

# 76 Κλινική Ανοσολογία

A. GAUSE, G.R. BURMESTER

<b>76.1</b>	<b>Κυτταρικές και μοριακές βάσεις του ανοσολογικού συστήματος</b> .....2330
76.1.1	Αναγνωριστικές δομές του συγγενούς ανοσολογικού συστήματος .....2331
76.1.2	Υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων .....2331
	Εκκρινόμενοι υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων.....2331
	Ενδοκυτταριοί υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων.....2331
	Σηματοδοτικοί υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων.....2331
<b>76.2</b>	<b>Λεμφικά όργανα και ανοσοεπαρκή κύτταρα</b> ....2332
76.2.1	Πρωτογενή και δευτερογενή λεμφικά όργανα.....2332
	Πρωτογενή λεμφικά όργανα .....2332
	Δευτερογενή λεμφικά όργανα .....2332
76.2.2	Τα ανοσοεπαρκή κύτταρα της ανοσολογικής απάντησης .....2333
	Τ λεμφοκύτταρα .....2333
	Β λεμφοκύτταρα .....2335
	Ανοσοσφαιρίνες .....2335
	Μηδενικά κύτταρα/Κύτταρα φυσικοί φονείς .....2336
	Επικουρικά κύτταρα .....2337
<b>76.3</b>	<b>Το σύστημα του συμπληρώματος</b> .....2338
	Οδοί ενεργοποίησης του συμπληρώματος.....2340
<b>76.4</b>	<b>Γενετική του ανοσολογικού συστήματος</b> .....2342
76.4.1	Αντιγόνα ιστοσυμβατότητας και γονίδια ανοσολογικής απάντησης .....2343
76.4.2	Ποικιλοποίηση της ανοσολογικής απάντησης ....2344
	Αναδιάταξη στα Β κύτταρα .....2344
	Αντιγονικός υποδοχέας του Τ λεμφοκυττάρου ..2344
<b>76.5</b>	<b>Ρυθμιστικοί μηχανισμοί του ανοσολογικού συστήματος</b> .....2347
	Κύρια λειτουργία του επίκτητου ανοσολογικού συστήματος .....2347
	Αλληλεπιδράσεις ανοσοεπαρκών κυττάρων .....2347
	Στοχευμένη μετανάστευση λεμφοκυττάρων .....2347
	Παθιννόστηση των λεμφοκυττάρων .....2347
	Μετανάστευση λεμφοκυττάρων στο πλαίσιο μιας ανοσολογικής απάντησης.....2348
	Παθιννόστηση σε μη λεμφικούς ιστούς .....2348

76.5.1	Επεξεργασία του αντιγόνου .....2348
	Επιστράτευση υποπληθυσμών Τ κυττάρων, εξαρτώμενη από το σύστημα HLA .....2348
76.5.2	Ενεργοποίηση και απενεργοποίηση ανοσοεπαρκών κυττάρων .....2350
	Ο ρόλος των βοηθητικών Τ κυττάρων .....2350
	Ο ρόλος προσκολλητικών μορίων κατά την αλληλεπίδραση κυττάρου με κύτταρο.....2352
76.5.3	Κυτταροκίνες .....2352
	Λειτουργία των κυτταροκινών .....2352
	Ιντερφερόνες.....2353
	Κυτταροκίνες που προάγουν τη φλεγμονή .....2353
	Κατασταθμικές κυτταροκίνες .....2354
	Αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες .....2354
	Ανταγωνιστές των κυτταροκινών .....2354
	Χημοκίνες.....2355
76.5.4	Ρύθμιση του ανοσολογικού συστήματος μέσω απόπτωσης .....2355
	Μηχανισμός της απόπτωσης στο ανοσολογικό σύστημα .....2355
	Λειτουργία .....2355
<b>76.6</b>	<b>Αξιολόγηση και διαφορική διάγνωση παθολογικών ανοσολογικών παραμέτρων</b> .....2355
76.6.1	Ανίχνευση αυτοαντισωμάτων.....2356
76.6.2	Υπεργαμμασφαιριναιμία και έλλειψη αντισωμάτων .....2356
76.6.3	Αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών.....2358
76.6.4	Μεταβολές των συγκεντρώσεων του συμπληρώματος .....2358
76.6.5	Ανίχνευση κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων.....2359
76.6.6	Λεμφοκυττάρωση και λεμφοκυτταροπενία .....2359
76.6.7	Αποκλίσεις των λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών από το φυσιολογικό .....2360
76.6.8	Ηωσινοφιλία .....2360
<b>76.7</b>	<b>Ανοσολογικά ελλείμματα</b> .....2361
76.7.1	Διαγνωστική προσέγγιση όταν υπάρχει υπόνοια ανοσολογικού ελλείμματος .....2361
76.7.2	Συγγενή ανοσολογικά ελλείμματα .....2362
	Σύνδρομα έλλειψης αντισωμάτων .....2363
	Ελλείμματα του κυτταροεξαρτώμενου ανοσολογικού συστήματος .....2365

Συνδυασμένα ανοσολογικά ελλείμματα .....	2366
Διαταραχές του συστήματος του συμπληρώματος .....	2368
<b>76.7.3 Επίκτητα ανοσολογικά ελλείμματα .....</b>	<b>2369</b>
<b>76.8 Αυτοάνοσες παθήσεις .....</b>	<b>2370</b>
<b>76.8.1 Υποδαίρεση των αυτοάνοσων παθήσεων .....</b>	<b>2370</b>
Αυτοάνοσες παθήσεις ειδικές για συγκεκριμένα όργανα .....	2370
Συστηματικά διατρέχουσες αυτοάνοσες παθήσεις .....	2371
<b>76.8.2 Πολυπαραγοντική παθογένεση των αυτοάνοσων παθήσεων .....</b>	<b>2371</b>
Το σύστημα HLA και η γενετική προδιάθεση .....	2371

Μοριακός μιμητισμός .....	2372
Αυτοαντισώματα .....	2373
Παθήσεις διαμεσοθαβούμενες από ανοσοσυμπλέγματα .....	2374
Η σημασία του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου στην παθογένεση των αυτοάνοσων παθήσεων .....	2374
<b>76.9 Αλλεργικές παθήσεις .....</b>	<b>2375</b>
<b>76.10 Αρχές της θεραπείας στην Ανοσολογία, ανοσοκαταστολή .....</b>	<b>2380</b>
<b>76.10.1 Κορτικοστεροειδή .....</b>	<b>2380</b>
<b>76.10.2 Ανοσοκατασταθτικά και κυτταροστατικά .....</b>	<b>2380</b>

### Για Προσανατολισμό

Η κλινική ανοσολογία ασχολείται με τα φαινόμενα αυτοανοσίας και αλλεργίας και αποτελεί ένα ενδιάμεσο γνωστικό πεδίο μεταξύ ειδικοτήτων, με μεγάλη συνεισφορά στην παθοφυσιολογία ενός μεγάλου φάσματος παθήσεων. Είναι πρωτίστως κλινική επιστήμη, στηρίζεται όμως στην πειραματική ανοσολογία ως βασική επιστήμη. Η πειραματική ανοσολογία ασχολείται με τους μηχανισμούς της άμυνας έναντι παραγόντων ξένων προς τον οργανισμό, οι οποίοι συνιστούν μια ουσιώδη λειτουργία της ζωής που εξασφαλίζει την ακεραιότητα και την ομοιοστάση ενός έμβιου όντος. Ως ρυθμιστικό σύστημα της άμυνας, το ανοσολογικό σύστημα δραστηριοποιείται σε ολόκληρο τον οργανισμό, συγκρινόμενο έτσι με το νευρικό και το ενδοκρινικό σύστημα.

Βάσεις της κλινικής ανοσολογίας Η ανοσολογική απάντηση εξελίσσεται με μορφή αλληλεπηρεαζόμενων καταρακτών. Αρχικά, γίνεται η αναγνώριση του ξένου παράγοντα, που κατά κανόνα είναι ένας λοιμογόνος μικροοργανισμός, ο

οποίος εξουδετερώνεται μέσω της οργανωμένης αλληλεπίδρασης κυττάρων και μορίων. Εδώ υφίστανται δύο συστήματα με βασικά διαφορετική οργάνωση: το «φυσικό» ή συγγενές ανοσολογικό σύστημα, το οποίο λειτουργεί πάντοτε με τον ίδιο τρόπο και το επίκτητο ανοσολογικό σύστημα, το οποίο λειτουργεί αποτελεσματικότερα ύστερα από επανειλημμένη έκθεση στον ίδιο ξένο παράγοντα. Και τα δύο συστήματα επιστρατεύουν διαφορετικούς εξειδικευμένους τύπους κυττάρων, μεσοθαβητές φλεγμονής και κυτταροκίνες, τα οποία θα περιγράψουμε λεπτομερέστερα στα επόμενα κεφάλαια. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο συστημάτων είναι πολυπληθές.

Κατ' αρχήν, είναι δυνατόν να εκδηλωθούν διαταραχές σε όλα τα βήματα της ανοσολογικής απάντησης. Τέτοιες διαταραχές της ανοσολογικής απάντησης συμβαίνουν στις διάφορες ανοσολογικές και ρευματολογικές νοσολογικές οντότητες, τις οποίες θα παρουσιάσουμε στα επόμενα κεφάλαια.

## 76.1 Κυτταρικές και μοριακές βάσεις του ανοσολογικού συστήματος

Το **συγγενές ανοσολογικό σύστημα** αναπτύχθηκε σε πολυκυττάριους οργανισμούς κατά την εξέλιξη των ειδών. Ομόλογα γονίδια που κωδικοποιούν εγγενείς ανοσολογικές λειτουργίες, βρίσκονται σε ασπόνδυλα ζώα και φυτά. Το συγγενές, μη ειδικό ανοσολογικό σύστημα βασίζεται στην αλληλεπίδραση μονοσήμαντων αναγνωριστικών δομών των παθογόνων μικροοργανισμών, με υποδοχείς εκτελεστικών κυττάρων του οργανισμού, τα οποία εκλύουν μια ά-

μεση αμυντική αντίδραση χωρίς χρονική καθυστέρηση. Πάντως ο αριθμός των αναγνωριστικών δομών είναι περιορισμένος.

Σε αντιδιαστολή, το **επίκτητο ανοσολογικό σύστημα** έχει την ικανότητα να παράγει ένα ποικίλο φάσμα αναγνωριστικών δομών, με διάφορες συνδυαστικές διαδικασίες. Αυτό βέβαια συνεπάγεται το μειονέκτημα κάποιας χρονικής καθυστέρησης. Εκτός αυτού, υπάρχει η δυνατότητα να εκλύει ανοσολογική αντίδραση εναντίον μη παθογόνων αντιγόνων, δηλαδή ακόμα και εναντίον αντιγόνων του ίδιου του οργανισμού. Στο μη ειδικό αμυντικό σύστημα ανήκουν:

- Τα εκτελεστικά κύτταρα
- Οι φραγμοί του υγιούς δέρματος και βλεννογόνων
- Το ένζυμο λυσοζύμη που καταστρέφει βακτηρίδια
- Η οδός της λεκτίνης και η εναλλακτική οδός ενεργοποίησης του συμπληρώματος
- Οι πρωτεΐνες οξειάς φάσης (π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη)
- Κοκκιοκύτταρα και μακροφάγα (ταυτόχρονα, επικουρικά κύτταρα του εξειδικευμένου ανοσολογικού συστήματος, βλ. παρακάτω).

### 76.1.1 Αναγνωριστικές δομές του συγγενούς ανοσολογικού συστήματος

Το συγγενές ανοσολογικό σύστημα έχει συγκροτηθεί με στόχο την αναγνώριση ορισμένων σταθερών δομών που βρίσκονται σε ομάδες παθογόνων μικροοργανισμών. Αυτές οι δομές χαρακτηρίζονται ως **μοριακά συστατικά σχετιζόμενα με παθογόνα**, με τα οποία αντιδρούν καθορισμένοι υποδοχείς του εγγενούς ανοσολογικού συστήματος. Γνωστότερες από αυτές είναι βακτηριακοί λιποπολυσακχαρίτες (LPS), πεπτιδογλυκάνες, λιποτεϊχοϊκό οξύ, μαννάνη, βακτηριακό DNA, διπλόκλωνο RNA και γλυκάνη. Αυτές οι χημικά διαφορετικές ουσίες έχουν από κοινού τις εξής σημαντικές ιδιότητες για το εγγενές ανοσολογικό σύστημα: συναντώνται μόνο σε παθογόνα μικρόβια και όχι στον ξενιστή-οργανισμό (δηλαδή εν προκειμένω τον άνθρωπο), είναι ουσιώδεις για την επιβίωση ή την παθογονικότητα του μικροοργανισμού και υπάρχουν ως αμετάβλητες δομές σε ολόκληρη την ομάδα των μικροοργανισμών. Καλό παράδειγμα είναι ο λιποπολυσακχαρίτης που προαναφέραμε, ο οποίος είναι ζωτικής σημασίας για όλα αρνητικά κατά gram μικρόβια, ενώ δεν υπάρχει στον άνθρωπο.

### 76.1.2 Υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων

Οι υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων του εγγενούς ανοσολογικού συστήματος διαφέρουν πολλαπλώς από τους αντιγονικούς υποδοχείς του εξειδικευμένου ανοσολογικού συστήματος. Αυτοί εκφράζονται πάνω σε πολλά εκτελεστικά κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος, κυρίως στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (βλ. παρακάτω), σε μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα και Β λεμφοκύτταρα. Εκφράζονται σε όλα τα κύτταρα και δεν απαιτείται κλωνικός πολλα-

πλασιασμός. Αυτές οι ιδιότητες εξασφαλίζουν την πολύ ταχεία και αποτελεσματική κινητοποίηση των εγγενών ανοσολογικών αντιδράσεων. Όσον αφορά στη δομή τους, οι υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων ανήκουν σε διάφορες οικογένειες πρωτεϊνών, ενώ λειτουργικά μπορούμε να τους διακρίνουμε σε τρεις κατηγορίες: εκκρινόμενους, ενδοκυττάριους και σηματοδοτικούς.

### Εκκρινόμενοι υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων

Αυτοί οι υποδοχείς λειτουργούν ως **οψωνίνες**, δηλαδή συνδέονται με το βακτηριακό τοίχωμα και καθιστούν έτσι τα βακτηρίδια προσιτά σε αναγνώριση και εξολόθρευση από το σύστημα του συμπληρώματος ή φαγοκύτταρα. Η λεκτίνη, για παράδειγμα, η οποία δεσμεύει μαννάνη, συντίθεται από το ήπαρ ως πρωτεΐνη οξειάς φάσης. Αυτή συνδέεται με αρνητικά και θετικά κατά gram βακτηρίδια, ζυμομύκητες, μερικούς ιούς και παράσιτα. Μετά από σύνδεσή της με μικροβιακούς υδατάνθρακες, ενεργοποιεί το συμπλήρωμα μέσω της οδού της λεκτίνης (βλ. οδοί ενεργοποίησης του συμπληρώματος).

### Ενδοκυττάριοι υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων

Αυτοί υπάρχουν πάνω σε **φαγοκύτταρα**. Μέσω αναγνώρισης μιας δομής πάνω σε παθογόνα μικρόβια, διαμεσολαβούν την φαγοκυττάρωση και την καταστροφή τους μέσα σε λυσοσώματα. Οι πρωτεΐνες του παθογόνου μικροοργανισμού διασπώνται σε πεπτίδια τα οποία μπορούν να εκτεθούν στην κυτταρική επιφάνεια, μαζί με μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας, προκειμένου να αναγνωρισθούν από Τ λεμφοκύτταρα. Παραδείγματα είναι ο υποδοχέας μαννόζης των μακροφάγων και ο υποδοχέας καθαριστής μακροφάγων.

### Σηματοδοτικοί υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων

Αυτοί οι παράγοντες ενεργοποιούν **οδούς μεταγωγής σημάτων**, τα οποία κινητοποιούν πολλά γονίδια σχετιζόμενα με την ανοσολογική απάντηση και μεταξί άλλων των κυτταροκινών της φλεγμονής (βλ. Κεφάλαιο 76.4.1). Κυριότερη σημασία φαίνεται ότι έχουν οι **υποδοχείς Toll**, οι οποίοι ταυτοποιήθηκαν πρόσφατα.

## Υποδοχείς Toll

Τα μέλη της οικογένειας του υποδοχέα Toll οδηγούν σε ενεργοποίηση παραγόντων μεταγραφής της οικογένειας NF-κΒ, οι οποίοι μετέχουν κυρίως στην πρόκληση ανοσολογικών και φλεγμονωδών αντιδράσεων. Για πρώτη φορά ταυτοποιήθηκαν στη *Drosophila*. Έως τώρα, στον άνθρωπο έχουν περιγραφεί δύο συγγενείς υποδοχείς, ο τύπου Toll υποδοχέας 2 (TLR2) και ο τύπου Toll υποδοχέας 4 (TLR4). Ο TLR4 είναι σηματοδοτικός υποδοχέας για λιποπολυσακχαρίδιο. Πιθανολογείται ότι πολυμορφισμοί του TLR4 του ανθρώπου, συσχετίζονται με μεγαλύτερη ευπάθεια απέναντι σε σηψαιμία από αρνητικά κατά gram βακτηρίδια (Εικόνα 76.1).

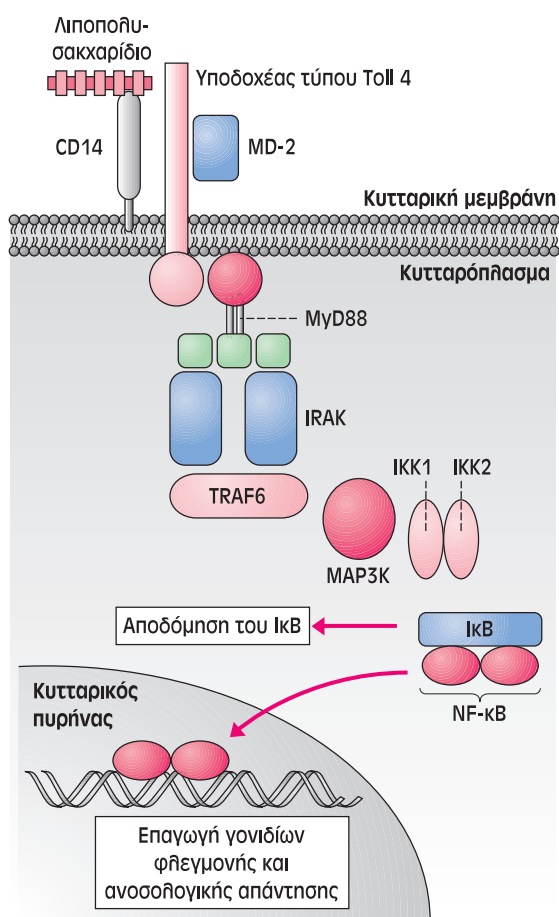
### 76.2 Λεμφικά όργανα και ανοσοεπαρκή κύτταρα

Το εξειδικευμένο ανοσολογικό σύστημα απαρτίζεται από τα πρωτογενή και δευτερογενή λεμφικά όργανα, συλλογές λεμφικού ιστού σε μη λεμφικά όργανα καθώς και από λεμφικά κύτταρα σε διάφορους επιθηλιακούς και μεσεγχυματικούς ιστούς (βλ. παρακάτω). **Ειδικά**, ανοσολογικώς ενεργά κύτταρα είναι τα **λεμφοκύτταρα**. Εκτός αυτών, για τη λειτουργία του ειδικού ανοσολογικού συστήματος χρειάζονται και **επικουρικά κύτταρα**, στα οποία ανήκουν μονοκύτταρα, μακροφάγα, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα και μαστοκύτταρα. Τα λεμφοκύτταρα προέρχονται από αιματοποιητικά αρχέγονα κύτταρα στο μυελό των οστών, των οποίων η διαφοροποίηση σε λεμφοκύτταρα γίνεται μέσα σε πρωτογενή λεμφικά όργανα.

#### 76.2.1 Πρωτογενή και δευτερογενή λεμφικά όργανα

##### Πρωτογενή λεμφικά όργανα

**Μέσα στα πρωτογενή λεμφικά όργανα, στα οποία εντάσσονται ο θύμος αδένας και ο μυελός των οστών, σχηματίζονται τα ανοσοεπαρκή κύτταρα όπου και ωριμάζουν περαιτέρω.** Όλα τα λεμφοκύτταρα σχηματίζονται πρωταρχικά μέσα στο μυελό των οστών από αρχέγονα αιματοποιητικά κύτταρα. Η ανάπτυξη όμως των Τ λεμφοκυττάρων επιτυγχάνεται μόνο ύστερα από μετανάστευσή τους στο θύμο αδέν. Στο θύμο αδέν τα πολλαπλασιάζονται και εξελίσσονται σε ανώριμα Τ λεμφοκύτταρα, τα λεγόμενα



**Εικόνα 76.1** Η μεταβίβαση σημάτων μέσω υποδοχών τύπου Toll, όπως στο παρόν παράδειγμα με λιποπολυσακχαρίδιο και CD14, γίνεται μέσω περισσότερων βημάτων σύνδεσης και ενεργοποίησης διαφόρων κινασών και παραγόντων, μέχρι την ελευθέρωση NF-κΒ η οποία τελικά προκαλεί γονίδια σχετιζόμενα με τη φλεγμονώδη και την ανοσολογική απάντηση. (Τροποποιημένη από *Advances in Immunology*, Figure 2, vol. 343, number 2). IRAK: κινάση σχετιζόμενη με τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1, TRAF6: παράγων 6 σχετιζόμενος με τον παράγοντα νέκρωσης όγκων, MAP3K: ενεργοποιούμενη με μιτωσιγόνα κινάση της κινάσης της πρωτεϊνικής κινάσης, IκΒ: απενεργοποιητής των NF-κΒ, IKK1, IKK2: κινάση 1 και 2 του IκΒ, MyD 88 και MD2: πρωτεΐνες-προσαρμογείς MyD 88 και MD2.

προθυμοκύτταρα. Αυτά διέρχονται από αρκετές διεργασίες επιλογής και στάδια ωρίμανσης οι οποίες οδηγούν στην έκφραση διαφορετικών αντιγόνων στην επιφάνειά τους. Κατά την πορεία της ωρίμανσης τα Τ λεμφοκύτταρα γίνονται ανοσοεπαρκή, δηλαδή αποκτούν την ικανότητα να αντιδρούν με αντιγόνα. Ύστερα από δύο έως τρεις ημέρες ωρίμανσης στο θύμο αδέν, τα Τ λεμφοκύτταρα φθάνουν στις θυμοεξαρτώμενες περιοχές των δευτερογενών λεμφικών οργάνων, μέσω της αιματικής οδού (βλ. παρακάτω). Αυτά τα Τ λεμφοκύτταρα χαρακτηρίζονται ως

«αθώα», επειδή δεν έχουν έλθει ακόμα σε επαφή με αντιγόνο (βλ. παρακάτω).

Στα πτηνά, ο **θύλακος του Fabricius**, που εντοπίζεται κοντά στην αμάρα (cloaca), αποτελεί το δεύτερο πρωτογενές λεμφικό όργανο όπου ωριμάζουν τα Β λεμφοκύτταρα. **Στα θηλαστικά η ωρίμανση των Β λεμφοκυττάρων πραγματοποιείται στο μυελό των οστών**, ο οποίος έτσι αποτελεί το λειτουργικό ισοδύναμο του θυλάκου του Fabricius.

### Δευτερογενή λεμφικά όργανα

Εδώ ανήκουν οι λεμφαδένες, οι αμυγδαλές, ο σπλήνας καθώς και ο λεμφικός ιστός που σχετίζεται με βλεννογόνους (MALT), τον οποίο συναντούμε στον αναπνευστικό, γαστρεντερικό και ουρογεννητικό σωλήνα. Πολλοί συγγραφείς διακρίνουν και εδώ τον λεμφικό ιστό που σχετίζεται με το έντερο (GALT, π.χ. οι πλάκες του Peyer) και το λεμφικό ιστό που σχετίζεται με το βρογχικό σύστημα (BALT).

Ένας **λεμφαδένας** υποδιαιρείται ζωοειδώς στα βλαστικά κέντρα (λεμφοζιδια) που περιλαμβάνουν τοπικώς πολλαπλασιαζόμενα Β λεμφοκύτταρα, στις παραφλοιώδεις περιοχές όπου υπάρχει έντονη μετανάστευση Τ λεμφοκυττάρων, στους λεμφόκολλπους όπου αφθονούν τα μακροφάγα και στο δίκτυο των δενδριτικών κυττάρων. Αυτό επιτρέπει **πολλαπλές αλληλοαντιδράσεις μεταξύ των διαφόρων κυττάρων**, όπως απαιτεί μια λειτουργική ανοσολογική απάντηση. Η πλειονότητα των Β λεμφοκυττάρων βρίσκεται στα βλαστικά κέντρα του υποκαψικού φλοιού των λεμφαδένων. Στα βλαστικά κέντρα υπάρχουν δενδριτικά κύτταρα των λεμφοζιδίων, των οποίων οι αποφυάδες εκτείνονται ανάμεσα στα Β λεμφοκύτταρα. Αυτά τα κύτταρα είναι πλούσια σε υποδοχείς για τη συνιστώσα C3 του συμπληρώματος και το τμήμα Fc των ανοσοσφαιρινών IgG, οπότε δεσμεύουν στην επιφάνειά τους, αντιγόνο υπό μορφή συμπλεγμάτων αντιγόνου-αντισώματος-C3 επί αρκετούς μήνες. Τα δακτυλοειδώς διαπλεκόμενα κύτταρα εντοπίζονται στις παραφλοιώδεις περιοχές του λεμφαδένα. Αυτά εκφράζουν αντιγόνα της κλάσης II του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας και έχουν έτσι την ικανότητα να παρουσιάζουν αντιγόνα σε Τ λεμφοκύτταρα.

#### Προσοχή!

Οι λεμφαδένες αντιπροσωπεύουν επομένως οργανωμένες δομές της άμυνας απέναντι στις λοιμώξεις σε περιοχές απορροής της λέμφου. Συγκρίσιμες δομές

ανευρίσκονται στο λευκό πολφύ του σπλήνα ως κεντρικό αμυντικό όργανο απέναντι σε μικρόβια που κυκλοφορούν στο αίμα, στις αμυγδαλές και στο λεμφικό ιστό που σχετίζεται με βλεννογόνους σε «πύλες εισόδου» του σώματος π.χ. ρινοφαρυγγικό χώρο.

Εκτός από τη μετανάστευση των Τ λεμφοκυττάρων από το θύμο αδένα και των Β λεμφοκυττάρων από το μυελό των οστών προς τα δευτερογενή λεμφικά όργανα, πραγματοποιείται μια συνεχής ανακυκλοφόρηση λεμφοκυττάρων από τα δευτερογενή λεμφικά όργανα προς το αίμα και τανάπαλιν. Ωριμα εξειδικευμένα ως προς αντιγόνα (εκτελεστικά) Τ λεμφοκύτταρα και Β λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν τελικά σε φλεγμαίνουσες περιοχές, προκειμένου για παράδειγμα να εξουδετερώσουν ξένους οργανισμούς που έχουν εισβάλει ή να απορρίψουν ένα μεταμοσχευμένο όργανο. Για την ελεγχόμενη μετανάστευση των λεμφοκυττάρων απαιτούνται αλληλοαντιδράσεις μεταξύ κυτοκινών και υποδοχέων κυτοκινών καθώς και χημοκινών και υποδοχέων χημοκινών.

### 76.2.2 Τα ανοσοϊκανά κύτταρα της ανοσοθωγικής απάντησης

Στα ανοσοεπαρκή κύτταρα ανήκουν τα Τ και τα Β λεμφοκύτταρα καθώς και τα καλούμενα μηδενικά κύτταρα. Αυτοί οι τρεις τύποι κυττάρων δεν διαφέρουν μορφολογικά, μπορούν όμως να διακριθούν βάσει των λειτουργιών τους και της έκφρασης επιφανειακών δεικτών. Τα **Τ λεμφοκύτταρα** ρυθμίζουν την ανοσολογική απάντηση, διαμεσολαβούν σε κυτταροεξαρτώμενες ανοσολογικές απαντήσεις και προκαλούν την παραγωγή αντισωμάτων από Β λεμφοκύτταρα. Τα **Β λεμφοκύτταρα** διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα τα οποία παράγουν αντισώματα. Και οι δύο τύποι κυττάρων δέχονται πολύ σημαντικά ερεθίσματα μέσω δενδριτικών κυττάρων, τα οποία διαμεσολαβούν στην ειδική κυτταρική ενεργοποίηση μέσω συνδिएεργητικών μορίων (άρα εντάσσονται στα επικουρικά κύτταρα, βλ. παραπάνω). Τα **μηδενικά κύτταρα** αποτελούνται κυρίως από τα αποκαλούμενα κύτταρα φυσικοί φονείς, τα οποία μπορούν να θανατώσουν νεοπλασματικά κύτταρα ή άλλα ξένα κύτταρα χωρίς αλληλεπίδραση με άλλα κύτταρα.

### Τ λεμφοκύτταρα

Αρχικά, τα Τ λεμφοκύτταρα του ανθρώπου ανακαλύφθηκαν λόγω της ικανότητάς τους να σχηματίζουν

ροζέτες με ερυθροκύτταρα προβάτου. Ο υποδοχέας για τα ερυθροκύτταρα του προβάτου είναι ταυτόσημος με το **αντιγόνο CD2** το οποίο μπορεί να ανιχνευθεί με μονοκλωνικά αντισώματα όπως και όλοι οι άλλοι δείκτες των Τ λεμφοκυττάρων. Πέραν αυτού, όλα τα Τ λεμφοκύτταρα εκφράζουν το **σύμπλεγμα CD3** το οποίο διαμεσολαβεί στην μεταβίβαση του σήματος στο κύτταρο, όταν συμβαίνει σύνδεση αντιγόνου με τον αντιγονικό υποδοχέα του Τ κυττάρου.

Όριμα Τ λεμφοκύτταρα εκφράζουν επίσης είτε αντιγόνο **CD4** (βοηθητικά κύτταρα, 50-65% των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος) ή αντιγόνο **CD8** (κατασταλτικά/κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα, 25-35%). Σε εξάρτηση από την κατάσταση ενεργοποίησής τους, τα Τ λεμφοκύτταρα εκκρίνουν διάφορες κυτταροκίνες οι οποίες ρυθμίζουν την ανοσολογική απάντηση (Εικόνα 76.2).

### Λειτουργίες των υποπληθυσμών των Τ λεμφοκυττάρων

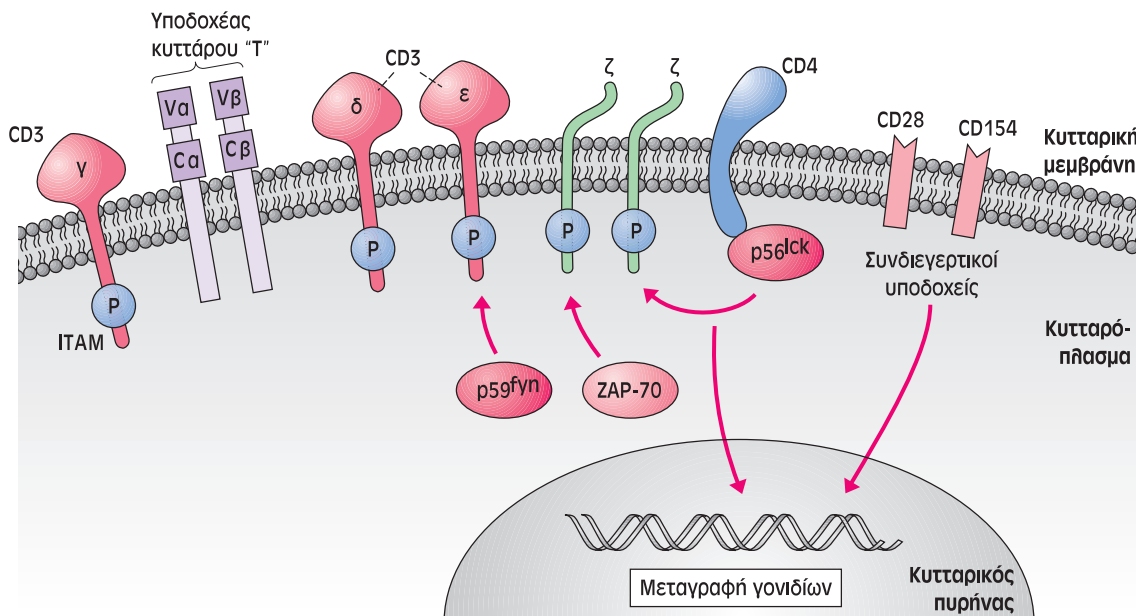
#### Προσοχή!

Έργο των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων είναι

να παρουσιάζουν ενδογενείς πρωτεΐνες (π.χ. ιούς, αντιγόνα όγκων) σε Τ κύτταρα θετικά για CD8 και εξωγενείς πρωτεΐνες (βακτηριακά αντιγόνα) σε Τ κύτταρα θετικά για CD4.

Τα θετικά για CD8 Τ λεμφοκύτταρα είναι συχνά κυτταροτοξικά (Cytotoxic T Lymphocytes, CTL) και εξουδετερώνουν μολυσμένα κύτταρα. Σε αντιδιαστολή, τα θετικά για CD4 Τ λεμφοκύτταρα ενεργούν κυρίως τροποποιητικά στην ανοσολογική αντίδραση (βοηθητικά Τ κύτταρα). Μέσω κατάλληλων σημάτων (π.χ. κυτταροκινών, μορίων προσκόλλησης), γίνεται ενεργοποίηση Τ λεμφοκυττάρων, τα οποία με τη σειρά τους επιστρατεύουν άλλα ανοσολογικά κύτταρα. Υπάρχουν πληθυσμοί βοηθητικών Τ λεμφοκυττάρων οι οποίοι μπορούν να διαχωρισθούν μέσω διαφορετικών τύπων ανοσολογικής απάντησης και καθορισμένων συνδυασμών από κυτταροκίνες (βλ. παρακάτω).

Τα βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα υποδιαιρούνται, **σύμφωνα με τους τύπους των εκκρινόμενων κυτταροκινών, σε κύτταρα Th1 και Th2** (βλ. παρακάτω). Κλινικά παραδείγματα αντίδρασης διαμεσολαβούμενης από κύτταρα Th1 είναι η λέπρα και οργανοειδικές αυτοάνοσες παθήσεις (όπως π.χ. η θυρεοειδίτι-



**Εικόνα 76.2** Ενεργοποίηση Τ λεμφοκυττάρων: Οι αντιγονικοί υποδοχείς των Τ λεμφοκυττάρων συνεργάζονται με τα μόρια μεταγωγής σημάτων CD3 και ζετα τα οποία έχουν κυτταροπλάσματικά μόρια ενεργοποίησης (ITAM = Immunoreceptor Tyrosine-Based Activation Motifs), τα οποία φωσφορυλιώνονται από πρωτεϊνικές κινάσες όπως p56<sup>lck</sup>, p59<sup>fyn</sup> και ZAP-70. Αρχικά συνδέεται επίσης p56<sup>lck</sup> στο κυτταροπλάσματικό τμήμα του CD4 (σε βοηθητικά Τ-κύτταρα) και του CD8 (σε κατασταλτικά Τ-κύτταρα). Αυτές οι οδοί ενεργοποίησης οδηγούν τελικά, μέσω διαφόρων βιοχημικών βημάτων, σε μεταγραφή γονιδίων πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης. Παράλληλα πρέπει να εισέλθουν και σήματα από τους συνεργιστικούς υποδοχείς CD28 και CD154, προκειμένου να ενεργοποιηθούν τα λεμφοκύτταρα. Εάν αυτοί απουσιάζουν, τότε προκύπτει ανεργία ή απόπτωση. (Τροποποιημένη από Advances in Immunology, Figure 2, Vol. 343, Number 2).

δα Hashimoto), ενώ παράδειγμα αντιδράσεων όπου μεσολαβούν κύτταρα Th2 είναι οι αλλεργικές αντιδράσεις τύπου I, όπως το αλλεργικό άσθμα και η ατοπική δερματίτιδα.

**Μετανάστευση ώριμων λεμφοκυττάρων** Ώριμα T λεμφοκύτταρα τύπου Th1 ή Th2, υπόκεινται σε διάφορα σήματα μετανάστευσης, επειδή εκφράζουν υποδοχείς διαφόρων χημοκινών. Με την έννοια αυτή, κύτταρα τύπου Th1 εκφράζουν τους **υποδοχείς CCR5** και **CXCR3**. T λεμφοκύτταρα με αυτούς τους δείκτες αυξάνονται σε ρευματοειδή αρθρίτιδα και σκλήρυνση κατά πλάκας. Μεταλλάξεις του γονιδίου CCR5 φαίνεται να σημαίνουν μειωμένη ευπάθεια για ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Ένας χαρακτηριστικός υποδοχέας χημοκίνης πάνω σε κύτταρα τύπου Th2 είναι ο **CCR3** (υποδοχέας ηωταξίνης), ο οποίος εκφράζεται σε ηωσινόφιλα, βασεόφιλα και μαστοκύτταρα. Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατόν να συγκεντρωθούν στον τόπο παραγωγής της ηωταξίνης όλα τα λευκοκύτταρα που μετέχουν σε αλλεργικές αντιδράσεις. Επίσης οι μεταναστεύσεις κυτταροτοξικών CD8<sup>+</sup> εκτελεστικών κυττάρων ρυθμίζονται από κυτταροκίνες φλεγμονής. Ταυτόχρονα επιστρατεύονται και άλλα κύτταρα της φλεγμονής όπως ουδετερόφιλα και μονοκύτταρα.

## B λεμφοκύτταρα

**Επιφανειακοί δείκτες B λεμφοκυττάρων** Ώριμα B λεμφοκύτταρα φέρουν ανοσοσφαιρίνη (Ig) πάνω στην κυτταρική τους επιφάνεια και είναι έτσι δυνατόν να ανιχνευθούν με τη βοήθεια αντιορού έναντι ανοσοσφαιρίνης. Αυτά τα λεμφοκύτταρα που φέρουν ανοσοσφαιρίνη αποτελούν το 10-15% των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος. Τα περισσότερα B λεμφοκύτταρα φέρουν ανοσοσφαιρίνες τόσο IgM όσο και IgD, ενώ οι ανοσοσφαιρίνες IgG και IgA εκφράζονται από λίγα μόνο B λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος. Εκτός αυτού τα B λεμφοκύτταρα εκφράζουν τον υποδοχέα για τη συνιστώσα C2 του συμπληρώματος και τον υποδοχέα για το τμήμα Fc των ανοσοσφαιρινών καθώς και υποδοχείς για τον ιό Epstein-Barr. Τα B κύτταρα μπορούν επίσης να ταυτοποιηθούν με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι μιας σειράς επιφανειακών αντιγόνων ειδικών για B κύτταρα (CD19, CD20, CD22, CD23).

**Συnergασία μεταξύ T και B λεμφοκυττάρων** Ύστερα από αντιγονικό ερεθισμό, συναντώνται T και B

κύτταρα στις παρυφές των B-κυτταρικών λεμφοζιδίων, σε δευτερογενή λεμφικά όργανα. Αυτή η συνάντηση ρυθμίζεται επίσης μέσω παραγωγής υποδοχέων χημοκινών από βοηθητικά T λεμφοκύτταρα θετικά για CD4. Εδώ ακολουθεί η αλληλεπίδραση για σχηματισμό ειδικών αντισωμάτων.

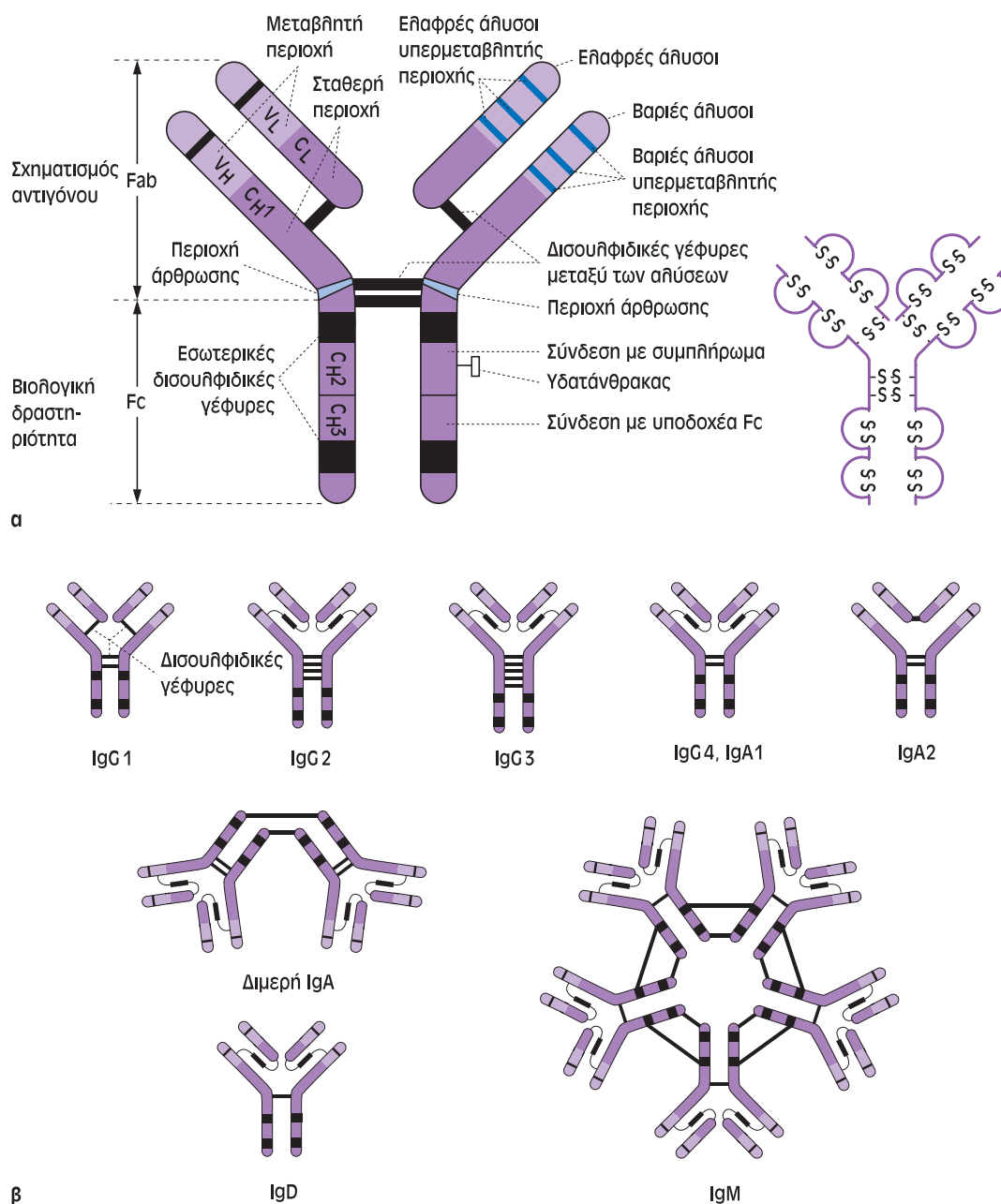
**Παραγωγή πλασματοκυττάρων** Υπό την επίδραση ενός αντιγόνου, τα T λεμφοκύτταρα και τα επικουρικά κύτταρα προκαλούν τη διαφοροποίηση B λεμφοκυττάρων σε πλασματοκύτταρα μέσω ενός σταδίου ανώριμων πλασμαβλαστών. Τα πλασματοκύτταρα δεν φέρουν καθόλου ανοσοσφαιρίνη στην επιφάνεια τους, αλλά έχουν την ικανότητα να εκκρίνουν ανοσοσφαιρίνη.

## Ανοσοσφαιρίνες

Οι ανοσοσφαιρίνες, που συντίθενται από B λεμφοκύτταρα και κυρίως από **διαφοροποιημένα πλασματοκύτταρα** σε μεγάλες ποσότητες, αντιπροσωπεύουν ως **αντισώματα τα εκτελεστικά μόρια της χυμικής ανοσίας**. Κατά την ηλεκτροφόρηση των λευκωμάτων του ορού, αυτές μεταναστεύουν κατά το πλείστον στο κλάσμα των γάμμα σφαιρινών και συγκροτούνται από πέντε κύριες τάξεις (IgG, IgM, IgA, IgD και IgE, Πίνακας 76.1).

**Δομή των ανοσοσφαιρινών** Ένα μόριο αντισώματος αποτελείται από δύο παρόμοιες βαριές και δύο παρόμοιες ελαφρές αλύσους (Εικόνα 76.3α, β), οι οποίες συνδέονται μέσω δισουλφιδικών γεφυρών. Κάθε **πρωτεϊνική αλυσος** συγκροτείται από **δομικές υπομονάδες**, τις επικράτειες. Στη σταθερά περιοχή, η οποία βρίσκεται στο καρβοξυλικό άκρο της αλύσου, αυτές οι επικράτειες έχουν πολύ όμοιες αλληλουχίες αμινοξέων, ενώ αντίθετα μεταβαλλόμενη περιοχή, που βρίσκεται στο αμινικό άκρο της αλύσου, οι αλληλουχίες των αμινοξέων ποικίλλουν εντόνως. Οι μεταβαλλόμενες περιοχές μιας ελαφράς και μιας βαριάς αλύσου σχηματίζουν τη θέση σύνδεσης με ένα αντιγόνο. Μέσω χαρακτηριστικών διαφορών στις σταθερές περιοχές είναι δυνατόν να διακρίνουμε δύο τύπους ελαφρών αλύσεων (τις κ και λ) και πέντε τάξεις βαριών αλύσεων. Η ένταξη σε μια συγκεκριμένη τάξη ανοσοσφαιρινών καθορίζεται από τις βαριές αλύσους.

**Σχέση μεταξύ δομής και δράσης** Ένα μόριο ανοσοσφαιρίνης μπορεί να διασπαστεί σε κλάσματα με δράση πρωτεολυτικών ενζύμων. Μετά από πέψη με



Εικόνα 76.3 Η δομή των επιμέρους ανοσοσφαιρινών.

παπαΐνη προκύπτουν δύο κλάσματα Fab και ένα κλάσμα Fc (Εικόνα 76.4). Εάν γίνει επεξεργασία με πεψίνη τότε προκύπτει ένα κλάσμα F(ab')<sub>2</sub> και πολλαπλά κλάσματα Fc.

### Προσοχή!

Το τμήμα Fc του μορίου ενός αντισώματος καθορίζει τις βιολογικές του ιδιότητες, δηλαδή τη δράση του μέσα στο πλαίσιο των ανοσολογικών αντιδράσεων

(δέσμευση συμπληρώματος, σύνδεση με κυτταρικούς υποδοχείς του Fc, διαβατότητα διαμέσου του πλακούντα).

### Μηδενικά κύτταρα/Κύτταρα φυσικοί φονείς

Το μεγαλύτερο μέρος των μηδενικών κυττάρων αποτελείται από κύτταρα φυσικούς φονείς. Εκτός αυτών, μεταξύ των μηδενικών κυττάρων βρίσκονται και λίγα μυελοειδή και λεμφοειδή πρόδρομα κύτταρα.

Πίνακας 76.1 Ιδιαιτερότητες των επί μέρους κλάσεων ανοσοσφαιρινών

Τάξη ή υποτάξη ανοσοσφαιρινών	Ποσοστά επί του συνόλου των ανοσοσφαιρινών	Ιδιότητες	Παραδείγματα
IgG	75%	Διαπερνά τον πλάκουντα, δεν συντίθεται από έμβρυα, εμφανίζεται ύστερα από επανειλημμένο αντιγονικό ερεθισμό	Οψωνινοποιητικά αντισώματα (δηλαδή αυτά που κάνουν μικροοργανισμούς φαγοκυτταρώσιμους), εξουδετερωτικά αντισώματα (π.χ. εναντίον διφθεριτικής τοξίνης ή ιών)
IgG1	70% της IgG	Κυρίως εναντίον πρωτεϊνικών αντιγόνων και ιών	
IgG2	20% της IgG	Κυρίως εναντίον πολυσακχαριδικών αντιγόνων	
IgG3	6% της IgG	Κυρίως εναντίον πρωτεϊνικών αντιγόνων και ιών, εντονότερη ενεργοποίηση του συμπληρώματος	
IgG4	4% της IgG	Παρατεινόμενες ανοσολογικές απαντήσεις	
IgA	15%	Επικρατεί σε εκκρίσεις, υποτάξεις IgA1 και IgA2, συναντάται ως μονομερές και διμερές*, εναλλακτική οδός ενεργοποίησης του συμπληρώματος	
IgM	10%	Πενταμερή, συντίθεται σε έμβρυα, αρχικά παραγόμενη ανοσοσφαιρίνη μετά από αντιγονικό ερεθισμό	Συγκολλητικά αντισώματα
IgD	Ίχνη	Πρώιμος αντιγονικός υποδοχέας πάνω σε Β λεμφοκύτταρα (:)	
IgE	<0,005%	Αποκοκκίωση μαστοκυττάρων	Αλλεργία

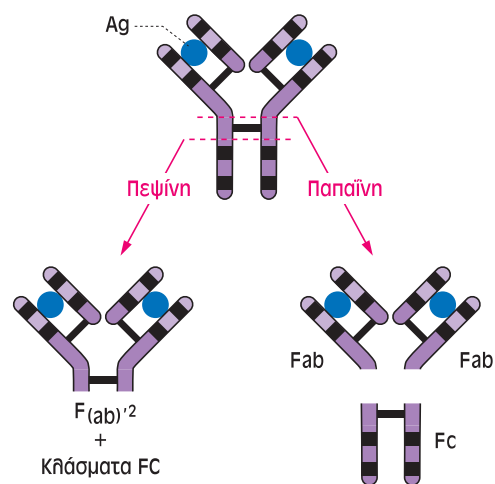
\*Αδενικά επιθηλιακά κύτταρα προσλαμβάνουν την διμερή IgA από το αίμα και τη λέμφο και την αποδίδουν στο έκκριμα (π.χ. σίελο, δάκρυα), μέσω ενός υποδοχέα βλεννογονικής μεταφοράς. Κατά τη διάρκεια της μεταφοράς δια μέσου του κυττάρου, ο υποδοχέας βλεννογονικής μεταφοράς διασπάται. Το παραμένον τεμάχιο στη σταθερή περιοχή, που συνδέεται με δισουλφιδικές γέφυρες, χαρακτηρίζεται ως «εκκριτικό τμήμα». Αυτό χαρακτηρίζει το εκκριτικό IgA και καθιστά το μόριο IgA ανθεκτικό έναντι πρωτεολυτικών ενζύμων.

Ανοσοφαινοτυπικά, τα κύτταρα φυσικοί φονείς χαρακτηρίζονται από τους δείκτες CD16<sup>+</sup>, CD2<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>. Μορφολογικά, είναι λεμφοκύτταρα με μεγάλα κοκκία, οι αποκαλούμενες μορφές LGL (μεγάλα κοκκώδη λεμφοκύτταρα). Αυτά αποτελούν το 10% περίπου των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος και δεν εκφράζουν ειδικούς αντιγονικούς υποδοχείς Τ λεμφοκυττάρων. Χωρίς προηγούμενη ενεργοποίηση, αυτά τα κύτταρα μπορούν να φονεύσουν ξένα κύτταρα, νεοπλασματικά κύτταρα ή κύτταρα που έχουν μολυνθεί με ιούς. In vitro χαρακτηρίζονται από την εξόντωση ορισμένων γραμμών νεοπλασματικών κυττάρων.

### Επικουρικά κύτταρα

Εκτός από τα ήδη αναφερθέντα δενδριτικά και δακτυλοειδώς διαπλεκόμενα δικτυοκύτταρα των λεμφοζιδίων, τα οποία παρουσιάζουν αντιγόνα στα Β ή Τ κύτταρα στους λεμφαδένες, στα επικουρικά κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος εντάσσονται επίσης μονοκύτταρα, μακροφάγα, ουδετερόφιλα, ηωσινόφι-

λα, βασεόφιλα και μαστοκύτταρα καθώς και θρομβοκύτταρα (βλ. Εικόνα 74.1, σχήμα της αιμοποίησης).



Εικόνα 76.4 Ενζυματική διάσπαση ενός μορίου ανοσοσφαιρίνης. Η επεξεργασία με πεψίνη μας δίνει κλάσμα F<sub>(ab)</sub>2 και κλάσματα Fc, ενώ η επεξεργασία με παπαΐνη δίνει κλάσματα F(ab) και κλάσματα Fc.

**Εξειδικευμένα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα** Β λεμφοκύτταρα καθ' εαυτά, μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα χαρακτηρίζονται επίσης ως εξειδικευμένα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, δεδομένου ότι όχι μόνο παρουσιάζουν αντιγόνο σε Τ λεμφοκύτταρα, αλλά και μεταβιβάζουν το συνερευθιστικό σήμα, το οποίο απαιτείται για την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων (βλ. επίσης Κεφάλαιο 76.1).

**Κύτταρα φαγοκυττάρωσης** Μονοκύτταρα και μακροφάγα (ως εκτελεστικά κύτταρα) έχουν την ικανότητα να απομακρύνουν **μικροοργανισμούς, κακοήθη κύτταρα και ξένα σώματα**. Επιπλέον εκφράζουν υποδοχείς για το τμήμα Fc ανοσοσφαιρινών IgG1 και IgG3, τους υποδοχείς 1 και 3 του συμπληρώματος και αντιγόνα της κλάσης II του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας. Επίσης διαθέτουν υποδοχείς για ορισμένες κυτταροκίνες και παράγουν ένα ευρύ φάσμα κυτταροκινών, μεταξύ άλλων ιντερλευκίνη 1 και παράγοντα νέκρωσης όγκων (Πίνακας 76.2). Το **κύριο έργο** των ουδετερόφιλων συνίσταται στη **φαγοκυττάρωση** μικροοργανισμών. Παράλληλα, μέσω των υποδοχέων τους για το τμήμα Fc και το συμπλήρωμα, παίζουν σημαντικό ρόλο σε ορισμένες αντιδράσεις κυρίως διαμεσολαβούμενες από ανοσοσυμπλέγματα. Η φαγοκυττάρωση βακτηριδίων που έχουν καλυφθεί με αντισώματα, προκαλεί την ενεργοποίηση και την ελευθέρωση πολλών βακτηριοκτόνων παραγόντων (τοξικές ρίζες οξυγόνου και οξείδια του αζώτου, πτώση του pH, αντιμικροβιακά πεπτίδια, ένζυμα και ανταγωνιστές). Μερικές από αυτές τις ουσίες είναι τοξικές, άλλες, όπως για παράδειγμα η λακτοφερρίνη, ενεργούν μέσω πρόσληψης ουσιωδών θρεπτικών ουσιών, που είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη των βακτηριδίων. Αυτές οι ουσίες δρουν όχι μόνο ενδοκυτταρικά, αλλά διαχέονται και κατά την αλληλεπίδραση των φαγοκυττάρων με μεγάλες επιφάνειες καλυπτόμενες με αντισώματα (π.χ. παράσιτα). Σε τέτοια περίπτωση είναι δυνατόν να προκληθεί βλάβη στους ιστούς του ξενιστή.

**Ηωσινόφιλα** Τα ηωσινόφιλα κοκκιοκύτταρα μπορούν να παρουσιάσουν **κυτταρική κυτταροτοξικότητα διαμεσολαβούμενη από αντισώματα**, μέσω του υποδοχέα II του Fc, που διαθέτουν. Πιστεύουμε ότι, με το μηχανισμό αυτό συμβάλλουν στην άμυνα εναντίον παρασίτων. Εκτός αυτού, μερικά ηωσινόφιλα εκφράζουν υποδοχείς για Fc και C3b. Μπορούν έτσι να ενώνονται με συμπλέγματα αντιγόνου-αντισώματος ή με μικροοργανισμούς οι οποίοι έχουν πυροδο-

τήσει την εναλλακτική οδό ενεργοποίησης του συμπληρώματος και επομένως έχουν φορτιστεί με μόρια C3b. Τα ηωσινόφιλα ενεργοποιούνται επίσης μέσω του χημειοτακτικού παράγοντα των ηωσινοφίλων, ο οποίος ελευθερώνεται από μαστοκύτταρα που έχουν φορτιστεί με αντισώματα IgE.

**Βασεόφιλα και μαστοκύτταρα** Τα βασεόφιλα και τα μαστοκύτταρα επιτελούν παρόμοιες λειτουργίες, αν και κατάγονται από διαφορετικά πρόδρομα κύτταρα. Έχουν υποδοχείς Fc για IgE και IgG, ενώ τα μαστοκύτταρα διαθέτουν επί πλέον υποδοχείς για C3b. Ο συνδυασμός αντιγόνου και IgE πυροδοτεί την αποκοκκίωση μαστοκυττάρων. Ελευθερώνονται έτσι διαμεσολαβητές οι οποίοι μετέχουν στην **αντίδραση υπερευαισθησίας άμεσου τύπου**. Τα βασεόφιλα είναι σημαντικά για τη **διαμεσολαβούμενη από κύτταρα ανοσοαντίδραση επιβραδυνόμενου τύπου**, όπως π.χ. στο έκζεμα εξ επαφής, την απόρριψη δερματικών μοσχευμάτων και όγκων και την αντίδραση υπερευαισθησίας εναντίον ορισμένων μικροοργανισμών.

**Θρομβοκύτταρα** Εκτός από το ρόλο τους στην πήξη του αίματος, τα θρομβοκύτταρα συμμετέχουν σε δευτερογενή ανοσολογικά φαινόμενα. Διαθέτουν Fc-υποδοχείς για IgG και IgE, καθώς και υποδοχείς για αντιγόνα της κλάσης I του HLA. Μετά την προσκόλληση των θρομβοκυττάρων ακολουθεί ελευθέρωση διαφόρων παραγόντων που ενεργοποιούν το συμπλήρωμα.

### 76.3 Το σύστημα του συμπληρώματος

Το σύστημα του συμπληρώματος περιλαμβάνει περισσότερες από 30 πρωτεΐνες του πλάσματος και κυτταρικών επιφανειών. Αποτελεί τον αποτελεσματικότερο χημικό εκτελεστικό μηχανισμό της ανοσολογικής φλεγμονώδους αντίδρασης και έχει αποφασιστική σημασία στην εγγενή και επίκτητη άμυνα εναντίον λοιμώξεων και τη βλάβη ιστών.

#### Προσοχή!

Ενεργοποιημένες συνιστώσες του συμπληρώματος προκαλούν ελευθέρωση μεσολαβητών από μαστοκύτταρα, αυξάνουν τη διαπερατότητα των αγγείων, προκαλούν σύσπαση λείων μυϊκών ινών και επάγουν τη χημειοταξία ουδετεροφίλων, μονοπύρηνων κυττάρων και ηωσινοφίλων καθώς και τη φαγοκυττάρωση.

**Πίνακας 76.2** Κυτταροκίνες και άληθοι τροποποιητές της ανοσολογικής αντίδρασης (εκτός των αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων)

Ανοσολογικός τροποποιητής	Συνώνυμο	Προέλευση	Κύτταρο-στόχος	Δράση
Ιντερλευκίνη 1	BCDF	Μονοκύτταρα, ΜΦ, ΔΚ, αστροκύτταρα, κύτταρα φυσικοί φονείς ΕΚ, κύτταρα Β, ινοβλάστες	Κύτταρα Τ, κύτταρα Β, ΕΚ, ήπαρ, οστά	Ενεργοποίηση, προαγωγή της φλεγμονής
Ιντερλευκίνη 2	TCGF	Κύτταρα Τ (Th1)	Κύτταρα Τ, ΜΦ, κύτταρα φυσικοί φονείς, μονοκύτταρα, ολιγοδενδροκύτταρα	Ενεργοποίηση, αύξηση
Ιντερλευκίνη 3	Multi-CSF	Κύτταρα Τ, μονοκύτταρα, κύτταρα φυσικοί φονείς, ΕΚ	Αιματοποιητικά κύτταρα, κερατινοκύτταρα	Αύξηση
Ιντερλευκίνη 4	BCGF-1 BCSF-1	Κύτταρα Τ (Th2) Μαστοκύτταρα Βασεόφιλα, ηωσινόφιλα	Κύτταρα Β Κύτταρα Τ ΜΦ	Μετατροπή, ενεργοποίηση Αναστολή του TNF Αναστολή κυτταροκινών, αύξηση κυτταροτοξικότητας
Ιντερλευκίνη 5	BCGF-2	Κύτταρα Τ (Th2)	Ηωσινόφιλα	Έκφραση υποδοχέα της IL-2, αύξηση, διαφοροποίηση
Ιντερλευκίνη 6	BSF-2  Αυξητικός παράγων υβριδιώματος	Κύτταρα Τ και Β  Μονοκύτταρα Ινοβλάστες  ΕΚ	Κύτταρα Β  Μακροφάγα Κύτταρα Τ  Ηπατοκύτταρα	Διαφοροποίηση, ενεργοποίηση Διέγερση Ενεργοποίηση, διαφοροποίηση Διέγερση πρωτεϊνών οξείας φάσης
Ιντερλευκίνη 7	Λεμφοποιητίνη	Στρωματικά κύτταρα του ΟΜ Θύμος αδένας, σπλήνας	Προ-προλεμφοκύτταρα Β Προ-προλεμφοκύτταρα Τ	Υπερπλασία + ωρίμανση
Ιντερλευκίνη 8 <i>βλ. χημοκίνες</i>	Χημεισταξία F	Κύτταρα Τ ΟΜ Κερατινοκύτταρα	Ουδετερόφιλα Κύτταρα Τ Επιδερμίδα	Χημεισταξία, ενεργοποίηση Χημεισταξία (ψωρίαση) Μιτωσιογόνο (ψωρίαση)
Ιντερλευκίνη 9	TCGF-3 Αυξητικός παράγων μαστοκυττάρων	Κύτταρα Τ (Th2)	Κύτταρα Τ Μαστοκύτταρα	Αυξητικός παράγων Αυξητικός παράγων
Ιντερλευκίνη 10	CSIF	Κύτταρα Τ (Th0/Th2)  Μονοκύτταρα, ΔΚ, ΜΦ	Κύτταρα Τ (Th1)  Κύτταρα Β, μαστοκύτταρα, θυμοκύτταρα, κύτταρα φυσικοί φονείς	Αναστολή κυτταροκινών, αύξηση Αναστολή κυτταροκινών, πολυπλασιασμός
Ιντερλευκίνη 11		Στρωματικά κύτταρα, ΟΜ, ινοβλάστες	Κύτταρα Β, πλάσματοκύτταρα, λιποκύτταρα	Αυξητικός παράγων, αναστολή λιποκυττάρων
Ιντερλευκίνη 12	CLMF, NKSF	Κύτταρα Β, ΔΚ, ΜΦ	Κυτταροτοξικά ηεμφοκύτταρα, κύτταρα φυσικοί φονείς, κύτταρα Th1	Διαφοροποίηση, ενεργοποίηση
Ιντερλευκίνη 13	P600	Ενεργοποιημένα κύτταρα Τ	Κύτταρα Β, μονοκύτταρα	Υπερπλασία κυττάρων Β + διαφοροποίηση, έκκριση IgE
Ιντερλευκίνη 14	HMW-BCGF	Κύτταρα Τ, κύτταρα Β	Ενεργοποιημένα κύτταρα Β	Διηγείρει την υπερπλασία κυττάρων Β, αναστέλλει τη σύνθεση ανοσοσφαιρινών

Συνέχεια στην επόμενη σελίδα

**Πίνακας 76.2** Κυτταροκίνες και άηλοι τροποποιητές της ανοσολογικής αντίδρασης (εκτός των αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων) (συνέχεια)

Ανοσολογικός τροποποιητής	Συνώνυμο	Προέλευση	Κύτταρο-στόχος	Δράση
Ιντερλευκίνη 15		Τετραγονεϊκές χίμαιρες οστικού μυελού, πλάκουντας, σκελετικοί μύες, νεφροί, πνεύμονες, καρδιά	Κύτταρα T», κύτταρα φονείς ενεργοποιημένα με ηεμφοκίνες	Παράγων αύξησης κυττάρων T
Ιντερλευκίνη 16	LCF	CD8 <sup>+</sup> κύτταρα T	Ηωσινόφιλα κοκκιοκύτταρα, CD4 <sup>+</sup> κύτταρα T, μονοκύτταρα	Χημειοταξία
Ιντερλευκίνη 17	CTLA-8	CD4 <sup>+</sup> κύτταρα T	Στρωματικά κύτταρα, ινοβλάστες	Δράση προαγωγική της φλεγμονής όπως ο TNF ή η ηεμφοτοξίνη
Ιντερλευκίνη 18	IGIF	Κύτταρα Kupfer, κερατινοκύτταρα, οστεοκλάστες	Κύτταρα T, κύτταρα φυσικοί φονείς	Επαγωγή του IFN-γ
Ιντερφερόνη α		Κύτταρα μολυσμένα με ιού, ηεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ΜΦ	Πολληπαλή	Αντιική, αντιυπερπηθαστική, επαγωγή του MHC-I
Ιντερφερόνη β		Κύτταρα μολυσμένα με ιού	Πολληπαλή	Όπως η ιντερφερόνη α
Ιντερφερόνη γ		Κύτταρα Th1 + κύτταρα φυσικοί φονείς	Κύτταρα B Κύτταρα T Μακροφάγα  Κύτταρα φυσικοί φονείς Κοκκιοκύτταρα	Υπερπηθασία Επαγωγή κυτταροκινών Ενεργοποίηση, επαγωγή κυτταροκινών Ενεργοποίηση Ενεργοποίηση φαγοκυττάρωσης
TNFα	Καχεκτίνη	ΜΦ Κύτταρα T Κύτταρα φυσικοί φονείς Κύτταρα B	Αιμοποιητικά κύτταρα Ενδοθήλια Νεοπλασματικά κύτταρα Ουδετερόφιλα Μακροφάγα	Καταστολή Προσκόλληση Κυτταροτοξικότητα Προσκόλληση, μετανάστευση Φαγοκυττάρωση
TNFβ	Λεμφοτοξίνη	Ενεργοποιημένα κύτταρα T + κύτταρα B	Τα ίδια με τον παράγοντα νέκρωσης όγκων α	Τα ίδια με τον παράγοντα νέκρωσης όγκων α

ΜΦ: μακροφάγα, ΔΚ: δενδριτικά κύτταρα, ΟΜ: οστικός μυελός, ΕΚ: ενδοθηλιακά κύτταρα.

Επιπλέον οι παράγοντες του συμπληρώματος συμμετέχουν στην απομάκρυνση ανοσοσυμπλεγμάτων από το πλάσμα, τη λύση κυτταρικών μεμβρανών, την εξουδετέρωση ιών και την εξόντωση ορισμένων βακτηριδίων. Το συνολικό ποσό του συμπληρώματος στον ορό του αίματος, μετρείται μέσω της αιμολυτικής του δραστηριότητας.

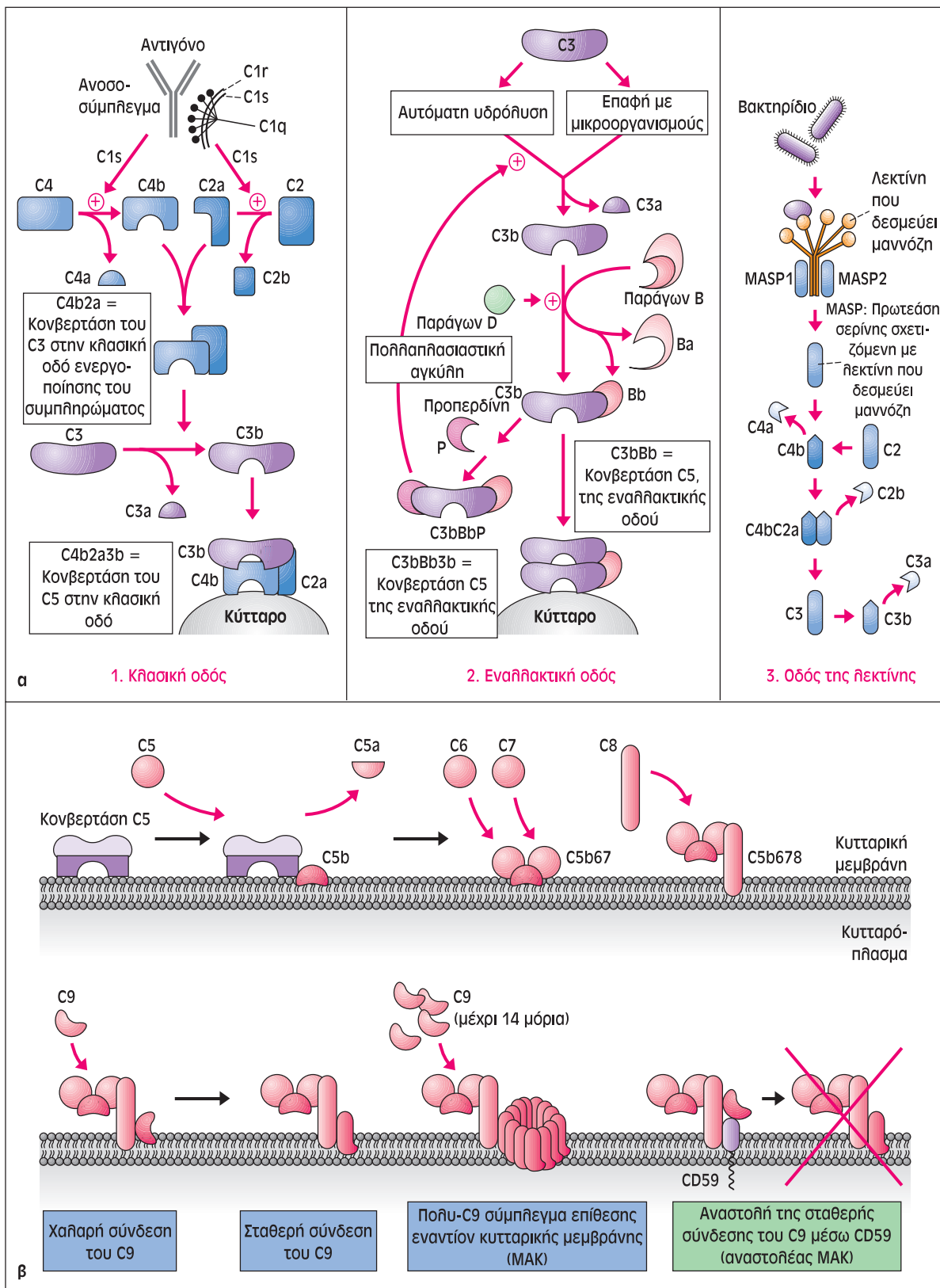
### Οδοί ενεργοποίησης του συμπληρώματος

Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος γίνεται μέσω της κλασικής οδού, της εναλλακτικής οδού ή της οδού της λεκτίνης που ανακαλύφθηκε τελευταία (Εικόνα 76.5). Όλες οι οδοί, μέσω ενός καταρράκτη καθορισμένων πρωτεολυτικών αντιδράσεων, οδηγούν

τελικά σε ενεργοποίηση της συνιστώσας C3. Η τελευταία, με την επακόλουθη εναπόθεση και άλλων συνιστωσών, σχηματίζει ένα σύμπλεγμα που συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη και προκαλεί τη λύση του κυττάρου. Πάντως όλες οι οδοί ενεργοποίησης έχουν τον ιδιαίτερο ρόλο τους κατά την προστασία έναντι αυτοάνοσων παθήσεων και λοιμώξεων. Ασθενείς με γενετικά ελλείμματα στην κλασική οδό νοσούν κυρίως με παθήσεις από ανοσοσυμπλέγματα, ενώ ελλείμματα στην εναλλακτική ή την οδό της λεκτίνης προδιαθέτουν σε βακτηριακές λοιμώξεις.

### Ονοματολογία στο σύστημα του συμπληρώματος

Οι συνιστώσες της κλασικής οδού χαρακτηρίζονται αριθμητικά από C1 έως C9, οι συνιστώσες της εναλ-



Εικόνα 76.5 Οι τρεις οδοί ενεργοποίησης του συμπληρώματος (α) και η τελική κοινή οδός της ενεργοποίησης (β), η οποία οδηγεί σε λύση. (Τροποποιημένη από Burmester/Pezzuto, Taschenatlas der Immunologie, Thieme, und Medzhitov/Janeway, N Engl J Med 2000).

λακτικής οδού με τα κεφαλαία γράμματα P (Pro-perdin), B και D. Προϊόντα διάσπασης παίρνουν ένα μικρό γράμμα ως επίθεμα (π.χ. C3a και C3b).

**Ρυθμιστικοί παράγοντες της ενεργοποίησης του συμπληρώματος** Επειδή η υπέρμετρη δραστηριότητα του συμπληρώματος μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη των ιστών, το σύστημα του συμπληρώματος υπόκειται σε διάφορους **ελεγκτικούς μηχανισμούς**. Σε αυτούς ανήκουν η βραχεία διάρκεια ζωής των ενζύμων που ενεργοποιούν τις συνιστώσες C3 και C5 (C3 και C5-κονβερτάση), καθώς και διάφορες ανασταλτικές πρωτεΐνες. Ο αναστολέας της C1-εστεράσης (C1INH) είναι μια οροπρωτεΐνη η οποία, μέσω σύνδεσης, ελέγχει τη δραστηριότητα της ενεργοποιημένης C1r ή C1s. Η πρωτεΐνη που δεσμεύει την C4 (C4bp) απενεργοποιεί την C3-κονβερτάση (C4b2a) μέσω σύνδεσης με την C4b. Οι παράγοντες I (C3biNH) και H (β1H) απενεργοποιούν ενεργοποιημένη C3 και ελέγχουν έτσι το τελικό βήμα ενεργοποίησης. Η πρωτεΐνη S ή βιτρονεκτίνη ενώνεται με το σύμπλεγμα C5b6 και εμποδίζει έτσι την εναπόθεσή του πάνω στην κυτταρική μεμβράνη. Εκτός από τις διαλυτές πρωτεΐνες, ρυθμιστικές λειτουργίες για το σύστημα του συμπληρώματος επιτελούν και μεμβρανοσύνδετες πρωτεΐνες. Τέτοιες για παράδειγμα είναι η πρωτεΐνη μεμβρανικού συμπαραγόντα MCP (membrane cofactor protein), ο C3-υποδοχέας (CR1) και ο παράγων επιτάχυνσης της αποσύνθεσης DAF (decay accelerating factor = CD55).

### Προσοχή!

Παραδείγματα παθήσεων που σχετίζονται με ελλειμματικές λειτουργίες αυτών των πρωτεϊνών, είναι το αγγειονευρωτικό οίδημα λόγω έλλειψης του αναστολέα της C1-εστεράσης και η παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία κατά την οποία, μεταξύ άλλων, λόγω ελλειμμάτων του DAF πάνω σε ερυθροκύτταρα μπορεί να προκύψει ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του συμπληρώματος και αιμόλυση.

**Παράγοντες που εκλύουν τον καταρράκτη του συμπληρώματος** Στην κλασική οδό, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος πραγματοποιείται μέσω αντισώματος IgM ή IgG1-3 που συνδέεται με αντιγόνο. Δεδομένου ότι για τη σύνδεση της συνιστώσας C1 απαιτούνται δύο τμήματα Fc, οι πενταμερείς IgM είναι κατά πολύ αποτελεσματικότερος ενεργοποιητής

του συμπληρώματος από ότι οι IgG. Η ενεργοποίηση της C3 μέσω της **εναλλακτικής οδού** μπορεί να επιτευχθεί με την επώαση νωπού ορού με μια σειρά βακτηριδίων, ζυμομυκήτων, παρασίτων, μολυσμένων κυττάρων ή μη διαλυτών ανοσοσυμπλεγμάτων. Δεδομένου ότι αυτή η οδός δεν εξαρτάται από αντισώματα, της αποδίδεται πολύ σημαντικός ρόλος στη μη ειδική άμυνα εναντίον λοιμώξεων. Κατά την ενεργοποίηση του συμπληρώματος μέσω της οδού της λεκτίνης, στο μη ειδικό ανοσολογικό σύστημα συμβαίνει το εξής: η ενεργοποίηση της οδού της λεκτίνης γίνεται μέσω σύνδεσης της λεκτίνης που δεσμεύει μαννάνη, με μαννόζη στο τοίχωμα βακτηριδίων. Η λεκτίνη συντίθεται στο ήπαρ ως πρωτεΐνη οξείας φάσης (Εικόνα 76.5a, β).

**Βιολογική λειτουργία του συστήματος του συμπληρώματος** Προϊόντα διάσπασης των συνιστωσών του συμπληρώματος έχουν μεγάλη σημασία ως διαμεσολαβητές της φλεγμονής. Σπουδαιότερη είναι η συνιστώσα C5a η οποία ενώνεται με ειδικούς επιφανειακούς υποδοχείς σε ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα και άλλα λευκοκύτταρα, τους ενεργοποιεί και προωθεί τη μετανάστευση στην περιοχή της φλεγμονής. Οι συνιστώσες C5a και C3a διεγείρουν μαστοκύτταρα ιστών σε ελευθέρωση ισταμίνης και άλλων μεσολαβητών φλεγμονής, οι οποίοι διεγείρουν τη μετανάστευση ουδετεροφίλων δια μέσου του αγγειακού ενδοθηλίου. Η συνιστώσα C3e είναι προϊόν διάσπασης της C3b, το οποίο κινητοποιεί ουδετερόφιλα από το μυελό των οστών καθώς και από τη μεθοριακή δεξαμενή λευκοκυττάρων (marginal pool) της αγγειακής κοίτης. Η σύνδεση της C3b με CR1-υποδοχείς πάνω σε B κύτταρα προκαλεί την διαφοροποίησή τους, ενώ η σύνδεση της C3d σε C2-υποδοχείς επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό τους.

## 76.4 Γενετική του ανοσολογικού συστήματος

Η ανοσογενετική ασχολείται με τις γενετικές βάσεις της ανοσολογικής απάντησης. Το πρώτο ανοσογενετικό σύστημα που γνωρίσαμε είναι το σύστημα AB0 των ομάδων αίματος που περιέγραψε ο Karl Landsteiner. Μεγαλύτερη από όλα σημασία έχει το σύστημα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC), δεδομένου ότι όλες σχεδόν οι κυτταρικές αλληλεπιδράσεις του επίκτητου ανοσολογικού συστήματος εξαρτώνται από αυτό. Η διερεύνηση των πο-



από όλα τα κύτταρα του ανθρώπου εκτός των ερυθροκυττάρων και των τροφοβλαστών.

### HLA της τάξης II (αντιγόνα της τάξης II του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας)

Τα αντιγόνα της τάξης II περιέχουν δύο γλυκοζυλιωμένες πολυπεπτιδικές αλυσίδες, που διαθέτουν και οι δύο μια διαμεμβρανική συνιστώσα (βλ. Εικόνα 76.5). Αυτές κωδικοποιούνται στην περιοχή HLA-D η οποία περιέχει τουλάχιστον τρεις υποπεριοχές (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR). Τα αντιγόνα της κλάσης II εκφράζονται ιδιαίτερα σε Β λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα και ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα. Πάντως και άλλα κύτταρα μπορούν να εκφράσουν επίσης αντιγόνα της τάξης II υπό ορισμένες συνθήκες (π.χ. σε φλεγμονή, βλ. επίσης αυτοανοσία).

### Γονίδια της ανοσολογικής απάντησης

Γονίδια που αφορούν στην ανοσολογική απάντηση και στην καταστολή της και κληρονομούνται με αυτοσωματικό επικρατούντα τρόπο, προσδιορίστηκαν σε ποντικούς για πρώτη φορά. Πολλά δεδομένα συνηγορούν στο ότι τα γονίδια της ανοσολογικής απάντησης στον άνθρωπο σχετίζονται με το γονιδιακό τόπο του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας και ότι εν μέρει αντιγόνα της τάξης II είναι προϊόντα γονιδίων τόσο για την ανοσολογική απάντηση όσο και την καταστολή. Για παράδειγμα, τα γονίδια για παράγοντες του συμπληρώματος και τον παράγοντα νέκρωσης όγκων-α, που συνδέονται με την ανοσολογική απάντηση, εντοπίζονται επίσης στο χρωμόσωμα 6. Άλλα γονίδια σημαντικά για την ανοσολογική απάντηση εντοπίζονται στο χρωμόσωμα X, το χρωμόσωμα 2 και το χρωμόσωμα 11 (βλ. Κεφάλαιο 76.7).

### 76.4.2 Ποικιλοποίηση της ανοσολογικής απάντησης

#### Αναδιάταξη στα Β κύτταρα

**Γονίδια γεννητικών κυττάρων και ανασυνδυασμός σε σωματικά κύτταρα** Στο γονιδίωμα, δηλαδή τον γενετικό εξοπλισμό των γεννητικών κυττάρων, τα γονίδια που κωδικοποιούν για τις ανοσοσφαιρίνες εντοπίζονται σε ομάδες τμημάτων του DNA που απέχουν πολύ μεταξύ τους και κωδικοποιούν για τις διάφορες περιοχές (V, D, J και C) των βαριών και ελαφρών αλυσίδων. Στα Β λεμφοκύτταρα, κατά την εξέλιξή τους

συμβαίνει μια σωματική αναδιάταξη, δηλαδή ανατοποθέτηση αυτών των γονιδίων με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός συνεκτικού τμήματος DNA, το οποίο κωδικοποιεί για μια αλυσίδα με καθορισμένη ειδικότητα (Εικόνα 76.7).

#### Ποικιλομορφία του ρεπερτορίου των αντισωμάτων

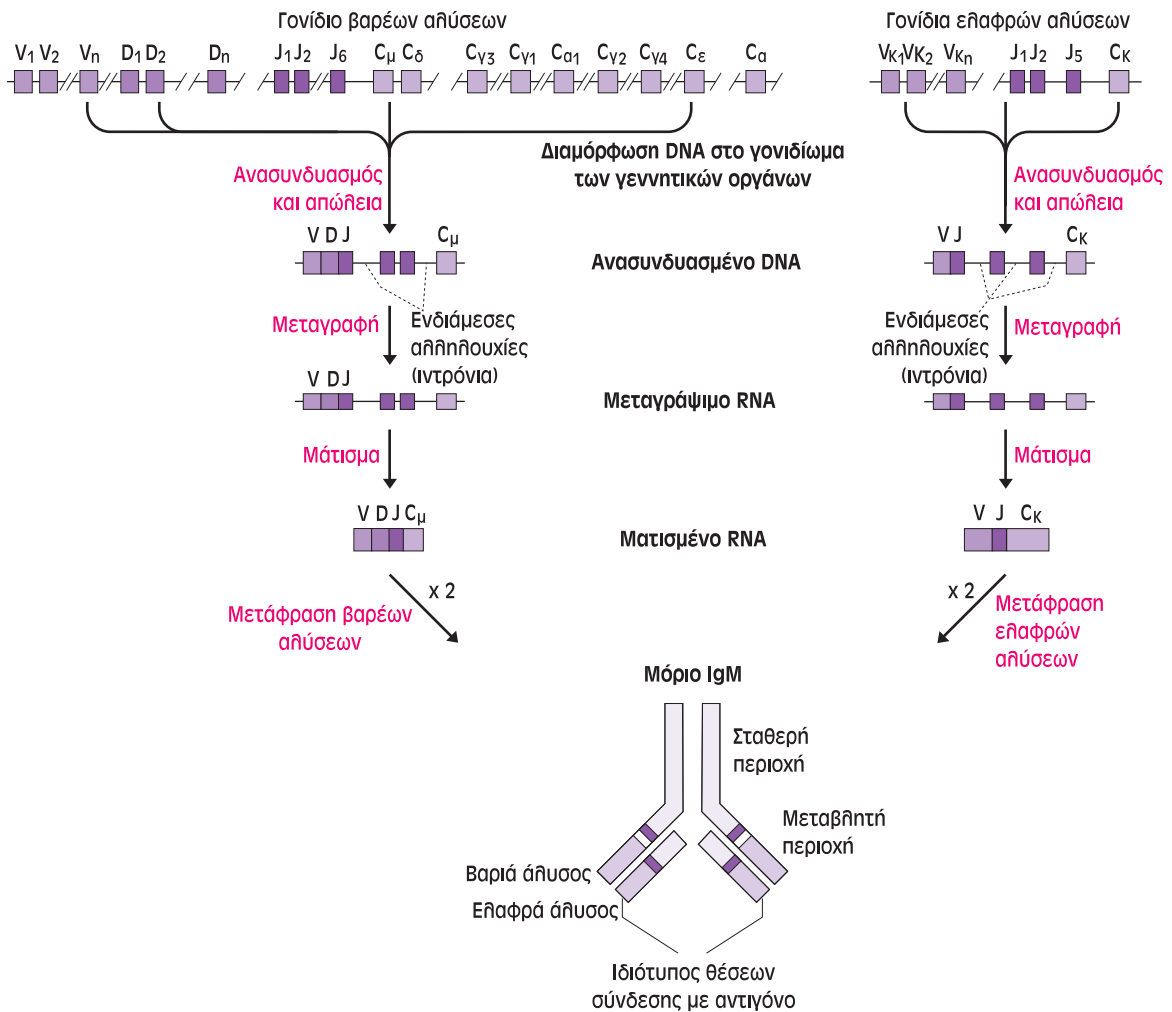
Η μεγάλη πολλαπλότητα των αντισωματικών ειδικοτήτων (το «αντισωματικό ρεπερτόριο») προκύπτει από τις πολυάριθμες δυνατότητες ανασυνδυασμού κατά την ανατοποθέτηση των γονιδίων των ανοσοσφαιρινών. Ακόμα περισσότερη ποικιλομορφία επιτυγχάνεται με το συνδυασμό μιας βαριάς με μια ελαφρά αλυσίδα. Μεταλλάξεις γονιδίων σε σωματικά (όχι γεννητικά) κύτταρα, οι οποίες αφορούν στις μεταβλητές περιοχές, εξασφαλίζουν πρόσθετη πολλαπλότητα. Αυτές οι μεταλλάξεις ευνοούνται από την επαφή με αντιγόνο και οδηγούν σε υψηλότερη χημική συγγένεια του αντισώματος με το αντιγόνο («ωρίμανση» της ανοσολογικής απάντησης).

**Ανάλυση της κλωνικότητας** Όταν υπάρχει ανάπτυξη ενός κλώνου όπως π.χ. σε ένα κακοήθες λέμφωμα από Β κύτταρα, τότε είναι δυνατόν να ανιχνευθεί μια κλωνική ανατοποθέτηση των γονιδίων των ανοσοσφαιρινών με μεθόδους της μοριακής βιολογίας (π.χ. στύπωμα του Southern ή αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης). Στην κλινική πράξη αυτό είναι πολύ σημαντικό για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ αντιδραστικών μεταβολών σε λεμφαδένες και κακοήθων λεμφωμάτων.

#### Αντιγονικός υποδοχέας του Τ λεμφοκυττάρου

**Δομή του αντιγονικού υποδοχέα του Τ λεμφοκυττάρου** Ο αντιγονικός υποδοχέας του Τ λεμφοκυττάρου (TCR) δεσμεύει το αντιγόνο μέσω δύο διαφορε-

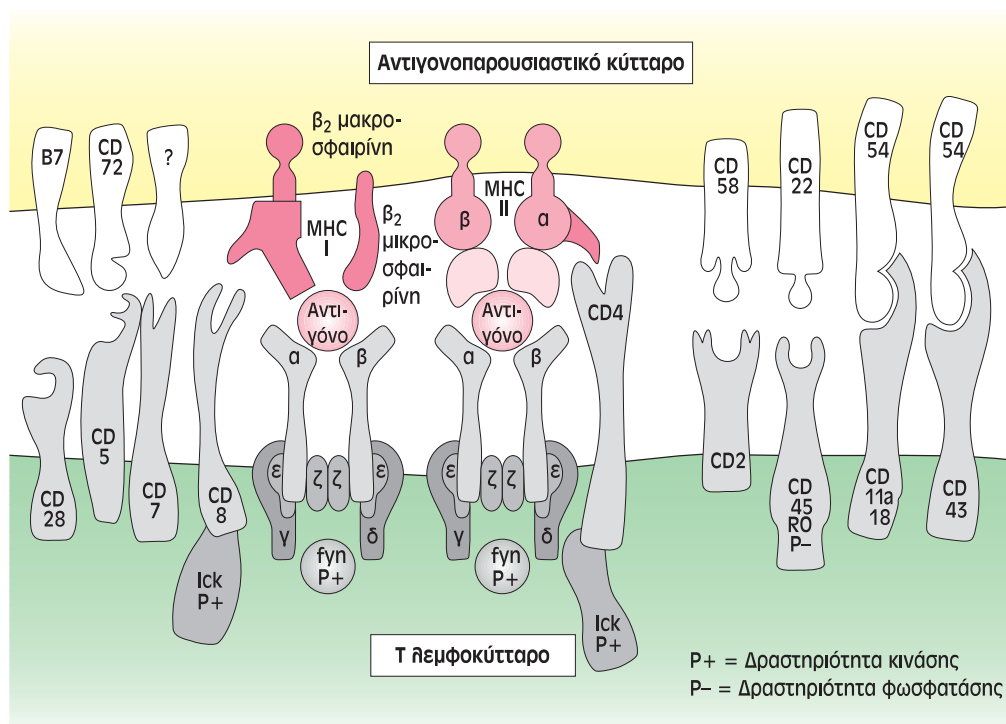
Διαφορική διάγνωση	Μέσο αποκλεισμού
Λέμφωμα	Άησοι αποκλειστικής κ ή η στην ανοσοϊστολογία. Γονίδια ανοσοσφαιρινών δίνουν μονοκλωνικές ζώνες στην αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR): μονοκλωνικό διάγραμμα
Λεμφαδενίτιδα σε χρόνια φλεγμονή	Ιστολογία: Χρώση για αλυσίδες κ και η, παρουσία και των δύο αλυσίδων PCR γονιδίων των ανοσοσφαιρινών: πολυκλωνικό διάγραμμα



**Εικόνα 76.7** Στο γονιδίωμα των γεννητικών κυττάρων, οι ανοσοσφαιρίνες κωδικοποιούνται σε περισσότερα γονιδιακά τμήματα. Κάθε γονιδιακό τμήμα υπάρχει πολλαπλώς. Υπάρχουν περίπου 50 γονιδιακά τμήματα  $V_H$  (heavy chain), τουλάχιστον 20 τμήματα D τα οποία είναι μικρά τμήματα της μεταβλητής περιοχής της βαριάς αλυσού, από τα οποία ένα συνδυάζεται με το τμήμα  $V_H$  και έξι τμήματα  $J_H$ , ένα από τα οποία συνδυάζεται με το τμήμα  $V_H$ . Η αναδιάταξη αυτών των γονιδιακών τμημάτων πάνω στο χρωμόσωμα 14 πραγματοποιείται κατά την εξέλιξη των B κυττάρων. Μια αντίστοιχη διαδικασία πραγματοποιείται για ελαφρά κ αλυσού πάνω στο χρωμόσωμα 2 όπως δείχνει η εικόνα. Μια ελαφρά κ αλυσού κωδικοποιείται από ένα μεταξύ περίπου 70  $V_L$  γονιδίων, σε συνδυασμό με πέντε  $J_K$  τμήματα. Κατά τη διαδικασία της μεταγραφής το τμήμα V μαζί με το γονιδιακό τμήμα για τη σταθερά περιοχή μεταγράφεται σε RNA. Στο επίπεδο του RNA, το μήμα V ενώνεται με το τμήμα C μέσω ματίσματος. Αυτό το ματισμένο RNA μεταφράζεται σε μια αλυσίδα αμινοξέων. Με συνεταιρισμό δύο βαριών  $\mu$  και δύο ελαφρών  $\kappa$  αλυσέων προκύπτει ένα μονομερές μόριο IgM. Οι θέσεις σύνδεσης του αντιγόνου διαμορφώνονται από τις μεταβλητές περιοχές V. Ορισμένοι ιδιότυποι (αντιγονικές οριζουσες στις θέσεις σύνδεσης με το αντιγόνο) χαρακτηρίζουν ορισμένα γονίδια γεννητικών κυττάρων.

τικών πολυπεπτιδικών αλυσέων, οι οποίες δομούνται από σταθερές και μεταβλητές περιοχές όπως το μόριο των ανοσοσφαιρινών. Ο αντιγονικός υποδοχέας των περισσότερων T κυττάρων συνίσταται από μια  $\alpha$  και μια  $\beta$  αλυσού. Αρκετά T κύτταρα, αντί για  $\alpha$  και  $\beta$  αλυσού έχουν από μια  $\gamma$  αλυσού και μια  $\delta$  αλυσού ( $\gamma\delta$ -T κύτταρα), οι οποίες πιθανότατα παίζουν ρόλο σε αυτοάνοσες παθήσεις. Τα γονίδια που κωδικοποιούν για τον υποδοχέα TCR έχουν δομή αντίστοιχη με τα γονίδια που κωδικοποιούν για ανοσοσφαιρίνες. Τα

γονίδια για τις  $\alpha$  και  $\beta$  αλυσού ή αντίστοιχα  $\gamma$  και  $\delta$  του TCR συγκροτούνται από τμήματα (γονίδια J, C και εν μέρει D), τα οποία αναδιατάσσονται κατά την εξέλιξη των B λεμφοκυττάρων σε σωματικά κύτταρα. Όπως και στην περίπτωση των κακοήθων λεμφωμάτων από B κύτταρα έτσι και σε ένα κακόηθες λέμφωμα από T κύτταρα είναι δυνατόν να ανιχνευθεί κλωνική αναδιάταξη του γονιδίου του αντιγονικού υποδοχέα TCR σε υλικό από πάσχοντα λεμφαδένα. Οι δύο αλυσίδες του αντιγονικού υποδοχέα του T κυττάρου



**Εικόνα 76.8** Η ενεργοποίηση ενός Τ κυττάρου μέσω ενός αντιγονοπαρουσιαστικού κυττάρου. Στην αρχή της ενεργοποίησης υπάρχει μια χαλαρή μόνο επαφή μεταξύ του αντιγονοπαρουσιαστικού κυττάρου και του Τ κυττάρου, η οποία βασίζεται σε μόρια προσκόλλησης (CD11a/CD18 με CD54 = ICAM-1, CD43 με CD54, CD45RO με CD22) τα οποία εξέρχουν ευρέως από την κυτταρική μεμβράνη. Στη συνέχεια, άλλη ζεύγη προσκολλητικών μορίων (CD2 με CD58, CD5 με CD72, CD28 με B7) κάνουν στενή την επαφή. Έτσι, το Τ κύτταρο μπορεί να ενωθεί, μέσω του αντιγονικού του υποδοχέα, με το αντιγόνο που υπάρχει πάνω στο μόριο του συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας του αντιγονοπαρουσιαστικού κυττάρου. Ταυτόχρονα έχουμε τοπική συσσώρευση του συμπλέγματος «υποδοχέας Τ κυττάρου/CD3» με το μόριο CD4 στην επιφάνεια ενός βοηθητικού Τ κυττάρου ή με το μόριο CD8 στην περίπτωση ενός κατασταλατικού/κυτταροτοξικού Τ κυττάρου. Το CD4 σχηματίζει ένα ζεύγος μορίων προσκόλλησης με μόρια του MHC-II, ενώ το CD8 με μόρια του MHC-I. Εάν ικανοποιούνται αυτές οι συνθήκες, τότε η σύνδεση του αντιγόνου με τον υποδοχέα του Τ κυττάρου, έσω του συμπλέγματος «υποδοχέας Τ κυττάρου/CD3», οδηγεί σε διαβίβαση σήματος προς τον πυρήνα του Τ κυττάρου, το οποίο ενεργοποιείται με τον τρόπο αυτό. Στη διαβίβαση του σήματος συμμετέχουν μεταξύ άλλων προϊόντα πρωτοογκογονιδίων, όπως π.χ. Ick, fyn τα οποία έχουν δράση κινάσης (P+) ή φωσφατάσης (P-). Τα ενεργοποιημένα Τ ηεμφοκύτταρα πολλαπλασιάζονται, παράγουν ηεμφοκίνες και εκδηλώνουν κυτταροτοξικότητα.

συνδέονται στενά με το μόριο CD3, το οποίο συγκροτείται από έξι πολυπεπτιδικές αλυσύς (μια γ αλυσύς, μια δ αλυσύς, δύο ε αλυσύς και ένα ομοδιμερές ζ αλυσύς) (δεν πρέπει να συγχέονται με τις αλυσύς του αντιγονικού υποδοχέα!).

**Λειτουργία του αντιγονικού υποδοχέα του Τ ηεμφοκυττάρου** Ο αντιγονικός υποδοχέας του Τ ηεμφοκυττάρου και το μόριο CD3 συναποτελούν το σύμπλεγμα TCR/CD3 (Εικόνα 76.8). Μετά την αναγνώριση του αντιγόνου μέσω των αλυσύς του TCR, το σύμπλεγμα αυτό συναιρείται με το μόριο CD4 (στην περίπτωση των βοηθητικών Τ κυττάρων) ή με το μόριο CD8 στην επιφάνεια των Τ κυττάρων και στη συνέχεια διαβιβάζει ένα σήμα στο εσωτερικό του Τ κυττάρου.

**HLA-περιορισμός** Ο αντιγονικός υποδοχέας του Τ ηεμφοκυττάρου μπορεί να αναγνωρίσει ένα αντιγόνο μόνο όταν αυτό το αντιγόνο του παρουσιάζεται από ένα αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο πάνω σε ένα αυτόλογο HLA ή ταυτιζόμενο HLA μόριο. Σε αντιδιαστολή, οι αντιγονικοί υποδοχείς (μόρια ανοσοσφαιρινών) πάνω σε Β κύτταρα μπορούν να αναγνωρίσουν αντιγόνα σε ελεύθερη μορφή. Με την έννοια αυτή, σε ένα CD4<sup>+</sup> βοηθητικό Τ κύτταρο το αντιγόνο πρέπει να προσφερθεί από ένα αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο πάνω σε ένα μόριο της τάξης II του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας, ενώ σε ένα CD8<sup>+</sup> κατασταλατικό Τ κύτταρο η παρουσίαση γίνεται πάνω σε μόριο της τάξης I του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας. Το φαινόμενο αυτό χαρακτηρίζεται ως HLA-περιορισμός.

## 76.5 Ρυθμιστικοί μηχανισμοί του ανοσολογικού συστήματος

### Κύρια λειτουργία του επίκτητου ανοσολογικού συστήματος

Σε όλη τη διάρκεια της ζωής, το ανοσολογικό σύστημα αναμετράται με μια πληθώρα αντιγονικών ουσιών. Έχουμε λοιπόν εν προκειμένω ενεργοποίηση Τ κυττάρων, Β κυττάρων, μακροφάγων και αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων.

#### Προσοχή!

Για τη λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος, η ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμός των ανοσοεπαρκών κυττάρων είναι απαραίτητο να υπόκεινται σε αυστηρή επιτήρηση, η οποία να επιφέρει την επιλογή των αποτελεσματικότερων αμυντικών κυττάρων.

Αυτό επιτυγχάνεται με την αντιγονοεξαρτώμενη υπερπλασία κυττάρων υψηλής εξειδίκευσης και με την εξουδετέρωση αναποτελεσματικών κυττάρων χωρίς επαρκή εξειδίκευση. Μετά την επιτυχή ανοσολογική άμυνα, η πληθυσμιακή επέκταση των εξειδικευμένων ανοσοκυττάρων τερματίζεται. Απλώς διατηρείται μια μικρή δεξαμενή λεμφοκυττάρων με λειτουργία μνήμης, προκειμένου αυτά να ανταποκριθούν ταχέως εάν επαναληφθεί η έκθεση στο ξένο αντιγόνο.

### Αλληλεπιδράσεις ανοσοϊκανών κυττάρων

Σε λεμφικά όργανα αλλά και σε θέσεις φλεγμονής, έχουμε πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ αντιγόνου (π.χ. μολυσμένα ή εξαλλαγμένα κύτταρα) και ανοσοκυττάρων. Στο κέντρο τη ανοσολογικής αντίδρασης βρίσκεται το Τ λεμφοκύτταρο, το οποίο, αφού ενεργοποιηθεί μετά από επαφή με αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, ρυθμίζει την ανοσολογική απάντηση μέσω διεγερτικών ή κατασταλτικών σημάτων προς άλλα κύτταρα. Στα βλαστικά κέντρα των δευτερογενών λεμφικών ιστών (λεμφαδένες και σπλήνας), τα λεμφοκύτταρα κινητοποιούνται σε πολλαπλές κυτταρικές διαιρέσεις και γενετικές μεταβολές. Προκύπτουν έτσι κατά το πλείστον άχρηστα, μικρής εξειδίκευσης λεμφοκύτταρα τα οποία αφανίζονται μέσω απόπτωσης (προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου). Ωστόσο αυτό οδηγεί στην ανάπτυξη ενός πληθυσμού λεμφοκυττάρων ο οποίος διαμεσο-

λαβεί μια υψηλής εξειδίκευσης και χημικής συγγένειας, ανοσοαπάντηση προς το παθογόνο αίτιο ή το εκλυτικό αντιγόνο. Άμεσες επαφές κυττάρου με κύτταρο μέσω μορίων προσκόλλησης, υποδοχέων κυτταροκινών και κυτταροκινών, ρυθμίζουν την ενεργοποίηση, τη διαφοροποίηση και την απόπτωση των ανοσοκυττάρων. Η διαταραχή των ρυθμιστικών μηχανισμών οδηγεί σε απώλεια της ομοιόστασης μεταξύ των εκτελεστικών κυττάρων με δυνατή εξέλιξη σε χρόνια φλεγμονή, αυτοάνοση πάθηση ή αχαλίνωτο πολλαπλασιασμό (π.χ. σε ανάπτυξη λεμφώματος).

### Στοχευμένη μετανάστευση λεμφοκυττάρων

Στην αρχή της ανοσολογικής απάντησης υπάρχει το αθώο Τ λεμφοκύτταρο, δηλαδή το προερχόμενο από τον οστικό μυελό και επιλεγμένο στο θύμο αδένα Τ λεμφοκύτταρο, το οποίο δεν έχει ακόμα καμιά επαφή με ξένο αντιγόνο. Αυτό πρέπει να αντιληφθεί την παρουσία ενός αντιγόνου μέσα στο σώμα και να το αναγνωρίσει ως ξένο. Η λειτουργία αυτή επιτελείται από τα δενδριτικά κύτταρα των λεμφοζιδίων στα δευτερογενή λεμφικά όργανα, τα οποία συλλαμβάνουν κάθε αντιγόνο που ανακλύπτει μέσα στο σώμα. Η μετανάστευση των Τ κυττάρων προς τα δευτερογενή λεμφικά όργανα χαρακτηρίζεται επίσης ως παλιννόστηση.

### Παλιννόστηση των λεμφοκυττάρων

Η παλιννόστηση των Τ κυττάρων στους ιστούς ελέγχεται μέσω μορίων προσκόλλησης, τα οποία λειτουργούν όχι μόνο ως μηχανικές άγκυρες, αλλά και ως αναγνωριστικές δομές για τα Τ λεμφοκύτταρα. Για παράδειγμα, ειδικά ενδοθηλιακά κύτταρα που επενδύουν τα μετατριχοειδή φλεβίδια σε λεμφαδένες και πλάκες Peyer του εντέρου (φλεβίδια με υψηλό επιθήλιο), εκφράζουν τις λεγόμενες αντρεσίνες, οι οποίες υποστηρίζουν την παλιννόστηση αθώνων λεμφοκυττάρων. Τα φυσιολογικά ενδοθηλιακά κύτταρα διαμεσολαβούν στη σύνδεση λευκοκυττάρων, μόνο εφ' όσον έχουν διεγερθεί από μεσολαβητές της φλεγμονής. Στα μόρια προσκόλλησης, τα οποία διαμεσολαβούν την αρχική κύλιση κατά μήκος του αγγειακού τοιχώματος, υπάγονται οι σελεκτίνες (L, P και E).

Όλες οι σελεκτίνες ενώνονται με ολιγοσακχαρίτες που συγγενεύουν χημικά με Sialyl-Lewis X (ερυθροκυτταρικά αντιγόνα). Η σύνδεση μέσω σελεκτινών είναι πολύ ασθενής ώστε να στερεώσει όπως πρέπει να κύτταρα, οπότε χρησιμοποιούνται και άλλοι υποδοχείς. Εδώ ανήκουν τα προσκολλητικά μό-

ρια της οικογένειας των ιντεγκρινών και ειδικά το LFA-1 (CD11A, CD18 και VLA-4). Ενώ όμως οι σελεκτίνες εκφράζονται ιδιосуστασιακά, οι ιντεγκρίνες πρέπει προηγουμένως να ενεργοποιηθούν. Αυτό γίνεται μέσω σημάτων που μεταφέρουν κυτταροκίνες προς τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Εκτός από τις ιντεγκρίνες, υπάρχουν και άλλα προσκολλητικά μόρια για στερεότερες αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυττάρων. Τα μόρια αυτά, λόγω της δομής τους εντάσσονται στην υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών. Εδώ ανήκουν τα CD2, ICAM-1 και LFA-3. Δεδομένου ότι στο σπλήνα δεν υπάρχουν φλεβίδια με υψηλό ενδοθήλιο (βλ. παραπάνω), παίζουν εδώ ρόλο περισσότερο αμοιβαίες αντιδράσεις μεταξύ χημοκινών και υποδοχέων χημοκινών για την παλιννόστηση λεμφοκυττάρων. Γενετικά ελλείμματα των υποδοχέων των χημοκινών CXCR5 και CCR7, καταλύουν, για παράδειγμα, την κανονική δομή του σπλήνα.

### Μετανάστευση λεμφοκυττάρων στο πλαίσιο μιας ανοσολογικής απάντησης

Εκτός από την ορθή παλιννόστηση των λεμφοκυττάρων στα λεμφικά όργανα, αποφασιστική σημασία έχει η επαφή με αντιγόνο, η οποία διαμεσολαβείται από τα δένδριτικά κύτταρα. Θεωρούμε ότι ορισμένες υποομάδες μονοκυττάρων εγκαθίστανται στους ιστούς και διαφοροποιούνται σε ανώριμα δένδριτικά κύτταρα. Και οι δύο τύποι κυττάρων (μονοκύτταρα και δένδριτικά) εκφράζουν υποδοχείς κυτταροκινών και άλλα χημειοτακτικά μόρια, τα οποία ελευθερώνονται στη διάρκεια λοιμώξεων. Με τον τρόπο αυτό, τα κύτταρα μπορούν να μετακινούνται δια μέσου φλεγμαινόντων ιστών, προκειμένου να προσλάβουν το αντιγόνο. **Ανώριμα δένδριτικά κύτταρα κινούνται μέσα σε ιστούς και προσλαμβάνουν μικροοργανισμούς, νεκρά κύτταρα και κυτταρικά αποτρίμματα.** Όταν έλθουν σε επαφή με μεσολαβητές φλεγμονής, τότε μετακινούνται προς τον πλησιέστερο επιχώριο λεμφαδένα και ωριμάζουν περαιτέρω. Αυτό γίνεται με απώλεια των υποδοχέων τους για χημοκίνες της φλεγμονής και αναβάθμιση της έκφρασης των υποδοχέων για λεμφικές χημοκίνες (Πίνακας 76.3). Με το τρόπο αυτό, τα ωριμάζοντα δένδριτικά κύτταρα φθάνουν στη T-κυτταρική ζώνη των λεμφαδένων, όπου μέσω λεμφοειδικών χημοκινών έρχονται σε επαφή με T λεμφοκύτταρα.

### Παλιννόστηση σε μη λεμφικούς ιστούς

Αντιγονικά εξειδικευμένα T λεμφοκύτταρα μνήμης

βρίσκουμε συχνά σε ειδικούς ιστούς. Αυτό αυξάνει την πιθανότητά τους να συναντήσουν ένα ειδικό αντιγόνο. Έτσι για παράδειγμα, T κύτταρα που εξειδικεύονται για παθογόνους οργανισμούς του δέρματος συναντώνται κατά προτίμηση στο δέρμα, ενώ τα εκτελεστικά κύτταρα που προκύπτουν στις πλάκες του Peyer μετά από επαφή τους με εντερόκοκκους, βρίσκονται κυρίως στο έντερο. Αυτές οι ειδικές οδοί παλιννόστησης έχουν ερευνηθεί έως τώρα ουσιαστικά για το δέρμα και το γαστρεντερικό σωλήνα, άλλες είναι αναμενόμενες για τους πνεύμονες, τις αρθρώσεις και το κεντρικό νευρικό σύστημα.

#### 76.5.1 Επεξεργασία του αντιγόνου

Η αναγνώριση ενός αντιγόνου απαιτεί την πρόσληψη και επεξεργασία του από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, τα οποία έχουν την ικανότητα να ενεργοποιούν T λεμφοκύτταρα. Ένα T κύτταρο μπορεί να προχωρήσει σε αντιγονοειδική ανοσολογική απάντηση μόνο με τη βοήθεια του συστήματος HLA (μειζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας).

#### Επιστράτευση υποπληθυσμών T κυττάρων εξαρτώμενη από το σύστημα HLA

Η παρουσίαση αντιγόνων, ανάλογα με το εάν συμμετέχουν μόρια του συστήματος HLA τάξης I ή τάξης II οδηγεί σε επιστράτευση λεμφοκυττάρων θετικών για CD8 ή CD4, αντίστοιχα. Ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα λειτουργούν μακροφάγα, δένδριτικά κύτταρα, λεμφοζιδιακά δένδριτικά κύτταρα στα βλαστικά κέντρα και B λεμφοκύτταρα. Πάντως κατ' αρχήν όλα τα κύτταρα μπορούν να παρουσιάσουν αντιγόνα, εφ' όσον εκφράζουν μόρια του συστήματος HLA στην επιφάνειά τους.

**Λειτουργία των μορίων της τάξης I του συστήματος HLA κατά την παρουσίαση αντιγόνου** Αντιγόνα τα οποία εκφράζονται με μόρια της τάξης I του συστήματος HLA, επάγουν CD8-θετικά T λεμφοκύτταρα. Η σύζευξη του αντιγόνου με το σύστημα HLA πραγματοποιείται σε καθορισμένα διαμερίσματα του κυττάρου. Ένα αντιγονικό δρων ενδογενές πεπτιδίο (είτε ίδιο του οργανισμού είτε ξένο, π.χ. ιικό) συνδέεται από την αλυσίδα του συστήματος HLA τάξης I, μαζί με β<sub>2</sub>-μικροσφαιρίνη, με το ενδοπλασματικό δίκτυο και μέσω της συσκευής Golgi εκφράζεται τελικά στην επιφάνεια του κυττάρου. Το σύμπλεγμα «HLA τάξης I-

Πίνακας 76.3 Χημειοκίνες και οι δράσεις τους					
Χημοκίνη	Συνώνυμο	Προέλευση	Στόχος	Δράση	Υποδοχέας
Ιντερλευκίνη 8	NAP-1, NAF, LAI, GCP	Επιθήλια, EC, λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, DC	Ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα, ενδοθήλια τριχοειδών	Χημειοταξία και ενεργοποίηση ουδετεροφίλων κοκκιοκυττάρων, αγγειογένεση	CXC-CKR1,2
Gro (α, β, γ)		EC, επιθήλια, ενεργοποιημένα μονοκύτταρα, ινοβλάστες	Ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα, ενδοθήλια τριχοειδών	Χημειοταξία, αγγειοστατική δράση	CXC-CKR2
NAP2		Επιθήλια, EC,	Ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα	Χημειοταξία	CXC-CKR2
ENA-78		Επιθήλια,	Ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα	Χημειοταξία	CXC-CKR2
PF-4		Αιμοπετάλια	Ενδοθήλια τριχοειδών	Χημειοταξία, αναστολή αγγειογένεσης	;
IP-10	CRG-2	Λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ενεργοποιημένα κερατινοκύτταρα, EC,	Λεμφοκύτταρα	Χημειοταξία, αντιεμπλασματική δράση in vivo	CXC-CKR3
SDF-1	PBSF	Οστικός μυελός, στρωματικά κύτταρα	Ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα, μονοκύτταρα, λεμφοκύτταρα	Χημειοταξία, παράγων καταστολής του ιού HIV	CXC-CKR4
GCP-2	LIX	Ινοβλάστες, επιθήλια	Ουδετερόφιλα κοκκιοκύτταρα	Χημειοταξία, ενεργοποίηση ουδετεροφίλων κοκκιοκυττάρων	CXC-CKR2
MIG		Μακροφάγα, EC	Λεμφοκύτταρα T	Χημειοταξία	CXC-CKR3
BLC	BCA-1	Πλάκες Peyer, σπλήνας, λεμφαδένες	Κυρίως λεμφοκύτταρα B	Οδηγεί κύτταρα B στα λεμφοζύδια των δευτερογενών λεμφικών οργάνων (Homing)	CXCR5 (BLR1)
MCP-1	MCAF	Επιθήλια, EC	Μονοκύτταρα, κύτταρα T, βασεόφιλα και ηωσινόφιλα κοκκιοκύτταρα	Χημειοτακτική δράση πάνω σε μονοκύτταρα, ενεργός πάνω σε μονοκύτταρα και βασεόφιλα	CC-CKR2A,2B,4
MCP-2		Επιθήλια, EC	Μονοκύτταρα, κύτταρα T, ηωσινόφιλα κοκκιοκύτταρα	Χημειοταξία	CC-CKR1,2A,2B
MCP-3		Επιθήλια, EC	Μονοκύτταρα, κύτταρα T, ηωσινόφιλα κοκκιοκύτταρα	Χημειοταξία	CC-CKR1,2A,2B,3
MCP-4		Ενεργοποιημένα EC μακροφάγα	Μονοκύτταρα, ηωσινόφιλα + βασεόφιλα κοκκιοκύτταρα, CD4 <sup>+</sup> και CD8 <sup>+</sup> κύτταρα T	Χημειοταξία	CC-CKR2,3
RANTES		Κύτταρα T, μακροφάγα, αιμοπετάλια, ινοβλάστες, EC	Μονοκύτταρα, κύτταρα T, βασεόφιλα και ηωσινόφιλα κοκκιοκύτταρα	Χημειοταξία	C-CKR1,3,4,5
MIP-1α		Ουδετερόφιλα, ινοβλάστες, EC	Μονοκύτταρα, κύτταρα T, ηωσινόφιλα κοκκιοκύτταρα	Χημειοταξία, παράγων καταστολής του ιού HIV για στελέχη του με τροπισμό προς μακροφάγα	CC-CKR1,5

Συνέχεια στην επόμενη σελίδα