

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Διαπανεπιστημιακά Μαθήματα Ρευματολογίας 2022

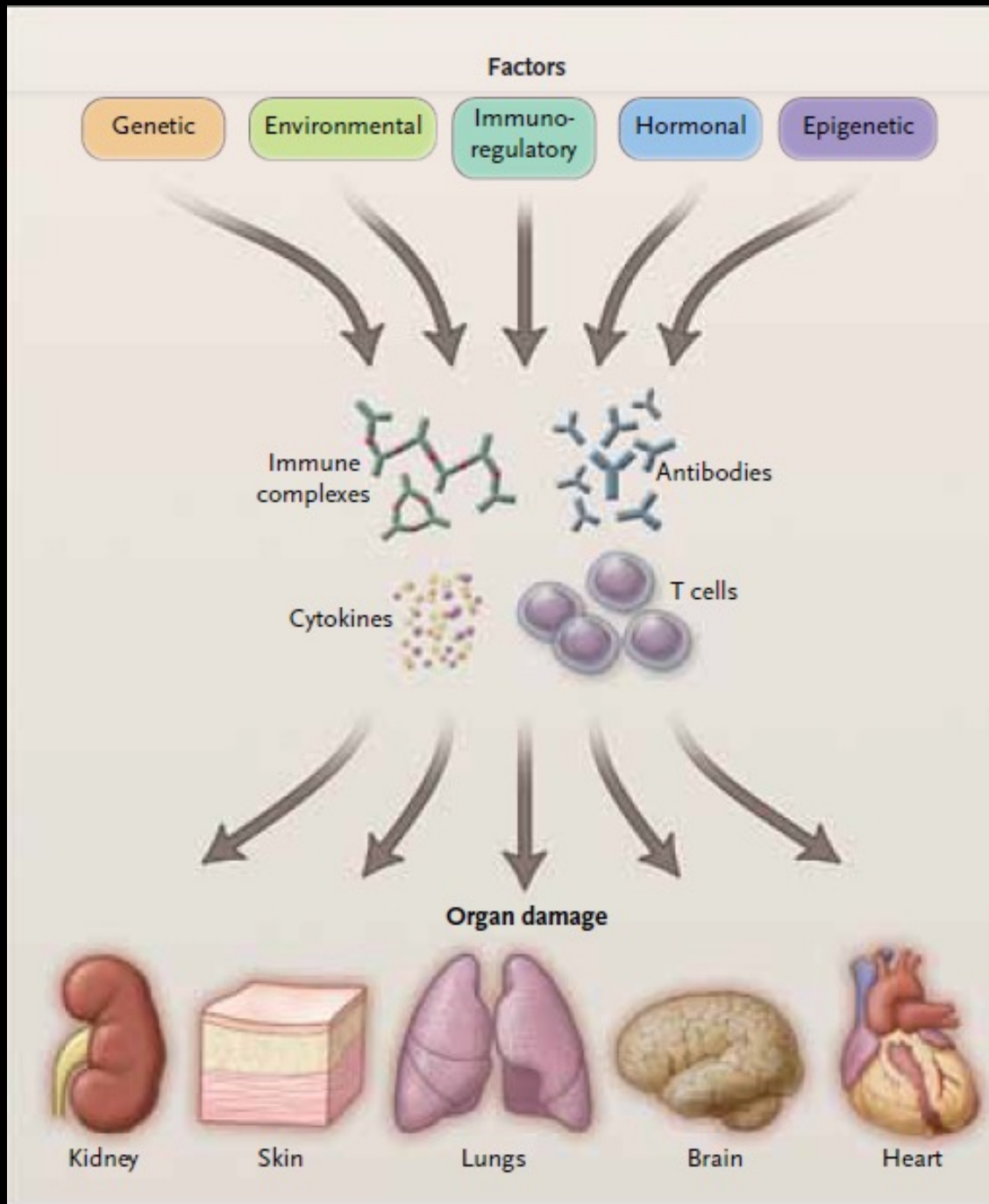
Σταμάτης – Νίκος Λιόσης

Καθηγητής

Πανεπιστήμιο Πατρών

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) αποτελεί το πρότυπο συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα στον άνθρωπο.

- **Εμφανίζεται με μια ποικιλία εκδηλώσεων από διάφορα οργανικά συστήματα.**
- **Παράλληλα χαρακτηρίζεται από μια άνευ προηγουμένου ποικιλία αυτοαντισωμάτων έναντι πυρηνικών, κυτταροπλασματικών, μεμβρανικών και διαλυτών ουσιών.**



ΣΕΛ Παθογένεια

Tsokos GC: NEJM 2011

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Ορμονικοί Παράγοντες

ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ

Ο ΣΕΛ είναι νόσος των νεαρών γυναικών που βρίσκονται στην αναπαραγωγική ηλικία (Γυν./Ανδρ. = 10 / 1).

Στις μικρότερες (παιδιατρικές) και στις οψιμότερες ηλικίες: Θ/Α = 2 / 1.

Η αυτοανοσία είναι συχνότερη στα θήλεα
Τα οιστρογόνα αυξάνουν την ανοσολογική απόκριση

Τα ανδρογόνα καταστέλλουν την ανοσολογική απόκριση

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Γενετικοί Παράγοντες (1)

- Πολυάριθμες μελέτες
- Αντικρουόμενα αποτελέσματα.
- Για πολύ λίγα γονίδια υπάρχει κοινή αποδοχή ότι συσχετίζονται με τον ΣΕΛ.

***TLR7* gain-of-function genetic variation causes human lupus**

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04642-z>

Received: 20 January 2021

Accepted: 10 March 2022

Published online: 27 April 2022

Open access



Check for updates

Grant J. Brown¹, Pablo F. Cañete^{1,28}, Hao Wang^{1,28}, Arti Medhavy¹, Josiah Bones², Jonathan A. Roco¹, Yuke He³, Yuting Qin³, Jean Cappello¹, Julia I. Ellyard¹, Katharine Bassett¹, Qian Shen¹, Gaetan Burgio¹, Yaoyuan Zhang¹, Cynthia Turnbull¹, Xiangpeng Meng¹, Phil Wu¹, Eun Cho¹, Lisa A. Miosge¹, T. Daniel Andrews¹, Matt A. Field^{1,4}, Denis Tvorogov⁵, Angel F. Lopez⁵, Jeffrey J. Babon⁶, Cristina Aparicio López⁷, África González-Murillo^{8,9}, Daniel Clemente Garulo¹⁰, Virginia Pascual¹¹, Tess Levy^{12,13}, Eric J. Mallack¹⁴, Daniel G. Calame^{15,16,17}, Timothy Lotze^{15,16}, James R. Lupski^{16,17,18,19}, Huihua Ding^{3,20}, Tomalika R. Ullah^{21,22}, Giles D. Walters²³, Mark E. Koina²⁴, Matthew C. Cook¹, Nan Shen^{3,20,25}, Carmen de Lucas Collantes^{7,26}, Ben Corry², Michael P. Gantier^{20,21}, Vicki Athanasopoulos^{1,29} & Carola G. Vinuesa^{1,5,27,29} ✉

TLR7 is a sensor of viral RNA

- 7yr old girl
- Aggressive SLE
- **De novo Mutation**

**Refractory immune thrombocytopenia
Inflammatory arthritis
CNS involvement (chorea)
Constitutional
Renal involvement
ANA & Low C**

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Γενετικοί Παράγοντες (2)

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

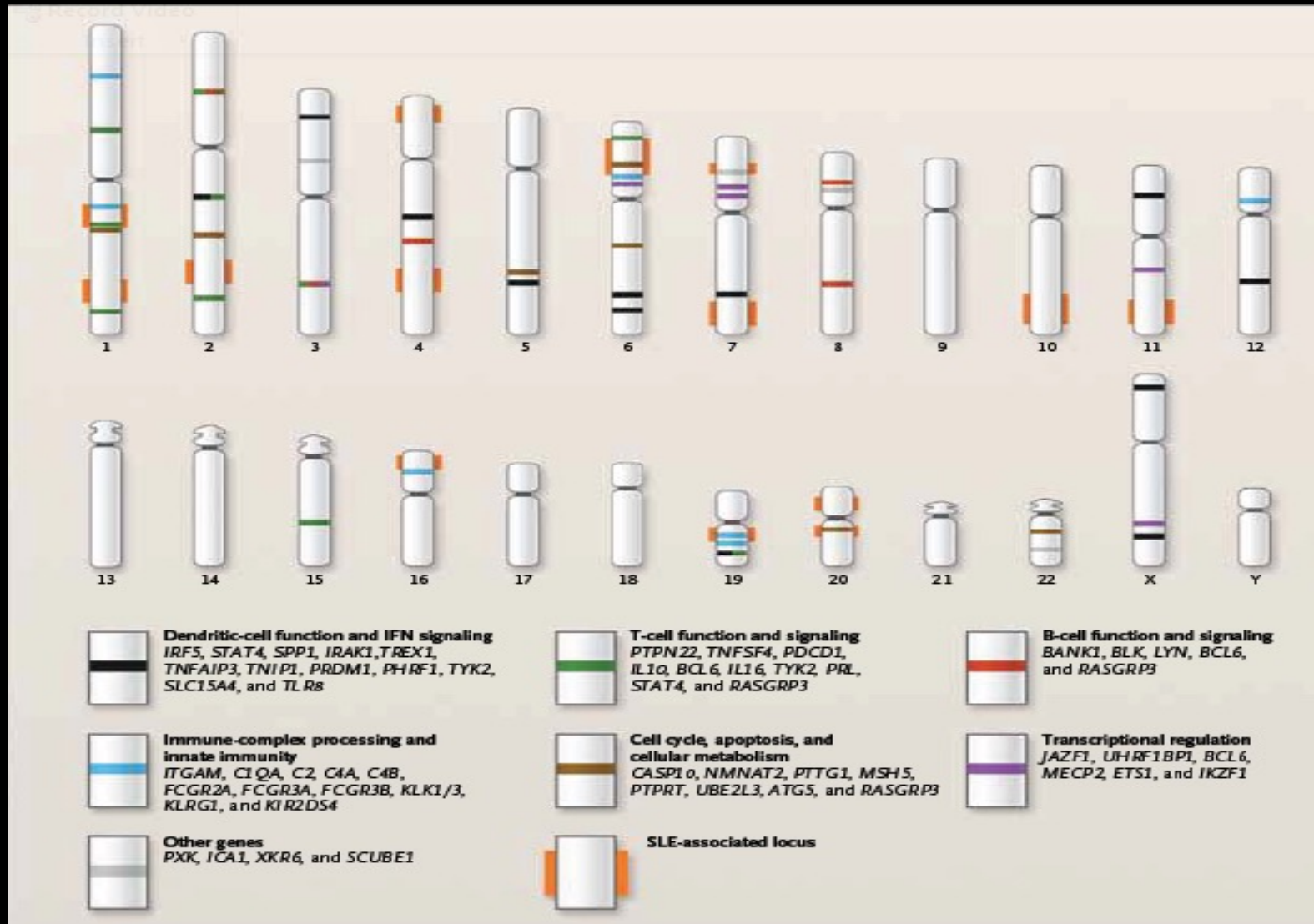
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Γενετικοί Παράγοντες (3)

- ΜHC-II DR2, DR3
- Υποδοχείς για το Fc της IgG
- Κλάσματα του συμπληρώματος
- Άλλα:
- MBL, CRP, TNF α , IFN- α

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Γενετικοί Παράγοντες (3)



ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

- Φυσικοί παράγοντες
- Βαρέα μέταλλα
- Λοιμώδεις παράγοντες
- Διαιτητικοί παράγοντες
- **Φάρμακα** (προκαϊναμίδη, υδραλαζίνη...).

Τα φάρμακα αυτά προκαλούν υπο-μεθυλίωση του DNA → ανώμαλη έκφραση γονιδίων που επιδρούν στην έκφραση του ΣΕΛ.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Διαταραχές της ανοσολογικής απόκρισης και της ρύθμισής της

- Αυτοαντισώματα
- Μειωμένη κάθαρση αποπτωτικών σωμάτων
- Διαταραχές των T- και B-λεμφοκυττάρων
- Interferon signature

ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

“Φυσιολογική” vs. “Παθολογική”

**Περίπου 5% του γενικού
πληθυσμού πάσχει από κάποιο(α)
αυτοάνοσο νόσημα**

**Σε πολλά από αυτά (αλλά ΟΧΙ σε όλα) υπάρχουν και
χαρακτηριστικά αυτοαντισώματα....**

ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

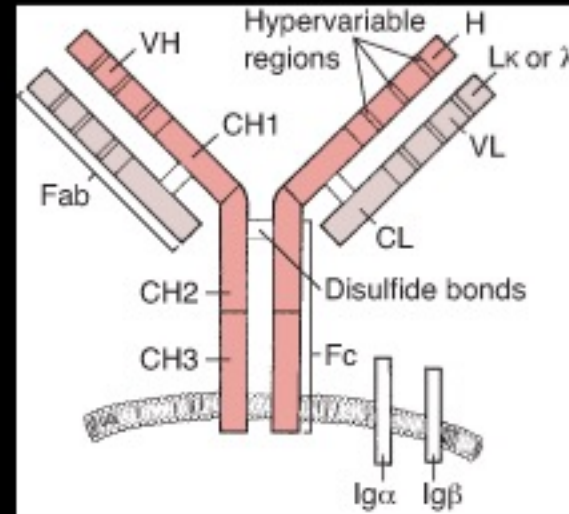
**Διαταραχές στην ανοσολογική ανοχή
του Β κυττάρου
(Tolerance)**

Εξειδικευμένα κύτταρα Περιβαλλοντικά ερεθίσματα Εξειδικευμένοι υποδοχείς

Φως



Αντιγόνο



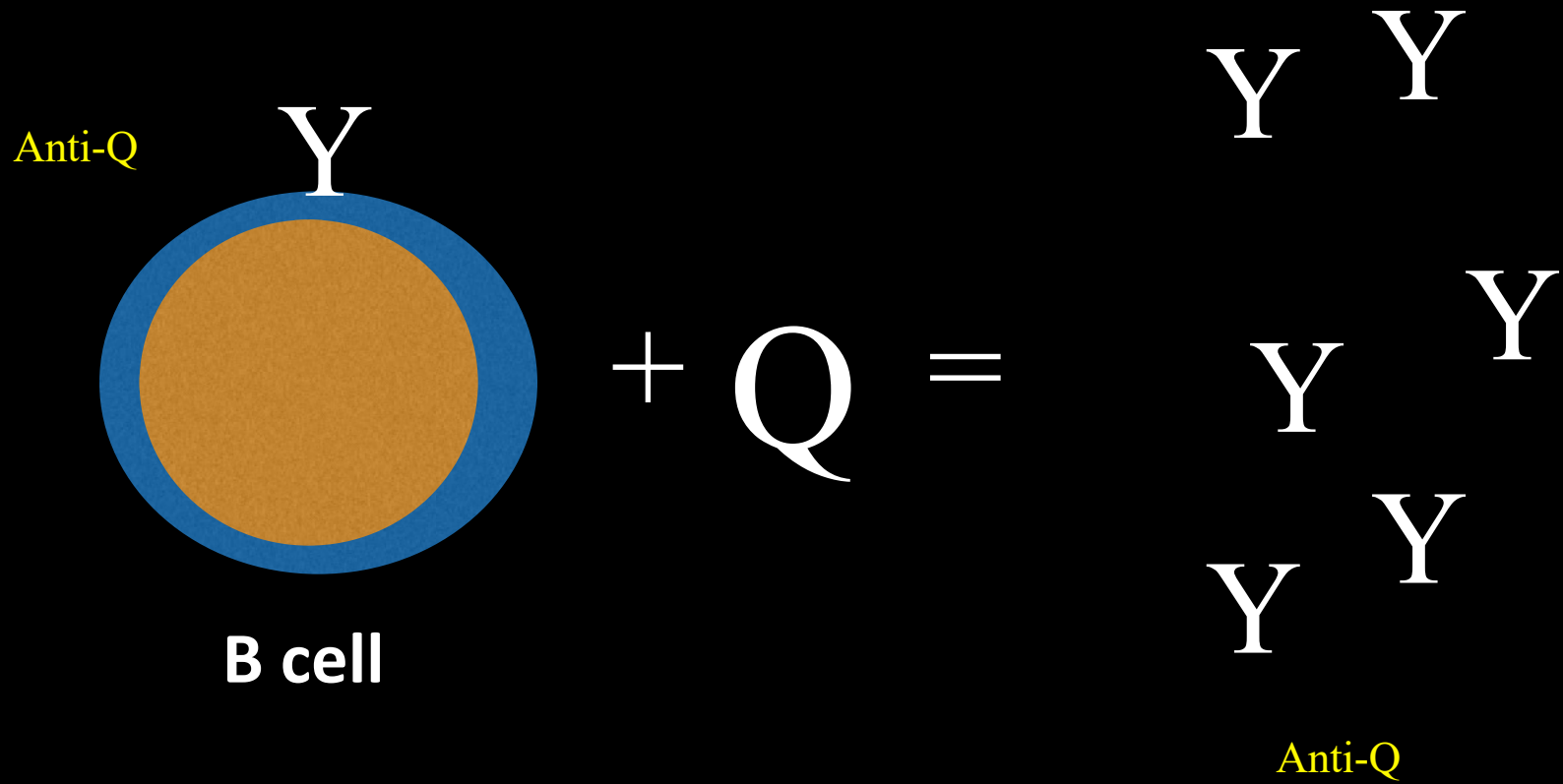
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Τα λεμφοκύτταρα είναι εξειδικευμένα κύτταρα.

Αλληλεπιδρούν με το «περιβάλλον» μέσω εξειδικευμένων επιφανειακών υποδοχέων.

Η πιο σημαντική λειτουργία: αναγνώριση του «αντιγόνου» μέσω του επιφανειακού αντιγονικού τους υποδοχέα

Για αρχάριους...



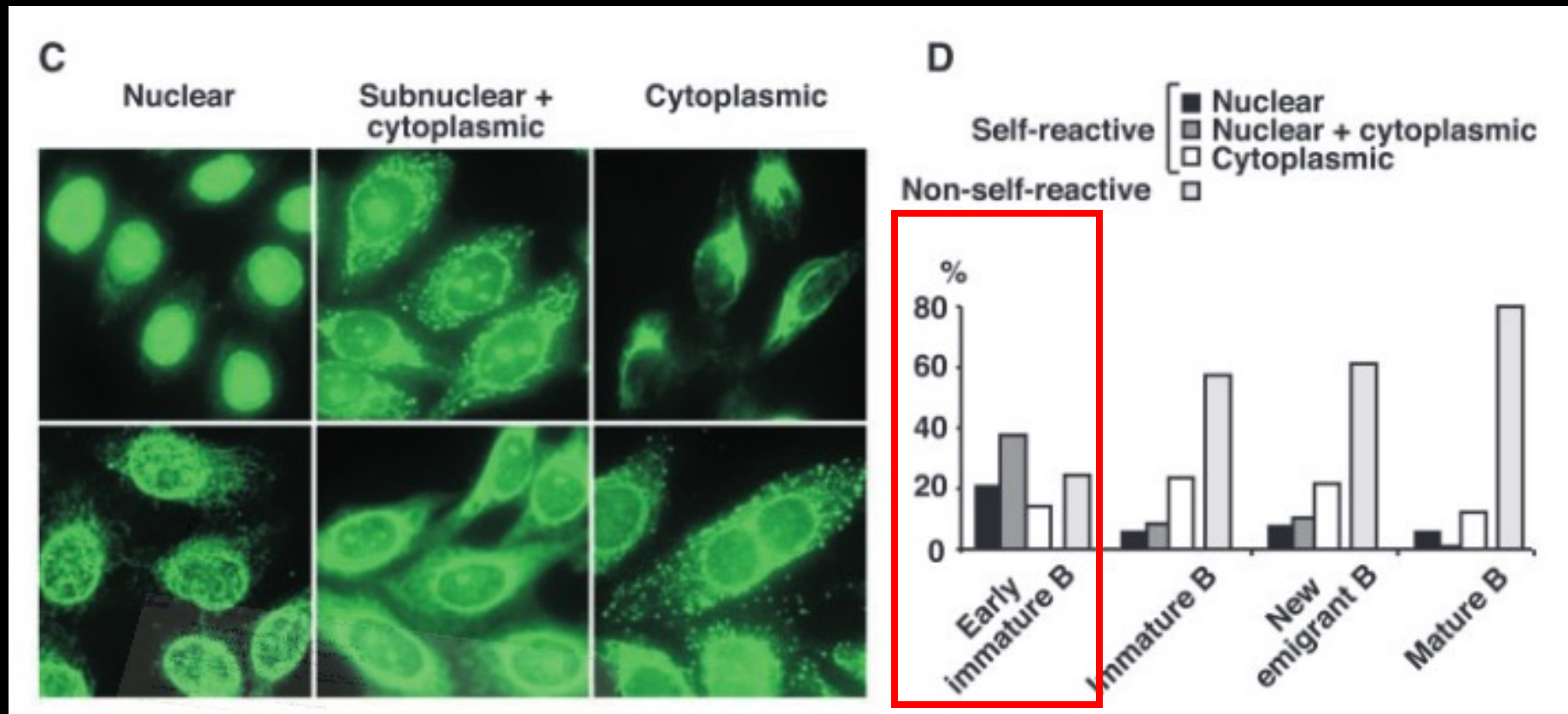
Φυσιολογική ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

- Τα φυσιολογικά Β λεμφοκύτταρα αναπτύσσονται και ωριμάζουν μέσα στα λεμφικά όργανα.
- Στα φυσιολογικά λεμφικά όργανα υπάρχει μια ΘΑΛΑΣΣΑ από ΑΥΤΟΑΝΤΙΓΟΝΑ
- ΕΠΟΜΕΝΩΣ: ΑΥΤΟΑΝΤΙΓΟΝΑ βλέπουν, ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ θα πρέπει να παράγουν !!!

Predominant Autoantibody Production by Early Human B Cell Precursors

Hedda Wardemann,¹ Sergey Yurasov,^{1,3} Anne Schaefer,¹
James W. Young,⁴ Eric Meffre,^{1,5*} Michel C. Nussenzweig^{1,2*}

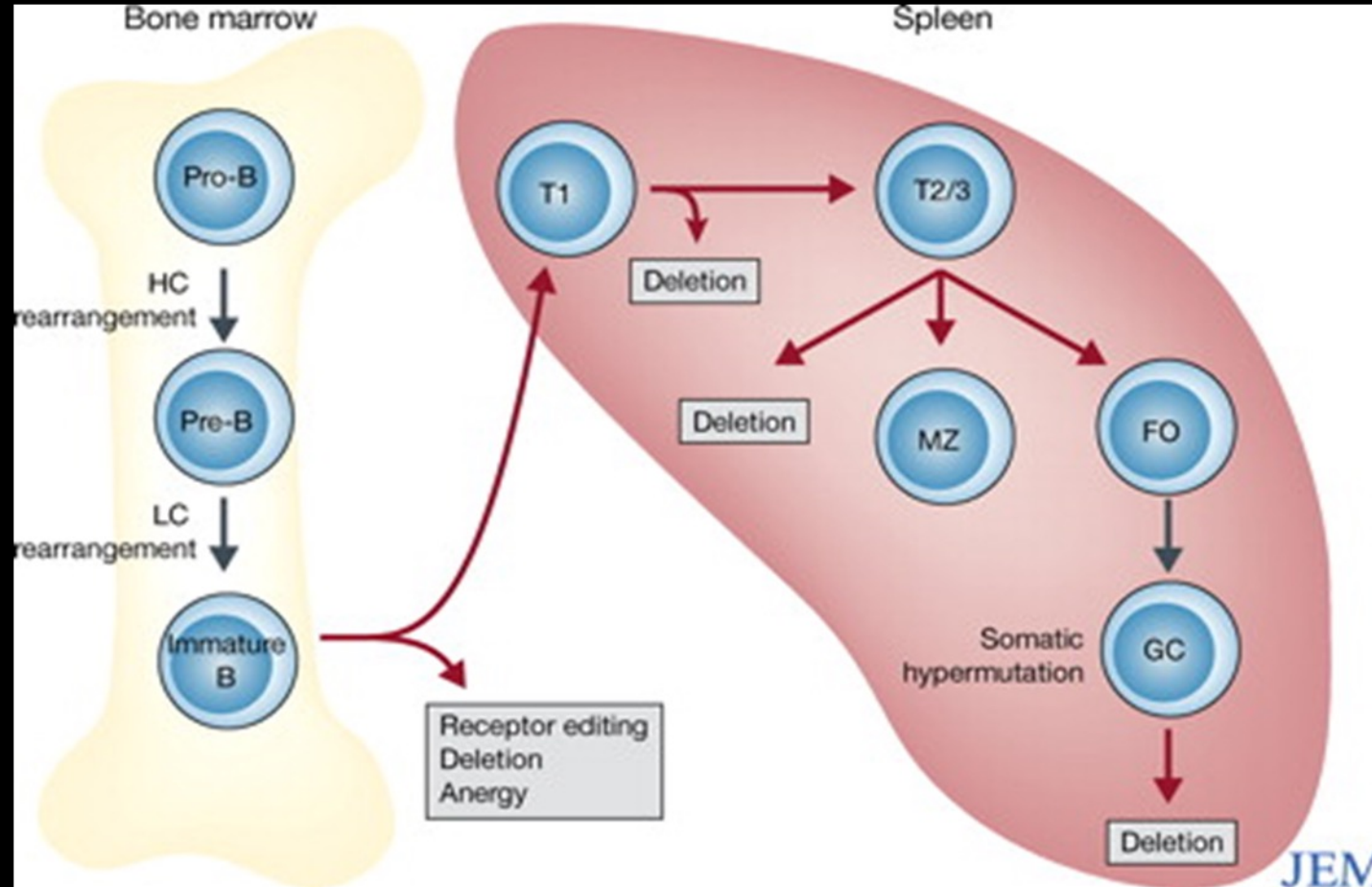
50-75% των Ab που παράγουν τα «early immature B cells» είναι αυτοαντισώματα



Όλα τα άωρα (και αυτοδραστικά) Β κύτταρα πρέπει να περάσουν από 2 checkpoints



Οντογένεση των Β λεμφοκυττάρων: Tolerance Checkpoints



B cells in SLE:

Dysfunctional tolerance checkpoints

- 1^o checkpoint: Μέσα στον Μυελό. Newly emigrant B cells (CD19⁺CD10⁺IgM⁺CD27⁻).
- Normals: 40.7% autoreactive.
- 2^o checkpoint: Στα δευτερογενή λεμφικά όργανα. Mature naïve B cells (CD19⁺CD10⁻IgM⁺CD27⁻).

- Τελικά: 5-20% των normal mature naïve = αυτοδραστικά
- 25-50% των lupus mature naïve = αυτοδραστικά

Φαίνεται ότι το πρόβλημα είναι «intrinsic», δηλ. genetic

- GWAS
- **PTPN22 (SLE, T1D, RA)**

PTPN22

- Protein-tyrosine phosphatase
- Ελαττώνει τη μετάδοση του ενδοκυττάρριου σήματος από τον TCR (και ίσως από τον BCR)
- **Αλληλόμορφο R620W**
- “Gain-of-function” allele

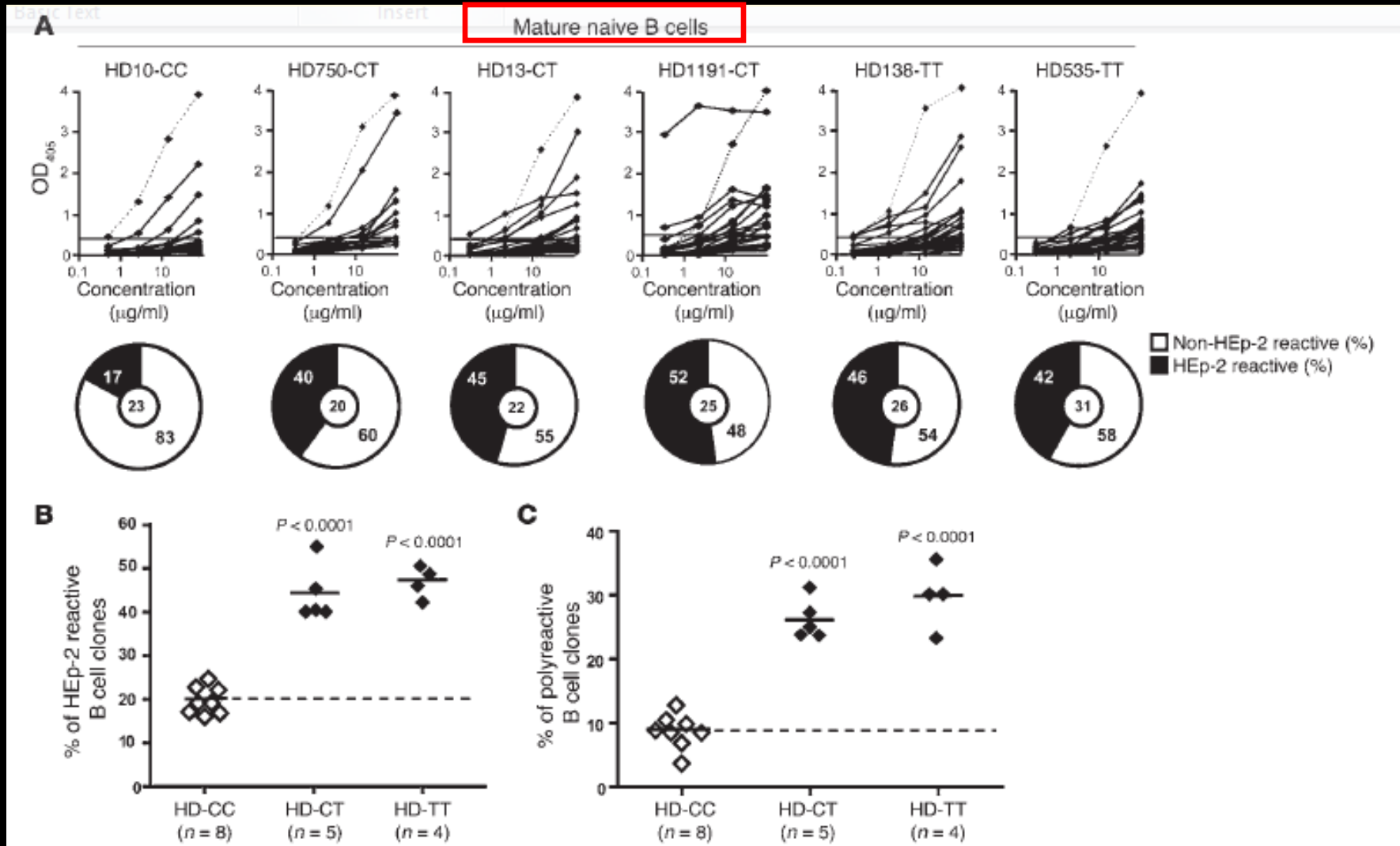
- Ανιχνεύεται στα GWAS για ΣΕΛ, RA, T1D.

The *PTPN22* allele encoding an R620W variant interferes with the removal of developing autoreactive B cells in humans

Laurence Menard,¹ David Saadoun,¹ Isabelle Isnardi,¹ Yen-Shing Ng,¹ Greta Meyers,¹ Christopher Massad,¹ Christina Price,¹ Clara Abraham,² Roja Motaghedi,³ Jane H. Buckner,⁴ Peter K. Gregersen,⁵ and Eric Meffre¹

¹Department of Immunobiology and ²Department of Medicine, Section of Digestive Diseases, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA. ³Department of Pediatrics, Weill Medical College of Cornell University, New York, New York, USA. ⁴Translational Research Program, Benaroya Research Institute, Seattle, Washington, USA. ⁵Robert S. Boas Center for Genomics and Human Genetics, The Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, New York, USA.

Και μόνο 1 δόση του PTPN22 R620W αρκεί για να καταρρίψει την ανοσολογική ανοχή

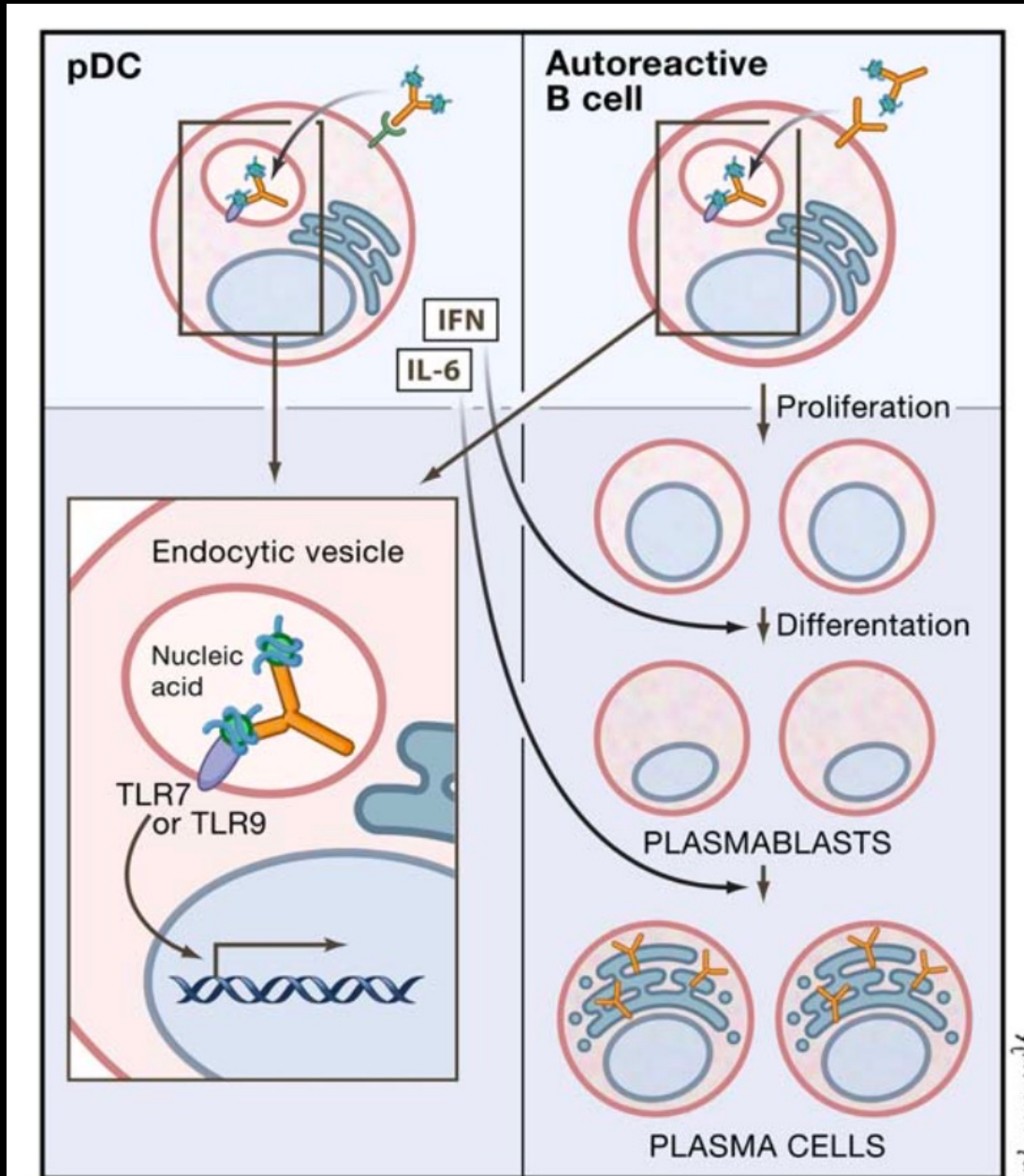


Επομένως:

- Αυτοαντιδραστικά λεμφοκύτταρα υπάρχουν πολλά.
- Αλλά, ΠΩΣ αυτά τελικά παράγουν αυτοAb?

• **IFN α**

Η IFNα παράγεται κυρίως από τα pDC

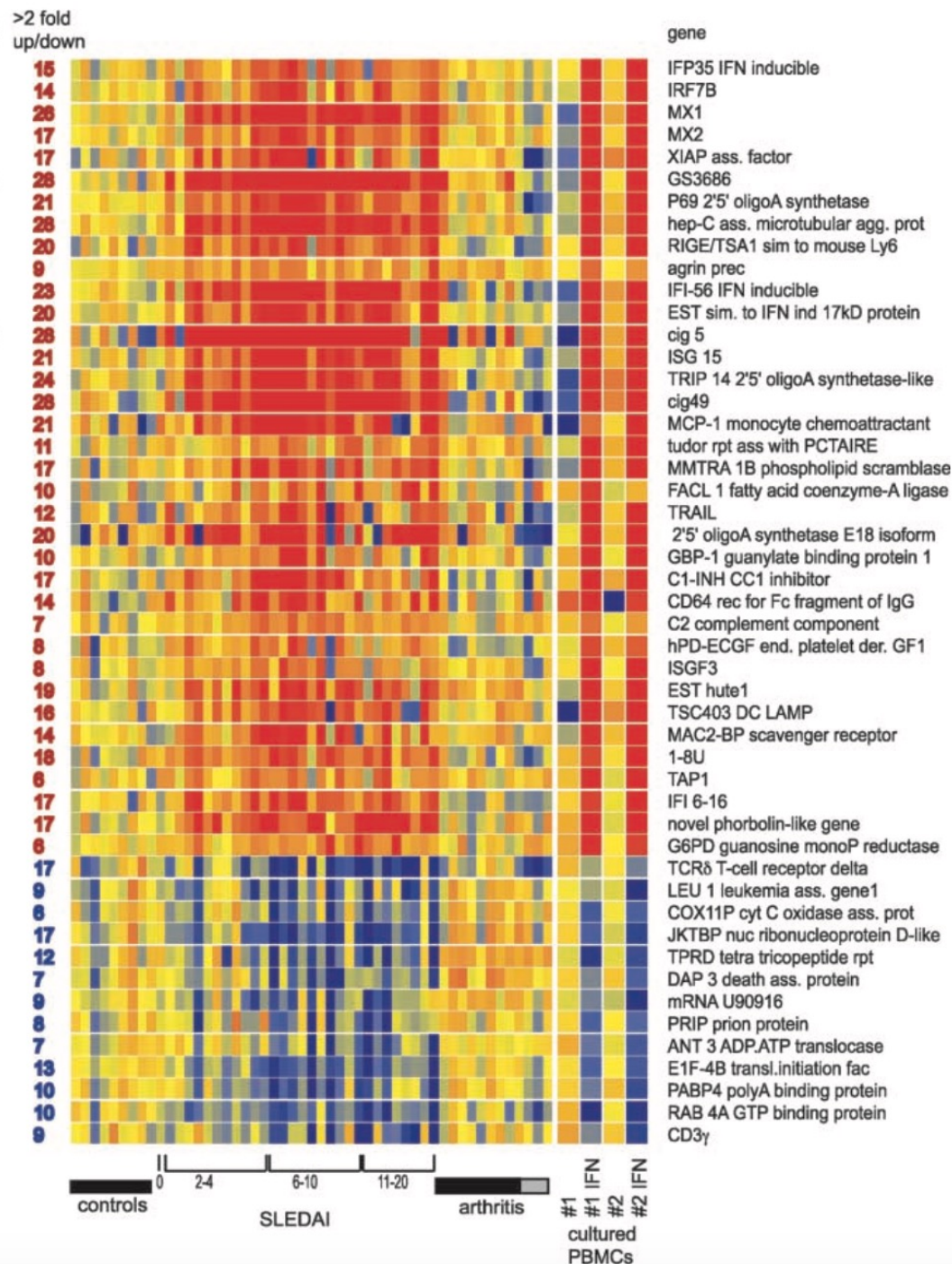


*Banchereau J & Pascual V.
Immunity 2006; 25:383*

Normal pDC vs. Lupus pDC

- Φυσιολογικά, τα pDC διεγχειρόμενα (ιοί) παράγουν πολύ IFNα για μερικές ώρες.
- Ακολούθως, εκκρίνουν TNFα.
- ★ Ο TNFα καταστέλλει αυτοκρινώς την IFNα.

• pDC in SLE: Υπερπαραγωγή IFNα χωρίς αλλαγή σε TNFα



**ΜΟΝΟ σε ασθενείς με ΣΕΛ:
ΙΣΧΥΡΗ υπερέκφραση 15
γονιδίων**

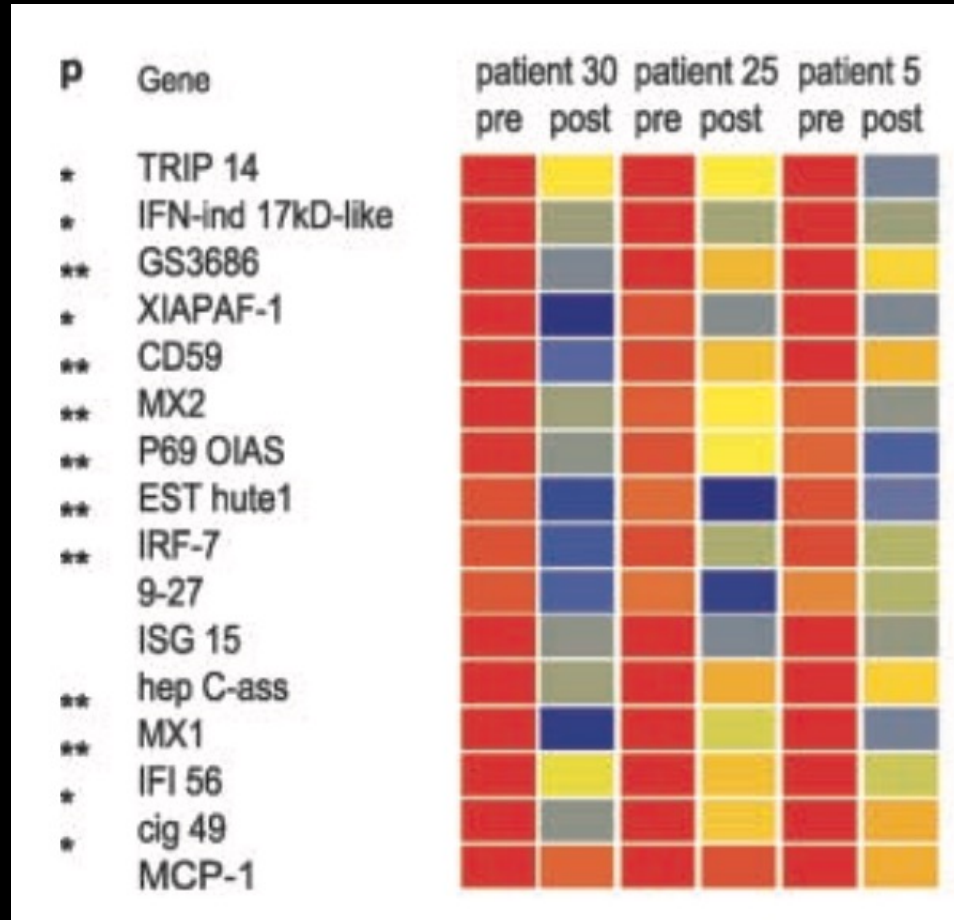
**14/15 γονίδια είναι στόχοι της
IFN**

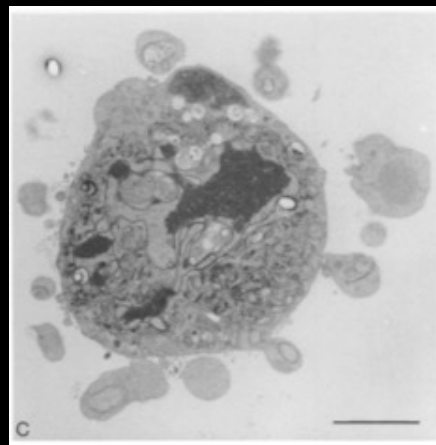
ΠΕΡΙΣΣΕΙΑ IFN

- Ιογενής λοίμωξη: Περίσσεια ιντερφερόνης
- Ασθενείς με ΣΕΛ: Περίσσεια ιντερφερόνης

• **Δεκάδες IFN-induced genes: ΚΟΙΝΑ !!!**

IV ώσεις SoluMedrol για 3 μέρες ΕΞΑΦΑΝΙΣΑΝ την επίδραση της IFN

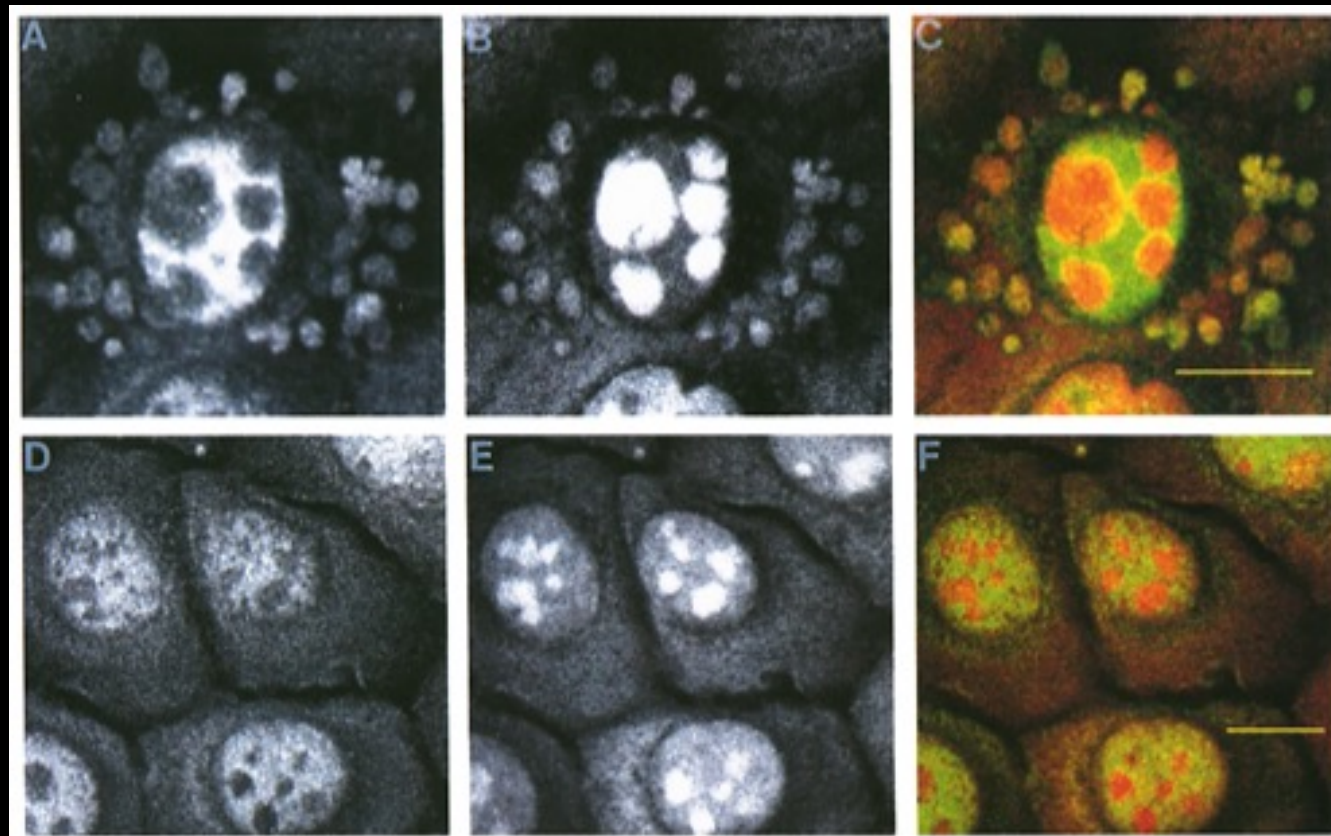




Autoantigens Targeted in Systemic Lupus Erythematosus Are Clustered in Two Populations of Surface Structures on Apoptotic Keratinocytes

By Livia A. Casciola-Rosen,* Grant Anhalt,* and Antony Rosen†

*From the Departments of *Dermatology, and †Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland 21205*

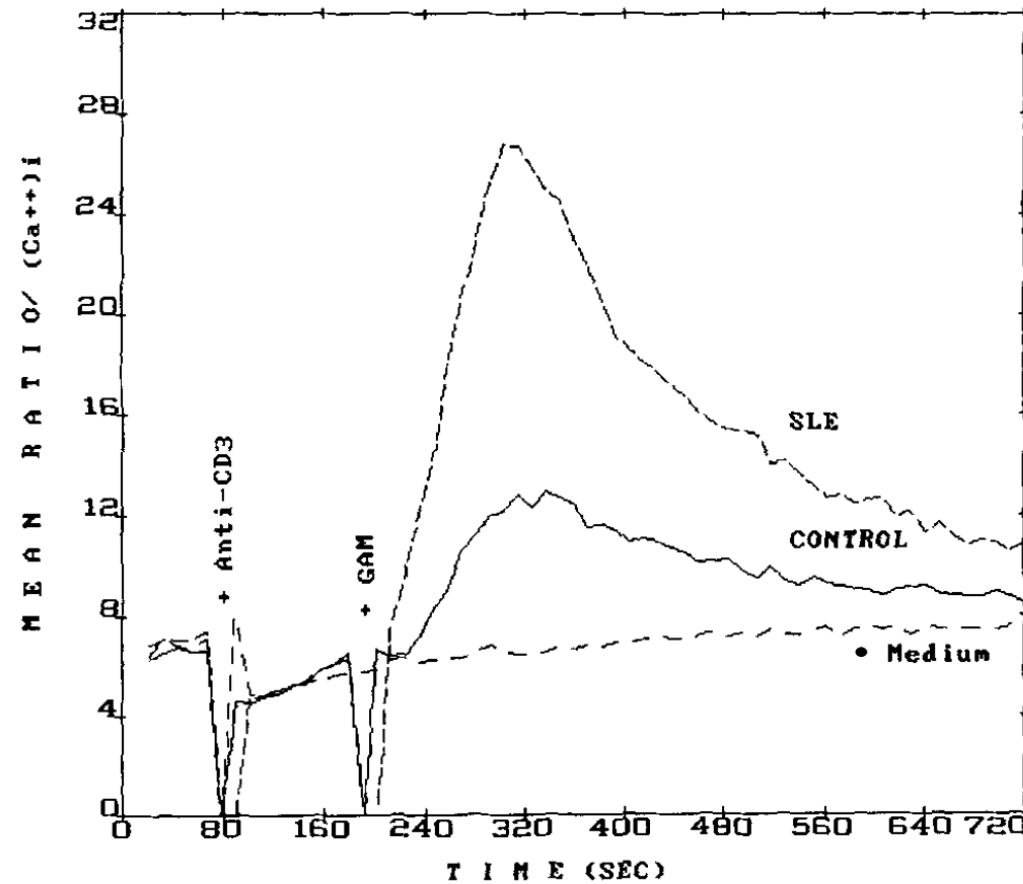


J. Exp. Med. © The Rockefeller University Press
Volume 179 April 1994 1317-1330

TCR/CD3 complex-mediated signal transduction pathway in T cells and T cell lines from patients with systemic lupus erythematosus.

D Vassilopoulos, B Kovacs and G C Tsokos

J Immunol 1995; 155:2269-2281; ;

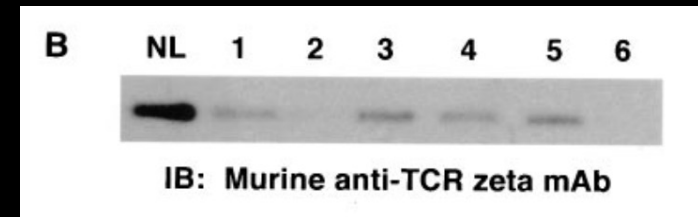
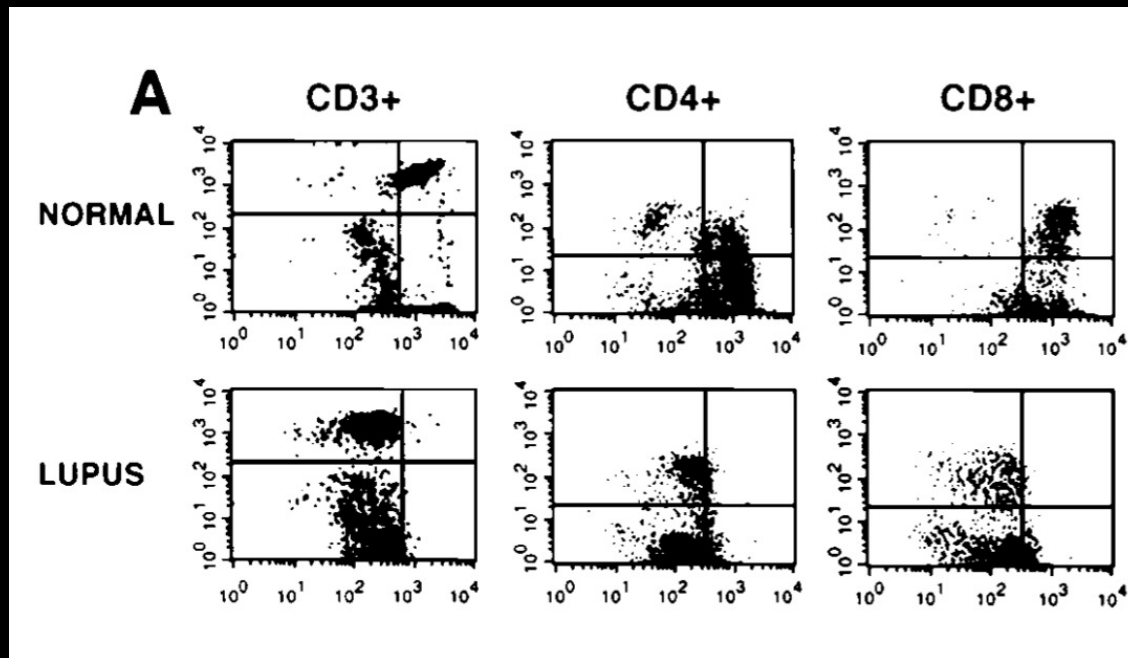


Altered Pattern of TCR/CD3-mediated Protein-tyrosyl Phosphorylation in T Cells from Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Deficient Expression of the T Cell Receptor Zeta Chain

Stamatis-Nick C. Liossis,** Xuan Z. Ding,* Greg J. Dennis,[§] and George C. Tsokos**

*Department of Clinical Physiology, Walter Reed Army Institute of Research, Washington, DC 20307-5100; ‡Department of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland 20814; and §Rheumatology Service, Walter Reed Army Medical Center, Washington, DC 20307



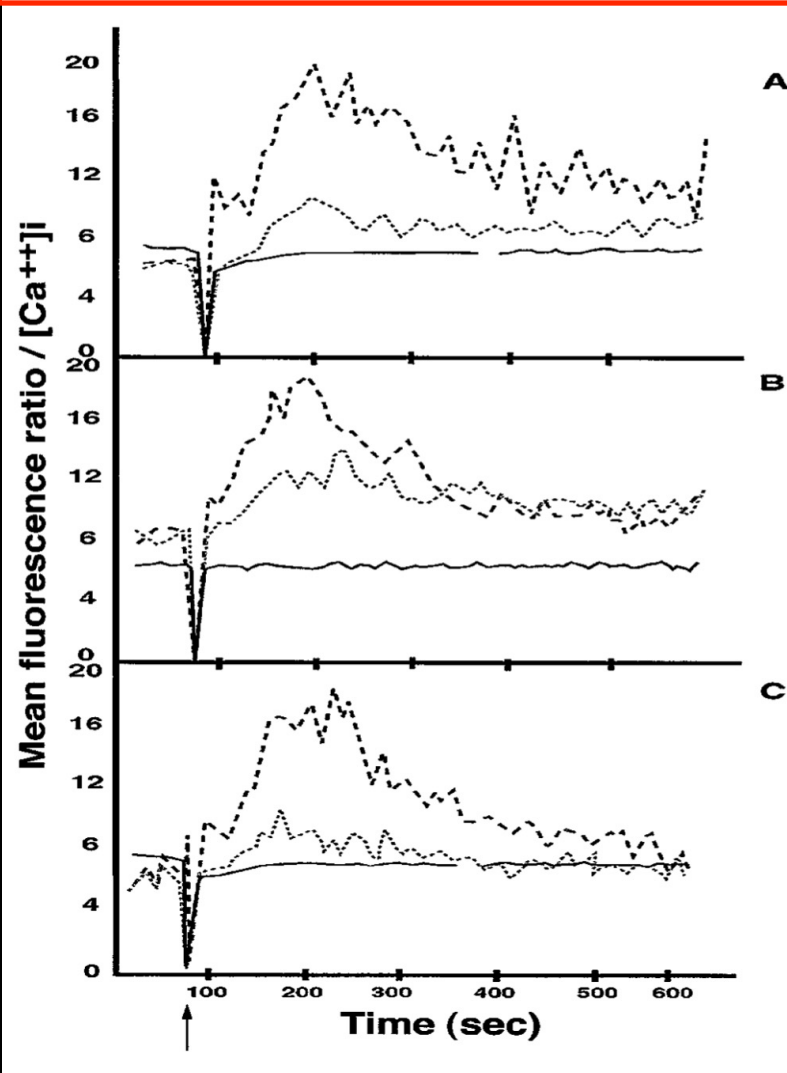
T CELLS IN SLE

- Χαμηλός ουδός διέγερσης
- Εν τούτοις: ανεπαρκής παραγωγή IL-2 (κακή απόκριση σε λοιμώξεις, μειωμένη παραγωγή Treg)
- Στρέφονται προς την παραγωγή IL17 (φλεγμονή, Th17 T cells σε βιοψίες νεφρού, προσέλκυση ουδετεροφίλων [too bad!!]).

B Cells from Patients with Systemic Lupus Erythematosus Display Abnormal Antigen Receptor-mediated Early Signal Transduction Events

Stamatis-Nick C. Liossis,* Birgit Kovacs,* Greg Dennis,‡ Gary M. Kammer,§ and George C. Tsokos*‡

*Department of Clinical Physiology, Walter Reed Army Institute of Research, Washington, DC 20307-5100; ‡Departments of Clinical Investigation and Medicine, Walter Reed Army Medical Center, Washington, DC 20307-5001; and §Department of Medicine, Bowman Gray School of Medicine, Wake Forest University, Winston-Salem, North Carolina 27157-1058



J. Clin. Invest.

© The American Society for Clinical Investigation, Inc.

0021-9738/96/12/2549/09 \$2.00

Volume 98, Number 11, December 1996, 2549-2557

The Lupus B cell

- Σε μεγάλο ποσοστό (έως 50%) αυτοδραστικά.
- Χαμηλός ουδός διέγερσης.
- Λαμβάνουν βοήθεια από αυτοδραστικά T cells
- Μετατρέπονται εύκολα σε πλασμαβλάστες και πλασματοκύτταρα.

- Παράγουν “ντουζίνες” απο αυτοAb.

Age-associated B cells (ABC)

- Expression of CD11c
- Expression of the transcription factor T-bet
- Triggering via BCR, IFN γ R, TLR7 induces HIGH LEVELS of T-bet (!!!!)

Role of ABC

- **ABC appear in autoimmunity (human & murine)**
- **ABC produce HIGH AMOUNTS of AutoAb**
- **ABC are VERY POTENT APC**

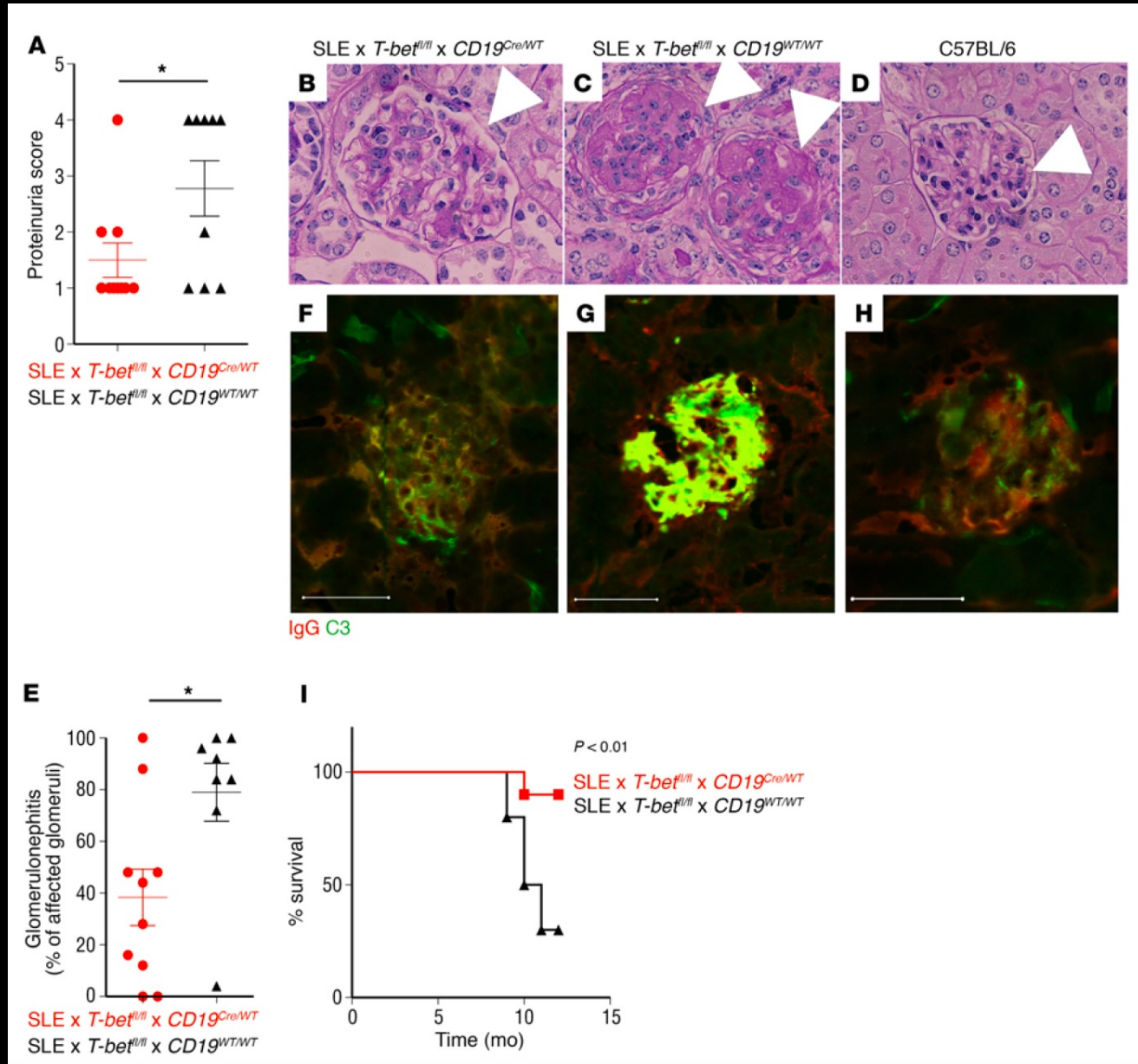
T-bet expressing B cells

- **Increased numbers in patients with SLE (vs. controls)**
- Increased numbers in patients with active Crohn's
- Increased numbers in patients with MS
- Increased numbers in patients with celiac disease

B cells expressing the transcription factor T-bet drive lupus-like autoimmunity

Kira Rubtsova,^{1,2} Anatoly V. Rubtsov,^{1,2} Joshua M. Thurman,³ Johanna M. Mennona,² John W. Kappler,^{1,2,4,5}
and Philippa Marrack^{1,2,5,6}

SLE mice with Tbet-deficient B cells: attenuated autoimmunity






ARTICLE

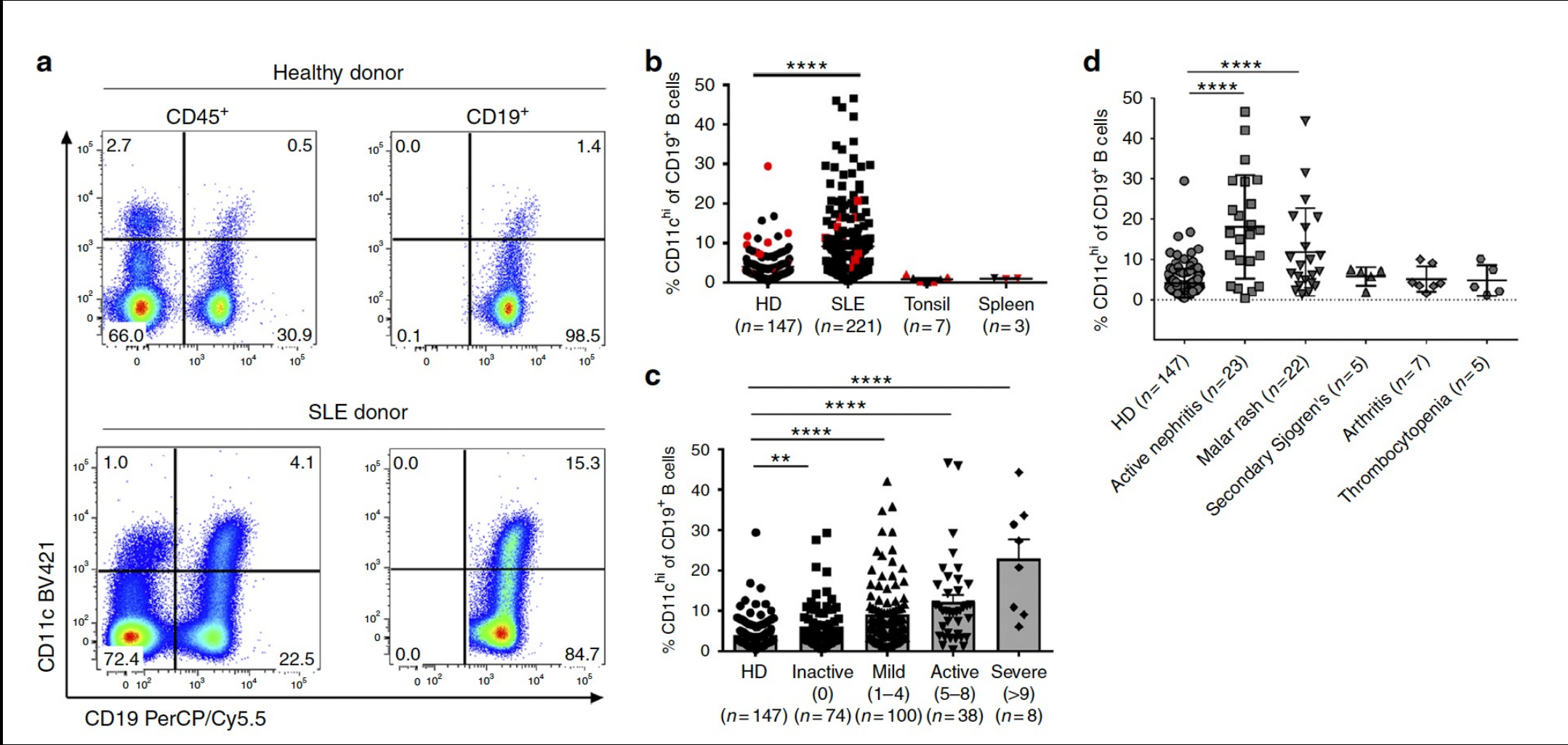
DOI: [10.1038/s41467-018-03750-7](https://doi.org/10.1038/s41467-018-03750-7)

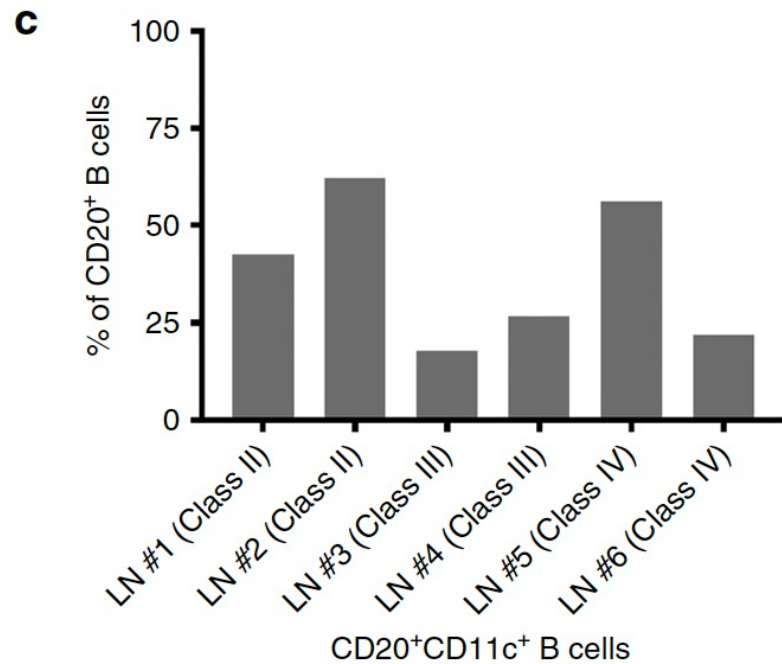
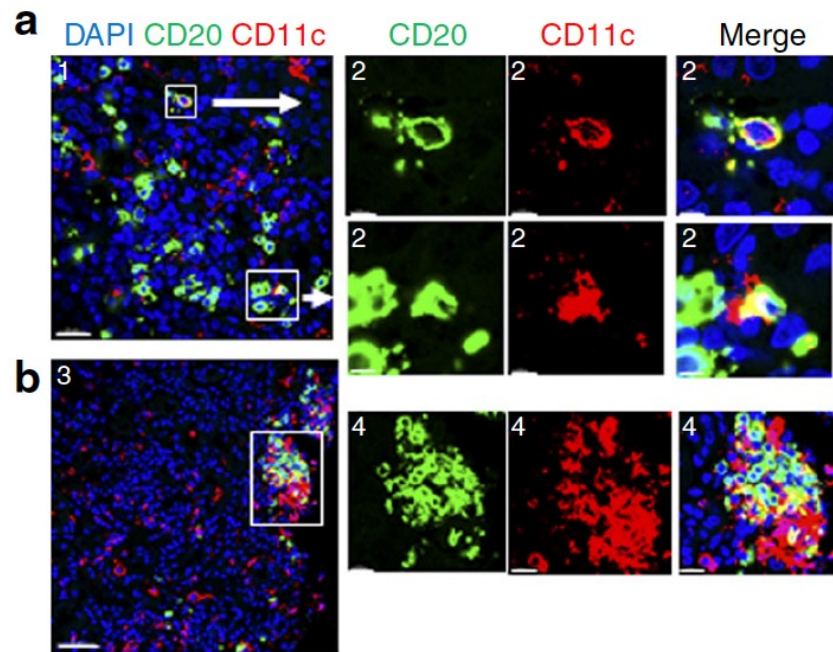
OPEN

IL-21 drives expansion and plasma cell differentiation of autoreactive CD11c^{hi}T-bet⁺ B cells in SLE

Shu Wang¹, Jingya Wang¹, Varsha Kumar¹, Jodi L. Karnell^{1,6}, Brian Naiman¹, Phillip S. Gross ¹, Saifur Rahman¹, Kamelia Zerrouki¹, Richard Hanna¹, Christopher Morehouse², Nicholas Holoweckyj², Hao Liu², Autoimmunity Molecular Medicine Team, Zerai Manna³, Raphaela Goldbach-Mansky⁴, Sarfaraz Hasni ³, Richard Siegel³, Miguel Sanjuan^{1,7}, Katie Streicher², Michael P. Cancro⁵, Roland Kolbeck¹ & Rachel Ettinger ^{1,6}

CD11c^{hi} B cells in patients with SLE.



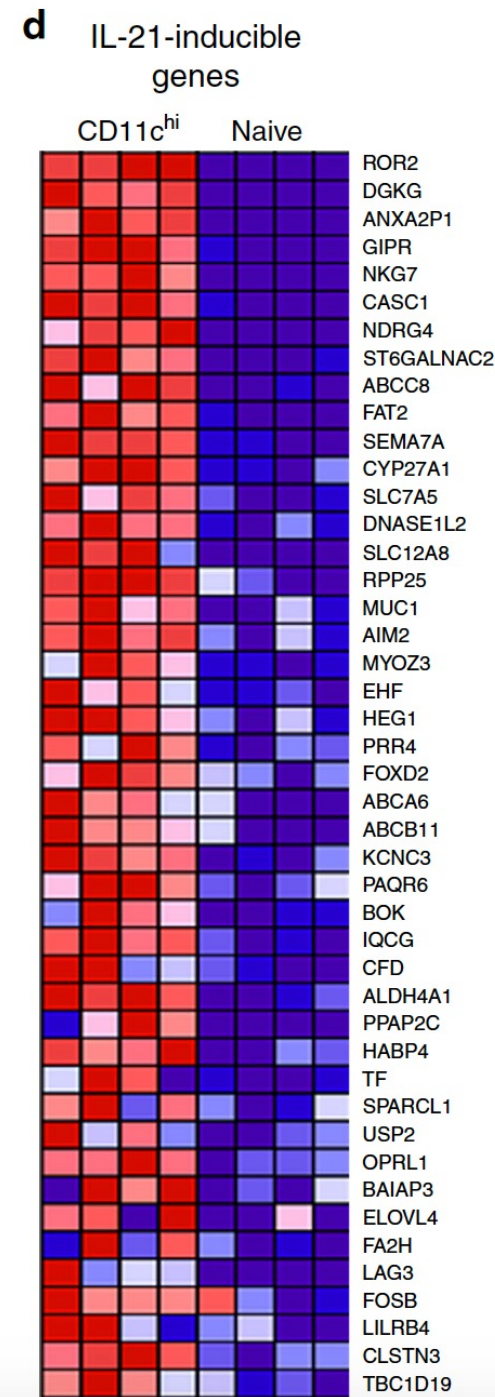
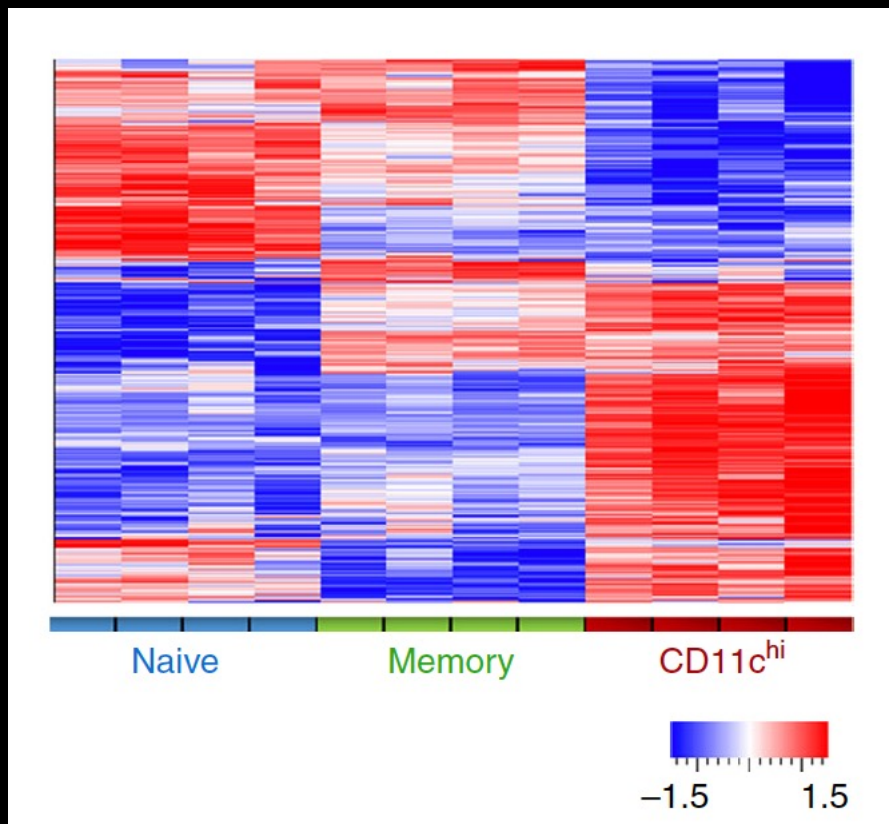


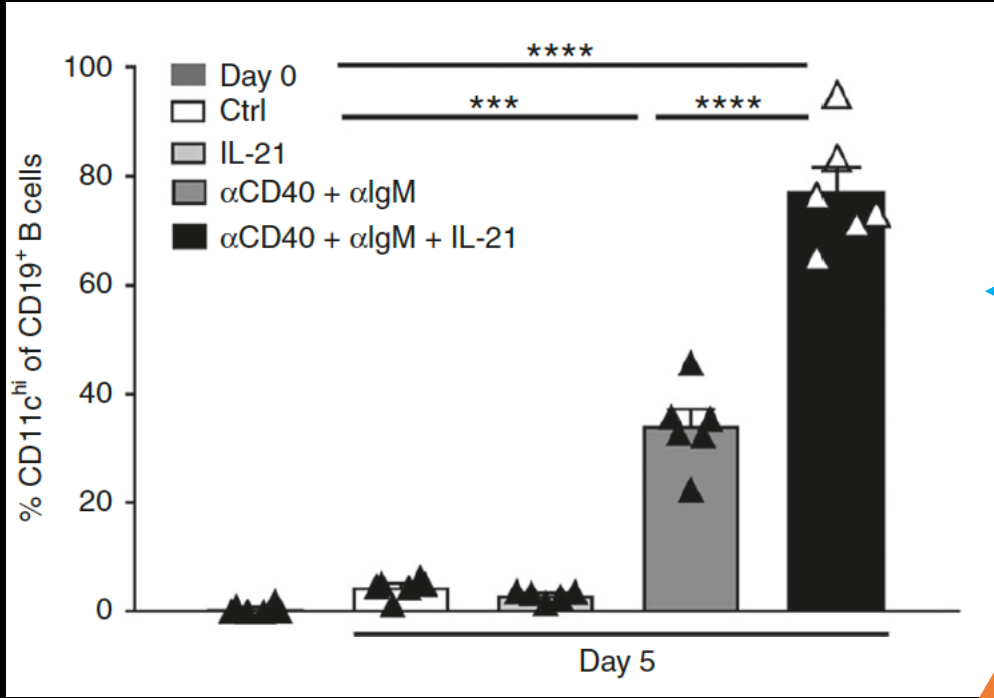
CD11c⁺ B cells & lupus nephritis

Υπάρχουν στο νεφρό

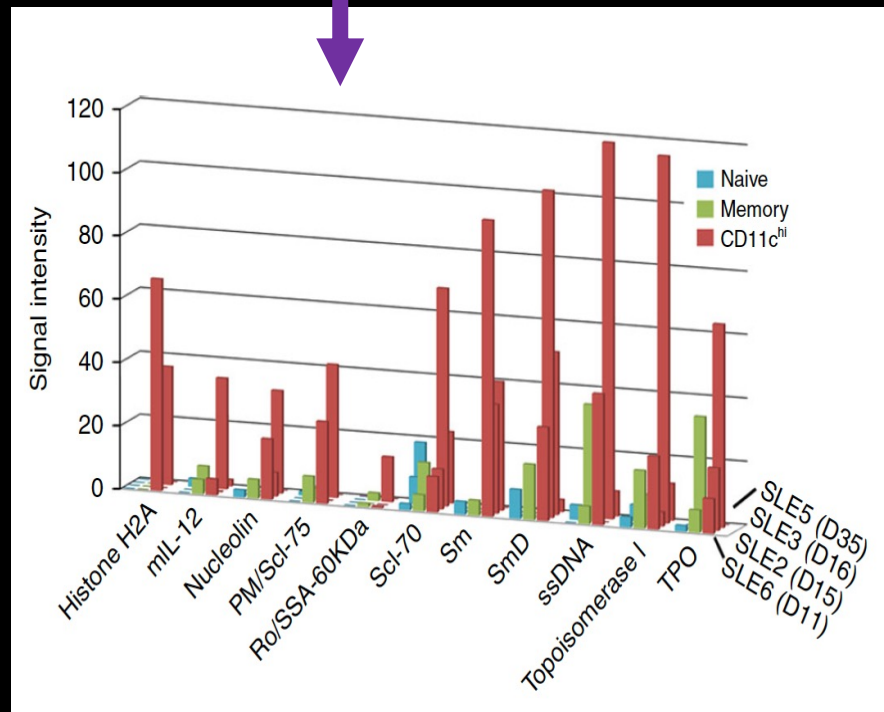
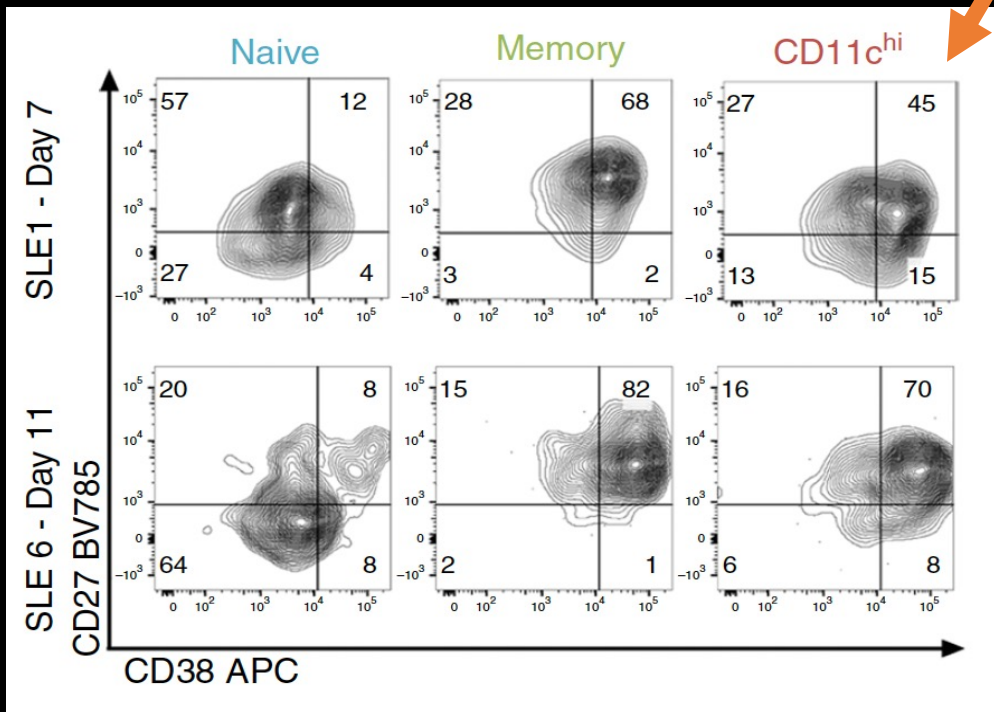
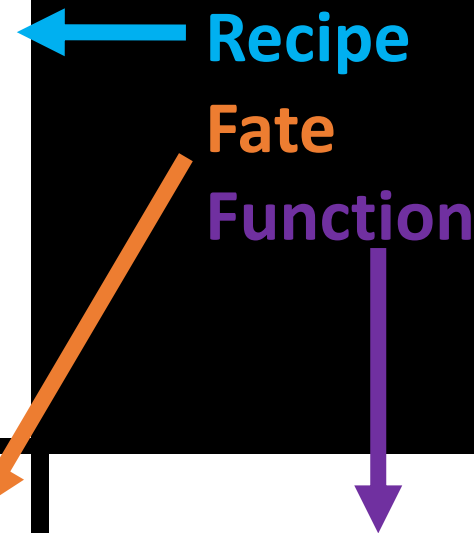
A unique transcriptome of CD11c^{hi} B cells in SLE

Ξεκάθαρα φέρουν την «υπογραφή» της IL-21



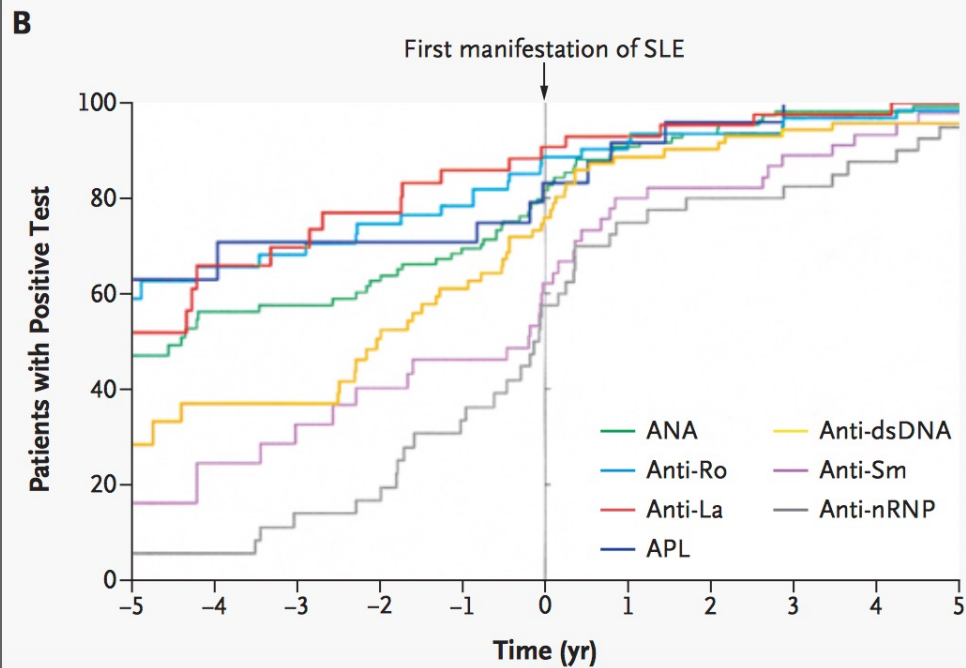
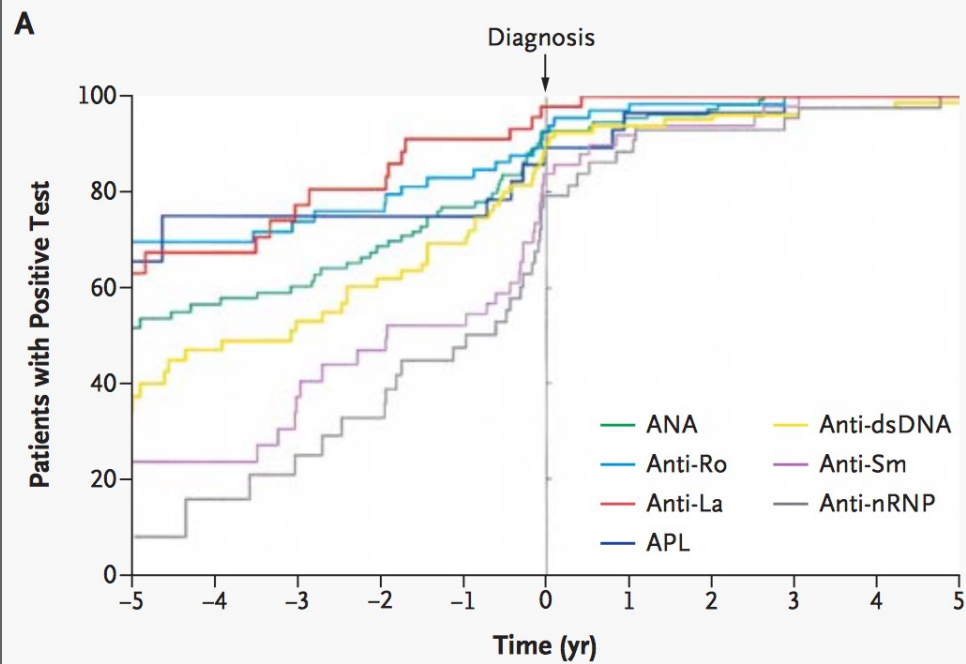


CD11c⁺ B cells



Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus

Melissa R. Arbuckle, M.D., Ph.D., Micah T. McClain, Ph.D.,
Mark V. Rubertone, M.D., R. Hal Scofield, M.D., Gregory J. Dennis, M.D.,
Judith A. James, M.D., Ph.D., and John B. Harley, M.D., Ph.D.



N ENGL J MED 349;16 WWW.NEJM.ORG OCTOBER 16, 2003

ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΕΙΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

- ΑυτοAb έναντι συστατικών της μεμβράνης (Coombs+ AIHA, ουδετεροπενία, θρομβοπενία)
- ΑυτοAb έναντι συστατικών των ιστών (νεφρίτιδα)
- Παθολογία από ανοσοσυμπλέγματα (ΣΝ, αγγειίτιδα, αρθρίτιδα)

ΑυτοAb = Παθολογία?

- Μερικά αυτοAb είναι παθογόνα.
- Οποιος έχει anti-dsDNA έχει και ΣΝ??
- ...and vice-versa.....
- Ποιά ΑΚΡΙΒΩΣ παθολογία προκαλεί το anti-Sm??
- Οσοι έχουν Coombs+ έχουν και αιμόλυση?

ΑυτοAb

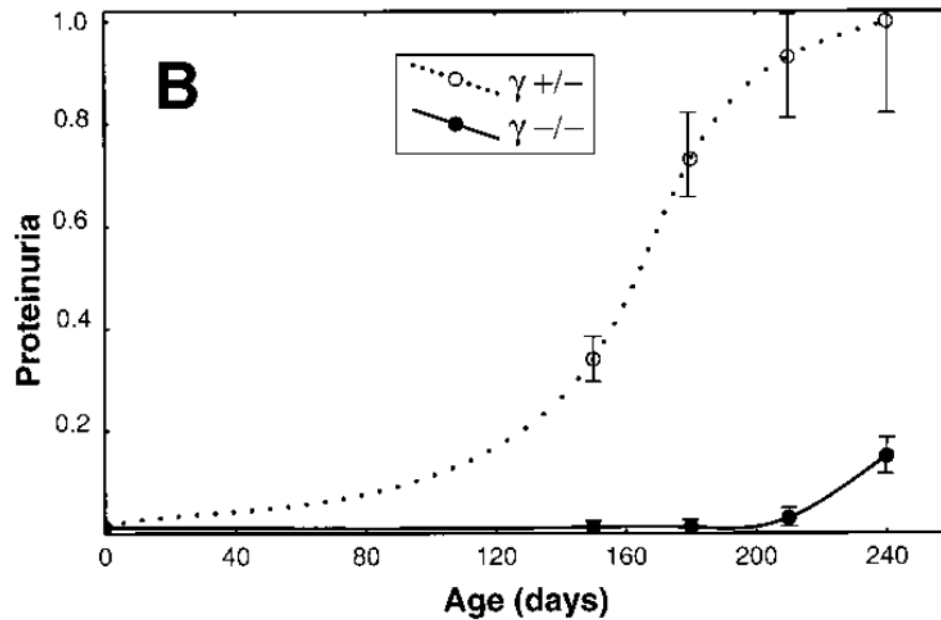
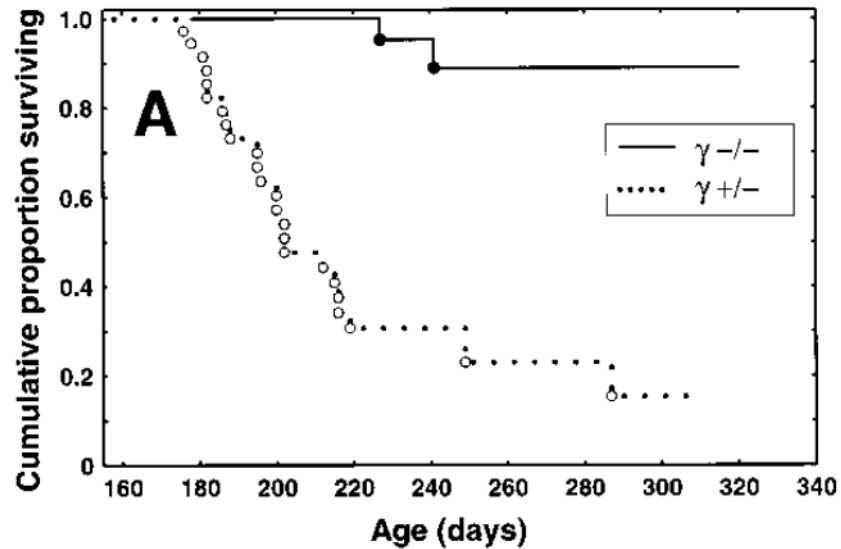
- Μερικά είναι **ΠΟΛΥΤΙΜΟΙ** διαγνωστικοί δείκτες.
- Η συσχέτισή τους με κλινική εικόνα είναι ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ.
- **ΔΕΝ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΤΟΝ ΕΝΑΝ ΑΣΘΕΝΗ**

Το ποντίκι B6.Sle1

- Διάσπαση ανοσολογικής ανοχής του B κυττάρου.
- Παράγει αντισώματα έναντι πυρ. αντιγόνων.
- **ΑυτοAb σε πολύ υψηλούς τίτλους.**

• “ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ”: ...ΤΙΠΟΤΑ

Άλλο τα IC Άλλο η ΣΝ



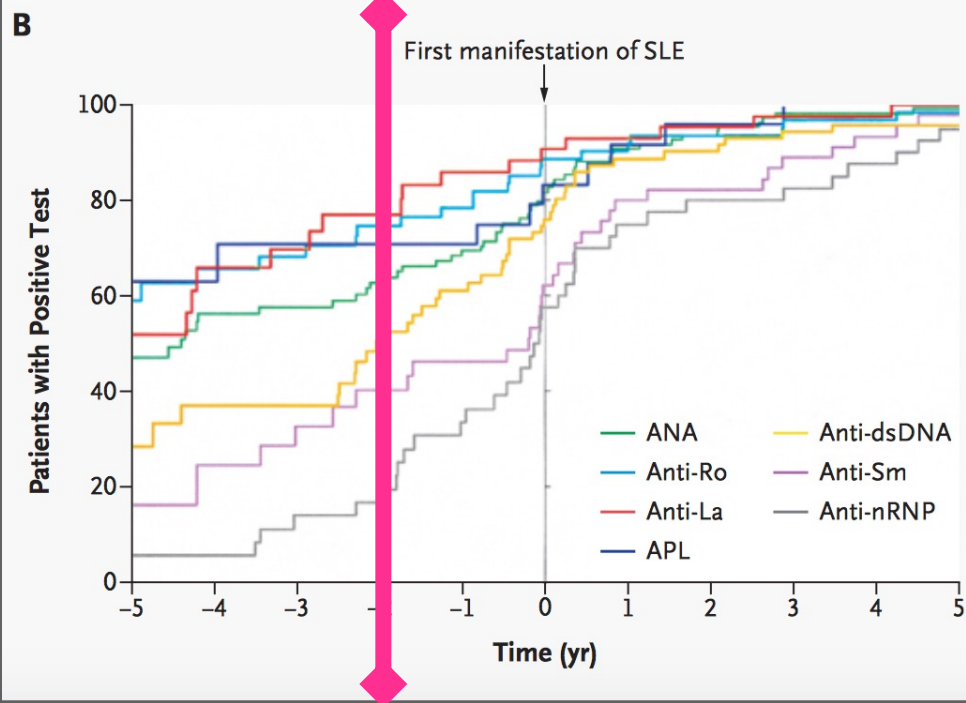
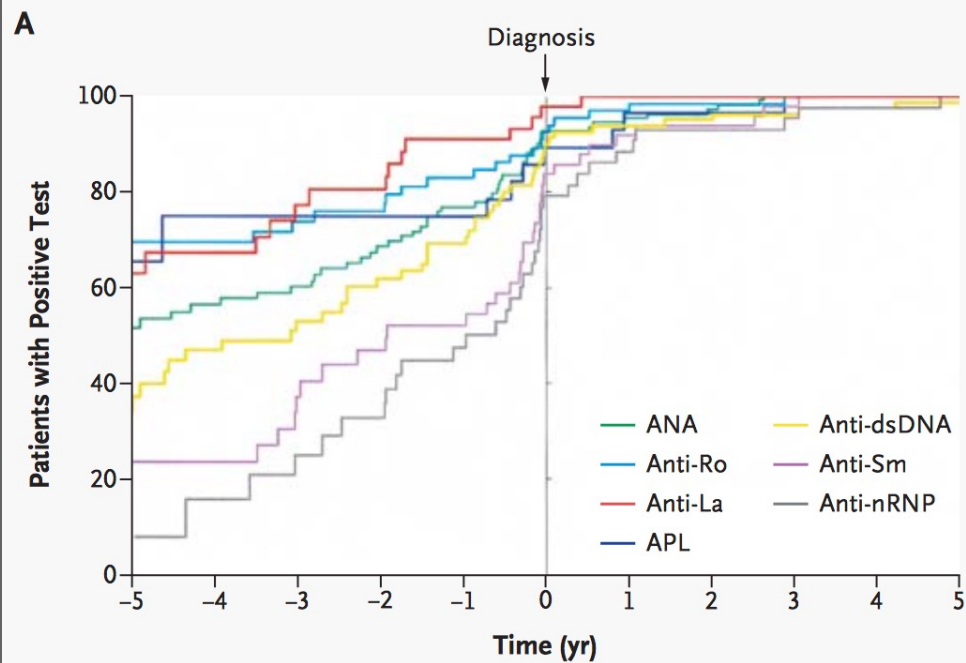
Uncoupling of Immune Complex Formation and Kidney Damage in Autoimmune Glomerulonephritis

Raphael Clynes, Calin Dumitru, Jeffrey V. Ravetch*

Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus

Melissa R. Arbuckle, M.D., Ph.D., Micah T. McClain, Ph.D.,
Mark V. Rubertone, M.D., R. Hal Scofield, M.D., Gregory J. Dennis, M.D.,
Judith A. James, M.D., Ph.D., and John B. Harley, M.D., Ph.D.

N ENGL J MED 349;16 WWW.NEJM.ORG OCTOBER 16, 2003



Πολλά αυτοAb στον ορό
ΠΡΙΝ τη διάγνωση του ΣΕΛ

Και λοιπόν???

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Αυτοαντισώματα

- Παθογνωμονικά autoAb: anti-dsDNA, Sm
- Anti-dsDNA: καλύτερα μελετημένα.
- Αυξομείωση τίτλων στον ορό
- Συσχέτιση με νεφρίτιδα του ΣΕΛ
- Εναπόθεση στα σπειράματα (προσχηματισμένα συμπλέγματα? In-situ εναπόθεση?)

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Αυτοαντισώματα

- Ποιο είναι το «νεφριτογόνο δυναμικό» των anti-dsDNA autoAb?
- IgG, δέσμευση συμπληρώματος, ισχυρό κατιονικό φορτίο.
- Αυτά ΔΕΝ προσδιορίζονται με τον έλεγχο «ρουτίνας» για anti-dsDNA.

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Πειραματικά μοντέλα (σε ποντίκια)

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Πειραματικά Μοντέλα

- NZB / NZW
- NZB
- MRL- *lpr/lpr*
- BXSB
- C3H-gld

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

- **ΟΜΟΙΟΤΗΤΕΣ:** ANA, anti-dsDNA, σπειραματονεφρίτιδα από ανοσοσυμπλέγματα, λεμφαδενοπάθεια, διαταραχές στη λειτουργία των T- και των B-λεμφοκυττάρων.
- **ΔΙΑΦΟΡΕΣ:** Αρθρίτιδα, εξανθήματα, άλλα αυτοαντισώματα...

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

Πειραματικά Μοντέλα

- ΕΠΙΣΤΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ

- Γονίδια: Α, Β, Γ, Δ.

- Μόνο Α ή Β ή Γ... = όχι ΣΕΛ

- Α + Β = όχι ΣΕΛ

- Α + Β + Γ + Δ = σίγουρα ΣΕΛ

- Α + Β + Γ = ΣΕΛ, Α + Β + Δ = ΣΕΛ.... αλλά, είναι ο «ίδιος» ΣΕΛ?