

Φυσική αυτοανοσία- Αυτοάνοσα νοσήματα

Πηγή Λυμπέρη

Εργαστήριο Ανοσολογίας
Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ

Φυσική ή φυσιολογική αυτοανοσία

- Ιδιότητες φυσικών αυτοαντισωμάτων (πολυειδικότητα, ιδιότυποι)
- Σημασία/ Ρόλος φυσικών αυτοαντισωμάτων
- Σχέση φυσικής - παθολογικής αυτοανοσίας

Παθολογική αυτοανοσία

- Γενικά στοιχεία
- Μη οργανοειδικά και οργανοειδικά αυτοάνοσα νοσήματα
- Αυτοαντισώματα - ορολογικοί δείκτες στη διάγνωση
- Νεώτερα δεδομένα - θεραπεία

ΦΥΣΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

**ΦΥΣΙΚΑ Ή ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ
ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ (ΦαΑ)**

(NATURAL AUTOANTIBODIES)

ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ-ΑΥΤΟΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ

Στη βασική ιδιότητα του ανοσιακού συστήματος να αντιδρά και να εξουδετερώνει ξένους εισβολείς, προστέθηκε

Η έννοια της αυτοαναγνώρισης

δηλ. η ικανότητα του ανοσιακού συστήματος να αναγνωρίζει τα δικά του συστατικά (ή αυτοαντιγόνα) μέσω των **φυσικών ή φυσιολογικών αντισωμάτων** (ΦαΑ) (natural or naturally-occurring autoantibodies, NAbs) και των **αυτοδραστικών λεμφοκυττάρων**.

Η αυτοανοσία αποτελεί εκδήλωση της φυσιολογικής λειτουργίας του οργανισμού.

ΑΝΤΙΛΗΨΕΙΣ ΣΤΙΣ ΑΡΧΕΣ ΤΟΥ 20οῦ ΑΙΩΝΑ

Η παραγωγή αυτοαντισωμάτων είναι **απαγορευμένη** ->

Αυτοαντισώματα που αναγνωρίζουν ουσίες του ίδιου του οργανισμού, όχι μόνο δεν έχουν καμία χρησιμότητα, αλλά επιπλέον είναι άκρως επιβλαβή, γιατί, όπως διατύπωσε ο **ERLICH**, αν για οποιοδήποτε λόγο παραχθούν, θα οδηγήσουν σε **horror autotoxicus**, δηλαδή στην **αυτοκαταστροφή του οργανισμού**.

-> Προστίθεται η έννοια ότι:

Η σύνθεση αυτοαντισωμάτων καταλήγει σε παθολογική κατάσταση

1960, Burnet, θεωρία της επιλογής των κλώνων --->

σε καθαρά θεωρητική βάση όλα τα μέχρι τότε πειράματα και αποτελέσματα.

Κάθε λεμφοκύτταρο φέρει έναν υποδοχέα που είναι απόλυτα ειδικός για μια αντιγονική δομή και κλώνοι ικανοί να αντιδράσουν με ουσίες του εαυτού καταστρέφονται και εξαφανίζονται κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής -> Εγκαθίσταται η απαραίτητη ανοσολογική ανοχή προς τα αντιγόνα του εαυτού.

-> Η σύνθεση αντισωμάτων που αντιδρούν με ουσίες του εαυτού δεν είναι ένα φυσιολογικό φαινόμενο, αλλά το αποτέλεσμα παθολογικών καταστάσεων.

Τα πρώτα αποτελέσματα που δεν εναρμονίζονται με αυτές τις έννοιες

Το 1900 ο Landsteiner έδειχνε σε ανθρώπινους ορούς, από φυσιολογικά άτομα, την παρουσία αντισωμάτων συγκολλητινών με ειδικότητα για ορισμένες ομάδες ερυθροκυττάρων (ομάδες αίματος ABO) καθώς και διαφόρων άλλων αντισωμάτων.

Τα αντισώματα αυτά, που ονομάστηκαν στη συνέχεια φυσικά αντισώματα, έδειχναν να αντιδρούν συχνά με ασάφεια και όχι με ιδιαίτερα εκλεκτικό τρόπο με διάφορες ουσίες του εαυτού, όπως πυρηνικά οξέα, πρωτεΐνες και κύτταρα.

Τα πρώτα αποτελέσματα που δεν εναρμονίζονται με αυτές τις έννοιες (συνέχεια)

Το 1901, ο Bedreska, μαθητής του Metchnikoff στο Ινστιτούτο Pasteur στο Παρίσι, ανακοινώνει την παρουσία στον ορό φυσιολογικών ζώων από διάφορα είδη, αυτοαντισωμάτων που αντιδρούν με αντι-κυτταροτοξικά αντισώματα, δηλαδή αντισώματα που παρεμποδίζουν την αιμολυτική δράση ορισμένων αυτοαντισωμάτων που αναγνωρίζουν τα ερυθροκύτταρα του οργανισμού.

ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΦΥΣΙΚΩΝ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

1982

NATURALLY OCCURRING ANTIBODIES AGAINST NINE COMMON ANTIGENS IN HUMAN SERA

I. Detection, Isolation, and Characterization

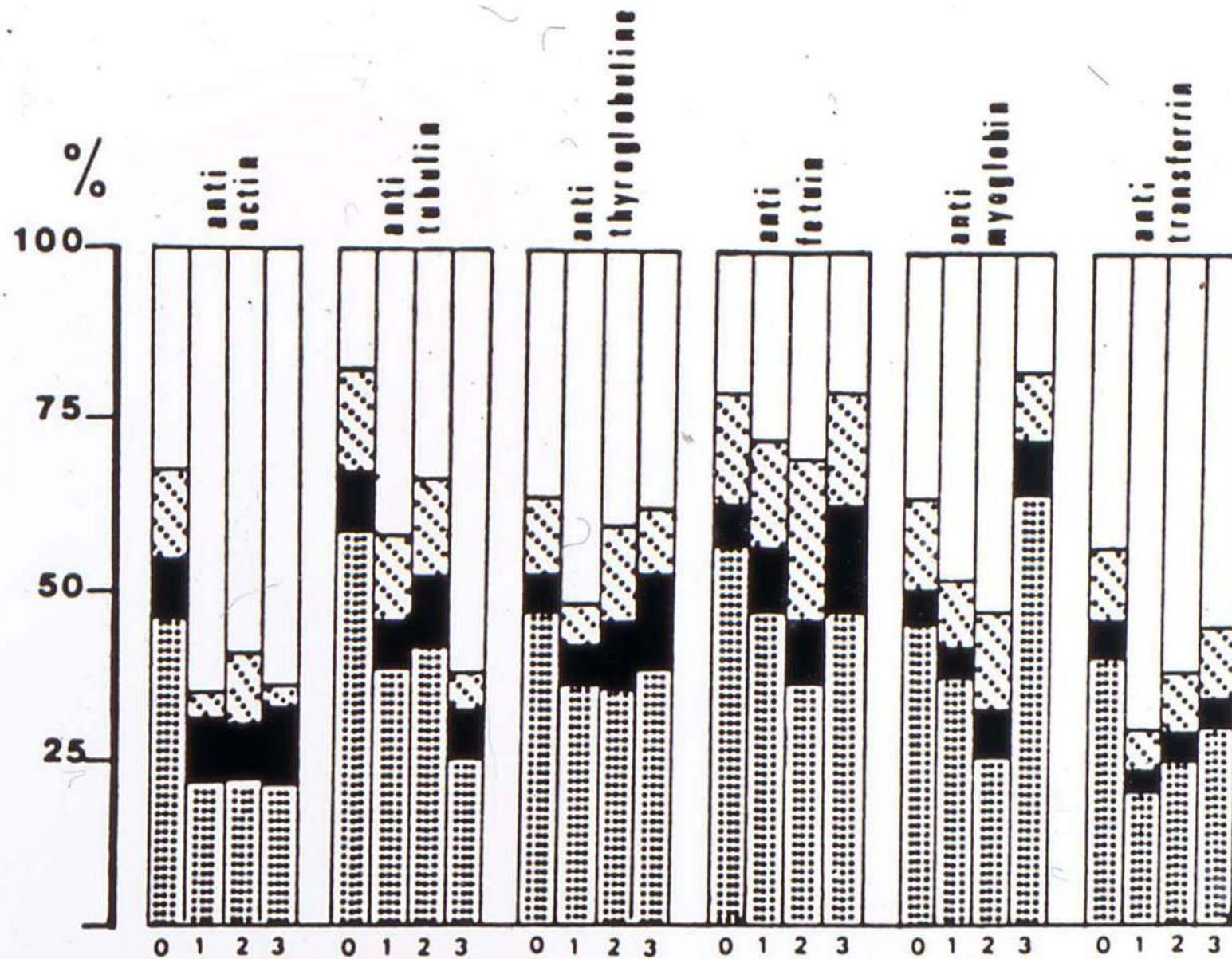
BRIGITTE GUILBERT,¹ GUILLAUME DIGHIERO, AND STRATIS AVRAMEAS

From the Unité d'Immunocytochimie, Département de Biologie Moléculaire, Institut Pasteur, 25, Rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France

ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΤΩΝ ΦαΑ ΜΕ ΧΡΩΜΑΤΟΓΡΑΦΙΑ ΣΥΓΓΕΝΕΙΑΣ

Χρησιμοποιήθηκαν:

- 1 μίγμα ορών από 800 υγιείς δότες
- 3 οροί από υγιείς δότες
- Ανοσοπροσροφητές: τουμπουλίνης, ακτίνης, θυρεοσφαιρίνης, μυοσφαιρίνης, φετουίνης, τρανσφερρίνης, αλβουμίνης, κυτοχρώματος C κολλαγόνου



Percentage of IgG, IgA, IgM, and albumin found in the material eluted from the immunoadsorbents. 0, 800 donors; 1, first donor; 2, second donor; 3, third donor. Reading from top to bottom: clear bars, albumin; hatched bars, IgA; black bars, IgM; dotted bars, IgG.

ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ ΤΩΝ ΦαΑ

Οι πρωτεΐνες που προσδέθηκαν ειδικά στον κάθε ανοσοπροσροφητή δηλ. τα ΦαΑ, απομονώθηκαν και ταυτοποιήθηκαν:

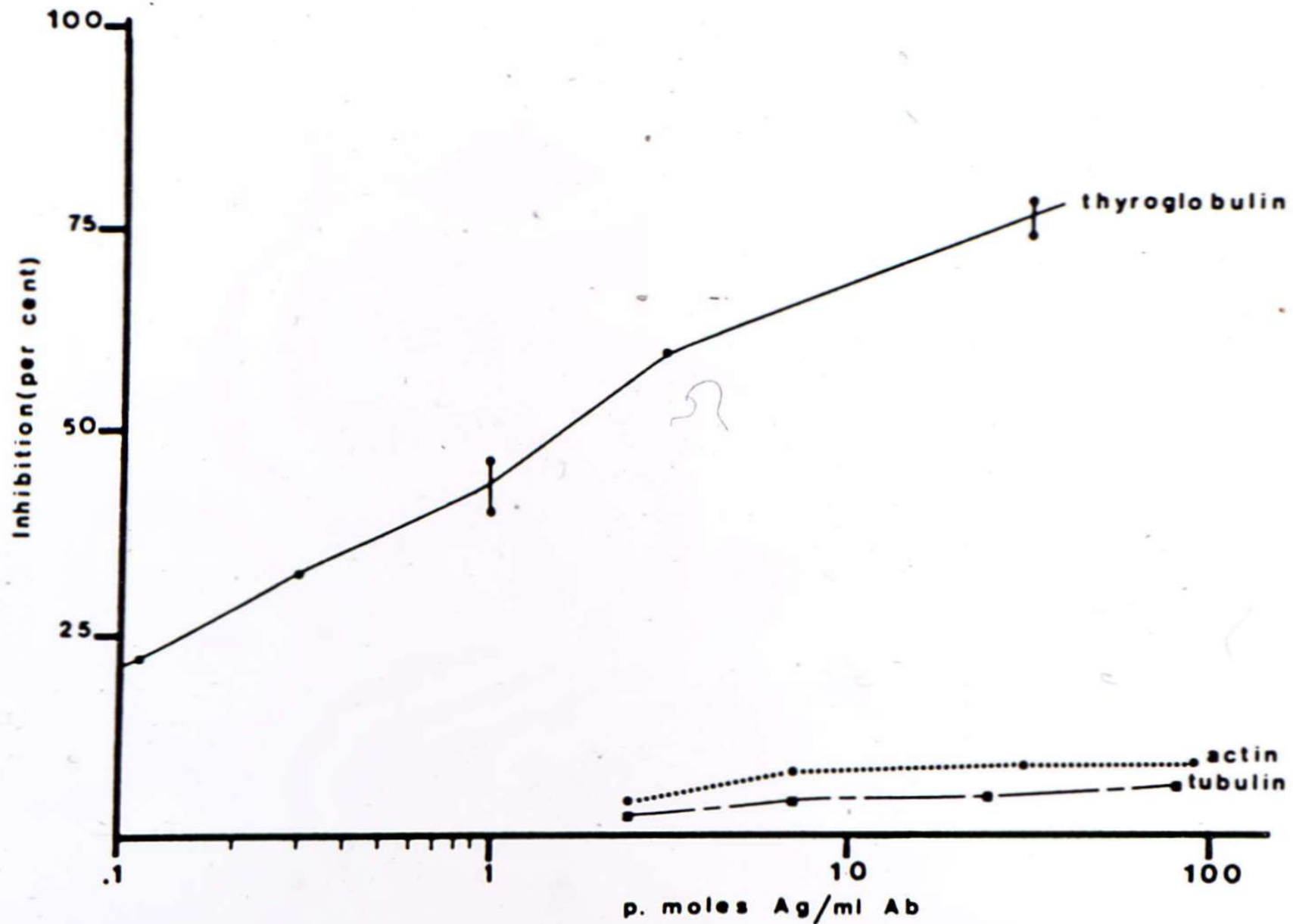
- Ανήκαν και στις τρεις τάξεις των ανοσοσφαιρινών: **IgG, IgM, IgA** και
- Αναγνώριζαν ειδικά τα αντιγόνα πάνω στα οποία απομονώθηκαν μέσω του τμήματος **F(ab')₂** (με μέθοδο ELISA)

Antibody binding to immobilized antigens*

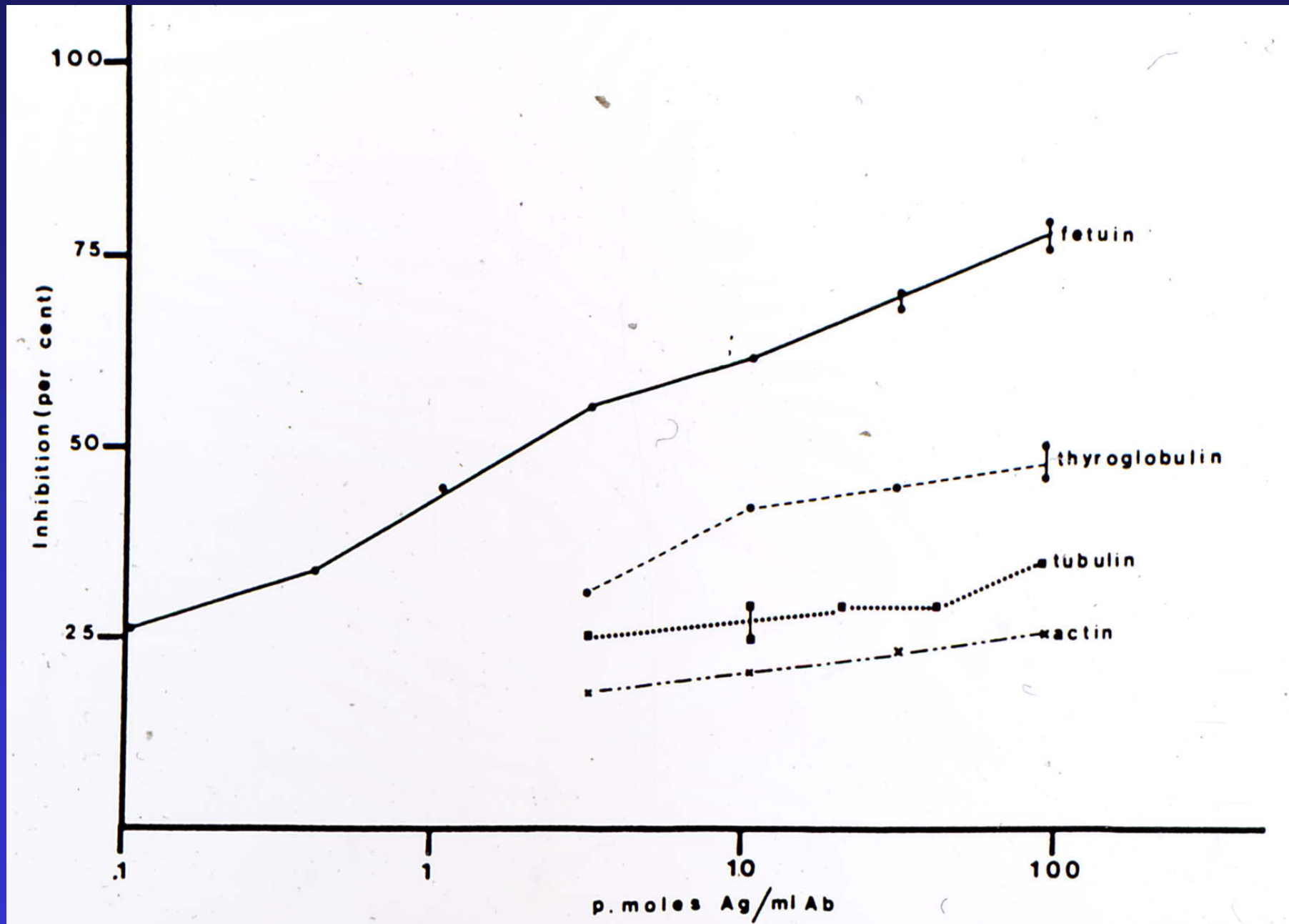
	Anti-Tubulin Antibodies	Anti-Actin Anti- bodies	Anti-Myoglobin Antibodies	Anti-Thyroglob- ulin Antibodies	Anti-Cyto- chrome c Anti- bodies	Anti-Transferrin Antibodies	Anti-Fetuin Antibodies	Anti-Collagen Antibodies	Anti-Albumin Antibodies
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Tubulin	100	12.5	9.6	13.7	9.35	6.87	16	6.87	4.12
Actin	11.26	100	11.26	38.23	11.76	25.08	15.5	25.49	15.68
Myoglobin	26.1	14.28	100	33.33	25	23.33	16.5	41.66	17.66
Thyroglobulin	30.12	28.57	40.75	100	14.28	5.71	33.33	36.75	4.67
Cytochrome c	42.84	20.89	20.89	30.65	100	33.08	20.89	52.5	33.08
Transferrin	24	12	23.52	36.47	17.64	100	24.70	29.41	27.05
Fetuin	48.9	49.6	21.03	56.20	17.5	28.05	100	23	12.00
Collagen	33.44	45.17	47.93	35.86	14.13	30.68	25.05	100	48.62
Albumin	27	17.42	31.18	29.37	12.67	41.5	23.45	41.37	100

* The noncompetitive enzyme-immunoassay was used. Results are expressed in percent of enzymatic activity. The values obtained with the antigen homologous antibody were considered to be 100%. Antibodies were assayed at 100 μ g/ml.

ΜΟΝΟΕΙΔΙΚΟ ΦΥΣΙΚΟ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑ

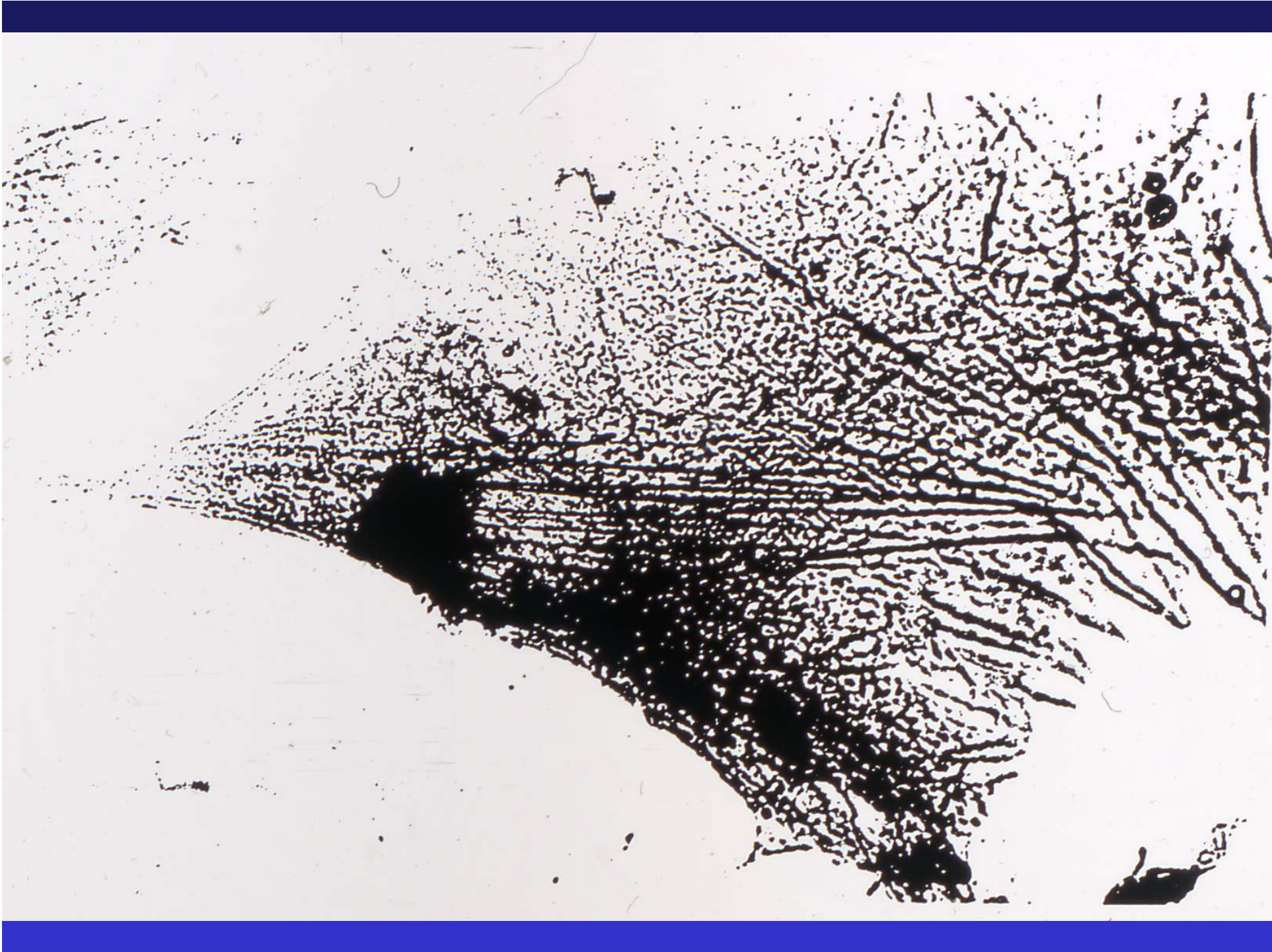


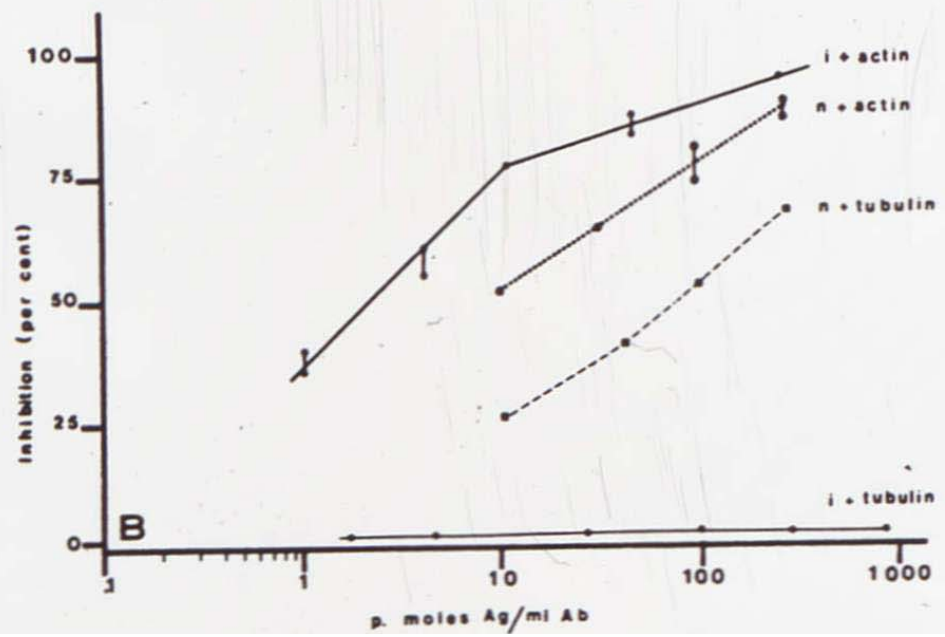
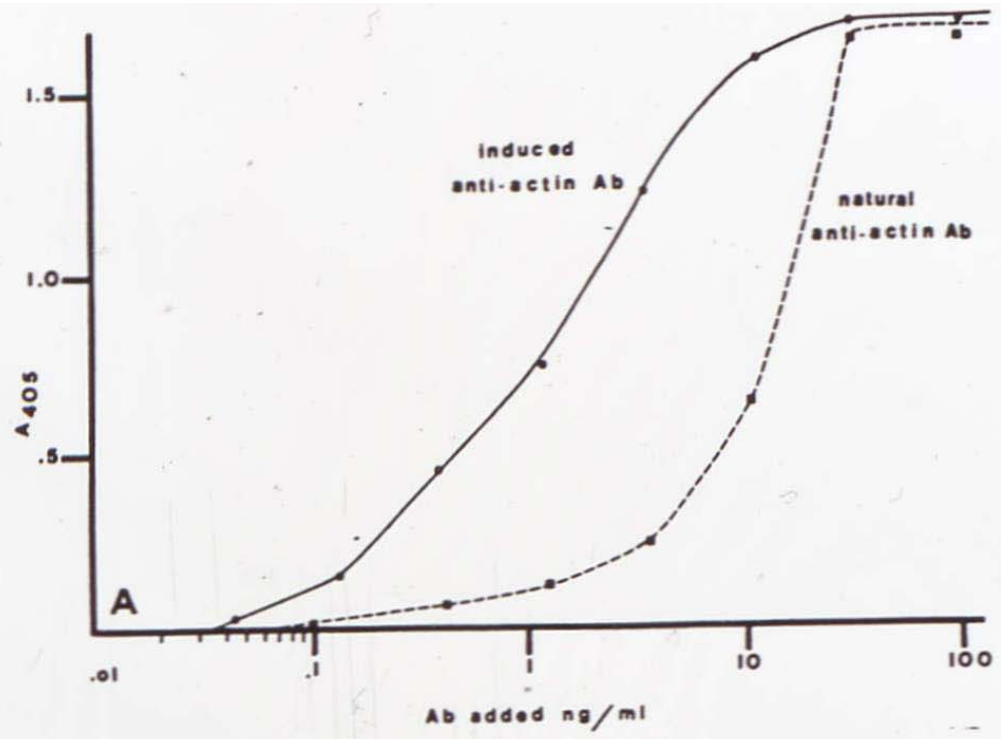
ΠΟΛΥΕΙΔΙΚΟ ΦΥΣΙΚΟ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑ

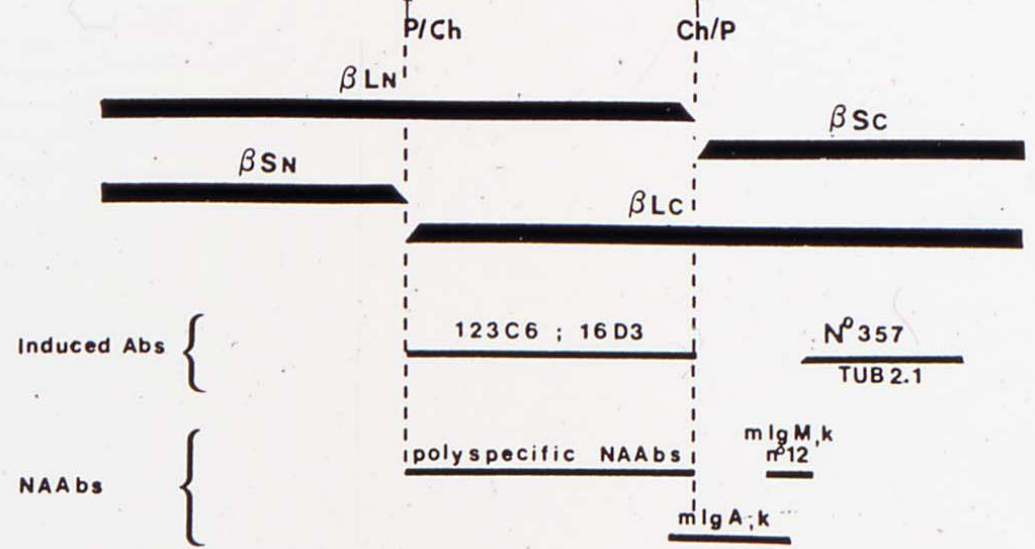
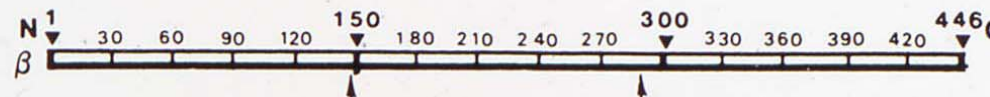
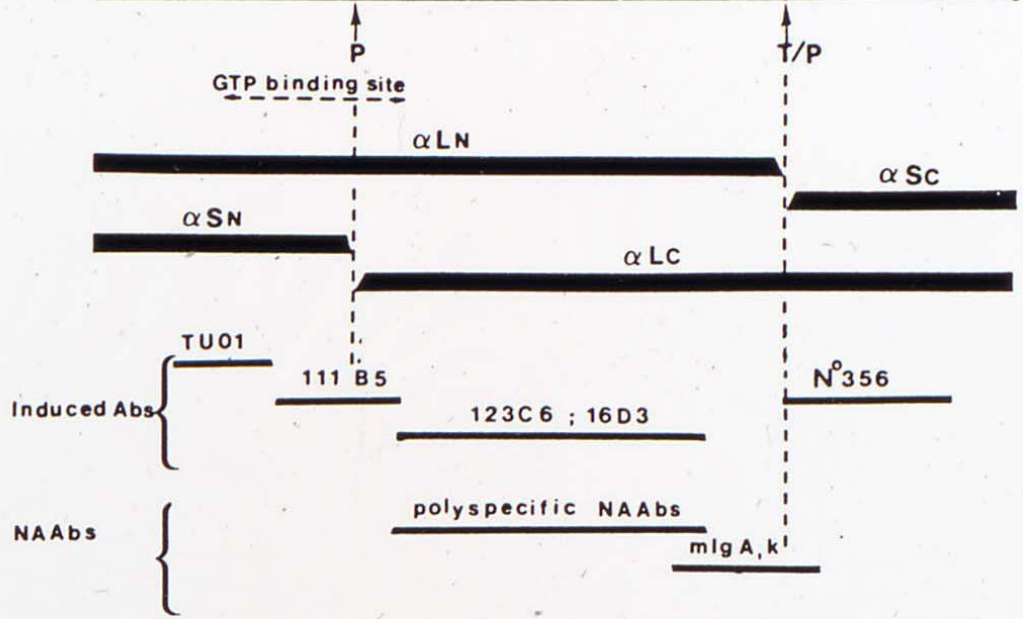
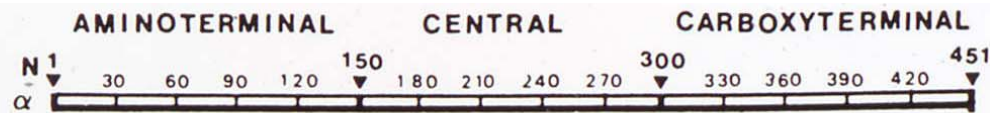


ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΗΣ ELISA: ΟΜΑΔΕΣ ΦαΑ

- 1) ΦαΑ, με αναστολή της πρόσδεσης μόνο από το ομόλογο αντιγόνο
αντι-θυρεοσφαιρίνη, αντι-τουμπουλίνη
- 2) ΦαΑ, με αναστολή της πρόσδεσης όχι μόνο από το ομόλογο αντιγόνο, αλλά και σε μικρότερο βαθμό από ετερόλογα αντιγόνα (ΠΟΛΥΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ)
αντι-ακτίνη, αντι-μυοσφαιρίνη, αντι-φετουίνη
- 3) ΦαΑ, των οποίων η πρόσδεση στο ομόλογο αντιγόνο δεν αναστέλλεται από αυτό
αντι-τρανσφερρίνη, αντι-κυτόχρωμα C, αντι-κολλαγόνο, αντι-αλβουμίνη







Πειράματα υβριδοποίησης : ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΥΒΡΙΔΩΜΑΤΩΝ

1. ΣΠΛΗΝΙΚΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΜΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΠΟΝΤΙΚΩΝ ΜΕ ΜΗ ΕΚΚΡΙΤΙΚΑ ΜΥΕΛΩΜΑΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

- Σε ενήλικα ποντίκια BALB/c
- Σε νεογέννητα 6 ημερών ποντίκια BALB/c
- Σε ενήλικα ποντίκια SWISS, [είναι μη αμιγή γενετικά στελέχη (με ετερογαμία/ετερομιξία), σε αντίθεση με τα αμιγή στελέχη (ομομιξία) όπως είναι τα BALB/c]
- Σε εκ γενετής αθυμικά ποντίκια (NUDE)
- Σε Germ-free ποντίκια, δηλ. μεγαλωμένα σε περιβάλλον χωρίς μικρόβια και με μη αντιγονική τροφή (για να αποκλεισθεί η αντίληψη εκείνης της εποχής ότι τα ΦαΑ είναι αποτέλεσμα διέγερσης από περιβαλλοντικά αντιγόνα, βακτηριακά, ιϊκά, παρασίτων κ.λ.π.)

2. ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ Ή ΑΜΥΓΔΑΛΩΝ ΑΠΟ ΥΓΙΗ ΑΤΟΜΑ, ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΜΕ ΙΟ ΕΒΝ, ΜΕ ΜΗ ΕΚΚΡΙΤΙΚΑ ΜΥΕΛΩΜΑΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

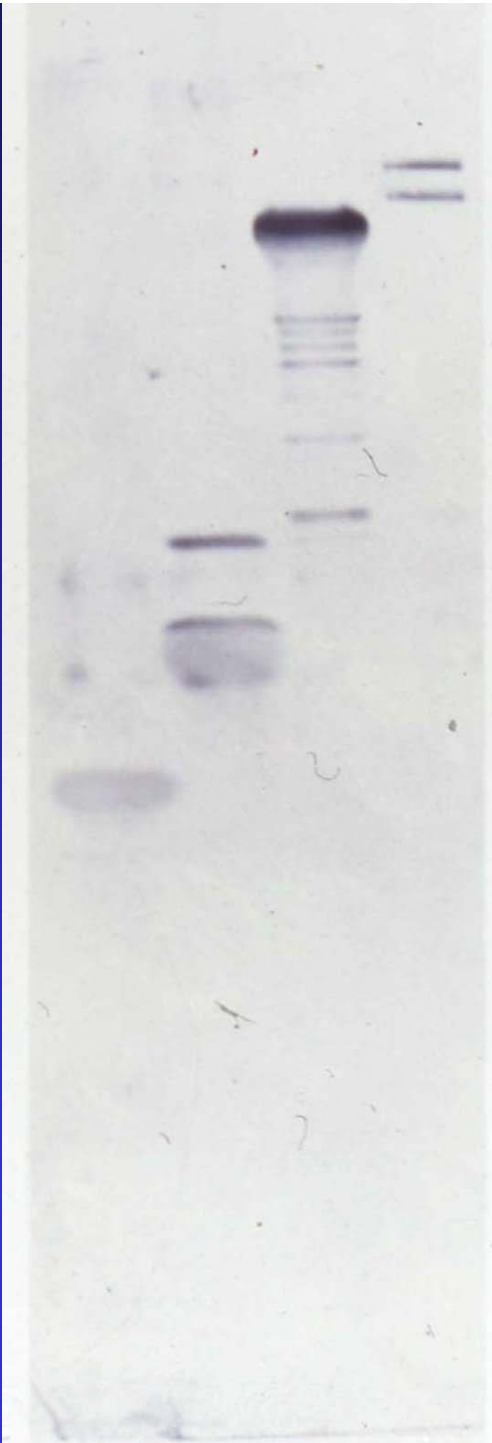
Ανεξάρτητα από την προέλευση, σε όλες τις περιπτώσεις εντοπίστηκαν κλώνοι που παράγουν μονοκλωνικά πολυειδικά ΦΥΣΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

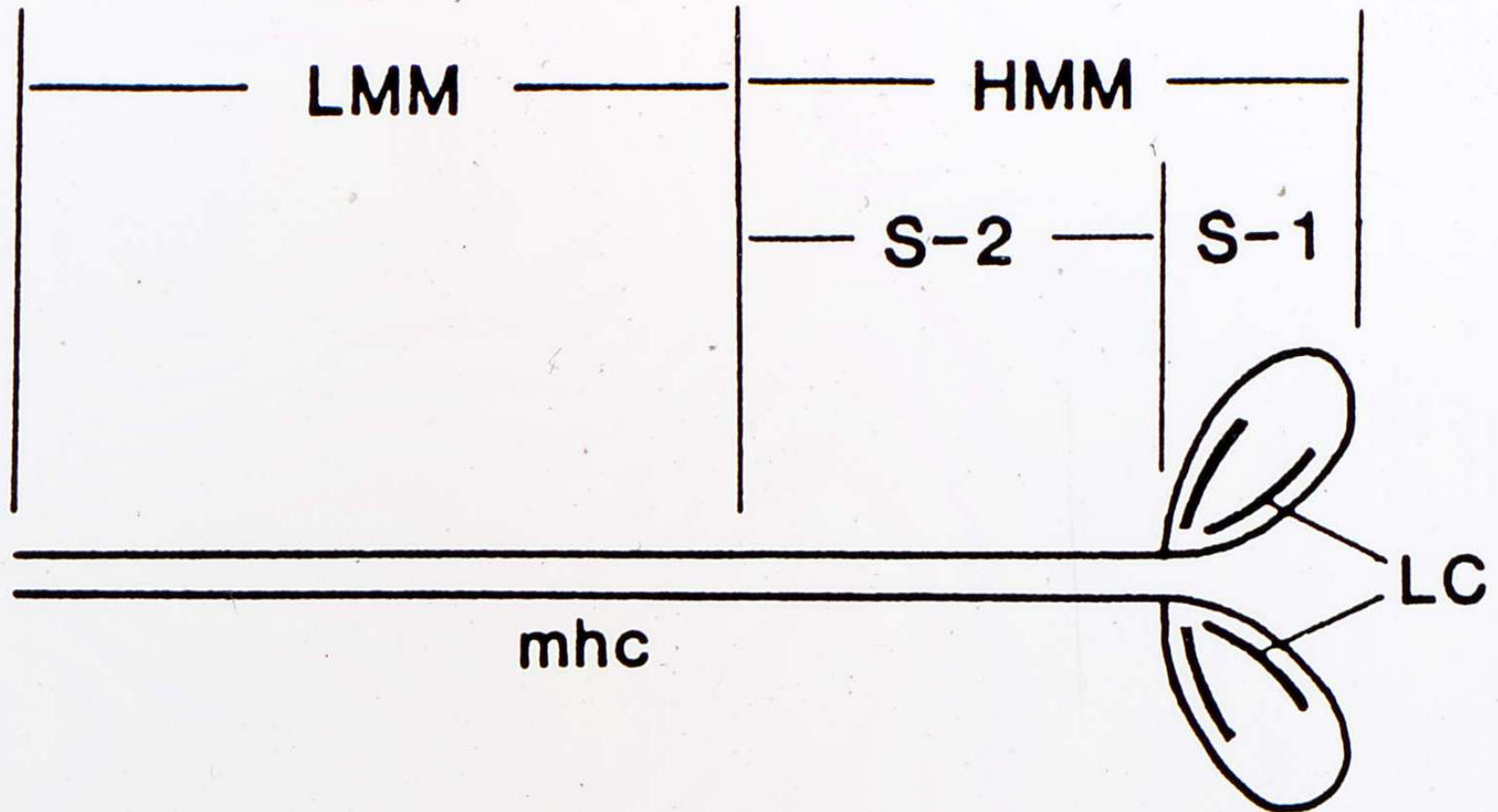
ΤΑ ΦαΑ ΕΙΝΑΙ ΠΟΛΥΔΡΑΣΤΙΚΑ/ΠΟΛΥΕΙΔΙΚΑ

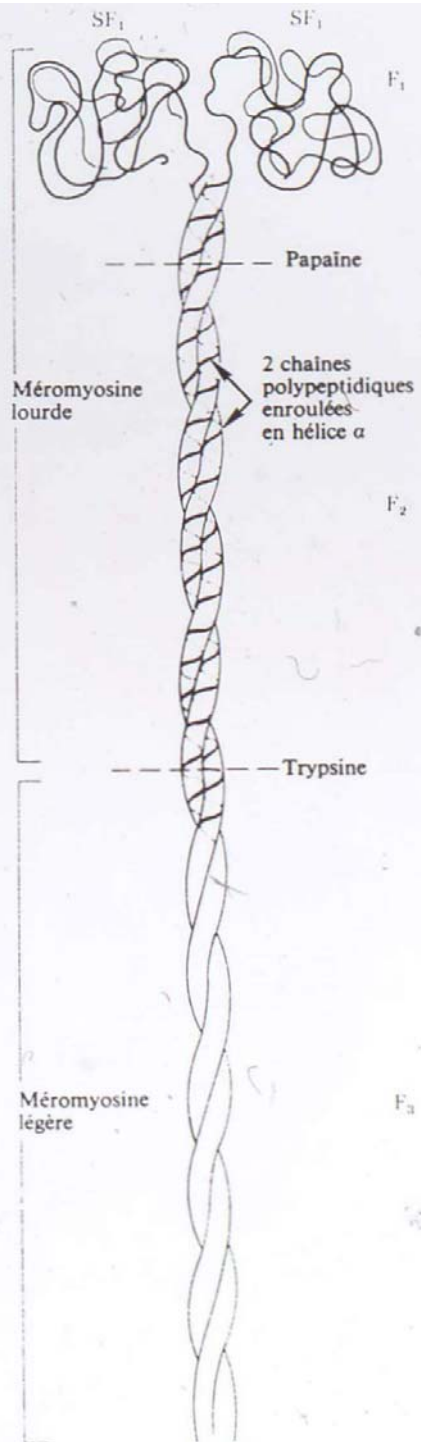
Binding^a of isolated NmAbs (adjusted at 100ng) on various immobilised antigens
 (++++:OD>0.5000; +++ :OD>0.300 <0.500; ++ :OD>0.100. <0.300; + :OD>0.40. <0.100).

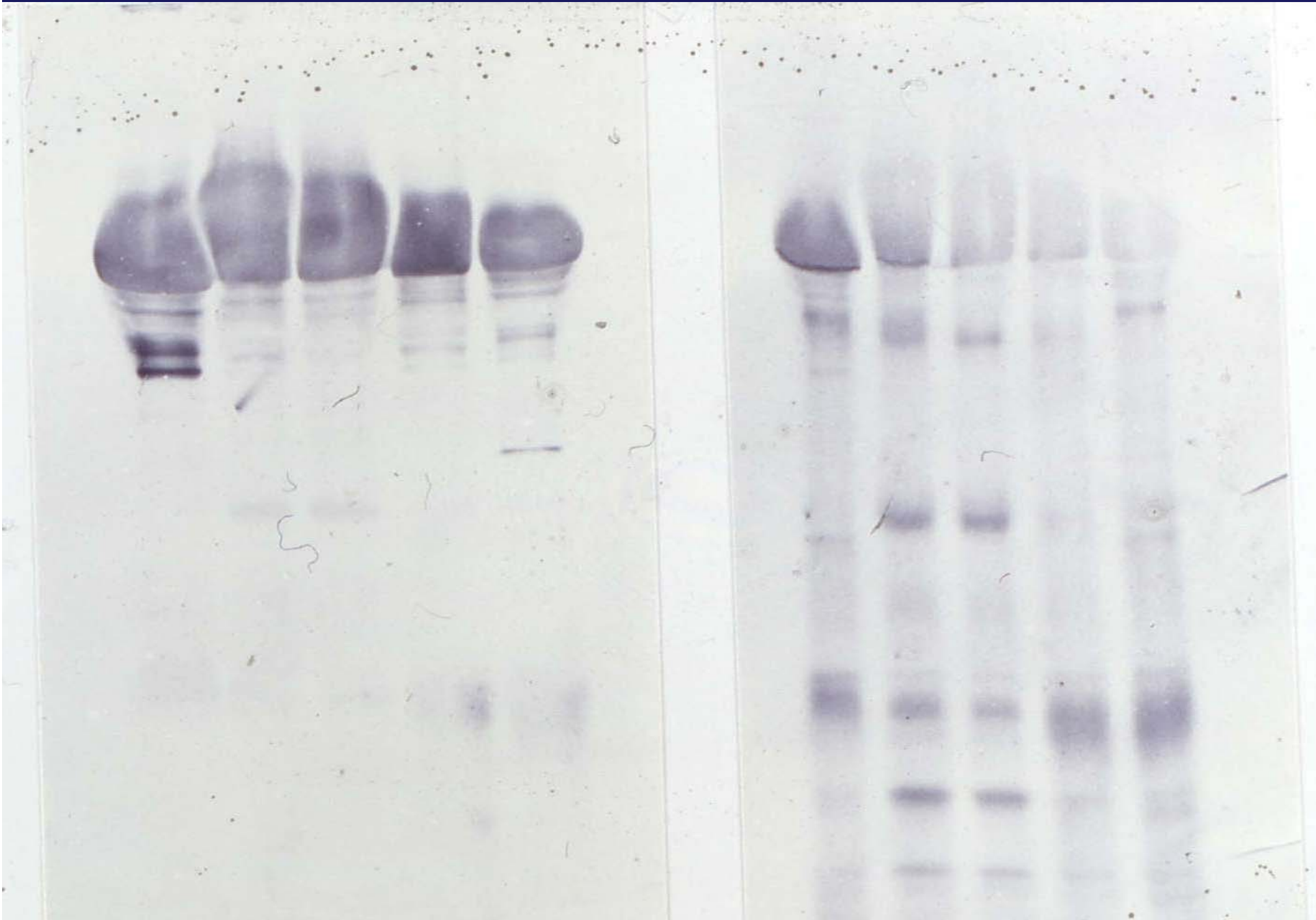
NmAbs	ANTIGENS									
	ACT	TUB	MYO	TNP	DNA	REN	NEUR	a-FET	OVA	HRP
E7	++++	+++	++++	++++	+++	++++	-	++	-	-
D23	++	++	+	++	++++	++++	+	++++	+	-
BAN 4:6.96	+++	++	+	++	-	-	-	-	-	-
BAN 1:3:80	+++	++	++	+++	-	+	-	-	-	-
BAN 4:2.2	++++	++	+	-	-	-	-	-	-	-
BAN 3:1.8	+++	+++	+++	++++	-	++	-	-	-	-
BIN 3:3FI	+++	-	+	++++	-	-	-	-	-	-
BIN 2:3E11	++++	++++	++	++++	-	++++	-	++	-	-
BIN 2:6B10	+++	++	++	+++	+	+	-	+	-	-

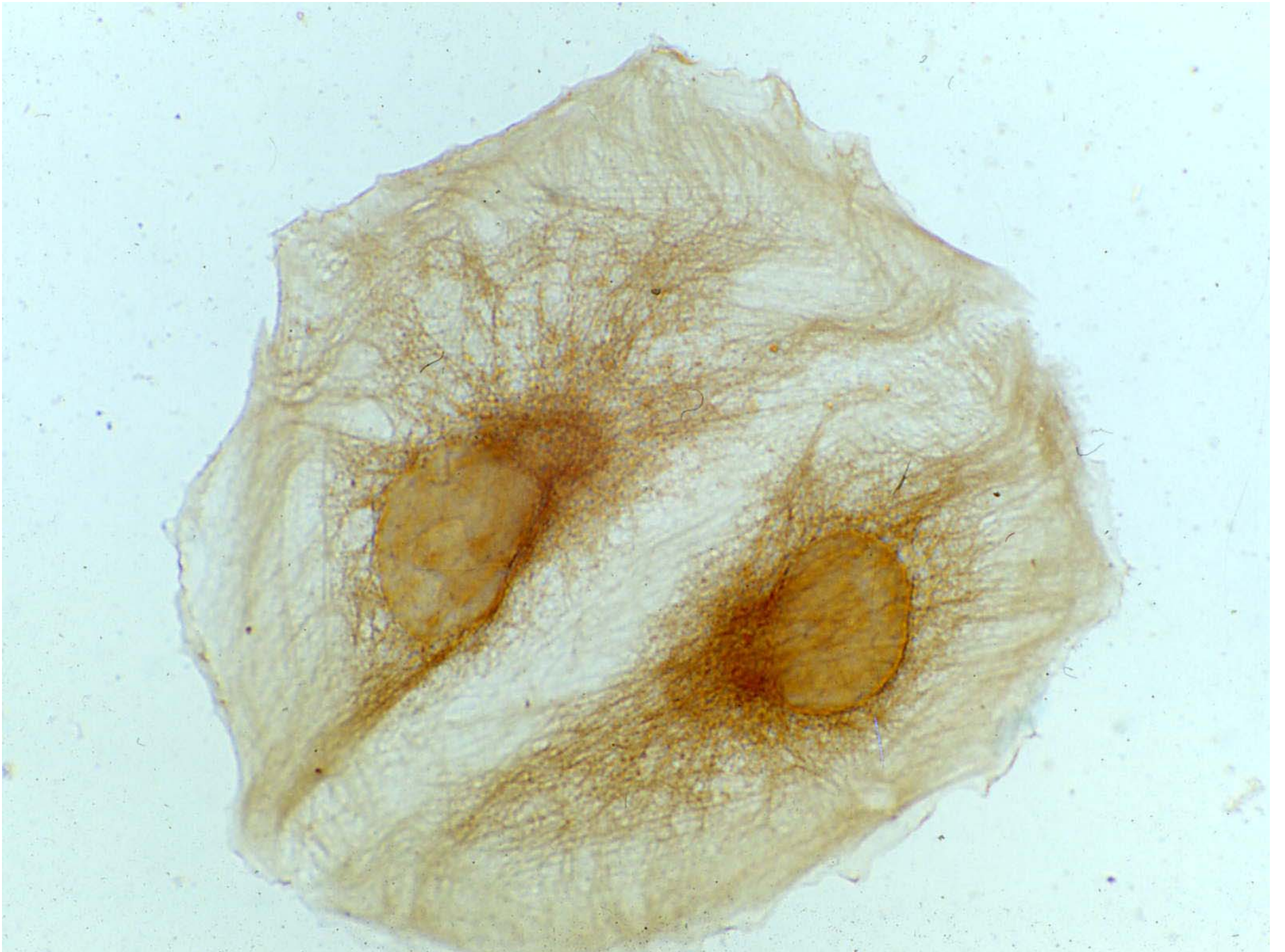
ACT, actin; TUB, tubulin; MYO; myosin; REN, renin; NEUR, neurofilaments; a-FET, a-fetoprotein, HRP, horseradish peroxidase

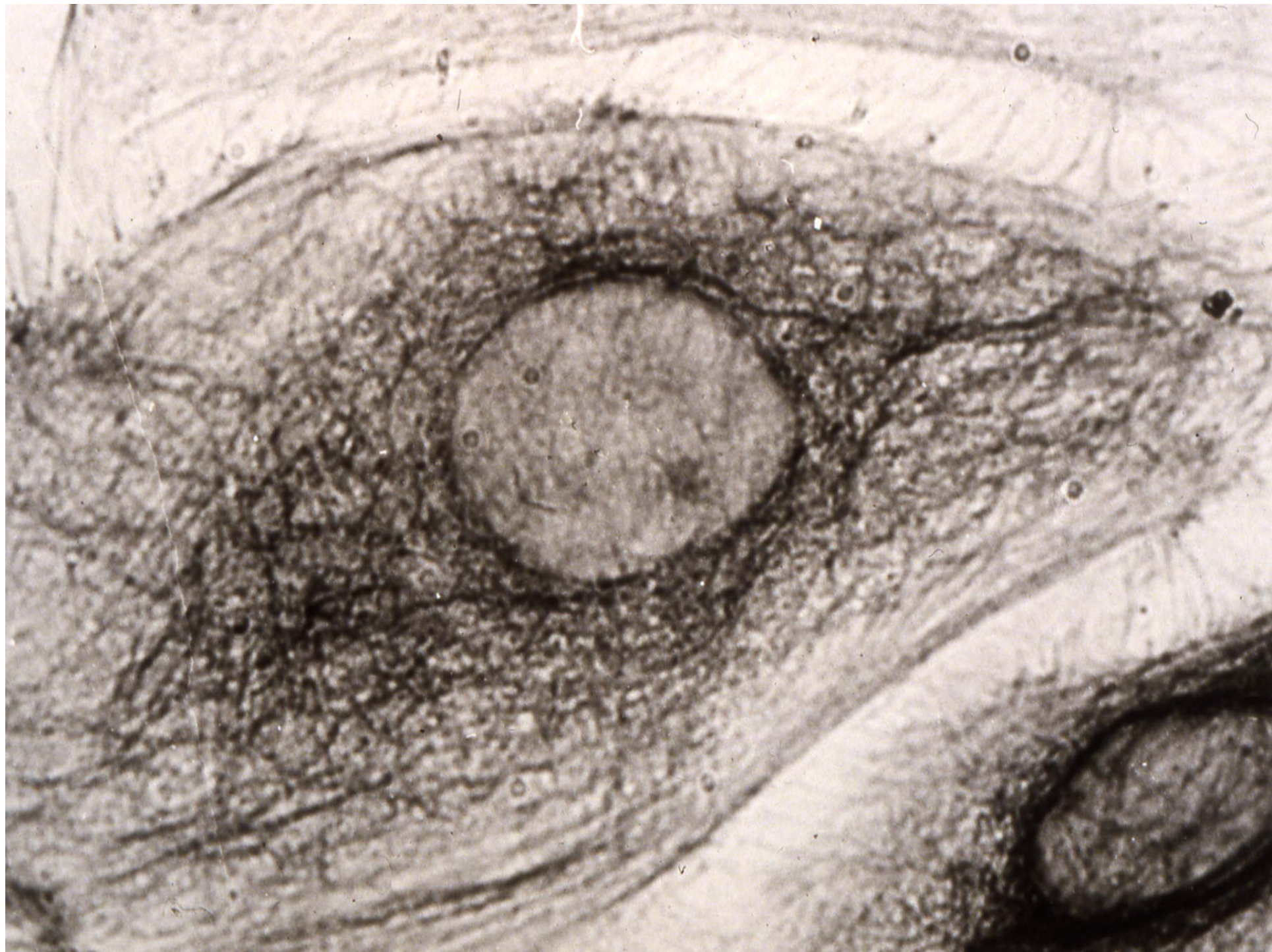












Τα ΦαΑ αναγνωρίζουν και αντιδρούν

όχι μόνο

με διάφορα **ΜΑΚΡΟΜΟΡΙΑ**,

δομικά ανόμοια μεταξύ τους,

αλλά και

με ποικίλα **ΑΠΤΕΝΙΑ**

Compounds used for the preparation of hapten-carrier conjugates	Abbreviations used	Hapten-carrier conjugates	Hapten substitution	Free haptens used
2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid	TNP	TNP-BSA	25	ϵ -DNP-L-lysine
		TNP-OVA	12	
		TNP- β GAL	105	
(4-hydroxy-5-nitrophenyl) acetic acid	NP	NP-BSA	14	NP
(4-hydroxy-3-iodo-5-nitrophenyl) acetic acid	NIP	NIP-BSA	25	NIP
Cytidine 5-diphosphocholine	PC	PC-BSA	20	Phosphoryl-choline chloride
D(+)-Biotin-N-hydroxy-succinimidester	BIOT	BIOT-BSA	10	Biotin
Fluorescein isothiocyanate	FLUO	FLUO-BSA	5	Fluorescein
		FLUO-OVA	4	
5-Bromouridine	BU	BU-BSA	30	5-Bromouridine
		BU-OVA	10	

Binding of nine IgM NmAbs and of one control IgM mAb (TNP11) on various immobilized haptens (50% binding concentration of mAb: ++++: 0,1-0.5 µg/ml; +++:0.5-1 µg/ml; ++:1-3 µg/ml; +:>3µg/ml)

IgM mAbs	Hapten-carrier conjugates									
	TNP- OVA	TNP- BSA	NIP- BSA	NP- BSA	PC- BSA	BU- OVA	BU- BSA	FLUO- OVA	FLUO- BSA	BIOT- BSA
NmAbs										
E7	+++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++
D23	++	++	++	+++	-	+	-	++	++	-
BAN 4:6.96	+++	++++	+	-	-	-	-	++	++	-
BAN 1:3.80	++	+++	++	+	-	-	-	-	-	-
BAN 4:2.2	-	-	+	-	+	++	++	++++	+++	-
BAN 3:1.8	++++	++++	+	-	++	++	++	++++	+++	++
BIN 3:3F1	++	+++	+++	++	-	++	++	++	++	++
BIN 2:3E11	+++	++++	++++	++++	++	++++	+++	++++	++++	+++
BIN 2:6B10	+	++	+++	++	-	+	-	++	++	+
Control mAb										
TNP 11	++++	++++	++++	++++	-	-	-	-	-	-

ΦαΑ και Απτένια

Συνολικά βρέθηκε ότι η ειδικότητα του μονοκλωνικού ΦαΑ για ένα συγκεκριμένο απτένιο ήταν ανεξάρτητη από την πρωτεΐνη-φορέα, αλλά η συγγένεια σχετίζονταν με τον αριθμό των μορίων των απτενίων πάνω στο μόριο φορέα.

Έτσι, οι σταθερές συγγένειας K_d για τα απτένια πάνω σε φορέα ήταν μεταξύ 2×10^{-5} και 10^{-7}

Αντι-TNP δραστηριότητα των ΦαΑ

Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι τα ΦΑΑ σε όλα τα σπονδυλωτά που μελετήθηκαν περιείχαν πάντοτε υψηλά επίπεδα αντι-TNP αντισωμάτων.

Μπορεί να υποθέσει κανείς, είτε ότι η τρισδιάστατη δομή του TNP ή/και η κατανομή των φορτίων στο μόριο είναι παρόμοια με έναν επίτοπο σε ένα κοινό παθογόνο παράγοντα που μολύνει πολλά είδη σπονδυλωτών και προκαλεί σε όλα την παραγωγή αντισωμάτων, είτε ότι τα φυσικά αντι-TNP αντισώματα αναγνωρίζουν έναν αυτοεπίτοπο κοινό σε όλα τα σπονδυλωτά και υπεισέρχονται σε κάποιο βαθμό σε ομοιοστατικό εσωτερικό δίκτυο.

Άλλο ενδιαφέρον εύρημα είναι ότι συχνά τα αντι-DNA αντισώματα αντιδρούν με το TNP και αντίστροφα.



Natural Autoantibodies (NAbs)

Antibodies to evolutionarily conserved components found in normal human sera

Intracellular constituents

Actin, tubulin, myosin, keratin, DNA, myoglobin, cytochrome c, collagen, myelin basic protein, protamine

Membrane constituents

B2-microglobulin, spectrin, band-3 protein, MHC, HLA and H2 molecules, blood group antigens

Circulating proteins

Albumin, transferrin, IgG

Cytokines

Interferons, interleukin 1a, Tumour necrosis factor

Hormones and related molecules

Insulin, Thyroglobulin

Small molecules

VIP, cholesterol, Gal a1-3Gal glycosidic epitope, diphosphatidylglycerol, phosphatidic acid, phosphatidylserine

Αναγνώριση του εαυτού

- Οι μελέτες έδειξαν ότι στον ορό των υγιών όντων, όλων των ζωικών ειδών που εξετάσθηκαν, υπάρχουν υψηλές συγκεντρώσεις αυτοαντισωμάτων που αναγνωρίζουν οποιοδήποτε αντιγόνο του εαυτού.
- Έτσι, βρέθηκαν αυτοαντισώματα που αναγνωρίζουν **σχεδόν όλα τα συστατικά του ανοσιακού συστήματος** καθώς και αυτοαντισώματα που αναγνωρίζουν **μόρια της ταυτότητας του ατόμου**, όπως τα μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας, τα ανθρώπινα λεμφοκυτταρικά αντιγόνα και τα αντιγόνα της ομάδας αίματος.

Οι κυκλοφορούσες ανοσοσφαιρίνες

στον ορό υγιών ατόμων

είναι σε μεγάλο βαθμό, αν όχι στο σύνολό τους,

ΦΥΣΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ



Natural Autoantibodies (NAbs)

Ig class and reactivity

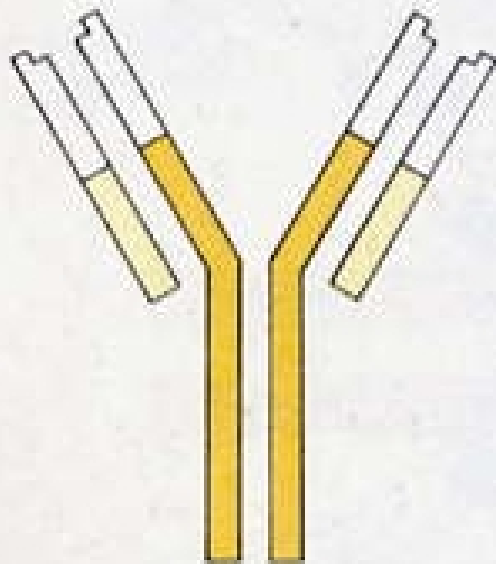
IgM: ■ **Auto**-polyreactive
(almost all IgM present in normal human sera)

IgG: ■ **Auto**-polyreactive
(more than 60% of IgG present in normal human sera)
■ **Xeno**-monoreactive (specific to environmental antigens)
■ **Auto**-monoreactive

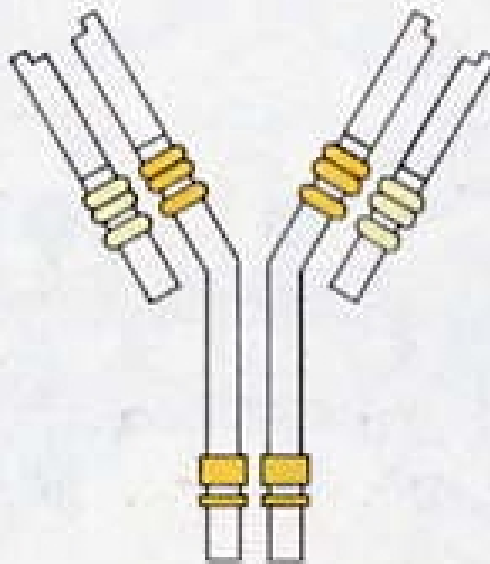
IgA: ■ **Auto**-polyreactive
■ **Auto**-monoreactive

IgE: ■ **Auto**-polyreactive
■ **Xeno**-monoreactive

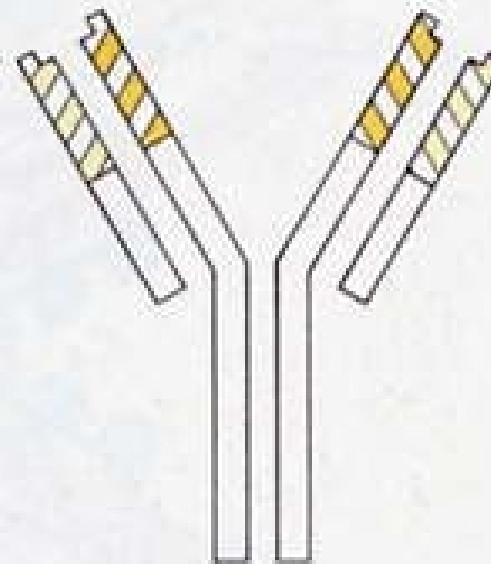
ΤΑ ΦαΑ ΦΕΡΟΥΝ ΚΟΙΝΟΥΣ (ΔΗΜΟΣΙΟΥΣ)
ΙΔΙΟΤΥΠΟΥΣ



isotypic

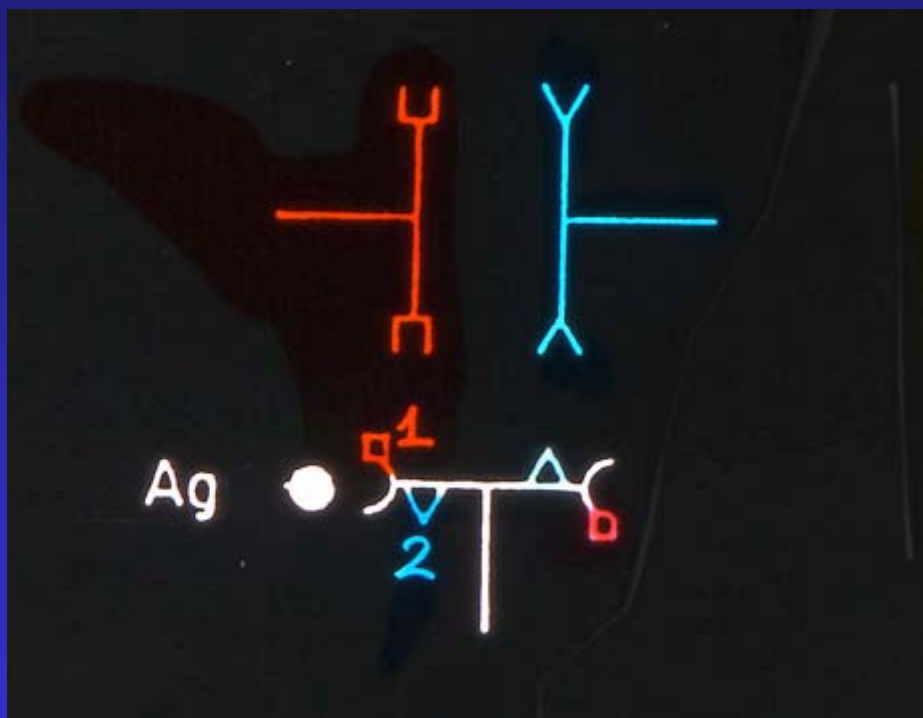


allotypic



idiotypic

Εντοπισμός των ιδιοτυπικών καθοριστών στις υπερμεταβλητές περιοχές των αντισωμάτων



Id1: μέσα στην περιοχή
σύνδεσης

Id2: πολύ κοντά στην
περιοχή σύνδεσης

ΙΔΙΩΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΟΙ ΙΔΙΟΤΥΠΟΙ

- **ΙΔΙΩΤΙΚΟΣ (private) ΙΔΙΟΤΥΠΟΣ:** τον φέρει ένα και μόνο μόριο αντισώματος (ενός ατόμου σε ένα δεδομένο είδος).
- **ΔΗΜΟΣΙΟΣ (public) ΙΔΙΟΤΥΠΟΣ:** ιδιότυπος τον οποίο φέρει μεγάλος αριθμός αντισωμάτων με την ίδια αντισωματική δράση (κοινός στην πλειονότητα των ατόμων του ίδιου είδους).

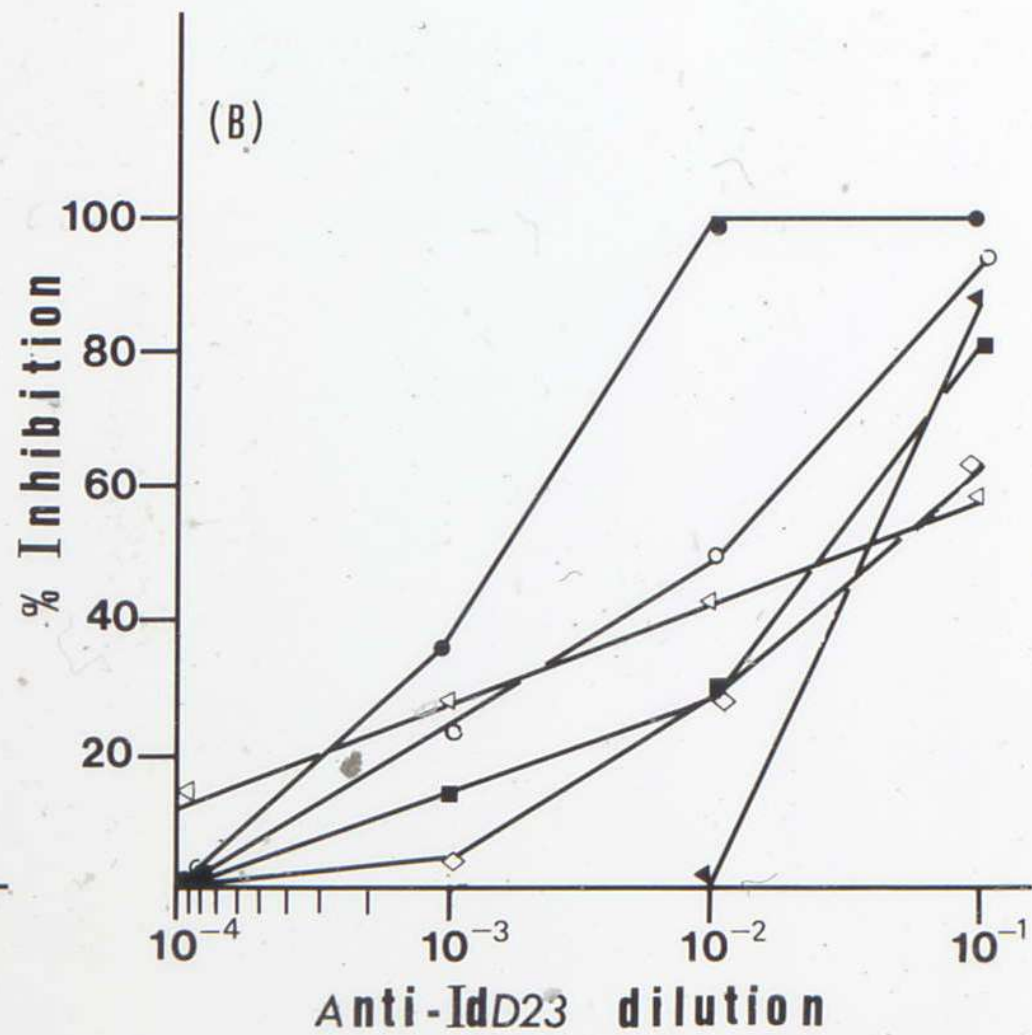
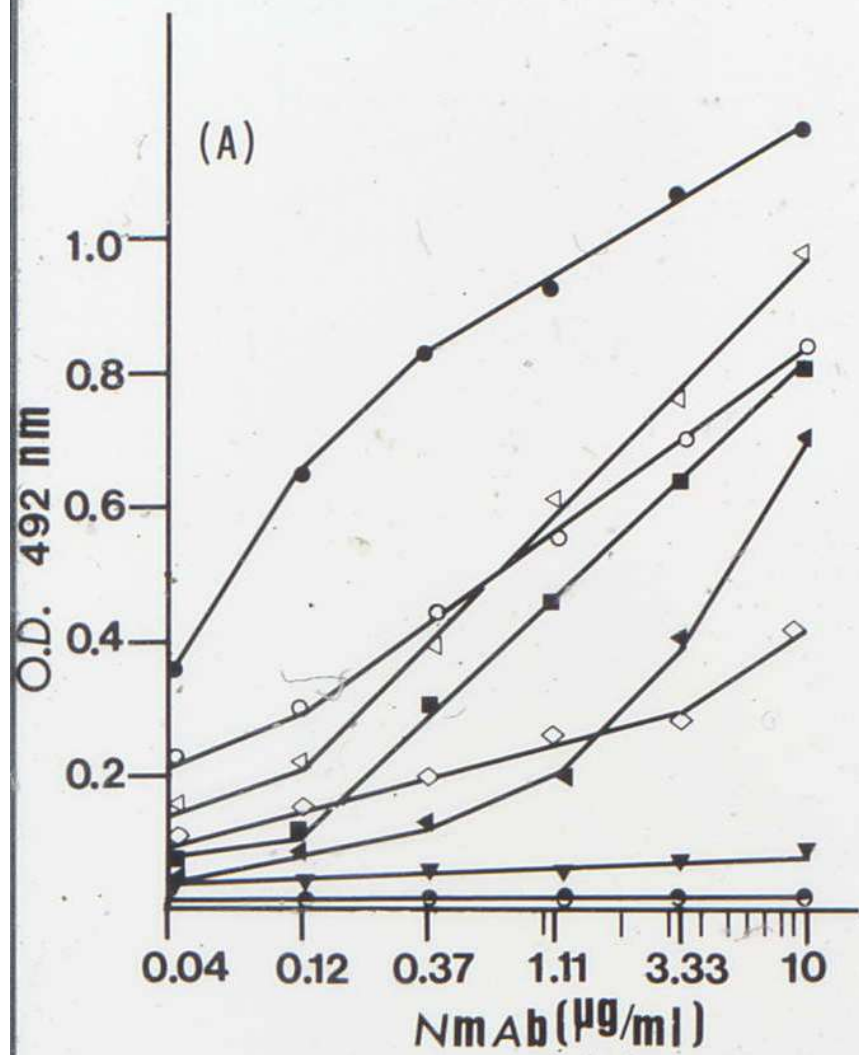
(κοινοί ιδιότυποι ή διασταυρούμενες ιδιοτυπικές αντιδράσεις μεταξύ των αντισωμάτων)

ΓΝΩΣΤΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΠΟΥ ΦΕΡΟΥΝ ΚΟΙΝΟΥΣ ΙΔΙΟΤΥΠΟΥΣ

- 1) **Οι ψυχροσυγκολλητίνες** (πολυκλωνικές IgM, είτε έναντι αντιγόνων των ερυθρών αιμοσφαιρίων, είτε κατά άλλου, άγνωστου, στόχου) στην ιδιοπαθή νόσο των ψυχροσυγκολλητινών,
- 2) **Οι ρευματοειδείς παράγοντες** (αυτοαντισώματα έναντι του Fc των ιδίων IgG) στη ρευματοειδή αρθρίτιδα,
- 3) **Οι κρυσφαιρίνες** (έναντι των IgG) στη μικτή κρυσφαιριναιμία,
- 4) **Τα αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης** στη βαρειά μυασθένεια,
- 5) **Τα αντισώματα έναντι της θυρεοσφαιρίνης** στη θυρεοειδίτιδα Hashimoto,
- 6) **Τα αντι-DNA αντισώματα** στο συστηματικό ερυθηματώδη λύκο,
- 7) **Τα αντι-Rh αντισώματα** μετά από ανοσοποίηση με Rh⁺ κύτταρα,
- 8) **Τα αντι-τετανικά αντισώματα** μετά από ανοσοποίηση με τοξοειδές του τετάνου,
- 9) **Τα αντισώματα έναντι του επιφανειακού αντιγόνου της ηπατίτιδας B** στην ηπατίτιδα B και
- 10) **Τα αντισώματα έναντι της βόειας καζεΐνης** στην αλλεργική γαστρεντεροπάθεια με δυσγαμμασφαιριναιμία (έλλειψη IgA)

ΟΙ ΙΔΙΟΤΥΠΟΙ ΤΩΝ ΦαΑ

Μελετήθηκαν με τη βοήθεια
αντι-ιδιοτυπικών αντισωμάτων
που παρασκευάστηκαν στο κουνέλι
έναντι
δύο μονοκλωνικών ΦαΑ (D23 και E7)
από ενήλικα μη ανοσοποιημένα ποντίκια BALB/c



Τα ΦαΑ αντιδρούν και μεταξύ τους,
με αλληλεπίδραση τύπου ιδιότυπου-αντι-ιδιότυπου

ΘΕΩΡΙΑ ΤΟΥ ΙΔΙΟΤΥΠΙΚΟΥ ΔΙΚΤΥΟΥ

Niels Jerne (Βραβείο Nobel, 1974)

Το ανοσιακό σύστημα αποτελείται από ένα **δίκτυο συμπληρωματικών ιδιοτυπικών αντιδράσεων**, όπου οι ιδιοτυπικοί καθοριστές των αντισωμάτων μπορούν να μιμηθούν τη δομή εξωγενών αντιγόνων.

Το δίκτυο αυτό είναι ιδιαίτερα πολύπλοκο (έκφραση των ιδιότυπων στα μόρια των αντισωμάτων του ορού και στους υποδοχείς για το αντιγόνο στην επιφάνεια των Β λεμφοκυττάρων).

Έτσι, το ανοσιακό σύστημα διαθέτει μέσω του δικτύου αυτού ένα μηχανισμό αυτορρύθμισης. Η διαταραχή του, έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση ή την καταστολή της ανοσιακής απόκρισης.

ΘΕΩΡΙΑ ΤΟΥ ΙΔΙΟΤΥΠΙΚΟΥ ΔΙΚΤΥΟΥ

(συνέχεια)

Για κάθε **παράτοπο** (ή θέση του αντισώματος όπου συνδέεται το αντιγόνο), υπάρχει ένας **ιδιότοπος** σε ένα άλλο μόριο αντισώματος που εφαρμόζει συμπληρωματικά σε αυτόν και αντίστροφα. Αυτός ο ιδιότοπος θα πρέπει να είναι στερεοχημικά όμοιος με τον **επίτοπο** του αντιγόνου έναντι του οποίου το αντίσωμα κατευθυνόταν αρχικά (**εσωτερική εικόνα**).

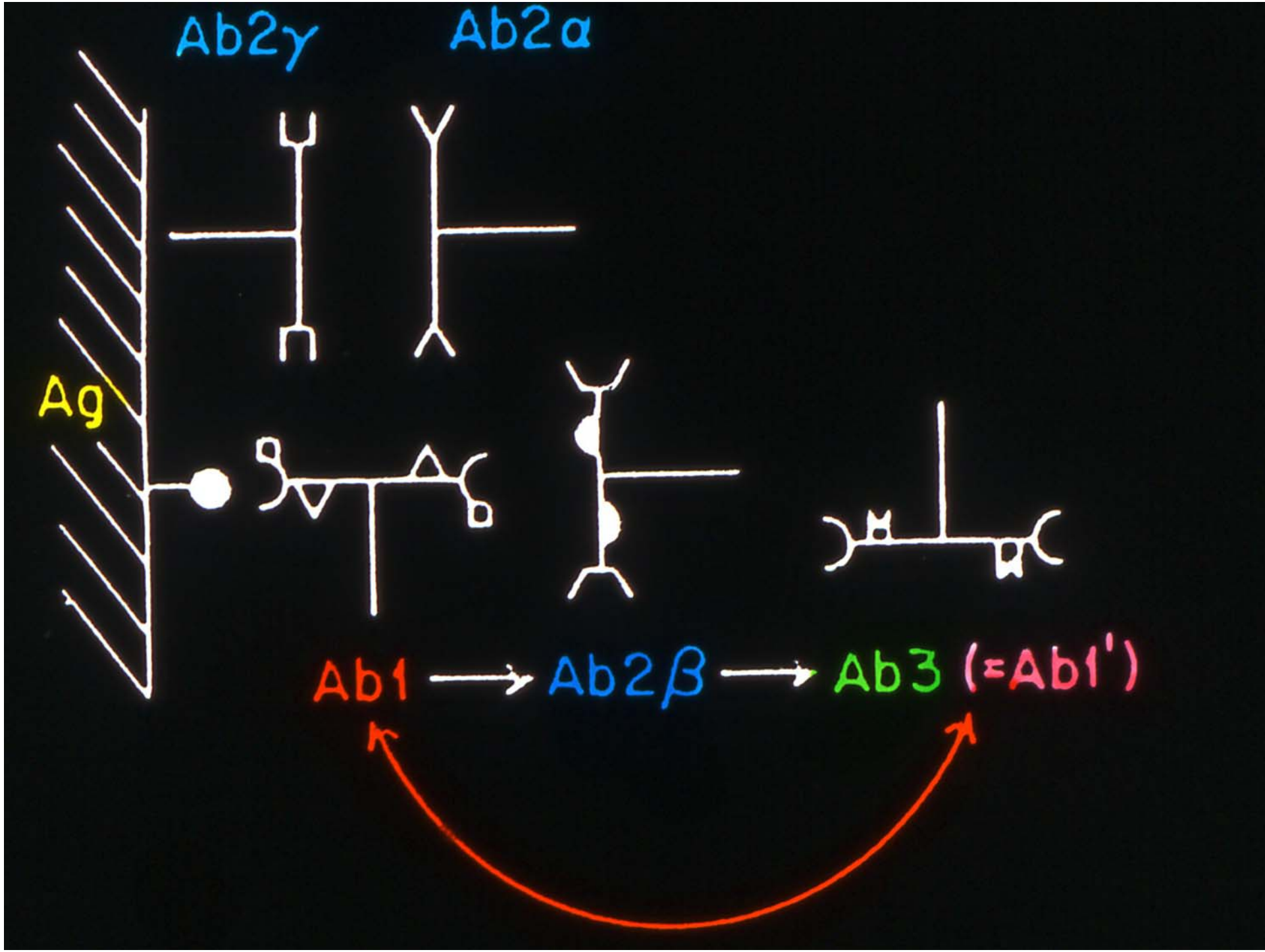
Έτσι, το ανοσιακό σύστημα δεν «βλέπει» τα ξένα αντιγόνα ως ξένα, αφού έχει ήδη αναγνωρίσει την εσωτερική τους εικόνα μέσα στα κυκλώματα του ιδιοτυπικού δικτύου. Κάθε εξωτερική αντιγονική προσβολή δεν εισάγει νέα στοιχεία, είναι όμως ένα επιφαινόμενο, που διαταράσσει την ομοιότητα του συστήματος έως ότου επιτευχθεί μια νέα «σταθερή» κατάσταση (ανοσολογική μνήμη ή ανοχή).

Ab2 γ

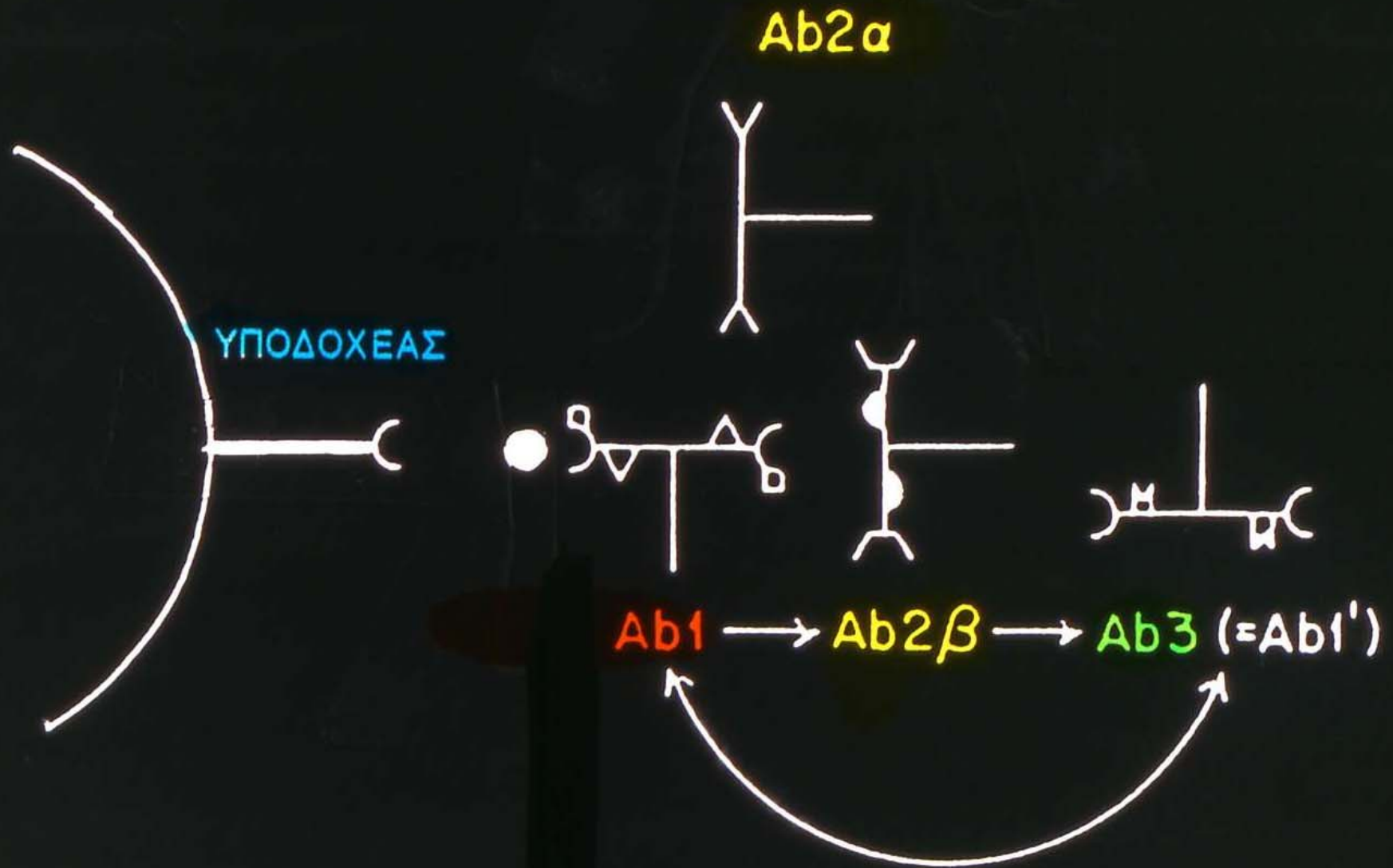
Ab2 α

Ag

Ab1 \longrightarrow Ab2 β \longrightarrow Ab3 (=Ab1')



ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΔΙΚΤΥΟΥ ΣΤΟΥΣ ΟΡΜΟΝΙΚΟΥΣ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ



ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Sege και Peterson. 1978

Κουνέλια ενίονται με καθαρά αντισώματα αρουραίου που στέφονται έναντι της βόειας ινσουλίνης.

Ab1 -----> ΚΟΥΝΕΛΙ -----> ΑΝΤΙ-ΙΔΙΟΤΥΠΙΚΑ
ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ Ab2

Λιποκύτταρα
επιδυδιμίδας + ΟΡΜΟΝΗ
αρουραίου

- Τα Ab2
- 1) Παρεμποδίζουν σχεδόν πλήρως τη σύνδεση της ινσουλίνης στα λιποκύτταρα.
 - 2) Μπορούν να μιμηθούν τη δράση της ινσουλίνης.

Η ΟΡΜΟΝΗ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΕΙ ΕΝΑ ΙΔΙΟΤΥΠΙΚΟ-ΑΝΤΙ-ΙΔΙΟΤΥΠΙΚΟ ΔΙΚΤΥΟ

ΟΡΜΟΝΗ



ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ

1) ΑΝΤΙ-ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ (Ab1)

2) ΑΝΤΙ-ΑΝΤΙ-ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ (Ab2β)

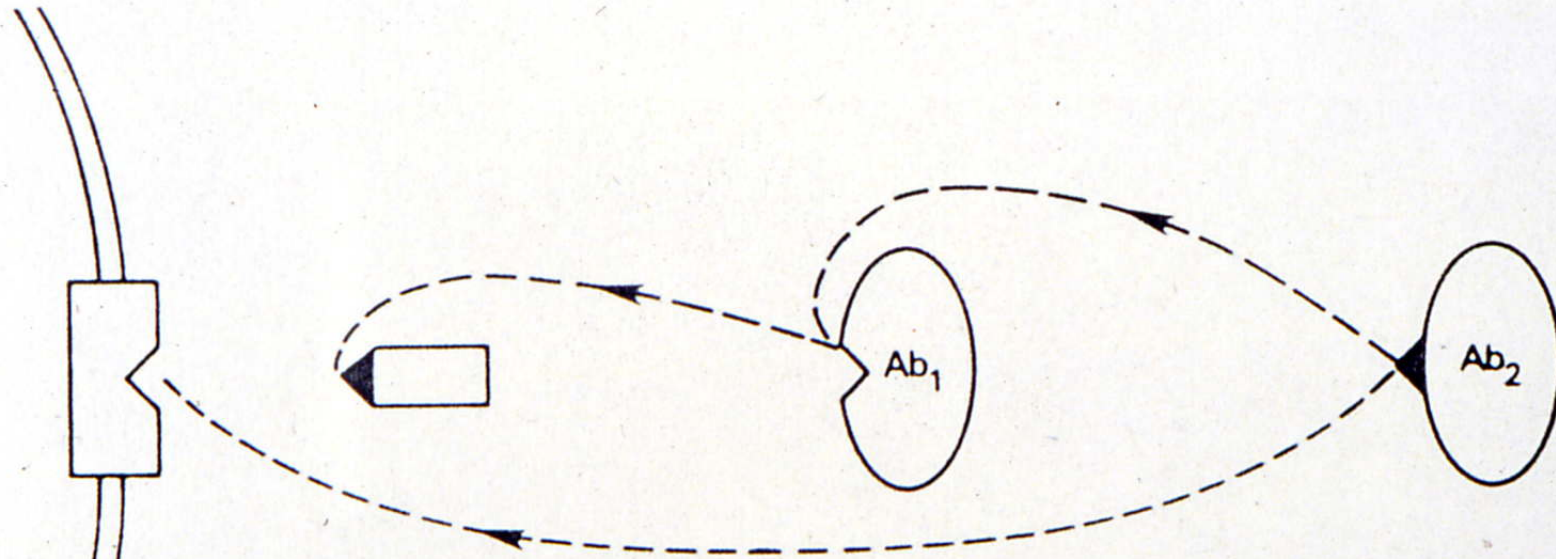
- Αντιδρούν με τον υποδοχέα της ορμόνης
- Παρεμποδίζουν τη σύνδεση σημασμένης ινσουλίνης στα λιποκύτταρα
- Μιμούνται τη βιολογική δράση της ορμόνης, προκαλώντας γλυκόλυση

CELL-SURFACE
INSULIN RECEPTOR

INSULIN

ANTI-INSULIN
ANTIBODY

ANTI-ANTI-INSULIN
ANTIBODY



INSULIN-BINDING
REGION "SEES"
RECEPTOR

Ab₁ "SEES" BINDING
REGION OF INSULIN
Ab₁ = RECEPTOR
ANALOG

Ab₂ "SEES" EPI TOPE
OF Ab₁
Ab₂ = INSULIN ANALOG
= RECEPTOR ANTIBODY

ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦαΑ

- Υπάρχουν σε όλα τα είδη που έχουν ως σήμερα μελετηθεί (άνθρωπος, κουνέλι, μύς, επίμυς αλλά και είδη ψαριών Elasmobranchii, Chondrostei, κλπ) και σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις.
- Αναγνωρίζουν σημαντικά και φυλογενετικά διατηρημένα συστατικά του οργανισμού, αλλά και εξωγενή αντιγόνα.
- Παρουσιάζουν πολυειδικότητα
- Ανήκουν και στις 4 τάξεις των Ig: IgG, IgM, IgA, IgE.
- Φέρουν κοινούς ιδιότυπους.
- Αντιδρούν και μεταξύ τους, με αλληλεπίδραση τύπου ιδιότυπου-αντι-ιδιότυπου.
- Κωδικοποιούνται από γονίδια της βλαστικής σειράς.



Natural Autoantibodies (NAbs)

**NAbs recognize
self and non-self
antigens**

**NAbs are polyreactive;
react with nucleic acids,
proteins and haptens**

**Generation of a
stable dynamic
immune network**

**NAbs recognize
each other**



Natural Autoantibodies (NAbs)

Role in physiology

1. Host Defence

2. Maintenance of Tissue Homeostasis

- clearance of catabolic products, apoptotic and necrotic cells (*P. Grabar*)
- modulation of cell functions: catalytic, hormonal, nucleic acid and protein synthesis

3. Immunomodulation

- of Cytokines
 - of Dendritic, B and T cells
 - of Granulocytes
 - Bridge between innate and adaptive immune response
-



Natural Autoantibodies (NAbs)

Role in pathology

1. Autoimmune diseases

- Beneficial or detrimental interference in the development of the disease

2. Cancer

- Apoptotic cell clearance
- Recognition of tumour-associated carbohydrate antigens

3. Cardiovascular diseases

- Protective IgM anti-phosphorylcholine NAbs
- Pathological IgG anti-phosphorylcholine NAbs

4. Neurodegenerative diseases

- Remyelination and neurite extension
- Recognition of β -amyloid degradation products
- Recognition of β -integrins

5. Infectious diseases

Human poly- and cross-reactive anti-viral antibodies and their impact on protection and pathology

Lucile Warter · Ramapraba Appanna · Katja Fink



Trypanosome non-specific IgM antibodies detected in serum of *Trypanosoma congolense*-infected cattle are polyreactive

Joram Buza¹, Jan Naessens^{2*}

OPEN ACCESS Freely available online



Dengue Virus Activates Polyreactive, Natural IgG B Cells after Primary and Secondary Infection

Thavamalar Balakrishnan^{1,9}, Dennis B. Bela-Ong^{2,9}, Ying Xiu Toh¹, Marie Flamand³, Shamala Devi⁴, Mickey B. Koh^{5,9}, Martin L. Hibberd⁶, Eng Eong Ooi⁷, Jenny G. Low⁸, Yee Sin Leo⁸, Feng Gu², Katja Fink^{1*}

Polyreactivity increases the apparent affinity of anti-HIV antibodies by heterologation

Hugo Mouquet¹, Johannes F. Scheid^{1,2}, Markus J. Zoller³, Michelle Krogsgaard⁴, Rene G. Ott⁵, Shetha Shukair⁶, Maxim N. Artyomov⁷, John Pietzsch^{1,8}, Mark Connors⁹, Florencia Pereyra¹⁰, Bruce D. Walker¹⁰, David D. Ho¹¹, Patrick C. Wilson¹², Michael S. Seaman¹³, Herman N. Eisen⁷, Arup K. Chakraborty⁷, Thomas J. Hope⁶, Jeffrey V. Ravetch⁵, Hedda Wardemann³ & Michel C. Nussenzweig^{1,14}

30 SEPTEMBER 2010 | VOL 467 | NATURE | 591



Antigen-Driven Induction of Polyreactive IgM during Intracellular Bacterial Infection

Derek D. Jones, Gregory A. DeJulio and Gary M. Winslow

This information is current as of December 17, 2012.

J Immunol 2012; 189:1440-1447; Prepublished online 22 June 2012;

Published in final edited form as:

J Autoimmun. 2007 December ; 29(4): 219–228.

Properties and Function of Polyreactive Antibodies and Polyreactive Antigen-Binding B Cells

Zhao-Hua Zhou, Athanasios G. Tzioufas, and Abner Louis Notkins^{*}

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS PATHOGENS

Opinion

“Rational Vaccine Design” for HIV Should Take into Account the Adaptive Potential of Polyreactive Antibodies

Jordan D. Dimitrov^{1,2,3*}, Michel D. Kazatchkine⁴, Srinivas V. Kaveri^{1,2,3}, Sebastien Lacroix-Desmazes^{1,2,3*}

Cell Host & Microbe
Article

Cell
PRESS

The Broad Antibacterial Activity of the Natural Antibody Repertoire Is Due to Polyreactive Antibodies

Zhao-Hua Zhou,¹ Yahong Zhang,² Ya-Fang Hu,¹ Larry M. Wahl,² John O. Cisar,³ and Abner Louis Notkins^{1,*}

¹ Experimental Medicine Section

² Immunopathology Section

³ Microbial Receptors Unit

National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA

*Correspondence: anotkins@mail.nih.gov

DOI 10.1016/j.chom.2007.01.002

JEM

Article

Initial antibodies binding to HIV-1 gp41 in acutely infected subjects are polyreactive and highly mutated

Natural autoantibodies: from 'horror autotoxicus' to 'gnothi seauton'*

S. Avrameas

Immunology Today 1991, 12(5): 154-9

The immune system, like the other systems, like human society or even like philosophy, has to possess the "know thyself"

S. AVRAMEAS, 1986

in the book: NATURAL AUTOANTIBODIES –Their Physiological Role and Regulatory Significance, edited by Y. Shoenfeld and D.A. Isenberg
(CRC Press, 1993)

ΦαΑ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Φαίνεται ότι σε ορισμένα τουλάχιστον αυτοάνοσα νοσήματα, τα παθολογικά αυτοαντισώματα προέρχονται από φυσιολογικούς κλώνους, χωρίς να είναι γνωστός ο μηχανισμός μετατροπής τους από φυσιολογικά σε παθολογικά.

Παραμένει δηλαδή ακόμα αναπάντητο το εάν, το πότε και το γιατί, ένα ΦαΑ μη βλαπτικό γίνεται βλαπτικό.

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ

Προϋποθέτει την αλληλεπίδραση πολλών παραγόντων

- ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ (σύνδεση με γονίδια του MHC, TcR)
- ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΩΝ
- ΟΡΜΟΝΙΚΩΝ

ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ

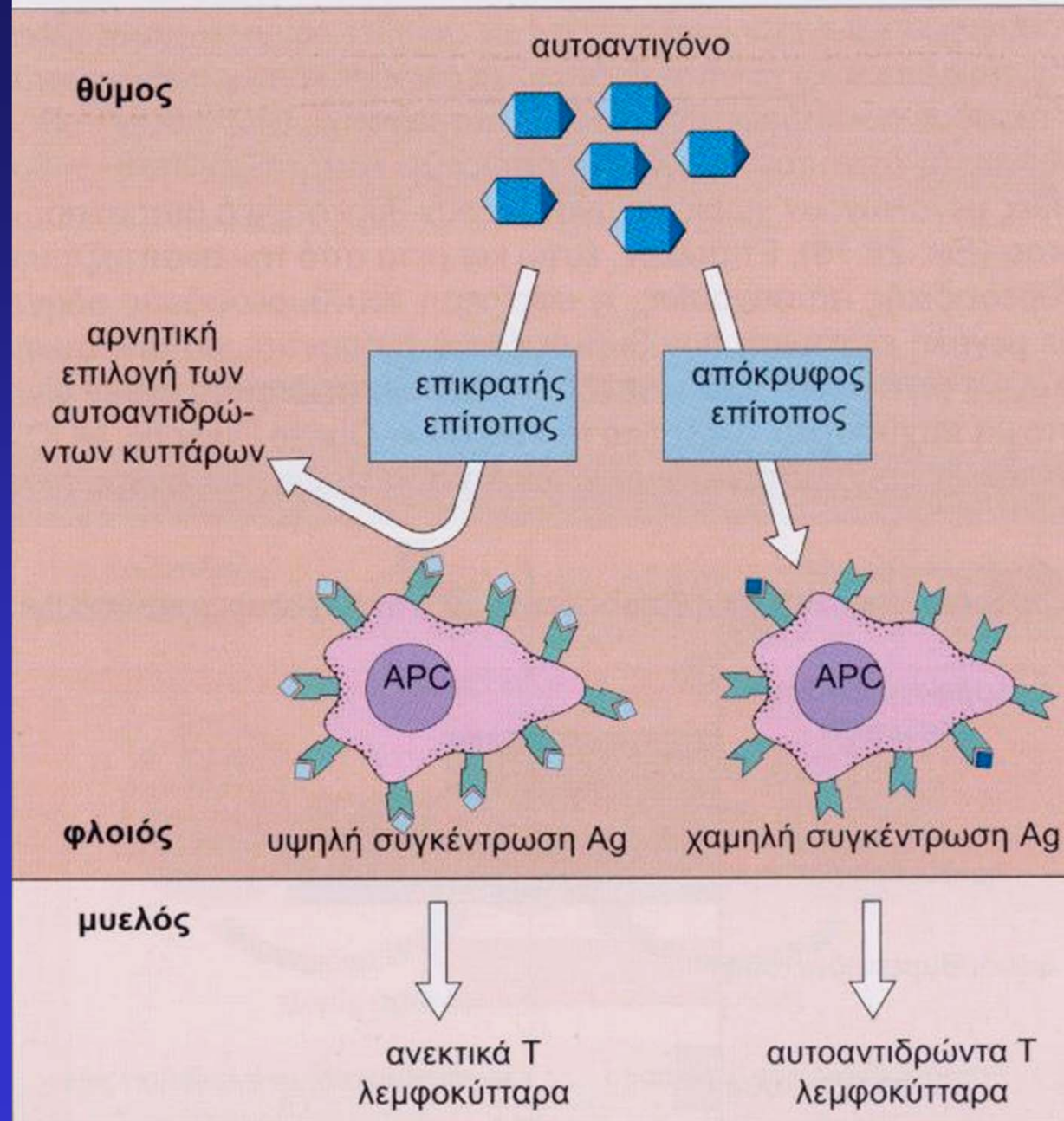
- Η ανοχή έναντι των «ίδιων» αντιγόνων επιτυγχάνεται με την εξάλειψη (στο θύμο αδένια) ή την ανεργία (στα δευτερογενή λεμφικά όργανα) των αντίστοιχων αυτοδραστικών κλώνων
- Η κατάργηση της ρύθμισης των παραπάνω διεργασιών συνεπάγεται την ενεργοποίηση των αυτοδραστικών κλώνων και τη χυμική ή κυτταρική ανοσιακή απάντηση έναντι «ίδιων» αντιγόνων: **εκδήλωση αυτοανοσίας.**

ΤΑ ΑΥΤΟΔΡΑΣΤΙΚΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ

Λεμφοκυτταρικοί κλώνοι, δυνητικά ικανοί να αντιδρούν με «ίδια» αντιγόνα **διαφεύγουν από τη διεργασία της αρνητικής επιλογής** των άωρων λεμφοκυττάρων στο θύμο, με αποτέλεσμα την παρουσία αυτοδραστικών Τ-κυττάρων στην περιφέρεια.

Μία εξήγηση του φαινομένου είναι ότι κρυπτικοί «ίδιοι» επίτοποι παρουσιάζονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του θύμου σε συγκεντρώσεις τόσο χαμηλές, ώστε να μην επάγουν αρνητική επιλογή.

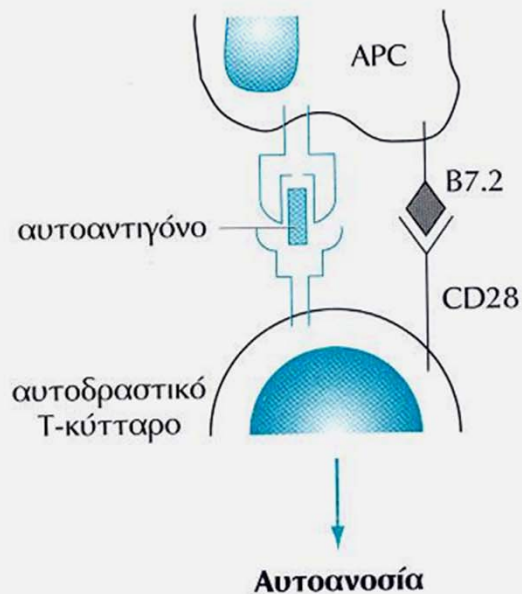
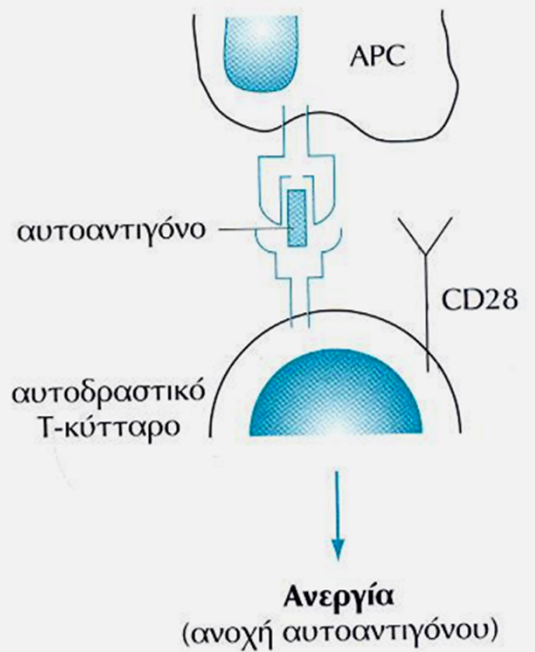
Απόκρυφοι αυτοεπίτοποι δεν επάγουν ανοχή των Τ λεμφοκυττάρων



Στα φυσιολογικά άτομα, μηχανισμός περιφερικής ανοχής

Η επαγωγή ανεργίας των αυτοδραστικών T-κυτταρικών κλώνων επιτυγχάνεται πιθανά μετά από την παρουσίαση των «ιδίων» αντιγόνων από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα με ανεπαρκή έκφραση συνδιεγερτικών μορίων.

Καταστάσεις που διεγείρουν την έκφραση των συνδιεγερτικών μορίων (πχ ιστική βλάβη, φλεγμονή), προκαλούν **απώλεια της ανοχής στα «ίδια» αντιγόνα** και εκδήλωση τοπικών αυτοάνοσων φαινομένων.



Η απουσία του δεύτερου σήματος είναι πιθανόν ότι ευθύνεται για την ανεργία των αυτοδραστικών T-κυτταρικών κλώνων και την ανοχή των «ιδίων» αντιγόνων. Η διέγερση της έκφρασης των συνδιεγερτικών μορίων οδηγεί σε κατάργηση της ανοχής έναντι των «ιδίων» αντιγόνων και στην ανάπτυξη της αυτοανοσίας.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑΣ

- ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΑ «ΙΔΙΑ» ΑΝΤΙΓΟΝΑ
- ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ ΑΠΟΜΟΝΩΜΕΝΩΝ ΑΝΤΙΓΟΝΩΝ
- ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΩΝ Τ-ΚΥΤΤΑΡΩΝ
- ΜΟΡΙΑΚΗ ΜΙΜΗΣΗ
- ΔΙΚΤΥΟ ΙΔΙΟΤΥΠΩΝ – ΑΝΤΙΙΔΙΟΤΥΠΩΝ
- ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΣΤΗΝ ΕΚΦΡΑΣΗ ΜΗΣ ΜΟΡΙΩΝ
- ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΥΠΕΡΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ και ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ

Οι κυτταρικές και οι ιστικές βλάβες που χαρακτηρίζουν τα αυτοάνοσα νοσήματα δημιουργούνται από:

- Ιστική εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων που σχηματίζονται στην κυκλοφορία μεταξύ των αυτοαντισωμάτων και των «ιδίων» αντιγονικών συστατικών
- Απευθείας σύνδεση των αυτοαντισωμάτων με τα αντίστοιχα κύτταρα ή ιστούς
- Αντίδραση επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας (DTH) εξαρτώμενη από T-κύτταρα

ΤΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΩΝ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Α.Ε. Γερμενής. Ιατρική Ανοσολογία,
Εκδόσεις Παπαζήσης (2000)

I. ΑΜΕΣΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

A. Αυτοανοσία μεσολαβούμενη από αυτοαντισώματα

1. Κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα που επηρεάζουν κάποια λειτουργία
2. Εναπόθεση αυτοαντισωμάτων
3. Εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στο σημείο της βλάβης
4. Πρόκληση της νόσου με παθητική μεταφορά

B. Αυτοανοσία μεσολαβούμενη από T-κύτταρα

1. Πολλαπλασιασμός των T-κυττάρων *in vitro*, παρουσία αυτοαντιγόνου
2. Μεταφορά των T-κυττάρων σε πειραματόζωα με ανοσοανεπάρκεια, στο οποίο έχει εμφυτευτεί το όργανο-στόχος
3. *In vitro* κυτταροτοξικότητα σε μικτή καλλιέργεια (T-κυττάρων-κυττάρων οργάνου- στόχου)

II. ΕΜΜΕΣΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

- A. Επαγωγή του αυτοάνοσου νοσήματος με πειραματική ανοσοποίηση
- B. Επαγωγή του αυτοάνοσου νοσήματος μέσω ιδιοτυπικών-αντι-ιδιοτυπικών αντιδράσεων
- Γ. Ύπαρξη αυτόματων προτύπων σε πειραματόζωα
- Δ. Δημιουργία προτύπων σε πειραματόζωα, με απορρύθμιση του ανοσιακού συστήματος

III. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

A. Παρουσία αυτοαντισωμάτων

B. Συνύπαρξη άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων

Γ. Σύνδεση με MHC- απλότυπο

Δ. Λεμφοκυτταρική διήθηση του οργάνου- στόχου

Ε. Επίτευξη ανοσοκαταστολής (ειδική ή μη ειδική)

Το φάσμα των αυτοάνοσων ασθενειών

οργανοειδικές



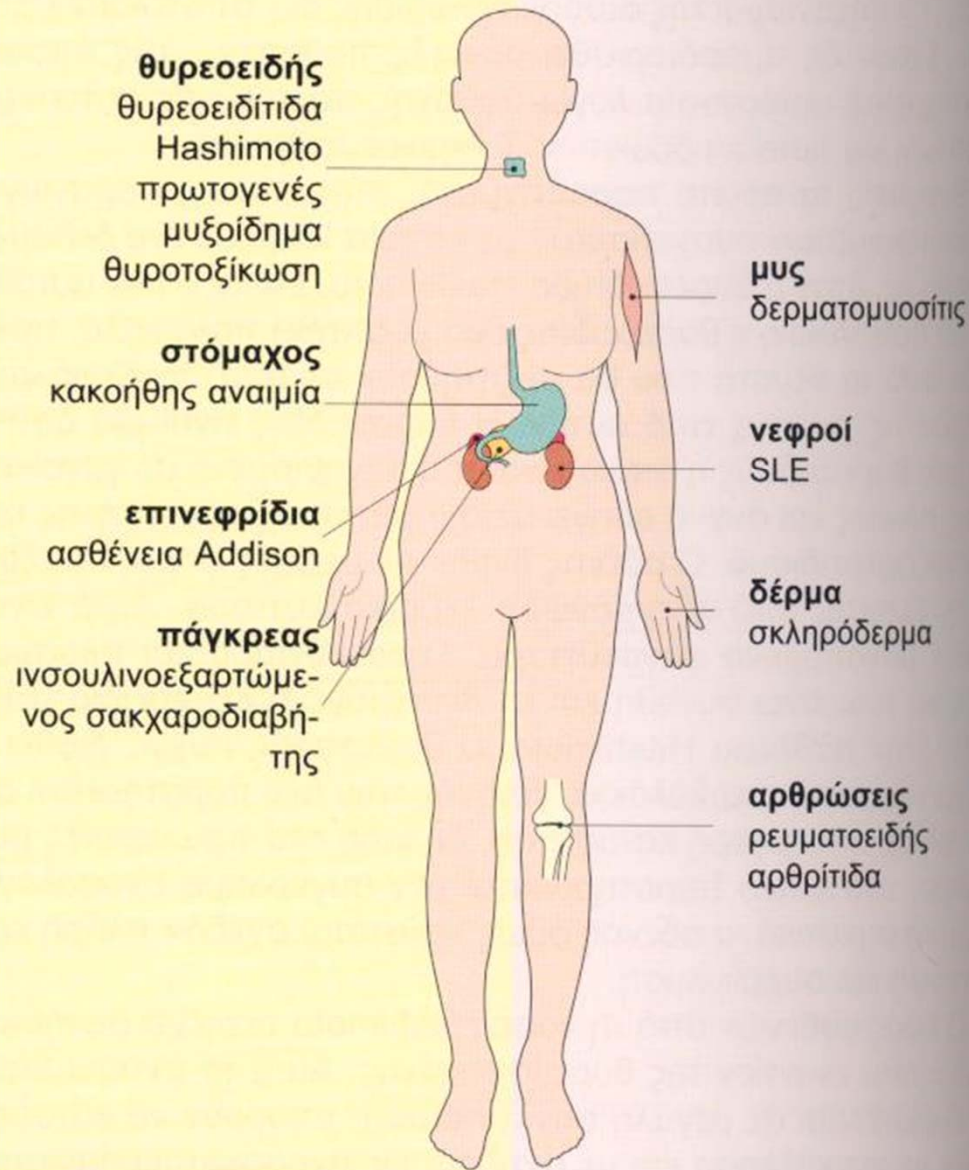
θυρεοειδίτιδα Hashimoto
πρωτογενές μυξοίδημα
θυροτοξίκωση
κακοήθης αναιμία
αυτοάνοση ατροφική γαστρίτιδα
ασθένεια Addison
πρόωρη εμμηνόπαυση (λίγα περιστατικά)
ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαροδιαβήτης
σύνδρομο stiff-man
σύνδρομο Goodpasture
βαριά μυασθένεια
αρρενοστεριότητα (λίγα περιστατικά)
κοινή πέμφιξ
πέμφιξ των νεογνών
συμπαθητική οφθαλμία
φακογενετική ραγοειδίτις
πολλαπλή σκλήρυνση κατά πλάκας (;)
αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία
ιδιοπαθητική θρομβοκυτταροπενική πορφύρα
ιδιοπαθητική λευκοπενία
πρωτογενής χολική κίρρωση
ενεργή χρόνια ηπατίτιδα (αρνητική κατά HbsAg)
κρυπτογενετική κίρρωση (μερικά περιστατικά)
ελκώδης κολίτις
σύνδρομο του Sjögren
ρευματοειδής αρθρίτις
δερματομυοσίτις
σκληροδερμία
μικτή ασθένεια του συνδετικού ιστού
δισκοειδής ερυθρηματώδης λύκος
συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος (SLE)

μη οργανοειδικές

Δύο τύποι αυτοάνοσων ασθενειών

οργανοειδικές

μη οργανοειδικές



ΟΡΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

- Οι ασθενείς με αυτοάνοσα συστηματικά νοσήματα συχνά παρουσιάζουν στον ορό τους ποικίλα αυτοαντισώματα έναντι πυρηνικών ή/και κυτταροπλασματικών αντιγόνων.
- Οι ασθενείς με αυτοάνοσα οργανοειδικά νοσήματα συχνά παρουσιάζουν στον ορό τους αυτοαντισώματα έναντι αντιγόνων του οργάνου-στόχου.
- Η ανίχνευση ορισμένων αυτοαντισωμάτων παρουσιάζει διαγνωστική αξία.

ΤΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ
ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ
ΤΩΝ
ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ



ΑΥΤΟΑΝΤΙΓΟΝΑ-ΣΤΟΧΟΙ?

Η αντισωματική ειδικότητα που παρατηρείται στα διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα.

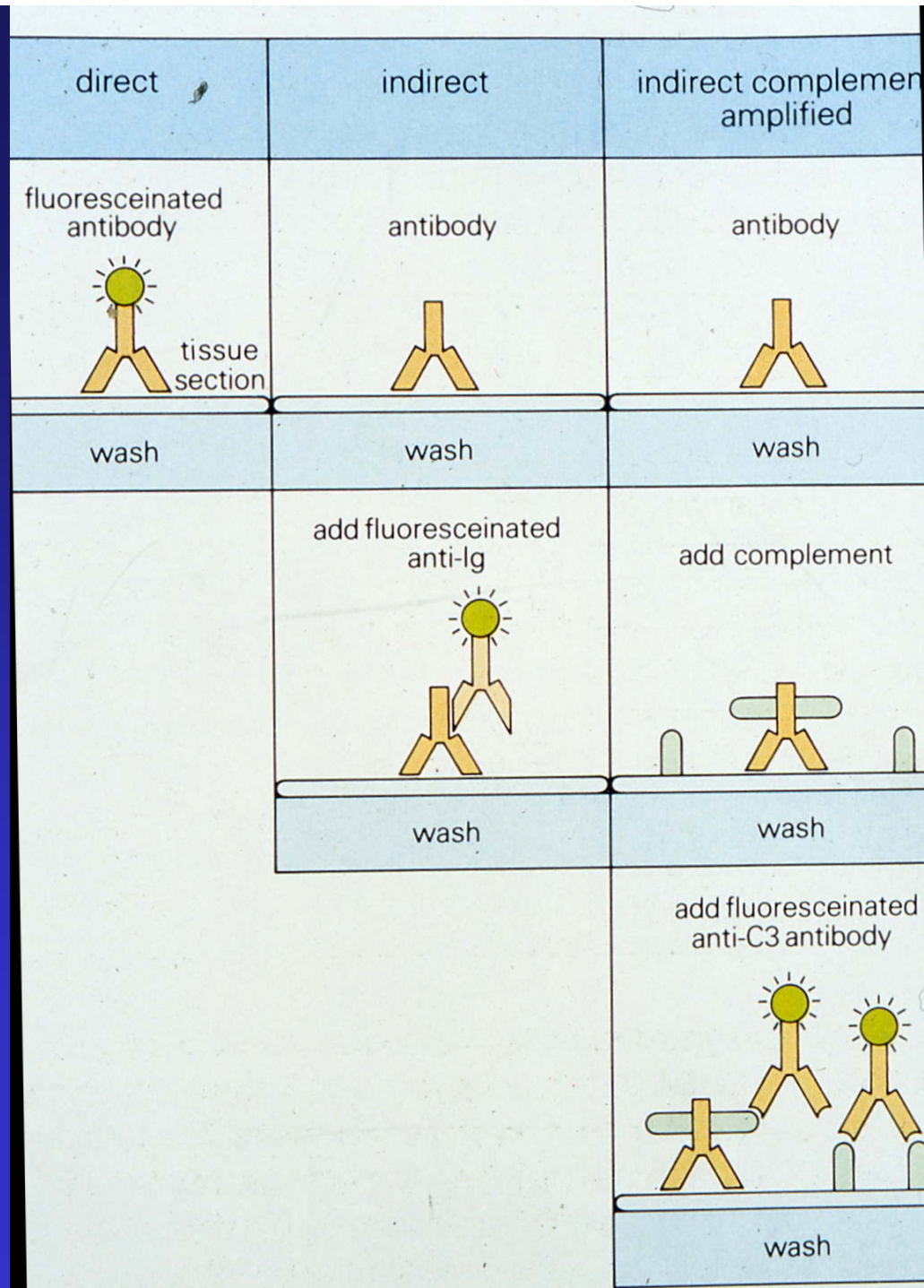
Αυτοάνοσα νοσήματα	Αυτοαντιγόνα
Συστηματικά	
Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος	DNA, ιστόνες, ριβονουκλεοπρωτεΐνες κ.ά.
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	IgG
Σύνδρομο Sjögren	Ριβονουκλεοπρωτεΐνες
Μικτή νόσος του κολλαγόνου	DNA
Σκληρόδερμα	Τοποϊσομεράση κ.ά.
Κοκκιωμάτωση Wegener	Μυελούπεροξειδάση, πρωτεΐνάση της σερίνης
Οργανοειδικά	
Θυρεοειδίτιδα Hashimoto	Θυρεοσφαιρίνη, θυρεοειδική υπεροξειδάση
Πρωτοπαθές μυξοίδημα	Θυρεοειδική υπεροξειδάση
Θυρεοτοξίκωση (νόσος Graves)	TSH-υποδοχείς
Κακοήθης αναιμία	Γαστρική H ⁺ -K ⁺ -ATPάση, ενδογενής παράγοντας
Νόσος Addison	Κυτταρόπλασμα φλοιού επινεφριδίων
Πρόωρη εμμηνόπαυση	Κυτταρόπλασμα στεροειδοπαραγωγών κυττάρων
Ανδρική υπογονιμότητα	Σπερματοζώαρια
Ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης	Κυτταρόπλασμα β-νησιδίων παγκρέατος
Τύπου Β αντίσταση στην ινσουλίνη	Υποδοχέας ινσουλίνης
Σύνδρομο Goodpasture	Βασική μεμβράνη σπειράματος και πνευμόνων
Βαριά μυασθένεια	Υποδοχείς ακετυλχολίνης
Πέμφιγα	Δεσμοσώμια (καντχερίνη)
Συμπαθητική οφθαλμία	Ραγοειδής
Φακογενής ραγοειδίτιδα	Φακός
Πολλαπλή σκλήρυνση	Διάλυτοι Ca ⁺⁺ νευρικών απολήξεων
Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία	Ερυθροκύτταρα
Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα	Αιμοπετάλια
Πρωτοπαθής χολική κίρρωση	Μιτοχονδριακή ακετυλτρανσφεράση

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ για έλεγχο αυτοαντισωμάτων

στο Διαγνωστικό Εργαστήριο

- έμμεσος ανοσοφθορισμός (IIF)
- ραδιοανοσοδοκιμασία (RIA)
- ενζυμική ανοσοδοκιμασία (ELISA, WESTERN ή DOT/LINE BLOTTING)

-
- ανοσοδιάχυση
 - παθητική αιμοσυγκόλληση



ANTIBODY ASSAY (ELISA)



E Enzyme-labelled
detector antibody

Antibody in sample

Antigen-coated plate

Μέθοδοι ανοσοαποτύπωσης

WESTERN BLOTTING
(ή IMMUNOBLOTTING)

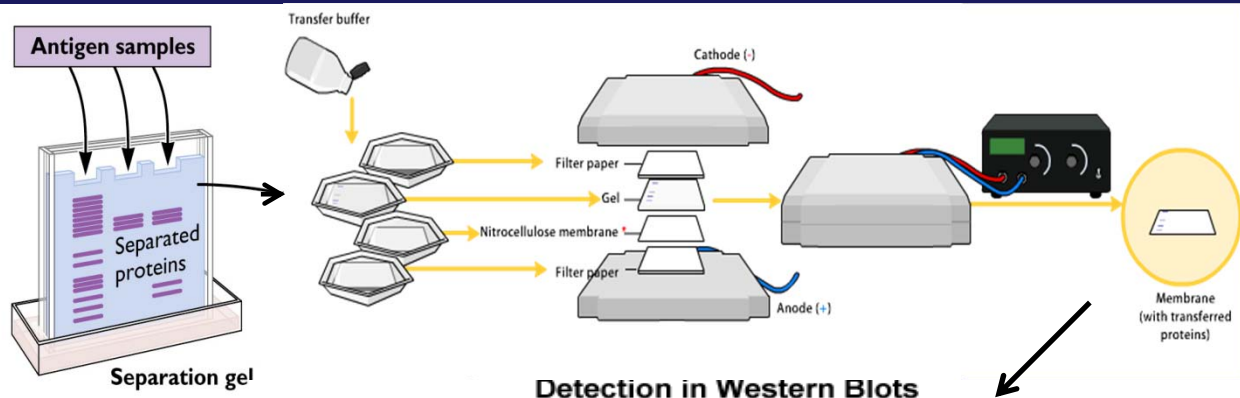
Ανοσοαποτύπωση

και

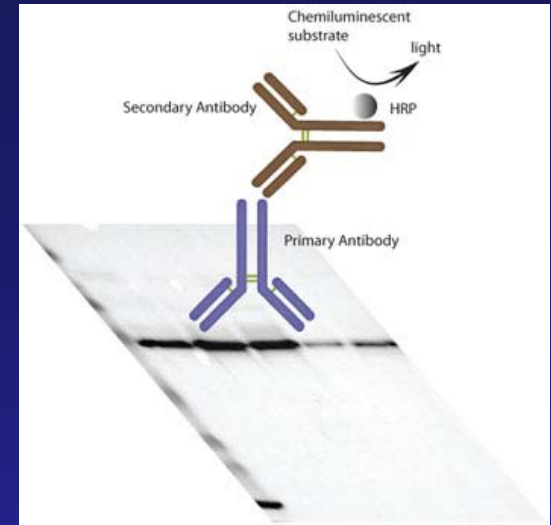
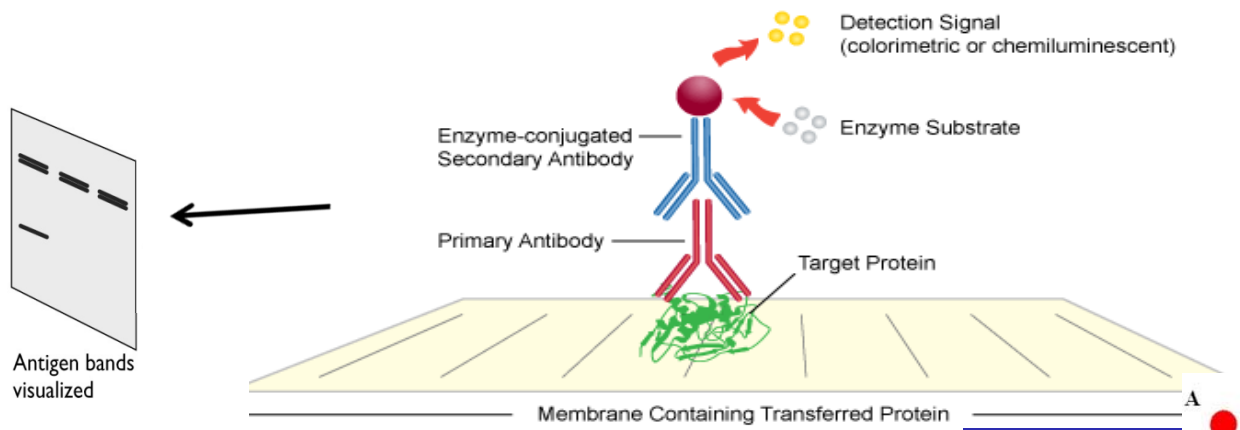
DOT / LINE BLOTTING
(ή DOT / LINE IMMUNOBINDING)

Αποτύπωση κηλίδας / γραμμής

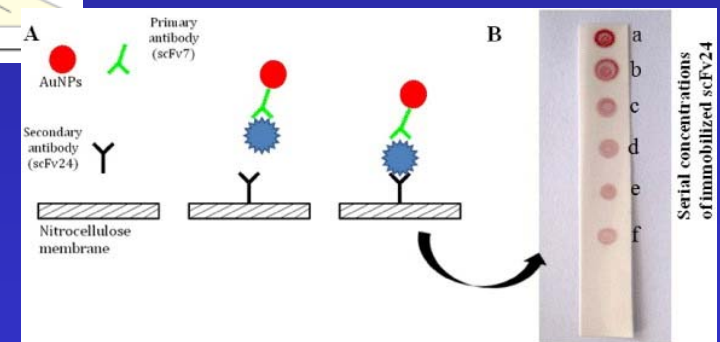
(ή Ανοσοπρόσδεση κηλίδας / γραμμής)



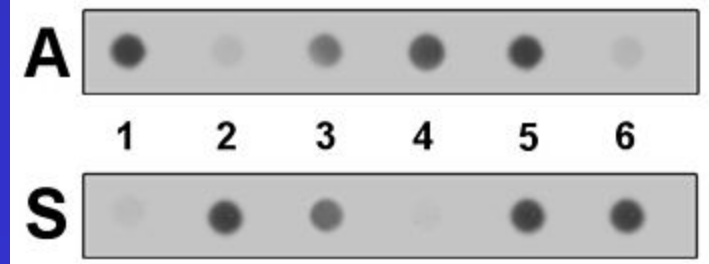
Detection in Western Blots



DOT BLOT



LINE BLOT



ΤΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

- Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA; Anti-Nuclear Antibodies)
- Αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA; Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies)
- Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα
- Αντιθυρεοειδικά αντισώματα
- Αντισώματα έναντι των νησιδίων του παγκρέατος
- Αντισώματα έναντι κυτταροπλάσματος και οργανιδίων (έναντι πυρηνικής μεμβράνης, λείων μυικών ινών, κυτταροσκελετού, μιτοχονδρίων, μικροσωμίων του ήπατος και του νεφρού)

Σ
Υ
Σ
Τ
Η
Μ
Α
Τ
Ι
Κ
Α

Ο
Ρ
Γ
Α
Ν
Ο
Ε
Ι
Δ
Ι
Κ
Α

ΤΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

- Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA; Anti-Nuclear Antibodies)

ΠΥΡΗΝΙΚΑ ΑΝΤΙΓΟΝΑ

dsDNA

Ιστόνες (H1, H2,A, H2B, H3, H4)

Βασικές πρωτεΐνες που συνδέονται με το DNA

Ro (SS-A) και La (SS-B)

Ριβονουκλεοπρωτεΐνες που εμπλέκονται στη μεταγραφή και μετάφραση του DNA

- **Ro (SS-A)**: σύμπλεγμα μικρού κυτταροπλασματικού RNA (hY-RNA) με δύο διαφορετικά πρωτεϊνικά συστατικά (60 και 52 kDa)
- **La (SS-B)**: αποτελείται από ένα πολυπεπτίδιο που συνδέεται με μεταγραφικά προϊόντα της πολυμεράσης III

Sm και ηRNP

Συστατικά των ματισωμάτων (spliceosome): συμπλέγματα μικρού πυρηνικού RNA (snRNA) με πεπτίδια (snRNP)

- **Sm**: σύμπλεγμα από αρκετές διαφορετικές πρωτεΐνες συνδεδεμένες με τα U1, U2, και U4-6 snRNA
- **ηRNP ή U1-RNP**: πρωτεΐνη 70kDa και αντιγόνα A και C συνδεδεμένα με το U1-snRNA

Τοποϊσομεράση 1 (Scl-70)

ένζυμο που αποκόπτει μόνο τη μία έλικα του DNA → μεταβολή της υπερελίκωσης του DNA

Κεντρομερίδια

5 διαφορετικά κεντρομεριδιακά αυτοαντιγόνα: CENP A-E

Πυρηνίσκοι

PM-Scl, RNA polymerase I-III, U3-RNP, Th (RNP)

ΑΝΤΙΠΥΡΗΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

30-100% → συστηματικά
οργανοειδικά νοσήματα

5-20% → ασυμπτωματικά άτομα (φύλο, ηλικία, τίτλο)

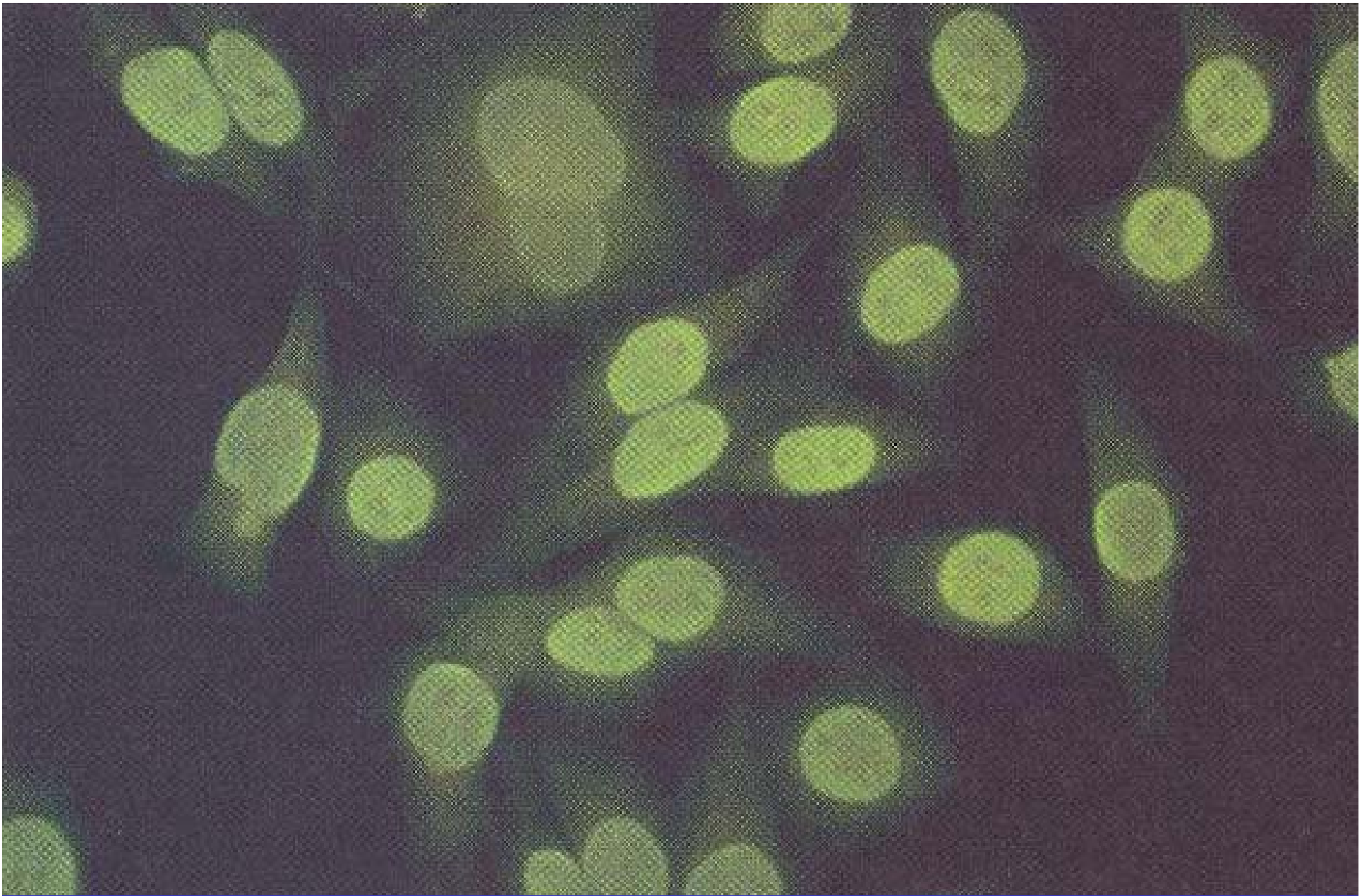
υψηλή συχνότητα **ANA** θετικών:

- υγιή παιδιά (λοιμώξεις, εμβόλια)
- ηλικιωμένοι (ανοσογήρανση)
- καρκινοπαθείς

ΑΝΤΙΠΥΡΗΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Τύποι πυρηνικού φθορισμού που παρατηρούνται συχνότερα σε υπόστρωμα **Hep-2 κυττάρων**:

- ✓ **Διάχυτος ή ομοιογενής** - κυρίως αντιϊστονικά ή αντι-dsDNA
- ✓ **Περιφερικός** - αντισώματα έναντι πρωτεϊνών της πυρηνικής μεμβράνης ή του συμπλέγματος του πυρηνικού πόρου
- ✓ **ΣΤΙΚΤΟΣ** - αντισώματα έναντι μη ιστονικών αντιγόνων (αντι -Sm, -U1-nRNP, -SSA/Ro, -SSB/La (ποικιλία στη μορφολογία και στο μέγεθος των κοκκίων))
- ✓ **Πυρηνισκικός** - αντισώματα έναντι Scl-70, U3-RNP, RNA πολυμεράσης I (ομοιογενής, στικτός ή στικτός με στίγματα καθ'ομάδες)
- ✓ **Κεντρομεριδιακός** - αντισώματα έναντι κεντρομεριδίου/ κινήτο-χώρου (στικτός με την εικόνα της χρωματίνης στη μετάφαση)
- ✓ **Μικτός** - σε συνύπαρξη περισσότερων του ενός αντισωμάτων

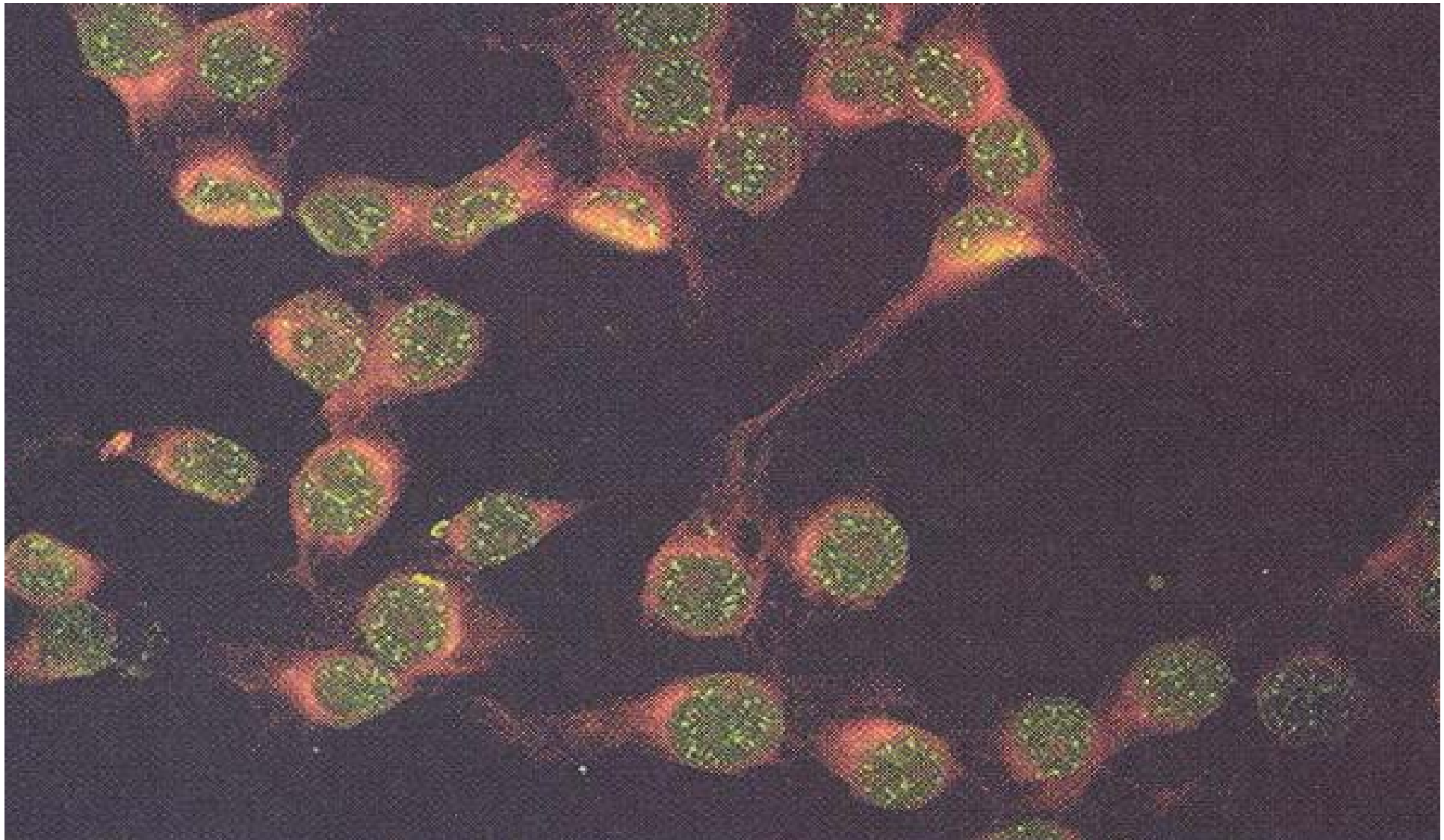


ΑΝΑ-Ομοιογενής φθορισμός (κύτταρα HEp2) Α.Ε. Γερμενής. Ιατρική Ανοσολογία,
Εκδόσεις Παπαζήσης (2000)



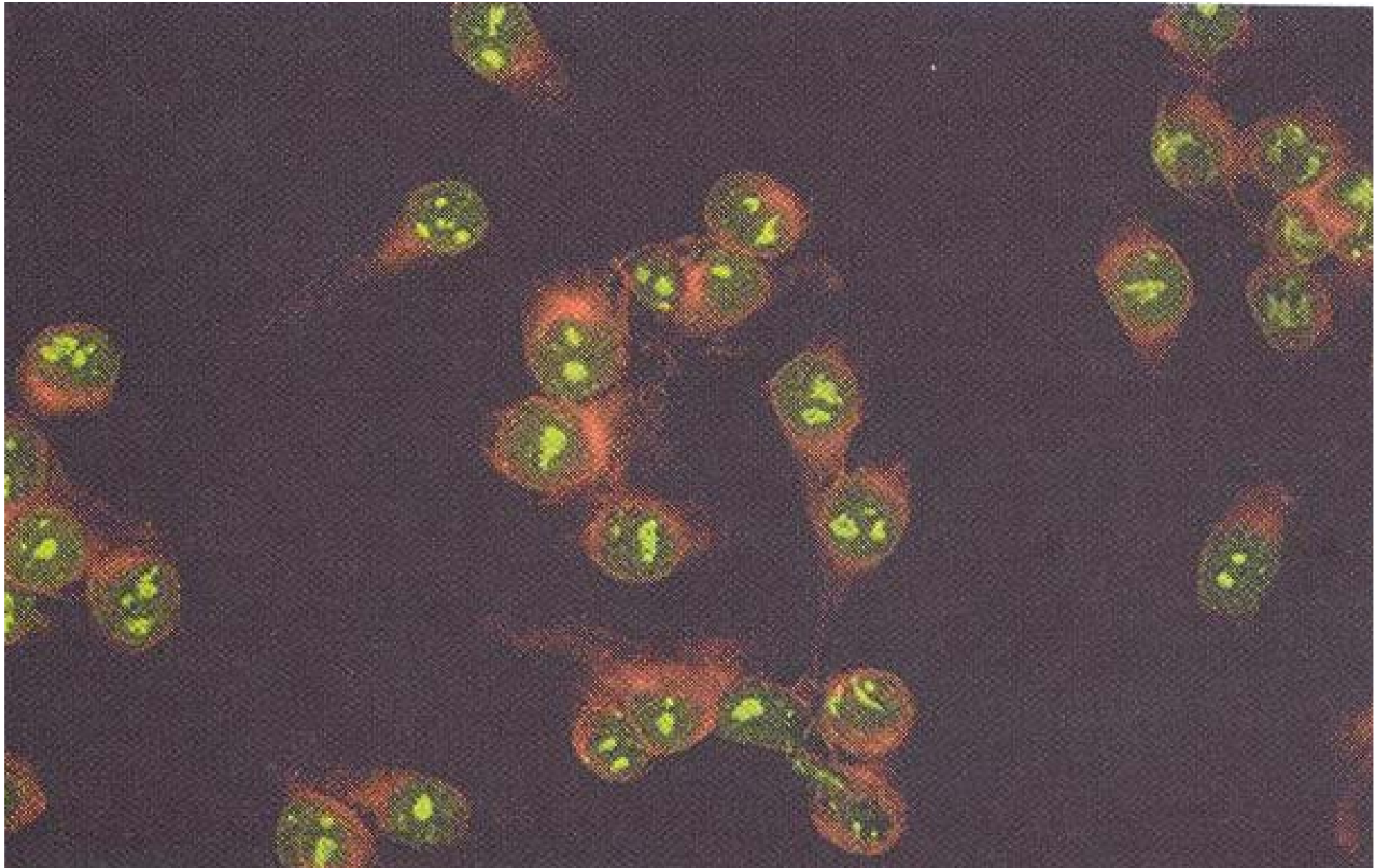
ΑΝΑ-Περιφερικός φθορισμός (κύτταρα HEp2)

Α.Ε. Γερμενής. Ιατρική Ανοσολογία,
Εκδόσεις Παπαζήσης (2000)



ΑΝΑ-Λεπτός στικτός φθορισμός (κύτταρα HEp2)
(ο αρ. των κοκκίων υπερβαίνει συνήθως το 100)

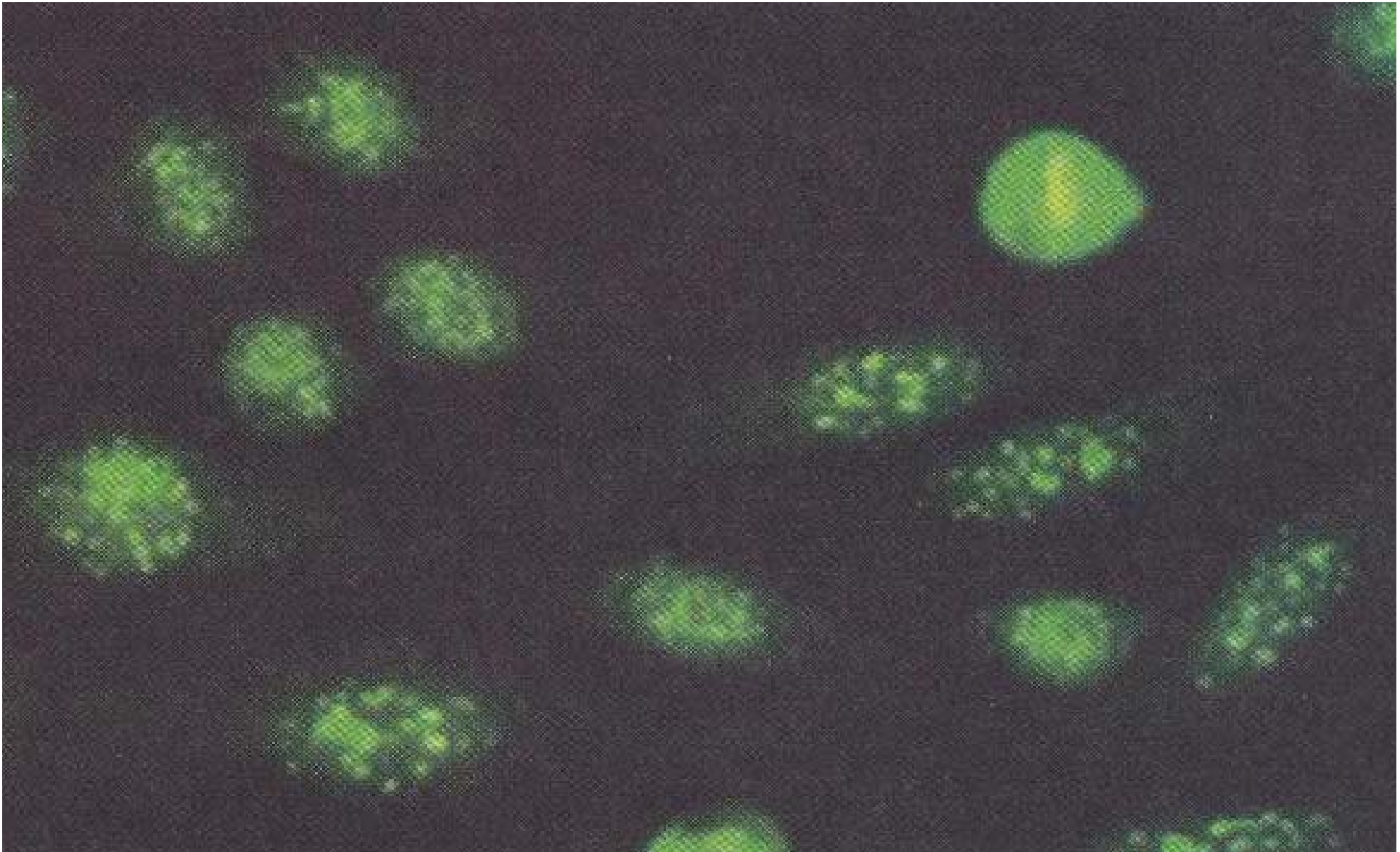
Α.Ε. Γερμενής. Ιατρική Ανοσολογία,
Εκδόσεις Παπαζήσης (2000)



ANA -Πυρηνισκικός φθορισμός (κύτταρα HEp2)

(παρατηρούνται περί τα 5-25 κοκκία)

Α.Ε. Γερμενής. Ιατρική Ανοσολογία,
Εκδόσεις Παπαζήσης (2000)



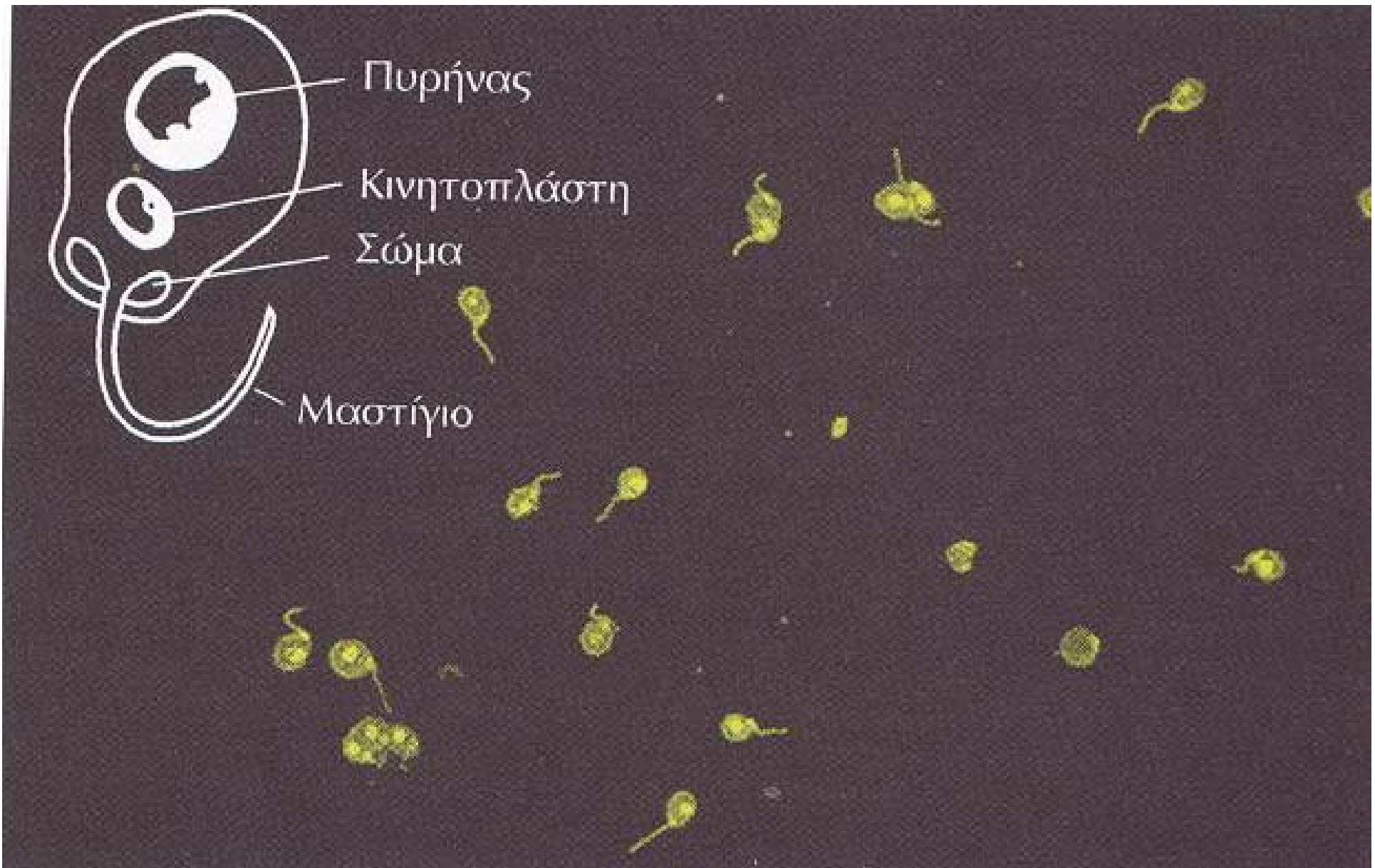
ANA-Κεντρομεριδιακός φθορισμός (κύτταρα HEp2)

**(ο αρ. των κοκκίων αντιστοιχεί στον αρ. των
διπλοειδικών χρωμοσωμάτων (46))**

Α.Ε. Γερμενής. Ιατρική Ανοσολογία,
Εκδόσεις Παπαζήσης (2000)

ANTI-dsDNA ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

- Προσδιορίζονται με IIF σε υπόστρωμα παρασίτου *Crithidia luciliae*, ELISA και RIA (Farr-assay).
- IIF και RIA προσδιορίζουν υψηλής συγγένειας αντισώματα (πολύ πιο ειδικές από την ELISA, που αναγνωρίζει και χαμηλής συγγένειας αντισώματα)
- Έχουν μεγάλη θετική διαγνωστική αξία για τη διάγνωση του SLE, του οποίου αποτελούν ένα από τα τρία εναλλακτικά ανοσολογικά κριτήρια. Η ειδικότητά τους για τη νόσο προσεγγίζει το 100% και είναι μεγαλύτερη, όσο μεγαλύτερη είναι η συγκέντρωσή τους.
- Σχετίζονται επίσης με την πρόγνωση του SLE και ιδιαίτερα με την ενεργότητα της νεφρίτιδας του λύκου.



Αντι-dsDNA αντισώματα. Το γιγαντιαίο μιτοχόνδριο (κινητοπλάστη) των *Crithidia luciliae* περιέχει μεγάλη ποσότητα dsDNA και ιστόνες

ANTI-Sm ANTΙΣΩΜΑΤΑ

- Απαντώνται στο 15-30% των ασθενών με SLE, αλλά είναι αρκετά ειδικά για τη νόσο.

ANTI-Ro(SS-A) ΚΑΙ ANTI-La (SS-B) ANTΙΣΩΜΑΤΑ

- Τα αντι-La (SS-B) ανευρίσκονται πάντοτε μαζί με τα αντι-Ro (SS-A) αντισώματα, δεν συμβαίνει όμως το αντίθετο.
- Ανευρίσκονται σε ποσοστό >90% των ασθενών με σύνδρομο Sjogren.
- Συσχετίζονται με ορισμένες εκδηλώσεις του SLE, όπως ο υποξύς δερματικός λύκος, και κυρίως με το νεογνικό λύκο (συγγενής πλήρης καρδιακός αποκλεισμός).

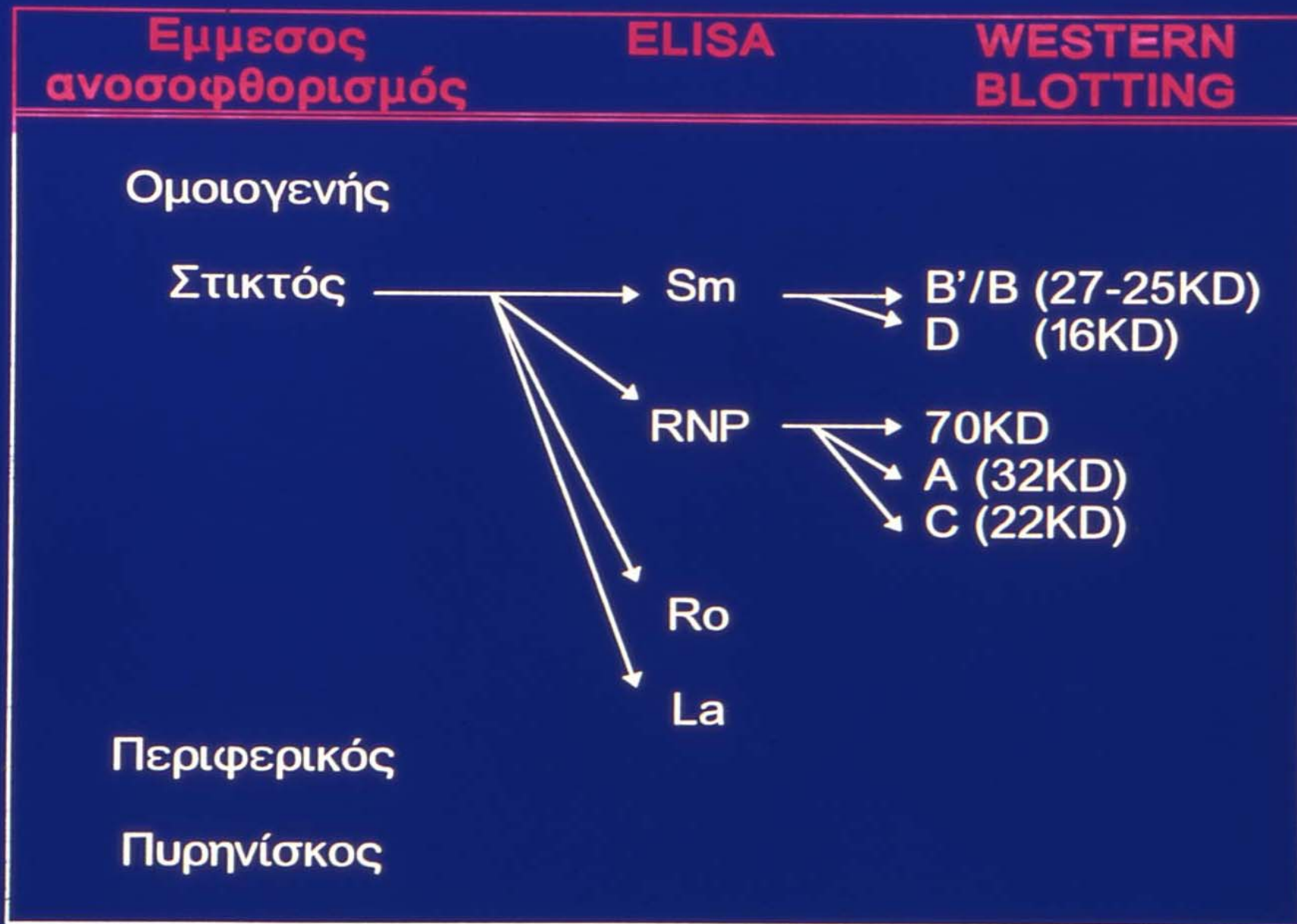
ANTI-Scl-70 ANTΙΣΩΜΑΤΑ

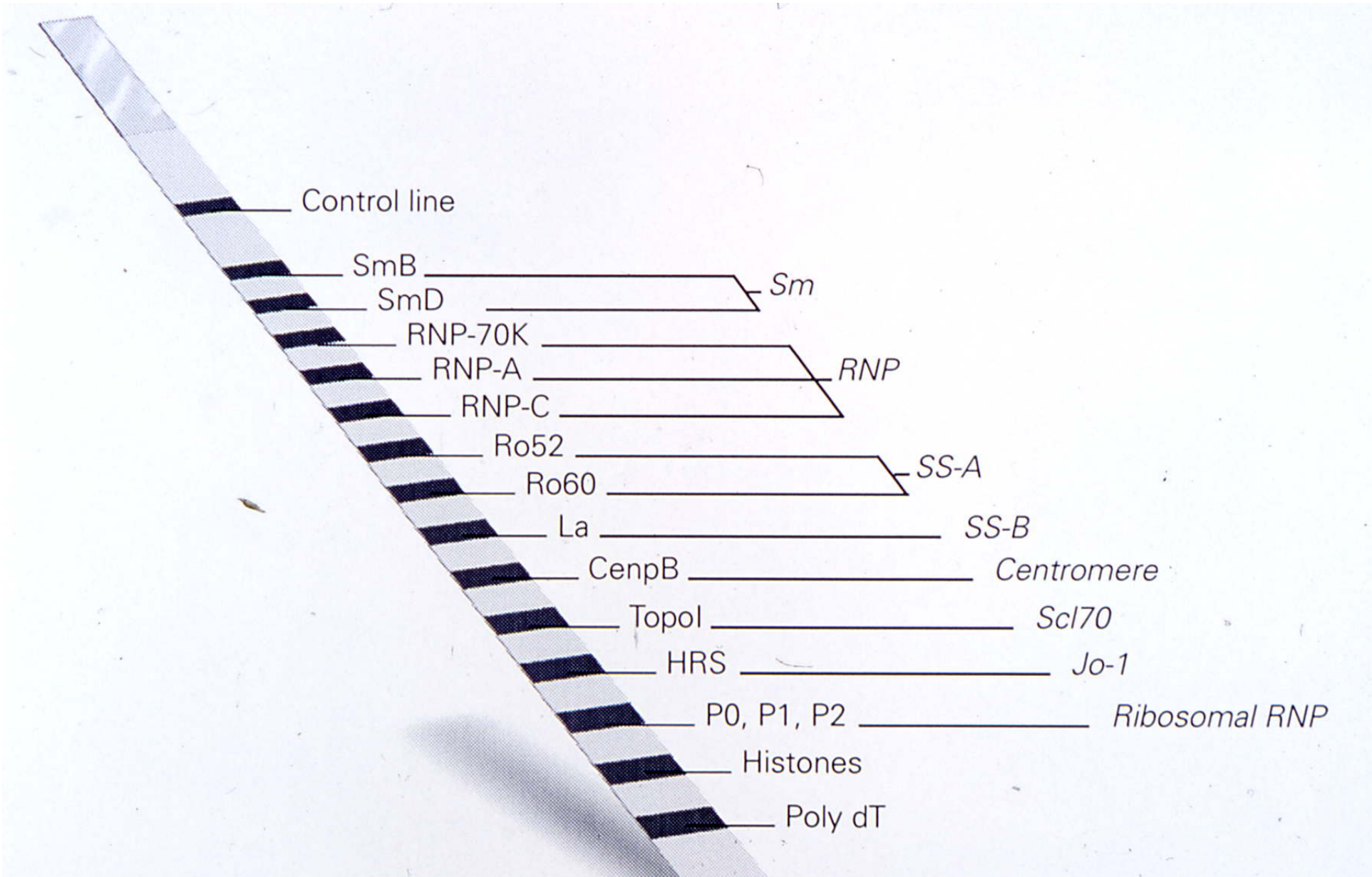
- Έχουν ευαισθησία 34-40% και ειδικότητα 98-99,6 % για τη διάγνωση του εντοπισμένου τύπου του σκληροδέρματος και συσχετίζονται με την εμφάνιση διάχυτης πνευμονικής ίνωσης και με βαρύτερη πρόγνωση.

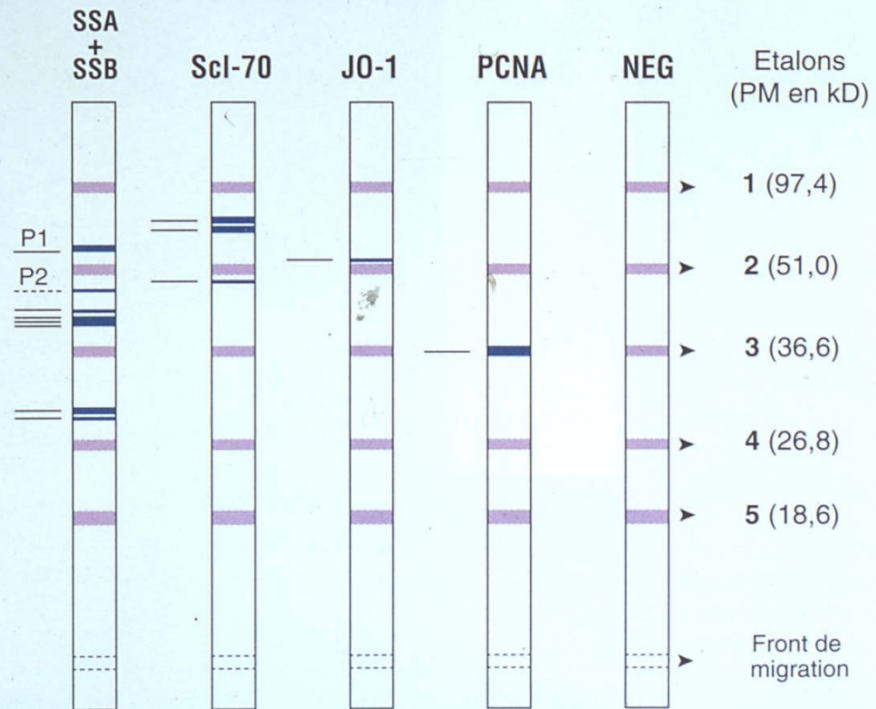
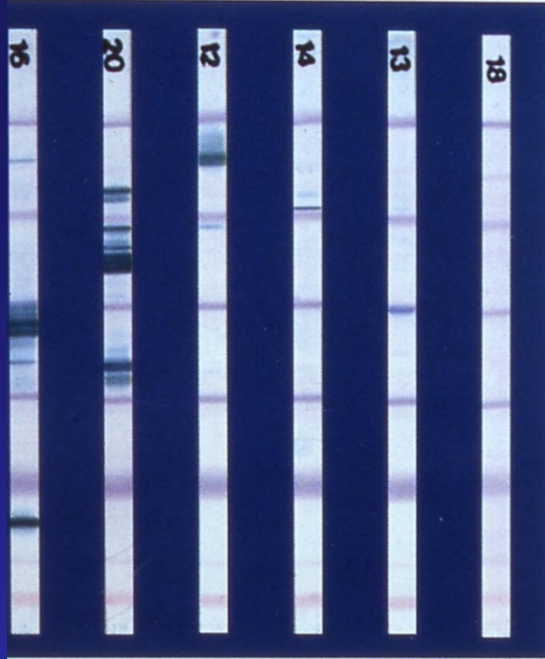
Η συχνότητα ανίχνευσης των ANA στα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα

Ειδικότητα	Ενεργός ΣΕΑ	MNK	ΠΣΣ	CREST	Πρωτοπαθές Sjögren	ΡΑ	Φαρμακευτικός ΣΕΑ
ANA	>95%	>95%	70–90%	60–90%	>70%	40–50%	100%
Αντι-ds DNA	60%	αρνητικά	αρνητικά	αρνητικά	αρνητικά	σπάνια	αρνητικά
Αντι-Sm	30%	αρνητικά	αρνητικά	αρνητικά	αρνητικά	αρνητικά	αρνητικά
Αντι-RNP	30%	>95% (↑)	συχνά (↓)	αρνητικά	σπάνια (↓)	σπάνια	10–20% (↓)
Αντικεντρομεριδιακά	σπάνια	σπάνια	10–15%	60–90%	αρνητικά	αρνητικά	αρνητικά
Αντι-Ro (SS-A)	30%	σπάνια	σπάνια	αρνητικά	70%	σπάνια	αρνητικά
Αντι-La (SS-B)	15%	σπάνια	σπάνια	αρνητικά	60%	σπάνια	αρνητικά
Αντιπυρηνισικά	±	αρνητικά	συχνά	αρνητικά	±	σπάνια	αρνητικά
Αντι-Scl-70	αρνητικά	αρνητικά	10–20%	αρνητικά	αρνητικά	αρνητικά	αρνητικά
Έναντι ιστονών	60%	αρνητικά	±	±	αρνητικά	20%	95%

ANA: αντι-πυρηνικά αντισώματα (αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα)



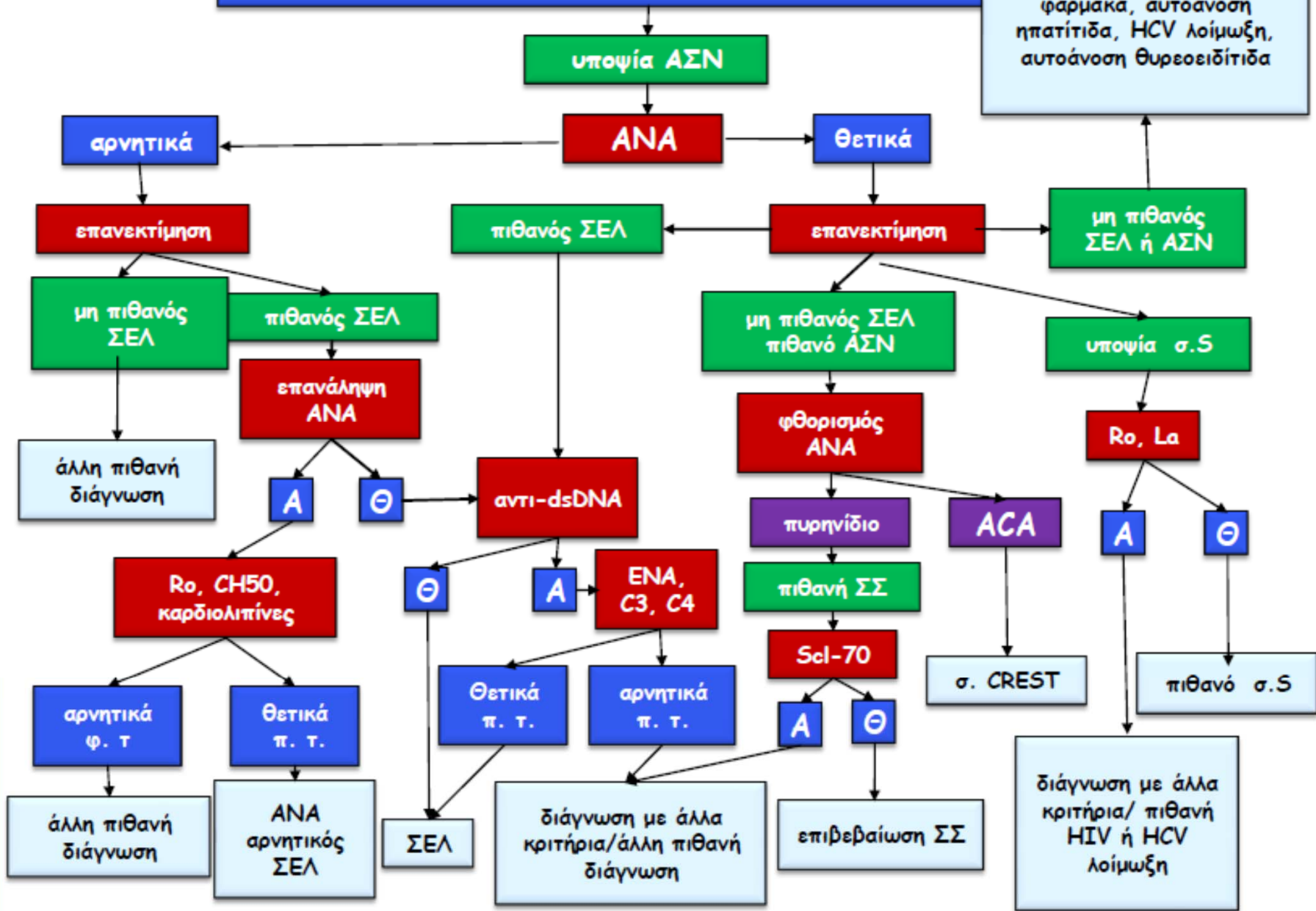




Διαγνωστική αξία αυτοαντιγόνων και υπομονάδων τους

ΑΝΤΙΓΟΝΟ	ΠΡΩΤΕΙΝΙΚΕΣ ΖΩΝΕΣ ΣΤΗΝ ΝΚ	ΝΟΣΗΜΑ
Sm	B'B (27-25kD) D (16kD)	Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ), Μικτή νόσος του συνδετικού ιστού (ΜΝΣΙ) ΣΕΛ
RNP	70kD A (32kD) C (22kD)	ΜΝΣΙ ΜΝΣΙ, ΣΕΛ ΜΝΣΙ, ΣΕΛ
SSA/Ro	59kD	Σύνδρομο Sjogren, ΣΕΛ
SSB/La	50kD	Σύνδρομο Sjogren
Scl70/ 86	100kD, DNA-τοποϊσομεράση	Διάχυτο Σκληρόδερμα
CR-19	19kD, πρωτεΐνη του κεντρο- μερίδιου	Σύνδρομο CREST
Jo-1	54kD, ιστιδυλο-tRNA συνθε- τάση	Πολυμυοσίτις, Δερματομυοσίτις
Ιστόνες	H1, H2-H2B, H3-H4	ΣΕΛ, Φαρμακευτικός ΕΛ

αλγόριθμος στη διαγνωστική προσέγγιση των ΑΣΝ



ΤΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

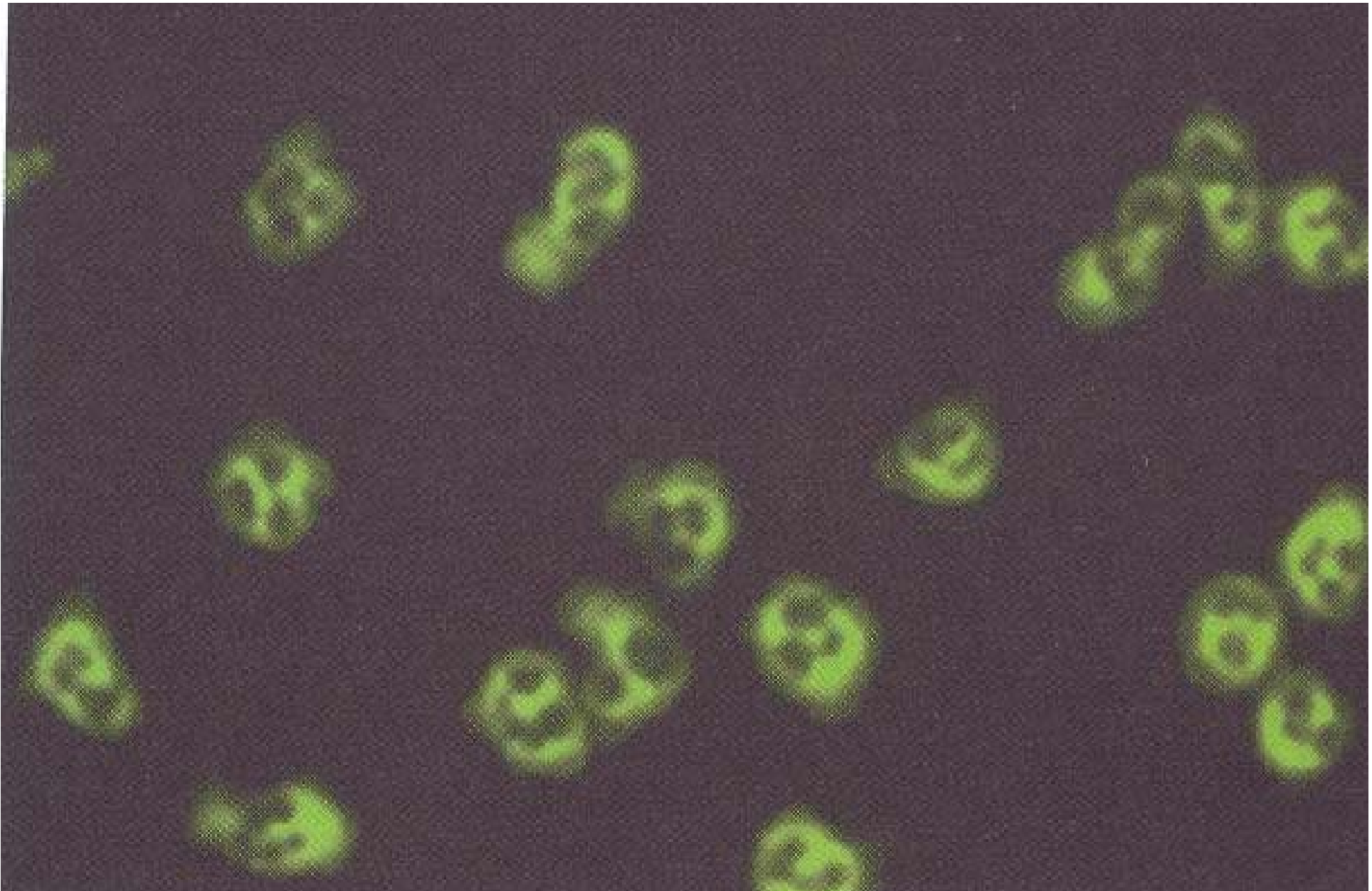
- Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA, Anti-Nuclear Antibodies)
- Αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA; Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies)

Αντισώματα έναντι του Κυτταροπλάσματος των Ουδετεροφίλων

- Τα ANCA είναι ετερογενής ομάδα αυτοαντισωμάτων, που στρέφονται έναντι πρωτεϊνών των αζουρόφιλων κοκκίων των ουδετεροφίλων.
- Προσδιορίζονται με IIF και ELISA, αλλά και οι δύο μέθοδοι έχουν σημαντικούς περιορισμούς.
- Διακρίνονται δύο βασικοί τύποι ανοσοφθορισμού: ο κυτταροπλασματικός (C-ANCA), που αντιστοιχεί σε αντισώματα έναντι της PR3, και ο περιπυρηνικός (P-ANCA), που αντιστοιχεί σε αντισώματα έναντι της MPO. Άτυπος ανοσοφθορισμός (a-ANCA) παρατηρείται συνήθως, όταν τα ANCA στρέφονται έναντι άλλων πρωτεϊνών.
- Η παρουσία ANA και ο πυρηνικός/περιπυρηνικός φθορισμός τους συγχέεται με την εικόνα των P-ANCA.
- ANCA ανιχνεύονται στον ορό όλων σχεδόν των ασθενών με κοκκιωμάτωση Wegener (κυρίως C-ANCA/PR3-ANCA) και μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (κυρίως P-ANCA/MPO-ANCA). Η ευαισθησία των ANCA, με IIF ή ELISA, ως προς τη διάγνωση αυτών των νοσημάτων, είναι 65-90% και 50-75%, αντιστοίχως, και η ειδικότητα 85-95% και 80-90%, αντιστοίχως.
- Ο ταυτόχρονος προσδιορισμός των ANCA και με τις δύο μεθόδους αυξάνει την ειδικότητα στο 99% και την ευαισθησία στο $\approx 73\%$, επειδή στο 10% των ANCA(+) ασθενών με τα παραπάνω νοσήματα, τα αντισώματα ανιχνεύονται μόνο με τον IIF και σε ένα άλλο 5% μόνο με την ELISA. Γι' αυτό, η ανίχνευση των ANCA στα νέα δείγματα πρέπει να γίνεται και με τις δύο μεθόδους.

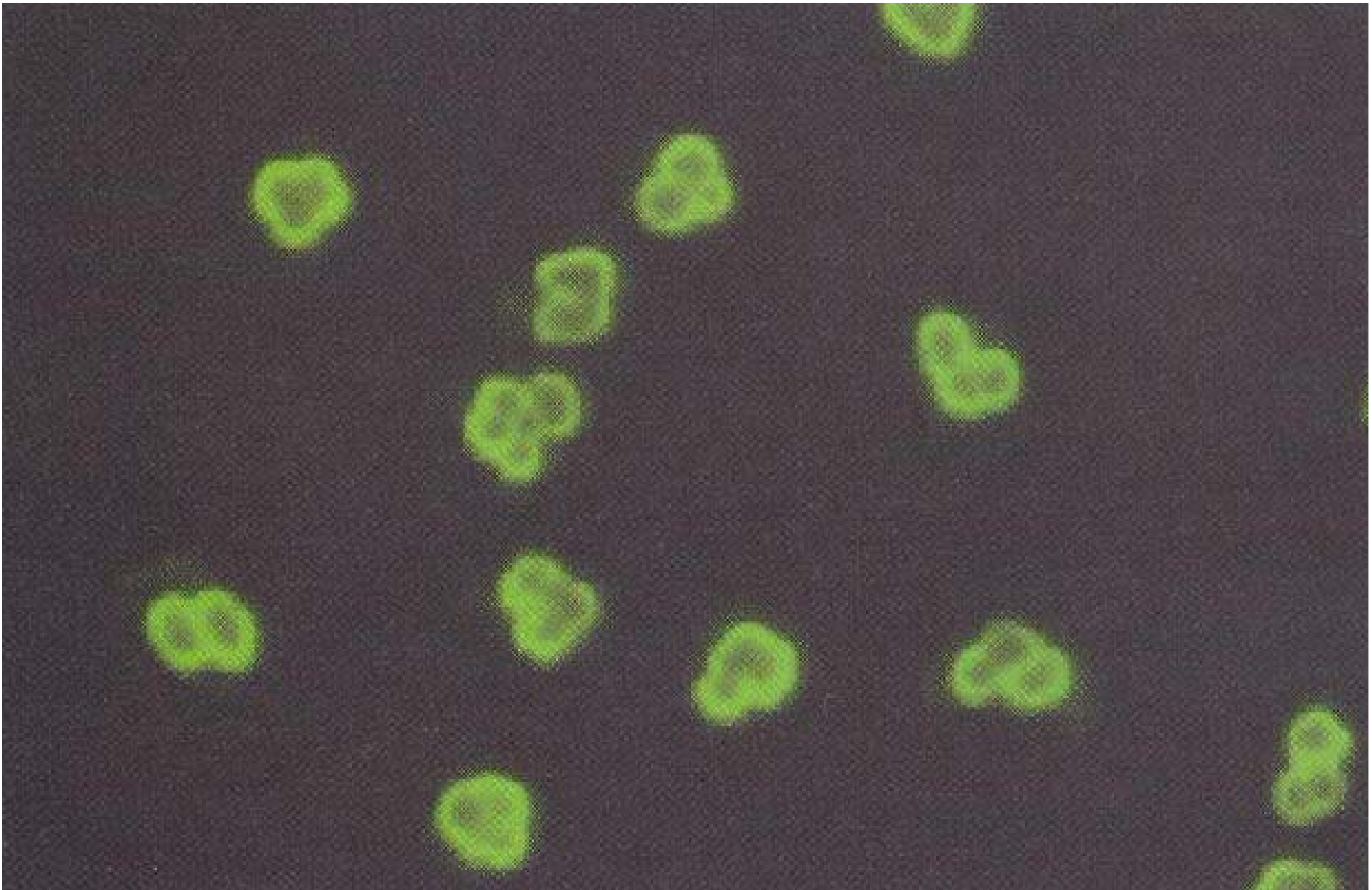
Η συχνότητα ανίχνευσης των ANCA στα διάφορα νοσήματα

Ειδικότητα	c-ANCA	p-ANCA	Αντι-MPO	Αντι-PR3
Κοκκιωματώση Wegener				
Ενεργός – Γενικευμένη	4+	σπάνια	1+	4+
Ύφεση – Γενικευμένη	2+	αρνητικά	?	2+
Ενεργός – Περιορισμένη	3+	αρνητικά	?	3+
Ύφεση – Περιορισμένη	2+	αρνητικά	?	2+
Ιδιοπαθής νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα	σπάνια	4+	3-4+	σπάνια
Μικροσκοπική οξώδης πολυαρθρίτιδα	2-3+	2-3+	2-3+	1-2+
Πολυαρθρίτιδες				
Κλασική οξώδης πολυαρθρίτιδα	ασυνήθη	2+	1-3+	1+
Σύνδρομο Churg-Strauss	σπάνια	2+	2-3%	1-2+
Σύνδρομο επικάλυψης	1+	1+	1+	σπάνια
Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου				
Ελκώδης κολίτιδα	σπάνια	2-4+	αρνητικά	αρνητικά
Νόσος Crohn	αρνητικά	1+	αρνητικά	αρνητικά



c-ANCA. Μονιμοποίηση με αιθανόλη

Α.Ε. Γερμενής. Ιατρική Ανοσολογία,
Εκδόσεις Παπαζήσης (2000)



p-ANCA. Μονιμοποίηση με αιθανόλη

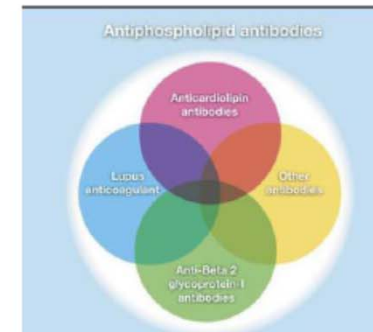
Α.Ε. Γερμενής. Ιατρική Ανοσολογία,
Εκδόσεις Παπαζήσης (2000)

ΤΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

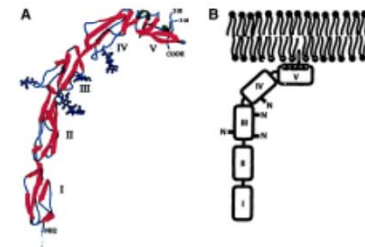
- Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA, Anti-Nuclear Antibodies)
- Αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων
- Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα

ΑΝΤΙ-ΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΑ ΑΑbs

- κριτήριο κατάταξης του ΣΕΛ
- διαγνωστικό κριτήριο αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου



- ✓ τα αντι-CL αναγνωρίζουν σύμπλεγμα **καρδιολιπίνης- β2GPI** είναι δηλαδή β2GPI εξαρτώμενα και επάγουν θρόμβωση
- ✓ τα αντι-β2GPI συνδέονται με οκταπεπτίδιο στο **πρώτο (I) πεδίο** της β2GPI ανεξάρτητα από φωσφολιπίδια
- ✓ το αντιπηκτικό του λύκου



ΑΝΤΙ-ΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΑ ΑΑbs ΑΝΤΙΚΑΡΔΙΟΛΙΠΙΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

- ❑ λοιμώξεις, κακοήθειες, φάρμακα
- ❑ υγιείς ενήλικες με **αυξημένο κίνδυνο** θρομβώσεων, πνευμονικής εμβολής, συσχέτιση με επίπεδα αντισωμάτων
- ❑ **αυξημένες** τιμές aCL IgG σε υγιή παιδιά (λοιμώξεις, εμβολιασμοί)
- ❑ **αύξηση** των aCL IgA σε υγιείς ηλικιωμένους (αυξημένη παραγωγή)

European Forum on Antiphospholipid Antibodies προτείνει ως "ελάχιστες απαιτήσεις":

- i. τα δείγματα να τρέχουν εις **διπλούν**
- ii. **δύο** θετικές μετρήσεις σε διάστημα **12** εβδομάδων
- iii. καθορισμός των ορίων αναφοράς (**cut-off**) από κάθε εργαστήριο
- iv. θετικές να θεωρούνται τιμές **>40** GPL/MPL ή **>99ⁿ** θέση
- v. χρήση **προτύπων ορών** (βαθμονομητές) εξωτερικού ελέγχου HCAL (IgG), EY2C9 (IgM)

ΤΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

- Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA, Anti-Nuclear Antibodies)
- Αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων
- Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα

Σ
Υ
Σ
Τ
Η
Μ
Α
Τ
Ι
Κ
Α

-
- Αντιθυρεοειδικά αντισώματα

Ο
Ρ
Γ
Α
Ν
Ο
Ε
Ι
Δ
Ι
Κ
Α

ΟΡΓΑΝΟΕΙΔΙΚΑ
ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Παράδειγμα:

ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ ΤΟΥ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΑΔΕΝΑ

Θυρεοειδίτιδα Hashimoto (Hashimoto's thyroiditis) (υποθυρεοειδισμός)

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

- ΥΠΟΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ
 - ΑΠΑΘΕΙΑ
 - ΒΡΑΔΥΚΑΡΔΙΑ
- ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΟΡΕΞΗΣ
 - ΑΥΞΗΣΗ ΒΑΡΟΥΣ

Νόσος του Graves (Graves' disease) (υπερθυρεοειδισμός)

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

- ΥΠΕΡΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ
 - ΝΕΥΡΙΚΟΤΗΤΑ
 - ΤΑΧΥΠΑΛΜΙΑ
- ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΟΡΕΞΗΣ
- ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ

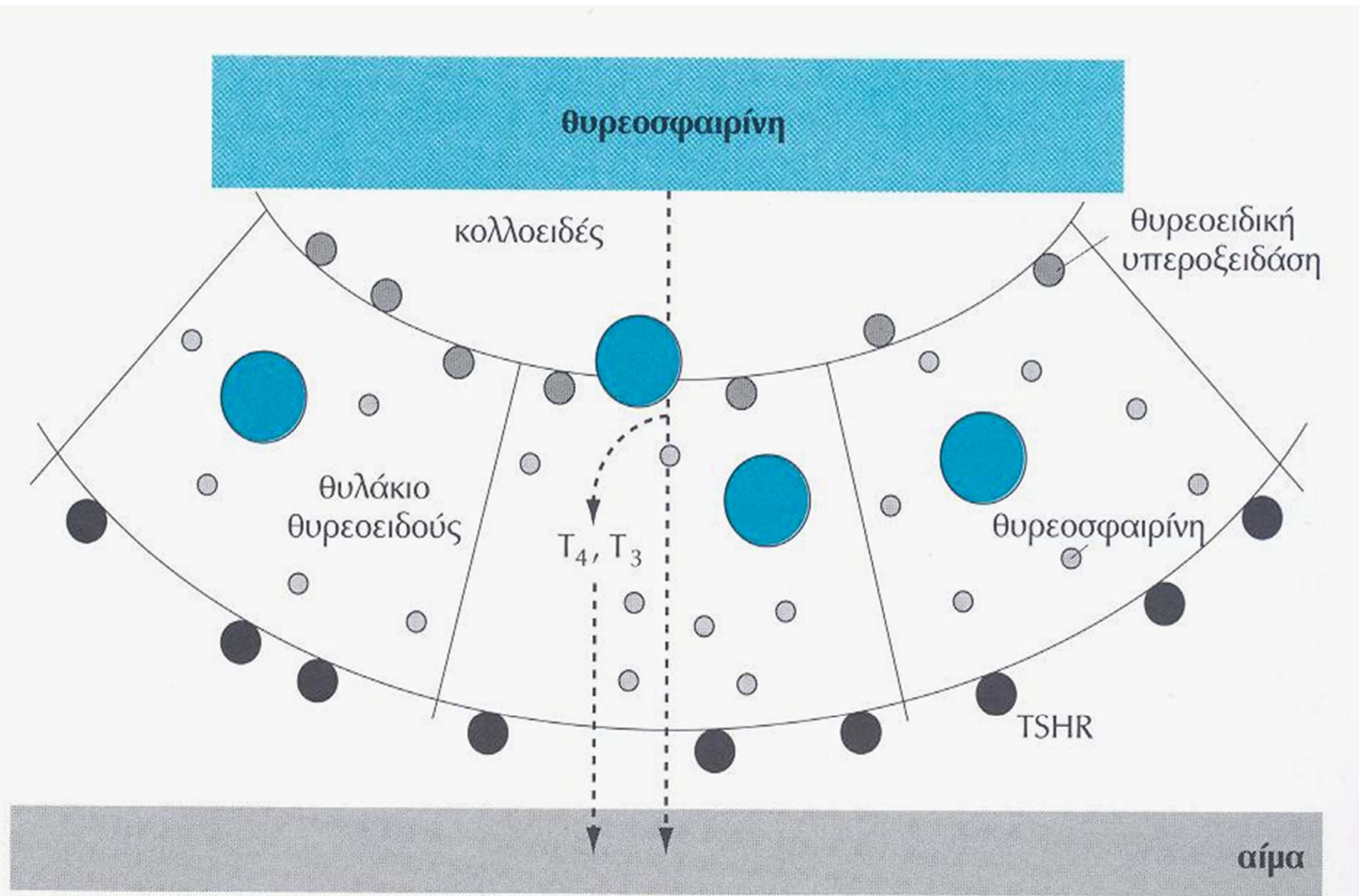
ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ ΑΔΕΝΑΣ

Ενδοκρινής αδένας που αποτελείται από δύο λοβούς και βρίσκεται στη μπροστινή επιφάνεια του θυρεοειδή χόνδρου του λάρυγγα.

Παράγει την θυροξίνη (T4) η οποία ρυθμίζει τις καύσεις του οργανισμού και την αύξηση του σώματος.

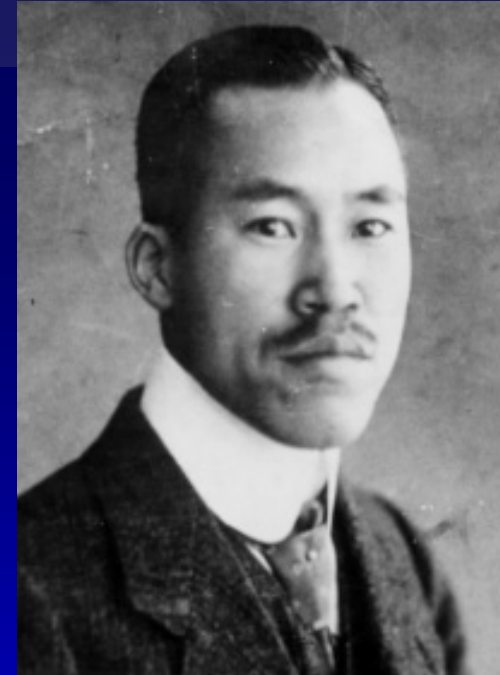
Θυρεοσφαιρίνη (Tg)

- Διμερής ιωδο-γλυκοπρωτεΐνη (660 kDa: 2 x 330), η οποία παράγεται από το θυρεοειδή αδέννα. Εντοπίζεται στο εσωτερικό των θυλακίων του αδέννα και παρέχει το υπόστρωμα για τη σύνθεση των ορμονών T_4 και T_3 .
- Το μεγαλύτερο σε μέγεθος (2748 αμινοξέα) γνωστό αυτοαντιγόνο, μελετημένο εκτενώς ως προς τους B και T-επιτόπους του.



Θυρεοειδίτιδα Hashimoto

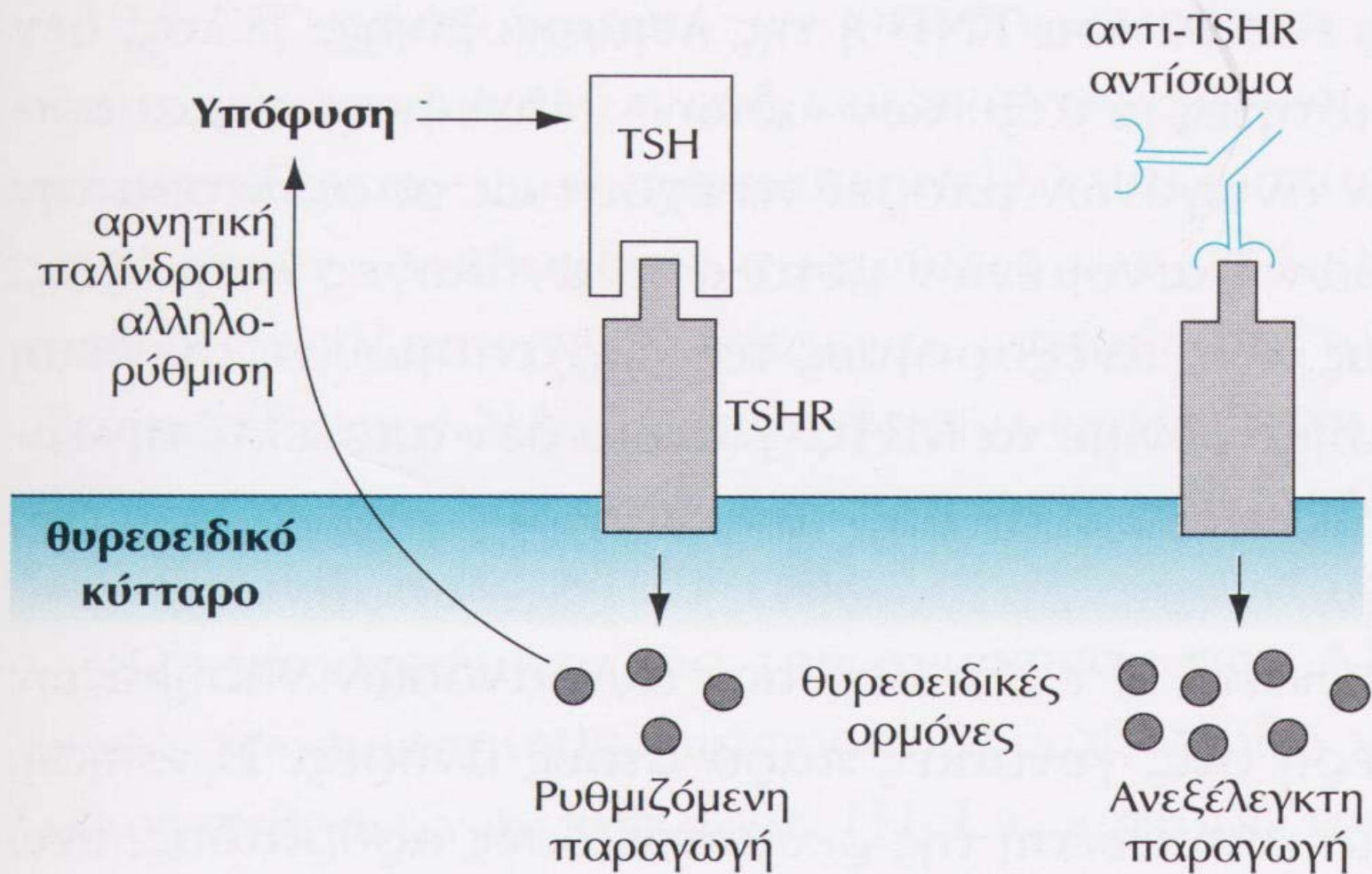
- οργανοειδικό αυτοάνοσο νόσημα
 - διήθηση του αδένα από T λεμφοκύτταρα (CD4⁺, CD8⁺)
 - T4 ↓ T3 ↓ TSH ↑
- Ρόλος αυτοαδραστικών T κυττάρων στην παθογένεια της νόσου:
 - κυτταροτοξική δράση
 - ενεργοποίηση B λεμφοκυττάρων



	Αντι-TG	Αντι-TPO
<i>Υγιής πληθυσμός</i>		
Γυναίκες 18–24 ετών	11%	15 %
Γυναίκες 55–64 ετών	33%	24%
<i>Αυτοάνοσα νοσήματα θυρεοειδούς</i>		
Νόσος Graves	40–60% (87–89%)	66–86%
Πρωτοπαθές μυξοίδημα	63–82% (69–94%)	66–86%
Θυρεοειδίτιδα Hashimoto	76–91% (86–100%)	85–95%

Νόσος του Graves

- Παθογονική δράση αυτοαντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της θυρεοτροπίνη ή θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH-R) στην επιφάνεια των θυρεοειδικών κυττάρων.
- Αυτοαντισώματα (TSAbs) που μιμούνται τη δράση της ορμόνης:
- Υπερδιέγερση των θυρεοκυττάρων
- TSH ↓
- TT4 ↑ TT3 ↑



Είδη αντισωμάτων	Δράση	Συχνότητα	Μέθοδος προσδιορισμού
TRAb (TSH Receptor Antibodies) ή TBII (TSH Binding Inhibitory Immunoglobulins)	Συνδέονται με τον TSHR	70–90% των ασθενών με νόσο Graves	RIA Μέτρηση της αναστολής της πρόσδεσης ¹²⁵ I-TSH στον TSHR
TSAb (Thyroid Stimulating Antibodies)	Διεγείρουν τον TSHR (θυρεοδιεγερτικά)	90–100% των ασθενών με νόσο Graves (δείκτης της νόσου)	Βιοδοκιμασία Μέτρηση της αύξησης του cAMP ή της πρόσληψης ¹³¹ I από θυροειδικές κυτταρικές σειρές
TBAb (Thyroid Binding Antibodies)	Αναστέλλουν τη λειτουργία του TSHR (θυρεοανασταλτικά)	15% των ασθενών με νόσο Hashimoto	Βιοδοκιμασία Μέτρηση της μείωσης του cAMP ή της πρόσληψης ¹³¹ I από θυροειδικές κυτταρικές σειρές

ΤΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ
ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ
ΤΩΝ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Η ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΤΟΥ ΕΑΥΤΟΥ ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ;

Τα Αυτοαντισώματα είναι

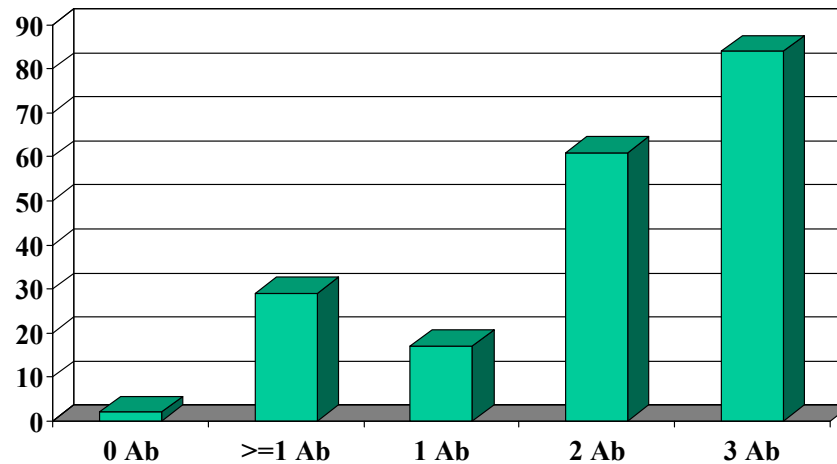
ΚΑΙ

προγνωστικοί δείκτες;



ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Πιθανότητα εκδήλωσης σε σχέση με τα διαφορετικά αυτοαντισώματα που ανιχνεύονται στον ορό ατόμων χωρίς κλινικά συμπτώματα



Αυτοαντισώματα ειδικά για:

- Γλουταμινική καρβοξυλάση (GAD)
- Ινσουλίνη
- Tyrosine phosphatase-like molecule (IA-2)

Θυρεοειδίτιδα Hashimoto

Γυναίκες χωρίς κλινικά συμπτώματα, θετικές για τα αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης και με TSH>6mU/l

—————→ 55% πιθανότητα εκδήλωσης νόσου μέσα στα επόμενα 20 χρόνια

Νόσος του Addison

Υγιή άτομα θετικά για τα αυτοαντισώματα ειδικά για την 21-υδροξυλάση και φέρουν το αλληλόμορφο DRB1*0404

—————→ 80% πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

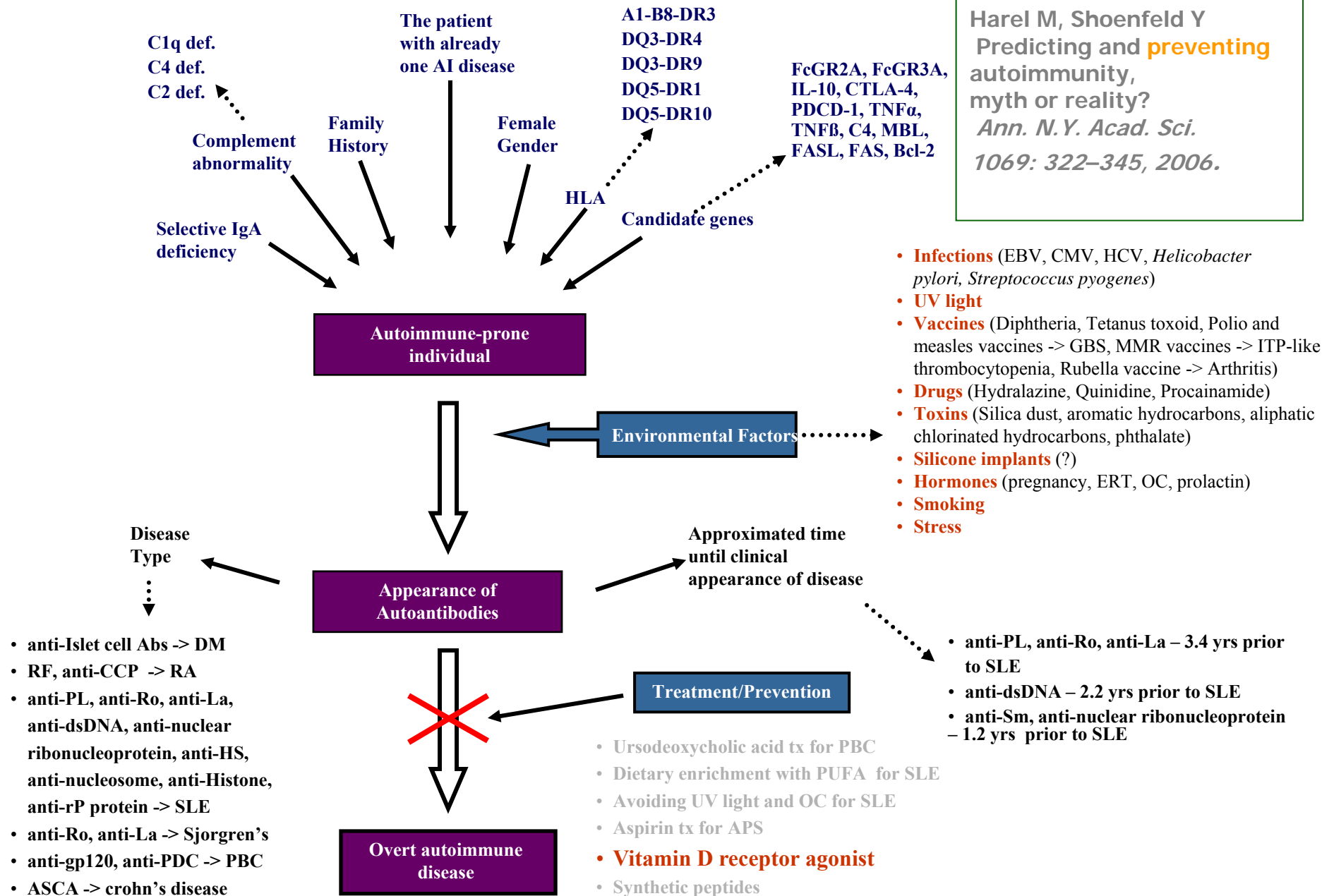
Αντισώματα για τα πεπτιδία που περιέχουν κιτρουλλίνη (anti-CCP) ανευρίσκονται στον ορό ατόμων 4-5 χρόνια πριν την εκδήλωση της νόσου

Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

Αντι-πυρηνικά αντισώματα ανευρίσκονται στον ορό ατόμων 3-4 χρόνια πριν την εκδήλωση των συμπτωμάτων

Predicting and Preventing Autoimmunity

Harel M, Shoenfeld Y
 Predicting and **preventing**
 autoimmunity,
 myth or reality?
Ann. N.Y. Acad. Sci.
 1069: 322–345, 2006.



Prediction of autoimmune rheumatic diseases; myth or reality?

N Bizzaro , Y Shoenfeld

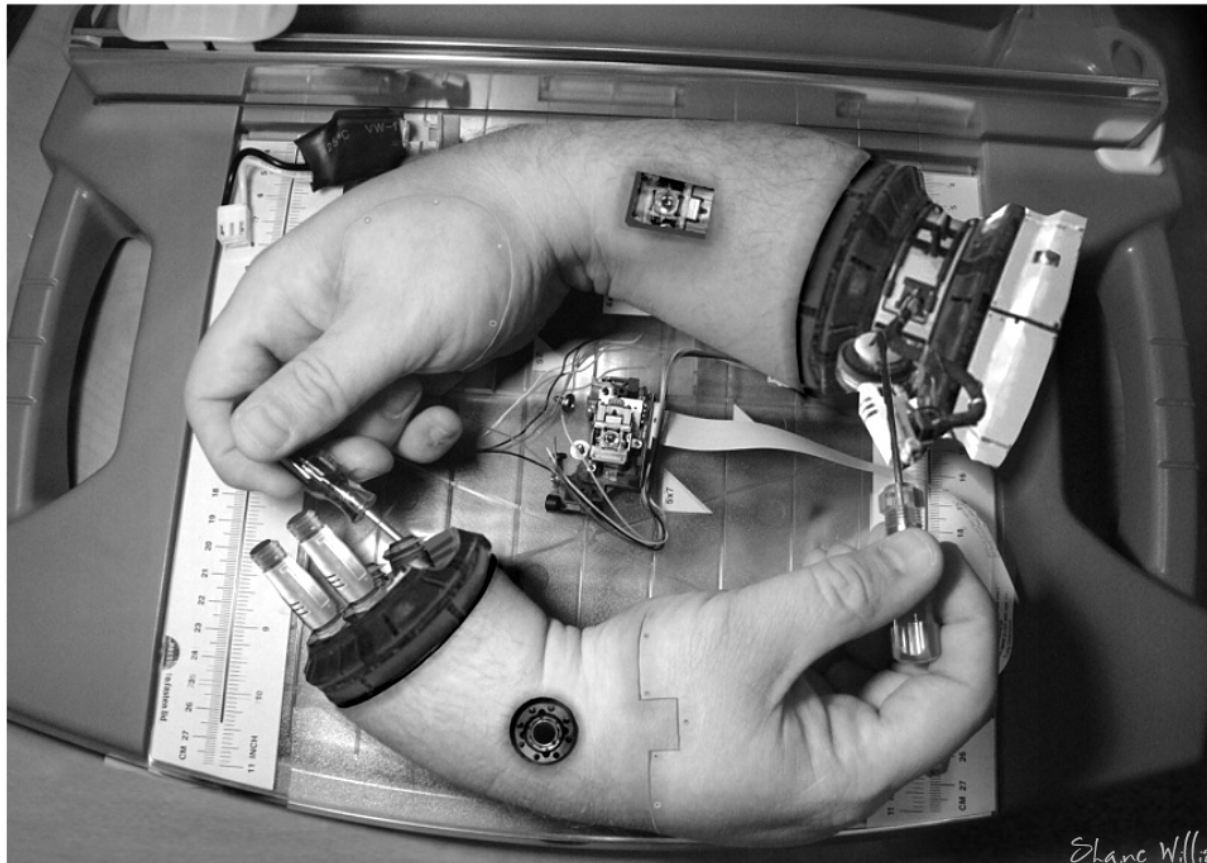
Arthritis @Rheumatism 2007

Vitamin D and autoimmunity: etiologicial and therapeutical considerations

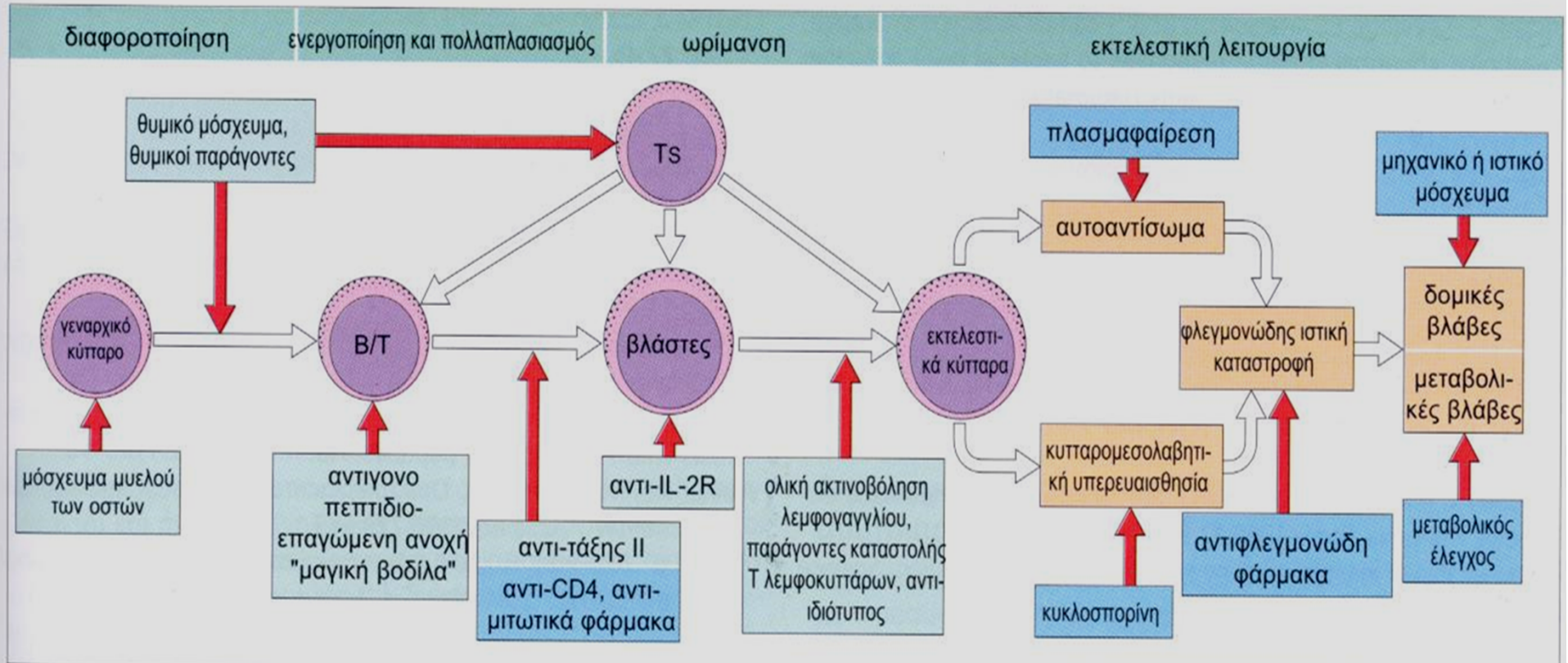
*Aronson Y, Amital H, Shoenfeld Y.
Ann Rheum Dis. 2007; in-press*

ΤΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ
ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αναγνώριση του εαυτού ως εκμεταλλεύσιμο θεραπευτικό εργαλείο



Τρέχουσες και πιθανές θεραπευτικές αγωγές αυτοάνοσων ασθενειών



I.Roitt. Ανοσολογία,
Εκδόσεις Παρισιάνου, (2004)

ΦαΑ:

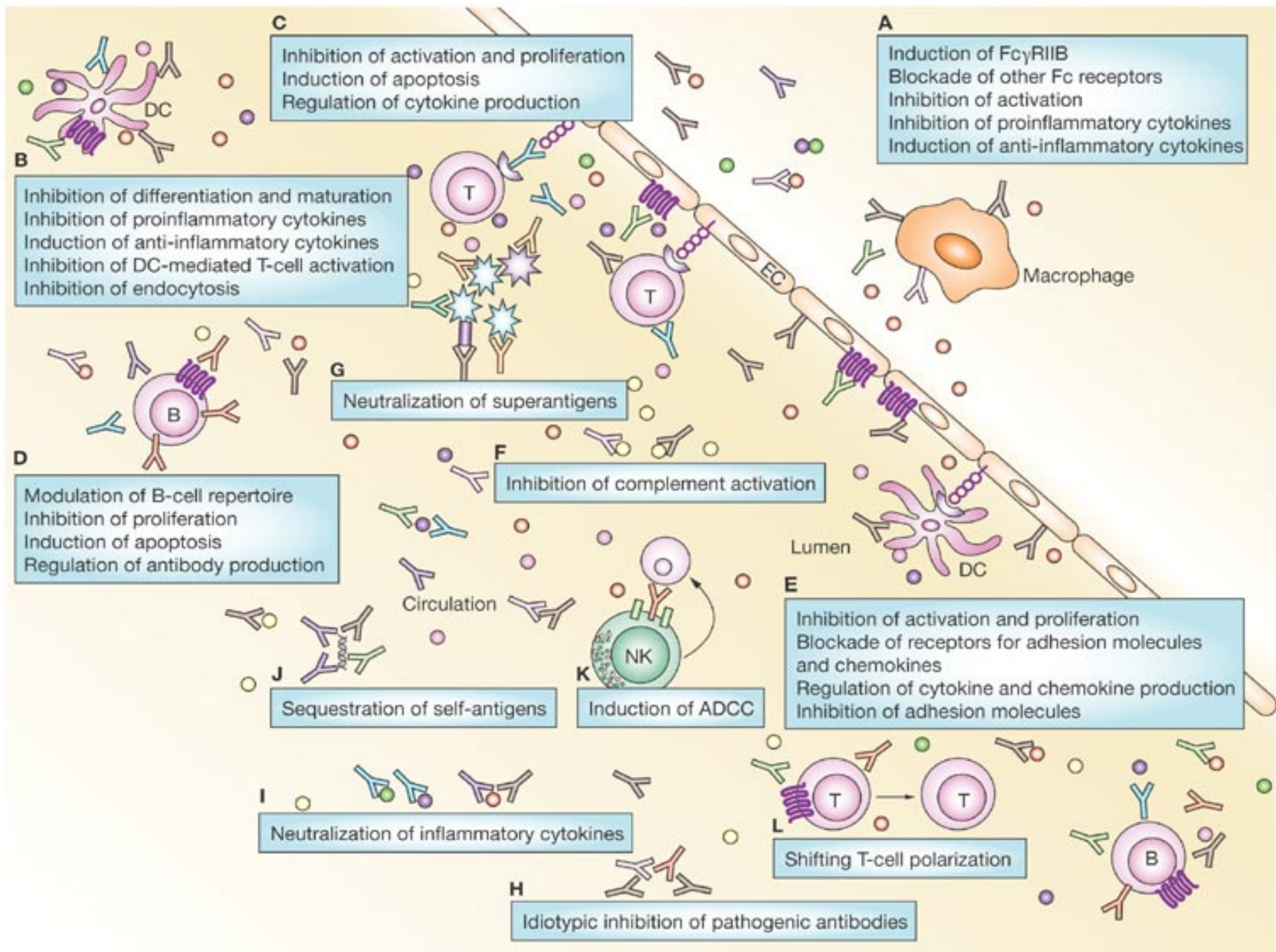
ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ – ΝΕΩΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ (I)

- Η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg: intravenous immunoglobulin) στη θεραπεία διαφόρων αυτοανόσων – φλεγμονωδών και λοιμωδών νοσημάτων

Παρασκευάζεται από μίγματα δειγμάτων πλάσματος που προέρχονται από 3000-10 000, ή και σε ορισμένες περιπτώσεις 100 000 υγιείς δότες (κάλυψη όλων των μεταβλητών περιοχών των αντισωμάτων που ανευρίσκονται στον ορό ενός υγιούς ατόμου)

Immune-mediated diseases in which a beneficial effect of IVIG has been reported

- Guillain Barré Syndrome
- Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
- Kawasaki Syndrome
- Systemic lupus erythematosus
- Myasthenia gravis
- Dermatomyositis
- Idiopathic thrombocytopenic purpura
- Autoimmune hemolytic anemia
- Autoimmune neutropenia
- Autoimmune erythroblastopenia
- Anti-factor VIII autoimmune disease
- ANCA-positive systemic vasculitis
- Rheumatoid arthritis and Felty's Syndrome
- JRA
- Thyroid ophthalmopathy
- Multiple sclerosis
- Crohn's disease, etc



ΦαΑ:

**ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ –
ΝΕΩΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ (II)**

- Αυτοαντισώματα με ικανότητα διείσδυσης στον πυρήνα ζώντων κυττάρων
(**Cell-penetrating/translocating antibodies**) και
χρήση τους, είτε ως έχουν, είτε ως φορείς ποικίλων
δραστικών μορίων (ένζυμα, αντιβιοτικά, cDNA, κ.ά)

references

Autoimmune Disease: Pathogenesis, Matteo Bellone, Istituto Scientifico San Raffaele, Milan, Italy, Published online: September 2010, DOI: 10.1002/9780470015902. a0001276.pub3

Immunol Today. 1991 May;12(5):154-9., Natural autoantibodies: from 'horror autotoxicus' to 'gnothi seauton'. Avrameas S.

J Autoimmun. 2007 Dec;29(4):213-8. Epub 2007 Sep 20., Naturally occurring B-cell autoreactivity: a critical overview., Avrameas S1, Ternynck T, Tsonis IA, Lymberi P.

Cell Host Microbe. 2007 Mar 15;1(1):51-61., The broad antibacterial activity of the natural antibody repertoire is due to polyreactive antibodies., Zhou ZH1, Zhang Y, Hu YF, Wahl LM, Cisar JO, Notkins AL.

Trends Immunol. 2013 Dec;34(12):620-5. doi: 10.1016/j.it.2013.05.003. Epub 2013 Jun 13., Autoantibody repertoires, natural biomarkers, and system controllers., Cohen IR.

Trends Immunol. 2009 Jan;30(1):43-51. doi: 10.1016/j.it.2008.10.002. Epub 2008 Dec 4., Naturally occurring auto-antibodies in homeostasis and disease., Lutz HU1, Binder CJ, Kaveri S.

PLoS One. 2013 Dec 26;8(12):e85098. doi: 10.1371/journal.pone.0085098. eCollection 2013., 9G4+ antibodies isolated from HIV-infected patients neutralize HIV-1 and have distinct autoreactivity profiles., Alcéna DC1, Kobie JJ2, Kaminski DA3, Rosenberg AF3, Mattiaccio JL4, Brewer M4, Dewhurst S4, Dykes C2, Jin X2, Keefer MC2, Sanz I5.