



# ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΣΤΟ ΓΟΝΙΔΙΟ MYD88 ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Φωτεινή Μάλλη<sup>1</sup>, Ειρήνη Γερογιάννη<sup>1</sup>, Καλλιόπη Αγγέλου<sup>1</sup>, Βίκυ Μολλάκη<sup>2</sup>, Φωτεινή Μπαρδάκα<sup>1</sup>,  
Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης<sup>1</sup>, Γεώργιος Βασιλόπουλος<sup>2</sup>, Ζωή Δανιήλ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Πνευμονολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα,

<sup>2</sup>Εργαστήριο Γενετικής και Γονιδιακής Θεραπείας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

# **ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ**



- Η φυματίωση παραμένει μία από τις πιο θανατηφόρες λοιμώξεις παγκόσμια και ευθύνεται για περίπου 1.3 εκατομμύρια θανάτους ανά έτος

# ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ



- Η φυματίωση παραμένει μία από τις πιο θανατηφόρες λοιμώξεις παγκόσμια και ευθύνεται για περίπου 1.3 εκατομμύρια θανάτους ανά έτος
- 1/3 του παγκόσμιου πληθυσμού έχει έρθει σε επαφή με το *M. tuberculosis* αλλά μόνο **10%** αυτών θα εμφανίσουν ενεργό λοίμωξη

# ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ



- Η έκβαση της μόλυνσης από *M. Tuberculosis* καθορίζεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ του **μικροοργανισμού και της ανοσολογικής απάντησης του ξενιστή**
- Η επίκτητη ανοσία στο *M. tuberculosis* διαμεσολαβείται από **T λεμφοκύτταρα και αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα που εκκρίνουν κυτταροκίνες και ενεργοποιούν τα μακροφάγα**

# ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

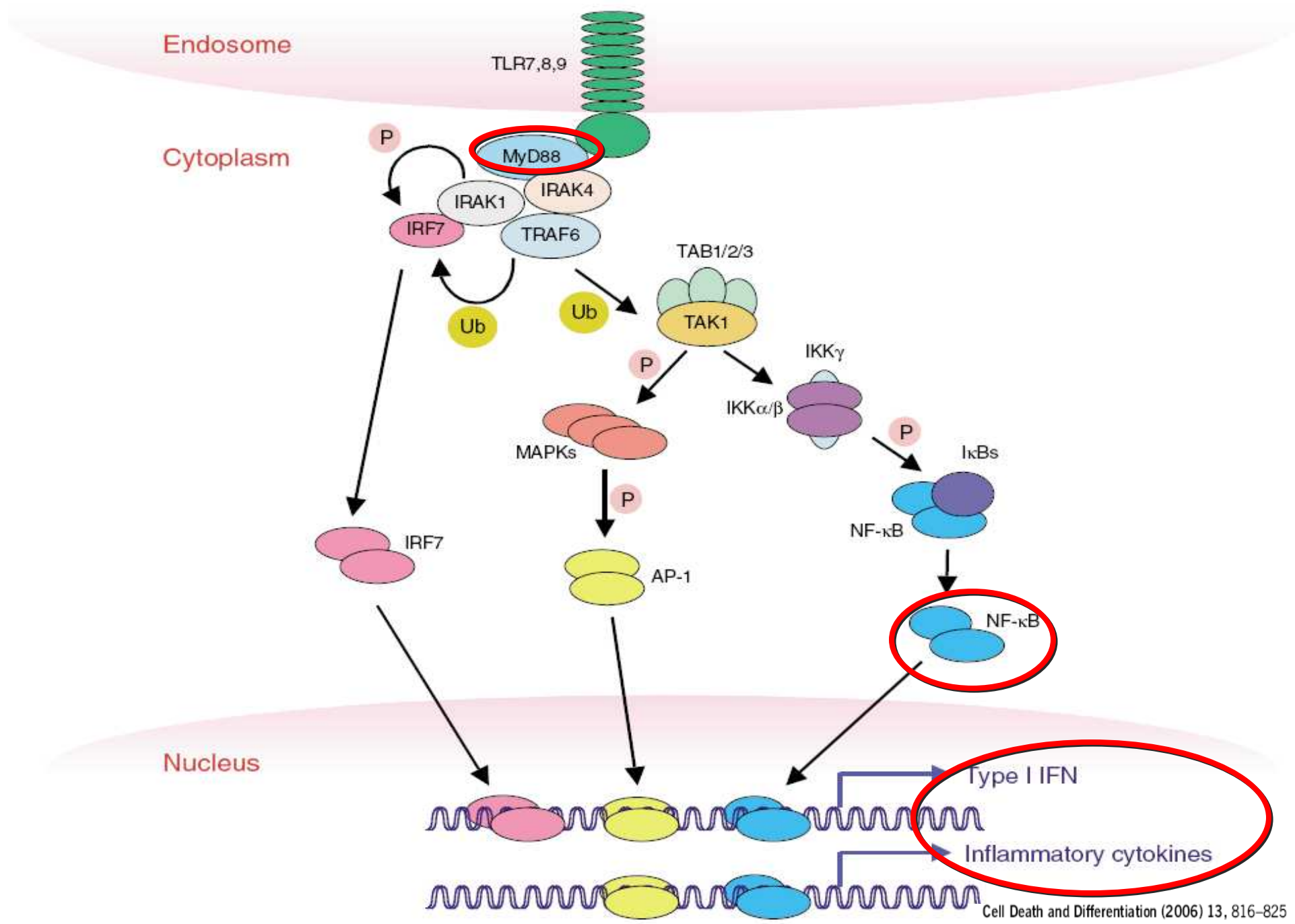


- Η έκβαση της μόλυνσης από *M. Tuberculosis* καθορίζεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ του **μικροοργανισμού και της ανοσολογικής απάντησης του ξενιστή**
- Η επίκτητη ανοσία στο *M. tuberculosis* διαμεσολαβείται από **T λεμφοκύτταρα και αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα** που εκκρίνουν κυτταροκίνες και ενεργοποιούν τα μακροφάγα
- Η «αντίσταση» του οργανισμού στην ενεργό φυματίωση καθορίζεται από την ικανότητα του ξενιστή να ενεργοποιήσει την **Th1 ανοσολογική απάντηση**

*Flynn et al. Annu Rev Immunol. 2001;19:93-129.*

*Salgame. Curr Opin Immunol. 2005;17(4): 374-380*

# ***TOLL LIKE RECEPTOR/ MyD88 SIGNALLING***



## TLR/MyD88 SIGNALLING

- ✓ Μόλυνση με *M. tuberculosis* σε πειραματικά μοντέλα ποντικών MyD88 (-/-) έχει αναδείξει αυξημένη τάση για σχηματισμό κοκκιωμάτων, μαζική νέκρωση, αυξημένη έκφραση IL-4 αλλά μειωμένη έκφραση των TNF- $\alpha$  και IL-2

## TLR/MyD88 SIGNALLING

- ✓ Μόλυνση με *M. tuberculosis* σε πειραματικά μοντέλα ποντικών MyD88 (-/-) έχει αναδείξει αυξημένη τάση για σχηματισμό κοκκιωμάτων, μαζική νέκρωση, αυξημένη έκφραση IL-4 αλλά μειωμένη έκφραση των TNF-α και IL-2
- ✓ Η φυματίωση στα MyD88 (-/-) ποντίκια είναι περισσότερο **επιθετική και θανατηφόρος**, αποδίδοντας στο MyD88 σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ανοσίας έναντι στο *M. tuberculosis*

# ΥΠΟΘΕΣΗ & ΣΚΟΠΟΣ



Η πρωτεΐνη MyD88 πιθανά εμπλέκεται ανάπτυξη  
φυματίωσης

- ✓ Ανάλυση νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNP) στο γονίδιο MyD88 σε ασθενείς με φυματίωση και υγιείς εθελοντές
  - ✓ *MyD88 -938C>A (dbSNP rs4988453)*
  - ✓ *MyD88 1944C>G (dbSNP rs4988457)*

# ΥΛΙΚΟ



✓ Ενενήντα τρεις ασθενείς με φυματίωση και 92 υγιείς εθελοντές συμμετείχαν στη μελέτη



# ΥΛΙΚΟ

✓ Ενενήντα τρεις ασθενείς με φυματίωση και 92 υγιείς εθελοντές συμμετείχαν στη μελέτη

## ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ

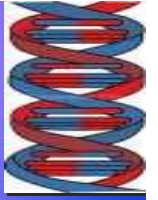
### Ομάδα ασθενών

- Διάγνωση φυματίωσης με άμεση μικροσκόπηση και/ή θετική καλλιέργεια για *M. tuberculosis*

### Ομάδα ελέγχου

- Υγιείς εθελοντές αντίστοιχης ηλικίας και φύλου με την ομάδα των ασθενών

# ΜΕΘΟΔΟΣ



- ✓ Συλλογή δείγματος περιφερικού αίματος (15-20 ml)
- ✓ Απομόνωση DNA
- ✓ Ανάλυση των SNP με PCR, κατάτμηση με περιοριστικά ένζυμα και ηλεκτροφόρηση σε αγαρόζη 2%
- ✓ Στατιστική ανάλυση των γονοτύπων για διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης των πολυμορφισμών με την ανάπτυξη της νόσου

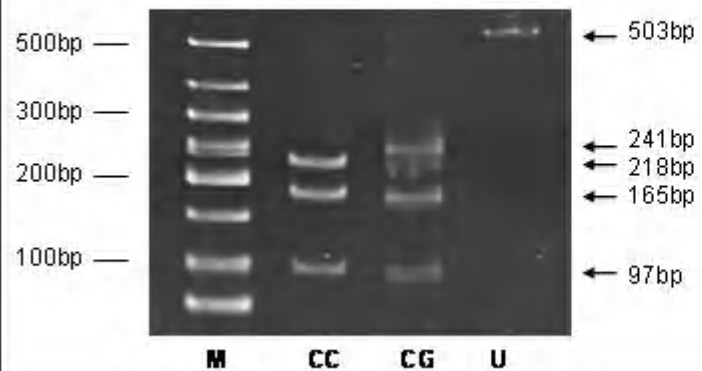
# ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

	<i>Φυματίωση</i> (mean±SD)	<i>Controls</i> (mean±SD)	p*
Ηλικία (έτη)	57.6 ± 10	54 ± 17	>0.05
Φύλο (άνδρες/γυναίκες)	50/43	48/44	>0.05

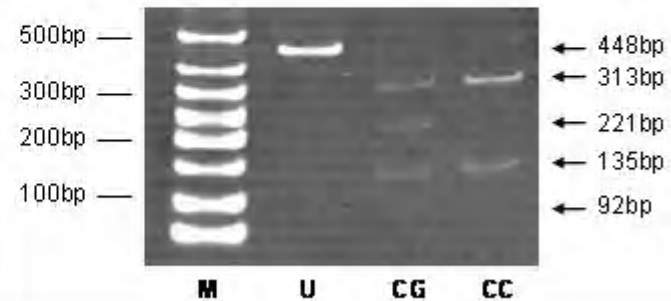
\* Στατιστικά σημαντική διαφορά όταν  $p < 0.05$

# ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

C. MyD88 -938C>A



D. MyD88 1944C>G



# ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

SNP	Γονότυπος	Controls (n=92)	Φυματίωση (n=93)	p-value	Odds Ratio (95% CI)
MYD88 -938C>A	CC	76	58	0.006	<b>2.62</b> (1.31-5.22)
	CA	16	32		
	AA	0	0		
MYD88 1944C>G	CC	69	86	0.001	<b>4.83</b> (1.86-12.52)
	CG	23	6		
	GG	0	0		

# ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

SNP	Γονότυπος	Controls (n=92)	Φυματίωση (n=93)	p-value	Odds Ratio (95% CI)
MYD88 -938C>A	CC	76	58	0.006	<b>2.62</b> (1.31-5.22)
	CA	16	32		
	AA	0	0		
MYD88 1944C>G	CC	69	86	0.001	<b>4.83</b> (1.86-12.52)
	CG	23	6		
	GG	0	0		

# ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

SNP	Γονότυπος	Controls (n=92)	Φυματίωση (n=93)	p-value	Odds Ratio (95% CI)
MYD88 -938C>A	CC	76	58	0.006	2.62 (1.31-5.22)
	CA	16	32		
	AA	0	0		
MYD88 1944C>G	CC	69	86	0.001	4.83 (1.86-12.52)
	CG	23	6		
	GG	0	0		



## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

- ✓ Η παρουσία του γονότυπου MyD88-938CA και του γονότυπου MyD881944CC σχετίζεται με την ανάπτυξη φυματίωσης
- ✓ Πιθανά ο MyD88 εμπλέκεται στην παρατηρούμενη διαταραχή της ανοσολογικής απάντησης που οδηγεί στην εμφάνιση ενεργού νόσου

