

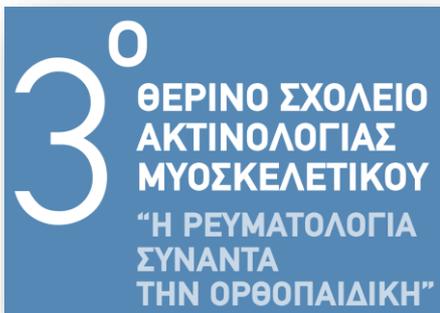
Τι νεότερο; Νοσήματα συνδετικού ιστού

Γεώργιος Μπερτσιάς
Ιατρική Σχολή Παν. Κρήτης και Κλινική
Ρευματολογίας, ΠαΓΝΗ



Ηράκλειο 23/10/2020





Καμία σύγκρουση συμφερόντων

Αυτοάνοσα Νοσήματα Συνδετικού Ιστού (2020)

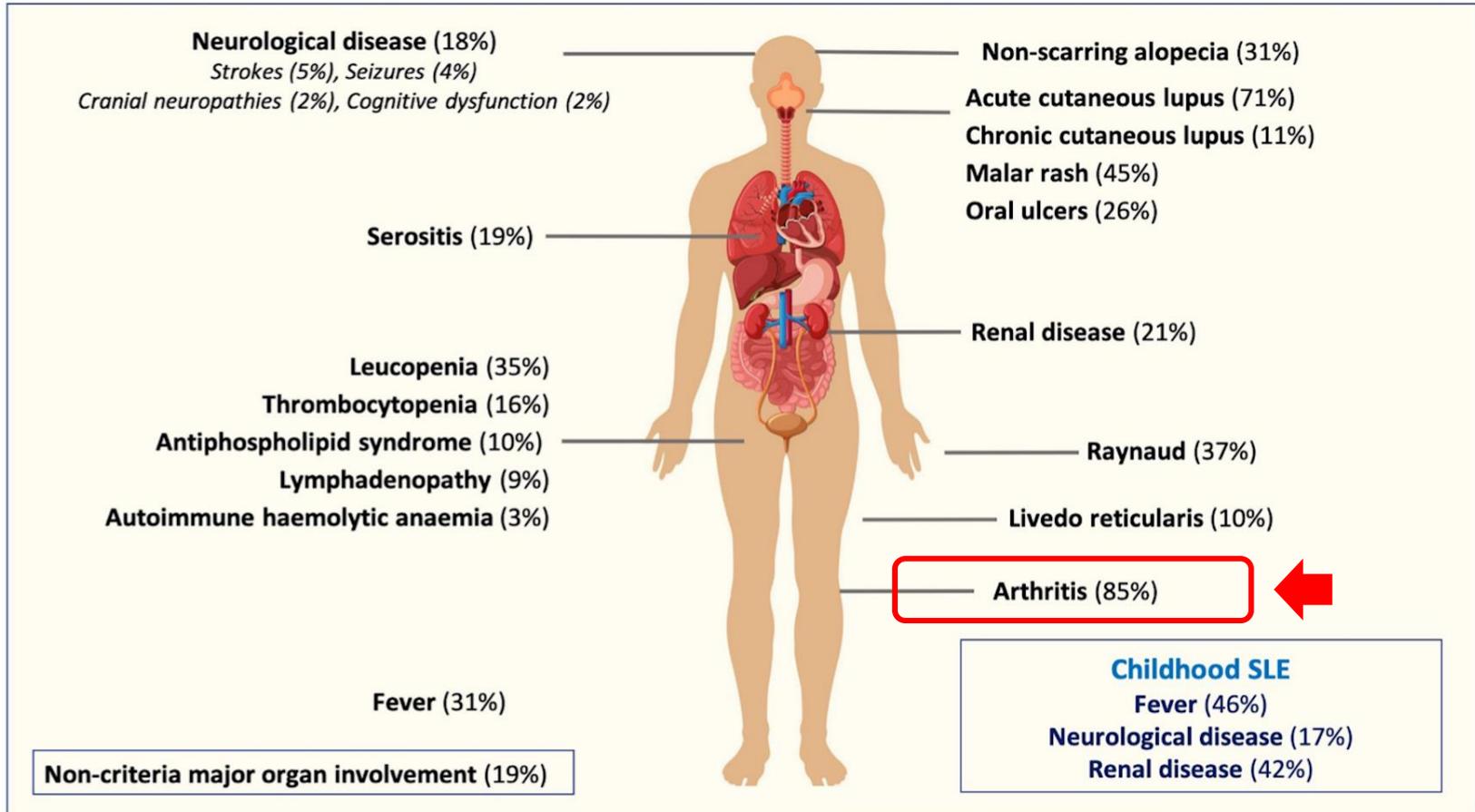
- Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ)
- Σύνδρομο Sjögren
- Συστηματική σκλήρυνση (σκληρόδερμα)
- Φλεγμονώδες μυοσίτιδες

Αυτοάνοσα Νοσήματα Συνδετικού Ιστού (2020)

- Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ)
- Σύνδρομο Sjögren
- Συστηματική σκλήρυνση (σκληρόδερμα)
- Φλεγμονώδες μυοσίτιδες

- 
- ✓ Παθογενετικοί μηχανισμοί
 - ✓ Διάγνωση
 - ✓ Κλινικές μελέτες με νέους φαρμακευτικούς παράγοντες
 - ✓ Θεραπεία & διαχείριση της νόσου

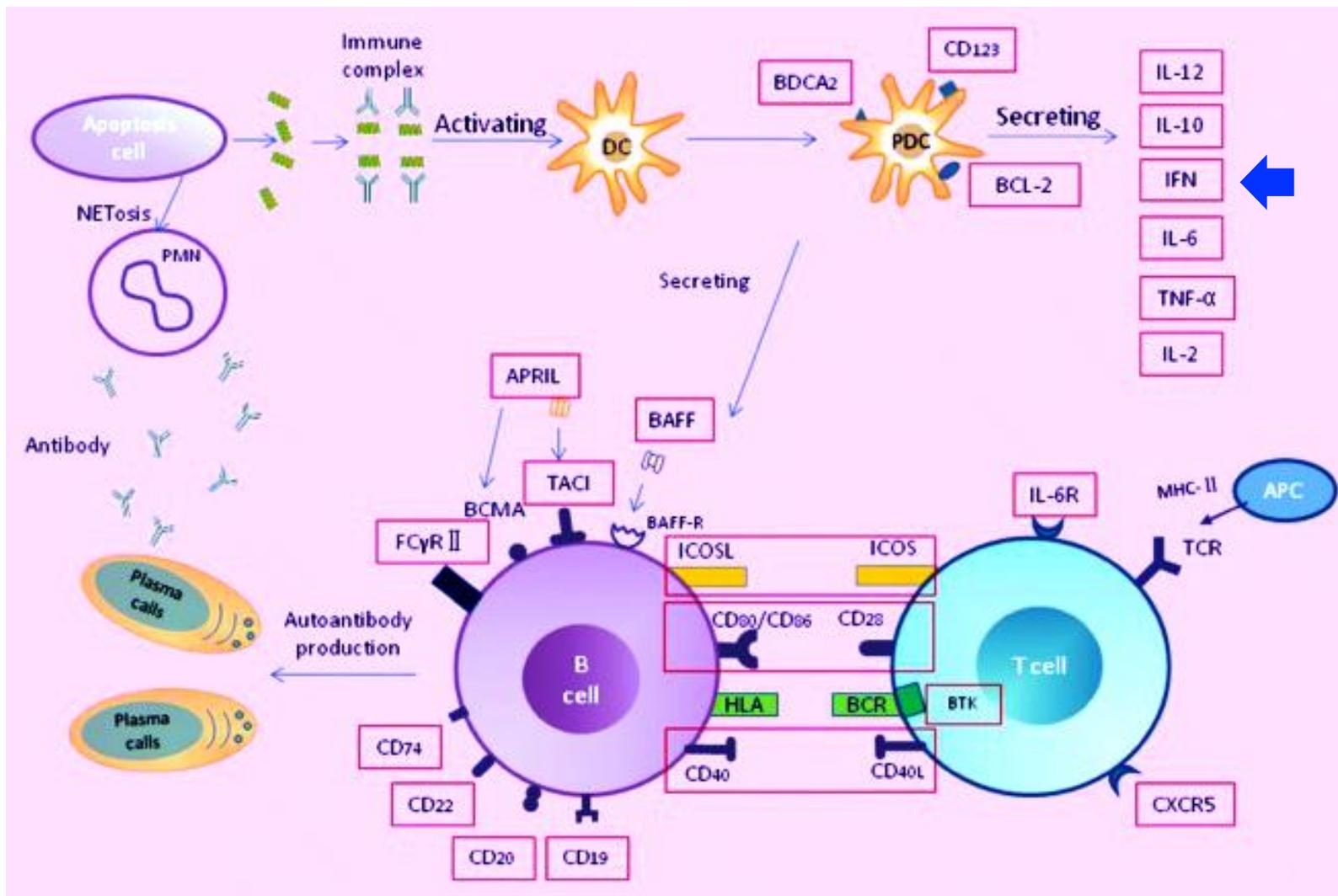
Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος



Σημαντικό το φορτίο των μυοσκελετικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ΣΕΛ

- **Μυοσκελετικές εκδηλώσεις** (ιδίως αρθρίτιδα): πλέον συχνές (>50%) κατά την έναρξη → >80% στην πορεία
- Ποικίλλουν σε βαρύτητα: **ήπια έως σοβαρή αρθρίτιδα** (Jaccoud's αρθροπάθεια, 'Rhus' [5%])
- Η ενεργότητα της αρθρίτιδας στο ΣΕΛ συχνά **υποεκτιμάται!** (σημαντικό ποσοστό ασθενών έχουν DAS28 >3.2)
- Συχνή η συνύπαρξη με **κατάθλιψη** (odds ratio 1.9), **επηρεασμένη λειτουργικότητα** και **δυσχέρεια στην εργασία**
- Συχνά **υποκλινική**: έως 40% όσων έχουν φλεγμονώδη αρθραλγία **χωρίς αντικειμενικά σημεία αρθρίτιδας** έχουν **υπερηχοτομογραφικά ευρήματα υμενίτιδας** (grey scale ≥ 2 ή power Doppler ≥ 1) ή/και **τενοντοελυτρίτιδας**
- MRI/US: ανιχνεύουν (μικρο-) **διαβρώσεις** (ιδίως σε οστά καρπού)
- Το μυοσκελετικό σύστημα εμφανίζει συχνά (40-50%) **μη-αναστρέψιμη βλάβη** (damage) (ρήξη τενόντων, παραμορφώσεις, οστεοπ. κατάγματα, ατροφία μυών κλπ)

Η παθογένεια του ΣΕΛ: έμφυτη και ειδική ανοσία

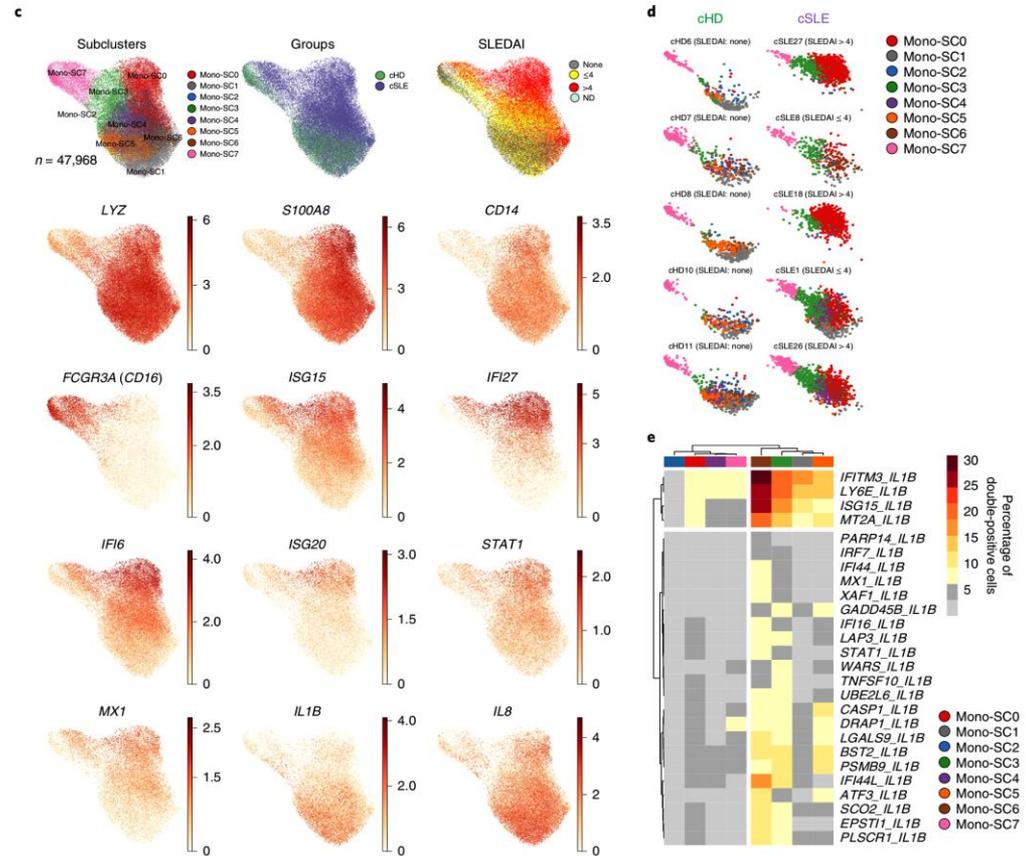


Σύγχρονες γενωμικές τεχνολογίες αναδεικνύουν κυτταρικούς και μοριακούς υποφαινοτύπους του ΣΕΛ

- **Single-cell RNA-sequencing** σε ~276,000 μονοπύρηνια κύτταρα αίματος από 33 παιδιά με ΣΕΛ και 11 υγιή παιδιά
- Η «υπογραφή» γονιδίων της **ιντερφερόνης-α** προέρχεται από **συγκεκριμένους υποπληθυσμούς** των μονοκυττάρων, CD4+ και CD8+ T-κυττάρων, NK κυττάρων, δενδριτικών και B-κυττάρων (πλασματοκυττάρων)

Εμβάθυνση στην παθογένεια του ΣΕΛ, όπως:

- ✓ Ειδικός υπο-πληθυσμός μονοκυττάρων με υψηλή έκφραση IFNα και **IL-1β**
- ✓ Συγκεκριμένοι μόνο υποπληθυσμοί των δενδριτικών κυττάρων εκφράζουν IFNα (**μετανάστευση σε ιστούς**)
- ✓ Φλεγμονώδη **CD163+ CD14+ δενδριτικά κύτταρα** (DC3s) που εκκρίνουν **BAFF, CXCL1, TWEAK, IL-8**
- ✓ Έκπτυξη των **CD19+ IgD- CD27- CXCR5-** B-λεμφοκυττάρων
- ✓ Υποπληθυσμός **NK κυττάρων** στο ΣΕΛ με υψηλή έκφραση **νουκλεασών** που σχετίζονται με μονογονιδιακές (παιδιατρικές) μορφές της νόσου



Η μοριακή παθογένεια της αρθρίτιδας του ΣΕΛ διαφέρει από αυτή της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας

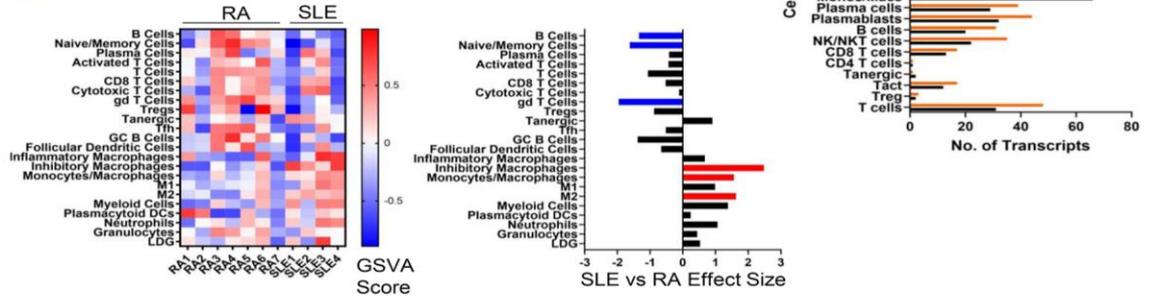
Αρθρίτιδα λύκου:

- Σημαντικά τα κύτταρα της μυελοειδούς σειράς (μονοκύτταρα/ΜΦ)
- Μονοπάτια ιντερφερόνης, συμπληρώματος, φλεγμονοσώματος,
- IL-6, IL-1, TNF

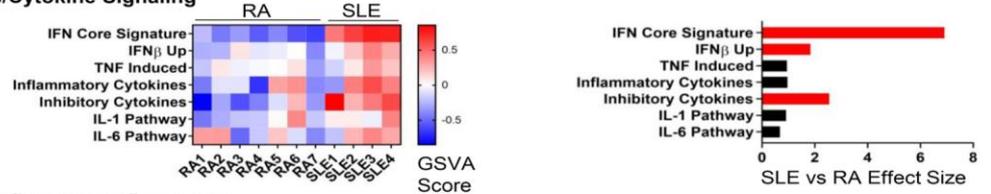
a Comparison of Synovial Immune Infiltrates



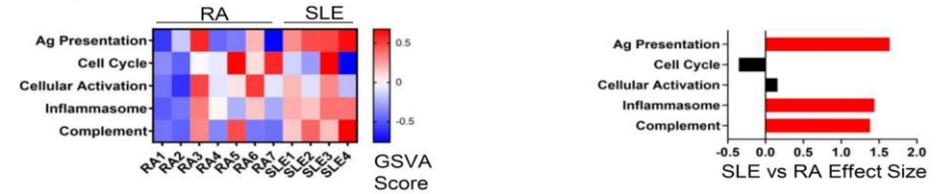
b Hematopoietic Cell Types



c Cytokines/Cytokine Signaling



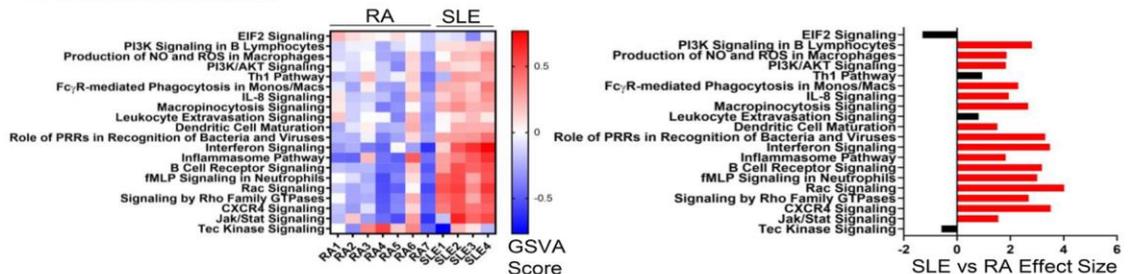
d Immune/Inflammatory Processes



e Anti-inflammation



f IPA Canonical Pathways



Νέα κριτήρια ταξινόμησης του ΣΕΛ (EULAR/ACR 2019) με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα

Καινοτομίες:

- ✓ **Θετικά ANA προϋπόθεση** για την ταξινόμηση ως ΣΕΛ
- ✓ Διαφορετική «βαρύτητα» των επιμέρους κλινικών & ανοσολογικών εκδηλώσεων
- ✓ Αποφεύγεται η υπερ-αντιπροσώπευση των δερματικών ή αιματολογικών εκδηλώσεων
- ✓ Επιτρέπεται η ταξινόμηση «organ-limited» μορφών ΣΕΛ (πχ, νεφρίτιδα)

Περιορισμοί:

- ✓ Αποκλείουν τον **ANA-αρνητικό λύκο**
- ✓ Όταν χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικά κριτήρια, η ευαισθησία στην **πρώιμη (<3 έτη) νόσο** είναι χαμηλότερη (87.3%)
- ✓ Χαμηλή ευαισθησία στο **νευρο-ψυχιατρικό λύκο**

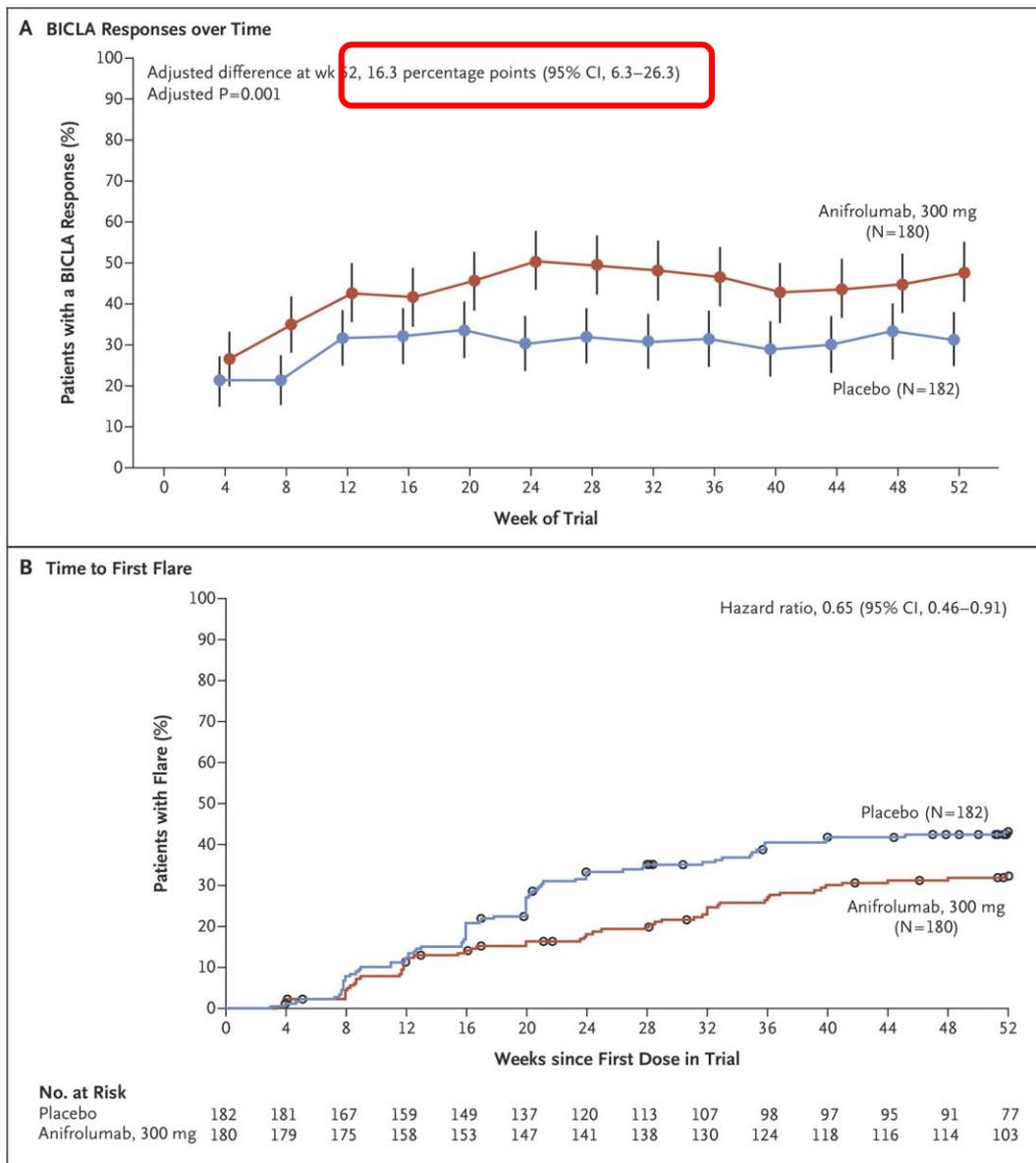
Entry criterion			
Antinuclear antibodies (ANA) at a titer of $\geq 1:80$ on HEp-2 cells or an equivalent positive test (ever)			
↓			
If absent, do not classify as SLE If present, apply additive criteria			
↓			
Additive criteria			
Do not count a criterion if there is a more likely explanation than SLE. Occurrence of a criterion on at least one occasion is sufficient. SLE classification requires at least one clinical criterion and ≥ 10 points. Criteria need not occur simultaneously. Within each domain, only the highest weighted criterion is counted toward the total score [§] .			
Clinical domains and criteria	Weight	Immunology domains and criteria	Weight
Constitutional		Antiphospholipid antibodies	
Fever	2	Anti-cardiolipin antibodies OR	
Hematologic		Anti- $\beta 2$ GP1 antibodies OR	
Leukopenia	3	Lupus anticoagulant	2
Thrombocytopenia	4	Complement proteins	
Autoimmune hemolysis	4	Low C3 OR low C4	3
Neuropsychiatric		Low C3 AND low C4	4
Delirium	2	SLE-specific antibodies	
Psychosis	3	Anti-dsDNA antibody* OR	
Seizure	5	Anti-Smith antibody	6
Mucocutaneous			
Non-scarring alopecia	2		
Oral ulcers	2		
Subacute cutaneous OR discoid lupus	4		
Acute cutaneous lupus	6		
Serosal			
Pleural or pericardial effusion	5		
Acute pericarditis	6		
Musculoskeletal			
Joint involvement	6		
Renal			
Proteinuria $>0.5\text{g}/24\text{h}$	4		
Renal biopsy Class II or V lupus nephritis	8		
Renal biopsy Class III or IV lupus nephritis	10		
Total score:			
↓			
Classify as Systemic Lupus Erythematosus with a score of 10 or more if entry criterion fulfilled.			

Κλινικές δοκιμές στο ΣΕΛ

«είναι το ποτήρι μισογεμάτο ή μισοάδειο;»

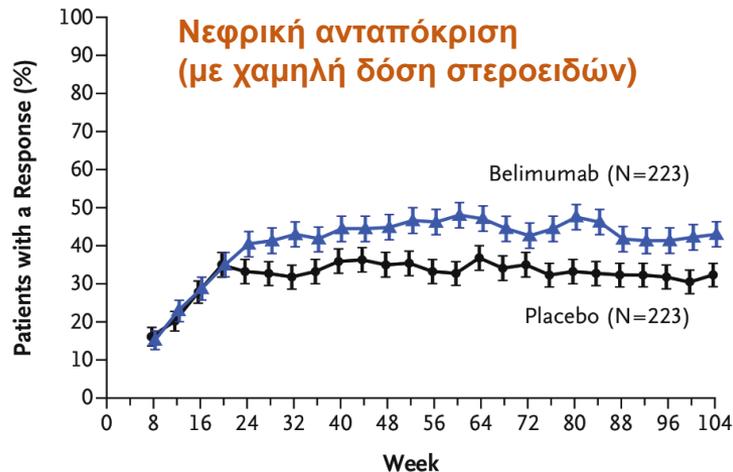
Η αναστολή της ιντερφερόνης-α (anifrolumab) είναι αποτελεσματική στο ενεργό ΣΕΛ

- Add-on στη συμβατική θεραπεία (HCQ, DMARD/IST, στεροειδή)
- Ιδιαίτερα αποτελεσματικό στο μετρίως ή πολύ σοβαρό **δερματικό λύκο**
- Χωρίς διαφορά έναντι του placebo σε μετρίως ή πολύ σοβαρή **αρθρίτιδα**
- **Αυξημένος κίνδυνος (x6-7) για έρπητα ζωστήρα!**

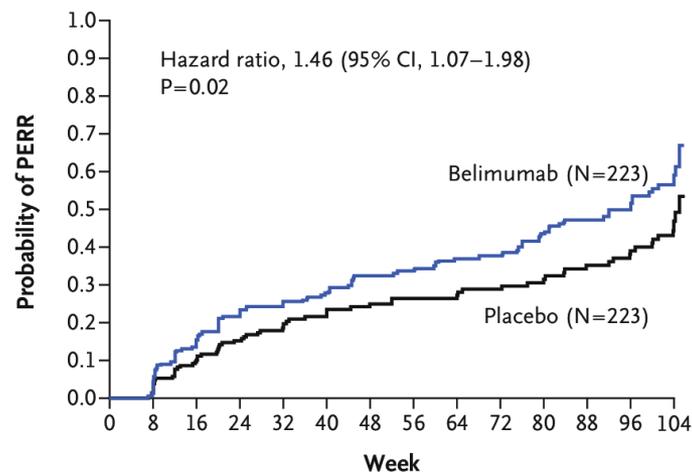


Ο συνδυασμός του belimumab (anti-BAFF mAb) με το μυκοφαινολικό είναι αποτελεσματικός στην ενεργό νεφρίτιδα ΣΕΛ

A PERR over Time



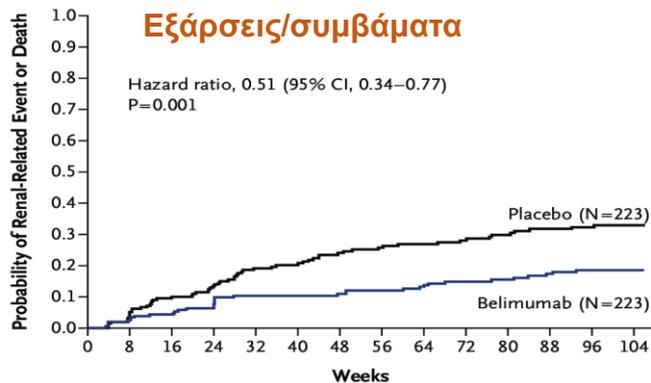
B Probability of PERR



No. at Risk

Belimumab	211	170	150	128	117	106	102	91	81	72	61	55	33
Placebo	207	182	165	135	120	107	97	93	84	78	68	64	43

A



No. at Risk

Placebo	203	185	175	154	147	137	129	126	120	116	112	110	78
Belimumab	209	192	186	167	162	159	157	151	142	139	133	130	102

- Χωρίς θεραπευτικό όφελος στην ομάδα που έλαβε αρχικά **iv κυκλοφωσφαμίδη**
- Μη-σημαντικό όφελος στην αμιγή **μεμβρανώδη νεφρίτιδα (class V)**
- ? πιθανή χρησιμότητα σε περιπτώσεις με ανεπαρκή ανταπόκριση σε συμβατική θεραπεία

Maintenance of Efficacy and Safety of Ustekinumab Through One Year in a Phase II Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Trial of Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus

Anti-IL-12/23

Ronald F. van Vollenhoven,¹  Bevra H. Hahn,² George C. Tsokos,³  Peter Lipsky,⁴ Kaiyin Fei,⁵ Robert M. Gordon,⁵ Irene Gregan,⁵ Kim Hung Lo,⁵ Marc Chevrier,⁵ and Shawn Rose⁵

Efficacy and safety of low-dose IL-2 in the treatment of systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

exogenous IL-2

Jing He ,^{1,2} Ruijun Zhang,¹ Miao Shao,^{1,2} Xiaozhen Zhao,¹ Miao Miao,¹ Jiali Chen,¹ Jiajia Liu,¹ Xiaoying Zhang,¹ Xia Zhang,¹ Yuebo Jin,¹ Yu Wang,³ Shilei Zhang,⁴ Lei Zhu,¹ Alexander Jacob,⁵ Rulin Jia,¹ Xujie You,¹ Xue Li,¹ Chun Li,¹ Yunshan Zhou,¹ Yue Yang,¹ Hua Ye,¹ Yanying Liu,¹ Yin Su,¹ Nan Shen,⁶ Jessy Alexander,⁵ Jianping Guo ,^{1,2} Julian Ambrus,⁵ Xin Lin,⁴ Di Yu,^{6,7} Xiaolin Sun,^{1,2} Zhanguo Li^{1,2,8}

Targeting CD38 with Daratumumab in Refractory Systemic Lupus Erythematosus

Anti-CD38

Lennard Ostendorf, M.D., Marie Burns, M.Sc., Pawel Durek, Ph.D., Gitta Anne Heinz, Ph.D., Frederik Heinrich, Ph.D., Panagiotis Garantziotis, M.D., Philipp Enghard, M.D., Ulrich Richter, M.D., Robert Biesen, M.D., Udo Schneider, M.D., Fabian Knebel, M.D., Gerd Burmester, M.D., Andreas Radbruch, Ph.D., Henrik E. Mei, Ph.D., Mir-Farzin Mashreghi, Ph.D., Falk Hiepe, M.D., and Tobias Alexander, M.D.

Treat-to-target στο ΣΕΛ
(χαμηλή ενεργότητα ή ύφεση)

Επίτευξη χαμηλής ενεργότητας (LLDAS) για τουλάχιστον 2 συνεχή έτη σχετίζεται με καλή έκβαση της νόσου

Table 1 LLDAS definition

Domain and items

Disease activity

1. SLEDAI-2K ≤ 4 , with no activity in major organ systems (renal, CNS, cardiopulmonary, vasculitis, fever) and no haemolytic anaemia or gastrointestinal activity

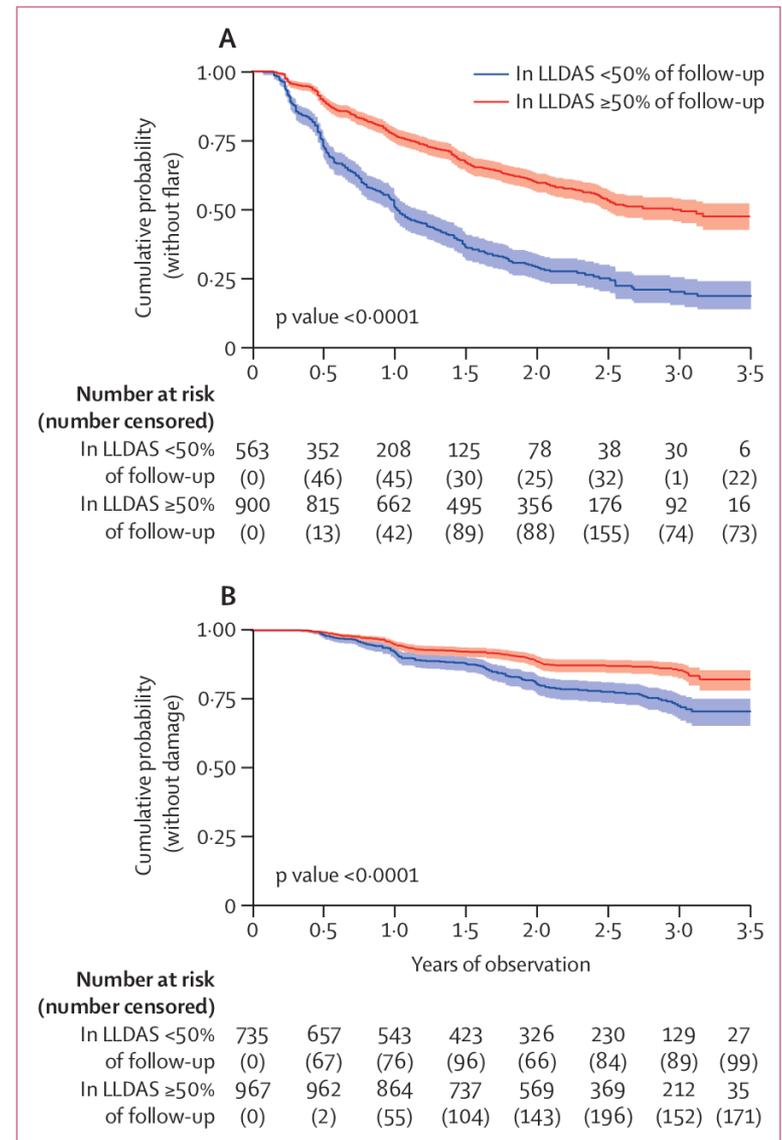
2. No new features of lupus disease activity compared with the previous assessment

3. SELENA-SLEDAI physician global assessment (PGA, scale 0–3) ≤ 1

Immunosuppressive medications

4. Current prednisolone (or equivalent) dose ≤ 7.5 mg daily

5. Well tolerated standard maintenance doses of immunosuppressive drugs and approved biological agents, excluding investigational drugs



Η επίτευξη κλινικής ύφεσης (χωρίς στεροειδή) προστατεύει από την ανάπτυξη βλάβης οργάνων στο ΣΕΛ

Table 1 Definitions of remission according to clinical, serological and therapeutic status

	Disease activity		Treatment		
	Clinical	Serological	Prednisone	Antimalarials (allowed)	Immunosuppressants (allowed)
Prolonged remission					
Complete remission	No	No	No	Yes	No
Clinical remission off corticosteroids	No	Yes	No	Yes	Yes
Clinical remission on corticosteroids	No	Yes/No	1–5 mg/day	Yes	Yes

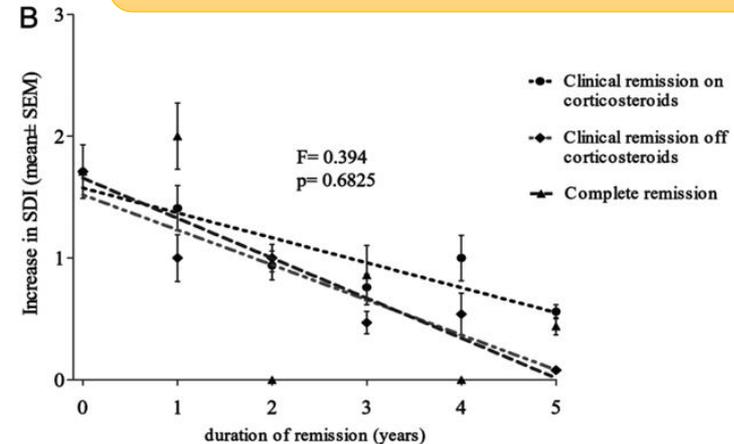
Disease activity was assessed by Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 (SLEDAI-2K).

Table 4 Multivariate analysis: risk factors for damage accrual over the follow-up

	B	p Value	OR	95% CI	
Unremitted disease	0.927	0.008	2.527	1.279	4.992
High-dose intravenous methylprednisolone	0.856	0.026	2.355	1.107	5.009
Pre-existing organ damage	0.298	0.355	1.348	0.716	2.537
Glomerulonephritis	-0.349	0.353	0.705	0.337	1.474
NP-SLE	0.795	0.111	2.215	0.834	5.883
Vasculitis	0.366	0.453	1.442	0.555	3.746
Haematological manifestations	-0.034	0.914	0.966	0.517	1.807
Skin involvement	0.159	0.708	1.172	0.511	2.687
Gender (female)	-0.434	0.331	0.648	0.271	1.552
Low C3 or C4	-0.910	0.095	0.403	0.138	1.171
Anti-dsDNA Abs	0.513	0.281	1.671	0.657	4.250
Constant	-1.138	0.048	0.321		

Significant variables are given in bold. Anti-dsDNA Abs, anti-double-stranded DNA antibodies; C3/C4, complement components; NP-SLE, neuropsychiatric SLE; SLE, systemic lupus erythematosus.

At least two years of remission is required for a significant effect on damage



• Associated with improved PROs

(Tsang-A-Sjoe MWP, et al. *Rheumatology*. 2019; 58: 628-635; Heijke R, et al. *Lupus*. 2020; 29: 625-630)

2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus

- **Στόχος** η **ύφεση** ή **χαμηλή ενεργότητα** και η **πρόληψη των υποτροπών**, με τη **χαμηλότερη δυνατή δόση κορτικοστεροειδών**
- Δόση συντήρησης της **υδροξυχλωροκίνης**: 5 mg/kg/ημέρα
- **Κορτικοστεροειδή**: ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης σε μέτρια/σοβαρή σοβαρή ενεργότητα, συντήρηση με <7.5 mg/ημέρα πρεδνιζόνη (**προσπάθεια διακοπής, έγκαιρη έναρξη ανοσοτροποποιητικών παραγόντων**)
- **Belimumab**: add-on σε εμμένουσα ενεργότητα ή/και υποτροπιάζουσα νόσο παρά τη συμβατική θεραπεία (HCQ, ανοσοτροποποιητικά, κορτικοστεροειδή)
- **Σοβαρή/απειλητική νόσος**: κυκλοφωσφαμίδη, rituximab

2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus

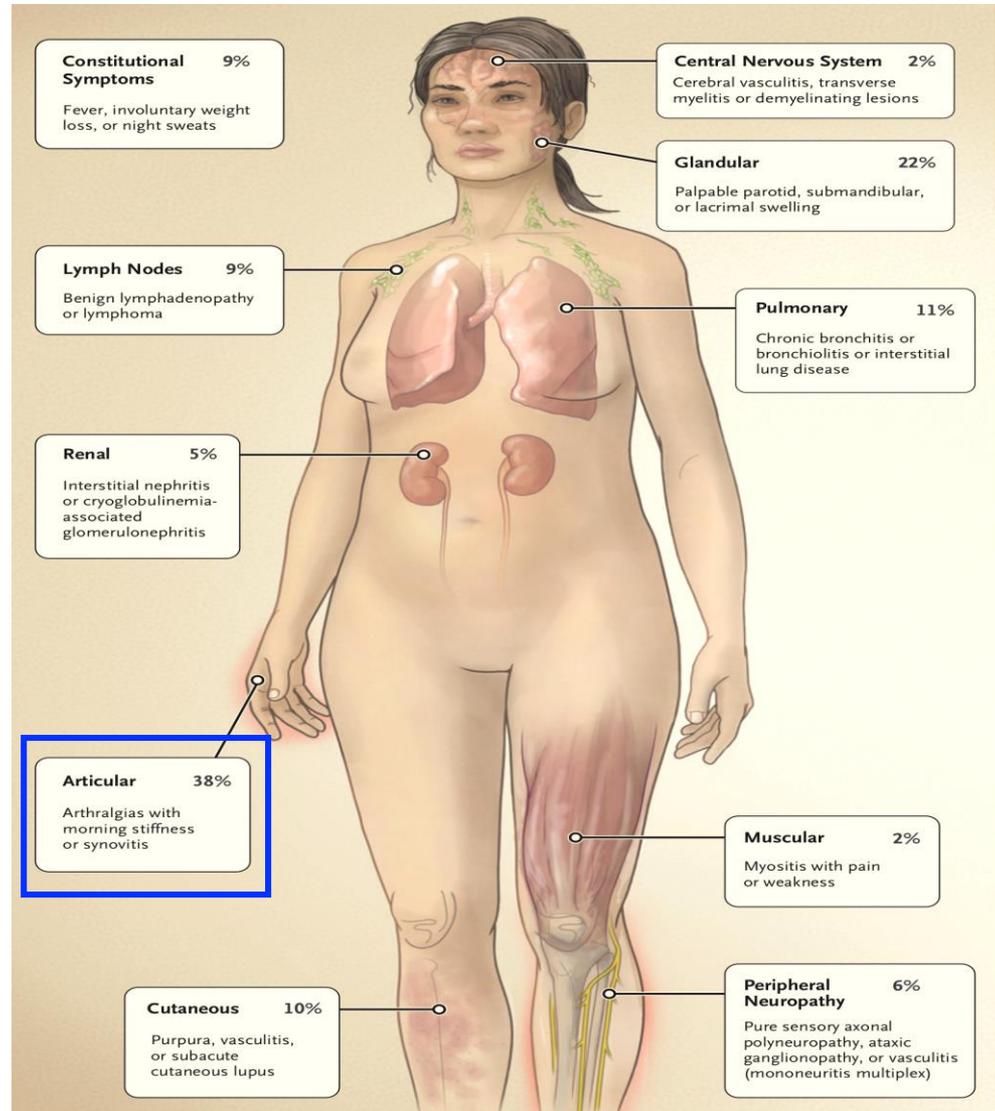
- Στόχος η ύφεση ή χαμηλή ενεργότητα και η πρόληψη των υποτροπών, με τη χαμηλότερη δυνατή δόση κορτικοστεροειδών
- Δόση συντήρησης της υδροξυχλωροκίνης: 5 mg/kg/ημέρα
- Κορτικοστεροειδή: ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης σε μέτρια/σοβαρή σοβαρή ενεργότητα, συντήρηση με <7.5 mg/ημέρα πρεδνιζόνη (προσπάθεια διακοπής, έγκαιρη έναρξη ανοσοτροποποιητικών παραγόντων)
- Belimumab: add-on σε εμμένουσα ενεργότητα ή/και υποτροπιάζουσα νόσο παρά τη συμβατική θεραπεία (HCQ, ανοσοτροποποιητικά, κορτικοστεροειδή)
- Σοβαρή/απειλητική νόσος: κυκλοφωσφαμίδη, rituximab

2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis

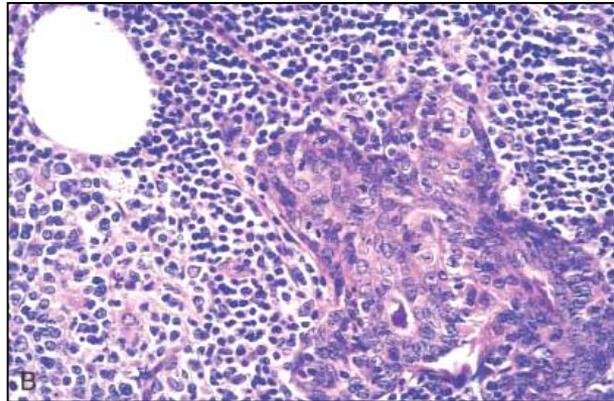
- **Στόχος** η μείωση πρωτεϊνουρίας κατά **25% στους 3 μήνες, κατά 50% στους 6 μήνες και <700 mg/24ωρο στους 12 μήνες**
- **Αρχική θεραπεία** (επαγωγής): low-dose iv CYC ή μυκοφαινολικό (high-dose iv CYC σε σοβαρή νεφρίτιδα)
- **Συνδυασμός αναστολέα καλσινευρίνης με μυκοφαινολικό** σε σοβαρό νεφρωσικό σύνδρομο
- **Συντήρηση:** μυκοφαινολικό ή αζαθειοπρίνη
- **Ανθεκτική/υποτροπιάζουσα νόσος (επαναληπτική βιοψία!):** switch μεταξύ των άνω επιλογών ή **rituximab**

Σύνδρομο Sjögren (αυτοάνοση επιθηλίτιδα)

- Φλεγμονώδης διήθηση και βλάβη σε **εξωκρινείς αδένες** (σιελογόνοι, δακρυικοί)
- **Αρθραλγίες/αρθρίτιδα**: συνήθως ήπια, σε μικρές αρθρώσεις άνω άκρων
- Χαρακτηριστικό ανοσολογικό εύρημα: **anti-Ro/SSA ή/και anti-La/SSB αντισώματα**



Σύνδρομο Sjögren και ανάπτυξη λεμφώματος



**Λεμφοκυτταρική διήθηση
σιελογόνου αδένου
(‘έκτοπος’ λεμφικός ιστός)**



**Ενίσχυση λεμφοκυτταρικών
αποκρίσεων**



**Κίνδυνος ανάπτυξης
λεμφώματος**

Table 1 Risk of multiple myeloma after one calendar year or more following pSS diagnosis date, overall and stratified by Ro/SSA and La/SSB status at time of diagnosis in the pSS cohort (pSS diagnosed 1967–2013)

pSS patients	Multiple myeloma, N (%)		Person-years		Incidence rate per 1000 person-years (95% CI)		Risk estimate		Median time to event, years*	
	pSS†	Controls‡	pSS†	Controls‡	pSS†	Controls‡	HR	95% CI	pSS†	Controls‡
All	4 (0.4%)	14 (0.2%)	10376	102241	0.4 (0.1 to 1.0)	0.1 (0.1–0.2)	2.9	(0.9–8.7)	3.8	10.2
SSA/SSB double positive§	3 (0.7%)	5 (0.1%)	4588	45739	0.7 (0.2 to 2.0)	0.1 (0.0–0.3)	6.2	(1.5–26.0)	3.9	12.1
SSA/SSB single positive¶	1 (0.4%)	4 (0.2%)	2642	25811	0.4 (0.1 to 2.7)	0.2 (0.1–0.4)	2.5	(0.3–22.5)	3.7	10.2
SSA/SSB negative**	0 (0.0%)	5 (0.2%)	2980	28976	NA	0.2 (0.1–0.4)	NA	NA	NA	8.3

Eighteen primary Sjögren’s syndrome patients did not have available records on Ro/SSA and La/SSB antibodies, and are hence not included in subgroup analyses.

*In subjects experiencing the event.

†Primary Sjögren’s syndrome patients (n=1009).

‡General population comparators (n=9543), matched on sex, age and area of residency.

§Ro/SSA and La/SSB double-positive pSS patients (n=416).

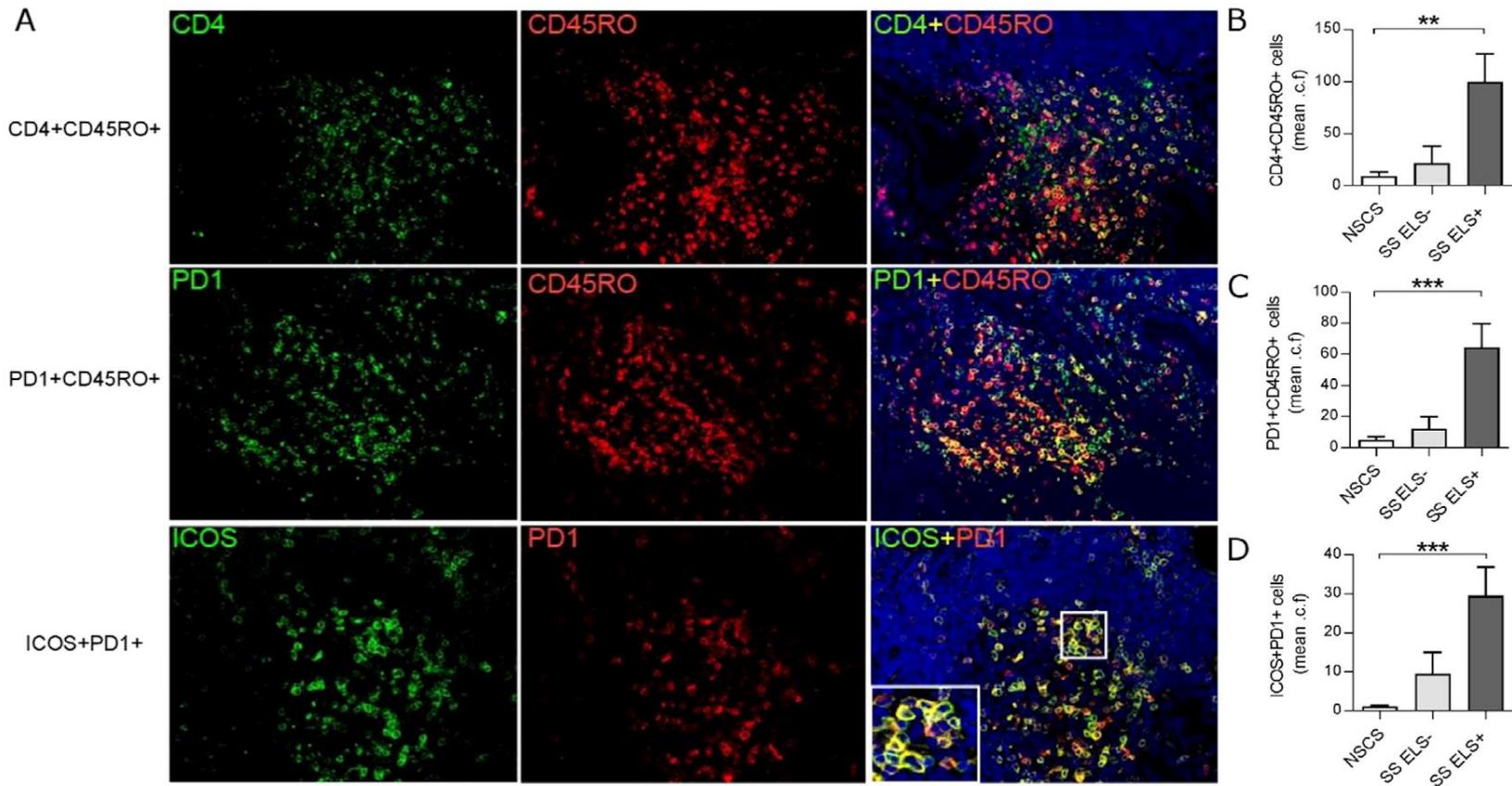
¶Ro/SSA and/or La/SSB single-positive pSS patients (n=284).

**Ro/SSA and La/SSB negative (n=291).

NA, not applicable; pSS, primary Sjögren’s syndrome; SSA, Ro/SSA antibodies; SSB, La/SSB antibodies.

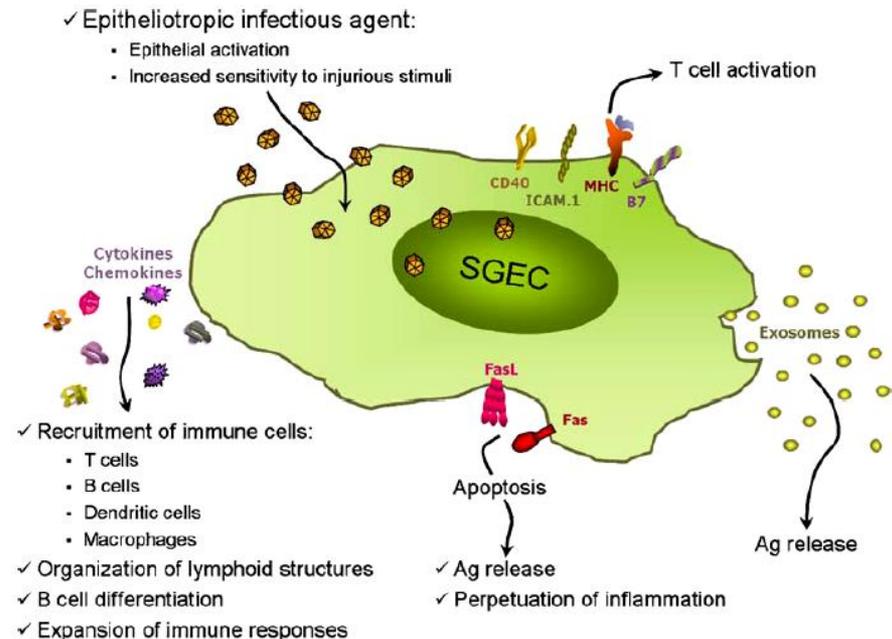
Mofors J, et al. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(2): 307-308

Έκπτυξη CD4⁺ Τ-λεμφοκυττάρων που εκφράζουν PD-1/ICOS/IL-21 στα έκτοπα βλαστικά κέντρα των σιελογόνων αδένων και σε MALT λεμφώματα ασθενών με σύνδρομο Sjogren



Τα επιθηλιακά κύτταρα σιελογόνων αδένων είναι ενεργοποιημένα στο σύνδρομο Sjogren και επάγουν τις B-λεμφοκυτταρικές αποκρίσεις

- Γονιδιωματική ανάλυση (RNA-seq) επιθηλιακών κυττάρων σιελογόνων αδένων από ασθενείς με Sjogren
- Υπερ-έκφραση μονοπατιών **IFN-α, HLA-Dra, IL-7, BAFF**
- Ανάλυση σε **B-λεμφοκύτταρα σιελογόνων αδένων**: ενισχυμένη έκφραση **CD40/CD40L, CD48**
- Τα επιθηλιακά κύτταρα επάγουν την επιβίωση και ενεργοποίηση των B-κυττάρων
- Πιθανή θεραπευτική δράση **αναστολέων της Bruton's tyrosine kinase (BTK) και phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)**



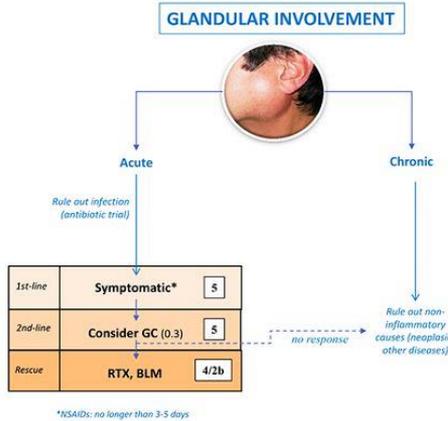
Θεραπευτικό κενό στο σύνδρομο Sjögren

- Στόχευση της αλληλεπίδρασης CD40/CD40-ligand (Ann Rheum Dis. 2019; 78: 974-978)
- Στόχευση του υποδοχέα του BAFF (Ann Rheum Dis. 2019; 78:641-647)
- Στόχευση της phosphatidylinositol 3-kinase ισομορφής δ (PI3K δ) (Ann Rheum Dis. 2019; 78: 249-260)
- Αναστολή της JAK-1 κινάσης (filgotinib) (Arthritis Rheumatol. 2018; 70: 2057-2066)

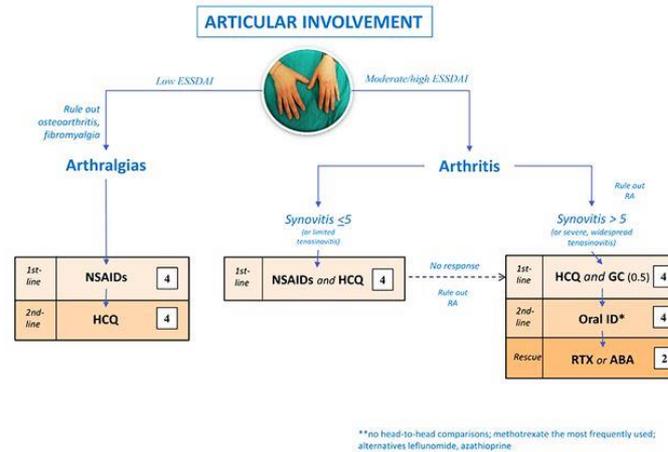
EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies

Ramos-Casals M, et al. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79: 3-18

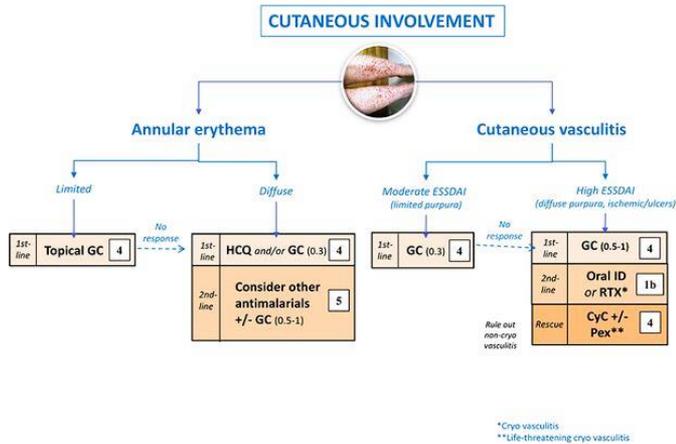
A



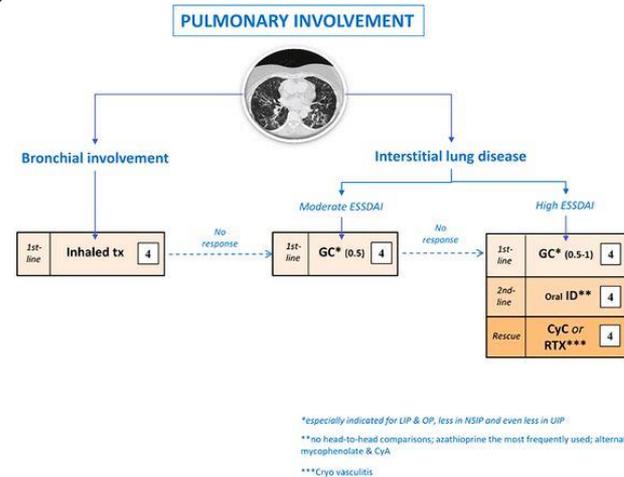
B



C



D

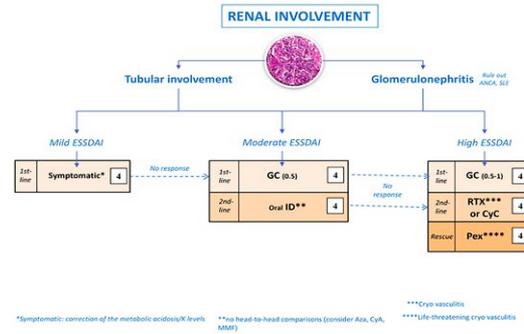


Recommendation

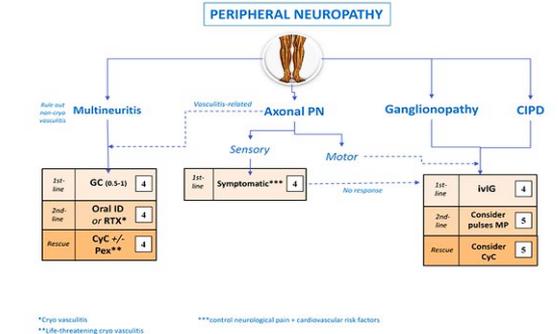
EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies

Ramos-Casals M, et al.
Ann Rheum Dis. 2020; 79: 3-18

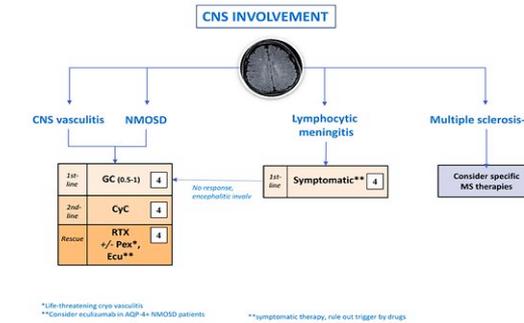
E



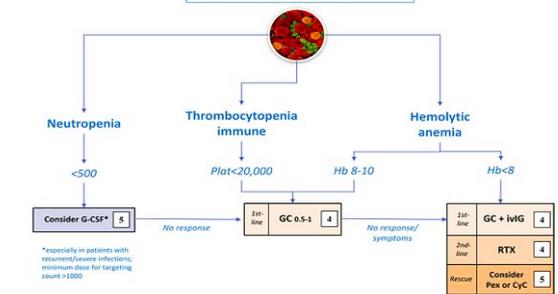
F



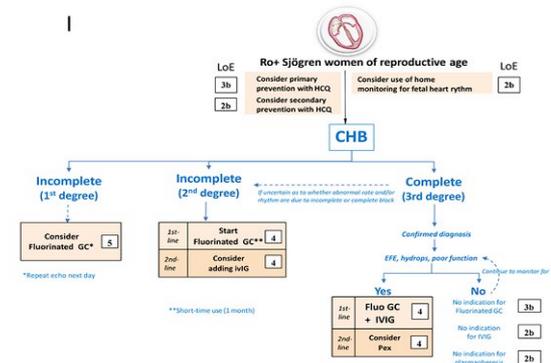
G



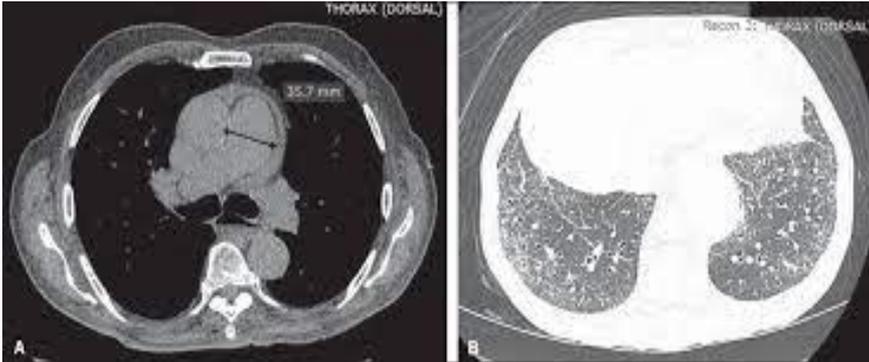
H



I



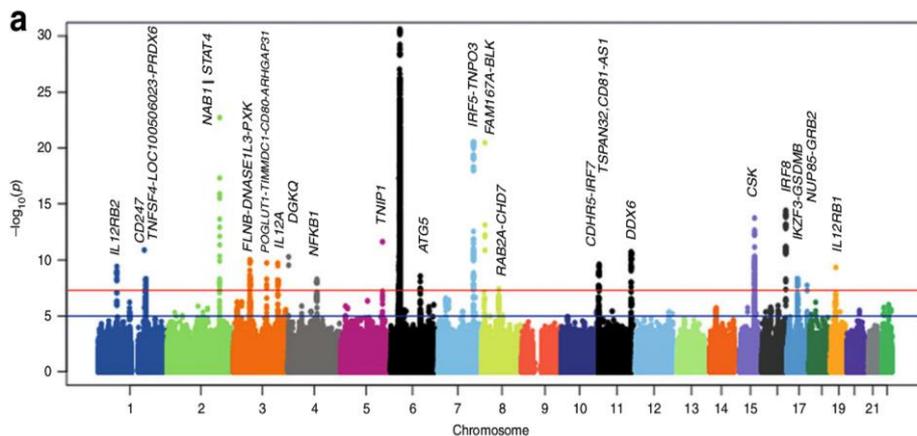
Συστηματική σκλήρυνση



Μυοσκελετικές εκδηλώσεις

Articular	Arthralgia
	Inflammatory arthritis
	Osteoarthritis/degeneration
	Psoriatic arthritis-like
	Erosion
Tendon	Tenosynovitis
	Tendon friction rub
	Tendon Rupture
Bone	Acro-osteolysis
	Osteomyelitis
Soft Tissue	Calcinosis
	Hand/finger contracture
Peripheral nervous system	Median neuropathy at the wrist/carpal tunnel syndrome
	Other neuropathies (e.g. ulnar neuropathy)

GWAS for systemic sclerosis identifies multiple risk loci and highlights fibrotic and vasculopathy pathways

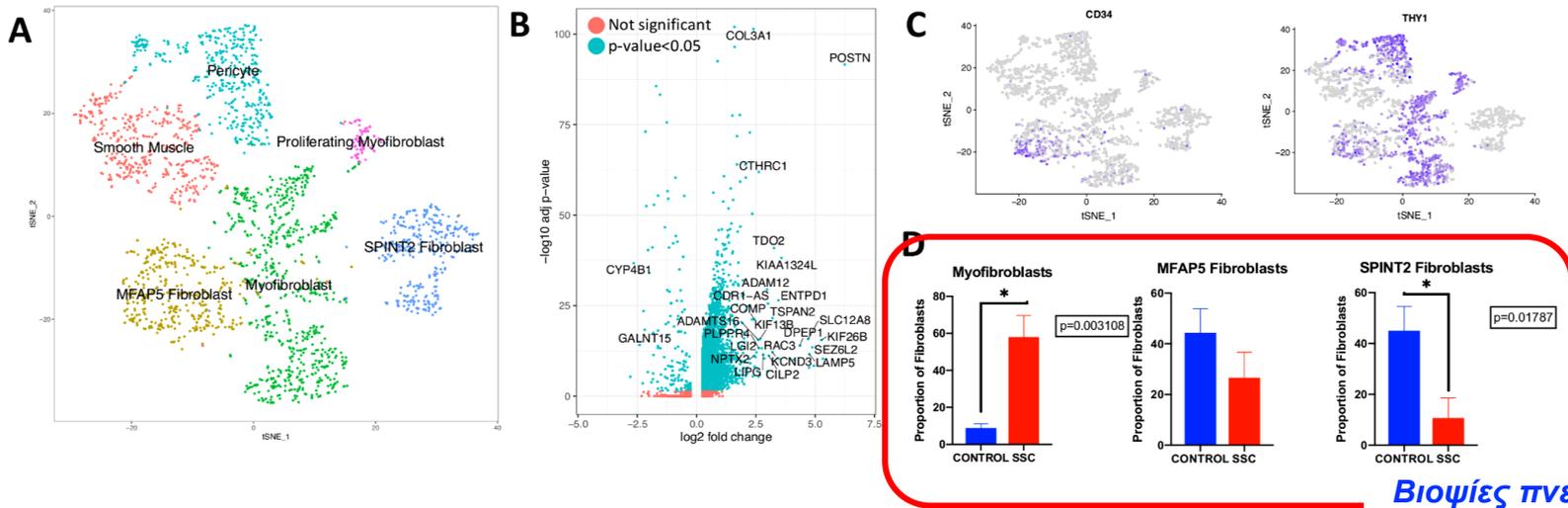


¹ Lopez-Isaac E, et al. Nat Commun. 2019; 10(1): 4955.

² Maehara T, et al. J Clin Invest. 2020; 130(5): 2451-2464

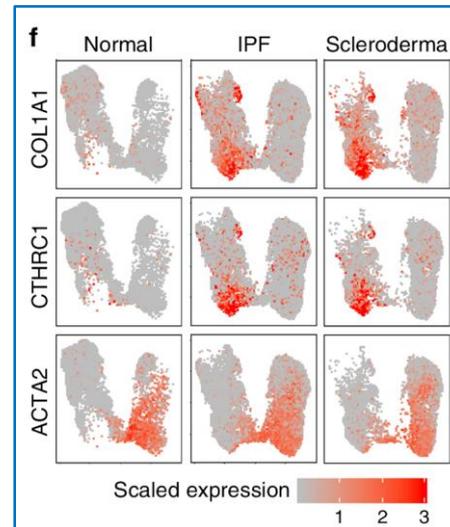
- 27 γενετικοί τόποι προδιάθεσης για σκληρόδερμα (**13 καινούριοι**), μεταξύ των οποίων TNFSF4, STAT4, DNASE1L3, IRF7, DDX6, NFKB1 και IRF5-TNPO3
- Συσχέτιση των αποτελεσμάτων με βιβλιοθήκες επιγενετικής ρύθμισης αναδεικνύουν το σημαντικό **ρόλο των CD4+ T-λεμφοκυττάρων**
- Συνάδει με πρόσφατα δεδομένα που αναδεικνύουν έναν πληθυσμό κυτταροτοξικών CD4+ T-κυττάρων που επάγει **απόπτωση ενδοθηλιακών κυττάρων** στο σκληρόδερμα ²
- Αρκετά γονίδια αποτελούν **δυναμικούς θεραπευτικούς στόχους**: CD80 (abatacept), BLK (dasatinib), TNFSF4, IL12A, DRD4, PSMD3, FDFT1

Μελέτες σε επίπεδο 'μοναδιαίου κυττάρου' (single cell) προσδιορίζουν τους κυτταρικούς τύπους που προάγουν την ίνωση στο σκληρόδερμα



Βιοψίες πνεύμονα από ασθενείς SSc-ILD

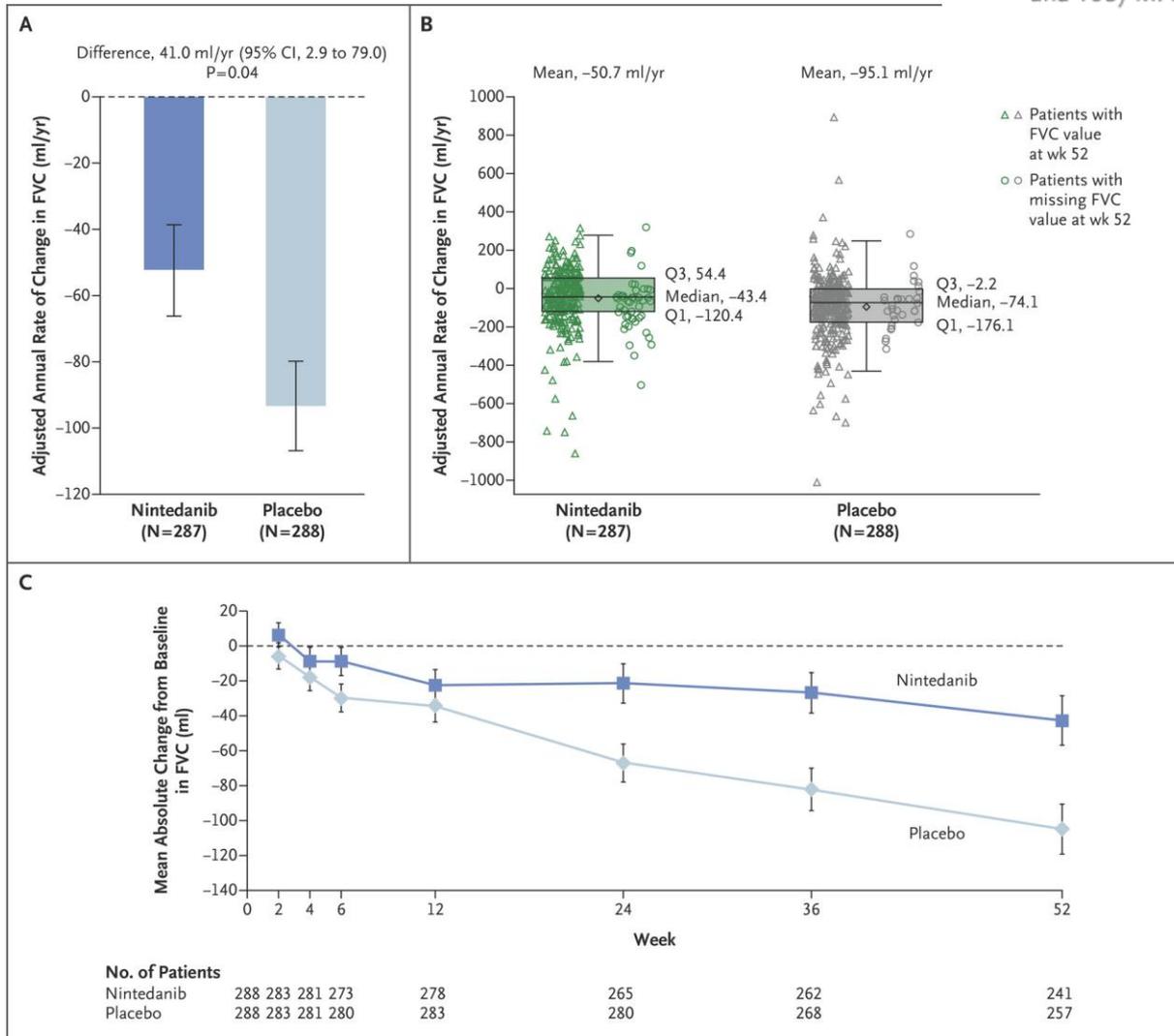
- Συνεισφορά στην ίνωση και άλλων κυτταρικών τύπων (πχ, περικύτταρα)
- **Μυοϊνοβλάστες:** υπερέκφραση α -SMA και **CTHRC1**



Επιβεβαίωση του ρόλου των CTHRC1+ μυοϊνοβλαστών σε πειραματικά ζωικά πρότυπα και ασθενείς (πιθανός θεραπευτικός στόχος)

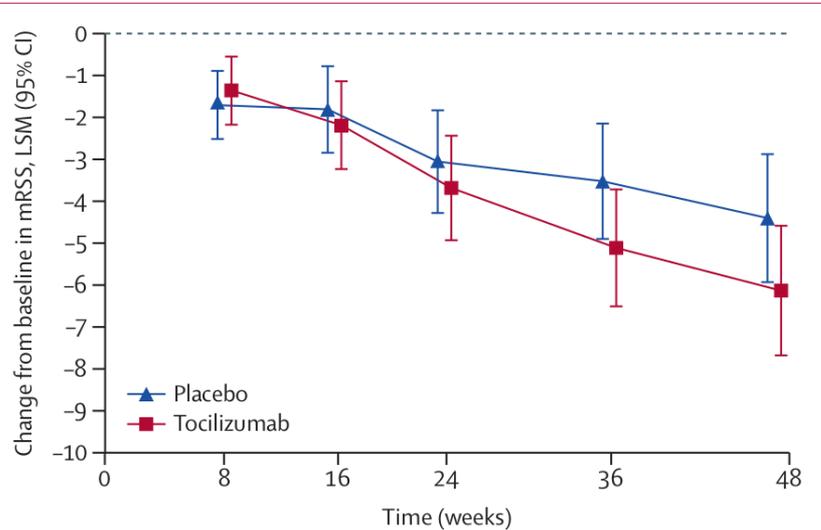
Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease

Oliver Distler, M.D., Kristin B. Highland, M.D., Martina Gahlemann, M.D., Arata Azuma, M.D., Aryeh Fischer, M.D., Maureen D. Mayes, M.D., Ganesh Raghu, M.D., Wiebke Sauter, Ph.D., Mannaig Girard, M.Sc., Margarida Alves, M.D., Emmanuelle Clerisme-Beaty, M.D., Susanne Stowasser, M.D., Kay Tetzlaff, M.D., Masataka Kuwana, M.D., and Toby M. Maher, M.D., for the SENSICIS Trial Investigators*

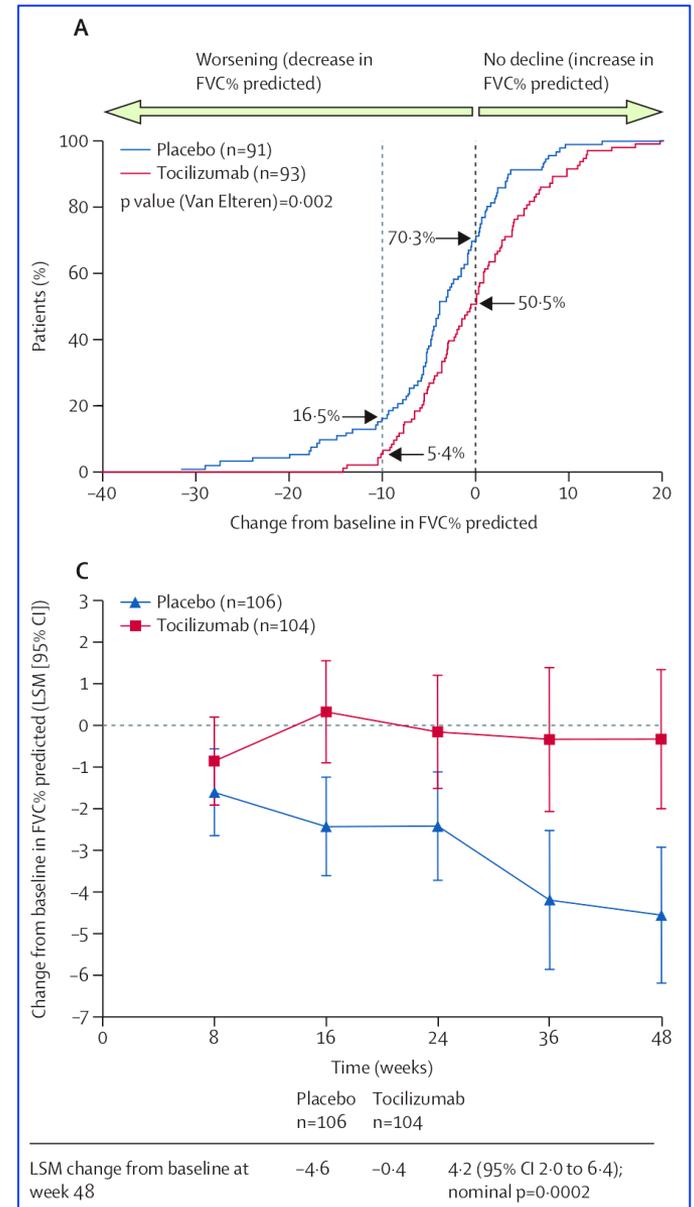


Distler O, et al. *N Engl J Med.* 2019; 380(26): 2518-2528

Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial



	Placebo n=106	Tocilizumab n=104	
LSM change from baseline at week 48 (primary outcome)	-4.4	-6.1	-1.7 (95% CI -3.8 to 0.3); p=0.10
LSM change from baseline at week 24 (exploratory outcome)	-3.1	-3.7	-0.6 (95% CI -2.3 to 1.0); nominal p=0.45



Αντί συμπερασμάτων

- Τα αυτοάνοσα νοσήματα του συνδετικού ιστού αποτελούν αντικείμενο εντατικής βασικής/μεταφραστικής και κλινικής έρευνας
- Ενδιαφέροντα αποτελέσματα ως προς την ανάδειξη βιοδεικτών και νέων θεραπευτικών στόχων