



**ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΠΑΤΡΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΑΙΓΙΟΥ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ ΣΤΗ
ΒΑΡΙΑ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ**

ΓΚΙΚΑ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ

Επιβλέπων Καθηγητής: Γεώργιος Λαγουμιντζής

Αίγιο, Νοέμβριος 2010

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο όρος βαριά μυασθένεια (BM) αναφέρεται σε μια βαριά αυτοάνοση νευρομυϊκή πάθηση της οποίας η βλάβη εμφανίζεται στο επίπεδο της νευρομυϊκής σύναψης, μεταξύ νεύρου και μυός. Η συγκεκριμένη πάθηση συνδέεται με απώλεια των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης που έχει ως αποτέλεσμα την ανωμαλία μετάδοσης των νευρικών ώσεων. Πιο συγκεκριμένα, η ελαττωμένη νευρομυϊκή λειτουργία η οποία χαρακτηρίζει την BM είναι αποτέλεσμα αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης των σκελετικών μυών. Η παραγωγή αντισωμάτων από τα Β-λεμφοκύτταρα ελέγχεται από κυτταροκίνες οι οποίες είναι δραστικές πρωτεΐνες που μεσολαβούν στην κυτταρική επικοινωνία και γενικότερα στη ρύθμιση των βιολογικών διαδικασιών που απαιτούνται για την ομοίωση και την άμυνα του οργανισμού ενάντια των παθογόνων.

Η παρούσα ανασκόπηση επικεντρώνεται στο ρόλο των κυτταροκινών στην παθοφυσιολογία της BM καθώς αποτελούν κεντρικό ενδιαφέρον στις έρευνες για θεραπεία της BM τα τελευταία χρόνια.

Ουσιαστικά έχει βρεθεί ότι οι κυτταροκίνες είναι ουσιώδης στην καταπολέμηση μικροοργανισμών ωστόσο, φαίνεται να ευθύνονται για τις ανισορροπίες ανοσοποιητικής φύσεως οι οποίες οδηγούν στην αυτοανοσία και την ανάπτυξη νοσημάτων όπως η BM.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Ab: Antibody (Αντίσωμα).

Ach: Acetylcholine (Ακετυλοχολίνη).

Anti-MuSK: Anti Muscle Tyrosine Kinase antibody (Αντίσωμα έναντι μυϊκής κινάσης).

Anti-AChR Ab: Antibody against the Nicotinic Receptor (Αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης).

APC: Antigen Presenting Cell (Κύτταρο παρουσίασης αντίγονου).

BiPAP: Bi-level Positive Airway Pressure (Διφασικός αερισμός θετικής πίεσης).

DNA: Deoxyribonucleic Acid (Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ).

ELISA: Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay (Ενζυμο-σύνδετη ανοσομημική μέθοδος προσρόφησης).

EPP: Postsynaptic Potential (Μετασυναπτικό δυναμικό ενέργειας).

GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor MG (Παράγοντας διέγερσης αποικιών των κοκιοκυττάρων-μακροφάγων.)

HLA: Human Leukocyte System (Βασικό ιστολογικό σύστημα του ανθρώπινου σώματος).

IFN: Interferon (Ιντερφερόνη).

IgG/IgA: Immunoglobuline G/A (Ανοσοσφαιρίνη G/A)

IL: InterLeukin (Ιντερλευκίνη).

ISH: In Situ Hybridization (Υβριδοποίηση in situ).

LAK: Lymphokine Activated Killer cells (Λεμφοκίνη κύτταρο φονείς).

LT: LymphoToxin (Λεμφοτοξίνη).

BM: Βαριά Μυασθένεια.

MEEP: Minimum Postsynaptic Potential (Ελάχιστο μετασυναπτικό δυναμικό ενέργειας)

MG: Μυασθένεια Gravis.

MHC: Major Histocompatibility Complex (Μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας).

mAb: Monoclonal Antibody (Μονοκλωνικό αντίσωμα).

MRI: Magnetic Resonance Imaging (Μαγνητική τομογραφία).

MuSK: Muscle Tyrosin Kinase (Ειδική τυροσίνη κινάση του μυός).

NK: Natural Killer (Φυσικό κυτταροκτόνο κύτταρο/ Κυτταροτοξικό λεμφοκύτταρο).

NIV: Non Invasive Ventilation (Μη επεμβατικός αερισμός).

NJ: Neuromuscular Junction (Νευρομυϊκή σύναψη).

PE: Plasmapheresis (Πλασμαφαίρεση).

PEP: Positive Expiratory Pressure (Θετική εκπνευστική πίεση).

PIP: Positive Inspiratory Pressure (Θετική εισπνευστική πίεση).

AChR: Acetylcholine Receptor (Υποδοχέας ακετυλοχολίνης).

RNA: Ribonucleic Acid (ΡΙβονουκλεϊκό οξύ).

RT-PCR: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (Ανάστροφη αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης).

SFEMG: Single Fiber Electromyography (Ηλεκτρομυογράφημα μεμονωμένης μυϊκής ίνας).

TH1/TH2: T Helpers (T-Βοηθητικά Κύτταρα Τύπου 1 Και 2).

TGF: Transforming Growth Factor (Μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας).

TNF: Tumor Necrosis Factor (Παράγοντας νέκρωσης όγκου).

VC: Vital Capacity (Ζωτική χωρητικότητα).

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	II
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	III
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	V
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
Κεφάλαιο 1	3
1. ΒΑΡΙΑ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ.....	3
1.1 Ιστορική αναδρομή.....	3
1.2 Ορισμός.....	4
1.3 Επιδημιολογία.....	5
1.4 Ταξινόμηση.....	6
1.7 Συμπτώματα - κλινική εικόνα.....	18
1.8 Διάγνωση.....	22
1.9 Διαφοροδιάγνωση.....	26
1.10 Εξέλιξη της ασθένειας.....	27
1.11 Επιβαρυντικοί παράγοντες.....	27
1.12 Πρόγνωση.....	28
1.13 Μυασθενική κρίση.....	28
1.14 Μυασθένεια και εγκυμοσύνη.....	29
1.15 Θεραπεία.....	29
1.16 Βαριά Μυασθένεια και αντενδεικνυόμενα φάρμακα.....	37
Κεφάλαιο 2	40
2.1 ΟΙ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ.....	40
2.1.1 Ορισμός των κυτταροκινών.....	40
2.1.4 Ταξινόμηση και τρόπος δράσης των διαφόρων κυτταροκινών.....	47
2.1.5 Υποδοχείς των κυτταροκινών.....	49
2.2.1 Το ανοσοποιητικό σύστημα.....	52
2.2.2 Οι κυτταροκίνες στην μυασθένεια.....	55
2.2.3 Κυτταροκίνες και ανοσοαπόκριση.....	65
2.2.5 Κυτταροκίνες και ανοσοπαρέμβαση.....	69
2.2.6 Κλινικές εφαρμογές.....	71
2.2.7 Οι Κυτταροκίνες και ο προσδιορισμός τους.....	72
2.2.8 Μέθοδοι προσδιορισμού.....	73
2.2.9 Μελλοντικοί στόχοι.....	76
ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	78
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	81
ΙΣΤΟΣΕΛΙΔΕΣ.....	86

ΕΙΚΟΝΕΣ

Εικόνα 1: Η νευρομυϊκή σύναψη στην MG.....	4
Εικόνα 2: Αντιπροσώπευση της νευρομυϊκής σύναψης.....	9
Εικόνα 3: Ο υποδοχέας της Ακετυλοχολίνης.....	10

Εικόνα 4: Η φυσιολογική και μυασθενική νευρομυϊκή μετάδοση.	10
Εικόνα 5: Ακολουθία γεγονότων από την ενεργοποίηση στο θυμό έως την απάντηση στον μυ.	11
Εικόνα 6: Ανατομία και φυσιολογία της νευρομυϊκής μετάδοσης.	13
Εικόνα 7: Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δράσης στην βαριά μυασθένεια.	14
Εικόνα 8: Σχηματική αναπαράσταση των λειτουργικών καταστάσεων του υποδοχέα υπό την επίδραση του αλλοστερικού τροποποιητή (Ακετυλοχολίνη).	15
Εικόνα 9: Αιτιοπαθογένεια της MG.	17
Εικόνα 10: Διαδοχική εικονογράφηση της κόπωσης των οφθαλμικών μυών.	19
Εικόνα 11: Σύγκριση του προσώπου δυο μυασθενικών στην προσπάθεια τους να χαμογελάσουν. Α: Είναι εμφανής η αδυναμία. Οι γωνίες του στόματος δεν ανυψώνονται. Τα φρύδια είναι ανασηκωμένα και τα μέτωπο ρυτιδωμένο σε μια προσπάθεια να αντισταθμιστούν. Παρατηρείται μερική βλεφαρόπτωση δεξιά ενώ αριστερά είναι σχεδόν πλήρης. Β: Παρατηρείται ελαφριά πτώση στο αριστερό βλέφαρο με αποτυχία των γωνιών του στόματος να ανυψωθούν. Ωστόσο η ασθενής φαίνεται σχεδόν φυσιολογική.	19
Εικόνα 12: Η πλασμαφαίρεση.	34
Εικόνα 13: Ανατομική θέση του θύμου αδένος.	34
Εικόνα 14: Κυτταροκίνες: Μεσολαβητές της επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων.	40
Εικόνα 15: Το δίκτυο των κυτταροκινών.	42
Εικόνα 16: Η μη ειδική και η ειδική ανοσία.	43
Εικόνα 17: Χαρακτηριστικά των κυτταροκινών.	45
Εικόνα 18: Οι διάφορες δράσεις των κυτταροκινών.	46
Εικόνα 19: Οι κυτταροκίνες ως διεγέρτες της αιμοποίησης.	47
Εικόνα 20: Διάφοροι τύποι υποδοχέων των κυτταροκινών.	49
Εικόνα 21: Δομή του υποδοχέα των αιμοποιητικών κυττάρων τύπου I.	50
Εικόνα 22: Δομή του υποδοχέα του TNF.	50
Εικόνα 23: Δομή του υποδοχέα της υπέρ-οικογένειας ανοσοσφαιρινών.	51
Εικόνα 24: Ο υποδοχέας των χημειοκινών.	51
Εικόνα 25: Οι οδοί του TNF.	57
Εικόνα 26: Η κυτταροκίνη IL-2 σε κρυσταλλική μορφή.	58
Εικόνα 27: Οδοί δράσης της IL-2.	59
Εικόνα 28: Η δράση της IL-4.	60
Εικόνα 29: Κρυσταλλική δομή της IL-6.	61
Εικόνα 30: Κρυσταλλική δομή της IL-10.	61
Εικόνα 31: Σχηματισμός μονοκλωνικών αντισωμάτων.	71
Εικόνα 32: Μέθοδος ELISA.	74

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1: Διαφορές μεταξύ μυασθενική και χολινεργική κρίση.	22
Πίνακας 2: Κατάταξη των διαφόρων κυτταροκινών.	48
Πίνακας 3: Επαναληπτικός πίνακας των βασικότερων κυτταροκινών, τα παραγόμενα κύτταρα, οι ιστοί/κύτταρα στόχοι και οι βιολογικές δράσεις των κυτταροκινών αυτών.	64

ΣΧΗΜΑΤΑ

Σχήμα 1: Ηλεκτρομυογράφημα και απεικόνιση των ανωμαλιών της ηλεκτρικής εκκένωσης.	25
Σχήμα 2: Διάγνωση της MG.	26
Σχήμα 3: Απεικόνιση των διαφόρων διαθέσιμων θεραπειών της MG.	31
Σχήμα 4: Σύγχρονες και νέες θεραπείες στην αντιμετώπιση της MG.	39
Σχήμα 5: Φυσική και Ειδική ανοσοαπόκριση.	53
Σχήμα 6: Έκκριση της IFN-γ.	56
Σχήμα 7: Κυτταροκίνες που μεσολαβούν στην ειδική ανοσοαπόκριση.	66
Σχήμα 8: Η μέθοδος ELISPOT.	75
Σχήμα 9: Η κυτταρομετρία ροής.	76

ΕΞΙΣΩΣΗ

Εξίσωση 1: Ποσοστά ασθενών που πάσχουν από βαριά μυασθένεια ανάλογα με το φύλο και την ηλικία.	5
---	---

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στον άγγλο ανατόμο ιατρό Thomas Willis αποδίδεται το 1672 η πρώτη αναφορά στην βαριά μυασθένεια ως μια κατάσταση αδυναμίας των μυών. Ενώ, περιγράφηκε ως κλινική οντότητα μόλις στα τέλη του 19^{ου} αιώνα από τον Friedrich Jolly.

Πρόκειται για μια σπάνια σχετικά πάθηση με επίπτωση στο γενικό πληθυσμό να υπολογίζεται σε ένα περιστατικό ανά 10.000-50.000 άτομα το χρόνο.

Η MG αποτελεί μια χρόνια αυτοάνοση νόσο η οποία χαρακτηρίζεται από διαταραχή στη νευροδιάβαση στο επίπεδο της νευρομυϊκής σύναψης ενώ, κύρια κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου αποτελούν η αδυναμία και η εμφάνιση κόπωσης των σκελετικών μυών.

Η βαριά μυασθένεια πληρεί τα κριτήρια τα οποία ορίζουν τις διααντισώματος μεσολαβούμενες αυτοάνοσες διαταραχές.

Όπως αναφέρεται στην παρούσα εργασία, η MG αποτελεί μια αυτοάνοση πάθηση της οποίας η ανωμαλία αφορά την ύπαρξη αντισωμάτων ενάντι στους νικοτινικούς υποδοχείς της ακετυλοχολίνης μη επιτρέποντας τα να μεταφέρουν σωστά τις νευρικές ώσεις προς τους μύες με αποτέλεσμα τη μυική αδυναμία.

Αν και η αιτία της αυτοάνοσης μυασθένειας δεν είναι ακόμα γνωστή, η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος φαίνεται να ευθύνεται εν μέρη για την πρόκληση αυτής της νόσου.

Στη δυσλειτουργία ανοσοποιητικής φύσεως απαντώνται και οι κυτταροκίνες. Οι ρυθμιστικές αυτές πρωτεΐνες εκκρίνονται από τα κύτταρα της φυσικής και επίκτητης ανοσίας. Αποτελούν ουσιαστικά αγγελιοφόρα μόρια του ανοσοποιητικού συστήματος των οποίων ο ρόλος αφορά κυρίως την ενεργοποίηση, τη ρύθμιση και την αναστολή της ανοσοποιητικής απάντησης.

Ωστόσο, πιθανολογείται ότι η υπέρμετρη έκκρισή τους οδηγεί σε παθολογικές καταστάσεις όπως είναι και η βαριά μυασθένεια. Γι' αυτό το λόγο έχουν αποκτήσει κεντρική θέση σε πολλές μελέτες κλινικής και βασικής έρευνας τα τελευταία χρόνια και έχουν τεθεί υπό έρευνα με στόχο τη διερεύνηση της παθογενετικής τους σημασίας και την τροποποίηση εκείνων των βιολογικών απαντήσεων σχετιζόμενες με φλεγμονώδη και ανοσολογικά νοσήματα.

Στην παρακάτω ανασκόπηση και μετά από μια σύντομη και συνοπτική αναφορά στην μυασθένεια, θα ασχοληθούμε κυρίως με το ρόλο και την πιθανή ανάμειξη των κυτταροκινών στην αιτιοπαθογένεια της νόσου, ενώ θα επικεντρωθούμε και στη βαθύτερη κατανόηση των ανοσοπαθογενετικών μηχανισμών αυτών.

Τέλος θα αναφερθούμε στους νέους θεραπευτικούς ορίζοντες που ανοίγουν τα τελευταία χρόνια καθώς και στις ανερχόμενες στρατηγικές

σχεδιασμού νέων φαρμάκων με σκοπό τη θεραπεία της βαριάς μυασθένειας.

Κεφάλαιο 1

1. ΒΑΡΙΑ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ

1.1 Ιστορική αναδρομή

Ο όρος μυασθένεια ή Μυασθένεια Gravis (βαρεία μυασθένεια) είναι ελληνικής και λατινικής ετυμολογίας και σημαίνει σοβαρή μυϊκή αδυναμία. Οι πρώτες αναφορές εντοπίζονται τον 17^ο αιώνα (Conti-Fine et al, 2006).

Το 1672, όπου και πρωτοπεριγράφηκε η ασθένεια, ο Δρ Thomas Willis ανέφερε μια γυναίκα που μιλούσε εύκολα και αβίαστα για λίγο, αλλά μετά από μεγάλο διάστημα ομιλίας δεν μπορούσε να αρθρώσει λέξη για μια ή δυο ώρες. Περιγράφει ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν μια αδυναμία των άκρων, η οποία επιδεινώνεται κατά τη πάροδο της ημέρας σε συνδυασμό με προοδευτική αδυναμία της γλώσσας, δυσκολεύοντας την ομιλία (Thanvi & Lo, 2004).

Το 1879 ο Erb και το 1893 ο Goldflam παρατήρησαν μεταβολή των συμπτωμάτων με επιδείνωση κατά την ημέρα. Ενώ σημείωσαν εκλεκτική προσβολή οφθαλμικών μυών και κάποιων κρανιακών μυών (Mimenza-Alvarado et al, 2007).

Το 1901, Laquer και Weigert ανακαλύπτουν συσχέτιση μεταξύ θυμώματος και μυασθένειας (Mimenza-Alvarado et al, 2007).

Τη δεκαετία του 1930 αποδείχθηκε ότι η μυασθένεια οφείλεται σε μια ατέλεια της νευρομυϊκής σύναψης (Urtizberea, 2006).

Το 1934 ο Walker παρατηρεί ότι τα συμπτώματα της μυασθένειας, μοιάζουν με αυτά της δηλητηρίασης από κουράριο και προτείνει την φυσιοστιγμίνη ως θεραπεία της μυασθένειας. Την ίδια χρονιά, οι Dale και Feldberg ανακαλύπτουν ότι, η ακετυλοχολίνη απελευθερώνεται στην νευρομυϊκή σύναψη (Thanvi & Lo, 2004).

Από το 1935 και έπειτα προτείνεται η νεοστιγμίνη ως θεραπεία (Urtizberea, 2006).

Τη δεκαετία του '60 υποστηρίχθηκε, από τους Simpson και Nastuk, ότι ήταν ένα αυτοάνοσο νόσημα, κάτι που επιβεβαιώθηκε από τον Fambrough στα μέσα του '70 ο οποίος υποστήριζε πως αιτία ήταν η απώλεια ακετυλοχολίνης στη νευρομυϊκή σύναψη (Conti-Fine et al, 2006; Thanvi & Lo, 2004).

Το 1975 αποτέλεσε σταθμό για τη μελέτη της βαριάς μυασθένειας καθώς ανακαλύπτονται συγκεκριμένα αυτοαντισώματα αντί-υποδοχέων ακετυλοχολίνης, στον ορό μυασθενικών ασθενών (Conti-Fine et al, 2006).

Έτσι λοιπόν, χρειάστηκαν περίπου 2 αιώνες για την αξιόπιστη καταγραφή των συμπτωμάτων της ασθένειας, φτάνοντας στα τέλη του

19^{ου} αιώνα όπου πλέον, τα κλινικά χαρακτηριστικά της βαριάς μυασθένειας είχαν οριστεί πλήρως (Γαβρά, 2007, p.40).

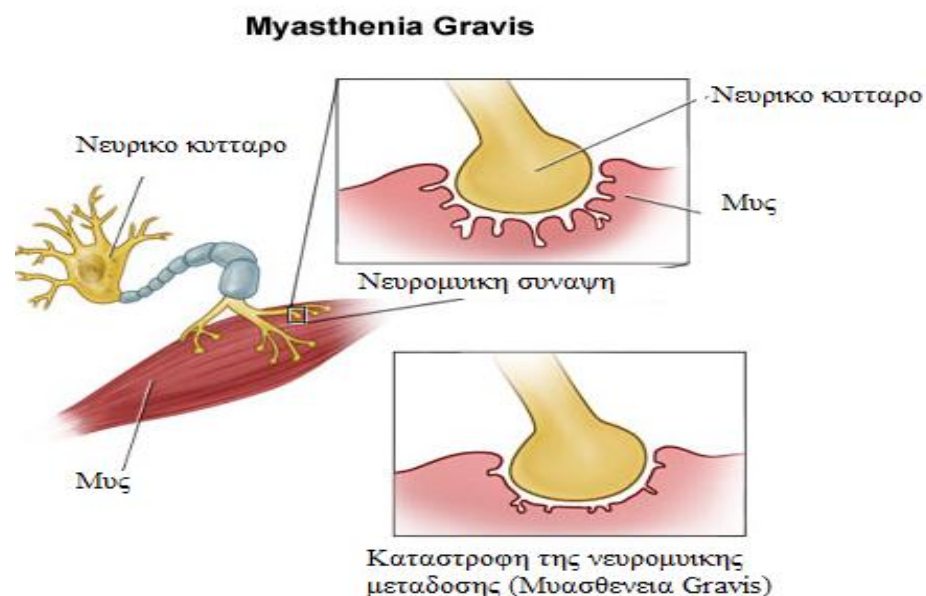
Το 2001, ο Hoch και οι συνεργάτες του παρατηρούν τη παρουσία αντισωμάτων anti-MuSK στο 70% οροαρνητικών μυασθενειών. Το MuSK αντιπροσωπεύει τον υποδοχέα της ειδικής τυροσίνης κινάσης του μυός, η οποία παίζει ρόλο στην ανάπτυξη και σταθερότητα της μυϊκής μεμβράνης (Urtizbera, 2006).

Το 2004, ο Garchon και συνεργάτες ανακαλύπτουν μια συσχέτιση σημαντική μεταξύ του απλότυπου 8.1 του συμπλέγματος HLA και των anti-AChR (Conti-Fine et al, 2006; Urtizbera, 2006).

Καθώς οι γνώσεις πάνω στη βιομηχανική δράση και τη δομή του αυτοαντισώματος έχουν διερευνηθεί και η ύπαρξη ενός πειραματικού μοντέλου είναι πραγματικότητα, η μυασθένεια αποτελεί πλέον σήμερα μελετημένο πρότυπο για τη μελέτη των αυτοάνοσων νοσημάτων. Βάση των δεδομένων αυτών, θα μπορούσε να αποτελέσει και μοντέλο κατανόησης του μηχανισμού δράσης και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων (Γαβρά, 2007, p.40).

1.2 Ορισμός

Η MG είναι μια βαριά αυτοάνοση νευρομυϊκή πάθηση, της οποίας η βλάβη βρίσκεται μεταξύ νεύρου και μυός, και πιο συγκεκριμένα στο επίπεδο της νευρομυϊκής σύναψης (Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.603; Thanvi & Lo, 2004).



Εικόνα 1: Η νευρομυϊκή σύναψη στην MG.
(Όπως τροποποιήθηκε από Herson & Tranchant, 2009).

Συνδέεται με απώλεια των υποδοχέων ακετυλοχολίνης με αποτέλεσμα την ανωμαλία μετάδοσης των νευρικών ώσεων (Buettner, 2003 a; Meriggioli & Sanders, 2009).

Είναι μια πάθηση που προκαλεί μυϊκή αδυναμία μεταβαλλόμενης έντασης και διάρκειας, η οποία μπορεί να επηρεάσει πολλούς μύες. Αυτή η αδυναμία αυξάνεται σε περιόδους δραστηριότητας, ενώ μειώνεται με την ξεκούραση (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001). Πιο αναλυτικά η ασθένεια χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη αδυναμίας και πρόωρης κόπωσης στους εκούσιους μύες (Kothari, 2004).

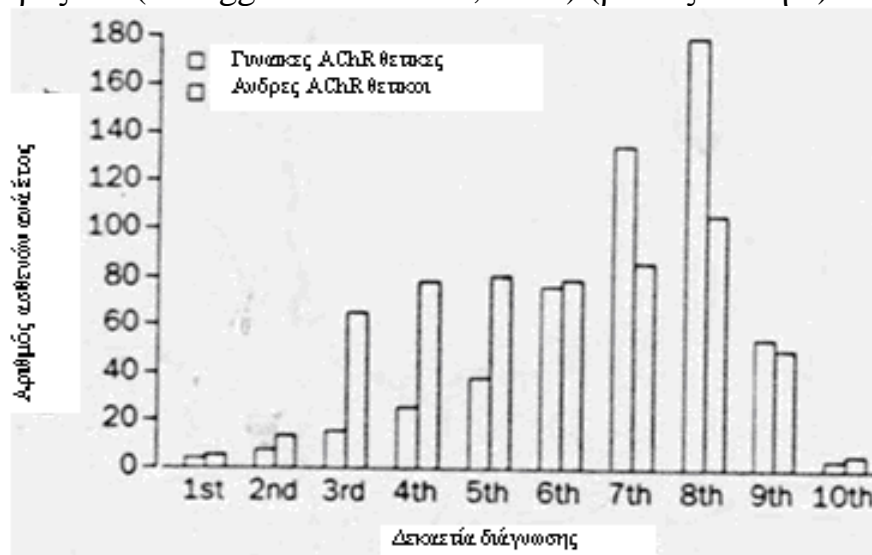
Παρουσιάζει μορφές πολύ διαφορετικές από άτομο σε άτομο, ενώ μπορεί να ποικίλει με τον χρόνο. Είναι μια μακροχρόνια πάθηση η οποία εξελίσσεται με κρίσεις (Meriggioli & Sanders, 2009).

1.3 Επιδημιολογία

Η αυτοάνοση μυασθένεια είναι μια σπάνια πάθηση (Meriggioli & Sanders, 2009). Πλήττει 5/100.000 άτομα. Κάθε χρόνο υπολογίζονται 2-5 καινούρια περιστατικά ανά 1.000.000 ατόμων (Berrih-Arkunin, 2009 a).

Επηρεάζει και τα δύο φύλα και η έναρξη της μπορεί να γίνει σε οποιαδήποτε ηλικία (Buettner, 2003 a; Meriggioli & Sanders, 2009).

Ωστόσο παρατηρείται μεγαλύτερη συχνότητα έναρξης μεταξύ 20-40 ετών στις γυναίκες (πρώιμη μυασθένεια), ενώ στους άνδρες εμφανίζεται μετά τα 40 έτη (όψιμη μυασθένεια) (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001; Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.603; Meriggioli & Sanders, 2009). Επίσης εμφανίζεται πιο συχνά σε γυναίκες σε αντίθεση με τους άνδρες 3/2 (Meriggioli & Sanders, 2009) (βλ. Εξίσωση 1).



Εξίσωση 1: Ποσοστά ασθενών που πάσχουν από βαριά μυασθένεια ανάλογα με το φύλο και την ηλικία.

(Όπως τροποποιήθηκε από Vincent et al, 2001).

1.4 Ταξινόμηση

Η μυασθένεια ταξινομείται σύμφωνα με την ηλικία έναρξης, την ύπαρξη ή μη αυτοαντισωμάτων, την σοβαρότητα και την αιτιολογία της νόσου.

- **Ηλικία έναρξης**

Η μυασθένεια χωρίζεται σε παροδική νεογνική ή ενήλικη αυτοάνοση. Η παροδική νεογνική μυασθένεια παρατηρείται με την μεταφορά μητρικών αντισωμάτων στο παιδί δια του πλακούντα. Μόνο 10-15% των παιδιών αυτών εμφανίζουν συμπτώματα MG εντός των πρώτων ωρών της ζωής τους, τα οποία είναι τα ακόλουθα: υποτονία, αδύναμο κλάμα, αναπνευστικές δυσκολίες. Τα συμπτώματα αυτά συνήθως εξαφανίζονται ξαφνικά εντός της 1^{ης} - 3^{ης} εβδομάδος (Thanvi & Lo, 2004).

- **Παρουσία ή μη αυτοαντισωμάτων**

Η MG χωρίζεται σε οροθετική και οροαρνητική. Η οροθετική είναι ο πιο συχνός τύπος επίκτητης αυτοάνοσης μυασθένειας. Το 85% με γενικευμένη μυασθένεια και το 50-60% με οφθαλμική μυασθένεια παρουσιάζουν θετικό τεστ στα αυτοαντισώματα. Στην οροαρνητική μυασθένεια, περίπου το 10-20% των ασθενών με επίκτητη MG δεν παρουσιάζουν αυτοαντισώματα anti-RACH. Πρόσφατα, αντισώματα αντί-MuSK έχουν καταγραφεί ως μια υποομάδα των ασθενών με οροαρνητική μυασθένεια. Είναι αντισώματα έναντι άλλων μορίων κοντά στη περιοχή της νευρομυϊκής σύναψης, τα οποία δρουν έμμεσα στους υποδοχείς της ακετυλοχολίνης αναγνωρίζοντας τον κοντινό στόχο της, ειδική κινάση των μυών.

Στόχος τους είναι η συμμετοχή στην συγκέντρωση υποδοχέων ακετυλοχολίνης στην νευρομυϊκή σύναψη. Είναι συνηθέστερα, σε νεότερης ηλικίας γυναίκες, με κυριαρχία οφθαλμικής και προμηκικής συμμετοχής και συχνές αναπνευστικές κρίσεις (Benatar & Phil, 2010). Υπάρχουν επίσης άτομα τα οποία πάσχουν από MG, αλλά που δεν παρουσιάζουν αντισώματα ούτε anti-AChR ούτε anti-MuSK (Buettner, 2003 a). Ουσιαστικά η οροαρνητική MG αναφέρεται σε μια αυτοάνοση ανωμαλία, η οποία περιλαμβάνει αντισώματα ενάντια ενός ή περισσότερων παραγόντων της νευρομυϊκής σύναψης, τα οποία δεν ανακαλύπτονται με τα συνηθισμένα τεστ αντί-AChR (Thanvi & Lo, 2004).

- **Σύμφωνα με τη σοβαρότητα**

Ο Osserman ταξινομεί και χωρίζει την ενήλικη MG σε 4 ομάδες βάση της σοβαρότητας της νόσου: οφθαλμική μυασθένεια, γενικευμένη μυασθένεια ήπιας ή μέτριας έντασης, σοβαρή γενικευμένη, μυασθενική κρίση με αναπνευστική ανεπάρκεια (Chaudhuri & Behan, 2008).

Πρόσφατα αυτή η ταξινόμηση τροποποιήθηκε σύμφωνα με τους παρακάτω τύπους. Η ταξινόμηση αυτή είναι μια γενική ταξινόμηση σύμφωνα με τα βασικά συμπτώματα και την σοβαρότητα της νόσου όπως φαίνεται παρακάτω (Thanvi & Lo, 2004).

- Ø **Τύπου 1:** Οποιαδήποτε αδυναμία οπτική με διατήρηση της δύναμης των άλλων μυών.
- Ø **Τύπου 2:** Ελαφριά αδυναμία των μη οπτικών μυών με πιθανή οπτική αδυναμία οποιασδήποτε σοβαρότητας.
- Ø **Τύπου 3:** Μέτρια αδυναμία των μη οπτικών μυών με πιθανή οπτική αδυναμία οποιασδήποτε σοβαρότητας.
- Ø **Τύπου 4:** Σοβαρή αδυναμία των μη οπτικών μυών με πιθανή οπτική αδυναμία οποιασδήποτε σοβαρότητας.
- Ø **Τύπου 5:** Απαραίτητη διασωλήνωση για διατήρηση της αναπνοής, με ή χωρίς μηχανικό αερισμό.

- **Σύμφωνα με την αιτιολογία**

Ο διαχωρισμός της MG σύμφωνα με την αιτιολογία γίνεται ως εξής:

- Ø *Επίκτητη αυτοάνοση*
- Ø *Παροδική νεογνική*
- Ø *Προκληθείσα από φάρμακα:* π.χ. Δ-πενικυλαμίνη (πρωτότυπο της προκληθείσης από φάρμακα MG). Η κλινική εικόνα ενδέχεται να είναι παρόμοια της τυπικής επίκτητης αυτοάνοσης μυασθένειας και τα αντισώματα πιθανώς να υπάρχουν. Η ασθένεια απαλλάσσεται μετά από την παύση χορήγησης του φαρμάκου.
- Ø *Συγγενής μυασθενικά σύνδρομο* (απώλεια υποδοχέων, σύνδρομο αργών και γρήγορων καναλιών) είναι ξεκάθαρες κληρονομικές ανωμαλίες της μετασυναπτικής νευρομυϊκής μετάδοσης με χαρακτηριστικά την ηλικία έναρξης, την παθολογία, την ηλεκτροφυσιολογία και την θεραπεία (Thanvi & Lo, 2004).

Ένας άλλος τρόπος ταξινόμησης είναι ως προς το αν προέρχεται από το ανοσοποιητικό ή όχι. Μη ανοσοποιητικής προέλευσης είναι το συγγενές μυασθενικό σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από ανωμαλίες των πρωτεϊνών της νευρομυϊκής σύναψης (2-3%) (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001).

Ενώ, ανοσοποιητικής προέλευσης είναι τα εξής:

- **Νεογνική μυασθένεια:** χαρακτηρίζεται από το πέρασμα δια του πλακούντα αντισωμάτων αντί-υποδοχέα της ακετυλοχολίνης. Είναι παροδική και εμφανίζεται κατά της 2 πρώτες ημέρες της ζωής σε 10-25% των νεογνών από μητέρες μυασθενείς. Συνήθως εξαφανίζεται μετά από 2-3 εβδομάδες χωρίς να αφήσει κατάλοιπα (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001; Meriggioli & Sanders, 2009).

- **Παιδική και Εφηβική μυασθένεια:** εμφανίζεται πριν τα 15.

- **Μυασθένεια πρόωρης έναρξης:** εμφανίζεται μεταξύ των ηλικιών 18-50.
- **Μυασθένεια καθυστερημένης έναρξης:** εμφανίζεται μετά τα 50 έτη (Picone et al, 2003).
- **Οροαρνητική Μυασθένεια:** είναι περίπτωση όπου η μέτρηση αντισωμάτων εμφανίζεται αρνητική, αφορά ένα 10-20% των περιπτώσεων (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001).
- **Προκληθείσα μυασθένεια:** η D-πενικυλαμίνη, φάρμακο το οποίο χορηγείται για κάποια άλλη αυτοάνοση πάθηση (ρευματοειδή πολυαρθρίτιδα) μπορεί να προκαλέσει παροδική μυασθένεια μέτριας μορφής της οποίας τα συμπτώματα εξαφανίζονται συνήθως με την παύση της χορήγησης του φαρμάκου (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001).
- **Οπτική μυασθένεια:** στην πλειονότητα των περιπτώσεων (90-98%) η μυασθένεια ξεκινάει με οπτικά συμπτώματα και αργότερα γενικεύεται, σε 10-15% παραμένει στους μύες των οφθαλμών (Guepratte & Lebuissou, 2002; Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001). Σε περίπου 50% των ασθενών που προσβάλλονται από αυτού του τύπου την μυασθένεια δεν παρουσιάζουν στον ορό αντισώματα (Buettner, 2003 a).
- **Γενικευμένη μυασθένεια:** ο ασθενής μπορεί να παρουσιάσει ταυτόχρονα, οπτικές διαταραχές, μια δυσκολία σύσπασης των μυών του προσώπου, μια ενόχληση στη μάσηση, μια αλλοίωση της φωνής κ.α. Επίσης η προσβολή των μυών των άκρων ενδεχομένως να προκαλέσει δυσκολίες στην έγερση, στο ανεβοκατέβασμα σκαλοπατιών, στο σήκωμα βαριών αντικειμένων ή ακόμα μπορεί να προκαλέσει δυσκολίες στην επίτευξη απλών καθημερινών δραστηριοτήτων όπως να ντυθεί και να πλυθεί (Buettner, 2003 a).

1.5 Αιτιοπαθογένεια

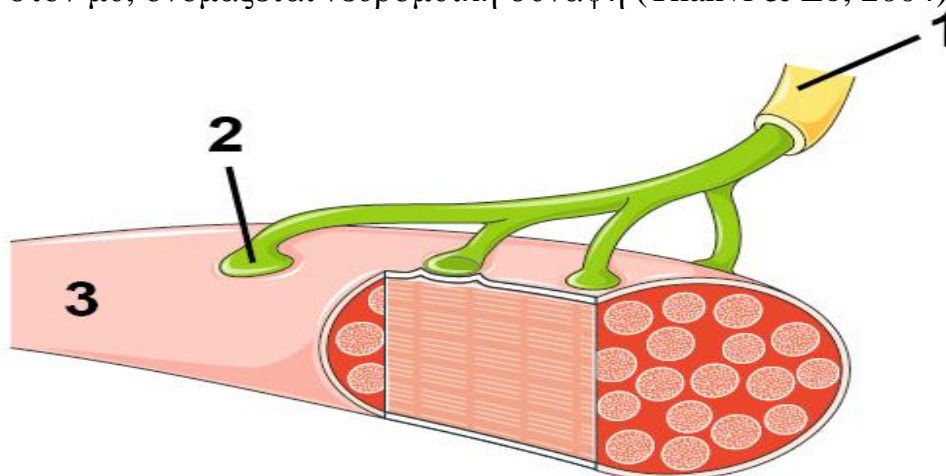
Η αυτοάνοση μυασθένεια, είναι μια νευρομυϊκή πάθηση η οποία χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (Kothari, 2004).

Το ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο φυσιολογικά προστατεύει τον οργανισμό από ξένους παράγοντες (βακτήρια, ιούς), αντιδράει και επιτίθεται στους παράγοντες του ίδιου του οργανισμού (Torpy, 2005). Η αιτία αυτής της δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, δεν είναι ακόμα γνωστή, αλλά θεωρείται ότι μια ιογενής λοίμωξη θα μπορούσε, ενδεχομένως σε κάποιες περιπτώσεις, να είναι η αιτία της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001).

Ουσιαστικά ο οργανισμός παράγει αντισώματα «βλαβερά», τα οποία μπλοκάρουν την μετάδοση των νευρικών ώσεων μεταξύ νευρών

και μυών μη επιτρέποντας στους μύες να λειτουργήσουν κανονικά (Berrih-Arknin, 2009 a; Urtizberea, 2006).

Είναι γνωστό ότι για να δουλέψει ένας μυς, ο εγκέφαλος στέλνει νευρικές ώσεις, οι οποίες μεταφέρονται από τα νεύρα στους αντίστοιχους μύες. Το σημείο, όπου η νευρική ώση περνάει από την κατάφυση ενός νεύρου στον μυ, ονομάζεται νευρομυϊκή σύναψη (Thanvi & Lo, 2004).



Αντιπροσώπευση της νευρομυϊκής σύναψης:

1. Νευρο (κινητικός νευρώνας) το οποίο φέρει τη νευρική ώση
2. Νευρομυϊκή σύναψη
3. Μυς

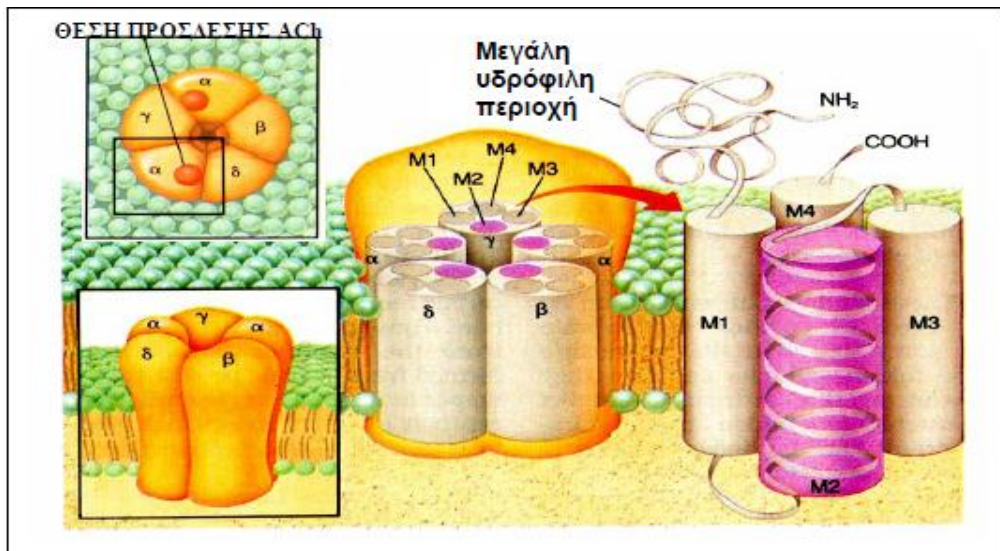
Εικόνα 2: Αντιπροσώπευση της νευρομυϊκής σύναψης.

(Όπως τροποποιήθηκε από Herson & Tranchant, 2009 με την υποστήριξη του *Service medical Art*).

Όταν φτάνει στην νευρομυϊκή σύναψη, η νευρική ώση πρέπει να περάσει το κενό μεταξύ νεύρου και μύος με σκοπό να ενημερώσει τον μυ για να συσπαστεί.

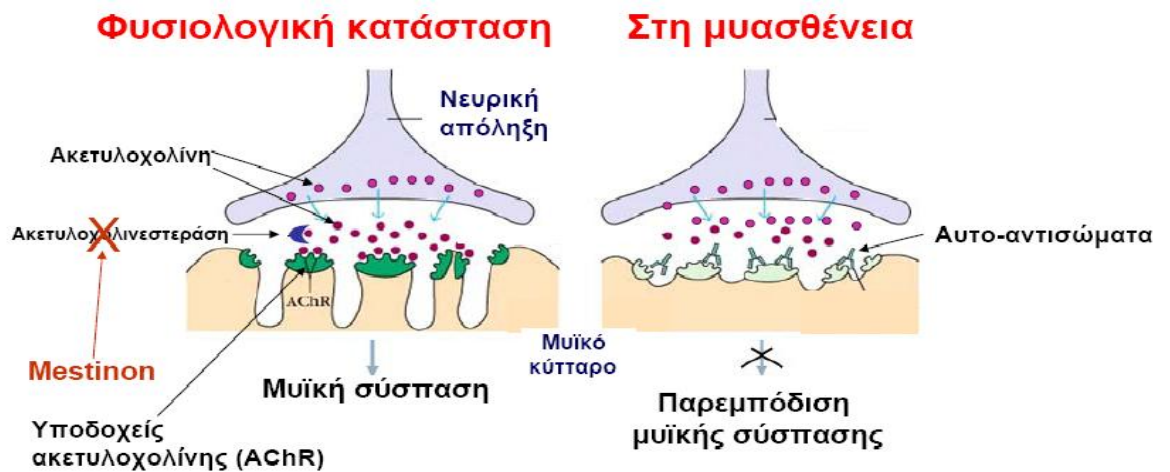
Στην κατάφυση του νεύρου, η νευρική ώση προκαλεί την απελευθέρωση μικρών σακιδίων γεμάτα ακετυλοχολίνη (νευροδιαβιβαστής), η οποία είναι ένα μόριο που χρησιμεύει ως αγγελιοφόρος μεταξύ νεύρου και μυ.

Καθώς απελευθερώνεται, η ακετυλοχολίνη στερεώνεται στην επιφάνεια του μύος κλειδώνοντας πάνω σε ειδικούς υποδοχείς (νικοτινικοί υποδοχείς). Αυτή η ένωση μεταξύ ακετυλοχολίνης και υποδοχέων αυτής προκαλεί την μυϊκή σύσπαση (Thanvi & Lo, 2004).



Εικόνα 3: Ο υποδοχέας της Ακετυλοχολίνης.
(Όπως τροποποιήθηκε από Changeux et al. 1993).

Στην μυασθένεια, το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στους υποδοχείς της ακετυλοχολίνης και τους καταστρέφει, μη επιτρέποντας τους να μεταφέρουν σωστά την νευρική ώση στον μυ (Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.603).

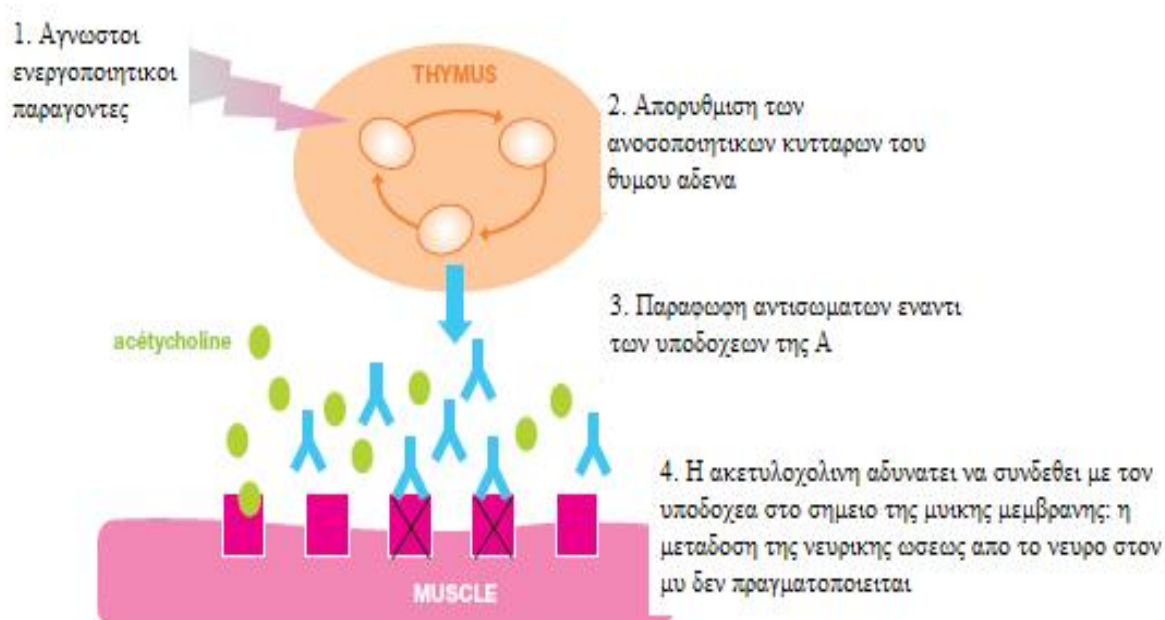


Εικόνα 4: Η φυσιολογική και μυασθενική νευρομυϊκή μετάδοση.
(Όπως τροποποιήθηκε από Τζάρτος, 2008 a).

Ουσιαστικά, τα αυτοαντισώματα συναγωνίζονται την ακετυλοχολίνη, κλειδώνοντας πάνω στους υποδοχείς αυτής προκαλώντας την ελάττωση τους. Αυτό γίνεται σύμφωνα με 3 μηχανισμούς: τη λύση της μετασυναπτικής μεμβράνης, την αντιγονική ρύθμιση, το άμεσο μπλοκάρισμα του σημείου σύνδεσης της ακετυλοχολίνης (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001; Meriggioli & Sanders, 2009).

Καθώς ελαττώνονται οι διαθέσιμοι υποδοχείς, δεν επαρκούν για την ακετυλοχολίνη και έτσι παρεμποδίζεται η μυϊκή σύσπαση (Meriggioli & Sanders, 2009). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μυϊκή αδυναμία (Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.603; Thanvi & Lo, 2004).

Χωρίς την ακετυλοχολίνη η μετάδοση της νευρικής ώσεως δεν πραγματοποιείται με αποτέλεσμα ο μυς να μη συσπάτε σωστά και να κουράζεται. Η αιτία αυτού του φαινομένου είναι άγνωστη αλλά διάφορες υποθέσεις έχουν ειπωθεί ενοχοποιώντας παράγοντες γενετικούς, λοιμώδεις, ορμονικούς και περιβαλλοντολογικούς (Thanvi & Lo, 2004).



Εικόνα 5: Ακολουθία γεγονότων από την ενεργοποίηση στο θυμό έως την απάντηση στον μυ.

(Όπως τροποποιήθηκε από Berrih-Arknin, 2009 b).

Σε κάποιες περιπτώσεις η ασθένεια εμφανίζεται μετά από χειρουργική επέμβαση, λοίμωξη, συναισθηματικό σοκ, εγκυμοσύνη, περίοδος στρες και υπερκόπωσης (Meriggioli & Sanders, 2009).

Σε ποσοστό 85% οι πάσχοντες παρουσιάζουν στον ορό αντισώματα, αντίυποδοχέων της ακετυλοχολίνης. Συχνά παρατηρούνται και ανωμαλίες του θύμου αδένα, οι οποίες είναι δυο ειδών (Meriggioli & Sanders, 2009). Η υπερπλασία, εμφανίζεται με την υπερβολική ανάπτυξη

του θυμού αδένα (50-65%) και το θύμωμα, είναι ένας όγκος του θύμου αδένα (15-20%) (Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.603; Merigglioli & Sanders, 2009). Οι ανωμαλίες αυτές παρουσιάζονται με προφανή τρόπο στους ασθενείς οι οποίοι έχουν ένα αυξημένο επίπεδο αντισωμάτων, αντίυποδοχέων της ακετυλοχολίνης.

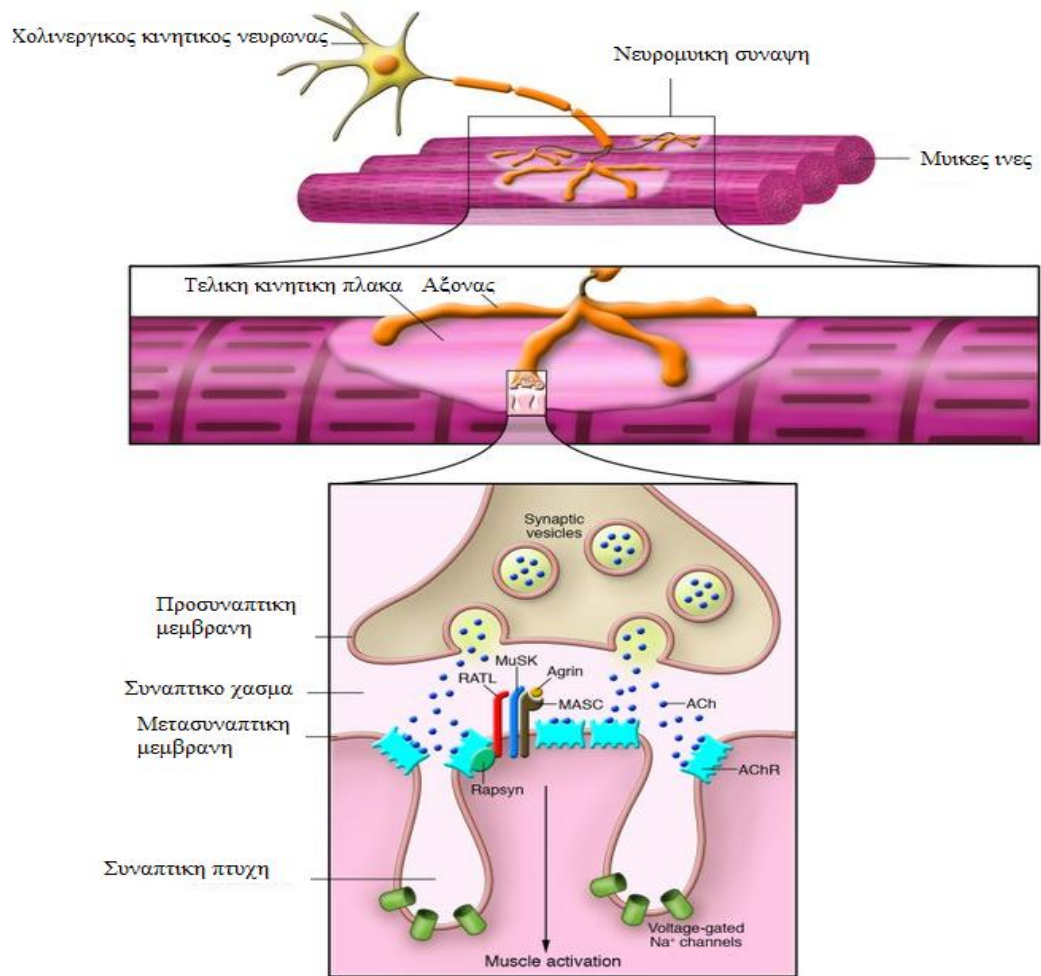
Ουσιαστικά είναι εντός του θύμου αδένα που το ανοσοποιητικό σύστημα μαθαίνει να ανέχεται τα στοιχεία του οργανισμού (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001; Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.603).

Στην MG έχει αποδειχθεί ότι η αυτοάνοση αντίδραση ενάντια του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης γεννιέται εντός του θύμου. Τα T-λεμφοκύτταρα δεν αναγνωρίζουν τους υποδοχείς της ακετυλοχολίνης ως στοιχεία του οργανισμού προκαλώντας μια ανοσοποιητική απάντηση και την παραγωγή αντισωμάτων ενάντια στους υποδοχείς από τα B-λεμφοκύτταρα οι οποίοι και τα καταστρέφουν (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001; Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.603).

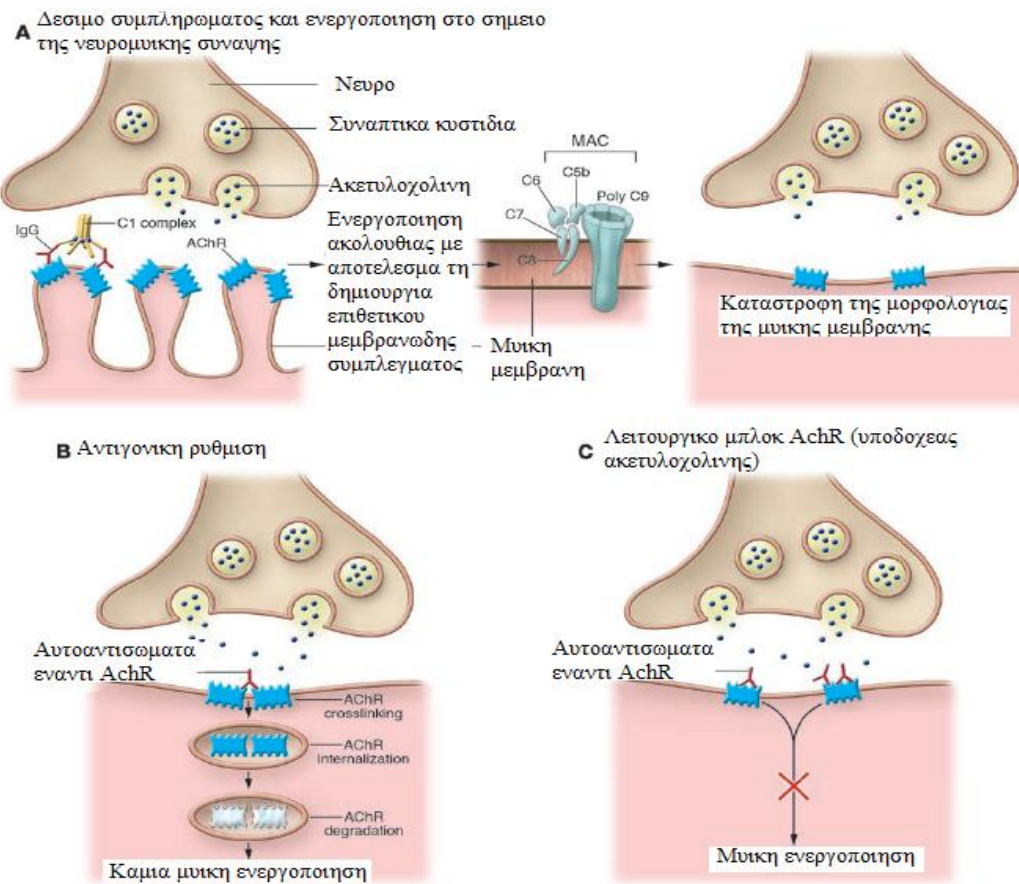
Η MG δεν είναι μια γενετική κληρονομική πάθηση, ωστόσο η παρουσία ταυτόχρονα πολλών γονιδίων τα οποία λαμβάνουν μέρος στην ανοσοποιητική απάντηση, δείχνει να εμπλέκονται στην εμφάνισή της. Κατανοούμε ότι υπάρχει μια γενετική προδιάθεση. Στους γενετικούς παράγοντες συνδυάζονται και περιβαλλοντολογικοί οι οποίοι συνδράμουν στην εμφάνιση της νόσου (Berrih-Arknin, 2009 a; Urtizbera, 2006).

1.6 Ανατομία και φυσιολογία της νευρομυϊκής σύναψης

Είναι σημαντική η κατανόηση των βασικών αρχών της ανατομίας και φυσιολογίας της νευρομυϊκής σύναψης (Hirsch, 2007).



Εικόνα 6: Ανατομία και φυσιολογία της νευρομυϊκής μετάδοσης.
(Όπως τροποποιήθηκε από Hughes et al, 2006)



Εικόνα 7: Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δράσης στην βαριά μυασθένεια.
(Όπως τροποποιήθηκε από Conti-Fine et al, 2006).

- **Η φυσιολογική νευρομυϊκή σύναψη**

Η νευρομυϊκή σύναψη είναι το σημείο, όπου ο τελικός κινητικός νευρώνας συναντάει τον μυ. Η έλευση του ηλεκτρικού ερεθίσματος που άγεται από το νευρώνα προκαλεί την έκλυση ενός νευροδιαβιβαστή, την ακετυλοχολίνη. Η ακετυλοχολίνη προκαλεί εκπόλωση της μυϊκής μεμβράνης και έκλυση του ερεθίσματος, μεταφέροντας την εντολή για σύσπαση του μυός. Ο βασικός ρόλος είναι να αυξήσει μια σχετικά αδύναμη νευρική ώση και να τη μετατρέψει σε μια δυνατή ηλεκτρική ώση εντός του μυός, για να μπορεί να συσπαστεί (Thanvi & Lo, 2004).

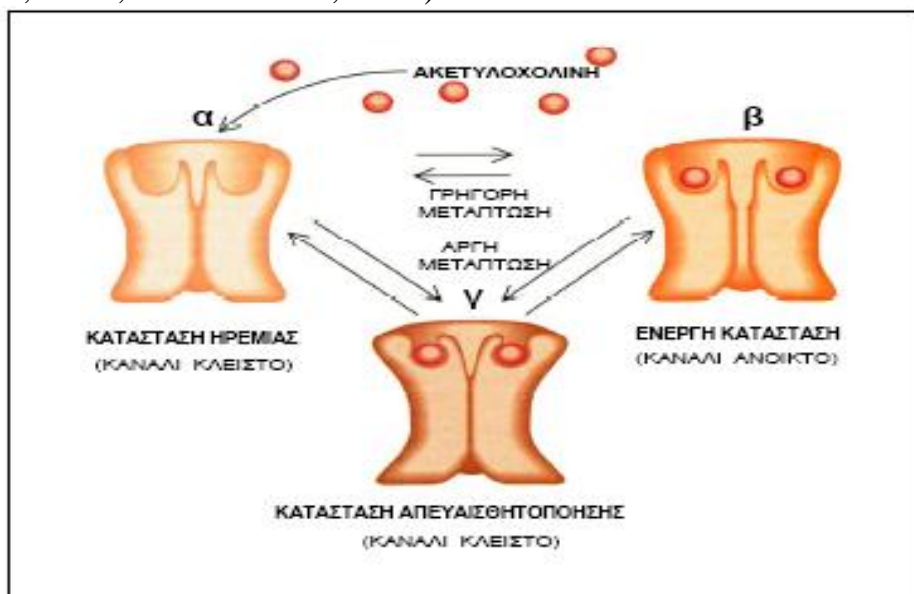
Υπάρχουν 3 βασικά στοιχεία στην νευρομυϊκή σύναψη: Η προσυναπτική σχισμή με τις νευρικές απολήξεις, το συναπτικό χάσμα και η μετασυναπτική μεμβράνη (Hirsch, 2007; Meriggioli & Sanders, 2009).

Στο σημείο της προσυναπτικής μεμβράνης έχουν βρεθεί πεπαχυμένες ταινίες ή αλλιώς ενεργές ζώνες που πιστεύεται να είναι οι θέσεις από τις οποίες εκλύεται η ακετυλοχολίνη. Πίσω από αυτές υπάρχουν συσσωρευμένα κυστίδια που περιέχουν ακετυλοχολίνη σε συσκευασία έτοιμη για χρήση.

Η συναπτική σχισμή ή χάσμα είναι ο χώρος ανάμεσα στην νευρική και τη μυϊκή ίνα. Σχηματίζει πόρους ή σχισμές των οποίων στόχος είναι να αυξηθεί η μετασυναπτική επιφάνεια, όπου δρα ο νευροδιαβιβαστής ακετυλοχολίνη, και να υποβοηθηθεί η ταχεία διάχυση αυτής.

Η μετασυναπτική μεμβράνη εμφανίζει πυκνές περιοχές που αποτελούν τις θέσεις των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης. Η μικρή απόσταση από το σημείο έκλυσης στο σημείο δράσης ευνοεί την ταχύτερη μεταφορά του ερεθίσματος.

Κάθε νεύρο συνθέτει και αποθηκεύει ακετυλοχολίνη σε μικρές ομοίμορφες συσκευασίες, που ονομάζονται συναπτικά κυστίδια. Η διέγερση του νεύρου προκαλεί τη μετανάστευση των κυστιδίων στις ενεργές ζώνες και έκλυση ακετυλοχολίνης στο συναπτικό χάσμα. Η ακετυλοχολίνη συνδέεται με τους υποδοχείς της μετασυναπτικής μεμβράνης, ανοίγει διαύλους νατρίου και προκαλεί μετακίνηση ιόντων. Η ροή αυτών ενεργοποιεί το δυναμικό δράσης με αποτέλεσμα την μυϊκή σύσπαση. Η ακετυλοχολινεστεράση υδρολύει την ακετυλοχολίνη με αποτέλεσμα την απελευθέρωση των υποδοχέων, το κλείσιμο των διαύλων νατρίου και την επαναπόλωση της μυϊκής μεμβράνης περιμένοντας ένα νέο κύμα ακετυλοχολίνης να τη διεγείρει (Meriggioli & Sanders, 2009; Thanvi & Lo, 2004).



Εικόνα 8: Σχηματική αναπαράσταση των λειτουργικών καταστάσεων του υποδοχέα υπό την επίδραση του αλλοστερικού τροποποιητή (Ακετυλοχολίνη).

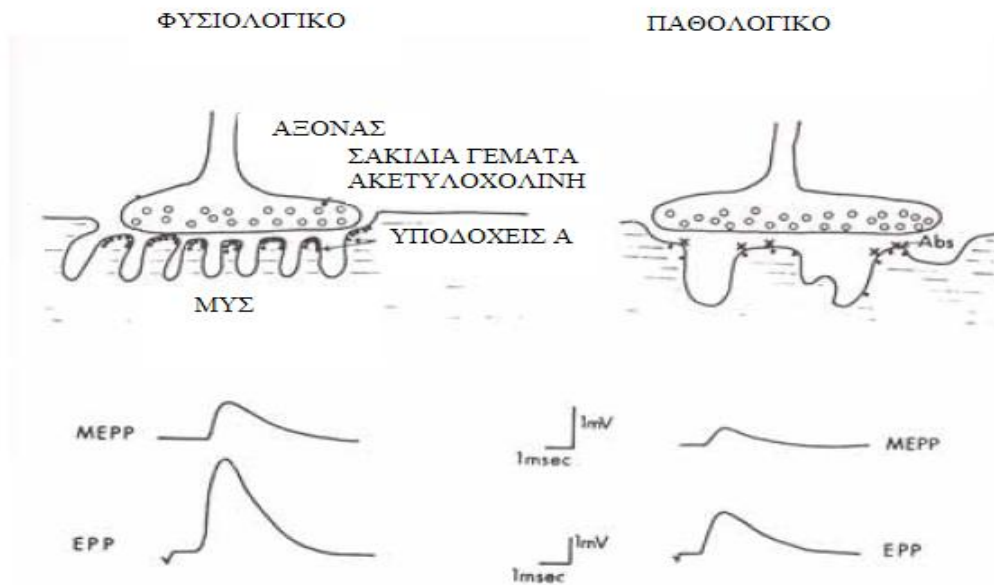
(Όπως τροποποιήθηκε από Changeux et al, 1993).

Ουσιαστικά η ακετυλοχολίνη ενισχύει τη διαδικασία μετάδοσης του ερεθίσματος, καθώς το ηλεκτρικό ρεύμα που καταφθάνει στις νευρικές απολήξεις, είναι ασθενές για να μπορέσει να διεγείρει τον μυ (Meriggioli & Sanders, 2009).

- **Η νευρομυϊκή σύναψη στην μυασθένεια**

Οι βασικές ανωμαλίες της νευρομυϊκής σύναψης στην μυασθένεια είναι ο μειωμένος αριθμός υποδοχέων της ακετυλοχολίνης με αποτέλεσμα τη μειωμένη επιφάνεια της μετασυναπτικής μεμβράνης, η μείωση των συναπτικών πτυχώσεων λόγω καταστροφής των τελικών απολήξεων, και η διεύρυνση των συναπτικών σχισμών λόγω σμίκρυνσης των συναπτικών πτυχώσεων (Thanvi & Lo, 2004). Έχουμε απομάκρυνση των δυο επιφανειών μέσω αύξησης του συναπτικού χάσματος, μείωση των πυκνών πεπαχυσμένων περιοχών της μετασυναπτικής μεμβράνης, μείωση του αριθμού υποδοχέων (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001).

Αυτές οι αλλαγές γίνονται λόγω ανοσοποιητικής επίθεσης της μετασυναπτικής μεμβράνης. Γι' αυτό το λόγο και οι ανωμαλίες στην MG είναι μετασυναπτικής φύσεως. Το αποτέλεσμα αυτών των ανωμαλιών είναι ο μειωμένος παράγοντας ασφάλειας. Η μείωση του ασφαλιστικού παράγοντα, σε συνδυασμό με φυσιολογικό καταβεβλημένο συναπτικό σύστημα προκαλεί προοδευτική μείωση του επιπέδου δυναμικού δράσης, οδηγώντας στη μυασθενική αδυναμία χαρακτηριζόμενη από προκληθείσα κόπωση λόγω προσπάθειας (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001; Thanvi & Lo, 2004).



Αιτιοπαθογενεία της βαρείας μυασθενείας.
 Η μορφολογία της μετασυναπτικής μεμβράνης διαταράσσεται (λυσή), η συγκεντρωσή των υποδοχέων της Α μειώνεται.
 Τα δυναμικά δράσης (MEPP / EPP) ελαττώνονται.

Εικόνα 9: Αιτιοπαθογένεια της MG.
 (Όπως τροποποιήθηκε από Feiss, 2003).

1.7 Συμπτώματα - κλινική εικόνα

Η πρόοδος της αδυναμίας συνήθως εμφανίζεται με κατεύθυνση κρανιοουραία (από πάνω προς τα κάτω) (Thanvi & Lo, 2004). Οι εκδηλώσεις μπορεί να εμφανισθούν με ξαφνικό τρόπο ή ύπουλα (Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.603).

Το κυριότερο σύμπτωμα είναι η αδυναμία των εκούσιων μυών χωρίς αισθητηριακά συμπτώματα ή πόνο (Meriggioli & Sanders, 2009). Η αδυναμία επιδεινώνεται όσο περισσότερο χρησιμοποιούνται οι μύες και επέρχεται κόπωση αλλά βελτιώνεται με την ανάπαυση (Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.603).

Η MG εκδηλώνεται διαφορετικά από τον έναν ασθενή στον άλλο αλλά το βασικό χαρακτηριστικό είναι μια μυϊκή κόπωση η οποία μπορεί να επηρεάσει κάποιους μύες ή όλο τον οργανισμό (Meriggioli & Sanders, 2009). Αυτή η κόπωση μεταβάλλεται κατά την διάρκεια της ημέρας (γενικά ελαφρά κατά τις πρωινές ώρες) και επιδεινώνεται προς το τέλος της. Επίσης συχνά διαφέρει από μέρα σε μέρα και από μήνα σε μήνα.

Ωστόσο ο κάθε ασθενής είναι ιδιαίτερος και όλες οι κλινικές εκδηλώσεις δεν θα είναι αναγκαστικά παρούσες σε όλους τους ασθενείς. Κάποιοι μπορεί να παρουσιάζουν συμπτώματα μόνο στο επίπεδο των ματιών, άλλοι μπορεί να έχουν δυσκολίες στην σίτιση και την ομιλία και άλλοι μπορεί να παρουσιάζουν μια γενικευμένη κατάσταση (Thanvi & Lo, 2004).

Γενικά τα συνηθισμένα συμπτώματα αναφέρονται σε όραση θολή ή διπλή, πτώση βλεφάρων, προβλήματα ομιλίας (δυσαρθρία, δυσφωνία), δυσκολία στη μάσηση και την κατάποση, αδυναμία των άκρων συμμετρικά ή μη, χρόνια μυϊκή κόπωση, προκληθείσα κόπωση λόγω επαναλαμβανόμενων κινήσεων και δυσκολίες στην αναπνοή (δύσπνοια) (Kothari, 2004; Meriggioli & Sanders, 2009).

Η αδυναμία των μεσοπλευρίων μυών και του διαφράγματος προκαλεί δύσπνοια κατά την δραστηριότητα ή και κατά την ξεκούραση (Thanvi & Lo, 2004).

Σε ποσοστό 50-60% η MG ξεκινάει με την προσβολή των οπτικών μυών. Τα οπτικά συμπτώματα περιέχουν την διπλωπία και την βλεφαρόπτωση. Σε ποσοστό 10% η προσβολή περιορίζεται μόνο σε αυτούς τους μύες.

Όσον αφορά τη βλεφαρόπτωση, μπορεί να είναι ετερόπλευρη η αμφοτερόπλευρη. Επίσης η αδυναμία των εξωφθalmικών μυών μπορεί να παρουσιαστεί ασύμμετρα.



Διαδοχική εικονογράφιση της κόπωσης των οφθαλμικών μυών (βλεφαροπτώση, στρβισμος) και επαναφορά στο φυσιολογικό μετά απο λίγα λεπτά αναπαυσης.

Εικόνα 10: Διαδοχική εικονογράφιση της κόπωσης των οφθαλμικών μυών.

(Όπως τροποποιήθηκε από Τζάρτος, 2008 a)

Ωστόσο στους περισσότερους ασθενείς που παρουσιάζουν οπτική μυασθένεια θα εμφανιστούν προοδευτικά και άλλα συμπτώματα στα χρόνια που ακολουθούν της έναρξης της νόσου (Thanvi & Lo, 2004).

Οι μύες που ελέγχουν τους μορφασμούς του προσώπου όπως το χαμόγελο κ.α. (μιμητικοί μύες), το μάσημα, την ομιλία, την κατάποση κ.α. μπορεί να επηρεαστούν σε κάποιους ασθενείς πριν ακόμα προσβληθούν οι οπτικοί μύες.



Εικόνα 11: Σύγκριση του προσώπου δυο μυασθενικών στην προσπάθεια τους να χαμογελάσουν. **A:** Είναι εμφανής η αδυναμία. Οι γωνίες του στόματος δεν ανυψώνονται. Τα φρύδια είναι ανασηκωμένα και τα μέτωπο ρυτιδωμένο σε μια προσπάθεια να αντισταθμιστούν. Παρατηρείται μερική βλεφαρόπτωση δεξιά ενώ αριστερά είναι σχεδόν πλήρης. **B:** Παρατηρείται ελαφριά πτώση στο αριστερό βλέφαρο με αποτυχία των γωνιών του στόματος να ανυψωθούν. Ωστόσο η ασθενής φαίνεται σχεδόν φυσιολογική.

(Όπως τροποποιήθηκε από Τσιάμαλος, 2009, p.52).

Η προσβολή των μασητήριων μυών είναι συχνή, το πρόσωπο μπορεί να εμφανίζεται ανέκφραστο και χαρακτηρίζεται από μια κρεμάμενη κάτω γνάθο, αναγκάζοντας τον ασθενή να υποστηρίξει και να τοποθετήσει το χέρι κάτω από το πιγούνι για να κλείσει το στόμα.

Επίσης οι μύες που ελέγχουν την κατάποση μπορεί να επηρεαστούν, προκαλώντας εισρόφηση, δηλαδή το πέραςμα της τροφής εντός των αναπνευστικών οδών μετατρέποντας προβληματική την σίτιση. Η ανικανότητα κατάποσης είναι η σοβαρότερη συνέπεια φαρυγγικής αδυναμίας και απαιτεί στοματική αναρρόφηση και σωλήνα σίτισης (Τσιάμαλος, 2009, p.51).

Επιπλέον οι μύες που επιτρέπουν την εκπομπή της φωνής και την παραγωγή της ομιλίας είναι επηρεασμένοι (δυσαρθρία, δυσφωνία) (Thanvi & Lo, 2004). Παρατηρείται ένρινη ομιλία (μυασθενική ομιλία) εξαιτίας της αδυναμίας της μαλθακής υπερώας (Γαβρά, 2007, p.42).

Η δυσφαγία είναι ένα συχνό σύμπτωμα ιδιαίτερα σημαντικό καθώς προκαλεί λειτουργικά προβλήματα ως προς τη σίτιση, την κατάποση. Χαρακτηρίζεται από προοδευτική μείωση του εύρους των περισταλτικών συσπάσεων, ταυτόχρονη αύξηση της διάρκειας αυτών σε συνδυασμό με αύξηση ανώμαλων οισοφαγικών συσπάσεων (Llábres et al, 2005). Ενώ η δυσφωνία προκύπτει συνήθως από αδυναμία των μυών του λάρυγγα (Τσιάμαλος, 2009, p.51).

Οι μύες του αυχένα συχνά επηρεάζονται προκαλώντας αδυναμία στήριξης της κεφαλής, πιθανά σε συνδυασμό με πόνους. Οι μύες των άκρων επίσης επηρεάζονται συχνά με ασύμμετρο τρόπο (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001; Juel & Massey, 2007).

Όταν οι ώμοι και γενικότερα τα άνω άκρα προσβάλλονται ο ασθενής παρουσιάζει δυσκολίες στην ανύψωση των χεριών για να κάνει λειτουργικές δραστηριότητες όπως να χτενιστεί ή να πλυθεί, ενώ όταν επηρεάζονται τα χέρια και τα δάχτυλα δυσκολεύονται ακόμα περισσότερο όλες αυτές οι δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (Buettner, 2003 a).

Η βάδιση και το ανεβοκατέβασμα σκαλοπατιών είναι δραστηριότητες οι οποίες προκαλούν σημαντική κόπωση των κάτω άκρων. Το κάθισμα και η έγερση μπορεί να είναι δύσκολες σε περίπτωση προσβολής των ισχίων (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001).

Τέτοιου τύπου μυϊκή αδυναμία μπορεί να είναι σημαντική και αναπηρική και να παρουσιάζεται με τρόπο παροδικό ή μόνιμο (Buettner, 2003 a).

Σε κάποιους ασθενείς τυχαίνει να επηρεάζονται οι μύες που ευθύνονται για την αναπνοή. Αυτή η προσβολή είναι ιδιαίτερα σοβαρή καθώς μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική ανεπάρκεια και επιπλοκές.

Ο βήχας επίσης είναι επηρεασμένος και καθίσταται αδύναμος με αποτέλεσμα την απόφραξη των αεροφόρων οδών από τις εκκρίσεις. Σε περιόδους κρίσης, οι οποίες συχνά οφείλονται σε γενικευμένη επιδείνωση της MG, ο ασθενής ίσως χρειαστεί αναπνευστική υποστήριξη (Thanvi & Lo, 2004).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η αναπνευστική μυϊκή προσβολή είναι 2 ειδών: η μυασθενική κρίση και η χολινεργική κρίση. Η πρώτη περιγράφει μυϊκή αδυναμία, η οποία οφείλεται σε μειωμένη νευρομυϊκή μετάδοση στο συναπτικό επίπεδο, ενώ η δεύτερη αναφέρεται σε υπερβολική αποπόλωση στην νευρομυϊκή σύναψη (Vaidya, 2006).

Πίνακας 1: Διαφορές μεταξύ μυασθενική και χολινεργική κρίση.

ΜΥΑΣΘΕΝΙΚΗ ΚΡΙΣΗ

Μυδρίαση
Χλομασμα
Ταχυκαρδία
Αδυναμο μυϊκο τόνου
Αναπνευστική ανεπάρκεια
Ανωμαλίες καταποσης/ ομιλίας
Γενικευμένη παρесеση

ΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΗ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥΣΚΑΡΙΝΙΚΗ

Μυοσιτιδα
Δακρυρροια
Θερμοτητα/ ερυθροτητα/ εφιδρωση
Στελορροια/ διαρροια/ κολικους
Βραδυκαρδια

ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΗ

Δεσμωσεις
Κραμπες
Τρομος
Συγχηση/ κομα/αναπν. παραλυση

(Όπως τροποποιήθηκε από Buettner, 2003 a).

Όπως προαναφέρθηκε μπορεί να παρουσιαστούν και ανωμαλίες του θύμου αδένου (υπερπλασία, θύμωμα). Ωστόσο αυτές οι ανωμαλίες δεν παρουσιάζονται άμεσα εντοπίζονται μόνο κατά την διάγνωση, βάση ειδικών εξετάσεων (Buettner, 2003 a).

1.8 Διάγνωση

Η διάγνωση της MG δεν είναι πάντα εύκολη και μπορεί να παραμείνει για μεγάλο διάστημα, άγνωστη (Conti-Fine et al, 2006). Αν και, σε κάποιες περιπτώσεις τα κλινικά σημεία είναι εξαρχής ξεκάθαρα, σε άλλες περιπτώσεις η διακριτικότητα τους δυσκολεύει τη διάγνωση. Μερικές φορές η ασθένεια εκφράζεται μόνο με αφύσικη αδυναμία η οποία εγκαθίσταται με προοδευτικό τρόπο. Κάποια σημεία όπως η πτώση των βλεφάρων, η δυσκολία αναπνοής κ.α. μπορεί να εμφανίζονται με την κόπωση, να είναι παροδικά και να εξαφανίζονται στην ανάπαυση (Buettner, 2003 a).

Για την διάγνωση της MG χρησιμοποιούμε τον συνδυασμό των παρακάτω:

- **Κλινική εξέταση**

Η διάγνωση βασίζεται στην προσεκτική εξέταση του ασθενή, το ιστορικό, αναζητώντας απάντηση σε ερωτήματα όπως: τα συμπτώματα είναι περισσότερο εμφανή κάποιες στιγμές, η κόπωση αυξάνει τα συμπτώματα?

Κάποια σημάδια κατευθύνουν στη διάγνωση πιο γρήγορα από κάποια άλλα (Buettner, 2003 a; Torpy, 2005).

Έτσι, η διπλωπία, η βλεφαρόπτωση, η δυσκολία στη μάσηση και την κατάποση, η αδυναμία των μυών των άκρων, αν και παροδικά και μεταβαλλόμενα, κατευθύνουν το ιατρό προς τη διάγνωση μυασθένειας (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001).

Για παράδειγμα, η δοκιμασία παγοκύστης (Ice pack), είναι μια δοκιμασία διάγνωσης της βλεφαρόπτωσης. Τοποθετώντας παγοκύστη πάνω στο μάτι για 2', έχει φάνει να βελτιώνεται η πτώση κατά 2 mm (Conti-Fine et al, 2006).

Η παρατήρηση, η ψηλάφηση, συχνά δείχνουν μια μυϊκή απώλεια, η οποία κυριαρχεί κεντρικά των ακρών (ώμους και ισχία) και στον αυχένα. Συνδυάζεται με ανωμαλία των προσωπικών μυών και των μυών των ματιών (Buettner, 2003 a).

- **Νευρολογική εξέταση**

Περιέχει την αξιολόγηση των αντανακλαστικών, της δύναμης και του μυϊκού τόνου, της αισθητικότητας, της όρασης, της βάδισης/στάσης, το συντονισμό, την ισορροπία και των εγκεφαλικών λειτουργιών (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001).

- **Λειτουργικά και αναλυτικά τεστ.**

Βασίζονται στην παρατήρηση του ασθενή καθώς πραγματοποιεί απλές δραστηριότητες με σκοπό την αξιολόγηση της μυϊκής δύναμης. Για παράδειγμα, τη διάρκεια για την οποία μπορεί ο ασθενής να διατηρήσει τα χέρια του τεντωμένα σε οριζόντιο επίπεδο, ή να κάνει επαναλαμβανόμενες κινήσεις των ματιών και των άκρων. Αυτά τα τεστ (δοκιμασίες επαναληπτικών ερεθισμών) προσφέρουν μια αξιολόγηση ποιοτική και ολοκληρωμένη του βαθμού της μυϊκής αδυναμίας και της επίπτωσης της στην λειτουργικότητα (Conti-Fine et al, 2006; Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001).

- **Φαρμακολογικά τεστ**

Ένα διαγνωστικό τεστ που γίνεται είναι η χορήγηση ενδοφλέβια μιας χημικής ουσίας αντί-ακετυλοχολινεστεράσης (χλωριούχο εδροφόνιο: Tensilon τεστ) η οποία προλαμβάνει την καταστροφή ακετυλοχολίνης (Juel & Massey, 2007). Δρα άμεσα (εντός 30'') αλλά η φαρμακευτική του δράση είναι μικρής διάρκειας (5'), συνήθως επιφέρει

εκπληκτική βελτίωση αλλά παροδική, της βλεφαρόπτωσης και γενικά της μυϊκής αδυναμίας. Αυτό το τεστ αν βγει θετικό προδίδει τη διάγνωση της μυασθένειας, ωστόσο οι παρενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι η υπόταση και η αρρυθμία (Thanvi & Lo, 2004). Άλλη δοκιμασία είναι εκείνη της προστιγμίνης.

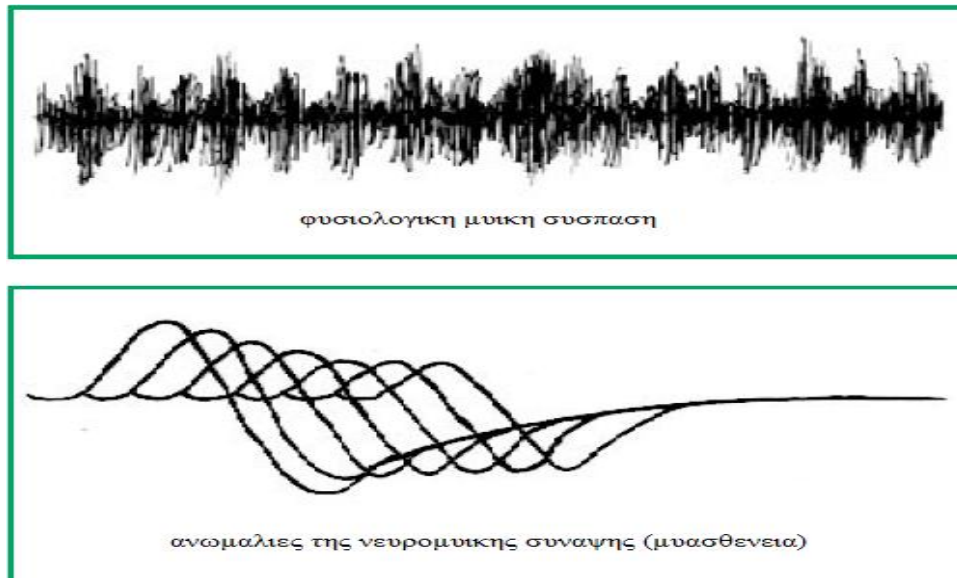
- **Βιολογική ανάλυση (αιματολογικές εξετάσεις)**

Οι αιματολογικές εξετάσεις αποτελούν βασικό πυλώνα στην διάγνωση. Επιτρέπουν την ανίχνευση και μέτρηση αντισωμάτων αντί-υποδοχέων ακετυλοχολίνης και αντί-μυϊκής κινάσης σε ποσοστό 85-90% των ασθενών (Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.604). Η παρουσία αυτών επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Ωστόσο η απουσία τους δεν αναιρεί τη διάγνωση μυασθένειας (Thanvi & Lo, 2004). Τα αντισώματα, που συνηθέστερα απαντώνται, είναι τα δεσμευτικά. Ωστόσο, υπάρχουν και άλλα: τα ανασταλτικά, τα τροποποιητικά και εκείνα έναντι γραμμωτών μυών. Σε 10 με 20 % των περιστατικών, η ανάλυση αντισωμάτων δείχνει αρνητική. Σ' αυτή την περίπτωση, η διάγνωση της μυασθένειας επιβεβαιώνεται γενικότερα μέσω του συνόλου των αποτελεσμάτων των εξετάσεων (Buettner, 2003 a).

- **Ηλεκτρομυογράφημα μεμονωμένης ίνας (φαινόμενο Jitter)**

Επιτρέπει την ανάλυση ηλεκτρικών σημάτων και την ανάλυση μεταδοτικότητας των νευρικών ώσεων μέσω της τοποθέτησης ηλεκτροδίων εντός των μυών προς ανάλυση. Επιπλέον επιτρέπει την ανίχνευση ανωμαλιών της νευρομυϊκής μετάδοσης (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001). Φυσιολογικά, η επαναλαμβανόμενη ηλεκτρική διέγερση ενός μυός με σταθερή και κοντινή συχνότητα προκαλεί απαντήσεις ίδιου εύρους (Buettner, 2003 a).

Σε ασθενείς με MG, η απάντηση στην ηλεκτρική διέγερση προοδευτικά χάνει εύρος (η ηλεκτρική εκκένωση μειώνεται σταδιακά) (Jaeger et al, 1993; Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.604).



Μυασθενεια: Ηλεκτρομυογραφημα
 οι πληροφορίες απο τους μυες συνηθως επιτρεπουν την επιβεβαιωση της διαγνωσης με το φενομενο της σταδιακης μειωσης της ηλεκτρικης εκκενωσης ,χαρακτηριστικο των ανωμαλιων της ΝΣ.

Σχήμα 1: Ηλεκτρομυογράφημα και απεικόνιση των ανωμαλιών της ηλεκτρικής εκκένωσης.

(Όπως τροποποιήθηκε από Urtizbera, 2006).

- **Βιοψία μυός (ατροφία)**

Η βιοψία δεν αποκαλύπτει σαφείς ιστολογικές αλλοιώσεις παρά μόνο εστίες συγκεντρωμένων λεμφοκυττάρων (Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.604).

- **Εξέταση του θύμου**

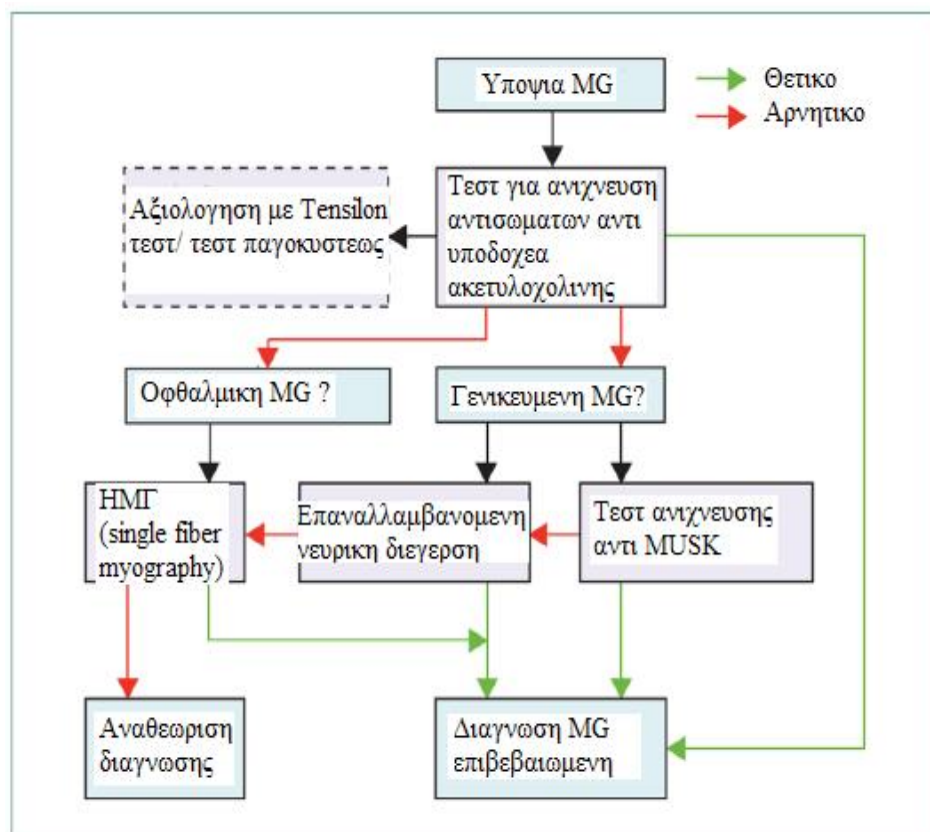
Η εξέταση αυτή πραγματοποιείται μέσω σαρωτή. Συνήθως αποκαλύπτει ένα θυμό αδένου αυξημένου μεγέθους σε σχέση με το φυσιολογικό (υπερπλασία/όγκος). Αυτό οφείλεται σε ιστολογικές ανωμαλίες (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001). Η ανώμαλη παρουσία κέντρων βλάστησης οφείλεται σε δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (Buettner, 2003 a).

- **MRI θώρακος**

Η MRI θώρακος χρησιμοποιείται για τη διάγνωση θυμώματος ή υπερπλασίας (Juel & Massey, 2007; Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.604; Thanvi & Lo, 2004).

- **MRI εγκεφάλου**

Πραγματοποιείται σε περιπτώσεις όπου υπάρχει πιθανή δομική βλάβη εγκεφαλικών κυττάρων (Juel & Massey, 2007; Thanvi & Lo, 2004).



Σχήμα 2: Διάγνωση της MG.
(Όπως τροποποιήθηκε από Meriggioli & Sanders, 2009).

1.9 Διαφοροδιάγνωση

Στην έναρξη της νόσου πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν μια μεταβλητή μυϊκή κόπωση, η οποία δεν είναι πάντα προφανής στην φυσική εξέταση. Επειδή η υπερβολική κόπωση είναι συχνά σημάδι κατάθλιψης, ο ιατρός παραπέμπεται σε κάποια πάθηση ψυχολογικού χαρακτήρα (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001). Ωστόσο στο καταθλιπτικό σύνδρομο, η κόπωση είναι γενικευμένη ενώ στη μυασθένεια επηρεάζει συνήθως μια ειδική περιοχή (Berrih-Arknin, 2009 a).

Στη συνέχεια η μυασθένεια μπορεί να συγχέεται με διάφορες νευρομυϊκές παθήσεις οι οποίες χαρακτηρίζονται και εκείνες από μεταβλητή μυϊκή αδυναμία.

Έτσι η σκλήρυνση κατά πλάκας, οι περιφερικές νευροπάθειες, οι περιοδικές παραλύσεις, και οι νευρασθένειες για παράδειγμα είναι κάποιες από αυτές (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001; Thanvi & Lo, 2004).

Πολλές καταστάσεις τυχαίνει να μιμούνται τη βαρεία μυασθένεια εκ των οποίων άλλες παθήσεις της νευρομυϊκής σύναψης (Lambert-

Eaton, αλλαντίαση, επίκτητη νευρομυοτονία, συγγενής μυασθένεια), μεταβολικές και τοξικές μυοπάθειες, παθήσεις εγκεφαλικών κυττάρων.

Το σύνδρομο του Lambert-Eaton είναι μια αυτοάνοση ασθένεια της νευρομυϊκής σύναψης που χαρακτηρίζεται από μυϊκή αδυναμία ενώ συνδυάζεται με ένα μικρό κυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα.

Η προκληθείσα μυασθένεια από πενικιλλαμίνη είναι ένα αυτοάνοσο νόσημα που μοιάζει στην MG αλλά παύει όταν διακοπεί η χορήγηση του φαρμάκου.

Η αλλαντίαση μπορεί να προκαλέσει γενικευμένη αδυναμία, αναπνευστική παράλυση, εσωτερική/εξωτερική οφθαλμοπληγία. Ενώ επίσης συγγέεται συχνά με την MG.

Άλλες παθήσεις που συχνά συγγέονται με τη MG είναι ο υπερθυρεοειδισμός, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο, το σύνδρομο Sjogren.

1.10 Εξέλιξη της ασθένειας

Χαρακτηρίστηκε Gravis γιατί πριν ανακαλυφθεί θεραπεία, γύρω στο 1930-50 οι περισσότεροι απεβίωναν. (Berrih-Arkun, 2009 a)

Τα πρώτα συμπτώματα μπορεί να παραμείνουν σταθερά και απομονωμένα για μεγάλο διάστημα αλλά να υπάρχουν περιόδους αφύπνισης και επιδείνωσης της νόσου. Η εξέλιξη της νόσου είναι απρόβλεπτη, ειδικά το πρώτο έτος (Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.603). Συχνά ξεκινάει και περιορίζεται στα μάτια για πολλά χρόνια. Συνήθως όμως σε ποσοστό 85% εξαπλώνεται σε άλλες μυϊκές ομάδες και γενικεύεται μέσα στα 3 πρώτα χρόνια (Juel & Massey, 2007). Όμως μπορεί στη συνέχεια να παρουσιάσει περιόδους ύφεσης μεταβαλλόμενης διάρκειας, έως και εξασθένηση ή εξαφάνιση των συμπτωμάτων για χρόνια.

Συχνά κάποιοι παράγοντες ενδεχομένως να προκαλέσουν εξάρσεις, όπως οι κλιματικές αλλαγές, το άγχος και η συναισθηματική φόρτιση (Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.603). Η βασικότερη επιπλοκή είναι η εμφάνιση αναπνευστικής δυσχέρειας.

Τέτοιες κρίσεις απαιτούν επείγουσες παρεμβάσεις αν και είναι απρόβλεπτες και αποτελούν συνεχόμενη απειλή. Ωστόσο στις περισσότερες των περιπτώσεων, μέσω της θεραπείας παρατηρείται εξάλειψη των συμπτωμάτων με επιστροφή σε μια σχεδόν φυσιολογική ζωή (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001).

1.11 Επιβαρυντικοί παράγοντες

Οι παράγοντες που δείχνουν να επιβαρύνουν την κατάσταση είναι οι εξής: λοιμώξεις από ιούς, υποθυρεοειδισμό, υπερθυρεοειδισμό, εγκυμοσύνη, έμμηνος ρήση, αυξημένη θερμοκρασία του σώματος, ζέστη,

ψυχολογικό στρες, φάρμακα τα οποία επηρεάζουν την νευρομυϊκή μετάδοση, υποκαλαιμία, χειρουργική επέμβαση, φυσική εξάντληση (Meriggioli & Sanders, 2009; Thanvi & Lo, 2004).

1.12 Πρόγνωση

Η MG δεν θεραπεύεται, οι ασθενείς καταλήγουν εντός 10 ετών σε ποσοστό, περίπου 20-30%. Ωστόσο με την εξέλιξη στον τομέα των θεραπειών, η πρόγνωση είναι πλέον άριστη με ποσοστό θνησιμότητας σχεδόν το μηδέν.

Κρίσιμη περίοδος είναι το πρώτο έτος της ασθένειας. Μετέπειτα, συνήθως η νόσος σταθεροποιείται (Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.603). Οι περισσότεροι ασθενείς καταφέρνουν να ζήσουν μια φυσιολογική ζωή παίρνοντας εφόρου ζωής ανοσοκατασταλτικά. Σε ασθενείς όπου η MG συνδέεται με θύμωμα, ιδιαίτερα σε μεγάλης ηλικίας, η πρόγνωση είναι φτωχή (Thanvi & Lo, 2004).

Οι προγνωστικοί παράγοντες είναι γενικά η πρόωρη ηλικία έναρξης, η λιγότερη δυνατή σοβαρότητα των συμπτωμάτων στην αρχή και στην αποκορύφωση της νόσου, η πρόωρη διάγνωση και η πρόωρη θυμεκτομή (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001).

1.13 Μυασθενική κρίση

Είναι η κυριότερη επιπλοκή της MG και χαρακτηρίζεται από γρήγορη και σημαντική μείωση της μυϊκής δύναμης των βολβοειδών μυών με δυσφωνία, δυσφαγία και εισρόφηση.

Ο όρος μυασθενική κρίση αναφέρεται σε διαταραχές της κατάποσης, της ομιλίας και της αναπνοής οι οποίες οδηγούν σε μια κατάσταση κίνδυνου απειλητική για τη ζωή του ασθενή, η οποία απαιτεί επείγουσα αναπνευστική υποστήριξη και διασωλήνωση σε ποσοστό 15-20% των ασθενών (Agarwal et al, 2006; Buettner, 2003 a; Meriggioli & Sanders, 2009). Επηρεάζει περίπου 8-27% των ασθενών. Αν δεν αντιμετωπισθεί η αδυναμία εξαπλώνεται στους αναπνευστικούς μύες οδηγώντας σε παράλυση των αναπνευστικών μυών, αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο (Meriggioli & Sanders, 2009).

Γενικά επηρεάζονται πρώτα οι μεσοπλεύριοι μύες και οι επικουρικοί μύες ενώ μετέπειτα επηρεάζεται και το διάφραγμα (Chaudhuri & Behan, 2008).

Οι επιβαρυντικοί παράγοντες είναι κυρίως λοιμώξεις, έκθεση σε τοξικές ουσίες, συναισθηματικοί παράγοντες, ασθένειες θυρεοειδούς, λήψη κάποιων φαρμάκων (Werneck et al, 2002) ή αρχική μεγάλη δόση στεροειδών/μη προσαρμοσμένη θεραπεία (Agarwal et al, 2006). Καθώς και εγκυμοσύνη, έμμηνο ρύση, αυξημένη θερμοκρασία σώματος (Juel & Massey, 2007).

Η άμεση θεραπεία και διαχείριση της κρίσης επιφέρει βελτίωση της κλινικής εικόνας και ίσως σώσει την ζωή του ασθενή (Kothari, 2004). Ήδη, μέσω της άμεσης διαχείρισης και την εξέλιξη στην αντιμετώπιση της μυασθενικής κρίσης, το ποσοστό θνησιμότητας έχει μειωθεί ουσιαστικά από 40% το 1960 σε μονό 5% τη δεκαετία του '70 (Seneviratne et al, 2008 a).

Οι βασικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις αποτελούνται από τη μηχανική υποστήριξη, τη χορήγηση φαρμάκων αντί-χολινεστεράσης τις πρώτες 48-72 ώρες, αντιβιοτική θεραπεία με σκοπό τυχών λοιμώξεις, την ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών και κορτικοειδών (Meriggioli & Sanders, 2009; Werneck et al, 2002).

Οι ασθενείς συνήθως εισάγονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Ενώ απαιτείται παράλληλα της αναπνευστικής υποστήριξης, και αντιβιοτικά, χορήγηση υγρών και θεραπεία αντί-χολινεστεράσης (Agarwal et al, 2006).

Η πλασμαφαίρεση και η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης ίσως απαιτηθούν για την συντομότερη διαχείριση/έλεγχο της νόσου (Meriggioli & Sanders, 2009; Thanvi & Lo, 2004).

1.14 Μυασθένεια και εγκυμοσύνη

Τα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης στην MG είναι ποικίλα και μεταβαλλόμενα. Η MG επηρεάζει τους γραμμωτούς μύες ενώ η μήτρα είναι ένας λείος μυς. Παρόλα αυτά επηρεάζεται (Picone et al, 2003). Περίπου το 1/3 των μυασθενικών εγκύων συνήθως χειροτερεύουν ενώ στα υπόλοιπα 2/3 δεν παρουσιάζεται κάποια αλλαγή (Picone et al, 2003; Tellez-Zenteno et al, 2004). Γενικά όμως η ασθένεια χειροτερεύει το πρώτο τρίμηνο ενώ παρατηρείται βελτίωση στο τελευταίο τρίμηνο. Η αγωγή μέσω αντί-χολινεστεράσης και τα στεροειδή δεν φαίνονται να συνδυάζονται με αυξημένο ρίσκο συγγενών ανωμαλιών. Η πλασμαφαίρεση κατά την εγκυμοσύνη συνήθως πραγματοποιείται χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα και με ασφάλεια. Ωστόσο οι μαιευτικές επιπλοκές δεν είναι πολύ συχνές κατά τον τοκετό. Μόνο κατά τη δεύτερη φάση της γέννας όπου εκούσιοι γραμμωτοί (κοιλιακοί μύες) ενεργοποιούνται, είναι δυνατόν να παρατηρηθεί η μυασθενική αδυναμία (Thanvi & Lo, 2004).

1.15 Θεραπεία

Η MG είναι μια χρόνια πάθηση για την οποία μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ίαση. Μέχρι σήμερα δεν έχει αναπτυχθεί μια αποτελεσματική ειδική και μόνιμη μέθοδος για τη θεραπεία της βαριάς μυασθένειας.

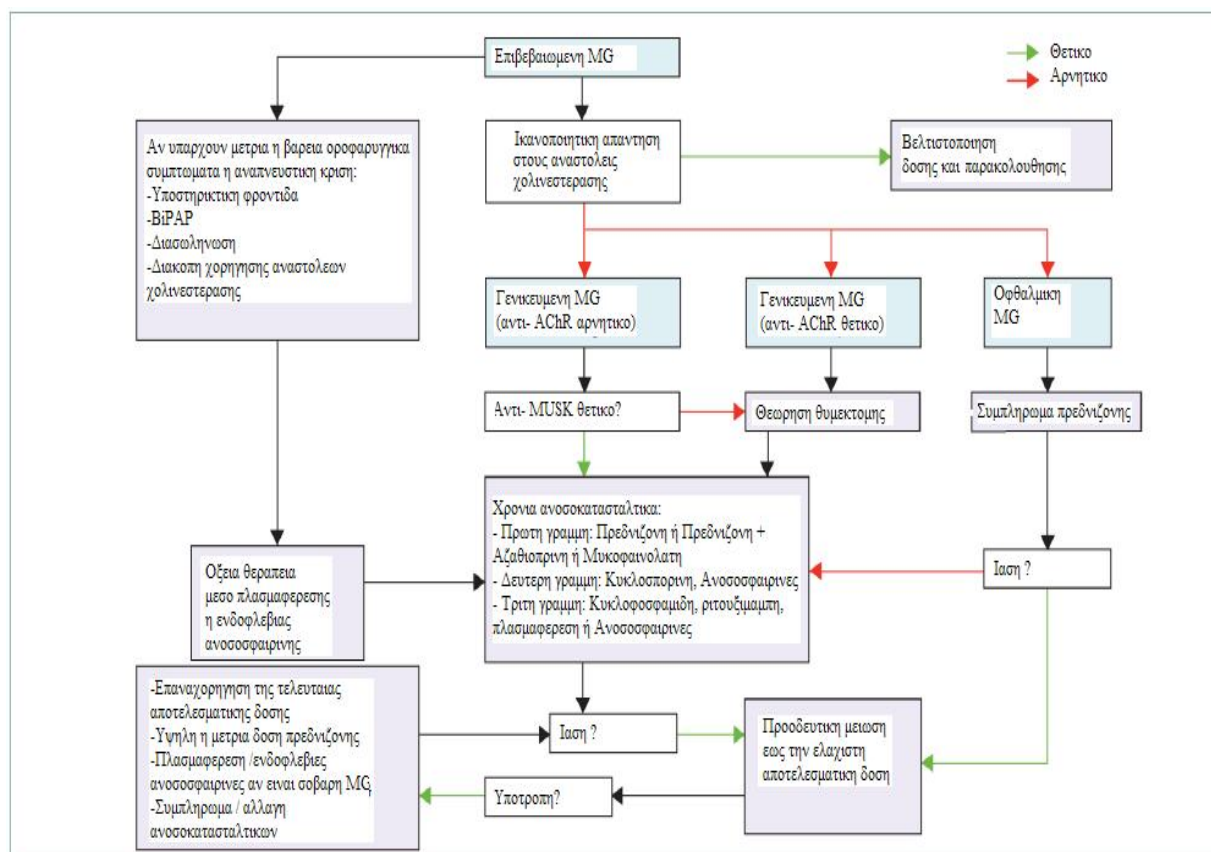
Ωστόσο υπάρχουν επιμέρους διαθέσιμες διάφορες τεχνικές και μέθοδοι αντιμετώπισης οι οποίες μειώνουν τα συμπτώματα,

προλαμβάνουν τις επιπλοκές και επιτρέπουν στους ασθενείς με MG να ζήσουν μια σχεδόν φυσιολογική ζωή (Buettner, 2003b).

Η θεραπεία διαφέρει από ασθενή σε ασθενή και θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τη σοβαρότητα, την ηλικία, το φύλλο, την εξέλιξη της νόσου, την αδυναμία και την ύπαρξη συνοδών προβλημάτων (Juel & Massey, 2007; Meriggioli & Sanders, 2009). Ωστόσο η πιο συχνή θεραπεία είναι η χορήγηση φαρμάκων. Χάρη στην αντιμετώπιση της ασθένειας, παρατηρήθηκε τα τελευταία χρόνια μια εκπληκτική μείωση της θνησιμότητας (Jaeger et al, 1993; Thanvi & Lo, 2004). Η θεραπεία της MG περιέχει τρεις φάσεις:

- 1) Η πρώτη φάση αφορά την αρχική θεραπεία και συνήθως αποτελείται από τη χρήση αναστολέων της ακετυλοχολινεστεράσης. Ωστόσο τέτοια φάρμακα συνήθως δεν είναι αποτελεσματικά στο να ελέγξουν την ασθένεια από μόνα τους και απαιτούν συμπληρωματική θεραπεία.
- 2) Στη δεύτερη φάση προστίθεται μια ανοσοποιητική θεραπεία παράλληλα με τη θυμεκτομή και υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών.
- 3) Στην τρίτη φάση, και μακροπρόθεσμα, προστίθενται η διαθέσιμη θεραπεία μέσω στεροειδών για διευκόλυνση της προοδευτικής μείωσης των συμπτωμάτων.

Οι θεραπείες μικρής διάρκειας όπως πλασμαφαίρεση και ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης ίσως είναι αποτελεσματικές στα αρχικά στάδια της ασθένειας, πριν τη θυμεκτομή ή αργότερα μετά από έξαρση (Thanvi & Lo, 2004).



Σχήμα 3: Απεικόνιση των διαφόρων διαθέσιμων θεραπειών της MG. (Όπως τροποποιήθηκε από Meriggioli & Sanders, 2009)

Γενικότερα, οι διαθέσιμες θεραπείες ακολουθούν και αναλύονται παρακάτω:

1) Τα Φάρμακα

Ø Αναστολείς χολινεστεράσης

Η ακετυλοχολινεστεράση είναι ένα ένζυμο που καταστρέφει την ακετυλοχολίνη στο σημείο της σύναψης (Juel & Massey, 2007). Στη MG, η θεραπεία αντί-χολινεστεράσης δρα μειώνοντας τη δραστηριότητα της ακετυλοχολινεστεράσης έτσι ώστε να μπορεί η ακετυλοχολίνη να διατηρηθεί στη σύναψη περισσότερο επιτρέποντας το κλείδωμα της στους υποδοχείς και αυξάνοντας της πιθανότητες ενεργοποίησης του μυός (Buettner, 2003 b; Conti-Fine et al, 2006). Είναι συνήθως φάρμακα που χορηγούνται στην αρχική φάση της νόσου και συνήθως σε ήπιας μορφής μυασθένεια (Meriggioli & Sanders, 2009).

Ωστόσο δεν έχει βρεθεί να μετατρέπουν τη πορεία της ασθένειας και ουσιαστικά προσφέρουν μονό συμπτωματικά οφέλη (Thanvi & Lo, 2004).

Γενικά, τα φάρμακα αυτά καλυτερεύουν την επικοινωνία μεταξύ νεύρου και μυός (Conti-Fine et al, 2006). Συνήθως, η λήψη φαρμάκων αντί-χολινεστεράσης (πυριδοστιγμίνη, νεοστιγμίνη) μοιράζεται εντός της ημέρας. Ο ασθενής μαθαίνει να προσαρμόζει από μόνος του τη λήψη βάση των αναγκών του και του τρόπου ζωής του (Buettner, 2003 b). Η πυριδοστιγμίνη προτιμάται γενικά καθώς δεν προκαλεί τόσες παρενέργειες (ειδικά γαστρεντερικές) διότι η δράση της είναι περισσότερο μακροπρόθεσμη (περίπου 4 ώρες) και άμεση (εντός 15-30'). Η αρχική δόση είναι 30 mg 3 φορές τη μέρα και αυξάνεται προοδευτικά στα 60-90 mg 4 φορές τη μέρα βάση της αντίδρασης και της ανεκτικότητας (Thanvi & Lo, 2004). Η αντίστοιχη δοσολογία νεοστιγμίνης είναι 7,5 με 15 mg (Buettner, 2003 b).

Γενικά οι ανεπιθύμητες παρενέργειες, οι οποίες αναφέρονται, είναι κυρίως γαστρεντερικές και αποτελούνται από κοιλιακούς πόνους, διάρροια (Berrih-Arkun, 2009 a) καθώς και, αυξημένη σιελόρροια, εφίδρωση, ναυτία, εμετό κ.α. (Buettner, 2003 b).

Ø Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοειδή (πρεδνιζόνη) προκαλούν τη μείωση των συμπτωμάτων (Buettner, 2003 b; Conti-Fine et al, 2006; Thanvi & Lo, 2004). Είναι αντιφλεγμονώδη φάρμακα ιδιαίτερα αποτελεσματικά στη γενικευμένη μυασθένεια και στη μέτρια και σοβαρή μορφή μυασθένειας. Συνιστώνται συνήθως όταν η θεραπεία αντί-χολινεστεράσης δεν αποδίδει ή όταν δεν είναι ανεκτή από τον ασθενή. Η θεραπεία αυτή ξεκινά συνήθως με μια χαμηλή καθημερινή δόση των 10-20mg την ημέρα η οποία μετέπειτα μπορεί να αυξηθεί προοδευτικά από 5 mg ανά τριήμερο έως τα 60 mg ανά ημέρα . Βελτίωση επέρχεται συνήθως εντός 2-4 εβδομάδες με τα μέγιστα αποτελέσματα να εμφανίζονται μετά από 6-12 μήνες (Buettner, 2003 b). Η δόση σταδιακά μειώνεται με τους μήνες έως την ελάχιστη δόση για τη διατήρηση της βελτίωσης της κατάστασης του ασθενή (Conti-Fine et al, 2006).

Σε πολλούς ασθενείς τέτοια θεραπεία συνδυάζεται με σοβαρές ανεπιθύμητες παρενέργειες όπως υπέρταση, ορμονικές διαταραχές, διαταραχές του ύπνου και της διάθεσης, απώλεια μυϊκής μάζας, αύξηση βάρους, οστεοπόρωση, άσηπτη νέκρωση ισχίων, καταρράκτη, υπεργλυκαιμία, ανοσοκαταστολή, γαστρεντερικές διαταραχές. Η χορήγηση κορτικοειδών απαιτεί απαραίτητη τακτική παρακολούθηση και περιοδικές εξετάσεις.

Ø Ανοσοκατασταλτικά

Φάρμακα αυτού του είδους αποτελούν τη σημερινή μέθοδο επιλογής της μέτριας έως βαριάς μυασθένειας (Buettner, 2003 b;

Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.605). Δρουν μειώνοντας την υπερδραστικότητα του ανοσοποιητικού συστήματος. Είναι φάρμακα μακροχρόνιας χρήσης όπως και τα κορτικοειδή τα οποία για να είναι αποτελεσματικά απαιτείται η τακτική και συνεχόμενη λήψη τους για μια χρονική περίοδο τουλάχιστον 6 μηνών (Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.605). Τα πιο γνωστά ανοσοκατασταλτικά είναι η αζαθειοπρίνη και κυκλοφωσφαμίδη (Thanvi & Lo, 2004). Αποτελούν πολύ δυνατά φάρμακα τα οποία μειώνουν την άμυνα του οργανισμού αυξάνοντας το ρίσκο λοιμώξεων. Ενώ παρατηρούνται παρενέργειες συχνά σοβαρές (Buettner, 2003 b).

2) Πλασμαφαίρεση

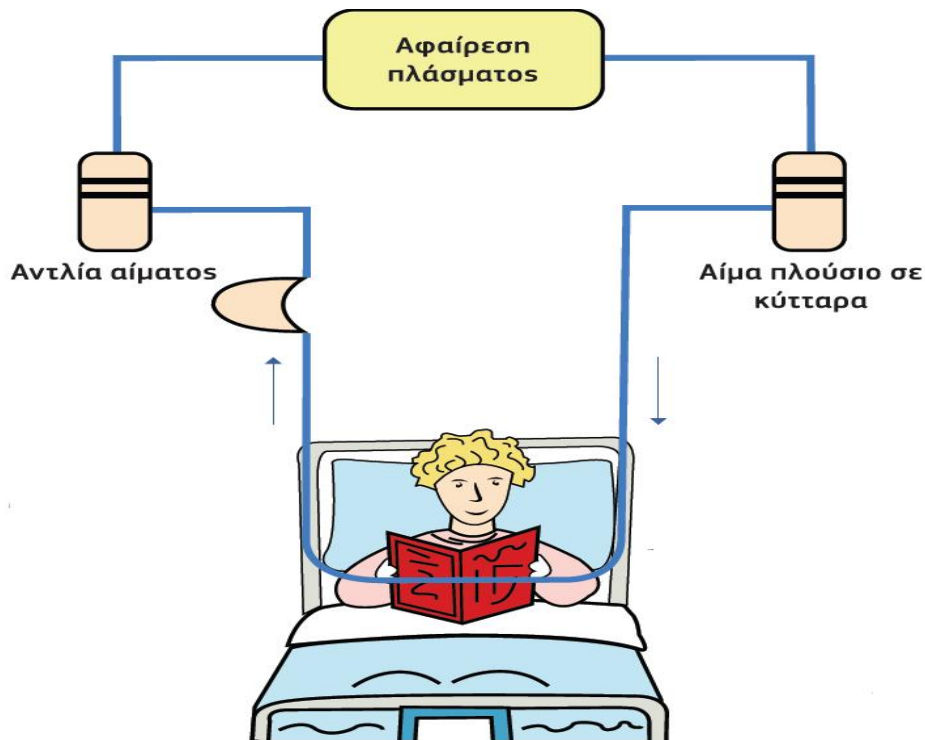
Είναι μια τεχνική η οποία επιτρέπει την εκκαθάριση του πλάσματος από διάφορες ουσίες και η επανατοποθέτηση/μετάγγιση καθαρού πλάσματος ξανά στον ασθενή (Juel & Massey, 2007).

Στην περίπτωση της MG, στόχος είναι η απομάκρυνση των αντισωμάτων anti-AChR από τον όρο (Thanvi & Lo, 2004). Είναι μια θεραπεία ιδιαίτερα βαριά η οποία απαιτεί πολλές ώρες νοσηλείας (Buettner, 2003 b).

Η δράση της είναι μονό παροδική και διαρκεί μεταξύ 4 και 10 εβδομάδες. Όπου μετέπειτα πρέπει να συνεισθιεί η ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Συνήθως συνίσταται στη βαριά μορφή μυασθένειας (Conti-Fine et al, 2006), οξείες περιόδους με σημαντικές διαταραχές κατάποσης και αναπνοής (μυασθενική κρίση), πριν από θυμεκτομή και κατά την αρχική μετεγχειρητική περίοδο, και σε περιπτώσεις χειροτέρευσης των συμπτωμάτων (Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.605; Thanvi & Lo, 2004).

Οι επιπλοκές είναι κυρίως προβλήματα ενδοφλέβιας τοποθέτησης, υπόταση και ανωμαλίες πήξης (Thanvi & Lo, 2004).

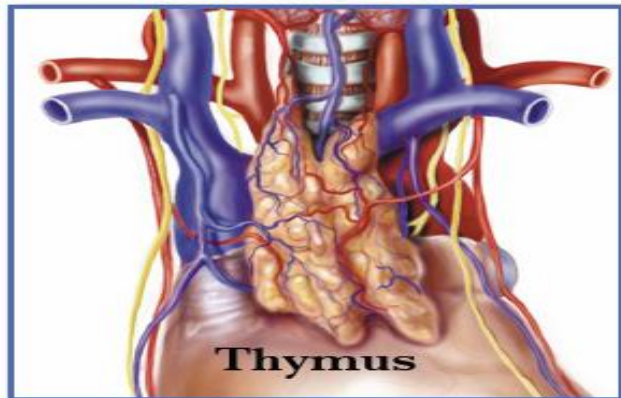


Η πλασμαφαίρεση χρησιμοποιείται για την απομάκρυνση των βλαβερών αντισωμάτων.

Εικόνα 12: Η πλασμαφαίρεση.
(Όπως τροποποιήθηκε από Τζάρτος, 2008 α).

3) Θυμεκτομή

Αφορά την αφαίρεση του θύμου αδένος ο οποίος βρίσκεται στην ανατομική περιοχή, πίσω από το στήθος και ανάμεσα στους πνεύμονες.



Εικόνα 13: Ανατομική θέση του θύμου αδένος.
(Όπως τροποποιήθηκε από Brian et al, 2010).

Ο θύμος αδένος παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος (Brian et al, 2010; Buettner, 2003 b). Ο ρόλος του στη μυασθένεια είναι αναμφισβήτητα κρίσιμος παρόλο που ο μηχανισμός εμπλοκής του δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί (Τσιμπρή, 2003, p.15-16).

Δυο θεωρίες αναφέρονται που απεργάζονται τη σχέση του θύμου αδένου και της μυασθένειας. Η πρώτη θεωρεί ότι η υπερπλασία του θύμου δρα αυτοάνοσα παράγοντας την ορμόνη θυμίνη η οποία μπλοκάρει την νευρομυική σύναψη. Η δεύτερη θεωρία υποστηρίζει ότι ο θύμος παράγει ευαισθητοποιημένα λεμφοκύτταρα που ενέχονται για τη βλάβη στην νευρομυική σύναψη. Όπως και να έχει, η διαδικασία θυμεκτομής καθίσταται στις περισσότερες περιπτώσεις απαραίτητη ως μέρος της θεραπείας (Τσιμπρή, 2003, p.15-16).

Είναι μια επέμβαση η οποία πραγματοποιείται εδώ και αρκετά χρόνια, από το 1940 συγκεκριμένα. Χαρακτηρίζεται ως μακροπρόθεσμη θεραπεία, στόχος της οποίας είναι να επαναφέρει ισορροπία στο ανοσοποιητικό σύστημα (Buettner, 2003 b). Οδηγεί σε πλήρη κλινική ύφεση σε ποσοστό 40% των ασθενών (Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.605).

Γενικά προτείνεται σε ασθενείς που υποφέρουν από γενικευμένη προσβολή. Συνήθως μετά την αφαίρεση, ειδικά στους μήνες που ακλουθούν την επέμβαση, παρατηρείται καλύτερευση της κλινικής εικόνας του ασθενή. Ωστόσο έχει αναφερθεί ότι είναι αποτελεσματικότερη όταν γίνεται στα αρχικά στάδια της νόσου (Conti-Fine et al, 2006), και σε ηλικίες νεότερες των 30 ετών με διάρκεια της νόσου κάτω των 5 ετών (Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.605). Σε περίπτωση ύπαρξης θυμώματος, συχνή στη μυασθένεια, η θυμεκτομή είναι απαραίτητη (Brian et al, 2010). Εφόσον είναι δύσκολο να αφαιρεθεί με απόλυτη σιγουριά όλη η μάζα κυτταρικών ογκιδίων, κρίνεται απαραίτητη η μετέπειτα ακτινοθεραπεία (Buettner, 2003 b).

4) Ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών

Έχει βρεθεί να είναι αποτελεσματικές στη θεραπεία της MG. Ωστόσο ο μηχανισμός δράσης είναι άγνωστος. Τα τελευταία χρόνια, οι ανοσοσφαιρίνες έχουν αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό τη πλασμαφαίρεση (Thanvi & Lo, 2004). Οι ανοσοσφαιρίνες είναι αντισώματα τα οποία παράγει φυσιολογικά ο οργανισμός με σκοπό να αμυνθεί από εσωτερικές επιθέσεις (anti-RACH) ή και εξωτερικές (βακτήρια, ιούς) (Buettner, 2003 b).

Στη περίπτωση της MG, η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών επιτρέπει την εξουδετέρωση των αντισωμάτων anti-RACH (Juel & Massey, 2007). Αν και η δράση των ανοσοσφαιρινών είναι αρκετά αργή, έχει βρεθεί ότι τα αποτελέσματα διαρκούν για πολλές εβδομάδες. Η συνήθης δόση είναι τα 400 mg/kg για 5 συνεχόμενες ημέρες. Στις συχνές παρενέργειες συγκαταλέγονται: κεφαλαλγία, πυρετό, ναυτία, εμετό, αλλεργικές αντιδράσεις, κ.α. (Juel & Massey, 2007).

5) Φυσικοθεραπεία

Μερικοί ασθενείς νιώθουν ανάγκη από τη φ/θ, ειδικά την ήπια φυσικοθεραπεία που χαλαρώνει τους μύες σε περιόδους στρες και μειώνει το μυϊκό πόνο. Τέτοια αποτελέσματα επιτυχαίνονται μέσω της μάλαξης, της χαλάρωσης και της υδροθεραπείας. Η φ/θ επιτρέπει στον ασθενή να γνωρίσει τα όρια του και να μάθει να διαχειρίζεται τις ικανότητες του και τα συμπτώματα.

Ουσιαστικά η φ/θ βοηθάει στην μυϊκη χάλαση, τη διατήρηση της ελαστικότητας ενώ επίσης προσφέρει αναλγησία.

Ιδιαίτερο ρόλο βρίσκει στη διαχείριση της αναπνοής μέσω της αναπνευστικής φ/θ, καθώς το κυριότερο ρίσκο στην βαριά μυασθένεια, είναι η εμφάνιση αναπνευστικών δυσκολιών και δυσχέρεια αναπνοής. Είναι ουσιαστική στην απελευθέρωση των αναπνευστικών οδών, την εκκαθάριση από βρογχικές εκκρίσεις ειδικά σε οξείες περιόδους έξαρσης της νόσου (Urtizberea, 2006). Η εγκατάσταση αναπνευστικής δυσχέρειας και ανεπάρκειας χρήζει επείγουσας παρέμβασης και αντιμετώπισης μέσω μηχανικής υποστήριξης αναπνοής (παροδική ή συνεχόμενη) (Agarwal et al, 2006). Αρχικά, χρησιμοποιείται μη επεμβατικός αερισμός (Agarwal et al, 2006; Meriggioli & Sanders, 2009; Seneviratne, 2008 b). Σύμφωνα με το βαθμό της αναπνευστικής δυσχέρειας, η διάρκεια του μηχανικού αερισμού μεταβάλλεται. Μπορεί να είναι μερικής διάρκειας (νυχτερινός αερισμός, αερισμός ημέρας) ή ολικής διάρκειας (24ωρη υποστήριξη) (Meriggioli & Sanders, 2009). Στις πιο σοβαρές μορφές της ασθένειας, ίσως χρειαστεί τραχειοτομία με σκοπό τον επεμβατικό αερισμό (Agarwal et al, 2006). Γενικά το υπόδειγμα για διασωλήνωση ακλουθεί το σχημα:20/30/40. Δηλαδή, όταν ισχύουν τα εξής: VC<20, PIP<30,PEP<40 (Chaudhuri & Behan, 2008). Αυτή η μέθοδος αντιστρέφεται εφόσον και αν δεν είναι πια απαραίτητη η αναπνευστική υποστήριξη ή όταν ο ασθενής έχει περάσει το κρίσιμο στάδιο και έχει επιστρέψει σε σταθερό επίπεδο (Chaudhuri & Behan, 2008).

Οι παραπάνω μέθοδοι, μπορεί να παρουσιάζουν βελτίωση των συμπτωμάτων της βαριάς μυασθένειας, δεν αποτελούν όμως μια μόνιμη θεραπεία και οι παρενέργειες πολλών από αυτών είναι πολύ σημαντικές. Η εύρεση πιο εξειδικευμένων μεθόδων θεραπείας για την ανακούφιση από τη νόσο αυτή είναι συνεπώς αναγκαία. Προσπάθειες προς αυτή την κατεύθυνση, βρίσκονται ακόμα σε πειραματικό στάδιο (Γαβρά, 2007, p.51).

1.16 Βαριά Μυασθένεια και αντενδεικνυόμενα φάρμακα

Υπάρχουν κάποια φάρμακα τα οποία πρέπει οπωσδήποτε να αποφεύγονται στη MG καθώς μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη φυσιολογική νευρομυϊκή λειτουργία και να χειροτερεύσουν τα συμπτώματα (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001). Τα απαγορευμένα φάρμακα είναι τα εξής:

Ø Τα αντιβιοτικά της ομάδας των αμινοσιδών

Είναι φάρμακα όπως στρεπτομικίνη, ερυθρομικίνη, αμπικιλίνη, καναμικίνη, νεομικίνη, πολυμυξίνη, κολιμικίνη και γενταμικίνη) έχουν αποτελέσματα αποκλεισμού της νευρομυϊκής σύναψης (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001; Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.605).

Ø Οι κινίνες

Είναι φάρμακα που χορηγούνται για την ελονοσία. Αντενδεικνύονται στην MG γιατί χειροτερεύουν τη μυϊκή αδυναμία (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001).

Ø Η Δ-πενικιλλαμίνη

Χορηγείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Έχει βρεθεί ότι μπορεί να ενεργοποιήσει την δημιουργία αντισωμάτων anti-RACH προκαλώντας η αυξάνοντας την MG. (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001)

Ø Τα μυοχαλαρωτικά και αναισθησιογόνα

Η μυϊκή παράλυση που προκαλούν μπορεί να είναι βαθιά και μεγάλης διάρκειας (Chaudhuri & Behan, 2008; Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001).

Ø Κάποια αντί-ψυχωτικά

Είναι φάρμακα όπως η χλορπρομαζίνη, η κλοζαπίνη και το λίθιο (Chaudhuri & Behan, 2008).

Ø Τα καρδιαγγειακά φάρμακα

Η κινιδίνη ή τα β-ανασταλτικά μπορούν επίσης να χειροτερέψουν την MG (Chaudhuri & Behan, 2008; Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001).

Ø Κάποια εμβόλια

Τα ζωντανά εμβόλια αντενδεικνύονται σε περιπτώσεις θεραπείας μέσω ανοσοκατασταλτικών λόγω του ότι ο οργανισμός είναι ήδη πολύ καταβεβλημένος (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001). Τα απενεργοποιημένα εμβόλια (γρίπη, τέτανος, ηπατίτιδα Β) ωστόσο, επιτρέπονται (Jaeger et al, 1993; Jaeger et al, 2001).

Ø Τα ορμονικά αντισυλληπτικά

Φαίνονται να έχουν ποικίλα αποτελέσματα. Σε κάποιους ασθενείς παρατηρείται χειροτέρευση της MG ενώ σε κάποιους άλλους καλύτερευση. Σε μερικές γυναίκες, η MG χειροτερεύει κατά τη περίοδο της έμμηνο ρύση. Η λήψη αντισυλληπτικών δείχνει να περιορίζει συχνά

την χειροτέρευση. Ωστόσο με μια κατάλληλα προσαρμοσμένη θεραπεία, οι περισσότεροι ασθενείς καταφέρνουν να έχουν μια φυσιολογική ζωή δίχως να νιώθουν μυασθενική αδυναμία. Η MG σπάνια ευθύνεται για πρόωρη θνησιμότητα εκτός και αν υπάρχει μυασθενική κρίση (Buettnet, 2003 b).

1.17 Που βρίσκονται οι έρευνες

Αξίζει να σημειωθεί στο σημείο αυτό ότι, βασικό μειονέκτημα των προαναφερθέντων θεραπευτικών παρεμβάσεων είναι η έλλειψη ειδικότητας όπως επίσης και οι παρενέργειες οι οποίες εμφανίζονται μετά την παρατεταμένη χρήση τους. Όλες οι θεραπείες που αναφέρονται παραπάνω είναι απλά συμπτωματικές, στοχεύουν δηλαδή στην εξάλειψη των συμπτωμάτων και τον περιορισμό της θνησιμότητας.

Οι έρευνες σήμερα ουσιαστικά στοχεύουν στην κατανόηση των ανοσοποιητικών μηχανισμών οι οποίοι παίζουν ρόλο στην εμφάνιση της βαρειάς μυασθένειας, την εύρεση των αιτιών που ευθύνονται για την εμφάνιση αυτοαντισωμάτων, την επίτευξη σε ποσοστό 100% της ανοσοχημικής διάγνωσης ενώ, ολοένα και στρέφονται στην διαμόρφωση αποτελεσματικών και ειδικών ανοσοθεραπειών δίχως παρενέργειες.

Τα τελευταία 20 χρόνια επέτρεψαν την καλύτερη κατανόηση της παθογένειας της MG. Αυτή η νόσος η οποία για πολλά χρόνια αποτελούσε ένα μυστήριο, είναι σήμερα μια αυτοάνοση ασθένεια τέλεια χαρακτηρισμένη και κατανοητή. Το μέλλον βασίζεται στην διευκρίνιση της μοριακής αυτοανοσολογίας της απάντησης anti-RACh .

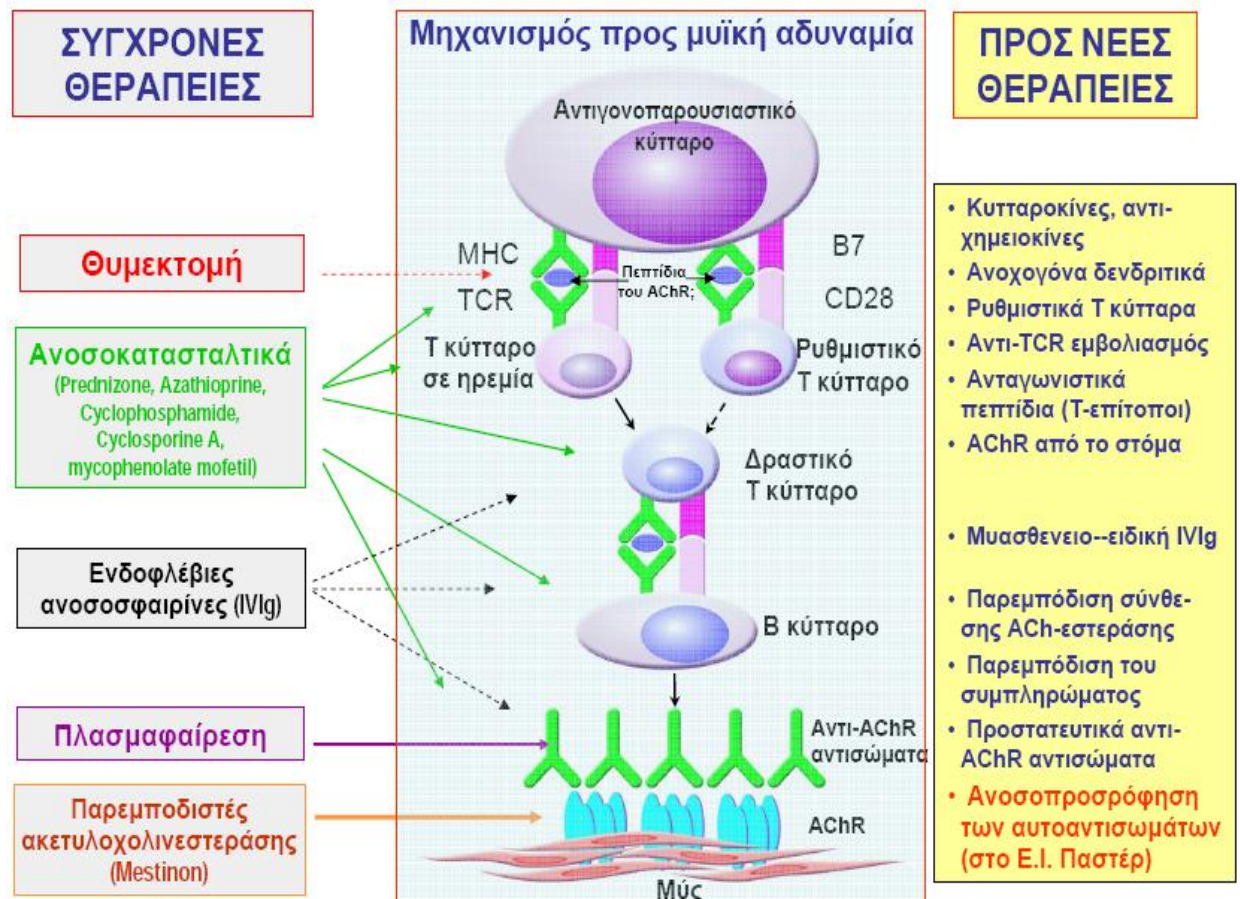
Με αυτό το σκεπτικό, διερευνώνται σήμερα πολλές θεραπευτικέςπίστες εκ των όποιων, οι θεραπείες που στοχεύουν τα ειδικά του αντιγόνου Β-λεμφοκύτταρα, οι θεραπείες που στοχεύουν τα Τ-λεμφοκύτταρα, οι θεραπείες που παρεμβαίνουν με την απάντηση συν-ενεργοποίησης κατά την παρουσίαση του αντιγόνου, οι θεραπείες που παρεμβαίνουν με τη λειτουργία των κυτταροκινών και εξουδετερώνουν την αυτοάνοση φλεγμονώδης αντίδραση (Berrih-Arknin, 2009 a).

Οι γνώσεις μας ως προς τη βαριά μυασθένεια αυξήθηκαν πάρα πολύ τις τελευταίες δεκαετίες, η απάντηση των αντισωμάτων στην οροαρνητική μυασθένεια είναι πλέον πιο γνωστή.

Η καλύτερη κατανόηση της μοριακής δομής του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης βοήθησε στην καλλιέργεια νέων αντισωμάτων ενάντια της κάθε μιας ενότητας του στοχεύοντας στη καλύτερη διάγνωση και θεραπεία. Η φωτοφόρηση μέσω έκθεσης λεμφοκυττάρων του αίματος σε ακτίνες UV έδειξε να αυξάνει και αν παρατείνει την ανάρρωση περισσότερο απ'ότι με τη καθιερωμένη πλασμαφαίρεση. Επίσης άλλες μελέτες πρόσφατα έδειξαν θετικά αποτελέσματα και υποσχόμενα όπως η

χορήγηση ενός ανοσοκατασταλτικού, την μυκοφαινόλη και η τομογραφία με κατευθυνόμενη χορήγηση αιθανόλης στο θύμο αδένα.

Ιδεατά, σκοπός της θεραπείας είναι η εξάλειψη της ανοσοποιητικής απάντησης, ειδικά έναντι του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης, δίχως να εμπλακεί και το υπόλοιπο ανοσοποιητικό σύστημα (Thanvi & Lo, 2004).



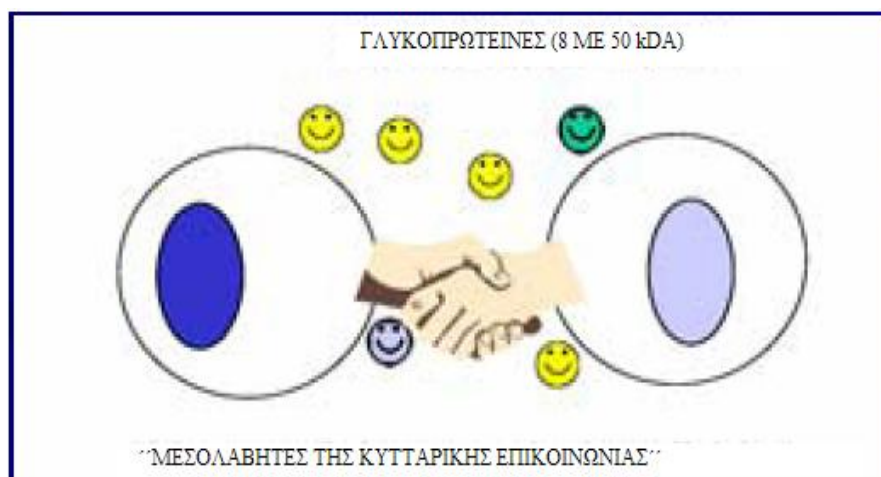
Σχήμα 4: Σύγχρονες και νέες θεραπείες στην αντιμετώπιση της MG. (Όπως τροποποιήθηκε από Τζάρτος, 2008 α).

Κεφάλαιο 2

2.1 ΟΙ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

2.1.1 Ορισμός των κυτταροκινών

Οι κυτταροκίνες είναι δραστικές πρωτεΐνες, που συμμετέχουν άμεσα ή έμμεσα στις φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού. Πρόκειται για ρυθμιστικές γλυκοπρωτεΐνες, που εκκρίνονται από τα κύτταρα της φυσικής (μη ειδική) και επίκτητης ανοσίας (ειδική) (Παπαστεριάδης, 2008; Roitt et al, 2001).



Εικόνα 14: Κυτταροκίνες: Μεσολαβητές της επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων.

(Όπως τροποποιήθηκε από Lefranc, 2010).

Κυρίως, εκκρίνονται από τα ενεργοποιημένα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα, αλλά υπάρχουν και άλλα κύτταρα επίσης που τις εκκρίνουν όπως τα B-λεμφοκύτταρα, τα κύτταρα του μυελού και τα δενδριτικά κύτταρα (Goldsby & Kindt, 2003 a; Goldsby & Kindt, 2003 b). Είναι συνήθως, ετερογενές μίγμα μικρομοριακών πρωτεϊνών μικρού μοριακού βάρους < 30kDa, συχνά γλυκοζυλιωμένες (Ψαρρά, 2008).

Οι κυτταροκίνες έχουν ένα μέσο όρο ζωής σύντομο, κάτι που περιορίζει το χρόνο και το πεδίο δράσης τους (Goldsby & Kindt, 2003 a; Goldsby & Kindt, 2003 b). Η ονοματολογία των κυτταροκινών έχει ως βάση τη κυτταρική τους προέλευση. Οι κυτταροκίνες που παράγονται από μονοκύτταρα ονομαστήκαν μονοκίνες και αυτές που παράγονται από λεμφοκύτταρα, λεμφοκίνες.

Ωστόσο είναι φανερό ότι μια πρωτεΐνη μπορεί να συντίθεται από διαφορετικούς τύπους κυττάρων συμπεριλαμβανομένων ποικίλων ιστών και θεωρείται ότι ο περιληπτικός όρος «κυτταροκίνες» είναι πλέον

κατάλληλος για να περιγράψει αυτούς τους διαμεσολαβητές (Παπαστεριάδη, 2008).

Σε γενικές γραμμές, οι κυτταροκίνες δρουν μέσω υψηλής σύνθεσης/ συγγένειας με τους ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας (Whicher & Evans, 1990). Τα αποτελέσματα της κυτταρικής ρύθμισης μιας κυτταροκίνης διαφέρουν ανάλογα, με το περιβάλλον και τις συγκυρίες κάτω από τις οποίες ζει το κύτταρο μια δεδομένη στιγμή (Whicher & Evans, 1990).

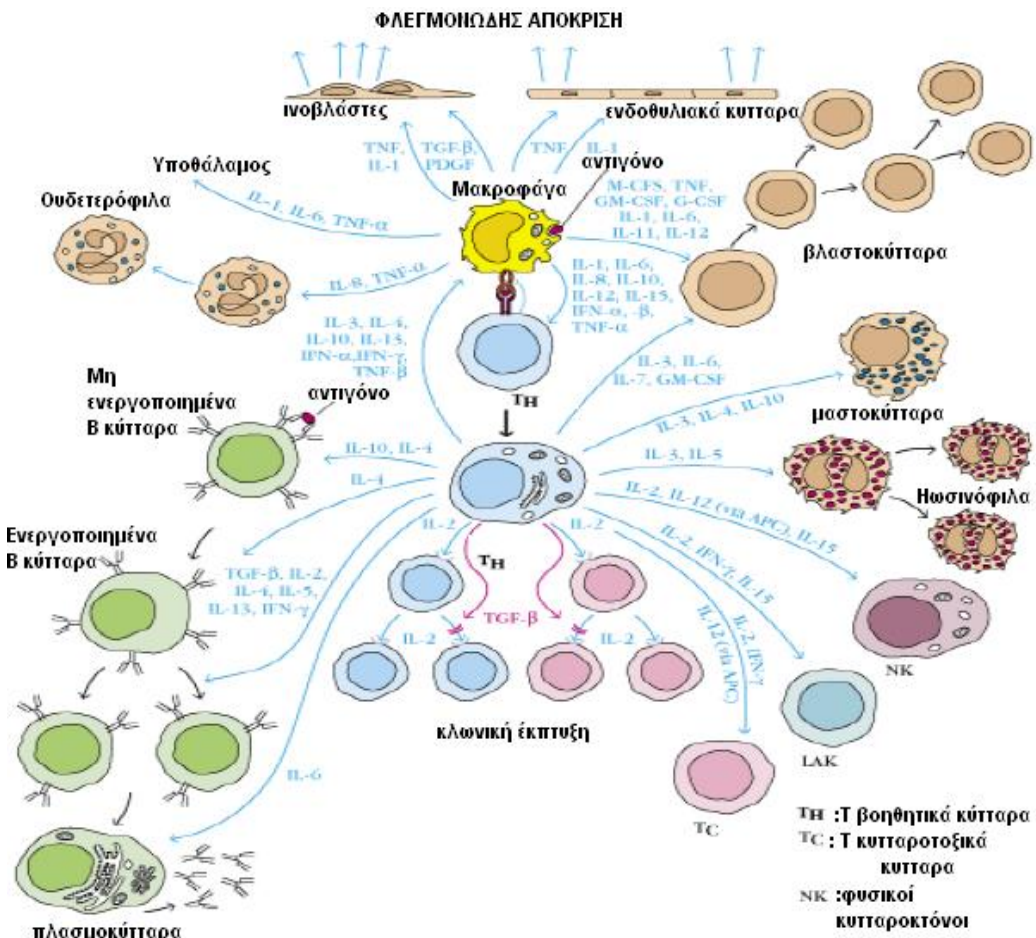
Ουσιαστικά είναι αγγελιοφόρα μόρια του ανοσοποιητικού, ασκούν επίδραση στα κύτταρα του και ρυθμίζουν την ανοσοαπόκριση (Roitt et al, 2001).

2.1.2 Ρόλος και λειτουργία των κυτταροκινών

Μεταξύ των πολυαρίθμων φυσιολογικών λειτουργιών που απαιτούν τη συμμετοχή των κυτταροκινών περιλαμβάνονται: οι ανοσιακές απαντήσεις (χημική και κυτταρική), η ρύθμιση της αιμοποίησης, ο έλεγχος του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης, η επούλωση τραυμάτων (Ταράση, 2008), οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις του οργανισμού ρυθμίζοντας και κατευθύνοντας την ομοιόσταση, την πορεία και έκβαση της φλεγμονής και της ανοσιακής απάντησης (Παπαστεριάδη, 2008).

Ουσιαστικά οι κυτταροκίνες εκκρίνονται μετά από κυτταρική ενεργοποίηση (Goldsby & Kindt, 2003 a; Goldsby & Kindt, 2003 b), σε απάντηση μικροβίων και άλλων αντιγονικών ερεθισμάτων (Παπαστεριάδη, 2008).

Στοχεύουν στον πολλαπλασιασμό, την διαφοροποίηση και την απόπτωση. Ενώ αντιπροσωπεύουν ένα σύστημα επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων, που στοχεύει στη περαιτέρω ρύθμιση των μεγάλων βιολογικών λειτουργιών (Goldsby & Kindt, 2003 a; Goldsby & Kindt, 2003 b). Οι κυτταροκίνες έχουν ένα πολύπλοκο τύπο ρύθμισης. Ενώ υπάρχει ένα στενό δίκτυο αλληλεπίδρασης ενίσχυσης, ενεργοποίησης και αναστολής (Goldsby & Kindt, 2003 a; Goldsby & Kindt, 2003 b).



Εικόνα 15: Το δίκτυο των κυτταροκινών (Όπως τροποποιήθηκε από Κασσιάνη, 2008, p.26).

Συμπερασματικά, ο ρόλος τους είναι να ενεργοποιήσουν, να ρυθμίσουν ή να αναστείλουν την ένταση και τη διάρκεια της ανοσολογικής απάντησης, τους μηχανισμούς αιμοποίησης και κάποιες διαφοροποιήσεις των ιστών (Goldsby & Kindt, 2003 a; Goldsby & Kindt, 2003 b).

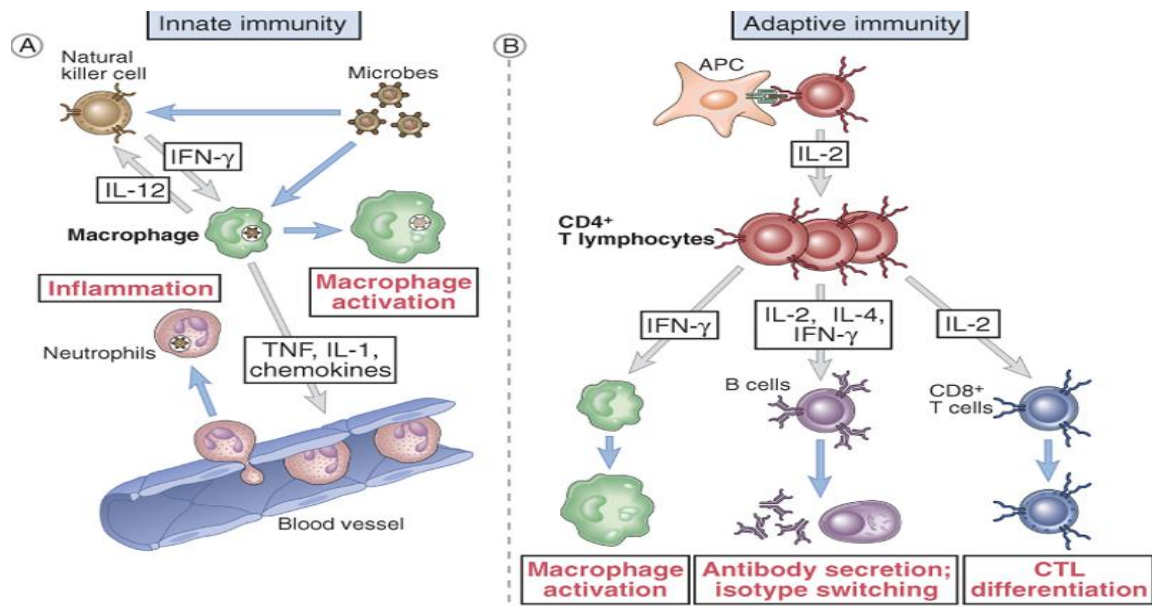
2.1.3 Χαρακτηριστικά των κυτταροκινών

Αν και δομικά παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία, μοιράζονται ορισμένα χαρακτηριστικά:

- Συμμετέχουν στην εκτελεστική φάση της ειδικής και μη ειδικής ανοσίας.

Στην μη ειδική ανοσία, παράγονται ως μεσολαβητές ή και ρυθμιστές από τα μακροφάγα σε απάντηση προς τους λοιμογόνους παράγοντες, ενώ συμμετέχουν στη φλεγμονή και ενεργοποίηση των NK.

Στην ειδική ανοσία, παράγονται από τα T-λεμφοκύτταρα σε απάντηση ειδικής αναγνώρισης ξένων αντιγόνων (Ψαρρά, 2008).

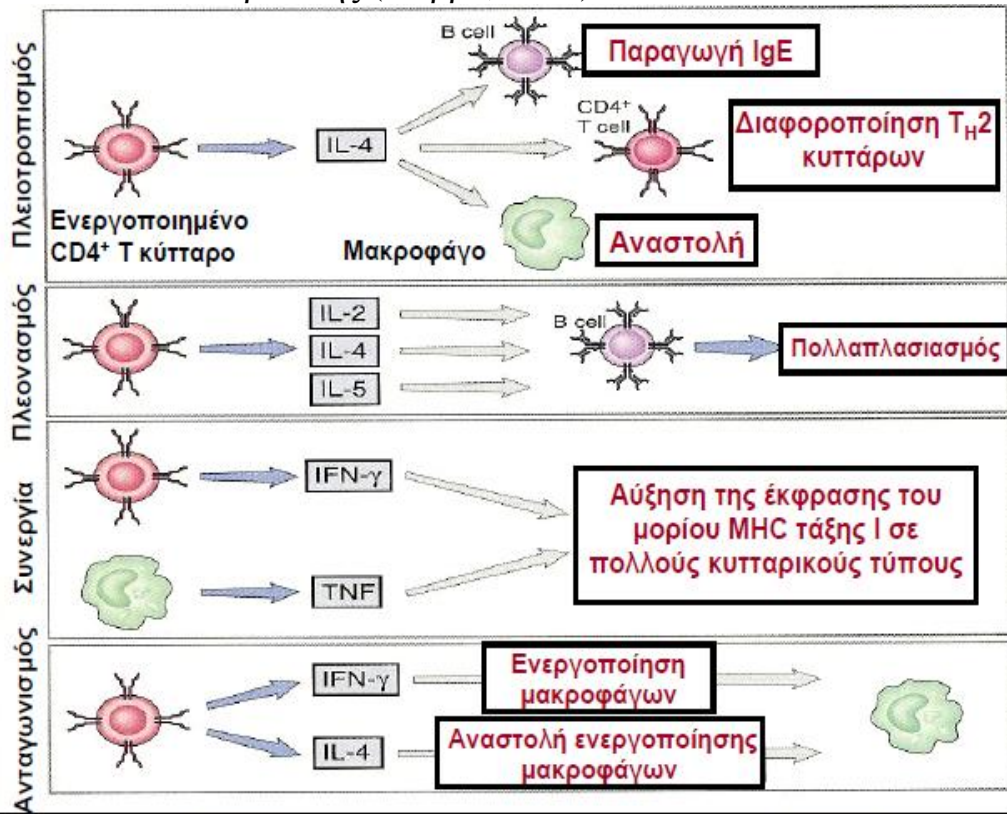


Εικόνα 16: Η μη ειδική και η ειδική ανοσία.
(Όπως τροποποιήθηκε από Abbas et al, 2007)

- Κάθε κυτταροκίνη παράγεται από πολλαπλούς κυτταρικούς τύπους. Η έκκριση της αποτελεί σύντομο και αυτοπεριορισμένο φαινόμενο. Οι κυτταροκίνες δεν υπάρχουν προσχηματισμένες εντός των κυττάρων αλλά παράγονται ανάλογα με τη ζήτηση (Ψαρρά, 2008).
- Οι δράσεις των κυτταροκινών είναι συχνά πλειοτροπικές.
Ο όρος αυτός αναφέρεται στην ικανότητα τους να δρουν σε ποικίλους κυτταρικούς τύπους προκαλώντας διαφορετικές βιολογικές δράσεις. Αυτή η ιδιότητα επιτρέπει μεν, σε μια κυτταροκίνη να έχει πολλαπλές δράσεις αλλά ταυτόχρονα δε περιορίζει κατά πολύ τη θεραπευτική της δράση, καθώς η χορήγηση μιας κυτταροκίνης με σκοπό ένα συγκεκριμένο κλινικό αποτέλεσμα μπορεί έτσι να καταλήξει σε πολυάριθμες παρενέργειες (Ψαρρά, 2008).
- Οι δράσεις των κυτταροκινών είναι επίσης μη αποκλειστικές.
Ο όρος «μη αποκλειστικές» αναφέρεται στην ιδιότητα πολλαπλών κυτταροκινών να έχουν παρόμοια δράση σε κάποιο συγκεκριμένο τύπο κυττάρου. Λόγω αυτής της ιδιότητας, οι ανταγωνιστές μιας μεμονωμένης κυτταροκίνης ή η μετάλλαξη του γονιδίου αυτής, μπορεί να μην έχει λειτουργικές συνέπειες καθώς θα την αντικαταστήσουν άλλες κυτταροκίνες (Ψαρρά, 2008).
- Είναι γνωστοί οι λεγόμενοι «καταρράκτες» κυτταροκινών. Ένα κύτταρο εκκρίνει κάποια κυτταροκίνη, η οποία δρώντας σε κάποιο άλλο κύτταρο προκαλεί έκκριση άλλης κυτταροκίνης και αλυσιδωτά αυτή δρα σε άλλο είδος κυττάρου κτλ. (Ψαρρά, 2008).

- Οι κυτταροκίνες δρουν ανταγωνιστικά, προσθετικά ή συνεργικά.

Η ανταγωνιστική δράση είναι η δυνατότητα μιας κυτταροκίνης να αναστείλει μια βιολογική δράση, συμμετέχοντας στη ρύθμιση των ανοσοποιητικών απαντήσεων. Η προσθετική δράση δυο ή περισσότερων κυτταροκινών έχει ως αποτέλεσμα την ενίσχυση της δράσης καθεμιάς από αυτές αν δρούσαν μεμονωμένα. Η συνεργική δράση προκύπτει από την αλληλεπίδραση μεταξύ ενδοκυττάρων μονοπατιών μετάδοσης μηνυμάτων κάθε κυτταροκίνης (Ψαρρά, 2008).

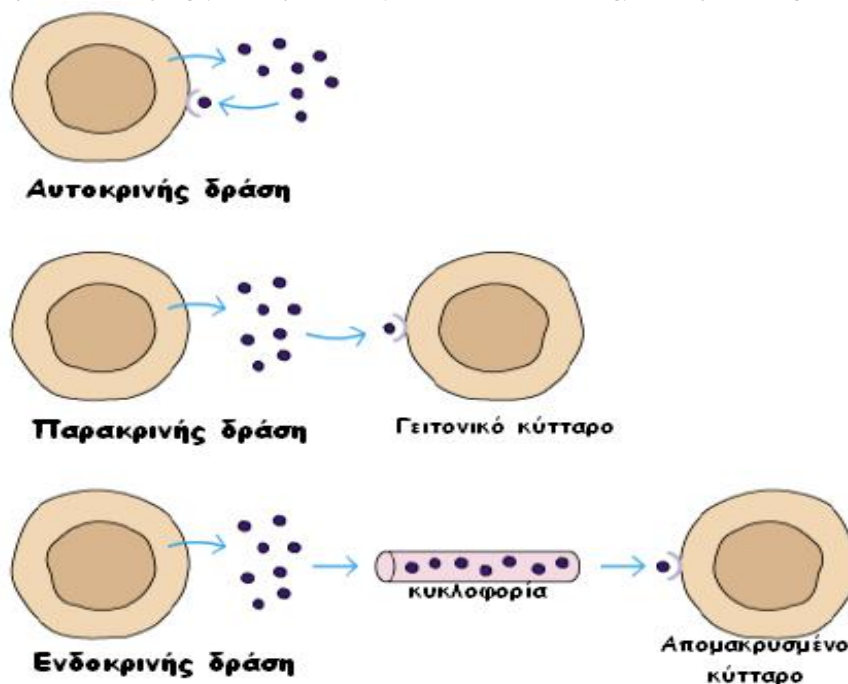


Εικόνα 17: Χαρακτηριστικά των κυτταροκινών.
(Όπως τροποποιήθηκε από Τζάρτος, 2008 b).

- Η δράση των κυτταροκινών μπορεί να είναι αυτοκρινής, ενδοκρινής, παρακρινής.

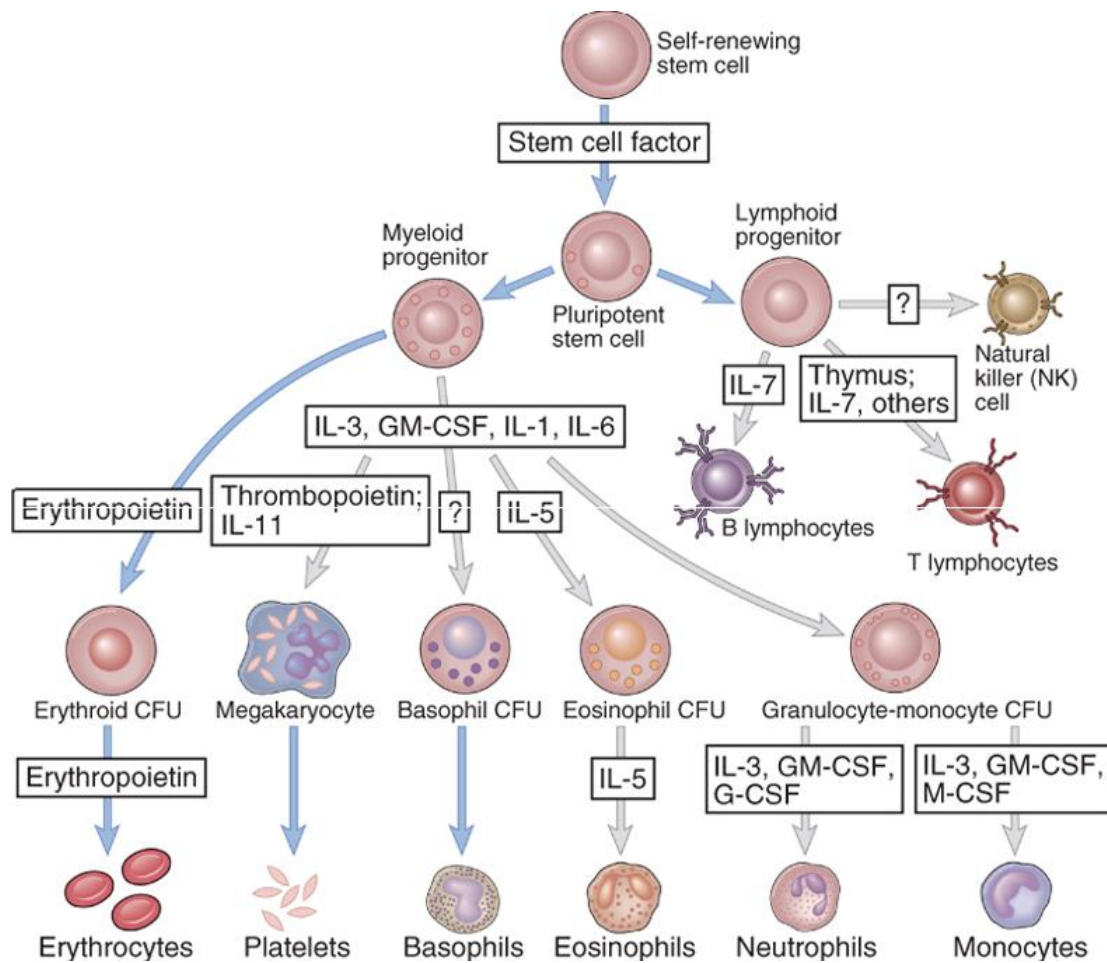
Η αυτοκρινής δράση αναφέρεται στο γεγονός ότι η παραγόμενη κυτταροκίνη δρα στο ίδιο το κύτταρο από το οποίο παράγεται προκαλώντας περαιτέρω ενεργοποίηση του κυττάρου και ακόμη περισσότερη παράγωγή της κυτταροκίνης αυτής. Κατά την παρακρινή δράση κάθε κυτταροκίνη δρα στα γειτονικά κύτταρα αυτού που τη παράγει δημιουργώντας πεδία κυτταροκινών που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και γύρω από τα κύτταρα που τις παράγουν. Κατά τη ενδοκρινή δράση, η κυτταροκίνη εκκρίνεται τοπικά εντός του αίματος και διαχέεται στην γενική κυκλοφορία και δρα εξ αποστάσεως σε απομακρυσμένες

θέσεις του οργανισμού (Ψαρρά, 2008). Γι'αυτό το λόγο και συχνά περιγράφονται ως ορμόνες του αμυντικού συστήματος καθαρά.



Εικόνα 18: Οι διάφορες δράσεις των κυτταροκινών (Όπως τροποποιήθηκε από Κασσιάνη, 2006, p.28).

- Οι κυτταροκίνες δρουν ως αυξητικοί παράγοντες (Ψαρρά, 2008).
- Η αιμοποίηση όλων των κυτταρικών σειρών βασίζεται στη δράση κυτταροκινών, οι οποίες προκαλούν πολλαπλασιασμό αλλά και διαφοροποίηση των κυττάρων (Ψαρρά, 2008).



Εικόνα 19: Οι κυτταροκίνες ως διεγέρτες της αιμοποίησης. (Όπως τροποποιήθηκε από Abbas et al, 2007).

2.1.4 Ταξινόμηση και τρόπος δράσης των διαφόρων κυτταροκινών

Παλιότερα, οι κυτταροκίνες ταξινομούνταν σε 2 μεγάλες ομάδες: τις λεμφοκίνες και τις μονοκίνες. Σήμερα χωρίζονται σε 4 κατηγορίες σχετικά με τον τρόπο δράσης και τη δομή τους σε: αιμοποιητικά κύτταρα, ιντερφερόνες, χημειοκίνες και TNF (Goldsby & Kindt, 2003 a; Goldsby & Kindt, 2003 b).

Υπάρχουν συμφωνά με κάποιους ερευνητές ,και άλλες ταξινομήσεις οι οποίες τις χωρίζουν σε: ανοσοσφαιρίνες, ιντερφερόνη α/β/γ, TNFα/β και TGFα/β (Goldsby & Kindt, 2003 a; Goldsby & Kindt, 2003 b).

Ωστόσο, η πιο διαδεδομένη ταξινόμηση αφορά εκείνη η οποία διαχωρίζει τις κυτταροκίνες σε 3 κύριες λειτουργικές κατηγορίες με βάση τις κυρίες βιολογικές τους δράσεις (Ταράση, 2008). Οι λειτουργικές κατηγορίες αυτές των κυτταροκινών τις χωρίζουν σε μεσολαβητές/ρυθμιστές της φυσικής ανοσίας, σε μεσολαβητές της επίκτητης ανοσίας και σε διεγέρτες της αιμοποίησης.

1) Μεσολαβητές και ρυθμιστές της φυσικής ανοσίας .

Παράγονται κυρίως από τα μονοκύτταρα φαγοκύτταρα (μακροφάγα) μετά από διέγερση των κυττάρων αυτών από μικρόβια και ιούς ως τμήμα της φυσικής ανοσοαπάντησης (Ταράση, 2008). Οι κυριότερες κυτταροκίνες της κατηγορίας αυτής είναι οι εξής: TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, IL-10, IFN τύπου I και χημειοκίνες.

2) Μεσολαβητές και ρυθμιστές της επίκτητης ανοσίας.

Παράγονται από τα T-λεμφοκύτταρα κυρίως μετά την ειδική αναγνώριση των ξένων αντιγόνων. Η πρωταρχική τους λειτουργία είναι η ρύθμιση της αύξησης και διαφοροποίησης των λεμφοκυττάρων, η προσέλκυση, η ενεργοποίηση και η ρύθμιση άλλων ειδικών δραστικών κυττάρων με τελικό σκοπό την εξουδετέρωση του αντιγόνου κατά τη δραστική φάση της ειδικής ανοσοαπάντησης (Ταράση, 2008). Τέτοιες κυτταροκίνες είναι οι εξής: IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, IFN τύπου II, TNF- β και TGF- β .

3) Διεγέρτες της αιμοποίησης.

Οι κυτταροκίνες είναι απαραίτητες για τη φυσιολογική αιμοποίηση στο μυελό των οστών. Παράγονται από τα κύτταρα του μυελού των οστών, τα λεμφοκύτταρα και άλλα. Ενώ, στόχος τους είναι να διεγείρουν την αύξηση και διαφοροποίηση προγονικών κυττάρων εξασφαλίζοντας την αναπαραγωγή λεμφοκυττάρων οι οποίοι καταναλώνονται κατά τη διάρκεια της ανοσιακής και φλεγμονώδους απάντησης (Metcalf, 1996; Ταράση, 2008). Οι κυριότερες κυτταροκίνες είναι οι εξής: IL-3, IL-7, IL-11, GM-CSF, Stem cell factor.

Πίνακας 2: Κατάταξη των διαφόρων κυτταροκινών.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ
Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες
Παράγων νέκρωσης των όγκων α (TNF- α), Ιντερλευκίνη 1 (IL-1) Ιντερλευκίνη 6 (IL-6)
Ανοσορυθμιστικές κυτταροκίνες
Ιντερφερόνη γ (INF- γ), Ιντερλευκίνη 2 (IL-2) Ιντερλευκίνη 4 (IL-4) Ιντερλευκίνη 5 (IL-5) Ιντερλευκίνη 7 (L-7) Ιντερλευκίνη 9 (IL-9) έως Ιντερλευκίνη 18 (IL-18)
Αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες

Ιντερλευκίνη 1Ra (IL-1Ra)

Ιντερλευκίνη 10 (IL-10)

Ιντερλευκίνη 13 (IL-13)

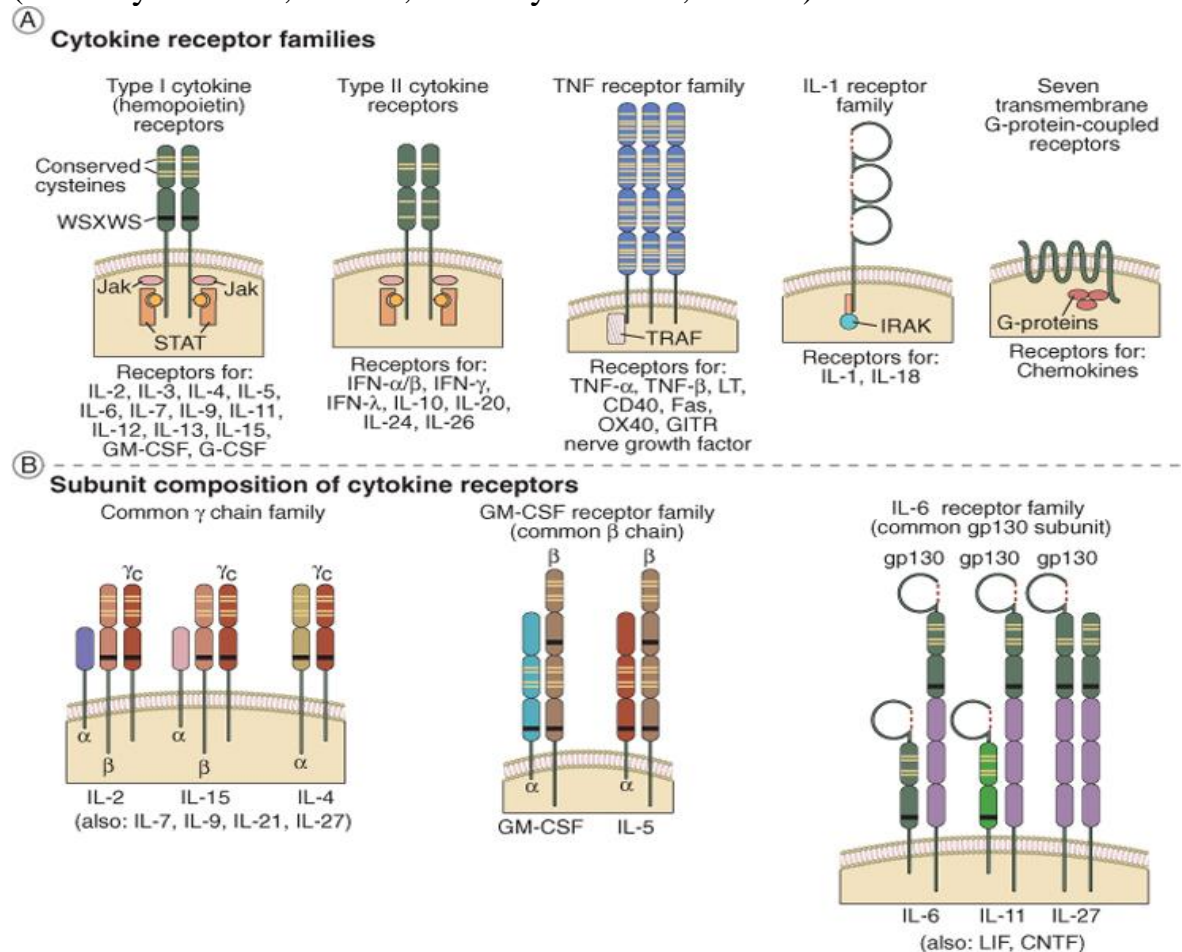
(Όπως τροποποιήθηκε από Λεωνίδου, 2008, p.19).

2.1.5 Υποδοχείς των κυτταροκινών

Με σκοπό τη καλή λήψη των χημικών απαντήσεων, τα κύτταρα και οι ιστοί-στόχοι παρουσιάζουν στην επιφάνεια τους ειδικούς υποδοχείς οι όποιοι είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες. Η σύνδεση των κυτταροκινών με τους υποδοχείς είναι δυνατές (10^{-8} έως 10^{-12} M) και συχνά αρκετές για να προκαλέσουν βιολογική δράση (Goldsby & Kindt, 2003 a; Goldsby & Kindt, 2003 b). Διακρίνονται 5 τύποι υποδοχέων:

- Των κυτταροκινών τύπου I
- Των κυτταροκινών τύπου II
- Του TNF
- Της οικογενείας των ανοσοσφαιρινών
- Των χημειοκινών

(Goldsby & Kindt, 2003 a; Goldsby & Kindt, 2003 b).

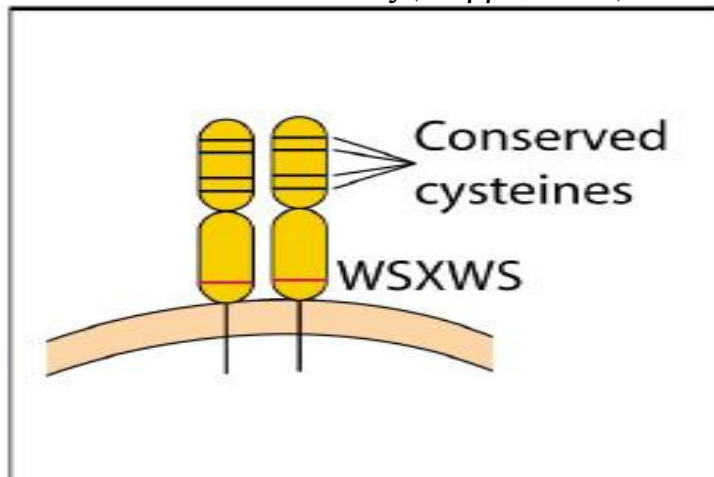


Εικόνα 20: Διάφοροι τύποι υποδοχέων των κυτταροκινών.

(Όπως τροποποιήθηκε από Brokstad, 2009).

- Υποδοχείς αιμοποιητικών κυτταροκινών τύπου I

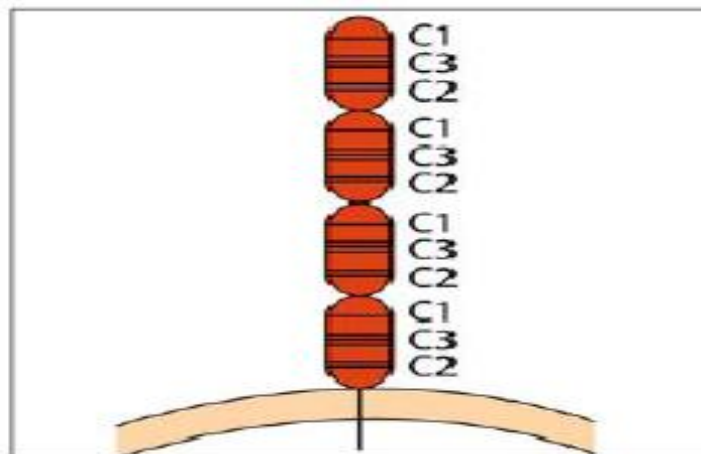
Είναι οι υποδοχείς IL-2,3,4,5,6,7,9,11,12,13,15, GM-CSF, G-CSF. Περιέχουν ένα ή περισσότερα αντίγραφα ενός πεδίου με 2 διατηρημένα ζεύγη κατάλοιπων κυστεΐνης και στη συνέχεια μια μεμβρανική αλληλουχία τρυπτοφάνης-σερίνης-X-τρυπτοφάνης-σερίνης (WSXWS). Αυτοί οι υποδοχείς συνδέονται τυπικά με κυτταροκίνες οι οποίες αναδιπλώνονται σε 4 α-αλυσίδες (Ψαρρά, 2008).



Εικόνα 21: Δομή του υποδοχέα των αιμοποιητικών κυττάρων τύπου I. (Όπως τροποποιήθηκε από Brokstad, 2009).

- Υποδοχείς TNF

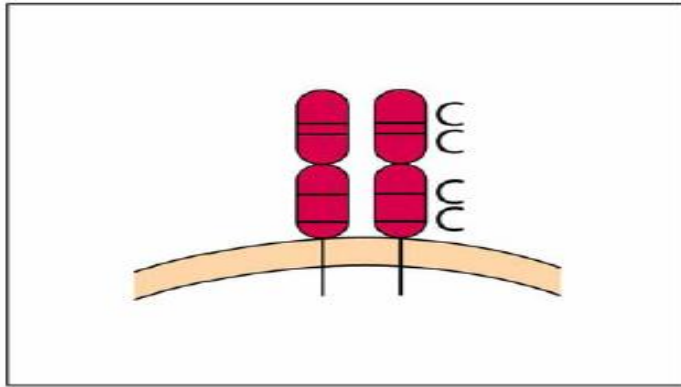
Είναι οι υποδοχείς TNF, LT, CD40L, Fas, OX-40L και περιέχουν διατηρημένα πεδία πλούσια σε κυστεΐνες (Ψαρρά, 2008).



Εικόνα 22: Δομή του υποδοχέα του TNF. (Όπως τροποποιήθηκε από Brokstad, 2009).

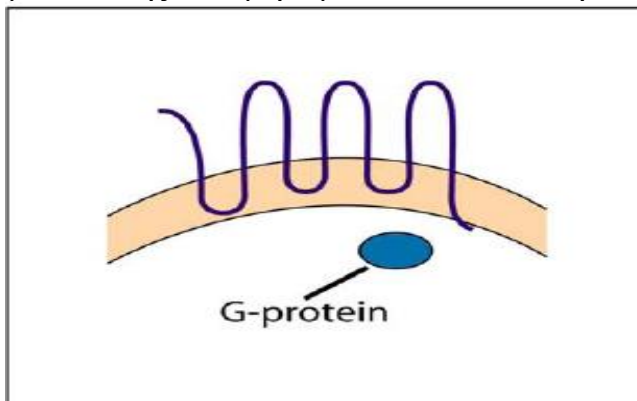
- Υποδοχείς υπέρ-οικογένειας ανοσοσφαιρινών

Είναι οι υποδοχείς IL-1, παραγόντων αρχέγονων κυττάρων και M-CSF. Περιέχουν εξοκυττάρια πεδία ανοσοσφαιρίνης (Ψαρρά, 2008).



Εικόνα 23: Δομή του υποδοχέα της υπέρ-οικογένειας ανοσοσφαιρινών (Όπως τροποποιήθηκε από Brokstad, 2009).

- Υποδοχείς επτά διαμεμβρανικών α-ελίκων
Είναι οι υποδοχείς χημειοκινών (Ψαρρά, 2008), οι οποίοι επίσης μπορούν να καταταγούν με βάση τις κοινές αλυσίδες ή ανάλογα με τον τρόπο μετάδοσης των μηνυμάτων στο εσωτερικό του κυττάρου.



Εικόνα 24: Ο υποδοχέας των χημειοκινών (Όπως τροποποιήθηκε από Brokstad, 2009).

Άλλοι ερευνητές πάλι αναφέρουν μόνο 2 τύπους υποδοχέων: μεμβρανώδης και διαλυτοί. Οι μεμβρανώδη υποδοχείς είτε έχουν ρολό ενεργοποιητικό είτε ανασταλτικό. Ενώ, οι διαλυτοί βρίσκονται στο περιβάλλον του κυττάρου και ελέγχουν τη δράση του (Goldsby & Kindt, 2003 a; Goldsby & Kindt, 2003 b).

2.2 ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ ΜΥΑΣΘΕΝΕΙΑ GRAVIS

Αν και οι κυτταροκίνες είναι βασικές στην διατήρηση της κανονικής φυσιολογίας, η υπέρμετρη παραγωγή αυτών των πρωτεϊνών μπορεί να οδηγήσει σε παθολογικές καταστάσεις. Οι ανταγωνιστές της δράσης ή και της παραγωγής των κυτταροκινών διερευνούνται ευρέως, ως πιθανά θεραπευτικά μέσα σε μια πληθώρα αυτοάνοσων και φλεγμονωδών παθήσεων όπως η MG.

Στην παθογένεια τέτοιου είδους νοσημάτων, οι κυτταροκίνες, ως οικογένεια βιοενεργειών πρωτεϊνών και πολυπεπτιδίων που παράγονται από τα λευκά κύτταρα του αίματος και αλλά ευκαριωτικά κύτταρα, εκκρίνονται σε απάντηση ενάντια των μικροβίων και άλλων αντιγόνων όπως και ως, περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Έτσι, στοχεύουν στη ρύθμιση διαφόρων βιολογικών διαδικασιών που απαιτούνται για την ομοιόσταση και την άμυνα του οργανισμού. Αυτές οι διαδικασίες περιλαμβάνουν, τις ανοσοποιητικές απαντήσεις, την κυτταρική ανάπτυξη, την αποκατάσταση των ιστών και την αγγειογένεση.

Οι κυτταροκίνες παίζουν λοιπόν ουσιαστικό ρόλο στην άμυνα ενάντια των παθογόνων, ενώ δημιουργούν και ενώσεις μεταξύ ειδική και μη ειδική ανοσία. Επιπλέον, ρυθμίζουν την ένταση και φύση των ανοσοποιητικών απαντήσεων επηρεάζοντας την ανάπτυξη και διαφοροποίηση των ανοσοποιητικών κυττάρων (Song et al, 2002).

Οι κυτταροκίνες έχουν αποκτήσει κεντρική θέση σε πολλές μελέτες κλινικής και βασικής έρευνας διότι παίζουν ρόλο πρωταρχικό στη μετάδοση ρυθμιστικών μηνυμάτων μεταξύ διαφόρων κυτταρικών τύπων.

Το διακυτταρικό αυτό σύστημα περιγράφεται ως δίκτυο επειδή αποτελείται από πολλαπλές κυτταροκίνες προφλεγμονώδες και ανασταλτικές. Λόγο αυτής της πολυπλοκότητας του δικτύου, απαιτείται πολυπαραμετρική προσέγγιση για τη μελέτη του λειτουργικού ρόλου μιας συγκεκριμένης κυτταροκίνης (Ψαρρά, 2008).

2.2.1 Το ανοσοποιητικό σύστημα

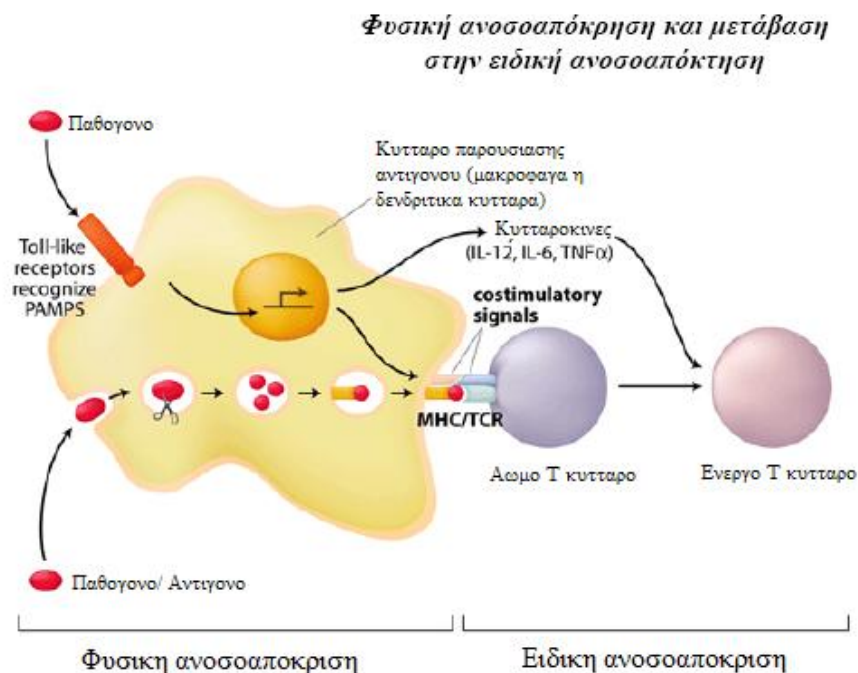
Το ανοσοποιητικό σύστημα αντιπροσωπεύει ένα εξαιρετικά ευπροσάρμοστο αμυντικό σύστημα το οποίο εξελίχθηκε ως απάντηση για την άμυνα του οργανισμού απέναντι στα βλαβερά ερεθίσματα του περιβάλλοντος (Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.533).

Αποτελείται από διάφορα κύτταρα και ιστούς με βασικό στόχο τη διάκριση μεταξύ εαυτού και ξένου. Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού περιλαμβάνουν κυτταρικούς τύπους όπως τα Β-λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα, και αλλά, τα οποία είναι διασκορπισμένα σε όλο το σώμα (Goldsby & Kindt, 2003 a; Goldsby & Kindt, 2003 b; William et al, 1994). Τα κύτταρα αυτά παράγονται στο μυελό των οστών όπου ένα σημαντικό ποσοστό τους υφίσταται επιπλέον διαδικασία ωρίμανσης. Έπειτα, μεταναστεύουν στους ιστούς ή κυκλοφορούν στα αιμοφόρα αγγεία και σε ένα εξειδικευμένο σύστημα αγγείων γνωστό ως λεμφικό σύστημα. Τα όργανα του λεμφικού συστήματος είναι οργανωμένοι ιστοί όπου τα λεμφοκύτταρα αλληλεπιδρούν με μη λεμφικά κύτταρα τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην ωρίμανση των λεμφοκυττάρων όσο και στην έναρξη ειδικών ανοσολογικών

απαντήσεων. Τα λεμφικά όργανα διακρίνονται σε πρωτογενή όπου παράγονται τα λεμφοκύτταρα και σε δευτερογενή όπου εγκαθίστανται τα ώριμα λεμφοκύτταρα και αρχίζουν οι ειδικές για κάθε αντιγόνο, ανοσολογικές απαντήσεις.

Τα σημαντικότερα γνωρίσματα του ανοσοποιητικού είναι η εξειδίκευση, η προσαρμογή και η μνήμη (Janeway et al, 1999).

Η ανοσοαπόκριση διεξάγεται με τη συμμετοχή διαφόρων κυττάρων και διαφόρων μορίων που αυτά εκκρίνουν, όπως, τα αντισώματα και οι κυτταροκίνες (William et al, 1994; Σιδερής, 2007, p.56; Salsaa, 2006, p.23-26)



Σχήμα 5: Φυσική και Ειδική ανοσοαπόκριση. (Τροποποιημένο από Salsaa, 2006, p.26).

Σημαντικό ρόλο επίσης σε όλες τις ανοσοποιητικές αποκρίσεις παίζουν τα μονοκύτταρα/μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα. Αυτά παρουσιάζουν το αντιγόνο στα T-κύτταρα, τα φυσικοκτόνα, τα πολυμορφοπύρρηνα που συμβάλλουν στη φαγοκυττάρωση, τα αιμοπετάλια που συμμετέχουν στη φλεγμονώδη αντίδραση, τα συτευτικά κύτταρα που ελέγχουν τη διακίνηση και κατανομή των λεμφοκυττάρων (William et al, 1994).

Τα T-λευκοκύτταρα τα οποία περιλαμβάνουν T-κυτταροτοξικά κύτταρα, δεσμεύονται στα ξένα κύτταρα τα οποία και καταστρέφουν. Τα T-βοηθητικά δεσμεύουν τα αντίγονα και τα παρουσιάζουν στα T-κυτταροτοξικά και τα B-λεμφοκύτταρα.

Τα T-κατασταλτικά κύτταρα τερματίζουν την ανοσολογική απόκριση εμποδίζοντας τη δράση των Β και Τ-λεμφοκυττάρων. Τέλος, τα Τ-μνημονικά είναι υπεύθυνα για τη δευτερογενή ανοσολογική απόκριση (William et al, 1994).

Στην ανοσοαπόκριση συμβάλλουν πρωτεϊνικά μόρια που καλούνται διαλυτοί μεσολαβητές της ανοσίας. Κατά τη διάρκεια της φλεγμονής η συγκέντρωση, αυτών των μορίων, αυξάνεται ταχύτατα γι' αυτό καλούνται και πρωτεΐνες οξείας φάσης.

Το ανοσοποιητικό σύστημα ενεργοποιείται από ιδιαίτερα ερεθίσματα τα οποία αναγνωρίζονται από τον οργανισμό ως ξένα αντιγόνα.

Μετά την ενεργοποίηση, αρχίζει μια σειρά αυξητικών κυτταρικών φαινομένων που αποτελούν τη φυσική και ειδική ανοσία. Η φυσική ανοσία, γνωστή ως φλεγμονώδη απάντηση, εκδηλώνεται με τη φαγοκυττάρωση και τη φλεγμονώδη αντίδραση. Ενώ, αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού. Σε αντίθεση, η ειδική ανοσία αφορά έναν περισσότερο εξελιγμένο αμυντικό μηχανισμό αυξάνοντας την έκταση και δυνατότητα της αμυντικής δράσης. Διακρίνεται σε χημική και κυτταρική. Η χημική ανοσία προκαλείται μετά την παρουσίαση του αντιγόνου από τα Τ-βοηθητικά κύτταρα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση Β-κυττάρων και την διαφοροποίηση αυτών σε πλασμοκύτταρα, καθώς, και την παράγωγή αντισωμάτων δίνοντας έναυσμα για την παράγωγή Β-μνημονικών κυττάρων. Η κυτταρική ανοσία προκαλείται μετά τη παρουσίαση του αντιγόνου από τα Τ-βοηθητικά κύτταρα και τα μολυσμένα κύτταρα με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση NK κυττάρων (William et al, 1994; Σιδέρης, 2007, p.56; Salsaa, 2006, p.23-26)

Μετά την πρώτη επαφή με ένα ειδικό αντιγόνο, η επόμενη επαφή οδηγεί σε ενισχυμένη/ τροποποιημένη ανοσοαπόκριση (William et al, 1994).

Τα αυτοάνοσα νοσήματα όπως είναι η βαριά μυασθένεια είναι γενετικά προσδιορισμένα και αποτελούν αποτέλεσμα της απώλειας της ανοσιακής ανοχής. Υπάρχουν πάρα πολλά εμπλεκόμενα γονίδια. Το ένα από τα σημαντικότερα είναι εκείνο το οποίο κωδικοποιεί τις κυτταροκίνες. Τα κυτταροκινικά γονίδια είναι στην πλειονότητα τους, πολυμορφικά και ο πολυμορφισμός αυτός έχει ως αποτέλεσμα διαφορές ως προς την επίρεια στην ασθένεια. Κάποιοι από τους πολυμορφισμούς ενδέχεται να επηρεάσουν την γονιδιακή έκφραση και την κυτταροκινική έκκριση με αποτέλεσμα την πρόκληση ανισορροπίας του δικτύου των κυτταροκινών και την ανωμαλία στην ανοσοποιητική απάντηση (Javor & Buc, 2006).

2.2.2 Οι κυτταροκίνες στην μυασθένεια.

Η παραγωγή των κυτταροκινών είναι μια πολύπλοκη διαδικασία. Το προφίλ της έκκρισης τους μπορεί να είναι άλλοτε προ-φλεγμονώδη και άλλοτε αντί-φλεγμονώδη, σύμφωνα με τον τύπο των λεμφοκυττάρων (Th1 ή Th2) που τις παράγουν (Javor & Buc, 2006).

Ο τρόπος δράσης μερικών από τις σημαντικότερες κυτταροκίνες που δρουν και παίζουν ρόλο στην βαριά μυασθένεια περιγράφεται αναλυτικά παρακάτω, ενώ, στον πίνακα που ακολουθεί περιγράφονται γενικότερα χάριν συντομίας κάποιες από τις υπόλοιπες κυτταροκίνες, ο τρόπος έκκρισης τους, ο στόχος και η δράση τους.

Οι περισσότερες έρευνες που έχουν διεξαχθεί με σκοπό τη διερεύνηση του ρόλου των κυτταροκινών στην MG, αναφέρουν ότι οι πιο σημαντικές και αναγνωρισμένες κυτταροκίνες οι οποίες έχουν ουσιαστικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου είναι οι Th1 και Th2 κυτταροκίνες, δηλαδή οι κυτταροκίνες οι οποίες εκκρίνονται από τα Th1/ Th2 κύτταρα (Conti-fine et al, 2006; Hughes, 2004; Poea-Guyon, 2005; Bidwell et al, 1999).

Τα Th1 κύτταρα εκκρίνουν προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως είναι η IFN- γ , το TNF- α/β , η IL-1 και 2. Ουσιαστικά, οι προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες στοχεύουν στην πρόκληση της φλεγμονής (Dinarello, 2000).

Ενώ, τα Th2 κύτταρα εκκρίνουν αντί-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως είναι οι IL-4, 5, 6, 10, 13 και το TGF- β , τα οποία αφορούν σε μια σειρά ανοσορρυθμιστικών μορίων που έχουν ρόλο ανασταλτικό και εξισορροπητικό μέσο της ρύθμισης της προ-φλεγμονώδους κυτταροκινικής απάντησης (Steven et al, 2000).

Ουσιαστικά, η ισορροπία μεταξύ προ και αντί-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες είναι εκείνη που ευθύνεται για την πορεία της ασθένειας (Dinarello, 2000).

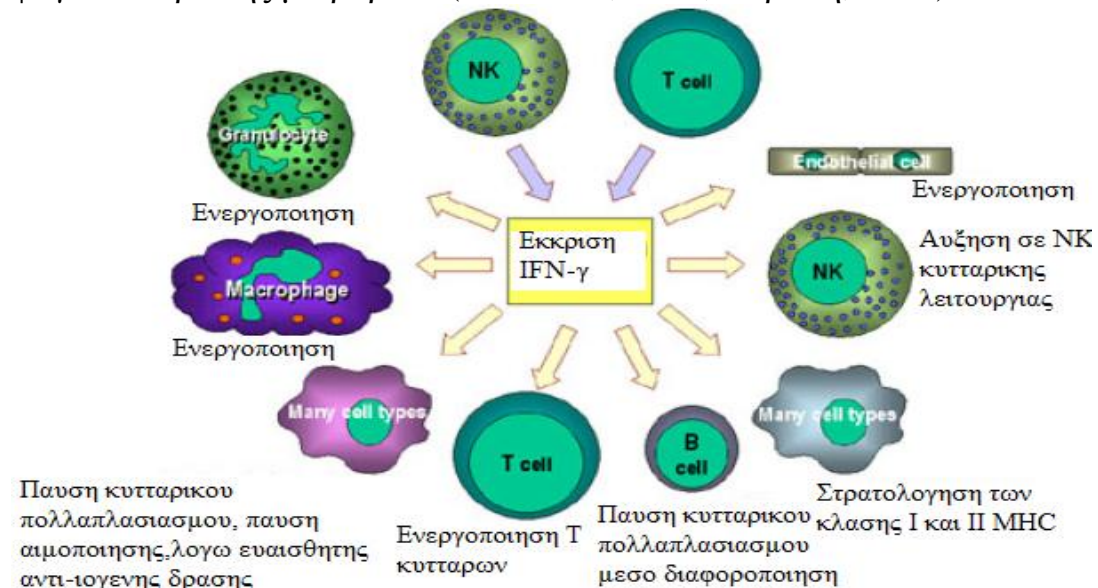
Έτσι λοιπόν, βασιζόμενοι στις ως σήμερα μελέτες, θα αναφερθούμε πιο αναλυτικά στις ανωτέρω κυτταροκίνες, οι οποίες και παίζουν ρόλο στην μυασθένεια.

· IFN- γ (τύπου II)

Είναι μια προ-φλεγμονώδη κυτταροκίνη η οποία σε πολλές έρευνες έχει βρεθεί να παίζει ρόλο στην πρόκληση της ασθένειας (Poea-Guyon, 2005; Saoudi et al, 1999).

Η κύρια πηγή της είναι τα NK, τα CD4+ Th1 κύτταρα και τα CD8+ T κύτταρα. Δρα ενεργοποιώντας τα μακροφάγα με στόχο τη θανάτωση φαγοκυτταρωθέντων μικροοργανισμών. Είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των ενδοκυττάρων μικροβίων. Επιπλέον δρα στα APCs κύτταρα επάγοντας την έκφραση του MHC και των συνδιεγερτικών μορίων. Τέλος προάγει τη διαφοροποίηση παρθένων

CD4+ T-κυττάρων σε Th1 αναστέλλοντας τη διαφοροποίηση σε Th2 ενώ, δρα και στα B-κύτταρα επάγοντας τη μεταστροφή των ισότυπων σε υποτάξεις ανοσοσφαιρινών, με στόχο τη διευκόλυνση της φαγοκυττάρωσης μικροβίων (Male et al, 2006; Ταράση, 2008).



Σχήμα 6: Εκκριση της IFN-γ.

(Όπως τροποποιήθηκε από Male et al, 2006)

• TNF-α

Είναι μια από τις σημαντικότερες κυτταροκίνες που έχει βρεθεί να εμπλέκονται στην παθογένεια πολλών αυτοάνοσων νοσημάτων. Αναφέρεται ως προ-φλεγμονώδη κυτταροκίνη και εμπλέκεται στην παθογένεια της βαριάς μυασθένειας καθώς, μελέτες δείχνουν πως αυξημένα επίπεδα TNF-α προκαλούν υπερπλασία του θύμου αδένου (Skeie et al, 1999; Javor & Buc, 2006).

Η κύρια βιολογική του δράση είναι η προσέλκυση και η ενεργοποίηση ουδετερόφιλων και μονοκύτταρων στο σημείο της λοίμωξης, με σκοπό την εκρίζωση των παθογόνων μικροοργανισμών (Arai et al, 1992; Hu et al, 1999; Ταράση, 2008).

Σε χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα (10^{-9} M) επάγει την τοπική φλεγμονή επιδρώντας στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, αυξάνοντας τα μόρια προσκόλλησης και την έκκριση χημειοκινών. Ενώ επιδρά στα λευκά κύτταρα διεγείροντας την έκκριση χημειοκινών και IL-1 και αυξάνοντας τη μικροβιοκτόνο δράση των ουδετερόφιλων και μακροφάγων. Ενώ σε μέτριες ποσότητες, επάγει τις συστηματικές εκδηλώσεις της φλεγμονής με τους εξής τρόπους (Ταράση, 2008):

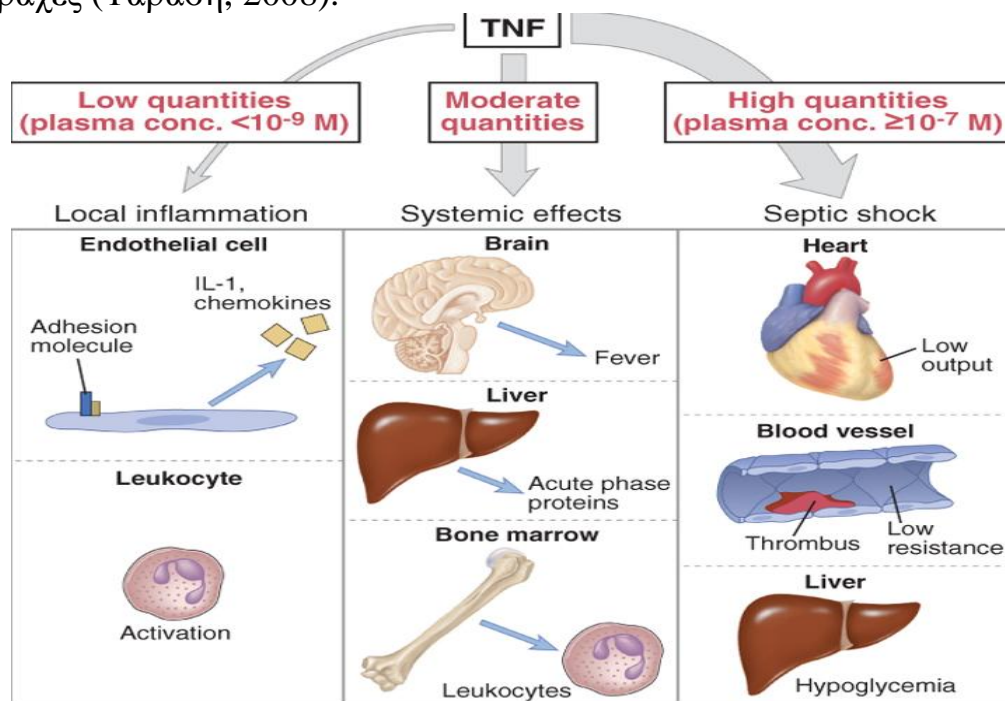
Ø Δρα στον υποθάλαμο προκαλώντας πυρετό μέσω της αυξημένης σύνθεσης προσταγλανδινών από τα υποθαλαμικά κύτταρα.

Ø Δρα στα κύτταρα του ύπατος αυξάνοντας τη σύνθεση ορισμένων πρωτεϊνών του ορού.

Ø Δρα στο μυελό των οστών και προκαλεί κινητοποίηση των ουδετερόφιλων στο σημείο της φλεγμονής.

Ø Η παρατεταμένη δράση του οδηγεί στην ατροφία των μυϊκών και λιπώδων κυττάρων.

Σε πολύ μεγάλες ποσότητες (>10⁻⁷ M), προκαλεί σηπτική καταπληξία η οποία χαρακτηρίζεται από αγγειακό κολαψάρισμα, μεγάλη πτώση αρτηριακής πίεσης, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και μεταβολικές διαταραχές (Ταράση, 2008).



Εικόνα 25: Οι οδοί του TNF.

(Όπως τροποποιήθηκε από Brokstad, 2009).

- IL-1.

Είναι μια βασική προ-φλεγμονώδη κυτταροκίνη η οποία επίσης, αναφέρεται ως ουσιαστική αιτία στην πρόκληση της νόσου (Javor & Buc, 2006). Περιγράφηκε αρχικά το 1972 ως συμπαραγοντας για τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων (Carter et al, 1990). Παράγεται από ενεργοποιημένα φαγοκύτταρα, ουδετερόφιλα, ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα. Οι βιολογικές της δράσης είναι παρόμοιες του TNF-α και εξαρτώνται από τις εκκρινόμενες ποσότητες.

Σε χαμηλή ποσότητα λειτουργεί σαν μεσολαβητής της τοπικής φλεγμονής αυξάνοντας την έκφραση των μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ενώ σε μεγαλύτερη ποσότητα εισέρχεται στη κυκλοφορία παρουσιάζοντας ενδοκρινή δράση προκαλώντας πυρετό, καχεξία, κινητοποίηση ουδετερόφιλων, και αυξάνοντας τη σύνθεση των πρωτεϊνών οξείας φάσης από το ήπαρ (Ταράση, 2008).

Ωστόσο υπάρχουν ορισμένες διαφορές μεταξύ των δυο προαναφερθέντων κυτταροκινών, όπως για παράδειγμα η IL-1 δεν επάγει τον αποπτικό θάνατο των κυττάρων και ακόμη και σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις στη κυκλοφορία, δεν προκαλεί τις παθοφυσιολογικές αλλαγές της σηπτικής καταπληξίας σε αντίθεση με το TNF-α (Ταράση, 2008).

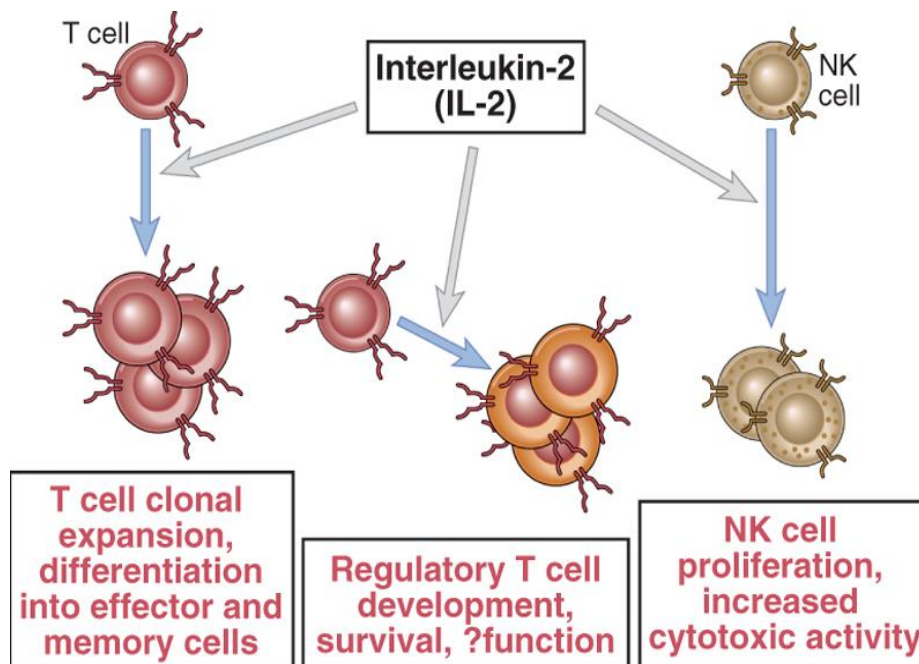
- IL-2

Είναι μια προ-φλεγμονώδη κυτταροκίνη η οποία παράγεται κυρίως από τα CD4⁺ T-κύτταρα και σε μικρότερες ποσότητες από τα CD8⁺ T-κύτταρα.



Εικόνα 26: Η κυτταροκίνη IL-2 σε κρυσταλλική μορφή. (Όπως τροποποιήθηκε από Arkin et al, 2003).

Ανακαλύφθηκε ως αυξητικός παράγοντας των ενεργοποιημένων T-κυττάρων δεδομένου ότι επάγει τον πολλαπλασιασμό και την κλωνική εξάπλωση τους. Επιπλέον αυξάνει την παραγωγή άλλων κυτταροκινών από τα T-κύτταρα. Ασκεί δράση κυρίως στα ίδια τα T-κύτταρα που την παράγουν μέσω της αυτοκρινής δράσης και σε μικρότερο βαθμό σε γειτονικά κύτταρα με παρακρινή δράση. Επεκτείνεται η δράση της και σε άλλες ομάδες κυττάρων μέσω του πολλαπλασιασμού και της κυτταρολυτικής δραστηριότητας των NK καθώς και μέσω του πολλαπλασιασμού και της σύνθεσης των ανοσοσφαιρινών από τα B-κύτταρα. Επίσης βοηθά στον περιορισμό της ανοσιακής απάντησης μέσω της διέγερσης της ανάπτυξης και λειτουργίας των T-ρυθμιστικών κυττάρων και μέσω της ενίσχυσης του αποπτικού θανάτου (Arkin et al, 2003; Ταράση, 2008).

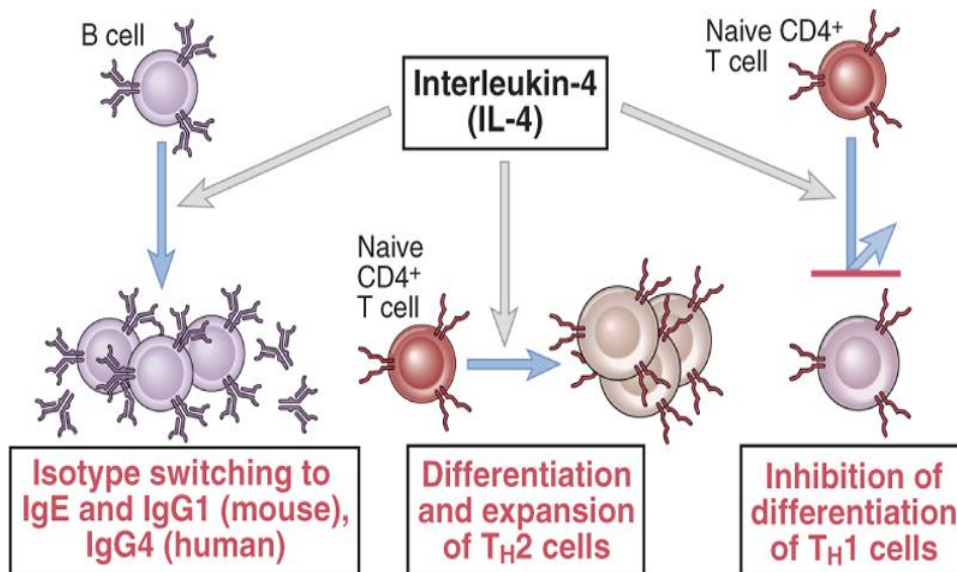


Εικόνα 27: Οδοί δράσης της IL-2
(Όπως τροποποιήθηκε από Brokstad, 2009).

- IL-4

Είναι μια από τις αντί-φλεγμονώδες κυτταροκίνες που παρουσιάζουν ανάμειξη στην πρόκληση της MG. Παράγεται από τα CD4⁺ Th2 κύτταρα και από τα ενεργοποιημένα μαστοκύτταρα και βασεόφιλα. Η δράση της είναι η μεταστροφή της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών σε IgE ισότυπο και επομένως παίζει ρόλο στην άμυνα ενάντια σε παρασιτώσεις και αλλεργίες. Επίσης διεγείρει την ανάπτυξη και εξάπλωση των Th2 κυττάρων από τα παρθένα CD4⁺ T-κύτταρα ενώ, δρα ως αυτοκρινής αυξητικός παράγοντας στα δραστηριοποιημένα Th2 κύτταρα. Τέλος, αναστέλλει την ενεργοποίηση των μακροφάγων σε ανταγωνισμό με την IFN-γ (Ταράση, 2008).

Μελέτες δείχνουν πως η παρουσία της IL-4 σε συνδυασμό με απενεργοποίηση της IFN-γ προκαλεί ανεκτικότητα στην MG (Saoudi et al, 1999).



© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

Εικόνα 28: Η δράση της IL-4
(Όπως τροποποιήθηκε από Brokstad, 2009).

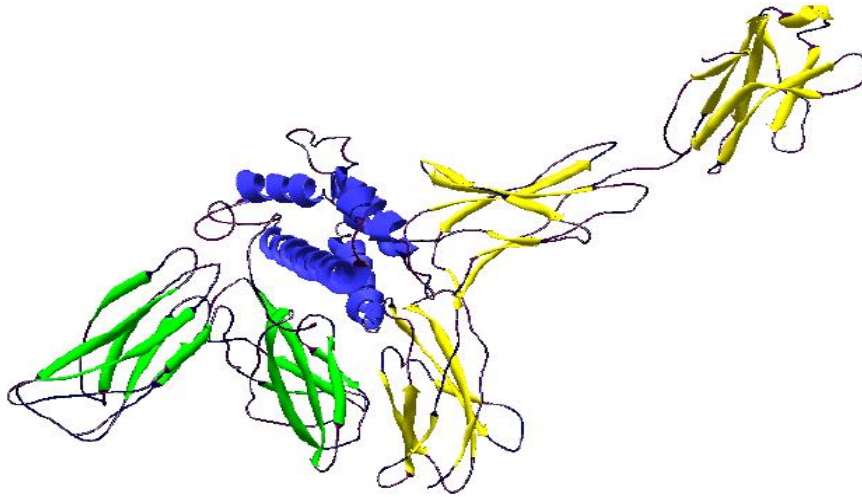
- IL-5

Είναι μια αντί-φλεγμονώδη κυτταροκίνη η οποία λέγεται ότι συμμετέχει στην ασθένεια (Bidwell, 1999; Steven, 2001). Παράγεται από τα CD4+ Th2 κύτταρα και τα ενεργοποιημένα μαστοκύτταρα. Δρα ενεργοποιώντας τα ώριμα ηωσινόφιλα κύτταρα και διεγείροντας την αύξηση και διαφοροποίηση αυτών. Επίσης, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των B-κυττάρων και την παραγωγή αντισωμάτων IgA (Ταράση, 2008).

- IL-6

Είναι μια αντί-φλεγμονώδη κυτταροκίνη , πολυπαραγοντική και της οποίας η απορύθμιση είναι συνώνυμη με αυτοανοσία (Janor & Buc, 2006). Περιγράφηκε το 1980. Παράγεται από τα μακροφάγα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, τους ινοβλάστες και από ορισμένα ενεργοποιημένα T-κύτταρα. Οι βιολογικές δράσεις της αφορούν τόσο τη φυσική όσο και την επίκτητη ανοσία (Akira et al, 1990).

Στη φυσική ανοσία δρα διεγείροντας τη σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσεως από τα ηπατοκύτταρα, την κινητοποίηση των ουδετερόφιλων του μυελού των οστών, ενώ συμβάλλει και στις συστηματικές δράσεις της φλεγμονής (Ταράση, 2008). Ενώ στην επίκτητη ανοσία επάγει τη διαφοροποίηση των B-λεμφοκυττάρων σε πλασμακύτταρα τα οποία παράγουν IgG /IgA, ενώ επίσης επάγει τη διαφοροποίηση και ενεργοποίηση T και NK κυττάρων, και δρα σαν αυξητικός παράγοντας ορισμένων κυττάρων (Ταράση, 2008).

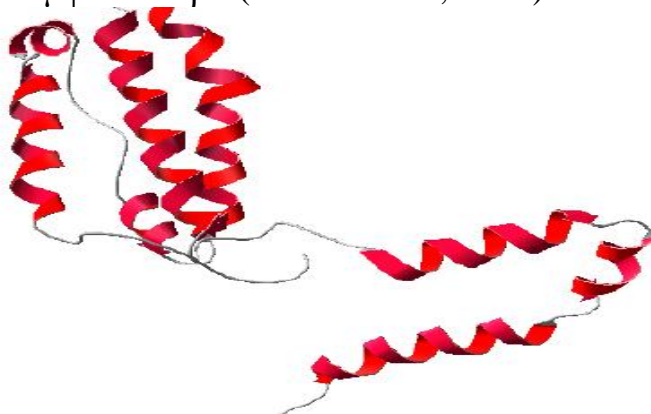


Εικόνα 29: Κρυσταλλική δομή της IL-6.
(Όπως τροποποιήθηκε από Boulanger et al, 2003).

- IL-10

Αντιπροσωπεύει επίσης μια αντί-φλεγμονώδη, ανοσορυθμιστική κυτταροκίνη η οποία παίζει δυνατότατο ρυθμιστικό ρόλο στα Β-κύτταρα (Javor & Buc, 2006). Παράγεται από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα, τα Th2 και τα μη λεμφοειδή κύτταρα. Αναστέλλει τη δράση των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων μέσω αρνητικής ανάδρασης. Συγκεκριμένα αναστέλλει τη παραγωγή IL-12 και την έκφραση συνδιεγερτικών μορίων και MHC τάξης II μορίων από τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα. Οι βιολογικές δράσεις της προέρχονται από την ικανότητα αναστολής πολλών από των λειτουργιών των ενεργοποιημένων μακροφάγων και επομένως την επαναφορά του συστήματος σε κατάσταση ηρεμίας (Ταράση, 2008).

Ουσιαστικά ενεργοποιεί τα Β-λεμφοκύτταρα ενώ παράλληλα αναστέλλει τα Τ-λεμφοκύτταρα (Javor & Buc, 2006).



Εικόνα 30: Κρυσταλλική δομή της IL-10.
(Όπως τροποποιήθηκε από Zdanov et al, 1996).

- IL-13

Είναι άλλη μια κυτταροκίνη με αντί-φλεγμονώδες ιδιότητες.

Μοιάζει δομικά με την IL-4 και παράγεται από τα CD4+ Th2 κύτταρα και κάποια επιθηλιακά κύτταρα. Μιμείται τις δραστηριότητες της IL-4 αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των μακροφάγων και μη λεμφοειδών κυττάρων ανταγωνιζόμενη τη δράση της IFN- γ . Φαίνεται επίσης να έχει μικρότερη δράση από την IL-4 όσον αφορά τα T και B-λεμφοκύτταρα. Επιπλέον δρα διεγείροντας την παράγωγη της βλέννας από τα επιθηλιακά κύτταρα των πνευμόνων ενώ φαίνεται να παίζει ρόλο και στο άσθμα (Ταράση, 2008).

- TGF- β

Αντιπροσωπεύει επίσης τις αντί-φλεγμονώδες κυτταροκίνες οι οποίες συμμετέχουν στην MG. Παράγεται από τα ενεργοποιημένα T, τα ρυθμιστικά T, τα μακροφάγα και άλλα κύτταρα. Έχει βρεθεί ότι αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των T-κυττάρων όπως επίσης και την ενεργοποίηση των μακροφάγων. Διεγείρει την παράγωγη αντισωμάτων IgA. Επίσης δρα και εκτός ανοσοποιητικού συστήματος με ποικίλους τρόπους, με τελικό στόχο την επαναδόμηση των ιστών εφόσον τεθεί υπό έλεγχο η ανοσιακή και φλεγμονώδης απάντηση (Kishi et al, 1989; Ταράση, 2008).

Ακόμη, μερικές έρευνες αναφέρουν επίσης τη σημασία άλλων κυτταροκινών όπως οι χημειοκίνες και η ιντερλευκίνη 18:

- IL-18

Παράγεται από μακροφάγα. Ο ρόλος της είναι να διεγείρει τη παραγωγή IFN- γ από τα NK κύτταρα και τα T-λεμφοκύτταρα σε συνεργασία με την IL-12, της οποίας και συμπληρώνει τη δράση (Ταράση, 2008).

Έχει βρεθεί να παίζει ρόλο στην παθογένεια της νόσου καθώς αναφέρεται να ανευρίσκεται σε ψηλά επίπεδα στον ορό των ασθενών. Ενώ, έρευνες δείχνουν πως η απουσία της ή/και η φαρμακολογική αναστολή της εξαφανίζει τα σημάδια της νόσου (Conti-fine, 2006; Sin-Hyeog et al, 2001).

- Χημειοκίνες

Οι χημειοτακτικές κυτταροκίνες αποτελούν μια μεγάλη ομάδα δομικά ομόλογων κυτταροκινών που δρουν διεγείροντας τη μετακίνηση και ρυθμίζοντας τη μετανάστευση λευκοκυττάρων από το αίμα προς τους ιστούς (Burteau et al, 2007). Οι χημειοκίνες οι οποίες εμπλέκονται στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις παράγονται από τα λευκοκύτταρα ως απάντηση στα εξωτερικά ερεθίσματα, ενώ εκείνες που ρυθμίζουν τη κυκλοφορία των κυττάρων μέσω των ιστών παράγονται από τα κύτταρα των ιστών αυτών. Η κύρια λειτουργία είναι η προσέλκυση μέσω

χημειοταξίας των κυττάρων που συμμετέχουν στην άμυνα του ξενίτη στα σημεία της φλεγμονής (Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.538). Με την αύξηση της συγκέντρωσής τους, τα λευκοκύτταρα οδηγούνται και συσσωρεύονται στο σημείο της φλεγμονής. Επίσης συμμετέχουν στην αγγειογένεση, την επούλωση, τη διαδικασία μετάστασης όγκων και την ανάπτυξη μη λεμφοειδών οργάνων (Ταράση, 2008).

Ανάλογα με τη δομή του μορίου τους κατατάσσονται σε 4 κατηγορίες:

- Ø C χημειοκίνες, ένας δισουλφιδικός δεσμός μεταξύ κυστεϊνών.
- Ø CC χημειοκίνες, δυο δισουλφιδικοί δεσμοί μεταξύ κυστεϊνών.
- Ø CXC χημειοκίνες, δυο δισουλφιδικοί δεσμοί μεταξύ κυστεϊνών, μεταξύ γειτονικών καταλοίπων παρεμβάλλεται ένα κατάλοιπο διαφορετικού αμινοξέου.
- Ø CX3C χημειοκίνες, δυο δισουλφιδικοί δεσμοί μεταξύ κυστεϊνών, μεταξύ γειτονικών καταλοίπων παρεμβάλλονται 3 κατάλοιπα διαφορετικού αμινοξέου (Λογοθέτης & Μυλωνάς, 2004, p.538; Ταράση, 2008).

Έχει βρεθεί πως οι χημειοκίνες επίσης πιθανόν να παίζουν ρόλο στη νόσο καθώς μελέτες δείχνουν ότι η μείωση έκκρισης χημειοκινών σχετίζεται με μείωση όσον αφορά τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων (Conti-fine, 2006).

Παρακάτω ακολουθεί ένας επαναληπτικός πίνακας στον οποίο αναφέρονται σε συντομία μερικές από τις υπόλοιπες κυτταροκίνες οι οποίες υπάρχουν.

Πίνακας 3: Επαναληπτικός πίνακας των βασικότερων κυτταροκινών, τα παραγόμενα κύτταρα, οι ιστοί/κύτταρα στόχοι και οι βιολογικές δράσεις των κυτταροκινών αυτών.

Κυτταροκινες	Εκκριση	Βιολογική δράση
INTEΡΛΕΥΚΙΝΗ-1	Μονοκύτταρα, μακροφαγα, λεμφοκύτταρα Β, δενδριτικά κύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, άλλα είδη κυτταρών	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Λεμφοκύτταρα Th: αύξηση της ενεργοποίησης ▪ Λεμφοκύτταρα Β: προσημια ορμάνση και κλωνική εκφράση ▪ Κυτταρα NK: αύξηση ενεργοποίησης ▪ Ενδοθηλιακά αγγειακά κύτταρα: αυξανουν την εκφράση των μοριων προσκόλλησης ενδοκυτταρικά ▪ Μακροφαγα και ουδετεροφιλα: προσέλκηση μεσο χειμησταξια ▪ Ηπατοκύτταρα: συνθεση πρωτεινων οξειας φασης ▪ Υποθαλαμος: δημιουργια πυρετου
INTEΡΛΕΥΚΙΝΗ-2	Λεμφοκύτταρα Th1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Λεμφοκύτταρα Th και Tc ενεργοποιημενα απο το αντιγονο: επιτρεπει τον πολλαπλασιασμο τους ▪ Κλωνοι των ειδικων για ενα αντιγονο λεμφοκυτταρα T: αναπτυξη μακρας διαρκειας ▪ Ορισμενα κυτταρα NK και λεμφοκυτταρα Tc: αυξηση της δρασης
INTEΡΛΕΥΚΙΝΗ-6	Μονοκύτταρα, μακροφαγα, λεμφοκύτταρα Th2, κύτταρα του στρωματος του μυελου των οστων	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Λεμφοκύτταρα Β σε πολλαπλασιασμο: τελικη διαφοροποιηση σε πλασμοκύτταρα ▪ Πλασμοκύτταρα: εκκριση αντισωματος ▪ Αργεγονα μυελοειδη κύτταρα: προκαλει τη διαφοροποιηση τους ▪ Ηπατοκύτταρα: συνθεση πρωτεινων οξειας φασης
INTEΡΛΕΥΚΙΝΗ-10	Κύτταρα Th2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Μακροφαγα: αναστολη της παραγωγης αντισωματος ▪ Κύτταρα παρουσιασης αντιγονου: μειωση εκφρασης πρωτεινων του CMH II
INTEΡΛΕΥΚΙΝΗ-11	Κύτταρα του στρωματος του μυελου των οστων	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Πλασμοκύτταρα: βοηθαει την αναπτυξη ▪ Προγονικα Β κύτταρα: επιτρεπει τη διαφοροποιηση ▪ Μεγακαρυοκύτταρα: επιτρεπει τη διαφοροποιηση ▪ Ηπατοκύτταρα: προκαλει τη συνθεση πρωτεινων οξειας φασης

INTEPΛEYKINH-15	Λεμφοκυτταρα T	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Λεμφοκυτταρα T και εντερικο επιθηλιο: ενεργοποιει την αναπτυξη του επιθηλιου και τον πολλαπλασιασμο των T λεμφοκυτταρων ▪ Κυτταρα NK: βοηθαι τον κυτταρικο τους πολλαπλασιασμο
INTEPΛEYKINH-18	Ενεργα μακροφαγα	<ul style="list-style-type: none"> ▪ T κυτταρα: εκκριση ενεργης INF-γ ▪ Κυτταρα NK: η κυτταροτοξικοτητα των κυτταρων αυτων ειναι αυξημενη
INTEPΦEPONH-γ	Λεμφοκυτταρα Th1, Tc και NK κυτταρα	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Κυτταρα μη μολυσμενα: αναστελει την ιογενη αναπαραγωγη ▪ Μακροφαγα: αυξηση της δραστηριοτητας τους ▪ Πολλαπλοι κυτταρικοι τυποι: αυξηση της εκφρασης των μοριων της ταξης I και II του CMH ▪ Λεμφοκυτταρα B: προκαλει τη μετατροπη της ταξης σε IgG2a ▪ Λεμφοκυτταρα Th2: αναστολη της μετατροπης της ταξης σε IgG1 και IgE ▪ Φλεγμονωδη κυτταρα: αναστολη του πολλαπλασιασμου τους. ▪ Μεσολαβητες διαφορων σημαντικων αποτελεσματος στην καθυστερημενη υπερ-ευαισθησια
TNF-α	Μακροφαγα, μαστοκυτταρα	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Καρκινικα κυτταρα: κυτταροτοξικα αποτελεσματα ▪ Φλεγμονωδη κυτταρα: αναστολη εκκρισης των κυτταροκινων

d'après Goldsby *et al.*, 2003).

(Όπως τροποποιήθηκε απο Goldsby & Kindt, 2003 a; Goldsby & Kindt, 2003 b).

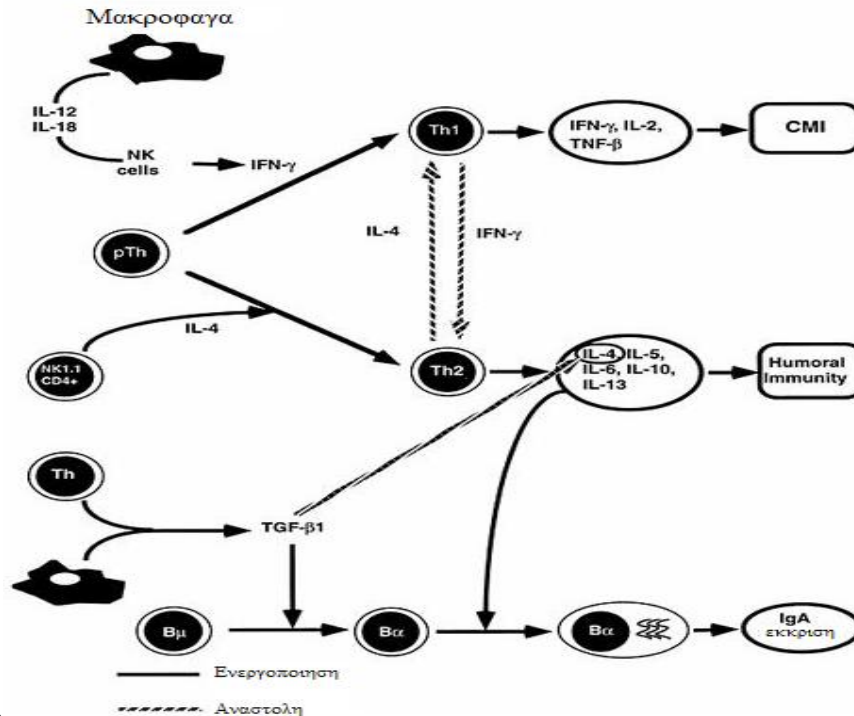
2.2.3 Κυτταροκίνες και ανοσοαπόκριση

Τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα μετά την έκθεση τους στα αντίγονα ενεργοποιούνται και εκκρίνουν τις κυτταροκίνες IL-1, IL-6, TNF-α, IL-12. Αυτές με τη σειρά τους ενεργοποιούν την κυτταροτοξική δράση των NK κατά τη φυσική ανοσοαπόκριση.

Κατά την ειδική ανοσοαπόκριση τα μακροφάγα εκκρίνουν IL-12 και IL-18 οι οποίες δρουν στα NK κύτταρα με αποτέλεσμα να εκκρίνεται η IFN-γ. Η οποία με τη σειρά της προκαλεί τη διαφοροποίηση των T-βοηθητικών κυττάρων σε Th1 κύτταρα τα οποία εκκρίνουν τις κυτταροκίνες IFN-γ, TNF-β, και IL-2 που ενεργοποιούν τη χημική ανοσοαπόκριση.

Η κυτταρική ανοσοαπόκριση προκαλείται με την έκκριση IL-4 από τα NK και τα T-βοηθητικά με αποτέλεσμα τη διαφοροποίηση των T-

βοηθητικών σε Th2. Αυτά εκκρίνουν τις κυτταροκίνες IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 και IL-13 οι οποίες επάγουν με τη σειρά τους τη χημική ανοσοαπόκριση. Η έκκριση TGF- β από τα μακροφάγα και τα T-βοηθητικά ενεργοποιεί την παραγωγή IgA από τα B-λεμφοκύτταρα (William et al, 1994).



Σχήμα 7: Κυτταροκίνες που μεσολαβούν στην ειδική ανοσοαπόκριση. (Τροποποιημένο από Salsaa, 2006, p.28).

2.2.4 Ρόλος των κυτταροκινών στην παθοφυσιολογία της MG

Ο ρόλος των κυτταροκινών στην ανάπτυξη και τη ρύθμιση αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως η MG, αποτελούν κεντρικό ενδιαφέρον στις έρευνες τα τελευταία χρόνια. Οι κυτταροκίνες όπως προαναφέρθηκε αποτελούν μοριακά πεπτίδια τα οποία παίζουν ρολό στην επικοινωνία μεταξύ μονοκυτταρικών κυττάρων εντός του ανοσοποιητικού συστήματος και εκκρίνονται μετά από αντιγονική κυτταρική ενεργοποίηση. Η παραγωγή τους είναι κατά κύριο λόγο ουσιώδης για την καταπολέμηση μικροοργανισμών. Ωστόσο, πολλές από τις λειτουργίες των κυτταροκινών ευθύνονται για την πρόκληση ανισορροπίας της ανοσοποιητικής απάντησης με αποτέλεσμα τη δημιουργία βαθύτερων αλλαγών οι οποίες οδηγούν σε αυτοανοσία (Milani et al, 2003; Zhang et al, 1997).

Διάφορες μελέτες πειραματικής αυτοάνοσης μυασθένειας παροτρύνουν στην καλύτερη κατανόηση της ανοσοπαθογένειας της MG. Η δράση των αντισωμάτων, η λειτουργική ανισορροπία των

λεμφοκυττάρων καθώς και η ανωμαλία έκφρασης των κυτταροκινών και χημειοκινών οδηγούν στην ανάπτυξη της νόσου (Huang & Tan, 2010).

Μελέτες αναφέρουν στοιχεία που αποδεικνύουν την πιθανή ανάμειξη των κυτταροκινών τόσο στην αρχική φάση όσο και στο εκτελεστικό στάδιο πολλών αυτοάνοσων νοσημάτων. Η ανωμαλία νευρομυϊκής μετάδοσης η οποία χαρακτηρίζει την βαριά μυασθένεια, είναι αποτέλεσμα αντισωμάτων ενάντια του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης των σκελετικών μυών. Η παραγωγή τέτοιων αντισωμάτων ελέγχεται από κυτταροκίνες οι οποίες παράγονται από τα βοηθητικά T-κύτταρα (Milani et al, 2003; Zhang et al, 1997). Οι κυτταροκίνες ουσιαστικά, έχουν τεθεί υπό έρευνα με διάφορους τρόπους κατά την εξέλιξη της νόσου με στόχο να διερευνηθεί η παθογενετική τους σημασία. (Huang & Tan, 2010). Η εμπλοκή των B και T ανοσοποιητικών κυττάρων στην MG συνδέεται με την συμμετοχή ανοσορυθμιστικών κυτταροκινών (Zhang et al, 1997).

Διάφορες έρευνες έχουν διεξαχθεί με σκοπό την μελέτη της εμπλοκής των κυτταροκινών σε διάφορες κλινικές εκδηλώσεις (Huang & Tan, 2010).

Ωστόσο παραμένει δύσκολο να διεξαχθούν συμπεράσματα, ιδιαίτερα από την εξακρίβωση των συγκεντρώσεων σε κυτταροκίνες, εντός των σωματικών υγρών, εφόσον είναι γνωστό ότι οι κυτταροκίνες δρουν κατά προτίμηση με αυτοκρινή και παρακρινή τρόπο, δένονται με εν κυκλοφορία υποδοχείς, και παρουσιάζουν σύντομη διάρκεια ζωής (Zhang et al, 1997).

Τέλος, τα επίπεδα συγκέντρωσης κυτταροκινών που πηγάζουν, αντιπροσωπεύουν ξεκάθαρα την έκβαση παραγωγής, απορρόφησης, και καταστροφής των κυτταροκινών, ενώ, ενδέχεται να είναι δύσκολο να εξακριβωθούν ακόμη και με τις πιο ευαίσθητες δοκιμές. Η εξακρίβωση των επιπέδων των κυτταροκινών σε καλλιέργεια μονοπύρηνων κυττάρων του αίματος μετά από μιτοτική ενεργοποίηση καθώς και σε κυτταρική σειρά ή καλλιέργεια κλώνων, διαφέρει κατά πολύ από τα φυσιολογικά. Τέτοιες προσεγγίσεις ενδέχεται να είναι χρήσιμες για παράδειγμα σε περιπτώσεις ανοσορυθμιστικής θεραπείας *in vitro* σε μεμονωμένους ασθενείς, αλλά πιθανόν να μην είναι βάσιμες όσον αφορά τη βασική κατανόηση και περιγραφή των κυτταροκινών (Zhang et al, 1997).

Η ανακάλυψη κυτταροκινών σε κυτταρικό επίπεδο, αποτελεί έναν χρήσιμο τρόπο για την εξακρίβωση κυτταροκινικής εμπλοκής, η οποία και μπορεί να αποδεδειχθεί μέσο ανοσοκυτταροχημείας και ανοσοφθορισμού. Τέτοιες διαδικασίες δεν αποδεικνύουν ωστόσο το γεγονός ότι οι κυτταροκίνες εκκρίνονται. Η έκκριση κυτταροκινών μπορεί να μετρηθεί σε επίπεδο μεμονωμένου κυττάρου, με τη βοήθεια δοκιμών τύπου ELISPOT. Οι κυτταροκίνες μπορούν επίσης να

αξιολογηθούν μέσω της μέτρησης της έκφρασης κυτταροκινικού mRNA με RT-PCR, Northern blot, και ISH (Zhang et al, 1997).

Μέσω τέτοιων τεχνικών, όπως το ISH, έχει ανακαλυφθεί η δυνατή υπέρ-ρύθμιση στην MG, πολλών κυτταροκινών εκ των οποίων η IFN-γ, IL-4, IL-6, IL-10, και TGF-β. Επίσης έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ MG και Th1/ Th2 τύπου κύτταρα (Huang & Tan, 2010). Παρομοίως, με τη μέτρηση κυτταροκινικών εκκρίσεων μέσω ELISPOT, έχουν αναφερθεί υψηλά επίπεδα IFN-γ και IL-2, προάγγελοι της έκκρισης Th1 κυττάρων, καθώς και υψηλά επίπεδα IL-4 με αποτέλεσμα την έκκριση Th2 τύπου κύτταρα στο αίμα ασθενών με MG (Zhang et al, 1997).

Αναφέρεται επίσης ότι η παραγωγή IL-2 σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου. Ακόμα, έχει βρεθεί ότι η ιντερλευκίνη 6, όταν υπέρ-εκκρίνεται, καθώς και η ύπαρξη υψηλών επιπέδων IL-10 και IL-12 παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ασθένειας καθώς αναφέρεται ότι επισπεύδουν την έναρξη και εξέλιξη της ασθένειας (Huang & Tan, 2010; Saoudi et al, 1999).

Επιπλέον έχει βρεθεί η υπέρ-ρύθμιση στην MG, του TGF-β το οποίο αντιπροσωπεύει μια κυτταροκίνη με ανοσοκατασταλτική δράση στα T και B ανοσοποιητικά κύτταρα. Τέτοιες παρατηρήσεις παραπέμπουν στο γεγονός ότι το TGF-β συμμετέχει στην αναστολή της δραστηριότητας της μυασθένειας και κατ'επέκταση δείχνει να προσφέρει θεραπευτικές ιδιότητες.

Η TNF κυτταροκίνη (TNF-α, TNF-β) επίσης διερευνάται στην MG (Poea-Guyon, 2005). Τα βιολογικά της αποτελέσματα περιέχουν την ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων και την παράγωγή άλλων κυτταρογόνων. Ήδη έχουν αναφερθεί υψηλά επίπεδα παράγωγης TNF-α και β σε σοβαρή μορφή MG (Skeie et al, 1999). Φαίνεται το TNF-α και β να δρα εντός του συστήματος άλλων κυτταροκινών με αποτέλεσμα να επηρεάζει την ανοσοποιητική απάντηση.

Άλλες μελέτες όσον αφορά το θύμο αδένες ασθενών με MG , αναφέρουν επίσης την έκκριση ορισμένων κυτταροκινών οι οποίες ευθύνονται για την υπερπλασία του θύμου όπως η IL-1β, η IL-2 και η IL-6.

Σε μελέτη που διεκπεραιώθηκε σε πειραματική αυτοάνοση MG, βρέθηκε η υπέρ-ρύθμιση της IFN-γ ειδικά κατά τα αρχικά στάδια της νόσου, ενώ, η IL-4 φάνηκε να παίζει ρόλο ιδιαίτερα στην πρόοδο και παράταση της ασθένειας στα μετέπειτα στάδια.

Όσον αφορά το TGF-β, φάνηκε να παίζει ρόλο καθ'όλη τη διάρκεια της νόσου, στα αρχικά καθώς και στα τελικά στάδια. Όλα τα παραπάνω παροτρύνουν στην ιδέα ότι η IL-4 και η IFN-γ είναι οι βασικοί δράστες στην ανάπτυξη της MG. Ενώ, από την άλλη, το TGF-β θεωρείται πως δρα μέσω ανοσοκατασταλτικών μηχανισμών

συμπεριλαμβανομένου της απενεργοποίησης και καταστολής των ανωτέρων δραστών (Zhang et al, 1997).

Επίσης, άλλες αναφορές σημειώνουν ότι, πιθανότατα, οι χημειοκίνες να εμπλέκονται επίσης στην αιτιοπαθογένεια της νόσου καθώς έχει βρεθεί ότι ρυθμίζουν τη φλεγμονή και την ιστική καταστροφή (Dinarelli, 2000). Αναφέρεται και πιθανολογείται επιπλέον πως ο πολυμορφισμός των γονιδίων IFN- γ , IL-2 και IL-10 ευθύνεται για την παραγωγή αντισωμάτων και κατ'επέκταση την επιρρέπεια στη νόσο αυτή (Huang & Tan, 2010).

Οι Poeta-Guyon et al. (2005) επισημαίνουν ότι οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IFN- γ και TNF- α , μέσω της συνεργατικής τους δράσης, ευθύνονται για την έκφραση και υπέρ-ρύθμιση των νικοτινικών υποδοχέων με αποτέλεσμα την παραγωγή αντισωμάτων ενάντια των υποδοχέων της ακετυλοχολίνης και την έναρξη αυτοάνοσων διαδικασιών με αποτέλεσμα την εμφάνιση της ασθένειας.

Ο Bingham (2002) προτείνει ότι αφενός μεν οι IL-1 και TNF- α ευθύνονται εν μέρη για την παθογένεια της νόσου, αφετέρου δε, η ταυτόχρονη αναστολή τους μέσω ανταγωνισμού της IL-1 και μπλοκάρισμα του TNF- α φέρει κλινική βελτίωση, μειώνοντας τα σημάδια και συμπτώματα της πάθησης. Επίσης αναφέρει ότι οι ιντερλευκίνες 4 και 13 βοηθούν στην αντί-φλεγμονώδη επικάλυψη/προσπέλαση.

Συμπερασματικά, τα τελευταία χρόνια, μελέτες έδειξαν πως η MG αποτελεί ένα αυτοάνοσο νόσημα το οποίο επηρεάζει τη μετάδοση των μηνυμάτων μεταξύ νεύρου και μυ. Η βασική αιτιοπαθογένεια της νόσου αναφέρεται στην παραγωγή αντισωμάτων εναντία στους υποδοχείς της ακετυλοχολίνης λόγω της απάντησης αυτοαντιδραστικών T-λεμφοκυττάρων στους νικοτινικούς υποδοχείς. Ωστόσο, οι μοριακοί μηχανισμοί της ασθένειας και η έκκριση τέτοιων αυτοαντιδραστικών κυττάρων παραμένουν ανεξήγητα.

Η δυσκολία διερεύνησης της ανοσολογικής παθογένειας της πάθησης υποδεικνύει την πολυπλοκότητα του προβλήματος. Αν και δεν υπάρχουν ακόμη έρευνες που να προβάλλουν μια ιδεατή θεωρία, όσον αφορά την εμφάνιση και ανάπτυξη της νόσου, κάποιες έρευνες, ωστόσο αναφέρουν μερικούς από αυτούς τους πιθανούς παράγοντες ενώ, προβάλλουν και μερικές νέες θεραπευτικές στρατηγικές για τη θεραπεία αυτής της ασθένειας (Huang & Tan, 2010).

2.2.5 Κυτταροκίνες και ανοσοπαρέμβαση

Η βαθύτερη κατανόηση του ρόλου των κυτταροκινών στους ανοσοπαθογενετικούς μηχανισμούς ενός ευρέου φάσματος νοσημάτων σε συνδυασμό με την ανάπτυξη της τεχνολογίας, άνοιξαν νέους

θεραπευτικούς ορίζοντες τα τελευταία χρόνια. Η διαπίστωση ότι οι κυτταροκίνες κατέχουν κεντρικό ρόλο στην ανοσοπαθολογία διαφόρων φλεγμονώδων νοσημάτων και άλλων ασθενειών ανοσιακής φύσης, καθιστά τις κυτταροκίνες ελκυστικούς στόχους θεραπευτικών προσεγγίσεων. Η ανοσοπαρέμβαση αφορά το χειρισμό των κυτταροκινών και κατ'επέκταση, τη χορήγηση είτε αναστολή αυτών μέσω διαφόρων στρατηγικών (Καψιμάλη, 2008).

Ø Χορήγηση

Η χορήγηση κυτταροκινών αποτελεί μια από τις πλέον δοκιμασμένες και τεκμηριωμένες κλινικές εφαρμογές στην ανοσοθεραπεία.

Ø Αναστολή

Οι κυτταροκίνες και υποδοχείς αυτών αποτελούν πολύπλοκο και πολυσύνθετο δίκτυο στα πλαίσια του οποίου λειτουργούν και ασκούν δράσεις οι οποίες ρυθμίζονται και ελέγχονται με τη σειρά τους από μια αλληλουχία μηχανισμών. Η αναστολή τους μπορεί να επιτευχθεί με πολλούς τρόπους που αφορούν το χειρισμό των ιδίων των κυτταροκινών και των υποδοχέων τους (Καψιμάλη, 2008).

Οι στρατηγικές σχεδιασμού φαρμάκων σε κλινική εφαρμογή περιλαμβάνουν μονοκλωνικά κυρίως αντισώματα έναντι κυτταροκινών, διαλυτούς υποδοχείς κυτταροκινών και ανταγωνιστές αυτών.

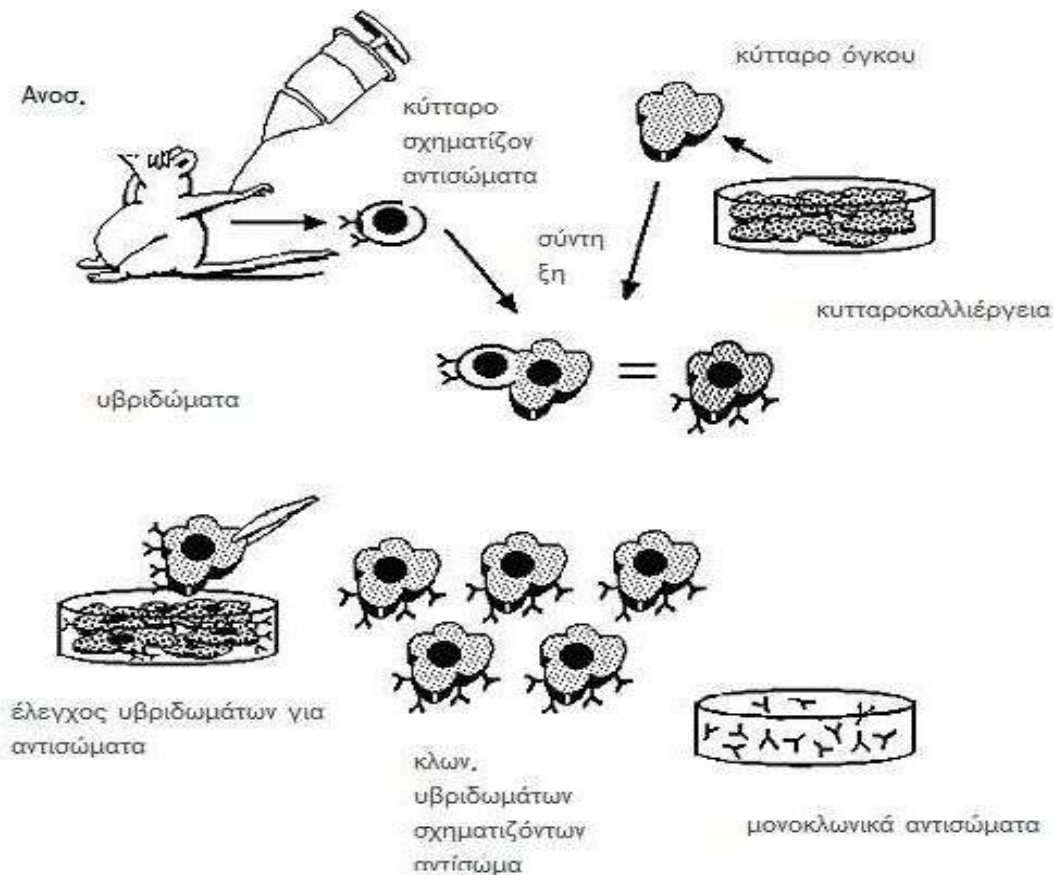
Ø Μονοκλωνικά αντισώματα mAbs

Η ανακάλυψη τους θεωρείται ένας από τους πιο σημαντικούς σταθμούς στην ιστορία των ιατρικών επιστήμων.

Με την ανάπτυξη της μοριακής γενετικής και χρησιμοποιώντας τεχνικές ανασυνδέσου έγινε εφικτή η παρασκευή χμαιοκινών, εξανθρωποποιημένων και τελικά ανθρώπινων μονοκλωνικών αντισωμάτων με στόχο τη προσπέλαση των προβλημάτων ανοσογονικότητας.

Επίσης μπορεί να τροποποιηθούν για τη διερεύνηση του λειτουργικού εύρους, ή να συνδεθούν με ενζυμα/ τοξίνες.

Στους μηχανισμούς δράσης τους περιλαμβάνονται ο αποκλεισμός της δράσης των μορίων στόχων και η μεταγωγή σήματος με αποτέλεσμα την κυτταροτοξικότητα (Καψιμάλη, 2008).



Εικόνα 31: Σχηματισμός μονοκλωνικών αντισωμάτων.
(Όπως τροποποιήθηκε από Τσιάμαλος, 2009, p.35).

Ø Διαλυτοί υποδοχείς

Οι διαλυτοί υποδοχείς αποτελούν μηχανισμό αναστολής της δράσης των κυτταροκινών αποκλείοντας τη σύνδεση αυτών με τους υποδοχείς (Καψιμάλη, 2008).

Ø Ανταγωνιστές υποδοχέων

Όπως και οι διαλυτοί υποδοχείς, αποτελούν ρυθμιστικούς παράγοντες της δράσης των κυτταροκινών. Τα μόρια αυτά ανταγωνίζονται τη σύνδεση της αντίστοιχης κυτταροκίνης στον υποδοχέα της (Καψιμάλη, 2008).

2.2.6 Κλινικές εφαρμογές

Τα ερευνητικά δεδομένα της τελευταίας δεκαετίας αφορούν την ανοσοπαθολογία των αυτοάνοσων φλεγμονώδων νοσημάτων. Οι πληροφορίες για το πρωταρχικό ρόλο των κυτταροκινών αποτελούν τη βάση για το σχεδιασμό νέων φαρμάκων των λεγόμενων βιολογικών παραγόντων που αποτελούν πραγματικά ορόσημο στη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Η ευρεία χρήση των βιολογικών παραγόντων σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες όπως λοίμωξη, νεοπλάσματα, αιματολογικές διαταραχές, αλλεργικές αντιδράσεις, απομυελινωτικά σύνδρομα, επαγωγή αυτοαντισωμάτων και άλλα.

Από τις ανεπιθύμητες παρενέργειες πολλές δεν έχουν ακόμα ερμηνευθεί και η συσχέτιση παραμένει ασαφής.

Το ζητούμενο στη χορήγηση τέτοιων βιολογικών παραγόντων είναι η επίδραση τους στο ανοσοποιητικό σύστημα με σκοπό να επιφέρουν κλινικά οφέλη χωρίς να διαταραχθούν οι αμυντικοί μηχανισμοί και να προκληθούν παρεκκλίνουσες ανοσιακές αντιδράσεις (Κασιμάλη, 2008).

2.2.7 Οι Κυτταροκίνες και ο προσδιορισμός τους

Όπως αναφέρεται, ο όρος κυτταροκίνες έχει χρησιμοποιηθεί για την περιγραφή μιας ομάδας πεπτιδίων με ανοσορυθμιστικές δράσεις. Χρησιμοποιούνται από τα ανοσοποιητικά και φλεγμονώδη κύτταρα για να επικοινωνήσουν μεταξύ τους και να ελέγξουν το εσωτερικό περιβάλλον στο οποίο και δρουν. Οι σημαντικότερες λειτουργίες τους φαίνονται να είναι τοπικές, ρυθμίζοντας τη συμπεριφορά γειτονικών κυττάρων ή των κυττάρων που τις εκκρίνουν, αλλά σε κάποιες περιπτώσεις έχουν σημαντικά αποτελέσματα σε μακρινά αποστασιοποιημένα όργανα και ιστούς (Whicher & Evans, 1990).

Οι κυτταροκίνες και οι υποδοχείς τους προσδιορίζονται εργαστηριακά με διαφορές τεχνικές, ως διαλυτά μόρια, μόρια κυτταρικής μεμβράνης, ενδοκυτταρικά μόρια και σε επίπεδο mRNA. Η μέθοδος και το υλικό προσδιορισμού εξαρτώνται από διάφορες παραμέτρους. Σε κλινικό και ερευνητικό επίπεδο, οι κυτταροκίνες χρησιμεύουν κυρίως για τη διερεύνηση ανοσοπαθογενετικών μηχανισμών διαφόρων νοσημάτων, το σχεδιασμό θεραπευτικής παρέμβασης καθώς και τη διάγνωση και πρόγνωση νοσημάτων (Παπαστεριάδη, 2008).

Συμπερασματικά, οι κυτταροκίνες ασκούν σημαντικές λειτουργίες για την άμυνα του ξενίτη ενάντια στους παθογόνους. Αποτελούν γέφυρα μεταξύ φυσικής και επίκτητης ανοσοαπάντησης. Ακόμη, συμβάλλουν στην εξειδίκευση της ανοσοποιητικής απάντησης ρυθμίζοντας τη φύση και την ένταση αυτής. Τέλος, παρέχουν βασικούς μηχανισμούς ενίσχυσης που επιτρέπουν σε ειδικά για κάθε αντιγόνο, λεμφοκύτταρα να ενεργοποιήσουν ποικίλους δραστικούς μηχανισμούς για την απομάκρυνση του αντίγονου (Ταράση, 2008).

Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι αποτελούν μεγάλη σημασία στον έλεγχο τοπικών και συστηματικών γεγονότων της ανοσοποιητικής απάντησης, της φλεγμονής, της αιμοποίησης, της ίασης και της συστηματικής απάντησης σε βλάβη. Πολλές από αυτές σήμερα μπορούν

να μετρηθούν μέσω ανοσοανάλυσης και ο ρόλος τέτοιων μετρήσεων στη διάγνωση και θεραπεία παθήσεων είναι υπό ενεργή διερεύνηση. Επιπλέον, η διαθεσιμότητα τεχνικών ανασυνδυασμένου DNA, για τη παραγωγή κυτταροκινών σε σχεδόν απεριόριστες ποσότητες, παραπέμπει σε νέες συναρπαστικές θεραπευτικές προσεγγίσεις (Whicher & Evans, 1990).

Ωστόσο, η υπέρμετρη δράση των κυτταροκινών μπορεί να οδηγήσει και σε παθολογικές συνέπειες. Έτσι λοιπόν, η γνώση του βιολογικού ρόλου των κυτταροκινών είναι βασική διότι η χορήγηση αυτών ή αναστολέων αυτών αποτελεί δυνητική θεραπευτική προσέγγιση, στοχεύοντας στην τροποποίηση εκείνων των βιολογικών απαντήσεων που σχετίζονται με φλεγμονώδη και ανοσολογικά νοσήματα (Ταράση, 2008).

2.2.8 Μέθοδοι προσδιορισμού

Την τελευταία δεκαετία η μελέτη των κυτταροκινών έχει συγκεντρώσει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών κλινικής και βασικής έρευνας διότι οι κυτταροκίνες παίζουν ουσιαστικό ρόλο στη μετάδοση των ρυθμιστικών μηνυμάτων μεταξύ διαφόρων κυτταρικών τύπων.

Η διαταραχή σύνθεσης, παράγωγης και βιολογικής δράσης των κυτταροκινών, έχει βρεθεί να συμβάλλει στην παθογένεια πολλαπλών νοσημάτων (Τσιρογιάννη, 2008).

Σήμερα, αρκετές από τις κυτταροκίνες χρησιμοποιούνται ως θεραπευτικά μέσα σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Ενώ, απαιτείται συχνά παχυμετρική προσέγγιση για τη μελέτη της σύνθεσης, παραγωγής και λειτουργικού ρόλου μιας κυτταροκίνης (Τσιρογιάννη, 2008).

Στην αρχή της δεκαετίας, πολλές ελπίδες στηριχτήκαν στον προσδιορισμό των κυτταροκινών για διαγνωστικό σκοπό, ωστόσο, η όλο και πιο εκτεταμένη χρήση νέων μεθόδων προσδιορισμού διέψευσε τις ελπίδες αυτές.

Έτσι, οι μέθοδοι προσδιορισμού που υπάρχουν ως σήμερα εξακολουθούν να ανήκουν κατά κύριο λόγο στην ερευνητικού τύπου προσέγγιση και την αιτιοπαθογένεια των νοσημάτων παρά, στα εργαστήρια ρουτίνας και διαγνωστικής αντιμετώπισης της ασθενείας (Τσιρογιάννη, 2008).

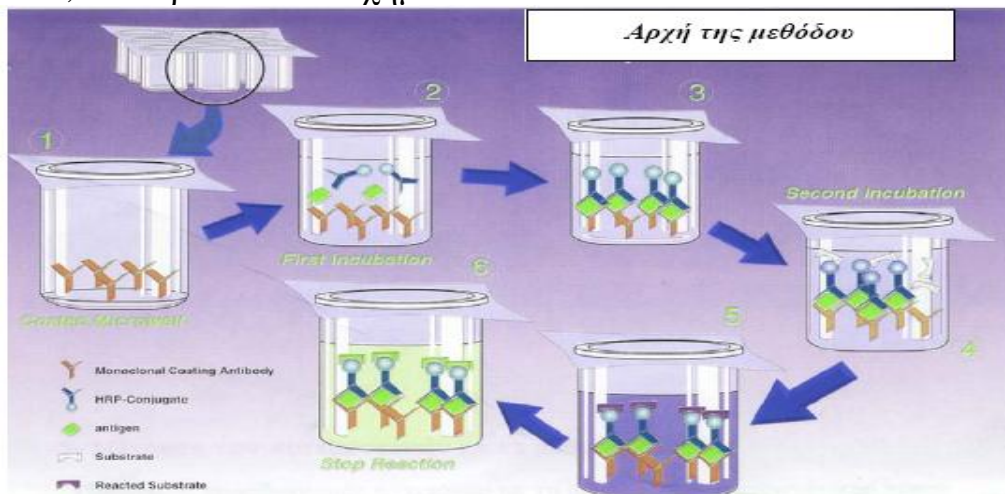
Ø Μέθοδοι μοριακής βιολογίας

Σκοπός τους είναι ο ποσοτικός προσδιορισμός των κυτταροκινών σε επίπεδο mRNA. Χρησιμοποιούνται κυρίως για έλεγχο της κινητικής και του βαθμού μεταγραφής των κυτταροκινών και των υποδοχέων αυτών. Τέτοιου είδους μέθοδοι χαρακτηρίζονται από υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Ωστόσο, είναι χρονοβόρες διαδικασίες, παρουσιάζουν

υψηλό κόστος και είναι επιρρεπής σε παρεμβολές και λάθη. Ενώ, απαιτούν αρκετή ποσότητα υλικού και παρουσιάζουν δυσκολίες τυποποίησης και προτύπωσης (Τσιρογιάννη, 2008).

Ø Μέθοδοι ELISA

Είναι ευαίσθητες ενζυμικές ανοσομέθοδοι οι οποίες ανιχνεύουν με ειδικό τρόπο και προσδιορίζουν ποσοτικά τη συγκέντρωση διαλυτών πρωτεϊνών, κυτταροκινών και χημειοκινών.

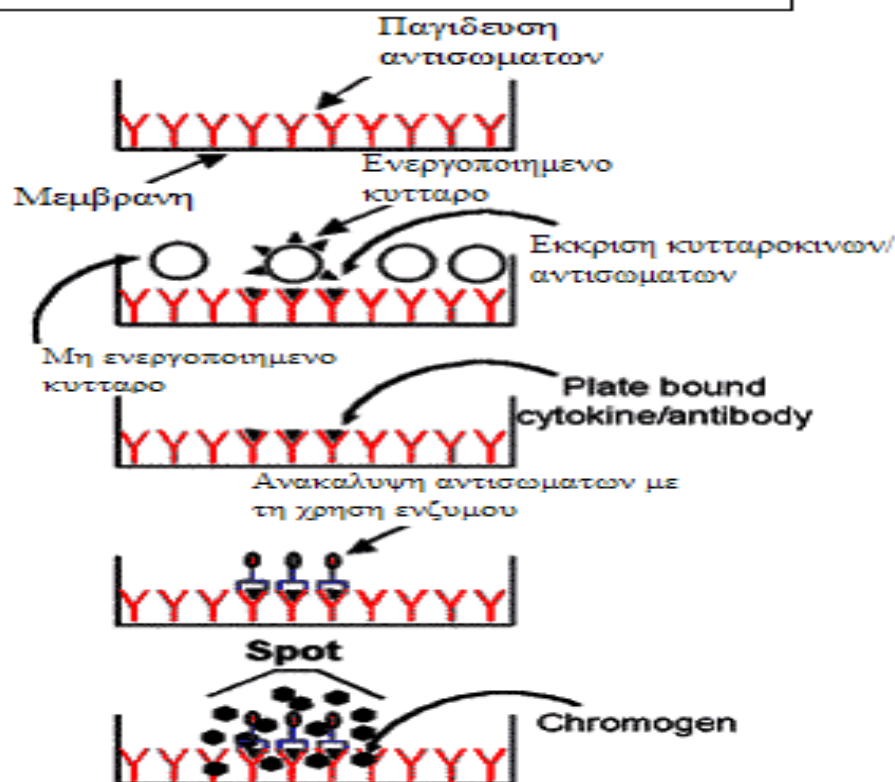


Εικόνα 32: Μέθοδος ELISA.

(Τροποποιημένο από Salsaa, 2006, p.58).

Σύμφωνα με αυτή τη μέθοδο, το αντιγόνο που πρόκειται να προσδιορισθεί συνδέεται με το ακινητοποιημένο αντίσωμα. Η ποσότητα του αντιγόνου που συνδέεται μετريέται αφού προστεθεί αντίσωμα της ίδιας ειδικότητας. Οι μέθοδοι αυτές είναι εξαιρετικά ειδικές και απαιτούν αντισώματα τα οποία και κατευθύνονται εναντία δυο ή περισσότερων επιτόπων. Ενώ, φαίνεται να είναι χρήσιμοι δείκτες παρουσίας των επιπέδων των κυτταροκινών. Ωστόσο, δεν παρέχουν πραγματικές πληροφορίες όσον αφορά το βιολογικό δυναμικό. Αποτελούν όμως μια πλούσια πηγή πληροφοριών για μελέτες κλινικής και βασικής ερευνάς ως διαγνωστικά αργίλια και τρόποι παρακολούθησης διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων (Τσιρογιάννη, 2008).

ELISPOT assay



ΚΕ.Κ. Βιολογία '99

Σχήμα 8: Η μέθοδος ELISPOT.
(Όπως τροποποιήθηκε από Shata, 2009).

Ø Βιολογικοί μέθοδοι

Χρησιμοποιήθηκαν αρχικά για τον χαρακτηρισμό των βιοχημικών ιδιοτήτων των κυτταροκινών. Σχεδιάστηκαν ώστε να είναι ποσοτικές, ευαίσθητες και γρήγορες. Οι βιομέθοδοι βασίζονται κυρίως στην ικανότητα των κυτταροκινών να προκαλούν κυτταρολυτικές, ανασταλτικές, χειμοτακτικές αντιδράσεις και αντιδράσεις πολλαπλασιασμού και σχηματισμού αποικιών.

Η ανάπτυξη των βιομεθόδων οφείλεται στον πλειοτροπισμό των κυτταροκινών το οποίο και μελετούν. Παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για το χαρακτηρισμό των κυτταροκινών και επιτρέπουν τον προσδιορισμό τους ωστόσο, αναφέρεται ότι είναι πολύπλοκες μέθοδοι με χαμηλή ειδικότητα και πιθανές αλληλεπιδράσεις με ανταγωνιστές (Τσιρογιάννη, 2008).

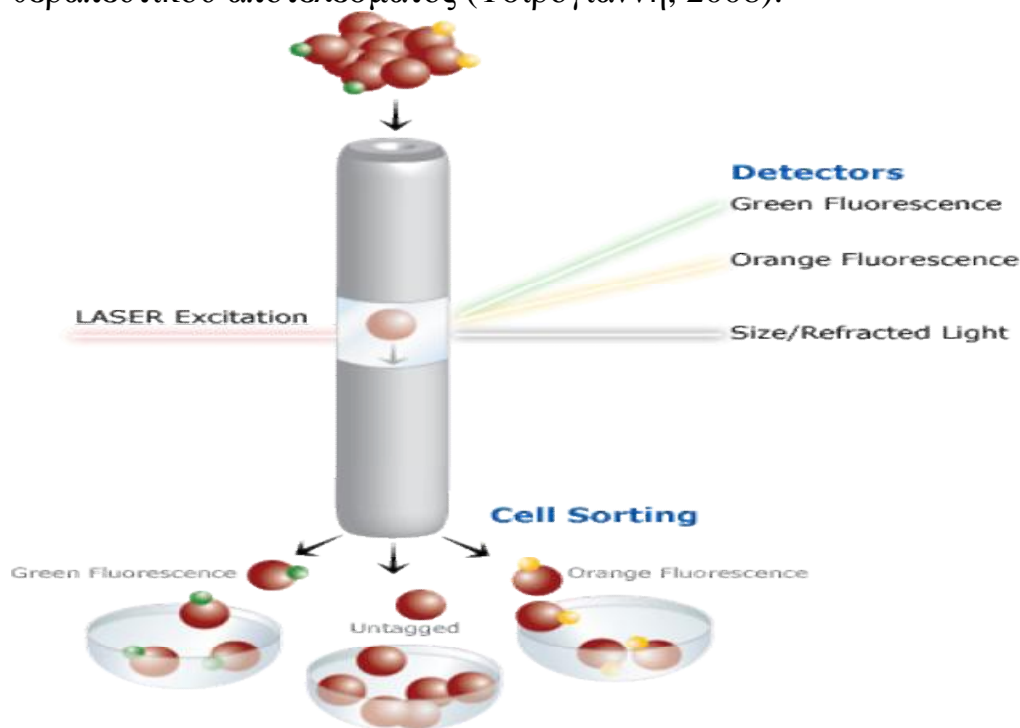
Ø Κυτταρομετρία ροής

Αποτελεί μια ισχυρή αναλυτική τεχνολογία όπου μεμονωμένα κύτταρα μπορούν να αναλυθούν ταυτόχρονα. Επίσης, η μέθοδος αυτή επιτρέπει την ταχεία ανάλυση μεγάλου αριθμού κυττάρων, απαραίτητος για τη διεξαγωγή σημαντικών στατιστικών μετρήσεων. Αυτή η μέθοδος

πλέον, χρησιμοποιείται ευρέως σε πληθώρα μελετών ανοσολογίας ενώ, συμβάλλει και στην παρακολούθηση της πορείας πολλών κλινικών καταστάσεων και στην διάγνωση αυτών.

Η κατανόηση των μηχανισμών ανοσιακής απάντησης, η διάγνωση/ παρακολούθηση των λοιμώξεων, ο σχεδιασμός και ο έλεγχος της αποτελεσματικότητας των εμβολίων, ο σχεδιασμός και η παρακολούθηση των θεραπειών είναι μερικές από τις κλινικές εφαρμογές μέτρησης των κυτταροκινών.

Είναι προφανές ότι στα πλαίσια μιας νόσου οι κυτταροκίνες παρουσιάζουν μια δυναμική που αφορά στην ποσότητα και πολύπλοκη βιολογική δράση τους. Αυτό το γεγονός καθιστά αναγκαία τη γρήγορη ανίχνευση των κυτταροκινών σε πολλές κλινικές καταστάσεις με στόχο τη δημιουργία κατάλληλων θεραπευτικών σχημάτων. Επιπρόσθετα, δεδομένου ότι η παραγωγή και δράση των κυτταροκινών πραγματοποιείται υπό τη μορφή καταρράκτη, η γρήγορη και ακριβής καταγραφή των επιπέδων των κυτταροκινών είναι απαραίτητη για την ελαχιστοποίηση της τοξικότητας και την μεγιστοποίηση του θεραπευτικού αποτελέσματος (Τσιρογιάννη, 2008).



Σχήμα 9: Η κυτταρομετρία ροής (Όπως τροποποιήθηκε από GenWayBiotech, Inc., 1998).

2.2.9 Μελλοντικοί στόχοι

Πρωταρχικής σημασίας είναι η εκτίμηση της μακροχρόνιας ασφάλειας και η επαγρύπνηση όσον αφορά στη χρήση των βιολογικών παραγόντων. Ο σχεδιασμός νέων φαρμάκων βασίζεται κυρίως σε

στρατηγικές αναστολής της δράσης των κυτταροκινών με διαφορετικές πιο εκλεπτυσμένες και πλέον ειδικές προσεγγίσεις όπως τα αντισώματα των κυτταροκινών, τα ανοσοσυγκολλητικά και οι φυσικοί ανταγωνιστές των κυτταροκινών (Καψιμάλη, 2008; Song et al, 2002).

Οι στόχοι είναι γενικότερα οι παράγοντες και μεσολαβητές της οδού μεταβίβασης μηνυμάτων μέσω κυτταροκινών. Άλλες μελλοντικές στρατηγικές αφορούν το χειρισμό με anti-sense ολιγονουκλεοτίδια, εμβολιασμό ενάντια αυτόλογων κυτταροκινών αλλά και άλλα.

Γενικότερα όμως, όλα δείχνουν ότι, οι βιοφαρμακευτικές ανακαλύψεις και οι βιολογικές θεραπείες αντί κυτταροκινών οδεύουν όλο και περισσότερο προς νέες αποκαλύψεις και στρατηγικές θεραπείας της μυασθένειας και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, αλλάζοντας έτσι την πρακτική της ιατρικής (Song et al, 2002).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα τελευταία χρόνια, οι κυτταροκίνες αποτελούν κεντρικό ενδιαφέρον στις έρευνες όσον αφορά το ρόλο τους στις αυτοάνοσες παθήσεις και ιδιαίτερα στην βαριά μυασθένεια.

Όπως προαναφέρθηκε εκτενεστέρα παραπάνω, οι κυτταροκίνες αποτελούν δραστικές ρυθμιστικές πρωτεΐνες οι οποίες δρουν εντός του ανοσοποιητικού συστήματα ρυθμίζοντας γενικότερα τις ανοσολογικές απαντήσεις.

Έτσι λοιπόν, έχει βρεθεί ότι αφενός μεν παίζουν βασικό ρόλο στη διατήρηση της κανονικής φυσιολογίας του οργανισμού αφετέρου δε, μπορεί η υπέρμετρη παραγωγή τους να συμβάλλει στην πρόκληση ανισορροπίας της ανοσολογικής απάντησης και να οδηγήσει σε παθολογικές καταστάσεις όπως είναι και η βαριά μυασθένεια.

Οι ερευνητές, αναζητώντας απαντήσεις στην σχέση μεταξύ κυτταροκινών και αυτοάνοσης μυασθένειας κατέληξαν στα παρακάτω συμπεράσματα επικεντρώνοντας το ενδιαφέρον τους σε κάποιες από τις υπάρχουσες κυτταροκίνες οι οποίες και έχουν διερευνηθεί.

Οι Zhang και συνεργάτες (1997) αναφέρουν ότι έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ MG και υπέρ-ρύθμιση πολλών κυτταροκινών εκ των οποίων η IFN-γ, IL-4, IL-6, IL-10 και TGF-β.

Πιο συγκεκριμένα, επισημαίνουν ότι η IFN-γ, η IL-2 και η IL-4 αποτελούν προάγγελο της νόσου. Επιπλέον, συμπεραίνοντας καταλήγουν στην ιδέα πως γενικότερα η IFN-γ και η IL-4 αποτελούν τους βασικούς δράστες στην ανάπτυξη της νόσου κάτι στο οποίο συμφωνούν οι Poera-Guyon και συνεργάτες (2005) οι οποίοι θεωρούν ότι ειδικά η IFN-γ και το TNF-α μέσω της συνεργατικής τους δράσης ευθύνονται για την εμφάνιση της ασθένειας.

Οι Huang & Tan (2010) μας αναφέρουν πως έχει όντως βρεθεί συσχέτιση μεταξύ της μυασθένειας και γενικότερα των Th1/ Th2 κυτταροκινών. Σε αυτό το σημείο μας διευκρινίζουν το γεγονός ότι η IL-2 σχετίζεται με τη σοβαρότητα της ασθένειας καθώς επίσης ότι οι ιντερλευκίνες 10 και 12 παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου επισπεύδοντας την έναρξη και εξέλιξη αυτής.

Όπως αναφέρει ο Bingham (2002), η IL-1 και το TNF-α ευθύνονται για την παθογένεια της νόσου καθώς η ταυτόχρονη αναστολή τους φέρει κλινική βελτίωση και μειώνει τα συμπτώματα της ασθένειας. Αναφέρει επίσης ότι οι IL-4 και η IL-13 βοηθούν στην επικάλυψη και προσπέλαση της νόσου αυτής.

Λίγα χρόνια αργότερα, οι Poera-Guyon και συνεργάτες (2005) αποκαλύπτουν ότι όσον αφορά το TGF-β, φαίνεται να συμμετέχει στην αναστολή της δραστηριότητας της νόσου και να προσφέρει θεραπευτικές ιδιότητες, κάτι στο οποίο συμφωνούν οι Zhang και συνεργάτες (1997)

καθώς θεωρούν ότι το TGF- β δρώντας μέσω ανοσοκατασταλτικών μηχανισμών απενεργοποιεί και καταστέλλει τη δράση άλλων κυτταροκινών.

Επιπλέον, οι Poea-Guyon και συνεργάτες (2005) μας επισημαίνουν ότι το TNF- α / β διερευνάται επίσης διότι δείχνει να δρα στο σύστημα άλλων κυτταροκινών και επηρεάζει την ανοσοαπάντηση. Αυτή η ιδέα βρίσκει σύμφωνους τους Skeie και συνεργάτες (1999) οι οποίοι έχουν ανακαλύψει υψηλά επίπεδα TNF- α και β σε σοβαρής μορφής MG.

Άλλοι ερευνητές μας διευκρινίζουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της έκκρισης IL-1 β , IL-2, IL-6 και υπερπλασία του θύμου αδένου.

Ακόμη, ο Dinarello (2000) σημειώνει ότι πιθανόν οι χημειοκίνες να εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια της νόσου όπως επίσης και η IL-18.

Έτσι λοιπόν, σήμερα, και βάση των ανωτέρων, αρκετές είναι οι κυτταροκίνες οι οποίες αναστέλλονται με σκοπό το σχεδιασμό νέων φαρμάκων και αρκετές εκείνες οι οποίες χορηγούνται ως θεραπευτικά μέσα σε διάφορες αυτοάνοσες παθολογικές καταστάσεις.

Συμπερασματικά, τα τελευταία χρόνια πολλές είναι εκείνες οι μελέτες που έδειξαν ότι οι κυτταροκίνες παίζουν βασικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της MG.

Η βαριά μυασθένεια είναι μια αυτοάνοση πάθηση η οποία χαρακτηρίζεται από αδυναμία και κόπωση των σκελετικών μυών και στην οποία ευθύνονται τα αυτοαντισώματα έναντι του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης που δρουν στην μετασυναπτική μεμβράνη, στο σημείο της νευρομυϊκής σύναψης.

Η κατανόηση μας ως προς την παθογένεια, την ανοσολογία και μοριακή βιολογία της νόσου αυξήθηκε κατά πολύ τις τελευταίες 3 δεκαετίες. Είναι σχεδόν δυνατή η διαμόρφωση της διάγνωσης της ασθένειας με τα ήδη υπάρχοντα τεστ. Οι σύγχρονες θεραπείες είναι υψηλά επιτυχείς ενώ, η θνησιμότητα σε θεραπευμένη ασθένεια φτάνει σχεδόν το μηδέν.

Η βαθύτερη κατανόηση των κυτταροκινικών μηχανισμών σε συνδυασμό με την ανάπτυξη της τεχνολογίας επισύρουν το ενδιαφέρον και ανοίγουν νέους θεραπευτικούς ορίζοντες καθιστώντας τις κυτταροκίνες ελκυστικούς στόχους θεραπευτικών ανοσοπαρεμβάσεων.

Ωστόσο, υπάρχουν ακόμα σημαντικά σκοτεινά σημεία στην γνώση μας ως προς την προέλευση της νόσου, τους ευθυνόμενους παράγοντες στην χρονιότητα αυτής, τον τρόπο ίασης και ειδικά το βαθύτερο ρόλο των κυτταροκινών στην παθογένεια της νόσου και γενικότερα των αυτοάνοσων νοσημάτων.

Πρόταση και πρόκληση προς τους ερευνητές αποτελεί αυτό το κομμάτι και αυτό το κενό στην μέχρι σήμερα βιβλιογραφία κάτι που μας προκαλεί να το αναζητήσουμε.

BIBΛIOΓPAΦIA

- 1) **Abbas A., Lichtman A., Pillai S. (2007)** *Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia: 6th Edition, W.B Saunders Co.
- 2) **Agarwal R., Reddy C., Gupta D. (2006)** "Non-invasive ventilation in acute neuromuscular respiratory failure due to Myasthenic crisis: case report and review of literature", *Emerg Med J* 2006; 23:e6.
- 3) **Akira S., Hirano T., Taga T., Kishimoto T. (1990)** "Biology of multifunctional cytokines: IL-6 and related molecules (IL-1 and TNF- α)", *FASEB J*.1990; 4 (11).
- 4) **Arai K., Lee F., Miyajima A., Miyatake S., Arai N., Yokota T. (1991)** "Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses", *Annu Rev Biochem* 59,783-836.
- 5) **Arkin M., Randal M., Delano W., Hyde J., Luong T., Oslob J., Raphael D., Taylor L., Wang J., Wells J., McDowell R., Braisted A. (2003)** "Binding of Small Molecules to an Adaptive Protein-Protein Interface", *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 100, pp.1603.
- 6) **Benatar M., Phil D. (2010)** "Pearls: Myasthenia", *Semin Neurol* 2010;30:35-37.
- 7) **Bidwell J., Keen L., Gallagher G., Kimberly R., Huizinga T., McDermott MF., Oksenberg J., McNicholl J., Pociot F., Hardt C., D'Alfonso S. (1999)** "Cytokines gene polymorphism in human disease", *Genes and Immunity* (1999)1,3-19.
- 8) **Bingham CO 3rd (2002)** "The pathogenesis of rheumatoid arthritis: pivotal cytokines involved in bone degradation and inflammation", *J Rheumatol Suppl.*2002; 65:3-9.
- 9) **Boulanger M., Chow D., Brevnova E., Garcia K. (2003)** "Hexameric Structure and Assembly of the Interleukin 6/ IL-6 Alpha-Receptor/ Gp 130 Complex", *Science*, 300, p.2101.
- 10) **Buettner U. (2003) a** "Myasthenie grave et syndromes myastheniques (1^{re} partie)", *Forum Med Suisse*, 2003, No 36 : 838-842.
- 11) **Buettner U. (2003) b** "Myasthenie grave et syndromes myastheniques (2e partie)", *Forum Med Suisse*, 2003, No 37 : 869-874.
- 12) **Burteau C., Willems L., Kettmann R. (2007)** "Les chemokines et leurs recepteurs: role dans les infections virales et dans les pathologies cancéreuses", *Biotechnol.Agron.Soc.Environ.*2007 11(2) ,141-150.
- 13) **Carter D et al. (1990)** "Purification, cloning, expression and characterization of an Interleukin I receptor antagonist protein", *Nature* 344,633.
- 14) **Changeux J.P. (1993)** "Chemical signalling in the brain", *Sci.Am.*269,58-62.
- 15) **Chaudhuri A., Behan P. (2008)** "Myasthenic crisis", *Q J Med* 2009; 102:97-107.

- 16) **Conti-Fine B., Milani M., Kaminski H. (2006)** “Myasthenia gravis: past, present, and future”, *J. Clin. Invest.* 116:2843-2854(2006).
- 17) **Dinarello C. (2000)** “Proinflammatory Cytokines”, *Chest* 2000;118:503-508.
- 18) **Γαβρά Η. (2007)** “Έκφραση, απομόνωση και χαρακτηρισμός των εξωκυτταρικών περιοχών των β και δ υπομονάδων του υποδοχέα της Ακετυλοχολίνης”. “Μεταπτυχιακή Διατριβή”, Εργαστήριο μοριακής νευροβιολογίας και ανοσολογίας του Ελληνικού Ινστιτούτου Παστέρ, Πάτρα.
- 19) **Goldsby R., Kindt T., Osborne B. (2003) a** *Les cytokines. In: Immunologie. Le cours de Janis Kuby, Paris :2nd ed, Edition Dunod.*
- 20) **Goldsby R., Kindt T., Osborne B., Kuby J. (2003) b** *Les Cytokines. In: Immunology. W.H Freeman and Company, New York: 5th Edition.*
- 21) **Guepratte N., Lebuissou D. (2002)** “Conduite a tenir devant un ptosis acquis”, *J Fr.Ophthalmol.*, 2002 ;25,3,341-343.
- 22) **Hirsch N. (2007)** “Neuromuscular junction in health and disease”, *Br J Anaesth* 2007; 99:132-8.
- 23) **Hu X., Tang M., Fisher A., Olashaw N., Zuckerman K. (1999)** “TNF-alpha-induced growth suppression of CD34+ myeloid leukemic cell lines signals through TNF receptor type I and is associated with NF-kappa B activation”, *J Immunol.*1999 Sep 15;163 (6):3106-15.
- 24) **Huang S., Tan L. (2010)** “Research advancement in immunopathogenesis of Myasthenia Gravis”, *Neurosci Bull* 2010, 26(1):85-89.
- 25) **Hughes B., Moro De Casillas ML., Kaminski H. (2004)** “pathophysiology of Myasthenia Gravis”, *Seminars in Neurobiology/* vol.24, number 1.
- 26) **Hughes B., Kusner L., Kaminski H. (2006)** “Molecular architecture of the neuromuscular junction”, *Muscle Nerve*, 33,445-61.
- 27) **Im SH., Barchan D., Maiti PK., Raveh L., Sourayon M., Fuchs S. (2001)** “Suppression of experimental MG, a B cell-mediated autoimmune disease, by blockade of IL-18”, *The FASEB Journal*, vol.15, 0892-6638/01/0015-2140.
- 28) **Janeway C., Travers P., Walport M., Capra J.E. (1999)** *Immunobiology: The immune system in health and disease, Current Biology Publications, university of Michigan, 4th Edition.*
- 29) **Javor J., Buc M. (2006)** “Cytokine gene polymorphisms in autoimmune diseases”, *Československá fyziologie* 55/2006 č. 1.
- 30) **Juel V., Massey J. (2007)** “Myasthenia gravis”, *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007, 2,44, p.1-13.

- 31) **Κασσιάνη Α. (2008)** “Ο ρόλος της οδού ενεργοποίησης που ελέγχει η αύξηση του c AMP στην εκλεκτική ρύθμιση παραγωγής κυτταροκινών από τα T-λεμφοκύτταρα”. ‘Διδακτορική Διατριβή’, Εργαστήριο μικροβιολογίας, Τμήμα ιατρικής πανεπιστημίου Πατρών.
- 32) **Κασιμάλη Β. (2008)** “Κυτταροκίνες και Ανοσοπαρέμβαση”, *ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ*.2008;70(1):29-32. Seminar.
- 33) **Kishi K., Ellingsworth L., Ogawa M. (1989)** “The suppressive effects of type β transforming growth factor on primitive murine progenitors”, *Leukemia* 3:687, 1989.
- 34) **Kothari M. (2004)** “Myasthenia Gravis”, *JAOA*, Vol 104, No9, 2004.
- 35) **Λεωνίδου Α. (2008)** “Η επίδραση της υπεργλυκαιμίας του στρες στην ανοσολογική απάντηση και κλινική πορεία ασθενών με σήψη. “Διδακτορική Διατριβή”, Τμήμα ιατρικής πανεπιστημίου Πατρών.
- 36) **Llábrés M., Molina-Martinez F., Miralles F. (2005)** “Dysphagia as the sole manifestation of Myasthenia Gravis”, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1297-1300.
- 37) **Λογοθέτης Ι., Μυλωνάς Ι.(2004)** *ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ ΛΟΓΟΘΕΤΗ*. Θεσσαλονίκη: University Studio Press.
- 38) **Male D., Brostoff J., Rott D., Roitt I. (2006)** *Immunology*, Elsevier Health Science, Canada, 7th Edition, Cpt 6, appendix 3.
- 39) **Meriggioli M., Sanders D. (2009)** “Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity”, *Lancet Neurol*.2009 May ; 8(5):475-490.
- 40) **Metcalf D. (1996)** “Lineage Commitment of hemopoietic progenitor cells in developing blast cells: Influence of CSF”, *Natl Acad Sci USA* 88:11310, 1991.
- 41) **Milani M., Ostlie N., Wang W., Conti-Fine B. (2003)** “T cell and cytokines in the pathogenesis of acquired Myasthenia Gravis”, *Ann NY Acad Sci*.2003.998:284-307.
- 42) **Mimenza-Alvarado A., Tellez-zenteno J., Garcia-Ramos G., Estanol B. (2007)** “La historia de la miastenia gravis. Los hombres y las ideas”, *Neurologia* 2007 ; 22 (0) :0-0.
- 43) **Παπαστεριάδη Χ. (2008)** “ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ”, *ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ*. 2008;70(1):14-14. Seminar.
- 44) **Picone O., Audibert F., Gajdos P., Fernandez H. (2003)** “Myasthenie et grossesse.A propos de 13 grossesses”, *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003 ; 32 :654-659.

- 45) **Poea-Guyon S., Christadoss P., Le Panse R., Guyon T., De Baets M., Wakkach A., Bidault J., Tzartos S., Berrih-Arknin S. (2005)** "Effects of Cytokines on Acetylcholine Receptor Expression: Implications for Myasthenia Gravis", *J. Immunol.*2005; 174(10):5941-5949.
- 46) **Roitt I., Brostoff J., Male D. (2001)** *Immunology, Mosby, Chap.9.*, 3^{ed} Edition, p.157-161; Chap.10, p.163-171, De Boek & Larcier s.a., 2002. Ed. De Boek universite, Belgique.
- 47) **Salsaa M. (2006)** "Παραγωγή ευοδωτικών και ανασταλτικών για την αιμοποίηση παραγόντων από κύτταρα του αίματος και μυελού απόμων με β-Μμεσογειακή αναιμία". "Διδακτορική διατριβή", Σχολή επιστημών υγείας-Τμήμα Ιατρικής-Παθολογική κλινική Αιματολογικό τμήμα, Πάτρα.
- 48) **Saoudi A., Bernard I., Hoedemaekers A., Cautain B., Martinez K., Druet P., DeBaets M., Guery JC. (1999)** "Experimental Autoimmune MG May Occur in the Context of a Polarized Th1-or Th2-Type Immune Response in Rats", *J.Immunol.*1999;162;7189-7197.
- 49) **Seneviratne J., Mandrekar J., Wijdicks E., Rabinstein A . (2008) a** "Predictors of Extubation Failure in Myasthenic Crisis", *Arch Neurol.*2008; 65 (7):929-933.
- 50) **Seneviratne J., Mandrekar J., Wijdicks E., Rabinstein A. (2008) b**"Non invasive ventilation in myasthenic crisis", *Arch Neurol*,2008,65,1,p.54-58.
- 51) **Σιδέρης Σ. (2007)** "Ανασυνδυασμένα τμήματα του ανθρώπινου νικοτινικού υποδοχέα για την κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών της βαριάς Μυασθένειας". "Διδακτορική διατριβή", Τμήμα Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Πατρών.
- 52) **Skeie G., Pandey J., Aarli J., Gilhus N. (1999)** "TNFA and TNFB Polymorphisms in Myasthenia Gravis", *Arch Neurol.* 1999;56:457-461.
- 53) **Song X., Torphy T., Griswold D., Shealy D. (2002)** "Coming of Age: Anti-Cytokine Therapies", *molecular intervention*, volume 2, issue 1.
- 54) **Steven M., DePalo O & V. (2001)** "Anti-inflammatory Cytokines", *Chest* 2000; 117:1162-1172.
- 55) **Ταράση Α.(2008)** "Βιολογικές Δράσεις των Κυτταροκινών", *ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ.* 2008;70(1):18-23. Seminar.
- 56) **Tellez-Zenteno J., Hernandez-Ronquillo L., Salinas V., Estanol B., Da Silva O. (2004)** "Myasthenia gravis and pregnancy: clinical implications and neonatal outcome", *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2004, 5:42.

- 57) **Thanvi B., Lo T. (2004)** "Update on myasthenia gravis. Post grad", *Med J* 2004; 80:690-700.
- 58) **Torpy J. (2005)** "Myasthenia Gravis", *JAMA Journal of American Medical Association*. 2005-Vol 293, No.15.
- 59) **Τσιάμαλος Π. (2009)** "Μυασθένεια με αντί-MuSK αντισώματα: Επιδημιολογία και Ανοσολογικά χαρακτηριστικά". «Μεταπτυχιακή εργασία». Σχολή επιστημών υγείας, τμήμα φαρμακευτικής- εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας-Ανοσολογίας του πανεπιστημίου Πατρών.
- 60) **Τσιμπρή Ε. (2003)** "Βαριά μυασθένεια: δημογραφικά στοιχεία, διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση". «Διδακτορική Διατριβή», Τμήμα ιατρικής πανεπιστημίου Πατρών.
- 61) **Τσιρογιάννη Α. (2008)** "Κυτταροκίνες- Μέθοδοι προσδιορισμού-Κλινικές εφαρμογές", *ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ*. 2008;70(1):24-28. Seminar.
- 62) **Vaidya H. (2006)** "Case of the month: Unusual presentation of myasthenia gravis with acute respiratory failure in the emergency room", *Emerg Med J* 2006; 23: 410-413.
- 63) **Vincent A., Palace J., Hilton-Jones D. (2001)** " Myasthenia gravis", *The Lancet* 357:2122-2128.
- 64) **Werneck L., Scola R., Germiniani F., Comerlato E., Cunha F. (2002)** "MYASTHENIC CRISIS Report of 24 cases", *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60 (3-A):519-524.
- 65) **Whicher J., Evans S. (1990)** "Cytokines in Disease", *CLIN.CHEM*.36/7,1269-1281.
- 66) **William E. et al. (1994)** "Lymphocyte responses and Cytokines", *Review Cell*. Vol 76.241-251.
- 67) **Ψαρρά Α. (2008)** "Κυτταροκίνες. Γενικά χαρακτηριστικά", *ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ*. 2008;70(1):15-17. Seminar.
- 68) **Zdanov A., Schalk-Hihi C., Wlodawer A. (1996)** "Crystal Structure of Human Interleukin 10 at 1.6 A Resolution and a Model of a Complex with its Soluble Receptor", *Protein Sci*.5, pp.1955.
- 69) **Zhang G., Navikas V., Link H. (1997)** "Cytokines and the pathogenesis of Myasthenia Gravis", *Muscle Nerve*.1997; 20(5):543-51.

ΙΣΤΟΣΕΛΙΔΕΣ

- a. **Berrih-Arknin S. (2009) a** "Zoom sur la recherche dans la myasthenia auto-immune". Retrieved July 2010, from the website http://www.afm-france.org/e_upload/e-pdf/zoom/avancees2010_myasthenie/index.htm#/1.
- b. **Berrih-Arknin S. (2009) b** "Myasthenie auto-immune (myasthenie gravis)". Retrieved July 2010, from the website http://www.myobase.com/GEIDEFile/P_myasth%C5%BDnie.pdf?Archive=193085791126&File=P_myasth%...
- c. **Brian E., Caliandro R., Debrosse D., Girard P., Gossot D., Magdeleinat P., Raynaud C., Stern JB. (2010)** "Thymectomie (Ablation du Thymus)". Retrieved June 2010, from the website http://www.imm.fr/fileadmin/fichier_redacteur/05-Specialites/pdf/FIP_Thoracique/Thymectomie.pdf.
- d. **Brokstad K. (2009)** "Cytokines and chemokines- chapter 12". Retrieved November 2010, from the website http://www.uib.no/Broegelmann/brsi/add903/Addition903_files/chapter12.pdf.
- e. **Detection mechanism (1998)**, Immunoassay Wikipedia-FlowCytometry(Flow)-GenWay Biotech, Inc., Retrieved August 2010, from the website http://www.genwaybio.com/gw_file.php?fid=6058.
- f. **Feiss P. (2003)** "La Transmission Neuromusculaire". Retrieved July 2010, from the website http://www.medecine.unilim.fr/formini/anesthesie/des/transmissions_neuromusculaires.pdf.
- g. **Herson S., Tranchant C. (2009)** "La myasthenie acquise", Encyclopedie Orphanet Grand Public. Retrieved July 2010, from the website [www.orpha.net./data/patho/Pub/fr/MyasthenieAqoise-FRfrPub667v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/MyasthenieAqoise-FRfrPub667v01.pdf).
- h. **Jaeger C. (1993)** "Myasthenie". Retrieved august 2010, from the website http://www.afm-france.org/e_upload/pdf/MMMyasthenie-05_1993.pdf.
- i. **Jaeger C. (2001)** "LA MYASTHENIE (MYASTHENIA GRAVIS)". Retrieved June 2010, from the website www.afm-france.org/e.../DetailMYASTH-010328.doc.
- j. **Lefranc D. (2010)** "Cytokines et Anti-cytokines", Laboratoire d'immunologie CHR&U Lille. Retrieved September 2010, from the website <http://www3.univlille2.fr/immunologie/labo/Cours/DES/Cytokines-DL.pdf>.
- k. **Shata M. (2009)** "The usage of ELISPOT techniques to measure cytokines (IFN- γ , IL-4 or IL-10)". Retrieved August 2010, from the

website <http://www.protocol-online.org/prot/Protocols/ELISPOT.3456.html>.

- l. **Τζάρτος Σ. (2008) a** “Μυασθένεια, Πληροφορίες για τους ασθενείς και τις οικογένειες τους”. EuroMyasthenia, Institut Pasteur Hellenic. Retrieved august 2010, from the website [http://myasthenia.gr/uploads/pdf/MG booklet Greek printed final.pdf](http://myasthenia.gr/uploads/pdf/MG_booklet_Greek_printed_final.pdf).
- m. **Τζάρτος Σ. (2008) b** “Φυσική Ανοσία: Η προίμη άμυνα κατά των λοιμώξεων”. FarmAnos-2pdf.pdf. Retrieved October 2010, from the website http://www.pharmacy.upatras.gr/index.php/el/latest-news/doc_download/123----2.
- n. **Urtizbera JA. (2006)** “Myasthenie auto-immune”. Retrieved June 2010, from the website <http://medias.afm-telethon.fr/Media/30/file.pdf>.