

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10

### Ανοσοαπαντήσεις κατά όγκων και μοσχευμάτων:

#### Ανοσία κατά μη λοιμωδών μετασχηματισμένων και ξένων κυττάρων

##### Ανοσοαπαντήσεις κατά όγκων

Αντιγόνα των όγκων

Ανοσιακοί μηχανισμοί της απόρριψης του όγκου

Διαφυγή των όγκων από τις ανοσοαπαντήσεις

Ανοσολογικές προσεγγίσεις για τη θεραπεία του καρκίνου

##### Ανοσοαπαντήσεις κατά μοσχευμάτων

Αντιγόνα των μεταμοσχεύσεων

Επαγωγή των ανοσοαπαντήσεων κατά των μοσχευμάτων

Ανοσιακοί μηχανισμοί της απόρριψης του μοσχεύματος

Πρόληψη και θεραπεία της απόρριψης του μοσχεύματος

Μεταμόσχευση κυττάρων του αίματος και κυττάρων του μυελού των οστών

##### Περίληψη

Ο καρκίνος και η μεταμόσχευση οργάνων είναι δύο κλινικές καταστάσεις στις οποίες ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος έχει τύχει μεγάλης προσοχής. Στον καρκίνο, θεωρείται ότι η ενίσχυση της ανοσίας κατά των όγκων υπόσχεται πολλά για τη θεραπεία. Στη μεταμόσχευση οργάνων, βέβαια, η κατάσταση είναι ακριβώς η αντίθετη – οι ανοσοαπαντήσεις αποτελούν ένα φραγμό στην επιτυχή μεταμόσχευση, και ο κύριος σκοπός των ανοσολόγων της μεταμόσχευσης είναι να μάθουμε πώς να καταστέλλουμε τις απαντήσεις αυτές. Λόγω της σπουδαιότητας του ανοσοποιητικού συστήματος στον καρκίνο και τη μεταμόσχευση, η ανοσολογία των όγκων και η ανοσολογία της μεταμόσχευσης έχουν γίνει υποειδικότητες στις οποίες οι κλινικοί και οι ερευνητές εργάζονται μαζί για να απαντήσουν ερωτήματα βασικής επιστήμης αλλά και κλινικά ερωτήματα.

- Οι ανοσοαπαντήσεις κατά των όγκων και των μοσχευμάτων μοιράζονται αρκετά χαρακτηριστικά. Και οι δύο αποτελούν καταστάσεις στις οποίες το ανοσοποιητικό σύστημα δεν απαντά σε μικροοργανισμούς, όπως συνήθως, αλλά σε μη λοιμογόνα κύτταρα που το ανοσοποιητικό σύστημα αντιλαμβάνεται ως ξένα. Τα αντιγόνα που χαρακτηρίζουν τους όγκους και τα μοσχεύματα σαν ξένα μπορεί να εκφράζονται ουσιαστικά σε κάθε κυτταρικό τύπο που υφίσταται την κακοήγη μετατροπή ή μεταμοσχεύεται από ένα άτομο σε ένα άλλο. Επομένως πρέπει να υπάρχουν ειδικοί μηχανισμοί για την επαγωγή ανοσοαπαντήσεων κατά τόσο διαφορετικών κυτταρικών τύπων. Επιπλέον, ένας σημαντικός, και ίσως ο κυριότερος, μηχανισμός με τον οποίο καταστρέφονται τα κύτταρα του όγκου αλλά και τα κύτταρα του μεταμοσχευμένου ιστού περιλαμβάνει τα κυτταρολυτικά Τ λεμφοκύτταρα (CTLs). Για όλους αυτούς τους λόγους, η ανοσία κατά των όγκων και των μοσχευμάτων συζητούνται στο ίδιο κεφάλαιο, εστιάζοντας στα ακόλουθα ερωτήματα. Ποια είναι τα αντιγόνα των όγκων και των ιστικών μοσχευμάτων που αναγνωρίζονται σαν ξένα από το ανοσοποιητικό σύστημα;
- Πως αναγνωρίζει και απαντά το ανοσοποιητικό σύστημα στους όγκους και τα μοσχεύματα;
- Πως μπορούμε να χειριστούμε τις ανοσοαπαντήσεις κατά των όγκων και των μοσχευμάτων για να ενισχύσουμε την απόρριψη του όγκου και να αναστείλουμε την απόρριψη του μοσχεύματος;

Αρχικά θα συζητηθεί η ανοσολογία των όγκων και στη συνέχεια η ανοσολογία της μεταμόσχευσης, με έμφαση στις αρχές που είναι κοινές και στις δύο.

##### Ανοσοαπαντήσεις κατά όγκων

Από τη δεκαετία του 1950, υπήρχε η αντίληψη ότι μια από τις φυσιολογικές λειτουργίες του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος είναι η αποτροπή της ανάπτυξης μετασχηματισμένων κυττάρων ή η καταστροφή

των κυττάρων αυτών πριν γίνουν επιβλαβείς όγκοι. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται **ανοσιακή επιτήρηση** (immune surveillance). Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που υποστηρίζουν την ιδέα ότι η ανοσιακή επιτήρηση των όγκων είναι σημαντική για την αποτροπή της ανάπτυξης των όγκων. Το γεγονός ωστόσο ότι οι όγκοι αναπτύσσονται σε κατά τα άλλα υγιή ανοσοεπαρκή άτομα υποδεικνύει ότι η ανοσία κατά των όγκων συχνά είναι ασθενής και γρήγορα υπερκαλύπτεται από τους ταχέως αναπτυσσόμενους όγκους. Το ενδιαφέρον των ανοσολόγων έχει στραφεί στον καθορισμό του είδους των αντιγόνων των όγκων κατά των οποίων στρέφεται το ανοσοποιητικό σύστημα και στο πως μπορεί να μεγιστοποιηθεί η ανοσία κατά των όγκων.

### Τα αντιγόνα των όγκων

**Οι κακοήθεις όγκοι εκφράζουν διάφορους τύπους μορίων τα οποία το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει ως ξένα αντιγόνα.** Αν το ανοσοποιητικό σύστημα ενός ατόμου είναι ικανό να αντιδράσει κατά ενός όγκου του ίδιου ατόμου, σημαίνει ότι ο όγκος πρέπει να εκφράζει αντιγόνα τα οποία το ανοσοποιητικό σύστημα του ατόμου αυτού αναγνωρίζει σαν ξένα. Σε πειραματικούς όγκους που προκαλούνται από χημικά καρκινογόνα ή ακτινοβολία, τα αντιγόνα των όγκων μπορεί να είναι μεταλλαγμένες κυτταρικές πρωτεΐνες. Θεωρητικά, κάθε πρωτεΐνη μπορεί να μεταλλαχθεί τυχαία σε διάφορους όγκους, και συνήθως οι πρωτεΐνες αυτές δεν παίζουν ρόλο στη ογκογένεση. Τέτοιες μεταλλαγμένες μορφές ποικίλων κυτταρικών πρωτεϊνών είναι πολύ λιγότερο συχνές σε ανθρώπινους όγκους που προκαλούνται αυτόματα παρά σε όγκους που προκαλούνται πειραματικά. Ορισμένα αντιγόνα όγκων είναι προϊόντα ογκογονιδίων που έχουν υποστεί μετάλλαξη ή μετάθεση, ή προϊόντα ογκοκατασταλτικών γονιδίων τα οποία πιθανώς εμπλέκονται στη διαδικασία του κακοήθους μετασχηματισμού. Αν και παράδοξο, σε αρκετούς ανθρώπινους όγκους τα αντιγόνα που εκλύουν ανοσοαπαντήσεις φαίνεται να είναι τελείως φυσιολογικές πρωτεΐνες οι οποίες υπερεκφράζονται ή πρωτεΐνες των οποίων η έκφραση φυσιολογικά περιορίζεται σε συγκεκριμένους ιστούς ή σε ορισμένα στάδια ανάπτυξης αλλά απορρυθμίζεται στους όγκους. Θα περίμενε κανείς ότι αυτά τα φυσιολογικά εαυτά αντιγόνα δεν θα προκαλούσαν ανοσοαπαντήσεις, αλλά η ανώμαλη έκφρασή τους μπορεί να είναι αρκετή για να προκαλέσει τέτοιες απαντήσεις. Στους όγκους που προκαλούνται από ογκογόνους ιούς, τα αντιγόνα των όγκων είναι προϊόντα των ιών.

### Ανοσιακοί μηχανισμοί απόρριψης των όγκων

**Ο κύριος ανοσιακός μηχανισμός εξαφάνισης των όγκων είναι ο θάνατος των κυττάρων του όγκου από κυτταρολυτικά Τ λεμφοκύτταρα (CTLs) ειδικά για αντιγόνα του όγκου.** Η πλειονότητα των αντιγόνων του όγκου τα οποία εκλύουν ανοσοαπαντήσεις σε άτομα με όγκους είναι πρωτεΐνες που συντίθενται ενδογενώς στο κυτοσόλιο και παρουσιάζονται σαν πεπτιδία συνδεδεμένα με μόρια MHC τάξης I. Επομένως, τα αντιγόνα αυτά αναγνωρίζονται από CD8<sup>+</sup> CTLs, περιορισμένα από τάξης I MHC, η λειτουργία των οποίων είναι να φονεύσουν τα κύτταρα που παράγουν τα αντιγόνα. Ο ρόλος των CTLs στην απόρριψη του όγκου έχει τεκμηριωθεί σε ζωικά μοντέλα, στα οποία μοσχεύματα όγκων καταστρέφονται με τη μεταφορά CD8<sup>+</sup> T κυττάρων ειδικών για τον όγκο, σε ζώα με όγκους.

**Οι CTL απαντήσεις κατά των όγκων προκαλούνται συχνά από την αναγνώριση των αντιγόνων των όγκων στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του ξενιστή, τα οποία φαγοκυτταρώνουν κύτταρα του όγκου ή τα αντιγόνα τους και τα παρουσιάζουν στα Τ κύτταρα.** Οι όγκοι μπορούν να ξεκινήσουν ουσιαστικά από κάθε εμπύρνηνο κύτταρο. Τα κύτταρα αυτά είναι ικανά να παρουσιάσουν πεπτιδία συνδεδεμένα με MHC τάξης I (επειδή όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα εκφράζουν μόρια MHC τάξης I), ωστόσο τα κύτταρα του όγκου συχνά δεν εκφράζουν συνδιεγέρτες ή μόρια MHC τάξης II. Γνωρίζουμε όμως, ότι η ενεργοποίηση των παρθένων CD8<sup>+</sup> T κυττάρων ώστε να πολλαπλασιαστούν και να διαφοροποιηθούν σε ενεργά CTLs δεν χρειάζεται μόνο αναγνώριση του αντιγόνου (πεπτιδία συνδυασμένα με MHC τάξης I) αλλά και συνδιέγερση ή/και βοήθεια από CD4<sup>+</sup> T κύτταρα περιορισμένα από MHC τάξης II (Κεφάλαιο 5). Πως λοιπόν όγκοι από διάφορους κυτταρικούς τύπους διεγείρουν απαντήσεις από τα CTLs; Η πιθανή απάντηση είναι ότι τα κύτταρα του όγκου φαγοκυτταρώνονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του ξενιστή (όπως τα δένδριτικά κύτταρα) και τα αντιγόνα των κυττάρων του όγκου υφίστανται επεξεργασία και παρουσιάζονται από τα μόρια MHC τάξης I και II των APCs του ξενιστή. Έτσι, τα αντιγόνα του όγκου μπορούν να αναγνωριστούν από τα CD8<sup>+</sup> και από τα CD4<sup>+</sup> T κύτταρα, όπως συμβαίνει με κάθε άλλο πρωτεϊνικό αντιγόνο που παρουσιάζεται από τα επαγγελματικά APCs. Ταυτόχρονα τα επαγγελματικά APCs εκφράζουν συνδιεγέρτες οι οποίοι προσφέρουν «δεύτερα σήματα» για την ενεργοποίηση των T κυττάρων.

Αυτή η διαδικασία ονομάζεται διασταυρούμενη παρουσίαση (cross-presentation) ή διασταυρούμενη έναρξη της ανοσοαπάντησης (cross priming), επειδή ένας κυτταρικός τύπος (το επαγγελματικό APC) παρουσιάζει αντιγόνα ενός άλλου κυττάρου (του κυττάρου του όγκου) και ενεργοποιεί (ή ξεκινάει την ανοσοαπάντηση) τα Τ λεμφοκύτταρα που είναι ειδικά για τον δεύτερο τύπο κυττάρων. Η ιδέα της διασταυρούμενης παρουσίασης χρησιμοποιήθηκε για την ανάπτυξη μεθόδων εμβολιασμού κατά όγκων, όπως θα συζητηθεί στη συνέχεια του κεφαλαίου. Από τη στιγμή που τα παρθένα CD8<sup>+</sup> Τ κύτταρα διαφοροποιούνται σε δραστικά CTLs, είναι πλέον ικανά να φονεύσουν τα κύτταρα του όγκου που εκφράζουν τα σχετικά αντιγόνα, χωρίς την ανάγκη συνδιέγερσης ή βοήθειας από τα Τ κύτταρα. Έτσι, τα CTLs μπορεί να δημιουργηθούν από τη διασταυρούμενη παρουσίαση αντιγόνων του όγκου από τα APCs του ξενιστή, αλλά είναι δραστικά κατά του ίδιου του όγκου.

Αρκετοί άλλοι ανοσιακοί μηχανισμοί μπορεί επίσης να παίζουν ρόλο στην απόρριψη του όγκου. Έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς απαντήσεις CD4<sup>+</sup> Τ κυττάρων και αντισωμάτων κατά του όγκου, αλλά δεν υπάρχουν πειστικές αποδείξεις ότι οι απαντήσεις αυτές προστατεύουν στην πραγματικότητα τα άτομα από την ανάπτυξη του όγκου. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και τα φυσικά κυτταροκτόνα (NK) κύτταρα είναι ικανά να φονεύσουν κύτταρα του όγκου *in vitro*, αλλά και πάλι δεν είναι σαφής ο προστατευτικός ρόλος των δραστικών αυτών μηχανισμών σε άτομα με όγκους.

### Διαφυγή των όγκων από τις ανοσοαπαντήσεις

**Οι ανοσοαπαντήσεις συχνά αποτυγχάνουν να ελέγξουν την ανάπτυξη του όγκου, επειδή οι απαντήσεις αυτές είναι μη αποτελεσματικές ή επειδή οι όγκοι εξελίσσονται ώστε να διαφεύγουν από την ανοσιακή επίθεση.** Το να είναι μια ανοσοαπάντηση αποτελεσματική κατά των κακοήθων όγκων είναι ένα δύσκολο καθήκον, επειδή η απάντηση πρέπει να φονεύσει όλα τα κύτταρα του όγκου και οι όγκοι μεγαλώνουν γρήγορα. Πολύ συχνά η ανάπτυξη του όγκου ξεπερνά την ανοσοαπάντηση. Οι ανοσοαπαντήσεις κατά των όγκων μπορεί να είναι ασθενείς επειδή πολλά από τα αντιγόνα των όγκων είναι ασθενώς ανοσογόνα, ίσως επειδή διαφέρουν πολύ λίγο από τα εαυτά αντιγόνα.

Οι όγκοι, καθώς αναπτύσσονται, εξελίσσουν μηχανισμούς για να διαφεύγουν από τις ανοσοαπαντήσεις. Ορισμένοι όγκοι παύουν να εκφράζουν τα αντιγόνα τα οποία είναι οι στόχοι της ανοσιακής επίθεσης. Οι όγκοι αυτοί ονομάζονται «παραλλαγές αντιγονικής απώλειας». Αν το αντιγόνο που χάθηκε δεν εμπλέκεται στη διατήρηση των κακοήθων χαρακτηριστικών του όγκου, τα παραλλαγμένα κύτταρα του όγκου συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται και να εξαπλώνονται. Άλλοι όγκοι παύουν να εκφράζουν μόρια MHC τάξης I και έτσι δεν μπορούν να παρουσιάσουν αντιγόνα στα CD8<sup>+</sup> Τ κύτταρα. Τέλος, άλλοι όγκοι μπορεί να παράγουν μόρια, όπως ο TGF-β, τα οποία καταστέλλουν τις ανοσοαπαντήσεις.

### Ανοσολογικές προσεγγίσεις για τη θεραπεία του καρκίνου

**Οι κυριότερες στρατηγικές για την ανοσοθεραπεία του καρκίνου στοχεύουν στο να προσφέρουν στους ασθενείς αντισώματα ή Τ κύτταρα δραστικά κατά του όγκου, να ανοσοποιούν ενεργά τους ασθενείς κατά των όγκων τους και να διεγείρουν τις ανοσοαπαντήσεις του ίδιου του ασθενούς κατά του όγκου.** Προς το παρόν, η θεραπεία των γενικευμένων καρκίνων (οι οποίοι δεν μπορούν να αφαιρεθούν χειρουργικά) βασίζεται στη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία, οι οποίες όμως έχουν δυσβάστακτες επιπτώσεις στους φυσιολογικούς, εκτός του όγκου, ιστούς. Επειδή οι ανοσοαπαντήσεις είναι εξαιρετικά ειδικές, από πολύ καιρό υπήρχε η ελπίδα ότι η ειδική ανοσία κατά του όγκου θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για να εξαλείψει επιλεκτικά τους όγκους χωρίς να προξενεί βλάβες στον ασθενή. Η ανοσοθεραπεία παραμένει ένας μείζων στόχος των ανοσολόγων-ογκολόγων και έχουν δοκιμασθεί πολλές θεραπευτικές προσεγγίσεις του είδους αυτού, τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους.

Μία από τις παλαιότερες στρατηγικές της ανοσοθεραπείας των όγκων βασιζόταν σε διάφορες μορφές παθητικής ανοσοποίησης, στις οποίες ανοσοδραστικά μόρια χορηγούνταν σε ασθενείς με καρκίνο. Σε πολλούς καρκίνους έχουν δοκιμασθεί μονοκλωνικά αντισώματα κατά διαφόρων αντιγόνων των όγκων, συχνά συζευγμένα με ισχυρές τοξίνες. Τα αντισώματα συνδέονται με τα αντιγόνα των όγκων και είτε ενεργοποιούν τους δραστικούς μηχανισμούς του ξενιστή, όπως τα φαγοκύτταρα ή το σύστημα του συμπληρώματος, ή αποδεδμεύουν τις τοξίνες στα κύτταρα του όγκου. Ένα τέτοιο αντίσωμα, κατά του ογκογονιδίου HER-2/neu το οποίο υπερεκφράζεται σε ορισμένους καρκίνους του μαστού, έχει ήδη εγκριθεί για χρήση σε ασθενείς με τέτοιους όγκους. Από το αίμα ή

από τα διηθήματα των όγκων ενός ασθενούς μπορούν να απομονωθούν Τ λεμφοκύτταρα, να πολλαπλασιαστούν σε καλλιέργεια με αυξητικούς παράγοντες, και να χορηγηθούν πάλι στον ίδιο ασθενή. Μεταξύ των Τ κυττάρων ενδεχομένως περιέχονται και CTLs ειδικά για τον όγκο, τα οποία βρίσκουν τον όγκο και τον καταστρέφουν. Η μέθοδος αυτή ονομάζεται «θετή κυτταρική ανοσοθεραπεία» (adoptive cellular immunotherapy) και δοκιμάζεται σε διάφορους μεταστατικούς καρκίνους, αλλά τα αποτελέσματα εμφανίζουν μεγάλες διακυμάνσεις τόσο μεταξύ διαφορετικών ασθενών όσο και μεταξύ διαφορετικών όγκων.

**Πολλές από τις νεώτερες προσεγγίσεις στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου βασίζονται στην ενίσχυση των ανοσοαπαντήσεων του ξενιστή κατά του όγκου.** Ένας τρόπος διέγερσης των ανοσοαπαντήσεων κατά των όγκων είναι ο εμβολιασμός των ασθενών με τα κύτταρα του όγκου τους ή με αντιγόνα των κυττάρων αυτών. Ένας σημαντικός λόγος για να καθορίσει κανείς τα αντιγόνα των όγκων είναι η παραγωγή και η χρήση των αντιγόνων αυτών για τον εμβολιασμό ατόμων κατά των όγκων τους. Τα εμβόλια μπορούν να χορηγηθούν σαν ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες συνδυασμένες με ανοσοενισχυτικά. Μια πρόσφατη προσέγγιση είναι η ανάπτυξη δενδριτικών κυττάρων από άτομα (με την απομόνωση των προδρόμων μορφών τους από το αίμα και τον πολλαπλασιασμό τους σε καλλιέργεια με αυξητικούς παράγοντες), η έκθεση των δενδριτικών κυττάρων σε κύτταρα του όγκου ή σε αντιγόνα του όγκου και τέλος η χρήση αυτών των εκτεθειμένων στον όγκο δενδριτικών κυττάρων σαν εμβόλια. Ελπίζεται ότι τα δενδριτικά κύτταρα που φέρουν τα αντιγόνα των όγκων θα μιμηθούν τη φυσιολογική οδό της διασταυρούμενης παρουσίασης και θα διεγείρουν την παραγωγή CTLs κατά των κυττάρων του όγκου. Μια άλλη προσέγγιση εμβολιασμού χρησιμοποιεί ένα πλασμίδιο που περιέχει cDNA το οποίο κωδικοποιεί ένα αντιγόνο του όγκου. Η έγχυση του πλασμιδίου έχει σαν αποτέλεσμα την έκφραση του cDNA στα κύτταρα του ξενιστή, συμπεριλαμβανομένων και των APCs, τα οποία προσλαμβάνουν το πλασμίδιο. Τα κύτταρα του ξενιστή παράγουν το αντιγόνο του όγκου, επάγοντας έτσι ειδικές Τ κυτταρικές απαντήσεις.

Τα προβλήματα στην ταυτοποίηση των ανοσογόνων αντιγόνων των όγκων και στην ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων έχουν πείσει ορισμένους ανοσολόγους-ογκολόγους ότι η καλύτερη θεραπευτική στρατηγική μπορεί να είναι να αφήσει κανείς τους ασθενείς να αναπτύξουν τις δικές τους, ειδικές κατά των όγκων, ανοσοαπαντήσεις και να σχεδιάσει θεραπείες για τη βελτιστοποίηση των απαντήσεων αυτών. Ένας τρόπος για να το πετύχει κανείς αυτό είναι να χορηγήσει στους ασθενείς κυτταροκίνες, οι οποίες διεγείρουν τις ανοσοαπαντήσεις. Η πρώτη κυτταροκίνη που χρησιμοποιήθηκε με τον τρόπο αυτό ήταν η IL-2, αλλά η εφαρμογή της περιορίζεται από τη σοβαρή τοξικότητά της. Πολλές άλλες κυτταροκίνες έχουν χρησιμοποιηθεί, είτε σαν συστηματικές θεραπείες ή σε τοπική χορήγηση στον όγκο. Σε μια παραλλαγή αυτής της προσέγγισης, ένα γονίδιο κυτταροκίνης εκφράζεται στα κύτταρα του όγκου και τα κύτταρα αυτά χρησιμοποιούνται για να ανοσοποιήσουν τον ασθενή. Με τον τρόπο αυτό θεωρείται ότι θα ενισχυθούν οι απαντήσεις των Τ κυττάρων κατά των αντιγόνων των όγκων. Στην ίδια αρχή βασίζονται πειραματικές μελέτες στις οποίες ο συνδιεγέρτης B7 εκφράζεται στα κύτταρα του όγκου και τα κύτταρα που εκφράζουν το B7 χρησιμοποιούνται σαν εμβόλια κατά του όγκου. Ένας νέος ενδιαφέρον τρόπος για την ενίσχυση της ανοσοαπάντησης του ξενιστή είναι η εξάλειψη των φυσιολογικών ανασταλτικών σημάτων που δέχονται τα λεμφοκύτταρα. Σε ορισμένα ζωικά μοντέλα, ο αποκλεισμός των αναστολέων υποδοχέων των Τ κυττάρων CTLA-4 (οι οποίοι, όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 9, διακόπτουν τις Τ κυτταρικές απαντήσεις) οδήγησε σε ισχυρές ανοσοαπαντήσεις κατά μεταμοσχευμένων όγκων. Είναι ενδιαφέρον ότι πολλές από τις νέες αυτές στρατηγικές για τη διέγερση της ανοσίας κατά των όγκων βασίζονται στη βελτιωμένη κατανόηση της ενεργοποίησης και της ρύθμισης των λεμφοκυττάρων, είναι δηλαδή ορθολογικές (και όχι εμπειρικές) στρατηγικές.

## **Ανοσοαπαντήσεις κατά μοσχευμάτων**

Μετά την εισαγωγή της μεταμόσχευσης ιστών μεταξύ ατόμων, έγινε αντιληπτό ότι τα άτομα από ανοιχτούς φυσιολογικούς πληθυσμούς απορρίπτουν μοσχεύματα από άλλα άτομα. Η απόρριψη οφείλεται σε φλεγμονώδη αντίδραση που καταστρέφει τους μεταμοσχευμένους ιστούς. Μελέτες που έγιναν στις δεκαετίες του 1940 και του 1950, τεκμηρίωσαν την ανοσολογική φύση του φαινομένου της απόρριψης, βασιζόμενες στο ότι εμφανίζει ειδικότητα και μνήμη και διεκπεραιώνεται από λεμφοκύτταρα. Το μεγαλύτερο μέρος των γνώσεών μας για την ανοσολογία της μεταμόσχευσης προέρχεται από μελέτες συγγενικών πειραματοζώων (inbred animals), ειδικά ποντικών, τα οποία διασταυρώνονται έτσι ώστε όλα τα μέλη του αμιγούς στελέχους να είναι πανομοιότυπα

μεταξύ τους, αλλά διαφορετικά από τα μέλη άλλων στελεχών. Η ανταλλαγή μοσχευμάτων μεταξύ ζώων του ίδιου αλλά και διαφορετικών στελεχών δείχνει ότι μοσχεύματα από ζώα του ίδιου στελέχους γίνονται αποδεκτά, ενώ μοσχεύματα από ζώα διαφορετικού στελέχους απορρίπτονται. Γρήγορα βρέθηκε ότι η απόρριψη του μοσχεύματος καθορίζεται από κληρονομούμενα γονίδια, τα προϊόντα των οποίων εκφράζονται σε όλους τους ιστούς. Οι μελέτες αυτές διαμόρφωσαν επίσης τη γλώσσα της ανοσολογίας της μεταμόσχευσης. Το άτομο που προσφέρει το μόσχευμα ονομάζεται δότης (donor), ενώ το άτομο που δέχεται το μόσχευμα λέγεται δέκτης (recipient) ή ξενιστής (host). Τα ζώα που είναι πανομοιότυπα μεταξύ τους (επομένως και τα μοσχεύματα που ανταλλάσσονται μεταξύ τέτοιων ζώων) ονομάζονται ισογενή (syngeneic). Τα ζώα (και τα μοσχεύματα) του ίδιου είδους τα οποία όμως διαφέρουν μεταξύ τους ονομάζονται αλλογενή (allogeneic). Ζώα (και μοσχεύματα) διαφορετικών ειδών ονομάζονται ξενογενή (xenogeneic). Τα αλλογενή και τα ξενογενή μοσχεύματα ονομάζονται και αλλομοσχεύματα και ξενομοσχεύματα αντίστοιχα, και απορρίπτονται πάντοτε. Τα αντιγόνα που αποτελούν τους στόχους της απόρριψης ονομάζονται αλλοαντιγόνα και ξενοαντιγόνα, ενώ τα αντισώματα και τα Τ κύτταρα που αντιδρούν με αυτά τα αντιγόνα ονομάζονται αλλοδραστικά και ξενοδραστικά, αντίστοιχα. Στην κλινική πράξη, τα μοσχεύματα ανταλλάσσονται συνήθως μεταξύ αλλογενών ατόμων, τα οποία είναι μέλη ενός ετερομικτικού είδους, τα οποία διαφέρουν μεταξύ τους (εκτός βέβαια από τους μονογενείς διδύμους). Το κύριο μέρος της παρουσίας εστιάζεται στις ανοσοαπαντήσεις κατά αλλομοσχευμάτων.

### Αντιγόνα των μεταμοσχεύσεων

**Τα αντιγόνα των αλλομοσχευμάτων τα οποία αποτελούν τους κύριους στόχους της απόρριψης είναι πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται στο μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC).** Όπως αναφέρθηκε στο Κεφάλαιο 3, το MHC ανακαλύφθηκε (και πήρε το όνομά του) με βάση το ρόλο του στην απόρριψη των μοσχευμάτων που ανταλλάσσονται μεταξύ διαφορετικών στελεχών συγγενικών ποντικών. Ομόλογα γονίδια και μόρια υπάρχουν σε όλα τα θηλαστικά. Το MHC του ανθρώπου ονομάζεται σύμπλεγμα των ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων (human leukocyte antigen, HLA). Χρειάστηκαν πάνω από είκοσι χρόνια μετά την ανακάλυψη του MHC για να αποδειχθεί ότι η φυσιολογική λειτουργία των μορίων MHC είναι η παρουσίαση των πεπτιδικών αντιγόνων ώστε να αναγνωρισθούν από τα Τ λεμφοκύτταρα (βλέπε Κεφάλαιο 3). Υπενθυμίζεται ότι κάθε άνθρωπος εκφράζει έξι αλληλία MHC τάξης I (ένα αλληλίο HLA-A, B και C από κάθε γονέα) και τουλάχιστον έξι αλληλία MHC τάξης II (ένα αλληλίο HLA-DR, DP και DQ από κάθε γονέα, καθώς και ορισμένους συνδυασμούς αυτών). Τα γονίδια MHC είναι εξαιρετικά πολυμορφικά. Υπολογίζεται ότι υπάρχουν τουλάχιστον 120 αλληλία των γονιδίων HLA-A και 250 αλληλία των γονιδίων HLA-B στον πληθυσμό. Επομένως, κάθε άτομο είναι πολύ πιθανό να εκφράζει ορισμένες πρωτεΐνες MHC, οι οποίες φαίνονται ξένες στο ανοσοποιητικό σύστημα ενός άλλου ατόμου, εκτός από την περίπτωση των μονογενών διδύμων. Όλα τα μόρια MHC μπορεί να αποτελέσουν στόχους της απόρριψης, αν και το HLA-C και το HLA-DP εμφανίζουν περιορισμένο πολυμορφισμό και πιθανώς είναι ελάσσονος σημασίας.

Σε κάθε άτομο, όλα τα CD4<sup>+</sup> και CD8<sup>+</sup> Τ κύτταρα επιλέγονται στη διάρκεια της ωρίμανσής τους ώστε να αναγνωρίζουν πεπτιδία που παρουσιάζονται από τα (εαυτά) μόρια MHC του ατόμου. Η επιλογή αυτή αποτελεί τη βάση του «περιορισμού από τα εαυτά MHC» των Τ λεμφοκυττάρων, μια θεμελιώδη ιδιότητα των Τ λεμφοκυττάρων. Αν όλα τα ώριμα Τ κύτταρα επιλέγονται ώστε να αναγνωρίζουν μόνο πεπτιδία που παρουσιάζονται από εαυτά μόρια MHC, γιατί θα πρέπει τα Τ κύτταρα από ένα άτομο να αναγνωρίζουν σαν ξένα τα μόρια MHC ενός άλλου (αλλογενούς) ατόμου; Στην πραγματικότητα η αναγνώριση των αντιγόνων MHC πάνω στα κύτταρα ενός άλλου ατόμου είναι μια από τις ισχυρότερες ανοσοαπαντήσεις που γνωρίζουμε. Τώρα πλέον γνωρίζουμε αρκετά καλά το λόγο για τον οποίο τα άτομα αντιδρούν κατά των μορίων MHC άλλων ατόμων. Υπενθυμίζεται ότι τα ώριμα Τ κύτταρα αναγνωρίζουν ισχυρά τα εαυτά μόρια MHC που παρουσιάζουν ξένα πεπτιδία, σαν αποτέλεσμα της θετικής επιλογής στο θύμο. Τα αλλογενή μόρια MHC, τα οποία περιέχουν πεπτιδία που προέρχονται από τα αλλογενή κύτταρα, μοιάζουν με εαυτά μόρια MHC συνδεδεμένα με ξένα πεπτιδία (Εικ. 10-7). Επομένως η αναγνώριση των αλλογενών μορίων MHC σε αλλομοσχεύματα, είναι ένα παράδειγμα μιας ανοσιακής διασταυρούμενης αντίδρασης. Στην πραγματικότητα, πολλοί κλώνοι Τ κυττάρων ειδικοί για διάφορα πεπτιδία συνδεδεμένα στο ίδιο εαυτό μόριο MHC, μπορεί να εμφανίζουν διασταυρούμενη αντίδραση με οποιοδήποτε αλλογενές μόριο MHC. Σαν αποτέλεσμα, πολλά Τ κύτταρα περιορισμένα από εαυτά MHC και ειδικά

για διάφορα πεπτιδικά αντιγόνα, μπορούν να αναγνωρίζουν οποιοδήποτε αλλογενές μόριο MHC. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο η αναγνώριση των αλλογενών μορίων MHC είναι μια πολλή ισχυρή T κυτταρική αντίδραση.

Αν και οι πρωτεΐνες MHC είναι τα μείζονα αντιγόνα τα οποία διεγείρουν την απόρριψη του μοσχεύματος, υπάρχουν και άλλες μη πολυμορφικές πρωτεΐνες οι οποίες μπορεί να παίζουν ρόλο στην απόρριψη. Τα εκτός MHC αντιγόνα τα οποία επάγουν την απόρριψη του μοσχεύματος ονομάζονται ελάσσονα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας, και τα περισσότερα από αυτά είναι αλληλικές μορφές των φυσιολογικών κυτταρικών πρωτεϊνών, οι οποίες συμβαίνει να διαφέρουν μεταξύ του δότη και του δέκτη. Οι αντιδράσεις απόρριψης που προκαλούνται από τα ελάσσονα αντιγόνα συνήθως δεν είναι τόσο ισχυρές όσο οι αντιδράσεις κατά των ξένων μορίων MHC. Δύο καταστάσεις στις οποίες τα ελάσσονα αντιγόνα αποτελούν σημαντικούς στόχους απόρριψης είναι η μετάγγιση αίματος και η μεταμόσχευση μυελού των οστών, και θα συζητηθούν στη συνέχεια του κεφαλαίου.

### **Επαγωγή των ανοσοαπαντήσεων κατά των μοσχευμάτων**

Η επαγωγή των ανοσοαπαντήσεων κατά ιστικών μοσχευμάτων αντιμετωπίζει τις ίδιες δυσκολίες με τις απαντήσεις κατά των όγκων. Εφόσον ένα μόσχευμα περιέχει πολλά είδη κυττάρων, τα οποία συχνά περιλαμβάνουν επιθηλιακά κύτταρα και κύτταρα του συνδετικού ιστού, πως μπορεί το ανοσοποιητικό σύστημα να τα αναγνωρίζει και να αντιδρά κατά όλων των κυττάρων αυτών; Η απάντηση είναι ότι τα T κύτταρα στο δέκτη του μοσχεύματος μπορούν να αναγνωρίζουν αλλοαντιγόνα του δότη στο μόσχευμα με διαφορετικούς τρόπους, ανάλογα με το είδος του κυττάρου του μοσχεύματος που παρουσιάζει τα αλλοαντιγόνα αυτά.

**Τα T κύτταρα μπορούν να αναγνωρίσουν αλλογενή μόρια MHC στο μόσχευμα, αν το μόσχευμα περιέχει επαγγελματικά APCs τα οποία παρουσιάζουν τα αντιγόνα αυτά, ή αν τα αλλοαντιγόνα του μοσχεύματος υποστούν επεξεργασία και παρουσιαστούν από τα επαγγελματικά APCs του ξενιστή.** Όταν τα T κύτταρα του δέκτη αναγνωρίσουν αλλογενή μόρια MHC του δότη στα APCs του μοσχεύματος, τότε τα T κύτταρα ενεργοποιούνται. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται άμεση αλλοαναγνώριση (ή άμεση παρουσίαση των αλλοαντιγόνων). Η άμεση αναγνώριση διεγείρει την ανάπτυξη των αλλοδραστικών κυττάρων, π.χ. CTLs που αναγνωρίζουν και προσβάλλουν τα κύτταρα του μοσχεύματος. Αν όμως το μόσχευμα δεν περιέχει επαγγελματικά APCs, πως διεγείρει τα T κύτταρα; Μια πιθανή απάντηση είναι ότι τα κύτταρα του μοσχεύματος φαγοκυτταρώνονται από τα επαγγελματικά APCs του δέκτη, και τα αλλοαντιγόνα του δότη υπόκεινται σε επεξεργασία και παρουσιάζονται από τα εαυτά μόρια MHC των APCs του δέκτη. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται έμμεση αλλοαναγνώριση (ή έμμεση παρουσίαση) και είναι όμοια με τη διασταυρούμενη παρουσίαση των αντιγόνων των όγκων που αναφέρθηκε προηγουμένως. Τα επαγγελματικά APCs τα οποία παρουσιάζουν τα αλλοαντιγόνα μέσω της άμεσης ή έμμεσης οδού, παρέχουν επίσης τους συνδιεγέρτες και μπορούν να διεγείρουν βοηθητικά T κύτταρα αλλά και αλλοδραστικά CTLs. Ωστόσο, όταν τα αλλοδραστικά CTLs επάγονται μέσω της έμμεσης οδού, θα πρέπει να είναι ειδικά για τα αλλοαντιγόνα που παρουσιάζονται από τα εαυτά μόρια MHC των APCs του ξενιστή. Πως λοιπόν αυτά τα CTLs αναγνωρίζουν τα αλλογενή μόρια MHC στο μόσχευμα (όπου δεν υπάρχουν τα εαυτά MHC); Η ερώτηση αυτή παραμένει αναπάντητη. Είναι πιθανό ότι όταν τα αλλοαντιγόνα του μοσχεύματος παρουσιάζονται μέσω της έμμεσης οδού, τα κύτταρα που απαντούν είναι κυρίως CD4+ T κύτταρα. Τα T κύτταρα αυτά μπορούν να εγκατασταθούν στο μόσχευμα μαζί με τα APCs του ξενιστή, να αναγνωρίσουν τα αντιγόνα του μοσχεύματος που παρουσιάζονται από τα APCs και να εκκρίνουν κυτταροκίνες που προξενούν βλάβες στο μόσχευμα με αντίδραση υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου (DTH). Δεν γνωρίζουμε τη σχετική σημασία της άμεσης και της έμμεσης οδού αλλοαναγνώρισης στην απόρριψη των αλλομοσχευμάτων. Έχει υποθεθεί ότι η άμεση οδός είναι περισσότερο σημαντική για την οξεία απόρριψη μέσω CTLs, ενώ η έμμεση οδός διαδραματίζει σπουδαιότερο ρόλο στη χρόνια απόρριψη.

Η **μικτή λεμφοκυτταρική αντίδραση** (mixed lymphocyte reaction, MLR) είναι ένα *in vitro* μοντέλο της αναγνώρισης των αλλοαντιγόνων από T λεμφοκύτταρα. Στο μοντέλο αυτό, T κύτταρα από ένα άτομο καλλιεργούνται με λευκοκύτταρα ενός άλλου ατόμου και υπολογίζονται οι απαντήσεις των T κυττάρων. Η ένταση της απάντησης αυτής είναι ανάλογη με την έκταση των διαφορών στο MHC μεταξύ των ατόμων αυτών και είναι ένας πρόχειρος προγνωστικός δείκτης της έκβασης των μεταμοσχεύσεων μεταξύ των ατόμων αυτών.

### Ανοσιακοί μηχανισμοί της απόρριψης του μοσχεύματος

Η απόρριψη του μοσχεύματος ταξινομείται σε **υπεροξεία, οξεία και χρόνια, με βάση τα κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά**. Η ιστορική αυτή ταξινόμηση επινοήθηκε από κλινικούς ιατρούς και έχει αντέξει στο χρόνο αρκετά καλά. Έχει γίνει επίσης φανερό ότι κάθε τύπος απόρριψης διαμεσολαβείται από διαφορετικό τύπο ανοσοαπάντησης.

Η **υπεροξεία απόρριψη** (hyperacute rejection) συμβαίνει λίγα λεπτά μετά τη μεταμόσχευση και χαρακτηρίζεται από θρόμβωση των αγγείων του μοσχεύματος και ισχαιμική νέκρωση του μοσχεύματος. Στην υπερροξεία απόρριψη μεσολαβούν τα κυκλοφορούντα αντισώματα, ειδικά για αντιγόνα των ενδοθηλιακών κυττάρων του μοσχεύματος, τα οποία υπήρχαν πριν τη μεταμόσχευση, εξαιτίας ίσως προηγούμενων μεταγγίσεων και αντιδράσεων σε αλλοαντιγόνα των μεταγγισμένων κυττάρων του αίματος. Τα αντισώματα αυτά προσδένονται σε αντιγόνα του αγγειακού ενδοθηλίου του μοσχεύματος, ενεργοποιούν το συμπλήρωμα και το σύστημα της πήξεως και οδηγούν σε βλάβη του ενδοθηλίου και σχηματισμό θρόμβου. Η υπερροξεία απόρριψη δεν αποτελεί συχνό πρόβλημα στην κλινική πράξη των μεταμοσχεύσεων, γιατί κάθε δέκτης ελέγχεται για αντισώματα κατά των κυττάρων του πιθανού δότη. (Η δοκιμασία αυτή ονομάζεται διασταύρωση). Ωστόσο, όπως θα συζητηθεί αργότερα, η υπερροξεία απόρριψη είναι το κύριο εμπόδιο στην ξενομεταμόσχευση.

Η **οξεία απόρριψη** (acute rejection) συμβαίνει μέρες ή εβδομάδες μετά την μεταμόσχευση και είναι η κύρια αιτία της πρώιμης αποτυχίας του μοσχεύματος. Στην οξεία απόρριψη μεσολαβούν κυρίως τα Τ κύτταρα, τα οποία αντιδρούν κατά αλλοαντιγόνων του μοσχεύματος. Τα Τ κύτταρα αυτά μπορεί να είναι CTLs, τα οποία καταστρέφουν άμεσα τα κύτταρα του μοσχεύματος, ή μπορεί να στρέφονται κατά κυττάρων των αγγείων του μοσχεύματος οδηγώντας σε αγγειακή βλάβη. Στην οξεία απόρριψη συμμετέχουν επίσης τα αντισώματα, ειδικά όσον αφορά το αγγειακό σκέλος της αντίδρασης αυτής. Οι σύγχρονες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες είναι σχεδιασμένες βασικά για να προλαμβάνουν και να καταστέλλουν την οξεία απόρριψη μέσω Τ κυττάρων, όπως θα συζητηθεί παρακάτω.

Η **χρόνια απόρριψη** (chronic rejection) είναι μια έρπουσα μορφή βλάβης του μοσχεύματος η οποία εξελίσσεται σε μήνες ή και χρόνια και οδηγεί στην προοδευτική απώλεια της λειτουργίας του μοσχεύματος. Η χρόνια απόρριψη μπορεί να εκδηλωθεί σαν ίνωση του μοσχεύματος ή σαν μια προοδευτική στένωση των αγγείων του μοσχεύματος που ονομάζεται αρτηριοσκλήρυνση του μοσχεύματος. Και στις δύο περιπτώσεις φαίνεται να ευθύνονται Τ κύτταρα τα οποία αντιδρούν κατά των αλλοαντιγόνων του μοσχεύματος και εκκρίνουν κυτταροκίνες, οι οποίες διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό και τη δραστηριότητα των ινοβλαστών και των λείων μυικών ινών των αγγείων του μοσχεύματος. Καθώς βελτιώνονται οι θεραπείες για την οξεία απόρριψη, η χρόνια απόρριψη γίνεται η κύρια αιτία αποτυχίας του μοσχεύματος.

### Πρόληψη και θεραπεία της απόρριψης του μοσχεύματος

Η **βάση της πρόληψης και της θεραπείας της απόρριψης στις μεταμοσχεύσεις οργάνων είναι η ανοσοκαταστολή, σχεδιασμένη κυρίως να αναστέλλει την ενεργοποίηση και τις δραστικές λειτουργίες των Τ κυττάρων**. Το πιο χρήσιμο ανοσοκατασταλτικό φάρμακο στην κλινική πράξη της μεταμόσχευσης είναι η **κυκλοσπορίνη**, η οποία δρα παρεμποδίζοντας την φωσφατάση των Τ κυττάρων, η οποία απαιτείται για την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NFAT, και αναστέλλοντας έτσι τη μεταγραφή των γονιδίων των κυτταροκινών στα Τ κύτταρα. Η εισαγωγή της κυκλοσπορίνης, ενός κλινικά χρήσιμου φαρμάκου, εγκαινίασε μια νέα εποχή στη μεταμόσχευση και έδωσε τη δυνατότητα για μεταμοσχεύσεις καρδιάς, ήπατος και πνευμόνων. Υπάρχουν πολλά άλλα ανοσοκατασταλτικά που χρησιμοποιούνται σαν βοηθητικά της κυκλοσπορίνης. Όλα τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όμως παρουσιάζουν το πρόβλημα της μη ειδικής ανοσοκαταστολής, που σημαίνει ότι το φάρμακο αναστέλλει όλες τις ανοσοαπαντήσεις και όχι μόνο αυτές κατά του μοσχεύματος. Επομένως, ασθενείς που θεραπεύονται με αυτά τα φάρμακα εμφανίζουν μεγάλη ευπάθεια σε λοιμώξεις, ιδιαίτερα σε λοιμώξεις από ενδοκυττάρια μικρόβια και έχουν αυξημένη επίπτωση καρκίνων, και ειδικότερα όγκων που προκαλούνται από ογκογόνους ιούς.

Η συμβατότητα των αλληλίων HLA του δότη και του δέκτη με έλεγχο ιστοσυμβατότητας έπαιξε σημαντικό ρόλο στην ελαχιστοποίηση της απόρριψης του μοσχεύματος ακόμα και πριν την εισαγωγή της κυκλοσπορίνης στην κλινική πράξη. Ωστόσο, η ανοσοκαταστολή είναι τώρα τόσο αποτελεσματική, ώστε η συμβατότητα HLA να

μην θεωρείται απαραίτητη για πολλούς τύπους μοσχευμάτων οργάνων, κυρίως επειδή οι δέκτες είναι συχνά σε τόσο βαριά κατάσταση ώστε να μην υπάρχει χρόνος μέχρι να βρεθεί το πλέον συμβατό μόσχευμα.

Ο μακροπρόθεσμος στόχος των ανοσολόγων της μεταμόσχευσης είναι να επάγουν ανοσιακή ανοχή ειδικά για τα αλλοαντιγόνα του μοσχεύματος. Αν επιτευχθεί αυτό, θα επιτρέψει την εγκατάσταση του μοσχεύματος χωρίς την αναστολή των άλλων ανοσοαπαντήσεων του ξενιστή. Προς το παρόν γίνονται προσπάθειες για την πρόκληση ειδικής ανοχής προς το μόσχευμα σε πειραματικό επίπεδο, π.χ. αποκλείοντας τους συνδιεγέρτες κατά τη μεταμόσχευση και διεγείροντας τα αλλοδραστικά κύτταρα ώστε να γίνουν κατασταλτικά/ρυθμιστικά κύτταρα.

Ένα μείζον πρόβλημα στη μεταμόσχευση είναι η έλλειψη των κατάλληλων δωρητών οργάνων. Για το πρόβλημα αυτό, η **ξενομεταμόσχευση** θεωρείται σαν μια πιθανή λύση. Πειραματικές μελέτες με ξενομοσχεύματα έχουν δείξει ότι το μεγαλύτερο πρόβλημα με τα μοσχεύματα αυτά είναι η υπεροξεία απόρριψη. Ο λόγος για την υψηλή επίπτωση της υπεροξείας απόρριψης στα ξενομοσχεύματα είναι ότι τα άτομα συχνά φέρουν αντισώματα τα οποία αντιδρούν με κύτταρα από άλλα είδη. Αυτά ονομάζονται «φυσικά αντισώματα» επειδή η παραγωγή τους δεν προϋποθέτει προηγούμενη έκθεση σε ξενοαντιγόνα. Θεωρείται ότι τα αντισώματα αυτά παράγονται κατά βακτηρίων που φυσιολογικά αποικίζουν το έντερο, και εμφανίζουν διασταυρούμενη αντίδραση με κύτταρα άλλων ειδών. Τα ξενομοσχεύματα υφίστανται και οξεία απόρριψη, όπως τα αλλομοσχεύματα. Προς το παρόν γίνονται προσπάθειες για την τροποποίηση των ξενομοσχευμάτων έτσι ώστε να εμποδίζεται η απόρριψή τους από δέκτες άλλων ειδών.

### **Μεταμόσχευση κυττάρων του αίματος και κυττάρων του μυελού των οστών**

Η μεταμόσχευση κυττάρων του αίματος ονομάζεται **μετάγγιση** και είναι η παλαιότερη μορφή μεταμόσχευσης στην κλινική ιατρική. Ο μείζων φραγμός στην μετάγγιση είναι η παρουσία ξένων αντιγόνων ομάδων αίματος, το πρότυπο των οποίων είναι τα αντιγόνα ABO. Τα αντιγόνα αυτά εκφράζονται στα ερυθροκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και πολλούς άλλους τύπους κυττάρων. Τα μόρια ABO είναι γλυκοσφιγγολιπίδια τα οποία περιέχουν ένα σκελετό γλυκάνης με προσκολλημένα μόρια σφιγγολιπιδίων. Οι ονομασίες A και B αναφέρονται στα τελικά σάκχαρα (N-ακετυλγαλακτοζαμίνη και γαλακτόζη, αντίστοιχα), AB σημαίνει ότι υπάρχουν και τα δύο και O σημαίνει ότι δεν υπάρχει κανένα. Άτομα που εκφράζουν ένα αντιγόνο ομάδος αίματος εμφανίζουν ανοχή στο αντιγόνο αυτό αλλά φέρουν αντισώματα κατά του άλλου αντιγόνου. Θεωρείται ότι τα αντισώματα αυτά παράγονται κατά παρόμοιων αντιγόνων που εκφράζονται από μικρόβια του εντέρου και εμφανίζουν διασταυρούμενη αντίδραση με τα αντιγόνα των ομάδων αίματος ABO. Τα προσχηματισμένα αντισώματα αντιδρούν με τα μεταγγισμένα κύτταρα του αίματος που εκφράζουν το αντιγόνο-στόχο με αποτέλεσμα μια σοβαρή **αντίδραση μετάγγισης**. Το πρόβλημα αυτό παρακάμπτεται βρίσκοντας συμβατούς αιμοδότες και δέκτες, μια καθιερωμένη πλέον ιατρική πρακτική. Εφόσον τα αντιγόνα της ομάδας αίματος είναι σάκχαρα δεν προκαλούν T κυτταρικές απαντήσεις. Στις αντιδράσεις μετάγγισης εμπλέκονται και άλλα αντιγόνα ομάδων αίματος, εκτός των ABO, αλλά οι αντιδράσεις που προκαλούν είναι συνήθως λιγότερο σοβαρές.

Η **μεταμόσχευση μυελού των οστών** χρησιμοποιείται όλο και συχνότερα για τη διόρθωση αιμοποιητικών διαταραχών ή για την αποκατάσταση των κυττάρων του μυελού των οστών που έχουν υποστεί βλάβη από ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία για καρκίνο. Η μεταμόσχευση μυελού των οστών παρουσιάζει πολλά ειδικά προβλήματα. Πριν τη μεταμόσχευση, ένα μέρος του μυελού των οστών του δέκτη πρέπει να καταστραφεί ώστε να δημιουργηθεί «χώρος» για την εγκατάσταση των μεταμοσχευμένων κυττάρων του μυελού. Το ανοσοποιητικό σύστημα αντιδρά πολύ έντονα κατά των αλλογενών κυττάρων του μυελού των οστών, και γι αυτό η επιτυχής μεταμόσχευση προϋποθέτει προσεκτικό έλεγχο για συμβατότητα HLA μεταξύ του δότη και του δέκτη. Αν μαζί με το μυελό των οστών μεταμοσχευθούν και ώριμα αλλογενή T κύτταρα, τότε τα κύτταρα αυτά μπορεί να προσβάλλουν τους ιστούς του δέκτη, με αποτέλεσμα μια σοβαρή αντίδραση που ονομάζεται **νόσος του μοσχεύματος κατά του ξενιστή** (graft versus host disease, GVHD). Ακόμα και αν το μόσχευμα εγκατασταθεί με επιτυχία, οι δέκτες συχνά παραμένουν σοβαρά ανοσοκατασταλμένοι, στο διάστημα που το ανοσοποιητικό τους σύστημα ανασυσταίνεται. Παρά τα προβλήματα αυτά, υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για τη μεταμόσχευση μυελού των οστών σαν θεραπεία για ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων καθώς και σαν ένα τρόπο για την αντικατάσταση γονιδίων.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- Μεταξύ των φυσιολογικών λειτουργιών του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η εξάλειψη των όγκων και η αποτροπή της ανάπτυξής τους.
- Τα αντιγόνα των όγκων μπορεί να είναι προϊόντα ογκογονιδίων ή γονιδίων καταστολής των όγκων, μεταλλαγμένες κυτταρικές πρωτεΐνες, υπερεκφρασμένα ή ανώμαλα εκφρασμένα μόρια και προϊόντα ογκογόνων ιών.
- Η απόρριψη του όγκου γίνεται κυρίως μέσω CTLs που αναγνωρίζουν πεπτιδία που προέρχονται από τα αντιγόνα του όγκου. Η επαγωγή των απαντήσεων των CTLs κατά αντιγόνων των όγκων περιλαμβάνει συχνά την πρόσληψη κυττάρων των όγκων ή των αντιγόνων τους από επαγγελματικά APCs και την παρουσίαση των αντιγόνων στα T κύτταρα.
- Οι όγκοι μπορούν να διαφύγουν από τις ανοσοαπαντήσεις διακόπτοντας την έκφραση των αντιγόνων τους, σταματώντας την έκφραση των μορίων MHC ή μορίων που εμπλέκονται στην επεξεργασία των αντιγόνων και εκκρίνοντας κυτταροκίνες που καταστέλλουν τις ανοσοαπαντήσεις.
- Η ανοσοθεραπεία του καρκίνου σκοπεύει στην ενίσχυση της ανοσίας κατά του όγκου παρέχοντας παθητικά στους ασθενείς δραστικούς ανοσιακούς μηχανισμούς ή δυναμώνοντας ενεργητικά τους δραστικούς μηχανισμούς του ίδιου του ξενιστή. Οι τρόποι ενεργητικής ενίσχυσης περιλαμβάνουν τον εμβολιασμό με αντιγόνα του όγκου ή με κύτταρα του όγκου, τροποποιημένα ώστε να εκφράζουν συνδιεγέρτες και κυτταροκίνες.
- Τα ιστικά μοσχεύματα απορρίπτονται από το ανοσοποιητικό σύστημα και οι κύριοι καθοριστές της απόρριψης είναι τα μόρια MHC.
- Τα αντιγόνα των αλλομοσχευμάτων αναγνωρίζονται από τα φυσιολογικά T κύτταρα επειδή τα αντιγόνα αυτά είναι αλλογενή μόρια MHC, τα οποία μοιάζουν με τα εαυτά μόρια MHC που είναι συνδεδεμένα με πεπτιδία, και τα οποία έχουν επιλεγεί μετά την αναγνώριση από τα T κύτταρα. Τα αντιγόνα του μοσχεύματος είτε παρουσιάζονται άμεσα στα T κύτταρα του δέκτη είτε προσλαμβάνονται και παρουσιάζονται από APCs.
- Τα μοσχεύματα μπορεί να απορριφθούν με διαφορετικούς μηχανισμούς. Στην υπεροξεία απόρριψη μεσολαβούν τα προσχηματισμένα αντισώματα, τα οποία προκαλούν ενδοθηλιακή βλάβη και θρόμβωση των αιμοφόρων αγγείων του μοσχεύματος. Στην οξεία απόρριψη μεσολαβούν τα T κύτταρα, τα οποία βλάπτουν τα κύτταρα του μοσχεύματος ή του ενδοθηλίου και αντισώματα που συνδέονται με το ενδοθήλιο. Η χρόνια απόρριψη προκαλείται από T κύτταρα που παράγουν κυτταροκίνες οι οποίες διεγείρουν την ανάπτυξη των κυττάρων του αγγειακού ενδοθηλίου, των αγγειακών λείων μυικών ινών και των ινοβλαστών των ιστών.
- Οι θεραπείες της απόρριψης του μοσχεύματος είναι σχεδιασμένες ώστε να καταστέλλουν τις T κυτταρικές απαντήσεις και τη φλεγμονή. Η κύρια θεραπεία είναι το ανοσοκατασταλτικό φάρμακο κυκλοσπορίνη, αλλά τώρα χρησιμοποιούνται κλινικά και άλλοι παράγοντες.
- Τα μοσχεύματα μυελού των οστών προκαλούν ισχυρές αντιδράσεις απόρριψης, φέρουν τον κίνδυνο της νόσου του μοσχεύματος κατά του ξενιστή και οδηγούν συχνά τους δέκτες σε παροδική ανοσοανεπάρκεια.

## ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

1. Κατά ποιών τύπων αντιγόνων των όγκων αντιδρά το ανοσοποιητικό σύστημα; Ποιες ενδείξεις υπάρχουν ότι η απόρριψη των όγκων είναι ένα ανοσολογικό φαινόμενο;
2. Πως αναγνωρίζουν τα αντιγόνα των όγκων τα CD8<sup>+</sup> T κύτταρα και πως ενεργοποιούνται τα κύτταρα αυτά, ώστε να διαφοροποιηθούν σε δραστικά CTLs;
3. Αναφέρετε μερικούς από τους μηχανισμούς με τους οποίους οι όγκοι μπορούν να διαφεύγουν από τις ανοσοαπαντήσεις.
4. Αναφέρετε μερικές από τις στρατηγικές για την ενίσχυση των ανοσοαπαντήσεων του ξενιστή κατά των αντιγόνων του όγκου.
5. Γιατί τα φυσιολογικά T κύτταρα, τα οποία αναγνωρίζουν ξένα πεπτιδικά αντιγόνα συνδεδεμένα με εαυτά μόρια MHC, αντιδρούν ισχυρά κατά των αλλογενών μορίων MHC του μοσχεύματος;
6. Ποιοι είναι οι κύριοι μηχανισμοί της απόρριψης των αλλομοσχευμάτων;
7. Τι είναι η μικτή λεμφοκυτταρική αντίδραση και ποια είναι η σημασία της;

8. Ποια είναι μερικά από τα προβλήματα που αντιμετωπίζουμε με τη μεταμόσχευση μυελού των οστών;