

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ: ΑΝΙΧΝΕΥΟΝΤΑΣ ΤΑ ΔΥΣΔΙΑΚΡΙΤΑ ΜΕΤΩΠΑ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

10^ο ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΠΕΜΥ 2018

ΠΕΤΡΟΣ ΚΡΑΧΤΗΣ M.D.

ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ, ΟΜΟΙΟΠΑΘΗΤΙΚΟΣ

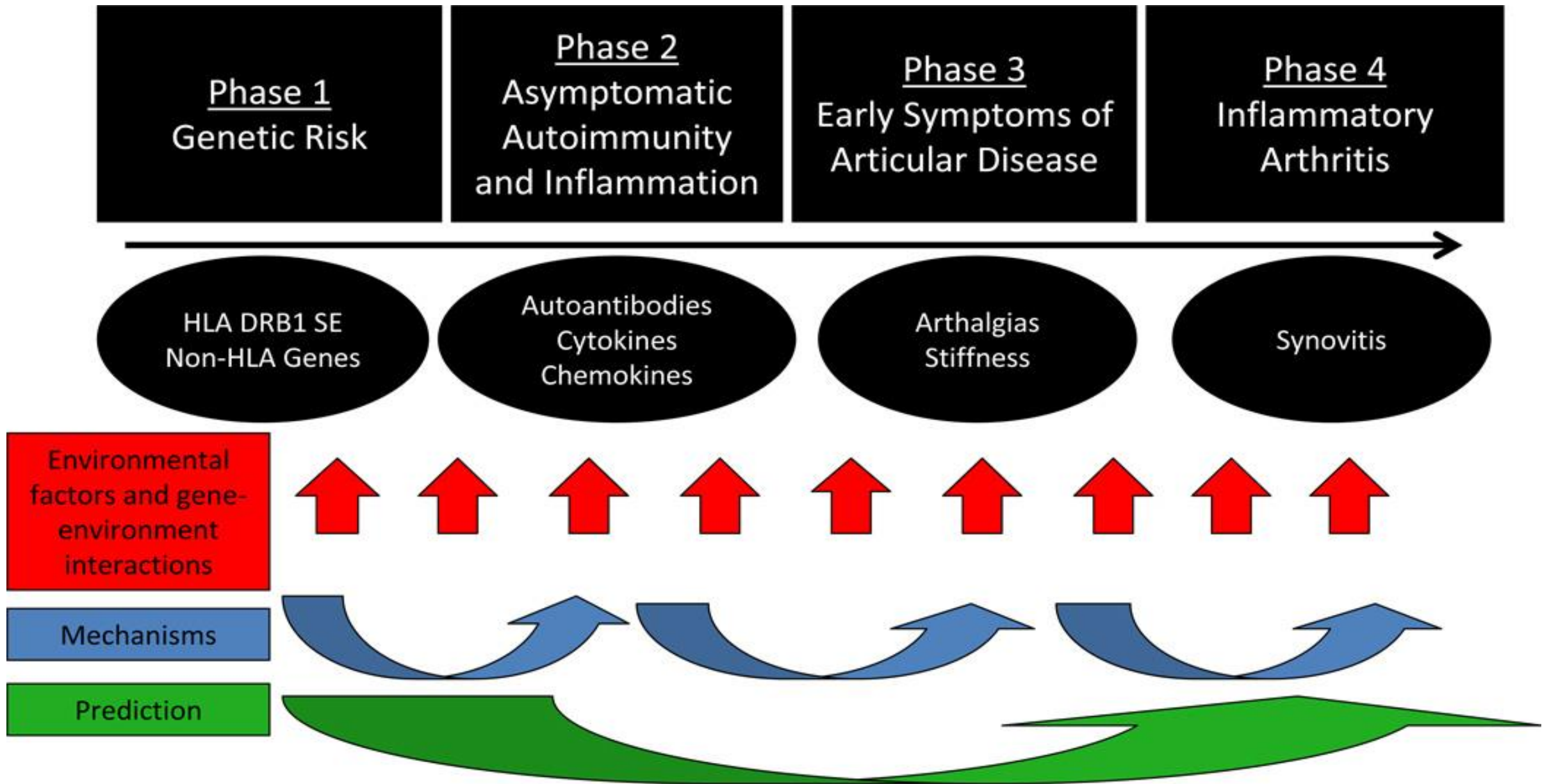
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΕΝΤΡΟΥ ΟΛΙΣΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

«ΥΓΕΙΑΣ ΔΥΝΑΜΗ»

- **Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis**
- *Elizabeth W Karison, Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, Brigham and Women Hospital, Boston, Massachusetts*
- *Kevin Deane, Division of Rheumatology, University of Colorado School of Medicine, Colorado*
- *Rheum Dis Clin North Am*
- NIH Public Access, 2012

- Ο εντοπισμός και η ταυτοποίηση αυτοαντισωμάτων και κυτοκινών στον ορό, πολλά χρόνια πριν τη διάγνωση της ΡΑ, οδήγησε σε μια αντίληψη ότι **η ΡΑ σα νόσος εξελίσσεται κατά φάσεις**.
- (Majka DS 2008, Deane KD 2010, Rantapaa S 2003 & 2007, Nielen MM 2004 & 2006, Chibnik LB 2009, Kokkonen H 2010, Jorgensen KT 2008)
- Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι τα σχετιζόμενα με τη ΡΑ αυτό-αντισώματα μπορεί να είναι σε ψηλούς τίτλους παρόντα επί χρόνια πριν τη κλινική εκδήλωση της νόσου.
- Ορισμένες από τις μελέτες αυτές ήταν προοπτικές μελέτες με προσεκτική αξιολόγηση των αρθρώσεων σε ασυμπτωματικά άτομα (Del Puente 1988, Silman AJ 1992)

- Παρά τους σχεδιαστικούς περιορισμούς τους, συνολικά οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι η RA αναπτύσσεται σε 4 διακριτές φάσεις:
- **1) μια «ασυμπτωματική» φάση γενετικού κινδύνου**
- **2) μια «ασυμπτωματική» φάση ανοσό-διέγερσης κατά την οποία παθολογικές τιμές αυτό-αντισωμάτων και βιοδεικτών όπως κυτοκίνες και χυμοκίνες διαπιστώνονται μέχρι και 14 χρόνια πριν τη κλινική εκδήλωση της RA**
- (Majka DS 2008, Deane KD 2010, Rantapaa S 2003 & 2007, Nielen MM 2004 & 2006, Chibnik LB 2009, Kokkonen H 2010, Jorgensen KT 2008)
- **3) μια προ-κλινική φάση με παθολογικές τιμές βιο-δεικτών φλεγμονής και πιθανόν αρθραλγίες**
- (Bos WH 2008 & 2010)
- **4) μια κλινικά εμφανή διαταραχή με συμπτωματική αρθρίτιδα που εκδηλώνεται σαν οίδημα, δυσκαμψία και υμενίτιδα στην εξέταση και η οποία μπορεί να καταταχθεί είτε σαν αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα είτε να εκπληρώνει πλήρως τα διαγνωστικά κριτήρια της RA είτε τα 1987 American College of Rheumatology (ACR), είτε τα 2010 European League Against Rheumatism (EULAR)**
- (Majka DS 2003, Deane KD 2010)



Adapted from Deane et al, Rheumatic Disease Clinics North America, 2010

- Αυτό υποδηλώνει ότι συμβαίνει
- μια σύνθετη αλληλοδιαδοχή γεγονότων κατά τα οποία ένα γενετικά ευαίσθητο άτομο εκτίθεται σε παράγοντες του περιβάλλοντος
- οι οποίοι πυροδοτούν την αυτό-ανοσία με τη παραγωγή αυτό-αντισωμάτων
- ύστερα η συνέχεια της έκθεσης στον ίδιο αρχικό ή σε περισσότερους και διαφορετικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες
- προκαλεί εξέλιξη της κατάστασης προς ενεργό φλεγμονώδη αρθρίτιδα.

- Ποια θα πρέπει να είναι η στρατηγική μας;
- Στη φάση γενετικού κινδύνου
- Στην ασυμπτωματική φάση 2
- Στη φάση 3 των πρώιμων σημείων και συμπτωμάτων φλεγμονής
- Στη φάση 4 της αδιαφοροποίητης αρθρίτιδας

- Θεραπευτικά διλήμματα
- Διλήμματα διαχείρισης του ασθενή

- Επικρατούσα αντίληψη
- ενός σηματοδοτικού μονοπατιού κάθε φορά
- ένα μόριο- ένας υποδοχέας

- **→ ΟΛΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ**

- πολλά σηματοδοτικά μονοπάτια που αλληλεπιδρούν
- θεωρία των συστημάτων
- νέες έννοιες
- πεδία ανοιχτά στην έρευνα
- πεδία ανοιχτά στη κλινική σκέψη

ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ

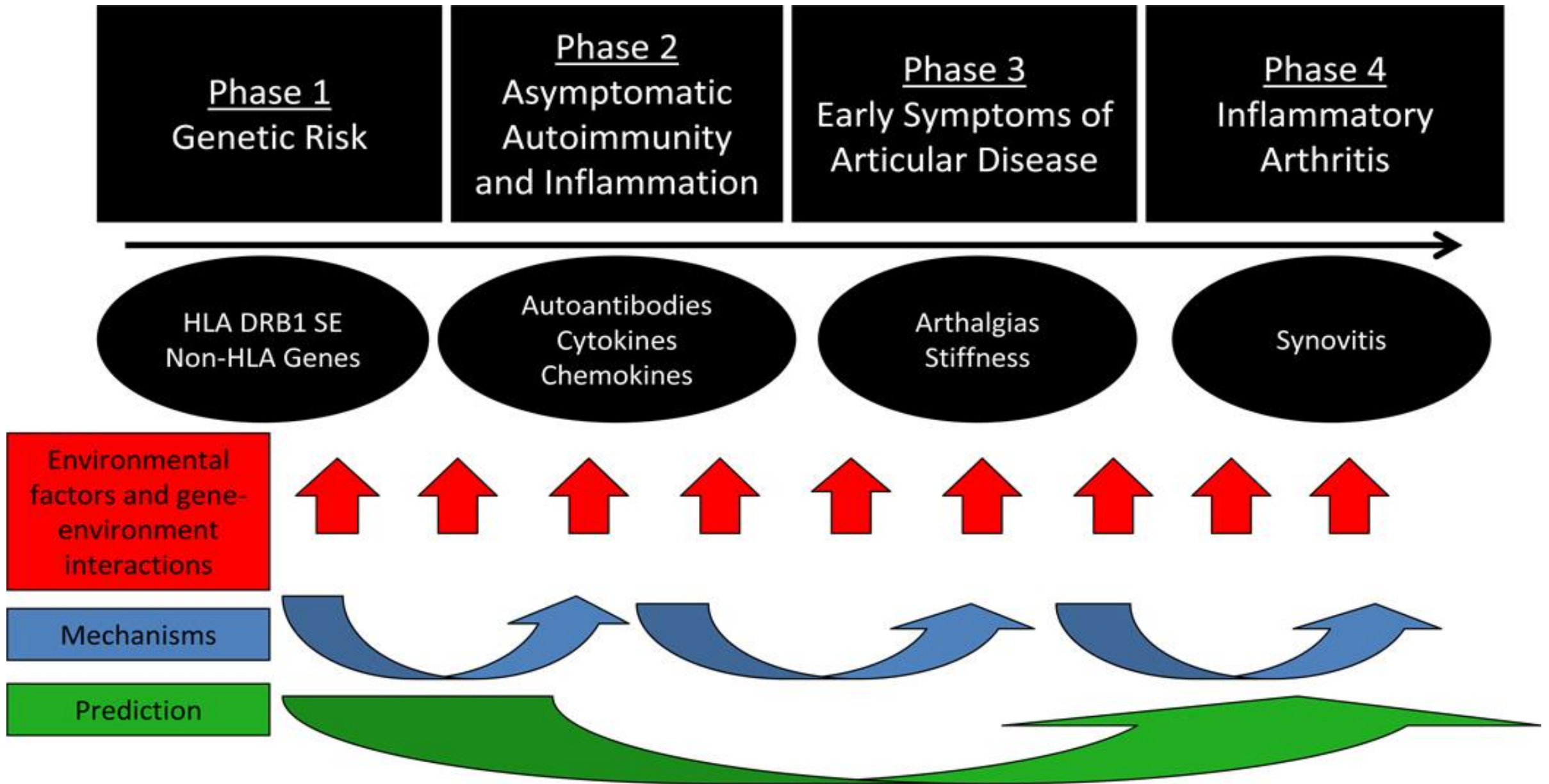
- Οι ολοκληρωμένοι ζωντανοί βιολογικοί οργανισμοί και τα ζωντανά κύτταρα αποτελούν Πολύπλοκα Προσαρμοστικά Συστήματα (Complex Adaptive Systems-CAS).
- Τα ΠΠΣ είναι δια-συνδεδεμένα, δια-αντιδραστικά και ταυτόχρονα ανεξάρτητα δίκτυα αυτό-οργανωμένων συστατικών.
- Τα εξειδικευμένα συστατικά από τη πλευρά τους οδηγούν στην ανάδυση σε ψηλότερο επίπεδο ιδιοτήτων που δεν υπάρχουν στα μεμονωμένα τμήματα
- (Pincus and Metten 2010)

- Από την άλλη, ένα ΠΠΣ είναι δυνατό να αλλάζει συμπεριφορά στο χρόνο, κυμαινόμενη σε ένα φάσμα μεταξύ χάους και τάξης, που προσαρμόζεται **μη γραμμικά** σε αλλαγές του περιβάλλοντος.
- **Ο δυναμικός αυτό-οργανούμενος στόχος** ενός ΠΠΣ είναι να βελτιστοποιήσει την προσαρμογή του κυττάρου ή του οργανισμού σε ένα δεδομένο περιβάλλον, όσο είναι δυνατό αυτό δεδομένης της τρέχουσας κατάστασης του συστήματος και της **πλαστικότητάς** του (Pincus and Metten 2010)

- **Ισχυροί περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου όπως προκύπτουν από επιδημιολογικές έρευνες για τη ΡΑ είναι:**
- **Το κάπνισμα** (Batthia SS 2007, Vessey MP 1987, Hernandez A 1990, Hazes JM 1990, Heliovara M 1993, Voigt LF 1994, Symmons DP 1997, Karlson EW 1999, Uhlig T 1999).
- **Χρήση εξωγενών ορμονών- αντισύλληψη και ορμονική υποκατάσταση** (Doran MF 2004, Spector TD 1990, Brennan P 1997, Hazes JM 1990, Jorgensen C 1995, Vandenbroucke JP 1982, Wingrave SJ 1978, Walitt B 2008).Στις περισσότερες αλλά όχι σε όλες τις μελέτες φαίνεται να δρούνε προστατευτικά.Τι συμβαίνει με τις περιπτώσεις εκείνες που δεν συμβαίνει αυτό ;
- **Γυναικείες ορμόνες της αναπαραγωγής** (Doran MF 2004, Merlino LA 2003, Karlson EW 2004, Pikwer M 2009, Berglin E 2010, Pikwer M 2012)
- **Έκθεση στο πυρίτιο** (Stolt P 2005, Sluis-Cremer GK 1986, Turner S 2000, Klockars M 1987, Steenland K 2001).
- **Ρύπανση του αέρα** (Hart JE Exposure to traffic pollution and increased risk of rheumatoid arthritis 2009)
Mineral oils/Organic solvents (Kleinau S 1991, Cannon GW 1993, Lundberg I 1994).
- **Περιοδοντίτιδα** (de Pablo P 2009) **Porphyromonas Gingivalis.**
- **Διαιτητικοί παράγοντες: δημητριακά, γλουτένη και γαλακτοκομικά** (Fasano A 2012, Vojdani 2002, 2013, A Stefferl 2000).

- Ισχυροί γενετικοί παράγοντες:
- Πρώτος βαθμού συγγενής με RA αυξάνει το κίνδυνο κατά 3-9 φορές
- Καλά τεκμηριωμένη συσχέτιση με το αλληλίο HLA-DRB1 που κωδικεύει το «διαμοιραζόμενο επίτοπο».

- Υπάρχει δυνατότητα
- Πρωτογενούς ή δευτερογενούς πρόληψης;
- Ακρίβειας της πρόγνωσης;
- Πρόβλεψης ευαισθησίας για ανάπτυξη νόσου;



Adapted from Deane et al, Rheumatic Disease Clinics North America, 2010

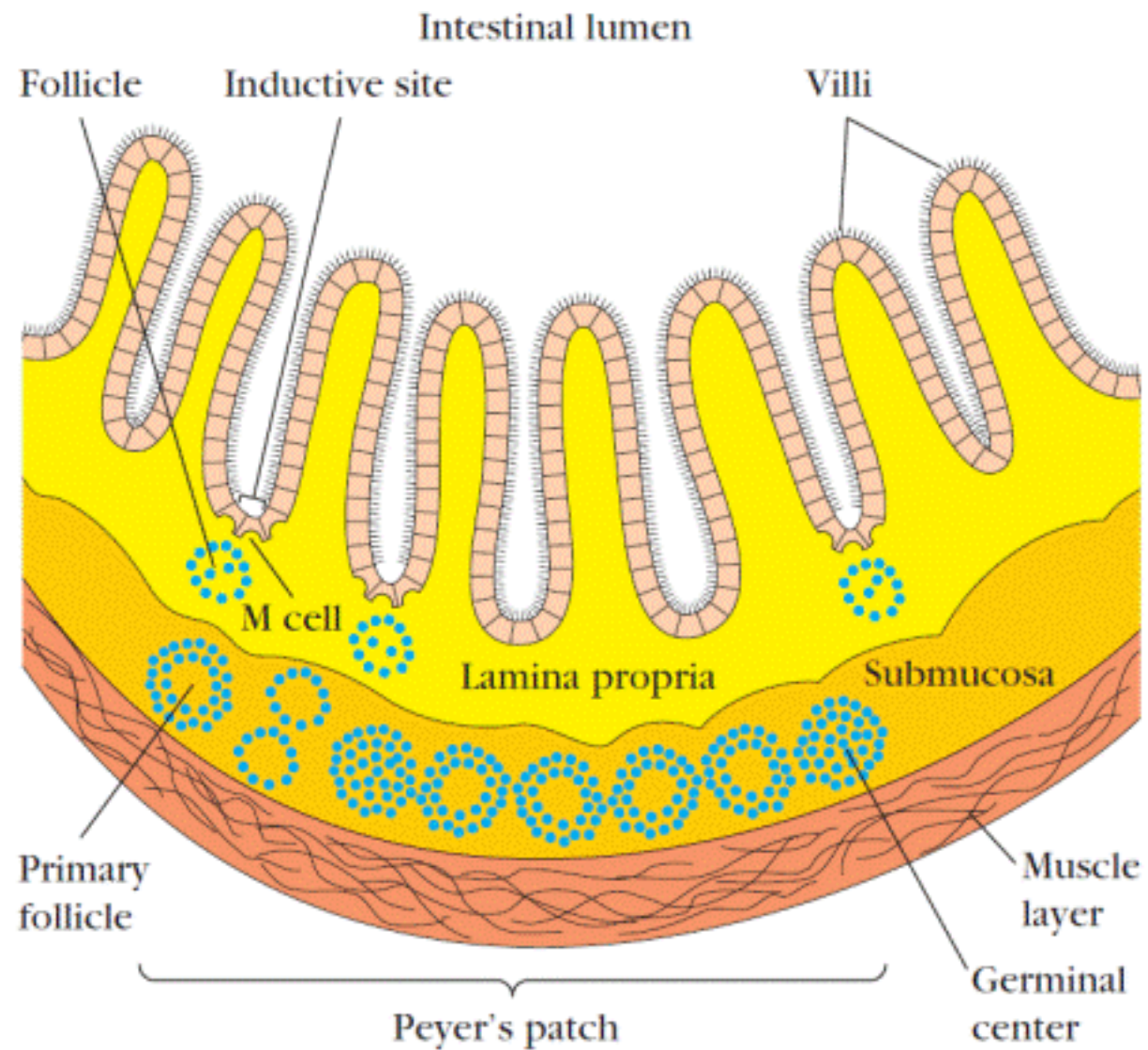
Σύστημα του εντερικού βλεννογόνου: εντερικό μικροβίωμα και εντερική διαπερατότητα

- Σύστημα του Stress
- Σύστημα Εξωκυττάριου χώρου-σύστημα Pischinger

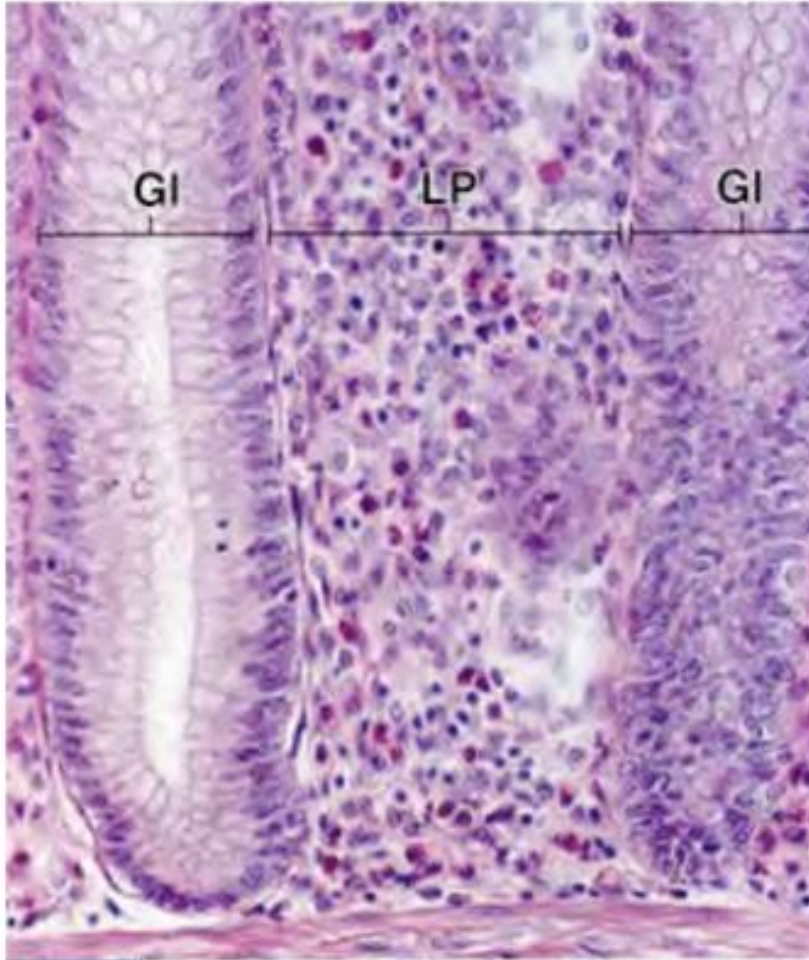
- **Bugs and us: the role of the gut in autoimmunity**
- *David Luckey, Andreas Gomez, Joseph Murray, Bryan White, Veena Taneja*
- *Mayo Clinic/ Department of Immunology/ Department of Gastroenterology/ Department of Medicine Division of Rheumatology, University of Illinois/Institute for Genomic biology*
- *Indian J Med Res 2013*

- Η παρουσία στον αρθρικό υμένα ασθενών με RA γενετικού υλικού DNA από συμβιωτικά εντερικά βακτηρίδια, ενώ αυτό το εύρημα απουσιάζει από ομάδες ελέγχου, **υποδηλώνει ένα σημαντικό ρόλο της εντερικής χλωρίδας στη παθογένεια της RA.**
- Το ανθρώπινο έντερο αποικίζεται από ένα τεράστιο αριθμό μικρο-οργανισμών(10 στην 14^η βακτηρίδια) που ξεπερνούν τον αριθμό των κυττάρων του σώματος.
- Κάθε άτομο φιλοξενεί ένα μοναδικό μικροβίωμα (εντερότυπος) που επηρεάζεται από παράγοντες όπως τροφή, γεωγραφική θέση , κλίμα και προσωπική υγιεινή.
- Υπάρχει σε όλα τα άτομα που ζούνε σε μια περιοχή το βασικό μικροβίωμα (core microbiome), που είναι το ίδιο. Οι ατομικές διαφοροποιήσεις μπορεί να οφείλονται στο τρόπο ζωής, τη δίαιτα, το επίπεδο υγείας του ατόμου, τη κατάσταση του ανοσολογικού συστήματος και το περιβάλλον.

- Η εντερική χλωρίδα συμβάλλει στο σχηματισμό ενός **ανοσολογικού φραγμού** μεταξύ του περιβάλλοντος και του εντερικού βλεννογόνου.
- Για να μπορεί το σύστημα των βλεννογόνων να προσφέρει ουσιαστική ανοσολογική προστασία, θα έπρεπε να είναι σε θέση να διακρίνει μεταξύ «επικίνδυνων» και «μη-επικίνδυνων» περιβαλλοντικών παραγόντων (Matzimer P 1998)
- Για το λόγο αυτό οι επιφάνειες των βλεννογόνων διαθέτουν ένα εξαιρετικά αναπτυγμένο και εξειδικευμένο ανοσολογικό υπό-σύστημα, το **MALT-Mucosal Associated Lymphoid Tissue**, που φιλοξενεί τη πλειονότητα των άνοσο-ικανών κυττάρων του σώματος.
- Η **ιδιότητα της ανοσολογικής ανοχής**, είναι χαρακτηριστικό του ανοσολογικού αυτού υπό-συστήματος, γεγονός που το διακρίνει από το γενικό ανοσολογικό σύστημα
- (Mestecky J 1995, Ogra PL 1999, Sansonetti PJ 2004)



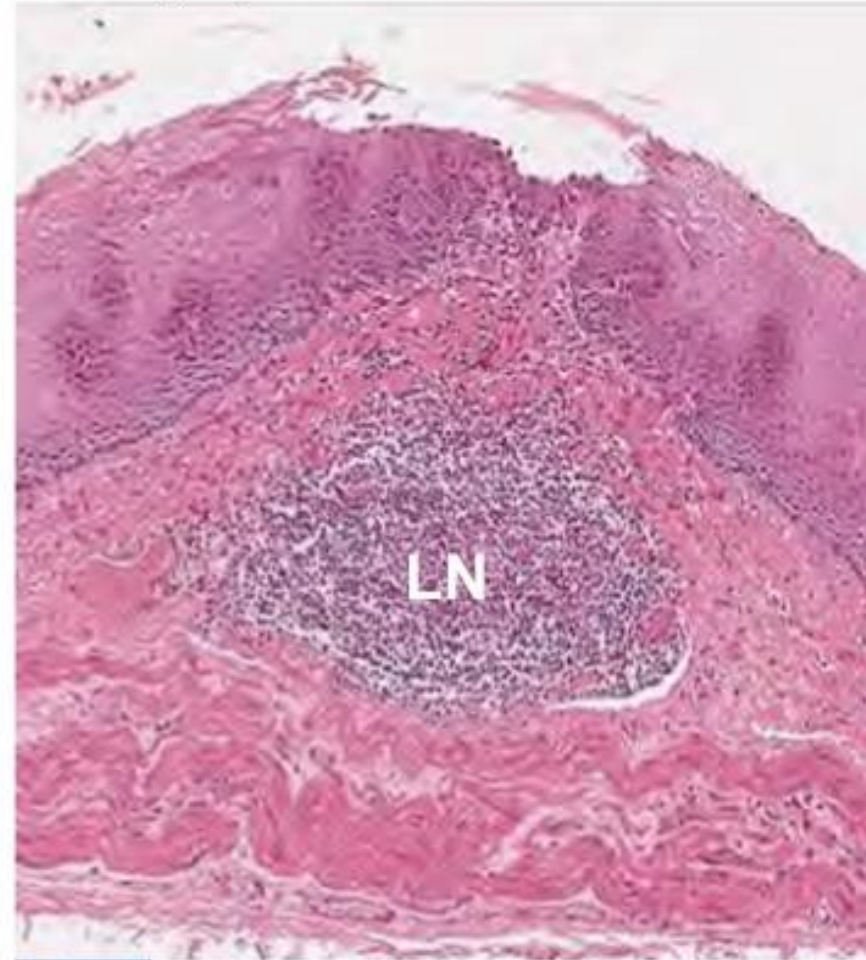
LYMPHOCYTES IN CONNECTIVE TISSUE: MALT = mucosa-associated lymphoid tissue



PD-INEL Ross and Pawlina, *Histology: A Text and Atlas*

Diffuse lymphoid tissue

Lamina propria (LP) of gut shown here, but can be found associated with mucosae anywhere in the gut, respiratory, and genitourinary tracts.



PD-INEL U-M Histology Collection

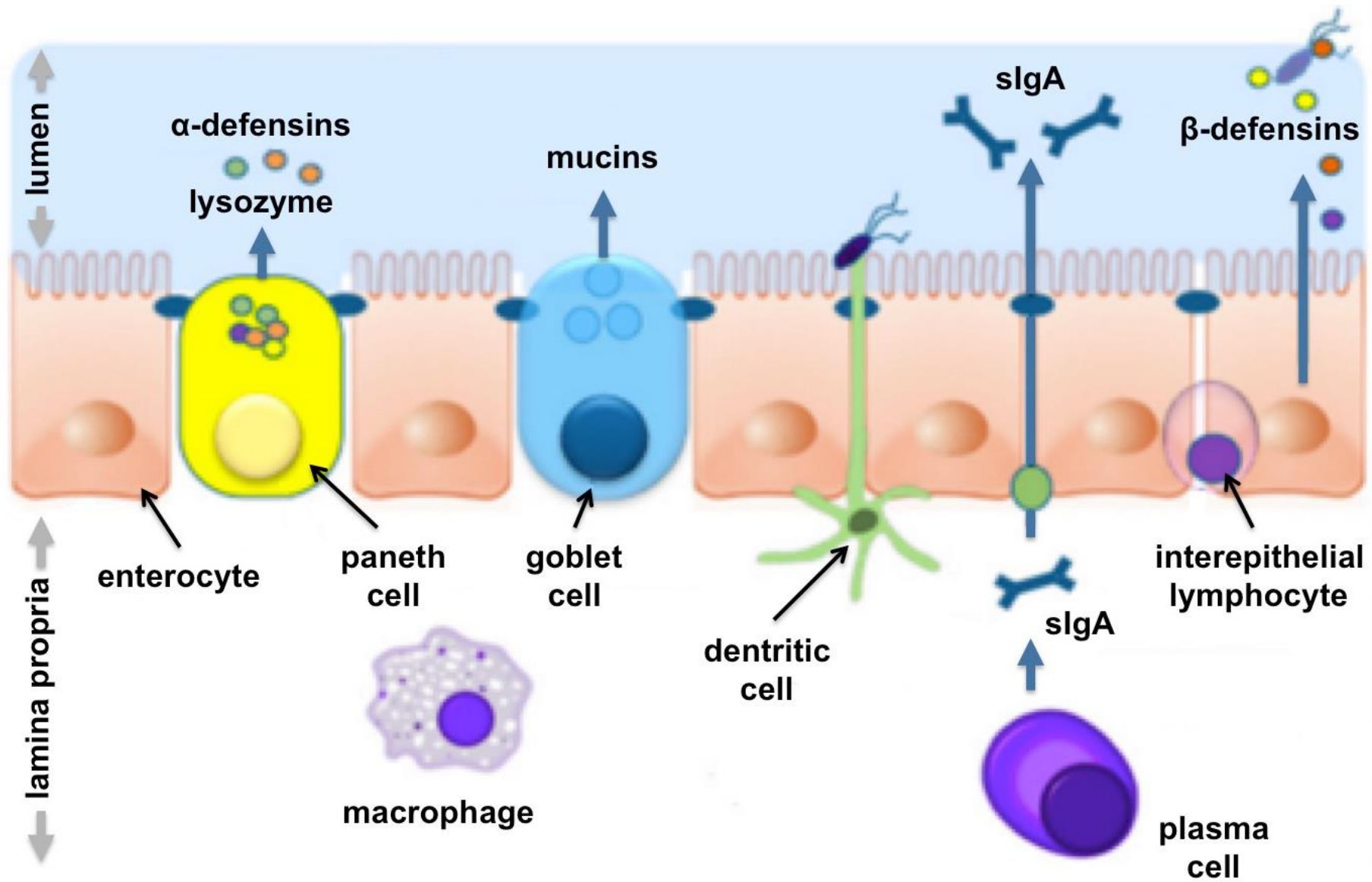
Primary lymphatic nodule/follicle (LN)

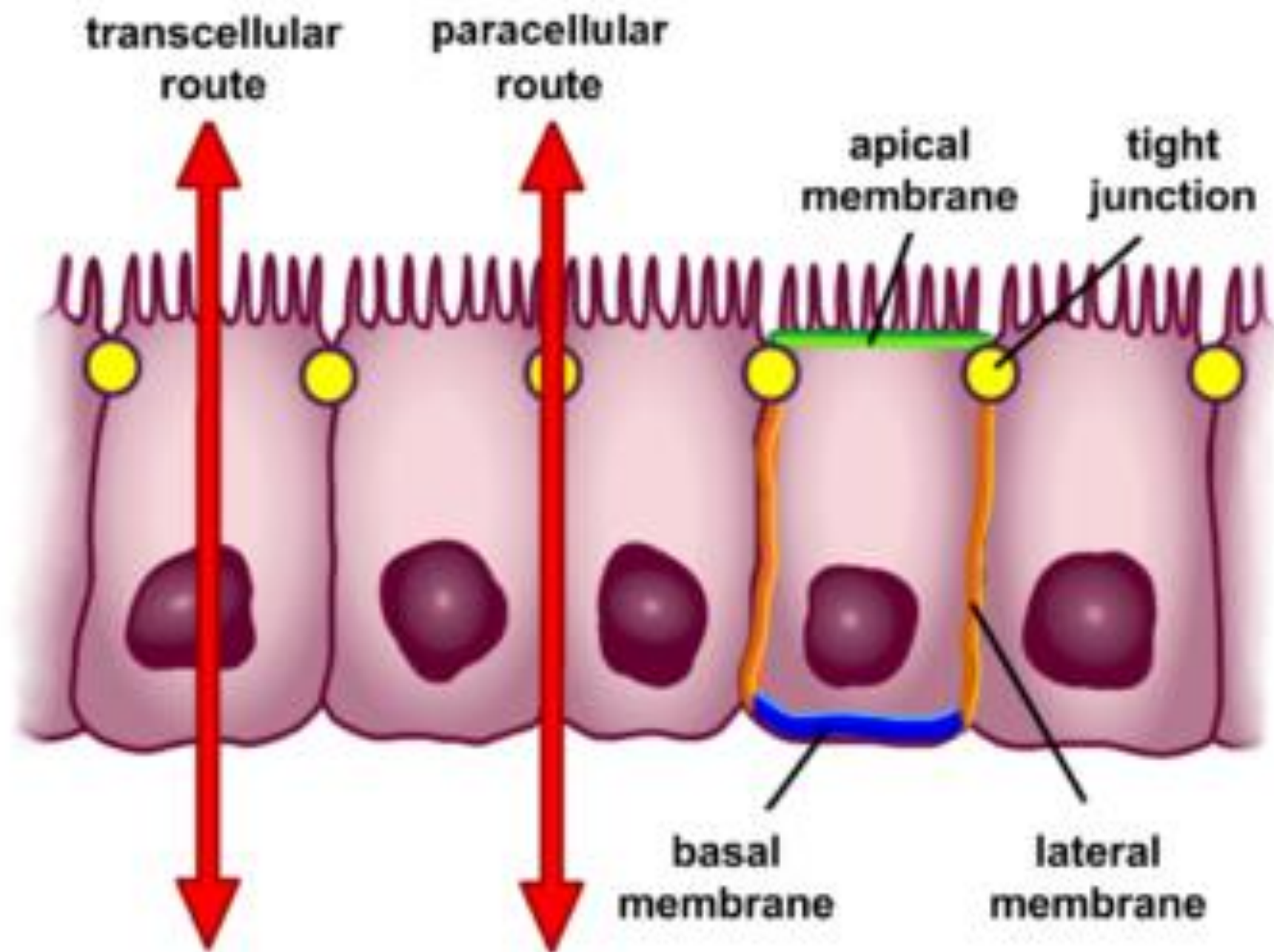
Aggregation of lymphocytes in lamina propria or submucosa

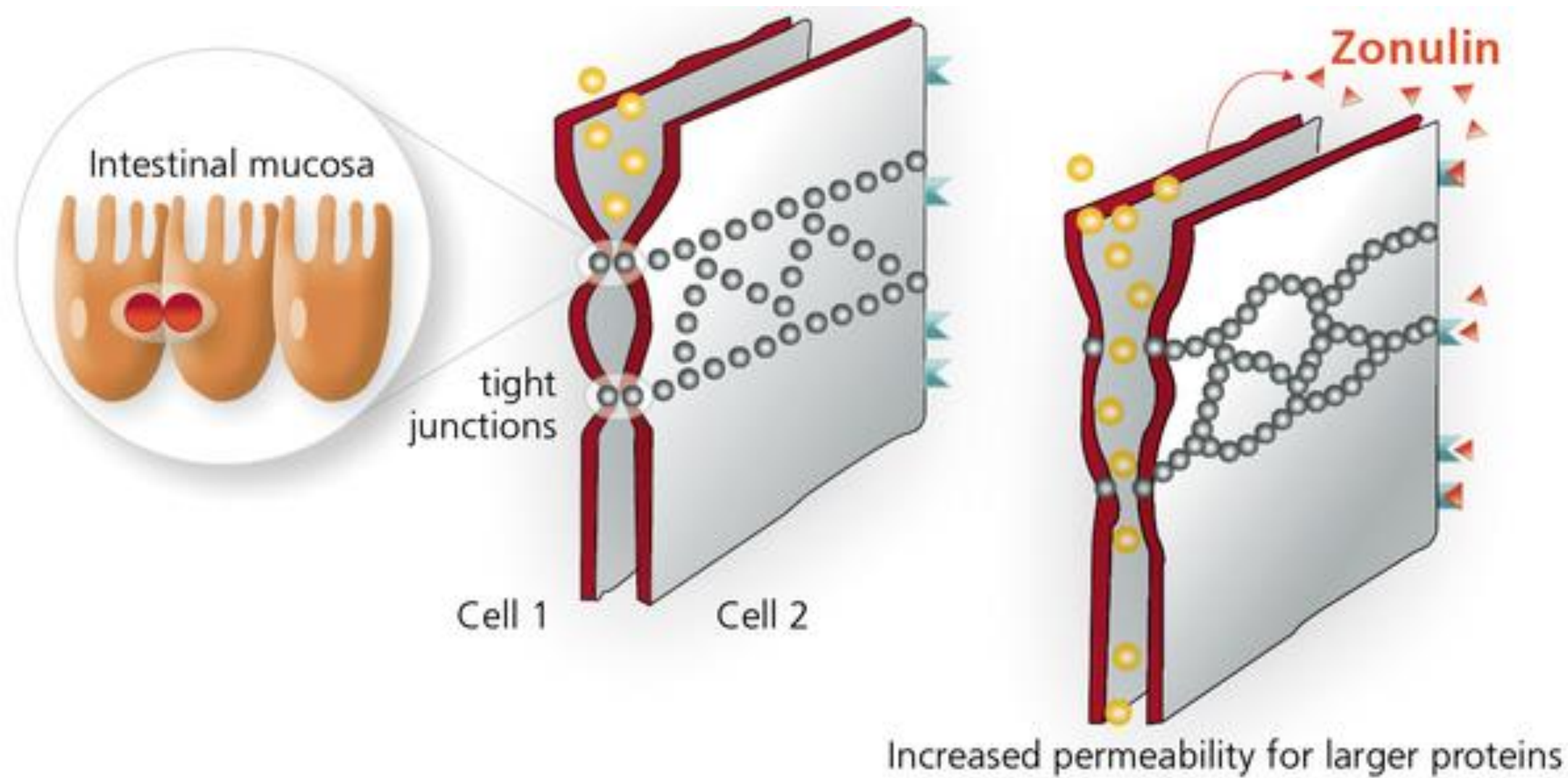
Η πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι το εντερικό μικροβίωμα είναι απαραίτητο για την αρμονική λειτουργία και εξέλιξη του εντερικού ανοσολογικού υπό-συστήματος. Για την απομάκρυνση των παθογόνων βακτηριδίων απαιτείται μια ελεγχόμενη ανοσολογική απάντηση που να εξασφαλίζει τη διατήρηση των συμβιωτικών βακτηριδίων

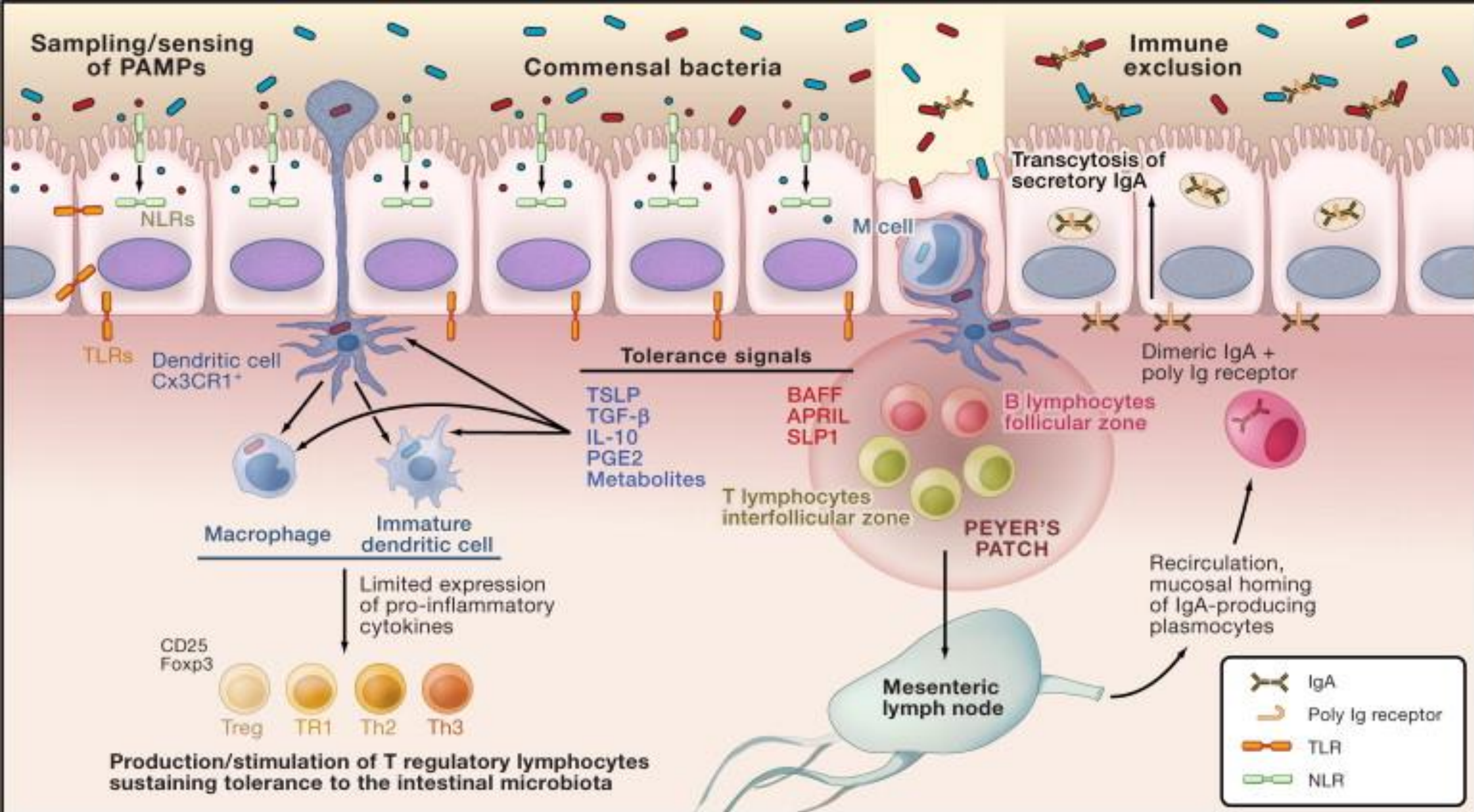
(Backed 2005, Bocker U 2003, Bourtioux P 2002, Fedorak RN 2008, Mazmanian SK 2005, Vanderpool C 2008, Kelly D 2005).

- Έχει διαπιστωθεί ότι η ισορροπία μεταξύ άνοσο-ανοχής και άνοσο-απάντησης σε μη ίδια αντιγόνα, ελέγχεται
 - από το GALT Gut Associated Lymphoid Tissue
 - το νευρο-ενδοκρινικό δίκτυο
 - το εντερικό μικροβίωμα
 - τον εντερικό επιθηλιακό φραγμό με τις δια-κυτταρικές σφιχτές συνδέσεις
 - Ο μόνος φυσιολογικός ρυθμιστής του εντερικού επιθηλιακού φραγμού είναι το **μόριο της Zonulin**. Όταν το βιοχημικό μονοπάτι της απορρυθμίζεται σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, τότε είναι δυνατό να συμβούν αυτό-άνοσες διαταραχές
-
- (Fasano A 2012, Leaky Gut and Autoimmune disease).



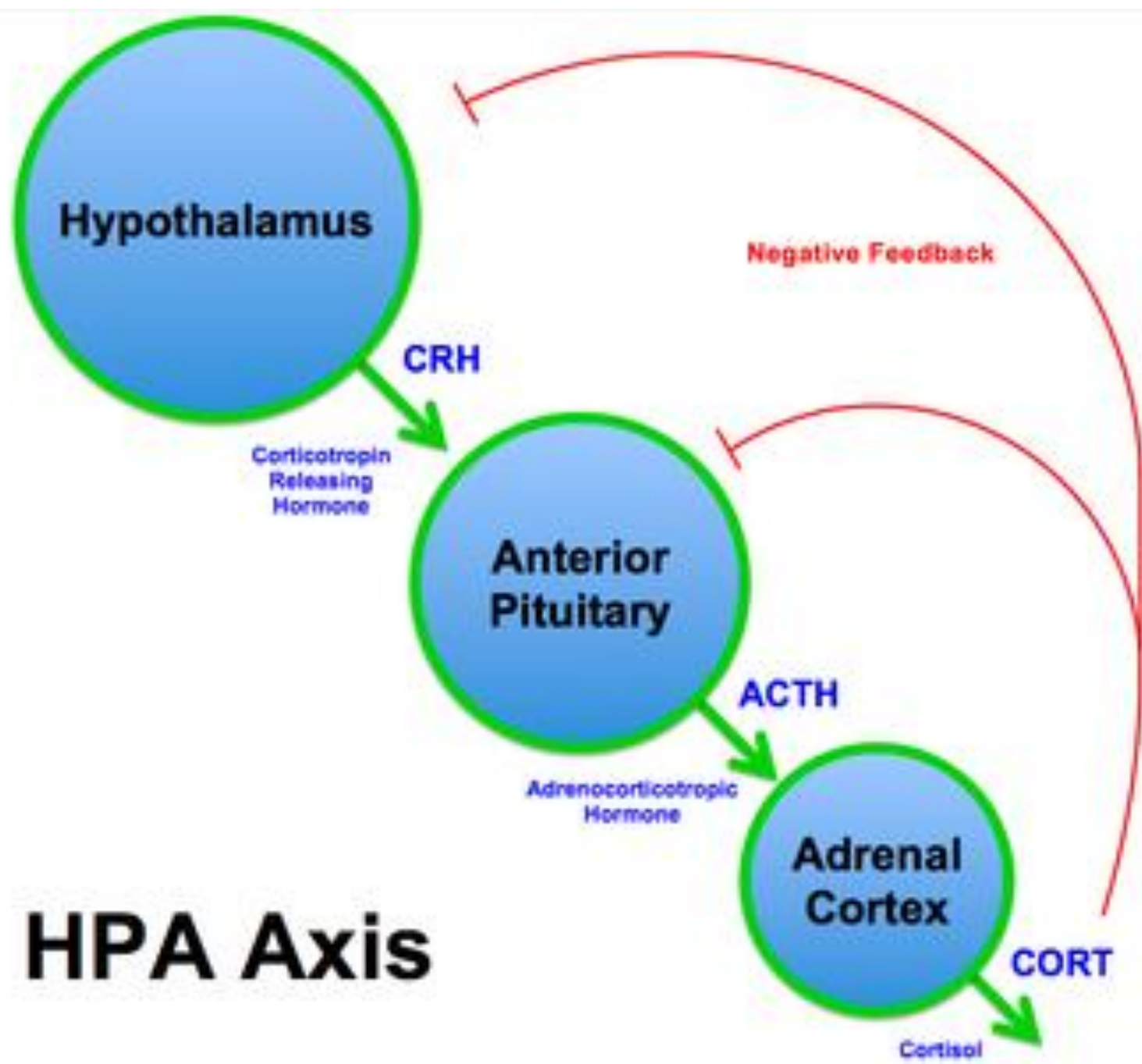






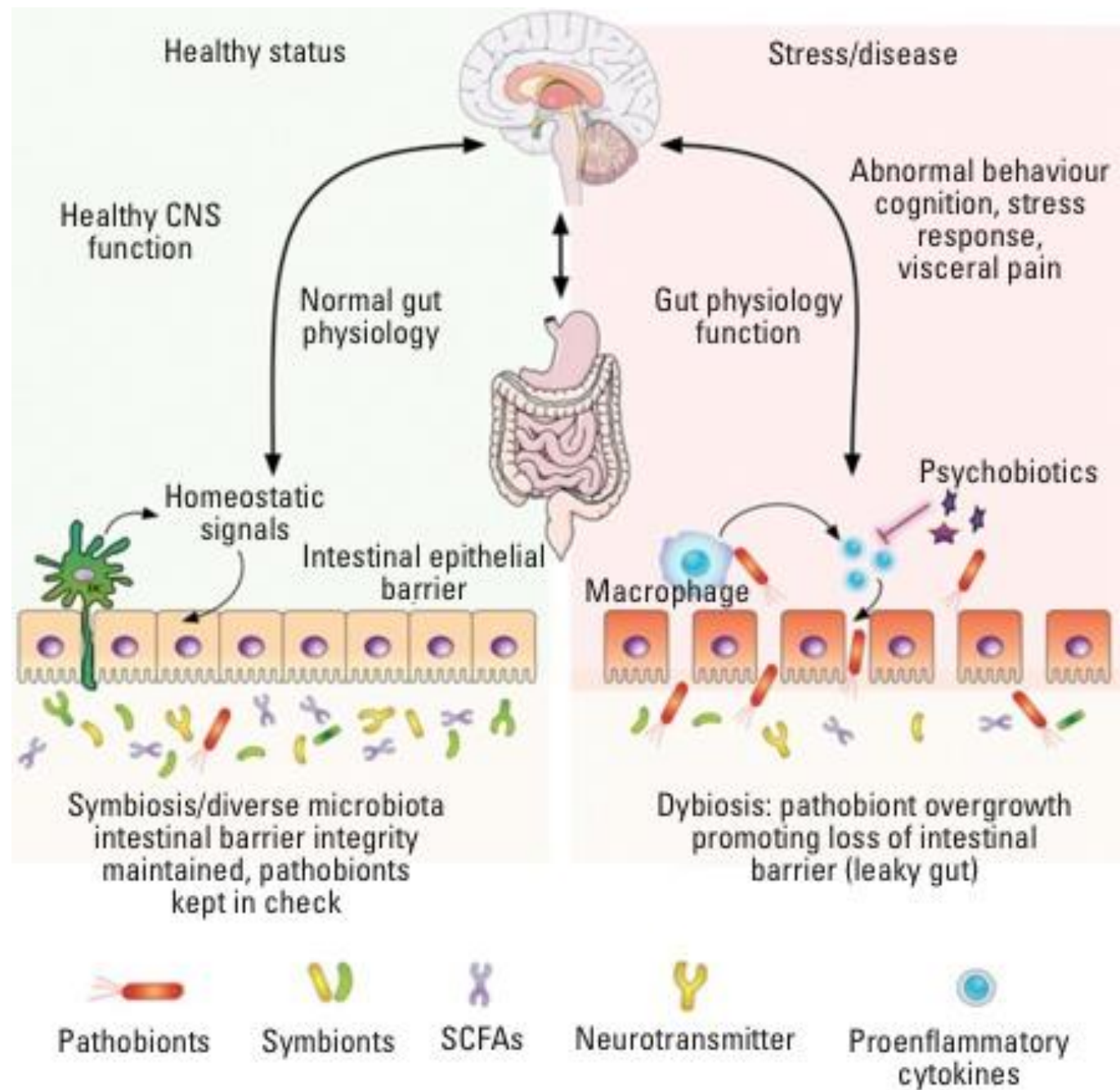
- Αυτό σημαίνει ότι το εντερικό μικροβίωμα μπορεί να καθορίσει ένα προ-ή ένα αντί-φλεγμονώδες περιβάλλον στους ιστούς του οργανισμού, που με τη σειρά του είναι δυνατό να έχει επίπτωση στο σύστημα της επίκτητης ανοσολογικής απάντησης μακριά από το έντερο
- (Arumugam M 2011)

- Επειδή υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι το εντερικό μικροβίωμα παίζει μείζονα ρόλο στο καθορισμό του φαινότυπου της νόσου στο ξενιστή, έγινε η σκέψη να εξεταστεί **ο παράγων μικροβίωμα** **σα πιθανός παράγων πρόβλεψης της ευαισθησίας ενός ατόμου** να αναπτύξει κάποιο αυτοάνοσο νόσημα όπως η RA.
- Από την άλλη, **η θεραπεία του ατόμου αυτού**(στο οποίο το εντερικό μικροβίωμα συνιστά παράγοντα αυξημένης προδιάθεσης για τη νόσο) **με κάποιο ισχυρό προβιοτικό/συμβιωτικό παράγοντα**, θα μπορούσε να σταματήσει την εξέλιξη της νόσου και να ελαττώσει πιθανόν τη βαρύτητά της, αποκαθιστώντας την εντερική διαπερατότητα και το ανοσολογικό σύστημα του εντερικού βλεννογόνου.



- **Το χρόνιο στρες**
- απορυθμίζει τον άξονα ΥΥΕ και διαταράσσει τη λειτουργία του ανοσολογικού μηχανισμού. Προκαλεί :
- υπερκορτιζολαιμία,
- **κατάργηση των επιθηλιακών φραγμών στο έντερο**
- ενδοτοξαιμία
- **χαμηλής έντασης χρόνια φλεγμονή**
- De Jonge WJ 2013, Bien J 2013

- **Αναλυτικότερα: το χρόνιο στρες:**
- μειώνει την εντερική κινητικότητα
- μειώνει την αιμάτωση του εντέρου
- μειώνει την παραγωγή και έκκριση βλεννίνης από τα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου
- αλλάζοντας με τον τρόπο αυτό το εντερικό μικρό-περιβάλλον και κατά συνέπεια την εντερική χλωρίδα, επιτρέποντας την ανάπτυξη παθογόνων βακτηρίων
- επάγει την ενδοτοξαιμία
- αυξάνει την εντερική διαπερατότητα εγκαθιστώντας στη συνέχεια ένα θετικά ανατροφοδοτούμενο κύκλωμα.
- De Jonge WJ 2013, Bien J 2013



Το Σύστημα του εξωκυττάρριου χώρου

**Το κατεχοχήν Πολύπλοκο Προσαρμοστικό
Σύστημα**

Το Σύστημα του εξωκυττάρριου χώρου

- Εξωκυττάρια θεμέλια ουσία (matrix)
- Ινοβλάστες
- Τριχοειδή αγγεία → ανταλλαγή της ύλης
- Λεμφαγγεία
- Ενδοκρινικό σύστημα → ορμόνες σα σηματοδοτικά μόρια
- Ανοσολογικό σύστημα (κύτταρα φυσικής και επίκτητης ανοσίας, σηματοδοτικά μόρια)
- Νευρικό σύστημα (φυγόκεντρες και κεντρομόλες ίνες του ΑΝΣ)

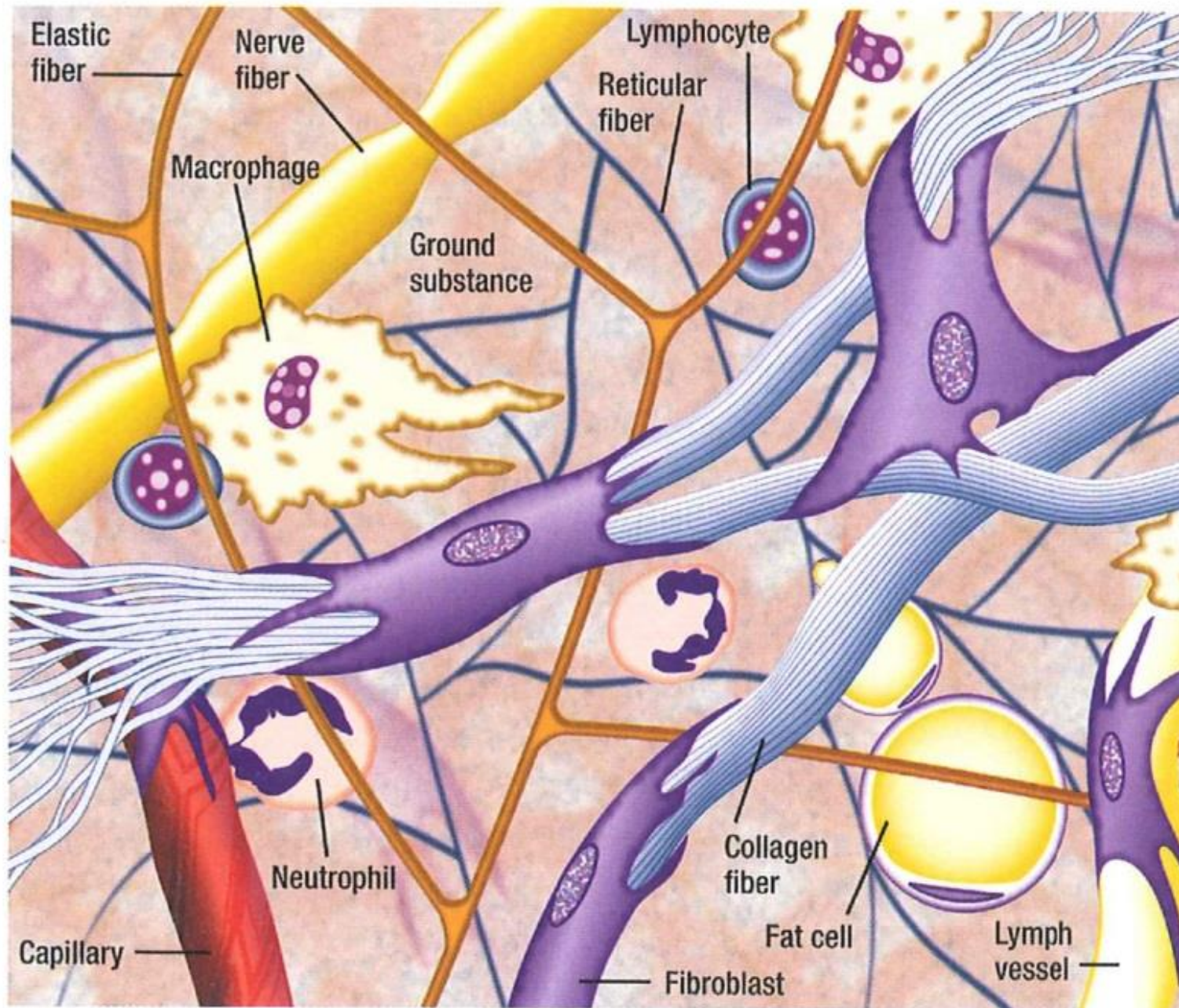


Fig. 4.8 The extracellular matrix (ECM).

Το Σύστημα του εξωκυττάρριου χώρου

- Η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία (ΕΘΟ) έχει πολλές λειτουργίες:
- αποτελεί ένα τρισδιάστατο **φίλτρο** που συντίθεται από πρωτεογλυκάνες και γλυκοζαμινογλυκάνες, μαζί με **διάφορα δομικών είδη ινών** (κολλαγόνο και ελαστίνη), και μια ουσία σα γέλη που ονομάστηκε **βασική ουσία** (ground substance).
- Όλο το σύστημα αυτό αποτελεί το matrix και **διηθεί** όλες τις ουσίες που κινούνται από τα τριχοειδή στο κύτταρο και από το κύτταρο στα τριχοειδή.

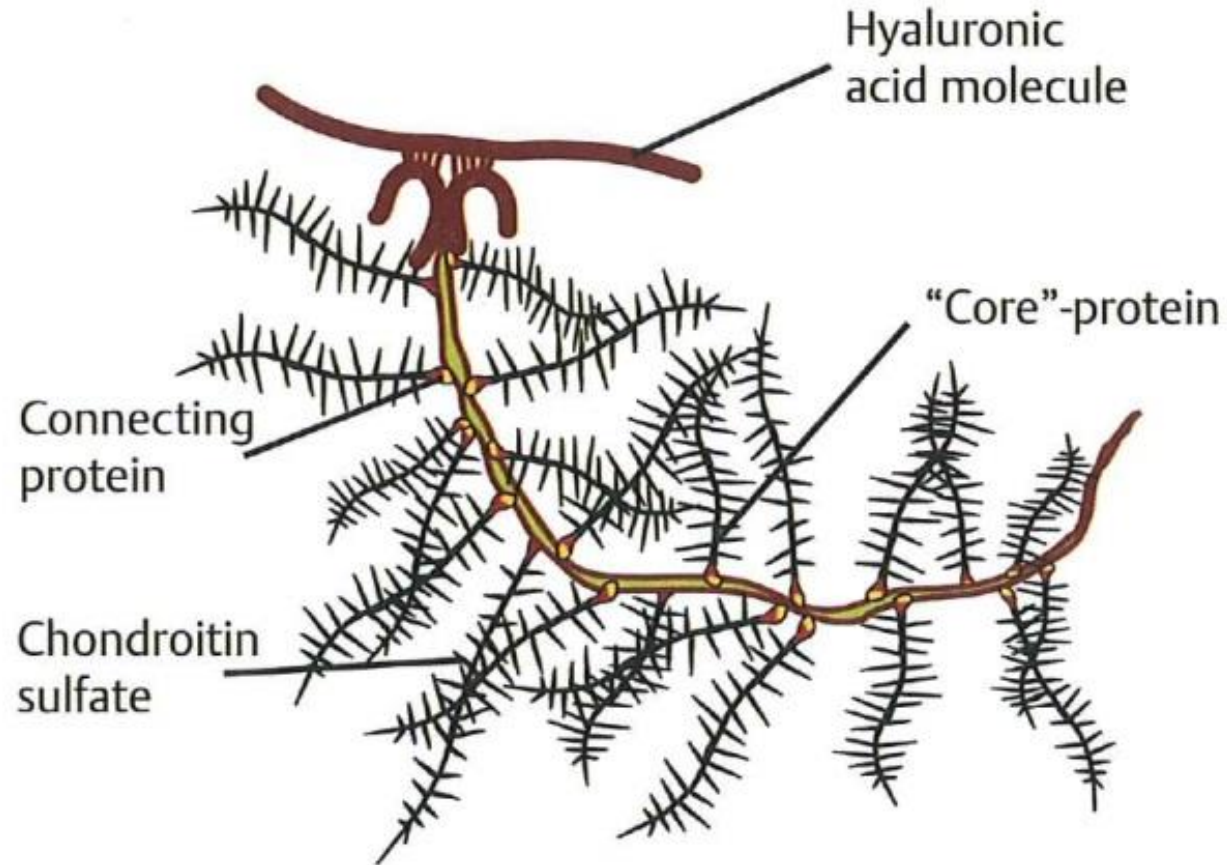


Fig. 1.11 The fine-meshed web of PGs and GAGs.

Το Σύστημα του εξωκυττάριου χώρου

- Η matrix συντίθεται από τους **ινοβλάστες** που αντιδρούν σε οποιοδήποτε βλάβη της μέσα σε λεπτά για να την επιδιορθώσουν. Τα χονδροκύτταρα συνθέτουν matrix χόνδρου και οι οστεοβλάστες matrix οστού.
- Το μέγεθος των μορίων είναι περίπου 300nm, αφήνοντας ενδιάμεσες οπές 20-30 nm, διά μέσου των οποίων ρέει το μεσοκυττάριο υγρό
- (Heine 2000)
- Το ηλεκτρικό δυναμικό της matrix σε υγιείς καταστάσεις είναι περίπου 240μV. Αυτό το δυναμικό αυξάνεται σε φλεγμονώδεις συνθήκες και ελαττώνεται σε εκφυλιστικές καταστάσεις
- (F.Perger 1990)
- Η matrix είναι αρνητικά φορτισμένη, έλκοντας και συγκρατώντας θετικά φορτία και μόρια νερού. Επομένως είναι υδρόφιλη και μπορεί να κατακρατήσει περισσότερο από 1000 φορές το βάρος της σε νερό. Η βασική ουσία με ποιότητα γέλης αποτελεί το 20% του βάρους του σώματός μας.

- Το κύριο πεδίο μάχης στη φλεγμονή είναι το σύστημα του εξωκυττάριου χώρου

- Κάτω από όξινες συνθήκες, όπως στη πρώτη φάση της φλεγμονής, οι πρωτεογλυκάνες και οι γλυκοζαμινογλυκάνες διασπώνται σε μικρότερα κλάσματα από πρωτεολυτικά και υδρολυτικά ένζυμα. Αυτά εκκρίνονται από τους ινοβλάστες, τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα.
- Τα μικρότερου μοριακού βάρους κατάλοιπα, φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα και υφίστανται πέψη από τα λυσοσωματικά ένζυμα
- (Heine 2000)
- Ανεπάρκειες στη δράση των πρωτεολυτικών και υδρολυτικών ενζύμων έχει σαν αποτέλεσμα **να παγιδεύονται στη matrix τοξικές ουσίες και προϊόντα αποβολής, προκαλώντας τοξίκωση και εξωκυττάρια εναποθέσεις**, με τελικό αποτέλεσμα τη **κυτταρική δυσλειτουργία** βραχυπρόθεσμα ή μακροπρόθεσμα ανάλογα με το τοξινικό ή το αποφρακτικό φορτίο της ουσίας.

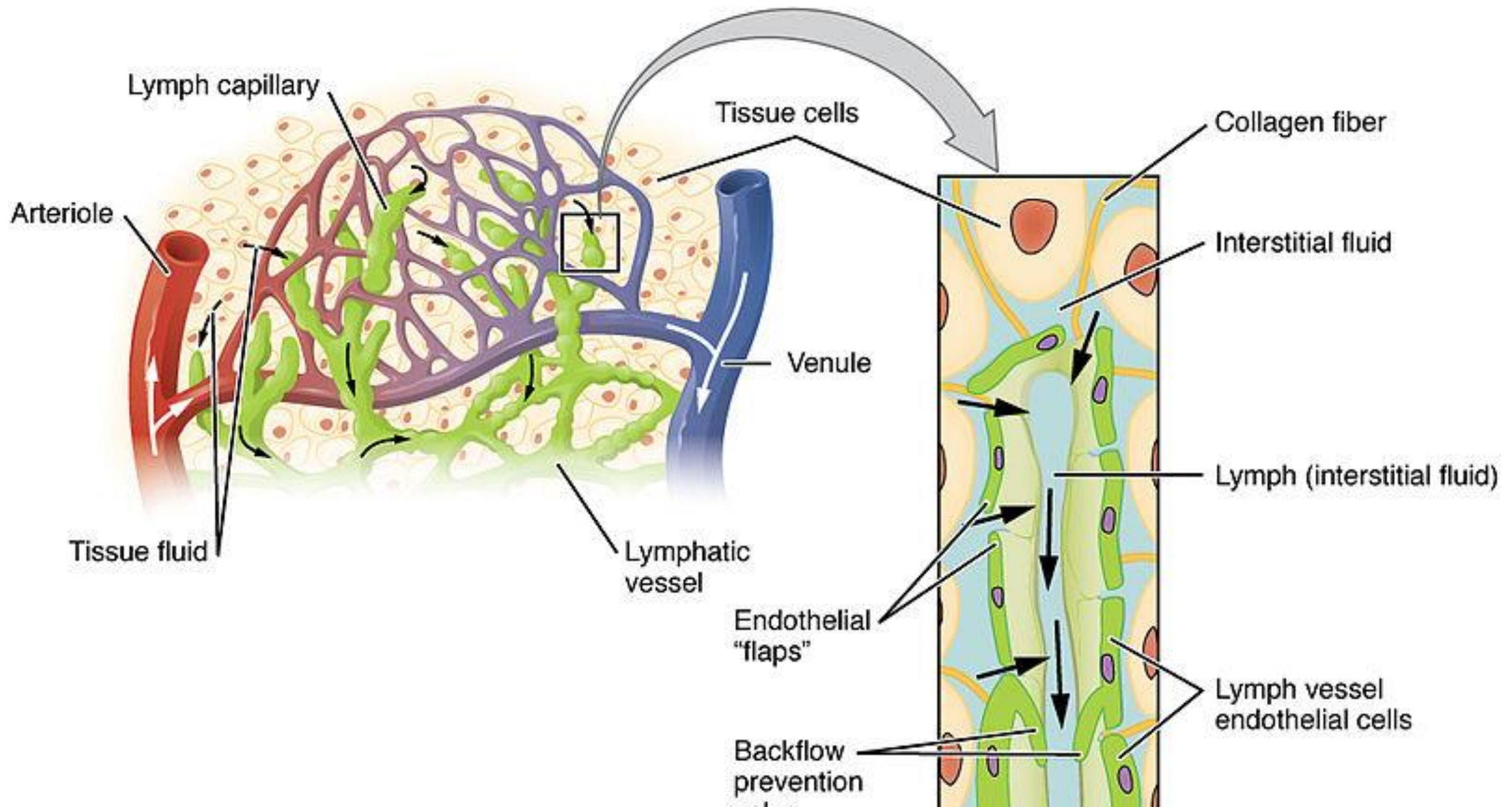
- Οι τρόποι με τους οποίους γίνεται η παγίδευση των τοξινών είναι 3:

- Ο μηχανικός τρόπος

- Η ηλεκτρική οδός

- Η υδροφιλική οδός

Lymph capillaries in the tissue spaces



Αυτοπεριοριζόμενη φλεγμονή και Σύστημα εξωκυττάρριου χώρου

- Η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία ανανεώνεται διαρκώς. Οι μεταλλο-πρωτεϊνάσες είναι ένζυμα που ενεργοποιούνται από προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες και τη διασπούν συνεχώς ενώ οι ινοβλάστες τη συνθέτουνε.
- Κατά αντιστοιχία **είναι δυνατή μια αποτελεσματική απομάκρυνση των τοξινικών ουσιών** που είναι παγιδευμένες στην εξωκυττάρια δομή.
- Το ουσιαστικό πλεονέκτημα μιας **ελεγχόμενης φλεγμονής** είναι η **απομάκρυνση των τοξινών** από τη matrix ώστε να αποφευχθεί εξωκυττάρια συσσώρευση και διαταραχή στη λειτουργία του βιοφυσικού της φίλτρου.
- (Lozzo RV. Biology of disease, 1985)

Bibliographic reference.

- **Buckley CD.**
- Why does chronic inflammation persist:
An unexpected role
for fibroblasts.
- **Immunol Lett.**
Jul 2011;138(1):12-14.



Γιατί επιμένει η χρόνια φλεγμονή;

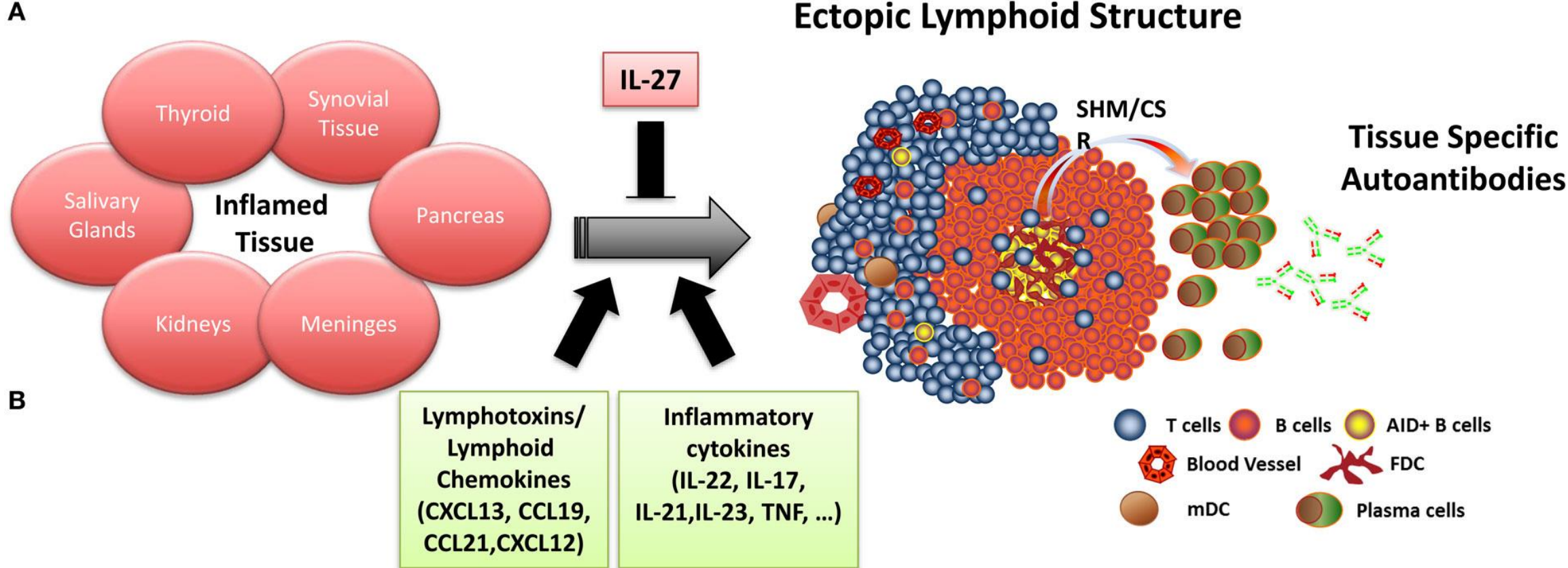
- Δύο χαρακτηριστικά της φλεγμονώδους αντίδρασης είναι α) η επιμονή της και β) η προτίμησή της για ορισμένες περιοχές.
- Έχει υποτεθεί ότι η φλεγμονή είναι μια **στερεότυπη αντίδραση** του ανοσολογικού συστήματος που αντανακλά ένα σύνολο βιοχημικών μονοπατιών που οδηγούνε στην ενδοθηλιακή ενεργοποίηση, στη λευκοκυτταρική διήθηση και στην επανόρθωση της κυτταρικής-ιστικής βλάβης.
- Υπάρχουν εν τούτοις στοιχεία της φλεγμονώδους αντίδρασης που παραμένουν **μοναδικά χαρακτηριστικά του ιστού στον οποίο συμβαίνει.**

- Υπάρχουν **πολλαπλές ενδείξεις ότι οι ινοβλάστες :**
 - α) συμβάλλουν στο καθορισμό της τοπογραφίας του ιστού
 - β) παρέχουν μνήμη θέσης
 - γ) ρυθμίζουν τη μετάβαση από το στάδιο λύσης της φλεγμονής στη κατάσταση της επίμονης συνέχισής της.
- Μέχρι πρόσφατα **οι ινοβλάστες** θεωρούνταν ότι πρόσφεραν τη δομή στήριξης στους ιστούς. Έχει γίνει όμως σταδιακά όλο και πιο καθαρό ότι επιπρόσθετα στις δομικές τους ιδιότητες, **όχι μόνο δεν είναι παθητικοί θεατές της ανοσολογικής απάντησης αλλά παίζουν καθοριστικό ρόλο στον έλεγχο της εμμένουσας φλεγμονής ενώ παράλληλα υποβοηθούν την εγκατάσταση ανοσολογικής μνήμης.**

Γιατί επιμένει η χρόνια φλεγμονή;

- Διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η φλεγμονή δεν είναι αυτόματα γενετικά καθορισμένη απάντηση αλλά **εξαρτάται από το πλαίσιο** στο οποίο εξελίσσεται. Επομένως διαφορετική απάντηση σε αντί-φλεγμονώδη θεραπεία είναι δυνατό να οφείλεται σε ενδογενείς **διαφορές συμπεριφοράς των ινοβλαστών ως βασικών κυττάρων του μεσοκυττάριου χώρου και του διαφορετικού μικρό-περιβάλλοντος στους ιστούς.**
- Αγνοώντας τη **συμβολή των κυττάρων του μεσοκυττάριου χώρου** στη παθογένεση της χρόνιας φλεγμονώδους διαδικασίας, πιθανά οδηγούμαστε στη αποτυχία της τρέχουσας θεραπείας στην επίτευξη μόνιμου αποτελέσματος.

Ectopic Lymphoid Structure

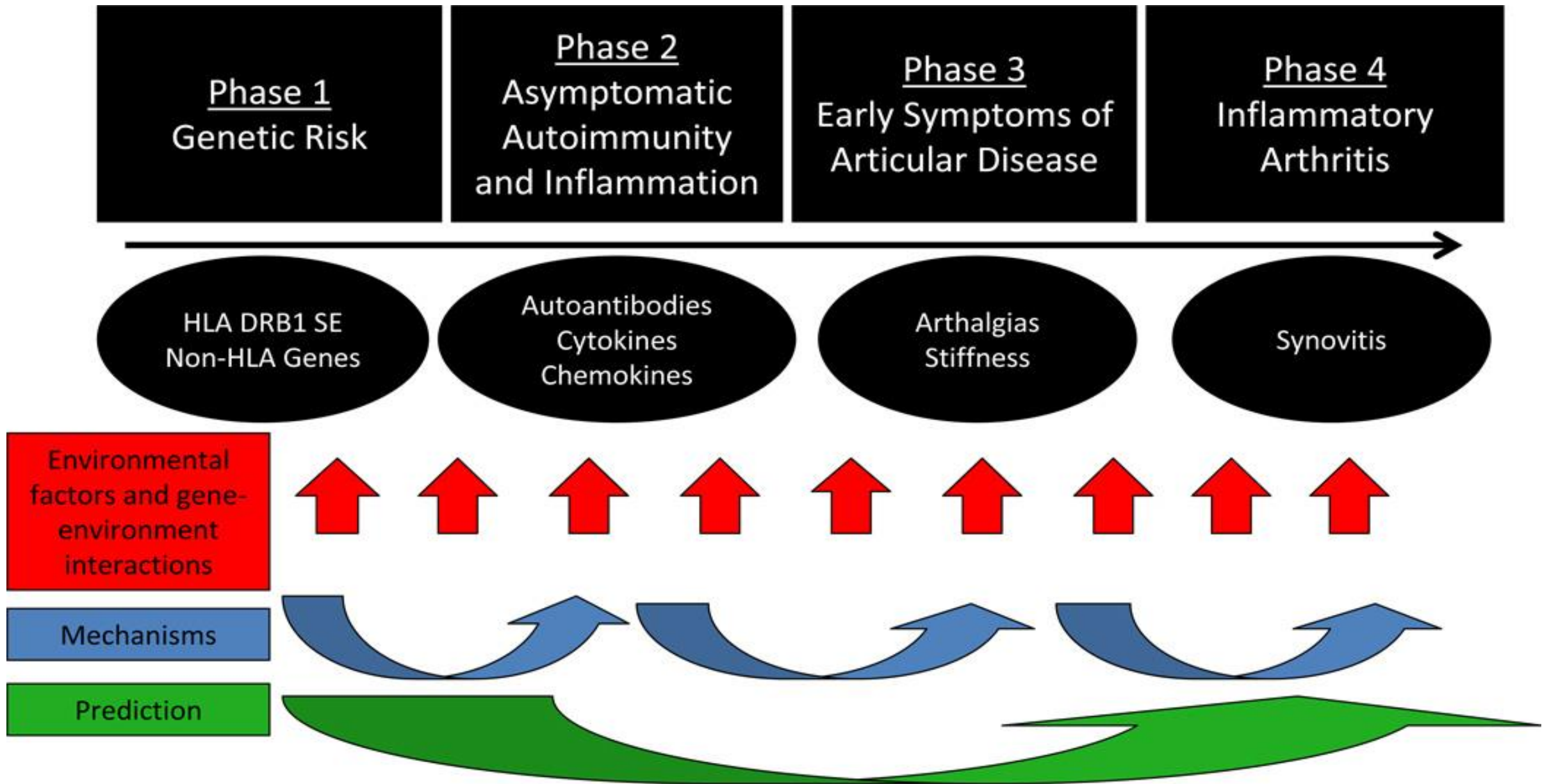


Disease Specific Autoantigens	Disease/Tissue-related ELS
Citrullinated proteins	Rheumatoid Arthritis/Synovial Tissue
Ribonucleoproteins Ro/SSA and La/SSB	Sjogren's syndrome/Salivary Glands
Thyroglobulin/Thyroperoxidase	Hashimoto's thyroiditis/Thyroids
Insulin ?	Type 1 Diabetes/Pancreas
Acetylcholine receptor	Myasthenia Gravis/Thymus
Double stranded DNA	Systemic Lupus Erythematosus/Kidneys
?	Multiple sclerosis/Meninges

συμπερασματικά

Στις φάσεις

- Γενετικού κινδύνου
- Διέγερσης του ανοσολογικού μηχανισμού χωρίς κλινικές εκδηλώσεις
- Υποκλινικών εκδηλώσεων
- Σε ορισμένη ομάδα της πρώιμης αδιαφοροποίητης πολυαρθρίτιδας με ήπια κλινική εικόνα



Adapted from Deane et al, Rheumatic Disease Clinics North America, 2010

- Με παρέμβαση στο
- Σύστημα του Εντερικού Βλεννογόνου
- Σύστημα του Stress
- Σύστημα Εξωκυττάριου χώρου
- Ίσως
- Θεραπευτικά διλήμματα
- Διλήμματα διαχείρισης του ασθενή
- **Να επιδέχονται και κάποιες, συμπληρωματικές
στη συμβατική προσέγγιση, αποτελεσματικές
απαντήσεις**

