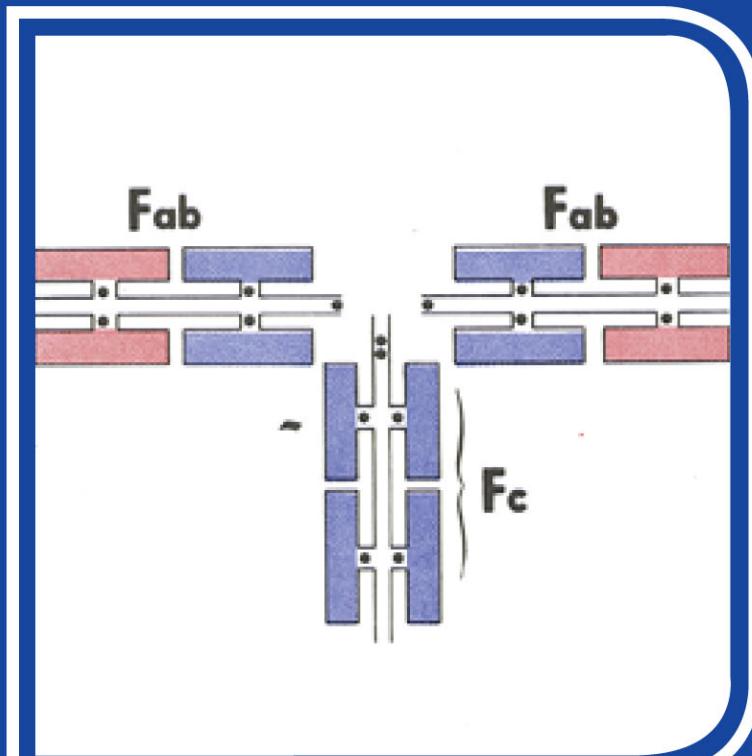




ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

Γεωργίου Οδ. Δημητρακόπουλου
ΚΑΘΗΓΗΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΠΑΝ/ΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ





1954

ΙΔΡΥΜΑ ΕΥΓΕΝΙΔΟΥ
ΧΡΥΣΟΥΝ ΜΕΤΑΛΛΙΟΝ ΑΚΑΔΗΜΙΑΣ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΙΔΡΥΜΑΤΟΣ ΕΥΓΕΝΙΔΟΥ

Ο Ευγένιος Ευγενίδης, ο ιδρυτής και χορηγός του «Ιδρύματος Ευγενίδου», πολύ νωρίς προέβλεψε και σχημάτισε την πεποίθηση ότι η άρτια κατάρτιση των τεχνικών μας, σε συνδυασμό με την εθνική αγωγή, θα ήταν αναγκαίος και αποφασιστικός παράγων για την πρόοδο του Έθνους μας.

Την πεποίθησή του αυτή ο Ευγενίδης εκδήλωσε με τη γενναιόφρονα πράξη ευεργεσίας, να κληροδοτήσει σεβαστό ποσό για τη σύσταση Ιδρύματος, που θα είχε ως σκοπό να συμβάλλει στην τεχνική εκπαίδευση των νέων της Ελλάδας.

Έτσι, το Φεβρουάριο του 1956 συστήθηκε το «Ίδρυμα Ευγενίδου», του οποίου τη διοίκηση ανέλαβε η αδελφή του Μαρ. Σίμου, σύμφωνα με την επιθυμία του διαθέτη. Το έργο του Ιδρύματος συνεχίζει από το 1981 ο κ. Νικόλαος Βερνίκος - Ευγενίδης.

Από το 1956 έως σήμερα η συμβολή του Ιδρύματος στην τεχνική εκπαίδευση πραγματοποιείται με διάφορες δραστηριότητες. Όμως απ' αυτές η σημαντικότερη, που κρίθηκε από την αρχή ως πρώτης ανάγκης, είναι η έκδοση βιβλίων για τους μαθητές των Τεχνικών και Επαγγελματικών Σχολών και Λυκείων.

Μέχρι σήμερα, με τη συνεργασία με τα Υπουργεία Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων και Εμπορικής Ναυτιλίας, εκδόθηκαν εκατοντάδες τόμοι βιβλίων, που έχουν διατεθεί σε πολλά εκατομμύρια αντίτυπα. Τα βιβλία αυτά κάλυπταν ή καλύπτουν ανάγκες των Κατωτέρων και Μέσων Τεχνικών Σχολών του Υπ. Παιδείας, των Σχολών του Οργανισμού Απασχολήσεως Εργατικού Δυναμικού (ΟΑΕΔ), των Τεχνικών και Επαγγελματικών Λυκείων, των Τεχνικών Επαγγελματικών Σχολών και των Δημοσίων Σχολών Εμπορικού Ναυτικού.

Μοναδική φροντίδα του Ιδρύματος σ' αυτή την εκδοτική του προσπάθεια ήταν και είναι η συγγραφή και έκδοση βιβλίων ποιότητας, από άποψη όχι μόνον επιστημονική, παιδαγωγική και γλωσσική, αλλά και ως προς την εμφάνιση, ώστε το βιβλίο να αγαπηθεί από τους μαθητές.

Για την επιστημονική και παιδαγωγική αρτιότητα των βιβλίων τα κείμενα υποβάλλονται σε πολλές επεξεργασίες και βελτιώνονται πριν από κάθε νέα έκδοση συμπληρούμενα καταλλήλως.

Ιδιαίτερη σημασία απέδωσε το Ίδρυμα από την αρχή στη γλωσσική διατύπωση των βιβλίων, γιατί πιστεύει ότι και τα τεχνικά βιβλία, όταν είναι γραμμένα σε γλώσσα σωστή και ομοιόμορφη αλλά και κατάλληλη για τη στάθμη των μαθητών, μπορούν να συμβάλλουν στη γλωσσική κατάρτιση των μαθητών.

Έτσι, με απόφαση που ίσχυσε ήδη από το 1956, όλα τα βιβλία της Βιβλιοθήκης του Τεχνίτη, δηλαδή τα βιβλία για τις τότε Κατώτερες Τεχνικές Σχολές, όπως αργότερα και για τις Σχολές του ΟΑΕΔ, ήταγκ γραμμένα σε γλώσσα δημοτική, με βάση τη γραμματική του Τριανταφυλλίδη, ενώ όλα τα άλλα βιβλία ήταν γραμμένα στην

απλή καθαρεύουσα. Σήμερα ακολουθείται η γραμματική που διδάσκεται στα σχολεία της δευτεροβάθμιας εκπαίδευσεως. Η γλωσσική επεξεργασία των βιβλίων ανατίθεται σε φιλολόγους του Ιδρύματος και έτσι εξασφαλίζεται η ενιαία σύνταξη και ορολογία κάθε κατηγορίας βιβλίων.

Η ποιότητα του χαρτιού, το είδος των τυπογραφικών στοιχείων, τα σωστά σχήματα, η καλαίσθητη σελιδοποίηση, το εξώφυλλο και το μέγεθος του βιβλίου, περιλαμβάνονται και αυτά στις φροντίδες του Ιδρύματος και συμβάλλουν στη σωστή «λειτουργικότητα» των βιβλίων.

Το Ίδρυμα θεώρησε ότι είναι υποχρέωσή του, σύμφωνα με το πνεύμα του ιδρυτή του, να θέσῃ στη διάθεση του Κράτους όλη αυτή την πείρα του των 20 ετών, αναλαμβάνοντας το 1978 και την έκδοση των βιβλίων για τις νέες Τεχνικές Επαγγελματικές Σχολές και τα Τεχνικά και Επαγγελματικά Λύκεια, σύμφωνα πάντοτε με τα εγκεκριμένα Αναλυτικά Προγράμματα του Π.Ι. και του ΥΠΕΠΘ.

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΚΔΟΣΕΩΝ ΙΔΡΥΜΑΤΟΣ ΕΥΓΕΝΙΔΟΥ

Μιχαήλ Αγγελόπουλος, καθηγητής ΕΜΠ, Πρόεδρος.

Αλέξανδρος Σταυρόπουλος, καθηγητής Πανεπιστημίου Πειραιώς, Αντιπρόεδρος.
Ιωάννης Τεγόπουλος, καθηγητής ΕΜΠ.

Σταμάτης Παλαιοκρασσάς, Σύμβουλος – Αντιπρόεδρος Παιδαγωγικού Ινστιτούτου.
Χρήστος Σιγάλας, Δ/ντης Σπ. Δευτ. Εκπαιδεύσεως ΥΠΕΠΘ.

Σύμβουλος επί των εκδόσεων του Ιδρύματος **Κων. Μανάφης**, καθηγ. Φιλ. Σχολής Παν/μίου Αθηνών.

Γραμματέας της Επιτροπής, **Γεώργιος Ανδρεάκος**.

Διατελέσαντα μέλη ή σύμβουλοι της Επιτροπής

Γεώργιος Κακοριδής (1955-1959) Καθηγητής ΕΜΠ, **Αγγελος Καλογεράς** (1957-1970) Καθηγητής ΕΜΠ, **Δημήτριος Νιάνιας** (1957-1965) Καθηγητής ΕΜΠ, **Μιχαήλ Σπετσιέρης** (1956-1959), **Νικόλαος Βασιώτης** (1960-1967), **Θεόδωρος Κουζέλης** (1968-1976) Μηχ. Ηλ. ΕΜΠ, **Παναγώτης Χατζηιωάννου** (1977-1982) Μηχ. Ηλ. ΕΜΠ, **Αλέξανδρος Ι. Παππάς** (1955-1983) Καθηγητής ΕΜΠ, **Χρυσόστομος Καβουνίδης** (1955-1984) Μηχ. Ηλ. ΕΜΠ, **Γεώργιος Ρουύσος** (1970-1987) Χημ.-Μηχ. ΕΜΠ, **Δρ. Θεοδόσιος Παπαθεοδοσίου** (1982-1984) Δ/ντης Σπουδών Δευτεροβάθμιας Εκπαίδευσεως ΥΠΕΠΘ, **Ιγνάτιος Χατζηευστρατίου** (1985-1988) Μηχανολόγος, Δ/ντης Σπουδών Δευτεροβάθμιας Εκπαίδευσεως ΥΠΕΠΘ, **Γεώργιος Σταματίου** (1988-1990) Ηλεκτρολόγος ΕΜΠ, Δ/ντης Σπουδών Δευτεροβάθμιας Εκπαίδευσεως ΥΠΕΠΘ, **Σωτ. Γκλαβάς** (1989-1993), Φιλόλογος, Δ/ντης Σπουδών Δευτεροβάθμιας Εκπαίδευσεως ΥΠΕΠΘ.





ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

ΓΕΩΡΓΙΟΥ ΟΔ. ΔΗΜΗΤΡΑΚΟΠΟΥΛΟΥ
ΚΑΘΗΓΗΤΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝ/ΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ

ΑΘΗΝΑ
1998



Α' ΕΚΔΟΣΗ 1979



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η Ανοσολογία μελετά τους μηχανισμούς με τους οποίους ο οργανισμός αμύνεται εναντίον ορισμένων ουσιών του περιβάλλοντος. Με τη γέννησή του το άτομο αρχίζει να δέχεται βομβαρδισμό ερεθισμών από ουσίες του περιβάλλοντος και προσπαθεί να αμυνθεί κινητοποιώντας τον ανοσολογικό του μηχανισμό. Οι ουσίες που διεγείρουν τον οργανισμό, καλούνται **αντιγόνα**, ενώ ειδικά κύτταρα του οργανισμού όταν έλθουν σε επαφή με τα αντιγόνα αντιδρούν και παράγουν ουσίες, τα **αντισώματα**, τα οποία εξουδετερώνουν τα αντιγόνα και κατά συνέπεια τη βλαβερή δράση τους. Πέρα από την παραγωγή των αντισωμάτων ο οργανισμός διαθέτει και άλλους αμυντικούς μηχανισμούς, που τον προστατεύουν επίσης από τις ουσίες του περιβάλλοντος.

Η Ανοσολογία έχει σημειώσει τεράστια πρόοδο τα τελευταία χρόνια. Η ανάπτυξή της είναι αλματώδης και καθημερινά έρχονται οι νέες φως καινούργια πειραματικά δεδομένα, που συμπληρώνουν ή και πολλές φορές ανατρέπουν προηγούμενες απόψεις.

Η Ανοσολογία ξεπήδησε από τη Μικροβιολογία, αλλά στην πορεία της εξελίξεώς της έχουν συμβάλει θαθοριστικά διάφορες επιστήμες όπως η Βιοχημεία, η Ανατομική, η Φυσιολογία, η Γενετική και η Βιολογία. Σήμερα η Ανοσολογία αποτελεί αυτοτελή επιστημονικό κλάδο, που η μεγάλη του έκταση υποχρεώνει το διαχωρισμό της σε μικρότερες ενότητες, όπως π.χ. την Ανοσοχημεία, την Ανοσοαιματολογία, την Ανοσοπαθολογία, την Ανοσολογία των Λοιμωδών Νοσημάτων, την Ανοσολογία των Μεταμοσχεύσεων, την Εργαστηριακή Ανοσολογία κλπ.

Η γνώση της Ανοσολογίας είναι απαραίτητη σε όλες τις ειδικότητες της Ιατρικής Επιστήμης και οι Ανοσολογικές Εργαστηριακές Μέθοδοι χρησιμοποιούνται σε μεγάλη έκταση για τη διάγνωση πολλών νοσημάτων.

Η συγγραφή του βιβλίου αυτού έχει γίνει σύμφωνα με το αναλυτικό πρόγραμμα του Π.Ι. και περιλαμβάνει βασικές γνώσεις ανοσολογίας, που βοηθούν το μαθητή να κατανοήσει καλύτερα τις αμυντικές λειτουργίες του οργανισμού και να αντιληφθεί την αξία των ανοσολογικών τεχνικών στη διάγνωση των νοσημάτων.

Ελπίζω το βιβλίο να επιτίχει το σκοπό του και να κινήσει το ενδιαφέρον για πιο βαθιά μελέτη των Θεμάτων που διαπραγματεύεται.

Τέλος ευχαριστώ θερμά το φοιτητή της ιατρικής κ. Νικήτα Μ. Καποτά για τη συμβολή του στη σχεδίαση και επιλογή των σχ.γμάτων του βιβλίου.

Ο συγγραφέας



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο οργανισμός του ανθρώπου έρχεται καθημερινά σε επαφή με πολλές ουσίες που έχουν διαφορετική χημική σύσταση και προέλευση και που βρίσκονται στη φύση ή παρασκευάζονται τεχνητά. Ορισμένες από αυτές τις ουσίες είναι ικανές να προκαλέσουν βλάβες στον οργανισμό, σε μερικές μάλιστα περιπτώσεις είναι δυνατό να τον οδηγήσουν ακόμη και στο θάνατο. Στην προσπάθειά του να αμυνθεί, ο οργανισμός έχει αναπτύξει ποικίλους αμυντικούς μηχανισμούς, οι οποίοι τον προστατεύουν από την επίδραση αυτών των ουσιών. Έτσι, στην περίπτωση που το αμυντικό σύστημα του οργανισμού λειτουργεί κανονικά, η είσοδος των ξένων ουσιών αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά και ο οργανισμός δεν νοσεί. Η ικανότητα του οργανισμού να αμύνεται στην είσοδο των ξένων ουσιών και να μην εμφανίζει νόσο καλείται **ανοσία**.

Η ανοσία διακρίνεται σε **φυσική** και σε **επίκτητη**. Στη φυσική ανοσία πρωταρχικό ρόλο παίζει ο μηχανισμός της **φαγοκυτταρώσεως**, που πραγματοποιείται από τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπόρηνα και το σύστημα των μονοπυρήνων φαγοκυττάρων και το **συμπλήρωμα**, το οποίο είναι ένα σύστημα εννέα πρωτεϊνών του ορού του αίματος.

Η επίκτητη ανοσία αποκτάται κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου και συνδέεται με τα λεμφοκύτταρα του αίματος. Ανάλογα με το είδος των λεμφοκυττάρων τα οποία μετέχουν κάθε φορά στην ανάπτυξη ανοσίας εναντίον μιας ξένης ουσίας, η επίκτητη ανοσία διακρίνεται σε **χυμική** και σε **κυτταρική**. Στη χυμική ανοσία ένα είδος λεμφοκυττάρων παράγει ουσίες, τα **αντισώματα**, τα οποία κυκλοφορούν στους χυμούς του οργανισμού και εξουδετερώνουν την ξένη ουσία, ενώ στην κυτταρική ανοσία, η ανοσία οφείλεται στη δράση ένος άλλου είδους λεμφοκυττάρων.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η άμυνα του οργανισμού έναντι των ξένων ουσιών είναι πολύπλοκο φαινόμενο, στο οποίο πολλές φορές μετέχουν περισσότεροι του ενός από τους μηχανισμούς που αναφέραμε, (φαγοκυττάρωση, συμπλήρωμα, χυμική και κυτταρική ανοσία). Επίσης πρέπει να έχομε υπόψη μας ότι ο ένας μηχανισμός, π.χ. η παραγωγή αντισωμάτων, μπορεί να θέσει σε λειτουργία τους άλλους μηχανισμούς, π.χ. το συμπλήρωμα και τη φαγοκυττάρωση, και όλοι μαζί να δράσουν εναντίον της ξένης ουσίας που απειλεί τον οργανισμό. Αυτό σημαίνει ότι μεταξύ των διαφόρων μηχανισμών της ανοσίας υπάρχει αλληλεξάρτηση και συνεργασία. Τέλος σε ορισμένες περιπτώσεις, η κινητοποίηση του οργανισμού για την εξουδετέρωση της ξένης ουσίας μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση νοσηρών διαταραχών, που ονομάζονται **αντιδράσεις υπερευαισθησίας**.

**ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ ΑΝΟΣΟΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ (ΣΕΑΑ)
(ACQUIRED IMMUNEDEFICIENCY SYNDROME, AIDS)**

καθ. Γ. Ι. ΠΑΠΑΕΥΑΓΓΕΛΟΥ

1 Εισαγωγή-Ιστορικό της επιδημίας.

Ορισμένα άτομα γεννιούνται με μερική ή ολική ανεπάρκεια της χυμικής ή κυτταρικής ανοσίας. Η αιτιολογία της είναι συνήθως **κληρονομική** (γενετική). Παρόμοια όμως ανοσοανεπάρκεια μπορεί να αναπτυχθεί σε άτομο φυσιολογικό από την επίδραση διαφόρων εξωγενών παραγόντων. Τέτοιοι παράγοντες είναι η ακτινοβολία, η χορήγηση διαφόρων ανοσοκαταστατικών ουσιών, η ανάπτυξη διαφόρων νεοπλασμάτων, ιδίως του λεμφικού συστήματος, ή ακόμη και ο υποσιτισμός. Τότε μιλούμε για επίκτητη ανοσοανεπάρκεια.

Οι καταστάσεις αυτές συνδέονται κυρίως με βλάβες της κυτταρικής ανοσίας και χαρακτηρίζονται από σοβαρές, εκτεταμένες και συνεχείς λοιμώξεις, που δεν αντιμετωπίζονται εύκολα με τα μέσα που συνήθως χρησιμοποιούμε για τις λοιμώξεις ενός φυσιολογικού ατόμου. Εκτός τούτου οι λοιμώξεις αυτές οφείλονται σε ευκαιριακούς (καιροσκοπικούς) μικροοργανισμούς, οι οποίοι συνήθως λαθροβιούν και δεν προκαλούν λοιμώξεις σε φυσιολογικά άτομα.

Η ανοσοανεπάρκεια στερεί τον οργανισμό από τη δυνατότητα επαγρυπνήσεως και ελέγχου διαφόρων μεταλλάξεων, που συνεχώς συμβαίνουν στα κύτταρά του. Μερικές από τις μεταλλάξεις αυτές παρέχουν τη δυνατότητα στα κύτταρα να πολλαπλασιάζονται ταχύτατα και ανεξέλεκτα και να προκαλούν τα διάφορα νεοπλάσματα-καρκίνους.

Το 1981 κρούσματα ανοσοανεπάρκειας άρχισαν να παρουσιάζονται σε νεαρά άτομα στο Los Angeles και άλλες μεγαλουπόλεις των ΗΠΑ. Το περίεργο ήταν ότι τα νεαρά αυτά άτομα δεν ανέφεραν στο ιστορικό τους καμιά από τις παραπάνω αιτίες που προκαλούν επίκτητη ανοσοανεπάρκεια.

Η συσσώρευση νέων κρουσμάτων ανησύχησε τις υπηρεσίες δημόσιας υγείας των ΗΠΑ, οι οποίες δραστηριοποίησαν τις δυνάμεις τους, για να ανακαλύψουν τα αίτια της νέας αυτής αρρώστιας. Σε ελάχιστο χρονικό διάστημα διάπιστωθηκε ότι τα άτομα αυτά ήταν όλα ομοφυλόφιλοι και είχαν κάποια άμεση ή έμμεση σχέση μεταξύ τους, γι' αυτό και η αρρώστια αυτή ονομάσθηκε νόσος των ομοφυλοφίλων (Gay Syndrome).

Η ανησυχία επομένως μεγάλωσε, γιατί έγινε φανερό ότι βρίσκονταν μπροστά σε επιδημία από λοιμώδη παράγοντα που μεταδίδεται σεξουαλικώς. Γρήγορα όμως διαπι-

στώθηκε ότι προσβάλλει και άλλες ομάδες ατόμων, όπως τοξικομανείς, μεταγγιζόμενους, αιμορροφιλικούς και σε μεγάλη συχνότητα άτομα που κατάγονται ή ζουν στην Κεντρική Αφρική και Λατινική Αμερική, καθώς και στους ερωτικούς συντρόφους των ασθενών αυτών με ομο- ή ετεροφυλική επαφή.

Επειδή όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν μια χαρακτηριστική ομάδα συμπτωμάτων, η οποία οφείλονταν σε επίκτητη ανεπάρκεια του ανοσολογικού συστήματος, που προκαλούσε μείωση της ικανότητας αντιμετωπίσεως διαφόρων κοινών μικροοργανισμών και δημιουργούσε προϋποθέσεις αναπτύξεως νεοπλασιών, η ομάδα αυτή των συμπτωμάτων ονομάσθηκε Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσοανεπάρκειας (AIDS).

Το AIDS κινητοποίησε και προκάλεσε το ενδιαφέρον διαφόρων ερευνητικών ομάδων. Στις αρχές του 1983 η ερευνητική ομάδα του Γάλλου καθηγητή L. Montagnier κατόρθωσε να απομονώσει τον υπεύθυνο ίό του AIDS (HIV). Έτσι μπορέσαμε να μελετήσουμε με ακρίβεια την επιδημιολογία, την ανοσολογία του AIDS, να αποκαλύψουμε τα μυστικά της νόσου και να την αντιμετωπίσουμε θεραπευτικά και προληπτικά.

2 Επιδημία του AIDS.

Στα δώδεκα χρόνια που πέρασαν από το 1981, το AIDS πήρε μορφή πανδημίας που συνεχώς επεκτείνεται σ' όλες τις χώρες και σ' όλες τις πληθυσμιακές ομάδες.

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (Π.Ο.Υ.) σήμερα έχουν αρρωστήσει πάνω από 2,5 εκατομμύρια, οι δε φορείς ανέρχονται σε 13 εκατομμύρια ενήλικες και 1 εκατομμύριο παιδιά. Η Π.Ο.Υ. προβλέπει ότι μέχρι το 2000 μ. Χ. ο συνολικός αριθμός των ασθενών θα ανέλθει σε 10 εκατομμύρια και οι φορείς σε 40 εκατομμύρια.

Η επιδημία έλαβε τεράστιες διαστάσεις στην Κεντρική Αφρική και τη Λατινική Αμερική. Τώρα επεκτείνεται προς την πολυπληθή Ασία, όπου πιστεύεται ότι ο αριθμός των κρουσμάτων θα υπερβεί τα κρούσματα της Αφρικής. Στις περιοχές αυτές το AIDS μεταδίδεται με ετεροφυλική κυρίως σεξουαλική επαφή και γι' αυτό προσβάλλεται ίσος αριθμός ανδρών και γυναικών.

Στις ανεπτυγμένες χώρες η νόσος μεταδίδονταν κυρίως μεταξύ των ομοφυλοφίλων και τοξικομανών. Τελευταίως όμως συνεχώς αυξάνουν τα κρούσματα σε γυναίκες, αφού η ετεροφυλική οδός συμμετέχει τώρα σε μεγαλύτερο βαθμό στη διασπορά της νόσου.

Στην Ελλάδα το πρώτο κρούσμα εμφανίστηκε στο τέλος του 1983. Ο συνολικός αριθμός των κρουσμάτων μέχρι σήμερα υπερβαίνει τα 800. Στην Ελλάδα η ετεροφυλική μετάδοση είναι συχνότερη σε σχέση με τις άλλες χώρες της Δυτικής Ευρώπης. Τα κρούσματα εμφανίζονται κυρίως σε νέους από όλες τις περιοχές της χώρας. Ο αριθμός των φορέων και εδώ συνεχώς αυξάνει, όπως έχει διαπιστωθεί από έρευνες σε αιμοδότες και εγκύους.

Σήμερα σε διεθνές επίπεδο το AIDS διαμορφώνεται ως πρόβλημα των υπό ανάπτυξη περιοχών με ανυπολόγιστες επιπτώσεις, όχι μόνο στη νοσηρότητα και θνησιμότητα, αλλά και στην κοινωνική, πολιτική και οικονομική κατάσταση των χωρών αυτών.

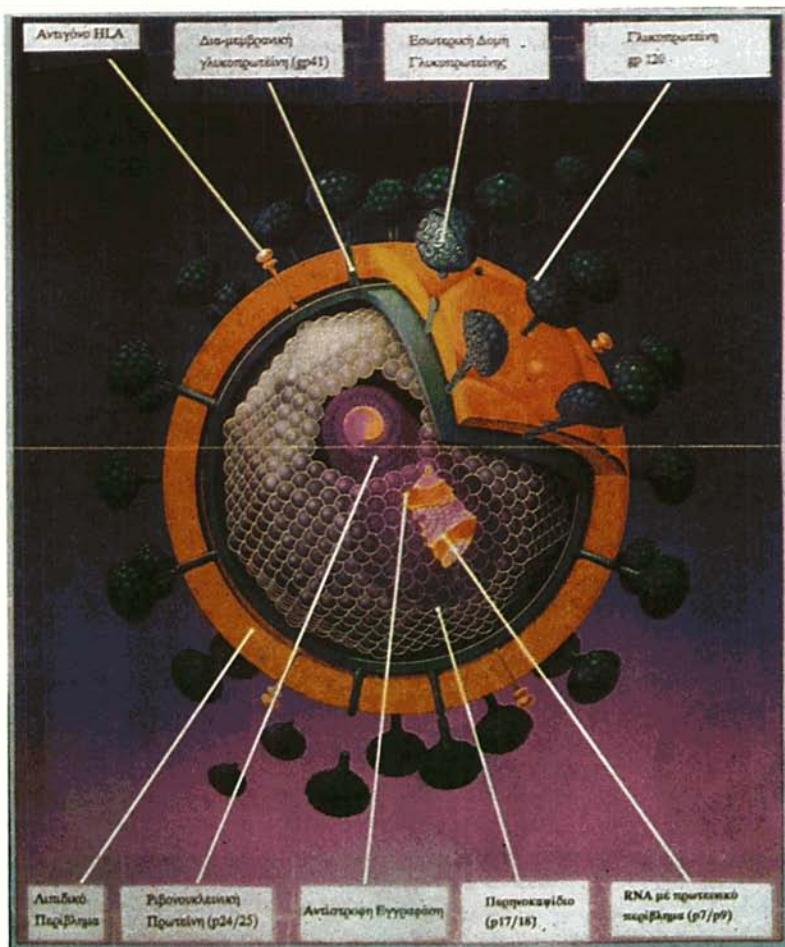
Στις ανεπτυγμένες χώρες αφορά κυρίως στους αμόρφωτους, στους φτωχούς, στους μη προνομιούχους και κοινωνικά στερημένους, οι οποίοι κατά κανόνα είναι λιγότερο ενημερωμένοι. Επομένως για την αντιμετώπισή του δεν αρκούν μόνο τα ιατρικά, υγειονομικά μέτρα αλλά και ευρύτερα κοινωνικά και πολιτικά μέτρα που πρέπει

να αποσκοπούν στην ενίσχυση των οικονομικά ασθενεστέρων τάξεων, στην άρση των κοινωνικών ανισοτήτων, στη μεγαλύτερη φροντίδα των μειονοτήτων και των απομονωμένων.

3 Ο ιός.

Ο HIV είναι RNA ιός με σφαιρικό σχήμα. Ανήκει στην ομάδα των ρετροϊών. Χαρακτηρίζεται από την παραγωγή της ανάστροφης τρανσκριπτάσης, μέσω της οποίας το RNA του ιού, μετά την είσοδό του στο κύτταρο, μεταγράφεται σε DNA, που ενσωματώνεται στο DNA του ξενιστή δημιουργώντας έτσι χρόνια λοίμωξη.

Διακρίνονται δύο υπότυποι. Ο HIV₁, που είναι ευρύτατα διαδεδομένος, και ο HIV₂ που ανευρίσκεται κυρίως στην Δυτική Αφρική.



Σχ. 1.
Σχηματική αναπαράσταση του ιού.

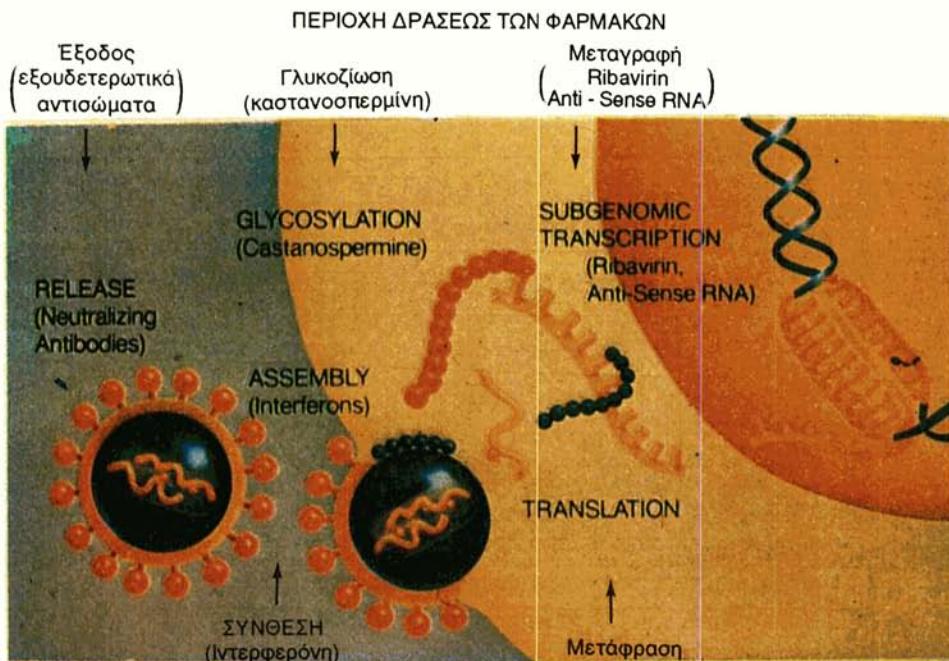
4 Ανοσολογία-Ανοσοπαθογένεια.

Όταν ο HIV εισέλθει στον οργανισμό με αιματογενή οδό, με ομο- ή ετεροφυλική σεξουαλική επαφή ή από τη μολυσμένη μητέρα στο παιδί της, προσκολλάται σε ειδικούς υποδοχείς που υπάρχουν κυρίως στα μακροφάγα και στα T₄ (βοηθητικά) λεμφοκύτταρα.

Στα μακροφάγα ο HIV πολλαπλασιάζεται σε τεράστιο αριθμό χωρίς να τα καταστρέψει. Έτσι τα μακροφάγα μονοκύτταρα όπου και αν βρίσκονται δημιουργούν αποθήκες του HIV. Αντίθετα ο ίος, ύστερα από προσκόλληση στους ειδικούς υποδοχείς CD4 των T₄ λεμφοκυττάρων, μπορεί να ενσωματώνεται μεν στο πυρήνα τους, αλλά παραμένει εκεί χωρίς να πολλαπλασιάζεται και χωρίς να παράγονται τα αντιγονικά του στοιχεία και επομένως χωρίς να δημιουργεί ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού. Το άτομο παραμένει στην κατάσταση αυτή χωρίς εμφανή συμπτώματα και είναι ο ασυμπτωματικός φορέας.

Άλλοτε όμως ο HIV πολλαπλασιάζεται ταχύτατα και κατστρέψει τα T₄ λεμφοκύτταρα ή προκαλεί αντίδραση και καταστάσεις που σκοτώνουν τα T₄ λεμφοκύτταρα. Τότε δημιουργείται ανοσοανεπάρκεια, που προκαλεί όλα τα χαρακτηριστικά συμπτώματα του AIDS.

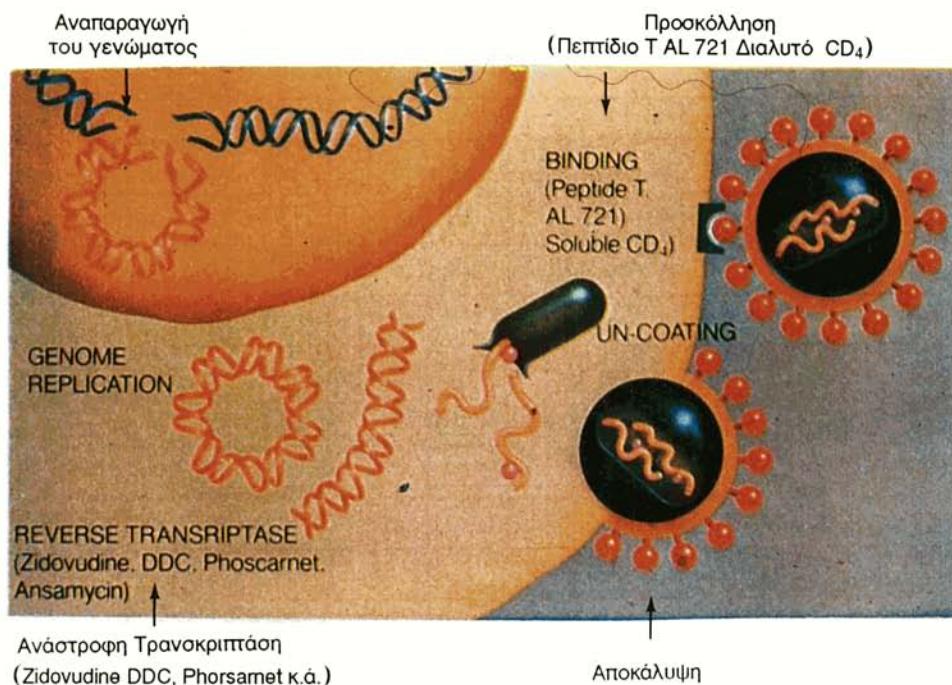
Οι ασθενείς με AIDS μεταδίδουν περισσότερο τον ίο, γιατί ο HIV βρίσκεται σε τεράστιες ποσότητες στο αίμα και στα άλλα εκκρίματα του οργανισμού, ιδιαίτερα δε στο σπέρμα και στις κολπικές εκκρίσεις. Αντίθετα, ο ασυμπτωματικός φορέας είναι λιγό-



Σχ. 2.

Αναπαραγωγή του ιού και φάρμακα που την αναστέλλουν.

ΠΕΡΙΟΧΗ ΔΡΑΣΕΩΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ



Σχ. 3.

Είσοδος, ενσωμάτωση του ιού και φάρμακα που την αναστέλλουν.

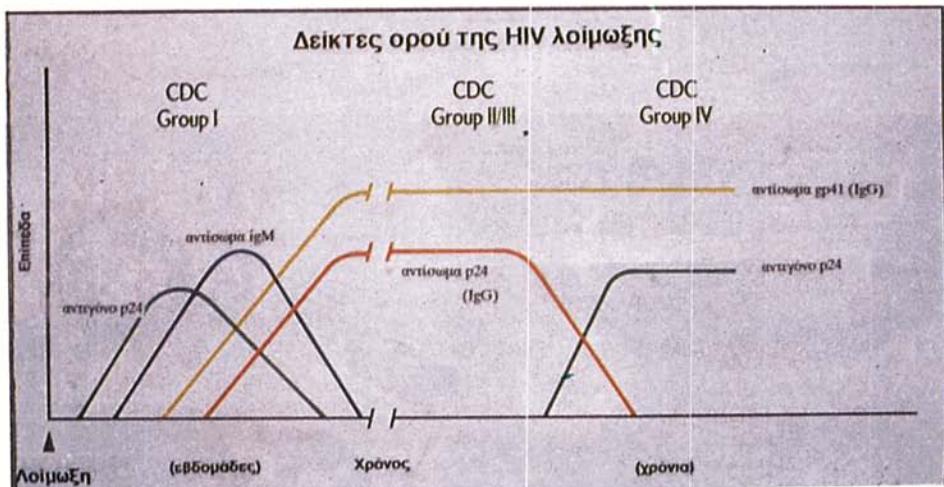
τέρο μεταδοτικός γιατί στο αίμα του κυκλοφορεί μικρότερος αριθμός ιών. Εν τούτοις, επειδή οι φορείς είναι υγιείς και δραστήριοι, έρχονται σε επαφή με πολλά άτομα και χωρίς να το ξέρουν διασπείρουν τον HIV, με τους τρόπους που αναφέραμε, για πολλά χρόνια.

5 Εξέλιξη της λοιμώξεως.

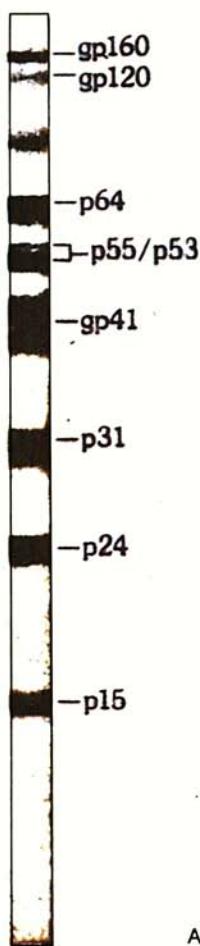
Ο ιός, που εισέρχεται με κάποιον από τους παραπάνω τρεις κύριους τρόπους στον άνθρωπο, προσβάλλει τα κύτταρα του αίματος. Ύστερα από 1-2 μήνες μπορεί να παρουσιασθεί πυρετός και πολλά άλλα συμπτώματα που **δεν είναι χαρακτηριστικά της HIV λοιμώξεως**. Τα συμπτώματα αυτά παρέρχονται συνήθως γρήγορα. Το άτομο γίνεται καλά και παύει να έχει συμπτώματα. Παραμένει όμως φορέας του ιού και μπορεί να μεταδίδει συνεχώς τον ίδιο στους άλλους χωρίς να το ξέρει. Η εξέταση του αίματος για αντισώματα μπορεί εύκολα να δώσει τη διάγνωση της λοιμώξεως.

Ύστερα από 5 περίπου χρόνια από τη μόλυνση το 50% των φορέων αρχίζουν να παρουσιάζουν διάφορα συμπτώματα που βαθμιαία οδηγούν στην εκδήλωση του AIDS, η οποία συμβαίνει κατά μέσο όρο ύστερα από 8-10 γρόνια.

Οι ασθενείς παρουσιάζουν υψηλό πυρετό, επιφρονες διάρροιες, βήχα και πολλά άλλα συμπτώματα που **δεν είναι χαρακτηριστικά μόνο του AIDS**. Μπορούν



Σχ. 4.
Χυμική ανοσολογική αντίδραση.



Σχ. 5.
Ανίχνευση του ιού με τη μέθοδο Western Blot.

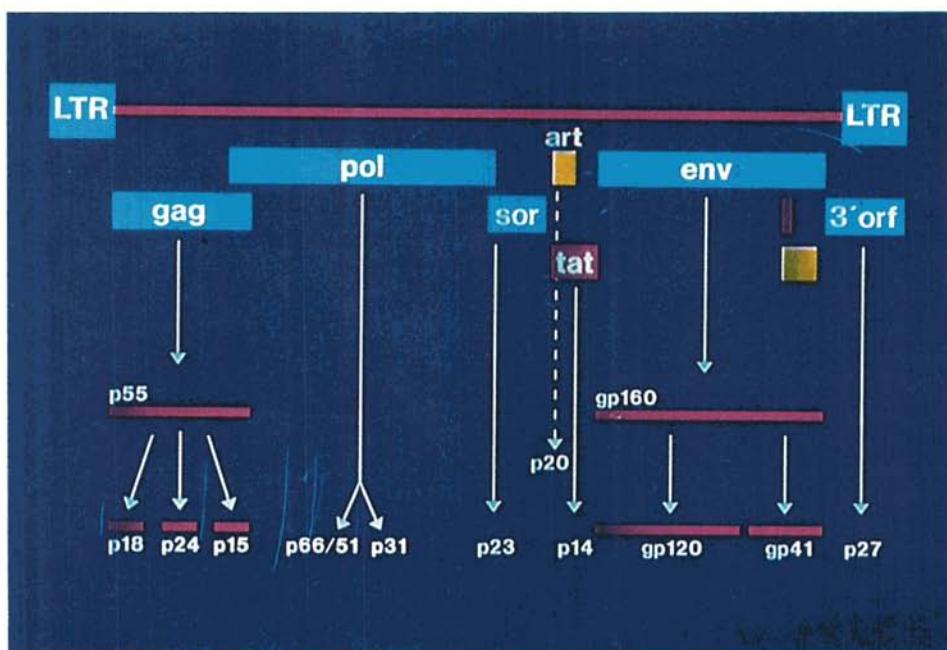
ακόμη να παρουσιασθούν διάφορες δερματικές αλλοιώσεις ή αλλοιώσεις στο στόμα, μερικές από τις οποίες είναι ενδεικτικές της λοιμώξεως από τον ιό του AIDS. Η εξέλιξη είναι ραγδαία προς το θάνατο, καίτοι σήμερα η χορήγηση AZT, DDI, DDC, και άλλων φαρμάκων την επιβραδύνει σημαντικά και βελτιώνει την ποιότητα της ζωής του αρρώστου.

6 Παράγοντες από τους οποίους εξαρτάται η εξέλιξη της λοιμώξεως.

Η κατανόηση του μηχανισμού και των παραγόντων από τους οποίους εξαρτάται η εξέλιξη της λοιμώξεως θα μας βοηθήσει στη δυνατότητα θεραπευτικής παρεμβάσεως, αλλά και προληπτικής αντιμετωπίσεως με εμβόλιο.

Ο οργανισμός καταβάλλει τεράστιες προσπάθειες για να καταστρέψει τον εισβολέα. Μέσα σε λίγες μέρες παράγει αντισώματα που προσκολλώνται στον HIV, δημιουργεί ανοσοσυμπλέγματα και τον εξουδετερώνει. Συγχρόνως αναπτύσσεται κυτταρική ανοσολογική αντίδραση. Τα κατασταλτικά (DC₈, T₈) λεμφοκύτταρα επιτίθενται στα προσβληθέντα κύτταρα και τα καταστρέφουν. Έτσι δημιουργείται μια εύθραυστη ισορροπία. Δυστυχώς όμως η αφθονία του ιού στις απρόσβλητες αποθήκες των μακροφάγων και η λανθάνουσα επιβίωσή τους δεν επιτρέπει στον οργανισμό να απαλλαγεί από τον ιό.

Στην πορεία αυτή της ασυμπτωματικής φάσεως υπεισέρχονται διάφοροι παράγοντες, που μπορεί να αναζωπυρώσουν το λαθροβιούντα ιό και να του επιτρέψουν να



Σχ. 6.
Γένωμα του ιού.

πολλαπλασιασθεί άφθονα και να καταστρέψει τα T_4 λεμφοκύτταρα. Διάφορες παρεμπίπουσες λοιμώξεις μπορεί να παίξουν το ρόλο αυτό.

Ο κυτταρομεγαλοϊδής, ο ιός της λοιμώδους μονοπυρηνώσεως (Epstein-Barr), άλλοι εργητοίοι, πιθανόν οι ιοί της ηπατίτιδας Β και Σ κλπ. μπορεί να ενεργοποιήσουν τον HIV με την παραγωγή διαφόρων ουσιών, που διεγείρουν ειδικά τμήματα του γενώματος του HIV, που είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση της αναπαραγωγής του. Άλλα και κάθε άλλη παρεμπίπουσα λοιμώξη (σεξουαλικώς μεταδόμενη κλπ.) μπορεί άμεσα ή έμμεσα να διεγείρει τον ίο ή να προκαλέσει ανοσοκαταστολή, που θα επιτρέψει την απρόσκοπη αναπαραγωγή του.

Επίσης διάφοροι τοξικοί παράγοντες, όπως τα ναρκωτικά, το οινόπνευμα, η ακτινοβολία, ο υποσιτισμός κλπ. μπορεί να βοηθήσουν στην ανάπτυξη του HIV μειώνοντας την ανοσολογική δύναμη του οργανισμού.

Πολλοί πιστεύουν ότι η εξέλιξη εξαρτάται από το στέλεχος του ιού. Όταν το άτομο προσβληθεί από στέλεχος, που αναπαράγεται ταχύτατα, η εξέλιξη είναι ταχεία και μοιραία. Άλλα και όταν η προσβολή γίνεται από λιγότερο λοιμογόνο στέλεχος, είναι δυνατόν υπό τη συνεχή ανοσολογική πίεση του οργανισμού να μετατραπεί αυτό με μετάλλαξη σε λοιμογόνο στέλεχος. Είναι όμως δύσκολο στον οργανισμό να αναπτύξει επιτυχή δεύτερη ή πολλαπλή ανοσολογική ανταπόκριση και να το αναχαιτίσει.

Τέλος, η διαφορά στην ανοσολογική σύσταση των ατόμων, που εξαρτάται κυρίως από γενετικούς παράγοντες, μπορεί να παίξει καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη της λοιμώξεως. Σήμερα μελετώνται με μεγάλη προσοχή φορείς που έχουν επιβιώσει επί 15 χρόνια χωρίς να εμφανίσουν συμπτώματα. Πού οφείλεται αυτό; Τι διαφορετικό έχουν τα άτομα αυτά; Η ανακάλυψη των διαφορών αυτών μπορεί να βοηθήσει στην ανεύρεση τρόπων προληπτικής και θεραπευτικής αντιμετωπίσεως.

Η ανεξέλεκτη αναπαραγωγή του ιού έχει ως αποτέλεσμα τη λειτουργική αλλά και αριθμητική μείωση των T_4 λεμφοκυττάρων. Τα T_8 λεμφοκύτταρα διατηρούν τη δραστηριότητά τους. Σιγά-σιγά όμως και αυτά μειώνονται. Τότε ο οργανισμός γίνεται έρμαιο των καιροσκοπικών λοιμώξεων και μέσα σε πυρετούς και καχεξία πεθαίνει σε σχετικά μικρό χρονικό διάστημα.

Η καταστροφή των T_4 λεμφοκυττάρων οφείλεται στην άμεση δράση του ιού αλλά και σε πρόκληση αυτοανόσου αντιδράσεως. Συμβάλλει όμως σ' αυτό ουσιαστικά και ο μηχανισμός του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου ή "αποπτώσεως" που στην HIV λοιμώξη επιταχύνεται σημαντικά. Σ' αυτό ευθύνονται τα "υπεραντιγόνα" που είτε προέρχονται από τοξίνες διαφόρων μικροβίων ή παράγονται από τον ίο.

Τα υπεραντιγόνα ενεργοποιούν ορισμένα σημεία των υποδοχέων των T_4 λεμφοκυττάρων που μπορεί να οδηγήσουν στον ταχύ μηχανισμό της αποπτώσεως. Ο μηχανισμός αυτός οδηγεί στον προγραμματισμένο θάνατο όχι μόνο των προσβεβλημένων, αλλά και στη σταδιακή εξαφάνιση και των μη μολυσμένων T_4 λεμφοκυττάρων.

7 Προγνωστικοί δείκτες.

Σήμερα διαθέτομε αντιρετροϊκά και άλλα φάρμακα που μπορούν να αναχαιτίσουν την εξέλιξη της λοιμώξεως. Αυτά χρησιμοποιούνται στο στάδιο εκείνο της λοιμώξεως, κατά το οποίο η παρέμβασή τους έχει επιτυχή αποτελέσματα και όχι πρόωρα, γιατί τότε μπορεί να αναπτυχθεί ανθεκτικότητα στα φάρμακα και επομένως να μην είναι

αποτελεσματικά όταν στα μετέπειτα στάδια τα χρειασθεί ο οργανισμός. Απαιτείται επομένως η εφαρμογή δεικτών, οι οποίοι θα καθορίσουν επακριβώς την καταλληλότερη φάση για τη χορήγησή τους. Οι δείκτες αυτοί είναι χρήσιμοι και για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του χορηγούμενου φαρμάκου η οποιασδήποτε άλλης θεραπευτικής παρεμβάσεως.

Οι συνηθέστερα χρησιμοποιούμενοι προγνωστικοί δείκτες είναι ο αναλογικός και απόλυτος αριθμός των T_4 λεμφοκυττάρων. Το στάδιο εξελίξεως προσδιορίζεται από τον αριθμό τους. Σήμερα οι Αμερικανοί καθόρισαν σχετικώς αυθαίρετα ότι ο ασθενής θεωρείται ότι ανέπτυξε AIDS όταν ο αριθμός των T_4 λεμφοκυττάρων κατεβεί κάτω από 200 κύτταρα κατά κ. εκ.

Στη σταδιοποίηση βοηθούν η επανεμφάνιση του ιού, δηλαδή η δυνατότητα ανίχνευσης του p24 αντιγόνου, η μείωση του τίτλου αντισωμάτων προς το p24 και η ανίχνευση υψηλών επιπέδων νεοπτερίνης και β -2 μικροσφαιρίνης του ορού. Πρόσφατα προσπαθούν να προσδιορίσουν και να ξεχωρίσουν τον αριθμό των μνημονικών και παρθένων T_4 λεμφοκυττάρων. Πιστεύεται ότι η μείωση των μνημονικών T_4 λεμφοκυττάρων αποτελεί δυσοίωνο δείκτη, αφού προηγείται της μειώσεως των παρθένων. Μπορούμε επίσης να βοηθηθούμε περισσότερο με την ανάλυση των CD8 λεμφοκυττάρων, γιατί πιστεύεται ότι η ανίχνευση ειδικών τύπων (CD8 + CD38 + και άλλων) αποτελεί πρώιμο προγνωστικό δείκτη.

Η ανοσοανεπάρκεια δεν οφείλεται μόνο στη μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων. Σημασία έχει και η λειτουργικότητά τους. Έλεγχος αυτών επιτυγχάνεται με τη δοκιμασία ανοσοδιεγέρσεως με διάφορα μιτογόνα. Μείωση αυτής μεγαλύτερη από 15% σηματοδοτεί την εξέλιξη σε AIDS.

Τέλος η ποσότητα αλλά και τα χαρακτηριστικά του κυκλοφορούντος ιού μπορεί να μας βοηθήσουν στον καθορισμό του σταδίου εξελίξεως. Σήμερα, εκτός από την ανίχνευση και την ποσοτική μέτρηση του p24 αντιγόνου, έχομε τη δυνατότητα να καθορίσουμε με καλλιέργεια το βαθμό αναπαραγωγής και κυκλοφορίας του ιού. Αυτό μπορεί πολύ εύκολα να επιτευχθεί με την ανίχνευση και τον προσδιορισμό του RNA του ιού με εφαρμογή της αλυσιδωτής αντιδράσεως της πολυμεράσης. Ακόμη πρωιμότερη πρόβλεψη μπορεί να επιτευχθεί με την ανίχνευση των λοιμογόνων στελεχών, που προκαλούν την ανάπτυξη συγκυτίων πολλών λεμφοκυττάρων.

8 Εμβόλιο κατά του AIDS.

Όλες οι προσπάθειες που έχουν καταβληθεί μέχρι σήμερα, στηριζόμενες στις αρχές για την ανάπτυξη των εφαρμοζόμενων ήδη κλασσικών εμβολίων, απέτυχαν. Σήμερα καταβάλλονται τεράστιες προσπάθειες για την κατανόηση της βιολογίας του HIV, αλλά και των μηχανισμών ανοσοπαθολογίας του AIDS. Με αυτόν τον τρόπο πιστεύεται ότι θα αποκαλυφθούν τα "μυστικά" του πανούργου αυτού ιού σε μοριακό επίπεδο και θα καταστεί δυνατή η αντιμετώπισή του με την εφαρμογή εμβολίου.

8.1 Εμπόδια στην ανάπτυξη εμβολίου.

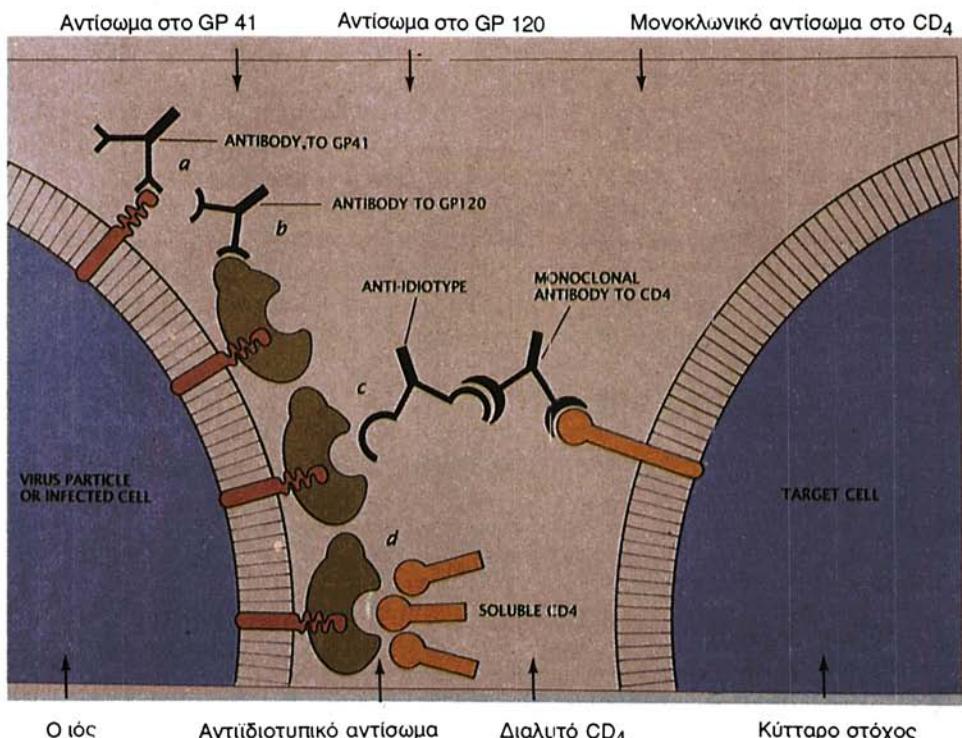
Το μεγαλύτερο εμπόδιο σχετίζεται με την εξαιρετική μεταβλητότητα του ιού. Τα διάφορα στελέχη του ιού διαφέρουν ως προς:



- Την ταχύτητα αναπαραγωγής.
- Τη δυνατότητα παραγωγής συγκυτίων ως δείγμα παθογόνου δράσεως.
- Την κυτταροπαθογόνο δράση *in vitro* και το σχηματισμό χαρακτηριστικών πλακών.
- Το εύρος των κυτταρικών σειρών που μπορεί να προσβάλλει.
- Τη δυνατότητα να αναπτύσσεται και να προσβάλλει διάφορους ιστούς και όργανα του ανθρώπου.
- Το ποσοστό του συνολικού αριθμού των κυττάρων που μπορεί να προσβάλλει.

Η βιολογική αυτή μεταβλητότητα του ιού εκφράζεται όχι μόνο με το εύρος του κυτταρικού τροπισμού, αλλά και από την ποικιλία του βαθμού πολλαπλασιασμού που άλλοτε είναι έντονος, ενώ άλλοτε είναι περιστριμένος μέχρι πλήρως ανενεργός. Τέλος ο πολλαπλασιασμός του ιού επιφέρει συνήθως λύση ορισμένων κυττάρων, ενώ ο HIV πολλαπλασιάζεται και αποθηκεύεται σε μεγάλη ποσότητα σε ορισμένα άλλα κύτταρα (π.χ. μακροφάγα) χωρίς να τα λύει.

Πρόβλημα όμως αποτελεί και η μεταβλητότητα του ιού στον ίδιο φορέα. Πιστεύεται ότι η αντισωματική πίεση που εξασκείται στον κυκλοφορούντα ιό δημιουργεί πολλές ελάσσονες παραλλαγές μέχρι να εμφανισθούν περισσότερο παθογόνα στελέχη, που θα προσβάλλουν περισσότερα κύτταρα και θα δημιουργήσουν το πλήρες σύνδρομο του AIDS.

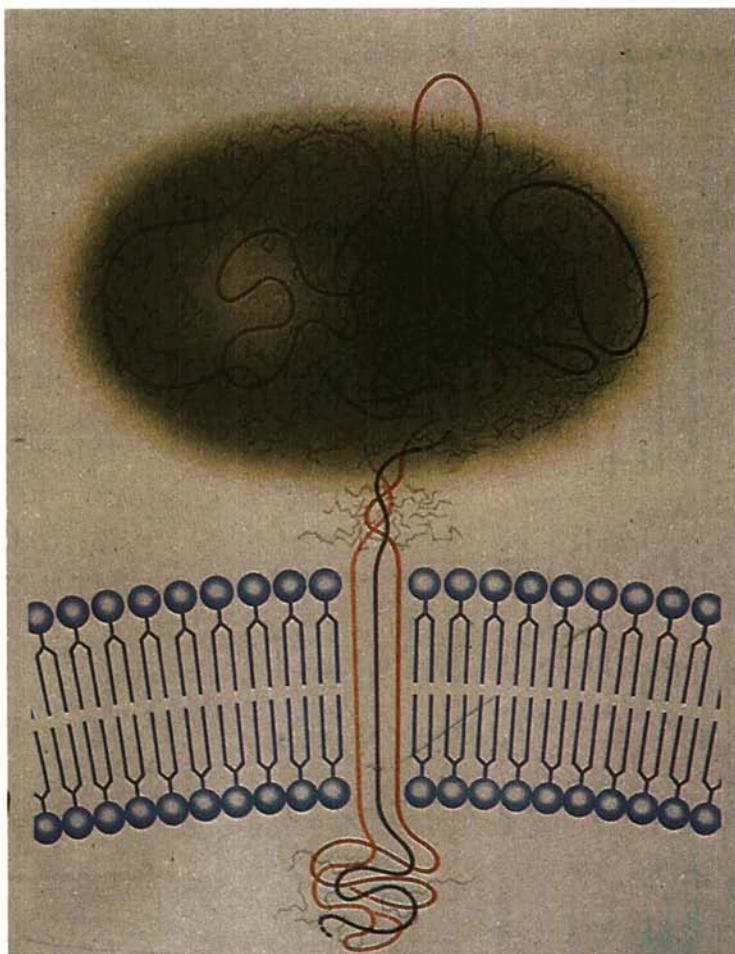


Σχ. 7.
Εξουδετερωτικά αντισώματα.

Η μεταβλητότητα του HIV αφορά συνήθως το εξωτερικό περίβλημα. Η σύνθεση των πεπτιδίων συνεχώς μεταβάλλεται και ως εκ τούτου τροποποιούνται οι υπεύθυνοι για την αντισωματική δράση επίτοποι. Οι μεταβολές οφείλονται σε πολλά λάθη κατά τον ανασυνδυασμό των δύο ομοίων αλύσσεων RNA που διαθέτει ο ιός. Κυρίως όμως αποδίδονται σε μεταγραφικά λάθη, που είναι περισσότερο συχνά στην ανάστροφο μεταγραφάση και λιγότερα οφείλονται στην κυτταρική DNA-πολυμεράση ή στην DNA-RNA πολυμεράση.

Εκτεταμένες έρευνες απέδειξαν ότι τα **διάφορα στελέχη του HIV₁** που απομονώνονται σε διάφορες περιοχές της γης από διάφορους ερευνητές **μπορούν να ταξινομηθούν σε 7 μεγάλες ομάδες.**

Ο γενετικός πολυμορφισμός ακολουθείται από αντίστοιχη αντιγονική μεταβλητότητα. Επιβάλλεται επομένως η ανάπτυξη εμβολίου που θα περιέχει όλα τα σημαντικά στελέχη του HIV₁. Οι περισσότερες μεταβολές αφορούν την



Σχ. 8.

Σχηματική αναπαράσταση του περιβλήματος του ιού.

αγκύλη Ν3 και σχετίζονται και με το σημείο προσκολλήσεως του HIV στον υποδοχέα των T₄ λεμφοκυττάρων. Στο σημείο αυτό καταβάλλονται όλες οι προσπάθειες για να προσδιορισθεί το τμήμα εκείνο του ιού, που παραμένει σταθερό μεταξύ των διαφόρων στελεχών και συγχρόνως παίζει βασικό ρόλο στη δημιουργία εξουδετερωτικών αντισωμάτων που θα μπορέσουν να δημιουργήσουν σταθερή ανοσία.

Επί πλέον η δημιουργία στελεχών, τα οποία υπό την αντισωματική πίεση μεταλλάσσονται, ώστε να διαφεύγουν τα εξουδετερωτικά αντισώματα και να κατορθώνουν να προσβάλλουν τα κύτταρα στόχους, αποτελεί κύριο μέλημα και ανησυχία των ερευνητών.

Σημαντικό εμπόδιο στην ανάπτυξη ανοσίας αποτελεί **η μεγάλη ποσότητα υδατανθράκων** που περιβάλλουν το εξωτερικό τμήμα του ιού, δημιουργώντας ανοσολογική καλύπτρα, η οποία παρεμποδίζει την ανάπτυξη αντισωμάτων προς τους σημαντικούς για την ανοσία επιτόπους. Σήμερα πιστεύεται ότι και το εμπόδιο αυτό θα υπερπηδηθεί με την ανάπτυξη αντιγόνου που θα παραχθεί ύστερα από γενετικό ανασυνδυασμό, που θα διαχωρίσει τους υδατάνθρακες και θα επιτρέψει την άμεση έκθεση στους αντιγονικά σημαντικούς επιτόπους.

Εμπόδιο αποτελεί **η δυνατότητα μεταδόσεως του HIV με άθικτα κύτταρα**. Θα είναι επομένως ανεπαρκής η προστασία που θα προσφέρει η χυμική ανοσία. Ευτυχώς αρκετοί επίτοποι του ιού δημιουργούν κυτταρική ανοσία, που μπορεί να συμβάλλει ουσιαστικά στην άμυνα του οργανισμού.

Είναι γνωστό ότι ο **θλεννογόνος και το επιθήλιο των γεννητικών οργάνων και ιδιαίτερα του πρωκτού** περιέχει μεγάλη ποσότητα μακροφάγων και λεμφοκυττάρων. Αυτό αφ' ενός μεν υποβοηθάει σημαντικά στην ευχερή μετάδοση του ιού, αλλά και στην εύκολη προσβολή κατά τη γενετήσια επαφή. Πρέπει επομένως να είμαστε βέβαιοι ότι με το εμβόλιο θα δημιουργήσουμε και **τοπική ανοσία**, που θα εξουδετερώσει την αρχική εγκατάσταση του ιού τοπικά. Ήδη πειράματα σε πιθήκους υποδεικνύουν τη δυνατότητα αναπτύξεως τοπικής ανοσίας με τοπική εφαρμογή του εμβολίου ή με τη χορήγηση αυτού από του στόματος.

8.2 Πρόδοσι ο στην ανάπτυξη προφυλακτικού εμβολίου.

Πιστεύεται ότι θα υπερπηδηθούν όλα τα εμπόδια που αναφέρθηκαν όχι μόνο με αντιγόνα, που θα δημιουργηθούν με γενετικό ανασυνδυασμό, αλλά και με τη χρησιμοποίηση ζώντων φορέων (π.χ. *vaccinia* ή κολοβακτηρίδιο) στους οποίους ενσωματώθηκαν οι κατά περίπτωση χρήσιμοι γόνοι 4.

Ήδη σε διάφορες ανεπτυγμένες χώρες άρχισε η παραγωγή εμβολίου και δοκιμές ασφάλειας και ανοσογονικότητας. Μόνο στις ΗΠΑ δοκιμάζονται ήδη 12 διαφορετικά εμβόλια σε 2000 εθελοντές. Το προφυλακτικό αυτό εμβόλιο περιέχει :

- Μόνο gp 120 (3 διαφορετικά είδη).
- Μόνο gp 160 (4 διαφορετικές πηγές και είδη εμβολίου).
- *Vaccinia*, στην οποία έχει ενσωματωθεί το γένωμα του HIV.
- Τρία είδη συνθετικών πεπτιδίων, αλλά και διάφορους συνδυασμούς των ανωτέρω αντιγονικών στοιχείων.

Τα εμβόλια αυτά έχουν ήδη δοκιμασθεί σε πειραματόζωα. Οι χιμπατζήδες είναι τα μόνα πειραματόζωα που είναι ευπαθή στην HIV λοίμωξη.

Βρισκόμαστε όμως ακόμη μακριά για να αρχίσουμε δοκιμές αποτελεσματικότητας σε ανθρώπους. Θα πρέπει πρώτα να έχουν ικανοποιηθεί όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

- Να διαθέτομε ένα στέλεχος Ιού, που θα είναι γενετικά σταθερό.
 - Να εφαρμοσθεί σε περιοχή, που θα έχει μεγάλη επίπτωση λοιμώξεων HIV, γιατί τότε μόνο θα είναι δυνατή σύντομη και τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα.
- Στις περιοχές αυτές θα πρέπει να προϋπάρχει ή να δημιουργηθεί κατάλληλη υποδομή σε όργανα, υλικά, τεχνολογικά μέσα και κυρίως κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό.
- Πριν από την έναρξη των δοκιμών θα πρέπει να έχουν επιλυθεί δυσχέρειες, που υπάρχουν στις χώρες όπου θα επιδιωχτούν οι κλινικές αυτές δοκιμές αποτελεσματικότητας. Θα πρέπει να συζητηθούν με τους υπεύθυνους φορείς αλλά και τις διάφορες κοινωνικές ομάδες, ώστε να μην υπάρξουν αντιδράσεις. Θα πρέπει να επιλυθούν εκ των προτέρων όλα τα νομικά και ηθικοδεοντολογικά προβλήματα, τα οποία υπάρχει κίνδυνος να προκύψουν.
 - Οι κλινικές δοκιμές αποτελεσματικότητας θα πρέπει να αποδείξουν ότι το εμβόλιο είναι ασφαλές και ανοσογονικά ισχυρό. Η ανοσία που δημιουργεί να είναι μακροχρόνια και όχι παροδική, όπως παρατηρείται σήμερα σε ορισμένα πειραματόζωα. Η προστασία θα πρέπει να αφορά σε όσο το δυνατόν περισσότερους υποτύπους και τέλος να προστατεύει από τη μετάδοση με τη σεξουαλική επαφή δηλαδή να υπάρχει τοπική ανοσία.

Φυσικά η αποτελεσματικότητα των υπό δοκιμή εμβολίων θα απαιτήσει αρκετά χρόνια για να αποδειχθεί και θα απαιτηθούν αρκετά χρόνια μέχρι να είναι ευχερής η μαζική παραγωγή του εμβολίου και η ευρεία εφαρμογή του σε πληθυσμιακό επίπεδο.

8.3 Άλλες χρήσεις του εμβολίου.

Το εμβόλιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε άτομα που έχουν ήδη προσβληθεί από τον HIV. Θα ήταν πιθανό να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την έκθεση για να αποφευχθεί π.χ. η λοιμωξη νοσηλευτών, που τρυπήθηκαν ή σε ερωτικούς συντρόφους μετά τη σεξουαλική επαφή με οροθετικά άτομα. Η μετά την έκθεση προφύλαξη έχει επιχειρηθεί με επιτυχία στη λύσσα, αλλά ακόμη και στην ηπατίτιδα Β με μικρότερη σχετική επιτυχία. Η HIV λοιμωξη έχει μακρό χρόνο επώσεως. Θα ήταν επομένων δυνατό να επιχειρηθεί η μετά έκθεση προφύλαξη, όταν αναπτυχθεί κατάλληλο εμβόλιο.

Ακόμη πιθανολογείται ότι το εμβόλιο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε **έγκυες γυναίκες φορείς**. Έτσι πιστεύεται ότι με τη χρησιμοποίηση κατάλληλα τροποποιημένου αντιγόνου θα ήταν δυνατό να παραχθούν ειδικά εξουδετερωτικά αντισώματα, τα οποία διερχόμενα τον πλακούντα θα μπορούσαν να αποτρέψουν τη λοιμωξη του εμβρύου.

Μεγάλη προσπάθεια όμως καταβάλλεται για τη **θεραπευτική ενεργητική ανοσοπροφύλαξη** σε άτομα με χρόνια HIV λοιμωξη αλλά ακόμη και σε σε ασθενείς με ARC ή AIDS. Στις περιπτώσεις αυτές επιχειρείται η ανατροπή της υπάρχουσας ισορροπίας υπέρ της ανοσιακής απαντήσεως του οργανισμού. Πιστεύεται ότι η καταστολή της ταχείας αναπαραγωγής του HIV θα υποβοηθήσει την επιβράδυνση της εξελίξεως

της ιοφορίας προς τη νόσο, αλλά και της νόσου προς το θάνατο και θα βελτιώσει την ποιότητα της ζωής.

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι η πρόοδος στην ανάπτυξη του εμβολίου υπήρξε εντυπωσιακή τα τελευταία χρόνια. Η τεράστια διασπορά του AIDS και η αδυναμία ανευρέσεως αποτελεσματικότερης μεθοδολογίας τροποποιήσεως της συμπεριφοράς υψηλού κινδύνου καθιστούν ακόμη περισσότερο επιτακτική την επιτάχυνση της καταβαλλόμενης διεθνώς προσπάθειας. Στόχος θα πρέπει να είναι η επιβεβαίωση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του εμβολίου και η εφαρμογή του μέχρι το 2000.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ

ΑΝΤΙΓΟΝΑ

1.1 Γενικά.

Αντιγόνα: Είναι ουσίες που όταν εισχωρήσουν στον οργανισμό τον διεγείρουν και παράγει ουσίες, τα αντισώματα, τα οποία αντιδρούν ειδικά με το αντιγόνο το οποίο προκαλεί την παραγωγή τους.

1.2 Ιδιότητες των αντιγόνων.

Μια ουσία για να δράσει σαν αντιγόνο πρέπει να έχει τις ακόλουθες ιδιότητες:

1) **Να είναι ξένη προς τον οργανισμό.** Η χημική σύσταση ή η δομή του μορίου του αντιγόνου πρέπει να είναι διαφορετική από τη χημική σύσταση ή τη δομή των συστατικών που αποτελούν τον οργανισμό, γιατί έτσι ο οργανισμός θεωρεί το αντιγόνο σαν μιά ξένη ουσία και παράγει αντισώματα εναντίον της, για να την εξουδετερώσει.

Ο οργανισμός ποτέ δεν παράγει αντισώματα εναντίον των συστατικών του. Σε παθολογικές όμως καταστάσεις μπορεί να παράγει αντισώματα εναντίον των δικών του συστατικών με αποτέλεσμα την πρόκληση νόσου. Στην περίπτωση αυτή ο οργανισμός καταστρέφει δικά του συστατικά.

2) **Να είναι ορισμένης χημικής συστάσεως.** Από χημική άποψη μια ουσία για να δράσει σαν αντιγόνο πρέπει να είναι πρωτεΐνη ή πολυσακχαρίτης.

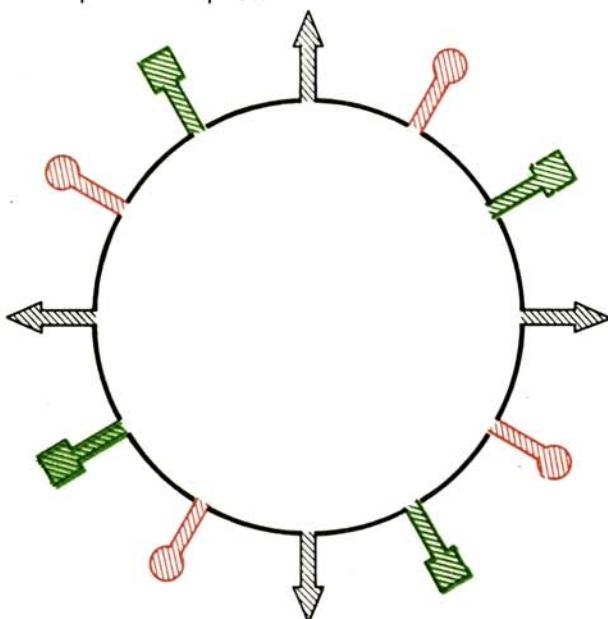
3) **Να έχει μεγάλο μοριακό βάρος.** Το μοριακό βάρος έχει μεγάλη σημασία για την αντιγονική ικανότητα μιας ουσίας. Βασικά, όσο μεγαλύτερο είναι το μοριακό βάρος, τόσο μεγαλύτερη είναι η αντιγονική ικανότητα μιας ουσίας. Υπάρχουν όμως και εξαιρέσεις, ουσίες δηλαδή με μικρό σχετικά μοριακό βάρος που δρουν σαν αντιγόνα.

4) **Να μεταβολίζεται από τον οργανισμό.** Μια ουσία για να δράσει σαν αντιγόνο πρέπει να διασπασθεί πρώτα σε μικρομοριακές ουσίες από τα ένζυμα του οργανισμού. Ουσίες που έχουν τις τρεις πρώτες ιδιότητες, αλλά αποβάλλονται αυτούσιες από τον οργανισμό δεν δρουν σαν αντιγόνα.

1.3 Καθοριστικές ομάδες ενός αντιγόνου.

Κάθε μεγαλομοριακή αντιγονική ουσία αποτελείται από ενότητες μορίων αμινοξέων (πρωτεΐνες) ή σακχάρων (πολυσακχαρίτες), που συνιστούν τις καθοριστικές της ομάδες. Η καθοριστική ομάδα μιας πρωτεΐνης μπορεί να είναι ένα τετραπεπτί-

διο, πενταπεπτίδιο ή εξαπεπτίδιο/ Η μικρότερη καθοριστική ομάδα ενός αντιγόνου πολυσακχαρίτη είναι ένας τρισακχαρίτης και η μεγαλύτερη ένας εξασακχαρίτης. Ένα αντιγόνο αποτελείται από πολλές διαφορετικές μεταξύ τους καθοριστικές ομάδες (σχ. 1.3α). Τα αντισώματα που παράγει ο οργανισμός είναι ειδικά για την κάθε καθοριστική ομάδα. Όταν ένα αντιγόνο αποτελείται από 5 καθοριστικές ομάδες α, β, γ, δ, ε, που επαναλαμβάνονται και αποτελούν το μόριο μιας ουσίας, ο οργανισμός παράγει αντισώματα, που είναι ειδικά για την κάθε μια καθοριστική ομάδα. Τα αντισώματα π.χ. της καθοριστικής ομάδας **α** αντιδρούν μόνο με αυτή και όχι με τις άλλες καθοριστικές ομάδες. Το ίδιο θα συμβαίνει και με τα αντισώματα των άλλων τεσσάρων καθοριστικών ομάδων.



Σχηματική παράσταση ενός αντιγόνου-πρωτεΐνη. Οι καθοριστικές του ομάδες:



Καθοριστική ομάδα: τετραπεπτίδιο



Καθοριστική ομάδα: πενταπεπτίδιο

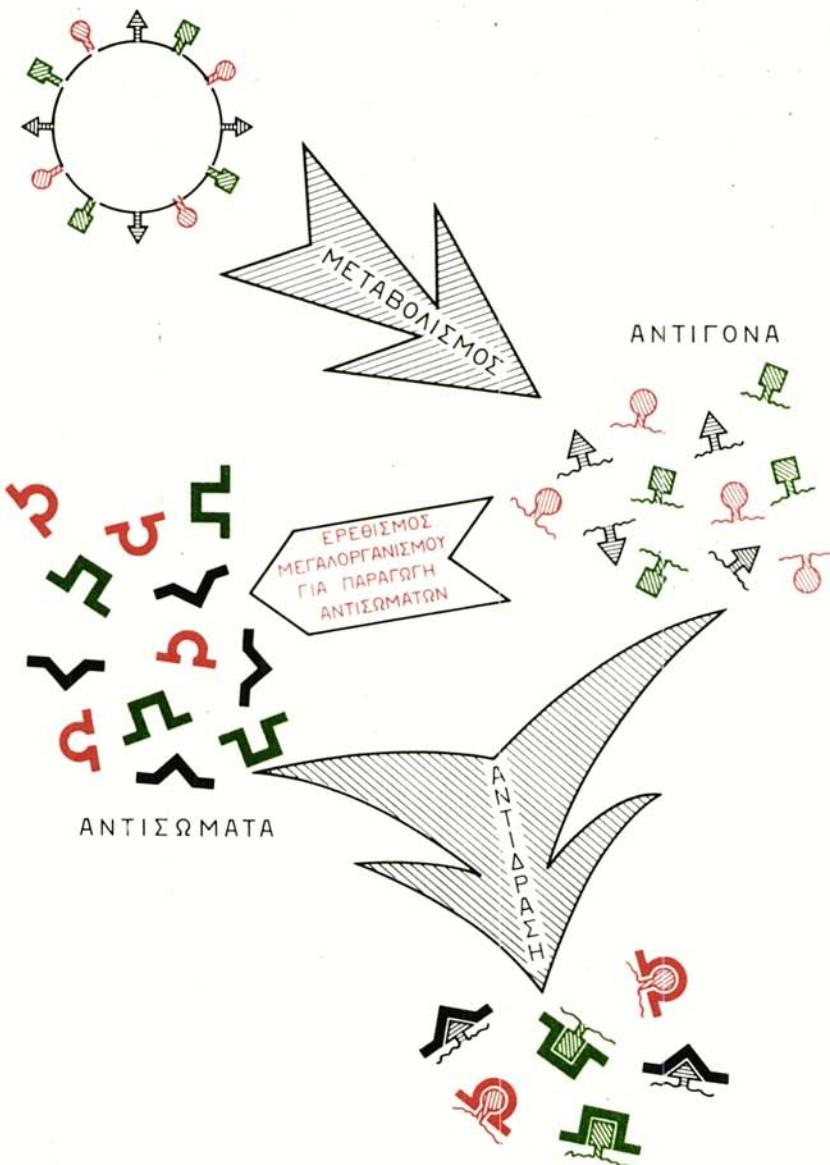


Καθοριστική ομάδα: εξαπεπτίδιο

Επαναλαμβάνονται με μια ορισμένη σειρά και τάξη. Όλες μαζί αποτελούν το μόριο της πρωτεΐνης.

Σχ. 1.3α

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η είσοδος ενός αντιγόνου στον οργανισμό έχει σαν αποτέλεσμα τη διάσπασή του στις καθοριστικές ομάδες που το συνιστούν και την παραγωγή των αντισωμάτων που το καθένα είναι ειδικό και αντιδρά μόνο με την καθοριστική ομάδα που προκάλεσε την παραγωγή του (σχ. 1.3β).



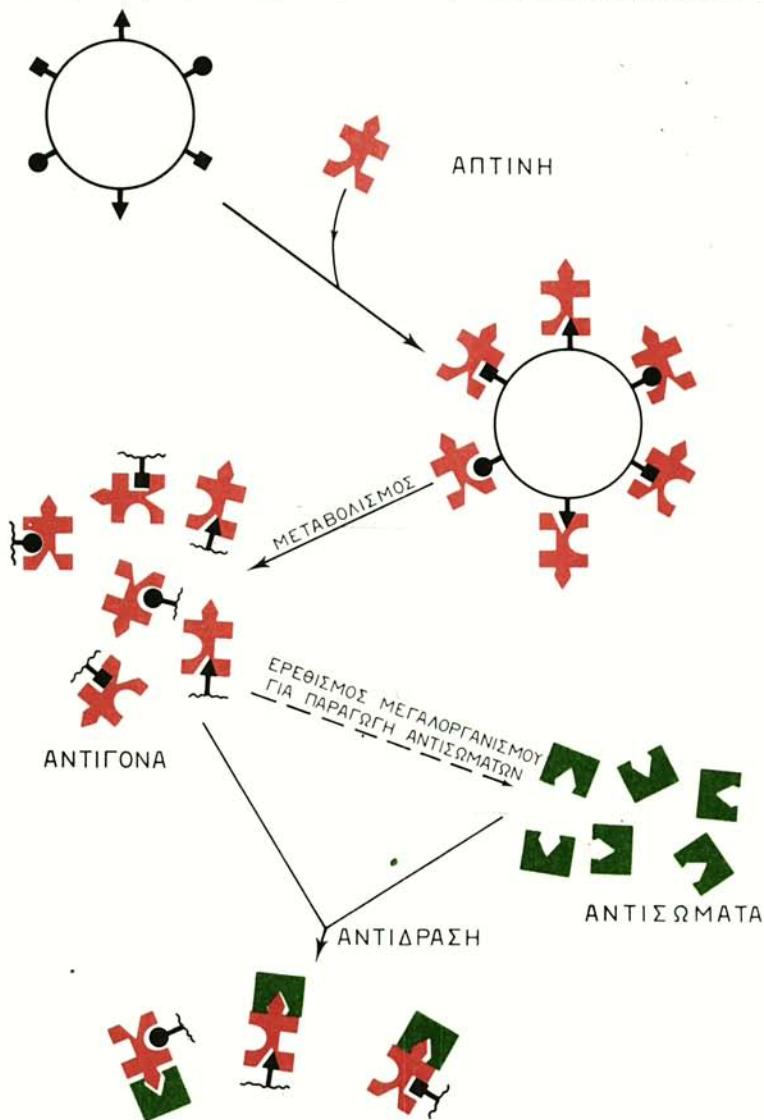
Σχ. 1.3β.

Όταν εισχωρήσει το αντιγόνο στον οργανισμό μεταβολίζεται στις καθοριστικές του ομάδες. Ο οργανισμός διεγείρεται και παράγει αντισώματα ειδικά για την κάθε καθοριστική ομάδα του αντιγόνου. Τα αντισώματα ενώνονται με τις καθοριστικές ομάδες και εξουδετερώνουν.

1.4 Διάκριση των αντιγόνων.

Τα αντιγόνα διακρίνονται στα **ανοσογόνα** και στις **απτίνες**.

Τα **ανοσογόνα** καλούνται και **πλήρη αντιγόνα**, επειδή μπορούν από μόνα τους να προκαλέσουν τη διέγερση του οργανισμού και την παραγωγή αντισωμάτων. Ανο-



Σχ. 1.4.

Ένωση της απτίνης με τις καθοριστικές ομάδες του αντιγόνου. Μεταβολισμός του αντιγόνου στις καθοριστικές ομάδες οι οποίες καλύπτονται από το μόριο της απτίνης. Διέγερση του οργανισμού για την παραγωγή αντισωμάτων εναντίον της απτίνης και αντίδραση των αντισωμάτων με τις απτίνες που βρίσκονται επάνω στις καθοριστικές ομάδες.

σογόνα ή πλήρη αντιγόνα είναι οι πρωτείνες και οι πολυσακχαρίτες.

Οι **απτίνες** ή **ατελή αντιγόνα** είναι ουσίες με μικρό μοριακό βάρος, π.χ. μέταλλα, χρωστικές, και φάρμακα, ή μεγαλομοριακές ουσίες, όπως νουκλεϊνικά οξέα και λιπίδια, που δεν έχουν αντιγονική ικανότητα. Αυτές οι ουσίες μετατρέπονται σε πλήρη αντιγόνα όταν ενωθούν με κάποιο μόριο-φορέα· κυρίως με πρωτεΐνη. Όταν χορηγηθεί το σύμπλεγμα φορέας-απτίνη στον οργανισμό, παράγονται αντισώματα μόνο για την απτίνη, η οποία σε αυτή την περίπτωση δρα σαν καθοριστική ομάδα του φορέα και καλύπτει τις δικές του καθοριστικές ομάδες (σχ. 1.4).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ

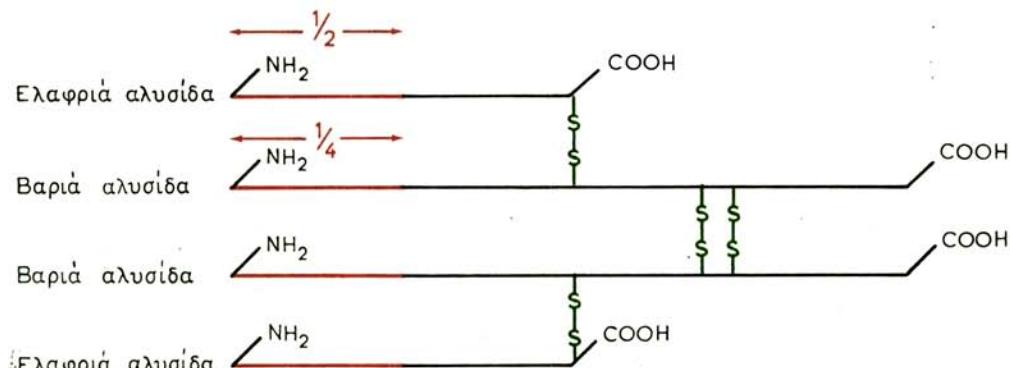
ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

2.1 Γενικά.

Τα αντισώματα είναι ουσίες που παράγει ο οργανισμός όταν διεγερθεί από ένα αντιγόνο. Έχουν την ιδιότητα να αντιδρούν ειδικά με το αντιγόνο που προκάλεσε την παραγωγή τους.

Τα αντισώματα είναι πρωτεΐνες, ανήκουν στις σφαιρίνες και φέρονται με το όνομα **ανοσοσφαιρίνες** (Immunoglobulin ή Ig = ανοσοσφαιρίνη). Στον άνθρωπο διακρίνονται πέντε τάξεις ανοσοσφαιρινών, οι IgG, IgM, IgA, IgE και IgD.

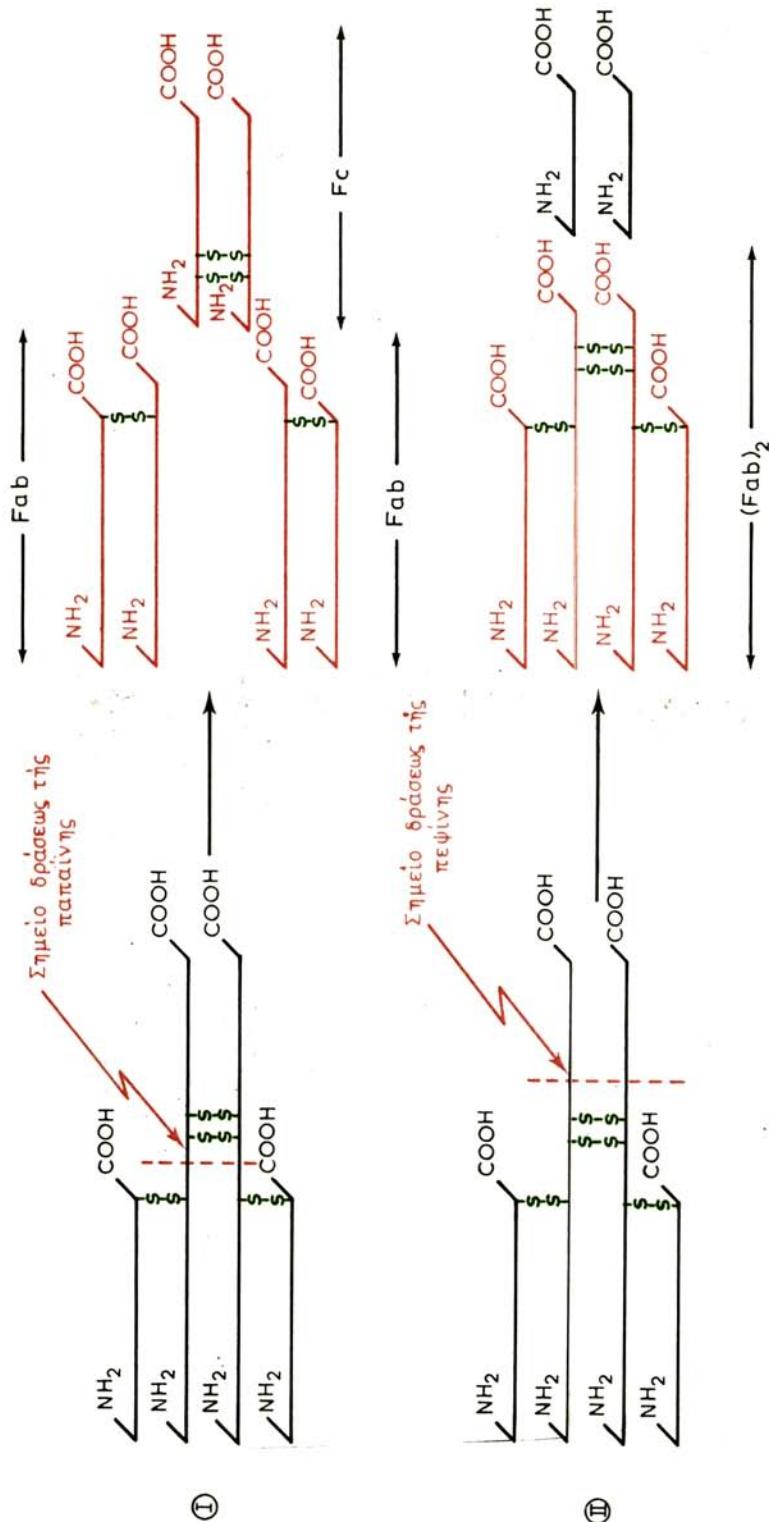
Η δομή του μορίου των ανοσοσφαιρινών είναι βασικά η ίδια. Κάθε μόριο ανοσοσφαιρίνης αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες, που συνιστούν δυο ζεύγη, το ζεύγος των βαριών και το ζεύγος των ελαφριών αλυσίδων. Οι αλυσίδες του κάθε ζεύγους είναι πανομοιότυπες μεταξύ τους. Η κάθε μια από τις βαριές αλυσίδες αποτελείται από 450 αμινοξέα και έχει μοριακό βάρος 50.000 ως 70.000, ενώ κάθε ελαφριά αλυσίδα αποτελείται από 220 αμινοξέα και έχει μοριακό βάρος 22.000. Οι αλυσίδες συνδέονται μεταξύ τους με τους δισουλφιδικούς δεσμούς (τρόπος συνδέσεως δυο αμινοξέων) (σχ. 2.1α).



Σχ. 2.1α.

Σχηματική πάρασταση μορίου ανοσοσφαιρίνης IgG. Το μεταβλητό τμήμα κάθε αλυσίδας διακρίνεται με κόκκινο χρώμα.

Υπάρχουν δυο τύποι ελαφριών αλυσίδων, ο **κ** και ο **λ**. Το μόριο μιας ανοσοσφαιρίνης έχει μόνο κ ή λ τύπο ελαφριάς αλυσίδας, ποτέ και τους δυο τύπους μαζί. Στις βαριές αλυσίδες διακρίνονται πέντε τύποι, **γ, μ, α, ε** και **δ**. Η τάξη μιας ανοσο-

**Σχ. 2.1β.**

Σχηματική παράσταση του σημείου της ανοσοφαιρίνης στο οποίο δρουν τα ένζυμα παπαίνη και πεψίνη και τα κλάσματα που λαμβάνονται. Όταν επιδράσει η παπαίνη λαμβάνονται τρία κλάσματα, δύο όμοια μεταξύ τους, τα Fab και το Fc κλάσμα. Όταν επιδράσει η πεψίνη λαμβάνεται το κλάσμα (Fab)₂, το οποίο αποτελείται από δύο Fab κλάσματα που είναι ενωμένα μεταξύ τους με τους δισουλφιδικούς δεσμούς των βαριών αλυσίδων.

σφαιρίνης καθορίζεται από τον τύπο της βαριάς της αλυσίδας. Η ανοσοσφαιρίνη IgG έχει γ τύπο βαριάς αλυσίδας, η IgM έχει τύπο μ, η IgA τύπο α, η IgE τύπο ε και η IgD έχει τύπο δ.

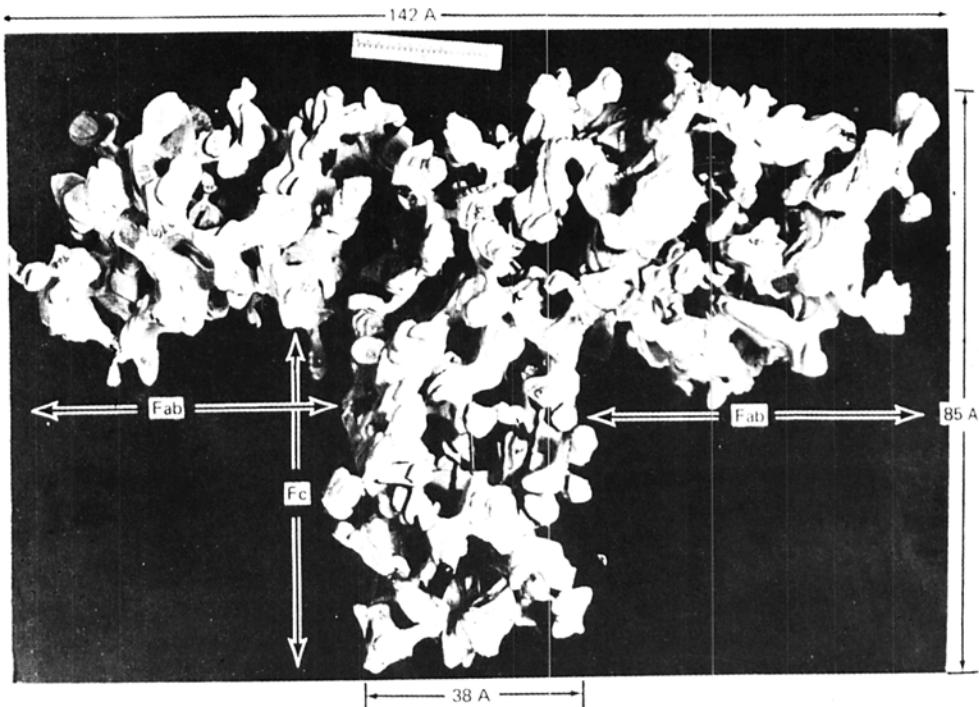
Κάθε πολυπεπτιδική αλυσίδα αποτελείται από δυο τμήματα, το **μεταβλητό** και το **σταθερό**. Στο μεταβλητό τμήμα η σειρά των αμινοξέων είναι μεταβλητή, ενώ στο σταθερό τμήμα η σειρά των αμινοξέων είναι πάντοτε ίδια για κάθε τάξη ανοσοσφαιρίνης. Το μισό μέρος της ελαφριάς αλυσίδας είναι μεταβλητό και το άλλο μισό σταθερό. Στη βαριά αλυσίδα μόνο το ένα τέταρτο της αλυσίδας είναι μεταβλητό. Όταν επιδράσουν πρωτεολυτικά ένζυμα, το μόριο της ανοσοσφαιρίνης διασπάται σε κλάσματα. Το ένζυμο παπαίνη ασκεί τη δράση του σε θέσεις των αλυσίδων μπροστά από τους δισουλφιδικούς δεσμούς που συνδέουν τις δυο βαριές αλυσίδες και παράγονται έτσι τρία κλάσματα. Τα δυο είναι όμοια μεταξύ τους και ονομάζονται Fab (Fragment antigen binding = κλάσμα που ενώνεται με το αντιγόνο). Αυτά τα κλάσματα αποτελούν τις θέσεις του μορίου της ανοσοσφαιρίνης που ενώνονται με το αντιγόνο. Το τρίτο κλάσμα ονομάζεται Fc (Fragment crystallizable = κλάσμα που λαμβάνεται σε κρυσταλλική μορφή). Αυτό το κλάσμα δεν ενώνεται με το αντιγόνο, αλλά καθορίζει άλλες ιδιότητες των ανοσοσφαιρινών. Το ένζυμο πεψίνη δρα πίσω από τους δισουλφιδικούς δεσμούς που συνδέουν τις δυο βαριές αλυσίδες και παράγεται το κλάσμα (Fab)₂, επειδή τα δυο τμήματα Fab δεν χωρίζονται, αλλά παραμένουν ενωμένα από την ύπαρξη του δισουλφιδικού δεσμού που ενώνει τις βαριές αλυσίδες (σχ. 2.1β).

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι το μεταβλητό τμήμα κάθε αλυσίδας βρίσκεται στο Fab κλάσμα που αποτελεί τη θέση συνδέσεως της ανοσοσφαιρίνης με το αντιγόνο. Οι συνδυασμοί της σειράς των αμινοξέων που μπορούν να γίνουν στο μεταβλητό τμήμα των αλυσίδων είναι απεριόριστοι. Έτσι εξηγείται το γεγονός ότι οι χιλιάδες αντιγονικές ουσίες που υπάρχουν στη φύση διεγέρουν τον οργανισμό για την παραγωγή αντισωμάτων που το κάθε ένα είναι ειδικό μόνο για το αντιγόνο που προκάλεσε την παραγωγή του.

2.2 Ιδιότητες των Ανοσοσφαιρινών.

1) **Ανοσοσφαιρίνη IgG.** Η ανοσοσφαιρίνη IgG αποτελεί το 70-80% από τις ανοσοσφαιρίνες που βρίσκονται στο αίμα. Έχει μοριακό βάρος 150.000. Διαχέεται στον εξωαγγειακό χώρο, εξουδετερώνει τις τοξίνες των μικροβίων, συμβάλλει στη φαγοκυττάρωση των μικροβίων, επειδή δρα σαν οψωνίνη, και συνδέει το συμπλήρωμα με το Fc κλάσμα της. Πολύ σημαντική είναι η ικανότητα που έχει η ανοσοσφαιρίνη IgG να φέρεται από το αίμα της μητέρας στην κυκλοφορία του εμβρύου μέσα από τον πλακούντα. Η ιδιότητα είναι χαρακτηριστική μόνο για την IgG και οφείλεται στο Fc κλάσμα της. Με αυτό τον τρόπο τα βρέφη προστατεύονται τους πρώτους μήνες της ζωής τους από τα μικρόβια, επειδή έχουν όλα τα αντισώματα που έχει αποκτήσει η μητέρα τους στη διάρκεια της ζωής της. Με την πάροδο του χρόνου τα βρέφη ερεθίζονται από τους αντιγονικούς ερεθισμούς του περιβάλλοντος και παράγουν τα δικά τους αντισώματα (σχ. 2.2a).

2) **Ανοσοσφαιρίνη IgM.** Η ανοσοσφαιρίνη IgM αποτελεί το 5% περίπου από



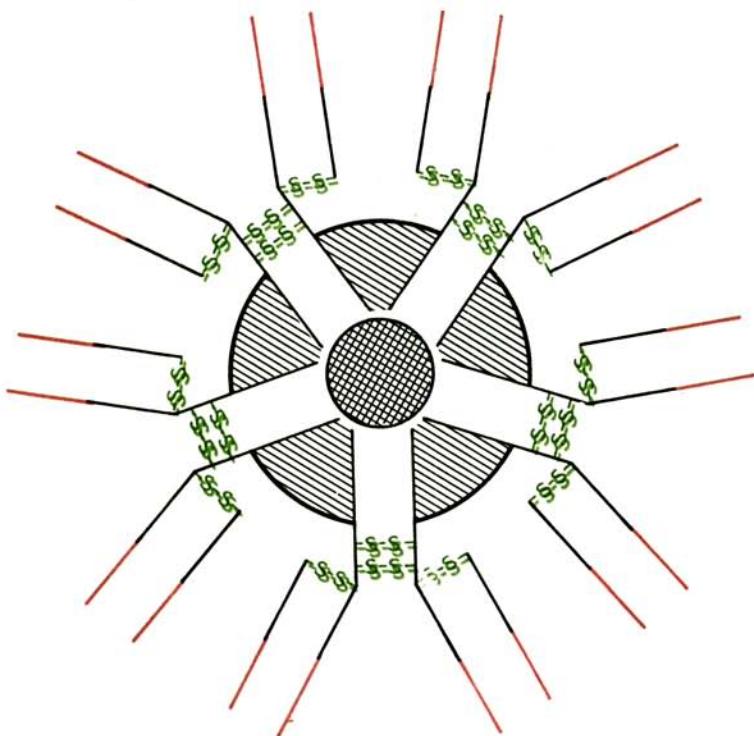
Σχ. 2.2α.

Η ανοσοσφαιρίνη IgG. Τα κλάσματα του μορίου της σχηματίζουν ένα Y.

τις ανοσοσφαιρίνες του αίματος. Το χαρακτηριστικό της είναι ότι αποτελείται από 5 μόρια, δηλαδή από 20 πολυπεπτιδικές αλυσίδες που ενώνονται μεταξύ τους με δισουλφιδικό δεσμό (σχ. 2.2β). Έχει μοριακό βάρος 900.000. Όταν συμβαίνει αντιγονικός ερεθισμός η ανοσοσφαιρίνη IgM είναι η πρώτη που παράγεται· κατόπιν ακολουθεί η παραγωγή της IgG. Η IgM συμβάλλει σημαντικά στην άμυνα του οργανισμού εναντίον των λοιμώξεων και συνδέει το συμπλήρωμα με το Fc κλάσμα της (σχ. 2.2γ).

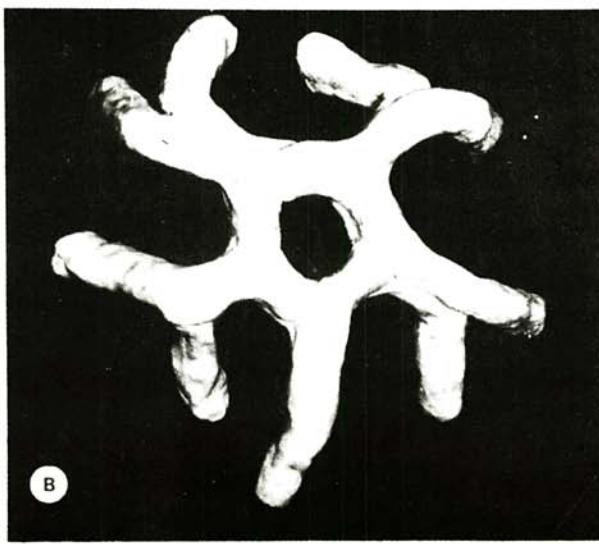
3) **Ανοσοσφαιρίνη IgA.** Η ανοσοσφαιρίνη IgA αποτελεί το 15% περίπου από τις ανοσοσφαιρίνες του αίματος. Στις εκκρίσεις (σάλιο, δάκρυα, εκκρίματα μύτης, βρογχικές εκκρίσεις, ιδρώτα, γαστρεντερικές εκκρίσεις κλπ.) η ανοσοσφαιρίνη IgA αποτελείται από δυο μόρια (διμερές), δηλαδή 8 πολυπεπτιδικές αλυσίδες, και καλείται **εκκριτική IgA**. Η εκκριτική IgA είναι ενωμένη με μια γλυκοπρωτεΐνη που έχει μοριακό βάρος 50.000 και της οποίας η σύνθεση γίνεται από το επιθήλιο των περιοχών των εκκρίσεων. Η γλυκοπρωτεΐνη αυτή προφυλάσσει την ανοσοσφαιρίνη από τη δράση των πρωτεολυτικών ενζύμων. Η εκκριτική IgA προστατεύει τις περιοχές των εκκρίσεων από τις λοιμώξεις.

4) **Ανοσοσφαιρίνη IgE.** Η ανοσοσφαιρίνη IgE βρίσκεται στο αίμα σε πάρα πολύ μικρό ποσοστό. Έχει την ιδιότητα να προστέλλεται με το Fc κλάσμα του μορίου της στα ιστιοκύτταρα. Όταν το αντίσωμα που προκάλεσε την παραγωγή της



Σχ. 2.2β.

Σχηματική παράσταση της σφαιρικής δομής της ανοσοσφαιρίνης IgM. Το μεταβλητό τμήμα με κόκκινο χρώμα ξεχωρίζει.



Σχ. 2.2γ.

Η δομή της ανοσοσφαιρίνης IgM.

ενωθεί με το Fab κλάσμα του μορίου της, από τα κοκκία του ιστιοκυττάρου βγαίνουν ορισμένες ουσίες (π.χ. ισταμίνη) οι οποίες δρουν στα αγγεία, στα αισθητικά νεύρα και στους μυς και προκαλούν συμπτώματα αλλεργίας, όπως πόνο, φαγούρα, ερυθρότητα, οίδημα, βρογχοσπασμό κλπ. Τα άτομα που παρουσιάζουν αλλεργικά φαινόμενα έχουν την τάση να παράγουν δέκα φορές περισσότερη IgE από τα άλλα άτομα.

5) **Ανοσοσφαιρίνη IgD.** Η ανοσοσφαιρίνη IgD απαντάται σε μικρό ποσοστό στο αίμα. Δεν ξέρομε πολλά πράγματα για τη βιολογική της δράση (Πίνακας 2.2.1).

Πρέπει να σημειωθεί ότι οι ανοσοσφαιρίνες ενός είδους ζώου δρουν σαν αντιγόνα και προκαλούν την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων όταν χορηγηθούν σε ένα άλλο είδος ζώου. Τα αντισώματα αυτά είναι ειδικά για την κάθε τάξη ανοσοσφαιρίνης. Η αντιγονική δράση των ανοσοσφαιρινών οφείλεται στο γεγονός ότι είναι ουσίες πρωτεΐνης φύσεως, με μεγάλο μοριακό βάρος και καταβολίζονται από τα ένζυμα του οργανισμού.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2.1.

Οι βιολογικές, φυσικές και χημικές ιδιότητες των ανοσοσφαιρινών

1. Μοριακό βάρος	IgG 150.000	IgM 900.000	IgA 150.000/ 400.000	IgD 200.000	IgE 200.000
2. Τύπος βαριών αλυσίδων	γ	μ	α	δ	ε
3. Τύπος ελαφριών αλυσίδων	κ + λ	κ + λ	κ + λ	κ + λ	κ + λ
4. Τύπος μορίου	$\frac{\gamma_2 \kappa_2}{\gamma_2 \lambda_2}$	$\frac{(\mu_2 \kappa_2)_5}{(\mu_2 \lambda_2)_5}$	$\frac{(\alpha_2 \kappa_2)_{1-3}}{(\alpha_2 \lambda_2)_{1-3}}$	$\frac{\delta_2 \kappa_2}{\delta_2 \lambda_2}$	$\frac{\epsilon_2 \kappa_2}{\epsilon_2 \lambda_2}$
5. Ποσοστό στο πλάσμα	78,0%	5%	16,6%	0,4%	—
6. Σύνδεση του συμπληρώματος	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
7. Διέλευση πλακούντα	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
8. Δράση οψωνίνης	ΝΑΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΟΧΙ
9. Μέσος χρόνος ζωής (σε μέρες)	23	5 - 6	5 - 6	3	—

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ

ΧΥΜΙΚΗ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

3.1 Γενικά.

Ο οργανισμός αντιδρά με δυο τρόπους όταν διεγερθεί από ένα αντιγόνο. Ο πρώτος τρόπος είναι η παραγωγή αντισωμάτων που κυκλοφορούν στο αίμα και τα υγρά του σώματος και καλείται **χυμική ανοσία**. Ο δεύτερος τρόπος είναι η παραγωγή ειδικών κυττάρων που ευαισθητοποιούνται από την πρώτη επαφή τους με το αντιγόνο και όταν έλθουν πάλι σε επαφή με το ίδιο αντιγόνο παράγουν ουσίες που ασκούν διάφορες βιολογικές δράσεις σε άλλα κύτταρα. Ο τύπος αυτός της αντιδράσεως του οργανισμού καλείται **κυτταρική ανοσία**.

Η χυμική και η κυτταρική ανοσία είναι λειτουργίες των λεμφοκυττάρων, τα οποία παράγονται από τα λεμφικά όργανα που βρίσκονται εγκατεσπαρμένα σε ολόκληρο το σώμα.

3.2 Διάκριση των λεμφικών οργάνων.

Τα λεμφικά όργανα διακρίνονται στα **κεντρικά** και στα **περιφερικά λεμφικά όργανα**.

α) Κεντρικά λεμφικά όργανα είναι ο **Θύμος αδένας** και ο **Θύλακος του Fabricius** (Bursa of Fabricius) στα πτηνά. Ο Θύλακος του Fabricius είναι μια προσεκβολή λεμφικού ιστού του τελικού τμήματος του εντέρου (απευθυσμένου) των πτηνών. Στον άνθρωπο, εκτός από το θύμο αδένα δεν υπάρχει όργανο ανάλογο με το Θύλακο του Fabricius των πτηνών, αλλά συγγενή με αυτόν όργανα μπορούν να θεωρηθούν ο μυελός των οστών, ο λεμφικός ιστός του εντερικού σωλήνα, οι αμυγδαλές και η σκωληκοειδής απόφυση.

β) Περιφερικά λεμφικά όργανα είναι ο **σπλήνας** και ο **λεμφαδένες**. Στα περιφερικά λεμφικά όργανα διακρίνονται δυο περιοχές, η περιοχή που εξαρτάται από το θύμο (**θυμοεξαρτώμενη περιοχή**) και η περιοχή που εξαρτάται από το θύλακο στα πτηνά ή από τα αντίστοιχα κεντρικά λεμφικά όργανα στον άνθρωπο (**θυλακοεξαρτώμενη περιοχή**).

3.3 Μετατροπή των αρχεγόνων κυττάρων σε T-λεμφοκύτταρα και B-λεμφοκύτταρα.

Τα λεμφοκύτταρα προέρχονται από αρχέγονα μητρικά κύτταρα του μυελού των οστών. Ορισμένα από αυτά τα αρχέγονα κύτταρα φέρονται στο θύμο αδένα. Μέ-

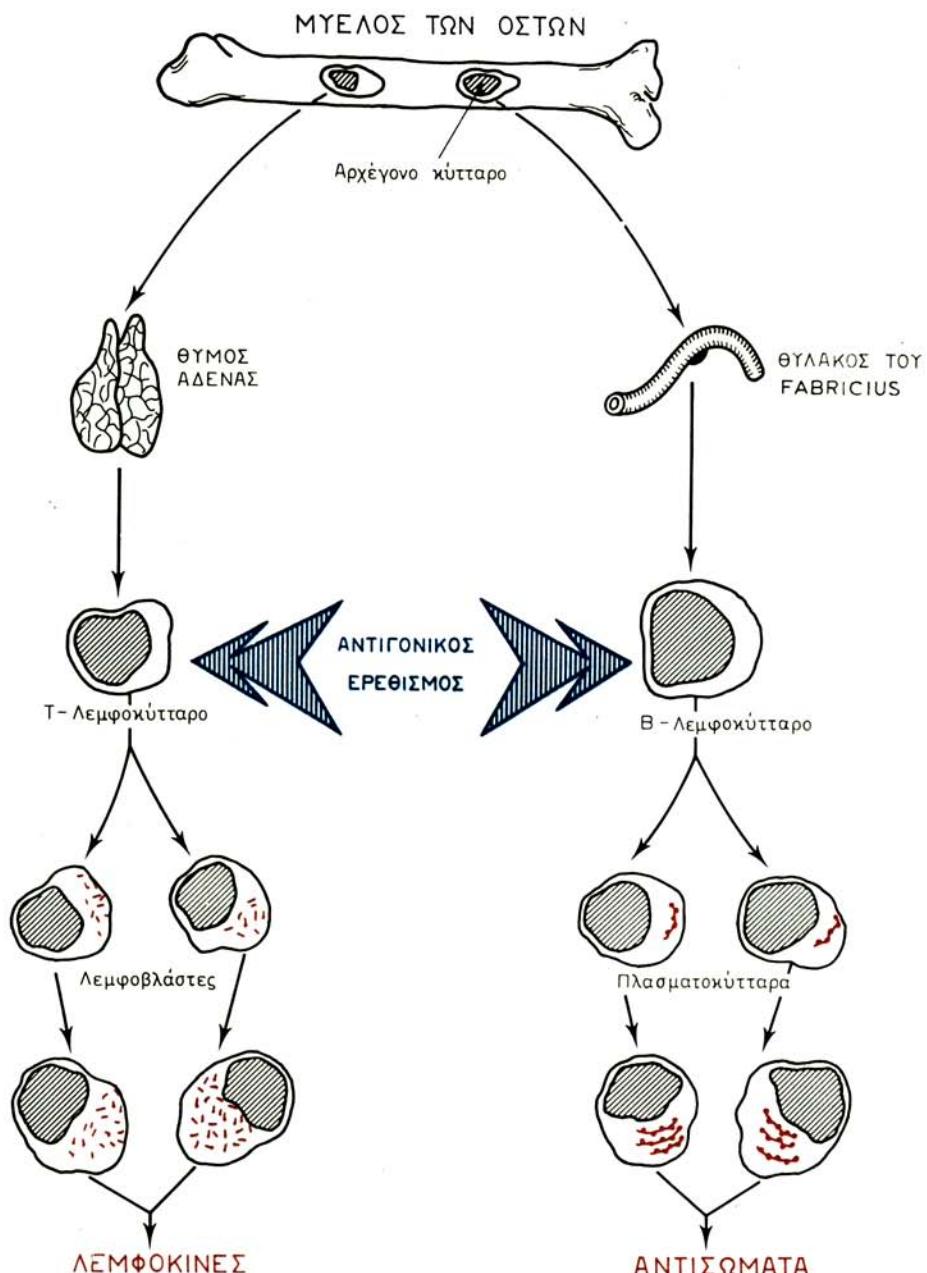
σα στον αδένα διαφοροποιούνται και γίνονται θυμοκύτταρα. Τα θυμοκύτταρα διαιρούνται πολύ γρήγορα και τα πιο πολλά καταστρέφονται μέσα στο θύμο χωρίς να βγουν στήν κυκλοφορία. Όσα επιζήσουν διαφοροποιούνται ακόμα περισσότερο και μετατρέπονται σε **T-λεμφοκύτταρα** (*Thymus = θύμος*). Τότε εγκαταλείπουν το θύμο και φέρονται με την κυκλοφορία στα περιφερικά λεμφικά όργανα και ειδικά στις θυμοεξαρτώμενες περιοχές τους. Από εκεί φέρονται πάλι στο αίμα και επανακυκλοφορούν συνέχεια μεταξύ περιφερικών λεμφικών οργάνων και αίματος (σχ. 3.3a).

Άλλα αρχέγονα μητρικά κύτταρα του μυελού των οστών φέρονται στο θύλακο του Fabricius και εκεί διαφοροποιούνται σε μια δεύτερη ομάδα λεμφοκυττάρων, τα **B-λεμφοκύτταρα**. Δεν είναι γνωστό ποιο είναι το όργανο στο οποίο γίνεται η διαφοροποίηση των αρχεγόνων κυττάρων σε B-λεμφοκύτταρα στον άνθρωπο. Πιθανόν αυτό να γίνεται στο μυελό των οστών ή στο λεμφικό ιστό του εντερικού σωλήνα, στις αμυγδαλές ή στη σκωληκοειδή απόφυση. Τα B-λεμφοκύτταρα φέρονται με την κυκλοφορία στα περιφερικά λεμφικά όργανα και εγκαθίστανται στις θυλακοεξαρτώμενες περιοχές τους. Από τις περιοχές αυτές επιστρέφουν στην κυκλοφορία και συνέχεια επανακυκλοφορούν (σχ. 3.3a).

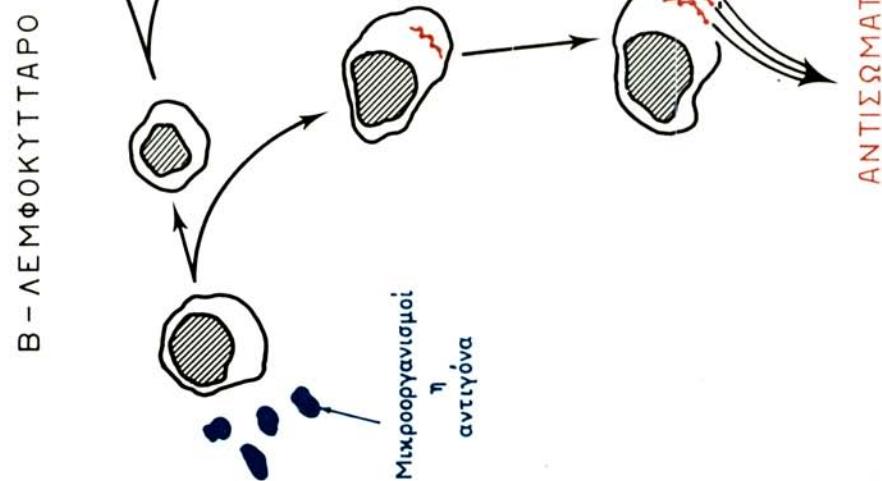
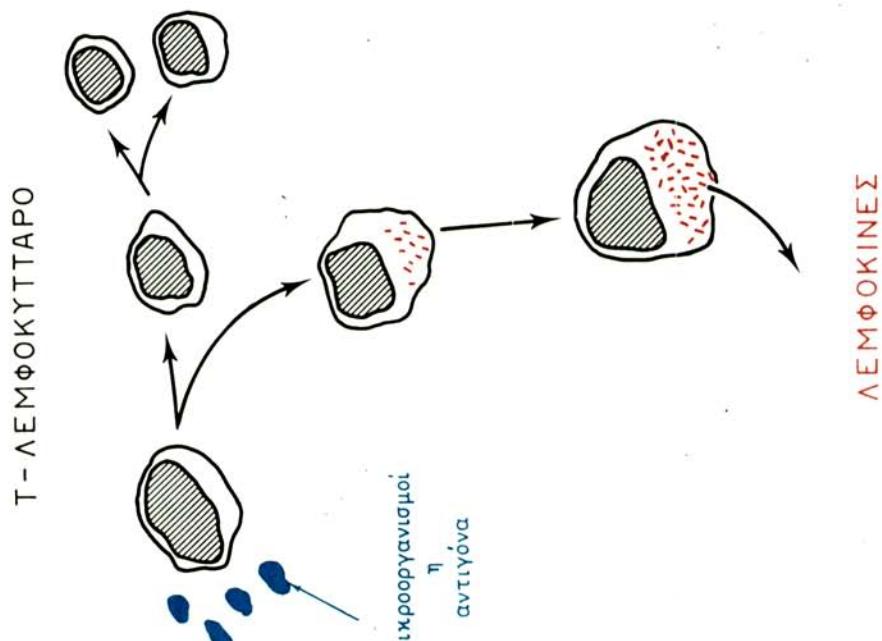
Το ποσοστό των B-λεμφοκυττάρων στα λεμφοκύτταρα του αίματος είναι μικρό (15-20%)· το μεγαλύτερο ποσοστό (80-85%) αποτελείται από T-λεμφοκύτταρα. Τα B-λεμφοκύτταρα όταν διεγερθούν από ένα αντιγόνο διαιρούνται και διαφοροποιούνται στα **πλασματοκύτταρα**, τα οποία παράγουν **αντισώματα** ειδικά για το αντιγόνο που προκάλεσε τη διέγερσή τους. Όταν διεγερθούν από ένα αντιγόνο τα T-λεμφοκύτταρα μετατρέπονται στα βλαστοειδή κύτταρα (**λεμφοβλάστες**), τα οποία διαιρούνται και μετατρέπονται στα μικρά ευαισθητοποιημένα λεμφοκύτταρα· όταν τα ευαισθητοποιημένα λεμφοκύτταρα έλθουν πάλι σε επαφή με το ίδιο αντιγόνο παράγουν ουσίες – τις **λεμφοκίνες** – οι οποίες ασκούν διάφορες βιολογικές επιδράσεις σε άλλα κύτταρα (σχ. 3.3β).

3.4 Διαφορές T-λεμφοκυττάρων και B-λεμφοκυττάρων.

Από τα παραπάνω συμπεραίνομε ότι τα λεμφοκύτταρα αποτελούνται από δυο πληθυσμούς κυττάρων, τα B-λεμφοκύτταρα και τα T-λεμφοκύτταρα. Τα **B-λεμφοκύτταρα παράγουν τα αντισώματα και είναι υπεύθυνα για τη χυμική ανοσία, ενώ τα T-λεμφοκύτταρα δεν παράγουν αντισώματα και είναι υπεύθυνα για την κυτταρική ανοσία**. Ορισμένα αντιγόνα για να διεγείρουν τα B-λεμφοκύτταρα πρέπει πρώτα να ενωθούν με τα T-λεμφοκύτταρα. Στην περίπτωση αυτή τα T-λεμφοκύτταρα παίζουν βοηθητικό ρόλο για την παραγωγή αντισωμάτων από τα B-λεμφοκύτταρα. Η διέγερση, από ένα αντιγόνο, των B- και T-λεμφοκυττάρων και η διαιρέση τους, έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία πληθυσμού κυττάρων (B ή T) που έχουν **ανοσολογική μνήμη**, δηλαδή, όταν το ίδιο αντιγόνο εισχωρήσει πάλι στον οργανισμό, βρίσκει πολλά κύτταρα που είναι ευαισθητοποιημένα και έτσι ο οργανισμός αντιδρά πιο αποτελεσματικά για να προστατευθεί από το αντιγόνο (π.χ. μικρόβιο). Η ανοσολογική μνήμη πιθανώς διαρκεί σε όλη τη ζωή του ατόμου και έτσι εξηγείται ο μηχανισμός με τον οποίο προστατεύδησε με τα προφυλακτικά εμβόλια.

**Σχ. 3.3a.**

Μετατροπή των αρχεγόνων κυττάρων του μυελού των οστών σε T- και B-λεμφοκύτταρα από τα κεντρικά λεμφικά όργανα. Ο αντιγονικός ερεθισμός διαφοροποιεί τα T-λεμφοκύτταρα σε λεμφοβλάστες και τα B-λεμφοκύτταρα σε πλασματοκύτταρα. Οι λεμφοβλάστες παράγουν λεμφοκίνες και τα πλασματοκύτταρα παράγουν τα αντισώματα.



Άλλη διαφορά μεταξύ των Β- και Τ-λεμφοκυττάρων είναι η παρουσία στη μεμβράνη των Β-λεμφοκυττάρων πολλών υποδοχέων. Οι υποδοχείς αυτοί είναι ανοσοσφαιρίνες με τις οποίες ενώνεται το αντιγόνο και έτσι διεγείρει το κύτταρο για να διαφοροποιηθεί και να παραγάγει αντισώματα. Είναι χαρακτηριστικό ότι οι υποδοχείς κάθε κυττάρου (ανοσοσφαιρίνες) είναι ειδικοί για μια μόνο καθοριστική ομάδα ενός αντιγόνου και τα αντισώματα (ανοσοσφαιρίνες) που παράγει το κύτταρο έχουν τα ίδια χαρακτηριστικά (π.χ. ειδικότητα) με τον υποδοχέα του κυττάρου.

Τα Τ-λεμφοκύτταρα έχουν μικρό αριθμό υποδοχέων στην επιφάνειά τους που ενώνεται με το αντιγόνο, αλλά δεν είναι ακόμα βέβαιο αν είναι κάποιος τύπος από τις γνωστές ανοσοσφαιρίνες.

Τέλος, άλλη διαφορά είναι η μεγάλη ευαισθησία των Τ-λεμφοκυττάρων στην ακτινοβολία X, ενώ τα Β-λεμφοκύτταρα είναι σχετικώς ανθεκτικά.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ

ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

4.1 Γενικά.

Φαγοκυττάρωση είναι η λειτουργία των κυττάρων με την οποία προσλαμβάνουν και ενσωματώνουν στο κυτταρόπλασμά τους έμμορφα στοιχεία, π.χ. βακτήρια ή σωματίδια (σωματίδια άνθρακα).

Η φαγοκυττάρωση είναι ο παλιότερος και βασικότερος μηχανισμός του οργανισμού εναντίον των μικροβίων. Η λειτουργία της φαγοκυττάρωσεως γίνεται από τα φαγοκύτταρα, δηλαδή τα **ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα** και από το **σύστημα των μονοπυρήνων φαγοκυττάρων** που περιλαμβάνει τα **μονοκύτταρα του αίματος** και τα **μακροφάγα των ιστών**. Τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα λέγονται και μικροφάγα, επειδή το μέγεθός τους είναι μικρότερο από το μέγεθος των μονοκυττάρων και μακροφάγων φαγοκυττάρων.

4.2 Φαγοκύτταρα.

1) **Ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα (μικροφάγα)**. Παράγονται στο μυελό των οστών· μεγάλος αριθμός ουδετεροφίλων έρχεται καθημερινά στην κυκλοφορία του αίματος. Η διάρκεια ζωής τους είναι μικρή (6-10 ωρες). Από το αίμα μεταναστεύουν στους ιστούς όπου και εκτελούν τη φαγοκυτταρική τους λειτουργία. Είναι κύτταρα τελικά και δεν διαιρούνται. Στο κυτταρόπλασμά τους υπάρχουν κοκκία, τα **λυσοσώματα**, τα οποία περιέχουν ένζυμα, όπως π.χ. λυσοζύμη, αλκαλική φωσφατάση κλπ. Τα ουδετερόφιλα κινούνται και εμφανίζουν πλαστικότητα που τους επιτρέπει να περνούν μέσα από στενά κολπώματα.

2) **Σύστημα μονοπυρήνων φαγοκυττάρων**. Τα μονοπύρηνα φαγοκύτταρα παράγονται στο μυελό των οστών. Στο αίμα παραμένουν περισσότερο χρόνο από τα ουδετερόφιλα, αλλά κινούνται με βραδύτερο ρυθμό. Όταν μεταναστεύουν στους ιστούς διαφοροποιούνται στα μακροφάγα των ιστών. Ορισμένα από τα μακροφάγα των ιστών καθηλώνονται στους ιστούς και αποτελούν μέρος της δομής του ιστού στον οποίο μεταναστεύουν. Ανάλογα με τον ιστό στον οποίο καθηλώνονται τα μακροφάγα αποκτούν διαφορετικές ιδιότητες, χαρακτηριστικές των μακροφάγων του συγκεκριμένου ιστού. Τα μακροφάγαι ζουν για μεγάλο χρονικό διάστημα (μήνες) και όταν διεγερθούν με διάφορες ουσίες διαιρούνται. Τα μακροφάγα βρίσκονται σε όλους τους ιστούς του σώματος και αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού εναντίον της εισόδου των μικροβίων.

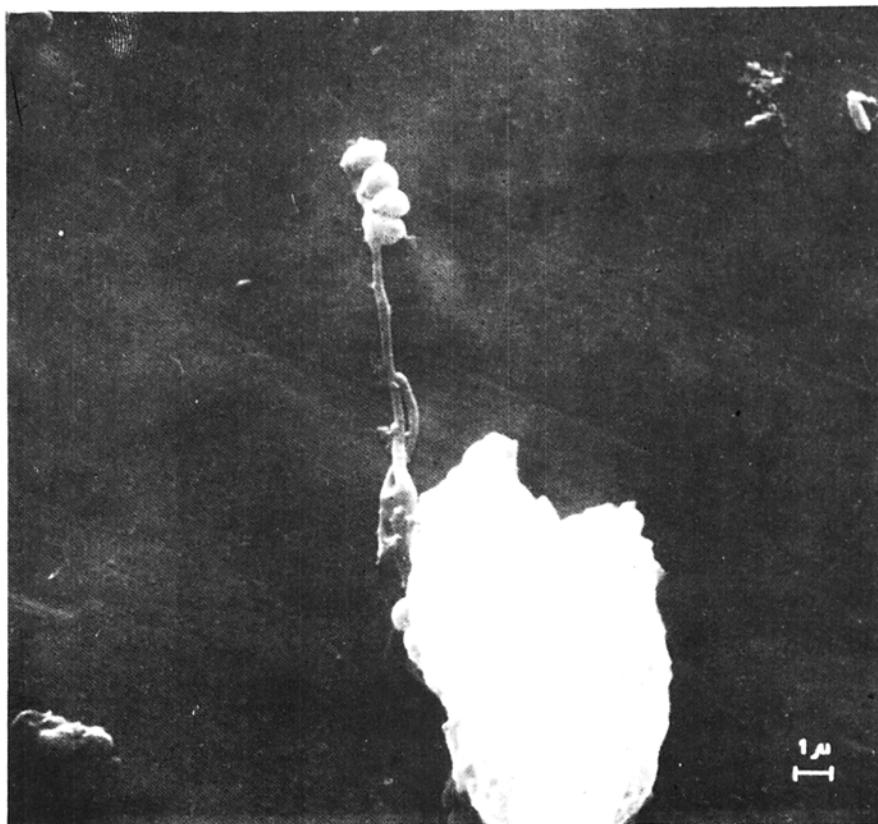
Όταν εισχωρήσει ένα μικρόβιο στον οργανισμό, τα φαγοκύτταρα κινητοποιούνται στο σημείο της εισόδου, αναγνωρίζουν το μικρόβιο, το ενσωματώνουν (φαγοκυτταρώνουν), το νεκρώνουν και τέλος το πέπτουν.

4.3 Χημειοταξία.

Τα φαγοκύτταρα είναι κινητά κύτταρα, αλλά η κίνησή τους είναι τυχαία. Στην περίπτωση που σημειώθεί σε ένα ιστό βλάβη από ένα μικρόβιο (φλεγμονή), η κίνηση των φαγοκυττάρων προσανατολίζεται στην εστία της φλεγμονής. Ο προσανατολισμός της κινήσεως των φαγοκυττάρων προς την εστία της φλεγμονής καλείται **χημειοταξία** και καθορίζεται από διάφορες ουσιές, τους **χημειοτακτικούς παράγοντες**, οι οποίοι ελευθερώνονται από την αντίδραση (σύγκρουση) του μικροβίου με τους ιστούς του οργανισμού. Η δράση των χημειοτακτικών παραγόντων δεν προκαλεί αύξηση της ταχύτητας κινήσεως των φαγοκυττάρων, αλλά προσανατολίζει την κίνησή τους προς την εστία της φλεγμονής. Στην εστία της φλεγμονής πρώτα φθάνουν τα ουδετερόφιλα και μετά ακολουθούν τα μονοκύτταρα· αυτό συμβαίνει επειδή τα ουδετερόφιλα κινούνται γρηγορότερα.

4.4 Αναγνώριση — Ενσωμάτωση (φαγοκυττάρωση).

Όταν τα φαγοκύτταρα φθάσουν στην εστία της φλεγμονής πρέπει πρώτα να α-



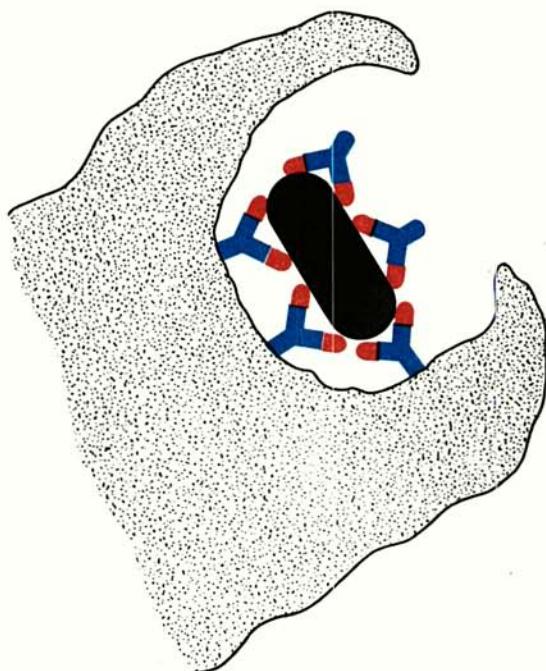
Σχ. 4.4a.

Φωτογραφία ενός ουδετερόφιλου πολυμορφοπύρηνου τό οποίο έχει σχηματίσει ένα ψευδοπόδιο και έχει προσηλωθεί στην επιφάνεια τεσσάρων κυττάρων σταφυλόκοκκου.

ναγνωρίσουν τα μικρόβια και μετά να τα ενσωματώσουν στο κυτταρόπλασμά τους, δηλαδή να τα φαγοκυτταρώσουν. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονισθεί ότι για να γίνει η φαγοκυττάρωση, σημαντικό ρόλο παίζει ο υδρόφοβος χαρακτήρας της επιφάνειας των κυττάρων των μικροβίων σε σχέση με τον υδρόφοβο χαρακτήρα της επιφάνειας των φαγοκυττάρων. Όσο πιο υδρόφοβος είναι ο χαρακτήρας της επιφάνειας του κυττάρου του μικροβίου σε σχέση με την επιφάνεια του φαγοκυττάρου, τόσο πιο εύκολα γίνεται η φαγοκυττάρωση. Μικρόβια που περιβάλλονται από υδρόφιλες ουσίες, όπως π.χ. το έλυτρο, προστατεύονται σε μεγάλο βαθμό από τη φαγοκυττάρωση.

Στον ορό του αίματος υπάρχουν ουσίες που αυξάνουν τον υδρόφοβο χαρακτήρα της επιφάνειας των μικροβίων και κατά συνέπεια αυξάνουν το βαθμό της φαγοκυτταρώσεώς τους. Οι ουσίες αυτές καλούνται **οψωνίνες** (όψον = έδεσμα) και, ας πούμε, προετοιμάζουν το κύτταρο για φαγοκυττάρωση. Οψωνίνες είναι τα αντισώματα (IgG) και το συμπλήρωμα (C₁₄₂₃).

Όταν το φαγοκύτταρο έλθει σε επαφή με το μικρόβιο, σχηματίζονται ψευδοπόδια τα οποία δημιουργούν μια εγκόλπωση που περιβάλλει μέσα της το μικρόβιο (σχ. 4.4α). Έτσι το μικρόβιο εγκλείεται σε ένα κενοτόπιο, το **φαγόσωμα**, που περιφέρειά του είναι η αναδιπλωμένη κυτταρική μεμβράνη του φαγοκυττάρου (σχ. 4.4β).



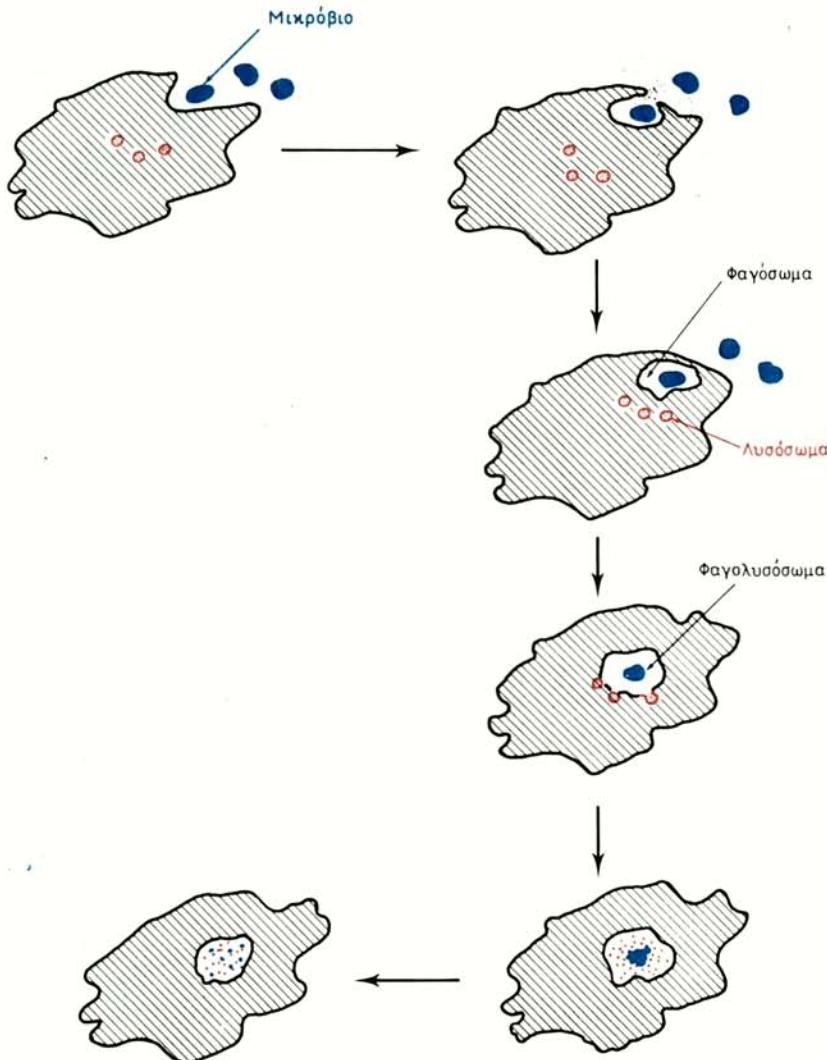
Σχ. 4.4β.

Το μικροβιακό κύτταρο καλύπτεται από μόρια της ανοσοσφαιρίνης IgG (οψωνίνη) και προσηλώνεται στην επιφάνεια του φαγοκυττάρου. Το φαγοκύτταρο κάνει μια εγκόλπωση και αρχίζει να περιβάλλει τό μικροβιακό κύτταρο.

4.5 Νέκρωση – Πέψη.

Αφού γίνει η ενσωμάτωση του μικροβίου, το φαγόσωμα εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα του φαγοκυττάρου· επάνω στην επιφάνειά του προσκολλώνται τα λυσσόσώματα και έτσι σχηματίζεται το **φαγολυσόσωμα**. Τα λυσσόσώματα εκλύουν τα ένζυμά τους μέσα στο φαγολυσόσωμα. Τα ένζυμα δρουν στο μικροβιακό κύτταρο και το σκοτώνουν. Τα ένζυμα εκλύονται μόνο μέσα στο φαγολυσόσωμα και έτσι προστατεύεται το φαγοκύτταρο από τη δράση των ένζυμων του.

Μετά τη νέκρωση του μικροβιακού κυττάρου ακολουθεί η φάση της πέψεως των συστατικών του με τα πεπτικά ένζυμα του φαγοκυττάρου (σχ. 4.5).



Σχ. 4.5.

Σχηματική παράσταση των διαφόρων φάσεων της φαγοκυτταρώσεως ενός μικροβιακού κυττάρου υπό ένα φαγοκύτταρο.

Η λειτουργία της φαγοκυτταρώσεως προστατεύει τον οργανισμό από τα μικρόβια, τα οποία όμως με ποικίλους τρόπους προσπαθούν να αποφύγουν τη φαγοκυττάρωση και τη νέκρωση: ορισμένα μικρόβια π.χ. παράγουν ουσίες (αιμολυσίνες, λευκοκοτονίνες) που προκαλούν ελευθέρωση των ενζύμων από τα λυσσοσώματα μέσα στο κυτταρόπλασμα των φαγοκυττάρων, με αποτέλεσμα την καταστροφή των συστατικών του και τη νέκρωσή του. Άλλα μικρόβια παράγουν ουσίες που αναστέλλουν τη χημειοταξία των φαγοκυττάρων και έτσι τα εμποδίζουν να φθάσουν στην εστία της φλεγμονής. Μικροοργανισμοί που φέρουν υδρόφιλες ουσίες στην επιφάνειά τους (π.χ. έλυτρο) προστατεύονται από τη φαγοκυττάρωση, ενώ τέλος άλλα μικρόβια οχι μόνο δε νεκρώνονται όταν φαγοκυτταρώθούν, άλλα πολλαπλασιάζονται μέσα στο φαγοκύτταρο, επειδή δεν σχηματίζονται τα φαγολυσόσώματα και δεν εκλύονται τα ένζυμα μέσα στο φαγόσωμα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ

5.1 Γενικά.

Το συμπλήρωμα (Complement ή C) είναι σύστημα εννέα πρωτεϊνών του ορού του αίματος που συμβάλλουν στην άμυνα του οργανισμού εναντίον των λοιμώξεων. Οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος χαρακτηρίζονται σαν C_1 , C_4 , C_3 , C_2 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 και C_9 . Το πρωτεϊνικό κλάσμα του συμπληρώματος C_1 αποτελείται από τρεις διαφορετικές πρωτεΐνες τη C_{1g} , C_{1r} και C_{1s} που είναι ενωμένες μεταξύ τους με ιόντα ασβεστίου. Οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος βρίσκονται στο αἷμα σε αδρανή μορφή. Όταν όμως ενεργοποιηθούν δρουν σαν ένζυμα. Η δράση του κάθε ενεργοποιημένου κλάσματος ασκείται στό επόμενο κλάσμα του συμπληρώματος, με τη σειρά που αναφερθήκανε παραπάνω, με αποτέλεσμα τη διάδοχική ενεργοποίηση όλων των κλασμάτων (Πίνακας 5.1.1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.1.1.

Μοριακό βάρος και συγκέντρωση στον ορό του αίματος των πρωτεϊνικών κλασμάτων του συμπληρώματος

Κλάσμα	Μοριακό Βάρος	Συγκέντρωση στόν άρο ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
C_{1q}	400.000	190
C_{1r}	168.000	;
C_{1s}	79.000	120
C_4	240.000	430
C_2	117.000	30
C_3	185.000	1300
C_5	185.000	75
C_6	125.000	60
C_7	—	—
C_8	150.000	+
C_9	79.000	+

5.2 Ενεργοποίηση του συμπληρώματος.

Το συμπλήρωμα ενεργοποιείται από την ένωση ενός αντιγόνου (Ag) με μια ανο-

σοσφαιρίνη (Ab). Το αντιγόνο ενώνεται με το Fab τμήμα της ανοσοσφαιρίνης, ενώ το Fc τμήμα της ανοσοσφαιρίνης ενώνεται και ενεργοποιεί (ή συνδέει) το πρώτο C₁ κλάσμα του συμπληρώματος. Από τις πέντε τάξεις ανοσοσφαιρινών μόνο το Fc τμήμα των ανοσοσφαιρινών IgG και IgM έχει την ιδιότητα να συνδέει (ενεργοποιεί) το συμπλήρωμα. Το ενεργοποιημένο C₁ κλάσμα ενεργοποιεί με τη σειρά του το C₄, το ενεργοποιημένο C₄ ενεργοποιεί το C₂ και αυτό συνεχίζεται μέχρι την ενεργοποίηση (σύνδεση) και του ένατου κλάσματος. Η ενεργοποίηση ενός κλάσματος έχει ως αποτέλεσμα τη διάσπασή του, τις πιο πολλές φορές, σε δυο κομμάτια, ένα μεγάλο και ένα μικρό. Το μεγάλο κομμάτι συνδέεται με το σύμπλεγμα Ag : Ab και τα προηγούμενα ενεργοποιημένα κλάσματα, ενώ το μικρό κομμάτι φέρεται στην κυκλοφορία και ασκεί κάποια βιολογική δράση. Σχηματικά η ενεργοποίηση (σύνδεση) του συμπληρώματος φαίνεται στο σχήμα (σχ. 5.2α).

Όταν το αντιγόνο στην ένωσή του με την ανοσοσφαιρίνη είναι ένα κύτταρο, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος επάνω στην επιφάνειά του καταλήγει στη λύση και νέκρωση του κυττάρου (βακτηριοκτόνα δράση του συμπληρώματος). Το συμπλήρωμα ασκεί βακτηριοκτόνα δράση στα Gram αρνητικά βακτήρια η οποία ενισχύεται από τη λυσοζύμη του ορού. Τα Gram θετικά βακτήρια είναι πιο ανθεκτικά στη δράση του συμπληρώματος (σχ. 5.2β).

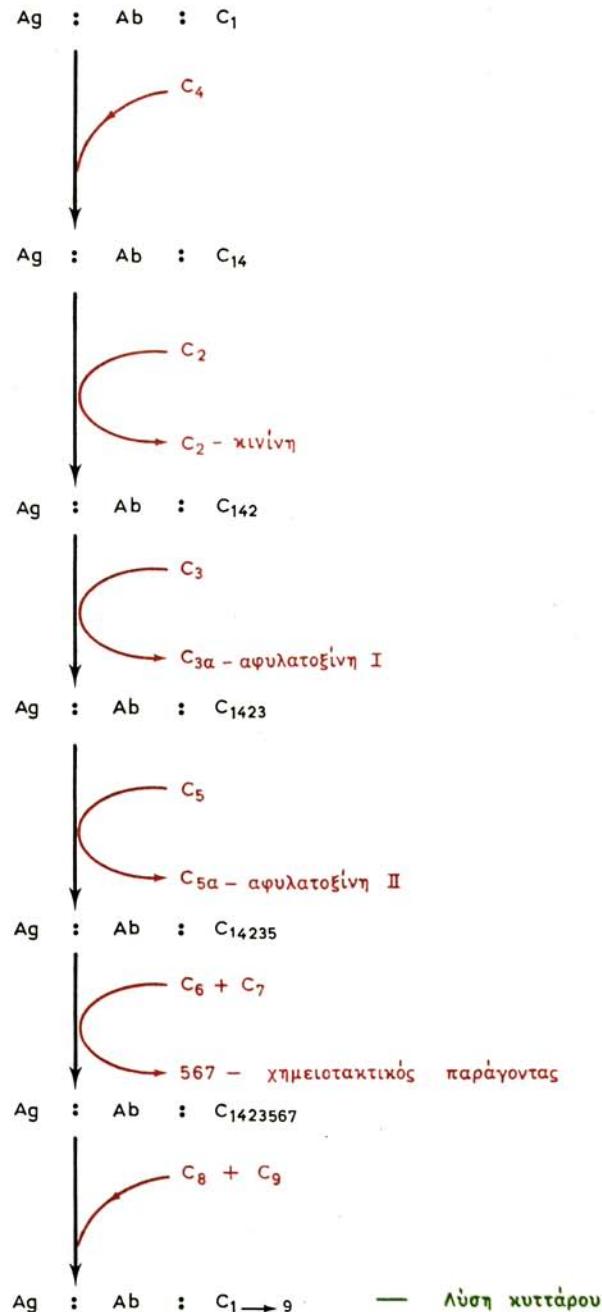
Εκτός από τη δράση του συμπληρώματος επάνω στα μικροβιακά κύτταρα, και τα κομμάτια των κλασμάτων του που ελευθερώνονται στη διάρκεια της ενεργοποίησεώς του συμβάλλουν στην άμυνα του οργανισμού.

Τα κομμάτια C_{3a} (αφυλατοξίνη I) και C_{5a} (αφυλατοξίνη II) δρουν σαν χημειοτακτικοί παράγοντες και προσελκύουν ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα και μονοκύτταρα στην εστία της φλεγμονής. Το τριμοριακό σύμπλεγμα C₅₆₇ είναι επίσης χημειοτακτικός παράγοντας για τα ουδετερόφιλα. Το τετραμοριακό σύμπλεγμα C₁₄₂₃ δρα σαν οψωνίνη και διευκολύνει τη φαγοκυττάρωση των μικροβιακών κυττάρων από τα φαγοκύτταρα. Τέλος οι αφυλατοξίνες I και II προκαλούν την ελευθέρωση ισταμίνης από τα κοκκία των ιστιοκυττάρων. Η ισταμίνη και η C₂-κινίνη προκαλούν διάταση των αγγείων στην περιοχή της φλεγμονής και έτσι περνανε πιο εύκολα τα φαγοκύτταρα από το αίμα στους ιστούς (Πίνακας 5.2.1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.2.1.

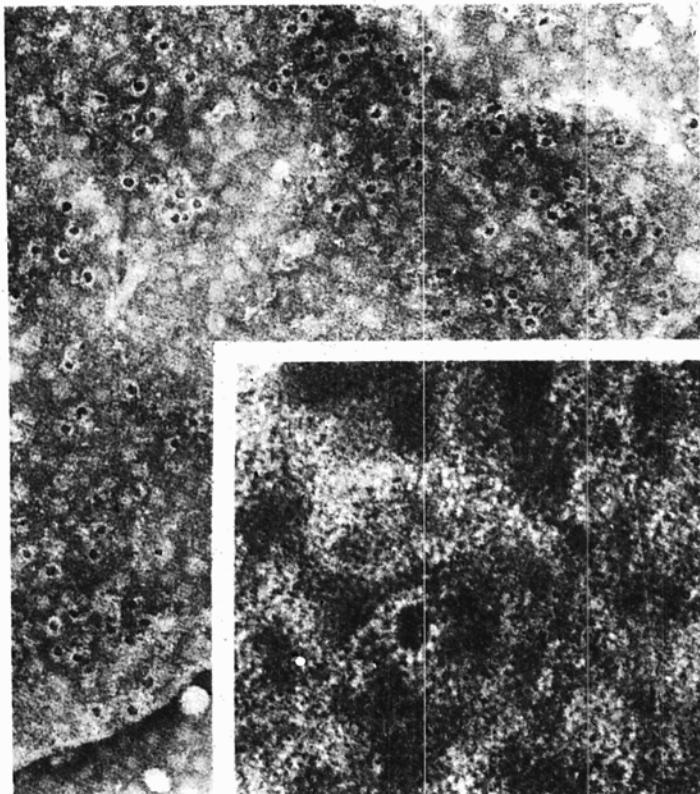
Βιολογικές ιδιότητες της συνδέσεως του συμπληρώματος

Κομμάτι ή Σύμπλεγμα	Δράση
C ₂ - κινίνη	Διάταση των αγγείων
C _{3a} ή αφυλατοξίνη I	Ελευθέρωση ισταμίνης Χημειοτακτικός παράγοντας
C ₁₄₂₃	Οψωνίνη
C _{5a} ή αφυλατοξίνη II	Ελευθέρωση ισταμίνης Χημειοτακτικός παράγοντας
C ₅₆₇	Χημειοτακτικός παράγοντας
C ₁ - g	Λύση κυττάρου



Σχ. 5.2a.

Σχηματική παράσταση της σειράς ενεργοποιήσεως των κλασμάτων του συμπληρώματος από ένα ανοσοσύμπλεγμα και η ταυτόχρονη ελευθέρωση μικρομοριακών θραυσμάτων τα οποία ασκούν διάφορες βιολογικές δράσεις.



Σχ. 5.2β.

Φωτογραφία με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο της μεμβράνης ενός ερυθρού αιμοσφαιρίου το οποίο έχει ενωθεί με το ομόλογο αντίσωμα και το σύμπλεγμα ερυθρού αιμοσφαιρίου (Ag)-αντισώματος (Ab) και έχει ενεργοποιήσει το συμπλήρωμα. Αποτέλεσμα της ενεργοποίησεως του συμπληρώματος είναι η δημιουργία οπών στην επιφάνεια του ερυθρού αιμοσφαιρίου (κυτταρόλυση) και η έξοδος της αιμοσφαιρίνης.

5.3 Η σημασία του συμπληρώματος.

Από τα παραπάνω γίνεται φανερός ο ρόλος και η σημασία του συμπληρώματος στην ανοσία του οργανισμού για τις λοιμώξεις. Το συμπλήρωμα αποτελεί τη σπουδαιότερη αντιμικροβιακή ουσία των υγρών και των ιστών του οργανισμού που συμβάλλει στη φυσική ανοσία. Εκτός από τη σημασία του στην άμυνα του οργανισμού, το συμπλήρωμα χρησιμοποιείται και για διαγνωστικούς σκοπούς. Έτσι, σε πολλές περιπτώσεις αναζητούνται στο αίμα αντισώματα που συνδέουν το συμπλήρωμα (δηλαδή IgG και IgM), όπως π.χ. σε νοσήματα από ιούς ή στη σύφιλη.

Χαρακτηριστική ιδιότητα του συμπληρώματος είναι η απώλεια της βιολογικής δραστικότητας των κλασμάτων του όταν τοποθετηθεί ο ορός του αίματος στους 56°C για 30' λεπτά. Η ιδιότητα αυτή ονομάζεται **αδρανοποίηση του συμπληρώματος**.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ

ΑΛΛΕΡΓΙΑ – ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ

6.1 Γενικά.

Αλλεργία καλείται η μεταβολή στον τρόπο που αντιδρά ο οργανισμός σε ένα αντιγόνο με το οποίο έχει έλθει σε επαφή και άλλη φορά κατά το παρελθόν. Η μεταβολή αυτή της αντιδράσεως του οργανισμού μπορεί να εκδηλωθεί με τρεις τρόπους:

- Ως αύξηση της αντιδραστικότητας του οργανισμού (υπερευαισθησία ή υπερεργία).
- Ως ελάπτωση της αντιδραστικότητας του οργανισμού (υποευαισθησία ή υπερεργία).
- Ως έλλειψη αντιδράσεως του οργανισμού (ανεργία).

Στο κεφάλαιο αυτό θα ασχοληθούμε με τις αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Αλλεργιογόνα καλούνται οι ουσίες που προκαλούν την εκδήλωση αλλεργικών αντιδράσεων. Ως αλλεργιογόνα μπορούν να δράσουν:

- Τα πλήρη αντιγόνα (ανοσογόνα), π.χ. οι πρωτεΐνες ζωικής ή φυτικής προελεύσεως και οι μικροβιακές ουσίες.
- Τα ατελή αντιγόνα (απτίνες), π.χ. καλλυντικά, φάρμακα και πολλές άλλες ουσίες με μικρό μοριακό βάρος που χρησιμοποιούνται στη βιομηχανία.

Ευαισθητοποίηση. Καλείται η διέγερση των ειδικών κυττάρων (λεμφοκυττάρων) του οργανισμού. Η πρώτη επαφή του αντιγόνου με τον οργανισμό προκαλεί ευαισθητοποίηση του οργανισμού. Τη δεύτερη φορά που θα έλθει ο οργανισμός σε επαφή με το ίδιο αντιγόνο εμφανίζονται τα συμπτώματα της υπερευαισθησίας. Από την πρώτη επαφή του αντιγόνου με τον οργανισμό μεσολαβεί ένα χρονικό διάστημα στη διάρκεια του οποίου η χορήγηση του ίδιου αντιγόνου δεν προκαλεί την εμφάνιση συμπτωμάτων. Το χρονικό αυτό διάστημα καλείται **λανθάνουσα περίοδος** και έχει διαφορετική διάρκεια κάθε φορά.

6.2 Διάκριση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας διακρίνονται σε τέσσερεις τύπους: τον τύπο I, τον τύπο II, τον τύπο III και τον τύπο IV.

6.2.1 Τύπος I. Αφυλακτικές αντιδράσεις.

1) **Συστηματικές αντιδράσεις.** Η πειραματική μελέτη των αφυλακτικών αντιδρά-

σεων γίνεται στον ινδόχοιρο. Αν χορηγηθεί από την ενδοπεριτοναϊκή οδό λευκωματίνη του αυγού στον ινδόχοιρο, το πειραματόζωο δεν θα εμφανίσει συμπτώματα. Η χορήγηση του ίδιου αντιγόνου στο πειραματόζωο ύστερα από 2-3 εβδομάδες θα προκαλέσει διάφορα συμπτώματα, π.χ. βήχα, σπασμούς, δύσπνοια, που θα καταλήξουν στο θάνατο του ινδόχοιρου. Στη νεκροτομή του ζώου διαπιστώνεται σπασμός των βρόγχων και των βρογχιολίων και οίδημα των πνευμόνων.

Η πρώτη δόση του αντιγόνου καλείται **ευαισθητοποιητική δόση** και η δεύτερη **αφυλακτική δόση**. Σε περιπτώσεις αφυλακτικής αντιδράσεως στον άνθρωπο, η δεύτερη δόση του αντιγόνου προκαλεί συμπτώματα που προέρχονται από το λάρυγγα (οίδημα του λάρυγγα), από τους πνεύμονες (πνευμονικό οίδημα) και από τα περιφερικά αγγεία (καταπληξία, δηλαδή μεγάλη πτώση της πιέσεως).

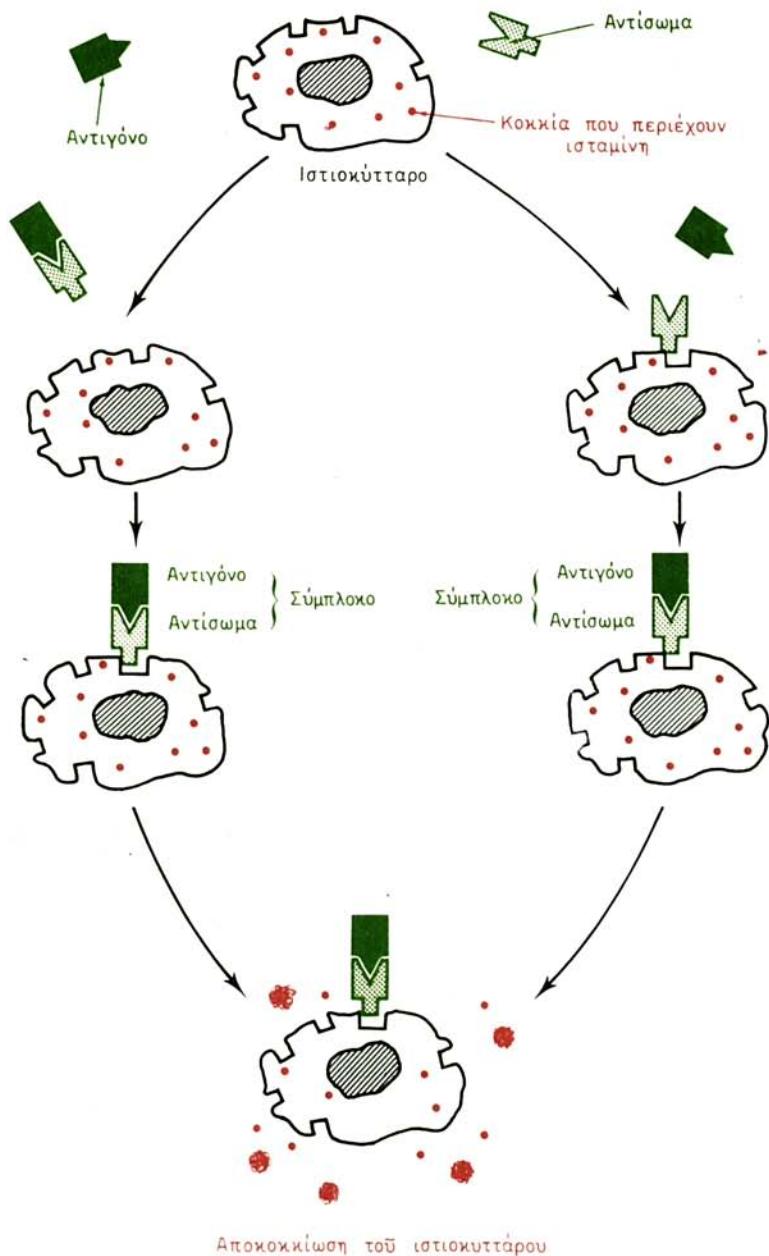
2) **Τοπικές αντιδράσεις.** Η ενδοδερμική χορήγηση μιας μικρής αφυλακτικής δόσεως ενός αντιγόνου σε ένα ευαισθητοποιημένο ινδόχοιρο προκαλεί στο σημείο ιης ενέσεως ερυθρότητα και οίδημα χωρίς να εμφανίζονται γενικά συμπτώματα.

3) **Ατοπικές αντιδράσεις.** Πολλά άτομα εμφανίζουν αφυλακτικές αντιδράσεις από το δέρμα και τους βλεννογόνους όταν έλθουν σε επαφή με διάφορα αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος, όπως προϊόντα ζώων και φυτών (τροφές, γύρο των λουλουδιών, πτερά πουλιών, εκκρίματα εντόμων) και φάρμακα. Οι αντιδράσεις αυτές καλούνται ατοπικές και χαρακτηρίζονται, ανάλογα με το βλεννογόνο από τον οποίον εισχωρεί το αλλεργιογόνο στον οργανισμό, σαν ατοπική ρινίτιδα, ατοπική επιπεφυκίτιδα, ατοπική γαστρεντερίτιδα ή ατοπική δερματίτιδα, αν πρόκειται για το δέρμα.

Τα συμπτώματα στις ατοπικές αντιδράσεις δεν περιορίζονται πάντοτε στο σημείο από το οποίο γίνεται η είσοδος του αλλεργιογόνου στον οργανισμό. Παρουσιάζονται συμπτώματα και σε άλλα σημεία του σώματος. Από την εισπνοή π.χ. ενός αλλεργιογόνου, εκτός από τη ρινίτιδα, μπορεί να παρουσιασθούν και άλλα συμπτώματα, π.χ. ερυθρότητα, οίδημα, φυσαλίδες και κνίδωση σε όλο το σώμα. Γέλος μερικές φορές άτομα με ατοπική αντίδραση είναι δυνατό να καταλήξουν στο θάνατο από αφυλατική καταπληξία.

4) **Μηχανισμός των αφυλακτικών αντιδράσεων.** Στον άνθρωπο, η ανοσοσφαιρίνη IgE κυρίως προξενεί την εμφάνιση των αφυλακτικών αντιδράσεων. Έχει ανανερθεί ότι η ανοσοσφαιρίνη IgE έχει την ιδιότητα να προστλώνεται με το Fc κλάσμα της στη μεμβράνη των ιστιοκυττάρων και να παραμένει στο σημείο αυτό για μεγάλο χρονικό διάστημα (από εβδομάδες ως μήνες). Όταν λοιπόν το αλλεργιογόνο εισχωρήσει για δεύτερη φορά (αφυλακτική δόση) στον οργανισμό, ενώνεται με το Fc κλάσμα της IgE, που έχει παραχθεί από την πρώτη χορήγηση του αλλεργιογόνου και είναι, καθώς είπαμε, προσηλωμένη στα ιστιοκύτταρα. Μπορεί το αλλεργιογόνο να ενώνεται με την IgE που κυκλοφορεί στο αίμα και το σύμπλεγμα αλλεργιογόνου-IgE να προστλώνεται με το Fc κλάσμα της IgE στη μεμβράνη των ιστιοκυττάρων. Η ένωση του αλλεργιογόνου με την IgE επάνω στην επιφάνεια των ιστιοκυττάρων έχει σαν αποτέλεσμα την ελευθέρωση από τα κοκκία των ιστιοκυττάρων ορισμένων ουσιών που ασκούν ποικίλες βιολογικές δράσεις σε διάφορα όργανα και την εκδήλωση των συμπτωμάτων της αφυλαξίας (σχ. 6.2a).

Αναφέρεται ότι το 10% των ατόμων υπερπαράγουν ανοσοσφαιρίνη IgE και είναι επιρρεπή στην εμφάνιση ατοπικών αντιδράσεων. Τα άτομα αυτά παράγουν δέ-



Σχ. 6.2α.

Σχηματική παράσταση των δυο τρόπων με τους οποίους η ανυδροσφαιρίνη IgE ενώνεται με το ομόλογο αντιγόνο και προσηλώνεται στα ιστιοκύτταρα. Αποτέλει μα της ενώσεως του αντιγόνου με την IgE επάνω στην επιφάνεια των ιστιοκυττάρων είναι η έκλυση ισταμίνης η οποία προκαλεί τα φαινόμενα των αφυλακτικών αντιδράσεων.

κα φορές περισσότερη IgE από τα φυσιολογικά άτομα. Αυτός είναι ο λόγος που η πρώτη χορήγηση του αλλεργιογόνου έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή μεγάλου ποσού ανοσοσφαιρίνης IgE στα ατοπικά άτομα σε σχέση με τα φυσιολογικά. Έτσι, στη δεύτερη χορήγηση του αλλεργιογόνου υπάρχει μεγάλος αριθμός μορίων IgE ικανός να προκαλέσει την εκδήλωση αφυλακτικών αντιδράσεων. Αντίθετα, στα φυσιολογικά άτομα ο αριθμός των μορίων IgE είναι πολύ μικρός και η ένωσή τους με το αλλεργιογόνο δεν μπορεί να προκαλέσει γυμπτώματα αφυλαξίας.

Η κύρια ουσία που εκλύεται από τα ιστιοκύτταρα είναι η **ισταμίνη**. Η ισταμίνη διεγείρει τα αισθητικά νεύρα του δέρματος και το άτομο αισθάνεται φαγούρα και πόνο. Προκαλεί διάταση των αρτηριδίων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπεραιμίας (ερυθρότητα), επιφέρει συστολή των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων με αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητάς τους και την εμφάνιση οιδήματος προκαλεί συστολή των λείων μυϊκών ινών διαφόρων ιστών, όπως του εντέρου, της μήτρας και κυρίως των βρογχιολίων και τέλος αυξάνει τις εκκρίσεις των αδένων που βρίσκονται στο βλεννογόνο της μύτης, των πνευμόνων, του στομάχου και του εντερικού σωλήνα.

Άλλη ουσία που εκλύεται από τα ιστιοκύτταρα είναι η **βραδέως δρώσα ουσία της αφυλαξίας** (slow-reacting substance of anaphylaxis – SRS-A). Η SRS-A προκαλεί συστολή των λείων μυϊκών ινών, ιδίως του πνεύμονα. Η δράση της ασκείται μετά από τη δράση της ισταμίνης, αλλά διαρκεί μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (περισσότερες ώρες).

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι στον άνθρωπο, τα συμπτώματα των αφυλακτικών αντιδράσεων οφείλονται κυρίως στη δράση της ισταμίνης αλλά και της SRS-A. Οι ουσίες αυτές εκλύονται από τα ιστιοκύτταρα μετά την ένωση της δεύτερης δόσεως του αλλεργιογόνου με την ανοσοσφαιρίνη IgE επάνω στην επιφάνεια των ιστιοκυττάρων.

6.2.2 Τύπος II. Κυτταρολυτικές και κυτταροτοξικές αντιδράσεις.

Στον τύπο αυτό των αντιδράσεων η δεύτερη είσοδος του αλλεργιογόνου στον οργανισμό προκαλεί λύση των κυττάρων (κυτταρόλυση) ή το θάνατο του κυττάρου χωρίς προηγούμενη λύση του (κυτταροτοξικότητα). Τα κύτταρα που παρουσιάζουν αυτές τις αντιδράσεις είναι τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια. Ως αλλεργιογόνα δρουν τα συστατικά της μεμβράνης των εμμόρφων στοιχείων του αίματος (π.χ. το αντιγόνο Rhesus), ή οι απτίνες που ενώνονται με τα συστατικά της μεμβράνης των κυττάρων τα οποία στην περίπτωση αυτή αποτελούν το φορέα της απτίνης. Ουσίες που δρουν σαν απτίνες είναι τα φάρμακα, όπως π.χ. η κινιδίνη, η χλωροπρομαζίνη, η χλωραμφαινικόλη και οι σουλφοναμίδες.

Τα αντισώματα που μετέχουν σε αυτές τις αντιδράσεις είναι οι ανοσοσφαιρίνες IgG και IgM, οι οποίες ενεργοποιούν το συμπλήρωμα.

Παραδείγματα αυτού του τύπου αντιδράσεων είναι η αιμολυτική νόσος των νεογνών και οι αιμολυτικές αναιμίες, οι λευκοπενίες και θρομβοκυτταροπενίες από φάρμακα.

Όταν μια μητέρα Rh- κυοφορήσει Rh+ έμβρυο, τα ερυθρά του εμβρύου είναι δυνατό να περάσουν κατά τον τοκετό στην κυκλοφορία της μητέρας, η οποία θα

παραγάγει αντισώματα (IgG και IgM) εναντίον του αντιγόνου Rh. Αν η ίδια μητέρα κυοφορήσει για δεύτερη φορά Rh+ έμβρυο, τα αντισώματα (IgG) εναντίον του Rh που έχει στο αίμα της θα έλθουν στην κυκλοφορία του εμβρύου και θα ενωθούν με το αντιγόνο Rh των ερυθρών του εμβρύου. Η ένωση της IgG με το αντιγόνο Rh θα προκαλέσει ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Η IgG και το συμπλήρωμα δρουν σαν οψωνίνες και τα ερυθρά φαγοκυτταρώνονται από τα φαγοκύτταρα του εμβρύου.

Η χορήγηση σε ορισμένα άτομα ενός φαρμάκου-απτίνης, έχει σαν αποτέλεσμα, όπως αναφέραμε, την ένωσή του με τη μεμβράνη των κυττάρων του αίματος, που σε αυτή τη περίπτωση δρουν σαν φορείς. Ο οργανισμός παράγει αντισώματα (IgG + IgM) εναντίον αυτού του φαρμάκου. Όταν το φάρμακο χορηγηθεί για δεύτερη φορά, θα ενωθεί πάλι με τα κύτταρα και τα αντισώματα που παραχθήκανε την πρώτη φορά θα ενωθούν με το φάρμακο επάνω στην επιφάνεια των κυττάρων. Η ένωση αντισώματος με το φάρμακο-απτίνη ενεργοποιεί το συμπλήρωμα με τελικό αποτέλεσμα τη λύση του κυττάρου.

Συμπερασματικά στον τύπο αυτό των αντιδράσεων υπεύθυνες είναι οι ανοσοσφαιρίνες IgG και IgM που ενεργοποιούν το συμπλήρωμα, το οποίο και ασκεί λυτική δράση στα κύτταρα.

6.2.3 Τύπος III. Αντιδράσεις από ανοσοσυμπλέγματα.

Οι αντιδράσεις από ανοσοσυμπλέγματα είναι δύο, η αντίδραση Arthus και η ορονοσία.

1) **Αντίδραση Arthus.** Η αντίδραση Arthus – πήρε τι όνομα του ερευνητή που πρώτος την περιέγραψε σε κουνέλια – εμφανίζεται μετά τη χορήγηση ενός αντιγόνου σε άτομα που έχουν μεγάλο ποσό αντισωμάτων στο αίμα τους από τις προηγούμενες χορηγήσεις του ίδιου αντιγόνου. Για την εμφάνιση των συμπτωμάτων της αντιδράσεως Arthus υπεύθυνη είναι η ανοσοσφαιρίνη IgG η οποία ενώνεται με το αντιγόνο (ανοσοσύμπλεγμα) και σχηματίζονται μικροϊζήματα που καθιζάνουν στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Στις αντιδράσεις αυτές μετέχει και το συμπλήρωμα που ενεργοποιείται από την IgG του ανοσοσυμπλέγματος.

Ανάλογα με την οδό χορηγήσεως του αντιγόνου η αντίδραση Arthus διακρίνεται σε **δερματική** και σε **συστηματική**. Στην πρώτη περίπτωση, το αντιγόνο χορηγείται ενδοδερμικά και μετά από 6-12 ώρες στο σημείο της ενέσεως παρατηρείται φλεγμονή ή νέκρωση. Στη συστηματική αντίδραση Arthus το αντιγόνο χορηγείται ενδοφλέβια και σε διάστημα 6-12 ωρών εμφανίζονται φλεγμονώδεις ή νεκρωτικές περιοχές στους ιστούς και στα όργανα.

Ο μηχανισμός για την εκδήλωση των συμπτωμάτων της αντιδράσεως Arthus είναι πολύπλοκος. Στην αρχή το αντιγόνο ενώνεται με την ανοσοσφαιρίνη IgG και σχηματίζονται μικροϊζήματα που καθιζάνουν στο ενδοθήλιο των αγγείων, ενώ μερικά καταστρέφουν το ενδοθήλιο, το περνούν και καθιζάνουν στη βασική μεμβράνη των αγγείων. Η IgG του ανοσοσυμπλέγματος ενεργοποιεί το συμπλήρωμα από το οποίο ελευθερώνονται οι χημειοτακτικοί παράγοντες που προσελκύουν ουδετερόφιλα στο σημείο της βλάβης. Μετά τη φαγοκυτταρώση μεγάλου αριθμού ανοσοσυμπλέγματων ορισμένα από τα ουδετερόφιλα πεθαίνουν. Τα ένζυμά τους ε-

κλύονται στο περιβάλλον, δρουν στα κύτταρα του ενδοθηλίου τα οποία και καταστρέφουν, ενώ ταυτόχρονα ενεργοποιούν το μηχανισμό της πήξεως του αίματος. Στο σημείο που καταστρέφεται το ενδοθήλιο προσκολλώνται αιμοπετάλια και το ινώδες που σχηματίζεται από την πήξη του αίματος, με αποτέλεσμα να αποφράσσεται ο αυλός των μικρών αγγείων. Η απόφραξη των αγγείων προκαλεί ισχαιμία και νέκρωση της περιοχής που αιματώνεται από αυτά τα αγγεία (σχ. 6.2β).

2) **Oρονοσία.** Οι αντιδράσεις ορονοσίας εμφανίζονται σε ένα άτομο 7-12 ημέρες ύστερα από την πρώτη χορήγηση ενός αντιγόνου. Το άτομο αυτό δεν έχει έλθει σε επαφή με το ίδιο αντιγόνο στο παρελθόν.

Για την εμφάνιση των συμπτωμάτων της ορονοσίας δυο είναι οι απαραίτητες προϋποθέσεις: πρώτο να έχει παραχθεί αρκετός αριθμός αντισωμάτων για το αντιγόνο που χορηγήθηκε και δεύτερο να υπάρχει στο αίμα μεγάλο ποσό αντιγόνου που δεν έχει προλάβει να αποβληθεί από τον οργανισμό. Οι προϋποθέσεις αυτές συντρέχουν 7-12 ημέρες μετά τη χορήγηση του αντιγόνου και αυτός είναι ο λόγος που τα συμπτώματα εμφανίζονται σε αυτό το χρονικό διάστημα.

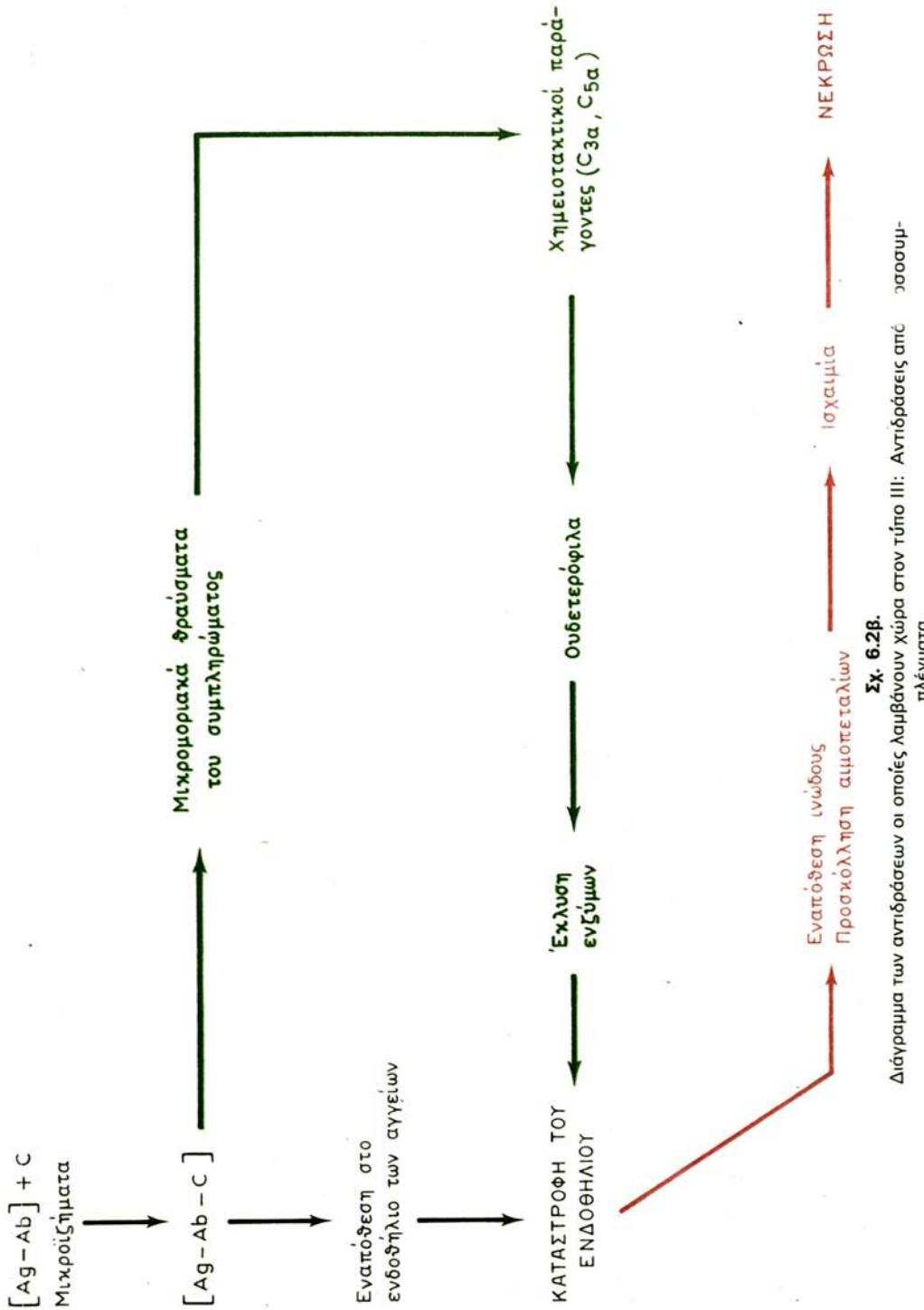
Η ονομασία ορονοσία δόθηκε στις αντιδράσεις αυτές επειδή για πρώτη φορά έγινε η περιγραφή τους ύστερα από τη χορήγηση ορών (αντιτετανικού, αντιδιφθερικού) για προφυλακτικούς ή θεραπευτικούς σκοπούς. Σήμερα γνωρίζομε ότι αντιδράσεις ορονοσίας μπορεί να εμφανισθούν ύστερα από τη χορήγηση, για πρώτη φορά, διαφόρων αντιγόνων ή απτινών, όπως π.χ. φαρμάκων (πενικιλίνες, σουλφοναμίδες, τετρακυκλίνες, ασπιρίνη, βαρβιτουρικά κλπ.).

Μετά την είσοδο του αντιγόνου στον οργανισμό και αφού περάσουν 7 ημέρες περίπου, ο αριθμός των αντισωμάτων (IgG) θα έχει αυξηθεί σημαντικά, ενώ στον ορό του αίματος υπάρχουν ακόμη μεγάλα ποσά αντιγόνου. Το αντιγόνο ενώνεται με την ανοσοσφαιρίνη IgG και σχηματίζουν διαλυτά συμπλέγματα. Η ανοσοσφαιρίνη του ανοσοσυμπλέγματος ενεργοποιεί το συμπλήρωμα και το σύμπλεγμα Ag : Ab : C καθιζάνει στα μικρά αγγεία διαφόρων ιστών και οργάνων και προκαλεί βλάβες. Ανάλογα με το σημείο εντοπίσεως των βλαβών το άτομο εμφανίζει: αρθρίτιδα, σπειραματοεφρίτιδα, αγγείτιδα, μυοκαρδίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, διόγκωση των λεμφαδένων, κοιλιακούς πόνους, ναυτία, εμετό και πυρετό.

6.2.4 Τύπος IV. Αντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας.

Αντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας παρατηρούνται μετά την ενδοδερμική χορήγηση ενός αντιγόνου σε ευαισθητοποιημένα άτομα, δηλαδή σε άτομα που έχουν έλθει σε επαφή με το ίδιο αντιγόνο στο παρελθόν. Χαρακτηριστικό σύμπτωμα αυτών των αντιδράσεων είναι η εμφάνιση μιας **σκληρής διογκώσεως** που περιβάλλεται από **ερύθημα** στο σημείο ενέσεως του αντιγόνου. Η διόγκωση και το ερύθημα διαπιστώνονται λίγες ώρες μετά την ένεση του αντιγόνου και αυξάνονται βαθμιαία για να φθάσουν στη μεγαλύτερη έντασή τους ύστερα από 2-3 μέρες. Η διόγκωση οφείλεται στην παρουσία μεγάλου αριθμού μακροφάγων κυττάρων, λεμφοκυττάρων και ουδετεροφίλων πολυμορφοπυρήνων. Μετά τις πρώτες 24 ώρες το 80% από τα κύτταρα της διογκώσεως είναι μακροφάγα, ενώ τα υπόλοιπα είναι κυρίως λεμφοκυττάρα.

Πρωταρχικό ρόλο στην εκδήλωση των αντιδράσεων επιβραδυνόμενης υπε-



ρευαισθησίας παίζουν τα Τ-λεμφοκύτταρα. Αυτός είναι ο λόγος που οι αντιδράσεις αυτού του είδους καλούνται και **κυτταρική υπερευαισθησία**.

Όταν ένα αντιγόνο εισχωρήσει στον οργάνισμό, ενώνεται με ειδικούς υποδοχείς που βρίσκονται στην επιφάνεια ενός Τ-λεμφοκυττάρου. Το Τ-λεμφοκύτταρο μετατρέπεται σε ένα μεγαλύτερο κύτταρο, τη **λεμφοβλάστη** από την οποία με διαίρεση προέρχονται πολλές άλλες λεμφοβλάστες. Οι λεμφοβλάστες μετατρέπονται πάλι σε Τ-λεμφοκύτταρα τα οποία στην περίπτωση αυτή καλούνται ευαισθητοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα, δηλαδή έχουν ευαισθητοποιηθεί για το αντιγόνο που προκάλεσε την παραγωγή τους. Όταν τα ευαισθητοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα έλθουν σε επαφή με το ίδιο αντιγόνο ελευθερώνουν ορισμένες ουσίες, τις **λεμφοκίνες**, που ασκούν διάφορες βιολογικές δράσεις και είναι υπεύθυνες για τα συμπτώματα της επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας.

Μέχρι τώρα έχουν περιγραφεί πολλές λεμφοκίνες. Οι ιδιότητες των σπουδαιότερων είναι:

Μια από τις λεμφοκίνες, DTF (Dialyzable Transfer Factor), μετατρέπει άλλα Τ-λεμφοκύτταρα σε ευαισθητοποιημένα, ικανά δηλαδή να αντιδράσουν με το αντιγόνο. Με αυτό τον τρόπο, εκτός από τα αρχικά ευαισθητοποιημένα δημιουργούνται και άλλα ευαισθητοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα στην πορεία της αντιδράσεως και έτσι αυξάνει ο ολικός αριθμός των Τ-λεμφοκυττάρων που αντιδρούν με το αντιγόνο με τελικό αποτέλεσμα η αντίδραση να μεγεθύνεται.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6.2.1.

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Τύπος	Χρόνος εκδηλώσεως των συμπτωμάτων	Μηχανισμός	Κλινικά παραδείγματα
ΤΥΠΟΣ I Αφυλακτικές αντιδράσεις	15 - 20 λεπτά	IgE ισταμίνη SRS - A	Αφυλαξία, άσθμα, αλλεργική ρινίτιδα, αλλεργικές αντιδράσεις από έντομα, τροφές και φάρμακα
ΤΥΠΟΣ II Κυτταρολυτικές και κυτταροτοξικές αντιδράσεις	ώρες μέχρι μέρες	IgG IgM συμπλήρωμα	Αιμολυτική αναιμία, θρομβοκυτταροπενία και λευκοπενία από φάρμακα, αιμολυτική νόσος του νεογνού
ΤΥΠΟΣ III Αντιδράσεις από ανοσοσυμπλέγματα	ώρες μέχρι μέρες	IgG συμπλήρωμα ουδετερόφιλα αιμοπετάλια	Αντίδραση Arthus ορονοσία
ΤΥΠΟΣ IV Αντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας	ώρες μέχρι μέρες	Τ-λεμφοκύτταρα μακροφάγα λεμφοκίνες	Κυτταρική ανοσία εναντίον λειμώνων από βακτήρια, μύκητες, παράσιτα και ιούς

Τρεις άλλες διαφορετικές μεταξύ τους λεμφοκίνες ασκούν δράση στα μακροφάγα κύτταρα. Η μια από αυτές δρα ως χημειοτακτικός παράγοντας και προσελκύει μακροφάγα στο σημείο της ενέσεως του αντιγόνου, η δεύτερη αναστέλλει την κίνηση των μακροφάγων που φθάνουν στο σημείο της αντιδράσεως και δεν επιτρέπει την απομάκρυνσή τους με αποτέλεσμα να συσσωρεύονται μακροφάγα, MIF (Migration Inhibitory Factor), ενώ η τρίτη συγκολλά μεταξύ τους τα μακροφάγα κύτταρα MAF (Macrophage Aggregating Factor), τα οποία μαζί με τα T-λεμφοκύτταρα προκαλούν τη διόγκωση. Τέλος, μια άλλη λεμφοκίνη LT (Lymphotoxin) ασκεί τοξική δράση και καταστρέφει τα κύτταρα των ιστών της περιοχής. Κάτω από την επίδραση των λεμφοκινών τα μακροφάγα ενεργοποιούνται και εμφανίζουν μεγαλύτερη φαγοκυτταρική ικανότητα από τα άλλα φυσιολογικά μακροφάγα που δεν έχουν υποστεί την επίδραση λεμφοκινών.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου παρατηρούνται σε λοιμώξεις από μικρόβια (βακτήρια, παράσιτα, μύκητες, ιούς) και συμβάλλουν αποτελεσματικά στην άμυνα του οργανισμού εναντίον αυτών των νόσων (Πίνακας 6.2.1).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ

ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΙ ΟΡΟΙ

7.1 Τρόποι ανοσοποιήσεως του οργανισμού (ενεργητική και παθητική ανοσοποίηση).

Ένας οργανισμός ευπαθής σε ένα παθογόνο μικρόβιο είναι δυνατό να γίνει άνοσος (δηλαδή να ανοσοποιηθεί) με βιολογικές μεθόδους. Υπάρχουν δυο τρόποι ανοσοποιήσεως, **η ενεργητική** και η **παθητική** ανοσοποίηση.

Στην ενεργητική ανοσοποίηση χορηγούνται στον οργανισμό ουσίες που έχουν αντιγονική και ανοσοποιητική ικανότητα. Οι ουσίες αυτές διεγείρουν τον οργανισμό και έτσι παράγει αντισώματα. Τα αντισώματα αυτά κυκλοφορούν για μεγάλο χρονικό διάστημα στο αίμα και προφυλάσσουν τον οργανισμό από το μικρόβιο. Επομένως η ενεργητική ανοσοποίηση χρησιμοποιείται ως προφυλακτικό μέτρο για την προστασία από τις λοιμώξεις.

Στην παθητική ανοσοποίηση χορηγούνται στον οργανισμό ετοιμα αντισώματα. Η παθητική ανοσοποίηση χρησιμοποιείται σαν επείγον προφυλακτικό μέτρο για την αποφυγή της λοιμώξεως ή σαν θεραπευτικό μέτρο της νόσου.

Για την ενεργητική ανοσοποίηση χρησιμοποιούνται τα εμβόλια και για την παθητική ανοσοποίηση οι οροί.

7.2 Εμβόλια.

Εμβόλια είναι ουσίες που προκαλούν ενεργητική ανοσοποίηση, όταν χορηγηθούν στον οργανισμό. Δυο πρέπει να είναι οι βασικές ιδιότητες των εμβολίων:

- α) Να έχουν καλή αντιγονική και ανοσοποιητική ικανότητα.
- β) Να μη προκαλούν βλάβη στον οργανισμό.

Τα εμβόλια διακρίνονται στα μικροβιακά και στα μη μικροβιακά εμβόλια. Τα μικροβιακά παρασκευάζονται από τα κύτταρα του μικροβίου, ενώ τα μη μικροβιακά παρασκευάζονται κυρίως από τις τοξίνες ή από τα άλλα προϊόντα του μικροβίου.

Για να χορηγηθούν στον οργανισμό τα εμβόλια εναιωρούνται σε διάφορα μέσα. Το πιο συνηθισμένο μέσο εναιωρήσεως είναι το ισότονο διάλυμα NaCl και τα εμβόλια αυτά καλούνται κοινά εμβόλια.

Ανάλογα με την οδό εισαγωγής στον οργανισμό, τα εμβόλια διακρίνονται σε παρεντερικά — χορηγούνται κυρίως υποδορίως — και σε στοματεμβόλια, χορηγούνται από το στόμα.

7.2.1 Διάκριση εμβολίων (προφυλακτικός εμβολιασμός).

Τα εμβόλια που χρησιμοποιούνται για τον προφυλακτικό εμβολιασμό διακρίνονται στίς ακόλουθες ομάδες:

1) **Εμβόλια που περιέχουν εξασθενημένα μικρόβια.** Στα εμβόλια αυτά ελαττώνεται η λοιμογόνος δύναμη του μικροβίου με διάφορους τρόπους (π.χ. χημικούς, φυσικούς κλπ.). Τα εμβόλια αυτής της ομάδας χρησιμοποιούνται κυρίως για την προφύλαξη από νοσήματα που οφείλονται σε ιούς. Τέτοια εμβόλια είναι το αντιλυσσικό και το εμβόλιο SABIN για την προφύλαξη από την πολιομυελίτιδα.

Εξασθενημένα μικρόβια περιέχει επίσης και το εμβόλιο που χρησιμοποιείται για την προφύλαξη από τη φυματίωση, νόσο που οφείλεται σε βακτήριο. Το εμβόλιο αυτό καλείται BCG, από τα αρχικά της λέξεως βακτηρίδιο (Bacillus) και των ονομάτων των ερευνητών που το παρασκευάσανε (Calmette και Guerin).

2) **Εμβόλια που περιέχουν νεκρά μικρόβια.** Στα εμβόλια αυτά περιέχονται μικρόβια που έχουν νεκρωθεί με διάφορους τρόπους. Εμβόλια με νεκρά μικρόβια χρησιμοποιούνται για την προφύλαξη από νοσήματα που οφείλονται σε βακτήρια. Τέτοια εμβόλια είναι το αντιτυφικό, το οποίο περιέχει νεκρά μικρόβια του τυφειδούς πυρετού, του παράτυφου A και του παράτυφου B (TAB), το αντιχολερικό και το αντικοκκυτικό.

3) **Ατοξίνες.** Έχει αναφερθεί ότι από τις εξωτοξίνες των βακτηρίων παραλαμβάνονται οι ατοξίνες με την επίδραση Φορμόλης. Οι ατοξίνες δεν είναι τοξικές αλλά διατηρούν την αντιγονική και ανοσοποιητική ικανότητα των εξωτοξίνων και έτσι χρησιμοποιούνται ως εμβόλια. Εμβόλια που περιέχουν ατοξίνες είναι το αντιδιφθεριτικό και το αντιτετανικό. Το αντικοκκυτικό εμβόλιο μαζί με το αντιδιφθεριτικό και το αντιτετανικό χορηγούνται ταυτόχρονα και φέρονται με το όνομα τριπλό εμβόλιο. Το τριπλό εμβόλιο χορηγείται υποχρεωτικά σε όλα τα βρέφη 3 μηνών και επαναλαμβάνεται τον 4ο, 5ο και 12ο μήνα καθώς και τον πρώτο χρόνο της σχολικής ζωής.

Εκτός από την προφύλαξη, τα εμβόλια χρησιμοποιούνται επίσης για την παρασκευή ανόσων ορών στα ζώα. Σε μεγάλα κυρίως ζώα π.χ. άλογο, γίνεται εμβολιασμός. Το ζώο διεγείρεται από το εμβόλιο και παράγει αντισώματα τα οποία κυκλοφορούν στο αίμα του. Γίνεται αφαίμαξη του ζώου, το αίμα φυγοκεντρείται για να απομακρυνθούν τα έμμορφα στοιχεία του και λαμβάνεται ο ορός που περιέχει τα αντισώματα. Με αυτό τον τρόπο παράγονται ειδικά αντισώματα και κατά συνέπεια άνοσοι οροί για διάφορα νοσήματα, π.χ. αντιτετανικός ορός για τον τέτανο, που χρησιμοποιούνται για την παθητική ανοσοποίηση (οροπροφύλαξη, οροθεραπεία).

7.3 Οροί.

Οι άνοσοι οροί, προφυλακτικοί και θεραπευτικοί, λαμβάνονται από μεγάλα ζώα, ιδιαίτερα από το άλογο, στα οποία γίνεται ενεργητική ανοσοποίηση. Οι οροί αυτοί είναι αντιτοξικοί, δηλαδή περιέχουν αντισώματα, τις αντιτοξίνες, και παράγονται μετά από εμβολιασμό του αλόγου με ατοξίνη. Οι αντιτοξικοί οροί παράγονται για την προφύλαξη και θεραπεία νοσημάτων που οφείλονται σε μικρόβια τά οποία πα-

ράγουν εξωτοξίνη. Τέτοιοι οροί είναι ο αντιδιφθεριτικός, ο αντιτετανικός, ο αντιαλαντικός και ο αντιγαγγραινικός.

Το άλογο χρησιμοποιείται για την παρασκευή των ανόσων ορών για τους ακόλουθους λόγους:

- Είναι μεγαλόσωμο ζώο και επομένως παραλαμβάνεται μεγάλο ποσό άνοσου ορού.
- Παράγει άφθονα αντισώματα.
- Δεν προσβάλλεται από ορισμένα λοιμώδη νοσήματα του ανθρώπου, π.χ. φυματίωση, και έτσι ο ορός του είναι ακίνδυνος για τη μετάδοση αυτών των νόσων στον ανθρώπο.

Σήμερα καταβάλλεται προσπάθεια για να παρασκευασθεί ανθρώπινος άνοσος ορός. Αυτό επιτυγχάνεται με τον εμβολιασμό πολλών υγιών ανθρώπων, τη συλλογή του αίματος και την παραλαβή του ορού. Ανθρώπινος άνοσος ορός που βρίσκεται σε χρήση είναι ο αντιτετανικός ορός. Οι ανθρώπινοι άνοσοι οροί είναι πολύ καλύτεροι από εκείνους που λαμβάνονται από το άλογο, επειδή δεν προκαλούν καμία παρενέργεια και επειδή τα αντισώματά τους κυκλοφορούν στο αίμα του ανθρώπου που παίρνει τον ορό για μεγάλο χρονικό διάστημα (4-6 μήνες).

Η καλύτερη μέθοδος για τη συντήρηση των ορών είναι η **λυοφιλοποίηση**. Λυοφιλοποίηση είναι η ξήρανση ενός υγρού στους -70°C σε κενό. Με τον τρόπο αυτό ο ορός αποξηραίνεται και φέρεται μέσα σε ειδικές φύσιγγες ή φιαλίδια με τη μορφή σκόνης. Όταν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί γίνεται η ανασύστασή του με αποσταγμένο αποστειρωμένο νερό. Με τη λυοφιλοποίηση οι οροί διατηρούνται για απεριόριστο χρονικό διάστημα και δεν χρειάζεται να τοποθετηθούν σε ψυγείο.

Σήμερα οι οροί χρησιμοποιούνται κυρίως για θεραπευτικούς σκοπούς (οροθεραπεία) και σε σπάνιες περιπτώσεις για προφύλαξη (οροπροφύλαξη).

Για την οροθεραπεία ισχύουν οι ακόλουθοι κανόνες:

- Όταν εμφανισθούν τα πρώτα συμπτώματα της νόσου πρέπει να χορηγείται μεγάλο ποσό άνοσου ορού.
- Η χορήγηση του ορού γίνεται ενδοφλεβίως για να διαχυθούν πολύ γρήγορα σε όλο τον οργανισμό οι αντιτοξίνες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΟΓΔΟΟ

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ – ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΟΣ

8.1 Ιζηματινοαντιδράσεις.

Με τον όρο ιζηματινοαντιδραση αποδίδουμε την ένωση ενός διαλυτού αντιγόνου με το ομόλογο αντίσωμα και το σχηματισμό ιζήματος. Τα αντισώματα που μετέχουν στις ιζηματινοαντιδράσεις ονομάζονται ιζηματίνες και ανήκουν στις ανοσοφαιρίνες IgG και IgM.

Η ιζηματινοαντιδραση γίνεται σε δυο φάσεις: Στην πρώτη φάση το αντιγόνο ενώνεται με το αντίσωμα πολύ γρήγορα και σχηματίζεται ένα διαλυτό σύμπλεγμα αντιγόνου και αντισώματος. Στη δεύτερη φάση τα διαλυτά συμπλέγματα αντιγόνου - αντισώματος ενώνονται μεταξύ τους και σχηματίζονται μεγάλα αδιάλυτα συμπλέγματα που καθιζάνουν και σχηματίζεται ίζημα ορατό και με γυμνό μάτι. Η δεύτερη φάση της ιζηματινοαντιδράσεως διαρκεί από ώρες ως ημέρες.

Για να γίνει μια ιζηματινοαντιδραση πρέπει να ληφθούν υπόψη: η παρουσία ηλεκτρολύτη, το pH και η θερμοκρασία. Ο ηλεκτρολύτης είναι **απαραίτητος** στη δεύτερη φάση της ιζηματινοαντιδράσεως, δηλαδή όταν γίνεται η ένωση των διαλυτών συμπλέγμάτων αντιγόνου-αντισώματος και σχηματίζεται το ίζημα. Το pH σε μια ιζηματινοαντιδραση πρέπει να είναι μεταξύ 6,5 και 8,2. Σε pH μικρότερο από 6,2 σχηματίζεται ίζημα χωρίς το αντίσωμα να είναι ειδικό για το αντιγόνο, ενώ σε pH μεγαλύτερο από 8,2 από την ανάμιξη ενός διαλυτού αντιγόνου με το ομόλογο αντίσωμα δεν σχηματίζεται ίζημα. Η θερμοκρασία πρέπει να είναι 15°-40° C για την ένωση του αντιγόνου με το αντίσωμα ενώ για το σχηματισμό ιζήματος (δηλαδή στη δεύτερη φάση) η θερμοκρασία πρέπει να είναι από 0°-4°C.

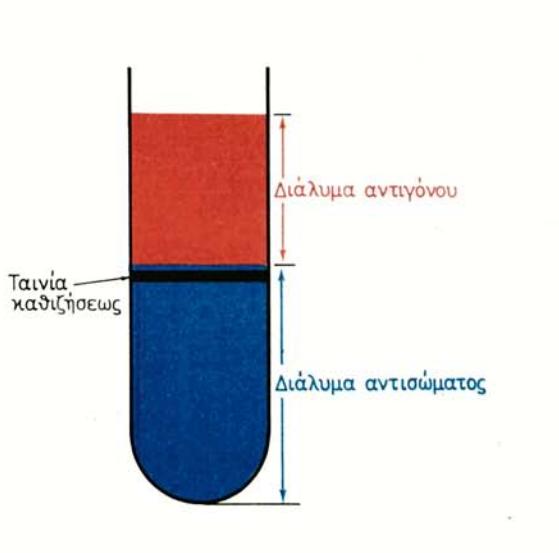
8.1.1 Εφαρμογές των ιζηματινοαντιδράσεων.

Οι ιζηματινοαντιδράσεις χρησιμοποιούνται ως ποιοτικές ή ποσοτικές μέθοδοι για την ανίχνευση αντισωμάτων η αντιγόνων. Στην πρώτη πέριπτωση ανιχνεύομε απλώς την ύπαρξη ενός αντισώματος ή αντιγόνου αν είναι γνωστό το αντιγόνο ή το αντίσωμα αντίστοιχα. Στις ποσοτικές αντιδράσεις προσδιορίζομε με ακρίβεια το ποσό του αντισώματος ή του αντιγόνου.

Οι ιζηματινοαντιδράσεις μπορεί να γίνουν μέσα σε υγρά ή επάνω σε στιβάδα πηκτής.

1) **Ιζηματινοαντιδράσεις σε υγρό μέσο. Δοκιμή του δακτύλου:** Μέσα σε σωληνάριο που περιέχει διάλυμα ενός αντισώματος επιστιβάζομε προσεκτικά το διάλυμα του αντιγόνου. Αν το αντίσωμα είναι ειδικό για το αντιγόνο, τότε στο σημείο

της επαφής των δυο διαλυμάτων θα σχηματισθεί ένας δακτύλιος (σχ. 8.1α). Ο δακτύλιος αυτός οφείλεται στην ένωση του αντιγόνου με το αντίσωμα και στο σχηματισμό αδιαλύτων συμπλεγμάτων αντιγόνου-αντισώματος.



Σχ. 8.1α.

Σχηματική παράσταση της δοκιμής του δακτύλου.

Σχ. 8.1β.

Φωτογραφία μιας θετικής δοκιμής του δακτύλου.

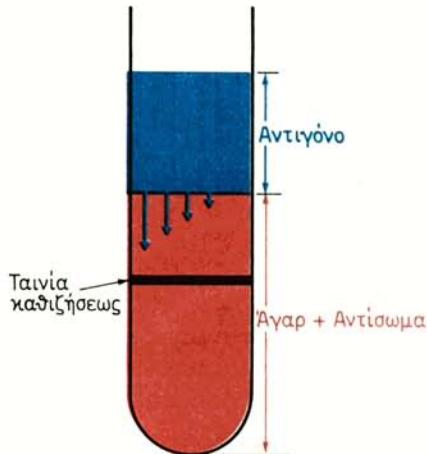
Η μέθοδος είναι ποιοτική και χρησιμοποιείται για τη γρήγορη ανίχνευση ενός αντισώματος ή αντιγόνου (σχ. 8.1β).

2) **Ιζηματινοαντιδράσεις σε πηκτή.** Οι ιζηματινοαντιδράσεις σε πηκτή γίνονται όταν το διάλυμα του αντιγόνου και το διάλυμα του αντισώματος τοποθετηθούν επάνω σε στιβάδα άγαρ. Η ένωση του αντιγόνου με το ομόλογο αντίσωμα επάνω στη στιβάδα του άγαρ έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό μιας γραμμής ή ταινίας καθιζήσεως που οφείλεται στο σχηματισμό αδιαλύτων συμπλεγμάτων αντιγόνου - αντισώματος. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μετά την αντίδραση του αντιγόνου με το αντίσωμα, η στιβάδα του άγαρ βάφεται με χρωστικές ειδικές για τις πρωτεΐνες και έτσι γίνονται πιο καθαρές οι γραμμές ή οι ταινίες καθιζήσεως.

Οι ιζηματινοαντιδράσεις σε άγαρ έχουν βρει πολλές εφαρμογές στην καθημερινή πράξη και χρησιμοποιούνται στις ακόλουθες μεθόδους:

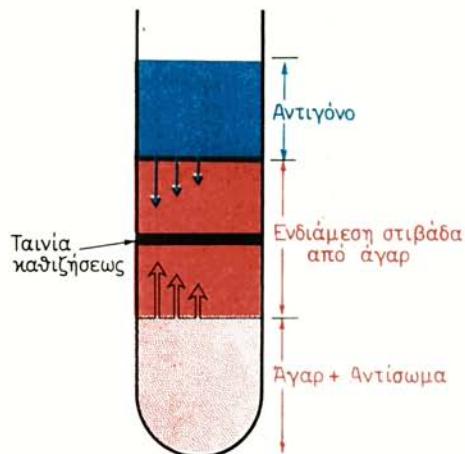
a) **Απλή διάχυση προς μια κατεύθυνση.** Στη μέθοδο αυτή διαχέεται στη στιβάδα του άγαρ μόνο το αντιγόνο ή μόνο το αντίσωμα. Η αντίδραση γίνεται μέσα σε σωληνάριο που περιέχει άγαρ το οποίο έχει αναμιχθεί με το διάλυμα του αντισώματος και έτσι το αντίσωμα έχει ενσωματωθεί στο άγαρ. Στην επιφάνεια του άγαρ – το οποίο περιέχει το αντίσωμα – στιβάζεται το διάλυμα του αντιγόνου. Το αντιγόνο διαχέεται μέσα στο άγαρ, αντιδρά με το αντίσωμα και σχηματίζεται ταινία καθιζήσεως (σχ. 8.1γ).

Όταν το διάλυμα του αντιγόνου ενσωματώνεται στο άγαρ, τότε το διάλυμα του αντισώματος στιβάζεται στην επιφάνεια και διαχέεται μέσα στο άγαρ· αντιδρά με το ενσωματωμένο αντιγόνο και σχηματίζεται η ταινία καθιζήσεως.



Σχ. 8.1γ.

Σχηματική παράσταση της άπλης διαχύσεως προς μια κατεύθυνση.



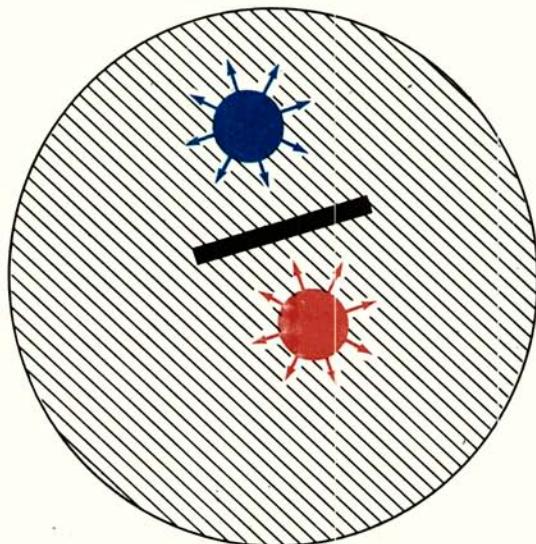
Σχ. 8.1δ.

Σχηματική παράσταση διπλής διαχύσεως πρός μια κατεύθυνση.

β) Διπλή διάχυση προς μια κατεύθυνση. Η μέθοδος γίνεται μέσα σε σωληνάριο το οποίο στη βάση του περιέχει άγαρ αναμιγμένο με το διάλυμα του αντισώματος, ενώ από πάνω τοποθετείται μια άλλη στιβάδα άγαρ. Το διάλυμα του αντιγόνου στιβάζεται στην επιφάνεια της δεύτερης στιβάδας του άγαρ. Το αντιγόνο και το αντίσωμα διαχέονται ταυτόχρονα. (διπλή διάχυση) και ενώνονται για να σχηματίσουν ταινία καθιζήσεως στην ενδιάμεση στιβάδα του άγαρ, στην οποία αρχικά δεν υπήρχε αντιγόνο ή αντίσωμα (σχ. 8.1δ).

γ) Διπλή διάχυση προς δυο κατεύθυνσεις. Η μέθοδος γίνεται επάνω σε αντικειμενοφόρο πλάκα ή σε τρυβλίο. Το τρυβλίο ή η αντικειμενοφόρος πλάκα καλύπτονται με μια στιβάδα άγαρ. Επάνω στο άγαρ ανοίγονται δυο οπές η μια απέναντι στην άλλη. Στη μια οπή τοποθετείται το διάλυμα του αντιγόνου και στην άλλη το διάλυμα του αντισώματος. Το αντιγόνο και το αντίσωμα διαχέονται ταυτόχρονα από τις οπές προς όλες τις κατευθύνσεις, αλλά η ταινία καθιζήσεως εμφανίζεται στην περιοχή του άγαρ που είναι μεταξύ των δυο οπών, επειδή εκεί ενώνονται το αντιγόνο και το αντίσωμα και σχηματίζουν τα αδιάλυτα συμπλέγματα (σχ. 8.1ε).

δ) Κυκλοτερής ανοσοδιάχυση. Η μέθοδος εφαρμόζεται επάνω σε γυάλινο πλακίδιο το οποίο καλύπτεται με μια στιβάδα άγαρ που έχει αναμιχθεί με το διάλυμα του αντισώματος (ανοσοπλακίδιο). Έτσι σε ολόκληρη τη στιβάδα του άγαρ υπάρχει η ίδια ποσότητα αντισώματος. Επάνω στο άγαρ ανοίγονται οπές μέσα στις οποίες τοποθετείται το διάλυμα του αντιγόνου. Το αντιγόνο διαχέεται από τις οπές προς όλες τις κατευθύνσεις και αντιδρά με το αντίσωμα που είναι ενσωματωμένο

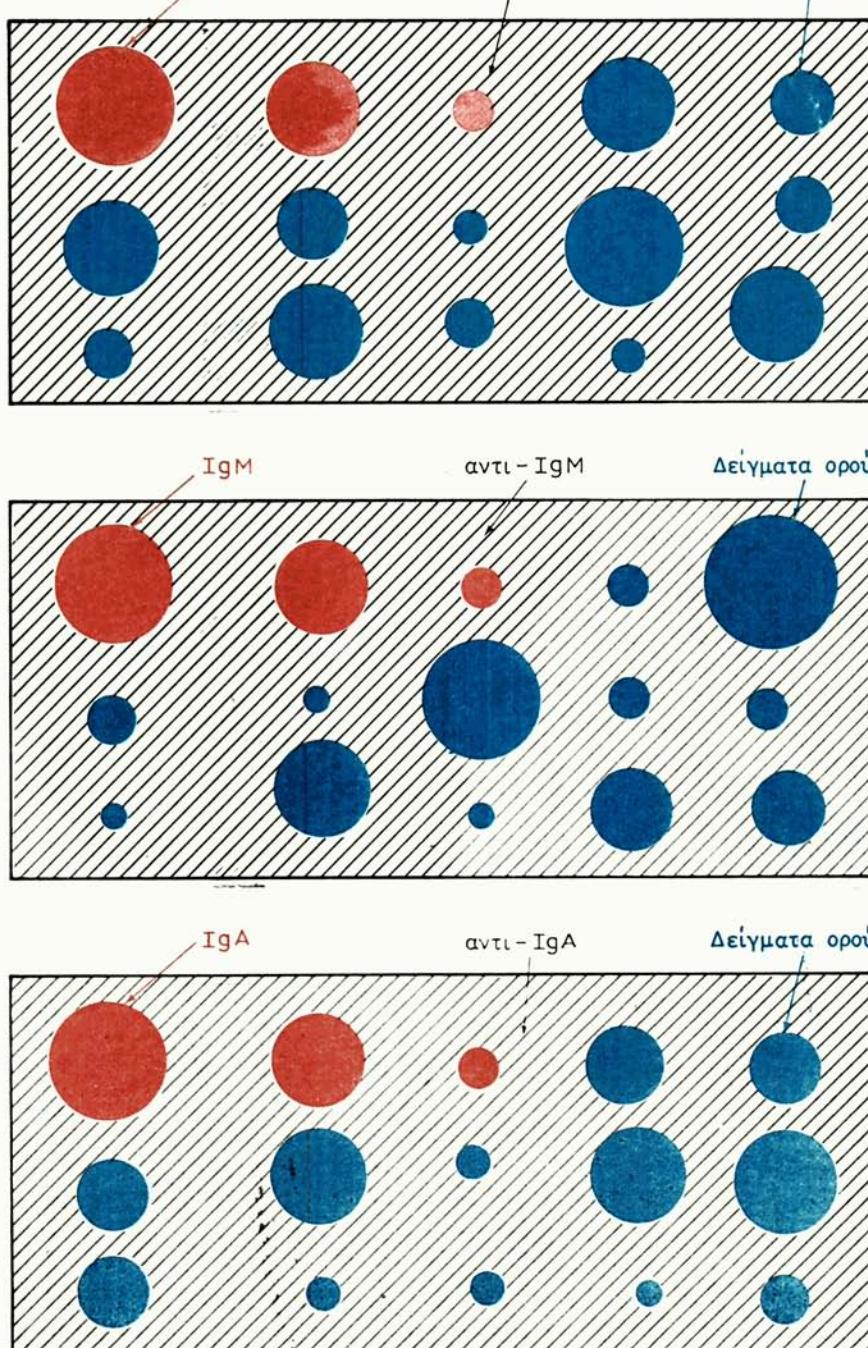


Σχ. 8.1ε.

Σχηματική παράσταση της διπλής διαχύσεως προς δυο κατευθύνσεις.

στο άγαρ. Αποτέλεσμα της ενώσεως του αντιγόνου με το αντίσωμα είναι ο σχηματισμός ιζήματος που περιβάλλει την οπή και που εμφανίζεται με τη μορφή ενός δακτύλου. Ο δακτύλιος καθιζήσεως έχει κέντρο την οπή και η διάμετρός του είναι ανάλογη με την πυκνότητα του αντιγόνου που υπάρχει σε κάθε οπή. Η μέθοδος αυτή είναι χρήσιμη για τον ποσοτικό προσδιορισμό ενός αντιγόνου με μεγάλη ακρίβεια, αν φυσικά έχομε διαθέσιμο το ομόλογο αντίσωμα. Η μέθοδος χρησιμοποιείται για τον ποσοτικό προσδιορισμό των ανοσοσφαιρινών του αίματος και των άλλων βιολογικών υγρών. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τον προσδιορισμό των ανοσοσφαιρινών IgG, IgM και IgA, ενώ άλλες μέθοδοι χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της IgE και IgD.

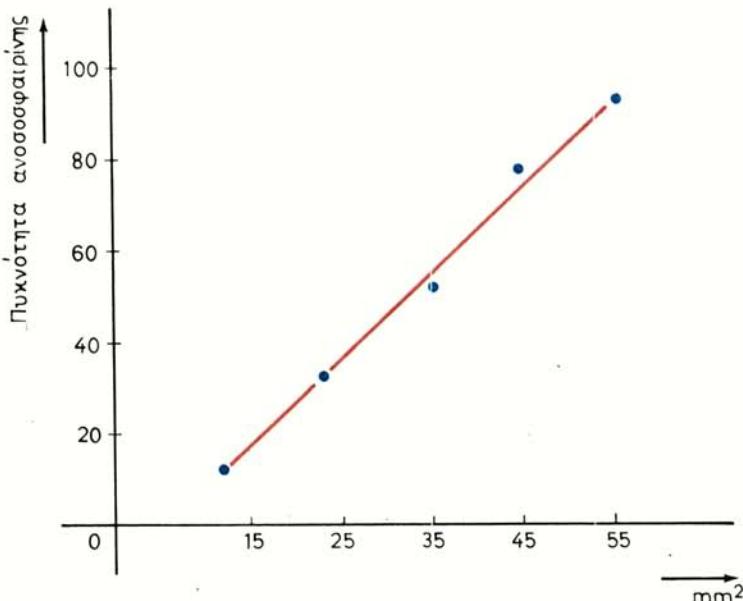
Για τον προσδιορισμό των ανοσοσφαιρινών IgG, IgM και IgA δείγματος ορού αίματος ενός ατόμου χρησιμοποιούνται 3 ανοσοπλακίδια. Στο άγαρ κάθε πλακιδίου ενσωματώνεται αντιορός (αντίσωμα) ειδικός για το σταθερό τμήμα της βαριάς αλυσίδας μιας μόνο από τις τρεις ανοσοσφαιρίνες που πρόκειται να εξετασθούν, δηλαδή της IgG, IgM και IgA. Έτσι, στο ένα πλακίδιο υπάρχει ειδικό αντίσωμα για την ανοσοσφαιρίνη IgG, στο δεύτερο για την IgM και στο τρίτο για την IgA. Σε κάθε πλακίδιο ανοίγονται οπές και τοποθετείται μικρή ποσότητα του ορού που πρόκειται να εξετασθεί. Σε άλλες οπές τοποθετούνται αραιώσεις γνωστής ποσότητας ανοσοσφαιρίνης IgG, IgM ή IgA. Έτσι, στο πλακίδιο που έχομε επιστρώσει άγαρ με αντίσωμα ειδικό για την IgG τοποθετούμε στις οπές αραιώσεις γνωστής ποσότητος ανοσοσφαιρίνης IgG. Στο πλακίδιο με αντίσωμα ειδικό για την IgM τοποθετούμε στις οπές αραιώσεις γνωστής ποσότητας ανοσοσφαιρίνης IgM, ενώ τέλος στο πλακίδιο με αντίσωμα για την IgA τοποθετούμε στις οπές την ανοσοσφαιρίνη IgA. Όταν γίνει η πλήρης διάχυση του περιεχομένου των οπών μετριέται η διάμετρος των δακτυλίων καθιζήσεως γύρω από την κάθε οπή (σχ. 8.1σ). Αν σε ένα σύστημα ορθογωνίων αξόνων θεωρήσομε ως τεταγμένη την πυκνότητα της γνω-

**Σχ. 8.1στ.**

Σχηματική παράσταση της κυκλοτερούς ανοσοδιαχύσεως για τον ποσοτικό προσδιορισμό των ανοσοφαιρινών IgG, IgM και IgA σε δείγματα ορού αίματος διαφόρων ατόμων.

στης ανοσοσφαιρίνης και ως τετμημένη το τετράγωνο της διαμέτρου των δακτύλιων καθιζήσεως της θα πάρομε χαρακτηριστική καμπύλη (σχ. 8.1ζ).

Για κάθε ανοσοσφαιρίνη έχομε μια ξεχωριστή καμπύλη. Με βάση τις καμπύλες αυτές και τη διάμετρο του δακτύλιου καθιζήσεως που σχηματίσθηκε γύρω από το δείγμα του ορού σε κάθε πλακίδιο μπορούμε να υπολογίσομε την πυκνότητα της κάθε ανοσοσφαιρίνης στο συγκεκριμένο δείγμα ορού αίματος.



Σχ. 8.1ζ.

Καμπύλη για τον ποσοτικό προσδιορισμό μιας ανοσοσφαιρίνης με τη μέθοδο της κυκλοτερούς ανοσοδιαχύσεως.

8.2 Συγκολλητινοαντιδράσεις.

Με τον όρο συγκολλητινοαντιδράσεις αποδίδομε την ένωση ενός σωματιδιακού αντιγόνου με το ομόλοιγο αντίσωμα και το σχηματισμό κροκίδων οι οποίες γίνονται ορατές με το γυμνό μάτι, με τη βοήθεια μεγεθυντικού φακού ή με το μικροσκόπιο.

Σωματιδιακά αντιγόνα είναι τα μικροβιακά κύτταρα, τα ερυθρά αιμοσφαίρια και άλλα έμμορφα στοιχεία. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τη συγκολλητινοαντίδραση για να ανιχνεύσουμε αντισώματα εναντίον διαλυτού αντιγόνου. Αυτό είναι δυνατό αν πρώτα το διαλυτό αντιγόνο αναμιχθεί με σωματίδια πολυστυρένης (latex). Η πολυστυρένη είναι ελαφριά πλαστική ύλη, γνωστή και σαν βακελίτης. Τα σφαιρικά σωματίδια της έχουν διάμετρο 0,8-1,1 μ και κάθε σωματίδιο μπορεί να προσροφήσει χιλιάδες μόρια αντισώματος. Τα μόρια του αντιγό-

νου προστροφώνται επάνω στην επιφάνεια των σωματιδίων latex και όταν στη συνέχεια φέρομε σε επαφή αυτά τα σωματίδια με το ειδικό αντίσωμα εναντίον του διαλυτου αντιγόνου θα γίνει ένωση των μορίων του αντισώματος με τα μόρια του αντιγόνου που είναι επάνω στην επιφάνεια των σωματιδίων. Μετά την ένωση αντιγόνου-αντισώματος ακολουθεί η συγκόλληση των σωματιδίων μεταξύ τους και ο σχηματισμός κροκίδων.

Τα αντισώματα που μετέχουν στις συγκολλητινοαντιδράσεις καλούνται συγκολλητίνες και ανήκουν στις ανοσοσφαιρίνες IgG και IgM.

Η συγκολλητινοαντίδραση γίνεται σε δυο φάσεις: Στην πρώτη φάση το αντίσωμα ενώνεται με τις καθοριστικές ομάδες που βρίσκονται στην επιφάνεια του κυττάρου. Στη δεύτερη φάση τα κύτταρα που έχουν ενωθεί με τα αντισώματα συγκολλώνται μεταξύ τους και σχηματίζουν κροκίδες. Η παρουσία ηλεκτρολύτη (φυσιολογικού ορού) είναι απαραίτητη στη δεύτερη φάση της συγκολλητινοαντιδράσεως. Για την εξήγηση της συγκολλητινοαντιδράσεως αποδεχόμασθε τη δημιουργία ενός δικτυωτού πλέγματος μεταξύ αντισωμάτων και κυττάρων. Τα μόρια των αντισωμάτων χρησιμεύουν ως γέφυρες που ενώνουν τα κύτταρα μεταξύ τους και έτσι σχηματίζονται μεγάλα αθροίσματα κυττάρων που καθιζάνουν με τη μορφή κροκίδων.

8.2.1 Φαινόμενο προζώνης.

Σε ορισμένες περιπτώσεις συγκολλητινοαντιδράσεων που γίνεται η ανίχνευση αντισωμάτων σε ένα ορό, εναντίον π.χ. των κυττάρων ενός βακτηρίου, είναι δυνατόν να παρατηρηθεί το παράξενο φαινόμενο η συγκόλληση να λαμβάνει χώρα στις μεγάλες αραιώσεις του ορού (δηλαδή όταν το ποσό του αντισώματος είναι πολύ μικρό), ενώ δεν παρατηρείται συγκόλληση στις μικρές αραιώσεις του ορού. Το φαινόμενο αυτό καλείται **φαινόμενο προζώνης** και οφείλεται στην παρουσία στον ορό των «ατελών» καλουμένων αντισωμάτων. Τα ατελή αντισώματα ενώνονται με τις καθοριστικές ομάδες στην επιφάνεια των κυττάρων, αλλά δεν είναι ικανά να προκαλέσουν συγκόλληση των κυττάρων με την παρουσία φυσιολογικού ορού. Εκτός από τα ατελή αντισώματα υπάρχουν στον ορό και τα πλήρη αντισώματα (συγκολλητίνες), τα οποία όμως δεν μπορούν να δράσουν στις μικρές αραιώσεις του ορού, επειδή τα «κατελή» ενώνονται με τα κύτταρα και δεν αφήνουν ελεύθερες τις καθοριστικές ομάδες για να ενωθούν με τις συγκολλητίνες. Όταν γίνουν μεγάλες αραιώσεις του ορού, ο αριθμός των ατελών αντισωμάτων ελαττώνεται και τότε μπορούν οι συγκολλητίνες να ενωθούν με τα κύτταρα και να προκαλέσουν τη συγκόλλησή τους.

Τα ατελή αντισώματα είναι ικανά να προκαλέσουν συγκόλληση των κυττάρων μόνο όταν η αντίδραση γίνει με την παρουσία μεγαλομοριακών ενώσεων, π.χ. λευκωματίνης αντί φυσιολογικού ορού.

Ατελή αντισώματα παρουσιάζονται σε άτομα που πάσχουν από βρουκέλλωση (νόσος που οφείλεται στο μικρόβιο βρουκέλλα) και σε μητέρες Rh— που έχουν γεννήσει Rh+ παιδιά, δηλαδή τα άντι-Rh αντισώματα που έχουν παραχθεί στις γυναίκες αυτές, είναι συνήθως του τύπου των ατελών αντισωμάτων. Τα ατελή αντισώματα σε ασθενείς από βρουκέλλωση ανήκουν στις ανοσοσφαιρίνες IgG και IgA, ενώ τα ατελή αντί-Rh αντισώματα ανήκουν στις ανοσοσφαιρίνες IgG.

8.2.2 Εφαρμογές των συγκολλητινοαντιδράσεων.

Οι συγκολλητινοαντιδράσεις διακρίνονται στην **άμεση** και **έμμεση** ή **παθητική** συγκολλητινοαντίδραση.

Άμεση. Είναι η συγκολλητινοαντίδραση που λαμβάνει χώρα όταν το αντιγόνο είναι σωματιδιακό και αναμιγνύεται με το ομόλογο αντίσωμα. Παράδειγμα άμεσης συγκολλητινοαντιδράσεως είναι η συγκόλληση των ερυθρών αιμοσφαιρίων π.χ. της ομάδας Α με τον αντι-Α ορό ή της ομάδας Β με τον αντι-Β ορό που γίνεται κατά την εξέταση της ομάδας αίματος ενός ατόμου.

Έμμεση ή παθητική. Είναι η συγκολλητινοαντίδραση που λαμβάνει χώρα όταν το αντίσωμα αναμιγνύεται με το αντίστοιχο διαλυτό αντιγόνο που έχει προσφορθεί στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων ή σε σωματίδια πολυστυρένης (latex).

1) Άμεση βακτηριακή συγκολλητινοαντίδραση. Η άμεση βακτηριακή συγκολλητινοαντίδραση χρησιμοποιείται σε μεγάλη κλίμακα για την ανίχνευση αντισωμάτων στον ορό του αίματος ατόμων που πάσχουν από βρουκελλώσεις, σαλμονελώσεις και ρικετσιώσεις.

Στις περιπτώσεις αυτές το αντιγόνο είναι γνωστό και αναζητούνται στον ορό του αίματος των ασθενών αντισώματα ειδικά για την κάθε μια από τις πάρα πάνω ομάδες μικροβίων.

Η αναζήτηση αντισωμάτων ειδικών για ένα μικρόβιο στον ορό του αίματος ονομάζεται **ορολογική διάγνωση** της μικροβιακής νόσου. Σε κάθε ορολογική διάγνωση μιας μικροβιακής νόσου χρησιμοποιούνται υποδιπλάσιες αραιώσεις του ορού (δηλαδή αραιώνεται βαθμιαία το ποσό των αντισωμάτων) που γίνονται με ισότονο διάλυμα NaCl. Οι όγκοι της κάθε αραιώσεως είναι ίσοι, ενώ σε κάθε αραιώση προστίθεται ίσος όγκος εναιωρήματος του γνωστού μικροβιακού αντιγόνου. Η μεγαλύτερη αραιώση του ορού στην οποία εμφανίζεται η αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος (π.χ. συγκόλληση σε μια συγκολλητινοαντίδραση) καλείται **τίτλος αντισώματων**. Έτσι αν σε μια συγκολλητινοαντίδραση παρατηρείται συγκόλληση μέχρι και την αραιώση 1:160, αλλά δεν παρατηρείται στην επόμενη αραιώση 1:320, ο τίτλος των αντισωμάτων του ορού για το συγκεκριμένο μικροβιακό σήμα είναι 1:320.

Κατά την εκτέλεση των ορολογικών αντιδράσεων πρέπει να χρησιμοποιούνται δυο δείγματα οφρού αίματος του αρρώστου. Ένα από αυτά τα δείγματα πρέπει να λαμβάνεται στην αρχή της νόσου και ένα δεύτερο δείγμα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον ύστερα από μια εβδομάδα. Η αύξηση του τίτλου των αντισωμάτων κατά την εξέταση του δεύτερου δείγματος του ορού σε σχέση με τον τίτλο του πρώτου δείγματος αποτελεί σοβαρή ένδειξη ότι το άτομο πάσχει από τη συγκεκριμένη μικροβιακή νόσο.

Παραδείγματα αμέσων βακτηριακών συγκολλητινοαντιδράσεων είναι τα ακόλουθα:

α) **Συγκολλητινοαντίδραση Widal:** Η συγκολλητινοαντίδραση Widal χρησιμοποιείται για την ανίχνευση αντισωμάτων εναντίον των σαλμονελών. Σαν αντιγόνο χρησιμοποιούνται το σωματικό αντιγόνο Ο και το βλεφαριδικό αντιγόνο Η των σαλμονελών. Τα αντιγόνα αυτά βρίσκονται σήμερα έτοιμα στο εμπόριο.

Κατά την εκτέλεση της συγκολλητινοαντίδρασεως Widal χρησιμοποιούνται δυο σειρές σωληναρίων που περιέχουν υποδιπλάσιες αραιώσεις του ορού του αρρώστου. Σε κάθε σωληνάριο της πρώτης σειράς προστίθεται ίσος όγκος εναιωρήματος του αντιγόνου O, ενώ στα σωληνάρια της δεύτερης σειράς προστίθεται ίσος όγκος εναιωρήματος του αντιγόνου H. Τα σωληνάρια τοποθετούνται σε υδατόλουτρο που έχει θερμοκρασία 50-52° C. Υστερα από 2 ώρες γίνεται η ανάγνωση των αποτελεσμάτων στα σωληνάρια με το αντιγόνο H, και ύστερα από 24 ώρες γίνεται η ανάγνωση των αποτελεσμάτων στα σωληνάρια με το αντιγόνο O. Τα αντισώματα εναντίον του αντιγόνου H, δηλαδή οι συγκολλητίνες H, σχηματίζουν με το ομόλογο αντιγόνο H μεγάλα κροκιδώδη ιζήματα. Τα αντισώματα εναντίον του αντιγόνου O, δηλαδή οι συγκολλητίνες O, σχηματίζουν με το ομόλογο αντιγόνο O μικρά κοκκιώδη ιζήματα.

Για τη σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων της συγκολλητινοαντίδρασεως Widal πρέπει να έχομε υπόψη ότι άτομα που έχουν εμβολιασθεί με το εμβόλιο TAB (εμβόλιο εναντίον του τύφου, του παράτυφου A και του παράτυφου B), έχουν υψηλό τίτλο συγκολλητινών O και H. Οι συγκολλητίνες H παραμένουν σε υψηλό τίτλο για πολλά χρόνια μετά τον εμβολιασμό, ενώ οι συγκολλητίνες O είναι αυξημένες μόνο για ένα χρόνο μετά τον εμβολιασμό.

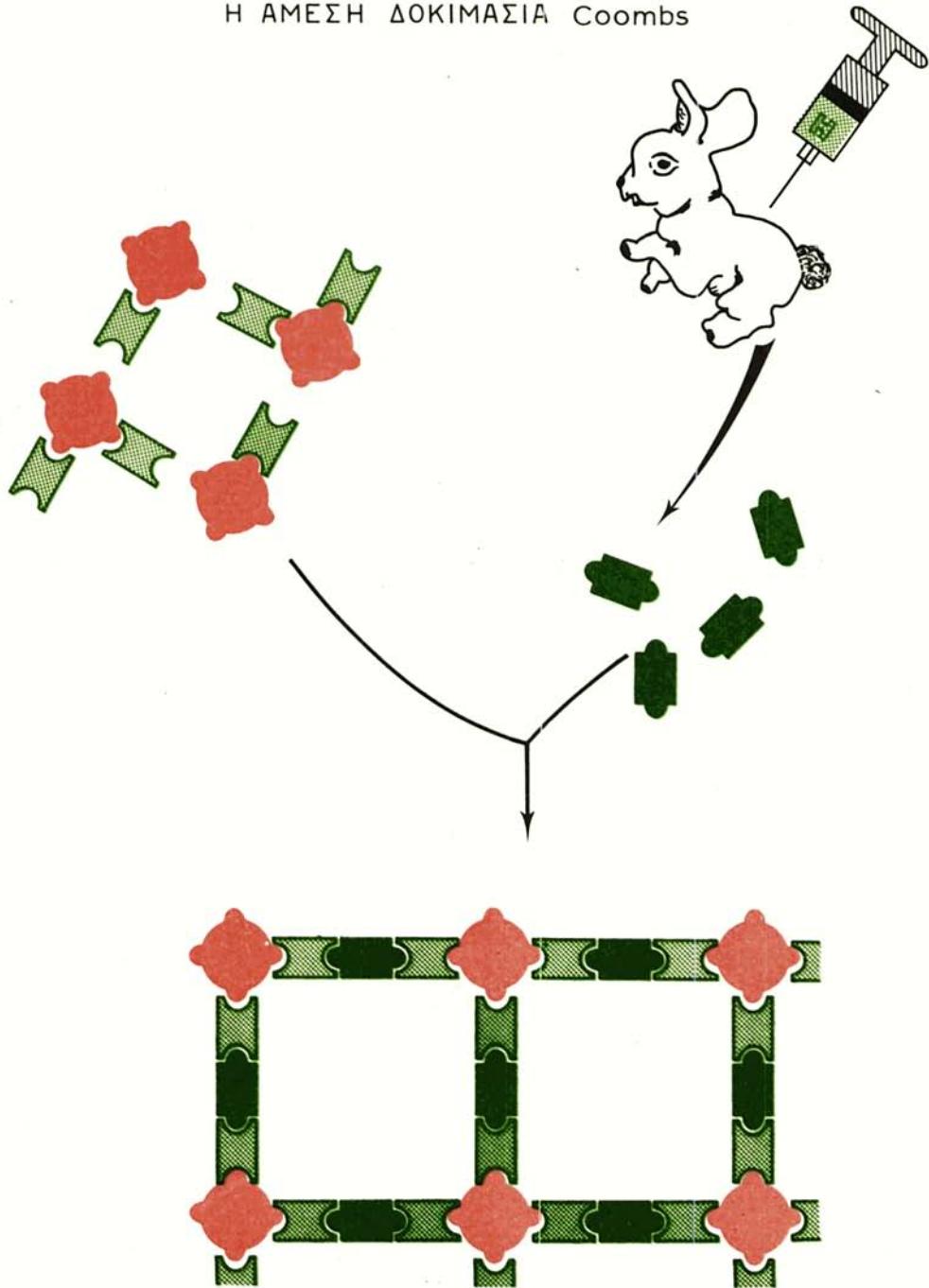
β) Συγκολλητινοαντίδραση Wright: Η συγκολλητινοαντίδραση Wright χρησιμοποιείται για την ανίχνευση αντισωμάτων εναντίον των βρουκέλλων. Σαν αντιγόνο χρησιμοποιείται ένα στέλέχος Br. abortus που έχει νεκρωθεί με θέρμανση. Με τη συγκολλητινοαντίδραση Wright δεν μπορούμε να καθορίσουμε το είδος της βρουκέλλας που προκάλεσε τη νόσο, αν δηλαδή είναι Br. melitensis, Br. abortus ή Br. suis, επειδή και οι τρεις έχουν κοινά αντιγόνα και τα αντισώματα που παράγονται όταν υπάρχει λοίμωξη από το ένα είδος, αντιδρούν με τα κύπταρα και των άλλων δυο ειδών. Τίτλος αντισωμάτων σέ μια συγκολλητινοαντίδραση Wright μεγαλύτερος από 1:160 είναι συνήθως ενδεικτικός οτι το άτομο πάσχει από βρουκέλλωση.

γ) Συγκολλητινοαντίδραση Weil-Felix: Η συγκολλητινοαντίδραση Weil-Felix χρησιμοποιείται για την ανίχνευση αντισωμάτων εναντίον των ρικετσιών. Σαν αντιγόνο χρησιμοποιούνται ορισμένα ακίνητα στελέχη Πρωτέως των οποίων το σωματικό αντιγόνο O έχει κοινά αντιγόνα με τις ρικέτσιες. Έτσι, ασθενείς που έχουν λοίμωξη από ρικέτσιες παράγουν αντισώματα τα οποία αντιδρούν με αυτά τα στελέχη του Πρωτέως. Στη Weil-Felix χρησιμοποιούνται στελέχη Πρωτέως αντί για ρικέτσιες, επειδή με αυτόν τον τρόπο αποφεύγονται οι εργαστηριακές μολύνσεις από ρικέτσιες οι οποίες είναι πολύ παθογόνα μικρόβια.

Σε ορισμένες ρικετσιώσεις δεν αναπτύσσονται στον ορό του αίματος συγκολλητίνες για τον Πρωτέα και η αντίδραση Weil-Felix είναι αρνητική. Σε αυτές τις περιπτώσεις η ορολογική διάγνωση της νόσου γίνεται με ειδικά αντιγόνα των ρικέτσιών.

2) Άμεση Δοκιμασία Coombs. Τα ατελή αντι-Rh αντισώματα (IgG) προσφέρνται στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων που είναι Rh+, αλλά δεν προκαλούν τη συγκόλλησή τους όταν χρησιμοποιείται φυσιολογικός ορός. Για να επιτύχομε τη συγκόλληση αυτών των ερυθρών αιμοσφαιρίων προσθέτομε αντισώματα εναντίον των ατελών αντι-Rh αντισωμάτων, δηλαδή αντι-IgG. Τα αντι-

Η ΑΜΕΣΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ Coombs



Σχ. 8.2α.

Σχηματική παράσταση της άμεσης δοκιμασίας Coombs για την ανίχνευση ατελών αντισωμάτων στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

—IgG αντισώματα περιέχονται στον ορό κουνελιού στον οποίο έχομε ενέσει τα ατελή αντι—IgG αντισώματα τα οποία δρουν σαν αντιγόνο και το πειραματόζωο αντιδρά με την παραγωγή αντισωμάτων ειδικών για αυτά τα ατελή αντι—IgG αντισώματα, δηλαδή με την παραγωγή αντι—IgG αντισωμάτων.

Όταν θέλομε να ανιχνεύσουμε την παρουσία ατελών αντισωμάτων στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων ενός νεογνού που πάσχει από αιμολυτική νόσο, χρησιμοποιούμε τη δοκιμασία η οποία καλείται **άμεση Coombs**. Στα ερυθρά του νεογνού προσθέτομε τα αντι—IgG αντισώματα και παρατηρούμε τη συγκόλληση των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η συγκόλληση οφείλεται στο γεγονός ότι τα άντι—IgG αντισώματα σχηματίζουν γέφυρα που ενώνει μεταξύ τους τα ατελή άντι—IgG αντισώματα της επιφάνειας των ερυθρών αιμοσφαιρίων και κατά συνέπεια και τα ερυθρά αιμοσφαιρία (σχ. 8.2a).

Όταν θέλομε να ανιχνεύσουμε ατελή άντι—IgG αντισώματα στον ορό του αίματος μητέρων Rh— που έχουν γεννήσει Rh+ παιδιά χρησιμοποιούμε τη δοκιμασία η οποία καλείται **έμμεση Coombs**. Στην περίπτωση αυτή ο ορός της μητέρας επωάζεται με ερυθρά αιμοσφαιρία ομάδας O και στη συνέχεια προσθέτομε αντισώματα εναντίον των ατελών άντι—IgG αντισωμάτων, δηλαδή άντι—IgG. Αν στον ορό της μητέρας υπάρχουν ατελή άντι—IgG αντισώματα θα προσροφθούν στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων και στη συνέχεια τα άντι—IgG αντισώματα προκαλούν τη συγκόλληση των ερυθρών αιμοσφαιρίων όπως στην άμεση Coombs (σχ. 8.2β).

3) Έμμεση ή παθητική συγκολλητινοαντίδραση. Ένας μεγάλος αριθμός διαλυτών αντιγόνων μπορεί να προσροφθεί στην επιφάνεια ερυθρών αιμοσφαιρίων ή σωματιδίων latex και έτσι να χρησιμοποιηθεί η συγκολλητινοαντίδραση για την ανίχνευση αντισωμάτων εναντίον διαλυτών αντιγόνων. Στην περίπτωση αυτή η συγκολλητινοαντίδραση ονομάζεται έμμεση ή παθητική συγκολλητινοαντίδραση. Όταν τα διαλυτά αντιγόνα προσροφώνται στην επιφάνεια ερυθρών αιμοσφαιρίων ή έμμεση συγκολλητινοαντίδραση ονομάζεται και **παθητική αιμοσυγκόλληση**.

Στα ερυθρά αιμοσφαιρία ή στα σωματίδια latex προσροφώνται πολυσακχαριδικά ή πρωτεΐνικά αντιγόνα, DNA, ιοί, αντιβιοτικά και διάφορες απτίνες.

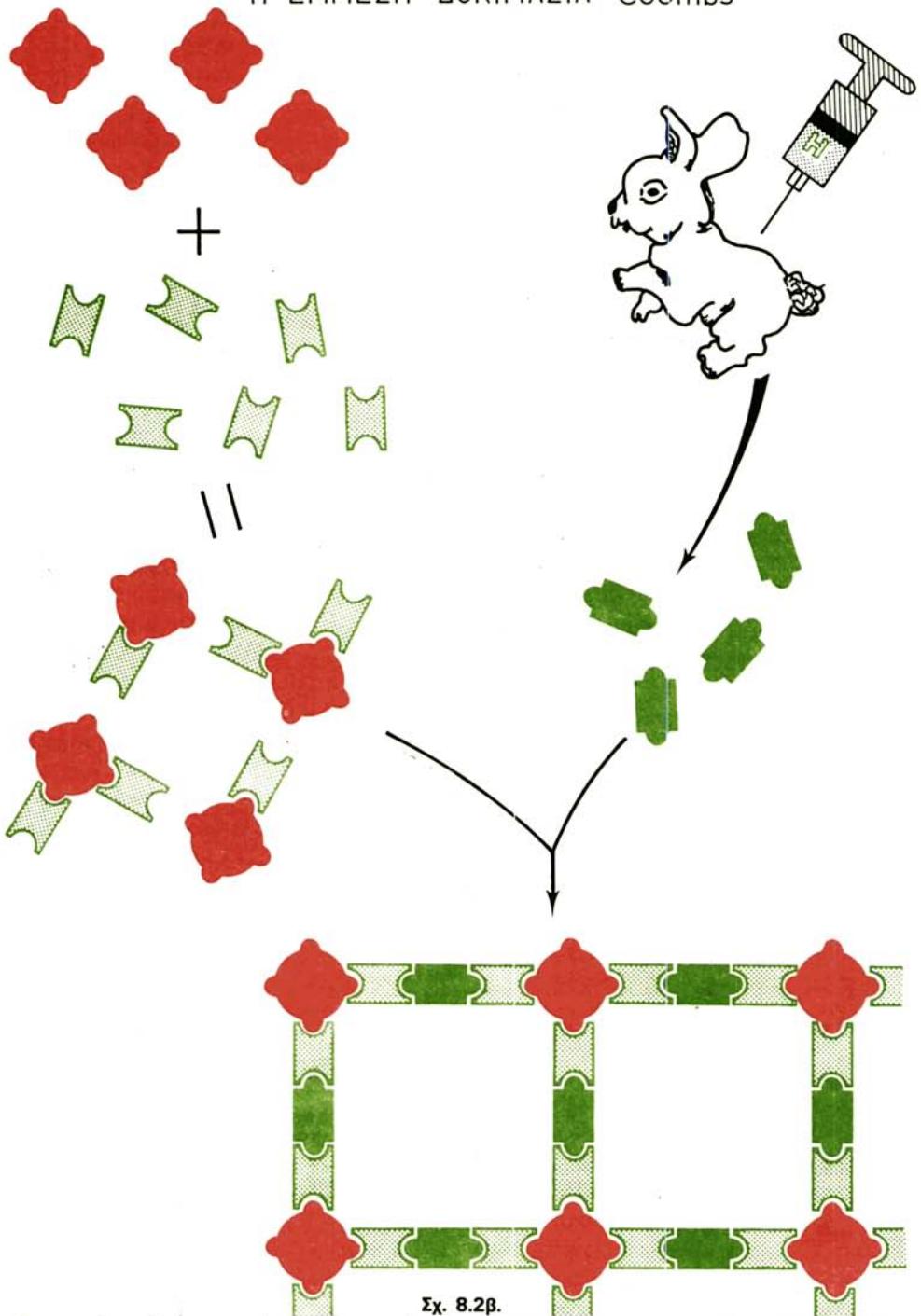
Η προσρόφηση των διαλυτών αντιγόνων στα ερυθρά αιμοσφαιρία και τα σωματίδια latex έχει αυξήσει σε μεγάλο βαθμό τις πρακτικές εφαρμογές των συγκολλητινοαντίδρασεων.

8.3 Αντιδράσεις συνδέσεως του συμπληρώματος.

Με τον όρο αντιδράσεις συνδέσεως του συμπληρώματος εννοούμε εκείνες τις ορολογικές αντιδράσεις με τις οποίες αναζητούμε στον ορό του αίματος αντισώματα που συνδέουν το συμπλήρωμα, δηλαδή αντισώματα που ανήκουν στις τάξεις των ανοσοσφαιρινών IgG και IgM.

Μετά την ανάμιξη ενός γνωστού αντιγόνου με το ομόλογο αντίσωμα (IgG ή IgM) και την προσθήκη συμπληρώματος, το σύμπλεγμα αντιγόνου-αντισώματος συνδέει το συμπλήρωμα και κατά συνέπεια το καταναλώνει. Αν το αντιγόνο είναι ερυθρά αιμοσφαιρία ενός ζώου, η προσθήκη του ομόλογου αντισώματος και συμπληρώματος θα οδηγήσει στη λύση των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμόλυση), την έξοδο της αιμοσφαιρίνης από τα ερυθρά αιμοσφαιρία και την εμφάνιση ερυθρού

Η ΕΜΜΕΣΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ Coombs



Σχ. 8.2β.

Σχηματική παράσταση της έμμεσης δοκιμασίας Coombs για τη ανίχνευση ατελών αντισωμάτων στον ορό του αίματος.

χρώματος μέσα στο σωληνάριο στο οποίο γίνεται η αντίδραση. Όταν το αντιγόνο δεν είναι ερυθρά αιμοσφαίρια αλλά ένα άλλο διαλυτό ή σωματιδιακό (ίός) αντιγόνο, η ανάμιξή του με το ομόλογο αντίσωμα και η προσθήκη συμπληρώματος θα οδηγήσει πάλι στη σύνδεση του συμπληρώματος, αλλά η αντίδραση δεν θα γίνει ορατή. Στις περιπτώσεις αυτές, για να διαπιστώσουμε αν έγινε η σύνδεση του συμπληρώματος (κατανάλωση) προσθέτομε ένα άλλο σύστημα αντιγόνου αντισώματος, δηλαδή ερυθρά αιμοσφαίρια (αντιγόνο) και το ομόλογο αντίσωμα. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια θα ενωθούν με το ομόλογο αντίσωμα αλλά δεν θα λυθούν επειδή το συμπλήρωμα έχει συνδεθεί και καταναλωθεί από το πρώτο σύστημα αντιγόνου-αντισώματος. Αν στην πρώτη φάση της αντιδράσεως το αντίσωμα δεν είναι ειδικό για το αντιγόνο δεν θα γίνει η ένωσή τους και δεν θα συνδεθεί το συμπλήρωμα, επομένως, δεν θα καταναλωθεί. Όταν στη συνέχεια προσθέσουμε τα ερυθρά αιμοσφαίρια και το ομόλογο αντίσωμα, το συμπλήρωμα θα συνδεθεί από το σύμπλεγμα ερυθρών αιμοσφαιρίων-αντισώματος και θα ασκήσει τη λυτική του δράση επάνω στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων με αποτέλεσμα την έξοδο της αιμοσφαιρίνης και την εμφάνιση ερυθρού χρώματος. Με αυτό το τέχνασμα, δηλαδή τη χρησιμοποίηση σε δεύτερη φάση του γνωστού συστήματος ερυθρών αιμοσφαιρίων (αντιγόνου) και του ομόλογου αντισώματος, οι αντιδράσεις συνδέσεως του συμπληρώματος γίνονται ορατές. Όταν στο πρώτο σύστημα αντιγόνου-αντισώματος το αντίσωμα είναι ειδικό για το αντιγόνο, τα ερυθρά αιμοσφαίρια του δεύτερου συστήματος δεν θα λυθούν και το περιεχόμενο του σωληναρίου θα είναι διαυγές. Όταν στο πρώτο σύστημα αντιγόνου-αντισώματος το αντίσωμα δεν είναι ειδικό για το αντιγόνο τα ερυθρά αιμοσφαίρια του δεύτερου συστήματος θα λυθούν και από την ελευθέρωση της αιμοσφαιρίνης θα εμφανισθεί ερυθρό χρώμα μέσα στο σωληνάριο.

Οι αντιδράσεις συνδέσεως του συμπληρώματος χρησιμοποιούνται για την αναζήτηση αντισωμάτων ειδικών για γνωστά αντιγόνα. Τα αντιγόνα μπορεί να είναι διαλυτά ή σωματιδιακά. Οι αντιδράσεις αυτές γίνονται για την ορολογική διάγνωση νόσων, π.χ. ιώσεων ή για την ορολογική διάγνωση της σύφιλης (αντίδραση Wassermann).

Η αρχή στην οποία στηρίζονται οι αντιδράσεις συνδέσεως του συμπληρώματος και η τεχνική είναι η ίδια, ανεξάρτητα από ποι αντιγόνο χρησιμοποιείται κάθε φορά.

8.3.1 Προϋποθέσεις των αντιδράσεων συνδέσεως του συμπληρώματος.

Προϋποθέσεις για την εκτέλεση μιας αντιδράσεως συνδέσεως του συμπληρώματος είναι οι ακόλουθες:

- Το αντιγόνο, σωματιδιακό ή διαλυτό, πρέπει να είναι γνωστό καί στη διάθεση του εργαστηρίου.
- Ο ορός του αίματος του ατόμου που πρόκειται να εξετασθεί για την αναζήτηση των αντισωμάτων εναντίον του συγκεκριμένου αντιγόνου πρέπει πρώτα να αδρανοποιηθεί. Η αδρανοποίηση του ορού γίνεται στους 56°C και για 30' και έχει σαν αποτέλεσμα την καταστροφή του συμπληρώματος.
- Στις αντιδράσεις συνδέσεως του συμπληρώματος σαν πηγή συμπληρώματος χρησιμοποιείται ο ορός αιματος που λαμβάνεται από τον ινδόχοιρο και αραιώ-

νεται με ισότονο διάλυμα NaCl.

- Ως δεύτερο σύστημα αντιγόνου-αντισώματος χρησιμοποιούνται ερυθρά αιμοσφαίρια προβάτου και αντιπροβάτειος ορός. Το σύστημα αυτό αντιγόνου-αντισώματος καλείται **αιμολυτικό σύστημα**. Ο αντιπροβάτειος ορός περιέχει αντισώματα εναντίον των ερυθρών αιμοσφαιρίων προβάτου και παρασκευάζεται μετά από επανειλημμένες ενέσεις των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε κουνέλι. Δέκα ημέρες μετά την τελευταία ένεση των ερυθρών στο κουνέλι, το ζώο αφαιμάσσεται, παραλαμβάνεται ο ορός του, αδρανοποιείται και φυλάσσεται στο ψυγείο. Όταν στο αιμολυτικό σύστημα προστεθεί ορός ινδοχοίρου (συμπλήρωμα) τα ερυθρά αιμοσφαιρία λύονται και η έξοδος της αιμοσφαιρίνης από τα κύτταρα δίνει ερυθρό χρώμα στο σωληνάριο.

8.3.2 Παράδειγμα αντίδρασεως συνδέσεως του συμπληρώματος.

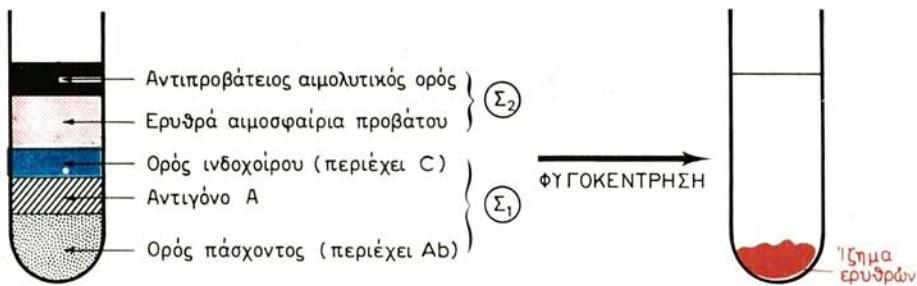
Ας υποθέσουμε ότι θέλομε να διαπιστώσουμε αν υπάρχουν αντισώματα εναντίον ενός αντιγόνου Α που συνδέουν το συμπλήρωμα στον ορό του αίματος ενός ατόμου. Ο ορός του ατόμου αρχικά αδρανοποιείται και μετά τοποθετείται σε ένα σωληνάριο. Στο σωληνάριο προστίθεται το αντιγόνο Α και ορός ινδοχοίρου (συμπλήρωμα). Μετά από επώαση του σωληνάριου στους 37°C για 30 λεπτά προστίθεται το αιμολυτικό σύστημα (ερυθρά αιμοσφαιρία προβάτου και αντιπροβάτειος ορός). Το σωληνάριο επωάζεται πάλι στους 37°C και για 20 λεπτά και μετά ακολουθεί η ανάγνωση των αποτελεσμάτων.

Αποτελέσματα.

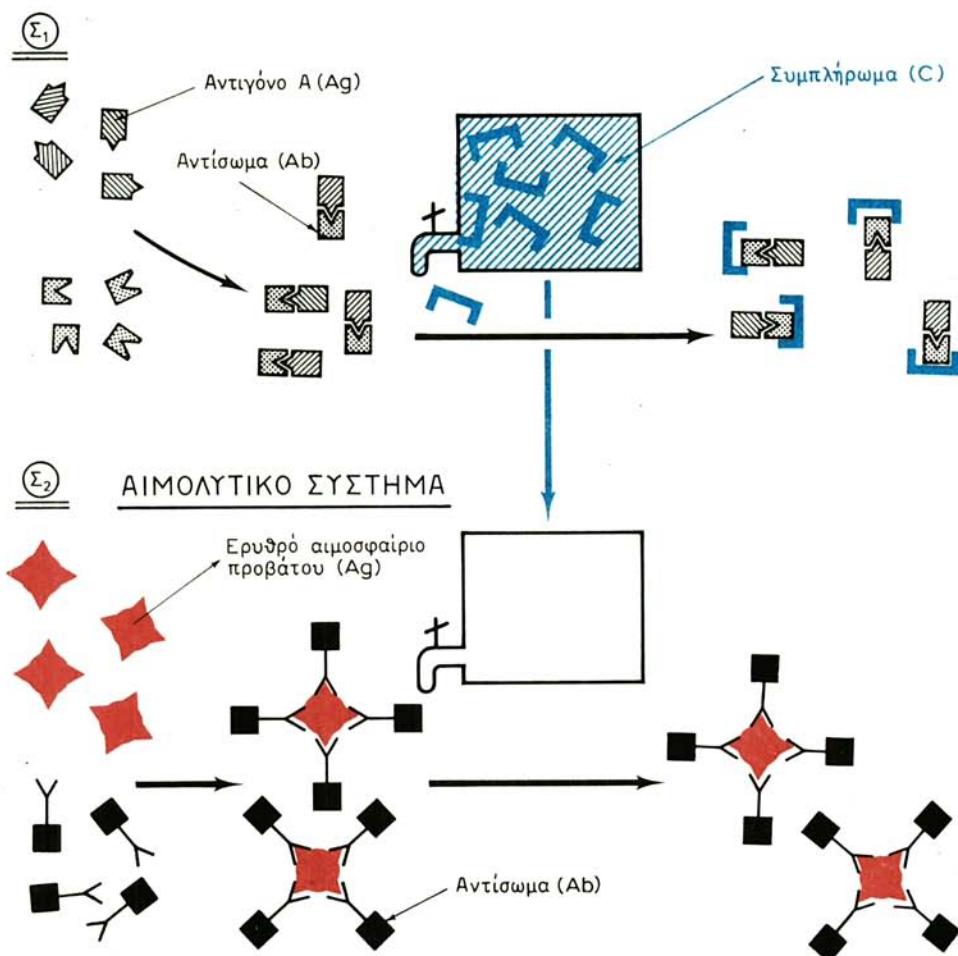
Περίπτωση 1. Ο ορός του αίματος του ατόμου περιέχει αντισώματα για το αντιγόνο Α (αντίδραση θετική). Τα αντισώματα θα ενωθούν με το αντιγόνο και θα συνδέσουν το συμπλήρωμα (άρα το συμπλήρωμα καταναλώνεται). Τα ερυθρά αιμοσφαιρία του προβάτου θα ενωθούν με τα αντισώματα που υπάρχουν στον αντιπροβάτειο ορό, αλλά το σύμπλεγμά τους δεν θα βρει ελεύθερο συμπλήρωμα για να το συνδέσει και έτσι τα ερυθρά αιμοσφαιρία δεν θα λυθούν. Άρα το σωληνάριο θα παραμείνει διαυγές και τα ερυθρά αιμοσφαιρία σαν βαρύτερα θα καθιζήσουν στο πυθμένα μετά από φυγοκέντρηση του σωληναρίου (σχ. 8.3α).

Περίπτωση 2. Ο ορός του αίματος του ατόμου δεν περιέχει αντισώματα για το αντιγόνο Α (αντίδραση αρνητική). Αφού δεν υπάρχουν ειδικά αντισώματα για το αντιγόνο Α, δεν θα δημιουργηθεί ανοσοσύμπλεγμα, δεν θα συνδεθεί το συμπλήρωμα, δεν θα καταναλωθεί και επομένως θα παραμείνει ελεύθερο. Τα ερυθρά αιμοσφαιρία του προβάτου θα ενωθούν με τα αινιτισώματα που υπάρχουν στον αντιπροβάτειο ορό και το σύμπλεγμά τους θα συνδέσει το συμπλήρωμα. Το συμπλήρωμα θα ασκήσει τη λυτική του δράση επάνω στην επιφάνεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων με αποτέλεσμα την έξοδο της αιμοσφαιρίνης και την εμφάνιση ερυθρού χρώματος μέσα στο σωληνάριο (σχ. 8.3β).

ΘΕΤΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΥΝΔΕΣΕΩΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ



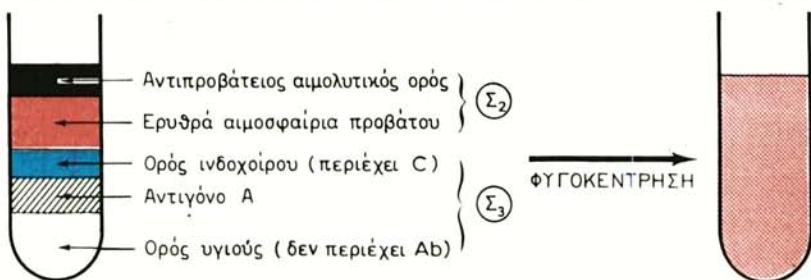
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ



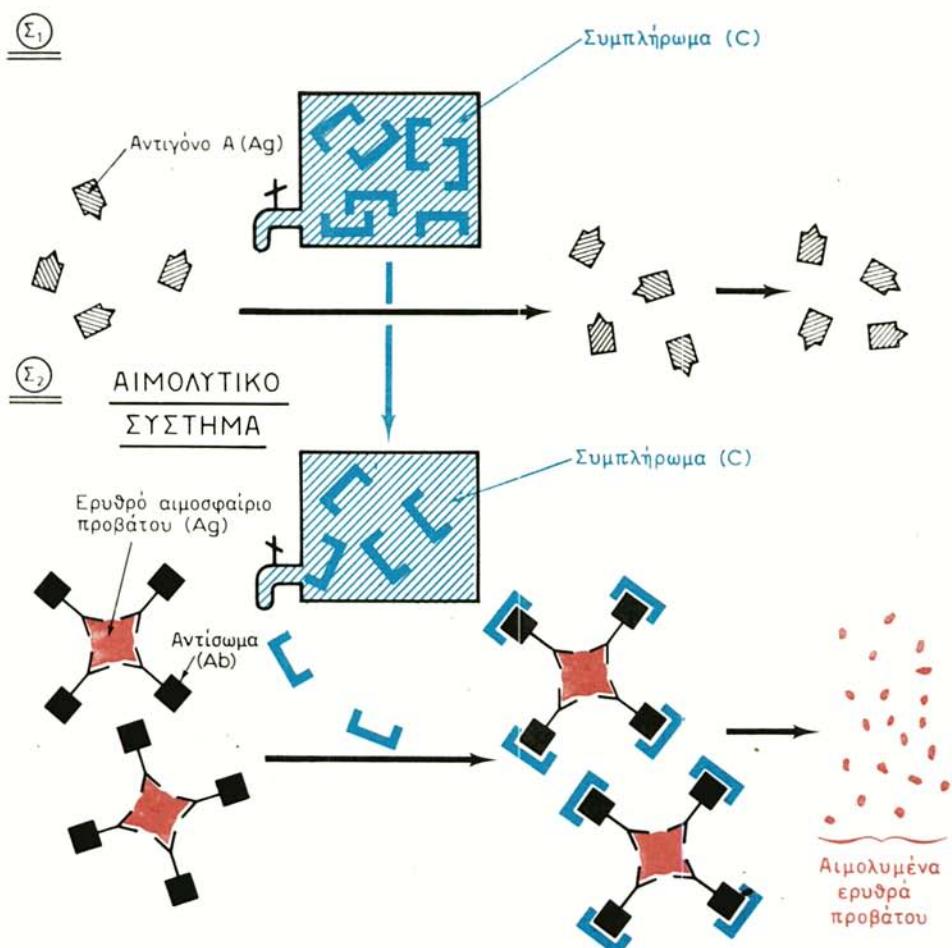
Σχ. 8.31.

Σχηματική παράσταση μιας θετικής αντιδράσεως συνδέσεως του συμπληρώματος.

ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΥΝΔΕΣΕΩΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ



Μ Η Χ Α Ν Ι Σ Μ Ο Σ



Σχ. 8.3β.

Σχηματική παράσταση μιας αρνητικής αντιδράσεως συνδέσεως του συμπληρώματος.

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
----------------	---

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ ΑΝΤΙΓΟΝΑ

1.1 Γενικά	2
1.2 Ιδιότητες των αντιγόνων	2
1.3 Καθοριστικές ομάδες ενός αντιγόνου	2
1.4 Διάκριση των αντιγόνων	4

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

2.1 Γενικά	7
2.2 Ιδιότητες των Ανοσοσφαιρινών	9

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ ΧΗΜΙΚΗ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

3.1 Γενικά	13
3.2 Διάκριση των λεμφικών οργάνων	13
3.3 Μετατροπή των αρχεγόνων κυττάρων σε Τ-λεμφοκύτταρα και Β-λεμφοκύτταρα	13
3.4 Διαφορές Τ-λεμφοκυττάρων και Β-λεμφοκυττάρων	14

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

4.1 Γενικά	18
4.2 Φαγοκύτταρα	18
4.3 Χημειοταξία	19
4.4 Αναγνώριση - Ενσωμάτωση (φαγοκυττάρωση)	19
4.5 Νέκρωση - Πέψη	21

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑ

5.1 Γενικά	23
5.2 Ενεργοποίηση του συμπληρώματος	23
5.3 Η σημασία του συμπληρώματος	26

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ
ΑΛΛΕΡΓΙΑ - ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ

6.1 Γενικά	27
6.2 Διάκριση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας	27
6.2.1 Τύπος I. Αφυλακτικές αντιδράσεις	27
6.2.2 Τύπος II. Κυτταρολυτικές και κυτταροτοξικές αντιδράσεις	30
6.2.3 Τύπος III. Αντιδράσεις από ανοσυμπλέγματα	31
6.2.4 Τύπος IV. Αντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας	32

ΕΦΑΛΑΙΟ ΕΒΔΟΜΟ

ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΙ ΟΡΟΙ

7.1 Τρόποι ανοσοποιήσεως του συγανισμού (ενεργητική και παθητική ανοσοποίηση)	36
7.2 Εμβόλια	36
7.2.1 Διάκριση εμβολίων (πρι φυλακτικός εμβολιασμός)	37
7.3 Οροί	37

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΟΓΔΟΟ

ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ - ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΟΣ

8.1 Ιζηματινοαντιομρίες	39
8.1.1 Εφαρμογές των ιζηματινοαντιδράσεων	39
8.2 Συγκολλητινοαντιδράσεις	44
8.2.1 Φαινόμενο προζώνης	45
8.2.2 Εφαρμογές των συγκολλητινοαντιδράσεων	46
8.3 Αντιδράσεις συνδέσιως του συμπληρώματος	49
8.3.1 Προιηποιέσεις των αντιδράσεων συνδέσεως του συμπληρώματος	51
8.3.2 Παριάδειγμα αντιδράσεως συνδέσεως του συμπληρώματος	52

COPYRIGHT ΙΑΡΥΜΑΤΟΣ ΕΥΓΕΝΙΔΟΥ

