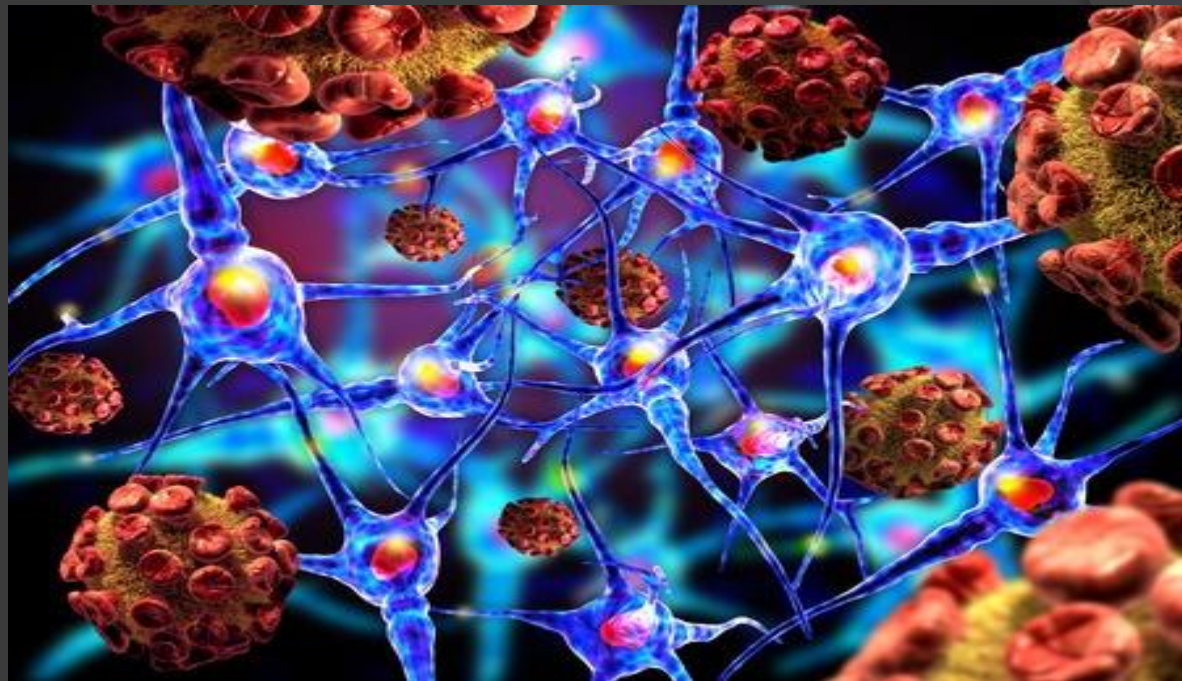




National University
of Athens
Greece

ΝΕΑ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ:

ΣΥΝΔΡΟΜΟ SJÖGREN, ΑΓΓΕΪΪΤΙΔΕΣ, ΙΔΙΟΠΑΘΕΙΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΜΥΟΠΑΘΕΙΕΣ



Αργυροπούλου Ουρανία

Ειδικευόμενη Ρευματολογίας

Παθολογική Φυσιολογία, Γ.Ν.Α Λαϊκό

Εαρινές Ημέρες Ρευματολογίας, Καλαμάτα Ιούνιος 2019

Dept. of
Pathophysiology
School of Medicine



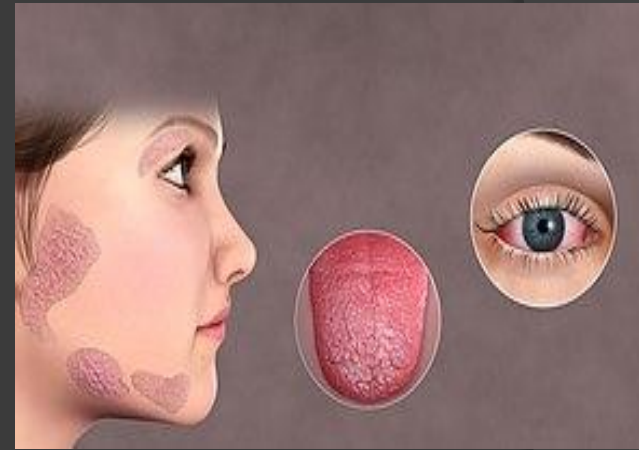
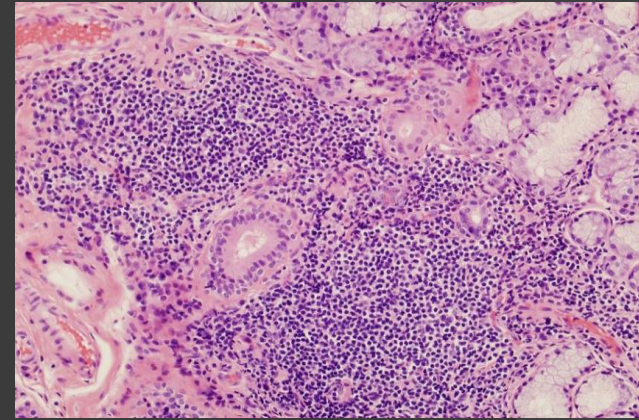


Σύνδρομο Sjögren

- 1933 Henrich Sjögren
- Προσβάλλονται: 0.5-1%, κυρίως γυναίκες (19 ♀ : 1 ♂) 40-60 ετών
- Χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση εξωκρινών αδένων

Κλινικές εκδηλώσεις:

- Μη ειδικές
- Περιεπιθηλιακές
- Οφειλόμενες σε εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων
- Β-κυτταρικά λεμφώματα





Σύνδρομο Sjögren: *Αυτοαντισώματα*

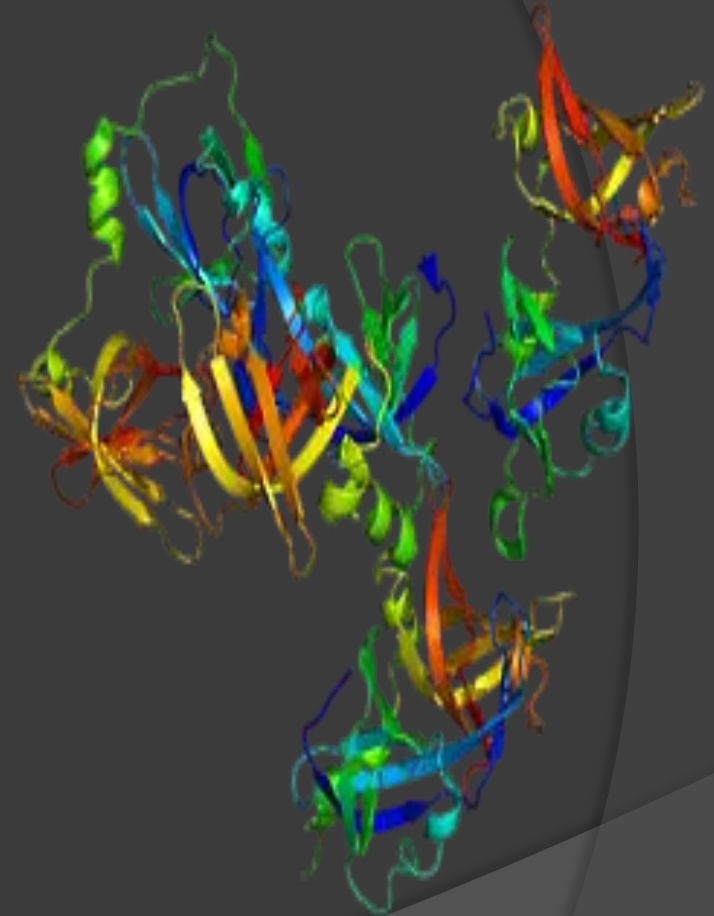
- ANA, RF
- Αντι-SSA (Ro52, Ro60)
- Αντι-SSB (La)
- AMA, αντι-M3R (60-80%- sicca)

Αντι-IFI16

Autoantibodies	Prevalence, %	Properties	Clinical association
Anti-Ro/SSA	50-70	Disease marker in healthy Lymphoma predictive model	Younger age, extraglandular
Anti-La/SSB	25-40	Disease marker in healthy Lymphoma predictive model	Extraglandular
Rheumatoid factor	36-74	Phenotype marker Lymphoma predictive model	Anti-Ro/La, extraglandular
Anti-CCP	3-10	Phenotype marker	Arthritis
AMA	3-10	Phenotype marker	Elevated liver enzymes, PBC
ACA	3-27	Phenotype marker	Raynaud's phenomenon
Cryoglobulins	3-12	Phenotype marker Lymphoma predictive model	lymphoma, extraglandular

➤ IFI16

- ✱ Κωδικοποιείται από το γονίδιο IFI16, chr. 1q23.1
- Ανήκει στην οικογένεια των HIN-200 πρωτεϊνών και αποτελεί μέλος των AIM-like υποδοχέων (ALRs) οι οποίοι ανήκουν στους PRRs
 - Έχει συσχετιστεί με πιο σοβαρή νόσο
- ✱ Έχει ένα τμήμα πυρίνας στο N-τελικό άκρο το οποίο εμπλέκεται στην αλληλεπίδραση πρωτεΐνης - πρωτεΐνης και 2 HIN-200 τμήματα στο C-τελικό άκρο τα οποία προσδέχουν DNA
 - Παρουσία εκτόπων βλαστικών κέντρων στη βιοψία μικρών στελεθνογών αδένων
- ✱ Εκφράζεται μεταξύ άλλων σε κύτταρα του μυελού, ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα και μπορεί να γυφίλο focus score
 - βρίσκεται στον πυρήνα ή το κυτταρόπλασμα
 - Υψηλό τίτλο ANA
- ✱ Αισθητήρας DNA ιών και βακτηρίων
- ✱ Επώνει την παραγωγή IFN γ τύπου I, ενεργοποιεί το υπεργαμμασφαίριναίμια
 - φλεγμονώσωμα με επακόλουθο την παραγωγή IL-1 β , IL-6, IL-18, CXCL10, CCL20
- ✱ Ανευρίσκεται σε ασθενείς με **σύνδρομο Sjögren**, SLE και Φωφάση



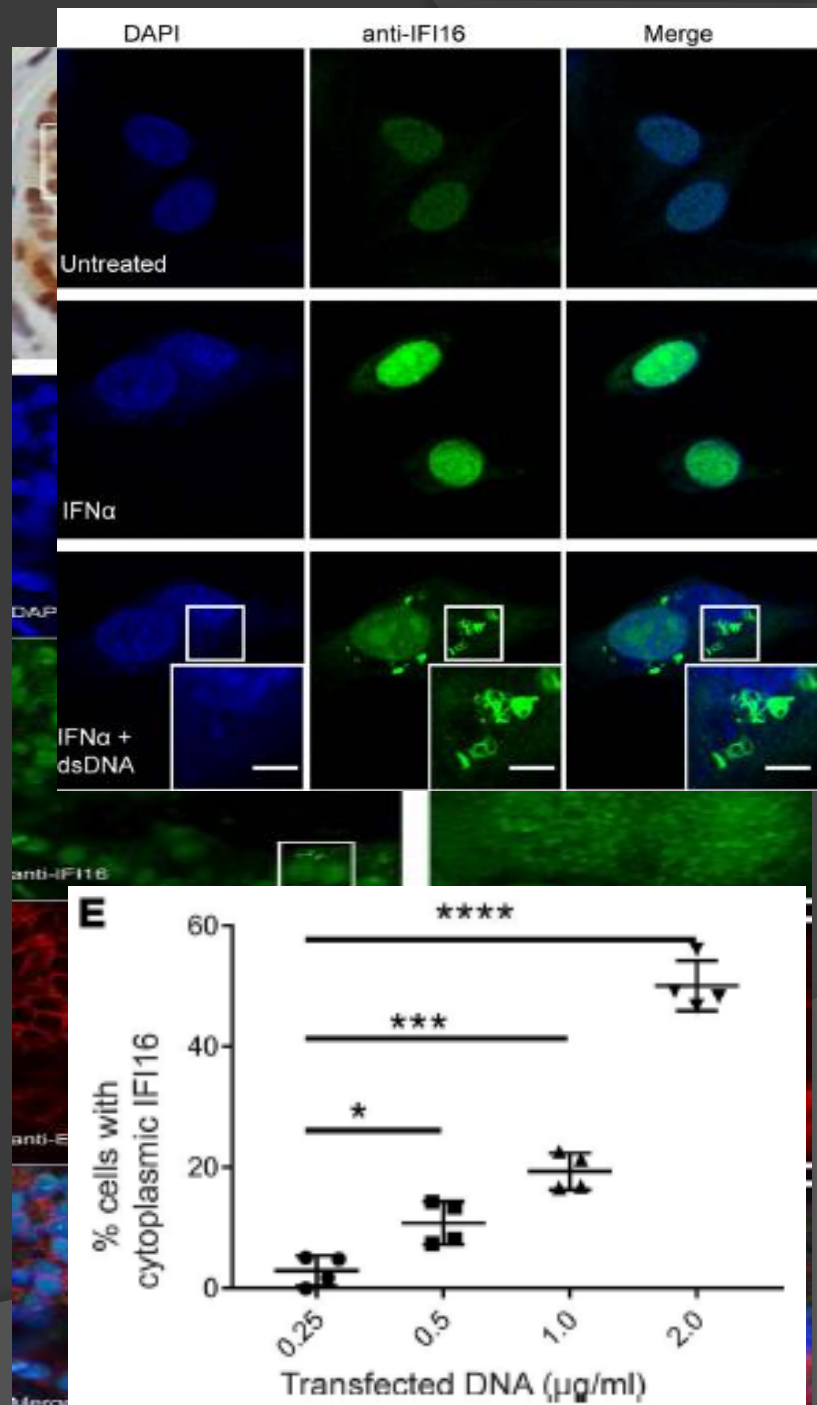
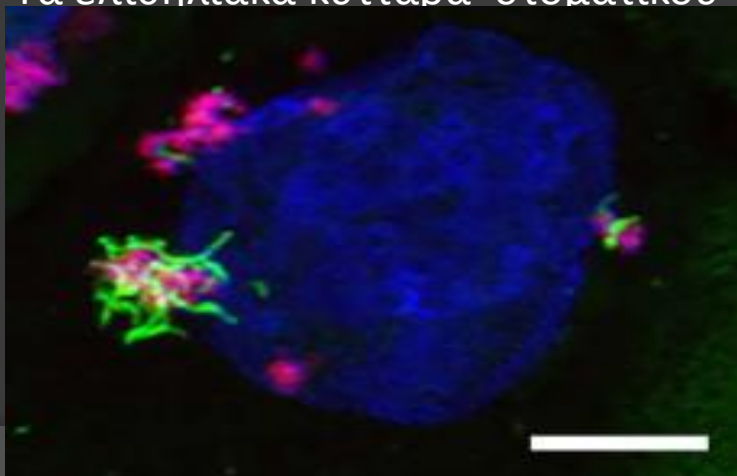
IFI16 filament formation in salivary epithelial cells shapes the anti-IFI16 immune response in Sjögren's syndrome

Brendan Antiochos, ... , Livia Casciola-Rosen, Antony Rosen

JCI Insight. 2018;3(18):e120179. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.120179>.

IFI16: - ειδική τροποποίηση:

- ✓ **Διάχυτη πρωτογενή χροιά**
- **Μεταφορά στα επιθηλιακά κύτταρα**
- **επιθηλιακών κυττάρων στα βασικά στρώματα των πόρων**
- **dsDNA οδηγώντας στην μετατόπιση**
- **σφαιρίων από την κυρήνα στο**
- **κύτταρο/πλασμα σχηματίζοντας τις**
- **σχηματισμοί σε επιθηλιακά κύτταρα**
- **στα ανώτερα τμήματα των πόρων**
- **Τα επιθηλιακά κύτταρα στοματικού**



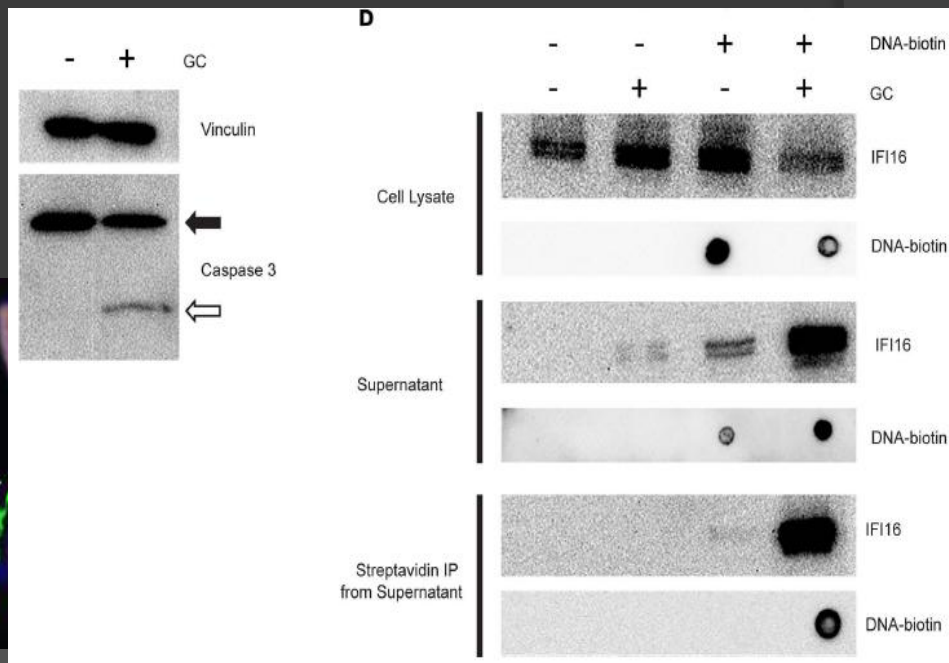
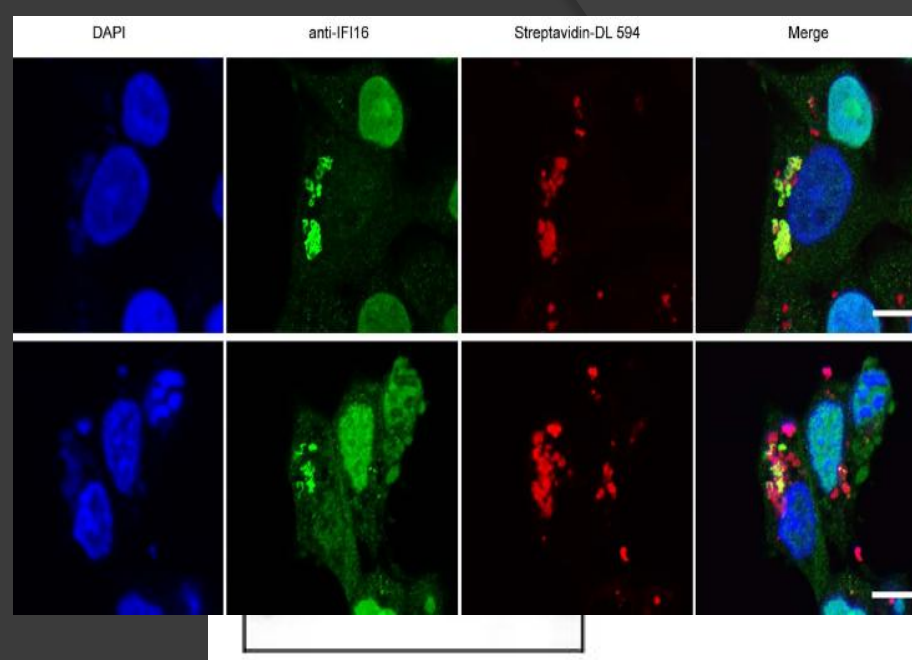
IFI16 filament formation in salivary epithelial cells shapes the anti-IFI16 immune response in Sjögren's syndrome

Brendan Antiochos, ... , Livia Casciola-Rosen, Antony Rosen

JCI Insight. 2018;3(18):e120179. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.120179>.

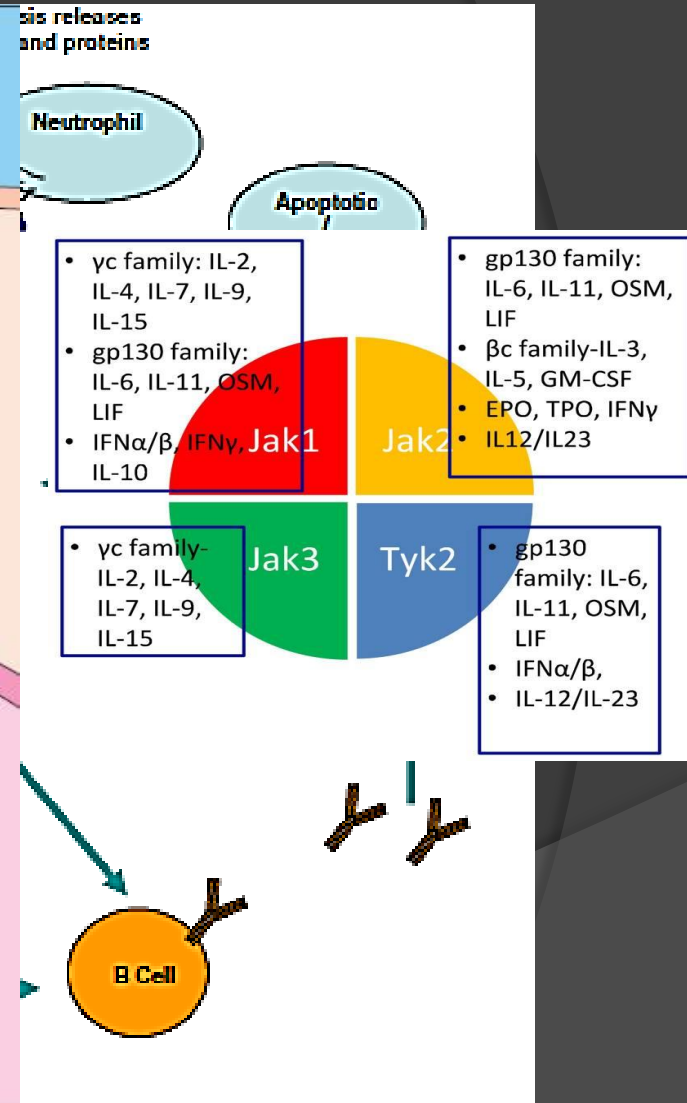
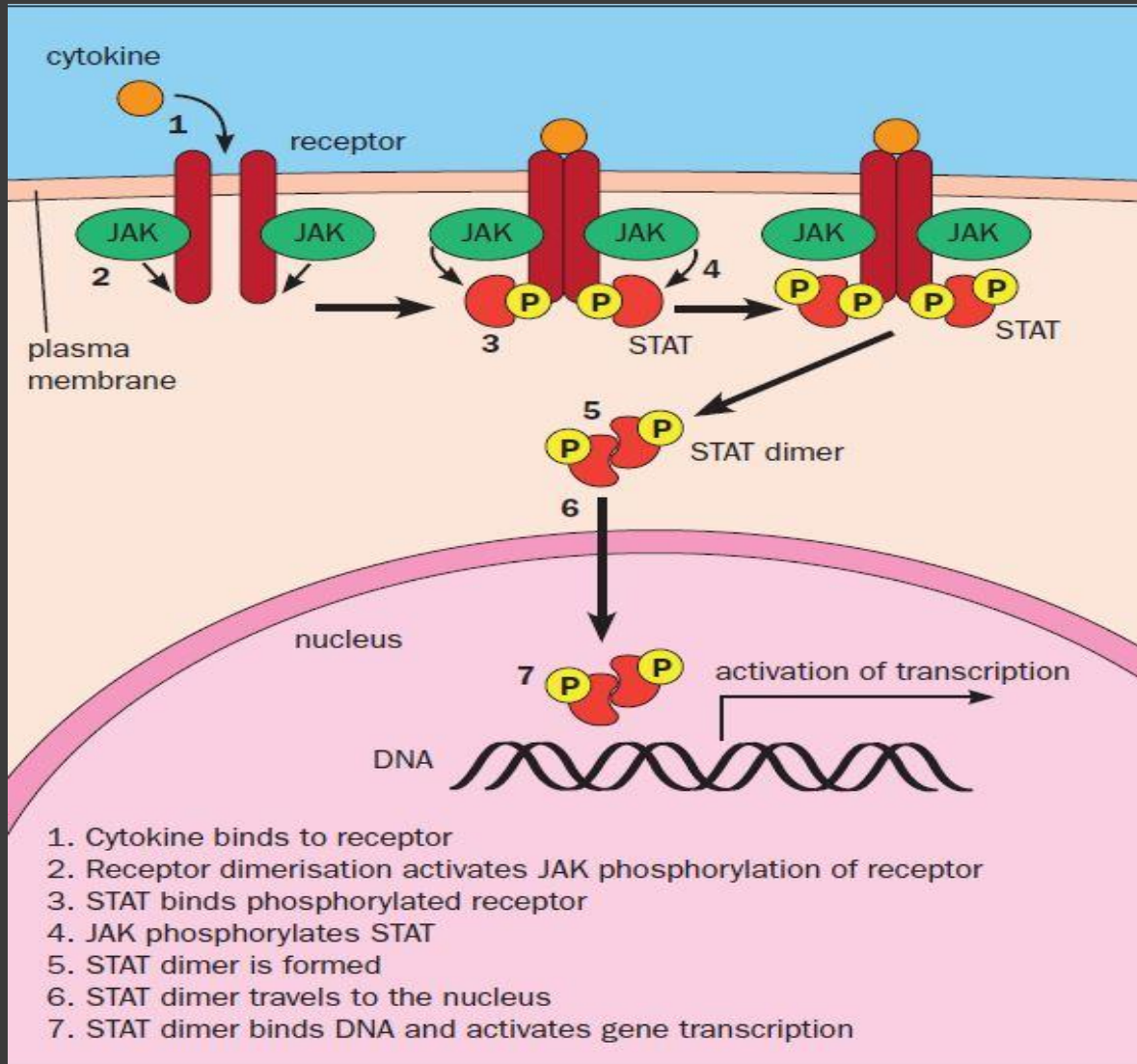
- ✓ Αυξημένη καθίζηση αντι-IFI16 IFI16-dsDNA συμπλέγματα αυτοαντισωμάτων παρουσία dsDNA απελευθερώνονται μετά από κοκκιο- (2πλάσια στο 41%, 3 φορές στο 25%) επαγόμενο CTL κυτταρικό θάνατο
- ✓ Αυτά τα αυτοαντισώματα στοχεύουν το C-τελικό άκρο IFN δραστηριότητα σε συνδυασμό με νηματοποίηση και ανοσο-διαμεσολαβούμενη κυτταροτοξικότητα συμβάλλουν στην αντι-IFI16 ανοσολογική απάντηση στο SS

❑ Τέτοιες μελέτες τονίζουν ότι ιστο-ειδικές τροποποιήσεις και ανοσοδραστικά μονοπάτια ίσως παίζουν ρόλο στην επιλογή αυτοαντιγόνων στις ρευματικές παθήσεις



Σύνδρομο Sjögren

Παθογένεια

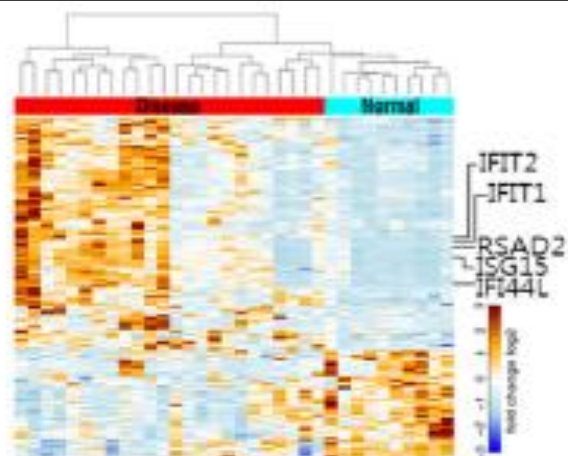


JAK-1 Inhibition Suppresses Interferon-Induced BAFF Production in Human Salivary Gland

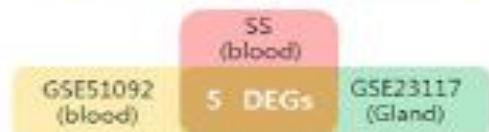
Potential Therapeutic Strategy for Primary Sjögren's Syndrome

Jaeseon Lee,¹ Jennifer Lee,² Seung-Ki Kwok,² SeungYe Baek,¹ Se Gwang Jang,¹ Seung-Min Hong,¹ Jae-Woong Min,³ Sun Shim Choi,³ Julyun Lee,¹ Mi-La Cho,¹ and Sung-Hwan Park²

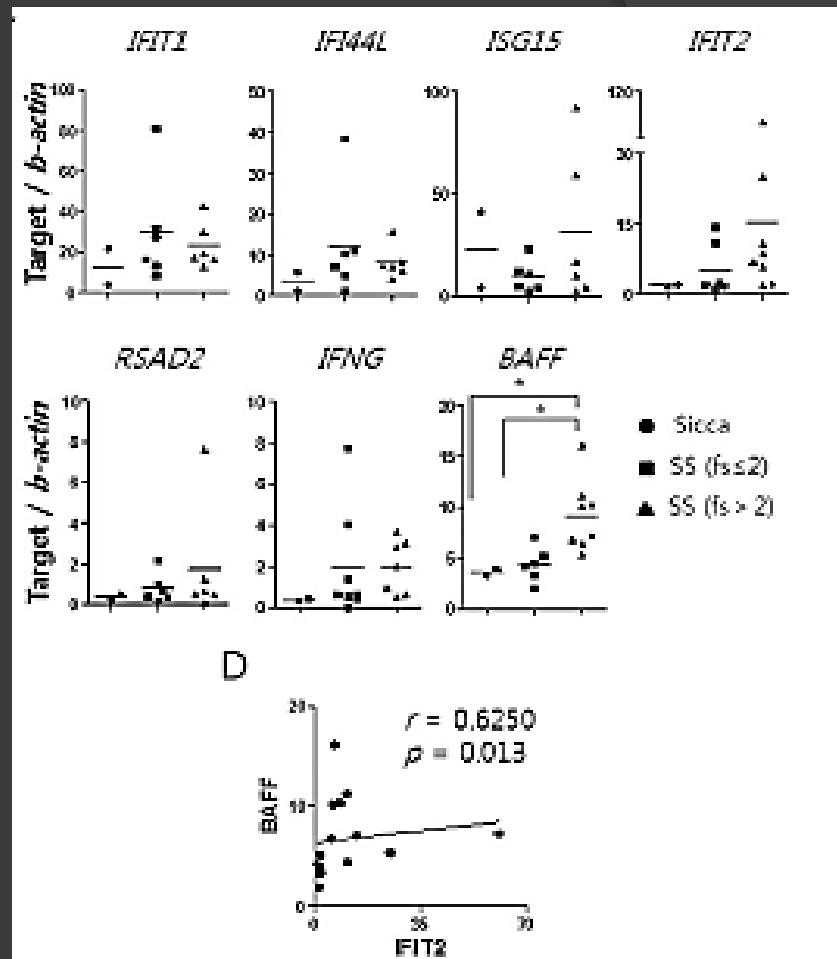
A



B



Gene symbol	Official full name
IFIT1	Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 1
IFIT2	Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 2
IFI44L	Interferon-induced protein 44-like
ISG15	ISG15 ubiquitin-like modifier
RSAD2	Radical S-adenosyl methionine domain containing 2

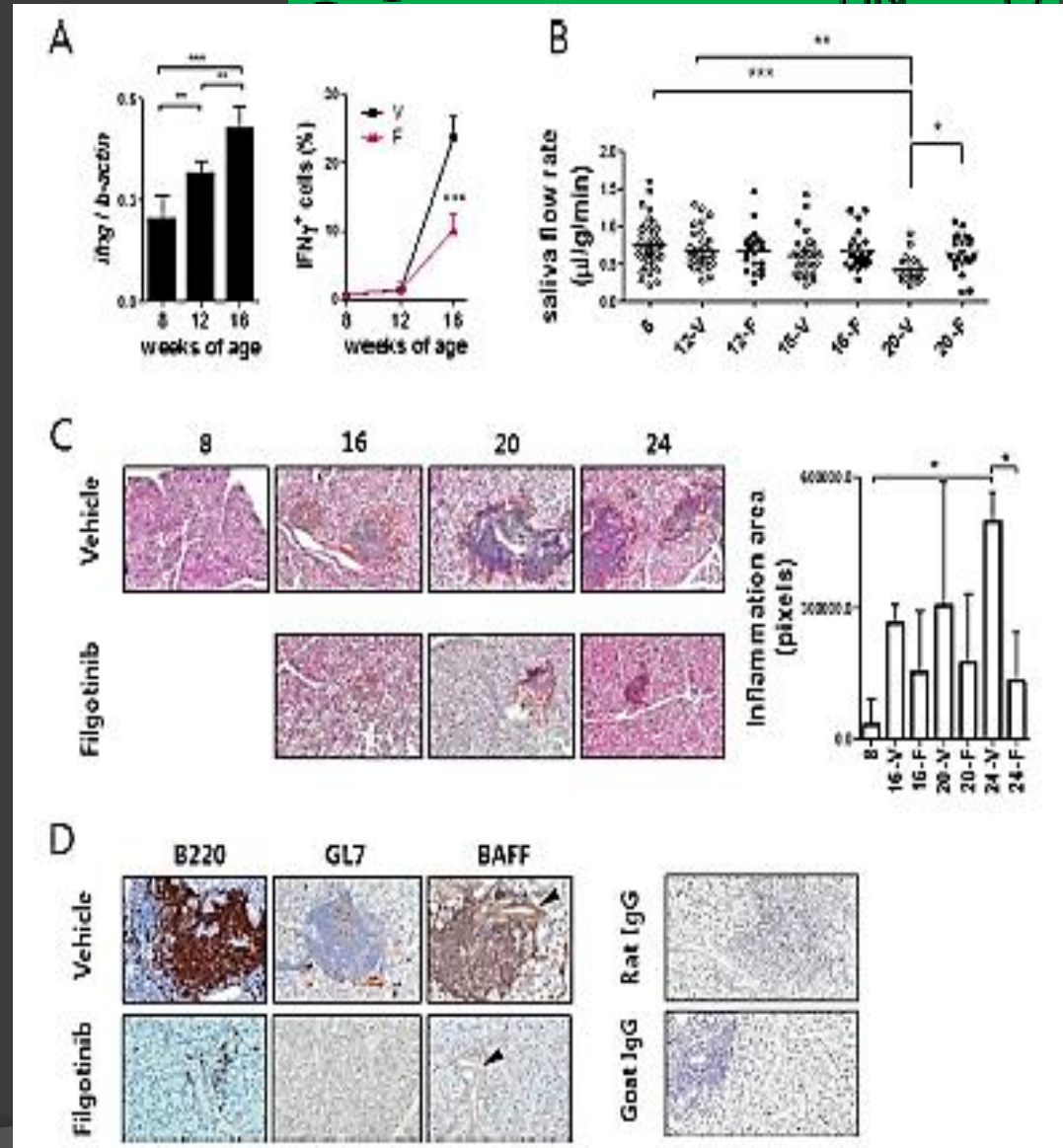
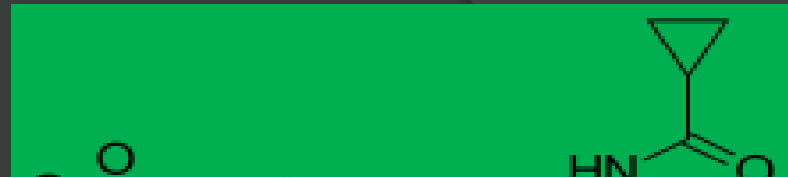


Filgotinib:

- ❑ Εκλεκτικός JAK1 αναστολέας
- ❑ Μελέτες για χορήγηση σε ασθενείς με RA και Νόσο Crohn

- ❑ Αναστολή IFN-α και IFN-γ επαγόμενη φωσφορυλίωση των STAT1 & STAT3 σε ανθρώπινα SGCs και IFN-γ επαγόμενη φωσφορυλίωση των STAT1 & STAT3 σε SGC ποντικών

- ❑ Καθυστερεί την μείωση της παραγωγής σιέλου στα ποντίκια (NOD/ShiLtJ)



➤ ΑΛΛΑ ΜΟΡΙΑ & Παθογένεια SARDS

✓ Συστηματικές Αγγειίτιδες

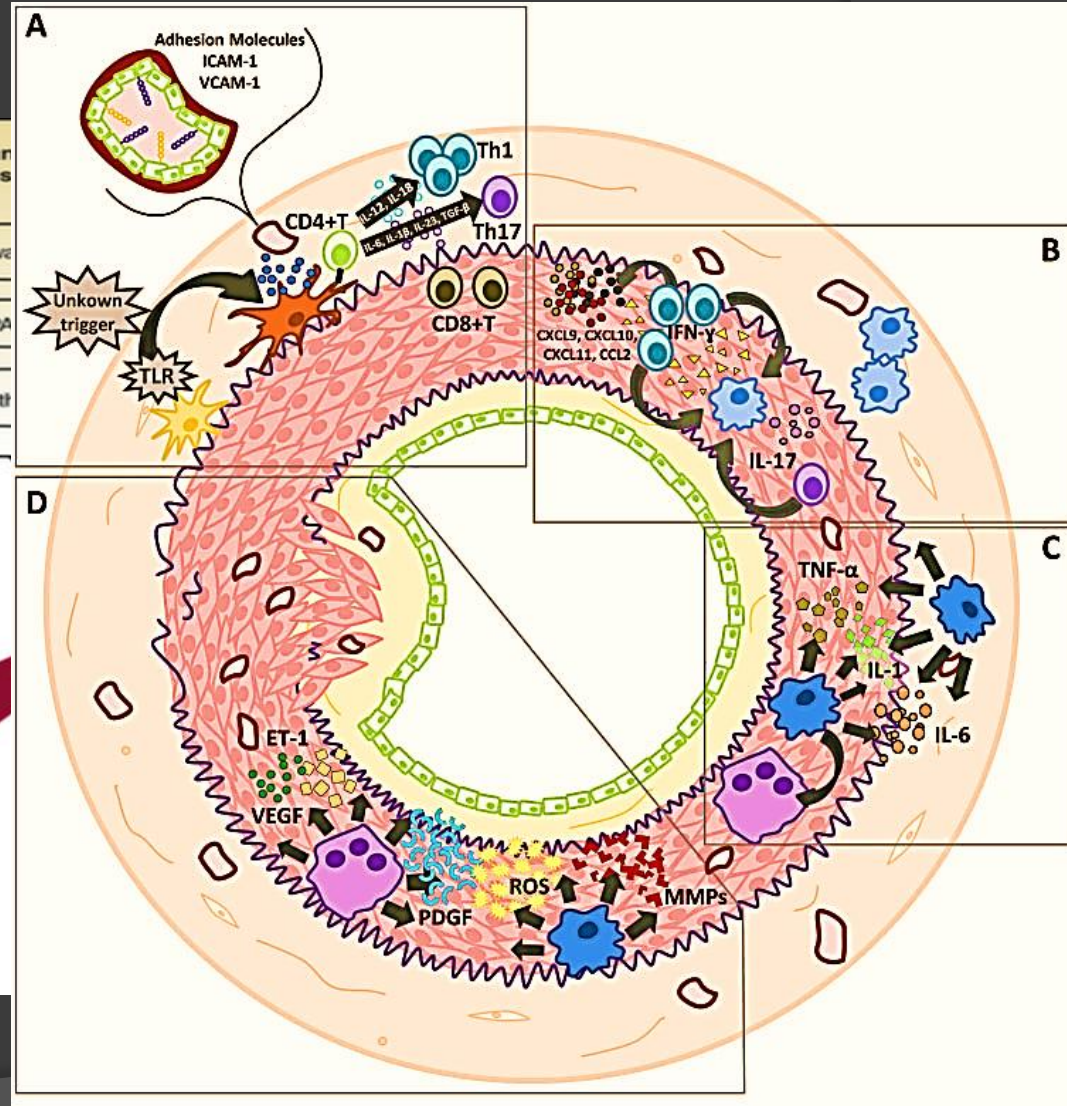
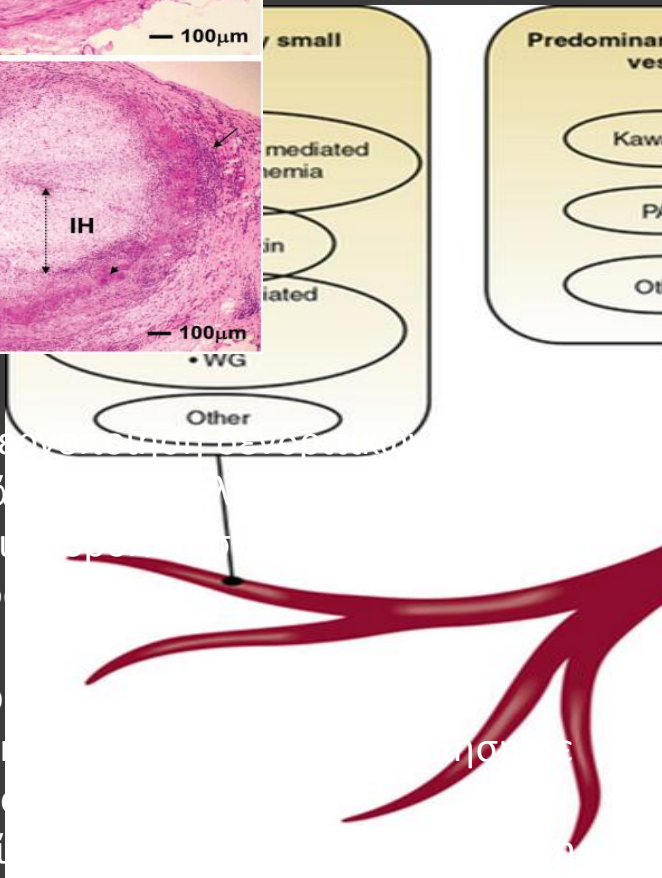
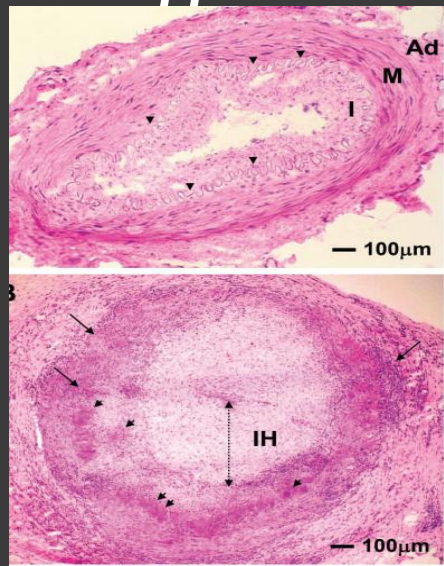
- Ετερογενής ομάδα σπανίων και δυνητικά απειλητικών για τη ζωή παθήσεων
- Η ποικιλία των κλινικών εκδηλώσεων αποδίδεται σε:

ΜΕΤΕΘΟΣ ΚΑΙ ΕΝΤΟΠΙΣΗ
ΠΡΟΣΒΑΛΛΟΜΕΝΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ

ΦΥΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ
ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ: ΕΣΤΙΑΚΗ Ή
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ, ΠΑΡΟΥΣΙΑ
ΝΕΚΡΩΣΗΣ, ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ
ΑΝΟΣΟΣΥΜΠΛΕΓΜΑΤΩΝ



✓ Συστηματικές Αγγειίτιδες – Μεγάλων Αγγείων



- ✓ A. Ενδοθηλιακή βλάβη και διαπερατότητα
- ✓ B. Προώθηση της φλεγμονής
- ✓ C. Εντοπισμός των λεμφοκυττάρων
- ✓ D. Αγγειακή αναδιαμόρφωση και απόφραξη

Interleukin 12 and interleukin 23 play key pathogenic roles in inflammatory and proliferative pathways in giant cell arteritis

Richard Conway,^{1,2} Lorraine O'Neill,¹ Geraldine M McCarthy,³ Conor C Murphy,⁴ Aurelie Fabre,⁵ Susan Kennedy,⁵ Douglas J Veale,¹ Sarah M Wade,⁶ Ursula Fearon,⁶ Eamonn S Molloy¹

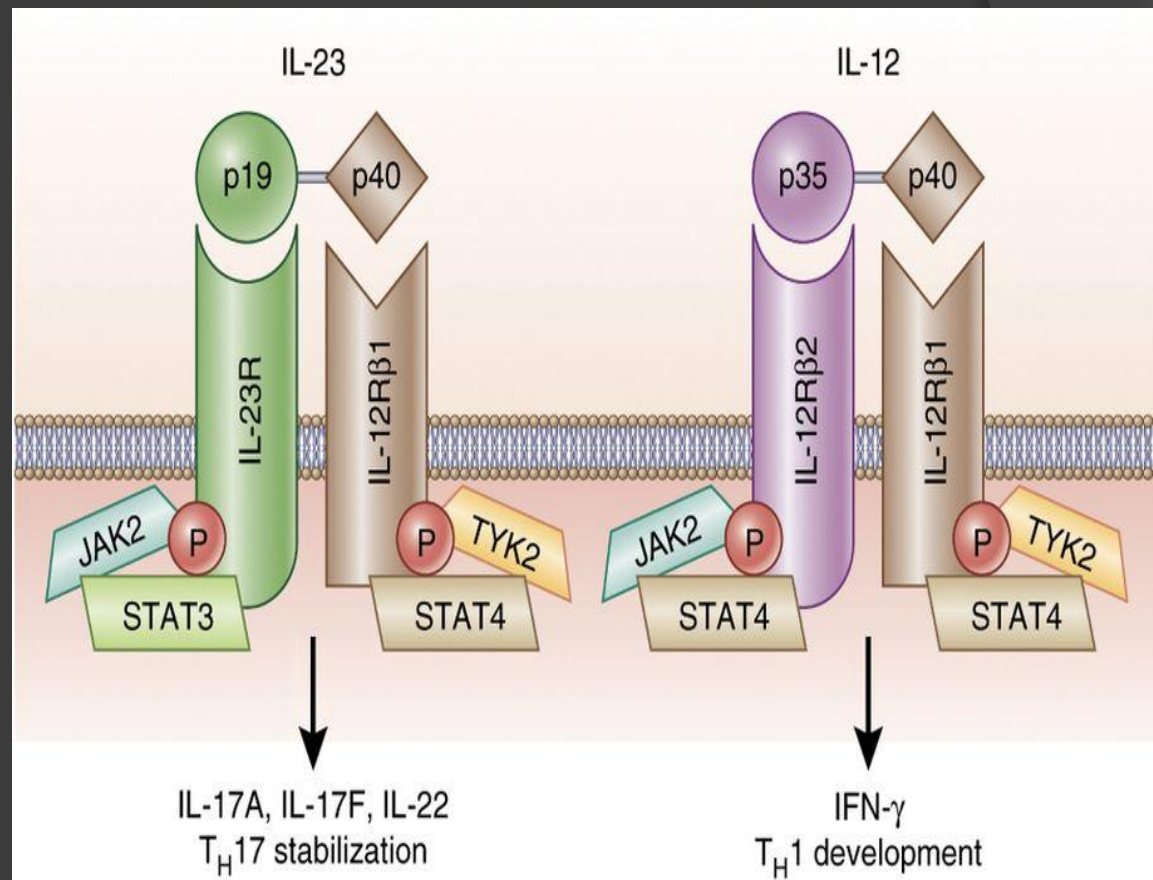
Ann Rheum Dis 2018

IL-12:

- Κεντρικό ρόλο στην Τ-κυτταρική απάντηση στη φλεγμονή
- Εκκρίνεται από δενδριτικά κύτταρα και συμβάλλει στη διαφοροποίηση των Τ κυττάρων σε T_H 1 με επακόλουθο την παραγωγή IFN- γ

IL-23:

- Κοινή p40 υπομονάδα με την IL-12
- Ο υποδοχέας της αποτελείται από τις υπομονάδες IL-23R και IL-12R β 1
- Παράγεται από ενεργοποιημένα μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα
- Προάγει την παραγωγή IL-17A, IL-22 από τα T_H 17



Interleukin 12 and interleukin 23 play key pathogenic roles in inflammatory and proliferative pathways in giant cell arteritis

Richard Conway,^{1,2} Lorraine O'Neill,¹ Geraldine M McCarthy,³ Conor C Murphy,⁴ Aurelie Fabre,⁵ Susan Kennedy,⁵ Douglas J Veale,¹ Sarah M Wade,⁶ Ursula Fearon,⁶ Eamonn S Molloy¹

Ann Rheum Dis 2018

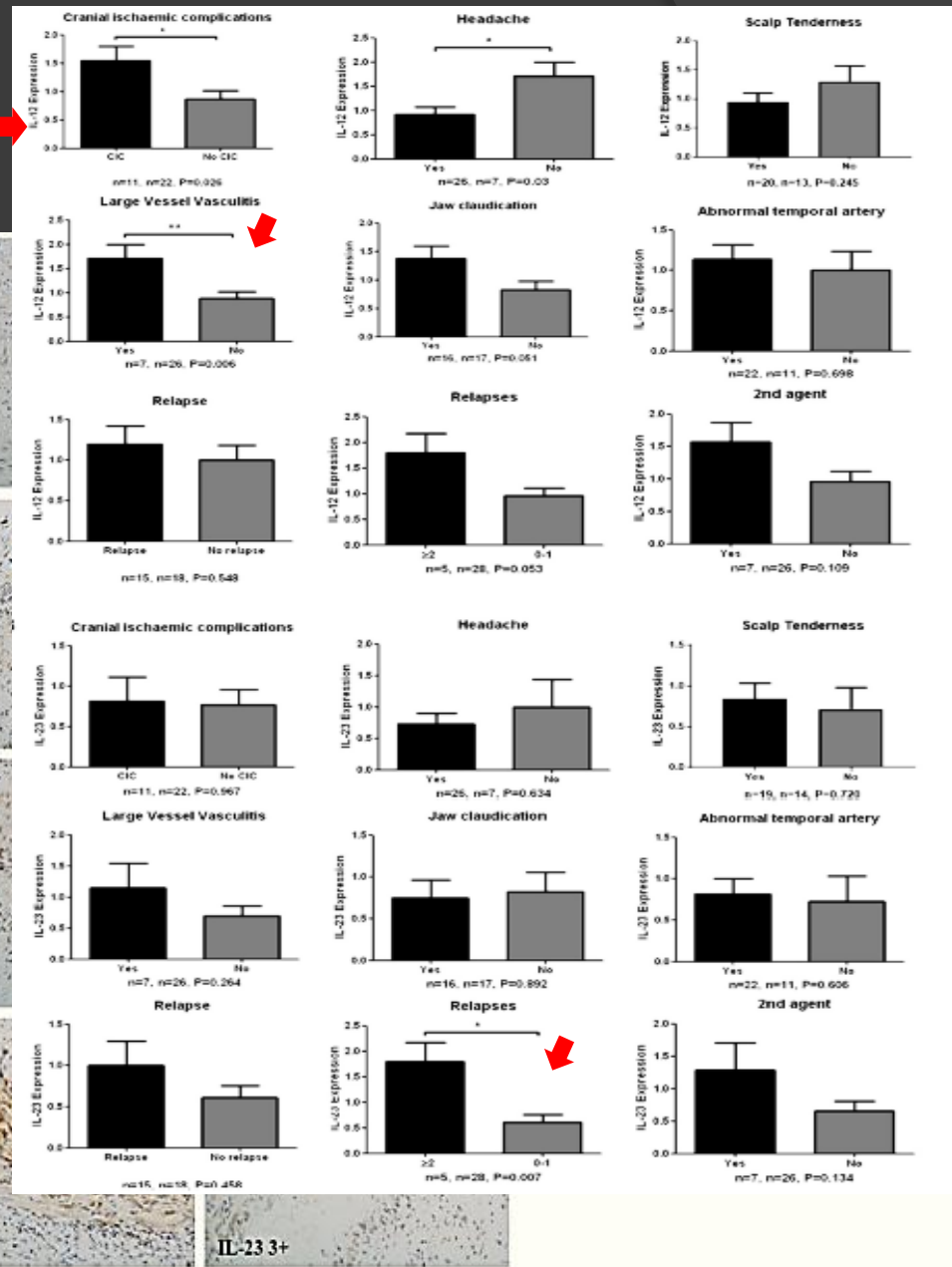
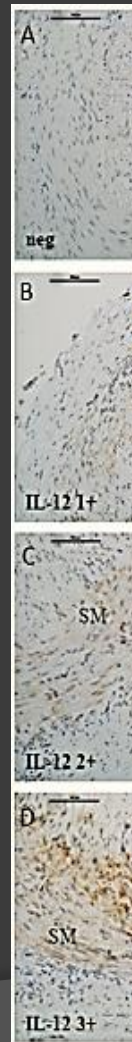
✓ Καλλιέργεια PBMCs και TA για 24 h απουσία και παρουσία IL-12 (50 ng/ml) ή IL-23 (10 ng/ml) και μελέτη έκφρασης γονιδίων σε TA

○ ΙΣΤΟΣ:

✓ Η ανοσοϊστοχημεία ανέδειξε αυξημένη έκφραση IL-12p35 και IL-23p19 σε θετικές βιοψίες κροταφικής αρτηρίας

✓ Αυξημένη έκφραση IL-12 σε ασθενείς με κρανιακές ισχαιμικές επιπλοκές (P=0.026) και θετική απεικόνιση (P=0.006)

✓ Αυξημένη έκφραση IL-23 σε ασθενείς με πολλαπλές υποτροπές (P=0.007)



Interleukin 12 and interleukin 23 play key pathogenic roles in inflammatory and proliferative pathways in giant cell arteritis

Richard Conway,^{1,2} Lorraine O'Neill,¹ Geraldine M McCarthy,³ Conor C Murphy,⁴ Aurelie Fabre,⁵ Susan Kennedy,⁵ Douglas J Veale,¹ Sarah M Wade,⁶ Ursula Fearon,⁶ Eamonn S Molloy¹

Ann Rheum Dis 2018

○ PBMCs στις 24 h:

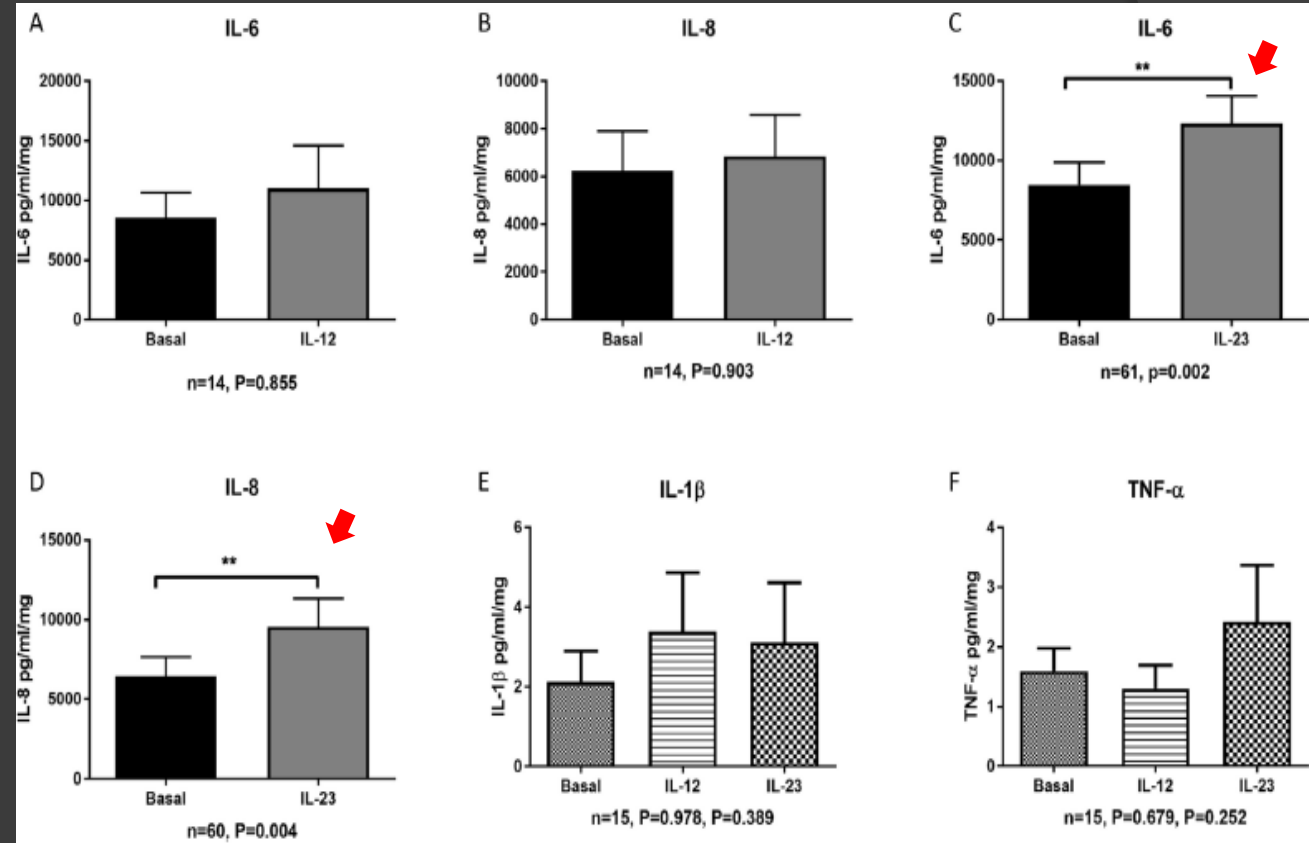
✓ IL-12 αύξησε σημαντικά την έκκριση IL-6 ($p=0.009$) & IFN γ ($p=0.0001$) και μείωσε την έκκριση IL-8 ($p=0.0006$)

✓ IL-23 αύξησε σημαντικά την IL-6 ($P=0.029$)

✓ ΚΑΙ οι δύο οδήγησαν σε αυξημένη έκκριση IL-22

○ ΙΣΤΟΣ:

✓ Η διέγερση με IL-23 αύξησε την IL-6 ($p=0.002$), IL-8 ($P=0.004$)



Interleukin 12 and interleukin 23 play key pathogenic roles in inflammatory and proliferative pathways in giant cell arteritis

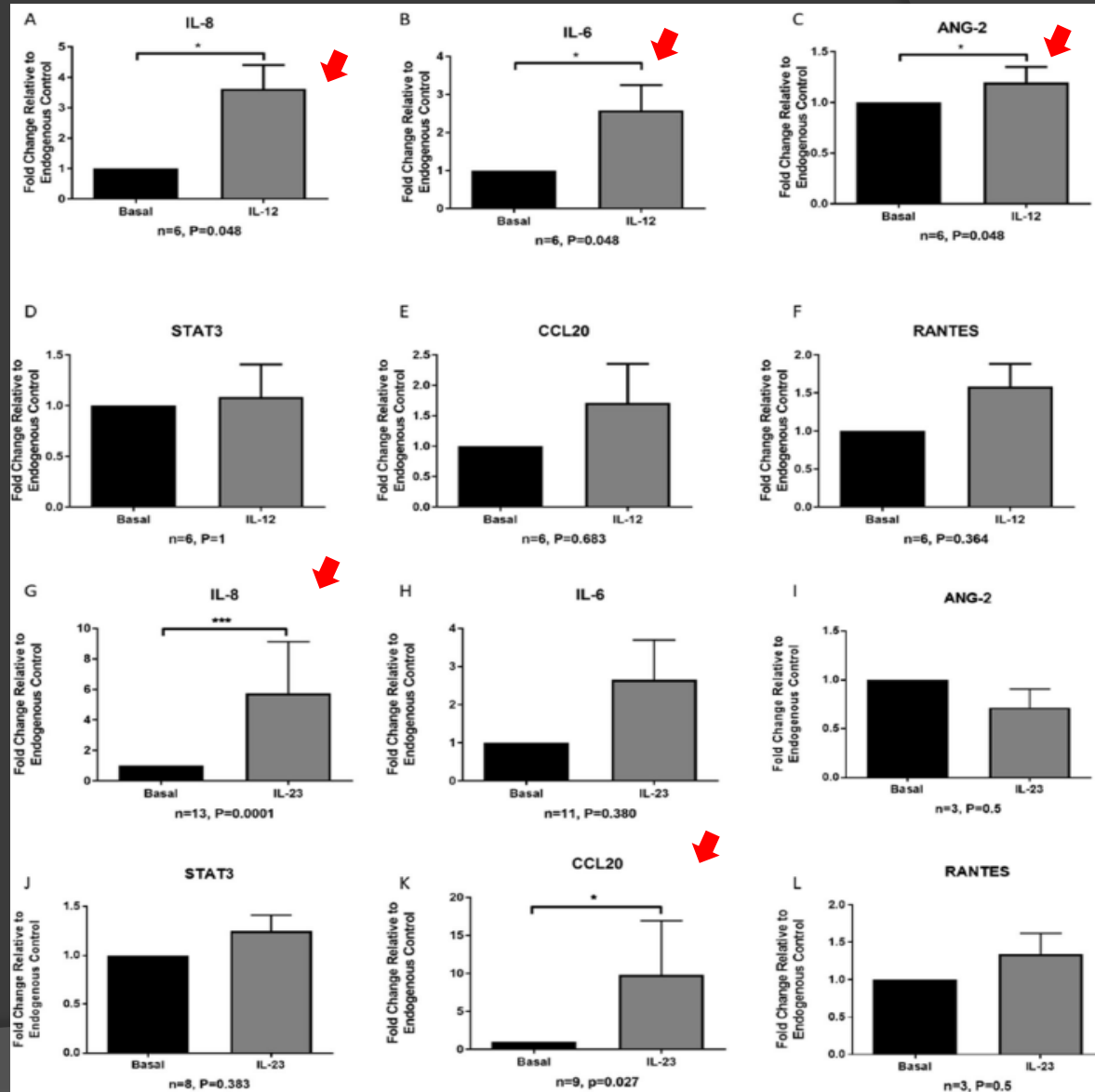
Richard Conway,^{1,2} Lorraine O'Neill,¹ Geraldine M McCarthy,³ Conor C Murphy,⁴ Aurelie Fabre,⁵ Susan Kennedy,⁵ Douglas J Veale,¹ Sarah M Wade,⁶ Ursula Fearon,⁶ Eamonn S Molloy¹

Ann Rheum Dis 2018

○ ΙΣΤΟΣ έκφραση mRNA:

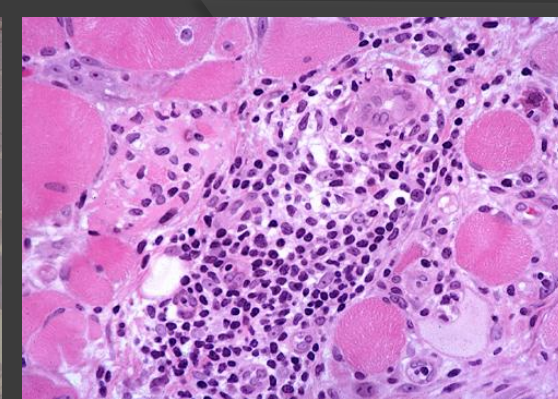
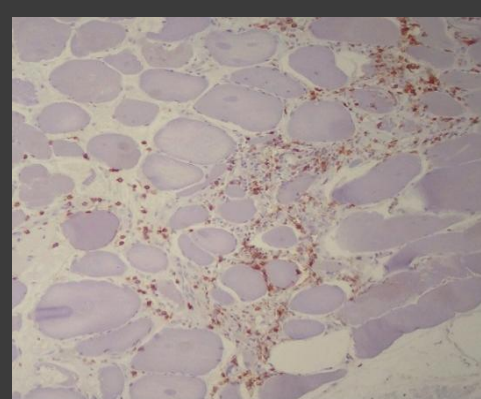
✓ IL-12 οδήγησε σε σημαντική αύξηση IL-8 ($p=0.048$), IL-6 ($P=0.0048$) και ANG-2 ($P=0.0048$)

✓ IL-23 αύξησε σημαντικά IL-8 ΚΑΙ CCL20



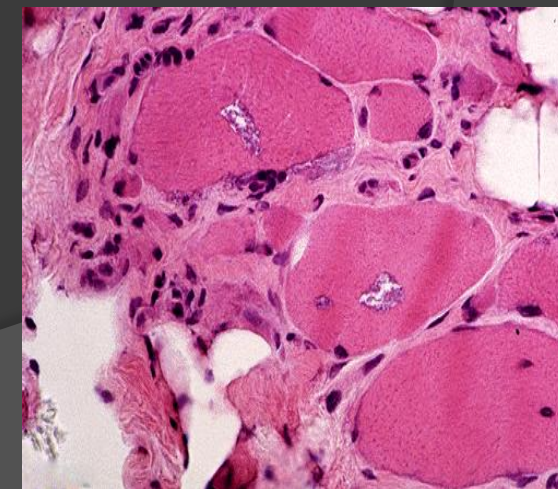
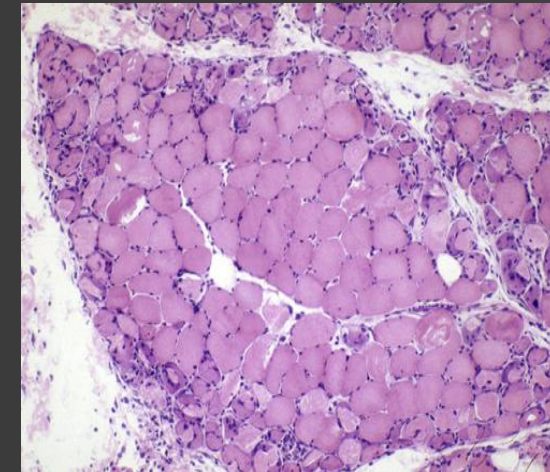
OPEN **Interleukin-23 as a therapeutic target for inflammatory myopathy**

Natsuka Umezawa, Kimito Kawahata, Fumitaka Mizoguchi, Naoki Kimura, Yoko Yoshihashi-Nakazato, Nobuyuki Miyasaka & Hitoshi Kohsaka



✓ **Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες:**

- Συχνότερες: πολυμυοσίτιδα και δερματομυοσίτιδα
- Ηλικία εμφάνισης: 10-15 έτη και 45-55
- Γυναίκες/Άνδρες 2-3:1, Νεανική DM 1:1, σχετιζόμενη με νοσήματα του συνδετικού ιστού 8-10:1
- Ταξινόμηση κατά Bohan & Peter 1975
 - Πολυμυοσίτιδα ενηλίκων
 - Δερματομυοσίτιδα ενηλίκων
 - PM/DM σχετιζόμενη με κακοήθειες
 - Νεανική Δερματομυοσίτιδα
 - PM/DM σχετιζόμενη με νοσήματα του συνδετικού ιστού
- Άλλες: IBM, ηωσινοφιλική, γιγαντοκυτταρική



OPEN **Interleukin-23 as a therapeutic target for inflammatory myopathy**

Natsuka Umezawa, Kimito Kawahata, Fumitaka Mizoguchi, Naoki Kimura, Yoko Yoshihashi-Nakazato, Nobuyuki Miyasaka & Hitoshi Kohsaka

- ✓ Χρησιμοποιήθηκαν CIM ποντίκια (μοντέλο πολυμυοσίτιδας) (θηλυκά C57BL/6 τα οποία ανοσοποιήθηκαν με τμήματα ανασυνδυασμένης πρωτεΐνης C)
- ✓ Οροί ασθενών με PM/DM
- ✓ Βιοψία μύος από 1 ασθενή με πολυμυοσίτιδα και 2 με δερματομυοσίτιδα πριν λάβουν θεραπεία



OPEN Interleukin-23 as a therapeutic target for inflammatory myopathy

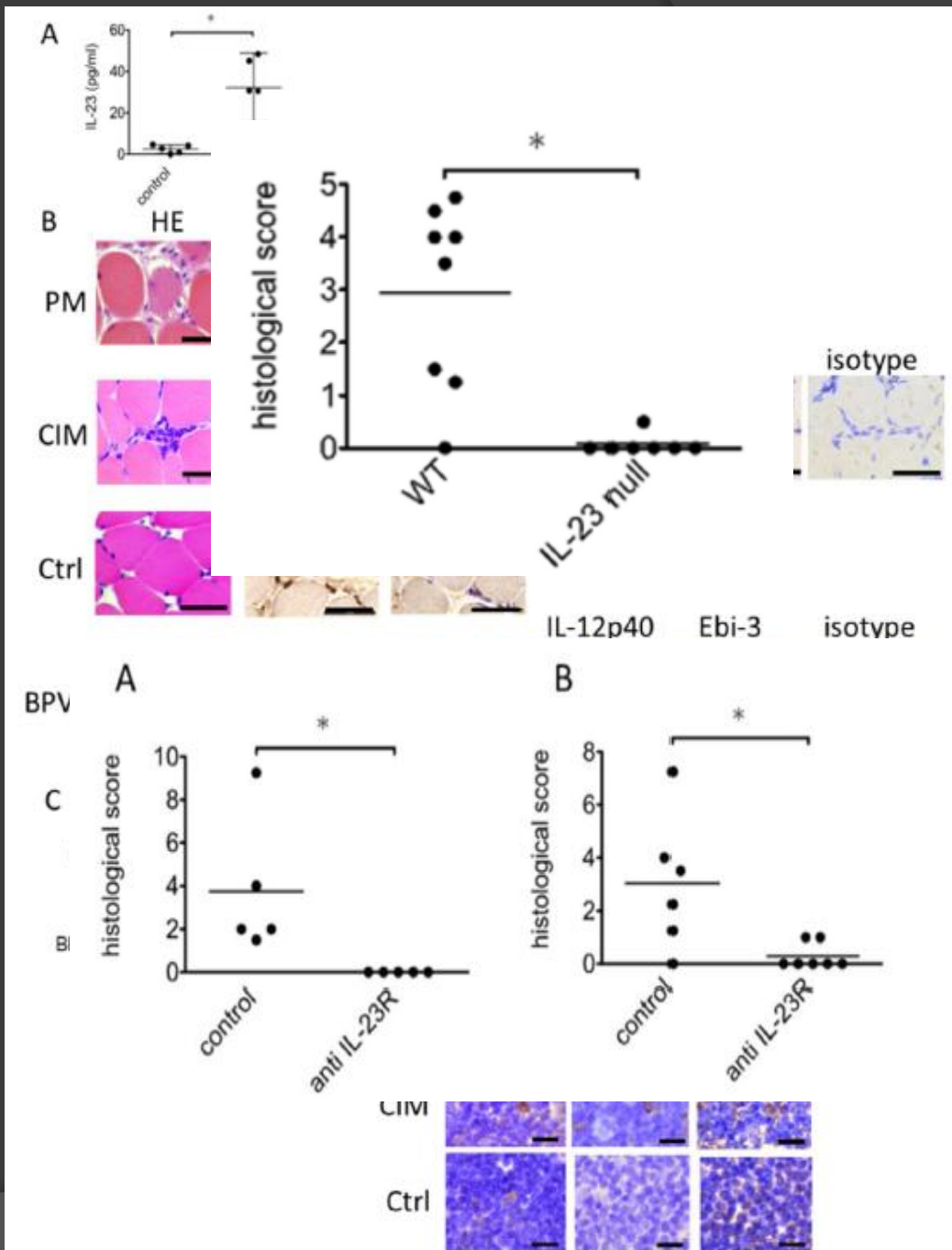
Natsuka Umezawa, Kimito Kawahata, Fumitaka Mizoguchi, Naoki Kimura, Yoko Yoshihashi-Nakazato, Nobuyuki Miyasaka & Hitoshi Kohsaka

✓ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

✓ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

- Αυξημένη συγκέντρωση IL-23 στον αρόλιον είναι χαρακτηριστική για εσφραγξή
- Έκφραση IL-23p19 από CD8+ κύτταρα στο ενδομύιο ασθενών με PM/DM & CIM αυξάνεται μετά την αντι-IL-23R
- Αύξη έκφρασης βελτροίνης στην CIM λεμφαδένες

ΝΕΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ ?





ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ