



# Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες Νέοι ορίζοντες - προοπτικές



**World PI Week**  
Test. Diagnose. Treat.

**22 - 29 Απριλίου**  
Έλεγχος. Διάγνωση. Θεραπεία.

Μαρία Γ. Κανάριου  
Τμήμα Ανοσολογίας - Ιστοσυμβατότητας  
Ειδικό Κέντρο & Κέντρο Αναφοράς για  
Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες - Παιδιατρική Ανοσολογία  
**Νοσοκομείο Παίδων "Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ"**

[www.paed-anosia.gr](http://www.paed-anosia.gr)



Δήμος Αθηνών  
Οργανισμός Πολιτισμού  
Αθλητισμού και Νεολαίας



# Ανοσολογία

The clinical practice of Immunology, as defined by the World Health Organisation (WHO) encompasses:

the study, diagnosis and management of patients with diseases resulting from disordered immunological mechanisms, and conditions in which immunological manipulations form an important part of therapy.

- *services for patients with immunodeficiency, autoimmune disease, systemic vasculitis and allergy.*
- *services for diagnostic problems in patients with undefined immunodeficiencies or complex multi-system disease*

*closely linked to cutting edge science and new immunomodulatory therapies.*

# Πρωταγωνιστικός ο ρόλος της Ανοσολογίας στην Παιδιατρική

αφού

- το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιατρικών εισαγωγών οφείλονται σε λοιμώξεις
  - υψηλό ποσοστό παιδιών έχουν αλλεργική νόσο
- αξιοσημείωτο ποσοστό παιδιών έχουν αυτοάνοσο νόσημα
  - ή λεμφοϋπερπλασία

Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες

# Ανοσοπροστασία

## φυσική-έμφυτη (μη-ειδική) ανοσία:

*άμυνα πρώτης γραμμής (0-12 ώρες)*

- Φυσικοί φραγμοί (δέρμα, βλεννογόνοι)
- Κύτταρα (ουδετερόφιλα, μακροφάγα, επιθηλιακά, σιτευτικά, φυσικά κυτταροκτόνα-NK)
- ουσίες των χυμών (Χυμικοί παράμετροι)  
(συμπλήρωμα, κάποιες κυτταροκίνες)

## επίκτητη ανοσία (ειδική): (!-6 ημ.)

*εύρος αντιγονοεδικής απάντησης! μνήμη!*

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



# Κατανομή του λεμφικού ιστού στο σώμα

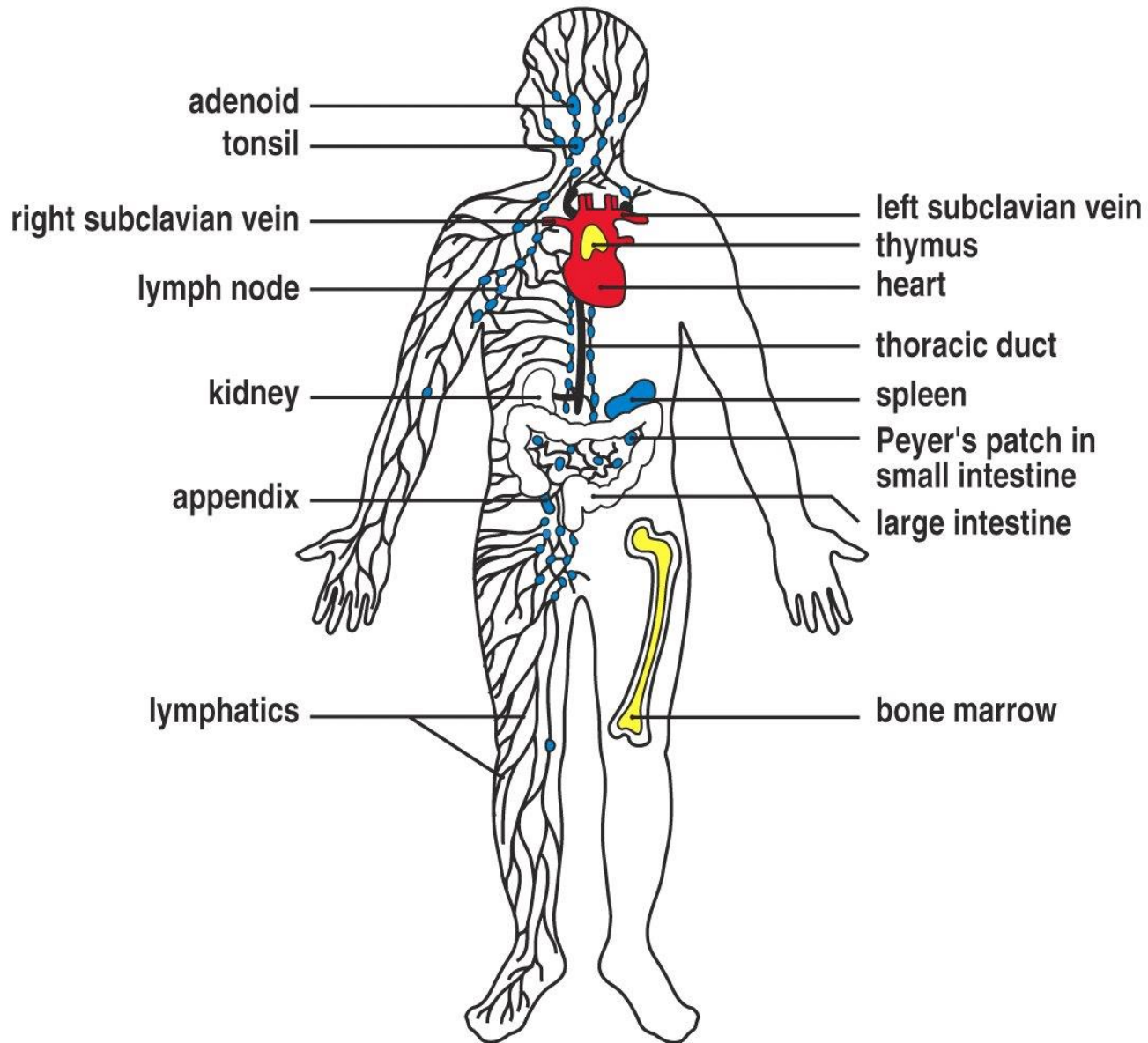
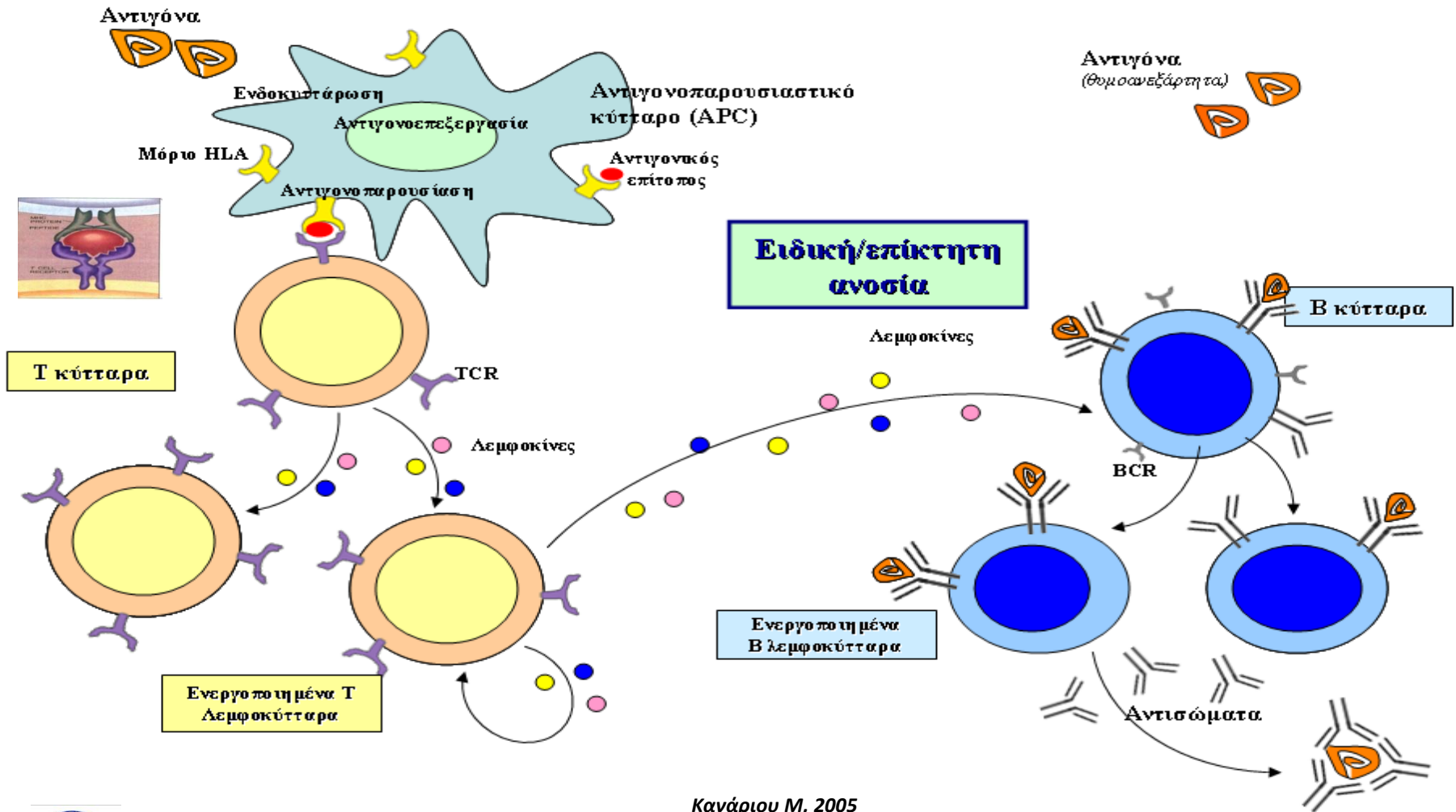


Figure 1-7 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

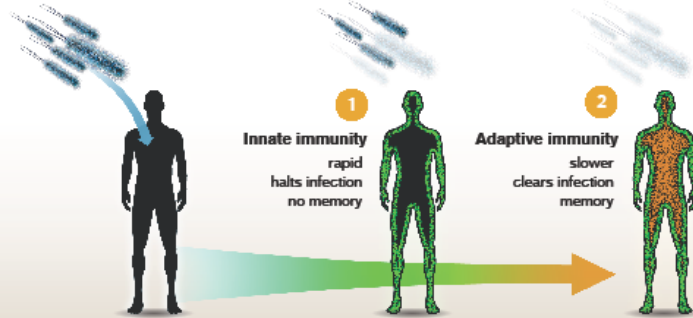
# Αδρό σχήμα της απάντησης του ανοσιακού συστήματος

**Μη ειδική/έμφυτη ανοσία**



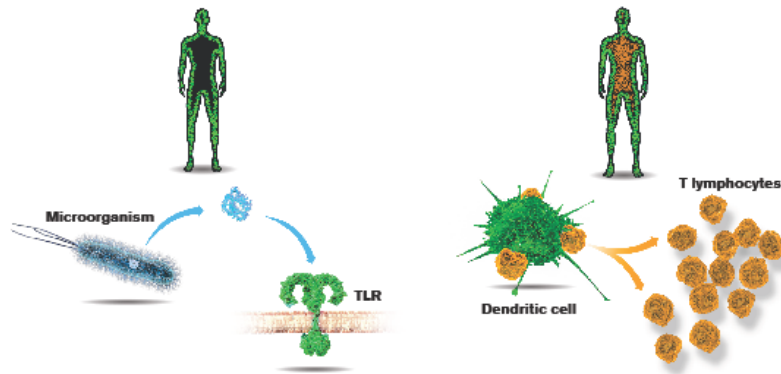
Κανάριου Μ, 2005





**The immune system**

Infection of the human body by pathogenic microorganisms such as bacteria, viruses, parasites or fungi triggers the immune response. It occurs in a two-step process: innate immunity halts the infection, and adaptive immunity subsequently clears it.



**1 Innate immunity**  
Components of microorganisms bind to Toll-like receptors located on many cells in the body. This activates innate immunity, which leads to inflammation and to the destruction of invading microorganisms.

**2 Adaptive immunity**  
Dendritic cells activate T lymphocytes, which initiates adaptive immunity. A cascade of immune reactions follows, with formation of antibodies and killer cells.

# NOBEL 2011

The prize was divided equally, with one half jointly to:

**BRUCE A. BEUTLER** &

**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.



# Αγαμμασφαιριναιμία *Bruton*

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.

*η πρώτη δημοσιευμένη ανοσοανεπάρκεια*

**BRUTON OC**

*Agammaglobulinemia*

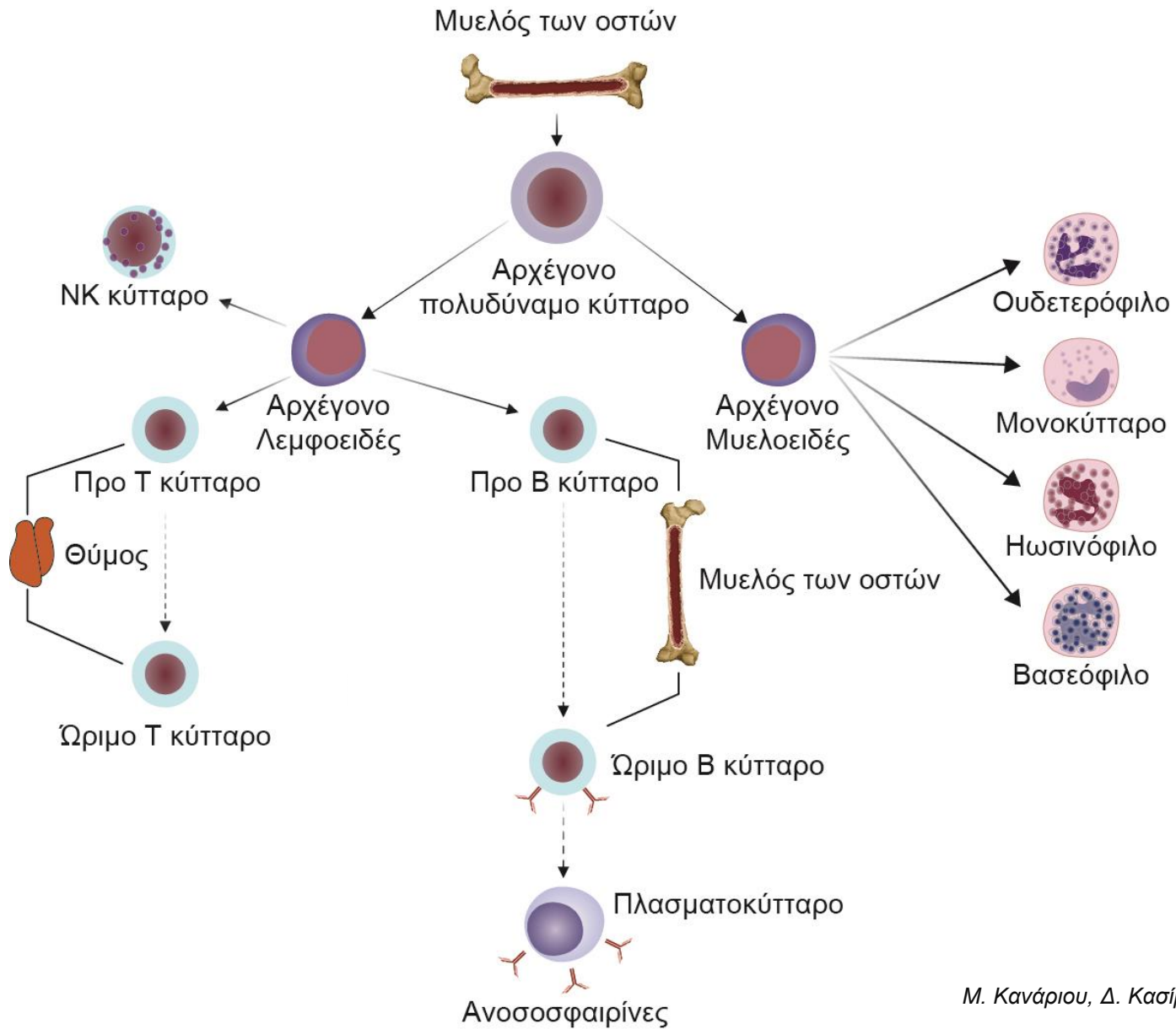
Pediatrics. 1952 Jun;9(6):722-8.

**BRUTON OC, APT L, GILTIN D, JANEWAY CA**

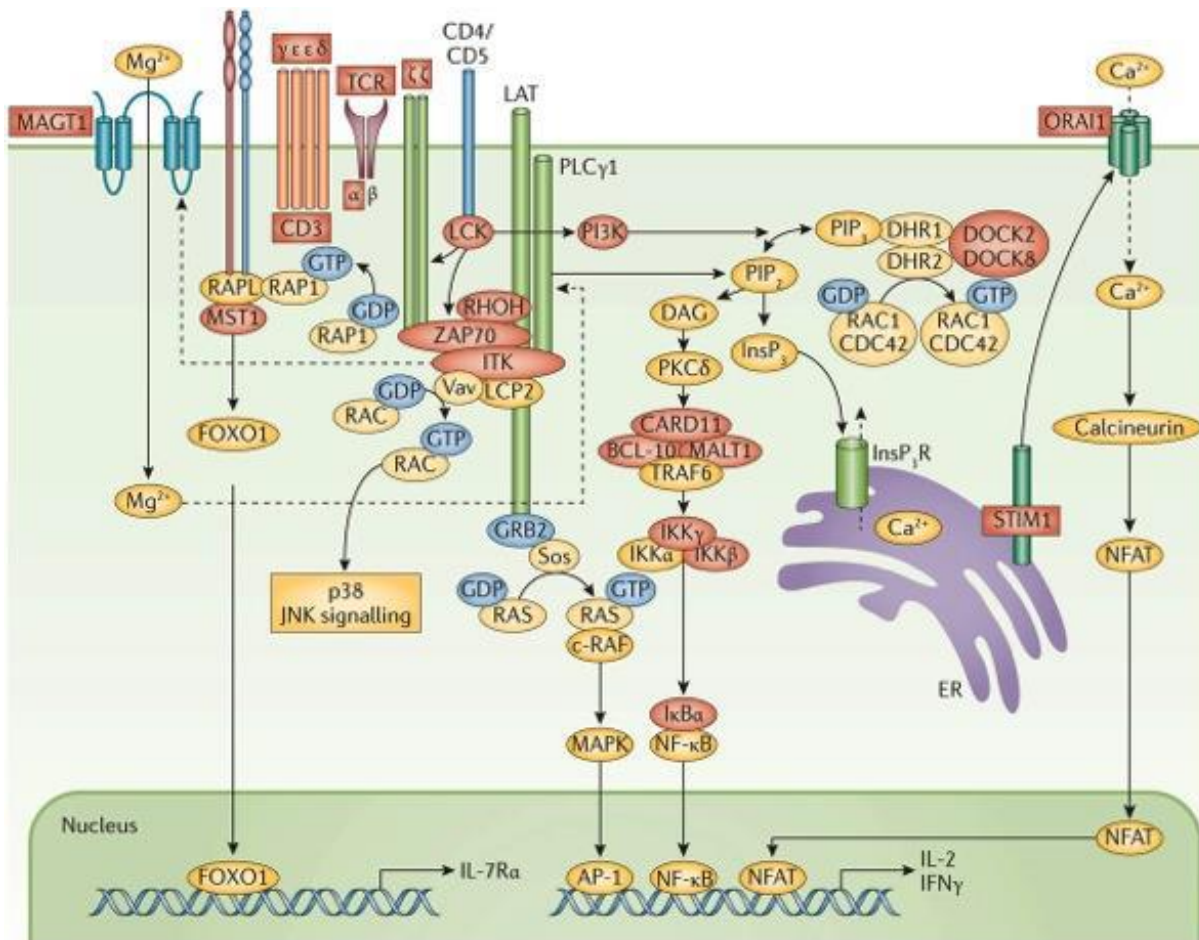
*Absence of serum gamma globulins*

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

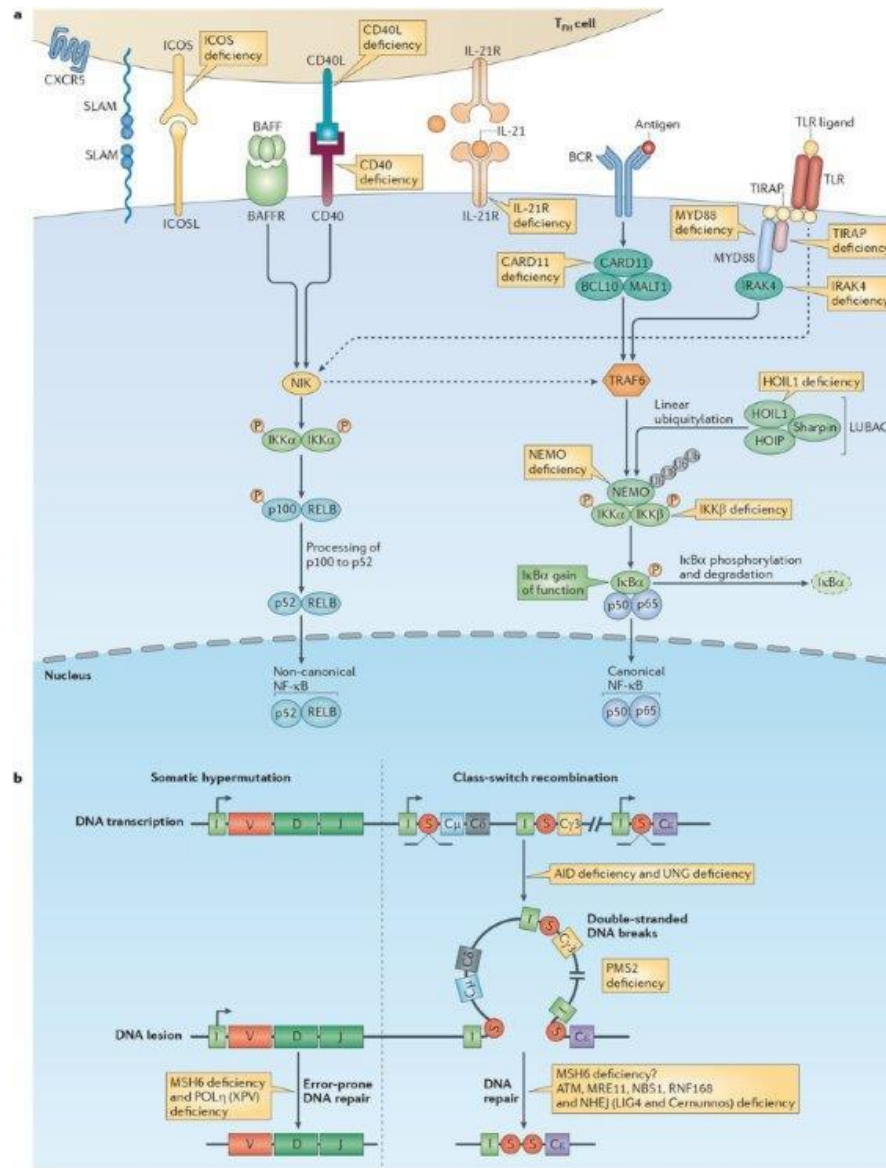




# Ενεργοποίηση του T κυττάρου



# Ενεργοποίηση του Β κυττάρου



(από An. Durandy et al, 2013)

# 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)*



βλάβη σε  
καθοριστικά στάδια  
της διαφοροποίησης-ωρίμανσης-επικοινωνίας  
του κυττάρου ή της ανοσοαπάντησης  
ή **απουσία** κυττάρων ή ουσιών  
οδηγεί σε **νόσο**

  
Πρωτοπαθής Ανοσοανεπάρκεια

*η φύση μας διδάσκει!*

  
κατανόηση ανοσοπαθογενετικών μηχανισμών  
νοσημάτων ανάπτυξη νέων θεραπειών

ανοσιακό σύστημα: σύνολο ανοσοϊκανών κυττάρων και ουσιών/μεσολαβητών που συνυπάρχουν σε σύνθετα δίκτυα με εξαιρετική, λεπτή ισορροπία

... μωσαϊκό ...



από *Immunology Today*, 1989

# Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες (ταξινόμηση IUIS, 2015)

- Συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες T- και B- κυττάρων
- Σαφώς καθοριζόμενα σύνδρομα ΠΑΑ
- Αντισωματικές ανεπάρκειες (πρωταρχικώς)
- 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
- «Φαινο-αντίγραφα» ανοσοανεπάρκειας ...

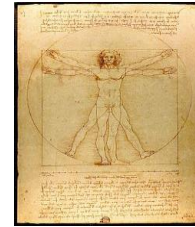
*... Αδιευκρίνιστες Ανοσοανεπάρκειες ...*





# Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες

- Κλινικός Σκοπός
  - Διάγνωση
  - Κατανόηση της Παθοφυσιολογίας
  - Θεραπεία
  - Ανίχνευση
  - Προκλήσεις
- 
- Αριθμός ασθενών ?
  - Αριθμός νοσημάτων ?





# Πρωτοπαθής Ανοσοανεπάρκεια ελλειμματική/μειονεκτική ή λανθασμένη ανοσοαπάντηση

νοσήματα του ανοσοποιητικού συστήματος

ως αποτέλεσμα μονογονιδιακής ή ακόμη σύνθετης πολυγονιδιακής διαταραχής,  
που οδηγεί σε έλλειμμα, διαταραχή ή δυσρυθμία

#

απουσία κυττάρων ή/και μορίων → **λοιμώξη**

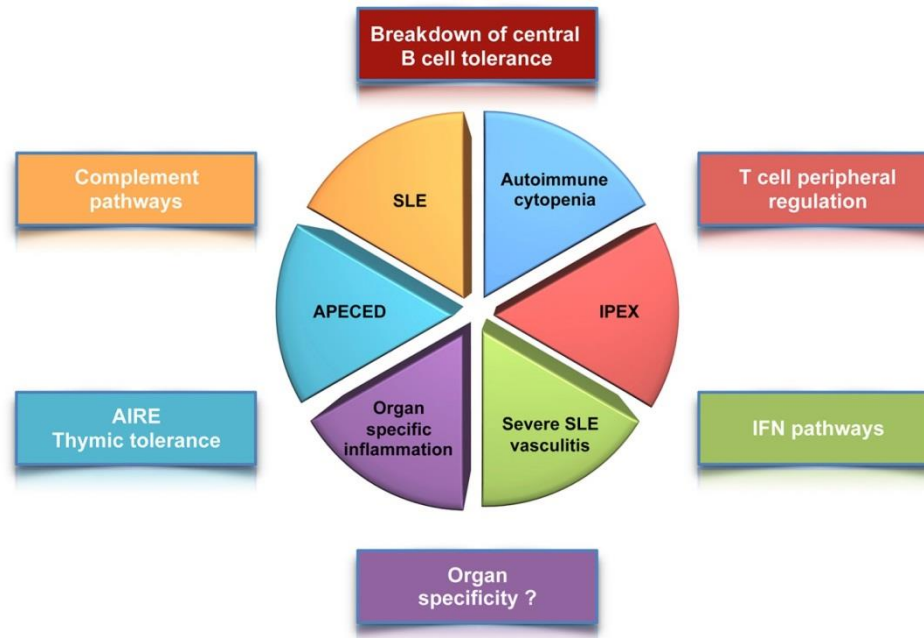
*(από υποτροπιάζουσες, σοβαρές με μεγάλο μέχρι περιορισμένο εύρος)*

Λανθασμένη απάντηση/αντίδραση σε αβλαβείς ουσίες/μόρια → **αλλεργία**

Απουσία μορίων και συνεργασίας ανάμεσά τους → **αυτοανοσία, κακοήθεια**

**Ποικίλη/σύνθετη και με μεγάλο εύρος κλινική εικόνα**





## Μονογονιδιακά ελλείμματα και αυτοανοσία

*from Grimbacher et al, 2016*

από Γαλλικά δεδομένα (CEREDIH):

26% των ασθενών με ΠΑΑ > 1 αυτοάνοσο ή αυτοφλεγμονώδες εκδήλωση

19% των ασθενών με ΠΑΑ > 1 αλλεργική εκδήλωση

5,5% των ασθενών με ΠΑΑ εκδηλώνουν και τα δύο

**«Παθοφυσιολογικό Παράδοξο»**

**Διαγνωστικό Εμπόδιο – Θεραπευτική Πρόκληση – Προγνωστική επίδραση**



# Πρόοδοι στην τεχνολογία αλληλούχισης του γονιδιώματος

## Επόμενης γενιάς αλληλούχισης του DNA (*Next Generation Sequencing*)

*IonTorrent - Illumina – 454 - ...*

## Πρόοδοι στην Βιοπληροφορική

# Γενετική Διάγνωση ΠΑΑ

**Χθες ...**

Εκδηλώσεις/ιστορικό

Ανοσολογικός έλεγχος

*Υπόθεση για την πιθανή διάγνωση*

*DNA ανάλυση του «ύποπτου» γονιδίου*

**... Αύριο** (γρηγορότερα, οικονομικότερα, αποτελεσματικότερα)

Εκδηλώσεις/ιστορικό

Ανοσολογικός έλεγχος

*(A) Υπόθεση ισχυρή για την διάγνωση*

*DNA ανάλυση του αντίστοιχου γονιδίου*

*(B) Υπόθεση αδύναμη ή σύνθετη*

*DNA ανάλυση συνδυασμού γονιδίων (πιθανών για ΠΑΑ)*

*+ αξιολόγηση*

*- αλληλουχία εξονίων*

*- αλληλουχία γονιδιώματος*

# Σημασία της Γενετικής Διάγνωσης

Ονομάζεται η νόσος με ακρίβεια

**Οδηγεί σε:**

- *Κατανόηση της ανοσοπαθολογίας*
- *Ακριβέστερη πρόγνωση*
- *Καλύτερη επιλογή θεραπείας*
- *Γενετική συμβουλή*
- *Πιθανή συμβολή για ανιχνευτικό έλεγχο*

***Ουδέν άτακτον των φύσει.***

*Αριστοτέλης, 384-322 π.Χ.*

***Τίποτα απ' όσα είναι δοσμένα από τη φύση  
είναι χωρίς τάξη***

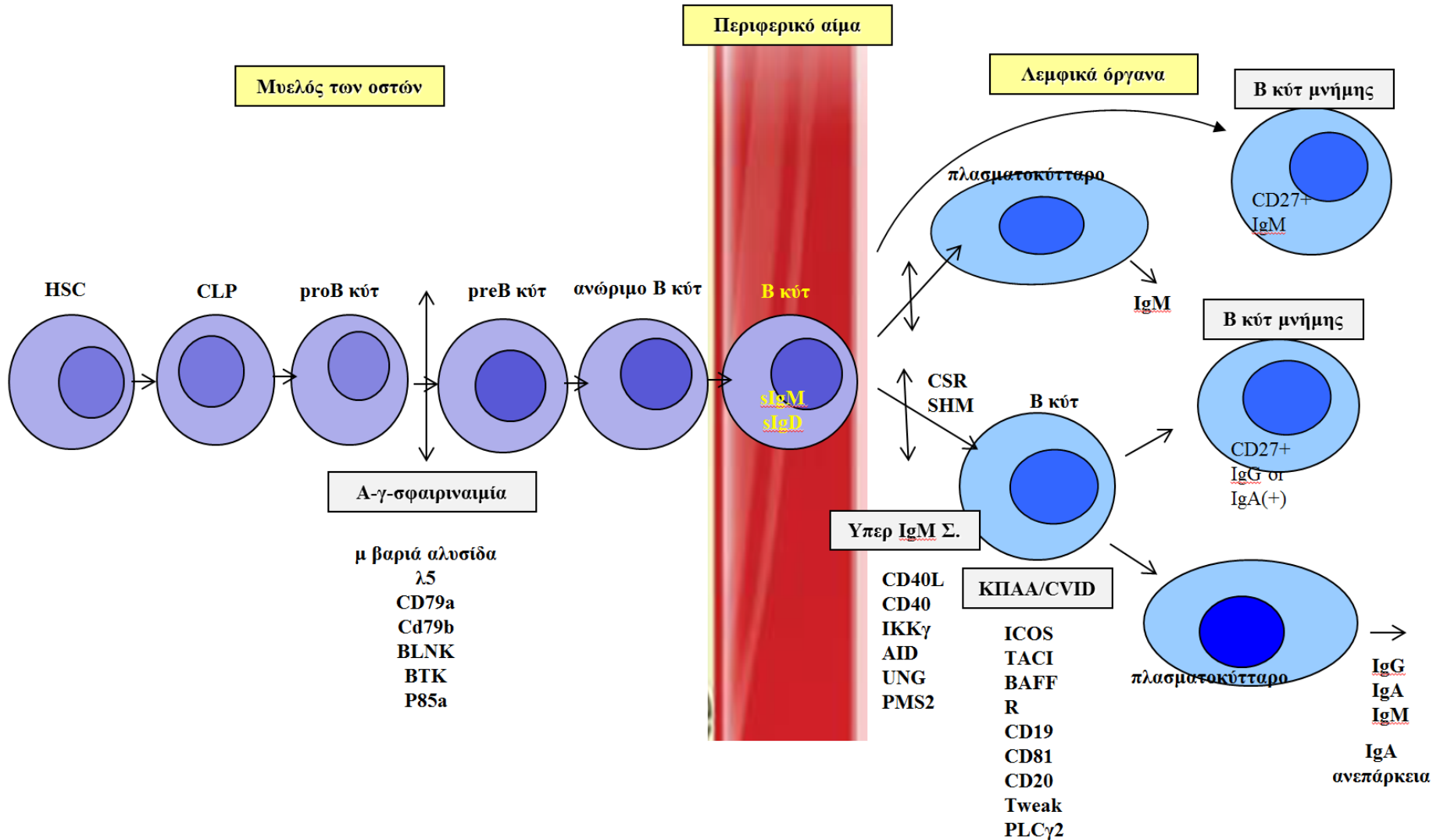
# Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες

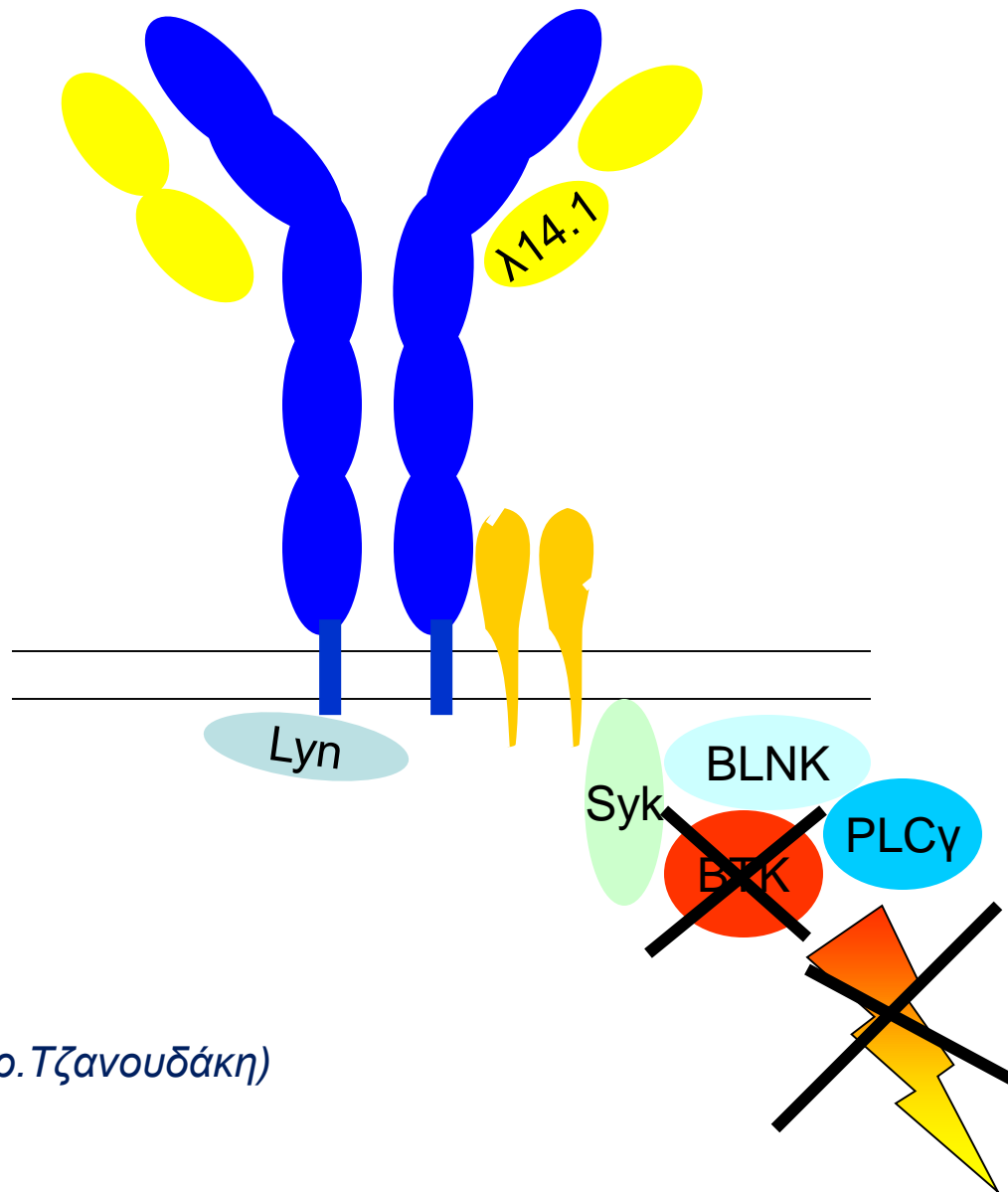
- Κλινικός Σκοπός
  - Διάγνωση
  - Κατανόηση της Παθοφυσιολογίας
  - Θεραπεία
  - Ανίχνευση
  - Προκλήσεις
- 
- Αριθμός ασθενών ?
  - Αριθμός νοσημάτων ?



# Ανεπάρκειες των B κυττάρων

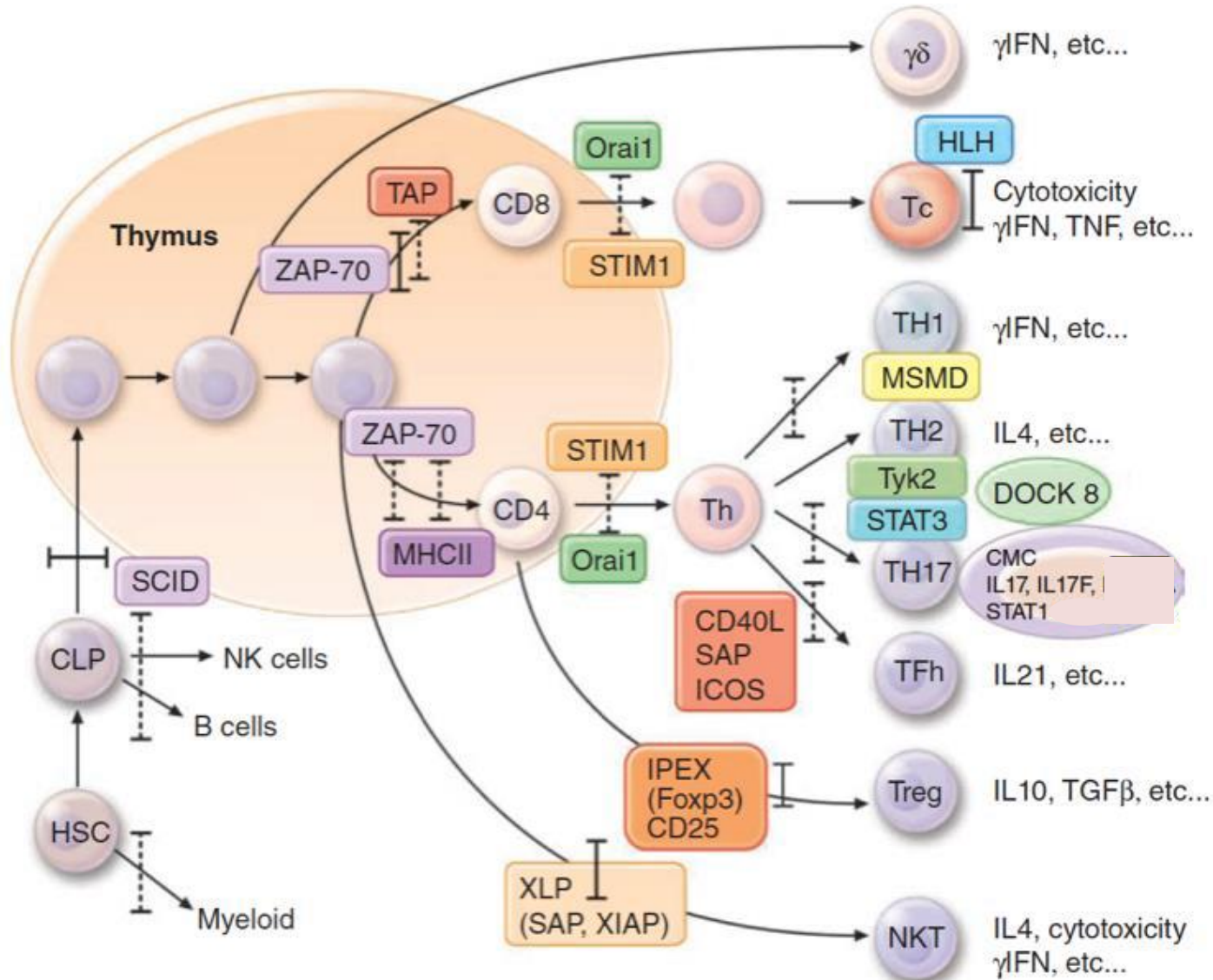
## Ανεπάρκεια παραγωγής Ανοσοσφαιρινών/Αντισωμάτων





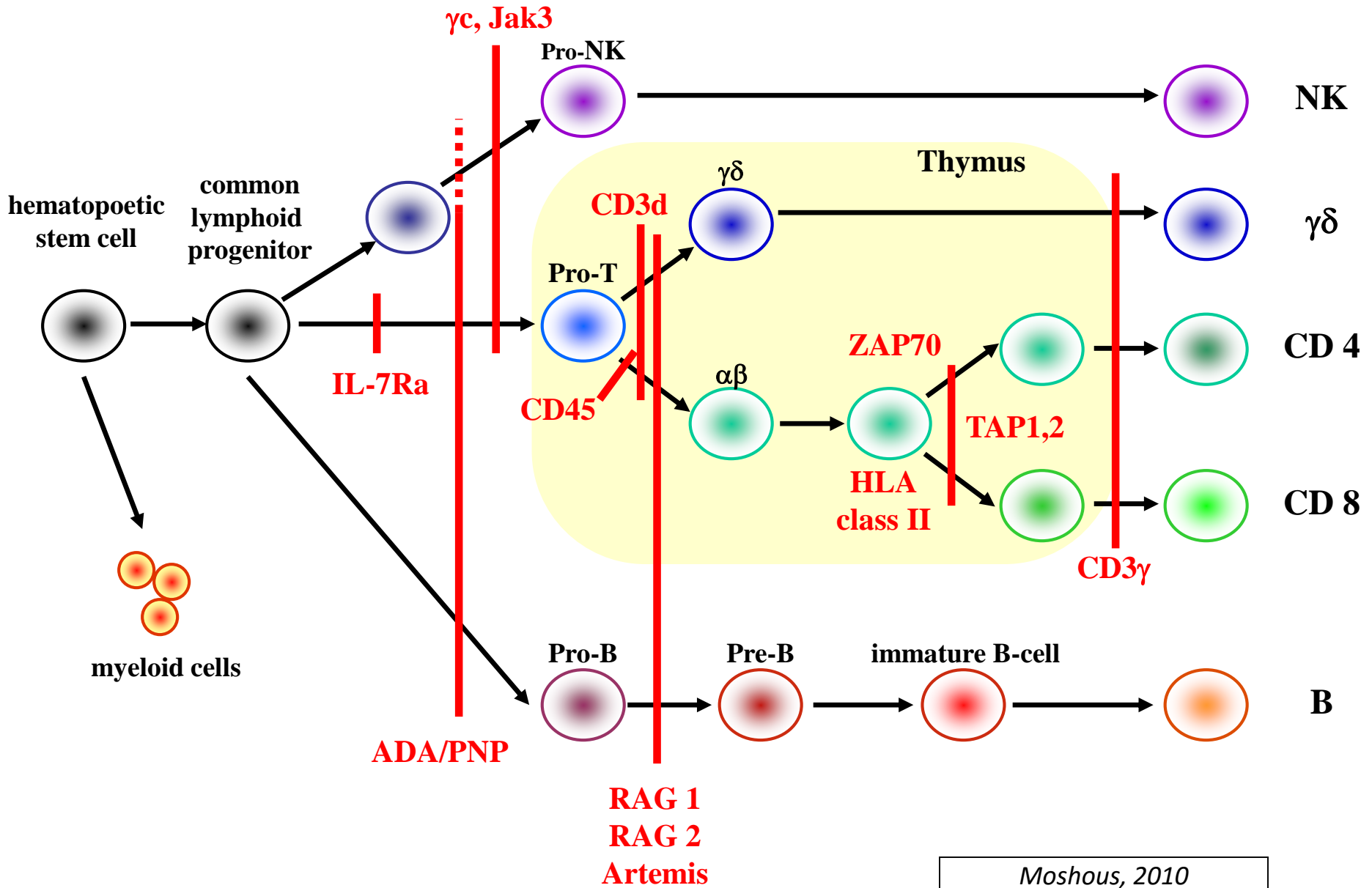
(από Μαρ. Τζανουδάκη)

# Ανεπάρκειες των T κυττάρων

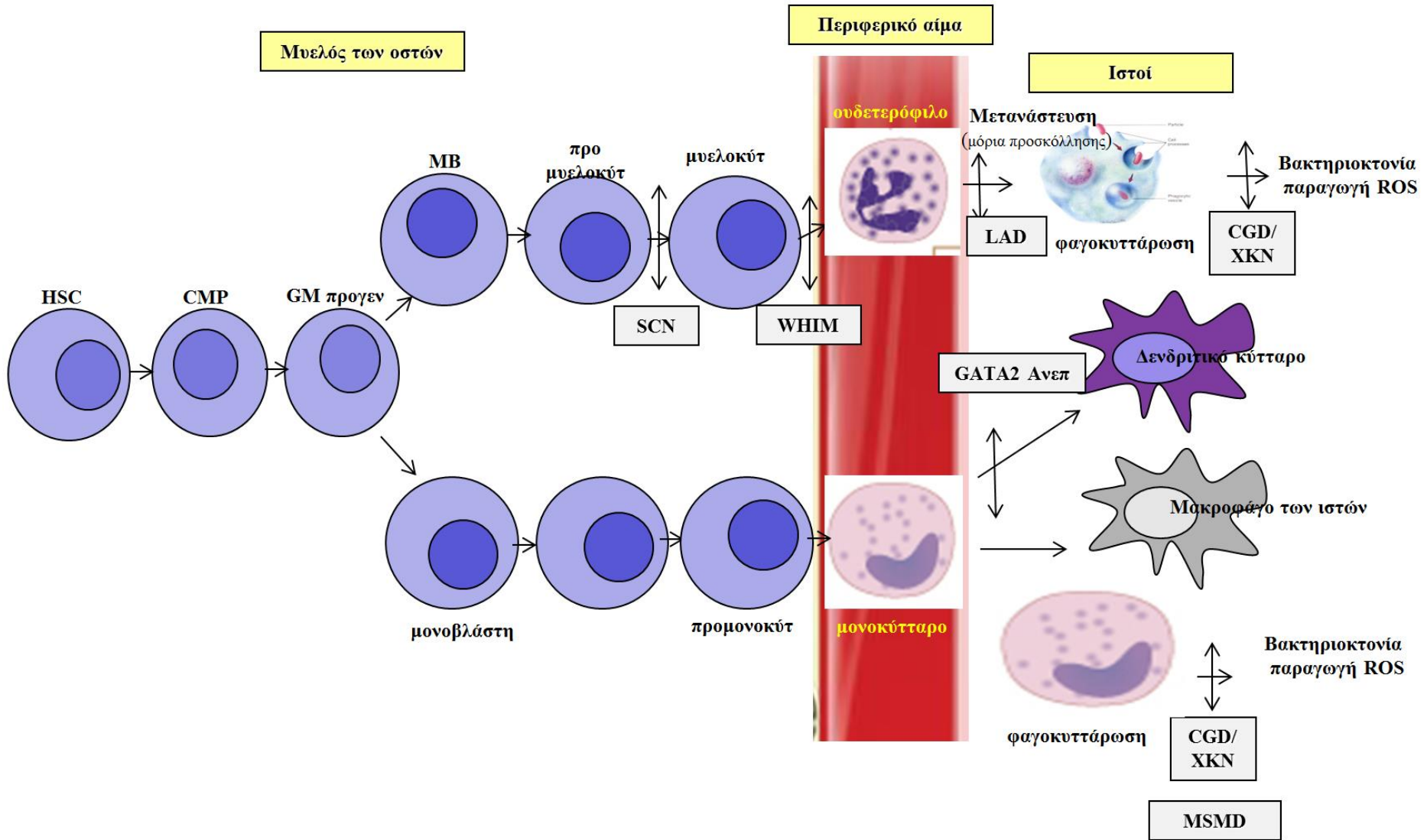


(από Alain Fischer)

# Σοβαρές Συνδυασμένες Ανοσοανεπάρκειες (T & B κύτ)



# Ανεπάρκειες της Έμφυτης Ανοσίας





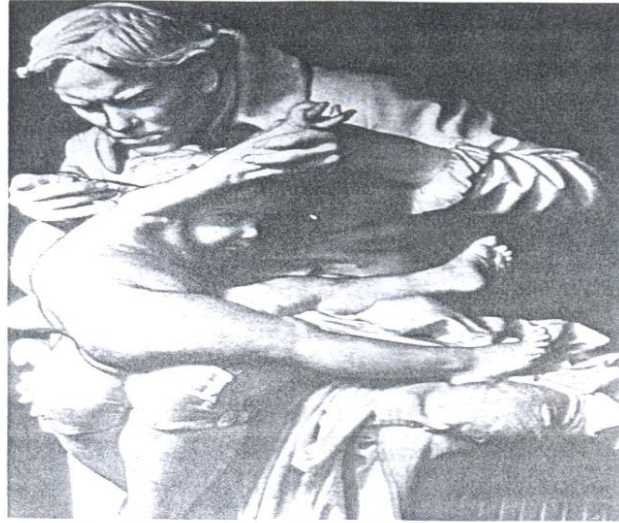
# **Θεραπεία** *(και ... προφύλαξη)*

**Παρέμβαση σε νοσήματα  
αξιοποιώντας μόρια ή και μηχανισμούς του  
ανοσιακού συστήματος σε μεγάλο εύρος  
ανοσολογικών νοσημάτων**

**υποκαθιστώντας / αναστέλλοντας / τροποποιώντας**

# ΑΝΟΣΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ - ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΙ

## *Ενεργητική Ανοσοποίηση*



Οι ιατροί Εμμανουήλ Τιμόνης, (1669-1720), και Ιάκωβος Πυλαρινός, (1659-1718), προέβησαν στις αρχές του 18ου αιώνας στην επιστημονική εφαρμογή του εμβολιασμού για την προστασία από την ευλογιά (από Δ. Καραμπερόπουλο).

Μετά  $\approx 250$  έτη η μεθοδολογία και η προοπτική για προφύλαξη και θεραπεία είναι ευρύτατες.



# Ανοσοθεραπεία

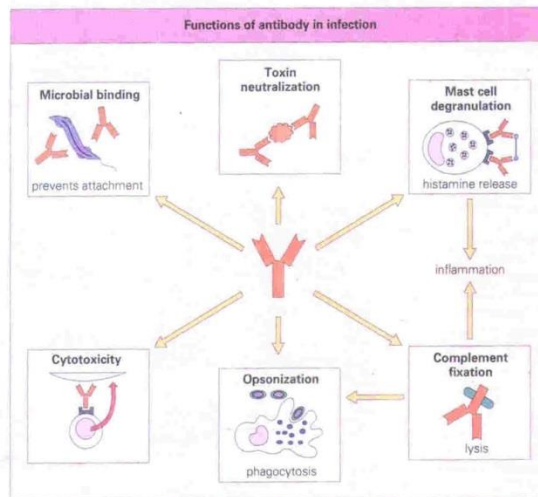
- Υποστηρικτική φροντίδα (διατροφή ...)
- Αντιλοιμογόνοι παράγοντες (νέα αντιμυκητικά και αντι-ιικά φάρμακα)
- Υποκατάσταση των απόντων στοιχείων (αντισώματα – ένζυμα - κυτταροκίνες)
  - γ-σφαιρίνη (1952) – ivig / scig
  - ADA-PEG
  - IFN-γ
- Ευόδωση/δημιουργία ανοχής (σε αλλεργικά νοσήματα)
- Ανοσοπαρέμβαση / ανοσορρύθμιση / στοχευμένη θεραπεία (ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, μονοκλων. αντισώματα, κυτταροκίνες)
- Αποκατάσταση
  - Μεταμόσχευση (αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων - 1968)
  - Γονιδιακή θεραπεία (1990 έναρξη, 2001 επιτυχία)

και

- ... ανοσοδιέγερση (εμβόλια για θεραπεία καρκίνου)

# γ-σφαιρίνη

# ανοσοπαρέμβαση



**Fc receptor mediated effects**

40-60 kDa

Blockade Fcγ receptors  
 Modulate the affinity of the Fcγ receptor  
 Activation of the Inhibitory FcγRII β receptor  
 Saturation of FcRn receptors to enhance the catabolism of auto antibodies

Complement (C1 complex)

Block the uptake of C3b and C4b on target tissues  
 Prevents the generation of C5b-9 membrane attack complex  
 Neutralization of C3a and C5a anaphylatoxins

**Anti-inflammatory Effects**

Modulation of the inflammatory cytokines, e.g. IL-1β, TNF-α  
 Neutralization of bacterial toxins  
 Inhibition of P-selectin-dependent rolling and β2 integrin-dependent adhesion  
 Reduction in the leukocyte recruitment into inflammatory tissues

**Effects on B-Cells and Antibodies**

B lymphocyte      Antibody

Neutralization of auto antibodies by anti-idiotypic antibodies  
 Antibodies in the IgIV to certain cytokine receptors  
 Solubilization of immune complexes

**Effects on Dendritic Cells**

Inhibition of dendritic cell differentiation and maturation  
 Modulation of inflammatory cytokine production from dendritic cells

**Regulation of Apoptosis**

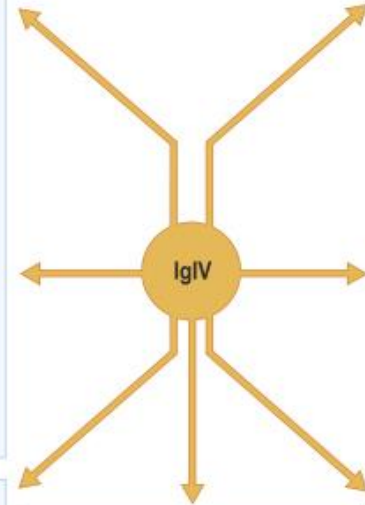
Apoptotic cell

Anti-Fas Antibodies to Block Apoptosis

**Effect on T-Cells**

CD4<sup>+</sup> helper T lymphocyte

Neutralization of T-Cell Superantigens  
 Modulation of T-Cell Derived Cytokine Production



# θεραπεία υποκατάστασης παθητική ανοσοθεραπεία

από Roitt et al.

# Πιθανές ανοσορρυθμιστικές λειτουργίες της IVIG (σε υψηλές δόσεις)

(από M. Ballow in Rich et al, 2008)

Ειδικοί θεραπευτικοί ανοσορρυθμιστές  
στοχεύοντας συγκεκριμένα μόρια-μονοπάτια  
(βιολογικοί παράγοντες)

Μονοκλωνικά αντισώματα  
Συντηχθείσες πρωτεΐνες

**Στόχοι:**

επιφανειακοί υποδοχείς / δείκτες κυττάρων  
κυτταροκίνες / ανταγωνιστές κυτταροκινών  
αναστολείς κινασών

αναστολείς της μετανάστευσης των λευκοκυττάρων

Με το να εμποδίζεις στοχευμένα  
βελτιστοποιείται το αποτέλεσμα μέσω τροποποίησης των  
συγκεκριμένων/ειδικών σημείων της δυσλειτουργούσας ανοσοαπάντησης &  
ελαχιστοποιούνται οι παρενέργειες,  
τουλάχιστον συγκρίνοντας με τις μεθόδους ευρύτερης ανοσοκαταστολής

# MoAbs ως ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες

## Αντίσωμα

- Αντι-CD52 (CAMPATH-1H)
- Αντι-CD3
- Αντι-CD4
- Αντι-TNF (Infliximab)
- CTLA4-Ig
- Αντι-CD40L
- Αντι-CD20 (rituximab, 1997)
- Αντι-CD49d-CD29  
(anti- $\alpha$ 4 integrins, Natalizumab)

## Στόχος

Λεμφο- & μονοκύτταρα  
ώριμα T κύτταρα  
βοηθ. T κύτταρα (κυρίως)  
TNF- $\alpha$   
T κύτταρα  
ενεργοποιημένα T κύτ  
B κύτταρα  
 $\alpha$ 4-integrins

# Θεραπεία μέσω κυτταροκινών

Παρεμβαίνοντας,



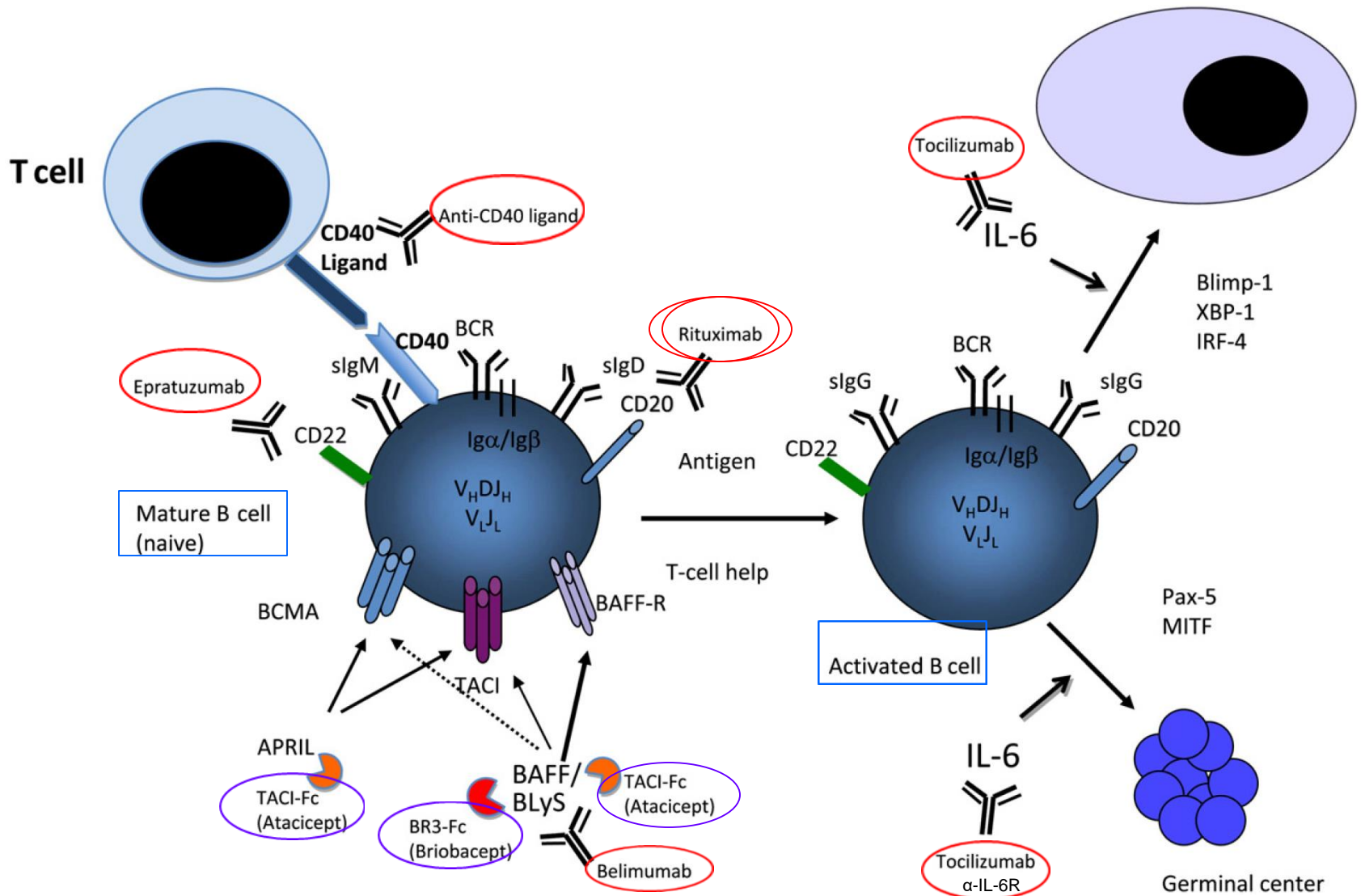
επιτυγχάνεται

η αναστολή των φλεγμονωδών

ή

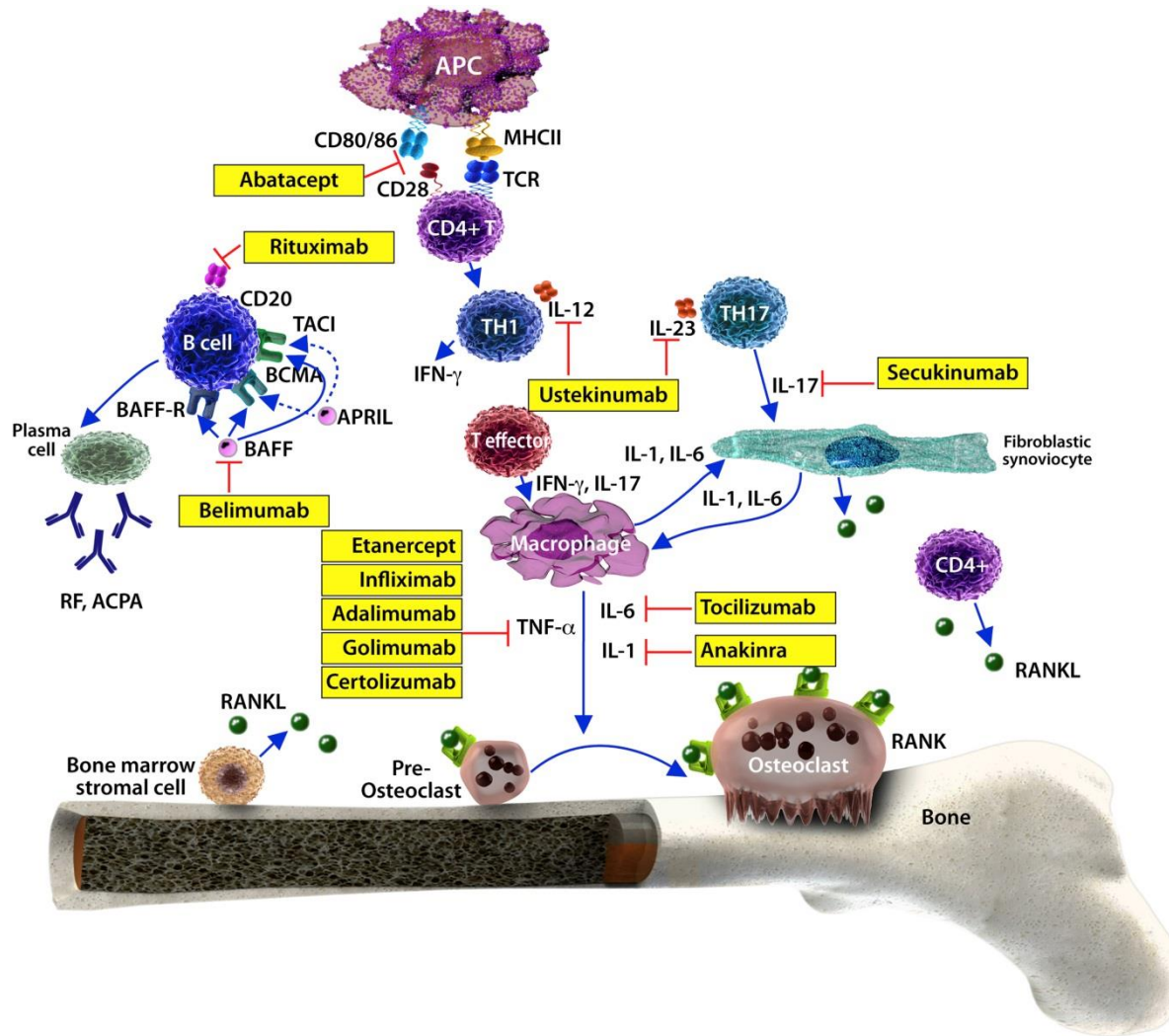
η ευόδωση των αντι-φλεγμονωδών κυτταροκινών

- εμποδίζεται η μετάδοση μηνύματος
- ανακόπτεται η ενεργοποίηση του φλεγμονώδους καταρράκτη



**Στοχευμένη θεραπεία έναντι των B-κυτ με MoAbs & σύντηξη υποδοχέων-πρωτεϊνών**

# Βιολογικοί παράγοντες για ρευματικά νοσήματα έναντι συγκεκριμένων στόχων



# ΒΜΑΑ / SCID

αντιπροσωπευτικότερη και βαρύτερη CID

**επείγουσα παιδιατρική κατάσταση**

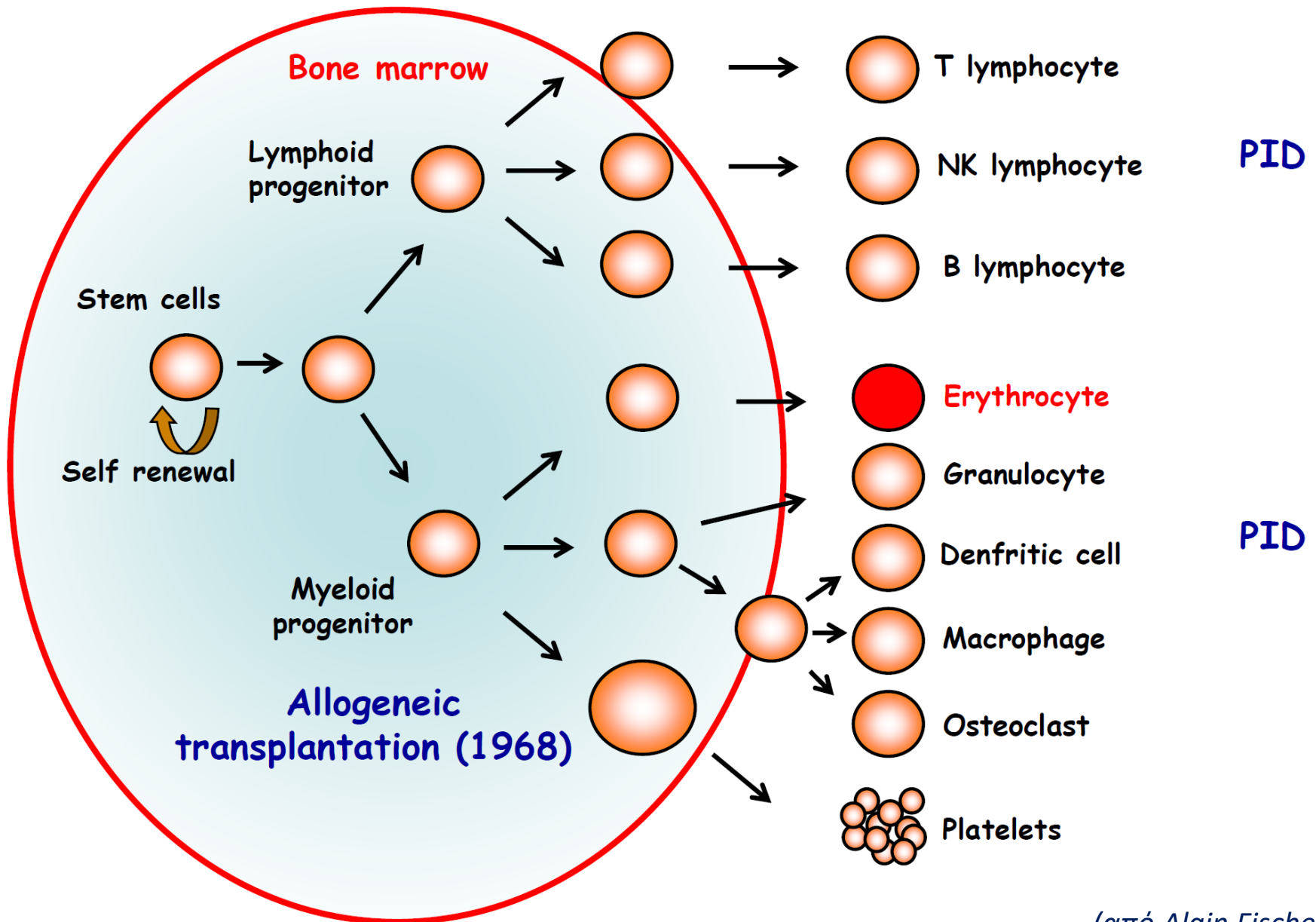
άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση

αρχικά υποστηρικτική αγωγή για:  
μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων  
γονιδιακή θεραπεία





# Αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (υποκατάσταση)



(από Alain Fischer)

# Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες που μπορεί να θεραπευθούν με ΜΑΑΚ/HSCT

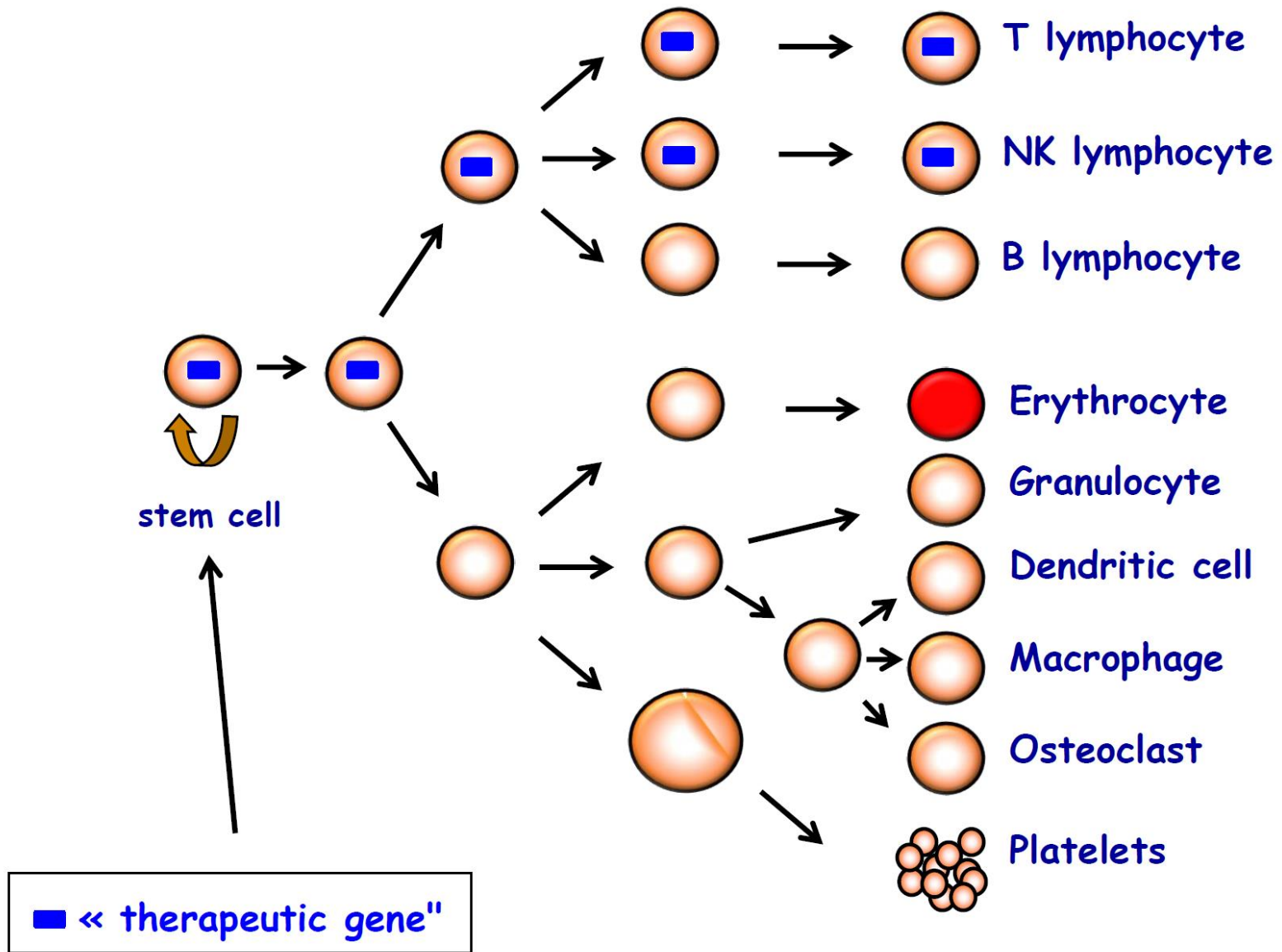
- Βαριά Συνδυασμένη Ανοσοανεπάρκεια (ΒΣΑΑ/SCID) (1968)
- «Συνδυασμένες Ανοσοανεπάρκειες»
- Ανεπάρκειες της έμφυτης ανοσίας
- Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκυττάρωση (HLH)
- ΠΑΑ με εκδήλωση Αυτοάνοσο Νόσημα
- ΠΑΑ με εκδήλωση Αυτοφλεγμονώδες Νόσημα

... Προοπτικές - πολυκεντρικές μελέτες:

- Χρόνια Κοκκιωματώδης Νόσος
- *Wiskott-Aldrich* Σύνδρομο



# Αρχή της γονιδιακής θεραπείας της Φ-ΒΣΑΑ/SCID-X1 (υποκατάσταση)





# Ανιχνευτικός έλεγχος νεογνών (screening)

με σκοπό

να ταυτοποιηθούν, αντιμετωπισθούν και θεραπευθούν  
τα νεογνά που γεννιούνται με  
ΒΣΑΑ/SCID & συσχετιζόμενη λεμφοπενία των Τ-κυττάρων

*Με βάση τα διαγνωσμένα με τη νόσο νήπια,  
η επίπτωση της ΒΣΑΑ/SCID στη χώρα μας εκτιμήθηκε  
σε 1,7 ανά 100.000 ζώντα νεογνά,*

*ενώ είναι βέβαιο ότι υπάρχουν πάσχοντα παιδιά  
που πεθαίνουν αδιάγνωστα.*

# Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες προκλήσεις - προοπτικές

- Πρόσβαση στη θεραπεία  
*(δίκτυα συνεργασίας – εκπαίδευση - ρόλος των ενώσεων ασθενών - καταγραφή)*
- Ανιχνευτικός έλεγχος νεογνών (*screening*) για όλες τις ΠΑΑ που απαιτούν πρώιμη παρέμβαση / θεραπεία
- Ανάπτυξη στοχευμένων / «προσωποποιημένων» θεραπειών
- Ανάπτυξη της γονιδιακής θεραπείας
- Μακρόχρονη παρακολούθηση κι εκτίμηση της πορείας και των εκδηλώσεων των ασθενών (*καταγραφή*)
- Μετάβαση από την παιδιατρική στην αντίστοιχη των ενηλίκων φροντίδα
- Συνολική υποστήριξη / φροντίδα (ψυχική - κοινωνική)
- Έρευνα σ' όλα αυτά τα πεδία

# Ἰπποκρατικός αφορισμός

*Ὁ βίος βραχὺς,  
ἡ δὲ τέχνη μακρὴ,  
ὁ δὲ καιρὸς ὀξύς,  
ἡ δὲ πείρα σφαλερὴ,  
ἡ δὲ κρίσις χαλεπή.*



Σας ευχαριστώ