

Имуногенетика, наследствени имунодефицитни състояния

ДОЦ. Д-Р ТРИФОН ЧЕРВЕНКОВ
КАТЕДРА ПО МЕДИЦИНСКА ГЕНЕТИКА

Имуногенетика

Дял на медицинската генетика, разглеждащ
взаимовръзката между имунната система и генетиката.

Главен комплекс за тъканна съвместимост

- ▶ Антигенно представяне

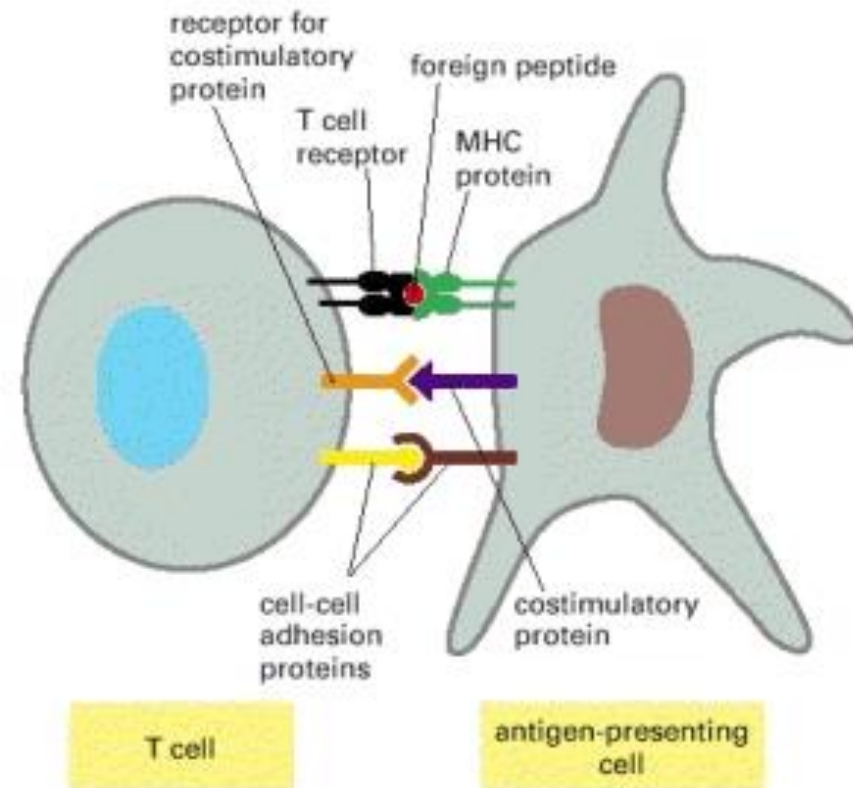
- ▶ Ендогенни пептиди

- ▶ MHC I :: TCR + CD8

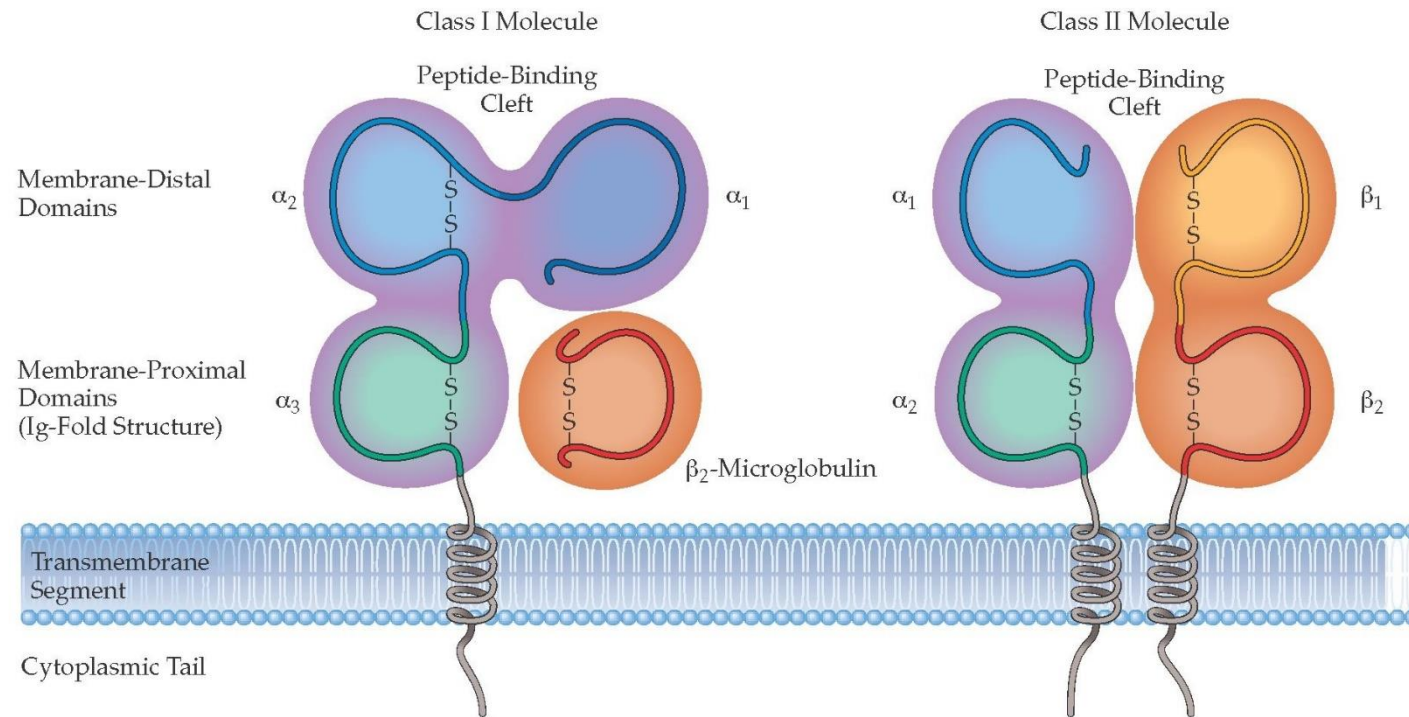
- ▶ Екзогенни пептиди

- ▶ MHC II :: TCR + CD4

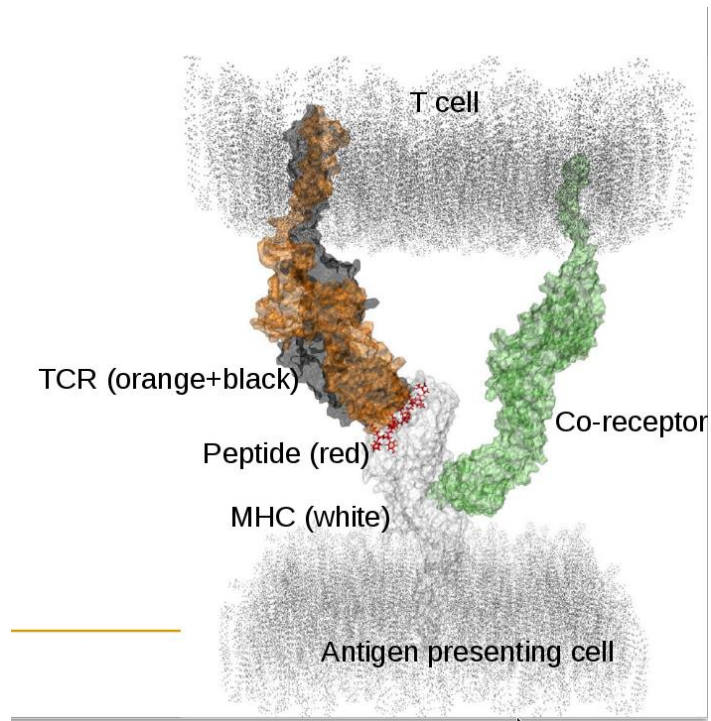
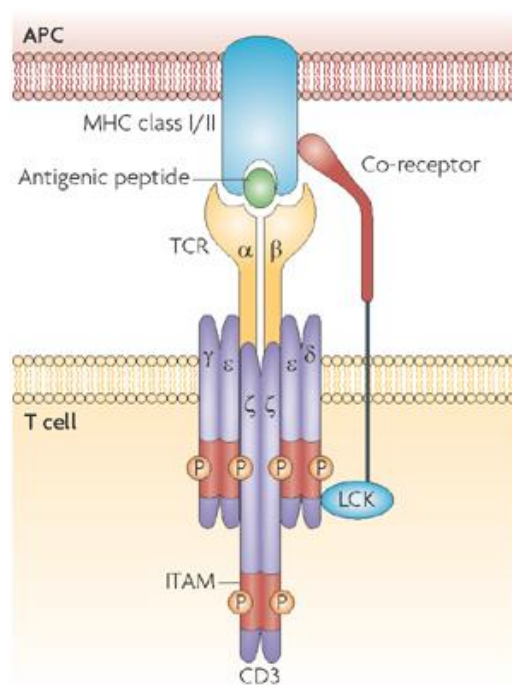
- ▶ Костимулация



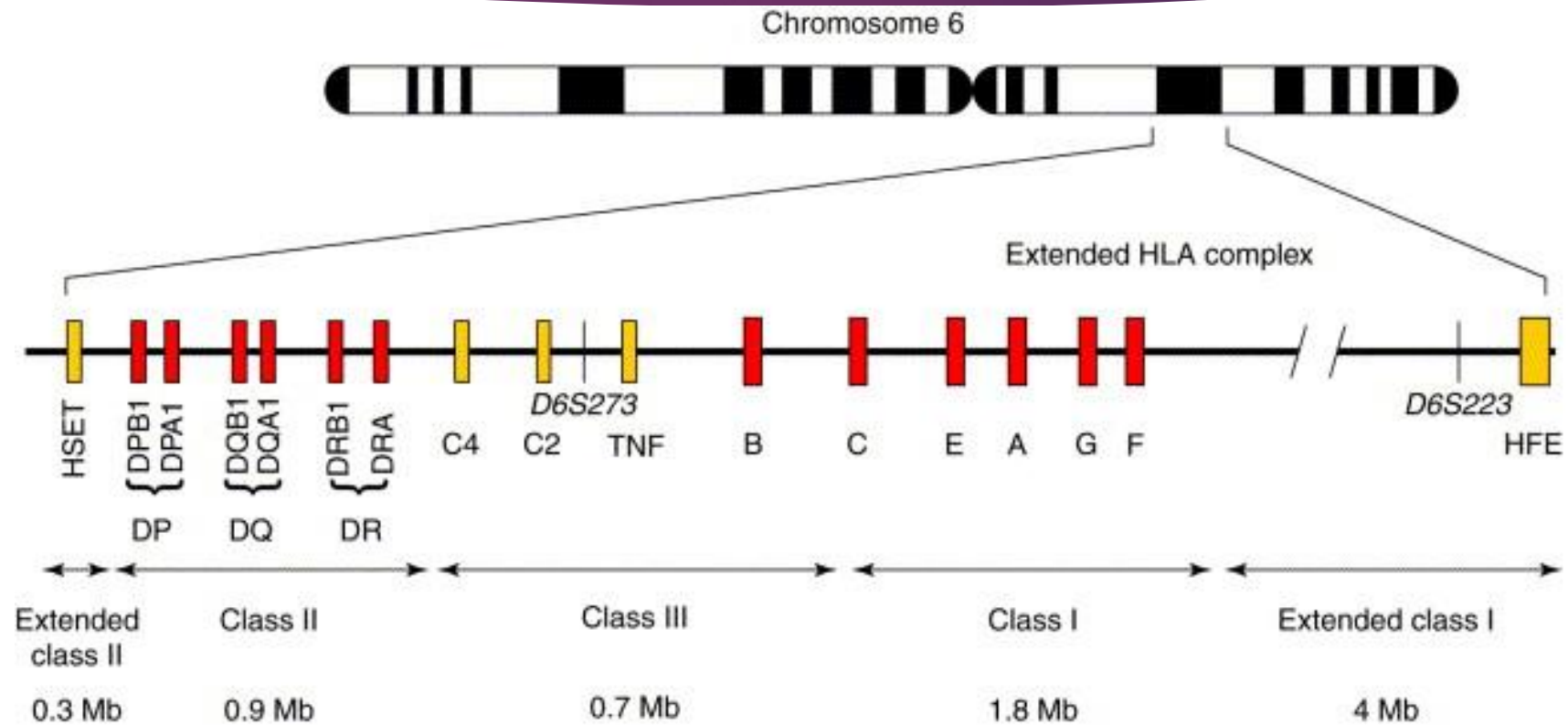
Главен комплекс за тъканна съвместимост



Главен комплекс за тъканна съвместимост



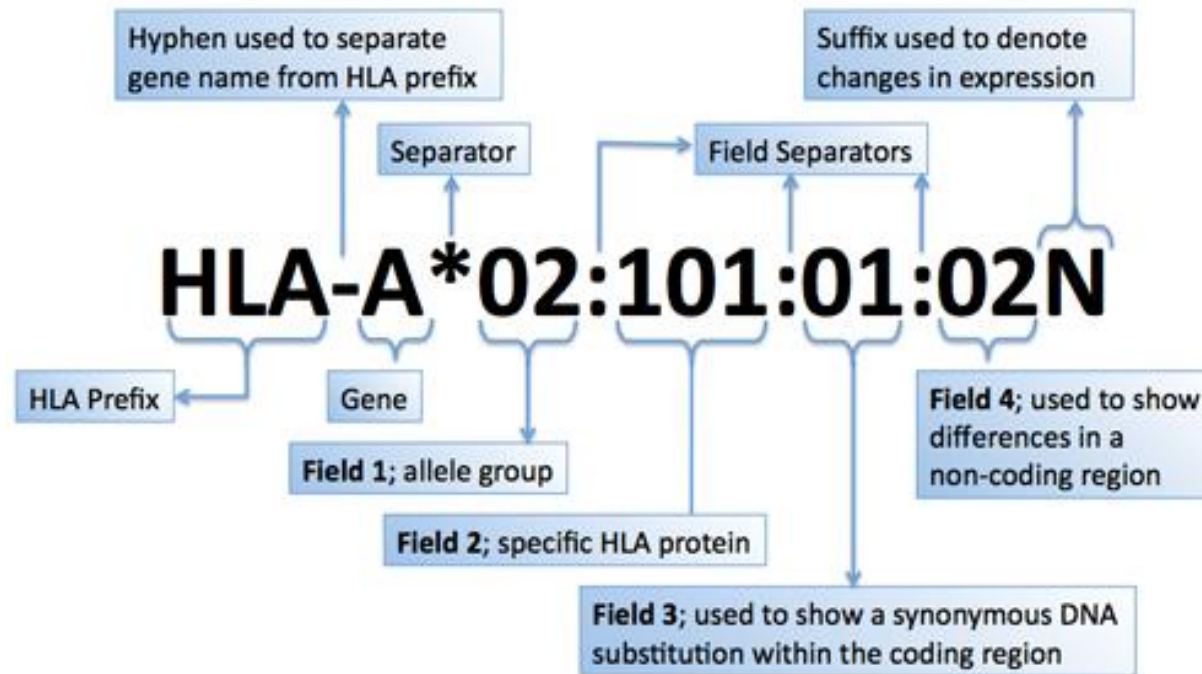
HLA MHC комплекс



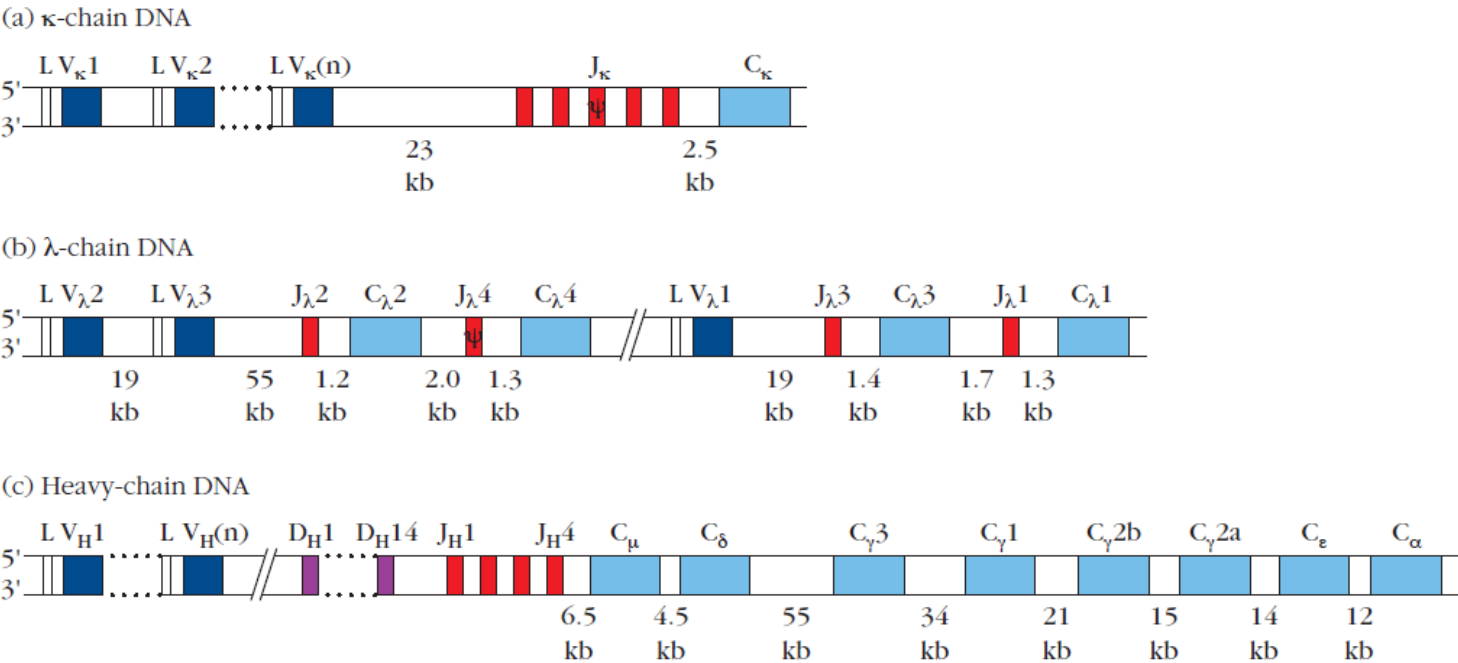
HLA MHC комплекс

HLA locus	Number of Class I alleles	HLA locus	Number of Class II alleles
HLA-A	1601	HLA-DRB	1027
HLA-B	2125	HLA-DQA1	44
HLA-C	1102	HLA-DQB1	153
		HLA-DPA1	32
		HLA-DPB1	149

HLA номенклатура



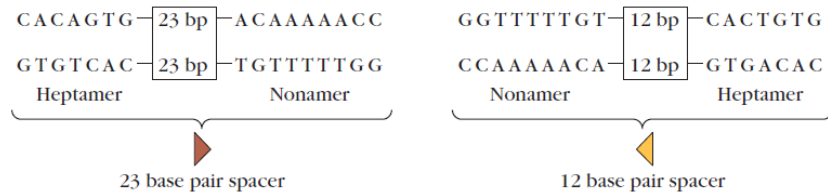
Имунна система: клонална теория



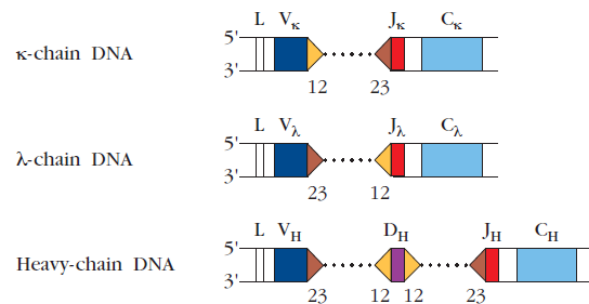
Организация на имуноглобулиновите гени в зародишната линия

Имунна система: клонална теория

(a) Nucleotide sequence of RSSs



(b) Location of RSSs in germ-line immunoglobulin DNA

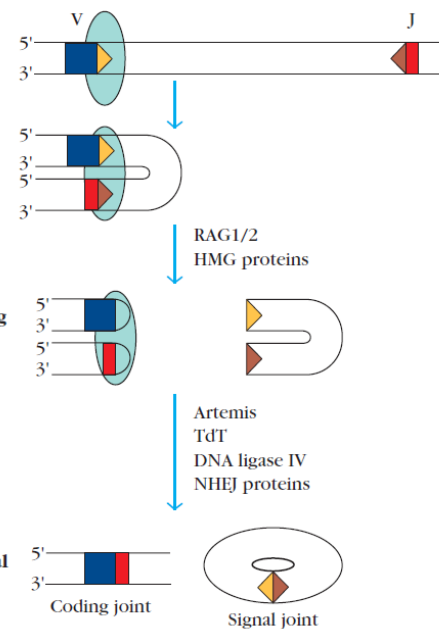


Binding of RAG1/2,
HMG proteins

Synapsis

Cleavage and processing
of signal and coding
joints

Generation of functional
Ig variable region gene



(a)

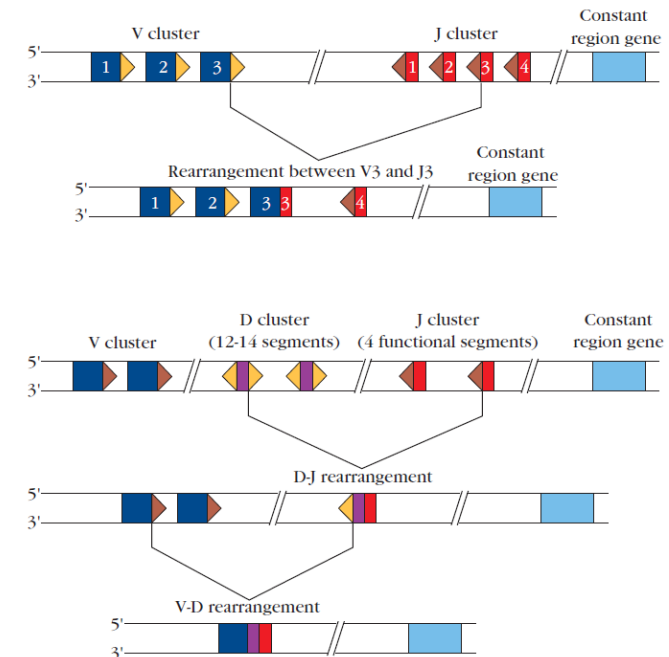
Germline DNA

Recombined VJ
gene in B cell

(b)

Germline DNA

Recombined VDJ
gene in B cell



Имунна система: клонална теория

TABLE 7-4 Combinatorial antibody diversity in humans

Nature of segment	Number of heavy-chain segments (estimated)	Number of κ -chain segments (estimated)	Number of λ -chain segments (estimated)
V	41	41	33
D	23		
J	6	5	5
Possible number of combinations	$41 \times 23 \times 6 = 5658$	$41 \times 5 = 205$	$30 \times 5 = 165$
Possible number of heavy-light chain combinations in the human = $5658 \times (205 + 165) = 2.09 \times 10^6$			

Първични имунодефицити

► Генетични

>120 заболявания

>300 гена

Класификация на ПИД – начало 1973 г.

J Clin Immunol (2015) 35:696–726
DOI 10.1007/s10875-015-0201-1

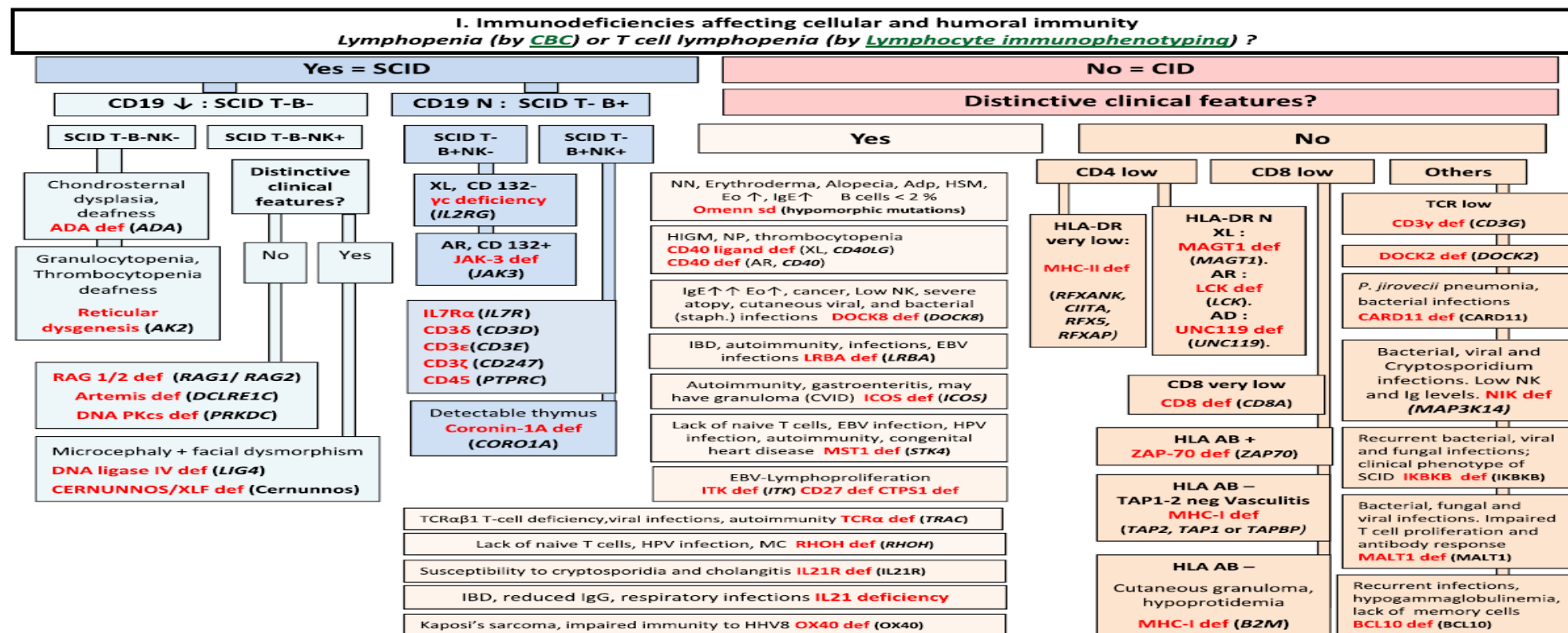


ORIGINAL RESEARCH

Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015

Capucine Picard^{1,2} • Waleed Al-Herz^{3,4} • Aziz Bousfiha⁵ • Jean-Laurent Casanova^{1,6,7,8,9} • Talal Chatila¹⁰ • Mary Ellen Conley⁶ • Charlotte Cunningham-Rundles¹¹ • Amos Etzioni¹² • Steven M. Holland¹³ • Christoph Klein¹⁴ • Shigeaki Nonoyama¹⁵ • Hans D. Ochs¹⁶ • Eric Oksenhendler^{17,18} • Jennifer M. Puck¹⁹ • Kathleen E. Sullivan²⁰ • Mimi L K. Tang^{21,22,23} • Jose Luis Franco²⁴ • H. Bobby Gaspar²⁵

Фенотипна класификация на ПИД



Класификация на ПИД

1. Комбинирани имунодефицити
2. Комбинирани имунодефицити с асоциирани други симптоми или синдроми
3. Предимно антитялови дефицити
4. Заболявания с имунна дисрегулация
5. Вродени дефекти на фагоцитния брой, функция или и двете
6. Дефекти във вродения имунитет
7. Автоинфламаторни заболявания
8. Дефицити на комплемента
9. Фенокопия на ПИД

Първични имунодефицити – общи прояви

- ▶ Рекурентни инфекции
 - ▶ тежки
 - ▶ с усложнения
 - ▶ с множество локализации
 - ▶ резистентни на лечение
 - ▶ причинени от необичайни организми
 - ▶ срещат се в членовете на фамилията
- ▶ Асоциация с автоимунитет
- ▶ Асоциация с неоплазми
- ▶ По-често срещани от очакваното/леки прояви

Първични имунодефицити – общи прояви

▶ Начало на изявите

- ▶ < 6 мес. предполага Т-клетъчен дефект (майчини антитела 6-9 мес.)
- ▶ между 6-12 мес. предполага комбиниран В- и Т-клетъчен дефект или В-клетъчен дефект
- ▶ > 12 мес. предполага В-клетъчен дефект или вторичен имунодефицит

Комбинирани имунодефицити (1)

- ▶ Имунодефицити, засягащи клетъчния (T-Ly) и хуморалния (B-Ly) имунитет
- ▶ Пример RAG1/RAG2 дефицит (T-B-NK+ SCID; OMIM 601457)
 - ▶ Унаследяване: AR (RAG1/RAG2 ; 11p12)
 - ▶ Т-лимфоцити: значително понижени
 - ▶ В-лимфоцити: значително понижени
 - ▶ Серумни Ig: понижени
 - ▶ Клиника: тежки инфекции, ранно начало
 - ▶ Лечение: алогенна трансплантация на хемопоеетични стволови клетки

Комбинирани имунодефицити с асоциирани други симптоми или синдроми (2)

- ▶ Имунодефицити, засягащи клетъчния (T-Ly) и хуморалния (B-Ly) имунитет и наличие на допълнителни симптоми или синдроми
- ▶ Пример: Синдром на Wiscott-Aldrich (OMIM 301000)
 - ▶ Унаследяване: XLR (WASP; Xp11.23); WASP: регулатор на актин, имунологичен синапс, експресия в хемопоеетични кл.
 - ▶ Т-лимфоцити: прогресивно понижаване, абнормен отговор на анти-CD3
 - ▶ В-лимфоцити: нормален брой
 - ▶ Серумни Ig: понижени IgM, често увеличени IgA и IgE
 - ▶ Клиника: тромбоцитопения с малки тромбоцити; екзема; лимфоми; автоимунни заболявания; бактериални/вирусни инф.
 - ▶ Лечение: алогенна трансплантация на хемопоеетични стволови клетки

СИНДОМ НА Wiscott-Aldrich

Eczematous lesions in Wiskott-Aldrich syndrome



Eczema and petechiae in WAS

History: subdural hematoma for which trauma was denied; platelet count reduced; a missense mutation (Phe 128 Ser) detected in *WASP* gene.



Клетъчни или комбинирани дефицити

- Потенциално по-ранно начало
- Изглеждат болни
- Забавен растеж (теглото е по-важно от ръста)
- Тежки „обриви от пелените“ или орална кандидиаза (млечница)
- Кожни вирусни инфекции
- Хронична упорита диария
- Упорити вирусни инфекции от респираторен синцитиален вирус, параинфлуенца, цитомегаловирус (CMV), Epstein Barr вирус (EBV), аденовирус
- Обикновено инфекциите са без лимфаденопатия, с малки изключения
- Необходимо е да се изключи HIV с директен тест (PCR) а не серология!

Клетъчни или комбинирани дефицити

- ▶ ДКК: лимфопения?
- ▶ Скрининг: T-cell receptor excision circles (TRECs)
- ▶ Педиатрична спешност!!!
- ▶ Ваксини: както при антитялови дефицити
- ▶ Лечение: HSCT; прогнозата зависи от броя и тежестта на прекараните инфекции

Предимно антитялови дефицити (3)

- ▶ Антитялови дефицити: засягане на функцията на В-лимфоцитите
- ▶ Пример: Агамаглобулнемия тип Bruton (OMIM 300755), първият идентифициран ПИД!
 - ▶ Унаследяване: XLR (BTK; Xq22.1); BTK: сигнализация на BCR
 - ▶ Серумни Ig: понижени всички класове
 - ▶ Клиника: предимно бактериални инфекции, начало след 10-12 м. възраст
 - ▶ Лечение: заместително лечение с IVIG/SCIG; алогенна трансплантация на хемопоеетични стволови клетки

Предимно антитялови дефицити (3)

Полезни физикални находки

- ▶ Намален размер на тонзилите и лимфните възли (агамаглобулинемия)
- ▶ Лимфаденомегалия и спленомегалия (CVID, AR Hyper-IgM)
- ▶ Цикатрикси върху тъпанчевите мембрани
- ▶ Белодробна находка, барабанни пръсти

Предимно антитялови дефицити (3)

Клинична изява

- Рекурентни синопулмонални инфекции
- Пневмония с фебрилитет
- Синусити документирани чрез X-ray или СТ
- Otitis media (може да е нормално!!!). Продължителни епизоди.
- Менингит и/или сепсис
- Гастроинтестинални инфекции, хронична диария или малабсорбция
- Кожни инфекции

АНТИТЯЛОВИ ДЕФИЦИТИ

- ▶ Ig нива (IgG, IgA, IgM and IgE), забележка: възраст
- ▶ IgA дефицит: чувствителност на лабораторните тестове
- ▶ Хипер IgM може да е резултат от HIV
- ▶ IgG подкласове/селективен Ig дефицит
- ▶ Специфични Ig към ваксини
 - ▶ Белтъчни (тетанус, дифтерия)
 - ▶ Полизахариди (23-валентна пневмококова)
 - ▶ Изохемаглутиници (след 2 г. възраст, анти-A $\geq 1:8$, анти-B $\geq 1:4$, без АВ!!!)

АНТИТЯЛОВИ ДЕФИЦИТИ

- ▶ Ig се измерват преди терапия (IVIG, SCIG)
- ▶ Фалшиво негативни серологични тестове!!!
- ▶ Фалшиво позитивни серологични тестове след терапия!!!
- ▶ Микробиология/вирусология: директни тестове!!!

АНТИТЯЛОВИ ДЕФИЦИТИ

- ▶ Доживотна субституираща терапия с IVIG или SCIG
- ▶ IVIG полуживот 19-21 дни
- ▶ IVIG: основно IgG; следи от IgM и IgA; ! IgA дефицит
- ▶ Терапията е профилактична!!! При инфекция – активно поведение!!!
- ▶ Ваксинации: без живи ваксини!!! Орална polio, жълта треска, жива отслабена influenza, тифоидна треска.
- ▶ Ваксинации: близките могат, без орална polio

Заболявания с имунна дисрегулация (4)

- ▶ Пример: Автоимунен лимфопролиферативен синдром (ALPS, OMIM 601859)
 - ▶ Унаследяване: AD (TNFRSF6/CD95/Fas; 10q23.31)
 - ▶ Т-лимфоцити: повишени CD4–CD8–TCR $\alpha\beta$ двойнонегативни (DN) Т-лимфоцити
 - ▶ В-лимфоцити: нормален брой
 - ▶ Функционален дефект в апоптозата
 - ▶ Клиника: спленомегалия, аденопатии, автоимунни цитопении, повишен риск за развитие на лимфоми
 - ▶ Лечение: алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки

Вродени дефекти на фагоцитния брой, функция или и двете(5)

- ▶ Пример: X-свързана хронична грануломатозна болест (CGD, OMIM 306400)
 - ▶ Унаследяване: XLR (CYBB; Xp21.1-p11.4); cytochrome b subunit beta
 - ▶ Засегнати клетки: неутрофилни гранулоцити и макрофаги
 - ▶ Функционален дефект в респираторен взрив/генериране на супероксид
 - ▶ Клиника: хронични бактериални инфекции с формиране на грануломи
 - ▶ Лечение: интерферон гама, алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки

Дефекти във вродения имунитет (6)

- ▶ Пример: Medelian Susceptibility to mycobacterial disease (MSMD)
 - ▶ Унаследяване: AR (IL-12p40; 5q33.3, OMIM 614890); IL-12p40 субединица на IL-12/IL-23
 - ▶ Засегнати клетки: макрофаги
 - ▶ Функционален дефект: намалена секреция на IFN gamma
 - ▶ Клиника: предразположение към инфекции с *Mycobacteria* и *Salmonella*
 - ▶ Лечение: интерферон гама, алогенна трансплантация на хемопоеетични стволови клетки

Автоинфламаторни заболявания (7)

- ▶ Пример: фамилна средиземноморска треска (FMF)
 - ▶ Унаследяване: AR (MEFV; 16p13.3, OMIM 134610); Pyrin
 - ▶ Засегнати клетки: неутрофилни гранулоцити и макрофаги
 - ▶ Функционален дефект: свръхсекреция на IL1-beta
 - ▶ Клиника: рекурентни трески без инфекциозна причина
 - ▶ Лечение: колхицин

Дефекти на комплемента (8)

- ▶ Пример: C1q дефицит
 - ▶ Унаследяване: AR (C1QA; 1p36.12 , OMIM 613652);
 - ▶ Клиника: СЛЕ и инфекции с капсулирани микроорганизми
 - ▶ Лечение: профилактика с ваксинации, антибиотично лечение

Фенокопия на ПИД (9)

- ▶ Пример: Автоимунен лимфопролиферативен синдром – в резултат на соматични мутации!
 - ▶ Локус TNFRSF6/CD95/Fas; 10q23.31
 - ▶ Т-лимфоцити: повишени CD4–CD8–TCR $\alpha\beta$ двойнонегативни (DN) Т-лимфоцити
 - ▶ В-лимфоцити: нормален брой
 - ▶ Функционален дефект в апоптозата
 - ▶ Клиника: спленомегалия, аденопатии, автоимунни цитопении, повишен риск за развитие на лимфоми
 - ▶ Лечение: алогенна трансплантация на хемопоетични стволови клетки

ПІД: перспективи

- ▶ Диагноза: NGS
- ▶ Скрининг: T-cell receptor excision circles (TRECs)
- ▶ Лечение: генна терапія!



Благодаря за вниманието!