

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Φυσική ανοσία: Η πρώιμη άμυνα κατά των λοιμώξεων

- **Αναγνώριση μικροοργανισμών από το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα**
- **Συστατικά της φυσικής ανοσίας**
 - Επιθηλιακοί φραγμοί
 - Φαγοκύτταρα: ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα/μακροφάγα
 - Φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα
 - Το σύστημα του συμπληρώματος
 - Κυτταροκίνες της φυσικής ανοσίας
 - Άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος που συμμετέχουν στη φυσική ανοσία
- **Διαφυγή των μικροοργανισμών από τη φυσική ανοσία**
- **Ρόλος της φυσικής ανοσίας στη διέγερση της επίκτητης ανοσίας**
- **Περίληψη**

Όλοι οι πολυκύτταροι οργανισμοί, συμπεριλαμβανομένων των φυτών, των ασπόνδυλων και των σπονδυλωτών, φέρουν ενδογενείς μηχανισμούς για την προστασία τους κατά των λοιμώξεων. Επειδή αυτοί οι μηχανισμοί άμυνας υπάρχουν πάντοτε, έτοιμοι να αναγνωρίσουν και να εξαλείψουν τους μικροοργανισμούς, λέγεται ότι αποτελούν τη **φυσική** ή έμφυτη **ανοσία** (natural, innate ή native immunity). Τα στοιχεία της φυσικής ανοσίας συνιστούν το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα. Τα κοινά χαρακτηριστικά των μηχανισμών της φυσικής ανοσίας είναι ότι αναγνωρίζουν και αποκρίνονται σε μικροοργανισμούς αλλά δεν αντιδρούν σε ουσίες που δεν προέρχονται από μικροοργανισμούς. Η φυσική ανοσία μπορεί να επαχθεί και από κύτταρα του ξενιστή τα οποία έχουν υποστεί βλάβες από μικροοργανισμούς. Η φυσική ανοσία διαφέρει από την επίκτητη ανοσία η οποία διεγείρεται μετά από την επαφή με το μικροοργανισμό και πρέπει να προσαρμοσθεί σε αυτόν ώστε να γίνει αποτελεσματική. Επιπλέον, οι επίκτητες ανοσοαπαντήσεις κατευθύνονται τόσο κατά μικροοργανισμών όσο και κατά μη-μικροβιακών αντιγόνων.

Για πολλά χρόνια πιστεύαμε ότι η φυσική ανοσία είναι μη ειδική και ασθενής και ότι δεν είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των περισσότερων λοιμώξεων. Τώρα γνωρίζουμε ότι, στην πραγματικότητα η φυσική ανοσία στοχεύει ειδικά στους μικροοργανισμούς και ότι είναι ένας ισχυρός πρώιμος μηχανισμός άμυνας, ικανός να ελέγχει λοιμώξεις, ακόμα και να τις εξαλείψει, πριν ακόμα ενεργοποιηθεί η επίκτητη ανοσία. Η φυσική ανοσία όχι μόνο προσφέρει την πρώιμη άμυνα κατά των λοιμώξεων αλλά επίσης καθοδηγεί το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα να αποκριθεί σε διάφορους μικροοργανισμούς, έτσι ώστε οι μικροοργανισμοί αυτοί να καταπολεμηθούν αποτελεσματικά. Αντίστροφα, η επίκτητη ανοσοαπάντηση χρησιμοποιεί συχνά τους μηχανισμούς της φυσικής ανοσίας για να εξαλείψει τις λοιμώξεις. Επομένως, υπάρχει μια μόνιμη αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας. Για τους λόγους αυτούς υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον στην αποσαφήνιση των μηχανισμών της φυσικής ανοσίας και στο να μάθουμε πώς να χαλιναγωγούμε τους μηχανισμούς αυτούς ώστε να βελτιστοποιήσουμε την άμυνα κατά των λοιμώξεων.

Το μεγαλύτερο μέρος του βιβλίου αυτού είναι αφιερωμένο στην περιγραφή του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος και στο πως τα λεμφοκύτταρα, δηλαδή τα κύτταρα της επίκτητης ανοσίας, αναγνωρίζουν και αποκρίνονται σε λοιμώδεις μικροοργανισμούς. Πριν αρχίσουμε τη συζήτηση της επίκτητης ανοσίας, θα συζητήσουμε στο κεφάλαιο αυτό της πρώιμες αμυντικές απαντήσεις της φυσικής ανοσίας. Η συζήτηση εστιάζεται σε τρεις κύριες ερωτήσεις:

- Πως το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει τους μικροοργανισμούς;
- Πως λειτουργούν τα διάφορα στοιχεία της φυσικής ανοσίας έτσι ώστε να αντιμετωπίζουν διαφορετικά είδη μικροοργανισμών;
- Πως οι απαντήσεις της φυσικής ανοσίας διεγείρουν τις επακόλουθες επίκτητες ανοσοαπαντήσεις;

Αναγνώριση των μικροοργανισμών από το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα.

Η ειδικότητα της φυσικής ανοσίας διαφέρει σε πολλές απόψεις από την ειδικότητα των λεμφοκυττάρων, δηλαδή του συστήματος αναγνώρισης της επίκτητης ανοσίας.

Τα στοιχεία της φυσικής ανοσίας αναγνωρίζουν δομές που είναι κοινές σε διάφορες ομάδες μικροοργανισμών και δεν υπάρχουν στα κύτταρα του ξενιστή. Κάθε συστατικό της φυσικής ανοσίας μπορεί να αναγνωρίζει πολλά βακτήρια του ίδιου τύπου ή ιούς ή μύκητες. Για παράδειγμα, τα φαγοκύτταρα εκφράζουν υποδοχείς για το λιποπολυσακχαρίτη των βακτηρίων (lipopolysaccharide, LPS) ή ενδοτοξίνη, ο οποίος υπάρχει σε πολλά βακτηριακά είδη αλλά δεν παράγεται από τα κύτταρα των θηλαστικών. Άλλοι υποδοχείς των φαγοκυττάρων αναγνωρίζουν τα τελικά μόρια μαννόζης των γλυκοπρωτεϊνών. Πολλές βακτηριακές γλυκοπρωτεΐνες έχουν τελικά μόρια μαννόζης, αντίθετα με τις γλυκοπρωτεΐνες των θηλαστικών, που τελειώνουν με σιαλικό οξύ ή N-ακέτυλο γαλακτοζαμίνη. Τα φαγοκύτταρα αναγνωρίζουν και απαντούν σε δίκλωνο RNA, το οποίο υπάρχει σε πολλούς ιούς αλλά δεν υπάρχει στα κύτταρα των θηλαστικών, καθώς και σε μη-μεθυλιωμένα CpG νουκλεοτίδια που είναι συχνά στο βακτηριακό DNA αλλά όχι στο DNA των θηλαστικών. Τα μόρια εκείνα των μικροοργανισμών που είναι οι στόχοι της φυσικής ανοσίας ονομάζονται και μοριακά πρότυπα (molecular patterns), για να τονισθεί ότι είναι κοινά σε μικροοργανισμούς του ίδιου τύπου. Οι υποδοχείς της φυσικής ανοσίας που αναγνωρίζουν τις κοινές αυτές δομές ονομάζονται υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (pattern recognition receptors). Ορισμένα συστατικά της φυσικής ανοσίας είναι ικανά να συνδεθούν στα κύτταρα του ξενιστή, η ενεργοποίησή τους όμως αποτρέπει από τα κύτταρα αυτά με διάφορους τρόπους. Για παράδειγμα, αν οι πρωτεΐνες του συστήματος του συμπληρώματος που βρίσκονται στο πλάσμα εναποτεθούν στα κύτταρα του ξενιστή, η ενεργοποίηση των πρωτεϊνών αυτών του συμπληρώματος παρεμποδίζεται από ρυθμιστικά μόρια που υπάρχουν στα κύτταρα του ξενιστή αλλά δεν υπάρχουν στα κύτταρα των μικροοργανισμών. Αυτά και άλλα παραδείγματα αναγνώρισης εκ μέρους του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος θα συζητηθούν αργότερα στο κεφάλαιο αυτό. Σε αντίθεση με τη φυσική ανοσία, το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει ειδικά δομές, που ονομάζονται αντιγόνα, μικροβιακής ή μη μικροβιακής προέλευσης, και δεν είναι απαραίτητα κοινές για ομάδες μικροοργανισμών αλλά μπορεί να διαφέρουν μεταξύ μικροοργανισμών του ίδιου τύπου.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό της φυσικής ανοσίας το οποίο της προσδίδει έναν πολύ αποτελεσματικό αμυντικό ρόλο, είναι ότι τα συστατικά της φυσικής ανοσίας αναγνωρίζουν δομές μικροοργανισμών που πολλές φορές είναι απαραίτητες για την επιβίωση και τη μολυσματικότητα των μικροοργανισμών αυτών. Επομένως, ένας μικροοργανισμός δεν μπορεί να διαφύγει από τη φυσική ανοσία απλά μεταλλάσσοντας ή μη εκφράζοντας τις δομές-στόχους που αναγνωρίζονται από τη φυσική ανοσία. Οι μικροοργανισμοί που δεν εκφράζουν λειτουργικά πρότυπα των παραπάνω δομών χάνουν την ικανότητά τους να μολύνουν και να αποικίζουν τον ξενιστή. Αντίθετα, οι μικροοργανισμοί συχνά διαφεύγουν από την επίκτητη ανοσία μεταλλάσσοντας τα αντιγόνα που αναγνωρίζονται από τα λεμφοκύτταρα, επειδή αυτά τα αντιγόνα συνήθως δεν είναι απαραίτητα για τη ζωή του μικροοργανισμού.

Οι υποδοχείς του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος κωδικοποιούνται στο DNA των βλαστικών κυττάρων (germline) και δεν προέρχονται από σωματικό ανασυνδυασμό των γονιδίων. Αυτοί οι υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων έχουν εξελιχθεί έτσι ώστε να αναγνωρίζουν μόνο προϊόντα μικροοργανισμών. Αντίθετα, οι υποδοχείς αντιγόνων των λεμφοκυττάρων, δηλαδή τα αντισώματα και οι υποδοχείς των T κυττάρων παράγονται από ανασυνδυασμό των γονιδίων των υποδοχέων που γίνεται κατά την ωρίμανση των κυττάρων αυτών (Κεφάλαιο 4). Ο ανασυνδυασμός των γονιδίων μπορεί να δημιουργήσει πολύ περισσότερους δομικά διαφορετικούς υποδοχείς σε σχέση με αυτούς που μπορούν να παραχθούν από κληρονομούμενα γονίδια των βλαστικών κυττάρων, με τη διαφορά ότι οι υποδοχείς αυτοί δεν έχουν προκαθορισμένη ειδικότητα για τους μικροοργανισμούς. Επομένως, η ειδικότητα της επίκτητης ανοσίας ποικίλει πολύ περισσότερο από αυτή της φυσικής ανοσίας και το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα είναι ικανό να αναγνωρίζει πολύ περισσότερες χημικά διαφορετικές δομές. Υπολογίζεται ότι ο συνολικός πληθυσμός των λεμφοκυττάρων μπορεί να αναγνωρίσει πάνω από ένα δισεκατομμύριο διαφορετικά αντιγόνα. Αντίθετα, όλοι οι υποδοχείς της φυσικής ανοσίας αναγνωρίζουν λιγότερα από χίλια μικροβιακά πρότυπα. Επιπλέον, οι υποδοχείς της επίκτητης ανοσίας κατανέμονται κλωνικά, δηλαδή κάθε κλώνος λεμφοκυττάρων (B και T κυττάρων) έχει διαφορετικό υποδοχέα, ειδικό για ένα συγκεκριμένο αντιγόνο. Αντίθετα, στο σύστημα της

φυσικής ανοσίας οι υποδοχείς δεν είναι κλωνικά κατανεμημένοι, δηλαδή όμοιοι υποδοχείς εκφράζονται σε όλα τα κύτταρα ενός τύπου, όπως π.χ. στα μακροφάγα. Επομένως, πολλά κύτταρα της φυσικής ανοσίας μπορούν να αναγνωρίσουν τον ίδιο μικροοργανισμό.

Το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα απαντά με τον ίδιο τρόπο σε επαναλαμβανόμενες εκθέσεις σε ένα μικροοργανισμό, ενώ το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα αποκρίνεται καλύτερα σε κάθε διαδοχική έκθεση σε ένα μικροοργανισμό. Με άλλα λόγια το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα έχει μνήμη και προσαρμόζεται στις διαδοχικές επαφές με ένα μικροοργανισμό. Αυτό είναι το φαινόμενο της ανοσιακής μνήμης (immunologic memory). Έτσι εξασφαλίζεται ότι οι αντιδράσεις άμυνας του ξενιστή είναι εξαιρετικά αποτελεσματικές σε επανειλημμένες ή επιμένουσες λοιμώξεις. Η μνήμη είναι ένα χαρακτηριστικό καθοριστικό της επίκτητης ανοσίας και δεν απαντάται στη φυσική ανοσία.

Το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα δεν αντιδρά κατά του ξενιστή. Η ανικανότητα του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος να αντιδρά κατά των κυττάρων και των μορίων του ίδιου του ατόμου, ή του εαυτού, οφείλεται μερικώς στην έμφυτη ειδικότητα της φυσικής ανοσίας για δομές μικροοργανισμών και μερικώς στα κύτταρα των θηλαστικών που εκφράζουν ρυθμιστικά μόρια τα οποία εμποδίζουν τις έμφυτες ανοσοαντιδράσεις. Το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα επίσης διακρίνει μεταξύ του εαυτού και του ξένου. Στο επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα παράγονται λεμφοκύτταρα που είναι δυνατόν να αναγνωρίσουν εαυτά αντιγόνα αλλά φονεύονται ή απενεργοποιούνται όταν έλθουν σε επαφή με τα αντιγόνα αυτά.

Μετά την εισαγωγή αυτή σε ορισμένα από τα χαρακτηριστικά της φυσικής ανοσίας, η συζήτηση θα προχωρήσει στην περιγραφή των συστατικών του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος και στο πως τα συστατικά αυτά λειτουργούν στην άμυνα του ξενιστή κατά των λοιμώξεων.

Συστατικά της φυσικής ανοσίας

Το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από επιθήλια, που προσφέρουν ένα φραγμό στη λοίμωξη, από κύτταρα που βρίσκονται στην κυκλοφορία και στους ιστούς καθώς και από αρκετές πρωτεΐνες του πλάσματος. Τα συστατικά αυτά διαδραματίζουν διαφορετικούς αλλά συμπληρωματικούς ρόλους ώστε να αποτρέπουν την είσοδο των μικροοργανισμών και να εξαλείφουν τους μικροοργανισμούς που εισέρχονται στους ιστούς του ξενιστή.

Επιθηλιακοί φραγμοί

Οι συχνότερες πύλες εισόδου των μικροοργανισμών, δηλαδή το δέρμα, ο γαστρεντερικός σωλήνας και το αναπνευστικό σύστημα προστατεύονται από συνεχή επιθήλια που προσφέρουν ένα μηχανικό και χημικό φραγμό κατά των λοιμώξεων. Οι τρεις επιφάνειες που διαχωρίζουν τον οργανισμό από το εξωτερικό περιβάλλον είναι το δέρμα, ο γαστρεντερικός σωλήνας και το αναπνευστικό σύστημα. Οι μικροοργανισμοί από το εξωτερικό περιβάλλον μπορούν να εισέλθουν στον ξενιστή μέσω των διεπιφανειών αυτών με μηχανική επαφή, πέψη και αναπνοή. Όλες αυτές οι πύλες εισόδου καλύπτονται από συνεχή επιθήλια που παρεμβαίνουν μηχανικά στην είσοδο των μικροοργανισμών. Επίσης, τα επιθηλιακά κύτταρα παράγουν πεπτιδικά αντιβιοτικά που σκοτώνουν τα βακτήρια. Επιπλέον, τα επιθήλια περιέχουν έναν τύπο λεμφοκυττάρων, τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα, που ανήκουν στην T κυτταρική σειρά αλλά εκφράζουν υποδοχείς αντιγόνων περιορισμένης ποικιλομορφίας. Ορισμένα από τα T κύτταρα αυτά εκφράζουν υποδοχείς που αποτελούνται από δύο αλυσίδες, τη γ και τη δ , που είναι παρόμοιοι αλλά όχι ίδιοι, με τους εξαιρετικά ποικιλόμορφους $\alpha\beta$ T κυτταρικούς υποδοχείς, οι οποίοι εκφράζονται στην πλειονότητα των T λεμφοκυττάρων (Κεφάλαια 4 και 5). Τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα, συμπεριλαμβανομένων και των $\gamma\delta$ T κυττάρων, συχνά αναγνωρίζουν λιπίδια των μικροοργανισμών καθώς και άλλες δομές κοινές σε μικροοργανισμούς του ίδιου τύπου. Τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα πιθανώς λειτουργούν σαν "φρουροί" κατά λοιμωδών παραγόντων που προσπαθούν να παραβιάσουν τα επιθήλια, αλλά η ειδικότητα και οι λειτουργίες των κυττάρων αυτών παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστες. Ένας πληθυσμός B λεμφοκυττάρων, τα B-1 κύτταρα, μοιάζει με τα ενδοεπιθηλιακά T λεμφοκύτταρα όσον αφορά την περιορισμένη ποικιλομορφία των αντιγονικών τους υποδοχέων. Τα B-1 κύτταρα δε βρίσκονται στα επιθήλια αλλά κυρίως στην περιτοναϊκή κοιλότητα, όπου απαντούν στους μικροοργανισμούς και τις τοξίνες τους που διαπερνούν το εντερικό τοίχωμα. Τα περισσότερα

από τα IgM αντισώματα που βρίσκονται στο αίμα των φυσιολογικών ατόμων, τα λεγόμενα φυσικά αντισώματα (natural antibodies), είναι προϊόντα των B-1 κυττάρων και πολλά από τα αντισώματα αυτά είναι ειδικά για υδατάνθρακες που υπάρχουν στα κυτταρικά τοιχώματα πολλών βακτηρίων.

Φαγοκύτταρα: ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα/μακροφάγα

Οι δύο τύποι κυκλοφορούντων φαγοκυττάρων, τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα, είναι κύτταρα του αίματος που επιστρατεύονται στις εστίες της λοίμωξης, όπου αναγνωρίζουν και φαγοκυτταρώνουν μικροοργανισμούς ώστε να φονευθούν ενδοκυττάρια. Τα ουδετερόφιλα (neutrophils), που ονομάζονται και πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα (Polymorphonuclear leucocytes, PMNs) είναι τα πλέον πολυάριθμα λευκοκύτταρα στο αίμα, φθάνοντας τις 4.000 έως 10.000 ανά mm³. Η παραγωγή των ουδετερόφιλων από το μυελό των οστών αυξάνει ταχύτατα σε απόκριση σε λοιμώξεις και ο αριθμός τους μπορεί να αυξηθεί στις 20.000 ανά mm³ αίματος. Η παραγωγή των ουδετερόφιλων διεγείρεται από ορισμένες κυτταροκίνες, που είναι γνωστές και ως διεγερτικοί παράγοντες των αποικιών (colony stimulating factors), που παράγονται από πολλούς κυτταρικούς τύπους σε απάντηση σε λοιμώξεις, και δρουν στα πολυδύναμα προγονικά κύτταρα του μυελού των οστών, διεγείροντας τον πολλαπλασιασμό και την ωρίμανση των πρόδρομων μορφών των ουδετερόφιλων. Τα ουδετερόφιλα είναι τα πρώτα κύτταρα που αποκρίνονται στις περισσότερες λοιμώξεις, ειδικά σε βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις. Φαγοκυτταρώνουν μικροοργανισμούς που βρίσκονται στην κυκλοφορία και εξαγγειώνονται γρήγορα προς τους ιστούς στις εστίες της λοίμωξης, όπου μπορούν επίσης να φαγοκυτταρώσουν μικροοργανισμούς και τελικά πεθαίνουν σε λίγες ώρες.

Τα μονοκύτταρα (monocytes) είναι λιγότερο άφθονα από τα ουδετερόφιλα, αριθμώντας 500 με 1000 ανά mm³ αίματος. Και αυτά φαγοκυτταρώνουν μικροοργανισμούς στο αίμα και στους ιστούς. Αντίθετα από τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα που εξαγγειώνονται στους ιστούς επιβιώνουν στις θέσεις αυτές για μακρές περιόδους. Στους ιστούς, τα μονοκύτταρα αυτά διαφοροποιούνται προς ένα τύπο κυττάρων που ονομάζονται **μακροφάγα** (macrophages). Τα μονοκύτταρα του αίματος και τα μακροφάγα των ιστών είναι δύο στάδια της ίδιας κυτταρικής σειράς, που συχνά ονομάζεται το σύστημα των μονοπύρρηνων φαγοκυττάρων (mononuclear phagocyte system). Ένας παλαιότερος όρος για το σύστημα αυτό είναι το "δικτυοενδοθηλιακό σύστημα" (reticuloendothelial system), αλλά στην πραγματικότητα ο όρος αυτός είναι λανθασμένος γιατί τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα δεν σχετίζονται με τα δικτυωτά κύτταρα του συνδετικού ιστού, ούτε με τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα μόνιμα τοπικά μακροφάγα βρίσκονται στους συνδετικούς ιστούς και σε κάθε όργανο του σώματος, όπου εξυπηρετούν τις ίδιες λειτουργίες με τα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα που επιστρατεύτηκαν με διάφορο τρόπο από την κυκλοφορία.

Τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα μεταναστεύουν σε εξωαγγειακές εστίες της λοίμωξης συνδεδεμένα με ενδοθηλιακά μόρια προσκόλλησης και αποκρινόμενα σε χημειοτακτικές ουσίες που παράγονται μετά από επαφή με μικροοργανισμούς. Όταν ένας λοιμογόνος μικροοργανισμός διαπεράσει ένα επιθήλιο και εισέλθει στους υποεπιθηλιακούς ιστούς, τα τοπικά μακροφάγα αναγνωρίζουν το μικροοργανισμό και αποκρίνονται με την παραγωγή διαλυτών πρωτεϊνών, τις κυτταροκίνες (που θα περιγραφούν αναλυτικά αργότερα). Δύο από τις κυτταροκίνες αυτές, ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor, TNF) και η ιντερλευκίνη-1 (interleukin-1, IL-1), δρουν στο ενδοθήλιο των μικρών αγγείων στην εστία της λοίμωξης. Οι κυτταροκίνες αυτές διεγείρουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα ώστε να εκφράσουν ταχέως δύο μόρια προσκόλλησης, την E-σελεκτίνη και την P-σελεκτίνη (ο όρος "σελεκτίνη" αναφέρεται στην ιδιότητά των μορίων αυτών να συνδέονται με υδατάνθρακες, είναι δηλαδή λεκτίνες). Τα κυκλοφορούντα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα εκφράζουν επιφανειακούς υδατάνθρακες που συνδέονται ασθενώς με τις σελεκτίνες. Τα ουδετερόφιλα στερεώνονται στο ενδοθήλιο αλλά η αιματική ροή διασπά τη σύνδεση, η σύνδεση αποκαθίσταται και πάλι κατά μήκος της ροής του αίματος και αυτό γίνεται συνεχώς, με αποτέλεσμα το κύλισμα των λευκοκυττάρων πάνω στην επιφάνεια του ενδοθηλίου. Τα λευκοκύτταρα εκφράζουν και άλλη μια ομάδα μορίων προσκόλλησης που ονομάζονται "ιντεγρίνες" (integrins) επειδή μεταφράζουν εξωγενή σήματα σε τροποποιήσεις του κυτταροσκελετού. Οι ιντεγρίνες υπάρχουν στα μη ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα σε κατάσταση χαμηλής συγγένειας. Καθώς τα κύτταρα αυτά κυλίσουν στο ενδοθήλιο, τα ιστικά μακροφάγα που έχουν συναντήσει το μικροοργανισμό, και τα ενδοθηλιακά κύτταρα που

αποκρίνονται στον TNF και την IL-1 των μακροφάγων, παράγουν ορισμένες κυτταροκίνες που ονομάζονται χημειοκίνες (χημειοτακτικές κυτταροκίνες). Οι χημειοκίνες συνδέονται με πρωτεΐνες της μεμβράνης των ενδοθηλιακών κυττάρων και έτσι δημιουργούνται υψηλές συγκεντρώσεις από αυτά τα μόρια πάνω στο ενδοθήλιο για να παρουσιαστούν στα λευκοκύτταρα. Οι χημειοκίνες αυτές δρουν στα κυλιόμενα λευκοκύτταρα και διεγείρουν μια γρήγορη αύξηση στη συγγένεια των ιντεγρινών των λευκοκυττάρων προς τους προσδέτες τους στο ενδοθήλιο. Παράλληλα, ο TNF και η IL-1 δρουν στο ενδοθήλιο και διεγείρουν την έκφραση προσδετών για τις ιντεγρίνες. Η στερεή σύνδεση των ιντεγρινών και των προσδετών τους ακινητοποιεί τα κυλιόμενα λευκοκύτταρα πάνω στο ενδοθήλιο. Ο κυτταροσκελετός των λευκοκυττάρων αναδιοργανώνεται και τα κύτταρα απλώνονται στην επιφάνεια του ενδοθηλίου. Οι χημειοκίνες διεγείρουν επίσης την κινητικότητα των λευκοκυττάρων. Σαν αποτέλεσμα, τα λευκοκύτταρα αρχίζουν να μεταναστεύουν διαμέσου του τοιχώματος του αγγείου και κατά μήκος της διαβάθμισης της συγκέντρωσης των χημειοκινών προς την εστία της λοίμωξης. Η αλληλουχία του κυλίσματος μέσω των σελεκτινών, της στερεής σύνδεσης μέσω των ιντεγρινών και της κινητικότητας μέσω των χημειοκινών, οδηγεί στη μετανάστευση των λευκοκυττάρων του αίματος προς μια εξωαγγειακή εστία λοίμωξης, μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της λοίμωξης. (Όπως θα δούμε στο Κεφάλαιο 6, η ίδια αλληλουχία γεγονότων είναι υπεύθυνη για τη μετανάστευση των ενεργοποιημένων Τ λεμφοκυττάρων προς τους μολυσμένους ιστούς). Η συσσώρευση των λευκοκυττάρων στις εστίες της λοίμωξης, με τη συνακόλουθη αγγειοδιαστολή και την αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα ονομάζεται **φλεγμονή** (inflammation). Κληρονομικές ελλείψεις στις ιντεγρίνες και στους προσδέτες των σελεκτινών οδηγούν σε ελλειμματική επιστράτευση λευκοκυττάρων στις εστίες της λοίμωξης και αυξημένη ευπάθεια σε λοιμώξεις. Οι διαταραχές αυτές λέγονται **ανεπάρκειες προσκόλλησης των λευκοκυττάρων** (leukocyte adhesion deficiencies).

Τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα αναγνωρίζουν τους μικροοργανισμούς στο αίμα και στους εξωαγγειακούς ιστούς μέσω επιφανειακών υποδοχέων που είναι ειδικοί για προϊόντα μικροοργανισμών. Οι υποδοχείς αυτοί περιλαμβάνουν τους υποδοχείς μαννόζης που αναφέρθηκαν προηγουμένως, τους υποδοχείς για πεπτιδικά που περιέχουν N-φορμυλμεθειονίνη, τα οποία παράγονται από τους μικροοργανισμούς και όχι από τα κύτταρα του ξενιστή, μια ιντεγρίνη, την Mac-1, που συνδέεται με ορισμένους μικροοργανισμούς, και τέλος τους υποδοχείς ρακοσυλλέκτες (scavenger receptors) που είναι ειδικοί για διάφορους μικροοργανισμούς (και για ακετυλιωμένες χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες). Τα μακροφάγα εκφράζουν ορισμένες μεμβρανικές πρωτεΐνες, ομόλογες με μια πρωτεΐνη της μύγας *Drosophila* που ονομάζεται Toll, και η οποία είναι απαραίτητη για την προστασία της μύγας αυτής απέναντι στις μικροβιακές λοιμώξεις. Διαφορετικοί υποδοχείς τύπου Toll των θηλαστικών μπορεί να είναι ειδικοί για gram θετικά βακτήρια, για gram αρνητικά βακτήρια και για μύκητες. Τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα εκφράζουν επίσης υποδοχείς για αντισώματα και για πρωτεΐνες του συμπληρώματος, οι οποίοι είναι σημαντικοί για την εξάλειψη των μικροβίων μέσω των αντισωμάτων και του συμπληρώματος, αντίστοιχα (Κεφάλαιο 8). Τα φαγοκύτταρα πιθανώς εκφράζουν και πολλούς άλλους υποδοχείς, ελάχιστα μελετημένους, για δομικά συστατικά των μικροοργανισμών. Για παράδειγμα, τα μακροφάγα έχουν την ικανότητα να απαντούν σε μη μεθυλιωμένο βακτηριακό DNA και σε δίκλωνο ιικό RNA που προέρχεται από φαγοκυτταρωμένους μικροοργανισμούς, αλλά ο τρόπος αναγνώρισης των νουκλεϊνικών αυτών οξέων δεν είναι γνωστός.

Η αναγνώριση των μικροοργανισμών από τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα οδηγεί στη φαγοκυττάρωση των μικροοργανισμών και στην ενεργοποίηση των φαγοκυττάρων ώστε να φονεύσουν τους φαγοκυτταρωμένους μικροοργανισμούς. Η φαγοκυττάρωση είναι μια διαδικασία στην οποία το φαγοκύτταρο επεκτείνει την κυτταρική μεμβράνη του γύρω από το μικροοργανισμό που έχει αναγνωρίσει, η μεμβράνη στη συνέχεια κλείνει, αποκόπτεται και μετακινείται προς το εσωτερικό του κυττάρου με το μικροοργανισμό έγκλειστο σε ένα κυστίδιο με μεμβράνη, το φαγόσωμα. Τα φαγοσώματα ενώνονται με λυσοσώματα και σχηματίζουν τα φαγολυσοσώματα. Ταυτόχρονα, καθώς ο μικροοργανισμός συνδέεται με τους υποδοχείς του φαγοκυττάρου και φαγοκυτταρώνεται, οι υποδοχείς αποστέλλουν μηνύματα που ενεργοποιούν διάφορα ένζυμα μέσα στα φαγολυσοσώματα. Ένα από αυτά τα ένζυμα, η οξειδάση των φαγοκυττάρων, μετατρέπει το μοριακό οξυγόνο σε ανιόν υπεροξειδίου και ελεύθερες ρίζες. Οι ουσίες αυτές ονομάζονται δραστικοί μεταβολίτες του οξυγόνου (reactive oxygen intermediates, ROIs) και είναι τοξικές για το φαγοκυτταρωμένο μικροοργανισμό. Ένα δεύτερο ένζυμο είναι η επαγωγίμη συνθάση του μονοξειδίου του

αζώτου, η οποία καταλύει τη μετατροπή της αργινίνης σε μονοξείδιο του αζώτου (NO), που είναι επίσης μικροβιοκτόνος ουσία. Η τρίτη ομάδα ενζύμων είναι οι πρωτεϊνάσες των λυσοσωμάτων που προσβάλλουν και αποικοδομούν τις πρωτεΐνες των μικροοργανισμών. Όλες οι μικροβιοκτόνες ουσίες αυτές παράγονται κυρίως μέσα στα λυσοσώματα και τα φαγολυσοσώματα, εκεί όπου και δρουν πάνω στους φαγοκυτταρωμένους μικροοργανισμούς χωρίς να βλάπτουν τα φαγοκύτταρα. Σε πολύ έντονες αντιδράσεις, τα ίδια ένζυμα μπορεί να απελευθερωθούν στον εξωκυττάριο χώρο και να προξενήσουν βλάβη στους ιστούς του ξενιστή. Αυτός είναι και ο λόγος που η φλεγμονή, ενώ φυσιολογικά είναι μια προστατευτική απάντηση του ξενιστή στις λοιμώξεις, μπορεί να προκαλέσει και βλάβη. Η κληρονομική έλλειψη του ενζύμου οξειδάση των φαγοκυττάρων είναι η αιτία της ανοσοανεπάρκειας που λέγεται **χρόνια κοκκιωματώδης νόσος** (chronic granulomatous disease). Στη νόσο αυτή, τα φαγοκύτταρα δεν μπορούν να εξαλείψουν τους ενδοκυττάρους μικροοργανισμούς και ο ξενιστής προσπαθεί να περιορίσει τη λοίμωξη επιστρατεύοντας περισσότερα μακροφάγα και λεμφοκύτταρα, με αποτέλεσμα τη συγκέντρωση πολλών κυττάρων γύρω από μικροοργανισμούς που ονομάζονται κοκκίωματα.

Εκτός από το να φονεύουν φαγοκυτταρωμένους μικροοργανισμούς, τα μακροφάγα εκτελούν και άλλες λειτουργίες, πολύ σημαντικές στην άμυνα κατά των λοιμώξεων. Τα μακροφάγα παράγουν κυτταροκίνες που είναι σημαντικοί μεσολαβητές της άμυνας του ξενιστή (βλέπε συζήτηση παρακάτω). Τα μακροφάγα εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες και ένζυμα που εξυπηρετούν την επιδιόρθωση των ιστών που έχουν υποστεί βλάβες και την αντικατάστασή τους με συνδετικό ιστό. Τα μακροφάγα επίσης διεγείρουν τα Τ λεμφοκύτταρα αλλά και αποκρίνονται σε παράγωγα των Τ κυττάρων: οι αντιδράσεις αυτές είναι πολύ σημαντικές στην κυτταρική ανοσία και θα περιγραφούν στο Κεφάλαιο 6.

Φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα

Τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα (natural killers, NK) είναι μια ομάδα λεμφοκυττάρων που αποκρίνονται σε ενδοκυττάρους μικροοργανισμούς φονεύοντας τα μολυσμένα κύτταρα και παράγοντας μια κυτταροκίνη που ενεργοποιεί τα μακροφάγα, την ιντερφερόνη-γ (interferon-γ, IFN-γ). Τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα αποτελούν περίπου το 10% των λεμφοκυττάρων στο αίμα και τα περιφερικά λεμφικά όργανα. Τα κύτταρα αυτά περιέχουν άφθονα κυτταροπλασματικά κοκκία και εκφράζουν χαρακτηριστικούς επιφανειακούς δείκτες, αλλά δεν εκφράζουν ούτε ανοσοσφαιρίνες ούτε υποδοχείς Τ κυττάρων, δηλαδή τους αντιγονικούς υποδοχείς των Β και Τ κυττάρων, αντίστοιχα. Δεν είναι γνωστό πως τα NK κύτταρα αναγνωρίζουν τους μικροοργανισμούς. Το πιθανότερο είναι ότι τα κύτταρα αυτά εκφράζουν υποδοχείς για ορισμένα επιφανειακά μόρια τα οποία εκφράζονται συνήθως σε κύτταρα του ξενιστή μολυσμένα με ιούς και σε φαγοκύτταρα που περιέχουν ιούς και ενδοκυττάρια βακτήρια. Τα μακροφάγα που έχουν έλθει σε επαφή με μικροοργανισμούς ενεργοποιούν τα NK κύτταρα μέσω της δράσης των κυτταροκινών. Μια από τις κυτταροκίνες αυτές που παράγεται από τα μακροφάγα, είναι η ιντερλευκίνη-12 (interleukin-12, IL-12), η οποία είναι ισχυρός ενεργοποιητής των NK κυττάρων. Τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα εκφράζουν επίσης υποδοχείς για το Fc τμήμα ορισμένων αντισωμάτων και χρησιμοποιούν τους υποδοχείς αυτούς για να συνδεθούν με κύτταρα καλυμμένα με αντισώματα. Ο ρόλος του μηχανισμού αυτού στη χυμική ανοσία που εξαρτάται από τα αντισώματα θα αναλυθεί στο Κεφάλαιο 8.

Όταν τα NK κύτταρα ενεργοποιηθούν, μπορούν να αποκριθούν με δύο τρόπους. Πρώτον, η ενεργοποίηση προκαλεί την απελευθέρωση πρωτεϊνών από τα κυτταροπλασματικά κοκκία των NK κυττάρων προς τα μολυσμένα κύτταρα. Οι πρωτεΐνες των κοκκίων των NK κυττάρων περιλαμβάνουν μόρια που δημιουργούν οπές στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των μολυσμένων κυττάρων και άλλα μόρια που εισέρχονται στα μολυσμένα κύτταρα και ενεργοποιούν ένζυμα που επάγουν τον αποπτωτικό θάνατο. Οι κυτταρολυτικοί μηχανισμοί των NK κυττάρων είναι όμοιοι με τους μηχανισμούς που χρησιμοποιούν τα κυτταρολυτικά Τ λεμφοκύτταρα (CTLs) για να φονεύσουν μολυσμένα κύτταρα (Κεφάλαιο 6). Το τελικό αποτέλεσμα των αντιδράσεων αυτών είναι ότι τα NK κύτταρα φονεύουν τα μολυσμένα κύτταρα του ξενιστή. Φονεύοντας τα μολυσμένα κύτταρα, τα NK κύτταρα, όπως και τα CTLs, εξαλείφουν την κυτταρική πηγή της λοίμωξης και με αυτό τον τρόπο καταπολεμούν λοιμώξεις προερχόμενες από υποχρεωτικά ενδοκυττάρους μικροοργανισμούς, όπως είναι οι ιοί. Δεύτερον, τα ενεργοποιημένα NK κύτταρα συνθέτουν και εκκρίνουν την κυτταροκίνη IFN-γ. Η IFN-γ ενεργοποιεί τα μακροφάγα ώστε να γίνουν περισσότερο αποτελεσματικά στην

εξουδετέρωση των φαγοκυτταρωμένων μικροοργανισμών. Έτσι, τα NK κύτταρα και τα μακροφάγα δρουν συνεργικά στην εξουδετέρωση των ενδοκυττάρων μικροοργανισμών: τα μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν μικροοργανισμούς και παράγουν IL-12, η IL-12 ενεργοποιεί τα NK κύτταρα που εκκρίνουν IFN-γ και η IFN-γ με τη σειρά της ενεργοποιεί τα μακροφάγα ώστε να φονεύσουν τους φαγοκυτταρωμένους μικροοργανισμούς. Όπως θα αναφερθεί στο Κεφάλαιο 6, η ίδια ουσιαστικά αλληλουχία αντιδράσεων μεταξύ των μακροφάγων και των T λεμφοκυττάρων παίζει βασικό ρόλο στο κυτταρικό σκέλος της επίκτητης ανοσίας.

Τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα εκφράζουν επίσης μια μοναδική οικογένεια υποδοχέων που αναγνωρίζουν τα κύτταρα του ξενιστή και αναστέλλουν την ενεργοποίηση των NK κυττάρων. Οι υποδοχείς αυτοί, που ονομάζονται ανασταλτικοί υποδοχείς των κυτταροκτόνων κυττάρων είναι ειδικοί για μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξης I (MHC) του ίδιου ατόμου (του εαυτού), δηλαδή πρωτεΐνες που εκφράζονται σε όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα σε κάθε άτομο. (Στο Κεφάλαιο 3 θα περιγραφεί η βασική λειτουργία των μορίων MHC, δηλαδή η παρουσίαση πεπτιδικών αντιγόνων στα T λεμφοκύτταρα). Όταν οι ανασταλτικοί υποδοχείς των NK κυττάρων συναντήσουν εαυτά μόρια του MHC, τα NK κύτταρα αδρανοποιούνται. Η αναστολή αυτή εξασφαλίζει ότι τα NK κύτταρα δε θα ενεργοποιηθούν από φυσιολογικά κύτταρα του ξενιστή. Ωστόσο αυτή η ειδικότητα έχει και μια άλλη λειτουργία. Όπως θα συζητηθεί στο Κεφάλαιο 6, τα CTLs αναγνωρίζουν κύτταρα του ξενιστή μολυσμένα από ιούς, επειδή τα ιικά πεπτιδικά αντιγόνα παρουσιάζονται από τα μόρια MHC στα CTLs. Πολλοί ιοί έχουν εξελιχθεί έτσι ώστε να αναστέλλουν την έκφραση των μορίων MHC στα κύτταρα του ξενιστή, και έτσι είναι ικανά να διαφεύγουν από την επίθεση των CTLs. Ωστόσο, τα NK κύτταρα που συναντούν τα μολυσμένα κύτταρα που δεν εκφράζουν MHC, ενεργοποιούνται επειδή όταν τα NK κύτταρα δεν "βλέπουν" μόρια MHC, αποδεδεσμεύονται από την φυσιολογική αναστολή στην οποία βρίσκονται. Το αποτέλεσμα είναι ότι τα NK κύτταρα φονεύουν τα μολυσμένα από τον ιό κύτταρα. Έτσι, ο ξενιστής και ο μικροοργανισμός συμμετέχουν σε μια συνεχή εξελικτική πάλη - ο ξενιστής χρησιμοποιεί τα CTLs για να αναγνωρίσει ιικά αντιγόνα που παρουσιάζονται από το MHC, οι ιοί αναστέλλουν την έκφραση του MHC και τα NK κύτταρα έχουν εξελιχθεί ώστε να αποκρίνονται στην έλλειψη των μορίων MHC. Το αν ο νικητής του εξελικτικού αυτού αγώνα θα είναι ο ξενιστής ή ο μικροοργανισμός, καθορίζει βέβαια και την έκβαση της λοίμωξης.

Το σύστημα του συμπληρώματος

Το σύστημα του συμπληρώματος είναι ένα σύνολο κυκλοφορούντων αλλά και συνδεδεμένων με μεμβράνες πρωτεϊνών ιδιαίτερα σημαντικών για την άμυνα κατά των μικροοργανισμών. Πολλές από τις πρωτεΐνες του συμπληρώματος είναι πρωτεολυτικά ένζυμα, και η ενεργοποίηση του συμπληρώματος περιλαμβάνει τη διαδοχική ενεργοποίηση των ενζύμων αυτών σαν ένα είδος ενζυμικού καταρράκτη. Ο καταρράκτης του συμπληρώματος μπορεί να ενεργοποιηθεί μέσω τριών διαφορετικών οδών. Η **εναλλακτική οδός** (alternative pathway) ξεκινάει όταν κάποιες πρωτεΐνες του συμπληρώματος ενεργοποιούνται πάνω σε επιφάνειες μικροοργανισμών και δε μπορεί να ελεγχθεί διότι στους μικροοργανισμούς δεν υπάρχουν οι ρυθμιστικές πρωτεΐνες του συμπληρώματος, όπως συμβαίνει στα κύτταρα του ξενιστή. Η οδός αυτή είναι ένα στοιχείο της φυσικής ανοσίας. Η **κλασσική οδός** (classical pathway) ξεκινάει αφού τα αντισώματα προσδεθούν με ένα μικροοργανισμό ή με άλλα αντιγόνα, επομένως είναι ένα στοιχείο του χυμικού σκέλους της επίκτητης ανοσίας. Η **οδός των λεκτινών** (lectin pathway) ενεργοποιείται όταν μια πρωτεΐνη του πλάσματος, η λεκτίνη που συνδέεται με τη μαννόζη, συνδεθεί με τελικά μόρια μαννόζης των γλυκοπρωτεϊνών της επιφάνειας των μικροοργανισμών. Η λεκτίνη αυτή ενεργοποιεί πρωτεΐνες της κλασσικής οδού, αλλά επειδή η οδός ξεκινάει απουσία αντισώματος, θεωρείται στοιχείο της φυσικής ανοσίας. Οι ενεργοποιημένες πρωτεΐνες του συμπληρώματος λειτουργούν σαν πρωτεολυτικά ένζυμα και διασπούν άλλες πρωτεΐνες του συμπληρώματος. Το κεντρικό στοιχείο του συμπληρώματος είναι μια πρωτεΐνη του πλάσματος που ονομάζεται C3, και η οποία διασπάται από ένζυμα που δημιουργούνται στα αρχικά στάδια. Το μείζον πρωτεολυτικό κλάσμα του C3, το C3b, συνδέεται ομοιοπολικά με μικροοργανισμούς και είναι ικανό να ενεργοποιήσει τις επόμενες πρωτεΐνες του καταρράκτη, πάνω στην επιφάνεια του μικροοργανισμού. Οι τρεις οδοί ενεργοποίησης του συμπληρώματος διαφέρουν στον τρόπο έναρξης αλλά έχουν κοινά τελικά στάδια και επιτελούν τις ίδιες λειτουργίες.

Το σύστημα του συμπληρώματος εξυπηρετεί τρεις λειτουργίες στην άμυνα του ξενιστή. Πρώτον, το C3b καλύπτει τους μικροοργανισμούς και προάγει τη σύνδεση των μικροοργανισμών αυτών στα φαγοκύτταρα μέσω υποδοχέων για το C3b που εκφράζονται στην επιφάνεια των φαγοκυττάρων. Δεύτερον, ορισμένα προϊόντα αποικοδόμησης των πρωτεϊνών του συμπληρώματος είναι χημειοτακτικά για τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα και προάγουν τη φλεγμονή στις θέσεις που συμβαίνει η ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Τρίτον, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος καταλήγει με το σχηματισμό ενός πολυμερούς συμπλέγματος πρωτεϊνών που εισβάλλει στη μεμβράνη του μικροβιακού κυττάρου, σχηματίζοντας οπές που οδηγούν, μέσω όσμωσης, στην εισροή νερού και ιόντων και τελικά στο θάνατο του μικροοργανισμού. Στο Κεφάλαιο 8, όπου εξετάζονται οι δραστικοί μηχανισμοί της χυμικής ανοσίας, θα συζητηθεί λεπτομερώς η ενεργοποίηση του συμπληρώματος.

Κυτταροκίνες της φυσικής ανοσίας

Σε απόκριση στους μικροοργανισμούς, τα μακροφάγα και άλλα κύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες που μεσολαβούν σε πολλές από τις κυτταρικές αντιδράσεις της φυσικής ανοσίας. Οι κυτταροκίνες είναι διαλυτές πρωτεΐνες που μεσολαβούν σε ανοσιακές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις και είναι υπεύθυνες για την επικοινωνία μεταξύ των λευκοκυττάρων καθώς και μεταξύ λευκοκυττάρων και άλλων τύπων κυττάρων. Ορισμένες κυτταροκίνες ονομάζονται συμβατικά **ιντερλευκίνες** (interleukins), υπογραμμίζοντας το γεγονός ότι τα μόρια αυτά παράγονται από λευκοκύτταρα και δρουν σε λευκοκύτταρα. (Στην πραγματικότητα, αυτός είναι ένας περιορισμένης σημασίας ορισμός, γιατί πολλές ιντερλευκίνες παράγονται και/ή δρουν σε μη λευκοκύτταρα, ενώ πολλές κυτταροκίνες που πληρούν τα κριτήρια ιντερλευκίνης για ιστορικούς λόγους έχουν άλλα ονόματα). Στη φυσική ανοσία, οι κύριες πηγές κυτταροκινών είναι τα μακροφάγα που έχουν ενεργοποιηθεί μετά την αναγνώριση μικροοργανισμών. Για παράδειγμα, τα μακροφάγα εκφράζουν υποδοχείς για την ενδοτοξίνη ή λιποπολυσακχαρίτη (lipopolysaccharide, LPS), ένα συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος των gram-αρνητικών βακτηρίων. Η σύνδεση του LPS στον υποδοχέα του είναι ένα ισχυρό σήμα για την έκκριση κυτταροκινών από τα μακροφάγα. Άλλα βακτήρια μπορούν επίσης να προκαλέσουν την ίδια αντίδραση μέσω άλλων υποδοχέων στα μακροφάγα. Κυτταροκίνες παράγονται επίσης στην κυτταρική ανοσία. Στον τύπο αυτό της επίκτητης ανοσίας η κύρια πηγή κυτταροκινών είναι τα βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα (Κεφάλαιο 5).

Όλες οι κυτταροκίνες παράγονται σε μικρές ποσότητες σε απάντηση σε ένα εξωτερικό ερέθισμα, όπως η παρουσία ενός μικροοργανισμού. Οι κυτταροκίνες προσδένονται σε υποδοχείς υψηλής συγγένειας στα κύτταρα-στόχους. Οι περισσότερες κυτταροκίνες δρουν στα κύτταρα που τις παρήγαγαν (αυτοκρινής δράση), ή σε γειτονικά κύτταρα (παρακρινής δράση). Στις αντιδράσεις της φυσικής ανοσίας κατά της λοίμωξης, μπορούν να ενεργοποιηθούν αρκετά μακροφάγα ώστε να παραχθούν μεγάλα ποσά κυτταροκινών που μπορούν να δράσουν και σε θέσεις απομακρυσμένες από την εστία της λοίμωξης.

Οι κυτταροκίνες της φυσικής ανοσίας εξυπηρετούν διάφορες λειτουργίες στην άμυνα του ξενιστή. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως στο κεφάλαιο αυτό, ο TNF, η IL-1 και οι χημειοκίνες είναι οι κύριες κυτταροκίνες που συμμετέχουν στην επιστράτευση των ουδετερόφιλων και μονοκυττάρων του αίματος στις εστίες της λοίμωξης. Σε υψηλές συγκεντρώσεις, ο TNF επάγει το σχηματισμό θρόμβου και μειώνει την αρτηριακή πίεση με ένα συνδυασμό μειωμένης συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και αγγειοδιαστολής. Βαριές, διάχυτες λοιμώξεις από gram-αρνητικά βακτήρια ορισμένες φορές οδηγούν σε ένα δυνητικά θανατηφόρο κλινικό σύνδρομο, τη **σηπτική καταπληξία** (septic shock), που χαρακτηρίζεται από χαμηλή αρτηριακή πίεση, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη και μεταβολικές διαταραχές. Όλες οι κλινικές και παθολογοανατομικές εκδηλώσεις της σηπτικής καταπληξίας προκαλούνται από τις πολύ υψηλές συγκεντρώσεις TNF, που παράγεται από μακροφάγα που αποκρίνονται στο βακτηριακό LPS. Τα μακροφάγα, σε απάντηση στον LPS αλλά και σε διάφορους φαγοκυτταρωμένους μικροοργανισμούς, παράγουν IL-12. Ο ρόλος της IL-12 στην ενεργοποίηση των NK κυττάρων, που τελικά οδηγεί στην ενεργοποίηση των μακροφάγων, έχει αναφερθεί προηγουμένως. Τα NK κύτταρα παράγουν IFN- γ , που δρα, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, σαν μια κυτταροκίνη που ενεργοποιεί τα μακροφάγα. Εφόσον η IFN- γ παράγεται και από τα Τ κύτταρα θεωρείται κυτταροκίνη και της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας. Στις ιογενείς λοιμώξεις, τα μακροφάγα και άλλα μολυσμένα κύτταρα παράγουν κυτταροκίνες που ονομάζονται ιντερφερόνες τύπου I και οι οποίες αναστέλλουν τον ιικό

πολλαπλασιασμό και εμποδίζουν την εξάπλωση της λοίμωξης σε μη μολυσμένα κύτταρα. Μια τέτοια ιντερφερόνη τύπου I, η IFN-α χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για τη θεραπεία της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας.

Άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος που συμμετέχουν στη φυσική ανοσία.

Επί πλέον από τις πρωτεΐνες του συμπληρώματος και αρκετές άλλες κυκλοφορούσες πρωτεΐνες συμμετέχουν στην άμυνα κατά των λοιμώξεων. Η λεκτίνη του πλάσματος που συνδέει τη μαννόζη (mannose-binding lectin, MBL) είναι μια πρωτεΐνη που αναγνωρίζει μικροβιακούς υδατάνθρακες και μπορεί να επικαλύψει τους μικροοργανισμούς ώστε να φαγοκυτταρωθούν ή να ενεργοποιήσουν τον καταρράκτη του συμπληρώματος, μέσω της οδού της λεκτίνης. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP) συνδέεται με μόρια φωσφορυλοχολίνης των μικροοργανισμών και περιβάλλει το μικροοργανισμό ώστε να φαγοκυτταρωθεί από μακροφάγα, τα οποία εκφράζουν ένα υποδοχέα για την CRP. Οι συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία πολλών από τις πρωτεΐνες αυτές αυξάνουν ταχύτητα μετά από λοιμώξεις. Η προστατευτική αυτή απάντηση ονομάζεται **αντίδραση οξείας φάσης** (acute phase response) στη λοίμωξη.

Οι έμφυτες ανοσοαπαντήσεις σε διαφορετικούς μικροοργανισμούς μπορεί να διαφέρουν μεταξύ τους και είναι σχεδιασμένες έτσι ώστε να εξαλείφουν αποτελεσματικότερα τους μικροοργανισμούς αυτούς. Τα εξωκυττάρια βακτήρια και οι μύκητες αντιμετωπίζονται από τα φαγοκύτταρα, το σύστημα του συμπληρώματος και τις πρωτεΐνες οξείας φάσης. Αντίθετα, η άμυνα κατά των ενδοκυττάρων βακτηρίων και των ιών οφείλεται στα φαγοκύτταρα και τα NK κύτταρα, με τις κυτταροκίνες να αναλαμβάνουν την επικοινωνία μεταξύ των φαγοκυττάρων και των NK κυττάρων.

Διαφυγή των μικροοργανισμών από τη φυσική ανοσία

Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί έχουν εξελιχθεί έτσι ώστε να αντιστέκονται στους μηχανισμούς της φυσικής ανοσίας και να μπορούν να εισέρχονται και να αποικίζουν τους ξενιστές τους. Ορισμένα ενδοκυττάρια βακτήρια αντιστέκονται στην καταστροφή τους μέσα στα φαγοκύτταρα. Η *Listeria monocytogenes* παράγει μια πρωτεΐνη που την καθιστά ικανή να διαφεύγει από τα φαγοκυτταρικά κυστίδια και να εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα των μολυσμένων κυττάρων όπου δεν εκτίθεται πλέον στους δραστικούς μεταβολίτες του οξυγόνου και στο μονοξειδίο του αζώτου (τα οποία παράγονται κυρίως στα φαγολυσοσώματα). Τα κυτταρικά τοιχώματα των μυκοβακτηρίων περιέχουν ένα λιπίδιο που αναστέλλει τη σύντηξη των κυστιδίων (που περιέχουν τα βακτήρια) με τα λυσοσώματα. Άλλοι μικροοργανισμοί έχουν κυτταρικά τοιχώματα που αντιστέκονται στη δράση των πρωτεϊνών του συμπληρώματος. Όπως θα συζητηθεί στα Κεφάλαια 6 και 8, οι ίδιοι μηχανισμοί καθιστούν τους μικροοργανισμούς ικανούς να αντιστέκονται και στους δραστικούς μηχανισμούς της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας, στα δύο δηλαδή σκέλη της επίκτητης ανοσίας.

Ρόλος της φυσικής ανοσίας στη διέγερση της επίκτητης ανοσίας

Μέχρι τώρα έχουμε εστιάσει στους τρόπους με τους οποίους το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει τους μικροοργανισμούς και καταπολεμά τις λοιμώξεις. Αναφέρθηκε στην αρχή του κεφαλαίου αυτού ότι, εκτός από τις αμυντικές της λειτουργίες, η έμφυτη ανοσοαπάντηση προς τους μικροοργανισμούς εξυπηρετεί μια σημαντική λειτουργία ειδοποιώντας το επίκτητο ανοσοποιητικό σύστημα ότι είναι απαραίτητη μια αποτελεσματική ανοσοαπάντηση. Στο τελευταίο αυτό τμήμα του κεφαλαίου θα συνοψίσουμε ορισμένους από τους μηχανισμούς με τους οποίους οι έμφυτες διεγείρουν τις επίκτητες ανοσοαπαντήσεις.

Οι έμφυτες ανοσοαπαντήσεις δημιουργούν μόρια που λειτουργούν σα "δεύτερα σήματα", τα οποία μαζί με τα αντιγόνα διεγείρουν τα T και B λεμφοκύτταρα. Στο Κεφάλαιο 1 πρωτοαναφέρθηκε η ιδέα ότι η πλήρης διέγερση των ειδικών για αντιγόνο λεμφοκυττάρων απαιτεί δύο σήματα - το ίδιο το αντιγόνο σαν «σήμα 1», και οι μικροοργανισμοί, οι έμφυτες ανοσοαπαντήσεις σε μικροοργανισμούς και τα κύτταρα του ξενιστή που έχουν υποστεί βλάβες από μικροοργανισμούς μπορούν να παρέχουν το «σήμα 2» (βλέπε Εικ 1-9, Κεφάλαιο 1). Η αναγκαιότητα του δεύτερου σήματος, του προερχόμενου από μικροοργανισμούς, εξασφαλίζει ότι τα λεμφοκύτταρα αποκρίνονται σε λοιμώδεις παράγοντες και όχι σε αβλαβείς, μη μολυσματικές ουσίες. Σε πειραματικές καταστάσεις ή κατά τον εμβολιασμό, επίκτητες ανοσοαπαντήσεις μπορεί να εκλυθούν από αντιγόνα χωρίς μικροοργανισμούς. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις, τα αντιγόνα

πρέπει να χορηγηθούν μαζί με ουσίες, τα **ανοσοενισχυτικά** (adjuvants), που προκαλούν την ίδια έμφυτη ανοσοαπάντηση με τους μικροοργανισμούς. Στην πραγματικότητα πολλά ισχυρά ανοσοενισχυτικά είναι προϊόντα μικροοργανισμών. Η φύση και ο μηχανισμός δράσης των δευτέρων σημάτων θα περιγραφούν με λεπτομέρειες κατά τη συζήτηση της ενεργοποίησης των T και B λεμφοκυττάρων (Κεφάλαια 5 και 7). Προς το παρόν είναι χρήσιμο να περιγραφούν δύο χαρακτηριστικά παραδείγματα δευτέρων σημάτων που δημιουργούνται στη διάρκεια έμφυτων ανοσοαπαντήσεων.

Οι μικροοργανισμοί, ή η IFN- γ που παράγεται από τα NK κύτταρα σε απάντηση σε μικροοργανισμούς, διεγείρουν τα μακροφάγα ώστε να παράγουν δύο τύπους δευτέρων σημάτων τα οποία μπορούν να ενεργοποιήσουν T λεμφοκύτταρα. Πρώτον, τα μακροφάγα εκφράζουν μόρια επιφάνειας, τους **συνδιεγέρτες** (costimulators), οι οποίοι συνδέονται με υποδοχείς στα παρθένα T κύτταρα και μαζί με την αναγνώριση του αντιγόνου ενεργοποιούν τα T λεμφοκύτταρα. Δεύτερον, τα μακροφάγα εκκρίνουν την κυτταροκίνη IL-12 η οποία διεγείρει τη διαφοροποίηση των παρθένων T κυττάρων σε δραστικά κύτταρα του κυτταρικού σκέλους της επίκτητης ανοσίας.

Μικροοργανισμοί που μεταφέρονται με το αίμα ενεργοποιούν το συμπλήρωμα μέσω της εναλλακτικής οδού. Μία από τις πρωτεΐνες που παράγονται κατά την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, το C3d, συνδέεται ομοιοπολικά με το μικροοργανισμό. Όταν τα B λεμφοκύτταρα αναγνωρίσουν μικροβιακά αντιγόνα μέσω του αντιγονικού τους υποδοχέα, αναγνωρίζουν ταυτόχρονα το C3d που είναι συνδεδεμένο στο μικροοργανισμό, μέσω ενός υποδοχέα για το C3d. Ο συνδυασμός της αναγνώρισης του αντιγόνου και της αναγνώρισης του C3d ξεκινάει τη διαδικασία της διαφοροποίησης του B κυττάρου σε ένα κύτταρο που παράγει αντισώματα. Έτσι, ένα προϊόν του συμπληρώματος λειτουργεί σαν ένα δεύτερο σήμα για τις χυμικές ανοσοαπαντήσεις.

Τα παραδείγματα αυτά αναδεικνύουν ένα σημαντικό χαρακτηριστικό των δευτέρων σημάτων, δηλαδή ότι τα σήματα αυτά όχι μόνο διεγείρουν την επίκτητη ανοσία αλλά και καθορίζουν σε ένα βαθμό τη φύση των επίκτητων ανοσοαπαντήσεων. Για να εξαλειφθούν οι ενδοκυτταριοί και οι φαγοκυτταρωμένοι μικροοργανισμοί είναι απαραίτητη η κυτταρική ανοσία, οπότε οι επίκτητες ανοσοαπαντήσεις εξαρτώνται από T λεμφοκύτταρα. Οι μικροοργανισμοί που φαγοκυτταρώνονται ή ζουν μέσα στα μακροφάγα επάγουν το δεύτερο σήμα, δηλαδή τους συνδιεγέρτες και την IL-12, που διεγείρουν τις T κυτταρικές απαντήσεις. Αντίθετα, οι μικροοργανισμοί που μεταφέρονται με το αίμα καταπολεμούνται από τα αντισώματα, τα οποία παράγονται από τα B λεμφοκύτταρα στη διάρκεια των χυμικών ανοσοαπαντήσεων. Μικροοργανισμοί στο αίμα ενεργοποιούν το σύστημα του συμπληρώματος στο πλάσμα, το οποίο με τη σειρά του διεγείρει την ενεργοποίηση των B κυττάρων και την παραγωγή αντισωμάτων. Έτσι, διαφορετικοί τύποι μικροοργανισμών επάγουν διαφορετικές έμφυτες ανοσοαπαντήσεις, που στη συνέχεια διεγείρουν εκείνους τους τύπους της επίκτητης ανοσίας που καταπολεμούν καλύτερα τους διάφορους λοιμώδεις παράγοντες.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Όλοι οι πολυκύτταροι οργανισμοί περιέχουν ενδογενείς μηχανισμούς για την άμυνα κατά των μικροοργανισμών, οι οποίοι συνιστούν τη φυσική ανοσία.
- Οι μηχανισμοί της φυσικής ανοσίας αποκρίνονται σε μικροοργανισμούς και όχι σε μη μικροβιακές ουσίες, είναι ειδικοί για δομές που υπάρχουν σε διάφορες ομάδες μικροοργανισμών, εξαρτώνται από υποδοχείς που κωδικοποιούνται στη βλαστική σειρά, και δεν επάγονται μετά από επανειλημμένες εκθέσεις στο μικροοργανισμό.
- Τα κύρια στοιχεία της φυσικής ανοσίας είναι τα επιθήλια, τα φαγοκύτταρα, τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα (NK), οι κυτταροκίνες και ορισμένες πρωτεΐνες του πλάσματος, συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών του συστήματος του συμπληρώματος.
- Τα επιθήλια προσφέρουν ένα φυσικό φραγμό απέναντι στους μικροοργανισμούς, παράγουν αντιβιοτικά και περιέχουν λεμφοκύτταρα που μπορεί να εμποδίσουν λοιμώξεις.
- Τα κύρια φαγοκύτταρα, δηλαδή τα ουδετερόφιλα και τα μονοκύτταρα/μακροφάγα, είναι κύτταρα του αίματος που επιστρατεύονται στις εστίες της λοίμωξης, όπου αναγνωρίζουν τους μικροοργανισμούς μέσω διαφόρων υποδοχέων. Τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν μικροοργανισμούς για να

τους καταστρέψουν ενδοκυττάρια, εκκρίνουν κυτταροκίνες και αποκρίνονται και με άλλους τρόπους που συνεισφέρουν στην εξάλειψη των μικροοργανισμών και την επιδιόρθωση των μολυσμένων ιστών.

- Τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα φονεύουν κύτταρα του ξενιστή μολυσμένα από ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς και παράγουν την κυτταροκίνη IFN- γ , που ενεργοποιεί τα μακροφάγα ώστε να φονεύσουν τους φαγοκυτταρωμένους μικροοργανισμούς.
- Το σύστημα του συμπληρώματος είναι μια οικογένεια πρωτεϊνών που ενεργοποιούνται διαδοχικά μετά από επαφή με ορισμένους μικροοργανισμούς και από αντισώματα (στο χυμικό σκέλος της επίκτητης ανοσίας). Οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος καλύπτουν τους μικροοργανισμούς ώστε να φαγοκυτταρωθούν (οψωνινοποίηση), διεγείρουν τη διαδικασία της φλεγμονής και λύουν τους μικροοργανισμούς.
- Οι κυτταροκίνες της φυσικής ανοσίας διεγείρουν τη διαδικασία της φλεγμονής (TNF, IL-1, χημειοκίνες), ενεργοποιούν τα NK κύτταρα (IL-12), ενεργοποιούν τα μακροφάγα (IFN- γ) και εμποδίζουν τις ιογενείς λοιμώξεις (ιντερφερόνες τύπου I).
- Επί πλέον από την πρώιμη άμυνα κατά των λοιμώξεων, οι έμφυτες ανοσοαπαντήσεις προσφέρουν και τα «δεύτερα σήματα» για την ενεργοποίηση των Β και Τ λεμφοκυττάρων. Η αναγκαιότητα αυτών των δευτέρων σημάτων εξασφαλίζει ότι οι επίκτητες ανοσοαπαντήσεις ενεργοποιούνται από μικροοργανισμούς (τους φυσικούς επαγωγείς των έμφυτων ανοσοαπαντήσεων) και όχι από μη μικροβιακές ουσίες.