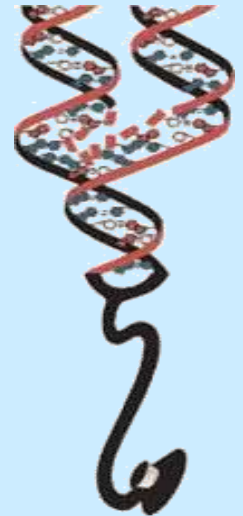


# **ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**

## **ΠΑΡΟΝ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝ**



**Αθανάσιος Γ. Τζιούφας**  
**Παθολογική Φυσιολογία**  
**Ιατρική Σχολή Παν. Αθηνών**



# ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- 5-8% στο γενικό πληθυσμό
- 2<sup>η</sup> αιτία εισαγωγών σε παθολογικές κλινικές
- 3<sup>η</sup> αιτία νοσηρότητας/θνητότητας
- Οργανοειδικά
- Συστηματικά

# ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

- Αυτοδραστικά Τ-λεμφοκύτταρα
  - Αυτοδραστικά Β-λεμφοκύτταρα (autoantibodies)
- = Αυτοάνοση απόκριση



Βλάβη ιστού

= Αυτοάνοση νόσος

# Φυσικά και παθογενετικά αυτοαντισώματα

- Υγιείς
- Χαμηλός τίτλος
- IgM
- Μικρή συγγένεια στο αυτοαντιγόνο
- Πολυδραστικότητα
- Κωδικοποίηση από το σπερματικό DNA
- Υψηλός τίτλος
- IgG
- Μεγάλη συγγένεια στο αυτοαντιγόνο
- Παρόντα στη βλάβη ιστού
- Παραγωγή νόσου σε πειραματικά πρότυπα
- Ελάττωση τίτλου στην ύφεση της νόσου

# **Αυτοάνοσα νοσήματα:**

- **Χρόνια νοσήματα**
- **Διαφορετικά πρότυπα ίδιας νόσου**
- **Εξέλιξη-αλληλοεπικάλυψη**
- **Εξάρσεις-υφέσεις**

# ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΝΟΣΩΝ

- Εγκατάσταση καλής επικοινωνίας ιατρού-ασθενούς
- Κατανόηση της φυσικής πορείας της νόσου
- Παρακολούθηση σε τακτά χρονικά διαστήματα με ιδιαίτερη έμφαση στους προγνωστικούς δείκτες
- Ορθολογική χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής
- Άριστη γνώση των αλληλεπιδράσεων/παρενεργειών των φαρμάκων

# Θεραπεία αυτοανόσων νόσων. Πρόοδος τελευταίων ετών

- Συμπαγείς πληθυσμοί ασθενών σε εξειδικευμένα κέντρα
- Ευρέως αποδεκτά διαγνωστικά κριτήρια ή/ και κριτήρια ταξινόμησης
- Καθορισμός και μελέτη πρώιμων μορφών νόσων

# Θεραπεία αυτοανόσων νόσων. Πρόοδος τελευταίων ετών (2)

- Καθορισμός κριτηρίων κλινικής έκβασης
- Πληρέστερη κατανόηση παρενεργειών φαρμάκων
- Πρόοδος μοριακής ανοσολογίας και μετουσίωση στην κλινική πράξη



# Θεραπευτική προσέγγιση

- Κορτικοειδή
- Κυτταροτοξικά/ανοσοτροποποιητικά
- Άλλες θεραπείες
- Εκλεκτική, μη αντιγονοειδική ανοσοπαρέμβαση

**ΑΝΤΙΓΟΝΟΕΙΔΙΚΗ ΑΝΟΣΟΠΑΡΕΜΒΑΣΗ**

# Κυτταροτοξικά / ανοσοτροποποιητικά φάρμακα

- Αναστέλλουν την παραγωγή και δράσεις των λεμφοκυττάρων
- Πρωτοχρησιμοποιήθηκαν για την θεραπεία ασθενών με νεοπλασίες
- Τα περισσότερα πιο δραστικά, αλλά με πιο όψιμη δράση από τα κορτικοειδή
- Κοινές παρενέργειες: λοιμώξεις, κυτταροπενίες, βλάβη σε ιστούς με γρήγορη αναπαραγωγική ικανότητα

# Κυτταροτοξικά / ανοσοτροποποιητικά φάρμακα

- Μεθοτρεξάτη
- Κυκλοφωσφαμίδη
- Αζαθειοπρίνη
- Κυκλοσπορίνη
- Λεφλουνομίδη

# Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται

- Χορήγηση ανοσοσφαιρίνης IV
  - ITP
  - v.Kawasaki
  - Δερματομυοσίτιδα
- Πλασμαφαίρεση
  - σ.Good Pasture
  - Μικτή μονοκλωνική κρυσφαιριναιμία
- Μεταμόσχευση αρχηγόνων αιμοποιητικών κυττάρων

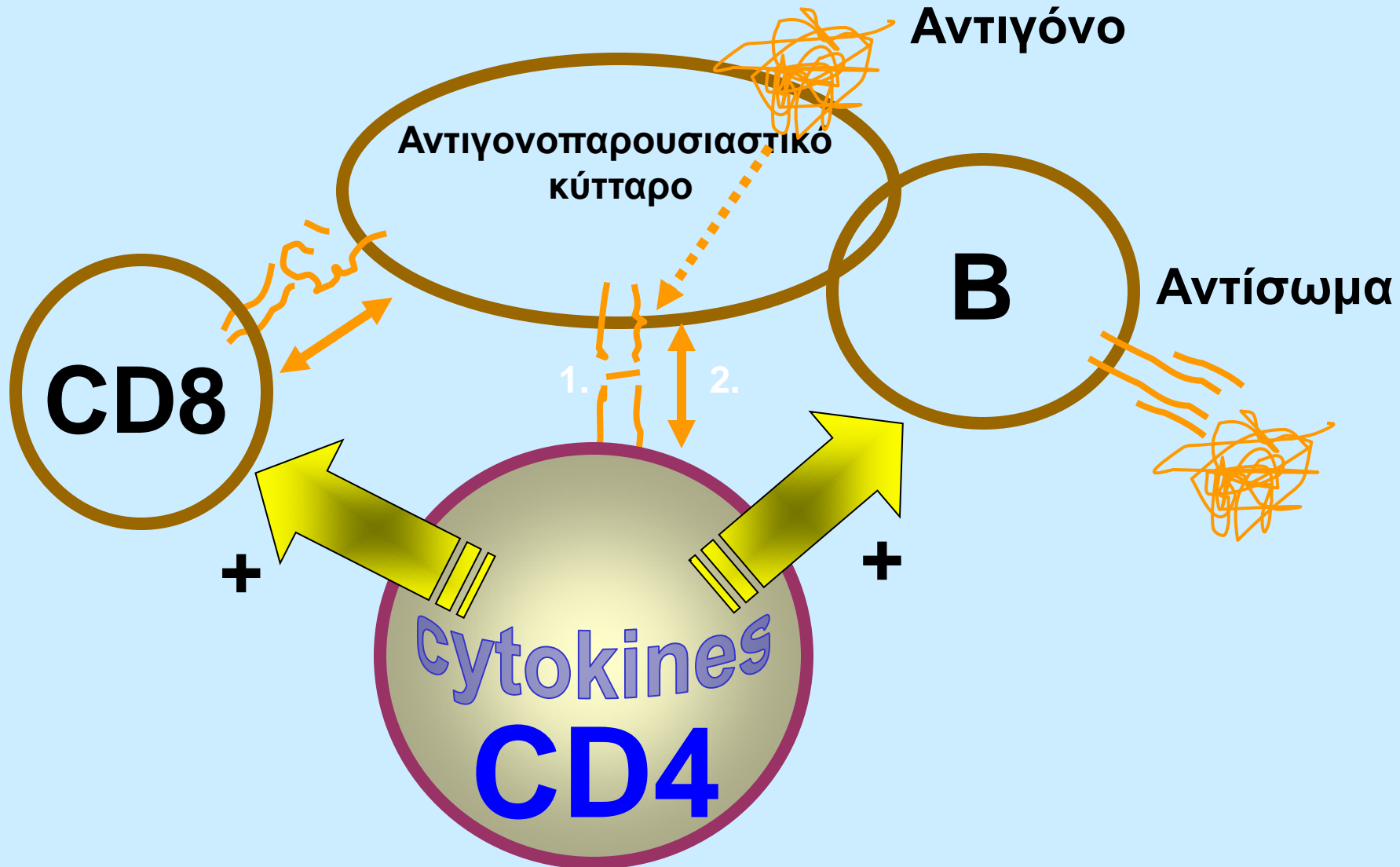
# Εκλεκτική ανοσοπαρέμβαση

- Κατανόηση της αυτοάνοσης απόκρισης
- Τεχνολογία αιχμής στην πράξη
- Μέθοδοι παρακολούθησης ασθενών

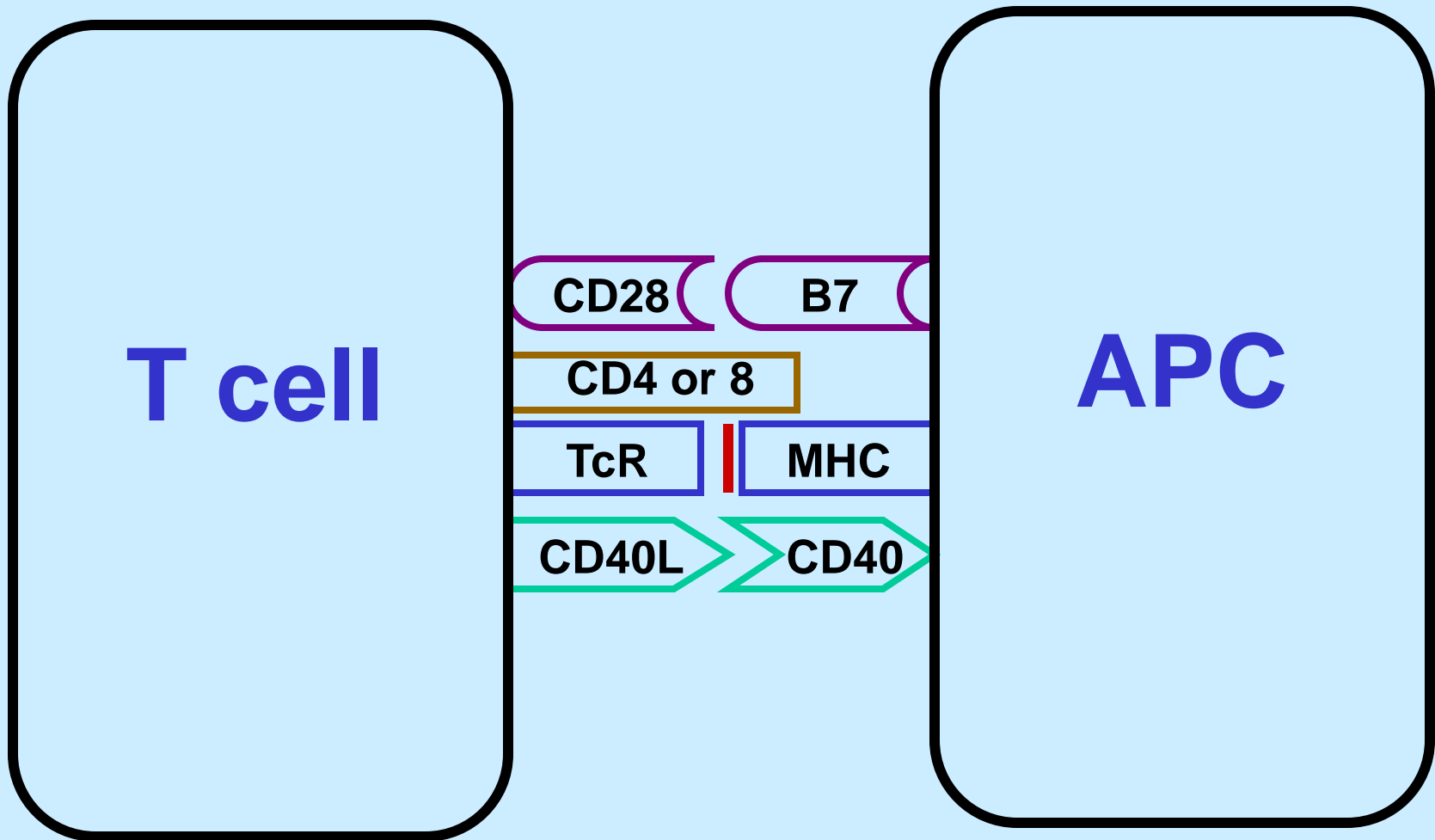
# **Εκλεκτική ανοσοπαρέμβαση**

- **Αντιγονοανεξάρτητη**
- **Αντιγονοειδική**

# Ανοσολογική απόκριση

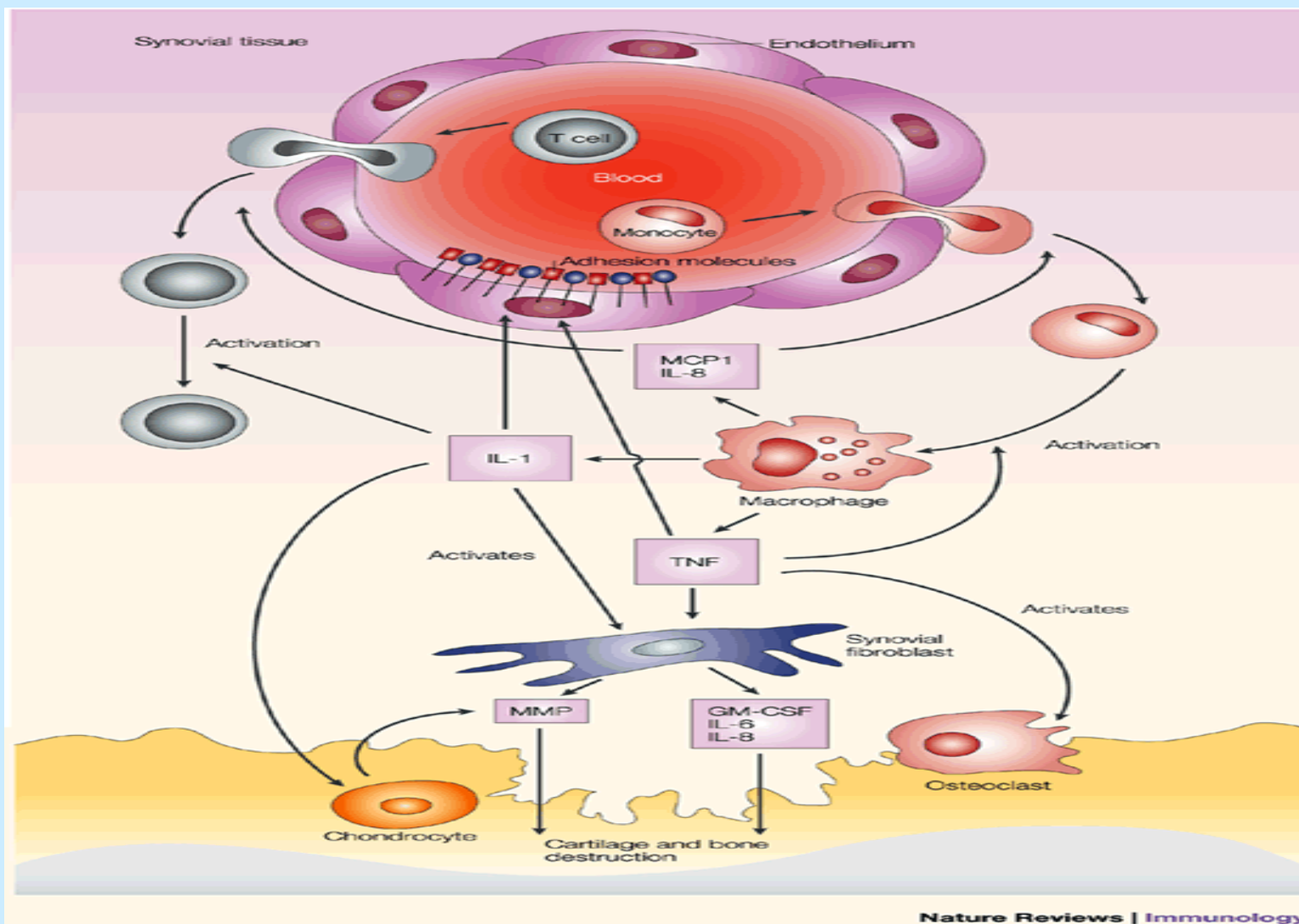


# Σύναψη Τ- αντιγονοπαρουσιαστικού κυττάρου





# Overview of the pathogenesis of rheumatoid arthritis



# ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ

Σκεύασμα	Μόριο-στόχος
•Multiple	TNF $\alpha$
•Anakinra, Canacinumab	IL-1
•Daclizumab, basiliximab	CD25(IL-2R)
•Alemtuzumab	CD52
•Afacept	CD2
•Efalizumab	LFA-1
•Natalizumab	VLA-4
•Rituximab	CD20
•Abatacept	CTLA 4
•Epratuzumab	CD22
•hOKT3 $\gamma$ 1 ala-ala	CD3
•OKT cdr4a	CD4
•Glutiramer acetate	TCR-MHC interaction

# **Νόσοι που χρησιμοποιούνται βιολογικοί παράγοντες**

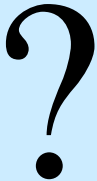
- **Ρευματοειδής αρθρίτιδα**
- **Οροαρνητικές αρθρίτιδες**
- **N. Crohn**
- **Ψωρίαση**
- **Αυτοάνοσες κυτταροπενίες**
  
- **Σκλήρυνση κατά πλάκας**
- **Διαβήτης τύπου I**

# Βιολογικές Θεραπείες

- Μονοκλωνικά αντισώματα
- Αναστολείς κυτταροκινών
- Γονιδιακή θεραπεία??????  
(πειραματικά μοντέλλα-καθορισμός γονιδίου)

# ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΧΡΗΣΕΩΣ

## Μακροπρόθεσμη δράση

- Αποτελέσματα
  - Παρενέργειες
  - «Τροποποίηση» πορείας νόσου
  - «Τροποποίηση» αυτοάνοσης απόκρισης
- 

# ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ ΣΤΟ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

- Ανασύσταση του ανοσολογικού συστήματος
- Αναστολείς συμπληρώματος (CR1)
- Αναστολείς κυτταροκινών
- Αφαίρεση ειδικών αντισωμάτων/B-λεμφοκυττάρων
- Αναστολή ενδοκυτταρίων οδών φλεγμονής ( NF-Kb)
- Αναστολή συνενεργοποίησης (CTLA4-Ig)
- Καταστολή T-κυττάρων μνήμης
- Ανοσολογική ανοχή μέσω αυτοαντιγόνου
- Αναστολή αντιγονοπαρουσίασης μέσω τροποποιημένου αυτοαντιγόνου

Μη ειδική



Ειδική

# **ΑΝΟΧΗ**

***Αποφυγή απρόσφορης  
ανοσολογικής απόκρισης  
κατά αυτοαντιγόνων***

**Απρόσφορη απελευθέρωση  
αυτοδραστικών Τ-λεμφοκυττάρων**

Θύμος



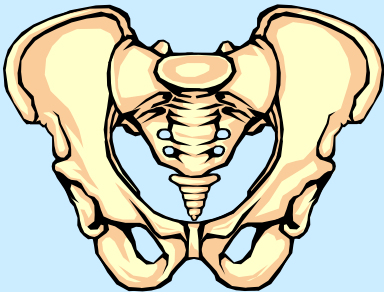
**Κεντρική  
ανοχή**

Επιλεγμένα  
Τ-λεμφοκύτταρα

**Περιφερεική  
ανοχή**

Ανεργεια-απάλειψη  
καταστολή

Πρόδρομα  
Τ-λεμφοκύτταρα

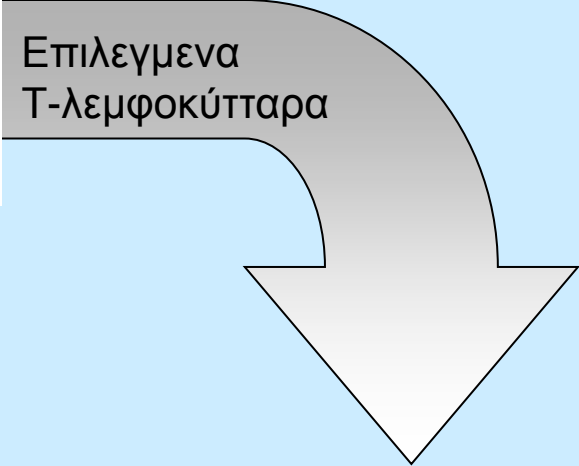


Μυελός των  
οστών



**Απρόσφορη απελευθέρωση  
αυτοδραστικών Τ-λεμφοκυττάρων**

Θύμος



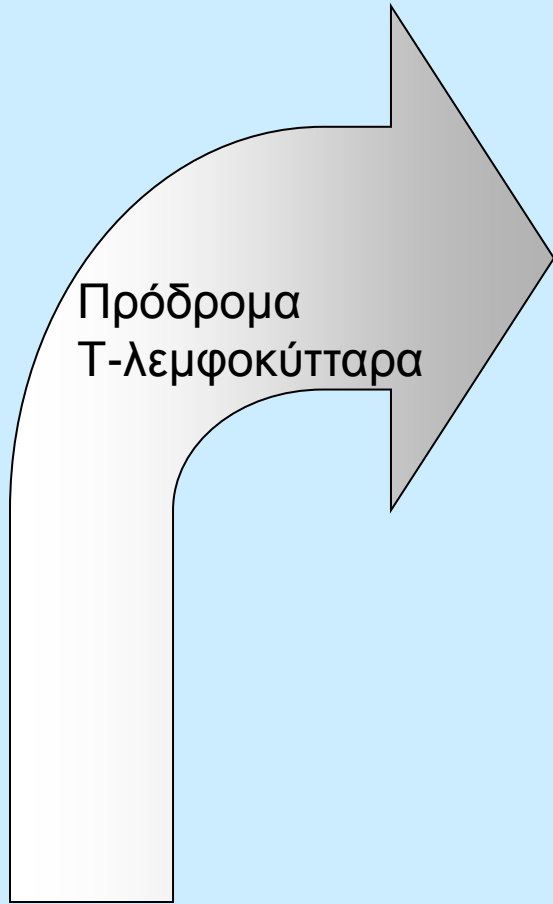
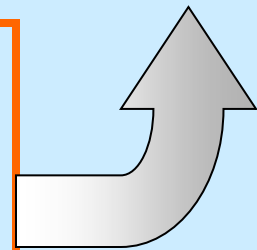
Επιλεγμένα  
Τ-λεμφοκύτταρα

**Κεντρική  
ανοχή**

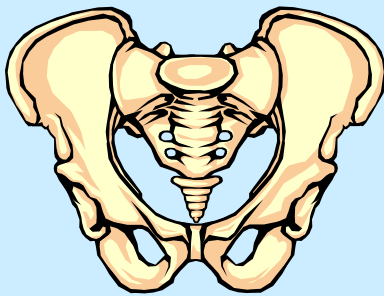
**Περιφερεική  
ανοχή**

Ανεργεια-απάλειψη  
καταστολή

Μοριακή μίμηση  
Φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον  
Κυτταροκίνες  
Απρόσφορη έκφραση  
συνενεργοποιητικών μορίων

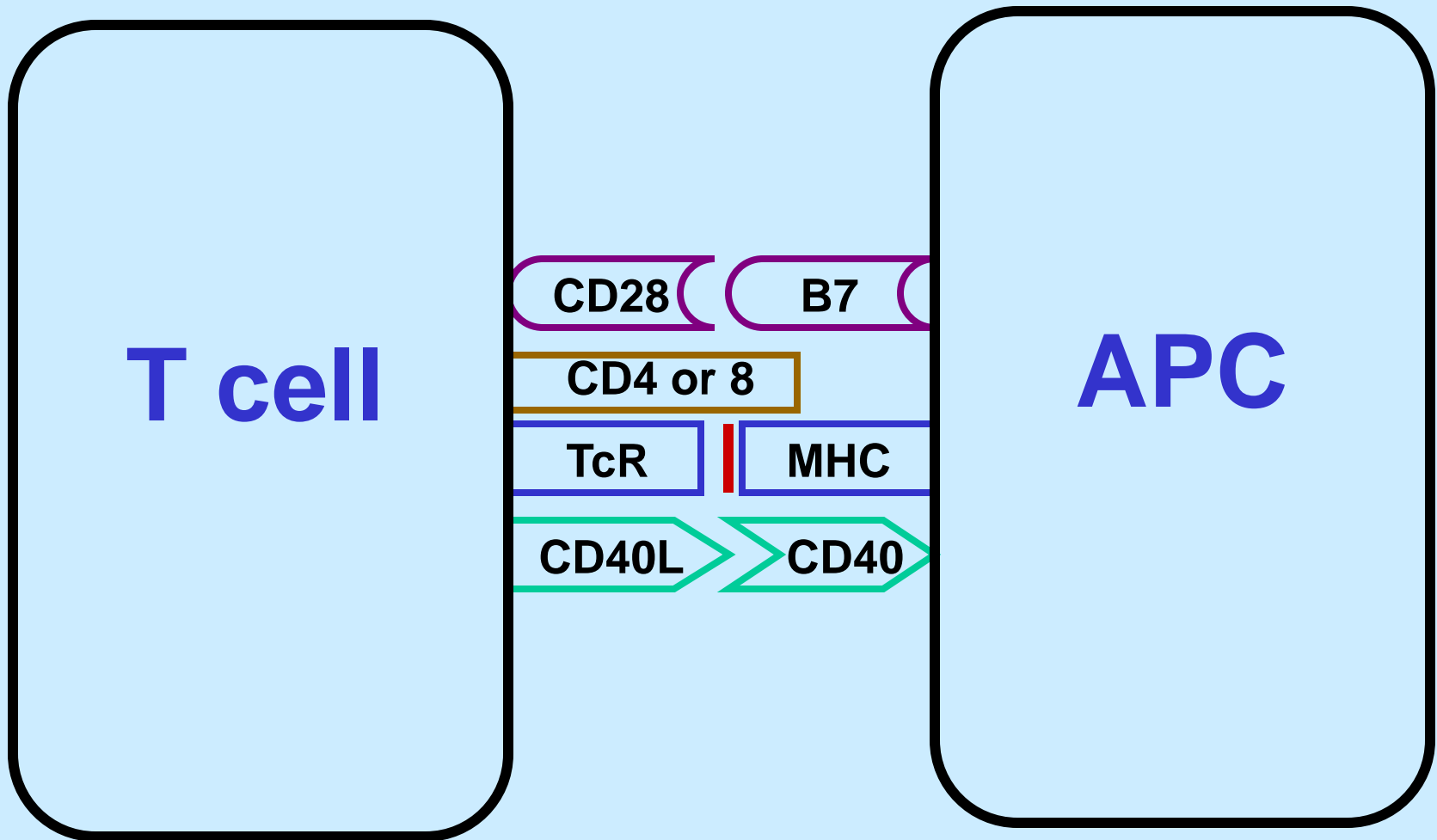


Πρόδρομα  
Τ-λεμφοκύτταρα

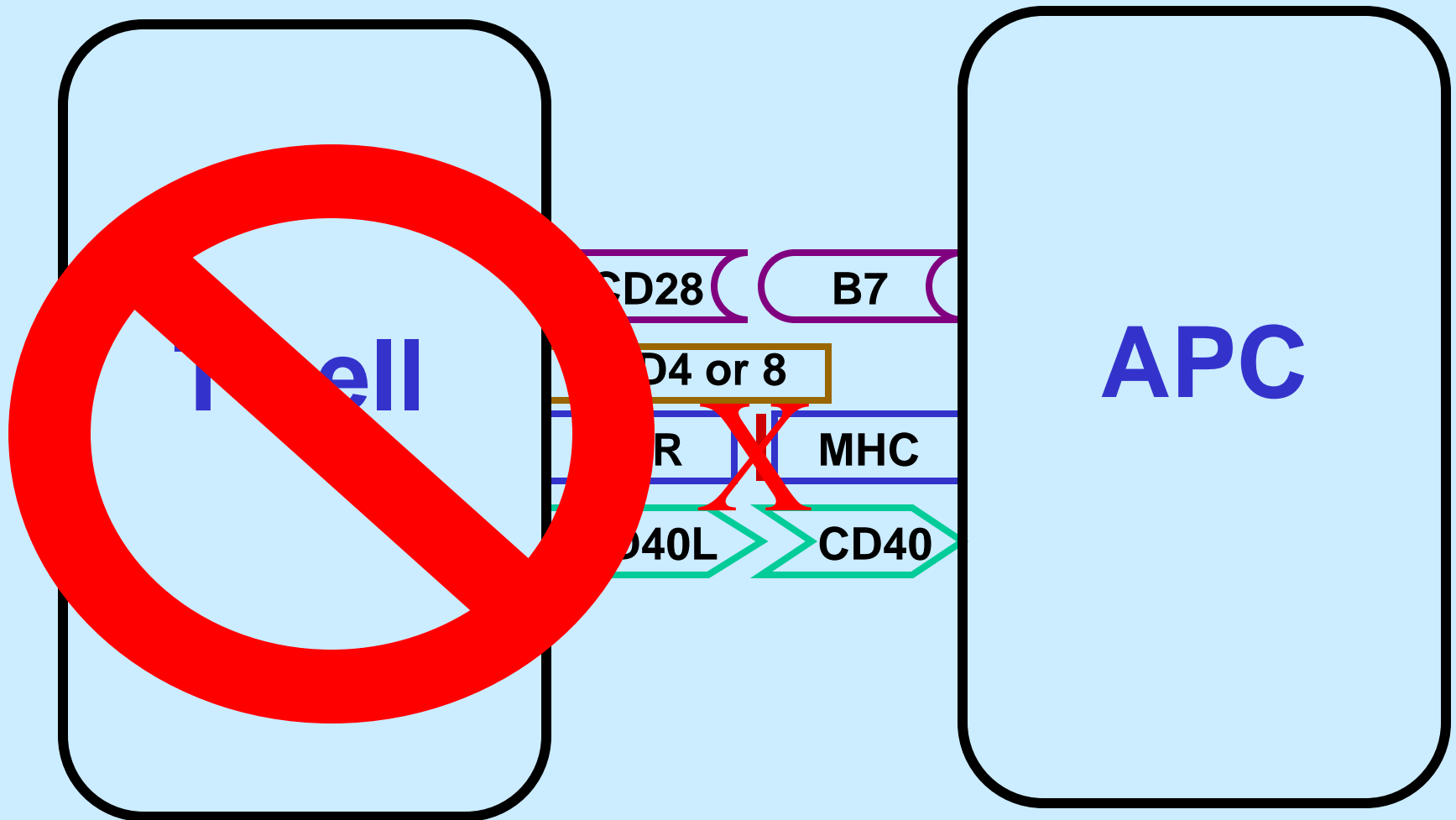


Μυελός των  
οστών

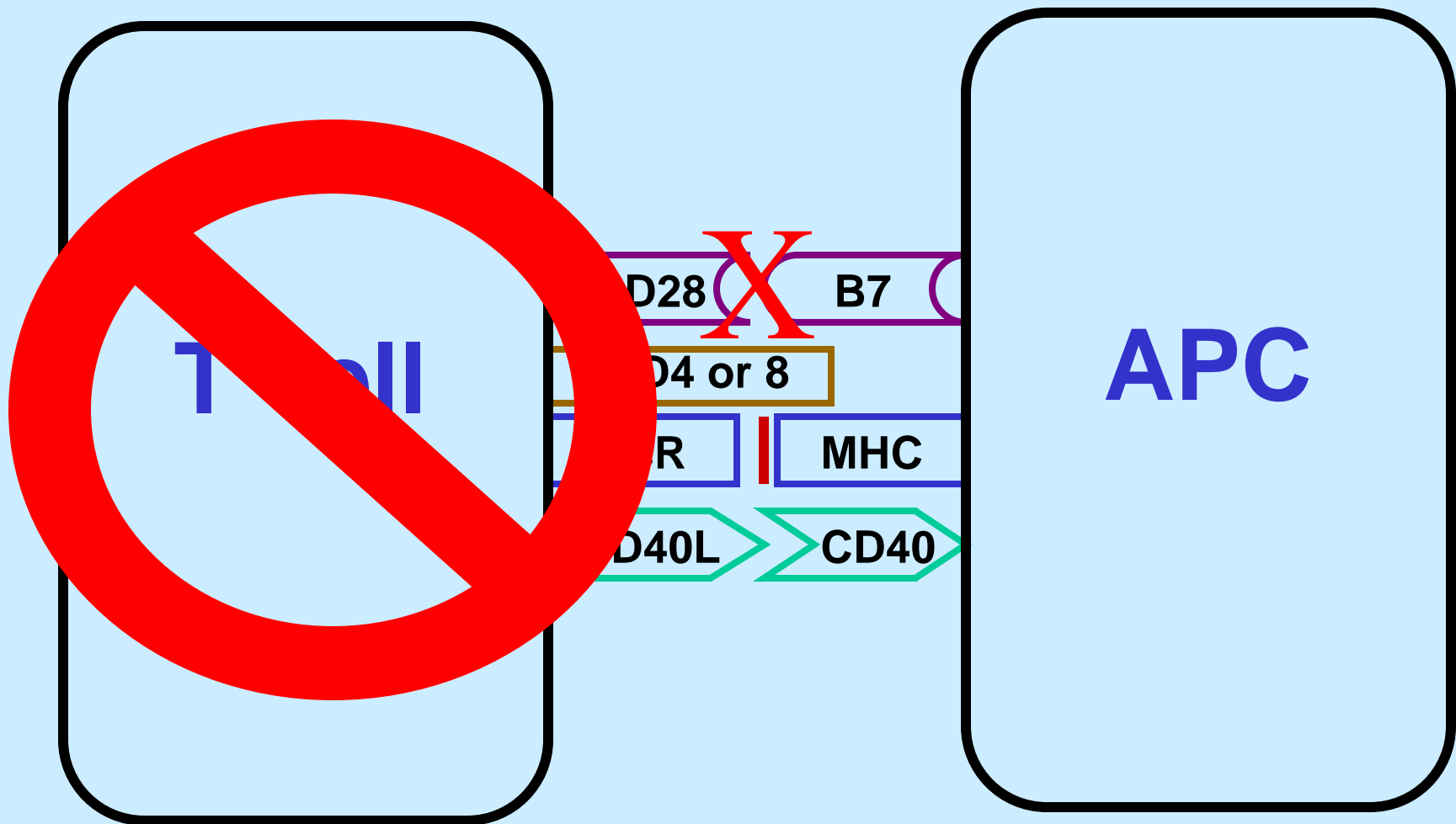
# ANOXH



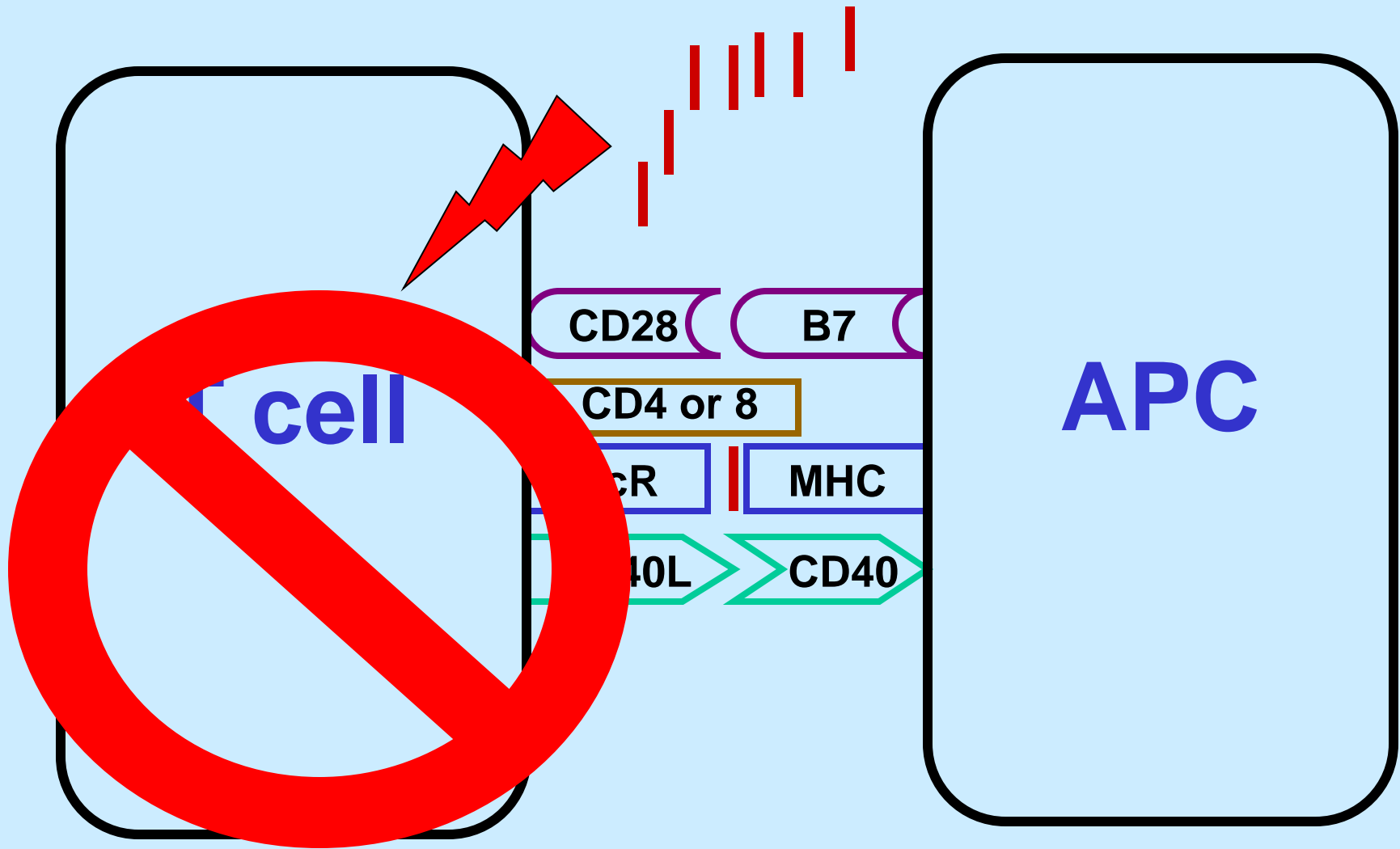
# ANOXH-Ayvoid



# ΑΝΟΧΗ-Ανέργεια

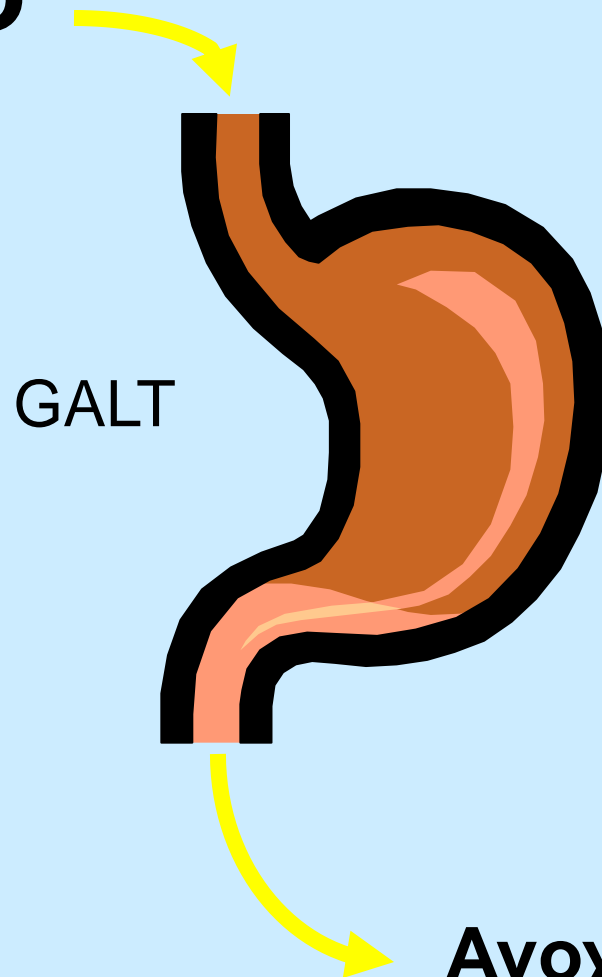


# ΑΝΟΧΗ-Απάλειψη



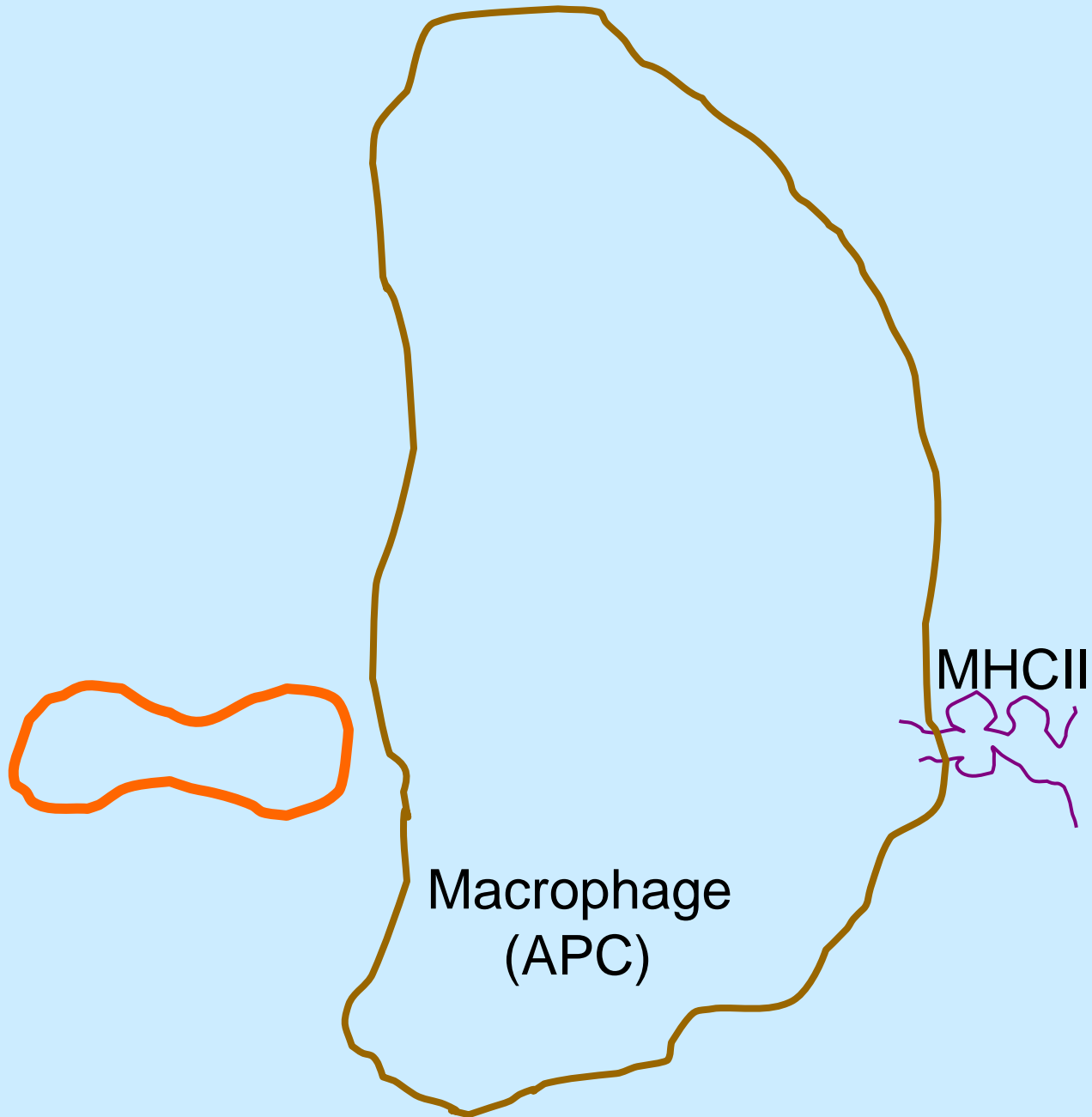
# Από του στόματος Ανοσολογική ανοχή

## Αντιγόνο

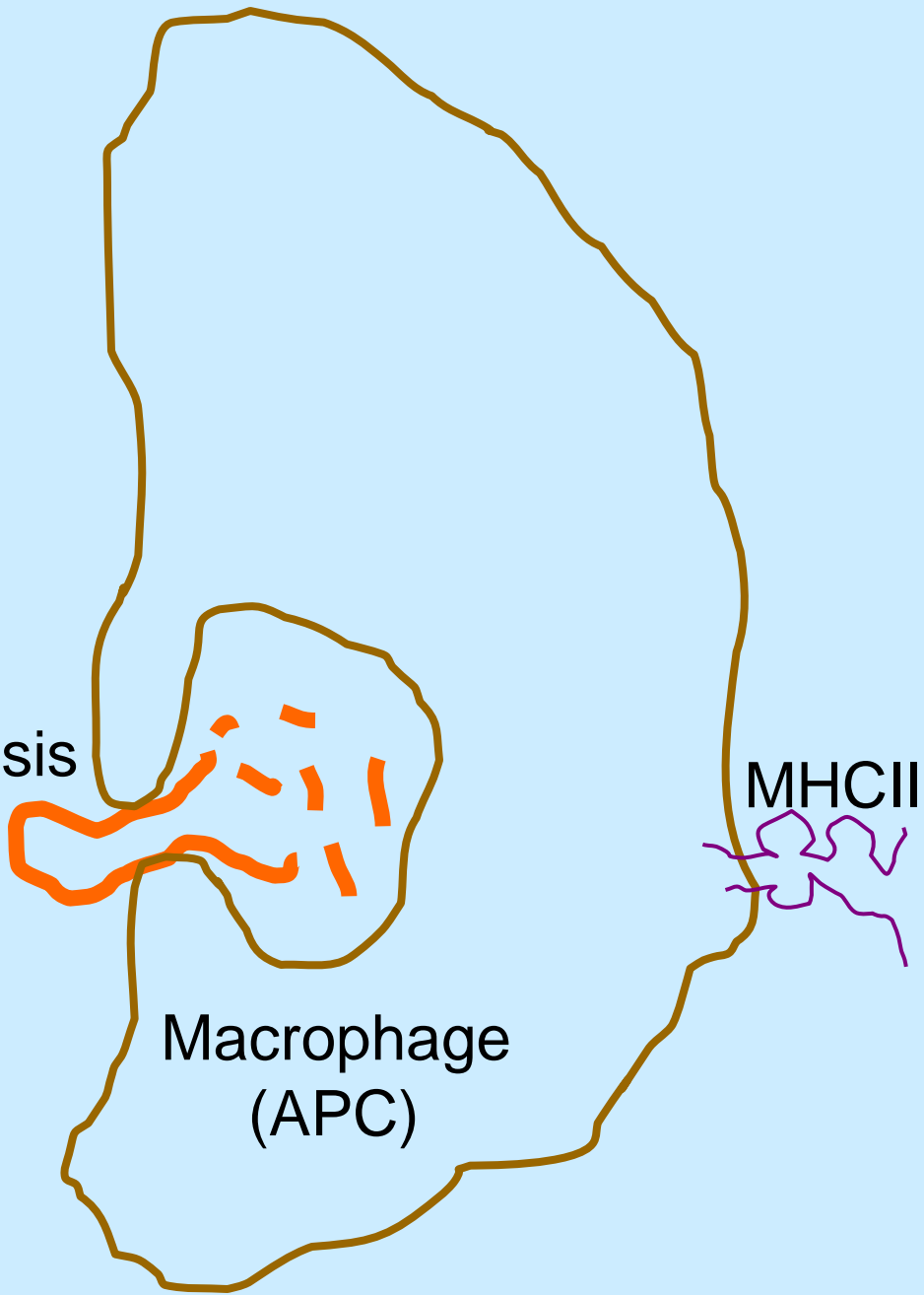


- Ανέργεια
- Απάλειψη
- ↑ Τ-ρυθμιστικών

Ανοχή Τ-κυττάρων



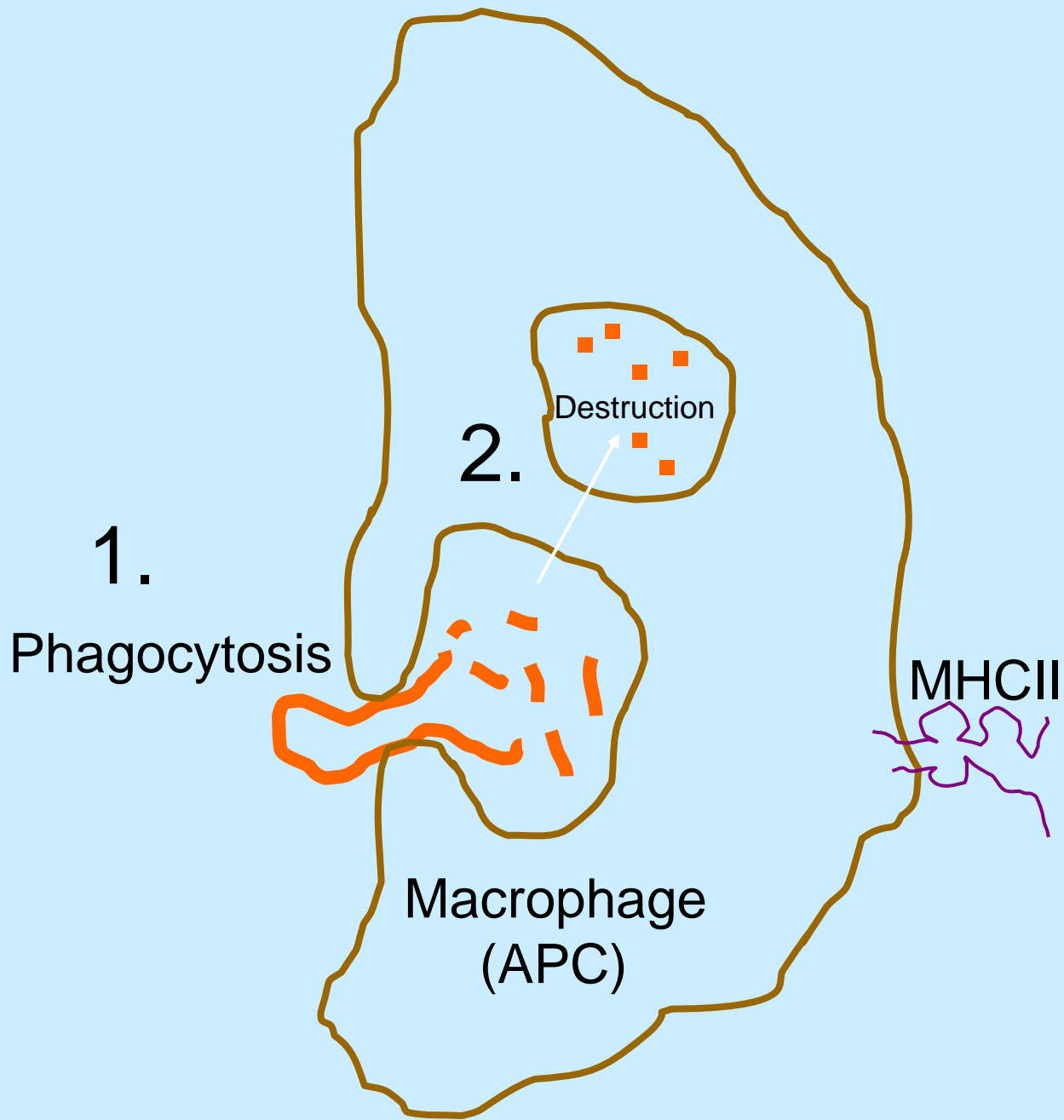
1.  
Phagocytosis

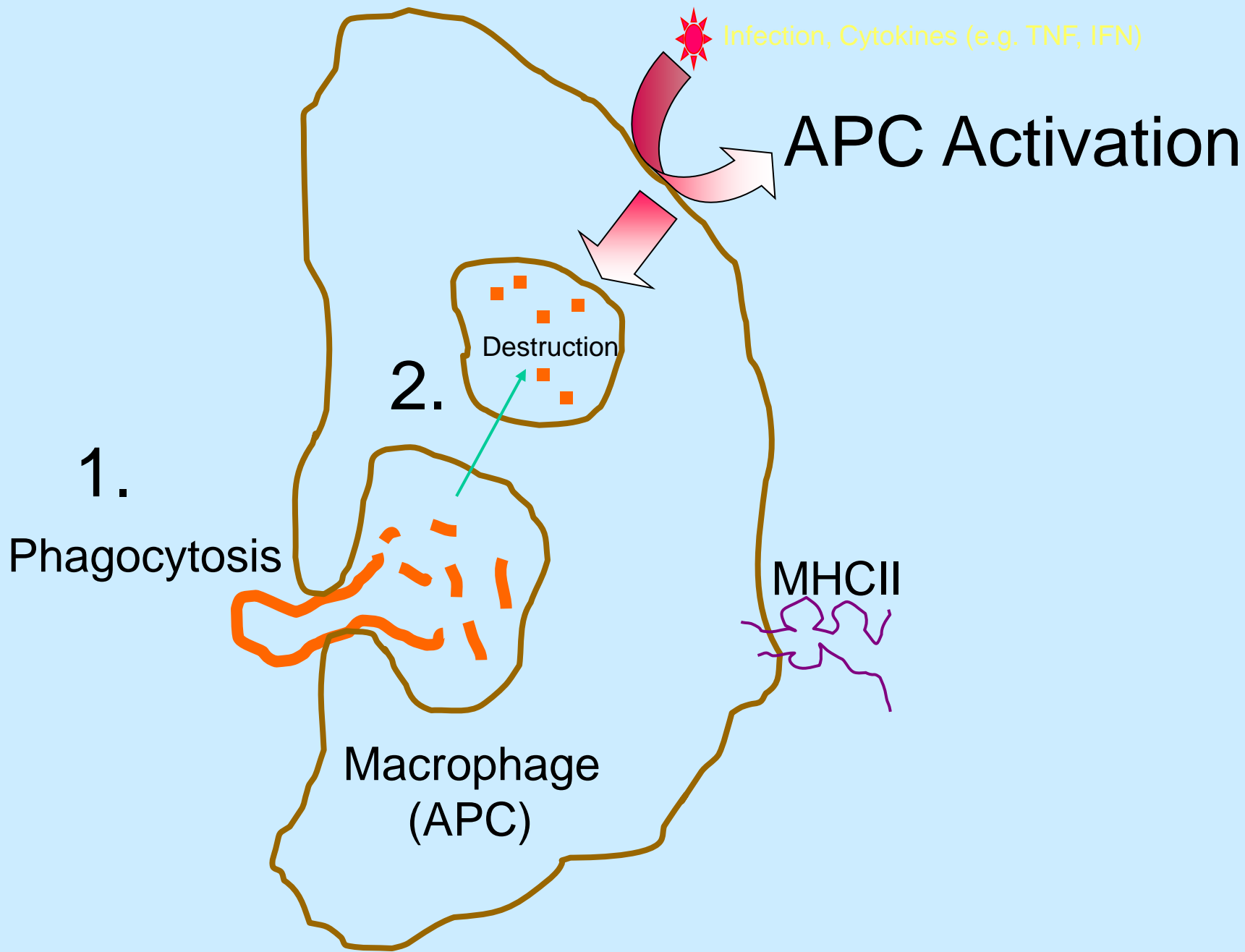


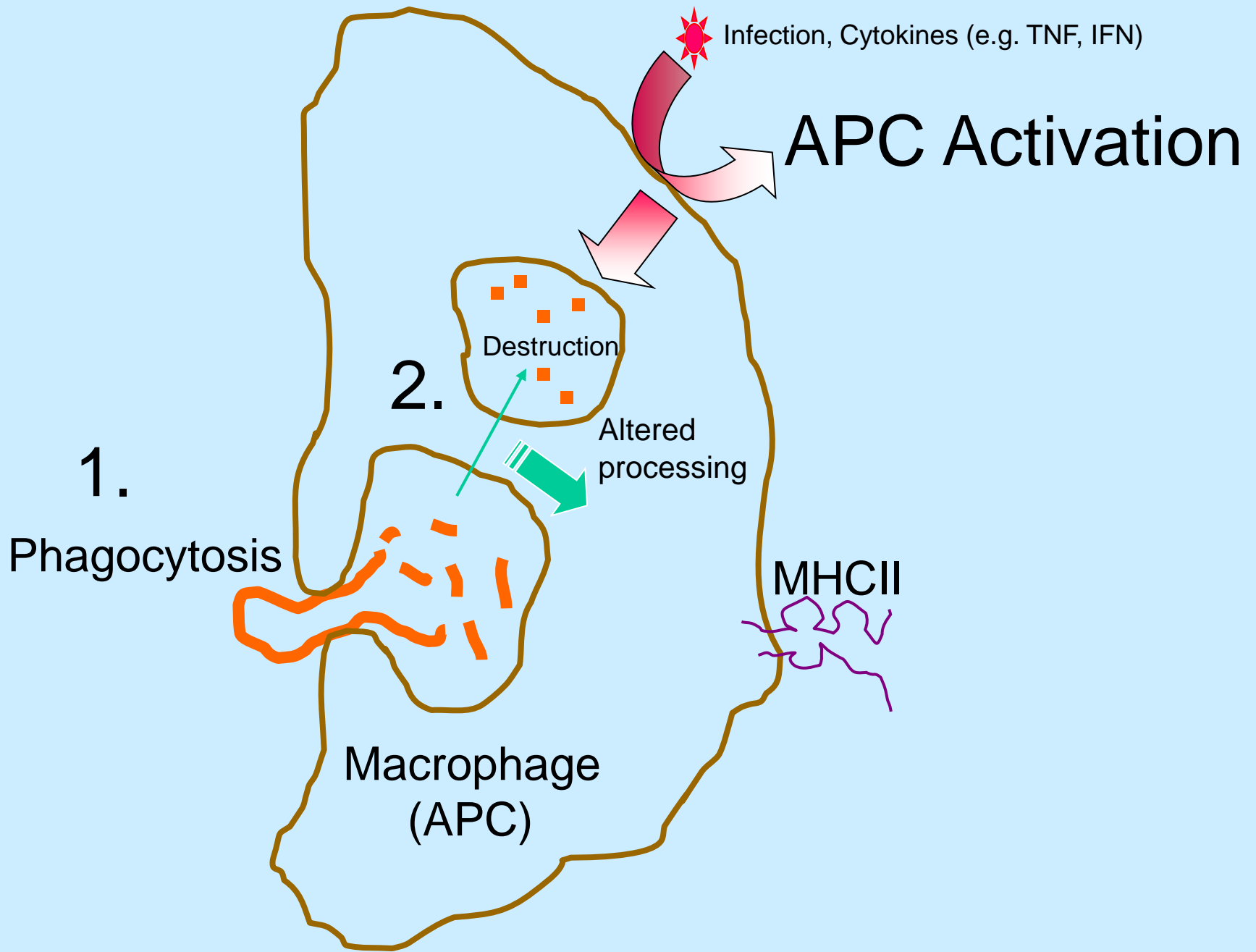
Macrophage  
(APC)

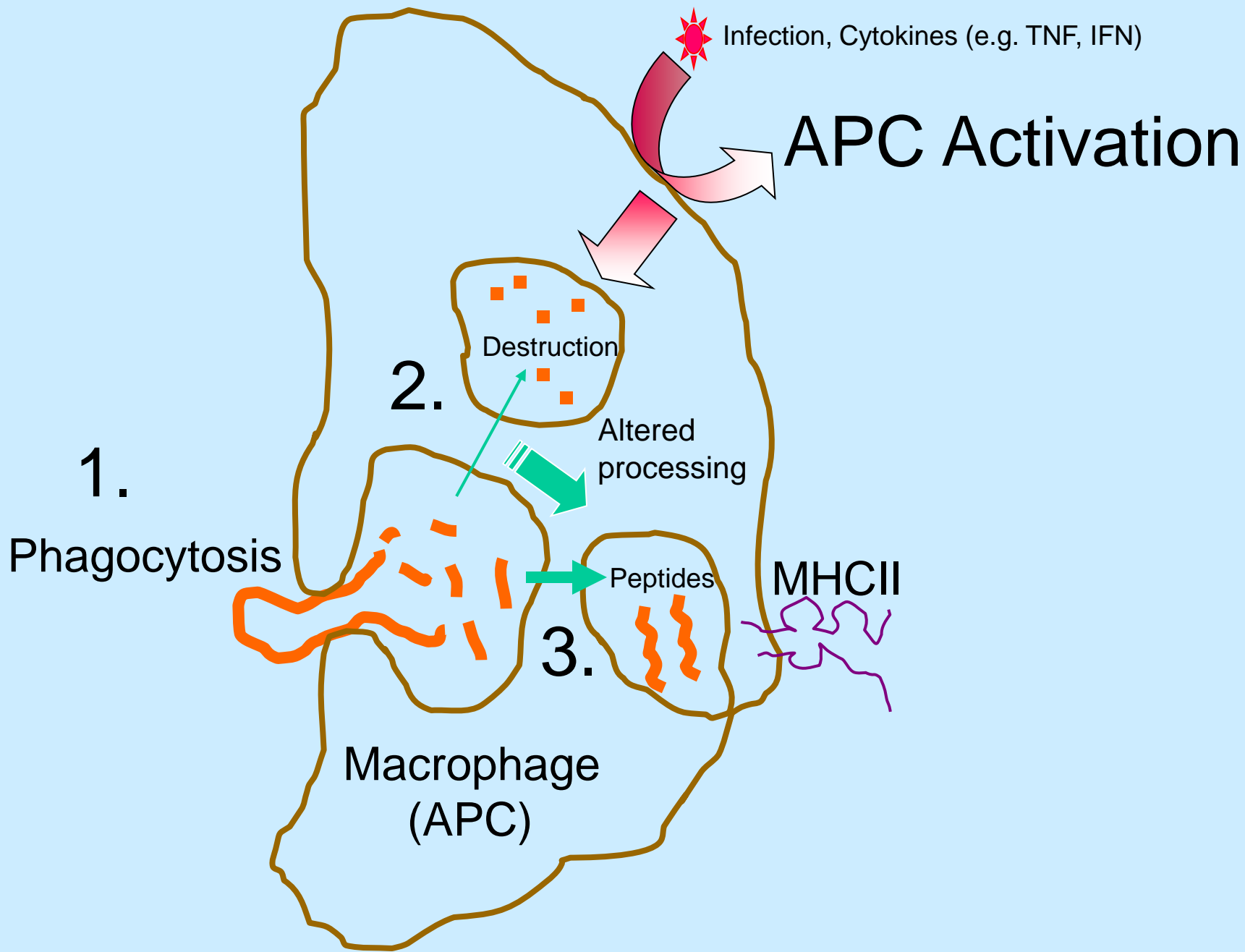
MHCII

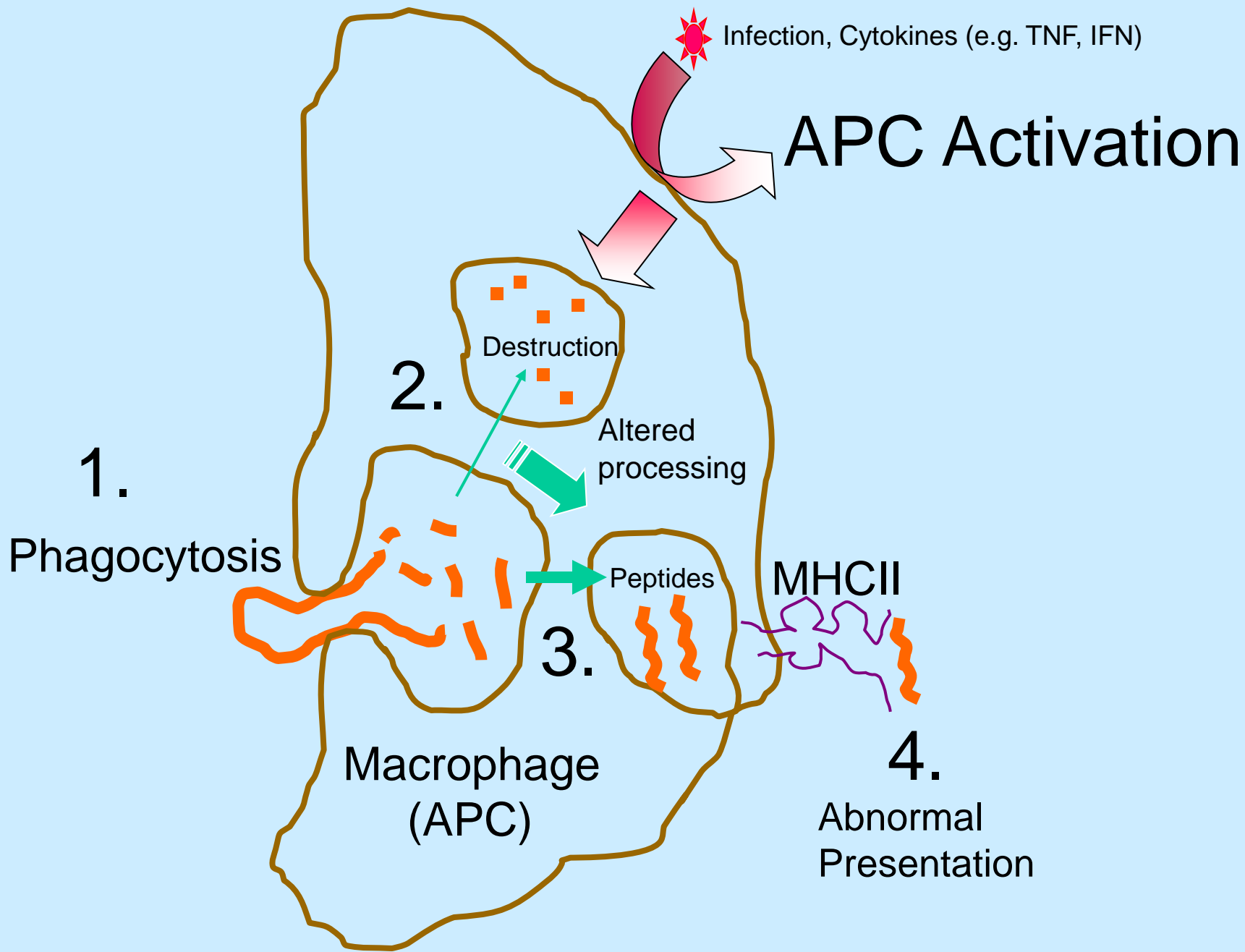


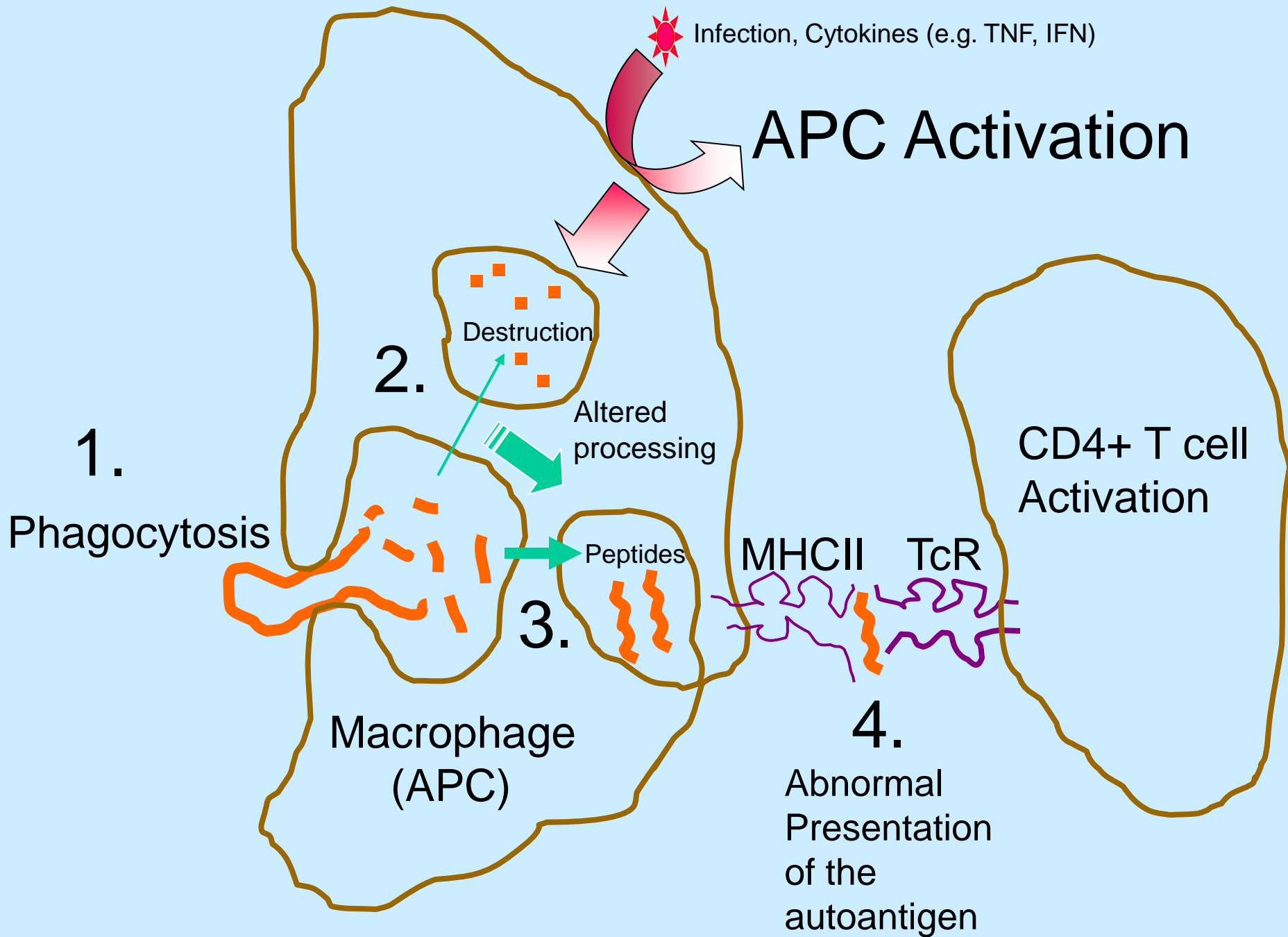


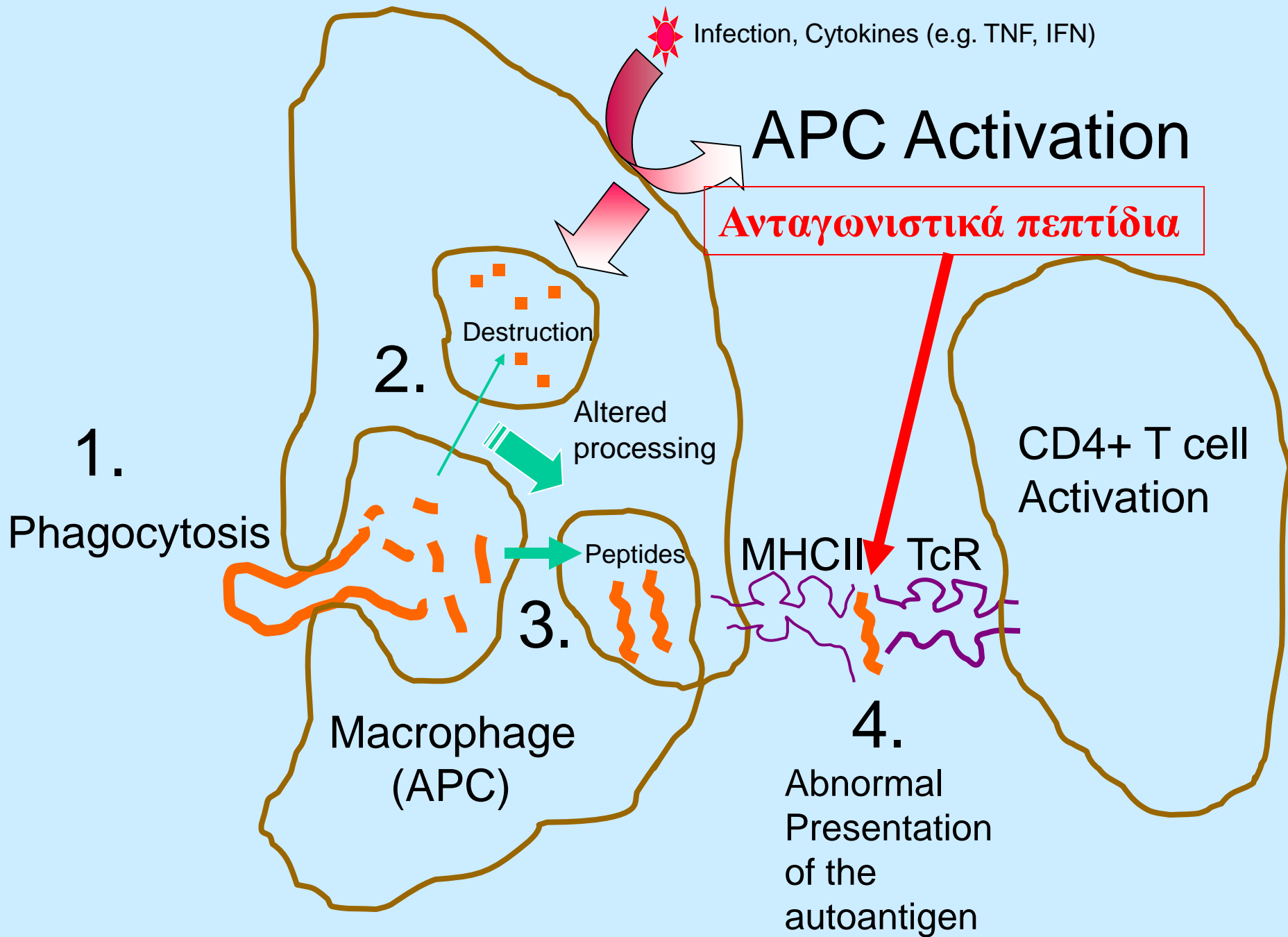


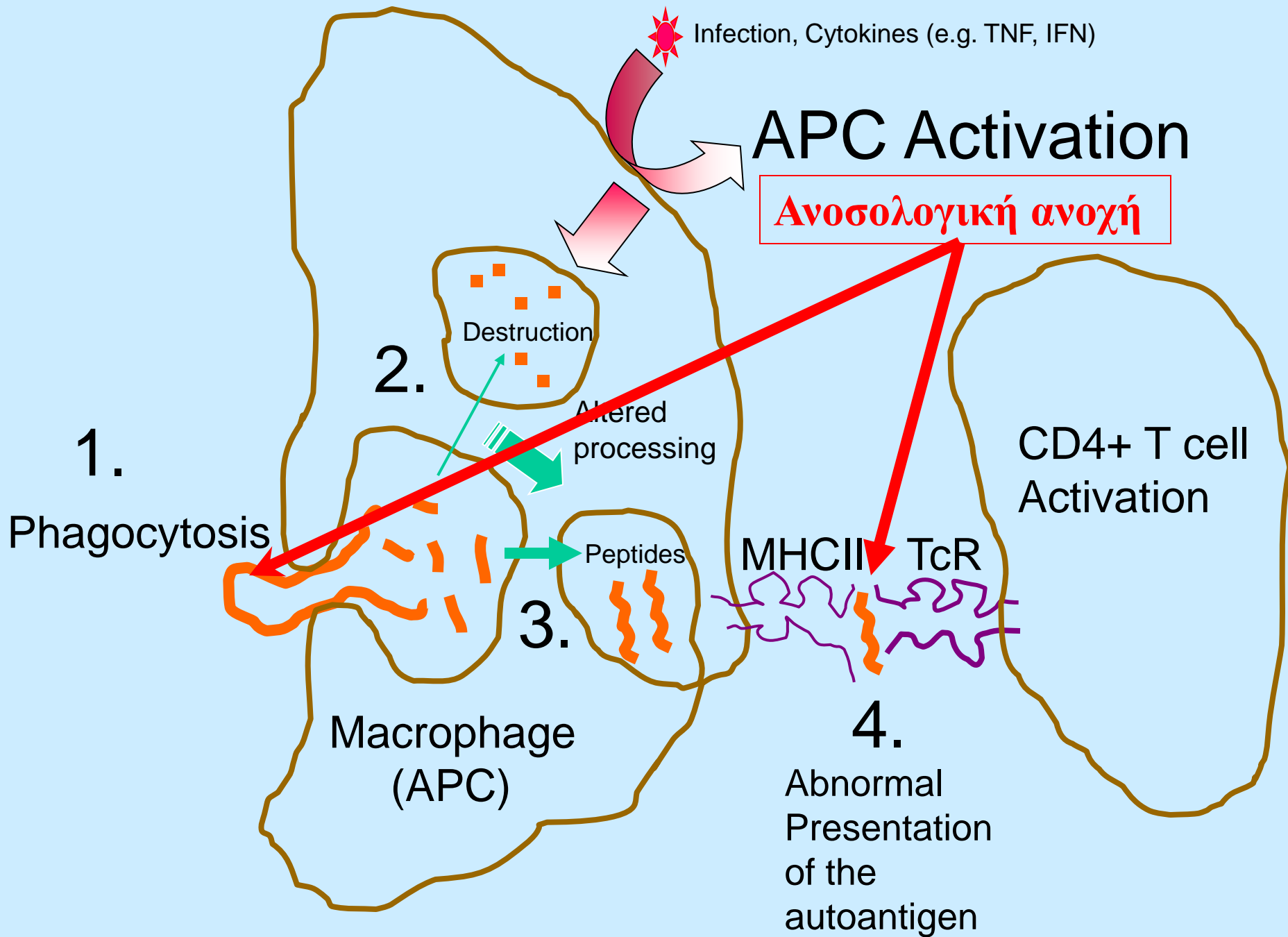












Infection, Cytokines (e.g. TNF, IFN)

# APC Activation

Ανοσολογική ανοχή

2.

Destruction

Altered processing

1.

Phagocytosis

Macrophage (APC)

3.

Peptides

MHCII TcR

CD4+ T cell Activation

4.

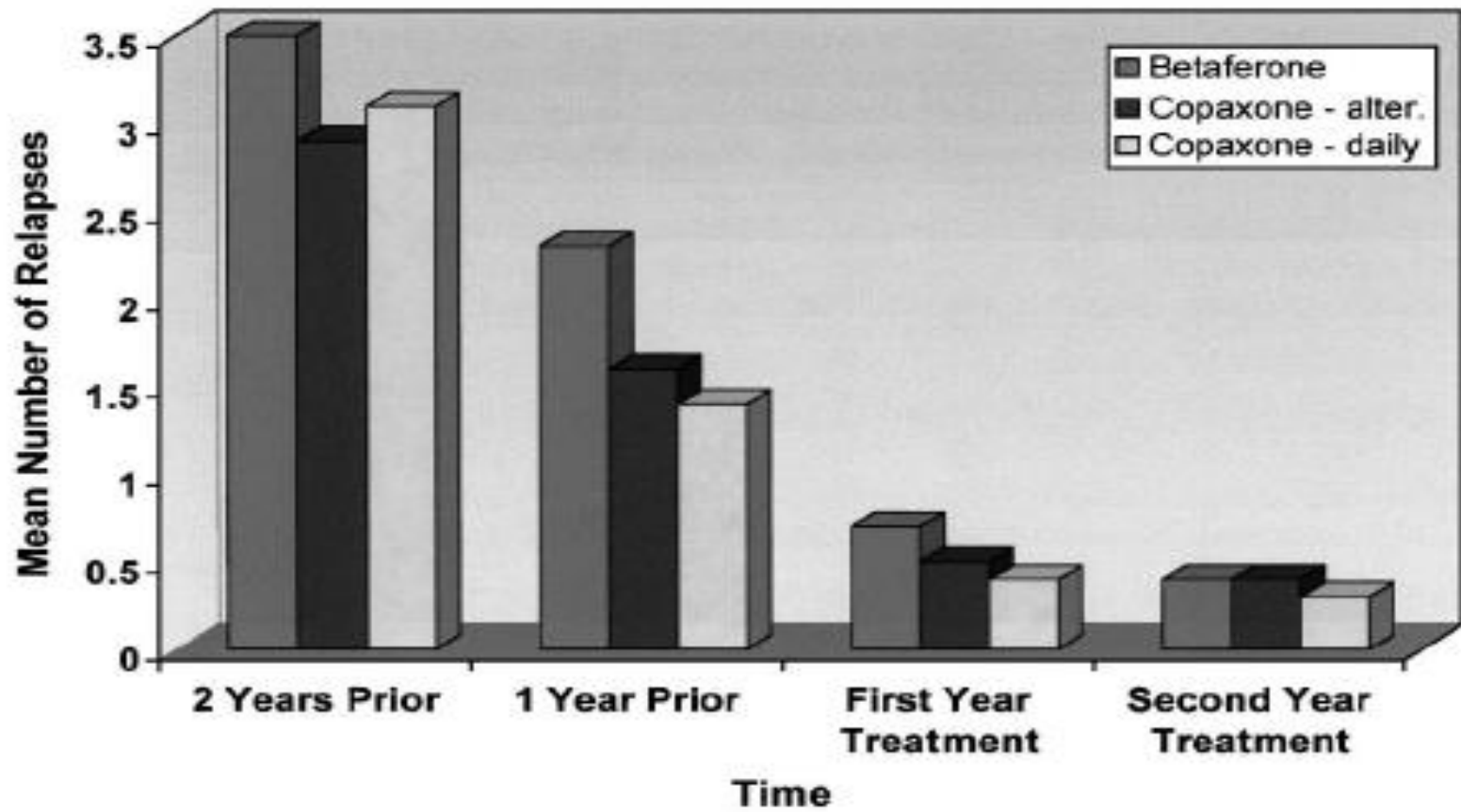
Abnormal Presentation of the autoantigen



Journal of the Neurological Sciences 197 (2002) 51–55

Comparison of glatiramer acetate (Copaxone<sup>®</sup>) and interferon  $\beta$ -1b (Betaferon<sup>®</sup>) in multiple sclerosis patients: an open-label 2-year follow-up

S. Flechter<sup>a,\*</sup>, J. Vardi<sup>b</sup>, L. Pollak<sup>a</sup>, J.M. Rabey<sup>a</sup>



# ΕΠΑΓΩΓΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΟΧΗΣ ΣΤΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- **Ρευματοειδής αρθρίτιδα**

*Trentham et al Science, 261:1727,1993, Barnett et al Arthritis Rheum, 41:290, 1998*

- **Σακχαρώδης διαβήτης**

*Diabetes Study Group, N. Eng. J. Med 346:1685, 2002*

- **Σκλήρυνση κατά πλάκας**

*Bielekova et al Nat Med, 6:1167, 2000, Kappos et al Nat Med, 6: 1176, 2000*

**ΦΤΩΧΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ !!!**

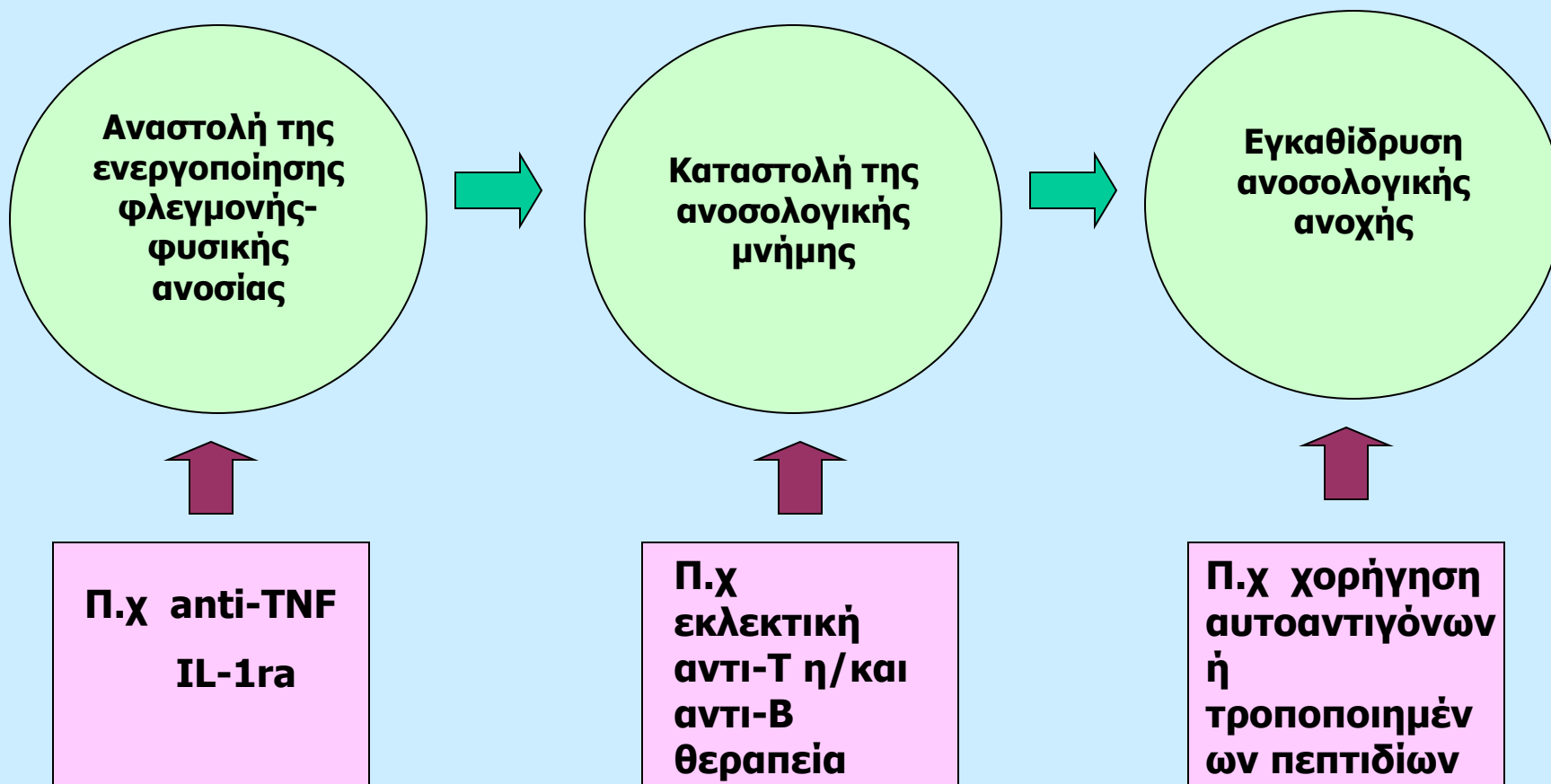
# ΕΠΑΓΩΓΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΟΧΗΣ ΣΤΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

- **Επιλογή αντιγόνου**
- **Οδός χορήγησης**
- **Επιλογή εκδόχου**
- **Δόση αντιγόνου**
- **Αντιγόνα ιστοσυμβατότητας**
- **“Κατάσταση” ανοσολογικού συστήματος**  
(Φλεγμονή, εξάπλωση ανοσολογικής απόκρισης)

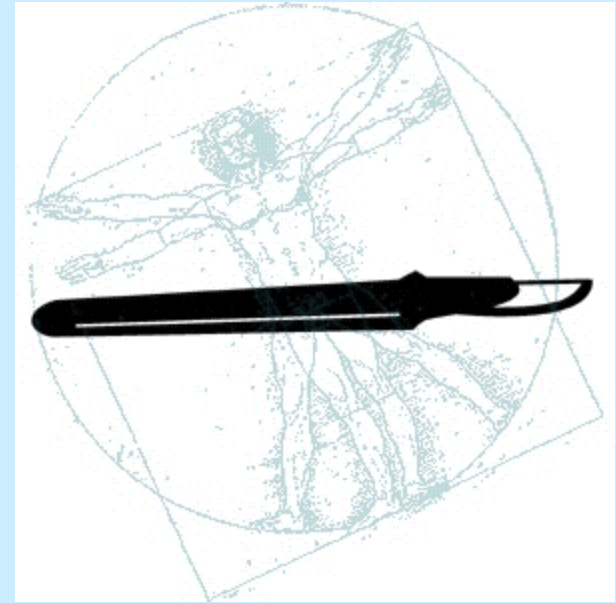
# Θεραπεία αυτοανόσων νόσων: Μελλοντική προσέγγιση

- Συγκριτικές Μελέτες βιολογικών θεραπειών.
- Θεραπευτικοί αλγόριθμοι
- Εξατομίκευση θεραπείας (από πληθυσμιακή σε ανθρωποκεντρική προσέγγιση)

# ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ



# Σφυρί ή Νυστέρι;



- κορτικοειδή
- κυτταροτοξικά-  
ανοσοτροποποιητικά
- Εκλεκτική  
-μη αντιγονοειδική ανοσοπαρέμβαση

- Αντιγονοειδική  
ανοσοθεραπεία