

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Μοντέλα αναγνώρισης και ανοσιακής απόκρισης στη λοίμωξη

Μια από τις βασικές λειτουργίες του ανοσιακού συστήματος είναι η προστασία του ανθρώπινου οργανισμού από τις λοιμώξεις. Τα τελευταία 50 έτη, πολλοί ερευνητές στο χώρο της ανοσολογίας συνέδραμαν στην αποσαφήνιση των μηχανισμών που διέπουν την ανοσιακή απάντηση έναντι των παθογόνων, προτείνοντας θεωρητικά μοντέλα αναγνώρισης και απόκρισης στη λοίμωξη. Όσα από τα μοντέλα αυτά επιβεβαίωσαν πειραματικά το θεωρητικό τους υπόβαθρο, οικοδόμησαν σταδιακά τις αρχές στις οποίες στηρίζεται σήμερα η επιστήμη της ανοσολογίας και ιδιαίτερα ο κλάδος της ανοσολογίας των λοιμώξεων. Στην παρούσα ανασκόπηση, αρχικά, γίνεται αναφορά στα πρώτα μοντέλα διάκρισης του «ίδιου» από το «μη ίδιο» (self-non self discrimination models, SNSD models) και αναλύεται διεξοδικά η θεωρία του Janeway (διάκριση «μη λοιμώδους-ίδιου» από «λοιμώδες-μη ίδιο»), που ανέδειξε το σημαντικό ρόλο της φυσικής ανοσίας στη λοίμωξη. Στο μοντέλο του Janeway επισημαίνεται ότι προϋπόθεση για την ενεργοποίηση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (ΑΠΚ) είναι η αναγνώριση από αυτά οντογενετικά διατηρημένων μοριακών προτύπων, που σχετίζονται με την επιβίωση και τη ριμογόνο δράση των παθογόνων (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs). Η αναγνώριση των PAMPs επιτελείται μέσω των υποδοχέων της φυσικής ανοσίας (υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων, pattern recognition receptors, PRRs), με κυριότερο εκπρόσωπο αυτών τους υποδοχείς Toll (TLRs). Οι TLRs θεωρούνται δείκτες ενεργοποίησης της φυσικής ανοσίας και συνδέουν λειτουργικά τη φυσική με την επίκτητη ανοσία στη λοίμωξη. Σύμφωνα με τον Janeway, η φυσική ανοσία επιδρά τόσο στην έναρξη όσο και στον τύπο (T1, T2) της επίκτητης ανοσιακής απόκρισης έναντι του παθογόνου. Επιπρόσθετα, περιγράφεται η θεωρία κινδύνου (danger model), που αναπτύχθηκε τα τελευταία χρόνια από τη Matzinger, η οποία, χωρίς να απορρίπτει τις βασικές αρχές της θεωρίας του Janeway, θεωρεί ότι οι PRRs ενεργοποιούνται από ενδογενή ιστικά σήματα συναγερού-κινδύνου παρά από την αναγνώριση του «λοιμώδους-μη ίδιο». Το μοντέλο της Matzinger φαίνεται ότι απαντά σε θέματα που δεν μπορούσαν οι προηγούμενες θεωρίες να καλύψουν, θέτοντας στο επίκεντρο της ανοσιακής απόκρισης την ιστική βλάβη. Ένα άλλο μοντέλο που προτείνεται πρόσφατα (θεωρία της υδροφοβίας) προσπαθεί να συγκεράσει τη θεωρία της Matzinger με εκείνη του Janeway, υποστηρίζοντας ότι δεν έχει σημασία η ενδογενής ή η εξωγενής προέλευση του σήματος ενεργοποίησης ενός PRR, αλλά κυρίως η υπό έκθεση υδρόφοβη δομή του. Επίσης, αναφέρονται άλλες απόψεις για την αναγνώριση του παθογόνου, την έναρξη και την έκβαση της ανοσιακής απόκρισης, όπως η θεωρία της ακεραιότητας (τριών σημάτων) και η θεωρία της άγνοιας (ignorance hypothesis).

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σχέση της ανοσολογίας με τη λοίμωξη είναι άρρηκτη, δεδομένου ότι, εξ ορισμού, το ανοσιακό σύστημα του ανθρώπου έχει ως βασική λειτουργία την προστασία

του ξενιστή από τα παθογόνα. Άλλωστε, μια λοίμωξη με φοβερές για την παγκόσμια κοινότητα επιπτώσεις, η ευλογιά, αποτέλεσε πριν από περίπου δύο αιώνες την αιτία για την απαρχή της επιστήμης της ανοσολογίας. Ήταν το 1796, όταν ο Edward Jenner εμβολίασε το

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2007, 24(4):320-330
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2007, 24(4):320-330

Π. Σκένδρος,
Π. Μπούρα

Εργαστήριο Κλινικής Ανοσολογίας,
Β' Παθολογική Κλινική, «Ιπποκράτειο»
Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο,
Θεσσαλονίκη

Recognition and immune
response models in infection

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αναγνώριση
Ανοσία
Ανοσιακή απόκριση
Μοντέλα στη λοίμωξη

Υποβλήθηκε 30.3.2005
Εγκρίθηκε 29.12.2005

πρώτο παιδί έναντι της ευλογιάς, θέτοντας τις βάσεις για την αναχαίτιση έως και την οριστική εκρίζωση της μάλιστα αυτής.¹ Έτσι, δικαιωματικά ο Edward Jenner θεωρείται ο πατέρας της ανοσολογίας, δεδομένου ότι ανέδειξε το σημαντικό ρόλο της ανοσίας στην άμυνα του ανθρώπου εναντίον του «ξένου».

Έκτοτε, σημαντικοί επιστήμονες συνέβαλαν, ο καθένας από την πλευρά του, στην αποσαφήνιση των μηχανισμών που διέπουν το ανοσιακό σύστημα, προτείνοντας θεωρητικά μοντέλα μελέτης των ανοσιακών αποκρίσεων και της ρύθμισής τους σε κυτταρικό και υποκυτταρικό επίπεδο. Όσα από τα μοντέλα αυτά επιβεβαίωσαν το θεωρητικό τους υπόβαθρο με εφαρμοσμένα πειραματικά δεδομένα, οικοδόμησαν σταδιακά τις αρχές στις οποίες στηρίζεται σήμερα η επιστήμη της ανοσολογίας και ιδιαίτερα ο κλάδος της ανοσολογίας των λοιμώξεων.

Η θεωρητική αναζήτηση συνεχίζεται, προκειμένου να δοθούν απαντήσεις σε περισσότερο σύνθετα ερωτήματα που αφορούν στη σχέση ξενιστή-παθογόνου, αλλά και καίρια για την ανθρωπότητα ιατρικά ζητήματα, όπως είναι ο καρκίνος, η αυτοανοσία, η μεταμόσχευση και η γήρανση. Άλλωστε, η σύγχρονη εκδοχή προτείνει το ανοσιακό σύστημα, μαζί με το νευροενδοκρινικό άξονα, ως διεκπεραιωτή της εποπτείας και της ρύθμισης στη διατήρηση της ομοιότητας του οργανισμού παρά ως απλό «φρουρό» έναντι των «ξένων» παθογόνων.²⁻⁴

Στη συνέχεια, θα αναλυθούν οι τρέχουσες θεωρίες που σχετίζονται με την αναγνώριση του παθογόνου, την έναρξη και την έκβαση της ανοσιακής απόκρισης. Δεδομένης της επαγωγικής σχέσης που χαρακτηρίζει τους ανοσιακούς μηχανισμούς και προκειμένου να κατανοηθούν πληρέστερα, γίνεται βραχεία αναφορά σε προηγούμενα μοντέλα αναγνώρισης και απόκρισης.

2. ΘΕΩΡΙΑ ΔΙΑΚΡΙΣΗΣ «ΙΔΙΟΥ (ΜΗ ΞΕΝΟΥ)» ΑΠΟ «ΜΗ ΙΔΙΟ (ΞΕΝΟ)»

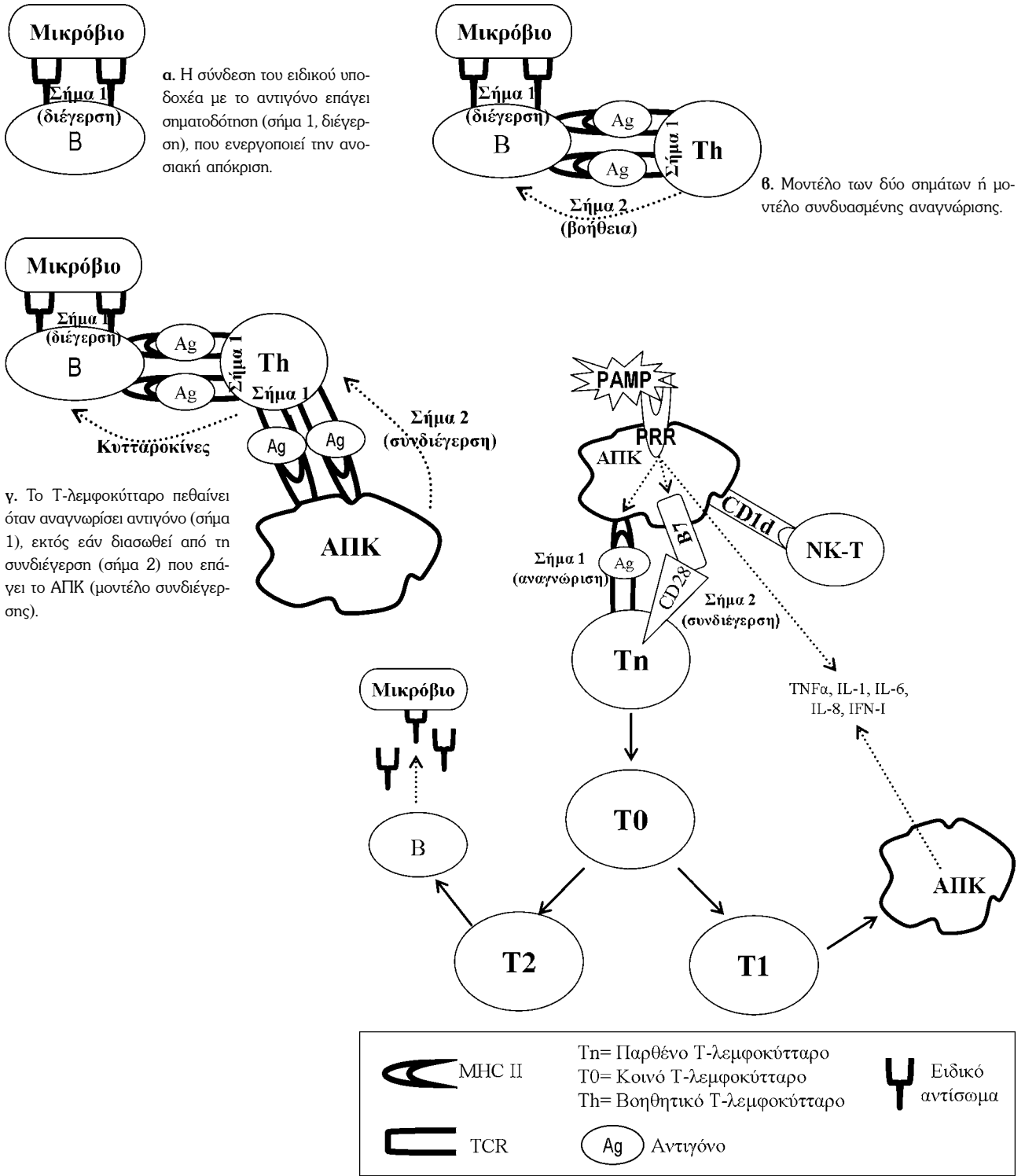
Όταν το ανοσιακό σύστημα συναντήσει ένα αντιγόνο, πρέπει να επιλέξει εάν θα αποκριθεί έναντι των συστατικών του. Εάν ναι, πρέπει να αποκριθεί με τέτοιο τρόπο, ώστε να ρυθμιστούν ζητήματα, όπως πόσο ισχυρή θα είναι η απόκριση, με τι εκτελεστικό (δραστικό) τύπο, πού, πώς θα συντηρηθεί. Και επιπλέον, το πιο σημαντικό, πώς μπορεί να εξελιχθεί η απόκριση χωρίς να καταστραφούν οι ιστοί, τους οποίους έχει ως σκοπό να προστατεύσει.

Στην προσπάθεια απάντησης των παραπάνω ερωτημάτων αναπτύχθηκε μια σειρά θεωριών, που έθεσαν ως

βασικό πυρήνα συζήτησης τη διάκριση του «ιδίου» από το «μη ίδιο». Πρώτοι οι Bumet και Medawar, το 1959, ανέπτυξαν τη *θεωρία επιλογής των κλώνων*, δημιουργώντας, παράλληλα, τις αρχικές προϋποθέσεις για την περαιτέρω εξέλιξη των μοντέλων διάκρισης «ιδίου (μη ξένου)» από «μη ίδιο (ξένο)» (self-non self discrimination models, SNSD models). Οι Bumet και Medawar (βραβείο Nobel 1960) θεώρησαν το Β-λεμφοκύτταρο ως ρυθμιστή της ανοσιακής απόκρισης, προτείνοντας ότι κάθε Β-λεμφοκύτταρο εκφράζει στη μεμβράνη κλωνικά καταναμημένους ειδικούς υποδοχείς αναγνώρισης του αντιγόνου και η σύνδεση του ειδικού υποδοχέα με το αντιγόνο επάγει σηματοδότηση (σήμα 1, διέγερση) που ενεργοποιεί την ανοσιακή απόκριση (εικ. 1α).^{5,6} Το ζήτημα της ανοχής έναντι του «ιδίου» αντιμετωπίστηκε υιοθετώντας την άποψη του Lederberg ότι τα αυτοαντιδραστικά λεμφοκύτταρα εξαλείφονται νωρίς κατά την οντογένεση.⁷

Εννέα χρόνια αργότερα, οι Bretscher και Cohn, επεκτείνοντας την παραπάνω θεωρία, ανέφεραν ότι το Β-λεμφοκύτταρο πεθαίνει όταν επαχθεί το σήμα 1, εκτός εάν διασωθεί έγκαιρα από τη βοήθεια (σήμα 2) ενός Τ-λεμφοκυττάρου, που το ονόμασαν βοηθητικό (εικ. 1β). Εισάγουν έτσι το *μοντέλο των δύο σημάτων ή μοντέλο συνδυασμένης αναγνώρισης* (two signal model – associative recognition model), το οποίο αναθεωρήθηκε από τους Langman και Cohn με νέα δεδομένα έως σήμερα.^{8,9} Η έναρξη της ανοσιακής απόκρισης απαιτεί συνεπώς την ενεργοποίηση δύο κυττάρων, που αναγνωρίζουν διαφορετικές δομές στο ίδιο αντιγόνο. Σήμερα, είναι γνωστό ότι τα Β-λεμφοκύτταρα δρουν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και παρουσιάζουν μέσω ΜHC-II μορίου το κατάλληλα επεξεργασμένο πεπτιδίδιο σε ειδικά του αντιγόνου Τ-βοηθητικά κύτταρα. Τα τελευταία στέλνουν βοηθητικά σήματα (CD40 συνδέτης, IL-2, IL-4 κ.ά.) στο Β-λεμφοκύτταρο. Το τελευταίο, εάν δεν «δεχθεί» την παραπάνω «βοήθεια», πεθαίνει σε 24 ώρες.¹⁰

Οι Lafferty και Cunningham, το 1974, τροποποίησαν την παραπάνω θεώρηση και υπογράμμισαν για πρώτη φορά το ρόλο του μακροφάγου αντιγονοπαρουσιαστικού κυττάρου (ΑΠΚ) στην έναρξη και την επαγωγή της ανοσιακής απόκρισης. Το *μοντέλο της συνδιέγερσης* (costimulation model) που εισάγουν, προτείνει ότι το Τ-λεμφοκύτταρο βρίσκεται σε κατάσταση ανοχής ή πεθαίνει όταν απλά αναγνωρίσει μόνο το αντιγόνο (σήμα 1), εκτός εάν διασωθεί από τη συνδιέγερση (σήμα 2) που επάγει το βοηθητικό κύτταρο (μακροφάγο ΑΠΚ).¹¹ Έτσι, το Τ-λεμφοκύτταρο δεν είναι διαρκώς ενεργοποιημένο, δεδομένου ότι για την πλήρη ενεργοποίησή του απαιτούνται διέγερση και συνδιέγερση (εικ. 1γ). Το 1987, οι



Εικόνα 1. INSD μοντέλο στη λοίμωξη ΑΠΚ: Αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο.

Πίνακας 1. Οι TLRs στον άνθρωπο (ο TLR6 αποτελεί συμπάργοντα του TLR2).

Υποδοχέας	Συνδέτης	Προέλευση συνδέτη
TLR1-TLR2	Διαλυτοί παράγοντες εκκρινόμενοι από ζωντανά βακτήρια	<i>Neisseria meningitidis</i>
TLR2	<i>Εξωγενείς</i> Λιποπρωτεΐνες Λιποτεϊκοϊκό οξύ Λιποαραβινομαννάνη Φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη διμαννοσική Γλυκοσυλφωσφατιδυλοϊνοσιτόλη (GPI-άγκυρα) Ενδοτοξίνη (LPS)	Αρκετά είδη βακτηρίων <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Mycobacteria</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Trypanosoma cruzi</i> <i>Leptospira interrogans</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i>
	<i>Ενδογενείς</i> Νεκρωτικά κύτταρα Αθηροσκληρωτικές πλάκες HSP60, HSP70	
TLR2-TLR6	Πεπτιδογλυκάνη Διαλυτή φαινολική μοντουλίνη Ζυμοζάνη Λιποπεπτιδίο-2, ενεργοποιημένο από μακροφάγα (MALP-2)	Gram (+) βακτήρια <i>Staphylococcus aureus</i> Μύκητες (ζύμες) <i>Mycoplasma fermentans</i>
TLR3	dsRNA	Ιοί
TLR4	<i>Εξωγενείς</i> Ενδοτοξίνη (LPS) Ταξόλη	Gram (-) βακτήρια Φυτά
	<i>Ενδογενείς</i> Υαλουρονικά προϊόντα αποδομής Οξειδωμένη LDL β-ντεφερεσίνη Πρωτεΐνη A της σουρφακτάνης Φιμπρονεκτίνη	
TLR5	Φρατσελλίνη	Βακτήρια με φρατσελλίνη
TLR7	Imiquimod και R-848	Χημικοί αντι-ιικοί παράγοντες
TLR8	;	;
TLR9	Μη μεθυλιωμένο CpG DNA	Βακτήρια
TLR10	;	;

Jenkins και Schwartz, αναζητώντας τη φύση του συμπλέγματος πεπτιδίου/MHC, επιβεβαίωσαν τυχαία τη θεωρία των Lafferty και Cunningham, αποδεικνύοντας ότι χημικά τροποποιημένα ΑΠΚ επάγουν την Τ-κυτταρική μη απαντητικότητα (ανεργία) *in vitro* και *in vivo*.¹² Έκτοτε, με την ανακάλυψη συγκεκριμένων συνδιεγερτικών μορίων (B7.1, B7.2) και των συνδετών τους (CD28, CTLA-4) το μοντέλο της συνδιέγερσης έχει εδραιωθεί πλέον οριστικά.^{13,14}

3. ΔΙΑΚΡΙΣΗ «ΜΗ ΛΟΙΜΩΔΟΥΣ-ΙΔΙΟΥ» ΑΠΟ «ΛΟΙΜΩΔΕΣ-ΜΗ ΙΔΙΟ»

Τα παραπάνω SNSD μοντέλα απόκρισης στη λοίμωξη θεωρούσαν ότι η ανοσιακή απόκριση έναντι των παθογόνων τελούσε αποκλειστικά υπό τον έλεγχο της επίκτητης (ειδικής) ανοσίας, με κύριο εκφραστή της το ειδικό έναντι του παθογόνου ενεργοποιημένο Τ-λεμφοκύτταρο. Η μη ειδική (φυσική) ανοσία έως τότε εθεωρεί-

το μονοσήμαντη, αλλά βοηθητική της ειδικής στη διεκπεραίωση της ανοσιακής απόκρισης.

Ένας σπουδαίος ανοσολόγος της εποχής μας, ο ιατρός Charles Janeway, έθεσε στο επίκεντρο της ανοσιακής απόκρισης τη φυσική ανοσία. Υποστήριξε ότι, ουσιαστικά, υπάρχει *μία* απόκριση της άμυνας στο παθογόνο, που απαιτεί την επαρκή ενεργοποίηση και την αρμονική συνεργασία και των δύο λειτουργικών σκελών της, φυσικής και επίκτητης.¹⁵ Εισήγαγε το 1989 το μοντέλο της διάκρισης «του μη λοιμώδους-ίδιου» από «το λοιμώδες-μη ίδιο» (infectious-non self discrimination model, INSD model).¹⁶ Έως τότε, τα μοντέλα SNSD είχαν καταδείξει ότι για επαρκή δραστική απόκριση δεν αρκεί τελικά μόνο η εξειδίκευση έναντι του παθογόνου. Επιπλέον, προσδιόρισαν τα επιπρόσθετα σήματα (συνδιεγερτικά) που απαιτούνται προκειμένου να επαχθεί ανοσιακή απάντηση και όχι ανεργία ή απόπτωση (εικ. 1).

Εντούτοις, το μοντέλο της συνδιέγερσης δεν ερμήνευε συνολικά το ζήτημα της μη αναγνώρισης του «ίδιου», βασική προϋπόθεση όλων των θεωριών SNSD, επειδή τα ΑΠΚ δεν εκφράζουν με κλωνική κατανομή ειδικούς του αντιγόνου υποδοχείς και συνεπώς παρουσιάζουν οτιδήποτε προσλαμβάνουν. Εάν ίσχυαν τα παραπάνω, οι αυτοάνοσες εκδηλώσεις θα έπρεπε να είναι ιδιαίτερα συχνές, θέμα που ασφαλώς δεν υφίσταται. Η θεωρία του Janeway συνδυάζει ιδανικά τη συνδιέγερση με τα μοντέλα SNSD δίνοντας απάντηση στην αναζήτηση του αρχικού αίτιου ενεργοποίησης των συνδιεγερτικών σημάτων που επάγει το ΑΠΚ.¹⁵⁻²¹

Τα ΑΠΚ (μακροφάγα, δενδριτικά) δεν βρίσκονται σε διαρκή κατάσταση διέγερσης, αλλά ενεργοποιούνται και εκφράζουν συνδιεγερτικά μόρια μόνο εάν αναγνωρίσουν *συγκεκριμένες* δομές των παθογόνων. Πιο αναλυτικά, η ενεργοποίηση των κυττάρων της φυσικής ανοσίας (μακροφάγα, δενδριτικά, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, μαστοκύτταρα, NK) βασίζεται στην αναγνώριση από τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα μιας ομάδας οντογενετικά διατηρημένων (conserved) μοριακών προτύπων, χωρίς αντιγονική μεταβλητότητα, που σχετίζονται με την επιβίωση και τη λοιμογόνο δράση των παθογόνων (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs). Τα PAMPs αποτελούν συστατικά μόνο των μικροοργανισμών και όχι του ξενιστή και συνεπώς η αναγνώρισή τους από τα ΑΠΚ σηματοδοτεί την παρουσία του παθογόνου.^{15,16} Χαρακτηριστικά PAMPs είναι η λιποπολυσακχαρίδη των Gram (-) βακτηρίων, η πεπτιδογλυκάνη και το τειχοϊκό οξύ των Gram (+) βακτηρίων, οι μαννάνες των ζυμών, η μη μεθυλωμένη CpG-ακολουθία του βακτηριακού DNA και το dsRNA των ιών.^{21,22}

Η αναγνώριση των PAMPs επιτυγχάνεται από μια σειρά υποδοχέων της φυσικής ανοσίας, που ονομάζονται υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (pattern recognition receptors, PRRs). Όμοια μοριακά στοιχεία της μη ειδικής άμυνας ανευρίσκονται τόσο στα φυτά όσο και στα ζώα, καταδεικνύοντας ότι η φυσική ανοσία αναπτύχθηκε πριν από το διαχωρισμό του φυτικού και του ζωικού βασιλείου.²³ Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι Janeway και Medzhiton μελέτησαν αρχικά τους υποδοχείς της φυσικής ανοσίας στη δροσόφιλα, θεωρώντας ότι η φυσική ανοσία εξελικτικά αποτελεί την πλέον αρχέγονη μορφή άμυνας του ξενιστή ενάντια στη λοίμωξη και συνεπώς απαντά σε όλα τα είδη των πολυκύτταρων οργανισμών. Έτσι, αρχικά, ταυτοποίησαν τον υποδοχέα Toll στη δροσόφιλα και ύστερα περιέγραψαν και κλωνοποίησαν ανάλογη δομή στον άνθρωπο, ονομάζοντάς την παρόμοιο υποδοχέα Toll (Toll-like receptor, TLR).²⁴ Έως σήμερα, έχουν προσδιοριστεί συνολικά άλλα 9 μέλη TLRs. Συγκροτείται έτσι η ευρύτερη οικογένεια των TLRs, που αποτελούν τους κύριους PRRs (πίν. 1).²⁵ Οι TLRs θεωρούνται δείκτες ενεργοποίησης της φυσικής ανοσίας και αποτελούν συνδετικό κρίκο μεταξύ φυσικής και επίκτητης ανοσίας στη λοίμωξη.^{25,26} Η έκφρασή τους, αλλά και ο πολυμορφισμός τους, μελετώνται σήμερα εκτενώς από πολλές ερευνητικές ομάδες όχι μόνο στις λοιμώξεις, αλλά και στην αθηρογένεση, στο βρογχικό άσθμα, στην αυτοάνοση και στον καρκίνο.²⁷⁻³⁰ Σύγχρονες απόψεις θεωρούν ότι οι TLRs συμμετέχουν στην προστασία από παθογόνα αλλά και στην επαγωγή αυτοάνοσης στον ξενιστή.^{25,31,32}

Οι PRRs εκφράζονται στην επιφάνεια των κυττάρων της φυσικής ανοσίας και σε ενδοκυττάρια διαμερίσματα (κυτταρικοί PRRs) ή/και εκκρίνονται στο αίμα και στα ιστικά υγρά (διαλυτοί PRRs).²¹ Στις κύριες δράσεις των PRRs, εκτός από την αναγνώριση, περιλαμβάνονται η ενεργοποίηση προφλεγμονωδών οδών σηματοδότησης (NFκB), η ωφωνοποίηση, η ενεργοποίηση του συμπληρώματος και της πήξης, η φαγοκυττάρωση και η επαγωγή της απόπτωσης.^{21,22}

Εκτός από τους TLRs, άλλοι κυτταρικοί PRRs είναι ο CD14 (LPS υποδοχέας), οι υποδοχείς μαννόζης [αναγνωρίζουν μεγάλη ποικιλία Gram (+) και Gram (-) βακτηρίων, μυκήτων και παρασίτων μέσω των ολιγο- ή μονοσακχαριτών της κυτταρικής τους μεμβράνης] και οι υποδοχείς-ρακοςυλλέκτες (scavenger receptors, SRs).^{22,33,34} Οι TLRs εμφανίζουν ενδοκυττάρια έκφραση, όμως καλά αναγνωρισμένα ενδοκυττάρια συστήματα αναγνώρισης θεωρούνται η PKR πρωτεϊνική κινάση και η οδός της 2'-5' ολιγοαδενυλικής (OAS) RNAάσης, που συνδέονται

με ιικό dsRNA και επιτελούν αντι-ική δράση, καθώς και η οικογένεια των NOD (1 και 2) πρωτεϊνών.^{21,34}

Στους διαλυτούς PRRs ανήκουν κυρίως οι κολλεκτίνες, με κύριο εκπρόσωπό τους τη λεκτίνη τη συνδεόμενη με τη μαννόζη (MBL), οι πενταξίνες [η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και το αμυλοειδές P του ορού (SAP)], η πρωτεΐνη η συνδεόμενη με την LPS (LBP), ο διαλυτός υποδοχέας CD14 (sCD14) και ο παράγοντας 3 του συμπληρώματος (C3). Τα παραπάνω διαλυτά μόρια ανήκουν στην ομάδα των πρωτεϊνών οξείας φάσης.^{21,22,35,36}

Σύμφωνα με τον Janeway, οι PRRs ανήκουν σε διάφορες πρωτεϊνικές ομάδες, κωδικοποιούνται από εμβρυϊκά (germline) γονιδιακά στοιχεία και δεν εμφανίζουν κλωνική κατανομή. Αντίθετα, η ειδική ανοσία χρησιμοποιεί υποδοχείς με κλωνική κατανομή σε T και B-λεμφοκύτταρα (TCR και Ig, αντίστοιχα), που προέρχονται εξελικτικά από γονιδιακές αναδιατάξεις του γονιδίου της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών και αναγνωρίζουν τμήματα πρωτεϊνών (πεπτίδια).

Έτσι, ενώ η διάκριση της φύσης του παθογόνου-εισβολέα επιτελείται πρώτα και μη αντιγονοειδικά από τους PRRs της φυσικής ανοσίας, η αναγνώριση του αντιγόνου στην ειδική ανοσία χαρακτηρίζεται από ποικιλομορφία, εξειδίκευση και διατήρηση ανοσιακής μνήμης (πίν. 2).^{21,26} Συνοπτικά, οι βασικές αρχές του μοντέλου INSD που διαμόρφωσαν οι Janeway και Medzhitov έχουν ως εξής:

- Στο θύμο επιτελείται αρνητική επιλογή για τα T-λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν ισχυρά τα «ίδια» αντιγόνα
- Η επιβίωση των περιφερικών T-κυττάρων απαιτεί διαρκή, χαμηλής ισχύος, αναγνώριση του συμπλέγματος

«ίδιου» αντιγόνου-MHC (υπεύθυνου για τη θετική επιλογή τους στο θύμο)

- Τα ΑΠΚ δεν επάγουν συνεχώς συνδιεγερτικά σήματα, αλλά πρέπει πρώτα να ενεργοποιηθούν
- Για την ενεργοποίηση του ΑΠΚ απαιτείται σύνδεση PRR-PAMP
- Τα T-λεμφοκύτταρα αποκρίνονται μόνο σε αντιγόνα που παρουσιάζονται από ενεργοποιημένα ΑΠΚ
- Η αρνητική επιλογή στο θύμο και η επαγωγή των συνδιεγερτικών μορίων από τα μικρόβια εξασφαλίζουν ότι η επίκτητη ανοσιακή απόκριση κατευθύνεται έναντι παθογόνων και όχι «ιδίων» αντιγόνων.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, αποσαφηνίζεται ο σημαντικός διπλός ρόλος που διαδραματίζει η φυσική ανοσία στη λοίμωξη, σύμφωνα με τον Janeway, επειδή (α) βρίσκεται στην πρώτη γραμμή άμυνας ενάντια στο «λοιμώδες-μη ίδιο» και ενεργοποιεί άμεσα δραστικούς μηχανισμούς (φαγοκυττάρωση, ενεργοποίηση συμπληρώματος), με σκοπό την εξουδέτερωσή του, μη ειδικά, σε μικρό χρονικό διάστημα, (β) ενεργοποιεί και προσανατολίζει τα δύο σκέλη της ειδικής ανοσίας (κυτταρική και χυμική) προς την παραγωγή ειδικών για το υπεύθυνο παθογόνο λεμφοκυτταρικών κλώνων, που θα συμπληρώσουν τη δράση των παραπάνω μη ειδικών μηχανισμών και θα ολοκληρώσουν την ανοσιακή απόκριση μέχρι την πλήρη κάθαρση της λοίμωξης.

Η φυσική ανοσία, συνολικά, επιδρά τόσο στην *έναρξη* όσο στον *τύπο* (T1, T2) της επίκτητης ανοσιακής απόκρισης έναντι του παθογόνου. Έτσι, γνωστοποιεί τη φύση του αντιγόνου (ίδιο ή λοιμώδες) στην ειδική ανοσία, διαμορφώνει τον ουδό ενεργοποίησης της αντιγονοπαρουσίασης από τα ΑΠΚ (δενδριτικά και μακροφά-

Πίνακας 2. Τα δύο σκέλη της ανοσιακής απόκρισης και οι επιμέρους διαφορές τους.

	Φυσική ανοσία	Επίκτητη ανοσία
Υποδοχείς	PRRs: Εμβρυϊκά (germline) κωδικοποιούμενοι	TCR και IGs: Σωματικές (somatic) μεταλλάξεις
Κατανομή	Μη κλωνική Κάθε PRR εκφράζεται σε όλα τα κύτταρα ενός συγκεκριμένου τύπου (π.χ. δενδριτικά κύτταρα) Κάθε κύτταρο εκφράζει περισσότερους από έναν PRR, με διαφορετικές ειδικότητες	Κλωνική Κάθε λεμφοκύτταρο μπορεί να εκφράσει μόνο υποδοχέα με συγκεκριμένη εξειδίκευση
Απόκριση	Όλα τα κύτταρα ενός συγκεκριμένου τύπου (π.χ. δενδριτικά) μπορούν να εκφράσουν τον ίδιο PRR. Έτσι, δεν υπάρχει ανάγκη κλωνικής επέκτασης Άμεση (πρώτη)	Κάθε εξειδίκευση εκφράζεται σε ένα συγκεκριμένο κύτταρο, συνεπώς υπάρχει ανάγκη κλωνικής επέκτασης ή ανεργίας Καθυστερημένη (σε δεύτερο χρόνο)
Ειδικότητα	Αναγνώριση «μη ίδιου» PAMPs	Τυχαία εξειδίκευση προς αντιγονικές δομές Πρωτεΐνες, πεπτίδια, υδατάνθρακες
Ανοσιακή μνήμη	Όχι	Ναι

γα) και ελέγχει την παραγωγή και την έκφραση συν-διεγερτικών μορίων (B7.1, B7.2) και μεσολαβητών (κυταροκίνες, χημειοκίνες) από αυτά (εικ. 1δ).³⁷

Σταδιακά, οι Janeway και Medzhiton διαμόρφωσαν το μοντέλο INSD προσαρμόζοντας τις βασικές αρχές του σε σύγχρονα πειραματικά δεδομένα.^{19,20,32,38}

- Τα φυσιολογικά κύτταρα του ξενιστή εκφράζουν δείκτες «φυσιολογικού ίδιου», που αποτελούν συνδέτες ανασταλτικών υποδοχέων στα κύτταρα της φυσικής ανοσίας, όπως οι τύπου ITIM υποδοχείς στα NK, οι οποίοι αναγνωρίζουν MHC-I στα φυσιολογικά κύτταρα και αναστέλλουν τη δράση των NK
- Υφίσταται η αναγνώριση «απολεσθέντος ίδιου» (missing self), όπου μολυσμένα από ιούς ή μεταμορφωμένα (transformed) κύτταρα δεν εκφράζουν ανασταλτικούς υποδοχείς (ITIM) ή εκφράζουν υποδοχείς ενεργοποίησης (NKG2D) και γίνονται στόχοι της φυσικής ανοσίας
- Υφίσταται η αναγνώριση «αλλαγμένου ίδιου» (altered self), δηλαδή κύτταρα εκφράζουν δείκτες απόπτωσης ή γήρανσης που συνδέονται με υποδοχείς φαγοκυττάρων
- Δείκτες ιστικής καταστροφής σε νεκρά κύτταρα συνδέονται με υποδοχείς ιστικής αναδιαμόρφωσης (tissue repair, remodeling)
- Ρυθμιστικά/κατασταλτικά T-λεμφοκύτταρα με φαινότυπο CD4+/CD25+ (regulatory/suppressor: Tr cells) ασκούν ανασταλτική δράση, μέσω της παραγωγής IL-10 και TGFβ, σε αυτοαντιδραστικά T-κύτταρα, τα οποία δυνητικά ενεργοποιήθηκαν στα πλαίσια μιας λοίμωξης.

Η θεωρία του Janeway γεφύρωσε το χάσμα των προγενέστερων μοντέλων αναγνώρισης και απόκρισης με τα σύγχρονα πειραματικά δεδομένα και ανέδειξε το ρόλο της φυσικής άμυνας, όχι μόνο στη λοίμωξη, αλλά σε όλες τις καταστάσεις όπου απαιτείται επαρκής αναγνώριση και κινητοποίηση του ανοσιακού συστήματος. Η σχέση λοίμωξης, αυτοανοσίας, καρκίνου αναλύεται πλέον μέσα από το φάσμα των μηχανισμών της φυσικής ανοσίας και της επίδρασης που ασκεί αυτή στη δραστική ειδική ανοσιακή απάντηση. Δικαίως ο Charles Janeway, μετά από τον πρόωρο θάνατό του,³⁹ θεωρείται ο πατέρας της φυσικής ανοσίας (innate immunity).

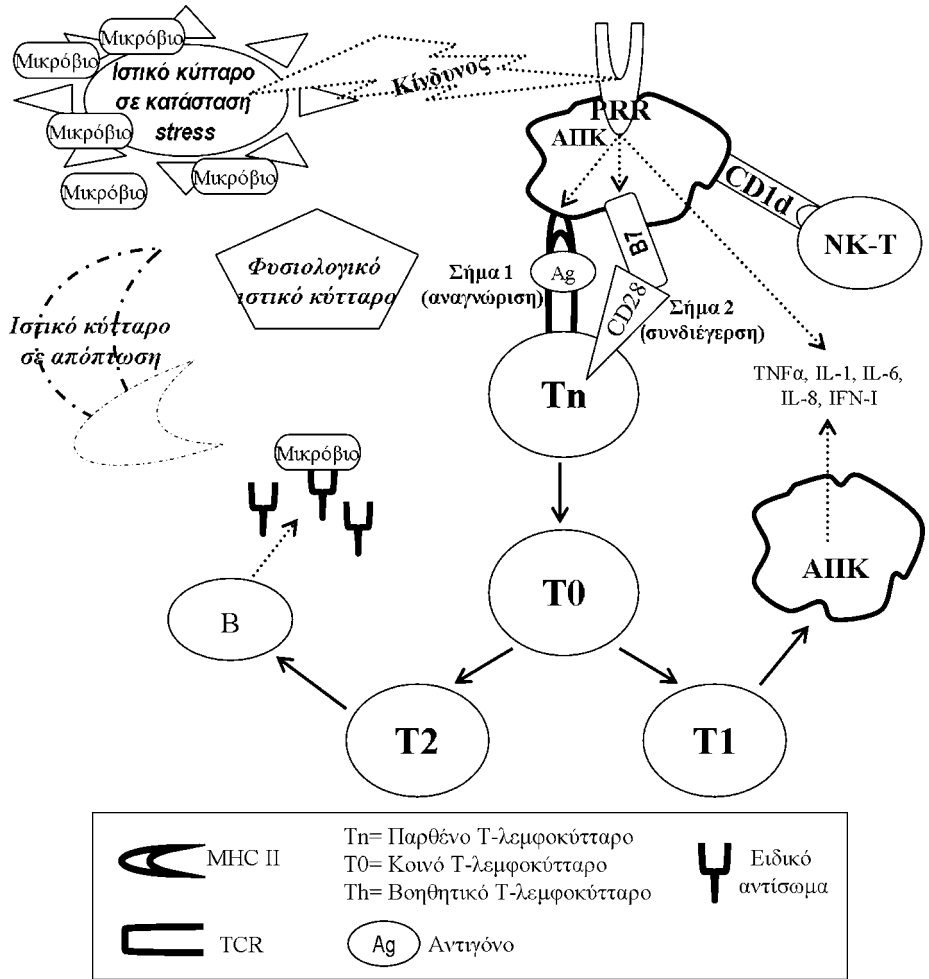
4. ΑΠΟ ΤΑ ΚΛΑΣΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ SNSD ΣΤΗ ΘΕΩΡΙΑ ΤΟΥ «ΚΙΝΔΥΝΟΥ»

Για 50 περίπου έτη όλα τα μοντέλα SNSD, με κυρίαρχο και πλέον ολοκληρωμένο αυτό του Janeway, στηνρί-

ζουν τις βασικές τους αρχές στη διάκριση του «ξένου» αντιγόνου (εικ. 1). Την τελευταία δεκαετία, μια ευφυής ανοσολόγος, η Polly Matzinger, γνωστή στο χώρο της επιστήμης για τις ριζοσπαστικές της ιδέες, πρότεινε το *μοντέλο κινδύνου* (danger model, 1994),⁴⁰ υποστηρίζοντας ότι η θεωρία της διάκρισης «ίδιου» «μη ίδιου» δεν είναι επαρκής για να απαντηθεί μια σειρά ερωτημάτων που σχετίζονται με την ανοσιακή απόκριση, όπως τι συμβαίνει όταν το «ίδιο» αλλάζει (εφηβεία, κύηση, γήρανση); Γιατί δεν επάγεται ανοσιακή απόκριση έναντι αντιγόνων που δεν υπήρχαν κατά την εμβρυϊκή και πρώτη μετεμβρυϊκή περίοδο, όταν το ανοσιακό σύστημα εκπαιδεύεται στο θύμο ως προς τη διάκριση του «ίδιου» από το «μη ίδιο»; Γιατί δεν απορρίπτονται τα έμβρυα ή οι πρωτεΐνες του γάλακτος κατά το θηλασμό; Γιατί τα εμβόλια από αδρανή ξένα πρωτεϊνικά τμήματα δεν επιτυγχάνουν ανοσιακή απόκριση παρά μόνο με τη συγχρόνηση ενισχυτικών (adjuvants); Γιατί δεν απορρίπτονται οι όγκοι, ακόμη και όταν εκφράζουν νέες ή μεταλλαγμένες πρωτεΐνες; Γιατί, ενώ κυκλοφορούν σε πολλούς αυτοαντιδραστικά λεμφοκύτταρα, μόνο λίγοι εκφράζουν αυτοανοσία; Πώς ανεχόμαστε χιλιάδες μικρόβια του εξωτερικού περιβάλλοντος ή τη φυσιολογική χλωρίδα;⁴⁰⁻⁴³

Η θεωρία της Matzinger διατηρεί τις βασικές αρχές του Janeway, με πλέον σημαντική κοινή παραδοχή ότι το ΑΠΚ (δενδριτικό κύτταρο) είναι υπό φυσιολογικές συνθήκες ανενεργό (μη παραγωγή συνδιεγερτικών σημάτων) και η ανοσιακή απόκριση δεν επάγεται όσο παραμένει ανενεργό.^{41,44} Όμως, η θεωρία της Matzinger διαφοροποιείται ως προς το σήμα που ενεργοποιεί τους PRRs, πιστεύοντας ότι το ανοσιακό σύστημα σχετίζεται περισσότερο με την ιστική βλάβη παρά με το «ξένο, μη ίδιο». Το ΑΠΚ ενεργοποιείται από ενδογενή ιστικά σήματα συναγερμού-κινδύνου παρά από την αναγνώριση του «μη ίδιου». Έτσι, τοποθετεί την, με οποιοδήποτε τρόπο προκαλούμενη, ιστική βλάβη στο επίκεντρο της ανοσιακής απόκρισης (εικ. 2). Τα βασικά στοιχεία της θεωρίας κινδύνου συνοψίζονται ως εξής:^{41-43,45-48}

- Τα σήματα που ελέγχουν την ανοσία είναι ενδογενή (σήματα κινδύνου ή συναγερμού) και ενεργοποιούν τα ΑΠΚ. Μπορεί να είναι είτε προπαρασκευασμένα (DNA, RNA, μιτοχόνδρια, γλυκοπρωτεΐνες), είτε επαγόμενα (HSPs, IFNα)
- Τα σήματα προέρχονται από ιστικά κύτταρα που βρίσκονται σε συνθήκες stress ή έχουν τραυματιστεί (DAMPs, damage-associated molecular patterns)
- Τα υγιή κύτταρα των ιστών δεν στέλνουν σήματα κινδύνου ή στέλνουν σήματα ηρεμίας στα γειτονικά ΑΠΚ (εκφράζουν συμπλέγματα MHC με τα δικά τους αντιγόνα, χωρίς συνδιεγερτικά σήματα και επάγουν ανοχή)



Εικόνα 2. Θεωρία κινδύνου (danger model) κατά Matzinger. Η ιστική βλάβη ενεργοποιεί με σήματα κινδύνου τους υποδοχείς της φυσικής ανοσίας. Φυσιολογικά ιστικά κύτταρα ή κύτταρα που αποθνήσκουν με απόπτωση δεν επάγουν σήμα κινδύνου. ΑΠΚ: Αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο.

- Κύτταρα που αποθνήσκουν φυσιολογικά, προγραμματισμένα, με απόπτωση στέλνουν σήματα, τα οποία δεν επάγουν συνδιέγερση στα ΑΠΚ, παρά μόνο κάθαρση
- Άρα, οι ιστοί προστατεύονται αναπτύσσοντας σήματα που ελέγχουν τον τύπο της απόκρισης, επηρεάζοντας τα λεμφοκύτταρα είτε άμεσα, είτε μέσω των ΑΠΚ.

Η επαναστατική θεώρηση της Matzinger βρίσκει ολόένα και περισσότερους υποστηρικτές. Ένας από αυτούς, σήμερα, είναι ο Seung-Yong Seong, ο οποίος επεκτείνει το μοντέλο κινδύνου της Matzinger εισάγοντας, σε συνεργασία με αυτή, την ενδιαφέρουσα *θεωρία της υδροφοβίας* (hydrophobicity model, 2004).⁴⁹ Το μοντέλο της υδροφοβίας προσπαθεί να συγκεράσει τη θεωρία της Matzinger (ενδογενή ιστικά σήματα) με αυτή του Janeway (εξωγενή PAMPs), υποστηρίζοντας ότι δεν έχει σημασία η εξωγενής ή η ενδογενής προέλευση του σήματος ενεργοποίησης ενός TLR, αλλά κυρίως η υδρόφοβη δομή που μπορεί να περιέχει.

Αναλυτικότερα, αναφέρει ότι τα υδρόφοβα τμήματα (*hydrophobic parts*, *hyppros*) των βιολογικών μορίων, όταν εκτεθούν κατάλληλα, δρουν ως DAMPs (damage-associated molecular patterns) επάγοντας, μέσω ενός PRR, την έναρξη της ανοσιακής απόκρισης ή της ιστικής επιδιόρθωσης (*remodeling*). Τα PAMPs αποτελούν, έτσι, υποσύνολο των DAMPs. Όταν το μέγεθος των δυνητικά εκτιθέμενων *hyppros* μετά από βλάβη ενός μορίου είναι αρκετά μεγάλο ώστε να προκαλέσει *συναθροίσματα*, μπορεί να διεγερθεί ανοσιακή απόκριση. Επομένως, η υπερμοριακή οργάνωση των *hyppros* και η ικανότητά τους να κρύβονται ή να εκτίθενται προσδιορίζει την ικανότητά τους να ενεργοποιούν ανοσιακή απόκριση. Έτσι, εισάγεται πλέον η έννοια των «λιπιδίων που επάγονται από stress» (*stress-induced lipids*): τα υδρόφοβα (λιπιδικά) τμήματα των PAMPs και των ιστών που φλεγμαίνονται βρίσκονται στο επίκεντρο της ανοσιακής απόκρισης στη λοίμωξη.⁴⁹

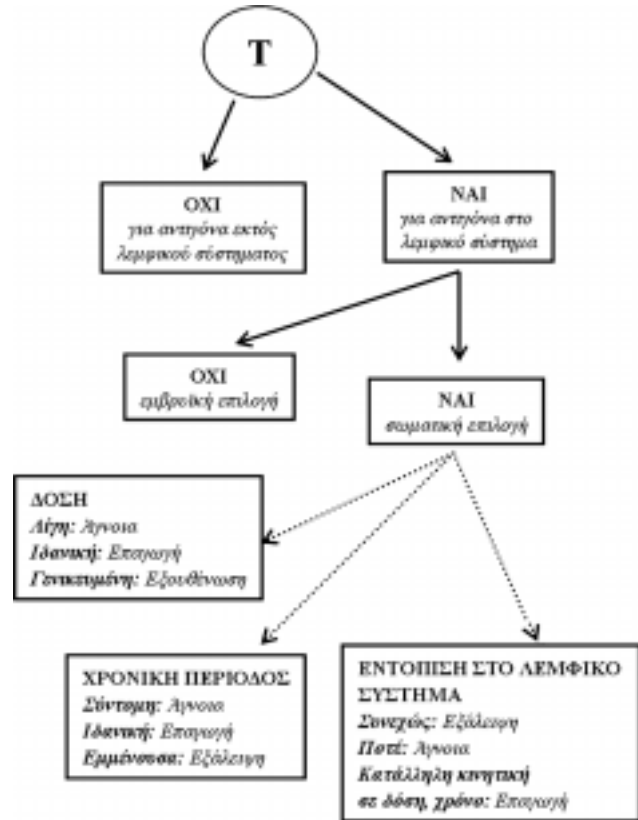
4.1. Θεωρία της ακεραιότητας (τριών σημάτων)

Το 2000, ο Zlatko Dembic, δανειζόμενος στοιχεία από όλα τα προηγούμενα μοντέλα ανοσιακής απόκρισης και κυρίως από αυτό της Matzinger, ανέπτυξε το *μοντέλο της ακεραιότητας* (integrity model).^{50,51} Επιγραμματικά, ο Dembic θεωρεί ότι η ακεραιότητα των ιστών είναι η τελική συνιστώσα όλων των πιθανών σημάτων (από μόρια προσκόλλησης ή υποδοχείς που επάγουν μήνυμα), που ένα ιστικό κύτταρο δέχεται και στέλνει εν ημερία (δίκτυο ομοιοστατικών σημάτων). Η διάσπαση αυτής της ακεραιότητας (π.χ. από ένα παθογόνο) αποτελεί το τρίτο σήμα για την ενεργοποίηση και την ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων που οδηγεί στην έναρξη της ανοσιακής απόκρισης. Το τρίτο σήμα εκφράζεται μοριακά με την ενεργοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων του πυρήνα.

4.2. Θεωρία της άγνοιας

Ένας άλλος νομπελίστας της Ιατρικής, ο Rolf Zinkernagel, διαμόρφωσε από το 1996 έως και σήμερα τη *θεωρία της άγνοιας* (ignorance hypothesis), υποστηρίζοντας ότι στην τελική έκβαση της ανοσιακής απόκρισης ιδιαίτερη σημασία έχει κυρίως το *αντιγόνο* που την επάγει και η *κινητική* του.^{52,53}

Πιο συγκεκριμένα, θεωρεί ότι το δεύτερο σήμα είναι *απαραίτητο*, αλλά *όχι κριτικό* για την επάρκεια της ανοσιακής απάντησης. Καθοριστική σημασία έχει η κατάλληλη ποσότητα του αντιγόνου και η εντόπισή του στο λεμφικό σύστημα για επαρκή χρόνο. Έτσι, μικρή ποσότητα αντιγόνου ή εντοπισμένη για μικρό χρονικό διάστημα στο λεμφικό ιστό αγνοείται, ενώ γενικευμένη έκθεση ή παρατεταμένη χρονικά εντόπιση αντιγόνου στο λεμφικό σύστημα οδηγεί σε εξουθένωση των ανοσιακών μηχανισμών. Αντίθετα, ιδανική δόση αντιγόνου με κατάλληλη χρονική διάρκεια έκθεσης στο λεμφικό σύστημα,



Εικόνα 3. Θεωρία της άγνοιας (ignorance hypothesis) κατά Zinkernagel.

επάγει δραστική απόκριση. Σε κάθε περίπτωση, αντιγόνα εκτός λεμφικού συστήματος αγνοούνται (εικ. 3).

5. ΑΝΤΙ ΕΠΙΛΟΓΟΥ

“...go forth, you young people, and tackle the really difficult problems in health... you have all the tools, now we need individuals who have the will to work...”

Charles A. Janeway¹⁹

ABSTRACT

Recognition and immune response models in infection

P. SKENDROS, P. BOURA

Laboratory of Clinical Immunology, 2nd Medical Clinic, “Hippokraton” Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2007, 24(4):320–330

The immune system reacts to protect the host from infection. During the past 50 years immunologists have elucidated the basic mechanisms which control the immune response against pathogens. They have suggested theoretical models to explain patterns of immune recognition and response to infection. Some confirmed the

theoretical aspects with critical experimental data contributing significantly to the field of the immunology of infectious diseases. In this review the initial self-nonself discrimination models (SNSD models) and Janeway's extended self-nonself model (infectious-non self discrimination model) are discussed. Janeway's theory underlined the critical role of innate immunity in infection. Janeway suggested that the immune system evolved to discriminate infectious non self from non infectious self. This model hypothesized that immune responses could not occur unless antigen-presenting cells were first activated, and they were activated via pattern recognition receptors (PRRs) that recognized evolutionarily conserved molecules on infectious non self organisms (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs). Toll-like receptors are the most representative members of the PRRs family and they link functionally innate and adaptive immunity in infection. Innate immunity triggers and determines the type (T1, T2) of the adaptive immune response against pathogens. Recently Matzinger proposed the danger theory to answer those questions that classical SNSD models do not. The danger model suggests that the immune system is more concerned with tissue damage than with foreign invaders, and the PRRs are triggered by distressed tissue-derived danger/alarm signals. The hydrophobicity model proposed that the hydrophobic portions of biological molecules act, when exposed, as universal damage-associated molecular patterns to initiate repair, remodelling and immunity. Other theories concerning the recognition of the pathogen and the initiation and the outcome of the immune response, such as the integrity model and ignorance hypothesis, are also mentioned.

Key words: Immune response, Immunity, Infection, Models, Recognition

Βιβλιογραφία

- JENNER E. *An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae, a disease known by the name of Cow Pox*. London, 1798
- REICHLIN S. Neuroendocrinology of infection and the innate immune system. *Recent Prog Horm Res* 1999, 54:133–181
- DOWNING JE, MIYAN JA. Neural immunoregulation: Emerging roles for nerves in immune homeostasis and disease. *Immunol Today* 2000, 21:281–289
- TURRIN NP, RIVEST S. Unraveling the molecular details involved in the intimate link between the immune and neuroendocrine systems. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004, 229:996–1006
- BURNET FM. *The clonal selection theory of acquired immunity*. Vanderbilt University Press, Nashville, TN, 1959
- BILLINGHAM RE, BRENT L, MEDAWAR PB. "Actively acquired tolerance" of foreign cells. *Nature* 1953, 172:603–606
- LEDERBERG J. Genes and antibodies. *Science* 1959, 129:1649–1653
- BRETSCHER P, COHN M. A theory of self-nonself discrimination. *Science* 1970, 169:1042–1049
- LANGMAN RE, COHN M. Self-nonself discrimination revisited. Introduction. *Semin Immunol* 2000, 12:159–162
- ABBAS A, LICHTMAN A, POBER J (eds). *Cellular and molecular immunology*. WB Saunders, Philadelphia, 1997:194–212
- LAFFERTY KJ, CUNNINGHAM A. A new analysis of allogeneic interactions. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1975, 53:27–42
- JENKINS MK, SCHWARTZ RH. Antigen presentation by chemically modified splenocytes induces antigen-specific T cell unresponsiveness *in vitro* and *in vivo*. *J Exp Med* 1987, 165:302–319
- LENSCHOW DJ, WALUNAS TL, BLUESTONE JA. CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol* 1996, 14:233–258
- REISER H, STADECKER MJ. Costimulatory B7 molecules in the pathogenesis of infectious and autoimmune diseases. *N Engl J Med* 1996, 335:1369–1377
- MEDZHITOV R, JANEWAY CA Jr. Innate immunity: Impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol* 1997, 9:4–9
- JANEWAY CA Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harbour Symposium Quant Biol* 1989, 54:1–13
- JANEWAY CA Jr. The immune system evolved to discriminate infectious non self from non infectious self. *Immunol Today* 1992, 13:11–16
- MEDZHITOV R, JANEWAY CA Jr. How does the immune system distinguish self from non self? *Semin Immunol* 2000, 12:185–188
- JANEWAY CA Jr. How the immune system protects the host from infection. *Microbes and Infection* 2001, 3:1167–1171
- MEDZHITOV R, JANEWAY CA Jr. Decoding the patterns of self and non self by the innate immune system. *Science* 2002, 296:298–300
- JANEWAY CA Jr, MEDZHITOV R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002, 20:197–216
- ΣΚΕΝΔΡΟΣ Π. Υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων. Σεμινάριο Ανοσολογίας, 20ός κύκλος, Ελληνική Εταιρεία Ανοσολογίας, Αθήνα, 2002, Τόμος Πρακτικών, σελ. 73–78
- HOFFMANN JA, KAFATOS FC, JANEWAY CA, EZEKOWITZ RA. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science* 1999, 284:1313–1318

24. MEDZHITOV R, PRESTON-HURLBURT P, JANEWAY CA Jr. A human homologue of the drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997, 388:394–397
25. TAKEDA K, KAISHO T, AKIRA S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003, 21:335–376
26. ΣΚΕΝΔΡΟΣ Π. Υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων. Φυσική ανοσία και προοπτικές στην κυτταρομική. 3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κυτταρομετρίας, Ελληνική Εταιρεία Κυτταρομετρίας, Μύκονος, 2004, Τόμος Πρακτικών, σελ. 88–94
27. QURESHI ST, MEDZHITOV R. Toll-like receptors and their role in experimental models of microbial infection. *Genes and Immunity* 2003, 4:87–94
28. KIECHL S, LORENZ E, REINDL M, WIEDERMANN CJ, OBERHOLLENZER F, BONORA E ET AL. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N Engl J Med* 2002, 347:185–192
29. COOK DN, HOLLINGSWORTH JW Jr, SCHWARTZ DA. Toll-like receptors and the genetics of innate immunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003, 3:523–529
30. HAMANN L, HAMPRECHT A, GOMMA A, SCHUMANN RR. Rapid and inexpensive real time PCR for genotyping functional polymorphisms within the Toll-like receptor -2, -4, and -9 genes. *J Immunol Methods* 2004, 285:281–291
31. PASARE C, MEDZHITOV R. Toll-like receptors: Balancing host resistance with immune tolerance. *Curr Opin Immunol* 2003, 15:677–682
32. PASARE C, MEDZHITOV R. Toll-like receptors and acquired immunity. *Semin Immunol* 2004, 16:23–26
33. PEISER L, MUKHOPADHYAY S, GORDON S. Scavenger receptors in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2002, 14:123–128
34. STEVENS DL. Toll receptors, CD14, MD-2 and NOD2: Their role in health and acute and chronic infectious diseases. *Curr Opin Infect Dis* 2002, 15:219–220
35. EISEN DP, MINCHINTON RM. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2003, 37:1496–1505
36. HOLMSKOV U, THIEL S, JENSENIUS JC. Collections and ficolins: Humoral lectins of the innate immune defense. *Annu Rev Immunol* 2003, 21:547–578
37. ΜΠΟΥΡΑ Π. Ανοσολογία της λοίμωξης. Στο: Ραπτοπούλου-Γιγή Μ (Συντ.) *Σημειώσεις Κλινικής Ανοσολογίας*. Τομέας Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη, 2003: 134–150
38. BYNOE MS, EVANS JT, VIRET C, JANEWAY CA Jr. Epicutaneous immunization with autoantigenic peptides induces T suppressor cells that prevent experimental allergic encephalomyelitis. *Immunity* 2003, 19:317–328
39. MATZINGER P. Obituary. *J Clin Invest* 2003, 112:2
40. MATZINGER P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 1994, 12:991–1045
41. MATZINGER P. Essay 1: The danger model in its historical context. *Scand J Immunol* 2001, 54:4–9
42. ΓΕΡΜΕΝΗΣ ΑΕ. Προς μια νέα θεωρία της ανοσολογίας. Σεμινάριο Ανοσολογίας, 20ός κύκλος, Ελληνική Εταιρεία Ανοσολογίας, Αθήνα, 2002, Τόμος Πρακτικών, σελ. 17–19
43. MATZINGER P. The danger model: A renewed sense of self. *Science* 2002, 296:301–305
44. LUTZ MB, SCHULER G. Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells: Which signals induce tolerance or immunity? *Trends Immunol* 2002, 23:445–449
45. MATZINGER P. An innate sense of danger. *Semin Immunol* 1998, 10:399–415
46. ANDERSON CC, MATZINGER P. Danger: The view from the bottom of the cliff. *Semin Immunol* 2000, 12:231–238
47. WALLIN RP, LUNDQVIST A, MORE SH, VON BONIN A, KIESSLING R, LJUNGGREN HG. Heat-shock proteins as activators of the innate immune system. *Trends Immunol* 2002, 23:130–135
48. MATZINGER P. The danger model. *Vox Sang* 2004, 87(Suppl 2):Abstract S18
49. SEONG SY, MATZINGER P. Hydrophobicity: An ancient damage associated molecular pattern that initiates innate immune responses. *Nat Rev Immunol* 2004, 4:469–478
50. DEMBIC Z. Immune system protects integrity of tissues. *Mol Immunol* 2000, 37:563–569
51. DEMBIC Z. Response to Cohn: The immune system rejects the harmful, protects the useful and neglects the rest of microorganisms. *Scand J Immunol* 2004, 60:3–5
52. ZINKERNAGEL RM. Immunology taught by viruses. *Science* 1996, 271:173–178
53. ZINKERNAGEL RM. Localization dose and time of antigens determine immune reactivity. *Semin Immunol* 2000, 12:163–71; discussion 257–344

Corresponding author:

P. Skendros, Laboratory of Clinical Immunology, 2nd Medical Clinic, "Hippokraton" Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, GR-546 42 Thessaloniki, Greece
e-mail: skendros@med.auth.gr