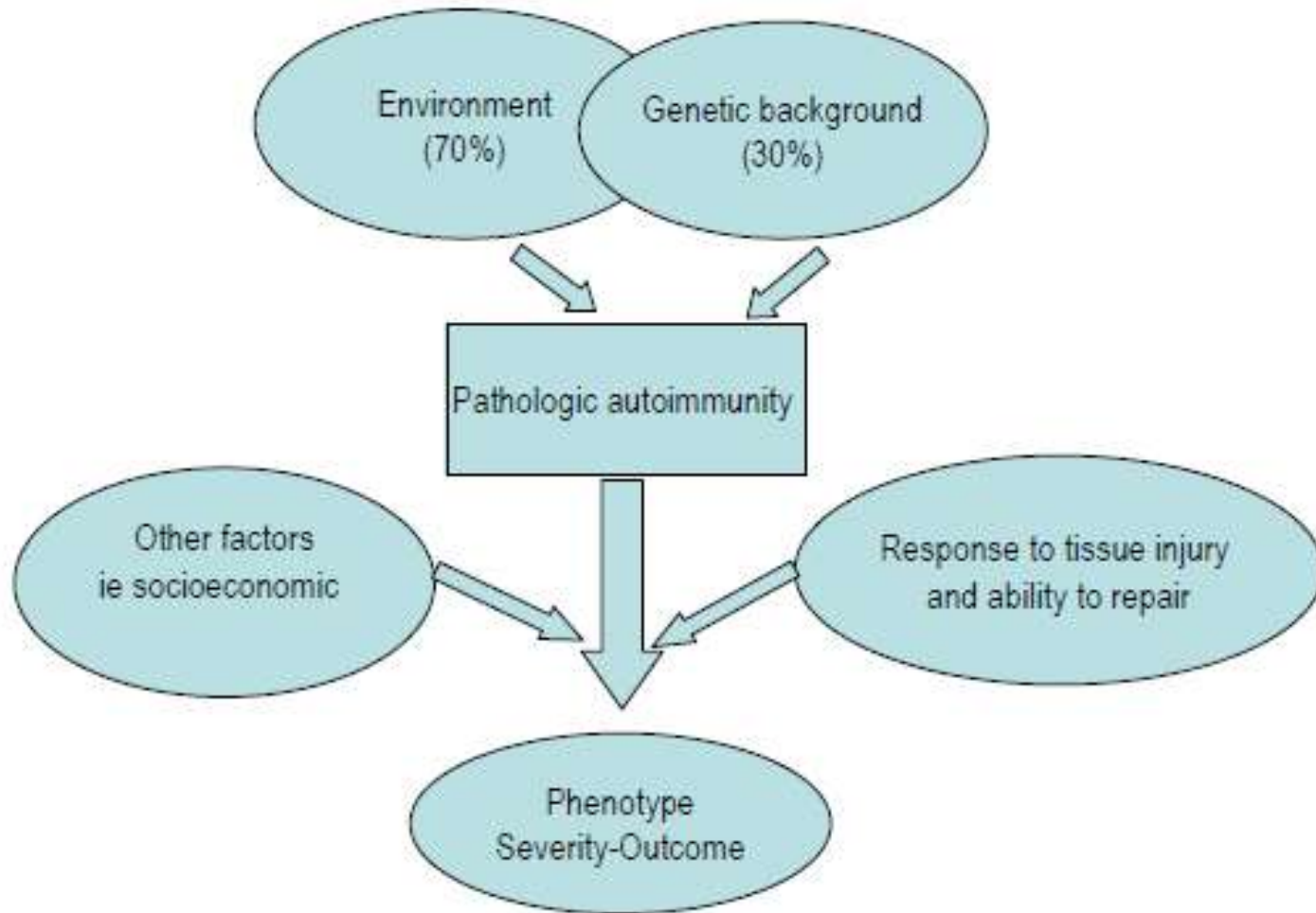


Παθογένεια του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου

Ντάλη Στέλλα
Ρευματολόγος

Pathogenesis of SLE



ΘΥΛΗΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΦΥΛΟ (1)

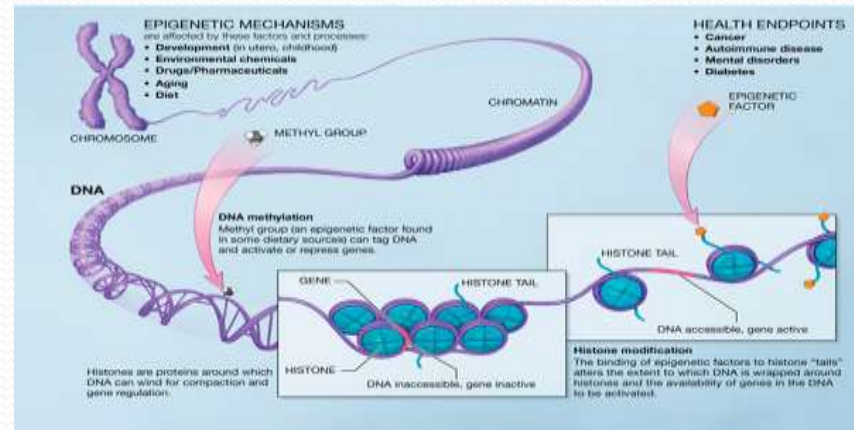
- 90% ασθενών με ΣΕΛ ♀
- Στην αναπαραγωγική ηλικία (♀/♂ 10/1)
- Όψιμη κ παιδική ηλικία ♀/♂ 2/1
- Εγκυμοσύνη μπορεί να επιδεινώσει το ΣΕΛ
- **RCT** HRT σε ΜΕΠ γυναίκες 1.34 τον κίνδυνο για ήπια-μέτρια έξαρση

ΘΥΛΗΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΦΥΛΟ (2)

- Άγνωστο με ποιό μηχανισμό συνεισφέρουν οι ορμόνες στον ↑ επιπολασμό της νόσου στις γυναίκες
- Το **X** χρωμόσωμα μπορεί να συνεισφέρει ανεξάρτητα από τις ορμόνες
- Σε γενετικά μεταλλαγμένα ♀ (XX, XO) και ♂ (XXY, XY) ποντίκια η παρουσία XX επιδείνωσε τη σοβαρότητα του ΣΕΛ

Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

- **Φυσικοί παράγοντες** (UV ακτινοβολία).
- **Βαρέα μέταλλα** (πυρίτιο, υδράργυρος).
- **Λοιμώδεις παράγοντες** (EBV, CMV...).
- **Φάρμακα** (προκαϊναμίδη, υδραλαζίνη...). Τα φάρμακα αυτά προκαλούν **υπο-μεθυλίωση του DNA** → ανώμαλη έκφραση γονιδίων που επιδρούν στην έκφραση του ΣΕΛ.



Γενετικοί Παράγοντες (1)

- Οικογενής συνάθροιση περιπτώσεων.
 - συχνότερος σε συγγενείς 1^{ου} βαθμού ασθενών με ΣΕΛ.
 - Μονοζυγωτικοί δίδυμοι: 25 – 50%
 - Διζυγωτικοί δίδυμοι: 5%
- Οι περισσότερες περιπτώσεις ΣΕΛ παραμένουν σποραδικές.

Γενετικοί παράγοντες (2)

GWAS (Γενετικές μελέτες ολόκληρου του γονιδιόματος)


29 γονίδια για τα οποία υπάρχει κοινή αποδοχή ότι σχετίζονται με το ΣΕΛ


- ανεπάρκεια ενός γονιδίου (C1q, C4)


- αποτέλεσμα συνδυασμού πολυμορφισμών σε πολλά γονίδια συγχρόνως

Συμβάλλουν μόνο κατά 15 % της κληρονομικότητας της νόσου



 **Dendritic-cell function and IFN signaling**
 IRF3, STAT4, SPP1, IRAK1, TREM1,
 TNFAIP3, TNIP1, PRDM1, PIIRF1, TYK2,
 SLC15A4, and TLR8

 **Immune-complex processing and innate immunity**
 ITGAM, CIQA, C2, C4A, C4B,
 FCGR2A, FCGR3A, FCGR3B, KLRK1/3,
 KLRG1, and KIR2DS4

 **Other genes**
 PCK, TGA1, XKR6, and SCUBE1

 **T-cell function and signaling**
 PTPN22, TNFSF4, PDCD1,
 IL1Q, BCL6, IL16, TYK2, PRL,
 STAT4, and RASGRP3

 **Cell cycle, apoptosis, and cellular metabolism**
 CASP10, NMNAT2, PTTG1, MSH3,
 PTPRT, UBE2L3, ATG5, and RASGRP3

 **SLE-associated locus**

 **B-cell function and signaling**
 BANK1, BLK, LYN, BCL6,
 and RASGRP3

 **Transcriptional regulation**
 JAZF1, LHRF1BP1, BCL6,
 MECP2, ETS1, and IKZF1

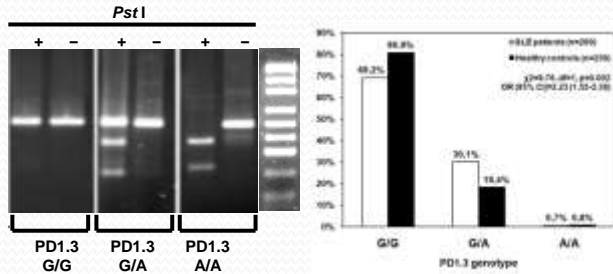
Γενετικοί Παράγοντες (3)

Οι πολυμορφισμοί επιδρούν :

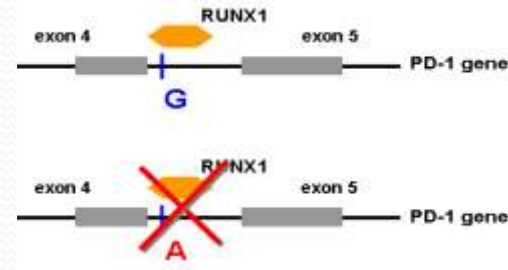
- Ανάπτυξη και σηματοδότηση των λεμφοκυττάρων
(MHC-II DR2, DR3: ↑ σχετ. κινδύνου x 2-3)
- Σηματοδότηση των TLR
- Σηματοδότηση της IFN- γ
- Υποδοχείς για το Fc της IgG (Fc γ RIIA, Fc γ RIIIA, Fc γ RIIIB, Fc γ RIIB).
- Κλάσματα του συμπληρώματος (C1q, C4, C2).
- Άλλα: (CTLA-4, PDCD-1, PTPN22)
- MBL, CRP, TNF α , IFN- α

Defective expression and function of PD-1 in human SLE:

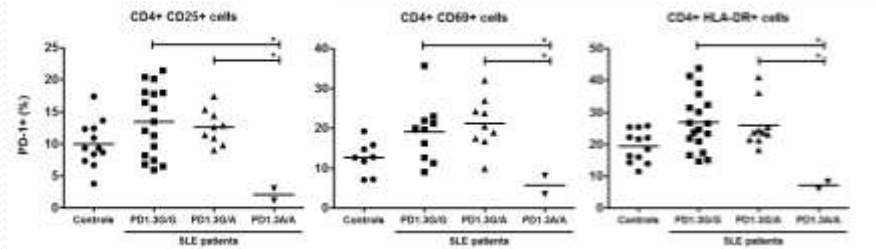
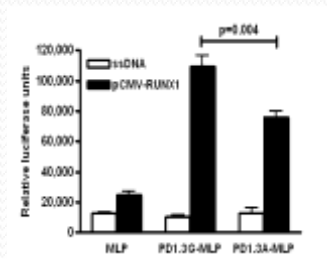
Increased frequency of the regulatory PD1.3A SNP in SLE patients



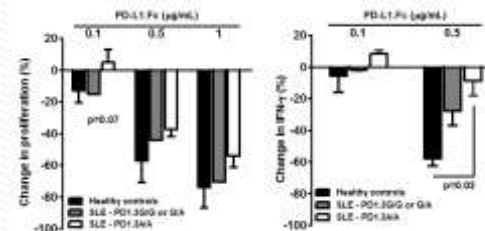
Disruption of a RUNX1-binding site in PD1 gene



Decreased PD-1 expression in presence of PD1.3A SNP

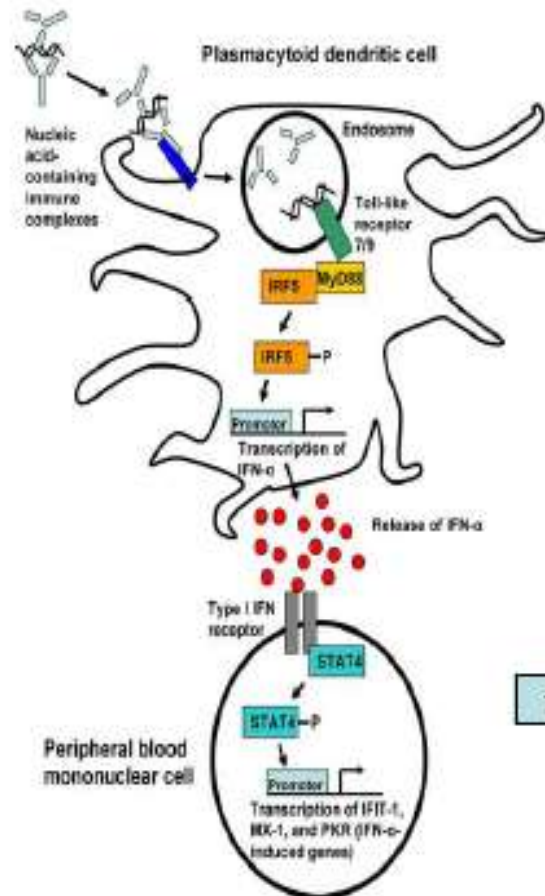


Defective PD-1-mediated suppression of T cells



SLE patients have defective induction of PD-1 in an in vitro model of auto-reactivity

Functional genetics: Risk Variant of STAT4 Confers Increased Sensitivity to IFN- α in Lupus Patients In Vivo



The Journal of Immunology, 2009, 182: 34–38.

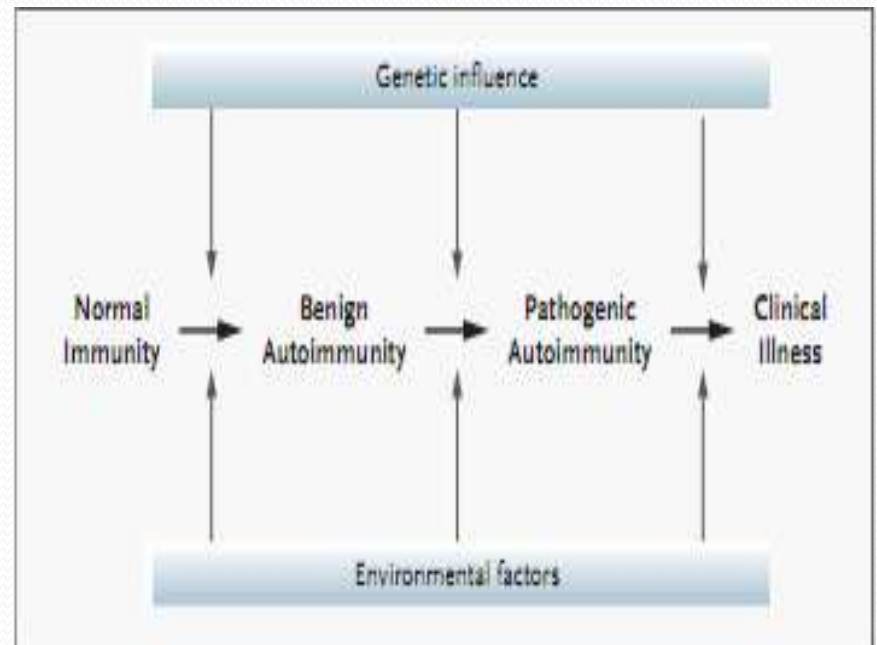


Πώς ξεκινάει ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος ;


1^η φάση φυσιολογική ανοσία

2^η φάση καλοήθους αυτοανοσία (αντι-Ro, anti-La, antiL)

3^η φάση κακοήθους αυτοανοσία (anti-Sm, anti-RNP)
↓
κλινική συμπτωματολογία



Arbuckle NEJM 2003

- 
- Ποιά είναι η πηγή των αυτοαντιγόνων;
 - Πώς γίνονται αντιληπτά από το ανοσοποιητικό σύστημα;
 - Πώς ο οργανισμός παρεμποδίζει (φυσιολογικά) την αναγνώριση των αυτοαντιγόνων;
 - Τι διευκολύνει την αναγνώριση των αυτοαντιγόνων;

Ποιά είναι η πηγή των αυτοαντιγόνων;

Απόπτωση

- φυσική διαδικασία θανάτου του κυττάρου και αποδόμησης του που οδηγεί στο σχηματισμό σωματιδίων (blebs) με κυτταρικά-πυρηνικά συστατικά στην επιφάνεια του κυττάρου.
- αντιγόνα του εσωτερικού των κυττάρων προβάλλονται στην επιφάνεια των blebs και μπορούν να διεγείρουν ανοσολογική απόκριση
(απομακρύνονται με φαγοκύτωση με τη συμμετοχή του συμπληρώματος και δεν προκαλούν φλεγμονώδη διαδικασία)

Ultraviolet light

Keratinocytes

Apoptotic cells

Small apoptotic blebs

Large apoptotic blebs

Ro (52 kD), ribosomal P,
calreticulin, fodrin, Jo-1

Nucleosomes, Ro (60 kD),
La, Sm, PARP, U1(70 kD), Mi-2



Ασθενείς με ΣΕΛ

- Αυξημένη αυθόρμητη απόπτωση
- Καθυστερημένη- διαταραγμένη απομάκρυνση των προϊόντων απόπτωσης
- Γενετική ανεπάρκεια συστατικών του συμπληρώματος (C1q, C2, C4)



διαταραγμένη απομάκρυνση προϊόντων απόπτωσης



ισχυρός προδιαθεσικός παράγοντας για ανάπτυξη ΣΕΛ

Ο ρόλος της φυσικής ανοσίας- πώς αναγνωρίζονται τα αυτοαντιγόνα

Υποδοχείς

- κύτταρα του ανοσοποιητικού κ μη
- αναγνωρίζουν συγκεκριμένες μοριακές δομές που υπάρχουν σε μεγάλη ομάδα οργανισμών (*pathogen-associated molecular patterns PAMP*)
- ενεργοποιούν φλεγμονώδη μονοπάτια
- οργανώνουν τη συστηματική άμυνα ενάντια στο παθογόνο

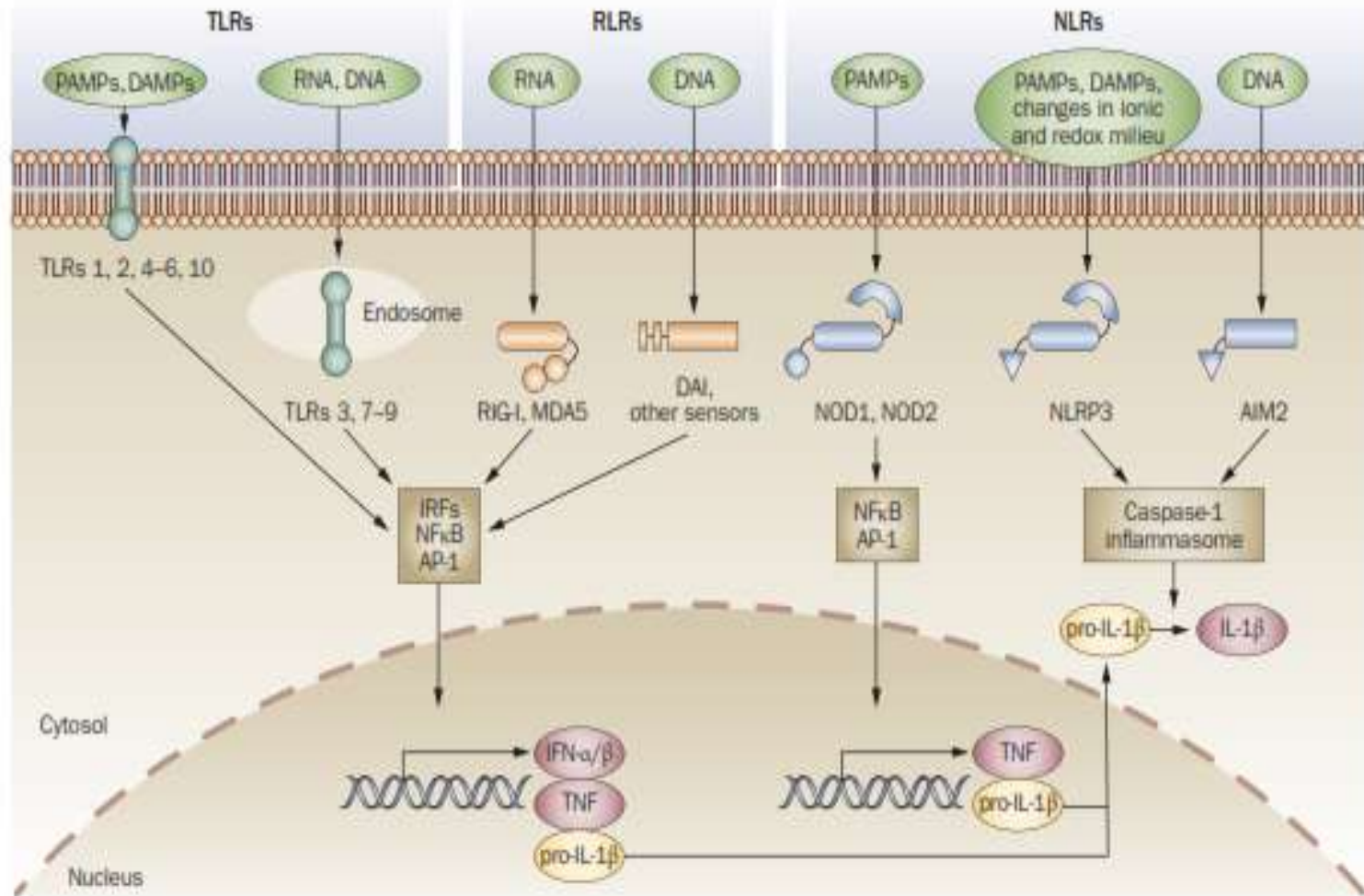
TLRs (toll-like receptors)

NLRs (nucleotide binding receptor)

RLRs (retinoid acid inducible gene receptors)

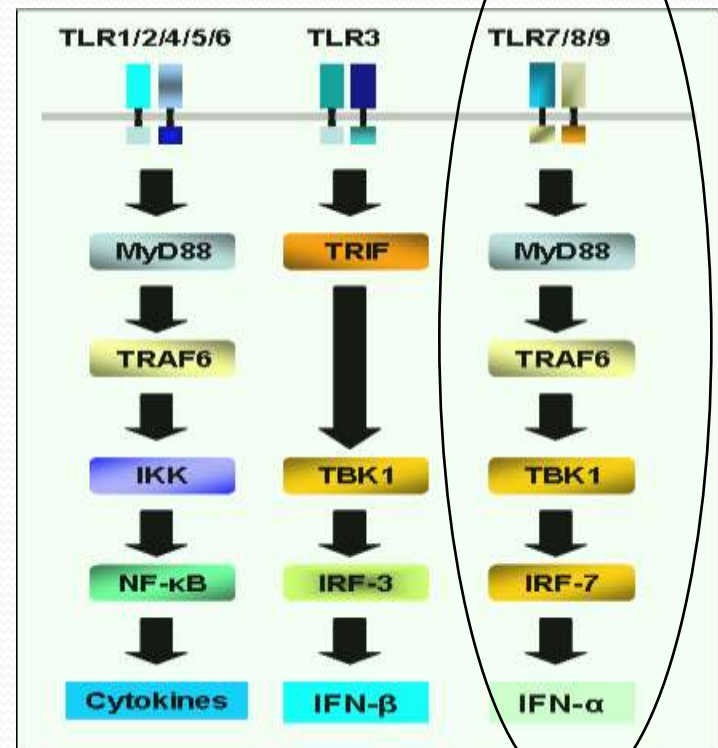
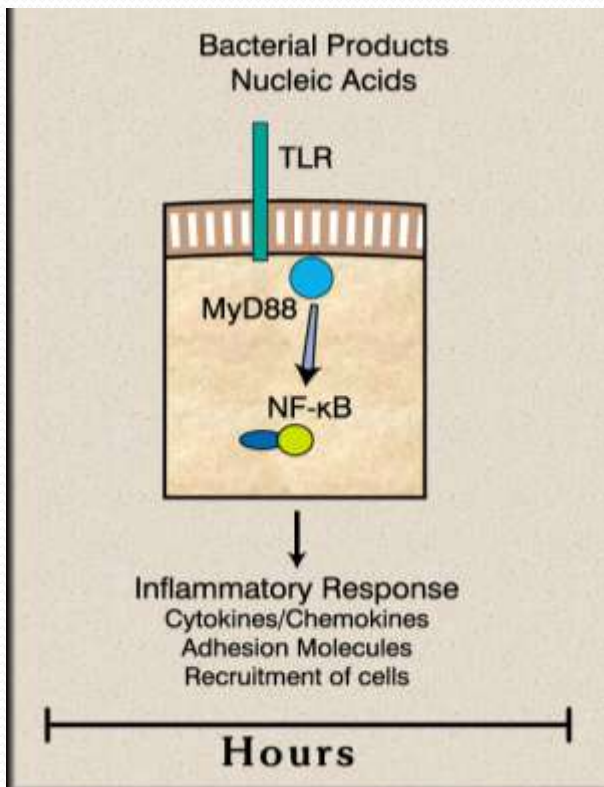
Οι υποδοχείς της φυσικής ανοσίας είναι τοποθετημένοι στρατηγικά στην κυτταρική μεμβράνη, στο κυτταρόπλασμα και στα ενδοσωματικά τμήματα και επιβλέπουν τον εξω και ενδοκυττάριο χώρο

ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ!!

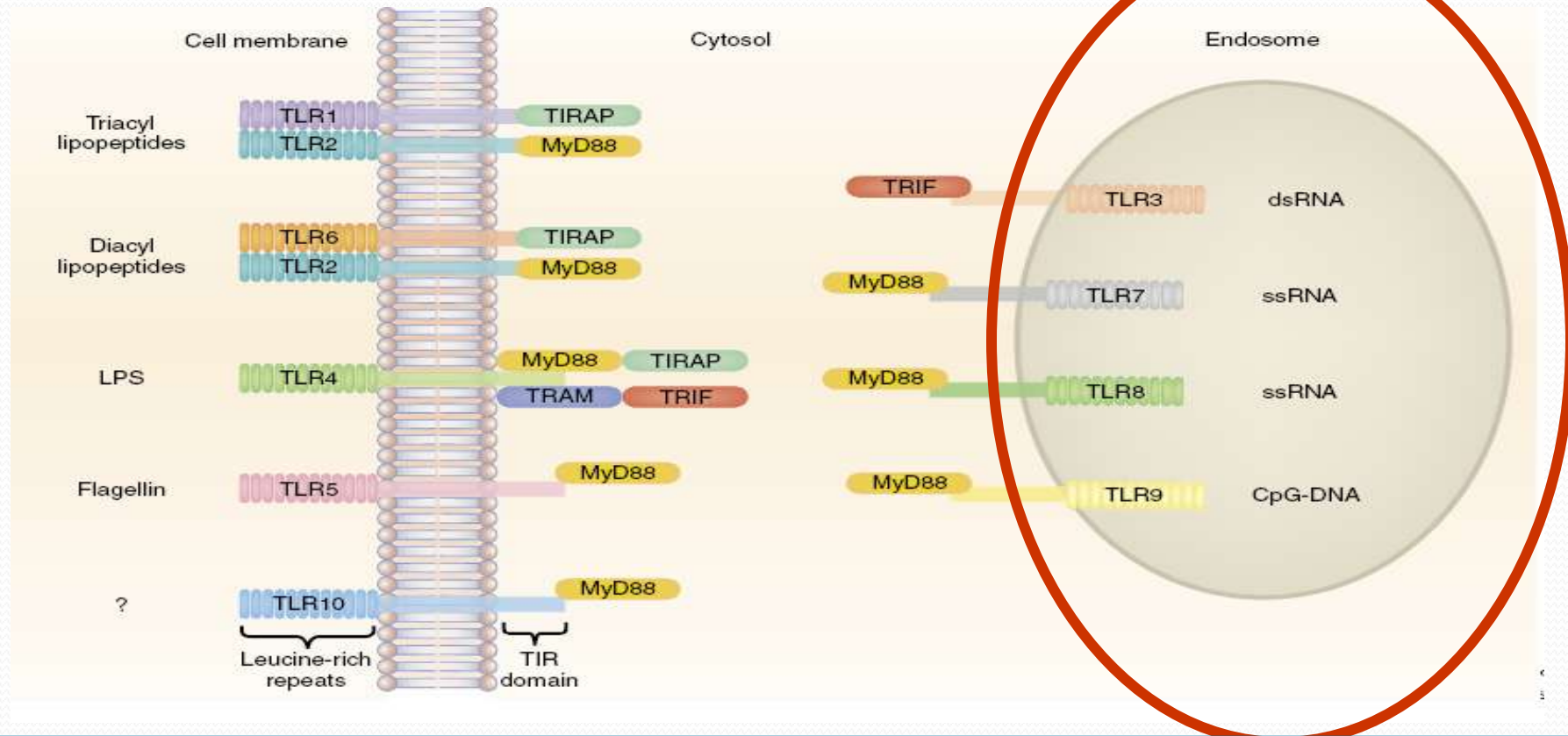


TLRs

- Υποδοχείς της μεμβράνης
- 11 μέλη της ομάδας των TLRs
- Myd88/NF-κB
- Παράγουν IFN-α και άλλες κυτταροκίνες
- T7,8 RNA
- T9 υπομεθυλιωμένο DNA



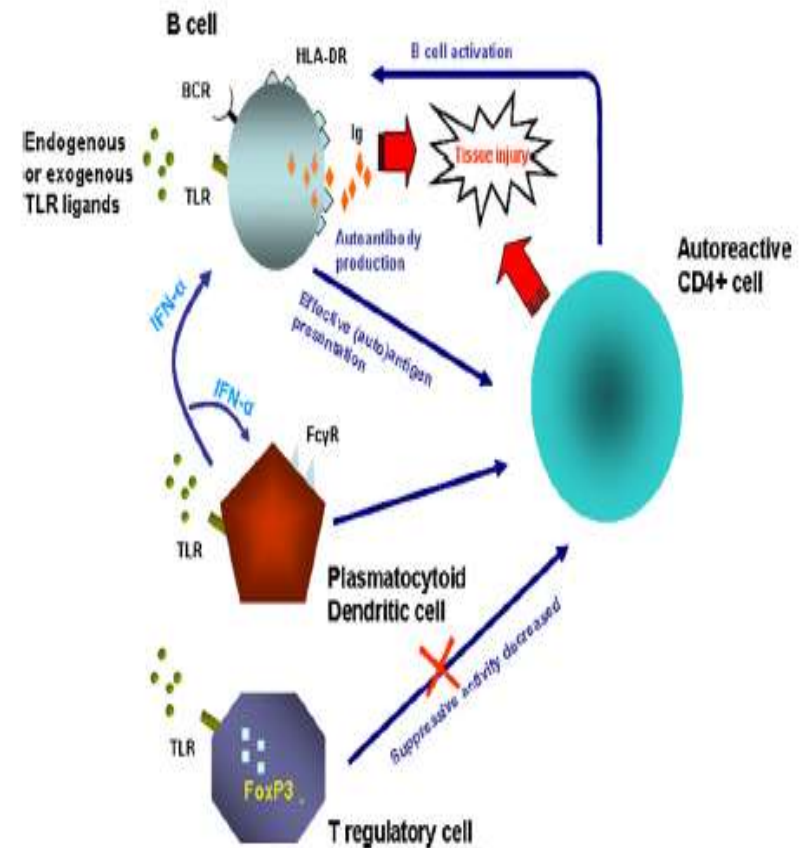
TLRs που αναγνωρίζουν νουκλεϊκά οξέα είναι ενδοκυττάριοι και βρίσκονται στο ενδοσπλασματικό δίκτυο



- Υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν είναι εύκολη η πρόσβαση των ενδογενών μορίων στον ενδοκυττάριο χώρο
- **Περίσσεια αυτοαντιγόνων** (απόπτωση, τραύμα, μη έγκαιρη απομάκρυνση κυτταρικών προϊόντων) μπορεί να ενεργοποιήσει ενδοκυττάριους TLRs

TLRs και αυτοανοσία

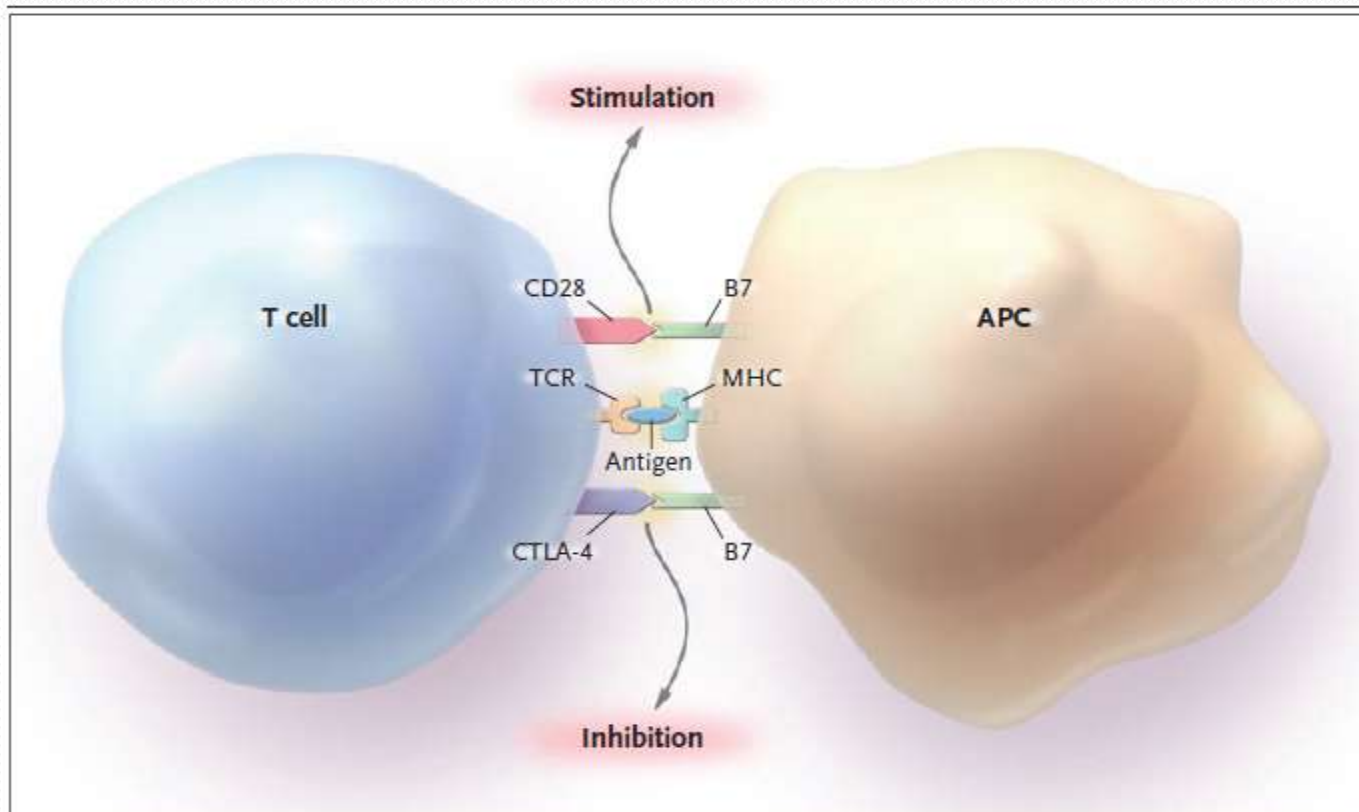
- Ενεργοποίηση των B και δενδριτικών κυττάρων
- ενίσχυση της αντιγονοπαρουσιαστικής τους ιδιότητας
- Αυξημένη παραγωγή IFN- α , παραγωγή αυτοαντισωμάτων
- Ενεργοποίηση των αυτοδραστικών T κυττάρων
- Δέσμευση των υποδοχέων : BCR, Fc γ RIII, ενδοκύττωση των ανοσοσυμπλεγμάτων και ενίσχυση της αυτοανοσίας



Επίκτητη ανοσία- Ο ρόλος των T κυττάρων (1)

- **Φυσιολογική λειτουργία**

1. Αναγνωρίζουν το σύμπλεγμα αντιγόνου-MHC πάνω στο APC
2. Για την ενεργοποίησή τους χρειάζεται το 2^ο ευωδοτικό σήμα (CD28-B7) ή
3. Το ανασταλτικό σήμα παρεμποδίζει κάθε ανοσολογική απόκριση



Ο ρόλος των T κυττάρων (2)

Κατηγορίες T κυττάρων

Κυτταροτοξικά CD8

βοηθητικά CD4,(Th1,Th2,**Th17**)/ κατασταλτικά CD4 (**Treg**, Tr1,Th3)

κύτταρα μνήμης

- **Th17**

Παράγουν ιντερλευκίνη 17 (διαφοροποίηση των B κυττάρων και παραγωγή αντισωμάτων)

- **Treg (CD 4+/CD 25+)**

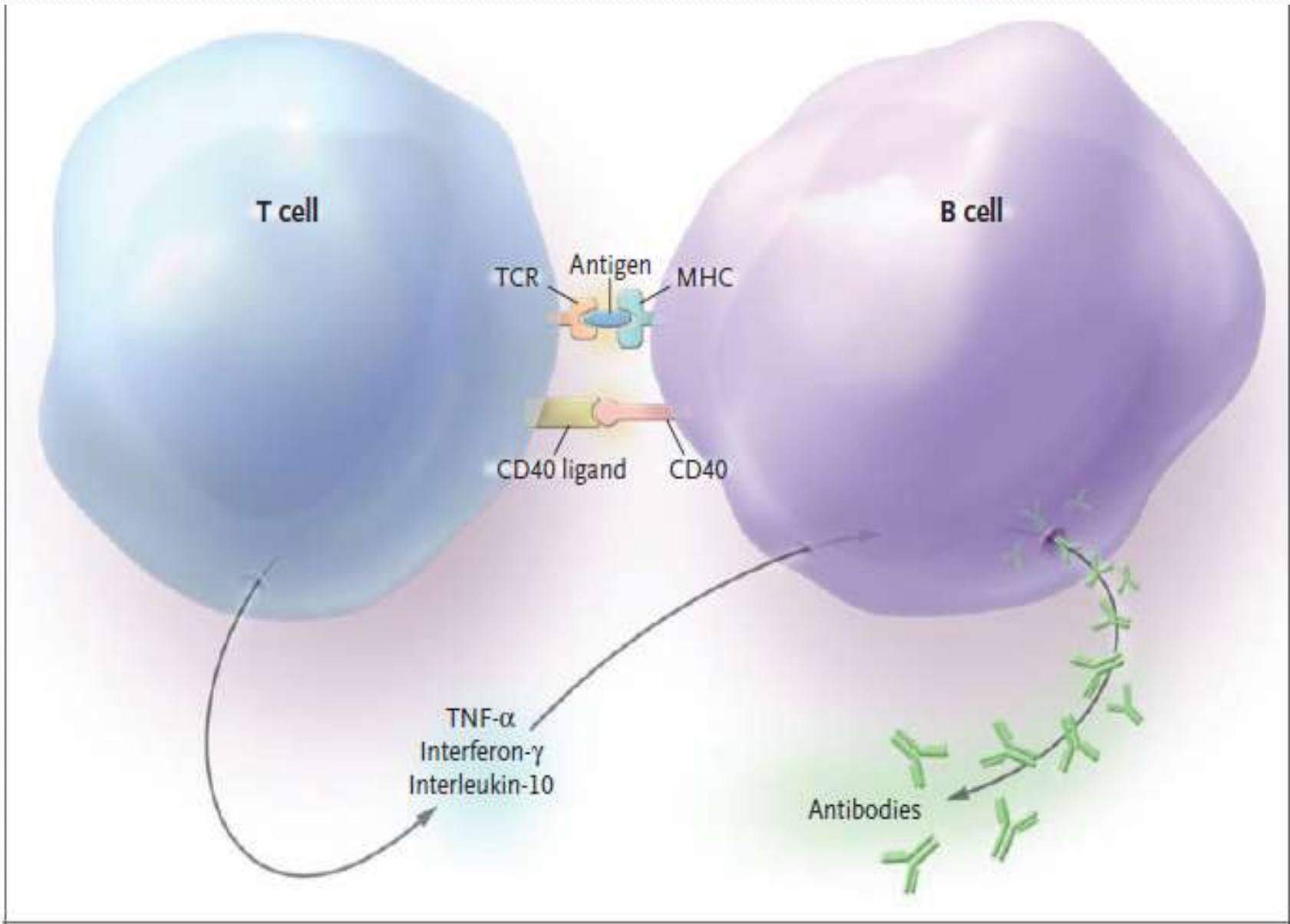
Ρύθμιση και έλεγχος των Th17,
διατήρηση της ανοχής μέσω καταστολής της αυτοανοσίας στα όργανα

Ο ρόλος των T κυττάρων (3)

Ασθενείς με ΣΕΛ

- διαταραχή της ανοχής (μειωμένη ουδό ενεργοποίησης των T κυττάρων από αυτοαντιγόνα)
 - ↑ των αυτοδραστικών T κυττάρων
 - αντίσταση στην απόπτωση τους
 - μεγάλο χρόνο επιβίωσης μετά την ενεργοποίησή τους
- ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα CD 4+/CD 25+ και αύξηση των Th17**

αντισώματα → ανοσοσυμπλέγματα → φλεγμονή → ιστική βλάβη



Επίκτητη ανοσία-B λεμφοκύτταρα

- ↑ του διεγέρτη των B- λεμφοκυττάρων
(*B-lymphocyte stimulator* (**BlyS**)

βοηθά στην:

- επιβίωση και πολλαπλασιασμό των B κυττάρων
- αλληλεπίδραση μεταξύ των ευοδωτικών μορίων και BCR-TCR
- διαφοροποίησή τους σε πλασματοκύτταρα και
- σχηματισμό αυτοαντισωμάτων

ARTHRITIS & RHEUMATISM

Vol. 58, No. 8, August 2008, pp 2453-2459

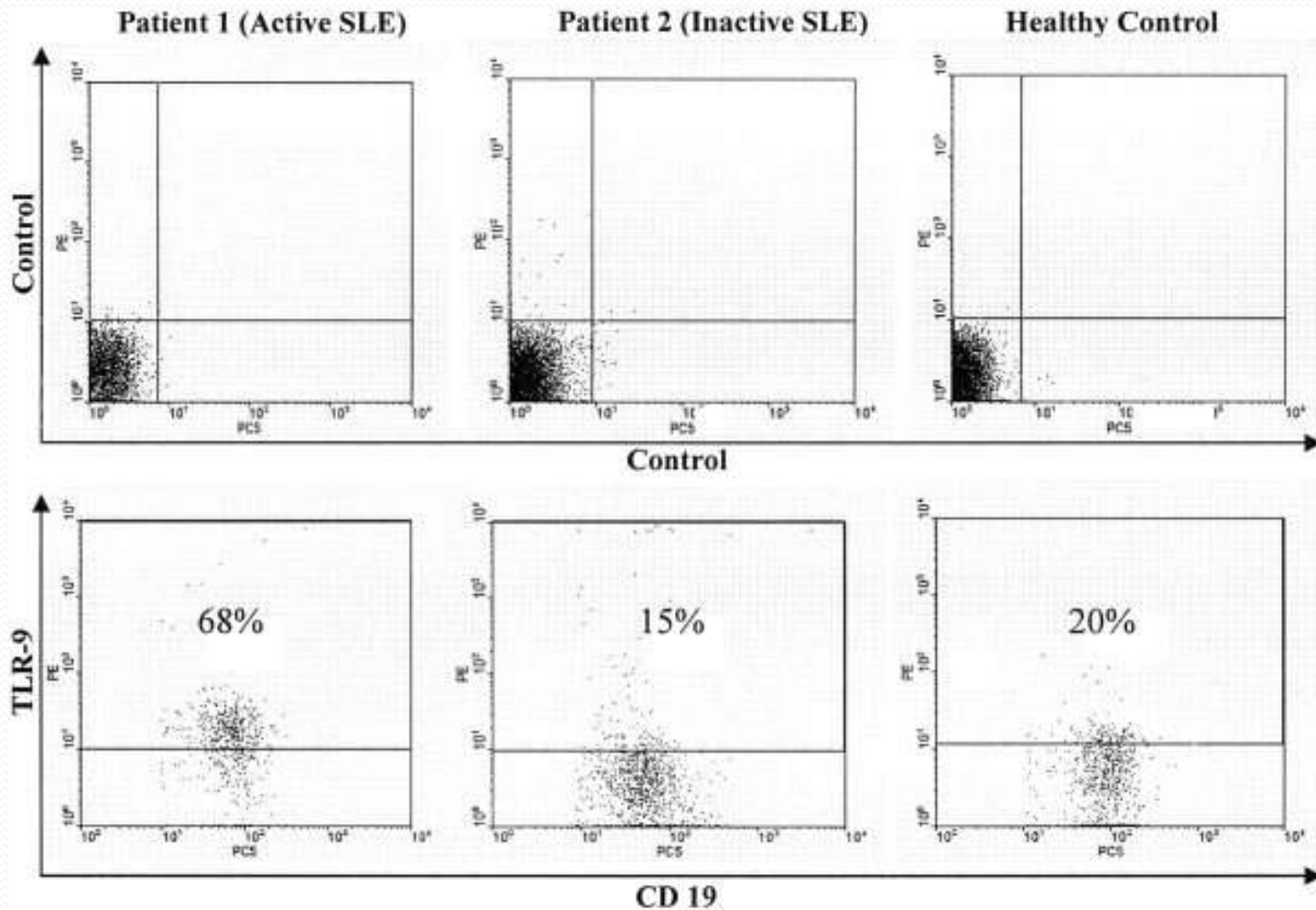
DOI 10.1002/art.23678

© 2008, American College of Rheumatology

Association of Plasma B Lymphocyte Stimulator Levels and Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus

Michelle Petri,¹ William Stohl,² Winn Chatham,³ W. Joseph McCune,⁴ Marc Chevrier,⁵
Jeff Ryel,⁵ Virginia Recta,⁵ John Zhong,⁵ and William Freimuth⁵

Διαταραχή έκφρασης του TLR-9:Β λεμφοκύτταρα ασθενών με ΣΕΛ



Πολλαπλασιασμός της ανοσολογικής διεργασίας στο ΣΕΛ

1. Παραγωγή IFA (με ή χωρίς την ενεργοποίηση των TLRs)
2. Ενεργοποίηση των DCs ενεργοποίηση των αυτοδραστικών T κ B κυττάρων
3. Παραγωγή αυτοαντισωμάτων
4. Συμπλέγματα αυτοαντιγόνων- αυτοαντισωμάτων
5. Δέσμευση τους από DCs μέσω Fc receptor ή από B κύτταρα μέσω BCRs
6. Ενδοκύττωση και επαφή με ενδοσωμικούς TLRs
7. Παραγωγή ιντερφερόνης και εδραίωση της φλεγμονής

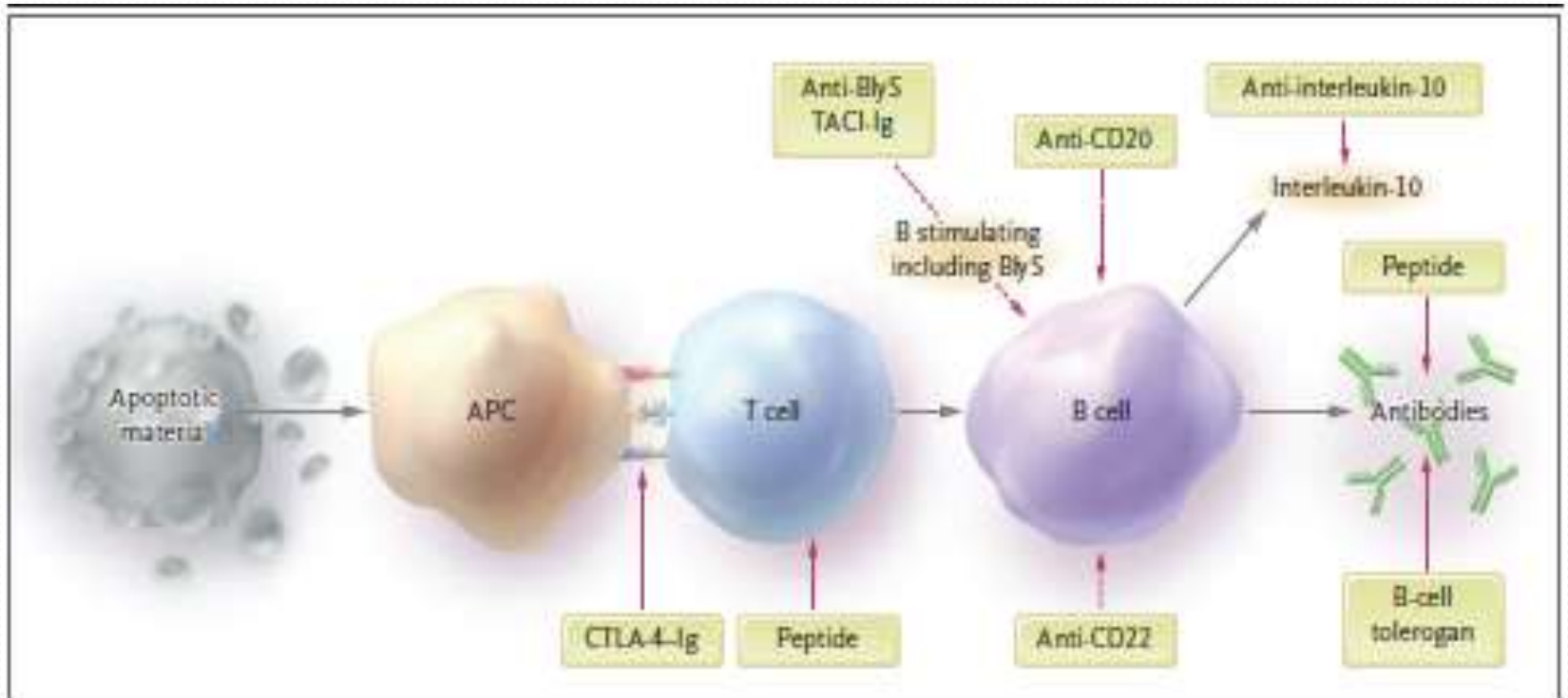
Ιστική βλάβη στο ΣΕΛ: νεφρό, εγκέφαλος, αγγεία,

- **Εναπόθεση ανοσοσυμπλέγματος** στο σπείραμα και ενεργοποίηση του συμπληρώματος
- **Διασταυρούμενη αντίδραση** των anti-DNA με πρωτείνες της βασικής μεμβράνης στο σπείραμα (α-ακτίνη) ή των anti-DNA και των αντι-υποδοχέων της γλουταμίνης με τα νευρικά κύτταρα και δυσλειτουργία ή θάνατός τους
- **Φλεγμονώδη κύτταρα** (neutrophils, macrophages, mast-cells), reactive oxygen species, inflammatory cytokines (TNF, MCP-1, IFN)
- **Άμεση ιστική βλάβη-μεσολαβούμενη με αντισώματα** στο NPSLE, APS, θρομβοπενία, νεφρίτιδα

Αγγειακή βλάβη

- **Αγγειίτιδα-Πρώιμη αθηροσκλήρωση**
- Εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων → ενεργοποίηση συμπληρώματος
- Άμεση βλάβη του ενδοθηλίου
- ↑ απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων
- ↓ του παραγόμενου NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα
- Έκθεση του ενδοθηλίου στο προθρομβωτικό ιστικό παράγοντα
- Διαταραγμένη λειτουργία του ενδοθηλίου

Προτεινόμενες Θεραπείες





ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

Περίληψη της παθογένειας

- Both T-cell dependent and T-cell independent, antigen-driven autoantibody production (adaptive immune response)
- Endogenous molecules may facilitate the recognition of self-nucleic acids by the innate immunity receptors and promote auto-reactivity

