



## Παθογένεια σκληροδέρματος



Δαούσης Δημήτρης

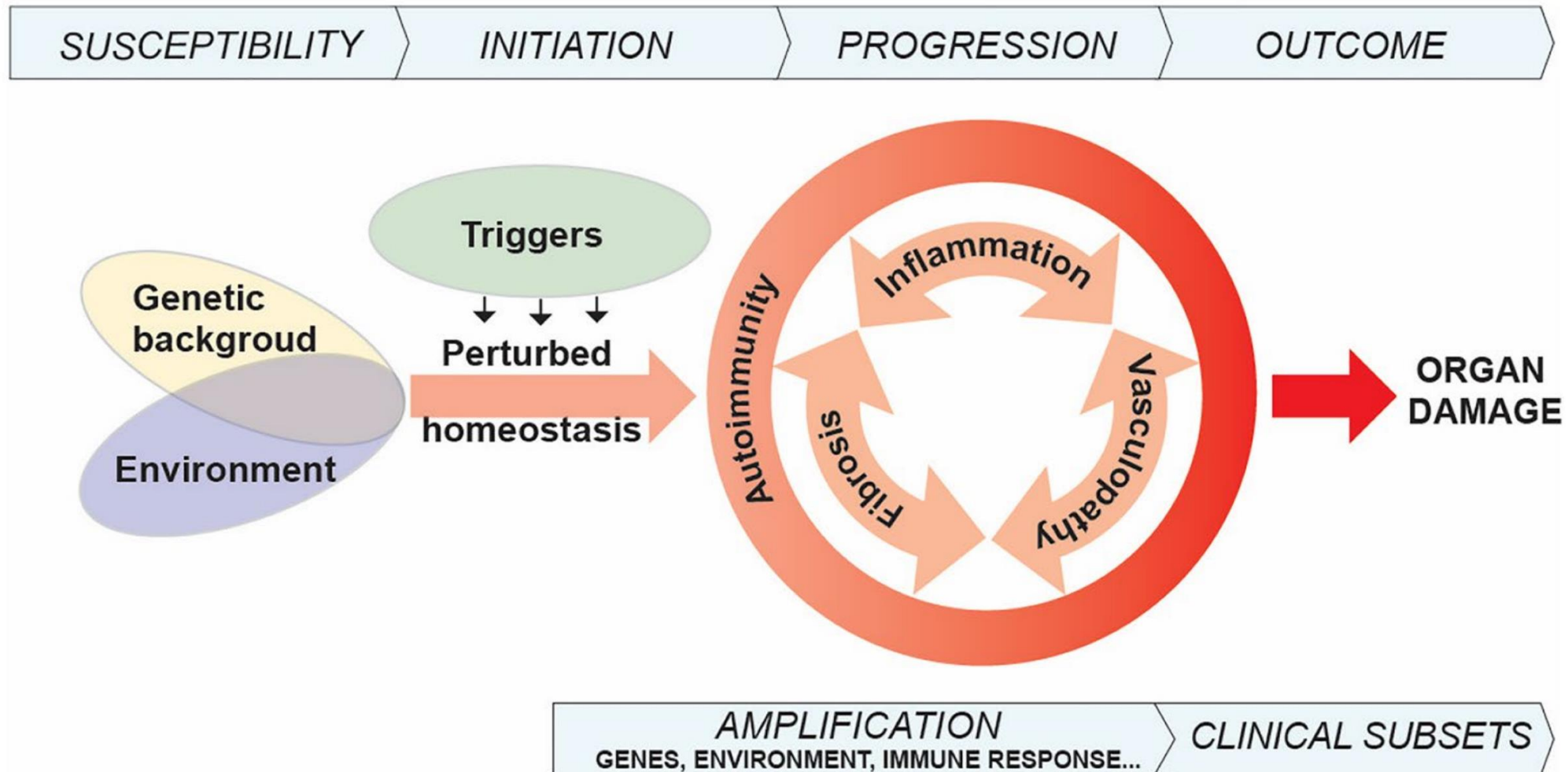
Αναπλ. καθηγητής Παθολογίας/Ρευματολογίας

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

Διαπανεπιστημιακά μαθήματα Ρευματολογίας

Ιαν 2023

# Παθοφυσιολογία....



# Το γενετικό υπόβαθρο...

- Οικογενής επιβάρυνση (1.6% vs 0.026%)
- Ταυτόχρονη εμφάνιση σε διδύμους 5%
- Όμως ο υγιής αδελφός έχει αυτοαντισώματα (60-95%)
- HLA genes
- Non HLA genes

**Table 1** Non-HLA risk genes associated with SSc

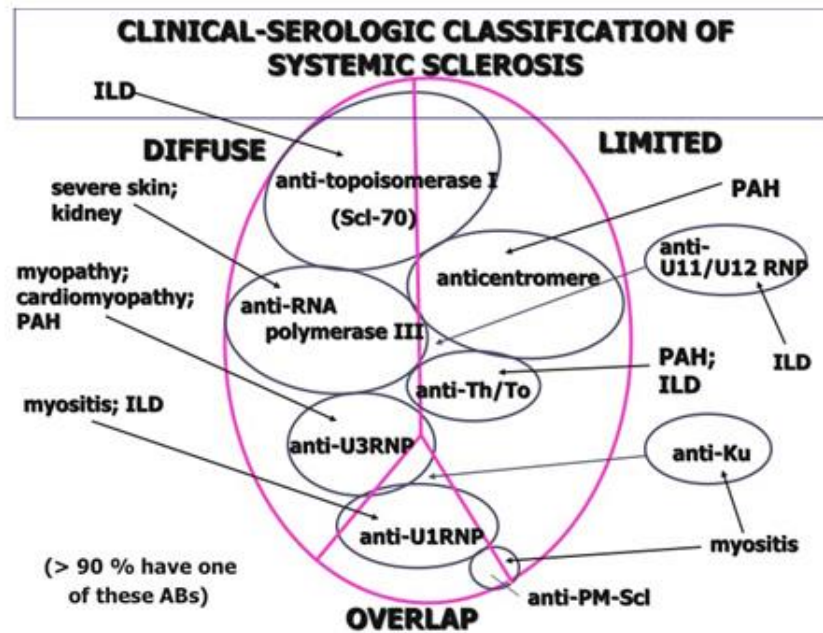
Risk genes	Name/function	Characteristic	Main cell target
<i>DDX6</i>	Mediates mRNA degradation	Hypoxia decreases DDX6 expression	EC
<i>GRB10</i>	Cell growth inhibitor		EC
<i>SOX5</i>	Transcription factor	Cell fate determination	F
<i>CSK</i>	c-Src tyrosine kinase	Regulates differentiation	F
<i>CAV1</i>	Caveolin-1	Induces TGFβ-R internalization/degradation	F
<i>DNASE1L3</i>	DNA fragmentation during apoptosis NET degradation		Many
<i>TNFAIP3</i>	Signaling inhibitor (also named A20)	NFκB pathway	Many
<i>TNIP1</i>	Signaling inhibitor	NFκB pathway	Many
<i>IRF5</i>	IFN-I signaling	Associated with ILD and dSSc	DC; EC; F; Mφ;
<i>IRF7</i>	IFN-I signaling		DC; EC; F; Mφ;
<i>IRF8</i>	IFN-I signaling		DC; EC; F; Mφ; T cells
<i>TLR2</i>	PAMP sensing	Increased production of IL-6 by DC	DC, Mφ, F
<i>TNFSF4</i>	Encodes OX40L	Co-stimulatory	DC
<i>GSDMA/B</i>	Gasdermin / pyroptosis	Inflammatory cell death	Mφ
<i>RAB2A</i>	Autophagosome clearance	May impair autophagy	EC; Mφ
<i>ATG5</i>	Autophagy, many roles		DC, EC, Mφ
<i>BANK1</i>	Involved in B cell activation	B cell responses	B cells
<i>BLK</i>	Src Family Tyrosine Kinase	B cell biology	B cells
<i>PRDM1</i>	Transcription factor /BLIMP1	Plays a role in innate and adaptive immune cells	NK; T cells, B cells
<i>CD247</i>	tzeta subunit TcR	T cell activation	T cells
<i>STAT4</i>	Signal transducer, transcription factor	Phosphorylated in response to IFN, IL-12, IL-23	T cells
<i>PTPN22</i>	Thyrosine phosphatase	TcR signaling, decreased function	T cells
<i>CCR6</i>	Chemokine receptor	Recruite Th17 cells	T cells
<i>IL21</i>	Interleukin	Th follicular	T cells
<i>IL12RB1</i>	IL-12 receptor chain	T cell polarization	T cells, NK cells
<i>IL12RB2</i>	IL-12 receptor chain	T cell polarization	T cells, NK cells
<i>SCHIP1-IL12A</i>	Intergenic	IL-12 polarizes Th1 cells	T cells, NK cells

Το σκληρόδερμα δεν είναι μόνο ίνωση....

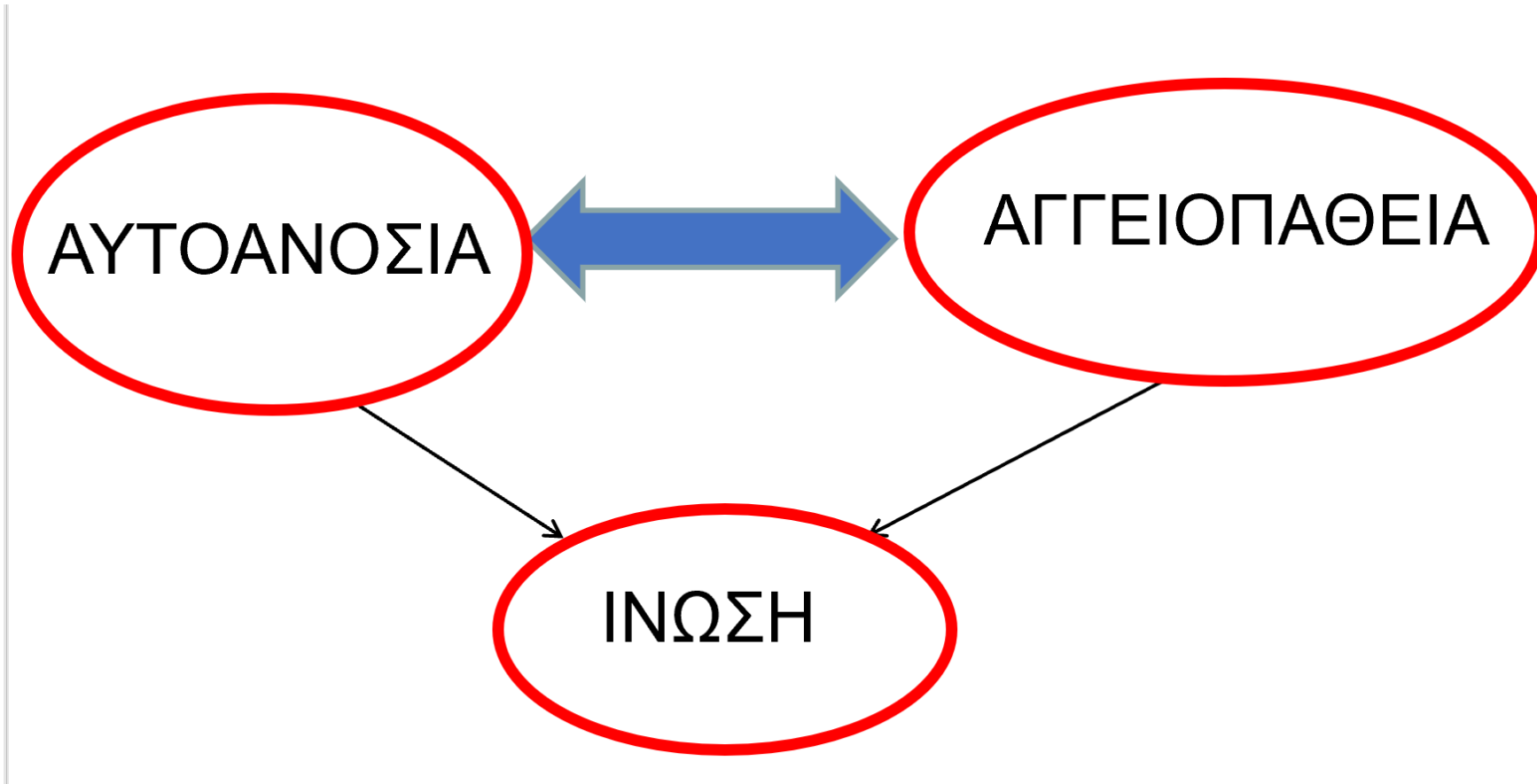
Η διάσπαση ανοσολογικής ανοχής και η αγγειοπάθεια είναι πρώιμα γεγονότα...

- Οι ασθενείς με σκληρόδερμα έχουν χαρακτηριστικά αυτοαντισώματα..

- Οι ασθενείς με σκληρόδερμα εμφανίζουν Raynaud για πολλά χρόνια πριν την διάγνωση...



# Σύνοψη παθογένειας...



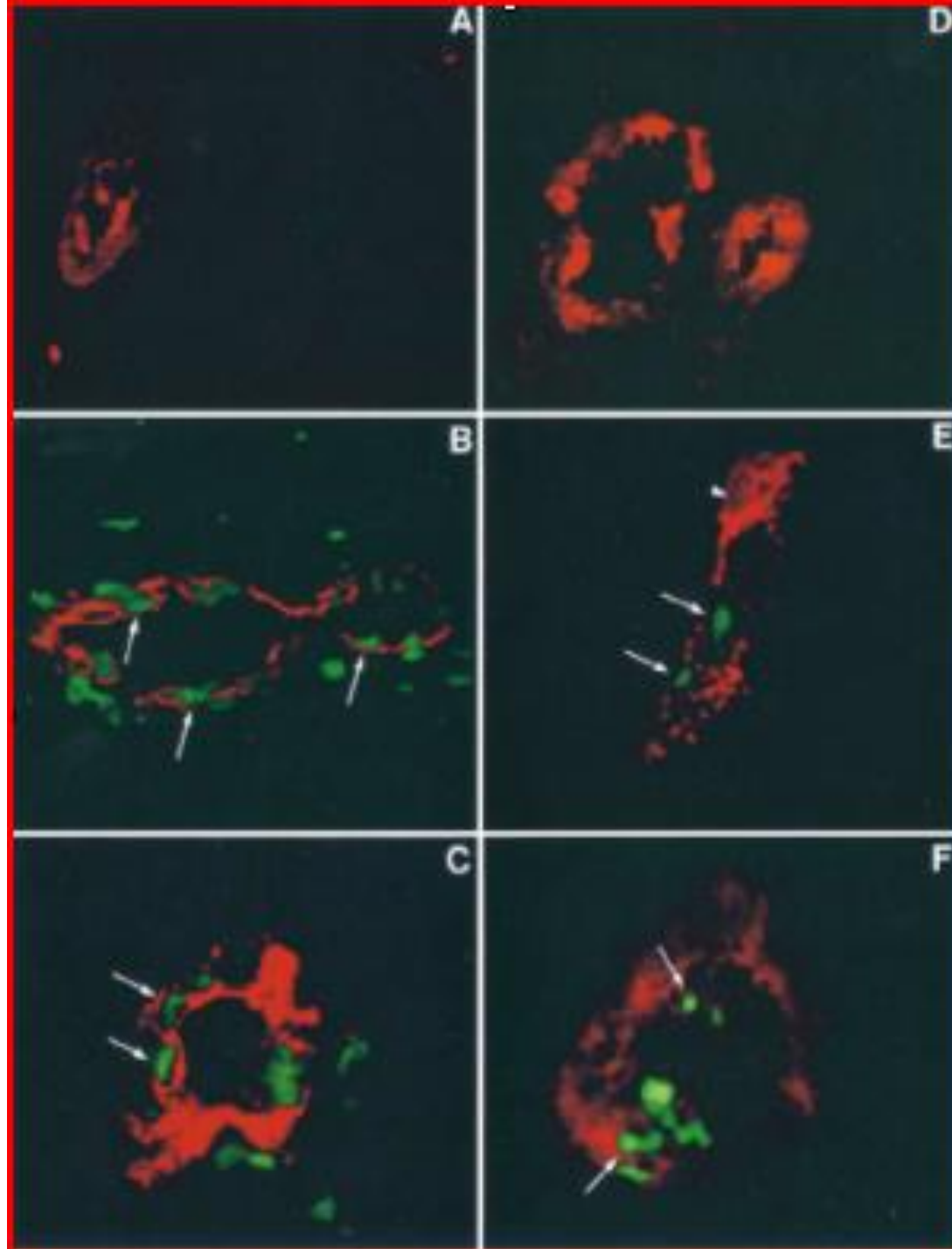


# Πολύτιμα διδάγματα από πειραματικά μοντέλα... Πως καταλάβαμε ότι η αγγειοπάθεια προηγείται της ίνωσης

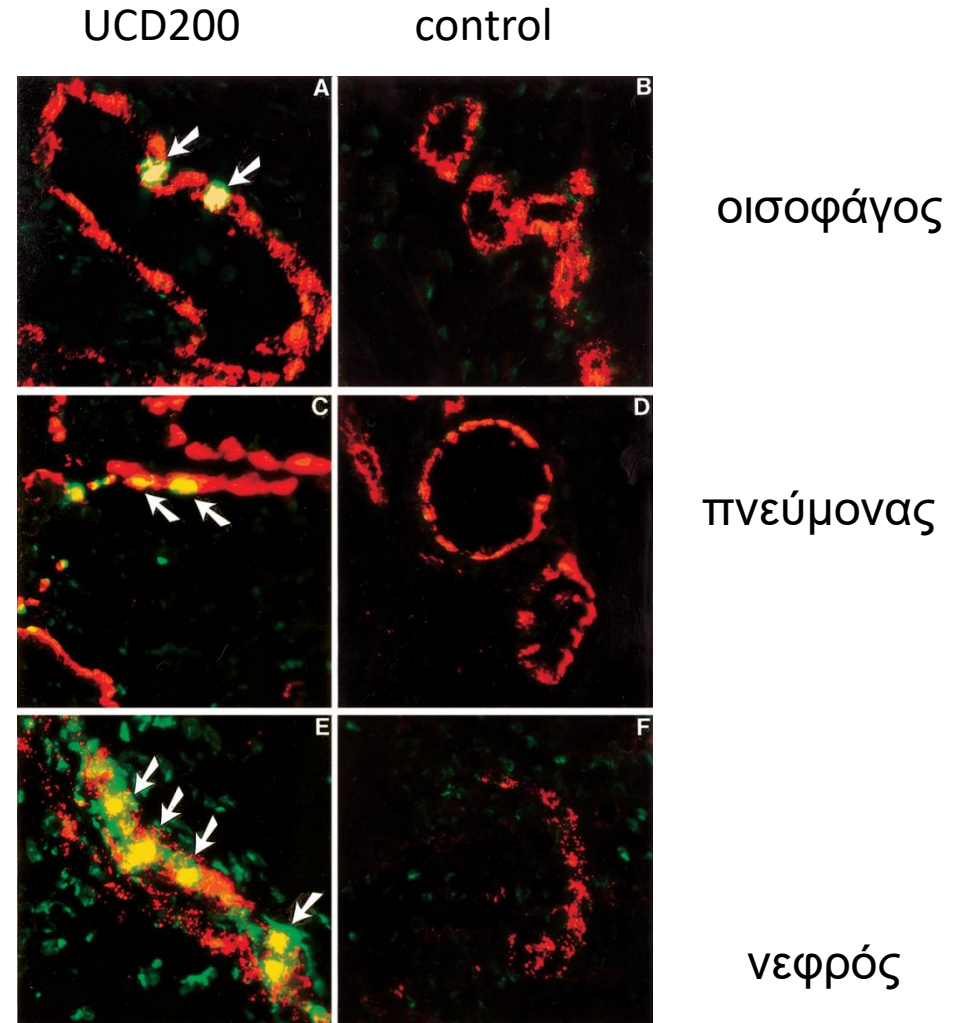
- Το UCD200 κοτόπουλο εμφανίζει βαριά ίνωση με συνοδό σοβαρή αγγειοπάθεια...
- Καλό μοντέλο σκληροδερμίας



- Η απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι πρώιμο γεγονός...



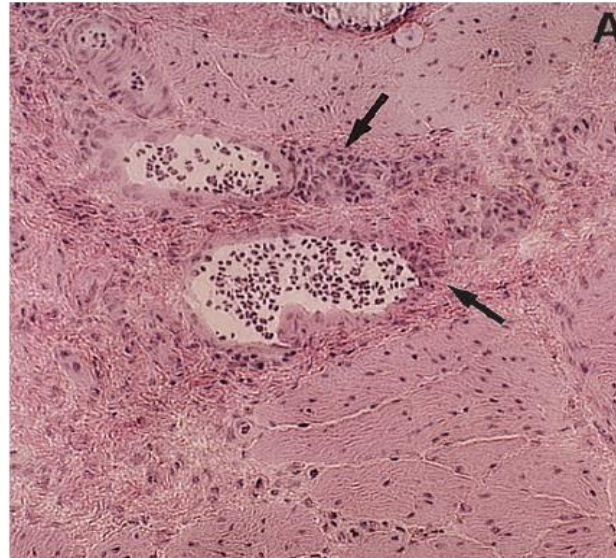
- Η απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων δεν συμβαίνει μόνο στο δέρμα...



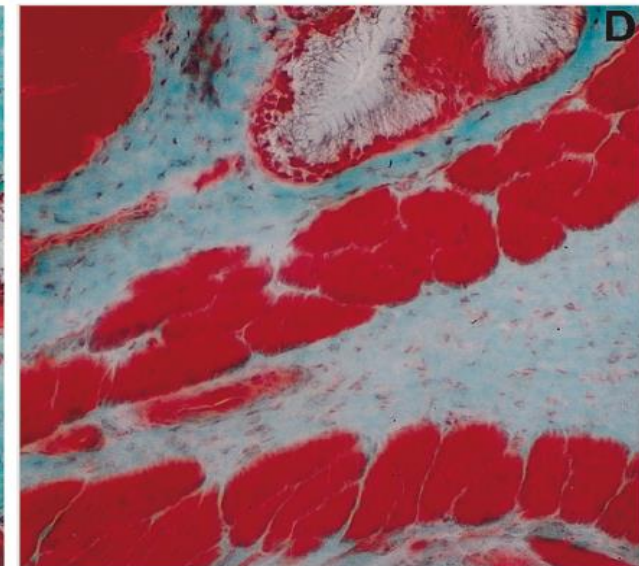
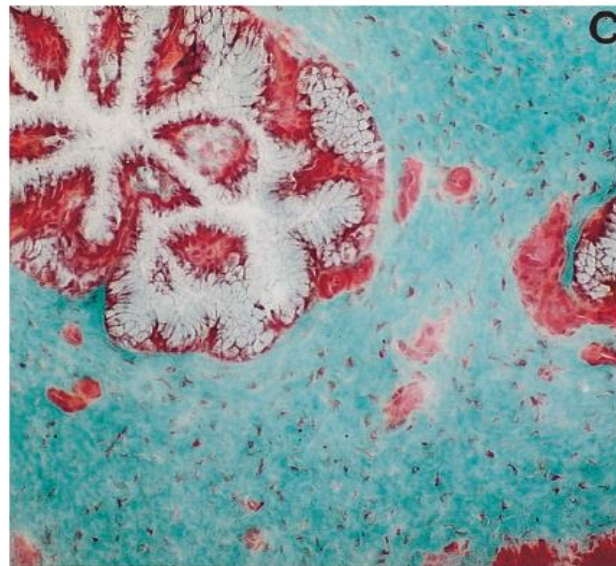
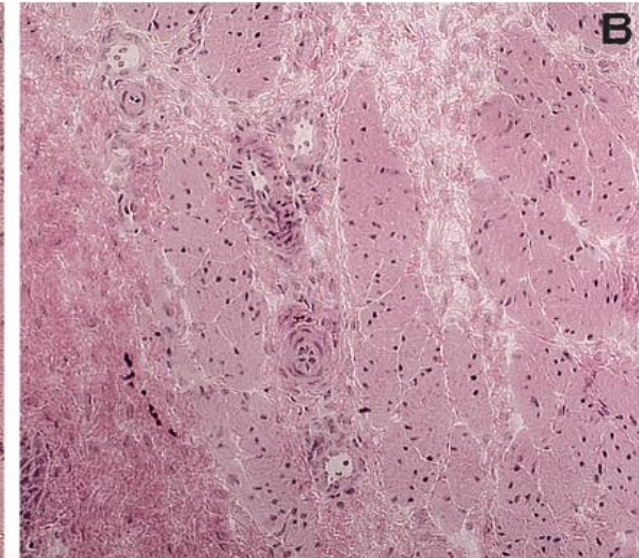


- Την απόπτωση ακολουθεί η φλεγμονή και η ίνωση.....

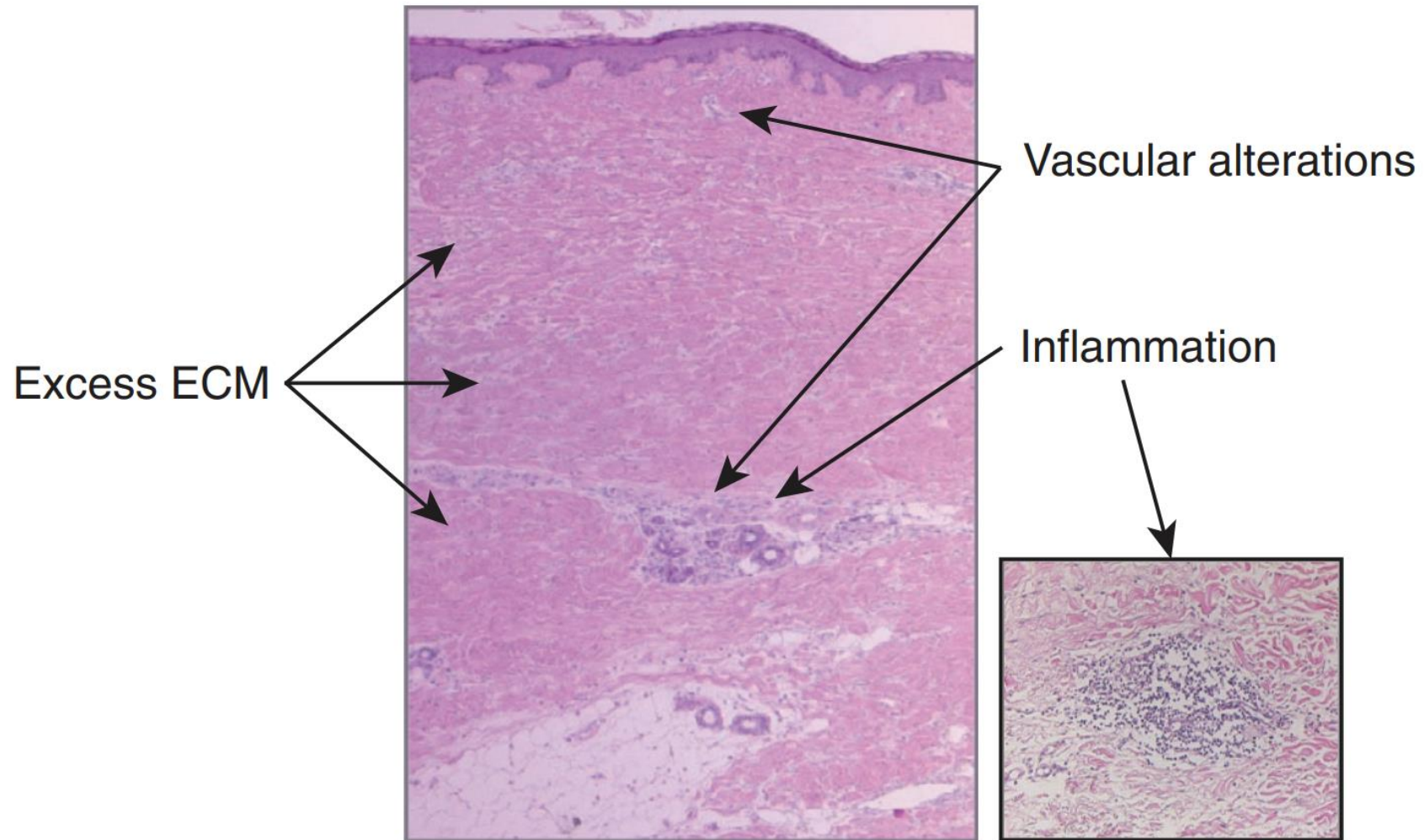
UCD200



control

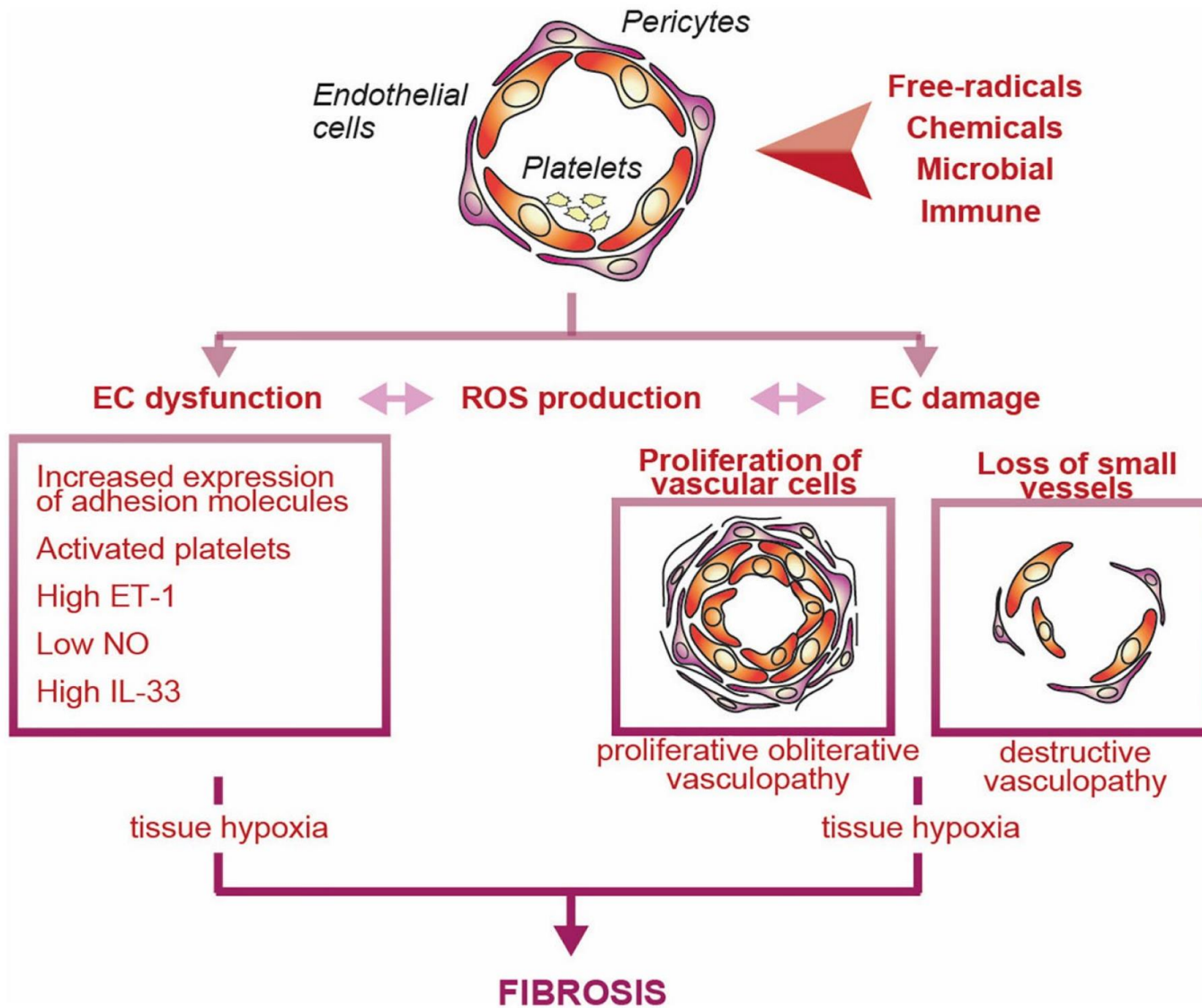


# Βιοψία δέρματος σε ασθενή με σκληρόδερμα..





# Πως προκαλείται η αγγειοπάθεια στο σκληρόδερμα?



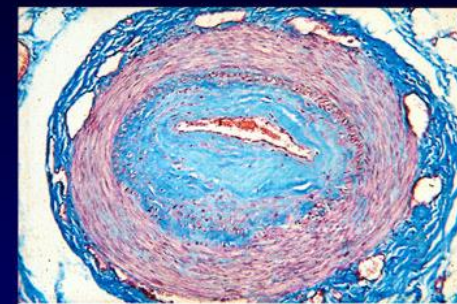
- Λειτουργικές αλλαγές, αγγειόσπασμος



- Δομικές αλλαγές, ιστική βλάβη

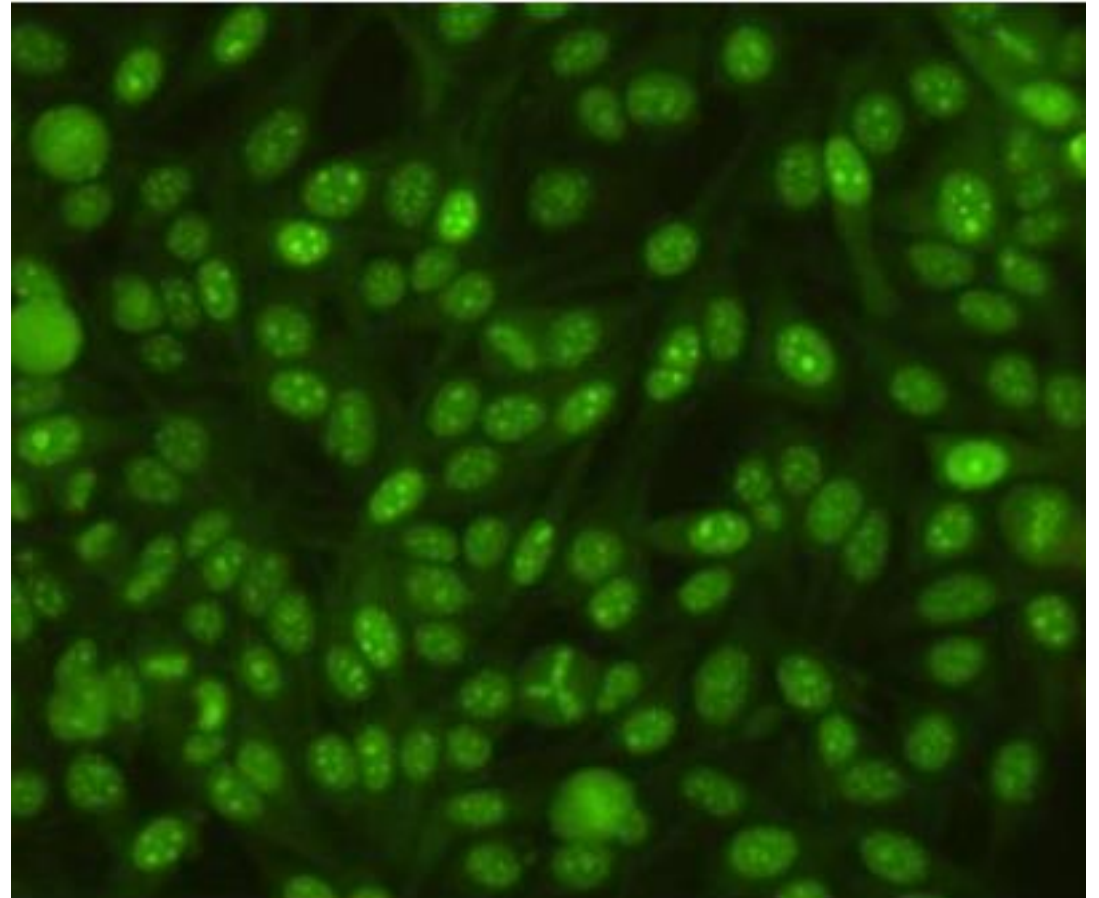


**Diffuse Systemic Sclerosis**  
**Digital Artery**



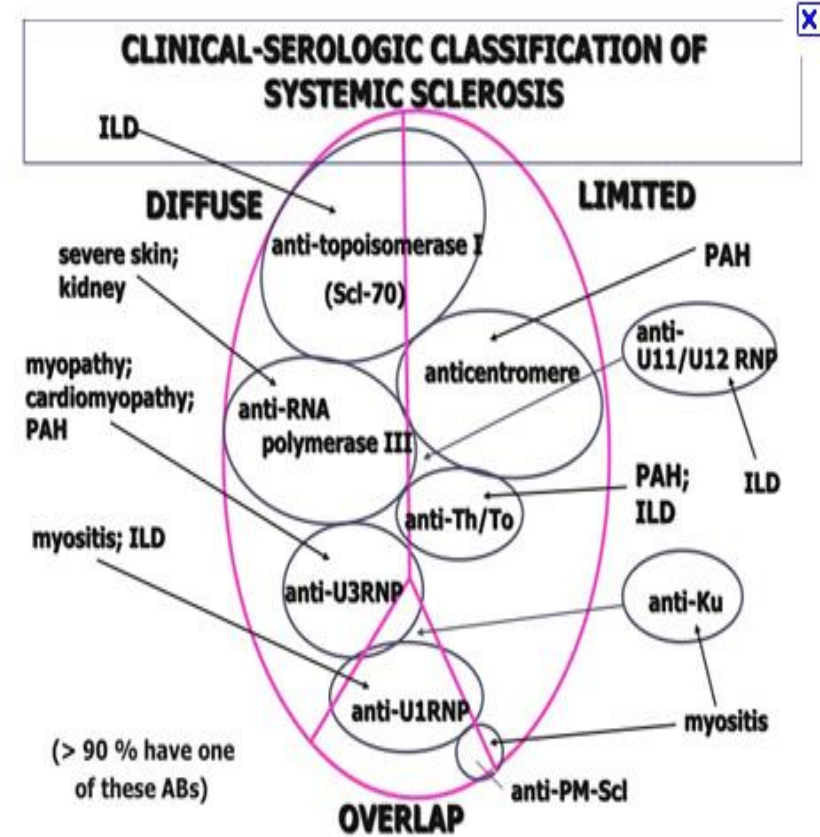
## Τι άλλο χαρακτηρίζει το σκληρόδερμα πέρα από την αγγειοπάθεια και την ίνωση??

- Η αυτοανοσία..
- Όλοι οι ασθενείς έχουν ANA
- Τα περισσότερα από τα αυτοαντισώματα στο σκληρόδερμα είναι ειδικά
- Χαρακτηρίζουν ένα κλινικό φαινότυπο
- Παρ' ότι σχεδόν «παθογνωμικά» δεν υπάρχουν αποδείξεις για άμεσο παθογενετικό ρόλο



# ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ

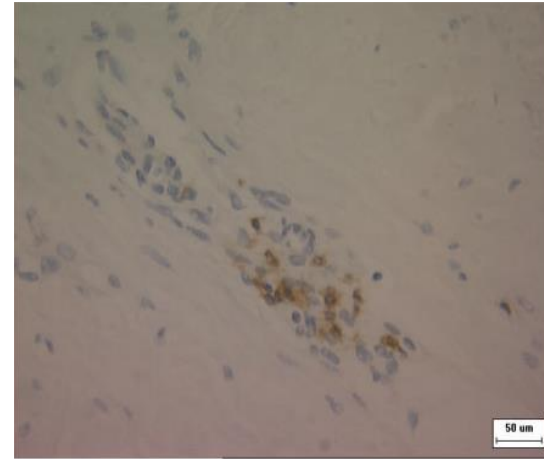
- Κατά βάση αντιπυρηνικά
- Αντι-Sci70 (εναντίον τοποϊσομεράσης I).
  - Σε διάχυτη νόσο
- Αντι-RNA πολυμεράσης I και III
  - Σε διάχυτη νόσο-Συσχέτιση με καρκίνο
- Αντικεντρομεριδικά
  - περιορισμένο σκληρόδερμα



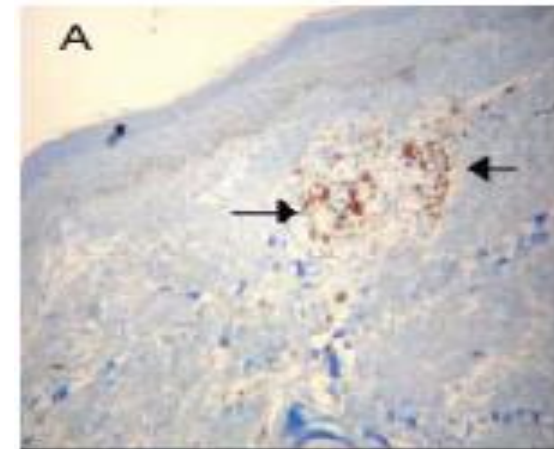


# Ποιός είναι ο ρόλος των ανοσοκυττάρων?

- Σχετικά περιορισμένη λεμφοκυτταρική διήθηση στα αρχικά στάδια της νόσου
- Ανοσολογικοί μηχανισμοί φαίνεται να παίζουν ρόλο



T



B

# Η συμμετοχή του B λεμφοκυττάρου στην ίνωση

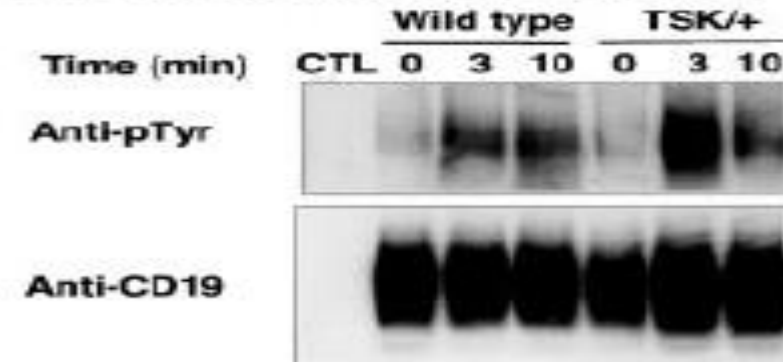
## Βασική έρευνα

- Σε πειραματικά μοντέλα σκληροδερμίας τα B λεμφοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο
- Στο tight skin ποντίκι τα B λεμφοκύτταρα είναι χρονίως διεγερμένα με το CD19 μονοπάτι να εμφανίζει σημαντική ενεργοποίηση

*American Journal of Pathology, Vol. 165, No. 2, August 2004  
Copyright © American Society for Investigative Pathology*

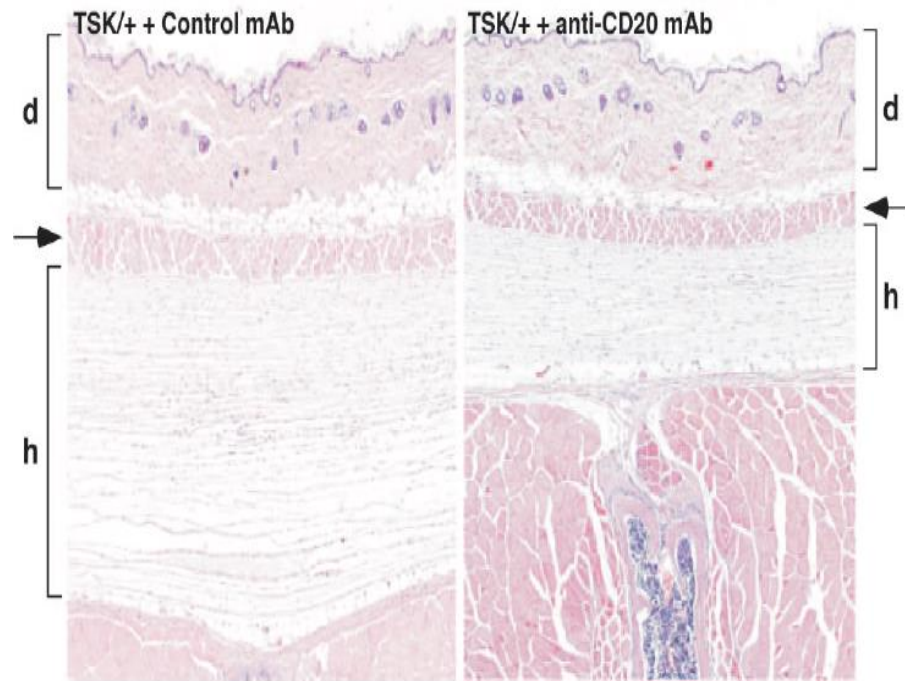
B Lymphocyte Signaling Established by the CD19/CD22 Loop Regulates Autoimmunity in the Tight-Skin Mouse

### B. CD19 Immunoprecipitation



Immunopathology and Infectious Diseases

B-Lymphocyte Depletion Reduces Skin Fibrosis and Autoimmunity in the Tight-Skin Mouse Model for Systemic Sclerosis



- Το Rituximab αναστέλλει την ίνωση σε αυτό το πειραματικό μοντέλο

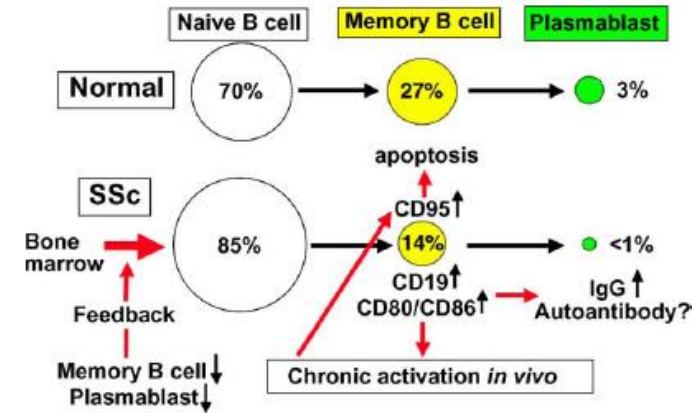
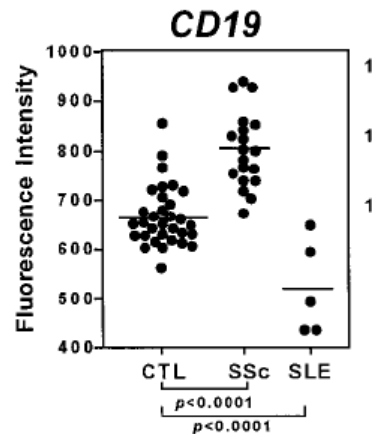
# Τι συμβαίνει με τα B λεμφοκύτταρα στην σκληροδερμία??

ARTHRITIS & RHEUMATISM  
Vol. 50, No. 6, June 2004, pp 1918-1927  
DOI 10.1002/art.20274  
© 2004, American College of Rheumatology

## Altered Blood B Lymphocyte Homeostasis in Systemic Sclerosis

Expanded Naive B Cells and Diminished but Activated Memory B Cells

Shinichi Sato,<sup>1</sup> Manabu Fujimoto,<sup>2</sup> Minoru Hasegawa,<sup>1</sup> and Kazukiko Takehara<sup>1</sup>

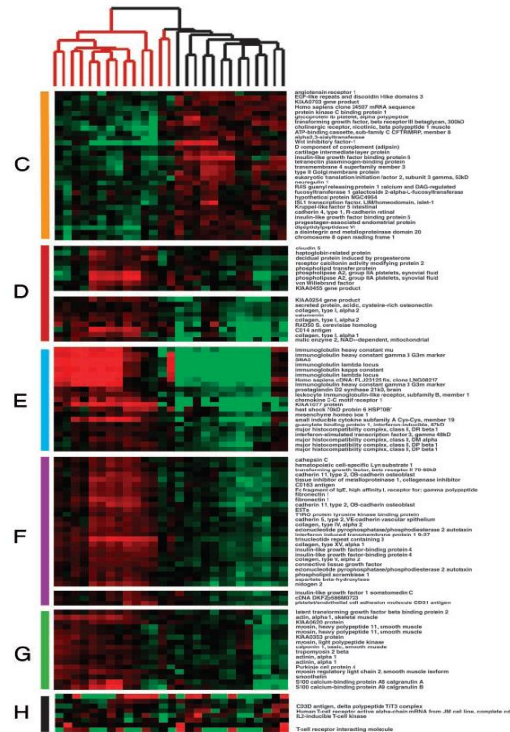


- Τα B λεμφοκύτταρα εμφανίζουν αυξημένη έκφραση του CD19 και χρόνια ενεργοποίηση

## Systemic and cell type-specific gene expression patterns in scleroderma skin

Michael L. Whitfield<sup>1\*</sup>, Deborah R. Finlay<sup>1</sup>, John Isaac Murray<sup>1</sup>, Olga G. Troyanskaya<sup>1,5</sup>, Jen-Tsan Chi<sup>1</sup>, Alexander Pergamenschikov<sup>1</sup>, Timothy H. McCalmont<sup>6</sup>, Patrick O. Brown<sup>1,6\*</sup>, David Botstein<sup>1,5†</sup>, and M. Kari Connolly<sup>1,7††\*</sup>

Departments of <sup>1</sup>Dermatology, <sup>2</sup>Medicine (Rheumatology), and <sup>3</sup>Pathology, University of California, San Francisco, CA 94143; and Departments of <sup>4</sup>Genetics and <sup>5</sup>Biochemistry, <sup>6</sup>Howard Hughes Medical Institute, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305



• Στο δέρμα ασθενών με σκληρόδεμα υπερεκφράζονται γονίδια που έχουν σχέση με

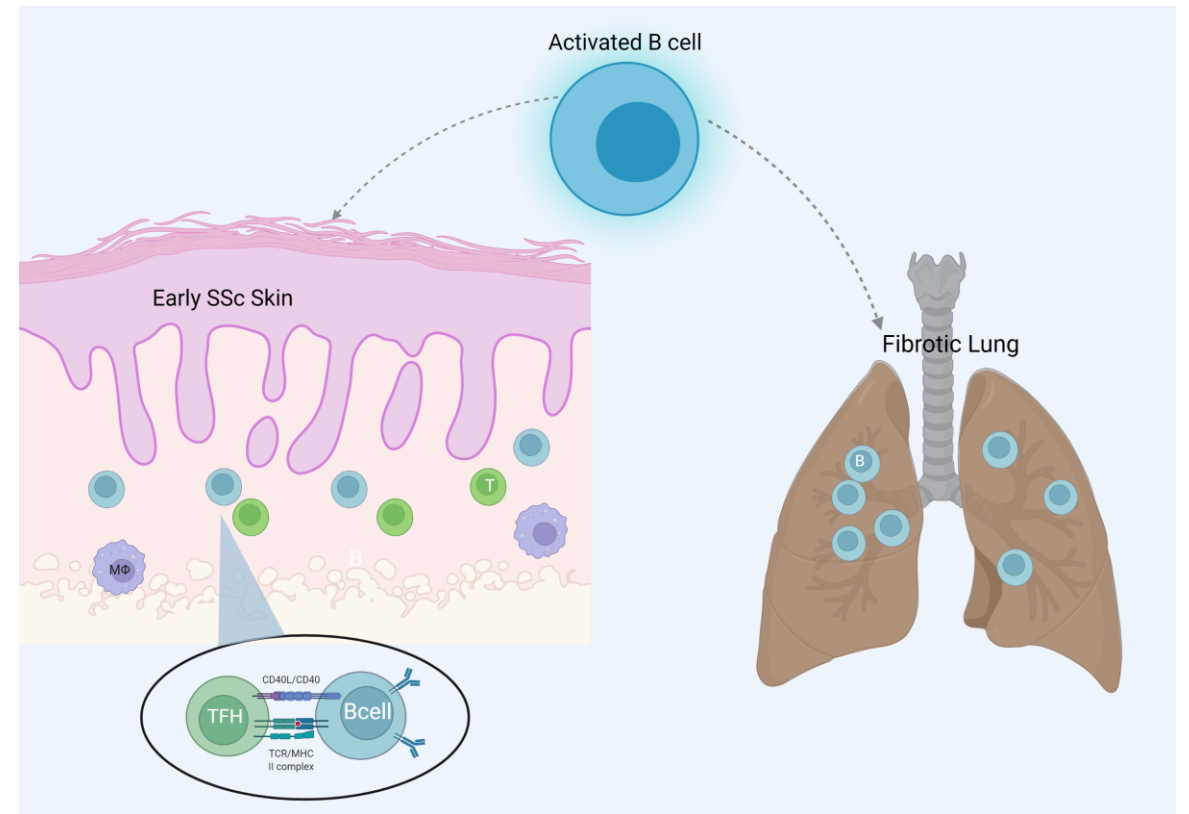
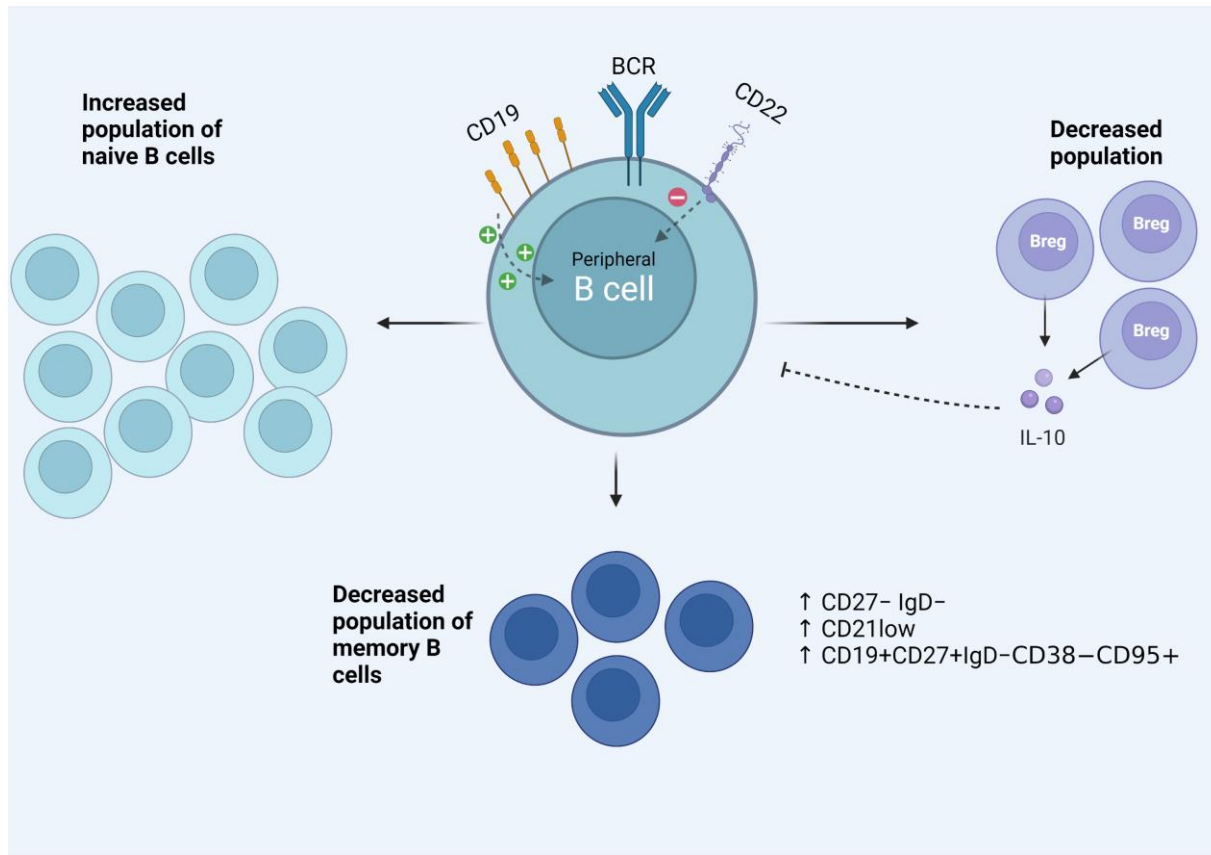
- Ινοβλάστες
- Ενδοθηλιακά κύτταρα
- B λεμφοκύτταρα

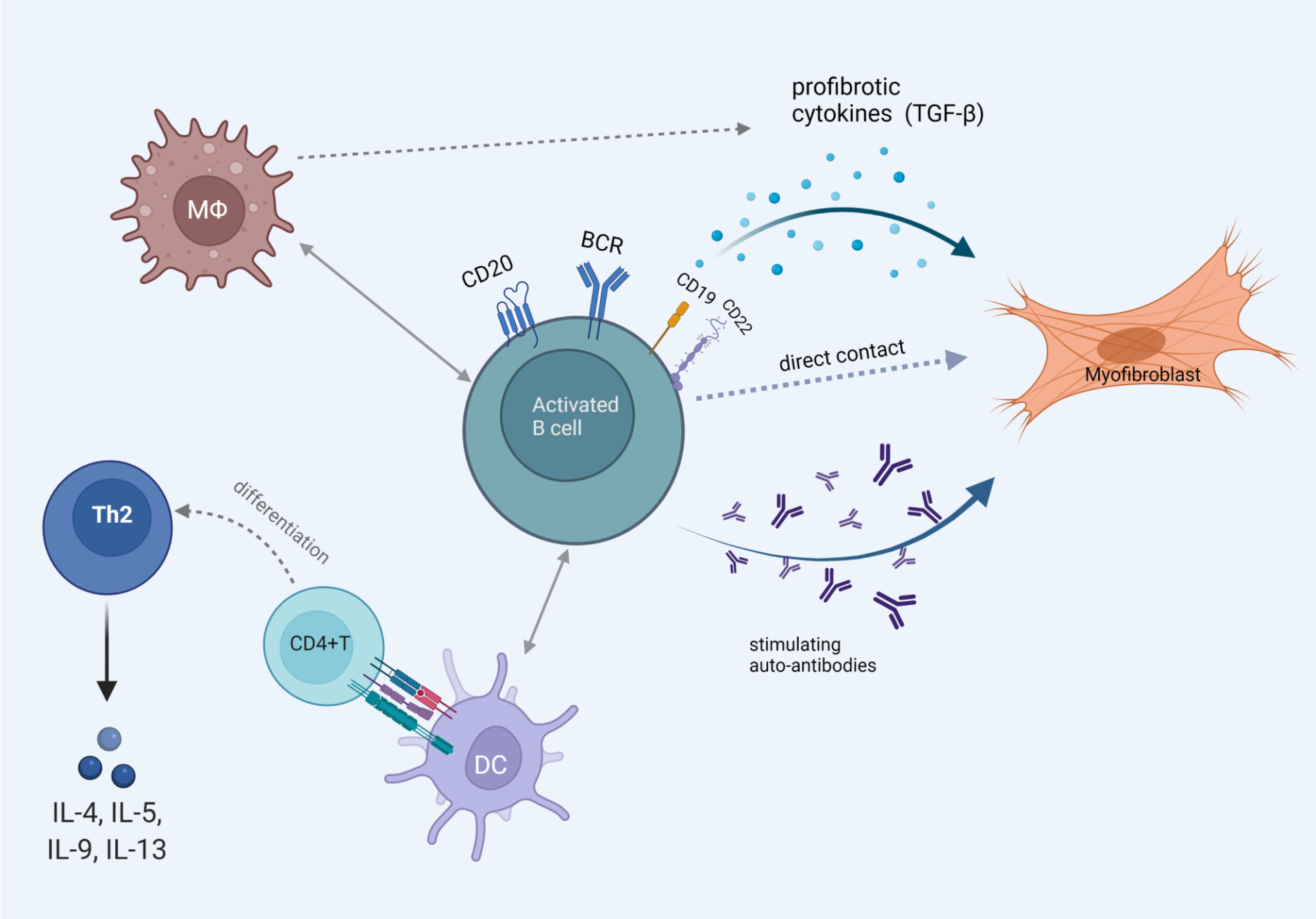




## Pathogenetic Aspects of Systemic Sclerosis: A View Through the Prism of B Cells

Konstantinos Melissaropoulos<sup>1</sup>, George Iliopoulos<sup>2</sup>, Lazaros I. Sakkas<sup>3</sup> and Dimitrios Daoussis<sup>2\*</sup>





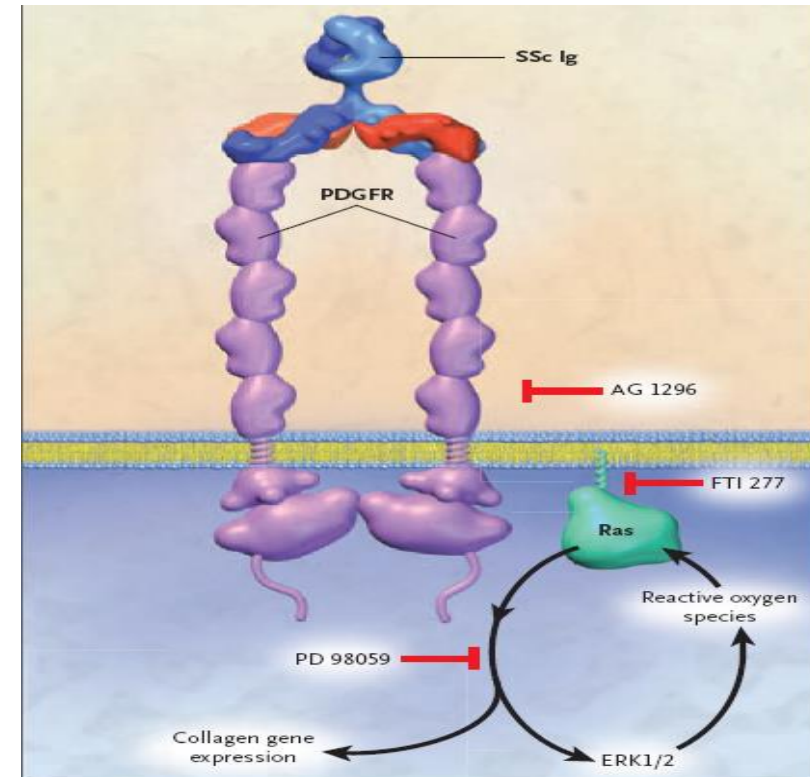
# Διεγερτικά αυτοαντισώματα έναντι του PDGFR. Ο σύνδεσμος μεταξύ αυτοανοσίας και ίνωσης??

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Stimulatory Autoantibodies to the PDGF Receptor in Systemic Sclerosis

- Στον ορό ασθενών με σκληρόδερμα ανευρίσκονται αντι-PDGFR αντισώματα με διεγερτική δράση
- Η επιβεβαίωση ακόμη εκκρεμεί.....

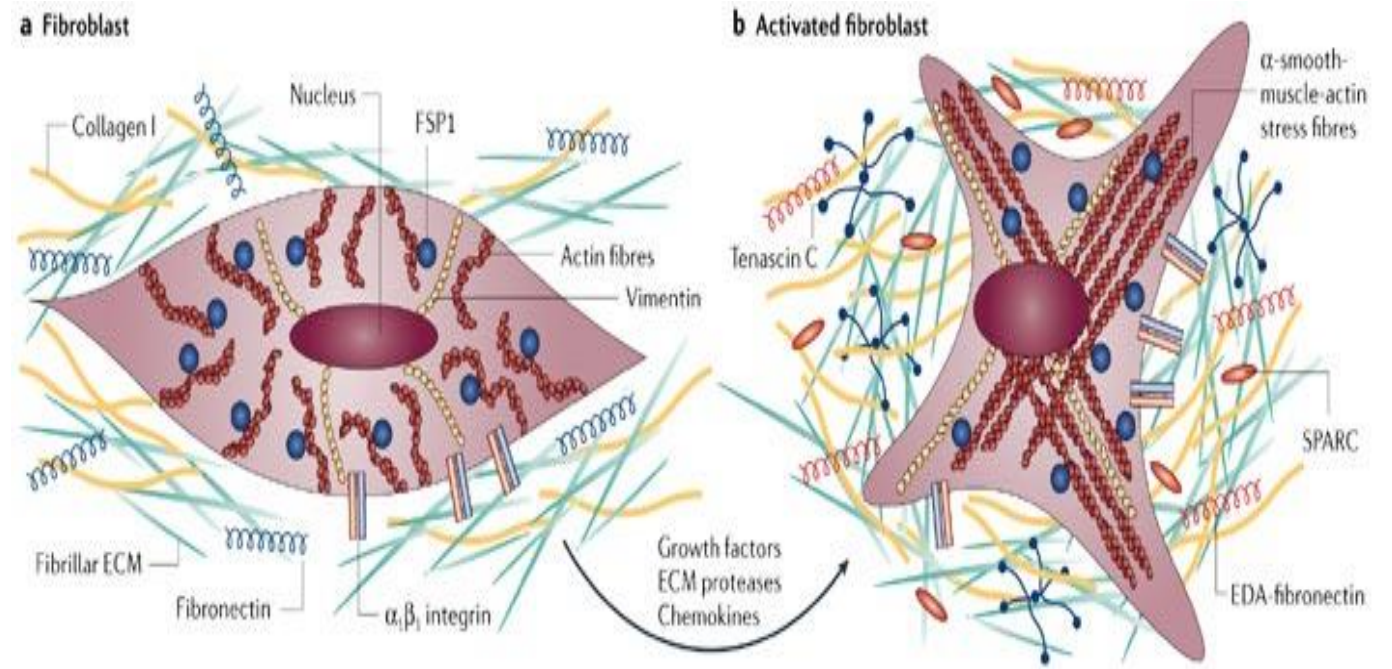


**Figure 5. Schematic Diagram of a Possible Cascade Triggered by Sclerodermal Autoantibodies against PDGFR.**

The sclerodermal antibodies stimulate PDGFR,<sup>19</sup> which in turn stabilizes Ras and induces ERK1/2. Induction of ERK1/2 increases levels of reactive oxygen species. The long-term persistence of reactive oxygen species and ERK1/2 ultimately results in the stimulation of collagen-gene expression.

# Πως προκαλείται η ίνωση??

- Οι ινοβλάστες ενεργοποιούνται, γίνονται μυοινοβλαστες και υπερπαράγουν φυσιολογικό κολλαγόνο
- Οι ινοβλάστες στην σκληροδερμία πιθανά δεν είναι «ενδογενώς ενεργοποιημένοι» αλλά διεγείρονται στο μικροπεριβάλλον που βρίσκονται...
- Μετά πιθανά «αυτονομούνται» (παραμένουν ενεργοί παρά την απουσία ερεθίσματος)
- Ανθεκτικοί σε απόπτωση



Copyright © 2006 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Cancer

## Properties of scleroderma dermal fibroblasts in tissue culture

### Increased

Collagen I and III mRNA and protein production

Proteoglycan synthesis

Fibronectin synthesis

Prolyl and lysyl hydroxylase enzyme activity

PDGF receptor expression

Production of IL-1 and IL-6

Serum independent proliferation

Surface expression and shedding of ICAM-1

Collagenase secretion

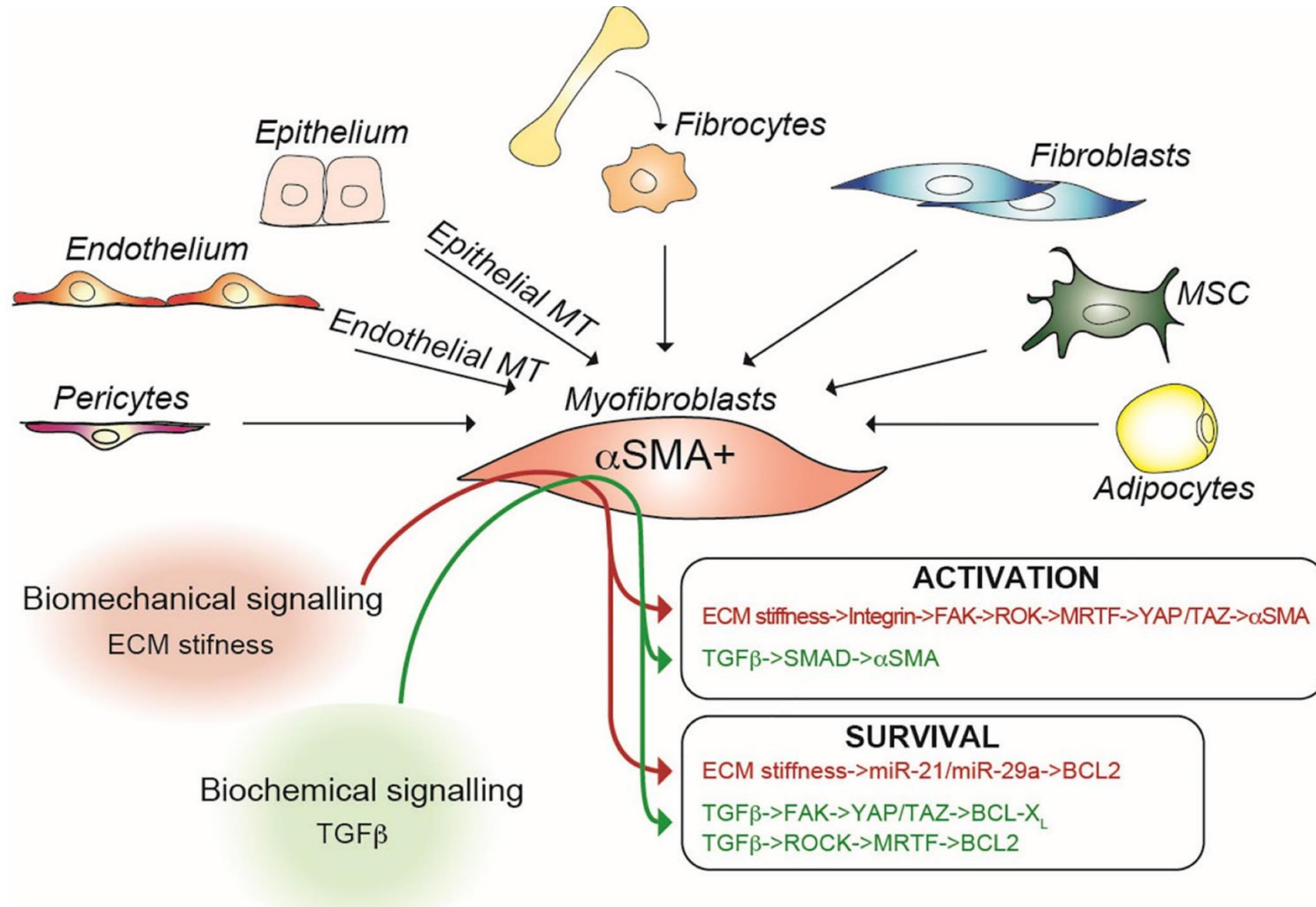
Suceptibility to anti-Fas induced apoptosis

### Reduced

Collagen I mRNA downregulation in collagen gel matrix culture

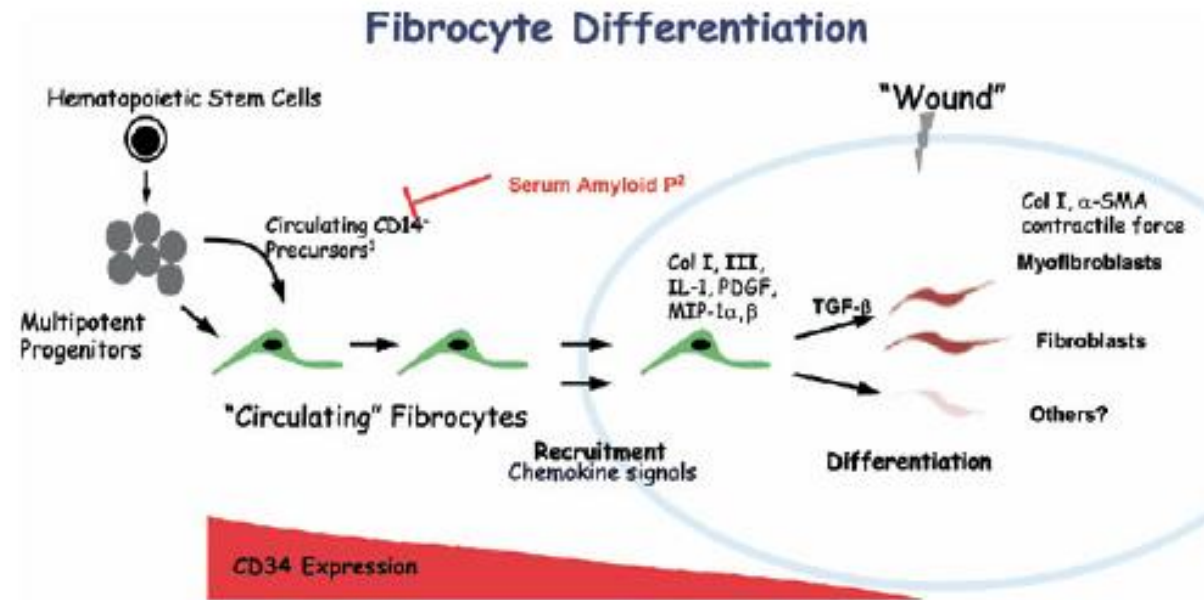
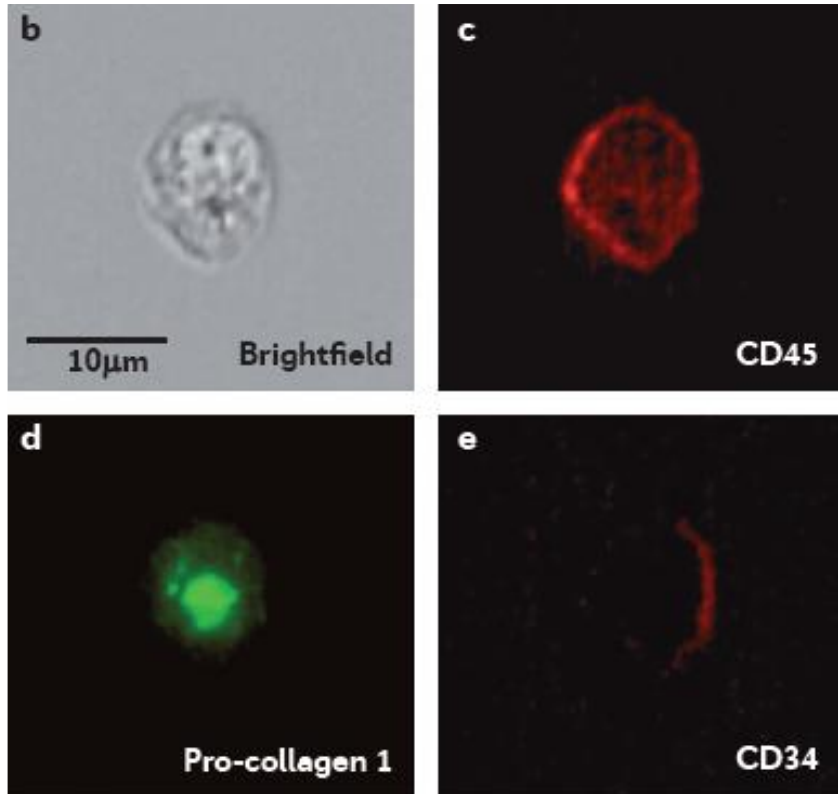


# Το κολλαγόνο δεν παράγεται μόνον από τους τοπικούς ινοβλάστες...





# Fibrocytes.



<sup>1</sup>Abe *et al.* *J Immunol* 166, 7556-7562 (2001).

<sup>2</sup>Pilling *et al.* *J Immunol* 171, 5537-5546 (2003).

- Κυκλοφορούν στο περιφερικό αίμα
- CD34+
- Procollagen I, III +
- Τα κύτταρα αυτά έλκονται στην περιοχή της βλάβης..

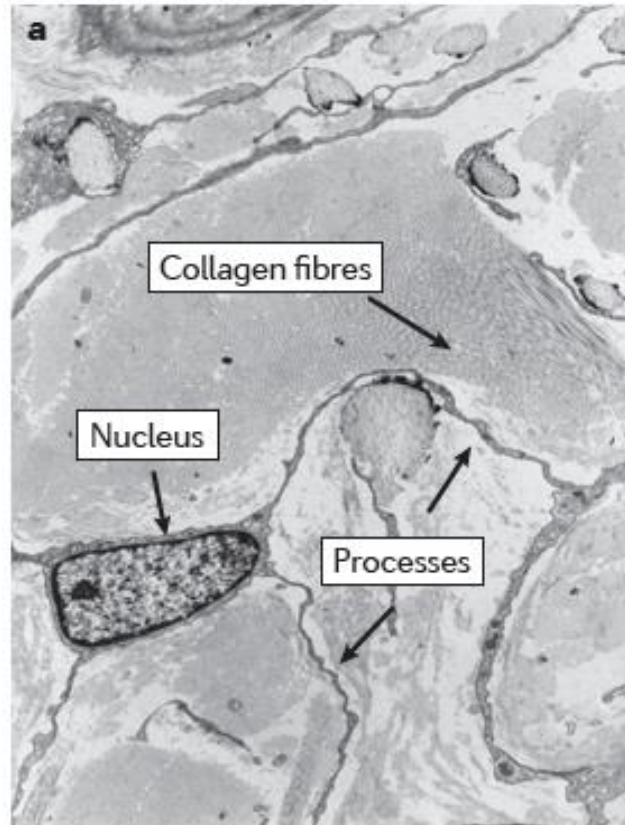
# Nefrogenic fibrosing dermopathy and systemic nephrogenic fibrosis



- Scleroderma-like νοσήματα
- Σπάνια επιπλοκή σε ασθενείς με ΧΝΑ
- Σκληροδερματικές βλάβες αλλά...
  - Όχι Raynaud
  - Όχι ANA
  - Όχι σκληροδακτυλία

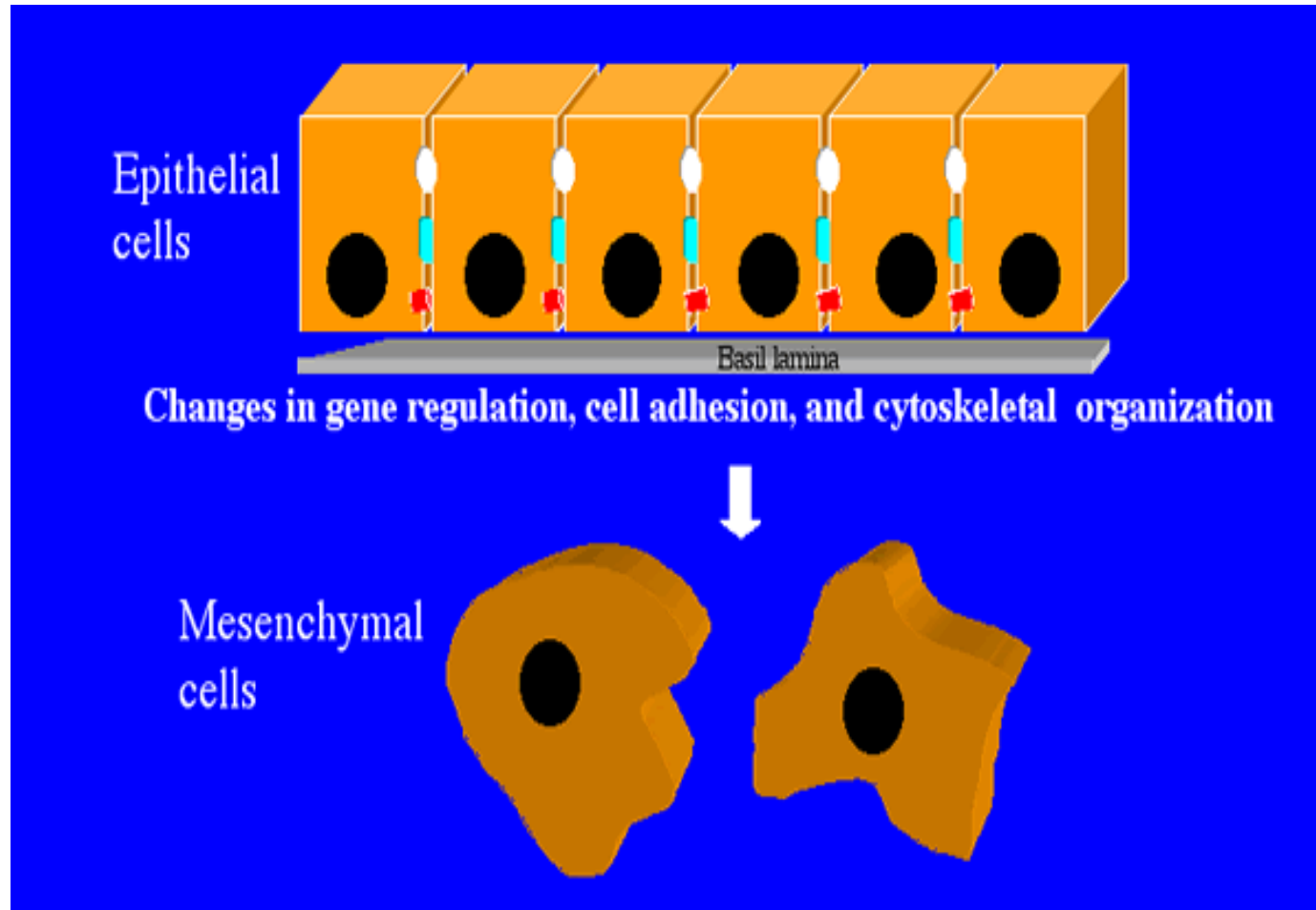
# Circulating Fibrocytes: Cellular Basis for NSF

Richard Bucala, MD, PhD



- Υπεύθυνο το σκιαγραφικό της μαγνητικής (γαδολίνιο). Ανευρίσκεται στο δέρμα
- Τα fibrocytes κεντρικοί παίκτες??
- CD34+/coll+ ατρακτοειδή κύτταρα στο δέρμα

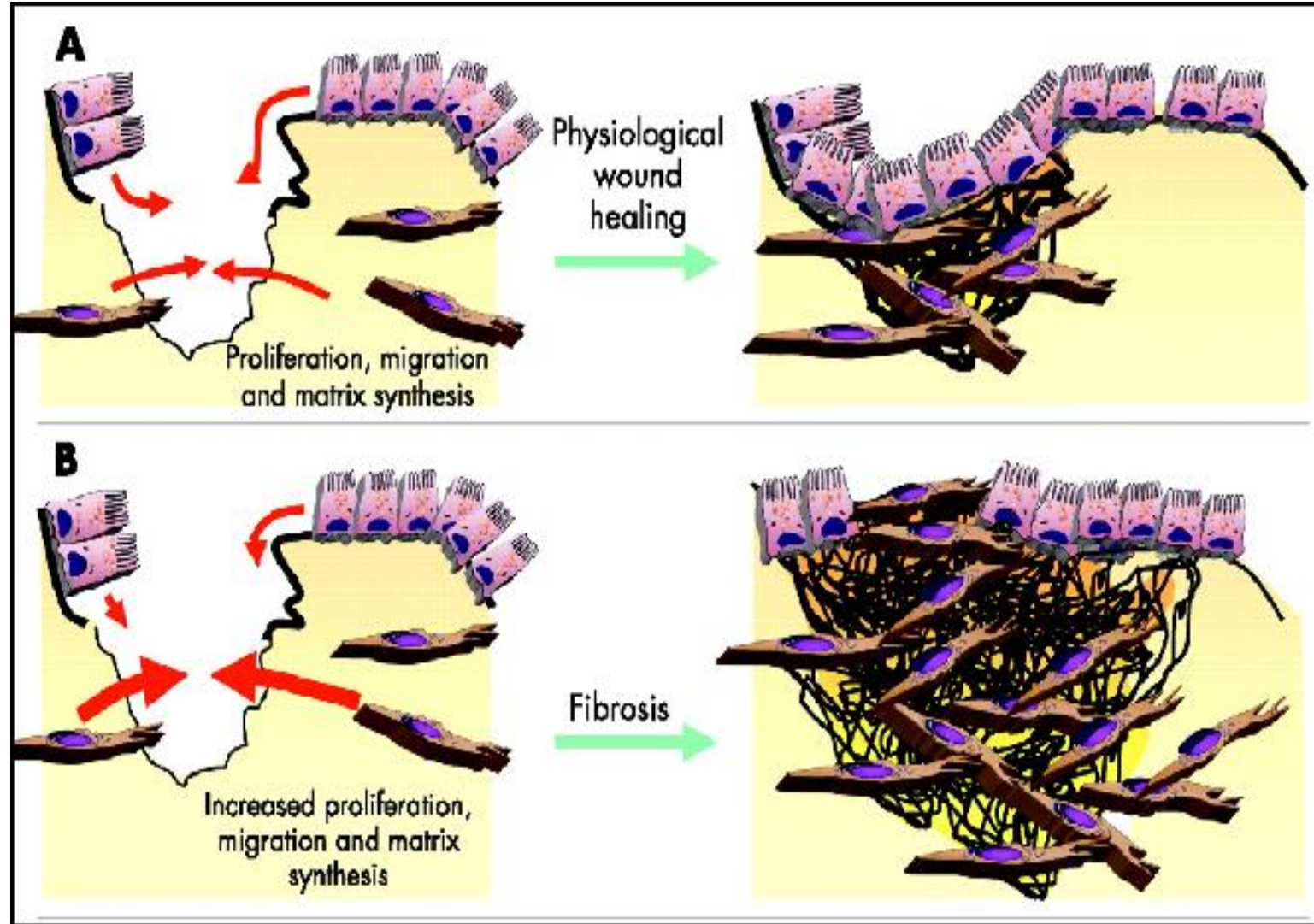
# Epithelial/Endothelial to mesenchymal transition



Όριμα κύτταρα  
μπορούν να  
μετατραπούν σε  
μεσεγχυματικά!!!

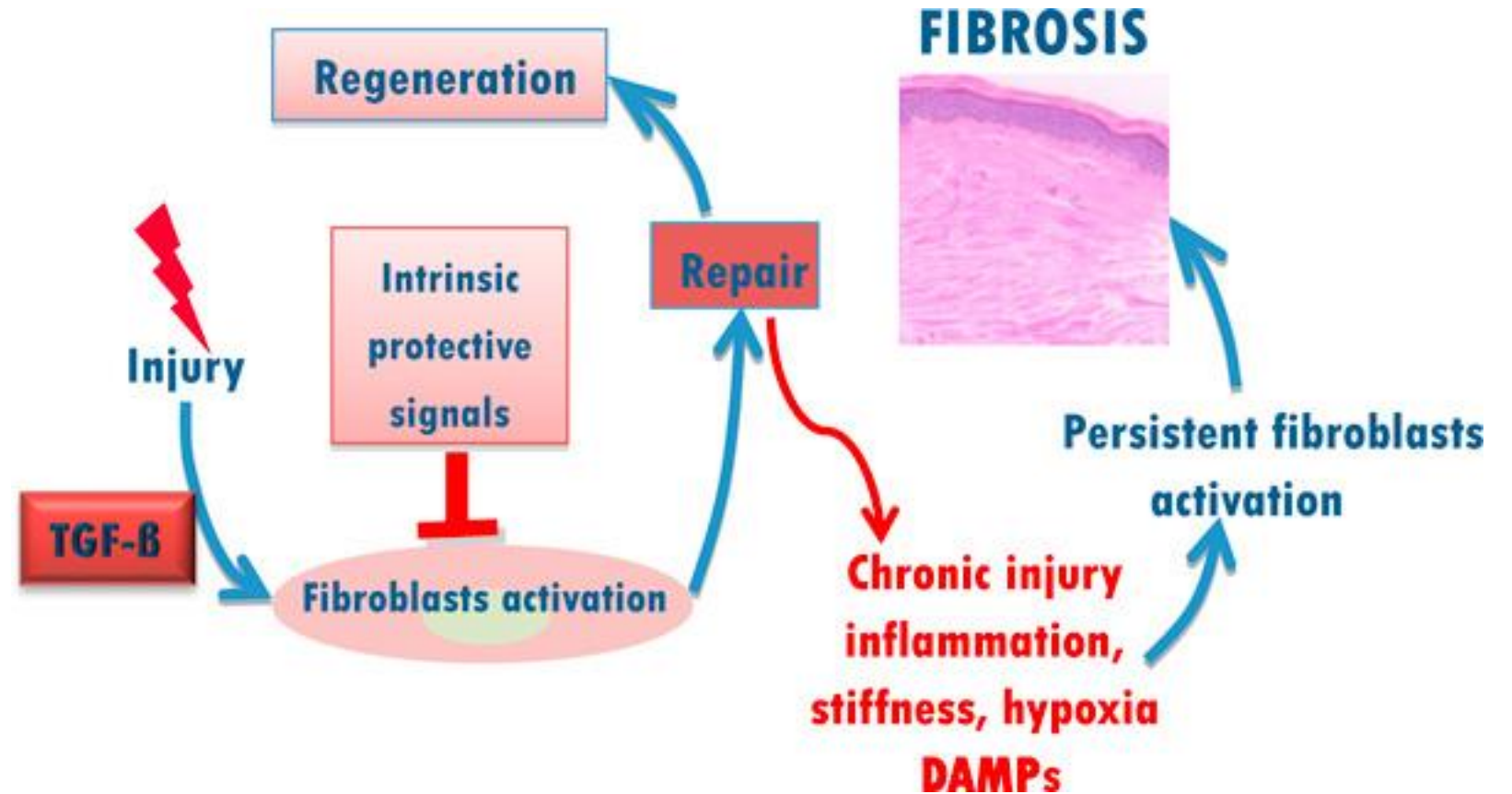


# Οι μηχανισμοί ίνωσης ενεργοποιούνται για αποκατάσταση βλάβης

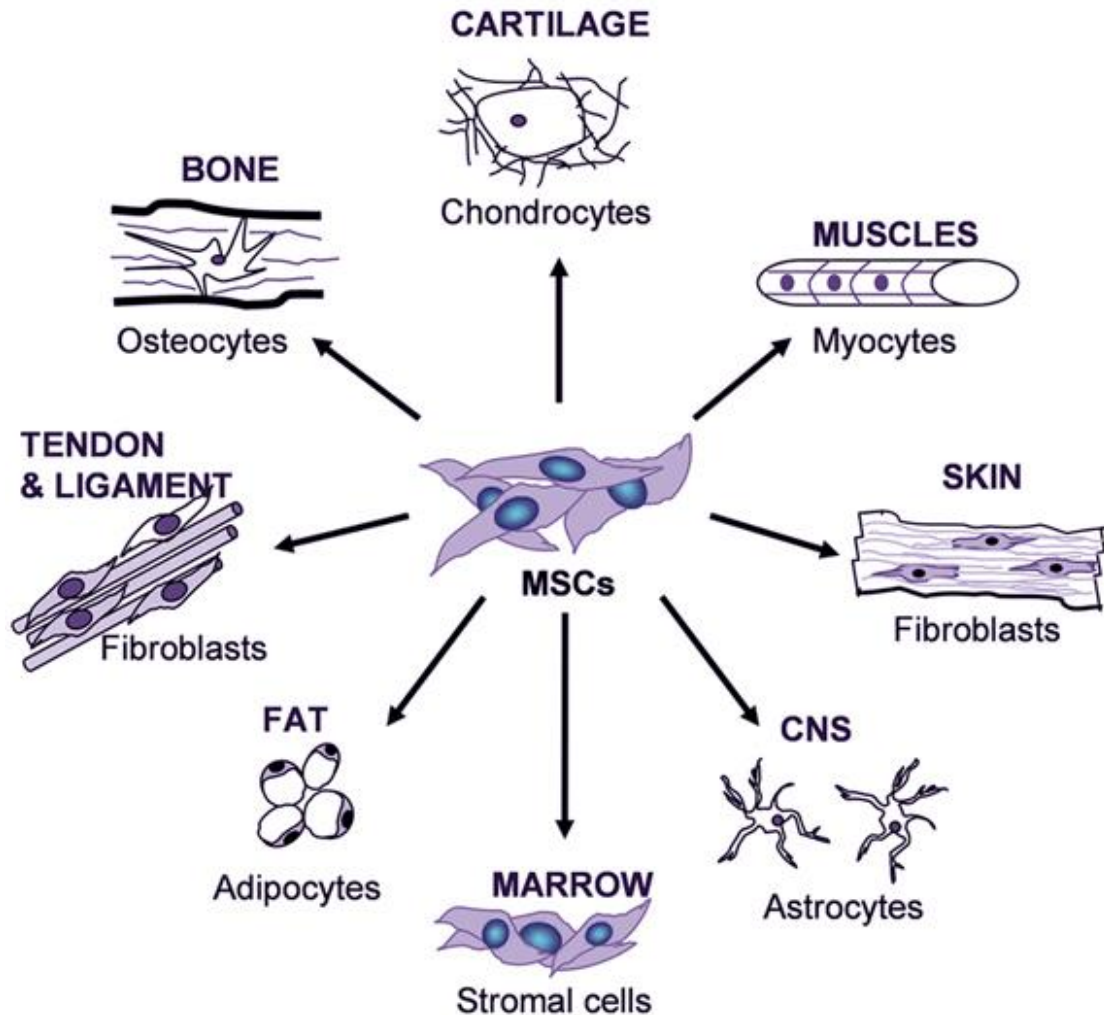


# Ίνωση συμβαίνει όταν κάτι «πάει στραβά» στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης...

- Δεν πιστεύουμε ότι η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο
- Το κλειδί βρίσκεται στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης
- Επικρατεί το παθογενετικό μοντέλο “reaction to injury”

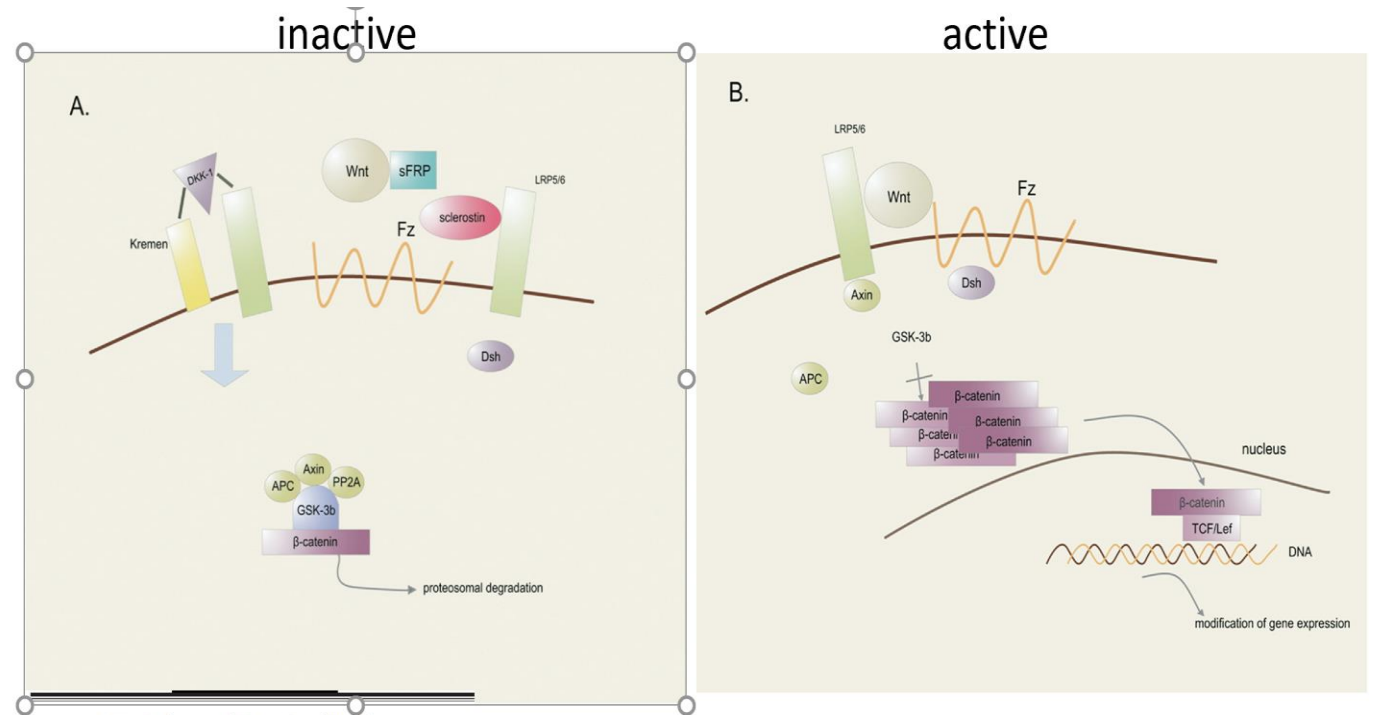
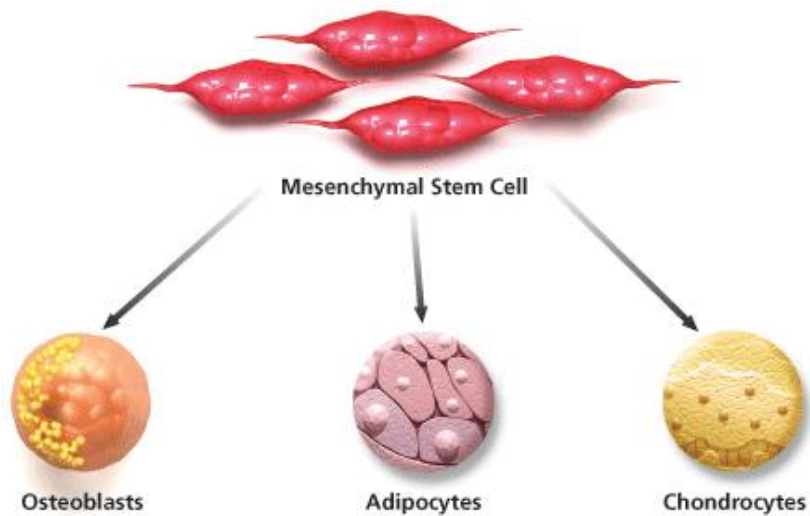


# Η μηχανισμοί ίνωσης ελέγχονται κατά βάση από αναπτυξιακά μονοπάτια..



- Developmental pathways are critically involved in repair mechanisms
- Mainly active during embryogenesis
- Still active during adult life. Affect the recruitment/differentiation of mesenchymal stem cells

# The Wnt pathway



Wnt Pathway and IL-17: Novel Regulators of Joint Remodeling in Rheumatic Diseases. Looking Beyond the RANK-RANKL-OPG Axis  
Dimitrios Daoussis, MD,\* Andrew P. Andonopoulos, MD, FACP,<sup>1</sup> and Stamatis-Nick C. Liossis, MD<sup>2</sup>

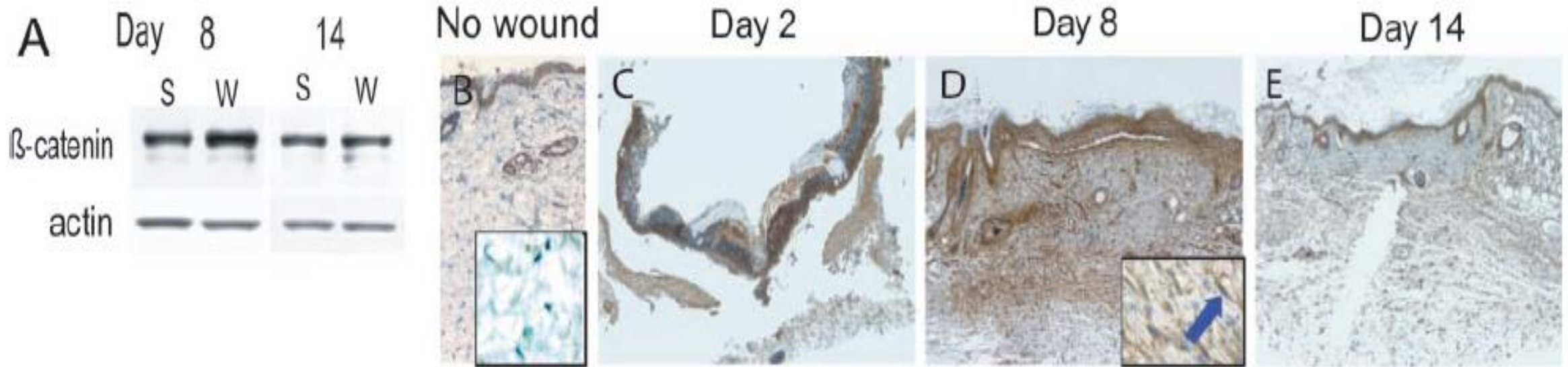
- The Wnt pathway controls the “fate” of MSC’s
- Activation of the Wnt pathway favors fibrosis and osteoblastogenesis
- Represses adipogenesis



# Experimental data linking Wnt pathway and fibrosis

$\beta$ -Catenin stabilization dysregulates mesenchymal cell proliferation, motility, and invasiveness and causes aggressive fibromatosis and hyperplastic cutaneous wounds

Sophia S. Cheon<sup>\*\*\*</sup>, Alexander Y. L. Cheah<sup>\*\*\*</sup>, Stefanie Turley<sup>\*</sup>, Puvindran Nadesan<sup>\*</sup>, Raymond Poon<sup>\*</sup>, Hans Clevers<sup>5</sup>, and Benjamin A. Alman<sup>\*†††</sup>



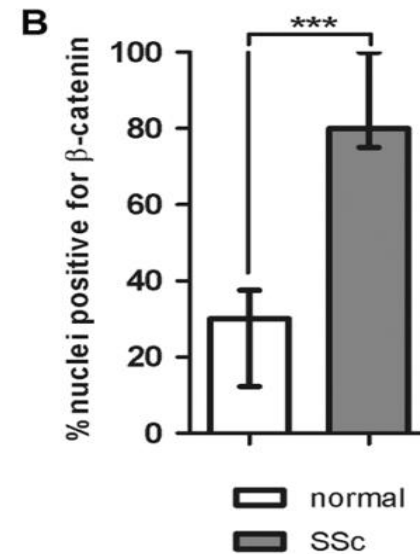
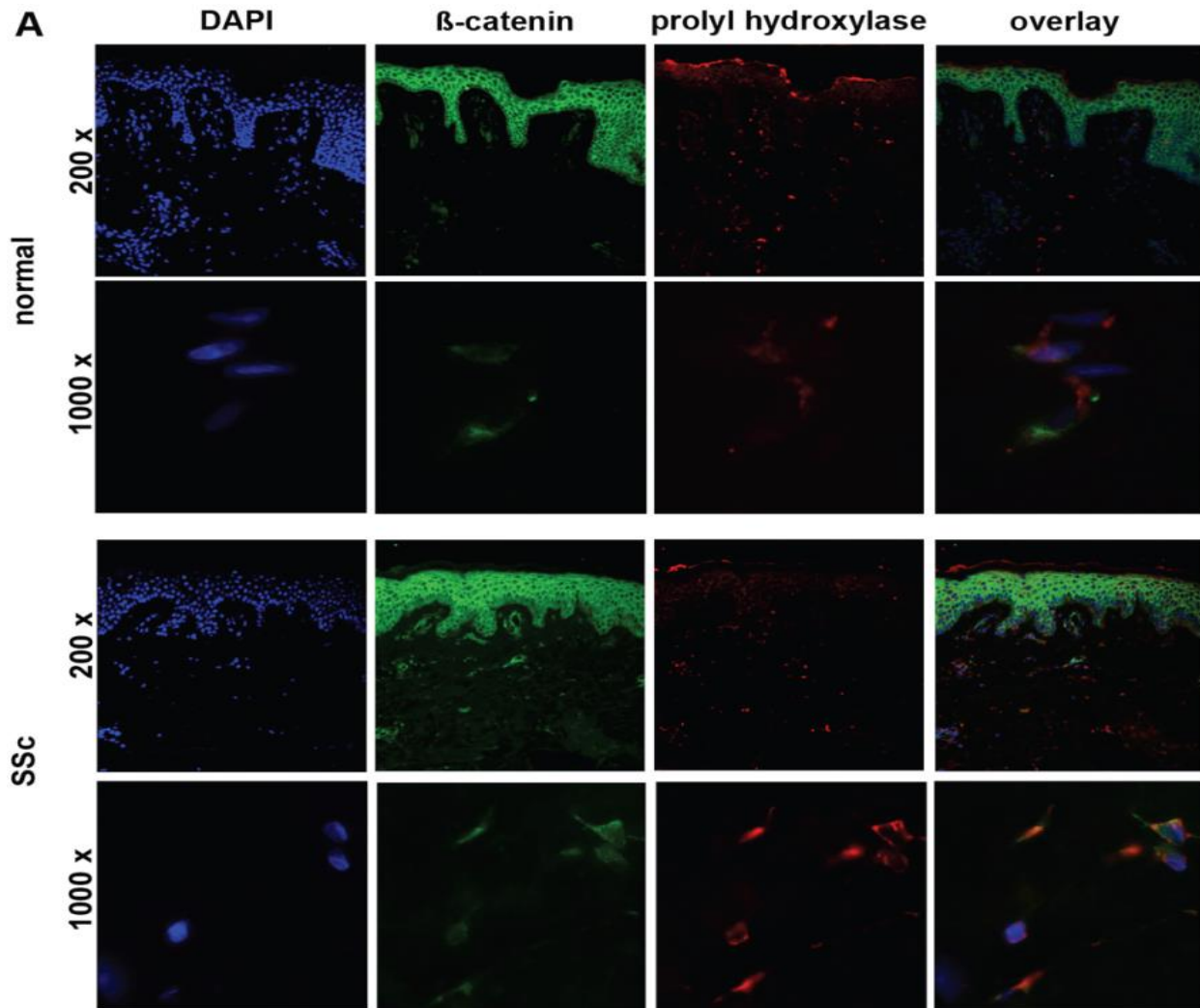
- The Wnt pathway is activated during the healing process

# Wnt pathway and SSc

EXTENDED REPORT

## $\beta$ -catenin is a central mediator of pro-fibrotic Wnt signaling in systemic sclerosis

Christian Beyer,<sup>1</sup> Amelie Schramm,<sup>1</sup> Alfiya Akhmetshina,<sup>1</sup> Clara Dees,<sup>1</sup> Trayana Kireva,<sup>1</sup> Kolja Gelse,<sup>2</sup> Sonali Sonnyal,<sup>3</sup> Benoit de Crombrughe,<sup>3</sup> Makoto Mark Taketo,<sup>4</sup> Oliver Distler,<sup>5</sup> Georg Schett,<sup>1</sup> Jörg H W Distler<sup>1</sup>



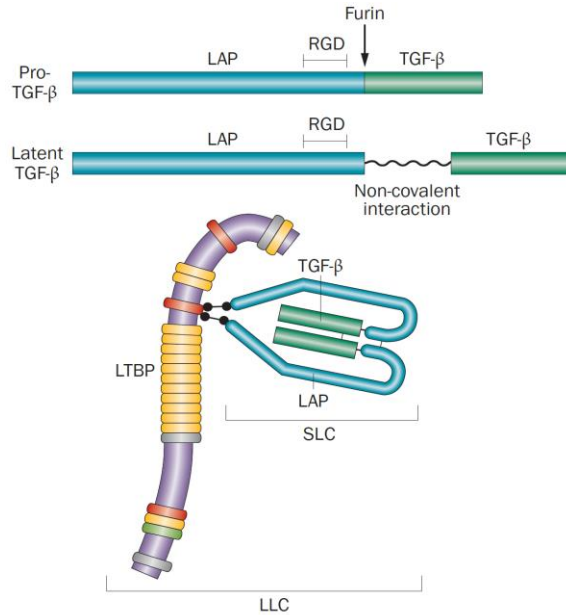
- Increased Wnt signaling in SSc skin

Ποιοι είναι οι σύνδεσμοι μεταξύ αυτοανοσίας-αγγειοπάθειας και ίνωσης??

Διαλυτοί μεσολαβητές

- **TGFβ**
- **PDGF**
- **IL-6**
- **ET-1**
- Ευοδώνουν την ίνωση. Θεωρούνται από τους σημαντικότερους μεσολαβητές της ίνωσης στα πλαίσια του σκληροδέρματος

# Ο ρόλος του TGFβ στην ίνωση και αγγειοπάθεια

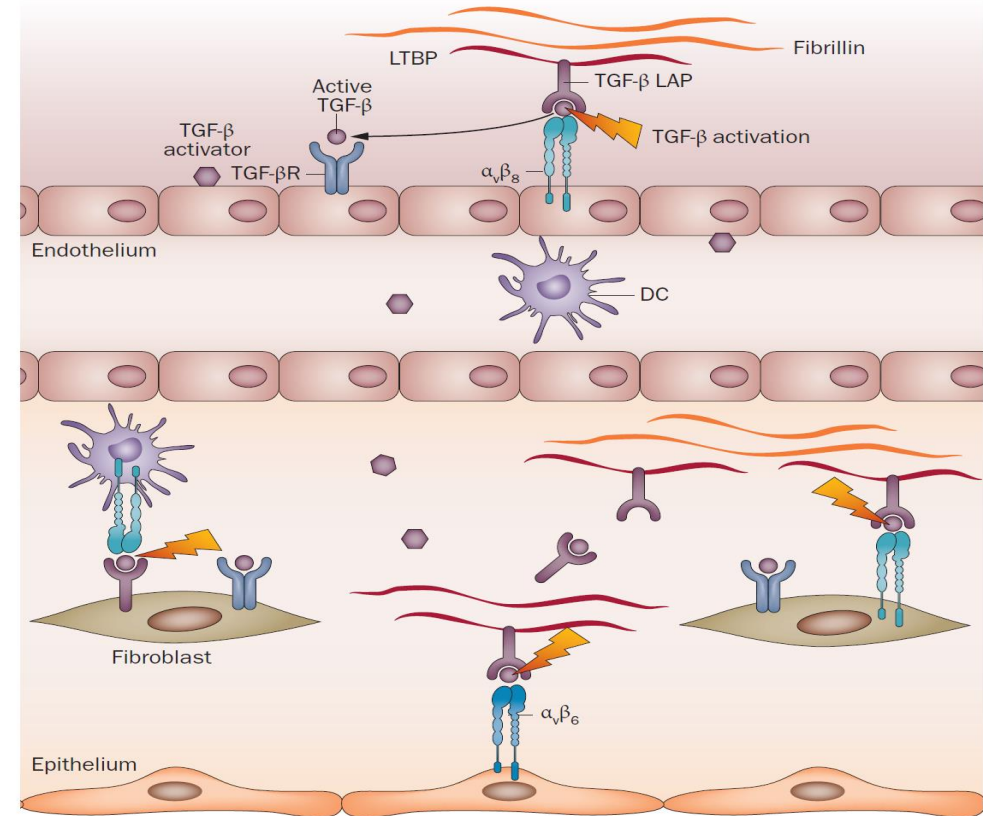


## REVIEWS

Transforming growth factor  $\beta$ —at the centre of systemic sclerosis

Robert Lajtha

## REVIEWS



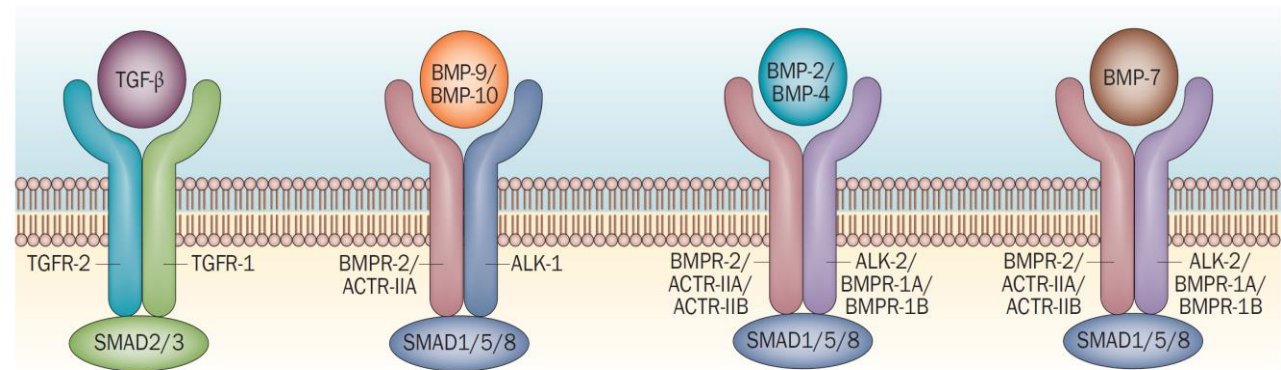
Παράγεται από ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα σε ανενεργό μορφή

Σημαντικός ομοιστατικός ρόλος

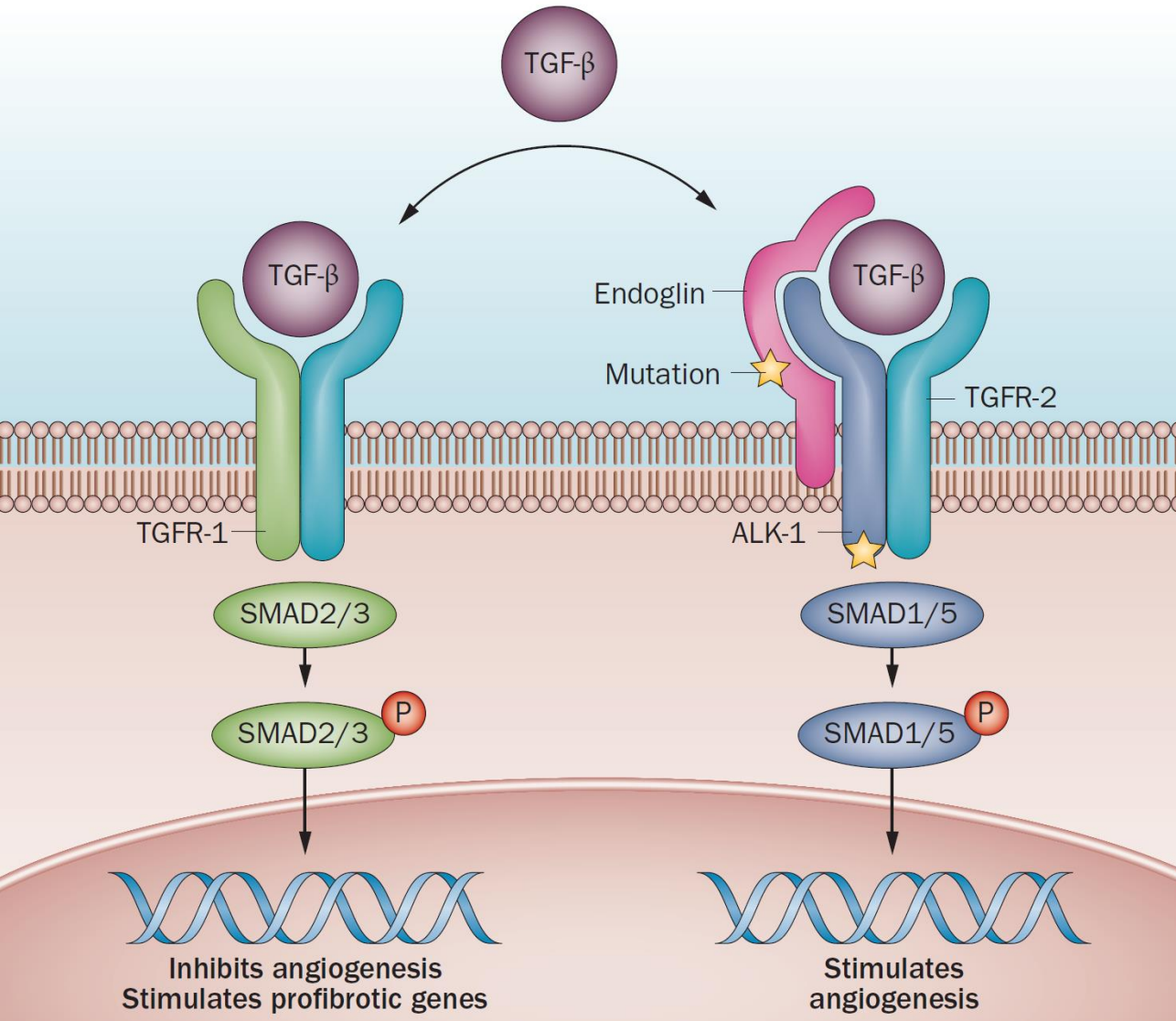
Επούλωση τραύματος

Ρύθμιση ανοσολογικής απάντησης

Τόσο η υπερβολική όσο και η μειωμένη σηματοδότηση δημιουργεί προβλήματα





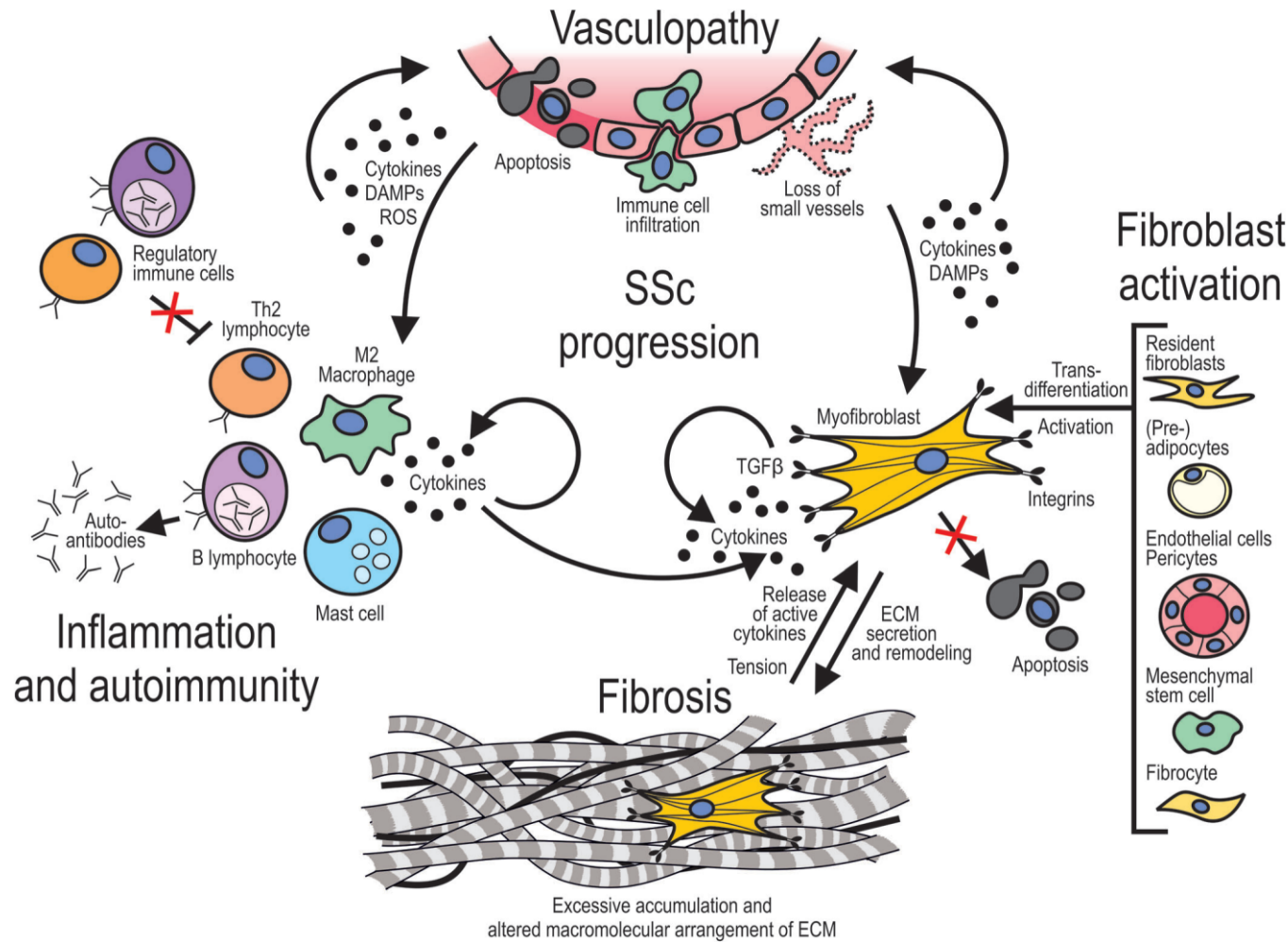


**Table 1** | Hereditary diseases with features that overlap with SSc

Disease	Mutant gene	Protein product	Function	Clinical features shared with SSc
Type 1 HHT	<i>ENG</i>	Endoglin	TGF-β co-receptor	PAH, telangiectasia
Type 2 HHT	<i>ACVRL1</i>	ALK-1	Alternative TGF-β receptor, receptor for BMP-9 and BMP-10	PAH, telangiectasia
Familial PAH	<i>BMPR2</i>	BMPR-2*	BMPR	PAH
SSS	<i>FBN1</i>	Fibrillin-1	Microfibril protein that binds the TGF-β large latent complex	Fibrotic skin

\*Accounts for 70% of all cases. Abbreviations: BMP, bone morphogenetic protein; BMPR, bone morphogenetic protein receptor; HHT, hereditary haemorrhagic telangiectasia; PAH, pulmonary arterial hypertension; SSc, systemic sclerosis; SSS, stiff skin syndrome.

# Ας συνοψίσουμε πάλι την παθογένεια....



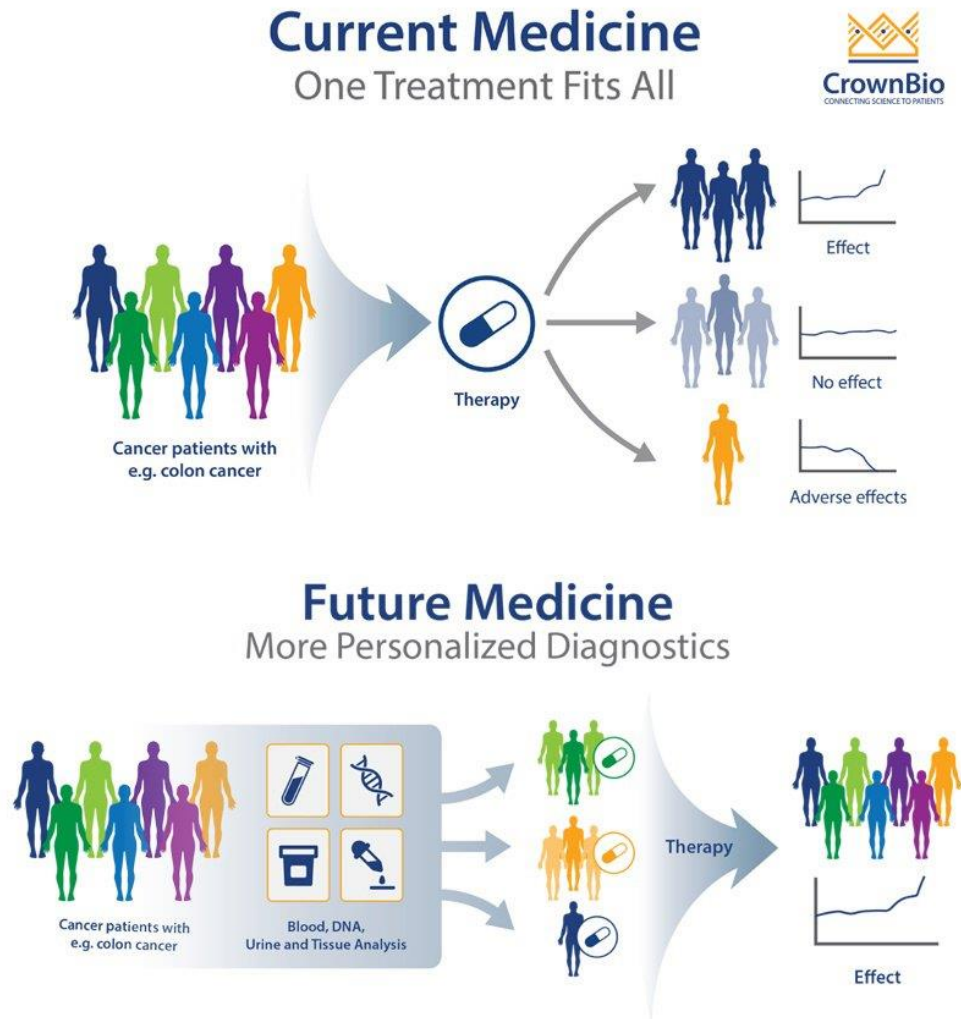
- Ενδοθηλιακή βλάβη
- Αυτοανοσία



- Ίνωση

# Personalized medicine??

Θα μπορούσε να βοηθήσει η ανάλυση γονιδιακής έκφρασης στο δέρμα?



- 4 διαφορετικές σφραγίδες όσον αφορά την γονιδιακή έκφραση σε ινοβλάστες σκληροδέρματος
  - Fibroproliferative
  - Inflammatory
  - Limited
  - Normal-like

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Experimentally-Derived Fibroblast Gene Signatures Identify Molecular Pathways Associated with Distinct Subsets of Systemic Sclerosis Patients in Three Independent Cohorts

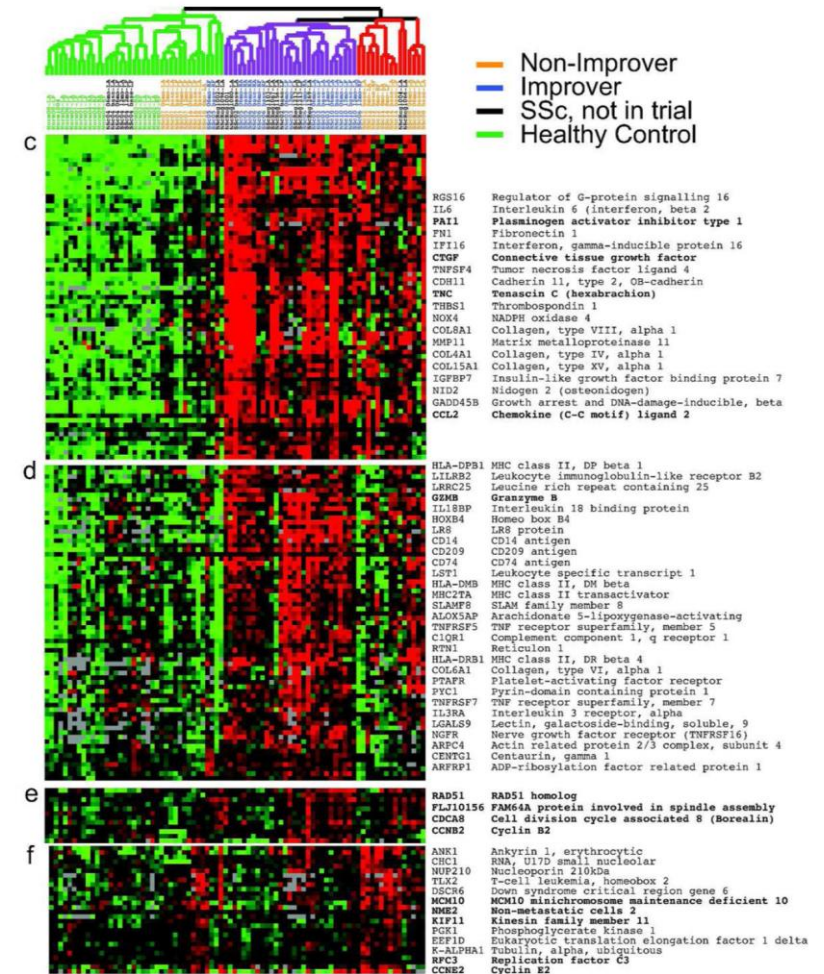
Michael E. Johnson<sup>1</sup>, J. Matthew Mahoney<sup>1</sup>, Jaclyn Taroni<sup>1</sup>, Jennifer L. Sargent<sup>1</sup>, Eleni Marmarelli<sup>1</sup>, Ming-Ru Wu<sup>1</sup>, John Varga<sup>2</sup>, Monique E. Hinchcliff<sup>3</sup>, Michael L. Whitfield<sup>1\*</sup>





## Molecular Signatures in Skin Associated with Clinical Improvement During Mycophenolate Treatment in Systemic Sclerosis

- Μεγαλύτερη πιθανότητα απάντησης στο MMF σε ασθενής με «φλεγμονώδη σφραγίδα»





Η διάγνωση του σκληροδέρματος γίνεται κυρίως στην φάση της ίνωσης..



# Τα νεότερα κριτήρια διαμορφώθηκαν ώστε να εντοπίζουν ασθενείς με πρώιμη νόσο

**Table 1.** The American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for the classification of systemic sclerosis (SSc)\*

Item	Sub-item(s)	Weight/score†
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints ( <i>sufficient criterion</i> )	–	9
Skin thickening of the fingers ( <i>only count the higher score</i> )	Puffy fingers	2
	Sclerodactyly of the fingers (distal to the metacarpophalangeal joints but proximal to the proximal interphalangeal joints)	4
Fingertip lesions ( <i>only count the higher score</i> )	Digital tip ulcers	2
	Fingertip pitting scars	3
Telangiectasia	–	2
Abnormal nailfold capillaries	–	2
Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease ( <i>maximum score is 2</i> )	Pulmonary arterial hypertension	2
	Interstitial lung disease	2
Raynaud's phenomenon	–	3
SSc-related autoantibodies (anticentromere, anti-topoisomerase I [anti-Scl-70], anti-RNA polymerase III) ( <i>maximum score is 3</i> )	Anticentromere	3
	Anti-topoisomerase I	
	Anti-RNA polymerase III	

Score ≥ 9



SSc

Sensitivity 91%

Specificity 92%

**Box 1 Preliminary criteria, still to be validated, for the very early diagnosis of systemic sclerosis (SSc)\***

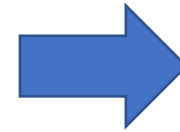
▶ **Major criteria**

- Raynaud's phenomenon
- antibodies (antinuclear, anticentromere, antitopoisomerase I)
- diagnostic nailfold videocapillaroscopy

▶ **Additional criteria**

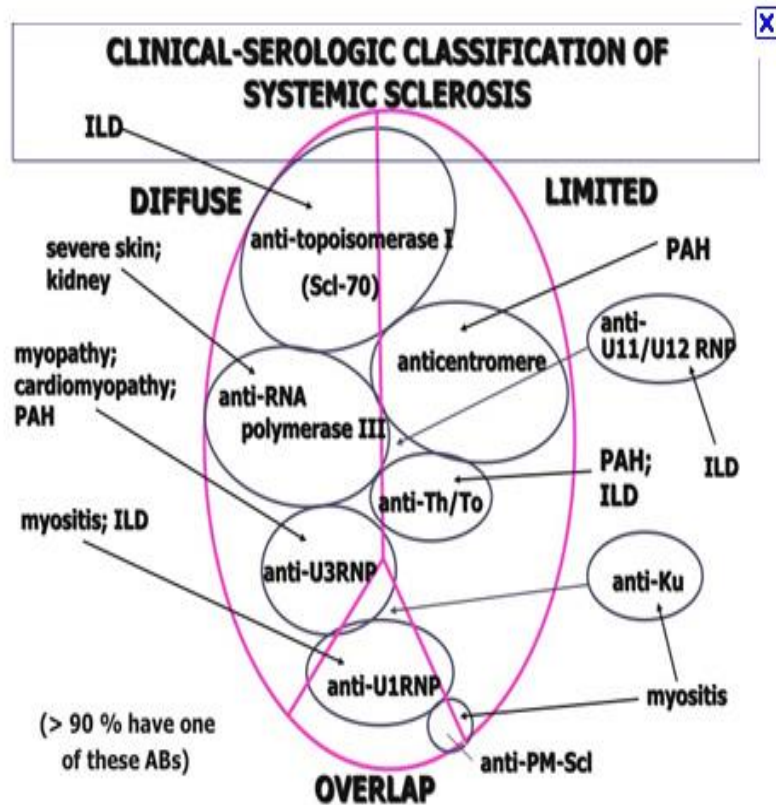
- calcinosis
- puffy fingers
- digital ulcers
- dysfunction of the oesophageal sphincter
- telangiectasia
- ground glass at chest high-resolution computed tomography

\*Provisional criteria for the diagnosis of very early systemic sclerosis proposed by EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) (to be validated through a Delphi Technique)  
Diagnosis will be achieved when at least three major criteria are satisfied or two major plus one additional criteria are satisfied



Score 8

Pre-Scleroderma??

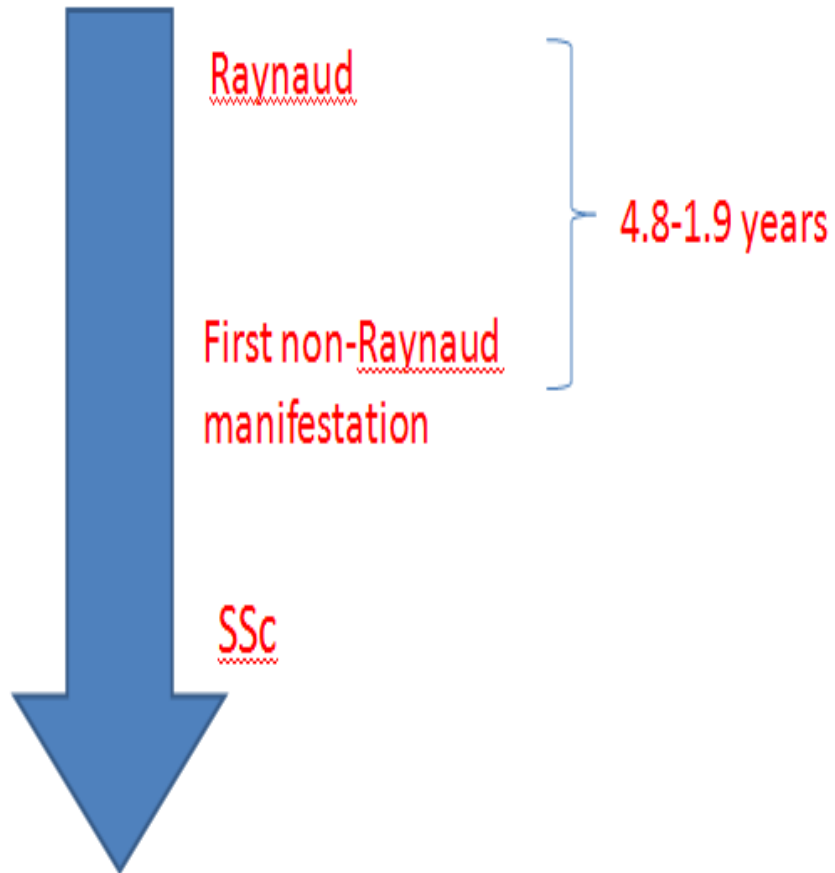


© www.rheumtext.com - Hochberg et al (eds)

- Η παρουσία ειδικών αυτοαντισωμάτων και παθολογικής τριχοειδοσκόπησης αυξάνει την πιθανότητα
- Το 80% των ατόμων με Raynaud, χαρακτηριστικά αυτοαντισώματα και παθολογική τριχοειδοσκόπηση θα εμφανίσουν σκληροδερμία...



## Γιατί τόσο ενδιαφέρον για πρώιμη διάγνωση???



- Ενθαρρυντικά αποτελέσματα από νεότερες θεραπείες (RTX, MMF, TCZ, nintedanib)
- Η επιθετική παρέμβαση σε πρώιμο στάδιο ίσως αλλάξει τα πράγματα



Ευχαριστώ!

Email: [jimdaoussis@hotmail.com](mailto:jimdaoussis@hotmail.com)