

5^ο Συμπόσιο
Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες
Παιδιατρική Ανοσολογία
με διεθνή συμμετοχή

21 – 22 Απριλίου 2016
Μουσείο Κυκλαδικής Τέχνης
Αθήνα

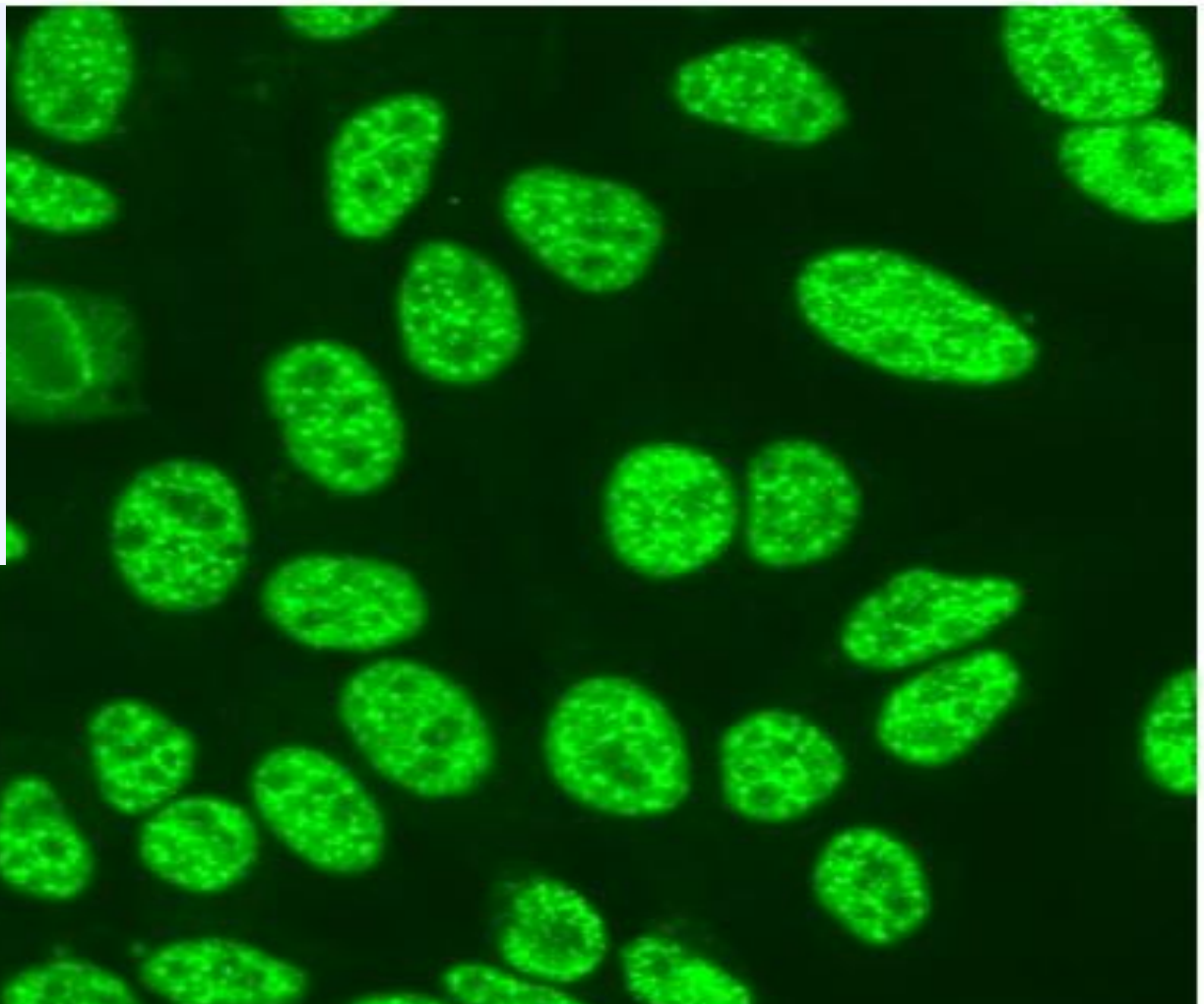
Φορέας Διοργάνωσης
Τμήμα Κοινωνικής, Υποστηρικτικής,
Παιδαγωγικής & Ενημέρωσης, της
Παιδιατρικής Ανοσολογίας,
Παιδιατρικής Κλινικής του Ανοσοκατασταλασμένου
Παιδιού (Π.Κ.Α.Π.) του Νοσοκομείου
Παιδών "Η Αγία Σοφία"

Με την Υποστήριξη
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ "ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ"
Ευρωπαϊκή Ένωση - Αθήνα 2014-2020
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
& ΕΚΔΟΣΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

Εταιρεία Παιδιατρικής Ανοσολογίας
Εταιρεία Παιδιατρικής Ανοσολογίας
& ΕΚΔΟΣΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

World PI Week
No Impact Fee
21 – 23 April 2016

ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ "ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ"
Ευρωπαϊκή Ένωση - Αθήνα 2014-2020

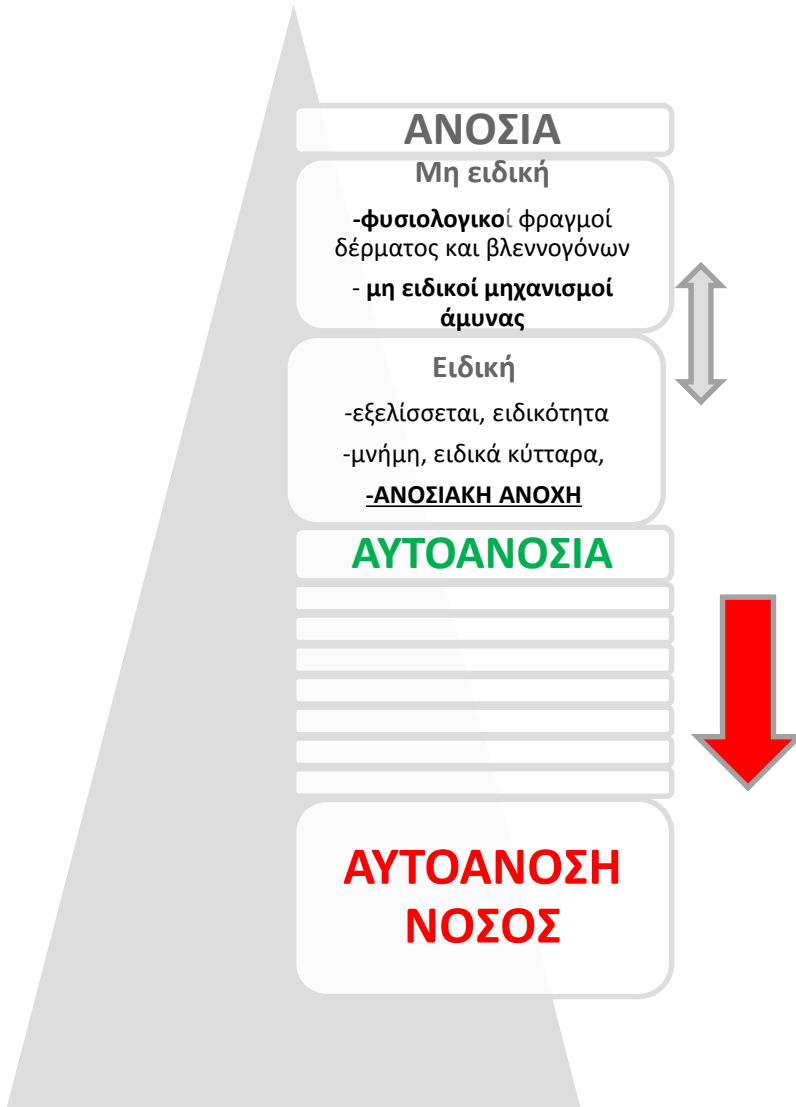


ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΟΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

ΠΑΣΧΑΛΗ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΒΙΟΛΟΓΟΣ M.Sc., Ph.D.

ΤΜΗΜΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΙΣΤΟΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΑΙΔΩΝ "Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ"

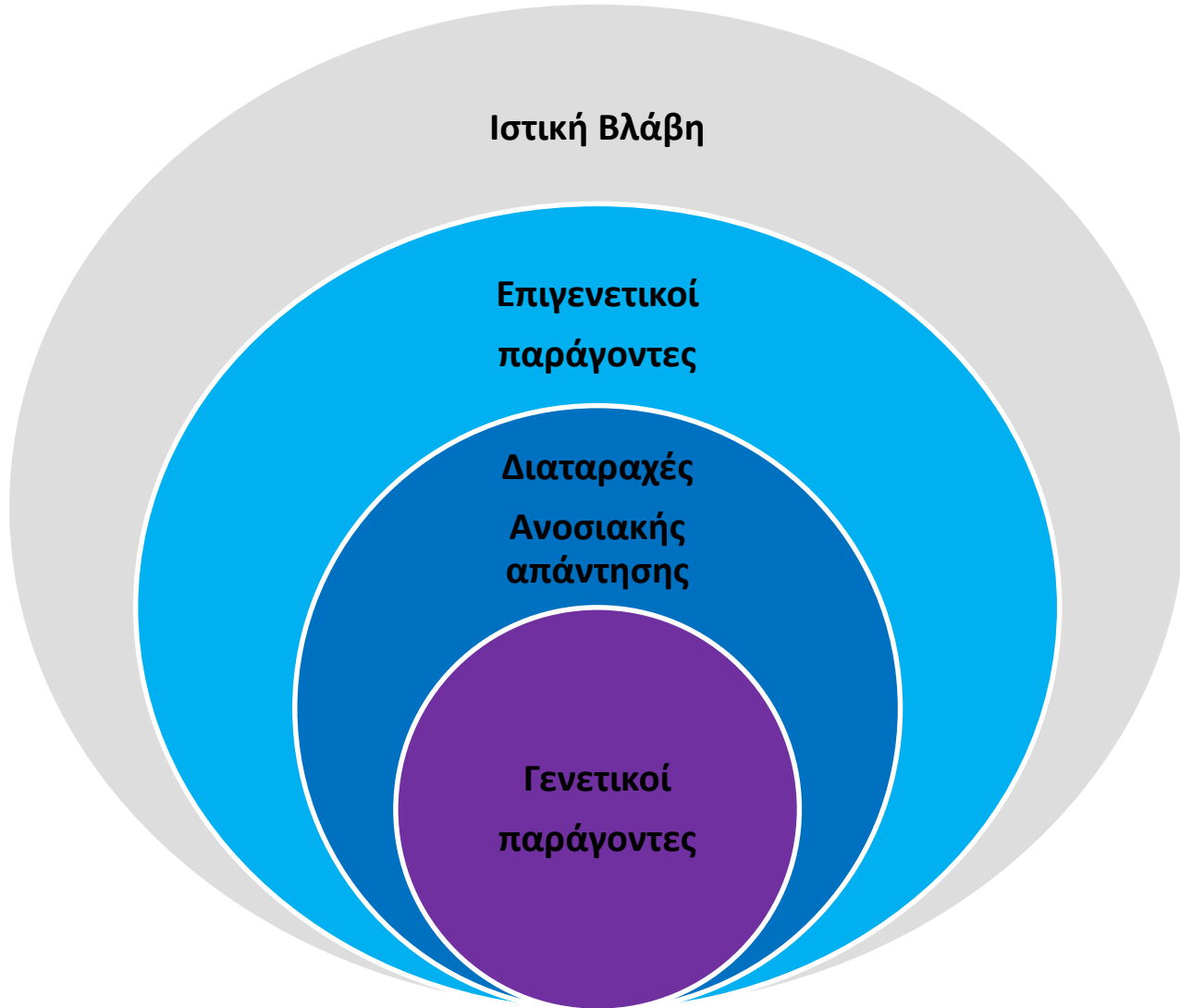
ΑΝΟΣΙΑ–ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ–ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΝΟΣΟΣ



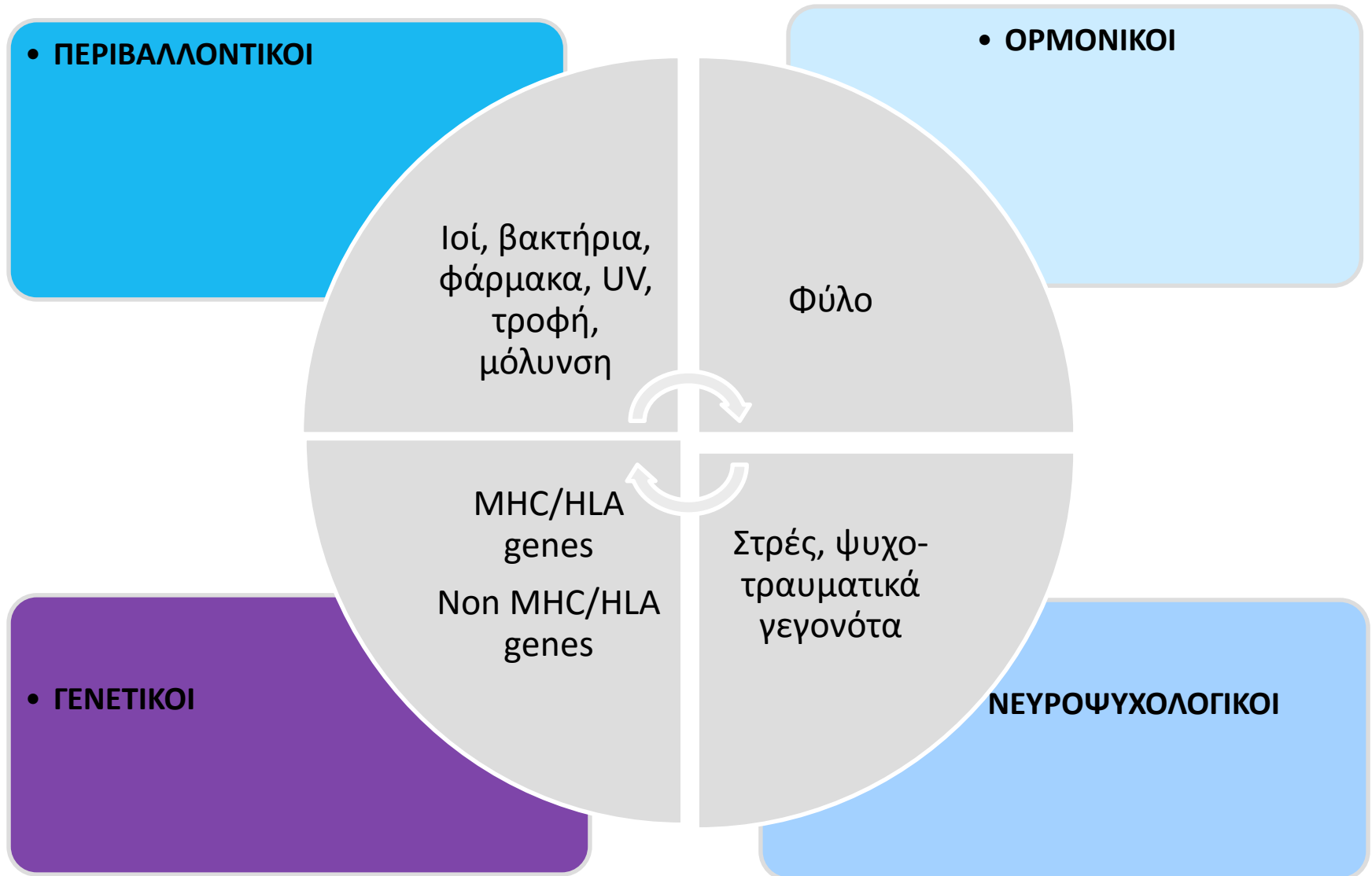
- Προστασία από λοιμογόνους και μη παράγοντες
- Αυτοαντισώματα
- Αυτοδραστικά T-λεμφοκύτταρα
- Ρύθμιση ανοσιακής απόκρισης
- Αυτοαντισώματα
- Αυτοδραστικά T-λεμφοκύτταρα
- ΒΛΑΒΕΣ ΙΣΤΩΝ

ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ

ΑΥΤΟΑΝΟΣΟ ΝΟΣΗΜΑ



ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ στην ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ



ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

The most prevalent autoimmune diseases in decreasing order of prevalence

B-cell Autoantigens

Bold: systemic diseases

- Graves' Disease
- **Rheumatoid arthritis**
- Hashimoto's thyroiditis
- Celiac disease
- Psoriasis
- Vitiligo
- **Sjogren syndrome**
- Ulcerative colitis
- **Ankylosing Spondylitis**
- Type-1 diabetes
- Alopecia Areata
- **Juvenile Idiopathic Arthritis**
- Pernicious Anemia
- Multiple Sclerosis
- Crohn's disease
- **Systemic Lupus Erythematosus**
- Uveitis
- Addison's disease
- Myasthenia Gravis
- **Dermatomyositis**
- **Systemic Sclerosis**
- TPO, TG, TSHR
- FLG, VIM, FGA, FGB, ENO1, IgG(RF) et al;
- TPO, TG
- TG2, HP, actin, CALR, TG3 et al.,
- PALLD, AGAP3, DSP, collagen-21, ATXN3
- TYR, TH, TYRP1, MHCR1, lamin A
- SPTAN1, SPTBN1, Ro52, Ro60, La, CHRNA3 et al.,
- HMGB1, HMGB2, pANCA, tropomyosin
- Multispecific
- PTPRN2, PTPRN, INS, GAD2, SLC30A8, VAMP2, NPY et al.,
- TH, TCHH, KRT16
- DEK, HSP70, citrullinated peptides
- ATP4A/ATP4B, pepsinogen A
- MAG, MBP, PLP, MOG, CRYAB, CR1, neuronal antigens
- GP2, CUDZ1
- Ro60, SNRPA, APOH/cardiolipin-complex, rib-P, dsDNA et al.,
- CRALBP, CRYAA, CRYBB1
- CYP21A2
- AChR, MUSK, LRP4, AGRN, CoIQ, TTN, KCNA1, RYR
- Mi-2-complex, IFIH1, TRIM33, MORC3, Ro52
- RNA Polymerase III, II, I, CENPB, CENPA, TOP1, PM/Scl et al.,

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΗΛΑ ΑΛΛΗΛΙΩΝ με ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΝΟΣΗΜΑ	ΗΛΑ Αλληλίο	Σχετικός κίνδυνος*
• Ρευματοειδής Αρθρίτιδα**	<i>DRB1, 1</i> κοινός επίτοπος αλληλίων	4
	<i>DRB1, 2</i> κοινοί επίτοποι αλληλίων	12
• Διαβήτης τύπου I	<i>DRB1*0301-DQA1*0501-</i> <i>DQB1*0201</i> απλότυπος	4
	<i>DRB1*0401-DQA1*0301-</i> <i>DQB1*0302</i> απλότυπος	8
	<i>DRB1*0301/0401</i> ετεροζυγώτες	35
• Πολλαπλή σκλήρυνση	<i>DRB1*1501</i>	3
• Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος	<i>DRB1*0301</i>	2
	<i>DRB1*1501</i>	1.3
• Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα	<i>B*27(B*2705 και B*2702)</i>	100-200
• Κοιλιοκάκη	<i>DQA1*0501-DQB1*0201</i> απλότυπος	7

*:Αυξημένος κίνδυνος συσχέτισης της νόσου με τα ΗΛΑ αλληλία

** : θετικά αντι-CCP αντισώματα

Στοιχεία από Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς

Abbas A.K. et al., 2015

ΜΗ-ΗΛΑ ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ με ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΓΟΝΙΔΙΑ

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΓΟΝΙΔΙΑ ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΑ ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ

<i>PTPN22</i>	- T- και B- κυτταρική σηματοδότηση υποδοχέων	RA, T1D, IBD
<i>CD2/CD58</i>	- Συνδιέγερση των T- κυττάρων	RA, MS
<i>IL23R</i>	- Η υπομονάδα p40 της IL-23 (επάγει Th17 απόκριση)	IBD, PS, AS
<i>IL10</i>	-Μείωση της έκφρασης των συνδιεγερτών, των MHC μορίων, της IL-12 στα δενδριτικά κύτταρα; Αναστέλλει την Th1 απόκριση	IBD, SLE, T1D
<i>CTLA4</i>	-Ανασταλτικός υποδοχέας των T-κυττάρων, δραστικό μόριο των Tregs	T1D, RA
<i>IL2/IL21</i>	-Παράγοντες ανάπτυξης και διαφοροποίησης των T-κυττάρων; εμπλοκή στην διατήρηση των λειτουργικών Tregs	IBD, CeD, RA, T1D, MS
<i>IL12B</i>	-Η υπομονάδα p40 της IL-12(επάγει Th1 απόκριση)	IBD, PS
<i>BLK</i>	-Εμπλοκή στην ενεργοποίηση των B-κυττάρων	SLE, RA
<i>IL2RA</i>	-Εμπλοκή στην ενεργοποίηση των T-κυττάρων και στην διατήρηση των Tregs	MS, T1D

ΓΟΝΙΔΙΑ ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΑ ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΕΝΑΝΤΙ ΜΙΚΡΟΒΙΩΝ

<i>NOD2</i>	-Ενδοκυττάριος υποδοχέας μικροβίων	IBD
<i>ATG16</i>	-Αυτοφαγία	IBD
<i>IRF5, IFIH1</i>	-Αποκρίσεις IFN τύπου I έναντι μικροβίων	SLE

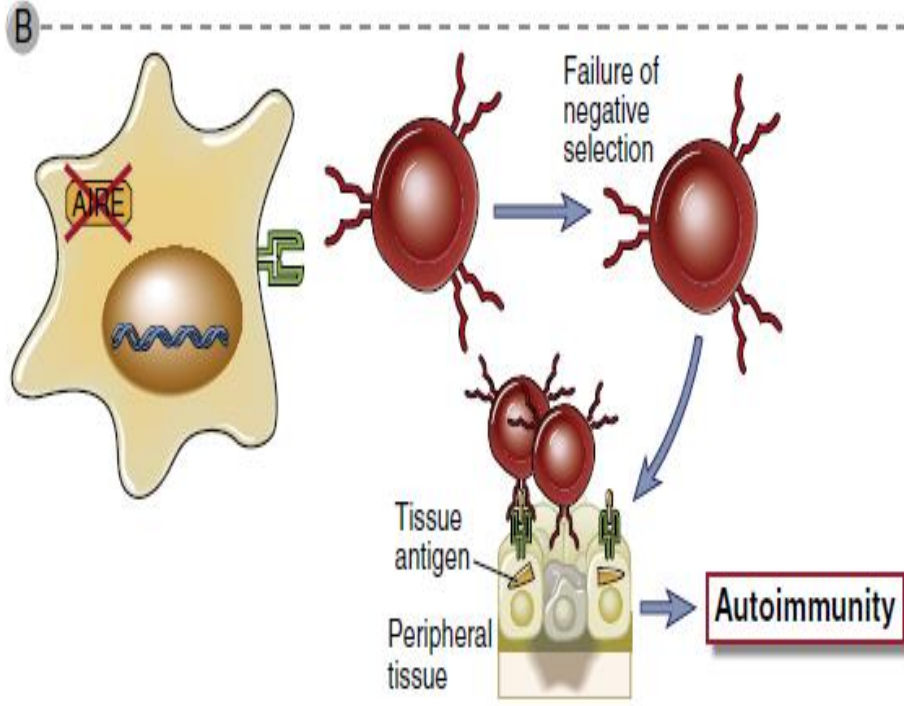
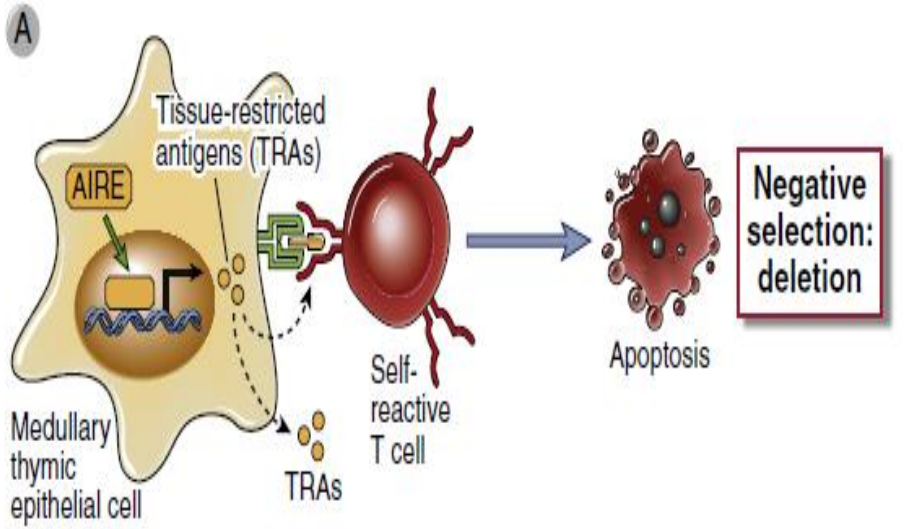
RA: Ρευματοειδής αρθρίτις; T1D: Διαβήτης τύπου I; IBD: Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου; MS: Πολλαπλή σκλήρυνση; PS: Ψωρίαση; AS: Αγκυλοποιητική σπονδυλίτις

ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΜΕΜΟΝΟΜΕΝΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ που ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΓΟΝΙΔΙΟ	ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΜΕΤΑΛΛΑΓΜΕΝΟΥ	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΒΛΑΒΗΣ	ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΝΟΣΟΣ
	Ή ΚΝΟΚΟΥΤ ΠΟΝΤΙΚΟΥ	ΤΗΣ ΑΝΟΧΗΣ	;
AIRE	Καταστροφή ενδοκρινών οργάνων <u>από αυτοαντισώματα, λεμφοκύτταρα</u>	Βλάβη της κεντρικής ανοχής	APS
C4	ΣΕΛ	Βλάβη στην κάθαρση ICs και της Β-κυτταρικής ανοχής	ΣΕΛ
CTLA4	Λεμφοπερπλασία, διήθηση Τ--κυττάρων σε πολλαπλά όργανα	Βλάβη στην ανέργεια των CD4+ κυττάρων και της λειτουργίας των Tregs	CTLA-4πολυμορφισμοί
FAS/FASL	α-DNA και άλλα αυτοαντισώματα, <u>ICs-νεφρίτις, λεμφοπερπλασία</u>	Βλάβη στην κάθαρση των ανεργικών αυτοδραστικών Β-κυττάρων, μείωση <u>εξάλειψης των ώριμων CD4+ κυττάρων</u>	ALPS
FOXP3	Πολυοργανική κυτταρική διήθηση	Ανεπάρκεια των λειτουργικών Tregs	IPEX
IL2 , IL2Rα/β	IBD, α-DNA και α-ερυθροκυτταρικά αυτοαντισώματα	Βλάβη στην ανάπτυξη, διατήρηση και λειτουργία των Tregs	;

APS:Σύνδρομο αυτοάνοσης πολυενδοκρिनοπάθειας; ΣΕΛ: Συστηματικός Ερυθηματώδης λύκος; ALPS: Αυτοάνοσο λεμφοπερπλαστικό σύνδρομο; IPEX: Φυλοσύνδετο σύνδρομο Αυτοάνοσης απορρύθμισης, πολυενδοκρिनοπάθειας, και εντεροπάθειας ; ICs: ανοσοσυμπλέγματα

Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ *AIRE* στην ΕΞΑΛΕΙΨΗ των Τ- ΚΥΤΤΑΡΩΝ στο ΘΥΜΟ



A. *AIRE* :

- Ρύθμιση της έκφρασης των ιστικών αντιγόνων στο θύμο.
- Αναγνώριση των αντιγόνων από άωρα αυτοδραστικά Τ-κύτταρα
- **εξάλειψη.**

B. Μη λειτουργικό *AIRE* :

- **Μη εξάλειψη των αυτοδραστικών Τ-κυττάρων**
- **αναγνώριση περιφερικών ιστικών αντιγόνων**
- **επαγωγή ιστικής βλάβης.**

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΑΝΟΣΙΑΚΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ στην ΕΠΑΓΩΓΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΟΥ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ

- Διαταραχή κεντρικής ή περιφερικής ανοχής
- Αυξημένη επεξεργασία και παρουσίαση αυτοαντιγόνων
- Έκφραση τροποποιημένων, κρυφών αντιγόνων ή νεοαντιγόνων
- Πολυκλωνική λεμφοκυτταρική ενεργοποίηση (υπεραντιγόνα, LPS, EBV)
- Έκκριση κυτταροκινών και ανοσιακή διέγερση
- Μοριακή μίμηση
- Δυνατότητα ενδομοριακής -διαμοριακής εξάπλωσης (epitope spreading)

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΙΣΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Η ιστική βλάβη προκαλείται συνήθως από περισσότερους από ένα μηχανισμούς

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

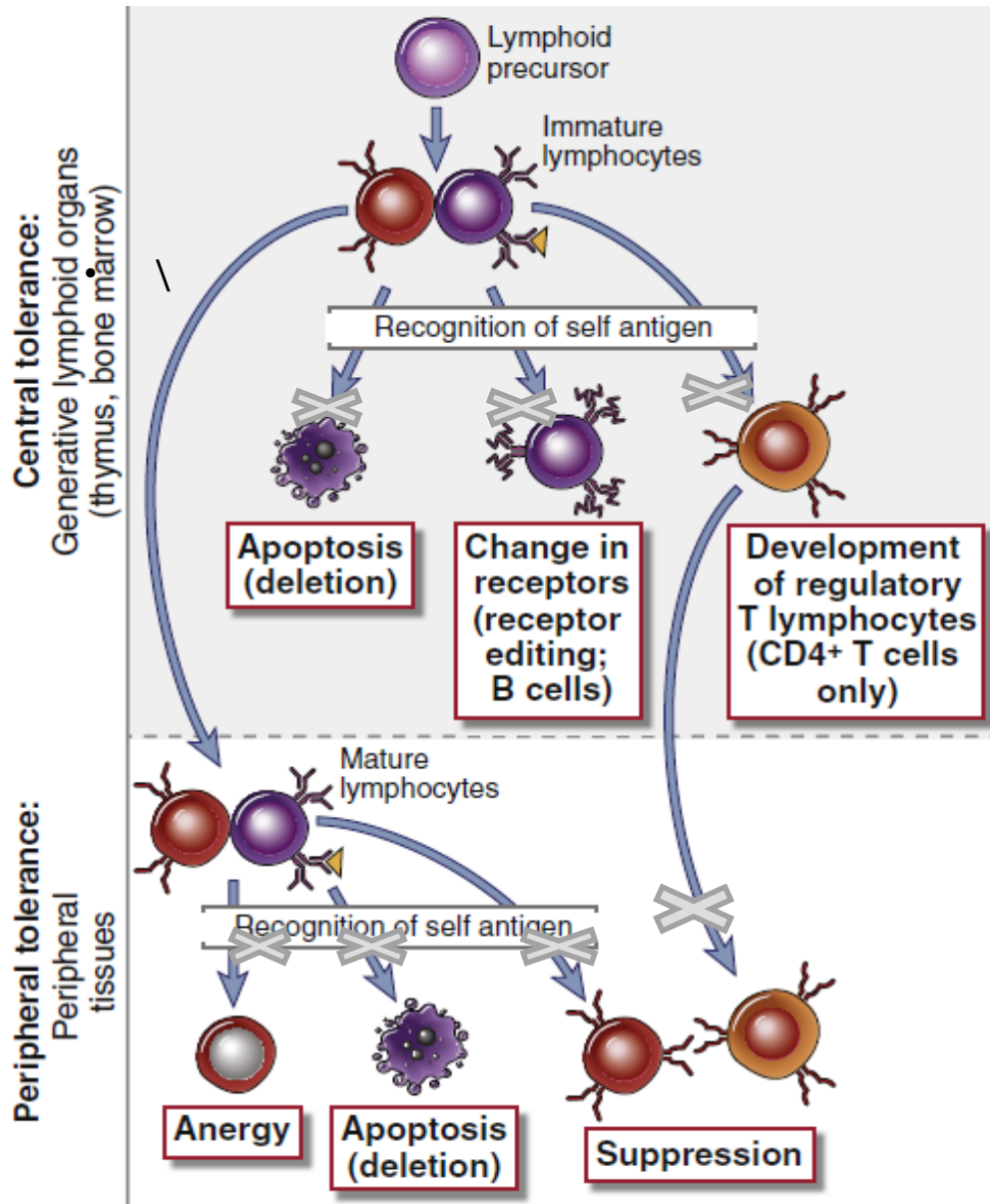
Κυτταροτοξικά
αυτοαντισώματα

Ανοσοσυμπλέγματα

Κυτταρική ανοσία

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΝΟΣΟΣ

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ της ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ και ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗΣ ΑΝΟΧΗΣ



ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΑΝΟΧΗ

- Άωρα αυτοδραστικά λεμφοκύτταρα μετά από συνάντηση με **αυτοαντιγόνα** δεν εξαλείφονται
 - λόγω μειωμένης απόπτωσης,
 - διαταραχής στην προσαρμογή των υποδοχέων B-κυττάρων.
 - μειωμένης διαφοροποίησης (CD4+ T- κύτταρα) σε ρυθμιστικά T-κύτταρα (Tregs).

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΗ ΑΝΟΧΗ

- Ώριμα αυτοδραστικά λεμφοκύτταρα μετά από συνάντηση με **αυτοαντιγόνα**
 - δεν αδρανοποιούνται,
 - δεν εξαλείφονται μέσω απόπτωσης
 - δεν καταστέλλονται από τα Tregs.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΙΣΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ από ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

A. Αυτοαντισώματα έναντι ιστικών αντιγόνων

Mechanism of antibody deposition

Effector mechanisms of tissue injury

A Injury caused by anti-tissue antibody



Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of inflammatory cells

Lysosomal enzymes, reactive oxygen species

Neutrophils and macrophages



Tissue injury

- Ειδική σύνδεση.
- Ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων μέσω του συμπληρώματος και του FcR.
- Πρόκληση **ιστικής βλάβης**.

ΚΥΡΙΩΣ

- **ΟΡΓΑΝΟΕΙΔΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

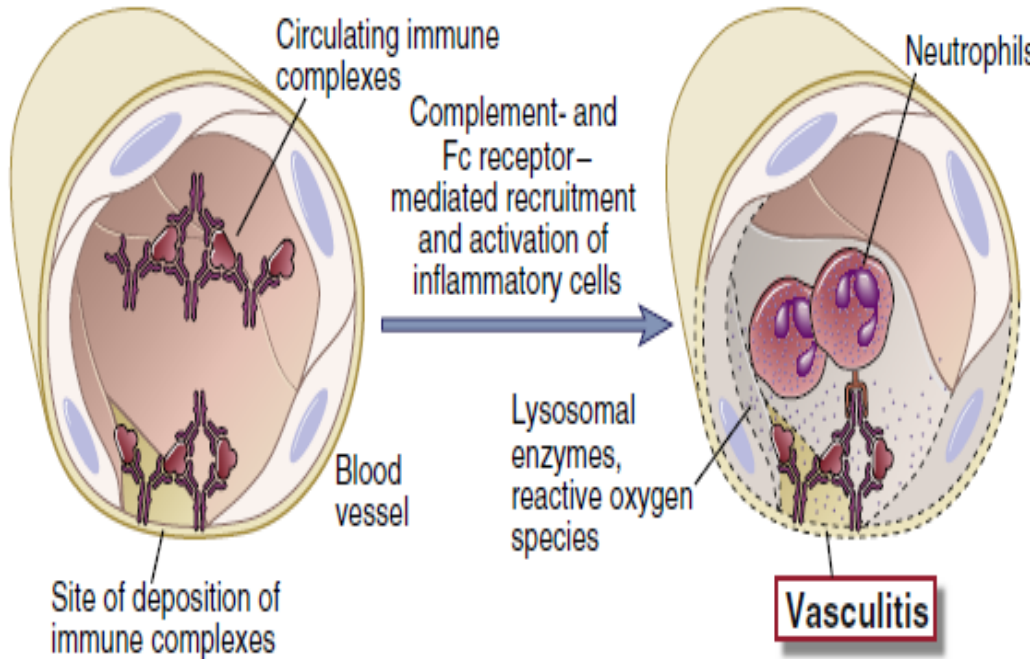
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΙΣΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ από ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

B. Αυτοαντισώματα έναντι ανοσοσυμπλεγμάτων

Mechanism of antibody deposition

Effector mechanisms of tissue injury

B Immune complex-mediated tissue injury



- Δημιουργία τους μέσα στην κυκλοφορία.
- Ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων μέσω του συμπληρώματος και του FcR.
- Εναπόθεση στα αιμοφόρα αγγεία και σε άλλους ιστούς.
- Πρόκληση **ισχαιμικής ιστικής βλάβης**.

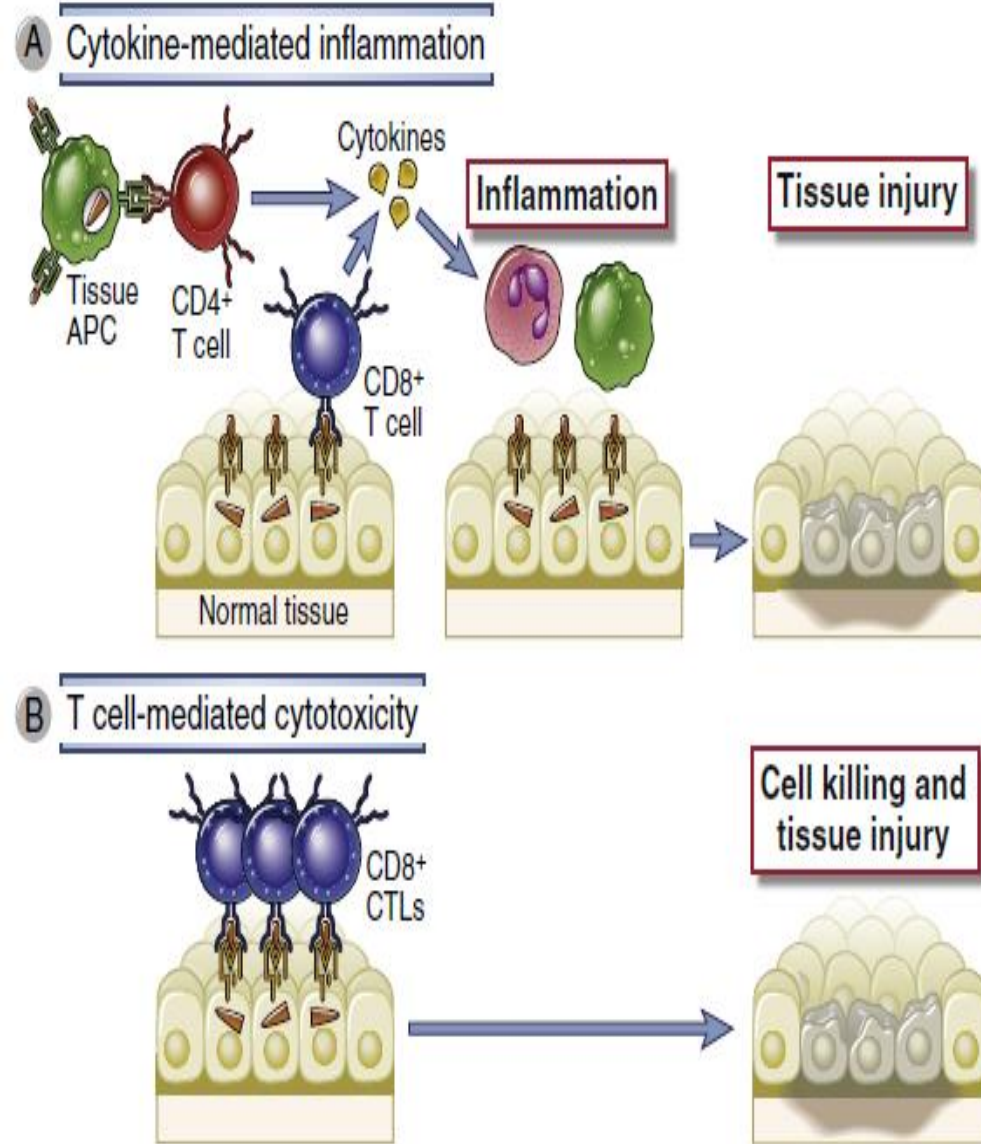
ΚΥΡΙΩΣ

- **ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΙΣΤΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ από T- ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ

A. Φλεγμονή από κυτταροκίνες

B. T-κυτταροτοξικότητα



A.

- CD4+T- κυτταρική (και ίσως CD8+) απάντηση στα **ιστικά αντιγόνα** με έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών.
- Ευόδωση τη **φλεγμονής** και ενεργοποίηση των φαγοκυττάρων.

- **Πρόκληση ιστικής φλεγμονής και βλάβης.**

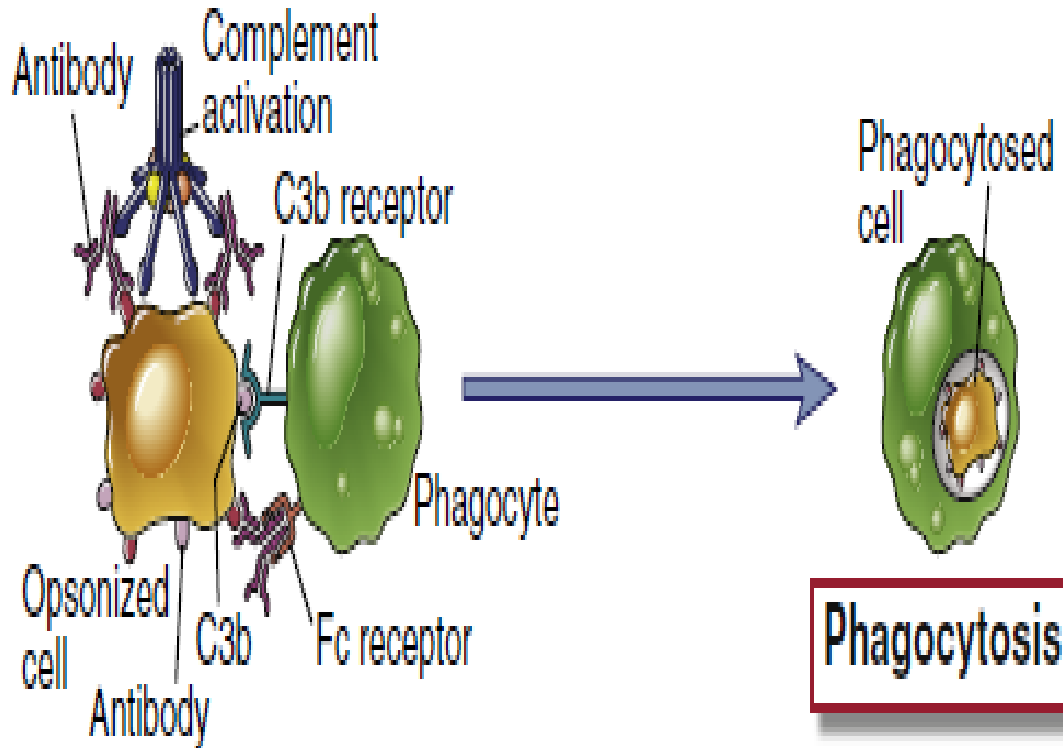
B.

- **Άμεση καταστροφή των ιστών** από CD8+ κυτταροτοξικά T-κύτταρα.

ΔΡΑΣΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ στα ΟΡΓΑΝΟΕΙΔΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Α. Ωψονοποίηση και φαγοκυττάρωση

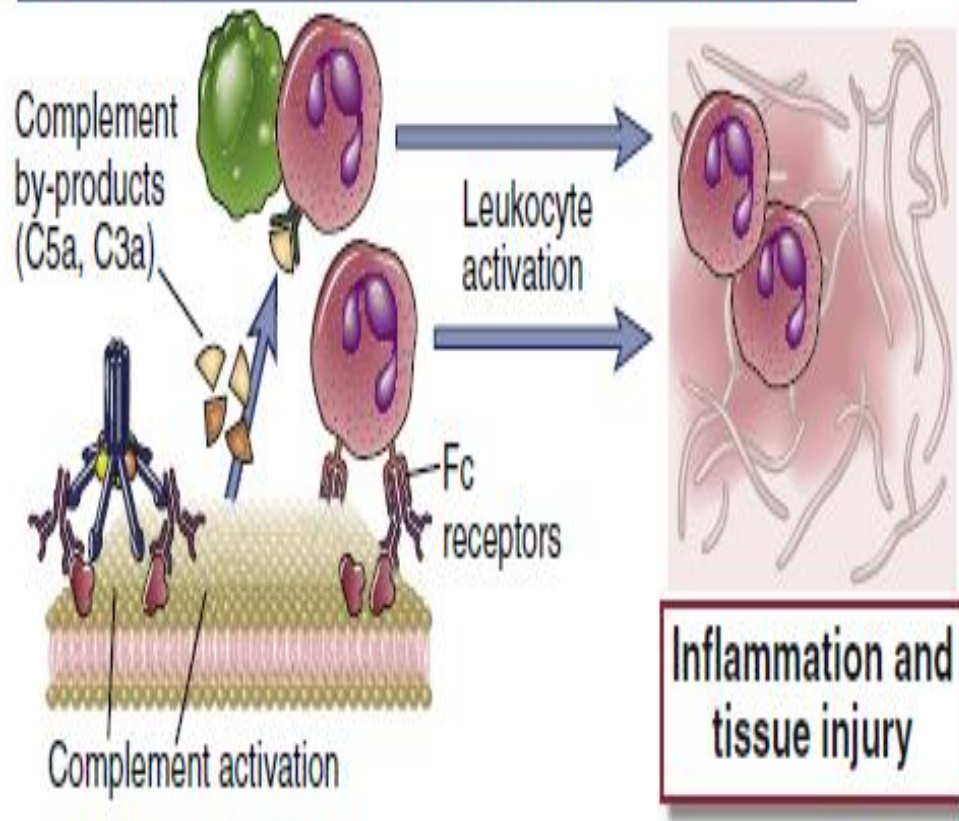
A Opsonization and phagocytosis



- Παίρνουν μέρος αυτοαντισώματα και ανοσοσυμπλέγματα.
- Ωψονοποίηση κυττάρων από αυτοαντισώματα με πιθανή ενεργοποίηση συμπληρώματος.
- Ωψονοποίηση κυττάρων από τα προϊόντα του συμπληρώματος.
- Επαγωγή **φαγοκυττάρωσης** (μέσω των FcRs ή των C3bRs).

Β. Φλεγμονή από ανοσοσυμπλέγματα και FcR

B Complement- and Fc receptor-mediated inflammation

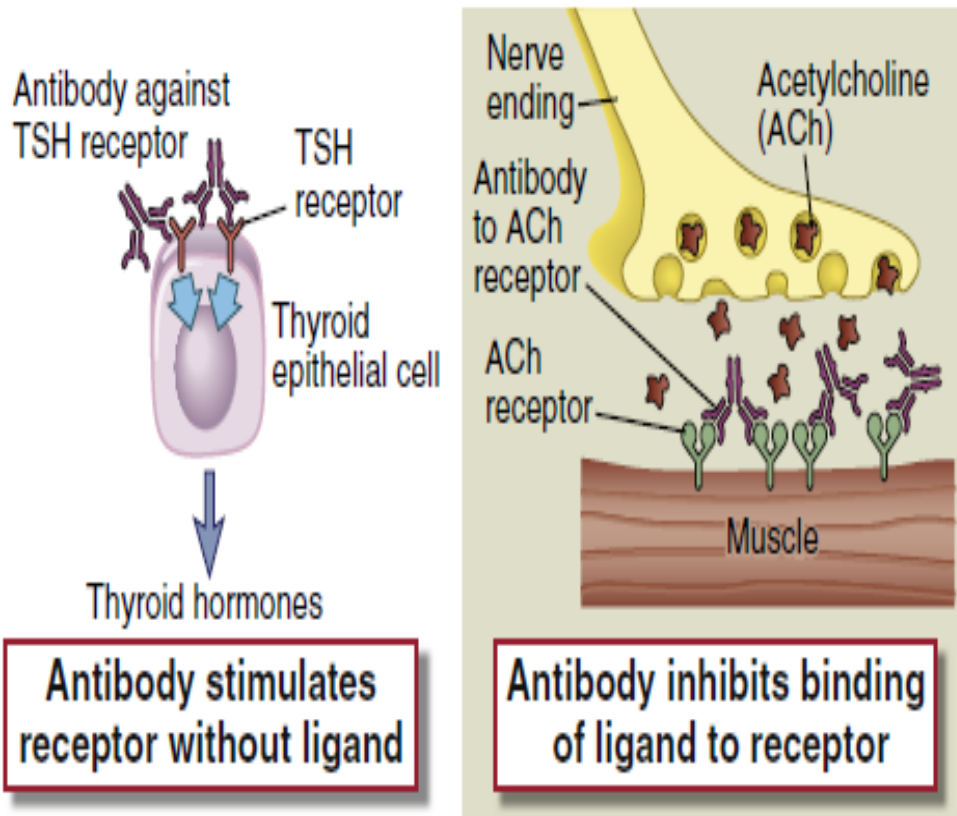


- Παίρνουν μέρος αυτοαντισώματα και ανοσοσυμπλέγματα.
- Σύνδεση αυτοαντισωμάτων με FcRs ή ενεργοποίηση του συμπληρώματος.
- Έκλυση C5a, C3a που είναι **χημειοτακτικά** για τα λεμφοκύτταρα.
- Ένεργοποίηση των λεμφοκυττάρων.
- Δραστηριοποίηση των λεμφοκυττάρων που οδηγεί σε **φλεγμονή και ιστική βλάβη**.

ΔΡΑΣΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ στα ΟΡΓΑΝΟΕΙΔΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

C. Μη φυσιολογική απόκριση χωρίς κυτταρική/ιστική βλάβη

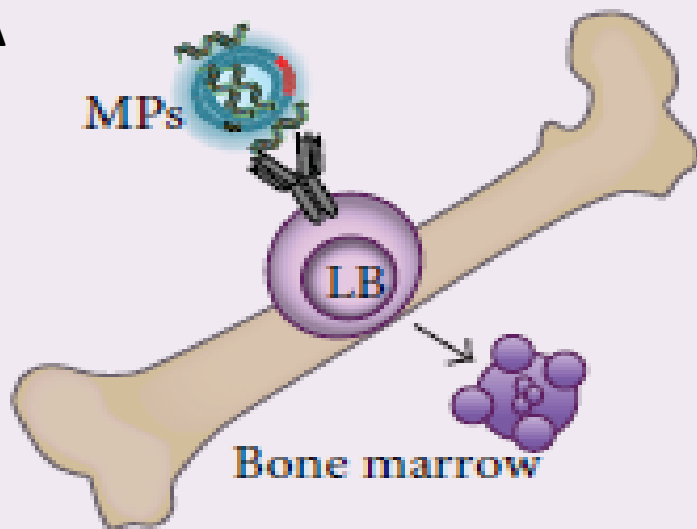
C Abnormal physiologic responses without cell/tissue injury



- Ενεργοποίηση μεμβρανικών υποδοχέων ορμονών ή νευρομεταβιαστών από ειδικά αυτοαντισώματα.
- Διέγερση υποδοχέων εν απουσία της ορμόνης (N. Graves).
- Αναστολή της σύνδεσης του νευρομεταβιαστή στον υποδοχέα του (myasthenia gravis).

ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΑΝΟΣΟΣΥΜΠΛΕΓΜΑΤΩΝ στο ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ μεσω ΜΙΚΡΟΣΩΜΑΤΙΩΝ* - I

A



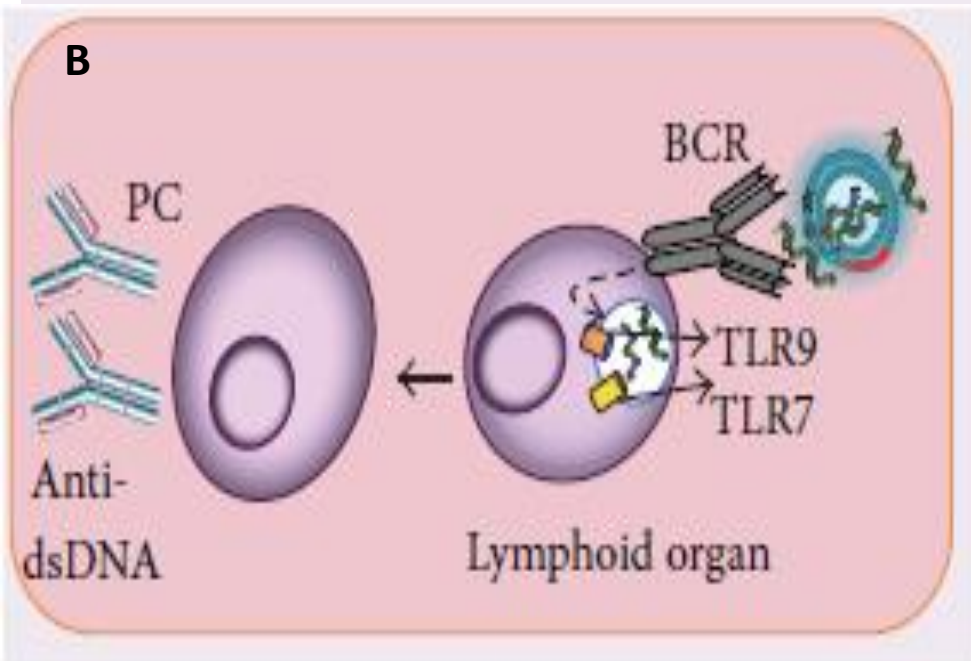
- ΡΟΛΟ στη διακυτταρική επικοινωνία.
- ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ σχηματισμού ICs.
- Πηγή ΝΕΟΑΝΤΙΓΟΝΩΝ

A.

Με τα Β-κύτταρα:

- Αλληλεπίδραση κατά την απόπτωση, δευτερογενή αναδιάταξη ή διαφοροποίηση σε Β-κύτταρα αναγνώρισης του DNA.

B

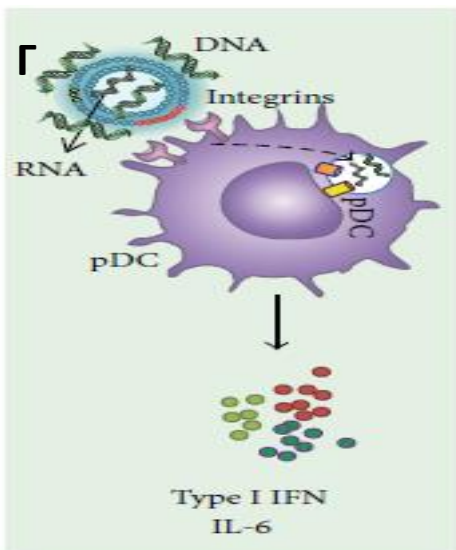


B.

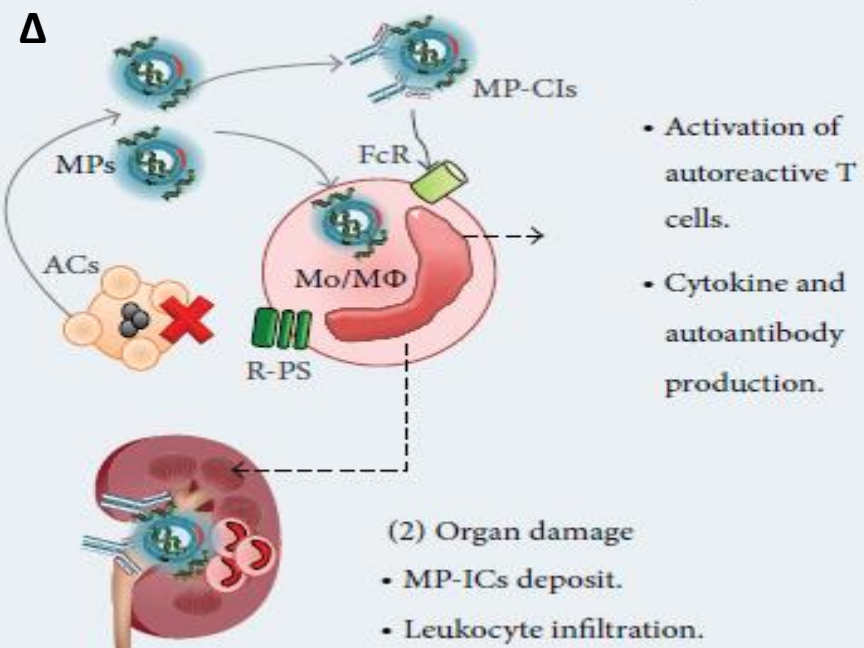
Στα λεμφικά όργανα:

- σύνδεση με αυτοδραστικά Β-κύτταρα με επαγωγή ανέργειας τους ή
- ενδοκυττάρωση από τα Β-κύτταρα και **επαγωγή δεύτερου σήματος (TLR9, TLR7) λόγω DNA και RNA στη δομή τους.**

ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΑΝΟΣΟΣΥΜΠΛΕΓΜΑΤΩΝ στο ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ μέσω ΜΙΚΡΟΣΩΜΑΤΙΩΝ - II



(1) Induction and maintenance of autoimmunity



Γ.

- Ενσωμάτωση από άωρα DCs
- **έκκριση IFNs-γ και IL-6.** (μέσω αναγνώρισης των νουκλειικών οξέων)

Δ.

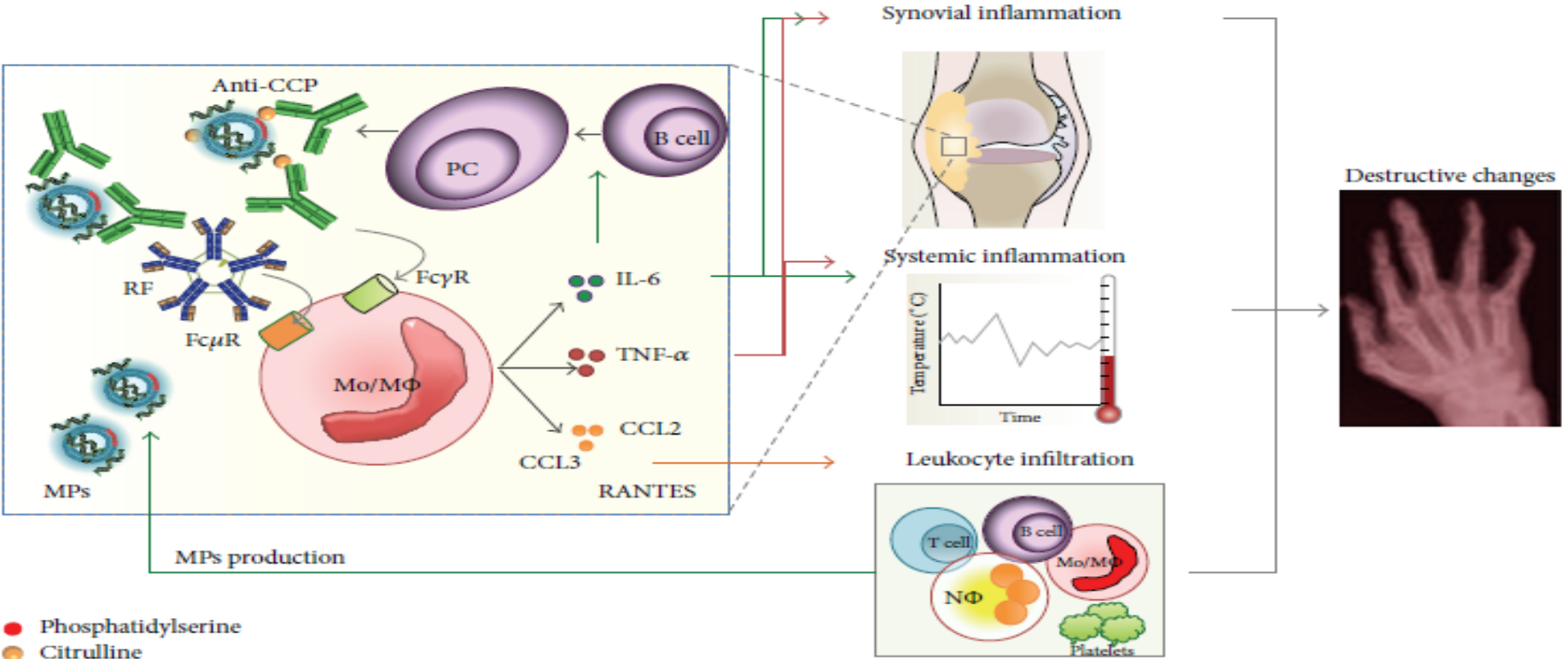
- Ανταγωνισμός με αποπτωτικά κύτταρα για σύνδεση τους στα Mo/MΦ
- **μείωση πρόσληψης αποπτωτικών κυττάρων και δημιουργίας ICs:**

1.Επαγωγή και διατήρηση της φλεγμονώδους ανοσιακής απόκρισης.

2. Επαγωγή ιστικής βλάβης.

Ο ΡΟΛΟΣ των ΜΙΚΡΩΣΩΜΑΤΙΩΝ στη ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Mediators of Inflammation



❖ **Ινοβλάστες αρθρικού υμένα:** Υψηλές συγκεντρώσεις MPs κιτρουλινοποιούνται και δημιουργούν **ICs-αCCPs** και **ICs-αRFs**.

❖ **Αναγνώριση τους από Mo/Mφ και παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών** (IL-6-επαγωγή πλασματοκυττάρων (PCs) –παραγωγή αυτοαντισωμάτων).

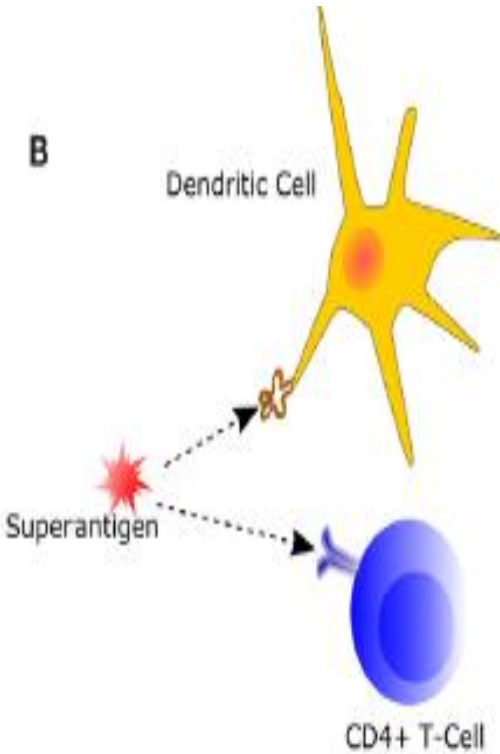
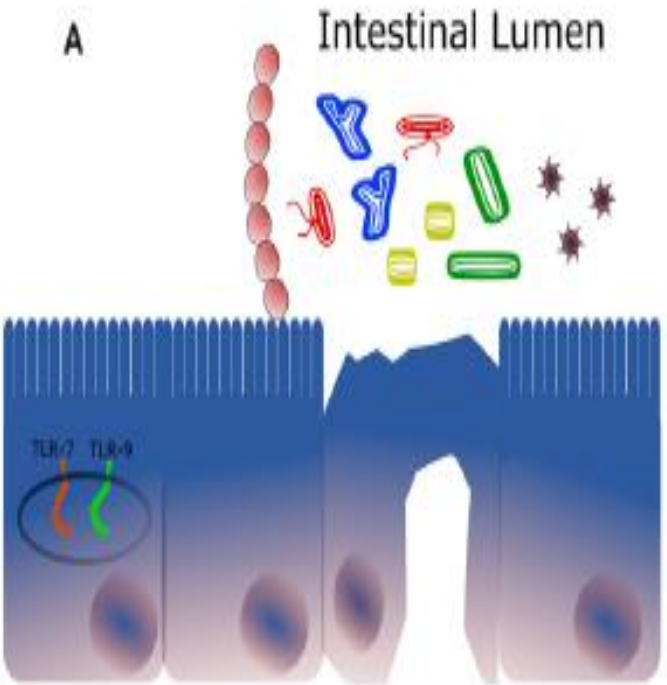
❖ **Οι διαλυτοί παράγοντες** συμμετέχουν στη **συστημική φλεγμονή** και την **ιστική βλάβη**.

Burbano C. et al., 2015; ICs: ανοσοσυμπλέγματα

ΜΟΡΙΑΚΗ ΜΙΜΗΣΗ μεταξύ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ και ΜΟΡΙΩΝ του ΞΕΝΙΣΤΗ

Bacterial species	Bacterial molecule	Epitope	Host target
<i>Burkholderia</i> sp.	Cytochrome B 561	ARVLWRATH	dsDNA
<i>Burkholderia</i> sp.	Transcription regulator	RAGTDEGFG	dsDNA
<i>Escherichia</i> sp.	FimH	Residues 72–80	hLAMP-2
<i>Klebsiella</i> sp.	FimH	Residues 72–80	hLAMP-2
<i>Proteus</i> sp.	FimH	Residues 72–80	hLAMP-2
–	–	Microbial peptides	Ro60
<i>Campylobacter jejuni</i>	Lipoligosaccharides	–	Gangliosides
<i>Haemophilus influenzae</i>	Surface proteins	TLRVYK	β2-glycoprotein 1
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Surface proteins	TLRVYK	β2-glycoprotein 1
Tetanus toxoid	Surface proteins	TLRVYK	β2-glycoprotein 1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Exopolysaccharide	–	dsDNA, histones, renal proteins
<i>Escherichia coli</i>	Genomic DNA	CpG islands	dsDNA
<i>Vibrio cholerae</i>	Cholera toxin B	–	dsDNA

ΚΥΡΙΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ της ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑΣ/ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ ΜΙΚΡΟΒΙΩΝ στα ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ - I



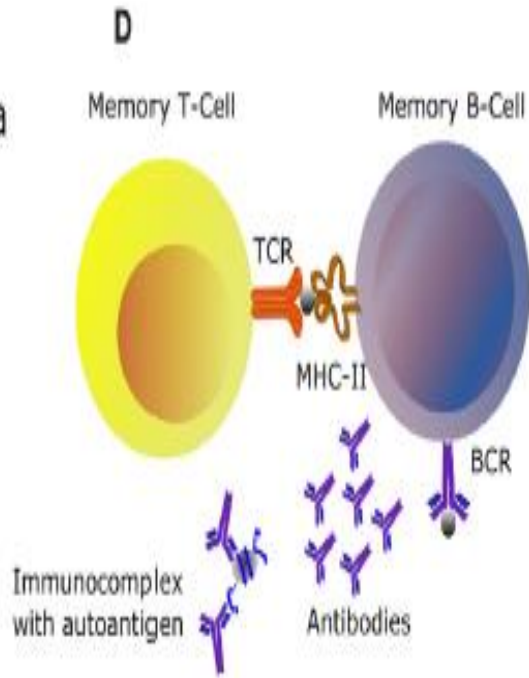
B.
Υπεραντιγόνα :
μόρια ενεργοποίησης τόσο της **μη ειδικής** όσο και της **ειδικής ανοσίας.**

- A. Ανοσοτροποποιητική δράση της εντερικής χλωρίδας:**
- εξαρτάται από τη **σύνθεση της** και απο την **ανοσολογική κατάσταση του ξενιστή.**
 - μερικά βακτήρια ενεργοποιούν ένα καταρράκτη από Th1, Th17 ή Th2 δραστικούς μηχανισμούς
 - άλλα βακτήρια δρουν επεκτείνοντας τις υποομάδες των Tregs.

ΚΥΡΙΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ της ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΧΛΩΡΙΔΑΣ/ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ ΒΑΚΤΗΡΙΩΝ στα ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ - II



Interferon gamma



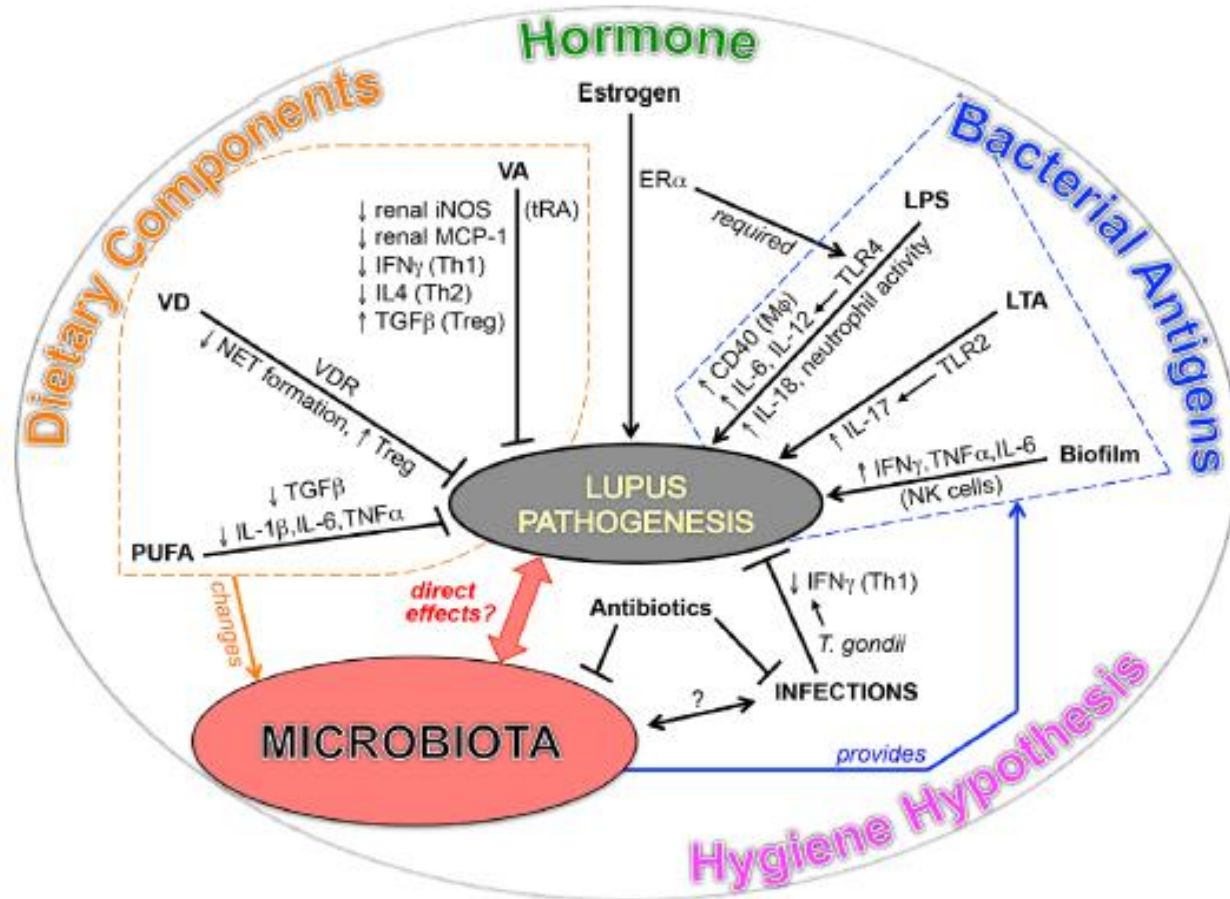
C.

B-κύτταρα μολυσμένα με EBV:
αύξηση επιπέδων της IFN-γ.

D.

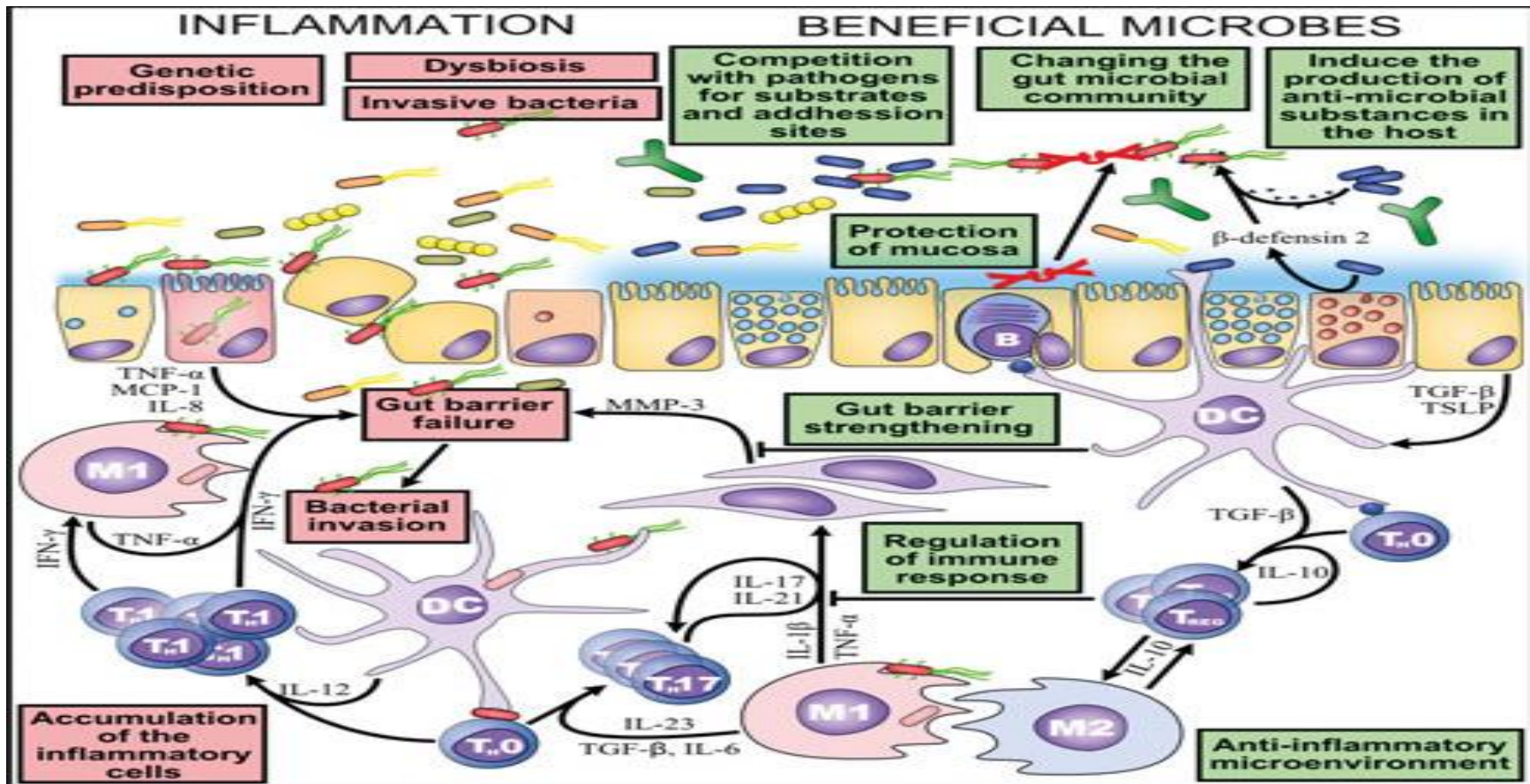
Μοριακή μίμηση:
-Δραστηριοποίηση αυτοδραστικών T- και B- κυττάρων
-επαγωγή αυτοαντισωμάτων και ICs.

ΣΥΝΔΕΣΗ μεταξύ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ και ΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΧΛΩΡΙΔΑΣ



- Μείωση του *Lactobacillus* και αύξηση στελεχών *Clostridia* πριν την έναρξη της νόσου και στο τελευταίο στάδιο με βαριά συμπτώματα
- Στελέχη *Lactobacillus* : εμποδίζουν την δημιουργία των NETs, βελτιώνουν το αντιοξειδωτικό status, αυξάνουν την έκφραση των γονιδίων για τις πρωτεΐνες σύνδεσης και προσκόλλησης

ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΧΛΩΡΙΔΑ στην ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ της ΙΔΙΟΠΑΘΟΥΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΝΟΣΟΥ του ΕΝΤΕΡΟΥ (IBD)



• Ρύθμιση της ανοσιακής απόκρισης:

- Ρύθμιση της λειτουργίας του εντερικού φραγμού
- Μείωση του τοπικού pH
- Έκκριση ειδικών αντιμικροβιακών μορίων
- Μείωση της έκφρασης των υποδοχέων αναγνώρισης, του NF-κB μονοπατιού και της έκκρισης προφλεγμονωδών κυτταροκινών.

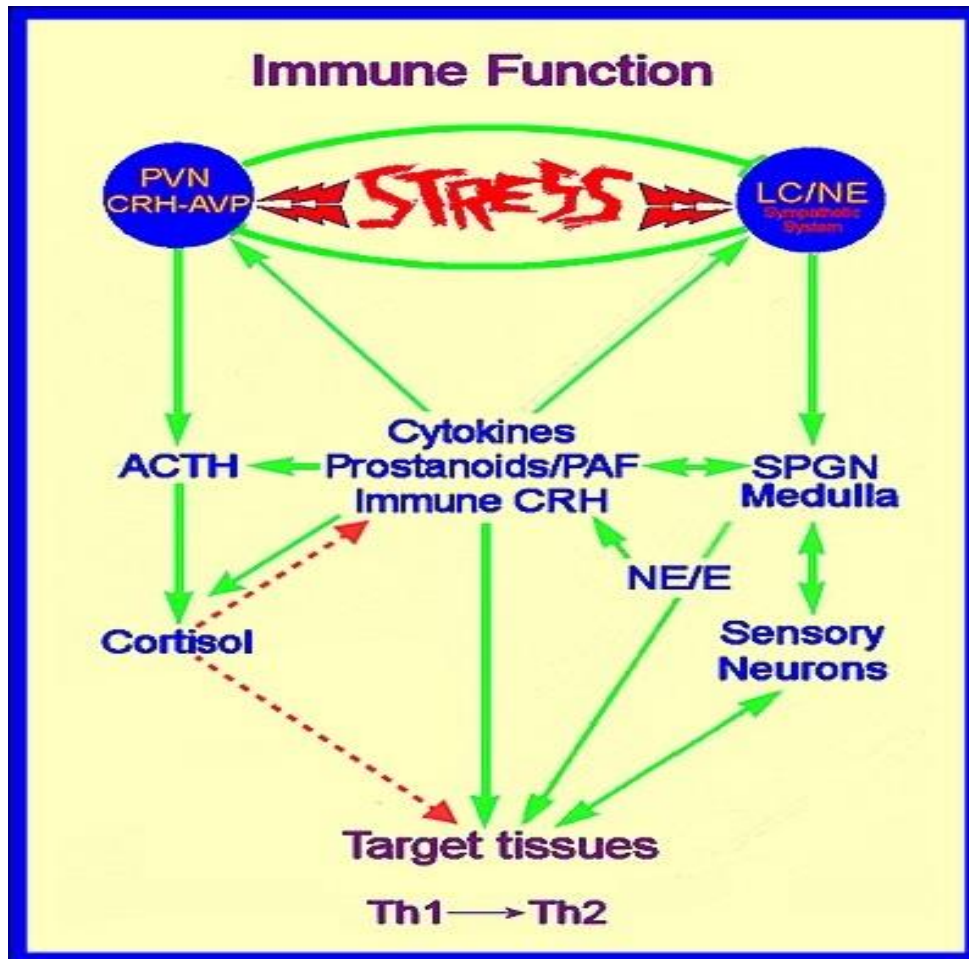
ΤΑ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ στην ΕΜΦΑΝΙΣΗ του ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ SJOGREN ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ και ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

- Γενετική προδιαθεση: Μειωμένη έκφραση του γονιδίου *FCGR3B* (IgG FcγRIIIb υποδοχέας) μειώνει την κάθαρση των ICs.
- Τα οιστρογόνα:
 - ενεργοποίηση B-κυττάρων
 - αύξηση αυτοαντισωμάτων.
 - ICs και εναπόθεση στους σιελογόνους αδένες.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

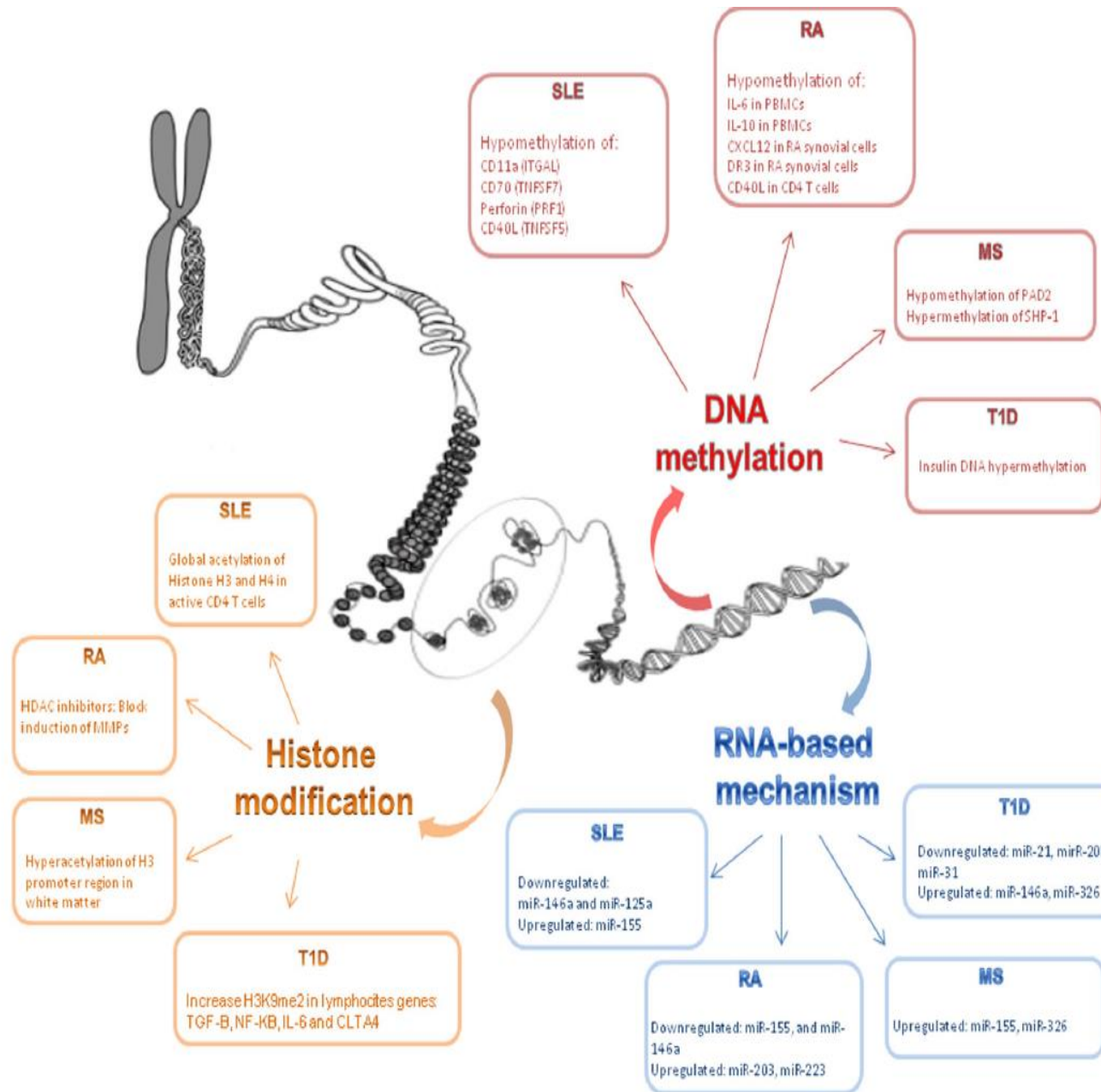
- Η εγκυμοσύνη αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου Sjogren σε νέες γυναίκες μέσω οιστρογόνων και προλακτίνης.
- Η εμμηνόπαυση σε ασθενείς προκαλεί αύξηση κυτταρικού θανάτου, εμφάνιση νεοαντιγόνων, αύξηση της φλεγμονής και συνέχιση αύξησης του τίτλου και διαφορετικών τύπων αυτοαντισωμάτων.

Το ΣΥΣΤΗΜΑ του STRESS στην ΕΠΑΓΩΓΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ και ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ



- Υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια
- Κριτικές περιόδοι έκθεσης
 - κύηση
 - βρεφική και παιδική ηλικία
 - εφηβεία
- Ενεργοποίηση συστήματος:
 - αναστολή παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών
 - ενίσχυση παραγωγής αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών
 - προς Th2 απάντηση
- Χρόνιο stress:
 - προς Th1 απάντηση
 - ανάπτυξη αυτοάνοσου νοσήματος

ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ στο ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ για την ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΟΥ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ



Διαφορετικό προφίλ γονιδιακής έκφρασης χωρίς αλλαγή της αλληλουχίας του DNA

- **Μεθυλίωση του DNA**

- **Τροποποίηση ιστονών**

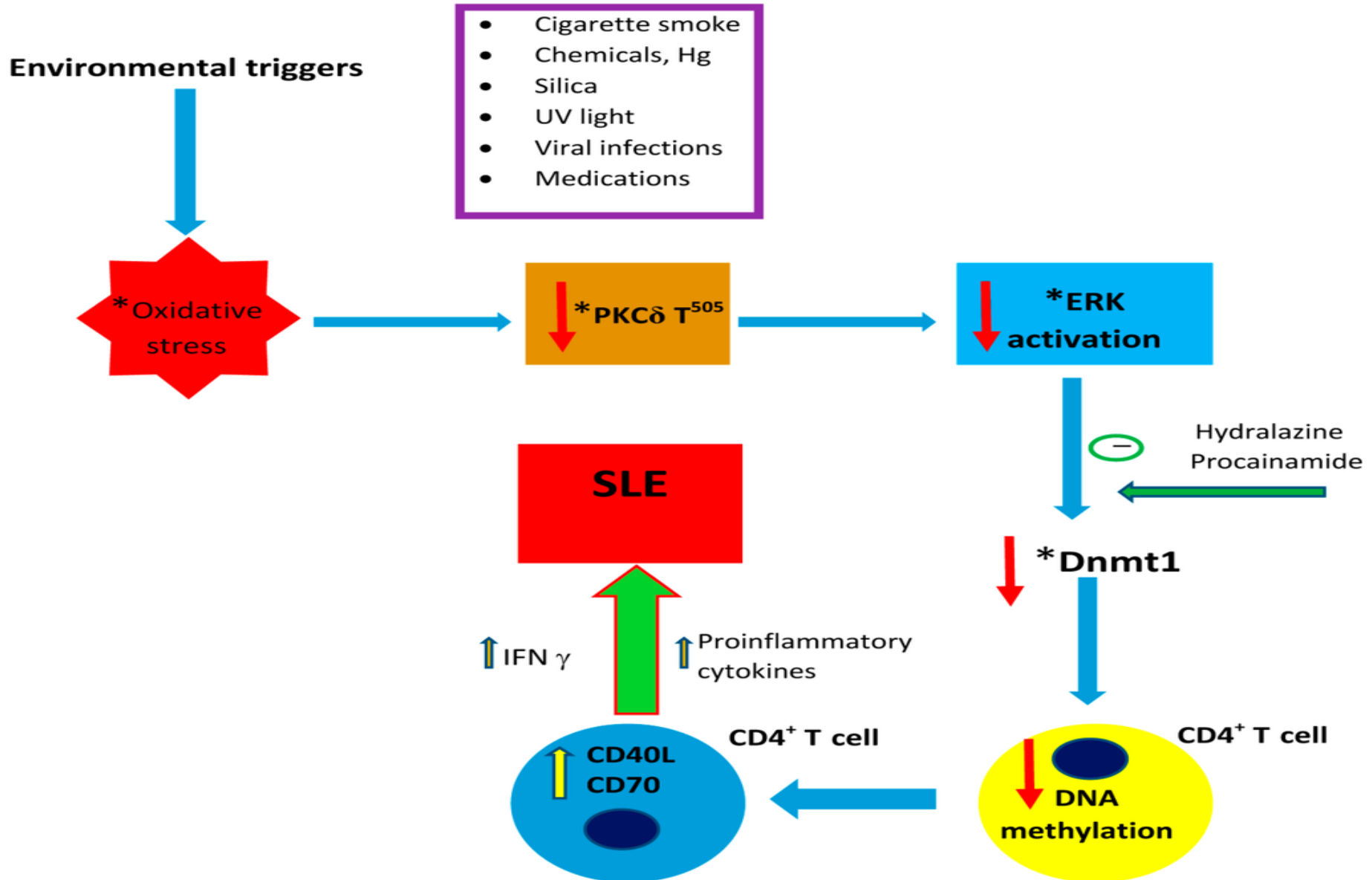
- μεθυλίωση

- ακετυλίωση

- φωσφορυλίωση

- **Μεταγραφικός έλεγχος στο επίπεδο RNA**

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ της ΜΕΘΥΛΙΩΣΗΣ ΤΟΥ DNA ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ



ERK: Extracellular receptor associated kinase; PKC δ : T cell protein kinase;

Mak A. et al., 2014

Η ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΗΜΕΡΑ στην ΕΠΑΓΩΓΗ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΟΣ

Αναγνώριση της σημασίας των επιγενετικών αλλαγών:

- Ασύλληπτες επιπτώσεις στη ζωή και την υγεία των ανθρώπων.

Προσφατες έρευνες για τις επιγενετικές διεργασίες:

- τροποποιήσεις στην έκφραση των γονιδίων- μεταβατικές
-πιθανόν και κληρονομικές.

Αναζήτηση μιας νέας αντίληψης για την αλληλεπίδραση των γονιδίων με το περιβάλλον.

ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ



Προφυλαχθείτε από τα Ηλεκτρομαγνητικά Πεδία του σπιτιού σας



Σας ευχαριστώ