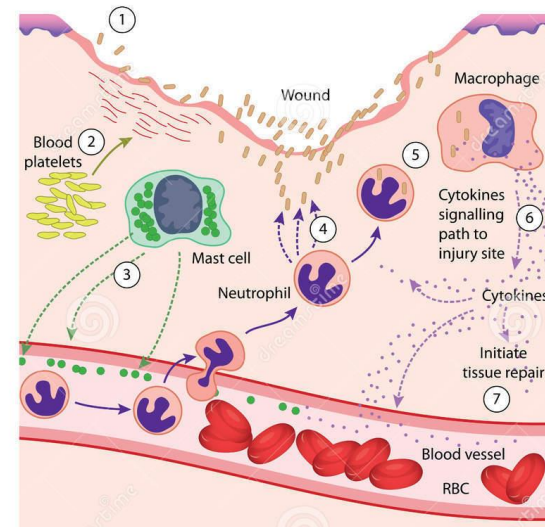
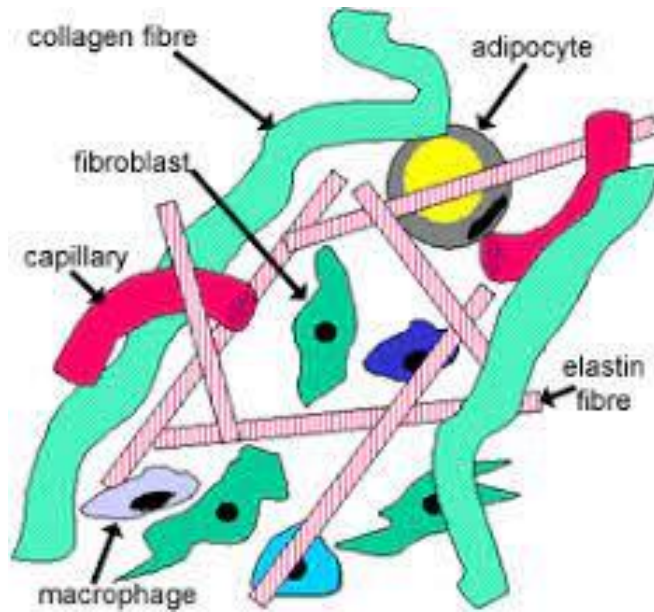


# ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ 2022

## ΙΣΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ



Δημήτριος Τ. Μπούμπας  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ ΚΑΙ ΠΓΝ "ΑΤΤΙΚΟΝ"

## **ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ**

*Μετά την παρουσίαση ο ειδικευόμενος θα πρέπει*

- Να γνωρίσει τα βασικά στάδια, τα κύτταρα, τα μόρια και τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ιστική βλάβη και αποκατάσταση.
- Να κατανοήσει τη σημασία της διαδικασίας για τη παθογένεια των ρευματικών νοσημάτων.
- Να μπορεί να υποδείξει τρόπους θεραπευτικής παρέμβασης και το μηχανισμό δράσης τους.

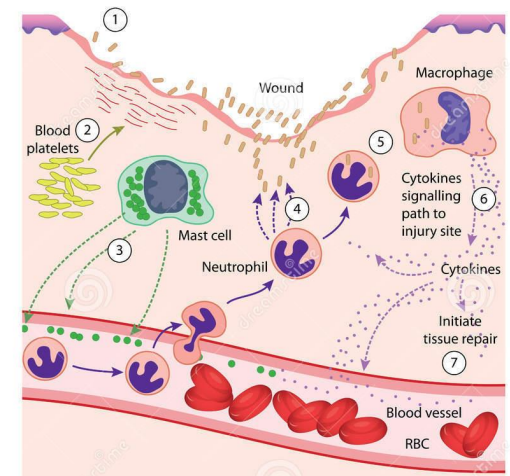
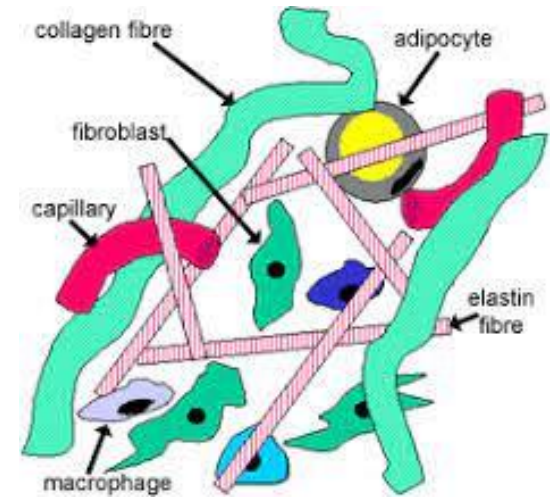
# ΙΣΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

## Περίγραμμα

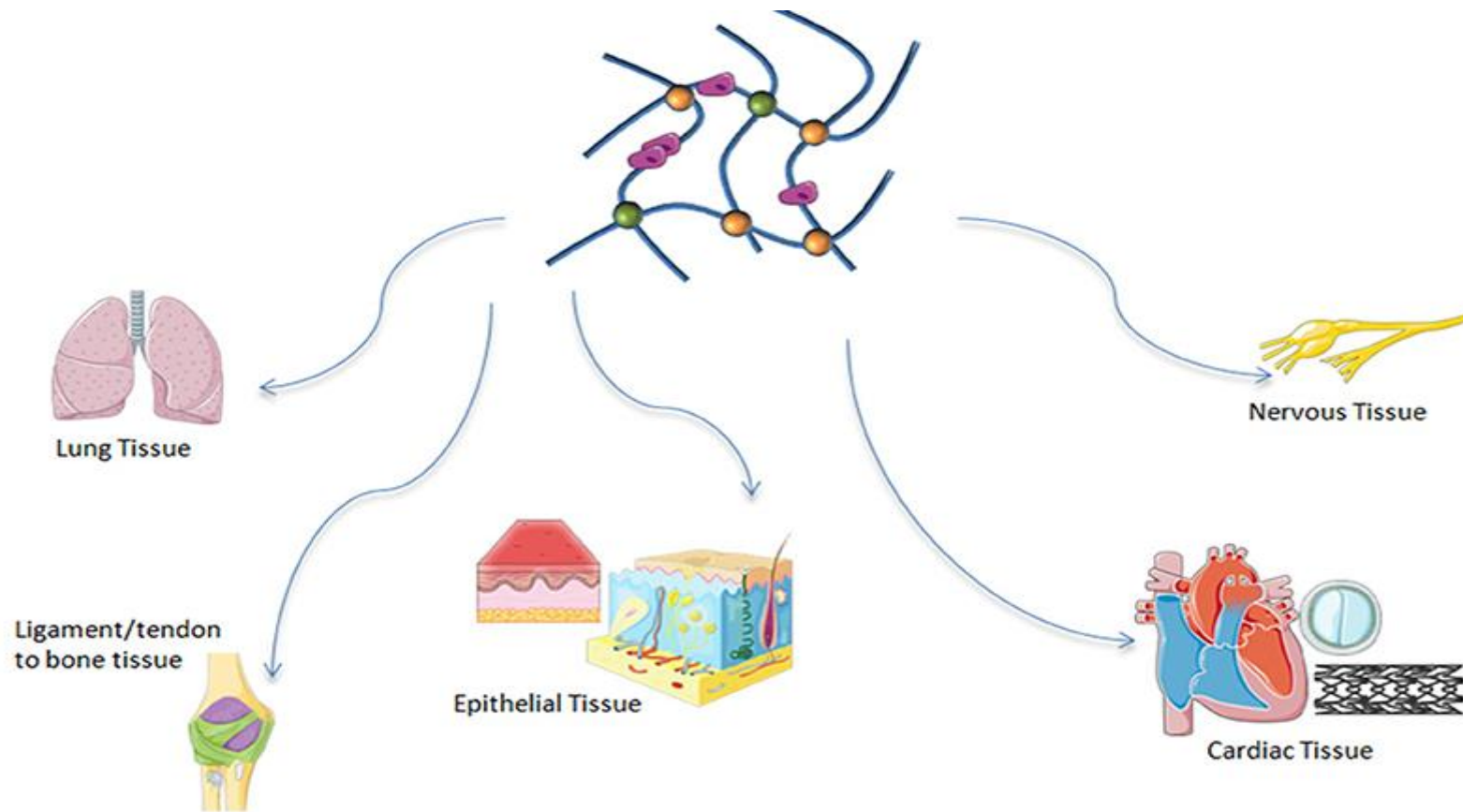
- Τι είναι και πως ενεργοποιείται?
- Ποια τα κύτταρα και τα μόρια?
- Ποία η κυτταρική αντίδραση στο stress και πως αυτή επηρεάζει τους ιστούς?
- Ποια η παθοφυσιολογία και η σημασία τους για τη νοσηρότητα και συνοσηρότητα στα ρευματικά νοσήματα?

# Εισαγωγή




- Πληθώρα παραγόντων απειλούν την ομοιοστασία και ακεραιότητα του οργανισμού
- Ανάγκη συγκροτημένης απόκρισης στην ιστική βλάβη και επούλωση της
- Η αναγέννηση των ιστών είναι σπάνια (λ.χ ήπαρ)
- Η επανόρθωση –επούλωση των ιστών είναι η μόνη διέξοδος για τους περισσότερους ιστούς
- Στενή συνεργασία εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και κυττάρων ιστών- αίματος με τη μεσολάβηση μάκρο- και μικρομορίων



# Ρευματολογία : δέρμα, οστά, σύνδεσμοι, πνεύμονας, νεφροί

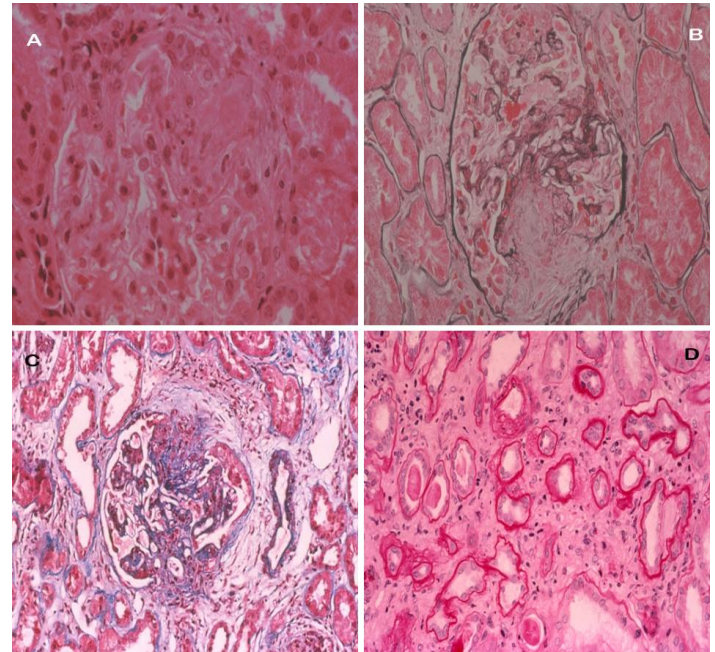


 Bioactive scaffolds

-  Growth factors
-  Drugs
-  Stem cells

# Παράδειγμα: Ανοσιακή βλάβη νεφρού στο ΣΕΛ

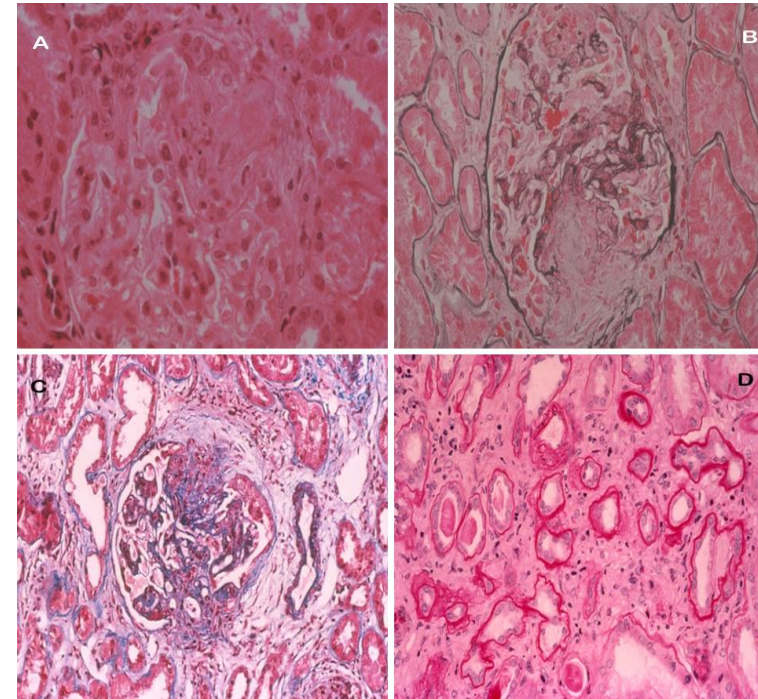
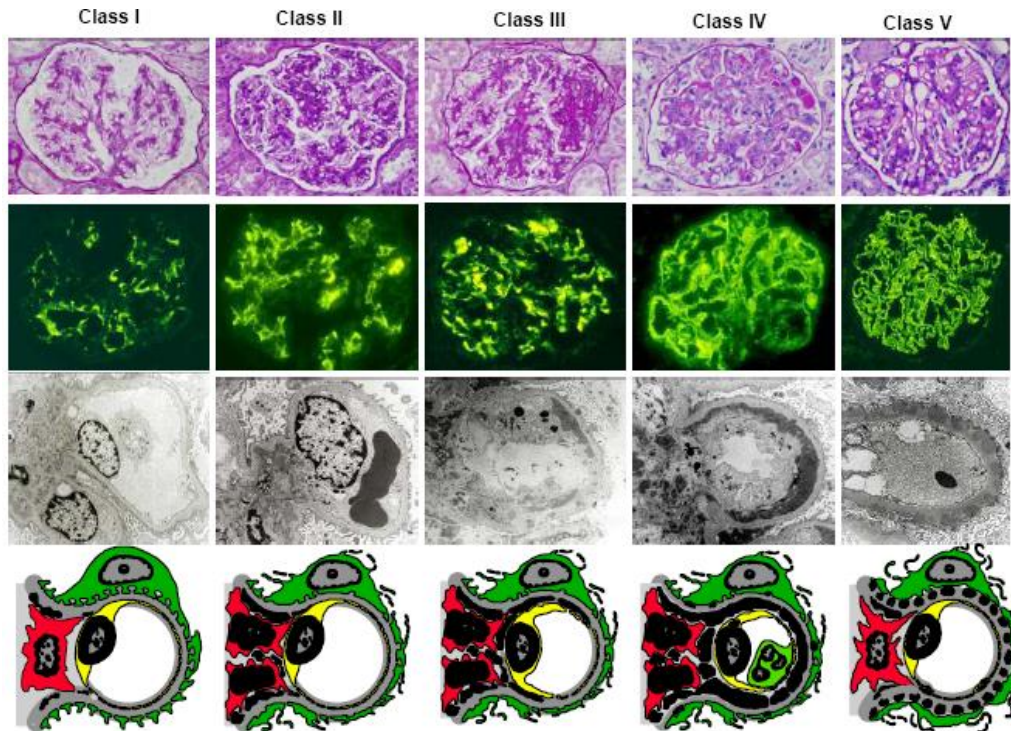
- Ανοσιακή αντίδραση τυπου III ( ανοσοσυμπλέγματα, συμπλήρωμα, T κύτταρα, B κύτταρα)
- Παραγωγή μεσολαβητών φλεγμονής
- Αντίδραση νεφρού στη φλεγμονή
- Εκπτώση νεφρικής λειτουργίας
- Αποκατάσταση με ίνωση



***Εχει ο νεφρός λόγο στη τελική έκβαση ή τη καθορίζει το ανοσιακό?***

***Το παράδειγμα της μαύρης φυλής***

# Νεφρίτιδα του ΣΕΛ ετερογένεια στην έκφραση και ποικίλη αποκατάσταση

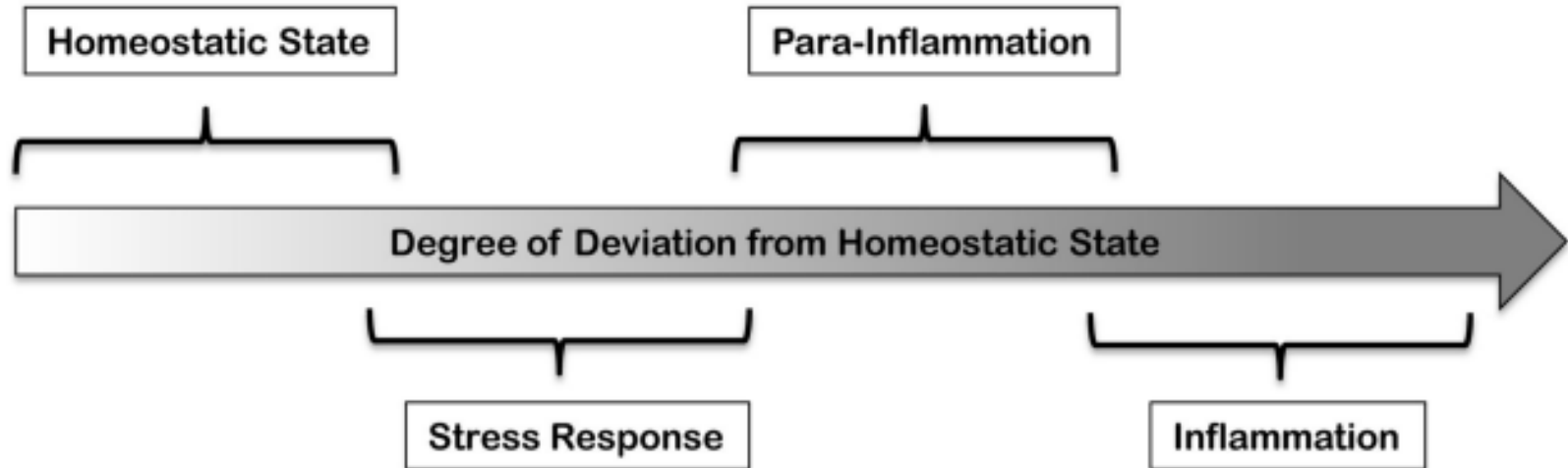


# Διαβάθμιση της επιβουλής στον οργανισμό

## Μείζονες και ελάχιστονες απειλές στην ομοιοστασία του

Chovatiya and Medzhitov

Page 11



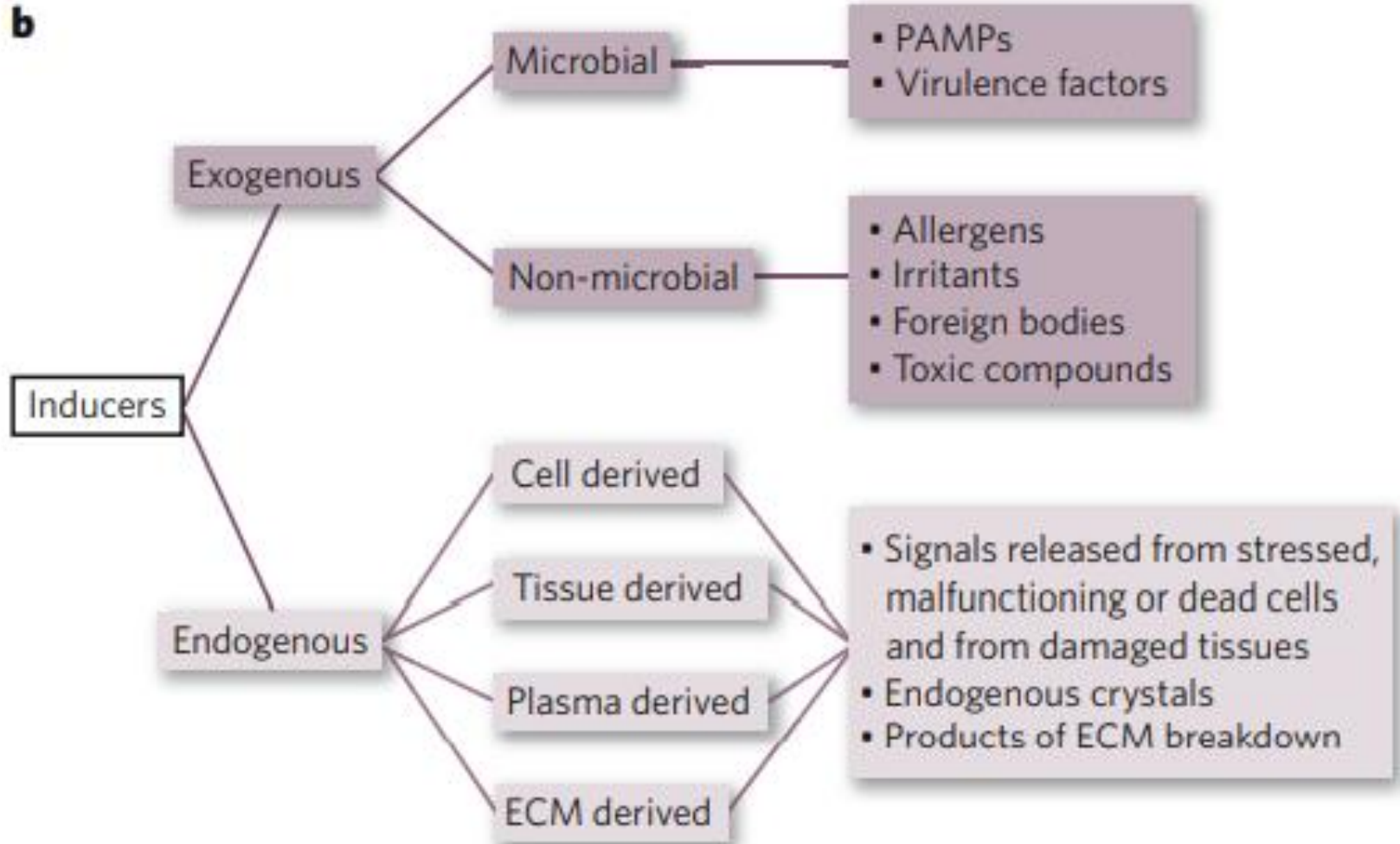
tic

Inducers → Sensors → Mediators → Effectors



# Εξωγενή και ενδογενή βλαπτικά ερεθίσματα

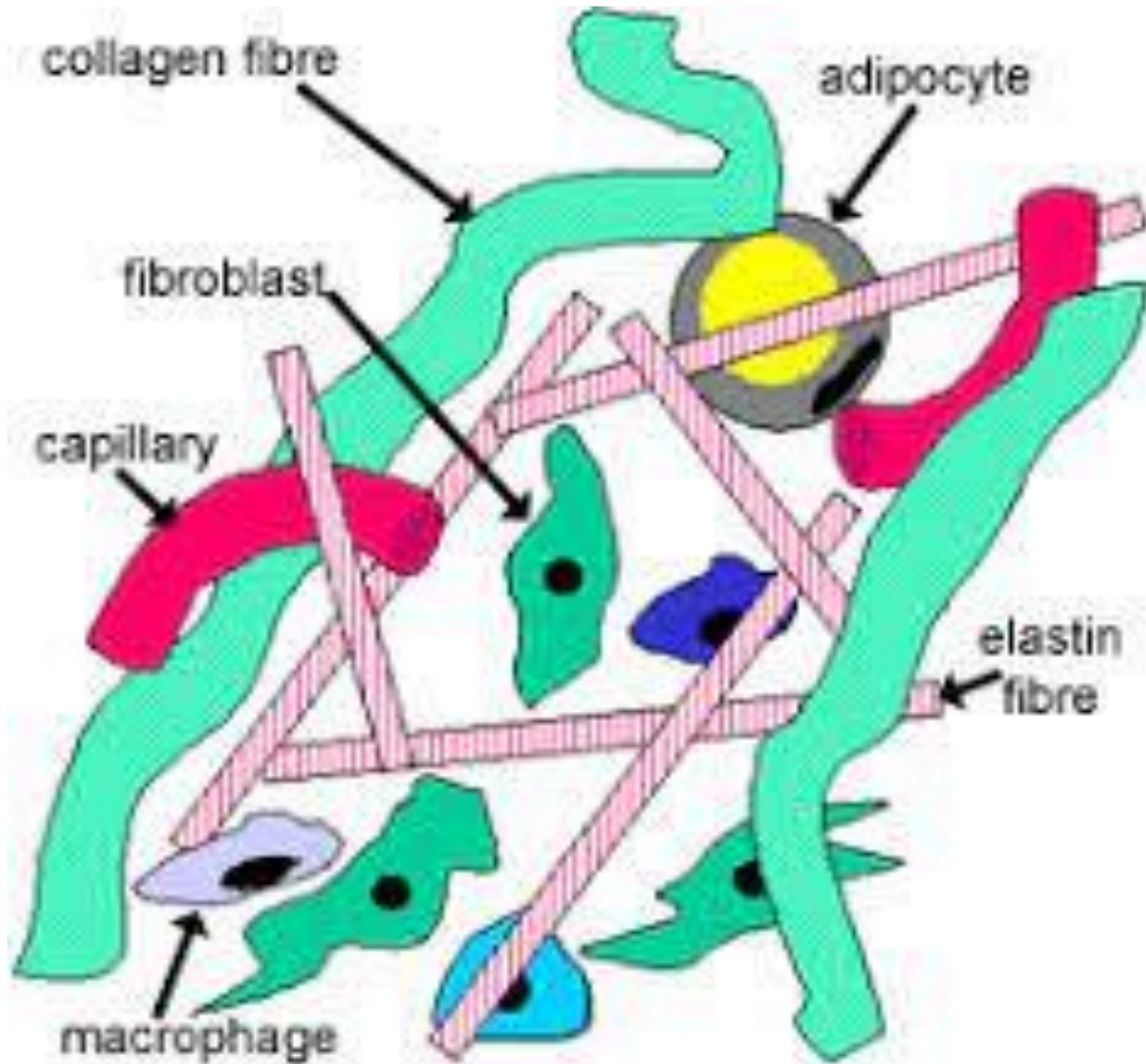
**a** Inducers → Sensors → Mediators → Effectors



# **ΙΣΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ**

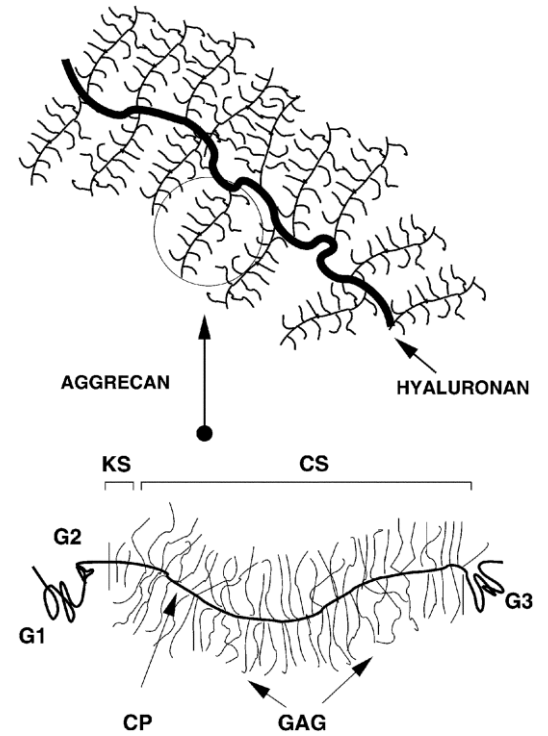
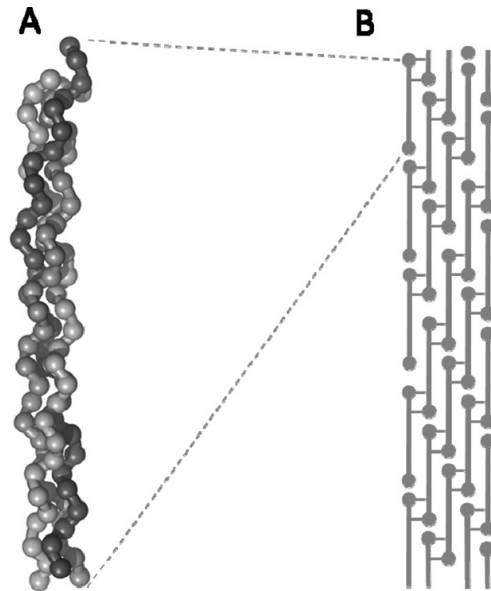
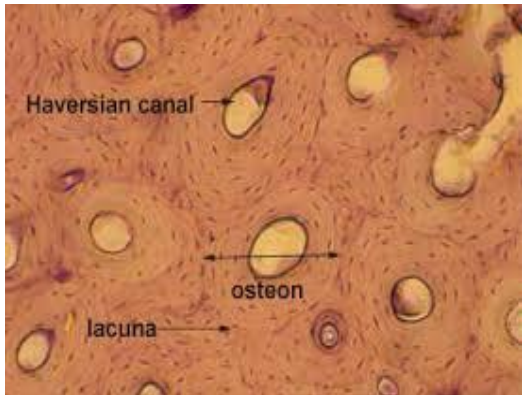
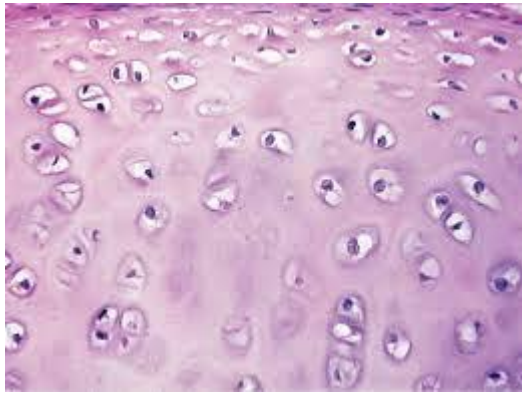
**Βασικοί Πρωταγωνιστές**

# Συνδετικός ιστός: κύτταρα και ECM (ΕΘΟ)



# Χόνδρος και οστά

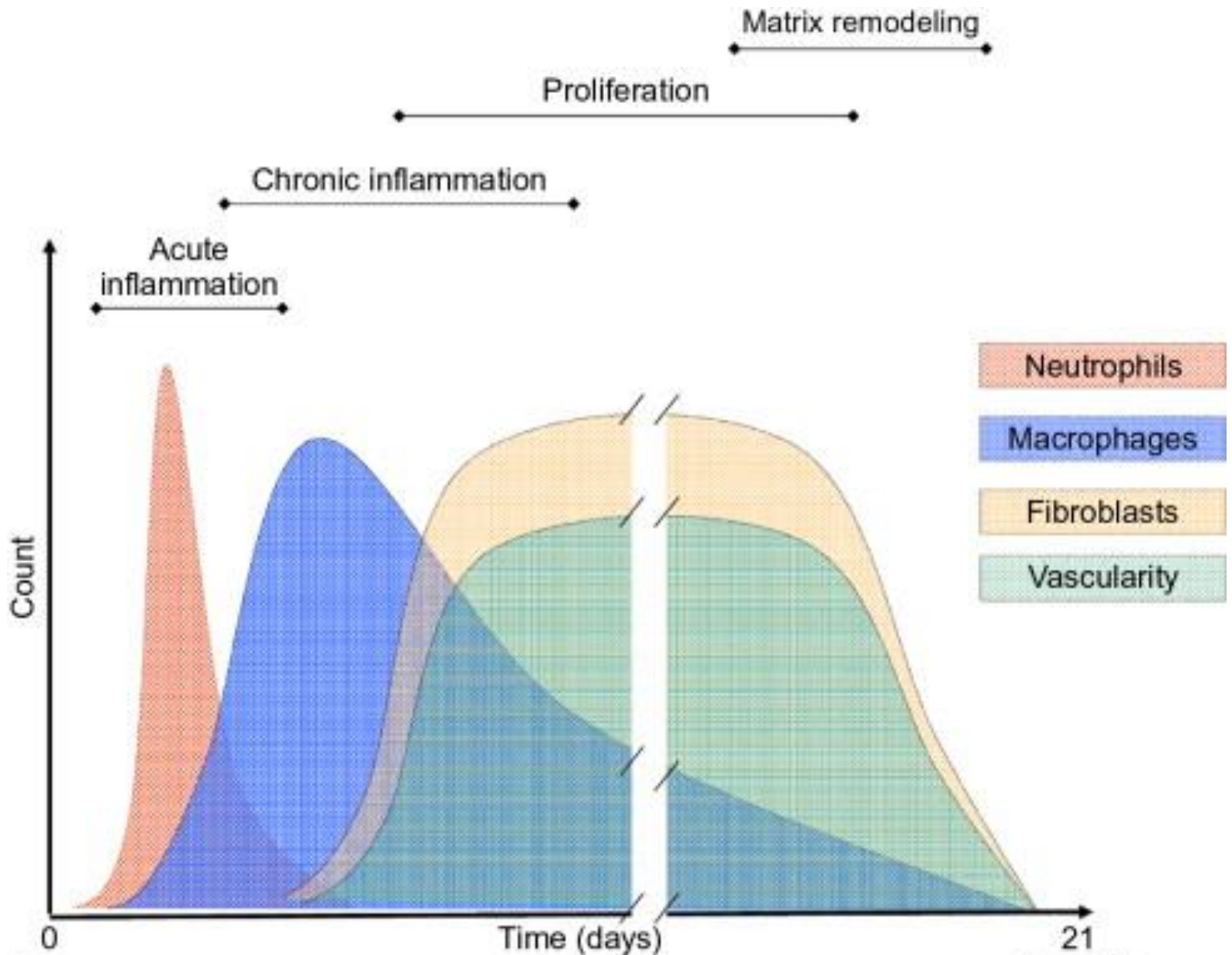
## Κύτταρα και ECM ( κολλαγόνο, αγρεκάνες)

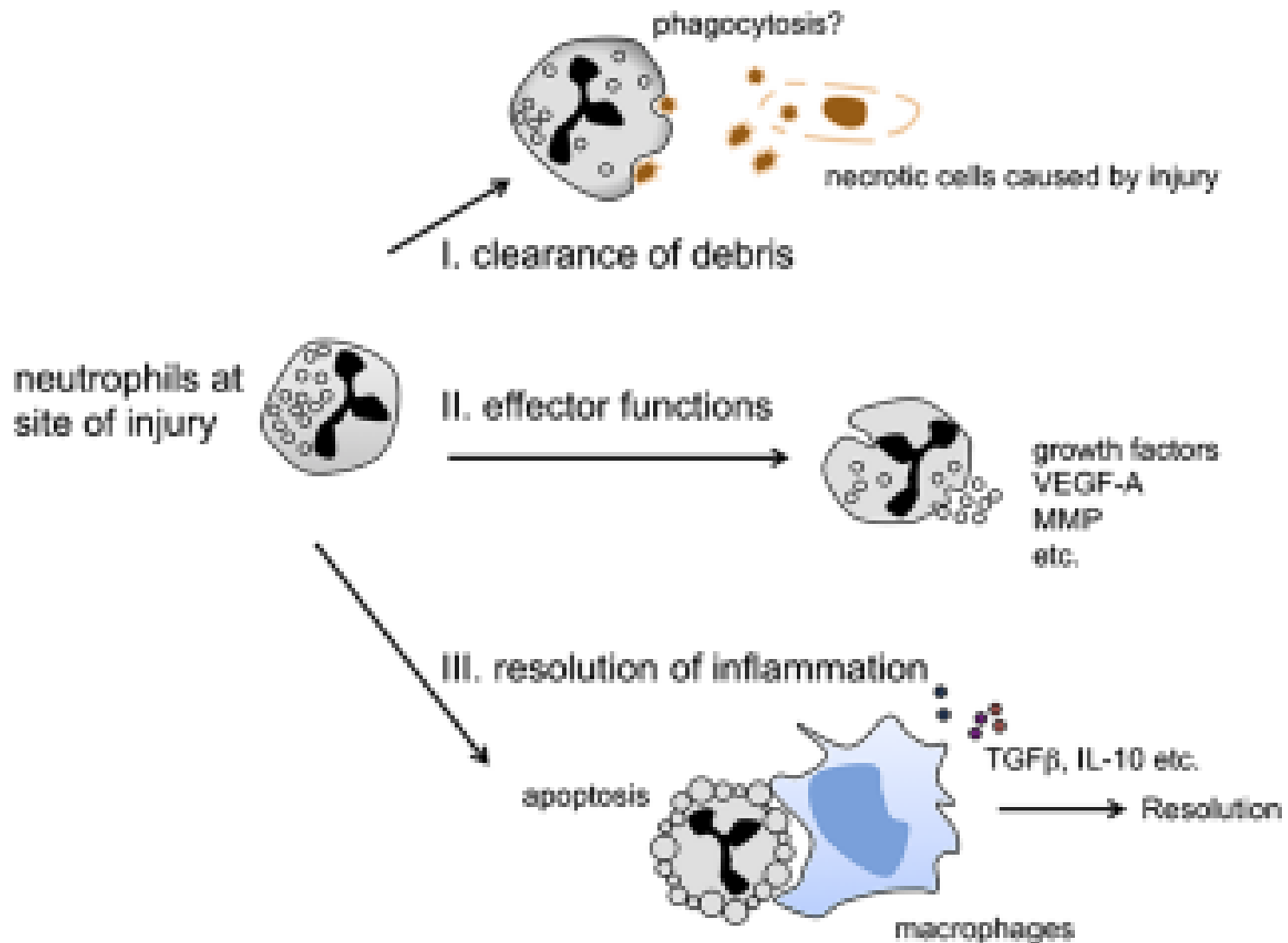


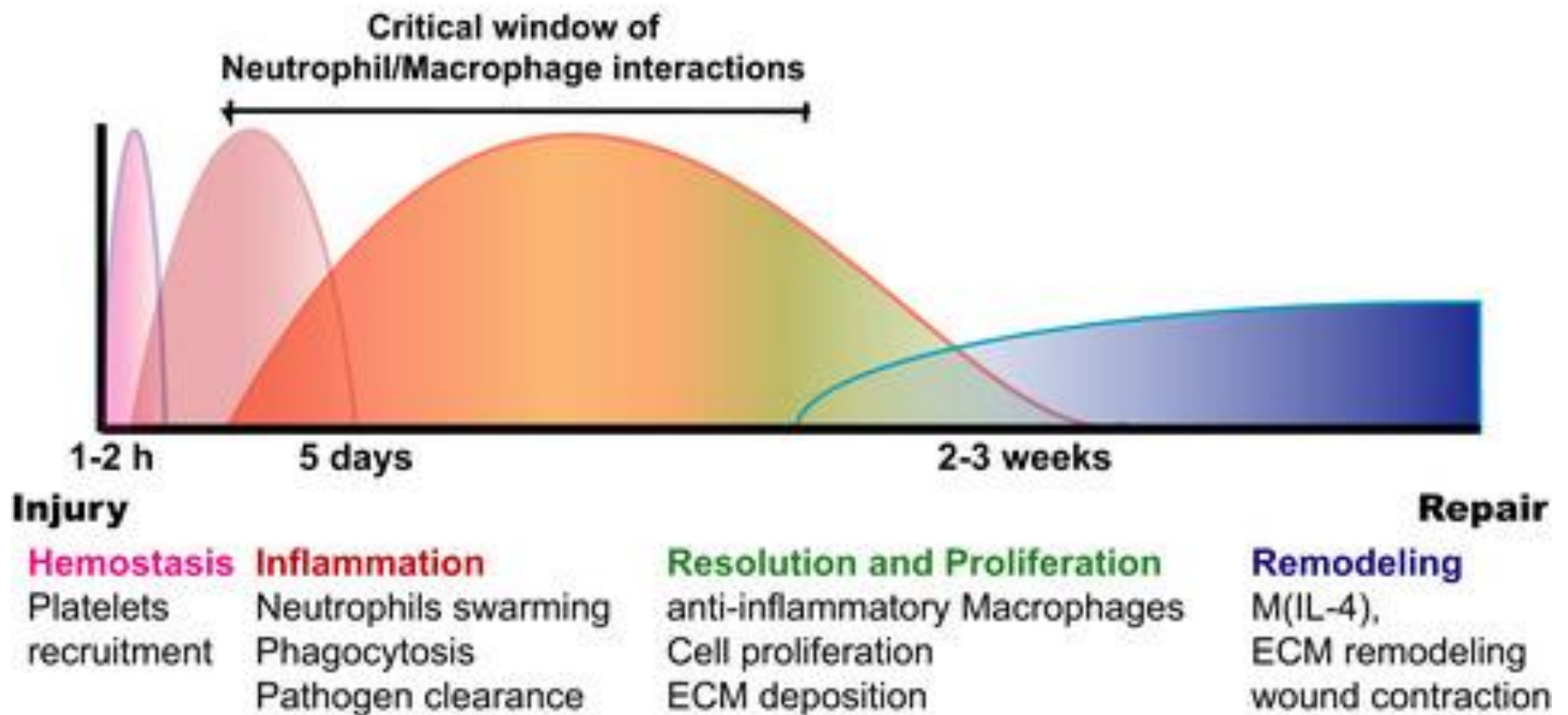
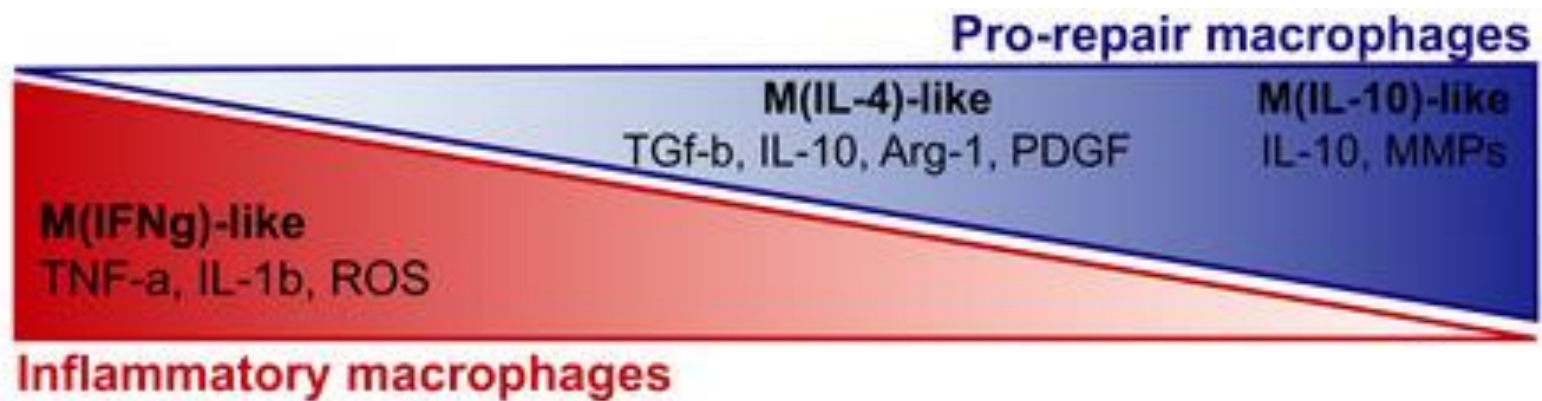
# ΙΣΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

## Βασικοί Πρωταγωνιστές

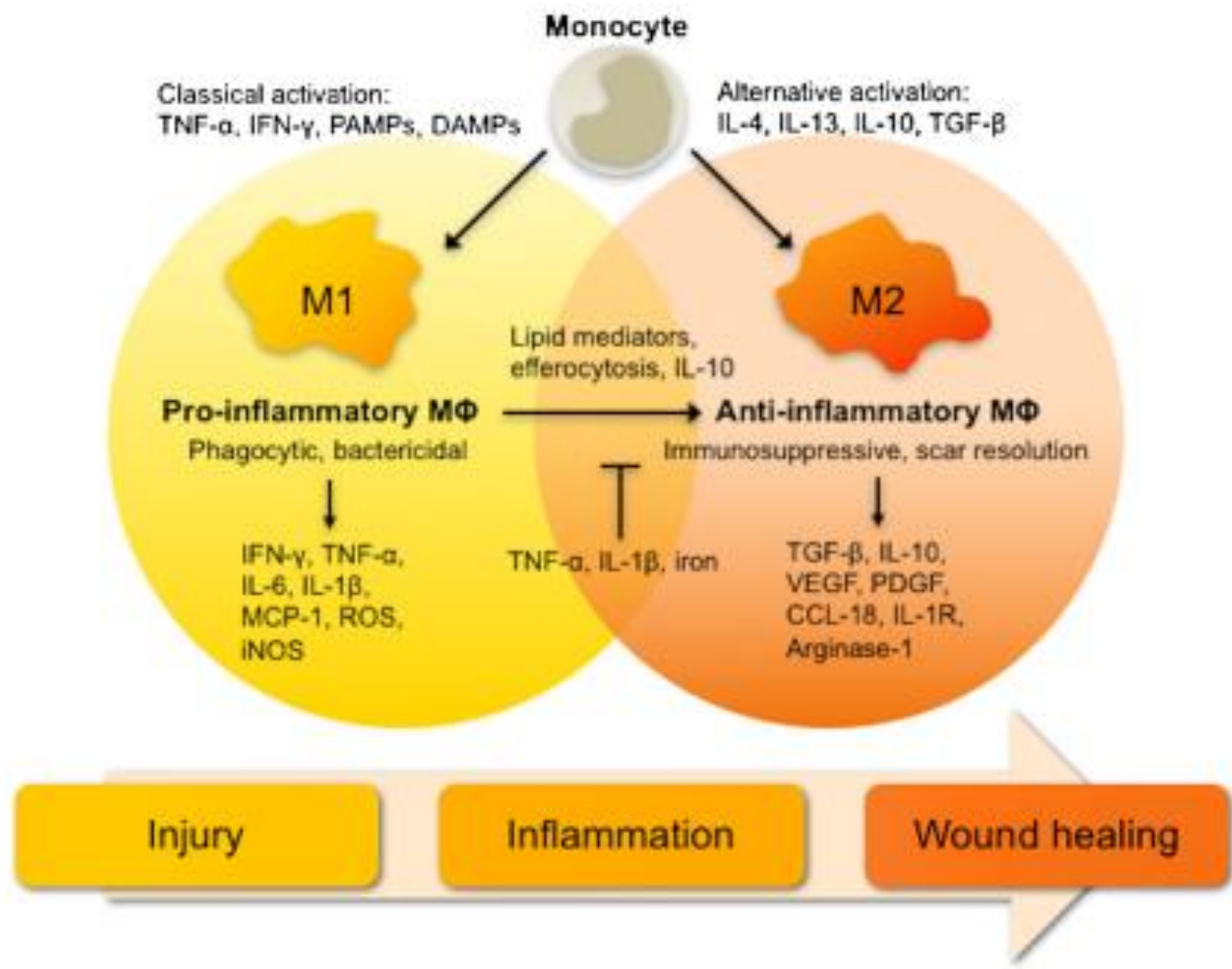
- Κύτταρα
  - Ουδετερόφιλα, μακροφάγα, εωσινόφιλα, αιμοπετάλια, σιτευτικά κύτταρα
  - Κύτταρα ιστών (επιθηλιακά, μεσεγχυματικά)
- Μεσολαβητές: Πεπτίδια
  - Αυξητικοί παράγοντες (CSF, GM-CSF, PDGF, TGFβ, BMP, OPG, ερυθροποιητίνη, IL-3)
  - Ανοσορυθμιστικές κυτοκίνες IFN-γ, IL-2,4
  - Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF-α, IL-1,6,8,12,17)
  - Αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες: IL-4,10
  - Συμπλήρωμα, σύστημα πήξης







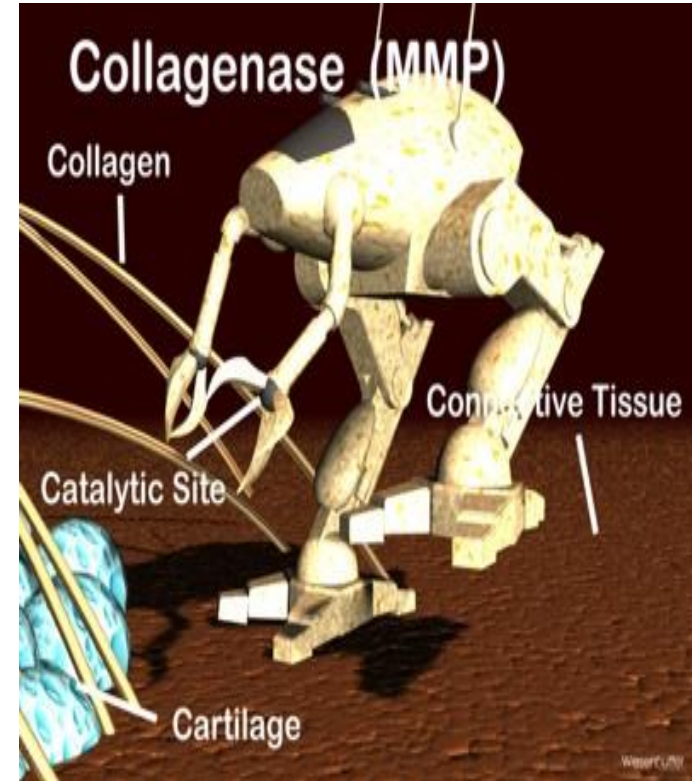




# ΙΣΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

## Βασικοί Πρωταγωνιστές

- **Μεσολαβητές: Μικρά μόρια.**
  - Προϊόντα αραχιδονικού οξέος, παράγωγα οξυγόνου, οξείδιο αζώτου, αγγειοδραστικές αμίνες.
- **Πρωτολυτικά ένζυμα και αναστολείς:**
  - μεταλλοπρωτεάσες, (κολλαγενάσες, ADAMS)
  - ,πρωτεάσες σερίνης (πλασμινογόνο, ιστικός παράγοντας, ουροκινάση)



## Παράδειγμα:

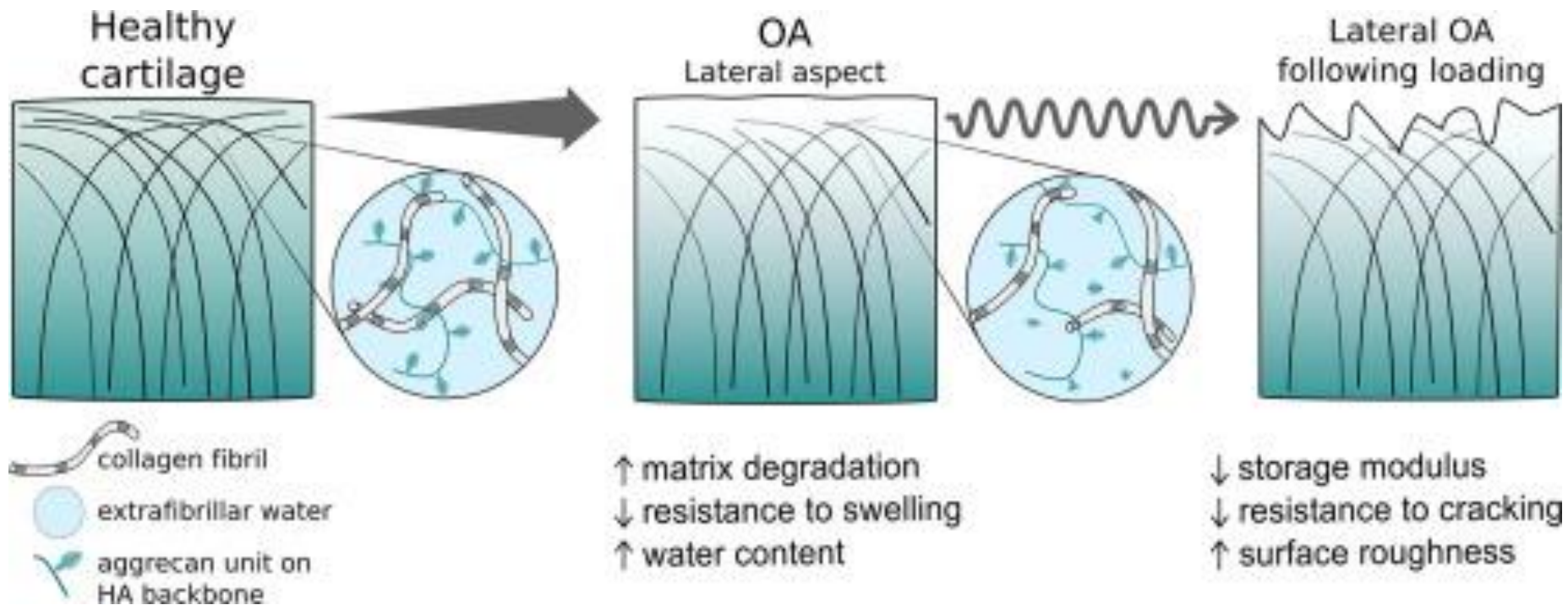
### ***Αποδόμηση ECMC Κολλαγόνου και πρωτογλυκανών των αρθρώσεων***

- Προ-φλεγμονώδης κυτταροκίνες TNF, IL-1 από κύτταρα ιστών ή του αίματος  
(κυτταρική διήθηση ιστών από το αιμα)
- Ενεργοποίηση μεταλλοπρωτεϊνών και πρωτεασών
- Αποκοπή αγγρεκρινών από το κολλαγόνο.

# Καταστροφή και αποκατάσταση χόνδρου

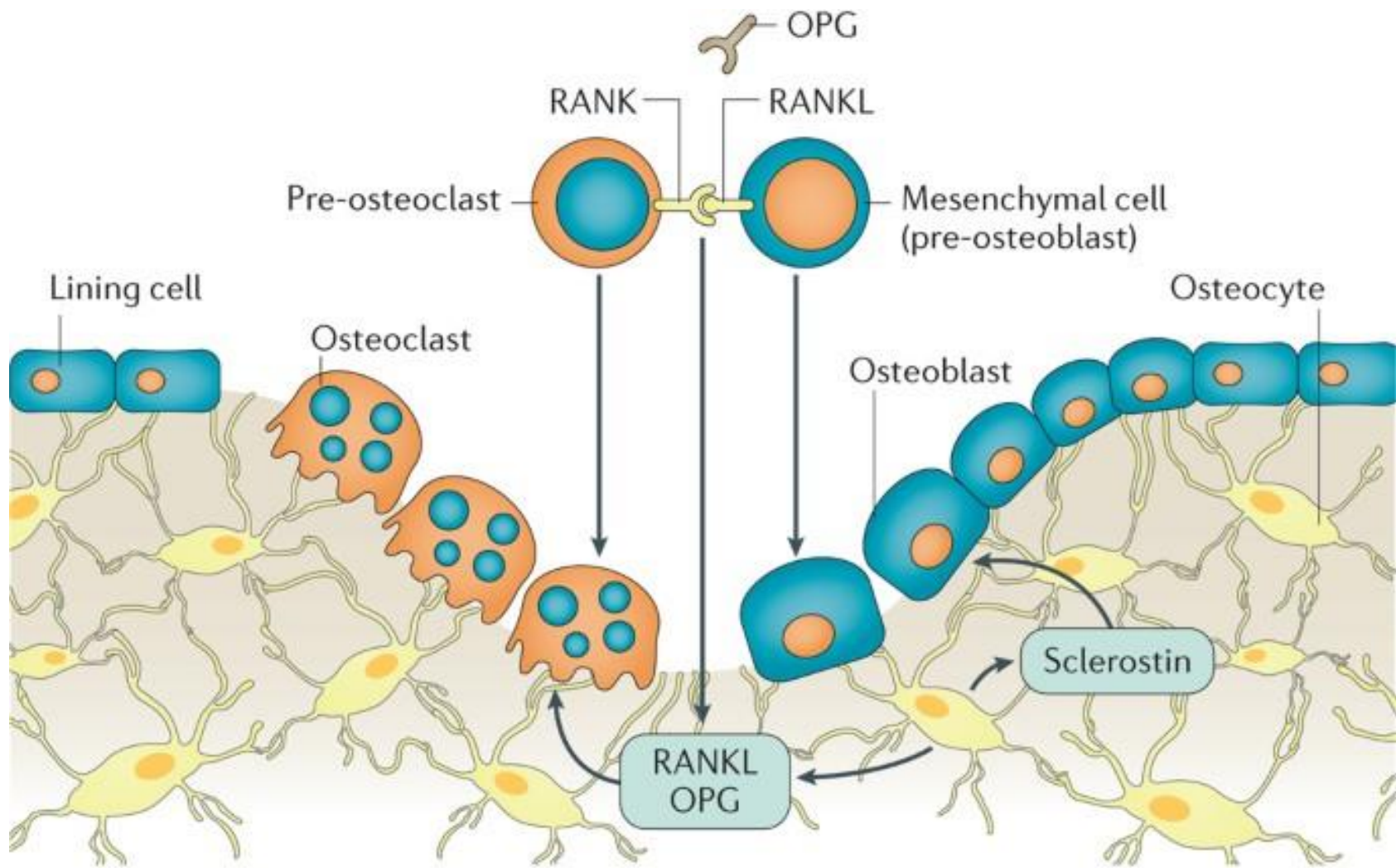
- **Σύσταση:** χονδροκύτταρα, κολλαγόνο, πρωτεογλυκάνες και άλλες γλυκοπρωτεΐνες
- **Κύρια πρωτεογλυκάνη ή αγγρεκάνη** η οποία παρουσία υαλουρονικού οξέως δεσμεύει νερό κάνοντας το χόνδρο πιο ανθεκτικό στη φόρτιση.
- Διάσπαση από πρωτεϊνάσες που εκκρίνονται είτε από τα χονδροκύτταρα στην οστεοαρθρίτιδα είτε από χονδροκύτταρα, υμενοκύτταρα και φλεγμονώδη κύτταρα του αρθρικού υμένα.
- Οι αγγρεκάνες αντικαθίστανται εύκολα όχι όμως το κολλαγόνο
- Αυξητικοί παράγοντες TGF- $\beta$  και Bone morphogenic proteins (BMP), διεγείρουν τη σύνθεση ECM από τα χονδροκύτταρα
- Η δράση τους επηρεάζεται από άλλες ουσίες όπως ορμόνες, κορτικοειδή, προσταγλασίνες ή ρετινοειδή.
- Ο TGF- $\beta$  διεγείρει τη σύνθεση ECM και αναστέλλει τη διάσπασή της

# Osteoarthritis

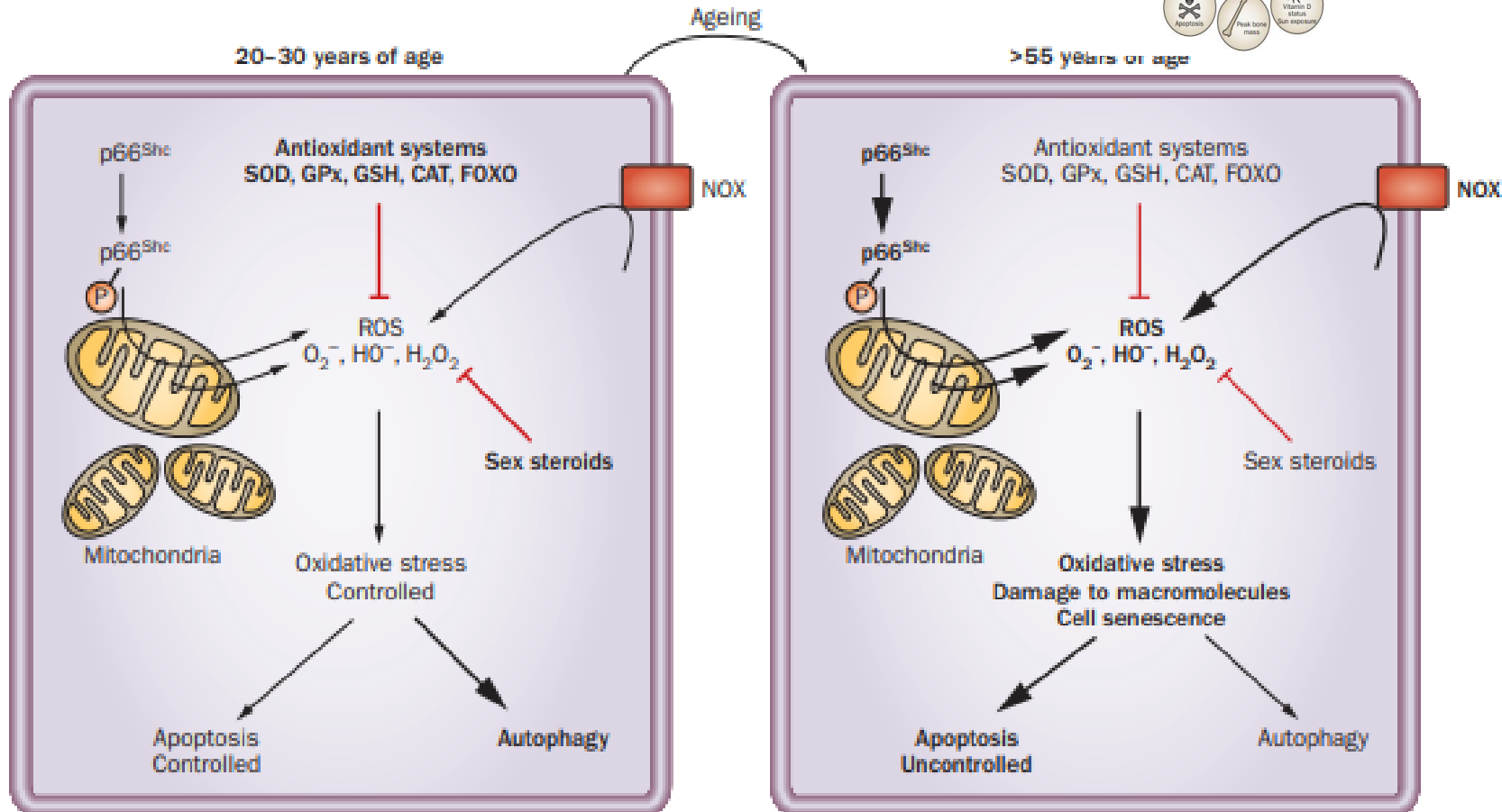
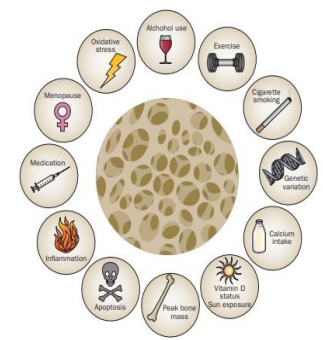


# Καταστροφή και αποκατάσταση οστού

- **Σύσταση:** Οστεοβλάστες και οστεοκλάστες σε ικρίωμα (μήτρα) εφαιλατωμένου κολλαγόνου
- Προφλεγμονώδεις κυττοκίνες (IL-1, TNF, IL-17) αυξάνουν τη σύνθεση πρωτεϊνών από τους οστεοβλάστες/κλάστες και αναστέλλουν τη σύνθεση κολλαγόνου
- Ο RANK-Ligand παράγεται από T κύτταρα και οστεοκλάστες του αρθρικού υμένα και διεγείρει το σχηματισμό πολυπύρηνων οστεοκλαστών
- Η ενεργοποίηση των οστεοκλαστών δημιουργεί οστικές διαβρώσεις
- Αναστολή της δράσης του RANK-1 από την οστεοπρωτογερίνη (OPG, decoy/δόλωμα receptor)
- Αντισώματα κατά της αντισκληροστίνης αναστέλλουν την απώλεια οστού στην οστεοπόρωση



# Osteoporosis



- Balanced bone remodelling
- Normal BMD and bone microarchitecture
- Low fracture risk



- Increased osteoblast and osteocyte apoptosis
- Micropetrosis
- Unbalanced bone remodelling
- Low BMD and deteriorated bone microarchitecture
- Increased fracture risk



# Τενοντίτιδα, ενθεσπάθεια, μηχανικό στρες

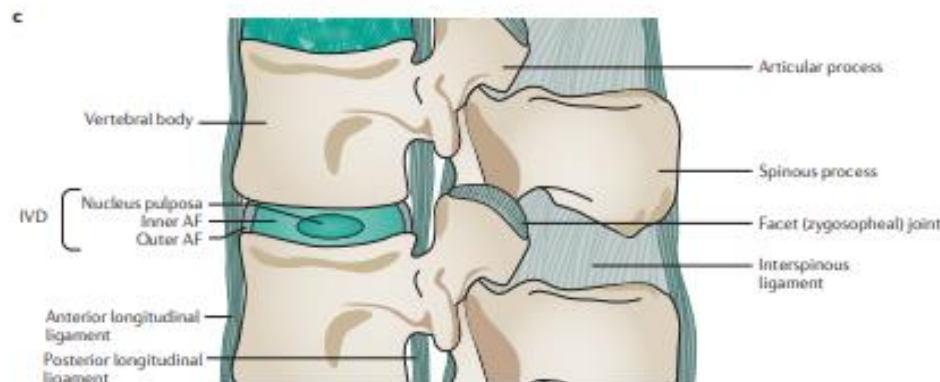
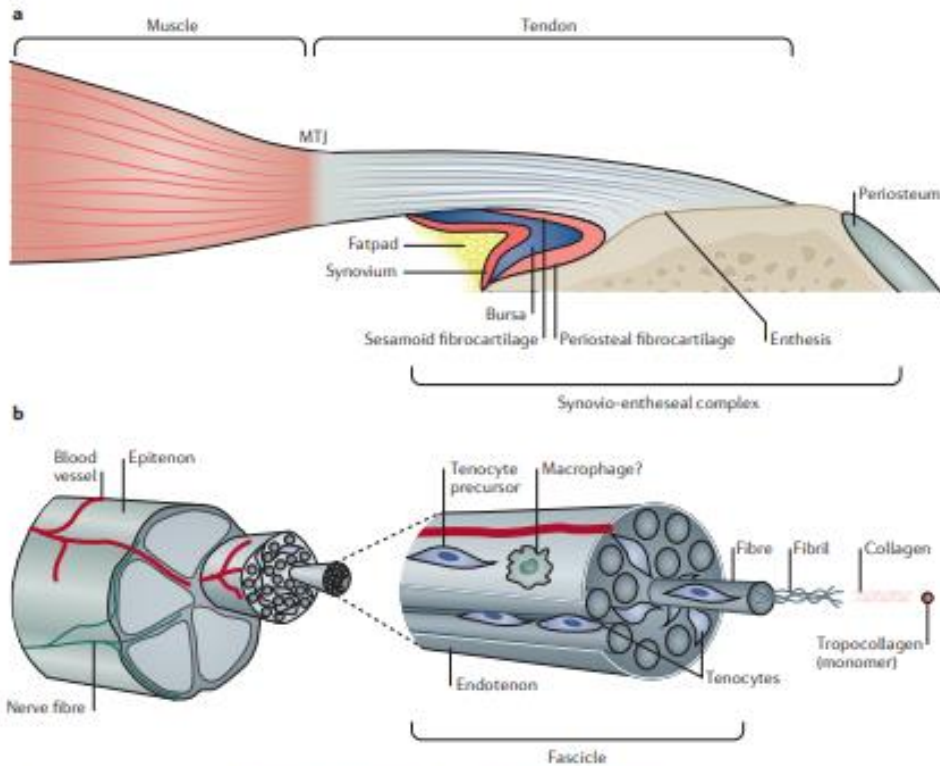


Fig. 1 | The anatomy of tendons and ligaments in the peripheral and axial skeletons. a | A macroscopic overview of

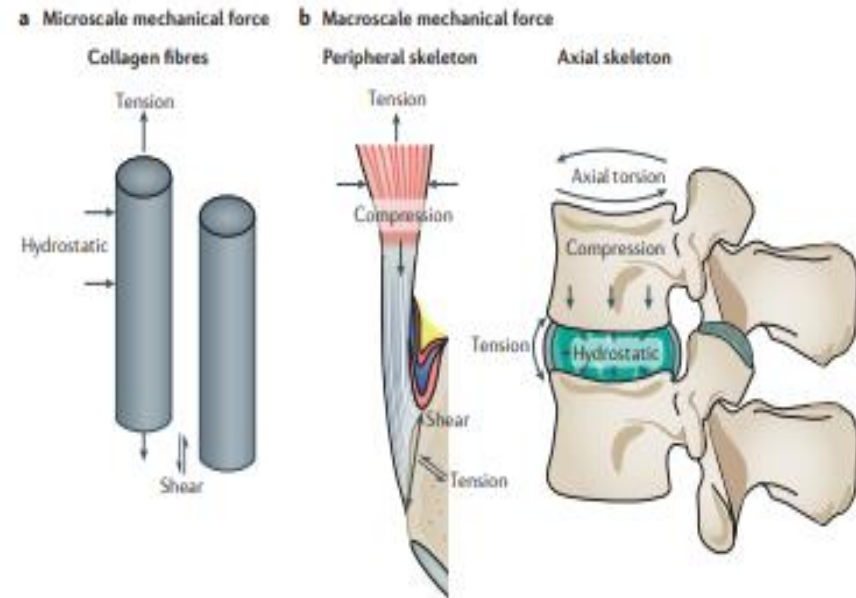
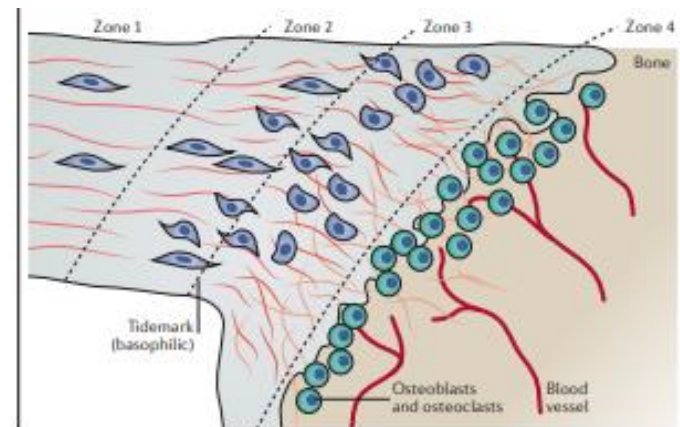


Fig. 2 | Mechanical forces exerted on tendons and ligaments. The types of m



# Τενοντίτιδα, ενθεσοπάθεια, τενοντοκύτταρα

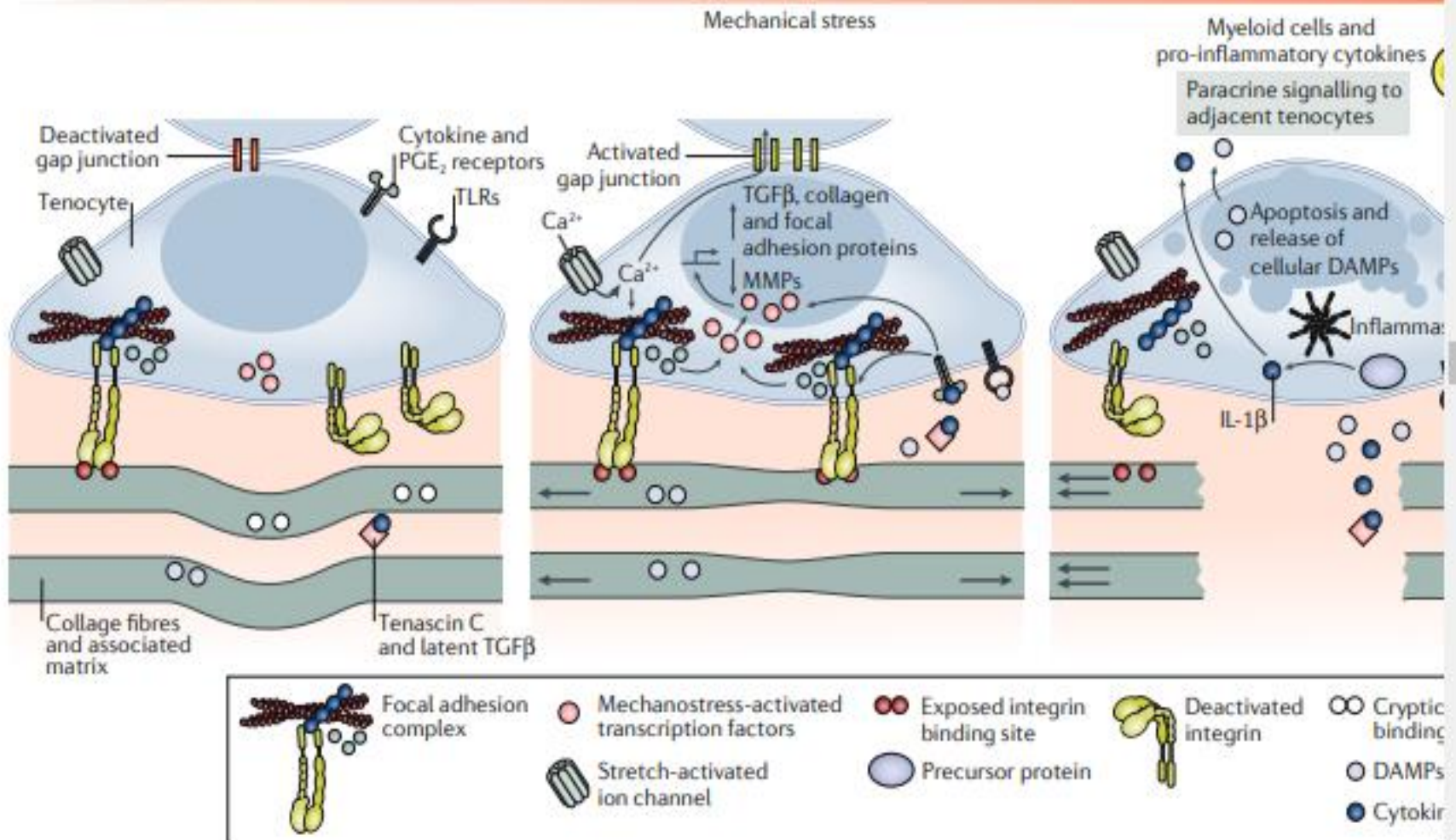
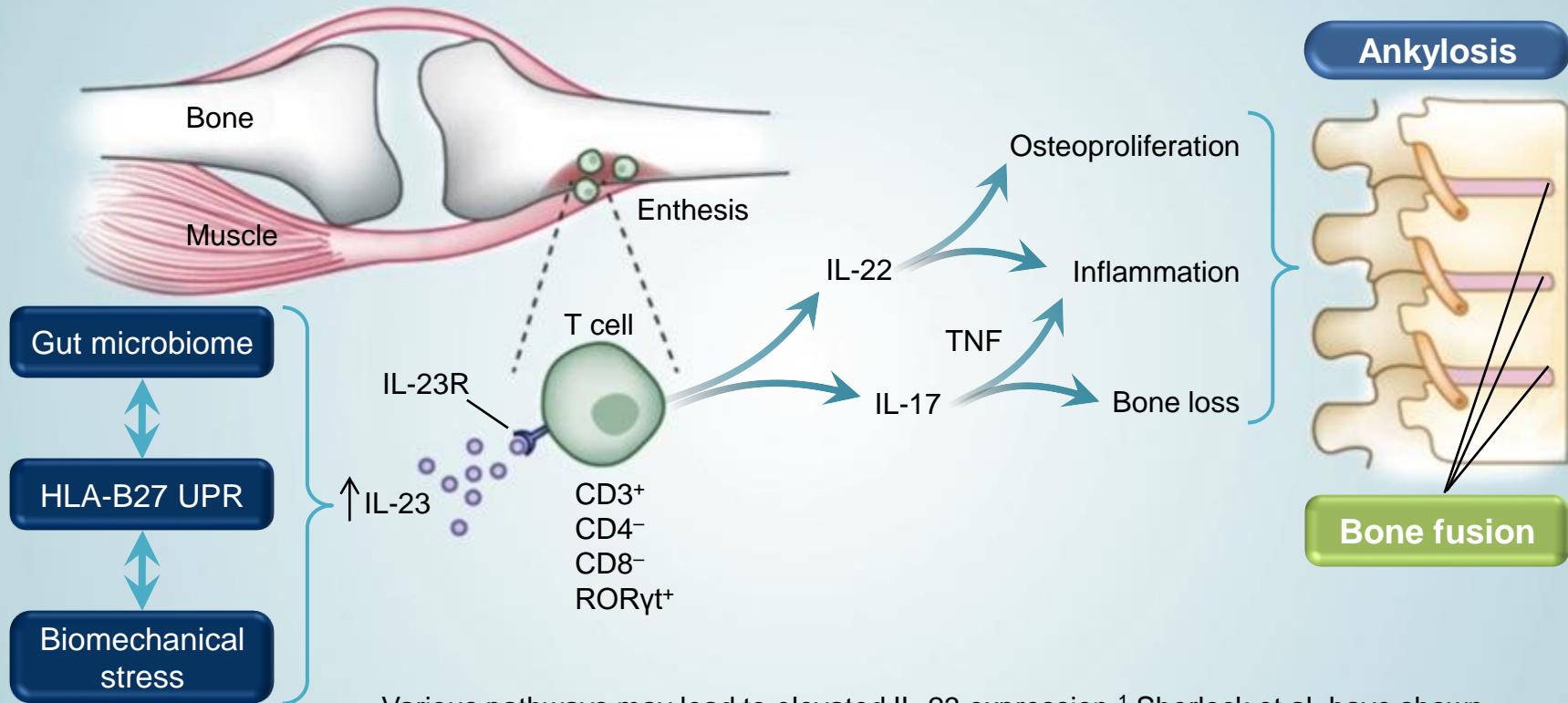


Fig. 3 | Proposed tenocyte response mechanisms to mechanical stress. activated via post-translational modification to induce the expr

# Σπονδυλοαρθρίτιδες

## Συνδυασμός διάβρωσης και οστεοπαραγωγής



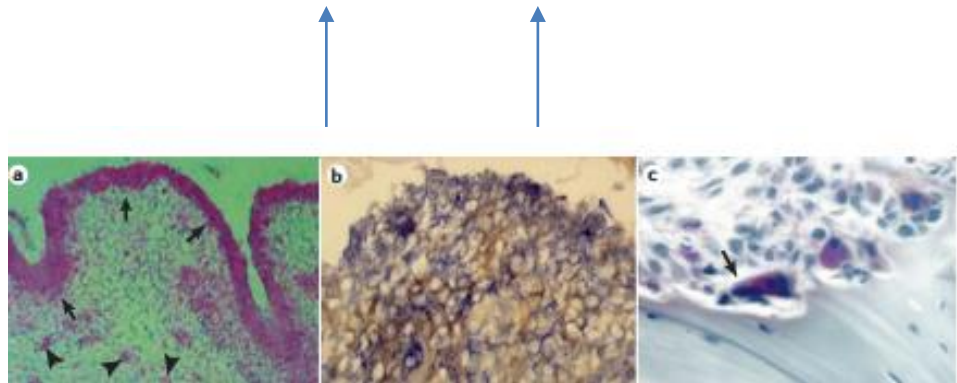
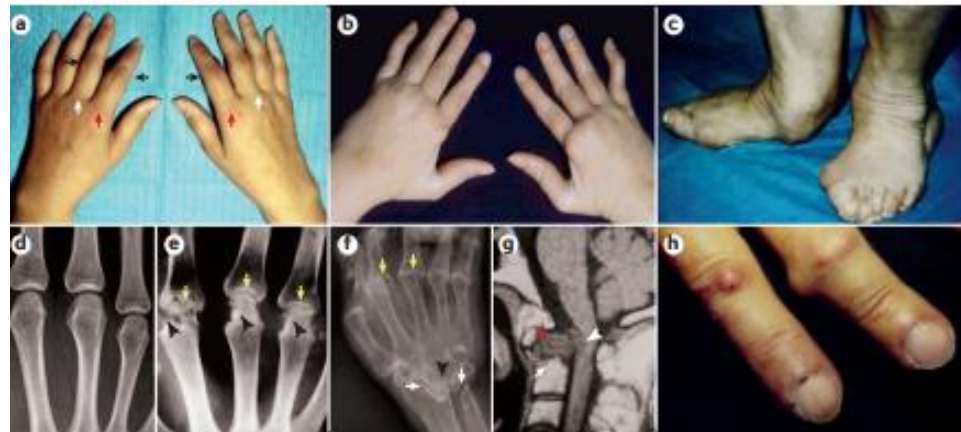
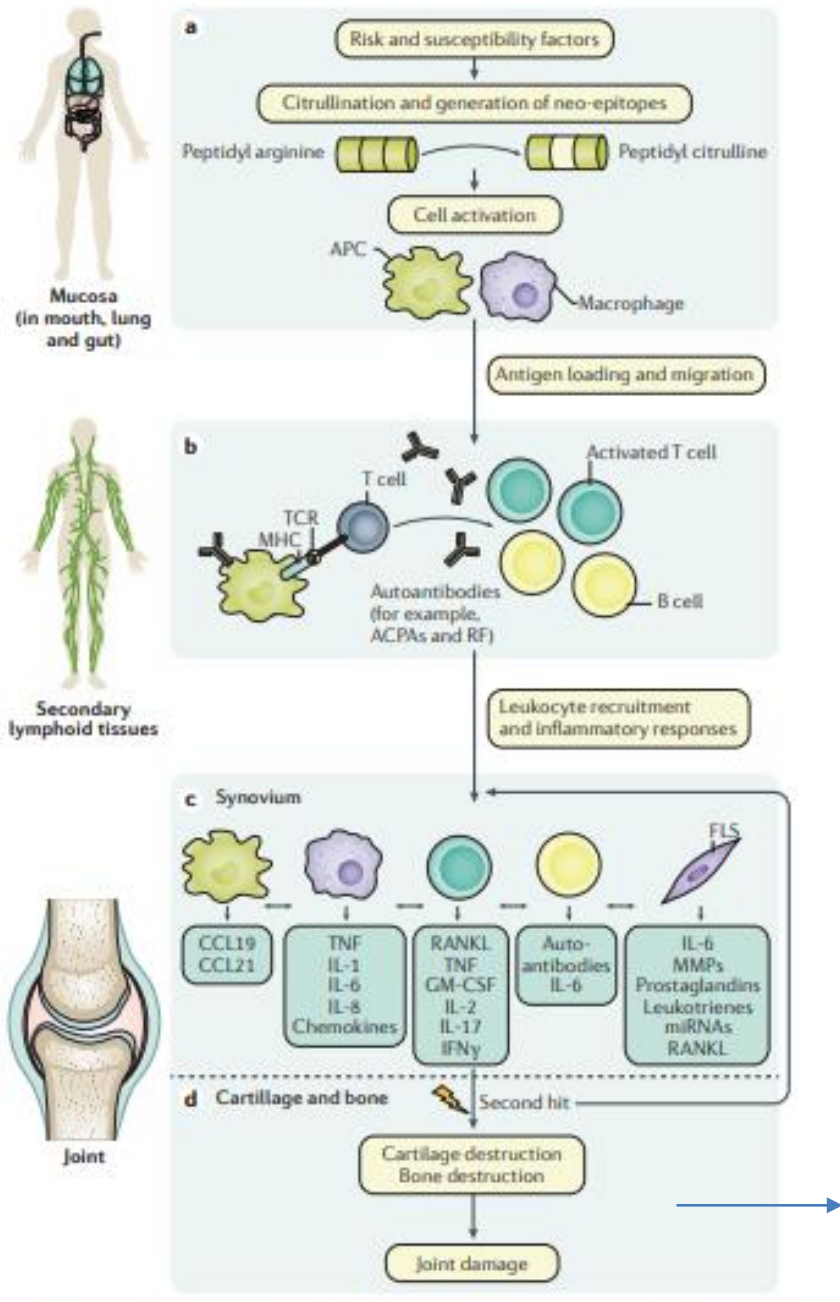
Various pathways may lead to elevated IL-23 expression.<sup>1</sup> Sherlock et al. have shown that IL-23 can activate resident T cells within the enthesis.<sup>2</sup>

HLA, human leukocyte antigen; UPR, unfolded protein response.

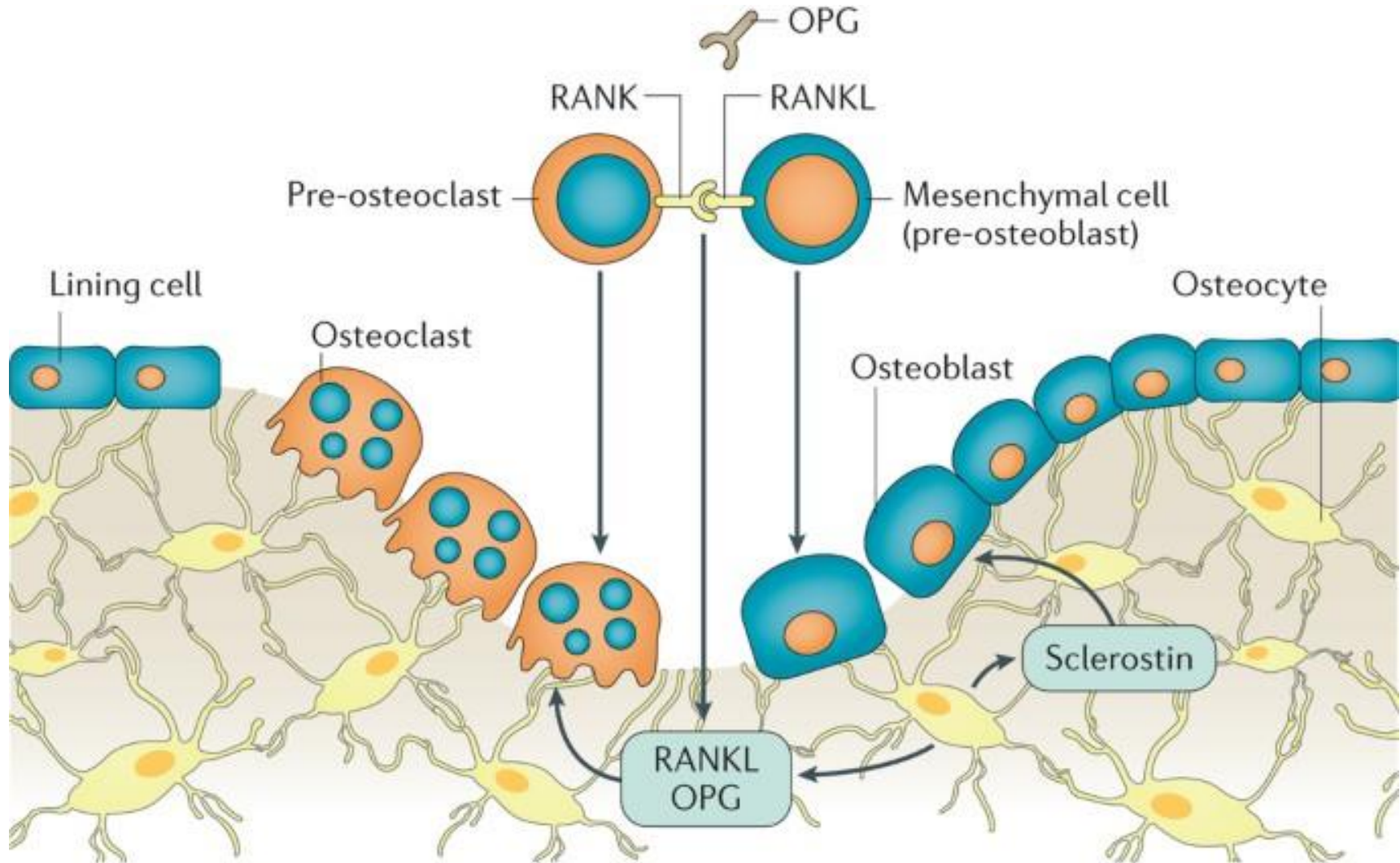
1. Lories RJ, McInnes IB. *Nat Med.* 2012;18:1018-1019.

2. Sherlock JP et al. *Nat Med.* 2012;18:1069-1076.

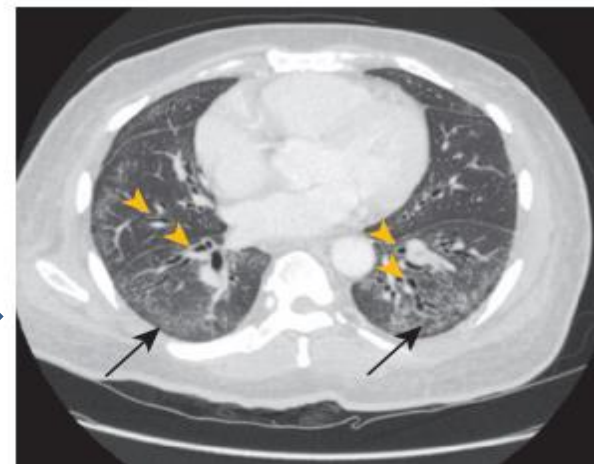
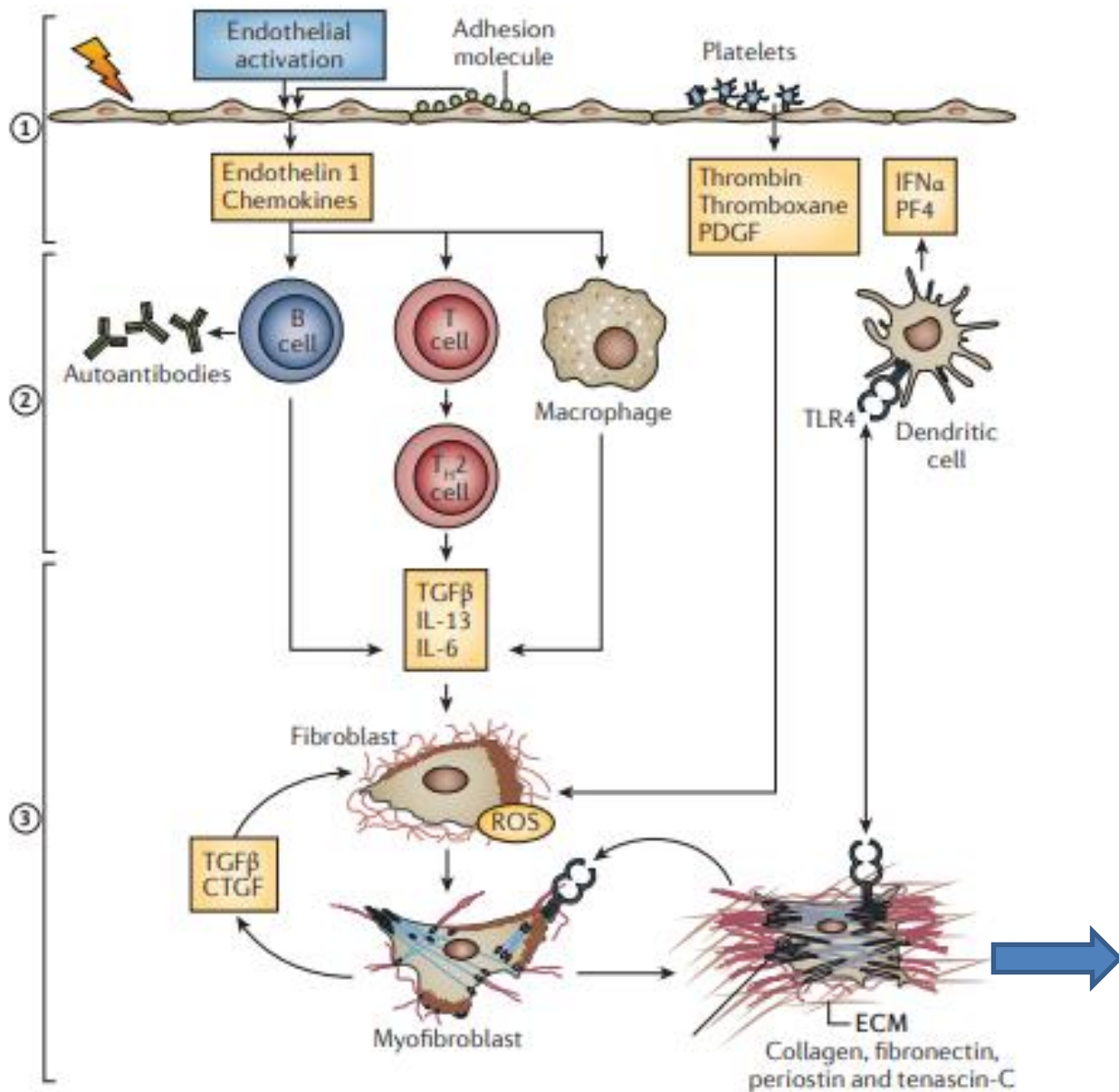
# Φλεγμονώδης Αρθρίτιδα Οστική διάβρωση



# Οστική διάβρωση



# Συστηματική σκλήρυνση: Ενδοθήλιο, ανοσοκύτταρα, ινοβλάστης



# Μοριακοί Μηχανισμοί: υποξία, TGFβ, ECM, ενδοθηλίνη

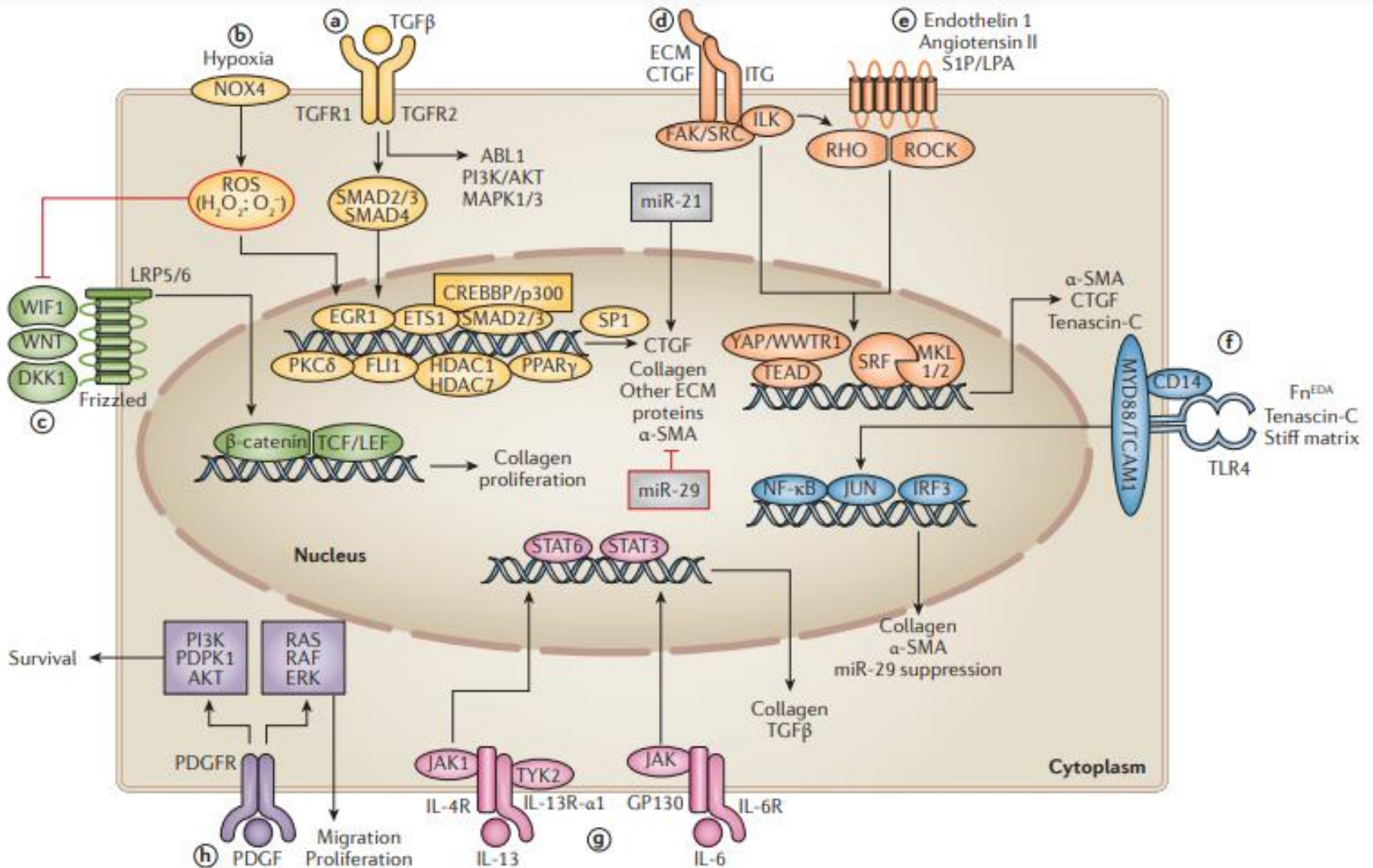


Figure 3 | **Molecular mechanisms of fibroblast activation in systemic sclerosis.** Fibroblast activation and their transdifferentiation to

multiprotein signalling complex composed of FAK, SRC, MEK, integrin-linked protein kinase (ILK), RHOA and F-actin<sup>105</sup>. Moreover, the

# Θεραπευτική αναστολή Ανοσιακό, αγγειακό, ίνωση

Table 5 | **Selected clinical trials in systemic sclerosis**

Therapeutic agent	Mechanism of action	Trial status	ClinicalTrials.gov identifier
<i>Interstitial lung disease</i>			
Mycophenylate mofetil	Immunosuppressive	Ongoing randomized trial versus cyclophosphamide (SLS II)	<a href="#">NCT00883129</a>
Pirfenidone	Anti-fibrotic	Open-label safety trial completed	<a href="#">NCT01933334</a>
Palmolidomide	Anti-fibrotic	Open-label safety trial in progress	<a href="#">NCT01559129</a>
<i>Overall disease</i>			
Fresolimumab	Anti-fibrotic (TGFβ-specific antibody)	Open-label safety trial completed	<a href="#">NCT01284322</a>
Rilonacept	IL-1 inhibitor	Randomized trial in progress	<a href="#">NCT01538719</a>
Tocilizumab	IL-6 receptor-specific antibody	Randomized trial in progress	<a href="#">NCT01532869</a>
Abatacept	T cell activation inhibitor	Randomized trial in progress	<a href="#">NCT02161406</a>

TGFβ, transforming growth factor-β.



# Θεραπευτική αναστολή Ανοσιακό, αγγειακό, ίνωση

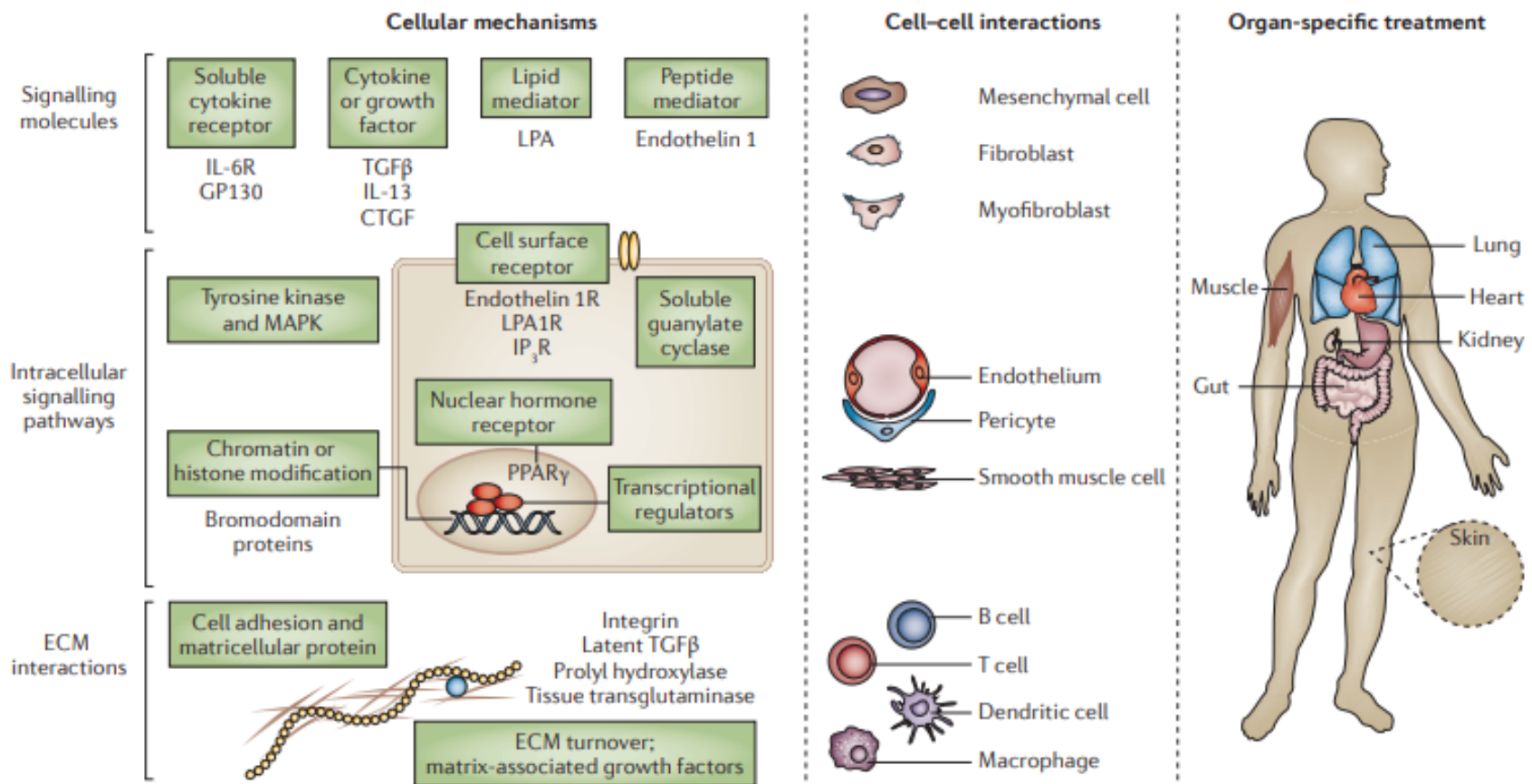
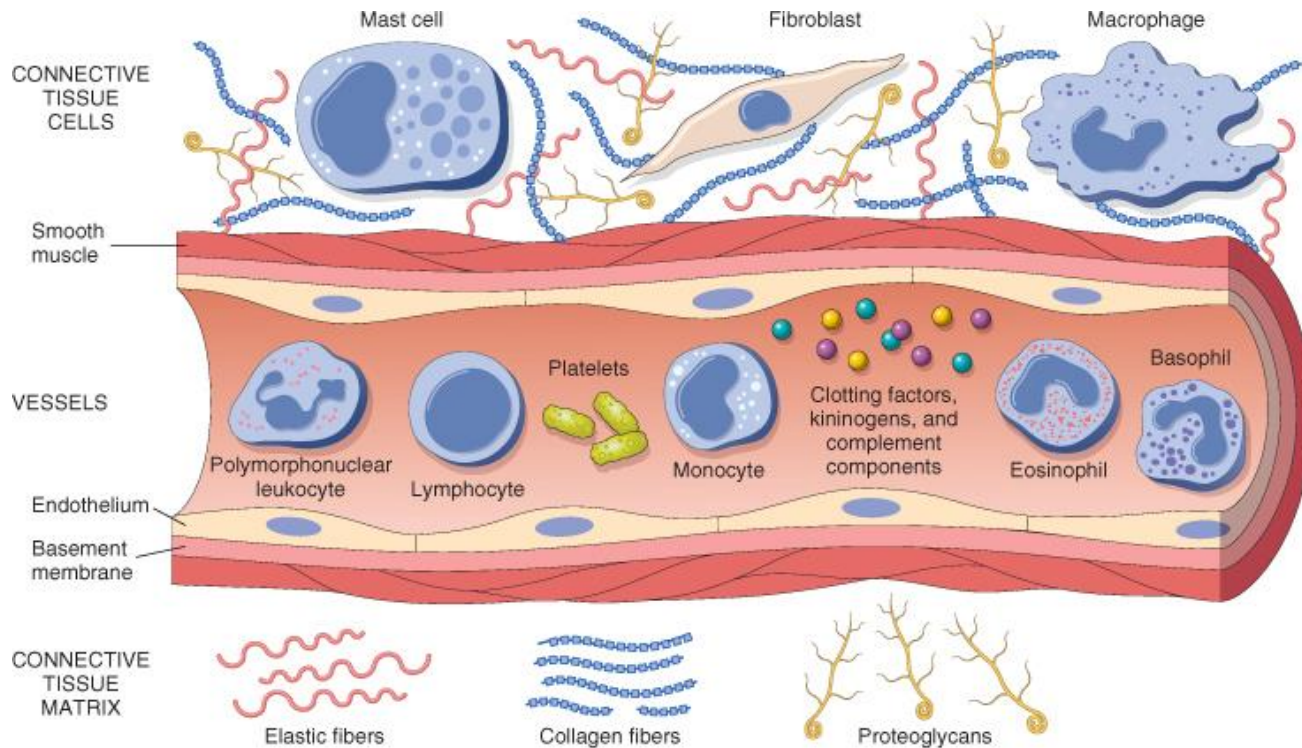


Figure 7 | Putative therapeutic targets in systemic sclerosis. The design of new therapeutic interventions will rely on a

**Inflammation in its classical definition is a response  
to infection and tissue injury**

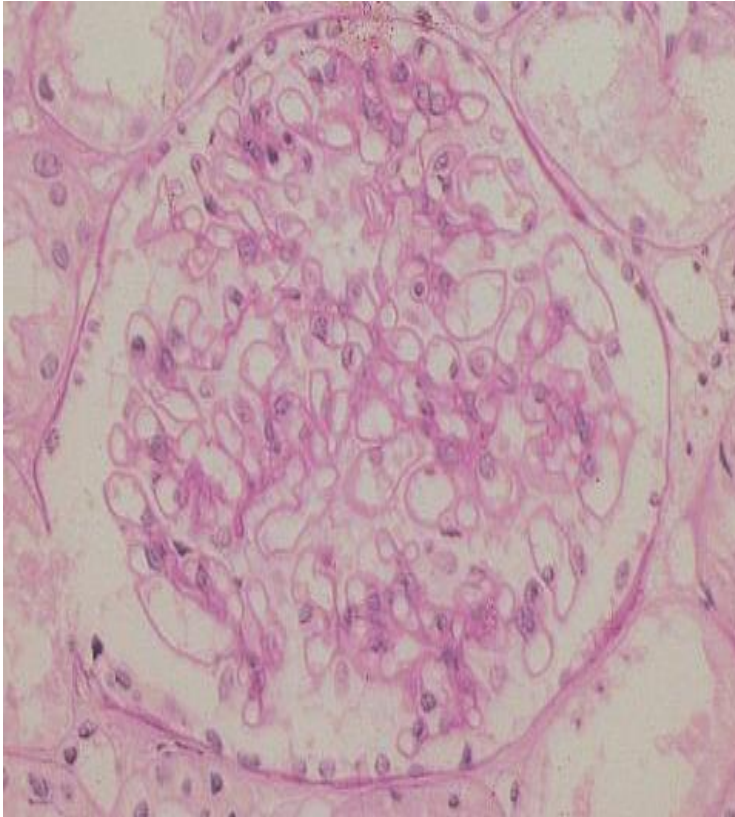
## Components of acute and chronic inflammatory responses

1. **Blood cells/proteins**
2. **Blood vessels (endothelium)**
3. **Extracellular matrix : cells proteins**

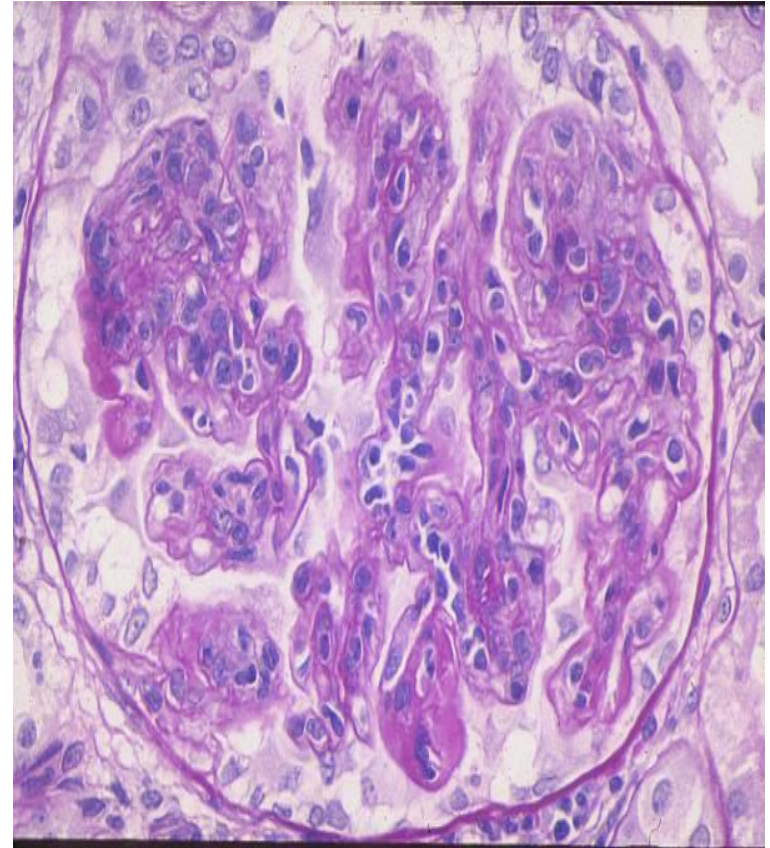


**Major events :** (1) Vascular dilation and increased blood flow (erythema and warmth)  
(2) extravasation and deposition of plasma fluid and proteins (edema),  
(3) leukocyte emigration and accumulation in the site of injury

Normal Glomerulus

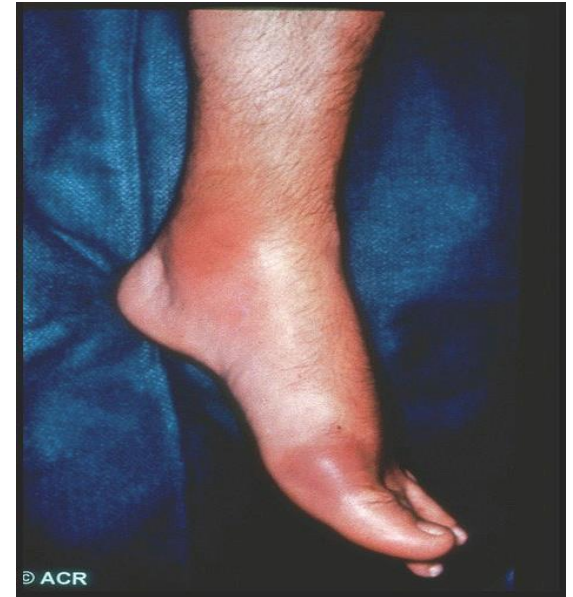
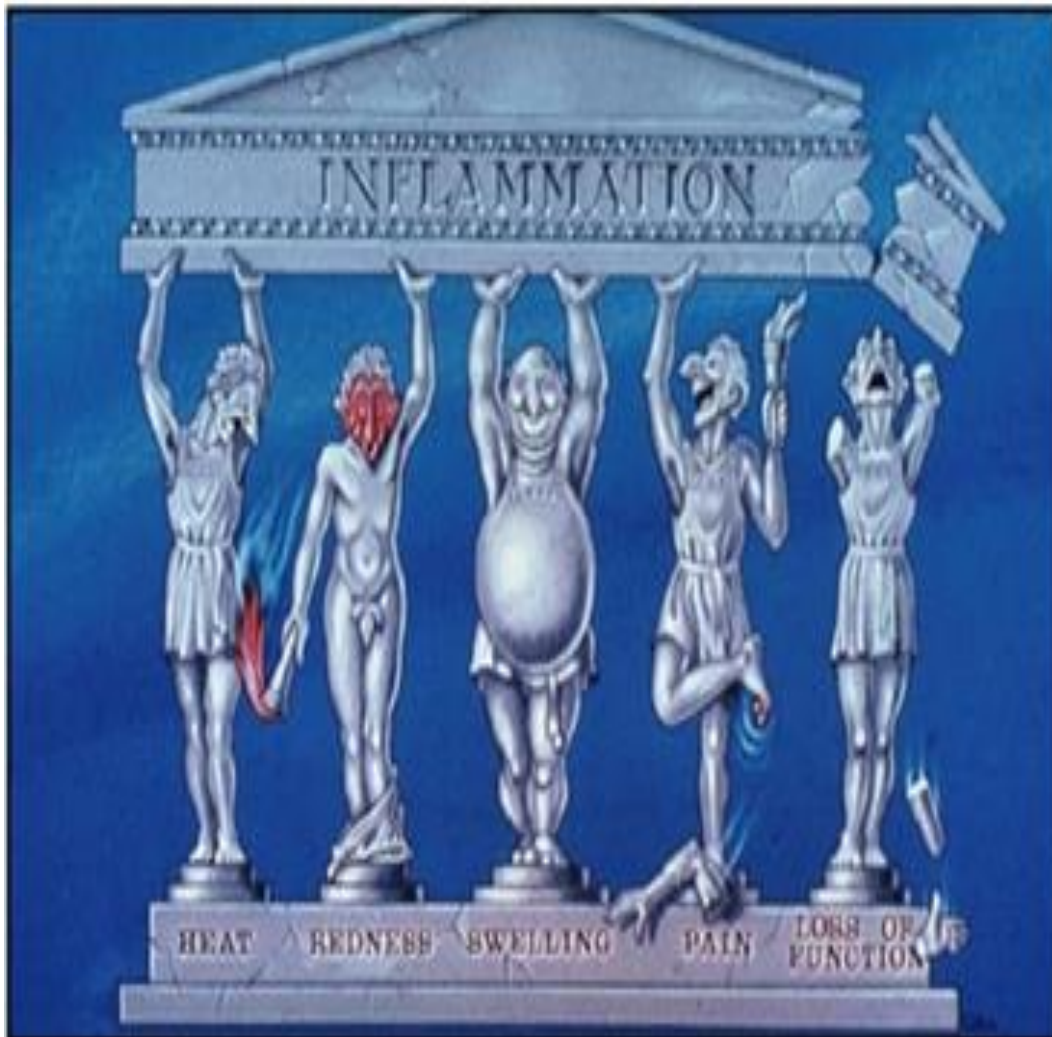


Glomerulonephritis



**Intra-glomerular inflammation :recruitment of leukocytes, and activation and proliferation of resident renal cells.**

Inflammation especially chronic inflammation results in tissue injury and loss of function

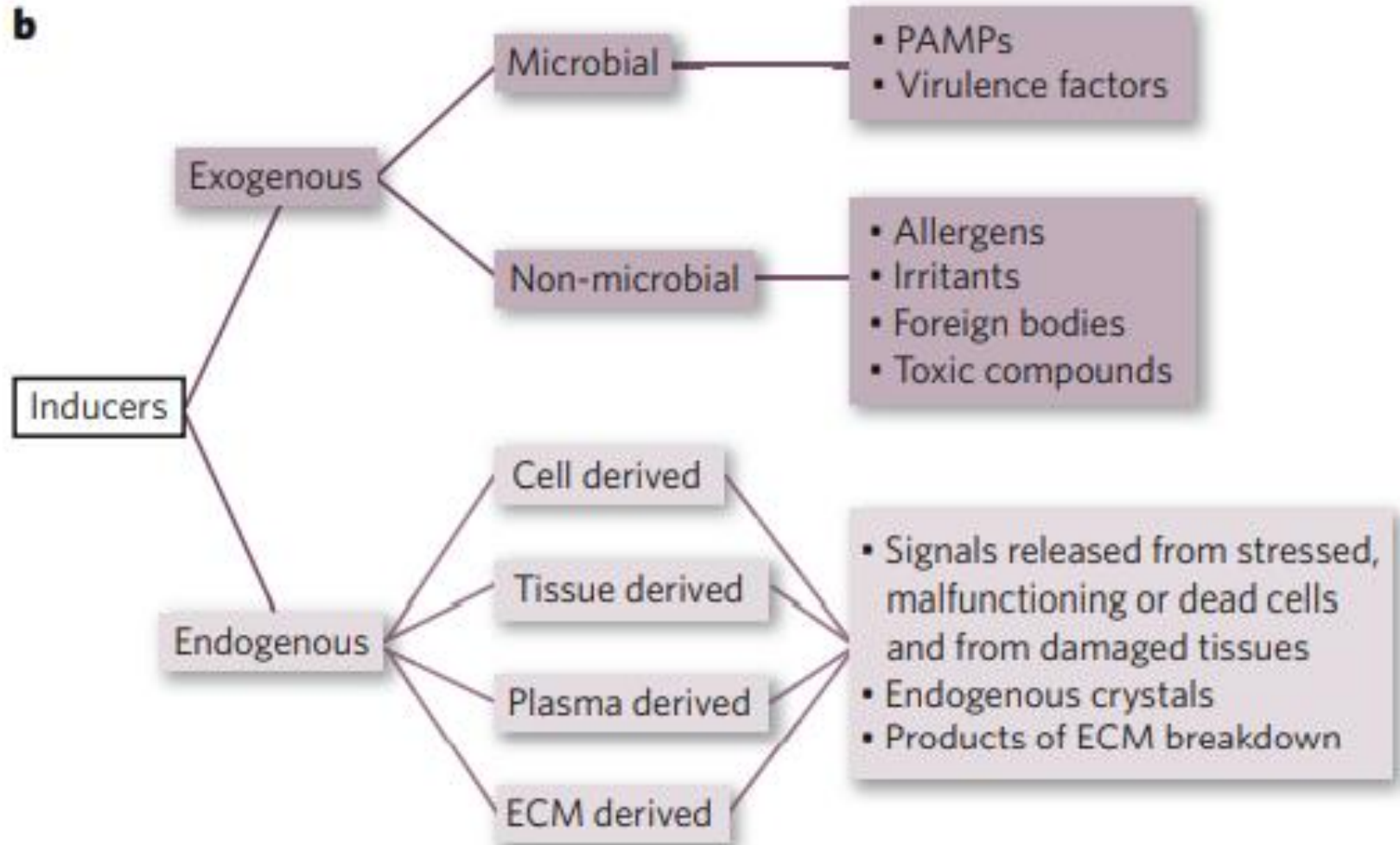


The inflammatory pathway involves several components

*Inducers, sensors, mediators, effectors*

**a** Inducers → Sensors → Mediators → Effectors

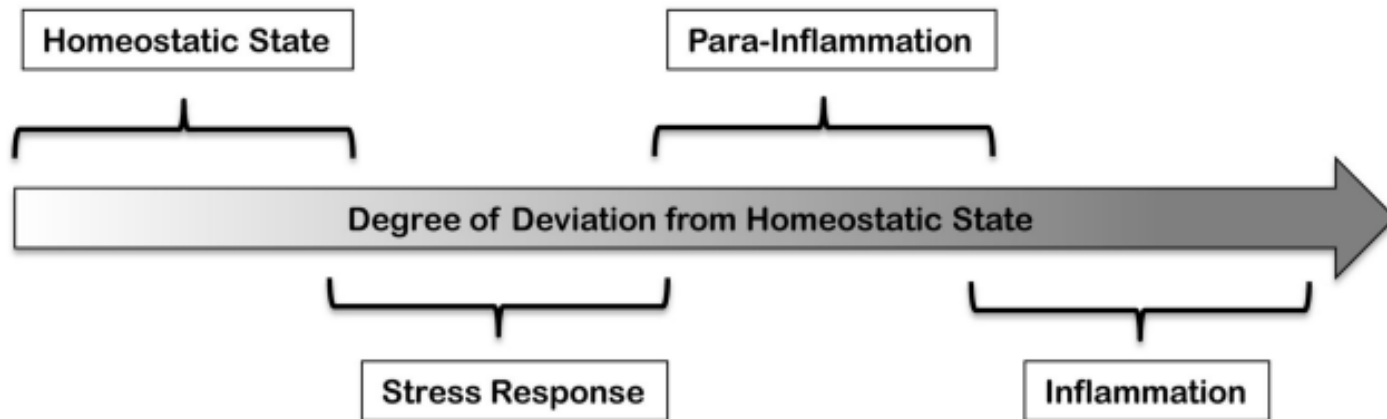
**b**



**Table 1 | Examples of inflammatory pathways**

Inducer	Sensor	Mediator	Effectors
Lipopolysaccharide	TLR4	TNF- $\alpha$ , IL-6 and PGE <sub>2</sub>	Endothelial cells, hepatocytes, leukocytes, the hypothalamus, and others
Allergens	IgE	Vasoactive amines	Endothelial cells and smooth muscle cells
Monosodium urate crystals and calcium pyrophosphate dihydrate crystals	NALP3	IL-1 $\beta$	Endothelial cells, hepatocytes, leukocytes, the hypothalamus, and others
Collagen	Hageman factor	Bradykinin	Endothelial cells and smooth muscle cells





**FIGURE 1. An Inflammatory Spectrum**

An inflammatory response is an extreme end of the spectrum that ranges from homeostatic state, to stress response, para-inflammation, and finally, inflammation.

# Origin and physiological roles of inflammation

Ruslan Medzhitov<sup>1</sup>

Inflammation underlies a wide variety of physiological and pathological processes. Although the pathological aspects of many types of inflammation are well appreciated, their physiological functions are mostly unknown. The classic instigators of inflammation — infection and tissue injury — are at one end of a large range of adverse conditions that induce inflammation, and they trigger the recruitment of leukocytes and plasma proteins to the affected tissue site. Tissue stress or malfunction similarly induces an adaptive response, which is referred to here as para-inflammation. This response relies mainly on tissue-resident macrophages and is intermediate between the basal homeostatic state and a classic inflammatory response. Para-inflammation is probably responsible for the chronic inflammatory conditions that are associated with modern human diseases.

Το χρόνιο stress στους ιστούς (λόγω αρτηριακής υπέρτασης, υποξίας, υπεργλυκαιμίας, υπερουριχαιμίας, αύξησης των ριζών, του οξυγόνου, εναπόθεσης λίπους) ενεργοποιεί τα μακροφάγα των ιστών προκαλώντας χαμηλής έντασης φλεγμονή χωρίς συσσώρευση λευκοκυττάρων και πρωτεϊνών πλάσματος (παραφλεγμονή)

# Inflammation is a tissue stress response

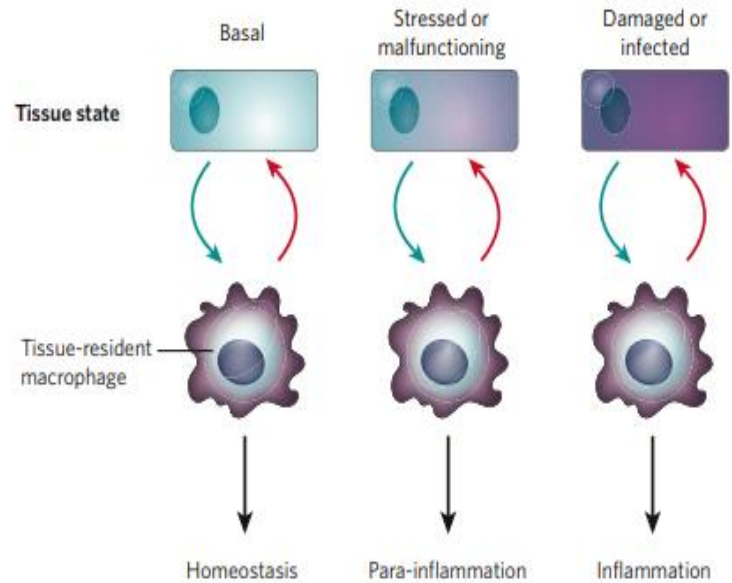
- Three levels of response:

- tissue stress response ( **low grade inflammation, para-inflammation**)
  - full blown organ ( **classical**) or systemic inflammatory response ( **septic shock**)

- Classical, clinical evident inflammation involves two types of signals.

- One reporting **injury** and the other **infection**.

- **Excessive tissue injury alone with extensive host cell necrosis** may be interpreted as accompanied by infection



# The Nosology of Inflammation in Humans

- ***Exogenous*** inflammation vs ***endogenous*** inflammation and associated diseases

## ***-Exogenous inflammation-associated diseases:***

- infections
- allergens
- toxic exposure: drugs, chemicals, pollution, **smoking**,
- nutrients: gluten, **cholesterol, glucose**

## ***-Endogenous inflammation: Auto-inflammation vs autoimmune inflammation***

- **Auto-inflammatory diseases:** Diseases of innate immunity
- **Autoimmune diseases:** Diseases of innate and adaptive immunity

# ΙΣΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

## Περίγραμμα

- Τι είναι και πως ενεργοποιείται?
- Ποια τα κύτταρα και τα μόρια?
- Ποία η κυτταρική αντίδραση στο stress και πως αυτή επηρεάζει τους ιστούς?
- Ποια η παθοφυσιολογία και η σημασία τους για τη νοσηρότητα και συνοσηρότητα στα ρευματικά νοσήματα?

## Κύρια Σημεία

- Καταστροφή της εξωκυτάριας θεμελίου ουσίας ιστών (ECM) από πρωτεάσες
- Οι πρωτεάσες παράγονται ως προδρομικά μόρια και όταν ενεργοποιούνται αποκόπτουν μέρος τους και ελευθερώνοντας το ενεργό μόριο
- Πολλά κύτταρα παράγουν μεταλοπρωτεϊνάσες όταν ενεργοποιούνται από προφλεγμονώδεις κυταροκίνες (χονδροκύτταρα, οστεοπλάστες, οστεοκλάστες, ινοβλάστες, υμενοκύτταρα)
- Καταστροφή της ECM από τις πρωτεάσες
- Κυταροκίνες και αυξητικοί παράγοντες αυξάνουν την αποδόμηση και μειώνουν τη σύνθεση ECM (IL-1, TNF $\alpha$ , IL-17)
- Μερικοί αυξητικοί παράγοντες αυξάνουν τη παραγωγή ECM και διεγείρουν τη παραγωγή αναστολέων των πρωτεασών (TGF- $\beta$ , IGF-1, BMP, OPG)