



ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ - ΤΙ ΝΕΟΤΕΡΟ;
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ - ΝΕΦΡΙΤΙΔΑ

Φράγκου Ελένη, Νεφρολόγος
2/11/2019

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

2. ΦΑΣΗ I: ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

Διαταραχή της απομάκρυνσης νεκρών συγκριμάτων

Ενεργοποίηση της μη ειδικής ανοσίας

Ενεργοποίησης της ειδικής ανοσίας

3. ΦΑΣΗ II: ΒΛΑΒΗ ΤΕΛΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΟΥ - ΙΣΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ (ΝΕΦΡΟΣ)

Προσβολή ιστού από συστηματική αυτοανοσία

Αντίσταση και απάντηση τελικού οργάνου

Ενεργοποίηση οδού REDD1/αυτοφαγία στη βλάβη τελικών οργάνων - στόχων

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

2. ΦΑΣΗ I: ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

Διαταραχή της απομάκρυνσης νεκρών συγκριμάτων

Ενεργοποίηση της μη ειδικής ανοσίας

Ενεργοποίησης της ειδικής ανοσίας

3. ΦΑΣΗ II: ΒΛΑΒΗ ΤΕΛΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΟΥ - ΙΣΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ (ΝΕΦΡΟΣ)

Προσβολή ιστού από συστηματική αυτοανοσία

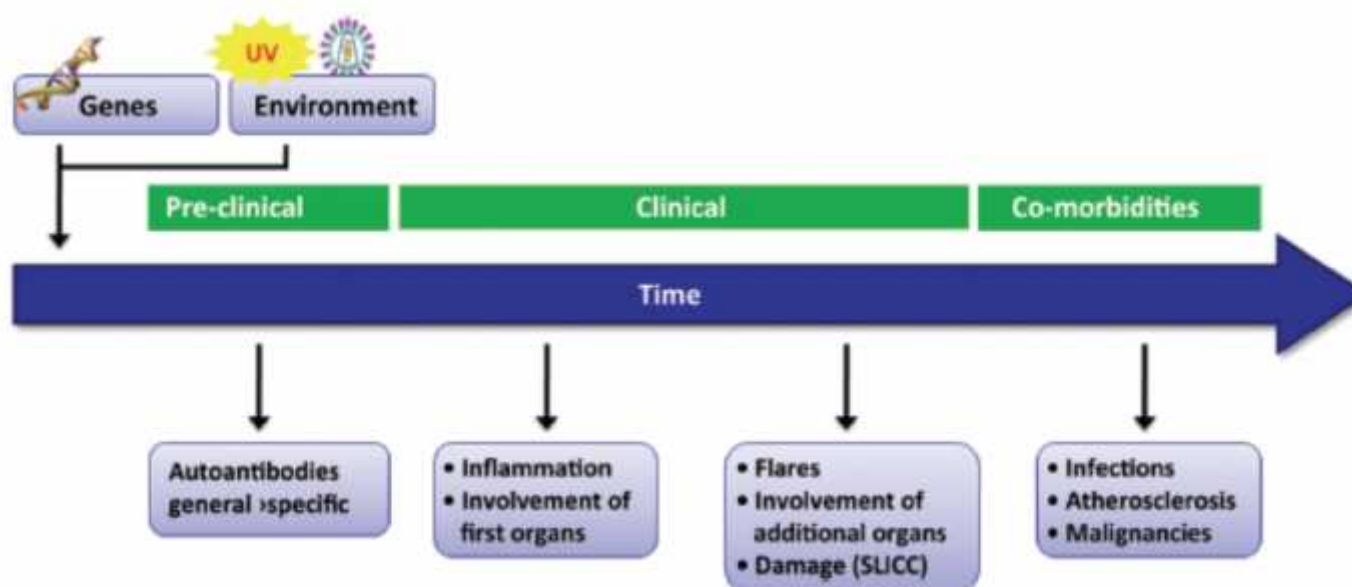
Αντίσταση και απάντηση τελικού οργάνου

Ενεργοποίηση οδού REDD1/αυτοφαγία στη βλάβη τελικών οργάνων - στόχων

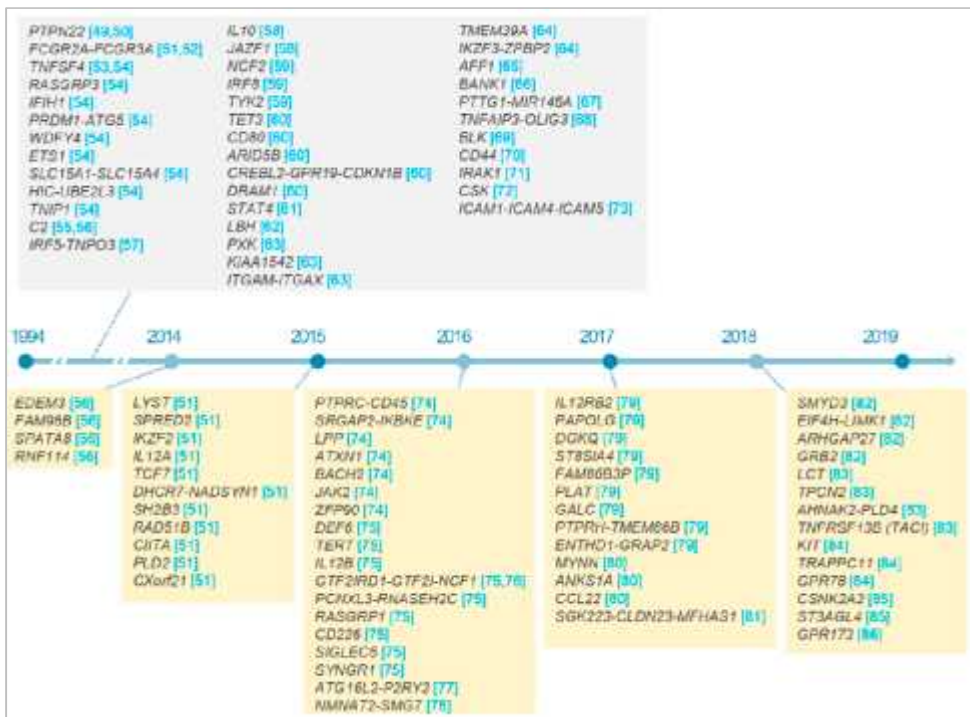
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΣΕΛ ΕΙΝΑΙ ΠΟΛΥΠΛΟΚΗ

Ο ΣΕΛ, συνήθως, εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία. Μεγάλη κλινική πορεία ...



ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΝΕΙΣΦΟΡΑ ΣΤΟ ΣΕΛ (30%)



GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES (GWAS)

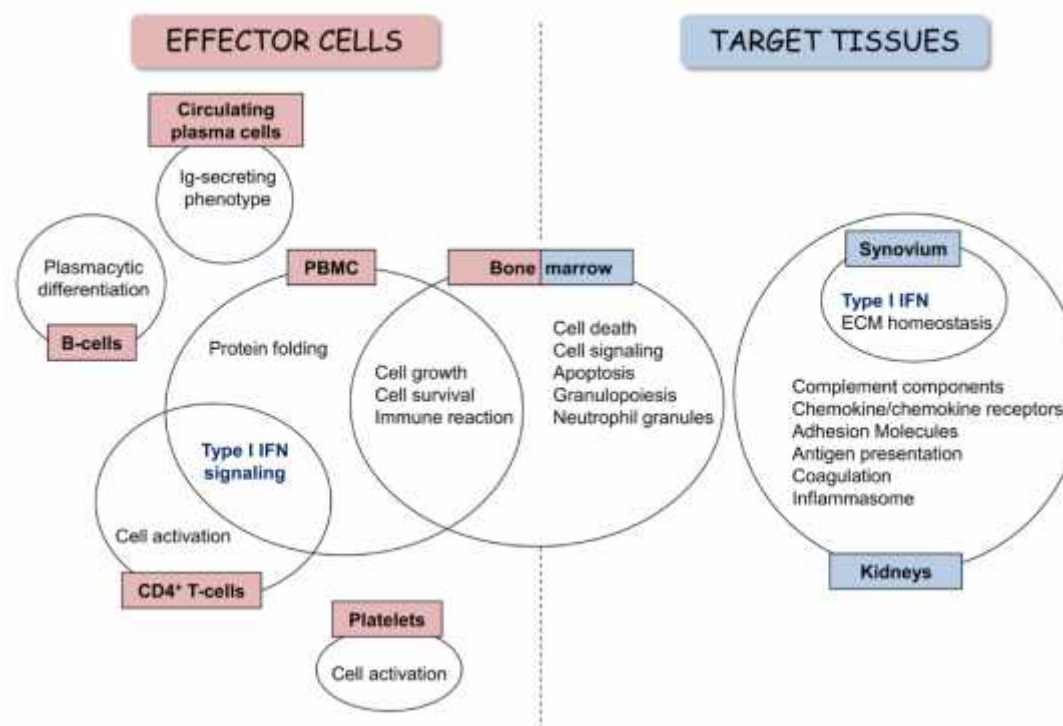
>100 γενετικοί τόποι (loci) που συσχετίζονται με το ΣΕΛ

όμως,

- εξηγούν μόνο το 10-20% της κληρονομικότητας
- συνεισφέρουν λίγο στον ολικό γενετικό κίνδυνο
- δε βρέθηκαν μεταβλητές που να προκαλούν ΣΕΛ

ΜΟΡΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ ΣΤΟ ΣΕΛ

ΠΟΛΛΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ ΠΑΡΑΜΕΝΟΥΝ ΑΝΑΠΑΝΤΗΤΑ



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

2. ΦΑΣΗ I: ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

Διαταραχή της απομάκρυνσης νεκρών συγκριμάτων

Ενεργοποίηση της μη ειδικής ανοσίας

Ενεργοποίησης της ειδικής ανοσίας

3. ΦΑΣΗ II: ΒΛΑΒΗ ΤΕΛΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΟΥ - ΙΣΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ (ΝΕΦΡΟΣ)

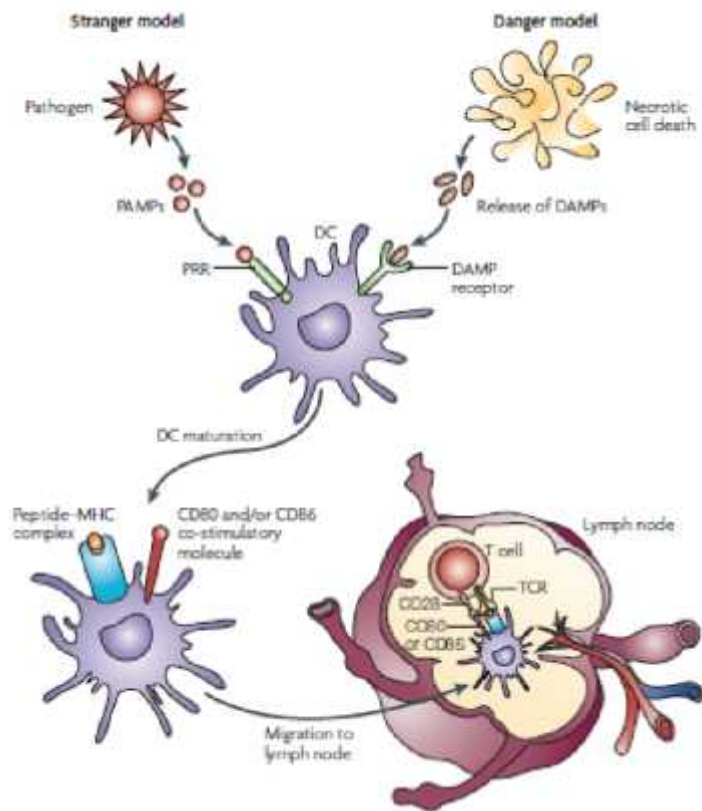
Προσβολή ιστού από συστηματική αυτοανοσία

Αντίσταση και απάντηση τελικού οργάνου

Ενεργοποίηση οδού REDD1/αυτοφαγία στη βλάβη τελικών οργάνων - στόχων

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΦΑΣΗ Ι: ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ



- **Stranger model (CA Janeway, 1989)**

Το ανοσοποιητικό σύστημα προστατεύει τον ξενιστή από μ/ο

- Διαφοροποίηση μεταξύ φλεγμονώδους και μη φλεγμονώδους μορίου (ξένου και εαυτού) μέσω υποδοχέων PAMPs

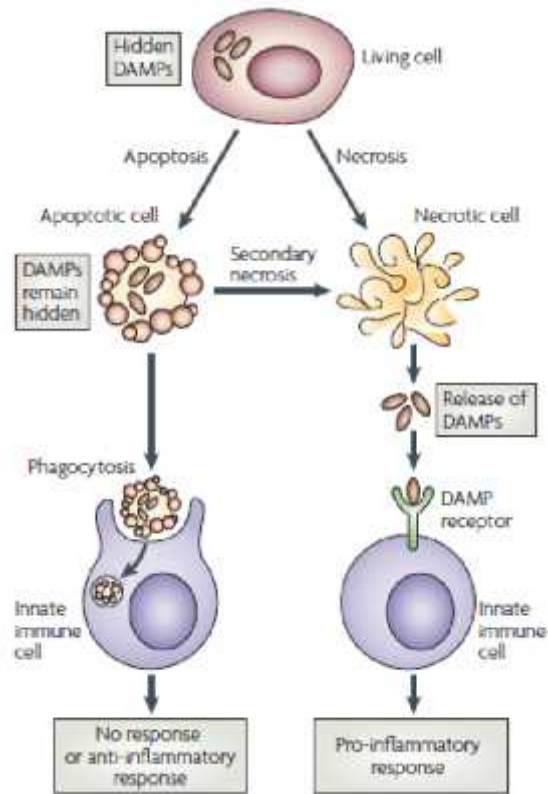
- **Danger model (P Matzinger, 1994)**

Τα νεκρά κύτταρα ελευθερώνουν DAMPs

- Τα DAMPs προϋπάρχουν

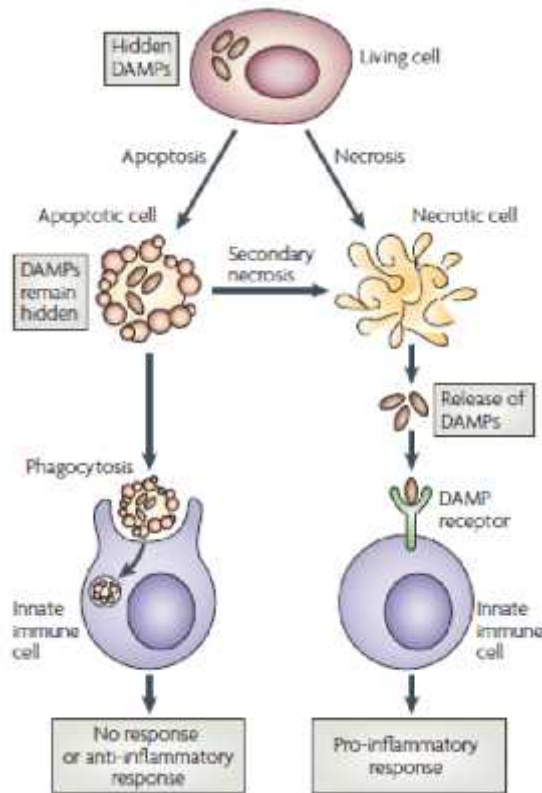
Πώς η μη ειδική ανοσία ξεχωρίζει τα νεκρά από τα ζωντανά κύτταρα ;

ΦΑΣΗ Ι: ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ



ΦΑΣΗ Ι: ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

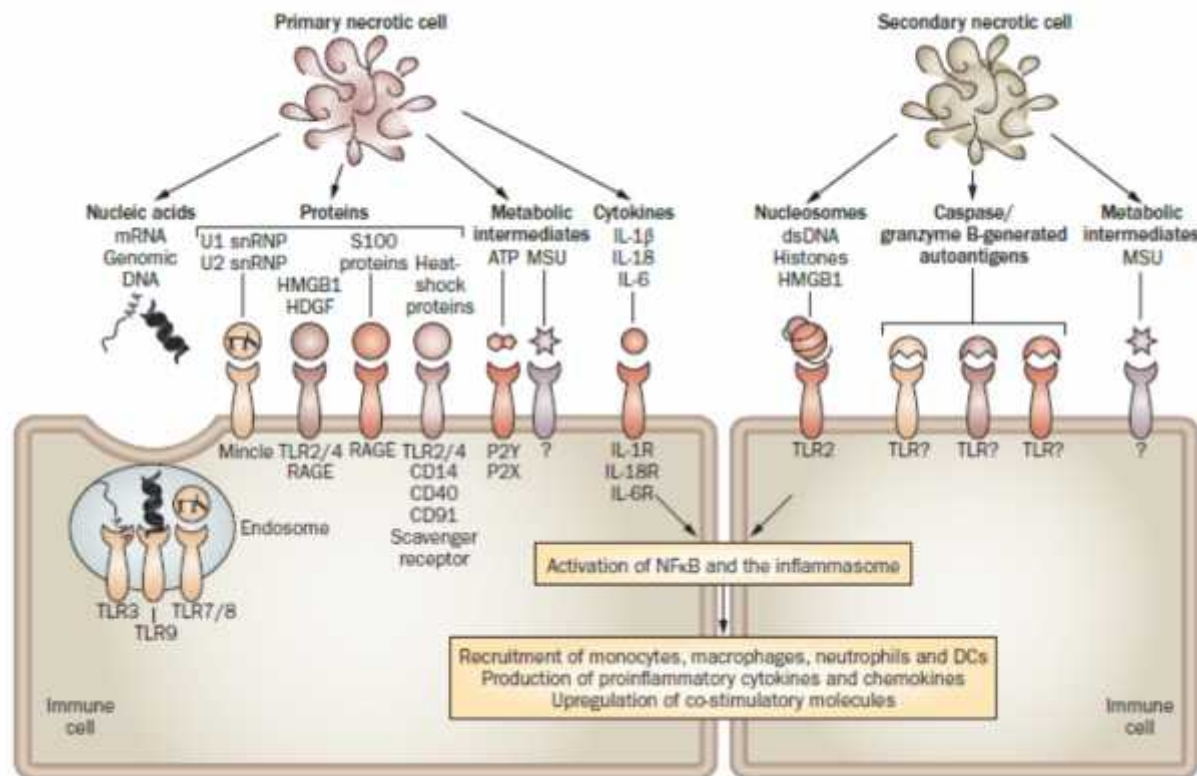
1. Διαταραχή της απομάκρυνσης νεκρών συγκριμάτων - ελεύθερη εξωκυττάρια χρωματίνη



- Πολυμορφισμοί γονιδίων **απόπτωσης** (Fas, FasI, BCL2, BAX)
- Πολυμορφισμοί γονιδίων **οψωνινοποίησης** (C1q, C2, C4A/B)
- Πολυμορφισμοί γονιδίων **αποδόμησης DNA** (TREX1, DNase)
- Πολυμορφισμοί γονιδίων **φαγοκυττάρωσης** (MFG-E8)

ΦΑΣΗ Ι: ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

1. Διαταραχή της απομάκρυνσης νεκρών συγκριμάτων - ελεύθερα εξωκυττάρια χρωματίνη

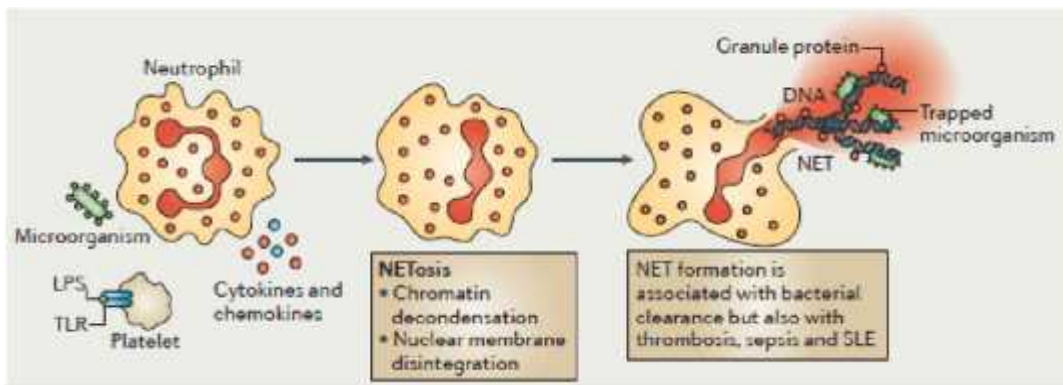


ΦΑΣΗ Ι: ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

1. Διαταραχή της απομάκρυνσης νεκρών συγκριμάτων - ελεύθερη εξωκυττάρια χρωματίνη

ΦΑΣΗ Ι: ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

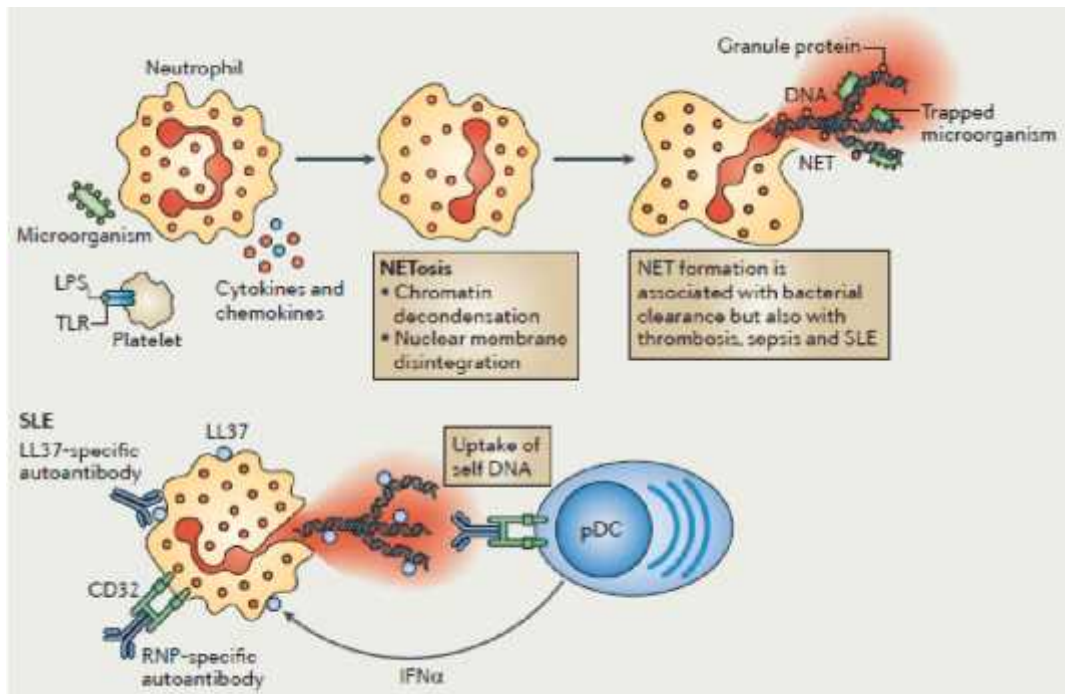
1. Διαταραχή της απομάκρυνσης νεκρών συγκριμάτων - ελεύθερη εξωκυττάρια χρωματίνη



- Neutrophil Extracellular Traps (NETs)
- Ινίδια χρωματίνης διακοσμημένα με πρωτεΐνες που απελευθερώνονται από τα κοκκία ή το κυτταρόπλασμα των ουδετεροφίλων, όταν πεθάνουν με NETωση
- Η NETωση αποτελεί μια νέα μορφή κυτταρικού θανάτου και εμπλέκεται σε διάφορα νοσήματα: ΣΕΛ

ΦΑΣΗ Ι: ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

1. Διαταραχή της απομάκρυνσης νεκρών συγκριμάτων - ελεύθερη εξωκυττάρια χρωματίνη



ΣΤΟ ΣΕΛ:

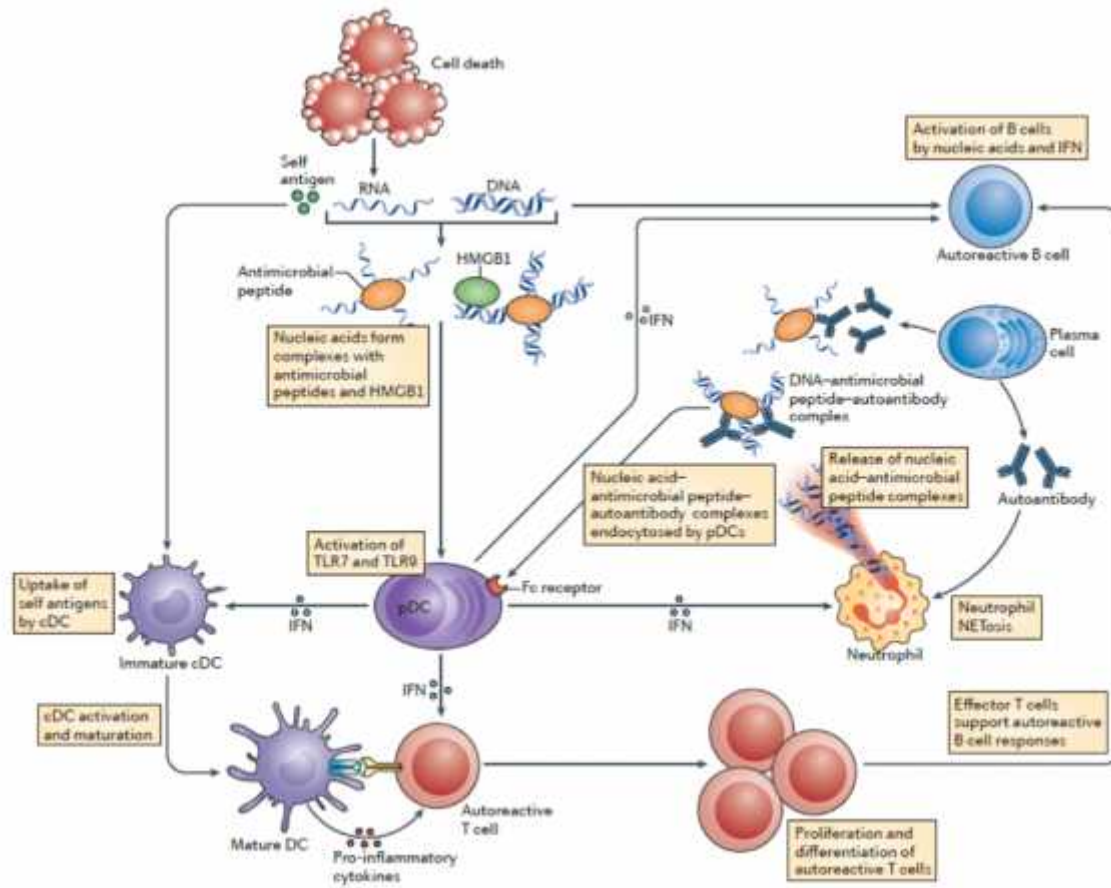
- Αυξημένη απελευθέρωση NETs
- Μειωμένη αποδόμηση NETs

ΦΑΣΗ Ι: ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

2. Ενεργοποίηση της μη ειδικής ανοσίας

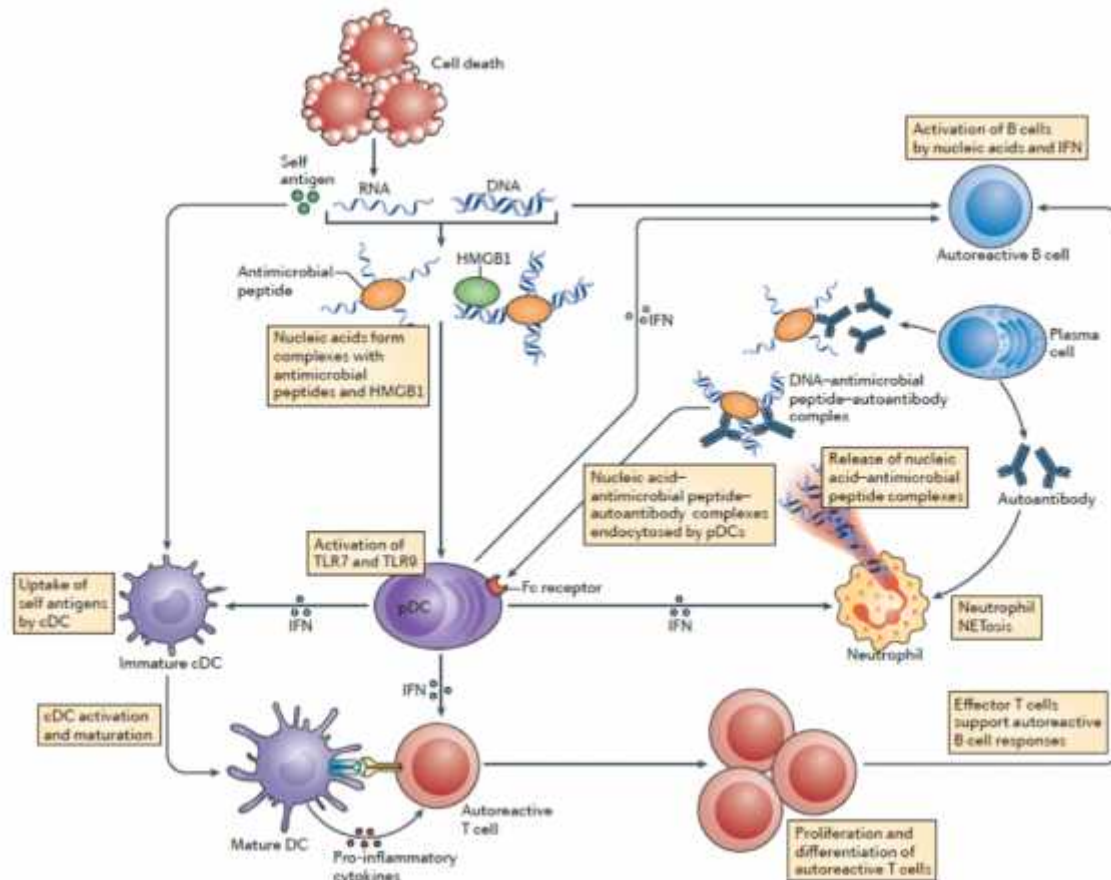
ΦΑΣΗ Ι: ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

2. Ενεργοποίηση της μη ειδικής ανοσίας



ΦΑΣΗ Ι: ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

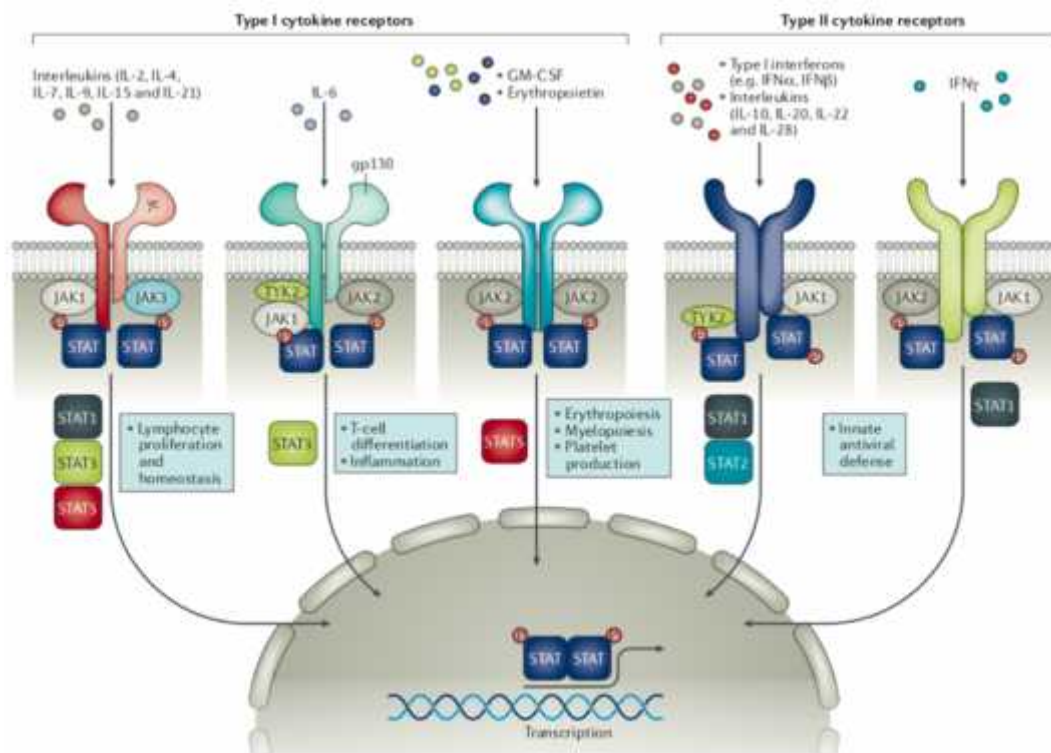
2. Ενεργοποίηση της μη ειδικής ανοσίας



- Locus HLA: ισχυρότερη για ευπάθεια ΣΕΛ
Πολυμορφισμοί FCGR: ΣΕΛ
- Μεταλλάξεις TLR στα DCs: σοβαρή LN
- Έλλειψη TLR7: βελτίωση LN
Θεραπευτική καταστολή TLR7/9:
Μείωση IFNα και βελτίωση λύκου
- **Υδροξυχλωρίνη**: αναστολέας TLR
(υποκλινικό στάδιο)
- **IFN signature**

ΦΑΣΗ Ι: ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

2. Ενεργοποίηση της μη ειδικής ανοσίας



- **IFN signature**
- Πολυμορφισμοί STAT4, TYK2, IKZF: ΣΕΛ, LN και anti-dsDNA
- Υπερέκφραση JAK2/STAT1 σε νεφρούς ασθενών LN: νεφρική ίνωση
- JAKINIBS (Baricitinib) σε phase II κλινική μελέτη: βελτίωση αρθραλγίας σε ασθενείς ΣΕΛ

Wallace DJ et al. Lancet 2018

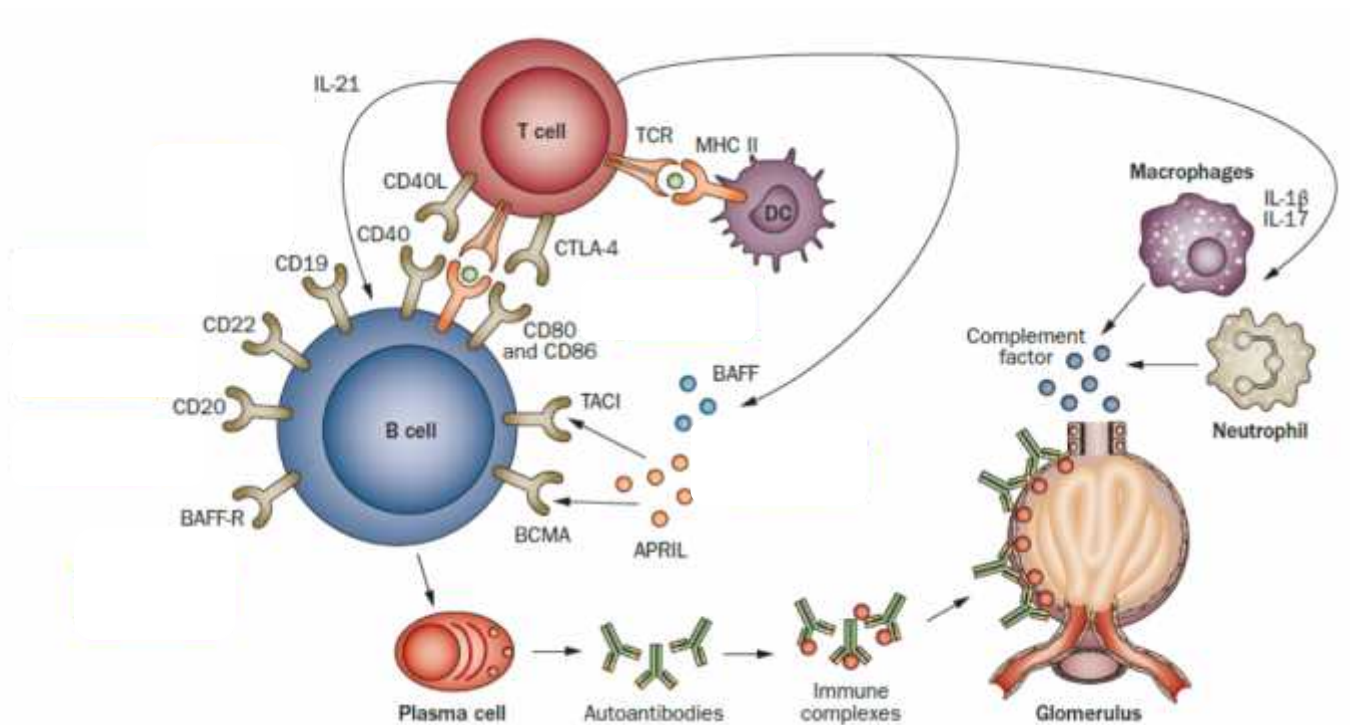
Winthrop KL. Nat Rev Rheumatol 2017

ΦΑΣΗ Ι: ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

3. Ενεργοποίηση της ειδικής ανοσίας

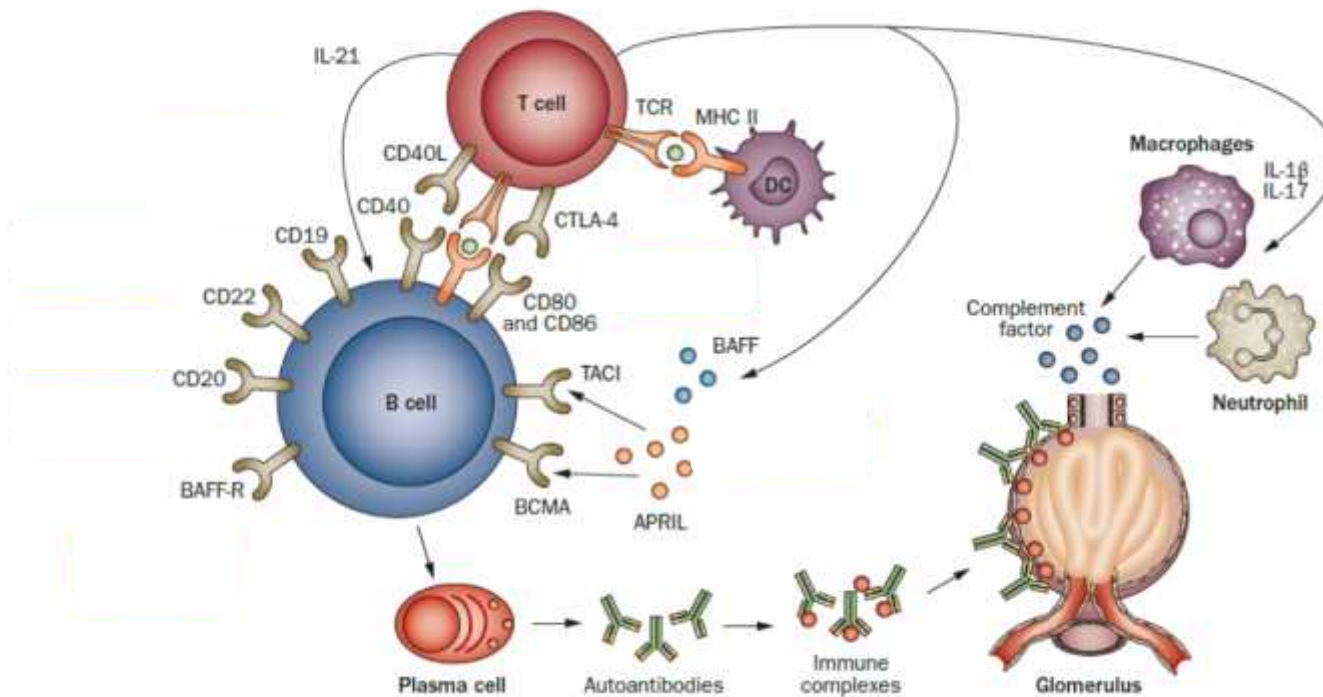
ΦΑΣΗ Ι: ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

3. Ενεργοποίηση της ειδικής ανοσίας



ΦΑΣΗ Ι: ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

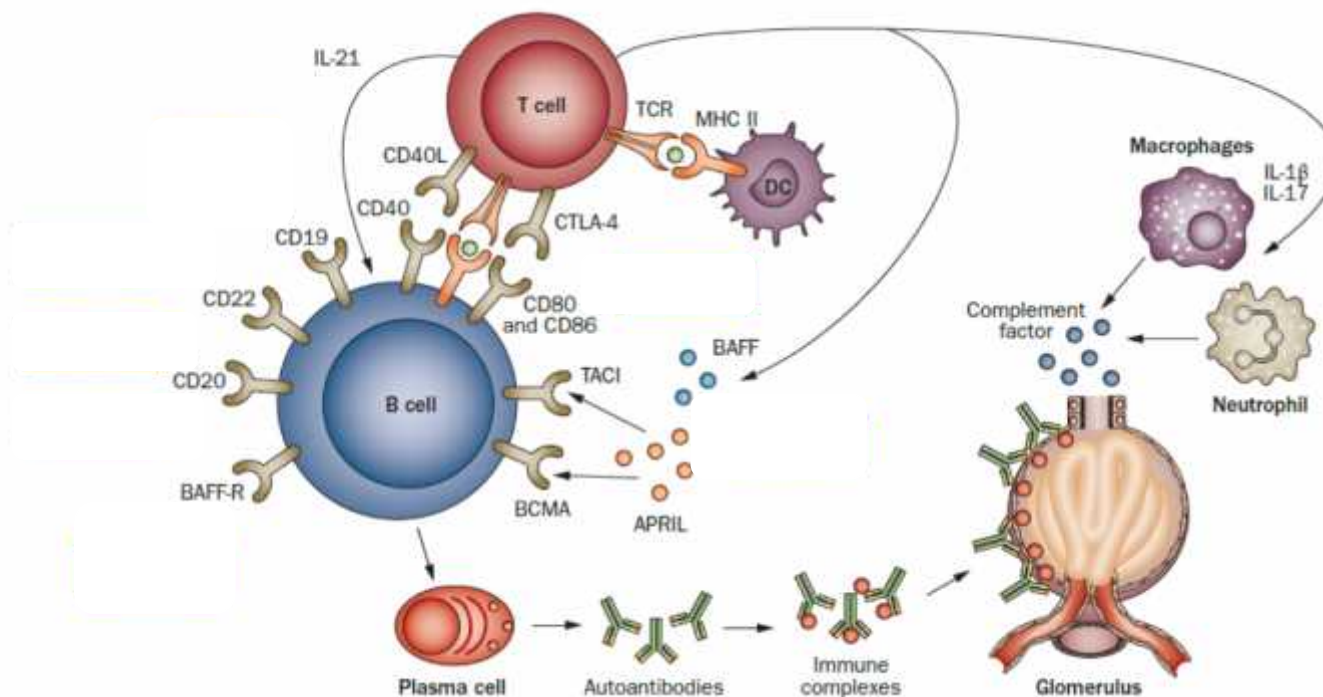
3. Ενεργοποίηση της ειδικής ανοσίας



- Πολυμορφισμοί PTPN22
Διαταραχή TCR signaling
- Πολυμορφισμοί μορίων
συνδιέγερσης (CTLA4, TNFSFR4,
CD40L/CD154, PDL1/PD1)
ΣΕΛ, LN

ΦΑΣΗ Ι: ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

3. Ενεργοποίηση της ειδικής ανοσίας



- Πολυμορφισμοί BANK1, BLK, LYN
- Ενεργοποίηση BCR signaling
- Μη ειδική ενεργοποίηση B-κυττάρου
- Πολυκλωνικά αυτοαντισώματα
- “Full house” εναποθέσεις**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

2. ΦΑΣΗ I: ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

Διαταραχή της απομάκρυνσης νεκρών συγκριμάτων

Ενεργοποίηση της μη ειδικής ανοσίας

Ενεργοποίησης της ειδικής ανοσίας

3. ΦΑΣΗ II: ΒΛΑΒΗ ΤΕΛΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΟΥ - ΙΣΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ (ΝΕΦΡΟΣ)

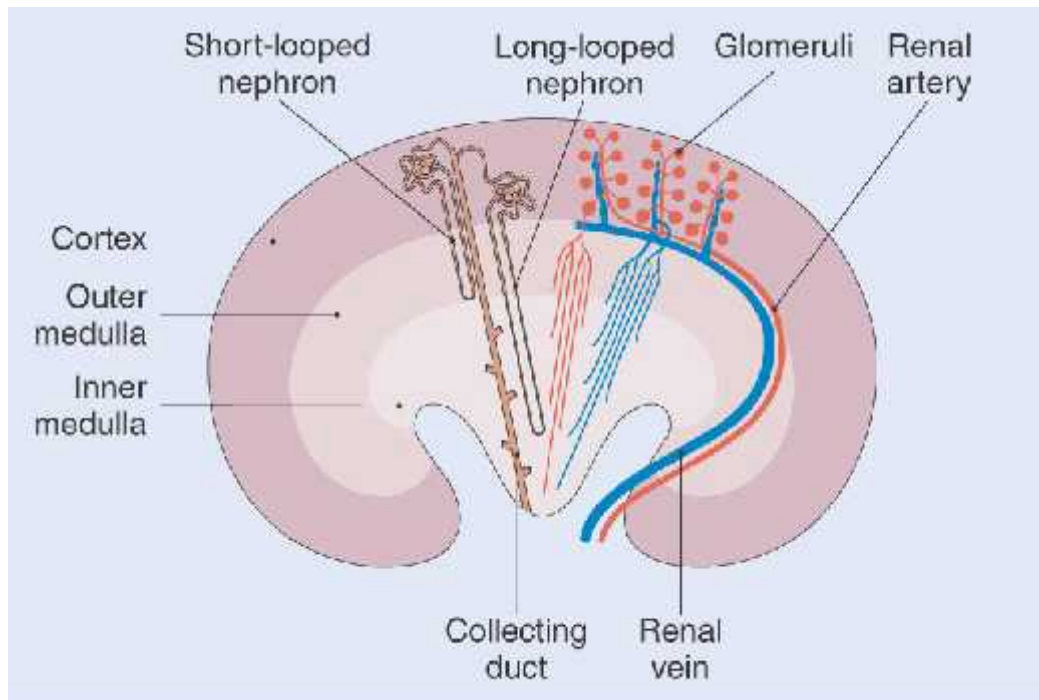
Προσβολή ιστού από συστηματική αυτοανοσία

Αντίσταση και απάντηση τελικού οργάνου

Ενεργοποίηση οδού REDD1/αυτοφαγία στη βλάβη τελικών οργάνων - στόχων

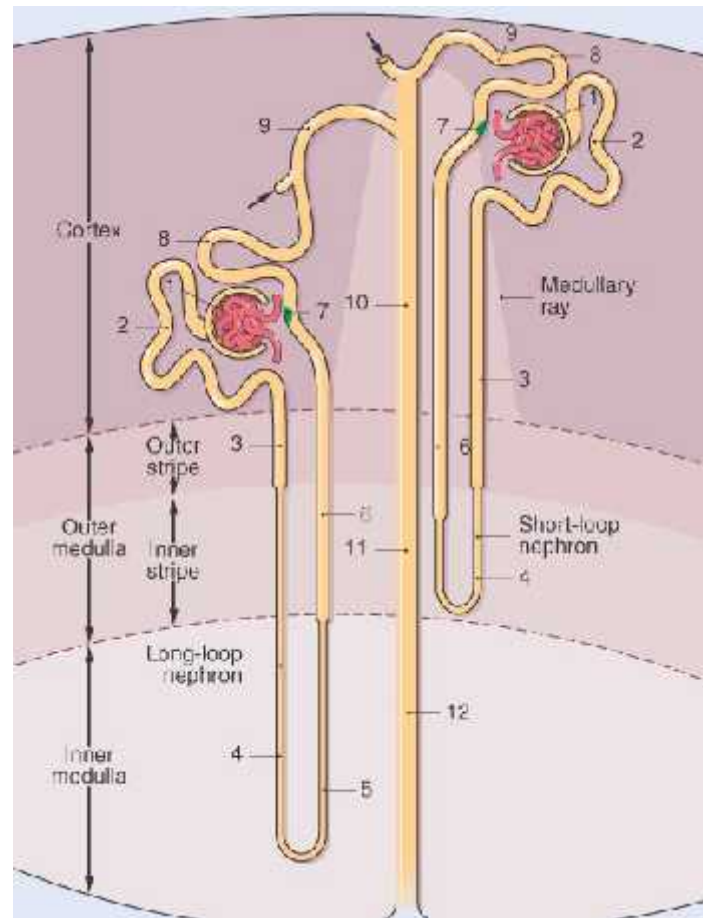
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΝΕΦΡΟΥ



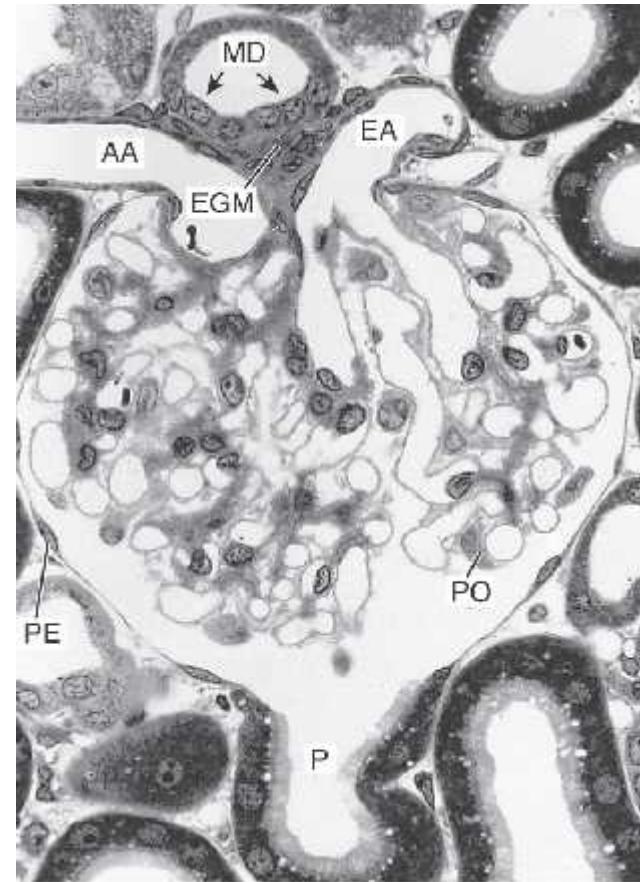
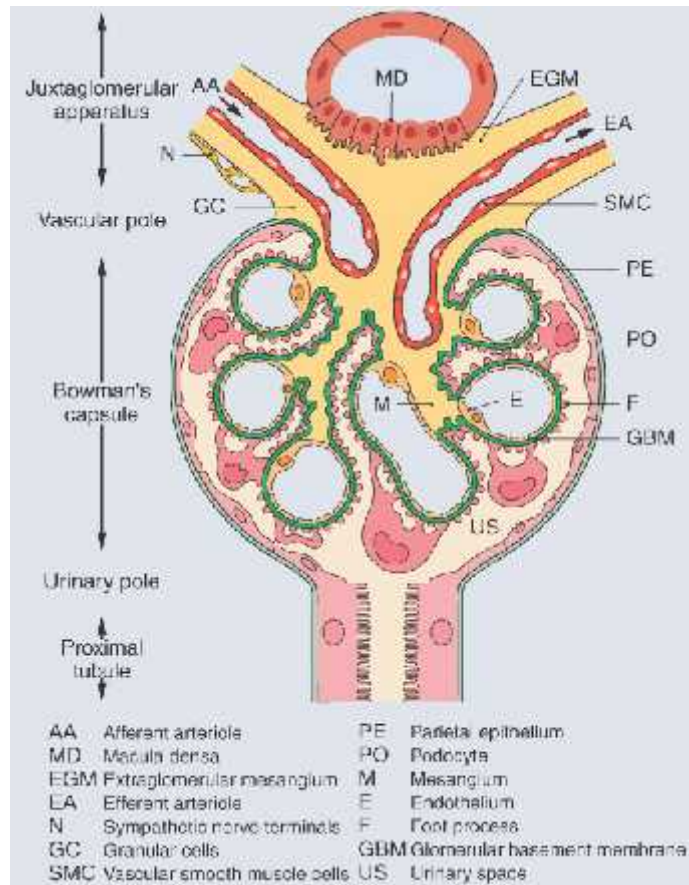
© 1999 by Mosby, an imprint of Harcourt Health Sciences, Inc. All rights reserved.

ΝΕΦΡΩΝΑΣ

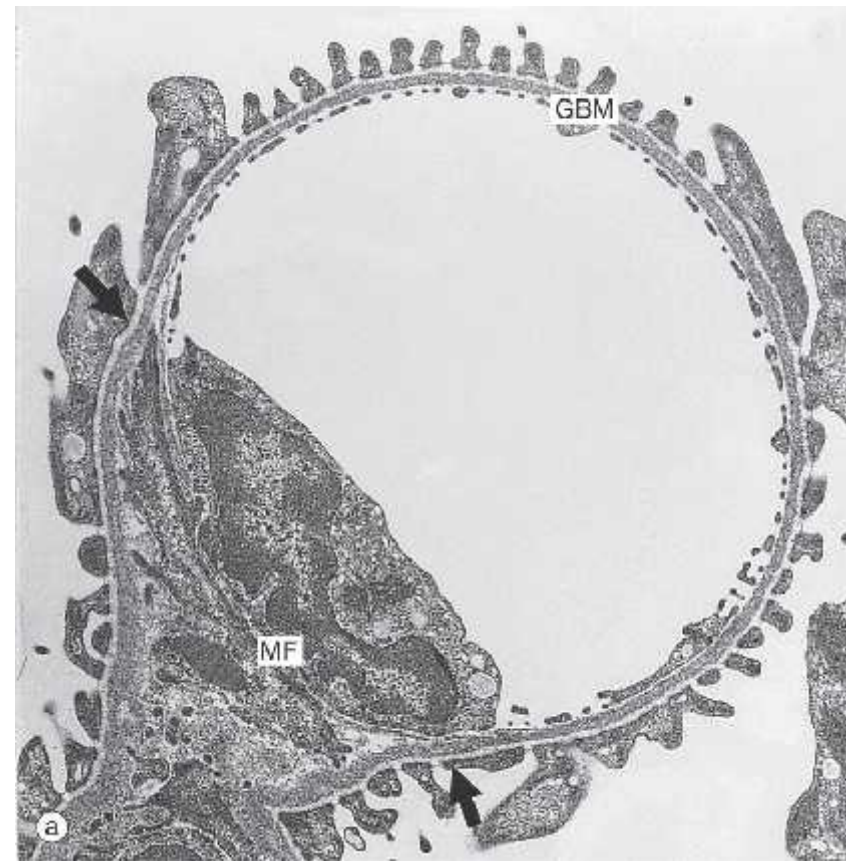
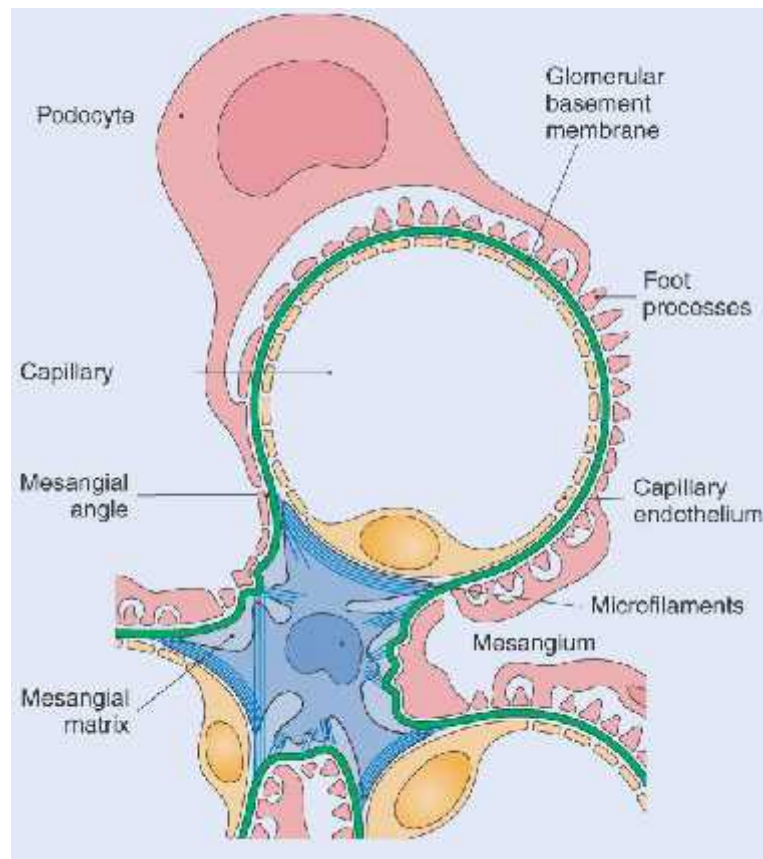


- | | |
|--|-------------------------------------|
| 1. Renal corpuscle | 7. Macula densa |
| 2. Proximal convoluted tubule | 8. Distal convoluted tubule |
| 3. Proximal straight tubule | 9. Connecting tubule |
| 4. Descending thin limb | 10. Cortical collecting duct |
| 5. Ascending thin limb | 11. Outer medullary collecting duct |
| 6. Distal straight tubule (thick ascending limb) | 12. Inner medullary collecting duct |

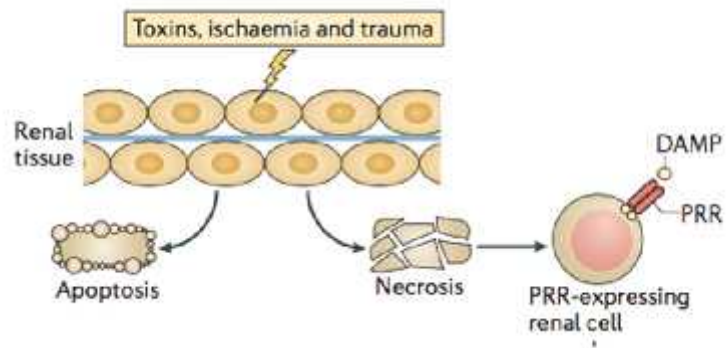
ΣΠΕΙΡΑΜΑ



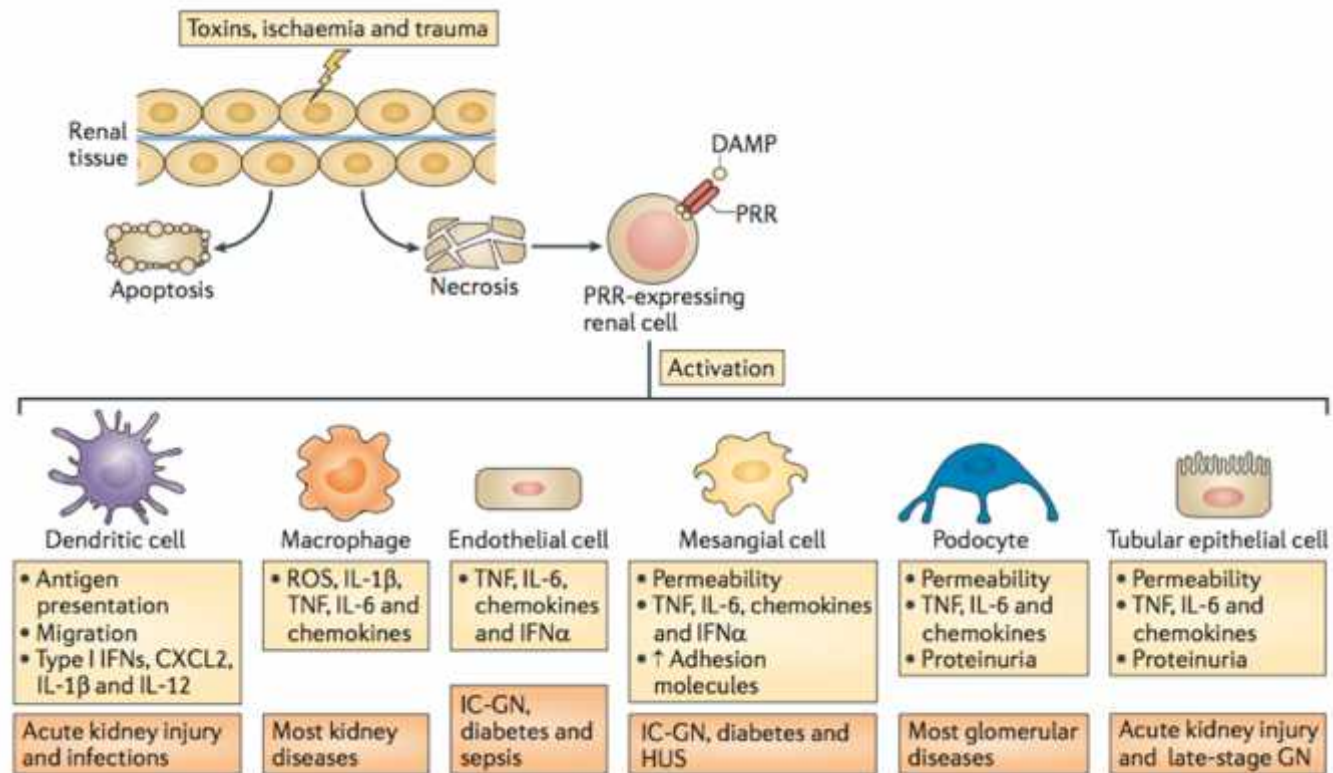
ΣΠΕΙΡΑΜΑΜΑΤΙΚΟ ΤΡΙΧΟΕΙΔΕΣ



ΝΕΦΡΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

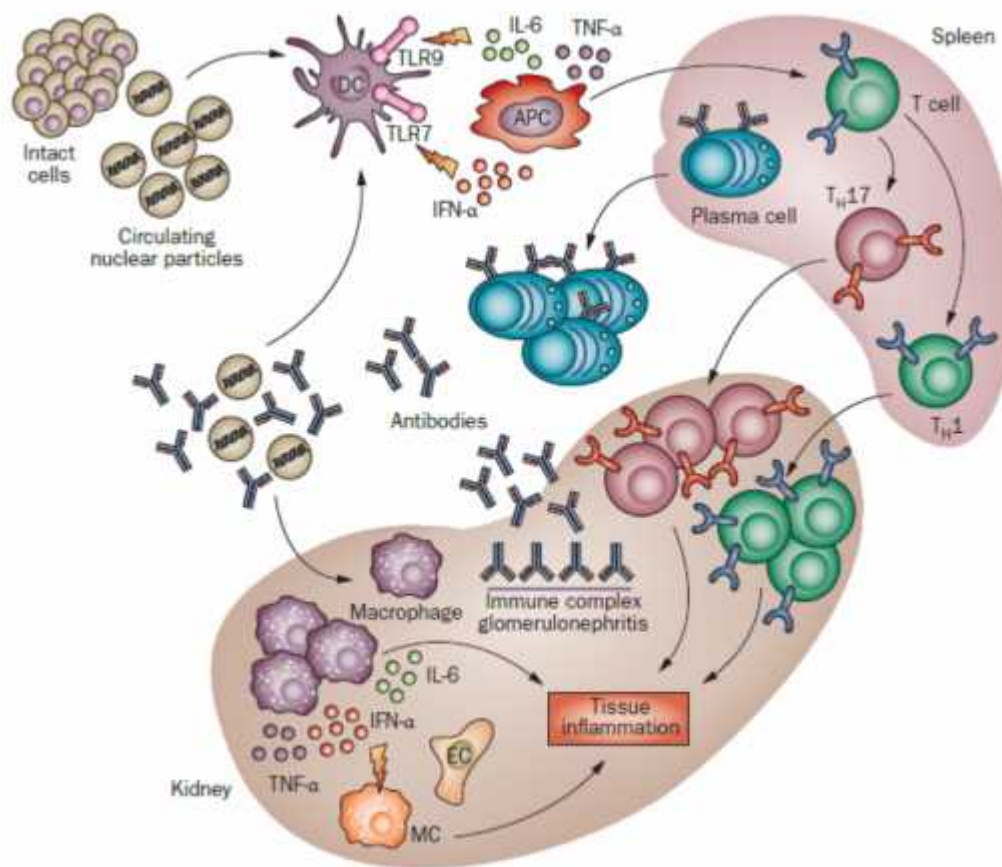


ΝΕΦΡΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ



ΦΑΣΗ II: ΒΛΑΒΗ ΤΕΛΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΟΥ (ΝΕΦΡΟΣ)

1. Προσβολή νεφρού από συστηματική αυτοανοσία



- *In situ* ανοσοσυμπλέγματα

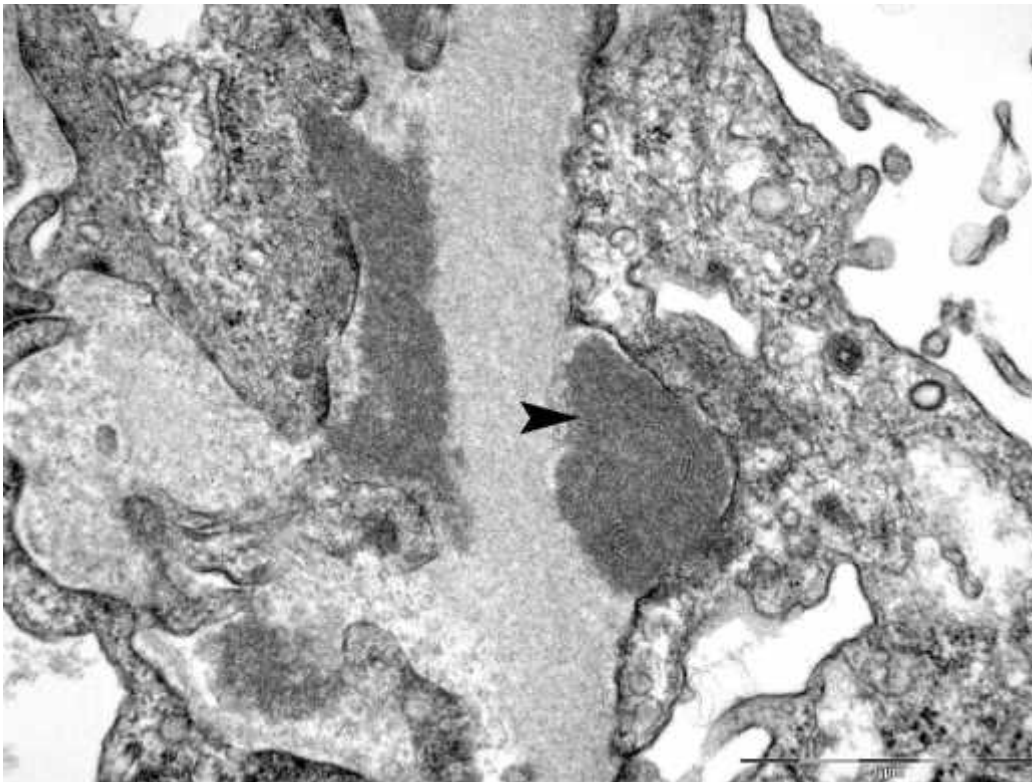
σπειραματικά αντιγόνα
εξωκυττάρια νουκλεοσώματα

- Ενεργοποίηση συμπληρώματος
Ενεργοποίηση Fc-rec, TLR
νεφρικών κυττάρων, ΜΦ και DCs

- Παραγωγή κυτταροκινών,
χυμοκινών και IFN

ΦΑΣΗ II: ΒΛΑΒΗ ΤΕΛΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΟΥ (ΝΕΦΡΟΣ)

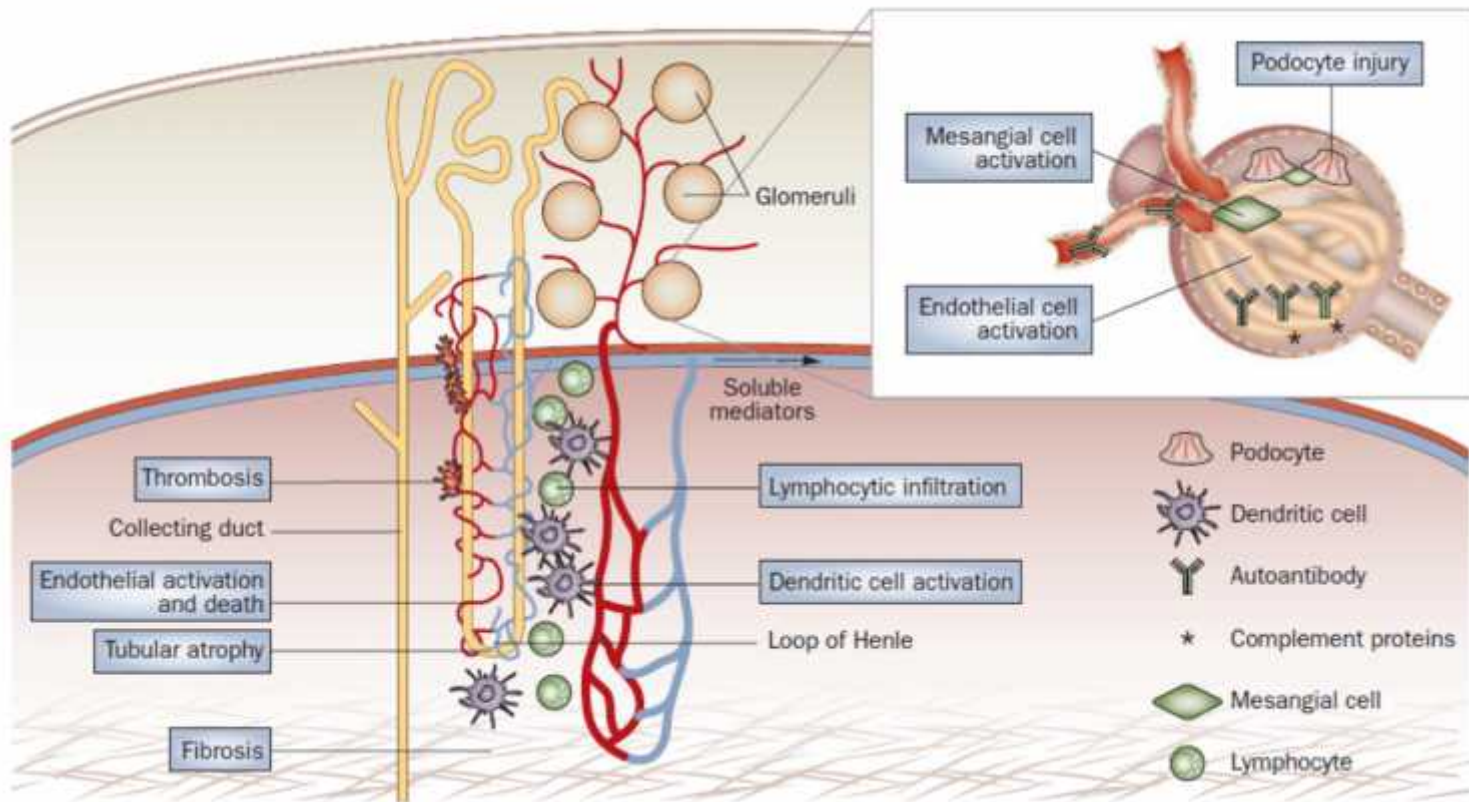
1. Προσβολή νεφρού από συστηματική αυτοανοσία



- *In situ* ανοσοσυμπλέγματα
σπειραματικά αντιγόνα
εξωκυττάρια νουκλεοσώματα
- Ενεργοποίηση συμπληρώματος
Ενεργοποίηση Fc-rec, TLR
νεφρικών κυττάρων, ΜΦ και DCs
- Παραγωγή κυτταροκινών,
χυμοκινών και IFN
- **Tubuloreticular inclusion - “fingerprint”**

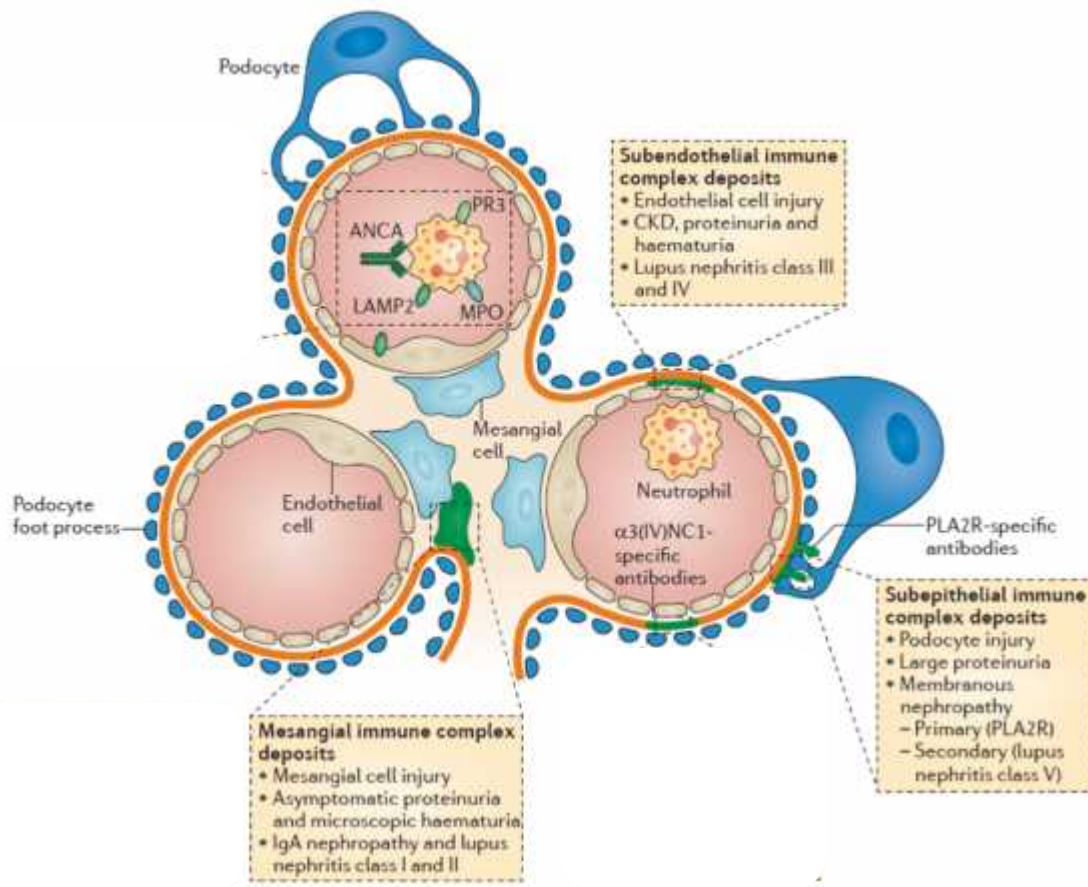
ΦΑΣΗ II: ΒΛΑΒΗ ΤΕΛΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΟΥ (ΝΕΦΡΟΣ)

1. Προσβολή νεφρού από συστηματική αυτοανοσία



ΦΑΣΗ II: ΒΛΑΒΗ ΤΕΛΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΟΥ (ΝΕΦΡΟΣ)

1. Προσβολή νεφρού από συστηματική αυτοανοσία



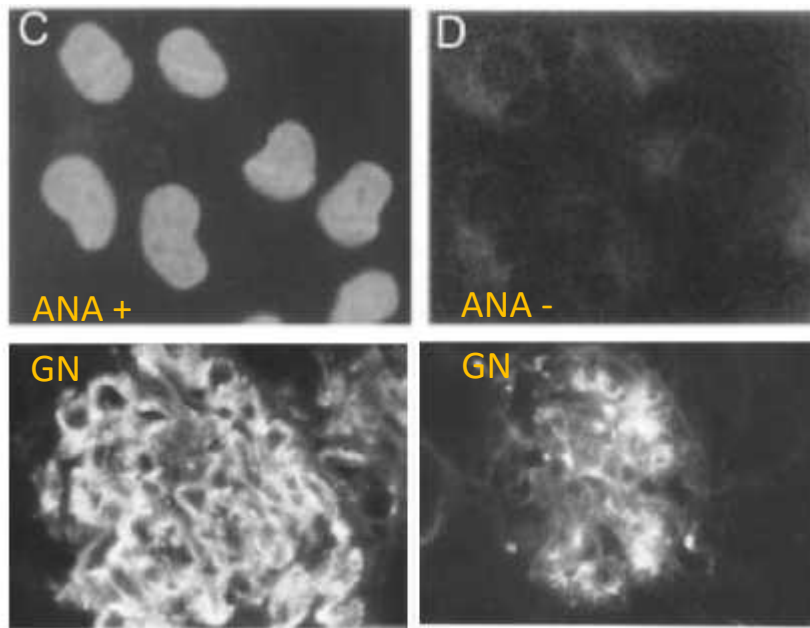
- *In situ* ανοσοσυμπλέγματα
σπειραματικά αντιγόνα
εξωκυττάρια νουκλεοσώματα
- Ταξινόμηση LN κατά ISN/RPS (2003)

ΦΑΣΗ II: ΒΛΑΒΗ ΤΕΛΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΟΥ (ΝΕΦΡΟΣ)

2. Αντίσταση και απάντηση τελικού οργάνου

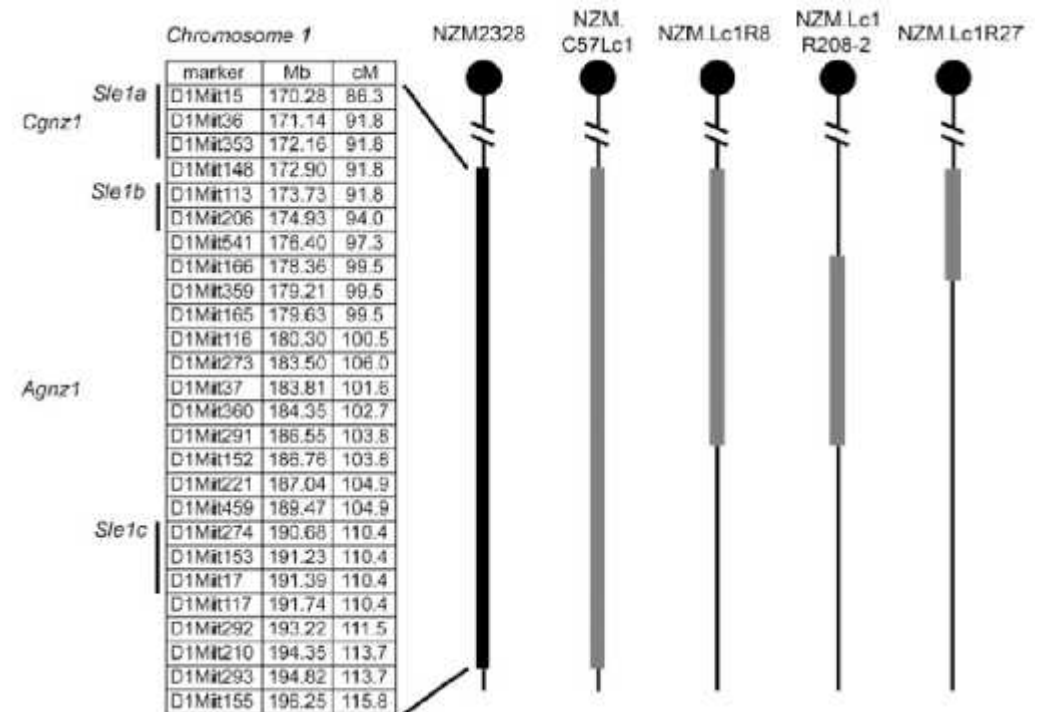
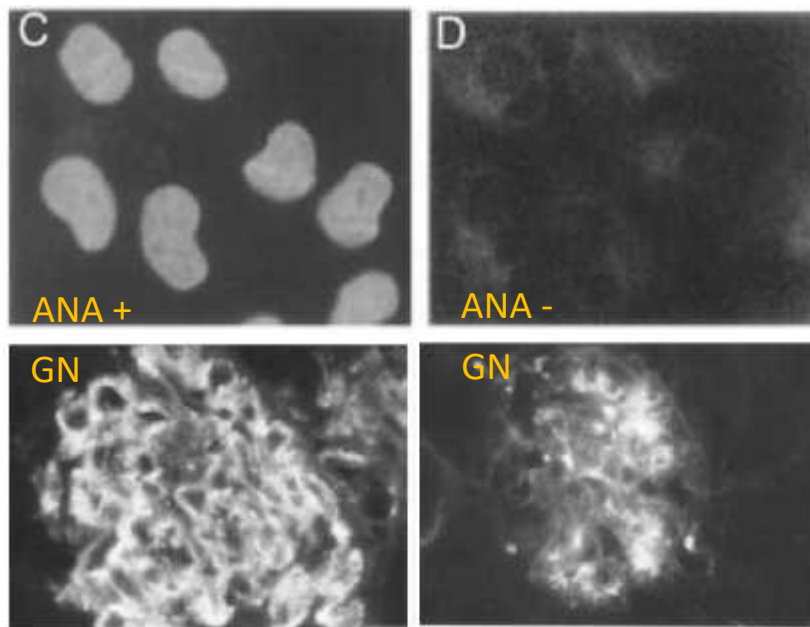
ΦΑΣΗ II: ΒΛΑΒΗ ΤΕΛΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΟΥ (ΝΕΦΡΟΣ)

2. Αντίσταση και απάντηση τελικού οργάνου



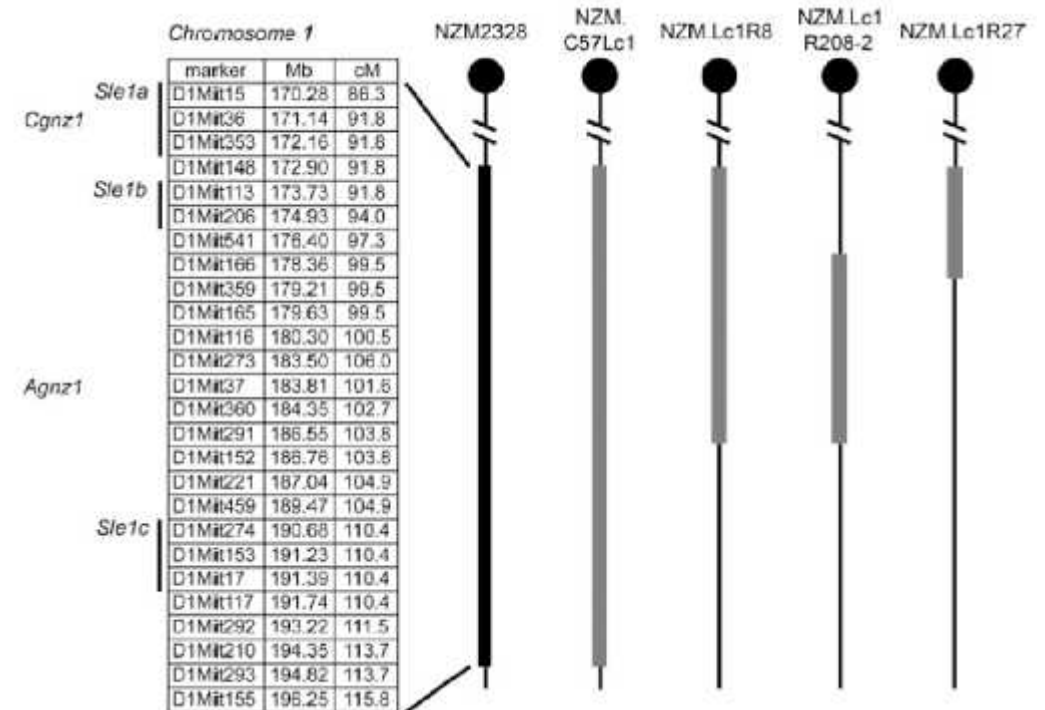
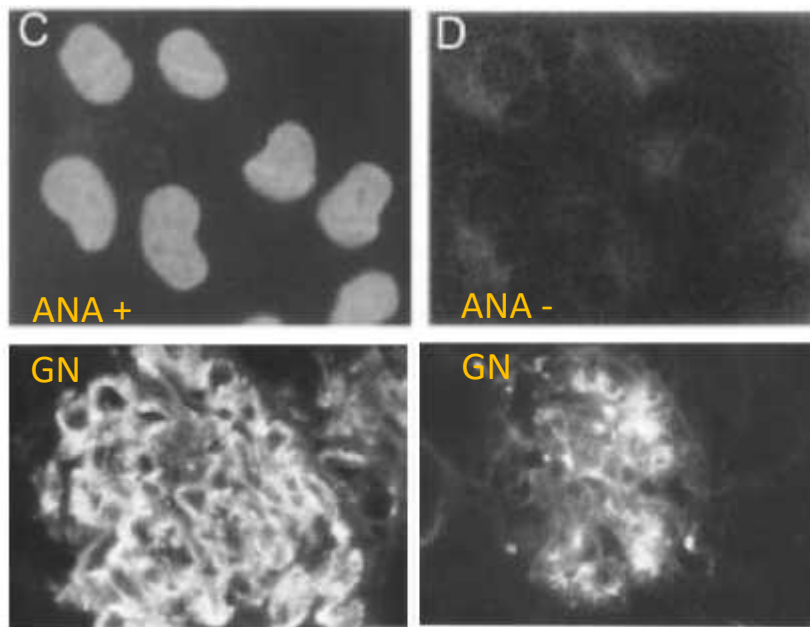
ΦΑΣΗ II: ΒΛΑΒΗ ΤΕΛΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΟΥ (ΝΕΦΡΟΣ)

2. Αντίσταση και απάντηση τελικού οργάνου



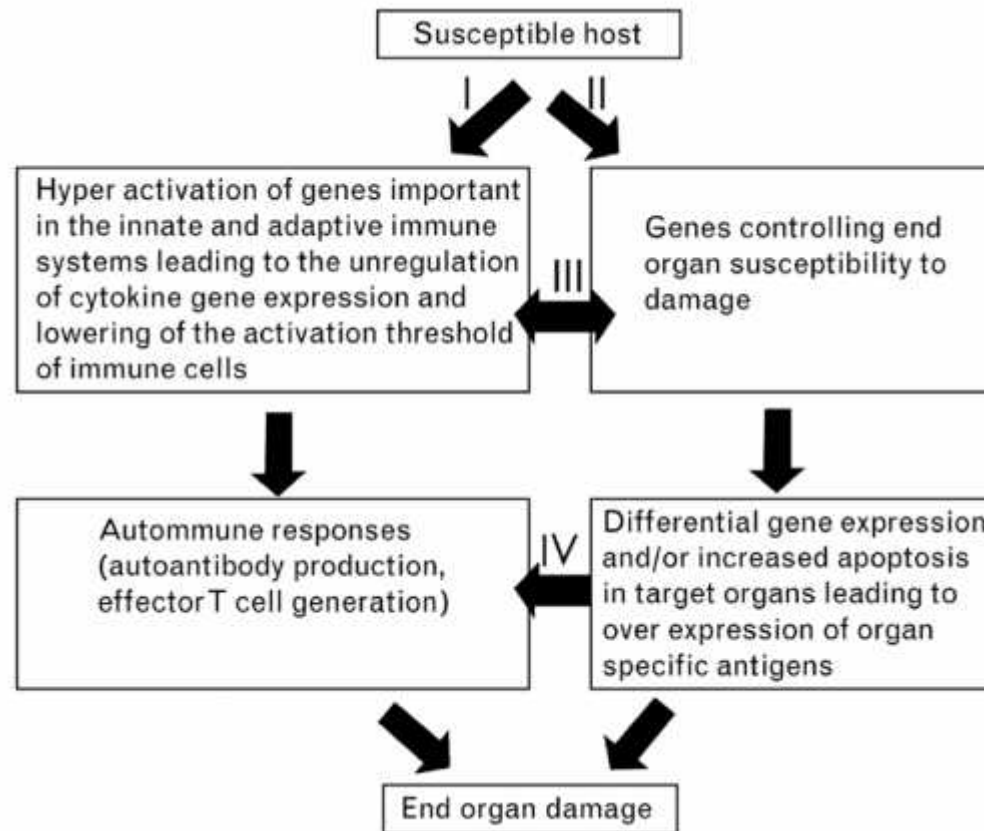
ΦΑΣΗ II: ΒΛΑΒΗ ΤΕΛΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΟΥ (ΝΕΦΡΟΣ)

2. Αντίσταση και απάντηση τελικού οργάνου



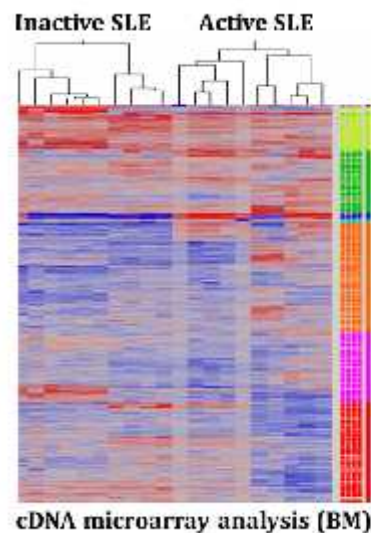
- I. Η απώλεια ανοχής στα πυρηνικά αντιγόνα εαυτού δεν αποτελεί, απαραίτητα, το πρώτο στάδιο στην παθογένεια της LN

ΦΑΣΗ II: ΒΛΑΒΗ ΤΕΛΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΟΥ (ΝΕΦΡΟΣ)



II. Η ενεργοποίηση γονιδίων της συστηματικής αυτοανοσίας είναι ανεξάρτητη αλλά αλληλένδετη με την ενεργοποίηση γονιδίων της αντίστασης των οργάνων στη βλάβη

ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΝΕΡΓΟ ΣΕΛ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΖΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΙΣΧΥΡΗ ΤΑΥΤΟΤΗΤΑ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΑΥΤΟΦΑΓΙΑΣ



Granulopoiesis & products of activated PMNs	
ELA2	
LYZ	
CD24	
DEFA	
CTG	
Adhesion genes (Integrin family)	
ITGB2 (CD18)	
MAP3K11	
ACTB, ACTG1	
ARPC3	

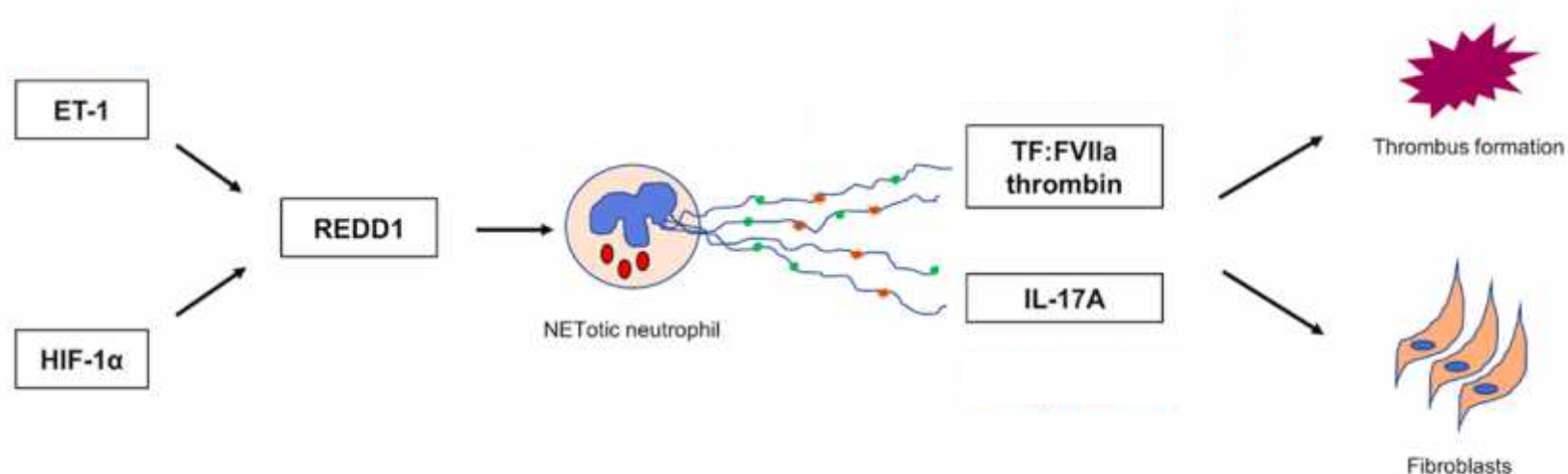
microRNA	Predicted gene targets
hsa-miR-298	HIPK1, EPN1, SRF
hsa-miR-193a	HOXC8, HOXA7, SOCS4
hsa-miR-17-5p	PPARA, E2F1, PKD2
hsa-miR-301	MAI2, MGA, IGF1
hsa-miR-104	SL1, PPP1CC, F11
hsa-miR-379	GDF6, INSR, SLC45A1
hsa-miR-15a	REI2, CDK6, HGF
hsa-miR-16	PC12, FGF2, CCND2
hsa-miR-151	FLRT1, C-MYC, HCAR2
hsa-let-7a	STAT3, C-MYC, HMGA2
hsa-let-7d	HMOX2, H2TH1P, TIMP1
hsa-let-7g	HMGA2, YOD1, TBSR1
hsa-miR-200	FTHA4, FTHA, HCF12
hsa-miR-532	CPEB3, PAK4, IRS2

miR microarray analysis (PBMC)

microRNA	Predicted gene targets
hsa-miR-21	PDCD4, TPM1, PLAG1
hsa-miR-342	RASSF1, JMLN3, SOX6
hsa-miR-214	TRAF7, MNT, KARG1
hsa-miR-484	SOCS6, NOVA1, PTEN
hsa-miR-100	IMI1, PIK1, HAX
hsa-miR-155	PU.1, FADD, C-MYC
hsa-miR-27a	HIM1, NFAT5, CD8B
hsa-miR-100b	CDKN1A, DTG1, NFAT5
hsa-miR-201	MTF1, PAK1B, PCAF
hsa-miR-324-3p	DAG1, TRAF7, CHES1
hsa-miR-544	FOXO1A, ARID1, FOX
hsa-miR-148b	KUS, DNMT3B, MEK2
hsa-miR-148b	MTF1, DNMT3B, MEK2

Panousis N et al. Ann Rheum Dis 2019
Stagakis et al. Ann Rheum Dis 2011
Nakou et al. Arthr Rheum 2008

ΤΟ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΣ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ ΣΕΛ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΕΙ ΤΗΝ ΟΔΟ REDD1/ΑΥΤΟΦΑΓΙΑ



- ✓ Η **ενεργοποίηση της συστημικής ανοσίας** συνοδεύεται από **βλάβη τελικών οργάνων-στόχων** του ΣΕΛ
- ✓ Σύνδεσμος μεταξύ **θρομβοφλεγμονής και βλάβης τελικών οργάνων (νεφροί/δέρμα)**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

2. ΦΑΣΗ I: ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

Διαταραχή της απομάκρυνσης νεκρών συγκριμάτων

Ενεργοποίηση της μη ειδικής ανοσίας

Ενεργοποίησης της ειδικής ανοσίας

3. ΦΑΣΗ II: ΒΛΑΒΗ ΤΕΛΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΟΥ - ΙΣΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ (ΝΕΦΡΟΣ)

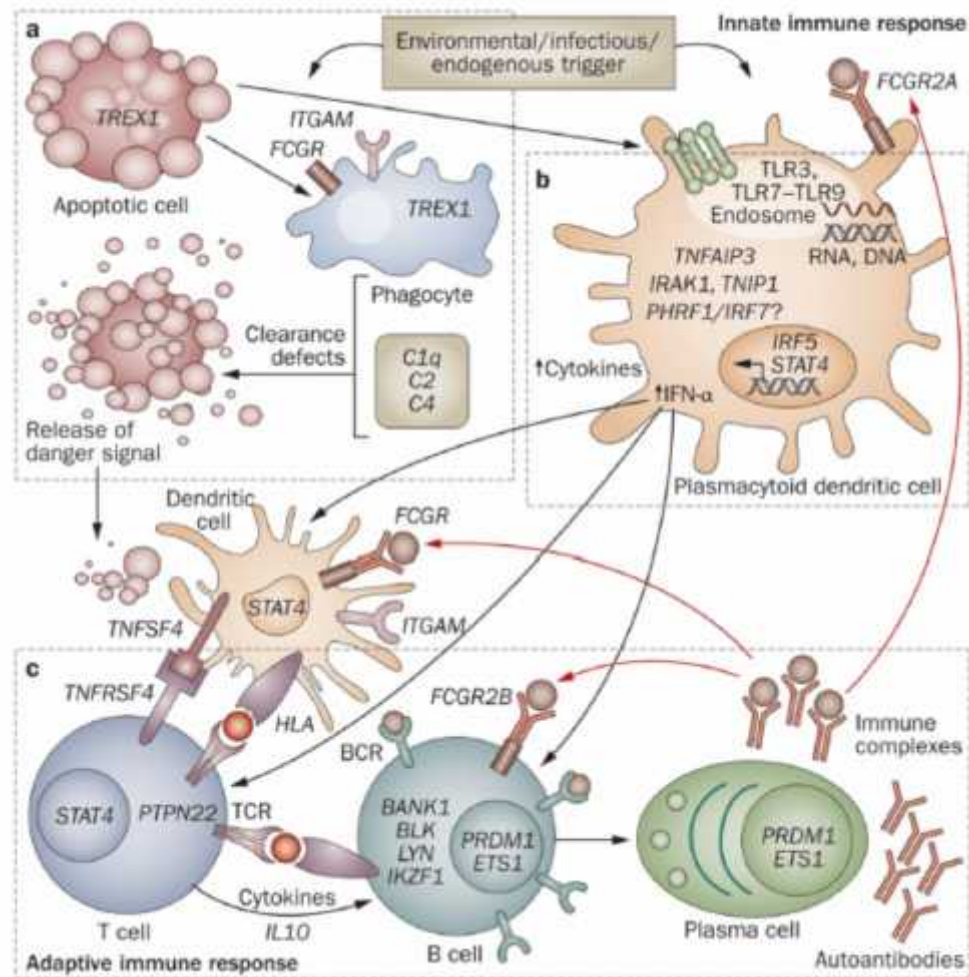
Προσβολή ιστού από συστηματική αυτοανοσία

Αντίσταση και απάντηση τελικού οργάνου

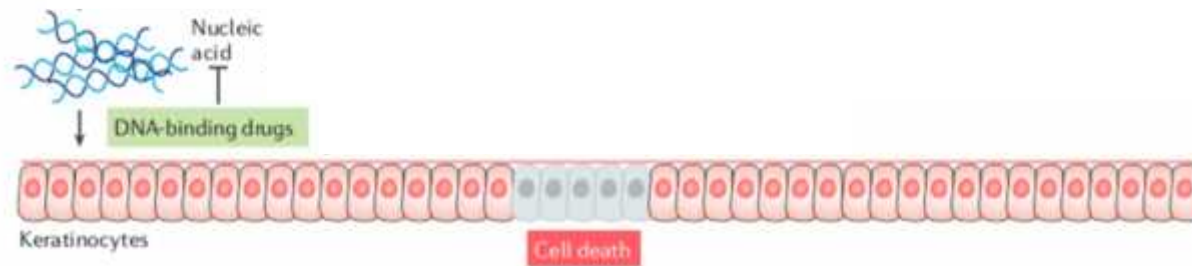
Ενεργοποίηση οδού REDD1/αυτοφαγία στη βλάβη τελικών οργάνων - στόχων

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

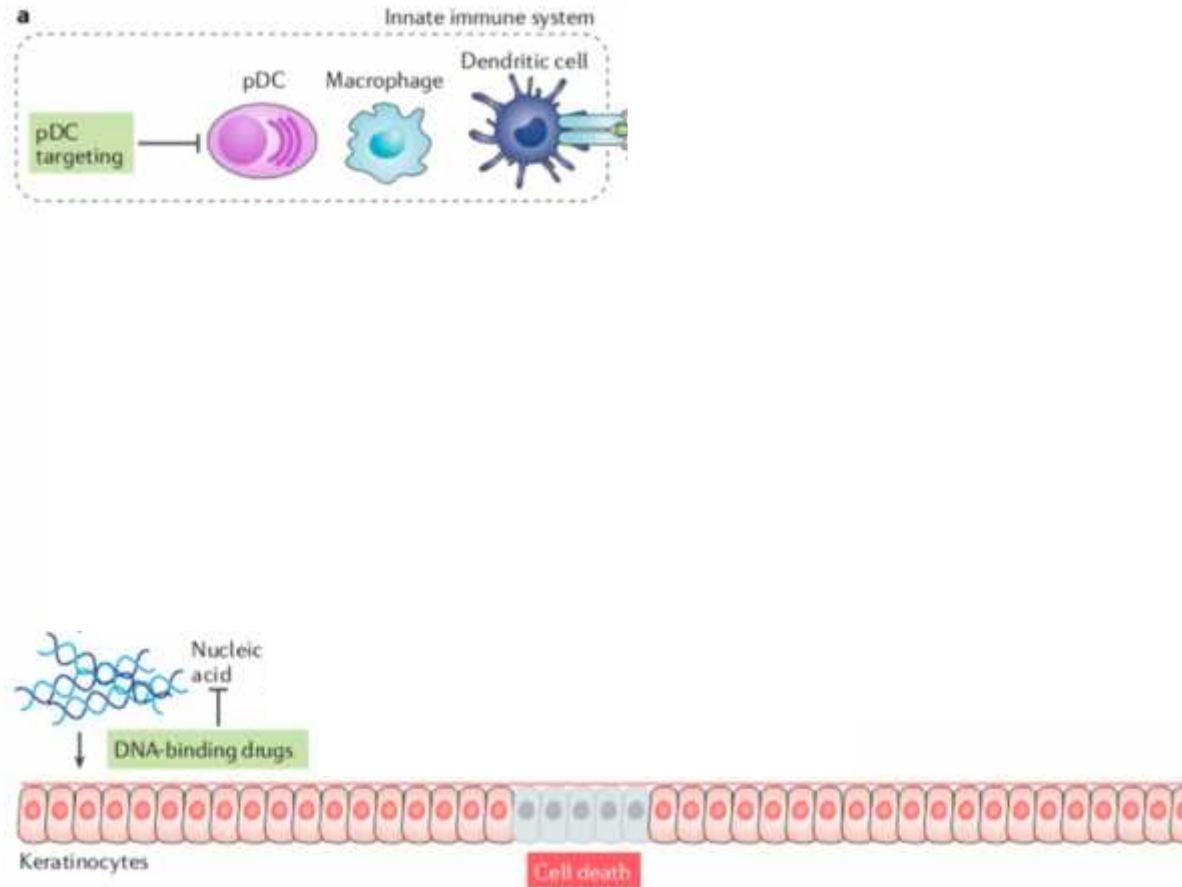
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - Α



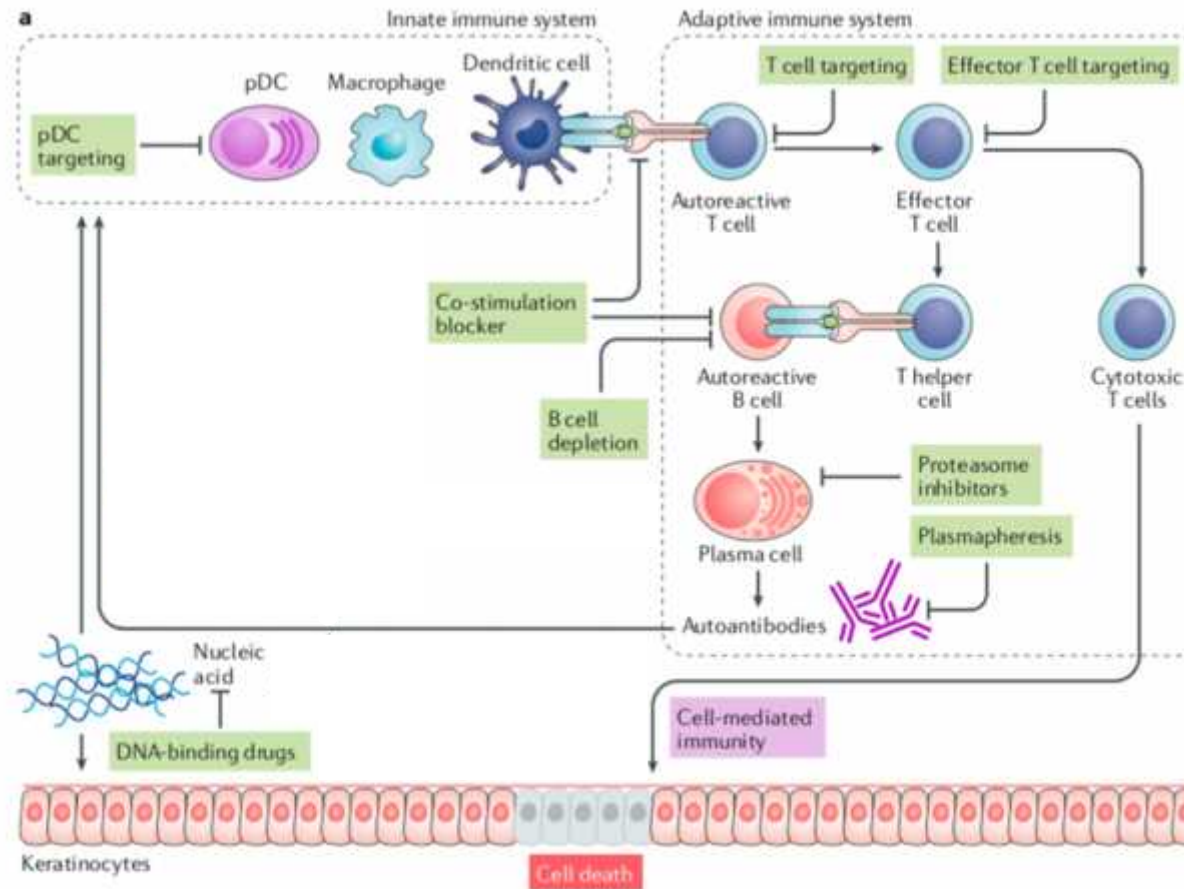
ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ



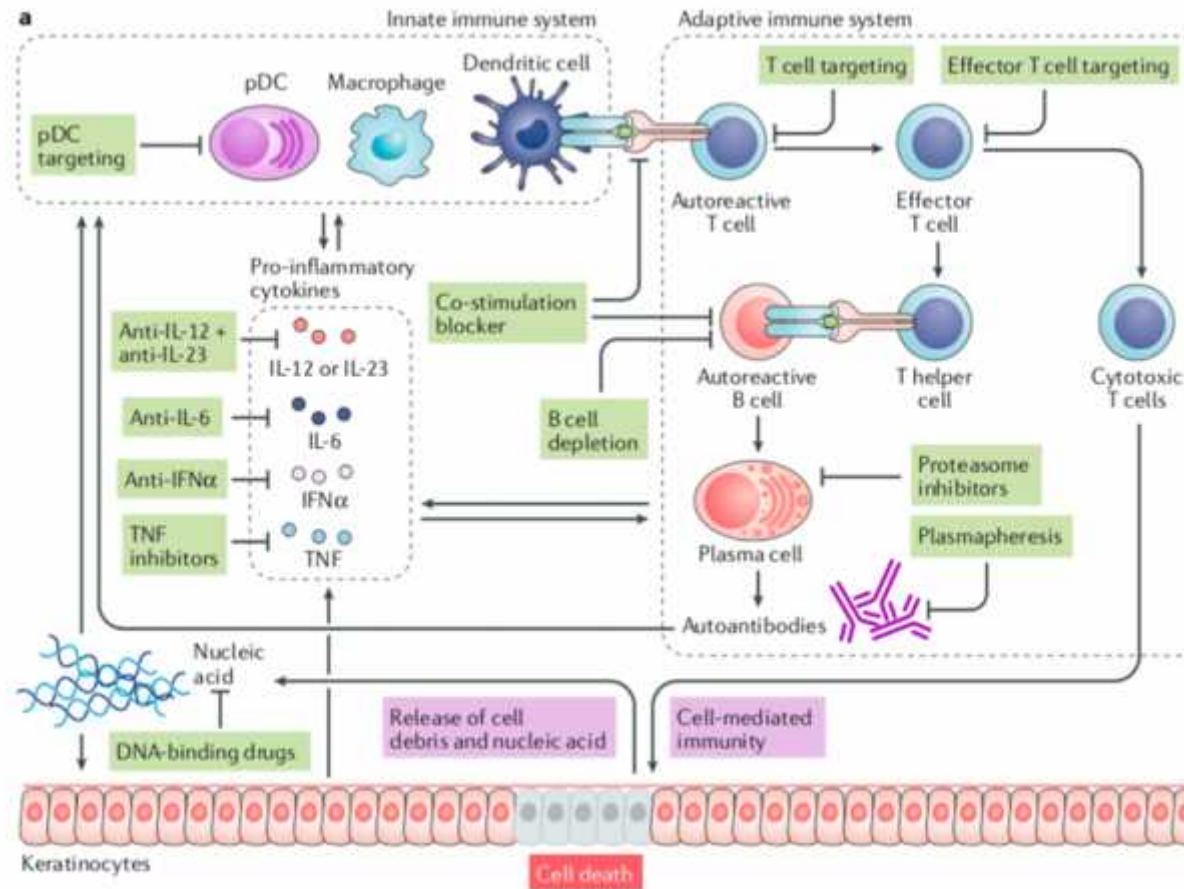
ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ



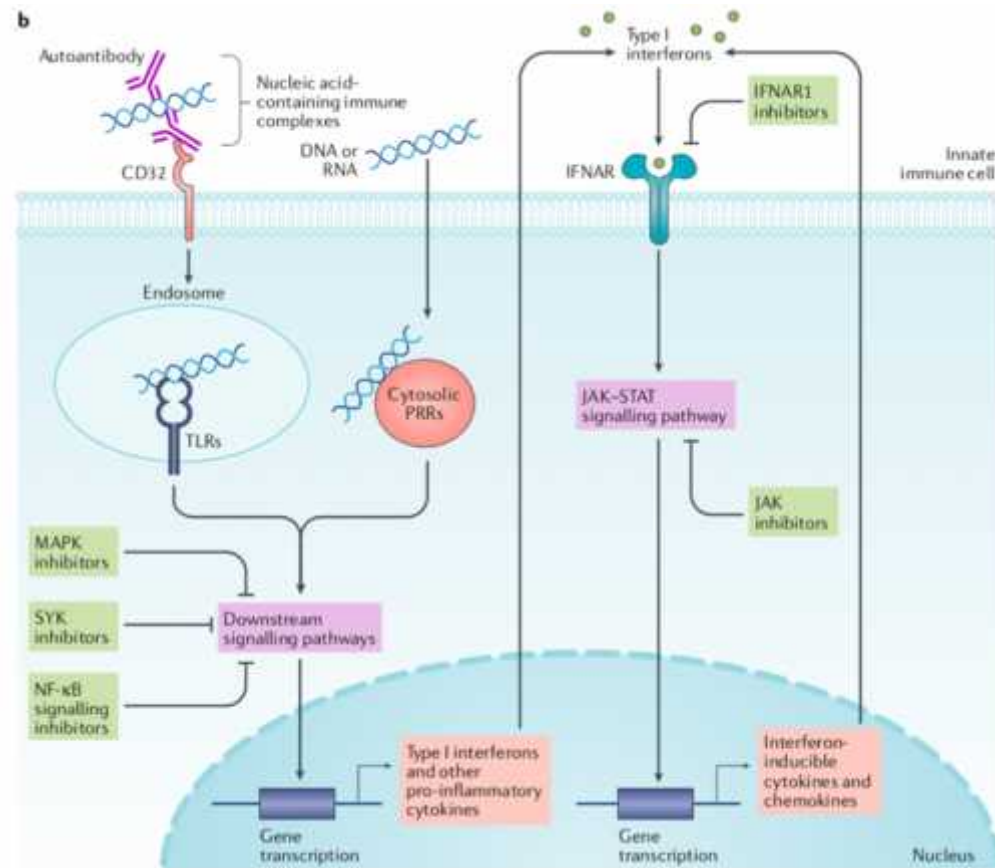
ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ



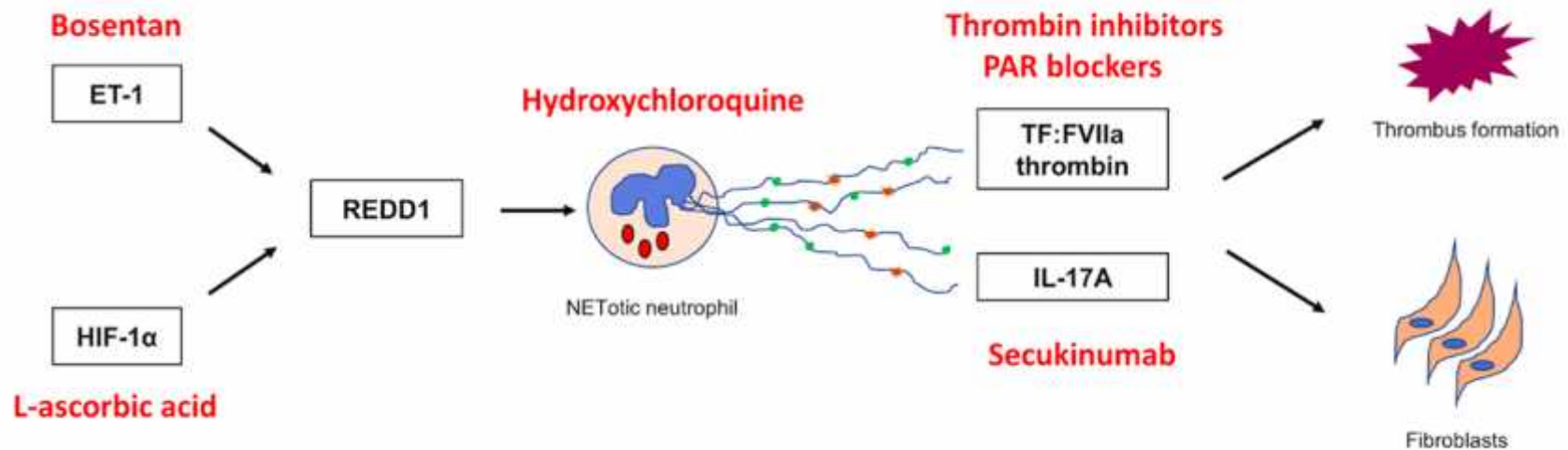
ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ



ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ



ΕΠΑΝΑΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ



- ✓ Η **ενεργοποίηση της συστημικής ανοσίας** συνοδεύεται από **βλάβη τελικών οργάνων-στόχων** του ΣΕΛ
- ✓ Σύνδεσμος μεταξύ **θρομβοφλεγμονής και βλάβης τελικών οργάνων (νεφροί/δέρμα)**



30 April - 3 May 2020
Limassol, CYPRUS

32nd European Renal Cell Study Group (ERCSG) in Limassol (30 April - 3 May 2020)



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ