

Ανοσολογία των Παρασιτικών Λοιμώξεων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όταν δύο οργανισμοί ζουν σε στενή σχέση, ο καθένας αποκρίνεται στην παρουσία του άλλου. Κατά τη διάρκεια των πολλών χιλιετιών τα παράσιτα και οι ξενιστές τους συνυπήρξαν, συν-εξελίχθηκαν και έχουν χαράξει στρατηγικές για την επιβίωση τους. Το παράσιτο μπορεί να εγκατασταθεί για χρόνια στον ξενιστή και να πολλαπλασιαστεί σε αυτόν ενώ ο ξενιστής μπορεί να φιλοξενεί το παράσιτο και να παραμένει ασυμπτωματικός. Μερικές φορές, ωστόσο, αυτή η ισορροπία διαταράσσεται αρκετά ώστε να προκαλέσει βλάβη στον ξενιστή.

Τα παράσιτα, ευκαρυωτικοί οργανισμοί διαφέρουν από τα βακτήρια και τους ιούς σε σχέση με την πολυπλοκότητα της μορφολογίας τους και τον τρόπο που αλληλοεπιδρούν με τους ξενιστές τους. Μερικές από τις σημαντικότερες διαφορές περιγράφονται πιο κάτω:

- Είναι σημαντικά **μεγαλύτερα** από τα βακτήρια και τους ιούς (μονοκύτταρα πρωτόζωα έως πολυκύτταροι σκώληκες)
- Έχουν αναπτύξει **εξελικτικά φυσικά χαρακτηριστικά** για να επιβιώσουν (όπως την παχιά επιδερμίδα των σκωλήκων και τον σχηματισμό πολύ ανθεκτικών κύστεων).
- Έχουν **πολύπλοκους βιολογικούς κύκλους** που περιλαμβάνουν διάφορα στάδια (π.χ. ωάρια → πρόνυμφη-Larva [L1→L2→L3→L4]→ ενήλικη μορφή), με **κάθε στάδιο να δρα ως διαφορετικό αντιγόνο**.
- Τα διαφορετικά στάδια του παρασίτου **μπορεί να υπάρχουν σε διαφορετικά όργανα του σώματος** (π.χ., η ενήλικη μορφή του κεστώδους σκώληκα *Taenia solium* βρίσκεται στο έντερο, ενώ οι προνυμφική μορφή του παρασίτου (κυστίκερκος) εντοπίζεται στον εγκέφαλο και τους μύες).
- Τα διαφορετικά στάδια του παρασίτου προκειμένου να πραγματοποιήσουν και να ολοκληρώσουν την ανάπτυξή τους **μπορεί να απαιτούν εντελώς διαφορετικά είδη ξενιστών** π.χ. ο βιολογικός κύκλος του *πλασμωδίου* απαιτεί ένα ασπόνδυλο ξενιστή (είδος κουνουπιού) και ένα σπονδυλωτό ξενιστή (άνθρωπος).

Προκειμένου ο ξενιστής να αντιμετωπίσει την εισβολή του παρασίτου, χρησιμοποιεί μια ποικιλία μηχανισμών άμυνας ανάλογα με τον είδος του παρασίτου και το στάδιο του βιολογικού του κύκλου. Γενικά, ο ξενιστής είναι σε θέση να ξεχωρίσει (διακρίνει) τα δικά του αντιγόνα (**“εαυτό”**) από τα παρασιτικά αντιγόνα (**“μη εαυτό”**) και να ανταποκριθεί με έναν από τους εξής δύο τρόπους:

- **Μη ειδικές αποκρίσεις:** Δεν εξαρτώνται από την «ειδική» αναγνώριση ενός «μη εαυτού» μορίου.



- **Ειδικές αποκρίσεις:** Σε αυτόν τον τύπο απόκρισης, ο ξενιστής αναγνωρίζει ένα «μη εαυτό» ξένο μόριο.

ΓΡΑΜΜΕΣ ΑΜΥΝΑΣ

Το ανθρώπινο σώμα είναι εξοπλισμένο με αρκετούς **αμυντικούς μηχανισμούς** και έχει στη διάθεσή του ένα μεγάλο **οπλοστάσιο** για να αντιμετωπίσει τους εισβολείς.

1. Η πρώτη γραμμή άμυνας είναι αυτή των μη ειδικών αποκρίσεων με τη μορφή διαφόρων φυσικών φραγμών και της **φυσικής/έμφυτης ανοσίας** ώστε να κρατούν μακριά τους εισβολείς. Η έμφυτη ανοσία υπάρχει φυσικά και δεν προκαλείται από προηγούμενη ευαισθητοποίηση στο αντιγόνο (π.χ. με λοίμωξη ή εμβολιασμό). Είναι μια ταχεία απόκριση σε ξένη εισβολή και συνήθως επαρκής για να χειριστεί τις περισσότερες λοιμώξεις. Στους φυσικούς αμυντικούς μηχανισμούς έναντι των παρασίτων εντάσσονται:

- **Ο φυσικός φραγμός** του δέρματος
- **Αντιμικροβιακές εκκρίσεις** όπως **λιπαρά οξέα**, **λυσοζύμη**, **RNAάσες** (ριβονουκλεάσες αποικοδόμησης RNA), **DNAάσες** (δεοξυριβονουκλεάσες που αποικοδομούν DNA) και α - και β -**ντεφενσίνες**, που αναστέλλουν την προσκόλληση και την εγκατάσταση του παθογόνου
- **Εκκρίσεις των βλενογόνων** του αναπνευστικού και γαστρεντερικού συστήματος και το κόλπου
- **Κίνηση των κροσσών** των κυττάρων του βλεννογόνου της αναπνευστικής οδού και **έκπλυση** (με τα ούρα) του βλεννογόνου του ουροποιητικού συστήματος
- **Το όξινο περιβάλλον** του στομάχου και του κόλπου
- **Η απότομη αλλαγή του pH του πεπτικού σωλήνα** από το στομάχι στο έντερο
- **Μικροοργανισμοί** που ζουν εντός/επί του δέρματος, στη στοματική κοιλότητα, στην αναπνευστική και γαστρεντερική οδό και στον κόλπο, οι οποίοι ανταγωνίζονται τα παθογόνα για τις διαθέσιμες θέσεις προσκόλλησης.
- Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στο σώμα αναγνωρίζοντας ορισμένες δομές ζωτικής σημασίας για την επιβίωση των παθογόνων που ονομάζονται **Μορια-**

κά μοτίβα που σχετίζονται με το παθογόνο τύποι (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs), πυροδοτούν ανοσολογική απόκριση εναντίον των οργανισμών που τα μεταφέρουν. Τα PAMPs αποτελούνται από συνδυασμό υδατανθράκων, πρωτεϊνών, λιπιδίων και νουκλεϊκών οξέων.

2. Η δεύτερη γραμμή άμυνας ή επίκτητη ανοσία επάγεται ειδικά ως απόκριση στην έκθεση σε ξένα αντιγόνα. Μόλις ενεργοποιηθεί έναντι ενός συγκεκριμένου τύπου αντιγόνου, αυτός ο τύπος ανοσίας είναι δυνατόν να παραμένει εφ'όρου ζωής. Η επίκτητη ανοσία χαρακτηρίζεται από **«μνήμη»** έναντι των παθογόνων τα οποία έχει αντιμετωπίσει στο παρελθόν.

Η πρώτη και η δεύτερη γραμμή άμυνας διαφέρουν ως προς τον τρόπο λειτουργίας τους και έχουν **μοναδικά εργαλεία** (Πίνακας 2.1). Ωστόσο, για τη βέλτιστη εκμετάλλευση του διαθέσιμου συνόλου εργαλείων, και οι δύο γραμμές χρησιμοποιούν ορισμένους κοινούς μηχανισμούς.

Μία γενική στρατηγική που ακολουθείται και από τους δύο αμυντικούς μηχανισμούς ώστε να αντιμετωπίσουν τον λοιμώδη παράγοντα περιλαμβάνει τα ακόλουθα βήματα:

1. Αναγνώριση του εισβολέα
2. Αλληλεπίδραση των δύο μηχανισμών και αντίδραση στην εισβολή
3. Ανάπτυξη «μνήμης» για την περίπτωση επαναλοίμωξης με το ανοσογόνο.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗΣ

Το ανθρώπινο σώμα χρησιμοποιεί διάφορους μηχανισμούς για να αναγνωρίσει διαφορετικούς τύπους εισβολέων, να τους επισημάνει ώστε να μπορεί να τους αναγνωρίζουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, να επικοινωνήσει με άλλους αμυντικούς μηχανισμούς και να στρατολογήσει τους απαραίτητους παράγοντες στο σημείο της εισβολής.

Τα παράσιτα έχουν χαρακτηριστικά μακρομόρια στην επιφάνειά τους και εκκρίνουν ειδικά μακρομόρια πρωτεϊνικής φύσεως. Αυτές οι ουσίες αναφέρονται ως αντιγόνα και μπορούν να αναγνωριστούν από τον ξενιστή.

Πίνακας 2.1 | Διαφορές Ανάμεσα στην Φυσική/Εμφυτη Ανοσία και την Επίκτητη Ανοσία

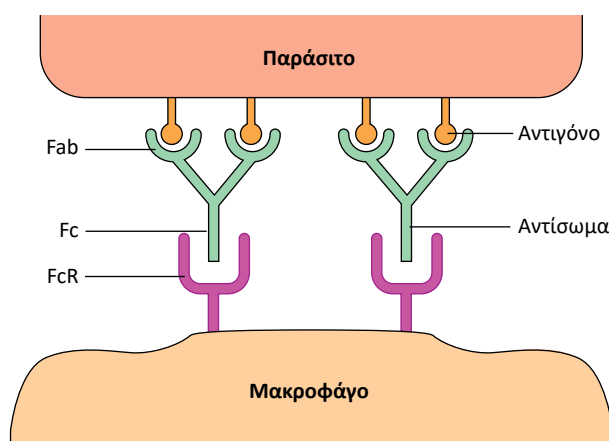
Φυσική ανοσία	Επίκτητη ανοσία
Γρήγορη δράση	Καθυστερημένη δράση
Διατηρημένα πρότυπα αναγνώρισης και σταθερό αλλά ευρύ φάσμα αποκρίσεων	Μπορεί να προσαρμοστεί σε συγκεκριμένο αντιγόνο και γι' αυτό παρουσιάζει υψηλή εξειδίκευση αλλά περιορισμένο εύρος αποκρίσεων
Δεν αλλάζει σε επαναλαμβανόμενη έκθεση	Ενισχύεται με επαναλαμβανόμενη έκθεση στο ίδιο αντιγόνο, βοηθά στην πρόληψη, αποτρέπει την επαναλοίμωξη και έχει «μνήμη»
Κύρια εργαλεία είναι η φλεγμονή, η φαγοκυττάρωση (μακροφάγα, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα, σιτευτικά κύτταρα και αιμοπετάλια), το συμπλήρωμα (εναλλακτική οδός), τα κύτταρα φυσικοί- φονείς και οι κυτταροκίνες	Κύρια εργαλεία είναι οι κυτταροκίνες, η χυμική (B κύτταρα) και η κυτταρική ανοσία (T κύτταρα), η ειδική φαγοκυττάρωση και το συμπλήρωμα (κλασική οδός), σε συνδυασμό με ορισμένα εργαλεία φυσικής ανοσίας

Μερικοί από τους μηχανισμούς του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή για την αναγνώριση των παθογόνων είναι οι εξής:

- **Μόρια που σχετίζονται με το παθογόνο:** Τα παθογόνα έχουν ορισμένες δομές που ονομάζονται **μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με το παθογόνο (PAMP)** και αναγνωρίζονται από την άμυνα του ξενιστή.
- **Υποδοχείς που σχετίζονται με τον ξενιστή:**
 - Το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή έχει ομάδες **υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων (PRR-Pattern Recognition Receptors)** που αναγνωρίζουν τα διαφορετικά PAMPs. Οι **υποδοχείς τύπου Toll (TLR-Toll Like receptors)**, ένας τύπος PRR που εντοπίζεται σε επιφάνειες διαφόρων κυττάρων, αναγνωρίζουν συγκεκριμένα PAMP. Ένα άλλο σύνολο υποδοχέων οι **NOD (nucleotide-binding oligomerisation domain-like receptors) ή NOD like receptors (NLR)** βρίσκονται ενδοκυτταρικά. Όλα αυτά τα μόρια είναι σημαντικά για τη διαμεσολάβηση της διακίνησης διαφόρων ανοσολογικών χημικών ενώσεων και την προώθηση της φλεγμονής.
 - **Το σύστημα του συμπληρώματος** αποτελείται από πολλές πρωτεΐνες με διάφορες βιολογικές δράσεις. Αυτές οι πρωτεΐνες λειτουργούν επίσης ως διαλυτά PRRs για να σημάνουν το παθογόνο μόριο με την διαδικασία της **οψωνινοποίησης (opsonizing)**.
 - Τα λεμφοκύτταρα «φυσικοί φονείς» (NK) εκφράζουν στην επιφάνειά τους υποδοχείς ενεργοποίησης (υποδοχείς KAR-Killer activation

receptors) και ανασταλτικούς υποδοχείς (υποδοχείς KIR- Killer inhibitory receptors) που ξεχωρίζουν τα «εαυτά» από τα ξένα αντιγόνα.

- **Αντισώματα που χρησιμοποιούνται κατά την οψωνινοποίηση:** Αρκετοί τύποι αντισωμάτων οψωνινοποιούν τα παράσιτα δεσμεύοντας τα ειδικά αντιγόνα τους μέσω του **Fab** τμήματος του αντισώματος δρώντας ως υποδοχείς για τα κύτταρα. Τα φαγοκύτταρα, με τη σειρά τους, έχουν υποδοχείς (**FcR**) για το **Fc** τμήμα αυτών των αντισωμάτων (Εικ. 2.1).
- Οι **εξειδικευμένοι υποδοχείς** υψηλής εξειδίκευσης της επίκτητης ανοσίας εντοπίζονται στην επιφάνεια των B και T κυττάρων για την αναγνώριση ως απόκριση σε συγκεκριμένα παρασιτικά αντιγόνα.



ΕΙΚΟΝΑ 2.1 | Οψωνινοποίηση από αντίσωμα- το Fab άκρο του αντισώματος δεσμεύεται στο παρασιτικό αντιγόνο και το Fc άκρο στον υποδοχέα Fc (FcR) του φαγοκυττάρου

- **Υποδοχείς Β κυττάρων (BCR-B cell receptors):** Είναι ετεροδιμερείς α και β αλυσίδες ανοσοσφαιρινών στην επιφάνεια των Β κυττάρων.
- **Υποδοχείς Τ κυττάρων (TCR-T cell receptors):** Είναι ετεροδιμερή ζεύγη α - β ή γ - δ πεπτιδικών αλυσίδων που βρίσκονται στην επιφάνεια των Τ κυττάρων.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

Διαφορετικές κυτταρικές σειρές

- **Μονοκύτταρα/Μακροφάγα:** Τα κύτταρα αυτά εγκλωβίζουν (φαγοκυτταρώνουν) και καταστρέφουν τα παράσιτα διαμέσου τοξικών ενδιάμεσων προϊόντων των **δραστικών μορφών οξυγόνου** (ROIs-reactive oxygen intermediates) που σχηματίζονται
 - α) από την αναγωγή του O_2 σε ανιόντα υπεροξειδίου, ($*O_2^-$), υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) και ρίζες υδροξυλίου ($*OH$), και
 - β) με ενζυματική πέψη (όξινες υδρολάσες, μυελοϋπεροξειδάσες, λυσοζύμη, λακτοφερρίνες, ντεφενσίνες, κ.λπ.). Εμπλέκονται επίσης και άλλα τοξικά μόρια όπως το μονοξειδίο του αζώτου (NO). Επιπλέον τα μακροφάγα εκκρίνουν άλλα μόρια σηματοδότησης τα οποία ρυθμίζουν τη φλεγμονώδη απόκριση.
- **Ουδετερόφιλα:** Αυτά είναι κύτταρα που φαγοκυτταρώνουν και σκοτώνουν τα παράσιτα τόσο με μηχανισμούς ROI όσο και με ανεξάρτητους από το O_2 μηχανισμούς. Παρουσιάζουν πιο έντονη αναπνευστική έκρηξη (δηλαδή απελευθέρωση ROI) σε σύγκριση με τα μακροφάγα στα οποία απελευθερώνονται εξαιρετικά τοξικά εκκριτικά κοκκία επάνω στο παράσιτο.
- **Ηωσινόφιλα:** Ο αριθμός ηωσινοφίλων καθώς και τα επίπεδα IgE ανοσοσφαιρινών, γενικά αυξάνονται σε παρασιτικές λοιμώξεις, ειδικά σε αυτές που προκαλούνται από έλμινθες, οι οποίες δεν μπορούν να φαγοκυτταρωθούν (μεγαλύτεροι σε μέγεθος). Όταν αντιμετωπίζεται μια απειλή, τα ηωσινόφιλα σπεύδουν στους περιφερειακούς ιστούς όπως οι πνεύμονες και το έντερο, όπου είναι πιο πιθανό να συναντήσουν τους εισβολείς. Εκτός από τη θανάτωση των παρασίτων τόσο με μηχανισμούς ROI

όσο και με μηχανισμούς ανεξάρτητους από το O_2 , τα ηωσινόφιλα απελευθερώνουν το περιεχόμενό τους στο παράσιτο ταυτόχρονα με τα σιτευτικά κύτταρα, σκοτώνοντάς το με αυτόν τον τρόπο.

Τα ηωσινόφιλα που προσδένονται στους σκώληκες *Schistosoma* επικαλυμμένους με τις IgE/ IgG ανοσοσφαιρίνες, άμεσα αποκοκκιώνονται και εκκρίνουν τη μείζονα βασική πρωτεΐνη (MBP-Major basic protein), τα ROIs, την ισταμίνη κλπ στην επιφάνεια των σκωλήκων.

- **Βασεόφιλα/σιτευτικά κύτταρα:** Αυτά περιέχουν έναν αριθμό προσχηματισμένων μεσολαβητών και κυτταροκινών, όπως η ηπαρίνη και η ισταμίνη. Σε συνδυασμό με τα ηωσινόφιλα, παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξάλειψη και την αποβολή των σκωλήκων από το έντερο.
- **Αιμοπετάλια:** Μπορούν να θανατώσουν ποικίλους τύπους παρασίτων και να εμφανίζουν τόσο εξαρτώμενη όσο και ανεξάρτητη από τα αντισώματα κυτταροτοξικότητα.
- **Τ λεμφοκύτταρα:** Υπάρχει μια ποικιλία Τ-λεμφοκυττάρων που απελευθερώνουν ουσίες πρωτεϊνικής φύσεως οι οποίες ονομάζονται κυτταροκίνες. Επάγουν την ανοσολογική απόκριση σε άλλα κύτταρα οδηγώντας σε φλεγμονή.
 - Υπάρχουν διάφοροι τύποι $CD4^+$ Τ-λεμφοκυττάρων, που ονομάζονται **βοηθητικά Τ κύτταρα (T_H)**.
 - Τα βοηθητικά Τ κύτταρα τύπου 1 (T_{H1}) δρουν στα κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα για να τα διεγείρουν.
 - Τα βοηθητικά Τ κύτταρα τύπου 2 (T_{H2}) διεγείρουν τη διαίρεση και τη διαφοροποίηση των Β κυττάρων, και επάγουν την έκκριση αντισωμάτων.
 - Τα T_{reg} είναι **ρυθμιστικά Τ κύτταρα** απαραίτητα για τη ρύθμιση των χυμικών ή κυτταρικών αποκρίσεων που διαμεσολαβούνται από ανοσοκατασταλτικές κυτταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη-10 (IL-10) και ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β (TGF β). Τα T_{H3} κύτταρα είναι μια υποκατηγορία ρυθμιστικών κυττάρων που βρίσκεται στους βλεννογόνους και είναι

υπεύθυνα για την ανοχή από τον οργανισμό των ωφέλιμων μικροοργανισμών.

– Τα T_{H17} είναι προφλεγμονώδη κύτταρα που δρουν εκκρίνοντας **ιντερλευκίνη-17**.

- Τα $CD8^+$ T λεμφοκύτταρα ονομάζονται **κυτταροτοξικά T κύτταρα (CTL)**. Αυτά καταστρέφουν άμεσα τα μολυσμένα κύτταρα με τη βοήθεια των κυττάρων T_{H1} .

- **B λεμφοκύτταρα/πλάσματοκύτταρα:** Οι ανοσοσφαιρίνες (Ig), δηλαδή τα αντισώματα, εκκρίνονται από τα B λεμφοκύτταρα. Τα B κύτταρα ωριμάζουν για να γίνουν **πλάσματοκύτταρα** τα οποία εκκρίνουν τις ανοσοσφαιρίνες. Η απόκριση των B κυττάρων μπορεί να είναι ανεξάρτητη ή να εξαρτάται από τα T κύτταρα.

- **NK κύτταρα:** Δεν εκφράζουν ποικίλους υποδοχείς όπως τα B και T κύτταρα. Αναγνωρίζουν κύτταρα με αλλοιωμένη μορφολογία ανιχνεύοντας αλλαγές στα κύτταρα-ξενιστές μέσω των KAR υποδοχέων και σκοτώνουν τα μολυσμένα κύτταρα. Τα κύτταρα NK λειτουργούν ως γέφυρα μεταξύ της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας. Τα κύτταρα NK μπορούν να λειτουργήσουν τόσο ως βοηθητικά κύτταρα (εκκρίνοντας κυτταροκίνες που διαμορφώνουν τις αποκρίσεις) όσο και ως κυτταροτοξικά κύτταρα (σκοτώνουν τα κύτταρα-στόχους).

Αντισώματα

Υπάρχουν πέντε κατηγορίες ή ισότυποι Ig (IgA, IgD, IgE, IgG και IgM) με διαφορετικές πολυπεπτιδικές δομές και εξειδικευμένες λειτουργίες. Τα αντισώματα προσκολλώνται σε συγκεκριμένες θέσεις του αντιγόνου μέσω μοριακής αναγνώρισης της περιοχής Fab και συνήθως πυροδοτούν επιπλέον αποκρίσεις από τον ξενιστή (Εικ. 2.2α–δ).

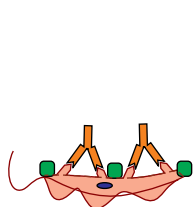
Ακολουθώς παρουσιάζονται οι πιο σημαντικές λειτουργίες των αντισωμάτων:

- **Εξουδετέρωση:** Όταν τα αντισώματα προσδένονται σε θέση υποδοχέα του παρασίτου, το καθιστούν αναποτελεσματικό (εξουδετερώνουν την περιοχή), εμποδίζοντας έτσι την περαιτέρω εξάπλωσή του και τη διαφυγή του από το λυσόσωμα, ξεπερνώντας την αντίσταση του παρασιτικού φαγοσώματος να συντηχθεί με το λυσόσωμα.
- **Ενίσχυση φαγοκυττάρωσης:** Αντισώματα οψωνοποιούν παράσιτα (**οψωνινοποίηση**) από μόνα τους και επίσης δρουν ως συν-διεγερτικά για άλλα μόρια (σύνδεση του συμπληρώματος) για αναγνώριση από τα μακροφάγα.
- **Κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από αντισώματα (ADCC-antibody -dependent cell-mediated cytotoxicity):** Η οψωνινοποίηση του παρασίτου ακολουθείται από άμεση εξόντωση του παρασίτου από τα κυτταροτοξικά κύτταρα όπως τα μακροφάγα, τα ηωσινόφιλα και τα ουδετερόφιλα.

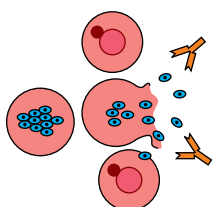
Διαλυτά μόρια που συμμετέχουν στους μηχανισμούς άμυνας

Αρκετοί διαλυτοί χημικοί μεσολαβητές δρουν ως τελεστές του αμυντικού συστήματος καθώς και ως μόρια σηματοδότησης για ενδοκυτταρική και διακυτταρική επικοινωνία.

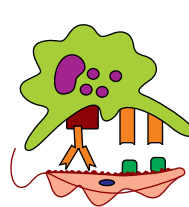
- **Κυτταροκίνες:** Πολυάριθμα πρωτεϊνικά μόρια μικρού μοριακού βάρους που σχετίζονται με τη φυσική και την επίκτητη ανοσία. Εκκρίνονται από λευκοκύτταρα και άλλα κύτταρα του οργανισμού και εμπλέκονται στην κυτταρική διαίρεση, τη διαφοροποίηση και τη φλεγμονή.
- **Ιντερφερόνες τύπου I (IFN I) -α, -β και -γ:**



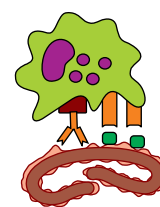
(α) Λύση που διαμεσολαβείται από το συμπλήρωμα



(β) Εξουδετέρωση στο σημείο προσκόλλησης



(γ) Ενίσχυση φαγοκυττάρωσης



(δ) Κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από αντισώματα

ΕΙΚΟΝΑ 2.2 | (α), (β), (γ) και (δ) Μηχανισμοί διαμέσου των οποίων τα αντισώματα ελέγχουν τις παρασιτικές λοιμώξεις.

IFN-α και -β είναι σημαντικές κυρίως για ιογενείς λοιμώξεις, ενώ η IFN-γ παράγεται από ενεργοποιημένα T κύτταρα και κύτταρα φυσικούς φονείς.

- **Ιντερλευκίνες (IL):** Διάφοροι τύποι ιντερλευκινών παράγονται από T-κύτταρα, φαγοκύτταρα και ιστικά κύτταρα επιτελώντας ποικίλες λειτουργίες.
- **Παράγοντες διέγερσης αποικιών (CSF):** Διηγείρουν τη διαίρεση και τη διαφοροποίηση διαφόρων τύπων αρχέγονων κυττάρων του μυελού των οστών και είναι υπεύθυνοι για τον έλεγχο των αναλογιών διαφόρων τύπων κυττάρων στην κυκλοφορία.
- Πολλά άλλα μόρια όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α και β (TNF), ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β (TGF) και ο αυξητικός παράγοντας που ομοιάζει με ινσουλίνη β (IGF) εμπλέκονται επίσης στη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης.
- **Σύστημα συμπληρώματος:** Στη φυσική ανοσία, το σύστημα συμπληρώματος ενεργοποιείται από την εναλλακτική οδό ή την οδό των λεκτινών των προσδεσμένων στη μαννάνη (MBL-Mannan-binding lectine). Στην επίκτητη ανοσία, ενεργοποιείται από την κλασική οδό η οποία μεσολαβείται από σύμπλοκα αντιγόνου-αντισώματος. Το σύστημα συμπληρώματος μεσολαβεί στη θανάτωση των παθογόνων με τους ακόλουθους τρεις μηχανισμούς:
 - λύση του παθογόνου με τον σχηματισμό του συμπλέγματος **μεμβρανικής επίθεσης (MAC-membrane attack complex)**
 - **ενεργοποίηση φλεγμονωδών φαγοκυττάρων** και μεσολάβηση της χημειοταξίας
 - **οψωνισμός** του μολυσμένου, από το παθόγονο, κυττάρου και διευκόλυνση της καταστροφής του

Φαγοκυττάρωση

Είναι η διαδικασία πρόσληψης σωματιδίων παρόμοια με την ενδοκυττάρωση ή την πινοκυττάρωση. Είναι μια βασική αλλά πρωταρχική γραμμή άμυνας ενάντια σε μικρούς ξένους εισβολείς όπως βακτήρια ή παρασιτικά πρωτόζωα. Αρκετοί τύποι κυττάρων εμφανίζουν φαγοκυττάρωση συμπεριλαμβανομένων των πολυμορφοπύρηνων

λευκοκυττάρων (PMNs), των μονοκυττάρων και των μακροφάγων. Τα φαγοκύτταρα βρίσκονται σε στρατηγική θέση, κοντά στα τριχοειδή αγγεία και σε κοιλότητες για να ελέγχουν την εισβολή των παθογόνων. Μετά την είσοδο, το ξένο υλικό πέπτεται μέσω λυσοσωμικής δράσης και οξειδωτικής έκρηξης. Η φαγοκυττάρωση μπορεί να συμβεί μη ειδικά ως φυσική ανοσολογική απόκριση ή ως ειδική απόκριση όταν διευκολύνεται από οψωνισμό με τη μεσολάβηση αντισωμάτων και πρωτεϊνών του συμπληρώματος.

Ορισμένα παράσιτα έχουν προσαρμοστεί σε έναν ενδοκυτταρικό τρόπο ζωής χρησιμοποιώντας μια ποικιλία μηχανισμών για να αποφευχθεί η καταστροφή τους από το κύτταρο ξενιστή. Το τοξόπλασμα αποτρέπει τη σύντηξη φαγοσώματος-λυσοσώματος. Η *λεϊσμάνια* επιβιώνει μέσα στο συντηγμένο φαγολυσόσωμα. Το *Trypanosoma cruzi* διαφεύγει στο κυτταρόπλασμα των μακροφάγων, ενώ το *Plasmodium* προτιμά τα ανοσολογικά προνομιά ερυθροκύτταρα.

Φλεγμονή

Είναι μια μη ειδική αντίδραση που βιολογικά χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα, θερμότητα, οίδημα και πόνο στο σημείο της προσβολής. Η αυξημένη θερμοκρασία αποτελεί δείκτη για τους άλλους ανοσολογικούς παράγοντες της συνεχιζόμενης φλεγμονώδους διαδικασίας. Οι διάφορες φάσεις της φλεγμονής είναι οι εξής:

- **Η οξεία φλεγμονή**, η πρώτη φάση, διαρκεί περίπου 2–4 ημέρες και χαρακτηρίζεται από αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα με διαστολή των τριχοειδών αγγείων που οδηγεί σε συσσώρευση υγρού ή οίδημα. Συσσωρεύονται κυρίως PMNs στο σημείο της εισβολής ή του τραυματισμού τα οποία έχουν στρατολογηθεί από χημειοτακτικά μόρια (**χημειοκίνες**), οι συγκεντρώσεις των οποίων αυξάνονται βαθμιαία από τα αγγεία στη θέση του ιστού (**χημειοταξία**).
- **Η υποξεία φλεγμονή**, η δεύτερη φάση, διαρκεί για 3 ημέρες έως περισσότερο από μία εβδομάδα και χαρακτηρίζεται από την παρουσία μονοπύρηνων κυττάρων (μονοκυττά-

ρων και λεμφοκυττάρων) και ινοκυττάρων τα οποία εκκρίνουν κολλαγόνο και σχηματίζουν μια ινώδη κάψουλα γύρω από το παθογόνο.

- Η **χρόνια φλεγμονή** είναι η τρίτη φάση και προκύπτει αν η λοίμωξη δεν έχει αντιμετωπιστεί με τις δύο πρώτες διαδικασίες. Τα κύτταρα που στρατολογούνται στη φάση αυτή είναι $CD4^+$ T κύτταρα, μονοκύρηννα, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα και πλασματοκύτταρα. Παρουσία ενός επίμονου ερεθισμού ή ξένου σώματος όπως ένα ωό σχιστοσώματος ή μια προνύμφη ασκαρίδας συσσωρεύονται μονοκύρηννα κύτταρα τα οποία περιβάλλονται από ινώδη συνδετικό ιστό προκειμένου να απομονωθεί το ξένο σώμα (**κοκκίωμα**). Τα παρασιτικά κοκκιώματα τυπικά περιέχουν ηωσινόφιλα.

Επεξεργασία αντιγόνου και πόλωση βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων

Τα παρασιτικά αντιγόνα προσλαμβάνονται και υφίστανται επεξεργασία από μακροφάγα και άλλα κύτταρα που πραγματοποιούν ενδοκυττάρωση τα οποία ονομάζονται **αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs-Antigen presenting cells)**. Τα δενδριτικά κύτταρα είναι τα πιο αποτελεσματικά APC. Τα APC παρουσιάζουν τα επεξεργασμένα παρασιτικά αντιγόνα στην επιφάνειά τους με τη βοήθεια μορίων MHC (μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας) τόσο στα B όσο και στα T κύτταρα. Αυτή η διαδικασία είναι απαραίτητη για την επίκτητη ανοσία.

- **Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC-major histocompatibility system)**: Το ανθρώπινο χρωμόσωμα 6 διαθέτει τα γονίδια που κωδικοποιούν τα δομικά μόρια και τα ένζυμα

—συνολικά ονομάζονται σύμπλεγμα MHC— που απαιτούνται για την επεξεργασία του αντιγόνου. Υπάρχουν τρεις κατηγορίες συμπλεγμάτων MHC με διαφορετικές λειτουργίες — MHC τάξης I, MHC τάξης II και MHC τάξης III.

- **Τα μόρια MHC τάξης I** εκφράζονται στα περισσότερα εμπύρηννα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος και παρουσιάζουν τα αντιγόνα που εντοπίζονται στο κυτταρόπλασμα για να ενεργοποιήσουν τα $CD8^+$ T κύτταρα (κυτταροτοξικά T κύτταρα).
- **Τα μόρια MHC τάξης II** περιορίζουν την έκφραση τους στα B κύτταρα, τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα και παρουσιάζουν εξωγενή αντιγόνα που εντοπίζονται στα φαγολυσοσώματα για να ενεργοποιήσουν τα $CD4^+$ T κύτταρα (T_H).
- **Τα μόρια MHC τάξης III** έχουν διαφορετικές λειτουργίες.
- Η επεξεργασία του αντιγόνου από τα APC οδηγεί επίσης τη διαφοροποίηση της απόκρισης T_H σε τύπους T_{H1} ή T_{H2} (Πίνακας 2.2). Ωστόσο, οι αποκρίσεις T_{H1}/T_{H2} δεν δρουν αποκλειστικά και αλλάζουν κατά τη διάρκεια μιας λοίμωξης.

Επιλογή κλώνου

Μετά την ενδοκυττάρωση και επεξεργασία του αντιγόνου, τα B και T λεμφοκύτταρα διεγείρονται να διαιρεθούν και να διαφοροποιηθούν στα πρωτογενή λεμφικά όργανα, όπου υφίστανται **κλωνική επιλογή**, δηλ. **πολλαπλασιασμό των κλώνων** οι οποίοι αποκρίνονται στα επεξεργασμένα αντιγόνα για να παράγουν συγκεκριμένα αντισώματα ή κυτταροκίνες και φλεγμονώδεις παράγοντες. Η επιλογή κλώνου επιτρέπει σε αυτά τα κύτταρα να αντιδρούν με χιλιάδες διαφορε-

Πίνακας 2.2 | Διαφορές Ανάμεσα στους Τύπους T_{H1} και T_{H2} της Κυτταρικής Ανοσίας

Τύπος T_{H1}	Τύπος T_{H2}
Καταπολεμά τα ενδοκυττάρια παθογόνα	Καταπολεμά τα εξωκυττάρια παθογόνα
Επάγει την κυτταρομεσολαβητική ανοσία (CMI), την κυτταροτοξικότητα και τις φλεγμονώδεις λειτουργίες	Διεγείρει τα B κύτταρα να παράγουν αντισώματα
Διαμεσολαβείται από IL-1 και -2, IFN- γ	Διαμεσολαβείται από IL-4, -5, -6, -10 και -13
Απαιτείται IL-12 για την παραγωγή T_{H1} κυττάρων	Η IL-4 είναι σημαντική για την παραγωγή T_{H2} κυττάρων

τικούς τύπους αντιγόνων.

Ανοσολογική μνήμη: Μερικοί από τους επιλεγμένους κλώνους των Β και Τ κυττάρων διατηρούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα (**κύτταρα μνήμης**) σε περίπτωση επανα-μόλυνσης/-λοίμωξης από το ίδιο παράσιτο. Η δεύτερη απόκριση είναι ταχύτερη καθώς δεν απαιτεί την αρχική επεξεργασία των αντιγόνων (Εικ. 2.3).

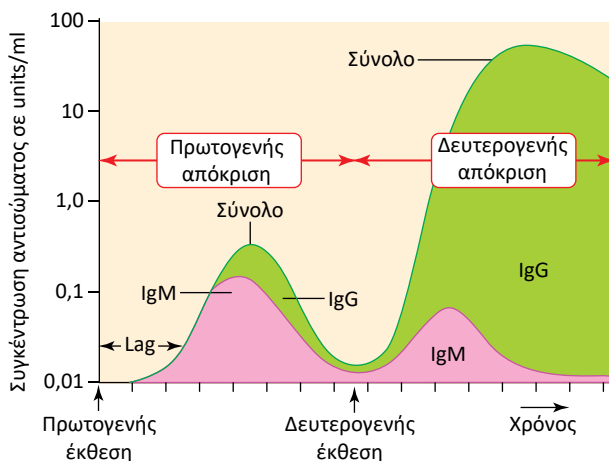
Χημική ανοσία

Οι εξωκυττάριοι μικροοργανισμοί του αίματος, των σωματικών υγρών και του πεπτικού συστήματος είναι επιδεκτικοί στη δράση των αντισωμάτων που παράγονται από τη διαμεσολαβούμενη από τα Β κύτταρα απόκριση μέσω των κυττάρων $CD4^+ T_{H2}$. Η δράση βασίζεται κυρίως στον οψωνισμό, τη φαγοκυττάρωση και τη λύση που προκαλείται από το συμπλήρωμα (όπως συμβαίνει με το *Trypanosoma brucei*). Για τα ενδοκυτταρικά παράσιτα, τα αντισώματα είναι λιγότερο αποτελεσματικά. Ωστόσο, εξακολουθούν να είναι χρήσιμα για τον περιορισμό της περαιτέρω εξάπλωσης του παρασίτου (π.χ. *Trypanosoma cruzi* και *Leishmania*). Διαφορετικοί ισότυποι αντισωμάτων έχουν διαφορετικούς ρόλους. Μερικοί από αυτούς είναι οι εξής:

- Η **IgA** συντίθεται σε μεγάλες ποσότητες και εκκρίνεται στα δάκρυα, τον ιδρώτα και στη γαστρεντερική οδό, στο ουροποιητικό σύστημα και την αναπνευστική οδό για να προστατεύ-

σει τα μέρη του σώματος που εκτίθενται στο εξωτερικό περιβάλλον. Οι IgA δεσμεύονται στη μεμβράνη του παρασίτου μαζί με τις IgG και προσελκύουν ηωσινόφιλα τα οποία επιτίθενται στο παράσιτο μέσω της ADCC.

- Οι **IgM** και **IgG** παίζουν το σημαντικότερο ρόλο στις λοιμώξεις από **πρωτόζωα** επειδή συνδέονται με ειδικά αντιγόνα του παρασίτου στα μολυσμένα κύτταρα, προάγοντας τη φαγοκυττάρωση, την ADCC και τη κυτταρόλυση που μεσολαβείται από το συμπλήρωμα. Τα IgG θετικά άτομα σε ενδημικές περιοχές της ελονοσίας προστατεύονται προσωρινά από νέα λοίμωξη.
- Τα **IgE**, αντισώματα τα οποία συνήθως υπάρχουν σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις στον ορό, είναι συχνά αυξημένα σε ελμινθικές λοιμώξεις. Σε απόκριση στην έκθεση στα παράσιτα, τα αντισώματα IgE συνδεόμενα με τα αντισώματα IgA στα σιτευτικά κύτταρα, επάγουν την αποκοκκίωση και την απελευθέρωση αγγειοδραστικών παραγόντων όπως η ισταμίνη και χημειοτακτικών παραγόντων. Επίσης η IgE μεσολαβεί αλλεργικές αντιδράσεις και αναφυλαξία (**τύπου Ι ή άμεση υπερεαισθησία**).



ΕΙΚΟΝΑ 2.3 | Πρωτογενής και δευτερογενής ανοσολογική απόκριση- συγκέντρωση και ισότυποι της απόκρισης με αντισώματα μετά την πρώτη και την επακόλουθη επαφή με το αντιγόνο

Αρχικά οι IgE επάγουν φλεγμονώδη απόκριση η οποία καταστρέφει την επιφάνεια του παρασίτου με συνέπεια την απελευθέρωση παρασιτικών αντιγόνων· ακολουθεί η ενεργοποίηση IgG οι οποίες προκαλούν περαιτέρω βλάβη. Τα Τ κύτταρα συνδέονται με το επεξεργασμένο αντιγόνο και διεγείρουν τα καλικοειδή κύτταρα να πολλαπλασιαστούν και να εκκρίνουν κυτταροκίνες και βλέννη επικαλύπτοντας την επιφάνεια του παρασίτου με συνέπεια την αποβολή του από το έντερο. Ταυτόχρονα, αυξάνεται η κινητικότητα του εντέρου από παράγοντες των σιτευτικών κυττάρων για να διευκολυνθεί αυτή η αποβολή του παρασίτου.

Κυτταρική ανοσολογική απόκριση

Η χημική και η κυτταρική ανοσία είναι διαφορετικοί μηχανισμοί εν τούτοις είναι και αλληλένδετοι. Η ανοσολογική απόκριση περιλαμβάνει και τους δύο μηχανισμούς. Για ενδοκυτταρικά παράσιτα (π.χ. *T. cruzi* και *Leishmania*), η κυττα-

ρική ανοσία είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς τα αντισώματα δεν μπορούν να έχουν πρόσβαση σε αυτά. Η κυτταρική ανοσία περιλαμβάνει κλασικά, Τ λεμφοκύτταρα τα οποία, με την απελευθέρωση διαφόρων κυτταροκινών, πυροδοτούν έναν καταρράκτη αντιδράσεων που οδηγεί στην ενεργοποίηση των μακροφάγων και των CTL (cytotoxic T lymphocytes). Οι κυτταροκίνες μπορούν επίσης να βλάψουν άμεσα τα παράσιτα. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η ιστική βλάβη από τα κυτταροτοξικά προϊόντα και μη ειδική φλεγμονή που βοηθούν στην εξάλειψη του παρασίτου.

Στη δερματική λεϊσμανίαση, τα κύτταρα T_{H1} παίζουν ρόλο στον περιορισμό της λοίμωξης, ενώ στη σοβαρή βλεννογονοδερματική μορφή της νόσου, η T_{H2} απόκριση είναι ενεργή με ανεπαρκή κυτταρική απόκριση

- Η **καθυστερημένη υπερευαισθησία** προκαλείται από κύτταρα $CD4^+ T_{H1}$ (απαιτείται το σύμπλεγμα MHC τάξης II), κυρίως για παράσιτα που εντοπίζονται στα φαγολυσosomalata. Τα ενεργοποιημένα $CD4^+$ Τ κύτταρα ενεργοποιούν περαιτέρω τα μακροφάγα είτε άμεσα είτε με παραγωγή ιντερφερόνης- γ (IFN γ). Μόλις ενεργοποιηθούν, τα μακροφάγα ξεκινούν τη φαγοκυττάρωση και την απελευθέρωση διαφόρων μορίων όπως TNF, ROIs, μονοξειδίου του αζώτου (NO) και καταστροφικά ένζυμα. Τα μακροφάγα ενεργοποιούνται επίσης από την IFN- γ που απελευθερώνεται από τα κύτταρα φυσικούς-φονείς.

Παθολογική απόκριση της κυτταρικής ανάπτυξης

Μια άλλη απόκριση στη χρόνια φλεγμονή που προκαλείται από παράσιτα είναι η μη φυσιολογική ανάπτυξη των κυττάρων. Μια τέτοια απόκριση **είναι η υπερπλασία**, στην οποία το παράσιτο διεγείρει τον ξενιστή να παράγει αυξημένο αριθμό κυττάρων. Για παράδειγμα, όταν η ενήλικη μορφή του τρηματώδους σκώληκα *Fasciola hepatica*, φτάνει στον χοληδόχο πόρο, προκαλεί υπερπλασία του επιθηλίου του χοληδόχου πόρου και στη συνέχεια, βλάβη του. Η **νεοπλασία** ή η κακοήθης εξαλλαγή αποτελεί επίσης μια

απόκριση μη φυσιολογικής ανάπτυξης. Υπάρχει σαφής συσχέτιση της παρουσίας *Schistosoma haematobium* στην ουροδόχο κύστη και της εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης καθώς επίσης της παρουσίας *Opisthorchis viverrini* και του χολαγγειοκαρκινώματος.

Ταυτόχρονη ανοσία

Σε ένα άτομο που έχει μολυνθεί από ένα παράσιτο, υπάρχει μερική ή πλήρης προστασία «που μοιάζει με εμβόλιο» έναντι σοβαρής ασθένειας ή επαναμόλυνσης με το ίδιο παράσιτο. Αυτό ονομάζεται **συνοδός ανοσία ή προανοσία ή μη στείρα ανοσία**. Στις λοιμώξεις από *σχιστόσωμα*, ένα άτομο που έχει μολυνθεί από την ενήλικη μορφή αποκτά ανοσία σε λοιμώξεις από κερκάρια (cercaria είναι η προνυμφική μορφή της ομοταξίας των τρηματωδών σκωλήκων) του ίδιου είδους. Τέτοια μερική ανοσία έναντι σοβαρής ασθένειας παρατηρείται επίσης στην περίπτωση της ελονοσίας σε υπερενδημικές περιοχές όπως η Αφρική, όπου η λοίμωξη διατηρείται μετά από συνεχή έκθεση στο παράσιτο.

ΠΑΡΑΣΙΤΙΚΑ ΑΝΤΙΜΕΤΡΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΠΟΛΕΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ

Ακριβώς όπως η ανοσία του ξενιστή έχει εξελιχθεί με την πάροδο των αιώνων, τα παράσιτα έχουν επίσης εξελιχθεί και έχουν αναπτύξει «έξυπνες» μεθόδους για να μολύνουν επιτυχώς τον ξενιστή είτε χρησιμοποιώντας τους μηχανισμούς του ίδιου του ξενιστή είτε ξεφεύγοντας από την ανοσολογική απόκριση που έχει δημιουργήσει ο ξενιστής εναντίον του. Παρακάτω παρουσιάζονται μερικοί από τους μηχανισμούς με τους οποίους επιτυγχάνουν τον σκοπό τους:

- **Χρησιμοποίηση των μηχανισμών του ξενιστή**
 - Χρησιμοποίηση του συμπληρώματος για είσοδο στα κύτταρα (π.χ. *Leishmania*)
 - Με μοριακό μιμιτισμό μορίων ξενιστή (π.χ. *Τρυπανοσώματα*)
 - Αποκτώντας στιβάδα αντιγόνων επιφανείας του ξενιστή (π.χ. *Σχιστόσωμα*)
- Ο **φυσικός διαχωρισμός** από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή προστατεύει το πα-

ράσιτο από την άμεση βλάβη που προκαλούν τα αντισώματα, το συμπλήρωμα, οι διαλυτές κυτταροκίνες, η φαγοκυττάρωση και η κυτταροτοξικότητα. Μερικοί από τους τρόπους με τους οποίους τα παράσιτα επιτυγχάνουν αυτό:

- **Η ενδοκυτταρική τους εντόπιση** (π.χ. τοξόπλασμα, πλασμώδιο και λεισμάνια)
- **Σχηματισμός κύστεων** (π.χ. τριχινέλλα, υδατίδες κύστες και κυστίκερκοι)
- **Σχηματισμός οζιδίων** (π.χ. *Onchocerca*)
- **Εντοπισμός στο έντερο** (π.χ. ταινίες και νηματώδεις)
- **Παρεμβαίνοντας στις ανοσολογικές λειτουργίες του ξενιστή**
 - Αντοχή στη φαγοκυτταρόλυση (π.χ. λεισμάνια και τοξόπλασμα)
 - Με αποικοδόμηση των αντισωμάτων (π.χ. *Entamoeba histolytica*)
 - Διαταράσσοντας τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων (π.χ. τριχινέλλα)
 - Μειορρυθμίζοντας (downregulating) τη φλεγμονή διεγείροντας την **απελευθέρωση αντιφλεγμονωδών μορίων** όπως οι προσταγλανδίνες, η IL-10 και TGFβ
 - Μετατοπίζοντας την ισορροπία της ανοσίας σε απόκριση **τύπου T_{H2}**
- **Παρουσία ελεύθερων κυκλοφορούντων παραιοτικών αντιγόνων** - ελεύθερα αντιγόνα στην κυκλοφορία παρεμποδίζουν και καταναλώνουν τα αντισώματα και τα κύτταρα-τελεστές. Επίμονα αντιγονικά ερεθίσματα έχουν ως αποτέλεσμα την **πολυκλωνική ενεργοποίηση των B/T κυττάρων** και **μη ειδική υπεργαμμοσφαιριναιμία**, προκαλώντας έτσι την εξάντληση της ικανότητας του ανοσοποιητικού συστήματος να παράγει μόρια τελεστές (π.χ. λεισμάνια, τρυπανοσώματα και πλασμώδιο).
- **Αντιγονική παραλλαγή**—διάφοροι αντιγονικοί επίτοποι της ίδιας πρωτεΐνης μπορεί να εκφραστούν από ορισμένα παράσιτα για να μπερδέψουν την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή (π.χ. πρωτεΐνες όπως *Trypanosoma* VSG, *Plasmodium* PfEMP and *Giardia* VSP).

ραγωγούν το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή για να προάγουν την επιβίωσή τους. Αυτό πραγματοποιείται κυρίως καταστέλλοντας τις ανοσολογικές αποκρίσεις που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην αποβολή τους από τον ξενιστή. Αυτή η μειορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος από τις έλμινθες δρα σε πολλαπλά επίπεδα και σχετίζεται με μια τροποποιημένη απόκριση T_{H2}, δηλ. **μια τροποποίηση προς την T_{H2}/T_{reg} απόκριση**. Αν και μια τέτοια τροποποίηση της ανοσολογικής απόκρισης έχει ορισμένες επιβλαβείς επιπτώσεις, μπορεί να προσφέρει επίσης ορισμένα οφέλη στον ξενιστή.

- **Ωφέλιμες συνέπειες:** Η ανταπόκριση σε ορισμένα αντιγόνα και αυτοαντιγόνα μειώνεται και η υπερβολική φλεγμονώδης απόκριση μειώνεται. Ο ξενιστής προστατεύεται έτσι από ορισμένες αλλεργικές και αυτοάνοσες ή χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους.
- **Υπόθεση υγιεινής:** Τα χαμηλότερα ποσοστά παιδικών λοιμώξεων στις ανεπτυγμένες χώρες μπορούν να αποδοθούν σε υψηλότερα επίπεδα διαβίωσης και δημόσιας υγείας, στη χρήση αντιβιοτικών, στον εμβολιασμό κ.λπ. (**βελτιωμένη υγιεινή**). Σε αυτές τις χώρες, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει υψηλότερη συχνότητα αλλεργιών (πχ άσθμα, εκζέματα και αλλεργικές ρινίτιδες) και αυτοάνοσων νοσημάτων (πχ. πολλαπλή σκλήρυνση και φλεγμονώδης νόσος του εντέρου) σε σχέση με τις αναπτυσσόμενες χώρες όπου οι παιδικές λοιμώξεις είναι συνηθισμένες. Αυτό το φαινόμενο της αυξημένης συχνότητας αλλεργικών αντιδράσεων που σχετίζονται με χαμηλότερη συχνότητα λοιμώξεων ονομάζεται **«υπόθεση υγιεινής»**. Οι λόγοι αυτής της αντίστροφης σχέσης της υγιεινής με τις διαταραχές του ανοσοποιητικού δεν είναι απολύτως σαφείς. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι οι έλμινθες μπορούν να μετριάσουν τις αλλεργικές αντιδράσεις ρυθμίζοντας την ανοσολογική απόκριση. Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με τις ανεπτυγμένες κοινωνίες, όπως η ρύπανση, η παχυσαρκία και ο τρόπος ζωής μπορεί επίσης να παίζουν ρόλο σε αυτήν την αντίστροφη σχέση.

- **Επιβλαβείς επιπτώσεις:** Η τροποποιημένη ανοσολογική απόκριση εμποδίζει την προ-

Έλμινθες και ρύθμιση της ανοσίας

Ο κοσμοπολίτικος επιπολασμός των ελμινθικών λοιμώξεων αντανακλά την ικανότητά τους να χει-

στασία και από άλλες λοιμώξεις. Αυτό έχει τα ακόλουθα επιβλαβή αποτελέσματα:

- Αυξάνεται η ευαισθησία καθώς και η σοβαρότητα άλλων μικροβιακών λοιμώξεων.
- Η ανταπόκριση σε αντιγόνα που στηρίζουν μία ανοσολογική δράση όπως τα εμβόλια, μπορεί να μειωθεί και θα μπορούσε να θέσει σε κίνδυνο την αποτελεσματικότητα του εμβολίου.
- Ένα μεγάλο ποσοστό ατόμων μπορεί να γίνουν ασυμπτωματικοί φορείς με μειωμένη ανοσολογική αντίδραση έναντι του μολυσματικού παρασίτου- αυτό οδηγεί σε χρόνια λοίμωξη. Σε τέτοιες χρόνιες λοιμώξεις τα παράσιτα τρέφονται από τον ξενιστή προκαλώντας καθυστέρηση της ανάπτυξης και μακροχρόνια νοσηρότητα.

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ

1. Ποιο από τα παρακάτω ΔΕΝ είναι αληθές σε σχέση με τον T_{H1} τύπο ανοσολογικής απόκρισης;

- Βοηθά στην αντιμετώπιση ενδοκυτταρικών παθογόνων
- Διαμεσολαβείται από τις IL-1, IL-2 και IFN γ .
- Η IL-4 είναι απαραίτητη για την παραγωγή των T_{H1} κυττάρων.
- Επάγει την κυτταρική ανοσία, την κυτταροτοξικότητα και φλεγμονώδεις λειτουργίες.

2. Υπάρχει μια στενή σχέση μεταξύ της παρουσίας του _____ παρασίτου στην ουροδόχο κύστη και στην εμφάνιση καρκινώματος στην ουροδόχο κύστη.

- Schistosoma haematobium*
- Trichomonas vaginalis*
- Entamoeba histolytica*
- Taenia solium*

3. Η αντιγονική παραλλαγή σαν μέσο διαφυγής από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή υιοθετεί-

ται από το παράσιτο _____ :

- Αγκυλόστομα
- Entamoeba histolytica*
- Τρυπανόσωμα
- Fasciola hepatica*

4. Ο μοριακός μιμητισμός των μορίων του ξενιστή σαν μέσο διαφυγής της ανοσολογικής απόκρισης υιοθετείται από _____ :

- Τα Trypanosomes
- Την *Entamoeba histolytica*
- Το παράσιτο της μαλάριας
- Το Αγκυλόστομα

5. Οι εντερικές λοιμώξεις από _____ χαρακτηρίζονται κυρίως από την απόκριση IgE.

- Πρωτόζωα
- Έλμινθες
- Βακτήρια
- Ιούς

