



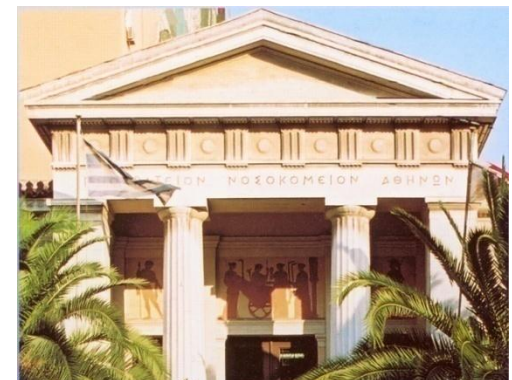
ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ: ΒΑΣΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, Σπονδυλαρθρίτιδες



Τσαλαπάκη Χριστίνα
Ρευματολόγος, Επιμελήτρια Β'
Κοινό Πρόγραμμα Ρευματολογίας
Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας-Ρευματολογίας
Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Ιπποκράτειο ΓΝΑ

Καλαμάτα
1/6/2019



Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Ο ρόλος των μαστοκυττάρων

EXTENDED REPORT

Mast cells in early rheumatoid arthritis associate with disease severity and support B cell autoantibody production

Felice Rivellese,¹ Daniele Mauro,¹ Alessandra Nerviani,¹ Sara Pagani,¹ Liliane Fossati-Jimack,¹ Tobias Messemaker,² Fina A S Kurreeman,² René E M Toes,² Andreas Ramming,³ Simon Rauber,³ Georg Schett,³ Gareth W Jones,⁴ Simon A Jones,⁴ Francesca Wanda Rossi,⁵ Amato de Paulis,⁵ Gianni Marone,^{5,6} Mohey Eldin M El Shikh,¹ Frances Humby,¹ Costantino Pitzalis¹

Θεωρητικό υπόβαθρο

MCs παρόντα φυσιολογικά στον αρθρικό υμένα.

Ενεργοποιούνται από ποικίλα ερεθίσματα και παράγουν μεσολαβητές φλεγμονής

In vitro: ανοσορρυθμιστικός ρόλος

In vivo: η συμβολή τους ποικίλλει ανάλογα με το στάδιο αρθρίτιδας (σημαντική στα πρώιμα στάδια)

Σκοπός εργασίας

Μελέτη της παρουσίας των MCs στον αρθρικό υμένα ασθενών με πρώιμη RA και της αλληλεπίδρασης με B λεμφοκύτταρα σε επίπεδο υμένα.

Ασθενείς-μέθοδοι

❖ n=99 DMARD-naïve pts με early RA

Βιοψία αρθρικού υμένα

IHC : CD117(+) MCs

❖ Καλλιέργεια B cells + Μαστοκύτταρα

❖ Βιοψία αρθρικού υμένα από πειραματικά μοντέλα (WT, IL27ra knock out mice) με Antigen-induced arthritis

Table 1 Summary of patient characteristics (n=99)

Age (years), mean (SD), range	52 (16)	19–89
Sex (female), %	70.7%	
Disease duration (Months), mean (SD), range	6 (3)	1–12
ACPA+, %	75.8%	
RF+, %	73.7%	
ESR (mm/hour), mean (SD), range	38 (30)	2–120
CRP (mg/L), mean (SD), range	17 (25)	0–162
DAS-28, mean (SD), range	5.62 (1.41)	1.88–8.92
TJC, mean (SD), range	11.33 (7.14)	1–28
SJC, mean (SD), range	7.33 (5.88)	1–26
VAS (PGA), mean (SD), range	66.25 (24.57)	0–100
HAQ, mean (SD), range	1.51 (0.79)	0–3

Αποτελέσματα

➤ Συσχέτιση με δείκτες ενεργότητας νόσου

Υψηλά επίπεδα MCs σε

κλινικά
εργαστηριακά
ιστολογικά

} Υψηλή ενεργότητα νόσου

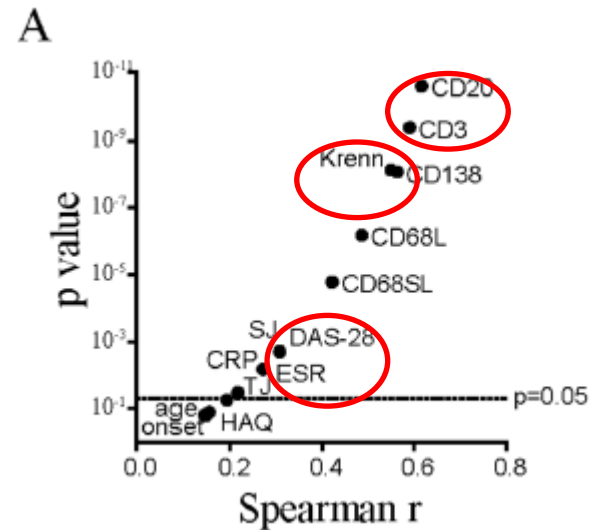
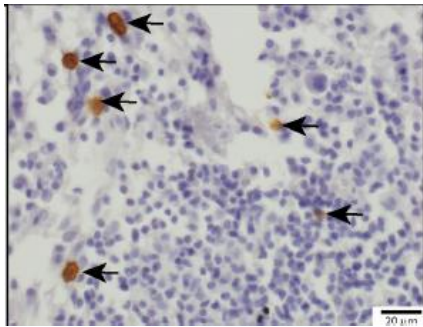


Table 2 Clinical phenotype of patients stratified according to MC numbers.

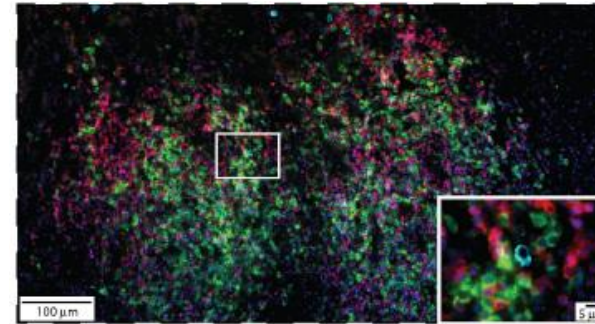
	MCs			p value	
	Low (n=32)	Medium (n=33)	High (n=34)		
Age, mean (SD)	52 (16)	50 (15)	54 (17)	52 (15)	0.300
Female, %	70.7	68.8	71.9	72.7	0.704
ESR, mean (SD)	38 (30)	27 (28)	42 (30)	45 (30)	0.033
CRP, mean (SD)	17 (25)	10 (29)	21 (23)	18 (24)	0.174
RF+, %	73.7	68.8	60.6	91.2	0.031
ACPA+, %	75.8	78.1	60.6	88.2	0.009
DAS-28, mean (SD)	5.65 (1.41)	4.97 (1.54)	6.05 (1.22)	5.91 (1.24)	0.003

Αποτελέσματα

IHC : CD117(+) MCs

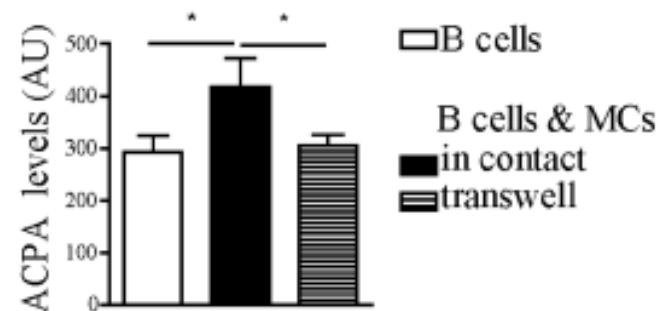
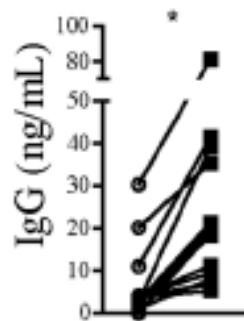


IF: Συνύπαρξη με συναθροίσεις B, T cells

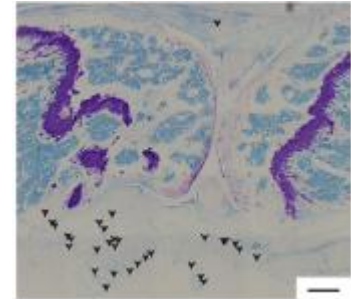
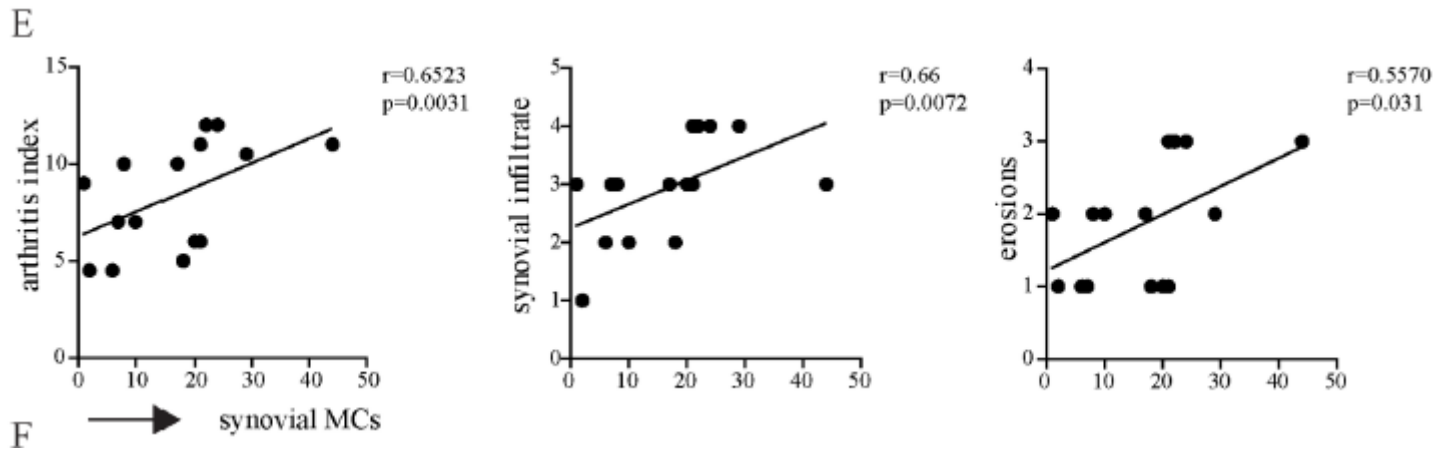


➤ MCs : ↑ επιβίωση και παραγωγή IgG + ACPA από B cells

B



- ❖ Επιβεβαίωση συσχέτισης MCs με σοβαρότητα νόσου στα πειραματικά μοντέλα (WT, IL27ra knock out mice) με Antigen-induced arthritis



Συμπέρασμα

Τα μαστοκύτταρα σχετίζονται ισχυρά με τον κλινικό και ιστολογικό φαινότυπο της σοβαρής PA καθώς επάγουν την επιβίωση των B λεμφοκυττάρων και την παραγωγή Abs.

Πρόκειται για νέο βιοδείκτη και ενδεχομένως νέο θεραπευτικό στόχο.

EXTENDED REPORT

Methotrexate and BAFF interaction prevents immunization against TNF inhibitors

Samuel Bitoun,^{1,2} Gaetane Nocturne,^{1,2} Bineta Ly,^{1,2} Roman Krzysiek,^{3,4} Pierre Roques,⁵ Alain Pruvost,⁶ Audrey Paoletti,^{1,2} Juliette Pascaud,^{1,2} Pierre Dönnès,⁷ Kimberly Florence,⁸ Aude Gleizes,^{3,9} Agnes Hincelin-Mery,¹⁰ Matthieu Allez,¹¹ Salima Hacein-Bey-Abina,^{3,12} Fabienne Mackay,¹³ Marc Pallardy,^{2,9} Roger Le Grand,⁵ Xavier Mariette^{1,2}

Θεωρητικό υπόβαθρο

- TNFi : ανοσογονικότητα - παραγωγή anti-drug Abs (ADA)
- MTX+ TNFi → βελτίωση θεραπευτικού αποτελέσματος λόγω ↓ ADA
- Μηχανισμός : αύξηση επιπέδων αδενοσίνης (ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση)
- Νόσος Pompe's
- BAFF : ενεργοποίηση B cells

Σκοπός μελέτης

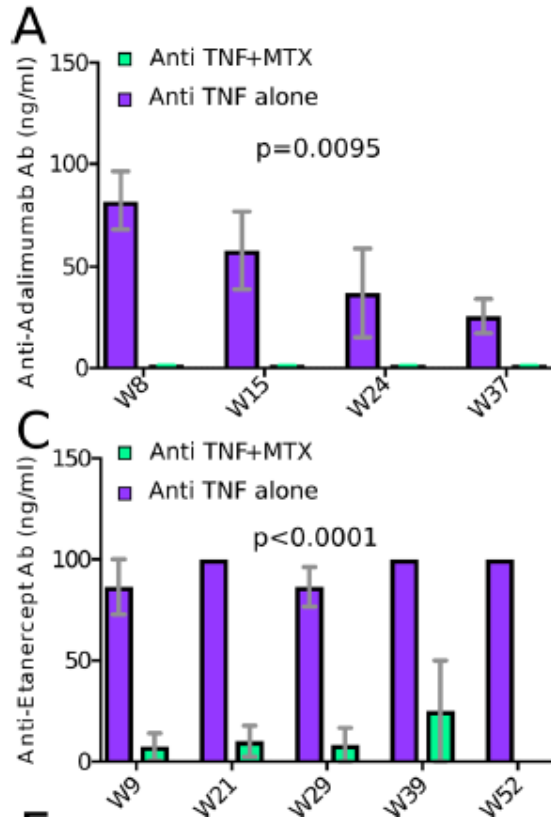
Διευκρίνιση ρόλου MTX στην ανοσιακή απάντηση έναντι στους TNFi

Methotrexate and BAFF interaction prevents immunization against TNF inhibitors

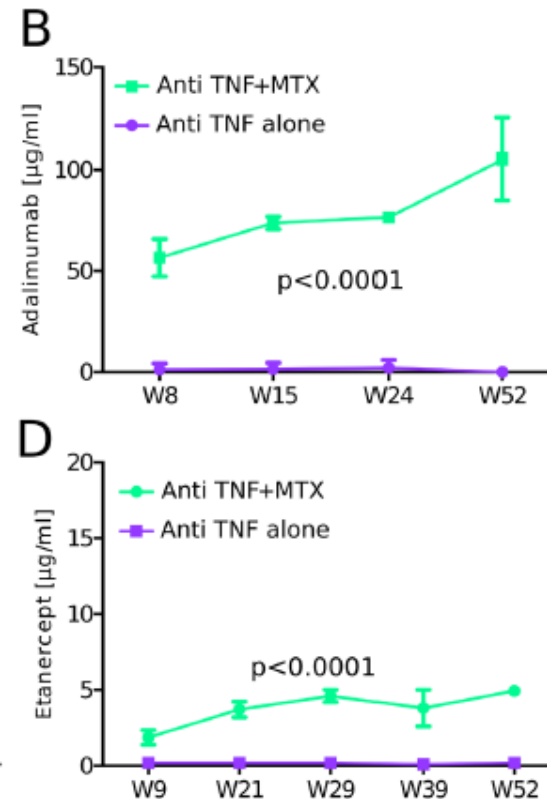
Μέθοδοι

BAFFtg - WT ΠΟΝΤΙΚΙΑ	Macaques	Ασθενείς RA (n=135), IBD (n=157)
<ul style="list-style-type: none">• TNFi (adalimumab, etanercept) για 52 εβδ.• MTX σε 0-24-48 ώρες	<ul style="list-style-type: none">• TNFi (adalimumab)• MTX σε 0-24 ώρες	TNFi ± MTX (μέτρηση ADA, BAFF)

Επίπεδα ADA



Επίπεδα φαρμάκου



Η χορήγηση MTX ανέστειλε την ανοσογονικότητα των TNFi για >52εβδ.

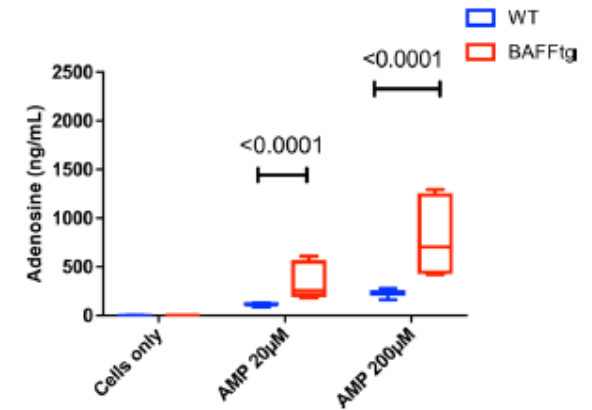
❖ Συσχέτιση με τα αυξημένα επίπεδα BAFF

Η MTX συμβάλλει στην μειωμένη παραγωγή ADA αυξάνοντας τα επίπεδα της **Αδενοσίνης**

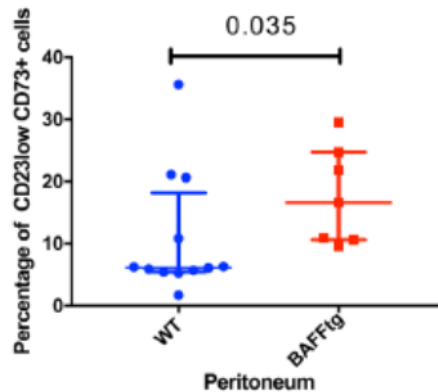
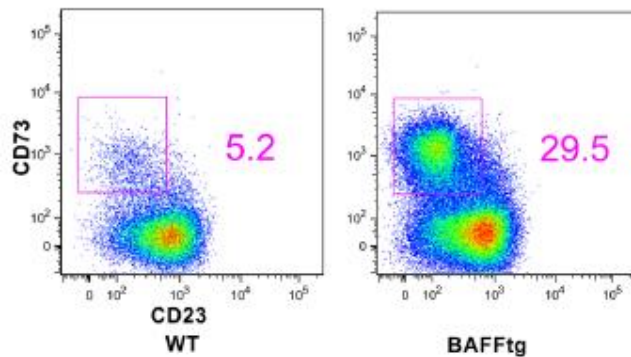
- Αναστέλλει την μετατροπή της σε ινοσίνη
- Επηρεάζει την μετατροπή AMP σε IMP



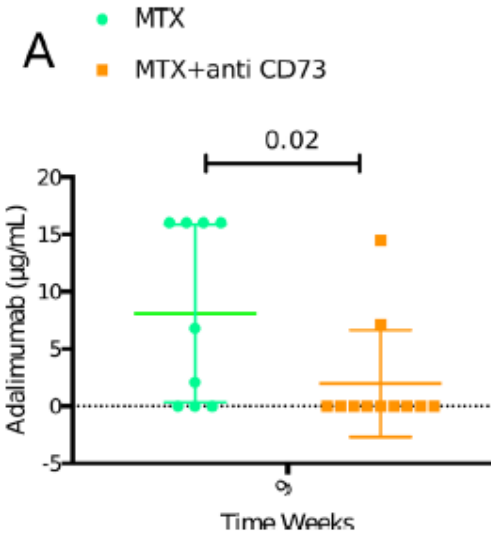
Επίπεδα Αδενοσίνης



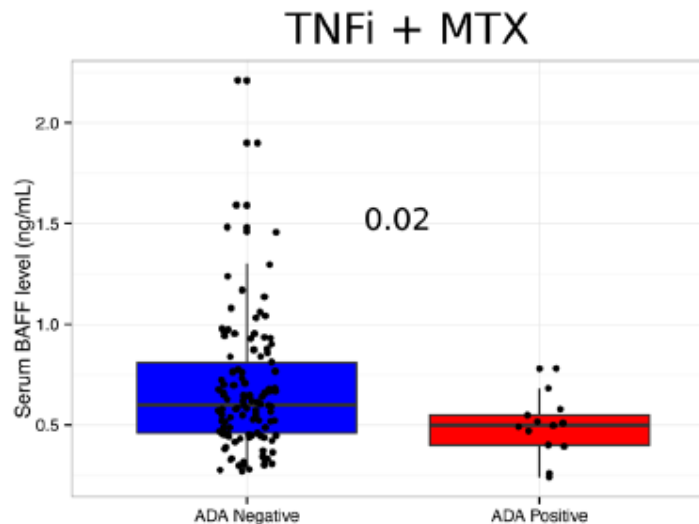
↑ Επίπεδα CD73 σε BAFFtg



χορήγηση anti-CD73 \rightarrow ↓ επιπέδων φαρμάκου



❖ Τα επίπεδα του BAFF στους ασθενείς που πήραν TNFi+MTX ήταν υψηλότερα σε όσους είχαν χαμηλότερα επίπεδα ADA



Συμπέρασματα

Σύντομο δοσολογικό σχήμα χορήγησης MTX καταργεί την ανοσογονικότητα των TNFi σε παρουσία αυξημένων επιπέδων BAFF (BAFFtg mice). Τα επίπεδα του BAFF θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτης κατηγοριοποίησης των ασθενών για τη συγχορήγηση MTX σε TNFi ή μη.

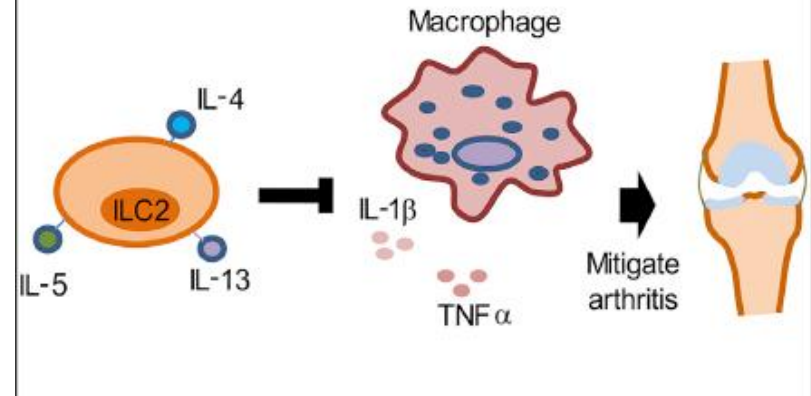
Cell Reports

Group 2 Innate Lymphoid Cells Attenuate Inflammatory Arthritis and Protect from Bone Destruction in Mice

Θεωρητικό υπόστρωμα

Τα ILC συχνά απαντούν πρώτα σε αντιγονικό ερέθισμα, ξεκινώντας την ανοσιακή απάντηση, παίζοντας με αυτόν τον τρόπο ρόλο στην έναρξη της αρθρίτιδας.

Τα δεδομένα είναι περιορισμένα.



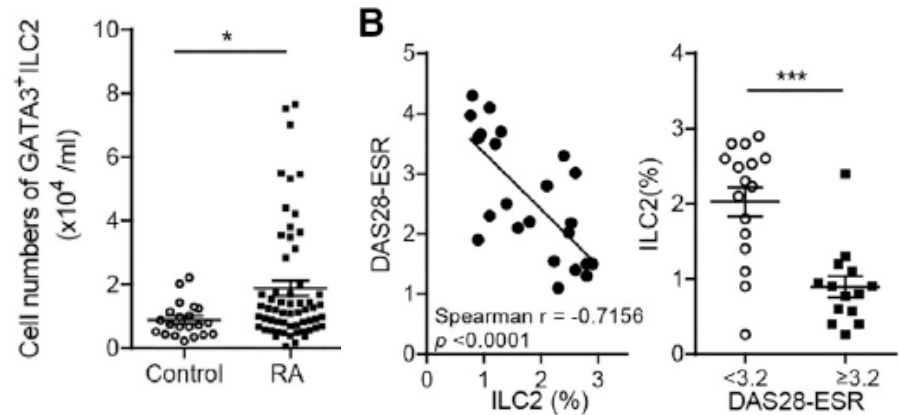
Σκοπός μελέτης

Ο ρόλος των ILC2s στα **πρώιμα στάδια** της RA

Μέθοδοι

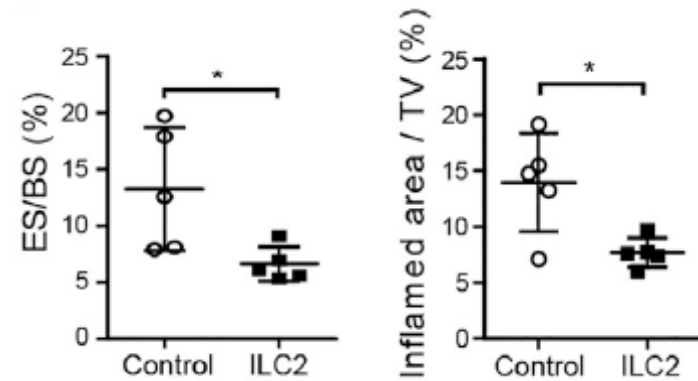
- RA pts vs control
Κυτταρομετρία ροής
- Πειραματικά μοντέλα (CIA mice, SIA mice)
αρθρικός υμένας, μυελός οστού : κυτταρομετρία, IHC

- ❖ Αυξημένα επίπεδα σε RA
αλλά
αντίστροφη συσχέτιση με την
ενεργότητα της νόσου



- ❖ Αυξημένα επίπεδα ILC2 φαίνεται ότι καταστέλλουν την φλεγμονή στα αρχικά στάδια.
Η διαδικασία αυτή είναι IL-4/13 σχετιζόμενη.

Διαβρώσεις Φλεγμονή



Συμπέρασμα

Τα ILC2 έχουν ρυθμιστικό ρόλο στην εξέλιξη της αρθρίτιδας στα πρώιμα στάδια, αναστέλλοντας την εμφάνιση δομικών βλαβών. Ενίσχυση των επιπέδων τους θα μπορούσε να λειτουργήσει προστατευτικά στην εμφάνιση σοβαρής αρθρίτιδας.

ΣΠΟΝΔΥΛΟΑΡΘΡΙΤΙΔΕΣ

IL-23 favours outgrowth of spondyloarthritis-associated pathobionts and suppresses host support for homeostatic microbiota

Θεωρητικό υπόβαθρο

- 70% των ασθενών με ΑΣ έχουν υποκλινική φλεγμονή στο ΓΕΣ
- Η IL-23 παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΣΠΑ.
- Το μικροβίωμα του ΓΕΣ χαρακτηρίζεται από **δυσβίωση** (Bacteroidaceae, Porphyromonadaceae and Prevotellaceae) στα πειραματικά μοντέλα με ΣΠΑ , γεγονός που επιβεβαιώνεται και στους ασθενείς.

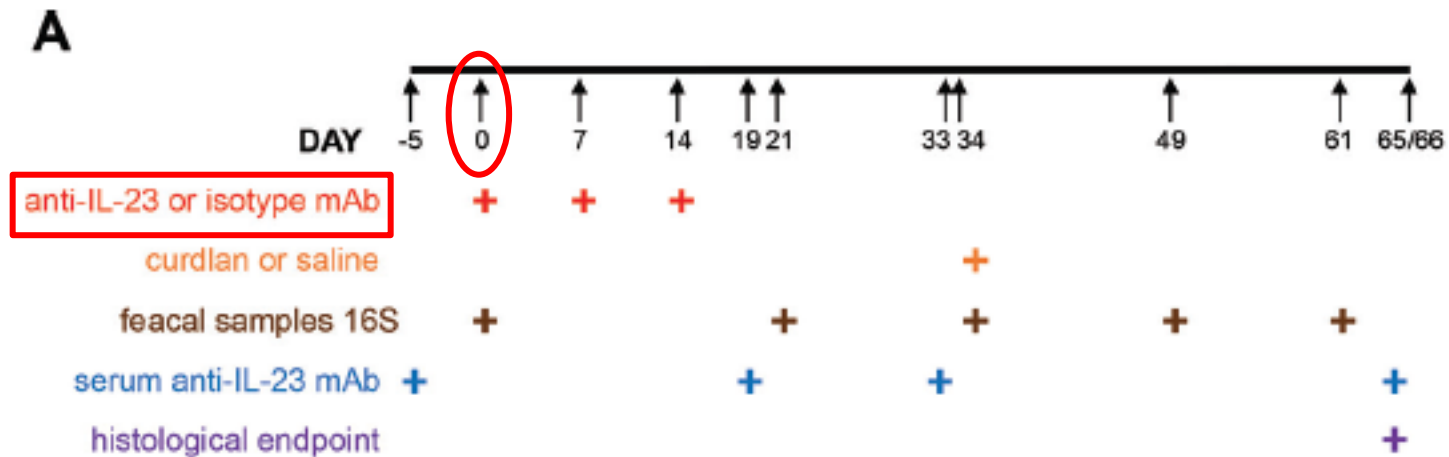
Σκοπός μελέτης

Υπάρχει συσχέτιση της IL-23 με την εμφάνιση δυσβίωσης?
Ποια η επίδραση της IL-23 στην τοπική ανοσιακή απάντηση στο ΓΕΣ και κατ'επέκταση στην κλινική εκδήλωση σπονδυλοαρθρίτιδας?

Ποντίκια SKG

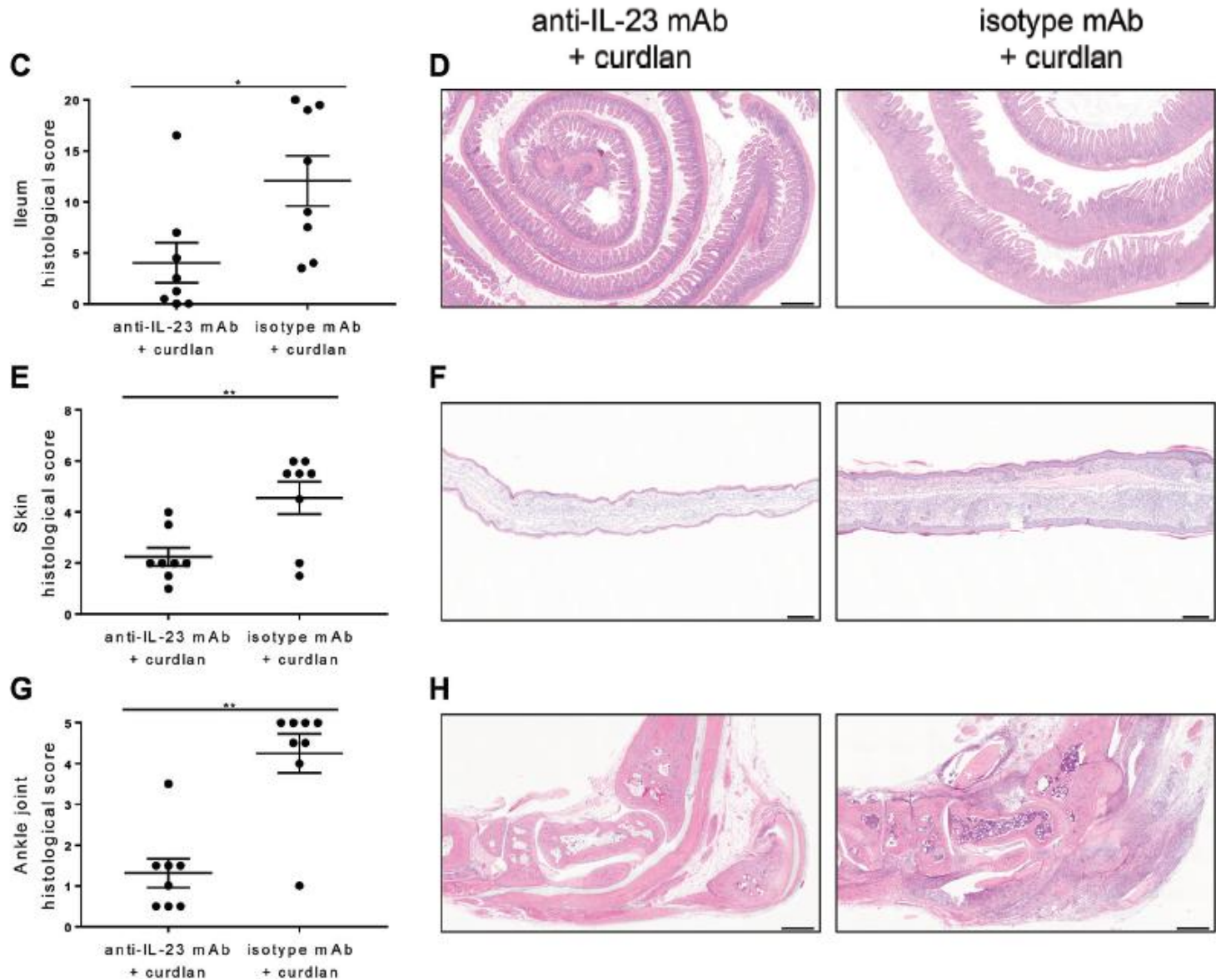
Μετάλλαξη στο γονίδιο ZAP70 → καταστολή ενεργοποίησης T cells και ελέγχου μικροβίων
Δυσβίωση, αναπτύσσουν IL-23 dependent SpA like disease σε απάντηση στο curdlan

- Χορήγηση Anti -IL-23p19
- Έγχυση ενδοπεριτοναϊκά curdlan 3mg → νόσος
- Κλινική εκτίμηση
Ιστολογική εκτίμηση (Βιοψίες)
Εκτίμηση μικροβιώματος (next generation sequencing)



❖ Curdlan =υψηλού MB πολυμερές γλυκόζης από *Alcaligenes faecalis* (Gram neg bact.)

➤ Η αναστολή της IL-23 περιορίζει την εμφάνιση αρθρίτιδας και την ένταση της ιλεΐτιδας



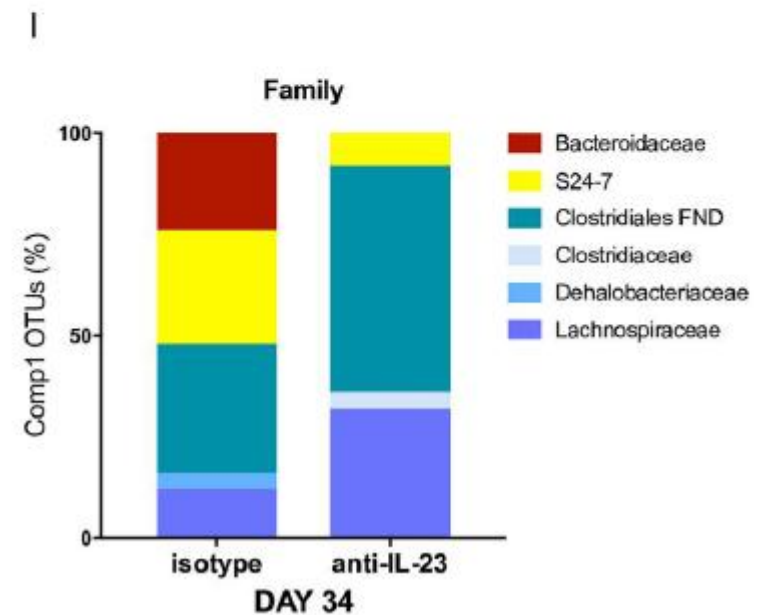
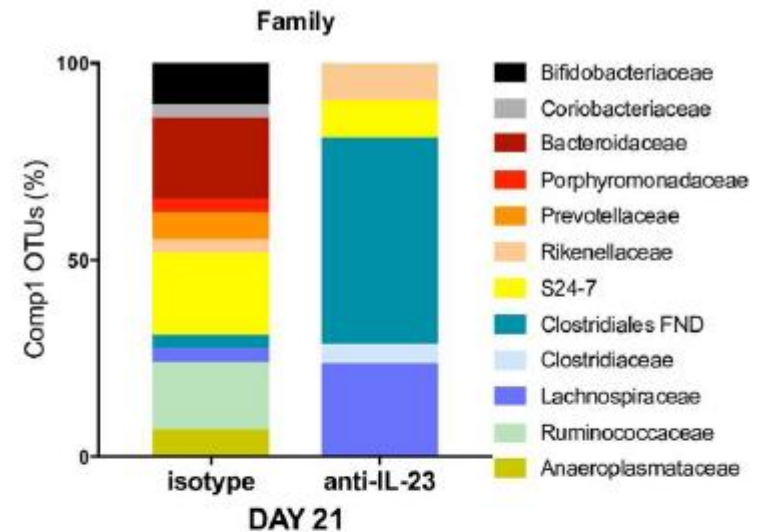
➤ Η αναστολή της IL-23 επηρεάζει το μικροβίωμα

➤ Clostridiales >>Bacteroidales

Bacteroidales => εμφάνιση ΣΠΑ

Clostridiales => ανοσορυθμιστικός ρόλος

Η αναστολή της IL-23 καταστέλλει την ανάπτυξη SpA-associated μικροβιώματος



IL-23 favours outgrowth of spondyloarthritis-associated pathobionts and suppresses host support for homeostatic microbiota

Συμπέρασμα

- Υπό ειδικές συνθήκες (SKG mice) η IL-23 συμμετέχει στην εμφάνιση δυσβίωσης και κλινικής συμπτωματολογίας σπονδυλοαρθρίτιδας μετά από την επίδραση φλεγμονώδους ερεθίσματος (curdlan).
- Προγνωστικοί βιοδείκτες που σχετίζονται με την παθογένεια της νόσου θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την τροποποίηση του μικροβιώματος του εντέρου και κατ'έπείταση την κλινική εκδήλωση του νοσήματος.

Histologic evidence that mast cells contribute to local tissue inflammation in peripheral spondyloarthritis by regulating interleukin-17A content

Σκοπός της μελέτης

Συμμετέχει η IL-17 των μαστοκυττάρων του αρθρικού υμένα στη φλεγμονή?

Αποτελέσματα

- Η IL-17A \nrightarrow φλεγμονωδών κυτταροκινών από MCs (IL-6, IL-8, TNF)
- Secukinumab \rightarrow \uparrow (!!!) IL-17A (+) MCs
- IL-17A (+) MCs ανευρίσκονται σε διάφορους ιστούς (υγιείς, πάσχοντες)

Συμπέρασμα

Τα ιστικά μαστοκύτταρα φαίνεται ότι έχουν ρυθμιστικό ρόλο στην έκφραση της IL-17A και την απελευθερώνουν υπό συνθήκες φλεγμονώδους διαδικασίας.

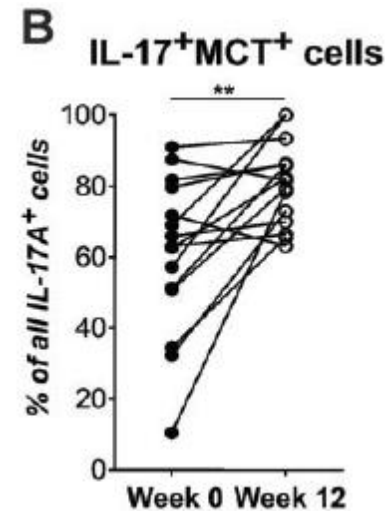
Η κατανόηση της τοπικής αυτής δράσης της IL-17A θα μπορούσε να είναι ένας νέος θεραπευτικός στόχος

Θεωρητικό υπόβαθρο

IL-17 = παθογένεια των SpA
Μη πλήρως κατανοητή η προέλευση της.
MC: ενδοκυττάρια αποθήκευση IL-17

Μέθοδοι

- Gene expression analysis
- IHC σε αρθρικό υμένα, δέρμα, ΓΕΣ (SpA, control group)



Συμπεράσματα

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

- Τα μαστοκύτταρα σχετίζονται ισχυρά με τον κλινικό και ιστολογικό φαινότυπο της σοβαρής RA καθώς επάγουν την επιβίωση των B λεμφοκυττάρων και την παραγωγή Abs. Πρόκειται για νέο βιοδείκτη και ενδεχομένως νέο θεραπευτικό στόχο.
- Σύντομο δοσολογικό σχήμα χορήγησης MTX καταργεί την ανοσογονικότητα των TNFi σε παρουσία αυξημένων επιπέδων BAFF.
- Τα ILC2 έχουν ρυθμιστικό ρόλο στην εξέλιξη της αρθρίτιδας στα πρώιμα στάδια, αναστέλλοντας την εμφάνιση δομικών βλαβών. Ενίσχυση των επιπέδων τους θα μπορούσε να λειτουργήσει προστατευτικά στην εμφάνιση σοβαρής αρθρίτιδας.

Σπονδυλοαρθρίτιδες

- IL-23 συμμετέχει στην εμφάνιση δυσβίωσης και κλινικής συμπτωματολογίας σπονδυλοαρθρίτιδας μετά από την επίδραση φλεγμονώδους ερεθίσματος.
- Τα ιστικά μαστοκύτταρα φαίνεται ότι έχουν ρυθμιστικό ρόλο στην έκφραση της IL-17A και την απελευθερώνουν υπό συνθήκες φλεγμονής. Η κατανόηση της τοπικής αυτής δράσης της IL-17A θα μπορούσε να είναι ένας νέος θεραπευτικός στόχος