

# Λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος στα νεογνά

Ευθαλία Χοτούρα, Στυλιανή Ανδρονίκου

Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Αλληλογραφία: Σ. Ανδρονίκου, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων Τομέας Υγείας του Παιδιού, Ταχ. Θυρίδα 1186 Ιωάννινα 451 10  
Τηλ. 26510-99322-328  
Fax: 2651007308  
E-mail: sandroni@cc.uoi.gr

## Περίληψη

Τα νεογνά, ιδιαίτερα τα πρόωρα έχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν σοβαρές λοιμώξεις και σε αυτό συμβάλλει η ανωριμότητα των ανοσολογικών τους μηχανισμών. Έχουν βρεθεί πολλές ποσοτικές και ποιοτικές διαταραχές του ανοσολογικού συστήματος. Οι διαταραχές αυτές συμπεριλαμβάνουν 1)μείωση των διαθέσιμων αποθηκών του μυελού των πρόδρομων μορφών των κοκκιοκυττάρων 2)μείωση της δραστηριότητας του συμπληρώματος του ορού 3)μειωμένη ικανότητα των Β-κυττάρων να παράγουν αντισώματα έναντι των βακτηριακών πολυσακχαριδικών αντιγόνων και 4)αυξημένο ποσοστό Τ-λεμφοκυττάρων που έχουν αντιγονικά “αρχέγονα φαινότυπα” της κυτταρικής επιφάνειας και αντίστοιχα “αρχέγονο” πρόγραμμα λειτουργίας.

Λέξεις κλειδιά: ανοσία στο πρόωρο και τελειόμηνο νεογνό

## Εισαγωγή

Μετά την γέννηση το νεογνό καλείται να αντιμετωπίσει ένα περιβάλλον με ξένα αντιγόνα. Η ικανότητα του νεογνού να προστατεύεται από τα αντιγόνα αυτά εξαρτάται από την ετοιμότητα των αμυντικών του μηχανισμών. Το νεογνό είτε πρόωρο είτε τελειόμηνο έχει ξεχωριστή ανοσία. Στη διάρκεια της κύησης το ανοσολογικό σύστημα του εμβρύου ωριμάζει προοδευτικά έτσι ώστε στο τέλος της κύησης να υπάρχουν όλοι οι ειδικοί και μη ειδικοί αμυντικοί μηχανισμοί. Πολλές πλευρές του ανοσολογικού συστήματος λειτουργούν καλύτερα στα νεογνά σε σύγκριση με τους ενήλικες ωστόσο, κάποιοι μηχανισμοί δεν έχουν φθάσει ακόμη σε πλήρη λειτουργική

ωριμότητα, λόγω έλλειψης αντιγονικών ερεθισμάτων στην ενδομήτρια ζωή. Για το λόγο αυτό τα νεογνά έχουν αυξημένο κίνδυνο εκτός των βακτηριακών και για σοβαρές ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις. Στα νεογνά η βακτηριακή λοίμωξη δεν περιορίζεται σε κάποιο όργανο και υπάρχει προδιάθεση για συστηματική διασπορά. Σαν αποτέλεσμα, οι λοιμώξεις είναι η κύρια αιτία μείζονος νοσηρότητας και θνητότητας<sup>1-2</sup> ιδίως στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά. Παρά την επαφή με ένα πλούσιο σε παθογόνα περιβάλλον τη στιγμή της γέννησης, τα περισσότερα νεογνά αν και ανοσοανεπαρκή σε σύγκριση με τους ενήλικες δεν αρρω-

σταίνουν. Η σχετική ανοσοανεπάρκεια του νεογνού είναι πιθανόν ένας προσαρμοστικός μηχανισμός για να βελτιωθεί η επιβίωση εξισορροπώντας τις αντικρουόμενες ανοσολογικές απαιτήσεις της ενδομήτριας ζωής με αυτές του εξωτερικού περιβάλλοντος.<sup>3</sup>

### **A. Μη ειδικοί αμυντικοί μηχανισμοί**

Στους μη ειδικούς αμυντικούς μηχανισμούς, που είναι η πρώτη γραμμή άμυνας κατά των εισβολέων συμπεριλαμβάνονται οι φυσικοί φραγμοί του δέρματος και των βλεννογόνων, χυμικοί φραγμοί (δάκρυα, ιδρώτας, γαστρικό οξύ, βλέννη, πεπτικά ένζυμα κ.τ.λ.), το πολυμορφοπυρηνικό και μονοπυρηνικό φαγοκυτταρικό σύστημα και οι οψονίνες του ορού.

#### • *Φυσικοί φραγμοί*

Οι φυσικοί φραγμοί στη λοίμωξη υπάρχουν στο νεογέννητο, είναι όμως ελλειμματικοί. Το pH του γαστρικού υγρού είναι λιγότερο όξινο τις πρώτες ημέρες ζωής, ενώ οι μηχανισμοί που προστατεύουν από τις λοιμώξεις του αναπνευστικού όπως βήχας και οι κινήσεις του κροσσώτου επιθηλίου πιθανώς δεν είναι πλήρως αναπτυγμένοι<sup>4</sup>. Επιπλέον, στα πρόωρα, το δέρμα είναι λεπτό και εύκολα διαπερατό από μικρόβια<sup>4</sup>. Φαίνεται ότι, τα χαμηλού βάρους γέννησης πρόωρα που νοσηλεύονται στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας αντιμετωπίζουν επιπλέον κινδύνους καθώς υπόκεινται σε επεμβατικές τεχνικές.

#### • *Πολυμορφοπυρηνικό φαγοκυτταρικό σύστημα*

Τα πολυμορφοπύρηνα (ΠΜΠ) είναι οι «καμικάζι» του αίματος, τα κύτταρα που θα τρέξουν πρώτα στον τόπο εισβολής για να εξουδετερώσουν τους εισβολείς με τίμημα την ίδια τους τη ζωή. Τα ουδετερόφιλα αποικίζουν αρκετά διαμερίσματα του ανθρώπινου σώματος, όπως το μυελό των οστών, τις κυκλοφορικές αποθήκες και τα ιστικά. Από τα ουδετερόφιλα που βρίσκονται στην κυκλοφορία του σώματος, περίπου τα μισά συνδέονται με το αγγειακό ενδοθήλιο και αποτελούν την αποθήκη. Η λοίμωξη, τα κορτικοειδή και η επινεφρίνη απελευθερώνουν τα ουδετερόφιλα στη κυκλοφορία και οδηγούν σε αύξηση του απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων. Ο συνολικός αριθμός λευκών είναι αρκετά υψηλός κατά τις πρώτες ώρες ζωής και πιθανόν να οφείλεται σε απελευθέρωση των ουδετερόφιλων εξαιτίας του stress της γέννησης<sup>5</sup>. Ο εμβρυϊκός και νεογνικός μυελός των οστών περιέχει μεγάλους πληθυσμούς προδρόμων κυττάρων<sup>6,7</sup> και ο βασικός ρυθμός πολλαπλασιασμού αυτών των κυττάρων είναι σχεδόν μέγιστος<sup>8</sup>. Οι αποθήκες των ουδετε-

ρόφιλων στο μυελό των οστών στα νεογνά, πρόωρα και τελειόμηνα, είναι πολύ ελαττωμένες και φτάνουν μόλις το 25% των αποθηκών των ουδετερόφιλων σε σύγκριση με το μυελό των οστών των ενηλίκων<sup>9</sup> και στη σήψη εξαντλούνται γρήγορα. Το βρέφος με σοβαρή λοίμωξη ταχέως καταναλώνει τις περιορισμένες αποθήκες των ουδετερόφιλων και η μειωμένη ικανότητα να επιταχύνει τον πολλαπλασιασμό οδηγεί σε ουδετεροπενία<sup>10</sup>. Το νεογνικό ουδετερόφιλο, ζωτικής σημασίας για την καταστροφή των βακτηριδίων παρουσιάζει μειωμένες τη χημειοτακτική και τη βακτηριοκτόνο ικανότητα. Η μειωμένη προσκόλληση στο ενδοθήλιο των αγγείων μειώνει την ικανότητά τους να μεταναστεύουν στους ιστούς και όταν τα καταφέρνουν συχνά αποτυγχάνουν στην αποκοκκίωση και απάντηση στα χημειοτακτικά ερεθίσματα. Επιπλέον, η μειωμένη προσκόλληση στο ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων έχει σαν επακόλουθο την μειωμένη ικανότητα για παραμόρφωση και μειωμένη ικανότητα να μεταναστεύουν στους ιστούς. Αν και η L-σελεκτίνη φτάνει στα επίπεδα ενηλίκου στο έμβρυο και πρόωρο νεογνό<sup>11</sup> στο τελειόμηνο η έκφραση της μειώνεται. Η χαμηλή έκφραση αυτού του μορίου προσκόλλησης επιμένει για χρόνια και δεν φτάνει τα επίπεδα ενηλίκων, έως το 15ο χρόνο ζωής<sup>12</sup>. Η L-σελεκτίνη μειώνεται περαιτέρω κατά την οξεία βακτηριακή λοίμωξη<sup>13</sup>. Η εξήγηση αυτής της παράδοξης μείωσης μπορεί να είναι ότι απελευθερώνονται από το μυελό αυξημένοι αριθμοί ανώριμων ουδετερόφιλων που έχουν χαμηλότερη έκφραση L-selectin<sup>13</sup>. Τα νεογνικά ουδετερόφιλα σε κατάσταση ηρεμίας έχουν αριθμό επιφανειακών υποδοχέων παρόμοιο με τον αριθμό υποδοχέων στους ενήλικες<sup>14-17</sup>. Όμως, η ικανότητα των νεογνικών ουδετερόφιλων να αυξάνουν την έκφραση των μορίων προσκόλλησης μετά την επίδραση χημειοτακτικών παραγόντων είναι ελαττωμένη και δεν ξεπερνά το 75% της αύξησης που παρατηρείται στα ουδετερόφιλα των ενηλίκων<sup>18</sup>. Η ικανότητα των ουδετερόφιλων των νεογνών να φαγοκυτταρώνουν διάφορους μικροοργανισμούς είναι παρόμοια με εκείνη των ενηλίκων, εφόσον η εξέταση γίνεται σε ορό ενήλικα, όταν όμως γίνεται σε ορό νεογνού η λειτουργία αυτή είναι ελαττωμένη στα νεογνά και ιδίως τα πρόωρα, έμμεση ένδειξη για την έλλειψη των οψονινών<sup>19</sup>.

#### • *Μονοπυρηνικό φαγοκυτταρικό σύστημα*

Το μονοπυρηνικό φαγοκυτταρικό σύστημα αποτελείται από τα μονοπύρηνα του αίματος και τα μακροφάγα των ιστών. Η λειτουργία των μονοπύρηνων είναι παρόμοια με εκείνη των ΠΜΠ (χημειο-

ταξία, φαγοκυττάρωση, ενδοκυττάρια μικροβιοκτονία). Επιπλέον όμως, το μονοπυρηνικό φαγοκυτταρικό σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσιακή απάντηση του οργανισμού χάρις σε δύο ακόμη λειτουργίες του: α) επεξεργάζεται το αντιγόνο και το παρουσιάζει στα Τ-κύτταρα, ώστε να τα αναγνωρίσουν και να κινητοποιηθεί η ανοσιακή απάντηση και β) εκκρίνει διάφορες ουσίες, όπως κυταροκίνες (INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6) και αυξητικούς παράγοντες (GM-CSF, G-CSF, M-CSF) με τις οποίες ρυθμίζει πολλούς μηχανισμούς της ανοσιακής απάντησης.

Τα μονοπύρηνια του νεογνού παρουσιάζουν φυσιολογικό αριθμό, αλλά υστερούν ως προς ορισμένες λειτουργίες σε σύγκριση με τα μονοπύρηνια του ενήλικα. Συγκεκριμένα, εμφανίζουν φυσιολογική χημειοταξία, φαγοκυττάρωση, ενδοκυττάρια μικροβιοκτονία και παρουσίαση του αντιγόνου<sup>20</sup> ενώ, όπως έδειξαν πρόσφατες μελέτες, η ικανότητα παραγωγής κυταροκινών και η έκφραση επιφανειακών αντιγόνων και μορίων προσκόλλησης από τα νεογνικά μονοπύρηνια είναι ελαττωμένη<sup>21-26</sup>.

#### • Οψονίνες

Για τη φαγοκυττάρωση των μικροοργανισμών από τα ΠΜΠ και τα μονοκύτταρα είναι απαραίτητες οι οψονίνες που συνδέονται με το αντιγόνο μεταβάλλοντας την επιφανειακή του δομή, ώστε να υπάρχει δυνατότητα σύνδεσης των οψονινών με αντίστοιχους υποδοχείς των φαγοκυττάρων. Η οψονική δραστηριότητα του ορού εξαρτάται από την ύπαρξη ειδικών αντισωμάτων, από τη δραστηριότητα της κλασικής και εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος και από την παρουσία μη ειδικών οψονινών, από τις οποίες σημαντικότερη είναι η ινοδεσμίνη.

Τα συστατικά του συμπληρώματος δεν περνούν τον πλακούντα, και είναι ανιχνεύσιμα πρώιμα στην κύηση από την 6η με 14η εβδομάδα κύησης, αλλά τα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών αναφέρεται ότι παραμένουν χαμηλά μέχρι το 3ο τρίμηνο<sup>27</sup>. Αργά στην κύηση συμβαίνει μια ταχεία αύξηση της συγκέντρωσης στον ορό του C3, και μέχρι το τέλος της κύησης επιτυγχάνονται επίπεδα 60-80% των ενηλίκων. Τα τελικά συστατικά του συμπληρώματος, όμως μπορεί να είναι μόνο 10% των μητρικών επιπέδων. Στη γέννηση η δραστηριότητα και τα επίπεδα των συστατικών της κλασικής οδού του συμπληρώματος είναι χαμηλά και φθάνουν περίπου το 50% των επιπέδων του ενήλικα<sup>28</sup>. Μετά τη γέννηση, τα επίπεδά τους αυξάνουν βαθμιαία και φθάνουν εκείνα του ενήλικα κατά τον 3ο (C3) έως 6ο μήνα (C4) της ζωής<sup>29</sup>. Στα πρόωρα, τα επίπεδα των συστατικών του συμπληρώματος είναι ακόμη χαμη-

λότερα και φθάνουν τα επίπεδα του ενήλικα μετά τον 6ο μήνα της ζωής<sup>29,30</sup>. Ακόμη εντονότερη είναι η ανεπάρκεια στη δραστηριότητα και τα συστατικά της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος<sup>30,27</sup>. Οι ανεπάρκειες των πρώιμων συστατικών του συμπληρώματος περιορίζουν την παραγωγή του χημειοτακτικού C5a. Η απάντηση των ουδετερόφιλων καθυστερεί περαιτέρω από περιορισμένη παραγωγή C3b, που είναι απαραίτητη για οψονινοποίηση και φαγοκυττάρωση<sup>31</sup>.

Η σημαντικότερη μη ειδική οψονίνη είναι η ινοδεσμίνη της οποίας τα επίπεδα κατά τη γέννηση είναι χαμηλά, περίπου 50% των επιπέδων των ενηλίκων, και διαφέρουν σημαντικά μεταξύ προώρων και τελειόμηνων νεογνών<sup>32</sup>. Μετά τη γέννηση, παρατηρείται βαθμιαία αύξηση των επιπέδων της ινοδεσμίνης, τα οποία όμως εξακολουθούν να είναι χαμηλότερα από τα επίπεδα του ενήλικα τουλάχιστον μέχρι τον 6ο μήνα της ζωής<sup>32</sup>.

Τα χαμηλά επίπεδα των συστατικών του συμπληρώματος και της ινοδεσμίνης στα νεογνά, σε συνδυασμό και με το χαμηλό επίπεδο των ανοσοσφαιρινών στα πρόωρα, έχουν ως αποτέλεσμα την ελαττωμένη οψονική δραστηριότητα του νεογνικού ορού. Έτσι εξηγείται το γεγονός ότι η φαγοκυτταρική ικανότητα των νεογνικών ΠΜΠ παρουσία ορού του νεογνού είναι χαμηλή και αποκαθίσταται όταν ο έλεγχος της γίνει σε ορό ενήλικα<sup>19,11</sup>.

#### B. Ειδικοί αμυντικοί μηχανισμοί

Οι μικροοργανισμοί οι οποίοι παρακάμπτουν τους μη ειδικούς μηχανισμούς έχουν να αντιμετωπίσουν την 2η γραμμή άμυνας που είναι οι ειδικοί μηχανισμοί.

Τους ειδικούς αμυντικούς μηχανισμούς αποτελούν η χυμική και η κυτταρική ανοσία. Το σημαντικότερο μειονέκτημα των ειδικών αμυντικών μηχανισμών του νεογνού είναι η έλλειψη ανοσολογικής μνήμης. Οι Erkeller και συν<sup>33</sup> προσδιόρισαν τους υποπληθυσμούς των λεμφοκυττάρων σε διάφορες ηλικίες, από την νεογνική μέχρι την ενήλικη, και διαπίστωσαν ότι το ποσοστό των παρθένων Τ-κυττάρων, δηλαδή των Τ-κυττάρων που στερούνται ανοσολογικής μνήμης (CD45Ra) είναι πολύ υψηλό στο αίμα του ομφάλιου λώρου (91%) και ελαττώνεται με την ηλικία φθάνοντας το 40% μετά το 18ο χρόνο ζωής.

#### • Χυμική ανοσία

B-λεμφοκύτταρα υπάρχουν στο εμβρυικό ήπαρ ήδη από την 8η εβδομάδα της κύησης, ενώ από τη 15η-18η εβδομάδα ο αριθμός των B-κυττάρων που φέρουν ανοσοσφαιρίνες IgM και IgG είναι παρόμοι-

ος με τον αριθμό τους στους ενήλικες. Για να μετατραπούν αυτά τα Β-κύτταρα σε πλασματοκύτταρα ικανά να εκκρίνουν ανοσοσφαιρίνες, απαιτούνται αντιγονικά ερεθίσματα και φυσιολογική λειτουργία των Τ-κυττάρων. Όμως, το ενδομήτριο περιβάλλον σε φυσιολογική κατάσταση δεν επιτρέπει την επαφή του εμβρύου με ξένα αντιγόνα. Επιπλέον, τα εμβρυϊκά Τ-κύτταρα δεν είναι αρκετά ώριμα, ώστε να υποστηρίξουν τη λειτουργία των Β-κυττάρων<sup>20</sup>. Για τους λόγους αυτούς, το έμβρυο σε φυσιολογικές συνθήκες δεν παράγει δικές του ανοσοσφαιρίνες, αν και έχει ώριμα Β-κύτταρα ικανά να παράγουν ανοσοσφαιρίνες. Έτσι, στα νεογνά υπάρχει IgG κυρίως ανοσοσφαιρίνη λόγω παθητικής μεταφοράς από τον πλακούντα και κυρίως στο τελευταίο τρίμηνο της κύησης<sup>34</sup>. Η μεταφορά της μητρικής IgG δια τον πλακούντα αρχίζει την 17η εβδομάδα κύησης και αυξάνει αναλογικά με την ηλικία κύησης. Μέχρι τη 33η εβδομάδα κύησης τα επίπεδα IgG στο έμβρυο προσεγγίζουν της μητέρας. Μέχρι το τέλος της κύησης τα εμβρυϊκά επίπεδα IgG ξεπερνούν τα μητρικά<sup>34</sup>. Παθητικά αποκτώμενα IgG καταβολίζονται ταχέως. Τα μητρικά IgG αντισώματα δεν προστατεύουν επαρκώς από μικροοργανισμούς, όπως ο GBS και E.Coli και άλλα Gram (-) βακτηρίδια εναντίον των οποίων η μητέρα συχνά δεν έχει ειδικά αντισώματα<sup>35</sup>. Επιπλέον, τα αντισώματα κατά των μικροοργανισμών αυτών ανήκουν κυρίως στην τάξη των IgM ανοσοσφαιρινών, που δεν περνούν τον πλακούντα, καθώς και στις υποτάξεις 2 και 4 της IgG, των οποίων η διόδος από τον πλακούντα υπολείπεται σε σύγκριση με τις υποτάξεις 1 και 3<sup>36</sup>. Για αυτό, οι μικροοργανισμοί αυτοί είναι από τους σημαντικότερους παθογόνους παράγοντες κατά τη νεογνική ηλικία.

Το νεογνό είναι απολύτως ικανό να παράγει αντισώματα κατόπιν αντιγονικού ερεθισμού ή μετά από εμβολιασμούς. Ωστόσο το μέγεθος αυτής της απάντησης είναι αρχικά ελαττωμένο και αυξάνει με την χρονολογική ηλικία. Το έμβρυο μπορεί να παράγει IgM ήδη από την 10η εβδομάδα κύησης. Τα επίπεδα IgM στη γέννηση είναι ιδιαίτερα χαμηλά εκτός και αν προηγήθηκε έκθεση του εμβρύου σε λοιμογόνους παράγοντες. Το νεογνό επίσης λαμβάνει IgA κατά τον θηλασμό, δεν είναι όμως σε θέση να εκκρίνει το ίδιο την IgA παρά 2-3 εβδομάδες μετά την γέννηση<sup>34</sup>. Αυτό είναι κλινικά φανερό από την ανάγκη για επανειλημμένους εμβολιασμούς και τη χρήση πολυσακχαριτών συνδεδεμένων με πρωτεΐνες στα εμβόλια της βρεφικής ηλικίας. Στα πρόωρα η ικανότητα για αντισωματική απάντηση δεν διαφέρει σημαντικά από εκείνη των τελειόμηνων νεογνών<sup>37</sup>.

#### • Κυτταρική ανοσία

Τα Τ-λεμφοκύτταρα ασκούν ειδικές ανοσολογικές λειτουργίες, βοηθητική, κατασταλτική και κυτταροτοξική, ρυθμίζοντας ταυτόχρονα τη λειτουργία άλλων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος με τις κυτταροκίνες που εκκρίνουν.

Στον εμβρυϊκό θύμο βρίσκονται άωρα προ-θυμοκύτταρα ήδη από την 8η εβδομάδα της κύησης. Τα πρώτα αυτά κύτταρα αρχικά έχουν πολύ ανώριμο φαινότυπο αλλά βαθμιαία ωριμάζουν, ώστε τη 12η-14η εμβρυϊκή εβδομάδα η αναλογία των κυττάρων του θύμου είναι παρόμοια με εκείνη των ενηλίκων<sup>38,20</sup>. Τα Τ-κύτταρα του νεογνού έχουν διαφορετικές *in vitro* απαντήσεις όταν ενεργοποιούνται από τις απαντήσεις των ενηλίκων. Η διέγερση των λεμφοκυττάρων των ενηλίκων με το αντι-CD2 προκαλεί μια μεγάλη πολλαπλασιαστική απάντηση και σημαντική παραγωγή IL-2. Το ίδιο ερεθισμα στα νεογνικά Τ-κύτταρα οδηγεί σε ελάχιστο πολλαπλασιασμό και μειωμένη παραγωγή IL-2<sup>39,40</sup>.

Στο περιφερικό αίμα ο φαινότυπος των περιφερικών Τ-κυττάρων είναι ανώριμος στη γέννηση. Συγκεκριμένα τα νεογνικά λεμφοκύτταρα, σε αντίθεση με του ενήλικα, δεν εκφράζουν το επιφανειακό μόριο CD3, ενώ εκφράζουν το CD1 και ορισμένα CD<sup>38</sup>. Τα τελευταία αυτά επιφανειακά μόρια χαρακτηρίζουν τις άωρες μορφές των Τ-κυττάρων οι οποίες στον ενήλικα υπάρχουν μόνο μέσα στον θύμο και συνδυάζονται με ελαττωμένη λειτουργικότητα. Επιπλέον, το 12-15% των νεογνικών Τ-κυττάρων του αίματος εκφράζουν ταυτόχρονα το CD4 και CD8<sup>20</sup>. Η αναλογία CD4 και CD8 στο αίμα του ομφάλιου λώρου είναι παρόμοια με των ενηλίκων, περίπου 1:2<sup>41</sup>.

Τα ενήλικα αρχέγονα Τ-κύτταρα έχουν την ικανότητα να βοηθούν τα Β κύτταρα. Τα νεογνικά Τ-κύτταρα 97% εκ των οποίων είναι αρχέγονα, έχουν μειωμένη ικανότητα να παρέχουν βοηθητικές λειτουργίες και αντιθέτως με τα ενήλικα αρχέγονα Τ-κύτταρα ο κύριος ανοσορυθμιστικός ρόλος τους είναι κατασταλτικός. Τα νεογνικά Τ-κύτταρα χάνουν την κατασταλτική τους δραστηριότητα μετά την ενεργοποίηση με εξωγενείς κυτοκίνες *in vitro*<sup>39,42</sup> και αποκτούν το μνημονικό δείκτη CD45R0<sup>43</sup>. Αυτά τα ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα δεν έχουν το φαινότυπο ενηλίκων αφού εξακολουθούν να έχουν το CD38 που είναι δείκτης των ανώριμων λεμφικών κυττάρων<sup>44</sup>. Τα ενεργοποιημένα νεογνικά Τ-κύτταρα αποκτούν λειτουργίες βοηθητικών κυττάρων, αλλά για αυτό απαιτούνται περισσότερα σήματα ενεργοποίησης από ότι στα ενήλικα<sup>39</sup>. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι τα νεογνικά

T-κύτταρα δεν υποστηρίζουν καλά την έκκριση από τα B κύτταρα επειδή τα νεογνά παράγουν κυρίως IgM ως απάντηση στο αντιγόνο. Οι νεογνικές συνθήκες παρομοιάζονται με τη φυλοσύνθετη υπέρ-IgM γαμμασφαιριναιμία. Σ αυτή τη γενετική νόσο το προσβληθέν άτομο δεν έχει την ικανότητα να παράγει IgG η IgA και αυτό οφείλεται σε γενετική ανεπάρκεια του CD40 στα ενεργοποιημένα T-κύτταρα. Αυτό οδήγησε τους ερευνητές να μελετήσουν την έκφραση του CD40 στα νεογνικά T-κύτταρα. Η αναφερόμενη έκφραση του CD40 στα νεογνικά T-κύτταρα ποικίλει από μηδενική έως φυσιολογική<sup>45</sup>.

Οι λοιμώξεις από απλό έρπητα και εντεροϊούς μπορεί να είναι εξαιρετικά σοβαρές η κεραυνοβόλες στη νεογνική ηλικία. Κατά τις πρώτες μέρες της λοίμωξης τα NK κύτταρα λύουν μη ειδικά τα κύτταρα που έχουν μολυνθεί από ιό χωρίς αναγνώριση ειδικών αντιγόνων. Αυτή η NK εξαρτώμενη φάση ακολουθείται από εκρίζωση ειδικά για το αντιγόνο από κυτταρολυτικά T-κύτταρα. Η κυτταρολυτική δραστηριότητα των NK και CD8 κυττάρων είναι ελάχιστη στο νεογνό. Η εξήγηση για την ανεπαρκή κυτταροτοξικότητα φαίνεται να οφείλεται στην ανεπαρκή σηματοδότηση από τις κυτοκίνες, ιδίως την IL-12 και INF- $\gamma$ <sup>46</sup>.

Οι απόψεις για την παραγωγή κυτταροκινών από τα νεογνικά T-κύτταρα είναι αντικρουόμενες στη βιβλιογραφία. Τα νεογνικά T-κύτταρα παράγουν λίγη IL-4<sup>47</sup>. Η IL-4 είναι απαραίτητη για την T κυτταρο-εξαρτώμενη διαφοροποίηση των B-κυττάρων. Χωρίς την IL-4 τα νεογνικά κύτταρα δεν μπορούν να υποστηρίξουν την σύνθεση ανοσοσφαιρινών από τα B-κύτταρα<sup>45</sup>. Ο Miyawaki και συν αναφέρουν φυσιολογική παραγωγή IL-2<sup>48</sup>, ενώ ο Hayward και συν δίνουν ενδείξεις ελαττωμένης παραγωγής IL-2 από τα νεογνικά T-κύτταρα<sup>49</sup>. Τέλος, αντικρουόμενα είναι και τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την παραγωγή ιντερφερόνης- $\gamma$  από τα νεογνικά λεμφοκύτταρα<sup>49-51</sup>. Θεωρείται πιθανό ότι τα αποτελέσματα αυτά επηρεάζονται από τη λειτουργία του μακροφάγου καθώς και από τον διεγέρτη που χρησιμοποιείται για την in vitro διεγερση των λεμφοκυττάρων.<sup>52-54</sup>

Η ανωριμότητα ορισμένων από τους ανοσολογικούς μηχανισμούς των νεογνών και κυρίως η έλλειψη ανοσολογικής μνήμης και κατά συνέπεια ανοσολογικής ετοιμότητας εξηγεί κατά ένα μέρος τη μεγάλη συχνότητα και βαρύτητα των λοιμώξεων, ιδιαίτερα στα πρόωρα. Παρά τις σημαντικές βελτιώσεις στην υποστηρικτική θεραπεία νεογνών με σηψαιμία και την χρησιμοποίηση νέων, ισχυρών αντι-

μικροβιακών φαρμάκων στην αντιμετώπισή της, οι νεογνικές λοιμώξεις εξακολουθούν να αποτελούν σημαντική αιτία νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητας.

## The function of the immune system in the newborn

E. Hotoura, S. Andronikou

University of Ioannina

Correspondence: S. Andronikou

University of Ioannina

P.O. Box 1186, Ioannina 45110

E-mail: sandroni@cc.uoi.g

### Summary

The neonate has increased risk for serious infections, because of the immaturity of the immune mechanisms. There are many quantitative and qualitative disturbances in the immune system: 1) decrease of the available stores in neutrophil precursors; 2) decreased activity in the complement function; 3) decreased ability of B-cells to produce antibodies against bacterial antigens and 4) increased percentage of the T-cells that bear an antigenically "naïve" cell surface phenotype and a correspondingly "naïve" functional program.

*Key words:* Immunity in the preterm and fullterm neonate

### Βιβλιογραφία

1. Philip AG. The changing face of neonatal infection. Experience at a regional medical center. *Pediatr Infect Dis* 1994; 13: 1098-1102.
2. Beck-Sague CM, Azimi P, Fonseca SN, Baltimore RS, Powell DA, Bland LA et al. Blood stream infections in neonatal intensive care unit patients. Results of multicenter study. *Pediatr Infect Dis* 1994; 13: 1110-1116.
3. Schelonka RL, Infante AJ. Neonatal Immunology *Semin Perinatol* 1998; 22: 2-14.
4. Rutter N. Clinical consequences of an immature barrier. *Semin Neonat* 2000; 5: 281-287.
5. Schelonka RL, Yoder BA, DesJardins SE, Hall RB, Butler J. Peripheral leucocyte count and leucocyte indexes in healthy newborn term infants. *J Pediatr* 1994; 125: 603-606

6. Christensen RD. Circulating pluripotent hematopoietic-progenitor cells in neonates. *J Pediatr* 1987; 110:623-625.
7. Christensen RD. Hematopoiesis in the fetus and neonate. *Pediatr Res* 1989; 26:531-535.
8. Christensen RD, Rothstein G: Pre- and postnatal development of granulocytic stem cells in the rat. *Pediatr Res* 1984; 18:599-602.
9. Christensen RD, MacFarlane JL, Taylor NL, Hill HR, Rothstein G. Blood and marrow neutrophils during experimental group B streptococcal infection: Quantification of the stem cell, proliferative, storage and circulating pools. *Pediatr Res* 1982; 16:549-553.
10. Christensen RD, Rothstein G: Exhaustion of mature marrow neutrophils in neonates with sepsis. *J Pediatr* 1980; 96:316-318.
11. Rebeck N, Gibson A, Finn A. Neutrophil adhesion molecules in term and premature infants: Normal or enhanced leucocyte integrins but defective L-selectin expression and shedding. *Clin Exp Immunol* 1995; 101:183-189.
12. Eisenfeld L, Krause PJ, Herson V, Savidakis J, Bonnon P, Maderaso E, et al. Longitudinal study of neutrophil adherence and motility. *J Pediatr* 1990; 117:926-929.
13. Buhner C, Graulich J, Stibenz D, Dubenhausen JW, Obladen M. L-selectin is down-regulated in umbilical cord blood granulocytes and monocytes of newborn infants with acute bacterial infection. *Pediatr Res* 1994; 36:799-804.
14. Anderson DC, Freeman KLB, Heerdt B. Abnormal stimulated adherence of neonatal granulocytes: Impaired induction of surface MAC-1 by chemotactic factors or secretagogues. *Blood* 1987; 70:740-750
15. Bruce MC, Baley JE, Medvik KA, Berger M. Impaired surface membrane expression of C3bi but not C3b receptors on neonatal neutrophils. *Pediatr Res* 1987; 21:306-311
16. Harris MC, Levitt J, Douglas SD, Gerdes JS, Polin RA. Effect of fibronectin on adherence of neutrophils from newborn infants. *J Clin Microbiol* 1985; 21:243-246
17. Falconer AE, Carr R, Edwards SW. Neutrophils from preterm neonates and adults show similar cell surface receptor expression: analysis using a whole blood assay. *Biol Neonate* 1995; 67:26-33.
18. Carr R. Neutrophil production and function in newborn infants. *Brit J Haematol* 2000; 110:18-28
19. Hill HR. Biochemical, structural and functional abnormalities of polymorphonuclear leukocytes in the neonate. *Pediatr Res* 1987; 22:375-382.
20. Wilson CB. Developmental immunology and role of host defences in neonatal susceptibility. In Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious disease of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: Saunders & Co, 1990; 17-56
21. Cairo MS, Suen Y, Knoppel B, Dana R, Park L, Clark S et al. Decreased G-CSF and IL-3 production and gene expression from mononuclear cells of newborn infants. *Pediatr Res* 1992; 31:574-578.
22. Schibler KR, Liechty KW, White WL, Christensen RD. Production of granulocyte colony-stimulating factor in vitro by monocytes from preterm and term neonates. *Blood* 1993; 82:2478-2484.
23. Laver J, Duncan E, Abboud M, Gasparetto C, Sahden I, Warren D, et al. High levels of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in cord blood of normal full-term neonates. *J Pediatr* 1990; 116:627-632.
24. English BK, Hammond WP, Lewis DB, Brown CB, Wilson CB. Decreased granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production by human neonatal blood mononuclear cells and T cells. *Pediatr Res* 1992; 31:211-216.
25. El-Mohandes AA, Rivas RA, Klang E, Wahl LM, Kattana IM. Membrane antigen and ligand receptor expression on neonatal monocytes. *Biol Neonate* 1995; 68:308-317.
26. Moller K, Zac M, Nielsen S, Pedersen FK, de Nully P, Bendtzen K. In vitro cytokine production and phenotype expression by blood mononuclear cells from umbilical cords, children and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7:117-124.
27. Johnston RB, Altenburger KM, Atkinson AW, Curry RH. Complement of the newborn infant. *Pediatrics* 1979; 64:781-786.
28. Berger M. Complement deficiency and neutrophil dysfunction as risk factors for bacterial infection in newborns and the role of granulocyte transfusions in therapy. *Rev Infect Dis* 1990; 12:S401-S409.
29. Drossou V, Kanakoudi F, Diamanti E, Tzimouli V, Konstantinidis T, Germenis A, et al. Concentrations of main serum opsonins in early infancy. *Arch Dis Child* 1995; 72:F172-F175.
30. Zilow EP, Brussau J, Linderkamp O, Zilow G. In vitro activation of classical and alternative pathway of the complement system in term and preterm infants and adults. *Pediatr Res* 1995; 38:A462
31. Bectas S, Goetze B, Speer CP. Decreased adherence, chemotaxis and phagocytic activities of neutrophils from preterm neonates. *Acta Pediatr Scand* 1990; 79:1031-1038
32. Drossou V, Kanakoudi F, Tzimouli V, Sarafidis K, Taparkou F, Bougiouklis D, et al. Impact of prematurity, stress and sepsis on the neutrophil respiratory burst activity of neonates. *Biol Neonate* 1997; 72:201-209.
33. Erkeller-Yuksel FM, Deneys V, Yuksel B, Hannet I, Hulstaert F, Hamilton C, et al. Age related changes in

- human blood lymphocyte subpopulations. *J Pediatr* 1992;120:216-222.
34. Landor M. Maternal-fetal transfer of immunoglobulins. *Ann Immunol* 1995;74:279-283.
  35. Chirico G, Rondini G, Piebani A, Chiara A, Massa M, Ugazio AG. Intravenous gammaglobulin therapy for prophylaxis of infection in high-risk neonates. *J pediatr* 1987;110:437-442.
  36. Δρόσου-Αγακίδου Β, Διαμαντή Ε, Τζιμούλη Β, Γεωμενής Α, Κανακούδη-Τσοκαλίδου Φ, Κρεμενόπουλος Γ. Επίπεδα των κυριότερων οφονινών του ορού σε ζευγάρια νεογνών/μητέρων. *Παιδιατρική* 1994;57:438-442.
  37. Bonhoeffer J, Siegrist CA, Heath PT. Immunisation of preterm infants. *Arch Dis Child* 2006;91:929-935
  38. Roitt I, Broston J, Male D. Immunology. Third Edition 1993. Ελληνική έκδοση Μαρία Παρισσιανού 1995 Κεφάλαιο 11.5-11.11
  39. Splawski JB, Jelinek DF, Lipski PE. Delineation of the functional capacity of human neonatal lymphocytes. *J Clin Invest* 1991;87:545-553
  40. Watson W, Oen K, Ramdahin R, Harman M. Immunoglobulin and cytokine production by neonatal lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1991;83:169-174.
  41. Solinger AM. Immature T-lymphocytes in human neonatal blood. *Cell Immunol* 1985;92:115-122.
  42. Early EM, Reen DJ. Antigen-independent responsiveness to IL-4 demonstrate differential regulation of newborn human T-cells. *Eur J Immunol* 1996;26:2885-2889
  43. Clement LT, Vink PE, Bradley GE. Novel immunoregulatory functions of phenotypically distinct subpopulations of CD4+ cell in the human neonate. *J Immunol* 1990;145:102-108.
  44. Nonoyama S, Penix LA, Edwards CP, Lewis DB, Ito S, Aruffo A et al. Diminished expression of CD40 ligand by activated neonatal T-cells. *J Clin Invest* 1995;95:66-75.
  45. Splawski JB, Nishioka J, Nishioka Y, Lipsky PE. CD40 ligand is expressed and functional on activated neonatal T cells. *J Immunol* 1996;156:119-127.
  46. Lee SM, Suen Y, Chang L. Decreased IL-12 from activated cord versus adult peripheral blood mononuclear cells and up regulation of INF- $\gamma$ , natural killer , and lymphokine-activated killer activity by IL-12 in cord blood mononuclear cell. *Blood* 1996;88:945-954.
  47. Lewis DB, Yu CC, Meyer J, English BK, Kahn SJ, Wilson CB. Cellular and molecular mechanisms for reduced IL-4 and INF- $\gamma$  production by neonatal T-cells. *J Clin Invest* 1991; 87:194-202.
  48. Miyawaki T, Seki H, Taga K, Sato H, Taniguchi N. Dissociated production of IL-2 and Immune( $\gamma$ ) interferon by phytohaemagglutinin stimulated lymphocytes in healthy infants. *Clin Exp Immunol* 1985;59:505-511.
  49. Hayward A, Cosyns M. Proliferative and cytokine responses by human newborn T cell Stimulated with staphylococcal enterotoxin B. *Pediatr res* 1994;35:293-298.
  50. Handzel ZT, Levin S, Dolphin Z, Schlesinger M, Hahn T, Altman Y, et al. Immune competence of newborn lymphocytes. *Pediatrics* 1980;65:491-496.
  51. Wilson CB, Westall J, Johnson L, Lewis DB, Dower SK, Alpert AR. Decreased production of interferon-gamma by human neonatal T-cell. Intrinsic and regulatory deficiencies. *J Clin Invest* 1986;77:860-867.
  52. Wakasugi N, Virelizier JL. Defective INF- $\gamma$  production in the human neonate. I. Dysregulation rather than intrinsic abnormality. *J Immunol* 1985; 134:167-171.
  53. McKenzie SE, Kline J, Douglas SD, Polin RA. Enhancement in vitro of the low INF- $\gamma$  production of leukocytes from human newborn infants. *J Leukoc Biol* 1993;53:691-696.
  54. Wu CY, Demeure C, Kiniwa M, Gately M, Delespesse G. IL-12 induces the production of INF-gamma by neonatal human CD4 T cells. *J Immunol* 1993;151:1938-1945.