

ΑΝΟΣΙΑ ΣΤΗΝ ΝΕΟΓΝΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ

ΑΘΗΝΑ ΜΟΥΤΑΦΗ, Παιδίατρος –Νεογνολόγος MD,MS

Διευθύντρια Α΄ Εντατικής Μονάδας ΝΕΟΓΝΩΝ Νοσοκομείο Παιδων΄ « Η Αγία Σοφία».

ΑΝΔΡΕΑΣ ΤΣΑΛΠΑΤΟΥΡΟΣ ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ LA SAPIENZA UNIVERSITA ROMA

Αλληλογραφία: Αθίνα Μουτάφη

Τηλ. 6951799399

E mail: athinamoutafi@gmail.com

Περίληψη

Η νεογνική ηλικία χαρακτηρίζεται από ανωριμότητα στην λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Επικρατεί το σκέλος της έμφυτης ανοσίας και η άμυνα του νεογνού υποστηρίζεται κυρίως από αυτό. Το νεογνό είναι ιδιαίτερα ευάλωτο στους λοιμογόνους παράγοντες και η λοίμωξη μπορεί να εξελιχθεί ταχέως σε σήψη, σηπτικό σοκ και τελικά να καταλήξει σε θάνατο. Η προωρότητα είναι από σημαντική αιτία που επιβαρύνει την πρόγνωση της νόσου. Η σήψη άλλωστε είναι η αιτία για το 15% των θανάτων στην νεογνική ηλικία. Η ανοσολογική απάντηση των νεογνών δεν είναι ισορροπημένη διότι υπερισχύει το ανοσοκατασταλτικό σκέλος και έτσι δεν είναι επαρκής. Παράλληλα κατά την ενεργοποίηση των κυτοκινών υπάρχει κίνδυνος υπερφλεγμονώδους απάντησης και ανάπτυξης του συνδρόμου υπερφλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS). Στην διαδικασία αυτή μπορεί να συμμετέχει το ενδοθήλιο και ο μηχανισμός της πήξης, με επιβαρυντικά αποτελέσματα σε ζωτικά όργανα.

Λέξεις κλειδιά: Νεογνά, ανοσοποιητικό σύστημα, επίκτητη, έμφυτη ανοσία

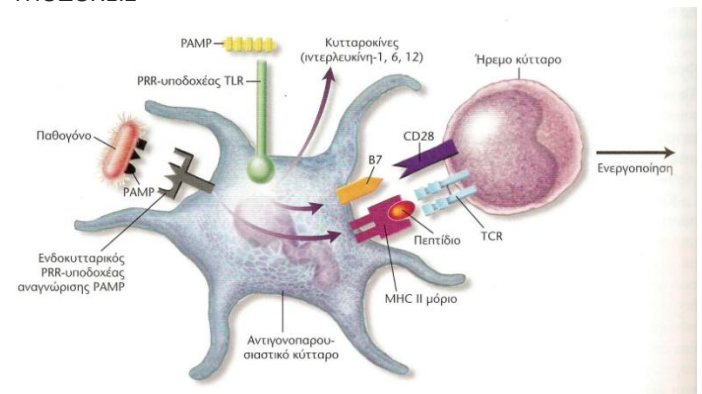
ΕΙΣΑΓΩΓΗ



Η πρώτη εμφάνιση αμυντικών κυττάρων στην εμβρυική ζωή είναι στην 8η εβδομάδα της κύησης όπου εμφανίζονται άωρα Β και Τ κύτταρα. Μετά την γέννηση κατά την νεογνική περίοδο που αφορά τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες ζωής, παρουσιάζονται ιδιαιτερότητες που αφορούν την λειτουργική και δομική ωριμότητα του οργανισμού. Όλα τα συστήματα πλέον αναλαμβάνουν να επιτελούν την προγραμματισμένη τους λειτουργία εκτός του προστατευμένου περιβάλλοντος της μήτρας και της βοήθειας του πλακούντα (1,2). Αυτό ισχύει και για το ανοσοποιητικό μας σύστημα το οποίο έχει ως έργο του την προστασία από εσωτερικές ή εξωτερικές καταστάσεις που θα μπορούσαν να θέσουν σε κίνδυνο την ομαλή λειτουργία του οργανισμού μας ακόμη και την επιβίωση του (2,4). Κατά την εμβρυική ζωή το ανοσοποιητικό μας σύστημα θα πρέπει να «εκπαιδευτεί» ώστε να μην αντιδρά στις δομικές και λειτουργικές μονάδες του οργανισμού του, αλλά αντίθετα να τις αναγνωρίζει και να τις προστατεύει από ξένους εισβολείς όπως επίσης να αναγνωρίζει τους συμβιωτικούς οργανισμούς καθώς και άλλα περιβαλλοντολογικά αντιγόνα στα οποία τελικά μαθαίνει να έχει ανοχή (4). Η διαδικασία αυτή συνεχίζεται και μετά την γέννηση (2,3). Στην επίτευξη της ισορροπίας μεταξύ της ανοχής και της ανοσολογικής απάντησης, συμβάλουν αφενός οι ενισχυμένοι ανοσοκατασταλτικοί μηχανισμοί, αφετέρου η έκθεση του νεογνού σε παράγοντες όπως είναι το μικροβίωμα, προϊόντα του μεταβολισμού και λοιμογόνους μικροοργανισμούς (3,4). Οι παράγοντες αυτοί φαίνεται από μελέτες, ότι μπορούν να μεταβάλουν την λειτουργία του ανοσοποιητικού μας συστήματος και επαναπρογραμματίζουν τα ανοσοκύτταρα (1,3,4). Τελικά η αποτελεσματική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος επιτυγχάνεται με την οργανωμένη και πολυεπίπεδη αντίδραση στους βλαπτικούς παράγοντες η οποία στοιχειοθετεί την ανοσολογική απάντηση (4). Διακρίνεται στην μη ειδική ή έμφυτη και την ειδική ή προσαρμοστική (3,5). Ο διαχωρισμός δεν σημαίνει ότι πρόκειται για δύο ανεξάρτητες λειτουργικές οδούς, αφού αυτές αλληλεπιδρούν σε διάφορα στάδια της εξέλιξής τους μέσω ουσιών όπως είναι οι κυτταροκίνες ή μέσω κυττάρων όπως τα φυσικά κυτταροκτόνα (3,4). Η έμφυτη ανοσία περιλαμβάνει τους επιθηλιακούς φραγμούς, ένα πρωτόγονο δίκτυο από κύτταρα, τα φαγοκύτταρα, τα φυσικά κυτταροκτόνα χημικές ουσίες τις κυτταροκίνες και το συμπλήρωμα (1,2,3). Τα κύρια χαρακτηριστικά της είναι η ταχύτητα, η σφοδρότητα η

άμεση αποτελεσματικότητα και η μη ειδικότητα δηλαδή η όμοια αντίδραση μετά από την έκθεση σε παράγοντες με παρόμοια συμπεριφορά. (3,5). Στην διαδικασία της έμφυτης άμυνας εμπλέκονται και υποδοχείς που εκφράζονται στα κύτταρα τα οποία μετέχουν στην μη ειδική ανοσία όπως είναι τα μακροφάγα, μονοκύτταρα, δενδριτικά, ουδετερόφιλα και τα επιθηλιακά κύτταρα. (2,7) Πρόσφατα αναγνωρίστηκε μια διακεκριμένη λειτουργία του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος που χαρακτηρίστηκε ως «εκπαιδευμένη ανοσία» και είναι η διαδικασία κατά την οποία η μη ειδική ανοσολογική απόκριση παρουσιάζει προοδευτικά αυξημένη απόκριση μετά την επαναλαμβανόμενη έκθεση στον ίδιο ξένο παράγοντα (6). Επάγεται μέσω των υποδοχέων αναγνώρισης πρωτύπων και της δράση των κυτοκινών στα βλαστοκύτταρα και τα λεμφοκύτταρα και μέσω επιγενετικών τροποποιήσεων που επαναπρογραμματίζουν τον μεταβολισμό των κυττάρων και ενισχύουν ανοσολογική απόκριση του ξενιστή (6,7). Η ειδική ανοσία συμμετέχει στην διαδικασία της ανοσολογικής απόκρισης με την εξάλειψη συγκεκριμένων παθολογικών παραγόντων και την δημιουργία ανοσολογικής μνήμης (3). Αυτό το σκέλος της άμυνας επιτυγχάνονται με την βοήθεια των Τ και Β λεμφοκυττάρων (3). Στην γέννηση τα Τ και Β λεμφοκύτταρα είναι αυξημένα σε σχέση με την ενήλικη ζωή και συνεχίζουν να αυξάνονται κατά τον πρώτο χρόνο ζωής. Μειώνονται σταδιακά και φτάνουν στα επίπεδα των ενηλίκων στα προσχολικά χρόνια. (1,3,5). Παρά τον αυξημένο αριθμό τους τα Τ λεμφοκύτταρα λειτουργικά έχουν περισσότερο κατασταλαχτή δράση και λειτουργική απειρία (5). Αντίστοιχα τα Β λεμφοκύτταρα παρά την αφθονία τους κατά την γέννηση και τον πρώτο χρόνο της ζωής είναι άπειρα και το ποσοστό των κυττάρων με ανοσολογική μνήμη είναι μικρό. Φτάνουν αριθμητικά και λειτουργικά τα επίπεδα των ενηλίκων στη 10-15 έτη (3,4). Στην νεογνική ηλικία η άμυνα παρουσιάζει λειτουργική και ποσοτική ανωριμότητα και κατά την εξέλιξη της λοίμωξης αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αναποτελεσματική απάντηση (1,2,3).

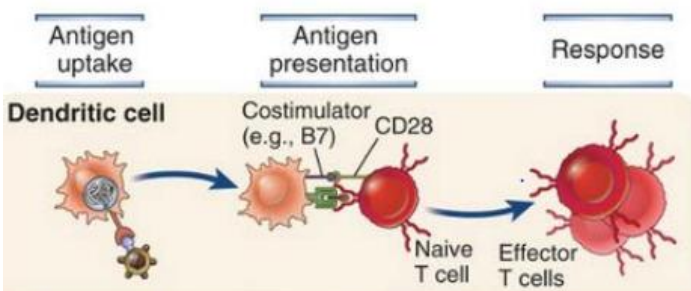
ΕΜΦΥΤΗ ΑΝΟΣΙΑ ΣΤΟ ΝΕΟΓΝΟ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ



Τα κύτταρα που μετέχουν στην έμφυτη ανοσία συλλέγουν πληροφορίες από τους παθογόνους μικροοργανισμούς μέσω κυτταρικών υποδοχέων που ονομάζονται υποδοχείς αναγνώρισης πρωτύπων PRP(s) (5,6,7). Σε αυτούς ανήκουν και οι Toll like receptors (TLR) οι οποίοι είναι διαμεμβρανικοί υποδοχείς και αποτελούν μέρος της

έμφυτης ανοσίας(5,6,7). Έχουν αναγνωριστεί τουλάχιστον δέκα στον άνθρωπο που ο κάθε ένας έχει διαφορετική μοριακή ενεργοποίηση(8,9) Οι TLR(s) έχουν προταθεί ως ανοσολογικοί τροποποιητές στα νεογνά στην φλεγμονή στο οξειδωτικού στρες και στον πόνο.(7,8) Στην ενεργοποίηση των υποδοχέων εμπλέκονται μικροβιακά μοτίβα τα οποία αναγνωρίζονται από τους TLR(s) και ονομάζονται PAMP(s). Σχετίζονται με τους παθογόνους μικροοργανισμούς είναι υπολείμματα του κυτταρικού τοιχώματος, του μαστιγίου, και των νουκλεϊκά οξέα των παθογόνων μικροοργανισμών(7,8). Μοριακά μοτίβα που παράγονται μετά την αντίδραση στο παθογόνο ονομάζονται DAMP(s) και περιέχουν νεκρά κύτταρα, ενδοκυττάρια πρωτεΐνες και κυτοκίνες.(7,8) Μεταξύ PAMP(s) και DAMP(s) υπάρχει συνέργεια με την συμμετοχή των TLR(s) ενώ στην συνέχεια ενεργοποιείτε μια ακολουθία σηματοδότησης που καταλήγει στην διέγερση της επίκτητης ανοσίας (6,7,8). Υποδοχείς TLR βρίσκονται σε πολλούς κυτταρικούς τύπους και έχουν την δυνατότητα να αναγνωρίζουν παθογόνους μικροοργανισμούς από τα μικροβιακά τους μοτίβα (4,5). Τέτοιο μοτίβο για παράδειγμα είναι για τα gram αρνητικά βακτήρια ο λιποπολυσακχαρίτης LPS που είναι ενδοτοξίνη και ενεργοποιεί μέσω των TLR την συστηματική φλεγμονή, την σπητική καταπληξία και την πολυοργανική ανεπάρκεια. Αντίστοιχα για τα gram θετικά μικρόβια ενεργοποιείται οTLR2 ενώ για τους ιούς το PAMP σηματοδοτεί μέσω του TLR3(7). Η ενεργοποίηση των υποδοχέων TLRs από τα βακτήρια οδηγεί στην συνέχεια σε ενεργοποίηση των κυτταροκινών και τελικά σε ειδική ανοσολογική απόκριση. Οι μικροοργανισμοί συχνά ενεργοποιούν περισσότερους από έναν υποδοχέα TLR(4,5). Η λειτουργία των υποδοχέων στα λευκοκύτταρα των νεογνών είναι αντίστροφη της ηλικίας κύησης κατά συνέπεια η προωρότητα συνδέεται με μεγαλύτερη δυσλειτουργία της ενεργοποίησης τους (7,8). Τα γονίδια των υποδοχέων TLR βρίσκονται στο χρωμόσωμα X και η γονιδιακή τους έκφρασή τους είναι οι ιντερφερόνες I, I οι οποίες είναι και υπεύθυνες κυτταροκίνες για την ανοσολογική απόκριση στους ιούς. Πολυμορφισμοί του γονιδίου τους συσχετίζονται με τροποποίηση της λειτουργίας των υποδοχέων TLR και συγκεκριμένα με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων στα παιδιά (5,8,9). Στην μεμβράνη επίσης εκφράζονται και άλλοι πρωτεϊνικοί υποδοχείς όπως οι C-type receptors cytosolic (CLR) ενώ στο κυτταρόπλασμα εκφράζονται οι υποδοχείς NOD like receptors(NLR) και RIG like receptor(RLR)(8,9). Τελικός στόχος είναι η παραγωγή κυτταροκινών που ενισχύουν την έμφυτη ανοσία (9,10).

ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

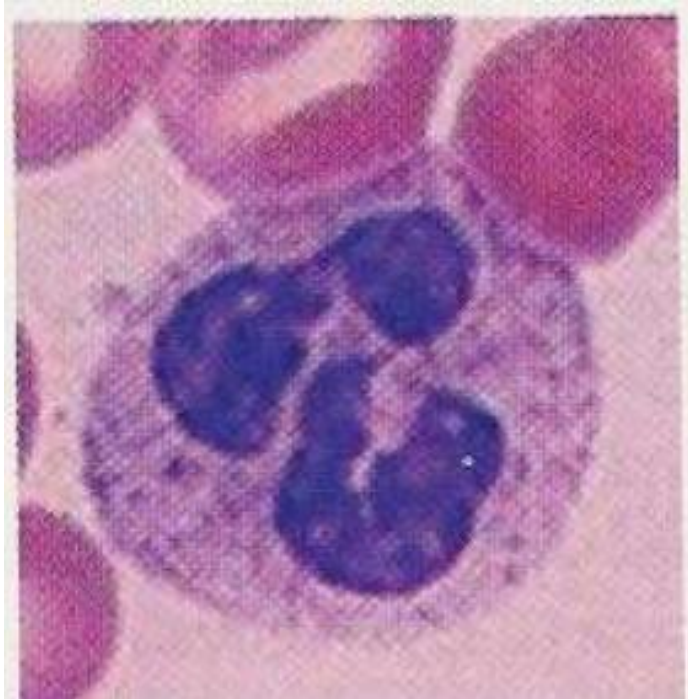


Τα δενδριτικά κύτταρα είναι αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs)και μπορούμε να τα διακρίνουμε σε δύο οικογένειες, τα συμβατικά (cDCs) κύτταρα που επάγουν την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων σε πλασματοκύτταρα και τα πλασματοκυτταροειδή (pDCs) κύτταρα που παράγουν ιντερφερόνες τύπου I (5,6) Η αναλογία των cDCs /pDCs στο αίμα του ομφαλίου λώρου 3/1 ενώ στους ενήλικες είναι 1/3 και αυτή η μεταβολή στην αναλογία συνδέεται με την μη ικανοποιητική ενεργοποίηση των Tκαι B λεμφοκυττάρων στην νεογνική ηλικία (5). Η έκφραση υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων PRRs και οι υποδοχείς τύπου TLR είναι παρόμοια στα εμβρυικά και τα ενήλικα cDC κύτταρα όχι όμως και η παραγωγή χυμοκινών μετά από την διέγερση τους(5,6,8). Οι TLRs υποδοχείς και HLA-DR εκφράζονται στα νεογνά στα ίδια επίπεδα με τους ενήλικες ,παρόλα αυτά η απόκριση τους δεν είναι ικανοποιητική. Έχει μελετηθεί η απόκριση τους μετά από την επαφή με LPS και διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα της IL12 η οποία είναι επάγεται από την LPS και δρα ως συνδιεγέρτης των T λεμφοκυττάρων μπορεί να είναι χαμηλότερα από ότι στα ενήλικα κύτταρα ενώ τα επίπεδα των IL- 6,IL-23, IL10 είναι υψηλά και διατηρούν τα cDCs σε ανώριμη μορφή(5). Τα επίπεδα των παραπάνω φτάνουν να είναι παρόμοια με του ενήλικα μετά τον 9ο μήνα ζωής(5). Παρατηρείται επίσης μειωμένη παραγωγή INF-β και των χυμοκινών που επάγονται από αυτή, καθώς και του TNFα λόγω μειωμένης έκφρασης των γονιδίων τους η οποία οφείλεται σε τροποποίηση της αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης του γονιδιακού προαγωγέα (6). Μελέτες που έχουν γίνει για την επίπτωση του περιβάλλοντος της μήτρας στην απόκριση των δενδριτικών κυττάρων του νεογνού κατέληξαν ότι αυτό μπορεί να έχει αντίκτυπο στην ανοσολογική απόκριση στην νεογνική αλλά και στην βρεφική ηλικία (6). Φαίνεται ότι στα νεογνά μπορεί να περιοριστεί η ωρίμανση των cDC και τελικά η διέγερση των T λεμφοκυττάρων με την δράση ενδογενών παραγόντων αλλά και εξωγενών παραγόντων (5,6).

ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ-ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΑ

Μακροφάγα και μονοκύτταρα ανήκουν στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) όπως και τα δενδριτικά.Αναγνωρίζουν τους παθογόνους μικροοργανισμούς, κάνουν φαγοκυττάρωση έχουν αντιγονοπαρουσιαστική δράση και εκκρίνουν κυτταροκίνες (2,3,5). Τα νεογνά έχουν παρόμοια φαγοκυτταρική ικανότητα με τους ενήλικες ενώ παρατηρείται μειωμένη αντιγονοπαρουσίαση και μειωμένες αποκρίσεις κυτταροκινών(3). Αντίθετα από τους ενήλικες έχουν υψηλότερα επίπεδα αντιαιμοπεπτικής πρωτεΐνης B η οποία μπορεί να επιδεινώσει τις φλεγμονώδεις διαδικασίες ενώ παράλληλα έχουν υψηλά επίπεδα ανασταλτικού παράγοντα μετανάστευσης και αυξημένη απέκκριση κυτταροκινών(3,5). Στα νεογνικά μακροφάγα παρατηρούνται αυξημένα κενοτόπια, μειωμένα CD11b, CD14, ενώ παράγουν αυξημένες ποσότητες IL-6 και ως εκ τούτου αυξημένη αναλογία IL-6/TNF-a (5) . Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μειωμένη χημειοταξία των ουδετεροφίλων στην περιοχή που παρουσιάζει φλεγμονή(5). Τελικά η μειωμένη αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα,η μειωμένη δράση των DCs και των

μακροφάγων καθώς και η μειωμένη έκκριση κυτοκινών συμβάλουν ώστε να είναι το νεογνό ιδιαίτερα ευάλωτο στις λοιμώξεις(5).



ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ

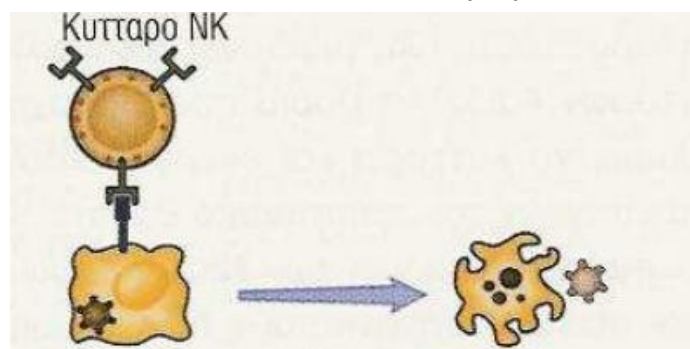
Η πλειοψηφία των κυττάρων στο αίμα είναι τα ουδετερόφιλα. Ο αριθμός τους στην γέννηση είναι από 1,5-28000κτ/L(2). Ο ρόλος των ουδετερόφιλων είναι να βρίσκονται στην πρώτη γραμμή άμυνας και να καταστρέφουν παθογόνους μικροοργανισμούς. Αυτό το καταφέρνουν με την φαγοκυττάρωση, την απελευθέρωση τοξικών ουσιών και την δημιουργία των εξωκυττάρων παγίδων των ουδετερόφιλων (NETs) (1,3, 5). Τα ουδετερόφιλα παρουσιάζουν ποσοτική και ποιοτική δυσλειτουργία. Τα προγονικά κύτταρα είναι μειωμένα στον μυελό και έτσι σε περίπτωση φλεγμονής παρατηρείται ποσοτική ανεπάρκεια (2,3). Παρουσιάζουν μειωμένη έκφραση των TLR4 όμοια έκφραση TLR2 με τους ενήλικες αλλά μειωμένη απόκριση και των δύο υποδοχέων (3,4,7). Αυτό οφείλεται στα χαμηλά επίπεδα αδενοσίνης η οποία με την σειρά της αυξάνει το c AMP που οδηγεί σε αναστολή έκκρισης του TNF-a. Τα νεογνά τα ουδετερόφιλα παρουσιάζουν μειωμένη έκφραση της σελεκτίνης και του συνδέσμου της σελεκτίνης, των CD11b/CD18 που είναι μεσολαβητές για την σύνδεση τους με το ενδοθήλιο ώστε να καταφέρουν να προσεγγίσουν τον παθογόνο μικροοργανισμό μέσω χημειοταξίας(3,4). Στα νεογνά παρατηρείται επίσης μειωμένη είσοδος ασβεστίου στα λευκοκύτταρα με επακόλουθο να έχουν μειωμένη χημειοτακτική ικανότητα και κατά συνέπεια αυξάνεται ο κίνδυνος της συστηματικής φλεγμονής(3,5). Τα νεογνικά ουδετερόφιλα εκφράζουν μειωμένο τον υποδοχέα FAS μειωμένη ενδοκυττάρια κατασπάση καθώς και μειωμένη δράση πρωτεϊνών που διευκολύνουν την απόπτωση(3) με αποτέλεσμα να είναι μειωμένη και η αποπτωτική ικανότητα τους όπως επίσης και η δημιουργία εξωκυττάρων παγίδων NETs(3,4). Τα παραπάνω οδηγούν τελικά σε περιορισμό της

μεταναστευτικής τους ικανότητας περιορισμό της οψωνοποίησης, της φαγοκυττάρωσης μείωση της NETosis, όπως και μείωση του πρωτεϊνικού περιεχομένου των κοκκίων τους με αποτέλεσμα την μη ικανοποιητική άμυνα (5).

NETOSIS

Η διαδικασία της NETosis περιλαμβάνει τον ελεγχόμενο κυτταρικό θάνατο με στόχο την καταστροφή των παθογόνων μικροοργανισμών (5). Είναι μέρος της έμφυτης ανοσίας που δρα δημιουργώντας τις «εξωκυτταρικές ουδετερόφιλες παγίδες» (3,5). Στις παγίδες αυτές περιέχονται κυτταρικά υπολείμματα, ιστόνες και συσσωματώματα DNA(6,10). Την δημιουργία τους την έχουν αναλάβει τα ουδετερόφιλα(3). Η διαδικασία μπορεί να ενεργοποιηθεί από παθογόνους μικροοργανισμούς συμπλέγματα αντισωμάτων και φυσικά ερεθίσματα και εξαρτάται από την ενεργοποίηση του ενζύμου οξειδάσης NaDPH(6,9,10) και στην εξέλιξη της σημαντικό ρόλο παίζει η κιτρουλίωση της ιστόνης. Δείκτης της NETosis είναι η κιτρουλιωμένη ιστόνη H3(9,10). Η κιτρουλίνη είναι προϊόν του μεταβολισμού της L-αργινίνης μέσω ενζύμων που ονομάζονται PADs ήPADI. Τα ένζυμα αυτά ενεργοποιούνται μέσω της αύξησης του ενδοκυττάρου ασβεστίου και μπορούν να τροποποιηθούν και επιγενετικά(5,10) Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την διαδικασία της NETosis είναι οι κυτοκίνες μεταβολές του pH η πρωτεΐνη C, η προσταγλανδίνη E2 η ιντερλευκίνη -10(10). Στα νεογνά η ικανότητα των ουδετεροφύλων να δημιουργούν εξωκυττάρια παγίδες είναι μειωμένη κυρίως λόγω της ανωριμότητας τους, όμως έχουν βρεθεί επιπλέον και πεπτιδία που μπορούν να αναστείλλουν την εξέλιξη της NETosis(5,6,10). Τέτοιο πεπτιδίο είναι ο ανασταλτικός παράγοντας των νεογνικών NETs (Nnif) που έχει απομονωθεί στον ομφάλιο λώρο(2,6).

ΦΥΣΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΟΚΤΟΝΑ ΚΥΤΤΑΡΑ(NK)



Τα φυσικά κυτταροκτόνα (NK) είναι αριθμητικά περισσότερα στην νεογνική ηλικία(5). Ενεργοποιούνται μέσω της επαφής κύτταρο με κύτταρο με τα DCs και από τις κυτοκίνες(2,3). Όταν ενεργοποιηθούν έχουν κυτταροτοξικές ιδιότητες και δρουν μέσω της απελευθέρωσης κυτοκινών Th1, INF-γ για να θανατώσουν μολυσμένα ή παθολογικά κύτταρα(3) Στην εμβρυική ζωή ο αριθμός τους αυξάνει προοδευτικά με μέγιστη τιμή κατά την γέννηση και στην συνέχεια μειώνονται φτάνοντας σταδιακά στα επίπεδα του ενήλικα(1,3,5). Λειτουργικά παρουσιάζουν διαφορές από τα ενήλικα κύτταρα. Έχουν μειωμένη έκφραση των TLR3

και μεγάλη ευαισθησία στην καταστολή από τον TGF-β(3,5). Τα φυσικά κυτταροκτόνα στον ομφάλιο λώρο έχουν έως και 3 φορές λιγότερη κυτταροτοξική ικανότητα κατά την επαφή με παθογόνα καθώς και μειωμένες ικανότητες αποκοκκίωσης, και μειωμένη πρόσφυση(3). Επίσης παρουσιάζουν μειωμένη ικανότητα παραγωγής ιντερλευκινών (1,2,5).Ο ρόλος των φυσικών κυτταροκτόνων είναι πολύ σημαντικός στις λοιμώξεις του αναπνευστικού που προκαλούνται από ιούς(3).

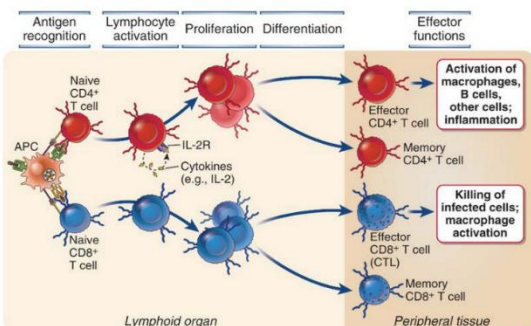
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΜΦΥΤΩΝ ΛΕΜΦΟΕΙΔΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Τα κύτταρα αυτά έχουν κυτταροτοξική δράση, χαρακτηρίζονται από την απουσία ειδικών υποδοχέων για τα αντιγόνα και από την τάση να επάγουν την Th1 οδό κυτοκινών (4,5). Βρίσκονται στον θύμο και τον ομφάλιο λώρο(1,5). Αντιπροσωπεύουν το 1-5% των λεμφοκυττάρων των ενηλίκων). Στην εμβρυική ζωή μπορούν να μεταναστεύουν στο αμνιακό υγρό σε και περίπτωση μόλυνσης συμμετέχουν στην ιστική άμυνα(3,4). Διακρίνονται σε τρεις ομάδες ανάλογα με την κυτταροκίνη και τον μεταγραφικό παράγοντα που διαθέτουν(5). Διεγείρονται από μη πεπτιδικές ενώσεις που ονομάζονται φωσφοαντιγόνα τα οποία αναγνωρίζονται από υποδοχείς με αποτέλεσμα την έκκριση κυτοκινών(5,6).Στην βρεφική ηλικία είναι αυξημένα και συμβάλλουν στην ομοιοστάση του εντέρου ρυθμίζοντας την εγκατάσταση και την λειτουργία του μικροβιώματος(6). Επίσης είναι αυξημένα στην στοματική κοιλότητα του βρέφους συμμετέχοντας στην άμυνα κατά των βακτηρίων και παρασίτων μέσω των κυττάρων 8.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΟΣ

Το συμπλήρωμα είναι βασικός άξονας της έμφυτης άμυνας. Δρα μέσω της οψωνοποίησης και έχει άμεση βακτηριοκτόνο δράση(15). Στην εμβρυική ζωή έχει σημαντικό ρόλο να προστατεύει το έμβρυο από τα μητρικά αντισώματα(3) Παρατηρείται ανεπάρκεια των C3,C4 η οποία αυξάνει την ευαισθησία στις περιγεννητικές λοιμώξεις (3,4).Η απορρύθμιση της ενεργοποίησης του μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική παραγωγή κυτοκίνης και να εμποδίσει την λύση της αντίδρασης.Μέσω του παράγοντα C μπορεί να ενεργοποιήσει τα επιθηλιακά κύτταρα και να συμβάλλει στην ιστική βλάβη (15). Στα νεογνά ,η ενεργοποίηση του συμπληρώματος, τα αυξημένα επίπεδα C5a, η αύξηση του ιστικού παράγοντα μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη διάχυτης ενδαγγειακής πήξης, στην αύξηση προφλεγμονωδών κυτοκινών και τελικά στην ανάπτυξη του συνδρόμου φλεγμονώδους απόκρισης (SIRS) (24).

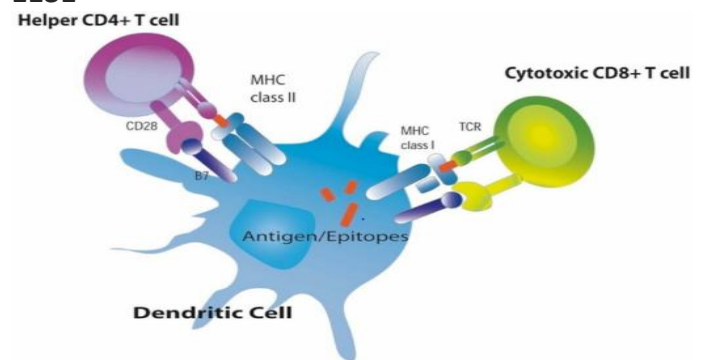
ΕΙΔΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ ΣΤΟ ΝΕΟΓΝΟ



T –ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ

Στα νεογνικά T-λεμφοκύτταρα διακρίνονται δύο ομάδες(1,6). Τα α/β T λεμφοκύτταρα που εκφράζουν τους α και β υποδοχείς και τα γ/δ T λεμφοκύτταρα που εκφράζουν αντίστοιχα τους β και γ και τα οποία παρουσιάζουν μεταξύ τους διαφορές στην ανοσολογική συμπεριφορά (1,6,).Τα γ/δ T λεμφοκύτταρα δεν μεταναστεύουν στον θύμο και παίζουν ρόλο στην πρώιμη άμυνα του νεογνού(6). Τα α/β T λεμφοκύτταρα αντίθετα μεταναστεύουν στον θύμο και ωριμάζουν σε CD4, CD8 κύτταρα οι κυτταρικές αυτές σειρές επηρεάζουν την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων καθώς αυξάνουν την Th2 σειρά που εκκρίνει (IL4,IL5,IL10) ενώ μειώνουν την Th1που εκκρίνει (INF-γ,IL2, TNF-α) (6). Στα νεογνά τα κυτταρικά συστατικά (TFH) των CD4 που επιδρούν στην ωρίμανση συγγένειας στο βλαστικό κέντρο, είναι μειωμένα(6). Η ωρίμανση των T λεμφοκυττάρων στις Th17 και Treg σειρές εξαρτάται από την παρουσία ιντερλευκινών (IL6,IL21,IL2) (6). Οι οδοί της ενεργοποίησης και ο πολλαπλασιασμός των T λεμφοκυττάρων είναι ανώριμοι με αποτέλεσμα την μειωμένη ανοσολογική απόκριση(5,6).

1131



B – ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ

Τα νεογνικά B λεμφοκύτταρα δεν έχουν εκτεθεί σε μεγάλη ποικιλία αντιγόνων κατά την εμβρυική ζωή λόγω του προστατευμένου περιβάλλοντος της μήτρας(2).Παράλληλα η μειωμένη ισχύς της σηματοδότησης -BCR σηματοδότηση- από τα T λεμφοκύτταρα η οποία επάγει την διασύνδεση των μορίων Ig της μεμβράνης με τις CD πρωτεΐνες, δεν διευκολύνει την ωρίμανση του B. λεμφοκυττάρου((2,6,7). Σε αυτή την διαδικασία συμβάλει και η πυρηνική σηματοδότηση από τα NK η οποία επίσης φαίνεται να παρουσιάζει τροποποιημένη λειτουργία στη νεογνική ηλικία.(5,6). Στα νεογνά οι οδοί ενεργοποίησης δυσλειτουργούν και τα B λεμφοκύτταρα δεν έχουν την αναμενόμενη απόκριση στα αντιγόνα, με αποτέλεσμα να παρατηρείται τελικά έλλειψη στην παραγωγή αντισωμάτων λόγω της ανωριμότητας των B λεμφοκυττάρων(6).Φαίνεται ότι τα T και B λεμφοκύτταρα έχουν διαφορετικό προγραμματισμό στην νεογνική ηλικία που δεν τους επιτρέπει να επιτελούν αποτελεσματικά τον ρόλο τους στην άμυνα(6) τοκινών(6).

ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Ο αποικισμός του νεογνού με μικρόβια θεωρείται ότι γίνεται μετά την γέννηση. Ωστόσο έχει βρεθεί μικροβιακό

γονιδίωμα στον πλακούντα και το αμνιακό υγρό που δείχνουν ότι ο αποικισμός ξεκινάει από την εμβρυϊκή ζωή(5). Το μικροβίωμα στο νεογνό είναι λιγότερο και με περιορισμένη ποικιλομορφία σε σχέση με των ενηλίκων(5). Η σύστασή του είναι τέτοια ώστε να ανταγωνίζεται την ανάπτυξη των παθογόνων μικροοργανισμών φαίνεται να έχει καταλυτικό ρόλο στην ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος αλλά και στην ανοσολογική ικανότητα του νεογνού(5).

ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ

Επιγενετική είναι η τροποποίηση της λειτουργίας του DNA χωρίς να αλλάζει η αλληλουχία των βάσεων με αποτέλεσμα την μεταβολή της γονιδιακής έκφρασης (11,). Οι μηχανισμοί της επιγενετικής περιλαμβάνουν την μεθυλίωση του DNA, την τροποποίηση των ιστονών και την παραγωγή micro RNA (12). Στα νεογνά τροποποιήσεις που περιλαμβάνουν την ακετυλίωση, την μεθυλίωση ή την φωσφορυλίωση των ιστονών και του nDNA αλλά και η ρύθμιση του microRNA έχουν αντίκτυπο στην έμφυτη ανοσία(5,10). Σε μελέτες που έγιναν αμέσως μετά την γέννηση, διαπιστώθηκε μείωση της ιστόνης H3K4me1 και αύξηση της στην περιοχή του υποκινητή H3K4me3 το οποίο συσχετίστηκε με την αντιγονοπαρουσιαστική δυσλειτουργία των μονοκυττάρων των νεογνών(5,10). Η επίδραση των επιγενετικών μηχανισμών στην τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης φαίνεται να παίζει ρόλο στην αυξημένη ευαισθησία των νεογνών στις λοιμώξεις και συνδέεται και με αυτούς τους μηχανισμούς(5,13).

ΜΕΤΑΒΟΛΟΜΙΚΗ

Η ανάλυση του μεταβολισμού των βιολογικών υγρών στα νεογνά έδειξε ότι παρουσιάζουν συνεχώς μεταβαλλόμενο προφίλ που μπορεί να συσχετίζεται με την ανοσολογική ικανότητα του νεογνού. Μελέτες έχουν καταγράψει αυξημένα επίπεδα χολίνης σε νεογνά με σήψη, όπως και αυξημένα επίπεδα γλυκονικού οξέος σε νεογνά με νεκρωτική εντεροκολίτιδα και διαταραγμένο μικροβίωμα. Είναι ακόμα άγνωστος ο ακριβής συσχετισμός των προϊόντων του μεταβολισμού και της ανοσολογικής απάντησης στα νεογνά.

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΙΚΟΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ

Η έμφυτη ανοσία συμμετέχει στην αναγέννηση, την μετανάστευση των νευρώνων καθώς και στην διαφοροποίηση και τον σχηματισμό των συνάψεων. Όταν υπάρξει οποιοδήποτε συμβάν που οδηγεί σε δυσλειτουργία του ενός ή του άλλου εμπλεκόμενου μέλους (αμυντικού- νευρικού συστήματος), μπορεί αυτό να έχει επιπτώσεις στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο(5,16,17). Έχει παρατηρηθεί ότι νεογνά με σήψη έχουν αυξημένο κίνδυνο για να εμφανίσουν απώτερες εγκεφαλικές βλάβες, όπως και νεογνά των οποίων οι μητέρες παρουσίασαν χοριοαμνιονίτιδα επίσης φαίνεται να έχουν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης νευροαναπτυξιακών διαταραχών(16,18). Από τις μελέτες προκύπτει ότι η υπερδιέγερση της ανοσολογικής απάντησης λόγω σήψης στα νεογνά μπορεί επίσης να οδηγήσει σε καταστροφή των νευρώνων (.). Αντίστροφα, παθήσεις όπως η υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια και η ιστική βλάβη που προκαλεί μπορεί

να εμπλέξουν ακολούθως τους μηχανισμούς ανοσολογικής απόκρισης στην εξέλιξη και την λειτουργία του νευρικού συστήματος. Αν για οποιοδήποτε λόγο προκληθεί εκτεταμένος νευρωνικός θάνατος παράγονται προϊόντα που αναγνωρίζονται από την μικρογλοία και τα μακροφάγα του εγκεφάλου. Τέτοια προϊόντα είναι η IL-33η Β1πρωτεΐνη το ATP τα οποία προκαλούν την απελευθέρωση κυτταροκινών και χυμοκινών. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού να αυξάνεται όπως και η διήθηση των μακροφάγων στον εγκέφαλο. Ο TNF και οι προσταγλανδίνες αυξάνονται όπως και οι ιντερλευκίνες με αποτέλεσμα να μεταβάλλονται τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών(5,14). Μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα όλων των παραπάνω είναι η μείωση του αριθμού των συνάψεων και τη μείωση αριθμού των νευρώνων του Σε μελέτες σε ζώα των οποίων οι μητέρες είχαν λοίμωξη διάρκειας της κύησης υπήρξε αντίκτυπο στην ανάπτυξη του εγκεφάλου των απογόνων πιθανότατα μέσω και της ενεργοποίησης του άξονα υπόφυσης –επινεφριδίων (5,17,18). Γνωρίζουμε ότι στο ανοσοποιητικό σύστημα υπάρχει δυναμική ισορροπία μεταξύ της φλεγμονώδους απάντησης και αντιφλεγμονώδους της οδού. Ο στόχος είναι ο τοπικός περιορισμός του παθογόνου παράγοντα ώστε να αποτραπεί η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση που μπορεί τελικά να οδηγήσει σε ιστική βλάβη και οργανική ανεπάρκεια, αλλά παράλληλα να εξασφαλιστεί και η αποτελεσματική εξουδετέρωση του παθογόνου μικροοργανισμού. Είναι φανερό πως η ανοσολογική απάντηση στο νεογνό είναι επηρεασμένη από τις ανώριμες ισορροπίες του αμυντικού μηχανισμού με αποτέλεσμα να το καθιστά ιδιαίτερα ευάλωτο στις λοιμώξεις(5,6,15,14).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Είναι φανερό πως η ανοσολογική απάντηση στο νεογνό είναι επηρεασμένη από τις ανώριμες ισορροπίες του αμυντικού μηχανισμού με αποτέλεσμα να το καθιστά ιδιαίτερα ευάλωτο στους λοιμογόνους παράγοντες (5,6,13). Η νεογνική ηλικία είναι η περίοδος στη ζωή του ανθρώπου που χαρακτηρίζεται από μεταβολές στα περισσότερα συστήματα, αφού από το προστατευμένο περιβάλλον της μήτρας και την συμβολή του πλακούντα σε όλες τις λειτουργίες του εμβρύου, ο οργανισμός αναλαμβάνει πλήρως την ευθύνη της επιβίωσης της αύξησης και της ανάπτυξης του. Παράλληλα παρατηρούνται μεταβολές σε λειτουργίες όπως αυτή της ανοσοποιητικής ικανότητας και από την δράση διαφόρων εξωγενών παραγόντων. Η ανοσολογική απάντηση στα νεογνά εξαρτάται κυρίως από την ενδογενή οδό της οποίας η λειτουργία παρουσιάζει ανωριμότητα(3,5). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ανοσοκαταστολή και μειωμένη ανοσολογική απάντηση. Συμπερασματικά το νεογνό διαθέτει ικανοποιητική κυτταρική ανοσία ανεπαρκή φαγοκυτταρική λειτουργία(χημειοταξία, μόρια προσκόλλησης, ενσωμάτωση και ανεπαρκές σύστημα συμπληρώματος). Έτσι το νεογνό γίνεται πολύ ευαίσθητο και ευάλωτο στις λοιμώξεις ενώ τα συμπτώματα μπορεί είναι άτυπα και μη ειδικά. Η λοίμωξη λόγω των παραπάνω θεωρείται εξ αρχής γενικευμένη και αντιμετωπίζεται ως σηψαιμία(5,6). Τα νεογνά με σοβαρή σήψη έχουν ανοσοφαινότυπο ανοσοπάρλυσης που

αφορά τόσο την έμφυτη όσο και την επίκτητη ανοσία(14) και για αυτό οι λοιμώξεις είναι από τις κύριες αιτίες θανάτου σε αυτήν την ηλικία. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι επιπτώσεις της σήψης στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο οι οποίες μπορεί να εκδηλωθούν και αργότερα με την μορφή νευροαναπτυξιακών διαταραχών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Swanson.JR.Sinkin. RA Transmition from fetus to newborn Ped.Clin.North Am.2015(62-329doi101016/JPC/2014.11.02
2. Pindo de Moraes M,I Suano Souza F.Aranda Immune System: development and acquisition of immunological competence J Pediatr. 2021Mar-Apr;97(Supp1):S59-S66doi10.1016/j.ped.202010006
3. Yu C J., Hesam K ,Malik A et. al Innate Immunity of Neonates and Infants Front Immunol.2018;9:1759 doi 10.3389/fimmu.2018.01759
4. Tergau H. Riksen R.N Joosteul AB.L et.al Trained Immunity Long Term Adaption in Immune Responses Art.Throm.Vasc.Biol.2021;41:55-61 doi:10.1161/ATVBAHA12.034212
5. Tsafaras GP, Ntontsi P Xanthou P. Advantages and Limitations of the Neonatal Immune System Front Pediatr. 2020 Jan 28;8:5. doi: 10.3389/.
6. Basha S. Surendran N. Phichichero.M Immune Responce in Neonates Exp.Rev.Clin.Immunol.2014 Semp.:10(9):1171-1184doi:10.158/1744666X2014
7. Sherwood R.E. Buelbach K.R Bierd M.A et .al. Innate Immune Memory and the Host Response to Infection J.Immunol.2022feb15;208(4):785-792.doi:10.4049/jimmunol.2101058
8. Dias M.L O; Conor K.M D.M.Dempses et.al Targeting the Toll-like receptors pathway as a therepeutic stagety for neonatal infection An.J.Physiol.Regul.Integr.Comp.Phys.2021Dec1;321(6)R879-R902doi:101152/ajpren.00307
9. Trichieri G. Sher A Cooperation of Toll-like receptors singal in innate immune defence Nat.R.Immun.2007Mar;7(3):179-190
10. Vorebjeva N.V Chenyak B.N NETOosis: Molecular Mechanisms Role in Physiology and
11. Waddington CH. The epigenotype 1942.IntJEpidemil.2012,41:10-13 doi:10.1093/ije/dyr184
12. Peixoto P. Carton P F Serendour A et.al From1957 to Nowadays ,A Brief History of Epigenetics Int J Mol Sci.2020 Oct14;21(20):7571doi:10.339/ims21207571
13. Pozo S.L Navarete P Gordon M.J et.al.DNA methylation Analysis to Unvovel Aterel Genetic Pathways Unterfing Early Onset and Late Onset Neonatal Sepsis .A Pilot Study Frontiers Immumology doi:10.3389/f immu2021.622599 Pathology Biochemistry(Mose) 202085(10):1178-1190
14. Shane Al .Sanchez Pj. Stoll BJ Neonatal sepsis Lancet 2017Oct14:390(10104):1770-1780.doi:10.1016/S0140-6736(17)31002 Rewiew