστών, επάγουν απόπτωση ή επεξεργασία του υποδοχέα, ούτε γιατί το κάθε αυτοδραστικό B λεμφοκύτταρο ακολουθεί τη μια ή την άλλη οδό. Είναι πιθανό ότι η αποτυχία της κεντρικής ανοχής στα αναπτυσσόμενα B κύτταρα μπορεί να καταλήγει σε αυτοανοσία, αλλά δεν υπάρχουν πειστικά παραδείγματα του φαινομένου αυτού.

Περιφερική B κυτταρική ανοχή

Τα ώριμα B λεμφοκύτταρα τα οποία συναντούν υψηλές συγκεντρώσεις εαυτών αντιγόνων στους περιφερικούς λεμφικούς ιστούς γίνονται ανεργικά και δεν μπορούν πια να απαντήσουν στο συγκεκριμένο εαυτό αντιγόνο. Σύμφωνα με μια υπόθεση, αν τα B κύτταρα αναγνωρίσουν ένα αντιγόνο και δεν δεχθούν βοήθεια από T κύτταρα (επειδή δεν υπάρχουν T κύτταρα ή εμφανίζουν ανοχή), τα B κύτταρα γίνονται ανεργικά. Ενδεχομένως, τα T-ανεξάρτητα αντιγόνα ενεργοποιούν τα B λεμφοκύτταρα χωρίς τη βοήθεια των T κυττάρων μόνο όταν τα αντιγόνα αυτά δίνουν ισχυρά σήματα στα B κύτταρα (Κεφάλαιο 7). Τα ανεργικά B κύτταρα μπορεί να αποχωρίσουν από τα λεμφοζίδια και στη συνέχεια να παραμείνουν αποκλεισμένα εκτός αυτών. Τα αποκλεισμένα B κύτταρα μπορεί να πεθάνουν επειδή δεν λαμβάνουν τα απαραίτητα σήματα επιβίωσης. Είναι πιθανό ότι νοσήματα που σχετίζονται με την παραγωγή αυτοαντισωμάτων, όπως ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, προκαλούνται από ελαττωματική ανοχή τόσο των B λεμφοκυττάρων όσο και των βοηθητικών T κυττάρων.

Μετά την παρουσίαση των τρόπων με τους οποίους διατηρείται η ανοσιακή ανοχή σε εαυτά αντιγόνα, και τις αιτίες της αποτυχίας της, είναι σημαντικό να τονισθεί ότι η ανάπτυξη της αυτοανοσίας επηρεάζεται από αρκετούς παράγοντες εκτός από τις πρωτογενείς βλάβες των λεμφοκυττάρων. Οι σημαντικότεροι από τους παράγοντες αυτούς είναι ορισμένα κληρονομούμενα γονίδια και λοιμώξεις. Στη συνέχεια θα περιγραφεί πως οι παράγοντες αυτοί συμβάλλουν στην ανάπτυξη αυτοανοσίας.

Γενετικοί παράγοντες στην αυτοανοσία

Πολλά γονίδια προδιαθέτουν σε αυτοάνοσα νοσήματα, αλλά τα σπουδαιότερα από αυτά είναι τα γονίδια του MHC. Η γενετική προδιάθεση στην αυτοανοσία εκτιμήθηκε όταν επιστημάνθηκε ότι αν ένας από δύο μονοζυγωτικούς διδύμους αναπτύξει ένα αυτοάνοσο νόσημα, τότε ο άλλος δίδυμος εμφανίζει υψηλότερη πιθανότητα να αναπτύξει το ίδιο νόσημα από ένα μη συγγενικό άτομο του γενικού πληθυσμού. Επιπλέον,

αυτή η αυξημένη επίπτωση είναι μεγαλύτερη μεταξύ μονοζυγωτικών παρά μεταξύ διζυγωτικών διδύμων. Μελέτες οικογενειών και, πιο πρόσφατα, μελέτες σάρωσης του γονιδιώματος, καθώς και μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα, έχουν τεκμηριώσει ότι τα αυτοάνοσα νοσήματα συνήθως έχουν μια περίπλοκη σύνδεση με πολλαπλούς γενετικούς τόπους.

Πολλά αυτοάνοσα νοσήματα σε ανθρώπους και σε αμιγή στελέχη πειραματοζώων συνδέονται με συγκεκριμένα αλληλία του MHC. Η συσχέτιση μεταξύ αλληλίων του HLA και αυτοάνοσων νοσημάτων σε ανθρώπους αναγνωρίστηκε εδώ και πολλά χρόνια, και αποτέλεσε μια από τις βασικές ενδείξεις ότι τα T κύτταρα έπαιζαν ένα σημαντικό ρόλο στις διαταραχές αυτές (εφόσον η λειτουργία των μορίων MHC είναι να παρουσιάζουν πεπτιδικά αντιγόνα στα T κύτταρα). Η επίπτωση ενός συγκεκριμένου αυτοάνοσου νοσήματος συχνά είναι μεγαλύτερη σε άτομα που κληρονομούν ένα ορισμένο αλληλίο(α) HLA απ' ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Η αυξημένη αυτή επίπτωση ονομάζεται «σχετικός κίνδυνος» της συσχέτισης HLA-νοσήματος. Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι ένα αλληλίο HLA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ενός συγκεκριμένου αυτοάνοσου νοσήματος, αλλά το αλληλίο HLA δεν είναι αφ' εαυτού η αιτία του νοσήματος. Στην πραγματικότητα, η συντριπτική πλειοψηφία των ατόμων που κληρονομούν ένα αλληλίο HLA, το οποίο συχνά σχετίζεται με ένα νόσημα, ποτέ δεν εμφανίζουν το νόσημα αυτό. Συγκεκριμένα, αλληλία MHC μπορεί να συνεισφέρουν στην ανάπτυξη αυτοανοσίας επειδή δεν παρουσιάζουν αποτελεσματικά τα εαυτά αντιγόνα, με αποτέλεσμα την ελλειμματική αρνητική επιλογή των T κυττάρων ή επειδή τα πεπτιδικά αντιγόνα που παρουσιάζονται από αυτά τα αλληλία MHC αδυνατούν να διεγείρουν τα κατασταλτικά κύτταρα.

Πολυάριθμα μη-HLA γονίδια έχουν επίσης συσχετισθεί με διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα. Ορισμένα από αυτά τα γονίδια είναι γνωστά και ο ρόλος τους στην ανάπτυξη της αυτοανοσίας υπήρξε το κύριο σημείο πολλών υποθέσεων. Οι σύγχρονες τεχνικές για τη χαρτογράφηση των γονιδίων και η γονιδιωμική (genomics) έχουν επεκτείνει τρομακτικά τον αριθμό και την ποικιλομορφία των γενετικών τόπων που θεωρείται ότι συσχετίζονται με διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα. Προς το παρόν, οι περισσότερες συσχετίσεις αναφέρονται σε μεγάλα τμήματα χρωμοσωμάτων και τα πραγματικά γονίδια τα οποία εμπλέκονται δεν έχουν ακόμη ταυτοποιηθεί.

Ρόλος των λοιμώξεων στην αυτοανοσία

Οι λοιμώξεις προδιαθέτουν ορισμένα άτομα στην ανάπτυξη αυτοανόσων νοσημάτων. Οι κλινικοί γιατροί έχουν επισημάνει εδώ και χρόνια ότι οι κλινικές εκδηλώσεις της αυτοανοσίας συχνά έπονται πρόδρομων λοιμώξεων. Η συσχέτιση μεταξύ λοιμώξεων και αυτοάνοσης ιστικής βλάβης έχει τεκμηριωθεί ικανοποιητικά σε ζωικά μοντέλα. Οι λοιμώξεις μπορεί να συνεισφέρουν στην αυτοανοσία με πολλούς τρόπους. Μια λοίμωξη σε ένα ιστό μπορεί να προκαλέσει μια τοπική αντίδραση της φυσικής ανοσίας, η οποία είναι δυνατόν να οδηγήσει σε αυξημένη έκφραση συνδιεγερτών και κυτταροκινών από τα ιστικά APCs. Τελικά, τα ενεργοποιημένα αυτά ιστικά APCs έχουν την ικανότητα να διεγείρουν αυτοδραστικά T κύτταρα, τα οποία συναντούν τα εαυτά αντιγόνα στον ιστό. Με άλλα λόγια, η λοίμωξη μπορεί να «διασπάσει» την T κυτταρική ανεργία. Ορισμένοι λοιμώδεις παράγοντες μπορεί να παράγουν πεπτιδικά αντιγόνα, τα οποία είναι παρόμοια με εαυτά αντιγόνα και εμφανίζουν διασταυρούμενη αντίδραση με αυτά. Στις περιπτώσεις αυτές, οι ανοσοαπαντήσεις κατά του μικροβιακού πεπτιδίου μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα την ανοσιακή επίθεση κατά εαυτών αντιγόνων. Η διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ των μικροβιακών και των εαυτών αντιγόνων ονομάζεται «μοριακός μιμητισμός» (molecular mimicry). Αν και η συμβολή του μοριακού μιμητισμού στην αυτοανοσία έχει συναρπάσει τους ανοσολόγους, η πραγματική του σημασία στην ανάπτυξη αυτοανόσων νοσημάτων παραμένει ουσιαστικά άγνωστη. Οι λοιμώξεις μπορούν επίσης να βλάψουν τους ιστούς και να απελευθερώσουν αντιγόνα που φυσιολογικά είναι απομονωμένα από το ανοσοποιητικό σύστημα. Για παράδειγμα, το ανοσοποιητικό σύστημα φυσιολογικά δεν «βλέπει» και αγνοεί ορισμένα απομονωμένα αντιγόνα π.χ. στους όρχεις και στους οφθαλμούς. Η αποδέσμευση των αντιγόνων αυτών, π.χ. εξαιτίας τραύματος ή λοίμωξης, μπορεί να πυροδοτήσει μια αυτοάνοση αντίδραση κατά του ιστού.

Περίληψη

- Η ανοσιακή ανοχή είναι η ειδική μη απαντητικότητα σε ένα αντιγόνο, η οποία επάγεται από την έκθεση των λεμφοκυττάρων στο συγκεκριμένο αντιγόνο. Όλα τα άτομα εμφανίζουν ανοχή (δεν απαντούν) στα αντιγόνα του εαυτού τους (εαυτά αντιγόνα). Η ανοχή κατά αντιγόνων μπορεί να προκληθεί με τη χορήγηση αντιγόνων με ορισμένους τρόπους και η στρατηγική αυτή μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη για τη θεραπεία ανοσιακών νοσημάτων και για την πρόληψη απόρριψης των μοσχευμάτων.
- Τα αυτοάνοσα νοσήματα οφείλονται στην ανεπάρκεια της αυτοανοχής. Στην αυτοανοσία συμβάλουν πολλοί παράγοντες, όπως ανοσιακές ανωμαλίες, γενετική προδιάθεση και λοιμώξεις.
- Η κεντρική ανοχή επάγεται με το θάνατο των ανώριμων λεμφοκυττάρων τα οποία έρχονται σε επαφή με αντιγόνα στα παραγωγικά λεμφικά όργανα. Η περιφερική ανοχή οφείλεται στην αναγνώριση των αντιγόνων από ώριμα λεμφοκύτταρα στους περιφερικούς λεμφικούς ιστούς.
- Η κεντρική ανοχή (αρνητική επιλογή) των T κυττάρων είναι το αποτέλεσμα της αναγνώρισης, με υψηλή συγγένεια, αντιγόνων στο θύμο, τα οποία συνήθως είναι ευρέως διαδεδομένα εαυτά αντιγόνα. Η κεντρική ανοχή μπορεί να εξαλείψει τα δυνητικά επικίνδυνα T κύτταρα, τα οποία εκφράζουν υψηλής συγγένειας υποδοχείς για συνήθη εαυτά αντιγόνα.
- Η περιφερική T κυτταρική ανοχή επάγεται από πολλαπλούς μηχανισμούς. Η ανεργία (λειτουργική αδρανοποίηση) οφείλεται στην αναγνώριση των αντιγόνων χωρίς συνδιεγέρτες (δεύτερα σήματα) ή στη χρησιμοποίηση από τα T κύτταρα, αναστολέων υποδοχέων για την αναγνώριση των συνδιεγερτών. Η εξάλειψη (θάνατος από απόπτωση) συμβαίνει όταν τα T κύτταρα συναντούν κατ' επανάληψη εαυτά αντιγόνα. Ορισμένα αυτοδραστικά T κύτταρα καταστέλλουν δυνητικά παθογόνα T κύτταρα.
- Στα B λεμφοκύτταρα, η κεντρική ανοχή προκαλείται όταν τα ανώριμα κύτταρα αναγνωρίσουν εαυτά αντιγόνα στο μυελό των οστών, και η περιφερική ανοχή επάγεται όταν τα ώριμα B κύτταρα αναγνωρίσουν εαυτά αντιγόνα χωρίς βοήθεια από τα T κύτταρα.
- Πολλά γονίδια συμμετέχουν στην ανάπτυξη της αυτοανοσίας. Οι ισχυρότερες συσχετίσεις είναι αυτές μεταξύ των γονιδίων HLA και διαφόρων αυτοάνοσων νοσημάτων μέσω T κυττάρων.
- Οι λοιμώξεις προδιαθέτουν σε αυτοανοσία, είτε μέσω πρόκλησης φλεγμονής και επαγωγής διαταραγμένης έκφρασης συνδιεγερτών ή εξαιτίας διασταυρούμενης αντίδρασης μεταξύ μικροβιακών και εαυτών αντιγόνων.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

1. Τι είναι η ανοσιακή ανοχή; Αναφέρετε μερικά από τα σπουδαιότερα χαρακτηριστικά της και τους λόγους για τους οποίους η ανοχή είναι σημαντική.
2. Πως επάγεται η κεντρική ανοχή στα T και στα B λεμφοκύτταρα;
3. Πως επάγεται η λειτουργική ανεργία στα T κύτταρα; Πως μπορεί να «διακοπεί» η ανεργία ώστε να προκληθούν αυτοάνοσα νοσήματα;
4. Αναφέρετε μερικά από τα γονίδια που συμμετέχουν στην αυτοανοσία. Πως μπορούν τα γονίδια του MHC να παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη των αυτοάνοσων νοσημάτων;
5. Ποιοι είναι μερικοί από τους πιθανούς μηχανισμούς με τους οποίους οι λοιμώξεις προάγουν την ανάπτυξη της αυτοανοσίας;