



www.ere.gr

Ελληνική ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Τόμος 25 Ιανουάριος-Φεβρουάριος-Μάρτιος 2014 Τεύχος 1



ΚΩΔ. ΕΝΤΥΠΟΥ 013697 - ISSN 1105-6452

ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 01-05/2003 ΚΕΜΠΡ.ΚΡ

ΑΓ. ΚΩΝ/ΝΟΥ 40, 151 24 ΜΑΡΟΥΣΙ ΑΤΤΙΚΗΣ



ΠΛΗΡΟΜΕΝΟ
ΤΕΛΟΣ
Του Γραφείου
Κ.Ε.Μ.Π.
ΚΕΡΚΟΝΕΡΟΥ
Αριθμός Άδειας
4654

ΤΑ Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΑΝΑΓΝΩΡΙΖΟΥΝ ΚΙΤΡΟΥΛΛΙΩΜΕΝΑ ΑΥΤΟΑΝΤΙΓΟΝΑ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ • Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΥΤΟΦΑΓΙΑΣ ΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΠΑΝΤΗΣΕΩΝ ΣΗΨΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ ΩΣ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ • GOLIMUMAB, ΕΝΑΣ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΤΟΥ TNFA ΠΟΥ ΕΝΗΛΙΚΙΩΝΕΤΑΙ • Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ Β ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΑΓΓΕΙΩΔΩΝ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΩΝ ΜΕ ΤΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΠΛΑΣΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ (ANCA) • ΔΙΑΒΡΩΤΙΚΗ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ • ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΑΔΡΕΝΑΛΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ Sjögren • Η ΚΑΝΤΧΕΡΙΝΗ-11 ΩΣ ΝΕΟΣ ΠΙΘΑΝΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ • ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ PPAR-γ (PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR GAMMA) ΣΤΑ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΩΝ ΣΙΕΛΟΓΩΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ ΠΡΟΕΡΧΟΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΣ ΚΑΙ ΜΑΡΤΥΡΩΝ-ΝΟΣΟΥ • ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΑΡΘΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ - LITERATURE HIGHLIGHTS

Hellenic rheumatology

GREEK RHEUMATOLOGY SOCIETY AND PROFESSIONAL ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS

Adenuric[®]

(febuxostat)



dimon ADEN ADV 2/2013



MENARINI HELLAS A.E.

ΑΝ. ΔΑΜΒΕΡΓΗ 7, 10445 Αθήνα, ΤΗΛ.: 210-83.16.111-13, FAX: 210-83.17.343, E-MAIL: menarini@otenet.gr

Το Adenuric[®] αποτελεί σήμα κατατεθέν της Teijin Limited, Τόκιο, Ιαπωνία



Μηνιαία 
Simponi[®]
golimumab

MSD ΑΦΒΕΕ

ΑΘΗΝΑ: Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος, Τηλ.: 210 989 7300,
ΒΟΡΕΙΑ ΕΛΛΑΔΑ: 9ο χλμ. Θεσ/νίκης-Θέρμης, 570 01 Πυλαία, Τηλ.: 2310 863 634, Fax: 2310 863 687, www.msd.gr, www.msdhealthnews.gr





Διεθνή Επιστημονικά Άρθρα

Ρευματολογίας

Μπείτε στο **www.iatrikostypos.com**
στην ενότητα **εξειδικευμένα άρθρα** και αποκτήστε πρόσβαση
στην αποδελτίωση (**abstracts**) όλων των δημοσιεύσεων από τα
διεθνή και έγκυρα περιοδικά:

- / Bone
- / Journal of Clinical Rheumatology
- / Osteoporosis International
- / The Journal of Rheumatology
- / Rheumatology (Oxford)

Username: **rheumaIT**

Password: **00000**

* Χρησιμοποιήστε τους παραπάνω κωδικούς
για άμεση και εύκολη πρόσβαση στα
abstracts των άρθρων της Ρευματολογίας

Edilys: T: 210 6195994, F: 210 6195726, E: info@edilys.gr

Με 2 νέες ενδείξεις:

- Στην Ουρική Αρθρίτιδα
- Στη Συστηματική Νεανική Ιδιοπαθή Αρθρίτιδα

ILARIS
(canakinumab)
150 mg υποδόρια ένεση



Υπάρχει Λύση. Προχωρήστε με ILARIS

Ο Πρώτος και Μοναδικός Αναστολέας
με εκλεκτική στόχευση στην IL-1β

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

12ο χλμ. Εθνικής Οδού

Αθηνών-Λαμίας

144 51 Μεταμόρφωση

Τηλ.: 210 281 1712

Γραφείο Θεσσαλονίκης:

12ο χλμ. Θεσ/νίκης - Ν. Μουδανιών

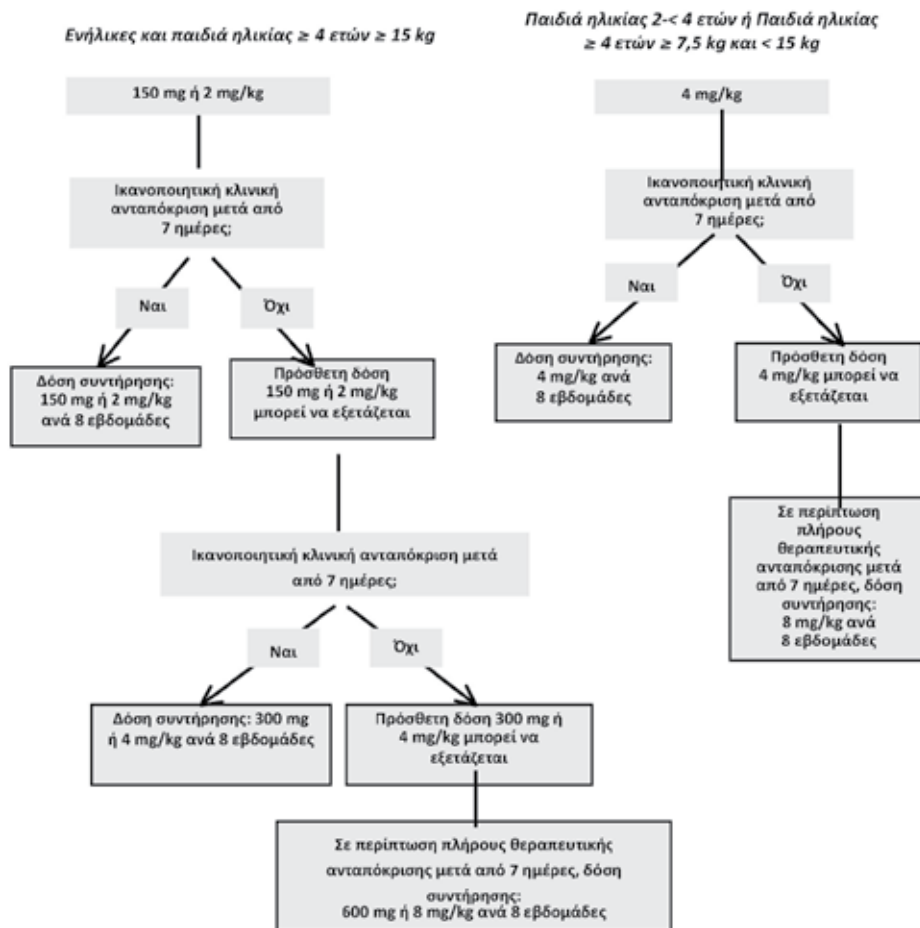
570 01 Θέρμη

Τηλ.: 2310 424 039

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ: 210 2828 812

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιασδήποτε πιθανολογούμενης ανεπιθύμητης ενέργειας. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** Ilaris 150 mg κόκκις για ενέσιμο διάλυμα. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** Ένα φιαλίδιο περιέχει 150 mg canakinumab*. Μετά την ανασύσταση κάθε ml διαλύματος περιέχει 150 mg canakinumab. * πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κύτταρα Sp2/0 υβριδώματος ποτικού μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Κόνις για ενέσιμο διάλυμα. Η κόνις είναι λευκή. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις** Σχετιζόμενα με την Κρουοπυρίνη Περιοδικά Σύνδρομα Το Ilaris ενδείκνυται για τη θεραπεία Σχετιζόμενων με την Κρουοπυρίνη Περιοδικών Συνδρόμων (CAPS) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω με σωματικό βάρος 7,5 kg ή μεγαλύτερο, συμπεριλαμβανομένων των εξής: – Σύνδρομο Muckle-Wells (MVWS), – Πολυσυστηματική Φλεγμονώδης Νόσος Νεογνικής Έναρξης (NOMID) / Χρόνιο Παιδικό Νευρολογικό, Δερματικό, Αρθρικό Σύνδρομο (CINCA), – Σοβαρές μορφές του Οικογενούς Αυτοφλεγμονώδους Συνδρόμου Εκ Ψύχους (FCAS) / της Οικογενούς Κνίδωσης Εκ Ψύχους (FCU), που εμφανίζονται με σημεία και συμπτώματα πέραν του προκαλούμενου εκ του ψύχους κνιδώτικού δερματικού εξανθήματος. **Συστηματική Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα (ΣΝΙΑ)** Το Ilaris ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού Συστηματικής Νεανικής Ιδιοπαθούς Αρθρίτιδας (ΣΝΙΑ) σε ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω με ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και συστηματικά κορτικοστεροειδή. Το Ilaris μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη. **Ουρική αρθρίτιδα** Το Ilaris ενδείκνυται για τη συμπτωματική θεραπεία ενηλίκων ασθενών με συχνά επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας (τουλάχιστον 3 επεισόδια τους τελευταίους 12 μήνες) στους οποίους τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και η κολχικίνη αντενδείκνυται, δεν γίνονται ανεκτά, ή δεν παρέχουν επαρκή ανταπόκριση και για τους οποίους δεν είναι κατάλληλες οι επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις κορτικοστεροειδών (βλ. παράγραφο 5.1). **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης CAPS και ΣΝΙΑ** Η χορήγηση της αγωγής θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από ειδικό ιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της αντίστοιχης ένδειξης. Έπειτα από κατάλληλη εκπαίδευση στη σωστή τεχνική της ένεσης, οι ασθενείς ή οι φροντιστές τους μπορούν να κάνουν την ένεση του Ilaris μόνοι τους, εάν ο ιατρός ορίσει ότι είναι κατάλληλο και εφόσον παρέχεται ιατρική παρακολούθηση, σύμφωνα με τις ανάγκες (βλ. παράγραφο 6.6). **CAPS: Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω** Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Ilaris σε ασθενείς με CAPS είναι: **Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας ≥ 4 ετών:** – 150 mg για ασθενείς με σωματικό βάρος > 40 kg – 2 mg/kg για ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 15 kg και ≤ 40 kg – 4 mg/kg για ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 7,5 kg και < 15 kg **Παιδιά ηλικίας 2 έως < 4 ετών:** – 4 mg/kg για ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 7,5 kg Αυτή η δόση χορηγείται ανά οκτώ εβδομάδες ως εφάπαξ δόση με υποδόρια ένεση. Για ασθενείς με δόση έναρξης 150 mg ή 2 mg/kg, εάν δεν έχει επιτευχθεί ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση (υποχώρηση του εξανθήματος και άλλων γενικευμένων συμπτωμάτων φλεγμονής) 7 ημέρες μετά από την έναρξη της αγωγής, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης μιας δεύτερης δόσης των 150 mg ή 2 mg/kg. Εάν ακολούθως επιτευχθεί πλήρης θεραπευτική ανταπόκριση, το ενισχυμένο δοσολογικό σχήμα των 300 mg ή 4 mg/kg ανά 8 εβδομάδες θα πρέπει να διατηρείται. Εάν δεν έχει επιτευχθεί ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση 7 ημέρες μετά από αυτή την αυξημένη δοσολογία, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο μιας τρίτης δόσης των 300 mg ή 4 mg/kg. Εάν στη συνέχεια επιτευχθεί πλήρης θεραπευτική ανταπόκριση, η διατήρηση του ενισχυμένου δοσολογικού σχήματος των 600 mg ή 8 mg/kg ανά 8 εβδομάδες θα πρέπει να εξετάζεται με βάση την εξατομικευμένη κλινική εκτίμηση. Για ασθενείς με δόση έναρξης 4 mg/kg, εάν δεν έχει επιτευχθεί ικανοποιητική κλινική ανταπόκριση 7 ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο μιας δεύτερης δόσης Ilaris 4 mg/kg. Εάν στη συνέχεια επιτευχθεί πλήρης θεραπευτική ανταπόκριση, η διατήρηση του ενισχυμένου δοσολογικού σχήματος των 8 mg/kg ανά 8 εβδομάδες θα πρέπει να εξετάζεται με βάση την εξατομικευμένη κλινική εκτίμηση. Η κλινική εμπειρία από τη χορήγηση δόσεων σε διαστήματα μικρότερα των 4 εβδομάδων ή από δόσεις άνω των 600 mg ή 8 mg/kg είναι περιορισμένη.



ΣΝΙΑ Η συνιστώμενη δόση του Ilaris σε ασθενείς με ΣΝΙΑ και σωματικό βάρος ≥ 7,5 kg είναι 4 mg/kg (έως 300 mg κατά μέγιστο) χορηγούμενη ανά τέσσερις εβδομάδες με υποδόρια ένεση. Η συνέχιση της θεραπείας με Ilaris σε ασθενείς χωρίς κλινική βελτίωση θα πρέπει να επανεκτιμάται από τον θεράποντα ιατρό. **Ουρική αρθρίτιδα** Η αγωγή θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας και στη χρήση βιολογικών παραγόντων. Το Ilaris θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας. Πρέπει να αρχίζει ή να βελτιστοποιείται η αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας με κατάλληλη θεραπεία μείωσης των επιπέδων του ουρικού οξέος (ULT). Το Ilaris πρέπει να χορηγείται ως κατ' επίκληση αγωγή για τη θεραπεία των επεισοδίων της ουρικής αρθρίτιδας. Η συνιστώμενη δόση του Ilaris για ενήλικες ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα είναι 150 mg χορηγούμενη υποδορίως ως εφάπαξ δόση κατά τη διάρκεια του επεισοδίου. Για μεγιστοποίηση του αποτελέσματος, το Ilaris πρέπει να χορηγείται όσο το δυνατόν νωρίτερα

μετά την έναρξη ενός επεισοδίου ουρικής αρθρίτιδας. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική θεραπεία δεν πρέπει να επαναλαμβάνουν τη θεραπεία με Ilaris. Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται και χρειάζονται επανάληψη της θεραπείας, θα πρέπει να μεσολαβεί ένα διάστημα τουλάχιστον 12 εβδομάδων πριν από τη χορήγηση μιας δόσης Ilaris (βλ. παράγραφο 5.2). **Ειδική πληθυσμιακή Πληθυσμιακή Πληθυσμιακή** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ilaris σε ασθενείς με CAPS και ΣΝΙΑ κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Ilaris στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της ουρικής αρθρίτιδας. **Ηλικιωμένοι** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσολογίας. **Ηπατική δυσλειτουργία** Το Ilaris δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. **Νεφρική δυσλειτουργία** Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η κλινική εμπειρία σε τέτοιους ασθενείς είναι περιορισμένη. Για οδηγίες σχετικά με τη χρήση και το χειρισμό του ανασυσταμένου διαλύματος, βλ. παράγραφο 6.6. **4.3 Αντενδείξεις** Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Λοιμώξεις** Το Ilaris σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Ilaris. Οι γιατροί θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν χορηγούν το Ilaris σε ασθενείς με λοιμώξεις, ιστορικό υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ή υποκείμενες παθήσεις που μπορεί να δημιουργούν προδιάθεση για λοιμώξεις. **Θεραπεία των CAPS και της ΣΝΙΑ** Η χορήγηση του Ilaris δεν πρέπει να ξεκινάει ή να συνεχίζεται σε ασθενείς με ενεργό λοίμωξη που απαιτεί ιατρική παρέμβαση. **Θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας** Το Ilaris δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια ενεργού λοιμώξεως. Η ταυτόχρονη χρήση του Ilaris με αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) δεν συνιστάται, διότι μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.5). Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις ασυνήθιστων ή ευκαιριακών λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ilaris. Η αιτιολογική συσχέτιση του Ilaris με αυτά τα συμβάντα είναι άγνωστη. Περίπου στο 12% των ασθενών με CAPS που υποβλήθηκαν σε δερματικό έλεγχο PPD (καθαρό πρωτεϊνικό παράγωγο) σε κλινικές δοκιμές, ο έλεγχος παρακολούθησης απέδωσε θετικό αποτέλεσμα του ελέγχου κατά τη λήψη Ilaris χωρίς κλινικές αποδείξεις για την ύπαρξη λανθάνουσας ή ενεργής λοίμωξης από φυματίωση. Είναι άγνωστο αν η χρήση των αναστολέων ιντερλευκίνης-1 (IL-1), όπως το Ilaris, αυξάνουν τον κίνδυνο αναζωπύρωσης της φυματίωσης ή των ευκαιριακών λοιμώξεων. Πριν την έναρξη της θεραπείας όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται και για ενεργή και για λανθάνουσα λοίμωξη από φυματίωση. Ειδικότερα σε ενήλικες ασθενείς, αυτή η εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό. Κατάλληλες δοκιμασίες διαλογής (π.χ. δερματική δοκιμασία φυματίωσης, δοκιμασία απελευθέρωσης ιντερφερόνης-γ ή ακτινογραφία θώρακος) πρέπει να γίνονται σε όλους τους ασθενείς (μπορεί να ισχύουν τοπικές συστάσεις). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα φυματίωσης κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Ilaris. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να απευθυνθούν σε γιατρό σε περίπτωση που εμφανίσουν σημεία και συμπτώματα υποδηλωτικά φυματίωσης (π.χ. επίμονο βήχα, απώλεια βάρους, δεκατική πυρετική κίνηση) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ilaris. Σε περίπτωση μετατροπής ενός αρνητικού ελέγχου σε θετικό, κυρίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση εναλλακτικών μέσων διαλογής για λοίμωξη από φυματίωση. **Ουδετεροπενία και λευκοπενία** Ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων [ANC] < $1.5 \times 10^9/l$) και λευκοπενία έχουν παρατηρηθεί με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την IL-1, συμπεριλαμβανομένου και του Ilaris. Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη της θεραπείας με Ilaris σε ασθενείς με ουδετεροπενία ή λευκοπενία. Συνιστάται ο αριθμός των λευκοκυττάρων (WBC), συμπεριλαμβανομένου και του αριθμού των ουδετεροφίλων, να εκτιμάται πριν την έναρξη της θεραπείας και ξανά μετά από 1 έως 2 μήνες. Για την μακροχρόνια ή τις επαναλαμβανόμενες θεραπείες, συνιστάται επίσης να γίνεται περιοδικός έλεγχος του αριθμού των λευκοκυττάρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν ένας ασθενής γίνει ουδετεροπενικός ή λευκοπενικός, ο αριθμός WBC θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας. **Κακοήθειες** Περιπτώσεις κακοήθειας σε ασθενείς υπό θεραπεία με Ilaris έχουν αναφερθεί. Ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθειας με τη λήψη θεραπείας αντι-ιντερλευκίνης (IL)-1 δεν είναι γνωστός. **Αντιδράσεις υπερευαίσθησίας** Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαίσθησίας με το Ilaris. Στην πλειοψηφία τους αυτά τα περιστατικά ήταν ήπια σε σοβαρότητα. Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του Ilaris σε περισσότερους από 2.300 ασθενείς, δεν αναφέρθηκαν αναφυλακτοειδείς ή αναφυλακτικές αντιδράσεις. Ωστόσο, ο κίνδυνος σοβαρών αντιδράσεων υπερευαίσθησίας, ο οποίος δεν είναι ασυνήθιστος για τις ενέσιμες πρωτεΐνες, δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 4.3). **Ηπατική λειτουργία** Παροδικές και ασυμπτωματικές περιπτώσεις αύξησης των τρανσαμινοζών ορού ή της χοληρυθρίνης έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.8). **Εμβολιασμοί** Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον κίνδυνο δευτερογενούς μετάδοσης λοίμωξης από εμβόλια ζώντων ιών σε ασθενείς που λαμβάνουν Ilaris. Επομένως, εμβόλια ζώντων ιών δεν θα πρέπει να χορηγούνται συγχρόνως με το Ilaris εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των κινδύνων (βλ. παράγραφο 4.5). Πριν την έναρξη της θεραπείας με Ilaris, οι ενήλικοι και παιδιατρικοί ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν όλους τους προτεινόμενους εμβολιασμούς, συμπεριλαμβανομένων του εμβολίου του πνευμονοκόκκου και του αδρανοποιημένου εμβολίου της γρίπης. **Μετάλλαξη του γονιδίου NLRP3 σε ασθενείς με CAPS** Η κλινική εμπειρία σε ασθενείς με CAPS χωρίς επιβεβαιωμένη μετάλλαξη του γονιδίου NLRP3 είναι περιορισμένη. **Σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων σε ασθενείς με ΣΝΙΑ** Το σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (MAS) είναι μια γνωστή, απειλητική για τη ζωή διαταραχή που μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις, ιδιαίτερα με ΣΝΙΑ. Εάν εμφανισθεί MAS, ή εάν εικάζεται, η αξιολόγηση και η θεραπεία πρέπει να αρχίσουν το ταχύτερο δυνατόν. Οι γιατροί πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί σε περίπτωση συμπτωμάτων λοίμωξης ή επιδείνωσης της ΣΝΙΑ, δεδομένου ότι αυτά αποτελούν γνωστούς παράγοντες πυροδότησης του MAS. Βάσει της εμπειρίας των κλινικών μελετών, το Ilaris δεν φαίνεται να αυξάνει την επίπτωση του MAS στους ασθενείς με ΣΝΙΑ, αλλά δεν μπορεί να εξαχθεί οριστικό συμπέρασμα. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης** Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Ilaris και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχει μελετηθεί σε επίσημες μελέτες. Η αυξημένη επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων έχει συσχετιστεί με τη χορήγηση ενός άλλου αποκλειστή της IL-1 σε συνδυασμό με αναστολείς του TNF. Η χορήγηση του Ilaris μαζί με αναστολείς του TNF δεν συνιστάται, διότι μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων. Η έκφραση των ηπατικών ενζύμων CYP450 ενδέχεται να καταστέλλεται από τις κυτοκίνες που διεγείρουν μια χρόνια φλεγμονή, όπως είναι η ιντερλευκίνη-1 βήτα (IL-1β). Έτσι, η έκφραση των CYP450 μπορεί να ανασταφεί, όταν χορηγηθεί ισχυρή ανασταλτική θεραπεία με κυτοκίνες, όπως είναι η canakinumab. Αυτό είναι κλινικά σχετικό για υποσטרώματα του CYP450 με στενό θεραπευτικό δείκτη για τα οποία η δόση προσαρμόζεται εξατομικευμένα. Κατά την έναρξη της θεραπείας με canakinumab σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αυτού του τύπου τα φαρμακευτικά προϊόντα, θα πρέπει να παρακολουθείται η θεραπευτική δράση ή η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας και η εξατομικευμένη δόση του φαρμακευτικού προϊόντος να προσαρμόζεται κατάλληλα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα είτε ως προς τις επιδράσεις των εμβολίων ζώντων ιών ή σχετικά με τη δευτερογενή μετάδοση λοιμώξεων μέσω εμβολίων ζώντων ιών σε ασθενείς που λαμβάνουν Ilaris. Επομένως, εμβόλια ζώντων ιών δεν θα πρέπει να χορηγούνται συγχρόνως με το Ilaris εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν σαφώς των κινδύνων. Οι εμβολιασμοί με εμβόλια ζώντων ιών ενδείκνυται μετά την έναρξη της θεραπείας με Ilaris, η σύσταση είναι αναμονή για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία ένεση με Ilaris και πριν την επόμενη (βλ. παράγραφο 4.4). **4.6 Γονιότητα, κύηση και γαλουχία** **Εγκυμοσύνη** Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από τη χρήση του canakinumab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν καταδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σχετικά με την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για το έμβρυο/τη μητέρα είναι άγνωστος. Οι γυναίκες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικό αντισυλληπτικό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ilaris και ως 3 μήνες μετά την τελευταία δόση. Οι έγκυες γυναίκες ή οι γυναίκες που επιθυμούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει, επομένως, να λαμβάνουν τη θεραπεία μόνο έπειτα από ενδελεχή αξιολόγηση των κινδύνων και των οφελών. **Θηλασμός** Είναι άγνωστο εάν το canakinumab απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επομένως, η απόφαση σχετικά με τη γαλουχία κατά τη λήψη θεραπείας με Ilaris θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο έπειτα από ενδελεχή αξιολόγηση των κινδύνων και των οφελών. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι ένα προερχόμενο από ποντικό αντίσωμα κατά της IL-1β ποντικού δεν επέφερε ανεπιθύμητες ενέργειες ως προς την ανάπτυξη κατά τη γαλουχία νεογνών ποντικών και ότι το αντίσωμα μεταφέρθηκε σε αυτά (βλ. παράγραφο 5.3). **Γονιότητα** Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες σχετικά με τη δυνητική επίδραση του Ilaris στην ανθρώπινη γονιότητα. Το canakinumab δεν επηρέασε τις παραμέτρους ανδρικής γονιότητας σε καλλιτριχίδες (πιθήκους) *C. jacchus*. Ένα προερχόμενο από ποντικό αντίσωμα κατά της IL-1β ποντικού δεν είχε ανεπιθύμητες ενέργειες σε αρσενικούς ή θηλυκούς ποντικούς κατά τη γονιότητα (βλ. παράγραφο 5.3). **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών** Το Ilaris έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Η θεραπεία με Ilaris μπορεί να προκαλέσει ζάλη/ίλιγγο ή εξασθένιση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν τέτοια συμπτώματα κατά τη διάρκεια θεραπείας με Ilaris θα πρέπει να περιμένουν να υποχωρήσουν εντελώς πριν οδηγήσουν ή χειρισθούν μηχανές. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες** **Περιλήψη του προφίλ ασφάλειας** Περισσότερα από 2.300 άτομα, συμπεριλαμβανομένων και περίπου 250 παιδιών (ηλικίας 2 έως 17 ετών), έχουν λάβει θεραπεία με Ilaris σε παρεμπιπτόντως μελέτες σε ασθενείς με CAPS, ΣΝΙΑ, ουρική αρθρίτιδα ή άλλα νοσήματα επαγόμενα από την IL-1β και σε υγιείς εθελοντές. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν λοιμώξεις κυρίως της ανώτερης αναπνευστικής οδού. Τα συμβάντα ήταν στην πλειονότητά τους ήπια έως μέτρια βαρύτητας. Δεν έχει παρατηρηθεί καμία επίπτωση της μακροχρόνιας θεραπείας στον τύπο ή στη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών. Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαίσθησίας σε ασθενείς υπό θεραπεία με Ilaris (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). **CAPS** Συνολικά 194 ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς με CAPS (στα οποία συμπεριλαμβάνονται τα FCAS/FCU, MVWS, και NOMID/CINCA) έλαβαν θεραπεία με Ilaris σε κλινικές μελέτες. Η ασφάλεια του Ilaris ερευνηθηκε σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε μια πιλοτική μελέτη φάσης III, η οποία αποτελείται από μια περίοδο 8-εβδομάδων ανοικτού σχεδιασμού (Μέρος I), μια περίοδο άποψης 24-εβδομάδων, τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (Μέρος II) και μια περίοδο 16-εβδομάδων, ανοικτού σχεδιασμού υπό θεραπεία με Ilaris (Μέρος III). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Ilaris 150 mg υποδορική ή 2 mg/kg εάν το σωματικό βάρος ήταν ≥ 15 kg και ≤ 40 kg. **ΣΝΙΑ** Συνολικά 201 ασθενείς με ΣΝΙΑ ηλικίας 2 ετών έως < 20 ετών έχουν λάβει θεραπεία με Ilaris στα πλαίσια κλινικών μελετών. Η ασφάλεια του Ilaris συζητήσια με το εικονικό φάρμακο ερευνηθηκε σε δύο πιλοτικές μελέτες Φάσεως III (βλ. παράγραφο 5.1). **Ουρική αρθρίτιδα** Περισσότεροι από 700 ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα έχουν λάβει θεραπεία με Ilaris σε δόσεις από 10 mg έως 300 mg σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, διπλά τυφλές και ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο, διάρκειας έως 24 εβδομάδων. Περισσότεροι από 250 ασθενείς έχουν λάβει θεραπεία με την συνιστώμενη δόση των 150 mg σε μελέτες Φάσεως II και III (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφονται σύμφωνα με τη MedDRA κατηγορία οργάνου/συστήματος. Εντός κάθε κατηγορίας οργάνου/συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται ανά κατηγορία συχνότητας με πρώτη την πιο συχνή. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο κανόνα: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως < 1/10), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως < 1/100), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας Ι Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών σε CAPS, ΣΝΙΑ και ουρική αρθρίτιδα

MedDRA Κατηγορία	CAPS	ΣΝΙΑ	Ουρική αρθρίτιδα
Οργανικού Συστήματος			
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Πολύ συχνές	Ρινοφαρυγγίτιδα	Πνευμονία Γαστρεντερίτιδα Ουρολοίμωξη Ιογενής λοίμωξη Παραρρινοκολπίτιδα Ρινίτιδα Φαρυγγίτιδα Αμυγδαλίτιδα Ρινοφαρυγγίτιδα Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού	Πνευμονία Βρογχίτιδα Γαστρεντερίτιδα Ουρολοίμωξη Γρίπη Κυτταρίτιδα Παραρρινοκολπίτιδα Λοίμωξη του ωτός Φαρυγγίτιδα Ρινοφαρυγγίτιδα Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού
Συχνές	Ουρολοίμωξη Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού Ιογενής λοίμωξη		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Συχνές	Ζάλη/ίλιγγος		Ζάλη/ίλιγγος
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος			
Πολύ συχνές		Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	
Όχι συχνές			Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Πολύ συχνές	Αντίδραση στο σημείο της ένεσης	Αντίδραση στο σημείο της ένεσης	
Συχνές			Αντίδραση στο σημείο της ένεσης
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Πολύ συχνές		Αρθραλγία	
Συχνές		Μυοσκελετικός πόνος	Οσφυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Συχνές			Κόπωση/Εξασθένιση
Παρακλινικές εξετάσεις			
Πολύ συχνές		Μειωμένη νεφρική κάθαρση κρεατινίνη* Πρωτεϊνουρία [†] Λευκοπενία	
Συχνές		Ουδετεροπενία	

* με βάση την εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης, ήταν παροδική στις περισσότερες περιπτώσεις # στις περισσότερες περιπτώσεις εμφανιζόταν παροδικό ίχνος λευκώματος στα ούρα έως 1+ θετικό με ράβδο εμπάτισης

Μακροχρόνια δεδομένα και μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς με CAPS Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με Ilaris σε ασθενείς με CAPS αυξήθηκαν οι μέσες τιμές της αιμοσφαιρίνης και μειώθηκαν οι τιμές των λευκοκυττάρων, των ουδετεροφίλων και των αιμοπεταλίων. Αύξηση των τρανσαμινασών έχει παρατηρηθεί σπάνια σε ασθενείς με CAPS. Ασυμπτωματικές και ήπιες αυξήσεις της χολερυθρίνης ορού έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με CAPS που λαμβάνουν Ilaris χωρίς συνυπάρχουσα αύξηση των τρανσαμινασών. Στις μακροχρόνιες μελέτες ανοικτού σχεδιασμού, κλιμακούμενης δοσολογίας αναφέρθηκαν περιστατικά λοιμώξεων (γαστρεντερίτιδα, λοίμωξη του αναπνευστικού, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού), έμετος και ζάλη πιο συχνά στην ομάδα της δόσης των 600 mg ή 8 mg/kg απ' ό,τι στις άλλες δοσολογικές ομάδες. **Μη φυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς με ΣΝΙΑ** Αιματολογικά Στο συνολικό πρόγραμμα της ΣΝΙΑ, αναφέρθηκε παροδική μείωση του αριθμού λευκοκυττάρων (WBC) $\leq 0,8 \times LLN$ σε 33 ασθενείς (16,5%). Στο συνολικό πρόγραμμα της ΣΝΙΑ, αναφέρθηκε παροδική μείωση του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων (ANC) έως κάτω από $1 \times 10^9/l$ σε 12 ασθενείς (6,0%). Στο συνολικό πρόγραμμα της ΣΝΙΑ, παρατηρήθηκε παροδική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων ($< LLN$) σε 19 ασθενείς (9,5%). ALT/AST Στο συνολικό πρόγραμμα της ΣΝΙΑ, υψηλές τιμές ALT και/ή AST $> 3 \times$ το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) αναφέρθηκαν σε 19 ασθενείς (9,5%). **Μη φυσιολογικές εξετάσεις σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα** Αιματολογικές Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων (WBC) $\leq 0,8 \times$ κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) αναφέρθηκε στο 6,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ilaris σε σύγκριση με 1,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ακετονίδιο της τριαμσινολόνης. Μείωση του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων (ANC) έως κάτω από $1 \times 10^9/l$ αναφέρθηκε στο 2% των ασθενών στις συγκριτικές μελέτες. Παρατηρήθηκαν επίσης μεμονωμένες περιπτώσεις αριθμών ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ (βλ. παράγραφο 4.4). Ήπιες ($< LLN$ και $> 75 \times 10^9/l$) και παροδικές μειώσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων παρατηρήθηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό (12,7%) στο Ilaris σε σύγκριση με το συγκριτικό φάρμακο (7,7%) στις ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα. Ουρικό οξύ Αυξήσεις των επιπέδων του ουρικού οξέος (0,7 mg/dl την 12^η εβδομάδα και 0,5 mg/dl την 24^η εβδομάδα) παρατηρήθηκαν μετά από θεραπεία με Ilaris σε συγκριτικές μελέτες σε ουρική αρθρίτιδα. Σε μια άλλη μελέτη, ασθενείς που άρχισαν θεραπεία με ULT δεν εμφάνισαν αυξήσεις του ουρικού οξέος. Δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις του ουρικού οξέος σε κλινικές μελέτες σε πληθυσμούς άλλους εκτός ουρικής αρθρίτιδας (βλ. παράγραφο 5.1). ALT/AST Αυξήσεις στις μέσες και διάμεσες τιμές της αλανινικής τρανσαμινάσης (ALT) κατά 3,0 U/l και 2,0 U/l, αντίστοιχα, και της ασπαρτικής τρανσαμινάσης (AST) κατά 2,7 U/l και 2,0 U/l, αντίστοιχα, από την έναρξη της μελέτης μέχρι το τέλος της, παρατηρήθηκαν στις ομάδες θεραπείας με Ilaris έναντι της(των) ομάδας(ων) θεραπείας με ακετονίδιο της τριαμσινολόνης, αλλά η επίπτωση των κλινικά σημαντικών μεταβολών ($\geq 3 \times$ ανώτατο φυσιολογικό όριο) ήταν μεγαλύτερη στο Ilaris σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ακετονίδιο της τριαμσινολόνης (2,5% για AST και ALT) συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ilaris (1,6% για την ALT και 0,8% για την AST). **Τριγλυκερίδια** Σε ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες στην ουρική αρθρίτιδα, παρατηρήθηκε μέση αύξηση των τριγλυκεριδίων κατά 33,5 mg/dl σε ασθενείς υπό θεραπεία με Ilaris σε σύγκριση με μια μικρή μείωση -1,1 mg/dl στην ομάδα του ακετονιδίου της τριαμσινολόνης. Τα ποσοστά ασθενών με αυξήσεις τριγλυκεριδίων $> 5 \times$ ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) ήταν 2,4% στο Ilaris και 0,7% στο ακετονίδιο της τριαμσινολόνης. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστή. **Παιδιατρικός πληθυσμός** Εξήντα εννέα (69) παιδιατρικοί ασθενείς με CAPS (ηλικίας 2-17 ετών) συμμετείχαν στις μελέτες. Συνολικά, δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών. **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών** Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενος ανεπιθύμητος ενέργειας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς (βλέπε οδηγίες πιο κάτω). Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> **4.9 Υπερδοσολογία** Δεν έχει αναφερθεί καμία επιβεβαιωμένη περίπτωση υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται για τον ασθενή να παρακολουθείται για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών, και να συσταθεί κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία άμεσα. **5. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Novartis Europharm Limited/Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Ηνωμένο Βασίλειο **6. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/09/564/001-002 **7. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ** 23.10.2009 **8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ** 26-08-2013 Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. **Τρόπος διάθεσης** Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό νοσοκομειακή παρακολούθηση

Χ.Τ.	N.T.	E.X.T.	A.T.
II.067,33	9.628,58	9.821,15	10.491,47

Η συμμετοχή του ασθενούς για το ILARIS είναι 0%. Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον Κάτοχο Άδειας Κυκλοφορίας.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΛΑ τα φάρμακα Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

Sporilen[®] caps 60 x 50 mg
caps 60 x 100 mg
CICLOSPORIN

Lefluonia[®] Διχοτομούμενα
tabs 30 x 20 mg
LEFLUNOMIDE



**Θεραπείες Εκλογής στην αντιμετώπιση της
Ρευματοειδούς & Ψωριασικής Αρθρίτιδας**

Pharmathen

ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.Β.Ε.

Λ. Μαραθώνος 144, 153 51 Παλλήνη Αττικής

Γραφεία Επιστημονικής Ενημέρωσης: Λ. Κηφισίας 44, 151 25 Μαρούσι Αττικής

Τηλ.: 210 66 64 805-6, Fax: 210 66 64 804

e-mail: info@pharmathen.com - www.pharmathen.com



Ελληνική ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Τόμος 25

Τεύχος 1

Ιανουάριος-Φεβρουάριος-Μάρτιος 2014

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΣΠΥΡΟΣ ΑΣΛΑΝΙΔΗΣ

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΤΡΩΝΤΖΑΣ

ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΜΠΕΡΜΠΕΡΙΔΗΣ

ΕΙΔ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΚΑΤΑΞΑΚΗ

ΤΑΜΙΑΣ ΑΧΙΛΛΕΑΣ ΓΕΩΡΓΙΑΔΗΣ

ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ ΠΕΤΡΟΣ ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΑΪΟΠΟΥΛΟΣ

ΛΑΖΑΡΟΣ ΣΑΚΚΑΣ

ΒΟΗΘΟΣ Δ/ΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΝΤΩΝΙΑ ΕΛΕΖΟΓΛΟΥ

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Α. ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΣ Α. ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ

Σ. ΑΣΛΑΝΙΔΗΣ Χ. ΚΑΤΣΙΑΡΗ

Δ. ΓΟΥΛΕΣ Μ. ΤΕΚΤΟΝΙΔΟΥ

Ε. ΔΕΡΜΙΤΖΑΚΗΣ Κ. ΤΕΜΠΟΣ

Α. ΔΡΟΣΟΣ Κ. ΦΡΑΓΚΙΑΔΑΚΗ

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Μεσογείων 387, 153 43 Αθήνα
Τ. & Φ. 210 6545243, E. mail@ere.gr,
W. www.ere.gr

OWNERSHIP
GREEK RHEUMATOLOGY SOCIETY
AND PROFESSIONAL ASSOCIATION OF
RHEUMATOLOGISTS
387 Messogion Ave., 153 43 Athens, Greece
T. & F. +30 210 6545243, E. mail@ere.gr,
W. www.ere.gr

ΕΡΓΑΣΙΕΣ, ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ
ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ ΜΕΛΩΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
Ετήσιες Συνδρομές (συμπεριλαμβάνεται ΦΠΑ)
Ιατροί 15 € Οργανισμοί 30 €
Φοιτητές 6 € Βιβλιοθήκες 30 €
Εταιρείες 30 € Εξωτερικοί \$100

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ EDILYS A.E.E.

Αγ. Κωνσταντίνου 40, 151 24, Μαρούσι
Τ. 210 6195994, F. 210 6195726,
E. info@edilys.gr
Art D. Εριφύλη Πουλοπούλου (MW)



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ - Contents

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ - guidelines

10

ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ - editorial

Τα T λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν κτρουλλωμένα αυτοαντιγόνα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα
Λάζαρος Ι. Σακκάς, Γεώργιος Βαϊόπουλος

12

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ - review

Ο ρόλος της αυτοφαγίας στη ρύθμιση των ανοσολογικών απαντήσεων Σήψη και Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος ως παραδείγματα
Ελένη Α. Φράγκου, Άνθος Χριστοφίδης, Αμαλία Ραπτοπούλου, Δημήτριος Τ. Μπούμπας

14

Golimumab, ένας ανταγωνιστής του TNFα που ενηλικιώνεται
Χαράλαμπος Παπαγόρας, Αλέξανδρος Α. Δρόσος

24

Golimumab, a TNFα inhibitor that is coming of age
Papagoras C., Drosos A.

Ο ρόλος των β λεμφοκυττάρων στην παθογένεια των αγγειϊδων σχετιζόμενων με τα αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων (ANCA)
Σοφία Αδαμίδη, Αναστασία Μακρή, Δημήτριος Βασιλόπουλος

36

Διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα και υποκλινική αθηροσκλήρωση
Αθανάσιος Κουτρούμπας, Αθανάσιος Γιαννούκας, Άρης Μπαλιάκος, Αικατερίνη Εξάρχου, Κωνσταντίνος Μακαρίτσης, Λάζαρος Ι. Σακκάς.

41

Erosive osteoarthritis and subclinical atherosclerosis
Athanasios Koutroumpas, Athanasios Giannoukas, Aris Baliakos, Ekaterini Exarchou, Konstantinos Makaritsis, Lazaros I. Sakkas

Αυτοάνοση αδρεναλίτιδα και σύνδρομο Sjögren

Κλειώ Π. Μαυραγάνη, Μαρία Σχινή, Φωτεινή Γραβάνη, Γρηγόριος Καλτσάς, Χαράλαμπος Μ. Μουτσόπουλος

45

Η Καντχερίνη-11 ως Νέος Πιθανός Θεραπευτικός Στόχος στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

Αριστείδης Βαϊόπουλος, Παναγιώτης Χριστόπουλος, Βασιλική-Καλλιόπη Μπουρνιά, Πέτρος Π. Σφηκάκης

52

Συγκριτική διερεύνηση της έκφρασης και λειτουργίας του μεταγραφικού παράγοντα PPAR-γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma) στα επιθηλιακά κύτταρα των σιελογόνων αδένων προσερχόμενων από ασθενείς με ΣΣ και μαρτύρων-νόσου

56

Αίγλη Βακράκου, MD, Βασιλική Γουρζή, MD, Ευσταθία Καψογεώργου, PhD, Ευάγγελος Ανδρεάκος, PhD, Μενέλαος Μανουσάκης, MD

The expression of the transcription factor PPAR-gamma is significantly reduced in the salivary gland epithelial cells from patients with primary sjogren's syndrome

AG. Vakrakou, V. Gourzi1, EK. Kapsogeorgou, E. Andreakos., MN. Manoussakis

62

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΑΡΘΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ - literature highlights



Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Στην Ελληνική Ρευματολογία δημοσιεύονται Άρθρα Σύνταξης, Σχολιασμένες Περιλήψεις Άρθρων της Διεθνούς Βιβλιογραφίας, Ερευνητικές Εργασίες, Ανασκοπήσεις, Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις, Σεμινάρια, Συμπόσια, Διαλέξεις, Κλινοπαθολογικές Συζητήσεις, Γράμματα προς τη Σύνταξη, Επίκαιρα Θέματα και Γενικά Θέματα Ευρύτερου Ενδιαφέροντος για την Υγεία (π.χ. Φαρμακοοικονομικές Μελέτες, Μελέτες Εκτίμησης της Συσχετιζόμενης με την Υγεία Ποιότητα Ζωής). Οι ερευνητικές μελέτες που γίνονται σε ανθρώπους πρέπει να συνοδεύονται από έγκριση της Επιτροπής Δεοντολογίας του δημόσιου φορέα (π.χ. Νοσοκομεία Ε.Σ.Υ, Πανεπιστημιακά Ιδρύματα) στον οποίο διεξάγονται ή από τον οποίο εγκρίνονται και ελέγχονται (π.χ. Ε.Ο.Φ). Επίσης αν αυτές χρηματοδοτούνται μερικώς ή εξε ολοκλήρου από δημόσια πηγή ή Ν.Π.Δ.Δ. ή επιστημονική ιατρική εταιρεία, θα πρέπει να αναφέρεται.

Κάθε άρθρο υποβάλλεται σε κρίση από δύο Συμβούλους Σύνταξης. Εάν υπάρχει διαφωνία, το δημοσίευσιμο ή όχι του άρθρου, αποφασίζεται από τη Συντακτική Επιτροπή. Οι δημοσιευμένες εργασίες αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία των συγγραφέων και του περιοδικού. Δεν επιτρέπεται η αναδημοσίευσή τους, μερική ή ολική, χωρίς την έγγραφη άδεια της Συντακτικής Επιτροπής.

Το άρθρο που υποβάλλεται προς δημοσίευση πρέπει να είναι γραμμένο στη δημοτική με μονοτονικό σύστημα, να μην έχει δημοσιευτεί σε άλλο περιοδικό, και αυτό να αναγράφεται στη συνοδευτική επιστολή του υπευθύνου της επικοινωνίας συγγραφέα. Στη συνοδευτική επιστολή, ο υπεύθυνος της επικοινωνίας συγγραφέας θα πρέπει να αναφέρει ότι η εργασία έχει εγκριθεί για δημοσίευση από όλους τους συγγραφείς. Οι συγγραφείς μπορεί να προμηθευτούν ανάτυπα αλλά επιβαρύνονται το κόστος.

Τα άρθρα προς δημοσίευση θα πρέπει να αποστέλλονται σε 2 αντίτυπα και σε ηλεκτρονική μορφή (κείμενο σε Microsoft Word και CD για αρχειοθέτηση) στη διεύθυνση:

Λάζαρος Ι. Σακκάς, MD, PhD

Διευθυντής Σύνταξης

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Ρευματολογική Κλινική

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Λάρισα 41 100

Και ηλεκτρονικά στο e-mail: lsakkas@med.uth.gr ή στο taniaelezoglou@gmail.com

Έκταση άρθρων:

Οι Ανασκοπήσεις δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 7.500 λέξεις, οι Ερευνητικές Εργασίες τις 4.000 λέξεις, τα Επίκαιρα Θέματα και οι Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις τις 1.500 λέξεις.

Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να δημοσιεύσει εργασίες μεγαλύτερης έκτασης. Μετά την αποδοχή της εργασίας για δημοσίευση, οι συγγραφείς επιτρέπεται να κάνουν τυπογραφικές

διορθώσεις και όχι εκτεταμένες μεταβολές ή προσθήκες. Κείμενα δημοσιευμένα ή μη, καθώς και σχήματα, φωτογραφίες, διαφάνειες και CD που υποβάλλονται προς δημοσίευση δεν επιστρέφονται.

Σύνταξη εργασίας:

Η Ελληνική Ρευματολογία ακολουθεί το διεθνές πρότυπο σύνταξης Ιατρικών εργασιών (σύστημα Vancouver) και τις οδηγίες της International Committee of Medical Journal Editors (Uniform requirements of manuscripts submitted to biomedical journals, Br Med J 1982;284: 1766-70). Τα άρθρα θα πρέπει να είναι γραμμένα σε διπλό διάστημα, σε λευκό χαρτί διαστάσεων 21X30 εκ, σε μία όψη και με περιθώρια τουλάχιστον 3,5 εκ. Σε ξεχωριστή σελίδα να αναγράφεται ο τίτλος, η περίληψη με τους όρους ευρετηρίου, το κείμενο, οι ευχαριστίες, η αγγλική περίληψη, η βιβλιογραφία, οι πίνακες, οι εικόνες, και οι λεζάντες των εικόνων. Όλες οι σελίδες αριθμούνται από τη σελίδα με τον τίτλο, στο άνω δεξιό μέρος της σελίδας.

1. Σελίδα με τον τίτλο:

Σε αυτή αναγράφονται:

- α) Ο τίτλος του άρθρου, σύντομος και περιεκτικός.
- β) το όνομα, το αρχικό του πατρικού ονόματος (αν είναι επιθυμητό), το επώνυμο και ο τίτλος του κάθε συγγραφέα.
- γ) το όνομα της κλινικής ή του εργαστηρίου, Ιδρύματος ή Νοσοκομείου όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία.
- δ) Το ονοματεπώνυμο, η ταχυδρομική διεύθυνση, το τηλέφωνο, fax, e-mail του συγγραφέα που είναι υπεύθυνος για την αλληλογραφία.

2. Περίληψη και Όροι Ευρετηρίου:

Η περίληψη στις πρωτότυπες εργασίες και ανασκοπήσεις δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 250 λέξεις. Στις υπόλοιπες εργασίες να μην υπερβαίνει τις 150 λέξεις. Στις Ερευνητικές Εργασίες, πρέπει να διαιρείται στα ακόλουθα τμήματα: Σκοπός, Μέθοδοι, Αποτελέσματα, Συμπέρασμα. Στην ίδια σελίδα θα πρέπει να σημειώνονται 3-10 λέξεις κλειδιά (Όροι Ευρετηρίου) που διευκολύνουν την αναζήτηση βιβλιογραφίας. Οι λέξεις-κλειδιά πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους λεξικογράφησης του Index Medicus.

3. Κείμενο:

Οι Ερευνητικές Εργασίες περιλαμβάνουν τα κεφάλαια: Εισαγωγή, Υλικό και Μέθοδοι, Αποτελέσματα και Συζήτηση. Η Εισαγωγή αναφέρει το λόγο για τον οποίο έγινε η εργασία, η μεθοδολογία περιλαμβάνει το πρωτόκολλο με βάση το οποίο έγινε η εργασία, τον τρόπο επιλογής υλικού ή ασθενών και τις τεχνικές που εφαρμόστηκαν. Εάν η μελέτη διενεργήθηκε σε ανθρώπους θα πρέπει να αναφέρεται ότι υπάρχει έγκριση από την Επιτροπή Δεοντολογίας (Τοπική ή Εθνική) του φορέα στον οποίο διεξάγονται ή από τον οποίο εγκρίνονται και ελέγχονται. Οι φαρμακευτικές ουσίες που τυχόν χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη θα πρέπει να αναγράφονται με την κοινόχρηστη ονομασία τους (και όχι με

την εμπορική). Στις Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις ακολουθείται η εξής σειρά: Εισαγωγή, Περιγραφή Περίπτωσης και Συζήτηση. Στα υπόλοιπα είδη άρθρων το κείμενο διαμορφώνεται ανάλογα με τις απαιτήσεις και τους στόχους του συγγραφέα. Ορίσετε τις συντηρήσεις την πρώτη φορά που χρησιμοποιούνται.

4. Ευχαριστίες:

Να απευθύνονται μόνο σε άτομα, οργανισμούς, Ιδρύματα, κλπ που συνέβαλαν ουσιαστικά στην πραγματοποίηση της εργασίας.

5. Αγγλική περίληψη:

Περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων και το κέντρο όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία, στα Αγγλικά. Στις Ερευνητικές Εργασίες, η περίληψη πρέπει να διαιρείται σε Objective, Methods, Results, Conclusion. Η περίληψη στις Ερευνητικές Εργασίες και στις Ανασκοπήσεις δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 250 λέξεις, ενώ στις υπόλοιπες τις 150 λέξεις. Στο τέλος θα πρέπει να παρατίθενται 3-5 όροι ευρετηρίου στην Αγγλική (Key Words), σύμφωνα με το Index Medicus. Εργασίες που δε συνοδεύονται από Αγγλική περίληψη δε δημοσιεύονται στην Ελληνική Ρευματολογία.

6. Βιβλιογραφικές παραπομπές:

Αριθμούνται με αύξοντα αριθμό ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, ως εκθέτες πριν την τελεία ή κόμμα. Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στις Ανασκοπήσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 100, ενώ στα Άρθρα Σύνταξης τις 6 και χρησιμοποιείται ο τύπος αναγραφής τους που ακολουθείται στο Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (N Engl J Med 1997;336:306). Αναφέρεται το επώνυμο και τα αρχικά του ονόματος όλων των συγγραφέων, όταν αυτοί είναι έως 6. Όταν οι συγγραφείς είναι περισσότεροι από 6, αναγράφονται οι πρώτοι 6 και προστίθεται et al ή και συν. Ακολουθεί ο τίτλος της εργασίας, το όνομα του περιοδικού σε συντομία (όπως προτείνεται στο Index Medicus), το έτος έκδοσης του τεύχους, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα του, π.χ. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* 1990;33:1601-10.

Η χρησιμοποίηση περιλήψεων ως βιβλιογραφία γενικά θα πρέπει να αποφεύγεται, εάν ωστόσο κρίνεται απολύτως απαραίτητη η παράθεσή της μετά τον τίτλο της εργασίας θα πρέπει να αναγράφεται [abstract]. Εάν το όνομα του συγγραφέα δεν αναφέρεται, αναγράφεται ο τίτλος του άρθρου χωρίς τη λέξη anonymous.

Εργασίες συμπληρωμάτων (supplements) περιοδικών πρέπει να αναφέρουν τον αριθμό του συμπληρώματος μετά τον τόμο, π.χ. *Arthritis Rheum* 1999;42(Suppl1):238.

Εάν η παραπομπή αφορά κεφάλαιο βιβλίου αναφέρονται στη σειρά το επώνυμο με τα αρχικά των συγγραφέων, ο τίτλος του κεφαλαίου, το έτος έκδοσης, η πόλη όπου έγινε η έκδοση, ο εκδοτικός οίκος, το έτος έκδοσης, και οι σελίδες του κεφαλαίου,

π.χ. George DL. Arthritis with skin and nail changes. In: Klippel JH, Deppie PA, editors. *Practical Rheumatology*. London: Mosby;1995. P21-34

Εργασίες που δεν ακολουθούν τις οδηγίες αναγραφής των βιβλιογραφικών παραπομπών δε δημοσιεύονται στην Ελληνική Ρευματολογία.

7. Πίνακες:

Οι πίνακες θα πρέπει να είναι πρωτότυποι, τυπωμένοι σε διπλό διάστημα και να παρατίθεται ένας πίνακας σε κάθε σελίδα. Αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, και έχουν σύντομη αλλά περιεκτική λεζάντα. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών δε δημοσιεύονται στην Ελληνική Ρευματολογία.

8. Εικόνες (σχήματα φωτογραφίες):

Τα σχήματα θα πρέπει να είναι καλοφτιαγμένα με σιλική μελάνη ή ηλεκτρονικά ή ευκρινώς φωτογραφημένα. Οι φωτογραφίες θα πρέπει να είναι ηλεκτρονικές υψηλής ανάλυσης (τουλάχιστον 300 dpi) ή τυπωμένες σε φωτογραφικό χαρτί (glossy). Στο πίσω μέρος του χαρτιού θα πρέπει να υπάρχει αυτοκόλλητη ετικέτα όπου σημειώνονται ο αριθμός της φωτογραφίας, το όνομα του πρώτου συγγραφέα και ένα βέλος που να δείχνει το άνω μέρος της φωτογραφίας. Τα γράμματα και οι αριθμοί θα πρέπει να είναι κατάλληλου μεγέθους, ώστε όταν σμικρυνθούν να είναι ευανάγνωστα. Οι εικόνες θα πρέπει να αποστέλλονται σε ξεχωριστό φάκελο και ανάμεσα σε δυο χαρτόνια. Οι τίτλοι των εικόνων με τον αριθμό τους θα πρέπει να αναγράφονται σε ξεχωριστή σελίδα. Επεξηγήσεις σχετικές με την εικόνα μπορεί να αναφερθούν στον τίτλο της εικόνας (λεζάντα). Εάν χρησιμοποιηθεί φωτογραφία ασθενούς θα πρέπει το πρόσωπό του να μην είναι αναγνωρίσιμο, αλλιώς θα πρέπει να συνοδεύεται από την έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για δημοσίευση της φωτογραφίας. Εάν μια φωτογραφία έχει δημοσιευτεί αλλού, θα πρέπει να αναφέρεται η πηγή προέλευσης, γραπτή άδεια του εκδότη που έχει το copyright αναδημοσίευσης της φωτογραφίας. Εάν η φωτογραφία έχει παραχωρηθεί από άλλη πηγή, θα πρέπει να αναφέρεται η πηγή προέλευσης στο τέλος της λεζάντας ή και τυχόν ευχαριστίες. Οι έγχρωμες φωτογραφίες αποστέλλονται σε δύο αντίτυπα με τα έγχρωμα αρνητικά και θετικά τους ή σε ηλεκτρονική μορφή ως διαφάνεια του power point ή ως jpg. Το κόστος αναπαραγωγής και εκτύπωσης των έγχρωμων εικόνων επιβαρύνει τους συγγραφείς.

9. Λεζάντες εικόνων:

Τυπώνονται σε ξεχωριστή σελίδα σε διπλό διάστημα και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς, ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Εάν χρησιμοποιούνται γράμματα, βέλη ή αριθμοί στην εικόνα, θα πρέπει να επεξηγούνται στον τίτλο της εικόνας.

10. Η εργασία θα πρέπει να αποστέλλεται και σε CD σε αρχείο Microsoft Word με τις εικόνες σε ξεχωριστό αρχείο ως power point ή jpg.

Τα Τ λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν κιτρουλλιωμένα αυτοαντιγόνα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Στα μέσα της δεκαετίας του 1970 έγινε γνωστό ότι η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) συσχετίζεται με το HLA-DR4. Αυτή η συσχέτιση έθεσε τη βάση για την ανοσολογική παθογένεια της ΡΑ, ότι δηλαδή HLA-DR4 μόρια παρουσιάζουν κάποιο αντιγόνο (άγνωστο ποιο) σε Τ λεμφοκύτταρα για να αρχίσει η ανοσολογική απάντηση και με τις επακόλουθες αλληλώσεις στη ΡΑ. Το αυτοαντίσωμα ρευματοειδής παράγοντας ήταν για δεκαετίες το μόνο στοιχείο υπέρ της αυτοάνοσης αιτιολογίας της ΡΑ. Στα τέλη της δεκαετίας του 1980 έγιναν γνωστές οι αλληλοουσίες αμινοξέων των αλυσών β των διαφόρων αλληλοουσιών HLA-DR διευρύνθηκε η συσχέτιση με το HLA-DR4 για να περιλάβει και άλλα αλληλοουσια HLA-DR που είχαν κοινή αλληλοουσία αμινοξέων στη θέση 70-74. Η κοινή αυτή αλληλοουσία αμινοξέων των αλυσών HLA-DRβ (HLADRB1) που συσχετιζόταν με τη ΡΑ ονομάστηκε «κοινός επίτοπος» (shared epitope).

Την τελευταία δεκαετία προστέθηκε και άλλο αυτοαντίσωμα στη ΡΑ το ACPA (anti-citrullinated protein antibody). Εξωγενείς παράγοντες, όπως το κάπνισμα ευοδώνουν την κιτρουλλινίωση πρωτεϊνών οι οποίες θα μπορούσαν να δράσουν ως αυτοαντιγόνα. Έγινε γνωστό ότι τα ACPA προηγούνται των κλινικών εκδηλώσεων της ΡΑ.

Πρόσφατα όλα αυτά αρχίζουν να συνδέονται. Βρέθηκε ότι το HLA-DRB1*04:01/04 (που φέρει τον κοινό επίτοπο) συνδέεται με κιτρουλλινωμένη βιμεντίνη (vimentin) ενώ το αλλόμορφο αλλήλιο HLA-DRB1*02 (που δεν φέρει τον κοινό επίτοπο) συνδέεται με αργινίνη (arginine).¹ Η κιτρουλλινωμένη βιμεντίνη είναι πιο ευάλωτη σε διάσπαση από πρωτεάσες, δημιουργώντας έτσι νεοεπίτοπους που αναγνωρίζονται από τα Τ λεμφοκύτταρα. Χρησιμοποιώντας τετραμερή μόρια HLA οι ερευνητές βρήκαν CD4 (+) Τ λεμφοκύτταρα ειδικά έναντι κιτρουλλινωμένης βιμεντίνης και αγγρεκάνης σε ασθενείς με ΡΑ με HLA-DRB*04:01. Τα κύτταρα αυτά συσχετιζόταν θετικά με την ενεργότητα της νόσου.¹

Τι χρησιμότητα θα μπορούσαν να έχουν αυτές οι εξελίξεις στον κλινικό γιατρό; Αυτό θα μπορούσε να το διακινδυνεύσει κάποιος με ένα-δύο επιπλέον πληροφορίες. IgG μονοκλωνικά αντισώματα που δημιουργήθηκαν από Β λεμφοκύτταρα προερχόμενα από ασθενείς με ΡΑ αναγνωρίζουν κυρίως κιτρουλλιωμένα αυτοαντιγόνα.² Άρα ένας βιολογικός παράγοντας που εξαλείφει τα Β λεμφοκύτταρα (rituximab) αναμένεται να είναι πιο αποτελεσματικός στους ACPA(+) ΡΑ ασθενείς. Παρομοίως, ένας βιολογικός παράγοντας που μειώνει την ανοσολογική απάντηση των Τ λεμφοκυττάρων σε οποιοδήποτε αντιγόνο, άρα και στα κιτρουλλιωμένα αυτοαντιγόνα, όπως το abatacept, αναμένεται να είναι πιο αποτελεσματικό στους ACPA(+) ΡΑ ασθενείς. Πράγματι, βρέθηκε ότι το abatacept μειώνει τα επίπεδα του ρευματοειδή παράγοντα και των ACPA σε ασθενείς με ΡΑ.³

abstract

T cells recognize citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis

LAZAROS I. SAKKAS / GEORGIOS VAIPOULOS

Βιβλιογραφία

1. Scally SW, Petersen J, Law SC, Dudek NL, Nel HJ, Loh KL, et al. A molecular basis for the association of the HLA-DRB1 locus, citrullination, and rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 2013;210(12):2569-82
2. Amara K, Steen J, Murray F, Morbach H, Fernandez-Rodriguez BM, Joshua V, et al. Monoclonal IgG antibodies generated from joint-derived B cells of RA patients have a strong bias toward citrullinated autoantigen recognition. *J Exp Med* 2013;210(3):445-55
3. Scarci M, Paolini L, Ricotta D, Pedrini A, Piantoni S, Caimi L, et al. Abatacept reduces levels of switched memory B cells, autoantibodies, and immunoglobulins in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2014;Mar 1

ΕΛΕΝΗ Α. ΦΡΑΓΚΟΥ¹ / ΑΝΘΩΣ ΧΡΙΣΤΟΦΙΔΗΣ² / ΑΜΑΛΙΑ ΡΑΠΤΟΠΟΥΛΟΥ³ / ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Τ. ΜΠΟΥΜΠΑΣ⁴¹ Ιατρός Νεφρολόγος, MSc, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών, ² Φοιτητής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών³ Ιατρός Ρευματολόγος, Εργαστήριο και Κλινική Ρευματολογίας, Κλινικής Ανοσολογίας και Αλλεργιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης, ⁴ MD, FACP, Καθηγητής Παθολογίας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ο ρόλος της αυτοφαγίας στη ρύθμιση των ανοσολογικών απαντήσεων

Σήψη και Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος ως παραδείγματα

Περίληψη

Αυτοφαγία ορίζεται η συντηρημένη, κατά την εξέλιξη, κυτταρική καταβολική διεργασία αποδόμησης ανεπιθύμητων κυτταρικών συστατικών στα λυσοσώματα και, αποτελεί μηχανισμό επιβίωσης σε συνθήκες κυτταρικού στρες. Η συμμετοχή της σε μια σειρά παθολογικών καταστάσεων όπως ο καρκίνος, τα μεταβολικά, πνευμονολογικά, νευροεκφυλιστικά και καρδιαγγειακά νοσήματα, η γήρανση και τα λοιμώδη και αυτοάνοσα νοσήματα είναι αποδεδειγμένη. Στο ανοσοποιητικό σύστημα, η αυτοφαγία συμμετέχει στις απαντήσεις τόσο της φυσικής όσο και της επίκτητης ανοσίας, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην απομάκρυνση παθογόνων μικροοργανισμών, στη «NETωση», στην τροποποίηση αντιγόνων για την αντιγονοπαρουσίαση στο Σύστημα Μείζονος Ιστοσυμβατότητας και, στη λημφοκυτταρική ανάπτυξη, επιβίωση και πολλαπλασιασμό. Η φυσιολογική αυτοφαγία συνεισφέρει στην ισορροπία των ανοσολογικών απαντήσεων ενώ οι διαταραχές στο μηχανισμό της έχουν ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη φλεγμονωδών και αυτοάνοσων νοσημάτων. Στην ανασκόπηση αυτή θα περιγραφεί ο ρόλος της αυτοφαγίας στη ρύθμιση των ανοσολογικών απαντήσεων. Ειδική έμφαση θα δοθεί στο παράδειγμα του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου, όπου η αυτοφαγία συμμετέχει στη γονιδιακή και περιβαλλοντική συμβολή στην ανάπτυξη της νόσου και, στο παράδειγμα της σήψης, όπου η αυτοφαγία σχετίζεται με την απελευθέρωση του ιστικού παράγοντα κατά τη NETωση. Ως εκ τούτου, η αυτοφαγία αποτελεί υποψήφιο θεραπευτικό στόχο στα φλεγμονώδη και αυτοάνοσα νοσήματα και η ακριβής κατανόηση της μοριακής και κυτταρικής της βάσης είναι απαραίτητη για το σκοπό αυτό.

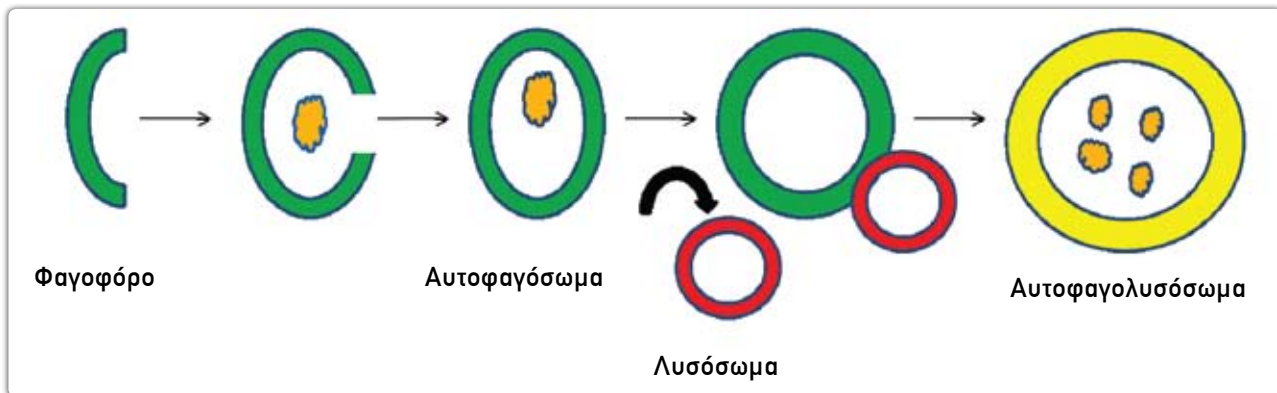
Όροι Ευρετηρίου

Αυτοφαγία, NETωση, Ιστικός παράγοντας, Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, Σήψη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος «αυτοφαγία» προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις «εαυτός» και «φαγεῖν» και χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1967 από τον C. De Duve, όταν παρατήρησε στα λυσοσώματα κυττάρων την αποδόμηση μιτοχονδρίων και άλλων ενδοκυττάρων δομών¹. Αυτοφαγία ορίζεται η συντηρημένη, κατά την εξέλιξη, κυτταρική καταβολική διεργασία αποδόμησης ανεπιθύμητων κυτταρικών συστατικών στα λυσοσώματα. Αποτελεί μηχανισμό επιβίωσης σε συνθήκες κυτταρικού στρες, αφού είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της κυτταρικής ακεραιότητας μέσω της αναδόμησης πρωτεϊνών, της απομάκρυνσης κατεστραμμένων οργανιδίων, της ανακύκλωσης θρεπτικών συστατικών και της παρεμπόδισης της άθροισης τοξικών πρωτεϊνών. Ρυθμίζει τη διαφοροποίηση των κυττάρων, την ανάπτυξη των οργάνων και τον κυτταρικό θάνατο²⁻⁵. Στις ημέρες μας, έχει πλέον αποδειχθεί η συμμετοχή της αυτοφαγίας στην παθογένεια μιας σειράς παθολογικών καταστάσεων, όπως ο καρκίνος, τα μεταβολικά, πνευμονολογικά, νευροεκφυλιστικά και καρδιαγγειακά νοσήματα, η γήρανση και τα λοιμώδη και αυτοάνοσα νοσήματα⁶.

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι η περιγραφή του ρόλου της αυτοφαγίας στη ρύθμιση των ανοσολογικών απαντήσεων, ώστε η κατανόηση της μοριακής και της κυτταρικής της βάσης να μπορέσει να βοηθήσει στη δημιουργία νέων



εικόνα 1. Η μακροαυτοφαγία είναι η συνάθροιση κυτταροπλασματικών συστατικών σε κυστίδια με διπλή μεμβράνη, τα *αυτοφαγοσώματα*, τα οποία στη συνέχεια συντήκονται με τα λυσοσώματα, σχηματίζοντας τα *αυτοφαγολυσόσωματα*. Στα αυτοφαγολυσόσωματα αποδομούνται και οδηγούνται για ανακύκλωση τα κυτταροπλασματικά συστατικά.

διαγνωστικών και θεραπευτικών στόχων στη φλεγμονή και την αυτοανοσία. Θα περιγραφούν σε περισσότερη λεπτομέρεια τα παραδείγματα της αυτοφαγίας στη σήψη και το Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ).

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΥΤΟΦΑΓΙΑΣ

Η αυτοφαγία ενεργοποιείται σε απάντηση στην παρατεταμένη έλλειψη συστατικών τροφής, στην υποξία, στη συσσώρευση πρωτεϊνών, στους αυξητικούς παράγοντες, στο στρες του ενδοπλασματικού δικτύου και τις λοιμώξεις. Αρχικά, λειτουργεί ως μηχανισμός επιβίωσης παρεμποδίζοντας τον κυτταρικό θάνατο. Η διαταραχή της, όμως, οδηγεί παράδοξα σε «αυτοκαταβολισμό» και κυτταρικό θάνατο.

Μέχρι σήμερα, έχουν περιγραφεί 3 τύποι αυτοφαγίας: η **μακροαυτοφαγία** (macroautophagy) (**εικόνα 1**), η μικροαυτοφαγία (microautophagy) και η αυτοφαγία που επάγεται από συνοδές πρωτεΐνες (Chaperone-Mediated Autophagy, CMA). Η μακροαυτοφαγία είναι η συνάθροιση κυτταροπλασματικών συστατικών σε κυστίδια με διπλή μεμβράνη, τα *αυτοφαγοσώματα*, τα οποία στη συνέχεια συντήκονται με τα λυσοσώματα, σχηματίζοντας τα *αυτοφαγολυσόσωματα*. Στα αυτοφαγολυσόσωματα αποδομούνται και οδηγούνται για ανακύκλωση τα κυτταροπλασματικά συστατικά. Στη **μικροαυτοφαγία**, τα κυτταροπλασματικά συστατικά εισέρχονται στα λυσοσώματα μέσω εκκολλημάτων, χωρίς την παρεμβολή των αυτοφαγοσωμάτων ενώ, στην **CMA** η μετακίνηση των κυτταροπλασματικών συστατικών στο λυσοσώμα διευκολύνεται από συνοδές πρω-

πίνακας 1. Ο ρόλος της αυτοφαγίας στις ανοσολογικές απαντήσεις.

A. ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

1. Αποδόμηση ενδοκυττάρων παθογόνων
2. Εξωκυττάρια παγίδες ουδετεροφίλων (Neutrophil Extracellular Traps, NETs)
3. Επεξεργασία αντιγόνου και αντιγονοπαρουσιασμός

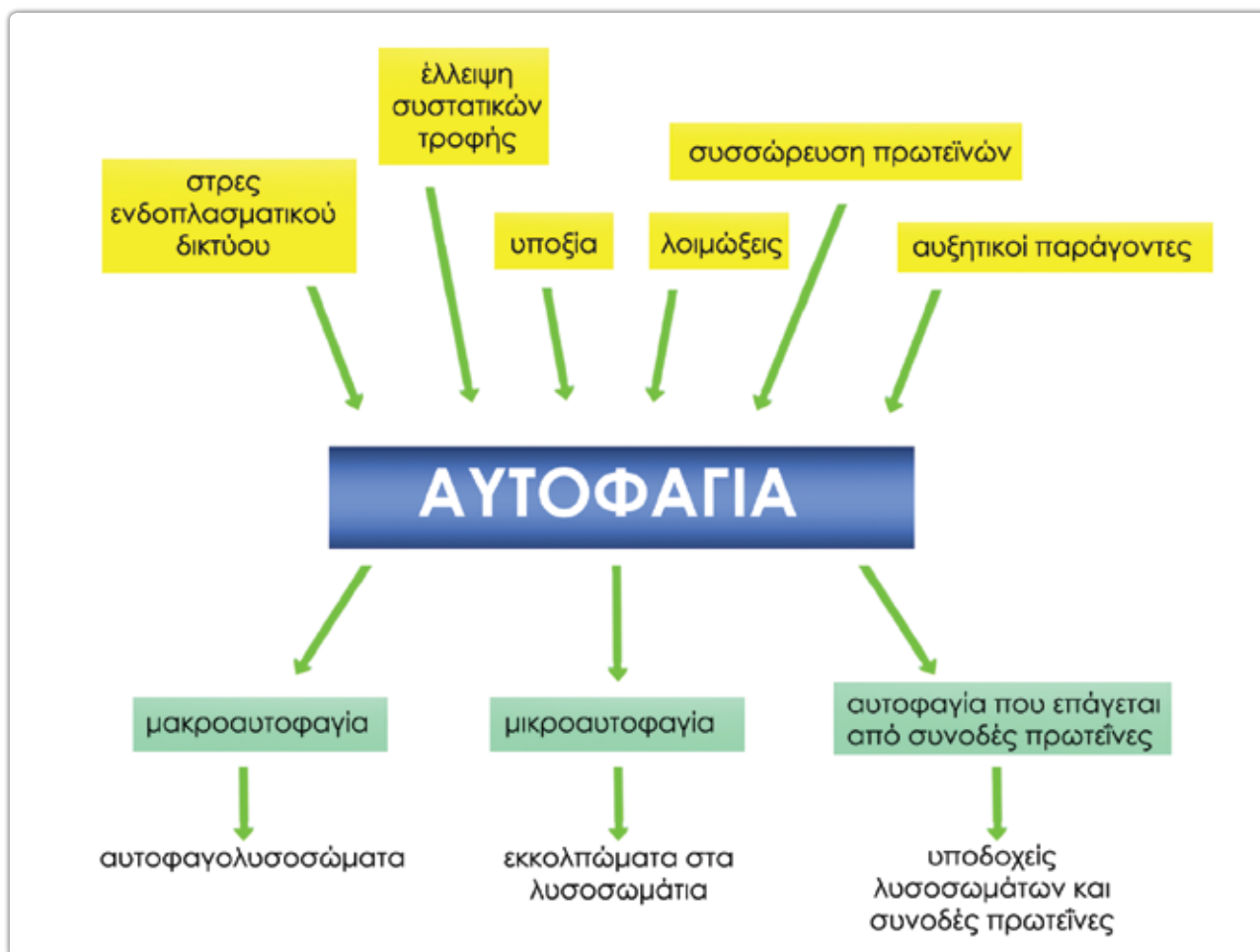
B. ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΟΣΙΑ

1. T-λεμφοκύτταρα
 - Ανάπτυξη
 - Επιβίωση
 - Πολλαπλασιασμός
2. B-λεμφοκύτταρα
 - Ανάπτυξη
 - Επιβίωση
 - Πολλαπλασιασμός

τεΐνες και λυσοσωματικούς υποδοχείς⁷ (**εικόνα 2**).

ΑΥΤΟΦΑΓΙΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η αυτοφαγία συμμετέχει στις απαντήσεις τόσο της φυσικής όσο και της επίκτητης ανοσίας (**Πίνακας 1**), διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην απομάκρυνση παθογόνων μικροοργανισμών, στην τροποποίηση αντιγόνων για την παρουσίαση αντιγόνων στο Σύστημα Μείζονος Ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC) και, στη λεμφοκυτταρική ανάπτυξη,



εικόνα 2. Επαγωγείς και τύποι αυτοφαγίας

επιβίωση και πολλαπλασιασμό.

ΑΥΤΟΦΑΓΙΑ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

1. Αποδόμηση ενδοκυττάρων παθογόνων

In vitro, η μακροαυτοφαγία αποδομεί ενδοκυττάρια βακτήρια και ιούς, για παράδειγμα *Streptococcus group A*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Shigella flexneri*, *Salmonella enteric*, *Listeria monocytogenes*, *HSV-1* και *Toxoplasma gondii*. Η διεργασία αυτή ονομάζεται «ξενοφαγία». *In vivo*, το αυτοφαγικό μονοπάτι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αντίσταση στη λοίμωξη από ενδοκυττάρια παθογόνα, αφού η γενετική απαλοιφή αυτοφαγικών γονιδίων αυξάνει την ευπάθεια σε λοιμώξεις από ιούς, μύκητες και βακτήρια. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει τη συσχέτιση της αυτοφαγίας με την αντίσταση στη λοίμωξη από φυματίωση και

λέπρα^{8,9}. Στα μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα και ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα (polymorphonuclear leukocytes, PMNs) η αναγνώριση των μοριακών μοτίβων των παθογόνων μικροοργανισμών (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs) από τους αντίστοιχους υποδοχείς τους (Pattern Recognition Receptors, PRR) οδηγεί στην ενεργοποίηση της αυτοφαγίας^{10,11}. Εξειδικευμένες πρωτεΐνες, όπως είναι οι p62/SQSTM1 και NDP52, δρουν ως «γέφυρες» μεταξύ των ενδοκυττάρων μικροοργανισμών και των πρωτεϊνών της αυτοφαγίας, όπως είναι η πρωτεΐνη LC3, διευκολύνοντας τη μεταφορά του παθογόνου στο αυτοφαγολυσώωμα για αποδόμηση. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι, κάποια παθογόνα, στην προσπάθειά τους να επιβιώσουν, έχουν αναπτύξει μηχανισμούς αναστολής της αυτοφαγίας. Για παράδειγμα, η *Listeria*

monocytogenes εκφράζει τροποποιημένες πρωτεΐνες ώστε να αποφύγει την αναγνώρισή της από το αυτοφαγικό μονοπάτι ενώ ο ιός HIV-1 αναστέλλει την σύντηξη των αυτοφαγοσωμάτων με τα λυσοσώματα¹². Επιπρόσθετα, για την αναγνώριση της μονής έλικας RNA των ιών και την επακόλουθη έκκριση της ιντερφερόνης-α από τα δενδριτικά κύτταρα απαραίτητη είναι η αυτοφαγία¹³ η οποία, επίσης, αναστέλλει την ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος (inflammasome) και την έκφραση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1β και IL-18¹⁴⁻¹⁶.

2. Εξωκυττάρια παγίδες ουδετεροφίλων (Neutrophil Extracellular Traps, NETs)

Τα PMNs αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας κατά των παθογόνων μικροοργανισμών. Πέραν της φαγοκυττάρωσης και της αυτοφαγίας, τα PMNs παγιδεύουν και σκοτώνουν τους παθογόνους μικροοργανισμούς στις εξωκυττάρια παγίδες τους (Neutrophil Extracellular Traps, NETs) που απελευθερώνουν. Τα NETs είναι ινίδια χρωματίνης και ιστονών, επενδυμένα με κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες και πρωτεΐνες με αντιβακτηριδιακό και ανοσοτροποποιητικό ρόλο που προέρχονται από τα κοκκία των ουδετεροφίλων. Τα NETs απελευθερώνονται κατά τη NETωσηM, μία μορφή κυτταρικού θανάτου, ως μέσο άμυνας¹⁷⁻¹⁹. Πρόσφατες μελέτες περιγράφουν το ρόλο της αυτοφαγίας στη NETωση¹⁶⁻²³. Για παράδειγμα, η αναστολή της σύντηξης αυτοφαγοσωμάτων και λυσοσωμάτων σε PMNs αρθρικού υγρού ή περιφερικού αίματος ασθενών με οξεία ουρική αρθρίτιδα παρεμπόδισε τη δημιουργία NETs, υποδεικνύοντας την καθοριστική σημασία της αυτοφαγίας στη διεργασία της NETωσης²⁰.

3. Επεξεργασία αντιγόνου και αντιγονοπαρουσίαση

Είναι γνωστό ότι, τα ενδογενή αντιγόνα επεξεργάζονται στο πρωτεάσωμα και τα πεπτιδία τους δεσμεύονται στα μόρια MHC τάξης I για να ενεργοποιήσουν τα CD8⁺ T-λεμφοκύτταρα. Αντίθετα, τα εξωγενή αντιγόνα ενδοκυτταρώνονται ή φαγοκυτταρώνονται και, τα πεπτιδία τους δεσμεύονται στα μόρια MHC τάξης II για να ενεργοποιήσουν τα CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα. Παρόλα αυτά, έχει αναφερθεί ότι, τα δενδριτικά κύτταρα, μέσω της διεργασίας διασταυρούμενης αντιγονο-παρουσίασης (cross-presentation), έχουν την ικανότητα να επεξεργάζονται εξωκυττάρια αντιγόνα για να παρουσιαστούν στα μόρια MHC τάξης I. Επιπλέον, έχουν την ικανότητα να επεξεργάζονται ενδοκυττάρια (πυρηνικά και κυτ-

ταροπλασματικά) αντιγόνα για να παρουσιαστούν στα μόρια MHC τάξης II^{24,25}. Η συμμετοχή της αυτοφαγίας τόσο στην επεξεργασία αντιγόνων για την παρουσίαση των MHC τάξης I στα CD8⁺ T-λεμφοκύτταρα^{25,26} όσο και στην επεξεργασία ενδογενών και εξωγενών αντιγόνων για την παρουσίαση των MHC τάξης II στα CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα είναι καθοριστική²⁷⁻²⁹. Για παράδειγμα, κατά την προσπάθεια να χαρακτηριστούν οι προσδέτες του MHC τάξης II διαπιστώθηκε ότι, η επαγόμενη από έλλειψη τροφικών συστατικών αυτοφαγία αύξησε τον παρουσίαση των ενδοκυττάρων πεπτιδίων στο MHC τάξης II³⁰. Επίσης διαπιστώθηκε ότι στα δενδριτικά και στα θυμικά επιθηλιακά κύτταρα τα αυτοφαγοσώματα συν-εντοπίζονται με μόρια συσχετιζόμενα με το MHC τάξης II²⁹. Τέλος, ποντίκια με δενδριτικά κύτταρα που δεν εκφράζουν το γονίδιο της αυτοφαγίας ATG5 εμφανίζουν λοίμωξη από τον ιό HSV-2 με παθολογική αντιγονοπαρουσίαση στα CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα¹³. Σημαντικό είναι και το εύρημα ότι κατά την εξάλειψη των αυτοδραστικών T-λεμφοκυττάρων στο θύμο αδένα, η αυτοφαγία διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην παρουσίαση των ενδογενών πεπτιδίων στα μόρια MHC τάξης II³¹. Ως προς τα μόρια MHC τάξης I, κατά τη διάρκεια λοιμώξεων από ιούς, τα ιικά αντιγόνα αποδομούνται από πρωτεάσες στο αυτοφαγολυσόσωμα και τα πεπτιδία είτε επιστρέφουν στο κυτταρόπλασμα και αποδομούνται στο πρωτεάσωμα, είτε δεσμεύονται στα μόρια MHC τάξης I για να παρουσιαστούν στα CD8⁺ T-λεμφοκύτταρα^{25,26}. Όλα αυτά θέτουν την αυτοφαγία σε κεντρικό σημείο στην παθογένεια της αυτοανοσίας.

ΑΥΤΟΦΑΓΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΟΣΙΑ

Η αυτοφαγία ρυθμίζει τις απαντήσεις των T-λεμφοκυττάρων μέσω της αντιγονοπαρουσίασης στο θύμο αδένα και στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα της περιφέρειας. Επιπρόσθετα, έχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της λειτουργίας, της ενεργοποίησης και του θανάτου τόσο των B- όσο και των T-λεμφοκυττάρων.

1. T-Λεμφοκύτταρα

Η αυτοφαγία είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα των T-κυττάρων (T-cell receptor, TCR) οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της αυτοφαγίας³². Παρόλο που η διαδικασία αυτή δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί πλήρως, μελέτες σε ζωικά πρότυπα με απαλοιφή από τα T-λεμφοκύτταρα ενός απαραίτητου μορίου ενεργο-

ποίησης του συμπλόκου της αυτοφαγίας, του Vps34, έδειξαν ότι τα T-λεμφοκύτταρα διατηρούν τα επίπεδα αυτοφαγίας τους, όμως παρουσιάζουν μειωμένη επιβίωση λόγω διαταραχής στην έκφραση του υποδοχέα της IL-7³³. Σε ένα άλλο ζωικό πρότυπο, η διαταραχή του Vps34 οδήγησε σε συσσώρευση μιτοχονδρίων, αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και μειωμένη επιβίωση των T-λεμφοκυττάρων³⁴. Επιπρόσθετα, η αυτοφαγία στα T-κύτταρα είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ομοιοστασίας των οργανιδίων τους αφού, ρυθμίζει την ανακύκλωση των συστατικών των μιτοχονδρίων κατά την ανάπτυξή τους από θυμοκύτταρα σε ώριμα λεμφοκύτταρα^{35,36} αλλά είναι επίσης απαραίτητη για τη διατήρηση της ομοιοστασίας του ενδοπλασματικού τους δικτύου αφού, η έλλειψη αυτοφαγίας οδηγεί σε λειτουργικές διαταραχές του ενδοκυττάρου μονοπατιού του ασβεστίου³⁷.

2. Β-Λεμφοκύτταρα

Όπως και στα T-λεμφοκύτταρα, η αυτοφαγία συμμετέχει στην ανάπτυξη των προγονικών και στην επιβίωση των ώριμων Β-λεμφοκυττάρων. Η απαλοιφή του γονιδίου της αυτοφαγίας ATG5 από τα Β-κύτταρα οδηγεί σε μείωση του αριθμού των προγονικών μορφών και σε διαταραχή της μετατροπής των προ-προ-Β-κυττάρων σε προ-Β-κύτταρα³⁸. Επίσης, ο ενεργοποιημένος υποδοχέας των Β-κυττάρων (B-cell receptor, BCR) διευκολύνει την κινητοποίηση του Toll-like Receptor -9 στα αυτοφαγοσώματα όπου συν-εντοπίζεται με αυτά³⁹.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΥΤΟΦΑΓΙΑΣ ΣΤΑ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΟΥΣ ΛΥΚΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

Η αυτοφαγία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των ανοσολογικών απαντήσεων. Ο διπλός ρόλος της αυτοφαγίας στο ανοσοποιητικό σύστημα υποστηρίζεται από την πολυπλοκότητα των αλληλεπιδράσεων που προαναφέρθηκαν. Η φυσιολογική αυτοφαγία συνεισφέρει στην ισορροπία των ανοσολογικών απαντήσεων προστατεύοντας τον οργανισμό από την εμφάνιση νοσημάτων όμως, κάθε διαταραχή της οδηγεί σε δυσπροσαρμοστικές απαντήσεις και σε εμφάνιση νοσημάτων.

ΑΥΤΟΦΑΓΙΑ ΣΤΟ ΣΕΛ

Ο ΣΕΛ είναι το πρωτότυπο συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα που χαρακτηρίζεται από απώλεια ανοσολογικής ανοχής στα πυρηνικά αντιγόνα εαυτού, παθολογικές απαντήσεις των T- και Β-λεμφοκυττάρων και παραγω-

γή αυτοαντισωμάτων. Προσβάλλει πολλαπλά όργανα (δέρμα, αρθρώσεις, νεφρούς, κεντρικό νευρικό σύστημα και άλλα) και, παρά τη βελτίωση στη διάγνωση και θεραπεία του τις τελευταίες δεκαετίες, η θνητότητα παραμένει αυξημένη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό με κυριότερα αίτια θανάτου τη νεφρίτιδα του Λύκου και τις λοιμώξεις.

Η παθογένεια του ΣΕΛ είναι πολύπλοκη και περιλαμβάνει τη μειωμένη κάθαρση ανοσοσυμπλεγμάτων και καταλοίπων με πυρηνικά οξέα, την παθολογική ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας μέσω ενεργοποίησης των Toll-like υποδοχέων και παραγωγής ιντερφερόνης-α και την παθολογική ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων. Παρά την εντατική έρευνα, η αιτιοπαθογένεια του ΣΕΛ παραμένει αδιευκρίνιστη και θεωρείται ότι προκαλείται από την αλληλεπίδραση γενετικών, περιβαλλοντικών και επιγενετικών παραγόντων. Έτσι, η τρέχουσα θεραπεία του ΣΕΛ δεν είναι στοχευμένη και οι παρενέργειές της είναι πολλαπλές⁴⁰.

Η **γενετική συνεισφορά** στον ΣΕΛ είναι μεγάλη και, μέχρι σήμερα, αναλύσεις υποψήφιων γονιδίων και μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (Genome-Wide Association Studies, GWAS) αποκάλυψαν >40 περιοχές/τόπους γονιδιώματος που συσχετίζονται με ευπάθεια στον ΣΕΛ. Μεταξύ αυτών, πολυμορφισμοί του γονιδίου της αυτοφαγίας ATG5 συσχετίστηκαν με ευπάθεια στο ΣΕΛ τόσο σε Καυκάσιους όσο και σε Κινέζικους πληθυσμούς⁴¹⁻⁴⁴.

Στην προσπάθειά μας να διερευνήσουμε περαιτέρω την αιτιοπαθογένεια του ΣΕΛ, συγκρίναμε τη **γονιδιακή έκφραση** μονοπυρήνων κυττάρων από μυελό των οστών και μονοπυρήνων περιφερικού αίματος ασθενών με ΣΕΛ και υγιών εθελοντών, με μικροσυστοιχίες συμπληρωματικού DNA. Διαπιστώσαμε ότι, οι ασθενείς με ενεργό ΣΕΛ εκφράζουν μία ισχυρή «ταυτότητα» ουδετεροφίλων και χαρακτηρίζονται από υπερέκφραση των γονιδίων της αυτοφαγίας και από διαφορετική έκφραση microRNAs που στοχεύουν γονίδια αυτοφαγίας^{45,46}.

Ως προς την περιβαλλοντική συμβολή στον ΣΕΛ, η αυτοφαγία διαδραματίζει ρόλο στις **λοιμώξεις** και στην επίδραση της υπερϊώδους ακτινοβολίας. Η λοιμώδης μονοπυρήνωση είναι μία από τις συχνότερες λοιμώξεις των ασθενών με ΣΕΛ. Η πρωτεΐνη LMP1 (EBV-encoded latent membrane protein 1) ενεργοποιεί την αυτοφαγία και ρυθμίζει τη λειτουργία των μολυσμένων από EBV Β-λεμφοκυττάρων. Επίσης, η επαγόμενη από τον EBV παραγωγή ιντερφερόνης τύπου I από τα δενδριτικά κύτταρα απαιτεί τη λειτουργία της αυτοφα-

γίας μέσω των Toll-like υποδοχέων -9 και -7 και η αυτοφαγία επάγει την αντιγονοπαρουσίαση του ενδογενούς πυρηνικού αντιγόνου 1 του EBV, EBNA1, στα CD4⁺ T-Λεμφοκύτταρα⁴⁷⁻⁴⁹. Η **υπεριώδης ακτινοβολία** UVA2 και UVB επιδεινώνει την προσβολή του δέρματος σε ασθενείς με ΣΕΛ και έχει φανεί ότι διαταραχές στην αυτοφαγία επάγουν τον ΣΕΛ μέσω συσσώρευσης πρωτεϊνών και ελευθέρων ριζών οξυγόνου λόγω της βλάβης του DNA που προκαλούν⁵⁰.

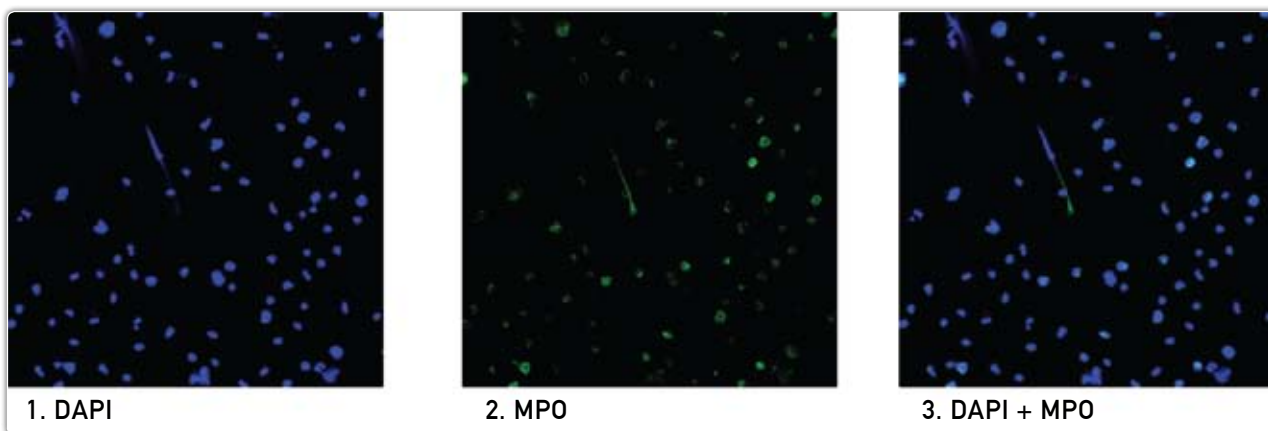
Όπως προαναφέρθηκε, η αυτοφαγία είναι σημαντική τόσο στη **φυσική ανοσία** όσο και στην επίκτητη ανοσία. Συμμετέχει στην αποδόμηση ενδοκυττάρων παθογόνων, στη NETωση και στην επεξεργασία αντιγόνων και την αντιγονοπαρουσίασή τους. Πιο συγκεκριμένα, στον ΣΕΛ η εμμένουσα υπερπόλωση των μιτοχονδρίων των T-λεμφοκυττάρων οδηγεί σε νέκρωσή τους όταν αυτά ενεργοποιηθούν, με συνέπεια την απελευθέρωση καταλοίπων τα οποία ενεργοποιούν τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας και κυρίως τα δενδριτικά κύτταρα⁵¹⁻⁵³. Τα αποπτωτικά κύτταρα του ΣΕΛ αθροίζονται στους λεμφαδένες όπου τα κατάλοιπά τους δεσμεύονται στην επιφάνεια των δενδριτικών κυττάρων. Η αυτοφαγία πιθανώς διευκολύνει την διασταυρούμενη αντιγονοπαρουσίαση στα μόρια MHC τάξης I στα CD8⁺ T-λεμφοκύτταρα αφού, σε ζωικό πρότυπο λύκου έχει αποδειχθεί η αυξημένη απάντηση των CD8⁺ T-λεμφοκυττάρων μετά από αυξημένη διασταυρούμενη αντιγονοπαρουσίαση των δενδριτικών κυττάρων⁵⁴⁻⁵⁵. Λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία της ιντερφερόνης τύπου I στην παθογένεια του ΣΕΛ, μελετήθηκαν δενδριτικά κύτταρα με απαλοιφή του γονιδίου της αυτοφαγίας ATG5 ως προς την απάντηση σε λοίμωξη από ιό με παραγωγή ιντερφερόνης-α και, διαπιστώθηκε ότι, τα κύτταρα αυτά αδυνατούν να παράγουν ιντερφερόνη-α μετά από λοίμωξη από τον ιό VSV. Το ίδιο εύρημα επιβεβαιώθηκε και σε δενδριτικά κύτταρα τα οποία επωάστηκαν με αναστολέα της αυτοφαγίας¹³ υποδεικνύοντας τη σημασία της αυτοφαγίας στη φυσική ανοσία. Επίσης, στο ΣΕΛ έχει αποδειχθεί η σημασία που έχουν τα NETs στη σχέση μεταξύ της παραγωγής ιντερφερόνης-α και του θανάτου των PMNs. Η ιντερφερόνη-α ενεργοποιεί τα PMNs προς NETωση και, τα NETs που απελευθερώνονται αποτελούνται μεταξύ άλλων από ανοσοσυμπλέγματα που περιλαμβάνουν αντιγόνα εαυτού. Τα ανοσοσυμπλέγματα ενεργοποιούν τη σηματοδότηση του Toll-like υποδοχέα -9 και την περαιτέρω σύνθεση ιντερφερόνης-α από τα δενδριτικά κύτταρα. Η σημασία της αυτοφαγίας στη NETωση είναι καθοριστική αφού, η καταστολή της πα-

ρεμποδίζει την αποσυμπύκνωση της χρωματίνης και την επένδυση των NETs με πρωτεΐνες και μόρια των ουδετεροφιλικών κοκκίων^{56,57}.

Ως προς την **επίκτητη ανοσία**, η αυτοφαγία είναι απαραίτητη στη ρύθμιση της λειτουργίας, της ενεργοποίησης και του θανάτου των T- και B-λεμφοκυττάρων. Σε δύο διαφορετικά ζωικά πρότυπα λύκου, η αυτοφαγία εμφανίζεται διαταραγμένη και, πιο συγκεκριμένα, τα περιφερικά T-λεμφοκύτταρα εμφανίζουν συσσώρευση αυτοφαγικών κενοτοπιών⁵⁸. Τόσο σε ποντικούς όσο και στον άνθρωπο, τα T-λεμφοκύτταρα του λύκου εμφανίζουν «μεγα-μιτοχόνδρια», αυξημένο αριθμό αυτοφαγοσωμάτων και αυξημένα επίπεδα αυτοφαγίας, τα οποία πιθανώς επάγει την επιβίωση των αυτοδραστικών T-κυττάρων⁵⁹. Όλα τα παραπάνω συνηγορούν υπέρ του ρόλου της αυτοφαγίας στην παθογένεια του ΣΕΛ και, η ακριβής κατανόηση της μοριακής της βάσης θα οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων διαγνωστικών και στοχευμένων θεραπευτικών μέσων.

ΑΥΤΟΦΑΓΙΑ ΣΤΗ ΣΗΨΗ

Γνωρίζοντας το ρόλο της αυτοφαγίας στη ρύθμιση των ανοσολογικών απαντήσεων και εξαιτίας της συσχέτισής της τόσο με την κενοτοπίωση των PMNs όσο και με την ευπάθεια των PMNs προς νέκρωση, οι Kambas και *συν.*, στην προσπάθειά τους να μελετήσουν τη NETωση των PMNs από ασθενείς με σήψη, διαπίστωσαν ότι η αναστολή της αυτοφαγίας μειώνει την απελευθέρωση των NETs. Αναγνωρίζοντας, επίσης, τη σημασία του ιστικού παράγοντα (tissue factor, TF) στην παθογένεια της σήψης, διερεύνησαν την παρουσία του στα NETs και διαπίστωσαν ότι, όχι μόνο ο TF απελευθερώνεται στα NETs από τα PMNs ασθενών με σήψη, αλλά και η απελευθέρωσή του εξαρτάται από την αυτοφαγία. *In vitro*, ο TF εισέρχεται στα αυτοφαγοσώματα τα οποία συντήκονται με τα λυσοσώματα και στη συνέχεια, αφού απελευθερωθεί εξωκυττάρια μέσω των NETs, ενεργοποιεί την παραγωγή θρομβίνης και τη φλεγμονή μέσω της ενεργοποίησης του σηματοδοτικού μονοπατιού του υποδοχέα τύπου-1 που ενεργοποιείται από πρωτεάση (protease activated receptor-1, PAR1). Η μελέτη αυτή δείχνει ότι μέσω της αυτοφαγίας διευκολύνεται η μεταφορά πρωτεϊνών στα NETs και η επακόλουθη ενεργοποίηση άλλων σηματοδοτικών μονοπατιών που εμπλέκονται στην παθογένεια νοσημάτων. Η στόχευση της δημιουργίας των NETs και η αναστολή της μετακίνησης πρωτεϊνών σε αυτά μέσω της καταστολής της αυτοφαγίας πιθανά αποτελεί ένα νέο θεραπευτικό στόχο²².



εικόνα 3. Εξωκυττάρια παγίδες ουδετεροφίλων (Neutrophil Extracellular Traps, NETs) που απελευθερώθηκαν από υγιή ουδετερόφιλα τα οποία επιάστηκαν με ορό ασθενούς με ΣΕΛ. 1) Χρώση DAPI που απεικονίζει το DNA, 2) Χρώση που απεικονίζει την μυελοπεροξειδάση (MPO) των κοκκίων των ουδετεροφίλων, 3) Συνεντοπισμός του DNA και της μυελοπεροξειδάσης στα NETs.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΠΑΓΩΜΕΝΗΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΥΤΟΦΑΓΙΑ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗΣ ΙΣΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΣΤΑ NETs ΣΤΟ ΣΕΛ

Όπως προαναφέρθηκε, στα PMNs η αυτοφαγία συσχετίζεται με τη φαγοκυττάρωση και είναι απαραίτητη για την απελευθέρωση των NETs. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι στη σήψη ο TF εντοπίζεται στα PMNs ενδοκυττάρια και εξωκυττάρωνεται μέσω των NETs. Από την άλλη αποδείξαμε ότι οι ασθενείς με ενεργό ΣΕΛ χαρακτηρίζονται από μια ισχυρή Ίταυτότητα ουδετεροφίλωνM που αποτελείται από διαφορετική έκφραση γονιδίων της κοκκιοποίησης, της απόπτωσης των κοκκιοκυττάρων και των γονιδίων προσκόλλησης. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς αυτοί χαρακτηρίζονται από υπερέκφραση των γονιδίων της αυτοφαγίας και από διαφορετική έκφραση microRNAs που στοχεύουν γονίδια που ρυθμίζουν την αυτοφαγία^{45, 46}. Υποθέτουμε, λοιπόν, ότι σε ασθενείς με ενεργό ΣΕΛ, NETs που περιέχουν TF απελευθερώνονται σε περιοχές φλεγμονής και, οδηγούν σε μικροαγγειοπάθεια μέσω ενεργοποίησης ενδοθηλιακών κυττάρων και αιμοπεταλίων (**εικόνα 3**). Ως εκ τούτου, η ομάδα μας διερευνά το ρόλο των NETs με TF στο ΣΕΛ. Απομονώνονται ορός και PMNs ασθενών με ενεργό ΣΕΛ και εθελοντών δοτών και διερευνάται ο ρόλος της αυτοφαγίας στη διεργασία αυτή. Ο ρόλος των NETs με TF θα διερευνηθεί και σε νεφρούς ζωικών προτύπων με λύκο.

Η ΑΥΤΟΦΑΓΙΑ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σήμερα, η θεραπευτική στόχευση της αυτοφαγίας στα ανθρώπινα νοσήματα είναι περιορισμένη εξαιτίας της αδιευκρίνιστης συμμετοχής της στην παθογένεια των νοσημάτων. Οι φαρμακευτικές ουσίες αυτές αναστέλλουν ή ενεργοποιούν την αυτοφαγία είτε παρεμβαίνουν σε αυτή.

Η Βιταμίνη D, οι ενεργοποιητές της AMPK (adenosine 5-monophosphate-activated protein kinase) και η rapamycin αποτελούν βασικούς ενεργοποιητές της αυτοφαγίας. Η rapamycin (**sirolimus**) αναστέλλει το σύμπλοκο mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) και έτσι ενεργοποιεί την αυτοφαγία. Τόσο σε ζωικά πρότυπα λύκου όσο και στον άνθρωπο, η rapamycin μείωσε την παραγωγή αυτοαντισωμάτων, την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στο σπείραμα και την πρωτεϊνουρία. Το **πεπτιδίο P140** μέσω καταστολής του αυτοφαγικού μονοπατιού μειώνει τη σταθερότητα των μορίων MHC τάξης II στα Β-Λεμφοκύτταρα, μειώνει την ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων και αποδεικνύεται προστατευτικό σε ζωικό πρότυπο λύκου. Οι **αναστολείς των αποακετυλασών των ιστονών** (Histone deacetylase inhibitors, HDACi) και η **χλωροκίνη** και **υδροξυχλωροκίνη** καταστέλλουν την οξειδωτική καταστροφή των λυσοσωμάτων ενώ οι τελευταίες αναστέλλουν και τη λειτουργία του φαγοσώματος⁶⁰.

Συμπερασματικά, η καταβολική διεργασία της αυτο-

φαγίας αποτελεί μηχανισμό κυτταρικής επιβίωσης και η συμμετοχή της σε νοσήματα όπως ο καρκίνος, τα μεταβολικά, πνευμονολογικά, νευροεκφυλιστικά και καρδιαγγειακά νοσήματα, στη γήρανση και, σε λοιμώδη και αυτοάνοσα νοσήματα έχει αποδειχθεί. Στο ανοσοποιητικό σύστημα, συμμετέχει στις απαντήσεις τόσο της φυσικής όσο και της επίκτητης ανοσίας, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στην απομάκρυνση παθογόνων μικροοργανισμών, στην τροποποίηση αντιγόνων για τον αντιγονοπαρουσιασμό στο MHC και, στη λεμφοκυτταρική ανάπτυξη, επιβίωση και πολλαπλασιασμό. Εξαιτίας του σημαντικού της ρόλου στις ανοσολογικές απαντήσεις και εξαιτίας της συμμετοχής της σε πολλά νοσήματα, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για την ακριβή κατανόηση της μοριακής και κυτταρικής της συμμετοχής στην παθογένεια των νοσημάτων ώστε να αναγνωριστούν νέα διαγνωστικά και στοχευμένα θεραπευτικά μέσα.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε την Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία για την υποστήριξη και χρηματοδότηση της μελέτης μας και την Σοφία Καράμπελα για την πολύτιμη βοήθειά της στο εργαστηριακό μας έργο. Επίσης, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τον Γιώργο Μπερτσιά για την κριτική ανάγνωση του κειμένου και για τις εύστοχες υποδείξεις του.

abstract

Autophagy is a conserved lysosome-mediated catabolic process by which unwanted cellular components are degraded and nutrients are recycled. It acts as a survival mechanism under conditions of cellular stress. Now, autophagy is implicated in several diseases and conditions such as cancer, metabolic, pulmonary, cardiovascular and neurodegenerative diseases, as well as in aging, infections and autoimmune diseases.

In the immune system, autophagy is involved in both innate and adaptive immune responses, playing an important role in the defense against microbes, in NETosis, in antigen processing for Major Histocompatibility Complex presentation and in lymphocyte development, survival and proliferation. Under

normal conditions, autophagy contributes to balanced immune responses, however deregulated autophagy results to maladaptive responses and to the development of inflammatory and autoimmune diseases.

In this review, we describe the role of autophagy in immune response regulation. Next, we will describe how autophagy participates in the genetic and environmental contribution to Systemic Lupus Erythematosus as well as how it participates in NETosis during sepsis. Based on these, the precise understanding of the cellular and molecular basis of autophagy is necessary for autophagy to represent a novel therapeutic target in inflammatory and autoimmune diseases.

Key words

Autophagy, NETosis, Tissue Factor, Systemic Lupus Erythematosus, Sepsis

Βιβλιογραφία

1. Deter RL, De Duve C. Influence of glucagon, an inducer of cellular autophagy, on some physical properties of rat liver lysosomes. *J Cell Biol* 1967;33: 437-449
2. Mizushima N, Klionsky DJ. Protein turnover via autophagy: implications for metabolism. *Ann Rev Nutr* 2007;27: 19-40
3. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell* 2008;132: 27-42
4. Rubinsztein DC. The roles of intracellular protein degradation pathways in neurodegeneration. *Nature* 2006;443: 780-786
5. Mizushima N, Levine B. Autophagy in mammalian development and differentiation. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 823-830
6. Choi A MK, Ryter SW, Levine B. Mechanisms of disease. Autophagy in human health and disease. *N Engl J Med* 2013;368: 651-662
7. Levine B, Klionski DJ. Development of self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell* 2004;6: 463-477
8. Intemann CD, Thye T, Niemann S, Browne EN, Amanua Chibuah M, Enimil A et al. Autophagy gene variant IRGM -261T contributes to protection from tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis* but not by *M. africanum* strains. *PLoS Pathog.* 2009;5: e1000577
9. Zhang FR, Huang W, Chen SM, Sun LD, Liu H, Li Y et al. Genome-wide association study of leprosy. *N Engl J Med.* 2009;361: 2609-2618
10. Xu Y, Jagannath C, Liu XD, Sharafkhaneh A, Kolodziejka KE, Eissa NT. Toll-like receptor 4 is a sensor for autophagy associated with innate immunity. *Immunity* 2007;27: 135-144
11. Delgado MA, Elmaoued RA, Davis AS, Kyei G, Deretic V. Toll-like

- receptors control autophagy. *EMBO Journal* 2008;27: 1110-1121
12. Deretic V. Autophagy in immunity and cell-autonomous defense against intracellular microbes. *Immunol Rev* 2011;240: 92-104
 13. Lee HK, Lund JM, Ramanathan B, Mizushima N, Iwasaki A. Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells. *Science* 2007; 315: 1398-1401
 14. Shrivastava S, Raychoudhuri A, Steele R, Ray R, Ray RB. Knock-down of autophagy enhances the innate immune response in hepatitis-C virus-infected hepatocytes. *Hepatology* 2011;53: 406-414
 15. Saitoh T, Fujita N, Jang MH, Uematsu S, Yang BG, Satoh T et al. Loss of autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1 β production. *Nature* 2008;456: 264-268
 16. Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VA, Lee SJ, Dolinay T, Lam HC et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat Immunol* 2011;12: 222-230
 17. Jaillon S, Peri G, Delneste Y, Fremaux I, Doni A, Moalli F et al. The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. *J Exp Med* 2007; 204: 793-804
 18. Sangaletti S, Tripodo C, Chiodoni C, Guarnotta C, Cappetti B, Casalini P et al. Neutrophil extracellular traps mediates transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells towards ANCA induction and associated immunity. *Blood* 2012;120: 3007-3018
 19. Brinkmann V, Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. *Nat Rev Microbiol* 2007;5: 577-582
 20. Mitroulis I, Kambas K, Chrysanthopoulou A, Skendros P, Apostolidou E, Kourtzelis et al. Neutrophil extracellular trap formation is associated with IL-1 β and autophagy-related signaling in gout. *PLoS One* 2011;6: e29318-....
 21. Remijsen Q, Vanden Berghe T, Wirawan E, Asselbergh B, Parthoens E, De Rycke R et al. Neutrophil extracellular trap cell death requires both autophagy and superoxide generation. *Cell Res* 2011;21: 290-304
 22. Kambas K, Mitroulis I, Apostolidou E, Girod A, Chrysanthopoulou A, Pneumatikos I et al. Autophagy mediates the delivery of thrombogenic tissue factor to neutrophil extracellular traps in human sepsis. *PLoS One* 2012;7: e45427
 23. Long EO, LaVaute T, Pinet V, Jaraquemada D. Invariant chain prevents the HLA-DR-restricted presentation of a cytosolic peptide. *J Immunol* 1994;153: 1487-94.
 24. Amigorena S, Savina A. Intracellular mechanisms of antigen cross presentation in dendritic cells. *Curr Opin Immunol* 2010;22: 109-117
 25. English L, Chemali M, Duron J, Rondeau C, Laplante A, Gingras D et al. Autophagy enhances the presentation of endogenous viral antigens on MHC class I molecules during HSV-1 infection. *Nat Immunol* 2009;10: 480-487
 26. Jagannath C, Lindsey DR, Dhandayuthapani S, Xu Y, Hunter RL Jr, Eissa NT. Autophagy enhances the efficacy of BCG vaccine by increasing peptide presentation in mouse dendritic cells. *Nat Med* 2009 Mar;15: 267-276
 27. Dengjel J, Schoor O, Fischer R, Reich M, Kraus M, Müller M et al. Autophagy promotes MHC class II presentation of peptides from intracellular source proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102: 7922-7927
 28. Crotzer VL, Blum JS. Autophagy and intracellular surveillance: Modulating MHC class II antigen presentation with stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102: 7779-7780
 29. Schmid D, Pypaert M, Münz C. Antigen-loading compartments for major histocompatibility complex class II molecules continuously receive input from autophagosomes. *Immunity* 2007;26: 79-92
 30. Dengjel J, Schoor O, Fischer R, Reich M, Kraus M, Müller M et al. Autophagy promotes MHC class II presentation of peptides from intracellular source proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102: 7922-7927.
 31. Nedjic J, Aichinger M, Emmerich J, Mizushima N, Klein L. Autophagy in thymic epithelium shapes the T-cell repertoire and is essential for tolerance. *Nature*. 2008;455: 396-400
 32. Li C, Capan E, Zhao Y, Zhao J, Stolz D, Watkins SC et al. Autophagy is induced in CD4+ T cells and important for the growth factor-withdrawal cell death. *J Immunol*. 2006;177: 5163-5168.
 33. McLeod IX, Zhou X, Li QJ, Wang F, He YW. The class III kinase Vps34 promotes T lymphocyte survival through regulating IL-7R α surface expression. *J Immunol*. 2011;187: 5051-5061
 34. Willinger T, Flavell RA. Canonical autophagy dependent on the class III phosphoinositide-3 kinase Vps34 is required for naive T-cell homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109: 8670-8675
 35. Jia W, He YW. Temporal regulation of intracellular organelle homeostasis in T lymphocytes by autophagy. *J Immunol*. 2011;186: 5313-5322
 36. Pua HH, Guo J, Komatsu M, He YW. Autophagy is essential for mitochondrial clearance in mature T lymphocytes. *J Immunol*. 2009;182: 4046-4055
 37. Jia W, Pua HH, Li QJ, He YW. Autophagy regulates endoplasmic reticulum homeostasis and calcium mobilization in T lymphocytes. *J Immunol*. 2011;186: 1564-1574
 38. Miller BC, Zhao Z, Stephenson LM, Cadwell K, Pua HH, Lee HK et al. The autophagy gene ATG5 plays an essential role in B lymphocyte development. *Autophagy*. 2008;4: 309-314
 39. Chaturvedi A, Dorward D, Pierce SK. The B cell receptor governs the subcellular location of Toll-like receptor 9 leading to hyper-responses to DNA-containing antigens. *Immunity*. 2008;28: 799-809
 40. Frangou EA, Bertsias GK, Boumpas DT. Gene expression and regulation in systemic lupus erythematosus. *Eur J Clin Invest*. 2013;43: 1084-1096.
 41. Harley JB, Alarcón-Riquelme ME, Criswell LA, Jacob CO, Kimberly RP, Moser KL, et al.; International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics (SLEGEN). Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PTK, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet* 2008; 40:204-210
 42. 186. Gateva V, Sandling JK, Hom G, Taylor KE, Chung SA, Sun X, et al. A large-scale replication study identifies TNIP1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 and IL10 as risk loci for systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2009; 41:1228-1233
 43. Han JW, Zheng HF, Cui Y, Sun LD, Ye DQ, Hu Z et al. Genome-wide association study in a Chinese Han population identifies nine new susceptibility loci for systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2009; 41:1234-1237

44. Zhou XJ, Lu XL, Lv JC, Yang HZ, Qin LX, Zhao MH, et al. Genetic association of PRDM1-ATG5 intergenic region and autophagy with systemic lupus erythematosus in a Chinese population. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1330-1337
45. Nakou M, Knowlton N, Frank MB, Bertsias G, Osban J, Sandel CE et al. Gene expression in human lupus: bone marrow differentiate active from inactive patients and displays apoptosis and granulopoiesis signatures. *Arthritis Rheum* 2008;58: 3541-3549.
46. Nakou M, Bertsias G, Stagakis I, Centola M, Tassioulas I, Hatzia Apostolou M et al. Gene network analysis of bone marrow mononuclear cells reveals activation of multiple kinase pathways in human systemic lupus erythematosus. *PLoS ONE* 2010;5:e13351
47. Lee DY, Sugden B. The latent membrane protein 1 oncogene modifies B-cell physiology by regulating autophagy. *Oncogene*. 2008;27: 2833-2842.
48. Severa M, Giacomini E, Gafa V, Anastasiadou E, Rizzo F, Corazzari M, et al. EBV stimulates TLR- and autophagy-dependent pathways and impairs maturation in plasmacytoid dendritic cells: implications for viral immune escape. *Eur J Immunol*. 2013;43: 147-158.
49. Paludan C, Schmid D, Landthaler M, Vockerodt M, Kube D, Tuschl T, et al. Endogenous MHC class II processing of a viral nuclear antigen after autophagy. *Science*. 2005;307: 593-596.
50. Rodriguez Rocha H, Garcia Garcia A, Panayiotidis MI, Franco R. DNA damage and autophagy. *Mutat Res*. 2011;711:158-166.
51. Perl A, Gergely Jr P, Nagy G, Koncz A, Banki K. Mitochondrial hyperpolarization: a checkpoint of T-cell life, death and autoimmunity. *Trends Immunol* 2004;25: 360-367.
52. Nagy G, Koncz A, Perl A. T cell activation-induced mitochondrial hyperpolarization is mediated by Ca²⁺- and redox-dependent production of nitric oxide. *J Immunol* 2003;171: 5188-5197.
53. Kis-Toth K, Tsokos GC. Dendritic cell function in lupus: independent contributors or 1081 victims of aberrant immune regulation. *Autoimmunity* 2010;43: 121-130
54. Baumann, I., Kolowos, W., Voll, R. E., Manger, B., Gaipf, U., Neuhuber, W. L., et al. Impaired uptake of apoptotic cells into tangible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2002; 46, 191-201
55. Peng, Y., and Elkon, K. B. (2011) Autoimmunity in MFG-E8-deficient mice is associated with altered trafficking and enhanced cross-presentation of apoptotic cell antigens. *J. Clin. Invest*. 2011;121: 2221-2241
56. Warde N. Autoimmunity: the role of neutrophils in SLE: untangling the NET. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7: 252
57. Remijnsen Q, Vanden BT, Wirawan E, Asselbergh B, Parthoens E, De Rycke R, et al. Neutrophil extracellular trap cell death requires both autophagy and superoxide generation. *Cell Res*. 2011;21(2):290-304
58. Gros F, Arnold J, Page N, Décossas M, Korganow AS, Martin T, et al. Macroautophagy is deregulated in murine and human lupus T lymphocytes. *Autophagy* 2012;8: 1113-1123
59. Caza TN, Talaber G, Perl A. Metabolic regulation of organelle homeostasis in lupus T 979 cells. *Clin Immunol* 2012;144: 200-213
60. Choi AM, Ryter SW, Levine B. Autophagy in human health and disease. *N Engl J Med*. 2013;368: 651-662

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΠΑΠΑΓΟΡΑΣ¹ / ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Α. ΔΡΟΣΟΣ²¹ Ρευματολόγος, Ρευματολογική Κλινική, Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Εργαστήριο Μοριακής Αιματολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη² Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας, Ρευματολογική Κλινική, Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Golimumab, ένας ανταγωνιστής του TNFα που ενηλικιώνεται

Περίληψη

Το golimumab, ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNFα) είναι από τους τελευταίους βιολογικούς παράγοντες που εισήχθησαν στη θεραπευτική των χρόνιων αυτοάνοσων αρθριτίδων και συγκεκριμένα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας και της ψωριασικής αρθρίτιδας. Μετά τις αρχικές μελέτες στις οποίες εκτιμήθηκε, εντός ενός περιορισμένου δείγματος ασθενών και χρονικού πλαισίου, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά του στις παθήσεις αυτές, το φάρμακο συνέχισε να ερευνάται μέσα από την επέκταση στο χρόνο των μελετών αυτών, τη διενέργεια και άλλων κλινικών δοκιμών και τις συστηματικές καταγραφές των κλινικών δεδομένων ασθενών που λαμβάνουν το φάρμακο στην καθημέρα πράξη. Η ανασκόπηση των δεδομένων αυτών, αλλά και η ένταξή τους σε μετα-αναλύσεις και έμμεσες συγκρίσεις ασφάλειας και αποτελεσματικότητας με άλλους αντι-TNFα παράγοντες δείχνει γενικά πως το golimumab έχει παρόμοια χαρακτηριστικά αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, όπως και τα παλαιότερα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του TNFα. Ιδιαιτερότητα του golimumab ωστόσο είναι η δυνατότητα αυτοχορήγησης με υποδόρια ένεση μια φορά μηνιαίως, ένα δοσολογικό σχήμα που επιφέρει ελάχιστη επιβάρυνση στη ζωή των ασθενών.

Όροι Ευρετηρίου

Golimumab, παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, θεραπεία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες η Ρευματολογία έχει δει εκπληκτικές προόδους στη βασική έρευνα, τα αποτελέσματα των οποίων τάχιστα αξιοποιήθηκαν στη διαγνωστική και θεραπευτική των αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων. Ανάμεσα στις προόδους αυτές, χαρακτηριστική είναι η ανάδειξη του ρόλου των κυτταροκινών, με πρωταρχικό τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNFα) στην παθογένεση των χρόνιων φλεγμονωδών αρθριτίδων¹ η οποία οδήγησε σχεδόν άμεσα στην πρώτη επιτυχημένη κλινική δοκιμή ενός συνθετικού αντισώματος κατά του TNFα (infliximab) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ)². Αυτή ήταν και η αυγή της «Εποχής των Βιολογικών» στη Ρευματολογία, αφού από τότε μέχρι σήμερα έχουν παρασκευασθεί και λάβει έγκριση προς θεραπευτική χρήση στη ΡΑ (που διαθέτει και τη μεγαλύτερη γκάμα φαρμάκων μέχρι στιγμής) ακόμη τέσσερις ανταγωνιστές του TNFα (etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab), ένας ανταγωνιστής της ιντερλευκίνης-1 (IL-1, anakinra) και της IL-6 (tocilizumab), ένας τροποποιητής της συνδιέγερσης των Τ-λεμφοκυττάρων (abatacept) και ένα αντίσωμα που εξαλείφει τα Β-λεμφοκύτταρα (rituximab). Η σχέση κόστους/ωφέλειας των θεραπειών αυτών έχει πυροδοτήσει μια αδιάκοπη συζήτηση στη Ρευματολογι-

κή κοινότητα σχετικά με το βέλτιστο πλαίσιο χρήσης τους που έχει οδηγήσει στη διαμόρφωση και συνεχή επικαιροποίηση συστάσεων από εθνικές και διεθνείς Ρευματολογικές επιστημονικές εταιρείες³⁻⁷.

Είναι αυτόνοτο ότι το προφίλ ενός φαρμάκου διαμορφώνεται αρχικά από τις μελέτες με τις οποίες έλαβε έγκριση κυκλοφορίας και τα χαρακτηριστικά της γενικότερης φαρμακευτικής κατηγορίας στην οποία υπάγεται, αλλά στη συνέχεια εμπλουτίζεται από τα δεδομένα που συλλέγονται από το συνεχιζόμενο πρόγραμμα κλινικών δοκιμών, τις συστηματικές καταγραφές (registries), από την εμπειρία της καθ' ημέρα χρήσης και τις αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρακάτω θα ανασκοπηθούν τα δεδομένα που προέρχονται από τις κλινικές δοκιμές μετά τις αρχικές εγκριτικές μελέτες και από τα αρχεία συστηματικής καταγραφής και αφορούν το golimumab, τον τελευταίο (μαζί με το certolizumab pegol) από τους αντι-TNFα παράγοντες που έχει διατεθεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Το golimumab είναι ένα IgG₁κ μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του TNFα. Έχει παρασκευασθεί με ανοσοποίηση κατά του ανθρώπινου TNFα ποντικών διαγονιδιακών για ανθρώπινες αλληλουχίες IgG. Το προκύψαν αντίσωμα αποτελείται πλήρως από ανθρώπινες αλληλουχίες και έχει συγγένεια με τον TNFα συγκρίσιμη με του etanercept, μεγαλύτερη από του infliximab και στατιστικώς μεγαλύτερη από του adalimumab. In vitro, το ίδιο βιολογικό αποτέλεσμα παράγεται με συγκεντρώσεις golimumab 3 φορές χαμηλότερες σε σχέση με το infliximab και το adalimumab⁸.

Στην Ευρώπη έχει εγκριθεί (σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, MTX) για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια ως σοβαρή ενεργό ΡΑ μετά την αποτυχία των συνθετικών τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων (DMARDs), αλλά και ασθενών με σοβαρή ενεργό και προοδευτική ΡΑ που δεν έχουν προηγουμένως λάβει MTX. Επίσης ενδείκνυται (με ή χωρίς MTX) για τη θεραπεία ενηλίκων με ενεργή και προοδευτική ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί προηγουμένως σε συνθετικά DMARDs, καθώς και ασθενών με σοβαρή ενεργή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ) μετά την αποτυχία των μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ). Το φάρμακο χορηγείται μια φορά μηνιαίως με υποδόρια ένεση σε δόση 50 mg. Η βιοδιαθεσιμότητα μετά από υποδόρια χορήγηση είναι περίπου 51% και η επίτευξη σταθερής κατάστασης στις

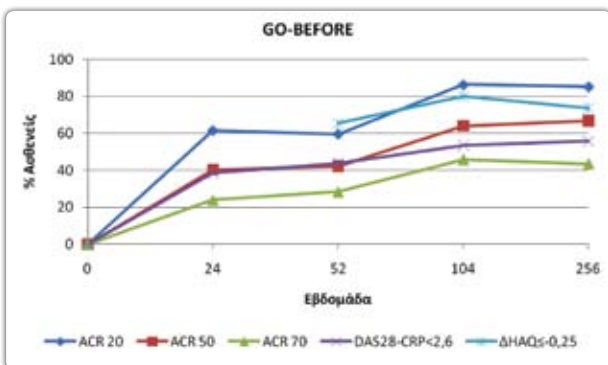
συγκεντρώσεις του ορού επέρχεται στις 12 εβδομάδες. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 12±3 ημέρες με τη φαινόμενη κάθαρση να μειώνεται κατά 36% σε ασθενείς που λαμβάνουν MTX⁹⁻¹⁰.

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

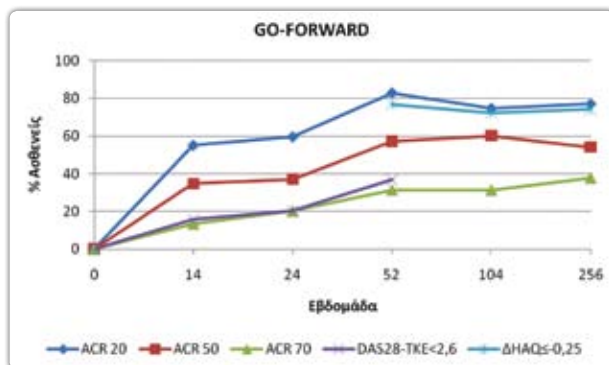
Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Στο πλαίσιο τυχαιοποιημένων διπλά τυφλών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών το golimumab έχει ελεγχθεί σε 3 κατηγορίες ασθενών με ΡΑ: σε ασθενείς με ενεργό νόσο που δεν είχαν προηγουμένως λάβει MTX (GO-BEFORE), με ενεργό νόσο παρά τη λήψη MTX (GO-FORWARD) και σε ασθενείς με ενεργό νόσο στους οποίους είχε προηγουμένως αποτύχει τουλάχιστον ένας αντι-TNFα παράγοντας (GO-AFTER). Ο σχεδιασμός και των 3 μελετών ήταν παρόμοιος. Στην GO-BEFORE και την GO-FORWARD οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 4 ομάδες (Golimumab 50 mg/4 εβδομάδες+MTX, Golimumab 100 mg/4 εβδομάδες+MTX, Golimumab 100 mg/4 εβδομάδες+εικονική MTX, MTX+εικονικό Golimumab). Στην GO-AFTER η χρήση MTX ή άλλου DMARD δεν απαιτείτο από το πρωτόκολλο και οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 3 ομάδες (Golimumab 50 mg/4 εβδομάδες, Golimumab 100 mg/4 εβδομάδες ή εικονικό Golimumab).

Εστιάζοντας στα πρωτογενή καταληκτικά σημεία και στην εγκεκριμένη δόση του golimumab μόνο, τα αποτελέσματα των διπλά τυφλών περιόδων των μελετών είχαν επιγραμματικά ως εξής: στη GO-BEFORE 40,3% των ασθενών που έλαβαν golimumab 50 mg+MTX πέτυχαν ACR 50 απάντηση την 24η εβδομάδα, συγκριτικά με 29,4% των ασθενών που έλαβαν MTX μόνο (p=0,042)¹¹. Την 52η εβδομάδα το μέσο το van der Heijde-Sharp Score (vdHSS) αυξήθηκε κατά 0,74±5,23 στην ομάδα golimumab 50 mg+MTX και κατά 1,37±4,56 στην ομάδα που έλαβε μόνο MTX (p=0,015)¹². Στην GO-FORWARD, 55,1% των ασθενών υπό golimumab 50 mg+MTX πέτυχαν ACR 20 απάντηση τη 14η εβδομάδα συγκριτικά με 33,1% των ασθενών που έλαβαν μόνο MTX (p=0,001). Την 24η εβδομάδα η διάμεση μεταβολή του Ερωτηματολογίου Εκτίμησης Υγείας (HAQ) ήταν -0,38 για την ομάδα υπό golimumab 50mg+MTX και -0,13 για όσους έλαβαν μόνο MTX (p≤0,001)¹³. Τέλος, στην GO-AFTER 35% και 18% των ασθενών που έλαβαν golimumab 50 mg ή εικονικό φάρμακο αντίστοιχα πέτυχαν ACR 20 απάντηση τη 14η εβδομάδα (p=0,0006), ενώ για την 24η εβδομάδα τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 34% και 17% (p=0,0005)¹⁴.



εικόνα 1. Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του golimumab κατά την ανοικτή επέκταση της μελέτης GO-BEFORE στην ομάδα των ασθενών που κατά την έναρξη τυχαιοποιήθηκαν σε golimumab 50 mg + MTX και συνέχισαν να λαμβάνουν golimumab μέχρι την εβδομάδα 252.



εικόνα 2. Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του golimumab κατά την ανοικτή επέκταση της μελέτης GO-FORWARD στην ομάδα των ασθενών που κατά την έναρξη τυχαιοποιήθηκαν σε golimumab 50 mg + MTX και συνέχισαν να λαμβάνουν golimumab μέχρι την εβδομάδα 252.

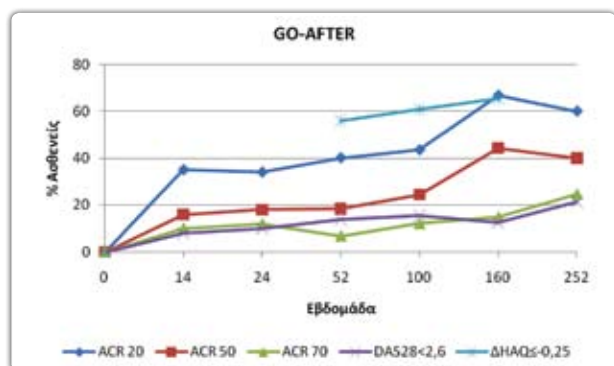
Μετά το τέλος της διπλά τυφλής περιόδου (στις 52 εβδομάδες για την GO-BEFORE και τη GO-FORWARD και στις 24 εβδομάδες για την GO-AFTER) οι ασθενείς μπορούσαν να ενταχθούν σε μια ανοικτή επέκταση της μελέτης συνολικά 5 ετών κατά την οποία θα λάμβαναν Golimumab 50 ή 100 mg/4 εβδομάδες. Κατά τη διάρκεια της επέκτασης υπήρχε η δυνατότητα τροποποίησης των συγχωρηγούμενων γλυκοκορτικοειδών και της MTX και αλλαγής (συνολικά μία φορά) από golimumab 50 mg σε 100 mg ή το αντίστροφο.

Στη μελέτη GO-BEFORE, από τους αρχικά 634 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, 419 (66,1%) συνέχισαν τη θεραπεία μέχρι την εβδομάδα 252, ενώ 215 αποχώρησαν (από τους οποίους 111 λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και 23 για απώλεια αποτελεσματικότητας). Όπως φαίνεται στην **Εικόνα 1**, το φάρμακο διατηρεί ικανοποιητική κλινική αποτελεσματικότητα στους ασθενείς που συνέχισαν τη λήψη του για 5 χρόνια. Στο ακτινολογικό επίπεδο, η μέση μεταβολή του vdHSS (σε σχέση με την εκκίνηση) την εβδομάδα 104 ήταν -0,03 στην ομάδα που είχε τυχαιοποιηθεί σε golimumab 50 mg + MTX, 0,94 στην ομάδα που στην αρχή είχε λάβει μόνο MTX (και την 52η εβδομάδα έλαβε επιπρόσθετα golimumab) και 2,54 σε όσους από την αρχή είχαν λάβει μονοθεραπεία με golimumab 100 mg. Στην πενταετία οι αντίστοιχες μέσες μεταβολές ήταν 0,7, 2,3 και 1,8 δείχνοντας ότι ο συνδυασμός golimumab με MTX από την αρχή προσέφερε ακτινολογικά μεγαλύ-

τερο όφελος από ότι η αρχική μονοθεραπεία με MTX ή golimumab¹⁵⁻¹⁶. Τα αποτελέσματα αυτά άλλωστε είναι σε συμφωνία και με ανάλογα ευρήματα από μελέτες με το adalimumab¹⁷⁻¹⁸.

Στη μελέτη GO-FORWARD, από τους αρχικά 444 τυχαιοποιημένους ασθενείς, 313 (70,5%) συνέχισαν τη θεραπεία μέχρι την εβδομάδα 252, ενώ 131 αποχώρησαν (από τους οποίους 64 λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και 25 για απώλεια αποτελεσματικότητας). Όπως φαίνεται στην **Εικόνα 2**, το φάρμακο διατηρεί ικανοποιητική αποτελεσματικότητα και στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν golimumab, διότι είχαν προηγουμένως αποτύχει στη MTX, και συνέχισαν να το λαμβάνουν για 5 χρόνια. Στο ακτινολογικό επίπεδο, αν και κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής φάσης δε φάνηκε ο αρχικός συνδυασμός golimumab με MTX ή η μονοθεραπεία με golimumab 100 mg να υπερέχουν έναντι της αρχικής μονοθεραπείας με MTX, τόσο στα 2 όσο και στα 5 χρόνια η ομάδα του αρχικού συνδυασμού golimumab 50 mg +MTX υπερέχει αριθμητικά σε σχέση με τις άλλες 2 ομάδες, αναφορικά με τη μεταβολή του vdHSS^{12, 19-21}.

Τέλος στη μελέτη GO-AFTER, από τους αρχικά 459 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, 183 (39,9%) συνέχισαν τη θεραπεία μέχρι την εβδομάδα 252, ενώ 276 αποχώρησαν (από τους οποίους 86 λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και 107 για απώλεια αποτελεσματικότητας). Η αποτελεσματικότητα του golimumab σε αυτήν την



Εικόνα 3. Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του golimumab κατά την ανοικτή επέκταση της μελέτης GO-AFTER στην ομάδα των ασθενών που κατά την έναρξη τυχαιοποιήθηκαν σε golimumab 50 mg και συνέχισαν να λαμβάνουν golimumab μέχρι την εβδομάδα 252.

ομάδα ασθενών που είχαν προηγουμένως αποτύχει σε τουλάχιστον 1 αντι-TNFα παράγοντα είναι γενικότερα χαμηλότερη και τα ποσοστά των ασθενών που αποχώρησαν διαχρονικά, κυρίως λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας, υψηλότερα από ότι στις προηγούμενες δύο μελέτες (**Εικόνα 3**). Καλύτερη απάντηση στο golimumab στη διπλά τυφλή φάση φαίνεται πως είχαν οι ασθενείς που είχαν λάβει έναν παρά δύο ή τρεις αντι-TNFα παράγοντες, ιδίως αν ο παράγοντας αυτός ήταν το etanercept ή το infliximab²². Πάντως, φαίνεται ότι το ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν μέτρια προς υψηλή κλινική ανταπόκριση από τον τρίτο μήνα της θεραπείας παραμένει σχετικά σταθερό σε όλη την πενταετία της ανοικτής επέκτασης²³⁻²⁴.

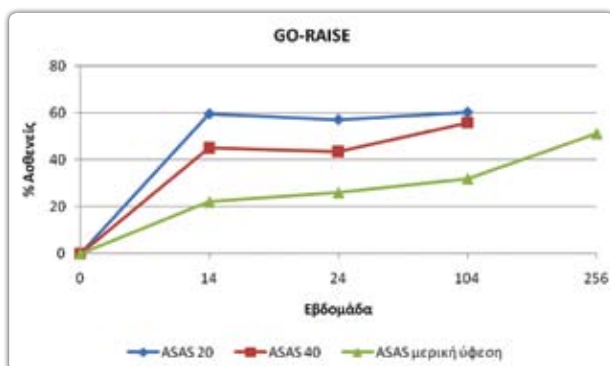
Επιπρόσθετα στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, πρόσφατα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης GO-MORE, της οποίας ο σχεδιασμός προσομοιώνει περισσότερο την καθημέρα κλινική πράξη σε σχέση με τα προηγούμενα πιο «αποστειρωμένα» πρωτόκολλα. Πρόκειται για μια κλινική δοκιμή ανοικτής ετικέτας στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με ενεργό PA παρά τη χρήση DMARDs ή και γλυκοκορτικοειδών οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως λάβει κάποιο βιολογικό παράγοντα. Οι ασθενείς έλαβαν golimumab 50 mg μηνιαίως επιπλέον στην ήδη λαμβανόμενη αντιρρευματική αγωγή και η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του golimumab θα εκτιμώνταν στους 6 μήνες. Συνολικά περιλήφθηκαν 3280

ασθενείς από τους οποίους 51,4% λάμβαναν μονοθεραπεία με MTX, 27,6% MTX σε συνδυασμό με ανθελονεοπλαστικό ή/και σουλφασαλαζίνη ή λεφλουνομίδη, 9,3% λάμβαναν μονοθεραπεία με λεφλουνομίδη και 11,7% άλλους συνδυασμούς DMARDs.

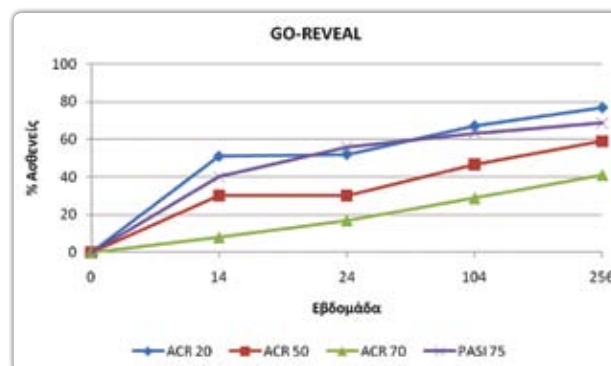
Στους 6 μήνες, μέτρια απάντηση κατά την Ευρωπαϊκή Ένωση κατά του Ρευματισμού (EULAR) πέτυχε το 46,1% των ασθενών, καλή απάντηση κατά EULAR το 35,98% και ύφεση (DAS28-CRP<2,6) το 32,47%. Υπήρχε μια σταδιακή αύξηση της αποτελεσματικότητας από το 2ο ως τον 6ο μήνα. Δεν φάνηκε κάποια διαφορά στην απάντηση των ασθενών ανάλογα με το αν λάμβαναν μονοθεραπεία με MTX ή λεφλουνομίδη ή συνδυασμό MTX+DMARDs. Επίσης, δεν υπήρχε διαφορά στην απάντηση ανάλογα με τη χρήση γλυκοκορτικοειδών ούτε με τη δόση της MTX, σε όσους ασθενείς λάμβαναν MTX. Τέλος, η ασφάλεια του φαρμάκου ήταν παρόμοια είτε αυτό χορηγήθηκε σε συνδυασμό με MTX ή με λεφλουνομίδη²⁵.

Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα

Η μελέτη GO-RAISE ήταν μια διπλά τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή στην οποία ασθενείς με ενεργό ΑΣ (βάσει των κριτηρίων της Νέας Υόρκης του 1984²⁶, τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες: Golimumab 50 mg/4 εβδομάδες, Golimumab 100 mg/4 εβδομάδες ή εικονικό Golimumab. Στατιστικά περισσότεροι ασθενείς υπό golimumab 50 mg ή 100 mg από ότι ασθενείς σε εικονικό φάρμακο πέτυχαν 20% βελτίωση σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης της ΑΣ (ASAS) στις 14 εβδομάδες (πρωτογενές καταληκτικό σημείο), όπως επίσης και στις 24 εβδομάδες. Ακόμη, καθεμιά από τις ομάδες του golimumab πέτυχαν σημαντικά συχνότερα ASAS 40, ASAS 5/6 και μερική ύφεση κατά ASAS τόσο τη 14^η, όσο και την 24^η εβδομάδα σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου²⁷. Μετά την 24^η εβδομάδα, οι ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο μπορούσαν να μεταταγούν σε golimumab σε μια επέκταση της μελέτης η οποία παρέμενε τυφλή ως προς τη δόση του golimumab (50mg ή 100 mg) μέχρι την εβδομάδα 104 και συνέχισε ως ανοικτή για 5 συνολικά έτη. Από τους 355 (71,5%) ασθενείς που έλαβαν αρχικά θεραπεία, 254 συνέχισαν ως την εβδομάδα 252 και 101 αποσύρθηκαν (33 λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και 35 λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας). Όπως φαίνεται στην **Εικόνα 4**, το golimumab συνέχισε να είναι αποτελεσματικό σε ικανοποιητικό ποσοστό των ασθενών που το έλαβαν συνεχώς για 5 έτη²⁸⁻²⁹.



εικόνα 4. Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του golimumab κατά την ανοικτή επέκταση της μελέτης GO-RAISE στην ομάδα των ασθενών που κατά την έναρξη τυχαιοποιήθηκαν σε golimumab 50 mg και συνέχισαν να λαμβάνουν golimumab μέχρι την εβδομάδα 252.



εικόνα 4. Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα του golimumab κατά την ανοικτή επέκταση της μελέτης GO-REVEAL στην ομάδα των ασθενών που κατά την έναρξη τυχαιοποιήθηκαν σε golimumab 50 mg και συνέχισαν να λαμβάνουν golimumab μέχρι την εβδομάδα 252.

Στο επίπεδο της απεικόνισης, τη 14^η εβδομάδα καθεμιά από τις 2 δόσεις του golimumab πέτυχε στατιστικά μεγαλύτερη μείωση της φλεγμονής στην απεικόνιση της σπονδυλικής στήλης με μαγνητικό συντονισμό (MRI), σε σχέση με το εικονικό φάρμακο με την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου να διατηρείται και στον επαναληπτικό έλεγχο που έγινε την 104^η εβδομάδα³⁰. Ωστόσο, στο οστικό-δομικό επίπεδο, η συνεχής χορήγηση του φαρμάκου σε οποιαδήποτε από τις 2 δόσεις (50 mg ή 100 mg) για 3^{1/2}-4 έτη δεν ανέστειλε την ακτινολογική εξέλιξη, όπως αποτυπώνεται με τον τροποποιημένο σπονδυλικό δείκτη του Stoke για την ΑΣ (mSASSS)³¹. Αυτό είναι συμβατό με την εμπειρία και από τους άλλους αντι-TNFα παράγοντες³²⁻³⁴, αν και νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι η μακροχρόνια «πέραν της τετραετίας» αναστολή του TNFα με infliximab σε ασθενείς με ΑΣ ενδεχομένως συνδέεται τελικά με κάμψη του ρυθμού ακτινολογικής εξέλιξης³⁵. Μένει αυτό να επιβεβαιωθεί μέσα από τη μακροχρόνια παρακολούθηση και άλλων ασθενών που θεραπεύονται μακροχρονίως, καθώς και με άλλους ανταγωνιστές του TNFα, συμπεριλαμβανομένου του golimumab. Αναφορικά με τις υπόλοιπες εκδηλώσεις της σπονδυλαρθρίτιδας (φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα), νέα δεδομένα έχουν προστεθεί το τελευταίο διάστημα για το golimumab. Καταρχάς, με βάση τυχαιοποιημένες διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης 2 και

3, το golimumab είναι αποτελεσματικό στην επαγωγή και διατήρηση της ύφεσης ασθενών με ενεργό ελκώδη κολίτιδα παρά τη συμβατική αγωγή³⁶⁻³⁷. Περαιτέρω, εντός του 2013 τόσο ο αμερικανικός οργανισμός φαρμάκων (FDA), όσο και ο ευρωπαϊκός (EMA) ενέκριναν τη χρήση του golimumab (με διαφορετικό δοσολογικό σχήμα από ότι στη Ρευματολογία) σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ελκώδη κολίτιδα οι οποίοι έχουν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία στη συμβατική θεραπεία⁹. Από την άλλη, η οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα αποτελεί μια από τις συχνότερες εξωαρθρικές εκδηλώσεις των σπονδυλαρθρίτιδων με επιπολασμό στην ΑΣ περίπου 33%³⁸. Θεραπευτικά, μετά την αποτυχία των τοπικών οφθαλμολογικών θεραπειών έχουν χρησιμοποιηθεί και οι ανταγωνιστές του TNFα. Ωστόσο, αν και η αποτελεσματικότητα αναφορικά με την πρόσβολή του αξονικού σκελετού είναι συγκρίσιμη μεταξύ των τριών παλαιότερων αντι-TNFα φαρμάκων, φαίνεται ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα (infliximab, adalimumab) υπερτερούν έναντι του διαλυτού υποδοχέα (etanercept) στην πρόληψη νέων επεισοδίων ραγοειδίτιδας³⁹⁻⁴⁰. Αν και η εμπειρία με το golimumab στη ραγοειδίτιδα της σπονδυλαρθρίτιδας είναι ακόμη περιορισμένη, υπάρχουν αναφορές περιστατικών και αναδρομικές μελέτες με επιτυχή θεραπεία ασθενών με golimumab των οποίων η ραγοειδίτιδα ήταν ανθεκτική σε άλλους ανταγωνιστές του TNFα⁴¹⁻⁴².

πίνακας 1. Σύνοψη της επίπτωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) κατά τη διπλά τυφλή φάση των εγκριτικών μελετών του golimumab, καθώς και της μελέτης ανοικτής ετικέτας GO-MORE. Τα δεδομένα αφορούν την 24η εβδομάδα κάθε μελέτης και τους ασθενείς που εκτέθηκαν σε golimumab 50 mg ή εικονικό φάρμακο.

ΜΕΛΕΤΗ	GOLIMUMAB 50 mg		ΕΙΚΟΝΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΟ	
	ΟΛΕΣ ΟΙ ΑΕ	ΣΟΒΑΡΕΣ ΑΕ	ΟΛΕΣ ΟΙ ΑΕ	ΣΟΒΑΡΕΣ ΑΕ
GO-BEFORE	81,6	6,3	72,5	6,9
GO-FORWARD	41	4,2	66,4	3,7
GO-AFTER	66	7	72	10
GO-RAISE	84,8	3,6	76,6	6,5
GO-REVEAL	68	2	59	6
GO-MORE	56	5,7	-	-

Οι τιμές είναι %

Ψωριασική Αρθρίτιδα

Το golimumab δοκιμάστηκε σε ασθενείς με ενεργό ΨΑ (παρά τη λήψη συνθετικών DMARDs ή ΜΣΑΦ) στα πλαίσια μιας διπλά τυφλής τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης, της GO-REVEAL. Στη μελέτη αυτή, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν Golimumab 50 mg/4 εβδομάδες, Golimumab 100 mg/4 εβδομάδες ή εικονικό Golimumab. Στις 14 εβδομάδες 51% των ασθενών υπό golimumab 50 mg και 45% αυτών υπό golimumab 100 mg πέτυχαν απάντηση ACR 20 (πρωτογενές καταληκτικό σημείο), συγκριτικά με 9% αυτών υπό εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$ και για τις 2 συγκρίσεις). Ανάλογες διαφορές παρατηρήθηκαν και για τις απαντήσεις ACR 50 και ACR 70, ενώ η υπεροχή του golimumab παρατηρείτο και στις 24 εβδομάδες. Επίσης, οι ασθενείς υπό golimumab είχαν καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την ενθεσίτιδα, την έκταση και σοβαρότητα της δερματικής προσβολής και την προσβολή των ονύχων⁴³⁻⁴⁴. Μετά την 24η εβδομάδα, οι ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο μπορούσαν να μεταταγούν σε golimumab σε μια επέκταση της μελέτης η οποία παρέμενε τυφλή ως προς τη δόση του golimumab (50mg ή 100 mg) μέχρι την εβδομάδα 52 και συνέχισε ως ανοικτή για 5 συνολικά έτη.

Από τους 405 αρχικά τυχαιοποιημένους ασθενείς, 335 συνέχισαν ως την εβδομάδα 104 και 279 (68,9%) ως την εβδομάδα 252. 12% διέκοψαν το φάρμακο λόγω

ανεπιθύμητων ενεργειών. Όπως φαίνεται στην **Εικόνα 5**, το golimumab διατήρησε την αποτελεσματικότητά του, τόσο στις αρθρώσεις, όσο και στο δέρμα σε όλη τη διάρκεια της πενταετίας για τους ασθενείς που παρέμειναν στη θεραπεία. Επίσης, τις πρώτες 104 εβδομάδες, η ακτινολογική εξέλιξη ήταν μικρότερη στους ασθενείς που έλαβαν golimumab, ιδίως σε συνδυασμό με MTX. Ωστόσο, η κλινική αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια είτε οι ασθενείς λάμβαναν MTX είτε όχι⁴⁵⁻⁴⁷.

Σε μια σύνοψη των μακροχρόνιων αποτελεσμάτων των GO-FORWARD, GO-RAISE και GO-REVEAL από την οπτική του ασθενούς, φαίνεται ότι η θεραπεία και των τριών παθήσεων με golimumab για 5 έτη είχε ως συνέπεια σταθερή βελτίωση της λειτουργικότητας, διατήρηση της ικανότητας για εργασία σε πάνω από 95% των ασθενών και ακόμη την ανάκτησή της σε σημαντικό ποσοστό από όσους προηγουμένως της είχαν απωλέσει, ενώ παράλληλα υπήρξε μείωση της χρήσης υπηρεσιών υγείας⁴⁸.

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του golimumab είναι γενικά συμβατό με αυτό των υπόλοιπων αντι-TNF α παραγόντων. Στη διάρκεια της διπλά τυφλής φάσης των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα που έλαβε 50 mg golimumab κυμάνθηκαν μεταξύ 41-85%

και οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε 2-7% (**Πίνακας 1**). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι λοιμώξεις, κυρίως του ανώτερου αναπνευστικού, οι οποίες στη μεγάλη πλειοψηφία δεν αξιολογούνταν ως σοβαρές. Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ανέφεραν λιγότεροι από 5-6% των ασθενών υπό golimumab 50 mg, οι οποίες σπανιότατα ήταν σοβαρές και δεν αποτέλεσαν ποτέ αιτία διακοπής του φαρμάκου^{11, 13-14, 27, 43}. Αργότερα, κατά την ανοικτή επέκταση των μελετών, μέχρι τα 5 συνολικά έτη έκθεσης στο φάρμακο, αλλά και στην πολυπληθή μελέτη GO-MORE δεν ανέκυψε κάποιο νέο σήμα σχετικά με το προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου. Ειδικά για τις σοβαρές λοιμώξεις, η επίπτωσή τους (ανά 100 ασθενείς-έτη, 95% CI) στα 2 πρώτα έτη των μελετών στους ασθενείς υπό golimumab 50 mg ήταν: GO-BEFORE 4,28 (2,45-6,95), GO-FORWARD 2,24 (0,9-4,62), GO-AFTER 5,79 (3,24-9,95), GO-RAISE 0,93 (0,19-2,72), GO-REVEAL 0,84 (0,17-2,45)^{15, 20, 23, 28, 45}. Σημειωτέον ότι μεταξύ των παραπάνω λοιμώξεων περιλαμβάνονται και 15 περιπτώσεις φυματίωσης, παρά το ότι οι ασθενείς αρχικά είχαν ελεγχθεί για λανθάνουσα φυματίωση και όσοι ανευρίσκονταν θετικοί λάμβαναν αντιφυματική θεραπεία.

Η επίπτωση των αντι-golimumab αντισωμάτων μέχρι τα 5 έτη παρακολούθησης ήταν 7,7-9,7% στις μελέτες της PA^{16, 21, 24} και 6% στην GO-REVEAL⁴⁷. Αντίστοιχα δεδομένα υπάρχουν για τη GO-RAISE μόνο στις 24 εβδομάδες²⁷, οπότε 4,1% των ασθενών βρέθηκαν θετικοί σε αντι-golimumab αντισώματα. Σε μια μετα-ανάλυση για την επίπτωση των αντι-αντι-TNFα αντισωμάτων σε όλες τις ενδείξεις τους, η οποία περιέλαβε και 2 μελέτες του golimumab, η επίπτωση των αντι-golimumab αντισωμάτων εκτιμήθηκε σε 4%. Σε αντίθεση με το infliximab και το adalimumab, η παρουσία αντι-φαρμακευτικών αντισωμάτων δε φάνηκε να επηρεάζει την κλινική του αποτελεσματικότητα, αλλά αυτό μάλλον οφείλεται στο μικρό όγκο των δεδομένων για το golimumab⁴⁹. Από την άλλη, σε μια μικρή σειρά ασθενών με PA υπό golimumab φάνηκε μια οριακά στατιστικώς σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του φαρμάκου και την παρατηρούμενη κλινική αποτελεσματικότητα. Στην ίδια σειρά, από τους 38 ασθενείς, 3 είχαν αντι-golimumab αντισώματα στους οποίους τα επίπεδα του φαρμάκου ήταν χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα και οι ίδιοι δεν είχαν κλινική απόκριση⁵⁰.

ΣΥΓΚΡΙΣΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΟΥΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Μέχρι στιγμής άμεσες συγκρίσεις μεταξύ του

golimumab και άλλων βιολογικών φαρμάκων στα πλαίσια κλινικής δοκιμής δεν έχουν δημοσιευθεί σε καμιά από τις ρευματολογικές ενδείξεις του. Ωστόσο, το golimumab έχει περιληφθεί στις πιο πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις και έμμεσες συγκρίσεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των βιολογικών παραγόντων σε ασθενείς με PA, ΑΣ ή ΨΑ.

Αρκετές μετα-αναλύσεις έχουν δημοσιευθεί για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των βιολογικών παραγόντων σε ασθενείς με PA μετά την αποτυχία των συνθετικών DMARDs ή/και αντι-TNFα παραγόντων⁵¹⁻⁵⁷. Σε γενικές γραμμές, αυτές αναδεικνύουν σε ορισμένα από τα ποικίλα καταληκτικά σημεία που εστιάζουν κάποιες διαφοροποιήσεις στα διάφορα ζεύγη σύγκρισης βιολογικών παραγόντων. Έτσι οι Schmitz και συν. βρήκαν ότι σε ασθενείς με PA και αποτυχία στη MTX το golimumab δε διέφερε από το infliximab και το adalimumab στην πιθανότητα επίτευξης ACR 20 και ACR 50 απάντησης στους 6 μήνες, ήταν όμως στατιστικά λιγότερο αποτελεσματικό από το etanercept ως προς το ACR 20 και το certolizumab ως προς τα ACR 20 και ACR 50⁵⁴. Ωστόσο, οι Kristensen και συν. μετα-αναλύοντας 5 μελέτες σε ασθενείς με PA και προηγούμενη αποτυχία στη MTX βρήκαν ότι το golimumab 50 mg είχε τον υψηλότερο εκτιμώμενο δείκτη ωφέλειας/κινδύνου με μια αναλογία 235 ασθενών που ωφελούνται σε σχέση με 1 που διακόπτει λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας, τη στιγμή που η αναλογία αυτή για τα certolizumab, abatacept και tocilizumab ήταν 13, 12 και 11 αντίστοιχα. Από την άλλη, σε ασθενείς με PA που είχαν αποτύχει σε προηγούμενο ανταγωνιστή του TNFα, οι Schoels και συν. βρήκαν ότι το golimumab είχε στατιστικά μικρότερη πιθανότητα επίτευξης απάντησης ACR 20 (αλλά όχι ACR 50 ή ACR 70) στους 6 μήνες σε σχέση με το rituximab, το abatacept ή το tocilizumab, αλλά και μικρότερη πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών⁵². Σε άλλη μετα-ανάλυση, προκύπτει ότι το golimumab δεν είχε αυξημένο κίνδυνο διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, ενώ τα υπόλοιπα μονοκλωνικά αντι-TNFα αντισώματα είχαν αυξημένο κίνδυνο και το etanercept μειωμένο (πάντα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο)⁵³. Τέλος, μεταξύ των ασθενών με PA που ωφελούνται από το δημόσιο σύστημα ασφάλισης των ΗΠΑ (Medicare) και έλαβαν βιολογική θεραπεία τα τελευταία έτη, φαίνεται ότι ο κίνδυνος νοσηλείας εξαιτίας λοίμωξης (λαμβάνοντας ως μέτρο σύγκρισης το abatacept) ήταν μεγαλύτερος με το infliximab, το

etanercept ή το rituximab όχι όμως με το golimumab, το adalimumab, το certolizumab ή το tocilizumab⁵⁸. Στην ΑΣ, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση και έμμεση σύγκριση όλων των αντι-TNFα παραγόντων (πλην του certolizumab) δεν ανέδειξε σημαντικές διαφορές μεταξύ των φαρμάκων στις εγκεκριμένες δόσεις αναφορικά με την αποτελεσματικότητα (ASAS 20) στους 3 μήνες⁵⁹.

Σχετικά με την ΨΑ, μια μετα-ανάλυση και έμμεση σύγκριση των αντι-TNFα παραγόντων (εκτός certolizumab), λαμβάνοντας ως μέτρο σύγκρισης το infliximab, έδειξε ότι το golimumab και το adalimumab δε διέφεραν στατιστικά από το infliximab σε όλες τις εκβάσεις που εξετάστηκαν (ACR 20/50/70, Psoriatic Arthritis Response Criteria [PsARC] στους 3 ή 6 μήνες), ενώ το etanercept υστερούσε σε σχέση με το infliximab ως προς το ACR 70 την 24^η εβδομάδα. Αναφορικά με το δέρμα, το infliximab υπερείχε ως προς το golimumab και το adalimumab ως προς το PASI 50 τον 3^ο μήνα, αλλά όχι πια ως προς PASI 50 ή 75 τον 6ο μήνα. Αντίθετα, το etanercept υστερούσε τον 6^ο μήνα σε σχέση με το infliximab ως προς το PASI 50 και 75. Η επίπτωση των συνθηθέστερων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμη μεταξύ όλων των παραγόντων που εξετάστηκαν, αν και το etanercept σχετιζόταν στατιστικά συχνότερα με αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης σε σχέση με το adalimumab και το golimumab⁶⁰. Ωστόσο, μια άλλη μετα-ανάλυση και έμμεση σύγκριση των ίδιων αντι-TNFα φαρμάκων δεν έδειξε στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ τους στην αποτελεσματικότητα⁶¹.

Ένα θέμα έντονης συζήτησης είναι η πιθανή σχέση αντι-TNFα θεραπείας και ανάπτυξης νεοπλασιών. Μέχρι στιγμής έχουν δημοσιευθεί 5 μετα-αναλύσεις που αφορούν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου γενικά ή συγκεκριμένων νεοπλασιών με τη χρήση αντι-TNFα παραγόντων (συμπεριλαμβανομένου του golimumab): 3 σε ασθενείς με ΡΑ⁶²⁻⁶⁴, μία σε ασθενείς με ΨΑ⁶⁵ και 1 σε όλες τις ενδείξεις⁶⁶. Καμιά από τις μελέτες αυτές δεν έχει καταδείξει, τουλάχιστον μέχρι στιγμής, στατιστικώς αυξημένο κίνδυνο νεοπλασίας στους ασθενείς που θεραπεύονται με αυτά τα φάρμακα, ενώ επίσης δε φαίνεται κάποιο από τα φάρμακα αυτά να διαφοροποιείται σε σχέση με τον κίνδυνο νεοπλασίας.

Τελικά, ένα μέτρο που απεικονίζει τη σχέση αποτελεσματικότητας/ασφάλειας ενός φαρμάκου είναι η παραμονή των ασθενών σε αυτό. Αν και δεδομένα χρήσης των βιολογικών παραγόντων συλλέγονται σε registries, στοιχεία για το golimumab μέχρις στιγμής

έχουν προέλθει μόνο από το σουηδικό registry. Σε αυτήν την καταγραφή, η επιβίωση του golimumab σε βάθος 24 μηνών ήταν 56% σε ασθενείς με ΡΑ που δεν είχαν λάβει μέχρι τότε άλλο βιολογικό φάρμακο, 52% σε αυτούς που είχαν λάβει 1-2 άλλους βιολογικούς παράγοντες και 32% σε όσους είχαν προηγουμένως λάβει 3 ή περισσότερους βιολογικούς παράγοντες. Τα αντίστοιχα ποσοστά στην ΑΣ ήταν 65%, 57% και 40% και για την ΨΑ 56%, 51% και 53%. Στη ΡΑ και την ΑΣ η επιβίωση ήταν υψηλότερη, όταν το golimumab χρησιμοποιήθηκε ως πρώτος βιολογικός παράγοντας και ελάχιστη, όταν χρησιμοποιήθηκε ως τρίτος και πέρα, αν και η παρατήρηση αυτή ήταν στατιστικώς σημαντική μόνο στη ΡΑ που είχε και τη μεγαλύτερη ομάδα ασθενών⁶⁷.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Αν και αποτελεί το νεότερο πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον του TNFα, σχεδόν 4 χρόνια μετά την πρώτη κυκλοφορία του σε Ευρωπαϊκή Ένωση και ΗΠΑ με τις ενδείξεις της ΡΑ, ΨΑ και ΑΣ, το golimumab μπαίνει στην ΊωρίμανσηM του. Οι ανοικτές επεκτάσεις των αρχικών εγκριτικών μελετών, η ανοικτή δοκιμή του σε χιλιάδες ασθενείς σε συνθήκες συνήθους κλινικής πρακτικής, τα πρώτα αποτελέσματα των αρχείων συστηματικής καταγραφής, η επιστημονική έρευνα που διενεργείται χωρίς την εμπλοκή της φαρμακοβιομηχανίας και οι πρώτες συστηματικές συνθέσεις της βιβλιογραφίας που περιλαμβάνουν πλέον και το golimumab εμπλουτίζουν την εικόνα του φαρμάκου στην ιατρική κοινότητα. Φαίνεται, επομένως, πως το golimumab συγκεντρώνει τις ιδιότητες ενός μονοκλωνικού αντι-TNFα αντισώματος, τόσο αναφορικά με την αποτελεσματικότητα, όσο και με τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι περιορισμένες και συχνά αντικρουόμενες διαφορές που εντοπίζονται στις διάφορες έμμεσες συγκρίσεις με άλλους βιολογικούς, δεδομένων και των μεθοδολογικών περιορισμών που τις διέπουν, δεν επιτρέπουν να συμπεράνει κανείς ότι κάποιος ανταγωνιστής του TNFα υπερερεί σαφώς έναντι του άλλου. Επομένως, η επιλογή του φαρμάκου πρέπει να εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη και την προτίμηση του ασθενούς. Υπάρχει αυτό το πρίσμα, η υποδόρια αυτοχορήγηση άπαξ μηνιαίως ενδεχομένως αποτελεί ένα πλεονέκτημα για τους ασθενείς, οι οποίοι τείνουν να προτιμούν αγωγές που διαταράσσουν λιγότερο τη ζωή τους και των οποίων το προφίλ ασφαλείας είναι επαρκώς γνωστό⁶⁸.

abstract

Golimumab, a TNF α inhibitor that is coming of age

PAPAGORAS C^{1,2} / DROSOS AA¹¹ Rheumatology Clinic, Department of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina, 45110, Ioannina, Greece² Laboratory of Molecular Haematology, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

Golimumab, a fully human monoclonal antibody against Tumor Necrosis Factor- α (TNF α) is one of the latest biologic agents to be introduced in the therapeutics of chronic autoimmune arthritis, namely rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Following the initial clinical trials through which the efficacy and safety of the drug were assessed in the context of a limited patient sample and time interval, golimumab has been the focus of continuous investigation through the extensions of the afore-mentioned trials, new clinical trials and registries of clinical details of patient exposed to the drug in daily clinical practice. The review of this body of data and their inclusion in meta-analyses and indirect comparisons of efficacy and safety across TNF α blockers suggest that golimumab possesses similar characteristics regarding efficacy and safety as the older monoclonal anti-TNF α antibodies. A unique characteristic of golimumab is its dosing regimen, i.e. subcutaneous self-injection once monthly, which allows least inconvenience in the life of patients.

Key words

Golimumab, Tumor Necrosis Factor- α , rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, treatment

Βιβλιογραφία

1. Kollias G. Tumor necrosis factor: a specific trigger in arthritis. *Res Immunol.* 1993;144:342-7.
2. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1681-90.
3. Ελληνικό Αρχείο Βιολογικών Θεραπειών- Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία (2009): Επικαιροποίηση των συστάσεων για τη χρήση των βιολογικών παραγόντων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τις σπονδυλοαρθρίτιδες.
4. Furst DE, Keystone EC, So AK, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2012. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 2:ii2-34.
5. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct 25. [Epub ahead of print].
6. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, et al; Assessment of SpondyloArthritis international Society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:905-8.
7. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al; European League Against Rheumatism. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:4-12.
8. Shealy D, Cai A, Staquet K, Baker A, Lacy ER, Johns L, et al. Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor alpha. *MAbs.* 2010 Jul 8;2(4).
9. Simponi (Golimumab) product information. London, UK: European Medicines Agency, 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf [Τελευταία πρόσβαση 5 Δεκεμβρίου 2013].
10. Voulgari PV. Golimumab: a new anti-TNF-alpha agent for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010;6:721-33.
11. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2272-83.
12. Emery P, Fleischmann R, van der Heijde D, Keystone EC, Genovese MC, Conaghan PG, et al. The effects of golimumab on radiographic progression in rheumatoid arthritis:

- results of randomized controlled studies of golimumab before methotrexate therapy and golimumab after methotrexate therapy. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1200-10.
13. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al; GO-FORWARD Study. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:789-96.
 14. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al; GO-AFTER study investigators. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009;374:210-21.
 15. Emery P, Fleischmann RM, Doyle MK, Strusberg I, Durez P, Nash P, et al. Golimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in MTX-naïve patients with active rheumatoid arthritis: 1-year and 2-year clinical, radiological, and physical function findings of a Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Jul 16. [Epub ahead of print]
 16. Emery P, Fleischmann RM, Strusberg I, Durez P, Nash P, Amante E, et al. Final 5-year safety and efficacy results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial of golimumab in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:S188.
 17. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26-37.
 18. van der Heijde D, Breedveld FC, Kavanaugh A, Keystone EC, Landewé R, Patra K, et al. Disease activity, physical function, and radiographic progression after longterm therapy with adalimumab plus methotrexate: 5-year results of PREMIER. *J Rheumatol.* 2010;37:2237-46.
 19. Keystone E, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall S, Miranda PC, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1129-35.
 20. Keystone EC, Genovese MC, Hall S, Miranda PC, Bae SC, Palmer W, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: results through 2 years of the GO-FORWARD study extension. *J Rheumatol.* 2013;40:1097-103.
 21. Keystone E, Genovese MC, Hall S, Miranda P, Bae S-C, Han C, et al. Final 5-year safety and efficacy results of a phase 3, randomized placebo-controlled trial of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2013;65:S597.
 22. Smolen JS, Kay J, Matteson EL, Landewé R, Hsia EC, Xu S, et al. Insights into the efficacy of golimumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who discontinued prior anti-tumour necrosis factor therapy: post-hoc analyses from the GO-AFTER study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jul 29. [Epub ahead of print]
 23. Smolen JS, Kay J, Landewé RB, Matteson EL, Gaylis N, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis who have previous experience with tumour necrosis factor inhibitors: results of a long-term extension of the randomised, double-blind, placebo-controlled GO-AFTER study through week 160. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1671-9.
 24. Smolen JS, Kay J, Landewé R, Matteson EL, Gaylis NB, Wollenhaupt J, et al. Final 5-year safety and efficacy results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite previous anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2013;65:S991.
 25. Combe B, Dasgupta B, Louw I, Pal S, Wollenhaupt J, Zerbini CA, et al; on Behalf of the GO-MORE Investigators. Efficacy and safety of golimumab as add-on therapy to disease-modifying antirheumatic drugs: results of the GO-MORE study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Nov 18 [Epub ahead of print]
 26. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361-8.
 27. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3402-12.
 28. Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:661-667.
 29. Deodhar A, Braun J, Inman R, van der Heijde D, Zhou Y, Hsu B. Long-term safety and efficacy of golimumab in the treatment of ankylosing spondylitis: results through 5 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl3):283.
 30. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, van der Heijde D, Inman RD, Deodhar AA, et al. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo-controlled GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:878-84.
 31. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Deodhar A, van der Heijde D, Inman R, et al. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2013 May 3. [Epub ahead of print]
 32. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewé R, Maksymowych WP, Kupper H, et al.; for the Canadian (M03-606) study group; ATLAS study group. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R127.
 33. van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1324-31.
 34. van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, Houben H, van

- Tubergen A, Williamson P, et al.; the Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3063–70.
35. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar 27. [Epub ahead of print]
36. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al; PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2013 Jun 2. pii: S0016-5085(13)00846-9. [Epub ahead of print]
37. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al; for the PURSUIT-Maintenance Study Group. Subcutaneous Golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2013 Jun 14. pii: S0016-5085(13)00886-X. [Epub ahead of print]
38. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:955-9.
39. Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruysen-Witrand A, Luc M, Duclos M, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1631-4.
40. Wendling D, Paccou J, Berthelot JM, Flipo RM, Guillaume-Czitrom S, Prati C, et al; CRI. New onset of uveitis during anti-tumor necrosis factor treatment for rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:503-10.
41. Miserocchi E, Modorati G, Pontikaki I, Meroni PL, Gerloni V. Long-term Treatment with Golimumab for Severe Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013 Oct 21. [Epub ahead of print]
42. Faez S, Lobo AM, Sobrin L, Papaliadis GN. Treatment of seronegative spondyloarthropathy-associated uveitis with golimumab: retrospective case series. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2013 Sep 11. [Epub ahead of print]
43. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;60:976-86.
44. Kavanaugh A, Mease P. Treatment of psoriatic arthritis with tumor necrosis factor inhibitors: longer-term outcomes including enthesitis and dactylitis with golimumab treatment in the longterm extension of a randomized, placebo-controlled study (GO-REVEAL). *J Rheumatol Suppl.* 2012;89:90-3.
45. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Krueger GG, Gladman DD, van der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1777–1785.
46. Kavanaugh A, McInnes IB, Krueger GG, Gladman D, Beutler A, Gathany T, et al. Patient-Reported outcomes and the association with clinical response in patients with active psoriatic arthritis treated with golimumab: findings through 2 years of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:1666-73.
47. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, et al. 5 year safety, efficacy, and radiographic data in patients with active psoriatic arthritis treated with golimumab: long-term extension results of the randomized, placebo-controlled study GO-REVEAL. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl3):674.
48. Han C, Kavanaugh A, Genovese MC, Hsu B, Deodhar AA, Hsia EC. Sustained improvement in health-related quality of life, work productivity, employability, and reduced healthcare resource utilization of patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with golimumab: 5-year results from 3 phase III studies. *Arthritis Rheum.* 2013;65:S137.
49. Thomas S, Borazan N, Duan L, Barroso N, Taroumian S, Kretzmann B, et al. comparative immunogenicity of Tumor Necrosis Factor inhibitors: Impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:S866.
50. Kneepkens EL, Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Kriekkaert CLM, van der Kleij D, Nurmohamed MT, et al. Golimumab levels, anti-drug antibodies and clinical response in rheumatoid arthritis patients at 28 week of follow-up. *Arthritis Rheum.* 2013;65:S618.
51. Callhoff J, Weiß A, Zink A, Listing J. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis--a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:2127-35.
52. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1303-8.
53. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Kontinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2012;7:e30275.
54. Schmitz S, Adams R, Walsh CD, Barry M, FitzGerald O. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:225-30.
55. Turkstra E, Ng SK, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:1885-97.
56. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional dis-

- ease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:266-71.
57. Kristensen LE, Jakobsen AK, Bartels EM, Geborek P, Bliddal H, Saxne T, et al. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systematic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand J Rheumatol.* 2011;40:1-7.
 58. Hui Feng Yun H, Xie F, Delzell ES, Chen L, Levitan E, Lewis J, et al. Comparative safety of biological agents among Medicare rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2013;65:S987.
 59. Shu T, Chen GH, Rong L, Feng F, Yang B, Chen R, et al. Indirect comparison of anti-TNF- α agents for active ankylosing spondylitis: mixed treatment comparison of randomized controlled trials. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:717-22.
 60. Fénix-Caballero S, Alegre-del Rey EJ, Castaño-Lara R, Puigventós-Latorre F, Borrero-Rubio JM, López-Vallejo JF. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38:286-93.
 61. Thorlund K, Druyts E, Aviña-Zubieta JA, Mills EJ. Anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for the treatment of psoriatic arthritis: an indirect comparison meta-analysis. *Biologics.* 2012;6:417-27.
 62. LE Blay P, Mouterde G, Barnetche T, Morel J, Combe B. Short-term risk of total malignancy and nonmelanoma skin cancers with certolizumab and golimumab in patients with rheumatoid arthritis: metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 2012;39:712-5.
 63. Moulis G, Sommet A, Béné J, Montastruc F, Sailler L, Montastruc JL, et al. Cancer risk of anti-TNF- α at recommended doses in adult rheumatoid arthritis: a meta-analysis with intention to treat and per protocol analyses. *PLoS One.* 2012;7(11):e48991.
 64. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto JP, Gonzales-Crespo MR, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2012;308:898-908.
 65. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:1035-50.
 66. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;(2):CD008794.
 67. Saevarsdottir S, Santacatterina M, Stawiarz L, Turesson C, Forsblad H, Jacobsson LTH, et al. Drug survival in patients receiving golimumab treatment 2010–2013. Results from the Swedish Rheumatology Quality Register. *Arthritis Rheum.* 2013;65:S641.
 68. Ingham MP, Cartier S, DeHoratius RJ, Jack McGowan J, Sabot E. Modeling the benefit risk profiles of a new janus kinase inhibitor tofacitinib compared to tumour necrosis factor inhibitor biologic treatments incorporating joint derived patient preference weights. *Arthritis Rheum.* 2013;65:S436.

ΣΟΦΙΑ ΑΔΑΜΙΔΗ¹ / ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΜΑΚΡΗ² / ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΒΑΣΙΛΟΠΟΥΛΟΣ³¹Ιατρός, Ειδικευομένη Παθολογίας, ²PhD, Βιοχημικός, ³Ιατρός, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας
Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας-Ρευματολογίας, Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο,
Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

Ο ρόλος των β λεμφοκυττάρων στην παθογένεια των αγγειίδων σχετιζόμενων με τα αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων (ANCA)

Περίληψη

Οι σχετιζόμενες με τα αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA) αγγειίτιδες που περιλαμβάνουν την κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA ή Wegener), τη μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA) και την ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (EGPA ή σύνδρομο Churg-Strauss), χαρακτηρίζονται από φλεγμονή των μικρών αγγείων καθώς και από την παρουσία ANCA αντισωμάτων (έναντι της μυελοπεροξειδάσης/αντι-MPO και έναντι της πρωτεΐνης 3-PR3). Ενώ η ακριβής παθογένεση τους δεν έχει ακόμα καθοριστεί, τα έως τώρα δεδομένα υποδεικνύουν τη σημασία των ANCA αντισωμάτων, των ουδετεροφίλων και των λεμφοκυττάρων (B και T) σε αυτή. Τα B λεμφοκύτταρα πιστεύεται ότι εμπλέκονται στη παθογένεση των ANCA αγγειίδων είτε ως υπεύθυνα της παραγωγής ANCA αντισωμάτων είτε μέσω της αντιγονοπαρουσιαστικής τους δράσης και επακόλουθης ενεργοποίησης των T λεμφοκυττάρων. Η σημασία τους καταδεικνύεται από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ANCA αγγειίτιδες που έδειξαν ότι στοχευμένες θεραπείες που οδηγούν στην εξάλειψή τους (Rituximab, χειμερινό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του αντιγόνου επιφανείας CD20 των B λεμφοκυττάρων) οδηγούν σε ύφεση της νόσου. Στην ανασκόπηση αυτή εξετάζονται κριτικά τα τελευταία δεδομένα που αφορούν το ρόλο των B λεμφοκυττάρων στην παθογένεια των ANCA-αγγειίδων.

Όροι Ευρετηρίου

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα, B λεμφοκύτταρα, rituximab, αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA).

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αγγειίτιδες σχετιζόμενες με τα αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA-αγγειίτιδες) συμπεριλαμβάνουν την κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA, Wegener), την μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA) και την ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (EGPA, Churg-Strauss)¹. Οι αγγειίτιδες αυτές αποτελούν τις σοβαρότερες μορφές συστηματικών αγγειιτιδών και χαρακτηρίζονται από αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Κοινά χαρακτηριστικά αυτών των παθήσεων είναι η προσβολή του αναπνευστικού συστήματος και των νεφρών ενώ η συχνή παρουσία των ANCA-αντισωμάτων υποδηλώνει το παθογενετικό τους ρόλο². Η πρόσφατη εισαγωγή στη κλινική πράξη νεώτερης αποτελεσματικής θεραπείας για ασθενείς με ενεργό GPA ή MPA που οδηγεί στην εξάλειψη των B λεμφοκυττάρων (Rituximab), υποδεικνύει το σημαντικό ρόλο των B λεμφοκυττάρων στην ομάδα αυτών των παθήσεων³. Σε αυτή την ανασκόπηση αναλύεται συνοπτικά η παθογένεια και ο ρόλος των B λεμφοκυττάρων στις ANCA αγγειίτιδες.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η παθογένεια των ANCA αγγειιτιδών είναι πολυπαραγοντική. Γενετικοί παράγοντες [HLA γονίδια DP και DQ, γονίδια που κωδικοποιούν την α1-αντιθρυψίνη (SERPINA1) και την πρωτεΐνη 3 (PRTN3)]⁴, περιβαλλοντικοί παράγοντες (έκθεση σε πυρίτιο), βακτηριακές λοιμώξεις (*Staphylococcus aureus*, gram αρνητικά βακτηρίδια: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) καθώς και η έκθεση σε συγκεκριμένα φάρμακα (προπυλθειουρακίλη, υδραλαζίνη) έχουν ενοχο-

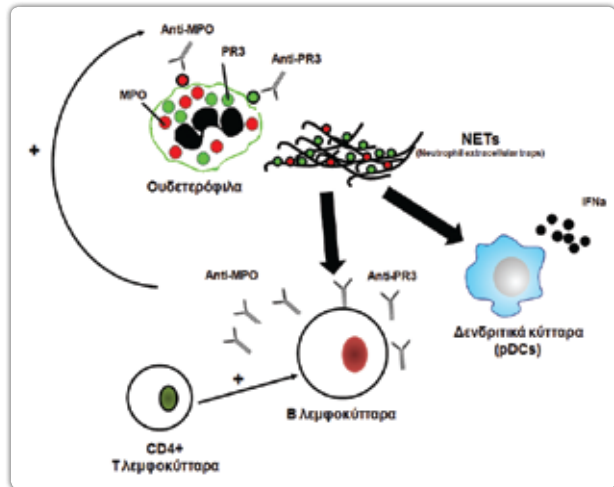
ποινθεί^{1,2}.

ANCA αντισώματα

Οι αγγειίτιδες αυτές (GPA, MPA) χαρακτηρίζονται από φλεγμονή του τοιχώματος των μικρών αγγείων (φλεβιδίων, αρτηριολίων) από πολυμορφοπύρρηνα, μακροφάγα και λεμφοκύτταρα σε συγκεκριμένα όργανα-στόχους (κυρίως αναπνευστικό και νεφρούς). Κοινό και ειδικό χαρακτηριστικό των δύο αγγειίτιδων είναι η παραγωγή αντισωμάτων (ANCA) που στρέφονται έναντι πρωτεϊνών του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων όπως η πρωτεϊνάση 3 (PR3), η μυελοπεροξειδάση (MPO), η λακτοφερρίνη, η καθεψίνη G κ.α.⁵. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι τα ANCA αντισώματα αναγνωρίζουν τα συγκεκριμένα αντιγόνα που εκφράζονται με αυξημένη συχνότητα στην επιφάνεια των ουδετεροφίλων (PR3, MPO) οδηγώντας στην ενεργοποίησή τους⁶. Πρόσφατες μελέτες ανάλυσης του γονιδιώματος σε μεγάλους αριθμούς ασθενών με ANCA-αγγειίτιδες έδειξαν ότι πολυμορφισμοί του γονιδίου PRTN3 που συνοδεύονται από αυξημένη έκφραση της PR3, συσχετίζονται ισχυρά με την εμφάνιση GPA⁴. Επιπλέον μια σειρά μελετών σε ζωικά πρότυπα έχουν δείξει ότι κυρίως τα αντι-MPO αντισώματα (αλλά και πρόσφατα τα αντι-PR3) είναι δυνητικά παθογόνα και προκαλούν αγγειίτιδα μικρών αγγείων σε όργανα όπως οι πνεύμονες και οι νεφροί (σπειραματονεφρίτιδα, τριχοειδίτιδα πνευμονικών αγγείων) που προσομοιάζει με τις ANCA αγγειίτιδες σε ανθρώπους^{7,8}. Ο μηχανισμός με τον οποίο επέρχεται η απώλεια της ανοσολογικής ανοχής και η παραγωγή των ANCA αντισωμάτων δεν έχει μέχρι σήμερα διευκρινιστεί.

Ουδετερόφιλα

Τα ουδετερόφιλα κύτταρα αποτελούν έναν από τους βασικότερους κυτταρικούς πληθυσμούς της φυσικής ανοσιακής απάντησης (innate immunity) που συμμετέχουν ενεργά στην πρόκληση αγγειακής φλεγμονής γενικότερα⁹ αλλά και ειδικότερα σε ασθενείς με ANCA αγγειίτιδες¹. Τα ουδετερόφιλα αποτελούν τα κύτταρα-στόχους των ANCA αντισωμάτων που μετά την ενεργοποίησή τους συμμετέχουν στο μηχανισμό πρόκλησης ενδοθηλιακής βλάβης και φλεγμονής των μικρών αγγείων. Τα κύτταρα αυτά ανευρίσκονται σε πρώιμες ιστικές βλάβες ασθενών με ANCA αγγειίτιδες όπως οι νεφροί (σπειραματονεφρίτιδα)¹⁰, πνεύμονες (τριχοειδίτιδα, μικροαποστημάτια)¹¹ και δέρμα (λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα)¹². Σε ζωικά πρότυπα, η χορήγηση αντι-MPO αντισωμάτων σε πειραματόζωα



εικόνα 1. Πιθανός παθογενετικός μηχανισμός των ANCA αγγειίτιδων.

Ενεργοποιημένα πολυμορφοπύρρηνα που υπερεκφράζουν στην επιφάνειά τους ειδικά αυτοαντιγόνα όπως η πρωτεϊνάση 3 (PR3) και η μυελοπεροξειδάση (MPO), μετά από διέγερσή τους από ειδικά αυτοαντισώματα (αντι-PR3, αντι-MPO) παράγουν το εξωκυτταρικό δίκτυο παγίδευσης (NETs-neutrophil extracellular traps) που είναι πλούσιο σε αυτοαντιγόνα (PR3, MPO). Τα NETs με τη σειρά τους προάγουν την ενεργοποίηση των πλασματοειδών δενδριτικών κυττάρων (pDCs) να παράγουν ιντερφερόνη-α (IFNα) και των Β λεμφοκυττάρων να παράγουν ANCA αντισώματα. Τα αντισώματα αυτά προκαλούν εκ νέου την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων με τελικό αποτέλεσμα τη διαιώνιση της φλεγμονής και της ιστικής βλάβης σε όργανα-στόχους.

προκαλεί μόλις μία ημέρα μετά, έντονη σπειραματική διήθηση από ουδετερόφιλα και σπειραματική νέκρωση ενώ η εξάλειψή τους μειώνει την ένταση της σπειραματικής φλεγμονής⁶. Πρόσφατα, ένας πρόσθετος μηχανισμός με τον οποίο τα ουδετερόφιλα συμμετέχουν στην πρόκληση ιστικής

βλάβης στις ANCA αγγειϊτιδες έχει αποκαλυφθεί^{13,15}. Τα κύτταρα αυτά μετά από διέγερσή τους (μη ειδική ή ειδική με αντι-PR3/MPO αντισώματα) σχηματίζουν ένα εξωκυτταρικό δίκτυο παγίδευσης (NETs-neutrophil extracellular traps) στο οποίο ανευρίσκονται αυτοαντιγόνα όπως η πρωτεΐνωση-3 (PR3) και η μυελοπεροξειδάση (MPO)¹³. Ουδετερόφιλα με NETs έχουν ανευρεθεί σε νεφρικές βιοψίες ασθενών με ANCA αγγειϊτιδες και η παρουσία τους συνοδεύεται τοπικά από αυξημένη έκφραση γονιδίων που επάγονται από την ιντερφερόνη-α (IFN-α)¹³. Τα προκαταρκτικά αυτά δεδομένα, θέτουν την υποψία ότι ουδετερόφιλα με NETs με παγιδευμένα αυτοαντιγόνα (PR3/MPO) μπορεί να προκαλούν την ενεργοποίηση πλασματοειδών δένδριτικών κυττάρων να παράγουν IFNα και των Β λεμφοκυττάρων να παράγουν ANCA αντισώματα, αντίστοιχα (βλ. **εικόνα 1**)¹. Ένας παρόμοιος μηχανισμός έχει βρεθεί πρόσφατα να ενεργοποιείται σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ)^{16,17}. Παραμένει άγνωστο μέχρι τώρα, τι προκαλεί σε ιστικό και συστηματικό επίπεδο την παραγωγή NETs από τα ουδετερόφιλα ασθενών με ANCA αγγειϊτιδες και αν η παραγωγή τους αποτελεί μια πρωτογενή, παθογενετική διαταραχή ή απλά ένα επιφαινόμενο της φλεγμονής (τοπικής ή/και συστηματικής). Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, πρωτεάσες, κυτταροκίνες και χημειοκίνες προκαλώντας ενεργοποίηση, φλεγμονή και λύση του ενδοθηλίου^{1,2}.

Τ λεμφοκύτταρα

Παρά τις σημαντικές τους ομοιότητες στη κλινική πορεία, παραγωγή ANCA και ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή, η κοκκιωμάτωση με πολυαγγειϊτιδα (GPA) σε σύγκριση με την μικροσκοπική πολυαγγειϊτιδα (MPA) χαρακτηρίζεται σε ιστολογικό επίπεδο από την ανάπτυξη κοκκιωμάτων σε όργανα-στόχους (κυρίως ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό). Ο σχηματισμός κοκκιωμάτων είναι ενδεικτικός της ενεργοποίησης των Τ λεμφοκυττάρων και της συμμετοχής μηχανισμών της κυτταρικής ανοσίας στην ιστική βλάβη¹⁸. Μια σειρά από μελέτες έχουν δείξει ότι τα Τ λεμφοκύτταρα ανευρίσκονται στις κοκκιωματώδεις βλάβες καθώς και σε προσβεβλημένους ιστούς από αγγειϊτιδα όπως οι νεφροί, πνεύμονες και ο ρινικός βλεννογόνος¹⁸. Στις βλάβες αυτές παρατηρείται αυξημένος αριθμός CD4+ Τ λεμφοκυττάρων με θετικούς δείκτες επιφανείας (CD4+CD28+CCR7-CD57+CD45RO+) που χαρακτηρίζουν τα δραστικά μνημονικά κύτταρα (T_{EM}, effector memory

T cells)¹⁹. Επιπλέον, οι ANCA αγγειϊτιδες χαρακτηρίζονται από την παρουσία μη λειτουργικών ρυθμιστικών Τ λεμφοκυττάρων (non functional T_{regs}) που εκκρίνουν ιντερλευκίνη-17 (IL-17)¹⁹. Η μειωμένη κατασταλτική λειτουργία αυτών των ρυθμιστικών Τ λεμφοκυττάρων έχει ενοχοποιηθεί για την αυξημένη δραστηριότητα των T_{EM} λεμφοκυττάρων¹⁸ ενώ ο ρόλος της IL-17 στην πρόκληση ιστικής βλάβης και ενεργοποίησης των ουδετεροφίλων φαίνεται να είναι σημαντικός.

Β λεμφοκύτταρα

Τα Β λεμφοκύτταρα ανευρίσκονται συχνά στους ιστούς ασθενών με ANCA-αγγειϊτιδες και σπειραματονεφρίτιδα¹⁰, φλεγμονή ανώτερου αναπνευστικού²⁰ ή κοκκιωματώδεις βλάβες (π.χ. οπισθοβολβική μάζα σε ασθενείς με GPA)²¹. Οι Voswinkel *et al*²⁰ μελέτησαν βιοψίες ρινικού βλεννογόνου ασθενών με GPA και παρατήρησαν ότι στις κοκκιωματώδεις βλάβες ξεκινούσε η επιλογή και η ωρίμανση αυτοαντιδραστικών Β λεμφοκυττάρων που είχε σαν αποτέλεσμα την εξέλιξη της τοπικής νόσου σε γενικευμένη. Σε πρόσφατη μελέτη²² παρατηρήθηκε ότι σε ασθενείς με GPA και προσβολή του ανώτερου αναπνευστικού, ο βλεννογόνος περιείχε χρονίως ενεργοποιημένα Β λεμφοκύτταρα μαζί με κύτταρα που εξέφραζαν PR3 και ελασάση (κυρίως ουδετερόφιλα). Στο βλεννογόνο επίσης ανευρέθηκαν και παράγοντες επιβίωσης των Β λεμφοκυττάρων όπως ο BAFF (B cell activating factor) ή BLyS και ο APRIL (proliferation inducing ligand). Ο παράγοντας APRIL εκφραζόταν κυρίως από τα κοκκιώματα και τα γιγαντοκύτταρα. Αυξημένα επίπεδα BAFF έχουν ανευρεθεί στον ορό ασθενών με ενεργό ANCA αγγειϊτιδα^{23,24} ενώ επιπρόσθετα *in vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι τα αντι-PR3 αντισώματα επάγουν την αυξημένη έκφραση και παραγωγή BLyS από ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα²⁵, καταδεικνύοντας έτσι το σημαντικό ρόλο του παράγοντα αυτού στη παθογένεια της νόσου. Πιθανολογείται λοιπόν ότι τα Β λεμφοκύτταρα και τα πλασματοκύτταρα αποτελούν στοιχεία της χρόνιας αλλά και της οξείας φλεγμονής στην κοκκιωμάτωση με πολυαγγειϊτιδα και ότι η παρουσία αυτών των παραγόντων επιβίωσης τοπικά και συστηματικά μπορεί να συμβάλει στην παραγωγή παθογόνων αυτοαντισωμάτων. Πρόσφατα, οι Stone και συν. έδειξαν ότι η μονοθεραπεία με Rituximab (μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD20) που οδηγεί σε εξάλειψη των Β λεμφοκυττάρων οδηγεί σε κλινική ύφεση την πλειοψηφία των ασθενών με πρωτοδιαγνωσμένη ή υποτροπιάζουσα ANCA αγγειϊτιδα (GPA ή MPA)²⁶. Πιο συγκεκριμένα η χορή-

γηση Rituximab οδήγησε σε πλήρη ύφεση το 60% των ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα GPA ή MPA και το 67% των ασθενών με υποτροπιάζουσα νόσο, αντίστοιχα²⁶. Η εξάλειψη των Β λεμφοκυττάρων από το περιφερικό αίμα ήταν ταχύτερη (παρατηρήθηκε μετά από 15 ημέρες) και διήρκεσε περίπου 6 μήνες²⁶. Η χορήγηση της κλασσικής θεραπευτικής αγωγής με κυκλοφωσφαμίδη συνοδεύτηκε και αυτή από εξάλειψη των Β λεμφοκυττάρων από το περιφερικό αίμα, η οποία όμως δεν ήταν τόσο ταχεία ή/και πλήρης²⁶. Παρόμοια ενθαρυντικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθείσα ANCA αγγειίτιδα και νεφρική προσβολή που έλαβαν Rituximab²⁷.

Η μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών που έλαβαν μόνο ένα κύκλο αρχικής αγωγής με Rituximab, έδειξε ότι περίπου το 40% των ασθενών παρέμεναν σε πλήρη ύφεση 18 μήνες μετά την αρχική θεραπεία²⁸. Αν και η ανίχνευση Β λεμφοκυττάρων στη περιφέρεια ή ο τίτλος των ANCA αντισωμάτων δεν προέβλεπαν την εμφάνιση υποτροπών της νόσου, ασθενείς που εμφάνισαν παρατεταμένη εξάλειψη των περιφερικών Β λεμφοκυττάρων καθώς και αρνητικά ANCA αντισώματα, σπάνια εμφάνισαν υποτροπή της νόσου²⁸.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με Rituximab σε ασθενείς με ANCA-αγγειίτιδες μπορεί να μην οφείλεται αποκλειστικά στην επίδραση του μονοκλωνικού αντισώματος στην λειτουργία και τον αριθμό των Β λεμφοκυττάρων και την παραγωγή των ANCA αντισωμάτων αλλά να προκαλείται έμμεσα μέσω της δράσης του στη λειτουργία των Τ λεμφοκυττάρων. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση Rituximab σε ασθενείς με GPA, οδήγησε σε ομαλοποίηση του αριθμού των Τ ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων (Tregs) και κλινική ανταπόκριση σε αυτούς τους ασθενείς²⁹. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να διευκρινιστούν οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους επιτυγχάνεται η κλινική ύφεση σε ασθενείς με ANCA αγγειίτιδες μετά από θεραπεία με Rituximab καθώς και οι αιτίες που οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται ή υποτροπιάζουν μετά από παρόμοια αγωγή.

abstract

Antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) associated vasculitides which include granulomatosis with polyangiitis (GPA formerly known as Wegener's), microscopic polyangiitis (MPA) and eosinophilic granulomatosis with

polyangiitis (EGPA or Churg-Strauss syndrome), are characterized by necrotizing inflammation of small vessels and by the presence of ANCA antibodies (directed either against myeloperoxidase/MPO or proteinase 3/PR3). While their pathogenesis has not been delineated yet, it is believed that ANCA antibodies, neutrophils, B and T lymphocytes are actively involved in this process. Recent data from clinical studies with Rituximab (a chimeric monoclonal antibody directed against CD20 expressed in B lymphocytes) which have shown high rates of remission after administration of this agent, support a central role of B lymphocytes in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitides (AAV). In this review, we present critically the most recent literature data regarding the pathogenesis and the role of B lymphocytes in AAV.

Key words

Granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, B lymphocytes, pathogenesis, rituximab, anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies (ANCA)

Βιβλιογραφία

1. Chen M, Kallenberg CG. ANCA-associated vasculitides-advances in pathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6: 653-64.
2. Kallenberg CG. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2011;70 Suppl 1: i59-i63.
3. Cartin-Ceba R, Fervenza FC, Specks U. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with rituximab. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24: 15-23.
4. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR et al. Genetically Distinct Subsets within ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2012;367: 214-23.
5. Vassilopoulos D, Hoffman GS. Clinical utility of testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6: 645-51.
6. Heeringa P, Little MA. In vivo approaches to investigate ANCA-associated vasculitis: lessons and limitations. *Arthritis Res Ther* 2011;13: 204.
7. Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002;110: 955-63.
8. Little MA, Al-Ani B, Ren S, Al-Nuaimi H, Leite M, Jr., Alpers CE et al. Anti-proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies recapitulate systemic vasculitis in mice with a humanized immune system. *PLoS One* 2012;7: e28626.

9. Phillipson M, Kubes P. The neutrophil in vascular inflammation. *Nat Med* 2011;17: 1381-90.
10. Weidner S, Carl M, Riess R, Rupprecht HD. Histologic analysis of renal leukocyte infiltration in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: importance of monocyte and neutrophil infiltration in tissue damage. *Arthritis Rheum* 2004;50: 3651-7.
11. Gaudin PB, Askin FB, Falk RJ, Jennette JC. The pathologic spectrum of pulmonary lesions in patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for anti-proteinase 3 and anti-myeloperoxidase. *Am J Clin Pathol* 1995;104: 7-16.
12. Barksdale SK, Hallahan CW, Kerr GS, Fauci AS, Stern JB, Travis WD. Cutaneous pathology in Wegener's granulomatosis. A clinicopathologic study of 75 biopsies in 46 patients. *Am J Surg Pathol* 1995;19: 161-72.
13. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schonermarck U, Back W, Gross WL, Werb Z et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med* 2009;15: 623-5.
14. Kelley JM, Monach PA, Ji C, Zhou Y, Wu J, Tanaka S et al. IgA and IgG antineutrophil cytoplasmic antibody engagement of Fc receptor genetic variants influences granulomatosis with polyangiitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108: 20736-41.
15. Kambas K, Chrysanthopoulou A, Vassilopoulos D, Apostolidou E, Skendros P, Girod A et al. Tissue factor expression in neutrophil extracellular traps and neutrophil derived microparticles in antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis may promote thromboinflammation and the thrombophilic state associated with the disease. *Ann Rheum Dis* 2013 (e-pub ahead of print).
16. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2011;3: 73ra19.
17. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, Connolly J, Allantaz F, Xu Z et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2011;3: 73ra20.
18. Lamprecht P, Wiczorek S, Epplen JT, Ambrosch P, Kallenberg CG. Granuloma formation in ANCA-associated vasculitides. *APMIS Suppl* 2009; 32-6.
19. Abdulahad WH, Lamprecht P, Kallenberg CG. T-helper cells as new players in ANCA-associated vasculitides. *Arthritis Res Ther* 2011;13: 236.
20. Voswinkel J, Mueller A, Kraemer JA, Lamprecht P, Herlyn K, Holl-Ulrich K et al. B lymphocyte maturation in Wegener's granulomatosis: a comparative analysis of VH genes from endonasal lesions. *Ann Rheum Dis* 2006;65: 859-64.
21. Komocsi A, Lamprecht P, Csernok E, Mueller A, Holl-Ulrich K, Seitzer U et al. Peripheral blood and granuloma CD4(+) CD28(-) T cells are a major source of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha in Wegener's granulomatosis. *Am J Pathol* 2002;160: 1717-24.
22. Zhao Y, Odell E, Choong LM, Barone F, Fields P, Wilkins B et al. Granulomatosis with polyangiitis involves sustained mucosal inflammation that is rich in B-cell survival factors and autoantigen. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51: 1580-6.
23. Krumbholz M, Specks U, Wick M, Kalled SL, Jenne D, Meinl E. BAFF is elevated in serum of patients with Wegener's granulomatosis. *J Autoimmun* 2005;25: 298-302.
24. Schneeweis C, Rafalowicz M, Feist E, Buttgerit F, Rudolph PE, Burmester GR et al. Increased levels of BlyS and sVCAM-1 in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides (AAV). *Clin Exp Rheumatol* 2010;28: 62-6.
25. Holden NJ, Williams JM, Morgan MD, Challa A, Gordon J, Pepper RJ et al. ANCA-stimulated neutrophils release BlyS and promote B cell survival: a clinically relevant cellular process. *Ann Rheum Dis* 2011;70: 2229-33.
26. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363: 221-32.
27. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363: 211-20.
28. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369: 417-27.
29. Zhao Y, Lutalo PM, Thomas JE, Sangle S, Choong LM, Tyler JR et al. Circulating T follicular helper cell and regulatory T cell frequencies are influenced by B cell depletion in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 2013 (e-pub ahead of print).

Διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα και υποκλινική αθηροσκλήρωση

Περίληψη

Οι χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι έχουν συσχετισθεί με επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα, μέρος της οστεοαρθρίτιδας χειρών, έχει φλεγμονή και γι' αυτό αξίζει να μελετηθεί η υποκλινική αθηροσκλήρωση και η λειτουργία του ενδοθηλίου. Η λειτουργία του ενδοθηλίου εκτιμάται από την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο, προκαλούμενη με ροή διαστολή (endothelium-dependent, flow-mediated dilatation, FMD) και την ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο προκαλούμενη με υπογλώσσια νιτρογλυκερίνη αγγειοδιαστολή (endothelium-independent, sublingual glyceryl trinitrate (NTG)-induced dilatation, NMD) της βραχιονίου αρτηρίας. Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα και οι αθηροσκληρωτικές πλάκες στις κοινές καρωτίδες και κοινή μηριαία αρτηρία μελετώνται με Doppler. Λίγες επιδημιολογικές μελέτες σε γενικό πληθυσμό βρήκαν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ορισμένους τύπους οστεοαρθρίτιδας.

Όροι Ευρετηρίου

αθηροσκλήρωση, διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα, ενδοθήλιο, καρδιαγγειακός κίνδυνος, οστεοαρθρίτιδα

Η διαβρωτική οστεοαρθρίτιδα (ΔΟΑ) ή φλεγμονώδης οστεοαρθρίτιδα θεωρείται ότι είναι μία υποκατηγορία της οστεοαρθρίτιδας των άκρων χειρών (ΟΑΧ) και απαντά κυρίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ορίζεται από την παρουσία διαβρώσεων σε μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις στην απλή ακτινογραφία¹. Νέες όμως μέθοδοι απεικόνισης δείχνουν διαβρώσεις στην ΟΑΧ που δεν είναι ορατές στην απλή ακτινογραφία². Η ίδια η ΟΑΧ είναι ετερογενής οντότητα³ και συνήθως συνοδεύεται από ΟΑ άλλων αρθρικών ομάδων όπως, γονάτων, ισχίων και αποφυσιακών αρθρώσεων σπονδυλικής στήλης (γενικευμένη ΟΑ). Η ΟΑ μπορεί να είναι πρωτοπαθής, όταν δεν αναγνωρίζεται αιτιολογική πάθηση ή δευτεροπαθής, όταν αναγνωρίζεται πάθηση που προκαλεί ΟΑ. Εδώ και αρκετά χρόνια έχει βρεθεί φλεγμονή στον αρθρικό υμένα στην πρώιμη και προχωρημένη ΟΑ του γόνατος και του ισχίου^{4,5}, έτσι ώστε ολοένα και πιο πολύ αναγνωρίζεται η φλεγμονή ως μέρος της φυσικής ιστορίας της ΟΑ^{6,7}. Νέες μέθοδοι απεικόνισης, όπως η μαγνητική τομογραφία και οι υπέρηχοι έχουν δείξει ότι υπάρχει συχνά φλεγμονή στις αρθρώσεις της ΟΑΧ^{8,9}. Η φλεγμονή αυτή είναι πιο έντονη στην ΔΟΑ^{1,10,11}. Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση αναγνωρίζεται αύξηση της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-reactive protein, CRP), πράγμα που δείχνει ότι υπάρχει συστηματική φλεγμονή στην ΟΑ¹². Συστηματική φλεγμονή με αυξημένη CRP βρίσκεται και στη ΔΟΑ¹³. Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και πρώιμη αθηροσκλήρωση έχει τεκμηριωθεί σε χρόνιες φλεγμονώδεις αρθρίτιδες, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η ψωριακή αρθρίτιδα, όπου υπάρχει αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος^{14,15}.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ

Η ενδοθηλιακή λειτουργία εκτιμάται από τη διασταλτικότητα της αρτηρίας που προκαλείται από την αύξηση ροής και

εξαρτάται από το ενδοθήλιο (flow-mediated endothelium-dependent dilatation, FMD). Η διάμετρος στο τέλος της διαστολής των βραχιονίων αρτηριών μετρείται σε ηρεμία και εντός 15 sec μετά την αποσυμπίεση της περιχειρίδας του πιεσόμετρου που είχε αρχικά συμπίεσει ≥ 50 mmHg υπέρων της συστολικής πίεσης του ατόμου για 3 min¹⁶. Ίδιες μετρήσεις γίνονται 5 min μετά την υπογλώσσια χορήγηση 0.4 mg glyceryl trinitrate (NTG) για την εκτίμηση αγγειοδιαστολής μη εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο (endothelium-independent dilatation, NMD)¹⁶. Η αγγειοδιαστολή εκφράζεται ως η διαφορά των δύο μετρήσεων. Η FMD οφείλεται στην απελευθέρωση οξειδίου του αζώτου (nitric oxide) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα της αρτηρίας. Αντανακλά τη λειτουργία του ενδοθηλίου, αφού ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει προβλεπτική αξία για καρδιαγγειακά συμβάματα¹⁷. Η NMD αποτελεί τη μέγιστη διάταση της αρτηρίας για το συγκεκριμένο άτομο και έτσι η FMD συγκρίνεται και προς τη βασική τιμή και προς την NMD¹⁸. Αξίζει να σημειωθεί ότι η διαστολή της αρτηρίας επηρεάζεται και από την υπέρταση και τα αγγειοδραστικά αντι-υπέρτασικά φάρμακα. Οι μετρήσεις πρέπει να γίνονται σε ήσυχο περιβάλλον με ύπτιο ασθενή.

Η υποκλινική αθηροσκλήρωση εκτιμάται με υπέρηχους (Doppler). Ως υποκλινική αθηροσκλήρωση ορίζεται ως η παρουσία αθηροσκληρωτικής πλάκας ή η παρουσία IMT καρωτίδας > 1 mm που αποτελεί καλό υποκατάστατο (surrogate) για ΚΑ κίνδυνο¹⁹. Η πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα (intima-media thickness, IMT) της αρτηρίας μετρείται στην κοινή καρωτίδα και κοινή μηριαία με Doppler²⁰. IMT χρησιμοποιείται ως δείκτης προκλινικής αθηροσκλήρωσης καθώς συσχετίζεται με επακόλουθα καρδιαγγειακά συμβάματα, όπως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και στεφανιαία νόσο^{21,22}. Ως αθηροσκληρωτική πλάκα ορίζεται τοπική βλάβη προβάλλουσα στον αυλό με πάχος ≥ 0.5 mm. Οι καρωτιδικές αθηροσκληρωτικές πλάκες είναι τύπου 1 έως 5, ανάλογα με την ηχογένεια²³. Η ταξινόμηση αυτή έχει κλινική σημασία αφού ο τύπος 1 και 2 έχουν πολύ υψηλό κίνδυνο επιπλοκών¹⁹. Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί υπερηχογραφικό σκορ βιοψίας (ultrasonographic biopsy score, USBS), ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του αρτηριακού τοιχώματος²⁴. Στο USBS αναγνωρίζονται οι τάξεις Α έως F: (Α) φυσιολογικό (έσω, μέσος και έξω χιτώνας σαφώς ξεχωρίζουν), 0 βαθμοί; (Β) διάσπαση ενδιάμεσης επιφάνειας, 2 βαθμοί; (C) κοκκίωση έσω-μέσου χιτώνα, 4 βαθμοί; (D) πλάκα χωρίς αιμοδυναμικές διαταραχές, 6 βαθμοί; (E) πλάκα που προκαλεί στένωση, αλλά όχι συμπτώματα, 8 βαθμοί; (F) πλάκα που προκαλεί στένωση και συμπτώματα, 10 βαθμοί. Οι βαθμοί από τις δύο καρωτίδες και τις δύο μηριαίες αρτηρίες αθροιζόμενοι δίνουν σκορ 0-40. Οι τάξεις D-E συσχετίζονται με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων²⁵.

Για να υπολογιστεί ο καρδιαγγειακός κίνδυνος λόγω συστηματικής χρόνιας φλεγμονής, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη κλασικοί παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Υπάρχει το Framingham Risk Score που υπολογίζει τον 10ετή κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και στηρίζεται στην ηλικία, το φύλο, τη συστολική αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα, τη θεραπεία υπέρτασης, και τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (low-density lipoprotein, LDL) και λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (high density lipoprotein, HDL)²⁶.

ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Υπάρχουν λίγες επιδημιολογικές μελέτες πληθυσμού που έχουν αναφέρει αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε τύπους ΟΑ. Σε μια πρόσφατη μελέτη αθηροσκληρώσεως καρωτίδων γενικού πληθυσμού ηλικίας >55 ετών στο Rotterdam, βρέθηκε συσχέτιση με την ΟΑ των άνω φαλαγγικών αρθρώσεων χεριών των γυναικών²⁷. Σε μια άλλη μελέτη γενικού πληθυσμού στην Iceland, βρέθηκε η ΟΑ ηλικιωμένων γυναικών να συσχετίζεται με αθηροσκλήρωση καρωτίδων και στεφανιαίων αρτηριών²⁸. Βρέθηκε συσχέτιση της ΟΑ αφοφυσιακών αρθρώσεων της σπονδυλικής στήλης με ασβέστωση κοιλιακής αορτής, μετά την διόρθωση για κλασικούς παράγοντες που σχετίζονται με καρδιακό κίνδυνο. Η ασβέστωση της κοιλιακής αορτής θεωρείται υποκατάστατο (surrogate) για καρδιαγγειακό κίνδυνο²⁹. Μια μελέτη με MRI στη γενικευμένη ΟΑ βρήκε συσχέτιση με αυξημένο πάχος τοιχώματος ιγνυακής αρτηρίας³⁰. Υπάρχουν όμως άλλες μελέτες που δεν δείχνουν συσχέτιση της ΟΑ με αρτηριακή δυσκινησία (stiffness)³¹ ή με ασβέστωση της κοιλιακής αορτής³².

Άλλες μελέτες έχουν βρει αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνητότητας σε ασθενείς με ΟΑ³³⁻³⁵. Όμως οι μελέτες αυτές θα πρέπει να αναλύονται με κριτική σκέψη επειδή υπάρχει μεγάλη συχνότητα συ-νοσηροτήτων στα ηλικιωμένα άτομα με ΟΑ που θα μπορούσαν να εξηγήσουν εν μέρει τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο^{36,37}. Σε μια πρόσφατη πληθυσμιακή μελέτη την Αγγλία ασθενείς με ΔΟΑ άνω των 50 ετών βρέθηκε να έχουν BMI >30 σε ποσοστό 42,3%, υπέρταση 48,1%, δυσλιπιδαιμία 30,8%, σακχαρώδη διαβήτη 9,6%, και μεταβολικό σύνδρομο 15,4%³⁸.

Υπάρχουν εξηγήσεις για την πιθανή συσχέτιση της ΟΑ με την αθηροσκλήρωση. Η χρόνια φλεγμονή θα μπορούσε να είναι μια εξήγηση. Η ΟΑ και ιδιαίτερα η ΔΟΑ έχει μικρή χρόνια φλεγμονή^{1,7,10,11,13}. Η χρόνια φλεγμονή προάγει την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου¹⁴. Οι μεσολαβτικές της φλεγμονής παράγοντας νέκρωσης του όγκου (tumor necrosis factor- α , TNF- α), ιντερλευκίνη (interleukin, IL)-6 και IL-1, που είναι αυξημένοι στην ΟΑ⁷, συμμετέχουν στην παθογένεια της

αθηροσκλήρωσης^{39,40}. Η CRP, που είναι αυξημένη στην ΔΟΑ¹³, συσχετίζεται με αθηροσκλήρωση και θεωρείται παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου^{41,42}. Μια άλλη αιτία θα μπορούσε να είναι η οστεοπροτεγερίνη (osteoprotegerin, OPG). Η OPG του συστήματος Receptor Activator Nuclear Factor κ-B (RANK)/RANK ligand, αναστέλλει την οστική απορρόφηση και βρέθηκε να είναι αυξημένη στην ΟΑΧ⁴³. Η OPG θεωρείται ευρέως ότι εμπλέκεται στην ασβεστοποίηση των αρτηριών και την επακόλουθη αρτηριακή δυσκαμψία και αθηροσκλήρωση. Η OPG θεωρήθηκε ως ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου^{44,45}. Μια τρίτη εξήγηση θα μπορούσε να είναι η αδιπονεκτίνη (adiponectin). Σε μια μελέτη, η αδιπονεκτίνη έχει βρεθεί να συσχετίζεται αρνητικά με ακτινογραφική επιδείνωση της ΟΑΧ⁴⁶. Χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης συνοδεύονται με παχυσαρκία και συσχετίζονται με καρδιαγγειακό νόσο. Η αδιπονεκτίνη μειώνει την πρόσληψη οξειδωμένης LDL από τα μακροφάγα⁴⁷. Ωστόσο, μια μελέτη βρήκε ότι η CRP δεν συσχετίζεται με την επιδείνωση της ΟΑ ανεξαρτήτως του δείκτη σωματικής μάζας⁴⁸. Συμπερασματικά, η ΔΟΑ αποτελεί σχετικά συχνή αρθρίτιδα και η τυχόν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η υποκλινική αθηροσκλήρωση πιθανό θα απαιτήσει τη λήψη προληπτικών μέτρων.

abstract

Erosive osteoarthritis and subclinical atherosclerosis

ATHANASIOS KOUTROUMPAS¹ / ATHANASIOS GIANNOUKAS²
/ ARIS BALIAKOS¹ / EKATERINI EXARCHOU¹ / KONSTANTINOS
MAKARITSIS³ / LAZAROS I. SAKKAS^{1,4}

¹Departments of Rheumatology, ²Vascular Surgery, and ³Internal Medicine, Faculty of Medicine, School of health Sciences, University of Thessaly, Larissa, Greece.

⁴Center for Molecular Medicine, Old Dominion University, Norfolk, VA, USA

Chronic arthritides have been associated with accelerated atherosclerosis and increased cardiovascular risk. Recent studies have shown that erosive osteoarthritis, a subset of hand osteoarthritis has considerable inflammation. Therefore, the study of endothelial cell function and subclinical atherosclerosis would be of interest. Endothelial function is assessed by endothelium-dependent, flow-mediated

dilatation, FMD) and endothelium-independent, sublingual glyceryl trinitrate (NTG)-induced dilatation, NMD. Subclinical atherosclerosis is assessed by Doppler. Few epidemiological population studies have reported increased cardiovascular risk in particular OA types.

Key words

atherosclerosis, cardiovascular risk, endothelium, erosive osteoarthritis, osteoarthritis

Βιβλιογραφία

1. Punzi L, Ramonda R, Sfriso P. Erosive osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:739-58
2. Vlychou M, Koutroumpas A, Alexiou I, Fezoulidis I, Sakkas LI. High-resolution Ultrasonography and 3.0T Magnetic Resonance Imaging in erosive and nodal hand osteoarthritis: high frequency of erosions in nodal osteoarthritis. *Clin Rheum* 2013;32(6):755-62
3. Kloppenburg M, Kwok WY. Hand osteoarthritis-a heterogeneous disorder. *Nat Rev Rheumatol* 2011;8:22-31
4. Smith MD, Triantafyllou S, Parker A, Youssef PP and Coleman M. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997;24:365-71
5. Sakkas LI, Scanzello CR, Katsenos CD, Johanson NA, Burkholder J, Mitra A, et al. T cells and T-cell cytokine transcripts in the synovial membrane in patients with osteoarthritis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998;5: 430-37.
6. Sakkas L and Platsoucas C. The role of T-cells in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:409-24.
7. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier J-P, Fahni H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:33-42
8. Tan AL, Grainger A, Tanner S, Shelley D, Pease C, Emery P, and McGonagle D. High-resolution magnetic resonance imaging for the assessment of hand osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2355-65
9. Keen H, Wakefield R, Grainger A, Hensor E, Emery P, Conaghan P. An ultrasonographic study of osteoarthritis of the hand: synovitis and its relationship to structural pathology and symptoms. *Arthritis Rheum* 2008;59:1756-63
10. Vlychou M, Koutroumpas A, Malizos K and Sakkas LI. Ultrasonographic evidence of inflammation is frequent in hands of patients with erosive osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:1283-7
11. Wittoek R, Carron P, Verbruggen G. Structural and inflammatory sonographic findings in erosive and non-erosive osteoarthritis of the interphalangeal joints. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2173-76.
12. Jin X, Beguerie JR, Blizzard L, Otahal P, Jones G, et al. Circulating c-reactive protein in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013. Epub ahead of print.
13. Punzi L, Ramonda R, Oliviero F, Sfriso P, Mussap M, Plebani M, et al. Value of C reactive protein in the assessment of erosive osteoarthritis of the hand. *Ann Rheum Dis* 2005;64:955-57.
14. Kaplan MJ. Management of cardiovascular disease risk in chronic inflammatory disorders. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:208-17
15. Kitas GD, Gabriel SE. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2011;70:8-14
16. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbon-

- neau F, Creager MA et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65
17. Kuvin JT, Karas RH. Clinical utility of endothelial function testing: ready for prime time? *Circulation*. 2003;107:3243-7.
 18. Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ and Vrints CJ. Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? *Chest* 2005;127:2254-63.
 19. Komorovsky R and Desideri A. Carotid ultrasound assessment of patients with coronary artery disease: a useful index for risk stratification. *Vasc Health Risk Manag* 2005;1: 131-6
 20. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:75-80
 21. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999;340:14-22
 22. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115: 459-67
 23. Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaidis A, James K, Labropoulos N, Belcaro G and Holloway M. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. *Br J Surg*. 1993;80: 1274-7.
 24. Belcaro G, Laurora G, Cesarone MR, Barsotti A, Trevi GP, Renton S et al. Noninvasive ultrasonic biopsy: evaluation of early arteriosclerotic lesions progression in normal asymptomatic, hyperlipidemic, and diabetic subjects. *Angiology* 1993;44:93-9.
 25. Belcaro G, Barsotti A, Nicolaidis AN. "Ultrasonic biopsy"--a non-invasive screening technique to evaluate the cardiovascular risk and to follow up the progression and the regression of arteriosclerosis. *Vasa* 1991;20: 40-50
 26. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM and Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117: 743-53
 27. Hoeven TA, Kavousi M, Clockaerts S, Kerkhof HJ, van Meurs JB, Franco O et al. Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:646-51
 28. Jonsson H, Helgadóttir GP, Aspelund T, Eiriksdóttir G, Sigurdsson S, Ingvarsson T et al. Hand osteoarthritis in older women is associated with carotid and coronary atherosclerosis: the AGES Reykjavik study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1696-700
 29. Suri P, Katz JN, Rainville J, Kalichman L, Guermazi A and Hunter DJ. Vascular disease is associated with facet joint osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:1127-32.
 30. Kornaat PR, Sharma R, van der Geest RJ, Lamb HJ, Kloppenburg M, Hellio le Graverand MP et al. Positive association between increased popliteal artery vessel wall thickness and generalized osteoarthritis: is OA also part of the metabolic syndrome? *Skeletal Radiol* 2009;38:1147-51
 31. Saleh AS, Najjar SS, Muller DC, Shetty V, Ferrucci L, Gelber AC, Ling SM. Arterial stiffness and hand osteoarthritis: a novel relationship? *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:357-61
 32. Karasik D, Kiel DP, Kiely DK, Cupples LA, Wilson PW, O'Donnell CJ and Felson DT. Abdominal aortic calcification and exostoses at the hand and lumbar spine: the Framingham Study. *Calcif Tissue Int* 2006;78:1-8
 33. Cerhan JR, Wallace RB, el-Khoury GY, Moore TE and Long CR. Decreased survival with increasing prevalence of full-body, radiographically defined osteoarthritis in women. *Am J Epidemiol*. 1995;141:225-34
 34. Haara MM, Mannonen P, Kroger H, Arokoski JP, Karkkainen A, Knekt P et al. Osteoarthritis of finger joints in Finns aged 30 or over: prevalence, determinants, and association with mortality. *Ann Rheum Dis* 2003;61:151-8
 35. Nuesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ* 2011;342:d1165
 36. Singh G, Miller JD, Lee FH, Pettitt D and Mason RW. Prevalence of Cardiovascular Disease Risk Factors Among US Adults With Self-Reported Osteoarthritis: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Manag Care* 2002;Suppl 8:S383-91
 37. Stürmer T, Sun Y, Sauerland S, Zeissig I, Günther KP, Puhl W and Brenner H. Serum cholesterol and osteoarthritis. The baseline examination of the Ulm Osteoarthritis Study. *J Rheumatol* 1998;25:1827-32.
 38. Marshall M, Peat G, Nichols E, van der Windt D, Myers H, Dziedzic K. Subsets of symptomatic hand osteoarthritis in community-dwelling older adults in the United Kingdom: prevalence, inter-relationships, risk factor profiles and clinical characteristics at baseline and at 3-years. *Osteoarthritis cartilage* 2013;21:1674-84
 39. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-95
 40. Kleemann R, Zadelaar S and Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Cardiovasc Res* 2008;79:360-76
 41. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, Polak JF, Psaty BM, Hirsch CH et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007;116:32-8
 42. Haverkate E, Thompson SG, Pyke S, Gallimore JR and Pepys MB, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 2007;349:462-6
 43. Pansulaia I, Kalichman L and Kobylansky E. Association between radiographic hand osteoarthritis and RANKL, OPG and inflammatory markers. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:1448-53
 44. Gordin D, Soro-Paavonen A, Thomas MC, Harjutsalo V, Saraheimo M, Bjerre M, et al. Osteoprotegerin is an independent predictor of vascular events in Finnish adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:1827-33
 45. Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation* 2004;109:2175-80
 46. Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijsterbosch J, Klein-Wieringa I, Kwekkeboom J, Slagboom PE et al. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1282-4
 47. Tian L, Luo N, Klein RL, Chung BH, Garvey WT and Fu Y. Adiponectin reduces lipid accumulation in macrophage foam cells. *Atherosclerosis* 2009;202:152-61.
 48. Kerhof HJM, Bierma-Zeinstra SMA, Castano-Betancourt MC, de Maat MP, Hofman A, Rivadeneira F et al. Serum C-reactive protein levels and genetic variation in the CRP gene are not associated with prevalence, incidence or progression of osteoarthritis independent of body mass index. *Ann Rheum Dis* 2013;69:1976-82.

Αυτοάνοση αδρεναλίτιδα και σύνδρομο Sjögren

Περίληψη

Σκοπός: Η διερεύνηση της επίπτωσης της αυτοάνοσης επινεφριδιακής νόσου σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren καθώς επίσης και η αναζήτηση πιθανών κλινικοεργαστηριακών και ιστοπαθολογικών συσχετίσεων.

Ασθενείς/Μέθοδοι: Ορολογικός προσδιορισμός αντισωμάτων κατά 21-υδροξυλάσης [21(OH)] προσδιορίστηκε με ραδιοανοσοανάλυση σε 63 ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren (ΣΣ), 32 ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα (ΑΘ) και 20 υγιείς μάρτυρες. Κατεγράφησαν τα κλινικά, ορολογικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών και υποβλήθηκαν σε διερεύνηση της επινεφριδιακής λειτουργίας τους με τη δοκιμασία Short Synachten. Επιπλέον σε βιοψίες χείλους 7 ΣΣ ασθενών προσδιορίστηκε με ποσοτική αντίδραση πολυμεράσης η γονιδιακή έκφραση κυτταροκινών που σχετίζονται με τη Β-κυτταρική ενεργοποίηση και διαφοροποίηση (IFNα, BAFF, IL-21).

Αποτελέσματα: Από την ανάλυσή μας, θετικά αντισώματα έναντι της 21(OH) ανιχνεύτηκαν στο 17.5% των ασθενών με ΣΣ, στο 28% με ΑΘ και σε κανέναν από τους υγιείς μάρτυρες. Η δοκιμασία short synachten δεν ανέδειξε επινεφριδιακή ανεπάρκεια σε κανέναν από τους ασθενείς, ωστόσο, στους ασθενείς με θετικούς τίτλους αντισωμάτων κατά 21(OH) παρατηρήθηκε μειωμένος ρυθμός αύξησης στην παραγωγή κορτιζόλης στα 30 λεπτά σε σχέση με τους κατά 21(OH) αρνητικούς ασθενείς. Τέλος, διαπιστώθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των τίτλων των αντισωμάτων της 21(OH) και των mRNA επιπέδων της IFNα, του BAFF και της IL-21 σε επίπεδο βιοψίας χείλους.

Συμπεράσματα: Ένδειξη επινεφριδιακής αυτοανοσίας παρατηρήθηκε στο 20% περίπου των ασθενών με ΣΣ σε συνδυασμό με την παρουσία δεικτών της ενεργοποίησης των Β λεμφοκυττάρων. Η παρουσία των επινεφριδιακών αυτοαντισωμάτων δεν σχετίστηκε με ανεπάρκεια των επινεφριδίων, ωστόσο υπήρξε μια αμβλεία απόκριση των επινεφριδίων που χρήζει περαιτέρω παρακολούθησης στην υποομάδα αυτή των ασθενών για τυχόν ανάπτυξη επινεφριδιακής ανεπάρκειας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren (pSS) είναι μια χρόνια αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση των σιελογόνων και δακρυϊκών αδένων και κλινικά εκδηλώνεται με ξηρότητα του στόματος και των οφθαλμών, αντίστοιχα. Η ενεργοποίηση των Β-λεμφοκυττάρων έχει από καιρό θεωρηθεί ως ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου που συνδέεται με την παρουσία υπεργammασφαιριναιμίας, κρουσφαιριναιμίας και αυτοαντισωμάτων⁽¹⁾. Η ενεργοποίηση των συστημάτων ιντερφερόνης τύπου Ι/παράγοντα ενεργοποίησης Β-κυττάρων (IFN/BAFF), και πιο πρόσφατα της ιντερλευκίνης-21 (IL-21) φέρονται ως σημαντικοί παράγοντες για την παρατηρούμενη Β-κυτταρική υπερλειτουργία στα πλαίσια του συνδρόμου⁽²⁻⁶⁾. Ενώ αυτοαντισώματα έναντι μη οργανοειδικών ριβονουκλεοπρωτεϊνικών συμπλόκων Ro/SSA και La/SSB είναι οι κύριες αυτοδραστικές απαντήσεις σε ορούς από τους ασθενείς αυτούς, εντούτοις αντισώματα κατά οργανοειδικών αντιγόνων όπως εκείνων κατά αντιγόνων του θυρεοειδούς και μιτοχονδριακών αντιγόνων έχουν περιγραφεί στο παρελθόν στα πλαίσια του ΣΣ, συνήθως όταν συνυπάρχει αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς (ΑΘ) και πρωτοπαθής χολική κίρρωση, αντίστοιχα⁽¹⁾.

Σε προηγούμενες μελέτες έχουν περιγραφεί διαταραχές του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) ασθενών με ΣΣ, ως αμβλείες απαντήσεις παραγωγής κορτιζόλης μετά από διέγερση με κορτικοτροπίνη (CRH). Οι μειωμένες αυτές επινεφριδιακές αποκρίσεις μπορούν να αποδοθούν είτε σε υποφυσιακή προσβολή και μειωμένη υποφυσιακή έκκριση αδρενοκορτικοτροπίνης (ACTH) ή σε πρωτοπαθή επινεφριδιακή βλάβη⁽⁷⁾. Ο προσδιορισμός των αντισωμάτων έναντι της 21-υδροξυλάσης (OH) [αντι-21 (OH)], ενός σημαντικού επινεφριδιακού αυτοαντιγόνου, χρησιμοποιούνται σήμερα για τον εντοπισμό ασθενών που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αυτοάνοσου αδρεναλϊτιδός -της πιο κοινής αιτίας επινεφριδιακής ανεπάρκειας στις αναπτυγμένες χώρες- η οποία χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση και καταστροφή των επινεφριδίων. Ο επιπολασμός των αυτοαντισωμάτων έναντι της 21 (OH) σε ασθενείς με νόσο του Addison έχει προηγουμένως εκτιμηθεί ότι κυμαίνεται από 65 έως 95%. Η συχνότητα αυτή τείνει να είναι υψηλότερη σε ασθενείς με βραχύτερη διάρκεια της νόσου ενώ μειώνεται με την πάροδο των ετών, φθάνοντας σε συχνότητα 60% μετά από 35 χρόνια παρακολούθησης. Σε ασθενείς με μη επινεφριδιακές αυτοάνοσες οργανοειδικές νόσους, η παρουσία των αντισωμάτων έναντι της 21(OH) φαίνεται να σηματοδοτεί την εξέλιξη σε πλήρη επινεφριδιακή ανεπάρκεια, σε περίπου 15% των ασθενών μέσα σε 6 χρόνια⁽⁸⁾. Ωστόσο, δεν υπάρχει σήμερα καμία πληροφορία όσον αφορά την παρουσία αντισωμάτων έναντι αντιγόνων των επινεφριδίων και των λειτουργικών τους επιπτώσεων στα πλαίσια του ΣΣ.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι ο προσδιορισμός της επίπτωσης των αντισωμάτων έναντι της 21 (OH) σε ασθενείς με πρωτοπαθές ΣΣ και η διερεύνηση της πιθανής τους επίπτωσης στην επινεφριδιακή λειτουργία των ασθενών αυτών. Επιπλέον, αναζητήθηκαν τυχόν συσχετίσεις μεταξύ των τίτλων των αντισωμάτων κατά 21-υδροξυλάσης με κλινικές, ορολογικές και ιστοπαθολογικές παραμέτρους της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της γονιδιακής έκφρασης κυτταροκινών στο επίπεδο των σιελογόνων αδένων που εμπλέκονται στην Β-κυτταρική ενεργοποίηση.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ / ΜΕΘΟΔΟΙ

Ομάδα μελέτης

Μελετήσαμε 63 διαδοχικούς ασθενείς με ΣΣ που πληρούσαν τα Αμερικανικά/Ευρωπαϊκά κριτήρια κατάταξης και παρακολούθηθηκαν στο τμήμα Παθοφυσιολογίας, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και στο Ρευματολογικό εργαστήριο του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γ. Γεννηματάς», 32 ασθενείς με ΑΘ, κυρίως θυρεοειδίτιδα Hashimoto, που παρακολούθηθηκαν στα εξωτερικά ιατρεία του Ενδο-

κρινολογικού τμήματος της Κλινικής της Παθολογικής Φυσιολογίας, καθώς και 20 υγιείς μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας και κατανομής φύλου. Δείγματα ορού συλλέγονταν κατά τη διάρκεια των επισκέψεων για παρακολούθηση της νόσου και φυλάσσονταν στους -20°C. Ενώ παράλληλα κατεγράφησαν κλινικά, ορολογικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Συγκεκριμένα έγινε καταγραφή παρουσίας αρθραλγιών, αρθρίτιδας, υποκειμενικών και αντικειμενικών μετρήσεων ξηρότητας στόματος και βλεννογόνων, διόγκωσης των σιελογόνων αδένων, φαινομένου Raynaud's, προσβολής πνευμόνων (με δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας, ακτινογραφίες και αξονική τομογραφία), διάμεση νεφρίτιδα (μέσω μέτρησης της ειδικής βαρύτητας ούρων >1.010 και pH >6), αποδεδειγμένης με βιοψία σπειραματονεφρίτιδας, ηπατικής προσβολής, πορφύρας, αγγειίτιδας, περιφερικής νευροπάθειας, ανάπτυξης λεμφώματος (ιστολογική διάγνωση), αυτοαντισωμάτων αντί-Ro/SSA και αντί-La/SSB, ρευματοειδούς παράγοντα (RF), επιπέδων των πρωτεϊνών συμπληρώματος C3 και C4, κρυσφαιριναιμίας, υπεργاماμασφαιριναιμίας (συνολικές γάμμα σφαιρίνες >2g/L), λευκοπενίας (λευκά αιμοσφαίρια <4000/mm³). Η παρουσία διάμεσης νεφρίτιδας, περιβρογχικής νόσου και αυτοάνοσης χολαγγειίτιδας, ταξινομήθηκαν ως περιεπιθηλιακή συμμετοχή, λόγω κοινών ιστοπαθολογικών χαρακτηριστικών.

Βιοψίες ελασσόνων σιελογόνων αδένων (MSG)

Σε 7 από τους ασθενείς της μελέτης υπήρχαν διαθέσιμες βιοψίες ασθενών με ΣΣ που ελήφθησαν ως μέρος της διαγνωστικής εκτίμησης της νόσου⁽⁹⁾. Όλα τα άτομα ήταν γυναίκες μεταξύ 48 και 65 ετών και έδωσαν γραπτή συγκατάθεση για τη μελέτη.

Προσδιορισμός αντισωμάτων αντι-21 (OH)

Ο προσδιορισμός των τίτλων των αντισωμάτων πραγματοποιήθηκε με εμπορικά διαθέσιμη ραδιοανοσοανάλυση (21-Hydroxylase [21-OH] Antibody Kit, RSR Ltd, UK). Εν συντομία, οι βαθμονομητές, οι μάρτυρες και τα δείγματα των ασθενών αφέθηκαν να αλληλεπιδράσουν όλη τη νύχτα με υψηλής καθαρότητας ανασυνδυασμένη ¹²⁵I 21-OH. Μετά την ολονύχτια επώαση προστέθηκε στερεή φάση της πρωτεΐνης A για να ιζηματοποιήσει την σημασμένη προσδεμένη στο αντίσωμα 21(OH). Ως όριο θετικότητας θεωρήθηκε το 1 u/mL, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή.

Εξέταση short Synacthen

Οι αποθήκες εκκρινόμενης κορτιζόλης του φλοιού των επινεφριδίων εκτιμήθηκαν μετά τη διέγερση των επινεφριδίων με τη συνθετική ACTH (tetracosactide; Synacthen). Εν συντομία, 250 mcg Synacthen χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως

και ακολούθως μετρήθηκαν τα αιματολογικά επίπεδα κορτιζόλης στα 0, 30, 60 λεπτά σε 11 ασθενείς ΣΣ (5 από τους 11 με θετικά αντι-21(OH) αντισώματα που δέχθηκαν να εξεταστούν και 6 ασθενείς ίδιας ηλικίας και φύλου που ήταν αρνητικοί για αντι-21(OH) αντισώματα και θεωρήθηκαν ως μάρτυρες). Εκτός μελέτης της επινεφριδιακής λειτουργίας παρέμειναν οι ασθενείς που λάμβαναν ή είχαν λάβει κατά το παρελθόν κορτικοστεροειδή. Ως φυσιολογικό αποτέλεσμα της εξέτασης προσδιορίστηκε η συγκέντρωση κορτιζόλης ορού μεγαλύτερη από 500nmol/L στα 30 και 60 λεπτά μετά τη διέγερση⁽¹⁰⁾. Προσδιορίστηκε, επίσης, και το % ποσοστό της αύξησης της κορτιζόλης από την τιμή βάσης (0 λεπτά), αναφερόμενη ως ο λόγος μεταξύ της απόλυτης αύξησης στα επίπεδα κορτιζόλης και της τιμής βάσης των επιπέδων κορτιζόλης (x100). Η εξέταση πραγματοποιήθηκε στις 9ημ σε όλους τους ασθενείς.

Απομόνωση RNA

Πραγματοποιήθηκε απομόνωση RNA από βιοψίες ελασσόνων σιελογόνων αδένων χρησιμοποιώντας το RNeasy Mini Kit (Qiagen, Chatsworth, CA). Όλα τα δείγματα επεξεργάστηκαν με DNase προκειμένου να εξαλειφθούν οι πιθανότητες επιμόλυνσης με γονιδιωματικό DNA. Η ελάχιστη ποσότητα του αρχικού συνολικού RNA ήταν 0,1 μικρογραμμάρια, όπως υπολογίστηκε με φασματοφωτομετρία. Στη συνέχεια, το RNA μεταγράφηκε σε cDNA με την χρήση αντίστροφης μεταγραφάσης (SUPERScript III, Invitrogen).

Ποσοτική αντίδραση αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (Real Time PCR)

Ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης [Real-Time Polymerase Chain Reaction (PCR)] χρησιμοποιήθηκε για τον ποσοτικό προσδιορισμό των mRNA των υπό εξέταση γονιδίων χρησιμοποιώντας το αντιδραστήριο Bio-Rad SYBR Green σε θερμικό κυκλοποιητή Bio-Rad ICycler (Bio-Rad, Hercules, CA). Ο σχεδιασμός των εκκινητών έγινε με τη βοήθεια του προγράμματος Beacon Designer. Χρησιμοποιήθηκαν ειδικοί εκκινητές για τη μελέτη της έκφρασης των γονιδίων IFN α 2, BAFF, IL-21 και TNF α στους ιστούς των ελασσόνων σιελογόνων αδένων, ενώ ως γονίδιο αναφοράς χρησιμοποιήθηκε το HGPRT. Επίσης πραγματοποιήθηκε η ανάλυση iMelt curveM για να ταυτοποιηθούν τα προϊόντα με βάση το σημείο όπου αποδιατάσσονται τα δίκλινα προϊόντα που αποτελεί χαρακτηριστικό στοιχείο για κάθε γονίδιο- προϊόν.

Στατιστική ανάλυση

Χρησιμοποιήθηκαν η δοκιμασία Fisher exact και Mann-Whitney για τη σύγκριση ποσοτικών και ποιοτικών χαρακτη-

ριστικών, αντιστοίχως, μεταξύ των ομάδων ασθενών (Graph Pad Prism 5.00, GraphPad Software, San Diego, CA). Για την μονοπαρονοτική ανάλυση οι τιμές $p < 0.05$ θεωρούνταν ως στατιστικά σημαντικές. Οι συσχετίσεις πραγματοποιήθηκαν με μη παραμετρικό έλεγχο Spearman. Η συνολική παραγόμενη κορτιζόλη λόγω της διέγερσης με την ACTH μετρήθηκε χρησιμοποιώντας την ενσωματωμένη περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) με την τραπεζοειδή μέθοδο. Η AUC συγκρίθηκε μεταξύ των ομάδων με ανεξάρτητα t-test.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δημογραφικά στοιχεία

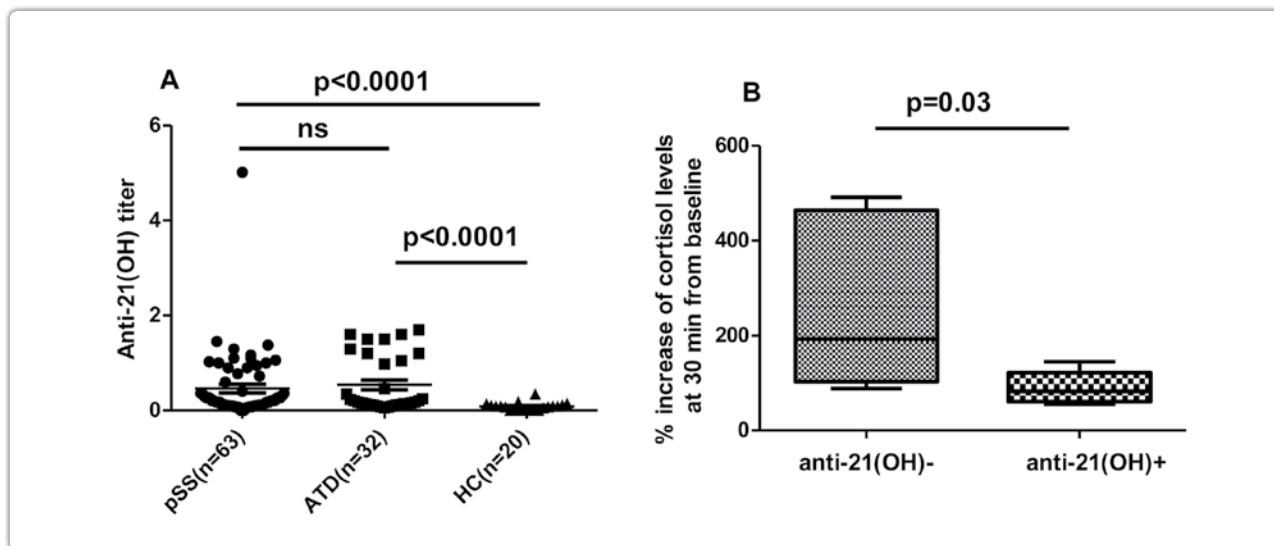
Η ηλικία και η αναλογία του φύλου δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των διαφορετικών ομάδων που μελετήθηκαν. Οι ασθενείς ΣΣ είχαν μέση ηλικία 58.1 ± 11.6 χρόνια και αναλογία ανδρών:γυναικών 14.75:1, οι αντίστοιχες τιμές για τους ασθενείς ΑΘ είναι 52.2 ± 13.3 χρόνια και 5.4:1, ενώ για τους υγιείς μάρτυρες 51.9 ± 14.7 χρόνια και 19:1.

Επιπολασμός των αντισωμάτων έναντι 21(OH) σε ασθενείς και μάρτυρες

Σημαντικά υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων αντί-21(OH) ανιχνεύτηκαν στους ασθενείς ΣΣ και ΑΘ σε σχέση με τους μάρτυρες [μέσες τιμές (εύρος): 0.2 (0.01-5.02), 0.18 (0.06-1.7), έναντι 0.08 (0.01-0.35), αντιστοίχως, $p < 0.001$, και για τις δύο συγκρίσεις), ενώ μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών δεν υπήρξε σημαντική διαφορά (Εικόνα 1Α). Ο επιπολασμός της θετικότητας των αντί-21(OH) αντισωμάτων είναι 17.5% και 28.1% σε ασθενείς ΣΣ και ΑΘ, αντιστοίχως, ενώ κανένας φυσιολογικός μάρτυρας δεν ήταν θετικός.

Δημογραφικές, κλινικές και ορολογικές συσχετίσεις σε ασθενείς με ΣΣ

Οι ασθενείς με ΣΣ ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες με βάση την παρουσία των αντισωμάτων αντί-21(OH), [αντί-21(OH) (+) έναντι αντί-21(OH)(-)](πίνακας 1). Οι ασθενείς στην ομάδα αντί-21(OH)(+) είχαν μειωμένη επίπτωση της υποκειμενικής οφθαλμικής ξηρότητας (54.5% έναντι 88.4%, $p=0.017$) και αυξημένα ποσοστά λευκοπενίας (36.3% έναντι 9.6%, $p=0.04$). Αν και μη στατιστικώς σημαντική, υπήρχε μια τάση χαμηλότερων επιπέδων συμπληρώματος C4 στην αντί-21(OH)(+) ομάδα ΣΣ. Για να προσδιορίσουμε αν η παρουσία των αντισωμάτων αντί-21(OH) θα μπορούσε να προκαλέσει μειωμένη επινεφριδιακή λειτουργία, 5 ασθενείς ΣΣ με θετικά αυτοαντισώματα ορού έναντι 21(OH) και 6 προσομοιωμένους με το φύλο και την ηλικία, ασθενείς ΣΣ με αρνητικά αντί-21(OH) υποβλήθηκαν σε δοκιμασία short synacthen. Δεν βρέθηκε ανεπάρκεια επινεφριδίων σε κανένα από τους ασθενείς και των δύο ομάδων και η συνολική παραγόμενη κορτιζόλη μετά



εικόνα 1. **A.** Αυξημένοι τίτλοι των αντισωμάτων της αντι-21(OH) σε ασθενείς ΣΣ και ΑΘ έναντι υγιών μαρτύρων
B. Μία απότομη % αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης σε 30 λεπτά σε σύγκριση με τα επίπεδα βάσης (0 λεπτά) παρατηρήθηκαν στους ασθενείς ΣΣ με ανιχνεύσιμα ορολογικά επίπεδα αυτοαντισωμάτων έναντι 21(OH) (αντι-21(OH)+, n=5), σε σχέση με τους ασθενείς ΣΣ με αρνητική αντι-21(OH) (αντι-21(OH)-, n=6).

τη διέγερση που προσδιορίστηκε από τους υπολογισμούς με την καμπύλη AUC δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ($p=0.1$). Ωστόσο, παρατηρήθηκε μια μειωμένη % αύξηση στα επίπεδα της κορτιζόλης στα 30 λεπτά εν συγκρίσει με την τιμή βάσης στην ομάδα που είχαν ανιχνευτεί ορολογικά αυτοαντισώματα έναντι της 21(OH) σε σχέση με τους αντι-21(OH) (-) ασθενείς ($89\pm 47\%$, έναντι $255\pm 177\%$, $p=0.03$, εικόνα 1B). Η μέση τιμή των επιπέδων κορτιζόλης \pm SD στα: 0, 30 και 60 λεπτά στην θετική ομάδα ασθενών έναντι της αντί-21(OH) ήταν 613 ± 288 , 1185 ± 571 και 1337 ± 632 nmol/L αντιστοίχως. Οι αντίστοιχες τιμές για την ομάδα των αρνητικών για την αντι-21(OH) ήταν 279 ± 130 , 939 ± 431 and 938 ± 227 nmol/L.

Συσχέτιση με τις κυτταροκίνες της Β λεμφοκυτταρικής ενεργοποίησης βιοψίες σιελογόνων αδένων ασθενών με ΣΣ

Στην εικόνα 2 παρουσιάζονται οι συσχετίσεις των τίτλων των αντισωμάτων για την 21(OH) και των επιπέδων mRNA των κυτταροκινών στους ιστούς ελάσσονος σιελογόνου αδένα. Παρατηρήσαμε μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των ορολογικών επιπέδων αντί-21(OH) αντισωμάτων και της έκφρασης των mRNA των κυτταροκινών που σχετίζονται με την ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων: IFN α , BAFF και IL-

21 ($r=0.93$, $p=0.0067/r=0.88$, $p=0.0333/ r= 0.94$, $p=0.0167$, αντιστοίχως) (εικόνα 2, **πάνελ 1A, B και C, αντιστοίχως**). Εν αντιθέσει, μη στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν με τα mRNA επίπεδα σε επίπεδο ιστού του παράγοντα TNF α και των τίτλων αντί-21 (OH) (εικόνα 2D).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

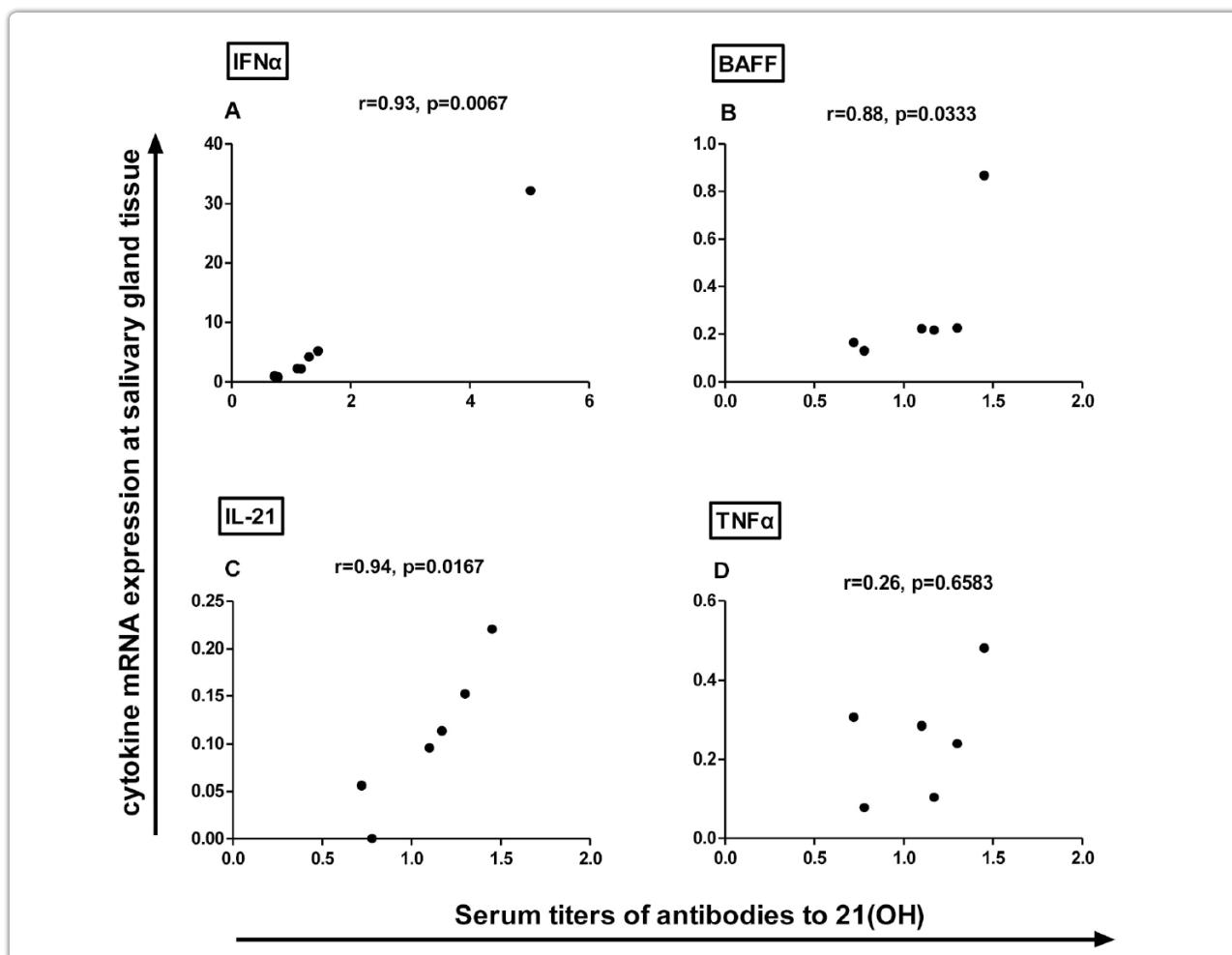
Η παρούσα εργασία είναι η πρώτη που αναδεικνύει την παρουσία επινεφριδιακής αυτοανοσίας- με τη μορφή αντισωμάτων κατά του επινεφριδιακού αυτοαντιγόνου 21 υδροξυλάση- σε ασθενείς με ΣΣ. Οι ασθενείς ΣΣ με θετικούς τίτλους αντί-21(OH) παρουσίασαν μειωμένη επίπτωση υποκειμενικής οφθαλμικής ξηρότητας και αυξημένα επίπεδα λευκοπενίας σε σχέση με τους ασθενείς με ΣΣ και αρνητικούς αντί-21(OH) τίτλους. Επιπροσθέτως, οι τίτλοι των αντί-21(OH) αντισωμάτων συσχετίστηκαν με τα mRNA επίπεδα των γονιδίων IFN α , BAFF και IL-21 σε επίπεδο ιστού ελάσσονος σιελογόνου αδένα. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι κυτταροκίνες που σχετίζονται με την ενεργοποίηση των Β-λεμφοκυττάρων θα μπορούσαν να είναι υπεύθυνες ή να συνεισφέρουν στη γένεση μιας αυτοάνοσης απόκρισης έναντι οργανοειδικών αυτοαντιγόνων, που στην περίπτωση μας είναι ο αδένας των επινεφριδίων. Παρά το γεγονός ότι η παρουσία της υπερδρα-

πίνακας 1. Δημογραφικά, κλινικά και ορολογικά χαρακτηριστικά μεταξύ των αντι-21(OH) θετικών και των αντι-21(OH) αρνητικών ομάδων ασθενών ΣΣ.

	Anti-21(OH) negative (n=52)	Anti- 21(OH) positive (n=11)	p- value
Age (years), mean (range)	58.2 (33-85)	64.6 (45-82)	0.4
Sex, female:male	48:4	11:0	1
Disease duration (from diagnosis)	8.6±7.0	8.2±3.3	0.8
Dry eyes (subjective)	46/52 (88.4%)	6/11 (54.5%)	0.017
Positive Schirmer's test	33/49(67.3%)	9/11(81.8%)	0.48
Dry mouth (subjective)	42/52(80.7%)	9/11(81.8%)	1
Salivary gland enlargement	9/52(17.3%)	4/11(36.3%)	0.21
Whole salivary flow (ml/15min)	2.3±3.1	1.1±0.9	0.89
Arthralgia/ Arthritis	36/52(69.2%)	7/11(63.6%)	0.73
Raynaud's phenomenon	15/52(28.8%)	3/11(27.2%)	1
Purpura	5/52(9.6%)	1/11(9.1%)	1
Glomerulonephritis	0/52(0%)	0/11(0%)	1
Peripheral neuropathy	1/52(1.9%)	0/11(0%)	1
Periepithelial involvement (lung, kidney, liver)	14/52(26.9%)	1/11(9.1%)	0.27
Non Hodgkin's lymphoma	4/52(7.7%)	2/11(18.1%)	0.28
Leucopenia ($\leq 4000/\text{mm}^3$)	5/52(9.6%)	4/11(36.3%)	0.04
ANA positivity (titer $\geq 1/160$)	49/53(92.4%)	11/11(100%)	1
RF positivity ($\geq 20\text{IU/ml}$)	25/47(53.1%)	7/10(70%)	0.48
Hypergammaglobulinemia	31/49(63.2%)	7/11(63.6%)	1
Anti-Ro/SSA and/or anti-La/SSB positivity	38/52(73%)	8/11(72.7%)	1
Low C4 levels ($\leq 16\text{mg/dl}$)	13/50(26%)	6/11(54.5%)	0.08

στηριότητας των Β λεμφοκυττάρων έχει προηγουμένως συσχετισθεί με την παρουσία λευκοπενίας⁽¹¹⁾, η παρουσία συμπτωμάτων ξηρότητας (είτε οφθαλμικής είτε στοματικής) δεν συσχετίζονται συχνά με το βαθμό φλεγμονής, υπονοώντας ότι απαιτούνται περαιτέρω νευρο-ορμονικοί παράγοντες για την παρατηρούμενη ξηρότητα⁽⁷⁾. Μολονότι, η παρουσία των αντισωμάτων έναντι 21 (OH) δεν συσχετίστηκε με ολική ανεπάρκεια των επινεφριδίων, στους ασθενείς ΣΣ συσχετίστηκε με επινεφριδιακή υπολειτουργία μετά τη διέγερση με ACTH,

υποδηλώνοντας ότι η προηγούμενη παρατηρούμενη υπολειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια HPA στους ΣΣ ασθενείς θα μπορούσε να εξηγηθεί από διαταραχή των ίδιων των επινεφριδίων⁽⁷⁾. Ωστόσο, μιας και η βλάβη των επινεφριδίων αποτελεί εξελισσόμενη διαδικασία, περεταίρω παρακολούθηση και συχνές εξετάσεις απαιτούνται σε αυτούς τους ασθενείς για να οριοθετηθεί η προγνωστική αξία που θα μπορούσε να έχει η παρουσία των θετικών τίτλων αντισωμάτων αντί-21(OH). Αποτελεί ελκυστική υπόθεση ότι



εικόνα 2. A-C. Μία ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των τίτλων αντι-21(OH) με τα mRNA επίπεδα των κυτταροκίνων που σχετίζονται με την ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων (IFNα, BAFF και IL-21) σε επίπεδο σιελογόνων αδένων
 D. Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τίτλων της αντι-21(OH) και των mRNA επιπέδων του TNFα σε επίπεδο σιελογόνων αδένων.

αυτό το μοτίβο της αλλοιωμένης εκκριτικής πορείας των γλυκοκορτικοειδών των επινεφριδίων σε ασθενείς με θετικά αντισώματα έναντι 21(OH) θα μπορούσε να εντοπίσει μια ομάδα ασθενών στους οποίους θα μπορούσαν να παρουσιασθούν πιο σοβαρές μορφές-συμπτώματα της νόσου εξαιτίας της σχετικής υπο-αντίδρασης των επινεφριδίων. Ωστόσο, αυτό απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση με παρατεταμένες μελέτες και συνεχή αξιολόγηση των γλυκοκορτικοειδικών αποθεμάτων των επινεφριδίων. Ενώ τα δεδομένα της επίπτωσης της αυτοάνοσης επινεφριδιακής νόσου στα πλαίσια συστηματικής αυτοανοσίας είναι

πολύ περιορισμένα, υπάρχουν αρκετές ενδείξεις για αυξημένη συχνότητα αυτοάνοσων νοσημάτων σε ασθενείς με αυτοάνοση επινεφριδιακή νόσο. Μια πρόσφατη μελέτη ανέδειξε την ταυτόχρονη παρουσία αυτοάνοσων φαινομένων σε περισσότερους από το ήμισυ ασθενών με αυτοάνοση νόσο των επινεφριδίων, όπως αποδεικνύεται από την παρουσία διαφόρων αυτοαντισωμάτων έναντι θυρεοειδικών αντιγόνων, αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος, ινσουλίνης, της H(+)/K(+)-ATPάσης των τοιχωματικών κυττάρων, αντίστοιχα⁽⁹⁾. Σε ασθενείς με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, έχει επίσης περιγραφεί ταυτόχρονη συνύπαρξη αυτοάνοσων αποκρίσεων

εναντίον β-κυττάρων του παγκρέατος και επινεφριδίων⁽¹⁰⁾, ενώ στο πρωτοπαθές SS, αυτοδραστικές ορολογικές απαντήσεις κατά θυρεοειδικών, μιτοχονδριακών αντιγόνων και σε μικρότερο βαθμό κατά ακουαπορίνης-4 έχουν προηγουμένως αναδειχθεί⁽¹¹⁾. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν την ιδέα της συνύπαρξης αυτοανώσων νοσημάτων πιθανώς σχετιζόμενης με την κοινή παρουσία γενετικών, ανοσολογικών και/ή περιβαλλοντικών συνιστωσών.

Η συσχέτιση των αντισωμάτων έναντι της 21(OH) με την έκφραση των IFNα, BAFF και IL-21 σε επίπεδο ιστών ελάσσονος σιελογόνου αδένου στα πλαίσια του ΣΣ, θα μπορούσε να μας παράσχει μερικές ενδείξεις για την συνακόλουθη παρουσία ευδιάκριτων ανοσολογικών αποκρίσεων έναντι οργανοειδικών και μη οργανοειδικών αυτοαντιγόνων σε περιπτώσεις συστηματικής αυτοανοσίας, πιθανώς μέσω της υπερδραστηριότητας των Β λεμφοκυττάρων. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός της επαγωγής αυτοάνοσου πολυαδενικού συνδρόμου 2 (αυτοάνοση θυρεοειδική νόσος, νόσος Addison και πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια) μετά από θεραπεία με IFNα σε έναν ασθενή με λευκαίμια εκ τριχωτών κυττάρων, τα οποία υποστράφησαν μετά τη διακοπή της θεραπείας⁽¹²⁾. Το γεγονός αυτό πιθανά υποδηλώνει την εμπλοκή κυτταροκινών που ενέχονται στην ενεργοποίηση των Β-κυττάρων στη παθογένεση οργανοειδικών αυτοανώσων αποκρίσεων.

Ο ρόλος της τύπου Ι IFN στην παραγωγή αντισωμάτων τόσο σε in vitro όσο και σε in vivo πειράματα έχει πρόσφατα δείχθει μέσω μηχανισμών «class-switch» και επαγωγής του BAFF, ενός παράγοντα επιβίωσης των Β λεμφοκυττάρων⁽⁵⁾. Η IL-21 –μια πλειοτροπική κυτταροκίνη που παράγεται από τα CD4 και τα NKT κύτταρα- έχει επίσης, δείξει να επάγει τη διαφοροποίηση των Β λεμφοκυττάρων σε πλασματοκύτταρα, ενώ έχει πρόσφατα αναγνωρισθεί ως κυτταροκίνη με πιθανή συμβολή στην παθογένεση του ΣΣ. Το τελευταίο υποστηρίζεται από τα αυξημένα ορολογικά επίπεδα της IL-21 στους ασθενείς ΣΣ σε σχέση με τα ορολογικά επίπεδα των IgG1 και στην αυξημένη έκφραση στις λεμφοκυτταρικές διηθήσεις των ελασσόνων σιελογόνων αδένων ασθενών με ΣΣ⁽⁶⁾.

Εν κατακλείδι, η αυτοάνοση επινεφριδιακή νόσος παρουσιάζεται στο 20% περίπου των ασθενών με ΣΣ και σχετίζεται τόσο με μειωμένη απόκριση των επινεφριδίων όσο και με δείκτες ενεργοποίησης των Β λεμφοκυττάρων, επεκτείνοντας με αυτά τα δεδομένα τη λίστα των οργανοειδικών νοσημάτων που σχετίζονται με το ΣΣ. Ωστόσο, το εάν η παρουσία αντισωμάτων έναντι της 21(OH) θα μπορούσε να προσδιορίσει μια υποομάδα ασθενών με ΣΣ με πιο σοβαρά συμπτώματα λόγω ίσως μιας ενδογενούς αδυναμίας ελέγχου του υπερδραστικού ανοσολογικού συστήματος, μένει να προσδιοριστεί σε νέες μελέτες.

Βιβλιογραφία

1. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2010;9(5):A305-10.
2. Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Geis SA, Stahl NI, Decker JL, Notkins AL. Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. *N Engl J Med* 1979;301(1):5-8.
3. Mavragani CP, Niewold TB, Moutsopoulos NM, Pillemer SR, Wahl SM, Crow MK. Augmented interferon-alpha pathway activation in patients with Sjogren's syndrome treated with etanercept. *Arthritis Rheum* 2007;56(12):3995-4004.
4. Vakaloglou KM, Mavragani CP. Activation of the type I interferon pathway in primary Sjogren's syndrome: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(5):459-64.
5. Mariette X, Gottenberg JE. Pathogenesis of Sjogren's syndrome and therapeutic consequences. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22(5):471-7.
6. Kang KY, Kim HO, Kwok SK, Ju JH, Park KS, Sun DI, et al. Impact of interleukin-21 in the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome: increased serum levels of interleukin-21 and its expression in the labial salivary glands. *Arthritis Res Ther* 2011;13(5):R179.
7. Tzioufas AG, Tsonis J, Moutsopoulos HM. Neuroendocrine dysfunction in Sjogren's syndrome. *Neuroimmunomodulation* 2008;15(1):37-45.
8. Husebye E, Lovas K. Pathogenesis of primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(2):147-57.
9. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):554-8.
10. Smans LC, Zelissen PM. Does recovery of adrenal function occur in patients with autoimmune Addison's disease? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74(4):434-7.
11. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjogren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(4):281-92.
12. Fichna M, Fichna P, Gryczynska M, Walkowiak J, Zurawek M, Sowinski J. Screening for associated autoimmune disorders in Polish patients with Addison's disease. *Endocrine* 2010;37(2):349-60.
13. Wiebolt J, Achterbergh R, den Boer A, van der Leij S, Marsch E, Suelmann B, et al. Clustering of additional autoimmunity behaves differently in Hashimoto's patients compared with Graves' patients. *Eur J Endocrinol* 2011;164(5):789-94.
14. Burbelo PD, Leahy HP, Issa AT, Groot S, Baraniuk JN, Nikolov NP, et al. Sensitive and robust luminescent profiling of anti-La and other autoantibodies in Sjogren's syndrome. *Autoimmunity* 2009;42(6):515-24.
15. Krysiak R, Boldys A, Okopien B. Autoimmune polyglandular syndrome type 2 induced by treatment with interferon alpha. *Am J Med Sci* 2011;341(6):504-7.

Η Καντχερίνη-11 ως Νέος Πιθανός Θεραπευτικός Στόχος στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

Οι ενεργοποιημένοι ινοβλάστες του αρθρικού υμένα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν διεισδυτική και μεταναστευτική ικανότητα

Η ρευματοειδής αρθρίτις (ΡΑ) είναι η αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από χρόνια και προοδευτική φλεγμονή του αρθρικού υμένα, συστηματική φλεγμονή και αυτοαντισώματα, με πιο χαρακτηριστικά το ρευματοειδή παράγοντα και τα αντισώματα έναντι κιτροϋλινομένων πεπτιδίων. Στην παθογένεια της νόσου συμμετέχει ιδιαίτερα η γενετική προδιάθεση. Μεταξύ των περιβαλλοντικών αιτιών το κάπνισμα είναι ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης της νόσου. Στις Δυτικές χώρες, η ΡΑ προσβάλλει 0,5-1% των ενηλίκων, με 5 έως 50 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους ετησίως. Η νόσος προσβάλλει συχνότερα γυναίκες αλλιλά και ηλικιωμένους. Αν και η ΡΑ μπορεί να αρχίζει ως μονοαρθρίτιδα ή ολιγο-αρθρίτιδα, σχεδόν πάντα τελικά η φλεγμονή αφορά πολλαπλές αρθρώσεις, οδηγεί δε σε καταστροφή του χόνδρου και οστικές διαβρώσεις. Λόγω της κινητικής αναπηρίας οι πασχόντες έχουν χαμηλή ποιότητα ζωής, ενώ ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος και άλλες συνοσηρότητες οδηγούν σε μείωση του προσδόκιμου επιβίωσης⁽¹⁾.

Αν και η αιτία της ΡΑ παραμένει άγνωστη, διάφοροι τύποι κυττάρων, όπως τα Τ- και Β- λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα χονδροκύτταρα, οι οστεοκλάστες, αλλά και οι ινοβλάστες του αρθρικού υμένα (τύπου Β υμενοκύτταρα) συμμετέχουν στην καταστροφική διαδικασία. Πρόσφατες νέες μελέτες στο πεδίο της ανοσολογίας του αρθρικού υμένα (μεσεγχυματικός ιστός), των σχετικών κυταροκινών και μονοπατιών μετάδοσης μηνύματος έχουν οδηγήσει στην καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ΡΑ. Μεταξύ αυτών, μια σημαντική πρόοδος αφορά στον πιθανό ρόλο που έχουν οι ενεργοποιημένοι ινοβλάστες του αρθρικού υμένα στην εξέλιξη της ΡΑ, και ειδικότερα στην ικανότητα των κυττάρων αυτών να μεταναστεύουν μέσω της περιφερικής κυκλοφορίας και να εισβάλουν σε αρθρώσεις που, κατ' αρχήν, δεν φλεγμαίνου, τουλάχιστον σε πειραματικά μοντέλα ποντικών. Μια δεύτερη σημαντική πρόοδος στην καλύτερη κατανόηση της παθογένειας της ΡΑ είναι η ανακάλυψη ότι η μεσεγχυματική καντχερίνη-11 είναι απαραίτητη για τη δομή και οργάνωση του αρθρικού υμένα αλλά και για την φλεγμονή αυτού του ιστού⁽²⁾.

Παλαιότερες μελέτες είχαν δείξει ότι η μεταφορά σε υγιή ποντίκια ινοβλαστών αρθρικού υμένα που προέρχονται από πάσχουσα αρθρωση TNF-διαγονιδιακού ποντικού, που ως γνωστό αποτελεί το πρότυπο της ανθρώπινης ΡΑ, προκάλεσε πολυαρθρίτιδα. Τα υμενοκύτταρα αυτά μετανάστευσαν στους περισσότερους ιστούς του υγιούς ποντικού μεταξύ των οποίων και σε περιφερικές αρθρώσεις⁽³⁾. Πιο πρόσφατα, σε άλλα πειράματα, η υποδερματική εμφύτευση ανθρώπινων υμενοκυττάρων από αρθρικό υμένα ασθενών με ΡΑ σε ανοσο-ανεπαρκή υγιή ποντίκια αποκάλυψε μια ενεργό κίνηση των υμενοκυττάρων μέσω της περιφερικής κυκλοφορίας προς τον υγιή χόνδρο, και μάλιστα ανεξάρτητα από το σημείο του δέρματος όπου έγινε η

εμφύτευση. Τελικά, παρατηρήθηκε πολυαρθρίτιδα εξεσημασμένη καταστροφή του χόνδρου-στόχου⁽⁴⁾.

Τα παραπάνω πειραματικά αποτελέσματα δείχνουν ότι οι ινοβλάστες του αρθρικού υμένα αποτελούν κεντρικό παθοφυσιολογικό παράγοντα στη ΡΑ. Επίσης, είναι συμβατά με την υπόθεση ότι τα κύτταρα αυτά δυνατόν να διευκολύνουν και να οδηγούν την πρόοδο της νόσου από ολιγοαρθρική σε πολυαρθρική, χάρις στη μοναδική δυναμική τους να διεισδύουν στα αγγεία και να μεταναστεύουν μέσω της κυκλοφορίας προς τους υγιείς χόνδρους.

ΚΑΝΤΧΕΡΙΝΗ-11 ΚΑΙ ΑΡΘΡΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Οι καντχερίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες που εκφράζονται στους ιστούς και διαμεσολαβούν την ομοφιλική κυτταρική προσκόλληση. Η λειτουργία τους βασίζεται στην παρουσία ιόντων ασβεστίου. Κατά την εμβρυογένεση ρυθμίζουν την μορφογένεση των ιστών, ενώ στην ενήλικη ζωή συντελούν στη διατήρηση της ακεραιότητας και της αρχιτεκτονικής των ιστών. Υπάρχουν διάφορες οικογένειες καντχερίνων, όπως οι κλασικές, οι δεσμοσωμικές (δεσμογλινίνες και δεσμοκολλίνες), οι άτυπες και οι πρώτο-καντχερίνες. Διακρίνουμε τις κλασικές καντχερίνες σε τύπου I και τύπου II, με βάση ομοιότητες και διαφορές στην αλληλουχία των αμινοξέων τους^(5, 6).

Η καντχερίνη-11, ή οστεοβλαστική καντχερίνη, αναγνωρίστηκε αρχικά σε κυτταρικές σειρές οστεοβλαστών ποντικού και χαρακτηρίζει κυρίως κύτταρα μεσεγχυματικής προέλευσης. Στον άνθρωπο έκφραση καντχερίνης-11 έχει ανιχνευθεί στον πλακούντα, στον εγκέφαλο, στον πνεύμονα, στην καρδιά, σε οστεοβλάστες, σε ινοβλάστες του αρθρικού υμένα, καθώς και σε ορισμένα επιθηλιακά προέλευσης νεοπλασματικά κύτταρα, όπου η παρουσία της έχει συνδεθεί με πιο επιθετική, μεταστατική και διηθητική συμπεριφορά του όγκου⁽⁵⁾.

Η καντχερίνη-11 κατεξοχήν χαρακτηρίζει τους ινοβλάστες του αρθρικού υμένα, σχηματίζοντας μαζί με τις κατενίνες και τον κυτταροσκελετό της ακτίνης συνδέσμους προσκόλλησης στα σημεία επαφής των κυττάρων αυτών μεταξύ τους. Αντίθετα, δεν ανιχνεύεται σε μακροφάγα, ή άλλα κύτταρα αιμοποιητικής προέλευσης του αρθρικού υμένα^(5, 7). Σε πειράματα *in vitro*, κύτταρα δίκην ινοβλαστών του αρθρικού υμένα που έχουν εναιωρηθεί σε matrigel (ένα διαλυτοποιημένο παρασκεύασμα βασικής μεμβράνης πλούσιο σε λαμινίνη, κολλαγόνο τύπου IV και πρωτεογλυκάνες) έτειναν να

ανασυστήσουν ένα στρώμα στο όριο του matrigel με την υγρή καλλιεργητική φάση, κάτι που παρατηρήθηκε επίσης σε κύτταρα L ποντικού που είχαν διαμολυνθεί με το γονίδιο της καντχερίνης-11, αλλά όχι και σε κύτταρα L ποντικού που είχαν διαμολυνθεί με κενό βέκτορα⁽⁸⁾. Αντίστοιχα, *in vivo* πειραματικά μοντέλα ποντικών με έλλειψη καντχερίνης-11 εμφανίζουν διαταραχή της αρχιτεκτονικής του αρθρικού υμένα, ενώ ινοβλάστες του αρθρικού υμένα αυτών των ποντικών αποτυγχάνουν να διαταχθούν σε στρώμα όταν καλλιεργήθηκαν σε matrigel⁽⁹⁾.

Από την άλλη μεριά, η καντχερίνη-11 φάνηκε ότι υπερεκφράζεται στον αρθρικό θύλακο και στον πάνο ποντικών K/BxN, με αρθρίτιδα. Αντίθετα, ποντίκια με έλλειψη καντχερίνης-11 στα οποία προκλήθηκε πολυαρθρίτιδα μετά από έγχυση αρθριτογόνου ορού K/BxN ποντικών, είχαν πολύ ηπιότερες εκδηλώσεις φλεγμονής και οιδήματος σε σχέση με ποντίκια του αγρίου τύπου. Τα κύτταρα του υπερπλαστικού πάνου ήταν άναρχα και χαλαρά συνδεδεμένα μεταξύ τους στα ποντίκια με έλλειψη καντχερίνης-11, ενώ δε διηθούσαν και δε διέβρωναν το χόνδρο. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον από θεραπευτικής σκοπιάς είχε ότι όταν χορηγήθηκε αρθριτογόνος ορός K/BxN ποντικών, μαζί με μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της καντχερίνης-11 σε ποντικούς του αγρίου τύπου η εκδήλωση αρθρίτιδας ήταν πολύ βραδύτερη και η φλεγμονή ηπιότερη⁽⁹⁾. Συγκεκριμένα, τα αντισώματα έναντι της καντχερίνης-11 όχι μόνο πρόλαβαν την ανάπτυξη οξείας αρθρίτιδος αλλά βελτίωσαν και την εγκατεστημένη αρθρίτιδα. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν ότι οι ινοβλάστες του αρθρικού υμένα έχουν πολύ σημαντικό ρόλο στην πορεία της φλεγμονώδους αρθρίτιδας⁽⁹⁾. Τέλος, η καντχερίνη-11 φαίνεται να ενισχύει τη διεισδυτική συμπεριφορά των ινοβλαστών του αρθρικού υμένα σε καταστάσεις φλεγμονώδους αρθρίτιδος⁽¹⁰⁾, όπως άλλωστε άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι συμβαίνει και σε καρκινικά κύτταρα^(11, 12). Επίσης πρέπει να αναφερθεί και ότι η παραγωγή καντχερίνης-11 από υμενοκύτταρα *in vitro* αυξάνεται σημαντικά από τον TNF- α , που ως γνωστόν είναι εξέχων διαμεσολαβητής της φλεγμονής στη ΡΑ⁽¹³⁾.

Ο ΠΙΘΑΝΟΣ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΤΗΣ ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΚΑΝΤΧΕΡΙΝΗΣ-11 ΣΤΗΝ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Γιατί άραγε η ΡΑ ως νόσος οδηγεί σε αρθρική καταστροφή; Τα πειραματικά αποτελέσματα που αναφέρθηκαν παραπάνω προτείνουν έναν μηχανισμό που ενδεχομένως απαντά στην ερώτηση αυτή⁽¹⁴⁾. Ουσιαστικά, στο μη-

χανισμό αυτό κεντρικό ρόλο έχουν οι ινοβλάστες του αρθρικού υμένα που εκφραζουν καντχερίν-11. Έτσι, φαίνεται ότι στους ασθενείς που πάσχουν από PA, α) ο αρθρικός υμένας δεν λειτουργεί σαν ένα αθώο θύμα των εισβολέων (διάφορα φλεγμονώδη κύτταρα) αλλά περισσότερο σαν ένας «οικοδεσπότης» ή «πανδοχέας» που ρυθμίζει την είσοδό τους και την δυναμικά καταστροφική προς τον χόνδρο φλεγμονώδη συμπεριφορά τους, και β) ότι η καταστροφή του χόνδρου μπορεί να προκληθεί από την ικανότητα που έχουν τα κύτταρα του αρθρικού υμένα να συνδέονται, να μεταναστεύουν προς, και να εισβάλουν μέσα, στο τοπικό περιβάλλον ⁽¹⁴⁾.

Βασιζόμενοι στα ανωτέρω δεδομένα, υποθέσαμε ότι στο αίμα ασθενών με PA θα κυκλοφορούν ινοβλάστες του αρθρικού υμένα με δυνατότητα να μεταφέρουν την αρθρική φλεγμονή από πάσχουσες σε υγιείς αρθρώσεις. Επομένως, εάν η υπόθεση μας είναι σωστή στο αίμα ασθενών με φλεγμονώδη αρθρίτιδα θα πρέπει να ανευρίσκονται, συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες, αυξημένα επίπεδα mRNA αντιγράφων ενός μορίου που εκφράζεται ειδικά από τα κύτταρα αυτά και όχι από αιμοποιητικά κύτταρα, όπως η καντχερίν-11. Έτσι, σε προκαταρκτική μελέτη ποσοτικοποιήθηκε το mRNA καντχερίνης-11 με real-time reverse transcription-PCR σε περιφερικό αίμα (3ml) από 100 ασθενείς με PA (15 εκ των οποίων υπεβλήθησαν σε επανειλημμένες, διαδοχικές μετρήσεις) και 70 υγιείς μάρτυρες. Πραγματοποιήθηκε επίσης κυτταρομετρία ροής σε αρθρικό υγρό και περιφερικό αίμα χρησιμοποιώντας ένα αντίσωμα κατά καντχερίνης-11 το οποίο σε ανοσοιστοχημεία PA αρθρικού υμένα δείξαμε ότι αναγνωρίζει τους ινοβλάστες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, που είναι υπο δημοσίευση, mRNA της καντχερίνης-11 αναγνωρίστηκε σε 69.2% των ασθενών με μέτρια ή μεγάλη ενεργότητα νόσου, έναντι 31.8% των ασθενών με χαμηλή ενεργότητα νόσου ή κλινική ύφεση ($p=0.001$) και μόνο σε 17.1% των υγιών μαρτύρων ($p<0.0001$). Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις μετά από 2-4 μήνες στους ασθενείς με PA επιβεβαίωσαν αυτά τα αποτελέσματα. Είναι ενδιαφέρον ότι η διάρκεια νόσου ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που ήταν θετικοί για καντχερίν-11 σε σύγκριση με εκείνους που ήταν αρνητικοί, ενώ τα επίπεδα του ρευματοειδούς παράγοντα, η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, η CRP και οι χρησιμοποιούμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις ήταν συγκρίσιμες στις δύο ομάδες. Να σημειωθεί ότι στους ασθενείς με εγκατεστημένη PA (διάρκεια νόσου μεγαλύτερη του ενός έτους) το mRNA της καντχερίνης-11 ανιχνεύθηκε στο 88.4% όσων εμφάνιζαν 5 ή πλέον ευαίσθητες και διογκωμένες αρ-

θρώσεις κατά τη στιγμή της αιμοληψίας εν συγκρίσει με το 48.3% όσων εμφάνιζαν όλιγο- ή μόνοαρθρίτιδα ($p<0.0001$). Τέλος με την κυτταρομετρία ροής δείξαμε ότι στο αρθρικό υγρό ασθενών με PA ανιχνεύονταν κατ'επανάληψη κύτταρα αρνητικά για τον δείκτη επιφανείας CD45, που χαρακτηρίζει όλα τα αιμοποιητικής προέλευσης κύτταρα, άλλα που εξέφραζαν στην επιφάνειά τους καντχερίν-11. Παρόμοια κύτταρα αναγνωρίστηκαν, επίσης, στο περιφερικό αίμα 5 από τους 6 ασθενείς με εγκατεστημένη, έναντι 1 από τους 6 ασθενείς με πρώιμη πολυαρθρική PA.

Φαίνεται λοιπόν ότι μη αιμοποιητικής προέλευσης κύτταρα που εκφράζουν στην επιφάνειά τους καντχερίν-11 και πιθανώς συνιστούν ινοβλάστες του αρθρικού υμένα μπορούν να εισέλθουν στην κυκλοφορία καθώς ο αρθρικός υμένας μετατρέπεται σε έναν υπερπλαστικό, διεισδυτικό ιστό, με σχηματισμό νέων αγγείων. Η ισχυρή συσχέτιση των επιπέδων mRNA της καντχερίνης-11 στο περιφερικό αίμα με την έκταση της αρθρικής βλάβης σε ασθενείς με εγκατεστημένη PA, καταδεικνύει έναν νέο παθογενετικό μηχανισμό που σχετίζεται με την επέκταση της αρθρίτιδας σε άλλες αρθρώσεις και αναδεικνύει την καντχερίν-11 ως έναν πιθανό θεραπευτικό στόχο. Μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν την καντχερίν-11 και μπλοκάρουν ενδεχομένως τις δράσεις που θα μεσολαβούν από κυκλοφορούντες ινοβλάστες του αρθρικού υμένα πρόκειται σύντομα να δοκιμαστούν σε μελέτες φάσεως 1 σε ασθενείς με PA.

Βιβλιογραφία

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010 Sep 25;376(9746):1094-108.
2. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2205-19.
3. Aidinis V, Plows D, Haralambous S, Armaka M, Papadopoulos P, Kanaki MZ, et al. Functional analysis of an arthritogenic synovial fibroblast. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(3):R140-57.
4. Lefevre S, Knedla A, Tennie C, Kampmann A, Wunrau C, Dinsler R, et al. Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat Med*. 2009 Dec;15(12):1414-20.
5. Chang SK, Gu Z, Brenner MB. Fibroblast-like synoviocytes in inflammatory arthritis pathology: the emerging role of cadherin-11. *Immunol Rev*. 2010 Jan;233(1):256-66.
6. Oda H, Takeichi M. Structural and functional diversity of cadherin at the adherens junction. *The Journal of Cell Biology*. 2011 Jun 27, 2011;193(7):1137-46.
7. Valencia X, Higgins JM, Kiener HP, Lee DM, Podrebarac TA, Dascher CC, et al. Cadherin-11 provides specific cellular adhesion between fibroblast-like synoviocytes. *J Exp Med*. 2004 Dec 20;200(12):1673-9.
8. Kiener HP, Lee DM, Agarwal SK, Brenner MB. Cadherin-11 induces rheumatoid arthritis fibroblast-like synovio-

- cytes to form lining layers in vitro. *Am J Pathol.* 2006 May;168(5):1486-99.
9. Lee DM, Kiener HP, Agarwal SK, Noss EH, Watts GF, Chisaka O, et al. Cadherin-11 in synovial lining formation and pathology in arthritis. *Science.* 2007 Feb 16;315(5814):1006-10.
 10. Kiener HP, Niederreiter B, Lee DM, Jimenez-Boj E, Smolen JS, Brenner MB. Cadherin 11 promotes invasive behavior of fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum.* 2009 May;60(5):1305-10.
 11. Huang CF, Lira C, Chu K, Bilan MA, Lee YC, Ye X, et al. Cadherin-11 increases migration and invasion of prostate cancer cells and enhances their interaction with osteoblasts. *Cancer Res.* 2010 Jun 1;70(11):4580-9.
 12. Pishvaian MJ, Feltes CM, Thompson P, Bussemakers MJ, Schalken JA, Byers SW. Cadherin-11 is expressed in invasive breast cancer cell lines. *Cancer Res.* 1999 Feb 15;59(4):947-52.
 13. Vandooren B, Cantaert T, ter Borg M, Noordenbos T, Kuhlman R, Gerlag D, et al. Tumor necrosis factor alpha drives cadherin 11 expression in rheumatoid inflammation. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct;58(10):3051-62.
 14. Lipsky PE. Why does rheumatoid arthritis involve the joints? *N Engl J Med.* 2007 Jun 7;356(23):2419-20.

ΑΙΓΛΗ ΒΑΚΡΑΚΟΥ, MD^{1,6} / ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΓΟΥΡΖΗ, MD^{2,6} / ΕΥΣΤΑΘΙΑ ΚΑΨΟΓΕΩΡΓΟΥ, PHD^{3,6} / ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΑΝΔΡΕΑΚΟΣ, PHD^{4,6} / ΜΕΝΕΛΑΟΣ ΜΑΝΟΥΣΑΚΗΣ, MD^{5,6}

¹ Ιατρός, Υποψήφια Διδάκτωρ, Παθολογική Φυσιολογία, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών. ² Ιατρός, Υποψήφια Διδάκτωρ, Παθολογική Φυσιολογία, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών. ³ Επίκουρη Καθηγήτρια Ανοσολογίας, Παθολογική Φυσιολογία, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών. ⁴ Ερευνητής Γ', ΙΙΒΕΑΑ. ⁵ Αναπληρωτής καθηγητής Ρευματολογίας-Ανοσολογίας, Παθολογική Φυσιολογία, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ. ⁶ Εργαστήριο Κυτταρικής και Μοριακής Ανοσολογίας, Παθολογική Φυσιολογία, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών.

Συγκριτική διερεύνηση της έκφρασης και λειτουργίας του μεταγραφικού παράγοντα PPAR-γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma) στα επιθηλιακά κύτταρα των σιελογόνων αδένων προερχόμενων από ασθενείς με ΣΣ και μαρτύρων-νόσου

Περίληψη

Σκοπός / Μέθοδοι: Ο πυρηνικός μεταγραφικός παράγοντας Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ) κατέχει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της λιπογένεσης, ενώ νεότερα ερευνητικά δεδομένα αναδεικνύουν τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις του. Η παρούσα μελέτη έχει ως στόχο να διερευνήσει την γονιδιακή (RT-PCR) και πρωτεϊνική έκφραση (immunohistochemistry) του PPAR-γ σε μακρόχρονα καλλιέργημένα μη-νεοπλαστικά επιθηλιακά κύτταρα σιελογόνων αδένων (ΕΚΣΑ) από ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο του Sjögren (ΣΣ-ΕΚΣΑ n = 31) και μάρτυρες-νόσου (μη ειδική σιαλαδενίτιδα, n = 21) καθώς και τα πρότυπα έκφρασης του PPAR-γ (RT-PCR) μετά από κυτταρική ενεργοποίηση με διεγέρτες του TLR-3 υποδοχέα (polyinosinic:polycytidylic acid, PolyI:C), του TLR-4 υποδοχέα (λιποπολυσακχαρίτης, LPS) και με τις κυτταροκίνες IFN-γ και IL-4.

Αποτελέσματα: Τόσο η mRNA όσο και η πρωτεϊνική έκφραση του PPAR-γ βρέθηκαν σημαντικά μειωμένες στα ΣΣ-ΕΚΣΑ σε σύγκριση με την ΕΚΣΑ μαρτύρων-νόσου (p < 0.001). Η ενεργοποίηση των ΕΚΣΑ με PolyI:C, LPS και IFN-γ οδήγησε σε σημαντική υπο-έκφραση του PPAR-γ, ενώ η IL-4 έδρασε ως επαγωγέας της έκφρασης αυτού. Στα ΕΚΣΑ μαρτύρων-νόσου, η διέγερση του PPAR-γ με τις θειαζολιδινεδιόνες (φαρμακευτικοί συνδέτες του υποδοχέα) μείωσε την επαγόμενη από τον TNF-α έκφραση του προ-φλεγμονώδους μορίου ICAM-1 (κυτταρομετρία ροής) καθώς και την επαγωγή κυτταρικού θανάτου από το PolyI:C (MTT assay, Cell Proliferation Assay).

Συμπέρασμα: Τα παραπάνω ευρήματά υποδεικνύουν ότι η έκφραση του PPAR-γ στα ΕΚΣΑ μειώνεται σημαντικά μετά την ενεργοποίηση μέσω των TLRs και την Th1 κυτταροκίνη INF-γ. Επιπλέον, η παρούσα μελέτη αναδεικνύει για πρώτη φορά την σημαντικά μειωμένη έκφραση του PPAR-γ στα ΣΣ-ΕΚΣΑ. Τέλος, οι θειαζολιδινεδιόνες ασκούν αντιφλεγμονώδεις και αντι-αποπτωτικές δράσεις στα ΕΚΣΑ.

Όροι Ευρετηρίου

επιθηλιακά κύτταρα σιελογόνων αδένων, σύνδρομο Sjögren, PPAR-γ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι πρωτεΐνες PPAR (PPAR α , - γ , και - β/δ) αποτελούν οικογένεια πυρηνικών υποδοχέων οι οποίοι εκφράζονται σε ποικίλους τύπους κυττάρων (του ανοσοποιητικού συστήματος και μη) και ασκούν ένα ευρύ φάσμα επιδράσεων στο μεταβολισμό, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την διαφοροποίηση και την τροποποίηση της ανοσολογικής απόκρισης¹.

Ο PPAR- γ είναι ένας θεμελιώδης μεταγραφικός παράγοντας που εμπλέκεται στην ρύθμιση γονιδίων που σχετίζονται με την λιπογένεση, ενώ η ενεργοποίησή του από φαρμακευτικές ουσίες οι οποίες προσδένονται σε αυτόν χρησιμοποιείται θεραπευτικά σε ασθενείς με Σακχαρώδη διαβήτη τύπου-II για την αύξηση της ευαισθησίας των κυττάρων των ασθενών αυτών στην ινσουλίνη. Ο PPAR- γ ενεργοποιείται από διάφορες φυσικές ουσίες (όπως τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, την 15-δεοξυ- Δ 12, την προσταγλανδίνη 14 PGJ2 και την οξειδωμένη LDL) αλλά και συνθετικά υποκατάστατα λιπιδίων (συμπεριλαμβανομένων των αντι-διαβητικών φαρμακευτικών ουσιών της οικογένειας των θειαζολιδινιδίων, όπως η τρογλιταζόνη, η σιγλιταζόνη και η ροσιγλιταζόνη². Μεταξύ άλλων, η ενεργοποίηση του PPAR- γ έχει συσχετιστεί με την αναστολή πολλαπλών κυτταρικών φλεγμονωδών αποκρίσεων. Πιο συγκεκριμένα, έχει δειχθεί ότι μειώνει την παραγωγή κυτταροκινών και χημειοκινών που εκκρίνονται από μακροφάγα, T και B λεμφοκύτταρα, αλλά και από ποικίλους τύπους κυττάρων (επιθηλιακά, ενδοθηλιακά κύτταρα)³⁻⁶. Αρκετές μελέτες σε ζωικά πειραματικά πρότυπα αυτοάνοσων νοσημάτων έχουν αναδείξει την ανοσοτροποποιητική δράση των διεγερτών του PPAR- γ . Για παράδειγμα, σε μοντέλο της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου σε ποντίκια, ο Su και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι οι θειαζολιδινεδιόνες είναι ικανές να μειώσουν σε σημαντικό βαθμό την εντερική φλεγμονή και αυτό το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι επακόλουθο της άμεσης δράσης τους στα επιθηλιακά κύτταρα που εκφράζουν σε υψηλά επίπεδα τον PPAR- γ ⁷. Σε άλλη μελέτη, η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση των PPAR- γ διεγερτών, 15d-PGJ2 και τρογλιταζόνης, βελτίωσε την αρθρίτιδα επαγόμενη από ανοσοενισχυτικό (adjuvant-induced arthritis) με ταυτόχρονη μείωση του σχηματισμού του χαρακτηριστικού αρθριτιδικού πάχνου (pannus) και των διηθήσεων από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος⁸. Το ΣΣ (ΣΣ) αποτελεί αυτοάνοση πάθηση, η οποία χαρακτηρίζεται από χρόνιες φλεγμονώδεις βλάβες των επιθηλιακών ιστών, οι οποίες συσχετίζονται με αυτοάνοσες αποκρίσεις καθώς και με την ενδογενή ενεργοποίηση των επιθηλιακών κυττάρων (ΕΚΣΑ). Έτσι, στην πάθηση αυτή, τα επιθηλιακά κύτταρα των σιελογόνων αδένων αποτελούν τον στόχο αλλά και τον επαγωγέα των φλεγμονωδών αποκρίσεων⁹. Στο πλαίσιο αυτό, ο σημαντικός ρόλος της ενεργοποίησης του

PPAR- γ στην ρύθμιση των φλεγμονωδών αποκρίσεων των επιθηλιακών κυττάρων εμφανίζει ειδικό νοσολογικό ενδιαφέρον. Μάλιστα, πρωταρχικά δεδομένα από ανθρώπινα αυτοάνοσα νοσήματα τα οποία χαρακτηρίζονται από φλεγμονώδη βλάβη επιθηλιακών κυττάρων, όπως η ελκώδης κολίτιδα (φλεγμονώδης νόσος του εντέρου) και η πρωτοπαθής χολική κίρρωση του ήπατος (PBC) υποστηρίζουν την πιθανή συμμετοχή του PPAR- γ στην παθογένεια τους. Στα νοσήματα αυτά έχει δειχθεί δραματικά μειωμένη έκφραση του PPAR- γ στα επιθηλιακά κύτταρα των εντερικών ιστών και του χοληφόρου δένδρου, αντίστοιχα^{10,11}.

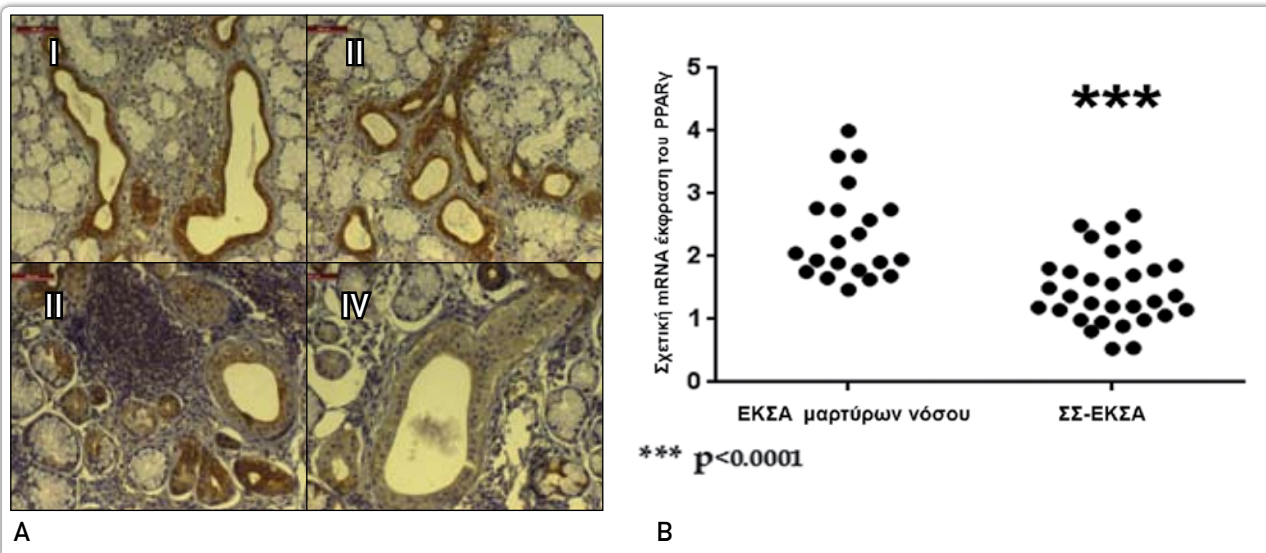
ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της συμμετοχής του μεταγραφικού παράγοντα PPAR- γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma) στην ρύθμιση της ενεργοποίησης των ανθρώπινων επιθηλιακών κυττάρων από σιελογόνους αδένες (ΕΚΣΑ) και ειδικότερα στην παθοφυσιολογία του ΣΣ.

Αναλυτικότερα, στόχος της παρούσας μελέτης είναι η συγκριτική διερεύνηση της έκφρασης και λειτουργίας του PPAR- γ σε μακρόχρονα καλλιεργημένα ΕΚΣΑ από ασθενείς με ΣΣ και μάρτυρες-νόσου. Για την μελέτη της λειτουργίας του PPAR- γ εξετάσθηκε η ρυθμιστική επίδραση της ενεργοποίησης του μορίου αυτού στην φλεγμονώδη απόκριση καλλιεργημένων ΕΚΣΑ μετά από την διέγερση τους με TLR (Toll-like receptors) συνδέτες (αξιολόγηση επαγωγής φλεγμονώδους κυτταρικού φαινοτύπου και πρόκλησης κυτταρικού θανάτου).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Προκειμένου να εξεταστούν τα επίπεδα του mRNA του PPAR- γ στα επιθηλιακά κύτταρα από σιελογόνους αδένες είτε υπό βασικές συνθήκες (constitutive expression), είτε υπό ενεργοποίηση με TLR-3,4 συνδέτες (PolyI:C, LPS, αντίστοιχα) ή κυτταροκίνες (IFN- γ , IL-4) πραγματοποιήθηκε αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης πραγματικού χρόνου (Real-time PCR). RNA απομονώθηκε από μακρόχρονα καλλιεργημένα μη νεοπλαστικά επιθηλιακά κύτταρα σιελογόνων αδένων (ΕΚΣΑ) από 31 ασθενείς με ΣΣ και 21 μάρτυρες. Μετά από επώαση στους 37A C για 20 λεπτά με DNase I, το RNA (0,25 μ g) μεταγράφηκε σε συμπληρωματικό DNA (cDNA) και το προϊόν της αντίστροφης μεταγραφής πολλαπλασιάστηκε με την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) στην οποία χρησιμοποιήθηκαν ειδικοί εκκινητές για τον PPAR- γ και το γονίδιο αναφοράς HPRT1. Η πρωτεϊνική έκφραση του PPAR- γ αξιολογήθηκε τόσο με την βοήθεια της ανοσοιστοχημείας σε ιστούς σιελογόνων αδένων ασθενών με ΣΣ (n=10) και μαρτύρων-νόσου (n=8), όσο και με



εικόνα 1. Σημαντικά μειωμένη η in-situ και η in-vitro έκφραση του PPAR-γ στα επιθηλιακά κύτταρα των σιελογόνων αδένων των ασθενών με ΣΣ. Α) Αντιπροσωπευτικά παραδείγματα ανοσοϊστοχημείας σε ιστούς σιελογόνων αδένων μαρτύρων-νόσου (I-II) και ασθενών με ΣΣ (III-IV) Β) RT-PCR ανάλυση της mRNA έκφρασης του PPAR-γ σε ΣΣ-ΕΚΣΑ (n = 21) και ΕΚΣΑ μαρτύρων-νόσου (n = 31).

ανοσοαποτύπωση (immunoblotting) στα πρωτεϊνικά εκχυλίσματα καλλιεργούμενων κυττάρων (ΕΚΣΑ) από ασθενείς (n=10) και μάρτυρες-νόσου (n=8). Στα πλαίσια της διερεύνησης της αντιφλεγμονώδους δράσης των PPAR-γ διεγερτών στα επιθηλιακά κύτταρα, η μελέτη αξιολόγησε την έκφραση στην επιφάνεια των ΕΚΣΑ του μορίου επιφανείας ICAM-1 (CD54/intercellular μόριο προσκόλλησης-1) μετά από ενεργοποίηση με TNF-α. Η ποσοτικοποίηση της έκφρασης έγινε με κυτταρομετρία ροής (ανάλυση FACS). Η διερεύνηση της επίδρασης της ενεργοποίησης του PPAR-γ στον PolyI:C-επαγόμενο κυτταρικό θάνατο (ανοικία, τύπος κυτταρικού θανάτου που ακολουθεί την αποκόλληση των κυττάρων από το υπόστρωμα τους) στα ΕΚΣΑ πραγματοποιήθηκε με την ανάλυση βιωσιμότητας κυττάρων (δοκιμασία MTT, Cell Proliferation Assay).

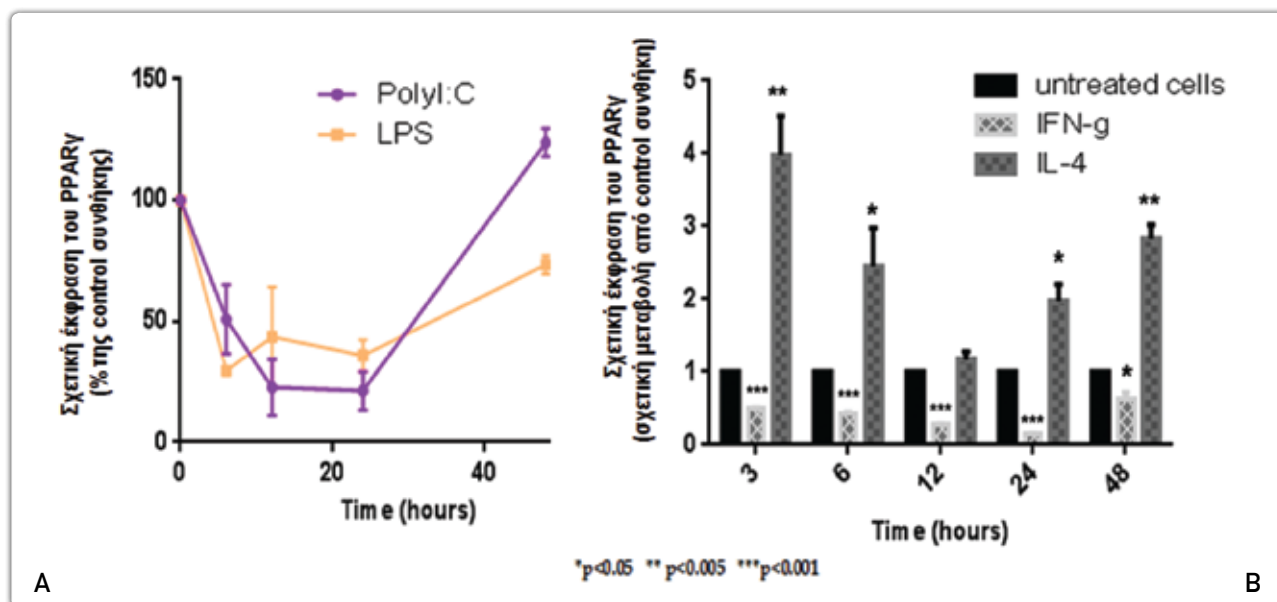
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Σημαντικά μειωμένη η βασική έκφραση του mRNA και της πρωτεΐνης του PPAR-γ στα επιθηλιακά κύτταρα σιελογόνων αδένων ασθενών με ΣΣ. Η Real-time PCR που πραγματοποιήθηκε σε 31 δείγματα από ΕΚΣΑ ασθενών με ΣΣ και 21 ΕΚΣΑ μαρτύρων-νόσου ανέδειξε την μειωμένη, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, έκφραση του mRNA του PPAR-γ στα επιθηλιακά κύτταρα των πρώτων (p<0.0001) (εικόνα 1B). Τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν με ανοσοα-

ποτύπωση στα πρωτεϊνικά εκχυλίσματα των ΕΚΣΑ. Η ανοσοϊστοχημική διερεύνηση της έκφρασης του PPAR-γ επίσης ανέδειξε την σημαντικά μειωμένη πρωτεϊνική έκφραση του υποδοχέα στα επιθηλιακά κύτταρα των πόρων στις βιοψίες σιελογόνων αδένων που προέρχονται από ασθενείς ΣΣ (εικόνα 1A, βιοψίες σιελογόνων αδένων από ΣΣ ασθενείς; III,IV και μάρτυρες-νόσου; I, II).

Ρύθμιση της έκφρασης του mRNA του PPAR-γ από την ενεργοποίηση TLR- υποδοχέων και την δράση των κυτταροκινών. Το αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των TLR- υποδοχέων στην ρύθμιση της έκφρασης του mRNA του PPAR-γ στα επιθηλιακά κύτταρα αξιολογήθηκε με την χρήση αγωνιστών για τους TLR-4 (LPS) και TLR-3 (PolyI:C) υποδοχείς. Η εικόνα 2 δείχνει ότι η επίδραση στα καλλιεργούμενα επιθηλιακά κύτταρα με PolyI:C σε συγκέντρωση 5 μg/ml μειώνει το mRNA του PPAR-γ περίπου 80% μέσα σε 12 ώρες. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν και με το LPS (1 μg/ml) (εικόνα 2A). Η ενεργοποίηση των ΕΚΣΑ με IFN-g (500IU/ml) οδήγησε σε σημαντική υπο-έκφραση του PPAR-γ, ενώ η IL-4 (100ng/ml) έδρασε ως επαγωγέας της έκφρασης αυτού (εικόνα 2B).

Η ενεργοποίηση του PPAR-γ στα ΕΚΣΑ μαρτύρων-νόσου μειώνει την φλεγμονώδη απάντηση που επάγει ο TNF-α και προστατεύει από τον κυτταρικό θάνατο που προκαλεί η TLR-3 ενεργοποίηση. Η προεπάση των ΕΚΣΑ μαρτύρων-



εικόνα 2. Μεταβολή των επιπέδων της mRNA έκφρασης του PPAR-γ μετά από ενεργοποίηση των ΕΚΣΑ με Α) TLR-3 και TLR-4 συνδέτες, καθώς και με Β) τις κυτταροκίνες τύπου I, INF-g (Th1) και II, IL-4 (Th2).

νόσου με την ροσιγλιταζόνη (Rosi, 20μΜ, χορήγηση 1 ώρα πριν τον TNF-α) μείωσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό την επαγωγή του μορίου ICAM-1 από την 24ωρη επίδραση του TNF-α (εικόνα 3A). Η ενεργοποίηση των ΕΚΣΑ με PolyI:C (24 & 48 ώρες) επάγει ορατή αποκόλληση των κυττάρων από το υπόστρωμά τους (ανοικία - κυτταρικός θάνατος), η οποία βελτιώνεται με την προεπάση των κυττάρων με την σιγλιταζόνη (Cig, 10μΜ, χορήγηση 1 ώρα πριν το PolyI:C. Η κυτταρική επιβίωση αξιολογήθηκε με το MTT assay (Cell proliferation/viability assay) (εικόνα 3B).

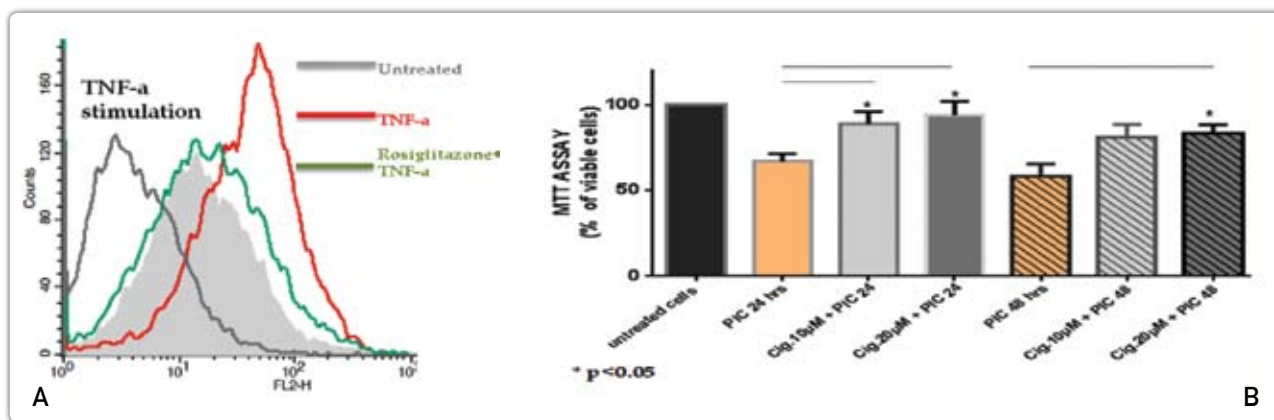
Τα ΣΣ-ΕΚΣΑ παρουσιάζουν μειωμένη PPAR-γ-μεσολαβούμενη αντιφλεγμονώδη δράση της ροσιγλιταζόνης. Στα ΣΣ-ΕΚΣΑ (n = 5), σε σύγκριση με τα ΕΚΣΑ μαρτύρων-νόσου (n = 5), η ροσιγλιταζόνη προκαλεί σε μικρότερο βαθμό αναστολή της επαγόμενης από τον TNF-α έκφρασης του ICAM1. Τέτοια ανασταλτική δράση της Rosi φαίνεται να είναι μια PPAR-γ-μεσολαβούμενη αντιφλεγμονώδης ιδιότητα του φαρμάκου, καθώς καταργείται με την προεπάση με τους συνθετικούς PPAR-γ ανταγωνιστές (GW9662, T0070907, προεπάση 1 ώρα πριν την ροσιγλιταζόνη) (εικόνα 4).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η έκφραση του PPAR-γ στα επιθηλιακά κύτταρα των σιελογόνων αδένων που ανέδειξε για πρώτη φορά η μελέτη αυτή

είναι ενδεικτική της πιθανής ανοσοτροποποιητικής δράσης που ασκούν οι διεγέρτες του παράγοντα αυτού στα κύτταρα αυτά. Η παρούσα μελέτη στοχεύει στην ανάδειξη της πιθανής αντι-φλεγμονώδους δράσης των αγωνιστών του παράγοντα PPAR-γ στα επιθηλιακά κύτταρα, κάτι που πιστεύουμε ότι μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών που αποσκοπούν στην τροποποίηση των ανοσολογικών αποκρίσεων που ενέχονται στην παθογένεια του ΣΣ. Υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη χρήση των αγωνιστών του παράγοντα PPAR-γ ως αντι-φλεγμονώδεις ουσίες. Τα αντιδιαβητικά φάρμακα θειαζολιδινεδιόνες έχει αποδειχθεί ότι έχουν προστατευτική δράση σε ζωικά μοντέλα αθηροσκλήρωσης και χρόνιας φλεγμονής του εντέρου, κάτι που υποδεικνύει την πιθανή τους χρήση στη θεραπεία φλεγμονωδών και αυτοάνοσων ασθενειών του ανθρώπου. Αρκετές κλινικές μελέτες που εξετάζουν αυτή τη δυνατότητα είναι προς το παρόν εν εξελίξει. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η πρόσφατη αποκάλυψη της θεραπευτικής δράσης της ροσιγλιταζόνης σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα¹².

Είναι ενδιαφέρον ότι είναι πρώτη φορά που η PPAR-γ έκφραση μελετήθηκε και βρέθηκε σημαντικά μειωμένη στα επιθηλιακά κύτταρα σιελογόνων αδένων ασθενών με ΣΣ. Η μείωση της έκφρασης του PPAR-γ θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένη ευαισθησία του επιθηλίου σε βακτηριακές ή/και ιικές λοιμώξεις και δεδομένης της ανοσοικανής δρα-



εικόνα 3. Η ενεργοποίηση του PPAR-γ με τους συνδέτες του στα ΕΚΣΑ μαρτύρων νόσου αναστέλλει την επαγόμενη από τον TNF-α αύξηση της επιφανειακής έκφρασης του προφλεγμονώδους μορίου ICAM-1 και προστατεύει από τον κυτταρικό θάνατο που προκαλείται από την TLR-3 σηματοδότηση. Α) Αντιπροσωπευτικό ιστόγραμμα από πείραμα κυτταρομετρίας ροής της έκφρασης του ICAM-1. ΕΚΣΑ μαρτύρων-νόσου προεπώαστηκαν με τη ροσιγλιταζόνη και έπειτα ενεργοποιήθηκαν με τον TNF-α. Β) ΕΚΣΑ μαρτύρων-νόσου προεπώαστηκαν με την σιγλιταζόνη και ο κυτταρικός θάνατος που επάγει η TLR-3 ενεργοποίηση (PolyI:C 24 & 48 ώρες) αξιολογήθηκε με την δοκιμασία βιωσιμότητας των κυττάρων, MTT assay.

στηριότητας (έκκριση φλεγμονωδών μορίων, έκφραση επιφανειακών μορίων ενεργοποίησης) των κυττάρων αυτών θα μπορούσε να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του ΣΣ (χρόνια αυτοάνοση επιθηλιτίδα). Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα σχετικά με τους μηχανισμούς μέσω των οποίων οι διεγέρτες του παράγοντα PPAR-γ αναστέλλουν την φλεγμονή, ώστε να διευρυνθούν σημαντικά οι γνώσεις μας για τον ανοσοτροποποιητικό τους ρόλο στο επιθήλιο των σιελογόνων αδένων και να προωθηθεί με τον τρόπο αυτό η την ανάπτυξη νέων αντι-φλεγμονωδών παραγόντων για το ΣΣ.

abstract

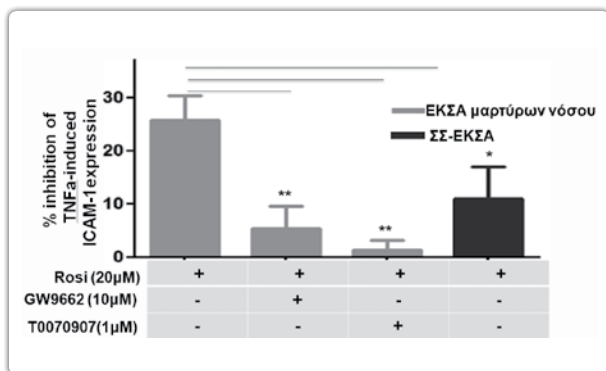
The expression of the transcription factor PPAR-gamma is significantly reduced in the salivary gland epithelial cells from patients with primary sjögren's syndrome

AG. VAKRAKOU¹, V. GOURZI¹, EK. KAPSOGEOURGOU¹, E. ANDREAKOS², MN. MANOUSSAKIS¹

¹ Dpt Pathophysiology, University of Athens, Greece

² Division of Immunogenetics, Center for Immunology and Transplantation, Biomedical Research Foundation Academy of Athens, Athens, Greece

Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma) is an essential transcription factor that plays significant role in the regulation of lipogenesis, whereas it also exerts significant anti-inflammatory actions. Herein, we aimed to investigate the constitutive mRNA and protein expression of PPAR-gamma in long-term cultured non-neoplastic salivary gland epithelial cells (SGEC) lines from Primary Sjögren's syndrome (SS) patients (SS-SGEC, n=31) and non-SS controls (non-SS SGEC, n=21), as well as the patterns of PPAR-gamma expression following cellular activation by specific ligands of the TLR-3 receptor (polyinosinic:polycytidylic acid, PolyI:C) and TLR-4 receptor (lipopolysaccharide, LPS) and cytokines (IFN-gamma, IL-4), using real-time PCR, immunoblotting, immunocytochemistry and flow-cy-



εικόνα 4. Τα ΣΣ-ΕΚΣΑ παρουσιάζουν μειωμένη ανταπόκριση στην PPAR-γ-μεσολαβούμενη αντιφλεγμονώδη επίδραση της ροσιγλιταζόνης. Στα ΣΣ-ΕΚΣΑ σε σύγκριση με τα ΕΚΑ μαρτύρων-νόσου η ροσιγλιταζόνη (1 ώρα προεπίαση) μειώνει σε μικρότερο βαθμό την επαγόμενη από τον TNF-α αύξηση της επιφανειακής έκφρασης του προφλεγμονώδους μορίου ICAM-1. Τέτοια ανασταλτική δράση της ροσιγλιταζόνης φαίνεται να είναι PPAR-γ μεσολαβούμενη, καθώς αναστέλλεται με τους συνθετικούς PPAR-γ ανταγωνιστές (GW9662, T0070907, προστέθηκαν στην καλλιέργεια 1 ώρα πριν από την ροσιγλιταζόνη).

ometry. The constitutive PPAR-gamma mRNA and protein expression was significantly reduced in the SS-SGEC, compared to controls ($p < 0001$). The activation of cultured SGEC by stimulation with PolyI:C, LPS, IFN-gamma resulted in significant down-regulation of PPAR-gamma mRNA and protein, whereas IL-4 acted as an inducer of PPAR-gamma expression. The treatment of SS-SGEC with thiazolidinediones was found capable to dampen the induced by TNF-α upregulation of the activation marker ICAM-1 on these cells as well as the induction of cell death by PolyI:C. Our findings indicate that the expression of PPAR-gamma in human epithelial cells is significantly reduced following activation via TLRs and the Th1 cytokine INF-gamma. Furthermore, the present

study demonstrates for the first time the significantly reduced expression of PPAR-gamma in the SGEC of SS patients. This finding likely owes to the chronic intrinsic activation, which characterizes the epithelia of SS patients.

Key words

salivary gland epithelial cells, Sjögren's syndrome, PPAR-gamma

Βιβλιογραφία

- Clark RB. The role of PPARs in inflammation and immunity. *J Leukoc Biol.* 2002 Mar;71:388-400.
- Ahmadian M, Suh JM, Hah N, Liddle C, Atkins AR, Downes M, Evans RM. PPARγ signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat Med.* 2013 May;19(5):557-66.
- Marx N, Mach F, Sauty A, Leung JH, Sarafi MN, Ransohoff RM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators inhibit IFN-gamma-induced expression of the T cell-active CXC chemokines IP-10, Mig, and I-TAC in human endothelial cells. *J Immunol.* 2000 Jun 16;164:6503-8.
- Ramon S, Bancos S, Thatcher TH, Murant TI, Moshkani S, Sahler JM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ B cell-specific-deficient mice have an impaired antibody response. *J Immunol.* 2012 Nov 15;189(10):4740-7.
- Arnold R, Neumann M, König W. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists inhibit respiratory syncytial virus-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 in human lung epithelial cells. *Immunology.* 2007 May;121:71-81.
- Kaplan J, Cook JA, O'Connor M, Zingarelli B. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is required for the inhibitory effect of ciglitazone but not 15-deoxy-Delta 12,14-prostaglandin J2 on the NFκappaB pathway in human endothelial cells. *Shock.* 2007 Dec;28(6):722-726.
- Su CG, Wen X, Bailey ST, Jiang W, Rangwala SM, Keilbaugh SA, et al. A novel therapy for colitis utilizing PPAR-gamma ligands to inhibit the epithelial inflammatory response. *J Clin Invest.* 1999 104:383-389.
- Kawahito Y, Kondo M, Tsubouchi Y, Hashiramoto A, Bishop-Bailey D, Inoue K, et al. 15-deoxy-delta(12,14)-PGJ(2) induces synovial cell apoptosis and suppresses adjuvant-induced arthritis in rats. *J Clin Invest.* 2000 Jul;106(2):189-97.
- Manoussakis MN, Kapsogeorgou EK. The role of intrinsic epithelial activation in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2010 Nov;35(3):219-24.
- Pettersson S, Desreumaux P. Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 124:1265-1276, 2003
- Harada K, Isse K, Kamiyama T, Shimoda S, Nakanuma Y. Th1 cytokine-induced downregulation of PPARgamma in human biliary cells relates to cholangitis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2005 Jun;41(6):1329-38.
- Desreumaux P, Dubuquoy L, Nutten S, Peuchmaur M, Englaro W, Schoonjans K, et al. Attenuation of colon inflammation through activators of the retinoid X receptor (RXR)/peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ) heterodimer. A basis for new therapeutic strategies. *J Exp Med* 193:827-838, 2001

Vaccine Responses in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Certolizumab Pegol: Results from a Single-blind Randomized Phase IV Trial

KIVITZ AJ ET AL. J RHEUMATOL 2014 MAR 1

OBJECTIVE

To evaluate the humoral immune response to pneumococcal and influenza vaccination in adults with rheumatoid arthritis (RA) receiving certolizumab pegol (CZP).

METHODS

In this 6-week, single-blind, placebo-controlled trial with optional 6-month open-label extension (NCT00993668), patients were stratified by concomitant methotrexate (MTX) use and randomized to receive CZP 400 mg (loading dose; according to CZP label) or placebo at weeks 0, 2, and 4. Pneumococcal (polysaccharide 23) and influenza vaccines were administered at Week 2. Satisfactory humoral immune response, defined as ≥ 2 -fold titer increase in ≥ 3 of 6 pneumococcal antigens and ≥ 4 -fold titer increase in ≥ 2 of 3 influenza antigens, were assessed independently 4 weeks after vaccination.

RESULTS

Following pneumococcal vaccination, 62.5% of placebo patients and 54.5% of CZP patients without effective titers at baseline achieved a humoral response (difference in proportions was -8.0 percentage points; 95% CI -22.5 to 6.6%). Following influenza vaccination, 61.4% of placebo and 53.5% of CZP patients without effective titers at baseline achieved a humoral response (difference in proportions: -8.0 percentage points; 95% CI -22.9 to 7.0%). In all patients, including those with effective titers at baseline, 58.2% of placebo and 53.3% of CZP patients developed satisfactory pneumococcal titers, and 54.1% of placebo and 50.5% of CZP patients developed satisfactory influenza antibody titers. Vaccine responses to pneumococcal and influenza antigens were reduced similarly in both treatment groups with concomitant MTX use.

Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: Scientific evidence and expert opinion

MARTIN-MARTINEZ MA, ET AL. SEMIN ARTHRITIS RHEUM 2014 JAN 24. DOI: 10.1016/J.SEMARTHRI

OBJECTIVES

Last recommendations regarding cardiovascular risk (CVR) in rheumatoid arthritis (RA) patients were developed by the EULAR group in 2010. The aim is to update evidence-based recommendations about this worrying health problem.

METHODS

We assembled a multidisciplinary workgroup (rheumatologists, endocrinologist, cardiologist, and epidemiologist) and a panel of 28 expert rheumatologists. The study was carried out in two big phases: identifying key areas in the prevention and management of CVR and developing a set of recommendations based on a review of the available scientific evidence and use of the Delphi consensus technique. All this has been developed according to an updating process of evidence-based recommendations.

RESULTS

Overall, 25 recommendations were made addressing three complementary areas: CVR assessment tools, patient eligibility for assessment, and treatment strategies for control of CVR. The grade of the recommendations was not substantially modified compared to the original EULAR recommendations, except in two of them, which were upgraded from C to B. These two recommendations are the ones related

to the use of corticosteroids and smoking cessation. The new developed recommendations address these two areas: CVR assessment and treatment strategies for control of CVR.

CONCLUSIONS

There are substantial gaps in the current knowledge that do not allow classifying properly RA patients based on their actual CVR and to accurately identify those patients who would benefit from CVR assessment. Consequently, studies designed to determine the causal effects of RA disease characteristics on cardiovascular morbidity/mortality and to identify patients at high risk of cardiovascular disease are still needed.

Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial

BURMESTER GR, ET AL. ANN RHEUM DIS 2014 FEB 18. DOI: 10.1136/ANNRHEUMDIS-2013-204769.

OBJECTIVE

CONCERTO was a randomised, double-blind, parallel-armed study of methotrexate (MTX) in combination with adalimumab to assess whether an increasing trend of efficacy and decreased safety exists when increasing MTX dose in patients with early rheumatoid arthritis (RA).

METHODS

Early, biologic and MTX-naive RA patients (N=395) were evenly randomised to open-label adalimumab (40 mg every other week) plus weekly blinded 2.5, 5, 10 or 20 mg MTX for 26 weeks. Clinical, radiographic and functional outcomes were analysed using two-sided linear trend tests or one-way analysis of covariance.

RESULTS

Statistically significant increasing trends were observed in the proportion of patients achieving the primary endpoint, 28-joint count disease activity score with C reactive protein (DAS28(CRP)) <3.2 (42.9%,

44.0%, 56.6% and 60.2% for 2.5, 5, 10 or 20 mg/week MTX, respectively), DAS28(CRP) <2.6 and American College of Rheumatology 50/70/90 responses with increasing doses of MTX in combination with adalimumab. No statistical differences in minimal clinically important differences in physical function were detected. Statistically significant trends for achieving low disease activity and remission were demonstrated with increasing MTX dose by validated clinical indices; differences comparing 10 and 20 mg MTX were minimal. Adalimumab serum concentrations increased with ascending dose up to 10 mg MTX. More patients experienced infectious adverse events with increasing MTX dose.

CONCLUSIONS

Increasing doses of MTX in combination with adalimumab demonstrated a statistically significant trend in improved clinical outcomes that mimicked the adalimumab pharmacokinetic profile. In early RA patients initiating adalimumab combination therapy, efficacy of 10 and 20 mg/week MTX appeared equivalent.

Tocilizumab improves systemic rheumatoid vasculitis with necrotizing crescentic glomerulonephritis

IJIMA T, ET AL . MOD RHEUMATOL 2014 FEB 18.

We report a Japanese woman with systemic rheumatoid vasculitis (SRV) complicated by necrotizing crescentic glomerulonephritis (NCGN). Rheumatoid arthritis first occurred at the age of 19 years, followed by interstitial pneumonia, hepatitis, rheumatoid nodules, mononeuritis multiplex, and hypocomplementemia in chronological order. At the age of 51 years, rapidly progressive renal failure occurred with nephrotic proteinuria, and NCGN with subepithelial deposits was revealed by renal biopsy. Severe destructive changes of multiple joints and scleritis were detected, but anti-neutrophil cytoplasmic antibody was negative on enzyme-linked immunosorbent assays and indirect immunofluorescence. SRV was diagnosed due to involvement of multiple extra-articular organs. An anti-interleukin (IL)-6 receptor antibody (tocilizumab) was started at dosage of 280 mg (8 mg/kg) monthly. After 18 months, her serum creatinine decreased from 1.7 to 1.3 mg/dL, and urinary protein excretion declined from 5.2 to 1.2 g daily. Tocilizumab may be a therapeutic option for SRV associated with NCGN.



Διαρκής κίνηση
χωρίς εμπόδια¹



1 δόση Stelara[®] κάθε 12 εβδομάδες, μετά από 2 δόσεις εκφόδου, μπορεί να ελέγξει αξιόπιστα τα σημεία και τα συμπτώματα της ψωριασικής αρθρίτιδας.¹

Παραπομπή:

1. Stelara[®]: Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος βρίσκεται στις εσωτερικές σελίδες.

JANSSEN-CILAG ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56, 151 21, Πεύκη, Αθήνα, Τηλ.: 210 8090000
www.janssen.com.gr

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»





PRIX GALIEN GREECE 2013
ΚΑΛΥΤΕΡΟ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ
www.prixgalien.gr

RoACTEMRA®
tocilizumab

THE LANCET
Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for
treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): A randomized,
double-blind, controlled phase 4 trial

C. Gabay et al., on behalf of the ADACTA study investigators
www.thelancet.com Published online March 18, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60250-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60250-0)

Summary
Background

**Tocilizumab monotherapy
was superior to adalimumab
monotherapy for reduction
of signs and symptoms
of rheumatoid arthritis
in patients for whom
methotrexate was
deemed inappropriate.**

Gabay C, et al. Lancet 2013.



Roche (Hellas) A.E.
Αλαμάνος 4 & Δελφών,
151 25 Μαρούσι, Αττική
hellas.medinfo@roche.com
800 111 93 00 Ελλάδα (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)
800 92 668 Κύπρος (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)
210 61 66 100
Η εταιρία Roche Hellas AE είναι πιστοποιημένη με ISO 9001:2008.

Το προφίλ ασφάλειας του RoACTEMRA® στη μελέτη, είναι συνεπές με το ήδη γνωστό προφίλ ασφάλειας από το εκτεταμένο πρόγραμμα των κλινικών μελετών του φαρμάκου.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

www.roactemra.gr



Για την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος ανατρέξτε στις σελίδες 66-67