



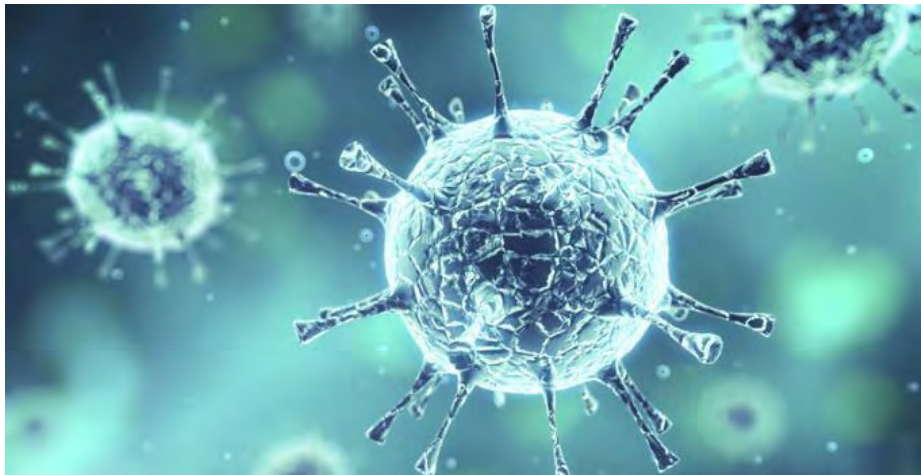
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**Ο ΑΝΟΣΟΥΘΟΜΙΣΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ
ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΩΝ ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΩΝ
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΠΟΛΕΜΗΣΗ
ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ.**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ



ΚΕΛΕΠΟΥΡΗ ΔΗΜΗΤΡΑ-ΕΥΔΟΚΙΑ

ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ

ΛΑΡΙΣΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ 2018

Επιβλέπων Καθηγητής

Δημήτριος Π. Μπόγδανος, Αναπλ. Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νόσημάτων.

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Δημήτριος Π. Μπόγδανος, Αναπλ. Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων,
Επιβλέπων Καθηγητής.

Ευτέρπη Ζαφειρίου, Επικ. Καθηγήτρια Δερματολογίας, Παν. Θεσσαλίας, Μέλος
Τριμελούς Επιτροπής.

Ευθύμιος Δαρδιώτης, Επικ. Καθηγητής Νευρολογίας, Παν. Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς
Επιτροπής.



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

**THE IMMUNOMODULATORY ROLE OF FLAVONOIDS AND OTHER FOOD
SUPPLEMENTS IN THE TREATMENT OF AUTOIMMUNE DISEASES**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ABSTRACT.....	5
---------------	---

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

A1. Εισαγωγή.....	6
A2. Φυσική και Επίκτητη Ανοσία.....	6
A3. Κύτταρα του Ανοσοποιητικού Συστήματος.....	8
A3.1. α) Φαγοκύτταρα, β) Μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα γ) Κύτταρα φυσικοί φονείς.....	9
A3.2. Λεμφοκύτταρα : α) Β κύτταρα β) Τ κύτταρα ι). Βοηθητικά 12 ii). Κυτταροτοξικά iii). Κατασταλτικά, Κύτταρα Μνήμης.....	12
A4. Επιλογή των Τ λεμφοκυττάρων στο θύμο.....	14
A4.1. Θετική και αρνητική επιλογή των αναπτυσσόμενων Τ κύτταρων.....	14
A4.2 Η θεωρία της επιλογής των κλώνων.....	15
A5. Κυτταροκίνες.....	15
A5.1 Μεσολαβητές της φυσικής ανοσίας : α) Ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) β) Παράγοντας Νέκρωσης Όγκου-α (TNF-α) γ) Ιντερλευκίνη 17.....	18
A6. Αυτοανοσία.....	20
A6.1. Αιτίες Αυτοανοσίας : α) Μοριακός μιμητισμός, β) Γενετική προδιάθεση σε αυτοάνοσες παθήσεις, γ) Δυσλειτουργία κυτταροκινών.....	20
A6.2 ΑΝΟΣΟΑΝΟΧΗ.....	22

B. ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΗ

B1. Ορισμός.....	24
B2. Κατηγορίες φλαβονοειδών.....	24
B3. Ιδιότητες φλαβονοειδών.....	27
B4. Βιοδιαθεσιμότητα και μεταβολισμός των φλαβονοειδών.....	28

Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Γ1. ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΣΤΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ.....	29
----------------------------------------------------	----

Γ2. T-REGS.....	30
Γ3. Th-17.....	30
Γ3.1 ΧΗΜΕΙΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ Th-17.....	33
Γ3.1 Th 17-1.....	34
Δ. ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	
Δ1. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα	
Δ1.1 Γενικά.....	34
Δ1.2 Παθογένεια της νόσου.....	35
Δ2. Σκλήρυνση κατά πλάκας	
Δ2.1. Γενικά.....	37
Δ2.2. Παθογένεια της νόσου.....	37
Δ3. Ψωρίαση	
Δ3.1. Γενικά.....	41
Δ3.2 Παθογένεια της νόσου.....	41
Ε. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	
44	
ΣΤ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	
ΣΤ.1 Ρευματοειδής Αρθρίτιδα	
ΣΤ1.1 Οροξυλίνη Α.....	44
ΣΤ1.2 Μπαικαλίνη.....	45
ΣΤ1.3 Ικαρίνη.....	46
ΣΤ1.4 Προανθοκυανιδίνες.....	47
ΣΤ1.5 Γλυκόριζα : Ναρινγενίνη, Ισολικουιριτιγενίνη.....	49
ΣΤ1.6 Ανθοκυανιδίνες από Σόγια.....	51
ΣΤ.2 Πολλαπλή σκλήρυνση	
ΣΤ2.1 Εσπεριδίνη.....	53

ΣΤ2.2 Γαλλική Επιγαλλοκατεχίνη πράσινου τσαγιού.....	54
ΣΤ2.3 Λικοχαλκόνη Α.....	55
ΣΤ2.4 Γενιστεΐνη.....	55
ΣΤ2.5 Κουερσετίνη.....	56
ΣΤ2.6 Απιγενίνη.....	56
ΣΤ.3 Ψωρίαση	
ΣΤ3.1 Αστιλβίνη.....	57
ΣΤ3.2 Λουτεολίνη.....	58
ΣΤ3.3 Κουερσετίνη.....	58
ΣΤ3.4 Ρεσερβατρόλη.....	59
ΣΤ3.5 Δελφινιδίνη.....	59
ΣΤ3.6 Γαλλική Επιγαλλοκατεχίνη.....	60
ΣΤ3.7 Αμεντοφλαβόνη.....	60
ΣΤ3.8 Ισολικουιριτιγενίνη.....	61
ΠΙΝΑΚΕΣ.....	62
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	69

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα φλαβονοειδή θεωρούνται ισχυροί αντιφλεγμονώδεις παράγοντες και έχει πλέον αρχίσει να φανερώνεται η ακριβής ανοσοτροποποιητική δράση τους ως θεραπευτικοί παράγοντες στα αυτοάνοσα νοσήματα. Ο ρόλος τους στην ανοσορύθμιση είναι λιγότερο κατανοητός. Πολλές μελέτες προσπάθησαν να ερευνήσουν το ρόλο διαφόρων φλαβονοειδών, κυρίως σε πειραματικά μοντέλα αυτοάνοσων νοσημάτων, κυρίως λόγω της πιθανής επίδρασής τους στην αύξηση των Tregs και στην ικανότητά τους να διεγείρουν μια υπερ-έκφραση των αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, κυρίως της IL-10. Η εμφάνιση της IL-17, μιας κυτταροκίνης που παράγεται κυρίως από τα Th-17 κύτταρα, ως μία ισχυρή προφλεγμονώδη κυτταροκίνη η οποία μετριάζει τη δράση των Tregs έχει προκαλέσει μία σειρά ερευνών οι οποίες ερευνούν το ρόλο των φλαβονοειδών στα Th-17 κύτταρα σε πειραματικά μοντέλα, όπως επίσης και σε ανθρώπινες αυτοάνοσες ασθένειες. Αυτή η εργασία αναλύει εξοχυνιστικά συσσωρευμένα δεδομένα όσον αφορά το ρόλο των φλαβονοειδών στις αυτοάνοσες παθήσεις ρευματοειδή αρθρίτιδα, σκλήρυνση κατά πλάκας και ψωρίαση.

ABSTRACT

Flavonoids have been considered powerful anti-inflammatory agents, and their exact immunomodulatory action as therapeutic agents in autoimmune diseases has started to emerge. Their role in the manipulation of immunoregulation is less understood. Several studies attempted to investigate the role of various flavonoids mainly in experimental models of autoimmune diseases, especially in the context of their potential effect on the increase of regulatory T cells (Tregs) and their ability to stimulate an overexpression of anti-inflammatory cytokines, in particular that of IL-10. The emergence of IL-17, a cytokine largely produced by Th17 cells, as a powerful proinflammatory stimulus which attenuates the induction of Tregs has prompted a series of studies investigating the role of flavonoids on Th17 cells in experimental models as well as human autoimmune diseases. This review thoroughly discusses accumulated data on the role of flavonoids on Th17 in rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and psoriasis.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

A1. Εισαγωγή

Κάθε ανοσολογική απάντηση περιλαμβάνει αρχικά την αναγνώριση του παθογόνου ή ξένου υλικού και στη συνέχεια την αντίδραση για την εξουδετέρωσή του. Ο οργανισμός για να αμυνθεί έναντι των βλαπτικών περιβαλλοντικών παραγόντων επιστρατεύει ποικίλους μηχανισμούς στους οποίους περιλαμβάνονται φυσικοί φραγμοί, ειδικά κύτταρα του αίματος και των ιστών καθώς και διάφορα αιματογενή δραστικά μόρια.

Ο όρος ανοσία χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει την κατάσταση στην οποία η ανάρρωση από συγκεκριμένες μεταδοτικές ασθένειες, οδηγούσε στη συνέχεια σε ανθεκτικότητα σε αυτές. Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ένα αρκετά ευπροσάρμοστο αμυντικό σύστημα με κύριο σκοπό να προστατεύσει τα σπονδυλωτά από παθογόνους οργανισμούς.

Ανοσία ορίζεται ως η ικανότητα των πολυκύτταρων οργανισμών να αντιστέκονται στην είσοδο επιβλαβών οργανισμών.^[1]

A2. Φυσική και Επίκτητη Ανοσία

Ορισμένοι από τους αμυντικούς μηχανισμούς υφίστανται πριν από την έκθεση του οργανισμού στον ξένο εισβολέα, στερούνται διακριτικής ικανότητας αναφορικά με τις ξένες ουσίες και η δράση τους δεν επεκτείνεται κατά τις επανειλημμένες επαφές με αυτές. Αυτό το σκέλος της ανοσίας ονομάζεται φυσική ανοσία (natural or native or innate immunity). Μεσολαβεί στην αρχική φάση της προστασίας απέναντι στις λοιμώξεις και στην επίκτητη ανοσία που αναπτύσσεται πιο αργά και αποτελεί το πιο αποτελεσματικό στάδιο της άμυνας απέναντι στα μικρόβια.

Η φυσική ή μη ειδική ανοσία υπάρχει πάντοτε στα υγιή άτομα, έτοιμη να εμποδίσει την είσοδο των μικροοργανισμών και να απομακρύνει από τους ιστούς του ξενιστή τους μικροοργανισμούς που έχουν καταφέρει να εισέλθουν σε αυτούς. Αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας του ξενιστή και καθοδηγεί την επίκτητη για την αποτελεσματική εξάλειψη των παθογόνων μικροοργανισμών.

Οι βασικοί μηχανισμοί της φυσικής ανοσίας είναι :

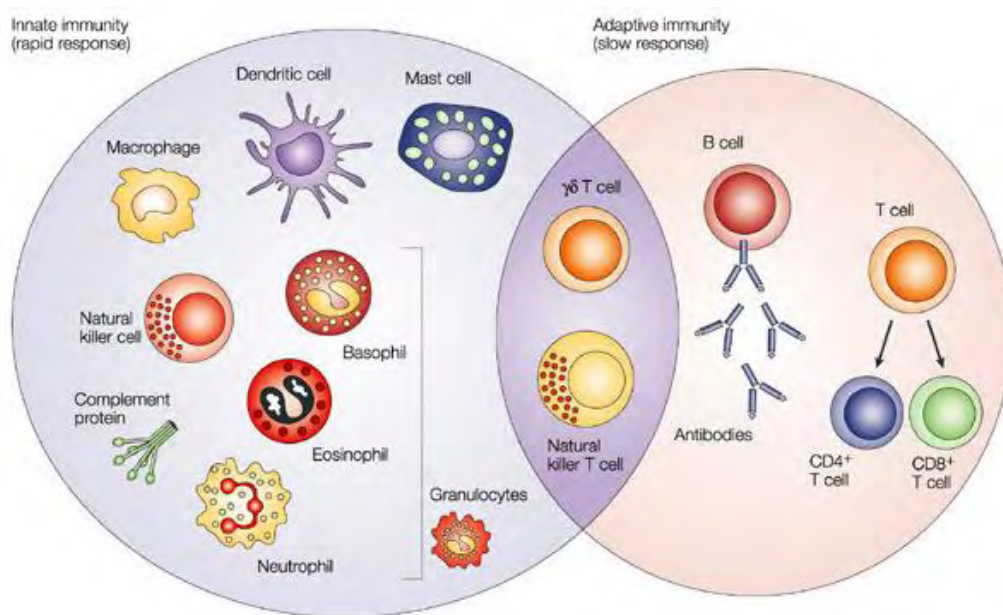
1. Επιθηλιακοί φραγμοί και φυσικά αντιβιοτικά που υπάρχουν στα επιθήλια.
2. Διαλυτοί παράγοντες όπως το συμπλήρωμα και πρωτεΐνες συμπληρώματος.
3. Κύτταρα όπως τα φαγοκύτταρα (ουδετερόφιλα και μακροφάγα) και τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα (NK).
4. Κυτταροκίνες, πρωτεΐνες που συντονίζουν και ρυθμίζουν πολλές από τις δραστηριότητες των κυττάρων της φυσικής ανοσίας.

Αν η φυσική ανοσία δεν κατορθώσει να εξουδετερώσει τις ξένες ουσίες κινητοποιούνται άλλοι μηχανισμοί που είναι εξαιρετικά ειδικοί για ορισμένες από αυτές και οι οποίοι βελτιώνουν

σημαντικά την αμυντική ικανότητα του οργανισμού κατά τις τυχόν μελλοντικές επαφές του με τις ίδιες ξένες ουσίες.

Η επίκτητη ή ειδική ανοσία αναγνωρίζει συγκεκριμένα αντιγόνα μέσω καλά δομημένων υποδοχέων σε λεμφοκύτταρα. Μία ισχυρή ανοσολογική απάντηση της ειδικής ανοσίας απαιτεί την παραγωγή πολλών διαφορετικών αντιγονικών υποδοχέων, όπου ο καθένας είναι ειδικά σχεδιασμένος για την καλύτερη σύνδεσή του με ένα συγκεκριμένο αντιγόνο. Υπάρχουν δύο τύποι επίκτητης ανοσίας :

1. Χυμική ανοσία, στην οποία μεσολαβούν πρωτεΐνες που ονομάζονται αντισώματα και οι οποίες παράγονται από κύτταρα που ονομάζονται Β λεμφοκύτταρα. Κύρια λειτουργία των αντισωμάτων είναι η αναγνώριση και εξουδετέρωση των αντιγόνων. Εκκρίνονται στην κυκλοφορία και στα υγρά των βλεννογόνων, όπου εξουδετερώνουν και απομακρύνουν τους μικροοργανισμούς.
2. Κυτταρική ανοσία, η οποία μεσολαβείται από τα Τ λεμφοκύτταρα τα οποία ενεργοποιούν τα φαγοκύτταρα για την καταστροφή των μικροοργανισμών. Η κυτταρική ανοσία επιτυγχάνει να καταστρέψει ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς, όπως ιούς και ορισμένα βακτήρια, το οποίο αδυνατεί να επιτύχει η χυμική ανοσία μέσω των αντισωμάτων.



Nature Reviews | Cancer

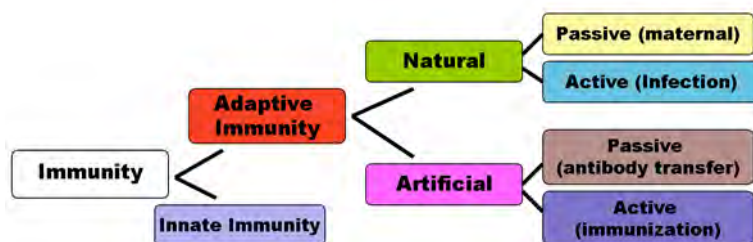
Εικόνα 1

Επίσης, η ειδική ανοσία έχει σημαντικές ιδιότητες που τη διακρίνουν από τη φυσική ανοσία και οι οποίες είναι :

- **Ειδικότητα** : Η ανοσιακή απάντηση είναι ειδική για κάθε αντιγόνο και μάλιστα για καθένα από τα επιμέρους δομικά στοιχεία των πολύπλοκων πρωτεϊνικών και πολυσακχαριδικών αντιγόνων. Όταν δηλαδή έχει προηγηθεί μια έκθεση σε ένα αντιγόνο

εμφανίζεται αυξημένη αντίδραση σε μεταγενέστερη επαφή μόνο με το αντιγόνο αυτό και όχι με άλλα ακόμα και αρκετά όμοια αντιγόνα. Τα τμήματα των αντιγονικών μορίων που αναγνωρίζονται από διαφορετικά λεμφοκύτταρα ονομάζονται αντιγονικοί καθοριστές ή επίτοποι.

- **Ετερογένεια** : Ο οργανισμός διαθέτει τεράστια ποικιλία κυττάρων διαφορετικής αντιγονικής ειδικότητας που λέγεται ρεπερτόριο λεμφοκυττάρων (lymphocyte repertoire). Το ανοσολογικό σύστημα των θηλαστικών μπορεί να διακρίνει 10⁹ διαφορετικούς αντιγονικούς επίτοπους. Αυτή η ετερογένεια (diversity) είναι αποτέλεσμα της δομικής ποικιλομορφίας των θέσεων σύνδεσης που διαθέτουν οι υποδοχείς των λεμφοκυττάρων για τα αντιγόνα.
- **Μνήμη** : Η έκθεση του ανοσολογικού συστήματος σε ένα ξένο αντιγόνο αυξάνει την ικανότητα απάντησής του σε μία νέα επαφή με το ίδιο αντιγόνο. Η ανοσιακή απάντηση μετά την επανειλημμένη έκθεση στο ίδιο αντιγόνο λέγεται δευτερογενής ή αναμνηστική ανοσιακή απάντηση και είναι συνήθως ταχύτερη, ισχυρότερη και ποιοτικά καλύτερη σε σχέση με την πρωτογενή απάντηση.^[2]



Εικόνα 2

A3. Κύτταρα του Ανοσοποιητικού Συστήματος

Τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος φυσιολογικά, απαντώνται είτε ως κυκλοφορούντα κύτταρα του αίματος και της λέμφου είτε συναθροισμένα στους λεμφαδένες και στο σπλήνα είτε κοντά στους επιθηλιακούς ιστούς του αναπνευστικού, γαστρεντερικού και ουρογενετικού συστήματος. Η κατανομή τους καθώς και η ικανότητά τους να κυκλοφορούν μεταξύ του αίματος, της λέμφου και των ιστών είναι σημαντικοί παράγοντες για την παροχή «προστασίας» έναντι των εξωγενών παθογόνων που εισβάλλουν στον οργανισμό.

Όλα τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος παράγονται στο μυελό από το αρχέγονο πολυδύναμο κύτταρο του μυελού των οστών (pluripotent stem cell) μέσω μίας διεργασίας διαφοροποίησης. Αυτή μεσολαβείται από παράγοντες όπως είναι οι κυτταρικές αλληλεπιδράσεις και η παρουσία διαλυτών ή μεμβρανικών κυτταροκινών. Έτσι, από το αρχέγονο κύτταρο παράγονται 4 κυτταρικές σειρές: τα ερυθροειδή κύτταρα απ' όπου παράγοντα τα ερυθρά, τα μεγακαρυκύτταρα από τα οποία παράγονται τα αιμοπετάλια, τα μυελοειδή κύτταρα από τα οποία προέρχονται τα κοκκιοκύτταρα και μονοκυτταρικά φαγοκύτταρα και τα λεμφοειδή κύτταρα που παράγουν τα λεμφοκύτταρα. Οι δύο τελευταίες κυτταρικές σειρές είναι σημαντικές για τη λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος. Επιπρόσθετα, κάθε κυτταρικός τύπος εκφράζει στην επιφάνειά του χαρακτηριστικά μόρια (markers) τα οποία αναγνωρίζονται και καταγράφονται με τα αρχικά CD (cluster of differentiation) και κάποιο νούμερο.

Στα κύτταρα της φυσικής ανοσίας συμπεριλαμβάνονται τα φαγοκύτταρα (μονοκύτταρα-μακροφάγα και κοκκιοκύτταρα), τα αιμοπετάλια και τα κύτταρα φυσικοί φονείς ή NK (natural killers) κύτταρα. Στα κύτταρα της ειδικής ανοσίας συμπεριλαμβάνονται τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και τα λεμφοκύτταρα (T και B).^[55]

A3.1 Κύτταρα της φυσικής ανοσίας

α) Φαγοκύτταρα

Τα φαγοκύτταρα έχουν σαν κύρια λειτουργία τους την φαγοκυττάρωση. Περιλαμβάνουν τα μονοκύτταρα μακροφάγα και τα πολυμορφοπύρρηνα κοκκιοκύτταρα. Τα κοκκιοκύτταρα έχουν λοβωτό, ανώμαλου σχήματος πυρήνα και ταξινομούνται σε ουδετερόφιλα, βασεόφιλα και ηωσινόφιλα ανάλογα με το πώς βάφονται τα κυτταροπλασματικά τους κοκκία. Τα ουδετερόφιλα που λέγονται και πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα αποτελούν την πλειοψηφία των λευκοκυττάρων (60-70% στους ενήλικες). Τα μονοκύτταρα μπορεί να κυκλοφορούν στο αίμα ή να βρίσκονται σε διάφορους ιστούς (σπλήνας, ήπαρ, πνεύμονες) όπου παρουσιάζουν ιδιαίτερα μορφολογικά χαρακτηριστικά και λειτουργία. Τα κοκκιοκύτταρα και τα μονοκύτταρα μακροφάγα επιτελούν τη λειτουργία της φαγοκυττάρωσης. Έχουν, δηλαδή, τη δυνατότητα να ενσωματώνουν ορισμένα σωματία τα οποία στη συνέχεια υφίστανται ενδοκυττάρια καταστροφή και αποδόμηση. Αυτή η διεργασία της φαγοκυττάρωσης περιλαμβάνει μία φάση προσκόλλησης του ξένου σώματος στην κυτταρική μεμβράνη η οποία ακολούθως αναδιπλώνεται γύρω από αυτό σχηματίζοντας ψευδοπόδια με αποτέλεσμα την ενσωμάτωσή του σε ένα φαγόσωμα. Η κάλυψη της επιφάνειας των αντιγονικών σωματίων με αντίσωμα που λέγεται οψωνοποίηση διευκολύνει την προσκόλληση του ξένου σωματίου στην κυτταρική μεμβράνη των φαγοκυττάρων μέσω της σύνδεσής του με τους υποδοχείς για το αντίσωμα. Τα φαγοκύτταρα αντιμετωπίζουν το ξένο υλικό είτε παράγοντας ενεργούς μεταβολίτες οξυγόνου και NO (μακροφάγα) που εκκρίνονται στο φαγόσωμα είτε χρησιμοποιώντας ένζυμα (ουδετερόφιλα) π.χ. λακτοφερρίνη που δεσμεύει το σίδηρο εμποδίζοντας έτσι κάποια βακτήρια να χρησιμοποιήσουν αυτό το ζωτικό για εκείνα στοιχείο. Τελικά, κοκκία και λυσοσώματα συντήκονται με το φαγόσωμα χύνοντας ένζυμα στο φαγολυσόσωμα που πέπτουν το περιεχόμενό του.

β) Μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα

Τα μονοπύρηννα φαγοκύτταρα ανήκουν στο σύστημα των μονοπύρηνων φαγοκυττάρων στο οποίο συγκαταλέγονται οι διάφορες μορφές που παίρνουν τα κύτταρα κατά τη διάρκεια διαφοροποίησης και ενεργοποίησής τους.

Τα πρόδρομα κύτταρα του μυελού των οστών διαφοροποιούνται και παράγουν τα προμονοκύτταρα, τα οποία εισέρχονται στο αίμα όπου διαφοροποιούνται σε μονοκύτταρα και παραμένουν περί τις 8 ώρες. Στη συνέχεια μεταναστεύουν μέσω του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων σε διάφορα όργανα και γίνονται μακροφάγα. Τα μονοκύτταρα του αίματος είναι μεγάλα (10-18 μm διάμετρο) σε σχέση με τα λεμφοκύτταρα. Έχουν πτυχωτή μεμβράνη, πεταλοειδή πυρήνα και αζουρόφιλα κοκκία. Περιέχουν συσκευή Golgi και λυσοσώματα που έχουν υπεροξειδάση και όξινες υδρολάσεις σημαντικές για την ενδοκυττάρια θανάτωση των μικροοργανισμών.^[87]

Στους διάφορους ιστούς τα μακροφάγα επιτελούν διαφορετικές λειτουργίες και έχουν ανάλογη μορφολογία και ονομασία (πίνακας 2-1). Σε διαφορετικούς τύπους εξελίσσονται επίσης τα μακροφάγα μετά την ενεργοποίησή τους (επιθηλιοειδή κύτταρα, πολυπύρηννα, γιγαντοκύτταρα, κλπ).

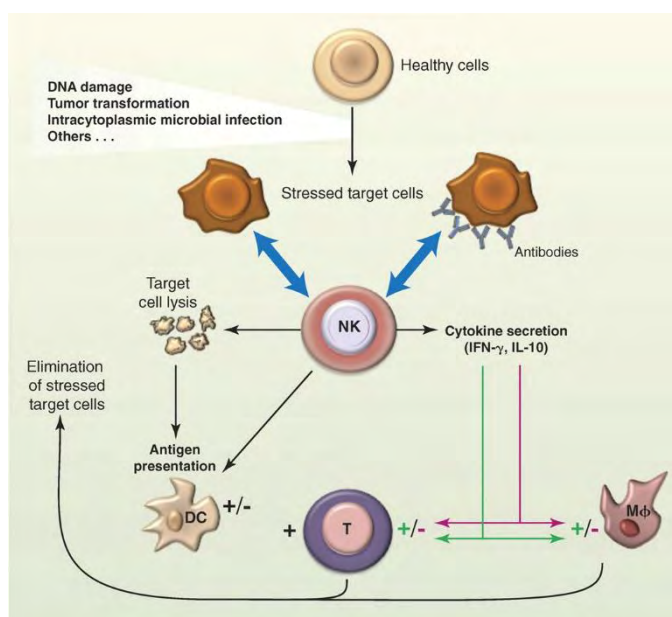
Τα μονοκύτταρα μακροφάγα έχουν δύο κύριες λειτουργίες: 1) είναι «επαγγελματικά» φαγοκύτταρα και απομακρύνουν αντιγόνα, 2) είναι αντιγονοπαρουσιαστικά δηλαδή προσλαμβάνουν, επεξεργάζονται και παρουσιάζουν πεπτιδικά αντιγόνα σε T κύτταρα. Εκτός από τα μονοκύτταρα-μακροφάγα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα είναι και τα B λεμφοκύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα καθώς και τα κύτταρα Langerhans και τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα.^[50]

Τα μακροφάγα σαν αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα «αναγνωρίζουν» πεπτιδικά αντιγόνα και τα παρουσιάζουν σε T λεμφοκύτταρα. Στη συνέχεια ενεργοποιούνται από κυτταροκίνες που εκκρίνουν τα βοηθητικά T λεμφοκύτταρα και διεγείρονται με αποτέλεσμα να εκδηλώνουν επαρκέστερα τη φαγοκυτταρική και κυτταροκτόνο δράση τους. Ταυτόχρονα, τα ενεργοποιημένα μακροφάγα εκκρίνουν πλήθος πρωτεϊνικών παραγόντων – κυτταροκινών – κυρίως την ιντερλευκίνη (IL- 1) και τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor ή TNF- α). Οι κυτταροκίνες των μακροφάγων προκαλούν συνάθροιση κυττάρων φλεγμονής στο σημείο της βλάβης ενώ συγχρόνως επιτείνουν την ενεργοποίηση των βοηθητικών T λεμφοκυττάρων. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα παράγουν επίσης αυξητικούς παράγοντες που επιδρούν σε ινοβλάστες και ενδοθηλιακά κύτταρα προάγοντας την επούλωση καθώς και υδρολυτικά ένζυμα που συμβάλλουν στην καταστροφή των παθογόνων.^[79]

Τα μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν επίσης νεκρά ή αλλοιωμένα κύτταρα του ίδιου οργανισμού. Αναγνωρίζουν κύτταρα που έχουν υποστεί απόπτωση, δηλαδή προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, και τα απομακρύνουν. Τα μονοκύτταρα-μακροφάγα έχουν στην επιφάνειά τους υποδοχείς για την προσκόλληση των μικροβίων (μέσω υδατανθράκων ή λιπιδίων αυτών) όπως είναι οι υποδοχείς-σκουπιδοφάγοι, οι υποδοχείς Toll (ομάδα επιφανειακών μορίων, μερικά από τα οποία συμμετέχουν στην μετάδοση σημάτων φλεγμονής – ανήκουν στη φυσική ανοσία) και οι υποδοχείς μαννόζης. Επίσης τα μονοκύτταρα-μακροφάγα έχουν στην επιφάνειά τους μόρια του μεγίστου συστήματος ιστοσυμβατότητας τάξεως I και II (απαραίτητα για την αντιγονοπαρουσίαση) και υποδοχείς για την ανοσοσφαιρίνη IgG και το συμπλήρωμα.^[87]

γ) Τα κύτταρα φυσικοί φονείς (natural killer cells ή NK cells)

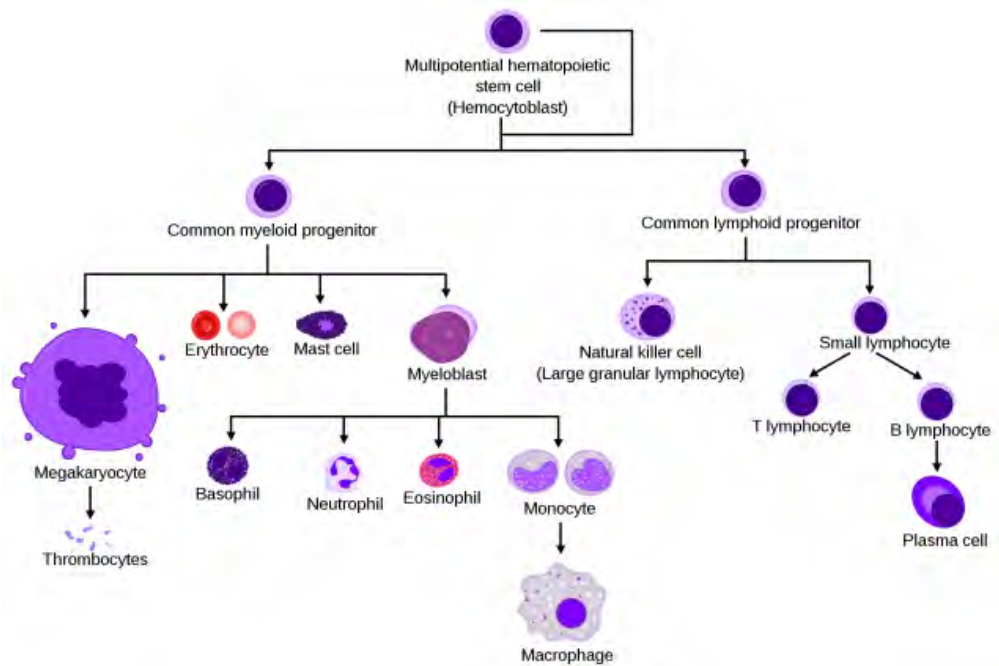
Τα NK κύτταρα εκφράζουν στην επιφάνειά τους χαρακτηριστικούς δείκτες. Αυτοί είναι το CD16 (FcγRIII) και το CD56 μόριο, ένα μόριο προσκόλλησης που ανήκει στην υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών. Τα ήρεμα NK κύτταρα εκφράζουν και τη β αλυσίδα του υποδοχέα της IL-2 ώστε η άμεση διέγερση με IL-2 καταλήγει σε ενεργοποίηση των NK κυττάρων. Η λειτουργία των NK κυττάρων είναι να αναγνωρίζουν και να σκοτώνουν κύτταρα μολυσμένα με ιούς και μερικά κύτταρα όγκων. Τα κύτταρα που εκφράζουν μόρια του μέγιστου συστήματος ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex ή MHC) προστατεύονται από την κυτταροτοξικότητα των NK κυττάρων. Ωστόσο, τροποποίηση των MHC μετά από λοίμωξη από ιό ή σε όγκους τα κάνει επιρρεπή στη θανάτωση από τα NK.



Εικόνα 3. Τα φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα (NK) αναγνωρίζουν πολλά κύτταρα φλεγμονής απουσία ή παρουσία αντισωμάτων (μπλε βέλη). Η ενεργοποίηση των NK κυττάρων λόγω αυτής της αναγνώρισης μπορεί να οδηγήσει στη λύση των κυττάρων-στόχων και στην παραγωγή πολλών κυτταροκινών και χημειοκινών, ανάλογα τη φύση της κατάστασης. Τα NK κύτταρα εκτός από την παραγωγή IFN- γ , σε καταστάσεις φλεγμονής παράγουν IL-10. Τα NK κύτταρα μπορούν, επίσης, να εξαλείψουν ανώριμα δενδριτικά κύτταρα (DC) και να προάγουν την ωρίμανση τους μέσω της IFN- γ και του TNF- α , οι οποίες οδηγούν σε αυξημένη παρουσίαση των αντιγόνων στα T-κύτταρα. Τα NK κύτταρα μπορούν να αυξήσουν ή να μειώσουν την παραγωγή των μακροφάγων μέσω IFN- γ (πράσινο βελάκι) ή μέσω IL-10 (κόκκινο βελάκι).

Τα NK κύτταρα σκοτώνουν επίσης στόχους καλυμμένους με IgG

αντισώματα μέσω του υποδοχέα για την IG (FcγRIII: CD16). Η ιδιότητα αυτή αναφέρεται σαν κυτταρική κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από το αντίσωμα (antibody-dependent cellular cytotoxicity ή ADCC). Τα NK κύτταρα όταν ενεργοποιούνται απελευθερώνουν ιντερφερόνη γ (IFN γ) και άλλες κυτταροκίνες (π.χ. IL-1 και GM-CSF) σημαντικές στην αιμοποίηση και ρύθμιση ανοσολογικών απαντήσεων.^[120]



Εικόνα 4

A3.2 Κύτταρα Επίκτητης Ανοσίας

Λεμφοκύτταρα

Τα λεμφοκύτταρα αποτελούν το 20-30% των εμπύρηνων κυττάρων του αίματος. Καθημερινά παράγεται μεγάλος αριθμός λεμφοκυττάρων στα πρωτογενή ή κεντρικά λεμφικά όργανα (θύμος και μυελός των οστών). Μερικά από αυτά μεταναστεύουν με την κυκλοφορία στους δευτερογενείς λεμφικούς ιστούς (σπλήνας, λεμφαδένες και λεμφικοί ιστοί που σχετίζονται με τους βλεννογόνους). Ο μέσος ενήλικας έχει περίπου 2×10^{12} λεμφοειδή κύτταρα και ο λεμφικός ιστός σαν σύνολο αντιπροσωπεύει περίπου το 2% του συνολικού βάρους σώματος.

Τα λεμφοκύτταρα έχουν ποικίλο μέγεθος (διάμετρος 6-10 μm) και διακρίνονται σε δύο τύπους: τα μικρά λεμφοκύτταρα που έχουν μεγάλο λόγο πυρήνα/κυτταροπλάσματος και στερούνται κυτταροπλασματικών κοκκίων και τα μεγαλύτερα λεμφοκύτταρα που έχουν μικρότερο λόγο πυρήνα/κυτταροπλάσματος, έχουν αζουρόφιλα κοκκία και λέγονται μεγάλα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα (large granular lymphocyte ή LGL).

Τα λεμφοκύτταρα εκφράζουν στην επιφάνειά τους ένα μεγάλο αριθμό διαφορετικών μορίων που χρησιμοποιούνται για τη διάκρισή τους σε υποπληθυσμούς. Πολλοί από αυτούς τους κυτταρικούς δείκτες αναγνωρίζονται με τη βοήθεια ειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων (mAb). Έχει αναπτυχθεί μία συστηματική ονοματολογία χρησιμοποιώντας το σύστημα CD. Υπάρχουν: α) δείκτες που είναι χαρακτηριστικοί για κάθε κυτταρική σειρά (π.χ. CD3 υπάρχει μόνο στα T λεμφοκύτταρα), β) δείκτες που βρίσκονται σε ώριμα και άλλοι σε αναπτυσσόμενα κύτταρα (π.χ. CD1 υπάρχει μόνο στα αναπτυσσόμενα θυμοκύτταρα), και γ) δείκτες που ανευρίσκονται σε

ενεργοποιημένα κύτταρα (π.χ. το CD25 εκφράζεται στα T κύτταρα μετά από διέγερση από αντιγόνα).^[12]

Τα λεμφοκύτταρα διακρίνονται σε δύο μεγάλους υποπληθυσμούς: τα T και τα B λεμφοκύτταρα.

α) **B λεμφοκύτταρα** : Παράγονται και ωριμάζουν στο μυελό των οστών και όπως αναφέρθηκε είναι υπεύθυνα για την παραγωγή αντισωμάτων. Τα B κύτταρα εκφράζουν τις μεμβρανικές μορφές των αντισωμάτων, οι οποίες χρησιμεύουν ως υποδοχείς αναγνώρισης αντιγόνου. Με την αλληλεπίδραση των μεμβρανικών αντισωμάτων με τα αντιγόνα επιτυγχάνεται η ενεργοποίηση των B κυττάρων και η διαφοροποίησή τους σε πλασματοκύτταρα τα οποία εκκρίνουν τα αντισώματα ή ανοσοσφαιρίνες.

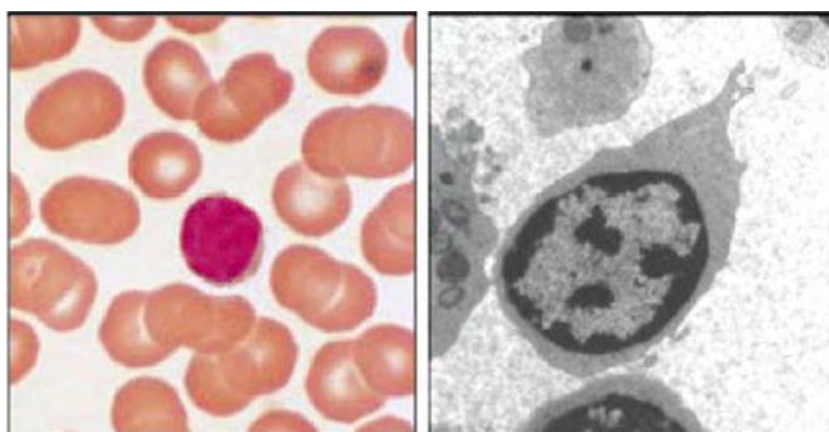
β) **T λεμφοκύτταρα** : Παράγονται στο μυελό των οστών και στη συνέχεια μεταναστεύουν στο θύμο αδένα όπου και ωριμάζουν. Αναγνωρίζουν μόνο πεπτιδικά τμήματα πρωτεϊνικών αντιγόνων τα οποία είναι προσδεμένα σε ειδικά μόρια παρουσίασης πεπτιδίων, τα οποία ονομάζονται μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) και βρίσκονται στην επιφάνεια εξειδικευμένων κυττάρων που ονομάζονται αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs). Τα T λεμφοκύτταρα διακρίνονται στους παρακάτω υποπληθυσμούς:

ι) **Βοηθητικά** : Φέρουν στην επιφάνειά τους το μόριο CD4⁺ και βοηθούν τα B λεμφοκύτταρα να παράγουν αντισώματα και τα φαγοκύτταρα να καταστρέψουν τους μικροοργανισμούς που έχουν ήδη φαγοκυτταρώσει.

ιι) **Κυτταροτοξικά** : Φέρουν στην επιφάνειά τους το μόριο CD8⁺ και προκαλούν άμεση λύση των κυττάρων που παράγουν ξένα αντιγόνα.

γ) **Κύτταρα Μνήμης**

Μερικά από τα B και τα T λεμφοκύτταρα μετά την επαφή τους με αντιγόνο διαφοροποιούνται σε λεμφοκύτταρα μνήμης, τα οποία βρίσκονται σε ηρεμία για μεγάλο χρονικό διάστημα και σε επόμενη επαφή τους με το ίδιο αντιγόνο παράγουν ανοσιακή απόκριση.^[1]



Εικόνα 5. Τα λεμφοκύτταρα είναι κυρίως μικρά και αδρανή κύτταρα. Η αριστερή εικόνα δείχνει μια μικρογραφία ενός μικρού λεμφοκυττάρου περικυκλωμένο από ερυθρά αιμοσφαίρια. Η δεξιά εικόνα δείχνει ηλεκτρονική μικρογραφία σάρωσης ενός μικρού λεμφοκυττάρου.

A4. Επιλογή T λεμφοκυττάρων στο θύμο αδέν

Οι πρόδρομες μορφές των T κυττάρων μεταναστεύουν από το μυελό των οστών στο θύμο αδέν, όπου και πραγματοποιείται η διαδικασία της ωρίμανσης. Η ανάπτυξη των T κυττάρων καθορίζεται από την αναγνώριση του MHC και αποτελεί τη διαδικασία της θετικής επιλογής. T λεμφοκύτταρα που δεν αναγνωρίζουν μόρια MHC στο θύμο πεθαίνουν με απόπτωση και αποτελεί την αρνητική επιλογή. Η θετική επιλογή εξασφαλίζει ότι όλα τα ώριμα T λεμφοκύτταρα θα είναι ικανά να αναγνωρίζουν τα ξένα αντιγόνα που θα παρουσιάζονται στα MHC μόρια. Η αρνητική επιλογή προστατεύει τον οργανισμό από τα T λεμφοκύτταρα που θα μπορούσαν να δράσουν βλαπτικά εναντίον του.

Κατά την πορεία της ωρίμανσης τα T κύτταρα παρουσιάζουν φαινοτυπικές αλλαγές στην έκφραση επιφανειακών μεμβρανικών αντιγόνων. Αρχικά, τα κύτταρα είναι διπλά αρνητικά (CD4-, CD8-) (στάδιο I), γίνονται διπλά θετικά (CD4+, CD8+) (στάδιο II) και καταλήγουν να είναι CD4+ ή CD8+, εκφράζουν CD3+, τον TCR και το μόριο CD44+ που μάλλον συμμετέχει στην μετανάστευση των T κυττάρων στα περιφερικά λεμφικά όργανα. Η ποικιλομορφία του TCR αναπτύσσεται στο εξωτερικό τμήμα του θυμικού φλοιού. Με τον ανασυνδυασμό διαφορετικών γονιδιακών τμημάτων δημιουργείται ένας μεγάλος αριθμός διαφορετικών TCR όμως τα θυμοκύτταρα που αποτυγχάνουν να αποκτήσουν λειτουργικό υποδοχέα πεθαίνουν.^[55]

A4.1 Θετική και αρνητική επιλογή των αναπτυσσόμενων T κυττάρων

Θετική επιλογή : Τα T κύτταρα αναγνωρίζουν αντιγονικά πεπτίδια που παρουσιάζονται με MHC μόρια από τα APC. Θετική επιλογή (θυμική εκπαίδευση) σημαίνει ότι μόνο τα κύτταρα με TCR που παρουσιάζουν μέτρια συγγένεια για ίδια MHC επιτρέπεται να αναπτυχθούν περαιτέρω. Η θετική επιλογή γίνεται μέσω των θυμικών επιθηλιακών κυττάρων που λειτουργούν σαν APC.

Τα T κύτταρα που εκφράζουν πολύ υψηλή ή πολύ χαμηλή συγγένεια για «ίδια» MHC παθαίνουν απόπτωση και πεθαίνουν στο φλοιό (απόπτωση είναι προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος που γίνεται με την ενεργοποίηση ενδογενών νουκλεασών που κατακερματίζουν το DNA).

Αρνητική επιλογή : Μερικά από τα θετικά επιλεγόμενα T κύτταρα μπορεί να έχουν υποδοχείς που αναγνωρίζουν «ίδια» στοιχεία άλλα εκτός των MHC μορίων. Αυτά τα κύτταρα εξαλείφονται με διαδικασία «αρνητικής επιλογής» που συμβαίνει όριο φλοιού-μυελού και στο μυελό. Τα θυμοκύτταρα αλληλεπιδρούν με αντιγόνα, διαπλεκόμενα κύτταρα και μακροφάγα. Μόνο τα θυμοκύτταρα που δεν αναγνωρίζουν «ίδια» αντιγόνα συνεχίζουν τη διαδικασία ανάπτυξής τους. Τα υπόλοιπα υφίστανται απόπτωση, καταστρέφονται και φαγοκυτταρώνονται από μακροφάγα στο βάθος του θυμικού μυελού.

Η αλληλεπίδραση των θυμοκυττάρων με επιθηλιακά και άλλα κύτταρα κατά την ωρίμανσή τους γίνεται με προσκολλητικά μόρια, π.χ. CD2 με το CD58 και παράλληλα εκκρίνονται κυτταροκίνες (π.χ. IL-1, IL-2, IL-7) που είναι απαραίτητες στην παραπάνω διεργασία.

Αρνητική επιλογή δεν γίνεται μόνο στο θύμο, καθώς δεν παρουσιάζονται όλα τα «ίδια» αντιγόνα στο θυμικό ιστό. Γίνεται και στην περιφέρεια μέσω: α) μείωσης των TCR και CD8 ώστε να μην

αλληλεπιδρούν τα κύτταρα με αυτοαντιγόνα και β) ανεργίας, δηλαδή έλλειψης έκφρασης συνδιεγερτικών μορίων και σημάτων. Τα ώριμα T κύτταρα μέσω φλεβιδίων ή λεμφοαγγείων εγκαταλείπουν το θύμο.^[59]

A4.2 Η θεωρία της επιλογής των κλώνων

Οι βασικές αρχές της θεωρίας της επιλογής των κλώνων (clonal selection hypothesis) που αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεώρησης της ειδικότητας των λεμφοκυττάρων και της αναγνώρισης του αντιγόνου είναι οι ακόλουθες:

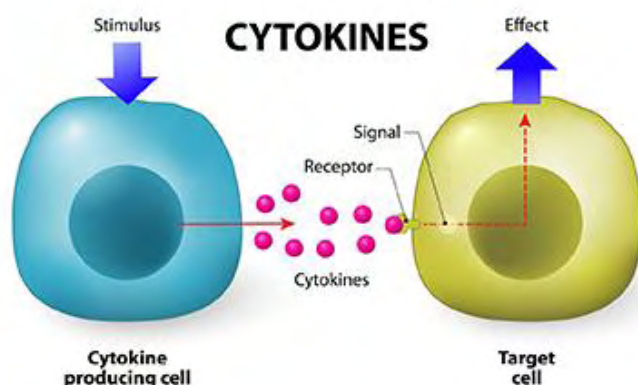
α) Κάθε οργανισμός διαθέτει ένα τεράστιο αριθμό T και B κυτταρικών κλώνων καθένας από τους οποίους προέρχεται από ένα ξεχωριστό πρόδρομο κύτταρο και είναι ικανός να αναγνωρίζει και να αντιδρά με ένα συγκεκριμένο αντιγονικό επίτοπο. Η δημιουργία αυτών των κλώνων προηγείται της επαφής και είναι ανεξάρτητη από την έκθεση του οργανισμού στο αντιγόνο. Ο αριθμός των λεμφοκυτταρικών κλώνων που διαθέτει κάθε οργανισμός υπολογίζεται σε 10⁹. Οι περισσότεροι, όμως, κλώνοι μένουν αχρησιμοποίητοι καθώς ο οργανισμός στη διάρκεια της ζωής του έρχεται σε επαφή με λιγότερα αντιγόνα.

β) Το αντιγόνο επιλέγει, μεταξύ των κλώνων που έχει ο οργανισμός, τον ειδικό γι' αυτό και τον ενεργοποιεί. Το αποτέλεσμα είναι ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση του κλώνου προς την παραγωγή ωρίμων, ανοσοδραστικών κυττάρων και κυττάρων μνήμης της ίδιας ειδικότητας.^[97]

A5. ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

Κυτταροκίνες

Οι κυτταροκίνες είναι πρωτεΐνες που εκκρίνονται από πολυάριθμα κύτταρα και παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενδοκυτταρική επικοινωνία. Βοηθούν στην αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος στα παθογόνα, αλλά επίσης ρυθμίζουν την αιμοποίηση, τη θεραπεία των πληγών, την αγγειογένεση και την επανοργάνωση παθολογικού ιστού. Οι κυτταροκίνες προσδένονται σε εξωκυττάρια τμήματα συγκεκριμένων πρωτεϊνών υποδοχέων στην εξωτερική μεμβράνη των κυττάρων και έτσι προκαλούν τις δράσεις τους. Μέσω αυτής της πρόσδεσης, στην οποία συμβάλλουν εσωκυττάρια τμήματα συγκεκριμένων υποδοχέων, πραγματοποιούνται συντονισμένες ενέργειες που οδηγούν σε λειτουργικές αλλαγές στα κύτταρα.^[80]



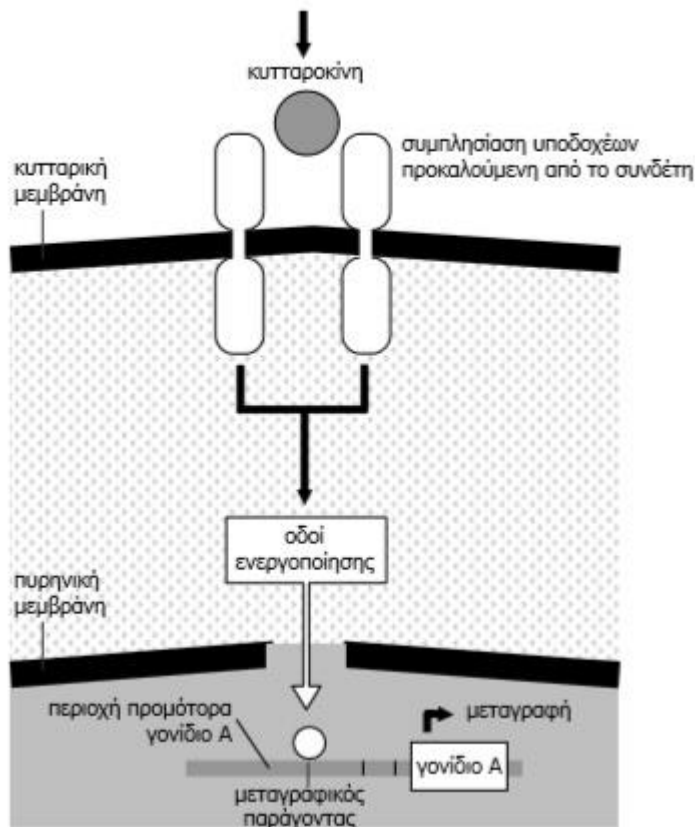
Εικόνα 6.

Οι κυτταροκίνες έχουν ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά:

- 1) Παράγονται κατά τη διάρκεια της δραστηρικής φάσης της ανοσιακής απάντησης επηρεάζοντας την επαγωγή και ρύθμιση.
- 2) Η έκκρισή τους είναι ταχεία, βραχείας διάρκειας και αυτοπεριοριζόμενη. Γενικά, οι κυτταροκίνες δεν αποθηκεύονται ενδοκυττάρια στα προσχηματισμένα μόρια αλλά παράγονται μέσω γονιδιακής μεταγραφής.
- 3) Πολλές κυτταροκίνες παράγονται αλλά και ασκούν τη δράση τους πάνω σε εντελώς διαφορετικά είδη κυττάρων (πλειοτροπισμός).
- 4) Συχνά ασκούν πολλαπλή διαφορετική επίδραση στους κυτταρικούς στόχους. Πολλές από αυτές τις επιδράσεις είναι σύγχρονες ενώ άλλες εκδηλώνονται μετά από διαφορετικούς χρόνους (λεπτά, ώρες, ημέρες).^[36]

Η σύνδεση της κυτταροκίνης στον κατάλληλο υποδοχέα δίνει ένα σήμα σε ένα καταρράκτη διεργασιών που οδηγεί στην ενεργοποίηση ή αναστολή της μεταγραφής ενός αριθμού γονιδίων που σχετίζονται με την κυτταροκίνη. Αυτό συμβαίνει μέσω μιας αλυσίδας γεγονότων αναγνώρισης πρωτεϊνών και οδηγεί στη σύνδεση διαφόρων μεταγραφικών παραγόντων στο DNA.

Οι κυτταροκίνες με τη σύνδεση στον υποδοχέα τους προκαλούν διμερισμό ή πολυμερισμό των υποδοχέων. Το γεγονός αυτό ακολουθείται από ενεργοποίηση ενδοκυττάρια οδών όπως η ενεργοποίηση των κινάσων που συνδέονται με τις κυτταροπλασματικές αλληλουχίες των υποδοχέων. Στη συνέχεια φωσφορυλιώνονται διάφορα κυτταρικά υποστρώματα που καταλήγουν στην παραγωγή ενεργών μεταγραφικών παραγόντων οι οποίοι μεταναστεύουν στον πυρήνα όπου συνδέονται σε περιοχές γονιδίων που επάγονται από την αντίστοιχη κυτταροκίνη.^[32]



Εικόνα 7. Μοντέλο ενεργοποίησης από κυτταροκίνη

Είναι φανερό ότι πολλές κυτταροκίνες με πολλαπλές λειτουργίες σχηματίζουν ένα πολύπλοκο δίκτυο κυτταροκινών. Οι κυτταροκίνες λειτουργικά διακρίνονται σε α) μεσολαβητές της φυσικής ανοσίας που εκκρίνονται από μονοπύρηννα φαγοκύτταρα υπό την επίδραση λοιμογόνων παραγόντων, β) ρυθμιστικούς παράγοντες ενεργοποίησης και διαφοροποίησης λεμφοκυττάρων μετά από ειδική αναγνώριση αντιγόνου από τα Τ κύτταρα, γ) ρυθμιστικούς παράγοντες ανοσιακής φλεγμονής που ενεργοποιούν τα μη ειδικά δραστικά κύτταρα, δ) διεγερτικούς παράγοντες πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των λευκοκυττάρων.^[36]

Οι ιντερλευκίνες είναι κυτταροκίνες οι οποίες συνήθως συμβάλλουν στην καθιέρωση επικοινωνίας κυρίως μεταξύ των ανοσοποιητικών κυττάρων. Η αναστολή της δράσης των ιντερλευκινών αποτελεί την πιο αποτελεσματική στρατηγική για τη θεραπεία των αυτοάνοσων ασθενειών των τελευταίων 10 χρόνων. Είναι γενικά αποδεκτό πλέον ότι οι πιο σημαντικές κυτταροκίνες των Th-17 κυττάρων είναι οι : IL-22, IL-17A και η IL-17F. Η IL-22 είναι μέλος της οικογένειας των IL-10 κυτταροκινών. Αντίθετα, οι IL-17A και IL-17F ανήκουν στην οικογένεια των IL-17 κυτταροκινών.^[5]

A5.1 Μεσολαβητές φυσικής ανοσίας

α) Ιντερφερόνη γ (IFN-γ)

Η IFN- γ είναι ομοδιμερής γλυκοπρωτεΐνη (μοριακό βάρος 21-24 kDa). Παράγεται από CD4⁺Th1 κύτταρα και CD8⁺ T κύτταρα. Μικρό μέρος της παραγωγής της αποδίδεται στα NK κύτταρα.

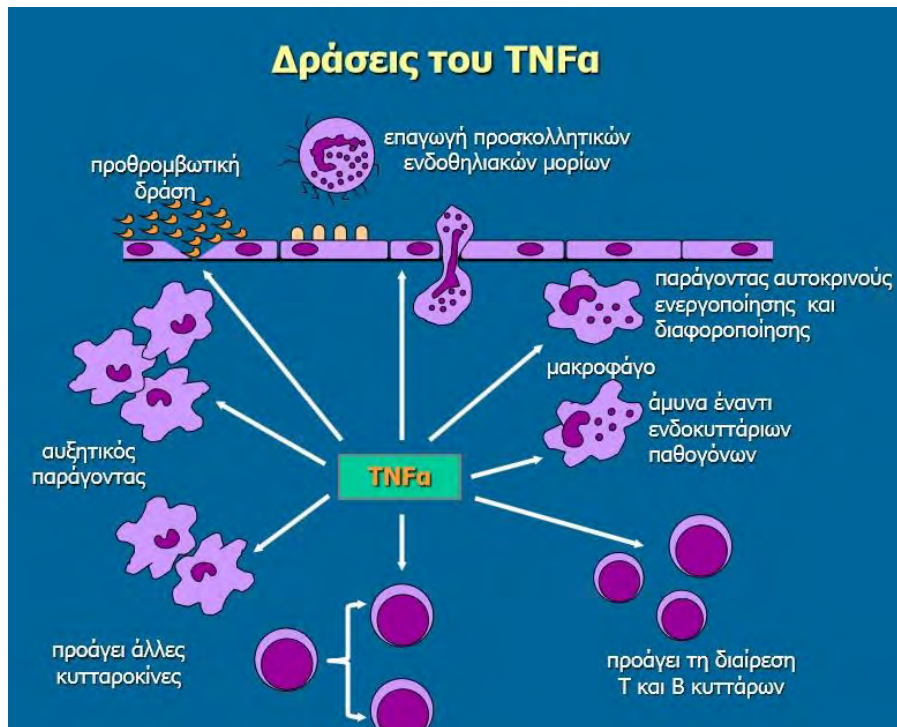
Η IFN- γ είναι ο κυριότερος ενεργοποιητής των μακροφάγων (αύξηση της παραγωγής IL-1 και TNF α , ελεύθερων ριζών οξυγόνου, ενζύμων, επαγωγή προσκόλλησης μακροφάγων, κλπ). Η επίδραση της στα μακροφάγα είναι συνεργική με εκείνη της IFN- β και του GM-CSF. Επιπρόσθετα, η IFN γ είναι ενεργοποιητής των ενδοθηλιακών κυττάρων και διευκολύνει την προσκόλληση και εξαγγείωση των λευκοκυττάρων.

Με την ιδιότητά της να είναι πλειότροπος κυτταρικός ρυθμιστής, αφενός τροποποιεί άμεσα την κυτταρική λειτουργία, αφετέρου τροποποιεί την ανοσιακή μηχανή (χυμική και κυτταρική ανοσία). Η IFN- γ έχει αντιική, ανοσοτροποποιητική, αντι-αυξητική, αντι-αγγειογενετική και αντι-νεοπλασματική δράση. Έτσι έχει χρησιμοποιηθεί έναντι των ηπατιτιδων (B, C, D) και έναντι νεοπλασμάτων (τριχωτής λευχαιμίας, σαρκώματος Kaposi, χρονία μυελογενούς λευχαιμίας, μελανώματος και άλλα).^[10]

β) Παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF- α)

Ως TNF φέρονται οι πρωτεΐνες TNF- α ή παράγοντας νέκρωσης των όγκων (μοριακό βάρος 17 kDa), και TNF- β ή λεμφοτοξίνη (μοριακό βάρος 25 kDa). Ο TNF- α παράγεται κυρίως από μακροφάγα, T κύτταρα και NK κύτταρα, ενώ ο TNF- β παράγεται αποκλειστικά σχεδόν από τα ενεργοποιημένα T κύτταρα. Οι ποικίλες δράσεις του TNF- α στη φλεγμονή, ρύθμιση της ενεργοποίησης των μακροφάγων, στις ανοσολογικές απαντήσεις, καθώς επίσης στην αιμοποίηση και στην ανάπτυξη των λεμφοκυττάρων.

Έτσι, μικρές ποσότητες του TNF- α ρυθμίζουν τη λειτουργία των λευκοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αυξάνει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο, ενεργοποιεί τα πολυμορφοπύρηνα για την καταστροφή των μικροβίων και διεγείρει την παραγωγή κυτταροκινών όπως οι IL-1 και IL-6 και χυμοκινών. Σε μεγαλύτερες ποσότητες ο TNF- α προκαλεί συστηματικές εκδηλώσεις όπως ο πυρετός που προέρχεται από την επίδραση του TNF- α στον υποθάλαμο και η αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης από τα ηπατοκύτταρα. Σε πολύ μεγάλες ποσότητες, ο TNF- α προκαλεί μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, ενδοαγγειακή θρόμβωση και μεταβολικές διαταραχές (υπογλυκαιμία).^[80]








Εικόνα 8.

γ) Ιντερλευκίνη 17 (IL-17)

Η ιντερλευκίνη IL-17 είναι το βασικό μέλος της οικογένειας κυτταροκινών που αποτελείται από έξι μέλη: IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25) και IL-17F. Η IL-17 χαρακτηρίζεται από ισχυρή προ φλεγμονώδη δράση λόγω της ικανότητάς της να παράγει προ φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-6 και TNF-α). Επίσης, είναι υπεύθυνη για τον πολλαπλασιασμό, την ωρίμανση και τη χημειοταξία ουδετερόφιλων τα οποία διεισδύουν στους ιστούς και τους καταστρέφουν.

Πολυάριθμες έρευνες έχουν υποδείξει ότι η IL-17 έχει κριτικό ρόλο στην προστασία του οργανισμού έναντι στα εξωκυττάρια βακτήρια και μύκητες λόγω της ικανότητας της IL-17 να μεταφέρει ουδετερόφιλα στα μολυσμένα όργανα και ιστούς. Επιπλέον, σύντομα ανακαλύφθηκε ο παθολογικός της ρόλος σε πολλά αυτοάνοσα μοντέλα ασθενειών, όπως η πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια και η επαγόμενη από κολλαγόνο αρθρίτιδα. Αυξημένη παραγωγή της ιντερλευκίνης αυτής αναφέρθηκε επίσης σε πολλές ανθρώπινες αυτόανοσες και αλλεργικές παθήσεις, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η πολλαπλή σκλήρυνση, η ψωρίαση και το άσθμα. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ένα πιθανό παθογονικό ρόλο της IL-17 σε πολλές ανθρώπινες ασθένειες και την υποδεικνύουν ως ένα κατάλληλο θεραπευτικό στόχο.^[5]

Target-Cell Type	Products Released	Biologic Effect	Condition
 Macrophage, dendritic cell	Interleukin-1 TNF Interleukin-6 CRP	Inflammation	Infections Psoriasis Graft rejection
 Endothelial cell	Interleukin-6 Coagulation MMP	Vessel activation	Reperfusion injury Thrombosis Atherosclerosis
 Fibroblast	Interleukin-6 Chemokines Growth factors MMP	Matrix destruction	Multiple sclerosis Crohn's disease
 Osteoblast	RANKL MMP Osteoclastogenesis	Bone erosion	Prosthesis loosening Periodontal disease Rheumatoid arthritis
 Chondrocyte	MMP	Cartilage damage	

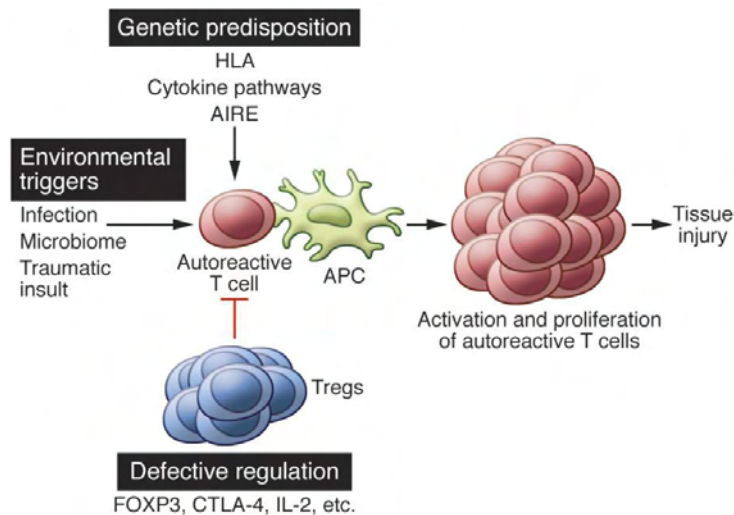
Εικόνα 9. Επίδραση της IL-17 στα κύτταρα και σε διάφορες ασθένειες

A6. ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

A6.1. ΑΙΤΙΕΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ

Πολλές από τις αυτοάνοσες παθήσεις είναι πολυπαραγοντικής προέλευσης και συμβαίνουν λόγω της συνεργικής επίδρασης γενετικών, περιβαλλοντικών παραγόντων και λόγω διαταραχών του ανοσοποιητικού συστήματος.

Μία αρκετά διαδεδομένη άποψη είναι πως πολυμορφισμοί σε διάφορα γονίδια οδηγούν σε διαταραχές ή απώλεια στη ρύθμιση της ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων, ενώ οι περιβαλλοντικοί παράγοντες οδηγούν σε ενεργοποίηση των αυτοαντιδρώντων λεμφοκυττάρων, δηλαδή των κυττάρων που έχουν ξεφύγει από τον έλεγχο και αντιδρούν εναντίον κυττάρων του ίδιου του οργανισμού. Ακόμη δεν έχουν ταυτοποιηθεί όλοι οι υπεύθυνοι παράγοντες. Κάποιοι από αυτούς αναφέρονται παρακάτω.



Εικόνα 10. Γενετικοί πολυμορφισμοί σε γονίδια σχετιζόμενα με ανοσία (όπως HLA) πιθανόν να μειώνουν το κατώφλι για την ενεργοποίηση των αυτοδραστικών Τ-κυττάρων. Περιβαλλοντικοί διεγέρτες όπως η μόλυνση, το μικροβίωμα και τραυματισμοί των ιστών δημιουργούν ένα περιβάλλον φλεγμονής το οποίο ενισχύει την ενεργοποίηση των αυτοδραστικών λεμφοκυττάρων. Τα Tregs κανονικά αναστέλλουν τα αυτοδραστικά Τ-κύτταρα, όμως ελαττώματα στην ανάπτυξη, σταθερότητα ή λειτουργία μπορεί να καταστήσουν αυτά τα κύτταρα δυσλειτουργικά και ανίκανα να ελέγξουν τα αυτοδραστικά κύτταρα.

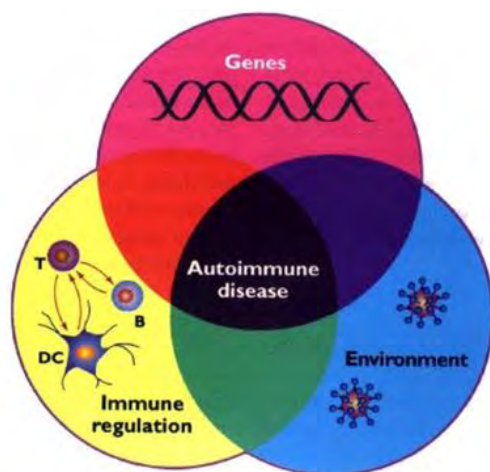
α) Μοριακός μιμητισμός

Μοριακός μιμητισμός είναι το φαινόμενο στο οποίο ένα ξένο αντιγόνο φέρει κάποιες κοινές ή παρόμοιες αλληλουχίες με αυτό-αντιγόνα. Φυσιολογικά, τα ανώριμα αυτοδραστικά Τ κύτταρα που αναγνωρίζουν κρυπτικούς επιτόπους δεν ενεργοποιούνται γιατί το αντιγόνο παρουσιάζεται μόνο σε χαμηλές συγκεντρώσεις σε «επαγγελματικά» αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (ΑΠΚ) ή μπορεί να παρουσιάζεται από « μηεπαγγελματικά» ΑΠΚ όπως για παράδειγμα τα επιθηλιακά κύτταρα του θυρεοειδούς τα οποία δεν εκφράζουν συνδιεγερτικά μόρια. Ωστόσο, σε περίπτωση λοίμωξης, με ένα μικρόβιο που φέρει αντιγόνα τα οποία αντιδρούν διασταυρούμενα με κρυπτικούς ίδιους επιτόπους (π.χ. έχουν κοινούς επιτόπους) τα επαγγελματικά ΑΠΚ θα παρουσιάσουν επεξεργασμένα πεπτίδια που είναι ικανά να ενεργοποιήσουν τα ανώριμα αυτοδραστικά Τ κύτταρα. Από τη στιγμή που θα ενεργοποιηθούν αυτά τα Τ κύτταρα τα οποία εκφράζουν σε μεγάλη συγκέντρωση βοηθητικά προσκολλητικά μόρια (π.χ. LFA-1 και CD2) μπορούν να αλληλεπιδρούν με αυτοαντιγόνα που βρίσκονται σε χαμηλή συγκέντρωση πάνω σε μη επαγγελματικά ΑΠΚ με υψηλή συγγένεια και να προκαλούν αυτοάνοση νόσο.^[23]

Πρόσφατες έρευνες έχουν εστιάσει στην επίδραση του μικροβιώματος στις ανοσολογικές απαντήσεις και κυρίως στο μικροβίωμα του εντέρου. Πλέον πιστεύεται ότι οι φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου όπως η νόσος Crohn και η ελκώδης κολίτιδα, προκαλούνται από απορρυθμισμένες ανοσολογικές απαντήσεις στα μικρόβια του εντέρου. Μάλιστα, εικάζεται ότι οι κύριες εκδηλώσεις των φλεγμονωδών παθήσεων του εντέρου προκαλούνται από αυτές τις ανοσολογικές απαντήσεις και όχι από την αυτοάνοση.^[96]

β) Γενετική προδιάθεση σε αυτοάνοσες παθήσεις

Σε πολλές μελέτες έχει φανεί ο ρόλος των πολυμορφισμών στην εμφάνιση διαφόρων αυτοάνοσων νοσημάτων. Οι περισσότεροι από αυτούς εδράζονται σε ρυθμιστικές περιοχές των γονιδίων, των οποίων τα προϊόντα συμμετέχουν σε διάφορες λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος. Για την εμφάνιση μίας αυτοάνοσης πάθησης συμμετέχουν πολλοί πολυμορφισμοί σε μικρό ποσοστό. Η συμβολή δηλαδή του κάθε πολυμορφισμού είναι μικρή, σε συνεργασία όμως με τους υπόλοιπους προκαλούν την εμφάνιση της αυτοάνοσης πάθησης.^[42]



Εικόνα 11.

γ) Δυσλειτουργία των κυτταροκινών

Κατά τη διάρκεια μίας ανοσιακής απόκρισης στην οποία συνυπάρχει φλεγμονή, είναι απαραίτητη η διατήρηση της ομοιόστασης, προκειμένου να αποφευχθεί βλάβη του οργανισμού. Για αυτό το σκοπό, το κεντρικό νευρικό σύστημα και το ανοσοποιητικό σύστημα επικοινωνούν μεταξύ τους. Αποτυχία στην επικοινωνία αυτή έχει ως αποτέλεσμα να οδηγείται ο οργανισμός στη φλεγμονή και στην αυτοανοσία. Σε κατάσταση φλεγμονής, διαταράσσεται η ισορροπία μεταξύ των φλεγμονωδών κυτταροκινών και των αντιφλεγμονωδών, με αποτέλεσμα να αυξάνονται οι φλεγμονώδεις δράσεις.^[32]

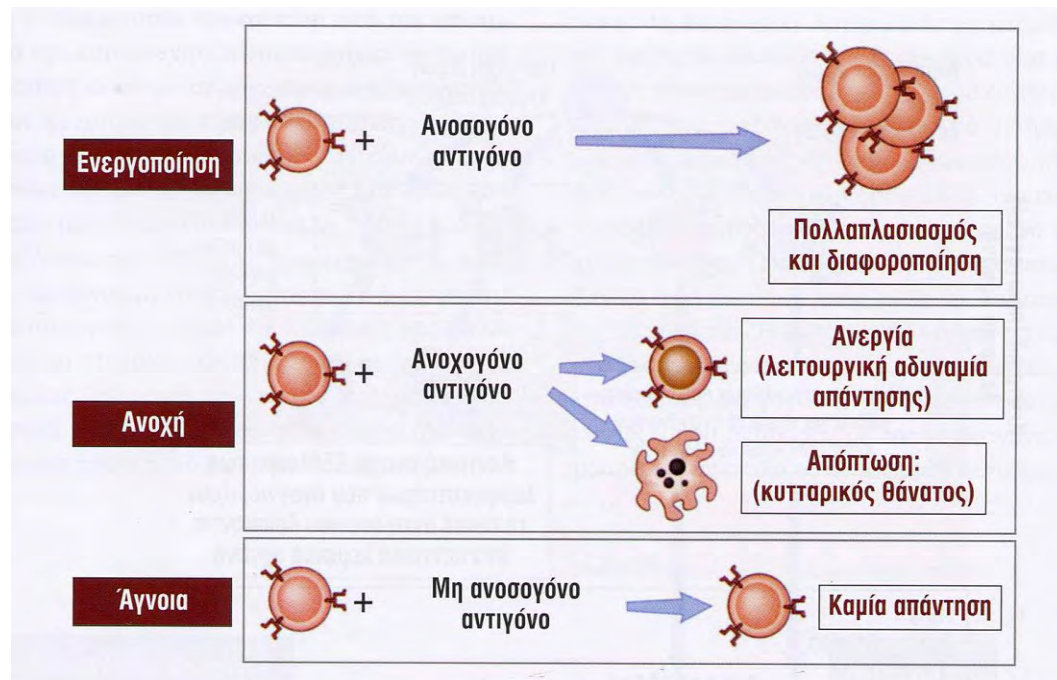
A6.2 ΑΝΟΣΟΑΝΟΧΗ

Οι μηχανισμοί ανοχής είναι απαραίτητοι επειδή το ανοσολογικό σύστημα τυχαία δημιουργεί μία τεράστια ποικιλία αντιγονοειδικών υποδοχέων μερικοί από τους οποίους μπορεί να είναι δραστικοί έναντι «ίδιων» στοιχείων. Η ανοχή προλαμβάνει τυχόν καταστροφική αντιδραστικότητα έναντι «ίδιων» ιστών του οργανισμού. Η διάκριση του ίδιου από το ξένο εξαρτάται όχι μόνο από τη δομή του μορίου αλλά και από το στάδιο διαφοροποίησης κατά το οποίο τα λεμφοκύτταρα αντιμετωπίζουν για πρώτη φορά τους επιτόπους, τη θέση που γίνεται αυτό, τη φύση των κυττάρων που παρουσιάζουν επιτόπους και τον αριθμό των λεμφοκυττάρων που απαντούν σε επιτόπους.

Μετά από πειράματα φάνηκε ότι υπάρχουν 5 πιθανοί τρόποι με τους οποίους εμποδίζονται τα λεμφοκύτταρα που μπορούν να αντιδράσουν σε «ίδια» αντιγόνα:

- 1) Τα T λεμφοκύτταρα της κυκλοφορίας μπορεί να αγνοήσουν τα «ίδια» αντιγόνα όταν αυτά τα αντιγόνα βρίσκονται σε ιστούς αποκλεισμένους από την κυκλοφορία.
- 2) Η απάντηση των λεμφοκυττάρων σε «ίδια» αντιγόνα μπορεί να κατασταλεί αν το αντιγόνο παρουσιάζεται σε κάποια «προνομιούχα» θέση.
- 3) Τα ανοσοδραστικά T λεμφοκύτταρα έναντι «ίδιων» στοιχείων μπορεί να εξαλειφθούν σε διάφορα στάδια ανάπτυξης ή
- 4) να καταστούν ανίκανα να απαντήσουν (ανεργικά).
- 5) Τέλος, η ανοχή σε «ίδια» αντιγόνα μπορεί να διατηρηθεί με ανοσορρύθμιση.

Η κεντρική ανοχή σε «ίδια» αντιγόνα (αυτοαντιγόνα) καταλήγει σε εξάλειψη διαφοροποιημένων T κυττάρων που εκφράζουν αντιγονοειδικούς υποδοχείς με υψηλή συγγένεια σύνδεσης για «ίδια» αντιγόνα εντός του θύμου. Αντίθετα, χαμηλής συγγένειας αντιδραστικά σε «ίδια» στοιχεία T κύτταρα, και T κύτταρα με υποδοχείς ειδικούς για αντιγόνα που δεν αντιπροσωπεύονται εντός του θύμου, ωριμάζουν και εισέρχονται στον πληθυσμό των T κυττάρων που βρίσκονται περιφερικά. Η διεργασία της κεντρικής ανοχής μεταξύ των T λεμφοκυττάρων λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξής τους στο θύμο και ελέγχεται σε διάφορα στάδια από τα οποία περνούν τα κύτταρα για να αναπτυχθούν περαιτέρω.^[113]



Εικόνα 12.

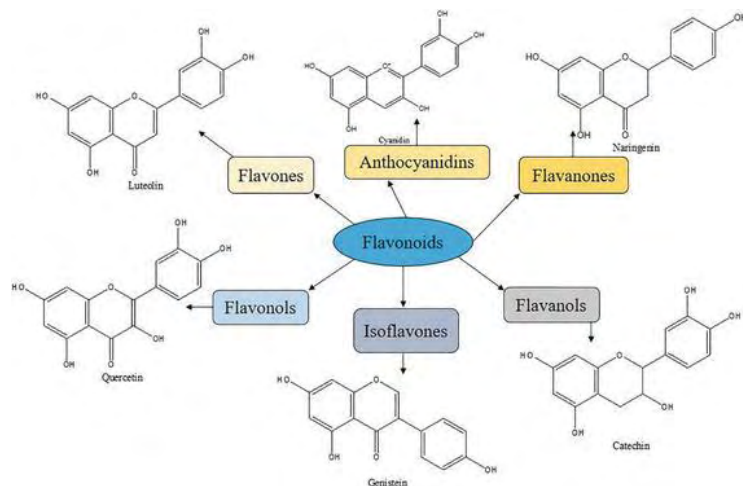
B. ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΗ

B1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Με τον όρο φλαβονοειδή αναφερόμαστε σε μία ευρεία κατηγορία ουσιών που χαρακτηρίζονται με βάση το χρώμα. Κυριολεκτικά, ο όρος προέρχεται από τη λατινική λέξη 'flavus' που σημαίνει κίτρινο. Τα φλαβονοειδή είναι μία ομάδα από δευτερογενείς μεταβολίτες φυτών. Χημικά, τα φλαβονοειδή είναι πολυφαινόλες συζευγμένες με σάκχαρα (σε γλυκοζυλιωμένη μορφή) αν και κάποια από αυτά βρίσκονται και ως άγλυκα. Ο βασικός σκελετός των φλαβονοειδών είναι ο πυρήνας φλαβάνης και αποτελείται από ένα σκελετό 15 ατόμων άνθρακα διαταγμένο σε δύο φαινολικούς δακτύλιους, ενωμένους με μία γέφυρα από 3 άτομα άνθρακα συχνά περικυκλωμένη από οξυγόνο, σχηματίζοντας 3 δακτύλιους.

Τα φλαβονοειδή είναι υψίστης σημασίας για την ανθρώπινη υγεία λόγω των συστατικών που περιέχουν με αποτέλεσμα την πρόληψη και θεραπεία ασθενειών. Σε πειράματα κυτταροκαλλιέργειας αποδείχθηκε ότι επάγουν τα ένζυμα φάσης 2, συμβάλουν στην μείωση των μεταλλάξεων του κύτταρου μειώνοντας την πιθανότητα για καρκίνο, εμποδίζουν την απόπτωση και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων. Μπορούν να προλάβουν τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες.^[91]

Επίσης, επηρεάζουν τη διαφοροποίηση και την ενεργοποίηση των οστεοκλάστων (κύτταρα που προσκολλούνται στο οστό και αποδομούν τον οστικό ιστό). Αρκετά φυτοχημικά έχουν συσχετιστεί με θετικές ιδιότητες στα οστά και αρθρώσεις. Αυτά τα αποτελέσματα έχουν επιτευχθεί με το συνδυασμό αρκετών φυτοχημικών.^[51]



Εικόνα 13. Κατηγορίες φλαβονοειδών

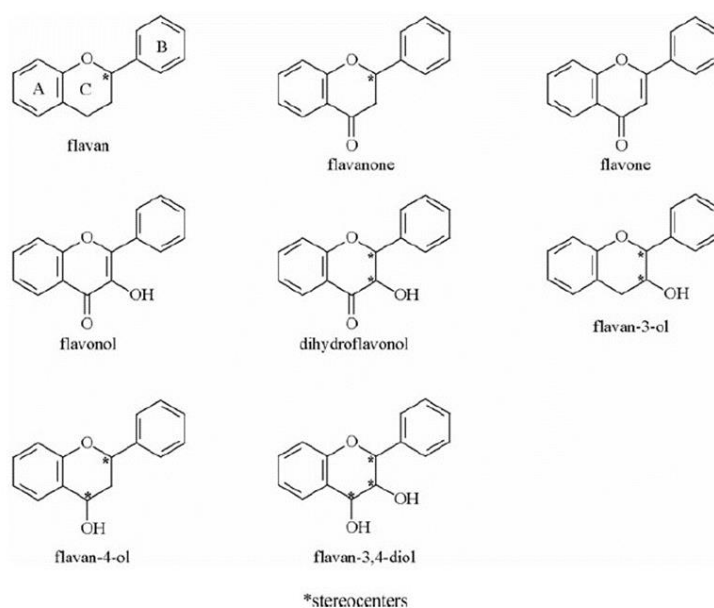
B2. ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΩΝ

Τα φλαβονοειδή χωρίζονται σε εννιά υποκατηγορίες με βάση τις παραλλαγές στο βασικό τους σκελετό, εκ των οποίων οι τρεις πιο κύριες κατηγορίες είναι οι φλαβόνες, οι φλαβονόλες και οι φλαβανόνες. Ο όρος φλαβονοειδή χρησιμοποιείται για να περιγράψει μία ευρεία κατηγορία

φυσικών ουσιών που διαθέτουν σκελετό φαινυλ-βενζοπυρανίου (C₆-C₃-C₆). Ανάλογα με τη θέση σύνδεσης του αρωματικού δακτυλίου στο βενζοπυράνιο, αυτά τα φυσικά προϊόντα χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες : φλαβονοειδή (2-φαινυλβενζοπυράνια), ισοφλαβονοειδή (3-βενζοπυράνια) και νεοφλαβονοειδή (4-βενζοπυράνια).

1. Φαινυλβενζοπυρανια (C₆-C₃-C₆).

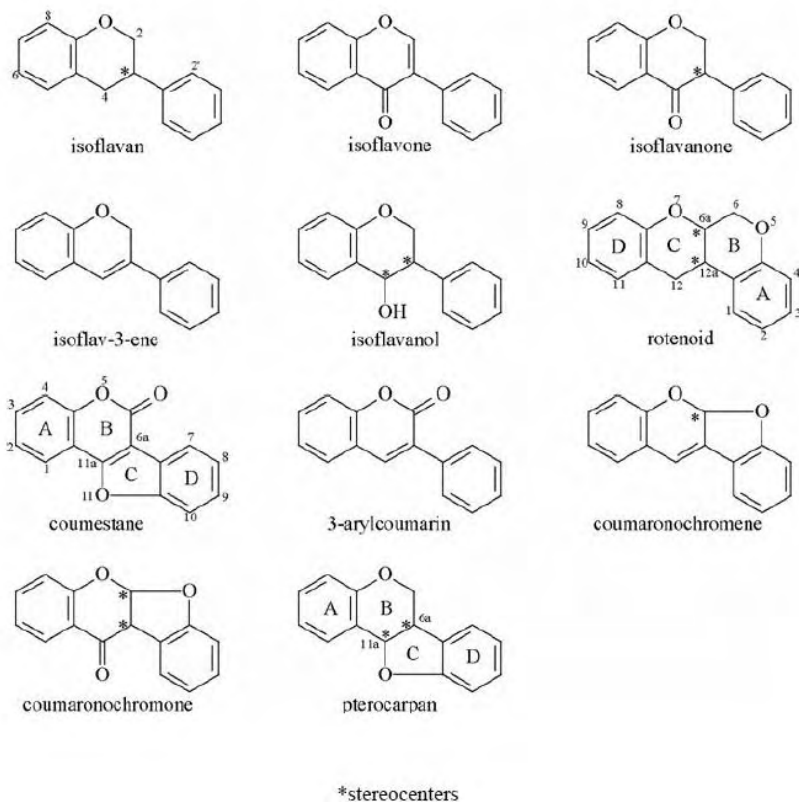
Ανάλογα με το βαθμό οξείδωσης και κορεσμού που υπάρχει στον ετεροκυκλικό C δακτύλιο, τα φλαβονοειδή μπορούν να χωριστούν στις παρακάτω κατηγορίες :



Εικόνα 14.

2. Ισοφλαβονοειδή

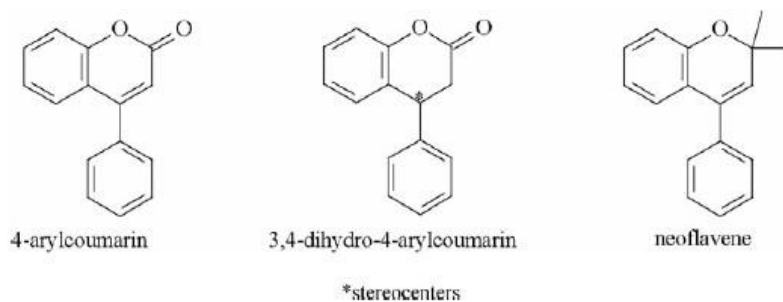
Τα ισοφλαβονοειδή είναι μία διακριτή υποκατηγορία φλαβονοειδών. Αν και η κατανομή τους είναι περιορισμένη στο φυτικό βασίλειο, υπάρχει μεγάλη ποικιλία ισοφλαβονοειδών, λόγω των πολλών παραλλαγών που υπάρχουν στη δομή του σκελετού τους. Αυτές οι παραλλαγές μπορεί να αφορούν τον αριθμό και την πολυπλοκότητα των υποκαταστατών τους στο βασικό σκελετό, αλλά και από τα διαφορετικά επίπεδα οξείδωσης τους, καθώς και από την παρουσία επιπρόσθετων ετεροκυκλικών δακτυλίων.



Εικόνα 14

3. Νεοφλαβονοειδή

Τα νεοφλαβονοειδή είναι δομικά και βιογενετικά συνδεδεμένα στενά με τα φλαβονοειδή και τα ισοφλαβονοειδή και αποτελούν τις 4-αρυλοκουμαρίνες, 3,4-διυδρο-4-αρυλοκουμαρίνες και τα νεοφλαβενια.^[75]



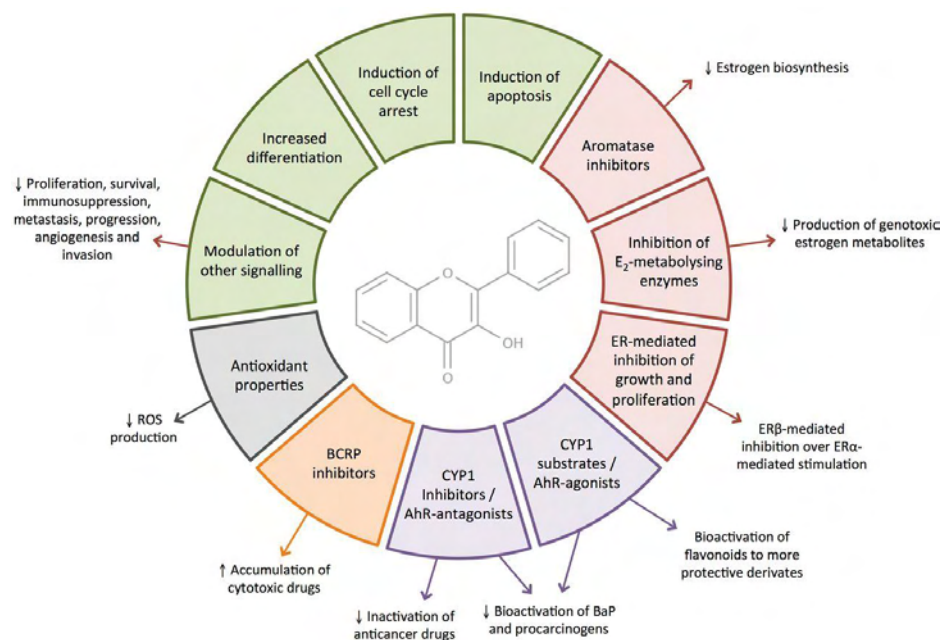
Εικόνα 15.

B3. ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΩΝ

Διαθέτουν πολλές ευεργετικές για τον άνθρωπο ιδιότητες, όπως μείωση της χοληστερίνης και αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Πολλές έρευνες έχουν τονίσει την ωφέλεια των φλαβονοειδών και την προστασία που προσφέρουν στον ανθρώπινο οργανισμό από τις ελεύθερες ρίζες. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι τα φλαβονοειδή είναι πιθανοί τροποποιητές της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας. Η καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος ευθύνεται για αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις, φλεγμονώδεις χρόνιες νόσους και αυτοανοσία. Τα φλαβονοειδή και οι πολυφαινόλες μπορούν να στοχεύσουν πολλαπλά φλεγμονώδη στοιχεία και να ενισχύσουν τους αντιφλεγμονώδεις μηχανισμούς που έχουν αντιοξειδωτική δράση. Πιο συγκεκριμένα, κάποια φλαβονοειδή όπως η κερκετίνη, η απιγενίνη και η λουτεολίνη ελαττώνουν την παραγωγή και την έκκριση των κυτταροκινών. Συνεπώς, ως τροποποιητές των κυτταροκινών, τα φλαβονοειδή παρουσιάζουν πιθανότητες για τη θεραπεία φλεγμονωδών ασθενειών.

Αν και οι ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες των φλαβονοειδών ερευνώνται εκτεταμένα, ο ρόλος τους είναι ακόμη αμφιλεγόμενος σε πολλές κλινικές μελέτες. Αυτό οφείλεται στη μεγάλη ποικιλία των υποκατηγοριών των φλαβονοειδών, καθώς και στα προβλήματα που σχετίζονται με την καθαρότητα και τη δοσολογία των ουσιών αυτών. Παρα ταυτα, σύγχρονες μελέτες σε ζωικά μοντέλα και προκλινικές μελέτες φέρουν πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα και εγγυώνται επιπλέον έρευνα σε αυτούς τους ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες.

Επιπλέον, πολύ λίγα είναι γνωστά σχετικά με την επίδραση των φλαβονοειδών σε ανοσοτροποποίηση σχετιζόμενη με Th-17 κύτταρα και στην επίδραση τους σε αυτοάνοσες ρευματικές ασθένειες, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα.^[77]



Εικόνα 16. Λειτουργίες φλαβονοειδών

B4. ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΩΝ

Είναι ευρέως διαδεδομένη η άποψη ότι τα φλαβονοειδή της καθημερινής διατροφής του ανθρώπου απορροφώνται άμεσα, εισέρχονται στην κυκλοφορία και επηρεάζουν πολλά ρυθμιστικά και σηματοδοτικά μονοπάτια στους ιστούς. Πρόσφατα, διαπιστώθηκε ότι μόνο ένα μικρό μέρος των φλαβονοειδών απορροφάται άμεσα και αυτό ποικίλλει από την κατηγορία των φλαβονοειδών.

Είναι επίσης εμφανές ότι τα περισσότερα φλαβονοειδή μεταβολίζονται στο κόλον από τους ποικίλους μικροοργανισμούς που αποτελούν τη χλωρίδα του εντέρου, σε συστατικά με μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα που απορροφώνται καλύτερα από τους ιστούς. Επίσης, λίγα είναι γνωστά σχετικά με τη βιολογική δράση των μεταβολιτών των φλαβονοειδών και των συζευγμένων μορφών τους, ενώ από μελέτες *in vitro* τονίζεται η σημασία τους.

Σε πρόσφατες έρευνες διαπιστώθηκε ότι μόνο ένα ελάχιστο ποσοστό (περίπου 1-2%) των φλαβονοειδών που βρίσκονται στη διατροφή μας είναι διαθέσιμο στους ιστούς και στα κύτταρα. Το μεγαλύτερο ποσοστό μεταβολίζεται από τη χλωρίδα του εντέρου και το υπόλοιπο που απορροφάται από το έντερο, συζευγνύεται κυρίως μέσω γλυκουρονιδίωσης, είτε δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του ορού.

Από μελέτες βιοδιαθεσιμότητας που έχουν γίνει έχει διαπιστωθεί ότι ουσιαστικά υπάρχουν τρεις ομάδες φλαβονοειδών με διακριτά διαφορετική συμπεριφορά, οι ανθοκυανίνες, οι προανθοκυανιδίνες ή κατεχίνες και όλα τα υπόλοιπα. Οι άγλυκες μορφές συνηθισμένων φλαβονοειδών, όπως η κερκετίνη και η ναρινγενίνη έχουν μελετηθεί σε πολλές έρευνες και έχει διαπιστωθεί ότι είναι οι καλύτερα απορροφήσιμες. Αυτά τα φλαβονοειδή είναι πιο υδρόφοβα και πιο σταθερά από τις ανθοκυανίνες ή τις κατεχίνες και γι αυτό το λόγο παρατηρούνται μεγαλύτερες συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα. Οι ανθοκυανίνες είναι πολύ ασταθείς σε σχέση με άλλα φλαβονοειδή, κυρίως σε ουδέτερο ή αλκαλικό pH. Στο όξινο pH του στομάχου είναι πολύ ανθεκτικές, αλλά στο ουδέτερο pH του λεπτού εντέρου γίνεται γρήγορη αποσύνθεση.

Τα πιο υδρόφοβα φλαβονοειδή όταν καταναλώνονται γλυκοσυλιωμένα έχουν την καλύτερη απορρόφηση, κυρίως μέσω ενζυμικής απογλυκοσυλίωσης, με επακόλουθη διάχυση του άγλυκου στις κυτταρικές μεμβράνες του εντέρου. Τα πιο υδρόφιλα φλαβονοειδή, όπως οι κατεχίνες έχουν σχετικά μικρή απορρόφηση και οι γλυκοσυλιωμένες μορφές είναι ανθεκτικές στην απογλυκοσυλίωση και απορροφώνται αργά, μέσω διάχυσης. Οι ανθοκυανίνες, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες απορροφώνται πολύ γρήγορα και εκτενώς, αλλά η πολύ γρήγορη αποσύνθεσή τους τους δίνει πολύ μικρή ημίσεια ζωής στο πλάσμα. Το πλάσμα φαίνεται να περιέχει ίχνη των περισσότερων άγλυκων φλαβονοειδών ή της γλυκοσιδικής μορφής τους.

Τα φλαβονοειδή στο πλάσμα φαίνεται να είναι κυρίως προσδεμένα στην αλβουμίνη του πλάσματος και σε κάποιες άλλες πρωτεΐνες, με αποτέλεσμα να μειώνεται η βιοδιαθεσιμότητα τους. Το 90% της πρόσληψης των φλαβονοειδών περνά στο κόλον, είτε άμεσα είτε μετά από απορρόφηση από τα κύτταρα του εντέρου. Η χλωρίδα του εντέρου μπορεί να απογλυκοσυλιώσει τα περισσότερα γλυκοσυλιωμένα φλαβονοειδή, αυξάνοντας πιθανώς τη βιοδιαθεσιμότητα τους.^[110]

Γ2. T-REGS

Τα ρυθμιστικά T-κύτταρα (T-regs) είναι ένας μοναδικός υποπληθυσμός T-κυττάρων με ανοσορρυθμιστικό ρόλο. Προσπαθούν να ρυθμίσουν δηλαδή την ανοσογονικότητα των άλλων T-κυττάρων. Διατηρούν την ομοιόσταση του οργανισμού μέσω αναστολής του πολλαπλασιασμού των T-κυττάρων και της παραγωγής των φλεγμονωδών κυτταροκινών. Είναι λοιπόν προφανής η σημασία τους στην εμπόδιση των αυτοάνοσων ασθενειών και γίνονται προσπάθειες για να χρησιμοποιηθούν ως εργαλεία στην αντιμετώπιση των αυτοάνοσων ασθενειών. Διαταραχή στη λειτουργία τους μπορεί να οδηγήσει σε μία πληθώρα αυτοάνοσων ασθενειών, όπως πολλαπλή σκλήρυνση, ρευματοειδή αρθρίτιδα και πολλές άλλες. Υπάρχουν αρκετές διαφωνίες στην επιστημονική κοινότητα όσον αφορά το ρόλο και τη σημασία των ρυθμιστικών κυττάρων, εντούτοις πρόσφατες έρευνες τονίζουν τη σημασία της παρουσίας αυτού του υποπληθυσμού των T-κυττάρων για τη διατήρηση της ισορροπίας στον οργανισμό και την αποφυγή της αυτοανοσίας.^[61]

Το ποσοστό Th-17 κυττάρων και κυττάρων Tregs καθορίζει την πιθανότητα η φλεγμονή στο κεντρικό νευρικό σύστημα να γίνει χρόνια. Συνεπώς, η ισορροπία μεταξύ αυτών των δύο πληθυσμών κυττάρων είναι καθοριστικής σημασίας για την παθογένεση και την εξέλιξη της νόσου.^[46]

Πολλοί υποπληθυσμοί των ρυθμιστικών κυττάρων (Tregs) έχουν αναγνωριστεί όπως τα CD4⁺ Treg, Th3, Tr1 και τα CD8⁺ Tregs. Τα Tregs εκφράζουν στην επιφάνεια τους τον υποδοχέα για την IL-2 (CD-25) καθώς και τον μεταγραφικό παράγοντα Foxp3. Τα Tr1 κύτταρα παράγουν την IL-10 και την IL-2 σε μικρότερη συγκέντρωση. Τα Tr1 κύτταρα αναστέλλουν τη δράση των T-κυττάρων και των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, με αποτέλεσμα να εμποδίζεται η παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών. Τα Th3 κύτταρα αναστέλλουν την παραγωγή των Th1 κυττάρων και ενεργοποιούν κυρίως τον TGF-β. Επίσης, συμβάλλουν στη χημειοταξία των λευκοκυττάρων και στην παραγωγή της ανοσοσφαιρίνης A.

Τα Treg κύτταρα είναι ένας καλός στόχος για τη θεραπεία, τη διάγνωση και τη μελέτη των ανοσολογικών διαταραχών.^[41]

Στην πολλαπλή σκλήρυνση ή σκλήρυνση κατά πλάκας, διαταραχή στα Treg κύτταρα μπορεί να οδηγήσει σε υπερπαραγωγή των δραστικών CD4⁺ κυττάρων με αποτέλεσμα την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και βλάβες στους νευρώνες.

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μία χρόνια φλεγμονώδη ασθένεια που συνοδεύεται από την καταστροφή των αρθρώσεων. Η ύπαρξη των Treg κυττάρων συμβάλλει στη μείωση της εξέλιξης και επιδείνωσης της νόσου, καθώς τα κύτταρα αυτά είναι ικανά να εμποδίσουν τον πολλαπλασιασμό των παθογόνων T-κυττάρων.

Η ψωρίαση πρόκειται για φλεγμονώδη δερματική νόσο στην οποία εμπλέκονται T-κύτταρα. Η νόσος εμφανίζεται λόγω ανικανότητας των Treg κυττάρων να καταστείλουν τα παθογόνα T-κύτταρα. Χαρακτηρίζεται από ανώμαλο πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων του δέρματος.^[85]

Γ3. Th-17

Ο ανθρώπινος οργανισμός έχει μία έμφυτη ικανότητα προστασίας έναντι σε ξένα παθογόνα, η οποία όμως πρέπει να βρίσκεται υπό έλεγχο προκειμένου να αποφευχθεί η χρόνια φλεγμονή. Μετά από την ενεργοποίηση από αντιγόνο, τα ανώριμα CD4⁺ T κύτταρα μπορεί να διαφοροποιηθούν σε δραστικά T-κύτταρα, εκκρίνοντας κυτταροκίνες.

Τη δεκαετία του 80 ανακαλύφθηκαν και κατηγοριοποιήθηκαν τα Th κύτταρα σε δύο κατηγορίες : Th1 και Th2. Τα Th1 κύτταρα εκκρίνουν INF- γ και IL-2 και συμβάλλουν στην ενεργοποίηση των μακροφάγων και στην εξόντωση ενδοκυττάρων παθογόνων. Επίσης, εμπλέκονται και σε αυτοάνοσες παθήσεις και σε χρόνιες φλεγμονές. Τα Th2 παράγουν κυρίως IL-4, IL-5 και IL-13 και ρυθμίζουν τη λειτουργία των B-κυττάρων για την παραγωγή των ανοσοσφαιρινών. Είναι σημαντικό για την ομαλή λειτουργία του οργανισμού να υπάρχει ισορροπία μεταξύ των Th1 και Th2.

Τα Th1 και Th2 κύτταρα έχουν μία σχέση ανταγωνισμού. Ισορροπία στον αριθμό τους είναι πολύ σημαντική για μια ικανοποιητική ανοσοποιητική απάντηση.^[123] Η διαφοροποίηση σε Th 17 κύτταρα γίνεται από τα TGF- β and IL-6.

Εδώ και χρόνια, διαπιστώθηκε ότι η IL-17 δεν μπορεί να κατηγοριοποιηθεί είτε ως Th1 είτε ως Th2 κυτταροκίνη, αλλά μια μεγάλη επανάσταση στην έρευνα για την IL-17 προέκυψε με την αναγνώριση μίας νέας T- κυτταρικής σειράς η οποία παράγαγε IL-17A. Η ανακάλυψη των Th-17 κυττάρων έγινε μέσω της ταυτοποίησης της IL-17. Όπως τα Th1 και Th2 κύτταρα, τα Th-17 κύτταρα χρειάζονται συγκεκριμένες κυτταροκίνες και μεταγραφικούς παράγοντες για τη διαφοροποίησή τους.

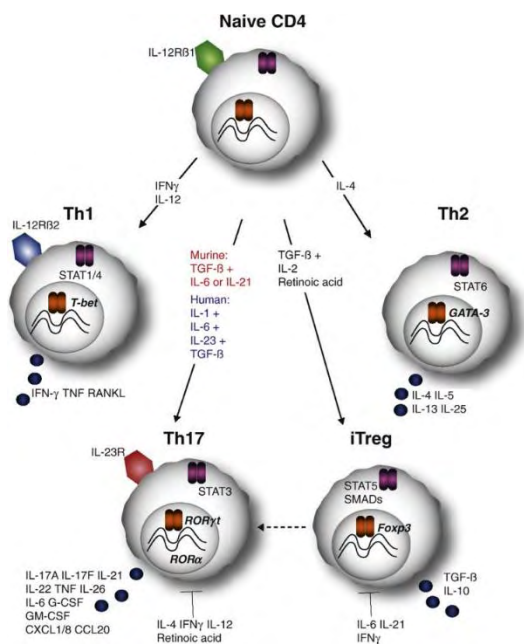
Αυτό το εύρημα τροποποίησε το εδραιωμένο παράδειγμα των Th1-Th2 και οδήγησε στον ορισμό του υποτύπου CD3⁺ CD4⁺ Th17. Όμοια με άλλες Th κυτταρικές σειρές, η λειτουργική διαφοροποίηση των Th-17 κυττάρων ρυθμίζεται επίσης από κυτταροκίνες του περιβάλλοντος και από μεταγραφικούς παράγοντες. In vitro, η αρχική κλωνική επέκταση και η λειτουργική διαφοροποίηση των Th17 κυττάρων επίμυων απαιτούν το μεταμορφωτικό αυξητικό παράγοντα β (TGF- β) και την IL-6. Κατόπιν, πλήρη απόκτηση της παθογονικής λειτουργίας των δραστικών Th-17 κυττάρων φαίνεται ότι καθορίζεται από την IL-23.^[123] Αρκετό ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι κάτω από συνθήκες που παρομοιάζουν μια φλεγμονώδη κατάσταση (σε παρουσία IL-6), ευνοείται η παραγωγή των Th 17 κυττάρων. Τα Th-17 κύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση της φλεγμονής.^[90]

Τα Th-17 κύτταρα αποτελούν ένα υποπληθυσμό των T- κυττάρων με κύριο χαρακτηριστικό την ικανότητα να παράγουν IL-17 σε υψηλές ποσότητες. Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως οι IL-1, IL-6, IL-21 και IL-23 είναι υπεύθυνες όχι μόνο για τη δράση των Th-17 κυττάρων, αλλά και για τη μεταφορά τους στο σημείο της φλεγμονής. Επίσης, είναι υπεύθυνα για την έκφραση του υποδοχέα κυτταροκινών CCR6 και του μεταγραφικού παράγοντα ROR γ t (RAR-σχετιζόμενος ορφανός υποδοχέας γ t). Πολλά ρυθμιστικά T-κύτταρα όπως Th-22 και Th-17 εκφράζουν τον υποδοχέα CCR6. Χημειοκίνες που συνδέονται με αυτόν τον υποδοχέα προάγουν τη φλεγμονή.^[9]

Τα Th-17 κύτταρα αποτελούν μία νέα κατηγορία CD4⁺ κυττάρων και βοηθητικών και μνήμης, τα οποία παράγουν IL-17 κυτταροκίνες και με κύριο χαρακτηριστικό ότι για τη διαφοροποίησή τους χρειάζονται τον ορφανό υποδοχέα ROR γ t. Σε πειραματικά μοντέλα επίμυων διαπιστώθηκε ο σημαντικός τους ρόλος στην παθογένεια και στην εξέλιξη ποικίλων αυτοάνοσων νοσημάτων.^[106]

Υπάρχουν έξι γνωστές ισομορφές της IL-17, αλλά τα Th17 κύτταρα μπορούν να παράγουν μόνο τις δύο (A και F).^[117] Και οι δύο είναι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες οι οποίες έχει αποδειχθεί με έρευνες ότι εμπλέκονται στην παθογένεια πολλών αυτοάνοσων ασθενειών όπως η ψωρίαση και ρευματοειδή αρθρίτιδα. Μετά την ανακάλυψη της σημασίας των Th-17 κυττάρων, έγιναν πολλές προσπάθειες για να βρεθούν τα μόρια που ρυθμίζουν τις διάφορες λειτουργίες των κυττάρων αυτών και να κατανοηθούν οι μηχανισμοί παθογένειας των αυτοάνοσων νοσημάτων. Δύο είναι οι τρόποι ενεργοποίησης των Th-17 κυττάρων : α) μέσω της IL-6/μεταμορφωτικού αυξητικού παράγοντα (TGF- β) και β) μέσω της IL-23/p40.^[34] Κύριοι αναστολείς των Th-17

κυττάρων είναι οι $INF-\gamma$ και η $IL-4$, κυτταροκίνες που παράγονται από τα Th1 και Th2 κύτταρα, αντίστοιχα.^[111]



Εικόνα 18. Μοντέλο υποτύπων T-κυττάρων. Τα ανώριμα $CD4^+$ T-κύτταρα ακολουθούν τους υποτύπους Th1, Th2, Th17 ή Treg, ανάλογα με τις τοπικές κυτταροκίνες. Παρουσία TGF- β και των $IL-6$ ή $IL-21$ στα ποντίκια και των $IL-1\beta$, $IL-6$, $IL-23$, και TGF- β στους ανθρώπους, τα ανώριμα κύτταρα εξελίσσονται σε Th17, τα οποία παράγουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως $IL-17A$, $IL-17F$ και $IL-6$. Η παρουσία ενεργοποιημένων δενδριτικών κυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της έκφρασης του Foxp3 και σε παραγωγή της $IL-17$.

Η αλληλεπίδραση των Th 17 κυττάρων με τα Tregs είναι πολύ σημαντική για την εμφάνιση και την εξέλιξη των αυτοάνοσων νοσημάτων. Υπεροχή σε αριθμό των Th-17, έναντι των Tregs σηματοδοτεί ένα καταρράκτη σηματοδοτικών μονοπατιών τα οποία οδηγούν τον οργανισμό σε αυτοάνοση πάθηση.^[115]

Τα Th-17 κύτταρα συμβάλλουν και στον έλεγχο των διαφόρων λοιμώξεων. Σε πολλές έρευνες διαπιστώθηκε ότι βοηθούν στην άμυνα του οργανισμού έναντι διαφόρων βακτηρίων, καθώς ωθούν τα ουδετερόφιλα στην αντιμετώπισή τους, σε περίπτωση που διαταράζουν τον επιθηλιακό φραγμό. Βοηθούν στην συνένωση των χασματοσυνδέσεων μεταξύ τους^[37] και έτσι συμβάλλουν στην προστασία και στην αναγέννηση των επιθηλιακών κυττάρων σε περίπτωση βλάβης.^[54]

Και άλλες κυτταροκίνες όπως η $IL-1b$ και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF) ενισχύουν τη διαφοροποίηση των Th-17. Κυτταροκίνες όπως IFN τύπου I και II και οι $IL-4$, $IL-12$, $IL-27$ and $IL-2$ αναστέλλουν τη διαφοροποίηση των Th-17 κυττάρων.

Τα Th-17 κύτταρα που παράγονται από την ιντερλευκίνη 17 ($IL-17$), πλέον θεωρούνται ο κύριος πληθυσμός παθογόνων T-κυττάρων που ευθύνονται για αυτοάνοσες ασθένειες όπως η πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια και η επαγόμενη από κολλαγόνο αρθρίτιδα στα μοντέλα επιμύων που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη της πολλαπλής σκλήρυνσης και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αντίστοιχα. Με βάση την ιδέα ότι αυτός ο πληθυσμός των κυττάρων κατάγεται από τη γενιά των βοηθητικών T- λεμφοκυττάρων, η διαφοροποίηση των Th-17 κυττάρων αναστέλλεται

από τα βοηθητικά κύτταρα Th1 και από τις ιντερφερόνες (IFN- γ) και την ιντερλευκίνη (IL-4) που παράγονται από τα βοηθητικά Th2 κύτταρα.

Τα κύτταρα που παράγουν IL-17, κάτω από την επίδραση TGF- β και IL-6 μπορούν να παράγουν IL-10, μία αντιφλεγμονώδη κυτταροκίνη. Αυτά τα κύτταρα, όταν διαφοροποιούνται απουσία IL-23 φαίνεται ότι είναι μη παθογόνα και έχουν ανασταλτική δράση στην πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια.

Η διαφοροποίηση των Th 17 κυττάρων στηρίζεται κυρίως στους μεταγραφικούς παράγοντες όπως τον ROR γ t. Ο μεταγραφικός παράγοντας ROR γ t συμβάλλει στη διαφοροποίηση των Th-17 κυττάρων και θα μπορούσε να αποτελέσει στόχο φαρμακευτικής παρέμβασης για τη θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων. Σε μοντέλα επίμυων όπου έγιναν πειράματα διαπιστώθηκε ότι στη διαφοροποίηση των κυττάρων αυτών συμβάλλουν και ο μεταμορφωτικός μεταγραφικός παράγοντας TGF- β και οι ιντερλευκίνες IL-6 και IL-21, οι οποίες ενεργοποιούν την πρωτεΐνη STAT3 (μεταγραφέας σήματος και ενεργοποιητής της μεταγραφής 3) και έτσι οδηγούν στην ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα ROR γ t. Η IL-23 είναι υπεύθυνη για την ενεργοποίηση του STAT3. Σε αντίθεση με τα ποντίκια η παρουσία του TGF- β δεν είναι απαραίτητη για τη διαφοροποίηση των Th 17 κυττάρων.^[85] Η IL-6 προκειμένου να ενεργοποιήσει την IL-21 για τη διαφοροποίηση των T-κυττάρων χρειάζεται τους STAT3 και σε μικρότερο ποσοστό τον STAT1.^[46]

Η IL-23 συμμετέχει και αυτή στη διαφοροποίηση των Th-17 κυττάρων, αλλά όχι στο αρχικό στάδιο διαφοροποίησης. Συγκεκριμένα, είναι απαραίτητη για την πλήρη διαφοροποίηση των Th-17 κυττάρων η οποία πραγματοποιείται στο τελικό στάδιο. Η IL-23 για τη σηματοδότηση των T-κυττάρων χρειάζεται κυρίως τον STAT4 και σε μικρότερο ποσοστό τον STAT1. Παρά την ταυτοποίηση αρκετών κυτταροκινών οι οποίες συμμετέχουν στη διαφοροποίηση των T-κυττάρων (όπως η IL-6, TGF- β και IL-23) έρευνες δείχνουν ότι υπάρχουν πολλές ακόμη κυτταροκίνες που συμμετέχουν στην ανάπτυξη των Th-17 κυττάρων.^[58]

Γ3.1 ΧΗΜΕΙΟΚΙΝΕΣ ΚΑΙ Th-17

Οι χημειοκίνες παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ενεργοποίηση και την ομοιοστάση του ανοσοποιητικού συστήματος. Ο άξονας CCL20/CCR6 συμμετέχει και στις δύο προαναφερθέντες λειτουργίες. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα Th-17 κύτταρα εκφράζουν τον υποδοχέα χημειοκινών CCR6^[11] σε αντίθεση με τα Th 1 τα οποία εκφράζουν τους υποδοχείς CCR5 και CXCR3. Τα Th-17 κύτταρα παράγουν τον CCL20 ο οποίος αποτελεί πρόσδεμα για τον υποδοχέα CCR6 σε υψηλά επίπεδα.^[49] Έκφραση του ROR γ t, του κύριου μεταγραφικού παράγοντα για τη διαφοροποίηση των Th-17 κυττάρων, οδηγεί σε παραγωγή όχι μόνο της IL-17 αλλά και του CCR6 στα ανώριμα T-κύτταρα. Αυξημένη έκφραση των CCR6 και CCL20 έχει παρατηρηθεί στην αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια.^[68] Αυτό συνεπάγεται ότι αναστολή του CCR6 οδηγεί σε αναστολή της εξέλιξης της νόσου.

Υπάρχουν δύο μηχανισμοί εξήγησης αυτού του φαινομένου: πρώτον με μείωση της ευαισθητοποίησης των T-κυττάρων στα αντιγόνα, μέσω μείωσης του αριθμού των ώριμων δενδριτικών κυττάρων που φτάνουν στους λεμφαδένες. Επειδή για την ευαισθητοποίηση των T-κυττάρων είναι απαραίτητη η παρουσία των ειδικών αντιγόνων από τα δενδριτικά κύτταρα, μέσω της μείωσης αυτής, επιτυγχάνεται η μείωση του αριθμού των T-κυττάρων που ευαισθητοποιούνται από τα αντιγόνα και έτσι μειώνεται η αποτελεσματικότητα των T-κυττάρων στην πρόκληση των συμπτωμάτων της νόσου. Ο δεύτερος λόγος είναι η καθυστέρηση στην έκκριση των T-κυττάρων που είναι ειδικά για το αντιγόνο από τους λεμφαδένες. Αυτό εξηγείται με το γεγονός ότι αναστολή της λειτουργίας του CCR6 οδηγεί σε μείωση του αριθμού των T-κυττάρων ειδικών για το αντιγόνο στους λεμφαδένες και σε αύξηση του αριθμού των CD4⁺

κυττάρων. Αυτή η αύξηση των CD4⁺ κυττάρων, οδήγησε σε μείωση των CCR6⁺CD4⁺. Έμμεσα λοιπόν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του CCR6 και στην κυκλοφορία των ενεργοποιημένων CD4⁺ κυττάρων από τους λεμφαδένες.

Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της δράσης των Th-17 κυττάρων και των χημειοκινών οι οποίες είναι υπεύθυνες για τη δράση των ουδετερόφιλων, τα οποία συμβάλλουν στην εξάπλωση της φλεγμονής. Τα Th-17 παράγουν και άλλους παράγοντες που συμβάλλουν στη φλεγμονή όπως TNF, IL-6, παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων μακροφάγων (GM-CSF), CXCL1 and CCL20. Αν και έχει αποδειχθεί η σημασία των Th-17 κυττάρων στην άμυνα του οργανισμού, ακόμη δεν έχει βρεθεί ο παράγοντας που ρυθμίζει τη σωστή ανοσιακή απόκριση από τα Th-17 κύτταρα.^[59]

Γ3.2 Th 17-1

Εκτός από τα Th-17 κύτταρα, ανακαλύφθηκε πρόσφατα ένας καινούργιος υπότυπος των κυττάρων αυτών, τα Th17-1 κύτταρα, τα οποία παράγουν IL 17-1 και τα οποία επίσης εμπλέκονται στην παθογένεια πολλών ασθενειών. Συγκεκριμένα, βρέθηκαν σε μοντέλα επίμυων που πάσχουν από αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια στο κεντρικό νευρικό σύστημα.^[115] Τα κύτταρα αυτά μεταναστεύουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων της πάθησης και είναι υπεύθυνα για τη φλεγμονή των νευρώνων.^[81] Επιπλέον, σύμφωνα με έρευνες είναι πιο ισχυροί μεσολαβητές της φλεγμονής σε σχέση με τα Th1 κύτταρα. Εδρεύουν κυρίως στα T-κύτταρα μνήμης. Η διαφορά τους εδράζεται κυρίως στους υποδοχείς που εκφράζουν, τα Th 17 εκφράζουν τους CCR6 και CCR4 ενώ τα Th 17-1 εκφράζουν τους CCR6 και CXCR3.

Δ. ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Δ1. ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Δ1.1. Γενικά

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μία χρόνια αυτοάνοση φλεγμονώδης νόσος που επηρεάζει περίπου το 1% των ενηλίκων παγκοσμίως. Χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του αρθρικού υγρού κυρίως στις αρθρώσεις των χεριών, του καρπού και των ποδιών, με αποτέλεσμα πόνο και δυσκαμψία των αρθρώσεων. Με την πάροδο του χρόνου οδηγεί σε καταστροφή των αρθρώσεων, με επακόλουθα τη μειωμένη λειτουργικότητα των πληγέντων περιοχών και παραμορφώσεις των άκρων. Εμφανίζεται πολύ πιο συχνά στις γυναίκες, σε σχέση με τους άντρες.

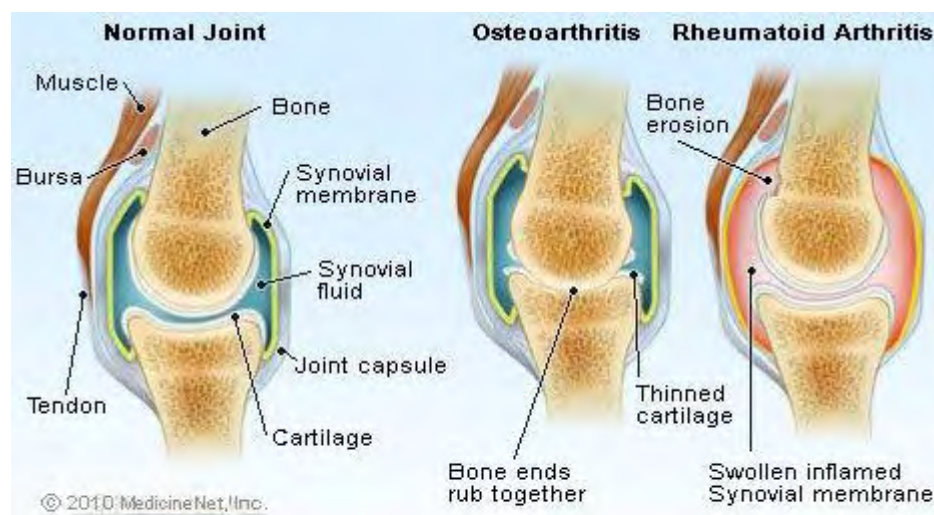
Δ1.2. Παθογένεια της Νόσου

Ακόμη δεν είναι γνωστό τι οδηγεί το ανοσοποιητικό σύστημα να επιτεθεί στις αρθρώσεις. Ο ρόλος των T- και B-λεμφοκυττάρων είναι ιδιαίτερα σημαντικός, ενώ και άλλα κύτταρα όπως τα μακροφάγα, ινοβλάστες του αρθρικού υγρού, δενδριτικά και ιστιοκύτταρα αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και συμβάλλουν στην εδραίωση της φλεγμονής. Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως ο TNF- α , IL-1 και IL-6 συμβάλλουν στην επιδείνωση των συμπτωμάτων αποικοδομώντας το χόνδρο.

Η καταστροφή των χόνδρων ξεκινά πολύ γρήγορα στην αρχή της ασθένειας μέσα στους πρώτους έξι μήνες. Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες ενεργοποιούν τους οστεοκλάστες οι οποίοι οδηγούν σε αυξημένη επαναρρόφηση του οστού, ενώ εμποδίζουν τον επανασηματισμό του οστού, με αποτέλεσμα τη μείωση καθαρού οστού. Οι ασθενείς οδηγούνται σε οστεοπόρωση και κατόπιν σε οστεοπενία.

Ασθενείς που πάσχουν πάνω από 20 χρόνια από ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν 40% μεγαλύτερη πιθανότητα θανάτου λόγω της μεγαλύτερης πιθανότητας που έχουν να νοσήσουν από καρδιοαγγειακές παθήσεις. Παρά τις καινούργιες θεραπείες που έχουν ανακαλυφθεί, το ποσοστό θνησιμότητας δεν έχει βελτιωθεί σε μεγάλο βαθμό.

Όπως αναφέρθηκε, η ρευματοειδής αρθρίτιδα πρόκειται για μία αυτοάνοση πάθηση στην παθογένεια της οποίας ευθύνονται τα T-λεμφοκύτταρα. Για μεγάλο χρονικό διάστημα επικρατούσε η αντίληψη ότι ευθύνονται τα Th-1 κύτταρα. Πρόσφατα ανακαλύφθηκε μέσω ερευνών ότι τα Th-17 κύτταρα και η IL-17 που παράγουν ευθύνονται για την εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου.^[64] Σε ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα, βρέθηκε ότι η συγκέντρωση της IL-17 είναι ιδιαίτερα αυξημένη στο πλάσμα και στο αρθρικό υγρό τους. Σε έρευνες αποδείχθηκε ότι τα Th-17 κύτταρα εκφράζουν την IL-17 στο αρθρικό υγρό και έτσι είναι υπεύθυνα για τη νόσο. Τα Th-17 κύτταρα εκτός από την πρόκληση της φλεγμονής ενεργοποιούν μηχανισμούς που οδηγούν στη σταδιακή εκφύλιση των αρθρώσεων, επιδεινώνοντας την κατάσταση του ασθενούς.^[13]



Normal and Arthritic Joints

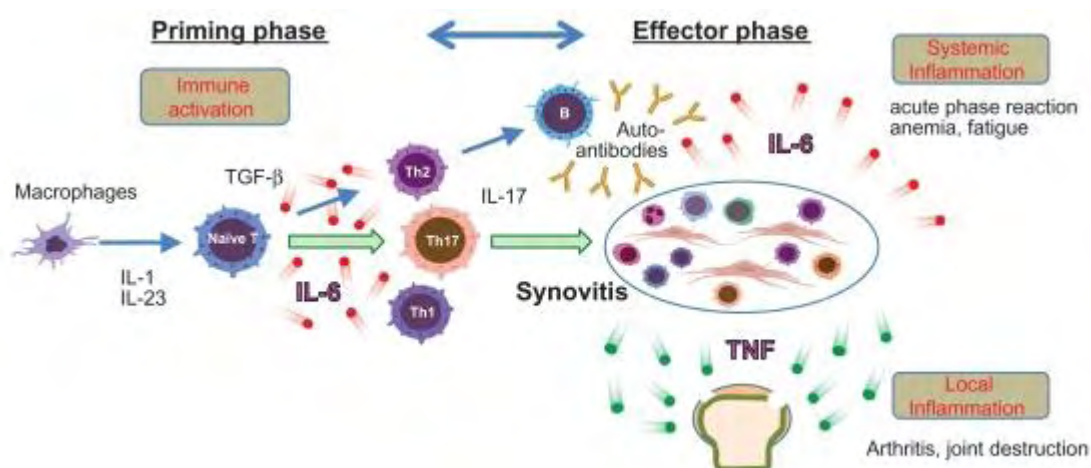
Εικόνα 19.

Η εκφύλιση των αρθρώσεων και η διάβρωση των οστών, τα οποία αποτελούν κύρια χαρακτηριστικά της πάθησης, προκαλούνται λόγω κυρίως διαταραχών στην οστεοκλαστογένεση,

τη διαδικασία παραγωγής οστεοκλαστών. Οι οστεοκλάστες είναι πολυπύρηνια κύτταρα που ευθύνονται για την αποσύνθεση του οστού. Το οστό απορροφάται από τους οστεοκλάστες και σχηματίζεται νέο οστό από τους οστεοβλάστες. Διάφορες κυτταροκίνες συμμετέχουν στη διαδικασία αυτή, η οποία ρυθμίζεται κυρίως από τον RANKL. Κάποιες φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως οι IL-1, IL-6 και TNFα είναι ικανές να ενεργοποιήσουν αυτή τη διαδικασία ανεξάρτητα του RANKL.^[64] Αργότερα αποδείχθηκε ότι και η IL-17 συμβάλλει στην επαναρρόφηση οστού σε πειράματα που έγιναν σε ανθρώπινα μοσχεύματα και ενισχύουν την απώλεια πρωτεογλυκάνης από τον χόνδρο ποντικών.^[13]

Η IL-17 που παράγεται από τα Th-17 ενεργοποιεί τα κύτταρα του στρώματος όπως οι ινοβλάστες, τα ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα για να παράγουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως IL-6, IL-8 και την προσταγλανδίνη E₂ (PGE₂). Επίσης ενεργοποιεί τα μακροφάγα κύτταρα, τα οποία παράγουν IL-1 και TNFα. Οι κυτταροκίνες αυτές ευθύνονται για τη μείωση της σύνθεσης του κολλαγόνου τύπου I από τα οστά και το αρθρικό υγρό, οδηγώντας σε αποσύνθεση του οστού, κύριο χαρακτηριστικό της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυτταροκινών επιτείνουν τη φλεγμονή και την καταστροφή των ιστών. Αντίθετα, στην οστεοαρθρίτιδα όπου τα T- κύτταρα δε συμμετέχουν τόσο πολύ, η σύνθεση του κολλαγόνου δεν επηρεάζεται τόσο πολύ.

Επίσης, σε πείραμα που έγινε όπου σε γόνατα υγιών ποντικών έγινε ένεση IL-17, παρατηρήθηκε έντονη απώλεια πρωτεογλυκάνης λόγω αυξημένης αποδόμησης και όχι λόγω μείωσης της σύνθεσης της. Συμπεραίνεται λοιπόν ότι η IL-17 έχει καταβολική δράση στο χόνδρο.^[28]



Εικόνα 20. Η παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας αποτελείται από την πρώιμη φάση και τη δραστηκή φάση. Στην πρώιμη φάση, η επαγόμενη από την IL-6 ανάπτυξη των Th17 και η παραγωγή των αυτοαντισωμάτων όπως ο ρευματοειδής παράγοντας έχουν μεγάλη σημασία. Η ενεργοποίηση των Th17 οδηγεί σε αρθροθυλακίτιδα, η οποία είναι το επίκεντρο της φλεγμονής της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η συστηματική φλεγμονή, προκαλείται κυρίως από την IL-6. Τοπική φλεγμονή όπως αρθραλγία, πρήξιμο και καταστροφή των αρθρώσεων προκαλείται κυρίως από τον TNF.

Με τη χορήγηση εξωγενούς IL-4 ή IL-23, φαίνεται σε μελέτες ότι αναστέλλεται η παραγωγή της IL-17, το οποίο επιτυγχάνεται και μέσω χορήγησης IFN-γ. Συμπεραίνεται λοιπόν ότι αυτές οι κυτταροκίνες λειτουργούν ως αρνητικοί ρυθμιστές για τα Th-17 κύτταρα. Θεραπεία, λοιπόν, που θα χρησιμοποιεί αυτές τις κυτταροκίνες για την καταστολή των φλεγμονωδών κυτταροκινών θα παρουσίαζε μεγάλο ενδιαφέρον.^[114]

Δ2. ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ

Δ2.1 Γενικά

Η σκλήρυνση κατά πλάκας ή πολλαπλή σκλήρυνση είναι μία φλεγμονώδης νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος η οποία χαρακτηρίζεται από απομυελίνωση, εκφύλιση των νευραξόνων και επακόλουθη απώλεια της κινητικής λειτουργίας. Οι μηχανισμοί που ευθύνονται για την ασθένεια δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αν και υπάρχει μία πολύπλοκη συσχέτιση μεταξύ των γονιδίων και του περιβάλλοντος. Περίπου το 30% των ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση εμφανίζουν κλινική παράλυση και μένουν ανάπηροι.

Πρόκειται για μία ασθένεια μη αναστρέψιμη, η οποία χαρακτηρίζεται κυρίως από εκφυλισμό του άξονα και καταστροφή του και στη συνέχεια χάνει και το νευρικό κύτταρο τη λειτουργική του ικανότητα και εμφανίζονται οι χαρακτηριστικές περικολιλιακές πλάκες της πολλαπλής σκλήρυνσης και τα μονιμότερα συμπτώματα. Έχουν βρεθεί 4 τύποι της νόσου : α) η απομυελίνωση προκαλείται από τα μακροφάγα και μεσολαβούν τα T-κύτταρα, β) μεσολαβούν και τα T-κύτταρα και τα αντισώματα στην απομυελίνωση, γ) χαρακτηρίζεται από εκφυλισμό και στη συνέχεια απόπτωση των ολιγοδενδροκυττάρων και δ) καταστροφή των ολιγοδενδροκυττάρων και δευτερεύουσα απομυελίνωση.^[81]

Δ2.2 Παθογένεια της Νόσου

Η παθογένεια της νόσου ξεκινά με βλάβη στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, η οποία οδηγεί στο σχηματισμό φλεγμονωδών κακώσεων. Τα παθολογικά ευρήματα της νόσου είναι η διαρροή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, η καταστροφή της θήκης της μυελίνης, η καταστροφή στα ολιγοδενδροκύτταρα, ο κυτταρικός θάνατος, η βλάβη και η καταστροφή του άξονα. Συχνά εντοπίζονται κύτταρα φλεγμονής όπως μακροφάγα και λεμφοκύτταρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα, μέσω του κατεστραμμένου φραγμού. Δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως η παθογένεση της νόσου και η αιτία που οδηγεί σε αυτή την καταστροφή.

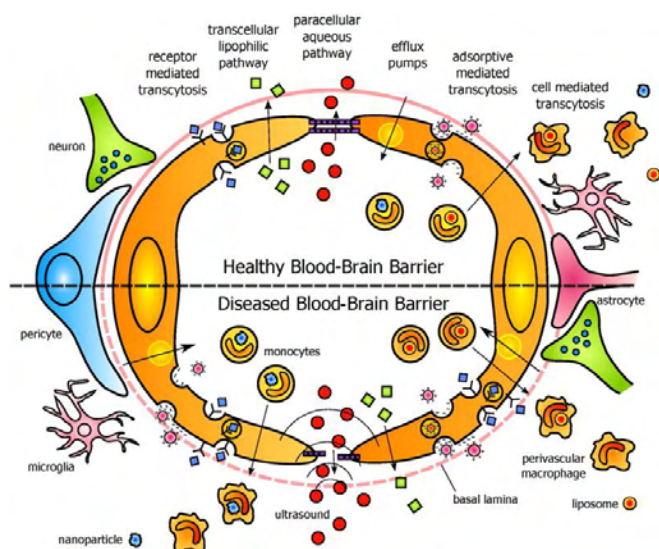
Αν και η αιτιολογία της νόσου δεν είναι πλήρως γνωστή, θεωρείται αυτοάνοσο νόσημα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Το κινητήριο γεγονός της παθογένεσης της νόσου φαίνεται να είναι η λανθασμένη ενεργοποίηση πληθυσμού κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στο περιφερικό αίμα, συμπεριλαμβανομένων αυτοαντιδρώντων T λεμφοκυττάρων, ειδικών για τη μυελίνη. Αφού ενεργοποιηθούν τα ειδικά για το αυτοαντιγόνο παθογόνα T κύτταρα, κατευθύνονται προς το κεντρικό νευρικό σύστημα. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός διαταράσσεται και αυτό αποτελεί ένα κύριο σύμπτωμα για την εξέλιξη της νόσου. Αυτό αντιδρώντα T-17 κύτταρα μπορούν να διασπάσουν τις πρωτεΐνες χασματοσύνδεσης στα ενδοθηλιακά κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος και να μεταναστεύσουν μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και αυτή η διαδικασία διευκολύνεται μέσω της ιντερλευκίνης 17 (IL-17) και της ιντερλευκίνης 22 (IL-22). Σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας βρέθηκαν συσσωρευμένα Th-17 κύτταρα στο εγκεφαλονωτιαίο τους υγρό, γεγονός που επισημαίνει το ρόλο των κυττάρων αυτών στην ανάπτυξη της νόσου.^[57]

Η κύρια αιτία πρόκλησης της νόσου είναι η φλεγμονή των νευρώνων, στην οποία κύριο ρόλο παίζουν τα Th-17 κύτταρα τα οποία είναι υπεύθυνα για πολλές φλεγμονώδεις αντιδράσεις.^[85] Στην αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια, νόσος η οποία χρησιμοποιείται για τη μελέτη της πολλαπλής

σκλήρυνσης, βρέθηκαν πολλά Th-17 κύτταρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα το οποίο βρισκόταν σε κατάσταση φλεγμονής. Σε κατάσταση ύφεσης της νόσου τα Th-17 κύτταρα πάλι εντοπίζονται στον οργανισμό, αλλά όχι στο κεντρικό νευρικό σύστημα.^[47]

Η συσχέτιση της IL-17 με την παθογένεια της νόσου ενισχύεται και με την εύρεση υψηλών ποσοστών αυτής της κυτταροκίνης στις πλάκες του εγκεφάλου και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με πολλαπλή σκλήρυνση. Τα λευκοκύτταρα επίσης των ασθενών παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά IL-17, σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό ή ασθενείς με νόσο που βρίσκεται σε ύφεση^[29]. Υψηλότερη έκφραση IL-17 σχετίζεται με αυξημένη σοβαρότητα της νόσου. Έρευνες έδειξαν την παρουσία Th-17 κυττάρων τα οποία παράγουν IL-17 στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στα κύτταρα της γλοίας όταν η νόσος βρίσκεται σε έξαρση.^[119]

Όπως αναφέρθηκε, η IL-17 είναι μία φλεγμονώδης κυτταροκίνη η οποία εμπλέκεται στην παθογένεια της πολλαπλής σκλήρυνσης. Βρέθηκε ότι η κύρια λειτουργία της είναι η καταστροφή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, ο οποίος αποτελείται από κύτταρα στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους των οποίων ο ρόλος είναι να προστατεύουν τον εγκέφαλο από εξωγενείς ουσίες. Με την καταστροφή του φραγμού αυτού, προσελκύονται ουδετερόφιλα στο σημείο της φλεγμονής τα οποία προσελκύουν άλλες πρωτεάσες οι οποίες ενισχύουν την καταστροφή του φραγμού. Οι πρωτεάσες, προσελκύουν μακροφάγα και μονοκύτταρα στο σημείο της φλεγμονής και έτσι καταστρέφεται η μυελίνη και ο άξονας των νευρώνων.^[92]



Εικόνα 21. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός (επάνω υγιούς ατόμου κάτω ασθενούς)

Ένας άλλος μηχανισμός καταστροφής του αιματοεγκεφαλικού φραγμού είναι το προκαλούμενο από την IL-17 οξειδωτικό στρες. Η IL-17 συμβάλει στην παραγωγή ελευθέρων ριζών (ROS) οι οποίες προκαλούν βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα του εγκεφάλου. Το οξειδωτικό στρες παρεμβάλλεται με το συστατικό σύστημα των ενδοθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα να αποδιοργανώνονται οι πρωτεΐνες χασματοσύνδεσης και να καταστρέφεται ο φραγμός.^[52] Ένας άλλος λόγος που επιβεβαιώνει τη συμμετοχή της IL-17 στην παθογένεια και στην εξάπλωση της νόσου είναι από έρευνες που έγιναν σε ποντίκια όπου έλλειψη αυτής της κυτταροκίνης, οδήγησε σε πιο αργή έναρξη της νόσου, μειωμένα συμπτώματα της νόσου και πιο γρήγορη ανάρρωση σε ποντίκια με αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια, ασθένεια που χρησιμοποιείται για τη μελέτη της πολλαπλής σκλήρυνσης. Η αδρανοποίηση λοιπόν της IL-17 συμβάλει στη βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου και αποτελεί πολλά υποσχόμενη μελλοντική θεραπεία.^[121]

Μία άλλη κυτταροκίνη που ενεργοποιεί τη διαδικασία για τη διαφοροποίηση των Th-17 κυττάρων είναι η IL-6. Έλλειψη της οδηγεί σε απώλεια των Th-17 κυττάρων και έτσι σε μείωση της φλεγμονής. Το γεγονός αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η κυτταροκίνη αυτή αποτελεί ένα πιθανό στόχο για τη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης. Επιπλέον, έρευνες δείχνουν ότι σε μοντέλα επιμόων όπου λείπει η IL-6, είναι προστατευμένα από τα αντιγόνα μυελίνης τα οποία προκαλούν την αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια.^[99] Η IL-6 αυξάνει την έκφραση φλεγμονωδών γονιδίων και ενεργοποιεί τις διαδικασίες αstroyλοιώσης και μικρογλοΐωσης, γεγονός που αποδεικνύει το σημαντικό ρόλο που παίζει η κυτταροκίνη αυτή στην παθογένεση της πολλαπλής σκλήρυνσης.^[98] Η IL-6 είναι επίσης υπεύθυνη για την παραγωγή των μορίων προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1 (VCAM-1) τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο για τη μετακίνηση των λευκοκυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα.^[30]

Για τη διαφοροποίηση των Th-17 κυττάρων απαιτείται ο συνδυασμός IL-6 και TGF-β στα ποντίκια. Παρά τη σημασία του αυξητικού παράγοντα στη διαφοροποίηση των T-κυττάρων στα ποντίκια, έρευνες έδειξαν ότι στους ανθρώπους μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή της διαφοροποίησης των Th-17 κυττάρων με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο.^[3]

Η IL-21 είναι μια κυτταροκίνη που συμμετέχει σε πολλές φλεγμονώδεις παθήσεις, όπως ο καρκίνος και σε κάποιες αυτοάνοσες παθήσεις όπως η νόσος Crohn. Σε έρευνες όμως που έγιναν όσον αφορά την παθογένεση της αυτοάνοσης εγκεφαλοπάθειας και κατ' επέκταση της πολλαπλής σκλήρυνσης, αποδείχθηκε ότι σε αντίθεση με την IL-6 και την IL-17, η IL-21 δεν παίζει σημαντικό ρόλο για την ανάπτυξη των Th-17 κυττάρων και έτσι ούτε στην παθογένεση των ανωτέρω ασθενειών. Πειράματα που έγιναν σε ποντίκια έδειξαν ότι σε απουσία IL-21, δεν υπήρξε καμία διαφοροποίηση στην ανάπτυξη των Th-17 κυττάρων, στην εξέλιξη της ασθένειας και στη μετακίνηση των Th-17 κυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Αντιθέτως, είναι πολύ πιθανόν η IL-21 να συμβάλλει στη μείωση της φλεγμονής και στην αναστολή εξέλιξης της νόσου όταν αυτή έχει ξεκινήσει.^[21]

Άλλες έρευνες έδειξαν ότι η IL-21 μπορεί με έμμεσο τρόπο να επηρεάσει την εξέλιξη της αυτοάνοσης εγκεφαλοπάθειας με την αύξηση της IFN-γ μέσω των φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων (NK cells). Μείωση των NK κυττάρων οδηγεί σε μείωση της IL-21.^[122]

Όσον αφορά τα Tregs, βρέθηκε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των Tregs και της IL-21.^[95] Συγκεκριμένα, αποδείχθηκε ότι η κυτταροκίνη αυτή μαζί με τον υποδοχέα της (IL-21 R) επηρεάζει την ομοίωση των Tregs στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Σε πειράματα που έγιναν σε ποντίκια διαπιστώθηκε ότι μείωση της IL-21 οδηγεί σε μείωση του αριθμού των Tregs καθώς επίσης και σε μείωση της έκφρασης του μεταγραφικού παράγοντα Foxp3⁺ σε ποντίκια με αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι αναστολή της IL-21 οδήγησε σε αύξηση των κυττάρων φλεγμονής στο κεντρικό νευρικό σύστημα, επιδεινώνοντας τα συμπτώματα της νόσου και οδηγώντας σε αύξηση των φλεγμονωδών πρωτεϊνών.^[95]

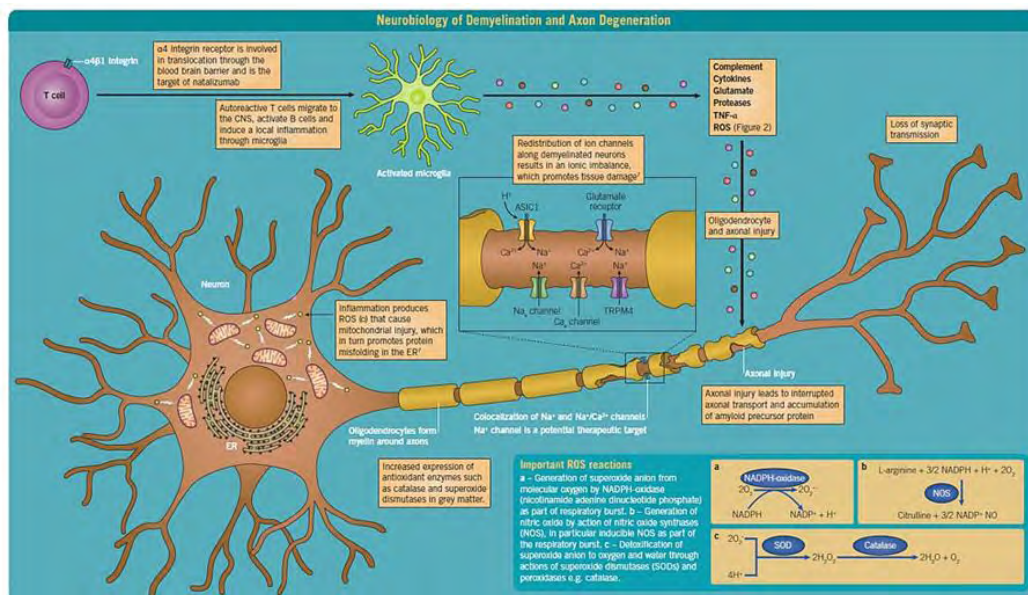
Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η IL-21 μπορεί να αναδειχθεί σε θεραπευτικό στόχο για την αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια και έτσι κατ' επέκταση για την πολλαπλή σκλήρυνση. Εφόσον, με την έλλειψη της κυτταροκίνης αυτής η νόσος εξελίσσεται και εμφανίζεται πιο γρήγορα, με συμπτώματα πιο βαριά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ταυτόχρονα με τη μείωση στην παραγωγή των Tregs, θα μπορούσε μελλοντικά να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο για την αντιμετώπιση αυτής της αυτοάνοσης πάθησης.

Μία άλλη κυτταροκίνη που ευθύνεται για την εγκεφαλοπαθογένεια που προκαλούν τα Th-17 κύτταρα είναι η IL-23. Αναφέρεται μάλιστα ότι παίζει σημαντικότερο ρόλο σε σχέση με την IL-6 και τον TGF-β στη διαφοροποίηση και την επιβίωση των Th-17 κυττάρων, καθώς έρευνες έδειξαν ότι σε ποντίκια στα οποία απουσιάζει η IL-23 τα Th-17 κύτταρα δεν μπορούν εύκολα να εισχωρήσουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα και παραμένουν στους λεμφαδένες. Βρέθηκε ότι η έκφραση της IL-23 είναι αυξημένη σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό.^[24] Η αδρανοποίηση της IL-23 μέσω μονοκλωνικών αντισωμάτων οδηγεί σε βελτίωση της ασθένειας.^[11] Σε πειράματα που έγιναν σε ποντίκια διαπιστώθηκε ότι με την απώλεια της IL-

23, απέκτησαν αντίσταση στην αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια. Έτσι, οι ερευνητές οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι και η IL-23 θα μπορούσε να αποτελεί θεραπευτικό στόχο για την αντιμετώπιση της πολλαπλής σκλήρυνσης και να ενταχθεί στο θεραπευτικό πρωτόκολλο αντιμετώπισης της ασθένειας. Ωστόσο, πρέπει να γίνουν και άλλες έρευνες προκειμένου να αποδειχθεί ως θεραπευτικό εργαλείο.

Η πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια είναι μία φλεγμονώδης ασθένεια του κεντρικού νευρικού συστήματος που προκαλείται από τα T-λεμφοκύτταρα και στην οποία τα κλινικά και παθολογικά χαρακτηριστικά εμφανίζουν ομοιότητα με τα συμπτώματα της ανθρώπινης πολλαπλής σκλήρυνσης. Συνεπώς, χρησιμοποιείται συχνά ως ένα ιδανικό ζωικό μοντέλο για τη μελέτη των μηχανισμών παθογένειας της πολλαπλής σκλήρυνσης, καθώς και για τη δοκιμή νέων πιθανών θεραπειών της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Μία καινούργια προσέγγιση στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης μέσω στοχοποίησης των Th-17 κυττάρων είναι η χρήση των microRNA προκειμένου να ανασταλεί η διαφοροποίηση των Th-17 κυττάρων.^[76]

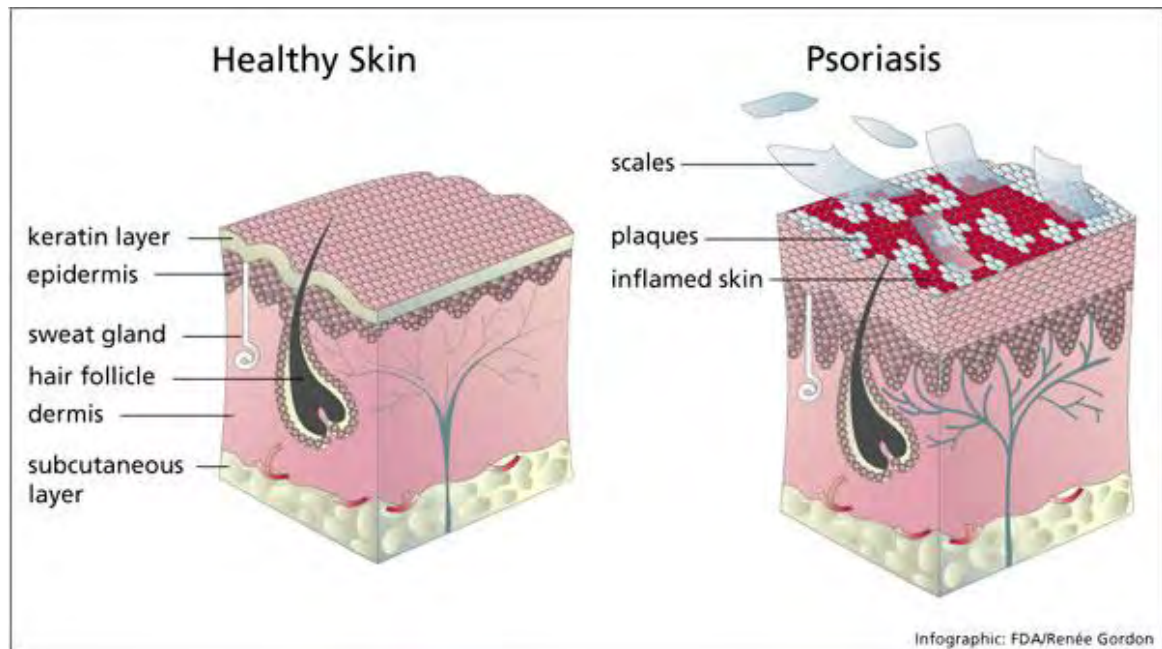


Εικόνα 22.

Δ3. ΨΩΡΙΑΣΗ

Δ3.1 Γενικά

Η ψωρίαση αποτελεί μία από τις πιο συνηθισμένες φλεγμονώδεις παθήσεις του δέρματος. Αποτελεί μία πολυσυστηματική αυτοάνοση πάθηση με τεράστιες επιπτώσεις στον ασθενή, σωματικές και ψυχολογικές. Η ψωρίαση υπολογίζεται ότι επηρεάζει πάνω από 25 εκατομμύρια ανθρώπους στη Βόρεια Αμερική και στην Ευρώπη. Χαρακτηρίζεται από ερυθρηματώδεις πλάκες, συχνά επώδυνες και συνήθως ξεκινά στο τέλος της εφηβείας ή στην αρχή της ενήλικης ζωής αν και μπορεί να επηρεάσει και παιδιά. Είναι χρόνια ασθένεια με εξάρσεις και υφέσεις και τροποποιείται με θεραπεία. Συμβαίνει κυρίως στους αγκώνες, τα γόνατα και το κρανίο, αλλά μπορεί να εξαπλωθεί με την πάροδο του χρόνου.



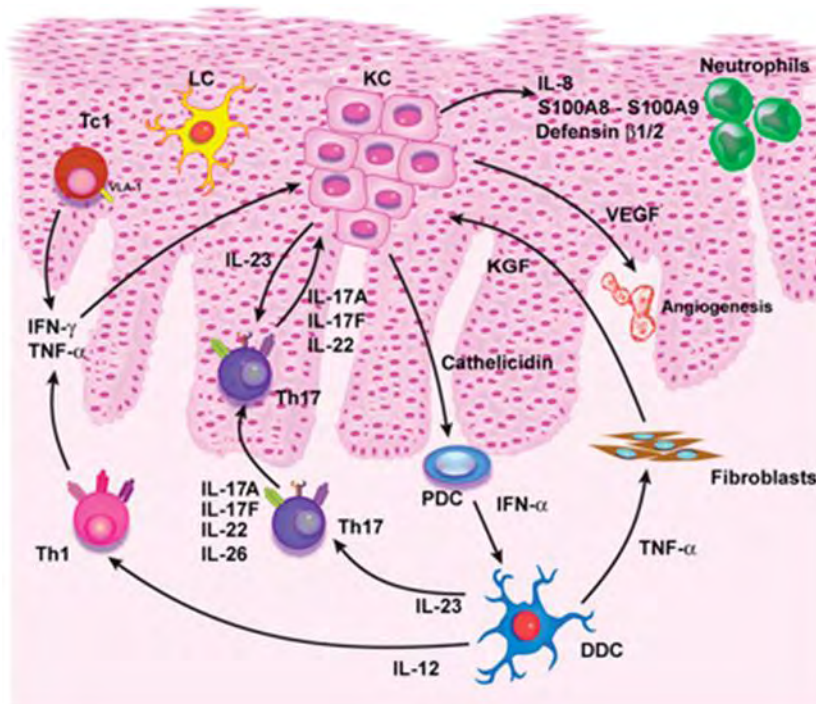
Εικόνα 23.

Δ3.2 Παθογένεια της Νόσου

Από μελέτες που έγιναν αποδείχτηκε πως υπάρχει γενετική βάση της ασθένειας, καθώς η εμφάνιση της ασθένειας σε συγγενικό πληθυσμό ήταν πιο συχνή σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, το συμπέρασμα αυτό στηρίζουν μελέτες διδύμων όπου σε ομοζυγωτικά δίδυμα υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης της νόσου. Ένας γενετικός τόπος ο οποίος εμπλέκεται στην παθογένεια της ψωρίασης είναι το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας τάξης I (MHC). Ένα άλλο γονίδιο που έχει αναγνωριστεί είναι το PSORS1. Μελέτες έδειξαν ότι το αντιγόνο ανθράπωνινω λευκοκυττάρων (HLA)-Cw*0602 είναι ένας από τους κύριους παράγοντες εμφάνισης της νόσου, ενώ άλλοι γενετικοί τόποι οι οποίοι πιθανώς ευθύνονται για τη νόσο βρίσκονται στα χρωμοσώματα 1q21, 3q21, 4q, 7p, 8, 11, 16q, 17q και 20p.

Τα συμπεράσματα των επιστημόνων σχετικά με την ψωρίαση πηγάζουν κυρίως από κλινικές μελέτες, καθώς δεν υπάρχει ένα κοινώς αποδεκτό ζωικό πειραματικό μοντέλο. Από αυτές τις μελέτες αποκαλύφθηκε ο σημαντικός ρόλος των T λεμφοκυττάρων στην εμφάνιση της νόσου. Επίσης και άλλες φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF- α) παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου.

Χαρακτηρίζεται από ανώμαλη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων λόγω της ενεργοποίησης των T και B λεμφοκυττάρων. Στα κερατινοκύτταρα παρουσιάζονται αλλαγές στη διαφοροποίησή τους. Το ανοσοποιητικό σύστημα εμπλέκεται σε μεγάλο βαθμό στην παθογένεση της ψωρίασης. Συγκεκριμένα, τα T-λεμφοκύτταρα και κυρίως τα CD8⁺ μεταναστεύουν σε όλα τα στρώματα της επιδερμίδας. Για να γίνει η ενεργοποίηση των T κυττάρων, απαιτείται σηματοδότηση μεταξύ των T κυττάρων και των αντιγονοπαρουσιαστικών δενδριτικών κυττάρων.^[72]



Εικόνα 24. Th17 και ψωρίαση. Στον άξονα IL23/Th17, τα Th17 λεμφοκύτταρα αλληλεπιδρούν με τα κύτταρα που βρίσκονται στο δέρμα, οδηγώντας στον ψωριασικό φαινότυπο. Στην επιδερμίδα, η IL-23 που εκκρίνεται από τα δένδριτικά κύτταρα του δέρματος (DDC), ενεργοποιεί τα Th17, με την επακόλουθη έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως IL-17A, IL-17F, IL-22, and IL-26. IL-17A, IL-17F και IL-22, οι οποίες οδηγούν σε υπερπλασία της επιδερμίδας, σε ακάνθωση και υπερκεράτωση. Η υπερπαραγωγή των κερατινοκυττάρων, μπορεί να οδηγήσει στην απελευθέρωση του αυξητικού παράγοντα των κερατινοκυττάρων (KGF), μέσω της ενεργοποίησης του TNF-α.

Στην ψωρίαση, πραγματοποιείται μία διόγκωση των αιμοφόρων αγγείων που βρίσκονται στην επιφάνεια του δέρματος και υπερπλασία της επιδερμίδας. Στην ψωριασική επιδερμίδα τα κερατινοκύτταρα πολλαπλασιάζονται και ωριμάζουν τόσο γρήγορα, με αποτέλεσμα να μην ολοκληρώνεται η διαδικασία της διαφοροποίησής τους. Δύο διαφορετικοί κυτταρικοί τύποι αλληλεπιδρούν για το σχηματισμό των ψωριασικής πλάκας : τα επιδερμικά κερατινοκύτταρα και μονοκύτταρα λευκοκύτταρα.

Η ψωρίαση πρόκειται για μία αυτοάνοση φλεγμονώδη νόσο που έχει κοινά χαρακτηριστικά με άλλες αυτοάνοσες παθήσεις, όπως τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και την πολλαπλή σκλήρυνση. Οι αλλοιώσεις που παρατηρούνται στην ψωρίαση περιλαμβάνουν : α) σκλήρυνση της επιδερμίδας λόγω της τάχιστης εξάπλωσης των κερατινοκυττάρων και της ανώμαλης διαφοροποίησής τους, β) απουσία ή μείωση της κοκκώδους στοιβάδας, γ) η παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων τα οποία σχηματίζουν πυκνά συσσωμάτια και απαρτίζονται κυρίως από δένδριτικά κύτταρα και T-κύτταρα και δ) εμφανής διαστολή των αιμοφόρων αγγείων στη θηλώδη στοιβάδα της επιδερμίδας.^[101]

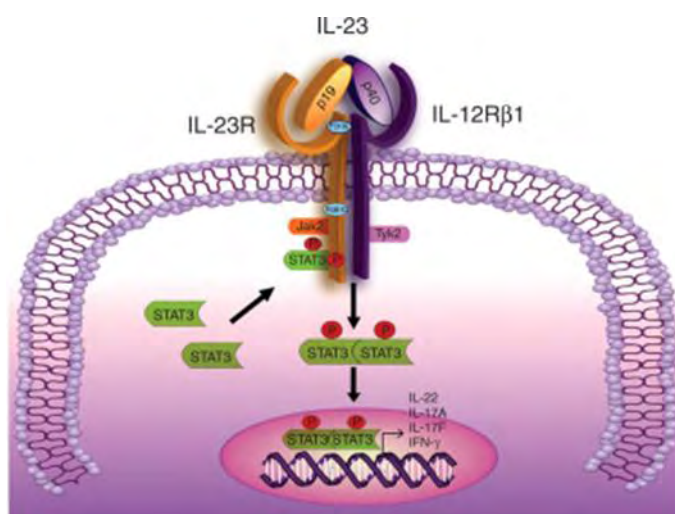
Οι γνώσεις των ερευνητών σχετικά με την παθογένεια της νόσου έχουν εξελιχθεί τα τελευταία 20 χρόνια. Μέσω κλινικών μελετών αποκαλύφθηκε ο ρόλος των κυττάρων της ανοσίας και κυρίως των T-κυττάρων στη νόσο. Συγκεκριμένα, είχαν ανακαλυφθεί ο TNF-α (παράγοντας νέκρωσης των όγκων) καθώς αναστολή του οδηγούσε σε μείωση των συμπτωμάτων της ψωρίασης και γενικά σε καλύτερη κλινική εικόνα της νόσου.^[39] Επίσης, τα Th-1 κύτταρα, ένας υπότυπος των T-κυττάρων βρέθηκε ότι εμπλέκεται στη νόσο λόγω της παρουσίας του στις χαρακτηριστικές πλάκες της ψωρίασης.^[62]

Πρόσφατα, το ενδιαφέρον των ερευνητών στράφηκε σε ένα νέο υπότυπο των T-κυττάρων που εκφράζει την κυτταροκίνη IL-17 και ονομάζονται Th-17. Τα κύτταρα αυτά είναι επίσης αυξημένα στις ψωριασικές πλάκες και μέσω πειραμάτων που έγιναν σε ποντίκια διαπιστώθηκε ότι

αναστολή των κυττάρων αυτών, οδήγησε σε βελτίωση της κλινικής εικόνας της νόσου και σε μείωση της καταστροφής των ιστών.^[95] Επιπλέον, η IL-17 έχει βρεθεί ότι είναι αυξημένη σε ψωριασικό δέρμα σε σχέση με το υγιές δέρμα.^[15] Η IL-17 βρέθηκε ότι συμβάλλει στην καταστροφή των ιστών μέσω της συσπείρωσης των ουδετερόφιλων και της αγγειογένεσης που προκαλεί.^[33] Επομένως, ενώ μέχρι πρότινος το ενδιαφέρον εστιαζόταν στα Th-1 κύτταρα και στην IFN- γ που παράγουν, λόγω των ερευνών που έδειξαν τη σημασία των Th-17 κυττάρων για την εξέλιξη της ψωρίασης, το ενδιαφέρον των ερευνητών μετατοπίστηκε σε αυτό τον υπότυπο των T-κυττάρων.

Ο μεταμορφωτικός αυξητικός παράγοντας (TGF- β) ο οποίος απελευθερώνεται από τα κερατινοκύτταρα σε περίπτωση βλάβης ή τραυματισμού αποδείχθηκε ότι είναι ικανός να παράγει Th-17 κύτταρα τα οποία εντοπίζονται στο πλάσμα και στις ψωριασικές πλάκες και είναι υπεύθυνα για τη φλεγμονή που παρατηρείται στην ασθένεια αυτή. Αυτό αποδείχθηκε και με πειράματα που έγιναν σε ποντίκια όπου υπερέκκριση του παράγοντα αυτού, είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση των χαρακτηριστικών πλακών της ψωρίασης στο δέρμα των ποντικών, καθώς και ιστολογικών αλλαγών όπως υπερκεράτωση και αυξημένα ανοσοκύτταρα.^[65] Βρέθηκε ότι στην ψωρίαση τα επίπεδα του TGF- β 1 είναι ιδιαίτερα αυξημένα στο πλάσμα και στις πλάκες της ψωρίασης.

Στην παθογένεια της ψωρίασης, εμπλέκεται επίσης και το σηματοδοτικό μονοπάτι που ελέγχεται από τον STAT3. Η STAT3 αποτελεί μέλος μίας μεγάλης οικογένειας κυταροπλασματικών πρωτεϊνών που εμπλέκονται σε διάφορες εξωκυτταρικές διεργασίες. Ποντίκια τα οποία υπερεκφράζουν αυτόν τον παράγοντα, εμφανίζουν τη χαρακτηριστική εικόνα της ψωρίασης.^[100] Η διπλή ενεργοποίηση του STAT3 και των φλεγμονωδών T-κυττάρων είναι απαραίτητη για την εξάπλωση της ψωρίασης στα ποντίκια και κατά επέκταση και στους ανθρώπους.



Εικόνα 25. Η IL-23 αποτελείται από τις υπομονάδες p40 και p19. Με την πρόσδεση στον υποδοχέα της, οδηγεί σε φωσφορυλίωση των υπολειμμάτων τυροσίνης που βρίσκονται στο ενδοκυττάριο μέρος του υποδοχέα της IL-23. Τα φωσφορυλιωμένα υπολείμματα αποτελούν μέρος υποδοχής των μορίων του STAT3, τα οποία στη συνέχεια φωσφορυλιώνονται. Οι φωσφορυλιωμένες πρωτεΐνες STAT3 ομοδιμερίζονται και μεταφέρονται στον πυρήνα και οδηγούν σε παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-17A, IL-17F, IL-22 και IFN- γ .

Ε. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

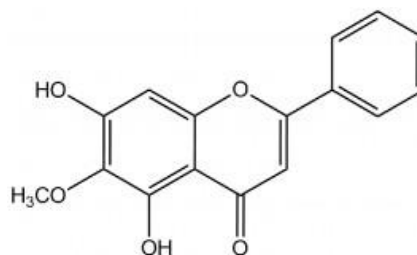
Σκοπός της εργασίας ήταν η αναζήτηση στη βιβλιογραφία σχετικά με έρευνες που αφορούν τα φλαβονοειδή και τη δράση τους στη θεραπεία ή τη βελτίωση των συμπτωμάτων αυτοάνοσων παθήσεων και συγκεκριμένα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της πολλαπλής σκλήρυνσης και της ψωρίασης. Έτσι πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στη βιβλιογραφία και τα αποτελέσματα παρατίθενται παρακάτω.

ΣΤ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΣΤ.1 ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

ΣΤ1.1 Οροξυλίνη Α (Oroxylin A)

Η οροξυλίνη Α πρόκειται για μία γλυκοζυλιώμενη φλαβόνη που προέρχεται από τη ρίζα του φυτού *Scutellaria Baicalensis* και από το φλοιό του *Oroxylum indicum*. Πρόκειται για τη μοναδική Ο-μεθυλιώμενη φλαβόνη, το οποίο της χαρίζει αυξημένη μεταβολική σταθερότητα και καθυστερεί το μεταβολισμό τους από το ήπαρ. Επιπλέον, βελτιώνει την απορρόφησή τους από τα έντερα και έτσι επιτυγχάνεται καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα. Έχει μελετηθεί ο ρόλος της σε διάφορες παθήσεις όπως ο καρκίνος, όπου αποδείχθηκε ότι διαθέτει αντι-καρκινικές ιδιότητες μέσω αναστολής της αγγειογένεσης και προώθηση της απόπτωσης.



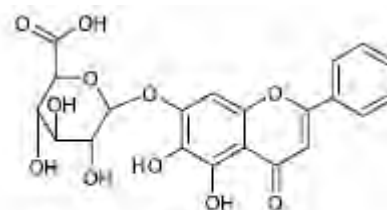
Oroxylin A

Σε πρόσφατες έρευνες, διαπιστώθηκε η συμβολή της οροξυλίνης Α και στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Συγκεκριμένα, σε πειράματα που έγιναν σε ποντίκια η οροξυλίνη Α βρέθηκε ότι αναστέλλει την παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1β, IL-6, TNF-α και IL-17. Σε δεκαπέντε ποντίκια στα οποία προκλήθηκε αρθρίτιδα επαγόμενη από κολλαγόνο, ασθένεια η οποία αποτελεί πειραματικό μοντέλο της ρευματοειδούς αρθρίτιδας χορηγήθηκε με ενδοπεριτοναϊκή ένεση οροξυλίνης για δέκα μέρες. Οι κυτταροκίνες αυτές, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, προωθούν τη φλεγμονή και είναι υπεύθυνες για την παθογένεια και την εξέλιξη της νόσου. Η χορήγηση οροξυλίνης επίσης αναστέλλει τα σηματοδοτικά μονοπάτια του TNF-α, μειώνει τον αριθμό των Th-17 κυττάρων στους λεμφαδένες ποντικών και αυξάνει τα Tregs. Συνεπώς, η θεραπεία με τη χορήγηση οροξυλίνης Α σε μοντέλα επιμύων έδειξε ότι μειώνει τη φθορά και τις ιστολογικές αλλοιώσεις που προκαλεί η ρευματοειδής αρθρίτιδα και βελτιώνει την ποιότητα ζωής του ασθενούς.^[125]

Οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της οροξυλίνης Α σχετίζονται με την αναστολή του μονοξειδίου του αζώτου (NO), των κυτταροκινών, των χημειοκινών και των αυξητικών παραγόντων μέσω του σηματοδοτικού μονοπατιού ασβεστίου-STAT. Επίσης, μέσω αναστολής της ενεργοποίησης του NFK-β εμποδίζει την έκφραση του γονιδίου COX-2 και της επαγόμενης μορφής της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (iNOS). Με αυτόν τον τρόπο συμβάλλει στη μείωση της φλεγμονής το οποίο αποτελεί κύριο χαρακτηριστικό των αυτοάνοσων παθήσεων.^[16]

ΣΤ1.2 Μπαϊκαλίνη (Baicalin)

Η μπαϊκαλίνη είναι μια φλαβόνη γλυκοζυλιώμενη στην 7-θέση, η οποία απομονώνεται από την ξηρή ρίζα του *Scutellaria Baicalensis Georgi* (Huang-Qin), ένα φαρμακευτικό φυτό. Πρόκειται για το γλυκουρονίδιο της μπαϊκαλίνης, συνδέονται δηλαδή το γλυκουρονικό οξύ με την φλαβόνη με γλυκοσιδικό δεσμό.



Baicalin

Η μπαϊκαλίνη εμποδίζει τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των Th-17 κυττάρων, εμποδίζει πολλά σηματοδοτικά μονοπάτια που εμπλέκονται στη φλεγμονή και αναστέλλει πολλές φλεγμονώδεις κυτταροκίνες που παράγουν τα Th-17 κύτταρα. Οι κυτταροκίνες δεν μπορούν να προσδεθούν και να ενεργοποιήσουν τους υποδοχείς τους και έτσι τα μακροφάγα κύτταρα παραμένουν αδρανή. Σε πειράματα που έγιναν σε ποντίκια στα οποία προκλήθηκε αρθρίτιδα επαγόμενη από ανοσοενισχυτικό (Freund's adjuvant), έγινε ένεση ενδοπεριτοναϊκά μπαϊκαλίνης για επτά συνεχόμενες μέρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν άμεση βελτίωση της κλινικής εικόνας και μείωση της φλεγμονής. Η εξέλιξη της νόσου επιβραδύνθηκε και μειώθηκε η βαρύτητα των συμπτωμάτων.

Τα πειράματα επίσης έδειξαν ότι η μπαϊκαλίνη μείωσε την έκφραση της IL-17 στα κύτταρα του αρθρικού υγρού, μίας κυτταροκίνης που είναι όπως αναφέρθηκε υπεύθυνη για τη φλεγμονή που παρατηρείται στις αυτοάνοσες παθήσεις και για την καταστροφή των ιστών. Η μπαϊκαλίνη επίσης αναστέλλει την παραγωγή άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως της IL-6, η οποία είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη των Th-17 κυττάρων, καθώς και του μεταγραφικού παράγοντα ROR γ t ο οποίος όπως αναφέρθηκε συμμετέχει στη διαφοροποίηση των Th-17 κυττάρων.

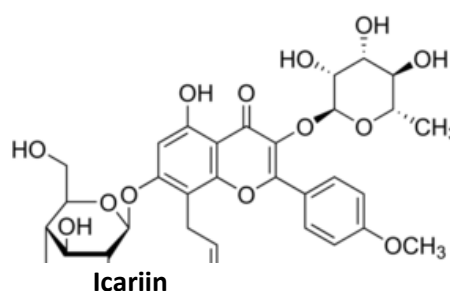
Ένας ακόμη μηχανισμός δράσης της μπαϊκαλίνης όσον αφορά την αναστολή της φλεγμονής, είναι η αύξηση των Tregs κυττάρων, τα οποία συμβάλλουν στη σωστή ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος και στην ελαχιστοποίηση των φλεγμονωδών απαντήσεων από αυτό, μειώνοντας με αυτό τον τρόπο τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της ασθένειας. Σύμφωνα με πρόσφατες έρευνες, η καταστολή της διαφοροποίησης των Th 17 κυττάρων από τη μπαϊκαλίνη πραγματοποιείται με δοσο-εξαρτώμενο τρόπο.

Σε κάποιες έρευνες, έχει αναφερθεί ότι ο συνδυασμός φλαβονοειδών από τη ρίζα του φυτού *Scutellaria* αναστέλλουν την παραγωγή των προσταγλανδινών και κυρίως της προσταγλανδίνης E2 (PGE2), πιο ισχυρά σε σχέση με τα αντίστοιχα φλαβονοειδή αν δρουν ατομικά. Συγκεκριμένα, ο συνδυασμός των φλαβονοειδών μπαϊκαλίνη και οροξυλίνη Α μπορεί να αναστείλει πολλά βήματα από το σηματοδοτικό μονοπάτι του NFκB.^[130]

Ένα άλλο φλαβονοειδές, το UP446, το οποίο αποτελείται κυρίως από μπαϊκαλίνη και από κατεχίνη από το φυτό *Acacia catechu*, έχει αποδειχθεί με μελέτες ότι μειώνει την παραγωγή των μεσολαβητών της φλεγμονής όπως τα εικοσανοειδή και τα λευκοτριένια. Αυτό το επιτυγχάνει με διπλή αναστολή της κυκλοοξυγενάσης (COX), ένζυμο που συμβάλλει στην παραγωγή των εικοσανοειδών και των προσταγλανδινών καθώς και της λιποξυγενάσης (LOX), ένζυμο υπεύθυνο για την παραγωγή των λευκοτριενίων. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως της IL-1 β , IL-6 και του TNF- α , με άμεση βελτίωση της κλινικής εικόνας των ασθενών όπως μείωση του πόνου και της δυσκαμψίας των αρθρώσεων. Συνεπώς, θα μπορούσε να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για τη μείωση της βαρύτητας των συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.^[9]

ΣΤ1.3 Ικαρίνη (Icariin)

Η ικαρίνη πρόκειται για μία πρενυλιωμένη γλυκοζυλιωμένη φλαβονόλη από το φυτό *Epimedium*, η οποία είναι μία υποκατηγορία των φλαβονοειδών. Τα πρενυλιωμένα φλαβονοειδή εμφανίζονται όταν ο δακτύλιος των φλαβονοειδών αντικαθίσταται από ομάδες πρενυλίου. Αυτό τους χαρίζει τη δυνατότητα ισχυρότερης προσκόλλησης στις κυτταρικές μεμβράνες και μία αυξημένη λιποφιλικότητα.^[110]



Από τα διάφορα γλυκοζυλιώμενα φλαβονοειδή που υπάρχουν στο φυτό *Erivedium*, η ικαρίνη είναι η πιο μεταβολικά ενεργή και εντοπίζεται στο εναέριο τμήμα του φυτού. Η διαφορά μεταξύ των φλαβονολών και των φλαβονών (οροξυλίνη, μπαϊκαλίνη) είναι ότι οι πρώτες διαθέτουν μία υδροξυλομάδα στην 3 θέση του δακτυλίου και έτσι μπορεί να θεωρηθούν 3-υδροξυφλαβόνες.

Η ικαρίνη διαθέτει πολλές φαρμακολογικές ιδιότητες, όπως καταπολέμηση της φλεγμονής και είναι ιδιαίτερα ωφέλιμη στο καρδιαγγειακό σύστημα. Είναι επίσης ιδιαίτερα ωφέλιμη σε αυτοάνοσες παθήσεις όπως τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σε πειράματα που έγιναν σε ποντίκια στα οποία προκλήθηκε αρθρίτιδα επαγόμενη από κολλαγόνο και στα οποία χορηγήθηκε από το στόμα ικαρίνη για είκοσι μέρες, παρατηρήθηκε άμεση βελτίωση της κλινικής εικόνας τους και μείωση της φλεγμονής. Η ικαρίνη ανέστειλε την αποσύνθεση του χόνδρου και την καταστροφή του οστού, κύρια χαρακτηριστικά της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η δράση αυτή επιτυγχάνεται μέσω της ικανότητας της ικαρίνης να μειώνει σημαντικά τον αριθμό των Th-17 κυττάρων και να αναστέλλει την παραγωγή της IL-17, μέσω αναστολής της ενεργοποίησης του σηματοδοτικού μονοπατιού του STAT3, μιας πρωτεΐνης που όπως αναφέρθηκε εμπλέκεται στην ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυτταροκινών. Η αναστολή αυτή που επιτυγχάνεται με την ικαρίνη εξαρτάται από τη δόση της ικαρίνης που χορηγείται.^[21]

Η δράση της ικαρίνης στην αρθρίτιδα επαγόμενη από κολλαγόνο δεν είναι αναπάντεχη. Έχει αναφερθεί σε έρευνες ότι διαθέτει ποικίλες φαρμακολογικές ιδιότητες όπως κατά της οστεοπόρωσης, αντιφλεγμονώδεις και κατά της κατάθλιψης. Συμβάλλει επίσης στη διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ των Th-17 κυττάρων και των Tregs. Σε ποντίκια στα οποία προκλήθηκε άσθμα και στα οποία στη συνέχεια χορηγήθηκε ικαρίνη, διαπιστώθηκε μείωση στη φλεγμονή των αεραγωγών και μία αύξηση στα Tregs. Μείωσε τα κύτταρα της φλεγμονής από τους περιβρογχικούς ιστούς και την υπερπαραγωγή της βλέννας.^[129]

Η ικαρίνη, επίσης, στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι εμποδίζει την ενεργοποίηση του STAT3, μιας πρωτεΐνης που όπως αναφέρθηκε οδηγεί στην παραγωγή της IL-6, κυτταροκίνης υπεύθυνη για τη διαφοροποίηση των Th 17 κυττάρων. Επίσης, με την αναστολή του STAT3 αναστέλλεται και ο RORγt που είναι ο μεταγραφικός παράγοντας των Th 17 κυττάρων.

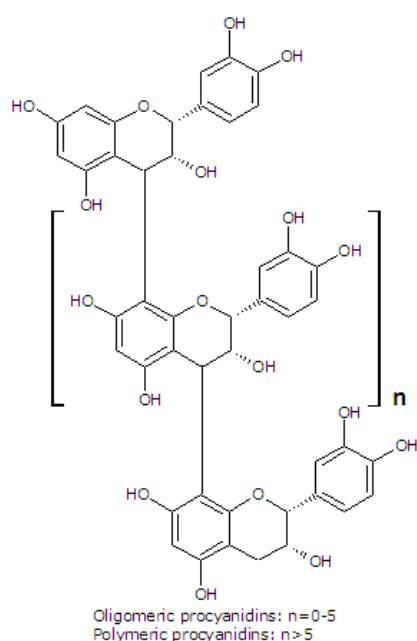
ΣΤ1.4 Προκυανιδίνες B1, B2, C1 από μήλα (Procyanidins)

Τα μήλα περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις φυτοχημικών, φαινολικών συστατικών και συμπυκνωμένων τανινών, συμπεριλαμβανομένων των B1, B2 και C1. Η πιο συνηθισμένη υποκατηγορία προανθοκυανιδινών είναι οι προκυανιδίνες οι οποίες αποτελούνται στοιχειώδεις μονάδες επικατεχίνης 3-φλαβανόλης.

Σε προηγούμενες έρευνες είχε αποδειχθεί ο ρόλος των προανθοκυανιδινών στην αλλεργία μέσω αναστολής της παραγωγής της ισταμίνης, κύρια ουσία που παράγεται στην αλλεργία. Σε πειράματα που έγιναν σε ποντίκια στα οποία προκλήθηκε αρθρίτιδα επαγόμενη από κολλαγόνο, χορηγήθηκε από το στόμα ένα διάλυμα που περιείχε συμπυκνωμένες τανίνες από μήλα. Στα ποντίκια αυτά παρατηρήθηκε καθυστέρηση στην εμφάνιση των συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Οι τανίνες μείωσαν την παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-17 και IFN-γ, οι οποίες εμπλέκονται στην εμφάνιση και στην εξέλιξη της νόσου.^[84]

Η προκυανιδίνη B2 αναστέλλει την παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών στα μακροφάγα. Σε μελέτη που έγινε στην οποία σε κύτταρα του σπλήνα ποντικών χορηγήθηκε προκυανιδίνη B2 φάνηκε ότι μειώνει τον πολλαπλασιασμό και την ενεργοποίηση των T-κυττάρων κατόπιν ενεργοποίησης με το μονοκλωνικό αντίσωμα anti-CD3. Επίσης οδήγησε σε μειωμένη παραγωγή της IFN- γ , της IL-12 και της IL-17, αλλά όχι της IL-10 και του μεταγραφικού παράγοντα ROR γ t.^[116]

Η IL-17 ενεργοποιεί διαδικασίες που οδηγούν στην εξάπλωση και τον πολλαπλασιασμό των Th 17 κυττάρων και έτσι συμβάλλει στην παραγωγή της IL-17 με ένα τρόπο θετικής ανατροφοδότησης. Συνεπώς, η χορήγηση μέσω στόματος συμπυκνωμένων τανινών πιθανότατα καταστέλλει την υπερπαραγωγή των Th 17 κυττάρων μέσω μείωσης της έκφρασης της IL-17.



ΣΤ1.5 Προανθοκυανιδίνες από τους καρπούς σταφυλιών

Οι προανθοκυανιδίνες είναι πολυφαινολικές ενώσεις που βρίσκονται σε πολλά φυτά, αλλά κυρίως εντοπίζονται στους φλοιούς των δέντρων και στην εξωτερική επιφάνεια των καρπών. Οι προανθοκυανιδίνες που συχνά αναφέρονται ως συμπυκνωμένες ταννίνες αποτελούν μία κατηγορία φλαβονολών και ανήκουν σε μία μεγαλύτερη ομάδα πολυφαινολικών ουσιών. Οι καρποί των σταφυλιών περιέχουν πολλές πολυφαινολικές ουσίες που έχουν πολλά οφέλη για την υγεία και αποτελούν μία από τις πλουσιότερες πηγές προανθοκυανιδινών.

Το εκχύλισμα προανθοκυανιδινών από τους καρπούς σταφυλιών από το φυτό *Vitis Vinifera* έχει ισχυρές αντι-αρθριτικές ιδιότητες. Σε πειράματα που έγιναν σε ποντίκια στα οποία προκλήθηκε αρθρίτιδα επαγόμενη από κολλαγόνο, φάνηκε ότι έχουν την ικανότητα να τροποποιούν την ομοιοστάση των T-κυττάρων. Τα Tregs κύτταρα, τα οποία αποτελούν σημαντικούς αναστολείς της φλεγμονής και μεσολαβητές της αυτοανοχής, βρίσκονται σε έλλειψη στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Επίσης, η μελέτη έδειξε ότι οι προανθοκυανιδίνες από το σταφύλι οδήγησαν στην αύξηση των Foxp3⁺ Tregs κυττάρων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Τα CD4⁺ CD25⁺ Treg κύτταρα εκφράζουν το μεταγραφικό παράγοντα Foxp3 και έτσι αναστέλλουν τις αυτοάνοσες

διαδικασίες και διατηρούν την περιφερική ανοχή. Με αυτόν τον τρόπο αναστέλλουν και την εξέλιξη της αυτοάνοσης αρθρίτιδας. Η ταυτόχρονη αναστολή της παραγωγής της IL-17 και η αύξηση στην έκφραση του Foxp3, μείωσε τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της αρθρίτιδας στις αρθρώσεις των ποντικών και μείωσε τον αριθμό των φλεγμονωδών T-κυττάρων στα κύτταρα του σπλήνα. Επίσης, οι προανθοκυανιδίνες μειώνουν την παραγωγή των IL-17, IL-21, IL-22 κυτταροκίνες που εμπλέκονται στη φλεγμονή και στην παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.^[88]

Σε μία άλλη μελέτη, στην οποία στα ποντίκια προκλήθηκε αρθρίτιδα επαγόμενη από ανοσοεπιχειρησιακό και χορηγήθηκαν προανθοκυανιδίνες από το στόμα, διαπιστώθηκε μείωση της βαρύτητας των συμπτωμάτων της αρθρίτιδας στους ιστούς των αστραγάλων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως IL-2, IL-17, TNF-α και IFN-γ, αναστάλθηκε λόγω της μείωσης των κυττάρων CD4⁺ και CD5⁺ τα οποία τις παράγουν. Η μείωση των φλεγμονωδών κυτταροκινών οφείλεται επίσης και στην αύξηση των αντι-φλεγμονωδών κυτταροκινών, οι οποίες εμποδίζουν την είσοδο των κυττάρων της φλεγμονής στην πληγείσα περιοχή.^[4] Όπως αναφέρθηκε και στην προηγούμενη μελέτη, οι προανθοκυανιδίνες αύξησαν και τον πληθυσμό των Tregs κυττάρων, συμβάλλοντας σε μία βελτιωμένη κλινική εικόνα των ασθενών.

Οι προανθοκυανιδίνες από το φλοιό του *Metasequoia glyptostroboides* (MGEB), βελτίωσε την αλλεργική δερματίτιδα μέσω άμεσης αναστολής της ενεργοποίησης των T-κυττάρων και μέσω καταστολής του άξονα Th1/Th2. Σε πειράματα που έγιναν σε ποντίκια στα οποία προκλήθηκε αλλεργική δερματίτιδα διαπιστώθηκε η αντιφλεγμονώδη δράση τους. Η χορήγηση των προανθοκυανιδινών έγινε και με ένεση και από το στόμα. Και με τους δύο τρόπους χορήγησης παρατηρήθηκαν αποτελέσματα με ορατή μείωση της φλεγμονής. Οι προανθοκυανιδίνες από το φυτό αυτό μείωσε την παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-2, IFN-γ και IL-17 και μείωση την έκφρασή τους στα ενεργοποιημένα T-κύτταρα. Οι προανθοκυανιδίνες επίσης, ανέστειλαν τη δράση του μιτογόνου Con A (mitogen con A), το οποίο συμβάλλει άμεσα στην ενεργοποίηση των T-κυττάρων, μέσω αλληλεπίδρασης με διάφορους υποδοχείς.^[18]

ΣΤ1.6 Γλυκόριζα (Licorice)

Η γλυκόριζα είναι η ρίζα του φυτού *Glycyrrhiza glabra*, ένα φαρμακευτικό φυτό γνωστό για τη γλυκιά του γεύση. Πρόκειται για ένα φυτό αιωνόβιο, φύεται κυρίως στη νότια Ευρώπη και σε μέρη της Ασίας, όπως η Ινδία. Είναι γνωστό ως ισχυρό φάρμακο, αποτελεσματικό σε πεπτικά έλκη, δυσκοιλιότητα, βήχα και ίωση. Οι ποικίλες φαρμακολογικές ιδιότητες της γλυκόριζας αποδίδονται στις τριτερπενικές σαπωνίνες όπως η γλυκυριζίνη και σε φλαβονοειδή όπως η λικουιριτίνη, ισολικουιριτίνη και τα άγλυκα τους. Οι ρίζες του φυτού περιέχει σημαντική ποσότητα φαινολικών και φλαβονοειδών συστατικών.

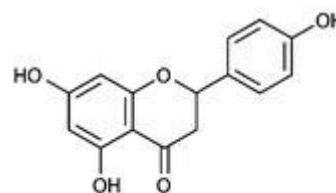
Σε έρευνα που έγινε φάνηκε ότι δύο φλαβονοειδή που απομονώθηκαν από τη γλυκόριζα, η ισολικουιριτιγενίνη και η ναρινγενίνη έχουν την ικανότητα να αυξάνουν τον αριθμό των Tregs. Συγκεκριμένα σε ποντίκια στα οποία προκλήθηκε κολίτιδα, χορηγήθηκαν από το στόμα και τα δύο φλαβονοειδή. Μπορούν επίσης να προάγουν τη διαφοροποίηση των Tregs και να ενισχύσουν τη δράση τους στην αναστολή του πολλαπλασιασμού των φλεγμονωδών T-κυττάρων. Η ναρινγενίνη συμβάλλει στη διαφοροποίηση των Tregs ως αρυλικός υδροανθρακικός αγωνιστής που εκφράζεται και στα Th 17 κύτταρα και στα ρυθμιστικά Tregs κύτταρα και αυξάνει τον αριθμό των Tregs, σε αντίθεση με την ισολικουιριτιγενίνη. Διαπιστώνεται, λοιπόν, ότι η ενίσχυση των Tregs πραγματοποιείται με διαφορετικό τρόπο από τα δύο φλαβονοειδή.^[43]

Ένας άλλος τρόπος με τον οποίο αυξάνουν τον αριθμό των Tregs είναι μέσω αναστολής του σηματοδοτικού μονοπατιού mTOR. Η αναστολή του mTOR επιτυγχάνεται μέσω της ισολικουιτριγενίνης. Επίσης, στο ίδιο πείραμα βρέθηκε ότι τα Tregs των ποντικών στους οποίους χορηγήθηκαν τα δύο φλαβονοειδή, εκφράζουν υψηλότερες συγκεντρώσεις του μεταγραφικού παράγοντα Foxp3, ο οποίος συμβάλλει σε μεγάλο βαθμό στη διαφοροποίηση των Tregs και στην καταπολέμηση της φλεγμονής μέσω αναστολής της ανοσοαπάντησης. Η IL-2 επίσης μειώνει την παραγωγή της IL-2, μιας φλεγμονώδους κυτταροκίνης.

Η γλυκυριζίνη, ένα συστατικό της ρίζας του κινέζικου φαρμακευτικού φυτού γλυκόριζα, έχει την ικανότητα να αναστέλλει τις λειτουργίες της πρωτεΐνης HMGB1 η οποία συμβάλλει στην έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών και παίζει σημαντικό ρόλο στις αυτοάνοσες παθήσεις και στην καταστροφή που προκαλείται στους ιστούς. Σε πειράματα που έγιναν σε ποντίκια στα οποία προκλήθηκε κολίτιδα, η χορήγηση γλυκυριζίνης στο περιτόναιο των ποντικών οδήγησε σε μείωση της παραγωγής των μεσολαβητών της φλεγμονής όπως η IFN-γ, η IL-6, ο TNF-α και η IL-17. Η γλυκυριζίνη ελέγχει επίσης τις απαντήσεις των δενδριτικών κυττάρων και των μακροφάγων και καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των Th 17 κυττάρων. Με τη δράση της αυτή, εμποδίζει τη διαφοροποίηση των Th 17 κυττάρων η οποία επάγεται από τα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα. Με αυτή τη μελέτη, ενισχύεται ξανά ο ρόλος της γλυκυριζίνης και κατ' επέκταση της γλυκόριζας, στην καταπολέμηση της φλεγμονής σε αυτοάνοσες παθήσεις.^[20]

Ναρινγενίνη (Naringenin)

Η ναρινγενίνη είναι μία γλυκοζυλιωμένη φλαβανόνη που εντοπίζεται στα σταφύλια και στα κίτρα (Citrus Paradisi). Η χαρακτηριστική πικρή γεύση του γκρειπφρουτ αποδίδεται σε αυτή τη συγκεκριμένη φλαβανόνη. Δύο ομάδες ραμνόζης συνδέονται με το άγλυκο τμήμα του, τη ναρινγενίνη στην 7-θεση του άνθρακα. Και οι δυο είναι ισχυρά αντιοξειδωτικά, με τη ναρινγίνη να είναι πιο ισχυρή. Αναστέλλουν, επίσης, πολλά σηματοδοτικά μονοπάτια που εμπλέκονται στη φλεγμονή, εμποδίζοντας έτσι τη δημιουργία φλεγμονής και μειώνοντας το οξειδωτικό στρες. Η διαλυτότητα στο νερό της ναρινγίνης είναι μέτρια. Η χλωρίδα του εντέρου διασπά τη ναρινγίνη στην άγλυκη μορφή της τη ναρινγενίνη στο έντερο και στη συνέχεια απορροφάται στην κυκλοφορία. Η ναρινγίνη έχει πιθανή χρησιμότητα στη χημειοθεραπεία. Σε μελέτες που έγιναν σε ποντίκια διαπιστώθηκε ότι η ναρινγενίνη μειώνει τη φλεγμονή και τον πόνο που συνοδεύει τη φλεγμονή, μέσω αναστολής του μονοπατιού NFκB. Η ιδιαιτερότητα αυτού του φλαβονοειδούς είναι ότι επειδή εμπλέκεται με τη δράση διαφόρων ενζύμων στα έντερα, μπορεί να αλληλεπιδράσει με κάποια φάρμακα και να οδηγήσει έτσι στην αύξηση της συγκέντρωσής τους στον οργανισμό. Φάρμακα όπως αντιυπερτασικά, για μείωση της χοληστερίνης, ηρεμιστικά.^[6]

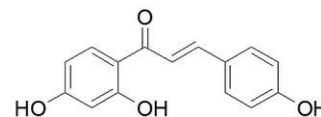


Naringenin

Ακόμη δεν υπάρχουν έρευνες σχετικά με το ρόλο της ναρινγενίνης στην ανθρώπινη αρθρίτιδα σε σχέση με την ανισορροπία μεταξύ Th17/Tregs.

Ισολικουιτριγενίνη

Πρόκειται για ένα флаβονοειδές με δομή χαλκόνης. Εμφανίζει ποικίλες βιολογικές δράσεις, όπως αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις, καθώς και αγγειοχαλαρωτικές και δράση στα οιστρογόνα. Οι χαλκόνες είναι σημαντικοί διαμεσολαβητές στη σύνθεση των флаβονοειδών.^[48]



Isoliquiritigenin (ILG)

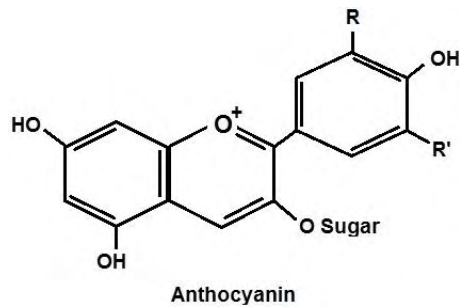
Οι βιολογικές δράσεις της ισολικουιτριγενίνης είναι κατά της αλλεργίας, της αγγειογένεσης και κατά της ανάπτυξης όγκων. Σε κυτταρικό επίπεδο, μελέτες έδειξαν ότι μπορεί να αναστείλει πολλά βήματα της αγγειογένεσης, συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων που επάγεται από το μεταγραφικό παράγοντα VEGF. Σε πειράματα που έγιναν σε ποντίκια στα οποία προκλήθηκε ίνωση λιπώδους ιστού και στα οποία χορηγήθηκε από το στόμα ισολικουιτριγενίνη, διαπιστώθηκε ότι υπήρξε μείωση της φλεγμονής του λιπώδους ιστού, μέσω αναστολής του σηματοδοτικού μονοπατιού το οποίο οδηγεί σε αύξηση των κορεσμένων λιπαρών. Επίσης, η χορήγηση του флаβονοειδούς είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του TNF-α από τα μακροφάγα μέσω αναστολής της ενεργοποίησης του NF-κΒ, παράγοντα υπεύθυνο για πολλές φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Η χορήγηση της ισολικουιτριγενίνης επίσης μείωσε τα επίπεδα του TGF-β, μεταγραφικού παράγοντα που όπως αναφέρθηκε εμπλέκεται σε πολλά σηματοδοτικά μονοπάτια που οδηγούν σε αύξηση της φλεγμονής.^[126]

Ο ρόλος του флаβονοειδούς αυτού στην αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι πολύ σημαντικός και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πιθανό θεραπευτικό εργαλείο.

Ανθοκυανίνες από Σόγια (Anthocyanins from Soybeans)

Το φυτό **Glycine max**, γνωστό και ως **Σόγια** στη Βόρεια Αμερική είναι ένα φυτό ιθαγενές στην Ανατολική Ασία, που ανήκει στην κατηγορία των ψυχανθών. Είναι πολύτιμο και πολύ δημοφιλές παγκοσμίως και χρησιμοποιείται για την παραγωγή διαφόρων προϊόντων όπως το τοφου, το σογιέλαιο και το γάλα από σόγια.

Οι ισοφλαβόνες και οι ανθοκυανίνες, και οι δύο ωφέλιμες για την υγεία του ανθρώπου, βρίσκονται στη σόγια. Πολλές κύριες ανθοκυανίνες (κυανιδίνη-3-γλυκοσιδη, δελφινιδίνη-3-γλυκοσιδη, πετουδίνη-3-γλυκοσιδη) έχουν απομονωθεί από τον καρπό της μαύρης σόγιας. Αν και έχει διαπιστωθεί ο ρόλος της σόγιας στην καταπολέμηση της φλεγμονής, ακόμη δεν έχει μελετηθεί κατά πόσο επηρεάζει τα Th 17 κύτταρα στη μείωση της φλεγμονής στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.



Ανθοκυανίνες

Οι ανθοκυανίνες είναι διαλυτά στο νερό, μέλη της ομάδας των φλαβονοειδών τα οποία ανάλογα με το pH τους μπορεί να εμφανίζονται κόκκινα, μπλε ή μωβ. Τρόφιμα πλούσια σε ανθοκυανίνες είναι το μύρτιλο (blueberry), το μούρο (raspberry), το μαύρο ρύζι και η μαύρη σόγια. Πρόκειται για το κύριο αντιπροσωπευτικό αντιοξειδωτικό της οικογένειας των φλαβονοειδών που εντοπίζεται στους ιστούς των φυτών.

Ο καρπός της μαύρης σόγιας αποτελεί μία εξαιρετική πηγή ανθοκυανίνης. Η σύνθεση των ανθοκυανινών γίνεται μέσω του φαινυλ-προπανοειδούς μονοπατιού και βρίσκεται σε όλα τα μέρη του φυτού όπως στα φύλλα, στη ρίζα, στο μίσχο, στα λουλούδια και στον καρπό. Οι ανθοκυανίνες προέρχονται από τις ανθοκυανιδίνες με την προσθήκη σακχάρου. Είναι πολύ ασταθείς ενώσεις σε σχέση με άλλα φλαβονοειδή, κυρίως σε ουδέτερο ή αλκαλικό pH. Εντοπίζονται κυρίως ως μη-μεταβολισμένες γλυκοζυλιωμένες ενώσεις στο πλάσμα και στα ούρα, παρά ως άγλυκα.

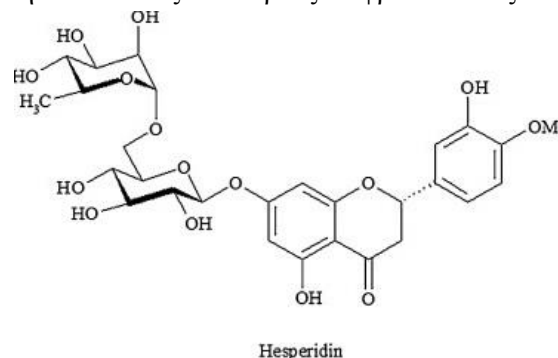
Η χημική δομή των ανθοκυανινών είναι πολύ σημαντική για τον καθορισμό του ρόλου τους στην υγεία του ανθρώπινου οργανισμού. Μπορούν να αναστείλουν και να καθυστερήσουν τη διαδικασία της καρκινογένεσης, για αυτό το λόγο και χαρακτηρίζονται ως φυσικά αντιοξειδωτικά.^[66]

Σε μελέτη που έγινε σε ποντίκια στα οποία είχε προκληθεί αρθρίτιδα επαγόμενη από κολλαγόνο και στα οποία χορηγήθηκε για 7 εβδομάδες ανθοκυανίνες από τον καρπό μαύρης σόγιας, παρατηρήθηκε μείωση της φλεγμονής και καλύτερη κλινική εικόνα. Οι ανθοκυανίνες δηλαδή από τη μαύρη σόγια παρουσιάζουν αντι-αρθρικές ιδιότητες. Σε μοντέλα ποντικών τα φλαβονοειδή αυτά παρουσίασαν θεραπευτική δράση και in vivo και in vitro, ενώ στον άνθρωπο in vitro. Η χορήγηση ανθοκυανινών μείωσε τον αριθμό των Th17 κυττάρων και κατά συνέπεια και τον αριθμό των φλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF-α, IL-6, IL21, IL-17) σε ποντίκια με αρθρίτιδα μέσω αναστολής του σηματοδοτικού μονοπατιού του NFκB. Επιπλέον, οι ανθοκυανίνες μείωσαν το ρυθμό διαφοροποίησης των Th 17 κυττάρων και κατά επέκταση και την έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με τα Th 17 κύτταρα στα κύτταρα του σπλήνα ασθενών ποντικών. Συνεπάγεται λοιπόν πως οι ανθοκυανίνες μπορούν να αναστείλουν την καταστροφή των αρθρώσεων και να βελτιώσουν τα συμπτώματα της φλεγμονής σε ποντίκια με αρθρίτιδα κυρίως μέσω μείωσης του οξειδωτικού στρες και μέσω επίδρασης στα Th 17 κύτταρα. Οι ανθοκυανίνες, επίσης, καταστέλλουν τη διαδικασία της οστεοκλαστογένεσης, της δημιουργίας δηλαδή των οστεοκλαστών οι οποίοι συμβάλλουν στην αποδόμηση του οστού και στα κύτταρα των ποντικών και στα ανθρώπινα κύτταρα. Αυτό το επιτυγχάνουν μέσω καταστολής των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για αυτή τη διαδικασία.^[78]

ΣΤ.2 ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

ΣΤ2.1 Εσπεριδίνη

Η εσπεριδίνη είναι μία γλυκοζυλιωμένη φλαβονόνη που εντοπίζεται κυρίως σε φρούτα όπως το λεμόνι και το πορτοκάλι. Διαθέτει ποικίλες φαρμακολογικές ιδιότητες όπως προστασία των νευρώνων, ενίσχυση της αιματικής ροής μέσω των αγγείων, αντιφλεγμονώδεις δράσεις και αντικαρκινικές. Συγκεκριμένα η εσπεριδίνη συμβάλλει στην απόπτωση των κυττάρων, τον προγραμματισμένο δηλαδή κυτταρικό θάνατο και αναστέλλει τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό σε μεγάλη ποικιλία κυττάρων, όπως κύτταρα του κόλον και του παγκρέατος.



Η νευροπροστατευτική δράση της εσπεριδίνης οφείλεται στην ικανότητα της να αναστέλλει την υπεροξειδωση που πραγματοποιείται από τα ιόντα σιδήρου (Fe^{2+}) και της οξειδωσης των μεμβρανών του εγκεφάλου. Αυτό το επιτυγχάνει μέσω αναστολής των ελεύθερων ριζών, μέσω της αντιοξειδωτικής της δράσης. Με αυτό τον τρόπο προστατεύει τους νευρώνες από διάφορες βλαβερές ουσίες που οδηγούν σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Τα αστροκύτταρα στα οποία προστίθεται εσπεριδίνη φαίνεται ότι προστατεύουν τους νευρώνες από κυτταρικό θάνατο.^[94]

Σε πείραμα που έγινε όπου σε ποντίκια στα οποία προκλήθηκε αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια, ασθένεια που χρησιμοποιείται σε ποντίκια για τη μελέτη της πολλαπλής σκλήρυνσης, παρατηρήθηκε ότι με τη χορήγηση της εσπεριδίνης από το στόμα, παρατηρήθηκε μείωση της φλεγμονής. Συγκεκριμένα, η χορήγηση εσπεριδίνης φάνηκε ότι μειώνει τον αριθμό των Th 17 κυττάρων, τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της φλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-17, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει τον αριθμό των Tregs, κύτταρα τα οποία μειώνουν τη φλεγμονή και διατηρούν σε ισορροπία τα Th 17 κύτταρα. Η χορήγηση της εσπεριδίνης, επίσης, έδειξε ότι μειώνει τον αριθμό και άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως του TNF- α και της IL-6.

Τα αποτελέσματα αυτά φάνηκαν στα κύτταρα του σπλήνα και στους λεμφοαδένες των ποντικών στους οποίους χορηγήθηκε η εσπεριδίνη. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μείωση στα Th1 κύτταρα τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της IFN- γ , μίας φλεγμονώδους κυτταροκίνης και μείωση του μεταγραφικού παράγοντα ROR γ t, υπεύθυνου για την παραγωγή των Th 17 κυττάρων. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν προφανή αναστολή της εξέλιξης της αυτοάνοσης εγκεφαλοπάθειας στα μοντέλα επιμύων στα οποία διεξήχθησαν τα πειράματα και ειδικότερα ότι η μείωση αυτή εξαρτάται από τη δόση της εσπεριδίνης. Αυξημένη δόση εσπεριδίνης οδηγεί σε ταχύτερη μείωση της φλεγμονής και σε βελτίωση της κλινικής εικόνας, σε σχέση με μικρότερη δόση.^[44]

ΣΤ2.2 Γαλλική Επιγαλλοκατεχίνη στο πράσινο τσάι

Μελέτες έχουν δείξει ότι εκτός από τη φαρμακευτική αγωγή και η διατροφή παίζει ρόλο στην αντιμετώπιση των αυτοάνοσων διαταραχών. Το πράσινο τσάι, το οποίο αποτελεί ένα δημοφιλές ρόφημα με πολλά οφέλη για την υγεία θα μπορούσε να αποτελέσει μία τέτοια διατροφική

προσθήκη. Συγκεκριμένα, τα φλαβονοειδή που υπάρχουν στο πράσινο τσάι και ονομάζονται κατεχίνες, είναι υπεύθυνες για τις ευεργετικές δράσεις του. Η πιο σημαντική από τις κατεχίνες είναι η 3-γαλλική επιγαλλοκατεχίνη. Άλλες κατεχίνες είναι η επικατεχίνη, η 3-γαλλική επικατεχίνη και η επιγαλλοκατεχίνη. Πρόκειται για την πιο βιολογικά ενεργή κατεχίνη, που αποτελεί το 50 έως 80% του πράσινου τσαγιού. Το πράσινο τσάι, εκτός από τη συμβολή του στην καταπολέμηση των αυτοάνοσων νοσημάτων, βοηθάει και στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, των νευροεκφυλιστικών ασθενειών, του καρδιαγγειακού και διαφόρων καρκίνων.

Η επιγαλλοκατεχίνη έχει αντιοξειδωτική δράση καθώς καταπολεμά τις ελεύθερες ρίζες, μειώνοντας το οξειδωτικό στρες. Η μείωση όμως της φλεγμονής που πραγματοποιεί η επιγαλλοκατεχίνη στις αυτοάνοσες παθήσεις επάγεται με διαφορετικό μηχανισμό. Έρευνες έδειξαν ότι έχει ανοσορρυθμιστική δράση και επηρεάζει τα T-κύτταρα. Συγκεκριμένα, πειράματα σε ποντίκια στα οποία προκλήθηκε αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια και στα οποία χορηγήθηκε επιγαλλοκατεχίνη, παρουσίασαν βελτιωμένη κλινική εικόνα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η επιγαλλοκατεχίνη, μειώνει τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-6, IL-17, IL-23 και TNF- α , μέσω μείωσης του αριθμού των Th 17 κυττάρων. Με αυτό τον τρόπο μειώνει την είσοδο των κυττάρων της φλεγμονής στο κεντρικό νευρικό σύστημα, προστατεύοντας τα κύτταρα του νευρικού συστήματος από την απομυελίνωση και τον εκφυλισμό.

Αναστέλλει, τον άξονα Th1/Th 17 και αυξάνει τον αριθμό των ρυθμιστικών κυττάρων Tregs. Επίσης, αναστέλλει το μεταγραφικό παράγοντα ROR γ t και μέσω της αναστολής της παραγωγής των κυτταροκινών, αναστέλλει και τη διαφοροποίηση των Th 17 κυττάρων. Μέσω αυτών των μηχανισμών, λοιπόν, η γαλλική επιγαλλοκατεχίνη μειώνει τη φλεγμονή σε ποντίκια με αυτοάνοση αρθρίτιδα, μειώνει τις βλάβες στους ιστούς και βελτιώνει τα συμπτώματα της νόσου.^[124]

Επίσης, σε ένα άλλο πείραμα που έγινε *in vitro* στο οποίο προστέθηκε η γαλλική επιγαλλοκατεχίνη σε κύτταρα του σπλήνα ποντικών, φάνηκε ότι το φλαβονοειδές μείωσε το ρυθμό διαφοροποίησης των Th 17 κυττάρων. Φάνηκε επίσης ότι οι ωφέλιμες δράσεις της γαλλικής επιγαλλοκατεχίνης είναι δόσοεξαρτώμενες, καθώς με την αύξηση της δόσης του φλαβονοειδούς, η μείωση της φλεγμονής γίνεται πιο έντονη και υπάρχει ταχύτερη βελτίωση της κλινικής εικόνας των ποντικών που ασθενούν.^[127]



ΣΤ2.3 Λικοχαλκόνη Α

Η λικοχαλκόνη Α είναι μία οξυγονωμένη χαλκόνη βρίσκεται στις ρίζες του φυτού *Glycyrrhiza inflata* και έχει ποικίλες βιολογικές ιδιότητες, όπως αντιοξειδωτικές, αντικαρκινικές και αντιμικροβιακές. Μελέτες έδειξαν ότι η λικοχαλκόνη α έχει την ικανότητα να αναστέλλει την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως ο TNF- α και της ιντερφερόνης γ (IFN- γ), οι οποίες ευθύνονται για την παθογένεση της πολλαπλής σκλήρυνσης και της αυτοάνοσης εγκεφαλοπάθειας. Επιπλέον, η λικοχαλκόνη εμποδίζει την ενεργοποίηση



του STAT 3, του μεταγραφικού παράγοντα υπεύθυνου για τη διαφοροποίηση των Th-17.

Σε πειράματα που έγιναν σε κύτταρα του σπλήνα θηλυκών ποντικών C57B1/6 στα οποία χορηγήθηκε λικοχαλκόνη A *in vitro* διαπιστώθηκε μεγάλη μείωση στα επίπεδα των TNF-α, IFN-γ και της ιντερλευκίνης 17 (IL-17). Επίσης η κλινική εικόνα των ποντικών στα οποία χορηγήθηκε η χαλκόνη βελτιώθηκε και μειώθηκε η σοβαρότητα των συμπτωμάτων της ασθένειας. Η IFN-γ ρυθμίζει τις λειτουργίες των T-λεμφοκυττάρων και έτσι παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της πολλαπλής σκλήρυνσης. Παρόμοια ο TNF-α βρίσκεται στα Th1 κύτταρα και στα Th-17 τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στην σκλήρυνση κατά πλάκας^[35]

ΣΤ2.4 Γενιστεΐνη

Η γενιστεΐνη είναι ένα φυτοοιστρογόνο που βρίσκεται σε ποικιλία φυτών και κυρίως στη σόγια και ανήκει στην οικογένεια των ισοφλαβονοειδών. Είναι το κύριο βιοδραστικό συστατικό και διαθέτει αντιοξειδωτικές, αντικαρκινικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Μελέτες έδειξαν ότι βελτιώνει τα συμπτώματα της πολλαπλής σκλήρυνσης και μειώνει την παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών.

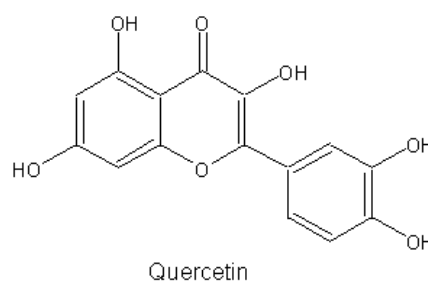


Σε μελέτες που έγιναν σε κύτταρα του σπλήνα και του εγκεφάλου ποντικών C57B1/6 8-12 εβδομάδων στα οποία χορηγήθηκε γενιστεΐνη, παρουσιάστηκε βελτίωση της κλινικής εικόνας της ασθένειας και μείωση των συμπτωμάτων της πολλαπλής σκλήρυνσης. Αυτό επιτεύχθηκε μέσω της μείωσης των φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως της ιντερφερόνης γ (INF-γ), της ιντερλευκίνης 12 (IL-12) και του TNF-α, κυτταροκίνες οι οποίες όπως αναφέρθηκε συμβάλλουν στην παθογένεια της νόσου. Η IL-12 ενεργοποιεί την INF-γ και ευθύνεται για την έναρξη της νόσου και τη φλεγμονή στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Επίσης η βελτίωση της κλινικής εικόνας της ασθένειας οφείλεται και στη μείωση της εισόδου των λευκοκυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα.^[25]

ΣΤ2.5 Κουερσετίνη (Quercetin)

Η κουερσετίνη πρόκειται για μία флаβόνη, κύριο αντιπρόσωπο της οικογένειας των флаβονοειδών. Εντοπίζεται σε πολλά είδη της καθημερινής διατροφής όπως στα μήλα, στα μούρα, στα σταφύλια, στα κρεμμύδια, καθώς και σε διάφορα φαρμακευτικά φυτά όπως *Ginkgo biloba*, *Hypericum perforatum* και *Sambucus canadensis*. Εντοπίζεται κυρίως σε άγλυκη μορφή, χωρίς κάποια ομάδα σακχάρου συνδεδεμένη. Έχει πολλά οφέλη για την υγεία όπως μείωση της φλεγμονής, αντιαλλεργική δράση και αντιοξειδωτική δράση.^[71]



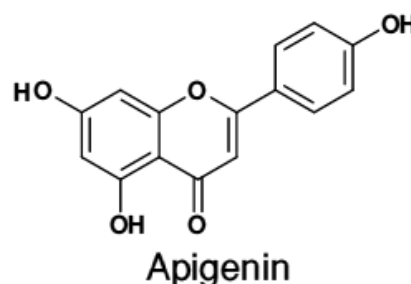
Σε πείραμα που έγινε όπου απομονώθηκαν κύτταρα φλεβικού αίματος από ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση στα οποία χορηγήθηκε κουερσετίνη *in vitro*, διαπιστώθηκε μείωση των φλεγμονωδών κυτταροκινών και συγκεκριμένα των IL-1, TNF-α και της IFN-γ. Οι κυτταροκίνες αυτές είναι υπεύθυνες για τη διαφοροποίηση των Th 17 κυττάρων, τα οποία αποτελούν κύρια κύτταρα υπεύθυνα για τη φλεγμονή που παρατηρείται στην πολλαπλή σκλήρυνση.^[104]

Σε άλλη μελέτη στην οποία σε ποντίκια στα οποία προκλήθηκε αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια και στη συνέχεια τους χορηγήθηκε κουερσετίνη ενδοπεριτονιακά, διαπιστώθηκε μείωση της φλεγμονής και μείωση της απομυελίνωσης των νευρώνων στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-12 και TNF-α μέσω αναστολής του σηματοδοτικού μονοπατιού STAT3 και μέσω μείωσης της διαφοροποίησης των Th1 κυττάρων. Οι κυτταροκίνες αυτές είναι υπεύθυνες για πολλές φλεγμονώδεις καταστάσεις που παρατηρούνται στην πολλαπλή σκλήρυνση και ευθύνονται για την κλινική εικόνα της νόσου.

Είναι λοιπόν προφανές ότι η χορήγηση της κουερσετίνης σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, μειώνει τα συμπτώματα της νόσου και την εξέλιξη της νόσου, οδηγώντας σε μία βελτιωμένη κλινική εικόνα και σε μια βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών αυτών.^[82]

ΣΤ2.6 Απιγενίνη (Apigenin)

Η απιγενίνη πρόκειται για μία флаβόνη, της οικογένειας των флаβονοειδών η οποία βρίσκεται στη φύση σε αρκετά φρούτα και λαχανικά, τα οποία αποτελούν μέρος της καθημερινής διατροφής του ανθρώπου. Συγκεκριμένα, εντοπίζεται στα γκρεϊπφρουτ, κρεμμύδια, πορτοκάλια, χαμομήλι αλλά και στο κόκκινο κρασί και στη μύρα. Εντοπίζεται επίσης και ως διμερες, η διαπιγενίνη, κυρίως στα λουλούδια του φυτού *Hypericum perforatum*.



Διαθέτει πολλές φαρμακολογικές ιδιότητες όπως αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντικαρκινικές. Σε μελέτες που έγιναν βρέθηκε ότι μειώνει την πιθανότητα καρκινογένεσης σε πολλές μορφές καρκίνου όπως του μαστού, του πεπτικού και του δέρματος. Επίσης, διαθέτει νευροπροστατευτικές ιδιότητες.^[107]

Σε μελέτη που έγινε σε ποντίκια στα οποία προκλήθηκε αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια, βρέθηκε ότι η χορήγηση απιγενίνης με ενδοπεριτοναϊκή ένεση, μείωσε τα συμπτώματα της νόσου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Διαπιστώθηκε ότι η απιγενίνη μειώνει τον αριθμό των Th 17 κυττάρων, των κύριων φλεγμονωδών κυττάρων και των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-17A και IFN-γ, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει τον αριθμό των Tregs κυττάρων και του μεταγραφικού παράγοντα FoxP3.

Επίσης, συμβάλλει στη μείωση της διείσδυσης των φλεγμονωδών κυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα, προστατεύοντας έτσι τα νευρικά κύτταρα από τον εκφυλισμό και την απομυελίνωση, κύρια συμπτώματα της πολλαπλής σκλήρυνσης.

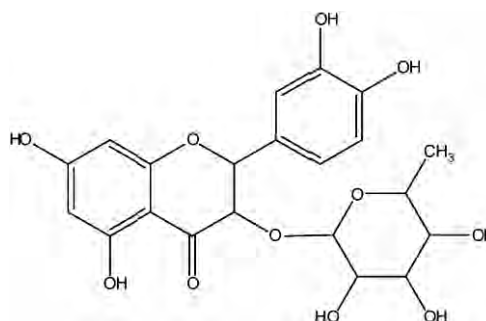
Η χορήγηση απιγενίνης λοιπόν σε άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση θα μπορούσε να μειώσει τα συμπτώματα της νόσου και να βελτιώσει την κλινική εικόνα της ασθένειας.^[40]

ΣΤ.3 ΨΩΡΙΑΣΗ

ΣΤ3.1 Αστιλβίνη (Astilbin)

Η αστιλβίνη είναι μία διυδροφλαβονόλη που εντοπίζεται στο ρίζωμα του φυτού *Smilax Glabra*. Διαθέτει πολλές φαρμακολογικές ιδιότητες όπως αντικαρκινικές, αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις. Επίσης, έχει βρεθεί ότι βοηθά στη θεραπεία της αρθρίτιδας και του διαβήτη, καθώς και σε νεφρική ανεπάρκεια.^[93]

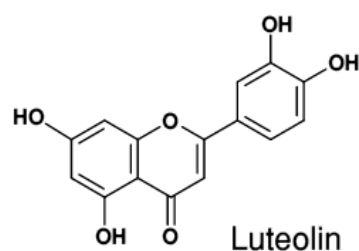
Σε ποντίκια στα οποία προκλήθηκε ψωρίαση μέσω ενός ανοσοτροποποιητικού παράγοντα, της ιμικιμόδης και στα οποία στη συνέχεια χορηγήθηκε αστιλβίνη από το στόμα, παρατηρήθηκε άμεση βελτίωση της κλινικής εικόνας της νόσου, με μείωση του αριθμού και της διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων. Επίσης, μειώθηκε ο αριθμός των ψωριασικών πλακών που είχαν σχηματιστεί λόγω της ιμικιμόδης στο δέρμα των ποντικών. Διαπιστώθηκε ότι η αστιλβίνη έχει την ικανότητα να μειώνει τη φλεγμονή που δημιουργείται από τα Τ-κύτταρα, καθώς μειώνει τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των Th 17 κυττάρων μέσω αναστολής του STAT3. Επίσης, αναστέλλει την παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-10, IL-17 και TNF- α , καθώς και του μεταγραφικού παράγοντα ROR γ t.



Βρέθηκε, επίσης, ότι η χορήγηση αστιλβίνης μειώνει τον αριθμό των Τ-κυττάρων που υπάρχουν στις ψωριασικές πλάκες, στα κύτταρα του σπλήνα και στους λεμφαδένες. Αναστέλλει και τη μετακίνηση των Τ-κυττάρων στις θέσεις φλεγμονής. Στα ποντίκια, παρατηρήθηκε μείωση του ερυθρήματος, του κνησμού, της υπερκεράτωσης και των χαρακτηριστικών 'λεπιών', όλα συμπτώματα της ψωρίασης, γεγονός που καθιστά την αστιλβίνη πιθανό θεραπευτικό εργαλείο στην αντιμετώπιση της ψωρίασης.^[26]

ΣΤ3.2 Λουτεολίνη

Η λουτεολίνη, είναι μία φλαβόνη που εντοπίζεται σε πολλά φρούτα και λαχανικά, όπως στο μπρόκολο, τα καρότα, τα κρεμμύδια, τις πιπεριές, τα μήλα και άλλα. Διαθέτει πολλές φαρμακολογικές δράσεις όπως αντιυπερτασικές, αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και αντικαρκινικές. Οι ομάδες υδροξυλίου που περιέχει και οι διπλοί δεσμοί είναι υπεύθυνοι για τις βιολογικές δράσεις της λουτεολίνης. Συχνά βρίσκεται στα φυτά με τη γλυκοζυλιωμένη της μορφή, η οποία υδρολύεται στην άγλυκη μορφή της κατά την απορρόφηση.^[67]

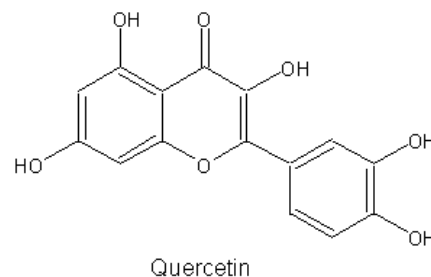


Σε πείραμα που έγινε σε ποντίκια στα οποία προκλήθηκε ψωρίαση μέσω της μικιμόδης και στη συνέχεια τους χορηγήθηκε λουτεολίνη τοπικά, διαπιστώθηκε μείωση της φλεγμονής και μείωση των συμπτωμάτων της ασθένειας. Αυτό επιτυγχάνεται καθώς η λουτεολίνη μειώνει τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-6, IL-22 και TNF-α, μέσω αναστολής του σηματοδοτικού μονοπατιού STAT3. Με αυτό τον τρόπο, αναστέλλεται ο πολλαπλασιασμός των κερατινοκυττάρων και η μείωση των ψωριασικών πλακών.

Επομένως, η λουτεολίνη θα μπορούσε να αποτελέσει ένα θεραπευτικό στόχο για τη θεραπεία της ψωρίασης στον ανθρώπινο πληθυσμό.^[83]

ΣΤ3.3 Κουερσετίνη (Quercetin)

Η κουερσετίνη είναι μία φλαβόνη και αποτελεί μέλος της οικογένειας των φλαβονοειδών. Εντοπίζεται σε πολλά φρούτα και λαχανικά, όπως μήλα, μούρα, σταφύλια και σε φυτά όπως το Ginkgo Biloba, Hypericum Perforatum και Sambucus Canadensis. Συνήθως, εντοπίζεται με την άγλυκη μορφή της, χωρίς να έχει ενωμένη κάποια ομάδα σακχάρου. Διαθέτει πολλά οφέλη για την υγεία, όπως αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και αντι-αλλεργικές ιδιότητες.^[71]

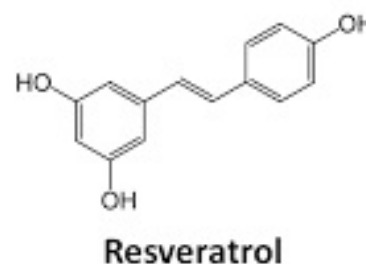


Σε αρσενικά ποντίκια στα οποία προκλήθηκε ψωρίαση, η χορήγηση από του στόματος κουερσετίνης, μείωσε άμεσα τα συμπτώματα της ψωρίασης. Η κουερσετίνη βελτίωσε την επιδερμίδα των ποντικών, οδήγησε σε πιο λεία επιδερμίδα και μείωσε το ερύθημα. Αυτό πραγματοποιείται καθώς η φλαβόνη αυτή μειώνει την παραγωγή του NF-κB, του οποίου η έκφραση οδηγεί σε φλεγμονή. Η κουερσετίνη, επίσης, μειώνει τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες TNF-α, IL-6 και IL-17, οι οποίες ευθύνονται για την παθογένεση της ψωρίασης. Συγκεκριμένα, η IL-17 προκαλεί τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων, τα οποία οδηγούν σε ψωριασικό φαινότυπο.^[19]

Συνεπώς, η κουερσετίνη φαίνεται ότι διαθέτει αντι-ψωριασικές ιδιότητες και μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της ψωρίασης στον άνθρωπο.

ΣΤ3.4 Ρεσερβατρόλη (Resveratrol)

Η ρεσερβατρόλη (3,4',5-τριυδροξυστιλβένιο) είναι ένα φλαβονοειδές το οποίο πρόσφατα προσέλκυσε μεγάλο ενδιαφέρον από τους επιστήμονες, λόγω των φαρμακολογικών του ιδιοτήτων. Είναι φυτοαλεξίνη (αμυντικό σύστημα εναντίον εντόμων και παθογόνων και περιλαμβάνει την παραγωγή δευτερευόντων μεταβολιτών χαμηλού μοριακού βάρους, με αντιμικροβιακές ιδιότητες, οι οποίοι παράγονται από τα φυτά όταν βρίσκονται σε κατάσταση στρες, όπως σταφύλια, μούρα και φυστίκια).

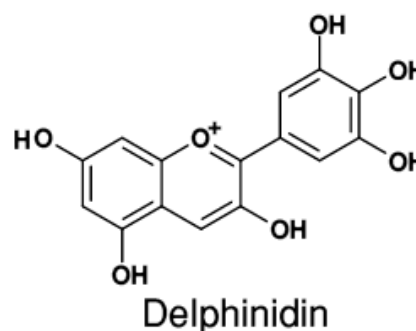


Η ρεσερβατρόλη πρώτη φορά απομονώθηκε από φυτό *Veratrum grandiflorum*. Διαθέτει αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και επηρεάζει την έναρξη και την εξέλιξη πολλών ασθενειών μέσω διαφόρων μηχανισμών. Η παρουσία της στο κόκκινο κρασί φαίνεται ότι αποτελεί την εξήγηση για το 'Γαλλικό Παράδοξο', το αναπάντεχο γεγονός του πολύ χαμηλού ποσοστού καρδιακών προβλημάτων των Γάλλων λόγω της κατανάλωσης κόκκινου κρασιού, ανεξάρτητα από τη διατροφή τους.

Μελέτες σε ποντίκια στα οποία προκλήθηκε ψωρίαση μέσω ιμικιμόδης, έδειξαν ότι όταν στα ποντίκια χορηγήθηκε από το στόμα ρεσερβατρόλη, παρατηρήθηκε μείωση των συμπτωμάτων της ψωρίασης. Επίσης, διαπιστώθηκε μείωση στο ερύθημα και στα χαρακτηριστικά λέπια της επιδερμίδας, που παρατηρούνται σε ψωριασικούς ασθενείς. Η μελέτη, επίσης έδειξε ότι η ρεσερβατρόλη μειώνει την παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-17, IL-17A, IL-17F, IL-19 και IL-23, οι οποίες προωθούν τη φλεγμονή και ευθύνονται για τα περισσότερα συμπτώματα της ψωρίασης, όπως το σχηματισμό των ψωριασικών πλακών, τα λέπια της ψωρίασης και το ερύθημα. Αποτελεί, λοιπόν ένα πιθανό θεραπευτικό εργαλείο στη θεραπεία και αντιμετώπιση της ψωρίασης.^[60]

ΣΤ3.5 Δελφινιδίνη (Delphinidin)

Η δελφινιδίνη είναι μία ανθοκυανιδίνη, μία χρωστική των φυτών και επιπλέον αντιοξειδωτικό και εντοπίζεται σε χρωματιστά φρούτα και λαχανικά όπως ρόδι, μούρα, κόκκινα σταφύλια, γλυκοπατάτες, κόκκινο λάχανο και μύρτιλλο. Η δελφινιδίνη εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και βοηθά στην αντιμετώπιση του οξειδωτικού στρες, ενώ διαθέτει και αντικαρκινικές ιδιότητες, καθώς συμβάλλει την απόπτωση των κυττάρων.



Μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση δελφινιδίνης σε ποντίκια με ψωρίαση προκαλούμενη από ιμικιμόδη, οδηγεί σε βελτίωση στην πρόγνωση της ασθένειας και σε μείωση της βαρύτητας των συμπτωμάτων. Η δελφινιδίνη, μείωσε τη φλεγμονή του δέρματος των ποντικών, μείωσε το ερύθημα και τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων. Αυτό επιτυγχάνεται με την ικανότητα της δελφινιδίνης να αναχαιτίζει την παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-17, μέσω αναστολής της παραγωγής των Th-17 κυττάρων. Μπορεί, επίσης να αναστείλει τον άξονα Th1/Th2 και IL-23/Th17, υπεύθυνοι και οι δύο για τα συμπτώματα της ψωρίασης. Ένα ακόμη σηματοδοτικό μονοπάτι που αναστέλλει το φλαβονοειδές είναι αυτό του

PI3K/Akt/mTOR, το οποίο οδηγεί στην ανάπτυξη της φλεγμονής που παρατηρείται στην ψωρίαση.^[14]

ΣΤ3.6 Γαλλική Επιγαλλοκατεχίνη (Epigallocatechin-3-gallate)

Η επιγαλλοκατεχίνη αποτελεί τον εστέρα της επικατεχίνης και του γαλλικού εστέρα και αποτελεί την κύρια κατεχίνη που βρίσκεται στο πράσινο τσάι (*Camellia sinensis*). Το φλαβονοειδές διαθέτει πολλά οφέλη για την υγεία του ανθρώπου, με κύριο όφελος τη χημειοπροστατευτική του ιδιότητα. Πολλές έρευνες υποδεικνύουν ότι η επιγαλλοκατεχίνη προκαλεί την απόπτωση και την αναχαίτιση του κυτταρικού κύκλου, εδραιώνοντας έτσι την αντικαρκινική του ιδιότητα. Διαθέτει, επίσης, αντιοξειδωτικές και κάρδιο-προστατευτικές ιδιότητες.

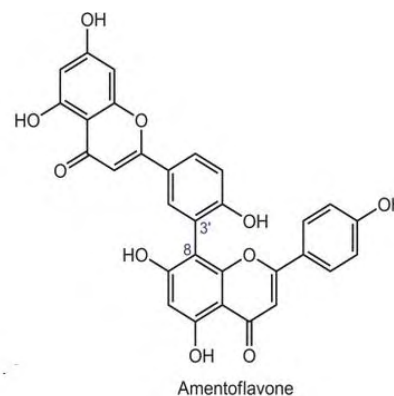
Πρόσφατα, μία μελέτη έδειξε τις ωφέλιμες επιδράσεις της επιγαλλοκατεχίνης στην αντιμετώπιση της ψωρίασης. Σε αρσενικά ποντίκια BALB/c με ψωρίαση προκαλούμενη από ιμικιμόδη και στα οποία δόθηκε μέσω πλαστικού σωλήνα επιγαλλοκατεχίνη, παρατηρήθηκε βελτίωση στην κλινική τους εικόνα.

Συγκεκριμένα, η βαρύτητα της φλεγμονής στο δέρμα τους μειώθηκε, το ερύθημα και τα λέπια μειώθηκαν, όπως και οι δερματικές αμυχές. Αυτό συμβαίνει καθώς η επιγαλλοκατεχίνη μειώνει την έκφραση των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-17A, IL-17F, IL-22 and IL-23 στο πλάσμα των ποντικών, οι οποίες είναι υπεύθυνες για τα συμπτώματα της ψωρίασης. Με τη χορήγηση της επιγαλλοκατεχίνης, ο αριθμός των Τ-κυττάρων μειώθηκε, όπως και η εισβολή τους σε εστίες φλεγμονής όπως στις αμυχές της επιδερμίδας των ποντικών.^[131]



ΣΤ3.7 Αμεντοφλαβόνη (Amentoflavone)

Η αμεντοφλαβόνη (C₃₀H₁₈O₁₀) εντοπίζεται σε φυτά όπως Calophyllaceae, Clusiaceae, Cupressaceae, Euphorbiaceae, και στις οικογένειες Selaginellaceae. Αυτό το πολυφαινολικό στοιχείο διαθέτει σημαντικές δράσεις, όπως κατά του διαβήτη, αντιοξειδωτικές, κάρδιο-προστατευτικές και αντιφλεγμονώδεις.

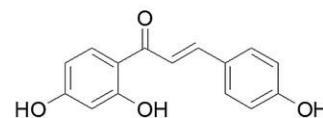


Πρόσφατα, ανακαλύφθηκαν τα οφέλη της αμεντοφλαβόνης και στην αντιμετώπιση της ψωρίασης. Σε ποντίκια BALB/c με ψωρίαση προκαλούμενη από ιμικιμόδη, όταν τους χορηγήθηκε αμεντοφλαβόνη ενδογαστρικά, παρατηρήθηκε άμεση βελτίωση στην κλινική τους εικόνα. Συγκεκριμένα, η φλαβόνη μείωσε τις αμυχές στο δέρμα των ποντικών και το ερύθημα. Μείωση, επίσης παρατηρήθηκε στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων. Η μελέτη έδειξε ότι η αμεντοφλαβόνη αναχαιτίζει τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-17A, IL-22, IL-23 και TNF-α, οι οποίες προκαλούν τη φλεγμονή που παρατηρείται στην ψωρίαση και ευθύνονται για τα συμπτώματα της ψωρίασης. Επίσης, αναστέλλει τον NF-κB και το σηματοδοτικό του μονοπάτι, υπεύθυνο για τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων.^[8]

Με αυτούς τους μηχανισμούς η αμεντοφλαβόνη μειώνει τα συμπτώματα της ψωρίασης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτικό εργαλείο στην αντιμετώπιση της ψωρίασης.

ΣΤ3.8 Ισολικουιτριγενίνη (Isoliquiritigenin)

Η ισολικουιτριγενίνη είναι ένα φλαβονοειδές με δομή χαλκόνης. Διαθέτει πολλές βιολογικές δράσεις, όπως αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές, όπως επίσης αγγειοδιασταλτικές και οιστρογονικές δράσεις. Οι χαλκόνες θεωρούνται σημαντικοί διαμεσολαβητές στη σύνθεση των φλαβονοειδών. Επίσης, διαθέτει αντι-αλλεργικές, αντι-αγγειογενετικές και αντικαρκινικές ιδιότητες.^[48]



Οι θεραπευτικές δυνατότητες της ισολικουιτριγενίνης, ανακαλύφθηκαν μέσω πειραμάτων που έγιναν σε δύο διαφορετικά μοντέλα επιμύων της ψωρίασης, το ανθρώπινο K14/VEGF διαγονιδιακό μοντέλο ποντικού και το μοντέλο της ψωρίασης προκαλούμενης από ιμικιμόδη. Και στα δύο μοντέλα ποντικών, μείωση στη βαρύτητα των συμπτωμάτων της ψωρίασης παρατηρήθηκε και βελτίωση στην κλινική εικόνα των ποντικών. Η χαλκόνη ανέστειλε την ανώμαλη διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων, μέσω αναστολής των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1, IL-6, IL-17, IL-22 και TNF-α. Αναστέλλει, επίσης και το σηματοδοτικό μονοπάτι του NF-κB, υπεύθυνου και αυτού του παράγοντα για την πρόκληση φλεγμονής. Η αναστολή του οδηγεί σε αναστολή της παραγωγής των φλεγμονωδών κυτταροκινών και εμποδίζει την εξέλιξη της νόσου.^[128]

ΠΙΝΑΚΕΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι. ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Προαρθροκυανιδίνες από καρπό σταφυλίων	Γλυκόριζα	Αρθροκυανιδίνες από καρπούς μαύρης σόγιας
2013	2015	2015
Σε θηλυκά ενήλικα BALB/c ποντίκια	Σε ποντίκια C57BL/6 στα οποία προκλήθηκε αυτοάνοση κολίτιδα	Σε ποντίκια DBA1/J με αρθρίτιδα επαγόμενη από κολλαγόνο τύπου II
25, 50, 100 mg/kg χορήγησης από το στόμα προαρθροκυανιδινών μία φορά την ημέρα για 2 εβδομάδες	Χορήγηση γλυκόριζας από το στόμα 1,5,25 g/kg για 9 μέρες	60 mg/kg χορήγησης από το στόμα αρθροκυανιδινών σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου για 7 μέρες
Αύξηση του αριθμού των foxp3 Tregs κυττάρων και μείωση των Th-17 κυττάρων. Επαναφορά της ισορροπίας Th-17/Tregs.	Αύξηση των Tregs κυττάρων	Μείωση του αριθμού των T-κυττάρων που εκφράζουν IL-17. Αναστολή στη διαφοροποίηση των Th-17 κυττάρων και των γονιδίων που σχετίζονται με τη διαφοροποίησή τους.
Αντιαρθρική δράση. Προστασία από τη νόσο. Σημαντική μείωση του οιδήματος στο πέλμα των ποντικών.	Μείωση των συμπτωμάτων της αυτοάνοσης κολίτιδας	Αντιαρθρική δράση : μείωση στην εμφάνιση της αρθρίτιδας, της φλεγμονής των ιστών και στο οξειδωτικό στρες

Οροξυλίνη Α	Μπαικαλίνη	Ικαρίνη	Συμπυκνώνμενες ταννίνες από μήλα	Προανθοκυανιδίνες από καρπό σταφυλιών
2016	2013	2014	2015	2010
Σε αρσενικά ποντίκια DBA/1 με αρθρίτιδα επαγόμενη από κολλαγόνο τύπου II	Σε αρσενικά ποντίκια C57BL/6 (B6) με αρθρίτιδα επαγόμενη από ανοσοεπιγονικό	Σε αρσενικά ποντίκια C57BL/6 (B6) με αρθρίτιδα επαγόμενη από κολλαγόνο τύπου II	Σε ποντίκια DBA/1 με αρθρίτιδα επαγόμενη από κολλαγόνο τύπου II	Σε αρσενικά ποντίκια DBA/1J με αρθρίτιδα επαγόμενη από κολλαγόνο τύπου II
10 mg/kg οροξυλίνης Α για 10 μέρες ενδοπεριτοναϊκά.	100 mg/kg μπακαλίνης ενδοπεριτοναϊκά για 7 μέρες	Χορήγηση από το στόμα 25 mg/kg ικαρίνης για 20 μέρες	5-7 mL 1% w/v χορήγηση ταννινών από το στόμα κάθε μέρα για 2 εβδομάδες	300 mg/kg προανθοκυανιδινών 3 φορές την εβδομάδα για δύο εβδομάδες
Αύξηση των Tregs και μείωση των Th-17 κυττάρων.	Αναστολή της επέκτασης των σπληνικών Th-17 κυττάρων in vivo. Αναστολή στη φλεγμονή που προκαλείται από τα Th17 στο αρθρικό υγρό	Μείωση της έκφρασης των Th17 κυττάρων και μείωση της παραγωγής της IL-17	Μείωση της έκφρασης της IL-17. Μείωση στην παραγωγή των Th-17 κυττάρων.	Καταστολή της IL-17 στα Th-17 κύτταρα. Αναστολή των Foxp3 Tregs. Αναστολή των γονιδίων που σχετίζονται με την έκφραση της IL-17 στα ανθρώπινα Th-17 κύτταρα.
Σημαντική μείωση της αρθρίτιδας και στην καταστροφή των ιστών.	Μείωση της φλεγμονής στις αρθρώσεις ποντικών με αρθρίτιδα επαγόμενη από ανοσοεπιγονικό	Καταστολή της φλεγμονώδους αρθρίτιδας που εξαρτάται από την παραγωγή της IL-17	Καθυστέρηση στην ανάπτυξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στα ποντίκια	Μείωση της ενεργότητας της αυτοάνοσης αρθρίτιδας. Μείωση της βαρύτητας των συμπτωμάτων της αρθρίτιδας επαγόμενης από κολλαγόνο.

ΠΙΝΑΚΑΣ Π. ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Γενιστεΐνη	Κουερσεΐνη	Κουερσεΐνη	Απιγεΐνη
2008	2004	2008	2016
Σε θηλυκά ποντίκια C57BL/6 στα οποία προκλήθηκε αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια	Σε θηλυκά ποντίκια SJL/J στα οποία προκλήθηκε αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια	Σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση εκ των οποίων 15 γυναίκες και 8 άντρες	Σε θηλυκά ποντίκια C57BL/6 στα οποία προκλήθηκε πιο ταχέως εξελισσόμενη μορφή της νόσου και σε SJL/J πιο αργή μορφή
Χορήγηση 200mg/kg γενιστεΐνης για 7 μέρες υποδόρια	Χορήγηση 50 ή 100 μg ενδοπεριτοναϊκά για 25 μέρες κάθε δύο μέρες	Χορήγηση κουερσεΐνης στο αίμα των ασθενών in vitro σε συγκεντρώσεις 0,2, 1, 5, 10, 25, 50, 100, 200 μΜ	Στα C57BL ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση για 5 μέρες. Στα SJL, 40mg/kg μέσω του στόματος για 15 μέρες
Μείωση της IL-12, TNF-α και IFN-γ	Μείωση της IL-12 και του TNF-α. Μείωση της διαφοροποίησης των Th1 κυττάρων	Μείωση της IL-1, TNF-α και IFN-γ	Μείωση των Th-17 κυττάρων και της IL-17A. Αύξηση των Tregs
Μείωση της εισόδου των λευκοκυττάρων στο ΚΝΣ και βελτίωση της κλινικής εικόνας της ασθένειας	Μείωση της φλεγμονής και της απομυελίνωσης των νευρικών κυττάρων στο ΚΝΣ	Νευροπροστατευτική δράση και μείωση της καταστροφής των νευρώνων στο ΚΝΣ	Μείωση του εκφυλισμού των νευρικών κυττάρων και της απομυελίνωσης. Μείωση της σοβαρότητας της ασθένειας.

Εσπεριδίνη	2016	Γαλλική επιγαλλοκατέγινη πράσινου τσαγιού	Λικοχαιλκόνη Α
Σε θηλυκά ποντίκια C57BL/6 στα οποία προκλήθηκε αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια	2011	Σε θηλυκά ποντίκια C57BL/6 στα οποία προκλήθηκε αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια	Σε θηλυκά ποντίκια C57BL/6 στα οποία προκλήθηκε αυτοάνοση εγκεφαλοπάθεια
50, 100, 200 mg/mg εσπεριδίνης σε 3 διαφορετικά γκρουπ ποντικών για 25 μέρες	Χορήγηση 0.15%, 0.3%, 0.6% (w/w) επιγαλλοκατέγινης από το στόμα για 30 μέρες	Χορήγηση 0.15%, 0.3%, 0.6% (w/w) επιγαλλοκατέγινης από το στόμα για 30 μέρες	Χορήγηση σε κύτταρα του σπλήνα των ποντικών της λικοχαιλκόνης in vitro 40 μM, 20μM, 4μM
Αύξηση των Tregs κυττάρων και μείωση στον αριθμό των Th-17 και της IL-17	Μείωση του ρυθμού διαφοροποίησης των Th-17 κυττάρων. Αύξηση των Tregs. Μείωση της IL-17	Μείωση της IL-17 στα κύτταρα του σπλήνα, των Th-17 και της IFN-γ	Μείωση της φλεγμονής και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων της ασθένειας
Σημαντική μείωση στην εξέλιξη της νόσου και στην είσοδο των κυττάρων φλεγμονής στο ΚΝΣ με δοσοεξαρτώμενο τρόπο	Βελτίωση της κλινικής εικόνας της ασθένειας. Μείωση της φλεγμονής και της απομυελίνωσης στο ΚΝΣ	Μείωση της κλινικής εικόνας της ασθένειας. Μείωση της φλεγμονής και της απομυελίνωσης στο ΚΝΣ	

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙΙ. ΨΩΡΙΑΣΗ

Δελφινιδίνη	Γαλλική Επιγαλλοκατεχίνη	Αμεντοφλαβόνη	Ισολικουριτιγγενίνη
2017	2016	2016	2015
Σε αρσενικά ποντίκια BALB/c στα οποία προκλήθηκε ψωρίαση μέσω μικιμώδης	Σε αρσενικά ποντίκια BALB/c στα οποία προκλήθηκε ψωρίαση μέσω μικιμώδης	Σε αρσενικά ποντίκια BALB/c στα οποία προκλήθηκε ψωρίαση μέσω μικιμώδης	Δύο μοντέλα ποντικών : ανθρώπινο K14/VEGF διαγονιδιακό μοντέλο ποντικού και το μοντέλο της ψωρίασης προκαλούμενης
Χορήγηση δελφινιδίνης τοπικά στο δέρμα των ποντικών.	Χορήγηση επιγαλλοκατεχίνης 150 mg/kg και 300 mg/kg μέσω πλαστικού σωλήνα για 3 εβδομάδες.	Ενδοαστρική χορήγηση 25 και 50 mg/kg αμεντοφλαβόνης.	500 μg/kg, 1 mg/kg και 2 mg/kg ενδοπεριτοναϊκά.
Αναχαιτίτηση της παραγωγής των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-17, μέσω αναστολής της παραγωγής των Th-17 κυττάρων. Αναστολή του άξονα Th1/Th2 και IL-23/Th17.	Μείωση της έκφρασης των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-17A, IL-17F, IL-22 and IL-23 στο πλάσμα των ποντικών.	Αναχαιτίτηση των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-17A, IL-22, IL-23 και TNF-α, οι οποίες προκαλούν τη φλεγμονή που παρατηρείται στην ψωρίαση.	Αναστολή των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1, IL-6, IL-17, IL-22 και TNF-α.
Μείωση της φλεγμονή του δέρματος των ποντικών, μείωση του ερυθήματος, του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων	Μείωση του αριθμού των T-κυττάρων, όπως και η εισβολή τους σε εστίες φλεγμονής όπως στις αμυχές της επιδερμίδας των ποντικών	Μείωση των αμυχών στο δέρμα των ποντικών και το ερύθημα. Βελτίωση της κλινικής εικόνας των ποντικών.	Αναστολή της ανώμαλης διαφοροποίηση και του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων.

Ασταλβίνη	Λουτεολίνη	Κουερσετίνη	Ρεσερβατρόλη
2016	2016	2017	2015
Σε αρσενικά ποντίκια BALB/c στα οποία προκλήθηκε ψωρίαση μέσω μικμιάδης	Ποντίκια στα οποία προκλήθηκε ψωρίαση επαγόμενη από μικμιάδη	Σε αρσενικά ποντίκια BALB/c στα οποία προκλήθηκε ψωρίαση μέσω μικμιάδης	Σε αρσενικά ποντίκια BALB/c στα οποία προκλήθηκε ψωρίαση μέσω μικμιάδης
Χορήγηση 25 και 50 mg/kg ασταλβίνης από το στόμα.	Τοπική χορήγηση λουτεολίνης	Χορήγηση 30, 60, 120 mg/kg κουερσετίνης από το στόμα.	Χορήγηση 400 mg/kg από το στόμα ρεσερβατρόλης
Μείωση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των Th-17 κυττάρων, της IL-10 και της IL-17.	Μείωση της IL-6, της IL-22 και του TNF-α	Μείωση των φλεγμονωδών κυτταροκινών TNF-α, IL-6 και IL-17.	Μείωση στην παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL-17, IL-17A, IL-17F, IL-19 και IL-23, οι οποίες προσθούν τη φλεγμονή.
Βελτίωση της κλινικής εικόνας της ασθένειας. Αναστολή της μετακίνησης των φλεγμονωδών T-κυττάρων στις θέσεις φλεγμονής.	Μείωση του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων και των συμπτωμάτων της ψωρίασης	Βελτίωση την επιδερμίδας των ποντικών, πιο λεία επιδερμίδα και μείωση του ερυθρήματος.	Μείωση των συμπτωμάτων της ψωρίασης και μείωση στο ερύθημα και στα χαρακτηριστικά λέπια της επιδερμίδας, που παρατηρούνται σε ψωριασικούς ασθενείς

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abbas K.A, Lichtman HA, Pillai S, Introduction to the Immune System, in Basic Immunology, Elsevier, Philadelphia ,USA, 1-23, 2014
2. Abbas KA, Lichtman HA, Pillai S, 'Innate Immunity' in Basic Immunology, Abbas KA, Lichtman HA, Pillai S Eds, Elsevier, Philadelphia ,USA, 23-48, 2014
3. Acosta-Rodriguez VE, Napolitani G, Lanzavecchia A, Sallusto F, 'Interleukins I β and 6 but not transforming growth factor- β are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells' Nature Immunology, 8(9), 2007
4. Ahmad SF, Zoheir KM, Abdel-Hamied HE, Ashour AE, Bakheet SA, Attia SM, Abd-Allah AR, 'Grape seed proanthocyanidin extract has potent anti-arthritic effects on collagen-induced arthritis by modifying the T cell balance', Int Immunopharmacol. 2013 Sep;17(1):79-87
5. Akdis M, Burgler S, Cramer R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, Klunker S, Meyer N, O'Mahony L, Palomares O, Rhyner C, Ouaked N, Schaffartzik A, Van De Veen W, Zeller S, Zimmermann M, Akdis CA, 'Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases', J Allergy Clin Immunol. 2011 Mar;127(3):701-21.e1-70
6. Alam MA, Subhan N, Rahman MM, Uddin SJ, Reza MH, Sarker DS, 'Effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin on metabolic syndrome and their mechanisms of action' American Society for Nutrition, 5: 404-417, 2014
7. Ameen M, Barker NWNJ, Psoriasis : Immunopathogenesis in Psoriasis and Psoriatic Arthritis : An integrated approach, Gordon BK, Ruderman ME Eds, Springer, Germany, 2005
8. An J, Li Z, Dong Y, Ren J, Huo J, 'Amentoflavone protects against psoriasis-like skin lesion through suppression of NF- κ B-mediated inflammation and keratinocyte proliferation. Mol Cell Biochem. 2016 Feb;413(1-2):87-95
9. Arjmandi HB, Ormsbee TL, Elam LM, Campbell CS, Rahnama N, Payton EM, Smith-Brummel K, Daggy PB, 'A combination of scutellaria baicalensis and acacia catechu extracts for short-term symptomatic relief of joint discomfort associated with osteoarthritis of the knee', Journal of medicinal food, 17(6) 2014, 707-713
10. Betteli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom BT, Oukka M, Weiner LH, Kuchroo KV, 'Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector Th17 and regulatory T cells', Nature, 441, 2006
11. Bromley KS, Mempel TR, Luster DA, 'Orchestrating the orchestrators: chemokines in control of T cell traffic, Nature Immunology, 9(9), 1-11, 2008
12. Cano LE, Lopera EDH, 'Introduction to T and B lymphocytes' in Autoimmunity: From Bench to Bedside, Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al., Eds, Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013 Jul 18.
13. Chabaud M, Lubberts E, Joosten L, Berg van den W, Miossec P, 'IL-17 derived from juxta-articular bone and synovium contributes to joint degradation in rheumatoid arthritis', Arthritis Res, 3:168-177, 2001
14. Chamcheu JC, Adhami VM, Esnault S, Sechi M, Siddiqui IA, Satyshur KA, Syed DN, Dodwad SM, Chaves-Rodriguez MI, Longley BJ, Wood GS, Mukhtar H, 'Dual Inhibition of PI3K/Akt and mTOR by the Dietary Antioxidant, Delphinidin, Ameliorates Psoriatic Features In Vitro and in an Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Disease in Mice', Antioxid Redox Signal. 2017 Jan 10;26(2):49-69
15. Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, et al. 'IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis'. J Exp Med. 2006; 203:2577-2587.
16. Chen CY, Shen CS, Chen LG, Lee JFT, Yang LL, 'Wogonin, baicalin and baicalein inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 gene expressions induced by nitric oxide synthase inhibitors and lipopolysaccharide', Biochemical Pharmacology 61, 1417-1427, 2001
17. Chen C-Y, Yang LL, Lee FJT, 'Oroxilin A inhibition of lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 gene expression via suppression of nuclear factor- κ B activation' Biochemical Pharmacology, 59, 1445-1457, 2000

18. Chen F, Ye X, Yang Y, Teng T, Li X, Ye Y, 'Proanthocyanidins from the bark of metasequoia glyptostroboides ameliorate allergic contact dermatitis through directly inhibiting T cells activation and Th1/Th17 responses, *Phytomedicine* 22, 510-515, 2015
19. Chen H, Lu C, Liu H, Wang M, Zhao H, Yan Y, Han L, 'Quercetin ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice via the NF- κ B pathway', *Int Immunopharmacol.* 2017 Jul;48:110-117
20. Chen X, Fang D, Li L, Chen L, Gong F, 'Glycyrrhizin ameliorates experimental colitis through attenuating interleukin-17-producing T cell responses via regulating antigen-presenting cells, *Immunol Res*, Jun;65(3):666-680, 2017
21. Chi L, Gao W, Shu X, Lu X, 'A natural flavonoid glucoside, icariin, regulates Th17 and alleviates rheumatoid arthritis in a murine model' *Mediators of Inflammation*, (2014), 1-10, 2014
22. Coquet MJ, Chakravarti S, Smyth JM, Godfrey ID, 'Cutting Edge : IL-21 Is not essential for Th17 Differentiation or Experimental Autoimmune Encephalomyelitis' *The Journal of Immunology*, 180: 7097-7101, 2008
23. Cusick FM, Libbey EJ, Fujinami SR, 'Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease' *Clin Rev Allergy Immunol.* 42(1):102-111, 2012
24. Dembinsky- Vaknin A, Balashov K, Weiner LH, 'IL-23 is increased in dendritic cells in multiple sclerosis and down-regulation of IL-23 by antisense oligos increases dendritic cell IL-10 production', *The journal of immunology*, 176:7768-7774, 2006
25. De Paula LM, Rodrigues HD, Teixeira CH, Barsante MM, Souza AM, Ferreira PA, 'Genistein down-modulates pro-inflammatory cytokines and reverses clinical signs of experimental autoimmune encephalomyelitis, *International Immunopathology*, 8, 1291-1279, 2008
26. Di T, Ruan Z, Zhao J, Wang Y, Liu X, Wang Y, Li P, 'Astilbin inhibits Th17 cell differentiation and ameliorates imiquimod-induced psoriasis like skin lesions in balb/c mice via jak3/stat3 signaling pathway' *International Immunopharmacology*, 32, 32-38, 2016
27. Dong L, Zhu J, Du H, Nong H, He X, Chen X, 'Astilbin from smilax glabra roxb attenuates inflammatory responses in complete freund's adjuvant-induced arthritis rats' *Evidence based complementary and alternative medicine*, (2017), 1-10, 2017
28. Dudler J, Zullinger-Renggli N, Busso N, Lotz M, So A, 'Effect of IL-17 on proteoglycan degradation in murine knee joints', *Ann Rheum Dis*, 59:529-232, 2000
29. Durelli L, Conti L, Clerico M *et al.* T-helper 17 cells expand in multiple sclerosis and are inhibited by interferon-beta. *Ann Neurol* 2009;65:499-509.
30. El-behi M, Rostami A, 'Current views on the roles of Th1 and Th17 cells in experimental autoimmune encephalomyelitis, *J Neuroimmune Pharmacol*, 5:189-197, 2010
31. Eugster HP, Frei K, Kopf M, Lassmann H, Fontana A. IL-6-deficient mice resist myelin oligodendrocyte glycoprotein-induced autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol* 1998;28:2178-87.
32. Farrar LW, Garcia GG, Evans G, Michael D, Linnekin D, 'Cytokine regulation of protein phosphorylation' *Cytokine*, 2(2), 77-91, 1990
33. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz ES, Blauvelt A, 'Pathophysiology of psoriasis : recent advances on IL-23 and Th17 cytokines' *Curr Rheumatol Rep*, 9(6) : 461-467, 2007
34. Fontenot DJ, Gavin AM, Rudensky YA, 'Foxp3 programs the development and function of CD4⁺ CD5⁺ regulatory T cells' *Nature*, 4:1-7, 2003
35. Fontes ABL, Dias dos Santos D, Carvalho de ASL, Mesquita LH, Reis TA, Filho Silva AA, Correa do Amaral OJ, 'Immunomodulatory effects of licochalcone A on experimental autoimmune encephalomyelitis, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2013
36. Foster RJ, 'The functions of cytokines and their uses in toxicology', *Int J Exp Pathol.* 2001 Jun; 82(3): 171-192
37. Galvez J, 'Role of Th17 Cells in the Pathogenesis of Human IBD', *ISRN Inflamm.* 2014; 2014: 928461.
38. Ghilardi N, Ouyang W, 'Targeting the development and effector functions of TH17 cells', *Semin Immunol.* 2007 Dec: 19(6):383-93.
39. Ghoreschi K, Weigert C, Rocken M. 'Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis', *Clin Dermatol*, 25 (2007), pp. 574-580

40. Ginwala R, McTish E, Raman C, Singh N, Nagarkatti M, Nagarkatti P, Sagar D, Jain P, Khan KZ, 'Apigenin, a natural flavonoid attenuates eae severity through the modulation of dendritic cell and other immune cell functions, *J Neuroimmune Pharmacol.* 11(1) : 36-47, 2016
41. Grant J, Bourcier K, Wallace S, Pan D, Conway A, Margolis SV, Wallace KP, 'Validated Protocol for FoxP3 Reveals Increased Expression in Type 1 Diabetes Patients' *Cytometry*, 76B: 69-78, 2009
42. Gregersen KP, Olsson ML, 'Recent Advances in the Genetics of Autoimmune Disease', *Annu Rev Immunol.* 2009; 27: 363–391
43. Guo A, He D, Xu HB, Geng CA, Zhao J, 'Promotion of regulatory T cell induction by immunomodulatory herbal medicine licorice and its two constituents', *Sci Rep.* 2015 Sep 15;5:14046
44. Haghmorad D, Mahmoudi BM, Salehipour Z, Jalayer Z, Borojeni MAA, Kokhaei P, Mahmoudi M, 'Hesperidin ameliorates immunological outcome and reduces neuroinflammation in the mouse model of multiple sclerosis, *Journal of Neuroimmunology*, vol 302, 23-33, 2017
45. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR *et al.* Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005;6:1123–32.
46. Hirota K, Martin B, Veldhoen M, 'Development, regulation and functional capacity of Th 17 cells, *Semin Immunopathol*, 32:3-16, 2010
47. Hofstetter H, Gold R, Hartung HP, 'Th17 Cells in MS and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis' *Int MS J.* 2009 Apr;16(1):12-8.
48. Honda H, Nagai Y, Matsunaga T, Okamoto N, Watanabe Y, Tsuneyama K, Hayashi H, Fujii I, Ikutani M, Hirai Y, Muraguchi A, Takatsu K, ' Isoliquiritigenin is a potent inhibitor of NLRP3 inflammasome activation and diet-induced adipose tissue inflammation', *J Leukoc Biol.* 2014 Dec;96(6):1087-100
49. Hot A, Miossec P, 'Effects of IL-17A and IL-17 in human rheumatoid arthritis synoviocytes', *Ann Rheum Dis*, 70:727-732, 2011
50. Hume DA, 'The mononuclear phagocyte system', *Curr Opin Immunol.* 2006 Feb;18(1):49-53
51. Hunter CD, Skinner AM, Lister EC, 'Impact of phytochemicals on maintaining bone and joint health', *Nutrition*, 24(2008), 390-392, 2008
52. Huppert J, Closhen D, Croxford A, White R, Kulig P, Pietrowski E, Bechmann I, Becher B, Luhmann HJ, Waisman A, Kuhlmann CR, 'Cellular mechanisms of IL-17-induced blood-brain barrier disruption' *FASEB J.* 2010 Apr;24(4):1023-34
53. Hu QZ, Toda M, Okubo S, Hara Y, Shimamura T, 'Mitogenic activity of epigallocatechin gallate on B-cells and investigation of its structure-function relationship, *Int J. Immunopharmac*, 14(8), 1399-1407, 1992
54. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, Wei D, Goldfarb KC, Santee CA, Lynch SV, Tanoue T, Imaoka A, Itoh K, Takeda K, Umesaki Y, Honda K, Littman DR., 'Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria', *Cell.* 30;139(3):485-98, 2009
55. Janeway AC, Travers P, Walport M, Shlomchik M, *Basic Concepts in Immunology*, in *Immunobiology*, Austin P, Lawrence E Eds, Garland Publishing, New York, 14-50, 2001
56. Kahlenberg MJ and Fox AD, 'Advances in the medical treatment of rheumatoid arthritis' *Hand Clin*, 27(1):11-20, 2011
57. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, Giuliani F, Arbour N, Becher B, Prat A 'Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation', *Nat Med.* 2007 Oct;13(10):1173-5.
58. Kikly K, Liu L, Na S, Sedgwick DJ, 'The IL-23/Th17 axis: therapeutic targets for autoimmune inflammation', *Current Opinion in Immunology*, 18:670-675, 2006
59. Kitagawa Y, Wing BJ, Sakaguchi S, *Transcriptional and Epigenetic Control of Regulatory T Cell Development*, in *Regulatory T Cells in Health and Disease*, Liston A Eds, Elsevier, 2-27, USA, 2015
60. Kjær TN, Thorsen K, Jessen N, Stenderup K, Pedersen SB, 'Resveratrol ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice', *PLoS One.* 2015 May 12;10(5):e0126599

61. Kondelikova K, Vokurkova D, Krejsek J, Borska L, Fiala Z, Andrys C, 'Regulatory T cells and their roles in immune system with respect to immunopathological disorders' *ACTA Medica*, 53(2) : 73-77, 2010
62. Krueger GJ, Bowcock A, 'Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis, *Ann Rheum Dis*, 64 Suppl 2:ii30-6, 2005
63. Kryczek I, Bruce TA, Gudjonsson JE. 'Induction of IL-17+ T cell trafficking and development by IFN-gamma: mechanism and pathological relevance in psoriasis', *J Immunol*, 181 (2008), pp. 4733-4741.
64. Kugyelka R, Kohl Z, Olasz K, Mikecz K, Rauch TA, Glant TT, Boldizsar F, 'Enigma of IL-17 and Th17 Cells in Rheumatoid Arthritis and in Autoimmune Animal Models of Arthritis', *Mediators Inflamm*. 2016;2016:6145810.
65. Li GA, Wang D, Feng HX, Wang JX 'Latent TGFβ1 overexpression in keratinocytes results in a severe psoriasis-like skin disorder, *The EMBO Journal*, 23, 1770-1787, 2004
66. Lila MA, 'Anthocyanins and human health : An in vitro investigative approach' *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2004;5, 306-313, (2004)
67. Lin Y, Shi R, Wang X, Shen MH, 'Luteolin, a flavonoid with potentials for cancer prevention and therapy, *Curr Cancer Drug Targets*, 8(7):634-646, 2008
68. Liston A, Kohler RE, Townley S, Haylock-Jacobs S, Comerford I, Caon AC, Webster J, Harrison JM, Swann J, Clark-Lewis I, Korner H, McColl SR, 'Inhibition of CCR6 function reduces the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis via effects on the priming phase of the immune response', *J Immunol*. 1;182(5):3121-30, 2009
69. Liu XS, White E, 'Extraction and characterization of proanthocyanidins from grape seeds' *The Open Food Science Journal*, 6, 5-11, 2006
70. Li QB, Fu T, Gong HW, Dunlop N, Kung H, Yan Y, Kang J, Wang JM, 'The flavonoid baicalin exhibits anti-inflammatory activity by binding to chemokines' *Immunopharmacology*, 49, 295-306, 2000
71. Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry TM, Wang S, Liu H, Yin Y, 'Quercetin, Inflammation and Immunity, *Nutrients*, 8(167), 1-14, 2016
72. Lowes AM, Bowcock MA, Krueger GJ, 'Pathogenesis and therapy of psoriasis, *Nature*, 445(7130):866-73, 2007
73. Lu L, Guo Q, Zhao L, 'Overview of oroxylin A : a promising flavonoid compound' *Phytotherapy Research*, 2016
74. Ma H, He X, Yang Y, Li M, Hao D, Jia Z, 'The genus *Epimedium* : An ethnopharmacological and phytochemical review', *Journal of Ethnopharmacology*, 134(2011), 519-541, 2011
75. Marais JPJ, Deavours B, Dixon RA, Ferreira D 'The stereochemistry of flavonoids, Erich Grotewold Eds, Springer, USA, 2006
76. Martin AJ, Zhou L, Miller SD. MicroRNA – managing the TH-17 inflammatory response. *Nat Immunol* 2009;**10**:1229–3.
77. Middleton E, 'Biological Properties of Plant Flavonoids: An Overview', *Journal International Journal of Pharmacognosy*, Volume 34, 1996 - Issue 5
78. Min HK, Kim SM, Baek SY, Woo JW, Park JS, Cho ML, Lee J, Kwok SK, Kim SW, Park SH, 'Anthocyanin Extracted from Black Soybean Seed Coats Prevents Autoimmune Arthritis by Suppressing the Development of Th17 Cells and Synthesis of Proinflammatory Cytokines by Such Cells, via Inhibition of NF-κB', *PLoS One*. 2015 Nov 6;10(11):e0138201
79. Mohamed A, Elhelu, ' The role of macrophages in autoimmunity,' *Journal of national medical association*, 75(3), 1983
80. Moulton RV, Nagpal K, Tsokos CG, T Cells and Autoimmunity, in *Infection and Autoimmunity*, Shoenfeld Y, Agmon-Levin N, Rose RN Eds, Elsevier, USA, 85-108, 2015
81. Murphy CA, Lalor JS, Lynch AM, Mills HGK, 'Infiltration of Th1 and Th17 cells and activation of microglia in the CNS during the course of experimental autoimmune encephalomyelitis, *Brain, Behavior and Immunity*, 24, 641-651, 2010
82. Muthian G and Bright JJ, 'Quercetin, a flavonoid phytoestrogen, ameliorates experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 Signaling through JAK-STAT pathway in T lymphocyte, *Journal of clinical immunology*, 24(5), 2004

83. Nabavi FS, Braidy N, Gortzi O, Sanchez-Sobarzo E, Daglia M, Wozniak-Skalicka K, Nabavi MS, 'Luteolin as an anti-inflammatory and neuroprotective agent : a brief review,' *Brain Res Bull*. 119(Pt A):1-11, 2015
84. Nakamura K, Matsuoka H, Nakashima S, Kanda T, Nishimaki-Mogami T, Akiyama H, 'Oral administration of apple condensed tannins delays rheumatoid arthritis development in mice via downregulation of T helper 17 (Th17) cell responses' *Mol Nutr Food Res*. 2015 Jul;59(7):1406-10
85. Niaragh-Jadidi F, Mirshafiey A, 'Th17 cell the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis, *Scandinavian Journal of Immunology*, 74, 1-13, 2011
86. Palombo R, Avigliano L, Cavani A, Albanes C, Mauriello A, Melino G, Terrinoni A, 'Luteolin-7-glucoside inhibits IL-22/STAT3 pathway reducing proliferation, acanthosis, and inflammation in keratinocytes and in mouse psoriatic model, *Cell Death and Disease*, 18;7(8), 2016
87. Parihar A, Eubank DT, Doseff IA, 'Monocytes and Macrophages Regulate Immunity through Dynamic Networks of Survival and Cell Death' *J Innate Immun*. 2010 Apr; 2(3): 204–215
88. Park MK, Park JS, Cho ML, Oh HJ, Heo YJ, Woo YJ, Heo YM, Park MJ, Park HS, Park SH, Kim HY, Min JK, 'Grape seed proanthocyanidin extract (GSPE) differentially regulates Foxp3(+) regulatory and IL-17(+) pathogenic T cell in autoimmune arthritis', *Immunol Lett*. 2011 Mar 30;135(1-2):50-8
89. Park H, Li Z, Yang XO *et al*. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005;6:1133–41.
90. Peck A, Mellins DE, 'Breaking old paradigms: TH17 cells in autoimmune arthritis' *Clin Immunol*, 132(3): 295-304, 2009
91. Pinche NA, Diwan AD, Chandra RS, 'Flavonoids: an overview', *J Nutr Sci*. 2016; 5: e47.
92. Piao WH, Jee YH, Liu RL, Coons SW, Kala M, Collins M, Young DA, Campagnolo DI, Vollmer TL, Bai XF, La Cava A, Shi FD, 'IL-21 modulates CD4+ CD25+ regulatory T-cell homeostasis in experimental autoimmune encephalomyelitis', *Scand J Immunol*. 2008 Jan;67(1):37-46
93. Pompermaier L, Marzocco S, Adesso S, Monizi M, Schwaiger S, Neinhuis C, Stuppner H, Lautenschläger T, 'Medicinal plants of northern Angola and their anti-inflammatory properties', *J Ethnopharmacol*. 2018 Apr 24;216:26-36
94. Raza SS, Khan MM, Ahmad A, Ashafaq M, Khuwaja G, Tabassum R, Javed H, Siddiqui MS, Safhi MM, Islam F, 'Hesperidin ameliorates functional and histological outcome and reduces neuroinflammation in experimental stroke', *Brain Res*. 2011 Oct 28;1420:93-105.
95. Res PC, Piskin G, Boer de OG. 'Overrepresentation of IL-17A and IL-22 producing CD8 T cells in lesional skin suggests their involvement in the pathogenesis of psoriasis', *PLoS ONE*, 2010
96. Rosenblum DM, Remedios AK, Abbas KA, 'Mechanisms of human autoimmunity' *J Clin Invest*. 2015 Jun;125(6):2228-33.
97. Qi Q, Liu Y, Cheng Y, Glanville J, Zhang D, Lee JY, Olshen RA, Weyand CM, Boyd SD, Goronzy JJ, 'Diversity and clonal selection in the human T-cell repertoire', *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Sep 9;111(36):13139-44
98. Quintana A, Muller M, Frausto FR, Ramos R, Getts RD, Sanz E, Hofer JM, Krauthausen M, King CJN, Hidago J, Campbell LI 'Site-Specific Production of IL-6 in the central nervous system retargets and enhances the inflammatory response in experimental autoimmune encephalomyelitis, *The Journal of immunology*, 183 : 2079-2088, 2009
99. Samoilova BE, Horton LJ, Hilliard B, Liu T T-S, Chen Y, 'IL-6-Deficient Mice are resistant to experimental autoimmune encephalomyelitis : roles of IL-6 in the activation and differentiation of autoreactive T cells, *The Journal of Immunology*, 1998, 161 : 6480-6486
100. Sano S, Chan SK, Carbajal S, Clifford J, Peavey M, Kighuchi K, Itami S, Nickoloff JB, DiGiovanni J, 'Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model', *Nature Medicine*, 11(1), 2005
101. Schon MP, 'Inhibitors of selectin functions in the treatment of inflammatory skin disorders', *Ther Clin Risk Manag*. 2005 Sep;1(3):201-8.

102. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA, 'Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions, *J Leukoc Biol.* 2004 Feb;75(2):163-89
103. Shahrara S, Pickens RS, Dorfleutner A, Pope MR, 'IL-17 induces monocyte migration in rheumatoid arthritis' *J Immunol.* 182(6): 3884-3891, 2009
104. Shen CY, Chiou WF, Chou YC, Chen CF, 'Mechanisms in mediating the anti-inflammatory effects of baicalin and baicalein in human leukocytes' *European Journal of Pharmacology*, 465, 171-183, 2003
105. Singh NA, Mandal AK, Khan ZA, 'Potential neuroprotective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG)', *Nutr J.* 2016 Jun 7;15(1):60
106. Singh PS, Zhang HH, Foley FJ, Hedrick NM, Farber MJ, 'Human T Cells That Are Able to Produce IL-17 Express the Chemokine Receptor CCR6', *J Immunol*, 180 (1) 214-221, 2008
107. Shukla S, Gupta S, ' Apigenin : A promising molecule for cancer prevention', *Pharm Res*, 27(6), 962-978, 2010
108. Smith DA, Germolec RD, 'Introduction to immunology and autoimmunity', *Environ Health Perspect.* 1999 Oct; 107
109. Sternberg Z, Chadha K, Lierberman A, Hojnacki D, Drake A, Zamboni P, Rocco P, Grazioli E, Guttman-Weinstock B, Munschauer F, 'Quercetin and interferon- β modulate immune response in peripheral blood mononuclear cells isolated from multiple sclerosis patients', *Journal of Neuroimmunology*, (2008), 142-147, 2015
110. Stevenson ED, Scheepens A, Hurst DR, Bioavailability and Metabolism of Dietary Flavonoids-Much Known-Much more to discover, in *Flavonoids : Biosynthesis, Biological Effects and Dietary Sources*, Keller BR Eds, Nova Science Publishers, New York, USA, 1-52, 2009
111. Stumhofer SJ, Silver J, Hunter AC, 'Negative regulation of Th17 responses' *Semin Immunol.* Dec:19(6) : 394-399, 2007
112. Suryani S, Sutton I, 'An interferon γ producing Th1 subset is the major source of IL-17 in experimental autoimmune encephalitis', *Journal of Neuroimmunology*, 183 (2007), 96-103, 2006
113. Sykes M, 'Immune tolerance: mechanisms and application in clinical transplantation', *Journal of Internal Medicine*, 262(3), 2007
114. Symmons D and Mirjafari H, *Epidemiology of rheumatoid arthritis in Rheumatoid Arthritis*, Hochberg I, Mark C Eds, Mosby Elsevier, Philadelphia, USA, 2009
115. Tabarkiewicz J, Pogoda K, Karczmarczyk A, Pozarowski P, Giannopoulos K, 'The role of IL-17 and Th17 lymphocytes in autoimmune diseases', *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 63: 435-449, 2015
116. Tanaka S, Furuya K, Yamamoto K, Yamada K, Ichikawa M, Suda M, Makabe H, 'Procyanidin B2 gallates inhibit IFN- γ and Il-17 production in T cells by suppressing T-bet and ROR γ t expression, *International Immunopharmacology*, 44(2017), 87-96, 2017
117. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA, 'Th17 cells in human disease', *Immunol Rev.* 2008 Jun;223:87-113
118. Theoharides CT, 'Luteolin as a therapeutic option for multiple sclerosis, *Journal of Neuroinflammation*, 6:29, 2009
119. Tzartos SJ, Friese AM, Craner JM, Palace J, Newcombe J, Esiri MM, Fugger L, ' IL-17 production in cns-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis', *The American Journal of Pathology*, 172 (1), 2008
120. Vivier E, Raulet HD, Moretta A, Caligiuri AM, Zitvogel L, Lanier LL, Yokoyama MW and Ugolini S, 'Innate or Adaptive Immunity? The Example of Natural Killer Cells' *Science.* 2011 Jan 7; 331(6013): 44-49
121. Vojdani A, Lambert J. The role of Th17 in neuroimmune disorders: target for CAM therapy. Part I. *Evid Based Complement Alternat Med* 2009.
122. Volimer LT, Liu R, Price M, Rhodes S, Cava La S, Shi DF, 'Differential effects of IL-21 during initiation and progression of autoimmunity against neuroantigen', *The Journal of Immunology*, 174: 2696-2701, 2005

123. Zaragoza-Zambrano FJ, Martinez-Romo JE, Avelar-Duran Ma de J, Magallanes-Garcia N, Vibanco-Perez N, 'Th17 cells in autoimmune and infectious diseases' *International Journal of Inflammation*, 2014, 12, 2014
124. Wang J, Ren Z, Xu Y, Xiao S, Meydani NS, Wu D, 'Epigallocatechin-3-gallate ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by altering balance among CD4⁺ T-cell subsets', *The American Journal of Pathology*, vol.180, No 1, 2012
125. Wang YL, Gao JM, Xing LZ, 'Therapeutic potential of Oroxylin A in rheumatoid arthritis', *Int Immunopharmacol.* 2016 Nov;40:294-299
126. Watanabe Y, Nagai Y, Honda H, Okamoto N, Yamamoto S, Hamashima T, Ishii Y, Tanaka M, Suganami T, Sasahara M, Miyake K, Takatsu K, 'Isoliquiritigenin attenuates adipose tissue inflammation in vitro and adipose tissue fibrosis through inhibition of innate immune responses in mice' *Scientific Reports*, 6:23097, 2015
127. Wu D 'Green tea EGCG, T cell function and T-cell-mediated autoimmune encephalomyelitis' *J Investig Med*, 64 : 1213-1219, 2016
128. Wu Y, Chen X, Ge X, Xia H, Wang Y, Su S, Li W, Yang T, Wei M, Zhang H, Gou L, Li J, Jiang X, Yang J, 'Isoliquiritigenin prevents the progression of psoriasis-like symptoms by inhibiting NF- κ B and proinflammatory cytokines, *J Mol Med*, 94(2):195-206, 2016
129. Xu CQ, Liu BJ, Wu JF, Xu YC, Duan XH, Cao YX, Dong JC, 'Icariin attenuates LPS-induced acute inflammatory responses: involvement of PI3K/Akt and NF-kappaB signaling pathway' *Eur J Pharmacol.* 2010 Sep 10;642(1-3):146-53
130. Yang J, Wu X, Yu H, Liao X, Teng L, 'NMDA receptor-mediated neuroprotective effect of the *Scutellaria baicalensis* Georgi extract on the excitotoxic neuronal cell death in primary rat cortical cell cultures' *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:459549
131. Zhang S, Liu X, Mei L, Wang H, Fang F, 'Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) inhibits imiquimod-induced psoriasis-like inflammation of BALB/c mice', *BMC Complement Altern Med.* 2016 Aug 31;16(1):334

