



**Νοσοκομείο
«Αγία Σοφία»**

**Τμήμα
Ανοσολογίας-
Ιστοσυμβατότητας**



**ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΕΥΓΕΝΙΟΣ
ΓΛΥΠΤΟ ΟΥΡΑΝΙΟ ΠΑΙΧΝΙΔΙ, 2015**



28 Απριλίου 2017



World PI Week
Test. Diagnose. Treat.

Γνώση των Πρωτοπαθών Ανοσοανεπαρκειών: Οδηγός στην Επιλογή Στοχευμένης Θεραπείας

*Μαρία Γ. Κανάρη
Τμήμα Ανοσολογίας - Ιστοσυμβατότητας
Ειδικό Κέντρο & Κέντρο Αναφοράς για
Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες -
Παιδιατρική Ανοσολογία*

Ανοσολογία

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

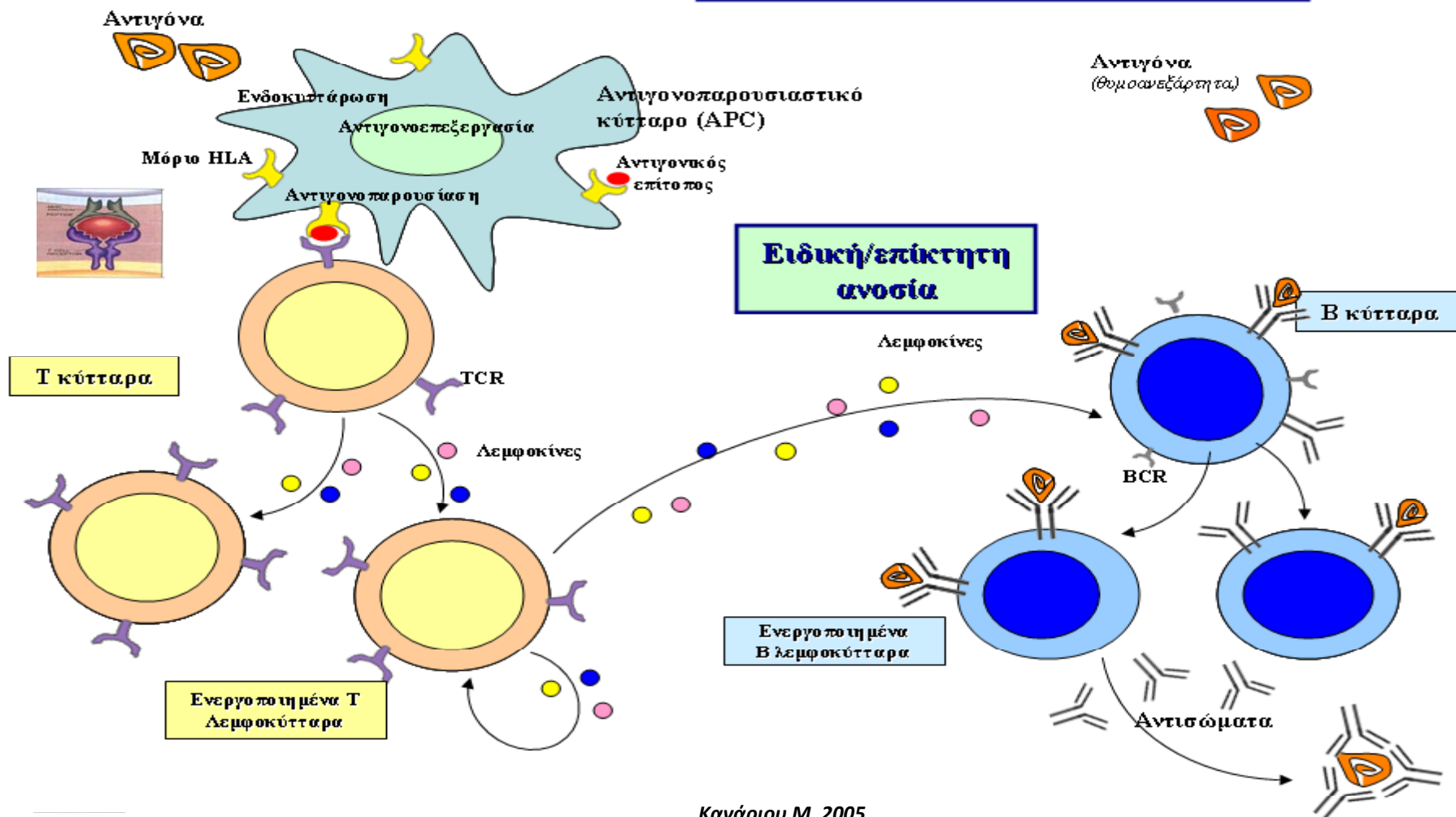
the study, diagnosis and management of patients with diseases resulting from disordered immunological mechanisms, and conditions in which immunological manipulations form an important part of therapy.

- *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*

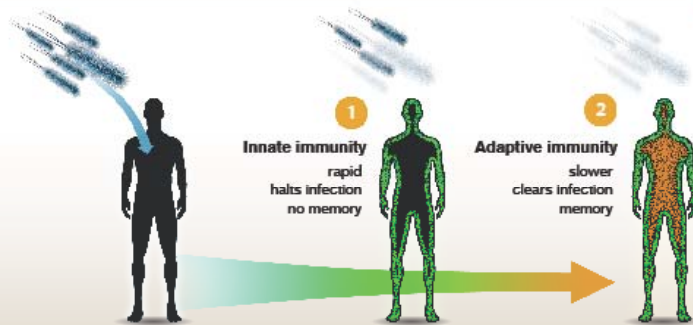
closely linked to cutting edge science and new immunomodulatory therapies.

Αδρό σχήμα της απάντησης του ανοσιακού συστήματος

Μη ειδική/έμφυτη ανοσία

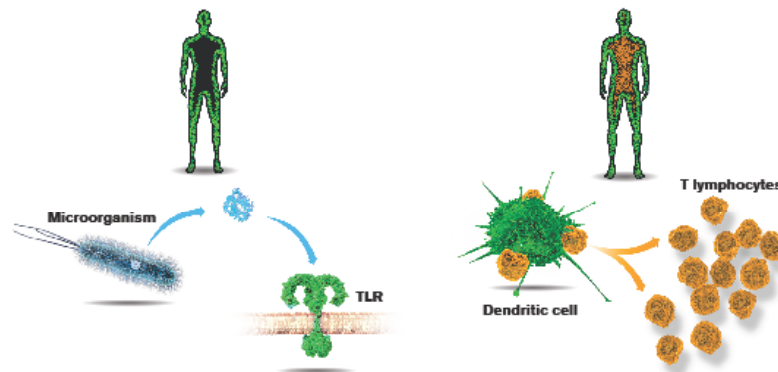


Κανάριου Μ, 2005



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.



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)



ανοσιακό σύστημα:

σύνολο ανοσοϊκανών κυττάρων & ουσιών/μεσολαβητών
που συνυπάρχουν σε σύνθετα δίκτυα με
εξαιρετική - λεπτή ισορροπία

... μωσαϊκό ...



από *Immunology Today*, 1989



βλάβη σε

καθοριστικά στάδια

της διαφοροποίησης-ωρίμανσης-επικοινωνίας

του κυττάρου ή της ανοσοαπάντησης

ή **απουσία** κυττάρων ή ουσιών

οδηγεί σε **νόσο**



Πρωτοπαθής Ανοσοανεπάρκεια

ΠΑΑ: *“in vivo”* πειράματα της φύσης

οδηγούν

στην κατανόηση ανοσοπαθογενετικών μηχανισμών νοσημάτων
στην ανάπτυξη μεγάλου αριθμού θεραπευτικών εργαλείων



ΠΑΑ

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

#

Έλλειμμα/απουσία κυττάρων ή/και μορίων → **λοιμώξη**
Λανθασμένη απάντηση/αντίδραση σε αβλαβείς ουσίες/μόρια → **αλλεργία**
Απουσία μορίων και συνεργασίας ανάμεσά τους → **αυτοανοσία, κακοήθεια**



Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες (ταξινόμηση IUIS, Picard et al, 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/ενδογενούς/έμφυτης ανοσίας
- Αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές
- Ανεπάρκειες συμπληρώματος
- «Φαινοτυπικά αντίγραφα» ανοσοανεπάρκειας ...

... Αδιευκρίνιστες Ανοσοανεπάρκειες ...



“Έλεγξε - Διάγνωση - Θεράπευσε”

το 2017

τονίζεται η ανάγκη αύξησης της έρευνας
στο πεδίο των Σπανίων Παθήσεων

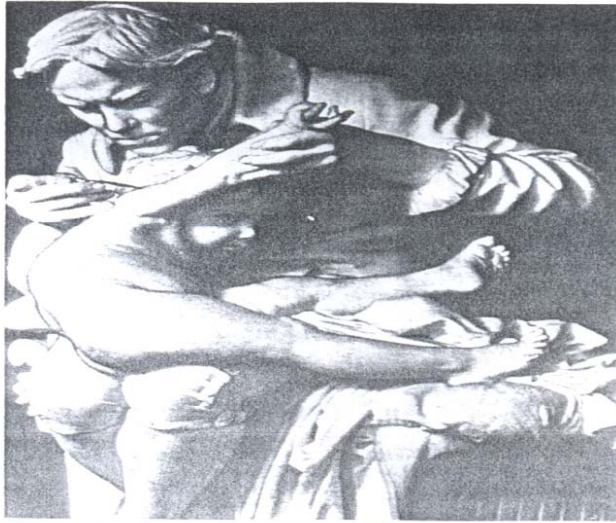
η έρευνα οδηγεί σε:

- επιτεύγματα που επιτυγχάνουν την κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών
- την αιτιολογική / ακριβή διάγνωση
- την ανάπτυξη στοχευμένων-αποτελεσματικών θεραπειών

ΑνοσοΘεραπεία *(και ... προφύλαξη)*

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

υποκαθιστώντας / αναστέλλοντας / τροποποιώντας



ο Jenner, ενώ εμβολιάζει παιδί

Ως προληπτική μέθοδος κατά των ασθενειών, εφαρμόσθηκε στις αρχές του 18ου αι., το 1714, κατά της ευλογιάς από τους Ελληνες ιατρούς Εμμανουήλ Τιμόνη και Ιάκωβο Πυλαρινό.

Αναφορές για την άμυνα υπάρχουν ήδη στον Θουκυδίδη (*Πελοποννησιακός πόλεμος*)

Ανοσοποιητικό σύστημα αλλαγές με την πάροδο της ηλικίας

- Αλλαγές στην αλλοαναγνώριση
 - Αλλαγές στην αλλοαπάντηση/αλλοαντίδραση
- 
- Αλλαγές στην φαρμακοκινητική
 - Αλλαγές στην ανοσοκαταστολή
- 
- Θεραπευτικές στρατηγικές για βελτίωση έκβασης

Ανοσοθεραπεία

- **Υποκατάσταση** των απόντων στοιχείων
(αντισώματα – ένζυμα - κυτταροκίνες)
 - γ-σφαιρίνη (1952) – ivig / scig
 - ADA-PEG
 - IFN-γ
- **Ευόδωση/δημιουργία ανοχής**
(σε αλλεργικά νοσήματα)
- **Ανοσοπαρέμβαση / ανοσορρύθμιση**
(ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, μονοκλων. αντισώματα, κυτταροκίνες)
- **Αποκατάσταση**
 - Μεταμόσχευση (αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων - 1968)
 - Γονιδιακή θεραπεία (1990 έναρξη, 2001 επιτυχία)

και

- **... ανοσοδιέγερση**
(εμβόλια για θεραπεία καρκίνου)

Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες (ταξινόμηση IUIS, Picard et al, 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/ενδογενούς/έμφυτης ανοσίας
- Αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές
- Ανεπάρκειες συμπληρώματος
- «Φαινοτυπικά αντίγραφα» ανοσοανεπάρκειας ...

... Αδιευκρίνιστες Ανοσοανεπάρκειες ...



Συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες (T & B κύτταρα)

Βαρειά Μικτή/Συνδυασμένη Ανοσοανεπάρκεια (ΒΣΑΑ/SCID)

λοιμώξεις, χρόνια διάρροια, έκζεμα,
καθυστέρηση ανάπτυξης

Συνηθέστερη μορφή της η Φυλοσύνδετη

(Ανεπάρκεια έκφρασης της γ -αλυσού
του υποδοχέα των IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21)
ανεπάρκεια της γ_c αλυσίδας / X-SCID



Βαριά Συνδυασμένη Ανοσανεπάρκεια **ΒΣΑΑ/SCID**

1968, Lancet

Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency.

Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA.

1970, Clin Exp Immunol.

Successful bone marrow transplantation in a patient with humoral and cellular immunity deficiency

A. J. Ammann, H. J. Meuwissen, R. A. Good, and R. Hong

ΒΣΑΑ/SCID

επείγουσα παιδιατρική κατάσταση

άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση

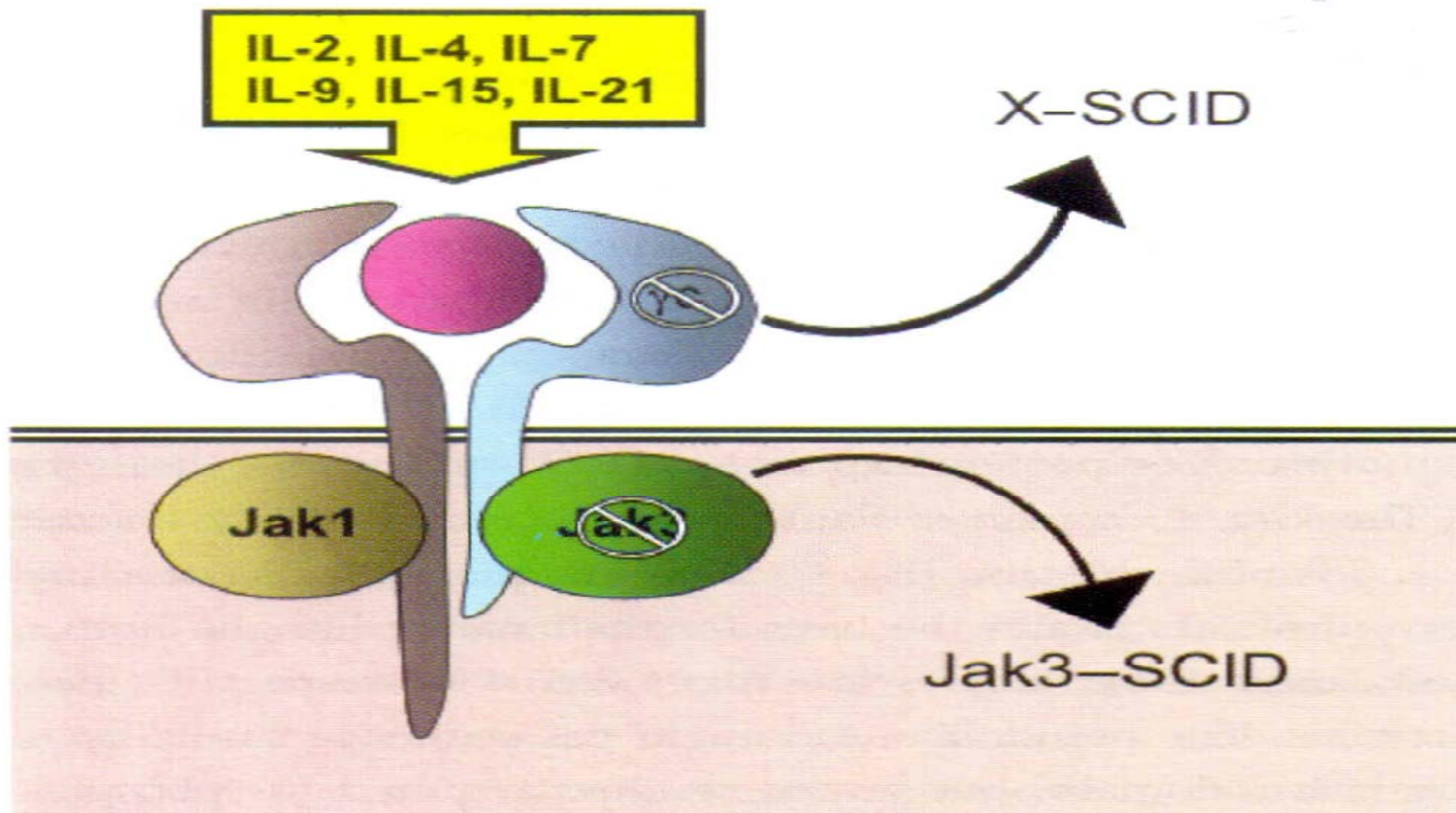
μεταμόσχευση

αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

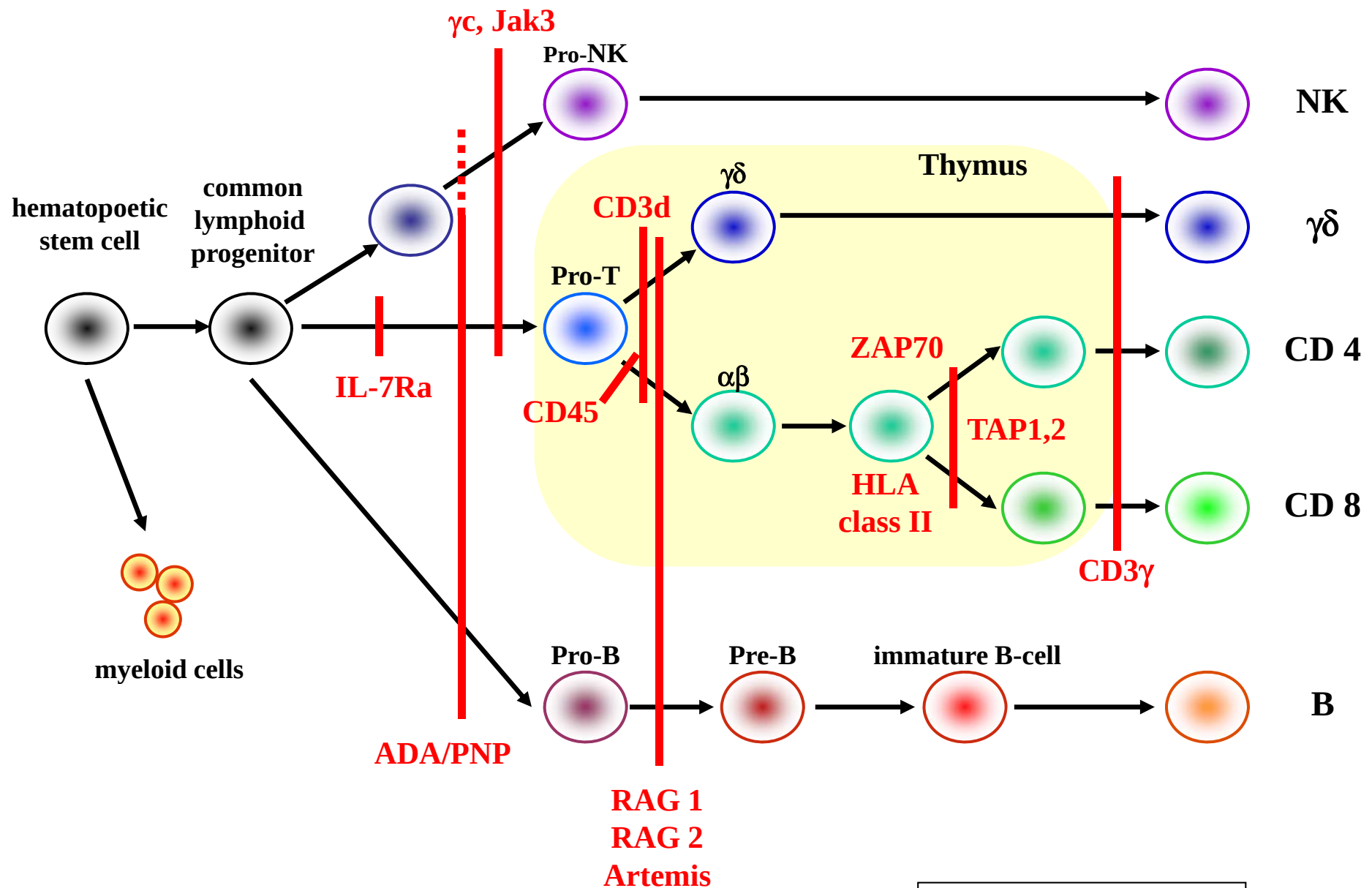
X-SCID

(T-B+ lymphocyte immunophenotype)

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



Συνδυασμένες ανοσοανεπάρκειες (T & B κύτταρα)



Omenn S. - SCID – Ανεπάρκεια RAG



κι όμως ... Κορίτσι 15 ετών ! ! !

κι όμως ...

**Κορίτσι ηλικίας 14 ετών
με αυτοάνοσες εκδηλώσεις**
παραπέμφθηκε λόγω υπογαμμασφαιριναιμίας
που διαπιστώθηκε σε Περιφερικό Νοσοκομείο

Αλωπεκία, λευκοπενία και υποθυρεοειδισμός
από 4ετίας

νοσηλεία για πνευμονία σε ηλικία 6 ετών
συχνές ωτίτιδες στην παιδική ηλικία

Αυτοαντισώματα

ANA, α-DNA, ENA, AMA-ASMA-ACA-PCA, TGHA, MHA

-ve

Ανοσοσφαιρίνες

IgG mg/dl	542	566	ΦΤ: 955-1995
IgA mg/dl	26	44	ΦΤ:85-214
IgM mg/dl	28	50	ΦΤ:65-372

Έλεγχος ειδικής αντισωματικής απάντησης

Abs Te IU/ml	3.6			ΦΤ:>0.1
Abs Hib mg/l	0.3			ΦΤ:>1
Abs Pn IU/ml	11	Μετά Prevenar	62	ΦΤ:>60

Δοκιμασία πολλαπλασιασμού λεμφοκυττάρων

	Εξεταζόμενος	Μάρτυρας	RPI (ΦΤ:0.68-1.80)
Χωρίς διέγερση	170	778	
anti-CD3	10016	16296	0.63
Χωρίς διέγερση	213	211	
PHA	17.495	19.842	0.88
PWM	13.112	13.742	0.95

Ανοσοφαινότυπος λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος

Lymphocytes	9%	1017	Φ.Τ.1.000-5.300
CD3+(Lymph) T cells	71%	726	800-3.500
CD3+CD4+(Lymph) T-helper	40 %	409	400-2.100
CD3+CD8+(Lymph) T-cytotoxic	22%	225	200-1.200
CD3+CD4+/CD3+CD8+	1.8	-	
CD19+(Lymph) B-cells	13.9%	157	200-600
CD3-CD16/56+ (lymph) NK cells	10.9%	128	70-1.200
CD4+CD45+RA	9.5%		
CD4+CD45+RO	89.9%		
CD3+HLADr (on CD3)	21.3%		
T+B+NK	96%		
CD3⁺ TCRγδ+ (on CD3+)	22%		
Παρθένα με ισοτυπική μεταστροφή (<i>Naïve non switched on B</i>)	86.8%		
<i>Memory Non switched on B</i>	5.6%		
<i>Memory switched on B</i>	2.2%		

Διαφοροδιαγνωστικές σκέψεις ...

πιθανή
Κοινή Ποικίλη Ανοσοανεπάρκεια
(CVID)
?
CID

έναρξης γ-σφαιρίνης
θεραπεία υποκατάστασης

Καλή πορεία για 9 μήνες, όμως:

Λοιμώξεις

Αναπνευστικού με ευρήματα στην HRCT &
πνευμονιόκοκκος στην κ/α πτυέλων
αντιμικροβιακή αγωγή iv
Βρογχοσκόπηση: πυώδης βρογχίτιδα
PCR BAL: EBV (+)

Απόστημα έξω γεννητικών οργάνων και ουλοστοματίτιδα
Κ/α κολπικού: Candida (+) – Staph.aureus (+)
Άμεσο παρασκευασμα: HSV1 (+)

Λευκοπενία

Μυελόγραμμα: χωρίς παθολογικά ευρήματα

... !!!

- φλεγμονή μαλακών μορίων (αρ) άκρου ποδός
Κ/α δερματικής βλάβης:
Pseudomonas aeruginosa (+)
- WBC: Λευκοπενία
1.740 (Π:18%,Λ:52%,Μ:17%),Hb:11 gr/dl
- Άμεση Coombs: +++
- PCR: CMV (-),EBV (-)

Κλινικοεργαστηριακή ανοσολογική επανεκτίμηση
(επιδείνωση ευρημάτων)

Έναρξη κορτιζόνης και στη συνέχεια MMF

Συνδυασμένη Ανοσοανεπάρκεια !!!



Γονιδιακός έλεγχος

Μεταλλαγή στο γονίδιο *RAG1*

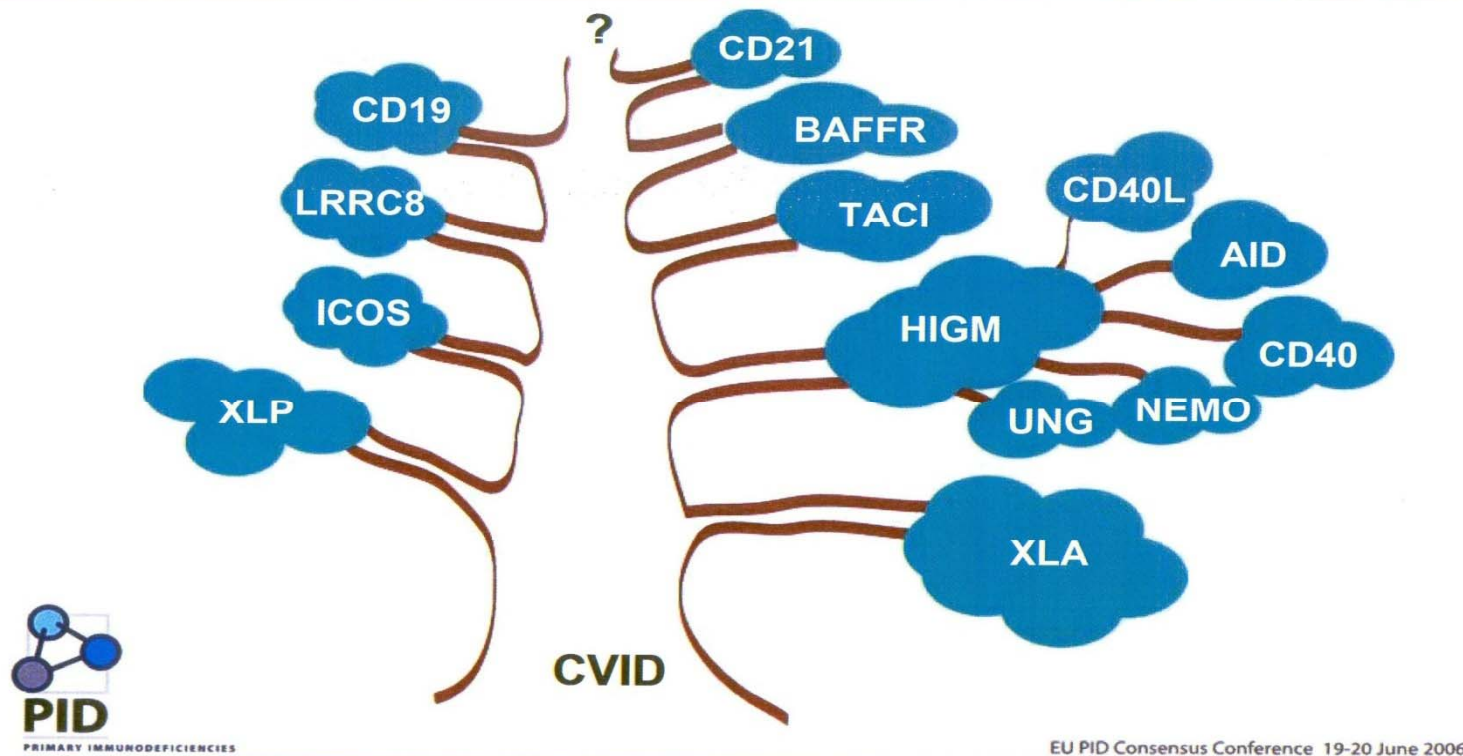
(Harvard Medical School, Boston Children's Hospital, Boston)



Βαριά(?) Συνδυασμένη Ανοσοανεπάρκεια
(SCID → CID)



Μεταμόσχευση
(HSCT)



συνύπαρξη Αυτοάνοσων εκδηλώσεων
ιδιαίτέρως κυτταροπενιών

from L Hammastrom, 2006

Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες (ταξινόμηση IUIS, Picard et al, 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/ενδογενούς/έμφυτης ανοσίας
- Αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές
- Ανεπάρκειες συμπληρώματος
- «Φαινοτυπικά αντίγραφα» ανοσοανεπάρκειας ...

... Αδιευκρίνιστες Ανοσοανεπάρκειες ...



Αγαμμασφαιριναιμία *Bruton* η πρώτη δημοσιευμένη ανοσοανεπάρκεια

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.

Ogden Bruton
published the first case of Antibody
deficiency in 1952

BRUTON OC

Agammaglobulinemia

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

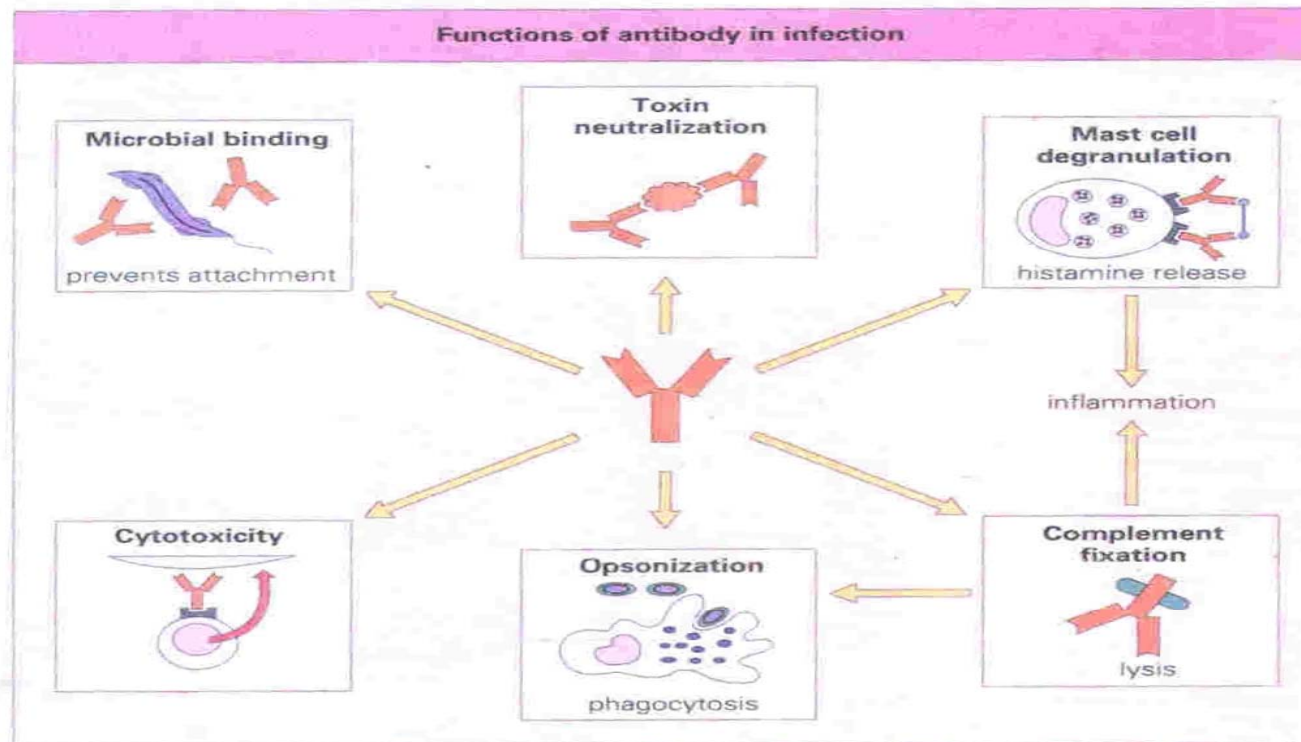
BRUTON OC, APT L, GILTIN D, JANEWAY CA

Absence of serum gamma globulins

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

γ-σφαιρίνη

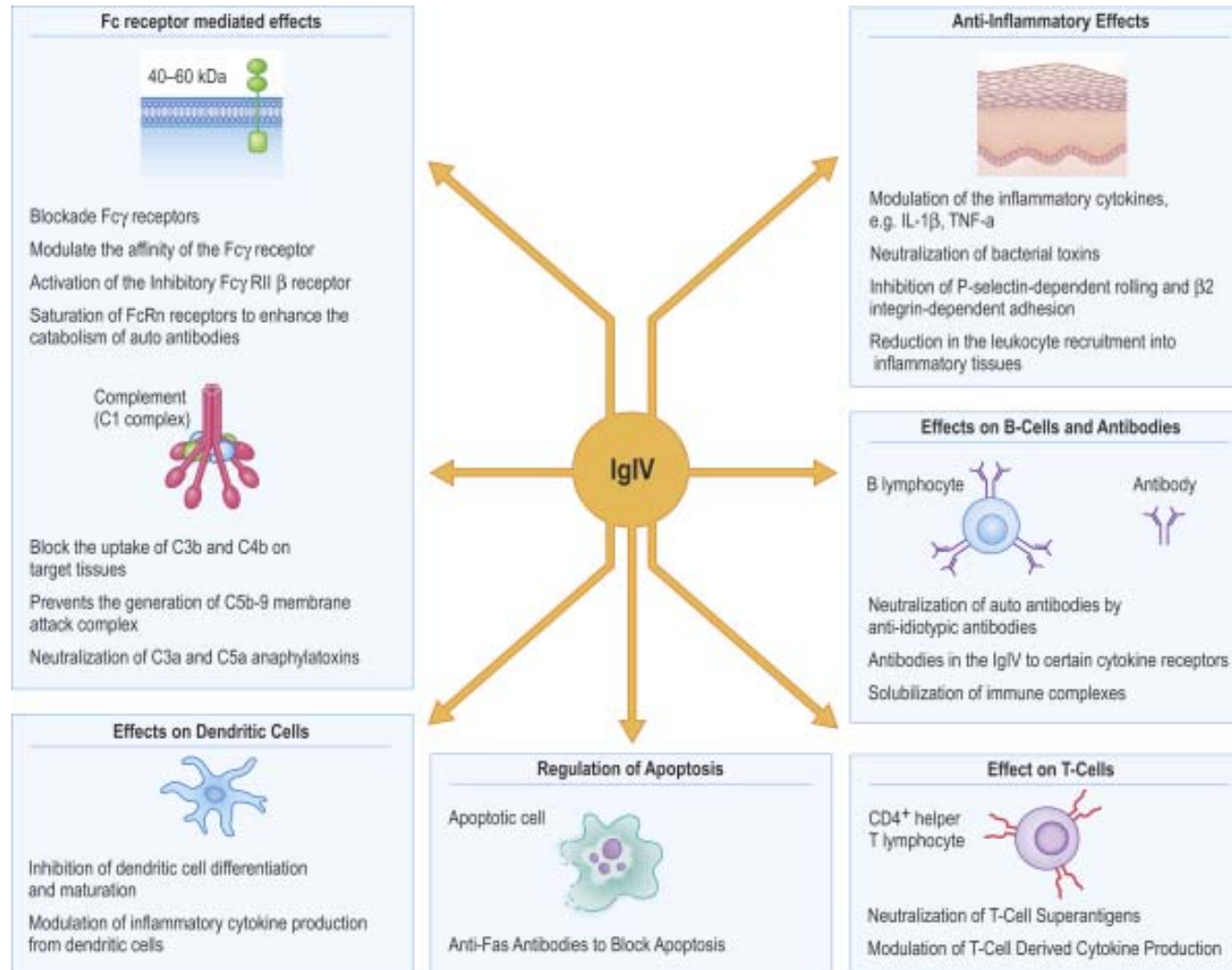
θεραπεία υποκατάστασης παθητική ανοσοθεραπεία



from Roitt et al.

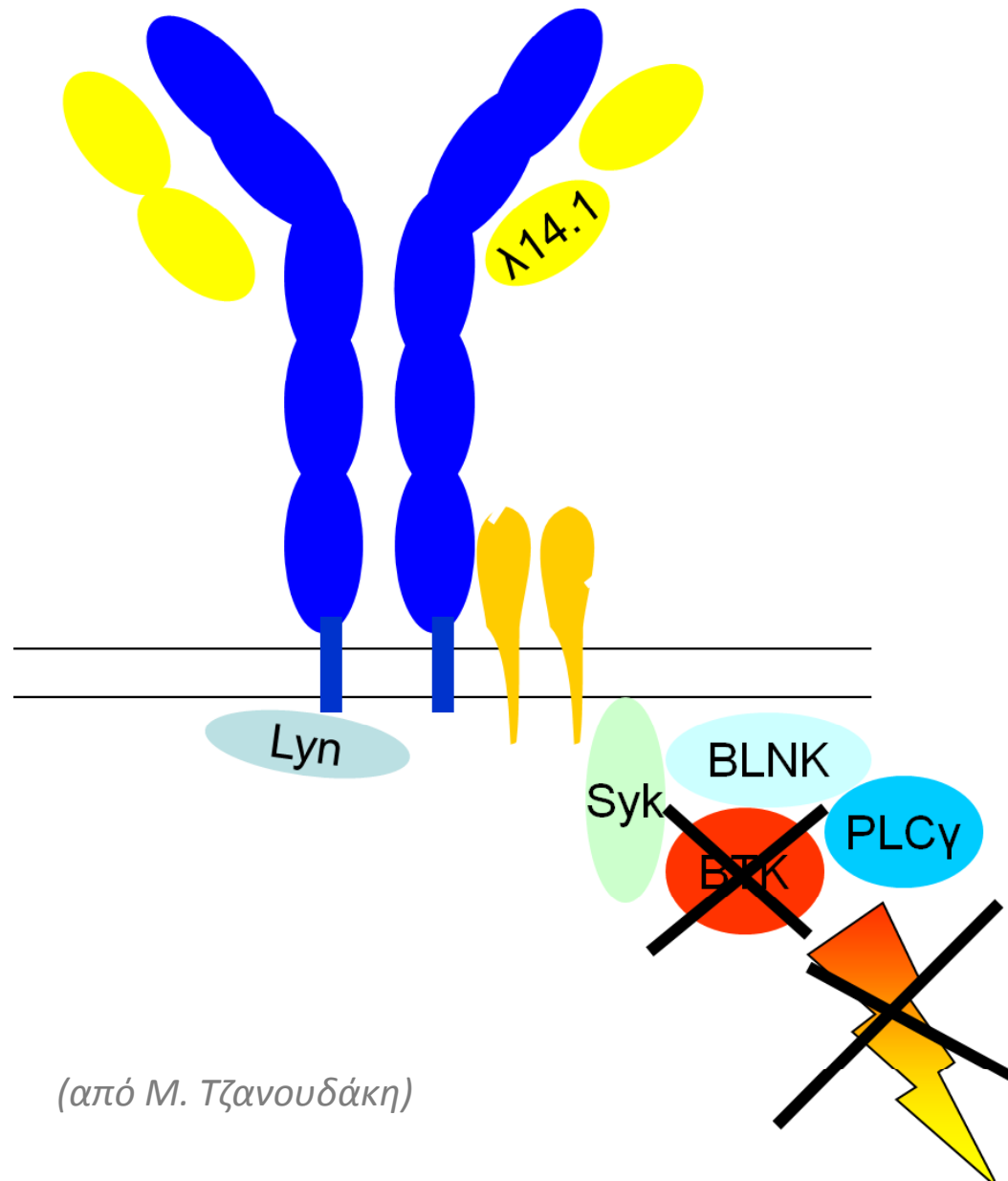
γ-σφαιρίνη & ανοσοπαρέμβαση

(αρχές της δεκαετίας του 1980)



Πιθανές ανοσορρυθμιστικές λειτουργίες της IVIG (σε υψηλές δόσεις)

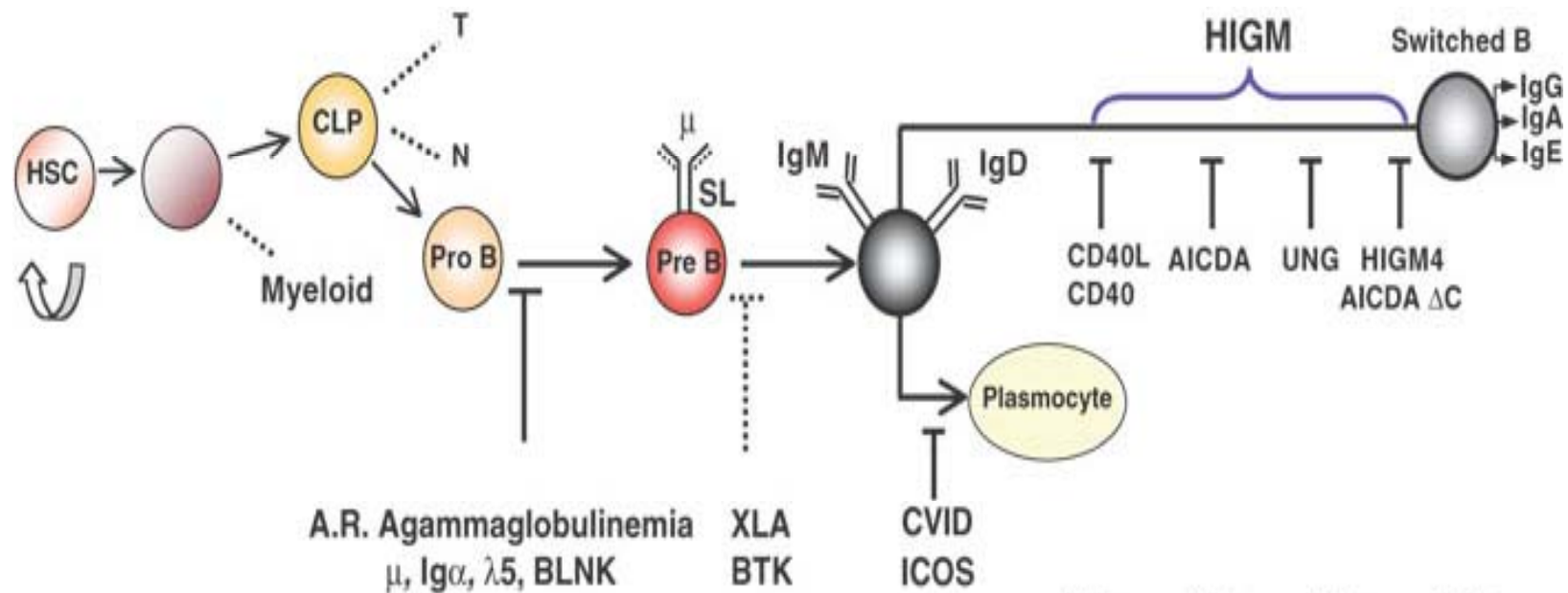
(από M. Ballow in Rich et al, 2008)



(από Μ. Τζανουδάκη)

Points of Antibody Deficiencies

(Fischer A, Nature Immunology 2004, 5:23-30)



		A.R. Agammaglobulinemia μ , $\text{Ig}\alpha$, $\lambda 5$, BLNK	XLA BTK	CVID ICOS	CD40L CD40	AICDA	UNG	HIGM4 AICDA Δ C
Immunoglobulin production	IgM	0	0 to low	low	N to high	N to high	N to high	N to high
	Mutated IgM	0	0 to low	low	low	0	biased	N
	IgG	0	0 to low	low	0	0	0 to low	0 to low
	IgA	0	0 to low	low	0 ^a	0	0	0 to low

μικροβιακές λοιμώξεις
μετά την ηλικία των 6 μηνών



πιθανή διάγνωση α-γ-σφαιριναιμία



θεραπεία υποκατάστασης
(IVIG)

Υπερ-IgM Σύνδρομο

Κλινική εικόνα

αγόρια (συνηθέστερη η φυλοσύνδετη μορφή)
βρεφική, πρώτη νηπιακή ηλικία
βακτηριδιακές 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

N Engl J Med. 1986 Feb 13;314(7):409-13.

Evidence for a defect in "switch" T cells in patients with immunodeficiency and hyperimmunoglobulinemia M.

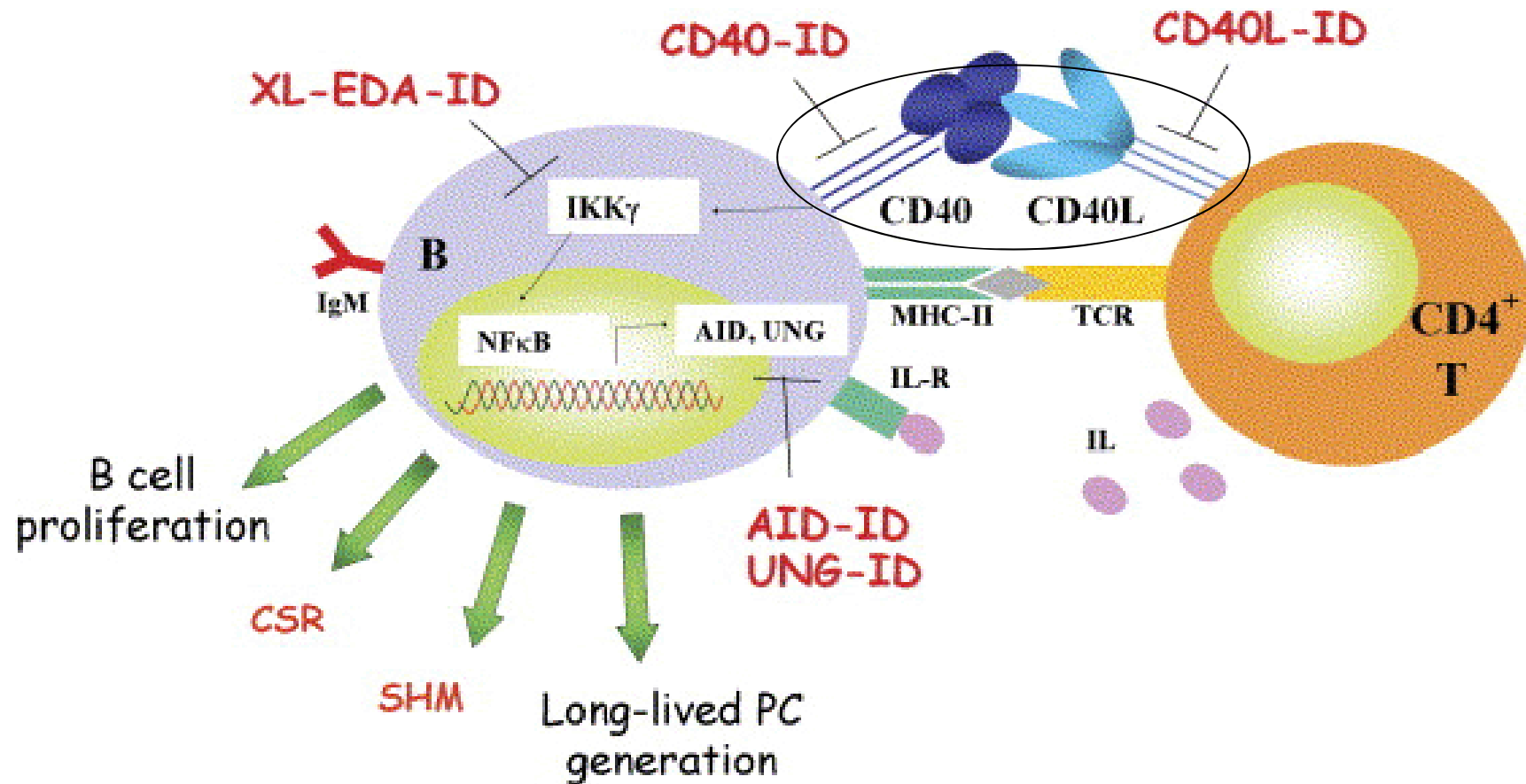
Mayer L, Kwan SP, Thompson C, Ko HS, Chiorazzi N, Waldmann T, Rosen F.

Abstract

Immunodeficiency with hyperimmunoglobulinemia M is a syndrome characterized by normal to elevated serum levels of IgM and low levels or absence of IgG and IgA. The defect in this syndrome is thought to reside within the B lymphocyte, which may be unable to undergo a "switch" in immunoglobulin class from IgM to IgG or IgA. To address this question more directly, we cultured B cells from nine patients with this syndrome with pokeweed mitogen and either "switch" T cells or normal control T cells. In cultures with normal T cells, only IgM was secreted, whereas in cultures with switch T cells, IgG as well as IgM, or IgM, IgG, and IgA were secreted. Furthermore, analysis of the immunoglobulin heavy-chain genes in these B cells by means of genetic probes of constant and switch regions revealed normal gene patterns. These data suggest that B cells from patients with hyperimmunoglobulinemia M may not be abnormal, as previously proposed, and that, at least in some patients with this syndrome, a defect in switch T cells may be pathogenic.

Υπέρ-IgM Συνδρόμο

Ανεπάρκεια στην μεταστροφή - ωρίμανση των B-κυτ.
(παραγωγή IgM και αδυναμία παραγωγής IgG, IgA, IgE)
σημειώνονται τα σημεία έλλειψης μετάδοσης του μηνύματος



Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες (ταξινόμηση IUIS, Picard et al, 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/ενδογενούς/έμφυτης ανοσίας
- Αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές
- Ανεπάρκειες συμπληρώματος
- «Φαινοτυπικά αντίγραφα» ανοσοανεπάρκειας ...

... Αδιευκρίνιστες Ανοσοανεπάρκειες ...



Νοσήματα ανοσιακής δυσλειτουργίας / δυσρυθμίας

1. Immunodeficiency with Hypopigmentation	4. Syndromes with Autoimmunity
(a) Chediak-Higashi syndrome	(a) Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)
(b) Griscelli Syndrome, type 2	(i) ALPS-FAS
(c) Hermansky-Pudlak Syndrome, type 2	(ii) ALPS-FASLG
2. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) Syndromes	(iii) ALPS -CASP 10
(a) Perforin deficiency, FHL2	(iv) Caspase 8 defect
(b) UNC13D (Munc 13-4) deficiency, FHL3	(v) Activating N-RAS defect, activating K-RAS defect
(c) Syntaxin 11 deficiency, FHL4	(vi) FADD deficiency
(d) STXBP2 (Munc 18-2) deficiency, FHL5	(b) APECED, autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy
3. Lymphoproliferative Syndromes	(c) IPEX, immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy (X-linked)
(a) SH2D1A deficiency, XLP1	(d) CD25 deficiency
(b) XIAP deficiency, XLP2	(e) ITCH deficiency

Νοσήματα ανοσιακής δυσλειτουργίας/δυσρυθμίας

Σύνδρομο με Αυτοανοσία

Αυτοάνοσο Λεμφοϋπερπλαστικό Σύνδρομο (ALPS)

(*TNFRSF6/ CASP10/ CASP8/ NRAS/ FADD*)

Διαταραχή της απόπτωσης και του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου

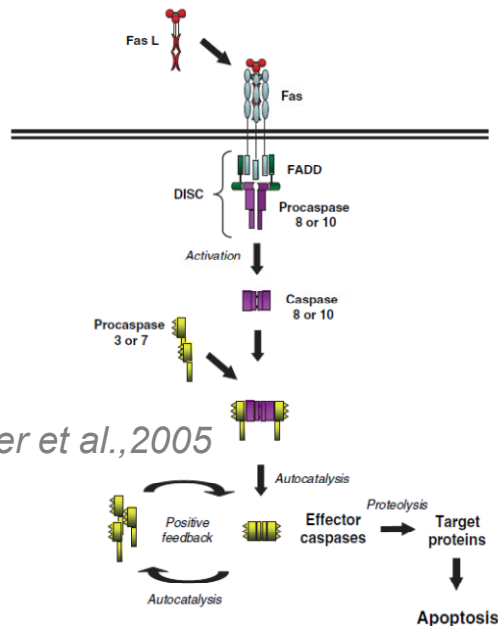
Καλοήθης λεμφοπερπλασία (σπληνομεγαλία / λεμφαδενοπάθεια)

Αυτοάνοσες κυτταροπενίες

Αυξημένο ποσοστό κακοήθειας λεμφικού συστήματος

Αυξημένη IgA, IgG , IL-10, FASL

Αυξημένο ποσοστό CD4-CD8- TCRαβ+ (DN) T –λεμφοκύτταρα



- 80% ασθενών: (+) αυτοαντισώματα (αντι-καρδιολιπίνης ή άμεση Coombs)
- σε αυξημένο ποσοστό ασθενών κυτταροπενίες
- Διπλά (-) Τκύτταρα {(CD4-CD8-) CD3+TCRαβ+}

Ασθενείς με σύνδρομο *Evan's* πρέπει να διερευνώνται για ALP καθώς πιθανόν να αποτελεί την έναρξη της νόσου

Νοσήματα ανοσιακής δυσλειτουργίας/δυσρυθμίας

Σύνδρομο με Αυτοανοσία

APECED (Autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy)
(Αυτοάνοση Πολυενδικρινοπάθεια, Καντιντίαση, Εξωδερμική Δυσπλασία)

Μετάλλαξη του γονιδίου *AIRE*

(έκφραση στο θύμο, λεμφαδένες, πάγκρεας, φλοιό επινεφριδίων)

υποπαραθυρεοειδισμός (89%)

χρόνια βλεγοννοδερματική καντιντίαση (75%)

ανεπάρκεια επινεφριδίων (60%)

υπογοναδισμός (45%)

δυσασπορρόφηση (25%)

αλωπεκία, κακοήθης αναιμία, λεύκη, χρόνια ηπατίτιδα,

Η έκφραση *AIRE* στο θύμο συνδέεται με την διαφοροποίηση των θυμοκυττάρων
(απαιτεί τη συνεργασία μεταξύ των θυμοκυττάρων και των μυελοειδών επιθηλιακών κυττάρων).
Απώλεια της έκφρασης οδηγεί σε διατήρηση των αυτοδραστικών T-κυττάρων

STAT3 (μεταγραφικός παράγοντας): το «πολύ» επικινδυνότερο από το «όχι αρκετό»

Έλλειμμα λειτουργίας (LOF)

↑ IgE
↓ Th17
↓ T θυλακικά βοηθητικά κύτ.
↓ B κύτ. ωριμότητα & λειτουργία

Κλινικές εκδηλώσεις

Λοιμώξεις βλεννογονίων
(*S. aureus*, *C. albicans*)
Πνευμονία, Πνευματοκήλες
(*S. aureus*, *S. pneumoniae*)
Δερματίτιδα
Ανωμαλίες του συνδετικού ιστού

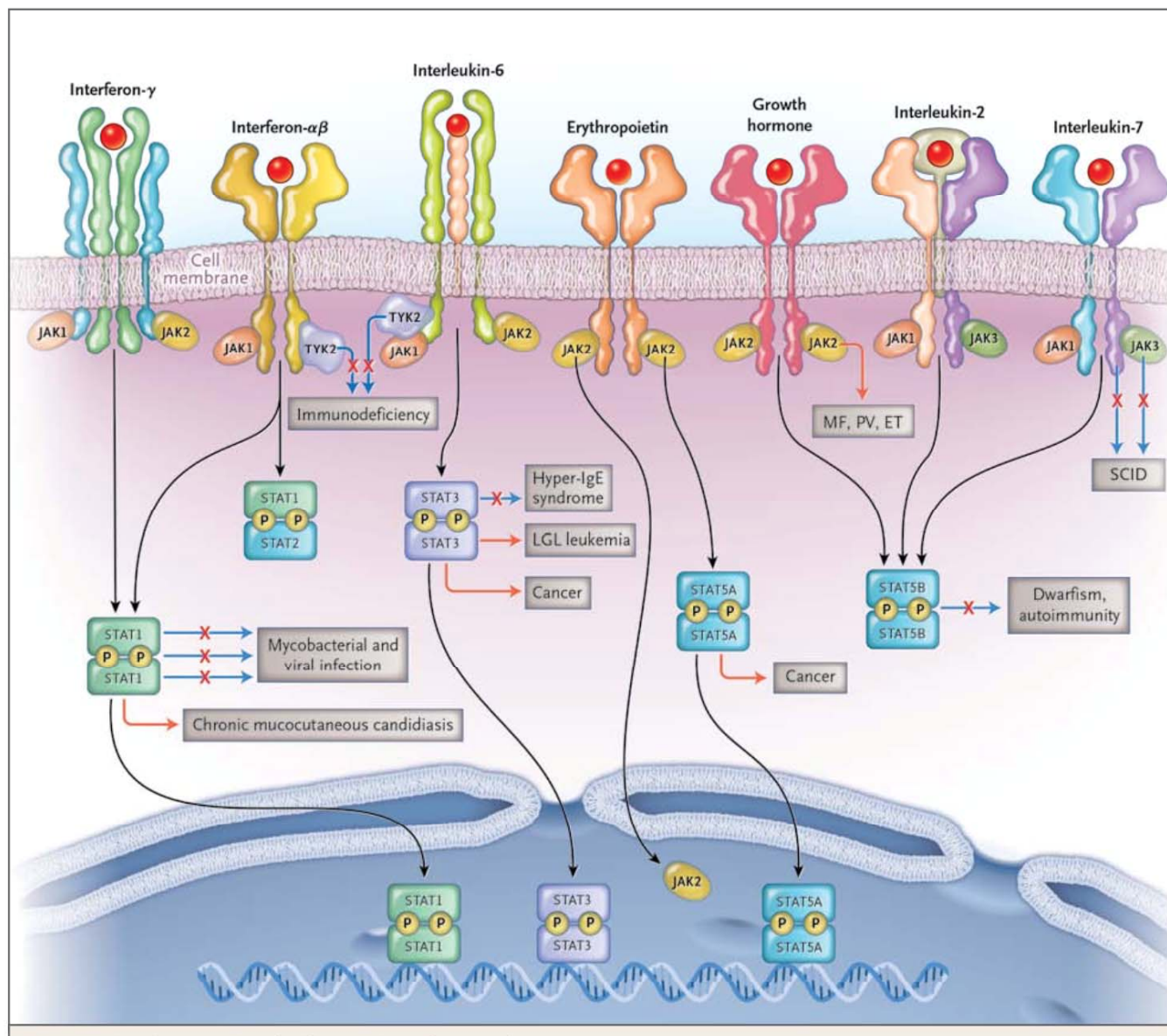
Υπερ - λειτουργία (GOF)

↑ IL-6
↑ SOCS3
↓ pSTAT5
↓ pSTAT1
↓ Tregs

Κλινικές εκδηλώσεις

ALPS - παρόμοια
IPEX – παρόμοια
STAT5b ανεπάρκεια - παρόμοια
Οργανοειδικά αυτοάνοσα νοσήματα
Επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις
Ευρήματα ανοσοανεπάρκειας:
↓ IgG
↓ Μνημονικά B-κύτ. με μεταστροφή

Διαταραχές συνδεόμενες με μεταλλάξεις των JAKs & STATs



από J. J. O'Shea, S. M. Holland, M.D., and L. M. Staudt, *et al*, 2013

Ασθενής με πιθανή ΠΑΑ

2000 (ηλικία: 6ετ)

Αδιευκρίνιστη Ανοσοανεπάρκεια?

Ανεπάρκεια Τ κυττάρων? Ανεπάρκεια APC?

...

CID ? / CVID ?

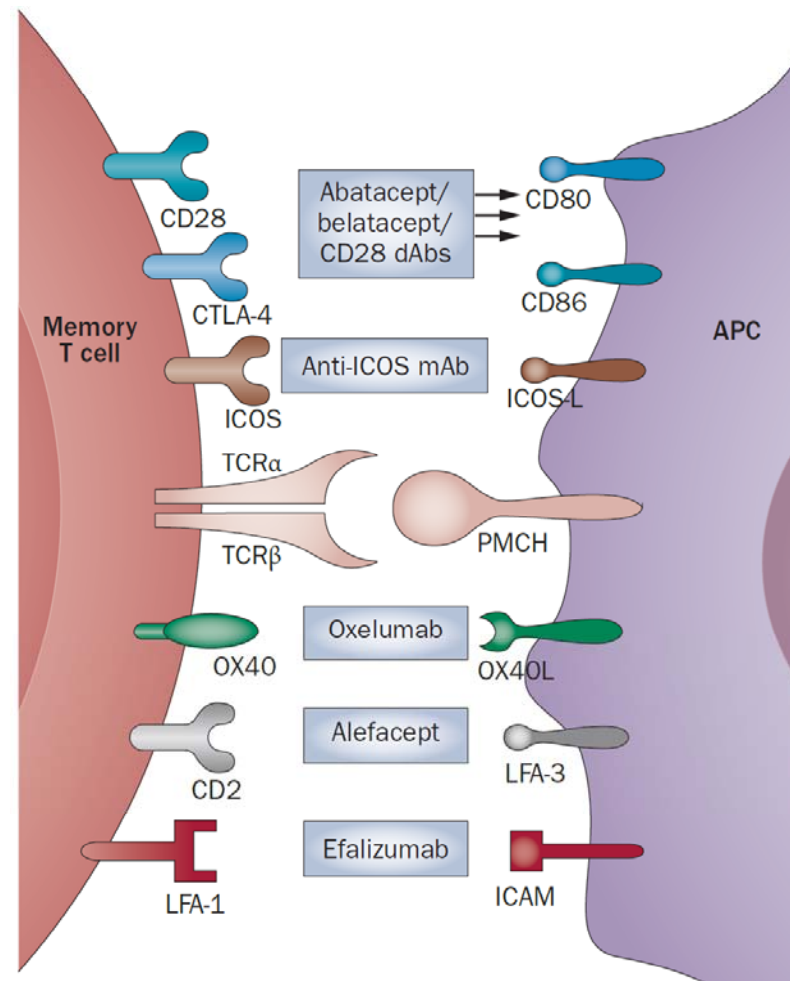
Διαταραχή ανοσορρύθμισης ?

2012 (18ετ)

CTLA-4 ανεπάρκεια

Αδιευκρίνιστη Αν/αν? CID? CVID???

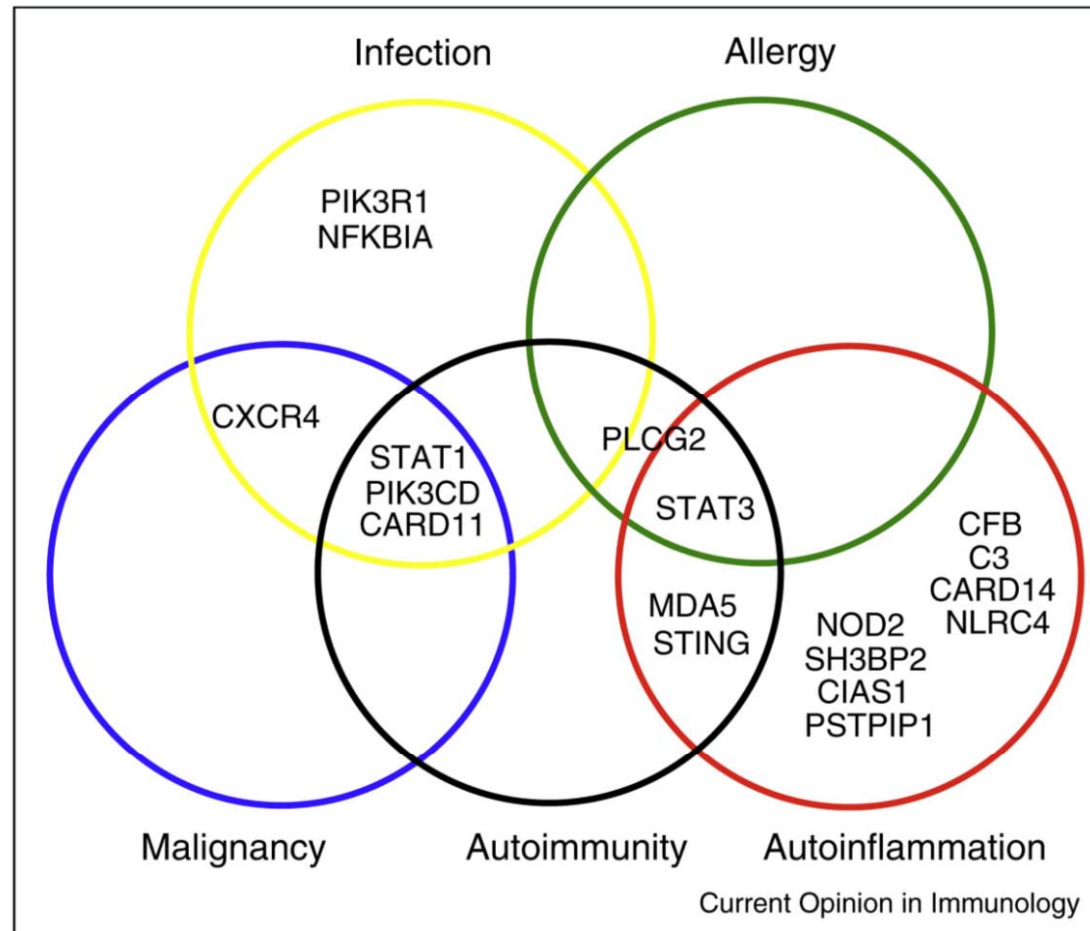
CTLA4 Ανεπάρκεια



από Ford et al, 2014

Συνδιεγερτικά μόρια και μονοπάτια που μπορεί να τροποποιούν τις απαντήσεις μνήμης των T κυττάρων

Κλινικές εκδηλώσεις 17 «Αυτοσωματικών Επικρατούντων» ΠΑΑ



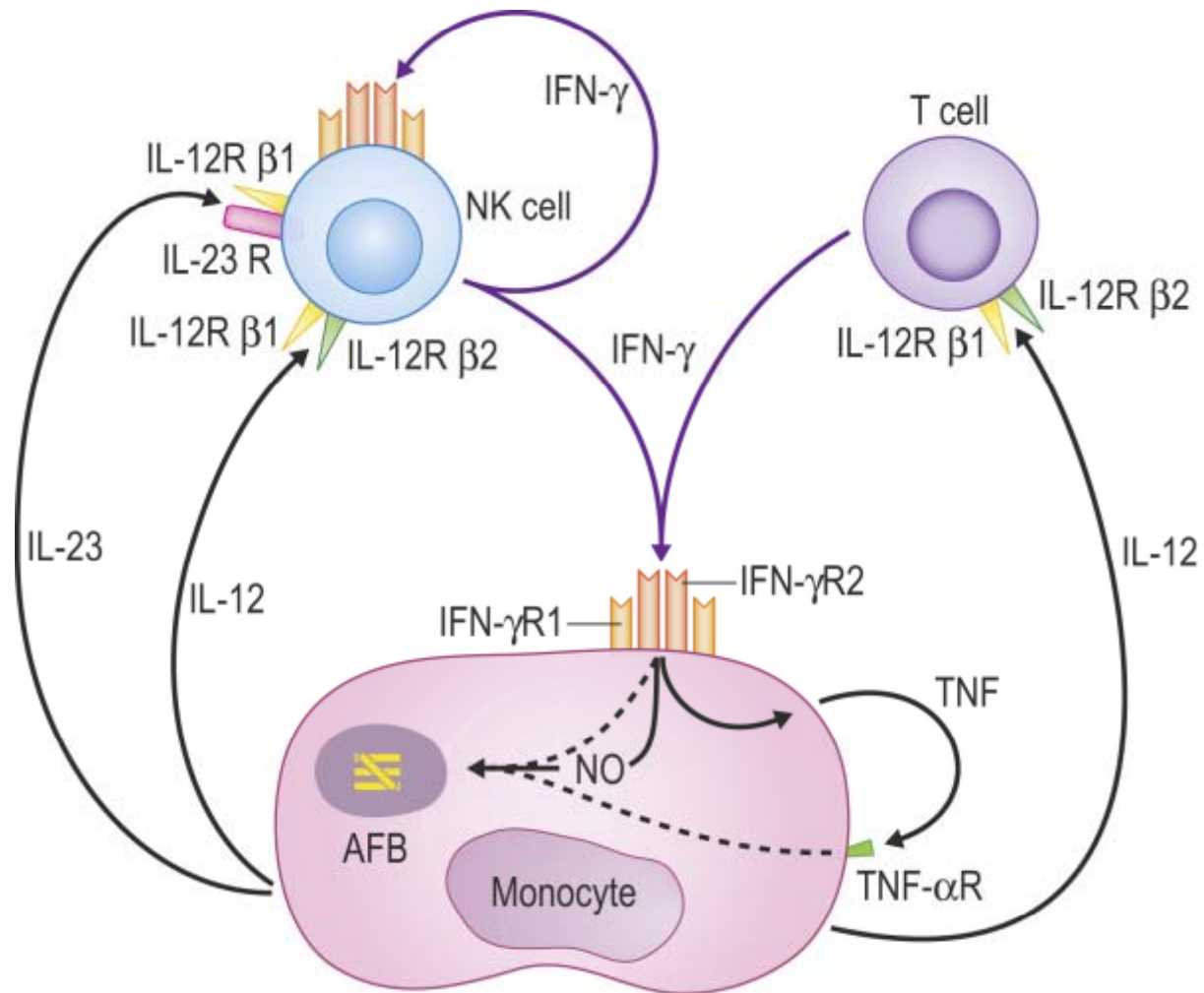
από B. Boisson, P. Quartet, J-L. Casanova et al, 2015

Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες (ταξινόμηση IUIS, Picard et al, 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/ενδογενούς/έμφυτης ανοσίας**
- Αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές
- Ανεπάρκειες συμπληρώματος
- «Φαινοτυπικά αντίγραφα» ανοσοανεπάρκειας ...

... Αδιευκρίνιστες Ανοσοανεπάρκειες ...





Καθοριστικά μονοπάτια για την άμυνα έναντι των μυκοβακτηριδιακών λοιμώξεων

(από J.W.Steinke et al in Rich et al, 2008)

Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες (ταξινόμηση IUIS, Picard et al, 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/ενδογενούς/έμφυτης ανοσίας
- **Αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές**
- Ανεπάρκειες συμπληρώματος
- «Φαινοτυπικά αντίγραφα» ανοσοανεπάρκειας ...

... Αδιευκρίνιστες Ανοσοανεπάρκειες ...



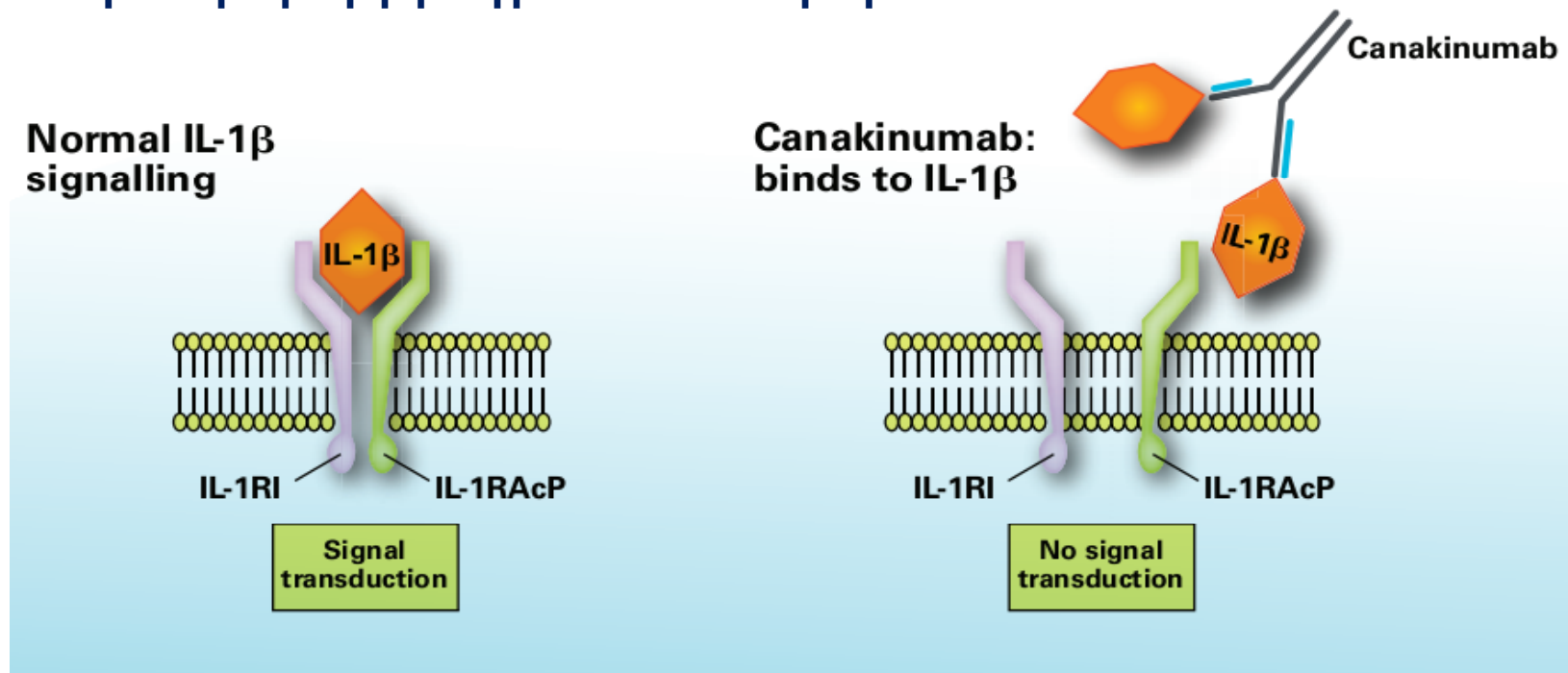
Σύνδρομο Κρυοπυρίνης (NOMID/CINCA)



Μηχανισμός δράσης της αντι-IL-1

Η αντι-IL-1 προσδένεται στην ανθρώπινη IL-1β με υψηλή συγγένεια, εμποδίζοντας

- Την πρόσδεση της IL-1β στον IL-1 υποδοχέα
- Την ενεργοποίηση γονιδίων που ενεργοποιούνται από την IL-1
- Την παραγωγή φλεγμονωδών παραγόντων



1. Church LD, McDermott MF. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010;6:831-841.
2. 2. Ilaris® (canakinumab) Summary of Product Characteristics. Novartis Europharm Ltd. May 2010.
3. 3. Ilaris® (canakinumab) Prescribing Information. Novartis Pharmaceuticals Corp. June 2009.

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

ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

διαλυτά μόρια με
καθοριστικό ρόλο στην ανοσοαπάντηση

βασικό ρόλο στη θεραπευτική παρέμβαση σε
αυτοάνοσα, αυτοφλεγμονώδη, αλλεργικά νοσήματα
(φλεγμονώδεις μηχανισμοί)

ρόλο ως συμπληρωματική αγωγή σε λοιμώξεις

χρήσιμα στις ανοσοανεπάρκειες
(χρόνια κοκκιωματώδης νόσος,
κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια, οστεοπόρωση)



Immunity. 2012 Apr 20;36(4):515-28. doi: 10.1016/j.immuni.2012.03.016.

Inborn errors of human JAKs and STATs.

Casanova JL¹, Holland SM, Notarangelo LD.

Author information

Abstract

Inborn errors of the genes encoding two of the four human JAKs (JAK3 and TYK2) and three of the six human STATs (STAT1, STAT3, and STAT5B) have been described. We review the disorders arising from mutations in these five genes, highlighting the way in which the molecular and cellular pathogenesis of these conditions has been clarified by the discovery of inborn errors of cytokines, hormones, and their receptors, including those interacting with JAKs and STATs. The phenotypic similarities between mice and humans lacking individual JAK-STAT components suggest that the functions of JAKs and STATs are largely conserved in mammals. However, a wide array of phenotypic differences has emerged between mice and humans carrying biallelic null alleles of JAK3, TYK2, STAT1, or STAT5B. Moreover, the high degree of allelic heterogeneity at the human JAK3, TYK2, STAT1, and STAT3 loci has revealed highly diverse immunological and clinical phenotypes, which had not been anticipated.

The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects



Bodo Grimbacher, MD,^a Klaus Warnatz, MD,^a Patrick F. K. Yong, MBChB,^b Anne-Sophie Korganow, MD,^c and Hans-Hartmut Peter, MD^a *Freiburg, Germany, Frimley, United Kingdom, and Strasbourg, France*



Autoimmune and immunodeficiency diseases are outcomes of a dysfunctional immune system and represent 2 sides of the same coin. Multiple single-gene defects have been identified, resulting in rare diseases with features of both autoimmunity and immunodeficiency. On the other hand, more common autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, show a polygenic inheritance pattern. Not surprisingly, the genes implicated in single-gene disorders have

also been shown to be linked to polygenic disorders. In this review article, we discuss the contribution of various immune system genes to common polygenic autoimmune disorders, as well as the pathophysiologic pathways and clinical features of monogenic defects that result in autoimmune disease. We also explore the hypotheses underlying the development of autoimmune disease and the overlap between immunodeficiency and autoimmunity. (*J Allergy Clin Immunol* 2016;137:3-17.)

Αθτοανοσία & Ανοσοανεπάρκεια

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

- 1: Λεμφοπενία οδηγεί σε αυτοανοσία
- 2: Ελλείμματα στην απόπτωση οδηγούν σε αυτοανοσία
- 3: «Διακοπή» στην ανάπτυξη κεντρικής ανοχής στον θύμο οδηγούν σε αυτοανοσία
- 4: Απουσία περιφερικής ανοχής (επηρεασμένη λειτουργία των Τ ρυθμιστικών κυττάρων) οδηγεί σε αυτοανοσία
- 5: Αύξηση των τύπου I IFN οδηγεί σε αυτοανοσία
- 6: Ελλείμματα των αρχικών παραγόντων του C οδηγεί σε αυτοανοσία
- 7: Απουσία κατάλληλης απομάκρυνσης των άχρηστων κυτταρικών μικροτεμαχίων οδηγεί σε αυτοανοσία
- 8: Υπερενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων οδηγεί σε αυτοανοσία
- 9: Παθολογική λειτουργία των Β λεμφοκυττάρων/λειτουργίας του BCR οδηγεί σε αυτοανοσία

φαρμακευτική ανοσοπαρέμβαση

- ✓ *Αμφίβολα αποτελέσματα*
- ✓ *παρενέργειες*

κορτικοειδή

methotrexate

sulfasalazine

azathioprine

cyclophosphamide

leflunomide

mycophenolate mofetil

cyclosporin & tacrolimus

rapamycin (sirolimus)

thalidomide

....



**Προσπάθειες για αποτελεσματικότερους και
λιγότερο τοξικούς παράγοντες**

«ενδυνάμωση» / «αποκατάσταση» του ανοσιακού συστήματος

Θυμικές ορμόνες

- Θυμοποιητίνη
- Θυμοσίνη

Χορήγηση κυτταροκινών

- Ιντερφερόνες (α , β , γ)
 - IL-2
- G-CSF, GM-CSF

Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Γονιδιακή θεραπεία

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- α 4 integrins, Natalizumab)

...

...

Στόχος

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

...

...



!!!
... σχόλιο

Πολλά νοσήματα του ανοσιακού συστήματος είναι πολυπαραγοντικά, αποτέλεσμα πολλαπλών αραμέτων και συχνά η αιτία είναι παράγων του περιβάλλοντος

Όμως,



Υποχρεούμεθα να σκεπτόμαστε το γενετικό «υπόστρωμα», τουλάχιστον σε συγκεκριμένες συνθήκες, κλινικές εκδηλώσεις, ασθενείς ...

Ιπποκρατικός αφορισμός

*Ὁ βίος βραχύς,
ἢ δὲ τέχνη μακρή,
ὁ δὲ καιρὸς ὀξύς,
ἢ δὲ πείρα σφαλερὴ,
ἢ δὲ κρίσις χαλεπή.*

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

ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΕΣ !

Στη χώρα μας

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

Διεθνώς

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

Ευρώπη

- Great Ormond Street 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, Zürich
- Universitätskinderklinik, Ulm, Germany
- Centre of Chronic Immunodeficiency (CCI), 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. Nocivelli" Institute for Molecular Medicine and Pediatric Clinic, University of Brescia





Σας ευχαριστώ

