

A 3D ribbon diagram of a protein structure, likely an antibody, shown in blue and purple. The structure is complex, with multiple loops and strands. A small yellow and green structure is visible at the top, possibly representing a bound ligand or antigen. The background is a solid blue color.

Ανοσογενετική διερεύνηση νοσημάτων

Νίκη Κωνσταντινίδου

Τμήμα Ανοσολογίας - Ιστοσυμβατότητας

Π.Γ. Νοσοκομείο ΠΑΙΔΩΝ

«Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Ανοσογενετική I

Κλάδος της Γενετικής που διερευνά τη συσχέτιση Γενετικής και Ανοσιακού Συστήματος επικεντρώνοντας στη γενετική βάση της ανοσιακής απάντησης

Νοσήματα που αφορούν το Ανοσιακό Σύστημα με κύριες ομάδες

- **Αυτοάνοσα**
- **ανοσοανεπάρκειες**
- **αλλεργίες-υπερευαισθησία**
- **κακοήθειες**
- **Λοιμώξεις - ανταπόκριση - επιπλοκές**
- **και πολλά άλλα ...**

Ανοσογενετική II

- μελέτη της γονιδιακής ποικιλότητας του Ανοσιακού συστήματος και τη συσχέτισή της με την εκδήλωση νοσημάτων με ανοσολογικούς χαρακτήρες.
- εδραιώθηκε τη τελευταία εικοσαετία με την κατανόηση της μοριακής δομής και της λειτουργίας τεσσάρων γενετικών συστημάτων:

των **ανοσοσφαιρινών**, του υποδοχέα **TCR**, του Μείζονος Συστήματος Ιστοσυμβατότητας **HLA / MHC** και των υποδοχέων **KIR**



<http://www.imgt.org>

IMGT, the international ImMunoGeneTics database

- είναι η παγκόσμια βάση δεδομένων της ανοσογενετικής, που δημιουργήθηκε το 1989 (university of Montpellier).
- Η βάση IMGT® εξειδικεύεται στα γονίδια ανοσοσφαιρινών - **IG**, στα γονίδια **TcR**, στα γονίδια **HLA /MHC** του ανθρώπου και άλλων σπονδυλωτών

www.imgt.org

Η ανοσογενετική στα αυτοανόσα νοσήματα

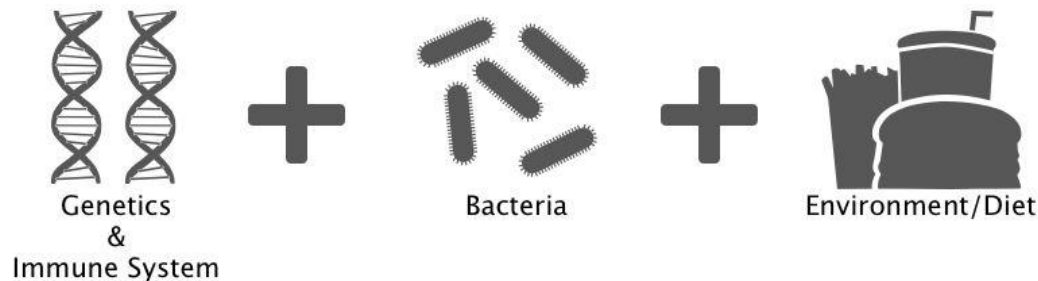
Πολυπαραγοντική αιτιολογία

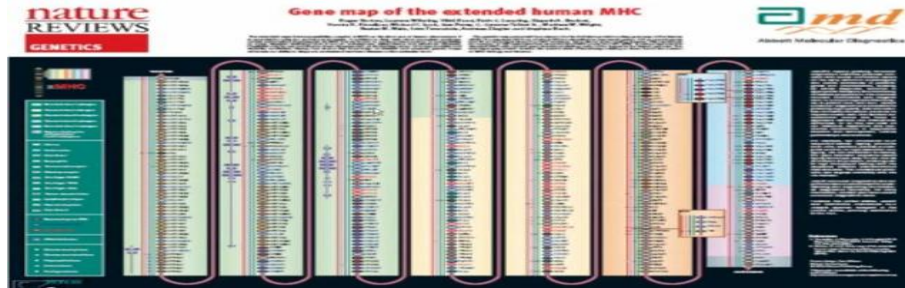
Στους παθογενετικούς μηχανισμούς συμμετέχουν:

η γενετική προδιάθεση, οι διαταραχές της ανοσιακής απάντησης,

ορμονικοί παράγοντες, ψυχολογικοί παράγοντες

ποικίλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες
(λοιμώξεις, φάρμακα, διαιτητικοί παράγοντες, προσθετικές ουσίες τροφίμων, περιβαλλοντική ρύπανση, κ.α.)



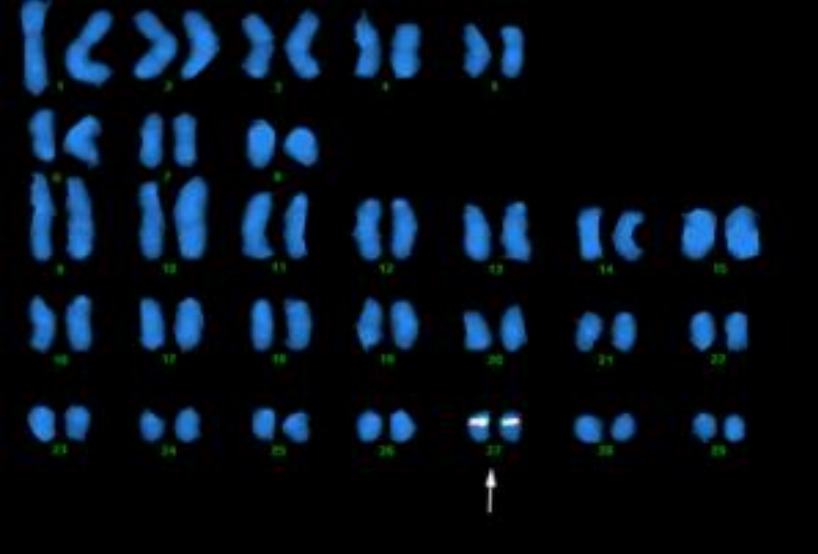


ΣΥΣΤΗΜΑ ΗΛΑ / ΜΗC

- ΜΕΙΖΟΝ ΣΥΜΠΛΕΓΜΑ
- ΙΣΤΟΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ
- Major Histocompatibility Complex

- Σημαντικό – καθορίζει την ταχεία ή μη απόρριψη των μοσχευμάτων
- Επηρεάζει σημαντικά την ανοσιακή απάντηση

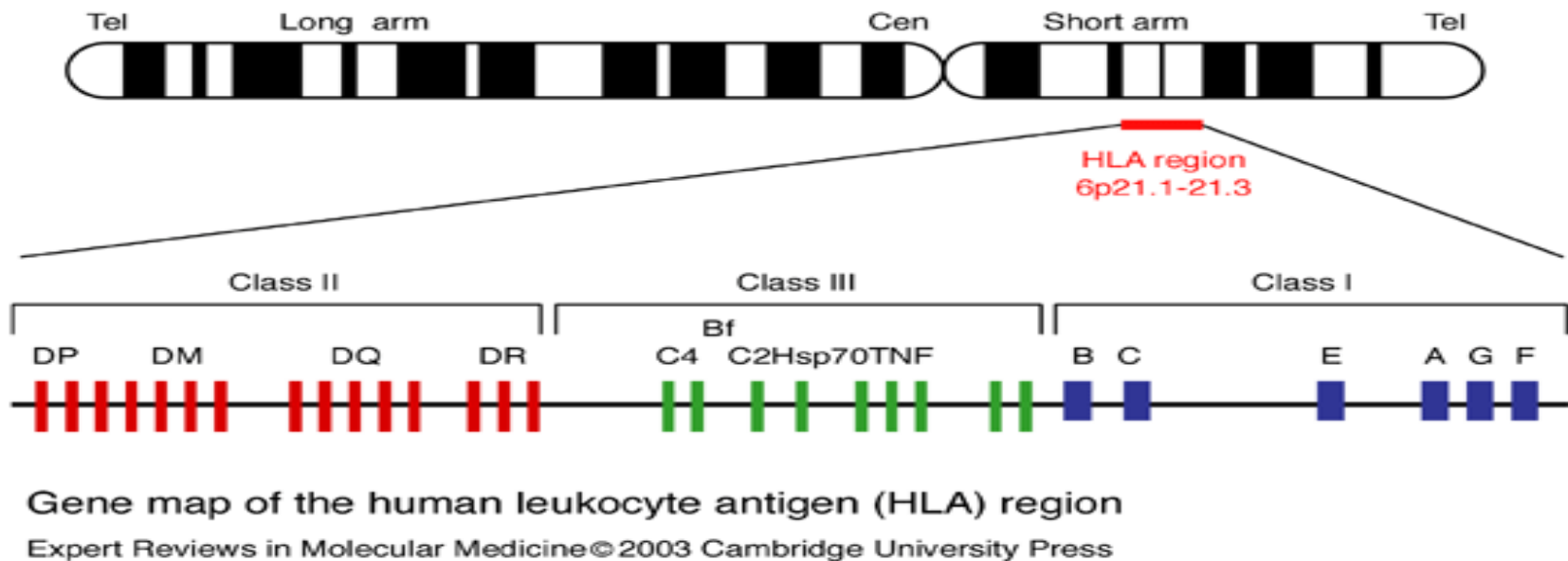
Κατέχει πρωταρχικό ρόλο στην ανοσιακή αναγνώριση καθώς και στην ανάπτυξη και ρύθμιση τόσο της κυτταρικής όσο και της χυμικής ανοσίας = **ΜΟΡΙΟ ΚΛΕΙΔΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ**



ΑΜΥΝΑ

- ΔΙΑΚΡΙΣΗ “ΙΔΙΟΥ” ΑΠΟ “ ΞΕΝΟ”
- ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΙ ΕΞΟΥΔΕΤΕΡΩΣΗ ΞΕΝΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ
(ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΚΑ Η ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΚΑ)

Chromosome 6



Τάξης I

HLA-A,B,C

HLA-E,F,G

HLA-H.J.K.L

Τάξης II

DR υποπεριοχή – 1 DRA, 9 DR(B1-B9)

DQ και DP – 2A και 2B (DQA1,DQA2,DQB1,DQB2,DPA1,DPA2,DPB1,DPB2)

TAP1,TAP2(Transporter involved in antigen processing)

LMP2,LMP7 πρωτεασών(low molecular weight polypeptides)

HLA-DMA, -DMB

Τάξης III

Γονίδια C2 και C4, γονίδιο 21-υδροξυλάσης, γονίδια TNFα και TNFβ, γονίδια της θερμικής θερμοπληξίας HSP 70-1 και HSP 70-2 .

Βασικά χαρακτηριστικά του συστήματος ΗΛΑ

ΠΟΛΥΓΟΝΙΔΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Πολλά διαφορετικά ΗΛΑ τάξης I και II γονίδια που κωδικοποιούν για διαφορετικά ΗΛΑ μόρια

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ

Το πιο πολυμορφικό σύστημα στο ανθρώπινο γονιδίωμα (ΗΛΑ-B)

Μεγάλη ποικιλία αλληλομόρφων για κάθε γονιδιακή θέση

Πολυμορφισμός: ποικιλομορφία σε ένα γενετικό τόπο και στο προϊόν του εντός ενός είδους₂

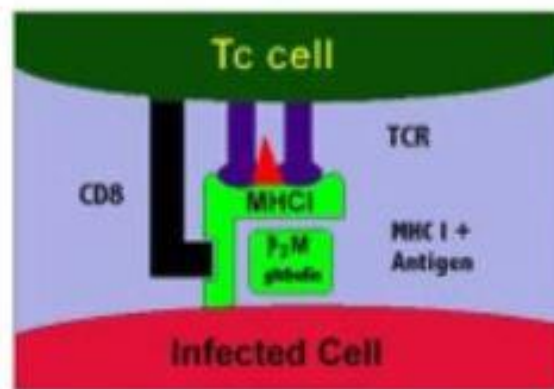
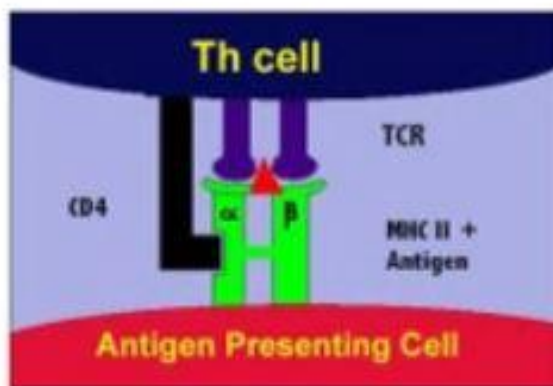
Αλληλόμορφα ή αλληλία: εναλλακτικές μορφές ενός γονιδίου

Αποτέλεσμα:

Παρουσία μεγάλης ποικιλότητας ΗΛΑ μορίων σε πληθυσμιακό επίπεδο.

Δυνατότητα δέσμευσης μεγάλου φάσματος αντιγονικών πεπτιδίων

Ο υποδοχέας του T κυττάρου αναγνωρίζει το ξένο αντιγονικό πεπτίδιο μόνο όταν παρουσιάζεται μέσω HLA μορίων.

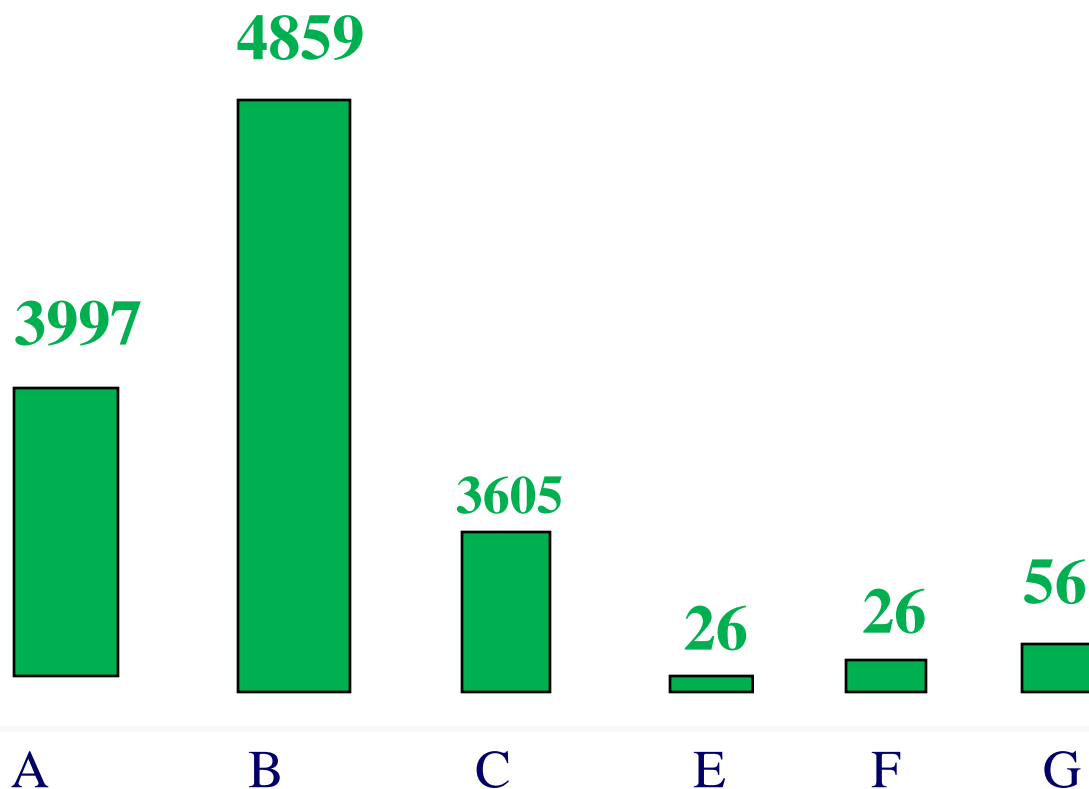


CD4+ T cell \implies HLA class II

CD8+ T cell \implies HLA class I

Ο ρόλος του MHC συστήματος είναι σημαντικός στην ειδική ανοσιακή απόκριση, αφού μεταφέρει και παρουσιάζει το «ξένο» αντιγονικό πεπτίδιο στα παρθένα T-λεμφοκύτταρα με αποτέλεσμα την ενεργοποίησή τους

Πολυμορφισμός HLA τάξης I γονιδίων (αλληλίων)



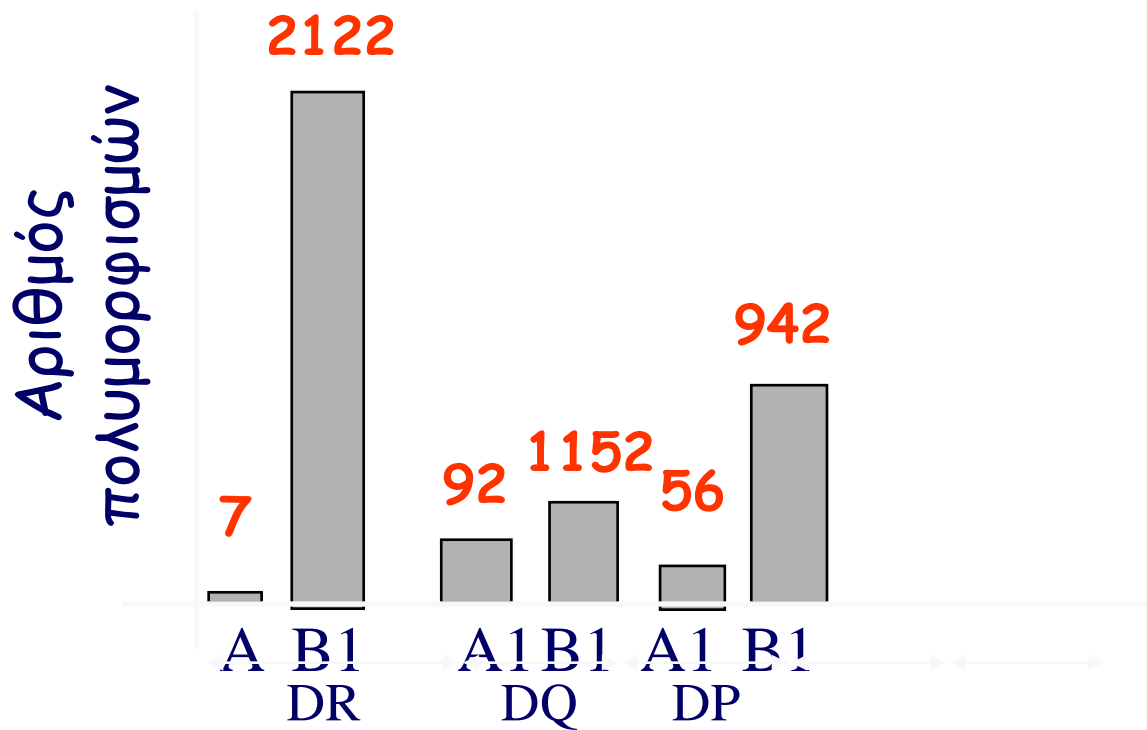
Αριθμός
Πολυμορφισμών



THE ANTHONY NOLAN
BONE MARROW TRUST
Where leukaemia meets its match

www.anthonynolan.org.uk/HIG/index.html **December 2017**

Πολυμορφισμός HLA τάξης II γονιδίων (αλληλίων)



Data from www.anthonynolan.org.uk/HIG/index.html

December 2017





Το σύστημα ΗΛΑ

- Το πλέον **πολυμορφικό γενετικό** σύστημα στον άνθρωπο και περιλαμβάνει **γονίδια** που συμμετέχουν στην
 - έναρξη
 - επίτευξη
 - ρύθμιση

της ανοσιακής απάντησης

Το σύστημα HLA/MHC

- “The MHC includes a large number of genes involved in the immune response and has long been recognized as the most important genomic region in relation to disease susceptibility” ..

D.MONOS 2017

.... και αυτή η σημαντική σχέση του MHC με τη **προδιάθεση για νοσήματα** προκύπτει **ΚΑΙ** από τις **νεότερες τεχνολογικές εφαρμογές** ανάλυσης ολόκληρου του γονιδιώματος

-**GWAS** μέσω πολυμορφισμών- **SNPs** genotyping
και

-**Next –generation sequencing**
Αλληλούχιση επόμενης γενιάς

Εφαρμογές μελετών HLA

- Είναι καθοριστικός παράγοντας στην **απόρριψη** μοσχεύματος
- Επηρεάζει ουσιαστικά την **ανοσιακή απάντηση**
- Έχει σημαντική χρησιμότητα στην ανοσογενετική διερεύνηση **νοσημάτων (HLA συσχετίσεις)**
- Χρησιμεύει για την **φυλογενετική ανάλυση** διαφόρων πληθυσμών της γης
- Διερεύνηση **πατρότητας** - Ιατροδικαστική

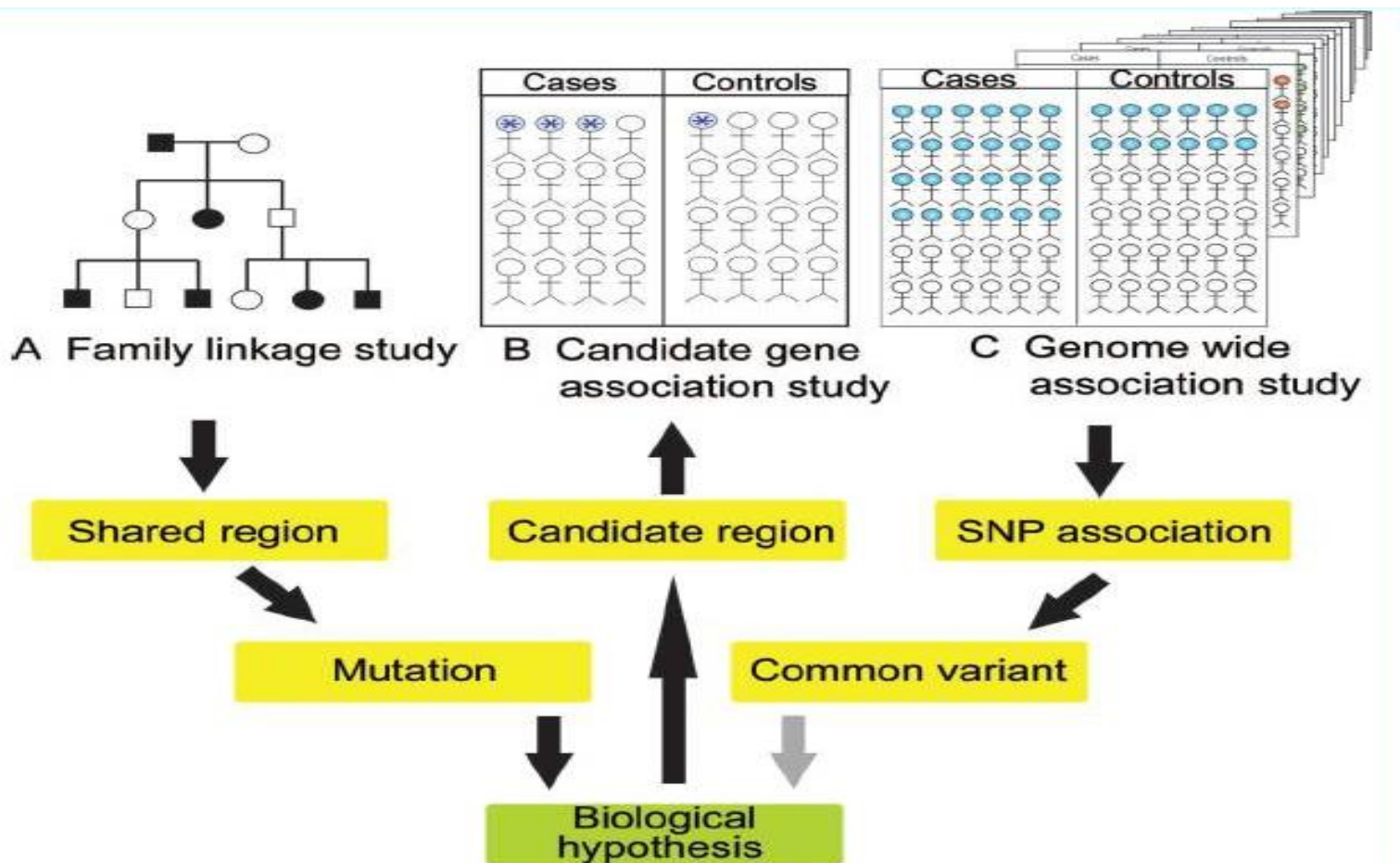


Πρώτες συσχετίσεις νοσημάτων με HLA

- 1967** Νόσος του Hodgkin - «ομάδα» HLA B5, B35, B18
- 1970** Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία - HLA-A2
- 1973** **Αγκυλωτική σπονδυλίτιδα - B27**
πρώτη πολύ ισχυρή συσχέτιση!!
- 1985** Ανασκόπηση Terasaki - **500** νοσήματα!

Τρεις τρόποι προσδιορισμού γονιδίων που σχετίζονται με νόσημα

A: μελέτες οικογενειών **B:** πληθυσμιακές μελέτες (ομάδες ασθενών - υγιείς μάρτυρες πληθυσμού) **C:** Μελέτες ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS) μέσω γενετικών πολυμορφισμών (SNP)



Μηχανισμοί πρόκλησης νοσημάτων μέσω HLA

- γονίδια ανοσιακής απάντησης
 - επηρεάζουν διαφοροποίηση και ωρίμανση των **T κυττάρων** στο Θύμο
 - καθορίζουν τη επεξεργασία-**δέσμευση των πεπτιδίων-παρουσίαση στα T κύτταρα**
- λειτουργούν ως υποδοχείς για ιούς
- λειτουργούν ως υποδοχείς για **ίδια** πεπτίδια
- Linkage Disequilibrium (LD) με το υπεύθυνο γονίδιο για τη νόσο
π.χ. Ψωρίαση-συσχέτιση με HLA-C*06:02σε LD με γονίδιοPSORS1
- Άλλοι άγνωστοι μηχανισμοί υπό διερεύνηση!!

Συσχέτιση μεταξύ HLA δεικτών και διαφόρων νοσημάτων

Νόσημα	Συχνότητα %	
	HLA δείκτης	Σχετικός κίνδυνος
Αγκυλωτική σπονδυλίτιδα	B27	>150
Νόσος Reiter's	B27	>40
Οξεία ιριδοκυκλίτιδα	B27	>20
Υποξεία θυρεοειδίτιδα	B35	14
Ψωρίαση vulgaris	Cw6	7
Ναρκοληψία	DR2/DQ6	>100
Νόσος Grave's	DR3	4
Βαριά μυασθένεια	DR3	2
Νόσος Addison's	DR3	5
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	DR4	9
Νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα	DR8	8
Κοιλιοκάκη	DQ2	>250
Σκλήρυνση κατά πλάκας	DR2/ DQ6	12
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I	DQ8	14
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I	DQ6	0.02

Αγκυλωτική σπονδυλίτιδα και B27 RR>150 !!

- **1973** - πολύ ισχυρή HLA συσχέτιση **HLA-B27**
- μελέτες ασθενών καυκάσιας προέλευσης
- ασθενείς **B27: 90%** ↔ γενικός πληθυσμός: **5-10%**
- **RR>150**

HLA B27 αλληλία και ΑΣ

αλληλία

B*27:02

B*27:04

B*27:05

B*27:07

ισχυρές συσχετίσεις

B*27:06

B*27:09

καμία ή πολύ ασθενή συσχέτιση

B27 και Έλληνες ασθενείς

B*27:02

33%

B*27:05

67%

Φ.Μ.

5,7%

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 & Ανοσογενετική

- Οργανοειδικό αυτοάνοσο νόσημα — καταστροφή νησιδίων παγκρέατος με αυτοάνοσο μηχανισμό
- Γενετική Προδιάθεση κυρίως μέσω HLA παραγόντων
- **Εκτιμώμενος κίνδυνος εμφάνισης ΣΔΤ1:**
 - Δίδυμος ομοζυγώτης αδελφός: **35%-50%**
 - Αδελφός/ή με 2 όμοιους απλότυπους: **15%-25%**
 - Αδελφός/ή με 2 διαφορετικούς HLA απλότυπους: **1%**

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔΤ1) & Ανοσογενετική

- Αρχικές συσχετίσεις με HLA DR3, DR4
↓
- Κύρια συσχέτιση **HLA DQ8**
- DR3, DR4 – **90 - 95%** (μελέτες σε Καυκασίους)
- **DR3, DQ2 / DR4, DQ8 – RR > 20**
- Κύριες HLA συσχετίσεις : μόρια **HLA- DQ**

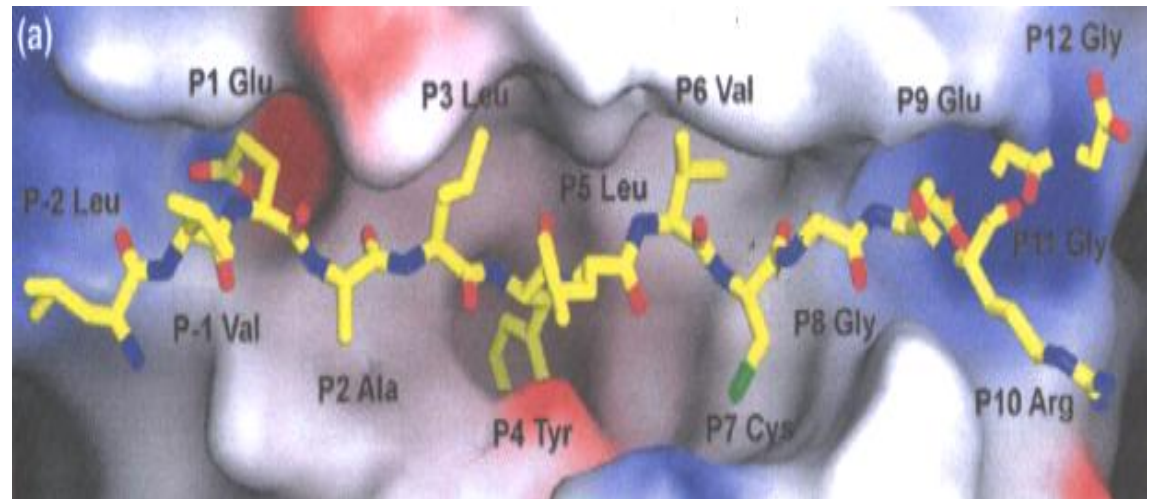
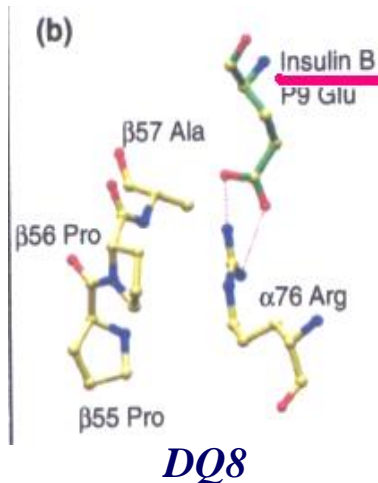
ΣΔΤ1 και απλότυποι DR – DQ

- Οι προσφέροντες **επιδεκτικότητα** απλότυποι:
 - **υψηλού κινδύνου** **DRB1*04:01- DQB1*03:02**
 - **υψηλού κινδύνου** **DRB1*04:05- DQB1*03:02**
 - **υψηλού κινδύνου** **DRB1*03- DQB1*02:01**
- **Προστατευτικός** απλότυπος: **DR2 - DQB1*06:02**
- «Προδιαθεσικά» και «προστατευτικά» αλληλόμορφα προσδιορίζουν δομικές διαφορές HLA μορίων που συνεπάγονται και **λειτουργικές** διαφορές στην **αντιγονοπαρουσίαση** και πυροδότηση μηχανισμών **κυτταρικής ανοσίας**.

Δομικές διαφορές μορίων DQ

DQβ αλυσίδα θέση 57 : ασπαρτικό οξύ → **προστασία**
βαλίνη
σερίνη
αλανίνη } **ΕΠΙΔΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ**

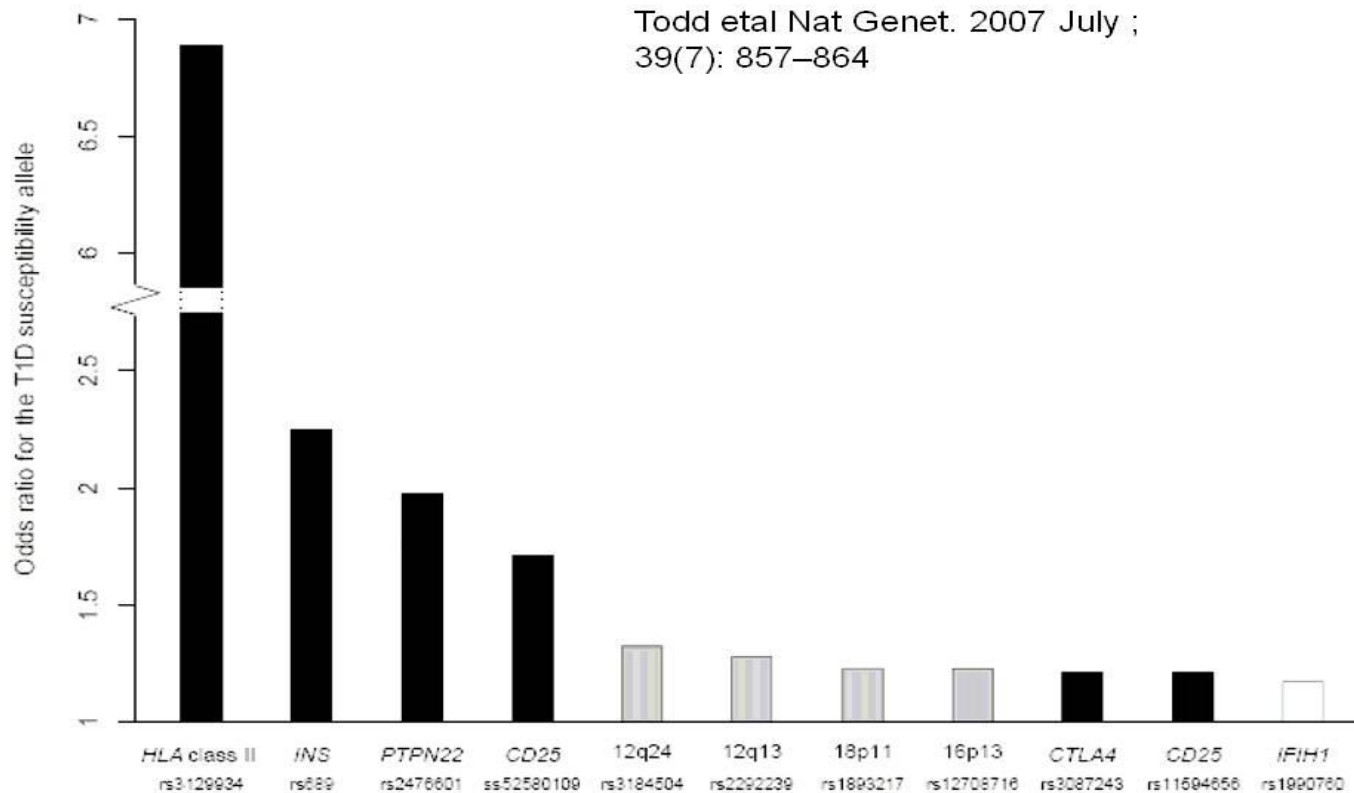
DQα αλυσίδα θέση 52 : απουσία αργινίνης → **προστασία**
παρουσία αργινίνης → **ΕΠΙΔΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ**



Σύμπλεγμα μορίου HLA DQ8 και πεπτιδίου ινσουλίνης (9 - 23)

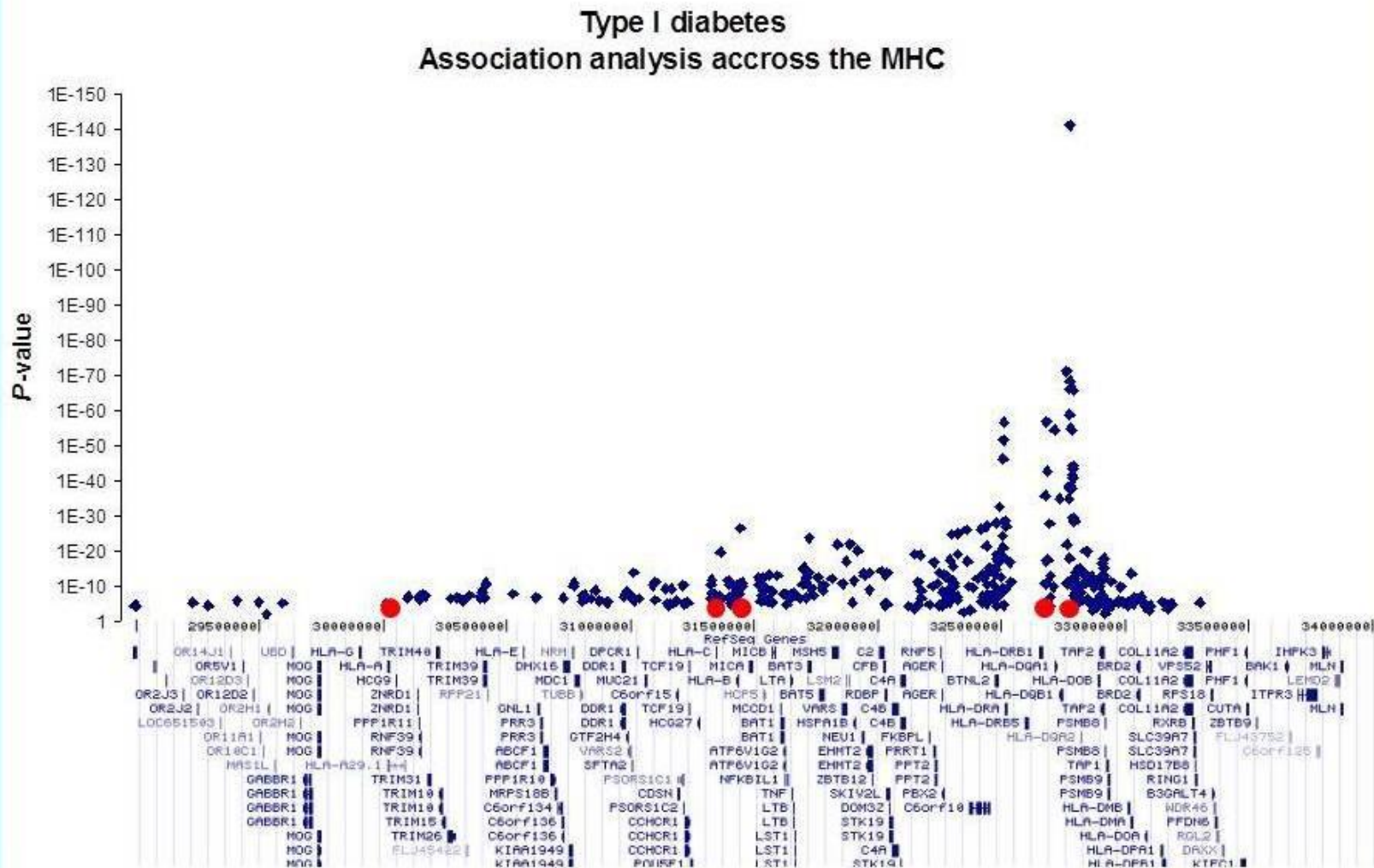
Δεν είναι η πλήρης ερμηνεία της γενετικής προδιάθεσης του ΣΔΤ1

Γονίδια που έχουν συσχετισθεί με ΣΔΤ1 (HLA και μη HLA)



Περιοχή HLA DR-DQ (40%) / Γονίδιο ινσουλίνης
στο χρωμόσωμα 11 (10%) και άλλα
(γονίδιο CTLA-4 –χρωμ 4 / γονίδιο ILRA (CD25)
όλα με μικρή συμμετοχή στη γενετική προδιάθεση!!!

ΣΔΤ1 και πολυμορφισμοί SNPs στην περιοχή MHC



Νεότερες γενετικές μελέτες ΣΔΤ1 έδειξαν

με τις νεότερες μεθόδους ανάλυσης ολόκληρου του γονιδιώματος (**GWAS** μέσω πολυμορφισμών- **SNPs** → αναγνωρίστηκαν περίπου **50** μη HLA γενετικοί τόποι ΑΛΛΑ το HLA στη γενετική **προδιάθεση** του ΣΔΤ1 έχει τον κύριο ρόλο

Μελλοντικοί στόχοι:

- πλήρη αποκάλυψη των παθογενετικών μηχανισμών νόσου
- ανάπτυξη νέων μεθόδων ελέγχου με τις στρατηγικές πρόληψης
- πιθανή ανάπτυξη νέων θεραπευτικών αγωγών



Κοιλιοκάκη και ανοσογενετική

- Η κοιλιοκάκη είναι νόσημα του εντέρου αυτοανόσου τύπου
- Προκαλείται από τη γλουτένη της τροφής (δυσανεξία)
- Εμφανίζεται σε **γενετικώς προδιατεθειμένα** άτομα
- Χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενός συνδυασμού
 1. **Εντεροπάθειας (χρόνια φλεγμονή βλεννογόνου λεπτού εντέρου)**
 2. Γαστρεντερικών και έξω-εντερικών κλινικών εκδηλώσεων
 3. **Ειδικών αυτοαντισωμάτων (έναντι του ενδομυίου και έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης)**
 4. **HLA-DQ2 ή/και DQ8 μορίων**



Επιδημιολογία

▶ Επιπολασμός

- Στο γενικό πληθυσμό

(Ευρώπη-ΗΠΑ)

– 1:100 έως 1:250

- ▶ Υψηλά ποσοστά νόσησης μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων 70-75%



Παθογένεια

- Γενετική προδιάθεση
(HLA και μη HLA γονίδια)
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες
 - Διαιτητικοί → κύριο εξωγενές έναυσμα → γλουτένη
 - Άλλοι
 - Ιογενείς λοιμώξεις
 - Θηλασμός (διάρκεια-πρόσληψη γλουτένης)
 - Φύλο



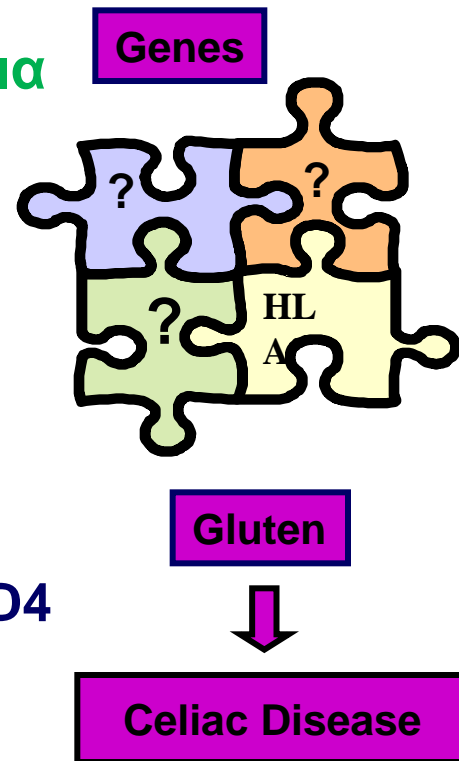
Γενετική

- Πολυγενετική διαταραχή
- Συσχετίζεται ισχυρά με τα HLA γονίδια που κωδικοποιούν τα DQ2 ή/και DQ8 μόρια (RR>250) !!

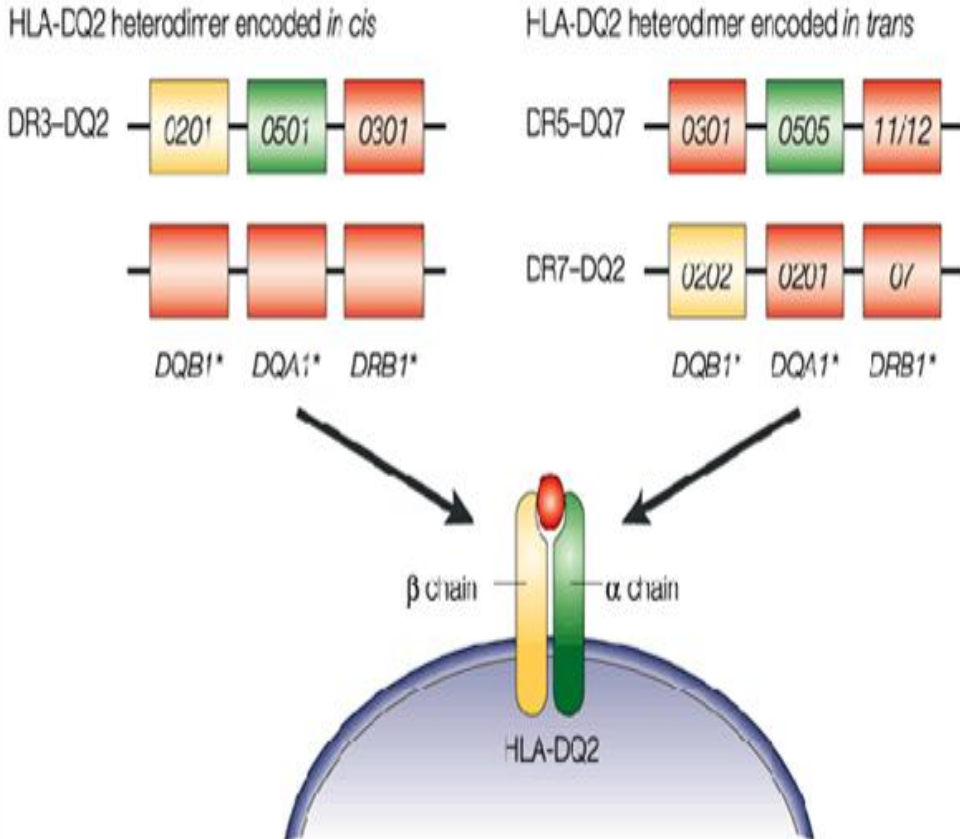
- Και άλλα γονίδια μη HLA (περίπου 64) εμπλέκονται στη παθογένεια και υπολογίζεται ότι συνεισφέρουν το 10% της γενετικής προδιάθεσης π.χ.

2q33 - CTLA4 (γονίδιο ανοσορρυθμιστικό των CD4

4q27 - γονίδια της IL2 και IL21
(ανοσορύθμιση των Th17)

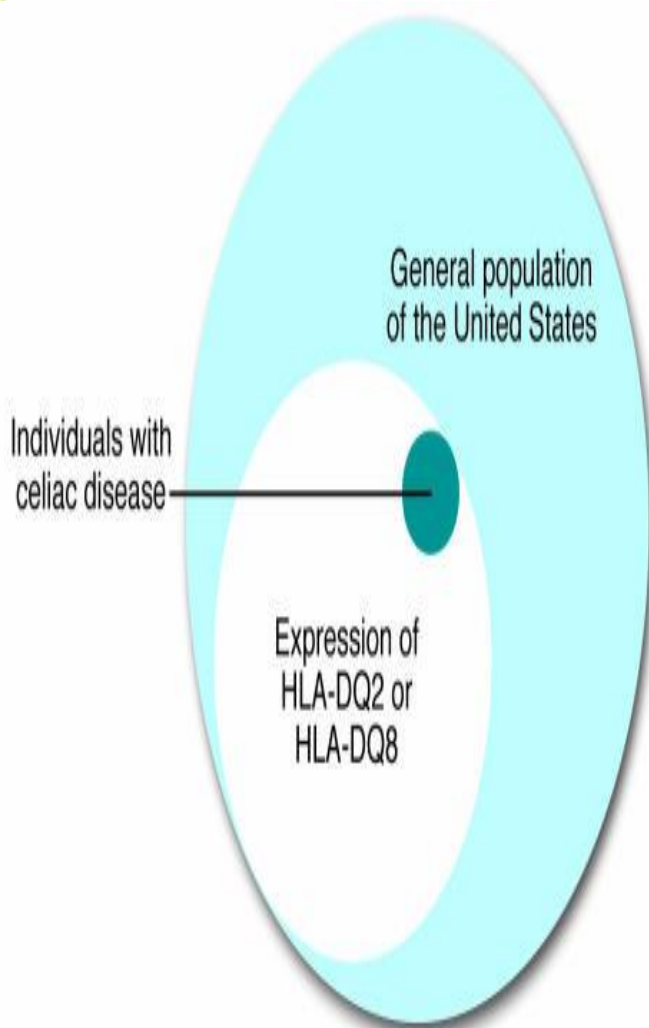


HLA και γενετική προδιάθεση



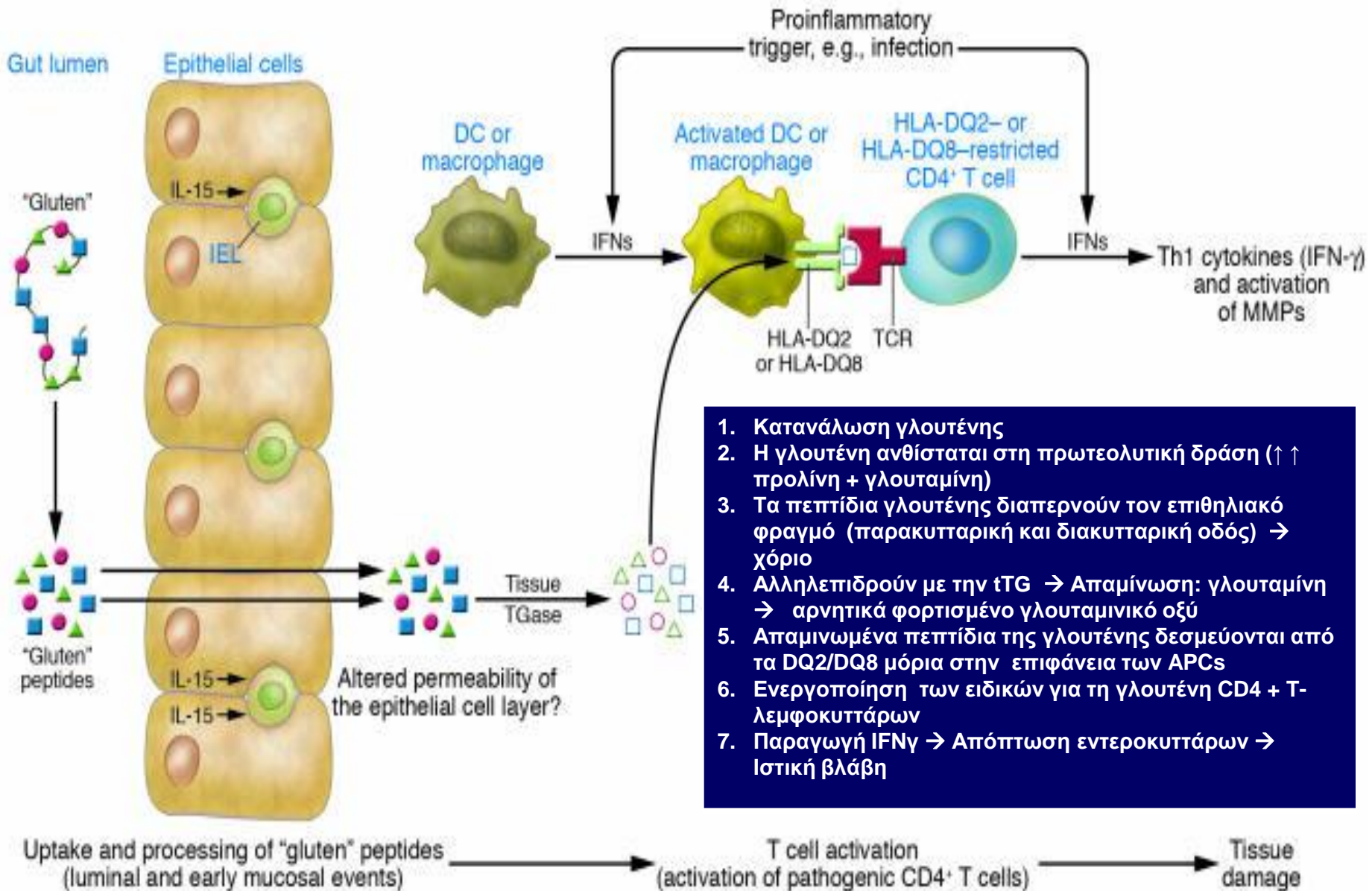
- 90-95% των ασθενών: HLA-DQ2 μόριο (DQB1*02 και DQA1*05 αλληλία)
- 5-10% των ασθενών: HLA-DQ8 μόριο (DQB1*03:02 και DQA1*03:01)
- Μικρό ποσοστό ασθενών φέρει μόνο το - DQB1*02 ή σπάνια το DQA1*05 γονίδιο

Αξία HLA τυποποίησης



- Η HLA-DQ γονιδιακή τυποποίηση (HLA-DQB1*-DQA1*) αποτελεί σημαντικό κριτήριο στο διαγνωστικό αλγόριθμο της νόσου (κριτήρια ESPGHAN)
- Συμβάλλει καθοριστικά στη διάγνωση
- Απουσία DQ2 DQ8 αποκλείει τη νόσο με ακρίβεια 98-99%

Παθογένεια κοιλιόκακης



1. Κατανάλωση γλουτένης
2. Η γλουτένη ανθίσταται στη πρωτεολυτική δράση (↑ ↑ προλίνη + γλουταμίνη)
3. Τα πεπτιδίδια γλουτένης διαπερνούν τον επιθηλιακό φραγμό (παρακυτταρική και διακυτταρική οδός) → χόριο
4. Αλληλεπιδρούν με την tTG → Απαμίνωση: γλουταμίνη → αρνητικά φορτισμένο γλουταμινικό οξύ
5. Απαμινωμένα πεπτιδίδια της γλουτένης δεσμεύονται από τα DQ2/DQ8 μόρια στην επιφάνεια των APCs
6. Ενεργοποίηση των ειδικών για τη γλουτένη CD4+ T-λεμφοκυττάρων
7. Παραγωγή IFNγ → Απόπτωση εντεροκυττάρων → Ιστική βλάβη

Παρουσίαση πεπτιδίων γλουτένης στα T →→ ανοσιακή απάντηση → ιστική βλάβη

Ναρκοληψία

- **Νευρολογικό νόσημα** αυτοάνοσου τύπου που επιφέρει μεγάλη διαταραχή του ύπνου και καταπληξία.

- **Πολύ ισχυρή HLA συσχέτιση** με νόσημα



DQBI *06:02 (DR2 – DQ6) RR > 150

- Γονιδιακή μετάλλαξη υποδοχέα υποκρετίνης τύπου 2 HCRTR2

Γενετική σύνδεση (LD) HCRTR2 με HLA **DQBI *06:02**



Γενετικές μελέτες συσχετίσεων με λοιμώδη νοσήματα

Η επιδεκτικότητα σε λοιμώδη νοσήματα και οι συσχετίσεις με γενετικούς παράγοντες του ξενιστή έχει μελετηθεί σε :

- Ιογενή (HIV/AIDS, ηπατίτιδες Β και C, HPV)
- Βακτηριακά (λέπρα, φυματίωση)
- Παρασιτικά (ελονοσία, λεισμανίαση, σχιστοσωμίαση)



Λοιμώξεις και HLA συσχετίσεις II

- Κλασικές μελέτες: **προστασία** έναντι σοβαρής μορφής **ελονοσίας** που προσφέρει το αλληλίο HLA-B53 στους πληθυσμούς της Αφρικής. **(RR=0,6)**.
- Μεγάλη συχνότητα HLA-B53 στον Αφρικανικό πληθυσμό (>25%)

Ανοσογενετική προσέγγιση HIV / AIDS

- MHC και KIR γονίδια έχουν σημαντικό ρόλο στην επιδεκτικότητα ή αντίσταση στη λοίμωξη HIV.
- Γονίδια HLA-C, HLA-B και CCR5 επιβεβαιώθηκαν ως γονίδια εμπλεκόμενα στην εξέλιξη της νόσου (*Carrington and Naranbhai, 2017*).

- Κλασικές συσχετίσεις:

HLA-B*35

HLA-B*53



↑ επιδεκτικότητα έναντι HIV

HLA-B*27

HLA-B*57

HLA-B*58:01

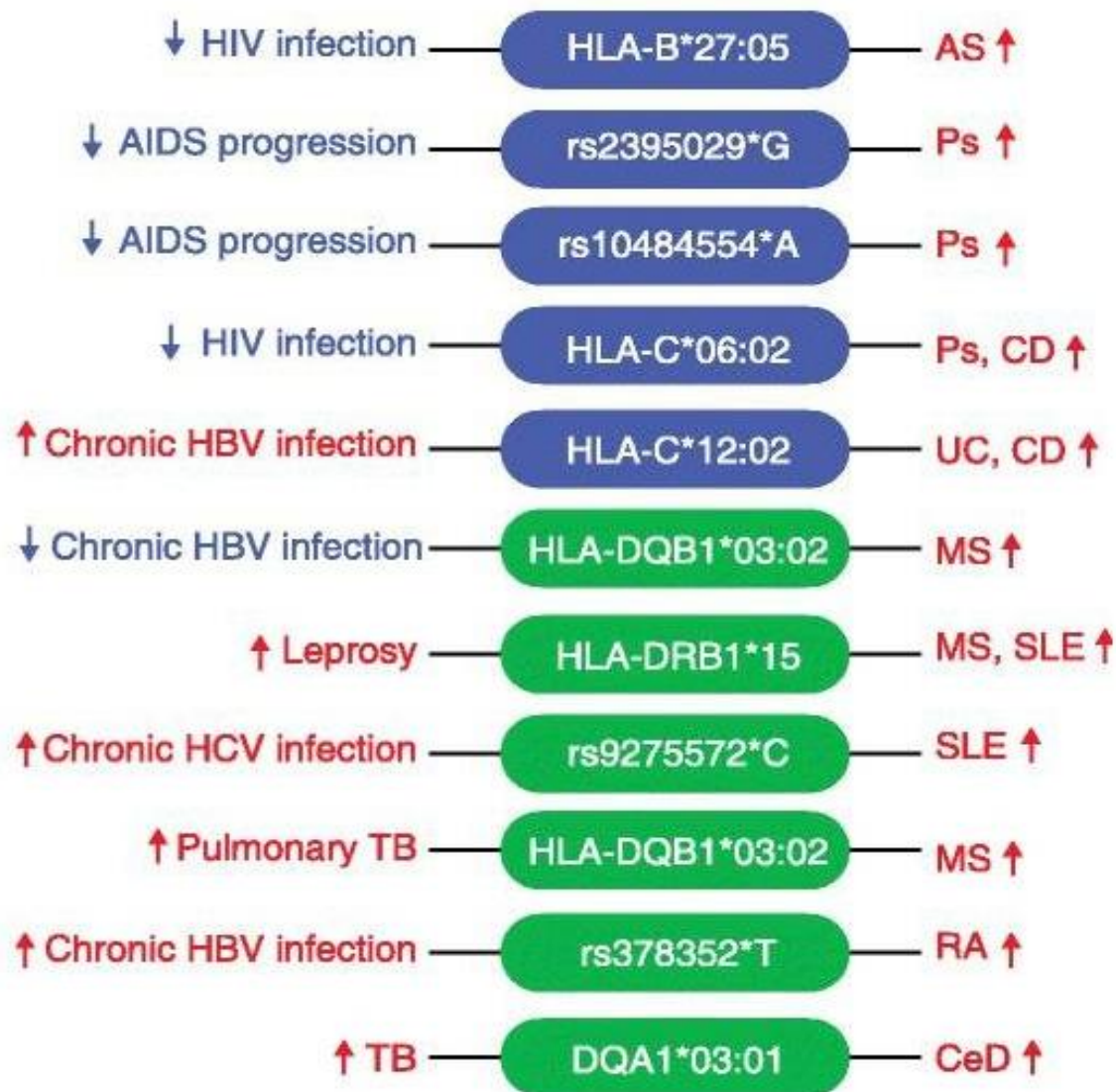


↓ “προστατευτικά» έναντι HIV

- Υπο διερεύνηση για ανάπτυξη φαρμάκων αντι HIV και εμβολίων

(Howell 2014)

Ανοσογενετική προσέγγιση λοιμώξεων και αυτοανοσίας μέσω MHC και SNPs



Μπλέ βέλη = προστασία ή βραδύτερη επέκταση της λοίμωξης

Κόκκινα βέλη = αυξημένη επιδεκτικότητα



Ισχυρές HLA συσχετίσεις με φαρμακευτικές αντιδράσεις

- Υπερευαισθησία στην αλλοπουρινόλη - HLA-B*58:01 (**RR>800**)
- Υπερευαισθησία στην καρβαμαζεπίνη - HLA-B*15:02 (**RR>1000**)
- Υπερευαισθησία στο abacavir - HLA-B*57:01 (**RR>500**)
- International AIDS SOCIETY Guidelines → τυποποίηση για B57 προ χορήγησης abacavir.

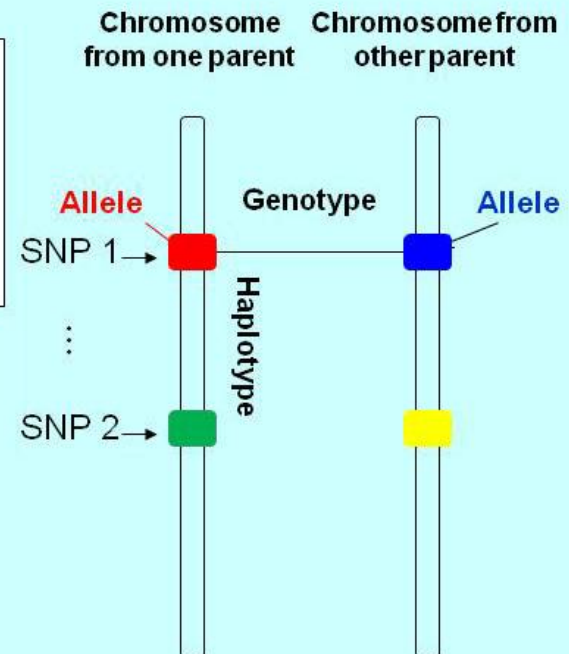
Αποκρυπτογράφηση του γενετικού υποστρώματος των αυτοανόσων νοσημάτων με σύγχρονες προσεγγίσεις - εξελίξεις μετά το 2005-6

Genome-wide association studies (GWAS)
Σημειακοί Νουοκλεοτιδικοί Πολυμορφισμοί (SNPs - για ολόκληρο το γονιδίωμα)

- SNP: Single Nucleotide Polymorphism
- An allele is a single value for a single marker

SNP example:

GTACGTTTCG^G_TGGGCGGGAT



Νεότερες ανοσογενετικές μελέτες

- **Μετα-ανάλυση δέκα αυτοάνοσων νοσημάτων παιδικής ηλικίας - Μέσω Σημειακών Νουκλεοτιδικών Πολυμορφισμών (SNPs-GWAS)**

Νοσήματα:

αυτοάνοση θυροειδίτιδα , ψωρίαση, νεανική χρονία αρθρίτις, πρωτοπαθής χολική κίρρωση, πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, κοιλιοκάκη, νόσος Crohn's ελκώδης κολίτις και σκλήρυνση κατά πλάκας

Ασθενείς: 6,035 παιδιά πάσχοντα και **10,718** υγιείς μάρτυρες πληθυσμιακά ταυτόσημοι

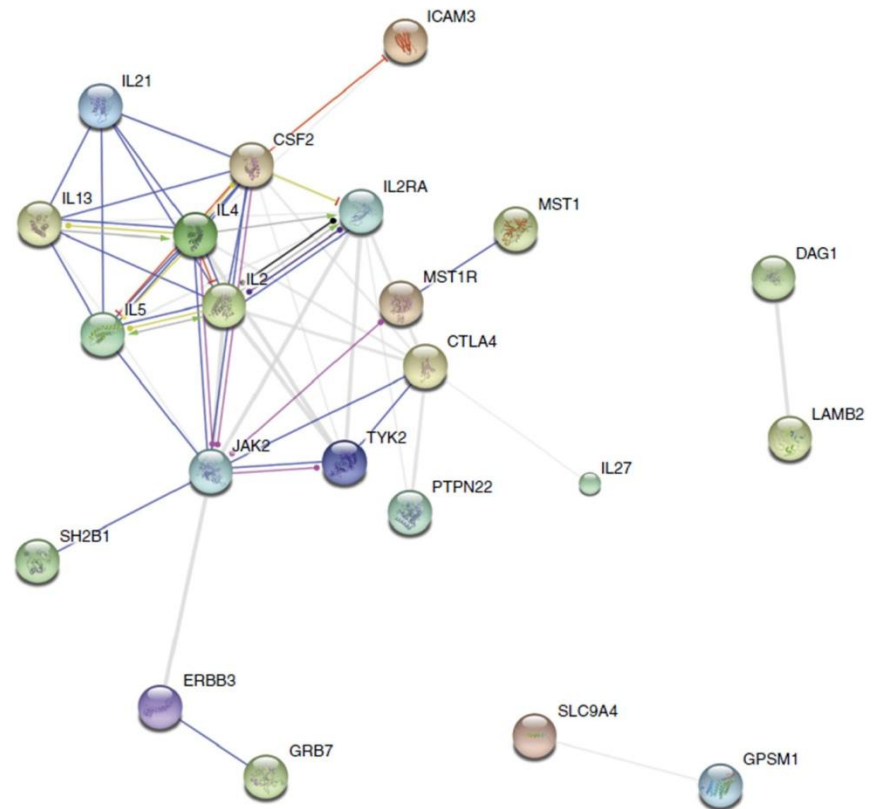
Σκοπός της μελέτης: ο προσδιορισμός των πιθανών κοινών γενετικών παραμέτρων στα δέκα αυτοάνοσα νοσήματα και πώς επηρεάζουν τη γενετική προδιάθεση

Meta-analysis of shared genetic risk associations across ten pediatric autoimmune diseases Nat Med . 2015 September ; 21(9): 1018-1027

Αποτελέσματα ανάλυσης δέκα αυτοανόσων νοσημάτων

Network and protein-interaction analyses demonstrated converging roles for the signaling pathways of type 1, 2 and 17 helper T cells (TH1, TH2 and TH17), JAK-STAT, interferon and interleukin in multiple autoimmune diseases

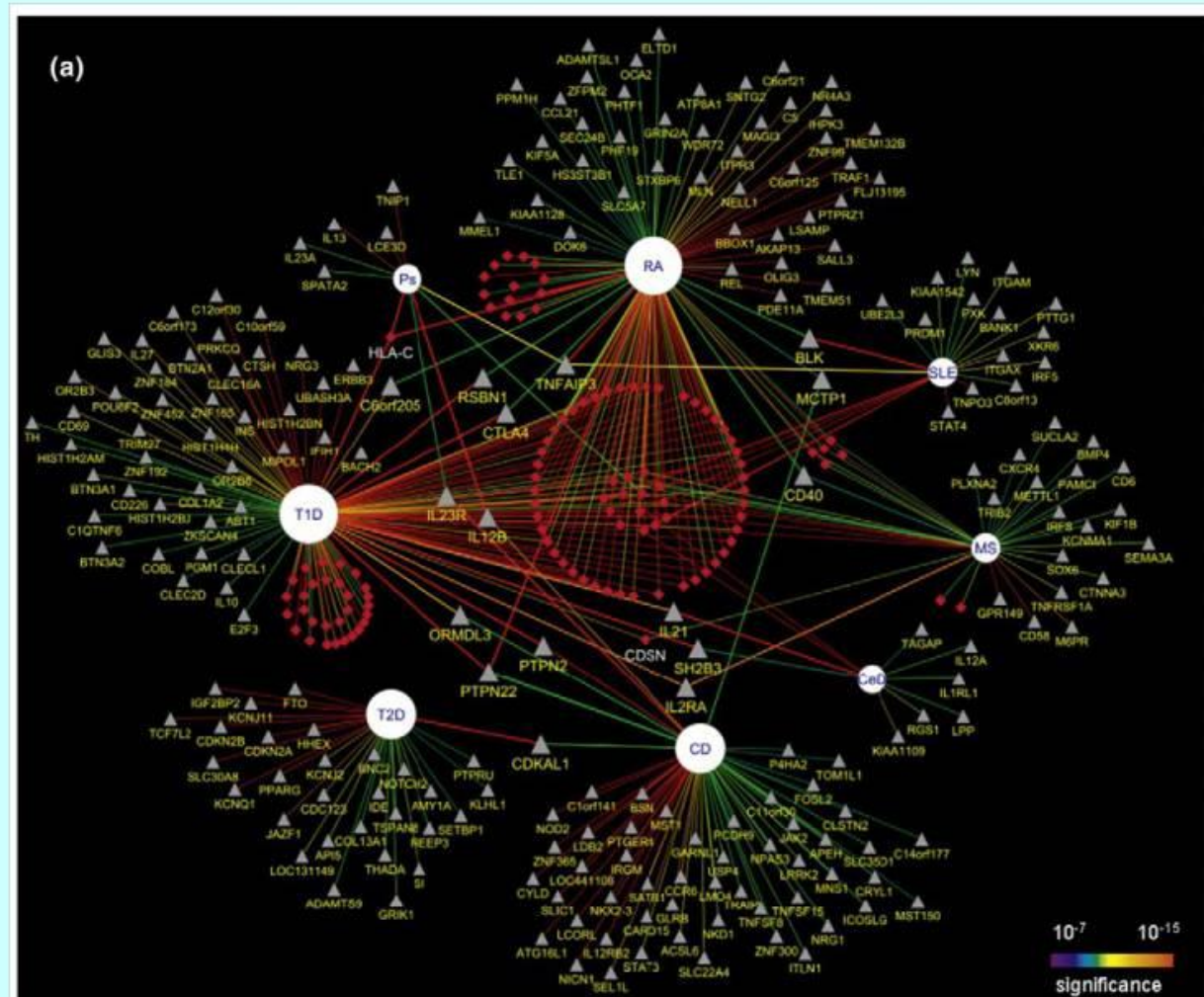
Genetic variants shared across the ten pAIDs reveal autoimmune disease networks



The genetics of autoimmune diseases: a network perspective

Non-MHC genes: 

MHC genes: 



Baranzini S. *Current Opinion in Immunology* 2009, 21:596-605



ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΜΕΣΩ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ

SNP Genotyping - Genome Wide Association Studies (GWAS)

Διαγονιδιακές Μελέτες Σύνδεσης Ασθένειας και Γενετικών Πολυμορφισμών με
Σημειακούς Νουκλεοτιδικούς Πολυμορφισμούς

- **Score >600,000 markers across the genome ('genotyping')**
 - Markers are called "single nucleotide polymorphisms" (SNPs)
- **SNPs selected to capture, or 'tag', the diversity contained within the human genome**
 - If a frequent mutation is causing the disease, at least one SNP on the chip should tag it
- **The 'state' of each SNP for a given person is captured on a 'chip'**
- **Analysis simply asks:**
 - Which SNP states are significantly over-represented or in-deficit in patients compared to controls?
- **Location of 'winner' SNPs then investigated with respect to which genes they reside in**

SNP Genotyping - Genome Wide Association (GWA)

- Score >600,000 markers across the genome ('genotyping')
 - Markers are called "single nucleotide polymorphisms" (SNPs)
- **SNPs selected to capture, or 'tag', the diversity contained within the human genome**
 - If a frequent mutation is causing the disease, at least one SNP on the chip should tag it
- The 'state' of each SNP for a given person is captured on a 'chip'
- Analysis simply asks:
 - Which SNP states are significantly over-represented or in-deficit in patients compared to controls?
- Location of 'winner' SNPs then investigated with respect to which genes they reside in

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ – ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ – ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

**GWAS → associated SNPs → causative genetic polymorphisms →
isolation & analysis of pathways**

Reactome - a curated knowledgebase of biological pathways

The data displayed is for: Homo sapiens Check for cross-species comparison.

Reaction | Experimentally confirmed reaction → | Manually inferred reaction → | Electronically inferred reaction → | Linked reactions →

osis	Botulinum neurotoxicity	Cell Cycle Checkpoints	Ce
repair	DNA Replication	Electron Transport Chain	Gap junction1
ression	HIV Infection	Hemostasis	Infl
gy metabolism	Lipid and lipoprotein metabolism	Membrane Trafficking	Metabo
arbohydrates	Metabolism of nitric oxide	Metabolism of non-coding RNA	Metabolism o
xenobiotics	Nucleotide metabolism	Porphyryn metabolism	Pyruvate me
rotein modification	Regulatory RNA pathways	Signaling by BMP	Siq
by FGFR	Signaling in Immune system	Signaling by Insulin receptor	Siq
y Notch	Signaling by Rho GTPases	Signaling by TGF beta	Siq



www.reactome.org (CSH)



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ I

- Οι τεχνολογικές εξελίξεις των τελευταίων 10-15 ετών, μετά την ολοκλήρωση της αποκωδικοποίησης του ανθρώπινου γονιδιώματος, οδηγούν σε μια **νέα κατεύθυνση**.
- Η **παθοφυσιολογία** των νοσημάτων θα εξετάζεται λεπτομερέστερα σε **επίπεδο DNA** και ολοκληρωμένων βιολογικών αποκρίσεων για την πληρέστερη κατανόησή τους.
- Πολλές εξελίξεις αναμένονται από τη νέα τεχνολογία **NGS** (next generation sequencing) στην ανοσογενετική διερεύνηση νοσημάτων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ II

Από τις νεότερες μελέτες προκύπτουν τα εξής:

1. κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση **και μοριακών μηχανισμών**, επιπλέον των κλινικών συμπτωμάτων
2. πιθανή ανάπτυξη και χορήγηση **εξατομικευμένων** θεραπειών (personalized medicine).

Τα παραπάνω προϋποθέτουν τη συνεργασία της κλινικής ιατρικής με την ανοσολογία, τη γενετική και τη βιοπληροφορική.



ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΜΕΛΕΤΗΘΕΙ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΜΑΣ - ΑΝΟΣΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ (ΚΥΡΙΩΣ HLA)

- **Juvenile chronic arthritis profile in Greek children.**
Acta Paediatrica Japonica. 1998, 40:558-563
- **HLA class II high-resolution genotyping in Greek children with celiac disease and impact on disease susceptibility.** Pediatr Res. 2012 Dec;72(6):625-30. doi: 10.1038/pr.2012.133. Epub 2012 Oct 5..
- **Impact of HLA alleles and cytokine polymorphisms on inhibitors development in children with severe haemophilia A.** Haemophilia. 2013 Sep;19(5):706-10. doi: 10.1111/hae.12168
- **Cytokine gene polymorphisms and graft-versus-host disease in children after matched sibling hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience.** Cell Mol Immunol. 2011 May;8(3):276-80. doi: 10.1038/cmi.2011.4. Epub 2011 Feb 28. PubMed PMID: 21358669.
- **HLA-DR;DQ Polymorphism in childhood acute lymphoblastic leukemia.** 12th Annual Meeting of British Society for Histocompatibility and Immunogenetics, Cambridge 26-28/09/01. **Highest Distinction for overseas abstract** Eur J Immunogenet.,28(4):477
- **Variable clinical presentation of combined immunodeficiency with defective expression in Major Histocompatibility Complex class II. Meeting of the European Group for Immunodeficiencies.** Lugano, Switzerland, Sept. 30-Oct. 3, 1992. Abstracts p22, 94.
- **Class I and Class II HLA associations in childhood acute lymphoblastic leukemia.** XVI Congress of the European Society for Paediatric Haematology and Immunology. May 1997, Thessaloniki, Greece

ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΜΕΛΕΤΗΘΕΙ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΜΑΣ - ΑΝΟΣΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ (ΚΥΡΙΩΣ HLA)

- **HLA alleles as susceptibility factors in pauci-articular juvenile chronic arthritis.** 12th European Immunology Meeting Barcelona 14-17 June 1994. Abstract book W28/38, p 244.
- **HLA Class II and Class II associations in alloimmunized thalassaemic patients.** 1st Balkan and Southeastern European Congress on Histocompatibility and Immunogenetics, Thessaloniki, 6-10/6/1997 σ. 97 Abstract book.
- **Acute Graft-Versus-Host-Disease in children undergoing BMT from identical siblings: involvement of HLA antigens?** 12th European Histocompatibility Conference, 25-27 March 1998 Palais de la Musique et des Congres, Strasbourg, France. Eur J Immunogenet.
- **HLA associations in graft-versus-host disease following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT).** 19th EFI Conference, April 2005, Istanbul, Turkey. Genes Immun. 2005, 6(S 1):51.
- **DR7 and DQ2 predisposing factors for idiopathic steroid-sensitive nephrotic syndrome.** 12th European Immunology Meeting, Barcelona 14-17 June 1994, Abstract Book W28/41, p 245.
- **Implication of HLA class I and class II alleles in IgA deficiency.** Abstract book 14th Histocompatibility Conference, Montpellier France 4-7/04/00.
- **Correlations of HLA antigens with gastritis from Helicobacter pylori in children. March 2009.** 3rd Prize of presentations. 14th Conference of Hellenic Society of Gastroenterology
- **HLA DRB1 AND DQB1 genes associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis** EFI Conference 2016
- **HLA DPB1 mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation (MUD-HSCT) in pediatric Hematological Diseases.** EFI Conference 2017.

Βιβλιογραφία

- John Trowsdale, Julian C. Knight. Major Histocompatibility Complex Genomics and Human Disease. *Annu. Rev. Genom. Human Genet.* 2013; 14: 301-323.
- W. M. Howell. HLA and disease: guilt by association. *International Journal of Immunogenetics*, doi: 10.1111/iji.12088
- P. M. Clark, M. Kunkel, D. S. Monos. The dichotomy between disease phenotype databases and the implications for understanding complex diseases involving the major histocompatibility complex. *International Journal of Immunogenetics*, doi: 10.1111/iji.12236
- Valia Bravo-Egana and Dimitri Monos. The impact of next-generation sequencing in immunogenetics: current status and future directions. *Curr Opin Organ Transplant*, Volume 22, 2017.
- Vivek Naranbhai, Mary Carrington, Host genetic variation and HIV disease: from mapping to mechanism. *Immunogenetics* (2017): 69: 489-498.
- Yun r Li, Jin Li, Sihai D Zhao et al. Meta-analysis of shared genetic architecture across ten pediatric autoimmune diseases. *Nat Med.* 2015 September; 21 (9): 1018-1027, doi: 10.1038/nm.3933
- Fulvia Ceccarelli, Nancy Agmon-Levin, Carlo Perricone. Genetic Factors of Autoimmune Diseases 2017. *Journal of Immunology Research*, Volume 2017, Article ID 2789242.

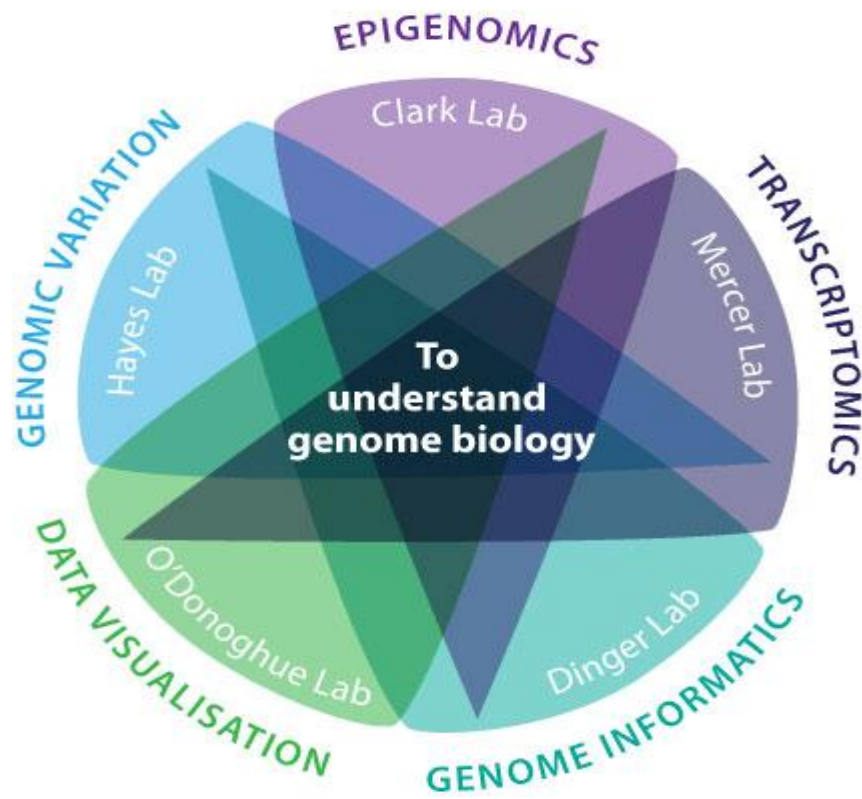
Διεθνείς βάσεις δεδομένων



**OMIM Online Mendelian
Inheritance in Man**

reactome.org





Περαιτέρω μελέτες → Αναμένονται και άλλες σημαντικές εξελίξεις → Στην έρευνα για την αποκάλυψη των μηχανισμών πρόκλησης νοσημάτων

→ Νέες ανοσοδιαγνωστικές εφαρμογές, νέα ανοσοθεραπευτικά σχήματα



Ευχαριστώ!!