



*«Σημαντικές παράμετροι και τελευταία δεδομένα
στα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα»*

Σημαντικές παράμετροι στα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα

Γεώργιος Μπερτσιάς, Ιατρική Σχολή Παν. Κρήτης
Κλινική Ρευματολογίας – ΠΑ.Γ.Ν. Ηρακλείου



03/09/2021





Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Honoraria as an advisory board member and/or as a speaker

➤ SOBI AB, Novartis, AENORASIS, GSK, AstraZeneca, Pfizer, Lilly

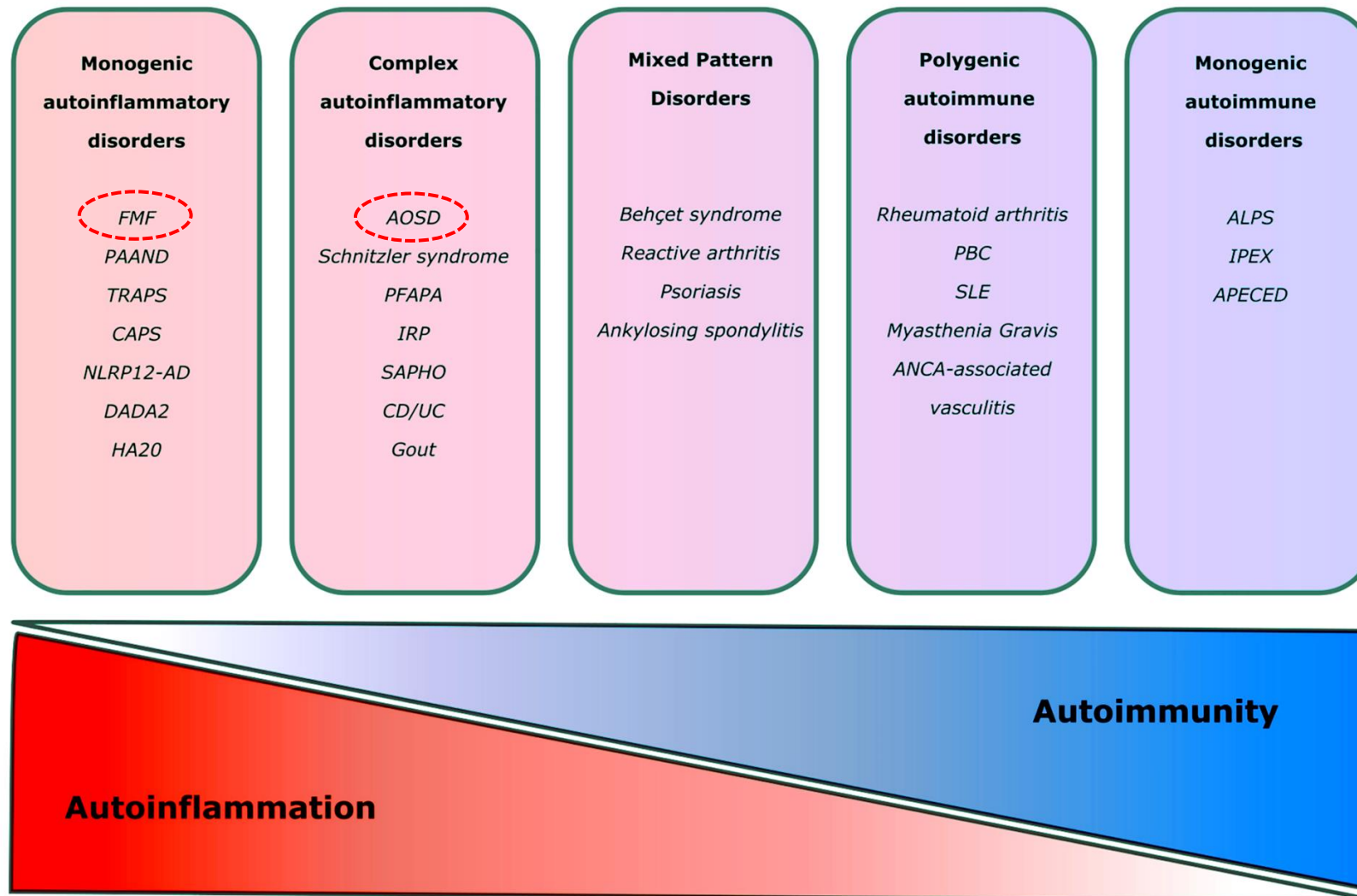
Clinical trials – Investigator-Initiated Studies

Principal/Sub-Investigator

➤ Novartis, GSK

- Η παρουσίαση αυτή προορίζεται μόνο για μη-προωθητικό επιστημονικό σκοπό και μπορεί να περιέχει πληροφορίες σχετικά με τα προϊόντα ή τις ενδείξεις τους, που επί του παρόντος μπορεί να είναι υπό διερεύνηση ή/και που δεν έχουν εγκριθεί από τις ρυθμιστικές αρχές.
- Η παρουσίαση αυτή εκφράζει αποκλειστικά τις απόψεις του ομιλητή.
- Οι πληροφορίες που περιέχονται είναι ακριβείς κατά τη δημιουργία της παρουσίασης.
- Τυχόν δεδομένα σχετικά με προϊόντα τα οποία δεν ανήκουν στη SOBI βασίζονται σε δημόσια διαθέσιμες πληροφορίες κατά τη δημιουργία της παρουσίασης.

Η φλεγμονή και οι μηχανισμοί της είναι κοινός παρονομαστής στα αυτοφλεγμονώδη και αυτοάνοσα νοσήματα



Τα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα έχουν πολυοργανικές εκδηλώσεις

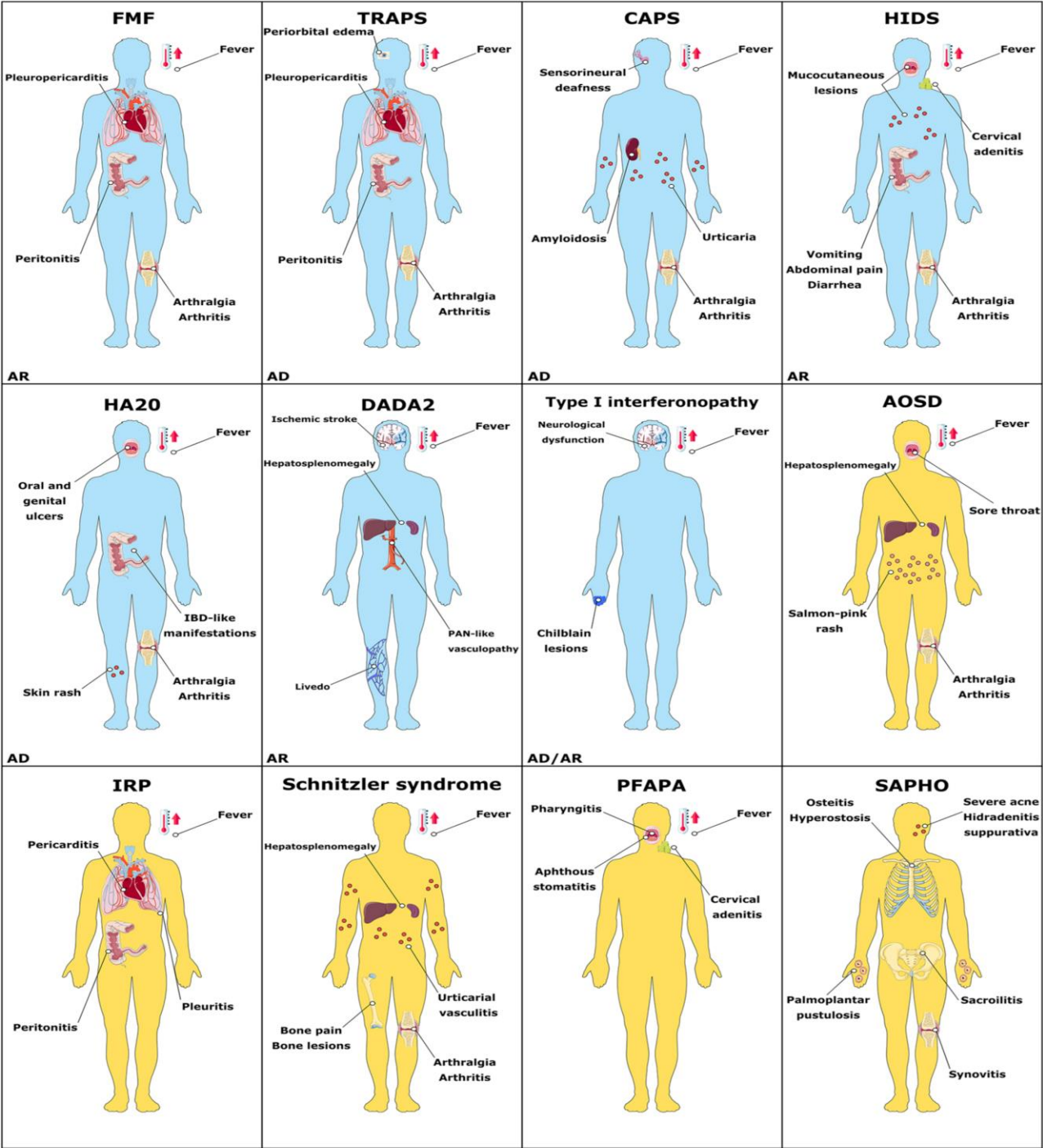
	Autoinflammatory diseases						Autoimmune diseases			
	CAPS	FMF	TRAPS	PAPA	HIDS	Crohn	SLE	SSc	PDM	SSp
Skin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Musculoskeletal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lungs		+	+				+	+	+	+
Heart							+	+	+	
Blood					+		+			+
Kidneys		+	+				+	+		+
Eyes	+		+		+	+	+			+
Ears	+									
Nervous system	+						+			+
Gut		+	+		+	+	+	+	+	+

CAPS: cryopyrin-associated periodic syndrome; FMF: familial Mediterranean fever; TRAPS: TNF receptor-associated periodic syndrome; PAPA: pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne; HIDS: hyper-immunoglobulinemia D syndrome; SLE: systemic lupus erythematosus; SSc: systemic sclerosis; SSp: primary Sjögren syndrome; PDM: polydermatomyositis.

	Autoinflammatory diseases	Autoimmune diseases
<i>Inflammatory indices</i>		
ESR	All AIDs	RA, SLE, SS
CRP	All AIDs	RA
SAA	FMF, TRAPS, CAPS	RA
S100A1	FMF, JIA	
Ferritin	Still's disease	SLE-SAPS
Neutrophil leukocytosis	TRAPS, CAPS, FMF	
Hypo/normochromic anemia	TRAPS, CAPS, FMF	RA, SLE
<i>Urinary markers</i>		
Urinary mevalonic acid	HIDS	
Urinary MCP-1		Lupus nephritis
<i>Immune activation indices</i>		
Immunoglobulins	HIDS (IgD), FMF (IgA)	SLE, SSp (IgG, polyclonal)
Rheumatoid factor		RA, SLE, SSp
Autoantibodies		SLE, RA, SSc, SSp, MCTD, IIM
Low C3 or C4 levels		SLE, SSp

ESR: erythrocyte sedimentation rate; CRP: C reactive protein; SAA: serum amyloid A; S100A2: calcium-binding protein S100A2; MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1; AIDs: autoinflammatory diseases; FMF: familial Mediterranean fever; TRAPS: TNF receptor-associated periodic syndrome; CAPS: cryopyrin-associated periodic syndrome; JIA: juvenile idiopathic arthritis; HIDS: hyper-immunoglobulinemia D syndrome; RA: rheumatoid arthritis; SLE: systemic lupus erythematosus; SSc: systemic sclerosis; SSp: primary Sjögren syndrome; SAPS: secondary antiphospholipid syndrome; MCTD: mixed connective tissue disease.

Τα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα έχουν συστηματικές/πολυοργανικές εκδηλώσεις



Betrains A, et al. *Autoimmun Rev.* 2021; 20(4): 102774; Doria A, et al. *Autoimmun Rev.* 2012; 12(1): 22-30; Georgin-Lavialle S, et al. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020; 34(4): 101529.

Διαταραχές σε ενδοκυττάρια μονοπάτια προκαλούν **υπερέκκριση κυτταροκινών** (**IL-1, IL-18, IL-6, TNF, IFN-I**) στα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα

NF-κB/NOD2 disorders
HA20, ORAS, CRIA

ER stress
TRAPS

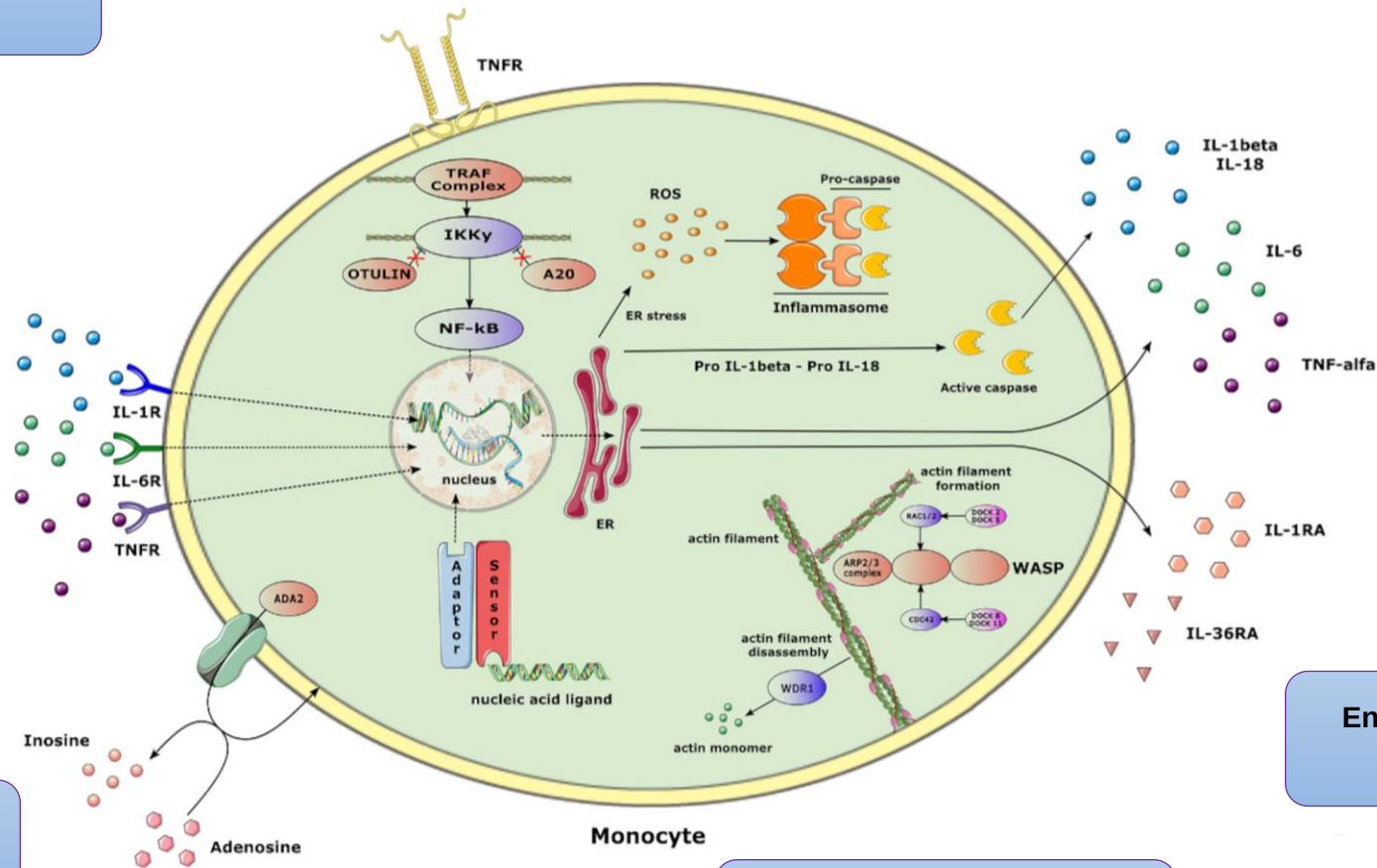
Inflammasomopathies
FMF, PAAND, CAPS, HIDS

ADA2 deficiency
DADA2

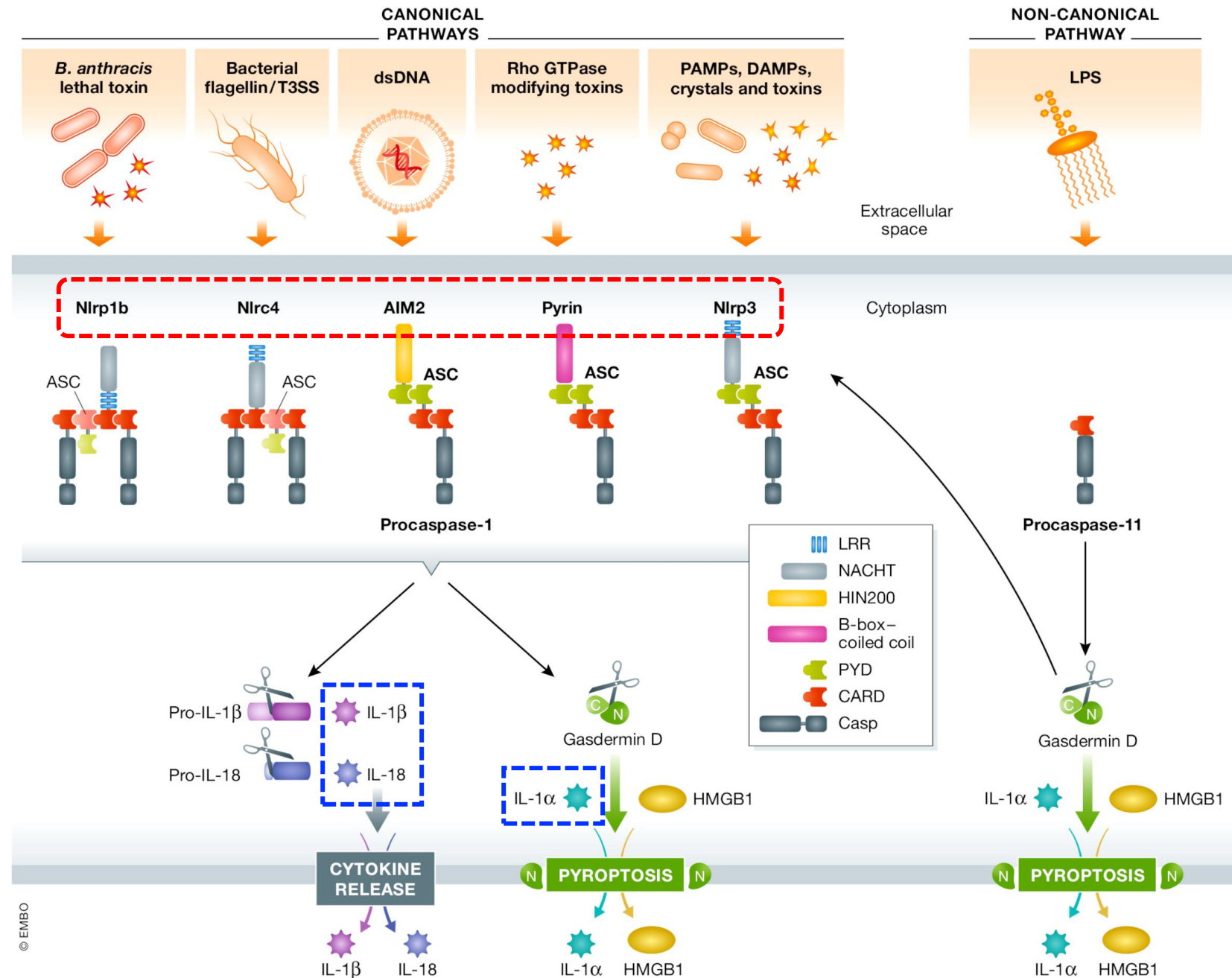
Inteferenopathies
AGS, CANDLE, SAVI, RVCL

Endogenous antagonists
DIRA, DITRA

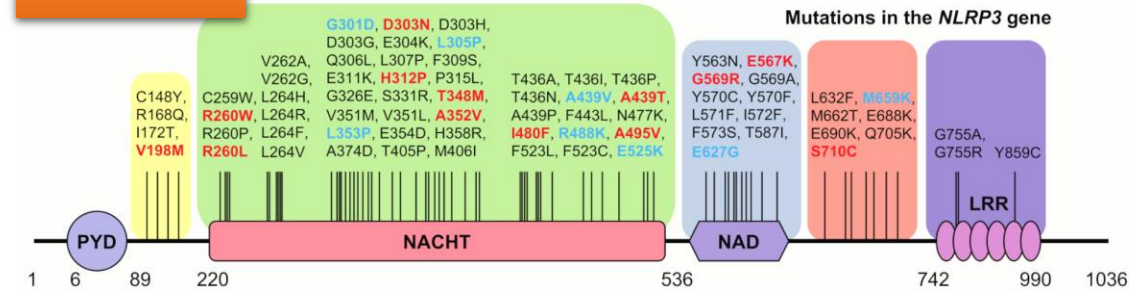
Actinopathies
WDR1 def., CDC42 def.



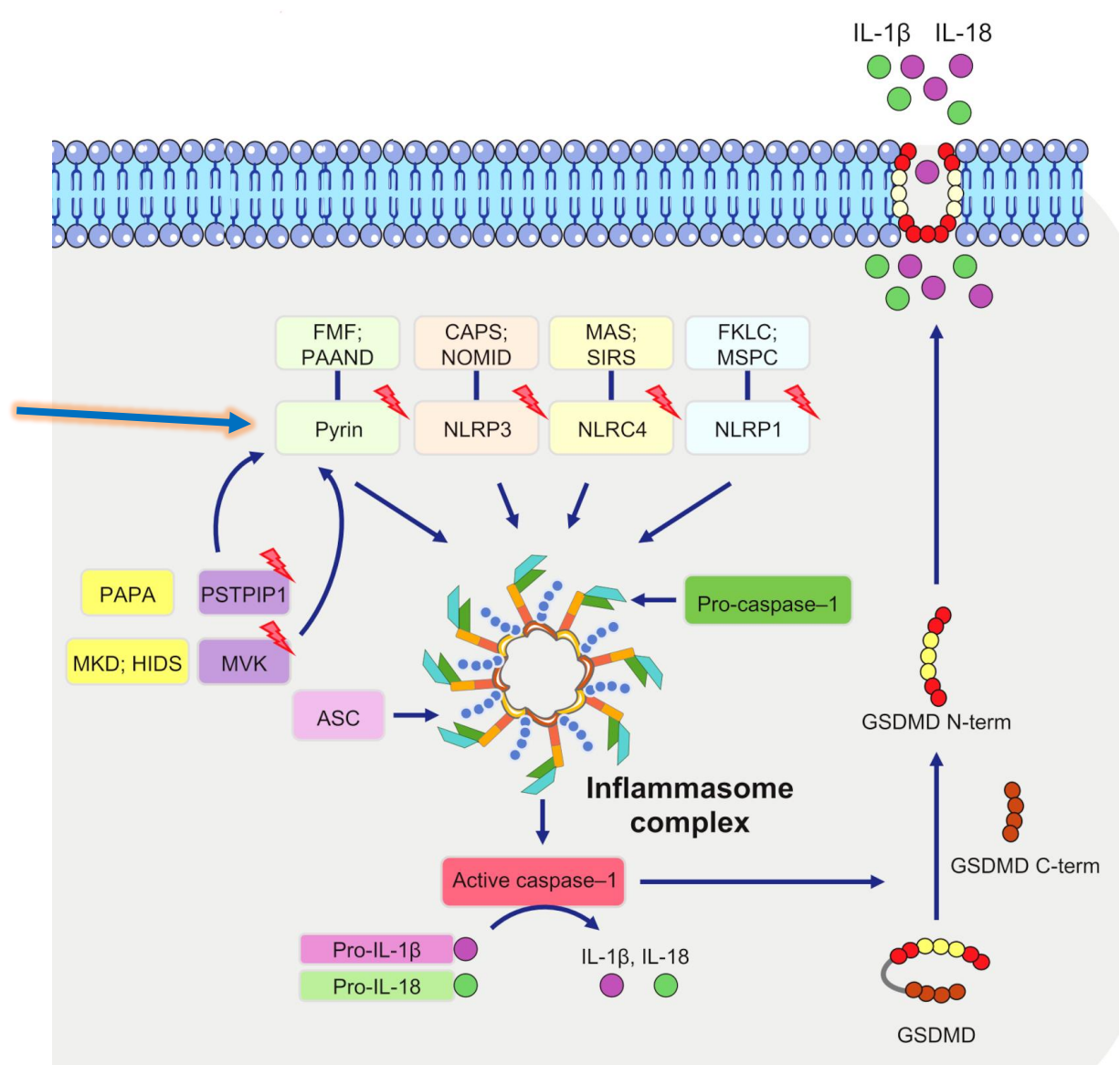
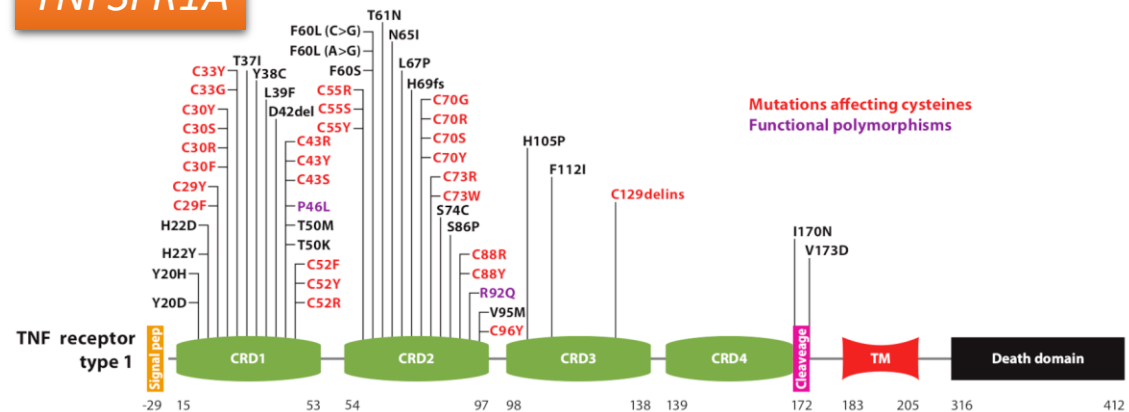
Το **φλεγμονόσωμα** ως
 βασικός μηχανισμός
 παραγωγής φλεγμονωδών
 κυτταροκινών σε
 φυσιολογικές και
παθολογικές καταστάσεις



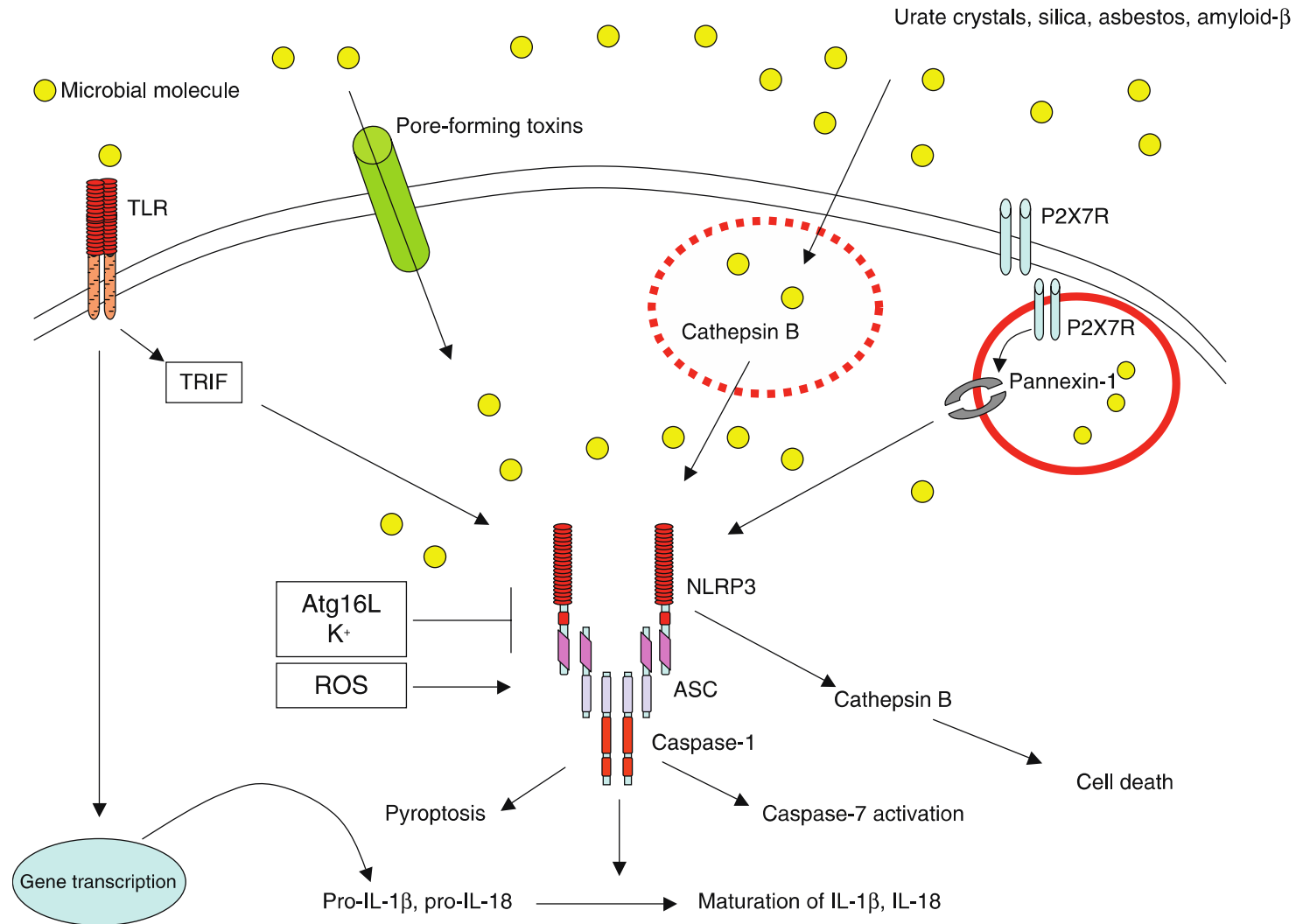
NLRP3



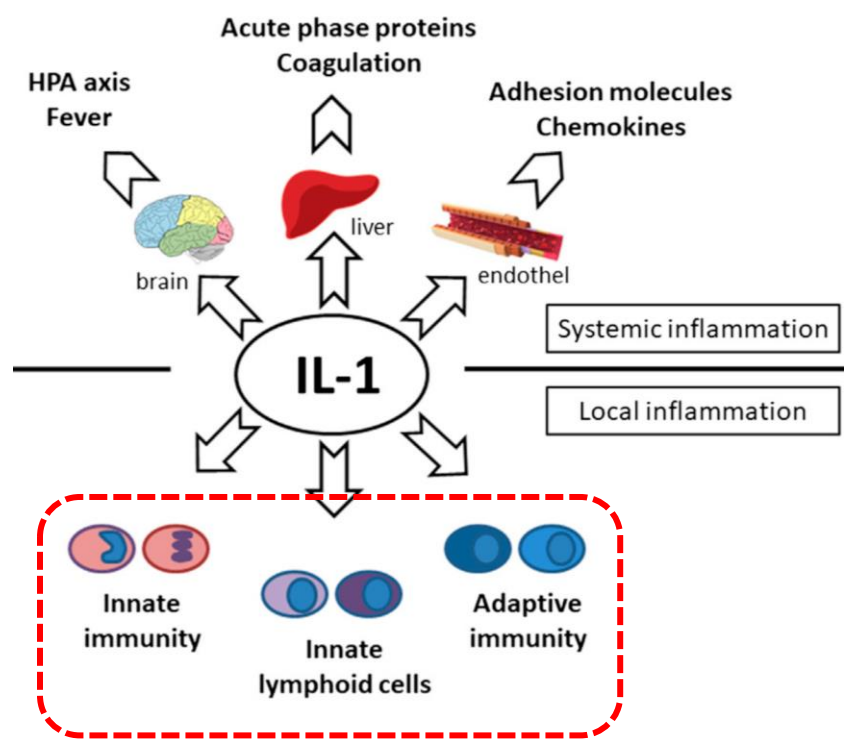
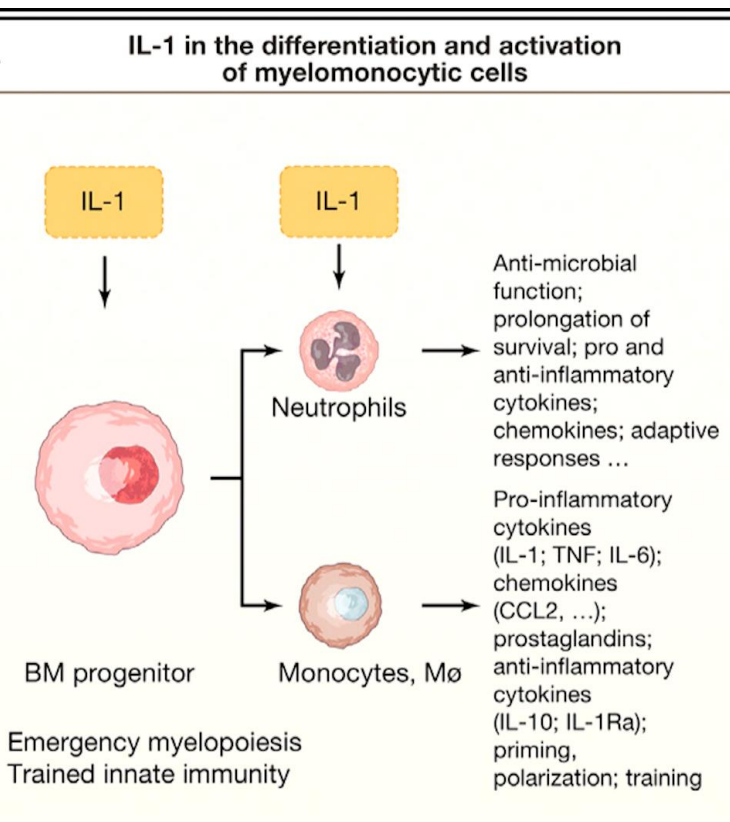
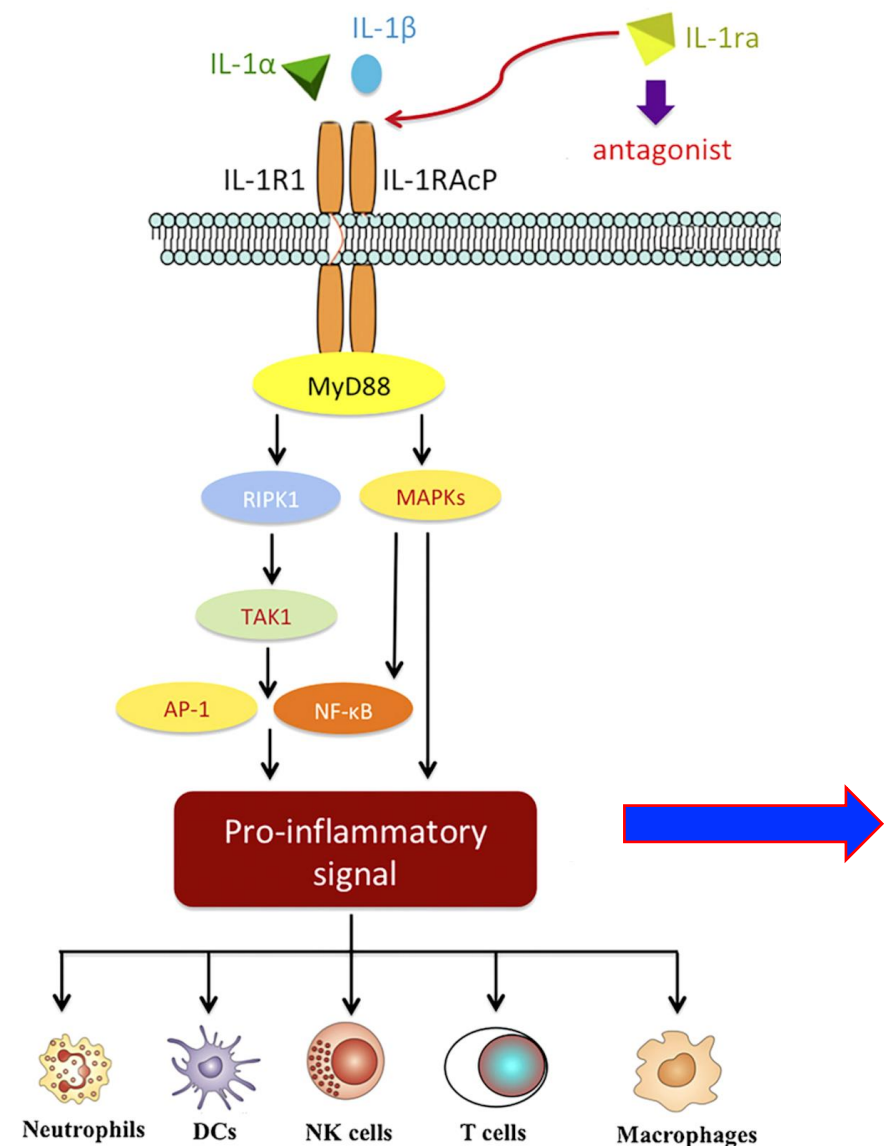
TNFSFR1A



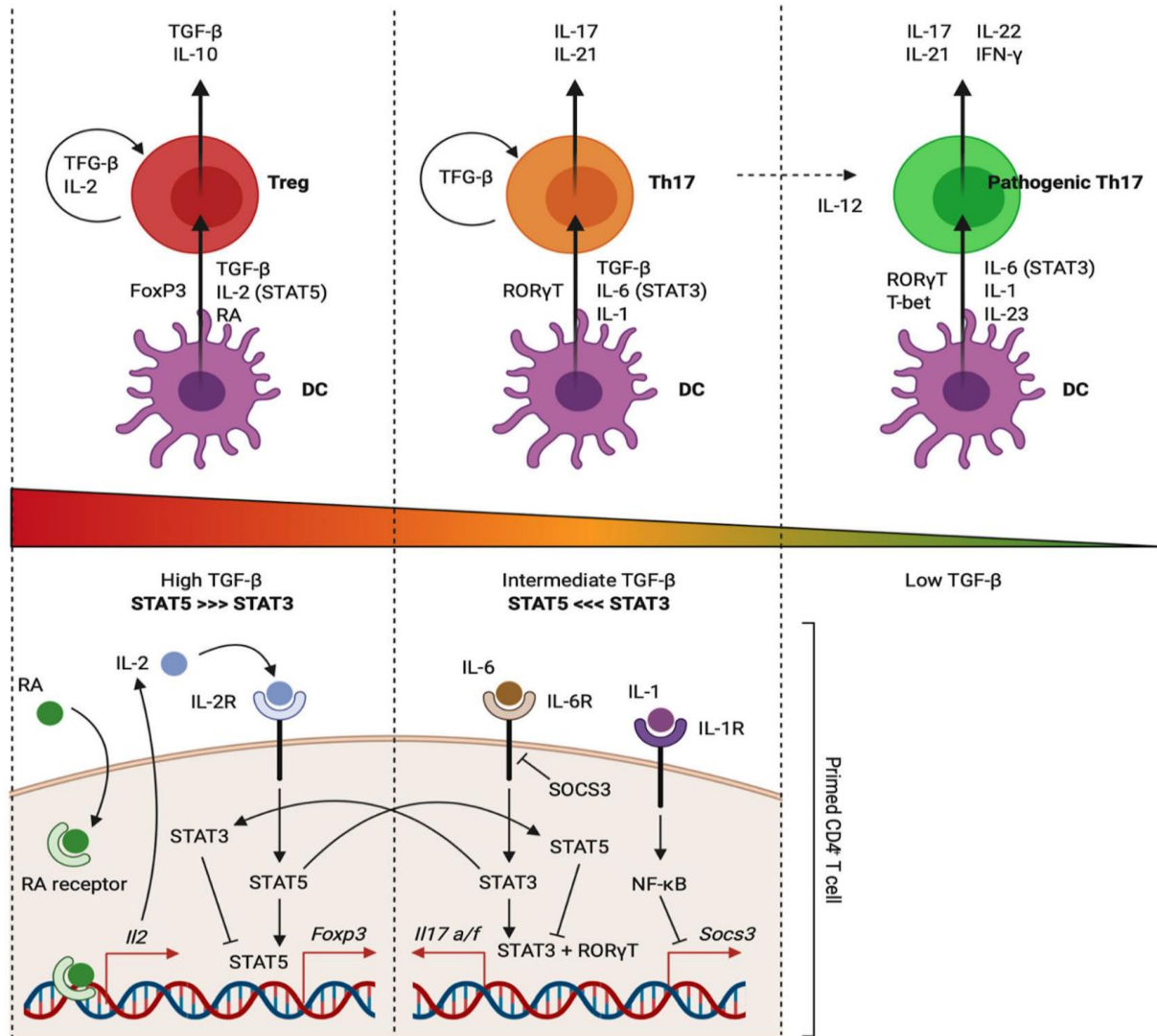
Ο υποδοχέας **NLRP3** ενεργοποιείται από εξωγενή και ενδογενή 'σήματα κινδύνου' και σχηματίζει πολυ-πρωτεϊνικό σύμπλοκο (**NLRP3 inflammasome**) που οδηγεί σε ωρίμανση της **κυτταροκίνης IL-1 β**



Η IL-1 επάγει τις φλεμονώδεις αποκρίσεις κυττάρων της έμφυτης και ειδικής ανοσίας



IL-1: στο μεταίχμιο μεταξύ αυτοφλεγμονής & αυτοανοσίας

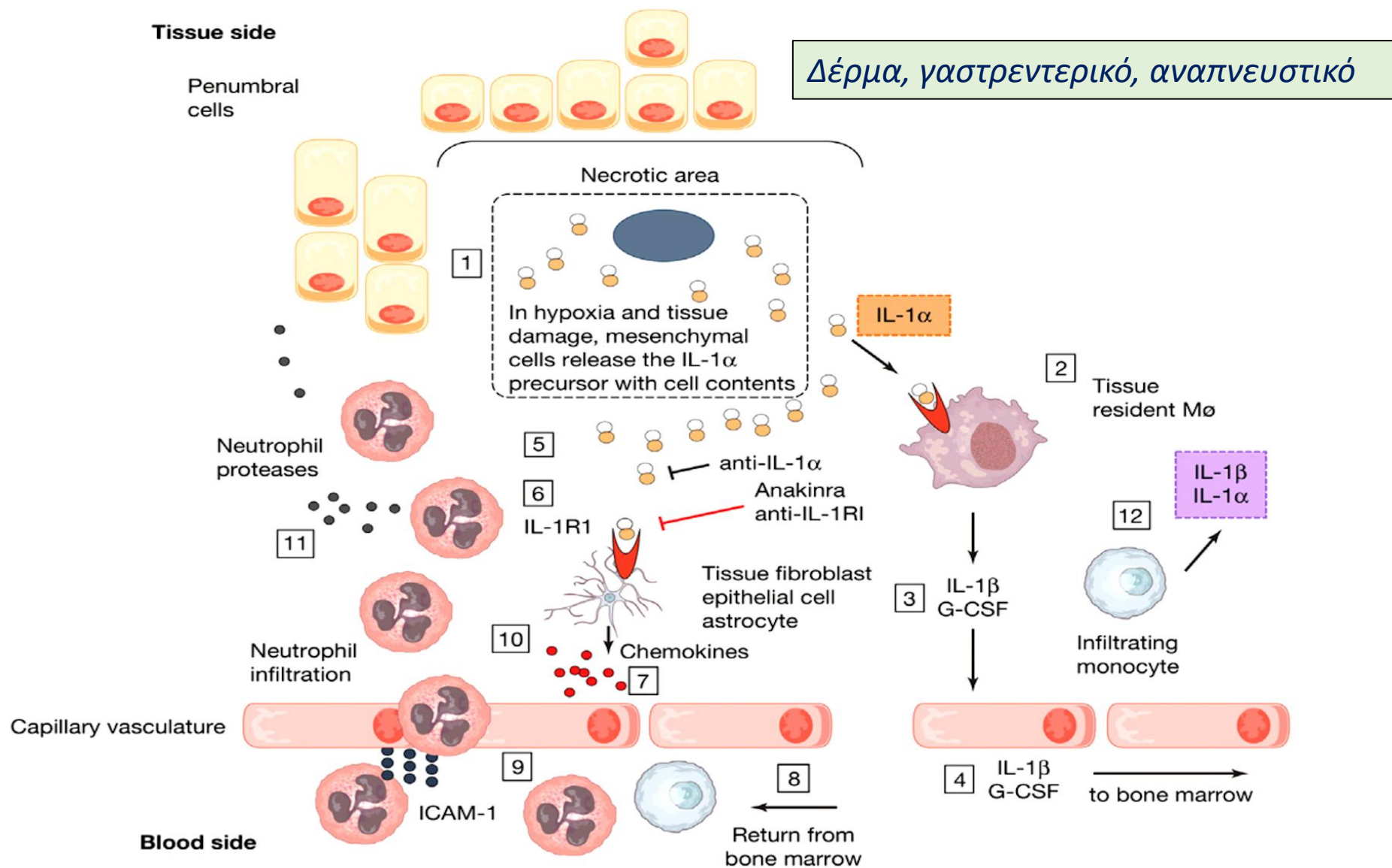


*Ενίσχυση Th1/Th17
ανοσιακών αποκρίσεων*

IL-1 α versus IL-1 β : παρόμοιες –αλλά όχι ταυτόσημες– δράσεις

IL-1 α	IL-1 β
IL-1α is constitutively present in a wide variety of cells; expression can be induced in hematopoietic and nonhematopoietic cells in response to inflammatory stimuli. Both the precursor (pro-IL-1α) and the cleaved form of IL-1α are biologically active IL-1R1 ligands. Caspase-1 and the inflammasome have no direct role in cleaving pro-IL-1α. Preformed, biologically active IL-1α is released by necrotic cells and acts as an alarmin. IL-1α functions both as a soluble mediator and as a membrane-bound cytokine. Dual function: extracellular binding to the IL-1R1 and nuclear function as a transcription factor.	IL-1β is absent in cells at homeostasis and is expressed upon stimulation only in myelomonocytic cells. Only the cleaved mature form of IL-1β is biologically active and a ligand for IL-1R1. Pro-IL-1β is cleaved by caspase-1 following activation of the inflammasome. Not being functionally active as a precursor, IL-1β does not function as an alarmin. Mature IL-1β only functions as a soluble mediator. Extracellular binding to the IL-1R1 only.

IL-1α: σημαντικός ο ρόλος της σε τοπική/ιστική φλεγμονή



Development of Chronic Inflammatory Arthropathy Resembling Rheumatoid Arthritis in Interleukin 1 Receptor Antagonist–Deficient Mice

J Exp Med. 2000;191(2):313-320. doi:10.1084/jem.191.2.313

