



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC SOCIETY OF NEPHROLOGY

25^ο Πανελλήνιο
Συνέδριο

ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ

W W W . 2 5 P S N . G R

ΜΕΓΑΡΟ
ΔΙΕΘΝΕΣ
ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΟ
ΚΕΝΤΡΟ

19-21 ΙΟΥΝΙΟΥ 2024

A Θ Η Ν Α



ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΣ
C.T.M. International S.A.
Βοσ. Σοφίας 131, 151 21 Αθήνα
Τηλ.: 210 3266932 | Φακ: 210 3250440
E-mail: info@ctm.gr

Υποπληθυσμοί Τ-λεμφοκυττάρων ως ανοσολογικοί βιοδείκτες σε ασθενείς με ANCA σχετιζόμενη σπειραματονεφρίτιδα

Μ. ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΥ¹, Ε. ΜΩΥΣΥΔΟΥ¹, Σ. ΣΤΑΗ¹, Κ. ΜΠΑΝΤΗΣ¹,
Α. ΦΥΛΑΚΤΟΥ², Π. ΣΑΡΑΦΙΔΗΣ¹, Μ. ΣΤΑΓΚΟΥ¹

1: Α΄ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ. Γ.Ν.Θ. «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ»

2: ΕΘΝΙΚΟ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΙΣΤΟΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ-ΤΜΗΜΑ
ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ, ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

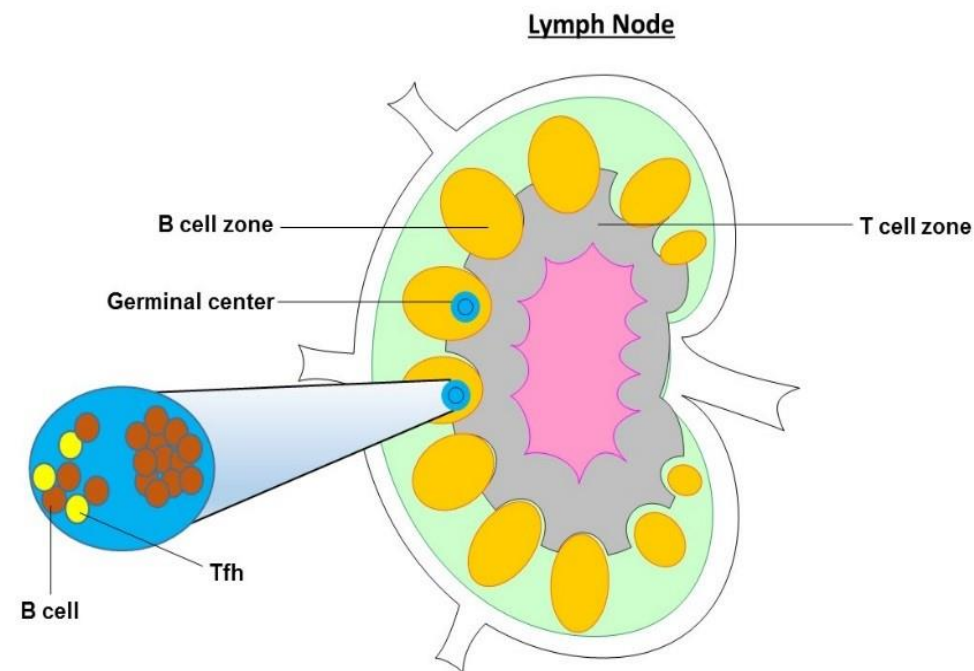
T-λεμφοκύτταρα και συστηματικά νοσήματα

➤ Τα T-λεμφοκύτταρα εμπλέκονται ενεργά στην παθογένεια διαφόρων συστηματικών νοσημάτων.

➤ Εξειδικευμένοι υποπληθυσμοί, όπως τα T-λεμφοζιδιακά κύτταρα (**T-follicular cells**), φαίνεται να έχουν καθοριστικό ρόλο στην ειδική ανοσία.

➤ Ανευρίσκονται κυρίως στα δευτερογενή λεμφικά όργανα, σχηματίζοντας δομές ανοσιακής απόκρισης (germinal centers).

➤ Παρόμοια κύτταρα ανευρίσκονται και στο περιφερικό αίμα, συσχέτιση με ενεργότητα συστηματικών νοσημάτων, όπως ΣΕΛ και ΡΑ



British Society of Immunology

T-λεμφοζιδιακά κύτταρα και ανοσία

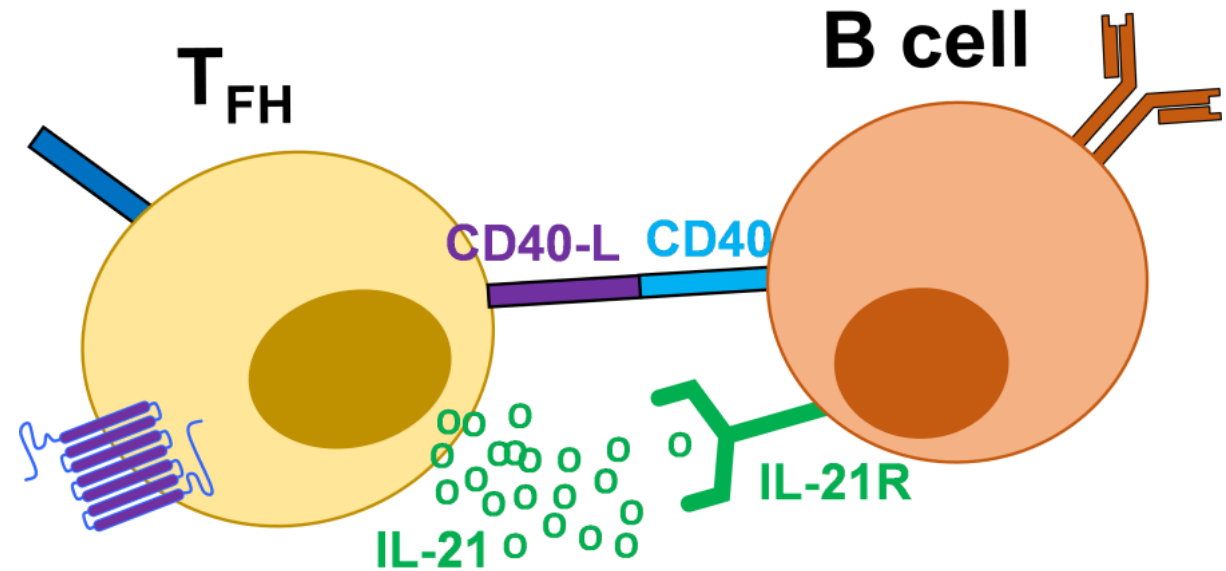
T Follicular Helper cells (Tfh cells)

➤ Δείκτες επιφανείας:

chemokine (C-X-C motif) receptor 5 (CXCR5),
co-stimulatory molecules inducible co-stimulator (ICOS),
programmed cell death protein-1 (PD-1)

➤ Ρόλος:

Υποστήριξη της B κυτταρικής ενεργοποίησης και διαφοροποίησης στα βλαστικά κέντρα των λεμφοζιδίων.



T-λεμφοζιδιακά κύτταρα και ...αυτοανοσία

Διαταραχή στον μηχανισμό ανοχής

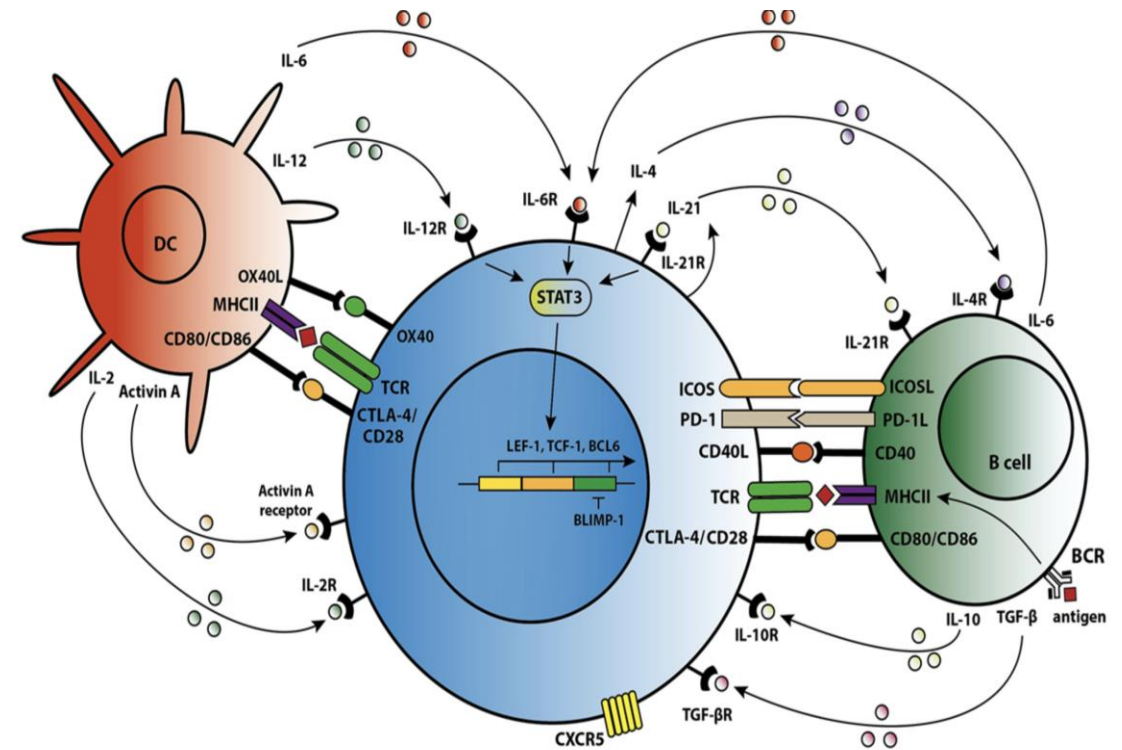
=

Υπερπλασία αυτοδραστικών B-λεμφοκυττάρων

=

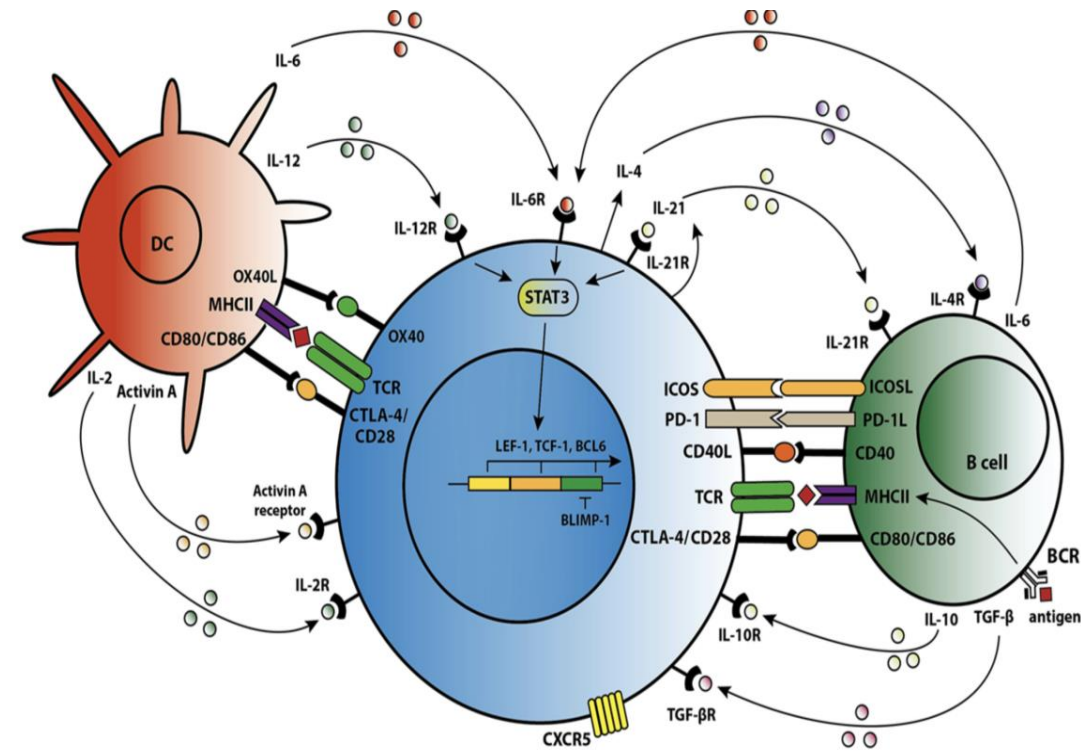
ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

- ➔ Ποιος ο ακριβής ρόλος των Tfh;
- ➔ Περιορισμένες μελέτες λόγω εντόπισης
- ➔ Συσχέτιση με άλλα νοσήματα (ΣΕΛ, ΡΑ)



T-λεμφοζιδιακά κύτταρα και ...αυτοανοσία

- Κύτταρα με παρόμοια φαινοτυπικά χαρακτηριστικά έχουν εντοπιστεί στην λέμφο και στο αίμα
- Θεωρούνται ως ένα διαμέρισμα μνήμης, η διέγερση του οποίου μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση της χυμικής ανοσίας.
- Σε αυτοάνοσα νοσήματα αύξηση των επιπέδων τους καθώς και συσχέτιση με κυκλοφορούντα πλασματοκύτταρα.



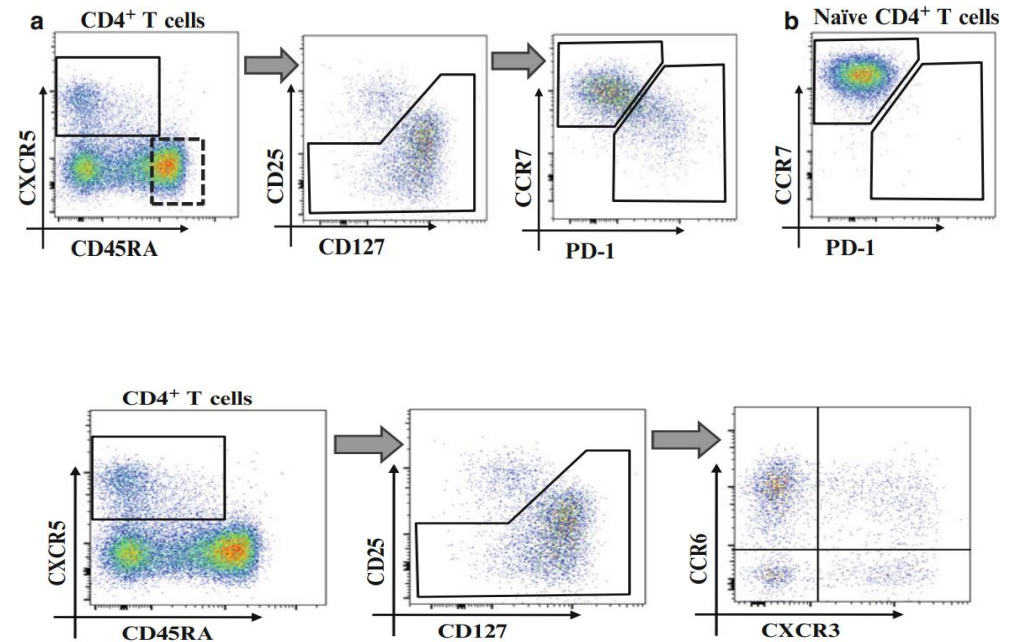
Yan L et al, Front Immunol. 2017 Nov 7;8:1510

Σκοπός μελέτης

- Η αξιολόγηση υποπληθυσμών T και B λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα ασθενών με ANCA σχετιζόμενη σπειραματονεφρίτιδα συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες.
- Μπορούν τέτοιοι υποπληθυσμοί να αποτελέσουν ανοσολογικούς βιοδείκτες ενεργότητας της νόσου;

Υλικό & Μέθοδοι

- Κυτταρομετρία ροής σε περιφερικό αίμα
- 15 ασθενείς με πρώτη διάγνωση AAV/GN
- 14 υγιείς μάρτυρες
- Μέση ηλικία: 62 έτη
- MPO/PR3/Negative ANCA: 10/4/1



Wei Y, et al., Methods Mol Biol. 2015;1291:199-207.

Υλικό & Μέθοδοι

➤ Με βάση την ανίχνευση συγκεκριμένων υποδοχέων επιφανείας αξιολογήθηκαν τα επίπεδα:

-Υποπληθυσμών Τ-λεμφοκυττάρων:

CD4, T-follicular cells (Tfol), T-regulatory cells (Tregs)

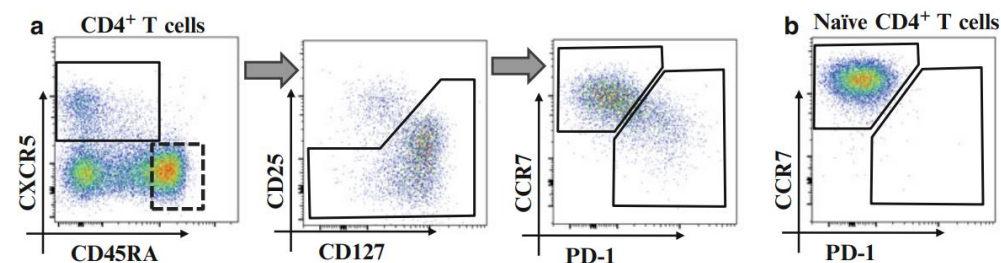
T-follicular Helper cells (TfH)

Tfh1, Tfh2, Tfh17, T-follicular Regulatory cells

-Υποπληθυσμών Β-λεμφοκυττάρων:

CD19, IgD(+), CD127(-), IgD(+), CD127(+)

IgD(-), CD127(+), IgD(-), CD127(-)



-TF (cTF) (CD4+CD45RA-CXCR5+) cells,

cTFH1 (CD4+CD45RA-CXCR5+CXCR3+CCR6-),

cTFH2 (CD4+CD45RA-CXCR5+CXCR3-CCR6-),

cTFH17 (CD4+CD45RA-CXCR5+CXCR3-CCR6+),

cTFH-ICOS+ (CD4+CD45RA-CXCR5+ICOS+)

cTF-Regulatory (cTFR) (CD4+CD45RA-CXCR5+CD127-CD25+FOXP3+).

Αποτελέσματα

	AAV/GN	HC	p
Lymphocytes	1080 (520-1890)	1480 (707-2190)	NS
CD4(%)	39.7 (34.0-50.2)	44.9 (39.7-56.9)	NS
CD4(cells/μL)	368.8 (215-920)	698.8 (598-1620)	0.04
cTfol(%)	12 (4.1-22)	7 (0.7-15.6)	0.05
cTfol(cells/μL)	44.1 (25.5-110)	48.8 (41.8-113.4)	NS
cTfh1(%)	25.4 (19.8-30.2)	17.2 (13.8-21.1)	NS
cTfh1(cells/μL)	11.2 (4.8-33)	8.4 (5.7-23.3)	0.03
cTfh2(%)	38.2 (7.2-59)	13.3 (0-36.1)	NS
cTfh2(cells/μL)	16.8 (3-25.9)	6.2 (0-40.7)	NS
cTfh17(%)	39.5 (1.9-53.5)	43.6 (1.1-56.9)	NS
cTfh17(cells/μL)	5.3 (1.7-158)	8.3 (0.3-29.5)	NS
cTfR(%)	8.2 (3.5-28.1)	1.8 (0-3.8)	0.04
cTfR(cells/μL)	3.1 (1.1-24.2)	0.3 (0-0.6)	0.03
cTfH(%)	78.2 (64-89.1)	59.2 (52.5-76.1)	NS
cTfH(cells/μL)	34.4 (28.1-39.1)	28.3 (24.9-36.4)	0.023

Αποτελέσματα

	AAV/IGN	HC	p
Lymphocytes	1080 (520-1890)	1480 (707-2190)	NS
CD4(%)	39.7 (34.0-50.2)	44.9 (39.7-56.9)	NS
CD4(cells/μL)	368.8 (215-920)	698.8 (598-1620)	0.04
cTfol(%)	12 (4.1-22)	7 (0.7-15.6)	0.05
cTfol(cells/μL)	44.1 (25.5-110)	48.8 (41.8-113.4)	NS
cTfh1(%)	25.4 (19.8-30.2)	17.2 (13.8-21.1)	NS
cTfh1(cells/μL)	11.2 (4.8-23)	8.4 (5.7-23.3)	0.03
cTfh2(%)	16.6 (5-25.9)	6.2 (0-40.7)	NS
cTfh2(cells/μL)	10.6 (3-25.9)	6.2 (0-40.7)	NS
cTfh17(%)	39.5 (1.9-53.5)	43.6 (1.1-56.9)	NS
cTfh17(cells/μL)	5.3 (1.7-158)	8.3 (0.3-29.5)	NS
cTfR(%)	8.2 (3.5-28.1)	1.8 (0-3.8)	0.04
cTfR(cells/μL)	3.1 (1.1-24.2)	0.3 (0-0.6)	0.03
cTfH(%)	78.2 (64-89.1)	59.2 (52.5-76.1)	NS
cTfH(cells/μL)	34.4 (28.1-39.1)	28.3 (24.9-36.4)	0.023

Μειωμένα επίπεδα CD4 στην ομάδα των ασθενών

Αποτελέσματα

	AAV/GN	HC	p
Lymphocytes	1080 (520-1890)	1480 (707-2190)	NS
CD4(%)	39.7 (34.0-50.2)	44.9 (39.7-56.9)	NS
CD4(cells/μL)	368.8 (215-920)	698.8 (598-1620)	0.04
cTfol(%)	12 (4.1-22)	7 (0.7-15.6)	0.05
cTfol(cells/μL)	44.1 (25.5-110)	48.8 (41.8-113.4)	NS
cTfh1(%)	25.4 (19.8-30.2)	17.2 (13.8-21.1)	NS
cTfh1(cells/μL)	11.2 (4.8-33)	8.4 (5.7-23.3)	0.03
cTfh2(%)			NS
cTfh2(cells/μL)			NS
cTfh17(%)			NS
cTfh17(cells/μL)	5.3 (1.7-158)	8.3 (0.3-29.5)	NS
cTfR(%)	8.2 (3.5-28.1)	1.8 (0-3.8)	0.04
cTfR(cells/μL)	3.1 (1.1-24.2)	0.3 (0-0.6)	0.03
cTfH(%)	78.2 (64-89.1)	59.2 (52.5-76.1)	NS
cTfH(cells/μL)	34.4 (28.1-39.1)	28.3 (24.9-36.4)	0.023

Αυξημένο ποσοστό ολικών Tfol στην ομάδα των ασθενών

Αποτελέσματα

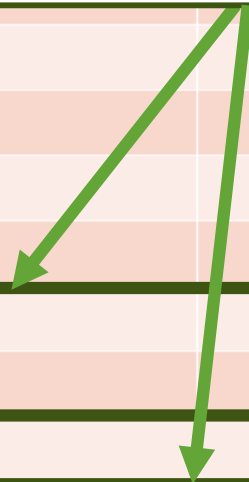
	AAV/GN	HC	p
Lymphocytes	1080 (520-1890)	1480 (707-2190)	NS
CD4(%)	39.7 (34.0-50.2)	44.9 (39.7-56.9)	NS
CD4(cells/μL)	368.8 (215-920)	698.8 (598-1620)	0.04
cTfol(%)	12 (4.1-22)	7 (0.7-15.6)	0.05
cTfol(cells/μL)	44.1 (25.5-110)	48.8 (41.8-113.4)	NS
cTfh1(%)	25.4 (19.8-30.2)	17.2 (13.8-21.1)	NS
cTfh1(cells/μL)	11.2 (4.8-33)	8.4 (5.7-23.3)	0.03
cTfh2(%)	38.2 (7.2-59)	13.3 (0-36.1)	NS
cTfh2(cells/μL)	16.8 (3-25.9)	6.2 (0-40.7)	NS
cTfh17(%)	39.5 (1.9-53.5)	43.6 (1.1-56.9)	NS
cTfh17(cells/μL)			NS
cTfR(%)			0.04
cTfR(cells/μL)	3.1 (1.1-24.2)	0.3 (0-0.6)	0.03
cTfH(%)	78.2 (64-89.1)	59.2 (52.5-76.1)	NS
cTfH(cells/μL)	34.4 (28.1-39.1)	28.3 (24.9-36.4)	0.023

Στατιστικά σημαντική υπεροχή του Tfh1 φαινοτύπου

Αποτελέσματα

	AAV/IGN	HC	p
Lymphocytes	1080 (520-1890)	1480 (707-2190)	NS
CD4(%)	39.7 (34.0-50.2)	44.9 (39.7-56.9)	NS
CD4(cells/μL)	368.8 (215-920)	698.8 (598-1620)	0.04
cTfol(%)	12 (4.1-22)	7 (0.7-15.6)	0.05
cTfol(cells/μL)			NS
cTfh1(%)			NS
cTfh1(cells/μL)			0.03
cTfh2(%)	38.2 (7.2-59)	13.3 (0-36.1)	NS
cTfh2(cells/μL)	16.8 (3-25.9)	6.2 (0-40.7)	NS
cTfh17(%)	39.5 (1.9-53.5)	43.6 (1.1-56.9)	NS
cTfh17(cells/μL)	5.3 (1.7-158)	8.3 (0.3-29.5)	NS
cTfR(%)	8.2 (3.5-28.1)	1.8 (0-3.8)	0.04
cTfR(cells/μL)	3.1 (1.1-24.2)	0.3 (0-0.6)	0.03
cTfH(%)	78.2 (64-89.1)	59.2 (52.5-76.1)	NS
cTfH(cells/μL)	34.4 (28.1-39.1)	28.3 (24.9-36.4)	0.023

Στατιστικά σημαντική αύξηση τόσο των Tfh όσο και των TfR στην ομάδα των ασθενών, συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες.



Αποτελέσματα

	AAV/GN	HC	p
Lymphocytes	1080 (520-1890)	1480 (707-2190)	NS
CD4(%)	39.7 (34.0-50.2)	44.9 (39.7-56.9)	NS
CD4(cells/μL)	368.8 (215-920)	698.8 (598-1620)	0.04
cTfol(%)	12 (4.1-22)	7 (0.7-15.6)	0.05
cTfol(cells/μL)	44.1 (25.5-110)	48.8 (41.8-113.4)	NS
cTfh1(%)	25.4 (19.8-30.2)	17.2 (13.8-21.1)	NS
cTfh1(c	<p>Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε άλλους υποπληθυσμούς Τ-λεμφοκυττάρων, ούτε στους υπό μελέτη υποπληθυσμούς της Β κυτταρικής σειράς</p>		
cTfh2(%)			
cTfh2(c			
cTfh17(%)	39.5 (1.9-53.5)	43.6 (1.1-56.9)	NS
cTfh17(cells/μL)	5.3 (1.7-158)	8.3 (0.3-29.5)	NS
cTfR(%)	8.2 (3.5-28.1)	1.8 (0-3.8)	0.04
cTfR(cells/μL)	3.1 (1.1-24.2)	0.3 (0-0.6)	0.03
cTfH(%)	78.2 (64-89.1)	59.2 (52.5-76.1)	NS
cTfH(cells/μL)	34.4 (28.1-39.1)	28.3 (24.9-36.4)	0.023

Περιορισμοί και μελλοντικοί στόχοι

- Πρόκειται για προοπτική μελέτη, με επί του παρόντος μικρό ακόμα αριθμό ασθενών.
- Σκοπός της μελέτης είναι να συγκρίνει τα επίπεδα τέτοιων υποπληθυσμών τόσο σε ασθενείς με ενεργή νόσο, όσο και σε ασθενείς με ύφεση, συγκριτικά με ομάδα υγιών μαρτύρων.
- Η κύρια εντόπιση των συγκεκριμένων κυττάρων, αποτελεί βασικό περιορισμό ως προς την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων και μελλοντικές μελέτες ίσως να πρέπει να ασχοληθούν με την παρουσία τέτοιων υποπληθυσμών στα δευτερογενή λεμφικά όργανα.

ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ...

- Τα αυξημένα επίπεδα τόσο των κυκλοφορούντων T-follicular helper cells, όσο και των T-follicular regulatory cells στην ομάδα των ασθενών, συμφωνεί με την υπάρχουσα βιβλιογραφία για άλλα συστηματικά νοσήματα όπως ο ΣΕΛ.
- Η παρουσία των T-follicular-like cells στο περιφερικό αίμα, σε συνδυασμό με την ανεύρεση υψηλών επιπέδων αυτών σε καταστάσεις αυτοανοσίας, μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ίσως κατέχουν ακόμα σημαντικότερο ρόλο στην παθογένεια αυτοάνοσων νοσημάτων από ότι πιστεύουμε σήμερα.
- Μπορούν να αποτελέσουν οι υποπληθυσμοί αυτοί αξιόλογους βιοδείκτες ενεργότητας της νόσου ή ακόμα και μελλοντικούς θεραπευτικούς στόχους;;;

Σας
ευχαριστώ...

