



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Εκπαιδεύοντας το ανοσιακό σύστημα: Ένας άλλος τρόπος πρόληψης και αντιμετώπισης των νεογνικών λοιμώξεων



Dr. Ηλιοδρομίτη Ζωή

Επίκουρη καθηγήτρια Παιδιατρικής- Νεογνολογίας

ΕΚΠΑ, Αρεταίειο Νοσοκομείο

Δηλώνω ότι δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων με το
περιεχόμενο της ομιλίας μου

Είναι το ανοσιακό σύστημα του νεογνού?

- Ανεκτικό
- Ανώριμο
- Ανεπαρκές

- Ορισμοί
- Ιδιαιτερότητες του ανοσιακού συστήματος των νεογνών
- Παράγοντες που επηρεάζουν την ανοσία των νεογνών
- «Παράθυρα» παρέμβασης στην άμυνα του νεογνού
- Παρεμβάσεις με σκοπό την εκπαίδευση του ανοσιακού συστήματος

Ανοσία/ Immunity (άνευ νόσου):

είναι η προστασία (άμυνα) του οργανισμού έναντι βλαπτικών παραγόντων κυρίως μικροοργανισμών, η οποία επιτυγχάνεται μέσω του ανοσοποιητικού / ανοσολογικού συστήματος (αμυντικό σύστημα)

Ανοσιακή απάντηση / Immune response:

είναι η συλλογική και συντονισμένη απάντηση του οργανισμού στην εισαγωγή ξένων ουσιών που επιτυγχάνεται μέσω των κυττάρων και των μορίων του ανοσιακού συστήματος

Εμβρυική ηλικία:

- Άσηπτο περιβάλλον μήτρας (cervical plug, antimicrobial peptides and proteins, APPs)
- Αμνιακό υγρό: αντιμικροβιακή δράση (APPs, CD14 και η LBP (lipopolysaccharide-binding protein))
- Επιθηλιακά κύτταρα μήτρας : TLR 1-9 \longrightarrow INFβ, IL 6, IL8,

Το ανοσολογικό σύστημα του νεογνού

- Εμφυτη (μη ειδική) ανοσία του νεογνού:
 - Προστασία από λοιμώξεις
 - Περιορίζει την έκταση και τους κινδύνους που υποκρύπτει μια ανεξέλεγκτη φλεγμονώδης απάντηση
- **Δέρμα** (vernix caseosa, smegma embryonum: APPs, λυσοζύμη, ουμπικουΐτινη, ψωριασίνη και ελεύθερα λιπαρά οξέα)

Nat Rev Immunol 2007, 7:379–390

Pediatr Res 2005, 58:613–616

Το ανοσολογικό σύστημα του νεογνού

- Εντερική ανοσία:
 - Έκθεση του εντερικού βλεννογόνου σε παθογόνα του περιβάλλοντος και σε τροφικά αντιγόνα
 - Απουσία των βλαστικών κυττάρων και IgA
 - Εντερικά επιθηλιακά κύτταρα που εκφράζουν TLR 2, TLR 4, MD 2 και παράγουν NF-κΒ (nuclear factor-κΒ) και CXCL8 (CXC-chemokine ligand 8)
 - Ανάπτυξη κυττάρων Paneth που παράγουν APPs

Το ανοσολογικό σύστημα του νεογνού

- Πρωτείνες οξείας φάσεως:
 - **CRP**, **sCD14** και η **LBP** αυξάνονται σταδιακά την πρώτη εβδομάδα ζωής ως απάντηση στην **IL6** (μικροβιακή έκθεση, υποξία)
- Μετά τον τοκετό παρατηρείται ταχεία **ενεργοποίηση της αντίδρασης οξείας 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

Έμφυτη ανοσία (μη ειδική)

- Μικρότερος αριθμός:
 - Κοκκιοκυττάρων
 - Προγονικών μονοκυττάρων
 - Αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (APC) ↓ (IFN γ , IL 12)
 - Δενδριτικών κυττάρων
- Ποιοτική ανωριμότητα:
 - Ουδετερόφιλων
 - Μονοκυττάρων
- **Η ενεργοποίηση των APC εξαρτάται από τα μνμ του μικροπεριβάλλοντος του νεογνού**

Το ανοσολογικό σύστημα του νεογνού- Ειδική ανοσία νεογνού

- Τ κυτταρική ανοσία νεογνού:
 - Ποσοτικό έλλειμμα (έλλειμμα ανοσιακής μνήμης, μικρός αριθμός ανοσοκυττάρων)
 - Καταστολή Th1 απόκρισης (ευπάθεια σε ενδοκυττάρια παθογόνα)
 - IL10, E2 προσταγλ, προγεστερόνη: ↑ Th2 διαφοροποίηση (αυξημένη επίπτωση αλλεργικών νοσημάτων)
 - Υπόθεση υγιεινής ??

Το ανοσολογικό σύστημα του νεογνού

Ειδική ανοσία νεογνού

- Κυταρολυτικά T κύτταρα:
 - Ανεπαρκή
 - Ανάλογη ποικιλομορφία με την Th ανοσία
- T ρυθμιστικά κύτταρα (regulatory)
 - Η έκθεση σε αλλεργιογόνα κατά την κύηση συσχετίζεται με ↓ Th2 απάντηση και ↑ ικανότητα πολλαπλασιασμού λεμφοκυττάρων

Παράγοντες που επάγουν την ωρίμανση κυτταρικής ανοσίας στα νεογνά

- Ελάττωση του αντιγονικού φορτίου: αποτελεσματικότερη Th-διαφοροποίηση
- Η Th2 διαφοροποίηση προέρχεται από την διέγερση των πρόδρομων εμβρυικών λεμφοκυττάρων

J Immunol 2004, 172:15–19

Proc Natl Acad Sci USA 2002, 99:4538–4543

Ειδική ανοσία νεογνού: Β-κυτταρική απάντηση

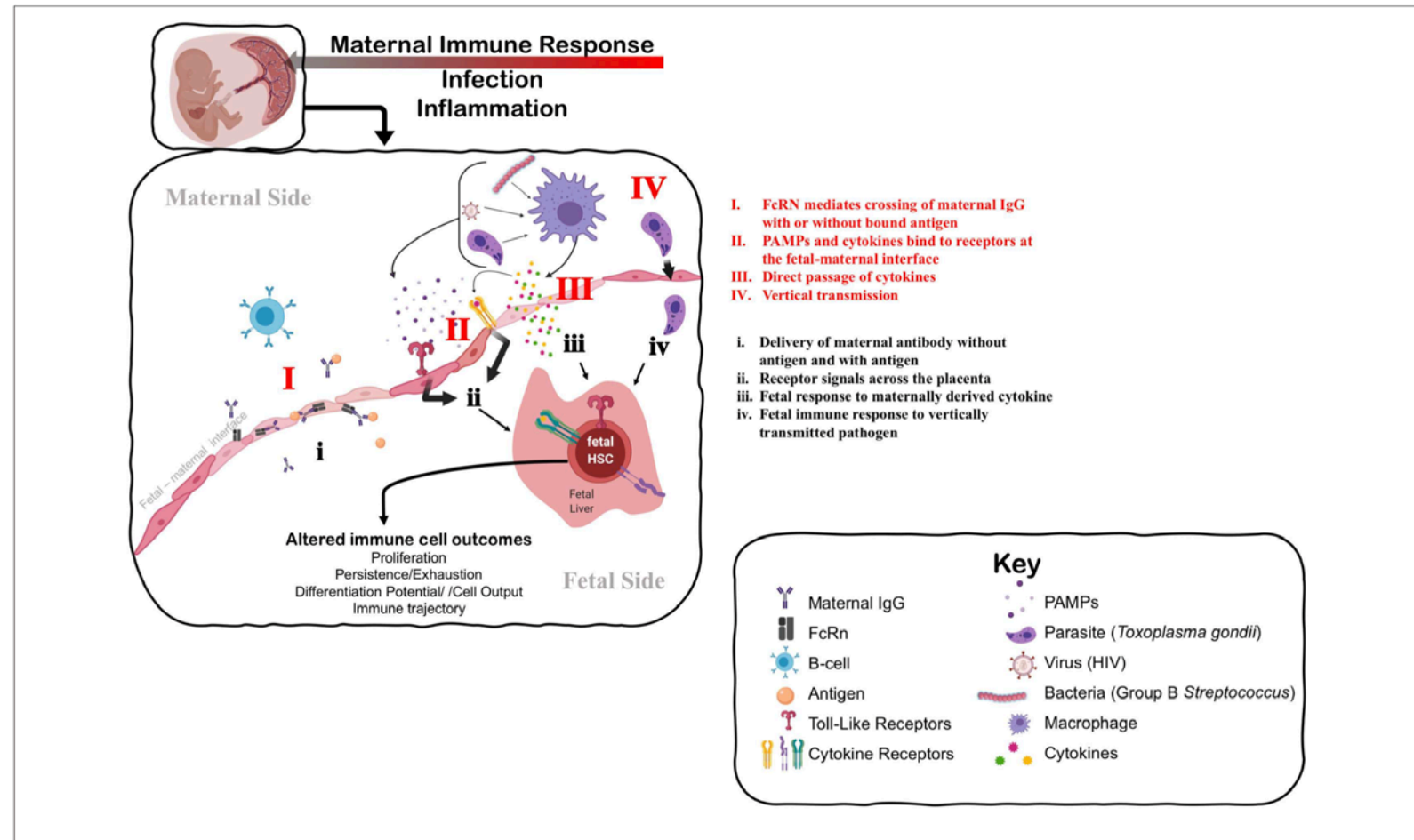
- Αντισώματα νεογνών: κυρίως παθητική μεταφορά
 - IgG αντισώματα από την μητέρα
 - Αντισώματα από τον ΜΘ/ΜΓ
- Μητρικά αντισώματα : εξουδετερώνουν τα αντιγόνα, προάγουν την δευτερογενή αντισωματική απάντηση μέσω μνημονικών Τ-κυττάρων
- Νεογνικά Β-κύτταρα χαμηλή απάντηση σε μικρόβια με πολυσακχαρίτες (θυμοεξαρτώμενα αντιγόνα)

Εκπαίδευση του εμβρυϊκού ανοσιακού συστήματος

Apostol et al.

A Layered Hygiene Hypothesis

- Έκθεση της εγκυμονούσας σε **μικρόβια** επιδρά στην ανάπτυξη της ανοσίας των απογόνων
- Η **μητρική φλεγμονή** διαμορφώνει την απάντηση των αρχέγονων εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων (HSCs)



J Allergy Clin Immunol. (2016)

Front. Immunol. doi:10.3389/fimmu.2020.00123

Εκπαίδευση του εμβρυϊκού ανοσιακού συστήματος

- Ωστόσο υπάρχουν μητρικές λοιμώξεις που προγεννητική έκθεση σε αυτές σχετίζονται με αυξημένη ευαισθησία του νεογνού σε λοιμώξεις, όπως HIV λοίμωξη της μητέρας, ελονοσία, ελμινθικές λοιμώξεις.
- Φαίνεται ότι ο βαθμός της μητρικής φλεγμονής μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο της ανοσολογικής απάντησης του εμβρύου

Εκπαίδευση του εμβρυϊκού ανοσιακού συστήματος

- Έκθεση ενδομήτρια στον HIV αλλά όχι λοίμωξη ή κάθετη μετάδοση συσχετίζονται με αυξημένα επίπεδα κυτοκινών και ώριμων μονοκυττάρων μετά από διέγερση με TLR
- Παρόμοια είναι η απάντηση του ανοσιακού συστήματος στην έκθεση από την μητέρα στην στην Hep B

Εκπαίδευση του εμβρυϊκού ανοσιακού συστήματος

- **Εμβόλια στην εγκυμοσύνη:**
 - Επάγουν την αντισωματική απάντηση και στην συνέχεια παθητική μεταφορά IgG αντισωμάτων
 - Η μεταφορά του αντιγόνου από την μητέρα στο έμβρυο επάγει την παραγωγή των Tregs (regulatory), από την περιφέρεια ή τον θύμο αδένα
 - Η ανοσολογική απόκριση της μητέρας στο εμβολιασμό, επηρεάζει την μη ειδική ανοσολογική απόκριση του εμβρύου με αποτέλεσμα καλύτερα άμυνα σε άσχετα με το εμβόλιο παθογόνα

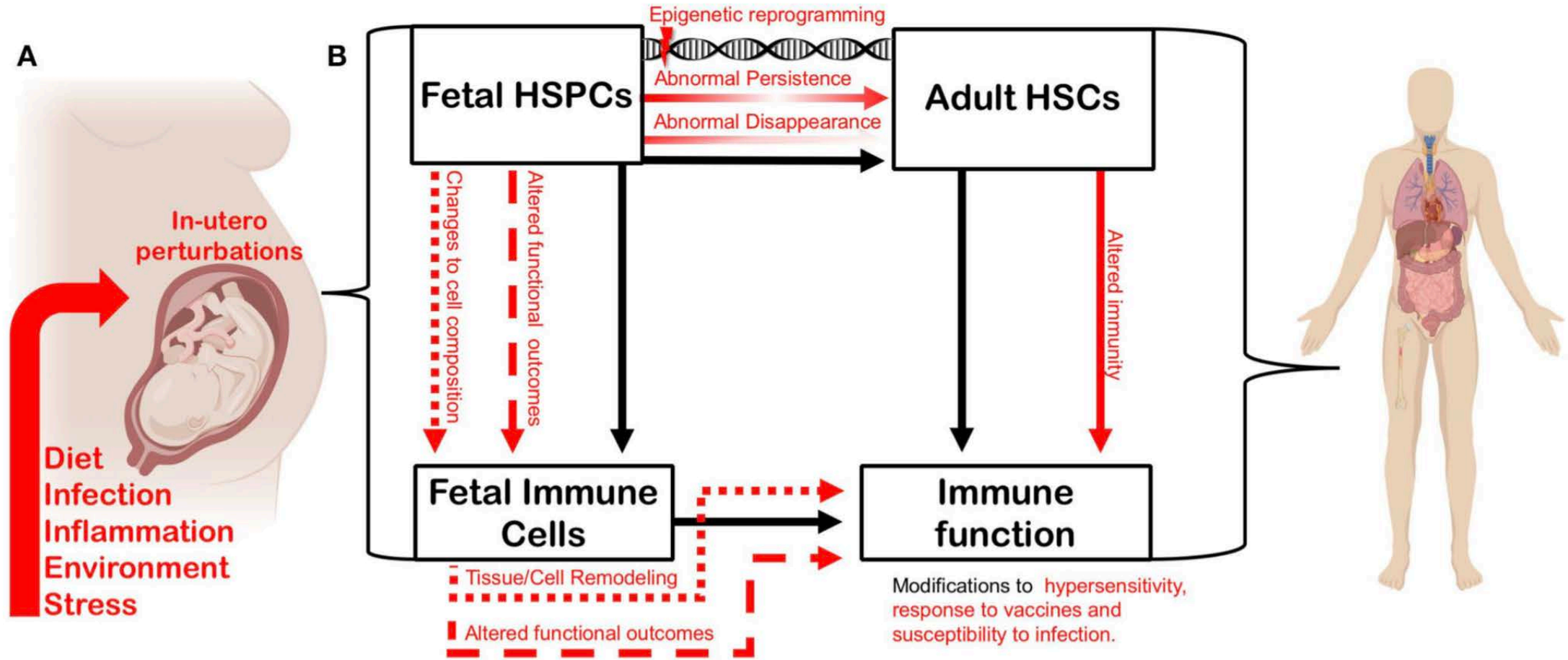
Εκπαίδευση του εμβρυϊκού ανοσιακού συστήματος

- Ώριμες Th1-απαντήσεις αναπτύσσονται στα νεογνά μετά από BCG εμβολιασμό.
- 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 Th1-απάντησης

Εκπαίδευση του εμβρυικού ανοσιακού συστήματος

- Η ανοσολογική απόκριση του νεογνού στις λοιμώξεις ή τα εμβόλια μπορεί να τροποποιηθεί ακολουθώντας το εκπαιδευμένο εμβρυικό ανοσιακό σύστημα.
- Σε νεογνά μητέρων με ελμινθική λοίμωξη στην κύηση
 - Το BCG προκαλεί ασθενέστερη Th1απάντηση
 - Μικρότερο τίτλο αντισωμάτων έναντι τετάνου, διφθερίτιδας και αιμόφιλου

Εκπαίδευση του εμβρυϊκού ανοσιακού συστήματος



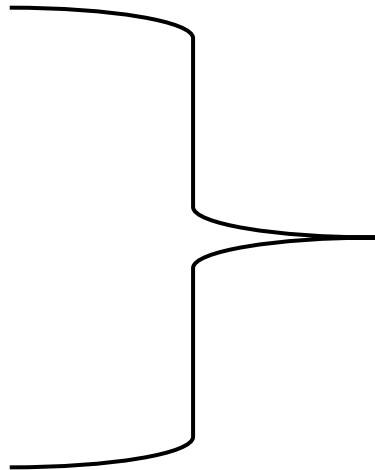
Η Έμφυτη ανοσία του εμβρύου – μικροβίωμα της μητέρας

- Άμεση ανιούσα δίοδος μικροβίων προς την αμνιακή κοιλότητα καταστροφική για το έμβρυο
- Έμμεση επαφή με μεταβολίτες μικροβίων επάγει την ανάπτυξη της εμβρυικής ανοσίας (SCFAs)
- Πειραματική χορήγηση SCFAs στην εγκυμοσύνη τροποποιεί την ανοσολογική απάντηση και προφυλάσσει από δυσλειτουργίες του θύμου αδένος και των T κυττάρων

Μητρικός Θηλασμός και εκπαίδευση ανοσιακού συστήματος νεογνού

- Παθητική ανοσία:

- Ανοσοσφαιρίνες
- Λακτοφερίνη
- Λυσοζύμη
- G-CSF
- Λιπίδια
- Κυτοκίνες
- Αυξητικοί παράγοντες



- Προστατεύουν άμεσα τα νεογνά
- Ρυθμιστικό ρόλο:
 - Επάγουν ωρίμανση της ανοσοαπόκρισης
 - Μετριάζουν την φλεγμονώδη αντίδραση

Μητρικός Θηλασμός και εκπαίδευση ανοσιακού συστήματος νεογνού

- **Αύξηση της μέσης ημερήσιας δόσης ΜΓ από την ημέρα 1 έως την ημέρα 28 σε VLBW νεογνά (μέση ηλικία κύησης $28,1 \pm 2,4$ εβδομάδες)**
οδηγεί σε **μειωμένο κίνδυνο σηψαιμίας** (OR 0,981, 95% CL 0,967-0,995, $p=0,008$)

Patel et al. Impact of Early Human Milk on Sepsis and Health Care Costs in Very Low Birth Weight Infants. *J. Perinatol.* **2013**, 33, 514.

Πως ο ΜΘ εκπαιδεύει το ανοσιακό σύστημα του νεογνού

- Τα LCPUFAs :
 - επάγουν την ωριμότητα των ανοσοκυττάρων και αυξάνουν την φαγοκυτταρική τους δράση
 - Μπλοκάρουν την σύνδεση των παθογόνων μικροβίων με το επιθήλιο του ΓΕΣ
 - Τα PUFA επηρεάζουν την απάντηση της Th1 και Th2 ανοσίας

Πως ο ΜΘ εκπαιδεύει το ανοσιακό σύστημα του νεογνού

- ΗΜΟs :
 - Ανοσορυθμιστική δράση
 - Μειώνουν την φλεγμονή αλληλεπιδρώντας με εντερικούς λεμφικούς ιστούς ή αλληλεπιδρώντας συστηματικά με σελεκτίνες, δενδριτικά κύτταρα (DCs), ιντεγκρίνες και υποδοχείς τύπου Toll (TLRs)
 - Βελτιώνουν την ανοσοαπόκριση
 - Ενισχύουν την ωρίμανση του εντερικού φραγμού
 - Επηρεάζουν την εγκατάσταση του μικροβιώματος και την ισορροπία μεταξύ ειδών *Bifidobacterium* και παθογόνων (Gram-negative, Enterobacteriaceae)

Πώς ο ΜΘ εκπαιδεύει το ανοσιακό σύστημα του νεογνού

- Οι ανοσοσφαιρίνες του ΜΓ εκτός από την παθητική ανοσία επιδρούν και στην ειδική ανοσία:
 - Τα μητρικά αντισώματα αλληλεπιδρούν με τα Β και Τ κύτταρα του ξενιστή (νεογνό) και επηρεάζουν τον προγραμματισμό (επιγενετική δράση)
 - Σε πειραματικά μοντέλα: ο τίτλος των IgG, IL-10 and TNF-a ($p < 0.05$) είναι διπλάσιος σε θηλάζοντα χοιρίδια συγκριτικά με αυτά που σιτίζονται με φόρμουλα όπως επίσης αυξημένος είναι και ο τίτλος των NK

Πώς ο ΜΘ εκπαιδεύει το ανοσιακό σύστημα του νεογνού

- Κυτοκίνες και αυξητικοί παράγοντες:
 - Συνδέονται με τους ενδοκυττάριους υποδοχείς των κυττάρων στόχων
 - IL7 επάγει την λειτουργία του θύμου αδένου
 - Σε νεογνά που θηλάζουν ο τίτλος των T κυττάρων είναι υψηλότερος από αυτών που σιτίζονται με formula
- MicroRNAs (miRNAs):
 - επηρεάζουν τη διαφοροποίηση των B και T κυττάρων και επάγουν την ανάπτυξη μονοκυττάρων και την αναπαραγωγή κοκκιοκυττάρων

Πώς ο ΜΘ εκπαιδεύει το ανοσιακό σύστημα του νεογνού

Στο ΜΓ περιέχονται TLRs και CD14:

- Αλληλεπιδρούν με τους TLRs του ΓΕΣ βλενογόνου και προστατεύουν την υπεραπαντητικότητα της φλεγμονής

ΜΘ και εκπαίδευση άμυνας ΓΕΣ

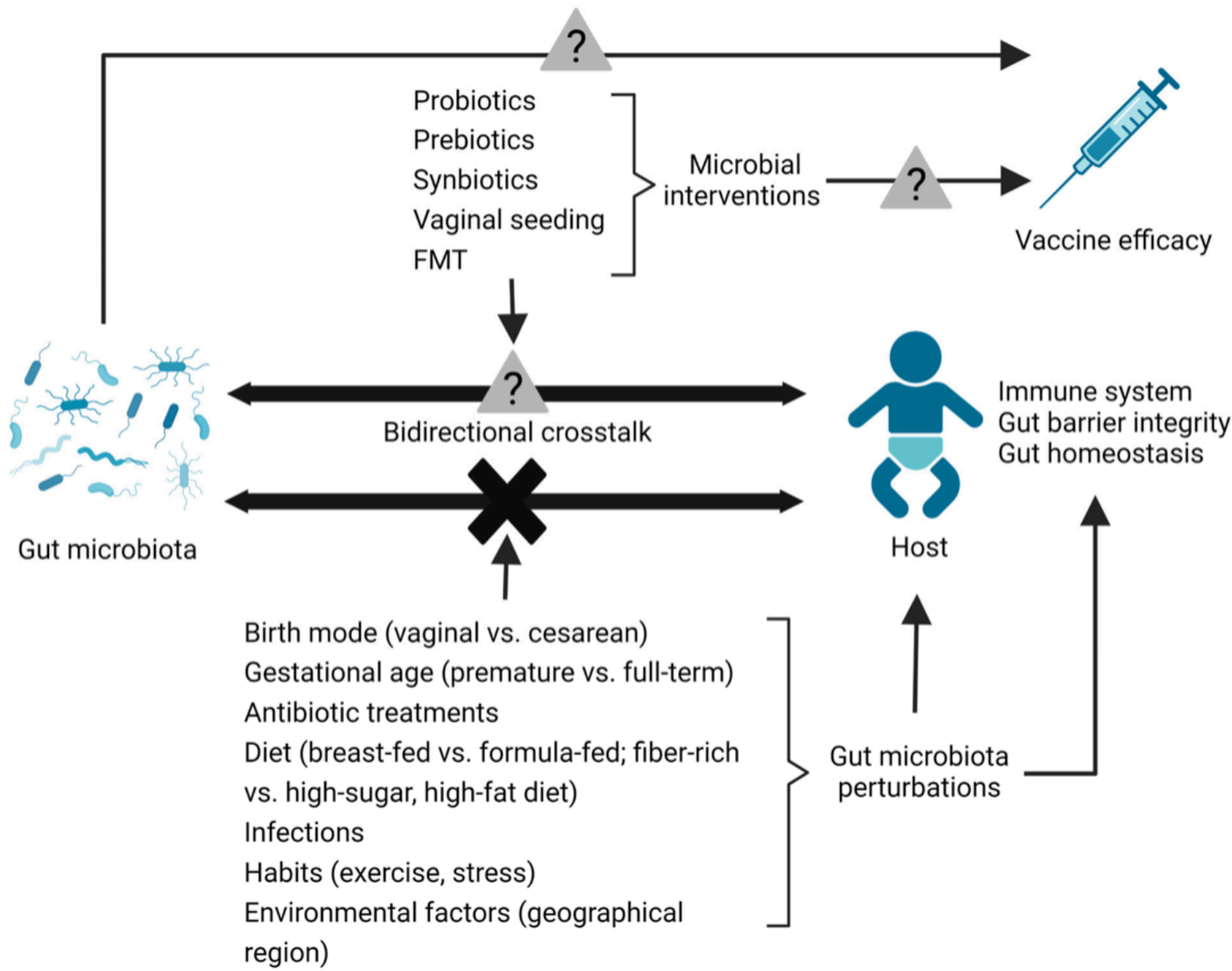
- ΗΜΟ
 - EGF: ωρίμανση του εντερικού βλενογόννου και αποκατάσταση του βλενογόννου
 - Επάγει τον πολλαπλασιασμό των εντεροκυττάρων και αναστέλλει την απόπτωση
 - HGR: οργανογένεση και ωρίμανση ΓΕΣ
 - VEGF
 - BDNF
 - GDNF
 - PAF-AH
 - IL-8
- Προστατευτικό ρόλο έναντι στην βλάβη του βλενογόννου και της φλεγμονής
 - Αποκατάσταση και αγγειογένεση
 - Προστασία από ΝΕΚ

Πρακτικές που εκπαιδεύουν το ανοσιακό σύστημα του νεογνού

- Πρώιμη έναρξη εντερικής σίτισης με ΜΓ
- Εμβολιασμός εγκύων με το εμβόλιο της γρίππης και το ακυτταρικό του τετάνου στο 3^ο τρίμηνο της κύησης
- Υιοθέτηση «καλών» διατροφικών συνήθειών από την μητέρα και συνηθειών σύμφωνα με την υπόθεση της «υγιεινής»
- Ενημέρωση επαγγελματιών υγείας και υποστήριξη της προσπάθειας για μείωση των ΚΤ (εγκατάσταση μικροβιώματος)

Πρακτικές που εκπαιδεύουν το ανοσιακό σύστημα του νεογνού

- Υποστήριξη της μητέρας και της οικογένειας για εγκατάσταση του ΜΘ/ΜΓ ως αυτονόητη πρακτική σίτισης για τα νεογνά και βρέφη και κυρίως για τα ευάλωτα νεογνά (νεογνά κυήσεων με ΣΔ, ΕΚΑ, πρόωρα)
- Χορήγηση προβιοτικών (κυρίως σε πρόωρα νεογνά) ως προσπάθεια εγκατάστασης «φυσιολογικού» μικροβιώματος



Παρεμβάσεις με στόχο την εκπαίδευση της ανοσιακής απάντησης του νεογνού

Πρακτικές που εκπαιδεύουν το ανοσιακό σύστημα του νεογνού(πειραματικά)

- Χορήγηση ανασυνδυασμένα APPs
- Συνθετικοί 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 TH-διαφοροποίησης, με στόχο την επιτυχήστερη αντιμετώπιση είτε των παθογόνων είτε των αλλεργιών

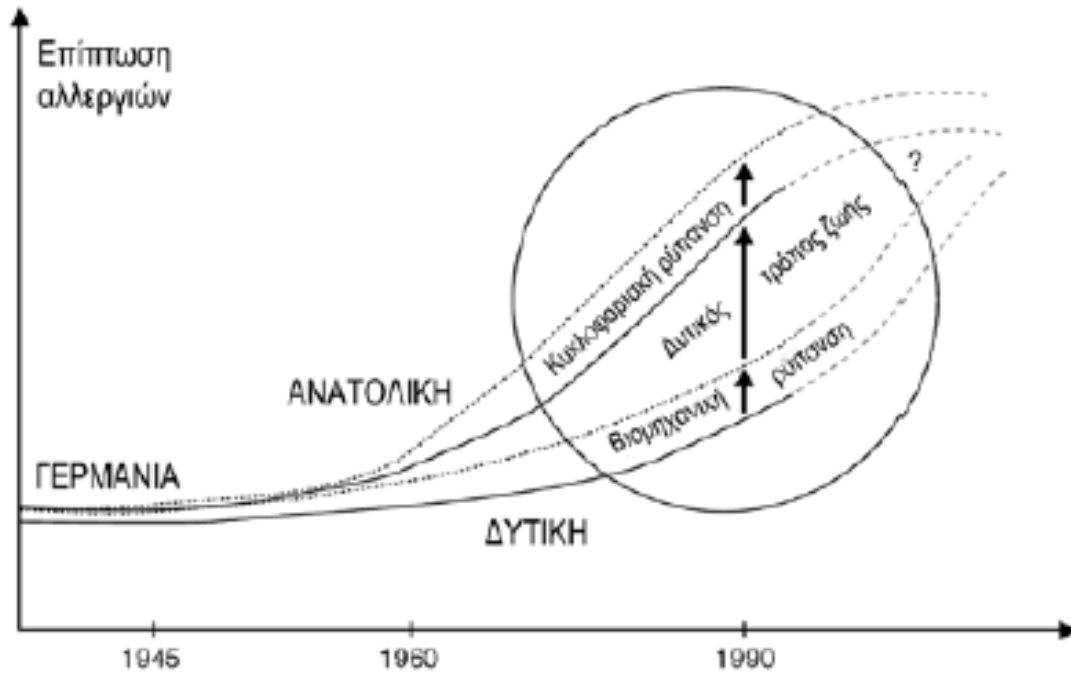
Συμπέρασμα

- Το ανοσιακό σύστημα του νεογνού είναι ανώριμο, υποχρεωτικά, για την ομαλή προσαρμογή στην εξωμήτρια ζωή αλλά με μεγάλη πλαστικότητα.
- Σε καταστάσεις όπως η προωρότητα που παρουσιάζει αποκλίσεις και μεγαλύτερα ελλείματα είναι πιο ευάλωτο
- Ωστόσο τα παράθυρα παρέμβασης προγεννητικά, περιγεννητικά και μεταγεννητικά θα πρέπει να αξιοποιούνται ώστε το ανοσιακό σύστημα να εκπαιδεύεται

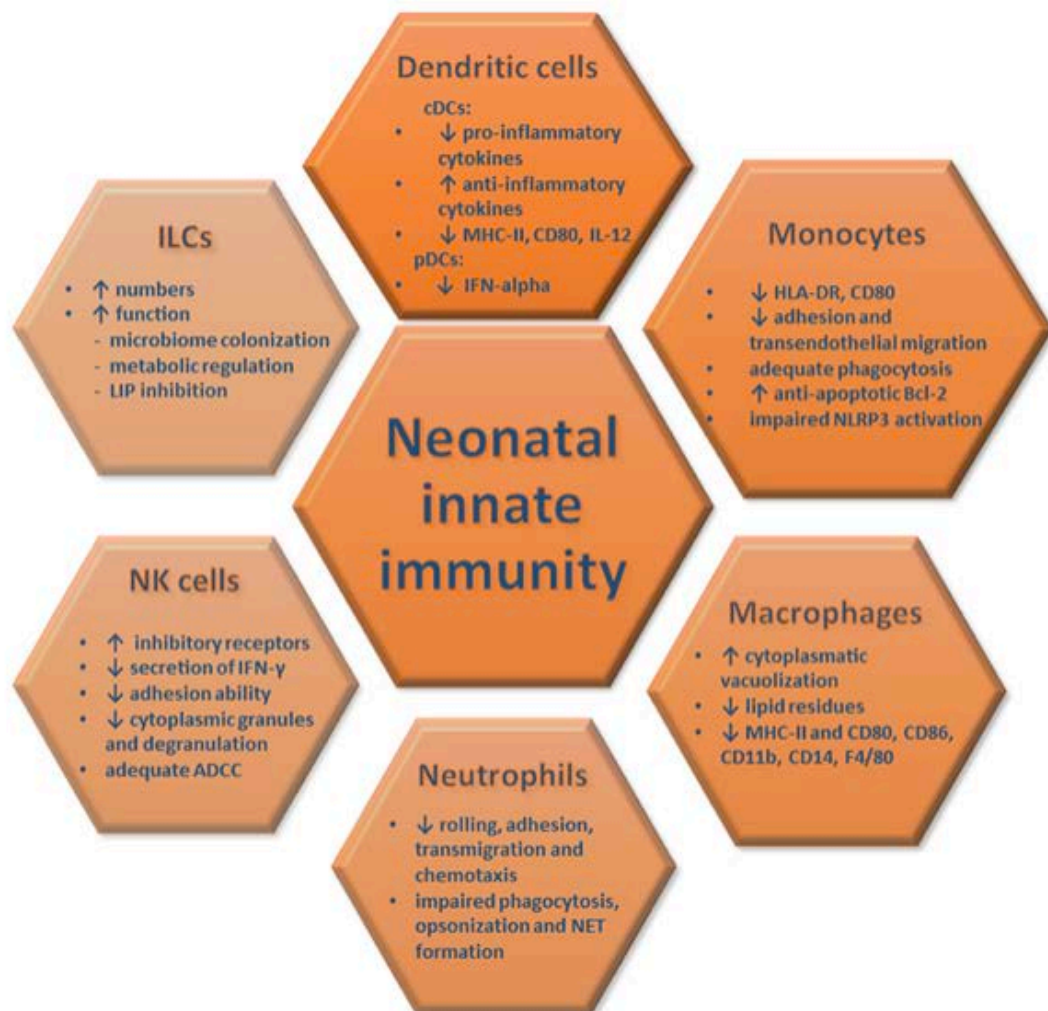


Υπόθεση της υγιεινής

«Η ανοσολογική εκπαίδευση που προκαλείται από την έκθεση σε μικρόβια και μεταδοτικά νοσήματα κατά την πρώιμη ζωή θεωρήθηκε ευνοϊκή για αυξημένη ανοσολογική ανοχή σε αλλεργιογόνα».



Επικράτηση της Th2
απάντησης στα νεογνά στην
Αν Γερμανία, μετά το 1989



Η φυσική ανοσολογική απόκριση των νεογνών είναι ασθενέστερη συγκριτικά με αυτή των ενηλίκων γεγονός που τα καθιστά ευάλωτα σε σοβαρές λοιμώξεις