

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Το ανοσιακό σύστημα του νεογνού και του βρέφους Μηχανισμοί και κλινικές συσχετίσεις

Οι λοιμώξεις αποτελούν την κυριότερη αιτία νεογνικής και βρεφικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Επίσης, η απαντητικότητα στα εμβόλια, κατά τη διάρκεια της πρώτης τουλάχιστον παιδικής ηλικίας, είναι μικρότερη από εκείνη των ενηλίκων. Για πολλά χρόνια επικρατούσε η εξήγηση ότι το ανοσιακό σύστημα των νεογνών ήταν, γενικά, ανώριμο ή ανεπαρκές, με κύριο χαρακτηριστικό την ασυμμετρία της  $T_H1/T_H2$ -διαφοροποίησης σε βάρος των  $T_H1$ -απαντήσεων. Σύγχρονα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η νεογνική ανοσία αποσκοπεί, κατ' αρχήν, στην ασφαλή προσαρμογή του νεογνού οργανισμού στις μοναδικές συνθήκες που αντιμετωπίζει μετά την έξοδό του από το στείρο ενδομήτριο περιβάλλον, και στην αποφυγή της ανάπτυξης μιας δυνητικά καταστροφικής φλεγμονώδους απάντησης. Ταυτόχρονα, διαθέτει ικανή ευελιξία και πλαστικότητα, που επιτρέπουν στο νεογνό να αναπτύσσει αποτελεσματικές απαντήσεις έναντι σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή λοιμώξεων. Οι αποκλίσεις από αυτή τη λεπτή ισορροπία φαίνεται ότι ευθύνονται για πολλές από τις εκφάνσεις της νεογνικής και της βρεφικής νοσηρότητας. Η πληρέστερη κατανόηση της λειτουργίας του ανοσιακού συστήματος του νεογνού έχει δώσει την αφορμή για σημαντικές προσπάθειες ανάπτυξης στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων έναντι των λοιμώξεων, των αλλεργιών, αλλά και των νοσημάτων που σχετίζονται με την ενδομήτρια φλεγμονή. Η διαπίστωση ότι στα νεογνά, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες αντιγονικής διέγερσης, είναι δυνατή η επαγωγή ώριμων ανοσιακών απαντήσεων έχει ανοίξει ένα τεράστιο κεφάλαιο αναφορικά με τη βελτίωση της απόδοσης των εμβολίων.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο προβληματισμός σχετικά με τη λειτουργία του ανοσιακού συστήματος των νεογνών και τις διαφορές του από εκείνο των ενηλίκων ατόμων χρονολογείται από τις απαρχές του ιστορικού χρόνου της Ανοσολογίας ως ανεξάρτητης βιολογικής επιστήμης. Στις αρχές της δεκαετίας του 1950, τα θεμελιακά πειράματα του νομπελίστα Sir Peter Medawar έδειξαν ότι η έκθεση σε αντιγόνα κατά τη νεογνική περίοδο καθιστούσε τα πειραματόζωα ανεκτικά σε επόμενη χορήγηση των ίδιων αντιγόνων.<sup>1</sup> Η εξάλειψη ή η εξουδετέρωση των αντίστοιχων T-κυτταρικών κλώνων θεωρήθηκε, στη συνέχεια, ως ο υποκείμενος μηχανισμός,<sup>2</sup> το φαινόμενο ονομάστηκε *νεογνική ανοχή* (neonatal tolerance) και, για μερικές δεκαετίες, η νεογνική περίοδος εκλαμβάνονταν ως «ανοσολογικό παράθυρο» που έδινε τη δυνατότητα επαγωγής μη απαντητικότητας σε ορισμένα αντιγόνα.

Η συγκεκριμένη αντίληψη ήταν συμβατή με την ευπάθεια των νεογνών στις λοιμώξεις και υποστηριζόταν από σποραδικές παρατηρήσεις εμφανούς ανεπάρκειας κάποιων ανοσολογικών μηχανισμών, όπως π.χ. από την παρατήρηση ότι τα επίπεδα των παραγόντων του συμπληρώματος στο αίμα των νεογνών είναι κατά 10–70% περίπου χαμηλότερα από εκείνα των ενηλίκων ή, αργότερα, ότι τα T-κύτταρα των νεογνών παρουσιάζουν μειωμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού και παραγωγής IL-2. Δεν μπορούσε, όμως, να εξηγήσει την απαντητικότητα των νεογνών και των παιδιών, γενικότερα, έναντι των αλλεργιογόνων και τον υψηλό επιπολασμό των αλλεργικών νοσημάτων κατά την περίοδο αυτή.<sup>3</sup>

Το δόγμα της νεογνικής ανοχής κατέρρευσε κατά τα τελευταία χρόνια της δεκαετίας του 1980, μετά δηλαδή από την ανακάλυψη ότι η διαφοροποίηση των παρθένων βοηθητικών T ( $T_H$ )-κυττάρων οδηγεί στη δημιουργία δύο

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(2):187–201  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(2):187–201

Ε. Τσιτσάμη,  
Α.Ε. Γερμενής

Εργαστήριο Ανοσολογίας-  
Ιστοσυμβατότητας, Τμήμα Ιατρικής,  
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα

The immune system in neonates  
and infants: Mechanisms and  
clinical correlates

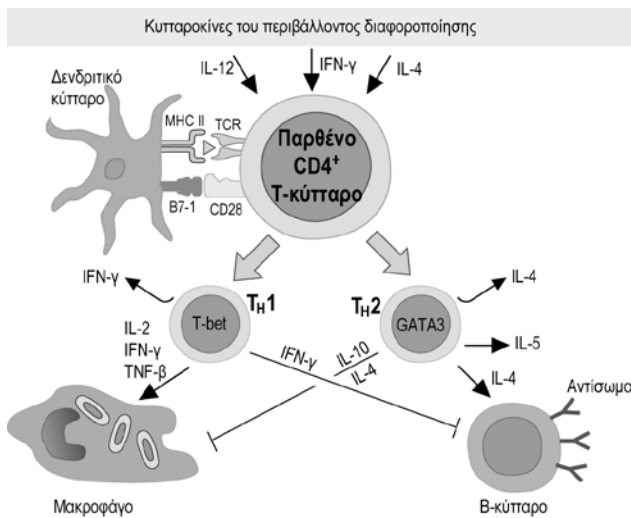
Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Ανοσιακό σύστημα νεογνού  
Ανοχή της εντεροτοξίνης  
Εμβόλια  
Μητρικά αντισώματα  
Μητρικός θηλασμός  
Υπόθεση της υγιεινής

Υποβλήθηκε 15.8.2009  
Εγκρίθηκε: 18.9.2009

διαφορετικών υποπληθυσμών δραστικών κυττάρων: των  $T_H1$ , που εκκρίνουν, κατά κύριο λόγο, ιντερφερόνη  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) και αποτελούν τους βασικούς μεσολαβητές της ανοσιακής άμυνας έναντι των μικροβιακών λοιμώξεων, και των  $T_H2$ , που παράγουν κυρίως ιντερλευκίνες (interleukin, IL) -4 και -13, συμμετέχουν στην άμυνα έναντι των παρασίτων και είναι οι βασικοί μεσολαβητές των αλλεργικών απαντήσεων (εικ. 1). Αμέσως μετά, καταδείχθηκε ότι τα νεογνά είναι επιρρεπή στην επαγωγή  $T_H2$ -απαντήσεων και η ευαισθησία τους στις μικροβιακές λοιμώξεις αποδόθηκε στη συνακόλουθη καταστολή των  $T_H1$ -απαντήσεων.<sup>4</sup> Το πρόβλημα, μετά από αυτά, εστιάστηκε στην ασυμμετρία της  $T_H1/T_H2$  διαφοροποίησης των  $T_H$ -κυττάρων, δηλαδή στην υπεροχή των  $T_H2$ - έναντι των  $T_H1$ -απαντήσεων, σε σύγκριση με την ισορροπία, με την οποία εμφανίζονται αυτές στους ενήλικες. Υπό το πρίσμα αυτό, συνεχίστηκε η διερεύνηση του θέματος, πάντοτε βέβαια με βασικό εμπόδιο το γεγονός ότι τα  $T_H1$ - και τα  $T_H2$ -κύτταρα δεν εκφράζουν ειδικούς μεμβρανικούς δείκτες, ενώ ο προσδιορισμός των αντίστοιχων απαντήσεων βασίζεται στις παραγόμενες κυτταροκίνες.



**Εικόνα 1.** Οι δύο βασικές κατευθύνσεις διαφοροποίησης των παρθένων  $T_H$ -κυττάρων. Η κατεύθυνση της διαφοροποίησης προσδιορίζεται από ειδικά σήματα των APCs, που σχετίζονται με τη φυσική ανοσιακή αναγνώριση των παθογόνων, και από τις κυτταροκίνες του μικροπεριβάλλοντος, μέσα στο οποίο λαμβάνει χώρα η ενεργοποίηση των παρθένων  $T_H$ -κυττάρων. Η IL-12 και η IL-4 επάγουν, αντίστοιχα, την  $T_H1$ - και την  $T_H2$ -διαφοροποίηση. Εναλλακτικά και απουσία κυτταροκινών, η  $T_H$ -διαφοροποίηση επάγεται από συνδέτες του υποδοχέα Notch (δεν φαίνεται στην εικόνα). Η μεταβίβαση των σημάτων που κατευθύνουν τη διαφοροποίηση οδηγεί στη μεταγραφή των γονιδίων κυτταροκινών, που χαρακτηρίζουν την κάθε σειρά, όπως της IFN- $\gamma$  στα  $T_H1$  και της IL-4 στα  $T_H2$ -κύτταρα, αλλά και των γονιδίων των ειδικών ρυθμιστικών της μεταγραφής παραγόντων T-bet και GATA3, αντίστοιχα. Τα δύο προγράμματα διαφοροποίησης ελέγχονται από μηχανισμούς θετικής και αρνητικής αλληλορρύθμισης. Στόχος της διαδικασίας είναι η επαγωγή των βέλτιστων δραστικών μηχανισμών για την αντιμετώπιση του εκάστοτε παθογόνου.<sup>110</sup>

Τα τελευταία χρόνια, στο γεγονός ότι οι λοιμώξεις αποτελούν την κυριότερη αιτία νεογνικής και βρεφικής νοσηρότητας και θνησιμότητας<sup>5</sup> προστέθηκε η διαπίστωση ότι η απαντητικότητα στα εμβόλια, κατά τη διάρκεια της πρώτης τουλάχιστον παιδικής ηλικίας, είναι μειωμένη, σε σχέση με εκείνη των ενηλίκων ατόμων.<sup>6</sup> Έτσι, η ανοσολογική κατάσταση των νεογνών και των βρεφών συνεχίζει να αποτελεί πεδίο ζωηρού ενδιαφέροντος. Οι σύγχρονες προσπάθειες ερευνητικής διερεύνησης του θέματος κατευθύνονται από την αποκάλυψη δύο κομβικής σημασίας γεγονότων. Το πρώτο είναι η ισχυρή συσχέτιση της ενδομήτριας και της νεογνικής φλεγμονής με την περιγεννητική παθολογία<sup>7</sup> και το δεύτερο, ότι ώριμες  $T_H1$ -απαντήσεις επάγονται στα νεογνά, σε περιπτώσεις συγκεκριμένων παθογόνων ή και κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες αντιγονικής διέγερσης.<sup>8,9</sup>

Στην ανασκόπηση αυτή παρουσιάζονται τα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με τη λειτουργία του ανοσιακού συστήματος των νεογνών και των βρεφών, καθώς και οι σύγχρονες αντιλήψεις που, στη βάση τους και κάτω από μια εξελικτική λογική, διαμορφώνονται για το θέμα. Έχοντας υπ' όψιν ότι ο μεγαλύτερος όγκος δεδομένων και απόψεων έχει προκύψει από έρευνες σε πειραματόζωα, δίνεται βαρύτητα στην παρουσίαση των πειραματικών προβλημάτων και αναδεικνύονται όσα έχουν επιβεβαιωθεί στον άνθρωπο, ιδιαίτερα στο βαθμό που συσχετίζονται με την παθολογία αυτής της περιόδου της ζωής.

## 2. Η ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΕΜΒΡΥΟΥ ΑΠΟ ΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Το έμβρυο αναπτύσσεται και διαβιώνει μέσα στο άσηπτο περιβάλλον που, υπό φυσιολογικές συνθήκες, εξασφαλίζει τη λειτουργία μιας σειράς παραγόντων και μηχανισμών της φυσικής ανοσίας, οι οποίοι εκφράζονται και λειτουργούν στη μήτρα, τον πλακούντα και το αμνιακό υγρό. Χαρακτηριστικά, η κοιλότητα της μήτρας, κατά τη διάρκεια της κύησης, απομονώνεται από το μολυσματικό περιβάλλον του κόλπου με ένα βύσμα (cervical plug) που αποφράσσει τον τράχηλο και περιέχει αντιμικροβιακά πεπτιδικά και πρωτεΐνες (antimicrobial peptides and proteins, APPs).<sup>10-12</sup> Το αμνιακό υγρό, από την άλλη πλευρά, παρουσιάζει ισχυρή αντιμικροβιακή δράση έναντι πολλών Gram(+) και Gram(-) βακτηρίων. Η δράση αυτή οφείλεται στα APPs και τις πρωτεΐνες οξείας φάσης, όπως το διαλυτό CD14 και η LBP (lipopolysaccharide-binding protein), που παράγονται και διαχέονται σ' αυτό από τα κύτταρα της τροφοβλάστης. Πριν από τον τοκετό, μάλιστα, παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης στο αμνιακό υγρό της φωσφολιπάσης  $A_2$  (phospholipase  $A_2$ , PLA<sub>2</sub>), ενός ενζύμου με έντονη δράση

έναντι των Gram(+) βακτηρίων.<sup>13</sup> Τέλος, σημαντικές ποσότητες καθελιδίνης και β-ντεφενσινών παράγονται από τα επιθηλιακά κύτταρα του δέρματος του εμβρύου.

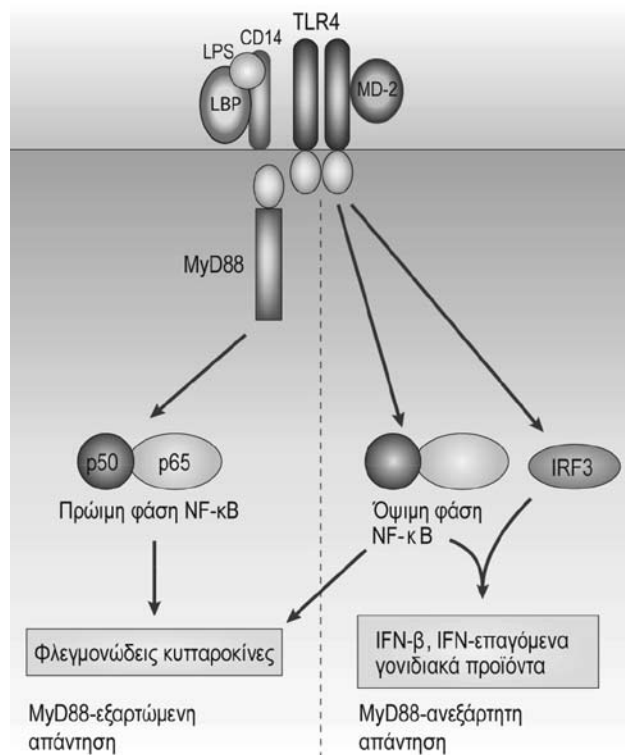
Άλλοι μηχανισμοί της φυσικής ανοσίας, ικανοί να αναγνωρίζουν τα παθογόνα, επιτηρούν το χώρο και, σε περίπτωση λοίμωξης, επάγουν φλεγμονώδη αντίδραση, με προφανή στόχο τον περιορισμό της λοίμωξης και την προστασία του εμβρύου. Τα επιθηλιακά κύτταρα της μήτρας εκφράζουν τους TLR (toll-like receptors) 1–9, οι οποίοι αποτελούν βασικούς μεσολαβητές εκσεσημασμένης παραγωγής β-ντεφενσινών, IFN-β, IL-6 και IL-8.<sup>14,15</sup> Οι TLR2 και TLR4 εκφράζονται, επίσης, από την τροφοβλάστη. Ειδικότερα, οι TLR4 που εκφράζονται από τη συγκυτιοτροφοβλάστη αναγνωρίζουν παθογόνα που ενδεχομένως φθάνουν εκεί με το αίμα της μητέρας, με συνέπεια την έκλυση φλεγμονώδους απάντησης (εικ. 2).

### 3. ΟΙ ΔΥΣΜΕΝΕΙΣ ΣΥΝΕΠΕΙΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

Η επιβίωση του εμβρύου δεν εξαρτάται μόνο από την προστασία του από τα παθογόνα. Εξίσου σημαντική είναι η προστασία του από τις καταστροφικές συνέπειες αφ' ενός μιας ενδεχομένου φλεγμονώδους απάντησης, που θα αναπτυχθεί αν τα παθογόνα υπερνικήσουν τους φραγμούς της φυσικής ανοσίας, και αφ' ετέρου της αναγνώρισής του ως αλλομοσχεύματος και της απόρριψής του από το ανοσιακό σύστημα της μητέρας.

Έγκυρες κλινικές, αλλά και πειραματικές, ενδείξεις υποδεικνύουν τους κινδύνους που υποκρύπτει για το έμβρυο η ανάπτυξη μητρικής ή και εμβρυϊκής ενδομήτριας φλεγμονής

\* Τα αντιμικροβιακά πεπτίδια είναι υδρόφοβα πεπτίδια, ικανά να ενσωματώνονται και να αποδιοργανώνουν τις μικροβιακές μεμβράνες, προκαλώντας έτσι τη λύση των βακτηρίων. Βασικής σημασίας για τη δράση τους φαίνεται ότι είναι η χημική συγγένειά τους με τις αρνητικά φορτισμένες φωσφολιπιδικές ρίζες της εξωτερικής μεμβράνης των βακτηρίων. Αντίθετα, δεν παρουσιάζουν χημική συγγένεια με την κατ' εξοχήν λιπιδική σύσταση, ουδέτερη μεμβράνη των κυττάρων των θηλαστικών, έναντι των οποίων είναι, ως εκ τούτου, αβλαβή. Εκφράζονται από πολλά κύτταρα και ιστούς των θηλαστικών, αποτελώντας την πρώτη γραμμή άμυνας έναντι πλήθους παθογόνων [Gram(+) και Gram(-) βακτήρια, μύκητες, παράσιτα, πλασμίδια, ιοί, αλλά και καρκινικά κύτταρα]. Υπάρχουν δύο οικογένειες αντιμικροβιακών πεπτιδίων: οι ντιφενσίνες και οι καθελιδίνες. Οι ντιφενσίνες διακρίνονται σε δύο υποκατηγορίες, τις α- και β-ντιφενσίνες. Στον άνθρωπο, έχουν χαρακτηριστεί έξι α-ντιφενσίνες [τα ουδετερόφιλα πεπτίδια 1–4 (human neutrophil peptide 1–4, HNP1–4) που εκφράζονται κυρίως από τα ουδετερόφιλα και οι ανθρώπινες ντιφενσίνες 5–6 (human defensins 5–6, HD5–6) που εκφράζονται από τα κύτταρα Paneth του λεπτού εντέρου] και τέσσερις β-ντιφενσίνες (HBD1–4) που εκφράζονται κυρίως από τα επιθηλιακά κύτταρα. Η καθελιδίνη LL-37 είναι η μόνη που έχει προσδιοριστεί στον άνθρωπο. Ερευνητικές ενδείξεις υποστηρίζουν ότι, εκτός από την άμεση αντιμικροβιακή δράση τους, τα αντιμικροβιακά πεπτίδια συμμετέχουν σε διάφορους ανοσοτροποποιητικούς μηχανισμούς.



**Εικόνα 2.** Η αναγνώριση του LPS από το σύμπλεγμα TLR4–MD-2 και οι ενδοκυττάρειες οδοί που κινητοποιούνται από αυτή. Η MyD88 (myeloid differentiation primary-response protein 88)-εξαρτώμενη οδός επάγει την πρώιμη φάση ενεργοποίησης του NF-κB που οδηγεί στην παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών. Η MyD88-ανεξάρτητη οδός ενεργοποιεί τον IRF3 (IFN-regulatory factor 3) και συμμετέχει στην όψιμη φάση ενεργοποίησης του NF-κB. Η ενεργοποίηση, τόσο του IRF3 όσο και του NF-κB, οδηγούν στην παραγωγή IFN-β και στην έκφραση IFN-επαγόμενων γονιδίων. Μειωμένη πρωτεϊνική έκφραση του MyD88 (myeloid differentiation 88) έχει παρατηρηθεί στα μονοκύτταρα των νεογνών, η οποία ενδεχομένως συμβάλλει στη μείωση της TLR-μεσολαβούμενης παραγωγής TNF.<sup>11</sup>

(χοριοαμνιονίτιδα και αγγειίτιδα του ομφάλιου λώρου, αντίστοιχα).<sup>7</sup> Ο TNF επάγει απόπτωση των κυττάρων του πλακούντα και του εμβρύου, προκαλώντας έτσι *αναστολή της ενδομήτριας ανάπτυξης*.<sup>16,22</sup> Απόπτωση των κυττάρων της τροφοβλάστης επάγεται και μετά από ενεργοποίηση των TLR2 που εκφράζονται από αυτά, με συνέπεια επίσης την αναστολή της ενδομήτριας ανάπτυξης και άλλες επιπλοκές της κύησης.<sup>17</sup> Έχει δειχθεί, ακόμη, ότι η TLR-επαγόμενη παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών από τη μικρογλοία φαίνεται να ευθύνεται σημαντικά για τις βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος των πρόωρων νεογνών, που οδηγούν στην εμφάνιση *εγκεφαλικής παράλυσης*.<sup>18,19</sup> Γενικότερα, πολλές κλινικές μελέτες συσχετίζουν το λεγόμενο *σύνδρομο της εμβρυϊκής φλεγμονώδους απάντησης*<sup>\*\*20</sup> με

\*\* Το σύνδρομο της εμβρυϊκής φλεγμονώδους απάντησης (fetal inflammatory response syndrome) χαρακτηρίζεται από αυξημένη συγκέντρωση IL-6 στο πλάσμα του ομφάλιου λώρου, αυτόματο πρόωρο τοκετό και σοβαρή νεογνική ταπνοσύνη.

σοβαρή νεογνική νοσηρότητα και με απώτερες διαταραχές της νευρολογικής ανάπτυξης. Γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν την εξέλιξη της φλεγμονώδους απάντησης ενδέχεται να επηρεάζουν τα κλινικά της επακόλουθα. Χαρακτηριστικά, ο πολυμορφισμός στη θέση -308 του υποκινητή του TNF, που συνδέεται με αυξημένη παραγωγή της κυτταροκίνης από τα διεγερμένα λευκοκύτταρα, έχει συσχετιστεί με πρόωρο τοκετό, αυξημένες ανάγκες των πρόωρων νεογνών σε οξυγόνο, πτωχή πρόγνωση των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων και αυξημένη θνητότητα των βρεφών με σήψη.<sup>21</sup>

Ενδιαφέρον είναι ότι οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες επάγουν την έκφραση μεσολαβητών, που προκαλούν χάλαση του τραχήλου της μήτρας και έναρξη της διαδικασίας του τοκετού.<sup>22,23</sup> Σκοπός του πρόωρου τοκετού φαίνεται ότι είναι η απομάκρυνση του εμβρύου από το επιβλαβές πλέον ενδομήτριο περιβάλλον. Προκειμένου μάλιστα το πρόωρο νεογνό να είναι βιώσιμο, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες φαίνεται ότι επιταχύνουν ταυτόχρονα και την ωρίμανση των πνευμόνων του. Συγκεκριμένα, έχει δειχθεί ότι η IL-6 που παράγεται κατά τη διάρκεια προσβολής από χοριοαμνιονίτιδα επάγει τη μορφογένεση των πνευμόνων του εμβρύου.<sup>24</sup> Σε πειραματόζωα, έχει επίσης δειχθεί ότι η ενεργοποίηση των TLR2 και TLR4, που εκφράζονται στον εμβρυϊκό πνευμονικό ιστό, παράλληλα με την επαγωγή φλεγμονής, επηρεάζει και την έκφραση πολλών παραγόντων που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του οργάνου, όπως της φιμπρονεκτίνης και του FGF-10 (fibroblast growth factor 10).<sup>25,26</sup> Τέλος, το *Ureaplasma urealyticum*, η λοίμωξη από το οποίο συνδέεται με πρόωρο τοκετό και διαταραχές της ανάπτυξης των πνευμόνων,<sup>27</sup> είναι γνωστό ότι αποτελεί ενεργοποιητή των TLR2 και TLR4 και επάγει την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών από τα μονοκύτταρα των πρόωρων νεογνών.<sup>28-30</sup> Συμπερασματικά, οι υπάρχουσες πειραματικές ενδείξεις υποστηρίζουν τη σχέση των φυσικών ανοσιακών απαντήσεων με την ανάπτυξη των πνευμόνων του εμβρύου και τη συμμετοχή τους στην παθοφυσιολογία της βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας των πρόωρων νεογνών. Το συμπέρασμα αυτό υποστηρίζεται και από πρόσφατη, μεγάλη επιδημιολογική μελέτη, από την οποία αποκαλύπτεται ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ της χοριοαμνιονίτιδας και της αγγειίτιδας του ομφάλιου λώρου, αφ' ενός, και της εμφάνισης συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας (respiratory distress syndrome, RDS) στα πρόωρα νεογνά, αφ' ετέρου.<sup>31</sup>

#### 4. Η ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ

Αμέσως μετά τη γέννησή του, το νεογνό, που μέχρι εκείνη τη στιγμή ζούσε μέσα στο άσηπτο ενδομήτριο

περιβάλλον, βρίσκεται αντιμέτωπο με το τεράστιο αντιγονικό φορτίο των παθογόνων του περιβάλλοντος, με τα οποία έρχεται σε επαφή, κυρίως μέσω του δέρματος και του πεπτικού του σωλήνα και λιγότερο μέσω της αναπνευστικής οδού. Η επιβίωσή του έναντι αυτής της απότομης μικροβιακής εισβολής εξαρτάται, σχεδόν αποκλειστικά, από τους μηχανισμούς της φυσικής ανοσίας, δεδομένης της ανεπάρκειας της ειδικής ανοσίας του νεογνού, που, όπως θα συζητηθεί παρακάτω, δεν είναι ικανή να υποστηρίξει την άμυνά του. Η φλεγμονώδης απάντηση, όμως, μετά από μια τόσο μεγάλη ενεργοποίηση των μηχανισμών της φυσικής ανοσίας, μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα βλαπτική για το νεογνό. Έναντι αυτού, οι παράγοντες και οι λειτουργίες της φυσικής ανοσίας του αρτιγέννητου νεογνού παρουσιάζουν χαρακτηριστική διάταξη, δομή και λειτουργικότητα, η οποία αφ' ενός εξασφαλίζει την προστασία του από τις λοιμώξεις και αφ' ετέρου περιορίζει την έκταση και τους κινδύνους που υποκρύπτει μια ανεξέλεγκτη φλεγμονώδης απάντηση.<sup>13</sup>

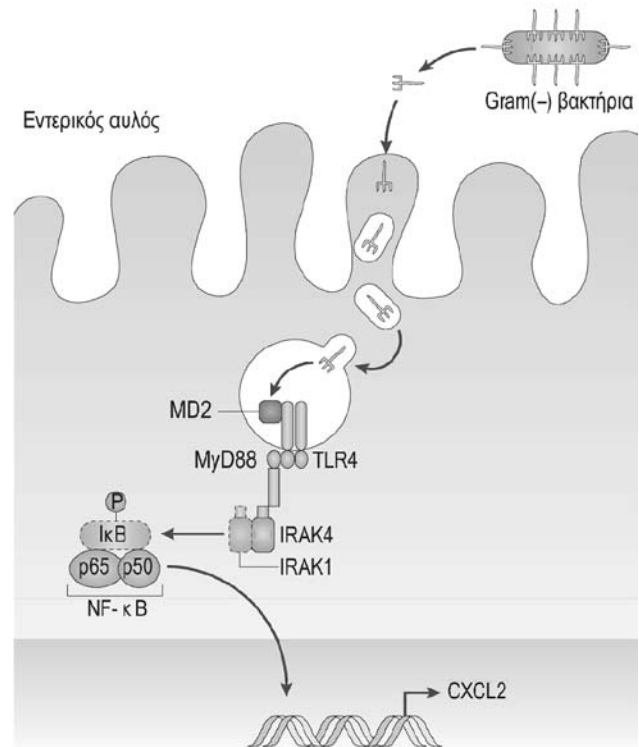
Κατά τη γέννηση, το εύθραυστο δέρμα του νεογνού καλύπτεται από σμήγμα ειδικής σύστασης (vernix caseosa, smegma embryonum) που περιέχει APPs, λυσοζύμη, ουμπικουΐτινη, ψωριασίνη και ελεύθερα λιπαρά οξέα, η συνεργική δράση των οποίων του προσδίδει αντιμικροβιακή δράση έναντι διαφόρων βακτηρίων και μυκήτων, περιλαμβανομένων των *Escherichia coli* και *Candida albicans*.<sup>32-34</sup> Αποτέλεσμα του αποικισμού του δέρματος από τη συμβιωτική χλωρίδα και ιδιαίτερα από Gram(+) σταφυλοκόκκους, που συμβαίνει αμέσως μετά από τον τοκετό, είναι το τοξικό ερύθημα (erythema toxicum neonatorum) που εμφανίζει ποσοστό ~50% των αρτιγέννητων νεογνών. Οι σταφυλόκοκκοι διεισδύουν στους θυλάκους των τριχών, όπου προσελκύουν και ενεργοποιούν τοπικά μακροφάγα, τα οποία παράγουν IL-1 και IL-6, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση της θερμοκρασίας και, γενικότερα, στην επαγωγή αντίδρασης οξείας φάσης.<sup>35</sup>

#### 4.1. Εντερική ανοσία και μητρικός θηλασμός

Η απομάκρυνση του στείρου αμνιακού υγρού, με το οποίο είναι γεμάτος ο πεπτικός σωλήνας του αρτιγέννητου νεογνού, συνοδεύεται από εκτεταμένη έκθεση του εντερικού βλεννογόνου στα παθογόνα του περιβάλλοντος, αλλά και στα τροφικά αντιγόνα. Το εντερικό ανοσιακό σύστημα καλείται να υποστηρίξει την άμυνα του νεογνού διατηρώντας τον αυστηρό έλεγχο της αναπτυσσόμενης φλεγμονής, όντας όμως ταυτόχρονα επιφορτισμένο με την ανάγκη μιας τέτοιας εξέλιξης αυτών των διεργασιών, που θα επιτρέψει την ομαλή εγκατάσταση της εντερικής χλωρίδας. Η ανάπτυξη της ανοσιακής ομοιοστασίας μέσα στο περιβάλλον

του εντερικού οικοσυστήματος, κατά τις πρώτες ώρες της ζωής, καθορίζει τη λειτουργία της εντερικής ανοσίας για όλη τη μετέπειτα ζωή.\* Η μη φυσιολογική ανάπτυξη της από του στόματος ανοχής (oral tolerance)\*\* έχει ενοχοποιηθεί για την εκδήλωση των τροφικών αλλεργιών στα παιδιά, αλλά και διαφόρων άλλων νοσημάτων που σχετίζονται με την εντερική φλεγμονή, τόσο κατά την παιδική, όσο και κατά την ενήλικη ζωή, όπως η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και ο καρκίνος του ορθού.<sup>36</sup>

Το εντερικό ανοσιακό σύστημα εμφανίζεται, κατά τη γέννηση, αρκετά ώριμο, με σημαντικές όμως διαφορές σε σχέση με εκείνο των ενηλίκων. Είναι χαρακτηριστική η πλήρης σχεδόν απουσία βλαστικών κέντρων και, κατά συνέπεια, η αδυναμία παραγωγής IgA.<sup>37</sup> Οι ακριβείς πάντως μηχανισμοί, που μεσολαβούν ώστε το εντερικό ανοσιακό σύστημα των νεογνών να ανταποκρίνεται επαρκώς στις ιδιόμορφες ανάγκες αυτής της χρονικής περιόδου, δεν έχουν διαλευκανθεί πλήρως. Ιδιαίτερη φαίνεται ότι είναι η σημασία του γεγονότος ότι, στο νεογνό, τα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου εκφράζουν TLR2, TLR4 και MD2, που αναγνωρίζουν τους λιποπολυσακχαρίτες (lipopolysaccharides, LPS) των Gram(-) βακτηρίων της εγκαθιστάμενης εντερικής χλωρίδας. Η ενεργοποίηση αυτών των TLR έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή NF-κB (nuclear factor-κB) και CXCL8 (CXC-chemokine ligand 8) σε ποσότητες πολύ μεγαλύτερες από εκείνες που μπορούν να παραχθούν μετά από αντίστοιχη διέγερση εντερικών επιθηλιακών κυττάρων ενηλίκων ατόμων.<sup>38</sup> Δεδομένου του τεράστιου φορτίου της Gram(-) χλωρίδας που δέχεται το νεογνό αμέσως μετά τη γέννηση, αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει καταστροφικής έκτασης φλεγμονώδη απάντηση. Μελέτες σε ποντίκια, όμως, έχουν δείξει ότι, στα τελειόμηνα νεογνά, τέτοιες απαντήσεις αποφεύγονται με την ενδοκυττάρωση των LPS από τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα, η οποία επάγει την καταστολή ενός κομβικής σημασίας μεσολαβητή της μετάδοσης του ενδοκυττάρου μηνύματος των TLR4, του IRAK1 (IL-1-receptor-associated kinase 1) (εικ. 3).<sup>38</sup> Παράλληλα, η ανάπτυξη, στο λεπτό έντερο, των κυττάρων Paneth, που αποτελούν πλούσια πηγή APPs, συμβάλλει σημαντικά στην κάθαρση των βα-



**Εικόνα 3.** Η ενδοκυττάρωση των LPS από τα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου του νεογνού αναστέλλει τη δράση του ρυθμιστικού παράγοντα IRAK1, καταστέλλοντας έτσι τη μετάδοση του ενδοκυττάρου μηνύματος των TLR4 και τη φλεγμονώδη απάντηση έναντι των Gram(-) που εποικίζουν τον πεπτικό σωλήνα του νεογνού.

κτηρίων, όπως η *E. coli*.<sup>39</sup> Αυτές οι διεργασίες οδηγούν στη λεγόμενη *ανοχή της εντεροτοξίνης*, που αποτελεί βασική παράμετρο της ομαλής προσαρμογής του νεογνού στην εγκατάσταση της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας.<sup>40</sup> Η αδυναμία καταστολής της LPS-επαγόμενης φλεγμονώδους απάντησης φαίνεται ότι ευθύνεται, σε σημαντικό βαθμό, για την εμφάνιση της *νεκρωτικής εντεροκολίτιδας* στα πρόωρα νεογνά.<sup>41,42</sup>

Η νεογνική εντερική ανοσία επηρεάζεται καθοριστικά από το μητρικό θηλασμό. Ο ρόλος του μητρικού θηλασμού στην άμυνα των νεογνών έναντι των λοιμώξεων έχει δειχθεί από παλιά με τέτοια πληρότητα, ώστε να διατυπώνεται από ορισμένους η άποψη ότι «η σημαντικότερη ανοσοανεπάρκεια είναι εκείνη των παιδιών που δεν θηλάσαν».<sup>43</sup> Αναφέρεται, ενδεικτικά, ότι τα νεογνά που θηλάζουν προσλαμβάνουν καθημερινά ~0,5–1 g εκκριτικής IgA (secretory IgA, sIgA) που, μαζί με τη λακτοφερίνη, αντιπροσωπεύουν το 30% των πρωτεϊνών του μητρικού γάλακτος.

Η παρουσίαση των ανοσοδραστικών ουσιών και κυττάρων που περιέχει το μητρικό γάλα<sup>44</sup> εκφεύγει των στόχων αυτής της ανασκόπησης. Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες, όμως, είναι οι ερευνητικές ενδείξεις που υποστηρίζουν την ου-

\* Εκτίμηση του μεγέθους του εντερικού οικοσυστήματος παρέχεται από τα ακόλουθα δεδομένα. Τη στιγμή που ο οργανισμός του ενήλικα αποτελείται από ~10 τρισεκατομμύρια κύτταρα, τα οποία αντιστοιχούν σε ~200 τύπους κυττάρων, ο εντερικός βλεννογόνος φιλοξενεί ~100 τρισεκατομμύρια μικροοργανισμών που ανήκουν σε ~400 διαφορετικά είδη. Η σύσταση της εντερικής χλωρίδας αρχίζει να προσομοιάζει με αυτή του ενήλικα μετά από το δεύτερο έτος της ζωής.

\*\* Ως από του στόματος ανοχή ορίζεται η απουσία συστηματικής ανοσιακής απάντησης μετά από παρεντερική χορήγηση αντιγόνου, στο οποίο ο οργανισμός είχε εκτεθεί προηγουμένως ή με το οποίο είχε ανοσοποιηθεί μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα.

σιαστική συμβολή του μητρικού θηλασμού στην τροποποίηση του ανοσιακού περιβάλλοντος του εντέρου, μέσω καταστολής της φλεγμονής, αλλά και διά της ανάπτυξης υποκλινικών λοιμώξεων που διεγείρουν σταδιακά την ανοσιακή μνήμη έναντι των παθογόνων.<sup>45</sup> Στο τελευταίο φαίνεται ότι συντείνει καθοριστικά το είδος των μικροοργανισμών, με τους οποίους επικοινωνείται το έντερο των νεογνών που θηλάζουν. Στο τέλος της πρώτης εβδομάδας της ζωής, το επικρατέστερο είδος στα νεογνά που θηλάζουν είναι οι γαλακτοβάκλιοι, κυρίως το *Bifidobacterium bifidum* (αποκαλούμενο παλιότερα *Lactobacillus bifidus*), ενώ εκείνα που δεν θηλάζουν έχουν μεγαλύτερη ποικιλότητα εντερικής χλωρίδας, με επικρατέστερα τα βακτηριοειδή.<sup>43</sup>

Στις αρχές της δεκαετίας του 2000, διαπιστώθηκε ότι, μεταξύ των άλλων, το μητρικό γάλα περιέχει διάφορους παράγοντες που τροποποιούν τη μετάδοση του μηνύματος των TLR και οι οποίοι δεν ανιχνεύονται στα εμπορικά σκευάσματα γάλακτος. Μεταξύ αυτών, ενδιαφέρον παρουσιάζει η ανοσοτροποποιητική επίδραση του διαλυτού CD14 (soluble CD14, sCD14), που είναι συνυποδοχέας των TLR2 και TLR4, καθώς και των διαφόρων μορφών διαλυτού TLR2 (soluble TLR2, sTLR2). Συγκεκριμένα, τόσο το sCD14 όσο και οι sTLR2 του μητρικού γάλακτος επηρεάζουν ανασταλτικά τις TLR2- και TLR3-εξαρτώμενες απαντήσεις και ευοδωτικά εκείνες που μεσολαβούνται από τους TLR4 και TLR5. Η εν λόγω επίδραση παρατηρήθηκε ότι ασκείται στους TLR που εκφράζονται από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, αλλά και από τα μονοκύτταρα, τα DCs και τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος. Δείχθηκε, μάλιστα, ότι αυτή η επίδραση του γάλακτος διαφοροποιείται προΐσχυσης της λοχειάς.<sup>46</sup> Τέλος, το μητρικό γάλα περιέχει TGF-β, σε συγκέντρωση που αναστέλλει την επαγόμενη από τον TNF παραγωγή IL-18 από τα εμβρυϊκά, αλλά όχι και από τα ώριμα, επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου.<sup>47</sup>

#### 4.2. Αντίδραση οξειάς φάσης

Η συγκέντρωση των πρωτεϊνών οξειάς φάσης παρουσιάζει θεαματικές διακυμάνσεις μετά από τη γέννηση. Οι θετικές πρωτεΐνες οξειάς φάσης που συντίθενται στο ήπαρ, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP), η συνδεόμενη με τη μαννόζη πρωτεΐνη (mannose-binding lectin, MBL), το sCD14 και η LBP, ανευρίσκονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις αμέσως μετά τον τοκετό, αλλά αυξάνονται θεαματικά στη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της ζωής.<sup>13</sup> Το γεγονός αυτό φαίνεται ότι οφείλεται στη διέγερση των ηπατοκυττάρων από την IL-6, η οποία, κατά την ίδια χρονική περίοδο, αυξάνεται στο πλάσμα σε συγκεντρώσεις που υπερβαίνουν τις βασικές συγκεντρώσεις της στο πλάσμα των ενηλίκων.<sup>48</sup> Βασική αιτία της αυξημένης παραγωγής

IL-6 είναι η ενεργοποίηση των TLR από τα μικροβιακά προϊόντα. Σημαντικός, όμως, φαίνεται ότι είναι και ο ρόλος της υποξίας που χαρακτηρίζει τη μεταβολική κατάσταση των νεογνών. Η υποξία αυτή, η οποία επιτείνεται από τους σπασμούς της μήτρας, το stress του εμβρύου και τον παρατεινόμενο τοκετό, προκαλεί αύξηση της παραγωγής IL-6 και IL-8, που συμβάλλουν σημαντικά στην εξέλιξη του τοκετού, αλλά επιδρά αρνητικά στη σύνθεση του TNF (tumor necrosis factor).<sup>49</sup>

Αντίστροφα, πολλές αρνητικές πρωτεΐνες οξειάς φάσης, όπως η προλευκωματίνη, ανευρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις αμέσως μετά τον τοκετό και στη συνέχεια μειώνονται. Μια τέτοια πρωτεΐνη, η α<sub>2</sub>HS-γλυκοπρωτεΐνη (fetuin), μάλιστα, έχει παρατηρηθεί ότι καταστέλλει την παραγωγή TNF, χωρίς να επηρεάζει τη σύνθεση της IL-6.<sup>50</sup>

Συμπερασματικά, αμέσως μετά τον τοκετό, παρατηρείται ταχεία ενεργοποίηση της αντίδρασης οξειάς φάσης, η οποία αποσκοπεί στην κάθαρση των μικροβιακών προϊόντων που κατορθώνουν να διέλθουν από το δέρμα και τους βλεννογόνους προς την κυκλοφορία του νεογνού, με απώτερο στόχο τον έλεγχο της φλεγμονής που συνοδεύει την απότομη επαφή του με τον εξωτερικό κόσμο.

#### 4.3. Τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας

Τα νεογέννητα θηλαστικά εμφανίζονται με μειωμένο αριθμό ηρεμούντων κοκκιοκυττάρων και προγονικών μονοκυττάρων, γεγονός που συνεπάγεται την αδυναμία τους να κινητοποιήσουν ικανό αριθμό πολυμορφοπυρήνων κυττάρων για την αντιμετώπιση καταστάσεων stress (π.χ. σήψη). Εκτός από αυτή την ποσοτική διαφορά, στα νεογνά, πολλές λειτουργίες των ουδετεροφίλων υπολείπονται σε σχέση με τους ενήλικες. Η αντίδραση στα χημειοτακτικά ερεθίσματα, η ικανότητα προσκόλλησης στο αγγειακό ενδοθήλιο (adhesion) και κύλισης (rolling), η προβολή λαμινοποδίων, αλλά και οι μικροβιοκτόνοι μηχανισμοί των ουδετεροφίλων εμφανίζουν στα νεογνά διαφόρων βαθμών υστέρηση.<sup>51,52</sup> Σε αυτή την ποσοτική και ποιοτική υστέρηση μπορεί να αποδοθεί η ουδετεροπενία που συνοδεύει, πολλές φορές, τη μικροβιακής αιτιολογίας σήψη των νεογνών.

Ο αριθμός των κυκλοφορούντων μονοκυττάρων δεν φαίνεται να είναι μειωμένος στα νεογνά. Επίσης, τόσο στα μονοκύτταρα, όσο και στα άλλα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (antigen-presenting cells, APCs), η βασική έκφραση των TLR φαίνεται ότι δεν υπολείπεται εκείνης των ενηλίκων. Παρ' όλα αυτά, έχει δειχθεί ότι, κατά τη γέννηση, η απόκριση αυτών των κυττάρων στους διάφορους αγωνιστές των TLR είναι χαρακτηριστικά διαφορετική

από εκείνη των ενηλίκων.<sup>53</sup> Συγκεκριμένα, τα διεγερμένα μονοκύτταρα των νεογνών έχουν μειωμένη δυνατότητα παραγωγής TNF,<sup>48,54</sup> ενώ τα δενδριτικά κύτταρα (dendritic cells, DCs) εμφανίζουν υστέρηση στην παραγωγή IFN τύπου I.<sup>55,56</sup> Αντίθετα, η επαγόμενη από τους TLR παραγωγή IL-6, IL-10 και IL-23 από τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα DCs των νεογνών είναι αυξημένη σε βαθμό μεγαλύτερο εκείνης των ενηλίκων. Η αυξημένη παραγωγή IL-23 από τα DCs των νεογνών έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς επάγει την έκφραση IL-17, η οποία με τη σειρά της αυξάνει την παραγωγή APPs από τα επιθήλια.<sup>57</sup>

Λίγα είναι γνωστά ως προς το μηχανισμό που επάγει αυτή την επιλεκτική απόκριση των μονοκυττάρων και των APCs, γενικότερα, στη διέγερση των TLR. Έχει δειχθεί ότι η υποξία των νεογνών επάγει, μεταξύ των άλλων, και την παραγωγή αδενοσίνης, ενός ενδογενούς μεταβολίτη των πουρινών. Διεγείροντας τους A<sub>3</sub> υποδοχείς της που εκφράζονται από τα μονοκύτταρα, η αδενοσίνη αυξάνει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του cAMP. Η συγκέντρωση του ενδοκυττάρου cAMP στα μονοκύτταρα του ομφαλικού αίματος ανευρίσκεται ~20 φορές μεγαλύτερη εκείνης των ενηλίκων. Το cAMP λειτουργεί ως δεύτερος μεταβιβαστής που αναστέλλει την παραγωγή τόσο του TNF, όσο και της IFN-α, της IFN-γ και της IL-12, χωρίς όμως να επηρεάζει τη σύνθεση της IL-6, της IL-10 και της IL-23.<sup>58</sup> Μένει να επιβεβαιωθεί κατά πόσο το cAMP αποτελεί πράγματι βασικό μηχανισμό ρύθμισης της TLR-μεσολαβούμενης παραγωγής κυτταροκινών και, κατά συνέπεια, της κατεύθυνσης διαφοροποίησης των T<sub>H</sub>-κυττάρων, καθώς και μέχρι ποια ηλικία διατηρείται η αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσής του.

Η λειτουργική επάρκεια των κυττάρων της φυσικής ανοσίας των νεογνών, βέβαια, δεν εξετάζεται μόνο υπό το πρίσμα της συμμετοχής τους στη φλεγμονώδη απάντηση, αλλά και στο πλαίσιο της αντιγονοπαρουσιαστικής ικανότητάς τους και της άμεσης συμβολής τους στην καταστροφή των παθογόνων. Λεπτομερείς μελέτες σε ποντίκια έχουν δείξει ότι ο αριθμός των APCs και ειδικότερα των DCs είναι μειωμένος στα νεογνά, ενώ ταυτόχρονα παρατηρούνται σημαντικές διαφορές, σε σχέση με τα ενήλικα ζώα, ως προς το σχετικό μέγεθος των διαφόρων υποπληθυσμών τους. Ως προς τη λειτουργικότητά τους, τα νεογνικά DCs θεωρείται ότι μάλλον ανεπαρκούν. Αρκετές όμως μελέτες υποδεικνύουν ότι, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, είναι ικανά να δώσουν ώριμες απαντήσεις.<sup>59</sup> Οι αντίστοιχες μελέτες στον άνθρωπο εστιάζονται κυρίως στην ικανότητα των νεογνικών APCs να παράγουν IL-12 και IFN-γ. Αν και τα αποτελέσματα αυτών των μελετών εμφανίζονται, εκ πρώτης όψεως, αντιφατικά, προκύπτουν σαφείς ενδείξεις ότι σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των νεογνικών

APCs διαδραματίζουν τα μηνύματα που δέχονται από το μικροπεριβάλλον και ότι, ανάλογα με αυτά, η ανοσοϊκανότητά τους μπορεί να κυμαίνεται από τη σαφή ανεπάρκεια μέχρι την πλήρη ωριμότητα.<sup>59,60</sup>

## 5. Η ΕΙΔΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ ΤΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ

### 5.1. Τα βοηθητικά T-κύτταρα

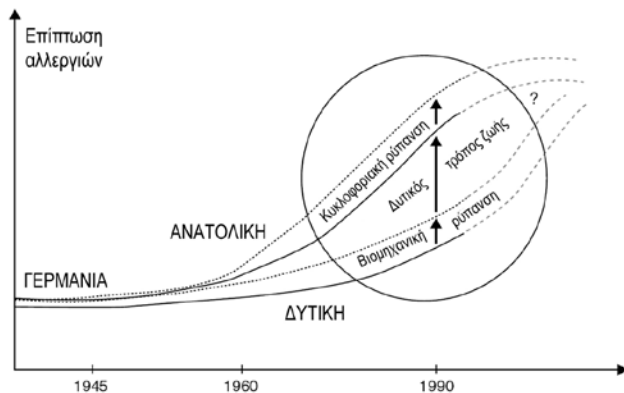
Η T<sub>H</sub>-κυτταρική ανοσιακή απόκριση του εμβρύου χαρακτηρίζεται από καταστολή της T<sub>H</sub>1-απάντησης. Το γεγονός αυτό φαίνεται ότι εξασφαλίζει στο έμβρυο το εξελικτικό πλεονέκτημα της προστασίας του από τη φλεγμονή. Διάφοροι παράγοντες ευθύνονται για τη συγκεκριμένη απόκλιση της T<sub>H</sub>-διαφοροποίησης που παρατηρείται κατά την εμβρυϊκή ζωή. Μεσολαβητές που παράγονται από τον πλακούντα, όπως η IL-10, η προσταγλανδίνη E2 και η προγεστερόνη, προάγουν την T<sub>H</sub>2-διαφοροποίηση, η οποία συνεπάγεται καταστολή της T<sub>H</sub>1-απάντησης.<sup>61-63</sup> Όπως αναφέρθηκε επίσης, κατά τη γέννηση, η απάντηση των APCs στους αγωνιστές των TLR1-7 χαρακτηρίζεται από μειωμένη παραγωγή των κυτταροκινών που επάγουν την T<sub>H</sub>1-διαφοροποίηση.<sup>54</sup> Τέλος, συνυπεύθυνη έχει θεωρηθεί και η απόκλιση της διαφοροποίησης των T<sub>H</sub>-κυττάρων της εγκύου προς την T<sub>H</sub>2-κατεύθυνση,<sup>64</sup> εξελικτικός στόχος της οποίας θεωρείται η αποφυγή της απόρριψης του απλοταύτητου εμβρυϊκού αλλομοσχεύματος.

Μετά τον τοκετό, η λειτουργία των βοηθητικών T-κυττάρων, αλλά και γενικότερα η ειδική ανοσία, παρουσιάζει σαφές ποσοτικό έλλειμμα. Ο πρώτος λόγος είναι ότι, όπως είναι αναμενόμενο, τα νεογνά δεν διαθέτουν ανοσιακή μνήμη. Δεύτερο σημαντικό λόγο αποτελεί ο μικρός αριθμός ανοσοκυττάρων, που, κατά τη νεογνική περίοδο, έχουν αποικίσει τα περιφερικά λεμφικά όργανα<sup>65</sup> και, ειδικότερα, οι διαφορές, σε σχέση με τους ενήλικες, αναφορικά με τους σχετικούς αριθμούς των διαφόρων υποπληθυσμών των ανοσοκυττάρων που έχουν εγκατασταθεί στις περιοχές των λεμφαδένων και του σπλήνα, όπου λαμβάνουν χώρα συγκεκριμένες ανοσιακές λειτουργίες. Μεγάλος αριθμός μελετών υποστηρίζει ότι το ποσοτικό αυτό έλλειμμα επιτείνεται από τη συνεχιζόμενη, κατά την πρώτη περίοδο της εξωμήτριας ζωής, καταστολή της T<sub>H</sub>1-απάντησης που χαρακτηρίζει το έμβρυο. Έτσι εξηγείται η ευπάθεια των νεογνών στις λοιμώξεις, κυρίως εκείνες από ενδοκυττάρια παθογόνα, για την αντιμετώπιση των οποίων ευθύνονται τα T<sub>H</sub>1-κύτταρα.

Από την άλλη πλευρά, στην επικράτηση της T<sub>H</sub>2-απάντησης αποδίδεται η αυξημένη επίπτωση των αλλεργικών νοσημάτων κατά τη διάρκεια της πρώτης παιδικής ηλικίας, γεγονός που έδωσε αφορμή για τη διατύπωση

της περίφημης *υπόθεσης της υγιεινής*.<sup>66</sup> Η υπόθεση αυτή επιχειρεί να εξηγήσει την αύξηση της επίπτωσης των αλλεργικών και των αυτοάνοσων νοσημάτων σε άτομα που, κατά την πρώτη παιδική ηλικία, δεν είχαν ικανή έκθεση σε παθογόνα, ώστε να επιτευχθεί η αναγκαία για την αποφυγή αυτών των νοσημάτων «ωρίμανση» της T<sub>H</sub>1-απάντησης (εικ. 4).<sup>67</sup>

Η ασυμμετρία της νεογνικής T<sub>H</sub>-διαφοροποίησης έχει δειχθεί και είναι βέβαιο ότι λαμβάνει χώρα στον ποντικό. Κατά πόσο η ασυμμετρία αυτή είναι της ίδιας έκτασης και στον άνθρωπο είναι δύσκολο να εκτιμηθεί. Οι σχετικές μελέτες έχουν σειρά περιορισμών και εγγενών μεθοδολογικών προβλημάτων, όπως εκείνα της ανίχνευσης και των παραμέτρων, στη βάση των οποίων προσδιορίζονται οι T<sub>H</sub>1- και T<sub>H</sub>2-απαντήσεις, του πολύ μικρού μεγέθους του δείγματος που εξετάζεται, καθώς και της πρακτικής αδυναμίας επανειλημμένων ελέγχων (αιμοληψίες από μικρά παιδιά) για την παρακολούθηση της διαχρονικής εξέλιξης του φαινομένου.<sup>68</sup>



**Εικόνα 4.** Μια από τις βασικότερες επιδημιολογικές μελέτες που υποστήριξαν τη διατύπωση της υπόθεσης της υγιεινής ήταν αυτή που αποκάλυψε τη θεαματική αύξηση της επίπτωσης των αλλεργικών νοσημάτων σε παιδιά από την ανατολική Γερμανία, που γεννήθηκαν μετά από την πτώση του Τείχους του Βερολίνου (1989). Ο δυτικός τρόπος ζωής περιορίζει την έκθεση σε μικρόβια, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της «ωρίμανσης» της T<sub>H</sub>1- και την επικράτηση της T<sub>H</sub>2-απάντησης, συνέπεια της οποίας είναι η επαγωγή της αλλεργίας.<sup>112</sup> Τα αποτελέσματα της International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), που άρχισε το 1991 και στην οποία παρακολουθούνται περίπου 700.000 παιδιά απ' όλο τον κόσμο, επιβεβαιώνουν μερικώς τα επιδημιολογικά ευρήματα που υποστήριξαν αρχικά την υπόθεση της υγιεινής, αλλά αναδεικνύουν ενδιαφέρουσες διαφορές, μεταξύ των αναπτυγμένων και των αναπτυσσόμενων χωρών, αναφορικά με τους παράγοντες που επηρεάζουν την αύξηση της επίπτωσης των αλλεργικών νοσημάτων.<sup>113</sup> Το ενδιαφέρον έγκειται στο γεγονός ότι σημαντική αύξηση της επίπτωσης των αλλεργικών νοσημάτων δεν παρατηρείται, όπως θα ήταν αναμενόμενο, σε περιοχές όπου επιπολάζουν τα T<sub>H</sub>2-μεσολαβούμενα παρασιτικά νοσήματα. Αντίθετα, η αύξηση αυτή βαίνει παράλληλα με την αύξηση της επίπτωσης των T<sub>H</sub>1-μεσολαβούμενων αυτοάνοσων νοσημάτων. Είναι πολύ πιθανόν ότι, στις αναπτυσσόμενες χώρες και με στόχο τον περιορισμό της φλεγμονής, η εκτεταμένη έκθεση στα παθογόνα κινητοποιεί ρυθμιστικούς μηχανισμούς, οι οποίοι ταυτόχρονα καταστέλλουν την εκδήλωση της αλλεργίας.<sup>114</sup>

Το βέβαιο, πάντως, είναι ότι οι νεογνικές T<sub>H</sub>-απαντήσεις ανευρίσκονται και στον άνθρωπο πράγματι ελαττωμένες. Η μείωση όμως αυτή φαίνεται ότι αφορά, κατά περίπτωση, είτε στις T<sub>H</sub>1- είτε στις T<sub>H</sub>2-απαντήσεις είτε και στις δύο. Για παράδειγμα, τα νεογνά με πρωτοπαθή λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα (herpes simplex virus, HSV) παρουσιάζουν καθυστερημένη και μειωμένη ειδική έναντι του ιού T<sub>H</sub>1-απάντηση, όπως εκτιμάται από τον πολλαπλασιασμό των CD4 T-κυττάρων, την έκκριση IFN-γ και TNF-α, και την εξαρτώμενη από τα T-κύτταρα παραγωγή αντι-HSV αντισωμάτων.<sup>69,70</sup> Στην ελονοσία, τόσο οι T<sub>H</sub>1 όσο και οι T<sub>H</sub>2 αντιγονοειδικές απαντήσεις, σε παιδιά ηλικίας <5 ετών, εμφανίζονται μειωμένες, σε σχέση με εκείνες των ενηλίκων.<sup>71,72</sup> Αντίθετα, ώριμες T<sub>H</sub>1-απαντήσεις αναπτύσσονται στα νεογνά μετά από BCG εμβολιασμό.<sup>73,74</sup>

Οι παρατηρήσεις αυτές, συνεξεταζόμενες υπό το πρίσμα έγκυρων μελετών, που έχουν δείξει τη δυνατότητα επαγωγής ώριμων T<sub>H</sub>1-απαντήσεων και στα νεογνά των ποντικών, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες διέγερσης,<sup>75,76</sup> πείθουν ότι οι T<sub>H</sub> και, γενικότερα, οι προσαρμοστικές ανοσιακές απαντήσεις των νεογνών παρουσιάζουν μεγάλο βαθμού ποικιλομορφία, που κυμαίνεται από την πλήρη απουσία απαντητικότητας μέχρι την απολύτως ώριμη λειτουργικότητα.<sup>65,68</sup> Διάφοροι παράγοντες φαίνεται ότι επηρεάζουν, κατά περίπτωση, το βαθμό ωριμότητας της προσαρμοστικής απάντησης των νεογνών. Ορισμένες πειραματικές ενδείξεις συνδέουν την T<sub>H</sub>1/T<sub>H</sub>2-διαφοροποίηση με το μέγεθος του αντιγονικού φορτίου, υποστηρίζοντας ότι με την ελάττωσή του επάγεται αποτελεσματικότερη T<sub>H</sub>-διαφοροποίηση και αντιστρόφως.<sup>77</sup> Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι η επικράτηση της T<sub>H</sub>2-διαφοροποίησης, κατά τις πρώτες εβδομάδες της ζωής, αντιπροσωπεύει το αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των εμβρυϊκής προέλευσης πρόδρομων λεμφοκυττάρων που υπάρχουν ακόμη στην κυκλοφορία του νεογνού, ενώ τα λεμφοκύτταρα που εξέρχονται από το θύμο μετά από τη γέννηση αναπτύσσουν ώριμες T<sub>H</sub>1-απαντήσεις.<sup>78</sup> Αρκετές ενδείξεις υποστηρίζουν, επίσης, ότι τα T-κύτταρα των νεογνών υπόκεινται σε ομοιοστατικό πολλαπλασιασμό *in situ*. Ο πολλαπλασιασμός αυτός επάγεται από το λεμφοπενικό περιβάλλον που επικρατεί κατά περίπτωση σε κάθε όργανο, οφείλεται πιθανόν στην ευαισθησία των T-κυττάρων στις κυτταροκίνες που έχουν κοινή γ-αλυσίδα και λαμβάνει χώρα απουσία αντιγονικής διέγερσης.<sup>79,80</sup>

Σημαντική πρόοδος αναφορικά με την κατανόηση των μηχανισμών που ελέγχουν την T<sub>H</sub>-διαφοροποίηση στα νεογνά επιτεύχθηκε την τελευταία δεκαετία από τις μελέτες της ομάδας του Becky Adkins.<sup>81</sup> Κομβικής σημασίας σημείο της ερευνητικής τους προσπάθειας ήταν η αναγνώριση του γεγονότος ότι τα έως τώρα αποτελέσματα που



υποστήριζαν τη σαφή υπεροχή των  $T_H2$ -απαντήσεων στα νεογνά των ποντικών βασίζονταν στη μελέτη δευτερογενών ανοσιακών απαντήσεων, αφού λεμφαδένες για τη μελέτη των λεμφοκυττάρων δεν ήταν δυνατόν να συλλεγούν –εξαιρετικά μικρό μέγεθος– παρά μόνο από ενήλικα ζώα που είχαν υποστεί αντιγονική διέγερση κατά τη νεογνική ηλικία. Το πρόβλημα αντιμετωπίστηκε με την ανάπτυξη και τον πειραματισμό πάνω σε ένα μοντέλο διαγονιδιακών ποντικών (neonate-to-neonate TCR transgenic adoptive transfer system).

Το πρώτο και βασικότερο συμπέρασμα, στο οποίο κατέληξαν, ήταν ότι τα πειραματόζωα, μετά από την αντιγονική διέγερση, ανέπτυσαν την ίδια συχνότητα πρωτογενών  $T_H1$ - και  $T_H2$ -απαντήσεων. Μετά από την επαναδιέγερση, όμως, αναπτύσσονταν μόνο  $T_H2$  δευτερογενείς απαντήσεις, ενώ η IL-4 που παραγόταν από αυτές οδηγούσε τα  $T_H1$ -κύτταρα σε αποπτωτικό θάνατο. Το αποπτωτικό σήμα της IL-4 μεσολαβείται, όχι από τον υποδοχέα της κυτταροκίνης που εκφράζεται από τα  $T_H1$ -κύτταρα των ενηλίκων, αλλά από έναν ετεροδιμερή υποδοχέα (IL-4Ra/IL-13Ra1), η έκφραση του οποίου ελέγχεται κατασταλτικά από την IL-12.<sup>82</sup> Επειδή κύρια πηγή της IL-12 είναι τα DCs, βασικό ρόλο στην επαγωγή της απόπτωσης των  $T_H1$ -κυττάρων είναι πολύ πιθανό ότι διαδραματίζει η ανωριμότητα των τελευταίων και η μειωμένη παραγωγή IL-12 κατά τη νεογνική ηλικία, γεγονός που φαίνεται ότι ισχύει και στον άνθρωπο.<sup>83</sup> Η παραγωγή αυτή φαίνεται ότι είναι αρκετή για την αρχική καταστολή της έκφρασης του IL-4Ra/IL-13Ra1 από τα πρωτογενή  $T_H1$ -κύτταρα, με αποτέλεσμα η πρωτογενής  $T_H1$ -απάντηση να αναπτύσσεται απρόσκοπτα. Δεν είναι, όμως, το ίδιο ικανή για τη μετέπειτα καταστολή της έκφρασης του υποδοχέα από τα δευτερογενή  $T_H1$ -κύτταρα, με συνέπεια την επαγόμενη από την IL-4 απόπτωσή τους. Με την πρόοδο της ηλικίας, τα ώριμα DCs παράγουν φυσιολογικά IL-12, η οποία καταστέλλει την έκφραση του IL-4Ra/IL-13Ra1 από τα  $T_H1$ -κύτταρα, με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η απόπτωσή τους και να επιτρέπεται η ανάπτυξη  $T_H1$ -απαντήσεων στους ενήλικες.

Προϋπόθεση για να εξελιχθεί η αλυσίδα των παραπάνω φαινομένων είναι η άμεση μετά από το αντιγονικό ερέθισμα παραγωγή IL-4 από τα  $T_H2$ -κύτταρα. Τα γονίδια *Il5*, *Il13* και *Il4* ανευρίσκονται διαδοχικά διατεταγμένα στην ίδια χρωμοσωματική περιοχή, σχηματίζοντας τον αποκαλούμενο γενετικό τόπο των  $T_H2$ -κυτταροκινών. Υπάρχουν ενδείξεις ότι, στα παρθένα  $CD4^+$ -κύτταρα των νεογνών, τόσο του ποντικού όσο και του ανθρώπου,<sup>84</sup> η επιγενετική κατάσταση αυτού του τόπου διαφέρει από εκείνη των ενηλίκων και είναι τέτοια που επιτρέπει την άμεση και εύκολη μεταγραφή των  $T_H2$ -κυτταροκινών. Έτσι, μετά από το αντιγονικό ερέθισμα επιτυγχάνεται και επικρατεί η

άμεση παραγωγή των  $T_H2$ -κυτταροκινών, ενώ, παράλληλα, η IL-4 καταστέλλει την  $T_H1$ -απάντηση. Έχοντας υπό όψιν ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να επιφέρουν επιγενετικές αλλοιώσεις, σημειώνεται, στο σημείο αυτό, ότι πρόσφατα δημοσιεύθηκαν παρατηρήσεις που υπαινίσσονται ενδεχόμενη σχέση της πολικότητας της  $T_H$ -απάντησης των νεογνών με περιβαλλοντικούς παράγοντες, οι οποίοι επιδρούν κατά τη διάρκεια της κύησης.<sup>85</sup>

## 5.2. Τα κυτταρολυτικά T-κύτταρα

Όπως η βοηθητική, έτσι και η κυτταρολυτική T-κυτταρική απάντηση των νεογνών εθεωρείτο, για πολλά χρόνια, ανεπαρκής. Από το 1995 ήταν γνωστό,<sup>86</sup> και έχει επιβεβαιωθεί αρκετές φορές από τότε,<sup>87</sup> ότι οι CD8 T-κυτταρικές απαντήσεις που ανιχνεύονται στα νεογνά με λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (human immunodeficiency virus, HIV) είναι εξαιρετικά ασθενείς. Στην ασθενή, μάλιστα, αντι-HIV κυτταρολυτική απάντηση αποδίδεται και η ταχεία εξέλιξη της νόσου, που παρατηρείται στα μικρά παιδιά. Στις αρχές της δεκαετίας, όμως, καταδείχθηκε ότι σε νεογνά με συγγενείς λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό και *Trypanosoma cruzi* ανιχνεύονται ισχυρές κυτταρολυτικές απαντήσεις, γεγονός που υποδεικνύει ότι, υπό συγκεκριμένες συνθήκες, κυτταρολυτικές απαντήσεις μπορούν να αναπτυχθούν ήδη από την εμβρυϊκή ζωή.<sup>88,89</sup> Έτσι, όπως προκύπτει και από τα αποτελέσματα των σχετικών μελετών σε πειραματόζωα, η επικρατούσα σήμερα άποψη είναι ότι η κυτταρολυτική T-κυτταρική απάντηση παρουσιάζει στα νεογνά ανάλογη ποικιλομορφία με τη βοηθητική.

## 5.3. Τα ρυθμιστικά T-κύτταρα

Ο ρόλος που ενδεχομένως διαδραματίζουν τα ρυθμιστικά T-κύτταρα (regulatory T cells, Tregs) στη διαμόρφωση της προσαρμοστικής ανοσίας των νεογνών και των βρεφών υποδεικνύεται από αρκετές μελέτες σε πειραματόζωα.<sup>68</sup> Μεταξύ των τελευταίων, βασική είναι η επαγωγή αυτοανοσίας σε ποντίκια που υποβλήθηκαν σε θυμεκτομή κατά τη νεογνική ηλικία, η εκδήλωση της οποίας προλαμβάνεται με τη χορήγηση  $CD4^+CD25^+$  Tregs από ενήλικα ζώα.<sup>90</sup> Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι κάτι ανάλογο, χωρίς όμως ακόμη να είναι επακριβώς προσδιορισμένο, μπορεί να συμβαίνει και στον άνθρωπο. Για παράδειγμα, οι Steinborn et al<sup>91</sup> παρατήρησαν ότι ο αριθμός των Tregs στο έμβρυο βαίνει μειούμενος με την πρόοδο της κύησης και ανευρίσκεται ιδιαίτερα ελαττωμένος σε περίπτωση αυτόματου τοκετού. Οι ίδιοι ερευνητές εντόπισαν, επίσης, ότι ο αριθμός και η κατασταλτική δραστηριότητα των Tregs είναι σταθερά ελαττωμένα στα μικρά για την ηλικία γέννησης νεογνά. Ακόμη, σημαντική

φαίνεται να είναι η παρατήρηση ότι η έκθεση των εγκύων σε αλλεργιογόνα του αγροτικού περιβάλλοντος συνδέεται με αυξημένο αριθμό και λειτουργία των Tregs του ομφαλικού αίματος και με ταυτόχρονη μείωση της παραγωγής T<sub>H</sub>2-κυτταροκινών και της ικανότητας πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων.<sup>92</sup>

#### 5.4. Η Β-κυτταρική απάντηση

Οι εξαρτώμενες από τα Τ-κύτταρα πρωτογενείς αντισωματικές απαντήσεις, κατά τη νεογνική ηλικία, είναι γνωστό ότι υπολείπονται σε σύγκριση με εκείνες των ενηλίκων.<sup>6,93</sup> Οι εν λόγω απαντήσεις χαρακτηρίζονται από καθυστέρηση στην ανάπτυξή τους, μικρότερα ανώτατα επίπεδα, βραχύτερη διάρκεια, επικράτηση του IgG<sub>2</sub> ισοτύπου, χαμηλότερη χημική συγγένεια και περιορισμένη ετερογένεια. Το ίδιο γνωστό από παλιά είναι ότι η εξαρτώμενη από τα αντισώματα άμυνα των νεογνών καλύπτεται, σε σημαντικό βαθμό, από αντισώματα που μεταφέρονται παθητικά στην κυκλοφορία τους, από την κυκλοφορία της μητέρας ή μέσω του μητρικού γάλακτος.<sup>94</sup> Αντικρουόμενα, από την άλλη πλευρά, είναι τα δεδομένα που υπάρχουν στη βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση των μητρικών αντισωμάτων στην επαγωγή της πρωτογενούς αντισωματικής απάντησης του νεογνού. Το πιθανότερο είναι ότι τα μητρικά αντισώματα, εξουδετερώνοντας τα αντιγόνα, συμβάλλουν στην ανεπάρκεια του νεογνού να αναπτύξει ώριμες πρωτογενείς αντισωματικές απαντήσεις, τόσο έναντι των παθογόνων, όσο και μετά από εμβολιασμούς.<sup>95</sup> Το γεγονός αυτό, όμως, δεν φαίνεται να επηρεάζει την εκδήλωση των δευτερογενών αντισωματικών απαντήσεων, επειδή ενδεχομένως μετά από την πρώτη έκθεση στα αντιγόνα έχουν αναπτυχθεί μνημονικά Τ-κύτταρα.<sup>96</sup>

Οι λόγοι για τους οποίους τα νεογνά ανεπαρκούν ως προς την επαγωγή των αντισωματικών απαντήσεων δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένοι. Ενδογενείς διαφορές δεν φαίνεται να υπάρχουν μεταξύ των Β-κυττάρων των νεογνών και εκείνων των ενηλίκων.<sup>68</sup> Κατά ένα μέρος, η ανεπάρκεια αυτή δικαιολογείται από την ανωριμότητα των Τ<sub>H</sub>-κυτταρικών απαντήσεων, που περιγράφηκαν παραπάνω. Για παράδειγμα, η αντισωματική απάντηση, μετά από εμβολιασμούς έναντι της ηπατίτιδας Β και της πολιομυελίτιδας, είναι μεγαλύτερη όταν αυτοί γίνονται ταυτόχρονα με το BCG, το οποίο αποτελεί ισχυρό ενεργοποιητή της Τ<sub>H</sub>1-απάντησης.<sup>97</sup>

Σε σημαντικότερο πάντως βαθμό, η ανεπάρκεια των νεογνικών αντισωματικών απαντήσεων φαίνεται ότι οφείλεται στην τοπογραφία των Β-κυτταρικών απαντήσεων. Το γεγονός αυτό είναι μάλλον βέβαιο αναφορικά με τις απαντήσεις έναντι θυμοανεξάρτητων (TI-2) αντιγόνων (πο-

λυσασκαρίτες). Υπεύθυνα για τις συγκεκριμένες απαντήσεις, καθώς και για τη δημιουργία των μνημονικών Β-κυττάρων που εκφράζουν IgM, είναι τα Β-κύτταρα της οριακής ζώνης του σπλήνα.<sup>98</sup> Αυτά τα κύτταρα ανευρίσκονται σε πολύ μικρό αριθμό κατά τη γέννηση, ενώ η παρουσία τους σε επίπεδα αντίστοιχα των ενηλίκων επιτυγχάνεται μετά τα 1–2 πρώτα χρόνια της ζωής, περίοδο που συμπίπτει με την ανάπτυξη ώριμων αντισωματικών απαντήσεων έναντι των πολυσασκαριτών.<sup>95,100</sup> Στην ανεπάρκεια της απάντησης έναντι των πολυσασκαριτών συμβάλλει, επίσης, και η περιορισμένη δυνατότητα ενεργοποίησης της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, που αποτελεί έναν ακόμη μηχανισμό αντιμετώπισής τους. Κι αυτό, επειδή τα νεογνικά Β-κύτταρα έχουν χαμηλή έκφραση του CR2 υποδοχέα του συμπληρώματος (CD21),<sup>101</sup> αλλά και λόγω της ελαττωμένης συγκέντρωσης του C3 στο πλάσμα των νεογνών. Η ανάπτυξη ώριμων αντισωματικών απαντήσεων έναντι των θυμοεξαρτώμενων αντιγόνων εξαρτάται, επίσης, απόλυτα από τη μικροαρχιτεκτονική των λεμφαδένων, η οποία διαμορφώνεται μέσα από αλληλεπιδράσεις των στρωματικών με τα Β-κύτταρα και μεσολαβείται από διάφορους παράγοντες, όπως οι χημειοκίνες, ο TNF, η λεμφοτοξίνη-αβ και οι υποδοχείς τους. Πλήρης διαμόρφωση της μικροαρχιτεκτονικής των λεμφαδένων επιτυγχάνεται μετά από τη γέννηση, με τα βλαστικά κέντρα να εμφανίζονται μετά από τον τέταρτο μήνα της ζωής.<sup>102</sup> Είναι ενδιαφέρον ότι, στα ποντίκια, η από του στόματος χορήγηση σπερμίνης, μιας πολυαμίνης που εμπλέκεται στην εξωμήτρια ωρίμανση του εντέρου, επιταχύνει την οργάνωση της αρχιτεκτονικής του σπλήνα και αυξάνει τον αριθμό των Β-κυττάρων στα επίπεδα των ενηλίκων ζώων.<sup>103</sup>

#### 6. ΣΧΟΛΙΟ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Από την ανασκόπηση των σύγχρονων ερευνητικών δεδομένων καθίσταται εμφανές ότι ο παλαιότερος χαρακτηρισμός του ανοσιακού συστήματος των νεογνών και των βρεφών ως «ανεκτικού», «ανώριμου» ή «ανεπαρκούς» είναι τουλάχιστον ανακριβής. Αντίθετα, η λειτουργία της φυσικής και της ειδικής νεογνικής ανοσίας φαίνεται ότι υπακούει σε μια αυστηρή εξελικτική λογική, με κύριο χαρακτηριστικό την πλαστικότητα ή την ευελιξία, που επιτρέπει στο νεαρό οργανισμό την ασφαλή και άμεση προσαρμογή του στις μοναδικές συνθήκες που αντιμετωπίζει μετά την έξοδό του από το στείρο ενδομήτριο περιβάλλον.

Σύμφωνα με την υπόθεση που διατυπώνει ο Becky Adkins<sup>68</sup> συνθέτοντας τα έως τώρα ερευνητικά δεδομένα, απαραίτητη προϋπόθεση της επιβίωσης του νεογέννητου είναι η εγκατάσταση μιας συνθήκης ανοχής ενός πλήθους

κοινών αντιγόνων του περιβάλλοντος, αλλά και μιας σειράς περιφερικών ιδίων αντιγόνων, με τα οποία έρχεται σε επαφή, επίσης για πρώτη φορά, μετά από τη γέννηση. Η ανάπτυξη ώριμων ανοσιακών απαντήσεων έναντι αυτού του τεράστιου αντιγονικού φορτίου θα είχε ως αποτέλεσμα την εκδήλωση μιας έντονης χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης που, κατ' αρχήν, θα έθετε σε άμεσο κίνδυνο αυτή την ομοιοστατική του προσπάθεια. Η φλεγμονή θα μπορούσε, επίσης, να ήταν καταστροφική για μερικά όργανα, όπως οι πνεύμονες, η ωρίμανση των οποίων ολοκληρώνεται μετά από τη γέννηση. Γι' αυτό, κύριο γνώρισμα της νεογνικής ανοσίας, καθώς και της εμβρυϊκής, είναι η διατήρηση των μηχανισμών της φλεγμονής κάτω από αυστηρό έλεγχο. Ταυτόχρονα, όμως, η ειδική ανοσία του νεογνού έχει τη δυνατότητα ανάπτυξης αποτελεσματικών απαντήσεων έναντι σοβαρών λοιμώξεων που απειλούν τη ζωή του. Οι αποκλίσεις από αυτή τη λεπτή ισορροπία φαίνεται ότι ευθύνονται για πολλές από τις εκφάνσεις της νεογνικής και της βρεφικής νοσηρότητας.

Η πληρέστερη κατανόηση της νεογνικής ανοσίας έχει δώσει λαβή για σημαντικές προσπάθειες ανάπτυξης

στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων, με σκοπό την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των νεογνικών λοιμώξεων, των αλλεργιών, αλλά και των νοσημάτων που συνδέονται παθογενετικά με την ενδομήτρια φλεγμονή. Για παράδειγμα, ανασυνδυασμένα APPs<sup>104</sup> προτείνονται ως συμπληρωματική θεραπεία για τις νεογνικές λοιμώξεις, ενώ συνθετικοί συνδέτες των TLR, όπως τα ανάλογα του λιπιδίου A, τα πολυ(I:C), η λοξοριβίνη και τα ολιγοδεοξυνουκλεοτίδια, φαίνεται ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ρυθμιστές της φυσικής ανοσιακής απάντησης και της T<sub>H</sub>-διαφοροποίησης, με στόχο την επιτυχεστέρα αντιμετώπιση είτε των παθογόνων είτε των αλλεργιών.<sup>105-107</sup> Τέλος, η διαπίστωση ότι στα νεογνά, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, είναι δυνατή η επαγωγή ώριμων ανοσιακών, ιδιαίτερα T<sub>H</sub>1-απαντήσεων, έχει ανοίξει ένα τεράστιο κεφάλαιο αναφορικά με τη βελτίωση της απόδοσης των εμβολίων.<sup>108,109</sup> Οι προσπάθειες αυτές, βέβαια, γίνονται με αρκετό σκεπτικισμό, αφού η εξωγενής διέγερση T<sub>H</sub>1-απαντήσεων ενέχει τον κίνδυνο διαταραχής της ομοιοστατικής ισορροπίας του νεογνού και επαγωγής ανεπιθύμητων φλεγμονωδών αντιδράσεων ή και αυτοανοσίας.

## ABSTRACT

### The immune system in neonates and infants: Mechanisms and clinical correlates

E. TSITSAMI, A.E. GERMENIS

*Department of Immunology and Histocompatibility, School of Medicine, University of Thessaly, Larissa, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(2):187-201*

Immaturity of the neonatal immune system has been suggested in the past as the factor underlying the high rates of morbidity and mortality from infections in newborn infants and the impairment of the neonatal immune response to most vaccines. A biased T<sub>H</sub>1/T<sub>H</sub>2 differentiation favoring T<sub>H</sub>2- rather than T<sub>H</sub>1-polarization has been incriminated in the susceptibility of newborns to allergic reactions and microbial infections, respectively. Over the last decade, increasing evidence has been produced which indicates that the neonatal immune system has been shaped to accommodate the abrupt transition of the newborn infant from a sterile intrauterine environment into a world rich in foreign antigens, with the concomitant avoidance of harmful inflammatory responses. At the same time, neonatal immunity appears to have a high degree of plasticity and flexibility, allowing mature responses when the infant is faced with life-threatening infectious agents. Deviations from this equilibrium are responsible for many aspects of neonatal mortality. Improving the understanding of neonatal immune function, provides the possibility of developing targeted therapeutic interventions against infections, allergies and other pathological mechanisms related to intrauterine inflammation. In addition, the documented ability of newborn infants to achieve mature immune functions under certain conditions of antigen exposure has provided incentive for the development of novel approaches to enhancing the efficacy of neonatal vaccination.

**Key words:** Breastfeeding, Endotoxin tolerance, Hygiene hypothesis, Maternal antibodies, Neonatal immune system, Vaccines

## Βιβλιογραφία

- BILLINGHAM RE, BRENT L, MEDAWAR PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature* 1953, 172:603–606
- GAMMON G, DUNN K, SHASTRI N, OKI A, WILBUR S, SERCARZ EE. Neonatal T-cell tolerance to minimal immunogenic peptides is caused by clonal inactivation. *Nature* 1986, 319:413–415
- PRESCOTT SL, MACAUBAS C, SMALLACOMBET, HOLT BJ, SLY PD, HOLT PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999, 353:196–200
- CHEN N, FIELD EH. Enhanced type 2 and diminished type 1 cytokines in neonatal tolerance. *Transplantation* 1995, 59:933–941
- LAWN JE, COUSENS S, ZUPAN J, LANCET NEONATAL SURVIVAL STEERING TEAM. 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet* 2005, 365:891–900
- SIEGRIST CA. Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine* 2001, 19:3331–3346
- CORNETTE L. Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004, 9:459–470
- KOLLMANN TR, REIKIE B, BLIMKIE D, WAY SS, HAJJAR AM, ARISPE K ET AL. Induction of protective immunity to *Listeria monocytogenes* in neonates. *J Immunol* 2007, 178:3695–3701
- JUPELLI M, GUENTZEL MN, MEIER PA, ZHONG G, MURTHY AK, ARULANANDAM BP. Endogenous IFN-gamma production is induced and required for protective immunity against pulmonary chlamydial infection in neonatal mice. *J Immunol* 2008, 180:4148–4155
- HEIN M, VALORE EV, HELMIG RB, ULDBJERG N, GANZ T. Antimicrobial factors in the cervical mucus plug. *Am J Obstet Gynecol* 2002, 187:137–144
- YOSHIO H, LAGERCRANTZ H, GUDMUNDSSON GH, AGERBERTH B. First line of defense in early human life. *Semin Perinatol* 2004, 28:304–311
- STROMINGER JL. Animal antimicrobial peptides: Ancient players in innate immunity. *J Immunol* 2009, 182:6633–6634
- LEVY O. Innate immunity of the newborn: Basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol* 2007, 7:379–390
- SCHAEFER TM, FAHEY JV, WRIGHT JA, WIRA CR. Innate immunity in the human female reproductive tract: Antiviral response of uterine epithelial cells to the TLR3 agonist poly(I:C). *J Immunol* 2005, 174:992–1002
- SCHAEFER TM, DESOUZA K, FAHEY JV, BEAGLEY KW, WIRA CR. Toll-like receptor (TLR) expression and TLR-mediated cytokine/chemokine production by human uterine epithelial cells. *Immunology* 2004, 112:428–436
- XU DX, CHEN YH, WANG H, ZHAO L, WANG JP, WEI W. Tumor necrosis factor alpha partially contributes to lipopolysaccharide-induced intra-uterine fetal growth restriction and skeletal development retardation in mice. *Toxicol Lett* 2006, 163:20–29
- HUPPERTZ B, KADYROV M, KINGDOM JC. Apoptosis and its role in the trophoblast. *Am J Obstet Gynecol* 2006, 195:29–39
- LEHNARDT S, MASSILLON L, FOLLETT P, JENSEN FE, RATAN R, ROSENBERG PA ET AL. Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-like receptor 4-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100:8514–8519
- SHERWIN C, FERN R. Acute lipopolysaccharide-mediated injury in neonatal white matter glia: role of TNF-alpha, IL-1beta, and calcium. *J Immunol* 2005, 175:155–161
- ROMERO R, GOMEZ R, GHEZZI F, YOON BH, MAZOR M, EDWIN SS ET AL. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 179:186–193
- STRUNK T, BURGNER D. Genetic susceptibility to neonatal infection. *Curr Opin Infect Dis* 2006, 19:259–263
- VITORATOS N, PAPADIAS C, ECONOMOU E, MAKRAKIS E, PANOULIS C, CREATSAS G. Elevated circulating IL-1 beta and TNF-alpha, and unaltered IL-6 in first-trimester pregnancies complicated by threatened abortion with an adverse outcome. *Mediators Inflamm* 2006, 2006:30485
- MAXWELL NC, DAVIES PL, KOTTECHA S. Antenatal infection and inflammation: What's new? *Curr Opin Infect Dis* 2006, 19:253–258
- NOGUEIRA-SILVA C, SANTOS M, BAPTISTA MJ, MOURA RS, CORREIA-PINTO J. IL-6 is constitutively expressed during lung morphogenesis and enhances fetal lung explant branching. *Pediatr Res* 2006, 60:530–536
- PRINCE LS, DIEPERINK HI, OKOH VO, FIERRO-PEREZ GA, LALLONE RL. Toll-like receptor signaling inhibits structural development of the distal fetal mouse lung. *Dev Dyn* 2005, 233:553–561
- BENJAMIN JT, SMITH RJ, HALLORAN BA, DAY TJ, KELLY DR, PRINCE LS. FGF-10 is decreased in bronchopulmonary dysplasia and suppressed by Toll-like receptor activation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007, 292:L550–L558
- PINNA GS, SKEVAKI CL, KAFETZIS DA. The significance of *Ureaplasma urealyticum* as a pathogenic agent in the paediatric population. *Curr Opin Infect Dis* 2006, 19:283–289
- SHELONKA RL, KATZ B, WAITES KB, BENJAMIN DK Jr. Critical appraisal of the role of *Ureaplasma* in the development of bronchopulmonary dysplasia with meta-analytic techniques. *Pediatr Infect Dis J* 2005, 24:1033–1039
- PELTIER MR, FREEMAN AJ, MU HH, COLE BC. Characterization of the macrophage-stimulating activity from *Ureaplasma urealyticum*. *Am J Reprod Immunol* 2007, 57:186–192
- MANIMTIM WM, HASDAY JD, HESTER L, FAIRCHILD KD, LOVCHIK JC, VISCARDI RM. *Ureaplasma urealyticum* modulates endotoxin-induced cytokine release by human monocytes derived from preterm and term newborns and adults. *Infect Immun* 2001, 69:3906–3915
- LAHRA MM, BEEBY PJ, JEFFERY HE. Maternal versus fetal inflammation and respiratory distress syndrome: A 10-year hospital cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009, 94:F13–F16
- TOLLIN M, BERGSSON G, KAI-LARSEN Y, LENGGVIST J, SJÖVALL J, GRIF-FITHS W ET AL. Vernix caseosa as a multi-component defence system based on polypeptides, lipids and their interactions. *Cell Mol Life Sci* 2005, 62:2390–2399
- ZASLOFF M. Vernix, the newborn, and innate defense. *Pediatr Res* 2003, 53:203–204
- TOLLIN M, JÄGERBRINK T, HARALDSSON A, AGERBERTH B, JÖRN-VALL H. Proteome analysis of vernix caseosa. *Pediatr Res* 2006, 60:430–434

35. MARCHINI G, NELSON A, EDNER J, LONNE-RAHM S, STAVRÉUS-EVERS A, HULTENBY K. Erythema toxicum neonatorum is an innate immune response to commensal microbes penetrated into the skin of the newborn infant. *Pediatr Res* 2005, 58:613–616
36. TSUJI NM, KOSAKA A. Oral tolerance: Intestinal homeostasis and antigen-specific regulatory T cells. *Trends Immunol* 2008, 29:532–540
37. BRANDTZAEG P. Mucosal immunity: Induction, dissemination, and effector functions. *Scand J Immunol* 2009, 70:505–515
38. LOTZ M, GÜTLE D, WALTHER S, MÉNARD S, BOGDAN C, HORNEF MW. Postnatal acquisition of endotoxin tolerance in intestinal epithelial cells. *J Exp Med* 2006, 203:973–984
39. SHERMAN MP, BENNETT SH, HWANG FF, SHERMAN J, BEVINS CL. Paneth cells and antibacterial host defense in neonatal small intestine. *Infect Immun* 2005, 73:6143–6146
40. RAKOFF-NAHOUM S, MEDZHITOV R. Role of the innate immune system and host-commensal mutualism. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006, 308:1–18
41. JILLING T, SIMON D, LU J, MENG FJ, LI D, SCHY R ET AL. The roles of bacteria and TLR4 in rat and murine models of necrotizing enterocolitis. *J Immunol* 2006, 177:3273–3282
42. FROST BL, JILLING T, CAPLAN MS. The importance of pro-inflammatory signaling in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008, 32:100–106
43. NEWBURG DS, WALKER WA. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr Res* 2007, 61:2–8
44. HOSEA BLEWETT HJ, CICALO MC, HOLLAND CD, FIELD CJ. The immunological components of human milk. *Adv Food Nutr Res* 2008, 54:45–80
45. CONROY ME, WALKER WA. Intestinal immune health. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2008, 62:111–121
46. LeBOUDER E, REY-NORES JE, RABY AC, AFFOLTER M, VIDAL K, THORNTON CA ET AL. Modulation of neonatal microbial recognition: TLR-mediated innate immune responses are specifically and differentially modulated by human milk. *J Immunol* 2006, 176:3742–3752
47. CLAUD EC, SAVIDGE T, WALKER AW. Modulation of human intestinal epithelial cell IL-8 secretion by human milk factors. *Pediatr Res* 2003, 53:419–425
48. ANGELONE DF, WESSELS MR, COUGHLIN M, SUTER EE, VALENTINI P, KALISH LA ET AL. Innate immunity of the human newborn is polarized toward a high ratio of IL-6/TNF-alpha production *in vitro* and *in vivo*. *Pediatr Res* 2006, 60:205–209
49. JOKIC M, GUILLOIS B, CAUQUELIN B, GIROUX JD, BESSIS JL, MORELLO R ET AL. Fetal distress increases interleukin-6 and interleukin-8 and decreases tumour necrosis factor-alpha cord blood levels in noninfected full-term neonates. *BJOG* 2000, 107:420–425
50. OMBRELLINO M, WANG H, YANG H, ZHANG M, VISHNUBHAKAT J, FRAZIER A ET AL. Fetuin, a negative acute phase protein, attenuates TNF synthesis and the innate inflammatory response to carrageenan. *Shock* 2001, 15:181–185
51. URLICHS F, SPEER CP. Neutrophil function in preterm and term infants. *NeoReviews* 2004, 5:e417–e430
52. LEVY O, MARTIN S, EICHENWALD E, GANZT, VALORE E, CARROLL SF ET AL. Impaired innate immunity in the newborn: Newborn neutrophils are deficient in bactericidal/permeability-increasing protein. *Pediatrics* 1999, 104:1327–1333
53. MARÓDI L. Innate cellular immune responses in newborns. *Clin Immunol* 2006, 118:137–144
54. LEVY O, ZAREMBER KA, ROY RM, CYWES C, GODOWSKI PJ, WESSELS MR. Selective impairment of TLR-mediated innate immunity in human newborns: Neonatal blood plasma reduces monocyte TNF-alpha induction by bacterial lipopeptides, lipopolysaccharide, and imiquimod, but preserves the response to R-848. *J Immunol* 2004, 173:4627–4634
55. De WIT D, OLISLAGERS V, GORIELY S, VERMEULEN F, WAGNER H, GOLDMAN M ET AL. Blood plasmacytoid dendritic cell responses to CpG oligodeoxynucleotides are impaired in human newborns. *Blood* 2004, 103:1030–1032
56. AKSOY E, ALBARANI V, NGUYEN M, LAES JF, RUELLE JL, De WIT D ET AL. Interferon regulatory factor 3-dependent responses to lipopolysaccharide are selectively blunted in cord blood cells. *Blood* 2007, 109:2887–2893
57. KAO CY, CHEN Y, THAI P, WACHI S, HUANG F, KIM C ET AL. IL-17 markedly up-regulates beta-defensin-2 expression in human airway epithelium via JAK and NF-kappaB signaling pathways. *J Immunol* 2004, 173:3482–3491
58. LEVY O, COUGHLIN M, CRONSTEIN BN, ROY RM, DESAI A, WESSELS MR. The adenosine system selectively inhibits TLR-mediated TNF-alpha production in the human newborn. *J Immunol* 2006, 177:1956–1966
59. VELILLA PA, RUGELES MT, CHOUGNET CA. Defective antigen-presenting cell function in human neonates. *Clin Immunol* 2006, 121:251–259
60. WILLEMS F, VOLLSTEDT S, SUTER M. Phenotype and function of neonatal DC. *Eur J Immunol* 2009, 39:26–35
61. HILKENS CM, VERMEULEN H, VAN NEERVEN RJ, SNIJDEWINT FG, WIERENGA EA, KAPSENBERG ML. Differential modulation of T helper type 1 (Th1) and T helper type 2 (Th2) cytokine secretion by prostaglandin E2 critically depends on interleukin-2. *Eur J Immunol* 1995, 25:59–63
62. ROTH I, CORRY DB, LOCKSLEY RM, ABRAMS JS, LITTON MJ, FISHER SJ. Human placental cytotrophoblasts produce the immunosuppressive cytokine interleukin 10. *J Exp Med* 1996, 184:539–548
63. PICCINNI MP, GIUDIZI MG, BIAGIOTTI R, BELONI L, GIANNARINI L, SAMPOGNARO S ET AL. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol* 1995, 155:128–133
64. WEGMANN TG, LIN H, GUILBERT L, MOSMANN TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: Is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993, 14:353–356
65. GARCIA AM, FADEL SA, CAO S, SARZOTTI M. T cell immunity in neonates. *Immunol Res* 2000, 22:177–190
66. STRACHAN DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J* 1989, 299:1259–1260
67. BACH JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002, 347:911–920

68. ADKINS B, LECLERC C, MARSHALL-CLARKE S. Neonatal adaptive immunity comes of age. *Nat Rev Immunol* 2004, 4:553–564
69. BURCHETT SK, WEAVER WM, WESTALL JA, LARSEN A, KRONHEIM S, WILSON CB. Regulation of tumor necrosis factor/cachectin and IL-1 secretion in human mononuclear phagocytes. *J Immunol* 1988, 140:3473–3481
70. SULLENDER WM, MILLER JL, YASUKAWA LL, BRADLEY JS, BLACK SB, YEAGER AS ET AL. Humoral and cell-mediated immunity in neonates with herpes simplex virus infection. *J Infect Dis* 1987, 155:28–37
71. WINKLER S, WILLHEIM M, BAIER K, SCHMID D, AICHELBURG A, GRÄNINGER W ET AL. Frequency of cytokine-producing T cells in patients of different age groups with *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* 1999, 179:209–216
72. XAINLI J, BAISSOR M, KASTENS W, BOCKARIE M, ADAMS JH, KING CL. Age-dependent cellular immune responses to *Plasmodium vivax* Duffy binding protein in humans. *J Immunol* 2002, 169:3200–3207
73. HUSSEY GD, WATKINS ML, GODDARD EA, GOTTSCHALK S, HUGHES EJ, ILONI K ET AL. Neonatal mycobacterial specific cytotoxic T-lymphocyte and cytokine profiles in response to distinct BCG vaccination strategies. *Immunology* 2002, 105:314–324
74. VEKEMANS J, AMEDEI A, OTA MO, D'ELIOS MM, GOETGHEBUERT I, ISMAILI J ET AL. Neonatal bacillus Calmette-Guérin vaccination induces adult-like IFN-gamma production by CD4<sup>+</sup> T lymphocytes. *Eur J Immunol* 2001, 31:1531–1535
75. RIDGE JP, FUCHS EJ, MATZINGER P. Neonatal tolerance revisited: Turning on newborn T cells with dendritic cells. *Science* 1996, 271:1723–1726
76. FORSTHUBER T, YIP HC, LEHMANN PV. Induction of T<sub>H</sub>1 and T<sub>H</sub>2 immunity in neonatal mice. *Science* 1996, 271:1728–1730
77. SARZOTTI M, ROBBINS DS, HOFFMAN PM. Induction of protective CTL responses in newborn mice by a murine retrovirus. *Science* 1996, 271:1726–1728
78. ADKINS B. Peripheral CD4<sup>+</sup> lymphocytes derived from fetal versus adult thymic precursors differ phenotypically and functionally. *J Immunol* 2003, 171:5157–5164
79. SCHÜLER T, HÄMMERLING GJ, ARNOLD B. Cutting edge: IL-7-dependent homeostatic proliferation of CD8<sup>+</sup> T cells in neonatal mice allows the generation of long-lived natural memory T cells. *J Immunol* 2004, 172:15–19
80. Le CAMPION A, BOURGEOIS C, LAMBOLEZ F, MARTIN B, LÉAUMENT S, DAUTIGNY N ET AL. Naive T cells proliferate strongly in neonatal mice in response to self-peptide/self-MHC complexes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99:4538–4543
81. ZAGHOUANI H, HOEMAN CM, ADKINS B. Neonatal immunity: Faulty T-helpers and the shortcomings of dendritic cells. *Trends Immunol* 2009, 30:585–591
82. LI L, LEE HH, BELL JJ, GREGG RK, ELLIS JS, GESSNER A ET AL. IL-4 utilizes an alternative receptor to drive apoptosis of Th1 cells and skews neonatal immunity toward Th2. *Immunity* 2004, 20:429–440
83. GORIELY S, VAN LINT C, DADKHAH R, LIBIN M, De WIT D, DEMONTÉ D ET AL. A defect in nucleosome remodeling prevents IL-12-(p35) gene transcription in neonatal dendritic cells. *J Exp Med* 2004, 199:1011–1016
84. RIBEIRO-DO-COUTO LM, BOEIJE LC, KROON JS, HOOIBRINK B, BREUR-VRIESENDORP BS, AARDEN LA ET AL. High IL-13 production by human neonatal T cells: Neonate immune system regulator? *Eur J Immunol* 2001, 31:3394–3402
85. HALONEN M, LOHMAN IC, STERN DA, SPANGENBERG A, ANDERSON D, MOBLEY S ET AL. Th1/Th2 patterns and balance in cytokine production in the parents and infants of a large birth cohort. *J Immunol* 2009, 182:3285–3293
86. LUZURIAGA K, HOLMES D, HEREEMA A, WONG J, PANICALI DL, SULLIVAN JL. HIV-1-specific cytotoxic T lymphocyte responses in the first year of life. *J Immunol* 1995, 154:433–443
87. MARCHANT A, GOLDMAN M. T cell-mediated immune responses in human newborns: Ready to learn? *Clin Exp Immunol* 2005, 141:10–18
88. MARCHANT A, APPAY V, VAN DER SANDE M, DULPHY N, LIESNARD C, KIDD M ET AL. Mature CD8(+) T lymphocyte response to viral infection during fetal life. *J Clin Invest* 2003, 111:1747–1755
89. HERMANN E, TRUYENS C, ALONSO-VEGA C, EVEN J, RODRIGUEZ P, BERTHE A ET AL. Human fetuses are able to mount an adult-like CD8 T-cell response. *Blood* 2002, 100:2153–2158
90. SURI-PAYER E, AMAR AZ, THORNTON AM, SHEVACH EM. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells inhibit both the induction and effector function of autoreactive T cells and represent a unique lineage of immunoregulatory cells. *J Immunol* 1998, 160:1212–1218
91. STEINBORN A, ENGST M, HAENSCH GM, MAHNKE K, SCHMITT E, MEUER S ET AL. Small for gestational age (SGA) neonates show reduced suppressive activity of their regulatory T cells. *Clin Immunol* 2010, 134:188–197
92. SCHAUB B, LIU J, HÖPPLER S, SCHLEICH I, HUEHN J, OLEK S ET AL. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123:774–782.e5
93. MARSHALL-CLARKE S, REEN D, TASKER L, HASSAN J. Neonatal immunity: How well has it grown up? *Immunol Today* 2000, 21:35–41
94. GLEZEN WP. Effect of maternal antibodies on the infant immune response. *Vaccine* 2003, 21:3389–3392
95. ALBRECHT P, ENNIS FA, SALTZMAN EJ, KRUGMAN S. Persistence of maternal antibody in infants beyond 12 months: Mechanism of measles vaccine failure. *J Pediatr* 1977, 91:715–718
96. BJÖRKHOLM B, GRANSTRÖM M, TARANGER J, WAHL M, HAGBERG L. Influence of high titers of maternal antibody on the serologic response of infants to diphtheria vaccination at three, five and twelve months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1995, 14:846–850
97. OTA MO, VEKEMANS J, SCHLEGEL-HAUETER SE, FIELDING K, SANNEH M, KIDD M ET AL. Influence of *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin on antibody and cytokine responses to human neonatal vaccination. *J Immunol* 2002, 168:919–925
98. MARTIN F, OLIVER AM, KEARNEY JF. Marginal zone and B1 B cells unite in the early response against T-independent blood-borne particulate antigens. *Immunity* 2001, 14:617–629
99. TIMENS W, BOES A, ROZEBOOM-UITERWIJKT, POPPEMA S. Immaturity of the human splenic marginal zone in infancy. Possible contribution to the deficient infant immune response. *J Immunol* 1989, 143:3200–3206

100. RIJKERS GT, SANDERS EA, BREUKELS MA, ZEGERS BJ. Infant B cell responses to polysaccharide determinants. *Vaccine* 1998, 16:1396–1400
101. TASKER L, MARSHALL-CLARKE S. Functional responses of human neonatal B lymphocytes to antigen receptor cross-linking and CpG DNA. *Clin Exp Immunol* 2003, 134:409–419
102. TIMENS W, ROZEBOOM T, POPPEMA S. Fetal and neonatal development of human spleen: An immunohistological study. *Immunology* 1987, 60:603–609
103. JOLOIS O, PEULEN O, COLLIN S, SIMONS M, DANDRIFOSSE G, HEINEN E. Spermine induces precocious development of the spleen in mice. *Exp Physiol* 2002, 87:69–75
104. LEVY O. Antimicrobial proteins and peptides: anti-infective molecules of mammalian leukocytes. *J Leukoc Biol* 2004, 76:909–925
105. ITO S, ISHII KJ, GURSEL M, SHIROTRA H, IHATA A, KLINMAN DM. CpG oligodeoxynucleotides enhance neonatal resistance to *Listeria* infection. *J Immunol* 2005, 174:777–782
106. BARRIER M, LACROIX-LAMANDÉ S, MANCASSOLA R, AURAY G, BERNARDET N, CHAUSSÉ AM ET AL. Oral and intraperitoneal administration of phosphorothioate oligodeoxynucleotides leads to control of *Cryptosporidium parvum* infection in neonatal mice. *J Infect Dis* 2006, 193:1400–1407
107. FASCIANO S, LI L. Intervention of Toll-like receptor mediated human innate immunity and inflammation by synthetic compounds and naturally occurring products. *Curr Med Chem* 2006, 13:1389–1395
108. PHILBIN VJ, LEVY O. Developmental biology of the innate immune response: Implications for neonatal and infant vaccine development. *Pediatr Res* 2009, 65:98R–105R
109. REED SG, BERTHOLET S, COLER RN, FRIEDE M. New horizons in adjuvants for vaccine development. *Trends Immunol* 2009, 30:23–32
110. AMSEN D, SPILIANAKIS CG, FLAVELL RA. How are T(H)1 and T(H)2 effector cells made? *Curr Opin Immunol* 2009, 21:153–160
111. YAN SR, QING G, BYERS DM, STADNYK AW, AL-HERTANI W, BORTOLUSSI R. Role of MyD88 in diminished tumor necrosis factor alpha production by newborn mononuclear cells in response to lipopolysaccharide. *Infect Immun* 2004, 72:1223–1229
112. WICHMANN H. Environment, life-style and allergy: The German answer. *Allergol J* 1995, 4:315–316
113. ASHER MI, MONTEFORT S, BJÖRKSTÉN B, LAI CK, STRACHAN DP, WEILAND SK ET AL. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006, 368:733–743
114. YAZDANBAKHSH M, KREMSNER PG, VAN REE R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002, 296:490–494

Corresponding author:

A.E. Germeris, Department of Immunology and Histocompatibility, School of Medicine, University of Thessaly, GR-411 10 Larissa, Greece  
e-mail: agermen@med.uth.gr