

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Καθ.: Δ.Ε. ΛΩΛΗΣ
ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ . Καθ.: Ν.Ι. ΑΓΝΑΝΤΗ
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ "Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ"
Β' ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ Διευθ. Dr. Γ. ΦΡΑΓΚΑΚΗΣ**


**ΑΝΟΣΟΙΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ
ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΕΚΚΡΙΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ
(S.C.) ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ (IgA, IgG, IgM)
ΣΤΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΚΑΙ ΠΑΣΧΟΝ ΕΠΙΘΗΛΙΟ ΤΟΥ
ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ**

**ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΑ
ΤΟΥ ΙΑΤΡΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ ΒΑΣΙΛΗ**

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1994



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

026000345902



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Καθ.: ΛΩΛΗΣ
ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ Καθ.: Ν.Ι. ΑΓΝΑΝΤΗ
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ "Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ"
Β' ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ Διευθ. Dr. Γ. ΦΡΑΓΚΑΚΗΣ

**ΑΝΟΣΟΙΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ
ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΕΚΚΡΙΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ
(S.C.) ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ (IgA, IgG, IgM)
ΣΤΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟ ΚΑΙ ΠΑΣΧΟΝ ΕΠΙΘΗΛΙΟ ΤΟΥ
ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ**

**ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΑ
ΤΟΥ ΙΑΤΡΟΥ ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ ΒΑΣΙΛΗ**

5

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 1994



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 άρθρο 202, παρ. 2)



ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1) **Ν.Ι. ΑΓΝΑΝΤΗ**, Καθηγητής παθολογικής Ανατομικής, επιβλέπουσα, Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής επιτροπής.
- 2) **Β. ΜΑΛΑΜΟΥ - ΜΙΤΣΗ**, Επίκουρη Καθηγήτρια παθολογικής Ανατομικής, Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής.
- 3) **Ε. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΙΔΗΣ**, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας, Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής.

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1) **Δ.Ε. ΛΩΛΗΣ**, Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας, Μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής.
- 2) **Ν.Ι. ΑΓΝΑΝΤΗ**, Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής Επιβλέπουσα, Μέλος Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής.
- 3) **Γ. ΑΝΤΩΝΙΑΔΗΣ**, Καθηγητής Μικροβιολογίας, Μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής.
- 4) **Ι. ΜΕΣΣΗΝΗΣ**, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας, Μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής.
- 5) **Β. ΜΑΛΑΜΟΥ - ΜΙΤΣΗ**, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής, Μέλος Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής.
- 6) **Δ. ΣΤΕΦΑΝΟΥ**, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής, Μέλος Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής.
- 7) **Ε. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΙΔΗΣ**, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας, Μέλος Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής.



*Στον Διευθυντή μου
Γ. Φραγκάκη με
ευγνωμοσύνη....*



Στους γονείς μου...



ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΙΣΜΟΣ

ΒΙΒΛΙΑΝ ΤΩΝ ΠΡΟΦΗΤΩΝ

ΤΩΝ ΠΡΟΦΗΤΩΝ

Ισαΐας	14
Ιερωνίου	17
Ιεζεκιήλ	18
Δανιήλ	19
Ψαλμοί	20
Κανονισμοί	21
Επιστολές	22
Εβραίοι	23
Ματθαίου	24
Μάρκου	25
Λουκά	26
Παύλου	27
Αποκάλυψις	28

Στην Αγγελική και τα παιδιά μας.

Αποστολή	29
Επιστολή	30
Επιστολή	31
Επιστολή	32
Επιστολή	33
Επιστολή	34
Επιστολή	35
Επιστολή	36
Επιστολή	37
Επιστολή	38
Επιστολή	39
Επιστολή	40
Επιστολή	41
Επιστολή	42
Επιστολή	43
Επιστολή	44
Επιστολή	45
Επιστολή	46
Επιστολή	47
Επιστολή	48
Επιστολή	49
Επιστολή	50
Επιστολή	51
Επιστολή	52
Επιστολή	53
Επιστολή	54
Επιστολή	55
Επιστολή	56
Επιστολή	57
Επιστολή	58
Επιστολή	59
Επιστολή	60
Επιστολή	61
Επιστολή	62
Επιστολή	63
Επιστολή	64
Επιστολή	65
Επιστολή	66
Επιστολή	67
Επιστολή	68
Επιστολή	69
Επιστολή	70
Επιστολή	71
Επιστολή	72
Επιστολή	73
Επιστολή	74
Επιστολή	75
Επιστολή	76
Επιστολή	77
Επιστολή	78
Επιστολή	79
Επιστολή	80
Επιστολή	81
Επιστολή	82
Επιστολή	83
Επιστολή	84
Επιστολή	85
Επιστολή	86
Επιστολή	87
Επιστολή	88
Επιστολή	89
Επιστολή	90
Επιστολή	91
Επιστολή	92
Επιστολή	93
Επιστολή	94
Επιστολή	95
Επιστολή	96
Επιστολή	97
Επιστολή	98
Επιστολή	99
Επιστολή	100



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

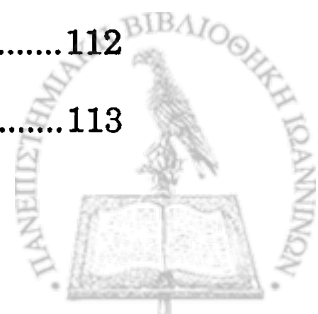
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	6
---------------------------	---

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	14
ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ	17
Ανατομία.....	17
Εμβρυολογία και Ιστολογία	18
Πλακώδες επιθήλιο	21
Κυλινδρικό επιθήλιο	22
Εκκριντικά κύτταρα	22
Κροσσωτά κύτταρα.....	23
Μεταπλαστικό πλακώδες επιθήλιο	23
Υπερπλασία των εφεδρικών κυττάρων	24
Ανώριμη πλακώδης μετάπλαση	24
Ωριμο μεταπλαστικό πλακώδες επιθήλιο.....	24
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	26
Αμυνα.....	26
Ομοίσταση	26
Επιτήρηση	27
Όργανα του ανοσολογικού συστήματος	27
ΠΡΟΞΕΛΥΣΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ.....	30
Προέλευση.....	30
Τ-Λεμφοκύτταρα.....	31
Β-Λεμφοκύτταρα.....	32
Κυκλοφορία.....	36
ΟΙ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.....	39
Γενικά περί ανοσοσφαιρινών	39
Δομή του μορίου	39
Μοριακή Γενετική και φάσμα αντισωμάτων	41
ΟΙ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ.....	44
Ανοσοσφαιρίνη IgA.....	44



Το εκκριντικό συστατικό (Secretory Component).....	46
Ανοσοσφαιρίνη IgG.....	48
Ανοσοσφαιρίνη IgM.....	49
Ανοσοσφαιρίνη IgD.....	50
Ανοσοσφαιρίνη IgE.....	50
ΤΟ ΤΟΠΙΚΟ ΑΝΟΣΟΕΚΚΡΙΤΙΚΟ (ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΙΚΟ)	
ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.....	52
Τρόπος μεταφοράς της IgA & IgM στις τραχηλικές εκκρίσεις.....	57
ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΤΟΠΙΚΟ ΑΝΟΣΟΕΚΚΡΙΤΙΚΟ	
ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.....	62
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	65
Φωτογραφίες.....	72
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	81
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ - ΠΙΝΑΚΕΣ.....	83
Φυσιολογικοί - Μάρτυρες.....	83
Φλεγμονές.....	84
Υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία HG-SIL.....	85
Διηθητικό Καρκίνωμα.....	86
Ανοσοσφαιρίνη IgA - Πίνακες.....	87
Ανοσοσφαιρίνη IgG - Πίνακες.....	89
Ανοσοσφαιρίνη IgM - Πίνακες.....	90
Πυκνότητα φλεγμονής - Πίνακες.....	92
Σχέση πλασματοκυττάρων προς λεμφοκύτταρα - Πίνακες.....	94
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	96
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	109
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	111
SUMMARY.....	112
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	113



ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ (C.V.)

Όνοματεπώνυμο : Αθανασίου Βασίλειος

Έτος-
Τόπος Γέννησης : 1957, Αθήνα

Οικ/κή κατάσταση : Έγγαμος με 3 παιδιά

Δ/νση κατοικίας : Αμαρυλλίδος 21, Αγ. Παρασκευή

Τηλέφωνο : 6399564

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

1975 : Απολυτήριο Λεοντείου Λυκείου με βαθμό "Λίαν καλώς".

1985 : Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών με βαθμό "Λίαν καλώς".

1986-88 : Στρατιωτική θητεία σαν γενικός ιατρός.

1988-89 : Αγροτικός ιατρός στο Κέντρο Υγείας Μακρακώμης Φθιώτιδος.

1989 : Έναρξη ειδικότητας στην Γυναικολογία και Μαιευτική (Οκτώβριος 1989).

1989-90: Δημοτικό Νοσοκομείο "Η ΕΛΠΙΣ".

Δ/ντης: Αμ. Επικ. Καθηγ. Σ.Πλέσσας: Κλινική γενικής χειρουργικής και αγγείων.

1991-92: Ογκολογικό Νοσοκομείο "Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ".

Δ/ντης: Δρ. Γ.Φραγκάκης-Β' Γυναικολογικό Τμήμα.

1992-94: Νοσοκομείο "ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ".

Δ/ντης: Καθηγητής Δ. Αραβαντινός

Α' Πανεπιστημιακή Γυναικολογική και Μαιευτική Κλινική.



ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

1990 : Hopital Universitaire Cantonal de Fribourg (Ελβετία).
Δ/της: Καθηγητής D.Stucki - Clinique Gynecologique et
d'Obstetrique.

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Γαλλικά-Αγγλικά-Ιταλικά.

ΕΡΓΑΣΙΕΣ

✓ Ελληνικές

1. Συγκριτική μελέτη της διαγνωστικής αξίας της λεμφαγγειογραφίας και της αξονικής τομογραφίας στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.
Γ.Φραγκάκης, Ε.Τερζάκης, Α.Ταβερναράκη, Ρ.Αγγελάτου, Β.Αθανασίου, Μ.Παυλούδη.
(6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας-Πρακτικά) 1991.
2. Αποκατάσταση των ιστικών ελλειμμάτων της απλής και ριζικής αιδοιοεκτομής με δερματολιπώδεις κρημνούς.
Γ.Φραγκάκης, Γ.Κόκκαλης, Ε.Τριχίλης, Ε.Τερζάκης, Β.Αθανασίου, Ε.Παυλούδη.
(6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας-Πρακτικά) 1991.
3. Θεραπευτική αντιμετώπιση της δεύτερης υποτροπής του πλακώδους καρκινώματος του αιδοίου.
Μ.Παυλούδη, Γ.Φραγκάκης, Β.Αθανασίου, Ε.Τερζάκης.
(6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας-Πρακτικά) 1991.
4. Θεραπευτική αντιμετώπιση της πρώτης υποτροπής του πλακώδους καρκινώματος του αιδοίου.
Μ.Παυλούδη, Γ.Φραγκάκης, Β.Αθανασίου, Ε.Τερζάκης.
(6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας-Πρακτικά) 1991.
5. Η περιτοναϊκή έκπλυση στον καρκίνο της ωοθήκης.
Γ.Φραγκάκης, Β.Αθανασίου, Π.Λιοδαντωνάκη, Σ.Μαρκίδου, Ε.Τερζάκης, Ν.Παλούμπη.
(2^ο Πανελλήνιο Κυτταρολογικό Συνέδριο-Πρακτικά) 1992.



6. Η σημασία της κυτταρολογικής εξέτασεως από περιτοναϊκή έκπλυση στην σταδιοποίηση του καρκίνου του ενδομητρίου.
Β.Αθανασίου, Π.Λιοδαντωνάκη, Γ.Φραγκάκης, Σ.Μαρκίδου, Ε.Τερζάκης.
 (2^ο Πανελλήνιο Κυτταρολογικό Συνέδριο-Πρακτικά) 1992.
7. Η αντιμετώπιση της ουλώδους στενώσεως μετά από αιδοιοεκτομή με δερματολιπώδεις κρημνούς.
Β.Αθανασίου, Γ.Φραγκάκης, Ε.Τερζάκης, Γ.Κόκκαλης, Ε.Τριχίλης, Μ.Παυλούδη.
 (1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ογκολογίας-Δελφοί) 1992.
8. Νέα διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση επιδερμικών αλλοιώσεων του αιδοίου με την αγκύλη υψίσυχνου ρεύματος (Leep).
Ε.Τερζάκης, Ν.Αποστολίκας, Γ.Φραγκάκης, Β.Αθανασίου, Ε.Πατσέα.
 (7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας-Αθήνα) 1993.
9. Υψηλού Βαθμού Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία που φθάνει στα όρια της κωνοειδούς εκτομής.
Β.Αθανασίου, Ε.Τερζάκης, Γ.Φραγκάκης, Ν.Αποστολίκας, Μ.Παυλούδη, Γ.Χρυσικόπουλος.
 (7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας-Αθήνα) 1993.
10. Επιφανειακή αιδοιοεκτομή με αγκύλη υψίσυχνου ρεύματος.
Ε. Τερζάκης, Γ.Φραγκάκης, Β.Αθανασίου.
 (6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής-Γυναικολογίας, δεκτή video-παρουσίαση) 1994.
- ✓ **Ξένες**
1. Clinical significance of peritoneal washings in endometrial and ovarian carcinomas.
G. Fragakis, V.Athanassiou, E.Terzakis, P.Liodantonaki, S.Markidou, M.Pavloudi.
 21th European Congress of Cytology-VIENNA 1993.



2. Loop electrosurgical split thickness vulvectomy.
Leep on vulva - a new technique.
E.Terzakis, G. Fragakis, N.Apostolikas, V.Athanassiou,
E.D.Patsea.
8th World Congress of Cervical Pathology and Colposcopy - CHICAGO
1993.

ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΜΕ ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΕΞΑΣΚΗΣΗ (WORKSHOPS)

- 1990: Vth International Course on Laser Surgery.
Universite Catholique de Louvain
Cliniques Universitaires St. Luc, ΒΕΛΓΙΟ.
- 1991: International Gynaecological CO₂ Laser Course and Workshop.
Catholic University of Louvain, ΒΕΛΓΙΟ.
- 1992: Enseignement Universitaire d'Hysteroscopie.
Universite Paris XI-Hopital A.Beclere, ΓΑΛΛΙΑ.
- 1992: International Advanced Endoscopic and Laser Course.
Catholic University of Louvain, ΒΕΛΓΙΟ.
- 1993: Workshop: University European diploma of Hysteroscopy.
Faculte de Medecine - Universite Paris XI, ΓΑΛΛΙΑ.
- 1993: Controversies in Endoscopic Surgery.
Universite Catholique of Louvain, ΒΕΛΓΙΟ.
Service de Gynecologie et d'Andrologie ΒΕΛΓΙΟ 1993.



ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΣΥΝΑΝΤΗΣΕΙΣ

✓ Ελληνικές.

1. 1^{ον} Πανελλήνιο Συνέδριο Υπερτάσεως 1987.
2. 14^{ον} Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 1988.
3. 16^{ον} Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 1990.
4. Εφαρμοσμένο Κλινικό Φροντιστήριο "*Πρόοδοι στην Ογκολογία*", 1990.
5. Παρακολούθηση σεμιναρίων Αγγειοχειρουργικής Εταιρείας 1990.
6. 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής & Γυναικολογίας 1991-Ιωάννινα.
7. 1^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, 1991.
8. 3^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο "*Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία και Μικροδιηθητικό Καρκίνωμα*" 1991.
9. 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας 1991-Θεσσαλονίκη.
10. 3^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Κλιμακτηρίου-Εμμηνόπαυσης, 1992.
11. Γ' Σεμινάριο Μοριακής Βιολογίας για Ιατρούς, 1992.
12. Επιστημονική Εκδήλωση Ελληνικής Εταιρείας Γυναικολογικής Ογκολογίας, 1992.
13. 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κυτταρολογίας 1992.
14. Σεμινάριο "*Νέες απόψεις στην Έρευνα του καρκίνου και την ανοσοθεραπεία*" (Εθνικό Ίδρυμα Έρευνών), 1992.
15. 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γυναικολογικής Ογκολογίας, 1992.
16. 2^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο "*Νέες εξελίξεις στην εξωσωματική γονιμοποίηση*", 1992.
17. Genital lesions associated with HPVs. Diagnosis ant treatment-Ελληνικό Ινστιτούτο Pasteur, 1992.
18. 3^ο Πανελλήνιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας, 1993.
19. Συμπόσιο Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων. "*Φλεγμονώδεις παθήσεις παχέος εντέρου*", 1993.



20. Ημερίδα Ενδομητρίωσης, 1993.
21. 4^ο Ετήσιο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Κλιμακτηρίου Εμμηνόπαυσης, 1993.
22. 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας, 1993.
23. Σεμινάριο: "Η διατροφή της εγκύου και της θηλάζουσας γυναίκας", 1993.
24. 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παιδικής - Εφηβικής Γυναικολογίας και Ενδοκρινολογίας με διεθνή συμμετοχή, 1993.
25. 3^ο Πρακτικό σεμινάριο κολποσκόπησης και θεραπευτικών εφαρμογών Laser/LLetz-Leep, 1993.
26. 2^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Γυναικολογικής Ογκολογίας Αθήνα, 1994



ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΣΥΝΑΝΤΗΣΕΙΣ

✓ Διεθνείς.

1. 22nd Symposium of the European Society of Human Genetics, 1990.
2. Vth International Symposium on Laser Surgery: Brussels, 1990.
3. VIth International Symposium on Laser Surgery: Brussels, 1991.
4. International Symposium "Recent Advances of Paediatric and adolescent Gynaecology". Athens 1001.
5. Second Congress of the European Society of Contraception, Athens 1992.
6. Symposium: "Controversies in endoscopic surgery, 1993.

ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

- ✓ Διδασκαλία σε φοιτητές Τ.Ε.Ι. στο αμφιθέατρο του Ογκολογικού Νοσοκομείο "Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ", 1991.
- ✓ Ομιλίες στα πλαίσια σεμιναρίων Λαϊκής Επιμόρφωσης σε θέματα σεξουαλικής διαπαιδαγώγησης και πρόληψης καρκίνου, 1989-1990.
- ✓ Ομιλία με θέμα: "Αντισύλληψη και ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες" στο αμφιθέατρο του Νοσοκομείου "ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ", 1994.

ΆΛΛΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

- * Πρόεδρος συλλόγου φίλων παλαιών βιβλίων, βιβλιοθήκης Ανδρίτσαινας.



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο παρών τόμος αποτελεί το πρώτο μέρος της μελέτης...

Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια...

Σε όλη τη διάρκεια της μελέτης, οι συγγραφείς...

Επιπλέον, οι συγγραφείς θέλουν να ευχαριστήσουν...

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Το πρώτο μέρος της μελέτης...

Η μελέτη αυτή...

Επιπλέον, οι συγγραφείς...



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η έρευνα στην Ιατρική έχει στραφεί κυρίως στο κυτταρικό και ειδικότερα στο μοριακό επίπεδο. Πιστεύεται ότι η γνώση των μηχανισμών αυτών θα βοηθήσει την κατανόηση της παθοφυσιολογίας και θα λύσει πολλά προβλήματα του ανθρώπινου οργανισμού.

Το τοπικό ανοσοεκκριτικό σύστημα του τραχήλου της μήτρας προσελκύει τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον των ερευνητών.

Εκείνο που μελετήθηκε πρώτο είναι το τοπικό ανοσοεκκριτικό σύστημα του γαστρεντερικού συστήματος και είναι πλέον γνωστές σε μεγάλη έκταση η λειτουργία και οι μεταβολές του σε παθολογικές και μή καταστάσεις. Μάλιστα, τα τελευταία χρόνια οι γνώσεις από τη μελέτη του εφαρμόζονται στην καθημερινή κλινική πράξη, όπως στη νόσο του Crohn, στην εντεροπάθεια από γλουτένη (κοιλιοκάκη), στις ηπατικές νόσους (οξεία ηπατίτιδα) κ.λπ., στις οποίες η μέτρηση των ανοσοσφαιρινών (IgM, IgG) αποτελεί έναν από τους προγνωστικούς παράγοντες⁽⁶¹⁾.

Ο τράχηλος της μήτρας είναι μία περιοχή που υφίσταται εξωτερικές επιδράσεις αλλά και κυκλικές αλλαγές ανάλογα με τη φάση του κύκλου. Επιπλέον, η επίδραση εξωτερικών βλαπτικών παραγόντων ή ενδο-εξωγενών ορμονών προκαλεί μεταβολή της ανοσολογικής κατάστασης του οργάνου αυτού. Είναι πλέον γνωστό ότι στις περισσότερες ασθένειες (νεοπλασματικές και μη) υπάρχει ένας βαθμός ανοσολογικής συμμετοχής. Έτσι η ποιοτική και ποσοτική μέτρηση της ανοσολογικής απάντησης στις περιπτώσεις αυτές συμβάλλει στη διάγνωση, θεραπεία και πρόγνωση τους.

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η ανοσοϊστοχημική μελέτη του τοπικού ανοσοεκκριτικού συστήματος του τραχήλου της μήτρας α) στο διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα β) στην υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (HG-SIL) και γ) στις φλεγμονώδεις καταστάσεις του τραχήλου σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Οι μεταβολές των πλασματοκυττάρων (IgA, IgG, IgM) και το εκκριτικό συστατικό έχουν ελάχιστα μελετηθεί στις παθήσεις του τραχήλου της μήτρας σε ιστολογικό επίπεδο. Κυρίως αναφέρονται σε μετρήσεις των ανοσοσφαιρινών στον ορό των ασθενών.

Για να αποκτήσουμε σφαιρική άποψη της συμπεριφοράς των ανοσοκυττάρων για πρώτη φορά στις καλοήθεις και κακοήθεις παθήσεις του τραχήλου της μήτρας μελετήσαμε τα IgA, IgG, IgM πλασματοκύτταρα, το



εκκριτικό συστατικό (S.C), την πυκνότητα και την ποιότητα της φλεγμονώδους αντίδρασης και την αναλογία των πλασματοκυττάρων προς τα λεμφοκύτταρα στο χόριο του τραχηλικού βλεννογόνου.

Για τη χρηματοδότηση του ερευνητικού πρωτοκόλλου της εργασίας αυτής αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω το Δ.Σ. της Ελληνικής Αντικαρκινικής Εταιρείας και ιδιαίτερα τον πρόεδρό της Αμ. Επ. Καθηγητή κ. Ν. Δοντά.

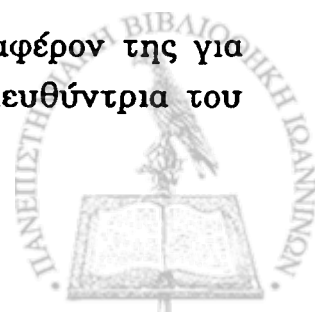
Ευχαριστώ επίσης την Καθηγήτριά της Παθολογικής Ανατομικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κα Ν. Ι. Αγνάντη, η οποία και ως Διευθύντρια του Παθολογοανατομικού εργαστηρίου του Ογκολογικού Νοσοκομείου "Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ", είχε δείξει το ιδιαίτερο ενδιαφέρον της στις ερευνητικές μελέτες. Χωρίς την καθοδήγηση και επίβλεψη της, τις πολύτιμες συμβουλές της, την αμέριστη συμπαράσταση και εποικοδομητική κριτική της, η διατριβή αυτή δεν θα ήταν εφικτό να πραγματοποιηθεί.

Τον Πρόεδρο και Καθηγητή Γυναικολογίας - Μαιευτικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ.Δ.Ε. Λώλη θερμά ευχαριστώ για το ενδιαφέρον του και την αμέριστη συμπαράστασή του στην εκπόνηση της διατριβής αυτής.

Ιδιαίτερη ήταν επίσης η συμβολή της Επ. Καθηγήτριας της Παθολογικής Ανατομικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κας Β.Μαλάμου Μίτση και του Επ.Καθηγητή της Γυναικολογίας-Μαιευτικής του ιδίου Πανεπιστημίου και Ε. Παρασκευαΐδη, οι οποίοι ως μέλη της τριμελούς επιτροπής από την πρώτη στιγμή έδειξαν το αμέριστο ενδιαφέρον τους και την προθυμία τους για ουσιαστική βοήθεια σε οποιοδήποτε επιστημονικό πρόβλημα προέκυπτε και γι'αυτό τους ευχαριστώ.

Η μελέτη αυτή δεν θα ήταν δυνατόν να γίνει πραγματικότητα χωρίς τη συμβολή του Αναπληρωτή Διευθυντή Δρ. κ. Ν. Αποστολικά ο οποίος με τη βοήθεια της Παθολογοανατόμου κ. Χάλντι Λ., μελέτησε από ανοσοϊστοχημικής πλευράς όλο το υλικό της. Η επιστημονική του ευρυμάθεια και η ακούραστη εργατικότητα του ακόμη και σε μέρες αργίας αποτέλεσαν για μένα ένα ουσιαστικό στήριγμα για την υλοποίηση του έργου μου και για το λόγο αυτό τον ευχαριστώ θερμά.

Για τις εύστοχες παρατηρήσεις της και το αμέριστο ενδιαφέρον της για την εκπόνηση της διατριβής αυτής ευχαριστώ θερμά τη Διευθύντρια του



παθολογοανατομικού εργαστηρίου του Νοσοκομείου "Αλεξάνδρα" και Σ.Μαρκάκη.

Η επιλογή της μεθόδου της στατιστικής ανάλυσης των μη παραμετρικών μεγεθών του υλικού λόγω της ιδιαιτερότητας την οποία εμφάνιζε, έγινε σύμφωνα με τις υποδείξεις του Λέκτορα του Βιολογικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Αθηνών και Δ. Δανιηλίδη τον οποίο και ευχαριστώ. Επίσης τον ιατρό - ανοσολόγο Β.Τσιλιβάκο ευχαριστώ για τις εύστοχες παρατηρήσεις του.

Τελειώνοντας θα ήθελα να αναφερθώ στο όνομα του Διευθυντού του Β' Γυναικολογικού Τμήματος του Ογκολογικού Νοσοκομείου "Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ" Δρ. κ. Γ. Φραγκάκη και τον επιμελητή Α' Δρ. κ. Ε. Τερζάκη, οι οποίοι από την αρχή της σταδιοδρομίας μου με κατεύθυναν στο κλινικό και ερευνητικό έργο. Ιδιαίτερα τους ευχαριστώ για τη συμβολή τους στην επιλογή του θέματος, τη χρηματοδότηση της έρευνας, την επίβλεψη και την τελική διόρθωση του κειμένου.



ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Ανατομία

Ο τράχηλος είναι το κατώτερο τμήμα της μήτρας το οποίο προβάλλει στο ανώτερο τμήμα του κόλπου. Έχει κυλινδρικό σχήμα, μήκος 2,5-3,5 cm (μέσο μήκος 2,7 cm στην ενήλικη άτοκο) και βρίσκεται σε ελαφρά γωνίωση ως προς το σώμα της μήτρας.

Ο κόλπος περιβάλλει το κατώτερο τμήμα του τραχήλου και τον χωρίζει σε δύο μοίρες, την ενδοκολπική και την υπερκολπική. Η ενδοκολπική μοίρα του τραχήλου ονομάζεται εξωτράχηλος, έχει κυρτή επιφάνεια και αφορίζεται από τον πρόσθιο τον οπίσθιο κολπικό θόλο. Στο κέντρο του υπάρχει το έξω τραχηλικό στόμιο, κυκλικό στην άτοκο ή σαν εγκάρσια σχισμή στην τεκούσα. Το έξω τραχηλικό στόμιο αποτελεί την προς τον κόλπο έξοδο της τραχηλικής κοιλότητας και αντιστοιχεί (στις περισσότερες γυναίκες) στην περιοχή μετάπτωσης του πλακώδους επιθηλίου του κόλπου στο κυλινδρικό, που καλύπτει την έσω επιφάνεια του τραχήλου.

Η υπερκολπική μοίρα του τραχήλου, χωρίζεται προς τα εμπρός από την ουροδόχο κύστη, με την παρεμβολή κυτταροβριθούς συνδετικού ιστού, ο οποίος επεκτείνεται προς τα πλάγια και καλείται παραμήτριο⁽⁶⁾. Στο ύψος της μετάπτωσης του σώματος της μήτρας στον τράχηλο υπάρχει περιοχή μεγαλύτερης στένωσης που ονομάζεται ισθμός και αντιστοιχεί στο έσω τραχηλικό στόμιο. Αυτό χωρίζει την μητρική από την τραχηλική κοιλότητα. Το έξω στόμιο συνδέεται με τον ισθμό (έσω τραχηλικό στόμιο) διαμέσου του ενδοτραχηλικού αυλού. Ο τελευταίος είναι μία ελλειπτική κοιλότητα της οποίας το μεγαλύτερο εύρος είναι 8 mm και εμφανίζει επιμήκεις βλεννογόνιες πτυχές.

Η αιμάτωση του τραχήλου γίνεται από τους κατιόντες κλάδους των μητριάων αρτηριών οι οποίες οδεύουν κατά μήκος των πλαγίων τοιχωμάτων του τραχήλου, διατρέχοντας το ανώτερο τμήμα του εγκαρσίου τραχηλικού συνδέσμου (Mackenrodt). Αυτοί οι σύνδεσμοι (Mackenrodt), μαζί με τους ιερομητρικούς, οι οποίοι συνδέουν την υπερκολπική μοίρα του τραχήλου με τους ιερούς σπονδύλους (2^ο, 3^ο και 4^ο) είναι τα κύρια στοιχεία στήριξης του τραχήλου.

53



Η φλεβική αποχέτευση είναι παράλληλη με το αρτηριακό σύστημα και υπάρχει επικοινωνία μεταξύ του τραχηλικού πλέγματος και του πλέγματος της ουροδόχου κύστεως.

Τα λεμφαγγεία του τραχήλου βρίσκονται τόσο κάτω από τον βλεννογόνο, όσο και βαθειά μέσα στο ινώδες στρώμα. Από τις περιοχές αυτές τα λεμφαγγεία καταλήγουν στην περιοχή του ισθμού και από εκεί ξεκινούν τέσσερις απαγωγές οδοί προς α) τους έξω λαγόνιους και θυροειδείς λεμφαδένες, β) τους ιερούς λεμφαδένες, γ) τους υπογάστριους και κοινούς λαγόνιους και δ) τους λεμφαδένες του οπισθίου τοιχώματος της ουροδόχου κύστεως.

Τα αιμοφόρα και λεμφικά αγγεία διακλαδίζονται κοντά στην επιφάνεια του εξωτραχήλου και του τραχηλικού αυλού σχηματίζοντας ένα τριχοειδικό πλέγμα που μελετήθηκε εκτεταμένα με τη βοήθεια του κολποσκοπίου. Στο φυσιολογικό τράχηλο τα πλέγματα είναι επίπεδα με ομαλή διακλάδωση ενώ σε ασθενείς με C1N τα αγγεία πολλαπλασιάζονται, έχουν ελικοειδή πορεία και φθάνοντας κοντά στην επιφάνεια εμφανίζουν μία ποικιλία ανώμαλων κολποσκοπικών εικόνων⁽¹⁰⁷⁾.

Η νεύρωση του τραχήλου γίνεται από τα συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά πλέγματα που συνδέονται με τα II, III και IV ιερά νεύρα. Τα νεύρα που εισέρχονται στον τράχηλο, σχηματίζουν ένα πλέγμα στο οποίο υπάρχουν και μικρά παρατραχηλικά γάγγλια, το μεγαλύτερο των οποίων είναι το γάγγλιο του Frankenhauser^(6,44).

Εμβρυολογία και Ιστολογία.

Το μεγαλύτερο μέρος του γεννητικού σωλήνα, προέρχεται από τους παραμεσονεφρικούς πόρους του Muller. Οι σάλπιγγες προέρχονται από το κεφαλικό επίμηκες τμήμα των πόρων, ενώ τα μέσα και ουραία τμήματά τους συντήκονται για να σχηματίσουν το σώμα της μήτρας και τον τράχηλο. Οι σάλπιγγες, η ενδομητρική κοιλότητα, ο τραχηλικός αυλός και το άνω τριτημόριο του κόλπου καλύπτονται από επιθήλιο, που προέρχεται από τους πόρους του Muller. Οι μεσονεφρικοί πόροι (Wolffian) μπορούν να εντοπιστούν κατά μήκος του γεννητικού σωλήνα από το εποωφόριο ως τον υμένα. Εκφυλίζονται σιγά-σιγά, αλλά μη λειτουργικά υπολλείμματα μπορεί να παραμείνουν όπως οι πόροι του Garthner⁽⁴⁴⁾.



Ο τράχηλος συνίσταται από ένα μίγμα ινώδους και μυϊκού ιστού, που καλύπτεται από επιθήλιο. Ο ινώδης συνδετικός ιστός είναι το κυρίαρχο στοιχείο. Οι λείες μυϊκές ίνες που αποτελούν το 15% του συνόλου βρίσκονται κυρίως στον ενδοτράχηλο. Το κοιλιακό τμήμα του τραχήλου δεν έχει καθόλου σχεδόν λείες μυϊκές ίνες. Σε αντίθεση στον ισθμό το 50%-60% του στηρικτικού ιστού αποτελείται από μυϊκά στοιχεία τοποθετημένα συγκεντρικά, έχοντας λειτουργία σφικτήρα. Η νεύρωση του στρώματος του ενδοτραχήλου είναι πλουσιότερη από εκείνη του εξωτραχήλου. Οι νευρικές ίνες βρίσκονται παράλληλα με τις μυϊκές αλλά η ύπαρξη ελευθέρων αισθητικών απολήξεων δεν έχει δειχθεί σαφώς.

Λεμφοζίδια με ή χωρίς βλαστικά κέντρα υπάρχουν τόσο στον εξωτράχηλο όσο κυρίως στον ενδοτράχηλο^(52,72).

Τρεις τύπους επιθηλιακού ιστού μπορούμε να αναγνωρίσουμε στον τράχηλο:

- α) πλακώδες επιθήλιο
- β) κυλινδρικό επιθήλιο και
- γ) μεταπλαστικό πλακώδες επιθήλιο.

α) Πλακώδες επιθήλιο: Το κοιλιακό τμήμα του τραχήλου καλύπτεται από μη κερατοποιημένο πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο (native portion epithelium). Χωρίζεται σε τρεις στιβάδες:

- α) τη βασική, που είναι υπεύθυνη για τη συνεχή κυτταρική ανανέωση
- β) τη μέση στιβάδα που είναι το κυρίαρχο τμήμα του επιθηλίου και
- γ) την επιφανειακή στιβάδα που περιέχει ώριμο κυτταρικό πληθυσμό.

Η βασική στιβάδα αποτελείται από ένα στρώμα ελλειπτικών κυττάρων, διαμέτρου 10μm με λίγο κυτταρόπλασμα και ελλειπτικούς πυρήνες προσανατολισμένους κάθετα προς την υποκείμενη βασική μεμβράνη. Η επιθηλιακή αναγέννηση είναι η κυρίαρχη λειτουργία των βασικών κυττάρων.

Το κατώτερο τρίτο της μέσης στιβάδας περιέχει μεγαλύτερα κύτταρα απ' ό,τι τα βασικά με συγκριτικά περισσότερο κυτταρόπλασμα. Εξαιτίας της τοποθέτησής τους πλησιέστερα προς τα βασικά ονομάζονται παραβασικά κύτταρα. Παρουσιάζουν μιτωτικές διαιρέσεις και μελέτες με τριτιομένη θυμιδίνη (πρόδρομη ουσία νουκλεοπρωτεΐνης) έχουν αποδείξει την υψηλή πρόσληψή της, που σημαίνει ότι αυτή η στιβάδα συμμετέχει στην ανάπτυξη του επιθηλίου.



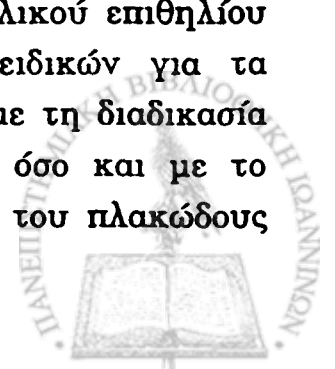
Σε μελέτη με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο φαίνεται ότι τα παραβασικά κύτταρα συνδέονται μεταξύ τους με πολυάριθμα συμπλέγματα τονοϊνιδίων-δεσμοσωμάτων και ότι υπάρχει γλυκογόνο μεταξύ των κυττάρων. Η φωσφορυλάση και η άμυλο-1-6 γλυκοξειδάση, ένζυμα απαραίτητα για τη σύνθεση του γλυκογόνου εντοπίζονται στα κύτταρα αυτής της περιοχής⁽⁷⁹⁾.

Το ανώτερο τμήμα της μέσης στιβάδας καταλαμβάνεται από κύτταρα που βρίσκονται σε διαδικασία εξελισσόμενης ωρίμανσης η οποία χαρακτηρίζεται από τη σταδιακή αύξηση του όγκου του κυτταροπλάσματος. Το μέγεθος του πυρήνα παρ'όλα αυτά παραμένει σταθερό μέχρι το πιο επιφανειακό κυτταρικό επίπεδο. Αυτά τα κύτταρα αναφέρονται σαν ενδιάμεσα κύτταρα όταν αποφολιδώνονται. Διαιρούνται και έχουν άφθονο ενδοκυτταρικό γλυκογόνο (PAS θετικό), που είναι υπεύθυνο για τη διαυγή με κενοτόπια εμφάνιση του κυτταροπλάσματος.

Η επιφανειακή στιβάδα αποτελεί το πιο διαφοροποιημένο τμήμα του πλακώδους επιθηλίου. Εδώ τα κύτταρα είναι επίπεδα, έχουν πολύ κυτταρόπλασμα (50μm διάμετρο) και μικρότερους-πυκνωτικούς πυρήνες από ό,τι τα υποκείμενα διάμεσα κύτταρα. Το ρόζ, ηωσινόφιλο, πλούσιο σε γλυκογόνο κυτταρόπλασμα έχει άφθονα ενδιάμεσα ινίδια που προσδίνουν στερεότητα. Τα επιφανειακά κύτταρα περιέχουν κερατινοσώματα συνδεδεμένα με τη μεμβράνη. Αυτές οι δομές είναι η πηγή των συνδεδεμένων με πρωτεΐνη πρόδρομων δισουλφιδικών ουσιών της κερατίνης, που είναι υπεύθυνη για την κερατινοποίηση και το σύνθετο πλέγμα μεσοκυττάρων γεφυρών (microbridges) οι οποίες συνδέουν μεταξύ τους τα ώριμα πλακώδη κύτταρα.

Η λειτουργία της κερατινοποιημένης επιφάνειας είναι να προστατεύει τα υποκείμενα επιθηλιακά κύτταρα και την υποεπιθηλιακή (subepithelial) αγγείωση από τραύμα ή μόλυνση. Επίσης αυτές οι μεσοκυττάριας γέφυρες πιστεύεται ότι επιτείνουν την επιφανειακή συγκόλληση (alhesiveness)⁽⁸⁹⁾. Η καθολική σχεδόν έλλειψη δεσμοσωμάτων μεταξύ των ανωτέρων επιφανειακών κυττάρων εξηγεί τη χαλαρή σύνδεσή τους και την εύκολη αποφολιδώσή τους.

Η βιοχημική και ανοσοϊστοχημική ανάλυση του τραχηλικού επιθηλίου έδειξε την παρουσία κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών ειδικών για τα διαφοροποιημένα πλακώδη κύτταρα, η οποία αντιστοιχεί με τη διαδικασία της κάθετης ωρίμανσης που βλέπουμε τόσο ιστολογικά όσο και με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Τα ενδιάμεσα ινίδια κερατίνης του πλακώδους



επιθηλίου του τραχήλου είναι σύνθετα και ετερογενή. Ανήκουν σε τύπους υψηλού μοριακού βάρους κερατίνης μοναδικούς σε κερατινοποιημένο επιθήλιο. Η κερατίνη απουσιάζει τόσο από το απλό κυλινδρικό επιθήλιο, όσο και από την ανώριμη πλακώδη μετάπλαση⁽¹²⁸⁾.

Το πλακώδες επιθήλιο του τραχήλου χωρίζεται από το υποκείμενο ινώδες στρώμα συνδετικού ιστού με τη βασική μεμβράνη που έχει πάχος 0,03 μm. Το στρώμα δεν περιέχει ενδοτραχηλικούς αδένες αλλά στην περιοχή ένωσης επιθηλίου-στρώματος υπάρχει ένα καλά αναπτυγμένο αγγειακό δίκτυο ενώ κατά διαστήματα υπάρχουν "δακτυλιοειδείς" προσεκβολές του στρώματος στο επιθήλιο που ονομάζονται θηλές. Τα αγγεία που μπαίνουν μέσα στις θηλές εφοδιάζουν τα επιθηλιακά κύτταρα με θρεπτικές ουσίες και οξυγόνο. Επιπρόσθετα υπάρχουν ελεύθερες νευρικές απολήξεις που εισέρχονται στις θηλές του στρώματος.

Το πλακώδες επιθήλιο ανανεώνεται με πολλαπλασιασμό, ωρίμανση, αποφολίδωση κατά τη διάρκεια του αναπαραγωγικού κύκλου. Αντικαθίσταται με καινούργιο πληθυσμό κυττάρων κάθε 4-5 μέρες. Η διαδικασία της πλακώδους επιθηλιακής ωρίμανσης μπορεί να επιταχυνθεί στις τρεις ημέρες με τη χορήγηση οιστρογονικών⁽¹⁰⁶⁾ σκευασμάτων. Γενικά η 17-β-οιστραδιόλη διεγείρει τον επιθηλιακό πολλαπλασιασμό, την ωρίμανση και την αποφολίδωση ενώ η προγεστερόνη αναστέλλει την ωρίμανση στο άνω επίπεδο της μέσης ζώνης του επιθηλίου. Σαν αποτέλεσμα αυτών, το επιθήλιο αμέσως μετά τη γέννηση είναι πλήρως ώριμο και περιέχει μεγάλα ποσά γλυκογόνου από την επίδραση των μητρικών οιστρογόνων. Αμέσως μετά η ωρίμανση σταματά και το γλυκογόνο γρήγορα εξαφανίζεται καθ'όσον τα επίπεδα ορού της ορμόνης πέφτουν. Το επιθήλιο παραμένει ατροφικό μέχρι τη στιγμή της εμμηναρχής. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπου τα επίπεδα της προγεστερόνης είναι ψηλά, απουσιάζει η επιφανειακή ωρίμανση των κυττάρων.

Σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες το πλακώδες επιθήλιο είναι ατροφικό με λίγο ή καθόλου ενδοκυττάριο γλυκογόνο. Η επιφανειακή ωρίμανση του επιθηλίου και οι θηλές του στρώματος είναι απύσες. Αυτές οι κυτταρικές διαφοροποιήσεις δεν πρέπει να συγχέονται με την ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (CIN). Έτσι στις μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες το λεπτό αυτό επιθηλιακό κάλυμμα είναι ανεπαρκές να προστατεύσει τα υποεπιθηλιακά αγγεία από τραυματισμό, μια κατάσταση που συχνά δημιουργεί αιμόρροια ή φλεγμονή^(72,73).



β) Κυλινδρικό επιθήλιο: Ο βλεννογόνος του τραχηλικού αυλού (ενδοτραχήλος) αποτελείται από μία στιβάδα κυλινδρικού επιθηλίου που εκκρίνει βλέννη, η οποία καλύπτει τόσο την επιφάνεια όσο και τις υποκείμενες αδενικές δομές. Οι τελευταίες παραδοσιακά ονομάζονται ενδοτραχηλικοί αδένες. Ο Fluhman⁽⁷⁴⁾ υποστήριξε ότι οι ενδοτραχηλικοί αδένες στην πραγματικότητα αντιπροσωπεύουν βαθιές καταδύσεις του επιθηλίου με πολυάριθμες διακλαδώσεις (collaterals). Το επιθήλιο που καλύπτει τις καταδύσεις είναι ταυτόσημο με αυτό που καλύπτει την επιφάνεια και επομένως η ενδοτραχηλική συσκευή που παράγει τη βλέννη, δεν θεωρείται γνήσια αδενική συσκευή. Αντίθετα, οι πραγματικοί αδένες έχουν επιθηλιακή κάλυψη, η οποία είναι διαφορετική στους πόρους από εκείνη των επιφανειακών τμημάτων. Έχουν υπολογίσει ότι ο ενδοτραχήλος περιέχει περίπου εκατό (100) εκκριτικές μονάδες που εκκρίνουν τραχηλική βλέννα στον αυλό.

Η βάση των κυλινδρικών κυττάρων ενώνεται με τη βασική μεμβράνη με ημιδεσμοσώματα. Το κυλινδρικό επιθήλιο περιέχει δύο τύπους κυττάρων: β₁) τα εκκριτικά κύτταρα και β₂) τα κροσσωτά κύτταρα.

β₁) Εκκριτικά κύτταρα: Αυτά έχουν πυρήνες στρογγυλούς ή ελλειψοειδείς τοποθετημένους στη βάση και λεπτό κοκκώδες κυτταρόπλασμα, που είναι γεμάτο από σταγονίδια βλέννης. Είναι έντονα PAS θετικά κατά τη διάρκεια της αιχμής της βιοσύνθεσης. Εμφανίζουν και τους δύο τρόπους εκκρίσεως: μεροκρινή και αποκρινή. Συχνά υπάρχουν στο κυτταρόπλασμα των βλεννοεκκριτικών ενδοτραχηλικών κυττάρων ινίδια γλυκοπρωτεΐνης. Έχουν κυρτή επιφάνεια καλυμμένη με πολλούς μικρούς κροσσούς (microvillae) 2x0,2μm.

Κυκλικές αλλαγές στην ιστοχημεία και τη δομή των εκκριτικών κυστιδίων αντιστοιχούν σε κυκλικές μεταβολές του επιπέδου των οιστρογόνων. Οι μεταβολές της δομής του εκκριτικού επιθηλίου με τον αναπαραγωγικό κύκλο είναι αντιφατικές. Ορισμένοι παρατήρησαν ότι δεν υπάρχουν έντονες κυκλικές μεταβολές στο ενδοτραχηλικό κυλινδρικό επιθήλιο κατά τη διάρκεια του κύκλου. Όμως ο Gomori περιέγραψε κυκλικές αλλαγές της δομής των κυττάρων, κυρίως του αριθμού και του βαθμού ανάπτυξης των εκκριτικών οργανιδίων. Η σχέση των εκκριτικών κυττάρων προς τα κροσσωτά στον ενδοτραχήλο ποικίλλει ανάλογα με τη φάση του κύκλου ως αποτέλεσμα της ορμονικής επίδρασης. Περιστασιακά



περιοχές κυλινδρικού επιθηλίου δεν εμφανίζουν μικρούς κροσσούς (microville) με αποτέλεσμα να εμφανίζονται σχετικά λείες⁽⁷²⁾.

Η τραχηλική βλέννα υφίσταται αλλαγές ανάλογα με τη φάση του κύκλου κάτω από την επίδραση των στεροειδών ορμονών. Τα οιστρογόνα αυξάνουν την έκκριση της βλέννας και αλλάζουν την ποιότητά της κυρίως στο τέλος της οιστρογονικής φάσης (ωοθυλακιορρηξία). Έτσι η βλέννα γίνεται ιξώδης, έχει μεγάλη εκτασιμότητα και παρουσιάζει κρυστάλλωση λόγω αυξησεως της περιεκτικότητας της σε NaCl. Αυτές οι μεταβολές έχουν σαν αποτέλεσμα να γίνεται η βλέννα διαπερατή στα σπερματοζώαρια. Κατά τη διάρκεια της εκκριτικής φάσης, κάτω από την προεγεστερονική επίδραση η βλέννη σχηματίζει ένα πυκνό δίκτυο που εμποδίζει την είσοδο στα σπερματοζώαρια⁽⁶⁾.

β₂) Κροσσωτά κύτταρα: Αυτά καλύπτονται με κινητούς κροσσούς (Kinoscillia) που κινούνται ρυθμικά προς τον τραχηλικό αυλό και τον κόλπο. Τα κροσσωτά κύτταρα βρίσκονται πιο συχνά στο ενδοτραχηλικό κυλινδρικό επιθήλιο ιδιαίτερα στην τραχηλο-μητρική συμβολή. Έχουν επίσης επιφανειακά μικροινίδια (microville) διασπαρτα μεταξύ των κινητικών κροσσών. Η λειτουργία των κροσσωτών κυττάρων δεν είναι απόλυτα γνωστή, παρ'όλα αυτά συμπεραίνουμε ότι συμμετέχουν στην απομάκρυνση των εκκριτικών μακρομορίων από τα γειτονικά εκκριτικά κύτταρα⁽⁸²⁾.

γ) Μεταπλαστικό πλακώδες επιθήλιο: Το μεταπλαστικό επιθήλιο προέρχεται από το κυλινδρικό επιθήλιο και η περιοχή του τραχήλου, που καλύπτει ονομάζεται ζώνη μετάπλασης. Αφορίζεται περιφερικά από το πλακώδες επιθήλιο του εξωτραχήλου και κεντρικά από τη γραμμή μετάπτωσης του μεταπλαστικού επιθηλίου στο κυλινδρικό επιθήλιο του ενδοτραχήλου. Ο μηχανισμός δημιουργίας της έχει ως εξής: Κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας της γυναίκας, λόγω της επίδρασης των οιστρογόνων στις κολλαγόνες ίνες του τραχήλου και στο σώμα της μήτρας, επέρχεται αύξηση των δύο αυτών μερών του γεννητικού σωλήνα με αποτέλεσμα ένα τμήμα του κατώτερου ενδοτραχηλικού αυλού να εκστρέφεται προς τον εξωτράχηλο. Οπότε το τμήμα αυτό του κυλινδρικού επιθηλίου του ενδοτραχήλου βρίσκεται υπό την επίδραση ενός καινούργιου περιβάλλοντος -του κοιλιακού- με όξινο pH και μεταλλάσσεται προς πλακώδες. Υπάρχουν τρία ιστολογικά στάδια μεταπλασίας:



α) Υπερπλασία των εφεδρικών κυττάρων.

Αυτά είναι μικρά κυβοειδή κύτταρα κάτω από τον στίχο των φυσιολογικών ενδοτραχηλικών κυττάρων δίδοντας την εντύπωση ότι το κυλινδρικό επιθήλιο αποτελείται από δύο στίχους πυρήνων. Ορισμένοι (Fluhmann, Burghardt)^(73,74) πιστεύουν ότι τα κύτταρα αυτά προέρχονται από τα αρχέγονα επιθηλιακά κύτταρα που βρίσκονται τοποθετημένα μεταξύ κυλινδρικών κυττάρων και βασικής μεμβράνης, ενώ άλλοι (Coppleson, Reid)⁽⁵⁴⁾ υποστηρίζουν ότι προέρχονται από το χόριο.

Μελέτες (Maclean και συν)⁽¹²⁰⁾ της επούλωσης του επιθηλίου μετά εκτομή τεμαχίου τραχήλου με Laser δείχνουν ότι τα μεταπλαστικά κύτταρα προέρχονται από μονοπύρρηνα που μεταναστεύουν στην περιοχή από το στρώμα. Πιθανόν τα μεταπλαστικά κύτταρα να προέρχονται και από τις δύο πηγές.

β) Ανώριμη πλακώδης μετάπλαση.

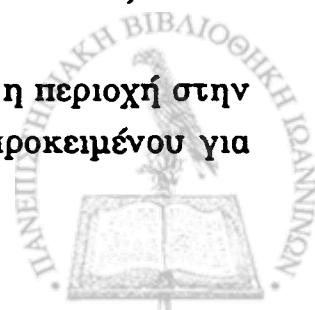
Η προοδευτική αύξηση και ο προσανατολισμός των εφεδρικών κυττάρων οδηγεί στη δημιουργία πολύστιβου πλακώδους επιθηλίου, που έχει ορισμένα μόνο από τα χαρακτηριστικά του αυθεντικού πλακώδους επιθηλίου και γι'αυτό καλείται ανώριμο.

Καθώς η μεταπλαστική διεργασία συνεχίζεται, το κυλινδρικό επιθήλιο προσλαμβάνει χαρακτήρες πλακώδους επιθηλίου. Αυτό διαφέρει από το ώριμο λόγω της απουσίας επιφανειακής ωρίμανσης, ενδοκυττάριου γλυκογόνου και μεσοκυττάριων γεφυρών μεταξύ των κυττάρων. Το ανώριμο έχει σαφή κολποσκοπικά όρια διαχωρισμού από το ώριμο γιατί καθώς δεν έχει γλυκογόνο βάφεται ωχρό με shiller iodine^(52,107,131).

γ) Ωριμο μεταπλαστικό πλακώδες επιθήλιο.

Καθώς το μεταπλαστικό επιθήλιο ωριμάζει η εμφάνισή του γίνεται όμοια με το αυθεντικό πλακώδες επιθήλιο. Πολλές φορές μεταξύ του ώριμου πλακώδους μεταπλαστικού επιθηλίου υπάρχουν υπολείμματα κυλινδρικού επιθηλίου υπό μορφή αδενικών καταδύσεων και κυστιδίων του Naboth⁽⁶²⁾. Το αυθεντικό και το μεταπλαστικό επιθήλιο μπορούν να διακριθούν με ανοσοκυτταροχημική χρώση. Οι επιθηλιακοί κυτταρικοί δείκτες όπως καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (C.E.A.) επιθηλιακό αντιγόνο μεμβράνης και Ca-1 εκφράζονται έντονα από το μεταπλαστικό επιθήλιο και μόνο ασθενώς από το αυθεντικό^(75,102).

Η ζώνη μετάπλασης έχει πολύ μεγάλη σημασία γιατί είναι η περιοχή στην οποία αρχίζει η καρκινογένεση στον τράχηλο της μήτρας (προκειμένου για



τον καρκίνο από πλακώδες επιθήλιο). Λόγω της επίδρασης κάποιου ογκογόνου παράγοντα στη ζώνη μετάπλασης η διαδικασία της μετατροπής του κυλινδρικού επιθηλίου προς πλακώδες εκτρέπεται σε κάποιο πρώιμο στάδιο προς άτυπη μετάπλαση. Τα κύτταρα των βασικών στιβάδων ωριμάζοντας και ανερχόμενα προς την επιφάνεια αντικαθιστούν τα επιφανειακά κύτταρα. Στη νεοπλασία επέρχεται βλάβη του μηχανισμού, που ελέγχει τη φυσιολογική εξέλιξη οπότε το άτυπο μεταπλαστικό επιθήλιο αρχίζει να αναπτύσσεται ανεξέλεγκτα. Καθώς αναπτύσσεται το νεοπλασματικό κύτταρο απελευθερώνει ένα παράγοντα, τον TAF, (Tumor Angiogenesis Factor) η δράση του οποίου συνίσταται στην ανάπτυξη τριχοειδικού δικτύου, που θα αρδεύσει το νεοπλασματικό επιθήλιο. Έτσι εξηγείται και η χαρακτηριστική κολποσκοπική εικόνα του ανώμαλου αγγειακού δικτύου που εμφανίζεται στις νεοπλασματικές καταστάσεις⁽¹³¹⁾.



ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το ανοσολογικό σύστημα είναι ένα πολύπλοκο σύστημα, που αναπτύχθηκε για να μας προφυλάσσει από τις πολυάριθμες βλαβερές επιδράσεις του περιβάλλοντος. Ενεργοποιείται με διάφορα ερεθίσματα που έχουν ένα κοινό χαρακτηριστικό να αναγνωρίζονται από τον οργανισμό σαν ξένα (non self). Τα ερεθίσματα αυτά μπορεί να είναι εξωγενή (π.χ. μικροοργανισμοί) ή ενδογενή (π.χ. ιικές πρωτεΐνες που παράγονται από τμήματα DNA ενσωματωμένα στο ανθρώπινο γένωμα. Μετά την ενεργοποίηση αρχίζει μια σειρά γεγονότων που αποτελούν αφ'ενός την μη ειδική και αφ'ετέρου ειδική απάντηση. Η μη ειδική απάντηση γίνεται με τη φαγοκύττωση αλλά και με άλλες κυτταρικές λειτουργίες όπως π.χ. η δράση των κυττάρων φυσικοί φονείς (N.K. cells), των μακροφάγων κ.α. Η ειδική απάντηση συνίσταται στην εξουδετέρωση των κυττάρων που φέρουν τις "ξένες" ουσίες είτε με τρόπο άμεσα κυτταροτοξικό (κυτταρική ανοσία) είτε με τη βοήθεια χυμικών παραγόντων, δηλαδή των αντισωμάτων και του συμπληρώματος (χυμική ανοσία).

Η διάκριση της ανοσολογικής απάντησης σε μη ειδική και ειδική γίνεται αποκλειστικά για πρακτικούς λόγους που στόχο έχει την καλύτερη κατανόηση του όλου μηχανισμού. Λειτουργικά υπάρχει αλληλοκάλυψη με αποτέλεσμα στοιχεία της μη ειδικής ανοσολογικής απάντησης να παίρνουν μέρος σε λειτουργίες της ειδικής και αντίστροφα π.χ. μακροφάγο και αντίσωμα.

Η ανοσία εξυπηρετεί τρεις λειτουργικές ανάγκες: την άμυνα, την ομοιόσταση και την επιτήρηση.

α) **Άμυνα (Defense).** Είναι η αντίδραση στη λοίμωξη από εισβολή μικροοργανισμών. Αν οι μηχανισμοί της μη ειδικής και ειδικής ανοσίας αναπτυχθούν με επιτυχία, τότε ο "ξένος" παράγοντας θα αντιμετωπισθεί και θα εξουδετερωθεί: Αν οι μηχανισμοί υπολειτουργούν (hypoactivity) τότε το άτομο εμφανίζει επανειλημμένες λοιμώξεις ενώ αν υπερλειτουργούν (hyperactivity) τότε το άτομο εμφανίζει ανεπιθύμητες καταστάσεις όπως αλλεργία ή αυτοάνοσα νοσήματα.

β) **Ομοιόσταση (Homeostasis).** Είναι η απομάκρυνση των αχρήστων προϊόντων του ιδίου του οργανισμού, όπως κύτταρα ή τμήματα κυττάρων, που εμφανίζονται μετά από τραύματα ή κατά τη διάρκεια φυσιολογικών



καταβολικών λειτουργιών. Επίσης το ανοσολογικό σύστημα μπορεί να διακρίνει μεταξύ του δικού του και του ξένου και να ενεργοποιεί μηχανισμούς εξουδετέρωσης αυτού που αναγνωρίζει σαν ξένο. Όταν η ικανότητα διάκρισης χαθεί, έχουμε την επικράτηση νοσημάτων που γενικά καλούνται αυτοάνοσα.

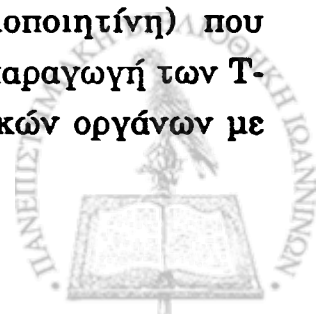
γ) **Επιτήρηση (Surveillance)**. Έχει σκοπό να αναγνωρίζει και να καταστρέφει "αλλοιωμένα" κύτταρα. Τα "αλλοιωμένα" αυτά κύτταρα που μπορούν να εμφανιστούν είτε αυτόματα είτε κάτω από την επίδραση διαφόρων βλαπτικών παραγόντων, αναγνωρίζονται από το ανοσολογικό σύστημα εξ' αιτίας αντιγονικών αλλαγών στην επιφάνειά τους. Διαταραχές στην ανοσοεπιτήρηση οδηγούν στην εμφάνιση κακοήθων νοσημάτων.

Μια σειρά παραγόντων επιδρά και τροποποιεί τους ανοσολογικούς μηχανισμούς. Αυτοί είναι η ηλικία, το περιβάλλον, ανατομικοί παράγοντες (δέρμα, βλεννογόνο, εκκρίσεις, χλωρίδα), νευροενδοκρινολογικοί (κορτικοειδή, ορμόνες φύλου, stress κ.α.), ψυχικοί (κατάθλιψη) και γενετικοί (σύστημα HLA, ανοσογενετικά μόρια). κ.λπ.

Όργανα του ανοσολογικού συστήματος.

Τα όργανα του ανοσολογικού συστήματος, ευρέως ταξινομούνται σε κεντρικά και περιφερικά. Τα **κεντρικά λεμφικά όργανα**, έχουν τους εξής χαρακτηριστές: 1) είναι λεμφοεπιθηλιακά όργανα στα οποία γίνεται η διαφοροποίηση των πολυδύναμων αρχηγόνων μητρικών κυττάρων (stem cells), 2) εμφανίζουν έντονη λεμφοποίηση ανεξάρτητη από την παρουσία αντιγόνου, 3) δεν συμμετέχουν άμεσα στην ανοσολογική απάντηση. Στα κεντρικά λεμφικά όργανα ανήκουν α) ο θύμος, β) ο μυελός και γ) ο ισοδύναμος του θυλάκου του Fabricius (bursa Fabricii στα πτηνά) ιστός.

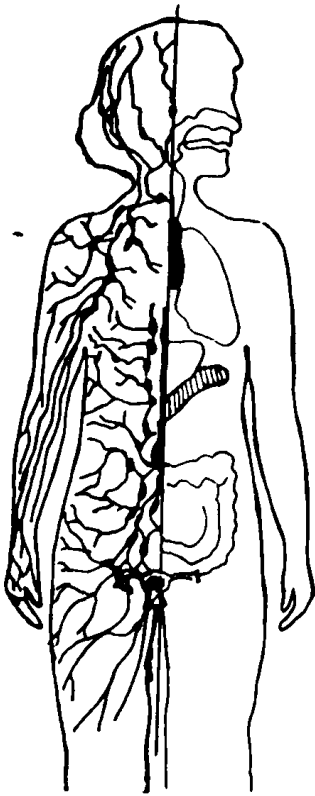
Ο θύμος είναι λεμφοποιητικό όργανο στο οποίο από τη 12^η εβδομάδα της εμβρυϊκής ζωής διακρίνουμε δύο μοίρες, τη φλοιώδη και τη μυελώδη. Η πρώτη είναι διηθημένη από λεμφοκύτταρα, ενώ η δεύτερη περιέχει λιγότερα λεμφοκύτταρα και περισσότερα επιθηλιακά στοιχεία, τα οποία σχηματίζουν συγκεντρικές αθροίσεις που ονομάζονται σωματίδια του Hassal. Ο θύμος δεν έχει βλαστικά κέντρα και πλασματοκύτταρα. Έχει δύο κυρίως λειτουργίες: την παραγωγή ορμονών (θυμοσίνη - θυμουλίνη - θυμοποιητίνη) που παράγονται από τα επιθηλιακά κύτταρα και επιδρούν στην παραγωγή των T-λεμφοκυττάρων και τον εφοδιασμό των περιφερικών λεμφικών οργάνων με



εξειδικευμένα Τ-λεμφοκύτταρα που αναγνωρίζουν τους ξένους στόχους. Η παραγωγή των λεμφοκυττάρων γίνεται με αυξανόμενο ρυθμό μέχρι το δωδέκατο έτος της ηλικίας. Μετά αρχίζει να επιβραδύνεται αλλά εξακολουθεί μέχρι και τη γεροντική ηλικία.

Σήμερα θεωρείται ότι το ισοδύναμο του θυλάκου του Fabricius στον άνθρωπο κατά την εμβρυϊκή ζωή είναι το ήπαρ και κατά τη μετεμβρυϊκή ζωή, ο μυελός των οστών. Αυτός αποτελεί θέση ωρίμανσης και διαφοροποίησης των Β-λεμφοκυττάρων.

Στα περιφερικά λεμφικά όργανα ανήκουν: α) ο σπλήνας, β) οι λεμφαδένες, γ) τα λεμφοζίδια. Στα όργανα αυτά, παρατηρείται καθορισμένη



Σχήμα 1

περιεκτικότητα και τοπογραφική κατανομή των τύπων των λεμφοκυττάρων και των άλλων βοηθητικών κυττάρων, π.χ. ο λευκός πολφός του σπλήνα περιέχει λεμφοζίδια που είναι το κύριο σημείο παραγωγής Β-λεμφοκυττάρων (μη θυμοεξαρτώμενη περιοχή) ενώ Τ-λεμφοκύτταρα βρίσκονται κυρίως στα περιαρτηριακά λεμφικά έλυτρα του. Ο σπλήνας έχει μη ανοσολογική (απομάκρυνση κατεστραμμένων κυττάρων από την κυκλοφορία, απελευθέρωση σιδήρου κ.λπ.) αλλά και ανοσολογική λειτουργία.

Οι λεμφαδένες είναι διασκορπισμένοι σε όλο το σώμα. Στην εξωτερική μοίρα του φλοιού τους και στην μυελώδη μοίρα, εγκαθίστανται Β-λεμφοκύτταρα σχηματίζοντας τα πρωτογενή λεμφοζίδια. Όταν υπάρχει αντιγονικός ερεθισμός τα πρωτογενή λεμφοζίδια μετατρέπονται σε βλαστικά κέντρα ή δευτερογενή λεμφοζίδια. Τα

βλαστικά κέντρα είναι θέση ωρίμανσης διαφοροποίησης και πολλαπλασιασμού των Β-λεμφοκυττάρων. Στην εσωτερική μοίρα του φλοιού υπάρχουν κυρίως Τ λεμφοκύτταρα τα οποία είναι κυρίως κύτταρα μνήμης και έχουν μακρό χρόνο ζωής. Υπάρχουν επίσης δενδριτικά δικτυοκύτταρα τα οποία συμμετέχουν στην παρουσίαση του αντιγόνου και στην αλληλεπίδραση Τ και Β λεμφοκυττάρων. Αυτά τα κύτταρα μοιάζουν λειτουργικά και μορφολογικά με τα κύτταρα Langerhans (L.C.) της επιδερμίδας και του τραχήλου της μήτρας(2,129,147,152).



Τα λεμφοζίδια (πέραν εκείνων των λεμφαδένων) αποτελούνται από λεμφοειδή στοιχεία και βρίσκονται σε δευτερογενή όργανα του λεμφικού συστήματος όπως σπλήνας, λεμφαδένες, δακτύλιος Valdayer, σκωληκοειδή απόφυση, παύεριες πλάκες, αμυγδαλές, αναπνευστικό σύστημα, συνοβιακή μεμβράνη αρθρώσεων κ.λπ). Τα λεμφοζίδια αποτελούνται από ένα σύστημα δενδριτικών κυττάρων, που τα διαστήματα μεταξύ των αποφυάδων τους, πληρούνται από ανακυκλο-φορούντα μικρά Β-λεμφοκύτταρα. Αυτά τα πρωτογενή λεμφοζίδια, σε αντίθεση με τα δευτερογενή λεμφοζίδια που περιέχουν διεγερμένα Β-λεμφοκύτταρα, παρουσιάζονται στους λεμφαδένες του ανθρώπου περίπου στην αρχή του δεύτερου τριμήνου της κύησης.

Λεμφοζίδια στον τράχηλο της μήτρας δεν υπάρχουν σε μόνιμη βάση αλλά σχηματίζονται μετά από ανοσολογικό ερεθισμό οπότε αποτελούν κέντρα διερχομένων ανακυκλοφορούντων Β-λεμφοκυττάρων. Αυτά τα Β-λεμφοκύτταρα είναι α) παρθένα (virgin B cells), δηλαδή οι ανοσοσφαιρίνες επιφανείας τους IgM ή IgD δεν έχουν μέχρι στιγμής αναγνωρίσει αντιγόνο β) διεγερμένα Β-λεμφοκύτταρα (activated B cells) που προέρχονται από περιοχές με διεγερμένα Τ-λεμφοκύτταρα και έχουν υποστεί κάποια επίδραση από τους αυξητικούς παράγοντες (growth factors) των Τ λεμφοκυττάρων. γ) Β-λεμφοκύτταρα μνήμης που έχουν αναγνωρίσει σε προηγούμενη φάση της ζωής τους το αντιγόνο. Αυτά τα κύτταρα σε μελλοντική προσβολή από το ίδιο αντιγόνο μπορούν να διεγερθούν, να πολλαπλασιαστούν και να δώσουν αντισώματα μεγάλης διακριτικής ικανότητας.

Η ύπαρξη αντιγόνου με μορφή ανοσοσυμπλέγματος πάνω στην επιφάνεια των λεμφοζιδιακών δενδριτικών κυττάρων ή των κυττάρων Langerhans στον τράχηλο της μήτρας^(1,130), παίζει καθοριστικό ρόλο στην επιλογή των Β-λεμφοκυττάρων. Από αυτά, άλλα θα γίνουν βλάστες και άλλα θα απομακρυνθούν από το κέντρο του λεμφοζιδίου και θα σχηματίσουν το λεμφοζιδιακό μανδύα (follicular mantle zone) που περιβάλλει το βλαστικό κέντρο. Προκύπτει λοιπόν ότι ο λεμφοζιδιακός μανδύας αποτελείται από λεμφοκύτταρα είτε παρθένα είτε μνήμης που δεν αναγνωρίζουν τα αντιγόνα που τη συγκεκριμένη στιγμή βρίσκονται στα δενδριτικά κύτταρα. Πράγματι τα παρθένα Β-λεμφοκύτταρα δεν σχηματίζουν βλαστικά κέντρα αν δεν αναγνωρίζουν το αντιγόνο σε διαλυτή μορφή⁽²⁰³⁾.

Είναι λοιπόν αναγκαία η αναγνώριση του αντιγόνου, που βρίσκεται καθηλωμένο στα δενδριτικά κύτταρα, διαφορετικά, τα Β λεμφοκύτταρα



πεθαίνουν (απόπτωση=κυτταρικός θάνατος). Ο κυτταρικός θάνατος αποφεύγεται μόνον όταν δεσμευτούν οι ανοσοσφαιρίνες της επιφανείας τους.

Λόγω του κυτταρικού θανάτου χαρακτηριστική είναι η ύπαρξη μακροφάγων στα βλαστικά κέντρα. Η ιστολογική εικόνα του "έναστρου ουρανού" (starry sky pattern) οφείλεται στην ύπαρξη φαγοκυτταρωμένων κυτταρικών υπολλειμμάτων στο κυτταρόπλασμα των μακροφάγων.

ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Προέλευση: Σύμφωνα με τις τρέχουσες αντιλήψεις που προκύπτουν από έρευνες σχετικές με την προέλευση και τη φαινοτυπική και λειτουργική διαφοροποίηση των λεμφοκυτταρικών πληθυσμών, θεωρείται ότι τόσο η T όσο και η B σειρά προέρχονται από ένα κοινό προγονικό κύτταρο. Παρ'όλα αυτά μέχρι σήμερα δεν έχουν αναφερθεί άμεσες ενδείξεις που να πιστοποιούν την ύπαρξη ενός προγονικού λεμφοκυτταρικού κυττάρου με φαινοτυπικούς χαρακτήρες διπλής κατεύθυνσης (biphenotypic lymphocyte precursor-L-HSC)⁽²⁰⁴⁾. Αυτό το προγονικό λεμφοκύτταρο (L-HSC) προέρχεται με τη σειρά του από την αιμοκυτοβλάστη P-HSC (Pluripotent-Hemopoietic Stem Cell). Τα προγονικά αυτά λεμφοκύτταρα (L-HSC, Lymphoid-Hemopoietic Stem Cells), βρίσκονται αρχικά στο λεκιθικό ασκό και στη συνέχεια στο ήπαρ και στο μυελό των οστών. Μεταναστεύουν στα κεντρικά λεμφοποιητικά όργανα, θύμο αδένες ή στον μυελό των οστών. Εκεί πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται υπό την επίδραση παραγόντων του αντίστοιχου μικροπεριβάλλοντος σε T ή B-λεμφοκύτταρα, ανεξάρτητα από την παρουσία αντιγόνου.

Τα B-λεμφοκύτταρα σε πολύ πρώιμες φάσεις της οντογέννησης του οργανισμού μετατρέπονται σε ανοσοαρμόδια B-λεμφοκύτταρα (δηλ. αποκτούν επιφανειακές ανοσοσφαιρίνες IgM,) και ο πολλαπλασιασμός τους έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη του κλώνου από θυγατρικά κύτταρα (Clonal development)^(1,147,150,163).

Με την κυκλοφορία του αίματος, τα T και B λεμφοκύτταρα κατευθύνονται στις θυμοεξαρτώμενες και θυλακοεξαρτώμενες περιοχές των περιφερικών λεμφοποιητικών οργάνων (σπλήνα, λεμφαδένες, λεμφικό ιστό γαστρεντερικού σωλήνα-βραχίλιου μήτρας κ.λπ.) όπου με την παρουσία αντιγονικού ερεθισμού, συμμετέχουν στην ειδική ανοσολογική απάντηση.



Στον ενήλικο, τα ανοσοκύτταρα του τραχήλου βρίσκονται στο χόριο του τραχήλου όπου δυνητικώς συγκροτούν λεμφοζίδια (lymphoid follicles), τα οποία αποτελούνται από ένα βλαστικό κέντρο, που περιβάλλεται από μικρά λεμφοκύτταρα.

T-Λεμφοκύτταρα.

Τα αρχέγονα κύτταρα (stem cells) από το μυελό των οστών έρχονται στη φλοιώδη μοίρα του θύμου και καθώς προχωρούν προς τη μυελώδη μοίρα του διαφοροποιούνται κάτω από την επίδραση του θυμικού μικροπεριβάλλοντος (θυμοκύτταρα, θυμοσίνη, θυμουλίνη, θυμοποιητίνη, ιντερλευκίνη I και II) και εξελίσσονται σε ανοσοϊκανά T-κύτταρα^(150,163).

Η διαφοροποίηση αυτή εκδηλώνεται με την έκφραση διαφόρων T-δεικτών (μορίων) στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων και την έκφραση διαφόρων λειτουργιών.

Η ανακάλυψη και η χρησιμοποίηση των μονοκλωνικών αντισωμάτων, έδωσε τη δυνατότητα να καθορισθούν τα στάδια ενδοθυμικής διαφοροποίησης με βάση την έκφραση διαφόρων γλυκοπρωτεϊνών (δεικτών) στη μεμβράνη των κυττάρων της T-σειράς⁽¹⁾.

Τα κύτταρα καθώς μετακινούνται από το φλοιό προς το μυελό, χάνουν ή αποκτούν δείκτες με αποτέλεσμα να αποκτούν νέες ιδιότητες και λειτουργίες. Έτσι με τα μονοκλωνικά αντισώματα γίνεται η αναγνώριση των υποπληθυσμών των T-λεμφοκυττάρων και η συμμετοχή αυτών των υποπληθυσμών στην ανοσολογική απάντηση. Οι υποπληθυσμοί αυτοί είναι:

- α) Λεμφοκύτταρα T_H-βοηθητικά, τα οποία α₁) βοηθούν τα B-λεμφοκύτταρα να μετατραπούν σε πλασματοκύτταρα, α₂) συντελούν στην μετατροπή των κυττάρων T σε κυτταροτοξικά (T_c) και α₃) διεγείρουν τα κατασταλτικά κύτταρα (T_s).
- β) Λεμφοκύτταρα T_c-κυτταροτοξικά, τα οποία μετά την επαφή τους με τα μακροφάγα αφενός πολλαπλασιάζονται και αφετέρου αποκτούν μνήμη.
- γ) Λεμφοκύτταρα T_s-κατασταλτικά, τα οποία καταστέλλουν την υπερδραστηριότητα των λεμφοκυττάρων B και T.

Γίνεται λοιπόν φανερό ότι το σύνολο των διαφορετικών T-λεμφοκυττάρων που μπορεί να παράγει ένα άτομο, δεν προσδιορίζεται αποκλειστικά από το γονότυπο των T-λεμφοκυττάρων αλλά διαμορφώνεται επίσης από το περιβάλλον, που εξελίσσεται. Επιπλέον τα T-λεμφοκύτταρα



εκπαιδεύονται να αναγνωρίζουν αντιγονικά πεπτιδία παρουσιασμένα από τα αντιγόνα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) τάξης I και II (MHC περιορισμός). Από το θύμο τα T-λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν στην περιφερική κυκλοφορία και έπειτα στις θυμοεξαρτώμενες περιοχές των περιφερειακών λεμφικών οργάνων, που, όπως αναφέραμε, είναι α) οι παραφλοιώδεις περιοχές των λεμφαδένων, β) οι περιαρτηριακές θήκες του σπλήνα, γ) ο συνδεδεμένος με τους βλεννογόνους λεμφοειδής ιστός (MALT=Mucosal-associated lymphoid tissue) του γαστρεντερικού σωλήνα, του ουρογεννητικού συστήματος, του αναπνευστικού κ.λπ.(163).

B-Λεμφοκύτταρα.

Τα B λεμφοκύτταρα αποτελούν έναν από τους κυριώτερους πληθυσμούς του ανοσολογικού συστήματος. Η κύρια λειτουργία τους είναι να παράγουν αντισώματα εναντίον διαφόρων πρωτεϊνικών και λιποσακχαρικών αντιγόνων.

Η ανάπτυξη και η διαφοροποίηση της B-λεμφοκυτταρικής σειράς μπορεί να διαιρεθεί σε δύο κυρίως περιόδους: την αρχική μη αντιγονοειδική περίοδο (προ B λεμφοκύτταρα μέχρι ώριμο λεμφοκύτταρο) και την αντιγονοειδική περίοδο (B ώριμο λεμφοκύτταρο μέχρι πλασματοκύτταρο)⁽¹⁾.

Η πρώτη περίοδος διαφοροποίησης των B-κυττάρων αρχίζει με τη μετακίνηση των αρχηγόνων αιμοποιητικών κυττάρων από τον εμβρυϊκό ασκό στο εμβρυϊκό ήπαρ, την 8^η με 9^η εμβρυϊκή εβδομάδα. Αργότερα στην εμβρυϊκή ανάπτυξη όταν τα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα καταλαμβάνουν το μυελό των οστών, τα προ B-λεμφοκύτταρα και οι προγονοί του γεννιούνται εκεί μαζί με τους άλλους κυτταρικούς πληθυσμούς.

Οι Uckun και συν⁽¹⁹⁵⁾ διαπίστωσαν την ύπαρξη μικρού λεμφοειδικού πληθυσμού σε αιμοποιητικά όργανα εμβρύων με έκφραση αντιγονικών δεικτών CD₂/CD₁₉, Tdt HLA-DRt, το οποίο σημαίνει ότι τα κύτταρα, που εκφράζουν μόνον αυτά τα αντιγόνα, ακόμα δεν έχουν διαφοροποιηθεί προς την T ή B σειρά. Μελέτες των Uckun, και συν, έδειξαν ότι απαραίτητη προϋπόθεση για τη διαφοροποίηση των προγονικών αυτών κυττάρων προς τη B-σειρά αποτελεί η επαφή τους με κύτταρα του στρώματος του αιμοποιητικού μικροπεριβάλλοντος.



Μπορούμε να χωρίσουμε την αρχική φάση με βάση την έκφραση ή μη έκφραση των μέχρι σήμερα γνωστών αντιγονικών δεικτών σε στάδια (πιν 1).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Στάδιο 0	Στάδιο I	Στάδιο II	Στάδιο III	Στάδιο IV	Στάδιο V
TdT ⁺	TdT ⁺	TdT ⁺	TdT ⁺	TdT ⁺	TdT ⁺
HLA-DR ⁺	HLA-DR ⁺	HLA-DR ⁺	HLA-DR ⁺	HLA-DR ⁺	HLA-DR ⁺
CD2 ⁻	CD2 ⁺	CD2 ⁺	CD2 ⁺	CD2 ⁻	CD2 ⁻
CD3 ⁻	CD3 ⁻	CD3 ⁻	CD3 ⁻	CD3 ⁻	CD3 ⁻
CD10 ⁺	CD10 ⁺	CD10 ⁺	CD10 ⁺	CD10 ⁺	CD10 ⁺
CD19 ⁻	CD19 ⁺	CD19 ⁺	CD19 ⁺	CD19 ⁺	CD19 ⁺
CD20 ⁻	CD20 ⁻	CD20 ⁻	CD20 ⁻	CD20 ^{+/-}	CD20 ⁺
CD21 ⁻	CD21 ⁻	CD21 [?]	CD21 ^{+/-}	CD21 ^{+/-}	CD21 ^{+/-}
CD22 ⁻	CD22 ⁻	CD22 [?]	CD22 ⁺	CD22 ⁺	CD22 ⁺
CD34 ⁺	CD34 ⁺	CD34 ⁺	CD34 ^{+/-}	CD34 ^{+/-}	CD34 ^{+/-}
Cμ ⁻	Cμ ⁻	Cμ ⁻	Cμ ⁻	Cμ ⁻	Cμ ^{+/-}

Στα δύο πρώτα στάδια τα προγονικά κύτταρα δεν έχουν διαφοροποιηθεί σε σχέση με τη T-σειρά και εφόσον ακολουθήσουν τη B-κατεύθυνση χαρακτηρίζονται σαν **δυνητικά προ-B-κύτταρα** (pro-B). Στα επόμενα τρία στάδια εκτός από το δείκτη CD₁₀ εκφράζονται και οι ειδικοί B δείκτες CD₂₀-CD₂₁-CD₂₂ χωρίς ανίχνευση βαριών αλυσίδων στο κυτταρόπλασμα. Τα κύτταρα αυτά είναι κοντινοί πρόγονοι του B-λεμφοκυττάρου και χαρακτηρίζονται σαν **προ-προ-B-λεμφοκύτταρα**.

Στο πέμπτο (V) στάδιο ανιχνεύονται ειδικές πρωτεΐνες στο κυτταρόπλασμα και τα κύτταρα χαρακτηρίζονται **προ-B-λεμφοκύτταρα**. Οι ειδικές αυτές πρωτεΐνες είναι οι ονομαζόμενες μ-αλυσίδες που αποτελούν δομική μονάδα των ανοσοσφαιρινών IgM. Τα προ-B-λεμφοκύτταρα, όπως και οι πρόγονοί τους, ανιχνεύονται αποκλειστικά στα αιμοποιητικά όργανα, δεν μπορούν να αναγνωρίσουν αντιγόνα και δεν φέρουν μόρια επιφανειακών ανοσοσφαιρινών. Χαρακτηριστικό είναι ότι στο κυτταρόπλασμα των προ-B-λεμφοκυττάρων ανιχνεύονται αντιπροτεασικές πρωτεΐνες που σκοπό έχουν να εμποδίσουν την αποδόμηση των νέων μ αλυσίδων. Έτσι επιτυγχάνεται η προώθηση στο επόμενο στάδιο (VI) όπου το B-λεμφοκύτταρο φέρει τα πρώτα IgM μόρια στην επιφάνειά του αλλά δεν είναι ικανό να δώσει απάντηση ειδική προς αντιγόνο. Βέβαια, σε αυτό το στάδιο έχει γίνει παραγωγή ελαφρών αλυσίδων και σύνδεση δύο μορίων ελαφρών με δύο μόρια βαριών αλυσίδων για το σχηματισμό ανοσοσφαιρινών, οπότε χαρακτηρίζεται σαν **άωρο-B-λεμφοκύτταρο**.



Στο έβδομο στάδιο (VII) τα κύτταρα χαρακτηρίζονται σαν ώριμα Β-λεμφοκύτταρα, γιατί φέρουν στην επιφάνειά τους ανοσοσφαιρίνες IgM-IgD τάξης και είναι ικανά να αναγνωρίσουν αντιγόνο. Σ' αυτή τη φάση ωρίμανσης ο φαινότυπος των ωρίμων Β-λεμφοκυττάρων καθορίζεται από την έκφραση των αντιγονικών δεικτών που φαίνονται στον πίνακα 2.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

HLA II	CD ₁₉ / B ₄	CD ₃₇	CD ₇₂
SIGM	CD ₂₀ / B ₁	CD ₃₉	CD ₇₃
SIGD	CD ₂₁ / B ₂	CD ₄₀	CD ₇₄
	CD ₂₂ / B ₃	CD ₄₅	CD ₇₅
	CD ₂₃		CD ₇₆
	CD ₂₄		CD ₇₈

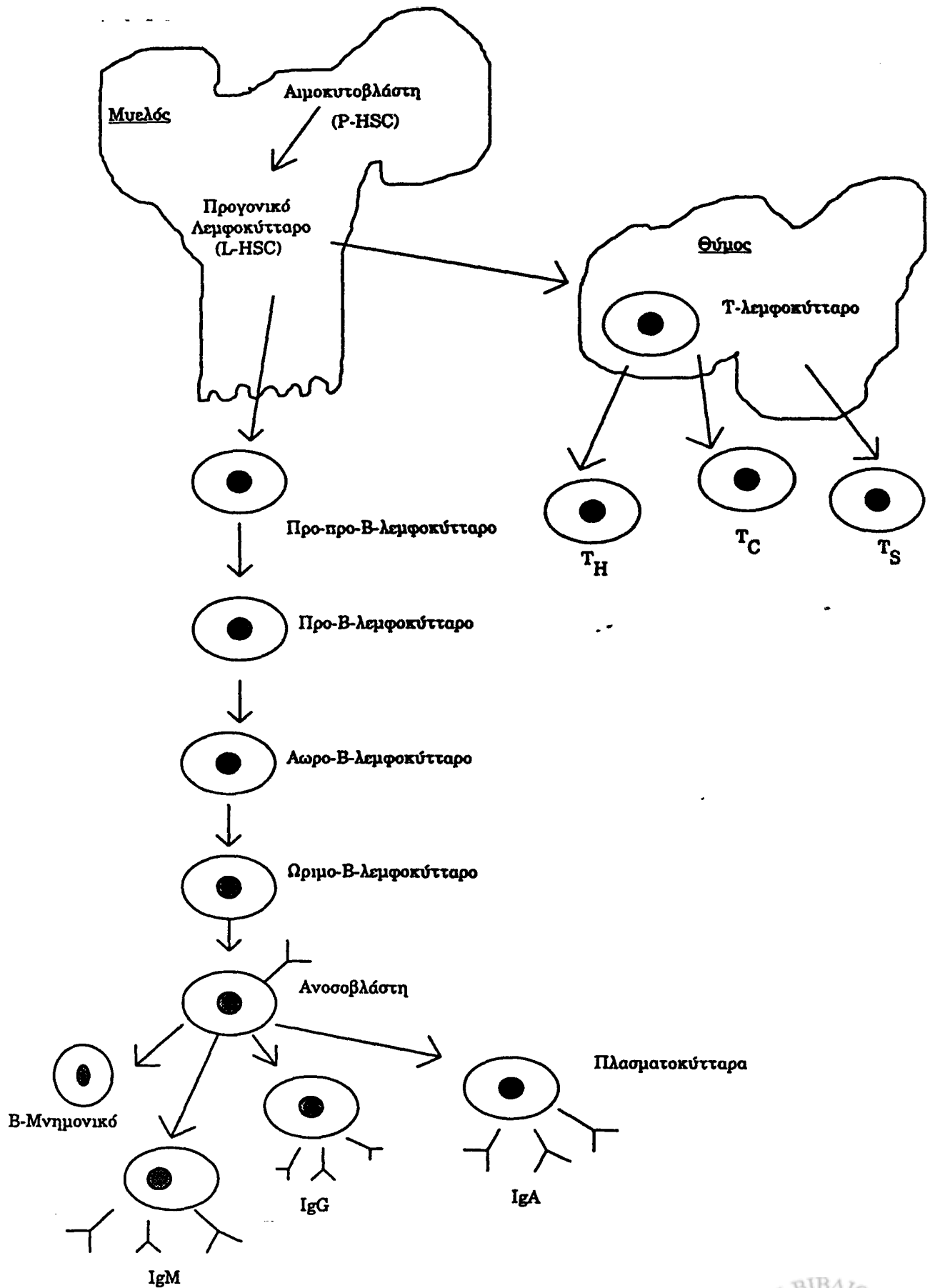
Σ' αυτό το στάδιο, τα Β-λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν στις θυλακοεξαρτώμενες περιοχές των λεμφοποιητικών οργάνων και συμμετέχουν στη δομή των λεμφοζιδίων του τραχήλου της μήτρας, του αναπνευστικού, γαστρεντερικού συστήματος και γενικότερα του λεμφοειδή ιστού των βλεννογόνων (MALT=Mucosal-associated lymphoid tissue).

Τα ώριμα αυτά Β-λεμφοκύτταρα μετά την εγκατάστασή τους στα περιφερικά όργανα, ερχόμενα σε επαφή με κάποιο αντιγόνο διεγείρονται, οπότε καλούνται διεγερμένα Β-λεμφοκύτταρα ή ανοσοβλάστες.

Με τον όρο κυτταρική διέγερση εννοούμε τις εξής διεργασίες α) κυτταρικό πολλαπλασιασμό των Β-λεμφοκυττάρων β) παραγωγή Β-μνημονικών κυττάρων γ) λειτουργική διαφοροποίηση προς πλασματοκύτταρα.

Σημαντική για την ενεργοποίηση των Β-λεμφοκυττάρων είναι η επαφή των Β και Τ βοηθητικών κυττάρων (T_H) γεγονός που εξηγεί την παρουσία T_H κυττάρων στα βλαστικά κέντρα. Η δημιουργία του βλαστικού κέντρου αποτελεί απάντηση του λεμφικού ιστού σε αντιγονικό ερεθισμό. Τα κέντρα αυτά αναπτύσσονται συχνότερα σε πρωτογενή λεμφοζίδια του φλοιού των λεμφαδένων αλλά επίσης και στο υποεπιθηλιακό στρώμα των βλεννογόνων (M.A.L.T.) (42,163).





Σχηματική παράσταση της ανάπτυξης και διαφοποίησης των B και T λεμφοκυττάρων.



Ένα μικρό ποσοστό από τα νεοδιεγερμένα Β κύτταρα μετατρέπονται σε κύτταρα μνήμης τα οποία χαρακτηρίζονται από την αυξημένη περιεκτικότητά τους σε ανοσοσφαιρίνη IgM καθώς και σε επιφανειακές ανοσοσφαιρίνες τάξης IgM. Αυτά τα κύτταρα παραμένουν για μεγάλο διάστημα ετοιμοπόλεμα για τη φάση της ενδεχόμενης επανεμφάνισης του αντιγόνου (δευτερογενής ανοσολογική απάντηση). Έτσι τα κύτταρα μνήμης αποτελούν μεγάλο ποσοστό των Β-κυττάρων των ιστών και του περιφερικού αίματος.

Όταν ξαναδούν αντιγόνο μετατρέπονται σε πλασματοκύτταρα που παράγουν και εκκρίνουν απόλυτα εξειδικευμένα αντισώματα με μεγάλη χημική συγγένεια προς το αντιγόνο.

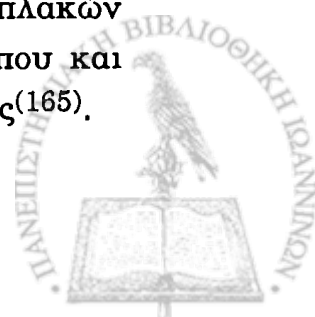
Από πλευράς μορφολογίας τα διεγερμένα Β-λεμφοκύτταρα είτε στην πρώτη είτε σε μεταγενέστερη επαφή με το αντιγόνο αποκτούν μόνο μέσα στους ιστούς την μορφή του πλασματοκυττάρου, που χαρακτηρίζεται από: α) πρωτόπλασμα γεμάτο μόρια ανοσοσφαιρίνης και β) από έλλειψη ανοσοσφαιρινών στην κυτταρική μεμβράνη καθώς και των χαρακτηριστικών Β δεικτών.

Κυκλοφορία.

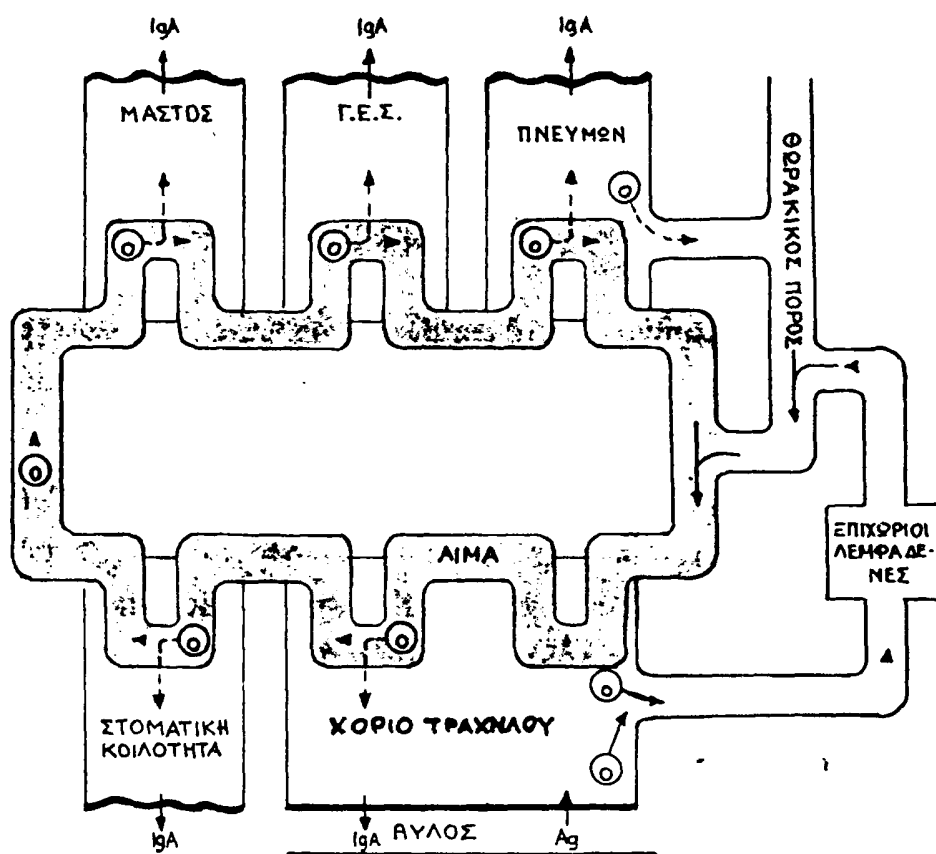
Η κυκλοφορία των κυττάρων, που εμπλέκονται στο ανοσολογικό σύστημα αποδείχθηκε μετά από σήμανσή τους με ραδιοϊσότοπα ότι είναι η ακόλουθη: ξεκινούν από τη σωματική κυκλοφορία, έρχονται μετά στους λεμφαδένες, σπλήνα, λεμφοειδή ιστό των βλεννογόνων (MALT) και κατόπιν επιστρέφουν στην αιματική κυκλοφορία μέσω της λεμφικής κυκλοφορίας^(161,162).

Με την κυκλοφορία του αίματος, τα τροποποιημένα λεμφοκύτταρα (ανοσοβλάστες) έρχονται στο χόριο του τραχήλου της μήτρας, του γαστρεντερικού βλεννογόνου και των υπόλοιπων MALT. Στη συνέχεια μπαίνουν στα λεμφαγγεία π.χ. του τραχήλου και φέρονται στους επιχώριους λεμφαδένες⁽¹¹⁰⁾. Από εκεί μέσω των λεμφαγγείων έρχονται στο θωρακικό πόρο. Από το θωρακικό πόρο (λεμφική κυκλοφορία) οι ανοσοβλάστες μπαίνουν στην κυκλοφορία και επαναπατρίζονται εκλεκτικά στο βλεννογόνο του τραχήλου⁽¹²⁵⁾.

Ορισμένες ανοσοβλάστες, όπως αυτές του τραχήλου, παύερίων πλακών κ.λπ., πιθανά μεταναστεύουν απευθείας στο χόριο του τραχήλου όπου και διαφοροποιούνται χωρίς να περάσουν από τους επιχώριους λεμφαδένες⁽¹⁶⁵⁾.



Σχηματικά ο κύκλος των Β-λεμφοκυττάρων μπορεί να απεικονισθεί ως εξής:



Σχήμα 3

Στο σχήμα φαίνεται ότι μία ανοσοβλάστη από τον τράχηλο της μήτρας έρχεται στους επιχώριους λεμφαδένες, όπου γίνεται πλασματοβλάστη και από εκεί στο θωρακικό πόρο. Στη συνέχεια διαμέσου της αιματικής κυκλοφορίας επαναπατρίζεται στο λεμφικό ιστό του βλεννογόνου του τραχήλου όπου διαφοροποιείται σε πλασματοκύτταρο, που είναι ικανό να εκκρίνει ανοσοσφαιρίνη. Ο λεμφικός ιστός του βλεννογόνου του τραχήλου (MALT cervix) περιέχει εκτός από τα Β-λεμφοκύτταρα και Τ λεμφοκύτταρα τα οποία μέσω των λεμφοκινών που παράγουν, συντελούν στη διέγερση και πολλαπλασιασμό των Β-λεμφοκυττάρων⁽¹⁰⁰⁾.

Οι ανοσοβλάστες που επαναπατρίζονται στο λεμφικό ιστό του τραχήλου (MALT-cervix) περνάνε σε μεγάλη αναλογία από το τοίχωμα των μετατριχοειδών φλεβιδίων, γνωστών ως φλεβιδίων με υψηλό ενδοθήλιο (High - walled Endothelium of the post - capillary Venules - H.E.V.). Οι υπόλοιπες ανοσοβλάστες μπαίνουν στην λεμφική κυκλοφορία και επιστρέφουν στον ορό του αίματος μέσω του θωρακικού πόρου.



Πρόσφατες μελέτες που έγιναν (Roit-ομάδα Stanford) έδειξαν ότι οι ανοσοβλάστες φέρουν ειδικούς υποδοχείς (Homining receptors). Αυτοί αντιδρούν εκλεκτικά με ειδικές συμπληρωματικές πρωτεΐνες, γνωστές σαν Vascular addressins, οι οποίες βρίσκονται στην επιφάνεια του ενδοθηλίου των μετατριχοειδικών φλεβιδίων(HEV)(163).

Η σύνδεση των Homming receptor των ανοσοβλαστών με τους υποδοχείς των μετατριχοειδικών φλεβιδίων τις επιτρέπει να έλθουν στον υποεπιθηλιακό λεμφικό ιστό (MALT). Η σύνδεση αυτή έχει αποδειχθεί και in vitro σε τομείς λεμφαδένων ή βλεννογόνων του MALT. Έτσι τα λεμφοκύτταρα όπως εκείνα που παράγουν διμερή IgA δεν εγκλωβίζονται στους περιφερικούς λεμφαδένες αλλά κινούμενα συνεχώς, επιτηρούν και προφυλάσσουν τους βλεννογόνους.

Πιθανές εξηγήσεις για τη μετανάστευση και τον εκλεκτικό επαναπατρισμό των λεμφοκυττάρων που κατά κύριο λόγο παράγουν ανοσοσφαιρίνη IgA, μία και αυτή είναι η κύρια ανοσοσφαιρίνη των έξω εκκρίσεων είναι:

- Ο επαναπατρισμός των ανοσοβλαστών στο χόριο του τραχήλου πιθανό να οφείλεται και στην προσέλκυση τους από αντιγόνα του αυλού του ενδοτραχήλου που τις είχαν ευαισθητοποιήσει, αν και αυτό δεν αποτελεί αναγκαία προϋπόθεση.
- Το γεγονός ότι μία υποκλινική (λανθάνουσα) αντίδραση φλεγμονής θεωρείται πόλος έλξης των Β-ανοσοβλαστών του αίματος στο χόριο του τραχήλου.
- Το ότι οι ανοσοβλάστες εκφράζουν υποδοχείς αποικισμού (homing) πριν ακόμα εγκαταλείψουν τα πρωτογενή λεμφικά όργανα. Οι υποδοχείς αυτοί είναι απαραίτητοι για την εξαγγελίωση των ανοσοβλαστών στα δευτερογενή λεμφικά όργανα και την εγκατάστασή τους στο κατάλληλο Β'-"μικροπεριβάλλον".

Από τα παραπάνω γίνεται φανερό ότι η μετακίνηση αυτών των λεμφοκυττάρων διαμέσου των ιστών, του αίματος και των λεμφαδένων είναι ένα φαινόμενο αποφασιστικής σημασίας για τους μηχανισμούς συνεχούς και σταθερής ανοσολογικής επιτήρησης των ιστών και των οργάνων.



ΟΙ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Γενικά περί ανοσοσφαιρινών.

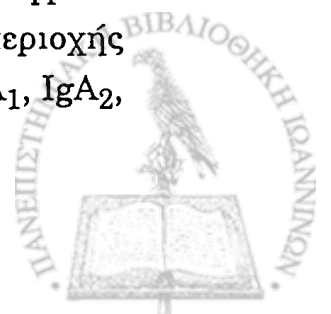
Οι ανοσοσφαιρίνες (Igs) είναι γλυκοπρωτεΐνες (82-96% πολυπεπτίδια και 4-18% υδατάνθρακες) που έχουν αντισωματική δράση, δηλαδή την ιδιότητα να αναγνωρίζουν και να συνδέονται με την ουσία (αντιγόνο) που προκάλεσε την παραγωγή τους. Είναι διαλυτές ουσίες που βρίσκονται στο πλάσμα και σε διάφορες εκκρίσεις π.χ. κολποτραχηλικές εκκρίσεις, όπου η ποσότητά τους και το είδος τους εξαρτάται από ένα πλήθος παραγόντων όπως ηλικία-φάση κύκλου-εγκυμοσύνη-επίδραση διαφόρων βλαπτικών παραγόντων, τοπικών ή γενικών κ.λπ. Έχουν μοριακό βάρος περίπου 150 kDa και εκκρίνονται από τα πλασματοκύτταρα που αποτελούν την τελική μορφή διαφοροποίησης των Β-λεμφοκυττάρων. Ολα σχεδόν τα μόρια των ανοσοσφαιρινών που συντίθενται σε ένα λεμφοκύτταρο ενσωματώνονται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη όπου δρουν σαν υποδοχείς του αντίστοιχου αντιγόνου. Μετά τη σύνδεση του αντιγόνου στον υποδοχέα ανοσοσφαιρίνης πάνω στο Β-λεμφοκύτταρο προκαλείται διέγερση, πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση του κυττάρου στην τελική μορφή του πλασματοκυττάρου το οποίο παράγει ανοσοσφαιρίνες με ρυθμό 2000 μόρια/sec και εξαντλούμενο σε πρωτεϊνική σύνθεση πεθαίνει.

Δομή του μορίου.

Κάθε μόριο ανοσοσφαιρίνης αποτελείται από ένα ζεύγος βαριών (H=Heavy) και ένα ζεύγος ελαφρών (L=Light) πολυπεπτιδικών αλυσίδων με γενικό τύπο H_2L_2 σχηματίζοντας ένα μεγαλομοριακό σύμπλεγμα σε σχήμα Υ. Τόσο οι βαριές (H) όσο και οι ελαφρές (L) αλυσίδες σε κάθε ζεύγος είναι πανομοιότυπες.

Κάθε βαριά αλυσίδα αποτελείται από 440 αμινοξέα και κάθε ελαφρά από 220. Το μόριο κάθε αλυσίδας, αποτελείται από δύο περιοχές, τη σταθερή (C-constant) και τη μεταβλητή (V-variable).

Ανάλογα με τις δομικές διαφορές της C περιοχής διακρίνουμε πέντε τύπους βαριών αλυσίδων (α , μ , γ , δ , ϵ) που καθορίζουν και τις πέντε τάξεις των ανοσοσφαιρινών (IgA, IgM, IgG, IgD, IgE) και δύο τύπους ελαφριών αλυσίδων, τις κ και λ . Μικρές διαφορές στα αμινοξέα της σταθερής περιοχής διαιρούν τις ανοσοσφαιρίνες σε υποτάξεις (IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, IgA₂,

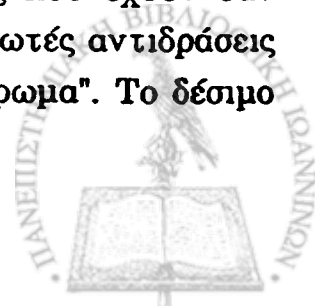


IgM₁, IgM₂,). Κάθε τύπος ελαφριάς αλυσίδας μπορεί να συνδεθεί μέσω δισουλφιδικών δεσμών με οποιοδήποτε τύπο βαριάς αλυσίδας για το σχηματισμό του μορίου της ανοσοσφαιρίνης. Σ'ένα μόριο ανοσοσφαιρίνης υπάρχουν πάντα κ ή λ αλυσίδες αλλά ποτέ μίγμα των δύο. Ο λόγος συχνότητας κ/λ είναι σταθερός για κάθε ζωικό είδος και στον άνθρωπο είναι 65/35. Εκτός από τους δισουλφιδικούς δεσμούς που συνδέουν τις βαριές με τις ελαφρές αλυσίδες, υπάρχουν και εσωτερικοί "ενδοαλυσιδικοί" (interchain) δισουλφιδικοί δεσμοί (δύο στις ελαφριές και 4-5 στις βαριές αλυσίδες)⁽¹⁵⁴⁾. Αυτοί οι τελευταίοι αναγκάζουν τις πολυπεπτιδικές αλυσίδες να αναδιπλωθούν και να αναπτύξουν σφαιρικούς σχηματισμούς (Loops) από 110 αμινοξέα που λέγονται πεδία (Domains). Οι βαριές αλυσίδες έχουν 4 πεδία, ένα στη μεταβλητή (V_H) και 3 στη σταθερή περιοχή (C_{H1}, C_{H2}, C_{H3}), ενώ οι ελαφριές έχουν ένα πεδίο σε κάθε περιοχή (V_L & C_L). Οι IgM και IgE έχουν 4 αντί 3 πεδία στη σταθερή περιοχή. Κάθε πεδίο έχει ένα συγκεκριμένο βιολογικό ρόλο όπως τα C_{H1}, σταθεροποιούν τη θέση σύνδεσης με το αντιγόνο, το C_{H2} συνδέει το συμπλήρωμα, το C_{H3} είναι σημείο σύνδεσης με τους υποδοχείς της επιφανείας του κυττάρου⁽¹⁾.

Πρωτεολυτικά ένζυμα (παπαΐνη-τρυψίνη) κόβουν το μόριο σε δύο διαφορετικά χαρακτηριστικά τμήματα, που ονομάζονται τμήματα πρόσδεσης αντιγόνου Fab (fragment antigen binding) και κρυσταλλικό τμήμα Fc (fragment crystallizable) επειδή κρυσταλλώνεται εύκολα. Το Fc τμήμα περιέχει μόνο τις σταθερές περιοχές C_{H4}, C_{H3}, C_{H2} των βαριών αλυσίδων. Είναι υπεύθυνο για τη σύνδεση του συμπληρώματος και τη σύνδεση της ανοσοσφαιρίνης με κύτταρα του οργανισμού, μακροφάγα, ουτερόφιλα κ.λπ. Επίσης στο Fc τμήμα συνδέονται ουσίες που χρησιμοποιούνται στην καθημέρα πράξη ρουτίνας και έρευνας όπως τα σημασμένα και μη αντιαντισώματα.

Το Fab τμήμα περιέχει την ελαφρά αλυσίδα και τμήμα της βαριάς αλυσίδας (V_H, C_{H1}), είναι δηλαδή αυτό που περιέχει τις μεταβλητές περιοχές. Αυτό το τμήμα είναι υπεύθυνο για την αναγνώριση του αντιγόνου και τη σύνδεση με το επιτόπιό του (δηλαδή το μέρος εκείνο του αντιγόνου που ενώνεται με το αντίσωμα)⁽¹⁵²⁾.

Η ένωση ενός αντισώματος σ'ένα επιτόπιο στην επιφάνεια ενός ξένου κυττάρου, οδηγεί πολλές φορές σε διαδοχικές αντιδράσεις που έχουν σαν αποτέλεσμα τη λύση του ξένου κυττάρου. Αυτές οι αλυσιδωτές αντιδράσεις γίνονται από μία ομάδα πρωτεϊνών, γνωστές σαν "συμπλήρωμα". Το δέσιμο



των πρωτεϊνών του συμπληρώματος, στα τμήματα Fc των συμπλόκων αντισώματος αντιγόνου καθοδηγεί αυτές τις αλυσιδωτές αντιδράσεις⁽¹⁰⁴⁾.

Τέλος οι υδατάνθρακες που υπάρχουν στο μόριο των ανοσοσφαιρινών, συνδέονται κυρίως στη σταθερή περιοχή των H αλυσίδων και σπανιότερα των L αλυσίδων και συντελούν στο "δίπλωμα" του μορίου της ανοσοσφαιρίνης.

Μοριακή Γενετική και φάσμα αντισωμάτων.

Η ικανότητα του ανθρώπινου οργανισμού να παράγει περισσότερα από 10^8 διαφορετικές ανοσοσφαιρίνες, θα απαιτούσε την ύπαρξη εκατομμυρίων γονιδίων που θα τις κωδικοποιούσαν. Όμως με τη βοήθεια των τεχνικών της μοριακής βιολογίας (ανασυνδυασμένο DNA) οι διάφοροι ερευνητές όπως Tonegawa και Leder^(1,194) βρήκαν ότι τα μόρια των ανοσοσφαιρινών κωδικοποιούνται από περιορισμένο αριθμό γονιδιακών τμημάτων, που με τη διαδικασία των γονιδιακών αναδιατάξεων και των σωματικών μεταλλάξεων προικίζουν τον οργανισμό με ένα πάρα πολύ μεγάλο αριθμό ειδικών αντισωμάτων. Οι βαριές (H) αλυσίδες των ανοσοσφαιρινών κωδικοποιούνται από ένα H γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 14, ενώ οι ελαφρές (L) από δύο διαφορετικά γονίδια (κ και λ) που βρίσκονται αντίστοιχα στο χρωμόσωμα 2 και 22.

Υπάρχουν εκατοντάδες γονίδια και τμήματα για τις V_L και V_H περιοχές, ελάχιστα για τις C_L και ένα συγκρότημα γονιδιακών τμημάτων C_H που βρίσκεται μετά τα V γονιδιακά τμήματα με καθορισμένη τάξη, δηλ. C_{μ} - C_{δ} - C_{γ_3} - C_{γ_1} - C_{α_1} - C_{γ_2} - C_{γ_4} - C_{ϵ} - C_{α_2} . Το καθένα αποτελεί ένα ξεχωριστό δομικό γονίδιο (exon) που διαχωρίζεται από το επόμενο με ενδιάμεσες ακολουθίες νουκλεοτιδίων (introns)⁽¹⁾.



ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Αλυσίδα	Χρωματόσωμα	Γονιδιακά Τμήματα			
		V	D	J	C
Βαριά (H)	14	100-1000	>20	6	9 ($\mu, \epsilon, \gamma_3, \gamma_1, \alpha_1, \gamma_2, \gamma_4, \epsilon, \alpha_2$)
Ελαφρά (Lκ)	2	>200		5	1
Ελαφρά (Lλ)	22	πολλαπλά		2	6

Τα γονίδια αυτά στα ανώριμα λεμφοκύτταρα, απέχουν πολύ μεταξύ τους. Κατά τη διαφοροποίηση των Β-λεμφοκυττάρων, γίνεται αναδιάταξη του γενετικού υλικού (rearrangement) και κάποιο από τα V γονίδια μετατίθεται κοντά σε ένα C. Έτσι μπορεί να συντεθεί μία πλήρης αλυσίδα ανοσοσφαιρίνης με μεταβλητές (V) και σταθερές (C) περιοχές.

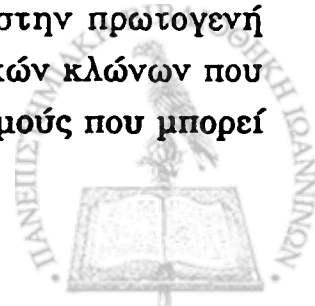
Τα IgM αντισώματα είναι τα αντισώματα της πρώτης ανοσολογικής απάντησης γιατί η αρχική μετατόπιση ενός V_H γονιδίου το φέρνει κοντά σε ένα C_H γονίδιο.

Κάθε ελαφρά αλυσίδα κωδικοποιείται από το συνδυασμό ενός V_L γονιδιακού τμήματος με ένα συνδετικό J (Joining) τμήμα και αυτό με ένα γονίδιο C_L δηλαδή υπάρχει η εξής σειρά: V_L -J- C_L .

Κάθε βαριά αλυσίδα κωδικοποιείται από τον εξής συνδυασμό V_H -D-J- C_H ή C_{α} ή C_{γ_1} ή C_{γ_2} κ.λπ., όπου στις βαριές αλυσίδες υπάρχει ένα επιπλέον γονιδιακό τμήμα το D (Diversity) που ανασυνδυάζεται με ένα J. Επίσης ανάλογα με την C_H περιοχή συντίθενται βαριά αλυσίδα που ανήκει σε μία από τις τάξεις των ανοσοσφαιρινών⁽¹⁴⁵⁾.

Το φάσμα των αντισωμάτων αντιστοιχεί στο σύνολο των διαφορετικών αντισωμάτων που μπορεί να παράγει ένα άτομο απέναντι στο σύνολο των αντιγόνων που μπορεί να συναντήσει στη ζωή του⁽¹⁾.

Στην πρωτογενή ανοσολογική απάντηση τα παραγόμενα αντισώματα είναι πολυδύναμα και κυρίως IgM τάξης χωρίς εξειδίκευση προς τα αντιγόνα. Το σύνολο των αντισωμάτων που μπορούν να παραχθούν στην πρωτογενή ανοσολογική απάντηση ή αλλιώς το σύνολο των Β-κυτταρικών κλώνων που μπορεί να υπάρξουν εξαρτάται από τους δυνατούς συνδυασμούς που μπορεί



να γίνουν στις μεταβλητές περιοχές των γονιδίων των βαριών και ελαφρών αλυσίδων. Υπολογίσθηκε ότι οι συνδυασμοί αυτοί μπορούν να δώσουν 10^9 - 10^{10} αντισώματα. Το σύνολο αυτό των αντισωμάτων αποτελεί το πρωτογενές φάσμα (primary antibody repertoire). Όμως ο αριθμός των αντιγόνων είναι πολύ μεγαλύτερος και χρειάζεται μεγαλύτερη εξειδίκευση προκειμένου ο οργανισμός να αντιμετωπίσει αποτελεσματικά όλα τα αντιγόνα⁽¹⁵²⁾.

Έτσι ο οργανισμός χρησιμοποιώντας τις σωματικές υπερμεταλλάξεις που είναι προσθέσεις και αφαιρέσεις νουκλεοτιδίων στις υπερμεταβλητές περιοχές (CDR=complementarity Determining Regions) των γονιδίων των ελαφρών και βαριών αλυσίδων μπορεί να παράγει ένα δυνητικά άπειρο αριθμό αντισωμάτων με μεγάλη εξειδίκευση προς το αντιγόνο. Δηλαδή από ένα Β-κλώνο της πρωτογενούς απάντησης μπορεί να προκύψουν Β-θυγατρικοί κλώνοι με μεγάλη χημική συγγένεια προς το αντιγόνο. Οπότε το δευτερογενές φάσμα (secondary antibody repertoire) είναι πάρα πολύ μεγάλο. Τέτοιες υπερμεταλλάξεις γίνονται στα βλαστικά κέντρα των λεμφοζιδίων και φυσικά στα βλαστικά κέντρα του στρώματος του τραχήλου της μήτρας⁽¹⁾.

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι η μεγάλη ποικιλία ανοσοσφαιρινών οφείλεται: α) στο γενετικό υλικό που κληρονομείται β) στις γονιδιακές αναδιατάξεις των τμημάτων V, J, D κατά τη διαφοροποίηση των Β-λεμφοκυττάρων και γ) στις σωματικές υπερμεταλλάξεις. Τελικό αποτέλεσμα αυτών των γενετικών ανακατατάξεων είναι να υπάρχει ένα συγκεκριμένο αντίσωμα που να είναι ειδικό για κάθε στόχο.



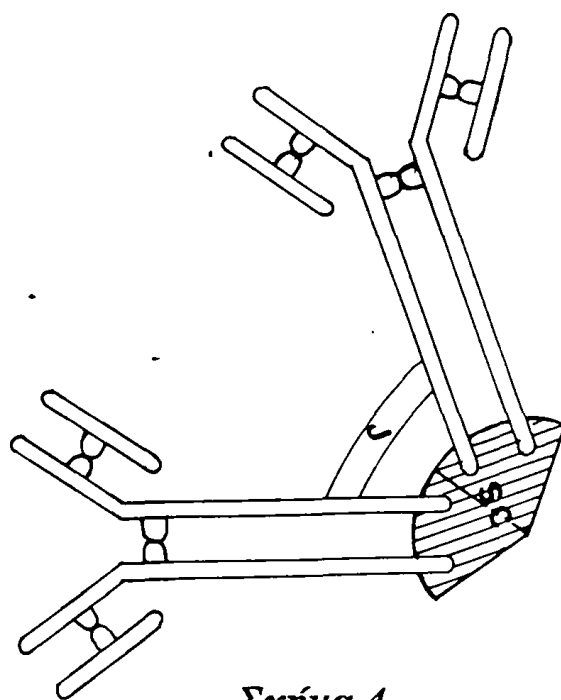
ΟΙ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ

Ανοσοσφαιρίνη IgA.

Η IgA υπάρχει σαν μονομερής-διμερής και πολυμερής μορφή. Στο ορό του ανθρώπου υπάρχει κυρίως σαν μονομερής μορφή 7S. Η IgA₁ τάξη αποτελεί το 90% της ανοσοσφαιρίνης A του ορού ενώ η διμερής IgA₂ αποτελεί το 60% των εκκρίσεων, (τραχηλικές εκκρίσεις, σίελος, γάλα, βρογχικές εκκρίσεις-γαστρεντερικός σωλήνας κ.λπ.).

Η εκκριτική ανοσοσφαιρίνη sIgA (secretory IgA) αποτελείται από δύο μονομερή και έχει συντελεστή καθίζησης 11s. Η IgA είναι α) η κυριότερη ανοσοσφαιρίνη των έξω εκκρίσεων⁽¹⁰⁴⁾, β) συντίθεται από τα πλασματοκύτταρα του MALT,^(58,59,163,164,188,189) γ) η εκκριτική μορφή της (sIgA) έχει ιδιαίτερη αντιγονικά και δομικά χαρακτηριστικά^(79,85,86,190).

Η εκκριτική sIgA είναι πολύκλωνο μόριο που αποτελείται από δύο 7S μονομερή IgA και ένα πολυπεπτιδικό κλάσμα που ονομάζεται εκκριτικό συστατικό. Κάθε 7S μόριο αποτελείται από δύο ελαφρές (light chain MB=22500) και δύο βαριές (Heavy chain MB=55.000) πολυπεπτιδικές αλυσίδες. Το εκκριτικό συστατικό (SC) είναι γλυκοπρωτεΐνη 83.000 Daltons που περιέχει 18-19% υδατάνθρακες (Σχήμα 4).



Σχήμα 4
Ανοσοσφαιρίνη IgA.

Εκτός από αυτούς τους τρεις τύπους πολυπεπτιδικών αλυσίδων (L-chain, H-chain, SC) μία τέταρτη αλυσίδα εξακριβώθηκε για πρώτη φορά από τα πειράματα των Halpern και συν (1970)⁽⁸³⁾ σε κουνέλια, σκύλους και ποντίκια⁽¹⁹⁰⁾ που ονομάστηκε J-αλυσίδα (Joining). Πρόκειται για μια πολυπεπτιδική αλυσίδα πλούσια σε κυστεΐνη με μοριακό βάρος 15.000 που περιέχει 10% υδατάνθρακες. Έχει βρεθεί ότι αντιστοιχεί μία J-αλυσίδα για κάθε εκκριτική sIgA και IgM (πολυμερή) αλλά όχι για IgG, IgE και IgD ανοσοσφαιρίνη. Η J-αλυσίδα



παράγεται από εκείνα τα IgA/IgM πλασματοκύτταρα που συνθέτουν και την αντίστοιχη ανοσοσφαιρίνη και παίζει σημαντικό ρόλο στη σύνδεση του SC με την εκκριτική IgA και την πενταμερή IgM⁽¹⁵⁰⁾.

Η IgA₂ υποομάδα της ανοσοσφαιρίνης IgA υπερέχει στις έξω εκκρίσεις ενώ βρίσκεται σε μικρό ποσοστό στον ορό του αίματος. Σ' αυτή την υποομάδα δεν υπάρχει ομοιοπολικός δεσμός μεταξύ ελαφρών και βαριών αλυσίδων⁽¹³⁾. Επίσης έχειδειχθεί σε ποσοτικές μελέτες έξω εκκρίσεων π.χ. πρωτόγαλα ότι η sIgA έχει υψηλότερη αναλογία από ό,τι η οροIgA- (οροIgA₂ < 10% IgA)⁽³³⁾.

Η εκκριτική sIgA αδυνατεί να ενεργοποιήσει το συμπλήρωμα μέσω της κλασσικής οδού^(13,163) αλλά και να συνδεθεί με το συμπλήρωμα μέσω in vitro θερμοσύζευξης. Πιστεύεται ότι η sIgA συνδέεται με πολυμορφοπύρηνα και ενεργοποιεί το συμπλήρωμα με την εναλλακτική οδό^(147,163). Πάντως δεν είναι γνωστό αν όλα τα κλάσματα του συμπληρώματος υπάρχουν σ' όλες τις εκκρίσεις των βλεννογόνων και ότι μπορούν να δράσουν σε τέτοιο περιβάλλον. Από μελέτες των Tomasi και Bienestock^(14,15,188,190) έχει βρεθεί ότι η sIgA αντιστέκεται στην πρωτεόλυση λόγω παρουσίας του εκκριτικού συστατικού (SC) στο 11s εκκριτικό μόριο (sIgA: MB=385.000 και συντελεστή καθίζησης 11S).

Μερικοί παθογόνοι μικροοργανισμοί όπως η Ναϊσέρια, ο Αιμόφιλος της γρίπης, ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας κ.α. παράγουν πρωτεάση (IgA-πρωτεάση) που διασπά την οροIgA₁ του ανθρώπου όχι όμως και την IgA₂. Αποτέλεσμα αυτής της διάσπασης είναι η απώλεια των βιολογικών ιδιοτήτων και η ύπαρξη σε αυξημένα ποσοστά της IgA₂ στις εκκρίσεις. Έτσι φαίνεται ότι το SC χρησιμεύει για τη σταθεροποίηση του μορίου της sIgA και την καθιστά λιγότερο ευαίσθητη στα πρωτεολυτικά ένζυμα, ιδιότητα πολύ ουσιαστική για να μπορεί η sIgA να δρά σε περιβάλλον πλούσιο σε ένζυμα. Αυτή η ιδιότητα είναι σημαντική όχι μόνο γιατί προστατεύει την sIgA έξω από το κύτταρο όπου ως γνωστό υπάρχουν πρωτεάσες αλλά και γιατί προστατεύεται η ίδια IgA από ενδοκυττάρια λυσοσωματικά ένζυμα. Έτσι η sIgA προσφέρει σημαντική προστασία στους βλεννογόνους από την εισβολή παθογόνων μικροοργανισμών.

Η εκλεκτική ανεπάρκεια της IgA δεν δημιουργεί άμεσες κλινικές εκδηλώσεις. Φαίνεται ότι η ανεπάρκεια της IgA στις εκκρίσεις αντιρροπείται από την αύξηση της IgM που έχει επίσης την ικανότητα να συνδέεται με το εκκριτικό συστατικό (S.C)⁽¹⁰⁴⁾.



Το εκκριτικό συστατικό (Secretary Component).

Το εκκριτικό συστατικό είναι μία γλυκοπρωτεΐνη με Μοριακό Βάρος 83.000 Daltons που περιέχει 18-19% υδατάνδρακες και εμφανίζει μια μοναδική σύνδεση σε αμινοξέα⁽¹⁷⁶⁾. Συντίθεται από το επιθήλιο των βλεννογόνων και παίζει σπουδαίο ρόλο στην τοπική ανοσολογική απάντηση^(190,193). Στο γυναικείο γεννητικό σύστημα βρέθηκε ότι το SC παράγεται από το αδενικό επιθήλιο του ενδοτραχήλου, του ενδομητρίου και των σαλπίνγων^(157,193). Στο κοιλικό επιθήλιο δεν έχει βρεθεί SC γιατί ο κόλπος είναι απλό επιθήλιο και όχι βλεννογόνος (δηλ. δεν έχει αδένια) παρ'όλο που ίχνη SC που παρουσιάζονται σαν μικρές κουκίδες, σε μέγεθος βακτηριδίου, μπορούν να βρεθούν στην κορυφή του επιθηλίου. Αυτά τα ίχνη αντιπροσωπεύουν SC που προέρχεται από την τραχηλική βλέννα. Επίσης διάφοροι ερευνητές όπως ο Brandtzaeg και οι Ogra & Ogra^(20,144) δεν μπόρεσαν να ανιχνεύσουν SC στο επιθήλιο των ούλων που είναι ιστολογικά ταυτόσημο με τον κοιλικό (πλακώδες). Αντίθετα στον ενδοτράχηλο η χρώση είναι θετική για SC στο αδενικό επιθήλιο, μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων και στις βάσεις τους καθώς και στον αυλό των αδένων^(88,118,193). Επίσης θετική είναι η χρώση στο ενδομήτριο και στις σάλπιγγες. Εκκριτικό συστατικό (SC) βρέθηκε στο κυτταρόπλασμα των ενδομητρικών κυττάρων, στον αυλό των αδένων αλλά όχι στα κύτταρα του στρώματος. Η παρουσία του SC εξαρτάται από τη φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Στην εκκριτική φάση το ποσοστό των θετικών για SC κυττάρων είναι μεγαλύτερο από ότι στην παραγωγική φάση.

Το SC ενώνεται με τη διμερή IgA μέσω της J-αλυσίδας που παράγεται από τα πλασματοκύτταρα του χορίου και σχηματίζει την εκκριτική sIgA.

Η J-αλυσίδα παίζει σημαντικό ρόλο στην σύνδεση SC και διμερούς IgA ή πενταμερούς IgM (IgS) γιατί σε μελέτες *in vitro* τόσο η IgA όσο και η IgM δεν μπορούν να συνδεθούν με το SC όταν λείπει η J-αλυσίδα^(156,177).

Η σύνδεση SC-IgA ή IgM εξαρτάται από το σχηματισμό μη ομοιοπολικών δεσμών και όχι δισουλφιδικών, γεγονός που είναι πολύ σημαντικό για τη λειτουργία του SC σαν υποδοχέα της μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων ως προς τις παραπάνω ανοσοσφαιρίνες.

Οι Weidler & Underdown⁽²¹²⁾ σε μελέτες τους αναφέρουν ότι η σταθερά σύνδεσης (K_a) του SC είναι η ίδια για την IgA και τη IgM. Όμως σε άλλες μελέτες των Socken, Brandtzaeg^(177,34) αναφέρεται ότι η σταθερά σύνδεσης



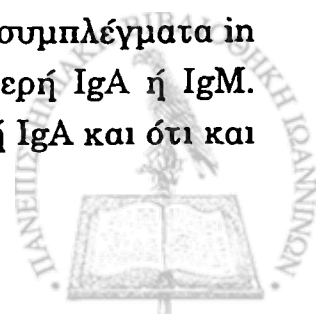
του SC για την IgM είναι 2 ως 5 φορές μεγαλύτερη από ό,τι για την IgA. Επιπλέον τα αποτελέσματα μελετών διαφόρων ερευνητών αναφέρουν ότι το SC που είναι συνδεδεμένο με την κυτταροπλασματική μεμβράνη είναι τροποποιημένο ως προς τη δομή του, ευνοώντας έτσι την αντίδρασή του με τα Ig πολυμερή. Η μεταφορά του συμπλέγματος SC-Ig-πολυμερές μέσω του επιθηλιακού κυττάρου γίνεται με τη συμμετοχή ενζυμικών μηχανισμών^(34,134). Μάλιστα έχουν βρεθεί ένζυμα από τα μικροσώματα ήπατος κουνελιών τα οποία προάγουν τη σύνδεση του ανθρώπινου SC με τη διμερή IgA και την πενταμερή IgM⁽⁸⁴⁾.

Η μεγαλύτερη συγγένεια του SC προς την πενταμερή IgM όπως αναφέραμε παραπάνω πιθανά δίνει μια υπεροχή σ' αυτή την ανοσοσφαιρίνη. Η υπεροχή αυτή έχει ευεργετικό αποτέλεσμα στα νεογνά και στα άτομα με εκλεκτική ανοσοανεπάρκεια της IgA όπου οι τοπικές IgM απαντήσεις κυριαρχούν στους βλεννογόνους των έξω εκκρίσεων.

Χρησιμοποιώντας ειδικά αντισώματα διάφοροι ερευνητές^(22,153,200) δεν βρήκαν SC στη βλέννη των καλυκοειδών κυττάρων (goblets cells) θέση που είχε υποστηριχθεί παλαιότερα από άλλους^(3,53,192). Με ανοσοφθορισμό εντόπισαν τη μεγαλύτερη συγκέντρωση του SC στην περιοχή της συσκευής Golgi αλλά και στο κορυφαίο τμήμα του κυτταροπλάσματος και κατά μήκος της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Σε μελέτες των Brandtzaeg και συν καθώς και των Roger & Laum⁽¹⁵³⁾ αποδείχθηκε η ύπαρξη του ελεύθερου εκκριτικού συστατικού (Free secretory component=F.S.C.) και του συνδεδεμένου S.C. με την IgA και IgM αφού το πρώτο διαθέτει επιπρόσθετα αντιγονικά καθοριστικά στοιχεία τα οποία είναι απροσπέλαστα στο συνδεδεμένο μόριο. Η περιοχή Golgi βρέθηκε να περιέχει αποκλειστικά F.S.C. ενώ στην κορυφαία περιοχή του κυτταροπλάσματος βρέθηκε κυρίως συνδεδεμένο SC και μόνο ελάχιστα ποσά F.S.C. Στην ανθρώπινη τραχηλική βλέννα έχει αναγνωρισθεί καθαρά SC συνδεδεμένου με IgA (sIgA) ή με IgM αλλά ελάχιστα F.S.C.⁽¹¹⁹⁾.

Το F.S.C μπορεί να αναγνωρισθεί πάνω στη μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων και μπορεί να συνδεθεί με διμερή IgA και IgM πενταμερή. Έτσι ο Brandtzaeg πρότεινε ότι το FSC μπορεί να δρα σαν εκλεκτικός υποδοχέας για τη διμερή IgA και την πενταμερή IgM.

Άλλες μελέτες^(19,109) έδειξαν ότι το F.S.C μπορεί να κάνει συμπλέγματα in vitro με τη διμερή IgA (ή IgM) αλλά καθόλου με τη μονομερή IgA ή IgM. Ακόμη το βόειο FSC μπορεί να συνδεθεί με ανθρώπινη διμερή IgA και ότι και

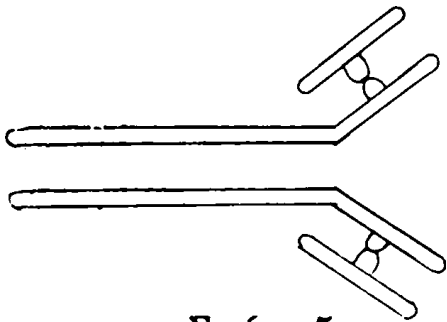


τα δύο FSC (βόειο-ανθρώπινο) μπορούν να συνδεθούν με διμερή IgA και IgM από μία μεγάλη ποικιλία ειδών.

Ανοσοσφαιρίνη IgG.

Η IgG αποτελεί το κυρίαρχο είδος αντισωμάτων στον ορό των θηλαστικών και βρίσκεται πάντα σε μονομερή μορφή. Σε αντίθεση με την εκκριτική sIgA, διασπάται από πρωτεολυτικά ένζυμα, ενεργοποιεί το συμπλήρωμα, αποτελεί το κύριο μέσο άμυνας κατά τη βρεφική ηλικία και είναι η κυριώτερη ανοσοσφαιρίνη που συνθετείται κατά τη δευτερογενή ανοσοαντίδραση. Η IgG και η μονομερής IgA δεν συνδέονται με τον κυτταρικό υποδοχέα SC και αυτό μπορεί να εξηγήσει τον πολύ ασθενή ανοσοσφορισμό της IgG μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων παρ'όλο που υπάρχει πολύ έντονος και διάχυτος ανοσοσφορισμός στο χόριο και στη βασική μεμβράνη⁽²²⁾.

Η IgG έχει τη μεγαλύτερη ημιπερίοδο ζωής που είναι 3 εβδομάδες ενώ των άλλων ανοσοσφαιρινών δεν είναι μεγαλύτερη από μία εβδομάδα. Η IgG (κυρίως IgG₁ και IgG₃) είναι η μόνη τάξη ανοσοσφαιρινών που περνά τον πλακούντα και ο ορός του νεογέννητου περιέχει IgG στην ίδια συγκέντρωση με τον ορό της μητέρας. Αυτό του εξασφαλίζει παθητική ανοσία για τους πρώτους 3-6 μήνες η οποία ενισχύεται από την IgG του μητρικού γάλακτος, που έχει την ικανότητα να περνά τον εντερικό βλεννογόνο. Ο πλακούντας επιτρέπει τη διόδο της IgG ενώ σταματά τα μεγαλύτερα μόρια όπως την IgM. Η διάβαση



Σχήμα 5
Ανοσοσφαιρίνη IgG

αποτελεί ενεργητικό φαινόμενο. Δηλαδή στον πλακούντα υπάρχουν κύτταρα με μεμβρανικούς υποδοχείς για το Fc τμήμα με το οποίο οι IgG έχουν μεγάλη ικανότητα σύνδεσης. Τα μονοκύτταρα φέρουν Fc υποδοχείς μόνον για την τάξη IgG₁ και IgG₃ ενώ τα πολυμορφοπύρρηνα για την IgG₁, IgG₃, IgG₄.

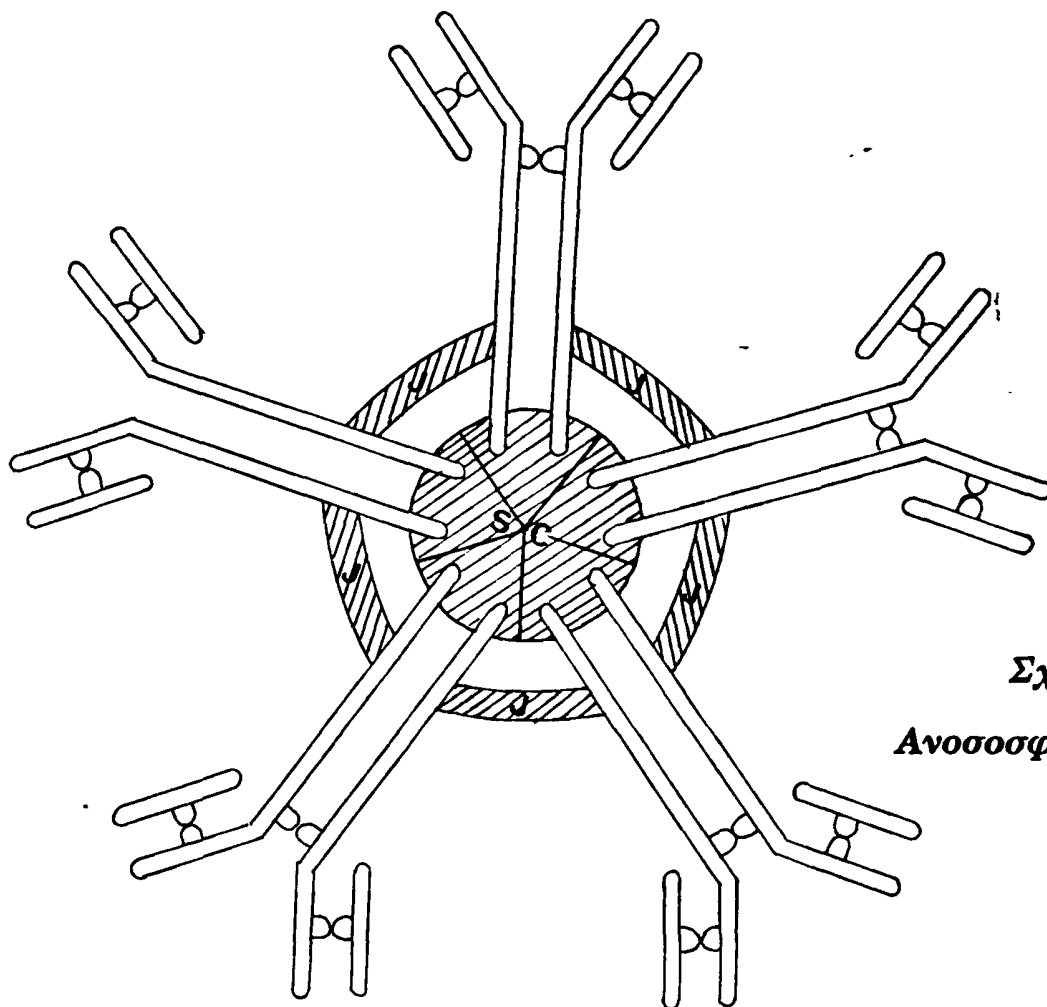
Η ιδιότητα αυτή είναι πολύ σημαντική για τη φαγοκυττάρωση και την καταστροφή μικροβίων που έχουν προηγουμένως καλυφθεί από IgG αντισώματα (οψονίνες). Επίσης τα φονικά κύτταρα (killer cells) έχουν υποδοχείς για το Fc τμήμα της IgG και έτσι μπορούν να καταστρέψουν κύτταρα-στόχους (π.χ. μολυσμένα με ιούς) που είναι συνδεδεμένα με ειδικό για τον ιό, IgG αντίσωμα.



Η IgG διαπερνά πιο εύκολα στον εξωαγγειακό χώρο από τις άλλες ανοσοσφαιρίνες και φέρει το μεγαλύτερο βάρος εξουδετέρωσης των εξωτερικών βλαπτικών παραγόντων προστατεύοντας τους βλεννογόνους των έξω εκκρίσεων.

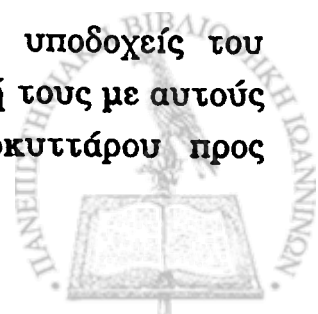
Ανοσοσφαιρίνη IgM.

Είναι η ανοσοσφαιρίνη που εμφανίζεται νωρίς κατά τη φυλογένεση της ανόσου αντίδρασης στα σπονδυλωτά⁽¹⁶³⁾. Έχει πενταμερή μορφή και περιέχει ένα μόριο S.C και μία J-αλυσίδα. Το μοριακό της βάρος είναι 900.000 και ο συντελεστής καθίζησης 19s. Λόγω της πενταμερούς μορφής της παρουσιάζει πολλές θέσεις σύνδεσης με το αντιγόνο. Η κυριότερη βιολογική της δραστηριότητα είναι η σύνδεσή της με το συμπλήρωμα C₁₉ και η ενεργοποίηση της κλασικής οδού.



Σχήμα 6
Ανοσοσφαιρίνη IgM

Η μονομερής IgM καθώς και η IgD αποτελούν τους υποδοχείς του αντιγόνου στη μεμβράνη των Β-λεμφοκυττάρων. Η σύνδεσή τους με αυτούς του υποδοχείς οδηγεί στη διαφοροποίηση του Β-λεμφοκυττάρου προς



πλασματοκύτταρο. Έχει μεγαλύτερη σταθερά σύνδεση (Ka) με το SC μέσω μη ομοιοπολικών δεσμών από την IgA. Η IgM συντίθεται τοπικά και μαζί με την IgA αποτελούν τους κύριους παράγοντες προστασίας των βλεννογόνων.

Ανοσοσφαιρίνη IgD.

Είναι η ανοσοσφαιρίνη που μαζί με την IgM αποτελούν τους υποδοχείς σε ορισμένες φάσεις διαφοροποίησης των Β-λεμφοκυττάρων. Έχει μοριακό βάρος 185.000 και συντελεστή καθίζησης 7s. Η δράση της δεν έχει διευκρινισθεί αν και έχουν περιγραφεί αντισώματα για διάφορα αντιγόνα (πυρηνικό-θυροειδικό). Είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην πρωτεόλυση και σ' αυτό κυρίως οφείλεται η μικρή ημιπερίοδος της (2,5 ημέρες)⁽¹⁵⁰⁾.

Ανοσοσφαιρίνη IgE.

Βρίσκεται στον ορό φυσιολογικών ατόμων σε πολύ μικρή ποσότητα και είναι ιδιαίτερα αυξημένη σε άτομα που πάσχουν από ατοπικές ή παρασιτικές ασθένειες. Πρόκειται για ανοσοσφαιρίνη με MB 200.000 και συντελεστή καθίζησης 8S. Ενώνεται με τους επιφανειακούς υποδοχείς των βασεόφιλων του αίματος και των σιτευτικών κυττάρων (mast cells) των ιστών και μπορεί να παραμείνει συνδεδεμένη για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η επαφή των αλλεργιογόνων για δεύτερη φορά με τα σιτευτικά ή βασεόφιλα κύτταρα έχει σαν αποτέλεσμα την απελευθέρωση αγγειοδραστικών ουσιών (ισταμίνη-σεροτονίνη-ηπαρίνη), κυτοκινών και τη σύνθεση διαφόρων άλλων φλεγμονωδών ουσιών προερχομένων από το αραχιδονικό οξύ με αποτέλεσμα την εμφάνιση συμπτωμάτων αναφυλαξίας.

Η IgE παράγεται από πλασματοκύτταρα κατανεμημένα κυρίως στο λεμφαδενικό ιστό του στοματοφαρυγγικού, αναπνευστικού, γαστρεντερικού και κατώτερου γεννητικού συστήματος, δημιουργώντας όπως η IgA τοπική γραμμή άμυνας⁽¹⁶³⁾. Αν διάφοροι μολυσματικοί παράγοντες περάσουν τον IgA φραγμό θα συνδεθούν με τα σιτευτικά κύτταρα που φέρουν IgE με αποτέλεσμα την έκλυση αγγειοδραστικών ουσιών και χημειοτακτικών παραγόντων για τα πολυμορφοπύρηνα-ηωσινόφιλα κ.α.⁽¹⁾

Αύξηση IgE αντισωμάτων παρατηρείται κυρίως σε γυναίκες που παρουσιάζουν αλλεργία στο latex (υλικό κατασκευής ανδρικών προφυλακτικών). Ενώ τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν αναφέρουν στη βιβλιογραφία αλλεργία στην πολυουρεθάνη (υλικό κατασκευής γυναικείων προφυλακτικών)^(179,194).



ΠΙΝΑΚΑΣ 4

ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ

Ισότυπος	IgG	IgA	SIgA	IgM	IgD	IgE
Βαριά αλυσίδα	γ	α	α ₁ /α ₂	μ	δ	ε
Μοριακό βάρος	146.000	160.000	385.000	900.000	185.000	200.000
Επίπεδα ορού (mg/ml)	9	0.5-3	0.05	1.5	0.03	0.00005
Μ.Β. βαριάς αλυσίδας	51.000	52-56.000	52-56.000	65.000	69.700	72.500
Ημιπερίοδος ζωής (ημέρες)	22	6	6	5	3	2
Δείκτης καθιζήσεως	7s	7s	11s	19s	7s	8s
Σύνδεση συμπληρώματος	++	-	-	+++	-	-
Διέλευση μέσω πλακούντα	+	-	-	-	-	-



ΤΟ ΤΟΠΙΚΟ ΑΝΟΣΟΕΚΚΡΙΤΙΚΟ (ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΚΟ) ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Το 1965, πρώτοι οι Tomasi και συν⁽¹⁸⁸⁾ αναφέρουν την ύπαρξη τοπικού Ανοσοσφαιρινικού Συστήματος "ανεξαρτήτου" από το ανοσολογικό σύστημα παραγωγής οροαντισωμάτων. Η ύπαρξη της τοπικής ανοσίας εξαρτάται από το ανοσοσφαιρινικό περιεχόμενο των εξωγγειακών χώρων.

Το τοπικό ανοσοεκκριτικό σύστημα του γυναικείου γεννητικού συστήματος αποτελεί μέρος του MALT. Η λειτουργία του θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει την πρώτη γραμμή άμυνας κατά δυνητικών παθογόνων παραγόντων^(87,88,93,127,189,190,197).

Στην τοπική ανοσολογική απάντηση ο οργανισμός έρχεται αντιμέτωπος με το αντιγόνο σε ανατομικά περιορισμένη περιοχή και εμποδίζει το αντιγόνο να δημιουργήσει πρόσβαση στο γενικό σύστημα. Οι περιοχές αυτές διακρίνονται σ' εκείνες που είναι σε συνέχεια με το εξωτερικό περιβάλλον (έξω εκκρίσεις) και σ' εκείνες που δεν είναι (έσω εκκρίσεις). Στις τελευταίες συγκαταλέγονται οι κλειστές κοιλότητες όπως είναι η πλευριτική, περικαρδιακή, περιτοναϊκή, αμνιακή, αρθρική, οφθαλμική, εγκεφαλονωτιαία κοιλότητα.

Σε συνέχεια με το εξωτερικό περιβάλλον είναι οι βλεννογόνοι και οι αδένες (εξωκρινείς) του πεπτικού, αναπνευστικού, ουροποιητικού γεννητικού σωλήνα, ο βλεννογόνος του ματιού και ο μαζικός αδένας. Όλες οι περιοχές αυτές έχουν έναν επιθηλιακό βλεννοαδενικό φραγμό με τον οποίο έρχεται σε επαφή το αντιγόνο.

Τα μη αγγειακά υγρά διαιρούνται, ανάλογα με το ανοσοσφαιρινικό τους συστατικό σε έσω εκκρίσεις, που περιέχουν ανοσοσφαιρίνες σε αναλογία όμοια με αυτή του ορού και σε έξω εκκρίσεις που περιλούουν βλεννογόνους και βρίσκονται σε σχέση με το εξωτερικό περιβάλλον. Σ' όλες τις έξω εκκρίσεις των διαφόρων ζώων αν και παραλάσσει η αναλογία IgA/IgG πάντα υπερिχύει η ανοσοσφαιρίνη IgA. (π.χ. IgG/IgA εκκρίσεων παρωτίδος = 0,01 σε σχέση με IgG/IgA ορού = 4).

Το αναπνευστικό, το γαστρεντερικό, το ουροποιητικό, το γεννητικό και από το τελευταίο κυρίως ο τράχηλος της μήτρας, προστατεύονται ανοσολογικά από υποεπιθηλιακές (χοριακές) συγκεντρώσεις λεμφικού ιστού, οι οποίες δεν περιορίζονται από κάψα συνδετικού ιστού⁽¹⁶³⁾. Υπάρχουν σαν διάχυτες συγκεντρώσεις λεμφοκυττάρων, πλασματοκυττάρων και



φαγοκυττάρων ή σαν πιο οργανωμένος ιστός με βλαστικά κέντρα μέσα στο χόριο του τραχήλου, του εντέρου, του πνεύμονα, ή του μαστού. Οι βλεννογόνοι αυτοί μαζί με τον λεμφοειδή ιστό φέρονται με την κοινή ονομασία **MALT=Mucosal associated lymphoid tissue**. Στον άνθρωπο, βλαστικά κέντρα συναντούμε στις γλωσσικές παρίσθμιες και φαρυγγικές αμυγδαλές, στις παυτέριες πλάκες στη σκωληκοειδή απόφυση και στο χόριο του τραχήλου της μήτρας. Γενικά συμφωνούν ότι ο MALT σχηματίζει ένα ξεχωριστό αλληλοσυνδεόμενο εκκριτικό σύστημα⁽¹⁶³⁾.

Το τοπικό ανοσοεκκριτικό σύστημα μελετήθηκε για πρώτη φορά στον γαστρεντερικό σωλήνα. Οι Barksdale και συν το 1951 πριν η ανοσοσφαιρίνη IgA καθοριστεί και καλά χαρακτηριστεί παρατήρησαν ότι τα βακτηριακά δυσεντερικά κόπρανα περιείχαν αντισώματα προς τη σιγκέλα πριν να εμφανιστούν στον ορό και διέφεραν ποσοτικά από τα οροαντισώματα. Αυτή η χρονική και ποσοτική διαφορά έμμεσα δείχνει πως τα αντισώματα κατά της σιγκέλας παράγονται τοπικά από το εντερικό τοίχωμα και δεν προέρχονται από το αίμα.

Τα επιχειρήματα ύπαρξης του τοπικού ανοσοσφαιρινικού συστήματος στο γυναικείο γεννητικό σύστημα είναι:

- α) Τα αντισώματα των εκκρίσεων είναι σε υψηλότερο τίτλο από ότι στον ορό την αυτή χρονική στιγμή.
- β) Τα εκκριτικά αντισώματα είναι παρόντα, όταν δεν υπάρχει ακόμη ή δεν υπάρχει κανένα ανιχνεύσιμο αντίσωμα στον ορό.
- γ) Μπορεί ο τίτλος αντισωμάτων στον ορό να είναι υψηλός αλλά η μέγιστη συγκέντρωση των εκκριτικών αντισωμάτων να έχει γίνει χρονικά νωρίτερα στον ιστό απ'ό,τι στον ορό.
- δ) Το κυρίαρχο αντίσωμα των εκκρίσεων πρέπει να είναι η IgA σε μία τυπική ανοσολογική εκκριτική απάντηση. Επίσης αυτή η IgA πρέπει να είναι εκκριτικό sIgA μόριο. Δηλαδή να υπάρχει εκκριτικό συστατικό (SC) και να έχει το μόριο συντελεστή καθίζησης 11s. Το 80% ή και περισσότερο της οροIgA ανήκει στην υποομάδα IgA₁ αλλά στις εξωτερικές εκκρίσεις η κύρια ανοσοσφαιρίνη είναι IgA₂⁽¹⁹⁹⁾.
- ε) Σε καλλιέργεια βλεννογόνου, όταν βάλουμε αμινοξέα μπορούν να παράγουν αντισώματα. Αυτό αποτελεί *in vivo* απόδειξη ύπαρξης τοπικού ανοσοσφαιρινικού συστήματος⁽⁵⁸⁾.



στ) Εάν εφαρμόσουμε τοπικά σ'ένα βλεννογόνο αντιγονικό παράγοντα, η παραγωγή και η σύνδεση του αντισώματος με το αντιγόνο αποτελεί απόδειξη ύπαρξης του τοπικού ανοσοσφαιρινικού συστήματος⁽¹²³⁾.

Ο κόλπος φαίνεται ότι δεν μπορεί να αποτελεί τοπικό ανοσοεκκριτικό σύστημα, γιατί δεν είναι βλεννογόνος δηλαδή δεν περιέχει αδένες στο χόριο του. Εξάλλου μελέτες ανοσοφθορισμού αποκάλυψαν, ότι τα IgA και IgM πλασματοκύτταρα απουσιάζουν κάτω από το κολπικό επιθήλιο^(118,193,197). Το SC δεν μπορεί να ανιχνευθεί στο επιθήλιο αν και ίχνη SC που μερικές φορές ανιχνεύονται στην επιφάνεια του επιθηλίου προέρχονται μάλλον από τις τραχηλικές εκκρίσεις.

Καθαρή κολπική έκκριση δεν μπορεί να ληφθεί, γιατί αναμιγνύεται με τραχηλικές εκκρίσεις⁽¹⁴⁴⁾. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι μόνο σε τρεις υστερεκτομηθείσες γυναίκες βρέθηκε υψηλός τίτλος IgA/IgG. Το SC που βρέθηκε δεν διευκρινίστηκε αν ήταν ελεύθερο ή προερχόταν από αποδόμηση sIgA ή ήταν συνδεδεμένο με IgA⁽²⁰⁷⁻²⁰⁸⁾. Παρ'όλα αυτά, από τα μέχρι τώρα στοιχεία συμπεραίνεται ότι ο κόλπος δεν αποτελεί ανοσοεκκριτική περιοχή.

Αντίθετα στον τράχηλο η ύπαρξη του τοπικού ανοσοεκκριτικού συστήματος είναι αποδεδειγμένη^(50,118,123,193). Εδώ υπάρχει κυλινδρικό επιθήλιο. Ο ανοσοφθορισμός απέδειξε την ύπαρξη IgA, IgM, IgG πλασματοκυττάρων στο χόριο. Όλοι οι ερευνητές συμφωνούν ότι η IgA μπορεί να βρεθεί μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων, στις κορυφές των επιθηλιακών κυττάρων όπως επίσης και στον αυλό ορισμένων αδένων. Η χρώση για SC είναι θετική στο ενδοτραχηλικό επιθήλιο. Η σχέση IgA/IgG βρέθηκε υψηλότερη στις εκκρίσεις παρά στον ορό και η οποία είναι περίπου 0,2-0,6. Το 70% των εκκρίσεων είναι 11s sIgA^(206,207,208).

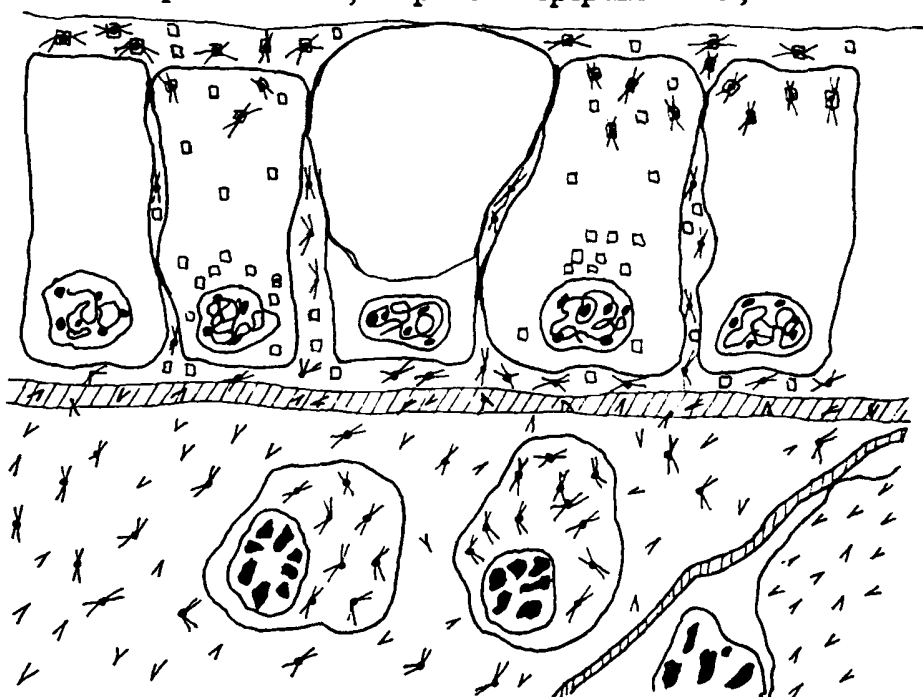
Σε διάφορες μελέτες^(95,158) αναφέρεται υψηλός λόγος IgA/IgG στις τραχηλικές εκκρίσεις στην περιωορρηκτική περίοδο και χαμηλός σε ανωορρηκτικούς κύκλους. Γενικά ο λόγος IgA/IgG των τραχηλικών εκκρίσεων είναι υψηλότερος από αυτόν του ορού, όπως αναμένεται για μια τυπική εξωκρινή έκκριση. Επίσης αποδείχθηκε και *in vitro* βιοσύνθεση IgA από ανθρώπινο τράχηλο⁽¹⁰⁾. Πράγματι ο τράχηλος μπορεί να λειτουργήσει σαν ανοσοεκκριτικό σύστημα και σε οξεία φλεγμονή από ναιϊσέρια, τριχομονάδα, *Candida Albicans*, H.P.V., νεοπλασματικές καταστάσεις κ.α., έχουμε αύξηση και των τριών τάξεων πλασματοκυττάρων και κυρίως της IgA⁽⁵⁰⁾.



Στο ενδομήτριο και στις σάλπιγγες η επιφάνεια του επιθηλίου είναι μία μονήρης στιβάδα, κυλινδρικών κυττάρων. Ο ανοσοφθορισμός αποκάλυψε έντονη χρώση των IgG πλασματοκυττάρων στο χόριο και κατά μήκος της βασικής μεμβράνης κυρίως κατά την εκκριτική φάση. Τα IgA και IgM πλασματοκύτταρα είναι αραιά κατανεμημένα και κυρίως βρίσκονται κατά την παραγωγική φάση. Το SC βρίσκεται μετά από χρώση στο κορυφαίο τμήμα του κυττάρου. Φαίνεται ότι το ενδομήτριο και η σάλπιγγα μπορούν να λειτουργήσουν σαν τοπικό ανοσοεκκριτικό σύστημα. Η ύπαρξη στείου περιβάλλοντος σχετίζεται ίσως με τον μικρό αριθμό IgA και IgM πλασματοκυττάρων⁽⁵⁵⁾. Σε ανοσοϊστοχημικές μελέτες σε μήτρες με αδενοκαρκίνωμα ή σε φλεγμονώδεις καταστάσεις του ενδομητρίου βρέθηκε σημαντική αύξηση των ανοσοσφαιρινών σε σχέση με τους μάρτυρες⁽¹⁸³⁾.

Από τα μέχρι τώρα δεδομένα φαίνεται ότι ο τράχηλος είναι η κύρια περιοχή τοπικής ανοσοαπάντησης στο φυσιολογικό γυναικείο γεννητικό σύστημα. Εξάλλου αποτελεί τον πρώτο φραγμό άμυνας εναντίον εξωτερικών παθογόνων παραγόντων.

Ο φραγμός του επιθηλίου του ενδοτραχήλου είναι ένας στίχος από κυλινδρικά κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά είναι χαλαρά, συνδεδεμένα το ένα με το άλλο σε μερικά σημεία με δεσμοσωμάτια (zone adherens) αλλά υπάρχει και μία συμπαγής, κυκλική ένωση μεταξύ κάθε κυττάρου και του διπλανού του κοντά στην περιοχή της κορυφής που λέγεται τελική ζώνη (zona occludens). Αυτή θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει τον πραγματικό φραγμό μεταξύ εσωτερικού και εξωτερικού περιβάλλοντος.



Σχήμα 7

Στη σχηματική παράσταση του κυλινδρικού επιθηλίου φαίνονται τα επιθηλιακά κύτταρα, η βασική μεμβράνη και τα πλασματοκύτταρα στο χόριο του τραχήλου.

- * Διμερής IgA
- J αλυσίδα
- Εκκριτικό συστατικό



Το στρώμα του βλεννογόνου περιέχει αιμοφόρα και λεμφικά τριχοειδή, συνδετικό ιστό με τα συνήθη συνοδά κύτταρα, π.χ. πολυμορφοπύρρηνα, ηωσινόφιλα, μαστοκύτταρα κ.α. Υπάρχει επίσης ένας μεγάλος αριθμός περισσότερο ή λιγότερο ωρίμων λεμφοκυττάρων. Η αφθονία των κυττάρων, που εκκρίνουν ανοσοσφαιρίνη μπορεί να ποικίλλει σημαντικά στο γυναικείο γεννητικό σύστημα από μία εκκριτική περιοχή στην άλλη (π.χ. ενδοτραχήλο-ενδομήτριο-σάλπιγγες) και αυτό οφείλεται στη διαφορετική αντιγονική διέγερση.

Τα IgA πλασματοκύτταρα έχει αποδειχθεί ότι είναι αυτά που κυριαρχούν στις εκκρίσεις τόσο στον άνθρωπο όσο και σ'όλα τα είδη που έχουν μέχρι τώρα ερευνηθεί⁽¹⁹⁷⁾.

Δεύτερα κατά σειρά είναι τα IgM πλασματοκύτταρα ενώ τα IgG πλασματοκύτταρα βρίσκονται σε πάρα πολύ μικρό αριθμό.

Το διάμεσο υγρό του χορίου, που οφείλεται στη διήθηση του πλάσματος διαμέσου του τοιχώματος των τριχοειδών αγγείων λόγω διαφοράς υδροστατικής πίεσης θα πρέπει να είναι πλούσιο σε προϊόντα των τοπικών πλασματοκυττάρων. Η ακριβής πρωτεϊνική σύνθεση του διαμέσου υγρού δεν είναι γνωστή, αλλά μελέτες πάνω στην πρωτεϊνική σύνθεση της μεσεντερικής λέμφου η οποία αποχετεύει τον εντερικό βλεννογόνο έδειξε ότι: δύο ή τρεις υποομάδες της IgG ή IgM, οι α-μακροσφαιρίνες, η λευκωματίνη, η τρανσφερίνη, η α₁οξύ-γλυκοπρωτεΐνη, υπήρχαν στη λέμφο αλλά σε μικρότερη συγκέντρωση από το πλάσμα. Η IgA όμως ήταν σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στη λέμφο απ'ό,τι στο πλάσμα.

Μάλιστα σε πειραματόζωα, βρέθηκε ότι η συγκέντρωση της IgA στη λέμφο ήταν 2,5 φορές περισσότερη από ότι στο πλάσμα στο σκύλο, 4,5 φορές στο ινδικό χοιρίδιο, και 1,3 στον ποντικό. Στα ζώα το μεγαλύτερο ποσό της οροIgA είναι διμερής, ενώ στον άνθρωπο η οροIgA είναι σε ποσοστό περίπου 90% μονομερής.

Έχει αποδειχθεί σε μελέτες *in vitro* και *in vivo* ότι τα τοπικά IgA πλασματοκύτταρα συνθέτουν διμερή IgA^(21,43).

Το διάμεσο υγρό του χορίου του ενδοτραχήλου περιέχει ένα μίγμα μονομερούς IgA από το πλάσμα και τοπικής διμερούς IgA, επιπλέον IgM που όπως και η IgA προέρχεται κατά ένα μέρος από το πλάσμα και το υπόλοιπο είναι τοπικά παραγόμενη.



Ελάχιστο είναι το ποσό της μονομερούς 7s του ορού IgA που μεταφέρεται στις εκκρίσεις^(182,188). Το πολύ μικρό ποσό της 7sIgA και της IgG, που βρίσκεται στις εκκρίσεις φθάνει στον αυλό με παθητική διάχυση. Έτσι ενισχύεται η άποψη ότι η διμερής IgA παράγεται τοπικά και με ενεργητικό μηχανισμό περνά το επιθηλιακό κύτταρο και εκκρίνεται στον ενδοτραχηλικό αυλό.

Τρόπος μεταφοράς της IgA & IgM στις τραχηλικές εκκρίσεις.

Σε αρκετές πρώιμες μελέτες^(143,188) έγινε η υπόθεση ότι το SC διευκολύνει την είσοδο της εξωαγγειακής IgA στα αδενικά επιθηλιακά κύτταρα. Αυτή η υπόθεση επιβεβαιώθηκε από το γεγονός ότι το SC είναι μέρος της sIgA αλλά δεν υπήρχε σαφής εξήγηση για τη λειτουργία του σαν μεταφορέας. Επόμενες μελέτες έδειξαν ότι το ανθρώπινο τραχηλικό επιθήλιο εξασκεί εκλεκτική μεταφορά όχι μόνο για τη διμερή IgA αλλά και για τη πενταμερή IgM, σε αντίθεση με την IgG. Έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες για τον τρόπο μεταφοράς της IgA.

Οι Tomasi et.al., 1965, South et.al. 1966, Shiner & Ballard 1973^(174,178,188)

Θεώρησαν ότι τα IgA μονομερή παράγονται από τοπικά πλασματοκύτταρα αλλά δεν απέκλεισαν και τη συμβολή του ορού. Τα μονομερή 7s μπαίνουν στο επιθηλιακό κύτταρο με άγνωστο μηχανισμό, όπου εκεί ενώνονται με το S.C. Μ'αυτή τη θεωρία δεν διευκρινίστηκε αν η επιθηλιακή μεταφορά είναι ενεργός ή εξαρτάται από τις υψηλές συγκεντρώσεις των τοπικά σχηματισμένων IgA. Αργότερα (1973) υποστηρίχθηκε πάλι αυτή η θεωρία από τους Shiner & Ballard χρησιμοποιώντας ανσοφθορίζοντα αντισώματα για την 7s μονομερή IgA, 11s εκκριτική IgA και το S.C. Τα αποτελέσματα αυτών των ερευνητών είναι συζητήσιμα γιατί τα αντιδραστήρια δεν έκαναν διάκριση μεταξύ μονομερούς και διμερούς IgA, FSC και συνδεδεμένου SC.

Οι Herremans and Grabbe (1967)⁽⁹¹⁾

Υποστήριξαν ότι η μονομερής IgA ακολουθεί ένα μεσοκυττάριο δρόμο (μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων) και έρχεται στον αυλό, όπου ενώνεται με το παραγόμενο από τα επιθηλιακά κύτταρα SC. Η υπόθεση αυτή αντικρούεται από σειρά επιχειρημάτων με περισσότερο σοβαρό την ανατομική διάταξη του επιθηλίου (tight junction μεταξύ επιθηλιακών κυττάρων).



Οι Tourville - Tomasi 1969, Flaclin 1973^(191,70)

Πιστεύουν ότι η ένωση IgA και SC γίνεται στον μεσοκυττάριο χώρο και κατόπιν αυτό το σύμπλεγμα μπαίνει στο αδενικό κύτταρο και εκκρίνεται στον αυλό. Αυτή όμως η θεωρία δεν απαντά στο ερώτημα, πώς η βασική μεμβράνη επιτρέπει τη δίοδο στην IgA (η IgM) καλύτερα παρά στην IgG;

Οι Allen, Smith and Porter (1975)⁽³⁾

Υποστήριξαν ότι από τα πλασματοκύτταρα αποκόπτονται ψευδοπόδια τα οποία είναι δίπλα στην βασική μεμβράνη, την περνούν και έρχονται στα μεσοκυττάρια επιθηλιακά διαστήματα και από εκεί στα επιθηλιακά κύτταρα, υπό μορφή κυστιδίου. Κατόπιν αυτά τα κυστίδια απελευθερώνουν το περιεχόμενό τους (IgA) στον αυλό όπου ενώνονται με το S.C. Σύμφωνα με τους ερευνητές αυτούς το SC δεν ενέχεται στη μεταφορά της IgA και παράγεται (SC) από τα βλεννοεκκριτικά κύτταρα. Αυτή η υπόθεση δεν λαμβάνει υπόψη το δεδομένο ότι η sIgA μπορεί να μεταφέρεται μέσω αδένων, που βρίσκονται σε σημαντική απόσταση από τα κύτταρα που παράγουν IgA⁽³⁴⁾.

Οι Comoglio and Guglielmono (1973)⁽⁵³⁾

Με ανοσοϊστοχημικές μελέτες σε ποντίκια έδειξαν ότι το SC παράγεται από βλεννοεκκριτικά κύτταρα η σύνδεση του SC με την IgA γίνεται στον αυλό και ο ρόλος του SC δεν είναι να μεταφέρει την IgA αλλά αντίθετα να αγκιστρώνει την IgA στο γλυκοκάλυκα πάνω στην επιθηλιακή επιφάνεια του αυλού.

Οι Rogger και Lamm (1974)⁽¹⁵³⁾

Εδειξαν ότι τα ορώδη κυλινδρικά επιθηλιακά κύτταρα αποτελούν την κύρια πηγή σύνθεσης του SC. Επίσης αναγνώρισαν ελεύθερο SC στην περιοχή Golgi ενώ στην κορυφή του κυττάρου αναγνώρισαν SC συνδεδεμένο με IgA. Πιστεύουν ότι η διμερής IgA μπαίνει με πινοκύτωση στο επιθηλιακό κύτταρο υπό μορφή κυστιδίου και κατόπιν γίνεται σύντηξη αυτών των κυστιδίων με εκείνα της συσκευής Golgi που περιέχουν S.C. Αν η επιθηλιακή πρόσληψη της IgA σύμφωνα με την παραπάνω θεωρία γινόταν με πινοκύτωση, πώς εξηγείται η εκλεκτικότητα για IgA και IgM; Μία πιθανότητα που αναφέρεται από τους ερευνητές είναι ότι τόσο η IgA όσο και η IgM προστατεύονται ενδοκυττάρια από τα πρωτεολυτικά ένζυμα λόγω της σύνδεσής τους με το S.C. ενώ η IgG και άλλες πρωτεΐνες που πιθανά υπήρχαν στα κυστίδια αποδομούνται. Όμως αν ισχύει το παραπάνω δεν εξηγείται γιατί δεν αναγνωρίζονται στο κυτταρόπλασμα των επιθηλιακών κυττάρων



έστω και τμήματα IgG τα οποία σίγουρα θα διατηρούσαν κάποια αντιγονικότητα.(29,23,26,113,117).

Ο Brandzaeg 1974⁽²⁷⁾

Υποστηρίζει ότι η διμερής IgA και η πενταμερής IgM εκλεκτικά περνούν από την πλαγιοβασική επιθηλιακή κυτταρική μεμβράνη. Το SC δρα σαν υποδοχέας της μεμβράνης για την IgA ή IgM και ενώνεται με την J-αλυσίδα. Το σύμπλεγμα SC-J-IgA (ή IgM) σχηματίζεται στην επιφάνεια των κυττάρων και προσλαμβάνεται με πινοκύττωση⁽³¹⁾. Το SC συνδέεται με την J-αλυσίδα της IgA και της IgM με ειδική μη ομοιοπολική αντίδραση⁽³²⁾. Αυτή η ιδιότητα είναι συμβατή με την προτεινόμενη λειτουργία του σαν υποδοχέα. Εκείνο που δεν διευκρινίζεται σ' αυτή τη θεωρία είναι πώς το SC φθάνει στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των επιθηλιακών όπου λειτουργεί σαν υποδοχέας.

Οι Kuhn και Kraehenbuhl (1979)⁽¹⁰⁹⁾

Υποστηρίζουν ότι το SC μετά τη σύνθεσή του ενώνεται με ειδικό υποδοχέα (receptor FSC) που βρίσκεται στην πλαγιοβασική μεμβράνη του επιθηλιακού κυττάρου και κατόπιν γίνεται η ένωση του συμπλέγματος SC-receptor-J-IgA (ή IgM). Δηλαδή ο receptor - FSC συναντά το FSC που μόλις έχει παραχθεί από τη συσκευή Golgi και το σύμπλεγμα υποδοχέας - SC έρχεται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη. Μέχρι στιγμής όμως δεν έχει βρεθεί κάποιος ειδικός υποδοχέας - FSC αλλά πιστεύεται ότι το ίδιο το SC παίζει το ρόλο του υποδοχέα⁽¹⁰⁸⁾.

Πρέπει να τονισθεί ότι η J-αλυσίδα και το επιθηλιακό SC παριστάνουν το κλειδί και την κλειδαριά στην εκλεκτική εξωτερική μεταφορά διμερούς IgA και πενταμερούς IgM.

Βέβαια υπάρχει και η άποψη⁽⁶⁹⁾ ότι τα επιθηλιακά κύτταρα εκφράζουν ειδικούς ισότυπους Fc υποδοχείς για την IgA και IgM, οπότε τα διμερή IgA θα μεταφέρονται περισσότερο από τα μονομερή λόγω του διπλού αριθμού θέσεων σύνδεσης. Έτσι οι Fc υποδοχείς που υπάρχουν στα ανθρώπινα πολυμορφοπύρηνα δείχνουν σημαντικά υψηλότερη δραστηριότητα σύνδεσης για τη διμερή παρ' ότι για τη μονομερή. Επίσης η ύπαρξη μονομερούς IgA στις καθαρές εκκρίσεις οφείλεται σε παθητική ενδοκυττάρια διάχυση και κάποιας πιθανής αποδόμησης της εκκριτικής sIgA⁽¹²⁶⁾.

Πέραν από τις αναφερθείσες θεωρίες η ισχύουσα άποψη σήμερα είναι ότι το σύμπλεγμα SC-J-Ig (A ή M) μπαίνει στο κύτταρο με ενδοκύττωση και



μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα του επιθηλιακού κυττάρου υπό κυστική μορφή. Η αρχική σύνδεση SC-J-Ig είναι μη ομοιοπολική. Αργότερα μετά την ενδοκύττωση και κατά την πορεία του κυστιδίου που περιέχει το σύμπλεγμα προς τον άνω πόλο του κυττάρου γίνεται ομοιοπολική. Η σύνδεση του εκκριτικού συστατικού με την ανοσοσφαιρίνη έχει ως σκοπό πέραν από την εκλεκτική μεταφορά να προστατέψει και την ανοσοσφαιρίνη από διάφορα ενδοκυττάρια ένζυμα^(37,176).

Τα κυστίδια συντήκονται με την κυτταρική μεμβράνη στον άνω πόλο και το τελικό προϊόν η εκκριτική sIgA (ή IgM) απελευθερώνεται στον αυλό. Έχει αποδειχθεί ότι τα τοπικά παραγόμενα διμερή IgA περνούν εκλεκτικά από τα πλασματοκύτταρα στα κοντινότερα επιθηλιακά κύτταρα που παράγουν SC. Πιθανόν υπάρχει μία κατευθυνόμενη διάχυση τοπικά παραγόμενης IgA και IgM.

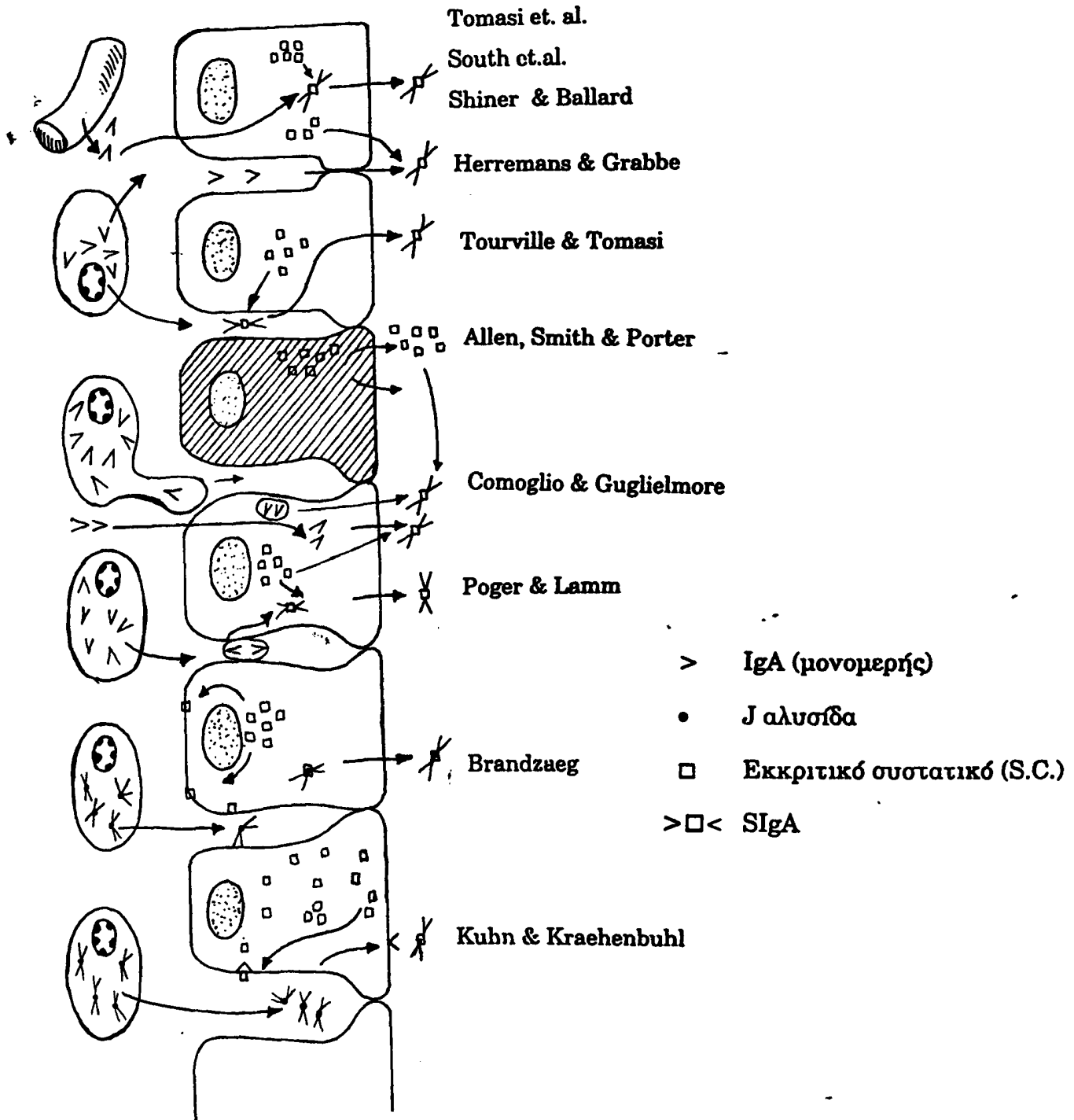
Εκείνο που δεν έχει διευκρινισθεί είναι: α) με ποιο μηχανισμό το SC ενσωματώνεται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη, β) πώς γίνεται η απελευθέρωση του συμπλέγματος SC-J-IgA ή SC-J-IgM μετά τη σύντηξή τους από την κυτταροπλασματική μεμβράνη για το άδειασμα, του περιεχομένου του κυστιδίου στον αυλό.

Η τελευταία υπόθεση μεταφοράς δεν έχει αποδειχθεί σ'όλες τις τις λεπτομέρειες. Πρέπει να γίνει ακριβής καθορισμός των βημάτων μεταφοράς των ανοσοσφαιρινών.

Η άποψη ότι η ανοσοσφαιρίνη IgG φέρεται στις έξω εκκρίσεις με μηχανισμό διαφορετικό από εκείνο που φέρονται οι ανοσοσφαιρίνες IgA και IgM⁽¹⁸⁹⁾ βεβαιώθηκε από τα ευρήματα της φωτο και ανοσοηλεκτρονο-μικροσκοπησης των επιθηλιακών κυττάρων. Η IgG δεν ανιχνεύθηκε εκεί που υπήρχε IgA, IgM και SC^(38,39). Είναι γενικά παραδεκτό ότι η IgG των έξω εκκρίσεων προέρχεται κυρίως από διϊδρωση της ορο-IgG αν και έχει δειχθεί μικρή τοπική σύνθεση^(33,190) και μικρή ενδοκυττάρια παθητική διάχυση, σ'αντίθεση με την εκλεκτική ενδοκυττάρια μεταφορά της IgA και IgM.

Μικρά ποσά IgD και IgE μπορεί να ακολουθήσουν τον τρόπο έκκρισης IgG και να είναι δυνατός ο ποσοτικός προσδιορισμός τους όπως π.χ. ρινικές εκκρίσεις⁽¹³⁷⁾. Μία σχετική αύξηση στις εξωτερικές εκκρίσεις της IgE σε σχέση με τον ορό εξαρτάται από την τοπική σύνθεση σε συνδυασμό με παθητική διάχυση μέσα από τα επιθηλιακά διαστήματα^(80,82).





Σχήμα 8

Σχηματική παράσταση των θεωριών μεταφοράς της IgA και IgM στις τραχηλικές εκκρίσεις.

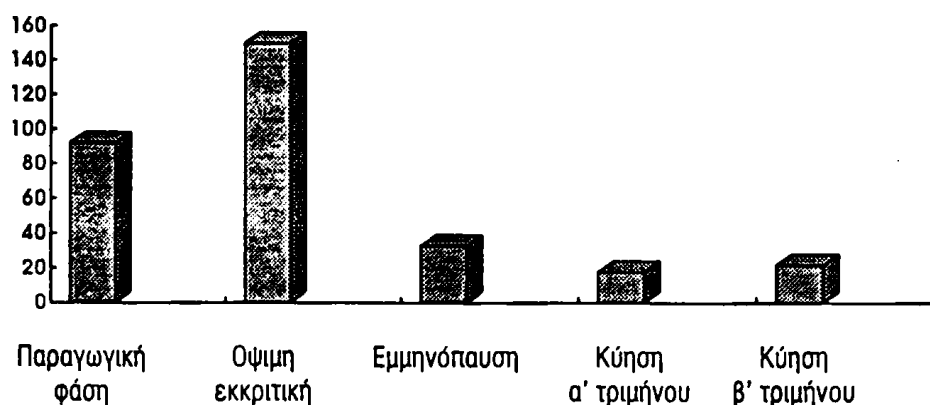


ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΤΟΠΙΚΟ ΑΝΟΣΟΕΚΚΡΙΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ.

Το τοπικό ανοσοεκκριτικό σύστημα του τραχήλου της μήτρας εκφράζεται διαφορετικά ανάλογα με τη φάση του κύκλου. Τόσο η IgA όσον και η IgM, IgG, SC επηρεάζονται από τις κυκλοφορούσες ορμόνες⁽¹⁸⁴⁾.

Επειδή η sIgA αποτελεί τον πλέον εμφανή δείκτη του ανοσοεκκριτικού συστήματος θα παρακολουθήσουμε την έκφρασή της στον εμμηνορρυσιακό κύκλο. Αυτή (IgA) είναι η κυρίαρχη ανοσοσφαιρίνη των τραχηλικών εκκρίσεων. Σε μελέτες διάφοροι ερευνητές έδειξαν ότι τα IgA πλασματοκύτταρα αυξάνουν κατά τη διάρκεια της όψιμης εκκριτικής φάσης ενώ ελαττώνονται κατά την πρώιμη εκκριτική φάση, στην αδενοκυστική υπερπλασία του ενδομητρίου, στην εμμηνόπαυση και κατά την εγκυμοσύνη^(155,169,199,209). Συγκεκριμένα στην κύηση τα επίπεδα της IgA είναι χαμηλά μεταξύ 12ης και 20ης εβδομάδας, ενώ αυξάνονται προς το τέλος της κύησης^(36,155,169,199,209). Όπως φαίνεται στο σχήμα 8, υπάρχει μια σημαντική αύξηση του αριθμού των IgA πλασματοκυττάρων στο μέσον και στην όψιμη εκκριτική φάση του κύκλου. Επίσης δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των γυναικών με φυσιολογική παραγωγική φάση και αυτών που παίρνουν αντισύλληψη.

Σχηματική παράσταση των μεταβολών των IgA+ πλασματοκυττάρων του τραχηλικού επιθηλίου στις διάφορες φάσεις του κύκλου στην εμμηνόπαυση και στην κύηση (Σχήμα 9).



Πιστεύεται ότι η προγεστερόνη προκαλεί αύξηση των πλασματοκυττάρων του τραχήλου της μήτρας ενώ τα οιστρογόνα πτώση.



Η μετανάστευση των IgA-ανοσοβλαστών στον έξω αγγειακό χώρο εξαρτάται από την παρουσία ενός υποδοχέα (homing receptor), που βρίσκεται στο ενδοθήλιο των μετατριχοειδικών φλεβιδίων (HEV), ο οποίος αντιδρά με την IgA ανοσοβλάστη και επηρεάζεται θετικά ή αρνητικά από τις ορμόνες⁽¹⁶³⁾. Συγκεκριμένα τα οιστρογόνα εμποδίζουν ενώ η προγεστερόνη διευκολύνει την έκφραση του υποδοχέα. Επίσης ανταγωνιστική δράση απέναντι στον υποδοχέα έχει και η LH καθώς και η β-HCG⁽¹³³⁾.

Το χαμηλό επίπεδο της IgA στις τραχηλικές εκκρίσεις στο μέσο του κύκλου, μπορεί να θεωρηθεί σαν ευοδωτικός μηχανισμός που επιτρέπει την είσοδο των σπερματοζωαρίων με τις καλύτερες συνθήκες. Αντίθετα τα υψηλά επίπεδα του μέσου και τέλους της εκκριτικής φάσης προστατεύουν την μητρική κοιλότητα από λοίμωξη κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης της βλαστοκύστης.



ΓΑΙΟΛΟΓΙΑ ΜΕΘΥΣΟΣ

την ποσότητα των εργασιών που εκτελέσονται την ημέρα από τους εργάτες της (κ.λ.
Γ.Μ. Ε.Μ. και τους τεχνικούς / συσκευαστές) σύμφωνα με τις διατάξεις που περιγράφονται
στη συνέχεια της προκήρυξης της προκήρυξης και σύμφωνα με τις προδιαγραφές που περιγράφονται
στη συνέχεια της προκήρυξης σύμφωνα με τις προδιαγραφές που περιγράφονται στην προκήρυξη.
Η προκήρυξη αυτή έγκλησε την εργασία των ανωτέρω εργαζομένων σύμφωνα με τις προδιαγραφές που περιγράφονται
στη συνέχεια της προκήρυξης σύμφωνα με τις προδιαγραφές που περιγράφονται στην προκήρυξη.

Το υλικό μας παραχτάται από 106 εργάτες οι οποίοι παράλληλα ασχολούνται με
κατεργαστική επίλυση, βίωση ή οικιακή υποεργατοειρή. Συναρτήσει εκμετάλλευση
του υλικού, η προκήρυξη παραχτάται. Ολοίγει από τις προδιαγραφές που περιγράφονται στο
πρόσκληση στην προκήρυξη του Νόμο 1987/1990 Ο ΑΠΟΛΟΓΟΣ ΣΥΜΒΑΝ. την
παρακάτω προκήρυξη σύμφωνα με τις προδιαγραφές που περιγράφονται στην προκήρυξη.
Οι προδιαγραφές της προκήρυξης είναι οι παρακάτω:

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Οι προδιαγραφές της προκήρυξης είναι οι παρακάτω:

- 1. Προδιαγωγή του υλικού σύμφωνα με τις προδιαγραφές που περιγράφονται στην προκήρυξη.
- 2. Προδιαγωγή του υλικού σύμφωνα με τις προδιαγραφές που περιγράφονται στην προκήρυξη.
- 3. Προδιαγωγή του υλικού σύμφωνα με τις προδιαγραφές που περιγράφονται στην προκήρυξη.
- 4. Προδιαγωγή του υλικού σύμφωνα με τις προδιαγραφές που περιγράφονται στην προκήρυξη.
- 5. Προδιαγωγή του υλικού σύμφωνα με τις προδιαγραφές που περιγράφονται στην προκήρυξη.
- 6. Προδιαγωγή του υλικού σύμφωνα με τις προδιαγραφές που περιγράφονται στην προκήρυξη.
- 7. Προδιαγωγή του υλικού σύμφωνα με τις προδιαγραφές που περιγράφονται στην προκήρυξη.
- 8. Προδιαγωγή του υλικού σύμφωνα με τις προδιαγραφές που περιγράφονται στην προκήρυξη.
- 9. Προδιαγωγή του υλικού σύμφωνα με τις προδιαγραφές που περιγράφονται στην προκήρυξη.
- 10. Προδιαγωγή του υλικού σύμφωνα με τις προδιαγραφές που περιγράφονται στην προκήρυξη.

- 80 Μέγιστος κύκλος
- 26 Έτη εμπειρίας
- 54 Μηνιαίοι μισθοί
- 56 Προεμπνηθισμένοι (για προκήρυξη)
- 26 Έτη εμπειρίας
- 13 σε παραγωγή προϊόντων
- 18 σε εκμετάλλευση

Την προκήρυξη παραχτάται από όλους τους εργάτες με δικαστική ή με δικαστική
παρακαταθήκη σύμφωνα με τις προδιαγραφές που περιγράφονται στην προκήρυξη.



ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στην παρούσα εργασία μελετήσαμε την ύπαρξη των ανοσοσφαιρινών IgA, IgG, IgM, καθώς και του εκκριτικού συστατικού (SC) σε διάφορες νεοπλασματικές και μη παθήσεις του τραχήλου της μήτρας. Η μελέτη αυτή συνίσταται στην εκτίμηση της ποσότητας και της ποιότητας των ανοσοσφαιρινών (Igs) που αφορούσαν τις παραπάνω καταστάσεις. Η εκτίμηση αυτή έγινε με τη μέτρηση των ανοσοσφαιρινών που ανιχνεύονται με ανοσοϊστοχημική μέθοδο στο πρωτόπλασμα των πλασματοκυττάρων τα οποία πλαισιώνουν τη φλεγμονώδη-ανοσολογική αντίδραση των αλλοιώσεων αυτών.

Το υλικό μας προέρχεται από 106 ασθενείς οι οποίες υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση, όπως, ριζική ή ολική υστερεκτομή, κωνοειδή εκτομή τραχήλου, ή βιοψία τραχήλου. Όλες οι ασθενείς εξετάστηκαν στο Β' Γυναικολογικό Τμήμα του Νοσοκομείου "Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ" την τελευταία τριετία. Η ηλικία των ασθενών μας κυμαίνεται από 24 έως 81 έτη, με μέση ηλικία τα 48 έτη.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τέσσερις (4) ομάδες ανάλογα με τα κλινικά ευρήματα και το αποτέλεσμα της βιοψίας (Πιν.Ι). Σε προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς φροντίσαμε ώστε η βιοψία να λαμβάνεται κατά την παραγωγική φάση του κύκλου. Η επιλογή της φάσης του κύκλου έγινε με βάση το σκεπτικό ότι η τοπική ανοσολογική αντίδραση είναι διαφορετική για κάθε φάση του κύκλου. Ιδιαίτερα δε η επιλογή της παραγωγικής φάσης έγινε γιατί στο υλικό μας συμπεριλαμβάνονται και γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακές στις οποίες ως γνωστό η τοπική ανοσολογική κατάσταση είναι παρόμοια με εκείνη της παραγωγικής φάσης. Από τις 106 ασθενείς στις 80 έγινε έλεγχος κύκλου ενώ στις υπόλοιπες 26 δεν κατέστη δυνατόν λόγω ανωμαλιών του κύκλου.

Σύνολο ασθενών 106	Ελεγχος κύκλου 80	24 Μετεμμηνοπαυσιακές
		56 Προεμμηνοπαυσιακές (παραγωγική φάση)
	Χωρίς έλεγχο (άγνωστο) 26	13 σε παραγωγική φάση
		13 σε εκκριτική φάση

Την πρώτη ομάδα αποτελούν ασθενείς με διηθητικό ή μικροδιηθητικό επιδερμοειδές καρκίνωμα του τραχήλου. Στην ομάδα αυτή ανήκουν 27



ασθενείς ηλικίας από 32 έως 81 ετών με μέση τιμή 49, 481. Από αυτές ποσοστό 84, 08% είναι προεμμηνόπαυσιακές.

Οι περισσότερες από τις ασθενείς αυτές, (19), υποβλήθησαν σε ριζική ολική υστερεκτομή ενώ στις υπόλοιπες οκτώ ελήφθη τεμάχιο προς βιοψία τραχήλου λόγω προχωρημένου σταδίου της νόσου.

Η δεύτερη ομάδα αποτελείται από 24 ασθενείς οι οποίες παρουσίαζαν υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (High grade squamous intraepithelial lesion HG-SIL). Η ηλικία των ασθενών της ομάδας αυτής κυμαίνεται από 24 ως 70 ετών με μέση τιμή 38,208 από τις οποίες το 87,5% ήταν προεμμηνόπαυσιακές. Το βιοπτικό υλικό προέρχεται κυρίως από κωνοειδή εκτομή του τραχήλου (20 ασθενείς) ή ολική υστερεκτομή (4 ασθενείς).

Στην τρίτη ομάδα ανήκουν 28 ασθενείς που έπασχαν από χρόνια τραχηλίτιδα. Το βιοπτικό υλικό της ομάδας αυτής προέρχεται από ολική υστερεκτομή που έγινε για καλοήγη νεοπλασματική νόσο (ινομυώματα). Η ηλικία των ασθενών κυμαίνεται από 30 έως 66 ετών με μέση τιμή 47,107%. Οι περισσότερες από αυτές, ποσοστό (71,43) ήσαν προεμμηνόπαυσιακές.

Τέλος η τέταρτη και τελευταία ομάδα περιλαμβάνει ασθενείς των οποίων το βιοπτικό υλικό του τραχήλου (βιοψίες-ολικές υστερεκτομές) δεν έδειξε ιδιαίτερες ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις. Επίσης τόσο η καλλιέργεια του κολπικού υγρού όσο και η κολποσκόπηση ήσαν αρνητικές. Την ομάδα αυτή τη χρησιμοποιούμε στο υλικό μας ως σημείο αναφοράς (μάρτυρες) για τη σύγκριση με τις ασθενείς των τριών προηγούμενων ομάδων. Η ηλικία των ασθενών της τελευταίας αυτής ομάδας κυμαίνεται από 27 μέχρι 59 με μέση τιμή 42,83. Οι προεμμηνόπαυσιακές ασθενείς αποτελούν το 88,2%.



Τα επιμέρους χαρακτηριστικά των παραπάνω ομάδων φαίνονται στον Πίνακα 5.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

	Αριθμός Ασθενών	Ηλικία	% Προεμμηνο παυσιακές	Νόσος	Χειρουργική επέμβαση
A	27	32-81	84,08	Επιδερμοειδές καρκίνωμα τραχήλου	19 Ριζική υστερεκτομή 8 Βιοψία
B	24	24-70	87,52	HG-SIL	20 Κωνοειδής 4 Ολική Υστερεκτομή
Γ	28	30-66	47,10	Ινομύωματα Χρόνια τραχηλίτιδα	28 Ολική Υστερεκτομή
Δ	27	27-59	82,2%	Ινομύωματα Αρνητικές βιοψίες	18 Ολική Υστερεκτομή 9 βιοψίες

ΟΜΑΣ Α: Επιδερμοειδές καρκίνωμα τραχήλου μήτρας.

ΟΜΑΣ Β: Υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (HG-SIL).

ΟΜΑΣ Γ: Φλεγμονές.

ΟΜΑΣ Δ: Μάρτυρες.

Το βιοπτικό υλικό και των τεσσάρων (4) ομάδων επανεκτιμήθηκε ιστολογικά με ανασκόπηση των πλακιδίων αιματοξυλίνης-ηωσίνης, με σκοπό την επιλογή των καταλλήλων τομών για την εκτέλεση και την εκτίμηση της ανοσοϊστοχημικής έρευνας από τον ίδιο παθολογοανατόμο.

Για κάθε περίπτωση ελήφθησαν τρεις άβαφες τομές παραφίνης σε πλακίδια με κόλλα. Η ανοσοϊστοχημική μελέτη έγινε με τη χρησιμοποίηση μονοκλωνικών αντισωμάτων της εταιρείας DAKOPATTS.

Πιο συγκεκριμένα για τη μελέτη της IgA χρησιμοποιήθηκε το Rabbit anti-human IgA ειδικό για α-αλυσίδες (alpha-chains) με κωδικό A262. Για τις IgG το Rabbit anti-human IgG ειδικό για γ-αλυσίδες (gamma-chains) με κωδικό A423. Για την IgM το Rabbit anti-human IgM ειδικό για κ-αλυσίδες με

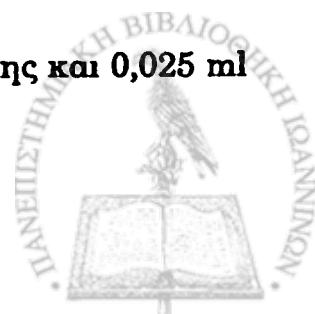


κωδικό A425. Τέλος για το εκκριτικό συστατικό (SC) χρησιμοποιήθηκε το Rabbit anti-human secretory component με κωδικό A187.

Επιλέξαμε τη μέθοδο περοξειδάσης-αντιπεροξειδάσης για καλύτερη εκτίμηση των πλακιδίων παραφίνης (Sternberger) και εφαρμόσαμε την ανοσοϊστοχημική χρώση βάσει των προδιαγραφών της εταιρείας Dakopatts η οποία έχει ως ακολούθως:

Οι τομές παραφίνης που προορίζονται για ανοσοϊστοχημική μελέτη, έχουν πάχος 5 μ. Οι τομές αυτές, αρχικά αποπαραφινούνται, γίνεται ενυδάτωσή τους σε κατιόντα οιοπνεύματα και τέλος ακολουθεί η αναφερθείσα ανοσοϊστοχημική χρώση της οποίας τα στάδια είναι τα ακόλουθα.

1. Εμβύθιση των τομών σε διάλυμα 0,3 H₂O₂ σε απόλυτη μεθανόλη για 30 λεπτά.
 2. Εκπλυση σε ρυθμιστικό διάλυμα tris-saline (pH 7,6).
 3. Επικάλυψη των τομών για 20 λεπτά με αναραίωτο φυσιολογικό ορό χοίρου.
 4. Εκπλυση σε ρυθμιστικό διάλυμα tris-saline.
 5. Επικάλυψη των τομών για 30 λεπτά, με απόλυτα ειδικό αντιανθρώπειο ορό κουνελιού, έναντι των ανοσοσφαιρινών IgA, IgG, IgM, (Dakopatts Δανίας) σε αραιώση υποδεικνυόμενη από την εταιρεία για κάθε ανοσοσφαιρίνη.
- Οι αραιώσεις των αντισωμάτων που χρησιμοποιήθηκαν ήταν για την IgA 1:5000 για την IgG 1:1700, για την IgM 1:1000 και τέλος για το εκκριτικό συστατικό 1:300.
6. Εκπλυση σε ρυθμιστικό διάλυμα tris-saline.
 7. Επικάλυψη των τομών με αντιορό χοίρου, έναντι ανοσοσφαιρινών κουνελιού, σε αραιώση: 1:40 για 20 λεπτά.
 8. Εκπλυση σε ρυθμιστικό διάλυμα tris-saline.
 9. Επικάλυψη των τομών με σύμπλεγμα PAP (Dakopatts Δανίας) σε αραιώση: 1:60, για 30 λεπτά.
 10. Εκπλυση σε ρυθμιστικό διάλυμα tris-saline και στη συνέχεια σε καθαρό ρυθμιστικό διάλυμα Tris, pH 7,6.
 11. Αντίδραση με διάλυμα που περιέχει 6 mgr διαμινοβεντιδίνης και 0,025 ml H₂O₂, σε 10 ml ρυθμιστικού διαλύματος Tris, pH 7,6.



12. Αντίχρωση με αιματοξυλίνη.

Το τελικό προϊόν της μεθόδου είναι η εμφάνιση βαθέως καστανού χρώματος στα πρωτοπλάσματα των πλασματοκυττάρων που αντιπροσωπεύει την ύπαρξη των ανοσοσφαιρινών (IgA, IgM, IgG), με τα οποία έδρασαν τα αντίστοιχα μονοκλωνικά αντισώματα (φωτογραφίες 1 έως 18).

Η μέτρηση των θετικών για κάθε αντίσωμα πλασματοκυττάρων έγινε με τη μεγέθυνση x20 ή x40 του φωτομικροσκοπίου με σαρωτική μέθοδο χωρίς επιλογή οπτικών πεδίων.

Αντίθετα με τις τάξεις των ανοσοσφαιρινών για το εκκριτικό συστατικό (S.C.), η θετικότητα της ανοσολογικής αντίδρασης εκτιμήθηκε με την απουσία, ασθενή ή έντονη παρουσία του στα επιθηλιακά κύτταρα του τραχήλου (πίνακας 6).

Τη θετικότητα των πλασματοκυττάρων για τις εκάστοτε ανοσοσφαιρίνες τις εκφράσαμε σε πέντε κατηγορίες:

1. Πλασματοκύτταρα αρνητικά σε ανοσοσφαιρίνη όταν στο σύνολό τους δεν υπήρχε ουδεμία αντίδραση για το αντίστοιχο αντίσωμα και σημειώνεται σαν πλην (-).
2. Ως πολύ ασθενή αντίδραση όταν ελάχιστος μόνο αριθμός πλασματοκυττάρων ήταν θετικός και σημειώνεται σαν συν-πλην (+/-).
3. Σαν μικρού βαθμού αντίδραση στην ανοσοσφαιρίνη χαρακτηρίσαμε περιπτώσεις όπου η θετικότητα των πλασματοκυττάρων στο αντίστοιχο αντίσωμα έφθανε το 30% και σημειώνεται με ένα σταυρό (+).
4. Μετρίου βαθμού αντίδραση χαρακτηρίσαμε τις περιπτώσεις όπου η θετικότητα έφθανε το 60% και σημειώνεται με δύο σταυρούς (++).
5. Τέλος σαν μεγάλου βαθμού αντίδραση χαρακτηρίσαμε τις περιπτώσεις εκείνες όπου η αντίδραση της σύστοιχης ανοσοσφαιρίνης εκάλυπτε το μεγαλύτερο ποσοστό των πλασματοκυττάρων (άνω του 60%) και σημειώνεται με τρεις σταυρούς (+++).

Πέραν αυτών μελετήσαμε την πυκνότητα και την ποιότητα της φλεγμονής και ακόμη την αναλογία των πλασματοκυττάρων με τα λεμφοκύτταρα στη φλεγμονώδη διήθηση.

Τις τελευταίες παραμέτρους θεωρήσαμε αναγκαίο να συμπεριλάβουμε στην εκτίμηση της ανοσολογικής αντίδρασης για να εξουδετερώσουμε τυχόν λάθη στην εκτίμησή μας που θα προέρχονταν από την απόλυτη αριθμητική



μέτρηση των πλασματοκυττάρων. Έτσι λοιπόν αναφερόμενοι στην πυκνότητα της αντίδρασης καθορίζουμε αν αυτή είναι μικρή, μέτρια ή μεγάλη.

Σε ό,τι αφορά την ποιότητα της φλεγμονώδους αντίδρασης όπως ήδη έχουμε αναφέρει, αυτή είναι σε όλες μας τις περιπτώσεις χρόνια. Ωστόσο πέραν των λεμφοκυττάρων και των πλασματοκυττάρων που συνιστούν το στοιχείο της χρόνιας φλεγμονώδους διήθησης, αναφερόμαστε και στην ύπαρξη ιστοκυττάρων ακόμα και πολυμορφοπυρήνων, σε περιπτώσεις που τυχόν υπήρξε αναζωπύρωση της φλεγμονής.

Τέλος, μελετήσαμε τη σχέση των πλασματοκυττάρων και λεμφοκυττάρων στη φλεγμονώδη διήθηση, την οποία εκφράσαμε με το κλάσμα P/L με αριθμητή τα πλασματοκύτταρα και παρανομαστή τα λεμφοκύτταρα, ο οποίος έφθανε μέχρι το 10. Το κλάσμα αυτό δεν εκφράζει απόλυτη αριθμητική αναλογία αλλά σχετική. Οι παραπάνω παράμετροι που αναφέραμε καταγράφονται αναλυτικά στον πίνακα 6.



ΠΙΝΑΚΑΣ 6

A) Θετικότητα (στις ανοσοσφαιρίνες IgA, IgG, IgM).

1. αρνητική (-)
2. ασθενώς θετική (+/-)
3. μικρή (+)
4. μέτρια (++)
5. μεγάλη (++++)

B) Θετικότητα Εκκριτικού Συστατικού (SC)

1. αρνητική
2. ασθενής
3. έντονη

Γ) Είδος Φλεγμονής: Χρόνια

Δ) Ποιότητα Αντίδρασης: Συμμετέχοντα φλεγμονώδη κυτταρικά στοιχεία

Λεμφοκύτταρα

Πλασματοκύτταρα

Ιστιοκύτταρα

Πολυμορφοπύρηνα

Ε) Πυκνότητα:

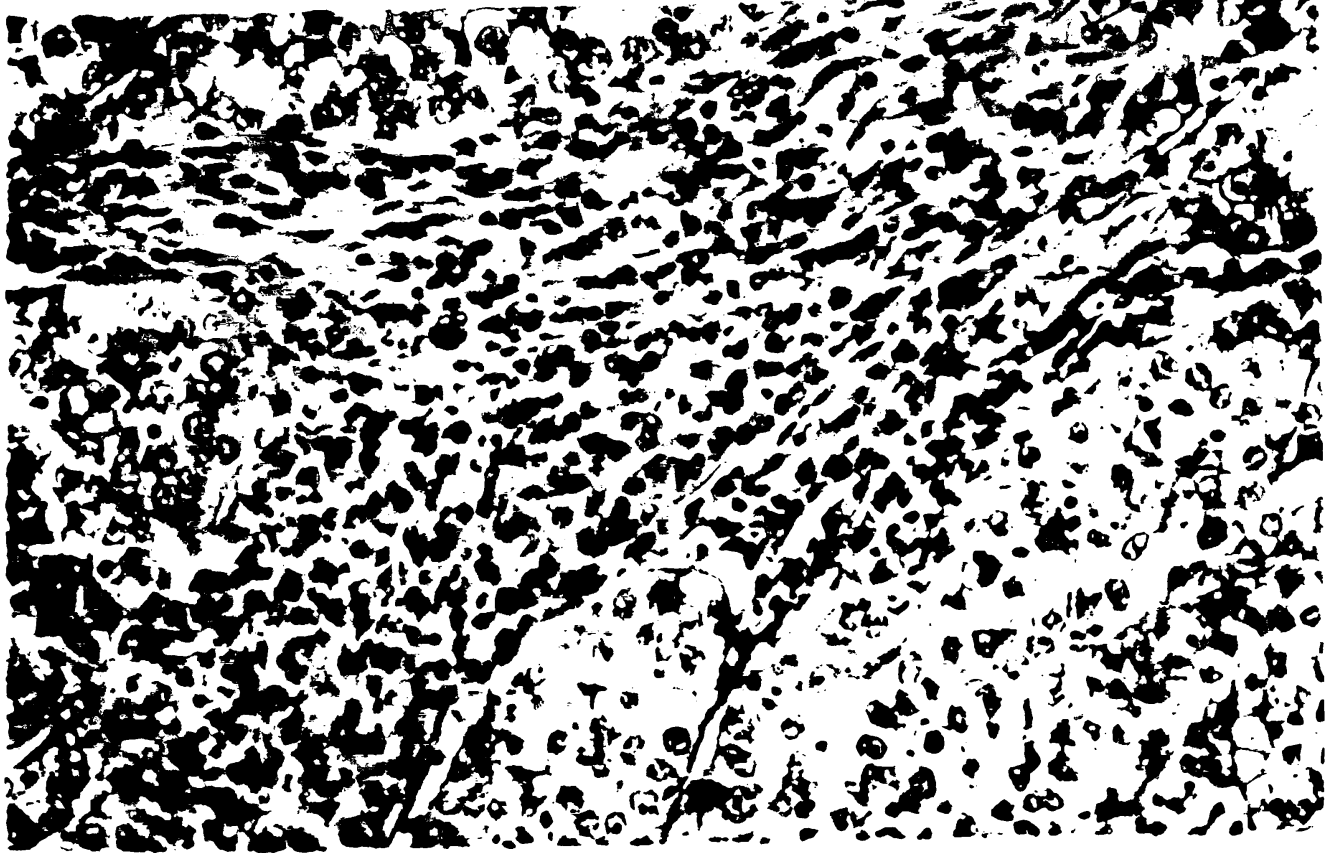
Μικρή

Μέτρια

Μεγάλη

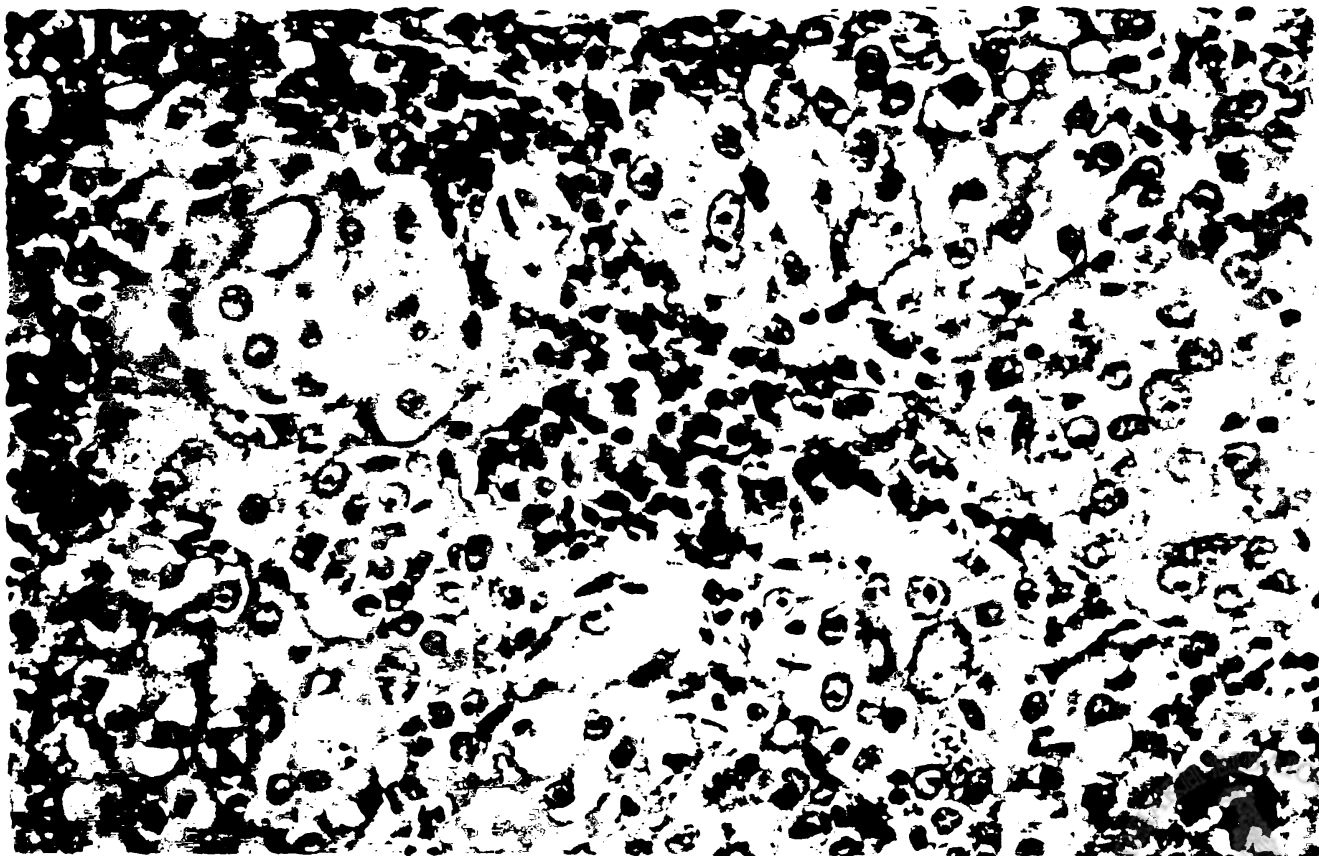
ΣΤ) Σχέση: Πλασματοκυττάρων προς λεμφοκύτταρα (P/L).





1. Διηθητικό καρκίνωμα: IgG.

Πυκνή φλεγμονώδης αντίδραση του υποστρώματος από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και μερικά πολυμορφοπύρηνα. Τα περισσότερα από τα πλασματοκύτταρα είναι θετικά στην αντίδραση της IgG. Εμφανής είναι επίσης η υπεροχή θετικών και μη πλασματοκυττάρων εις βάρος των λεμφοκυττάρων. Αυτή η σχέση στην συγκεκριμένη περίπτωση υπολογίζεται 1/5.



2. Διηθητικό καρκίνωμα: IgA.

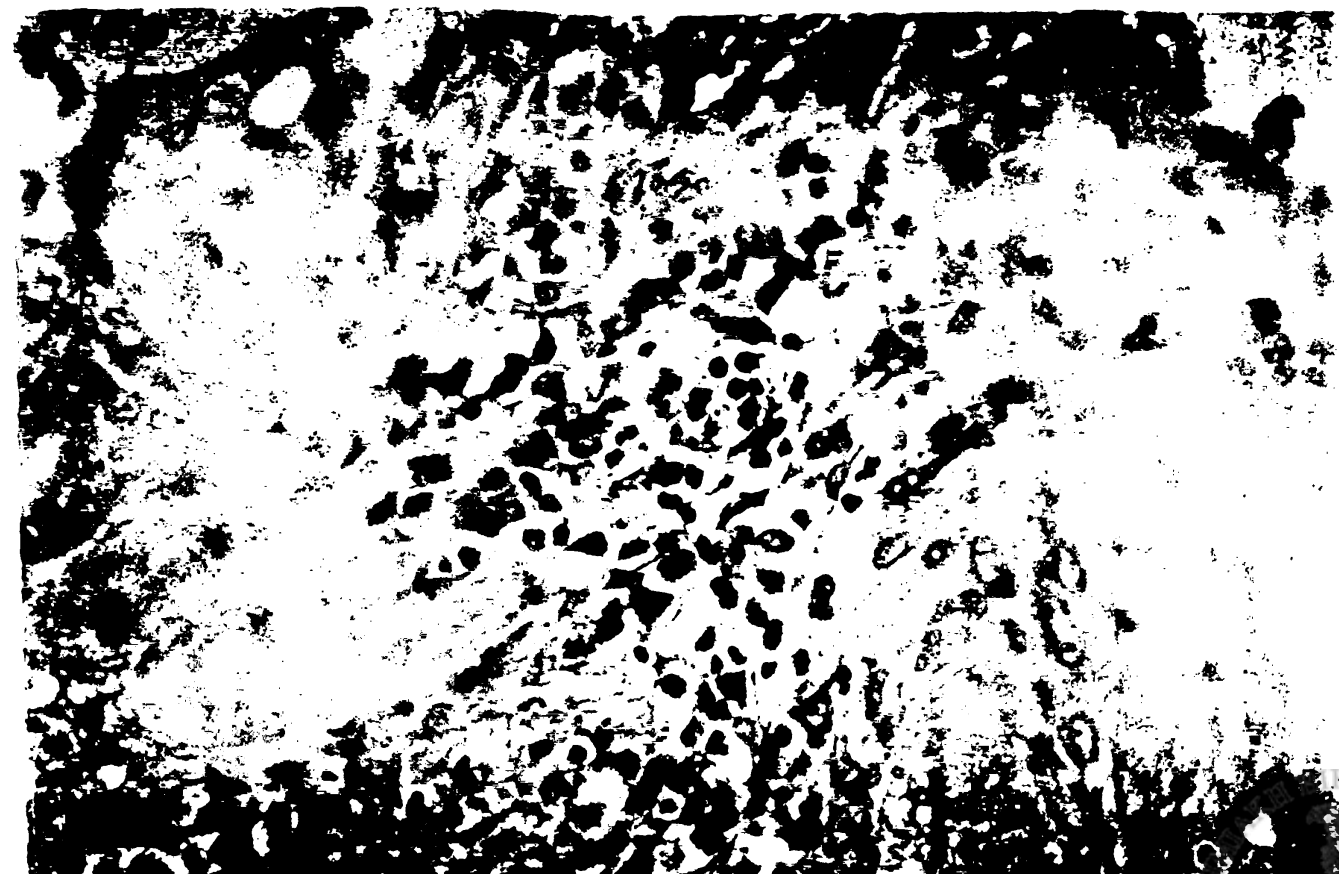
Φλεγμονώδης διήθηση των καρκινωματώδων βλαστών από πλασματοκύτταρα και λεμφοκύτταρα αλλά και μερικά ιστοκύτταρα και πολυμορφοπύρηνα, σαν άμεση ανοσολογική αντίδραση σε νεκρώμενα κύτταρα του όγκου. Η αντίδραση της IgA στο πρωτόπλασμα των πλασματοκυττάρων είναι ικανού βαθμού.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ



3. Διηθητικό καρκίνωμα: IgG.

Φλεγμονώδης-ανοσολογική αντίδραση του υποστρώματος κάτω από μια βλάστηση διηθητικού καρκινώματος. Πυκνή λεμμοπλασματοκυτταρική διήθηση με πολλά πλασματοκύτταρα θετικά στην IgG. Η αναλογία λεμφοκυττάρων προς πλασματοκύτταρα είναι 1/2 και η έκφραση της IgG χαρακτηρίστηκε μέτρια.



4. Διηθητικό καρκίνωμα: IgA.

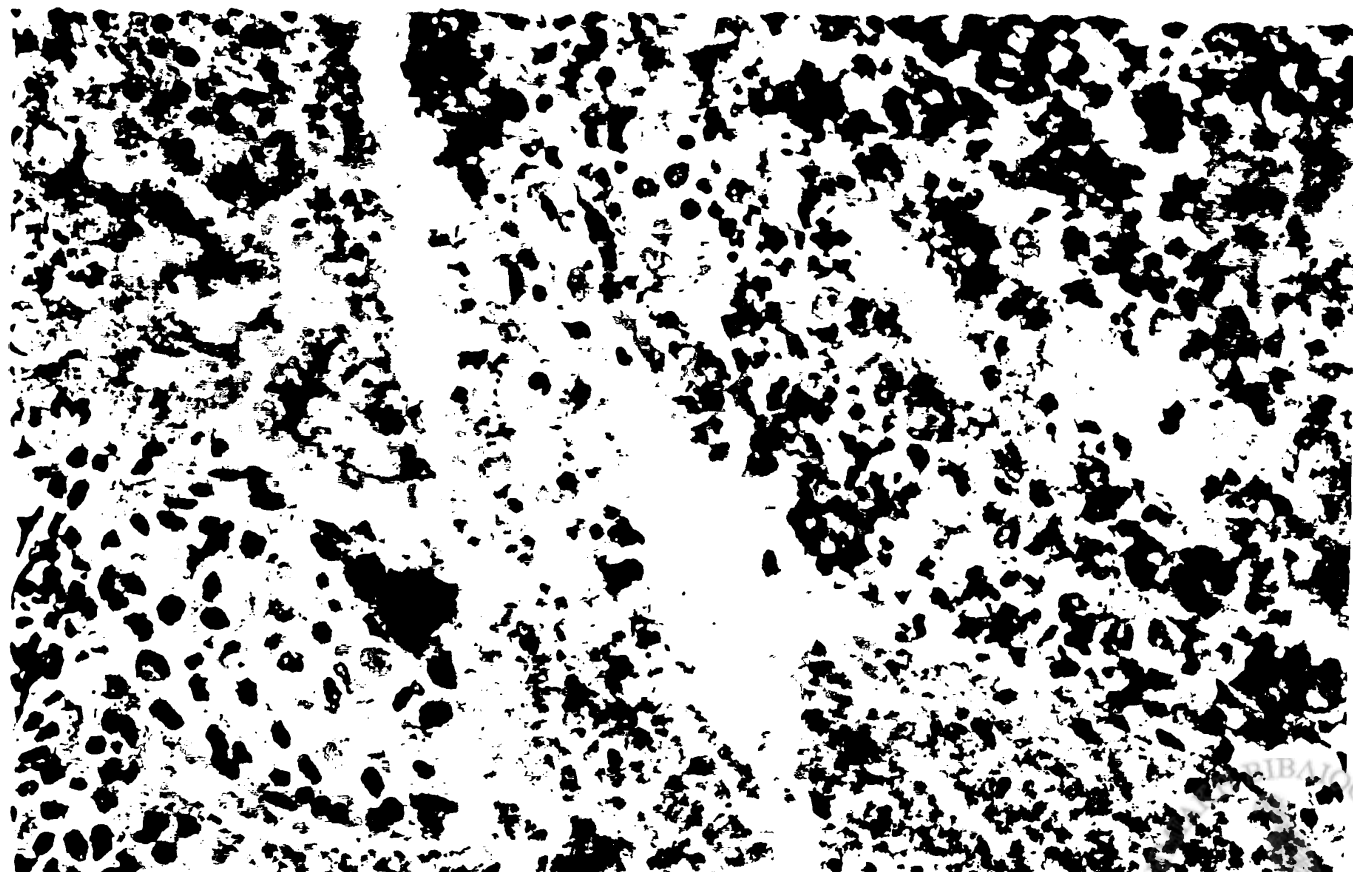
Μικρού βαθμού φλεγμονώδης αντίδραση του υποστρώματος όπου όμως, αρκετά από τα πλασματοκύτταρα είναι θετικά στην IgA. Η αναλογία των λεμφοκυττάρων προς πλασματοκύτταρα είναι 2/1 αλλά η έκφραση της IgA θεωρείται μέτρια.





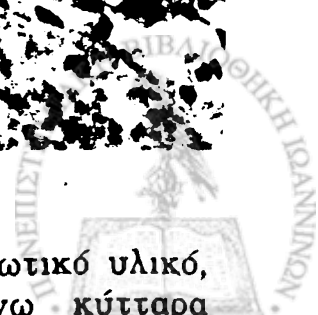
5. Διηθητικό καρκίνωμα: IgM.

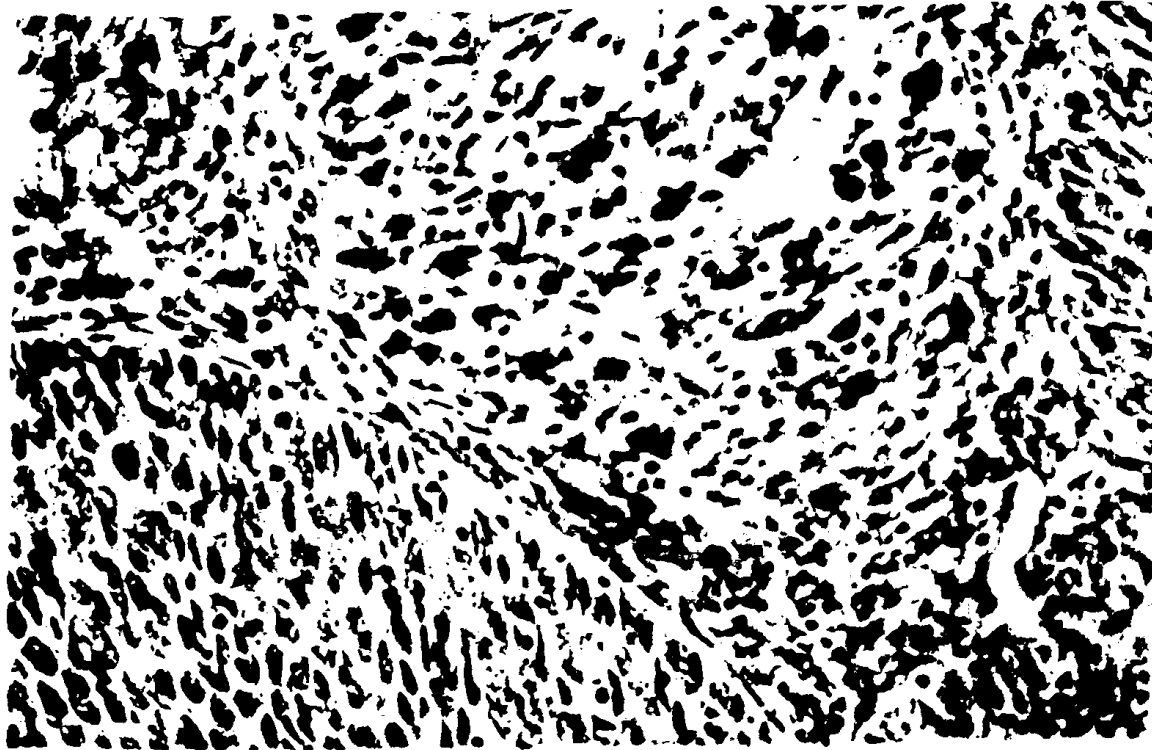
Πυκνή φλεγμονώδης αντίδραση του υποστρώματος πλησίον καρκινικής βλάστης όπου τα πλασματοκύτταρα υπερτερούν των λεμφοκυττάρων, εν τούτοις όμως η έκφραση των πλασματοκυττάρων στην IgM είναι πολύ μικρή.



6. Διηθητικό καρκίνωμα: IgG.

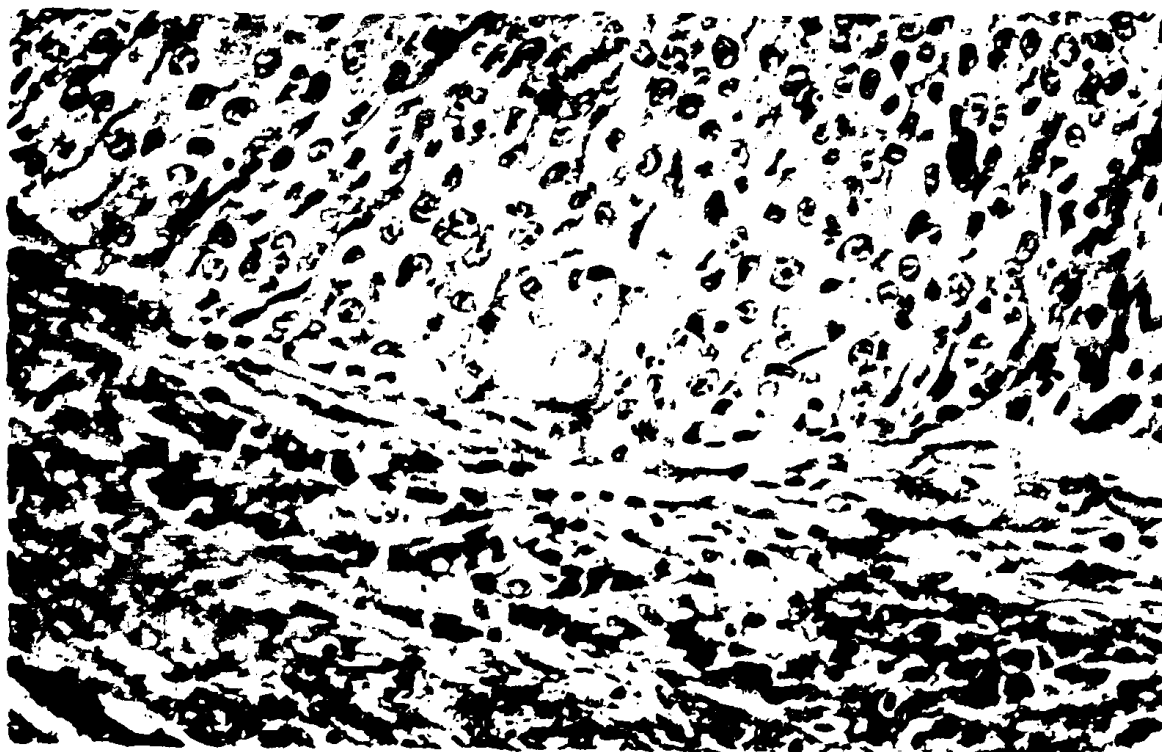
Νεκρωτική περιοχή σε έδαφος διηθητικού καρκινώματος με νεκροβιωτικό υλικό, ιστιοκύτταρα και πολυμορφοπύρηνα. Αρκετά από τα παραπάνω κύτταρα παρουσιάζουν θετική την αντίδραση της IgG στο πρωτόπλασμά τους.





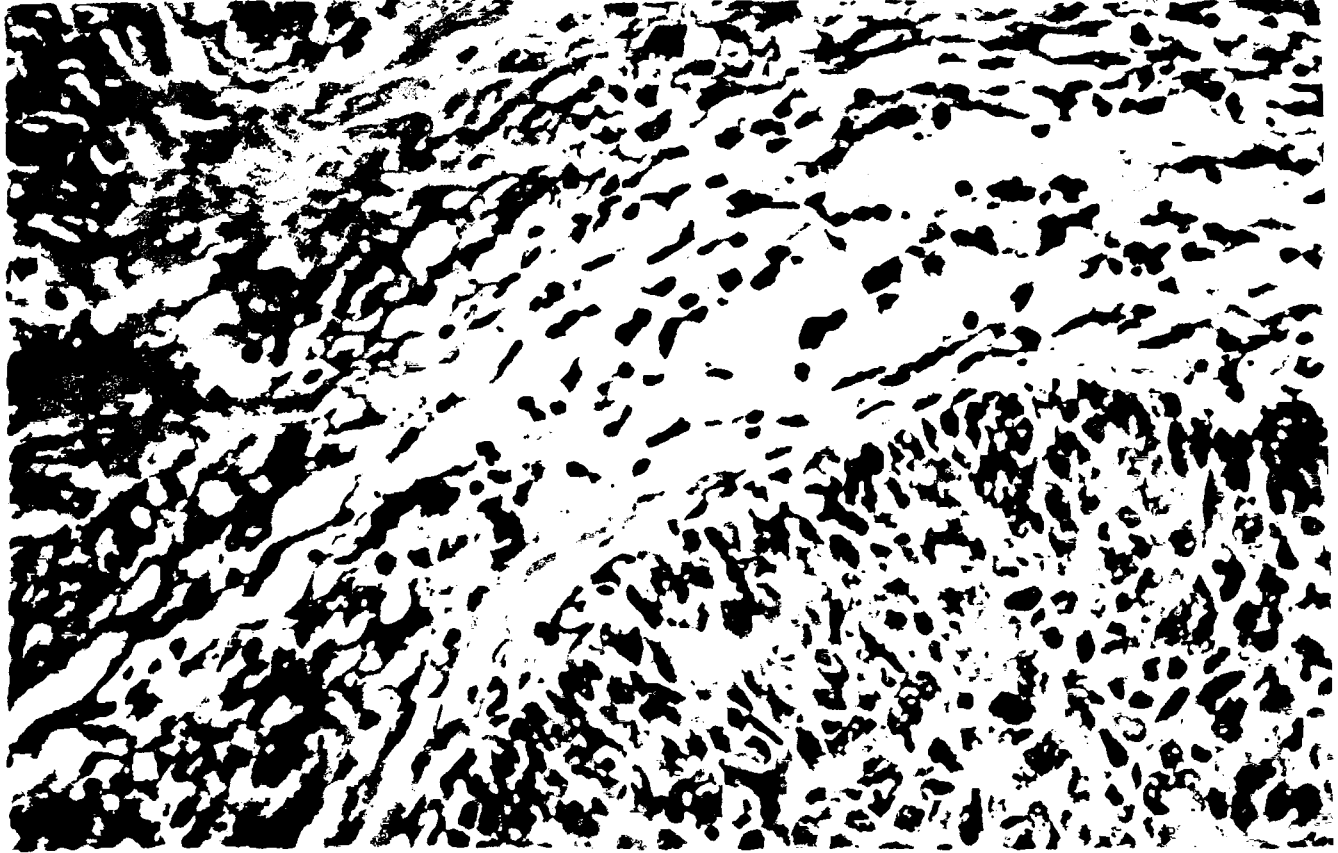
7. CIN: IgG.

Πυκνή φλεγμονώδης αντίδραση κυρίως από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα σε αναλογία 2/1 στα κάτω όρια μιας βαριάς δυσπλασίας. Αρκετά από τα πλασματοκύτταρα παρουσιάζουν θετική την αντίδραση της IgG στο πρωτόπλασμά τους.



8. CIN: IgA.

Μέτρια φλεγμονώδης αντίδραση στα κάτω όρια μιας μέτριας δυσπλασία του τραχήλου. Η αναλογία των λεμφοκυττάρων προς πλασματοκύτταρα στην περίπτωση αυτή υπολογίζεται στο 1/2 η δε αντίδραση των τελευταίων στην IgA θεωρείται ικανού βαθμού.



9. CIN: IgM.

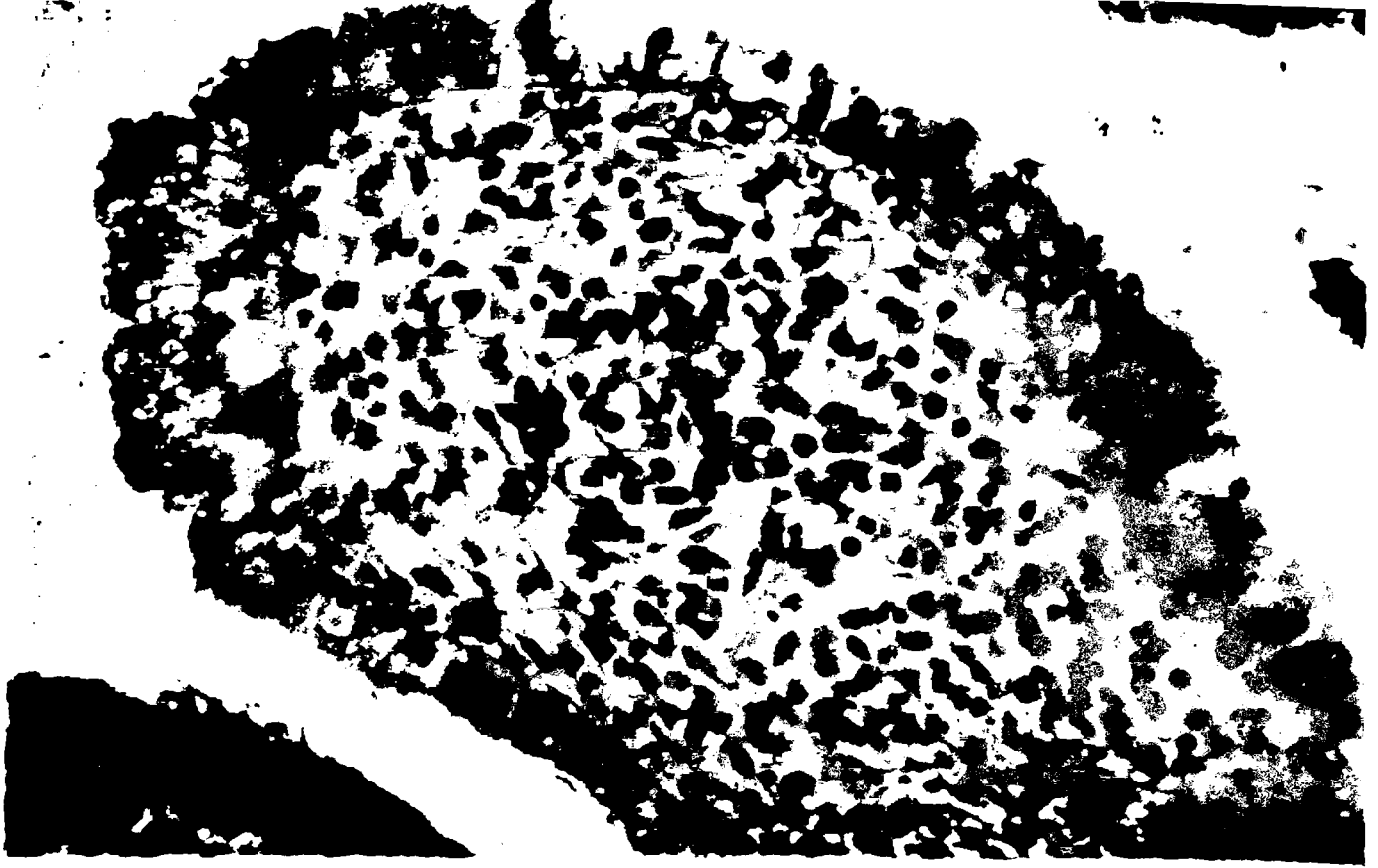
Μικρή φλεγμονώδης αντίδραση του υποστρώματος σε έδαφος μέτριας δυσπλασίας. Η αναλογία λεμφοκυττάρων προς πλασματοκύτταρα είναι 3/1 και τα τελευταία παρουσιάζουν μικρή αντίδραση στην IgM.



10. Φλεγμονή: IgA.

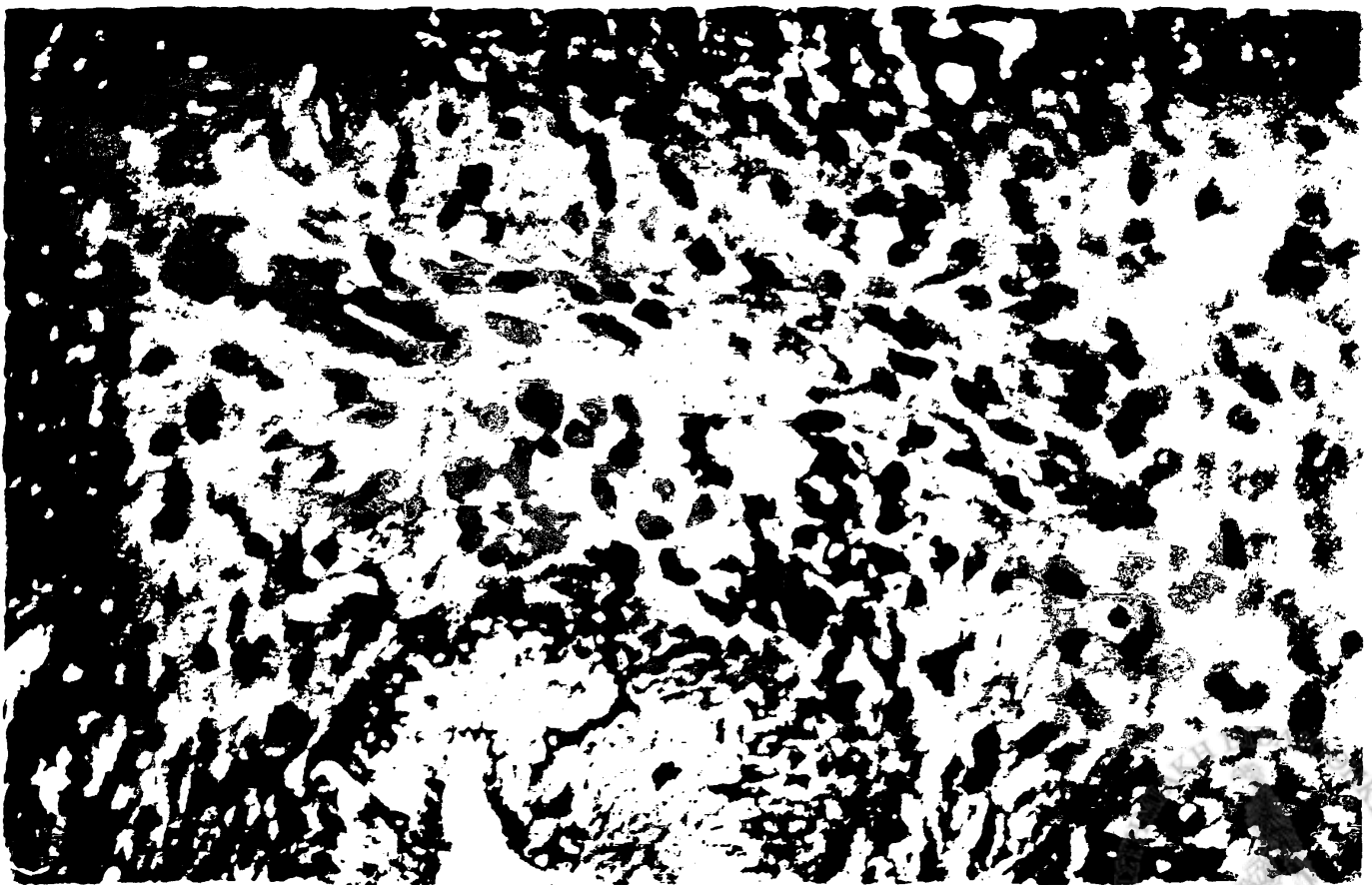
Ενδοτράχηλος με πυκνή φλεγμονώδη λεμφοπλασματοκυτταρική αντίδραση στο στρώμα. Τα πλασματοκύτταρα υπερέχουν και τα περισσότερα από αυτά εκφράζουν θετική την αντίδραση της IgA στο πρωτόπλασμά τους.





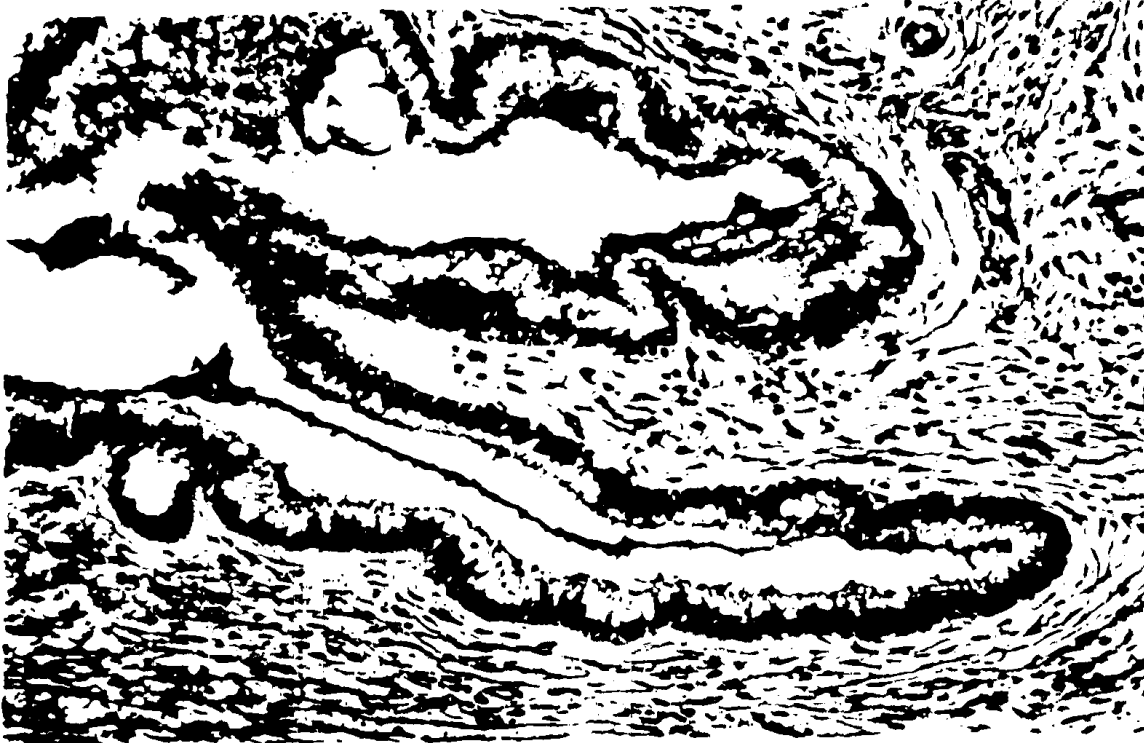
11. Φλεγμονή: IgM.

Πυκνή φλεγμονώδης αντίδραση του στρώματος στον ενδοτράχηλο. Τα πλασματοκύτταρα σε σχέση με τα λεμφοκύτταρα υπολογίζονται στο 3/1 αλλά η έκφρασή τους στην IgM θεωρείται μέτρια.



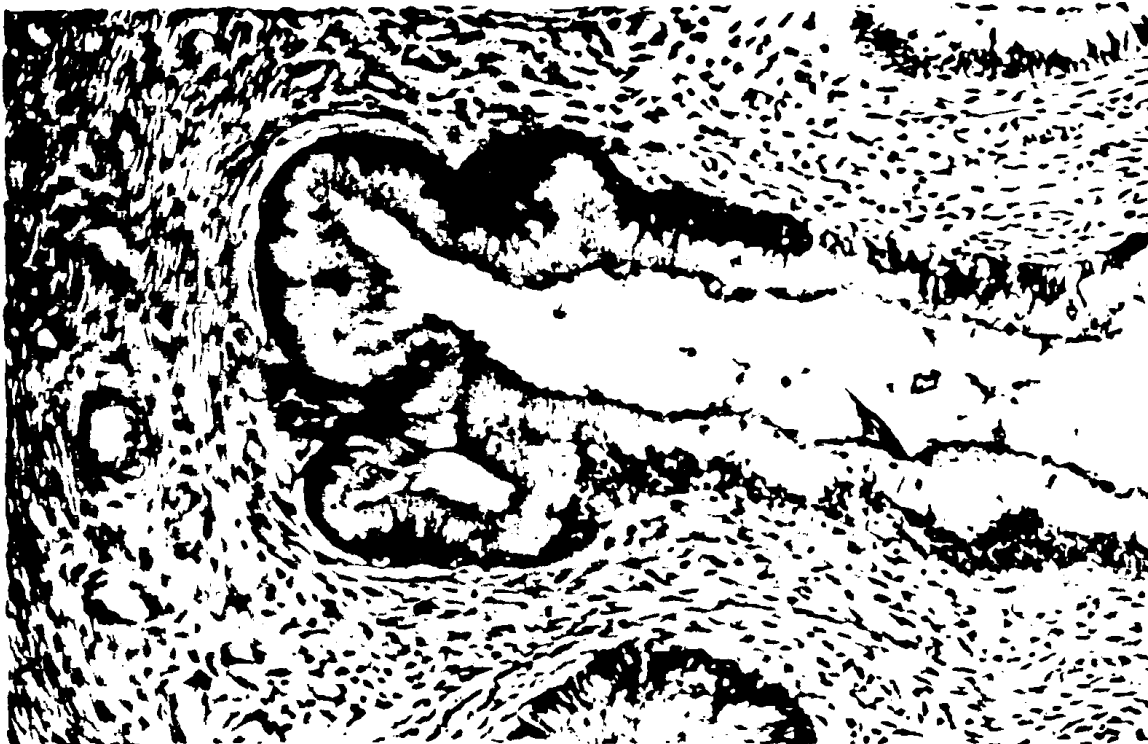
12. Φλεγμονή: IgG.

Αραιή φλεγμονώδης αντίδραση από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Τα τελευταία αν και ελάχιστα σε αριθμό εκφοάζονται όλα σχεδόν θετικά στην αντίδραση



13. Φυσιολογικός τράχηλος: S.C.

Τμήμα κατάδυσης ενδοτραχηλικών αδενίων με σχετικά μικρή έκφραση του S.C. στα επιθηλιακά κύτταρα. Η θετική αντίδραση στην προκειμένη περίπτωση φαίνεται να καταλαμβάνει κυρίως την περιοχή των κορυφαίων τμημάτων των επιθηλιακών κυττάρων.



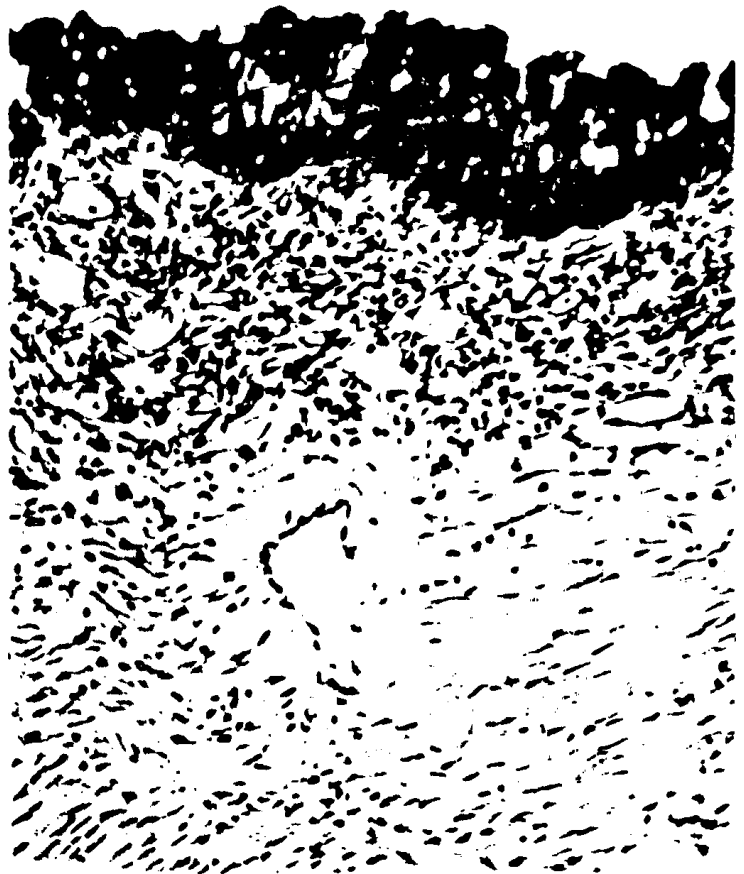
14. Φυσιολογικός τράχηλος: S.C.

Ενδοτραχηλικό αδένιο με μέτρια έκφραση του S.C. στα επιθηλιακά κύτταρα. Η αντίδραση του S.C. φαίνεται να καταλαμβάνει τόσο τα βασικά όσο και τα επιφανειακά τμήματα του επιθηλίου.



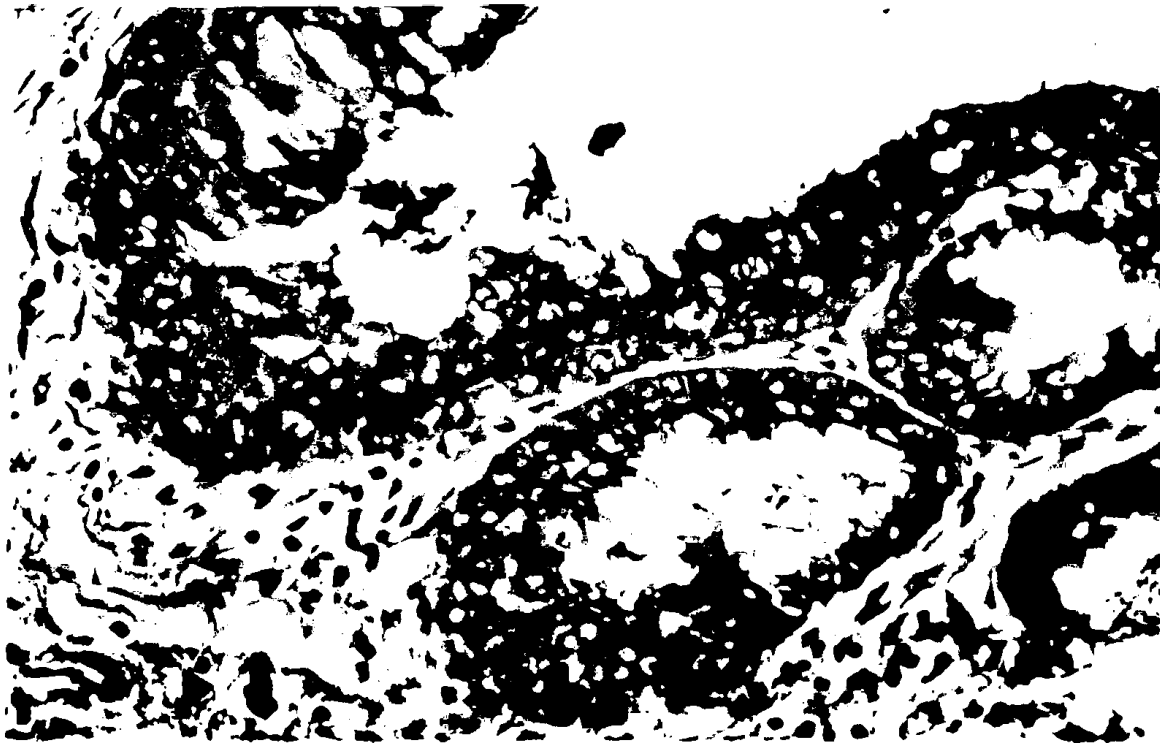
Τραχηλίτις: S.C.

Εντονή θετική αντίδραση του πρωτο-
πλασματος τόσο των αδενικών όσο και των
επιθηλιακών κυττάρων (άνω) σε περίπτωση
επιθηλιοειδούς τραχηλίτιδας.



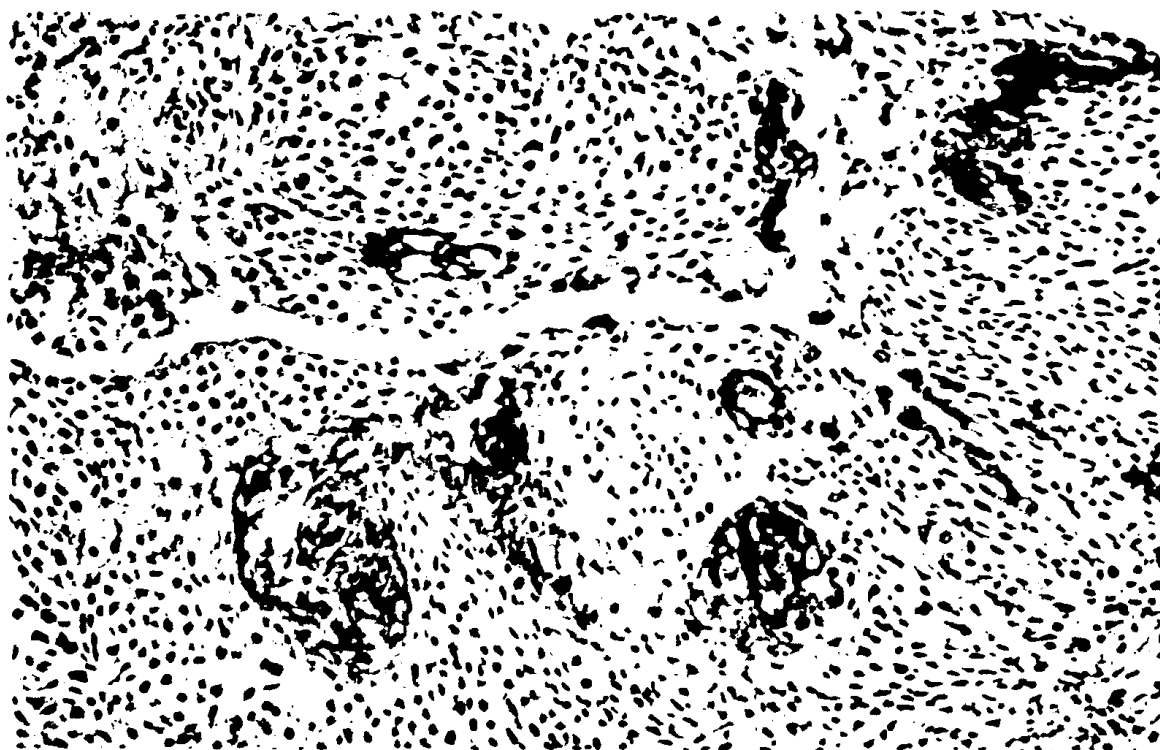
16. Τραχηλίτις: S.C.

Εντονή αντίδραση του S.C. στο πρωτό-
πλασμα κυττάρων του επιθηλίου του
ενδοτραχήλου που παρουσιάζει ανώριμη
πλακώδη μετάπλαση.



17. Τραχηλίτις: S.C.

Έντονη έκφραση του S.C. σε περίπτωση τραχηλίτιδας. Ολόκληρο το αδενικό επιθήλιο κατά μήκος και πλάτος καταλαμβάνεται από την αντίδραση του S.C. στα πρωτοπλάσματα των επιθηλιακών κυττάρων, που πέραν των άλλων φαίνεται να είναι και πιο πυκνά.



18. Διηθητικό καρκίνωμα.

Σε μερικές περιπτώσεις διηθητικού καρκινώματος παρατηρήθηκε θετική αντίδραση στο S.C. σε μερικά μεμονωμένα κύτταρα ή ομάδες καρκινικών κυττάρων. Την έκφραση αυτή την αποδώσαμε στη δυνατότητα του S.C. να εκφράζεται θετικά και στα φυσιολογικά πλακώδη κύτταρα (φωτ. 15).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση έγινε κατά Kruskal και Wallis⁽²¹⁴⁾. Συγκεκριμένα, οι τιμές των αναλυόμενων παραμέτρων προέκυψαν μετά από εκτίμηση των ιστολογικών παρασκευασμάτων και συνεπώς δεν είναι παραμετρικά μεγέθη (δεν είναι τιμές), αλλά τάξεις μεγεθών (Ranks, Ranked Data). Στις περιπτώσεις αυτές δεν πληρούνται οι απαραίτητες προϋποθέσεις για τη σύγχρονη στατιστική σύγκριση των 4 ομάδων ασθενών με παραμετρική ανάλυση διακύμανσης (Analysis of Variance, ANOVA). Η ενδεδειγμένη μέθοδος είναι η ανάλογη μη παραμετρική τεχνική της ανάλυσης διακύμανσης κατά Kruskal & Wallis (Zar 1984)⁽²¹⁴⁾. Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό πρόγραμμα Statgraphics οι αλγόριθμοι του οποίου επιτρέπουν την ανάλυση κατά Kruskal & Wallis δεδομένων που χαρακτηρίζονται από την παρουσία πολλών συνδεδεμένων τιμών (Ties: δηλαδή άτομα από τις διάφορες ομάδες έχουν τιμή για κάποια παράμετρο την ίδια τάξη μεγέθους).

Η σύγκριση του στατιστικού αποτελέσματος γίνεται ως προς τους πίνακες της κατανομής του χ^2 και σε επίπεδο σημαντικότητας τουλάχιστον 0,05. Στις περιπτώσεις που απορρίπτεται η μηδενική υπόθεση H_0 (όλοι οι μέσοι όροι των τάξεων είναι ίδιοι και συνεπώς οι ομάδες των ασθενών δεν διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την εξεταζόμενη παράμετρο) για να διαπιστωθεί ποιές ομάδες διαφέρουν μεταξύ τους εφαρμόστηκε ο στατιστικός έλεγχος κατά Dunn (1964, και Zar 1984)⁽²¹⁴⁾ με την κατάλληλη προσαρμογή για την περίπτωση δεδομένων που χαρακτηρίζονται από την παρουσία πολλών συνδεδεμένων τιμών. ‘

Προκειμένου να αριθμοποιήσουμε το υλικό μας για κάθε παράμετρο (IgA, IgG, IgM) που μελετήσαμε η παρουσία της ανοσοϊστοχημικής αντίδρασης εκφράστηκε ως εξής:



Αριθμοποίηση

απουσία	0	0
ασθενώς θετική	+/-	1
μικρή	+	2
μέτρια	++	3
μεγάλη	+++	4

Αντίστοιχα η πυκνότητα της φλεγμονής αριθμοποιήθηκε ως εξής:

Μικρή	1
Μέτρια	2
Μεγάλη	3

Για τη σχέση (Rate) πλασματοκυττάρων προς λεμφοκύτταρα (P/L) δεν χρειάστηκε να γίνει νέα αριθμοποίηση.



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα ευρήματα των μετρήσεών μας με τη μικροσκόπηση ως προς τις ανοσοσφαιρίνες IgA, IgM, IgG, το εκκριτικό συστατικό (SC), την πυκνότητα της φλεγμονής (density) και της σχέσης (rate) των πλασματοκυττάρων προς τα λεμφοκύτταρα στις νεοπλασματικές και μη παθήσεις του τραχήλου της μήτρας παρουσιάζονται και αναλύονται στους παρακάτω πίνακες.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ - ΜΑΡΤΥΡΕΣ

Αρ. περ.	Φλεγμονώδης διήθηση				Πυκνότητα			Σχέση P/L	Θετικότητα		
	Πολυμορφο πύρηνα	Λεμφο κύτταρα	Πλασματο κύτταρα	Ιστιοκύτταρα	Μικρή	Μέτρια	Μεγάλη		IgG	IgM	IgA
1		+	+		+	+		1/3		+	+
2		+	+		+	+		1/5		+	.
3		+	+		+			1/3		+	.
4		+	+		+			1/5		+	+
5		+	+		+			1/5	-/+	-/+	.
6		+	+		+			1/3		-/+	.
7		+	+		+			1/5	-/+	.	.
8		+	+		+			1/5		.	.
9		+	+		+			1/5		+	
10		+	+		+			1/5		+	
11		+	+		+			1/5		+	+
12		+	+		+			1/3		+	+
13		+	+		+			1/5	-/+	-/+	.
14		+	+		+			1/5	-/+	.	.
15		+	+		+			1/5		+	.
16		+	+		+			1/5		.	.
17		+	+		+			1/3		-/+	.
18		+	+		+			1/3		+	.
19		+	+		+			1/5	-/+	-/+	.
20		+	+		+			1/5		+	+
21		+	+		+			1/3		-/+	.
22		+	+		+			1/5		+	.
23		+	+		+			1/5	.	.	
24		+	+		+			1/3		+	+
25		+	+		+			1/5	-/+	.	.
26		+	+		+			1/5		+	
27		+	+		+			1/3		+	.



ΠΙΝΑΚΑΣ 8

ΦΛΕΓΜΟΝΕΣ

Αρ. περ.	Φλεγμονώδης διήθηση				Πυκνότητα			Σχέση P/L	Θετικότητα		
	Πολυμορφο πύρηνα	Λεμφο κύτταρα	Πλασματο κύτταρα	Ιστιοκύτταρα	Μικρή	Μέτρια	Μεγάλη		IgG	IgM	IgA
1		+	+		+			1/5		-/+	++
2		+	+			+	+	1/1	++	+	+
3		+	+		+			1/2		+	+
4		+	+		+	+		1/1		+	+
5	+	+	+		+	+		2/1		+	-
6	+	+	+		+	+		1/2		+	-
7		+	+			+		2/1		-/+	
8		+	+		+			1/10		+	-
9		+	+		+			1/3		+	++
10		+	+	+		+		1/1	+	+	++
11		+	+			+		1/1	+	++	+
12		+	+		+			1/3	-/+	+	+
13		+	+			+		1/2	-/+	+	-
14		+	+		+			1/1	-	-/+	-
15		+	+				+	1/2	++	+	++
16		+	+		+	+		1/3	+	+	-
17		+	+		+			1/5		+	
18	+	+	+			+	+	1/2	+	++	++
19		+	+		+			1/1	-/+	+	+
20	+	+	+				+	1/1		++	+
21		+	+		+			1/3	-/+	+	
22		+	+			+		1/1	++	++	-
23		+	+		+			1/3		-/+	-
24	+	+	+				+	1/1	++	+	-/+
25		+	+		+	+		1/1	-/+	+	-
26		+	+			+		1/2	+	+	-/+
27	+	+	+				+	1/1		++	+
28		+	+		+			1/3	+	-/+	++



ΠΙΝΑΚΑΣ 9

ΥΨΗΛΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΕΝΔΟΕΠΙΘΗΛΙΑΚΕΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ
(HG-SIL)

Αρ. περ.	Φλεγμονώδης διήθηση				Πυκνότητα			Σχέση P/L	Θετικότητα		
	Πολυμορφο πύρηνα	Λεμφο κύτταρα	Πλασματο κύτταρα	Ιστιοκύτταρα	Μικρή	Μέτρια	Μεγάλη		IgG	IgM	IgA
1	+	+	+		+			1/1	+++	++	
2		+	+		+			1/3	++	+	+
3		+	+		+			1/3		-/+	
4		+	+			+		1/3	+	++	++
5	+	+	+			+		1/3		+	-
6		+	+		+			1/1	++	+	+++
7		+	+			+		1/3		++	
8		+	+				+	1/2	+++		++
9		+	+		+			1/2		++	+
10		+	+		+			1/2		++	+
11	+	+	+				+	2/1	++	+	+
12		+	+		+			1/3		+	-/+
13		+	+		+			1/5	-/+	-/+	
14		+	+			+		1/1		-/+	
15		+	+		+			1/3		+	
16		+	+			+		1/2	-/+	+	-/+
17		+	+			+	+	3/1		+	-
18		+	+				+	1/3	-	-/+	-
20	+	+	+				+	1/3	-/+	+	-
21	+	+	+		+			1/1		-	
22		+	+		+			1/5		-	+
23		+	+		+	+		3/1		+	-/+
24		+	+			+		2/1	+++		
27		+	+			+		2/1	++		



ΠΙΝΑΚΑΣ 10

ΔΙΗΘΗΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Αρ. περ.	Φλεγμονώδης διήθηση				Πυκνότητα			Σχέση P/L	Θετικότητα		
	Πολυμορφο πύρηνα	Λεμφο κύτταρα	Πλασματο κύτταρα	Ιστιοκύτταρα	Μικρή	Μέτρια	Μεγάλη		IgG	IgM	IgA
1	+	+	+				+	5/1	+++	+	-
2		+	+				+	5/1	++	+	-/+
3		+	+			+	+	4/1		+	++
4		+	+			+		3/1	-/+	-	-/+
5	+	+	+	+			+	5/1	++	-/+	-/+
6	+	+	+				+	3/1	+++	-	-
7	+	+	+	+			+	3/1	+++	-/+	+
8	+	+	+	+			+	2/1	+	-	-/+
9		+	+		+			1/1		-	++
10		+	+				+	3/1		-	+
11	+	+	+			+	+	2/1		+	+
12	+	+	+				+	1/1		-	
13		+	+				+	3/1	++	+	+
14		+	+		+			1/1	++	-	
15	+	+	+			+	+	1/3	-/+	-	-
16	+	+	+			+	+	2/1	+	+	+
17	+	+	+				+	5/1	-/+	-	+
18		-	+		+			1/1		+	-/+
19	+	+	+		+			2/1		-	+
20		+	+				+	2/1	++	-	-
21	+	+	+				+	3/1	+++	+	++
22	+	+	+				+	3/1		-/+	-/+
23	+	+	+	+		+		1/1	+	-	-
24	+	+	+				+	2/1	-	-	-
25	+	+			+			1/3	-	-	
26	+	+	+			+	+	5/1	++		
27		+	+				+	3/1			+



Ανοσοσφαιρίνη IgA

Μετά τον ποιοτικό έλεγχο των αποτελεσμάτων μας (διπλή παρατήρηση-επανεκτίμηση των ευρημάτων με μη γνωστή την πάθηση και εκτίμηση τυχαίων δειγμάτων) συγκρίναμε τις ομάδες προς τους μάρτυρες και μεταξύ τους με μέτρο $Q=2,639$ και σε επίπεδο σημαντικότητας $0,05$. Μεγέθη > 2.639 θεωρούνται στατιστικώς σημαντικά.

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι

IgA	SE	Q
A προς Δ	8.100	2,691
A B	8.350	0,209
A Γ		
B Δ	8.350	2,401
B Γ	8.279	0,179
Γ Δ	8.028	2,682

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙ

Μέση τιμή της IgA στις διάφορες ομάδες (Average Rank)

Ομάδα	Μέγεθος Δείγματος	Average Rank
A	27	59.5185
B	24	57.7708
Γ	28	59.2500
Δ	27	37.722

Test statistic=10.2309

Significance level=0,0167022



Τα καρκινώματα του τραχήλου (ομάδα Α) παρουσιάζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά (2,691) σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων (Δ). Επειδή η μέση τιμή τάξης μεγέθους (Average Rang) της IgA της ομάδας αυτής είναι 59,5185 ενώ εκείνη των μαρτύρων είναι 37,7222 με test statistic 10,2309 και σταθερό σφάλμα (significance level 0,0167022) γίνεται φανερό ότι υπάρχει στατιστικώς σημαντική αύξηση της IgA στα καρκινώματα (Πιν. Ι, ΙΙ).

Ομως τα καρκινώματα (Α) σε σύγκριση με την υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (High grade squamous intraepithelial lesion HG-SIL) που είναι η ομάδα Β δεν παρουσιάζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά (0,209). Το Average Rank της IgA των δύο αυτών ομάδων Α και Β είναι 59,5185 και 57,7708 αντίστοιχα που σημαίνει, μία απόκλιση προς τα καρκινώματα.

Επίσης τα καρκινώματα (ομάδα Α) σε σύγκριση με τις φλεγμονές (ομάδα Γ) δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά ενώ το Average Rank είναι περίπου το ίδιο.

Μεταξύ των HG-SIL (ομάδα Β) και των μαρτύρων (ομάδα Δ) δεν υπάρχει σημαντική διαφορά (2,401). Εξ'άλλου αν συγκρίνουμε το Average Rank των ομάδων Β και Δ που είναι 57,7708 και 37,7222 αντίστοιχα πάντα στο ίδιο significance level και στο test statistic που προαναφέραμε πιστοποιούμε αύξηση της IgA στις HG-SIL (ομάδα Β).

Η ομάδα Β σε σύγκριση με την ομάδα Γ δεν εμφανίζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά (0,179). Το Average Rank είναι ελαφρά μεγαλύτερο στην ομάδα Γ σε σχέση με την Β.

Τέλος οι φλεγμονές (Γ) σε σύγκριση με τους μάρτυρες (ομάδα Δ) παρουσιάζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά (2,682). Το Average Rank είναι 59,2500 και 37,7222 αντίστοιχα. Έτσι γίνεται φανερό ότι υπάρχει στατιστικώς σημαντική αύξηση της IgA στις φλεγμονές σε σύγκριση με τους μάρτυρες.



Ανοσοσφαιρίνη IgG

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙΙ

IgG	SE	Q
A προς Δ	7,761	3.028
A B	8.000	0,877
A Γ		
B Δ	8.000	2,061
B Γ		
Γ Δ	7,691	2,162

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙV

Ομάδα	Μέγεθος Δείγματος	Average Rank
A	27	62.8889
B	24	55.8750
Γ	28	56.0179
Δ	27	39.3889

Test statistic=9,92429

Significance level=0,019208

Η ομάδα (A) των καρκινωμάτων εμφανίζει στατιστικώς σημαντική διαφορά (3.028) σε σύγκριση με την ομάδα (Δ) των μαρτύρων (Πιν. ΙΙΙ). Το Average Rank είναι για την πρώτη ομάδα 62,8889 και για τη δεύτερη 39,3889 με test statistic=9,92429 και σταθερό σφάλμα=0,0192208 (Πιν.ΙV). Έτσι γίνεται φανερό ότι η IgG εμφανίζεται αυξημένη στα καρκινώματα σε σύγκριση με τους μάρτυρες.

Όμως τα καρκινώματα (A) σε σύγκριση με τις HG-SIL (B) δεν εμφανίζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά. Οι μέσες τιμές (Average Rank) των δύο αυτών ομάδων που είναι 62.8889 και 55,8750 ως προς την IgG εμφανίζουν



μια οριακή διαφορά στο επίπεδο σημαντικότητας που αναφερόμαστε. Υπάρχει μία τάση αύξησης της IgG στα καρκινώματα σε σχέση με τις HG-SIL.

Επίσης τα καρκινώματα (Α) σε σχέση με τις φλεγμονές (Γ) δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά. Οι μέσες τιμές (Average Rank) όπως φαίνεται στο πίνακα IV είναι για την ομάδα Α 62.8889 και για τη Γ 56.0179. Δηλαδή η μέση τιμή της IgG είναι αυξημένη στα καρκινώματα σε σχέση με τις φλεγμονές χωρίς όμως να είναι στατιστικώς σημαντικά αυτά τα μεγέθη.

Οι HG-SIL (ομάδα Β) σε σχέση με τους μάρτυρες (Δ) καθώς και με τις φλεγμονές (Γ) δεν εμφανίζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά. Οι μέσες τιμές των ομάδων αυτών για την IgG είναι για την ομάδα Β 55.8750, για την ομάδα Δ 39.8889 και για την ομάδα Γ 56.0179. Βλέπουμε δηλαδή ότι η μέση τιμή της IgG είναι μεγαλύτερη στις HG-SIL σε σύγκριση με τους μάρτυρες, ενώ σε σύγκριση με τις φλεγμονές η διαφορά είναι μικρή.

Τέλος οι φλεγμονές (Γ) σε σχέση με τους μάρτυρες (Δ) δεν εμφανίζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά (2,162). Οι μέσες τιμές των ομάδων αυτών είναι 56.0179 για τη Γ και 39.3889 για τη Δ. Δηλαδή η μέση τιμή της IgG είναι μεγαλύτερη στις φλεγμονές απ'ό,τι στους μάρτυρες.

Ανοσοσφαιρίνη IgM.

ΠΙΝΑΚΑΣ V

IgM	SE	Q
Α προς Δ	7.822	2.199
Α Β	8.063	3.471
Α Γ	7.752	4.822
Β Δ	8.063	1.338
Β Γ	-	-
Γ Δ	7.752	2,603

Q=2,63



ΠΙΝΑΚΑΣ VI

Ομάδα	Μέγεθος Δείγματος	Average Rank
A	27	32.9074
B	24	60.8958
Γ	28	70.2857
Δ	27	50.111

Test statistic=25.3773

Επίπεδο σημαντικότητας=1.28755

Τα καρκινώματα (ομάδα A) δεν εμφανίζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά (2,199) σε σύγκριση με τους μάρτυρες (ομάδα Δ) [πίν.V]. Όπως φαίνεται από τον πίνακα VI το Average Rank (μέση τιμή) της ομάδα A είναι 32.9074 και της ομάδα Δ 50.111 με test statistic: 25,3775 και significance level 1,28755. Έτσι γίνεται φανερό ότι η μέση τιμή της IgM στους μάρτυρες είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τα καρκινώματα. Μεταξύ των καρκινωμάτων (ομάδα A) και των ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών (ομάδα B) υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά (3,471) (πιν. V). Μάλιστα όπως φαίνεται από το Average Rank των δύο παραπάνω ομάδων (32,9074 και 60,8958) η IgM είναι μεγαλύτερη στις υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (ομάδα B) από ότι στα καρκινώματα (ομάδα A) [πιν. VI].

Επίσης τα καρκινώματα (ομάδα A) παρουσιάζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά (4,822) σε σχέση με τις φλεγμονές (ομάδα Γ) [πίνακας I]. Το Average Rank των φλεγμονών (ομάδα Γ) είναι 70.2857 ενώ εκείνο των καρκινωμάτων (ομάδα A) 32.9074. (πίν. VI). Βλέπουμε λοιπόν ότι η IgM είναι μεγαλύτερη στις φλεγμονές (ομάδα Γ) από ότι στα καρκινώματα (ομάδα A).

Από τον πίνακα V βλέπουμε ότι μεταξύ των HG-SIL (ομάδα B) και των μαρτύρων (ομάδα Δ) δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά (1,338). Το Average Rank (πίν. VI) είναι για μεν τις HG-SIL (ομάδα B) 60.8958 για δε τους μάρτυρες (ομάδα Δ) 50.1111. Δηλαδή η μέση τιμή (Average Rank) για τις IgM είναι μεγαλύτερη στις HG-SIL (ομάδα B) σε σχέση με τους μάρτυρες (ομάδα Δ) αλλά η διαφορά δεν είναι στατιστικώς σημαντική.



Επίσης μεταξύ HG-SIL (ομάδα Β) και φλεγμονών (ομάδα Γ) δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά (πιν. V). Από τον πίνακα VI φαίνεται ότι το Average Rank των HG-SIL (ομάδα Β) είναι 60.8958 ενώ εκείνο των φλεγμονών (ομάδα Γ) 70.2857. Δηλαδή η μέση (Average Rank) της IgM των φλεγμονών (ομάδα Γ) είναι μεγαλύτερη από εκείνη των HG-SIL (ομάδα Β).

Τέλος οι φλεγμονές (ομάδα Γ) δεν εμφανίζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά (2.603) σε σχέση με τους μάρτυρες (ομάδα Δ) (πιν. V). Από τον πίνακα II φαίνεται ότι το Average Rank της ομάδας Γ είναι 70.2857 ενώ εκείνο της ομάδας Δ 50.1111. Έτσι γίνεται φανερό ότι η IgM δεν είναι στατιστικώς σημαντικά αυξημένη στις φλεγμονές (ομάδα Γ) αλλά παρατηρείται μία τάση αύξησης σε σχέση με τους μάρτυρες (ομάδα Δ).

Πυκνότητα Φλεγμονής

ΠΙΝΑΚΑΣ VII

ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ	SE	Q
A προς Δ	7.901	5.773
A B	8.144	2.963
A Γ	7.830	2.996
B Δ	8.144	2.687
B Γ	8.076	0.084
Γ Δ	7.830	2.829

ΠΙΝΑΚΑΣ VIII

Ομάδα	Μέγεθος Δείγματος	Average Rank
A	27	76.778
B	24	52.6458
Γ	28	53.3214
Δ	27	31.1667

Test statistic=33.3545

Significance level=2.71115

$\chi^2_{0,05,3}=7.815$



Σχετικά με την πυκνότητα της φλεγμονής τα καρκινώματα (ομάδα Α-πίν. VII) εμφανίζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά (5,773) σε σχέση με τους μάρτυρες (ομάδα Δ). Μάλιστα το Average Rank της πυκνότητας όπως φαίνεται από τον πίνακα VIII είναι για τα καρκινώματα (ομάδα Α) 76.7778 ενώ για τους μάρτυρες (ομάδα Δ) 31.1667 με test statistic=33.3545, significance level 2.7115 και χ^2 0,05,3=7.815. Έτσι γίνεται φανερό ότι η πυκνότητα της φλεγμονής είναι μεγαλύτερη στα καρκινώματα (ομάδα Α) σε σχέση με τους μάρτυρες (ομάδα Δ).

Επίσης τα καρκινώματα (ομάδα Α) σε σχέση με τις HG-SIL (ομάδα Β) εμφανίζουν στατιστικά σημαντική διαφορά (2,963). Το Average Rank για την πυκνότητα της φλεγμονής, όπως φαίνεται από τον πίνακα VIII είναι μεγαλύτερο για τα καρκινώματα (ομάδα Α) σε σχέση με τις HG-SIL (ομάδα Β). Συνεπώς η πυκνότητα είναι μεγαλύτερη στα καρκινώματα από τις HG-SIL.

Στατιστικώς σημαντική διαφορά (2,996) εμφανίζουν επίσης τα καρκινώματα (ομάδα Α) σε σχέση με τις φλεγμονές (ομάδα Δ) (πίν. VII). Το Average Rank (πίνακας VIII) για την πυκνότητα είναι για μεν τα καρκινώματα (ομάδα Α) 76.7778 για δε τις φλεγμονές (ομάδα Ι) 53.3214. Έτσι γίνεται φανερό ότι στα καρκινώματα (ομάδα Α) η πυκνότητα είναι μεγαλύτερη από εκείνη των φλεγμονών (ομάδα Γ).

Οι HG-SIL (ομάδα Β) [πίν. VII] παρουσιάζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά (2,687) σε σχέση με τους μάρτυρες (ομάδα Δ). Η μέση τιμή (Average Rank) των δύο παραπάνω ομάδων όπως φαίνεται από τον πίνακα VIII είναι για μεν τις HG-SIL (ομάδα Β) 52.6458 για δε τους μάρτυρες (ομάδα Δ) 31.1667. Δηλαδή υπάρχει αφ'ενός στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων και αφ'ετέρου η πυκνότητα είναι μεγαλύτερη στις HG-SIL (ομάδα Β) από ό,τι στους μάρτυρες (ομάδα Δ).

Όμως μεταξύ των HG-SIL (ομάδα Β) και των φλεγμονών (ομάδα Γ) δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά (0,084). Από τον πίνακα VIII φαίνεται ότι μεταξύ των HG-SIL (ομάδα Β) και των φλεγμονών (ομάδα Γ) υπάρχει πολύ μικρή διαφορά. Δηλαδή η διαφορά στην πυκνότητα της φλεγμονής μεταξύ των δύο παραπάνω ομάδων είναι πολύ μικρή.

Τέλος μεταξύ των φλεγμονών (ομάδα Γ) και των μαρτύρων (ομάδα Δ) υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά (2,829). Το Average Rank της πυκνότητας για τις φλεγμονές (ομάδα Γ) [πίν. VIII) είναι 53.3214 ενώ για



τους μάρτυρες (ομάδα Δ) 31.1667. Έτσι γίνεται φανερό ότι η πυκνότητα είναι μεγαλύτερη στις φλεγμονές (ομάδα Γ) από ό,τι στους μάρτυρες (ομάδα Δ).

Σχέση πλασματοκυττάρων προς λεμφοκύτταρα (P/L).

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΧ

ΣΧΕΣΗ P/L	SE	Q
A προς Δ	8.231	8.037
A B	8.484	3.937
A Γ	8.157	4.442
B Δ	8.484	3.860
B Γ	8.412	0.337
Γ Δ	8.157	3.668

Q=2,639

ΠΙΝΑΚΑΣ Χ

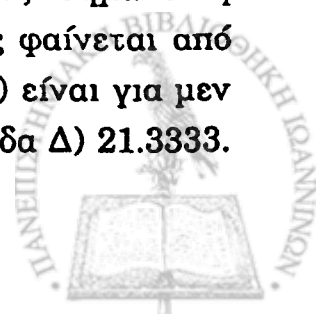
ΟμάδαA	Μέγεθος Δείγματος	Average Rank
A	27	87.4815
B	24	54.0833
Γ	28	51.2500
Δ	27	21.3333

Test statistic=64.8042

Significance level=5.52891

$\chi^2_{0,05,3}=7.815$

Σχετικά με τη σχέση πλασματοκυττάρων προς λεμφοκύτταρα τα καρκινώματα (ομάδα A) [πίν. ΙΧ] εμφανίζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά (8.037) σε σχέση με τους μάρτυρες (ομάδα Δ). Όπως φαίνεται από τον πίνακα Χ το Average Rank για την παραπάνω σχέση (P/L) είναι για μεν τα καρκινώματα (ομάδα A) 87.4815 για δε τους μάρτυρες (ομάδα Δ) 21.3333.



Γίνεται λοιπόν φανερό ότι η σχέση πλασματοκυττάρων προς λεμφοκύτταρα είναι μεγαλύτερη στα καρκινώματα (ομάδα Α) απ' ότι στους μάρτυρες (ομάδα Δ). Αλλά και μεταξύ των καρκινωμάτων (ομάδα Α) και των ΗG-SIL και (ομάδα Β) υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά (3,937) (πίν.ΙΧ). Το Average Rank για τη σχέση P/L είναι μεγαλύτερο στα καρκινώματα (87.4815) από ότι στις ΗG-SIL (54.0833). Συνεπώς ο λόγος P/L είναι μεγαλύτερος στα καρκινώματα. Επίσης στατιστικώς σημαντική διαφορά (4,442) (πίνακας ΙΧ) υπάρχει και μεταξύ καρκινωμάτων (ομάδα Α) και φλεγμονών (ομάδα Γ). Μάλιστα το Average Rank της σχέσης P/L (πίνακας Χ) είναι για τα καρκινώματα (ομάδα Α) 87.4815 και για τις φλεγμονές 51.2500. Έτσι η σχέση P/L είναι μεγαλύτερη στα καρκινώματα από ό,τι στις φλεγμονές.

Από τον πίνακα ΙΧ φαίνεται ότι οι ΗG-SIL (ομάδα Β) εμφανίζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά (3,860) σε σχέση με τους μάρτυρες (ομάδα Δ). Το Average Rank της σχέσης P/L είναι για τις ΗG-SIL (ομάδα Β) [πίν.Χ] 54.0833 ενώ για τους μάρτυρες (ομάδα Δ) 21.3333. Έτσι η σχέση P/L είναι μεγαλύτερη στις ΗG-SIL από ότι στους μάρτυρες.

Όμως μεταξύ ΗG-SIL (ομάδα Β) [πίν.ΙΧ] και φλεγμονών δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά (0,337). Από τον πίνακα Χ φαίνεται ότι το Average Rank των δύο παραπάνω ομάδων για τη σχέση P/L είναι για τις ΗG-SIL (ομάδα Β) 54.0833 και για τις φλεγμονές (ομάδα Γ) 51.2500. Δηλαδή υπάρχει μία μικρή αύξηση της μέσης τιμής (average rank) της σχέσης P/L στις ΗG-SIL σε σύγκριση με τις φλεγμονές.

Τέλος οι φλεγμονές (ομάδα Γ) [πίν.ΙΧ] εμφανίζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά (3,668) σε σχέση με τους μάρτυρες (ομάδα Δ). Το Average Rank για τη σχέση P/L όπως φαίνεται στον πίνακα Χ είναι για τις φλεγμονές (ομάδα Γ) 51.2500 και για τους μάρτυρες (ομάδα Δ) 21.3333. Έτσι γίνεται φανερό ότι η σχέση P/L είναι μεγαλύτερη στις φλεγμονές από ό,τι στους μάρτυρες και η διαφορά αυτή είναι στατιστικώς σημαντική.



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η σύγχρονη άποψη είναι ότι το τοπικό ανοσοεκκριτικό σύστημα του τραχήλου της μήτρας αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας του γυναικείου γεννητικού συστήματος κατά παθογόνων παραγόντων.

Στην τοπική ανοσολογική απάντηση ο οργανισμός έρχεται αντιμέτωπος με το αντιγόνο σε ανατομικά περιορισμένη περιοχή και το εμποδίζει να δημιουργήσει πρόσβαση στο γενικό σύστημα.

Ανατομικά και λειτουργικά ο τράχηλος της μήτρας αποτελεί μέρος των βλεννογόνων των συνδεδεμένων με λεμφικό ιστό που φέρονται με την ονομασία MALT=Mucosal Associated Lymphoid Tissue. Το χόριο του τραχήλου περιέχει εκτός από τα Τ-λεμφοκύτταρα (κυτταροτοξικά - κατασταλτικά - βοηθητικά), κύτταρα φυσικούς φονείς (N.K.), Β-λεμφοκύτταρα, μακροφάγα. Τα κύτταρα Langerhans τοποθετημένα μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων προσλαμβάνουν και εκθέτουν προς αναγνώριση το αντιγόνο στην επιφάνειά τους και έχουν ρόλο ανάλογο με εκείνο των δενδριτικών κυττάρων των λεμφαδένων.

Το τοπικό ανοσοεκκριτικό σύστημα του τραχήλου εκφράζεται κυρίως με τις ανοσοσφαιρίνες IgA, IgG και IgM, οι οποίες υφίστανται ποιοτική και ποσοτική μεταβολή υπό την επίδραση εξωτερικών βλαπτικών παραγόντων ή ενδοεξωγενών ορμονών.

Όπως ήδη αναφέραμε η εκκριτική IgA (sIgA) είναι η κυριότερη ανοσοσφαιρίνη των τραχηλικών εκκρίσεων με ιδιαίτερα αντιγονικά και δομικά χαρακτηριστικά. Η ένωση της IgA με το εκκριτικό συστατικό (SC) την καθιστά ανθεκτική στα διάφορα πρωτεολυτικά ένζυμα (πρωτεάσες).

Η ανοσοσφαιρίνη IgG είναι η κυρίαρχος ανοσοσφαιρίνη στον όρο των θηλαστικών. Όμως στο χόριο του τραχήλου, τα φέροντα IgG πλασματοκύτταρα είναι λιγότερα από τα αντίστοιχα IgA πλασματοκύτταρα. Η IgG έχει αφενός την ικανότητα να περνά πιο εύκολα στον εξωαγγειακό χώρο με διήδρωση και αφ'ετέρου να ενώνεται με τα κύτταρα φονείς (N.K.) ιδιότητα που είναι πολύ σημαντική για την καταστροφή μικροβίων που προηγούμενος έχουν καλυφθεί με IgG-αντισώματα⁽¹⁾.

Η ανοσοσφαιρίνη IgM συντίθεται τοπικά, έχει περισσότερες θέσεις σύνδεσης με τα αντιγόνα και παρουσιάζει ανθεκτικότητα στα πρωτεολυτικά



ένζυμα όπως και η IgA. Οι δύο αυτές ανοσοσφαιρίνες αποτελούν τον κύριο αμυντικό παράγοντα του βλεννογόνου του τραχήλου.

Το SC είναι γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από το αδενικό επιθήλιο του ενδοτραχήλου και υπόκειται σε κυκλικές αλλαγές υπό την επίδραση ενδογενών ή εξωγενών ορμονών. Αποτελεί υποδοχέα σύνδεσης για τη διμερή IgA και πενταμερή IgM.

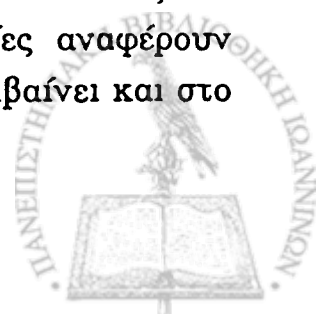
Η επίδραση των στεροειδών ορμονών μεταβάλλει την ανοσολογική κατάσταση του τραχήλου. Στην εκκριτική φάση παρατηρείται αύξηση των πλασματοκυττάρων του τραχήλου της μήτρας σε σχέση με την παραγωγική. Η συστηματική τοπική εφαρμογή κορτικοστεροειδών έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της τοπικής ανοσολογικής αντίδρασης. Αυτή εκφράζεται τόσο με ελάττωση των πλασματοκυττάρων όσο και των κυττάρων Langerhans. Μάλιστα έχειδειχθεί ότι η χρόνια έκθεση σε κορτικοστεροειδή είναι συνδεδεμένη με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθους εξαλλαγής(119,120,123).

Από την άλλη πλευρά η θεραπευτική εφαρμογή κορτικοστεροειδών σε στείρες γυναίκες, όπου η στειρότητα οφείλεται σε αντιπερματικά αντισώματα, αποτελεί αντικείμενο έρευνας(101).

Το ανοσοεκκριτικό σύστημα του γαστρεντερικού συστήματος (Γ.Ε.Σ.) είναι εκείνο το οποίο έχει μελετηθεί περισσότερο σε νεοπλασματικές και μη κασταστάσεις. Αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος των MALT και οι μεταβολές του χαρακτηρίζουν και τα άλλα βλεννογονικά ανοσοαμυντικά συστήματα μικρότερης έκτασης.

Στην εργασία αυτή μελετήσαμε ανοσοϊστοχημικά τις μεταβολές του τοπικού ανοσοεκκριτικού συστήματος του τραχήλου της μήτρας στο διηθητικό πλακώδες καρκίνωμα, στις υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (High grade squamous intraepithelial lesion HG-SIL) και στις φλεγμονώδεις καταστάσεις σε σχέση με υγιείς μάρτυρες και μεταξύ τους.

Ανοσοσφαιρίνη IgA: βρήκαμε ότι τα IgA πλασματοκύτταρα αυξάνουν στατιστικά σημαντικά στα **καρκινώματα** του τραχήλου σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Με το εύρημά μας αυτό συμφωνούν οι μελέτες σε τραχηλικές εκκρίσεις(47,170) ασθενών με καρκίνωμα του τραχήλου χρησιμοποιώντας σαν μέθοδο νεφελομετρία ή μονοκλωνικά αντισώματα, οι οποίες αναφέρουν αύξηση της εκκριτικής ανοσοσφαιρίνης sIgA γεγονός που συμβαίνει και στο γαστρικό υγρό κακοήθων παθήσεων υψηλής διαφοροποίησης.



Η πυκνότητα (κυτταροβρίθεια) γενικότερα της φλεγμονής και ειδικότερα η αναλογία πλασματοκυττάρων προς τα λεμφοκύτταρα αποτελεί κατά τη γνώμη μας βασικό στοιχείο για την εκτίμηση της IgA γεγονός το οποίο δεν έχει μελετηθεί μέχρι σήμερα.

Η παρατηρηθείσα αυξημένη φλεγμονώδης αντίδραση, κυτταροβρίθεια και η σημαντική ανοσολογική αύξηση των πλασματοκυττάρων, είναι απαραίτητη και ουσιαστική προϋπόθεση για τα υψηλά επίπεδα της IgA (η οποία εκφράζεται μέσω των αντιστοιχώς σημασμένων πλασματοκυττάρων). Η αύξηση της πυκνότητας των κυττάρων της φλεγμονής αφ' ενός και η σχετική αύξηση των πλασματοκυττάρων αφ' ετέρου οφείλεται στον έντονο αντιγονικό ερεθισμό που ενδεχομένως προκαλείται από τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα. Η σημαντική αύξηση των κυττάρων της φλεγμονής (κοκκιοκυττάρων, λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων) οφείλεται εν μέρει στην τραχηλίτιδα που συνοδεύει τα περισσότερα καρκινώματα του τραχήλου που συνήθως παρουσιάζουν μικρή ή μεγάλη εξέλκωση.

Τα πλασματοκύτταρα βρέθηκαν συγκεντρωμένα σε εστίες μέσα στην καρκινική μάζα κοντά σε νεκρωμένα καρκινικά κύτταρα ή περιέβαλαν μικρές καρκινικές βλάστες ή ακόμα και μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα. Στις προαναφερθείσες θέσεις η αναλογία μεταξύ πλασματοκυττάρων και λεμφοκυττάρων ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένη υπέρ των πρώτων, εύρημα που επιβεβαιώνει και την έντονη ανοσολογική διέγερση στις περιοχές αυτές.

Στις Υψηλού Βαθμού Ενδοεπιθηλιακές Νεοπλασίες (HG-SIL) παρά τη στατιστικώς σημαντική αύξηση της πυκνότητας της φλεγμονής και του λόγου των πλασματοκυττάρων προς τα λεμφοκύτταρα, η παρατηρούμενη αύξηση των IgA⁺ πλασματοκυττάρων αναλογικά δεν ήταν στατιστικά σημαντικού βαθμού σε σύγκριση με τους μάρτυρες.

Με τα ευρήματά μας αυτά και με μέθοδο ανάλογη συμφωνούν οι Morris και συν⁽¹²⁹⁾ οι οποίοι επιπλέον παρατήρησαν και αύξηση των Langerhans κυττάρων που δυνατόν να απεικονίζουν τη συμμετοχή τους στην πρόκληση ειδικής ανοσολογικής αντίδρασης εναντίον των νεοπλασματικών κυττάρων. Η παρατηρηθείσα αυτή μεταβολή των Β, Τ λεμφοκυττάρων (βοηθητικά-κυτταροτοξικά), μακροφάγων και Langerhans κυττάρων στο χόριο και στο επιθήλιο του τραχήλου δείχνει ότι τα Langerhans κύτταρα επάγουν μέσω των Τ-βοηθητικών λεμφοκυττάρων την μετατροπή Β-λεμφοκυττάρων σε IgA πλασματοκύτταρα⁽¹³⁰⁾.



Η ανευρεθείσα σε τραχηλικές εκκρίσεις από άλλους ερευνητές^(47,171) στατιστικώς σημαντική αύξηση της εκκριτικής sIgA σε σχέση με υγιείς μάρτυρες μπορεί να παραλληλισθεί με τα δικά μας ευρήματα. Επειδή όμως η αύξηση της εκκριτικής IgA μεταβάλλεται γεωμετρικά σε σχέση με την απόλυτη αύξηση των πλασματοκυττάρων (κάθε πλασματοκύτταρο παράγει πολυάριθμα μόρια ανοσοσφαιρινών) είναι δυνατόν η στατιστικώς σημαντική αύξηση των ανοσοσφαιρινών να μην παραλληλίζεται με αντίστοιχη αύξηση των πλασματοκυττάρων.

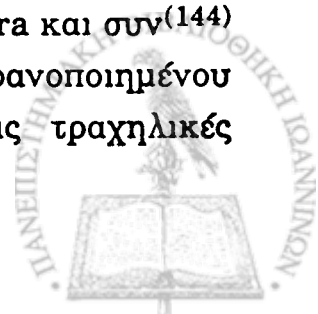
Έτσι η παρατηρηθείσα σημαντική αύξηση της κυτταροβρίθειας και του λόγου των πλασματοκυττάρων προς τα λεμφοκύτταρα καθώς και η τάση αύξησης των IgA-πλασματοκυττάρων συμβαδίζει απόλυτα με τη στατιστικώς σημαντική αύξηση της sIgA στις εκκρίσεις από άλλους ερευνητές.

Μάλιστα μερικοί ερευνητές⁽⁴⁷⁾ βρήκαν αναλογικά μεγαλύτερη αύξηση της sIgA στις τραχηλικές εκκρίσεις ασθενών με HG-SIL αναπαραγωγικής ηλικίας σε σχέση με HG-SIL μεταεμμηνοπαυσιακές, γεγονός που εξηγείται από την ορμονική επίδραση.

Στα καρκινώματα τα IgA πλασματοκύτταρα βρέθηκαν να εκφράζονται περισσότερο σε σχέση με τις ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (HG-SIL). Η λεμφοκυτταρική και πλασματοκυτταρική διήθηση που παρατηρήσαμε στις HG-SIL ήταν μικρότερη σε σχέση με τα διηθητικά καρκινώματα. Αυτό εξηγείται εν μέρει από το γεγονός ότι οι ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες συνοδεύονται συχνά από εξέλκωση, όχι όμως της έκτασης που παρατηρείται στα διηθητικά καρκινώματα.

Από την άλλη πλευρά στις περιπτώσεις HG-SIL επειδή τα νεοπλασματικά κύτταρα δεν εκτίθενται επαρκώς στο τοπικό ανοσολογικό σύστημα προκαλούν μικρότερη επαγωγή ανοσολογικών διεγερμένων πλασματοκυττάρων που φέρουν την IgA αλλά και τις άλλες ανοσοσφαιρίνες.

Η δεύτερη κατά σειρά πάθηση που βρέθηκε σημαντικά αυξημένη παρουσία της IgA είναι οι τραχηλίτιδες. Οι Chipperfield και Evans⁽⁵⁰⁾ σε φλεγμονές του τραχήλου από διάφορα αίτια όπως *Candida albicans*, γονοκοκκική ναϊσσέρια, τριχομονάδα, βρήκαν αυξημένη έκφραση των IgA πλασματοκυττάρων. Επίσης σε τραχηλικές εκκρίσεις ασθενών με φλεγμονή του γεννητικού συστήματος βρέθηκε αυξημένη IgA⁽⁴⁷⁾. Οι Ogra και συν⁽¹⁴⁴⁾ σε πειραματικές μελέτες μετά από ενδοκολπική εφαρμογή αδρανοποιημένου ορού πολυομυελίτιδος, διαπίστωσαν αύξηση της IgA στις τραχηλικές



εκκρίσεις. Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι η sIgA ελαττούται στις τραχηλικές εκκρίσεις μετά από θεραπεία της φλεγμονής σε επίπεδα ανάλογα των φυσιολογικών μαρτύρων⁽¹⁵⁹⁾.

Η στατιστικά σημαντική αύξηση των IgA-πλασματοκυττάρων στις τραχηλίτιδες εξηγείται προφανώς από την ανοσολογική αντίδραση του τοπικού ανοσοεκκριτικού συστήματος στον βλαπτικό παράγοντα ο οποίος μπορεί να είναι ιός, βακτηρίδιο, μύκητας ή χλαμύδιο. Ανάλογη είναι και η ανοσολογική αντίδραση των φλεγμονόντων βλεννογόνων του γαστρεντερικού συστήματος, σύμφωνα με τις μελέτες των Levy και Ocho^(116,142).

Πέραν αυτών, τις τραχηλίτιδες οποιασδήποτε αιτιολογίας συνοδεύει συνήθως εξέλκωση του επιθηλίου. Το τελευταίο συμβάλλει στον ακόμα μεγαλύτερο τοπικό ανοσολογικό ερεθισμό, εξ' αιτίας της άμεσης και συνεχούς επίδρασης εξωτερικών παραγόντων (χημικοί, βλέννα, αίμα, σπέρμα, κ.α.). Ως εκ τούτου η στατιστικώς σημαντική αύξηση της κυτταροβρίθειας σε λεμφοκύτταρα και ιδιαίτερα σε πλασματοκύτταρα που παρατηρήσαμε δείχνει την προσπάθεια του τοπικού ανοσοεκκριτικού συστήματος να αναχαιτίσει τον βλαπτικό παράγοντα.

Η ανοσοσφαιρίνη IgG: εκφράζεται λιγότερο από την IgA σε φυσιολογικούς τραχήλους. Είναι περισσότερο εξειδικευμένη ανοσοσφαιρίνη από την IgM και τρόπο τινά αποτελεί τη δεύτερη χρονολογικά γραμμή άμυνας του ανοσοσφαιρινικού συστήματος. Ανάλογα αποτελέσματα αναφέρουν και οι Jalanti R. και συν⁽¹⁰¹⁾ καθώς και Kutteh W και συν⁽¹¹¹⁾ και συγκεκριμένα ότι τα 2/3 των πλασματοκυττάρων του χορίου είναι IgA πλασματοκύτταρα καθώς και ότι τα IgG και IgM πλασματοκύτταρα είναι σε βαθύτερα στρώματα από ό,τι τα IgA πλασματοκύτταρα.

Όσον αφορά στα καρκινώματα η IgG βρέθηκε στατιστικά σημαντικά αυξημένη σε σχέση με υγιείς μάρτυρες ($Q > 2,639$). Η πυκνότητα της φλεγμονής είναι σημαντικά αυξημένη, γεγονός που αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την αυξημένη έκφραση της IgG.

Με τα αποτελέσματά μας αυτά συμφωνούν και οι Vos και συν⁽²⁰⁴⁾ που βρήκαν μεγαλύτερη έκφραση της IgG ανοσοσφαιρίνης σε ιστολογικά παρασκευάσματα καρκινωμάτων τραχήλου, χρησιμοποιώντας μέθοδο ανοσοσυγκόλλησης ερυθρών.



Από τη μελέτη της μεταβολής των ανοσοσφαιρινών στο γαστρικό βλεννογόνο σε καρκινώματα του στομάχου, είναι γνωστό ότι όσον ελαττώνται τα IgA-πλασματοκύτταρα και αυξάνουν τα IgG-πλασματοκύτταρα, τόσο ο βαθμός διαφοροποίησης μειώνεται.

Αντίστοιχα στις 8 ασθενείς από την παρούσα μελέτη που δεν χειρουργήθηκαν δηλαδή σταδίου II_B και πλέον, παρατηρήθηκε μία πολύ μεγαλύτερη συγκέντρωση IgG-πλασματοκυττάρων απ'ό,τι στο υλικό της ριζικής υστερεκτομής.

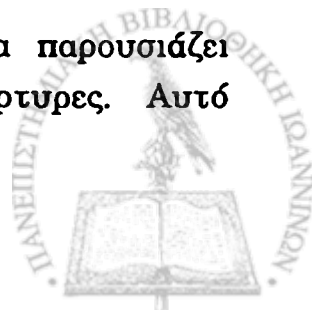
Η εκτεταμένη διάσπαση της βασικής μεμβράνης και η διήθηση των αιμοφόρων και λεμφικών αγγείων, φέρνει το αντιγονικό ερέθισμα σε βαθύτερα στρώματα του χορίου, όπου η γενικευμένη ανοσολογική αντιμετώπιση του αιτίου μπορεί να προέλθει και από τους επιχώριους λεμφαδένες.

Τα αυξανόμενα IgA-πλασματοκύτταρα στο χόριο του τραχήλου πιθανά αντιπροσωπεύουν μία προσπάθεια του τραχηλικού βλεννογόνου να συγκρατήσει και να ελέγξει την κακοήγη εξαλλαγή. Όσο προχωρεί η διήθηση και χορηγούνται μεταστάσεις είναι γνωστό ότι η ανοσολογική απάντηση προς τον όγκο εξασθενεί με αποτέλεσμα να έχουμε πτώση της ανοσοσφαιρίνης IgA και αύξηση της IgG. Επίσης η μεταστροφή των IgM τάξεων σε IgG και σε μικρότερο βαθμό σε IgA μπορεί να προωθείται από κατάλληλους αυξητικούς παράγοντες (ιντερλευκίνες) οι οποίοι εκλύονται τοπικά από τα διεγερμένα T βοηθητικά λεμφοκύτταρα της περιοχής είτε των επιχώριων λεμφαδένων.

Στις Υψηλού Βαθμού Ενδοεπιθηλιακές Νεοπλασίες HG-SIL, βρέθηκε τάση αύξησης της IgG σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Από τη σύγκριση των μέσων τιμών τάξεων μεγεθών (average rank) της IgA και IgG φαίνεται να υπερτερεί η έκφραση των IgA-πλασματοκυττάρων.

Εξ' άλλου άλλοι ερευνητές όπως οι Coughlan και συν⁽⁵⁶⁾ και Sharma και συν⁽¹⁷¹⁾ στις τραχηλικές εκκρίσεις ασθενών με HG-SIL χρησιμοποιώντας ακτινωτή ανοσοδιάχυση (τεχνική Mancini) βρήκαν τάση αύξησης της IgG αλλά σαφή αύξηση της εκκριτικής sIgA, αποτελέσματα που συμβαδίζουν με τις δικές μας μετρήσεις.

Η ανοσοσφαιρίνη IgG στις φλεγμονές δεν βρέθηκε να παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τους μάρτυρες. Αυτό



δικαιολογείται από το γεγονός ότι στις φλεγμονές της περιοχής δυνατόν να επικρατούν χυμικού τύπου ανοσολογικές απαντήσεις.

Σε πειραματικές μελέτες οι Ogra και συν⁽¹⁴⁴⁾ και οι McDermott και συν⁽¹²⁴⁾ περιγράφουν αύξηση κυρίως της sIgA και λιγότερο της IgG στις τραχηλικές εκκρίσεις μετά από ενδοκολπική εφαρμογή ιού πολυομυελίτιδος και ιού έρπητος Η.Σ.Υ.-ΙΙ αντιστοίχως. Το γεγονός αυτό δικαιολογείται από την παρατηρηθείσα στατιστικώς σημαντική αύξηση των IgA-πλασματοκυττάρων και την ασθενή αντίδραση των IgG-πλασματοκυττάρων στο βιοπτικό υλικό των τραχήλων. Τα παραπάνω βρίσκουν εφαρμογή από τους Roche και συν 1991⁽¹⁵⁹⁾ οι οποίοι προτείνουν την ανοσοποίηση με ζώντα αδρανοποιημένα βακτήρια ή ιϊκά αντιγόνα μετά τοπική εφαρμογή επί του γεννητικού βλεννογόνου. Πιστεύουν ότι η ανοσοποίηση είναι γρηγορότερη και μεγαλύτερης έντασης.

Όσον αφορά την ανοσοσφαιρίνη IgM δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των καρκινωμάτων και των μαρτύρων. Αντίθετα από τις άλλες ανοσοσφαιρίνες, βρέθηκε τάση ελάττωσης στα καρκινώματα. Αλλά και στα καρκινώματα του στομάχου και του παχέος εντέρου ισχύει ότι η IgM μεταβάλλεται ανάλογα με το βαθμό διαφοροποίησης^(46,67).

Στις Υψηλού Βαθμού Ενδοεπιθηλιακές Νεοπλασίες, (HG-SIL) υπάρχει τάση αύξησης της IgM ανοσοσφαιρίνης. Όμως μεταξύ αυτών των ασθενών και των μαρτύρων, η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική. Αντίθετα μεταξύ ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών και καρκινωμάτων βρέθηκε στατιστικώς σημαντικά αυξημένα τα IgM⁺ πλασματοκύτταρα στις ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες.

Η ανοσοσφαιρίνη IgM τείνει να αυξάνει στις φλεγμονές σε σχέση με τους μάρτυρες. Επίσης η πυκνότητα της φλεγμονής βρέθηκε στατιστικά σημαντικά αυξημένη καθώς και η πλασματοκυτταρική της συμμετοχή. Αυτό σημαίνει ότι οι χρονίως δρώντες βλαπτικοί παράγοντες προκαλούν ανοσολογική απάντηση και αυτή επιτελείται κυρίως με έκφραση IgA και IgM ανοσοσφαιρίνη.

Οι Chipperfield και συν⁽⁵⁰⁾ σε βιοψίες τραχήλου ασθενών με τραχηλίτιδα είτε από γονοκοκκική ναϊσσέρια, είτε από τριχομονάδα είτε από Candida Albicans, χρησιμοποιώντας μέθοδο ανοσοφθορισμού βρήκαν τάση αύξησης των IgM-πλασματοκυττάρων, αποτελέσματα που είναι σύμφωνα με τα δικά μας ευρήματα. Η διαφορά των IgM-πλασματοκυττάρων μεταξύ των φλεγμονών και των ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών και η απότομη πτώση από τις



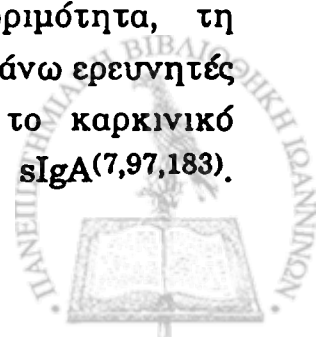
τελευταίες στα καρκινώματα εξηγείται από το γεγονός ότι τα IgM-πλασματοκύτταρα παράγουν την IgM η οποία είναι η λιγότερο εξειδικευμένη προς αντιγόνο τάξη ανοσοσφαιρίνης και η οποία εκφράζεται κατά την πρωτογενούς τύπου χυμική απάντηση.

Το Εκκριτικό Συστατικό (S.C.) στους φυσιολογικούς τραχήλους βρέθηκε στο κορυφαίο τμήμα των επιθηλιακών κυττάρων καθώς και στον ενδοτραχηλικό αυλό. Σε ανάλογα συμπεράσματα καταλήγουν και οι Rebello R. και Fox⁽¹⁵⁷⁾ καθώς και οι Murdoch A.J.M. και συν⁽¹³³⁾.

Από τα διηθητικά καρκινώματα που μελετήσαμε, μόνο σε επτά περιπτώσεις βρέθηκε εκκριτικό συστατικό, δηλαδή στις περιπτώσεις αυτές όπου υπήρχαν υπολλείματα ενδοτραχηλικών αδενίων. Στις υπόλοιπες είκοσι (20) περιπτώσεις δεν παρατηρήθηκαν ενδοτραχηλικά επιθήλια γιατί καταστράφηκαν ή διηθήθησαν από το καρκίνωμα.

Στις 7 αυτές περιπτώσεις η έκφραση του SC ήταν μέτρια ως αυξημένη και αφορούσε σε καλά διαφοροποιημένα καρκινώματα σταδίου Ib. Επειδή όμως και στις 7 αυτές περιπτώσεις τα εναπομείναντα αδένια ήταν ελάχιστα, δεν είναι δυνατόν να καθορίσουμε με βεβαιότητα την ποσοτική έκφραση του εκκριτικού συστατικού. Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει αντίστοιχη με τη δική μας μελέτη ώστε να έχουμε συγκριτικά αποτελέσματα. Αντίθετα όσες μελέτες έγιναν για την έκφραση του εκκριτικού συστατικού αναφέρονται σε περιπτώσεις είτε αδenoκαρκινωμάτων της μήτρας, είτε του τραχήλου^(183,114,97). Στις μελέτες τους αυτές οι Takeda και συν καθώς και οι Hurliman J. και Glour E., βρήκαν ελάττωση της έκφρασης του S.C. στα καρκινώματα αυτά και τούτο προφανώς εξηγείται από την ανεπάρκεια του καρκινικού κυττάρου να συνδέσει εκκριτικό συστατικό που ως γνωστό αποτελεί και κυτταροπλασματικό υποδοχέα της διμερούς IgA.

Παρ'όλα αυτά τα IgA-πλασματοκύτταρα (σύμφωνα με τα δικά μας ευρήματα) είναι τοπικά αυξημένα πιθανώς λόγω του αντιγονικού ερεθισμού από τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα, δηλαδή η προσφορά της IgA είναι αυξημένη τοπικά, το τελικό όμως προϊόν που είναι η εκκριτική sIgA βρέθηκε σε μικρή ποσότητα λόγω ελλείψεως S.C. υποδοχέων. Μάλιστα αυτή η ικανότητα του καρκινικού κυττάρου να διαθέτει SC υποδοχείς για τις ανοσοσφαιρίνες IgA κλιμακώνεται ανάλογα με την ωριμότητα, τη διαφοροποίησή του και την ορμονική επίδραση. Έτσι οι παραπάνω ερευνητές παρατήρησαν ότι όσο περισσότερο αδαφοροποίητο είναι το καρκινικό κύτταρο, τόσο μικρότερη είναι η έκφραση της εκκριτικής sIgA^(7,97,183).



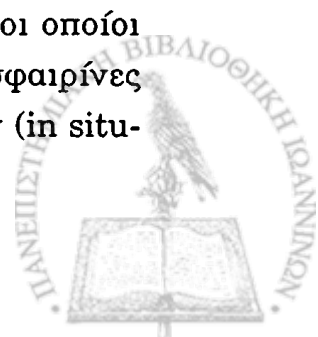
Ανάλογα γεγονότα συμβαίνουν και στα προχωρημένα και αδιαφοροποίητα καρκινώματα του Γ.Ε.Σ. με αποτέλεσμα να αυξάνει στις εκκρίσεις η IgG σε σχέση με την εκκριτική sIgA.

Ηδη από το 1976 οι Roger και συν⁽¹⁶⁰⁾ αναφέρουν ότι η παραγωγή εκκριτικού συστατικού στους καλά διαφοροποιημένους καρκίνους του παχέος εντέρου, είναι μεγαλύτερη από ότι στους χαμηλής διαφοροποίησης, βρισκόμενοι σε συμφωνία με τους Togo και συν⁽¹⁸⁶⁾ οι οποίοι αργότερα (1981) απέδειξαν ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της παραγωγής του S.C. από τα γαστρικά καρκινικά κύτταρα και του βαθμού διαφοροποίησης.

Στις υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (HG-SIL) η έκφραση του εκκριτικού συστατικού (S.C.) βρίσκεται σε επίπεδα ανάλογα με των μαρτύρων. Αυτό δικαιολογείται από το γεγονός ότι τα ενδοτραχηλικά αδένια δεν καταλαμβάνονται από τη νόσο στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων. Επομένως, το αδενικό επιθήλιο μπορεί να συμπεριφερθεί φυσιολογικά, δηλαδή να λειτουργήσουν όλοι εκείνοι οι μηχανισμοί πρωτεϊνοσύνθεσης με σκοπό την παραγωγή του εκκριτικού συστατικού. Η αντιστοιχία έκφρασης του εκκριτικού συστατικού με τους μάρτυρες οφείλεται προφανώς στην χαμηλή αντιγονικότητα της αλλοίωσης, αφού σε όλες τις περιπτώσεις μας δεν παρατηρήσαμε αξιόλογη εξέγκωση που να προκαλέσει κλινικά κάποιου βαθμού φλεγμονή.

Στις **Φλεγμονές** βρέθηκε ότι το εκκριτικό συστατικό ήταν αυξημένο σε σχέση με τα καρκινώματα, τις ενδοθηλιακές νεοπλασίες αλλά και τους μάρτυρες. Το γεγονός αυτό οφείλεται σε δύο λόγους: πρώτον ότι το αδενικό επιθήλιο είναι λειτουργικά και ανατομικά ακέραιο και επομένως η παραγωγή εκκριτικής ανοσοσφαιρίνης δεν παρακωλύεται και δεύτερον ότι το τοπικό ανοσοεκκριτικό σύστημα είναι σε πλήρη λειτουργικότητα για τη σύνθεση και παραγωγή κυρίως διμερών-πενταμερών εκκριτικών IgA, IgM ανοσοσφαιρινών, απαντώντας σε ερεθισμούς από διάφορα αίτια όπως βακτήρια, ιοί, χλαμύδια, χημικοί παράγοντες κ.α.

Επειδή πολλές φορές αναφέρεται στη βιβλιογραφία^(202,204,4,47,36,99) η ανεύρεση ανοσοσφαιρινών στον ορό ασθενών με καρκίνωμα του γεννητικού συστήματος με αποτέλεσμα να υπάρχουν αντιφάσεις ως προς τα αποτελέσματα και ως προς την ακολουθούμενη μεθοδολογία, εμείς συμφωνούμε απόλυτα με τα ευρήματα του Gupta και συν 1980⁽⁷⁸⁾ οι οποίοι χρησιμοποιώντας ακτινωτή ανοσοδιάχυση μελέτησαν τις ανοσοσφαιρίνες IgA, IgG, IgM σε ορό ασθενών με τραχηλίτιδα, καρκίνωμα τραχήλου (in situ-



διηθητικό) και μαρτύρων και έδειξαν ότι η IgA δεν μεταβάλλεται στατιστικά σημαντικά σε καμία από τις παραπάνω ομάδες και ότι δεν υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση στις μεταβολές των ανοσοσφαιρινών στον ορό με τα στάδια του καρκίνου του τραχήλου.

Αν και μπορούν να αναφέρονται αυξημένες τιμές οροIgA σε καρκινώματα τραχήλου ή σε έδαφος λοίμωξης HPV τραχήλου αυτά δεν είναι ενδεικτικά για το μέγεθος και το βαθμό της τοπικής βλάβης του γεννητικού συστήματος. Παρόμοια ευρήματα ισχύουν και για τις παθήσεις του Γ.Ε.Σ. σωλήνα.

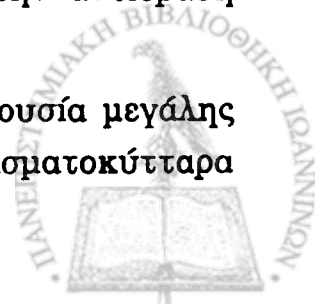
Προσπαθώντας να εξηγήσουμε τη συμπεριφορά όλων των ανοσοσφαιρινών συνολικά σε κάθε μία από τις ομάδες των ασθενών που μελετήσαμε, έχουμε να παρατηρήσουμε τα ακόλουθα.

Στα **Καρκινώματα** οι δύο από τις ανοσοσφαιρίνες που μελετήσαμε, δηλαδή η ανοσοσφαιρίνη IgA και IgG ήταν αυξημένες σε σχέση με τους μάρτυρες. Από αυτές όμως τις δύο η IgG εκφράζεται περισσότερο από την IgA, ιδιαίτερα σε χαμηλής διαφοροποίησης και προχωρημένα καρκινώματα. Αντίθετα η IgM βρέθηκε ελαττωμένη σε σχέση με τους μάρτυρες. Η αυξημένη παρουσία πλασματοκυττάρων που φέρουν στο κυτταρόπλασμά τους IgA και IgG οφείλεται στους εξής λόγους:

1ον Στα διηθητικά καρκινώματα ως γνωστόν, τα καρκινικά κύτταρα που μπορούν να προκαλέσουν διαφόρου βαθμού ανοσολογική αντίδραση, βρίσκονται εξ ορισμού μέσα στο χόριο και ως εκ τούτου πλήρως εκτεθειμένα στη δράση του ανοσολογικού συστήματος. Εξ'άλλου είναι γνωστό ότι το χόριο του τραχήλου είναι ο κύριος τόπος έκφρασης και δράσης του τοπικού ανοσοεκκριτικού συστήματος. Συγκεκριμένα τα 2/3 των πλασματοκυττάρων του χορίου είναι IgA-πλασματοκύτταρα καθώς και ό,τι τα IgG και IgM πλασματοκύτταρα είναι σε βαθύτερα στρώματα από ό,τι τα IgA πλασματοκύτταρα.

2ον Τις περισσότερες φορές στα διηθητικά καρκινώματα συνυπάρχει εξέλκωση και εξ'αυτής δευτεροπαθής τραχηλίτιδα με προσέλκυση λεμφοκυττάρων, πλασματοκυττάρων, μακροφάγων, κοκκιωκυττάρων και άλλων στοιχείων φλεγμονής. Αυτή η τοπική ανοσολογική αντίδραση επιπροστίθεται στην προηγούμενη κάνοντας έτσι μέγιστη την αντίδραση στις περιπτώσεις διηθητικού καρκινώματος.

Ενδεικτική είναι στις περιπτώσεις που μελετήσαμε η παρουσία μεγάλης κυτταροβρίθειας συνισταμένης από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα



όπου μάλιστα τα τελευταία βρίσκονται σε μεγαλύτερη αναλογία σε σχέση με τα λεμφοκύτταρα από ό,τι στις άλλες ομάδες.

3ον Η υπεροχή των IgA και IgG πλασματοκυττάρων σε σχέση κυρίως με τα IgM πλασματοκύτταρα σε περιπτώσεις διηθητικών καρκινωμάτων του τραχήλου δυνατόν να υποδηλώνει ότι η διηθητική ανάπτυξη του όγκου ταυτίζεται με την παρατεταμένη έκθεση των ανοσογόνων παραγόντων στο τοπικό ανοσολογικό σύστημα. Πράγματι η παρατεταμένη έκθεση εξωγενούς αντιγόνου στα βοηθητικά T και τα διαφοροποιημένα B-λεμφοκύτταρα (κυρίως κεντροβλάστες) επάγει το φαινόμενο της μεταστροφής της ανοσοσφαιρίνης IgM προς περισσότερο εξελιγμένες ανοσοσφαιρινικές τάξεις (IgA, IgG). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία αντισωμάτων περισσότερο λειτουργικών λόγω της μεγαλύτερης ευκινησίας και ευκαμψότητας που χαρακτηρίζουν αυτές τις τάξεις των ανοσοσφαιρινών. Αυτές οι δύο ιδιότητες (ευκινησία και ευκαμψότητα) είναι αποτέλεσμα της διαφορετικής διάταξης που λαμβάνει η θέση Hindge του μορίου των ανοσοσφαιρινών στις τάξεις IgA και IgG^(1,163).

4ον Ταυτόχρονα με το φαινόμενο της μεταστροφής των τάξεων επιτελούνται και οι σωματικές υπερμεταλλάξεις στη μεταβλητή περιοχή του μορίου των ανοσοσφαιρινών που έχουν σαν αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη χημική συγγένεια προς το αντιγόνο.

5ον Επιπροσθέτως η παραγωγή του εκκριτικού συστατικού (S.C.) στο διηθητικό καρκίνωμα είναι ελαττωμένη με αποτέλεσμα να μη δημιουργείται εκκριτική sIgA παρά την προσφορά μορίων IgA από τα πλασματοκύτταρα.

6ον Επίσης μία πιθανή εξήγηση της εντονότερης ανοσολογικής απάντησης στα διηθητικά καρκινώματα είναι η ενδεχόμενη παραγωγή παραγόντων "ξένων" (non-self) από τα νεοπλασματικά κύτταρα. Οι "ξένοι" αυτοί παράγοντες είναι προϊόντα μεταλλαγμένων γονιδίων, οι οποίοι παραλαμβάνονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, Langherhan's και μακροφάγα της περιοχής, παρουσιάζονται σε βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα και μέσω παραγωγής λεμφοκινών και λοιπών αυξητικών παραγόντων προάγουν την B-διαφοροποίηση.

Στις Υψηλού Βαθμού Ενδοεπιθηλιακές Νεοπλασίες HG-SIL του τραχήλου, όλες οι ανοσοσφαιρίνες που μελετήσαμε δεν παρουσίασαν σημαντικά αυξημένη παρουσία σε σχέση με τους μάρτυρες. Το γεγονός αυτό εξηγείται από το ότι τα νεοπλασματικά κύτταρα βρίσκονται απομονωμένα

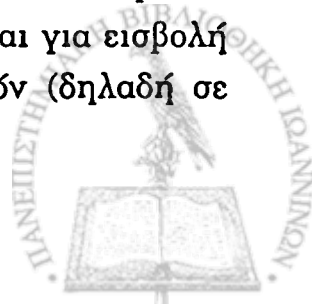


τρόπον τινά από το ανοσολογικό σύστημα που όπως αναφέρθηκε έχει κύριο πεδίο οργάνωσης στο χόριο. Επομένως η έλλειψη νεοπλασματικών κυττάρων στο χόριο, όπως συμβαίνει στα διηθητικά καρκινώματα αφ' ενός και η παρουσία μικρής φλεγμονής αφ' ετέρου (όταν συνυπάρχει βεβαίως μικρή εξέλκωση του επιθηλίου) δεν είναι ικανά στοιχεία να προκαλέσουν μεγάλου βαθμού ανοσολογική αντίδραση. Όσον αφορά τη συσχέτιση των ευρημάτων μεταξύ διηθητικών καρκινωμάτων και υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών η σχετική αύξηση των IgA και IgG και η παράλληλη μείωση της IgM σε απόλυτο αριθμό στα καρκινώματα υποδηλώνει ανάπτυξη δευτερογενών απαντήσεων έναντι των επί μακρόν χρόνο από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (Langerhans-μακροφάγα), εκτεθέντων αντιγόνων.

Έχει βρεθεί εξ' άλλου ότι τα κύτταρα φυσικοί φονείς (Natural Killers) αυξάνουν σε αριθμό όχι όμως σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό σε σχέση με τους μάρτυρες στις HG-SIL. Η λυτική τους όμως ικανότητα ελαττούται σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες⁽⁴⁵⁾. Εξ' άλλου τα N.K. έχουν την ιδιότητα να καταστρέφουν στόχους που προηγουμένως έχουν καλυφθεί με IgG αντίσωμα. Έτσι πιθανά η ελαττωμένη λυτική τους ικανότητα και η μη μεγάλη προσφορά των IgG αντισωμάτων δικαιολογούν κατά ένα μέρος την εξάπλωση ή τη διατήρηση της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας.

Στις περιπτώσεις που συνυπάρχει ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία και HPV ορισμένοι ερευνητές βρήκαν αύξηση των ανοσοσυμπλεγμάτων του ορού και υπέθεσαν ότι αντίδραση εναντίον των στελεχών του ιού παπιλόμα δεν περιορίζεται στους τοπικούς μηχανισμούς άμυνας αλλά μπορεί να επεκτείνεται σε ευρύτερο πεδίο^(55,63,64,202). Άλλοι ερευνητές βρήκαν αυξημένη παρουσία οροIgA σε ανάλογο δείγμα. Την αύξηση αυτή οι συγγραφείς την αποδίδουν στην παρουσία του HPV γεγονός που συμβαδίζει με τα δικά μας ευρήματα σε ιστολογικό επίπεδο μία και στις περιπτώσεις με HG-SIL συνυπήρχαν HPV αλλοιώσεις σε ποσοστό 41% διαγνωσμένες με ιστολογικά κριτήρια.

Στις περιπτώσεις **Φλεγμονής** παρατηρείται αύξηση των συμμετεχόντων φλεγμονωδών κυττάρων και ειδικότερα των πλασματοκυττάρων. Τα πλασματοκύτταρα και των τριών τάξεων (IgA, IgG, IgM) είναι κατά μέσον όρο πυκνότερα από ότι στους μάρτυρες. Ενδεχομένως πρόκειται για εισβολή παραγόντων εναντίον των οποίων είχε ασκηθεί στο παρελθόν (δηλαδή σε



φυσιολογικές καταστάσεις) τοπικά πρωτογενής χυμικού τύπου ανοσιακή απάντηση. Αυτό το συμπέρασμα προκύπτει:

1ον Από την αύξηση των συνολικών φλεγμονωδών κυττάρων σε έδαφος παρατηρούμενης φλεγμονής.

2ον Από την αύξηση του λόγου των πλασματοκυττάρων προς τα λεμφοκύτταρα.

3ον Από την αύξηση σε στατιστικά σημαντικό βαθμό των πλασματοκυττάρων που φέρουν IgA μόρια, τα οποία όπως προαναφέρθηκε υπάγονται στις "ικανότερες τάξεις" αντισωμάτων.

Τέλος η επικράτηση των IgA πλασματοκυττάρων σε σχέση με φυσιολογικές ή παθολογικές καταστάσεις άλλων εντοπίσεων (γαστρεντερικό σύστημα-αναπνευστικό κ.α.) περιγράφεται στα ευρήματα της παρούσης μελέτης αλλά και στα δεδομένα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας. Ομοίως παρατηρήθηκε αύξηση IgG σε διηθητικά καρκινώματα τραχήλου, όπως ακριβώς αναφέρεται αντίστοιχα για τα προχωρημένα αδιαφοροποίητα καρκινώματα του Γ.Ε.Σ. Πιθανόν η έκλυση κάποιας συγκεκριμένης ιντερλευκίνης της οποίας η έκφραση και η έκλυση επάγεται από την επίδραση τοπικών παραγόντων προωθεί τη μεταστροφή των τάξεων στα πλασματοκύτταρα μέχρι το σημείο της σταθερής περιοχής α και όχι σε μεγάλο βαθμό μέχρι της περιοχής γ όπως συνήθως συμβαίνει στα λεμφοζίδια των λεμφαδένων. Ως γνωστόν το φαινόμενο αυτό δεν είναι χαρακτηριστικό μόνο στο γεννητικό σύστημα του θήλεως αλλά και σε άλλα συστήματα που περισσότερο έχουν μελετηθεί, όπως στο γαστρεντερικό και αναπνευστικό.

Από τα παραπάνω ευρήματα φαίνεται η αξιοσημείωτη αύξηση των IgA και IgG στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με παράλληλη πτώση των IgM-πλασματοκυττάρων σε σχέση με την ομάδα μαρτύρων.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τη μελέτη των μεταβολών του τοπικού ανοσοσφαιρινικού συστήματος του τραχήλου της μήτρας σε νεοπλασματικές και μη παθήσεις, προκύπτει ότι:

- ▶ Στα διηθητικά καρκινώματα τόσο η ανοσοσφαιρίνη IgA όσο και η IgG είναι σημαντικά αυξημένες. Αντίθετα, η ανοσοσφαιρίνη IgM είναι ελαττωμένη. Η πυκνότητα της φλεγμονώδους αντίδρασης και η σχετική αύξηση των πλασματοκυττάρων είναι ενδεικτικά της έντονης ανοσολογικής αντίδρασης. Η εξέλκωση που συνήθως συνοδεύει τα καρκινώματα μεγιστοποιεί την αντίδραση.

Τα καρκινικά κύτταρα διασπύουν τη βασική μεμβράνη και βρίσκονται μέσα στο χόριο όπου είναι πλήρως εκτεθειμένα στη δράση του ανοσολογικού συστήματος.

Η υπεροχή των IgA και IgG ανοσοσφαιρινών είναι αποτέλεσμα αφ' ενός των χρονίως δρώντων καρκινικών αντιγόνων αφ' ετέρου του φαινομένου της μεταστροφής των τάξεων και των σωματικών υπερμεταλλάξεων των ανοσοσφαιρινών. Παρατηρήσαμε σε προχωρημένα στάδια υπεροχή της IgG σε σχέση με την IgA.

Το εκκριτικό συστατικό εκφραζόταν πολύ λιγότερο από ότι στους μάρτυρες λόγω της εκτεταμένης καταστροφής του επιθηλίου.

- ▶ Στις υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες τα IgA⁺, IgG⁺, IgM⁺ πλασματοκύτταρα δεν ήταν σημαντικά αυξημένα σε σχέση με τους μάρτυρες. Η απουσία νεοπλασματικών κυττάρων από το χόριο του τραχήλου που είναι το κύριο πεδίο οργάνωσης του ανοσολογικού συστήματος αφ' ενός και η μικρή εξέλκωση που συνοδεύει τις ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες αφ' ετέρου πιθανώς αποτελούν τους παράγοντες μη σημαντικής αύξησης των IgA⁺, IgG⁺ και IgM⁺ πλασματοκυττάρων.

Στις περιπτώσεις όμως, που συνυπήρχαν ιστολογικές αλλοιώσεις συμβατές με HPV παρατηρήσαμε μεγαλύτερη πυκνότητα και έκφραση θετικών για τις παραπάνω ανοσοσφαιρίνες πλασματοκυττάρων. Το εκκριτικό συστατικό βρέθηκε να εκφράζεται ανάλογα με εκείνο των μαρτύρων αφού το αδενικό επιθήλιο παραμένει ανέπαφο.



Στις χρόνιες φλεγμονές βρέθηκε στατιστικώς σημαντική αύξηση των IgA πλασματοκυττάρων σαν αποτέλεσμα δευτερογενούς ανοσολογικής απάντησης σε παράγοντες που πιθανά έδρασαν χρονίως στο παρελθόν.

Μελετήσαμε την αντίδραση του οργανισμού στο χώρο εισόδου των βλαπτικών παραγόντων. Από τη μελέτη αυτή γίνεται φανερό ότι το τοπικό ανοσοσφαιρινικό σύστημα του τραχήλου της μήτρας, αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας κατά παθογόνων παραγόντων.

Η μέτρηση των μεταβολών των ανοσοσφαιρινών σε ιστικό επίπεδο είναι περισσότερο αξιόπιστη σε σχέση με τον ορό γιατί αφ'ενός είναι ο χώρος εισόδου του βλαπτικού παράγοντα και αφ'ετέρου η ανεύρεση αντισωμάτων στον ορό δεν σημαίνει ότι αυτά είναι προϊόντα δράσης του βλαπτικού παράγοντα στον τράχηλο της μήτρας. Θα μπορούσαν τα οροαντισώματα να είναι προϊόντα ανοσολογικής αντίδρασης αλλαχού του σώματος (απόστημα ήπατος-πνευμονικής λοίμωξης κ.λπ.).

Η μελέτη αυτή πιθανόν να βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση των μεταβολών του τοπικού ανοσοσφαιρινικού συστήματος μια και γίνεται σε ιστικό επίπεδο, δηλαδή στο χώρο παραγωγής των αντισωμάτων. Η εύρεση των παραγόντων εκείνων (αυξητικοί παράγοντες) που θα αυξήσουν την ανοσολογική απάντηση θα βοηθήσουν τα μέγιστα στη θεραπεία των παθήσεων του τραχήλου.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην εργασία αυτή μελετάμε την ύπαρξη (θέση, ποιότητα και ποσότητα) των ανοσοσφαιρινών IgA, IgG και IgM καθώς και του εκκριτικού συστατικού σε διηθητικά καρκινώματα του τραχήλου, σε υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες, σε χρόνιες φλεγμονές και σε φυσιολογικούς μάρτυρες. Σκοπός της εργασίας είναι η μελέτη των μορφών και της έντασης της τοπικής ανοσολογικής αντίδρασης των διαφόρων νεοπλασματικών και μη αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας που εκφράζεται με την παρουσία των προαναφερθεισών ανοσοσφαιρινών και του εκκριτικού συστατικού (SC) στο πρωτόπλασμα των πλασματοκυττάρων.

Το υλικό μας μελετήθηκε με τη μέθοδο ανοσοπεροξειδάσης. Βρήκαμε ότι στα διηθητικά καρκινώματα υπήρξε σημαντική αύξηση της IgG και IgA, ενώ ελάττωση της IgM σε σχέση με τους μάρτυρες. Το εκκριτικό συστατικό εκφράζεται στο αδενικό τμήμα του τραχήλου και ως εκ τούτου όσο περισσότερο διηθητικός είναι ο καρκίνος, τόσο λιγότερα αδένια είναι ανέπαφα και το εκκριτικό συστατικό εκφράζεται ανισοίχως λιγότερο.

Στις ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες βρέθηκε αύξηση και των τριών τάξεων των ανοσοσφαιρινών αλλά αυτή δεν ήταν στατιστικώς σημαντική.

Η έκφραση των ανοσοσφαιρινών IgA, IgG, IgM ήταν μικρότερη στις ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες (HS-SIL) από ότι στα διηθητικά καρκινώματα. Αντίθετα το εκκριτικό συστατικό εκφραζόταν εντονότερα στις ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες.

Στις φλεγμονές βρέθηκε σημαντική αύξηση των IgA⁺ και των IgM⁺ πλασματοκυττάρων.

Η μελέτη αυτή έγινε σε ιστικό επίπεδο, δηλαδή στο χώρο παραγωγής των αντισωμάτων.



SUMMARY

In this study we investigate the existence of immunoglobulins IgG, IgA, IgM (location, quality, quantity) and secretory component in invasive cancer of the cervix, high grade intraepithelial neoplasia, chronic cervicitis and normal controls.

The scope of this work is to study the quality, quantity and intensity of the local immunologic reaction presented by different neoplastic and non neoplastic lesions of the cervix that is expressed with the presence of the respective immunoglobulins and secretory component in the cytoplasm of plasma cells.

We studied our material using the method of immunoperoxidase. We found that with invasive carcinomas there was an important rise in IgG and IgA while IgM was reduced as compared with controls.

The secretory component is expressed in the glandular part of the cervix so the more invasive the cancer, less glands were intact which resulted in low levels of secretory component.

In high grade intraepithelial neoplasia the levels all three classes of immunoglobulins were high but this elevation was not statistically significant.

The amount of IgA, IgG, IgM were lower in high grade intraepithelial neoplasia (HG-SIL) comparing with the invasive carcinomas. But the SC levels were higher in HG-SIL than in carcinomas.

In infections an important rise in IgA and IgM plasmacells was found.



BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pober J.S. Cellular and molecular immunology. Ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1991.
2. Alberico S., Casaccia R., Facca M.C, Bonito L., Mandruzzato G., Langerhans cells in the uterine cervix. *The Cervix*, 1987, 7:201-205.
3. Allen W.D., Smith C.G., Porter P. Localization of intracellular immunoglobulin A in porcine intestinal mucosa using enzyme - labelled antibody. *Immunology* 1973, 25: 55.
4. Alsabt E.A.K.: The immunostatus of Untreated Cervical Carcinoma. *Gyn.Oncol.*, 1980, 9:6-11
5. Agarwal J., Gupta S.P., Singh P.A., Bisht D., Keswani N.K. A study of humoral factors in carcinoma of the cervix. *Ind.J. of Pathol and Microb.*1992, 35 (1): 5-10.
6. Αραβαντινός Δ. Φυσιολογία της γυναίκας. Εκδ. Γρ. Παρισιάνος - Αθήνα.
7. Arrend J.W., Groniowski M.M., De Koning Gans H.J., Bosman F.T. Immunohistochemical study of the distribution of secretory component and IgA in the normal and diseased uterine mucosa. *Int.J.of Gynaec. Pathol.*1983, 2: 171-181.
8. Baird P.J. Serological evidence for the association of papillomavirus and cervical neoplasia. *Lancet*, 1983, 2 (8340) 17-8.
9. Ballaram P., Radhakrishna P., Padmanabhan T.K. Abraham J., Harrendran K.N., Nair M.K. Immune fuction in malignant cervical neoplasia: A multiparameter analysis. *Gynecol.Oncol* 1988, 31: 409-423.
10. Barksdale W., Law Choda A. *J.Immunol.* 1951, 61:395.
11. Butler W.T. Rossen R.D., Wende R.D. Effect of physical state and route of inoculation of diphtheria toxoid on the formation of nasal secretory and serum antibodies in man. *J.of Immunol*, 1970, 104 (6) :1396-400.
12. Behrman S.J., Lieberman M.E. *The biology of the Cervix.* ed by Blanday B.J. and Moghissi U.S. University of Chicago Press, Chicago and London p.235.
13. Bellandi J.A. *Immunology II* 1978, eds Saunders W.B. Co.



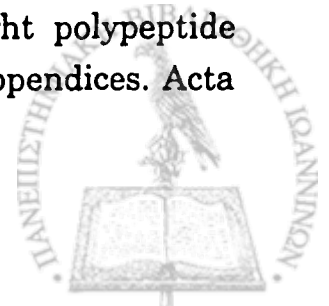
14. Bienenstock J. and Tomasi T.B. Jr. Secretory gamma-A in normal urine. *J.Clin Invest*, 1968, 41: 1162.
15. Bienenstock J. Befus A.D. *Mucosal Immunology*. *Immunology* 1980, 41 (2): 249-270.
16. Binkley F. Wiesemann M.L. Glutathione and gamma glutamyl transferase in secretory processes. *Lif SC* 1975, 17 (9): 1359-61.
17. Bourne F.J. Structural features of pig IgA. *Immunol Commum* 1974, 3: 157.
18. Brandzaeg P. Development of systemic and local gut immune responses. In international conference of infant nutrition and diarrhoeal disease (eds by N.lynguaron) Kuala Lumpar.
19. Brandzaeg P. Human secretory immunoglobulins. VI. Association of free secretory piece with serum IgA in vitro. *Immunology* 1971, 21 (2) :323-32.
20. Brandtzaeg P. In Mcc Phee T. eds *Host Resistance to commensal bacteria*. Churchill Livingstone:Edinburgh, 1972: 116.
21. Brandtzaeg P. Two types of IgA immunocytes in man. *Nature New Biol.*, 1973, 243 (126):142-3.
22. Brandtzaeg P. Structure, synthesis and external transfer of mucosal immunoglobulins. *Ann.Immunol. (Inst.Pasteur)* 124 (3) (1973b) 417-38.
23. Brandtzaeg P. Mucosal and glandular distribution of immunoglobulin components: differential localization of free and bound SC in secretory epithelial cells. *J.Immunol.*, 1974, 112 (4) :1553-9.
24. Brandtzaeg P. Human secretory component II. Physicochemical characterization of the free secretory component purified from colostrum. *Scand.J.Immunol.*, 1974, 3: 707.
25. Brandtzaeg P. Presence of J-chain in humman immunocytes containing varius immonoglobulin classes. *Nature* 1974, 252:418.
26. Brandtzaeg P. Mucosal and glandular distribution of immunoglobulin components. *Immunohistochemistry with a cold ethanol - fixation technique*. *Immunology* 1974, 26: 1101.



27. Brandtzaeg P., Baulien U. Intestinal secretion of IgA and IgM; a hypothetical model. In immunology of the gut. CIBA. Foundation Symposium Vol 46, p.77, Elsevier/Excerpta Medica/North-Holland, Amsterdam.
28. Brandtzaeg P. Presence of J-chain in human immunocytes containing various immunoglobulin classes. Nature 1974, 252:418.
29. Brandtzaeg P. Human secretory immunoglobulin M. An immunochemical and immunohistochemical study. Immunology 1975, 29:589.
30. Brandtzaeg P. Characteristics of SC-Ig Complexes formed in vitro. In Advances in Experimental Medicine and Biology: The Immunoglobulin A system (ed.by J.Mestecky) and A.R. Lewton) Vol 45, p. 87: Plenum Press New York.
31. Brandtzaeg P. Complex formation between secretory component and human immunoglobulins related to their content of J-chain. Scand J.Immunol., 1976, 5:411.
32. Brandtzaeg P. Studies on J-chain and binding site for secretory component in circulating human B-cells. 1. The surface membrane. 2. The cytoplasm. Clin.Exp.Immunol.1976.
33. Brandtzaeg P., Baulienk. Immunohistochemical studies of the formation and epithelial transport of Immunoglobuline in normal and diseased human intestinal mucosal. Scand.J.of Gastroent.1976, 11 supp 36.
34. Brandtzaeg P. Human secretory component V.I. Immunoglobulin-binding properties. Immunochemistry 1977, 14:179.
35. Brandtzaed P. Transport models for secretory IgA and secretory IgM. Clin. Exp.Immunol. 1981, 44: 221-232.
36. Briese, V., Seyfarth M., Brock J. Serum concentration of secretory IgA during pregnancy and in gynaecological diseases affecting glands and mucosas. Zen.bl.Gynak. 1991, 113 (8): 987-994.
37. Brown W.R., Mewcomb R.W. Ishizaha K. Proteolytic degradation of exocrine and serum immunoglobulins. J.Clin. Invest. 1970, 49 (7):1374-80.



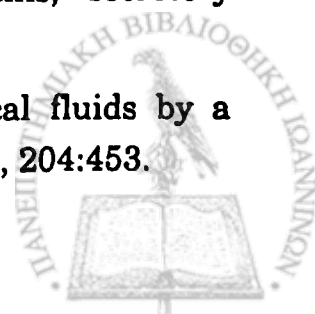
38. Brown W.R. Isohe Y., Nahane P.K. Studies on translocation at Igs across intestinal epithelium II. Immuno-electron-microscopic localization of Igs and SC in human intestinal mucosa. *Gastroent.*1976, 71: 985-995.
39. Brown W.R. Isohe Y., Nahane P.K., Paccini B. Studies on translocation at Igs across intestinal epithelium IV. Evidence for binding of IgA and IgM to SC in intestinal epithelium. *Gastroent.*1977, 75: 1333-1334.
40. Brown W.R. Studies on translocation of Igs across intestinal epithelium. *Cancer* 1977, 40:2097-2501.
41. Brown W.R. Neoplastic human colon cells in studies on the translocation of dimeric IgA. *Cancer* 1980, 45: 1243-1237.
42. Bucher E.C. Weissmon. Lymphoid tissues and organs. Raven Press 1989.
43. Bull D.M., Bienenstock J., Tomasi T.B.Jr. Studies on human intestinal immunoglobulin A. *Gastroenterology* 1971, 60 (3) :370-80.
44. Burnett L.S. Anatomy In Novak's Textbook of Gynecology. 11th eds Williams and Wilkins. Baltimore, Hong-Kong, London, Sydney 1988: 40-100.
45. Carzetti G.G., Cignitti M., Ciavattini A., Fabris N., Romanini C. Lymphocyte subset and N.K activity in cervical intra-epithelial neoplasia. *Gynecol.Obstet.Invest.* 1992, 34: 119-121.
46. Carrington P.W., Poger M.E., Lamm M.E. Secretory Igs in colonic neoplasms. *Am.J.of Pathol.* 1976, 85(2):303-316.
47. Casamassina A., Marinaccio L. Cervical smear total IgA in adenomatous polyp, dysplasia and carcinoma of the cervix. *Anticancer Res.* 1992, 12 (4): 1315-8., dysplasia and carcinoma of the cervix. *Anticancer Res.* 1992, 12 (4): 1315-1318.
48. Cason J., Kambo P.K., Best J.M, McCane D.J. Detection of antibodies to a linear epitope on the major coat protein (L1) of human papillomavirus type-16 (HPV-16) in sera from patients with cervical intraepithelial neoplasia and children. *Inter.J.of Cancer* 1992, 50 (3): 349-335.
49. Chen S.T. Cellular sites of immunoglobulins II. The relative proportions of mucosal cells containing IgG, IgA and IgM and light polypeptide chains of kappa and lamda immunoglobulin in human appendices. *Acta Pathol.Jpn* 1971, 21: 67.



50. Chipperfield E.J., Evans B.A. The influence of local infection on immunoglobulin formation in the human endocervix Clin. and Exper.Immun., 1972, 11(2) :219-33.
51. Chordirker W.B., Tomasi T.B. Gamma-globulins:Quantitative relationships in human serum and non vascular fluids. Science 1963, 142:1080-1081.
52. Coleman D.R., Evans D.M.D. Biopsy pathology and cytology of the cervix. Eds. Chapman and Hall Medical - London 1989.
53. Comoglio P.M., Guglielmone R. Immunohistochemical study of IgA transepithelial transfer into digestive tract secretions in the mouse. Immunology 1973, 25 (1):71-80.
54. Coppleson M., Reid. Preclinical Carcinoma of the cervix Uteri. Pergamon Press, Oxford 1967 pp 223-253.
55. Corbino N., Guglielmino S., Petrina M., Tempera G., Ciravolo L., Cianci A. The role of anti-herpes specific serum IgA levels a marker in cervical oncogenesis. Eur.J.Gynaec.Oncol, 1989, 10 (2): 103-108.
56. Coughlan B.M., Skinner G.R.B. Immunoglobulin concentrations in cervical mucus in patients with normal and abnormal cervical cytology. Br.J. of Obstet. and Gynaec. 1977, 84 (2) 129-34.
57. Crabbe P.A., Heremans. Distribution in human nasopharyngeal tonsils of plasma cells containing different types of immunoglobulin polypeptide chains. Lab.Invest 1967, 16:112-113.
58. Crabbe P.A., Bazin H., Eyssen H., Heremans J.F. The normal microbial flora as a major stimulus for proliferation of plasma cells synthesizing, IgA in the gut. Int.Arch.Allergy Appl.: Immunol 1968, 34: 362-375.
59. Crago S.S., Kutteh W.H., Moro I., Allansimth R.M., Radl J., Haaijman J.J., Mestecky. Distribution of IgA₁, IgA₂, and J-chain-containing cells in human tissues. J of Immunology 1984, 132: 16-18.
60. Dale G.E., Coleman R.M., Best J.M., Benetato B.B., Drew C., Chinn S., Papacosta A.O., Nahmias A.J. Class-specific herpes simplex virus antibodies in sera and cervical secretions from patients with cervical neoplasia: a multigroup comparison. Epidem.In.1988, 100: 455-465.



61. Delacroix D.L., Jonard P., Dive C., Vaerman J.P. Serum IgM bound secretory component (sIgM) in lover disease: Comparative molecular state of the secretory component in serum and bile. *J.Immunol.* 1982, 129:133-135.
62. Διακομανώλης Ε: Βασικές αρχές κολποσκόπησης 1991. Πρακτικό Σεμινάριο Κολποσκόπησης.
63. Dillner L., Bekassy Z., Jonson N., Lopez J.M., Blompol J. Detection of IgA antibodies against human papillomavirus in cervical secretions from patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Int.J.Cancer.* 1989, 43:36-40.
64. Dillner L., Fredriksson A., Persson E., Forslund O., Hansson B.G., Dillner J. Antibodies against papillomavirus antigens in cervical secretions from condyloma patients. *J. of Clin.Microb.* 1993, 31 (2): 192-197.
65. Diller J., Lenner P., Lehtinen M., Eklund C., Heino L., Wikland F., Hallmans G., Stendahly U. A population - based seroepidemiological study of cervical cancer. *Cancer Res.* 1994, 54 (1):134-41.
66. Dodd J.K., Hicks J., Tyler P.P., Crandon A.J., Hudson C.N. Circulating IgG-specific immune complexes as a potential tumor marker in gynecological malignancies. *Gynecol.Oncol.* 1983, 16: 232-239.
67. Δουζίνας Μ. Το τοπικό ανοσοεκκριτικό σύστημα του στομάχου σε καλοήθειες και κακοήθειες παθήσεις αυτού. Πανεπιστήμιο Αθηνών 1982.
68. Eskeland T., Brandtzaeg P. Does J-chain mediate the combination of 19S IgM., and dimeric IgA with the secretory component rather than being necessary for their polymerization? *Immunochemistry* 1974, 11: 161.
69. Fanger M.W., Shen L., Pugh J., Berner G.M. Subpopulations of human peripheral granulocytes and monocytes express receptors for IgA. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* 1980, 77:3640.
70. Franklin R.M., Kenyon K.R., Tomasi T.B. Immunologic studies of human lacrimal gland: localization of immunoglobulins, secretory component and lactoferrin. *J.Immunol.* 1975, 110:984.
71. Grubb A.O. Quantitation of J-chain in human biological fluids by a simple immunochemical procedure. *Acta Med.Scand* 1978, 204:453.



72. Ferenczy A., Winkler B. Anatomy and Histology of the cervix. In Blaustein's "*Pathology of the female genital tract*" eds New York, Kurman 1987: 141-157.
73. Ferenczy A., Benign lesion of the cervix. In *Pathology of the female Genital tract* eds. A. Blaustein, Spinger Verlag New York, Heiderberg, Berlin 1987.
74. Fluhman C.F. The cervix uteri and its diseases ed. Philadelphia W.B. Saunders 1961.
75. Fray R.E., Hussain O.A., To A.C., Watts U.C., Laders, Roga G.T. Taylor - Papadimitriou J., Morris N.F. The value of immunohistochemical markers in the diagnosis of cervical neoplasia. *Br. J.Obstet.Gynaecol.* 1984, 91:1037-1041.
76. Gugler V.E., Bokelman G., Datwyler A., Muralt G.V.. *Über immunoelektrophoretische Untersuchungen an Frauenmilchproteinen.* *Schweiz. Med.Wochschr* 1958, 50: 1264-1267.
77. Gunnigham - Rudles C. The secretory component and the J-chain. In *immunoglobulins comprehensive immunology* (ed. by R.A. Good and S.B.Day) Vol.5, p155, plenum medical book Co London.
78. Gupta S.C., Singh P.A., Shukla H.S., Mehrotra T.N. Serum immunoglobulin profile in patients with cancer cervix. *In.J.Med.Res.* 1980, 71:893-896.
79. Gupta M.M., Jain R., Parashari A., Singh V., Satyanarayana I. HSV-IgA serum antibodies in cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer patients and in their spouses: a case control study. *Armis* 1992, 100 (7): 598-604.
80. Guy-Grandt D., Griscelli Cand V.P. Cut associated lymphoblasts and intestinal IgA plasma cells. *Advances in Exp.Med and Biol.*, 1974, 45:41-46.
81. Guyton A.C. Interstitial fluid pressure and dynamics of lymph formation *Fed.Proc.*1976, 35: 1861.
82. Hafez ESE. Structural and ultrastructural parameters of the cervix. *Obstet Gynec.Suv.*1982, 37:507-516.



83. Halpern M.S. Kosbland M.E. Novel Subunit in secretory IgA. *Nature (Lond)* 1970, 228:1276-1278.
84. Haneberg B. Human Fecal agglutinins of rabbit erythrocytes. *Scan.J.Immunol.* 1974, 3: 71.
85. Hanson L.A. Comparative immunological studies of the immunoglobulins of human milk and blood serum. *Intern.Arch.Allergy Appl.Ummunol*, 1961, 18:241.
86. Hanson L.A., Johansson B.G. Studies on secretion IgA. In Killander J. eds. *Structure and control of biosynthesis. Nobel symposium June 1967, Stockholm*, p:141-151.
87. Hanson L.A. Brandtzaeg P. The mucosal defense system. In *Immunological disorders in infants and children 2nd eds* (ed by RE Stiehm and V.A. Fulginiti) p:137. W.B. Sunnders Co London.
88. Hanson L.A. Holmgrem J.Wadsworth C. A radial immune-gel filtration method for characterization and quantitation of macromolecules. *Int.Arch Allergy and App.Immunol.* 1971, 40 (6):806-19.
89. Hanson L.A. Brandtzaeg P. In Stiehm E.R. and Fulginiti V.A. eds *Immunologic disorders in infants and children. Sauders Philadelphia* 1973:107.
90. Harris J.P., South M.A. Secretory component: A glandular epithelial cell marker. *Am.J.Pathol.*1981, 105: 47-53.
91. Heremans J.F., Crabbe P.A. Immunohistochemical studies on exocrine IgA. In Killander J. eds.*Gammaglobulins Uppsala Almqvist Wiksell* 1967: 129.
92. Heremans J.F. Immunoglobulin formation and function in different tissues. *Curr Top Microbiol.Immunol.*1968, 45:131-203.
93. Heremans J.F., Vaerman J.P. In Amos B. ed, *Progress in Immunology Vol I. Academic Press: New York-London* 1971: 875.
94. Heremans J.F. In "The antigens" Michaels Sela, eds, *New York, Academic Press* 1974, 2: 365.
95. Hulka J.F., Omran K.F. The uterine cervix as a potential local antibody secretor. *Amer.J.Obst.Gynec.* 1969, 104 (3): 440-442.



96. Hurlimann J., Dayal R., Gloor E. Immunoglobulins and secretory component in endometrium and cervix: influence of inflammation and carcinoma. *Virchows Arch. (Pathol.Anal.)*, 1978, 377:211-213.
97. Hurlimann J., Gloor E. Adenocarcinoma in situ and invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1984, 54:103-109.
98. Hussein A.M., Newbg T.J., Bourne F.J. Immunohistochemical studies of local immune systems in the reproductive tract of the sow. *Journal of Reproductive immunology*, 5(1):1-15, 1983.
99. Ishiguro T., Sugitachi I., Katoh K. T and B lymphocytes in patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol.Oncol.*1980, 9:80-85.
100. Jacobson EB, Caporale LH, Thorbeck G.J. Effect of thymus cell injections on germinal center formation in lymphoid tissues of nude (thymusless) mice. *Cell Immunol.*, 1974, 13 (3): 416-30.
101. Jalanti R., Isliker H. Immunoglobulins in Human cervico-vaginal secretions. *Int.Archs. Allergy appl.Immun.*1977, 53: 402-408.
102. Jha R.S., Wickenden C., Anderson M.C, Coleman D.N Monoclonal antibodies for the histopathological diagnosis of cervical neoplasia. *Br.J.Obstet.Gynaecol.*1984, 91:483-488.
103. Kanda T., Onda T., Zamma S., Vasugi T., Furuno A., Watanabe S., Kawana T., Sugase M., Keda K., Sonodo T. Independent association of antibodies against human papillomavirus type 16 E₁/E₄ and E₇ proteins with cervical cancer. *Virology* 1992, 190 (2) 724-732.
104. Κεραμίδα-Αναγνώστου: Ανοσολογικά θέματα 1991.
105. Kietlinska Z. T and B lymphocyte counts and blast transformation in patients with stage I cervical cancer. *Gynecol.Oncol.*1984, 18: 247-256.
106. Krantz K.E. The anatomy of the human cervix, gross and microscopic in Blandau R.J., Moghissi K. (eds. *The biology of the cervix*. Chicago, University of chicago Press 1973:57-69.
107. Κουρούνης Γ.: Παθολογία τραχήλου μήτρας-κολποσκόπηση. Β' έκδοση Αθήνα, 1991.



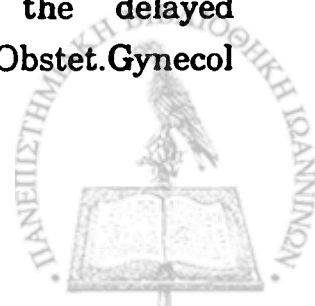
108. Krehenbuhe J.P., Kuhn L. Transport of immunoglobulins across epithelium. In transport of macromolecules in cellular systems (ed by S.C.Silvertein). Life sciences research report Vol.II, p:213, Dahlem Konferenzen Berlin.
109. Kuhn L.C., Kraehenbuhl J.P. Role of secretory component, a secreted glycoprotein in the specific uptake of IgA dimer by epithelial cells. *J.Biol.Chem.*1979, 254: 11072.
110. Kuper C.F., Koornstra P.J., Hamelers D.M., Biewenga J., Spit B.J., Duijvestijn A.M., Van Breda Vriesman P.J., Sminia T. The role of nasopharyngeal lymphoid tissue (see comments). *Immunology Today* 1992, 13 (6):219-24.
111. Kutteh W.H., Hatch K.D., Blackwell R.E., Mestecky J. Secretory immune system of the female reproductive tract: Immunoglobulin and Secretory component - containing cells. *Obstet and Gynecol.* 1988, 71: 56-60.
112. Lahib R.S., Calvanico M.J., Tomasi T.B. γ -Glutamyl transpeptidase: relation to immunoglobulin A and free secretory component. *Arch.Biochem.*1976, 176:306.
113. Lamm M.E. Cellular aspects of IgA. *Adv. Immunol.* 1976, 22: 223-290.
114. Lee S.V., Raju G.C. Expression of IgA and secretory component in the normal and in adenocarcinomas of fallopian tube, endometrium and endocervix. *Histopath.*1988, 13: 67-78.
115. Lehtinen M., Rantala I., Toivonen A., Luoto H., Aine R. Lauslahti K., Vlae-Outinen A., Romppanen U, Paovonen J. Depletion of Langerhans cells in cervical HPV infection is associated with replication of the virus. *Armis*, 1993, 101 (16):833-7.
116. Levy M., Petershock E.P., Mandell C., Deysine M., Katrka I., Austes A.H. The response of the local Ig-system to malignant lesions of the stomach (a new diagnostic test). *Cancer* 1975, 36:1991-1995.
117. Lindh E. Increased resistance of immunoglobulin A dimers to proteolytic degradation after binding of secretory component. *J.Immunol.*, 1974, 114: 284.



118. Lippes J. Ogra S.S., Tomasi T.B., Tourville D.R. The human female reproductive tract: Immunohistological localization of gamma A, gamma G, gamma M, secretory "piece" and lactoferrin. *Am.J.of Obst.and Gynecol.* 1970, 108 (7): 1102-8.
119. Longfield J.C., Jones L.M.H., Thompon S., Monaghan J.M., Turner G.A. Increased levels of a lower molecular weight form of secretory component in cervical scrapes from women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int.Gynecol.Cancer* 1993 3(4) 253-258.
120. Maclean A.B., Healing of cervical epithelium changes after laser treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1984, 91: (7) 697-706.
121. Mandelson M.T., Jenison S.A., Sherman K.J., Valentine J.M., McKnight B., Daling J.R., Gallowag D.A. The association of human papillomavirus antibodies with cervical cancer risk. *Cancer Epid.Biom. and Preven.*, 1992, 1 (4): 281-6.
122. Masson P.L., Heremans J.F., Ferin J. Presence of an Iron-binding protein (lactoferrin) in the genital tract of the human female. I. Its immunohistochemical localization in the endometrium. *Fertil. and Steril*, 1968, 19 (5): 679-89.
123. Masson P.L., Ferrin J. Les constituants proteiques du mucus du col. (Protein constituents of the cervix mucus). *Gyn. et Obstet.* 1969, 68 (5): 419-32.
124. Mc Dermott M.R., Bienenstock J. Evidence for a common mucosal immunologic system. *J of Immunology*, 1979, 122: 1892-98.
125. Mc Williams M., Phillips-Quagliata J.M., Lamm M.E. Cell surface immunoglobulin. XIV. Synthesis, surface expression and secretion of immunoglobulin by Peyer's patch cells in the mouse. *J. of Immunol*, 1975, 115 (2):603-5.
126. Mestecky J., Kraus F.W., Voight S.A. Proportion of human colostral immunoglobulin A molecules containing the secretory determinant. *Immunology* 1970, 18: 237.
127. Mestecky J., Lawton A.R., (eds). International symposium on the immunoglobulin. A system Plenum Publishing Co. New York (1974).



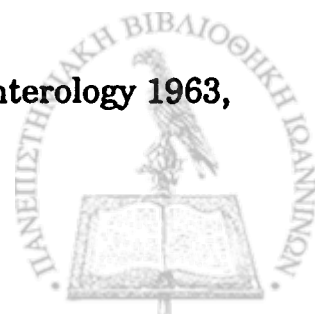
128. Moll R., Levy R., Czernobilsky B., Hohlweg P., et.al. Cytokeratins of normal epithelial and some neoplasms of the female genital tract. *Lab.Invest.*1983, 49:599.
129. Morris H.H.B., Catter K.C., Sykes G., Casemore V., Mason D.Y. Langerhans' cells in human cervical epithelium: effects of wart virus infection and intraepithelial neoplasia. *British.J.of Obst.Gyn.* 1983, 90: 412-420.
130. Morris H.H.B., Gatter K.C., Stein H., Mason D.Y. Langerhans' cells in human cervical epithelium: an immunohistological study *British.J.of Obst.Gyn.* 1983, 90: 400-411.
131. Μορτάκης Α. Ενδοεπιθηλιακές νεοπλασίες του κατώτερου γεννητικού συστήματος της γυναίκας (Ιατρικές εκδ. Λίτσας) Αθήνα 1992.
132. Mul N.A.J., de Boer E.L.M., Taminiau J.A., Ballieux R.E. Light chain type ratio of IgA producing cells in human jejunal biopsies. *Eur.J.of Clin.Invest.* 1975, 5:63-67.
133. Murdoch A.J.M., Buckleg C.H., Fox H. Hormonal control of the secretory immune system of the human uterine cervix. *J. of Reprod.Immunol.* 1982,4: 23-30.
134. Murkofsky N.A. Lamm M.E. Effect of a disulfide-exchange enzyme on the assembly of human secretory immunoglobulin A from immunoglobulin A and free secretory component. *J.Biol.Chem.*1979, 254 (23): 1281-4.
135. Naeye R.L: Coitus and associated amniotic fluid infection. *New Engl.J.Med.*, 1979, 301: 1198-1200.
136. Nagura H., Nakane P.K., Brown W.R. Secretory component in immunoglobulin deficiency an immunoelectron microscopic study of intestinal epithelium. *Scand J.Immunol.* 1980, 12: 359.
137. Nakajima S., Gillepsie D.N., Gleich G.J. Differences between IgA and IgE as secretory proteins. *Clin.Exptl.Immunol*, 1975, 21: 306-317.
138. Nalick R.H., Disaia P.J., Rea T.H., Morrow M.H. Immunologic response in gynecologic malignancy as demonstrated by the delayed hypersensitivity reaction: Clinical correlations. *Am.J.Obstet.Gynecol* 1974: 118,3:393-405.



139. Newcomb R.W., Normanshkle D., Stanworth D.R. A structural study of human exocrine IgA globulin. *J.Immunol* 1968, 905-914.
140. Newmark P. Pathways of secretions. *Nature* 281 (5733) 629-30, 1979.
141. Novak's Textbook of Gynecology. 11th eds Williams and Wilkins. Baltimore, Hong-Kong, London, Sydney, 1988:40-100.
142. Ohta Y., Kino I., Kato Y.O., Aouma Y. Distribution and localization of Igs in the gastric mucosa and gastric cancer. *Acta Path.Jap.*1979, 29 (4):523-531.
143. O'Daly J.A., Craig S.W., Cebra J.J. Localization of b markers α -chain and SC of sIgA in epithelial cells lining lieberkuhn cr pts. *J. Immunol.*1971, 166: 286.
144. Ogra P.L. Ogra S.S. Local antibody response to poliovaccine in the human female genital tract.*J.Immunol*, 1973, 110 (5): 1307-11.
145. Οικονομίδου Ι. Γενετική και ετερογένεια ανοσοσφαιρινών. Στο σεμινάριο ανοσολογίας, 9^{ος} κύκλος, 1990.
146. Paez C.G., Yaegashi N., Sato S., . Prevalence of serum IgG antibodies for the E₇ and L₂ proteins of human papillomavirus type 16 in cervical cancer patients and controls. *Toh.J.of Exper.Med.*1993, 170 (2):113-21.
147. Παπαβασιλείου Ι.Θ., Τζαννέτης Σ.Ε., Δημητρακόπουλος Γ.Ο. Στοιχεία ανοσολογίας. Εκδόσεις Πανεπιστημίου Αθηνών, 1978.
148. Parrott D.M.W., Ferguson A. Selective migration of lymphocytes within the small intestine of the mouse. *Immunology* 1974, 26 (3): 571-88.
149. Paul W.E. *Fundamental Immunology*, 2nd eds New York Raven Press.
150. Παυλάτου. *Ανοσολογία*, 2η εκδ. Αθήνα: Λίτσας 1987.
151. Plesicar S. Immunoglobullins in carcinoma of the uterine cervix. *Acta*
152. Πολυμενίδης Ζ. *Ανοσολογικά θέματα*, Θεσ/νίκη University studio press, 1990.
153. Poger M.E., Lamm M.E. Localization of free and bound secretory component in human intestival epithelial cells. A model for the assembly of secretory IgA. *J.exp.Med.*, 1974, 139: 629.



154. Poulton T.A., Mooney N.A., Nineham L.J., Hay F.C., Characteristics of immune complexes detectable by two independent assays in gynaecological malignancies. *Clin.Exp.Immunol.* 1983, 53:573-580.
155. Prozorovskaya K.N., Stefani D.V., Antonova L.V., Dud N.V. Immunoglobulins of the cervical mucus in healthy pregnancy. *Vopr.Okhr.Materin.Det.*, 1977, 22: 76-79.
156. Radl J., Klein F., Van den Berg P., De Bryn A.M., Moghissi K. The biology of the cervix eds University of Chicago Press. Chicago 1973: 201.
157. Rebello R., Green F.H.Y., Fox. H. A study of the secretory immune system of the female genital tract. *Brit.J. of Obst. Gyn.*1975, 82: 812-816.
158. Richman L.U., Brown W.R. Immunochemical characterization of IgM in intestinal fluid. *J. Immunol.* 1977, 119: 1515.
159. Roche J.K., Crum C.P. Local immunity and the uterine cervix: implications for cancer-associated viruses. *Cancer Immunol. Immunother.* 1991, 33: 203-209.
160. Roger M.E., Hirsch B.R., Lamm M.E. Synthesis of secretory component by colonic neoplasms. *Am.J.Pathol.* 1976, 82: 327-338.
161. Roir Salini M., et.al. *Gastroenterology clinics of Noth America* 1991, 20:495.
162. Roitt I.M, Greaves M.F., Torrigicnns G., Brostoff J., Playfair J.H.L. The cellular basis on Immunological responses. *Lancet*, 1969, 2: 367.
163. Roitt I. *Essential Immunology*, 7th ed. Oxford. Blankwell scientific publication 1991.
164. Rubin W., Fanci M.H., Sleisenger M.H., Jeffries G.H. Immunofluorescent studies in adult celiac disease. *J.Clin.Invest* 1965, 44: 475-485.
165. Rudzik R., Clancy R.L., Perey D.Y.E., Day R.P., Biennestock J. Repopulation with IgA-containing cells of bronchial and intestinal lamina propria after transfer of homologus Payer's patch and branchial lymphocytes. *J.Immunol.*,1975, 114: 1599-1604.
166. Russel J.S., Burnelt: The proteins of human bile. *Gastroenterology* 1963, 45:750-739.



167. Schultze H.E., Heremans J.F. Molecular biology of human proteins with special reference to plasma proteins In. Nature and metabolism of extracellular proteins. Amsterdam. Elsevier Publ Co., 1966.
168. Schumacher G., Strauss E., Wied G. Serum proteins in cervical mucus. Am.J.of Obst and Gynec., 1965, 91, 8: 1035-1049.
169. Schumacher G.F.B., Yung S.I. Cyclic changes of immunoglobulins and specific antibodies in human and rhesus monkey cervical mucus in uterin cervix in reproduction (Indes.N. and Bettendorf G. eds) pp 187-203 & Thieme Stuttgart.
170. Se Thoe S.V., Wong U.K., Pathmanathan R., Sam C.K., Cheng H.M., Prasad U. Elevated secretory IgA antibodies to Epstein-barr virus (EBV) and presence of EBV DNA and EBV receptors in patients with cervical carcinomas. Gynec.Oncol.1993, 50 (2): 168-72.
171. Sharma B.K., Gupta M.M., Saha K., Luthra U.K. Specificity of secretory immunoglobulins in cervical mucus of women with uterine cervical dysplasia. Indian J.Med.Res. 1987, 85: 72-76.
172. Sheldrake R.F., Husband A.J., Watson D.L., Cripps A.W. Selective transport of serum - derived IgA in to mucosal secretions. J.of Immunol., 1984, 132 (1): 363-368.
173. Shim B.S., Kang Y.S., Kim W.J., Cho S.H., Lee D.B. Self-protective activity of clolostral IgA against tryptic digestion. Nature 222 (195):787-8 1969.
174. Shiner R.J., Ballard J. Mucosal Secretory IgA and secretory piece in adult coeliac disease. Cut 1973, 14: 778.
175. Shuster J. Pepsin hydrolysis of IgA-delineation of two populations of molecules. Immunochemistry 1971, 8 (5): 405-11.
176. Sletten K., Christensen T.B., Brandtzaeg P. Human secretory component III. Carbohydrates, aminoacids and N-terminal sequence. Immunochemistry 1975, 12:783.
177. Socken D.J., Underdown B.J. Comparison of human, bovine and rabbit secretory component-immunoglobulin interactions Immunochemistry 1978, 15: 499.



178. Sooth M.A., Cooper M.D., Wollheim F.A., Hong R., Good R.A. The IgA system. I. Studies of the transport and immunochemistry of IgA in the saliva. *J.expt.Med.* 1966, 123 (4): 615-27.
179. Soper D.E., Brockwell N., Dulton H.P. Evaluation of the effects of a female condom on the female lower genital tract. *Contraception* 1991, 44 (5): 21-29.
180. South M.A., Cooper M.D., Wollheim F.A., Hong R., Good R.A. The IgA system I. Studies on the transport an immunochemistry of IgA. *J.exp.Med.*, 1966, 123:615.
181. Stiehm E.R., Vaerman J.P., Fudenberg H.H. Plasma infusions in immunologic deficiency states: metabolic and therapeutic studies. *Blood* 1966, 28 (6): 918-37.
182. Strober W., Blaese R.M., Waldam T.A. The origin of salivary IgA. *J.Lab.Clin.Med.* 1970, 75 (5):856-62.
183. Takeda A., Mathuyama M., Kuzuya K., Chiara T., Ariyoshi Y., Suchi T., Kato U. Secretory component and IgA in endometrial adenocarcinomas. An immunohistochemical study. *Acta.Pathol.Jpn.* 1983, 33 (4):725-732.
184. Tauber P.F., Wittich W., Nohlen M., Zaneveld L.J.D. Diffusable proteins of the mucosa of the human cervix, uterus and fallopian tubes: Distribution and variations during the menstrual cycle. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1985, 15:1115-1125.
185. Τερζάκης Ε. Η σημασία των ποιοτικών και ποσοτικών μεταβολών των ανοσοσφαιρινών του γαστρικού υγρού σε καλοήθεις και κακοήθεις παθήσεις του στομάχου. Διατριβή Πανεπ.Αθηνών, 1988.
186. Togo S., Hirayama R. & Hirokawa K. Distribution of Ig- containing cells and localization of SC in gastric mucosa bearing carcinomas. *Bullet of Tokyo Med. & Dent.: Univer.* 1981, 28 (2):61-75.
187. Tomasi T.B., Zibelbaum. The selective occurrence of γA_1 globulins in certain body fluids. *J.Clin.Invest.*, 1963, 42, 10:1552-1560.
188. Tomasi T.B., Tan E.M., Solomon A., Prendergast R.A. Characteristics of an immune system common to certain external secretions. *J.Exp.Med.*, 1965, 121: 101-123.



189. Tomasi T.B. and Biennenstock J. Secretary Immunoglobulins. *Adv.Imuunol.*1968, 9: 1-96.
190. Tomasi T.B., Grey H.M. Structure and function of IgA. *Prog. Allergy* 1972, 16: 81-213.
191. Tourville D.R., Tomasi T.B. Selective transport of gamma A. *Proc.of the Soc. for exp. Biol. & Med.*, 1969, 132 (2):473-7.
192. Tourville T.B., Adler R.H., Biennestock J., Tomasi T.B. *J.exp.Med.*1969, 129:411.
193. Tourville D.R., Ogra S.S., Lippes J., Tomasi T.B. The human femal reproductive tract: Immunohistochemical localization of γ A, γ G, γ M, secretory "piece" and lactoferrin. *Am.J.Obstet.Gynec.*1970, 108:1102-1108.
194. Tusell J. A guide to interpreting contraceptive efficacy studies. *Obst. and Gynec.*1990, 76 (3): 558-567.
195. Unkum F.M. et.al. Regulation of human B-cells ontogeny. *Blood* 1990, 76, (10):1908-1923.
196. Vaerman J.P., Heremans J.F. Origin and molecular size of immunoglobulin-A in the mesenteric lymph of the dog. *Immunology* 1970, 18 (1): 27-38.
197. Vaerman J.P. In Kwapinski J.B.G. and Day E.D. eds. *Research in Immunochemistry and Immunobiology. Vol.3* University Park press: Baltimore, London and Tokyo (1973) 417.
198. Vaerman J.P., Andre C., Bazin H., Heremans J.F. Mesenteric lymph as a major source of serum IgA in guinea pigs and rats. *Eur. J. Immunol.* 1973, 3 (9): 580-4.
199. Vaerman J.P., Ferrin 1974. Local immunological response in the vagina, cervix and endometrium. *Immunological approaches to fertility control.* (Deczfalusy E. ed) pp 281-301.Karolinska Institute Stockholm.
200. Van Munster P.J.J. (Ed). *De secretoire component.* Thesis Schippers: Hijmegen 1972.
201. Vasuderan D.M., Balakrishnan K., Talwar G.P. Immunoglobulins in cervix carcinoma. *In.J.Med.*, 1971, 59:1653-1659.



202. Vijayakumar T., Ankathil R., Remani P., Sasidharan V.K. Vijayan K.K., Vasuderan D.M. Serum immunoglobulins in patients with carcinoma of the oral cavity, uterine cervix and breast. *Cancer Immunol.-Immunother.* 1986, 22:76-79.
203. Vonderheide R.H. Hunt S.V. Immigration of thoracic duct B lymphocytes into established germinal centers in the rat. *Eur.J.Immunol.* 1990, 20 (1):79-86.
204. Vos G.H., Hammond M.G., Vos D., Grobbelaar B.G., Auslander H.P., Marescotti G. An evaluation of humoral antibody responses in patients with carcinoma of the cervix. *The J.of Obst.Gynaec.*, 1972, 79: 1040-1046.
205. Waldman R.H., Cruz J.M., Rowe D.S. Immunoglobulin levels and antibody to *Candida albicans* in human cervicovaginal secretions. *Clin.Exp.Immunol.* 1972, 10 (3): 427-34.
206. Waldman R.H., Cruz J.M., Rowe D.S. Intravaginal immunization of humans with *Candida albicans*. *J.Immunol.* 1972, 109 (4): 662-4.
207. Waldman R.H., Cruz J.M., Rowe D.S. Sperm migration-inhibiting antibody in human cervicovaginal secretions. *Clin.Exp.Immunol.* 1972, 12 (1): 49-54.
208. Wilkie B.N., Duncan J.R., Winter A.J. The origin, class and specificity of immunoglobulins in bovine cervico-vaginal mucus: variation with parenteral immunization and local infection with *vibrio fetus*. *J. of Reprod Fertil* 1972, 31 (3): 359-65.
209. Wira C.R. and Sndoe C.P. Hormonal regulation of immunoglobulins influence of oestradiol on immunoglobulins A and G in the rat uterus: *Endocrinology* 1980, 106: 1020-1026.
210. Witkin S.S., Ledger W.J. Circulating immune complexes in sera of patients with gynecologic disorders. *Surg.Gynec.and Obstet.* 1984, 159 (5):413-417.
211. Woodworth C.D., Simpson S. Comparative lymphokine secretion by cultured normal human cervical keratinocytes, papillomavirus immortalized and carcinoma cell lines. *Amer.J.of Pathol.* 1993, 142 (5):1544-55.



212. Weicker J., Underdown. A study on the association of human secretory component with IgA and IgM proteins. J.Immunol. 1975, 114:1337.
213. Wells M., Wakefield E.A., Histochemical study of endocervical glycoproteins throughout the normal menstrual cycle and adjacent to cervical intraepithelial neoplasia. Int.J.Gynecol.Pathol.1985, 4::230-239.
214. Zar J.H. Biostatistical Analysis 2nd ed. Printence Hall New Jersey 1984:718.■

