

Ανοσολογικός Ιστός του Εντέρου (ΑΙΕ)

Γεράσιμος Μάντζαρης

Εισαγωγή

Το πεπτικό σύστημα είναι πύλη εισόδου πλειάδας αντιγόνων. Η άμυνα έναντι αυτής της αντιγονικής ύλης οργανώνεται με τη στενή συνεργασία μηχανισμών συγγενών και επίκτητων. Το ανοσιακό σύστημα του εντερικού βλεννογόνου έχει τη δυνατότητα να “ανέχεται” μη βλαπτική για τον οργανισμό αντιγονική ύλη και ταυτόχρονα να καταστρέφει δυνητικώς βλαπτικά αντιγόνα και μεταλλαγμένα επιθηλιακά κύτταρα μέσω ποικίλλων μηχανισμών όπως η ενίσχυση των φυσικών φραγμών του εντέρου, η φαγοκυττάρωση, η απομάκρυνση αντιγονικής ύλης και η ανοσιακή ανοχή ενδοαυλικής αντιγονικής ύλης. Το έργο αυτό επιτελείται με ενεργοποίηση τοπικών μηχανισμών ελάχιστης δυνατής φλεγμονώδους αντίδρασης έτσι ώστε και η αντιγονική ύλη να αδρανοποιείται και η ακεραιότητα του εντερικού βλεννογόνου να διατηρείται. Η προστασία του οργανισμού από φαινόμενα γενικευμένης ανοσιακής διέγερσης έναντι εντερικής προέλευσης αντιγονικής ύλης επιτελείται με τους μηχανισμούς ανοσιακής ανοχής. Οποιαδήποτε συγγενής ή επίκτητη διάσπαση της συγχρονισμένης λειτουργίας των συγγενών και επίκτητων μηχανισμών άμυνας, όπως π.χ. η

γενετικώς καθορισμένη αυξημένη διαπερατότητα του βλεννογόνου ή οι διαταραχές της ανοσορρύθμισης είναι δυνατό να οδηγήσουν σε καταστάσεις χρόνιας ή/και απρόσφορης διέγερσης των μηχανισμών άμυνας, χρόνια φλεγμονή και εντεροπάθειες.

ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΤΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΑΜΥΝΑΣ

Ενδοαυλικό και τοιχωματικό μηχανισμοί άμυνας

Οι φραγμοί που αποτρέπουν την είσοδο δυνητικής βλαπτικής αντιγονικής ύλης τροφικής και μικροβιακής προέλευσης στον εντερικό βλεννογόνο λειτουργούν σε πολλαπλά επίπεδα στον αυλό και τον επιθηλιακό φραγμό.

Ένζυμα του σιέλου (όπως η λυσοζύμη), το γαστρικό οξύ και η πεψίνη, τα πρωτεολυτικά ένζυμα του παγκρεατικού υγρού και τα χολικά άλατα της χολής συνιστούν την πρώτη γραμμή άμυνας έναντι “ξένης” αντιγονικής ύλης στο εγγύς πεπτικό σύστημα. Παράλληλα, μικροοργανισμοί που δεν έχουν τη δυνατότητα να προσκολλώνται στο επιθήλιο ή να διεισδύουν στον βλεννογόνο ή να επιζούν στο αφιλόξενο όξινο περιβάλλον του στομάχου (π.χ. *E. πυλωρού*) απομακρύνονται με τον περισταλτισμό. Κάθε περιοχή του εντερικού σωλήνα παρέχει τη δυνατότητα να αναπτυχθεί ποιοτικά και ποσοτικά ιδιαίτερη χλωρίδα ανάλογα με το pH, τα διαθέσιμα θρεπτικά στοιχεία, τη βλέννα, τον περισταλτισμό, την έκκριση τοξικών μικροβιακών προϊόντων στον αυλό, κλπ. Η ίδια αυτή καθ’ αυτή η εντερική χλωρίδα μπορεί να αποτρέπει ή να ευνοεί την ανάπτυξη ιδιαίτερων μικροβίων που συνιστούν το εντερικό οικοσύστημα.

Ο επιθηλιακός φραγμός συνιστά επίσης ένα αδιαπέραστο τοίχωμα για ανεπιθύμητους εισβολείς από τον εντερικό αυλό. Το στρώμα της βλέννας, τα ένζυμα της ψηκτροειδούς παρυφής, οι στερεές συνάψεις μεταξύ των επιθηλιακών εντεροκυττάρων, πεπτίδια που αποκαθιστούν τις διαταραχές των εντεροκυττάρων και συμβάλλουν στην αποκατάσταση των ρήξεων του ανατομικού φραγμού, κ.ά., συνιστούν τη δεύτερη γραμμή άμυνας.

Οι ως άνω φραγμοί ενισχύονται από τη λειτουργία του ανοσιακού ιστού του εντερικού βλεννογόνου. Εκκριτικές ανοσοσφαιρίνες εναποτίθενται στο στρώμα της βλέννας και δρουν ως δεσμευτικά αντισώματα για πληθώρα ενδοαυλικών αντιγόνων: Τα ανοσοσυμπλέγματα αυτά απομακρύνονται με τον περισταλτισμό ή μεταβολίζονται στον εντερικό αυλό. Ανοσοκύτταρα του χορίου, ιδίως λευκά αιμοσφαίρια, διαπιδύουν μέσω του επιθηλιακού φραγμού προς τον αυλό εξ αιτίας δράσης χημειοτακτικών πεπτιδίων βακτηριακής κυρίως προέλευσης, όπου φαγοκυττάρωνουν βακτήρια. Με τον τρόπο αυτό οι μη ειδικοί μηχανισμοί άμυνας αποκτούν ανοσιακά χαρακτηριστικά, δηλαδή μνήμη και ειδικότητα.

Κύτταρα του εντερικού επιθηλίου

Οι ανοσιακές λειτουργίες των επιθηλιακών εντεροκυττάρων συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Μέσω των λειτουργιών αυτών τα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού φραγμού συμβάλλουν σημαντικά στην άμυνα και την ομοιοστασία του οργανισμού, ευνοώντας την ανάπτυξη συγκεκριμένης φύσης κλωρίδας του εντέρου, αποτρέποντας τον υπέρμετρο πολλαπλασιασμό τόσο συμβιούντων όσο και παθογόνων μικροβίων, επιλέγοντας αντιγονική ύλη για αναγνώριση, επάγοντας φαινόμενα ανοσιακής ανοχής και διεγείροντας λελογισμένες τοπικές αντιδράσεις φλεγμονής έναντι προσκολλημένων ή διεισδυτικών παθογόνων με τη στρατολόγηση ειδικών ανοσοδραστικών κυττάρων του ανοσιακού ιστού του εντερικού βλεννογόνου.

Μονοκύτταρα του εντερικού βλεννογόνου

A) Μακροφάγα

Αποτελούν αναπόσπαστο τμήμα του μονοκυτταρικού (monocytes) πληθυσμού του εντερικού βλεννογόνου. Είναι στρατηγικά τοποθετημένα σε θέσεις αντιγονικής εισβολής, ήτοι την υποεπιθηλιακή περιοχή και τον θόλο των πλακών του Peyer. Εκεί φαγοκυττάρωνουν αντιγονική ύλη που εισέρχεται κάτω από φυσιολογικές συνθήκες στον εντερικό βλεννογόνο. Η φαγοκυττάρωση της

Πίνακας 1. Ανοσιακές λειτουργίες των κυττάρων του εντερικού επιθηλίου.

1. Βιοσύνθεση του εκκρινικού παράγοντα (secretory component) των εκκρινικών ανοσοσφαιρινών. Σύνδεση με και μεταφορά προς τον αυλό των εκκρινικών ανοσοσφαιρινών.
2. Βιοσύνθεση και έκκριση πεπτιδίων με αντιμικροβιακή, χημειοτακτική και διεγερτική δράση στα ανοσοκύτταρα, όπως λυσοζύμη, αμυντικά πεπτίδια (defensins) και η πρωτεΐνη του 1ου γονιδίου της πολυφαρμακευτικής ανθεκτικότητας (multidrug resistance gene 1a), και πεπτίδια που αποκαθιστούν την ακεραιότητα των αμυντικών φραγμών, όπως τα πεπτίδια trefol.
3. Βιοσύνθεση και έκκριση ανοσιακώς δραστικών μορίων, όπως αντιγόνων ιστοσυμβατότητας τάξης II, που εκφράζονται στην βασικοπλάγια και προς τον αυλό επιφάνεια των απορροφητικών εντεροκυττάρων, ευφλεγμονωδών κυτταροκινών, μορίων προσκολλησεως, Toll-like υποδοχέων, κ.λπ.
4. Πρόσληψη αντιγονικής ύλης από τον αυλό και σύνδεσή της με τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας τάξης II. Αναγνώριση του συμπλέγματος από T λεμφοκύτταρα του χορίου.

προαναφερθείσας ύλης διευκολύνει περισσότερο τις διαδικασίες αντιγονικής αναγνώρισης, ανοσιακού κατευνασμού και ανοσιακής ανοχής σε συνδυασμό με δενδριτικά κύτταρα και T λεμφοκύτταρα του επιθηλίου και του χορίου. Η δράση τους μεσολαβείται από την ικανότητα να συνθέτουν μια σειρά κυτταροκινών, όπως η IFN γ , ο TNF α , η IL-1, κ.λπ. Η δραστηριότητά τους δεν οδηγεί σε έντονη αναπνευστική έκρηξη και ενεργοποίηση ανοσιακών αντιδράσεων που θα παράβλαπταν τον εντερικό βλεννογόνο. Αυτό οφείλεται στη μικρού βαθμού έκφραση υποδοχέων για το C3, το FC γ III και τη λιποπολυσακχαρίδη σε αντίθεση με τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος. Αν η αντιγονική εισβολή είναι σημαντική και απειλητική το έργο της φαγοκυττάρωσης αναλαμβάνουν μονοκύτταρα και λευκοκύτταρα του περιφερικού αίματος που μεταναστεύουν στην περιοχή της φλεγμονής μέσω της κυκλοφορίας.

B) Ηωσινόφιλα

Ανευρίσκονται σε μικρό σχετικά αριθμό σε φυσιολογικές συνθήκες. Ο αριθμός τους αυξάνεται σημαντικά όταν τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου εκκρίνουν μια χημειοτακτική ουσία των ηωσινοφίλων, την χυμοκίνη C-C (ηωταξίνη, eotaxin) και η είσοδος τους στο λεπτό έντερο διευκολύνεται όταν τα αγγεία του λεπτού εντέρου εκφράζουν αυξημένες ποσότητες ιντεγκρίνης β_2 (β_2 integrin). Αυτό συμβαίνει στην ηωσινοφιλική γαστρεντερίτιδα και στις ελμινθικές λοιμώξεις. Τα ηωσινόφιλα παίζουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα κατά των ελμινθικών λοιμώξεων με μια σειρά δραστικών ουσιών που περιέχονται στα κοκκία τους, όπως ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη, υπεροξειδάση, λευκοτριένια και προσταγλανδίνες. Η αποκοκκίωση των ηωσινοφίλων και η έκλυση του περιεχομένου των κοκκίων τους ενεργοποιείται κυρίως μετά από σύνδεση της ανοσοσφαιρίνης E με ειδικό υποδοχέα στην επιφάνεια του ηωσινοφίλου.

Γ) Ιστοκύτταρα (σιττευτικά κύτταρα, mast cells)

Είναι μονοπύρηννα κύτταρα που στο λεπτό έντερο συνιστούν περίπου το 3% (2-5%) του μονοπυρηνικού πληθυσμού. Πιστεύεται ότι ο πληθυσμός τους απαρτίζεται από διάφορους υποπληθυσμούς κυττάρων με διαφορετική λειτουργία που βρίσκονται εγκατεσπαρμένα σε όλες τις στιβάδες του τοιχώματος του στομάχου και του εντέρου. Όπως και με τα ηωσινόφιλα, ο πληθυσμός τους αυξάνεται σε ελμινθικές λοιμώξεις του εντέρου. Τα ιστοκύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο και στις αντιδράσεις της τροφικής αλλεργίας. Περιέχουν ένζυμα και βιοδραστικές αμίνες (πρωτεάσες, ισταμίνη, σεροτονίνη, κ.λπ.) που όταν εκλυθούν στον διάμεσο χώρο ευοδώνουν αντιδράσεις φλεγμονής, αυξάνουν την έκκριση ιόντων και ύδατος από τα επιθηλιακά κύτταρα, τη

διαπερατότητα του εντερικού φραγμού, την έκκριση βλέννας, κ.λπ. Η αποκοκκίωση των ιστιοκυττάρων διεγείρεται απ' ευθείας από την ουσία P (νευροπεπτίδιο) αλλά και μετά από σύνδεση της ανοσοσφαιρίνης E με τους υποδοχείς της επί του ιστιοκυττάρου. Τα ιστιοκύτταρα έχουν επίσης υποδοχείς για την ιντερλευκίνη 3.

Δ) Φυσιικοί φονιάδες (Natural Killer cells)

Είναι μονοπύρηνια κύτταρα που μοιάζουν μορφολογικά με τα λεμφοκύτταρα αλλά διαφέρουν σημαντικά ως προς τη λειτουργία τους. Έτσι σε αντίθεση με τα λεμφοκύτταρα, δεν εκφράζουν επιφανειακούς υποδοχείς ανοσοσφαιρινών ή υποδοχείς των T λεμφοκυττάρων αλλά εκφράζουν υποδοχείς για το Fc τμήμα των ανοσοσφαιρινών G. Από την άλλη πλευρά, μπορούν να διεγείρονται από εκκριτικά προϊόντα των T λεμφοκυττάρων, όπως η ιντερλευκίνη 2. Αποστολή των Φυσιικών Φονιάδων είναι να "καθαρίζουν" τον οργανισμό από κακοήγη κύτταρα και κύτταρα μολυσμένα από ενδοκυττάρους μικροοργανισμούς, ιδίως ιούς (π.χ. της ηπατίτιδας B). Αυτό επιτυγχάνεται τόσο με διέγερση κυτταρικής κυτταροτοξικότητας που μεσολαβείται από αντισώματα (antibody-dependent cell mediated cytotoxicity) χάρις στον προαναφερθέντα υποδοχέα Fc της IgG όσο και με διέγερση κυτταροτοξικότητας εναντίον κακοήθων κυττάρων που δεν εκφράζουν αντιγόνα ιστοσυμβατότητας τάξης I (HLA-A, -B, -C).

Συνοψίζοντας

Ο μονοπυρηνικός πληθυσμός του λεπτού εντέρου συνιστά μαζί με τα επιθηλιακά εντεροκύτταρα τους συγγενείς μηχανισμούς άμυνας (innate defences). Οι μηχανισμοί αυτοί ασκούν τόσο αποτρεπτικό όσο και άμεσα κατασταλτικό ρόλο στην άμυνα κατά παθογόνων μικροοργανισμών και διατηρούν την ομοιοστασία του εντερικού βλεννογόνου. Συγγενείς ή επίκτητες διαταραχές των μηχανισμών αυτών μπορεί να οδηγήσουν σε βακτηριακή υπερανάπτυξη, διείσδυση εντερικών παθογόνων στον βλεννογόνο, υπερβολικές και απρόσφορες αντιδράσεις του ανοσιακού ιστού του εντέρου και τελικώς σε χρόνιες ιδιοπαθείς ή μη φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου.

ΕΠΙΚΤΗΤΟΙ ΑΝΟΣΙΑΚΟΙ ΑΜΥΝΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Το ανοσιακό σύστημα των βλεννογόνων έχει την ικανότητα να βιοσυνθέτει ανοσοσφαιρίνες και η μεγαλύτερη πηγή παραγωγής είναι το βλεννογόνιο σύστημα του εντέρου. Η αποστολή του είναι:

1. να παράγει ανοσοσφαιρίνες που αποκλείουν αντιγόνα από την πρόσβαση σε κύτταρα “ευφλεγμονώδη” (αντιγονικός αποκλεισμός-antigen exclusion), γεγονός που επιτελείται με αντισώματα που δεσμεύουν τα αντιγόνα χωρίς να ενεργοποιούν το συμπλήρωμα ή να κινητοποιούν φαινόμενα φλεγμονής.
2. να δημιουργήσουν κλώνους Τ λεμφοκυττάρων τα οποία θα κινητοποιήσουν φαινόμενα ανοσιακής ανοχής (immune tolerance) μη βλαπτικών για τον οργανισμό ενδοαυλικών αντιγόνων τροφικής ή μικροβιακής προέλευσης ή ακόμη και ίδια αντιγόνα.

Τα φαινόμενα αυτά διεκπεραιώνονται με ειδικώς ευαισθητοποιημένα Β και Τ λεμφοκύτταρα, τη συμμετοχή των κυττάρων Μ στο θόλο των πλακών του Peyer, των ίδιων των πλακών, των μεσεντέριων λεμφαδένων, άλλων οργάνων του βλεννογόνιου ανοσιακού συστήματος και δραστικών ανοσιακών μηχανισμών στο χορίο και το επιθήλιο. Αυτό επιτυγχάνεται με τη δημιουργία κλώνων Β και Τ κυττάρων, μακρά μεταναστευτική πορεία και ωρίμανση και αποικισμό του εντερικού βλεννογόνου στις θέσεις επαφής με το αντιγόνο αλλά και άλλες θέσεις του ανοσιακού συστήματος, όπως οι βλεννογόνοι, το ήπαρ και ο σπλήνας μεταφέροντας την ανοσιακή μνήμη και σε άλλους ιστούς.

Τ Λεμφοκύτταρα

Είναι οι στρατηγικοί που ενορχηστρώνουν τα ανοσιακά φαινόμενα έναντι εισβολέων αλλά και τους μηχανισμούς ανοσιακής ανοχής. Τα Τ λεμφοκύτταρα του χορίου διαφέρουν φαινοτυπικά και λειτουργικά από του επιθηλίου και των πλακών του Peyer. Έτσι τα κύτταρα του χορίου είναι σχεδόν αποκλειστικά CD4+ ενώ του επιθηλίου CD8+. Τα πρώτα εμπλέκονται σε αντιδράσεις αντιγονικής αναγνώρισης σε αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα σε συνδυασμό με αντιγόνα ιστοσυμβατότητας τάξης II, ενώ τα δεύτερα αναγνωρίζουν ξένα ύλη που παρουσιάζεται σε κύτταρα στόχους σε συνδυασμό με αντιγόνα ιστοσυμβατότητας τάξης I. Ο επιφανειακός υποδοχέας είναι α:β, όπως άλλωστε όλα στα ομοειδή τους κύτταρα άλλων ιστών, αλλά τα ποσοστό των γ:δ κυττάρων είναι αυξημένο στο επιθήλιο.

Τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα (ΕΕΛ) είναι καθ' υπεροχή Τ λεμφοκύτταρα (95%). Εκφράζοντας την ιντεγκρίνη $\alpha_6\beta_7$ έχουν τη δυνατότητα να ανιχνεύουν το δρόμο τους προς τα επιθήλια όταν αφήσουν το μυελό των οστών και ο τροπισμός τους δεν εξαρτάται μάλλον από επιδράσεις στο θύμο. Ο αριθμός τους είναι 30-40 ανά 100 εντεροκύτταρα στο λεπτό και 4-6 ανά 100 εντεροκύτταρα στο παχύ έντερο. Όμως, ο αριθμός τους αυξάνεται σε φλεγμονές. Επίσης, το ποσοστό των γ:δ ΕΕΛ αυξάνεται σε καταστάσεις φλεγμονής. Ο ρόλος τους πιθανώς αποσκοπεί πιθανώς στην επιτήρηση των επιθηλίων και

καταστροφή κυττάρων μολυσμένων από ιούς ή κυττάρων με καρκινική εκτροπή. Σε φάση ηρεμίας δεν εκφράζουν ιδιαίτερα μόρια. Όμως σε ανοσιακή διέγερση των βλεννογόνων εκφράζουν μια σειρά από μόρια που επιβεβαιώνουν τον κυτταροτοξικό/κατασταλτικό ρόλο τους, όπως IL-Rβ, και εκκρίνουν IFNγ, πορφορίνη, κ.λπ.

B λεμφοκύτταρα

Προέρχονται από το μυελό των οστών όπου αρχίζει η διαφοροποίησή τους. Τα B κύτταρα που αποικίζουν τις πλάκες του Peyer είναι ώριμα αλλά αδιαφοροποίητα ακόμη κύτταρα με γονίδια προορισμένα να συνθέτουν IgM ανοσοσφαιρίνες. Η διαφοροποίησή τους σε ώριμα Βλ και πλασματοκύτταρα συντελείται τόσο στις πλάκες του Peyer αλλά και στη διάρκεια της μακράς μεταναστευτικής τους πορείας μέχρι να αποικίσουν το χόριο του εντερικού βλεννογόνου.

Τα ώριμα Βλ και πλασματοκύτταρα του χορίου συνθέτουν και εκκρίνουν κυρίως IgA, την κύρια ανοσοσφαιρίνη των εντερικών εκκρίσεων. Η ημερήσια παραγωγή της υπερβαίνει τα 3g ημερησίως. Το 90% των πλασματοκυττάρων συνθέτουν διμερή IgA και μόλις το 10% μονομερή IgA. Η διμερής μορφή συνίσταται από δύο μόρια IgA ενωμένα μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς και τη συνδετική αλυσίδα (J-chain). Στο χόριο εκκρίνονται δύο υπότυποι της IgA, η IgA₁ και η IgA₂. Η IgA₂ είναι ανθεκτική στη δράση εντερικών και βακτηριακών πρωτεασών και ευθύνεται για το 30-50% όλης της IgA των εντερικών εκκρίσεων. Αντίθετα, στην περιφερική κυκλοφορία κυκλοφορεί κυρίως μονομερής IgA και το 80-90% του ποσοστού της είναι IgA₁. Πολύ μικρό ποσοστό εκκριτικής IgA ανιχνεύεται στο περιφερικό αίμα.

Η δεύτερη αριθμητικώς κατηγορία είναι τα IgM πλασματοκύτταρα. Η IgM έχει τον ίδιο βιολογικό ρόλο και την ίδια κινητική στον εντερικό βλεννογόνο. Η διαφορά είναι ότι η IgM είναι πενταμερής, δηλαδή 5 μόρια IgM ενωμένα μεταξύ τους με συνδετικές αλυσίδες και δισουλφιδικούς δεσμούς. Όμως, εκκρίνεται σε πολύ μικρότερες ποσότητες και δεν έχει τη ίδια αντοχή με της IgA2 στη δράση των πρωτεασών.

Εκκριτικές ανοσοσφαιρίνες (εIgA/εIgM) ανευρίσκονται φυσικά σε κάθε όργανο που διαθέτει βλεννογόνους.

Τα IgE ανοσοκύτταρα ανιχνεύονται συχνότερα συγκριτικά με εξωεντερικούς ιστούς αλλά και πάλι συνιστούν μικρό κλάσμα του πληθυσμού των Βλ του χορίου. Αυξάνονται δραματικά σε αλλεργικές καταστάσεις και σε παρασιτικές λοιμώξεις. Η IgE διαχέεται δια του εντερικού φραγμού χωρίς τη μεσολάβηση μορίων φορέων ενώ συνδέεται με υποδοχείς της στην επιφάνεια ιστιοκυττάρων και ηωσινοφίλων.

Ο αριθμός των IgG πλασματοκυττάρων είναι επίσης μικρός αλλά αυξάνεται σε καταστάσεις φλεγμονής.

ΠΛΑΚΕΣ ΤΟΥ PEYER

Είναι η κατ' εξοχή έκφραση του οργανωμένου ανοσιακού ιστού του εντέρου (μαζί με τα μονήρη λεμφοζίδια και, δευτερευόντως, τους μεσεντέριους λεμφαδένες). Κατανέμονται ευρύτατα στο λεπτό έντερο αλλά προέχουν ιδιαίτερα στον τελικό ειλεό. Έχουν δομή περιφερικού λεμφαδένα αλλά το ρόλο του προσαγωγού λεμφαγγείου επιτελεί το εξειδικευμένο εντερικό επιθήλιο που τις καλύπτει και επιπλέον δεν περιβάλλονται από κάψα. Ο κυτταρικός τους πληθυσμός συνίσταται από ώριμα Τλ (20%), αντιγονοπρωσσιαστικά κύτταρα (δενδριτικά), μακροφάγα και κυρίως (60-70%) από άωρα IgM Βλ. Τα κυτταρικά αυτά στοιχεία οργανώνονται σε:

1. Λεμφοζίδια (αντίστοιχα των θυμοεξαρτώμενων περιοχών), ορισμένα από τα οποία έχουν βλαστικά κέντρα και αποικίζονται από Βλ, μερικά Τλ, λίγα δενδριτικά κύτταρα και μακροφάγα.
2. Παραλεμφοζιδιακές περιοχές (θυμοεξαρτώμενες) που αποικίζονται κύρια από Τλ και δενδριτικά κύτταρα.
3. Στο θόλο, όπου κυριαρχούν τα Βλ αλλά υπάρχουν και μακροφάγα, Τλ και δενδριτικά κύτταρα.

Ο θόλος των πλακών του Peyer εμφανίζει ιδιαιτερότητες, χαρακτηριστικές του ανοσολογικού του ρόλου. Αναλυτικά:

- Απαρτίζεται κατά 50% από κύτταρα Μ (μεμβρανικά κύτταρα) και κατά 50% από εντεροκύτταρα των κρυπτών, τα οποία δεν βιοσυνθέτουν εκκριτικό παράγοντα και επομένως δεν προορίζονται για μεταφορά εκκριτικών ανοσοσφαιρινών στον αυλό του εντέρου.
- Σπανίζουν τα βλενώδη κύτταρα.
- Η αναλογία CD4+: CD8+ κυττάρων (0.7 στις λάχνες) είναι 10 φορές υψηλότερη.
- Τα κύτταρα Μ, προϊόν διαφοροποίησης άωρων κρυπτικών εντεροκυττάρων, μεταναστεύουν στο θόλο των πλακών του Peyer υπό την επίδραση ενδοαυλικών αντιγόνων και άλλων χημειοτακτικών παραγόντων. Δεν έχουν μικρολάχνες, έχουν ελάχιστα λυσοσωμάτια και εμφανίζουν στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο πινοκυτταρικά κυστίδια, ήτοι μεταφορά ακέραιων (μη μεταβολισμένων) σωματιδιακών και άλλων αντιγόνων. Στην προς τις πλάκες του Peyer επιφάνειά τους εμφανίζουν εντύπωμα (groove), την κεντρική οπή, προς την οποία κατευθύνονται τα κυστίδια και η οποία καταλαμβάνεται από λεμφοκύτταρα και μακροφάγα του θόλου των πλακών.

Από όσα παρατέθηκαν είναι εμφανές ότι το εντερικό επιθήλιο στο θόλο των πλακών του Peyer είναι οργανωμένο για να επιτρέπει την όσο το δυνατό ευκολότερη και ταχύτερη πρόσβαση μη ή ελάχιστα μεταβολισμένης αντιγονικής ύλης από τον αυλό προς το χόριο. Όμως, τα κύτταρα Μ δεν επιτρέπουν την είσοδο κάθε αντιγόνου στο τοίχωμα. Αυτό οφείλεται στην εξειδικευμένη σύνθεση επιφανειακών πρωτεϊνών, γλυκοπρωτεϊνών και γλυκολιπιδίων που επιτρέπουν την εκλεκτική προσκόλληση αντιγονικής ύλης στα κύτταρα Μ και μεταφορά της στο χόριο. Ένα άλλο χαρακτηριστικό της λειτουργικής οργάνωσης των πλακών του Peyer είναι ότι τα δενδριτικά κύτταρα στις προαναφερθείσες περιοχές έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά (μυελοειδή, λεμφοειδή, κ.λπ.) και εκφράζουν δείκτες και μόρια ενδεικτικά διαφορετικής λειτουργίας στο θόλο, τις παραλεμφοζιδιακές περιοχές και τα λεμφοζίδια.

ΚΥΤΤΑΡΑ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΖΟΥΝ ΑΝΤΙΓΟΝΑ (ΚΠΑ)

Όπως προαναφέρθηκε, εκτός από τα “επαγγελματικά” δενδριτικά κύτταρα πολλοί και διάφοροι κυτταρικοί πληθυσμοί, Τλ, Βλ, επιθηλιακά εντεροκύτταρα, μπορεί να διαδραματίσουν ρόλο ΚΠΑ.

Τα δενδριτικά κύτταρα είναι στρατηγικά τοποθετημένα γύρω από τα κύτταρα Μ στις πλάκες του Peyer και στην υποεπιθηλιακή περιοχή του χορίου. Ενώ όμως στις πλάκες του Peyer τα φαινόμενα αντιγονικής αναγνώρισης είναι έντονα και φυσιολογικά, στην υποεπιθηλιακή περιοχή τα δενδριτικά κύτταρα προσλαμβάνουν ύλη που διέρχεται δια των μεσοκυτταρίων διαστημάτων και από τα κενά που αφήνουν τα αποπεπτωκότα εντεροκύτταρα. Προσλαμβάνουν αντιγονική ύλη και μεταναστεύουν στους μεσεντέριους λεμφαδένες όπου την παρουσιάζουν σε “παρθένα Τλ” που προέρχονται από τις πλάκες του Peyer. Όταν ο βλεννογόνος φλεγμαίνει η διαπερατότητα του επιθηλίου αυξάνεται και η μαζική είσοδος αντιγόνων αντιρροπείται με τη στρατολόγηση επικουρικών ΚΠΑ. Λειτουργώντας ως ΚΠΑ και σε συνθήκες ηρεμίας, όπως προαναφέρθηκε, σε συνθήκες φλεγμονής τα επιθηλιακά εντεροκύτταρα και τα μακροφάγα αναλαμβάνουν εντατικό ρόλο ΚΠΑ.

Η επεξεργασία της αντιγονικής ύλης από τα δενδριτικά κύτταρα διαφέρει ανάλογα με τη φύση της: Ενδογενή πεπτίδια και πεπτίδια προϊόντα ιϊκού μεταβολισμού συνδέονται με αντιγόνα ιστοσυμβατότητας τάξης I και παρουσιάζονται σε CD8+ Τλ ή άλλα κυτταροτοξικά κύτταρα (π.χ. ΝΚ). Αντίθετα, εξωγενής αντιγονική ύλη ενδοκυτταρώνεται και συνδέεται με αντιγόνα ιστοσυμβατότητας τάξης II και παρουσιάζεται σε CD4+ Τλ. Η ένταση των φαινομένων εξαρτάται από τον βαθμό της αντιγονικής διέγερσης οπότε με τη βοήθεια κυτταροκινών στρατολογούνται επιπλέον ΚΠΑ και ανοσοδραστικά κύτταρα.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΙΣΤΟΥ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

Όπως προαναφέρθηκε, ο ανοσιακός ιστός του εντέρου επιτελεί δύο σημαντικές λειτουργίες: αντιγονικό αποκλεισμό και ανοσιακή ανοχή αντιγόνων που εισέρχονται από την πεπτική οδό. Η λειτουργία του δεν διαφέρει από των νευρικών και ενδοκρινικών φαινομένων, ήτοι λειτουργεί ως αγκύλη (immune loop), με προσαγωγό και απαγωγό σκέλος. Το προσαγωγό σκέλος περιλαμβάνει την επαφή με το αντιγόνο “παρθένων” (naive) Τλ και τη διαφοροποίηση των ώριμων IgM Βλ προς IgA-Βλ μετά από σύνδεση της επιφανειακής IgM με το αντιγόνο στις πλάκες του Peyer και τους μεσεντέριους λεμφαδένες, τη μακρά μεταναστευτική πορεία Βλ και Τλ στο ήπαρ, τον σπλήνα, άλλους ιστούς βλεννογόνων και την επιστροφή τους (homing) ακριβώς στις θέσεις του εντέρου όπου συνάντησαν τα αντιγόνα ως ώριμα πλέον ανοσοδραστικά κύτταρα (effector cells).

Στις πλάκες του Peyer και τους μεσεντέριους λεμφαδένες “παρθένα” Τλ ευαισθητοποιούνται σε αντιγόνα που προσκομίζονται από το θόλο ή την υποεπιθηλιακή περιοχή μέσω δενδριτικών κυττάρων και εκκρίνουν κυτταροκίνες και παράγοντες διαφοροποίησης και ωρίμανσης των IgM-Βλ. Τα τελευταία υφίστανται ριζικές ανοσομετατροπές (switching), αναδιατάσσουν τα γονίδια των βαρειών αλυσίδων των ανοσοσφαιρινών και μετατρέπονται υπό την επίδραση του TNF β σε IgA-Βλ, ενώ με την επίδραση της IL-4 σε IgG $_1$ και της IFN γ σε IgG $_2$. Η περαιτέρω σύνθεση και έκκριση παραγόντων ωρίμανσης και η διαφοροποίηση των Βλ συνεχίζεται και ολοκληρώνεται όταν τα Βλ επιστρέψουν στο χόριο του εντερικού βλεννογόνου. Η εκλεκτική αυτή επιστροφή οφείλεται σε συμπληρωματικές ουσίες που εκφράζουν στην επιφάνειά τους τα Τλ και Βλ αφ’ ενός και το ενδοθήλιο των φλαβιδίων του χορίου του εντέρου. Παρθένα Τλ και Βλ που ευαισθητοποιούνται σε διαφορετικές περιοχές (π.χ. το έντερο, το αναπνευστικό επιθήλιο ή το δέρμα) εκφράζουν διαφορετικά μόρια προσκολλησεως κι έτσι επιτυγχάνεται η εκλεκτική επιστροφή τους στα επιθήλια και τους βλεννογόνους.

ΕΚΚΡΙΤΙΚΕΣ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ

Όταν τα ειδικά αντιγόνα έναντι των οποίων είχαν ευαισθητοποιηθεί τα Βλ εισέλθουν εκ νέου στον εντερικό βλεννογόνο τα Βλ ωριμάζουν αμέσως σε πλασματοκύτταρα και εκκρίνουν διμερή IgA και, σε πολύ μικρότερο βαθμό, πενταμερή IgM. Παράλληλα, υπό την επίδραση IFN γ και TNF α τα επιθηλιακά εντεροκύτταρα βιοσυνθέτουν και εκφράζουν στη βασικοπλάγια επιφάνειά τους τον εκκριτικό παράγοντα (ΕΠ). Ο ΕΠ λειτουργεί ως διακυττάριος υποδοχέας

και συνδέεται με τη συνδετική αλυσίδα (J-chain) των εκκριτικών ανοσοσφαιρινών και το σύμπλεγμα ενδοκυττάρωνεται και με πινοκυττάρωση μεταφέρεται στην προς τον αυλό επιφάνεια του εντεροκυττάρου. Εκεί, το εξωκυττάριο τμήμα του ΕΠ αποκόπτεται από το διαμεμβρανικό σκέλος του με τη δράση πρωτεασών και οι εκκριτικές ανοσοσφαιρίνες απελευθερώνονται στο στρώμα της βλέννας, όπου δρουν ως δεσμευτικά αντισώματα. Με τον τρόπο αυτό ο ανοσιακός ιστός του εντέρου προσδίδει ανοσιακά χαρακτηριστικά (“μνήμη” και “ειδικότητα”) στον μη ανοσιακό φραγμό.

Ένα κλάσμα της εκκριτικής IgA και της IgM μεταφέρεται μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας στο ήπαρ και μέσω της λέμφου προς τη συστηματική κυκλοφορία. Στο ήπαρ, και χάρις στη βιοσύνθεση εκκριτικού παράγοντα από το επιθήλιο των ενδοηπατικών χοληφόρων αδέσμευτες ανοσοσφαιρίνες και ανοσοσυμπλέγματα μεταφέρονται από το αίμα της πυλαίας κυκλοφορίας προς τη χολή και εκείθεν στον εντερικό αυλό. Έτσι, ολοκληρώνεται η οικονομία της φύσης, απαλλάσσεται η συστηματική κυκλοφορία από δυνητικώς επικίνδυνα ανοσοσυμπλέγματα και η χολή αποκτά ανοσιακές ιδιότητες.

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Η διέγερση και διαφοροποίηση των Τλ εξαρτάται από την παρουσία του κατάλληλου αντιγόνου στην επιφάνεια ενός κυττάρου που παρουσιάζει το αντιγόνο και τη σύνδεση του τελευταίου με το κατάλληλο μόριο ιστοσυμβατότητας. Όπως προαναφέρθηκε, η παρουσίαση ως αντιγόνου ενός εξωγενούς πεπτιδίου ως σύμπλεγμα με αντιγόνα ιστοσυμβατότητας τάξης II διεγείρει CD4+ Τλ ενώ ενδογενή πεπτιδία ή προϊόντα ιϊκού μεταβολισμού ως σύμπλεγμα την επιφάνεια ενός ΚΠΑ αναγνωρίζονται και διεγείρουν CD8+Τλ. Προκειμένου, όμως, να διεγερθεί το Τλ απαιτούνται συμπληρωματικά διεγερτικά συνδετικά μόρια (co-stimulatory molecules) στην επιφάνεια του ΚΠΑ και του Τλ, των οποίων η βιοσύνθεση, ο πολλαπλασιασμός και η αυξημένη έκφραση στην επιφάνεια του ΚΠΑ και του Τλ εξαρτάται από επικουρικά μόρια, μεταξύ αυτών και ουσίες του μικροβιακού τοιχώματος, όπως συμπλέγματα πεπτιδογλυκανών-πολυσακχαρίδης και η λιποπολυσακχαρίδη. Η απουσία σύνδεσης και συνδιέγερσης των επικουρικών μορίων (π.χ. CD40/CD40 και CD80) δεν οδηγεί σε ανοσολογική ενεργοποίηση των Τλ (immunological anergy).

Η περαιτέρω διαφοροποίηση των ενεργοποιημένων Τλ εξαρτάται από τη φύση του αντιγόνου, τη φύση και τις ουσίες που παράγουν τα ΚΠΑ και τα συνδετικά συνδιεγερτικά μόρια μεταξύ του ΚΠΑ και του Τλ. Έτσι, η ανοσοαπόκριση ενός “παρθένου” Τ βοηθητικού λεμφοκυττάρου (T_H0) προς κάποια αντιγονική διέγερση μπορεί να ακολουθήσει 3 οδούς, T_H1 (με την επίδραση της IL-

12 από το ΚΠΑ), τυπική της κυτταρικής υπερευαισθησίας και με παραγωγή IL-2, TNFα και IFNγ και σχηματισμό κοκκιωμάτων ή TH₃ (με την επίδραση της IL-10) που οδηγεί σε ανοσιακή ανοχή και ανοσιακό κατευνασμό με την παραγωγή IL10 και TGFβ. Υπάρχει και μια ενδιάμεση ανοσοαπόκριση στον άνθρωπο, η TH₂, η οποία λειτουργεί ενδεχομένως ως default μηχανισμός, που εκκρίνει IL-4, -5, -10 και μεσολαβεί φαινόμενα ανοσιακής υπερευαισθησίας. Οι 3 αυτοί μηχανισμοί δεν αποκλείει ο ένας την εκδήλωση του άλλου καίτοι αν κάποιος κυριαρχήσει ενδεχομένως τροποποιεί την έκφραση των άλλων.

Η ενεργοποίηση των Τλ οδηγεί στην αυξημένη έκφραση επιφανειακών πρωτεϊνών. Οι πρωτεΐνες αυτές μπορούν να αναδειχθούν με ποικίλες εργαστηριακές μεθόδους και καθορίζουν τόσο τον ανοσοφαινότυπο του Τλ όσο και την κατάσταση της ανοσιακής του διέγερσης. Μετά την αντιμετώπιση της αντιγονικής εισβολής τα κύτταρα ηρεμούν και ο παραμένων πληθυσμός συνιστά μια δεξαμενή ανοσιακής μνήμης έναντι της αντιγονικής εισβολής. Αν το αντιγόνο εισέλθει εκ νέου στον οργανισμό τότε ο πληθυσμός των Τλ ταχέως αυξάνεται και ενεργοποιείται για να αντιμετωπίσει την αντιγονική εισβολή.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΟΣΙΑΚΗΣ ΑΝΟΧΗΣ

Ως **ανοσιακή ανοχή από του στόματος** (oral immune tolerance) ορίζεται η καταστολή ανοσοαποκρίσεων κυτταρικής ή/και χυμικής ανοσίας προς ένα αντιγόνο που εισήλθε αρχικά στον οργανισμό από το στόμα όταν αυτό το αντιγόνο εισέλθει ξανά στον οργανισμό είτε δια της εντερικής οδού ή παρεντερικώς. Η εγκατάσταση της από του στόματος ανοσιακής ανοχής επιτελείται με δυσνόητους, πολύπλοκους και πιθανώς διαφορετικούς για τη χυμική και την κυτταρική ανοσία μηχανισμούς αλλά κεντρικό ρόλο παίζουν:

- η φύση, η δόση, η διάρκεια και η συχνότητα της αντιγονικής εισόδου στο πεπτικό σύστημα. Η χορήγηση π.χ. μεγάλων δόσεων λευκωματίνης του αυγού (ovalbumin) οδηγεί σε καταστολή της παραγωγής ευαίσθητων Τλ έναντι του αντιγόνου και βραχείας διάρκειας κλωνική έκπλυση του Τ λεμφοκυτταρικού πληθυσμού. Αντίθετα, η διαδοχική χορήγηση μικρών δόσεων του αντιγόνου (που κατ' εξοχή μιμείται τη φυσιολογική κατάσταση στον εντερικό αυλό, όπου οι ουσίες της τροφής έχουν γενικώς χαμηλές συγκεντρώσεις) οδηγεί σε TH₃ ανοσοαπόκριση, με μακρόβια κλωνική επέκταση Τλ ευαίσθητων στη λευκωματίνη του αυγού. Τα κύτταρα αυτά παράγοντας IL-10 και TGFβ καταστέλλουν τις τύπου TH₁ και TH₂ ανοσοαποκρίσεις.
- το ανατομικώς άθικτο επιθήλιο (αντιγόνα που ενίνονται στις πλάκες του Peyer πειραματοζώων ή μεταφέρονται προς αυτές μέσω κατεστραμμένου

εντερικού επιθηλίου δεν οδηγούν σε ανοσιακή ανοχή).

Πειράματα σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι ο υγιής οργανισμός διαθέτει υποπληθυσμούς Τλ που μπορούν να προκαλέσουν ή να καταστείλουν εντερικές φλεγμονές αλλά σε σταθερές συνθήκες ομοιοστασίας κυριαρχούν τα φαινόμενα που επάγουν την ανοσοανοχή. Ανάλογα φαινόμενα παρατηρούνται και στον στόμαχο όπου Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα με ανοσοφαινότυπο CD25+/IL2R+ καταστέλλουν την αυτοάνοση γαστρίτιδα.

Η απώλεια της από του στόματος ανοσιακής ανοχής σε μια σειρά αντιγόνων της τροφής, μικροβιακών προϊόντων ή ιδίων αντιγόνων μπορεί να οδηγήσει σε εντεροπάθειες, όπως η κοιλιοκάκη, ή αυτοάνοσα νοσήματα, όπως η αυτοάνοση γαστρίτιδα ή η αυτοάνοση εντεροπάθεια. Αντίθετα, ο χειρισμός αντιγόνων έτσι ώστε να κατασταλούν τα φαινόμενα ανοσιακής ανοχής, μπορεί να οδηγήσει σε επιτυχή βλεννογόνια ανοσοποίηση του οργανισμού, π.χ. με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς, π.χ. πολυομελίτιδας, κ.λπ.

Συνοψίζοντας

Η λειτουργία του ανοσιακού ιστού του εντερικού βλεννογόνου αποσκοπεί στον αποκλεισμό βλαπτικής αντιγονικής ύλης και την επαγωγή της από του στόματος ανοσιακής ανοχής σε αντιγόνα της τροφής, προϊόντα του μικροβιακού μεταβολισμού, βακτήρια και "ίδια" αντιγόνα.

Για το σκοπό αυτό επιστρατεύονται μια σειρά μηχανισμών ειδικών και μη που σκοπό έχουν να προστατεύσουν την ακεραιότητα του βλεννογόνου και την επιλεκτική επεξεργασία της αντιγονικής ύλης. Αντιγονική ύλη προσκομίζεται σε ανοσιακώς "παρθένα" κύτταρα, που ευαίσθητοποιούμενα διεγείρονται και συντονίζονται με ευρύ δίκτυο κυτταροκινών τη λειτουργία άλλων ανοσοδραστικών κυττάρων για να αντιμετωπισθεί ο εισβολέας.

Οι μηχανισμοί που κινητοποιούνται περιορίζουν δραστικά σε τοπικό επίπεδο την αντιγονική εισβολή και αποτρέπουν τη διέγερση συστηματικών ανοσιακών φαινομένων εφόσον αυτό είναι εφικτό. Επί πλέον, συντονίζονται από κοινού με το ανοσιακό σύστημα των άλλων βλεννογόνων και το συστηματικό ανοσιακό ιστό τον χειρισμό αντιγονικής ύλης επ' ωφελεία του οργανισμού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Bland PW. MHC class II expression by the gut epithelium. *Immunol Today* 1988;6:114.
2. Boismenu R. Functions of intestinal gammadelta T cells. *Immunol Res* 2000;21:123-7.
3. Boyaka PN, Marinaro M, Vancott JL et al. Strategies for mucosal vaccine development. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:35-45.

4. Hartgers FC, Figdor CG, Adema GJ. Towards a molecular understanding of dendritic cell immunobiology. *Immunol Today* 2000;21:542-5.
5. Hecht G. Innate mechanisms of epithelial host defense: Spotlight on intestine. *Am J Physiol* 1999;277:C351-8.
6. Hershberg RM, Mayer LF. Antigen processing and presentation by intestinal epithelial cells – polarity and complexity. *Immunol Today* 2000;21:123-8.
7. Howie D, Spencer J, DeLord D, et al. Extrathymic T cell differentiation in the human intestine early in life. *J Immunol* 1998;161:5862-72.
8. Kamradt T, Mitchinson NA. Tolerance and autoimmunity. *N Engl J Med* 2001;344:655-64.
9. Kloetzel PM. Antigen processing by the proteasome. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:179-87.
10. Kraehenbudhl JP, Neutra MR. Epithelial M Cells. Differentiation and function. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000;16:301-32.
11. Lanier LL. On guard:-activating NK cell receptors. *Nat Immunol* 2001;2:23-7.
12. MacDonald TT, Pender SL. Lamina propria T cells. *Chem Immunol* 1998;71:103-17.
13. Mayer L, Shlien B. Evidence for a function of Ia molecules on gut epithelial cells in man. *J Exp Med* 1987;166:1471-83.
14. Μάντζαρης Γ. Ο ανοσολογικός ρόλος του λεπτού εντέρου. *Γαστρεντερολογία/1: Λεπτό έντερο, εκδόσεις ΒΗΤΑ, Ν Γκουρτσογιάννης και Α Εμμανουήλ+ (εκδ). Αθήνα 1991, σελ. 29-43.*
15. Papadakis KA, Targan SR. The role of chemokines and chemokine receptors in mucosal inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:303-13.
16. Podolsky DK. Mechanisms of regulatory peptide action in the gastrointestinal tract: trefoil peptides. *J Gastroenterol* 2000;12:69-74.
17. Sartor RB. Intestinal microflora in human and experimental inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17:324.
18. Sartor RB. Mucosal Immunology and mechanisms of gastrointestinal inflammation. In Sleisenger & Fordtran's "Gastrointestinal and Liver Disease", 7th ed, volume 1, 2002, pp 21-51.
19. Sollid LM. Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol* 2000;18:53-81.
20. Targan SR, Kagnoff MF, Brogan MD, Shanahan F. Immunologic mechanisms in intestinal disease. *Ann Intern Med* 1987;106:853-70
21. von Andrian UH, Mackay CR. T cell function and migration. Two sides of the same coin. *N Engl J Med* 2000;343:1020-34.