



ΠΑΡΑΔΟΤΕΟ: Π.1.5

«Ανάλυση-Ανακοίνωση αποτελεσμάτων»

για το ΥΠΟΕΡΓΟ 1 της Πράξης:

**«ΘΑΛΗΣ- Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών-
Ωρίμανση της μη ειδικής ανοσίας: επιρροή των λοιμώξεων και
ρόλος τους στην ανάπτυξη ατοπίας και άσθματος» (MIS 377047)**

του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση»

Επιστημονικός Υπεύθυνος Πράξης και Υπεύθυνος Υποέργου 1: Ανδρέακος
Ευάγγελος

Επιμέλεια σύνταξης εγγράφου: ΟΜΑΔΑ ΥΠΟΕΡΓΟΥ 1

ΔΟΥΛΑΡΙΔΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

ΠΑΠΑΕΥΑΓΓΕΛΟΥ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

ΚΟΚΚΙΝΟΥ ΔΗΜΗΤΡΑ

ΡΟΥΜΠΕΔΑΚΗ ΕΙΡΗΝΗ

ΜΑΓΓΙΝΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

ΣΚΕΥΑΚΗ ΧΡΥΣΑΝΘΗ

ΜΕΓΡΕΜΗΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ

ΤΑΚΑ ΣΤΥΛΛΙΑΝΗ

ΞΕΠΑΠΑΔΑΚΗ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ

ΤΖΕΛΗ ΚΑΣΣΙΑΝΗ

ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

ΤΣΟΛΙΑ ΜΑΡΙΑ



Η προαναφερθείσα συγχρηματοδοτούμενη πράξη ΕΚΤ-ΕΣΠΑ 2007-2013 έχει ως σκοπό να εξετάσει την υπόθεση ότι η ελαττωματική ωρίμανση της φυσικής ανοσίας νωρίς στη ζωή, επηρεαζόμενη από λοιμώξεις, συμβάλλει στην ανάπτυξη αλλεργικών παθήσεων του αναπνευστικού συστήματος.

Στόχοι της πράξης είναι να περιγραφεί η ωρίμανση της φυσικής ανοσίας σε υγιείς και ασθματικούς δότες, να διευκρινιστεί η επιρροή των λοιμώξεων στην ωρίμανση της φυσικής ανοσίας και την ανάπτυξη/επιμονή αλλεργικών αντιδράσεων στους αεραγωγούς, να προσδιοριστεί η συσχέτιση ιικών λοιμώξεων με τη μικροβιακή αποικιοποίηση του ανώτερου αναπνευστικού και να αποσαφηνιστεί ο ρόλος του αναπνευστικού επιθηλίου και την αναδόμησης των αεραγωγών στην ανάπτυξη αλλεργίας και άσθματος. Σκοπός του προγράμματος είναι να αποκαλύψει σημαντικές βιολογικές διαδικασίες που ενεργοποιούνται στα πρώτα στάδια της ζωής και συμβάλλουν στην ανάπτυξη αλλεργικών παθήσεων του αναπνευστικού συστήματος με σημαντική διαγνωστική και θεραπευτική σημασία.

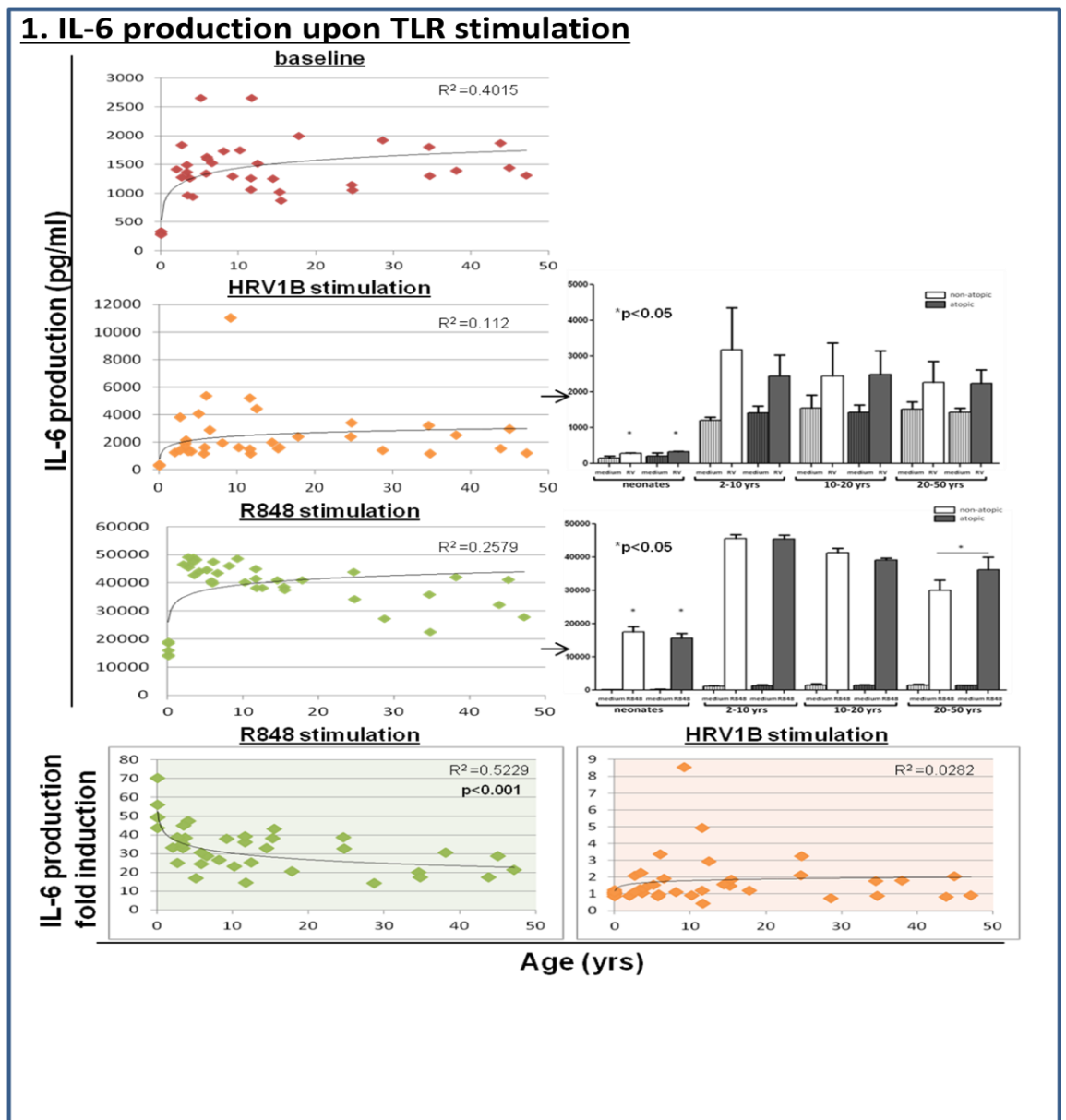
Στο πλαίσιο της πράξης, υλοποιείται το Υποέργο 1 με τίτλο «Ωρίμανση της μη-ειδικής ανοσίας: επιρροή των λοιμώξεων και ρόλος τους στην ανάπτυξη ατοπίας και άσθματος» που περιλαμβάνει οκτώ (8) Δράσεις.

Το παρόν παραδοτέο 1.5 αποτελεί μέρος της **Δράσης 1: «Ωρίμανση της φυσικής ανοσίας και συσχέτιση με την ανάπτυξη αλλεργίας/άσθματος»**.

Συγκεκριμένα:

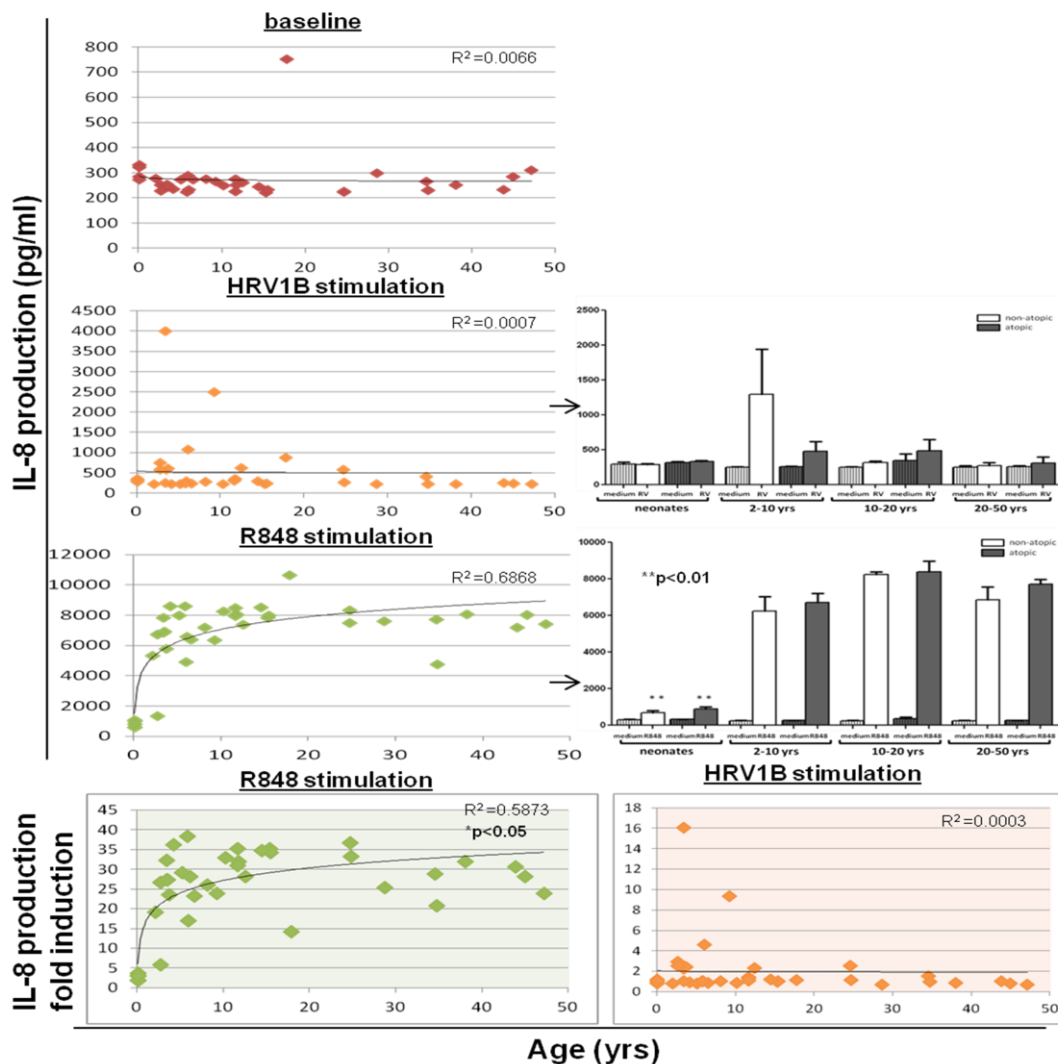
Ολοκληρώθηκε η συλλογή υλικού περιφερικού αίματος από 130 δότες, ατοπικούς και μη ατοπικούς. Επιλέχθηκαν 78 δότες (39 ατοπικοί και 39 μη ατοπικοί) ηλικίας 0 (νεογνά) έως και 45 ετών για μετρήσεις κυτταροκινών με την τεχνολογία Luminex. Αναλυτικά:

- Αναφορικά με την **IL-6**, παρατηρούμε μεταβολή των επιπέδων της IL-6 μεταξύ της βασικής κατάστασης (άνευ διέγερσης) και κατόπιν επίδρασης του διεγέρτη της φυσικής ανοσίας R848 (TLR-7/8) τόσο στα ατοπικά όσο και στα μη ατοπικά άτομα. Τα νεογνά παράγουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα IL-6 κατόπιν διέγερσης των μονοπατιών της φυσικής ανοσίας TLR συγκριτικά με όλες τις άλλες ηλικιακές ομάδες. Η ικανότητα παραγωγής IL-6 μετά από διέγερση της οδού TLR-7/8 μειώνεται σημαντικά με την αύξηση της ηλικίας τόσο στα ατοπικά όσο και στα μη ατοπικά άτομα.



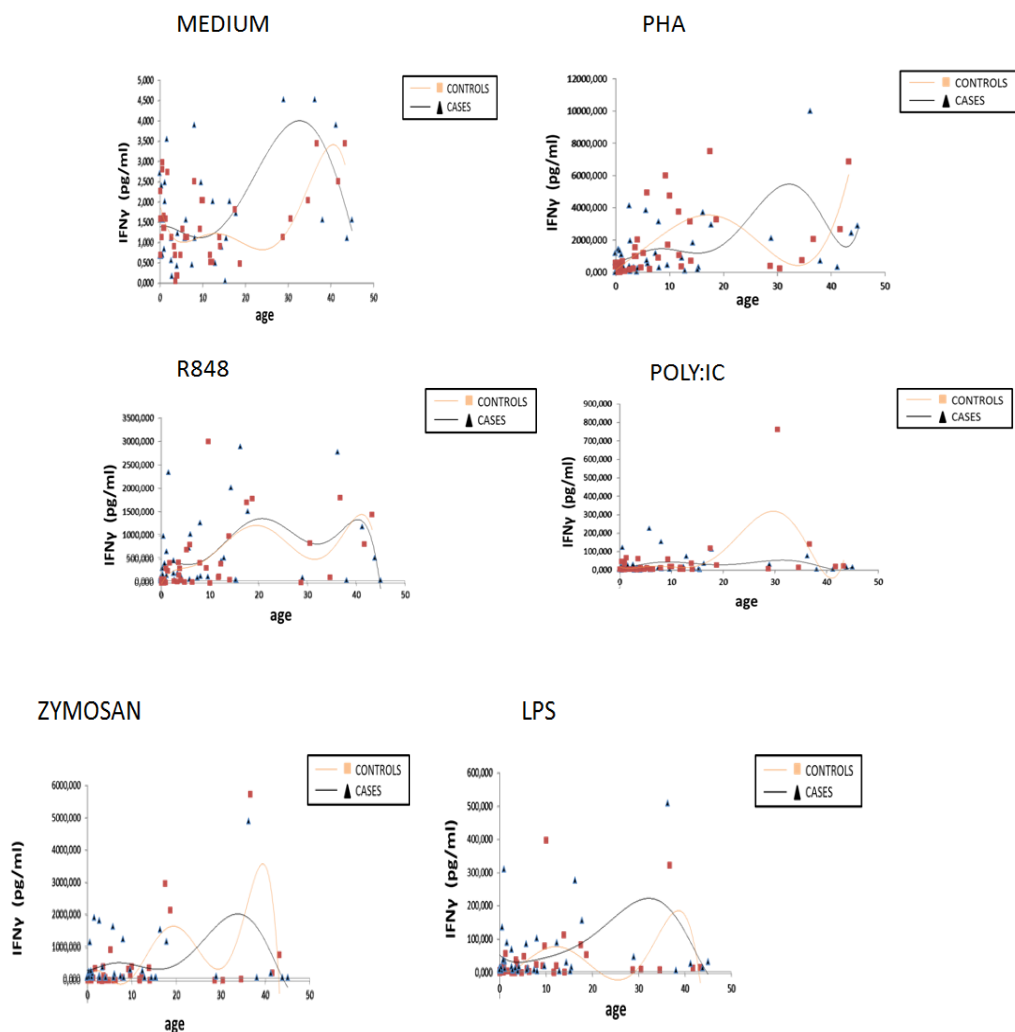
- Τα επίπεδα της **IL-8** κατόπιν διέγερσης των μονοπατιών της φυσικής ανοσίας που μεσολαβούνται από τους TLR-7 & TLR-8 αυξάνονται με την ηλικιακή ωρίμανση, τόσο στα ατοπικά όσο και στα μη ατοπικά άτομα. Τα νεογνά παράγουν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα επαγώμενης από τους διεγέρτες της οδού των TLR-7 & TLR-8 IL-8 συγκριτικά με όλες τις άλλες ηλικιακές ομάδες.

2. IL-8 production upon TLR stimulation



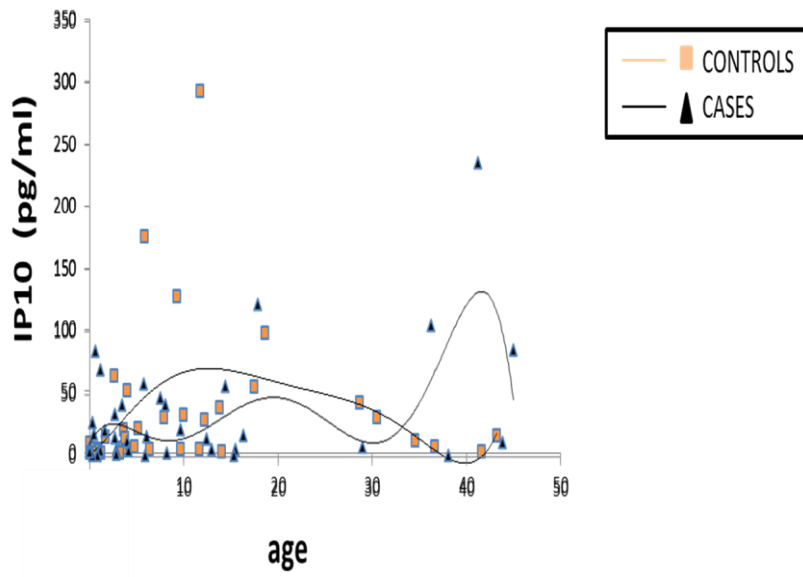
- Age related increase of IL-8 release after stimulation TLR 7/8 in both atopic and non atopic individuals.
- Neonates produced significant decreased levels of TLR 7/8-induced IL-8 compared to other age groups.
- The capacity of both atopic and non atopic subjects to release IL-8 after TLR 7/8 stimulation increased significantly with age.

- Τα επίπεδα της **IFN γ** αυξάνονται με την ηλικιακή ωρίμανση, τόσο στα ατοπικά όσο και στα μη ατοπικά άτομα μετά από διέγερση της οδού των TLR-7 & TLR-8. Αυτή η αυξητική τάση είναι πιο ισχυρή στην ομάδα των μη ατοπικών.



- Η παραγωγή της **IP-10** (παραγώγου της IFN- γ) από τους ατοπικούς ασθενείς υπολείπεται συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες καθόλη τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας.

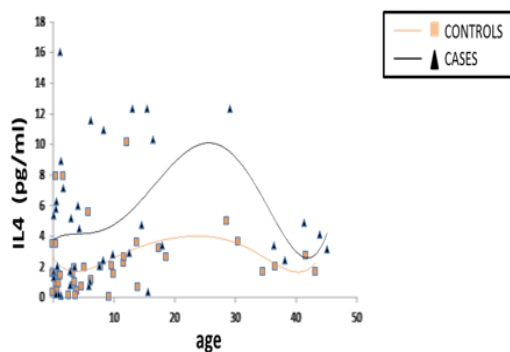
MEDIUM



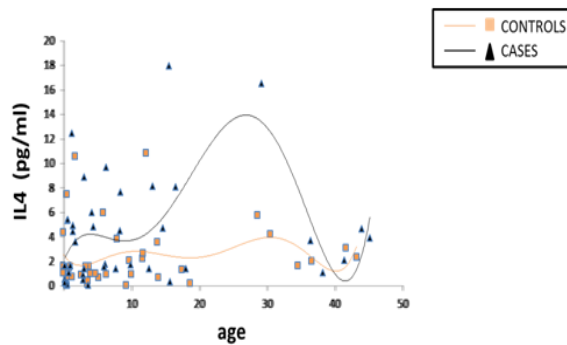
- Η παραγωγή της **IL-4** (Th2 μονοπάτι) είναι μεγαλύτερη στους ατοπικούς για όλες τις συνθήκες διέγερσης και σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.

IL4

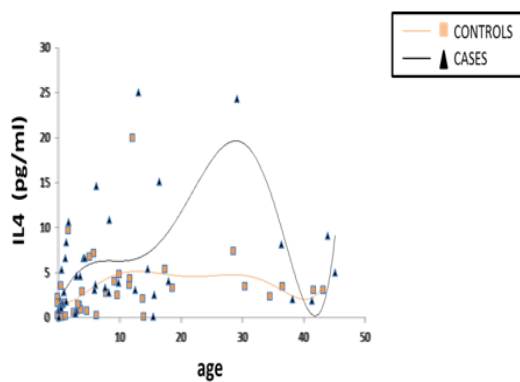
R848



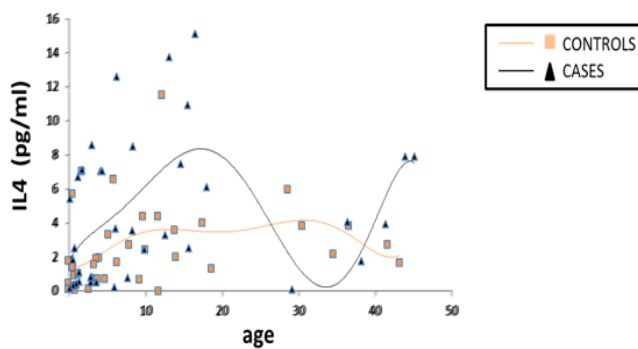
POLY:IC



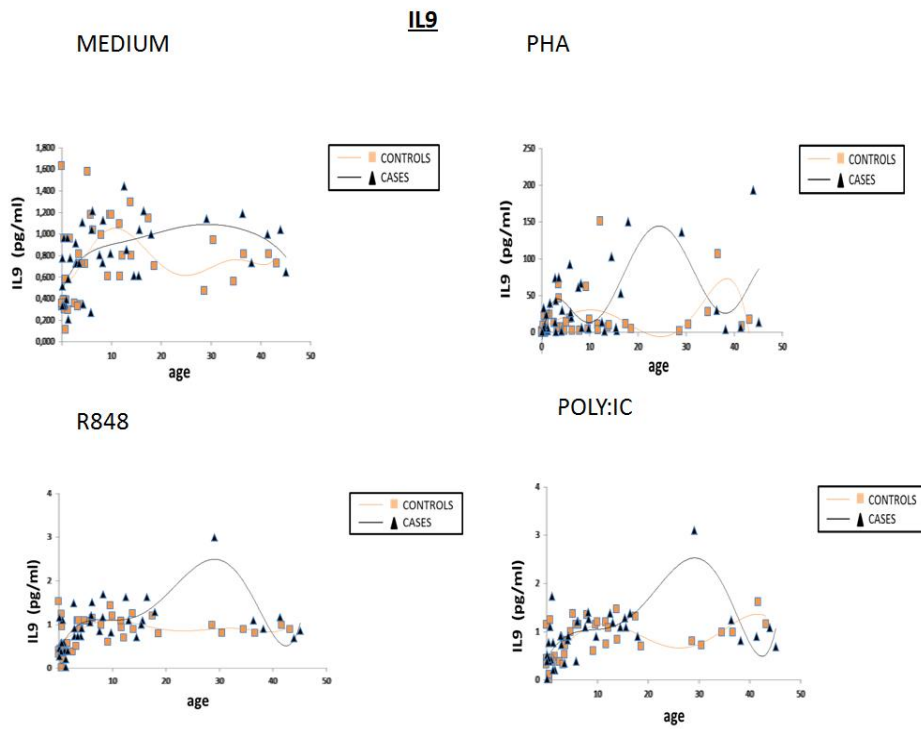
ZYMOSAN



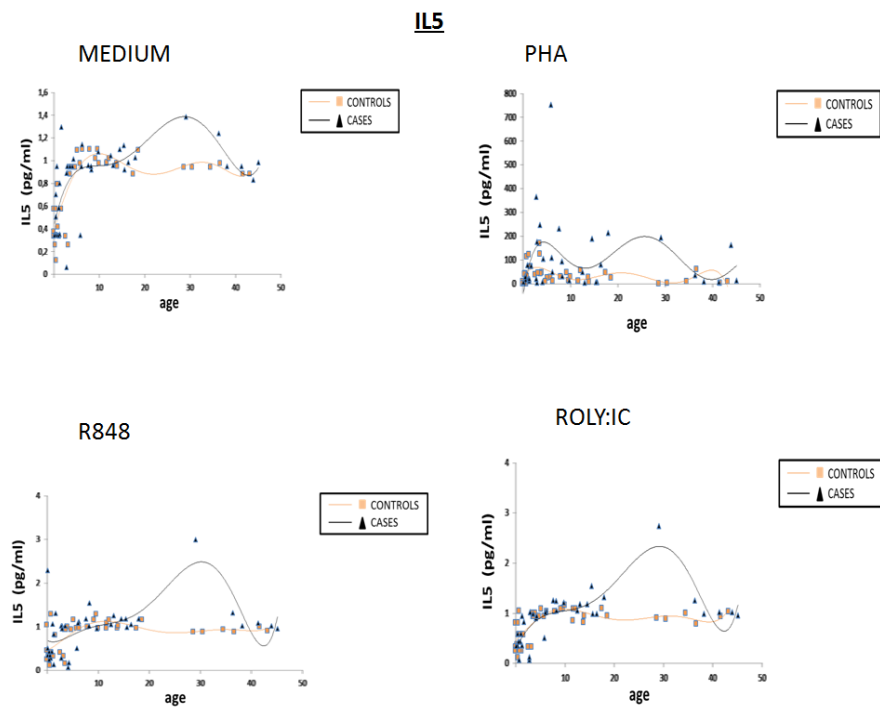
LPS

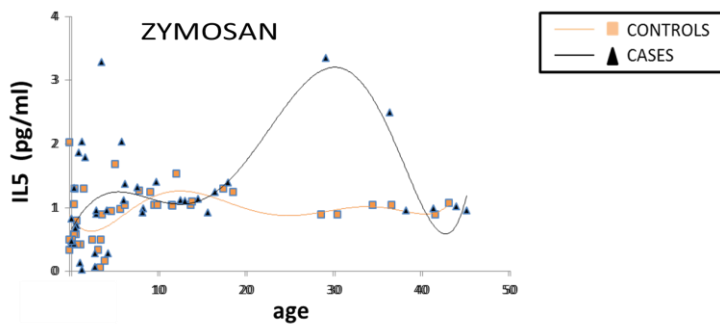


- Ομοίως, η παραγωγή της **IL-9** (Th2 μονοπάτι) είναι μεγαλύτερη στους ατοπικούς για όλες τις συνθήκες διέγερσης και σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.

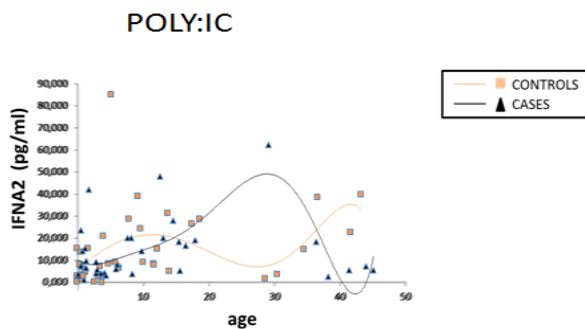


- Και η παραγωγή της **IL-5** (Th2) είναι μεγαλύτερη στους ατοπικούς για όλες τις συνθήκες διέγερσης και σε όλες τις ηλικιακές ομάδες.



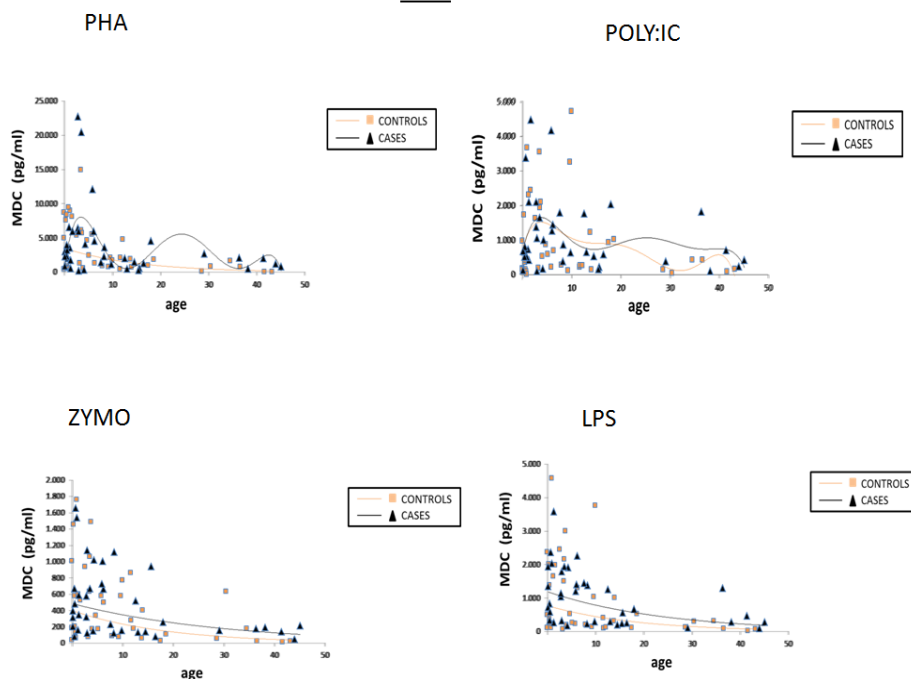


- Οι τιμές της **IFNa2** αυξάνονται με την ηλικία στα μη ατοπικά άτομα ενώ στα ατοπικά άτομα. Στην παιδική ηλικία οι ατοπικοί ασθενείς υπολείπονται στην παραγωγή της IFN-α2 υπό την επίδραση ιογενών λοιμώξεων (ενεργοποίηση μονοπατιού TLR-3).

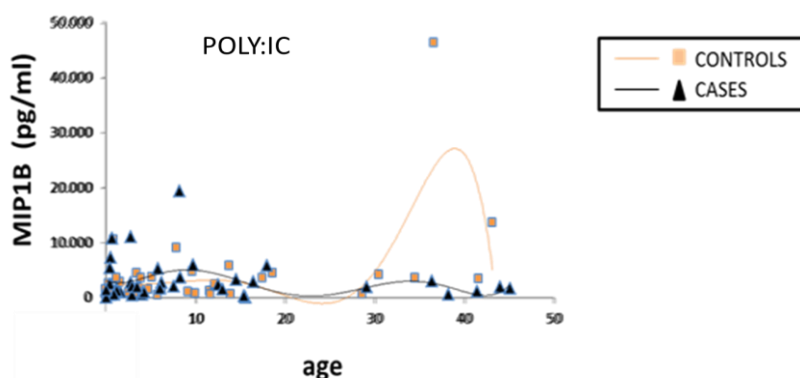


- Αναφορικά με την **MDC**, παρατηρούμε μείωση των επιπέδων της κατόπιν επίδρασης TLR διεγερτών, με την ηλικιακή ωρίμανση τόσο στα ατοπικά όσο και στα μη ατοπικά άτομα.

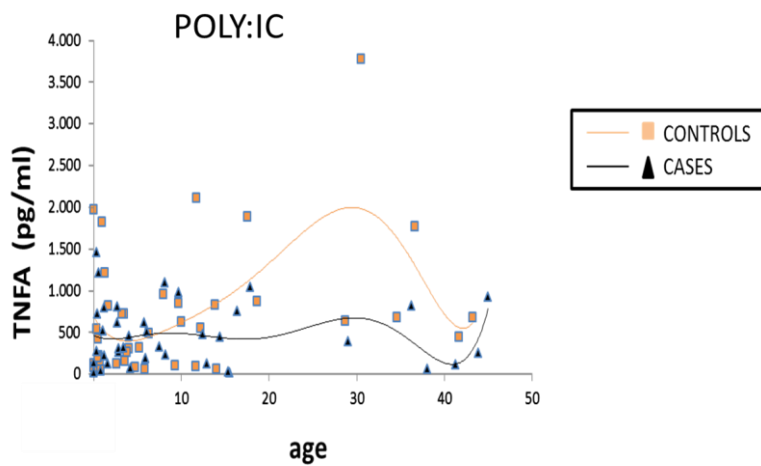
MDC



- Η παραγωγή του **MIP-1 β** αυξάνεται με την ηλικιακή ωρίμανση τόσο στους ατοπικούς όσο και στους υγιείς μάρτυρες.

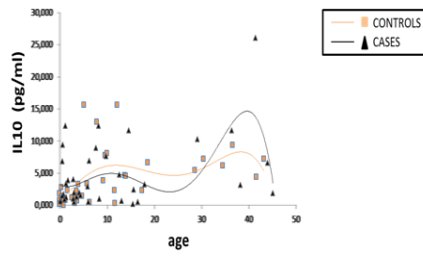


- Οι ατοπικοί ασθενείς όλων των ηλικιών υπολείπονται ως προς την παραγωγή **TNF- α** στα πλαίσια ιογενών λοιμώξεων που οδηγούν στην ενεργοποίηση του TLR-3.

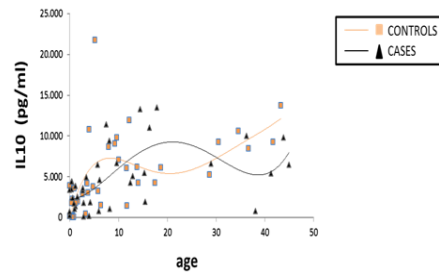


- Τα επίπεδα της IL-10 παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με την ηλικία τόσο στους ατοπικούς όσο και στους μη ατοπικούς. Ωστόσο, με την επίδραση των ιογενών λοιμώξεων που οδηγούν στην ενεργοποίηση του TLR-3 οι ατοπικοί υστερούν ως προς την παραγωγή της IL-10 συγκριτικά με τους υγιείς, κάτι το οποίο δεν παρατηρείται στα πλαίσια βακτηριδιακών λοιμώξεων (επίδραση zymosan & LPS).

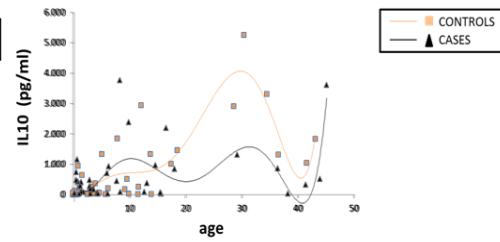
MEDIUM



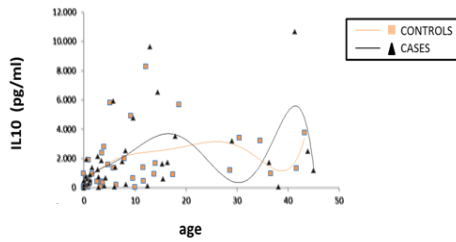
PHA



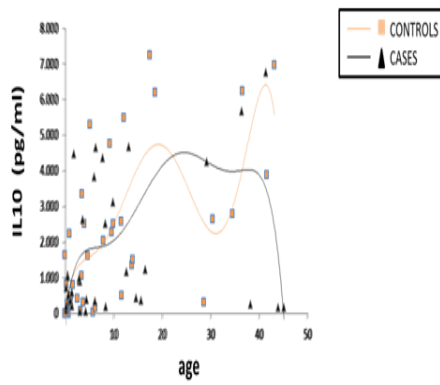
POLY:IC



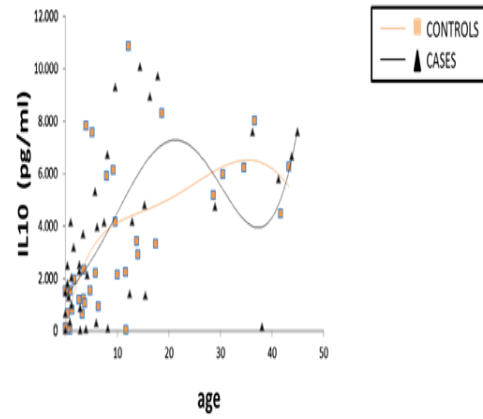
R848



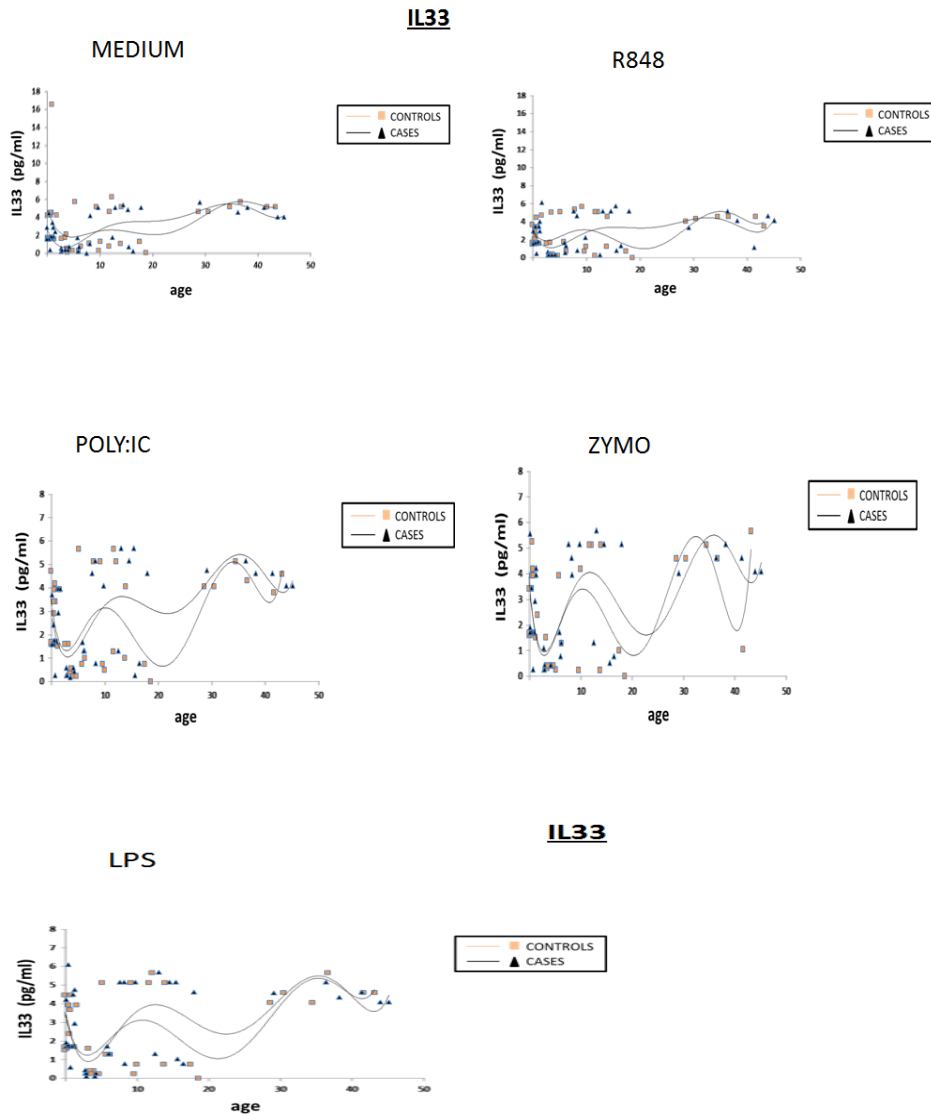
ZYMO



LPS



- Παρατηρείται σαφής συσχέτιση της παραγωγής IL-33 με την ηλικιακή ωρίμανση τόσο στους ατοπικούς ασθενείς όσο και στους υγιείς.



- Σχετικά με την παραγωγή **IL-17A**, διαπιστώνεται αύξηση των επιπέδων της με την ηλικιακή ωρίμανση. Με την επίδραση ιογενών λοιμώξεων που οδηγούν στην ενεργοποίηση των μονοπατιών που μεσολαβούνται από TLR-3 & TLR-7/8 (διεγέρτες Poly:IC & R848), παρατηρείται υψηλότερη παραγωγή IL-17A στους ατοπικούς.

Από τα παραπάνω συμπεραίνουμε ότι η ηλικία είναι παράγοντας κομβικής σημασίας για τις παρατηρούμενες μεταβολές στην απελευθέρωση κυτταροκινών που παράγονται στα μονοπάτια της φυσικής ανοσίας με την επίδραση TLR-διεγερτών, τόσο στα ατοπικά όσο και στα μη ατοπικά άτομα. Επιπλέον, η ατοπία αλλά και η επίδραση των ιογενών λοιμώξεων κατέχουν κομβικό ρόλο στην διαδικασία της ωρίμανσης της φυσικής ανοσίας στην παιδική ηλικία.

ΑΘΗΝΑ, ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2015