

World PI Week
22nd - 29th April 2012

Change the lives of millions this week
Speak out about primary immunodeficiencies (PI) and help us diagnose and bring access to the right treatment for people living with PI

3ο Συμπόσιο για Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες Παιδιατρική Ανοσολογία με Διεθνή Συμμετοχή
27 Απριλίου 2012
Πολιτιστικό Κέντρο Παιδαγωγικού Αθηνών "Κωστής Τσολιάς" Αθήνα

For more information (PI are hereditary and genetic defects in the immune system that cause increased susceptibility to a wide range of infections, often life threatening, throughout the childhood and often persist of the life. Many children are still misdiagnosed, untreated, neglected, and in severe pain. Yearly thousands of children have died since the 1980s and we continue to have these diseases all over the world. In this week we will be working together for better diagnosis, research, and care around the world and encourage governments to take the necessary steps to ensure that every child with a diagnosed and untreated the appropriate treatment to lead a normal life. For more info visit www.worldpiweek.org

3ο Συμπόσιο για Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες - Παιδιατρική Ανοσολογία με Διεθνή Συμμετοχή
27 Απριλίου 2012 | Πολιτιστικό Κέντρο Παιδαγωγικού Αθηνών, Κόστος "Κωστής Τσολιάς" | Αθήνα

Ανοσολογία - Ιατρική Βραβείο Nobel 2011

Μαρία Γ. Κανάριου
Τμήμα Ανοσολογίας - Ιατρομικροβιολογίας
Εθνικό Κέντρο & Κέντρο Αναφοράς για Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες - Παιδιατρική Ανοσολογία
Νοσοκομείο Παιδών "Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ"

www.paed-amosia.gr

Advocating for primary immunodeficiency diseases globally
Access to Appropriate Treatment
22nd - 29th April 2012

29 Απριλίου
Διεθνής Ημέρα Ανοσολογίας

**Advocating for primary immunodeficiency diseases globally
Access to Appropriate Treatment
22nd - 29th April 2012**

- raising awareness of PI
επαγρύπνηση για τις ΠΑΑ
- educating health professionals & fostering exchanges in expertise
εκπαίδευση & ανταλλαγή γνώσης και εμπειρίας
- early diagnosis and screening
έγκαιρη διάγνωση και έλεγχος γενικούς νεογεννήτων
- encouraging countries to ensure comprehensive
ενθάρρυνση και εξασφάλιση κατανόησης
- ensure adequate treatment
εξασφάλιση κατάλληλης και επαρκούς θεραπείας

3

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

!!!
**ΟΛΟΙ ΟΙ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ
ΕΙΝΑΙ ΕΝΑ ΜΥΣΤΗΡΙΟ ΑΡΜΟΝΙΑΣ**

τα μέρη κάθε οργανισμού,
- όργανα, ιστοί, κύτταρα, επί μέρους οργανίδια -,
έχουν καταμερίσει ανάμεσά τους
τις αναγκαίες λειτουργίες για την ύπαρξη της ζωής
και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους με ένα σύνθετο,
αλλά αυστηρά καθορισμένο τρόπο.

(από J Klein, 1982)

4

Ανοσολογία - Ιατρική

? Τι συμβαίνει όταν στον οργανισμό όταν επιτίθενται ξένα στοιχεία

? Πως ο οργανισμός απαλλάσσεται απ' αυτά & διαπέρωσ από τους παθογόνους μικροοργανισμούς

? Ποιές λειτουργίες αξιοποιούμε με τα εμβόλια

? Πως το ανοσοποιητικό μας σύστημα αναγνωρίζει και αντιδρά σε εξωγενείς παρεμβάσεις (μεταγίσεις, μοσχεύματα, πως γίνεται το αναφυλακτικό shocks?)

???

Τι είναι ανοσία

5

Ανοσοπροστασία

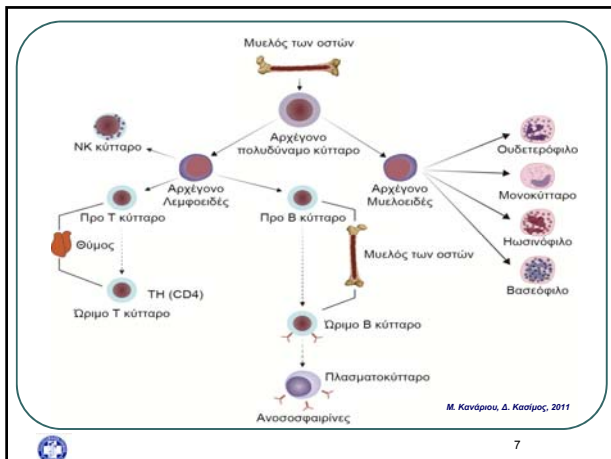
φυσική-έμφυτη (μη-ειδική) ανοσία:
άμυνα πρώτης γραμμής (0-12 ώρες)

- Κύτταρα (ουδετερόφιλα, μακροφάγα, επιθηλιακά, σπυτευτικά, φυσικά κυτταροκτόνα-NK)
- ουσίες των χυμών (Χυμικοί παράμετροι) (συμπλήρωμα, κάποιες κυτταροκίνες)

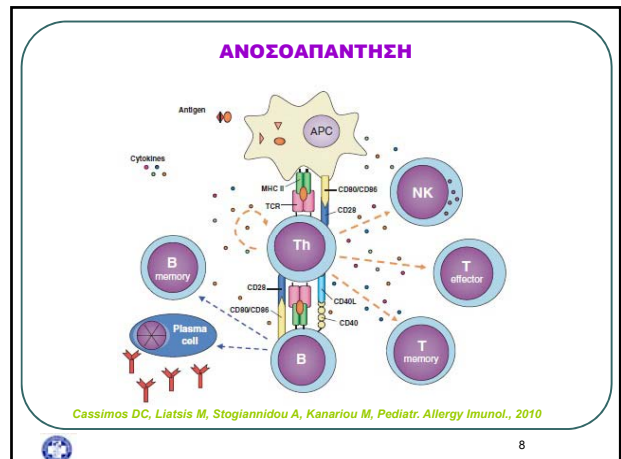
επίκτητη ανοσία (ειδική): (1-6 ημ.)
εύρος αντιγονοεδικής απάντησης! μνήμη!

- Κύτταρα (T, B, ΝΚΤ λεμφοκύτταρα)
- Ουσίες (αντισώματα, συγκεκριμένες κυτταροκίνες)

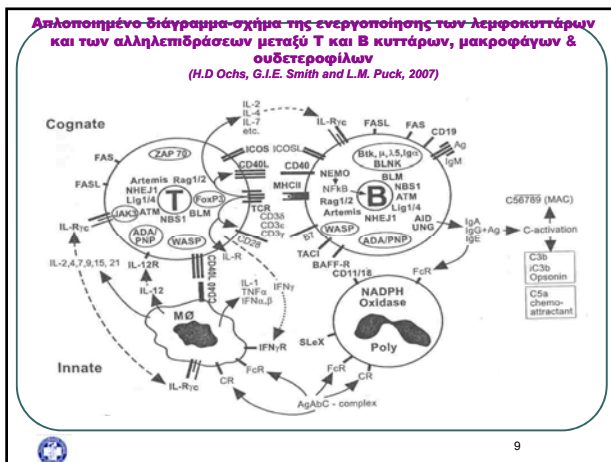
6



7



8



9

βλαπή σε
καθοριστικά στάδια της
διαφοροποίησης/ωρίμανσης
του κυττάρου ή της ανοσοαπάντησης
ή απουσία κυττάρων ή ουσιών
οδηγεί σε νόσο
Πρωτοπαθής Ανοσοανεπάρκεια

10

ΠΑΑ

νοσήματα του ανοσοποιητικού συστήματος
ως αποτέλεσμα
ελλείμματος, διαταραχής ή δυσρυθμίας
που οδηγεί σε
μειονεκτική ή λανθασμένη ανοσοαπάντηση
λοιμώξεις, αλλεργία, αυτοανοσία, κακοήθεια

11

???
Πρωτοπαθής Ανοσοανεπάρκεια (ΠΑΑ)

- ομάδα σπάνιων νοσημάτων, στα οποία πάσχει το ανοσοποιητικό σύστημα (έχουν ταυτοποιηθεί 200 και πλέον σύνδρομα)
- οφείλονται σε γενετική, ενδογενή διαταραχή που συνεπάγεται απουσία ή δυσλειτουργία μιας ή περισσότερων ανοσιακών παραμέτρων
- η συνηθέστερη κλινική εκδήλωση είναι οι λοιμώξεις, στις οποίες υπάρχει αυξημένη ευαισθησία και επιπρόσθετα

12

Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες

(ταξινόμηση, IUIS, Notarangelo et al, JACI 2009)

- Συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες T- και B- κυττάρων
- Αντισωματικές ανεπάρκειες (πρωταρχικώς)
- Σαφώς καθοριζόμενα σύνδρομα ΠΑΑ
- Νοσήματα ανοσιακής δυσλειτουργίας/δυσρυθμίας
- Συγγενή ελλείμματα των φαγοκυττάρων (ως προς τον αριθμό, ή/και τη λειτουργία)
- Ελλείμματα της φυσικής/έμφυτης ανοσίας
- Αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές
- Ανεπάρκειες συμπληρώματος



13

Χαρακτηριστικά των λοιμώξεων που θέτουν υποψία μειονεκτικής ανοσοαπάντησης

- Αρχίζουν, συνήθως, στη βρεφική ηλικία
- Εντοπίζονται σε διάφορα συστήματα, αλλά συχνότερα στο αναπνευστικό και στο δέρμα
- Είναι συχνές ή αραιές, αλλά ασυνήθιστα βαριές ή από ασυνήθεις μικροοργανισμούς ή με βαριές επιπλοκές
- Έχουν παρατεταμένη πορεία
- Έχουν «πτωχή» απάντηση στη θεραπεία



14

10 ύποπτα/ανησυχητικά συμπτώματα - ΠΑΙΔΙΑ

(τροποποιημένο από www.info4pi.org)

- >4 ωτίτιδες μέσα σε 1 χρόνο
- >2 σοβαρές ιγμορίτιδες μέσα σε 1 χρόνο
- >2 μήνες αντιβιοτική αγωγή χωρίς αναμενόμενο αποτέλεσμα
- >2 πνευμονίες μέσα σε 1 χρόνο
- >2 λοιμώξεις οργάνων ή σηψαιμία
- Ανεπαρκής πρόσληψη βάρους ή σωματική ανάπτυξη
- Υποτροπιάζοντα αποστήματα δέρματος, μυών, σπλάγχχνων
- Επίμονες στοματίτιδες ή δερματικές λοιμώξεις
- Ανάγκη ενδοφλέβιας αγωγής για αντιμετώπιση λοιμώξεων
- Οικογενειακό ιστορικό ΠΑΑ



15

10 ύποπτα/ανησυχητικά συμπτώματα - ΕΝΗΛΙΚΕΣ

(τροποποιημένο από www.info4pi.org)

- >2 ωτίτιδες μέσα σε 1 χρόνο
- >2 σοβαρές ιγμορίτιδες μέσα σε 1 χρόνο (όχι αλλεργία)
- >1 πνευμονία μέσα σε 1 χρόνο
- χρόνια διάρροια με απώλεια βάρους
- Υποτροπιάζουσες ιογενείς λοιμώξεις (κρουολόγημα, έρπης, μυρμηκίες, κονδυλώματα)
- Ανάγκη ενδοφλέβιας αγωγής για αντιμετώπιση λοιμώξεων
- Υποτροπιάζοντα αποστήματα δέρματος, μυών, σπλάγχχνων
- Επίμονες στοματίτιδες ή δερματικές λοιμώξεις
- Λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια
- Οικογενειακό ιστορικό ΠΑΑ



16

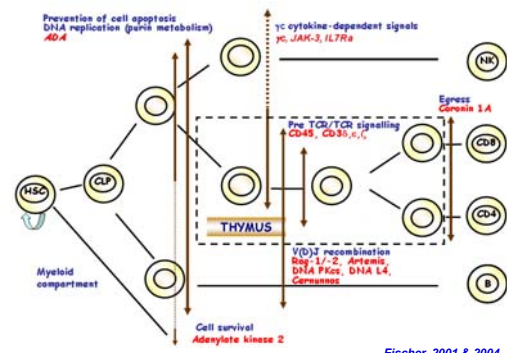
10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency

Primary Immunodeficiency (PI) causes children and adults to have infections that come back frequently or are unusually hard to cure. 1,500 patients are affected by one of the known Primary Immunodeficiencies. If you or someone you know is affected by two or more of the following Warning Signs, speak to a physician about the possible presence of an underlying Primary Immunodeficiency.



17

Σημεία/Αιτίες Μικτής Ανοσοανεπάρκειας



18

Συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες

Αντιπροσωπευτικότερη και βαρύτερη η Βαριά Μικτή Ανοσοανεπάρκεια (SCID)

λοιμώξεις, χρόνια διάρροια, έκζεμα, καθυστέρηση ανάπτυξης

Συνηθέστερη μορφή της η Φυλοσύνδετη Βαριά Μικτή Ανοσοανεπάρκεια (Ανεπάρκεια έκφρασης της γ -αλυσίδας του υποδοχέα των IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21)

ανεπάρκεια της γ_c αλυσίδας / X-SCID

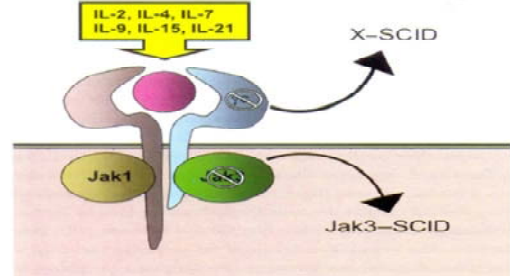


19

SCID

(T-B+Λεμφοκυτταρικός φαινότυπος)

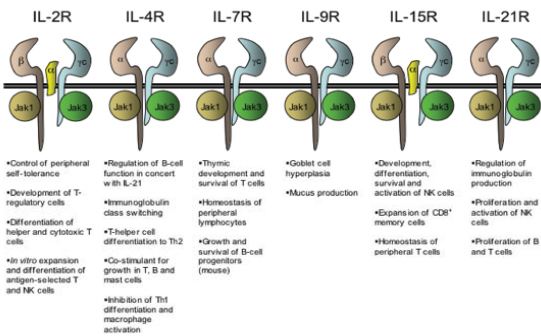
(From: Pesu M. et al. Immunol Rev 2005)



20

Cytokine receptors which share the γ_c chain

(Pesu M. et al., Immunol Rev, 2005)



21

X-SCID

ανεπάρκεια της γ_c αλυσίδας

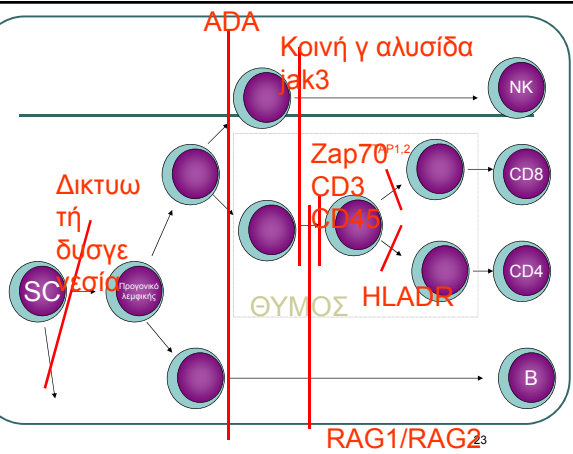
αντιπροσωπευτικότερη και βαρύτερη SCID

επείγουσα παιδιατρική κατάσταση

άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση (μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ...γονιδιακή θεραπεία)



22



23

Πρωτοπαθής Ανοσοανεπάρκεια (ΠΑΑ)

In 1948, an eight-year old boy was taken to hospital with a mystery illness...



...in 1952, his immune system was found to be incomplete.

Το 1952, ο Ogden Bruton, δημοσίευσε την πρώτη περίπτωση αποδεδειγμένης ανοσοανεπάρκειας (αντισωματική ανεπάρκεια)

BRUTON OC

Agammaglobulinemia

Pediatrics. 1952 Jun;9(6):722-8.

BRUTON OC, APT L, GILTIN D, JANEWAY CA

Absence of serum gamma globulins

AMA Am J Dis Child. 1952 Nov;84(5):632-6



24

**μικροβιακές λοιμώξεις
μετά την ηλικία των 6 μηνών**

↻

πιθανή διάγνωση α-γ-σφαιριναμία

↻

**θεραπεία υποκατάστασης
(γ-σφαιρίνη/IVIg/SCiG)**

25

Αιτίες/Σημεία Αντισωματικής Ανεπάρκειας
(Fischer A, Nature Immunology 2004, 5:23-30)

		A.R. Agammaglobulinemia μ, Iga, γ5, BLNK	XLA BTK	CVID ICOS	N to high	N to high	N to high	N to high
Immunoglobulin production	IgM	0	0 to low	low	high	high	high	high
	Mutated IgM	0	0 to low	low	low	low	biased	N
	IgG	0	0 to low	low	0	0	0 to low	0 to low
	IgA	0	0 to low	low	0*	0	0	0 to low

26

Σύνδρομο Υπέρ-IgM

Κλινική εικόνα

- πλειοψηφούν τα αγόρια (συνθετέστερη το φυλοσύνδετη Υπέρ-IgM)
- βρεφική, πρώτη νηπιακή ηλικία
- βακτηριακές λοιμώξεις
- λοιμώξεις από πνευμονοκύστη Carinii ή κρυπτοσπορίδιο
- αναιμία, θρομβοπενία, ουδετεροπενία
- αυτοάνοσα νοσήματα
- Νεοπλασίες

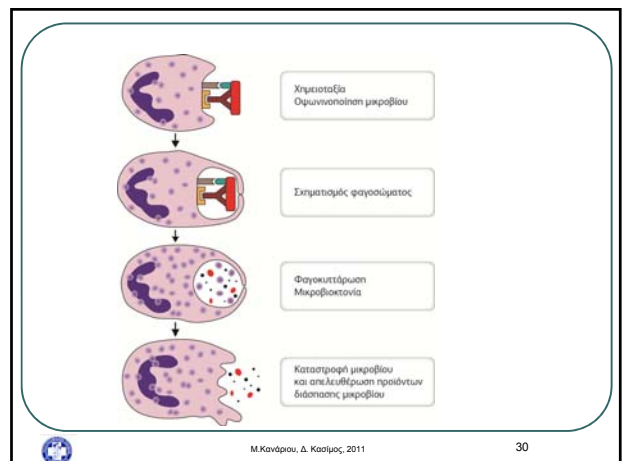
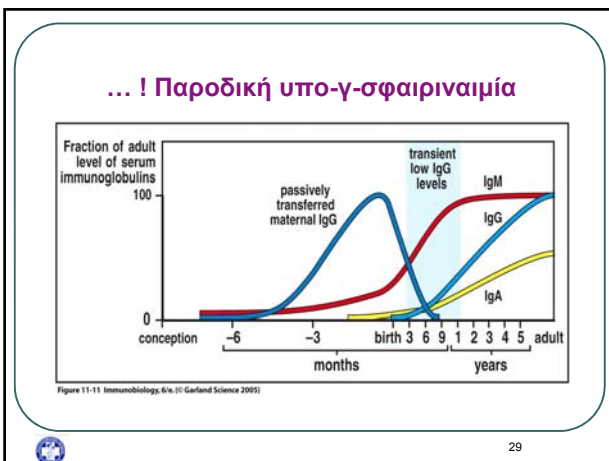
Κύρια ευρήματα

- IgG: ↓ IgA: ↓ IgM: Φ ή ↑
- Κυκλοφορούντα Β λεμφοκ. ↓
- Κυκλοφορούντα Τ λεμφοκ. Φ

27

Αιτίες/Σημεία Συνδρόμου Υπέρ-IgM

28



Χρόνια Κοκκιωματώδης Νόσος

Βλάβη στη ενδοκυττάρια μικροβιοκτόνο ικανότητα των φαγοκυττάρων.

Γενετικά αίτια:
 Έλλειψη ή ανεπάρκεια ή μετάλλαξη των υποομάδων του κυτταροχρώματος b ή άλλης πρωτεΐνης του συμπλέγματος της NADPHοξειδάσης, υπεύθυνη για την αναπνευστική έκρηξη → παραγωγή ανιόντος υπεροξειδίου (O₂⁻), υπεροξειδίου υδρογόνου και ριζες υδροξυλίου

Καταστροφή των βακτηρίων.

gp91phox **X-linked CYBB**
 p22phox autosomal recessive manner **CYBA**
 p47 phox autosomal recessive manner **NCF1**
 p67 phox autosomal recessive manner **NCF2**
 P40 phox autosomal dominant manner
Varla
 P21rac2

31

32

Αλγόριθμος ανοσολογικού ελέγχου παιδιών με βάση τις λοιμώξεις

ΑΝΟΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Αρχικός εργαστηριακός έλεγχος
 Ειδικός εργαστηριακός έλεγχος

ΠΛΗΘΟΣ ΑΝΟΣΙΑΚΩΝ ΣΚΕΛΩΣ
 Έλλειμμα ανοσοαποκριτικής απάντησης
 Έλλειμμα φαγοκυττάρων
 Διαταραχή συμπληρώματος
 Ανεπάρκεια του T-κυττάρου
 Μεικτός ανοσοαντίδρασης Σαρως καθαριζόμενα σύνδρομα

Έλεγχος φαγοκυττάρων
 Πλήθυσση λεμφοκυττάρων και λειτουργία τους
 Έμφραση κβιδικωμένων βενικών ορίων HLA
 Μοριακός και γενετικός έλεγχος

ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ
 ΣΥΧΝΟΤΕΡΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ κ.κ.

Βtk CD40L ICOS
 Ισοένωμα κυτταροχρώματος b
 Γονίδια gp 91 phox, p22 phox, p47 phox, p67 phox
 Γενετικός έλεγχος παραγόντων συμπληρώματος
 γ, δ, ισομορφών των υποδομών των κυτταροκινών IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21
 Del 22q11 σε DGS
 μετάλλαξη WAS
 μετάλλαξη AT

ΔΙΑΓΝΩΣΕΙΣ
 XLA Υπέρ-IgM CVID/NTAA
 Χρόνια Κοκκιωματώδης Νόσος (CGD/XXN)
 Ανεπάρκεια παραγόντων συμπληρώματος
 SCID/BAAL a DiGeorge a Wiskott-Aldrich Αδελφία-Πολυγονιτισμός

34

34

Βαθμοί βαρύτητας των ΠΑΑ

- **Ανεπάρκεια κυττάρων και αντισωμάτων Βαρεία Μικτή Ανοσοανεπάρκεια – SCID**
- **Μειονεκτική αντισωματική απάντηση Αντισωματική ανεπάρκεια**
- **Μερική αντισωματική ανεπάρκεια Εκλεκτική αντισωματική ανεπάρκεια**

35

Θεραπεία

- **Υποκατάσταση των προστατευτικών αντισωμάτων**
 Χορήγηση γ-σφαιρίνης (1952)
 - Ενδοφλεβίως
 - Υποδορίως
- **Ανοσοπαρέμβαση** (ανοσορρυθμιστικά, κυτταροκίνες)
- **Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων** (1968)
- **Γονιδιακή θεραπεία** (1990 πειραματικώς, 2001 επιτυχώς)

36

Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες

Πρόβλημα Υγείας

- σπάνια, αλλά πολλαπλά και σύνθετα νοσήματα με σοβαρή πρόγνωση
- αδιάγνωστα ή δυσδιάγνωστα ή με λανθασμένη διάγνωση
- ανεπαρκώς θεραπευόμενα

Πηγή ιατρικής – ανοσολογικής έρευνας

Οδηγούν:

- στο να αναγνωρισθούν μόρια κλειδιά του ανοσιακού συστήματος
- στην κατανόηση της ανοσίας έναντι των λοιμώξεων
- στην κατανόηση των μηχανισμών της ανοχής του εαυτού μας (ιδίων Ag)



37

Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες

#

σταθερό “feedback” μεταξύ

Κλινικής & Βασικής Ανοσολογίας

#

“πηγή” σημαντικών αποτελεσμάτων-
γνώσεων & μηχανισμών
πολυπαραγοντικών νοσημάτων



38

το ανοσοποιητικό σύστημα λειτουργεί ως ...
για “συμφωνική ορχήστρα”

“παραφωνίες”
του ανοσιακού συστήματος έχουν ως συνέπεια
... Πρωτοπαθή Ανοσοανεπάρκεια

Cassimos et al, Ped All Immunol, 2009



39

NOBEL 2011



BRUCE A. BEUTLER and JULES A. HOFFMANN

RALPH M. STEINMAN



40

NOBEL 2011

το βραβείο Nobel για Φυσιολογία ή Ιατρική απονεμήθηκε

κατά το ήμισυ εξ ίσου στους:

Bruce A. Beutler and Jules A. Hoffmann
«για τις ανακαλύψεις τους αναφορικά με την
ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας»

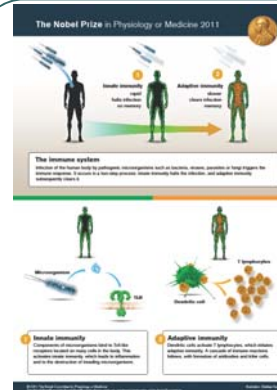
& κατά το άλλο ήμισυ στον:

Ralph M. Steinman
«για την ανακάλυψη των δενδριτικών κυττάρων και
του ρόλου τους στην επίκτητη ανοσία»



41

NOBEL 2011

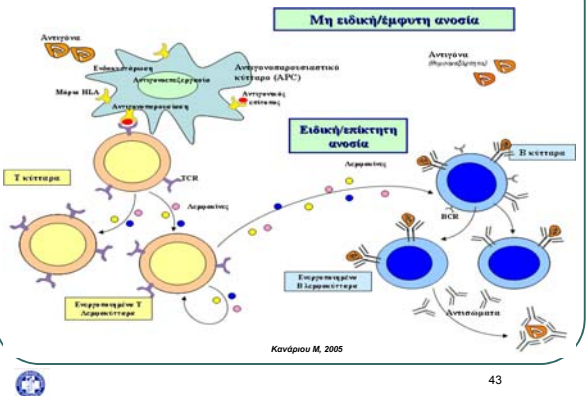


The prize was divided equally,
with one half jointly to:
BRUCE A. BEUTLER and
JULES A. HOFFMANN for their
discoveries concerning the
activation of innate immunity
and the other half to:
RALPH M. STEINMAN for his
discovery of the dendritic cell and
its role in adaptive immunity.



42

Αδρό-σχήμα της απάντησης του ανοσιακού συστήματος



σημαντικοί ερευνητές

Charles A. Janeway

Zanvil A. Cohn

44

Δενδριτικά κύτταρα (DCs)

ιδιαίτερης σημασίας
γέφυρα μεταξύ έμφυτης & επίκτητης ανοσίας

ενεργοποιούν τα παρθένα λεμφοκύτταρα σε
«συνεργασία» με τα μόρια του MHC

είναι συγγενικά με τα μακροφάγα (μφ), τα οποία
συμβάλλουν στην ανοσιακή ομοίωση & ενεργοποιούν ήδη ευαισθητοποιημένα λεμφοκύτταρα

45

Δενδριτικά κύτταρα (συνέχεια)

τα DCs είναι διάσπαρτα στο σώμα,
λειτουργούν ως φρουροί για τις λοιμώξεις και
μεταναστεύουν στους λεμφαδένες, όπου
ενεργοποιούν α Τ λεμφοκύτταρα και
ρυθμίζουν την κυτταρική και χυμική ανοσία

τα APC (μφ), αμφίδρομα ρυθμίζονται από
τα λεμφοκύτταρα

46

NOBEL 1908

Ilya Ilyich Mechnikov & Paul Ehrlich

κυτταρική & χυμική ανοσία

47

Ισορροπία μεταξύ ειδικής/επίκτητης & μη-ειδικής/έμφυτης ανοσίας

Για ένα αιώνα είχε δοθεί ιδιαίτερο βάρος
στην ειδική ανοσία (χυμική & Τ κυτταρική)

Τις τελευταίες δεκαετίες έγινε στροφή
στο ρόλο των αντιγονοπαρουσιαστικών
κυττάρων (APC)

Με το βραβείο Nobel επιβραβεύτηκε η
γνώση ότι η έμφυτη ανοσία είναι η βάση,
στην οποία στηρίζεται η ειδική ανοσία

48

!!!

στην Ανοσολογία

- αναδεικνύεται η σημασία της Βασικής Επιστήμης
- η έρευνα μεταφράζεται άμεσα σε ανθρώπινη νόσο
- ανοίγει προοπτικές νέων θεραπειών



49

Χρήσιμες ιστοσελίδες

- <http://www.paed-anosia.gr>
- <http://www.esid.org>
- <http://www.ingid.org>
- <http://www.ipopi.org>
- <http://www.info4pi.org>
- <http://www.primaryimmune.org>



50



Σας ευχαριστώ



51

Τμήμα Ανοσολογίας - Ιστοσυμβατότητας Ειδικό Κέντρο & Κέντρο Αναφοράς για Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες - Παιδιατρική Ανοσολογία Νοσοκομείο Παιδών "Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ"

ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΣ

Στη χώρα μας

- Νοσοκομεία Παιδών
- Νοσοκομεία Ενηλίκων
- Ιατρικές Σχολές
- ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος
- Ινστιτούτο Pasteur

Διεθνώς

Ευρώπη

- GOS for Children NHS Trust, London
- UCL Institute of Child Health, London
- Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
- Sanquin Research at CLB, Amsterdam
- University Children's Hospital, Zurich
- Universitätskinderklinik, Ulm, Germany
- Centre of Chronic Immunodeficiency, Freiburg
- University of Rome "Tor Vergata", Department of Public Health and Cell Biology
- Istituto Tecnologie Biomediche, CNR-4San
- Raffaele Institute for Gene Therapy, Milano
- "A. Nocielli" Institute for Molecular Medicine and Pediatric Clinic, University of Brescia

ΗΠΑ

- Childrens Hospital, Harvard Medical School
- Laboratory of Host Defenses, Immunopathogenesis Section, Bethesda
- Seattle Childrens Hospital
- Duke University School of Medicine, Laboratory of T-Cell Reconstitution



52