



www.ere.gr

Ελληνική ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Τόμος 25 Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2014 Τεύχος 2



Ο ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗΣ 17 ΣΤΗΝ ΨΟΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ • ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ ΚΑΙ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ, ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ • Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ microRNAs ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΤΙΔΑΣ ΤΟΥ ΛΥΚΟΥ • Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΩΝ ΔΙΚΤΥΩΝ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ (NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS - NETS) ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΖΩΙΚΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ • ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΤΥΠΟΥ ΓΟΝΙΔΙΑΚΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ (mRNA microarrays) ΣΕ ΚΑΛΛΙΕΡΓΗΜΕΝΑ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΣΙΕΛΟΓΟΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟ SJÖGREN ΚΑΙ ΜΑΡΤΥΡΩΝ ΜΕ ΜΗ-ΕΙΔΙΚΗ ΣΙΕΛΑΔΕΝΙΤΙΔΑ • ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΑΣ; • ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΑΡΘΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Hellenic rheumatology

GREEK RHEUMATOLOGY SOCIETY AND PROFESSIONAL ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS



ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ
Τοχ. Γραφείο
Κ.Ε.Μ.Π.
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
Αυθιώς Αβίας
4654

ΚΩΔ. ΕΝΤΥΠΟΥ 013697 - ISSN 1105-6452
ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 01-05/2003 ΚΕΜΠΡ.ΚΡ
ΑΓ. ΚΩΝ/ΝΟΥ 40, 151 24 ΜΑΡΟΥΣΙ/ΑΤΤΙΚΗΣ

Adenuric[®]

(febuxostat)



drimon 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

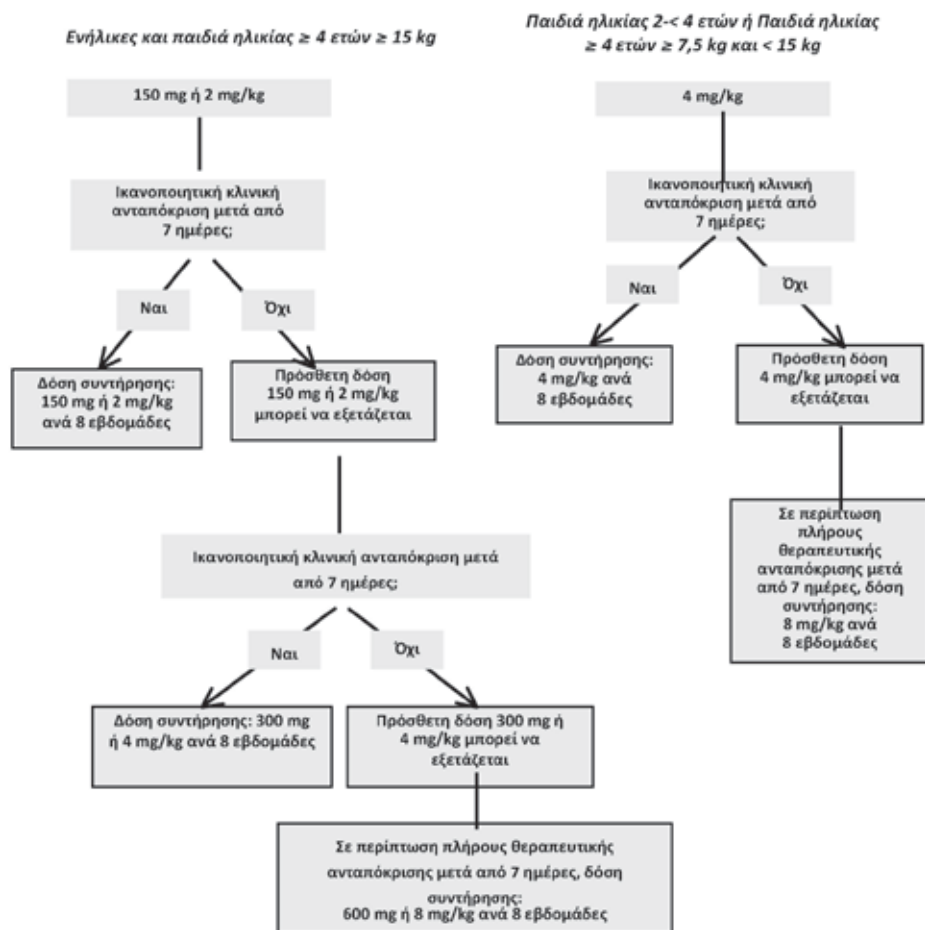
Ο Πρώτος και Μοναδικός Αναστολέας
με εκλεκτική στόχευση στην IL-1β

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
12ο χλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας 12ο χλμ. Θεσ/νίκης - Ν. Μουδανιών
144 51 Μεταμόρφωση 570 01 Θέρμη
Τηλ.: 210 281 1712 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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενος ανεπιθύμητος ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών. **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ** Ilaris 150 mg κόπικς 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** Κόνικς για ενέσιμο διάλυμα. Η κόνικς 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). **Ειδικό πληθυσμίο Παθισχυρικοί πληθυσμοί** 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 δοσολογίας. **Ηπατική δυσλειτουργία** Το Ilaris δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. **Νεφρική δυσλειτουργία** Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας 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** Υπερευαίσθησια 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 λοίμωξης. 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 x 10⁹/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 υπερευαίσθησιας** Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαίσθησιας 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 υπερευαίσθησιας, 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 τρανσαμινοχλάσων ορού ή της χολερυθρίνης 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 κατασταλείται 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 υποστρώματα 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, ή ύστερα 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 παραμβατικές 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 υπερευαίσθησιας 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, MWVS, 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 απόσυρσης 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 υποδορίως 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 συγχριτά 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/οργανισμού συστήματος. Εντός κάθε κατηγορίας οργάνου/οργανισμού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται ανά κατηγορία συχνότητας με πρώτη την πιο συχνή. Οι κατηγορίες συχνότητας καθορίζονται χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο κανόνα: Πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 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 εμπύπτισης

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 περιστασιακά λοιμώξεις (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) ≤ 0,8 x LLN σε 33 ασθενείς (16,5%). Στο συνολικό πρόγραμμα της ΣΝΙΑ, αναφέρθηκε παροδική μείωση του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων (ANC) έως κάτω από 1 x 10⁹/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 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) αναφέρθηκαν σε 19 ασθενείς (9,5%). **Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις σε ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα** Αιματολογικές Μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων (WBC) ≤ 0,8 x 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 x 10⁹/l αναφέρθηκε στο 2% των ασθενών στις συγκριτικές μελέτες. Παρατηρήθηκαν επίσης μεμονωμένες περιπτώσεις αριθμών ANC < 0,5 x 10⁹/l (βλ. παράγραφο 4.4). Ήπιες (< LLN και > 75 x 10⁹/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 (≥ 3 x 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 -3,1 mg/dl στην ομάδα του ακετονιδίου της τριαμσινολόνης. Τα ποσοστά ασθενών με αυξήσεις τριγλυκεριδίων > 5 x 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 πιθανολογούμενη ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς (βλέπε οδηγίες πιο κάτω). Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων 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

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

Χ.Τ.	N.T.	E.X.T.	A.T.
Π.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.

Sporilen[®]
CICLOSPORIN

caps 60 x 50 mg
caps 60 x 100 mg

Lefluonia[®]
LEFLUNOMIDE

Διχοτομούμενα
tabs 30 x 20 mg



**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 2

Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2014

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΣΠΥΡΟΣ ΑΣΛΑΝΙΔΗΣ

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΤΡΟΝΤΖΑΣ

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. & F. 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 € Εξωτερικό \$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

78

ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ - editorial

Ο παθογενετικός ρόλος της ιντερλευκίνης 17 στην ψωριασική αρθρίτιδα
Λάζαρος Ι. Σακκάς, MD, DM, PhD, Δημήτριος Μπόγδανος, Γεώργιος Βαϊόπουλος, MD, DM
The pathogenetic role of interleukin-17 in psoriatic arthritis
Lazaros I. Sakkas, Dimitrios Bogdanos, Georgios Vaiopoulos

80

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ - review

Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και αθηροσκλήρυνση:
επιδημιολογία, παθογενετικοί μηχανισμοί και θεραπεία
Χρήστος Φ. Καμπόλης, Μαρία Τεκτονίδου

82

Systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: epidemiology,
pathogenetic mechanisms and management

Christos F Kampolis, Maria Tektonidou

Ο ρόλος των microRNAs στην παθογένεια των νεφρικών νόσων και
της νεφρίτιδας του λύκου

92

Ελένη Κρασουδάκη, Ελένη Κουρούμαλη, Δημήτριος Τ. Μπούμπας

Ο ρόλος των εξωκυττάρων δικτύων ουδετερόφιλων
(neutrophil extracellular traps- NETs) στην παθογένεια της ρευματοειδούς
αρθρίτιδας, σε ασθενείς και ζωικά πειραματικά πρότυπα της νόσου
Γαρυφαλία Παπαδάκη, Πρόδρομος Σιδηρόπουλος

97

Συγκριτική ανάλυση του πρότυπου γονιδιακής έκφρασης
(mRNA microarrays) σε καλλιεργημένα επιθηλιακά κύτταρα σιελογόνων
αδένων ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren και μαρτύρων
με μη-ειδική σιελαδενίτιδα

103

Μενέλαος Μανουσάκης, MD, PhD, Αίγλη Βακράκου, MD, Ευσταθία Καψογεώργου, PhD,
Βασίλειος Αϊδίνης, PhD, Ευάγγελος Χαροκόπος, Χαράλαμπος Μουτσόπουλος, MD, FACP, FRCP(hc)

ΜΕΛΕΤΕΣ - studies

Ποιά είναι η διάγνωσή σας;

110

Γρηγόριος Θ. Σακελλαρίου, Αναστάσιος Γκέτσος

What is your diagnosis?

Grigorios T. Sakellariou, Anastasios Gketsos

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΑΡΘΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ - literature highlights

112





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:

- Ο τίτλος του άρθρου, σύντομος και περιεκτικός.
- το όνομα, το αρχικό του πατρικού ονόματος (αν είναι επιθυμητό), το επώνυμο και ο τίτλος του κάθε συγγραφέα.
- το όνομα της κλινικής ή του εργαστηρίου, Ιδρύματος ή Νοσοκομείου όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία.
- 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.

ΛΑΖΑΡΟΣ Ι. ΣΑΚΚΑΣ, MD, DM, PHD¹ / ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΜΠΟΓΔΑΝΟΣ² / ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΑΪΟΠΟΥΛΟΣ, MD, DM³¹ Καθηγητής Παθολογίας – Ρευματολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Συν-διευθυντής σύνταξης² Ρευματολογική Κλινική, Ιατρικό Τμήμα, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας³ Καθηγητής Παθολογίας – Ρευματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Συν-διευθυντής Σύνταξης

Ο παθογενετικός ρόλος της ιντερλευκίνης 17 στην ψωριασική αρθρίτιδα

Οι ιντερλευκίνες (IL) είναι οι κύριοι διαλυτοί παράγοντες με τους οποίους τα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος ασκούν τη δράση τους σε άλλα κύτταρα. Στο προσαρμοσμένο ανοσιακό σύστημα, το παρθενοτικό (naïve) T λεμφοκύτταρο, ανάλογα με το αντιγόνο, το αντιγονοπαρουσιαστικό κύτταρο, και τις κυτταροκίνες που υπερτερούν τοπικά, διαφοροποιείται προς Th1 (παράγει IFN γ), Th2 (παράγει IL-4, IL-13), Th17 (παράγει IL-17, IL-22, και TNF) και ρυθμιστικό (Treg, παράγει TGF β) κύτταρο. Έτσι, η παρουσία IL-12 προάγει τη διαφοροποίηση προς Th1, η παρουσία IL-4 σε Th2, η IL-6 μαζί με TGF β σε Th17, η TGF β για Tregs, ενώ για τον πολλαπλασιασμό και τη διατήρηση των Th17 απαιτείται η IL-23.

Η IL-17 δεν παράγεται μόνο από τα Th17 του προσαρμοσμένου ανοσιακού συστήματος αλλά και από κύτταρα της έμφυτου ανοσιακού συστήματος, όπως CD4⁺CD8⁻ Τκύτταρα, γ δ Τ κύτταρα, iNKT κύτταρα, μαστοκύτταρα, ουδετερόφιλα που φέρουν στην επιφάνεια τους τον υποδοχέα της IL-23 (IL-23R).¹ IL-23 παράγουν τα δενδριτικά κύτταρα και μακροφάγα (αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα). Τα Th17 κύτταρα χρησιμεύουν στην καταπολέμηση λοιμώξεων από εξωκυττάρια μικρόβια. Τα τελευταία χρόνια έχει φανεί ότι η IL-17 είναι αυξημένη σε αυτοάνοσα νοσήματα. Μάλιστα βρέθηκε ότι στο πειραματικό μοντέλο της αρθρίτιδας από κολλαγόνο (collagen-induced arthritis, CIA), είναι η IL-17 και όχι η IL-12 που προάγει τη φλεγμονή στις αρθρώσεις.²

Η ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) ανήκει στις σπονδυλοαρθρίτιδες που έχουν κοινά χαρακτηριστικά: σπονδυλίτιδα, ενθεσίτιδα, πρόσθια ραγοειδίτιδα, ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας, φλεγμονή εντέρου, και συσχέτιση με το HLA-B27. Τελευταία έχει γίνει αρκετή πρόοδος στην κατανόηση της παθογένειας της ΨΑ. Πρόσφατα βρέθηκε ότι στο αρθρικό υγρό ασθενών με PsA, IL-17+CD8⁺ Τκύτταρα είναι αυξημένα και συσχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου.³ Αυτό ταιριάζει με τη γνωστή συσχέτιση της ΨΑ με τα HLA-τάξης I αλληλία HLA-Bw39 και HLA-B27. Όμως και κύτταρα της έμφυτης ανοσίας που παράγουν IL-17 φαίνεται ότι συμμετέχουν στην παθογένεια των ΨΑ. CD4⁺CD8⁻ Τκύτταρα με IL-23R έχουν ανιχνευθεί σε ενθέσεις, ραγοειδή χιτώνα οφθαλμού και αορτική ρίζα ποντικών. Αυτά τα κύτταρα μετά από in vivo συστηματική υπερέκφραση IL-23 προκαλούν ενθεσίτιδα με την παραγωγή IL-17 και IL-22. Η IL-22 ενεργοποιεί τον μεταβιβαστή σήματος και ενεργοποιητή μεταγραφής 3 (signal transduction and activator of transcription 3, STAT 3) σε οστεοβλάστες προκαλώντας οστική ανακατασκευή (remodeling).⁴ Με τον τρόπο αυτό συνδέεται η φλεγμονή στις ενθέσεις με τη φλεγμονή της αορτικής ρίζας

και του οφθαλμού, κοινά γνωρίσματα στις σπονδυλο-αρθρίτιδες. Ένα άλλο κοινό χαρακτηριστικό των ΣΠΑ είναι η συσχέτιση με το HLA-B27. Συνδέεται η IL-17 με το HLA-B27: Το μόριο HLA-B27 εκφράζεται στην κυτταρική επιφάνεια των εμπύρηνων κυττάρων, περιλαμβανομένων και των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (δενδριτικών κυττάρων, μακροφάγων), ως βαρεία αλυσίδα συνδεδεμένη με τη β2 μικροσφαιρίνη (β2m), και ως διμερές βαρειών αλυσίδων χωρίς β2m(B27₂). Το B27₂ των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων συνδέεται στο killer-cell Ig-like receptor (KIR3DL2) στην επιφάνεια των CD4 T λεμφοκυττάρων και προκαλεί την παραγωγή IL-17 σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ).⁵ Επιπρόσθετα, CD4 T λεμφοκύτταρα που εκφράζουν KIR3DL2 είναι αυξημένα στο περιφερικό αίμα ασθενών με ΑΣ και ΨΑ και παράγουν κυρίως IL-17.⁵ Λοιμώξεις με ενδοκυττάρια μικρόβια επίσης προκαλούν την παραγωγή IL-23. Λοίμωξη κυττάρων μυελικής σειράς με Chlamydia trachomatis προκαλεί την έκφραση της ομόλογης πρωτεΐνης με τον μεταγραφικό παράγοντα που προκαλείται από το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου (endoplasmic reticulum(ER) stress-induced transcription factor C/EBP homologous protein, CHOP) που συνδέεται στον IL-23 promoter και αυξάνει την παραγωγή της IL-23.⁶

Φαίνεται λοιπόν ότι κύτταρα του έμφυτου ανοσιακού συστήματος, που εποπτεύουν την επαφή με το περιβάλλον, όπως στο έντερο και τον πνεύμονα είναι πιθανό να εμπλέκονται στην παθογένεια της ΨΑ.

Βιβλιογραφία

1. Smith JA, Colbert RA. The interleukin23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:231-41.
2. Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA et al. divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-17 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2003;198:1951-57.
3. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, Rajasekhar M, Garrod T, Evans Hg et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol* 2014;66L1272-81
4. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao C-C, Sathe M, Grein G et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on RORγCD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med* 2012;18:1069-76.
5. Bowness P, Ridley A, Shaw J, Chan AT, Wong-Baeza I, Flemming M, et al. Th17 cells expressing KIR2DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol* 2011;186:2672-80
6. Goodall JC, Wu C, Zhang Y, McNeill L, Ellis L, Saudek V, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced transcription, CHOP, is crucial for dendritic cell IL-23 production. *Proc Natl Acad Sci(USA)* 2010;107:17698-703

abstract

The pathogenetic role of interleukin-17 in psoriatic arthritis

LAZAROS I. SAKKAS¹ / DIMITRIOS BOGDANOS¹ / GEORGIOS VAIPOYLOS²

¹Department of rheumatology, Faculty of medicine, School of health sciences, University of Thessaly

²EKPA

Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και αθηροσκλήρυνση: επιδημιολογία, παθογενετικοί μηχανισμοί και θεραπεία

Περίληψη

Η αθηροσκλήρυνση αποτελεί μία από τις κύριες συνοσηρότητες στο συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ). Ο επιπολασμός των κλινικά σημαντικών αγγειακών συμβαμάτων που σχετίζονται με την αθηροσκλήρυνση κυμαίνεται μεταξύ 6% και 13%, ενώ οι υποκλινικές εκδηλώσεις (π.χ. αυξημένο πάχος έσω/μέσου χιτώνα ή αθηρωματικές πλάκες στις καρωτίδες, και/ή ασυμπτωματική στεφανιαία νόσος) έχουν καταγραφεί σε ποσοστά έως και 40% των ασθενών με ΣΕΛ. Με την εφαρμογή των σύγχρονων θεραπειών στην αντιμετώπιση των κλασικών εκδηλώσεων του ΣΕΛ, οι κύριες αιτίες θανάτου είναι πλέον οι καρδιαγγειακές συνοσηρότητες και οι λοιμώξεις. Ο αυξημένος όμως καρδιαγγειακός κίνδυνος δεν μπορεί να εξηγηθεί πλήρως από την παρουσία των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου που αφορούν στον γενικό πληθυσμό. Φαίνεται ότι η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση στα πλαίσια του ΣΕΛ συμμετέχει στα διαφορετικά στάδια σχηματισμού της αθηρωματικής πλάκας. Εμπλέκονται μηχανισμοί τόσο της φυσικής όσο και της ειδικής ανοσίας, με κύριο μεσοληβητή ανοσορρυθμιστικές κυτταροκίνες που παράγονται από τα Τ βοηθητικά 1 (T helper 1, Th1) ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα, όπως η ιντερλευκίνη 12 (IL-12), η ιντερλευκίνη 1 (IL-1) η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF-α) και η ιντερφερόνη γ (IFN-γ). Ο ρόλος των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στην παθογένεση της αθηροσκλήρυνσης στον ΣΕΛ δεν έχει ξεκαθαριστεί πλήρως. Η μεγαλύτερη διάρκεια νόσου και οι αυξημένοι δείκτες ενεργότητας και βαρύτητας της νόσου έχουν συσχετιστεί με την παρουσία αθηρωματικών πλάκων. Η χρόνια νεφρική νόσος και η χρήση γλυκοκορτικοειδών αποτελούν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο που συχνά συνδυάζονται με τους παραδοσιακούς παράγοντες. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της αθηροσκλήρυνσης στον ΣΕΛ περιλαμβάνει τον εξατομικευμένο έλεγχο των τροποποιησίμων παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου και τον περιορισμό της χρήσης γλυκοκορτικοειδών στις ελάχιστες θεραπευτικές δόσεις. Η υδροξυχλωροκίνη φαίνεται να διαθέτει εκτός από ανοσοτροποποιητικές και αντι-αθηροσκληρυντικές ιδιότητες.

Λέξεις-κλειδιά:

συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αθηροσκλήρυνση, στεφανιαία νόσος, πρώιμη αθηροσκλήρυνση, γλυκοκορτικοειδή, υδροξυχλωροκίνη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αθηροσκλήρυνση αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία που χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, τον σχηματισμό και την επακόλουθη αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας¹. Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση που συνοδεύει τα αυτοάνοσα και χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα φαίνεται να προδιαθέτει σε αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, με κύρια εκδήλωση την πρώιμη αθηροσκλήρυνση που έχει παρατηρηθεί κυρίως σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο (ΣΕΛ). Η έγκαιρη διάγνωση και η επιτυχής θεραπευτική αντιμετώπιση ακόμα και των πιο σοβαρών κλινικών εκδηλώσεων του ΣΕΛ όπως η νεφρίτιδα και η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος, αύξησε σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών αυτών τα τελευταία χρόνια. Η αναγνώριση συνοσηροτήτων όπως η πρώιμη αθηροσκλήρυνση και η σωστή αντιμετώπισή τους αποτελούν κρίσιμη παράμετρο στην συνολική πρόγνωση της νόσου.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ήδη από το 1976, η ομάδα των Urowitz και συν. είχε παρατηρήσει ένα δικόρυφο πρότυπο θνητότητας στους ασθενείς με ΣΕΛ. Οι πρώιμοι θάνατοι (μέσα στο πρώτο έτος από τη διάγνωση της νόσου) είχαν ως κυριότερη αιτία τις επιπλοκές του ενεργού ΣΕΛ, ενώ η όψιμη (περίπου μια δεκαετία μετά) θνητότητα οφειλόταν κυρίως σε καρδιαγγειακά αίτια [π.χ. οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ)]². Το δικόρυφο πρότυπο κατανομής των θανάτων στον ΣΕΛ επιβεβαιώθηκε από μεταγενέστερες μελέτες. Η πρόοδος που έχει συντελεστεί στον τομέα της διάγνωσης και της θεραπείας της νόσου είχε ως αποτέλεσμα τα καρδιαγγειακά αίτια και οι λοιμώξεις να συγκαταλέγονται πλέον στα κύρια αίτια θανάτου, ανεξαρτήτως του χρόνου από την αρχική διάγνωση του ΣΕΛ³.

Υπάρχουν πλέον αρκετά δεδομένα που αποδεικνύουν τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κλινικά σημαντικής ή υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης σε ασθενείς με ΣΕΛ. Ο συνολικός επιπολασμός της αθηροσκληρυντικών αγγειακών συμβαμάτων στις μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης στον ΣΕΛ ποικίλει από 6% έως 13%^{4,5}. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης από τη διάγνωση είναι 8-9 έτη^{2,5}. Ο κίνδυνος για στεφανιαία νόσο (ΣΝ) ή για ΟΕΜ στον ΣΕΛ είναι έως και 10πλάσιος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό⁶ ακόμα και όταν λαμβάνονται υπόψη οι παραδοσιακοί κατά Framingham παράγοντες

κινδύνου. Ειδικά σε γυναίκες ηλικίας 35-44 ετών με ΣΕΛ, έχει περιγραφεί 50πλάσιος κίνδυνος για ΟΕΜ συγκριτικά με γυναίκες όμοιας ηλικίας από την μελέτη Framingham Offspring Study⁷.

Η επίπτωση της υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης παρουσιάζεται επίσης αυξημένη σε διάφορες κοόρτες ασθενών με ΣΕΛ. Η προκλινική αθηροσκλήρυνση μπορεί να εκτιμηθεί με επεμβατικές μεθόδους όπως είναι η στεφανιογραφία, με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, αλλά μη πρακτικές στα πλαίσια του τακτικού ελέγχου πρόληψης. Στις μη επεμβατικές μεθόδους συγκαταλέγονται η εκτίμηση του βαθμού αρτηριακής δυσκαμψίας (arterial stiffness), ο σφυροβραχιόνιος δείκτης (ankle-brachial index), η δοκιμασία κόπωσης σε διάδρομο (treadmill stress testing), οι τμηματικές πιέσεις άκρων (segmental limb pressures), η τμηματική πλεθυσμογραφία όγκου (segmental volume plethysmography), η απεικόνιση της καρδιάς με μαγνητική τομογραφία, αξονική τομογραφία ή ειδικά σπινθηρογραφήματα και ο έλεγχος των αγγείων με υπερηχογράφημα duplex (με ή χωρίς έγχρωμη ροή)^{8,9}. Το υπερηχογράφημα πλεονεκτεί ως ελάχιστα επεμβατική και απλή μέθοδος και γι' αυτό έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στη μελέτη ασυμπτωματικών πληθυσμών με ΣΕΛ. Η υπερηχογραφική εξέταση των καρωτιδών σε αυτούς τους ασθενείς ανέδειξε την παρουσία καρωτιδικών πλακών και/ή αύξηση του πάχους έσω/μέσου χιτώνα (intima-media thickness: IMT) σε ποσοστά έως και 40%¹⁰⁻¹². Ο εκτιμώμενος ρυθμός ανάπτυξης ή προόδου της αθηροσκλήρυνσης ήταν 10% ανά έτος, όπως εκτιμήθηκε σε μια εκ των παραπάνω μελετών¹¹, η οποία παρακολούθησε προοπτικά για σύντομο χρονικό διάστημα μια κοόρτη 158 ασθενών με ΣΕΛ. Η ασυμπτωματική ΣΝ μελετήθηκε σε μικρότερες ομάδες ασθενών με ΣΕΛ χρησιμοποιώντας είτε την υπολογιστική τομογραφία με δέσμη ηλεκτρονίων όπου διαπιστώθηκε ασβέστωση στα στεφανιαία αγγεία στο 1/3 των ασθενών¹³, είτε τον σπινθηρογραφικό τομογραφικό έλεγχο της αιμάτωσης του μυοκαρδίου (SPECT) ο οποίος ανέδειξε ελλείμματα σκιαγράφησης περίπου στο 40% των περιπτώσεων¹⁴. Τέλος, σε ορισμένους ασθενείς με ΣΕΛ και ελάχιστη ή καμία νόσο στις στεφανιαίες αρτηρίες (στένωση <20% στον στεφανιογραφικό έλεγχο), ο έλεγχος της μυοκαρδιακής ροής αίματος με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET scan) ήταν παθολογικός σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, υποδηλώνοντας στεφανιαία μικροαγγειοπάθεια¹⁵.

ΠΑΘΟΓΕΝΗΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΣΤΟΝ ΣΕΛ

Οι παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που περιγράφηκαν στις μελέτες Framingham, όπως η μεγαλύτερη ηλικία, η υψηλή συστηματική αρτηριακή πίεση, ο σακχαρώδης διαβήτης και τα υψηλά επίπεδα λιπιδίων¹⁶, φαίνεται ότι παίζουν κάποιο ρόλο στον αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρυνσης που παρατηρείται σε ασθενείς με ΣΕΛ¹⁷. Όμως, αυτοί οι παράγοντες δεν μπορούν από μόνοι τους να εξηγήσουν επαρκώς την αυξημένη επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με ΣΕΛ¹⁸. Φαίνεται επομένως, ότι η σύνθετη αλληλεπίδραση των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου και άλλων παραγόντων που σχετίζονται με την ίδια τη νόσο, θα μπορούσε να εξηγήσει τον αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρυνσης σε αυτούς τους ασθενείς. Στη συνέχεια, περιγράφεται διεξοδικά η συμβολή τόσο των παραδοσιακών όσο και των μη παραδοσιακών ή σχετιζόμενων με τον ΣΕΛ παραγόντων κινδύνου στην παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης στον ΣΕΛ.

Σχηματισμός της αθηρωματικής πλάκας

Έπειτα από νεκροτομικές μελέτες σε ασθενείς με ΣΕΛ, βρέθηκε ότι τα περισσότερα καρδιαγγειακά συμβλήματα δεν μπορούσαν να αποδοθούν σε ενεργό αγγειίτιδα, αλλά στην παρουσία αθηρωματικών πλακών στα στεφανιαία αγγεία^{19,20}. Εκτός από τις μεγάλες αθηρωματικές πλάκες, φαίνεται ότι και οι μικρές πλάκες μπορεί να παρουσιάσουν ρήξη και να προκαλέσουν απόφραξη του αγγείου. Οι ευάλωτες πλάκες, που ενοχοποιούνται για τα περισσότερα οξεία στεφανιαία σύνδρομα, εμπεριέχουν έναν μεγάλο πυρήνα από λιπίδια, πολλά φλεγμονώδη κύτταρα (μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα και ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα) και μια λεπτή ινώδη κάψα²¹. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η συστηματική φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει λέπτυνση της ινώδους κάψας μέσω μειωμένης παραγωγής λείων μυϊκών κυττάρων και αυξημένης αποδόμησης των κολλαγόνων ινών, γεγονός που, εν μέρει, επιβεβαιώνεται από την συχνότερη εμφάνιση ευάλωτων αθηρωματικών πλακών σε νεκροτομική μελέτη ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα²². Πιθανόν, ο μηχανισμός της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας να εμπλέκεται στην αθηροσκλήρυνση που απαντάται στους ασθενείς με ΣΕΛ.

Το πρώτο στάδιο στην διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης που σχετίζεται με τον ΣΕΛ είναι η επαγόμενη από την συστηματική φλεγμονή μετακίνηση των μονοκυττάρων και των Τ-λεμφοκυττάρων στο αγγειακό

τοίχωμα μεγάλου και μέσου μεγέθους αρτηριών σε περιοχές αυξημένης αιμοδυναμικής τάσης. Αυτό επιτυγχάνεται με ενεργοποίηση των μορίων προσκόλλησης των λευκοκυττάρων, όπως οι σελεκτίνες τύπου Ε, το VCAM-1 και ICAM-1, στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων²³. Η προσκόλληση των λευκοκυττάρων στην επιφάνεια του ενδοθηλίου ακολουθείται από μετακίνησή τους στον έσω αγγειακό χιτώνα, με την βοήθεια χημειοτακτικών μορίων [κυρίως την χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων (monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)] που εκκρίνονται από τα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα²⁴. Ακολουθώντας, τα σωματίδια των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) μετακινούνται υπενδοθηλιακά, όπου προσδένονται στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία και οξειδώνονται από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που παράγουν τα φλεγμονώδη κύτταρα στην μορφή OxLDL²⁵. Η μορφή αυτή έχει γενικά προφλεγμονώδεις ιδιότητες και φαγοκυτταρώνεται από τα ενεργοποιημένα σε μακροφάγα μονοκύτταρα, για να τα μετατρέψει στα γνωστά ως «αφρώδη» κύτταρα, που αποτελούν δομικό στοιχείο των αθηρωματικών βλαβών. Αντιθέτως, η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) προστατεύει έναντι της αθηροσκλήρυνσης μεταφέροντας την χοληστερόλη και τα φωσφολιπίδια έξω από τα «αφρώδη» κύτταρα, εμποδίζοντας την οξείδωση της LDL, την έκφραση της MCP-1 και των μορίων προσκόλλησης επιφανείας^{26,27}. Στο επόμενο στάδιο της αθηρογένεσης, η στιβάδα των αφρωδών κυττάρων περιχαρακώνεται από μονοκύτταρα, Τ-λεμφοκύτταρα και λεία μυϊκά κύτταρα, που μετακινούνται από το μέσο χιτώνα των αγγείων. Το τελικό αποτέλεσμα είναι ο σχηματισμός της εξωτερικής ινώδους κάψας της αθηρωματικής πλάκας.

Ο ρόλος της σύμφυτης και ειδικής ανοσίας

Οι υποδοχείς τύπου διοδίων (Toll-like receptors TLRs) αποτελούν μια οικογένεια υποδοχέων που απαντώνται σε πολλά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και ενεργοποιούνται συνδεδόμενοι με διάφορα μοριακά πρότυπα που σχετίζονται είτε με εξωγενείς παράγοντες, όπως παθογόνοι μικροοργανισμοί (π.χ. *Chlamydia pneumoniae*), είτε με ενδογενή μόρια. Ο ρόλος τους στην αθηροσκλήρυνση εστιάζεται στην ενίσχυση της πρόσληψης της OxLDL από τα μακροφάγα μετά από ενεργοποίηση των TLR-4 της επιφανείας τους²⁸, και την υπερέκφραση της INF-α μέσω ενεργοποίησης των TLR-7 και 9, η οποία επιταχύνει την πρώιμη αγγειακή βλάβη και προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με ΣΕΛ^{29,30}.

Σημαντικός είναι επίσης ο ρόλος των T-λεμφοκυττάρων και των κυτταροκινών στους μηχανισμούς της αθηρογένεσης. Τα T-λεμφοκύτταρα που εντοπίζονται στις αθηρωματικές βλάβες είναι κυρίως CD4⁺ και αναγνωρίζουν αντιγόνα, όπως η OxLDL, μέσω του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τύπου II (MCH-II). Η αναγνώριση των αντιγόνων σε συνδυασμό με την επίδραση της ιντερλευκίνης 12 -n οποία παράγεται από μακροφάγα, λεία μυϊκά και ενδοθηλιακά κύτταρα- ευοδώνει την αντίδραση τύπου T-helper 1 (T-h1)^{31,32}, με αποτέλεσμα την αυξημένη σύνθεση ιντερφερόνης γ (INF-γ), TNF-α, ιντερλευκίνης 1 και 6 (IL-1 και IL-6). Οι ασθενείς με ασταθή στεφανιαία σύνδρομο φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένο πολλαπλασιασμό μιας υποκατηγορίας των CD4⁺ T-λεμφοκυττάρων. Τα κύτταρα αυτά χαρακτηρίζονται από έλλειψη του CD28²⁸, ενός μορίου επιφανείας βασικού συνδιεγέρτη της αντιγονοπαρουσίασης (T-λεμφοκύτταρα CD4⁺ CD28^{null}), διηθούν την ασταθή αθηρωματική πλάκα και απελευθερώνουν μεγάλες ποσότητες INF-γ³³.

Η δράση της INF-γ στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας εστιάζεται στην ενίσχυση της αντιγονοπαρουσίασης με αυξημένη παραγωγή TNF-α και IL-1³³, την αύξηση της παραγωγής φλεγμονωδών μεσολαβητών της κατηγορίας των λιπιδίων (π.χ. εικοσανοειδών, παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων)³⁴ και την ισχυρή αναστολή της ανάπτυξης των λείων μυϊκών κυττάρων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και της σύνθεσης κολλαγόνου, η οποία μπορεί να επάγει την αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας^{35,36}. Ο TNF-α και η IL-1 έχουν βρεθεί σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα σε όλα τα στάδια της αθηροσκλήρυνσης, ενώ ο TNF-α και ο υποδοχέας του έχουν απομονωθεί σε υψηλά επίπεδα στο πλάσμα ασθενών με ΣΕΛ και καρδιαγγειακές συνοσηρότητες³⁷. Η προφλεγμονώδης δράση των TNF-α και IL-1 στην αθηροσκλήρυνση συνίσταται σε ενεργοποίηση των μακροφάγων και ευόδωση της μετατροπής τους σε αφρώδη κύτταρα (μέσω αυξημένης έκφρασης των αυξητικών παραγόντων M-CSF, GM-CSF και G-CSF)³⁸ και επαγωγή της έκφρασης προσκολλητικών μορίων επιφανείας³⁹. Η IL-6 διεγείρει τα ηπατοκύτταρα για την παραγωγή C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), η οποία έχει αναδειχθεί ως ανεξάρτητος δυσμενής προγνωστικός παράγοντας σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, καθώς έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ασταθούς στηθάγχης και/ή θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου ΟΕΜ⁴⁰. Όμως ο ρόλος της IL-6 και της CRP στον ΣΕΛ δεν έχει ξεκαθαριστεί καθώς υπάρχουν μελέτες

που συσχετίζουν τα ασταθή στεφανιαία σύνδρομα με υψηλά επίπεδα τους αίμα^{41,42} και άλλες με αντίθετα ευρήματα⁴³.

Ο ρόλος των αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων

Οι in vitro ιδιότητες ενεργοποίησης του ενδοθηλίου και των αιμοπεταλίων που διαθέτουν τα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα (aPL)^{44,45}, οδήγησε ορισμένους ερευνητές στην υπόθεση ότι μπορεί να εμπλέκονται στους μηχανισμούς της αθηροσκλήρυνσης⁴⁶. Ο ρόλος των aPL στην ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης σε μελέτες πειραματοζώων και ασθενών με ΣΕΛ δεν έχει πλήρως ξεκαθαριστεί.

Η ομάδα των Vaarala και συν. παρουσίασε τις πρώτες ενδείξεις συμμετοχής των aPL στην πρόοδο της αθηροσκλήρυνσης σε ασθενείς με ΣΕΛ, προτείνοντας ως πιθανό επιπρόσθετο μηχανισμό τη διασταυρούμενη αντίδραση ορισμένων aPL με την OxLDL, εκτός από τη δράση τους στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα⁴⁷. Ακολούθησαν μελέτες σε πειραματικά μοντέλα που συσχέτισαν θετικά την παρουσία των aPL με την επιτάχυνση της διαδικασίας της αθηροσκλήρυνσης⁴⁸ και άλλες που την συσχέτισαν με ελάττωση των αθηρωματικών βλαβών⁴⁹. Επιπρόσθετα, η β2-γλυκοπρωτεΐνη I (β2-GPI), που αποτελεί αντιγόνο-στόχο για μια υποκατηγορία των aPL, έχει εντοπιστεί σε ανθρώπινες αθηρωματικές πλάκες μαζί με CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα⁵⁰. Η ταυτόχρονη προσθήκη ανθρώπινης β2-GPI και aPL προκαλεί in vitro αυξημένη σύνδεση και πρόσληψη της OxLDL από τα μακροφάγα⁵¹, ενώ η β2-GPI φαίνεται να συνδέεται ειδικά με την οξειδωμένη (OxLDL) και όχι με την φυσική μορφή της LDL⁵².

Οι ασθενείς με πρωτοπαθές αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο βρέθηκε ότι έχουν αυξημένο πάχος έσω/μέσου χιτώνα στον καρωτιδικό διχασμό και της έσω καρωτίδας σε σχέση με υγιείς μάρτυρες⁵³. Όμως τα αποτελέσματα σε μελέτες με διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών με ΣΕΛ είναι αντικρουόμενα όσον αφορά στη συσχέτιση των aPL με την πρώιμη αθηροσκλήρυνση^{10,47,54-58}.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΣΤΟΝ ΣΕΛ

Παραδοσιακοί και μη παραδοσιακοί παράγοντες

Σύμφωνα με τις μελέτες Framingham, στους παραδοσιακούς παράγοντες για καρδιαγγειακό κίνδυνο περιλαμβάνονται το κάπνισμα, το ανδρικό φύλο, η μεγαλύτερη ηλικία, τα υψηλά επίπεδα ολικής χοληστε-

ρόλης και LDL, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αυξημένη συστολική αρτηριακή πίεση και η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας. Η μελέτη των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς της Hopkins Lupus Cohort ανέδειξε την παρουσία τριών τουλάχιστον παραγόντων κινδύνου στους μισούς περίπου ασθενείς με ΣΕΛ⁵⁹. Επιπλέον, οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο ΣΝ σε νέους (ηλικίας <40 ετών) Βρετανούς ασθενείς με ΣΕΛ⁶⁰. Στις περισσότερες μελέτες κοορτών του ΣΕΛ αναγνωρίζεται τουλάχιστον ένας παραδοσιακός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου (δυσλιπιδαιμία^{12,58}, αυξημένη ηλικία^{10,11,13,61-64}, αρτηριακή υπέρταση^{58,65,66}, σακχαρώδης διαβήτης⁶³, κάπνισμα⁶⁶, παχυσαρκία^{58,67}, ομοκυστεϊναιμία^{11,61}) ως σημαντικός στην πρόβλεψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ή της υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης.

Αντίθετα, μια ομάδα ερευνητών από το Toronto δεν βρήκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στον 10ετή κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίων επεισοδίων (με βάση το μοντέλο εκτίμησης κινδύνου κατά Framingham), μεταξύ ασθενών με ΣΕΛ και υγιών μαρτύρων⁶⁸. Στην ίδια μελέτη, οι ασθενείς με ΣΕΛ είχαν υψηλότερο επιπολασμό μη παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η πρόωπη εμμηνόπαυση, η καθιστική ζωή και η αυξημένη αναλογία περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίου⁶⁸. Η συμμετοχή των μη παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου αναδείχθηκε και σε μια κοόρτη Καναδών ασθενών, στην οποία ο σχετικός κίνδυνος για ΣΝ ήταν τουλάχιστο 7πλάσιος στους ασθενείς με ΣΕΛ σε σύγκριση με τον κίνδυνο που προβλέπεται από τους κλασικούς κατά Framingham παράγοντες¹⁸.

Κλινικοεργαστηριακοί παράγοντες σχετιζόμενοι με το ΣΕΛ

Η συσχέτιση της ενεργότητας του ΣΕΛ με την διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης δεν έχει πλήρως διασαφηνιστεί μέχρι τώρα. Υπάρχουν αρκετές συγχρονικές μελέτες και μελέτες παρακολούθησης που καταλήγουν στη συσχέτιση μεταξύ της ενεργότητας της νόσου (όπως αυτή εκφράζεται μέσω των δεικτών SLAM, SLEDAI ή ECLAM) ή χρόνιας βλάβης από τη νόσο (π.χ. δείκτης SLICC) με το σχηματισμό αθηρωματικών πλακών^{10,11,59,69}. Αντίθετα, έχει περιγραφεί και αντίστροφη σχέση μεταξύ της ενεργότητας νόσου και του μεγέθους της αθηρωματικής πλάκας¹². Σε κάποιες εκ των παραπάνω μελετών, η μεγαλύτερη διάρκεια νόσου αναδεικνύεται ως επιπρόσθετος κλινικός παράγοντας

που σχετίζεται ανεξάρτητα με την παρουσία καρωτιδικών πλακών¹⁰⁻¹².

Η χρόνια νεφρική νόσος φαίνεται ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για αθηροσκλήρυνση στον ΣΕΛ. Τόσο η πρωτεϊνουρία^{70,71} όσο και η αυξημένη κρεατινίνη ορού^{66,69} έχουν συσχετιστεί με πρόωπη αθηροσκλήρυνση σε ασθενείς με ΣΕΛ, ενώ υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν^{61,67,69} ή είναι αντίθετες^{10,58} προς την παρουσία συσχέτισης μεταξύ του ιστορικού νεφρίτιδας του λύκου και της υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης. Η χρόνια νεφροπάθεια μπορεί συχνά να συνδυάζεται με παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση⁶⁴, η δυσλιπιδαιμία⁷³ και η ομοκυστεϊναιμία⁷⁴. Οι ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια και ΣΕΛ παρουσιάζουν αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, οι οποίες δεν φαίνεται να διαφέρουν σημαντικά από ότι σε ασθενείς του γενικού πληθυσμού με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια από άλλα αίτια^{75,76}.

Η χρήση⁵⁸, η μεγάλη διάρκεια θεραπείας¹² και η αυξημένη αθροιστική δόση^{12,69} γλυκοκορτικοειδών έχουν συσχετιστεί με υψηλότερη επίπτωση αθηροσκλήρυνσης σε διάφορες κοόρτες ΣΕΛ. Επίσης, τα κορτικοστεροειδή μπορεί να επηρεάσουν κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως αρτηριακή υπέρταση, παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης και υπεχοληστερολαιμία⁵⁹. Αντιθέτως, οι ομάδα των Roman και συν. διαπίστωσε ότι η πρόωπη ή νυν χρήση πρεδνιζόνης και οι μέσες δόσεις πρεδνιζόνης ήταν μικρότερες σε βαθμό στατιστικά σημαντικό σε ασθενείς με καρωτιδικές πλάκες, υπονοώντας μια προστατευτική δράση των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων των γλυκοκορτικοειδών στους μηχανισμούς της αθηρογένεσης¹⁰.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Αντιμετώπιση παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου

Οι συστάσεις που αφορούν στην πρόληψη και θεραπεία της αθηροσκλήρυνσης σε ασθενείς με ΣΕΛ απορρέουν από κατευθυντήριες οδηγίες που αναφέρονται στο γενικό πληθυσμό, καθώς δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες σχετικές με την τροποποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στον ΣΕΛ. Συνεπώς, οι ασθενείς με ΣΕΛ θα πρέπει κάθε χρόνο να ελέγχονται για τους τροποποιήσιμους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρυνση όπως το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), ο σακχαρώδης διαβήτης, και η δυσλιπιδαιμία⁷⁷. Συστήνεται σε όλους τους ασθενείς η διακοπή του καπνίσματος και η ρύθμιση των επιπέδων σακχάρου του

αίματος, ακόμα και αν για το τελευταίο απαιτείται ελαχιστοποίηση της χορηγούμενης δόσης γλυκοκορτικοειδών. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΑΜΕΑ) αποτελούν πρώτης γραμμής αγωγή για την αρτηριακή υπέρταση σε ασθενείς με ΣΕΛ και νεφρική προσβολή⁷⁸. Τα επιθυμητά επίπεδα ρύθμισης είναι μια τιμή συστολική αρτηριακής πίεσης μικρότερη των 140mmHg και για την διαστολική πίεση μικρότερη των 89 mmHg ή των 85 mmHg εφόσον συνυπάρχει σακχαρώδης διαβήτης⁷⁹. Η δράση των στατινών, όπως αποδεικνύεται από *in vivo* και *in vitro* μελέτες⁸⁰⁻⁸², δεν περιορίζεται μόνο στην ελάττωση των επιπέδων των λιπιδίων του αίματος, αλλά παρουσιάζει ταυτόχρονα αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες. Ο ρόλος των στατινών στην μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΣΕΛ δεν είναι πλήρως ξεκαθαρισμένος. Σε μία ελεγχόμενη κλινική δοκιμή διάρκειας 8 εβδομάδων, η ατορβαστατίνη βελτίωσε την αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από την λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων⁸³. Αντίθετως, μια πιο πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη σε 200 ασθενείς με ΣΕΛ έδειξε ότι η αγωγή με ατορβαστατίνη για δύο χρόνια δεν περιόρισε την πρόοδο της εναπόθεσης ασβεστίου στα στεφανιαία αγγεία, της πάχυνσης του έσω/μέσου χιτώνα ή των καρωτιδικών πλακών, συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου⁸⁴. Συνεπώς, επί του παρόντος, οι ενδείξεις και οι θεραπευτικοί στόχοι της χορήγησης στατινών σε ασθενείς με ΣΕΛ, θα πρέπει να ακολουθούν τις γενικές κατευθυντήριες οδηγίες για την δυσλιπιδαιμία⁸⁵.

Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα

Η υδροξυκλωροκίνη φαίνεται ότι ελαττώνει τους υπερχογραφικούς δείκτες αθηροσκλήρυνσης (δυσκαμψία τοιχώματος της αορτής⁸⁶, παρουσία καρωτιδικών πλακών στις καρωτίδες¹⁰) σε ασθενείς με ΣΕΛ. Στους πιθανούς μηχανισμούς δράσης περιλαμβάνεται η βελτιστοποίηση παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου όπως η υπερχολεστερολαιμία και η υπεργλυκαιμία^{87,88}, που μπορεί να σχετίζονται με την ταυτόχρονη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, καθώς και οι αντιθρομβωτικές της ιδιότητες σε ζωικά μοντέλα και αναδρομικές μελέτες ασθενών με ΣΕΛ^{89,90}. Η συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή, ιδιαίτερα σε δόσεις προδεδιγμένης μεγαλύτερης των 10mg ημερησίως, φαίνεται να αυξάνουν τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα⁵⁹, ενώ η αυξημένη διάρκεια θεραπείας¹² και οι υψηλές αθροιστικές δόσεις^{12,69} φαίνεται να αυξάνουν την επίπτωση της αθηροσκλήρυνσης στον ΣΕΛ. Δεν έχει καθοριστεί

σαφώς η ελάχιστη δόση κορτικοειδών, η οποία από τη μια διατηρεί τις αντιφλεγμονώδεις και πιθανά αντιθρομβωτικές δράσεις τους, ενώ από την άλλη αποτρέπει την αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης και σακχάρου στο αίμα. Μελέτες σε πειραματόζωα και ασθενείς με αθηροσκλήρυνση χωρίς ΣΕΛ δείχνουν ότι η χρήση του παράγοντα MMF (mycophenolate mofetil) μπορεί να περιορίσει την φλεγμονώδη αντίδραση στις αθηρωματικές βλάβες^{91,92} και να ελαττώσει την καρδιαγγειακή θνητότητα⁹³. Αντίθετα, μια πρόσφατη μελέτη παρακολούθησης σε ασθενείς με ΣΕΛ δεν κατάφερε να συσχετίσει την θεραπεία με MMF με ελάττωση των δεικτών αθηροσκλήρυνσης⁹⁴.

Η θεραπεία με αζαθειοπρίνη έχει παρουσιαστεί ως παράγοντας σχετιζόμενος με αυξημένη επίπτωση κλινικά σημαντικής ΣΝ σε ενήλικους ασθενείς με ΣΕΛ⁹⁵ και με αυξημένο πάχος έσω/μέσου χιτώνα καρωτίδας σε παιδιά με ΣΕΛ (APPLE cohort)⁶⁷, χωρίς να είναι ξεκάθαρο αν είναι άμεσα υπεύθυνη για αυτές τις συσχετίσεις ή απλά η αδυναμία ελέγχου της φλεγμονής στον ΣΕΛ οδηγεί στη χρήση περισσότερων φαρμάκων, όπως η αζαθειοπρίνη. Τέλος, σε κάποιες μελέτες παρατηρήθηκε ότι η αναστολή της δράσης των Β κυττάρων με τα αντι-CD20 αντισώματα μείωσε σημαντικά την αθηροσκλήρυνση στα ApoE-/- και LDLr-/- atherosclerosis-prone ζωικά μοντέλα⁹⁶ ενώ σε κλινικές μελέτες διαπιστώθηκε μείωση των επιπέδων των λιπιδίων σε ασθενείς υπό αγωγή με anti-CD20 παράγοντες⁹⁷ πιθανό να διαθέτουν και αντιαθηρωματικές ιδιότητες, οι οποίες χρήζουν περαιτέρω μελέτης σε μεγάλους πληθυσμούς ασθενών με ΣΕΛ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αθηροσκληρυντική καρδιαγγειακή νόσος ευθύνεται σε μεγάλο βαθμό για τη νοσηρότητα και θνητότητα που συνοδεύει τον ΣΕΛ. Δεν είναι πλήρως κατανοητοί οι ειδικό αυτοάνοσοι μηχανισμοί που σχετίζονται με την διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης, όμως αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι η υπάρχει μια σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου, των παθολογικών μηχανισμών ανοσορύθμισης, της φλεγμονής, της λειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων και των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για το υποκείμενο αυτοάνοσο νόσημα. Η αντιμετώπιση της αθηροσκλήρυνσης θα πρέπει να εστιάζεται στην τροποποίηση των παραδοσιακών κατά Framingham παραγόντων κινδύνου και των παραγόντων που σχετίζονται με τον ίδιο τον ΣΕΛ και την θεραπεία του.

abstract

Systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: epidemiology, pathogenetic mechanisms and management

CHRISTOS F KAMPOLIS¹ / MARIA TEKTONIDOU²

¹ Intensive Care Unit, Laiko Hospital, Athens, Greece

² First Department of Internal Medicine, Laiko Hospital, Athens, Greece

Atherosclerosis is a major comorbidity in systemic lupus erythematosus (SLE). Prevalence of clinically significant vascular events related to atherosclerosis ranges from 6% to 13%, while subclinical atherosclerosis (e.g. increased intima/ media thickness or carotid plaques, and/or asymptomatic coronary artery disease) has been reported in up to 40% of SLE patients. Nowadays, cardiovascular comorbidities and infections have risen as major causes of mortality in SLE patients, since classical SLE manifestations are successfully managed by modern treatment modalities. Traditional risk factors, as defined in general population, cannot fully account for the increased cardiovascular risk observed in SLE patients. Systemic inflammation in the context of SLE seems to involve in the different stages of atherosclerotic plaque formation; innate immunity responses and Th1 differentiation of adaptive immunity (expressed by IL-12, INF- γ , TNF- α , IL-1, IL-6) have been reported. The role of antiphospholipid antibodies in the pathogenesis of atherosclerosis remains unclear. Longer disease duration and high scores of SLE activity or damage have been associated with the presence of atherosclerotic plaques. Chronic renal disease and glucocorticoid therapy have been recognized as additional risk factors for cardiovascular disease and are frequently accompanied by

traditional factors. Therapeutic management of atherosclerosis in SLE patients includes the individualized control of modifiable traditional risk factors and steroid minimization at the lowest possible dose. Hydroxychloroquine is a disease modifying agent with anti-atherosclerotic properties in SLE patients.

Key words

systemic lupus erythematosus, atherosclerosis, coronary artery disease, premature atherosclerosis, corticosteroids, hydroxychloroquine

Βιβλιογραφία

1. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115–26.
2. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1976, 60:221–5.
3. Nossent J, Cikes N, Kiss E, Marchesoni A, Nassonova V, Mosca M, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000--2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus* 2007, 16:309–17.
4. Nikpour M, Urowitz MB, Gladman DD. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2005, 31:329–54, vii–viii.
5. Urowitz MB, Ibañez D, Gladman DD. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors. *J Rheumatol* 2006, 34:70–5.
6. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)* 1989, 68:141–50.
7. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997, 145:408–15.
8. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2013, 34:290–6.
9. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/ Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA

- Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; Trans-Atlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006, 113:e463-654.
10. Roman MJ, Shanker B-A, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003, 349:2399-406.
 11. Roman MJ, Crow MK, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Sammaritano L, et al. Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007, 56:3412-9.
 12. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999, 42:51-60.
 13. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003, 349:2407-15.
 14. Baharfard N, Shiroodi MK, Fotoohi F, Samangoie S, Asli IN, Eghtesadi-Araghi P, et al. Myocardial perfusion imaging using a technetium-99m sestamibi in asymptomatic and low risk for coronary artery disease patients with diagnosed systemic lupus erythematosus. *Perfusion* 2010, 26:151-7.
 15. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009, 30:1837-43.
 16. Salel AF, Fong A, Zelis BS, Miller RR, Borhani NO, Mason DT. Accuracy of numerical coronary profile. Correlation of risk factors with arteriographically documented severity of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1977, 296:1447-50.
 17. Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus--proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatol Oxf Engl* 2003, 43:7-12.
 18. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001, 44:2331-7.
 19. Fukumoto S, Tsumagari T, Kinjo M, Tanaka K. Coronary atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus at autopsy. *Acta Pathol Jpn* 1987, 37:1-9.
 20. Haider YS, Roberts WC. Coronary arterial disease in systemic lupus erythematosus; quantification of degrees of narrowing in 22 necropsy patients (21 women) aged 16 to 37 years. *Am J Med* 1981, 70:775-81.
 21. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Pathology of the thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque. *J Intervent Cardiol* 2003, 16:267-72.
 22. Aubry M-C, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, Crowson CS, Edwards WD, Gabriel SE. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007, 34:937-42.
 23. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005, 352:1685-95.
 24. Wang JM, Sica A, Peri G, Walter S, Padura IM, Libby P, et al. Expression of monocyte chemotactic protein and interleukin-8 by cytokine-activated human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1991, 11:1166-74.
 25. Watson AD, Leitinger N, Navab M, Faull KF, Hökkö S, Witztum JL, et al. Structural identification by mass spectrometry of oxidized phospholipids in minimally oxidized low density lipoprotein that induce monocyte/endothelial interactions and evidence for their presence in vivo. *J Biol Chem* 1997, 272:13597-607.
 26. Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15:1987-94.
 27. Barter PJ, Baker PW, Rye K-A. Effect of high-density lipoproteins on the expression of adhesion molecules in endothelial cells. *Curr Opin Lipidol* 2002, 13:285-8.
 28. Miller YI, Viriyakosol S, Binder CJ, Feramisco JR, Kirkland TN, Witztum JL. Minimally modified LDL binds to CD14, induces macrophage spreading via TLR4/MD-2, and inhibits phagocytosis of apoptotic cells. *J Biol Chem* 2003, 278:1561-8.
 29. Denny MF, Thacker S, Mehta H, Somers EC, Dodick T, Barrat FJ, et al. Interferon-alpha promotes abnormal vasculogenesis in lupus: a potential pathway for premature atherosclerosis. *Blood* 2008, 110:2907-15.
 30. Lee PY, Li Y, Richards HB, Chan FS, Zhuang H, Narain S, et al. Type I interferon as a novel risk factor for endothelial progenitor cell depletion and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007, 56:3759-69.
 31. Uyemura K, Demer LL, Castle SC, Jullien D, Berliner JA, Gately MK, et al. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1996, 97:2130-8.
 32. Benaglio M, Azzurri A, Ciervo A, Amedei A, Tamburini C, Ferrari M, et al. T helper type 1 lymphocytes drive inflammation in human atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, 100:6658-63.
 33. Liuzzo G, Giubilato G, Pinnelli M. T cells and cytokines in atherogenesis. *Lupus* 2005, 14:732-5.
 34. Peilot H, Rosengren B, Bondjers G, Hurt-Camejo E. Interferon-gamma induces secretory group IIA phospholipase A2 in human arterial smooth muscle cells. Involvement of cell differentiation, STAT-3 activation, and modulation by other cytokines. *J Biol Chem* 2000, 275:22895-904.
 35. Hansson GK, Jonasson L, Holm J, Clowes MM, Clowes AW. Gamma-interferon regulates vascular smooth muscle proliferation and Ia antigen expression in vivo and in vitro. *Circ Res* 1988, 63:712-9.
 36. McLaren JE, Ramji DP. Interferon gamma: a master regulator of atherosclerosis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008, 20:125-35.
 37. Svenungsson E, Fei GZ, Jensen-Urstad K, de Faire U, Hamsten A, Frostegard J. TNF-alpha: a link between hypertriglyceridaemia and inflammation in SLE patients with cardiovascular disease. *Lupus* 2003, 12:454-61.
 38. Filonzi EL, Zoellner H, Stanton H, Hamilton JA. Cytokine regulation of granulocyte-macrophage colony stimulating factor and macrophage colony-stimulating factor production in human arterial smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1993, 99:241-52.
 39. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21:1876-90.

40. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuffi AG, Bufon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999, 99:855-60.
41. Asanuma Y, Chung CP, Oeser A, Shintani A, Stanley E, Raggi P, et al. Increased concentration of proatherogenic inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to cardiovascular risk factors. *J Rheumatol* 2006, 33:539-45.
42. Sabio JM, Vargas-Hitos J, Zamora-Pasadas M, Mediavilla JD, Navarrete N, Ramirez A, et al. Metabolic syndrome is associated with increased arterial stiffness and biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009, 36:2204-11.
43. Rua-Figueroa I, Arencibia-Mireles O, Elvira M, Erausquin C, Ojeda S, Francisco F, et al. Factors involved in the progress of preclinical atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus: a 2-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2009, 69:1136-9.
44. Simantov R, LaSala JM, Lo SK, Gharavi AE, Sammaritano LR, Salmon JE, et al. Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest* 1995, 96:2211-9.
45. George J, Blank M, Levy Y, Meroni P, Damianovich M, Tincani A, et al. Differential effects of anti-beta2-glycoprotein I antibodies on endothelial cells and on the manifestations of experimental antiphospholipid syndrome. *Circulation* 1998, 97:900-6.
46. George J, Shoenfeld Y. The anti-phospholipid (Hughes) syndrome: a crossroads of autoimmunity and atherosclerosis. *Lupus* 1997, 6:559-60.
47. Vaarala O, Alfthan G, Jauhiainen M, Leirisalo-Repo M, Aho K, Palosuo T. Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993, 341:923-5.
48. George J, Harats D, Gilburd B, Afek A, Shaish A, Kopolovic J, et al. Adoptive transfer of beta(2)-glycoprotein I-reactive lymphocytes enhances early atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Circulation* 2000, 102:1822-7.
49. Nicolo D, Goldman BI, Monestier M. Reduction of atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice by passive administration of antiphospholipid antibody. *Arthritis Rheum* 2003, 48:2974-8.
50. George J, Harats D, Gilburd B, Afek A, Levy Y, Schneiderman J, et al. Immunolocalization of beta2-glycoprotein I (apolipoprotein H) to human atherosclerotic plaques: potential implications for lesion progression. *Circulation* 1999, 99:2227-30.
51. Hasunuma Y, Matsuura E, Makita Z, Katahira T, Nishi S, Koike T. Involvement of beta 2-glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages. *Clin Exp Immunol* 1997, 107:569-73.
52. Kobayashi K, Matsuura E, Liu Q, Furukawa J, Kaihara K, Inagaki J, et al. A specific ligand for beta(2)-glycoprotein I mediates autoantibody-dependent uptake of oxidized low density lipoprotein by macrophages. *J Lipid Res* 2001, 42:697-709.
53. Ames PRJ, Margarita A, Sokoll KB, Weston M, Brancaccio V. Premature atherosclerosis in primary antiphospholipid syndrome: preliminary data. *Ann Rheum Dis* 2005, 64:315-7.
54. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003, 349:2407-15.
55. Hhenschlaeger T, Garred P, Madsen HO, Jacobsen S. Mannose-binding lectin variant alleles and the risk of arterial thrombosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2004, 351:260-7.
56. Farzaneh-Far A, Roman MJ, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Crow MK, et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006, 54:3918-25.
57. Pengo V, Bison E, Ruffatti A, Iliceto S. Antibodies to oxidized LDL/beta2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome patients with venous and arterial thromboembolism. *Thromb Res* 2008, 122:556-9.
58. McMahon M, Grossman J, Skaggs B, Fitzgerald J, Sahakian L, Ragavendra N, et al. Dysfunctional proinflammatory high-density lipoproteins confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009, 60:2428-37.
59. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992, 93:513-9.
60. Bessant R, Hingorani A, Patel L, MacGregor A, Isenberg DA, Rahman A. Risk of coronary heart disease and stroke in a large British cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl* 2004, 43:924-9.
61. Von Feldt JM, Scalzi LV, Cucchiara AJ, Morthala S, Kealey C, Flagg SD, et al. Homocysteine levels and disease duration independently correlate with coronary artery calcification in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006, 54:2220-7.
62. Wolak T, Todosoui E, Szendro G, Bolotin A, Jonathan B-S, Flussner D, et al. Duplex study of the carotid and femoral arteries of patients with systemic lupus erythematosus: a controlled study. *J Rheumatol* 2004, 31:909-14.
63. Gustafsson J, Gunnarsson I, Börjesson O, Pettersson S, Möller S, Fei G-Z, et al. Predictors of the first cardiovascular event in patients with systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2009, 11:R186-R186.
64. Kiani AN, Magder L, Petri M. Coronary calcium in systemic lupus erythematosus is associated with traditional cardiovascular risk factors, but not with disease activity. *J Rheumatol* 2008, 35:1300-6.
65. El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, Durrington PN, Mackness M, Walker M, et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation* 2004, 110:399-404.
66. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Pratt JE, Tracy RP, Kuller LH, et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004, 50:151-9.
67. Schanberg LE, Sandborg C, Barnhart HX, Ardoin SP, Yow E, Evans GW, et al. Premature atherosclerosis in pediatric systemic lupus erythematosus: risk factors for increased carotid intima-media thickness in the atherosclerosis prevention in pediatric lupus erythematosus cohort. *Arthritis Rheum* 2009, 60:1496-507.
68. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum* 2003, 48:3159-67.
69. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardello A, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospec-

- tive cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2003, 62:1071–7.
70. Theodoridou A, Bento L, D 'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Prevalence and associations of an abnormal ankle-brachial index in systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2003, 62:1199–203.
 71. Manger K, Kusus M, Forster C, Ropers D, Daniel WG, Kalden JR, et al. Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 2003, 62:846–50.
 72. Mak A, Mok CC, Chu WP, To CH, Wong SN, Au TC. Renal damage in systemic lupus erythematosus: a comparative analysis of different age groups. *Lupus* 2007, 16:28–34.
 73. Leong KH, Koh ET, Feng PH, Boey ML. Lipid profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994, 21:1264–7.
 74. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996, 348:1120–4.
 75. Drüeke TB, Massy ZA. Atherosclerosis in CKD: differences from the general population. *Nat Rev Nephrol* 2010, 6:723–35.
 76. Ward MM. Cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality among women with end-stage renal disease attributable to lupus nephritis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2000, 36:516–25.
 77. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012, 33:1635–701.
 78. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012, 71:1771–82.
 79. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013, 34:2159–219.
 80. Leung BP, Sattar N, Crilly A, Prach M, McCarey DW, Payne H, et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol Baltim Md* 1950 2003, 170:1524–30.
 81. Youssef S, Stüve O, Patarroyo JC, Ruiz PJ, Radosevich JL, Hur EM, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, promotes a Th2 bias and reverses paralysis in central nervous system autoimmune disease. *Nature* 2002, 420:78–84.
 82. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000, 6:1399–402.
 83. Ferreira GA, Navarro TP, Telles RW, Andrade LEC, Sato EI. Atorvastatin therapy improves endothelial-dependent vasodilation in patients with systemic lupus erythematosus: an 8 weeks controlled trial. *Rheumatol Oxf Engl* 2007, 46:1560–5.
 84. Petri MA, Kiani AN, Post W, Christopher-Stine L, Magder LS. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS). *Ann Rheum Dis* 2010, 70:760–5.
 85. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CNB, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2013; Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24222016>
 86. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001, 37:1075–82.
 87. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, Yuen K, Hallett D, Bruce IN. The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs. *J Rheumatol* 1999, 26:325–30.
 88. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus* 1996, 5 Suppl 1:S16–22.
 89. Edwards MH, Pierangeli S, Liu X, Barker JH, Anderson G, Harris EN. Hydroxychloroquine reverses thrombogenic properties of antiphospholipid antibodies in mice. *Circulation* 1997, 96:4380–4.
 90. Jung H, Bobba R, Su J, Shariati-Sarabi Z, Gladman DD, Urowitz M, et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010, 62:863–8.
 91. Van Leuven SI, Mendez-Fernandez YV, Wilhelm AJ, Wade NS, Gabriel CL, Kastelein JJ, et al. Mycophenolate mofetil but not atorvastatin attenuates atherosclerosis in lupus-prone LDLr(-/-) mice. *Ann Rheum Dis* 2011, 71:408–14.
 92. Van Leuven SI, van Wijk DF, Volger OL, de Vries J-PPM, van der Loos CM, de Kleijn DVP, et al. Mycophenolate mofetil attenuates plaque inflammation in patients with symptomatic carotid artery stenosis. *Atherosclerosis* 2010, 211:231–6.
 93. David KM, Morris JA, Steffen BJ, Chi-Burris KS, Gotz VP, Gordon RD. Mycophenolate mofetil vs. azathioprine is associated with decreased acute rejection, late acute rejection, and risk for cardiovascular death in renal transplant recipients with pre-transplant diabetes. *Clin Transplant* 2005, 19:279–85.
 94. Kiani AN, Magder LS, Petri M. Mycophenolate mofetil (MMF) does not slow the progression of subclinical atherosclerosis in SLE over 2 years. *Rheumatol Int* 2013, 32:2701–5.
 95. Haque S, Gordon C, Isenberg D, Rahman A, Lanyon P, Bell A, et al. Risk factors for clinical coronary heart disease in systemic lupus erythematosus: the lupus and atherosclerosis evaluation of risk (LASER) study. *J Rheumatol* 2009, 37:322–9.
 96. Ait-Oufella H, Herbin O, Bouaziz J-D, Binder CJ, Uyttenhove C, Laurans L, et al. B cell depletion reduces the development of atherosclerosis in mice. *J Exp Med* 2010, 207:1579–87.
 97. Pego-Reigosa JM, et al. Long-term improvement of lipid profile in patients with refractory systemic lupus erythematosus treated with B-cell depletion therapy: a retrospective observational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49:691–696.

ΕΛΕΝΗ ΚΡΑΣΟΥΔΑΚΗ¹ / ΕΛΕΝΗ ΚΟΥΡΟΥΜΑΛΗ² / ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Τ. ΜΠΟΥΜΠΑΣ³

¹Ιατρός, Υποψήφια Διδάκτωρ «Μοριακή Βάση Νοσημάτων του Ανθρώπου», Νεφρολογική κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ευαγγελισμός, Εργαστήριο Αυτοανοσίας και Φλεγμονής, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης και Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας-Βιοτεχνολογίας, Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας, Ηράκλειο,

²Ιατρός Ρευματολόγος, Κλινική Ρευματολογίας, Κλινικής Ανοσολογίας και Αλλεργιολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου,

³Ιατρός, Καθηγητής Παθολογίας, Εργαστήριο Αυτοανοσίας και Φλεγμονής, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης και Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας-Βιοτεχνολογίας, Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας, Ηράκλειο, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, ΓΝΘΑ «Σωτηρία»

Ο ρόλος των microRNAs στην παθογένεια των νεφρικών νόσων και της νεφρίτιδας του λύκου

Περίληψη

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) είναι το πρότυπο συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα και χαρακτηρίζεται από διαταραχή της ανοσολογικής ανοχής, παραγωγή αυτοαντισωμάτων εναντίον συστατικών του πυρήνα του κυττάρου και εκδηλώσεις από πολλαπλά όργανα όπως δέρμα, βλεννογόνοι, αρθρώσεις και νεφροί. Η σπειραματονεφρίτιδα παρουσιάζεται στους μισούς περίπου ασθενείς με ΣΕΛ, αποτελεί κύρια αιτία οξείας ή χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και συσχετίζεται με σημαντικά αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Τα micro-RNAs (miRNAs) είναι μικρά μόρια RNA που ρυθμίζουν μετα-μεταγραφικά την έκφραση πολλαπλών γονιδίων-στόχων. Στους νεφρούς, είτε σε πρωτοπαθή νόσο είτε ως όργανο-στόχος συστηματικών νοσημάτων, έχουν ταυτοποιηθεί πολλά miRNA των οποίων η διαφορετική έκφραση έχει εμπλακεί στη παθογένεια της νόσου. Ιδιαίτερα στη νεφρίτιδα του ΣΕΛ, η χρήση τους έχει σκοπό τη διασαφήνιση μοριακών μηχανισμών και τη πιθανή λειτούργειά τους ως βιολογικοί δείκτες ενεργότητας της νόσου.

Όροι Ευρετηρίου

γονιδιακή ρύθμιση, ιστική βλάβη, σπειραματονεφρίτιδα

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) είναι το πρότυπο αυτοάνοσο νόσημα που χαρακτηρίζεται από διαταραχή ανοσολογικής ανοχής εναντίον αντιγόνων του πυρήνα του κυττάρου και εκδηλώσεις από πολλαπλά όργανα όπως δέρμα, βλεννογόνοι, αρθρώσεις και νεφροί. Η παραγωγή και εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στη βασική μεμβράνη των σπειραμάτων καταλήγει σε σπειραματονεφρίδα μέσω ενεργοποίησης των μεσαγγειακών κυττάρων, τα οποία αποτελούν τα κατεξοχήν ανοσορρυθμιστικά κύτταρα του νεφρού. Η βλάβη εξελίσσεται με τη συμμετοχή μακροφάγων, δενδριτικών κυττάρων, Β και Τ λεμφοκυττάρων καθώς και κυτταροκινών και χυμοκινών¹. Η νεφρίτιδα αποτελεί τη κύρια αιτία θνητότητας και θνησιμότητας προσβάλλοντας σχεδόν τους μισούς ασθενείς με ΣΕΛ. Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από υπερπλασία των μεσαγγειακών κυττάρων, αυξημένη παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας και διήθηση από φλεγμονώδη κύτταρα με τελικό αποτέλεσμα σπειραματοσκλήρυνση. Το 10-30% των ασθενών αυτών καταλήγει σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου².

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ MIRNAS ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ

Η παθογένεια της νεφρίτιδας του ΣΕΛ είναι σύνθετη και μη επαρκώς αποσαφηνισμένη καθώς φαίνεται να συμμετέχουν γενετικοί, επιγενετι-

πίνακας 1. Συσχέτιση της έκφρασης διαφόρων miRNA με τη φυσιολογική λειτουργία του νεφρού καθώς και με παθήσεις που τον προσβάλλουν.

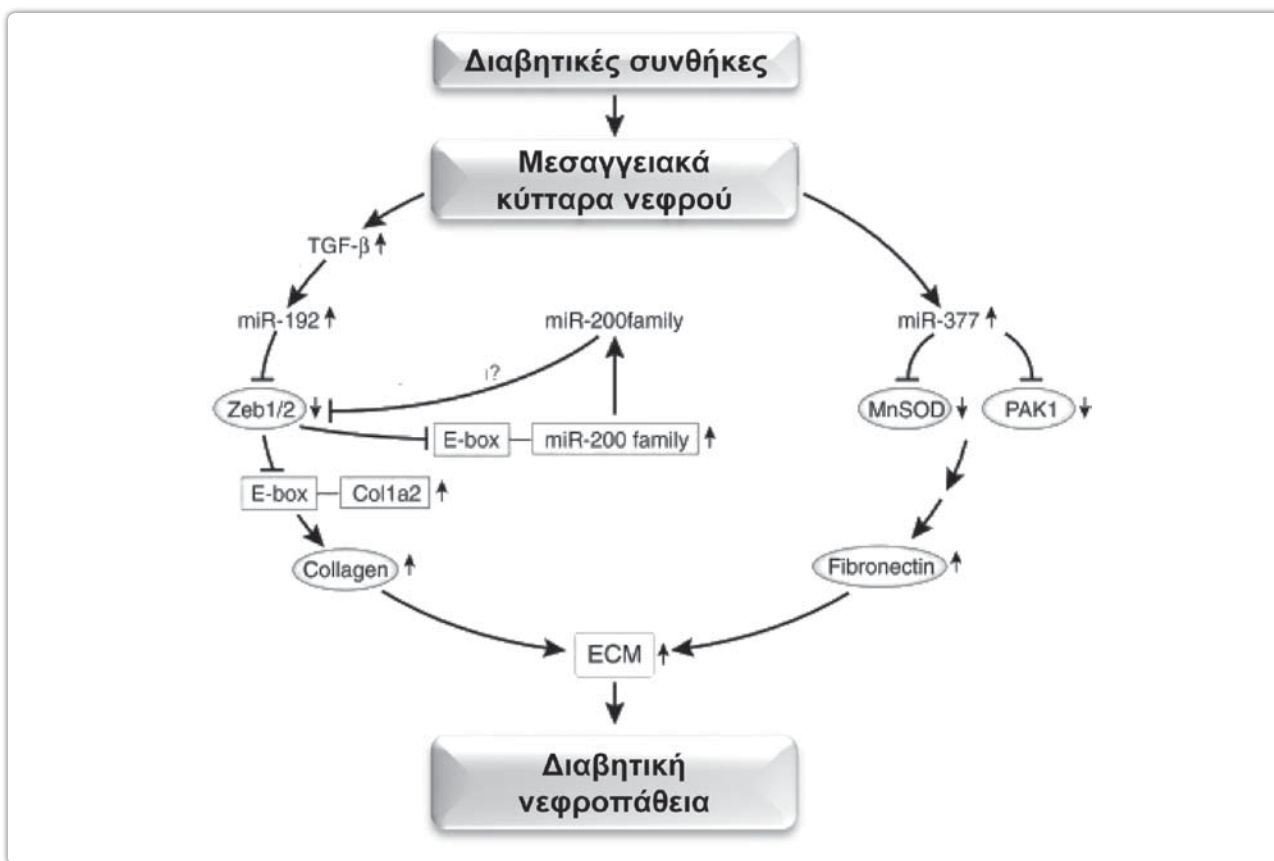
miRNA	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΟ ΝΕΦΡΟ
Φυσιολογικός νεφρός miR-192, miR-194, miR-204, miR-215, miR-216	Ανάπτυξη νεφρού στην εμβρυική ζωή
Πολυκυστική νόσος miR-15a	Υπερπλασία κυττάρων
Διαβητική νεφροπάθεια miR-21, miR-23b, miR-192, miR-216, miR-377	Αναστολή απόπτωσης, ρύθμιση σήματος μέσω TGF-β1, σύνθεση κολλαγόνου
Κακοήθεια νεφρού miR-34a, oncomiR-1, miR-200c, miR-141	Απόπτωση, μετατροπή επιθηλιακών κυττάρων σε μεσεγχυματικά, υπερπλασία
IgA νεφροπάθεια miR-148b	Γλυκοζυλίωση IgA
Νεφρίτιδα ΣΕΛ miR-150, let-7a, miR-638, miR-198, miR-146a	Ίνωση μέσω TGF-β1, φλεγμονή μέσω IL-6-συσχέτιση με ενεργότητα νόσου

κοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Στην επιγενετική συνιστώσα ανήκουν και τα miRNAs τα οποία επάγουν αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση και κατά συνέπεια στο φαινότυπο της νόσου, αλλά όχι στη αλληλουχία DNA. Τα miRNAs είναι μικρές, μη-κωδικοποιούμενες αλληλουχίες RNA οι οποίες συνδέονται στην αμετάφραστη περιοχή των mRNA στόχων εμποδίζοντας την ολοκλήρωση της διαδικασίας της μετάφρασης³. Είναι γνωστό ότι καταστέλλουν τη γονιδιακή έκφραση κατά 50% περίπου ενώ λειτουργούν συνεργικά και με μεταγραφικούς παράγοντες. Η παρουσία τους έχει τεκμηριωθεί σε διαδικασίες όπως η κυτταρική ανάπτυξη, η απόπτωση και η καρκινογένεση, ενώ σημαντικός είναι και ο ρόλος τους στη ρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης⁴.

Η ανάλυση της έκφρασης miRNA με τη χρήση μικροσυστοιχιών υβριδισμού (microarrays) αποκάλυψε τη διαφορετική έκφραση μιας σειράς γονιδίων στους νεφρούς. Συγκεκριμένα, τα miRNAs έχουν σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του νεφρικού παρεγχύματος κατά την εμβρυική ανάπτυξη και στη διατήρηση ανατομικής και λειτουργικής ακεραιότητας των σωληναρίων και του σπειράματος⁵. Υπάρχει σαφής εικόνα έκφρασης συγκεκριμένων miRNA στο φυσιολογικό νεφρό και μάλιστα συσχέτιση με συγκεκριμένες λειτουργίες αυτού. Το ίδιο συμβαίνει και σε παθολογικές καταστάσεις όπως η πολυκυστική νόσος των νεφρών (miR-15a) ή ο όγκος Wilms (miR-17-92)^{6,7}. Πολλά διαφορετικά miRNA υπερεκφράζονται μέσω του TGF-β1

(transforming growth factor β1) στη διαβητική νεφροπάθεια, όπως θα αναφερθεί και παρακάτω. Κάποια από αυτά συμμετέχουν στη παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας (miR-192, miR-377) ενώ άλλα στη μετατροπή επιθηλιακών κυττάρων σε μεσεγχυματικά (miR-200, miR-205)⁸⁻¹³.

Περαιτέρω μελέτες στους νεφρούς αποκάλυψαν την έκφραση πολλών επιπλέον γονιδίων στους νεφρούς όπως τα miR-194, miR-204, miR-215 και miR-216, καθώς και τη συσχέτιση τους με συγκεκριμένες νεφρικές νόσους (Πίνακας 1). Στην IgA νεφροπάθεια η απορρύθμιση της έκφρασης του miR-148b προτείνεται ως ένας πιθανός αιτιολογικός παράγοντας στη παθοφυσιολογία της νόσου, επηρεάζοντας τη γλυκοζυλίωση της ανοσοσφαιρίνης¹⁴. Πολλές μελέτες ασχολούνται με τη συμμετοχή των miRNA στη σακχαρώδη διαβήτη με νεφρική συμμετοχή και μάλιστα στη διαδικασία της ίνωσης, η οποία είναι χαρακτηριστική σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου ανεξάρτητα από την αρχική νόσο, γεγονός που καθιστά το ρόλο τους ιδιαίτερα σημαντικό και για τη μελέτη άλλων νεφρικών ασθενειών (Εικόνα 1). Ειδικότερα, το miR-192 βρέθηκε αυξημένο στα σπειράματα ποντικών με διαβητική νεφροπάθεια και μάλιστα η έκφραση του φαίνεται να ρυθμίζεται από τον TGF-β1. Η αναστολή του miR-192 μειώνει την έκφραση παραγόντων που εμπλέκονται στην ίνωση των σπειραμάτων και του διάμεσου ιστού του νεφρικού παρεγχύματος^{12,15}. Ο Kato και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι σε μεσαγγειακά κύτταρα, σε διαβητικό



εικόνα 1. Πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων τα miRs συμμετέχουν στη διαδικασία της ίνωσης στη διαβητική νεφροπάθεια. Collagen, κολλαγόνο, fibronectin, ινονεκτίνη, ECM, εξωκυττάρια θεμέλια ουσία

περιβάλλον η υπερέκφραση ενός άλλου miRNA, του miR-21, εμποδίζει την μετάφραση της PTEN (tumor suppressor phosphatase and tensin homologue) η οποία με τη σειρά της συμμετέχει στη φλεγμονώδη διαδικασία του ιστού¹⁶. Ωστόσο, σε άλλη μελέτη, το miR-21 φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο αναστέλλοντας την υπερπλασία των μεσαγγειακών κυττάρων¹⁷. Σε μοντέλα χρόνιας νεφρικής νόσου η έκφραση των miR-145a και miR-324-3p έχει συσχετισθεί με ιστολογική επιδείνωση, ενώ η χρήση αναστολέων τους συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης επεμβαίνουν θεραπευτικά σε αυτή τη διαδικασία^{18,19}.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ MIRNAS ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΝΕΦΡΙΤΙΔΑΣ ΤΟΥ ΣΕΛ

Τα miRNAs συμμετέχουν στη διαφοροποίηση των ανοσολογικών κυττάρων και ρυθμίζουν την συγγε-

νή και επίκτητη ανοσία²⁰. Απορρύθμιση, λοιπόν, της έκφρασης τους έχει συσχετισθεί με συστηματικά νοσήματα ανοσολογικής αρχής και βλάβη των οργάνων στόχων, όπως στο ΣΕΛ, όπου τα επίπεδα συγκεκριμένων miRNA τροποποιούνται ανάλογα με το στάδιο και τη βαρύτητα της νόσου. Η πιθανή συμμετοχή τους στη παθοφυσιολογία της νόσου εντοπίζεται στη ρύθμιση του μονοπατιού της IFN- γ , στην έκφραση φλεγμονωδών κυτταροκινών, στη μεθυλίωση του DNA στα T κύτταρα και στη φλεγμονή του οργάνου-στόχου^{21,22}. Πρόσφατα δεδομένα έχουν αναδείξει το ρόλο του miR-21 στην απορρύθμιση της ανοσολογικής απάντησης και την υπερδραστικότητα των T λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα ασθενών με ΣΕΛ²³.

Συγκεκριμένα στη νεφρίτιδα του λύκου, πολλές μελέτες έχουν συσχετίσει τα miRNAs με τη παθογένεια της νόσου μέσω αλλαγών στη παραγωγή προφλεγμο-

νωδών κυτταροκινών, στη αρχική ανοσολογική απόκριση, στη λειτουργία των λεμφοκυττάρων και στα σηματοδοτικά μονοπάτια των Toll-like receptor (TLR) και Nuclear-Factor- κ B (NF- κ B)²⁴. Για παράδειγμα, τα *miRNAs* μέσω αύξησης της παραγωγής κυτταροκινών ελέγχουν το μέγεθος της ανοσολογικής αντίδρασης, ενώ υπό την επίδραση ερεθίσματων διεγείρονται μεταγραφικοί παράγοντες, οι οποίοι ελέγχουν με τη σειρά τους την έκφραση των *miRNAs*^{25,26}.

Η πρώτη μελέτη σε βιοψίες ασθενών με νεφρίτιδα του λύκου ταυτοποίησε 66 *miRNAs* με διαφορετική έκφραση σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, ενώ ο Te και οι συνεργάτες του ανακάλυψαν αλλαγές στην έκφραση επιπλέον *miRNA* στο περιφερικό αίμα ασθενών με τη νόσο^{27,28}. Άλλη πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τα επίπεδα έκφρασης των *miR-638*, *miR-198* και *miR-146a* διαφοροποιούνται στο νεφρικό παρέγχυμα ασθενών με ΣΕΛ και μάλιστα υπάρχει συσχέτιση με την ενεργότητα της νόσου²⁹. Η σύνδεση τους με τη ρύθμιση της έκφρασης πρωτεϊνών υποδεικνύουν το σημαντικό ρόλο τους στη διερεύνηση βιολογικών μονοπατιών που εμπλέκονται στη παθογένεια της νόσου και τη πιθανή χρήση αυτών ως βιοδείκτες της ασθένειας ή θεραπευτικούς στόχους. Ο Chafin και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν δεδομένα που συσχετίζουν την έκφραση του *let-7a* με τη παραγωγή IL-6 από τα μεσαγγειακά κύτταρα του νεφρού³⁰. Επίσης, το *miR-150* συσχετίστηκε με τη διαδικασία της νεφρικής ίνωσης στο λύκο ρυθμίζοντας την έκφραση παραγόντων όπως οι SOCS1 (suppressor of cytokine signaling 1) και TGF- β 1³¹.

Πρόσφατη μελέτη από το εργαστήριο μας στο περιφερικό αίμα ασθενών με ΣΕΛ υποστηρίζουν το ρόλο των *miRNAs* στη πολύπλοκη παθογένεια της νόσου και τη συσχέτιση τους με τη δραστηριότητα αυτής, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως²³. Νεότερα δεδομένα σκιαγραφούν το ρόλο της έκφρασης του *miR-422a* στο νεφρό ασθενών με νόσο σταδίου IV ή V καθώς και σε ζωικό μοντέλο επιρρεπή στο λύκο. Το *miR-422a*, το γονίδιο με την υψηλότερη έκφραση, στοχεύει την KLK4 (kallikrein 4) μια πρωτεάση σερίνης που εμπλέκεται σε διάφορες διαδικασίες στο νεφρό, όπως η φλεγμονή, η πήξη και η αγγειογένεση. Τα αποτελέσματα αυτά χρήζουν περαιτέρω διερεύνηση με λειτουργικά πειράματα που βρίσκονται σε εξέλιξη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Τα *miRNAs* διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επιγενετική ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης και εμπλέκονται στην παθογένεση νεφρικών νόσων συ-

μπεριλαμβανομένης της νεφρίτιδας του ΣΕΛ. Πειραματικά δεδομένα σε ασθενείς και ζωικά πρότυπα αναδεικνύουν τη δυνατότητα χρησιμοποίησης των *miRNAs* ως βιο-δείκτες (biomarkers) για τη διάγνωση και παρακολούθηση των νεφρικών νόσων. Παράλληλα, τελούν υπό ανάπτυξη στρατηγικές που στοχεύουν στη σίγαση ή την υπερέκφραση συγκεκριμένων *miRNAs* με σκοπό την πιθανή χρήση τους στην θεραπεία των νεφροπαθειών.

abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is regarded the prototypic systemic autoimmune disease which is characterized by the breakdown of immunologic tolerance, the production of autoantibodies against cell nucleus constituents and affects multiple organs like the skin, the mucous membranes, the joints and the kidneys. Glomerulonephritis, affecting half of patients with SLE, constitutes the main cause of acute or chronic renal disease and is associated with significant morbidity and mortality. *MiRNAs* are small molecules RNA that regulate the expression of multiple gene-targets at the post-transcriptional level. The expression of multiple *miRNAs* has been implicated in the pathophysiology of primary or secondary renal diseases. In lupus nephritis, the use of *miRNAs* aims to clarify molecular pathways implicated in its pathogenesis and as biomarkers of disease activity.

Key words

gene regulation, tissue injury, glomerulonephritis

Βιβλιογραφία

1. Fairhurst AM, Wandstrat AE, Wakeland EK. Systemic lupus erythematosus: multiple immunological phenotypes in a complex genetic disease. *Adv Immunol* 2006;92:1-69.
2. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521-30.
3. Bentwich I, Avniel A, Karov Y, Aharonov R, Gilad S, Barad

- O, et al. Identification of hundreds of conserved and non-conserved human microRNAs. *Nat Genet* 2005;37:766-70.
4. Luo X, Tsai LM, Shen N, Yu D. Evidence for microRNA-mediated regulation in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2010;69 Suppl 1:i30-36.
 5. Pastorelli LM, Wells S, Fray M, Smith A, Hough T, Harfe BD, et al. Genetic analyses reveal a requirement for Dicer1 in the mouse urogenital tract. *Mamm Genome* 2009;20:140-51.
 6. Kort EJ, Farber L, Tretiakova M, Petillo D, Furge KA, Yang XJ, et al. The E2F3-Oncomir-1 axis is activated in Wilms' tumor. *Cancer Res* 2008;68:4034-8.
 7. Lee SO, Masyuk T, Splinter P, Banales JM, Masyuk A, Stroope A, et al. MicroRNA15a modulates expression of the cell-cycle regulator Cdc25A and affects hepatic cystogenesis in a rat model of polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 2008;118:3714-24.
 8. Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, Barry SC, Tsykin A, Farshid G, et al. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat Cell Biol* 2008;10:593-601.
 9. Harvey SJ, Jarad G, Cunningham J, Goldberg S, Schermer B, Harfe BD, et al. Podocyte-specific deletion of dicer alters cytoskeletal dynamics and causes glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2150-8.
 10. Hatzia Apostolou M, Polytaichou C, Aggelidou E, Drakaki A, Poultsides GA, Jaeger SA, et al. An HNF4alpha-miRNA inflammatory feedback circuit regulates hepatocellular oncogenesis. *Cell* 2011;147:1233-47.
 11. Kakoki M, Sullivan KA, Backus C, Hayes JM, Oh SS, Hua K, et al. Lack of both bradykinin B1 and B2 receptors enhances nephropathy, neuropathy, and bone mineral loss in Akita diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:10190-5.
 12. Kato M, Zhang J, Wang M, Lanting L, Yuan H, Rossi JJ, et al. MicroRNA-192 in diabetic kidney glomeruli and its function in TGF-beta-induced collagen expression via inhibition of E-box repressors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:3432-7.
 13. Wang Q, Wang Y, Minto AW, Wang J, Shi Q, Li X, et al. MicroRNA-377 is up-regulated and can lead to increased fibronectin production in diabetic nephropathy. *FASEB J* 2008;22:4126-35.
 14. Serino G, Sallustio F, Cox SN, Pesce F, Schena FP. Abnormal miR-148b expression promotes aberrant glycosylation of IgA1 in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:814-24.
 15. Putta S, Lanting L, Sun G, Lawson G, Kato M, Natarajan R. Inhibiting microRNA-192 ameliorates renal fibrosis in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:458-69.
 16. Kato M, Putta S, Wang M, Yuan H, Lanting L, Nair I, et al. TGF-beta activates Akt kinase through a microRNA-dependent amplifying circuit targeting PTEN. *Nat Cell Biol* 2009;11:881-9.
 17. Zhang Z, Peng H, Chen J, Chen X, Han F, Xu X, et al. MicroRNA-21 protects from mesangial cell proliferation induced by diabetic nephropathy in db/db mice. *FEBS Lett* 2009;583:2009-14.
 18. Ichii O, Otsuka S, Sasaki N, Namiki Y, Hashimoto Y, Kon Y. Altered expression of microRNA miR-146a correlates with the development of chronic renal inflammation. *Kidney Int* 2012;81:280-92.
 19. Macconi D, Tomasoni S, Romagnani P, Trionfini P, Sangalli F, Mazzinghi B, et al. MicroRNA-324-3p promotes renal fibrosis and is a target of ACE inhibition. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1496-505.
 20. Zhang N, Bevan MJ. Dicer controls CD8+ T-cell activation, migration, and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:21629-34.
 21. Dai Y, Huang YS, Tang M, Lv TY, Hu CX, Tan YH, et al. Microarray analysis of microRNA expression in peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2007;16:939-46.
 22. Zhao S, Wang Y, Liang Y, Zhao M, Long H, Ding S, et al. MicroRNA-126 regulates DNA methylation in CD4+ T cells and contributes to systemic lupus erythematosus by targeting DNA methyltransferase 1. *Arthritis Rheum* 2011;63:1376-86.
 23. Stagakis E, Bertias G, Verginis P, Nakou M, Hatzia Apostolou M, Kritikos H, et al. Identification of novel microRNA signatures linked to human lupus disease activity and pathogenesis: miR-21 regulates aberrant T cell responses through regulation of PDCD4 expression. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1496-506.
 24. Kim SW, Ramasamy K, Bouamar H, Lin AP, Jiang D, Aguiar RC. MicroRNAs miR-125a and miR-125b constitutively activate the NF-kappaB pathway by targeting the tumor necrosis factor alpha-induced protein 3 (TNFAIP3, A20). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:7865-70.
 25. Ma F, Liu X, Li D, Wang P, Li N, Lu L, et al. MicroRNA-466l upregulates IL-10 expression in TLR-triggered macrophages by antagonizing RNA-binding protein tristetraprolin-mediated IL-10 mRNA degradation. *J Immunol* 2010;184:6053-9.
 26. Tili E, Michaille JJ, Cimino A, Costinean S, Dumitru CD, Adair B, et al. Modulation of miR-155 and miR-125b levels following lipopolysaccharide/TNF-alpha stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock. *J Immunol* 2007;179:5082-9.
 27. Dai Y, Sui W, Lan H, Yan Q, Huang H, Huang Y. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in renal biopsies of lupus nephritis patients. *Rheumatol Int* 2009;29:749-54.
 28. Te JL, Dozmorov IM, Guthridge JM, Nguyen KL, Cavett JW, Kelly JA, et al. Identification of unique microRNA signature associated with lupus nephritis. *PLoS One* 2010;5:e10344.
 29. Lu J, Kwan BC, Lai FM, Tam LS, Li EK, Chow KM, et al. Glomerular and tubulointerstitial miR-638, miR-198 and miR-146a expression in lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)* 2012;17:346-51.
 30. Chafin CB, Regna NL, Dai R, Caudell DL, Reilly CM. MicroRNA-let-7a expression is increased in the mesangial cells of NZB/W mice and increases IL-6 production in vitro. *Autoimmunity* 2013;46:351-62.
 31. Zhou H, Hasni SA, Perez P, Tandon M, Jang SI, Zheng C, et al. miR-150 promotes renal fibrosis in lupus nephritis by downregulating SOCS1. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1073-87.

Ο ρόλος των εξωκυττάριων δικτύων ουδετερόφιλων (neutrophil extracellular traps- NETs) στην παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, σε ασθενείς και ζωικά πειραματικά πρότυπα της νόσου

Περίληψη

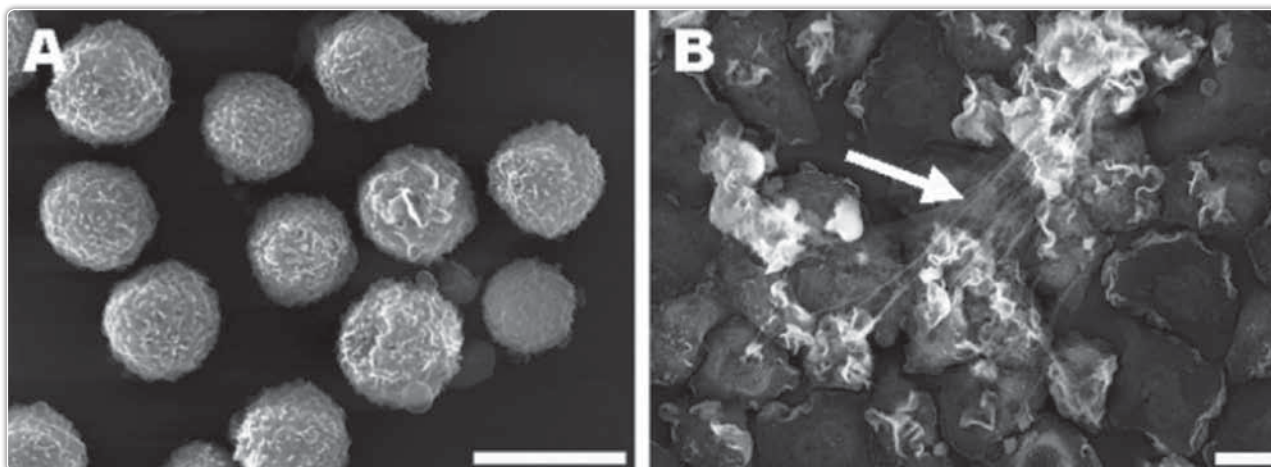
Τα ουδετερόφιλα βρίσκονται άφθονα στις αρθρώσεις ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και έχουν κύριο ρόλο στην πρόκληση φλεγμονής και στην καταστροφή του χόνδρου. Πρόσφατα περιγράφηκε ένας νέος αμυντικός μηχανισμός των ουδετερόφιλων, η δημιουργία των εξωκυττάριων δικτύων των ουδετερόφιλων (neutrophil extracellular traps/ NETs). Μετά από ενεργοποίησή τους τα ουδετερόφιλα σχηματίζουν εξωκυττάρια δίκτυα, που συντίθενται από μη-αναδιπλωμένη χρωματίνη σχηματίζοντας συμπλέγματα με ειδικές πρωτεΐνες προερχόμενες από τα οργανίδια των κυττάρων, όταν αυτά πεθάνουν. Έχει περιγραφεί ο ρόλος των NETs τόσο σε διάφορες λοιμώξεις, ως αμυντικός μηχανισμός, όσο και σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα, ως ενδεχόμενη πηγή έκθεσης διαφόρων αυτοαντιγόνων. Τα NETs μπορούν να δρουν ευεργετικά για τον ανθρώπινο οργανισμό υπό συγκεκριμένες συνθήκες (π.χ. περιορισμός μικροβίων) ωστόσο, μπορεί να έχουν καταστροφικά αποτελέσματα επάγοντας φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες απαντήσεις κάτω από άλλες συνθήκες. Ο έλεγχος της παραγωγής και αποδόμησης των NETs είναι σημαντικός για την αποτελεσματική δράση τους στις φλεγμονώδεις απαντήσεις. Έλεγχος του μηχανισμού δημιουργίας των NETs και τροποποίηση του, μπορεί να αποτελέσει νέο θεραπευτικό στόχο σε διάφορα νοσήματα.

Όροι Ευρετηρίου

ουδετερόφιλα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, εξωκυττάρια δίκτυα ουδετερόφιλων

ΕΜΦΥΤΗ ΑΝΟΣΙΑ, ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ ΚΑΙ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Τα ουδετερόφιλα είναι βασικά δραστικά κύτταρα της έμφυτης ανοσίας που συμμετέχουν στην πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού σε μικροβιακές λοιμώξεις. Ωριμάζουν στο μυελό των οστών και όταν διαφοροποιηθούν στο τελικό στάδιο απελευθερώνονται στην κυκλοφορία, όπου έχουν χρόνο ημιζωής μόνο μερικές ώρες. Σε φυσιολογικές συνθήκες, τα ουδετερόφιλα αποτελούν περίπου το 60% όλων των λευκοκυττάρων του ανθρώπου και τα περισσότερα προορίζονται να πεθάνουν χωρίς να εκτελέσουν τη λειτουργία τους. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της λοίμωξης τα ουδετερόφιλα είναι ένας από τους πρώτους κυτταρικούς τύπους που στρατολογούνται στα σημεία της φλεγμονής, με σημαντικό ρόλο την εξουδετέρωση των μικροοργανισμών. Τα ώριμα ουδετερόφιλα αφήνουν τον μυελό των οστών, μπαίνουν στην κυκλοφορία του αίματος και μεταναστεύουν στα σημεία της λοίμωξης. Είναι επίσης γνωστά ως πολυμορφοπύρνα κύτταρα ή κοκκιοκύτταρα λόγω της μορφολογίας και των χαρακτηριστικών χρωμάτωσής τους. Αυτά τα κύτταρα έχουν πολυάριθμα οργανίδια στο κυτταρόπλασμα τους, τα ειδικά λυσοσώματα, που περιέχουν υδρολάσες (acid hydrolases) και αντιμικροβιακά πεπτίδια. Χαρακτηρίζονται από την ικανότητα τους να δρουν ως φαγοκύτταρα, να απελευθερώνουν λυτικά ένζυμα από τα οργανίδια τους και να παράγουν ενεργά παράγωγα οξυγόνου (reactive oxygen intermediatesM (ROIs), καταπολεμώντας



εικόνα 1. Ανάλυση από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μη διεγερμένων και διεγερμένων ουδετερόφιλων. **A)** Τα μη διεγερμένα ουδετερόφιλα είναι σφαιρικά και χωρίς ίνες. **B)** Μετά από διέγερση με PMA (phorbol-myristate acetate) για 30 λεπτά τα ουδετερόφιλα χάνουν τη μορφολογία τους, γίνονται επίπεδα και σχηματίζουν ίνες από DNA και πρωτεΐνες ουδετρόφιλων (NETs, βέλος) (5).

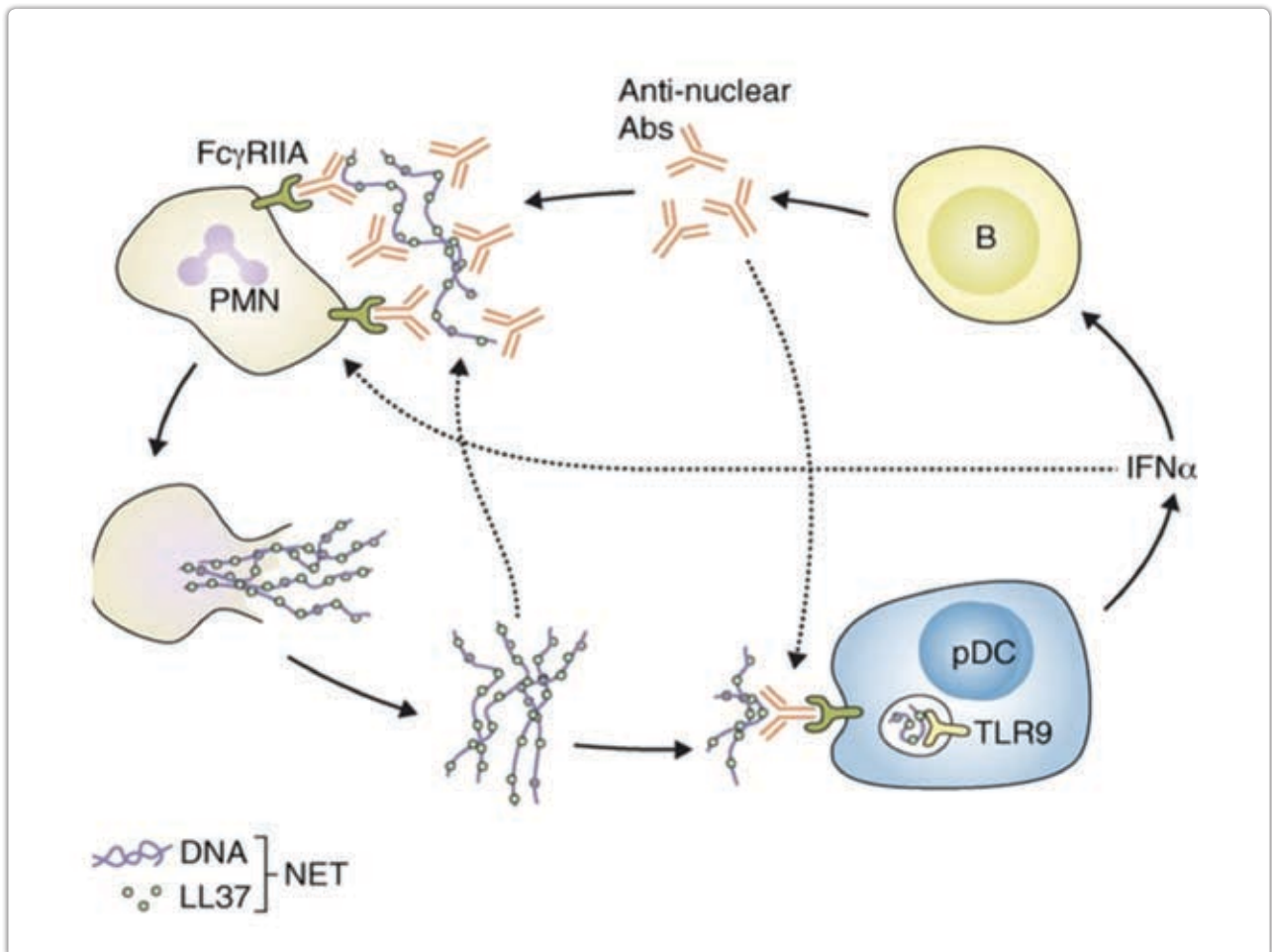
τα μικρόβια. Μετά την εκτέλεση της φαγοκυττάρωσης, τα ουδετερόφιλα πεθαίνουν με απόπτωση και απομακρύνονται από τα μακροφάγα, αποφεύγοντας έτσι την απελευθέρωση πρωτεϊνών που μπορεί να προκαλέσει την καταστροφή των ιστών.

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA) ωστόσο, τα ουδετερόφιλα είναι από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού (μαζί με δενδριτικά, μακροφάγα, T- και B-λεμφοκύτταρα) που διηθούν σημαντικά τον αρθρικό υμένα με ιδιαίτερη εντόπιση στο όριο του υπερτροφικού αρθρικού υμένα και του οστού συμμετέχοντας έτσι στην ιστική καταστροφή¹. Αποτελούν την πλειοψηφία των κυττάρων του αρθρικού υγρού της PA, είναι ενεργοποιημένα και συμμετέχουν στην καταστροφή του χόνδρου με απελευθέρωση πρωτεολυτικών ενζύμων, ROIs και φλεγμονωδών κυτταροκινών. Ο ρόλος τους στη παθογένεια της νόσου έχει επιβεβαιωθεί και σε πειραματικά πρότυπα PA. Χαρακτηριστικό είναι το πρότυπο αρθρίτιδας επαγόμενης μέσω μεταφοράς ορού από το διαγονιδιακό ποντίκι K/B X N, στο οποίο οι δέκτες του αρθριτογόνου ορού δεν αναπτύσσουν νόσο όταν απουσιάζουν τα ουδετερόφιλα². Αυξημένη απόπτωση των ουδετερόφιλων αναστέλλει τη συγκέντρωσή τους στην άρθρωση και την αρθρική καταστροφή. Ποντίκια με έλλειψη του μεταγραφικού παράγοντα Foxo3a (επαγωγή απόπτωσης) στα ουδετερόφιλα, δεν εμφανίζουν αρθρική διήθηση με πολυμορφοπύρνα και οι αρθρώσεις δεν καταστρέφονται στο ζωικό πρότυπο αρθρίτιδας που επάγεται από ανοσοσυμπλέγματα³. Μεταφορά φυσιολογικών ουδετερόφιλων στα Foxo3a^{-/-} ποντίκια είναι ικανή να επάγει αρθρίτιδα ξανά. Τεχνικές που αναστέλλουν την συγκέντρωση των πολυμορφοπύρνων στην άρθρωση, αναστέλλουν την φλεγμονώδη

αρθρίτιδα στο ζωικό πρότυπο αρθρίτιδας επαγόμενης από κολλαγόνο (collagen-induced arthritis-CIA) και αναδεικνύουν την σημασία τους στην φλεγμονώδη αντίδραση στη PA⁴.

«NETs» (neutrophil extracellular traps)

Πρόσφατα περιγράφηκε ένας νέος αντιμικροβιακός μηχανισμός των ουδετερόφιλων. Μετά από ενεργοποίησή τους (IL-18, LPS, βακτήρια, μύκητες ή ενεργοποιημένα αιμοπετάλια) απελευθερώνουν εξωκυττάρια παγίδες ή δίκτυα (NETs, neutrophil extracellular traps). Τα NETs είναι εξωκυττάρια δομές που συντίθενται από μη-αναδιπλωμένη χρωματίνη σχηματίζοντας συμπλέγματα με ειδικές πρωτεΐνες από τα οργανίδια των ουδετερόφιλων (εικόνα 1), και σχετίζονται συνήθως με κυτταρικό θάνατο. Η χρωματίνη αποτελεί το κύριο συστατικό αυτών των δομών αφού έχει δείξει ότι τα NETs μπορούν να χάσουν τη δομή τους από ένζυμα που διασπούν το DNA (DNάσες), αλλά όχι από πρωτεάσες⁵. Στο μονοπάτι ενεργοποίησης των NETs μπορεί να συμμετέχουν διάφοροι υποδοχείς όπως οι TLRs, υποδοχείς κυτταροκινών και υποδοχείς των ανοσοσφαιρινών (Fc υποδοχείς). Συνήθως απαιτείται ταυτόχρονη ενεργοποίηση διαφόρων υποδοχέων, ώστε να δημιουργηθούν αποτελεσματικά τα NETs. Αυτό το κυτταρικό πρόγραμμα θανάτου είναι διαφορετικό από την απόπτωση και τη νέκρωση και εξαρτάται από τη δημιουργία ενεργών ριζών οξυγόνου (ROS) μέσω της NADPH οξειδάσης και την ενεργοποίηση της αυτοφαγίας⁶. Σε μια λοίμωξη, η δημιουργία ROS μπορεί να συμβάλει στα δυσάκλουθα αντιμικροβιακά μονοπάτια: θανάτωση από ζωντανά ουδετερόφιλα μέσω φαγοκυττάρωσης και θανάτωση μέσω NET

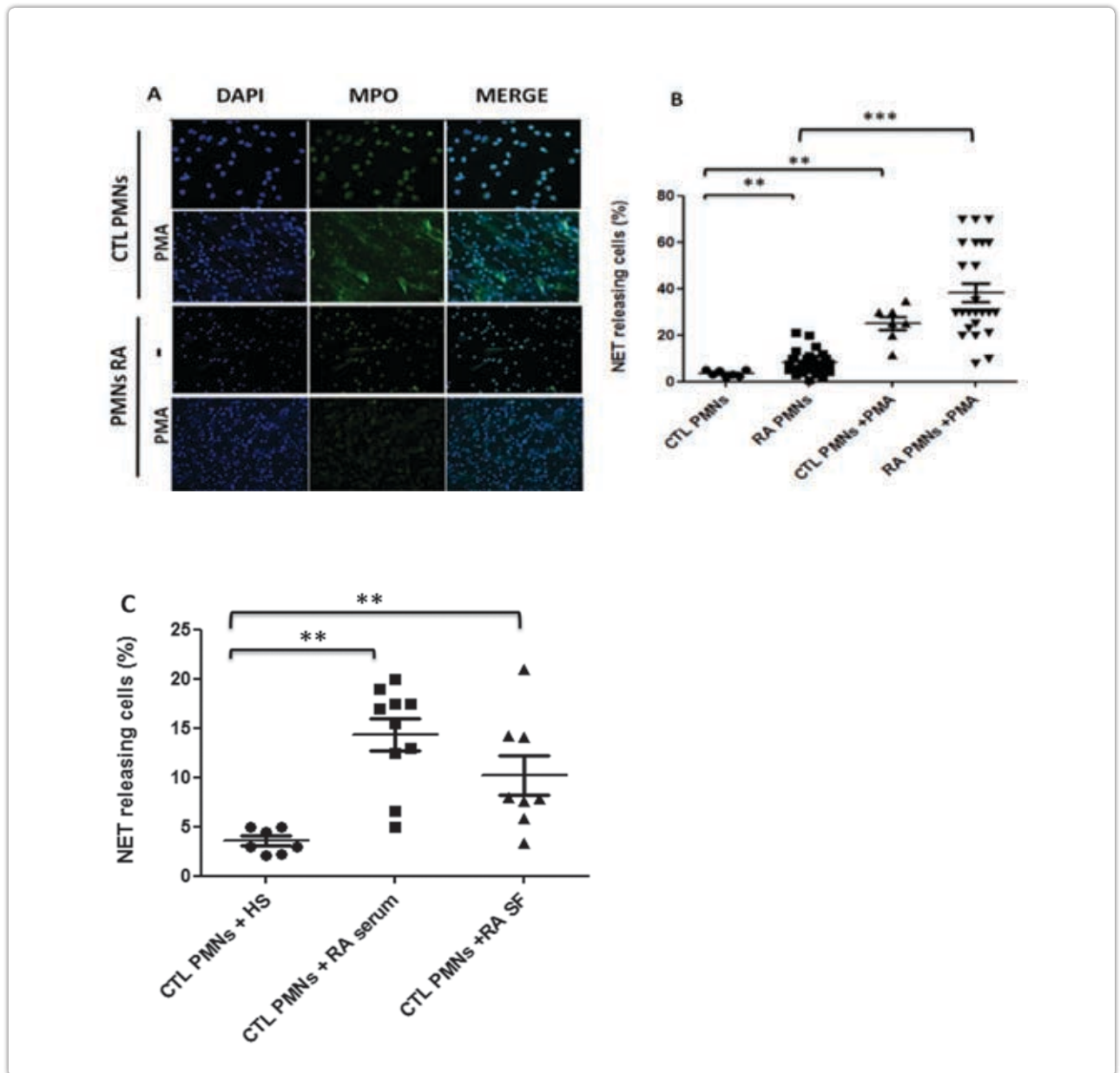


εικόνα 2. Αλληλεπίδραση ουδετερόφιλων και NETs με άλλα κύτταρα του ανοσοβιολογικού συστήματος σε ασθενείς με ΣΕΛ. Τα ουδετερόφιλα ασθενών με ΣΕΛ σχηματίζουν NETs, τα οποία περιέχουν DNA σε σύμπλεγμα με το πεπτιδίνο LL37. Έτσι, ενεργοποιούν τα pDCs μέσω του TLR9 μονοπατιού και παράγουν ιντερφερόνη τύπου I. Αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση B κυττάρων που παράγουν αυτοαντισώματα ενάντια στο DNA και στα αντιμικροβιακά πεπτίδια τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν σε περαιτέρω ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων απελευθερώνοντας περισσότερα NETs¹⁷.

μετά από καταστροφή των ουδετερόφιλων. Έχει δείξει *in vitro* ότι στα πρώτα 60 λεπτά η φαγοκύτωση είναι η κύρια διαδικασία για να θανατωθούν οι μικροοργανισμοί, ενώ 2 ώρες μετά την ενεργοποίηση, η φαγοκυτταρική τους ικανότητα περιορίζεται και αρχίζει ο δεύτερος μηχανισμός που καταλήγει στη δημιουργία αντιμικροβιακών NETs στον εξωκυττάριο χώρο⁷. Η δημιουργία των NETs χαρακτηρίζεται από κιτρολλινοποίηση των ιστών, αποσυσπείρωση της χρωματίνης, αποδιάταξη των μεμβρανών (πυρήνα και οργανιδίων) και κυτταρόλυση. Η

πλειοψηφία των ουδετερόφιλων στην κυκλοφορία είναι ικανά να επάγουν τα NETs⁷. Έχει δείξει ότι η δημιουργία NETs είναι το τελικό βήμα σε ένα πρόγραμμα ενεργού κυτταρικού θανάτου και ότι τα NETs απελευθερώνονται τη στιγμή που ένα ενεργοποιημένο ουδετερόφιλο πεθαίνει⁷.

Τα NETs συμμετέχουν στον έλεγχο των λοιμώξεων είτε σκοτώνοντας είτε εμποδίζοντας διαφορετικά είδη gram-θετικών και gram-αρνητικών βακτηρίων, μυκήτων και ιών. Παράλληλα, υπάρχουν έρευνες που δείχνουν ότι τα NETs περιορίζονται



εικόνα 3. Α) Ανοσοφθορισμός για NETs σε υγιή (CTL PMNs) και ουδετερόφιλα ασθενών με PA (PMNs RA). PMA (phorbol-myristate acetate) χρησιμοποιήθηκε για τη διέγερση των ουδετερόφιλων και την μέγιστη απελευθέρωση των εξωκυττάρων δικτύων (θετικό control). Πραγματοποιήθηκε χρώση με DAPI (6-Diamidino-2-phenylindole dihydrochloride) για το DNA και MPO για τη μυελοπεροξειδάση. Β) Αυξημένα ποσοστά σχηματισμού NETs σε ασθενείς με PA σε σύγκριση με υγιείς δότες. Γ) Αύξηση στα ποσοστά δημιουργίας NETs μετά από την επίδραση ορού ή αρθρικού υγρού ασθενών με PA σε σύγκριση με την επίδραση του φυσιολογικού ορού. Το ποσοστό απελευθέρωσης των NETs καθορίστηκε εξετάζοντας 200 κύτταρα ανα δείγμα από δύο ανεξάρτητους παρατηρητές. * P<0.05.

σε συγκεκριμένα μικρόβια. Για παράδειγμα, τα NETs αποτελούν ιδανική στρατηγική για την εξουδετέρωση των υφών του μύκητα λόγω του μεγάλου μεγέθους τους που αποκλείει την φαγοκύττωσή τους. Έναντι των βακτηρίων τα NETs μπορούν να δρουν σαν φυσικά εμπόδια για να αποφευχθεί η εξάπλωση τους και τους ασκούν μια επιλεκτική πίεση ώστε να αντιμετωπίζουν αυτό το εμπόδιο. Τα βακτήρια έχουν βρει τρόπους να αντιμετωπίζουν την παγίδα των NETs εκκρίνοντας παράγοντες που εξουδετερώνουν συστατικά των NETs ή παράγοντας Dnάσες. Παράδειγμα αποτελεί ο παράγοντας M1 που εκκρίνεται από το στέλεχος *Streptococcus pyogenes* και εξουδετερώνει το πεπτιδίο LL37 που απελευθερώνεται από τα NETs⁸.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ NETs ΣΤΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Τα NETs έχουν αντιμικροβιακή δράση διότι παρέχουν μια υψηλή τοπική συγκέντρωση αντιμικροβιακών μορίων που σκοτώνουν τα μικρόβια αποτελεσματικά. Ωστόσο, πολλές από τις πρωτεΐνες που εκφράζονται στα NETs και συνδέονται στα ινίδια χρωματίνης είναι δυννητικά αυτοαντιγόνα, συμπεριλαμβανομένων των κιτρουλλινοποιημένων ιστονών (citruillinated histones) και διαφόρων πρωτεϊνών και/ή ενζύμων όπως η cathelicidin LL-37, ελαστάση (neutrophil elastase) και μυελοπεροξειδάση (MPO)⁹. Αν και η αντιμικροβιακή λειτουργία των NETs είναι σημαντική, ο σχηματισμός τους σε λάθος χρόνο, σε λάθος μέρος και σε λάθος ποσότητα μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στον ξενιστή. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν τη συμμετοχή των NETs στην επαγωγή αυτοανόσων νοσημάτων διότι, με το σχηματισμό των δικτύων είναι εφικτή η έκθεση-εξωτερίκευση αυτοαντιγόνων και DNA, σε κύτταρα της ειδικής και της έμφυτης ανοσίας. Δεδομένα στηρίζουν τη συμμετοχή των NETs στη παθογένεια αυτοανόσων νοσημάτων όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ), η PA και οι συστηματικές αγγειίτιδες.

Αναφορικά με το ΣΕΛ, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι είναι δυνατή η απελευθέρωση αυτοαντιγόνων που σχετίζονται με το νόσημα στα NETs, η οποία θα μπορούσε να προάγει τις φλεγμονώδεις απαντήσεις αλλά και το σχηματισμό αυτοαντισωμάτων *in vivo*. Ειδικότερα, αυξημένη απελευθέρωση LL-37 από τα NETs μπορεί να προάγει αυξημένες φλεγμονώδεις αποκρίσεις στα όργανα των ασθενών με ΣΕΛ (εικόνα 2)¹⁰. Το αντιμικροβιακό πεπτιδίο LL-37 συμμετέχει σε πολλές σημαντικές ανοσοβιολογικές λειτουργίες όπως στη χημειοταξία και στην απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών από τα επιθηλιακά κύτταρα. Γενικότερα, όλες οι πρωτεάσες σερίνης των οργανιδίων των ουδετερόφιλων (CTSG, proteinase 3 and neutrophil elastase) έχουν εμπλακεί στην ενεργοποίηση των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο TNFα και η IL-1β. Συγκεκριμένα, η αυξημένη έκθεση των ουδετερόφιλων στην εξωκυττάρια ελαστάση μέσω σχηματισμού των NET σε ασθενείς με ΣΕΛ θα μπορούσε να αυξήσει τη σύνθεση της IL-8 μέσω

TLR4 καταλήγοντας σε μεγαλύτερη ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και ιστική καταστροφή.

Επίσης, έχει βρεθεί ότι η απελευθέρωση του LL-37 και της HMGB1 διευκολύνει την πρόσληψη και την αναγνώριση του DNA από τα πλασμακυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα (plasmacytoid dendritic cells- pDCs) τα οποία και ενεργοποιούνται¹¹. Εξάλλου, πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι τα NETs μπορούν να καταστρέψουν το ενδοθήλιο και να προάγουν τη θρόμβωση^{12,13}, και είναι γνωστό ότι ασθενείς με ΣΕΛ χαρακτηρίζονται τόσο από δυσλειτουργία του ενδοθηλίου αλλά και από θρομβωτική διάθεση.

Στοιχεία δείχνουν την εμπλοκή των NETs και σε άλλες αυτοάνοσες ασθένειες, όπως οι συστηματικές αγγειίτιδες μικρών αγγείων (small-vessel vasculitis- SVV). Η παθογένεια σε αυτές τις αγγειίτιδες, είναι γνωστό ότι συνδέεται με αυτοαντισώματα που δημιουργούνται έναντι ενδοκυττάρων πρωτεϊνών των ουδετερόφιλων (antineutrophil cytoplasm autoantibodies- ANCA). *In vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι τα αυτοαντισώματα αυτά, ενεργοποιούν περαιτέρω τα ήδη ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα, καταλήγοντας στη δημιουργία NETs, διαδικασία που εξαρτάται από την παραγωγή ROS. Με τη δημιουργία NETs απελευθερώνονται αυτοαντιγόνα (proteinase 3-PR3, MPO και το πεπτιδίο LL37) που μπορεί να εντείνουν την παραγωγή αυτοαντισωμάτων αλλά και να ενεργοποιήσουν pDCs και αυτοδραστικά B-κύτταρα. Συστατικά των NETs έχουν βρεθεί επίσης σε βιοψίες νεφρού από ασθενείς με συστηματική αγγειίτιδα. Τα ανωτέρω υποστηρίζονται και από δεδομένα σε ζωικά πειραματικά πρότυπα της ασθένειας¹⁴. Τέλος, τα ουδετερόφιλα μπορούν να εξωτερικεύουν την IL-17 μέσω των NETs στα κύτταρα του δέρματος και στο περιφερικό αίμα των ασθενών με ψωρίαση¹⁵.

NETs ΚΑΙ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Τα παραπάνω στοιχεία δείχνουν τον ενδεχόμενο ρόλο των NETs που απελευθερώνονται από τα ουδετερόφιλα στην παθογένεια του ΣΕΛ, της ψωρίασης και των συστηματικών αγγειίτιδων. Δεδομένου ότι η PA είναι μια συστηματική αυτοάνοση, χρόνια φλεγμονώδης νόσος στην οποία η έμφυτη ανοσία έχει σημαντικό ρόλο πιστεύουμε ότι η μελέτη των NETs είναι σημαντική. Πρόσφατα δεδομένα έδειξαν ότι τα NETs βρίσκονται άφθονα στο αρθρικό υγρό και το δέρμα ασθενών με PA¹⁶. Επιπλέον, μέσω των NETs ελευθερώνεται κιτρουλλινοποιημένη βιμεντίνη (συστατικό του κυτταροσκελετού) η οποία διεγείρει το σχηματισμό αυτοαντισωμάτων έναντι αυτής, σχηματίζοντας έτσι περισσότερα NETs. Έχει αναφερθεί διαφορετική πεπτιδική σύνθεση των NETs ανάλογα με το ερέθισμα που προκαλεί τον σχηματισμό τους¹⁶.

Προκαταρκτικά δεδομένα από το εργαστήριο μας υποστηρίζουν τον αυξημένο σχηματισμό NETs σε ασθενείς με ρευματοειδή

αρθρίτιδα (PA) (εικόνα 3). Επιπλέον, χρησιμοποιώντας τον ορό και το αρθρικό υγρό από ασθενείς με PA για τη διέγερση υγιών ουδετερόφιλων βρέθηκε αυξημένη παραγωγή εξωκυττάρων δικτύων συγκριτικά με τη χρήση φυσιολογικού ορού.

Τα παραπάνω δείχνουν ότι στο φλεγμονώδες περιβάλλον της PA υπάρχουν ικανοί επαγωγείς των NETs οι οποίοι είναι λειτουργικοί καθώς και η επαγωγή διαφόρων ανοσοβιολογικών αποκρίσεων μέσω των NETs. Η μελέτη του φαινομένου αναδεικνύεται σημαντική στην παθογένεια της νόσου.

Συμπερασματικά, η δημιουργία των NETs φαίνεται να σχετίζεται τόσο με την απάντηση του οργανισμού σε λοιμώξεις όσο και με την παθογένεια αυτοανόσων νοσημάτων. Αν και αρκετά δεδομένα υπάρχουν για την συμμετοχή τους στη φλεγμονώδη απάντηση αλλά και συμμετοχή στην επαγωγή αυτοανοσίας στα χρόνια ρευματικά νοσήματα, ωστόσο υπάρχουν σημαντικά κενά που μένουν αναπάντητα. Διερεύνηση των μονοπατιών που επάγουν τα NETs και που ρυθμίζουν την κάθαρσή τους, όπως και η μελέτη των μηχανισμών επαγωγής αυτοανοσίας (ενεργοποίηση δένδριτικών κυττάρων, T- και B-λεμφοκυττάρων) από τα NETs είναι σημαντικά πεδία μελέτης. Απώτερος στόχος είναι η δυνατότητα τροποποίησης της «νέτωσης» με σκοπό τη θεραπευτική παρέμβαση στα αυτοάνοσα νοσήματα.

abstract

Neutrophils are abundant cells in joints of patients with rheumatoid arthritis with a key role in inflammation and cartilage damage. Recently, it has been described a cell death-dependent defense mechanism called, neutrophil extracellular traps (NETs). Upon triggering, neutrophils form extracellular traps which are composed of decondensed chromatin complexed with antimicrobial proteins derived from neutrophil granules. It has been found that, NETs are a potent neutrophil defense mechanism against infectious diseases. However, defects and dysregulation of this process can lead to autoimmune conditions. NETs can expose a range of autoantigens that may promote the production of autoantibodies. NETs are beneficial in certain conditions and have detrimental effects in others. Understanding the mechanisms of regulation of NETs release and clearance, may pave the way for the development of new therapeutics for different diseases.

Key words

neutrophils, rheumatoid arthritis, neutrophil extracellular traps

Βιβλιογραφία

1. Edwards SW, Hallett MB. Seeing the wood for the trees: the forgotten role of neutrophils in rheumatoid arthritis. *Immunol Today* 1997;18:320-4.
2. Wipke BT, Allen PM. Essential role of neutrophils in the initiation and progression of a murine model of rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2001;167:1601-8.
3. Jonsson H, Allen P, Peng SL. Inflammatory arthritis requires Foxo3a to prevent Fas ligand-induced neutrophil apoptosis. *Nat Med* 2005;11:666-71.
4. Raichel L, Berger S, Hadad N, Kachko L, Karter M, Szaingurten-Solodkin I, et al. Reduction of cPLA2alpha overexpression: an efficient anti-inflammatory therapy for collagen-induced arthritis. *Eur J Immunol* 2008;38:2905-15.
5. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science* 2004;303:1532-5.
6. Brinkmann V, Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. *Nat Rev Microbiol* 2007;5:577-82.
7. 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.
8. Lauth X, von Köckritz-Blickwede M, McNamara CW, Myskowski S, Zinkernagel AS, Beall B, et al. M1 protein allows group A streptococcal survival in phagocyte extracellular traps through cathelicidin inhibition. *Innate Immun* 2009;1:202-214.
9. Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, Hurwitz R, Schulze I, Wahn V, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol* 2007;176:231-41.
10. Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, Hodgins JB, Khandpur R, Lin AM, et al. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2011;187:538-52.
11. 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.
12. Gupta AK, Joshi MB, Philippova M, Erne P, Hasler P, Hahn S, et al. Activated endothelial cells induce neutrophil extracellular traps and are susceptible to NETosis-mediated cell death. *FEBS Lett* 2010;584:3193-7.
13. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD Jr, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:15880-5.
14. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönerner U, Back W, Gross WL, Werb Z, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med* 2009;15:623-5.
15. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol* 2011;187:490-500.
16. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, Gizinski A, Yalavarthi S, Knight JS, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in Rheumatoid Arthritis. *Sci Transl Med* 2013;5:178ra40.
17. Mitsai A. Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond. *J Exp Med* 2013;210:1283-99.

ΜΕΝΕΛΑΟΣ ΜΑΝΟΥΣΑΚΗΣ, MD, PhD¹ / ΑΙΓΛΗ ΒΑΚΡΑΚΟΥ, MD² / ΕΥΣΤΑΘΙΑ ΚΑΨΟΓΕΩΡΓΟΥ, PhD³ / ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΑΪΔΙΝΗΣ, PhD⁴ / ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΧΑΡΟΚΟΠΟΣ⁵ / ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ, MD, FACP, FRCP(hc)⁶

¹ Αναπληρωτής καθηγητής Ρευματολογίας - Ανοσολογίας, Παθολογική Φυσιολογία, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών. ² Παθολογική Φυσιολογία, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών. ³ Επίκουρη Καθηγήτρια Ανοσολογίας, Παθολογική Φυσιολογία, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών. ⁴ Ερευνητής Β', Ινστιτούτο Ανοσολογίας, Ερευνητικό Κέντρο Βιοϊατρικών Επιστημών «Αλέξανδρος Φλέμιγκ» ⁵ Μοριακός Βιολόγος, Υπεύθυνος Λειτουργίας της Μονάδας Γονιδιακής Έκφρασης και Μικροσυστοιχιών, Ινστιτούτο Ανοσολογίας, Ερευνητικό Κέντρο Βιοϊατρικών Επιστημών «Αλέξανδρος Φλέμιγκ». ⁶ Master AC, Ομότιμος Καθηγητής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Προέλευση: Εργαστήριο Κυτταρικής και Μοριακής Ανοσολογίας, Παθολογική Φυσιολογία, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών.

Συγκριτική ανάλυση του πρότυπου γονιδιακής έκφρασης (mRNA microarrays) σε καλλιεργημένα επιθηλιακά κύτταρα σιελογόνων αδένων ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren και μαρτύρων με μη-ειδική σιελαδενίτιδα

Περίληψη

Σκοπός: Από 20ετίας περίπου, η ανάπτυξη και χρησιμοποίηση μιας ειδικής και επαναλήψιμης τεχνικής στο εργαστήριο μας για την μακρόχρονη καλλιέργεια μη-νεοπλαστικών επιθηλιακών κυττάρων των σιελογόνων αδένων (ΕΚΣΑ) επέτρεψε την μελέτη της φυσιολογίας των κυττάρων αυτών, καθώς και την ανάδειξη του σημαντικού ρόλου που αυτά κατέχουν στην παθογένεια του συνδρόμου Sjögren (ΣΣ ή αυτοάνοση επιθηλίτιδα). Ειδικότερα, μεταξύ άλλων, η παράλληλη μελέτη των ΕΚΣΑ ασθενών με ΣΣ και μαρτύρων έχει υποδείξει ότι τα κύτταρα των ασθενών με ΣΣ χαρακτηρίζονται από ενδογενή ενεργοποίηση, δεδομένου ότι εμφανίζουν αυθόρμητα φαινοτυπικές διαφοροποιήσεις (στην έκφραση μορίων και λειτουργία) που συνήθως ανευρίσκονται σε ενεργοποιημένα κύτταρα. Η παρούσα ερευνητική εργασία, αποσκοπεί στην διερεύνηση του εύρους, της φύσεως και της σημασίας του φαινομένου της ενδογενούς επιθηλιακής ενεργοποίησης, η οποία χαρακτηρίζει τους ασθενείς με ΣΣ, με την ανάλυση του πρότυπου γονιδιακής έκφρασης (μικροσυστοιχίες mRNA, mRNA microarrays) των καλλιεργημένων ΕΚΣΑ.

Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε απομόνωση ολικού RNA από τα ΕΚΣΑ 10 ασθενών με ΣΣ (ΣΣ-ΕΚΣΑ) και 10 μαρτύρων-νόσου (ασθενείς με μη-ειδική σιελαδενίτιδα). Τα δείγματα αναλύθηκαν με τη χρήση της τεχνολογίας μικροσυστοιχιών mRNA Affymetrix (ανίχνευση και ανάλυση έκφρασης 28.869 γονιδίων), ενώ η επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με ειδικά λογισμικά (Ingenuity Pathway και Interferome database).

Αποτελέσματα: Η ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης των ΕΚΣΑ αποκάλυψε την διαφορική έκφραση 293 συνολικά γονιδίων στα ΣΣ-ΕΚΣΑ σε σύγκριση με τα ΕΚΣΑ των μαρτύρων-νόσου. Από το σύνολο αυτό των γονιδίων στα ΣΣ-ΕΚΣΑ, 201 ανευρέθηκαν υπερ-εκφρασμένα και 92 υπο-εκφρασμένα ($p < 0.05$). Στα ΣΣ-ΕΚΣΑ τα διαφορικά εκφραζόμενα γονίδια συμμετέχουν στην σηματοδότηση μονοπατιών με ιδιαίτερο ανοσολογικό ενδιαφέρον όπως NF-κB, JAK/STAT, interferon καθώς και σε βιολογικές διεργασίες, όπως Xenobiotic, Fatty Acid Metabolism, FXR/RXR activation και Acute Phase Response.

Συμπέρασμα: Τα ερευνητικά αποτελέσματα της παρούσας μελέτης διευρύνουν τις γνώσεις μας για την φύση του φαινομένου της ενδογενούς επιθηλιακής ενεργοποίησης στους ασθενείς με ΣΣ και αναδεικνύουν για πρώτη φορά απορρυθμισμένα γονίδια, τα οποία είναι πιθανόν να αποτελέσουν βιοδείκτες βαρύτητας της νόσου και ειδικό θεραπευτικό στόχο.

Όροι Ευρετηρίου

σύνδρομο Sjögren, επιθηλιακά κύτταρα σιελογόνων αδένων, μικροσυστοιχίες

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren (ΣΣ ή αυτοάνοση επιθηλίτιδα) είναι μία χρόνια αυτοάνοση εξωκρινοπάθεια, η οποία χαρακτηρίζεται από χρόνια δυσλειτουργία και καταστροφή των εξωκρινών αδένων (κυρίως των σιελογόνων και δακρυϊκών αδένων). Πολλαπλές κλινικοπαθολογικές και εργαστηριακές μελέτες έχουν υποδείξει τον σημαντικό ρόλο των επιθηλιακών κυττάρων στην παθογένεια του ΣΣ. Μάλιστα, σε προηγούμενες μελέτες του εργαστηρίου, χρησιμοποιώντας ένα επαναλήψιμο σύστημα μακρόχρονης καλλιέργειας ΕΚΣΑ, έχουμε διαπιστώσει ότι μη-νεοπλαστικές σειρές επιθηλιακών κύτταρων των σιελογόνων αδένων (ΕΚΣΑ) οι οποίες προέρχονται από ασθενείς με ΣΣ (ΣΣ-ΕΚΣΑ) εμφανίζουν σημαντικά αυξημένη αυθόρμητη έκφραση ποικίλων φλεγμονωδών (pro-inflammatory) μορίων, σε σύγκριση με αντίστοιχες κυτταρικές σειρές οι οποίες προέρχονται από ασθενείς με μη-ειδική σιελαδενίτιδα (μάρτυρες-νόσου), οι οποίοι δεν πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια του ΣΣ. Η διαταραχή αυτή πιθανότατα οφείλεται σε ενδογενή ενεργοποίηση, η οποία μάλιστα εξηγεί την χρόνια φλεγμονώδη αυτοάνοση λεμφοεπιθηλιακή βλάβη, η οποία χαρακτηρίζει τους επιθηλιακούς ιστούς των ασθενών με ΣΣ (γνωστή και ως αυτοάνοση επιθηλίτιδα).

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

Σε συγκριτικές μελέτες ασθενών με ΣΣ και ασθενών με μη-ειδική σιελαδενίτιδα (μάρτυρες-νόσου, οι οποίοι δεν εκπληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια του ΣΣ), πολλαπλές μελέτες από το τμήμα έχουν υποδείξει ότι τα ΕΚΣΑ εμπλέκονται στην ανοσολογική λειτουργία, όπως καταδεικνύεται από την ικανότητά τους να εκφράζουν αυθόρμητα ή μετά από ερεθισμό ποικίλα λειτουργικά ανοσοδραστικά μόρια, όπως μόρια αντιγονικής παρουσίασης, προσκολλητικά μόρια, συνενεργοποιητικά μόρια, καθώς και κυτταροκίνες και χημειοκίνες που εμπλέκονται στην προσέλκυση, ενεργοποίηση και διαφοροποίηση ποικίλων τύπων ανοσοκυττάρων¹⁻⁵. Επίσης, προηγούμενες μελέτες του εργαστηρίου μας έχουν αναδείξει σημαντικές λειτουργικές διαταραχές στα ΣΣ-ΕΚΣΑ. Για παράδειγμα, τα ΣΣ-ΕΚΣΑ σε σύγκριση με τα ΕΚΣΑ μαρτύρων-νόσου εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία σε απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος) που επάγεται από την ενεργοποίηση του υποδοχέα TLR-3⁶, χαμηλότερη ανταπόκριση στις αντιφλεγμονώδεις δράσεις των οιστρογόνων⁷ και παρέχουν μηνύματα συνδιέγερσης στα T-λεμφοκύτταρα μέσω των μορίων B7.2 που εκφράζουν στην επιφάνεια τους⁸. Έτσι, στην πάθηση αυτή, τα επιθηλιακά κύτταρα των σιελογόνων αδένων αποτελούν τον

στόχο αλλά και τον επαγώγο των φλεγμονωδών αποκρίσεων.

Τα συστηματικά αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα, όπως το ΣΣ, χαρακτηρίζονται από την περίπλοκη αλληλεπίδραση ποικίλων παραγόντων. Εκατοντάδες και πλέον γονίδια βρίσκονται πίσω από την ανομοιογένεια των συστηματικών εκδηλώσεων της νόσου και η υπερέκφραση ή καταστολή της έκφρασης συγκεκριμένων γονιδίων διαμορφώνουν ένα ιδιαίζον πρότυπο γονιδιακής έκφρασης. Στο πλαίσιο αυτό, έχουν πρόσφατα επιχειρηθεί μελέτες με υλικό από ασθενείς με ΣΣ, με την χρήση της τεχνολογίας των μικροσυστοιχιών mRNA. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες συμπεριλαμβάνουν αναλύσεις σε δείγματα ολικού σιελογόνου αδένου⁹⁻¹² ενώ άλλες αφορούν δείγματα σιέλου ασθενών με ΣΣ¹³, περιφερικό αίμα¹⁴ και εμπλουτισμένα κλάσματα επιθηλιακών κυττάρων¹⁵. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η χρησιμοποίηση δειγμάτων RNA από το σύνολο σιελογόνων αδένων ή ακόμα και εμπλουτισμένων κλασμάτων επιθηλιακών στις προηγούμενες μελέτες ανάλυσης δεν μπορεί να αποδώσει ακριβή πληροφορία σχετικά με την φύση της κατάστασης ενδογενούς ενεργοποίησης των επιθηλιακών κυττάρων των ασθενών με ΣΣ, δεδομένου ότι οι ενδεχόμενες προσμίξεις διηθούντων φλεγμονωδών κυττάρων, τα οποία κατακλύζουν τους προσβεβλημένους αδενικούς ιστούς των ασθενών, προφανώς συνεισφέρουν στο πρότυπο γονιδιακής έκφρασης, το οποίο ανιχνεύεται.

ΣΚΟΠΟΣ

Η παρούσα ερευνητική εργασία, αποσκοπεί στην διερεύνηση του εύρους, της φύσης και της σημασίας του φαινόμένου της ενδογενούς επιθηλιακής ενεργοποίησης, η οποία χαρακτηρίζει τους ασθενείς με ΣΣ με την ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης σε δείγματα καλλιεργημένων ΕΚΣΑ. Χρησιμοποιήθηκαν μακρόχρονα καλλιεργημένες μη-νεοπλαστικές σειρές ΕΚΣΑ από 10 ασθενείς με ΣΣ και από 10 μάρτυρες-νόσου (ασθενείς με μη-ειδική σιελαδενίτιδα), οι οποίες με βάση τον παραπάνω πειραματικό σχεδιασμό, είναι απαλλαγμένες από προσμίξεις διηθούντων φλεγμονωδών ή άλλων κυττάρων και έτσι τα αποτελέσματα αποκαλύπτουν αποκλειστικά τα δεδομένα έκφρασης γονιδίων των επιθηλιακών κυττάρων.

Συνοπτικά, οι στόχοι της παρούσας μελέτης είναι:

1. Η διερεύνηση της διαφοροποίησης μεταξύ των ΣΣ-ΕΚΣΑ και των ΕΚΣΑ μαρτύρων-νόσου, με την συγκριτική ανάλυση του ολοκληρωμένου πρότυπου της γονιδιακής τους έκφρασης (μικροσυστοιχιές mRNA, affymetrix microarrays, η οποία αφορά την ανάλυση 28.869 γονιδίων).

πίνακας 1. Επιλεγμένα γονίδια που ανευρέθηκαν υπερ-εκφρασμένα ή υπο-εκφρασμένα στα ΣΣ-ΕΚΣΑ σε σύγκριση με τα ΕΚΣΑ των μαρτύρων-νόσου, όπως διαπιστώθηκε από την ανάλυση του συνόλου των γονιδίων τους με την βοήθεια των μικροσυστοιχιών. Με κόκκινο σημειώνονται τα γονίδια που ανευρέθηκαν υπερ-εκφρασμένα, ενώ με πράσινο τα υπο-εκφρασμένα.

Σύμβολο γονιδίου	Όνομα γονιδίου	Βαθμός μεταβολής στα ΣΣ-ΕΚΣΑ vs ΕΚΣΑ μαρτύρων-νόσου	p- value
VCAN	versican	6,97	0.004
APOD	apolipoprotein D	3,8	0.0021
THBS1	thrombospondin 1	2,83	0.01
SYT14	synaptotagmin XIV	2,8	0.004
ETV45	Ets variant gene 5 (ets-related molecule)	2,4	0.003
PYCARD	PYD and CARD domain containing (ASC coding gene)	1,62	0.01
STAT4	signal transducer and activator of transcription 4	1,78	0.003
KRT13	keratin 13	-4,29	0.01
ID1	inhibitor of DNA binding 1, dominant negative helix-loop-helix protein	-3,04	0.03
FOS	v-fos FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog	-2,39	0.0001
JUNB	jun B proto-oncogene	-1,64	0.0001
SOCS3	suppressor of cytokine signaling 3	-1,59	0.01

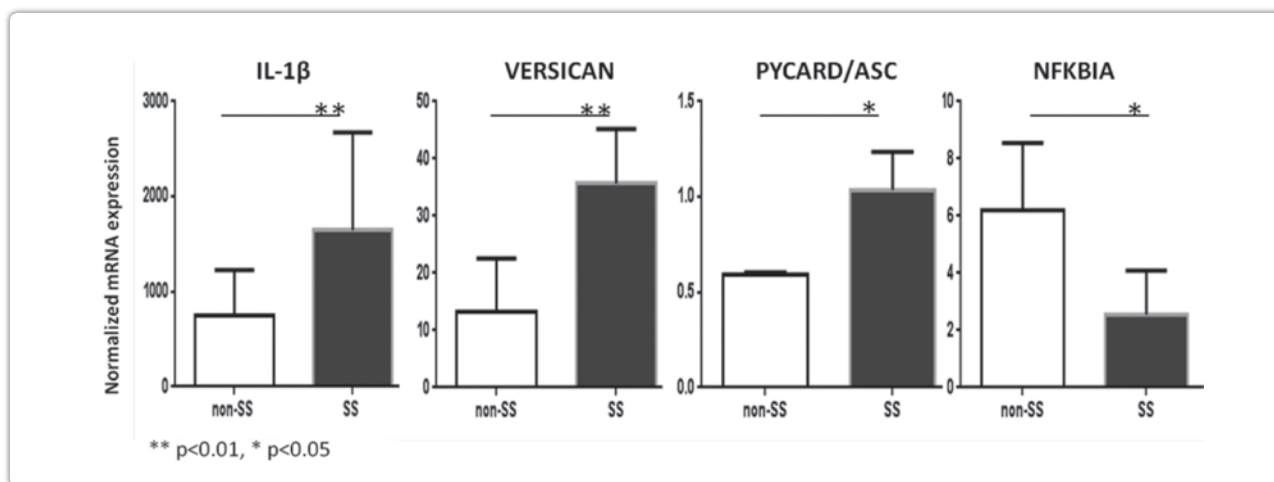
πίνακας 2. Η ενεργοποίηση των γονιδίων που επάγονται από τις ιντερφερόνες χαρακτηρίζει τα ΕΚΣΑ που προέρχονται από ασθενείς με ΣΣ και συσχετίζεται με την σοβαρότητα των λεμφο-επιθηλιακών βλαβών στις βιοψίες των σιελογόνων αδένων τους. Μέτρια σοβαρότητα: ≥ 2 και < 3 διηθήσεις/ 4mm^2 , Υψηλή σοβαρότητα: ≥ 3 διηθήσεις/ 4mm^2 .

Γονίδια που επάγονται από τις ιντερφερόνες (interferon-inducible genes)	
Ομάδες σύγκρισης	No
Ολικά ΣΣ-ΕΚΣΑ vs ΕΚΣΑ μαρτύρων-νόσου	7
Μέτριας σοβαρότητας ΣΣ-ΕΚΣΑ vs ΕΚΣΑ μαρτύρων-νόσου	2
Υψηλής σοβαρότητας ΣΣ-ΕΚΣΑ vs ΕΚΣΑ μαρτύρων-νόσου	21
Υψηλής σοβαρότητας ΣΣ-ΕΚΣΑ vs Μέτριας σοβαρότητας ΣΣ-ΕΚΣΑ	23

- Η ταυτοποίηση υποομάδων ασθενών με βάση το γονιδιακό πρότυπο των ΕΚΣΑ. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν ΕΚΣΑ προερχόμενα από ασθενείς με ενδιάμεσης και υψηλής έντασης λεμφοκυτταρικές διηθήσεις, όπως αυτές καταγράφηκαν κατά την ιστολογο-παθολογική εκτίμηση των αντίστοιχων βιοψιών σιελογόνων αδένων των ασθενών
- Η ανάδειξη βιολογικών μονοπατιών (pathways) που εμπλέκονται στην παθογένεια του ΣΣ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πραγματοποιήθηκε απομόνωση ολικού RNA από τα ΕΚΣΑ 10 ασθενών με ΣΣ και 10 μαρτύρων-νόσου (ασθενείς με μη-ειδική σιελαδενίτιδα). Η συλλογή του υλικού έγινε με την έγκριση της Επιτροπής Δεοντολογίας (Επιστημονική Επιτροπή του Λαϊκού Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών). Οι ασθενείς με ΣΣ χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες ανάλογα με την βαρύτητα των ιστοπαθολογικών αλλοιώσεων (5 ασθενείς με ενδιάμεσης βαρύτητας λεμ-



εικόνα 1. Επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων των μικροσυστοιχιών με RT-PCR. Η επιλογή των γονιδίων έγινε τυχαία. Τα αποτελέσματα της RT-PCR βρίσκονται σε συμφωνία με αυτά των μικροσυστοιχιών.

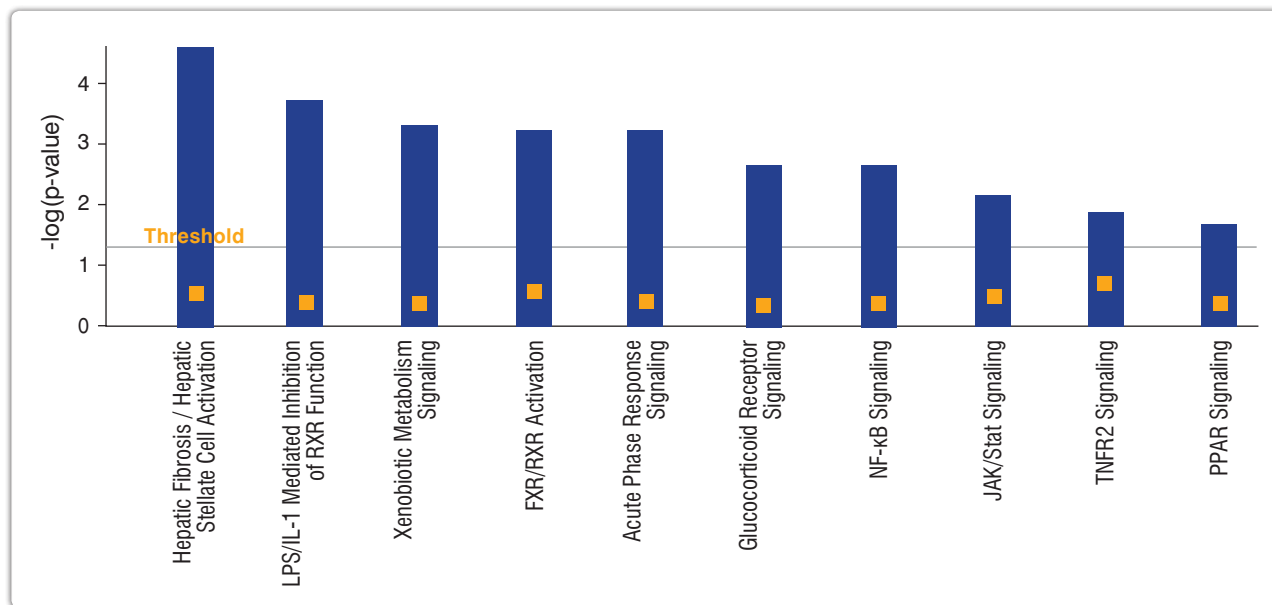
φοκυτταρικές διηθήσεις [Μέτρια σοβαρότητα: ≥ 2 και < 3 διηθήσεις/4mm²] και 5 ασθενείς με υψηλής βαρύτητας λεμφοκυτταρικές διηθήσεις [Υψηλή σοβαρότητα: ≥ 3 διηθήσεις/4mm²]). Τα δείγματα RNA αναλύθηκαν με τη χρήση της τεχνολογίας μικροσυστοιχιών γονιδιακής έκφρασης της εταιρίας Affymetrix (GeneChip HuGene 1.0ST arrays). Οι μικροσυστοιχιές HuGene 1.0ST είναι ικανές για την ανίχνευση και ανάλυση 28.869 γονιδίων. Η υβριδοποίηση των δειγμάτων σεσημασμένου RNA έγινε σε μικροσυστοιχιές γονιδιακής έκφρασης της εταιρίας Affymetrix (GeneChip HuGene 1.0ST arrays). Η σάρωση των μικροσυστοιχιών πραγματοποιήθηκε στο μηχάνημα Affymetrix GeneChip® Scanner 3000 στα 570nm και το λογισμικό GeneChip® Command Console® Software (AGCC) χρησιμοποιήθηκε για την αποθήκευση και διαχείριση των ξεχωριστών δειγμάτων καθώς και τον αρχικό ποιοτικό έλεγχο των πειραμάτων και των παραγόμενων εικόνων. Για την ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό Partek Software Genomics suite (Partek Incorporated, Missouri, USA) το οποίο είναι κατάλληλο για την ανάλυση μικροσυστοιχιών γονιδιακής έκφρασης της εταιρίας Affymetrix, εκτός άλλων. Η ανάλυση των δεδομένων βασίστηκε στην διόρθωση του υπόβαθρου κάθε μικροσυστοιχίας/δείγματος (RMA/GC content), στην κανονικοποίηση των αποτελεσμάτων (LOESS) και στην στατιστική επιλογή των διαφορικά εκφρασμένων γονιδίων (Principal Component Analysis, ANOVA). Η ανίχνευση απορρυθμισμένων mRNA στα υπό εξέταση δείγματα ΕΚΣΑ επιβεβαιώθηκε με ποσοτική

ανάλυση RT-PCR (qPCR) των επιπέδων συγκεκριμένων απορρυθμισμένων γονιδίων χρησιμοποιώντας κατάλληλους εκκινητές για αυτά. Την στατιστική ανάλυση ακολούθησε μια διαδικασία μετάλλευσης δεδομένων (data mining) και μετα-ανάλυσης (meta-analysis) για την περαιτέρω διερεύνηση των αποτελεσμάτων, την ιεράρχηση των διαφορικά εκφρασμένων γονιδίων, τη δημιουργία λιστών γονιδιακής οντολογίας (Gene Ontology) και κυτταρικών μονοπατιών, με τη χρήση κατάλληλων λογισμικών (Ingenuity Pathway, Interferome database) και τη σύγκριση των αποτελεσμάτων με γνωστά από τη βιβλιογραφία δεδομένα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η συγκριτική ανάλυση του ολοκληρωμένου πρότυπου της γονιδιακής έκφρασης των ΕΚΣΑ διαφοροποιεί τα ΣΣ-ΕΚΣΑ από αυτά των μαρτύρων-νόσου. Η ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης (microarray analysis) των ΕΚΣΑ αποκάλυψε την διαφορική έκφραση 293 συνολικά γονιδίων στα ΣΣ-ΕΚΣΑ σε σύγκριση με τα ΕΚΣΑ των μαρτύρων-νόσου. Από το σύνολο αυτό των γονιδίων στα ΣΣ-ΕΚΣΑ, 201 ανευρέθηκαν υπερ-εκφρασμένα και 92 υπο-εκφρασμένα ($p<0.05$) (Πίνακας 1).

Επικύρωση των αποτελεσμάτων των μικροσυστοιχιών με ποσοτική RT-PCR ανάλυση. Στα γονίδια που επιλέχθηκαν για την επικύρωση (με ποσοτική RT-PCR) των αποτελεσμάτων των μικροσυστοιχιών συμπεριλήφθησαν 3 υπερ-εκφρασμένα (IL-1β, versican, PYCARD/ASC) και 1 υπο-εκφρασμένο (NFKBIA), σύμφωνα με τα αποτελέ-



εικόνα 2. Στο ιστόγραμμα εμφανίζονται 10 βιολογικά μονοπάτια (pathways) που περιλαμβάνουν διαφορετικά εκφρασμένα γονίδια στα ΣΣ-ΕΚΣΑ. Οι μπλε μπάρες απεικονίζουν την στατιστική σημασία ($\log_{10} [P]$) στο εκάστοτε βιολογικό μονοπάτι (ως κατώτατο στατιστικό όριο ορίστηκε το $p = 0.05$). Τα κίτρινα κουτιά δείχνουν την αναλογία των γονιδίων που ανευρέθηκαν διαφορετικά εκφρασμένα στα ΣΣ-ΕΚΣΑ και τα οποία σχετίζονται με το εκάστοτε βιολογικό μονοπάτι προς τον αριθμό των γονιδίων που περιλαμβάνονται στο μονοπάτι αυτό.

σματα των μικροσυστοιχιών (**Εικόνα 1**). Η HPRT1 χρησιμοποιήθηκε ως γονίδιο αναφοράς και τα HSG (human submandibular gland cell line) ως κυτταρική σειρά αναφοράς. Τα αποτελέσματα της RT-PCR ήταν σύμφωνα με τα αποτελέσματα από την ανάλυση μικροσυστοιχιών **Ανάλυση βιολογικών μονοπατιών.** Η ομαδοποίηση των διαφορετικά εκφρασμένων γονιδίων σε βιολογικά μονοπάτια και ο εντοπισμός λειτουργικών σχέσεων μεταξύ των δεδομένων της γονιδιακής έκφρασης, έγινε με την βοήθεια κατάλληλων λογισμικών (Ingenuity Pathway) (**Εικόνα 2**).

Ομάδα γονιδίων επαγόμενων από τις ιντερφερόνες αποτελεί πιθανό μοριακό δείκτη για τη διάκριση μεταξύ των υποομάδων των ασθενών με ΣΣ. Τα διαφορετικά εκφρασμένα γονίδια που ανευρέθηκαν στα ΣΣ-ΕΚΣΑ που προέρχονται από ασθενείς με ΣΣ και μέτριας και σοβαρής σοβαρότητας λεμφοκυτταρικές διηθήσεις στην βιοψία σιελογόνων αδένων υποβλήθηκαν σε περαιτέρω ανάλυση με την βοήθεια έγκυρης βιβλιογραφικά βάσης δεδομένων που αναγνωρίζει ήδη γνωστά γονίδια επαγόμενα από τις ιντερφερόνες (interferome v2.01). Αυτή η ανάλυση ανέδειξε για πρώτη φορά, ότι τα επιθηλιακά κύτταρα

ασθενών με σοβαρές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις στην βιοψία σιελογόνων αδένων παρουσιάζουν διαφορετικά εκφρασμένα ένα σύνολο γονιδίων που σχετίζεται με την δράση των ιντερφερονών σε σύγκριση με τα επιθηλιακά κύτταρα ασθενών με ενδιάμεσης βαρύτητας λεμφοκυτταρικές διηθήσεις (**Πίνακας 2**).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μια σειρά από μελέτες στο τμήμα μας, αλλά και από άλλα ερευνητικά κέντρα έχουν αναδείξει ένα πρότυπο «ενδογενούς ενεργοποίησης» των επιθηλιακών κυττάρων των ασθενών με ΣΣ, το οποίο μάλιστα είναι δυνατόν να εξηγήσει τις χρόνιες αυτοάνοσες φλεγμονώδεις λεμφοεπιθηλιακές βλάβες οι οποίες ανιχνεύονται στους επιθηλιακούς ιστούς των ασθενών με ΣΣ. Τα ερευνητικά αποτελέσματα της παρούσας ερευνητικής πρότασης διευρύνουν τις γνώσεις μας για το εύρος, την φύση και την σημασία του φαινομένου της ενδογενούς επιθηλιακής ενεργοποίησης στους ασθενείς με ΣΣ με την συγκριτική ανάλυση του ολοκληρωμένου πρότυπο γονιδιακής έκφρασης mRNA των ΣΣ-ΕΚΣΑ και των ΕΚΣΑ μαρτύρων-νόσου. Τα ερευνητικά αποτελέσματα της παρούσας μελέ-

της αναδεικνύουν ένα σύνολο γονιδίων στα ΣΣ-ΕΚΣΑ των οποίων η έκφραση διαφέρει από τα ΕΚΣΑ μαρτύρων-νόσου, και τα οποία συμμετέχουν στην σηματοδότηση μονοπατιών με ιδιαίτερο ανοσολογικό ενδιαφέρον όπως NF-κΒ, JAK/STAT, PPAR και Xenobiotic signaling. Τέλος, η ανάλυση ανέδειξε για πρώτη φορά, ότι τα επιθηλιακά κύτταρα ασθενών με υψηλής έντασης λεμφοκυτταρικές διηθήσεις στην βιοψία σιελογόνων αδένων παρουσιάζουν έντονα εκφρασμένο ένα σύνολο γονιδίων που σχετίζεται με την δράση των ιντερφερονών (interferon signature).

Ευχαριστίες: Η Αглаΐα Βακράκου κατά την διάρκεια της μελέτης ήταν υπότροφος του Ιδρύματος Κρατικών Υποτροφιών (I.K.Y.)

abstract

Microarray gene expression profiling of non-neoplastic salivary gland epithelial cell (SGEC) lines reveals the perturbation of epithelial transcriptome in patients with primary Sjögren's syndrome (SS).

M. N. MANOUSSAKIS¹ / A. G. VAKRAKOU¹ /
E. K. KAPSOGEOUGOU¹ / V. AIDINIS² / E. HAROKOPOS² /
H. M. MOUTSOPOULOS¹

¹ Dpt Pathophysiology, University Of Athens, ² Biomedical Sciences Research Center "Al. Fleming", Athens, Vari, Greece

Using a well-established system for the long-term cultivation of non-neoplastic SGEC lines and the parallel analyses of cells derived from SS patients (SS-SGEC) and those from non-SS disease controls, we have previously provided evidence of an intrinsic activation process that operates in SS epithelia. Herein, we sought to determine the nature and importance of the

phenomenon of intrinsic activation of epithelia in SS patients, by the comparative analysis of gene expression profiles in long-term cultured SGEC from SS patients and disease controls. Total RNA specimens isolated from long-term cultured non-neoplastic SGEC lines derived from 10 SS patients and 5 non-SS disease controls (non-specific sialadenitis) were analyzed with the use of Affymetrix microarray technology (GeneChip HuGene 1.0ST arrays, which has 28,869 annotated genes). Annotation of differentially expressed probes, gene ontology annotation and signal pathway analysis was performed with the use of Ingenuity Pathway Analysis software. Gene expression microarray analysis revealed the differential expression of 293 genes in SS-SGEC compared to controls, including 201 upregulated genes and 92 down-regulated genes ($p < 0.05$). In SS-SGEC, aberrantly expressed genes were involved in various signaling pathways (NF-κB, JAK/STAT and interferon), as well as in biologic processes, such as Xenobiotic and Fatty Acid Metabolism, FXR/RXR activation and Acute Phase Response. In conclusion, the comparative analysis of SGEC from SS patients and controls had revealed distinct transcriptome aberrations in SS-SGEC that likely signify the intrinsic epithelial activation that characterizes SS. Several novel pathways and deregulated genes that were identified from this study may represent markers of disease susceptibility and severity.

Key words

Sjögren's syndrome, salivary gland epithelial cell, Affymetrix microarray

Βιβλιογραφία

1. Manoussakis MN, Dimitriou ID, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. Expression of B7 costimulatory molecules by salivary gland epithelial cells in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999;42(2):229-39.
2. Abu-Helu RF, Dimitriou ID, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. Induction of salivary gland epithelial

- cell injury in Sjogren's syndrome: in vitro assessment of T cell-derived cytokines and Fas protein expression. *J Autoimmun.* 2001;17(2):141-53.
3. Dimitriou ID, Kapsogeorgou EK, Abu-Helu RF, Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. Establishment of a convenient system for the long-term culture and study of non-neoplastic human salivary gland epithelial cells. *Eur J Oral Sci.* 2002;110(1):21-30.
 4. Kassi E, Moutsatsou P, Sekeris CE et al. Oestrogen receptors in cultured epithelial cells from salivary glands of Sjogren's syndrome patients. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(9):1120-2.
 5. Katsiogiannis S, Kapsogeorgou EK, Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Salivary gland epithelial cells: a new source of the immunoregulatory hormone adiponectin. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2295-9.
 6. Manoussakis MN, Spachidou MP, Maratheftis CI. Salivary epithelial cells from Sjogren's syndrome patients are highly sensitive to anoikis induced by TLR-3 ligation. *J Autoimmun.* 2010;35(3):212-8
 7. Manoussakis MN, Tsinti M, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. The salivary gland epithelial cells of patients with primary Sjögren's syndrome manifest significantly reduced responsiveness to 17 β -estradiol. *J Autoimmun.* 2012;39(1-2):64-8.
 8. Manoussakis MN, Dimitriou ID, Kapsogeorgou EK, Xanthou G, Paikos S, Polihronis M, Moutsopoulos HM. Expression of B7 costimulatory molecules by salivary gland epithelial cells in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999;42(2):229-39.
 9. Hjelmervik TO, Petersen K, Jonassen I, et al. Gene expression profiling of minor salivary glands clearly distinguishes primary Sjögren's syndrome patients from healthy control subjects. *Arthritis Rheum.* 2005;52(5):1534-44.
 10. Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(8):2770-5.
 11. Wakamatsu E, Nakamura Y, Matsumoto I et al. DNA microarray analysis of labial salivary glands of patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(6):844-5
 12. Hu S, Zhou M, Jiang J, Wang J, et al. Systems biology analysis of Sjögren's syndrome and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in parotid glands. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(1):81-92.
 13. Hu S, Wang J, Meijer J, et al. Salivary proteomic and genomic biomarkers for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007;56(11):3588-600.
 14. Emamian ES, Leon JM, Lessard CJ, et al. Peripheral blood gene expression profiling in Sjögren's syndrome. *Genes Immun.* 2009;10(4):285-96.
 15. Pérez P, Anaya JM, Aguilera S, et al. Gene expression and chromosomal location for susceptibility to Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2009;33(2):99-108.

Ποιά είναι η διάγνωσή σας; Γυναίκα 31 ετών με χρόνια χαμηλή οσφυαλγία

Περιστατικό

Γυναίκα 31 ετών προσήλθε στο ιατρείο με ιστορικό χαμηλής οσφυαλγίας από 2ετίας, που την περιόριζε στις καθημερινές δραστηριότητες. Δεν ανέφερε νυκτερινά ενοχλήματα, πρωινή δυσκαμψία, συμπτώματα από το υπόλοιπο μυοσκελετικό ή άλλα συστήματα. Το ατομικό αναμνηστικό ήταν ελεύθερο, χωρίς ιστορικό τοκετών. Στο οικογενειακό ιστορικό δεν υπήρχε ψωρίαση, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου ή πιθανή σπονδυλαρθρίτιδα. Στην κλινική εξέταση υπήρχε ήπια λόρδωση ΣΣ χωρίς ευρήματα αποφυσιακής αρθρίτιδας, ενώ οι δοκιμασίες για ευαισθησία ιερολαγονίων αρθρώσεων ήταν αρνητικές. Ο αδρός εργαστηριακός έλεγχος ήταν φυσιολογικός, συμπεριλαμβανομένου και των δεικτών φλεγμονής. Η ασθενής προσκόμισε απλή ακτινογραφία (**Εικόνα 1**) και αξονική τομογραφία (**Εικόνα 2**) λεκάνης-ισχίων με ευρήματα πιθανής ιερολαγονίτιδας άμφω.

Ερωτήσεις:

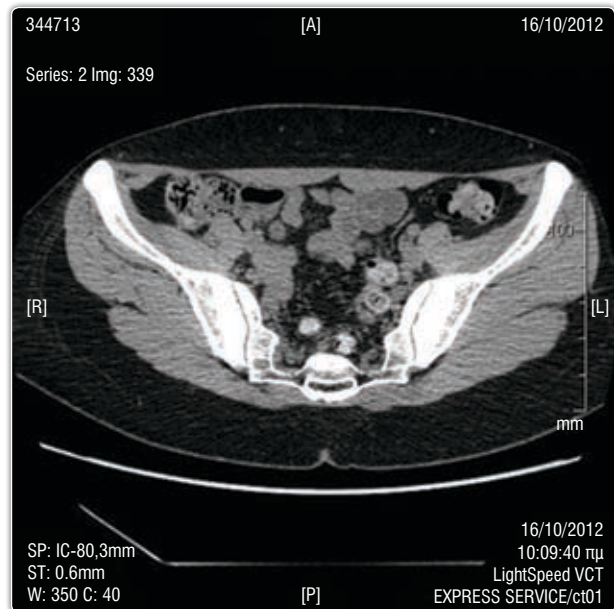
1. Τι απεικονίζει η α/α λεκάνης-ισχίων;
2. Τι απεικονίζει η αξονική τομογραφία λεκάνης-ισχίων;
3. Ποιά είναι η διάγνωσή σας;

ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ:

1. Η α/α λεκάνης ισχίων δείχνει ομαλή τριγωνική πυκνωτική περιοχή που αφορά μόνο την λαγόνια όχθη στην περιοχή των ιερολαγονίων αρθρώσεων άμφω.
2. Η αξονική τομογραφία λεκάνης-ισχίων δείχνει ομαλή σκλήρυνση του λαγόνιου οστού στις ιερολαγονίες αρθρώσεις άμφω.
3. Η διάγνωση είναι πυκνωτική οστεΐτιδα της λαγόνιου (osteitis condensans ilii), μία καλοήθους διαταραχή χρόνιας χαμηλής οσφυαλγίας με χαρακτηριστική ακτινολογική εικόνα και αρνητικές εξετάσεις για δείκτες φλεγμονής και HLA-B27. Συμβαίνει συχνότερα αμφοτερόπλευρα και σε ενήλικες γυναίκες μετά από τοκετό, ωστόσο έχει αναφερθεί τόσο σε άτεκνες γυναίκες όσο και σε άνδρες. Η αιτιολογία είναι άγνωστη, με επικρατέστερη θεωρία της μηχανικής επιβάρυνσης των ιερολαγονίων αρθρώσεων που οδηγεί σε πρώιμη εκφύλιση. Δεδομένου την ανατομική κατασκευή της ιερολαγονίας άρθρωσης, η εκτίμηση της α/α ίσως δεν είναι εύκολη και πιθανόν να οδηγήσει σε διάγνωση ιερολαγονίτιδας, μαζί με το γεγονός ότι οι δοκιμασίες για ευαισθησία των ιερολαγονίων αρθρώσεων μπορεί να είναι θετικές. Εκτός από αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει από μεταστάσεις, νόσο Paget, λέμφωμα και πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Η θεραπεία είναι συμπτωματική, και συνίσταται σε αναλγητικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και φυσικοθεραπεία.



εικόνα 1. Α/α λεκάνης-ισχίων



εικόνα 2. Αξονική τομογραφία λεκάνης-ισχίων

abstract

What is your diagnosis?

A 31-year-old woman with chronic low
back pain

GRIGORIOS T. SAKELLARIOU¹ / ANASTASIOS GKETSOS²

¹ Department of Rheumatology, 424 General Military Hospital,
Thessaloniki, Greece

² Department of Orthopedics, Bioclinic Hospital, Thessaloniki,
Greece

Βιβλιογραφία

1. Mitra R. Osteitis condensans ilii. Rheumatol Int 2010;30:293-96.
2. Jenks K, Meikle G, Gray A, Stebbings S. Osteitis condensans ilii: a significant association with sacroiliac joint tenderness in women. Int J Rheum Dis 2009;12:39-43.

Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density

McClung MR et al. N Engl J Med 2014 Jan 30;370(5):412-20

BACKGROUND

Sclerostin is an osteocyte-derived inhibitor of osteoblast activity. The monoclonal antibody romosozumab binds to sclerostin and increases bone formation.

METHODS

In a phase 2, multicenter, international, randomized, placebo-controlled, parallel-group, eight-group study, we evaluated the efficacy and safety of romosozumab over a 12-month period in 419 postmenopausal women, 55 to 85 years of age, who had low bone mineral density (a T score of -2.0 or less at the lumbar spine, total hip, or femoral neck and -3.5 or more at each of the three sites). Participants were randomly assigned to receive subcutaneous romosozumab monthly (at a dose of 70 mg, 140 mg, or 210 mg) or every 3 months (140 mg or 210 mg), subcutaneous placebo, or an open-label active comparator--oral alendronate (70 mg weekly) or subcutaneous teriparatide (20 µg daily). The primary end point was the percentage change from baseline in bone mineral density at the lumbar spine at 12 months. Secondary end points included percentage changes in bone mineral density at other sites and in markers of bone turnover.

RESULTS

All dose levels of romosozumab were associated with significant increases in bone mineral density at the lumbar spine, including an increase of 11.3% with the 210-mg monthly dose, as compared with a decrease of 0.1% with placebo and increases of 4.1% with alendronate and 7.1% with teriparatide. Romosozumab was also associated with large increases in bone mineral density at the total hip and femoral neck, as well as transitory increases in bone-formation markers and sustained decreases in a bone-resorption marker. Except for mild, generally nonrecurring injection-site reactions with romosozumab, adverse events were similar among groups.

CONCLUSIONS

In postmenopausal women with low bone mass, romosozumab was associated with increased bone mineral density and bone formation and with decreased bone resorption

Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial

Devauchelle-Pensec V et al. *Ann Intern Med* 2014;160(4):233-42

BACKGROUND

Primary Sjögren syndrome (pSS) is an autoimmune disorder characterized by ocular and oral dryness or systemic manifestations. The objective was to evaluate efficacy and harms of rituximab in adults with recent-onset or systemic pSS.

METHODS

Randomized, placebo-controlled, parallel-group multicenter trial conducted between March 2008 and January 2011 in 14 University Hospitals in France. Study personnel (except pharmacists), investigators, and patients were blinded to treatment group. 120 patients with scores of 50 mm or greater on at least 2 of 4 visual analogue scales (VASs) (global disease, pain, fatigue, and dryness) and recent-onset (< 10 years) biologically active or systemic pSS. Randomization (1:1 ratio) to rituximab (1 g at weeks 0 and 2) or placebo. Primary end point was improvement of at least 30 mm in 2 of 4 VASs by week 24.

RESULTS

No significant difference between groups in the primary end point was found (difference, 1.0% [95% CI, -16.7% to 18.7%]). The proportion of patients with at least 30-mm decreases in at least two of the four VAS scores was higher in the rituximab group at week 6 (22.4% vs. 9.1%; $P = 0.036$). An improvement of at least 30 mm in VAS fatigue score was more common with rituximab at weeks 6 ($P < 0.001$) and 16 ($P = 0.012$), and improvement in fatigue from baseline to week 24 was greater with rituximab. Adverse events were similar between groups except for a higher rate of infusion reactions with rituximab. The limitation of the study was the low disease activity at baseline and a primary outcome that may have been insensitive to detect clinically important changes.

CONCLUSION

Rituximab did not alleviate symptoms or disease activity in patients with pSS at week 24, although it alleviated some symptoms at earlier time points.

Use of a novel high-resolution magnetic resonance neurography protocol to detect abnormal dorsal root Ganglia in Sjögren patients with neuropathic pain: case series of 10 patients and review of the literature

Bimbaum J et al. *Medicine*(Baltimore) 2014;93(3):121-34

BACKGROUND

The diagnosis and treatment of patients with Sjögren syndrome (SS) with neuropathic pain pose several challenges. Patients with SS may experience unorthodox patterns of burning pain not conforming to a traditional "stocking-and-glove" distribution, which can affect the face, torso, and proximal extremities. This distribution of neuropathic pain may reflect mechanisms targeting the proximal-most element of the peripheral nervous system—the dorsal root ganglia (DRG). Skin biopsy can diagnose such a small-fiber neuropathy and is a surrogate marker of DRG neuronal cell loss. However, SS patients have been reported who have similar patterns of proximal neuropathic pain, despite having normal skin biopsy studies. In such cases, DRGs may be targeted by mechanisms not associated with neuronal cell loss. Therefore, alternative approaches are warranted to help characterize abnormal DRGs in SS patients with proximal neuropathic pain.

METHODS

We performed a systematic review of the literature to define the frequency and spectrum of SS peripheral neuropathies, and to better understand the attribution of SS neuropathic pain to peripheral neuropathies. We found that the frequency of SS neuropathic pain exceeded the prevalence of peripheral neuropathies, and that painful peripheral neuropathies occurred less frequently than neuropathies not always associated with pain. We developed a novel magnetic resonance neurography (MRN) protocol to evaluate DRG abnormalities. Ten SS patients with proximal neuropathic pain were evaluated by this

MRN protocol, as well as by punch skin biopsies evaluating for intraepidermal nerve fiber density (IENFD) of unmyelinated nerves.

RESULTS

Five patients had radiographic evidence of DRG abnormalities. Patients with MRN DRG abnormalities had increased IENFD of unmyelinated nerves compared to patients without MRN DRG abnormalities (30.2 [interquartile range, 4.4] fibers/mm vs. 11.0 [4.1] fibers/mm, respectively; $p = 0.03$). Two of these 5 SS patients whose neuropathic pain resolved with intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy had improvement of MRN DRG abnormalities. We have developed a novel MRN protocol that can detect DRG abnormalities in SS patients with neuropathic pain who do not have markers of peripheral neuropathy. We found that SS patients with MRN DRG abnormalities had statistically significant, increased IENFD on skin biopsy studies, which may suggest a relationship between trophic mediators and neuropathic pain.

CONCLUSIONS

Given that our literature review has demonstrated that many SS neuropathic pain patients do not have a neuropathy, our findings suggest an important niche for this MRN DRG technique in the evaluation of broader subsets of SS neuropathic pain patients who may not have underlying neuropathies. The improvement of MRN DRG abnormalities in patients with IVIg-induced remission of neuropathic pain suggests that our MRN protocol may be capturing reversible, immune-mediated mechanisms targeting the DRG.

Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin

Allenbach Y et al. *Medicine (Baltimore)* 2014 May;93(3):150-7

BACKGROUND

Necrotizing autoimmune myopathy (NAM) is a group of acquired myopathies characterized by prominent myofiber necrosis with little or no muscle inflammation. Recently, researchers identified autoantibodies (aAb) against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) in patients with NAM, especially in statin-exposed patients. Here we report what is to our knowledge the first European cohort of patients with NAM.

METHODS

The serum of 206 patients with suspicion of NAM was tested for detection of anti-HMGCR aAb using an addressable laser bead immunoassay. Forty-five patients were found to be anti-HMGCR positive. Their mean age was 48.9 ± 21.9 years and the group was predominantly female (73.3%). Statin exposure was recorded in 44.4% of patients.

RESULTS

Almost all patients had a muscular deficit (97.7%), frequently severe (Medical Research Council [MRC] 5 \leq 3 in 75.5%). Subacute onset (<6 mo) was noted for most of them (64.4%). Nevertheless, 3 patients (6.6%) had a slowly progressive course over more than 10 years. Except for weight loss (20%), no extramuscular sign was observed. The mean CK level was high (6941 ± 8802 IU/L) and correlated with muscle strength evaluated by manual muscle testing ($r = -0.37$, $p = 0.03$). Similarly, anti-HMGCR aAb titers were correlated with muscular strength ($r = -0.31$; $p = 0.03$) and CK level ($r = 0.45$; $p = 0.01$). Mean duration of treatment was 34.1 ± 40.8 months, and by the end of the study no patient had been able to stop treatment.

CONCLUSIONS

This study confirms the observation and description of anti-HMGCR aAb associated with NAM. The majority of patients were statin naive and needed prolonged treatments. Some patients had a dystrophic-like presentation. Anti-HMGR aAb titers correlated with CK levels and muscle strength, suggesting their pathogenic role.

Prognostic factors for myositis-associated interstitial lung disease

Fujisawa T et al. PLoSone 2014;9(6):e98824

BACKGROUND

Interstitial lung disease (ILD) is a common manifestation of polymyositis (PM), dermatomyositis (DM), and clinically amyopathic dermatomyositis (CADM); however, little is known about the factors influencing the prognosis for PM/DM/CADM-associated ILD. (PM/DM/CADM-ILD). The aim of the present study is to assess prognostic factors for PM/DM/CADM-ILD.

METHODS

The clinical features and survival of 114 consecutive patients diagnosed with PM/DM/CADM-ILD (39 men and 75 women; median age, 56 years) were analyzed retrospectively.

RESULTS

The study group included 30 PM-associated ILD, 41 DM-associated ILD, and 43 CADM-associated ILD cases. The clinical presentation of ILD was acute/subacute form in 59 patients (51.8%) and chronic form in 55 patients (48.2%). The major pulmonary symptoms were dyspnea, cough, and fever. High-resolution com-

puted tomography frequently revealed ground-glass opacities, traction bronchiectasis, and consolidation. Most of the patients were treated with corticosteroids or corticosteroids in combination with immunosuppressive agents. The all-cause mortality was 27.2%. Acute/subacute form, % forced vital capacity (FVC), age, % of neutrophils in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid, and a diagnosis of CADM (vs. PM) were significantly associated with poor outcome in univariate Cox proportional hazards models. Multivariate Cox proportional hazards analysis validated acute/subacute ILD, %FVC, age, and diagnosis of CADM (vs. PM) as significant predictors of overall mortality. Patients with acute/subacute ILD had a much lower survival rate than those with the chronic form ($p < 0.001$). Patients with CADM-ILD had a lower survival rate than those with PM-ILD ($p = 0.034$).

CONCLUSIONS

Acute/subacute form, older age, lower level of FVC and diagnosis of CADM predict poor outcome in PM/DM/CADM-ILD.

Serum immunoglobulin levels and risk factors for hypogammaglobulinaemia during long-term maintenance therapy with rituximab in patients with granulomatosis with polyangiitis

Besada E et al. *Rheumatology (Oxford)* 2014 May 15. pii: keu194

OBJECTIVE

Rituximab (RTX) is a B cell depleting agent used to induce and maintain remission in patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA). As the development of hypogammaglobulinaemia in GPA patients on long-term RTX has not been addressed, the aim of this study was to investigate changes in immunoglobulin levels and risk factors for hypogammaglobulinaemia during long-term RTX maintenance therapy in GPA.

METHODS

We used a single-centre cohort study of 29 GPA patients who received a median total cumulative dose of CYC of 17 g and were treated with 2 g RTX followed by re-treatment with either 2 g once annually, 1 g biannually or a combination of both. Ig levels were measured before each RTX re-treatment and hypogammaglobulinaemia was defined as levels of total immunoglobulin <6 g/l.

RESULTS

During a median follow-up of 4 years, patients received a cumulative dose of 9 g RTX. While serum Ig levels decreased during RTX maintenance, the largest decrease occurred after the first infusion. Baseline Ig levels and the CYC cumulative dose predicted Ig levels, whereas the RTX cumulative dose did not. Eight patients (28%) discontinued RTX due to hypogammaglobulinaemia. Male gender [hazard ratio (HR) = 8.7, $P = 0.044$], kidney involvement (HR = 6.5, $P = 0.083$) and the 1 g biannual regimen (HR = 8.0, $P = 0.024$) increased the risk to discontinue RTX due to hypogammaglobulinaemia, whereas orbital-subglottic involvement (HR = 0.23, $P = 0.080$) decreased it.

CONCLUSION

Hypogammaglobulinaemia occurred in one-quarter of GPA patients during RTX maintenance, independent of the RTX cumulative dose. Male gender, kidney involvement and the 1 g biannual RTX regimen constitute risk factors for severe hypogammaglobulinaemia necessitating withdrawal of RTX.

Methotrexate in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: randomised placebo-controlled trial

Abou-Raya A et al. Ann Rheum Dis 2014 Mar 27. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204856

OBJECTIVES

To assess the efficacy of methotrexate (MTX) in decreasing pain and inflammation in symptomatic knee osteoarthritis (OA).

METHODS

One hundred and forty-four patients with primary knee OA were randomised in a 1:1 ratio to receive up to 25 mg/week oral MTX (n=72) or placebo (n=72) for 28 weeks. Outcome measures included reduction in pain and inflammation and improvements in physical function scores. Pain was assessed using the visual analogue pain scale, (VAS, 0-100 mm). Functional assessment was performed using the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) and activities of daily living (ADL) scores. Synovitis was detected clinically and by ultrasound imaging at baseline and at the end of the study.

RESULTS

There was a clinically relevant reduction in the intervention group compared with the placebo group for knee pain, physical function and ADL scores at 28 weeks. The mean difference between treatment arms (95% CI) was 11.4 (2.8 to 20.0), $p=0.009$; 9.5 (3.7 to 15.3) $p=0.001$ and 1.2 (0.1 to 2.3), $p=0.032$, respectively. Furthermore, a clinically relevant reduction in synovitis (both clinically and by ultrasound) was noted in the MTX group compared with the placebo group at 28 weeks. The proportion of patients who had a reduction in VAS of >20 mm was significantly higher in the MTX group (n=38) 53% than in the placebo group (n=17) 24%, $p=0.018$.

CONCLUSIONS

MTX significantly reduced pain and improved synovitis. There was a significant improvement in physical function. MTX may be a therapeutic option in the treatment of pain and inflammation related to knee OA.

The Risk of Systemic Lupus Erythematosus Associated With Vaccines: An International Case-Control Study

Grimaldi-Bensouda L et al. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1559-67

OBJECTIVE

Studies have suggested that systemic lupus erythematosus (SLE) may be triggered by vaccinations. We undertook this study to investigate the relationship between vaccination and onset of SLE.

METHODS

This international case-control study was conducted between April 2008 and June 2012 in 36 specialist referral centers (34 in France and 2 in Quebec, Canada) and recruited patients ≤ 60 years old recently diagnosed as having either definite SLE (meeting ≥ 4 American College of Rheumatology [ACR] criteria including at least 1 immunologic criterion) or probable SLE (meeting 3 ACR criteria including at least 1 immunologic criterion). Controls were recruited from general practice settings through a closely monitored protocol and matched to patients by age, sex, region of residence, and date of recruitment. Vaccinations and other potential risk factors for SLE were assessed using a standardized telephone interview. We compared proportions of patients and controls who were vaccinated 12 and 24 months before the index date (date of first clinical symptom presented by the patient) using odds ratios (ORs) from conditional logistic regression.

RESULTS

We assessed 105 patients (89 with definite SLE and 16 with probable SLE) and 712 controls. Twenty-two of the 105 patients (21.0%) and 181 of the 712 controls (25.4%) had received at least 1 vaccination within 24 months before the index date (adjusted OR 0.9 [95% confidence interval 0.5-1.5]). The proportions of patients and controls vaccinated within the previous 12 months were also similar.

CONCLUSION

Our study showed no association between exposure to vaccination and risk of developing SLE.

Efficacy of Tocilizumab in Conventional Treatment–Refractory Adult-Onset Still’s Disease: Multicenter Retrospective Open-Label Study of Thirty-Four Patients

Ortiz-Sanjuán F et al. Arthritis Rheumatol 2014;66:1659-65

OBJECTIVE

Adult-onset Still’s disease (AOSD) is frequently refractory to standard therapy. Tocilizumab (TCZ) has demonstrated efficacy in single cases and in small series of patients with AOSD. The aim of this multicenter study was to assess the efficacy of TCZ in patients with AOSD refractory to conventional treatment.

METHODS

This was a retrospective open-label study of TCZ treatment in 34 patients with AOSD who had experienced an inadequate response to corticosteroids and at least 1 standard synthetic immunosuppressive drug and also, in many cases, biologic agents.

RESULTS

The mean \pm SD age of the patients (8 men and 26 women) was 38.7 ± 16.1 years. The median duration of AOSD before TCZ was initiated was 4.2 years (interquartile range [IQR] 1–9 years). The initial dosages of intravenous TCZ were 8 mg/kg every 4 weeks in 22 patients, 4 mg/kg every 4 weeks in 2 patients, and 8 mg/kg every 2 weeks in 10 patients. TCZ treat-

ment resulted in rapid and maintained improvement in both clinical and laboratory parameters. After 1 year of TCZ therapy, the incidence of joint manifestations had decreased from 97.1% at baseline to 32.4%, the incidence of both cutaneous manifestations and fever had decreased from 58.8% to 5.9%, and the incidence of lymphadenopathy had decreased from 29.4% to 0%. A dramatic reduction in laboratory markers of inflammation, including the C-reactive protein level, the erythrocyte sedimentation rate, and the ferritin level, was achieved. The median dosage of prednisone was also reduced, from 13.8 mg/day (IQR 5–45) at the initiation of TCZ to 2.5 mg/day (IQR 0–30) at 12 months. After a median followup of 19 months (IQR 12–31 months), only 2 patients required permanent discontinuation of TCZ therapy because of severe infections.

CONCLUSION

TCZ treatment was associated with rapid and maintained clinical and laboratory improvement in patients with AOSD refractory to standard treatment. However, joint manifestations seem to be more refractory to treatment compared with systemic manifestations.

Brief Report: Prevalence of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in Infective Endocarditis

Mahr A et al. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1672-7

OBJECTIVE

Infective endocarditis (IE) mimics primary systemic vasculitis, and there are sporadic reports of positivity for antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs) among patients with IE. Because the frequency of ANCAs in IE is unknown, this study was undertaken to assess the seroprevalence of ANCAs in a large number of patients with IE.

METHODS

The study was conducted in the framework of a single-center prospective cohort study of incident IE cases. Demographic, clinical, laboratory, and microbiologic data were collected, and magnetic resonance imaging of the brain was performed at diagnosis. For those patients whose serum had been stored at diagnosis, ANCAs were assessed by indirect immunofluorescence assay in ethanol-, formalin-, and methanol-fixed neutrophils. In addition, ANCA specificity for proteinase 3 (PR3) and myeloperoxidase (MPO) was assessed by enzyme-linked immunosorbent assay. Rheumatoid factor (RF), antinuclear antibodies (ANAs), anticardiolipin antibodies (aCL), and serum Ig levels were also measured. Comparisons between groups were made using Wilcoxon's rank sum and chi-square or Fisher's exact tests.

RESULTS

Among 109 patients with IE, 18% had cytoplasmic ANCAs (cANCA) and/or perinuclear ANCAs (pANCA) and 8% had PR3-ANCAs or MPO-ANCAs, some with very high titers. Positivity for both cANCA or pANCA and PR3-ANCAs or MPO-ANCAs was found in 6% of patients, and RF, ANAs, and aCL were detected in 35%, 16%, and 23% of samples, respectively. No consistent clinical pattern of IE was observed in the anti-PR3/anti-MPO-positive IE patients, whereas positivity for cANCA/pANCA was associated with younger age ($P = 0.022$), more frequent occurrence of echocardiographic vegetations ($P = 0.043$), and above-normal serum IgG levels ($P = 0.017$).

CONCLUSION

ANCAs, including PR3- and MPO-ANCAs, occur in a substantial proportion of patients with IE. The link between cANCA/pANCA and specific features of IE requires further study.



Διαρκής κίνηση χωρίς εμπόδια¹



1 δόση Stelara* κάθε 12 εβδομάδες, μετά από 2 δόσεις εφόδου, 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
Methods

Other biological treatments receive them as
have been studied as monotherapy in
compared with adalimumab

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)

*Lead authors contributed
equally

Centres in 15 countries
at least 18 years, had

appropriate for
tocilizumab
adalimumab

24 weeks
in
in

University Hospital of Geneva,
Geneva, Switzerland
St. George's Hospital, University of
London, London, UK; St. James's
Hospital, Edinburgh, Scotland;
Erasme Hospital, Brussels;
Hospital General de Valencia,
Valencia, Spain; St. Mary's
Hospital, Manchester, UK; St.
Joseph's Hospital, Philadelphia,
PA, USA

**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 & Δελφινών,
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 ασφαλείας του RoACTEMRA® στη μελέτη, είναι συνεπές με το ήδη γνωστό προφίλ ασφαλείας 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.roche.gr



Για την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος ανατρέξτε στις σελίδες 122-123