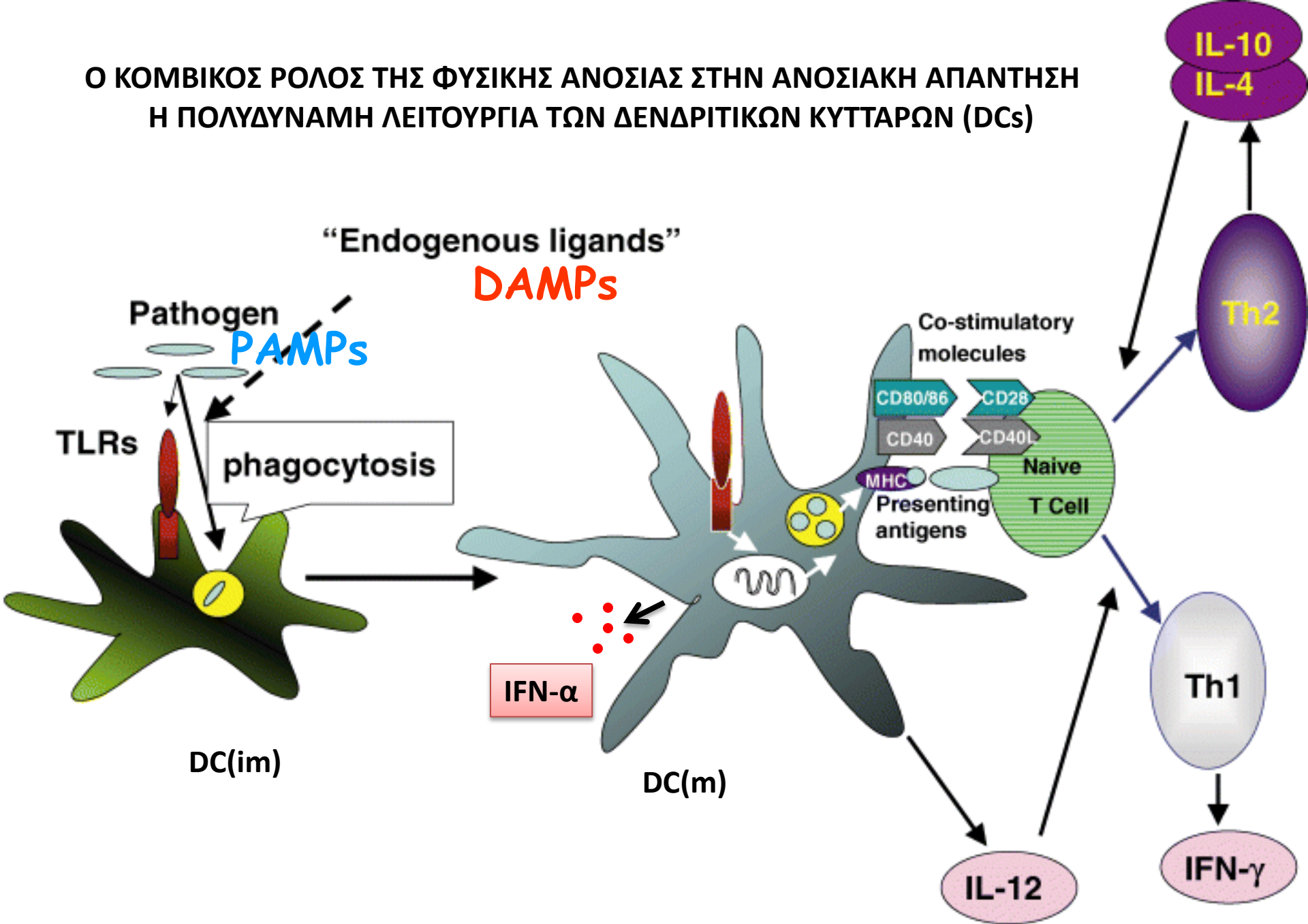
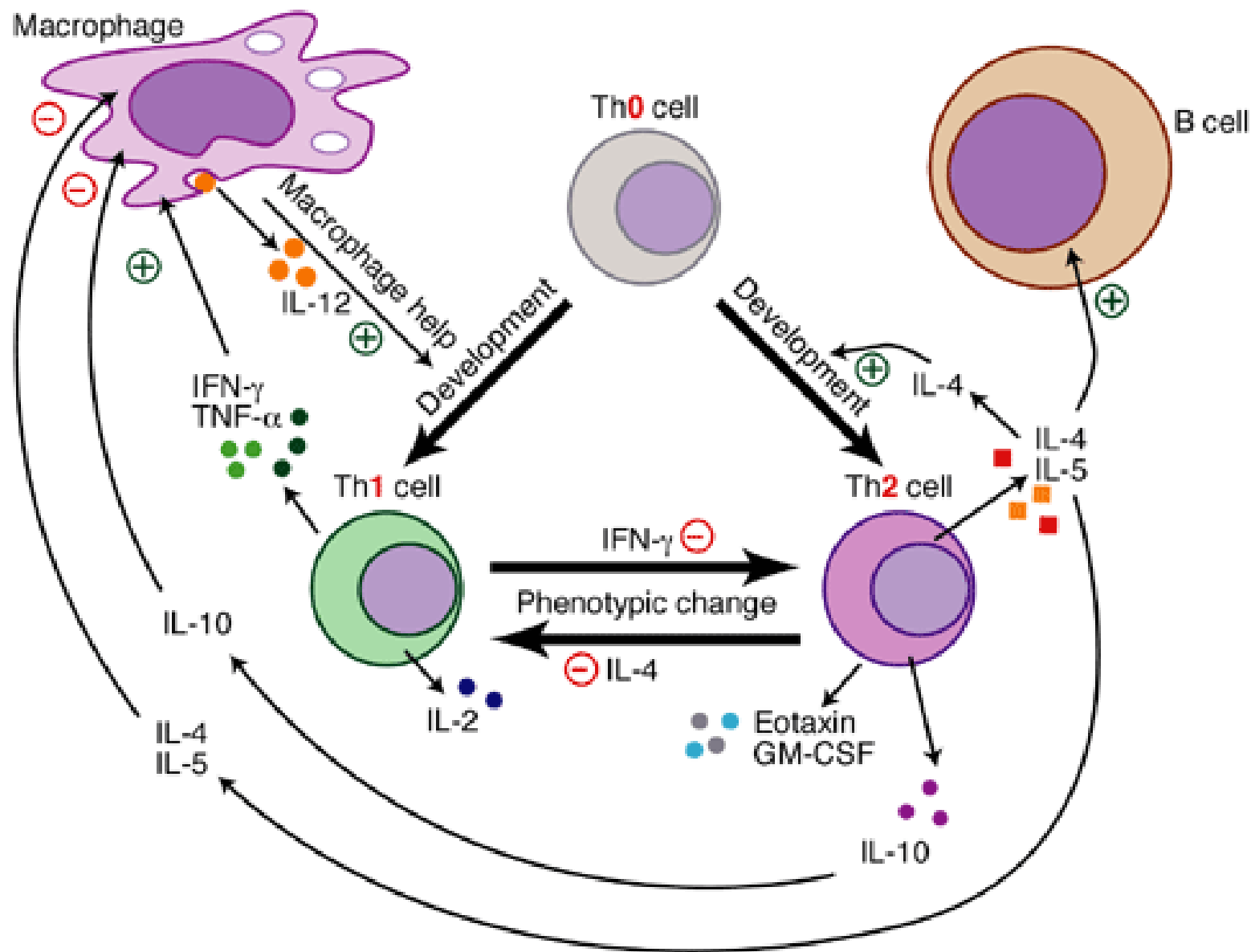


Ανοσολογία στην ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα: ομοιότητες και διαφορές

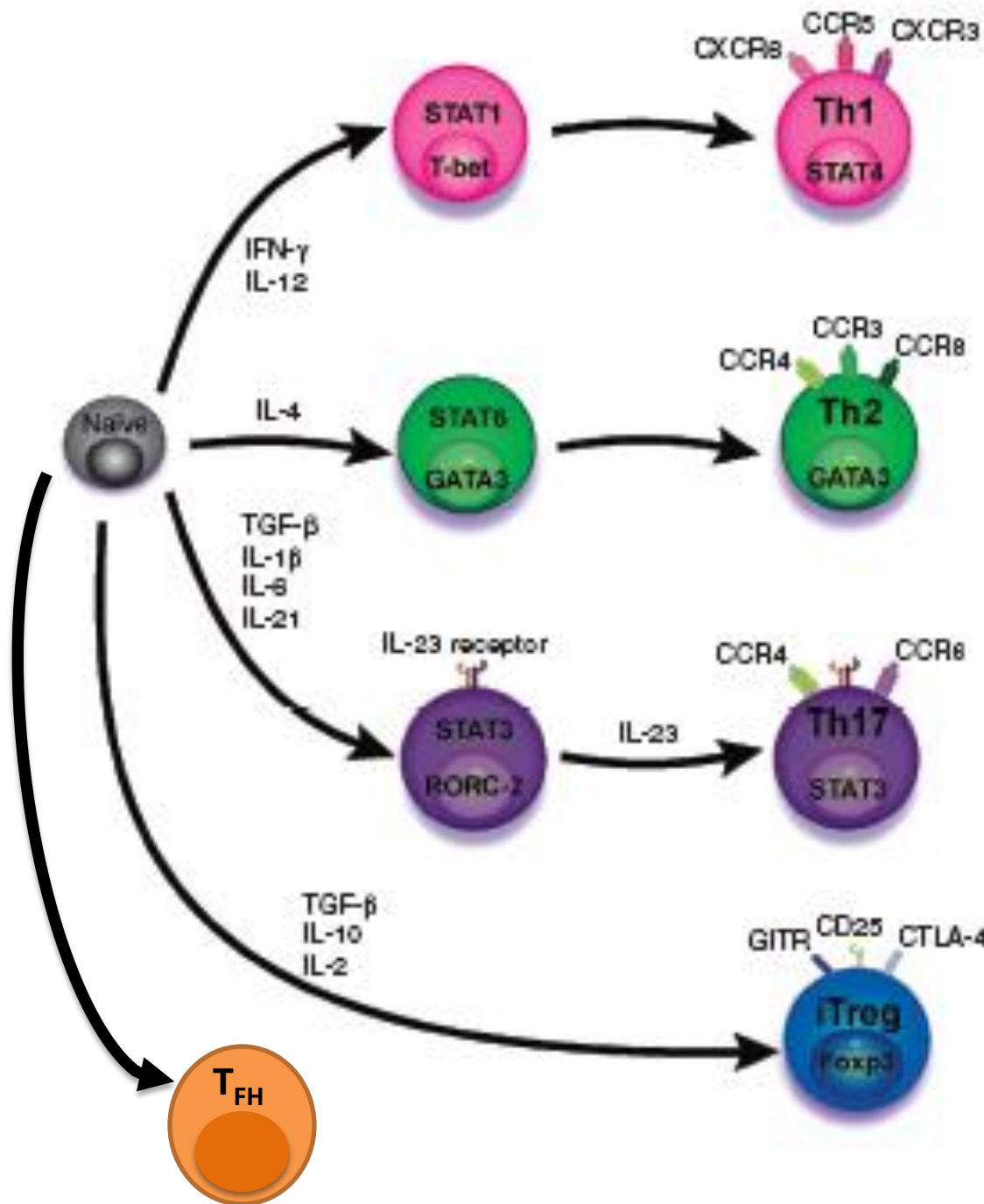
Βιολέττα Καψιμάλη

Ο ΚΟΜΒΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΙΑΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ
Η ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΔΕΝΔΡΙΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ (DCs)



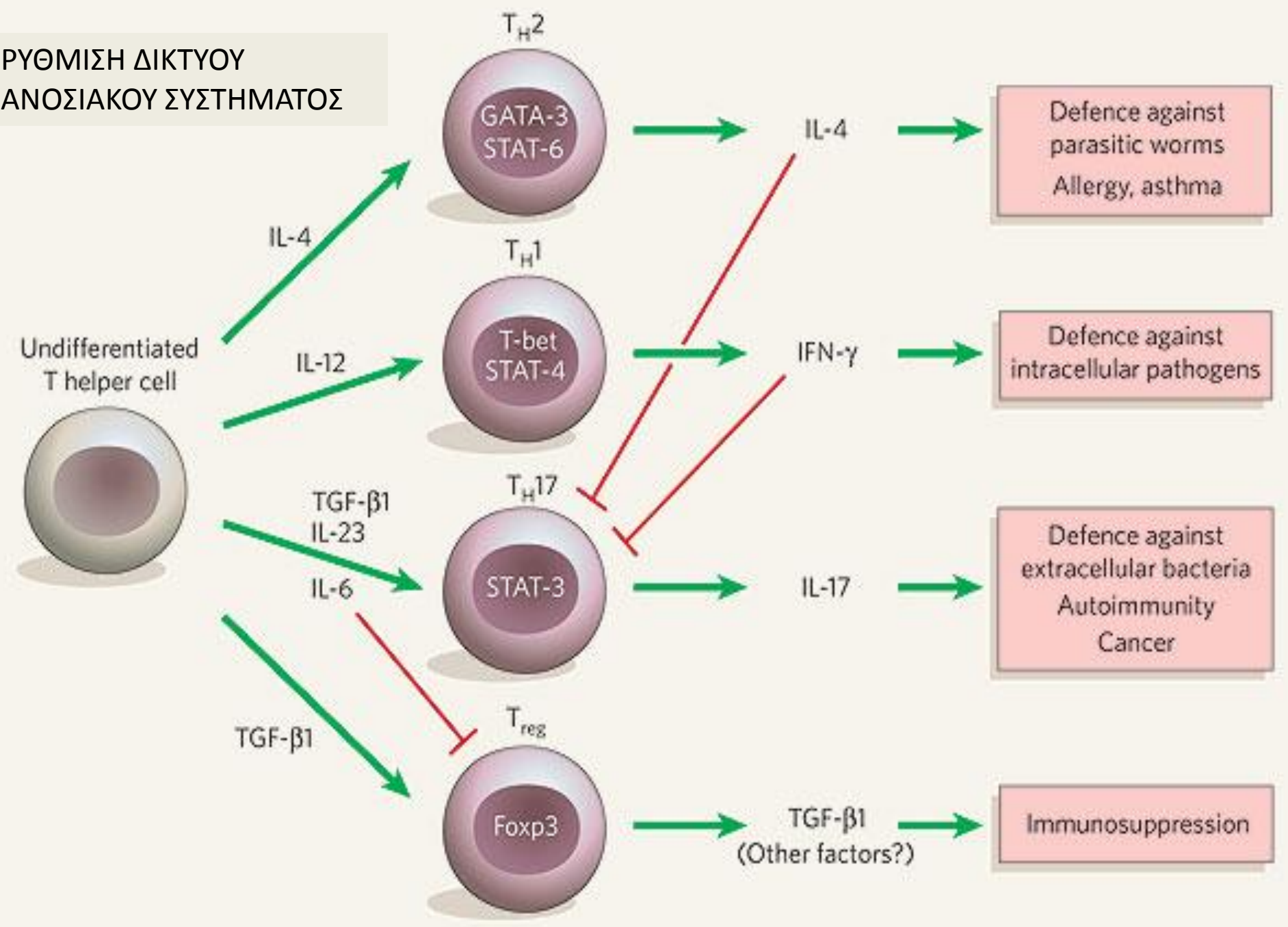


A simplified model of the possible interactions between polarised T helper 1 (Th1) and Th2 responses

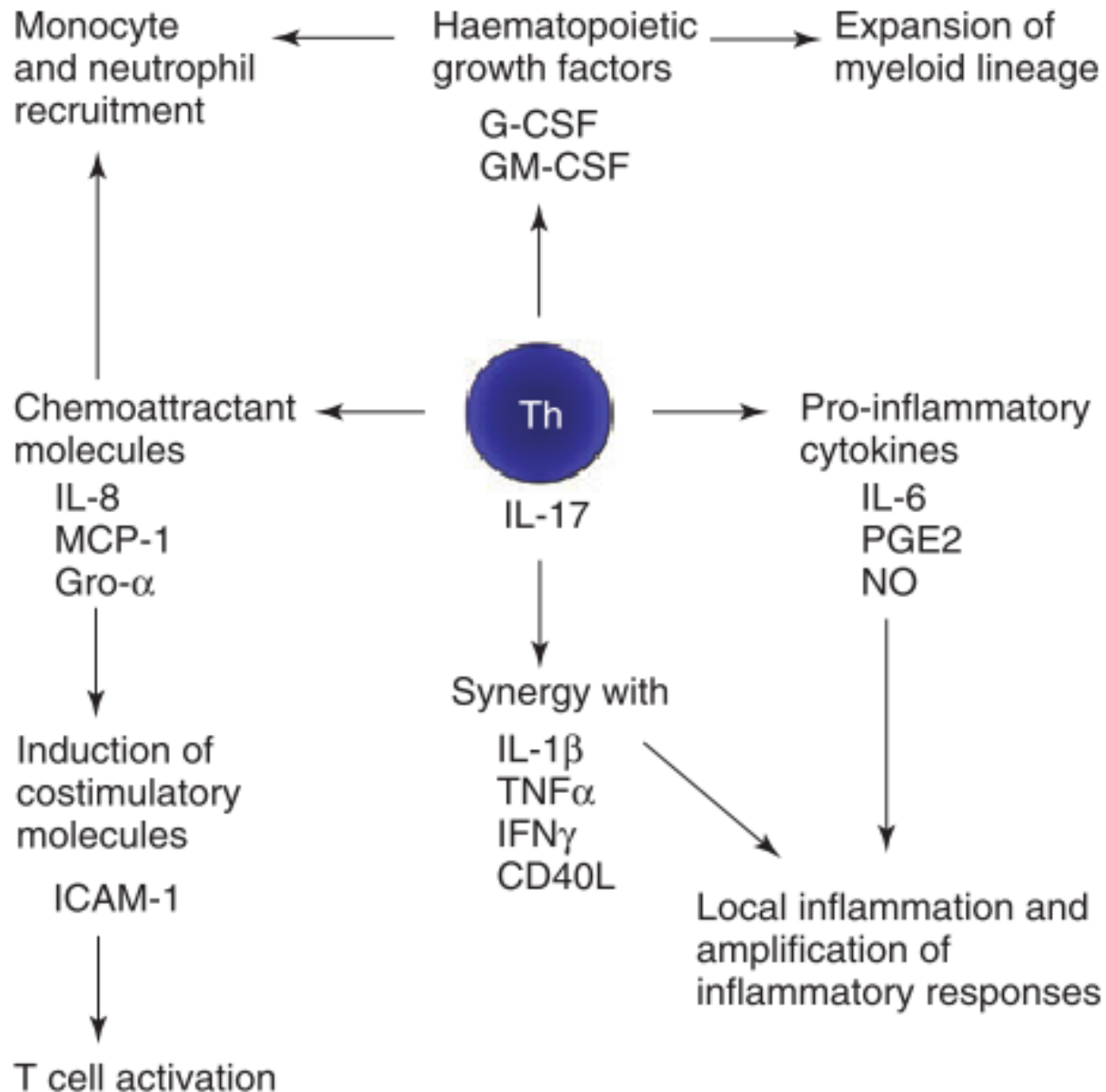


ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ
CD4+ Τ-λεμφοκυττάρων

ΡΥΘΜΙΣΗ ΔΙΚΤΥΟΥ
ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ



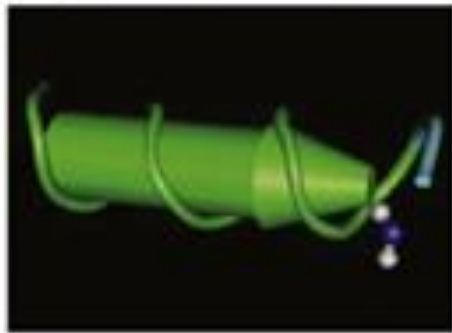
ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΡΑΣΕΙΣ IL-17



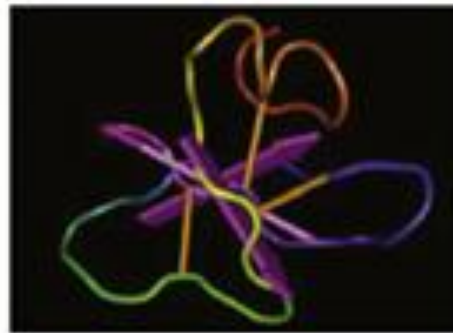
Αντιμικροβιακά πεπτίδια

- Κατιονικά πεπτίδια, με ευρεία διασπορά και αρχέγονη προέλευση
- Δέρμα : >20 β -defencins, cathelicidins
- Εκλεκτική δράση $\rightarrow$ διάσπαση μικροβιακής μεμβράνης (χοληστερόλη-, φωσφολιπίδια +)

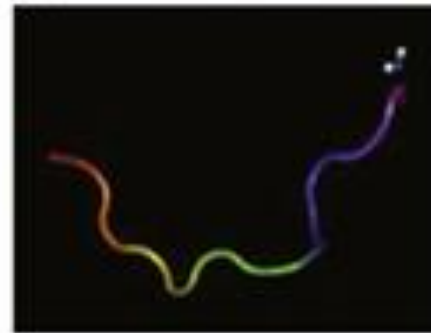
(a)



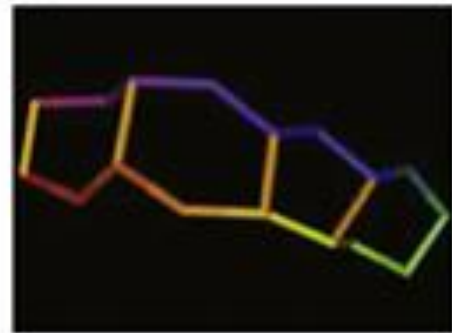
(b)



(c)



(d)



ΒΑΣΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ (+ ΜΟΡ. ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ +ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ)



ΜΕΛΕΤΗ ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ



ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΡΧΗΣ



ΑΝΑΔΕΙΞΗ / ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΕΠΙΛΕΚΤΙΚΩΝ ΣΤΟΧΩΝ



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ



ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΒΑΣΕΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ
PATHOGENESIS BASED THERAPEUTIC STRATEGIES

ΔΕΡΜΑ: ΟΡΓΑΝΟ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

- Ενεργός συνιστώσα άμυνας
- Περιέχει εξειδικευμένο ανοσιακό σύστημα
- Επάγει τοπικές άνοσες/φλεγμονώδεις αντιδράσεις
- Είσοδος Ags μέσω δέρματος/έναρξη ανοσιακών αποκρίσεων
- Ανοσιακή επιτήρηση/επαγρύπνιση δέρματος

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ (SIS)

A. ΚΥΤΤΑΡΑ ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑΣ

- κερατινοκύτταρα
- κύτταρα Langerhans**
- ενδοεπιδερμικά λεμφοκύτταρα*

B. ΚΥΤΤΑΡΑ ΧΟΡΙΟΥ

- Τ λεμφοκύτταρα*
- δένδριτικά χορίου
- μακροφάγα, σιτευτικά κλπ

* 20 δις Τ κύτταρα

** 1% κυττ επιδερμίδας, 25% επιφανείας

Keratinocytes As Immune Cells

Newer view: Keratinocytes...

- Produce cytokines
 - e.g., IL-1, TNF- α , Chemokines
- Respond to cytokines
 - e.g., IFN, IL-1
- Upregulate ICAM-1
- Present antigen

...Particularly when stimulated

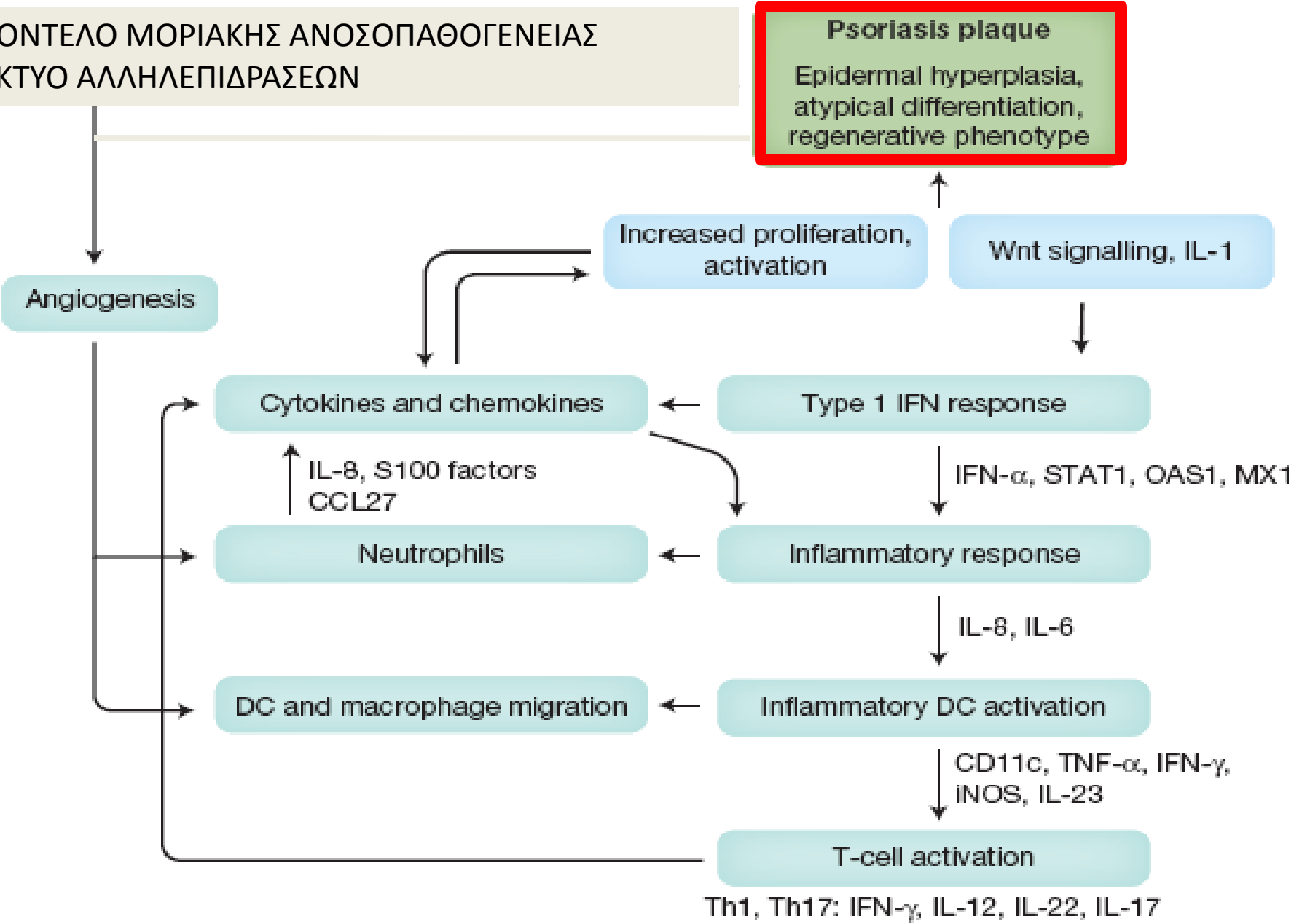
ΨΩΡΙΑΣΗ: χρόνια φλεγμονώδης νόσος με ανοσολογική βάση / διαταραχές ανοσορύθμισης

- Μοντέλο μελέτης μηχανισμών χρονίας φλεγμονής
- Νόσος πρώτης επιλογής για την ανάπτυξη θεραπειών που βασίζονται σε ανοσοπαθογενετικούς μηχανισμούς

In vivo ζωικά μοντέλα ψωρίασης

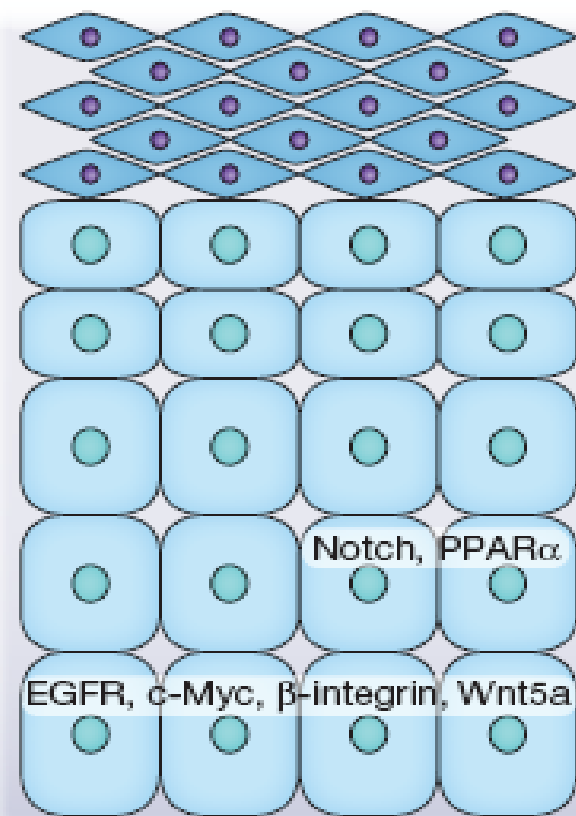
- Αυτόματες μεταλλάξεις
 - Γενετική μηχανική
 - Ξενομεταμόσχευση
-
- Μελέτη ενός μεσολαβητή ή ενός σηματοδοτικού μονοπατιού
 - Εργαλεία για ανάπτυξη / επικύρωση νέων φαρμάκων πρώιμων κλινικών μελετών

ΜΟΝΤΕΛΟ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ
ΔΙΚΤΥΟ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ



Cycle of chronic psoriatic skin inflammation

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ (↑ Η ↓) ΟΔΩΝ ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΑΣ
ΜΕΤΑΓΩΓΗΣ ΜΗΝΥΜΑΤΩΝ



NORMAL

Cornified
(β -defensin 2, LL-37)

Granular
(loricrin, filaggrin)

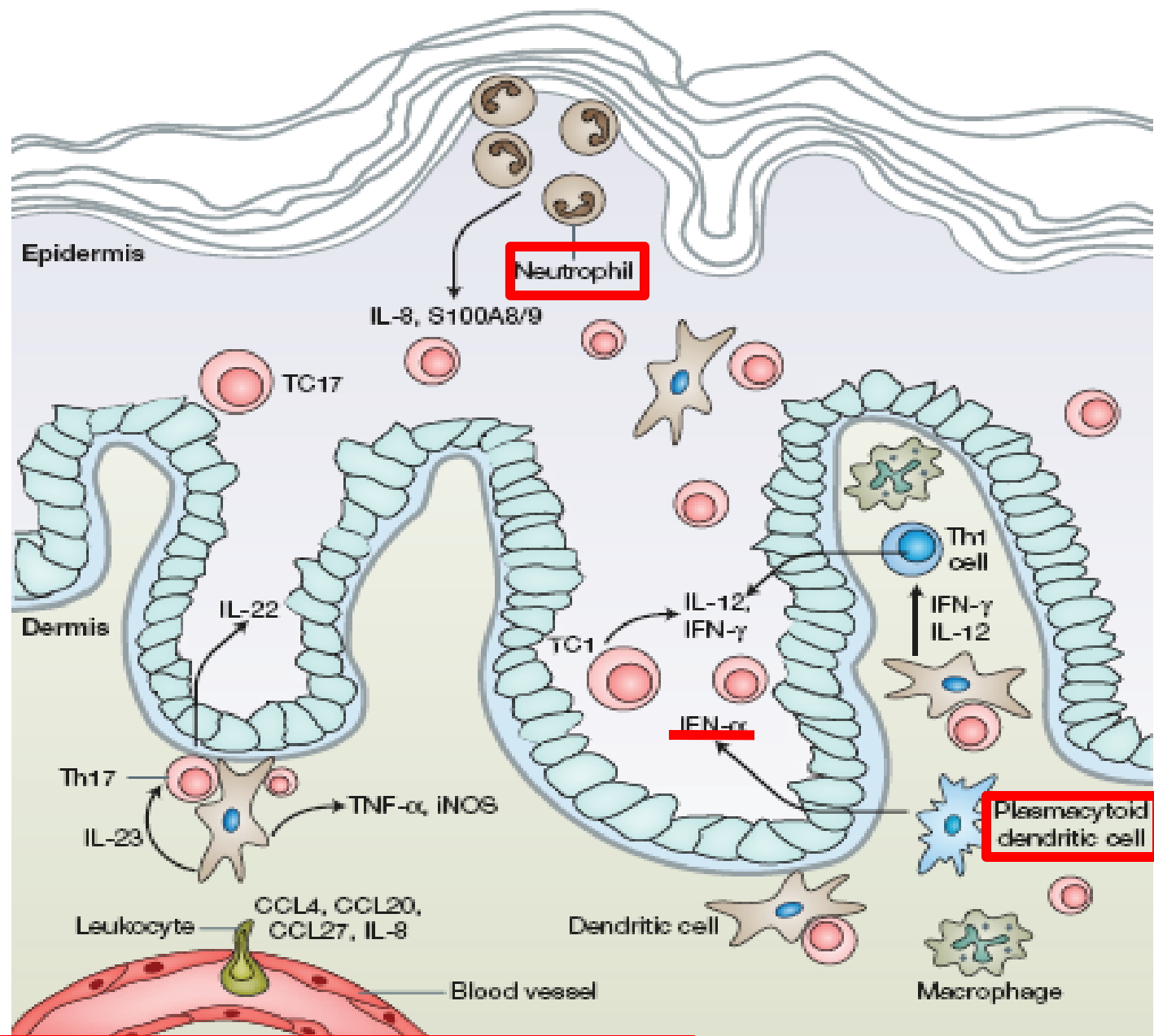
Spinous
Early differentiation
(involucrin, SPRRs)
Regulators:
Notch, $\text{PPAR}\alpha$

Basal layer
Proliferation
(c-Myc, β -integrin, Wnt5a)



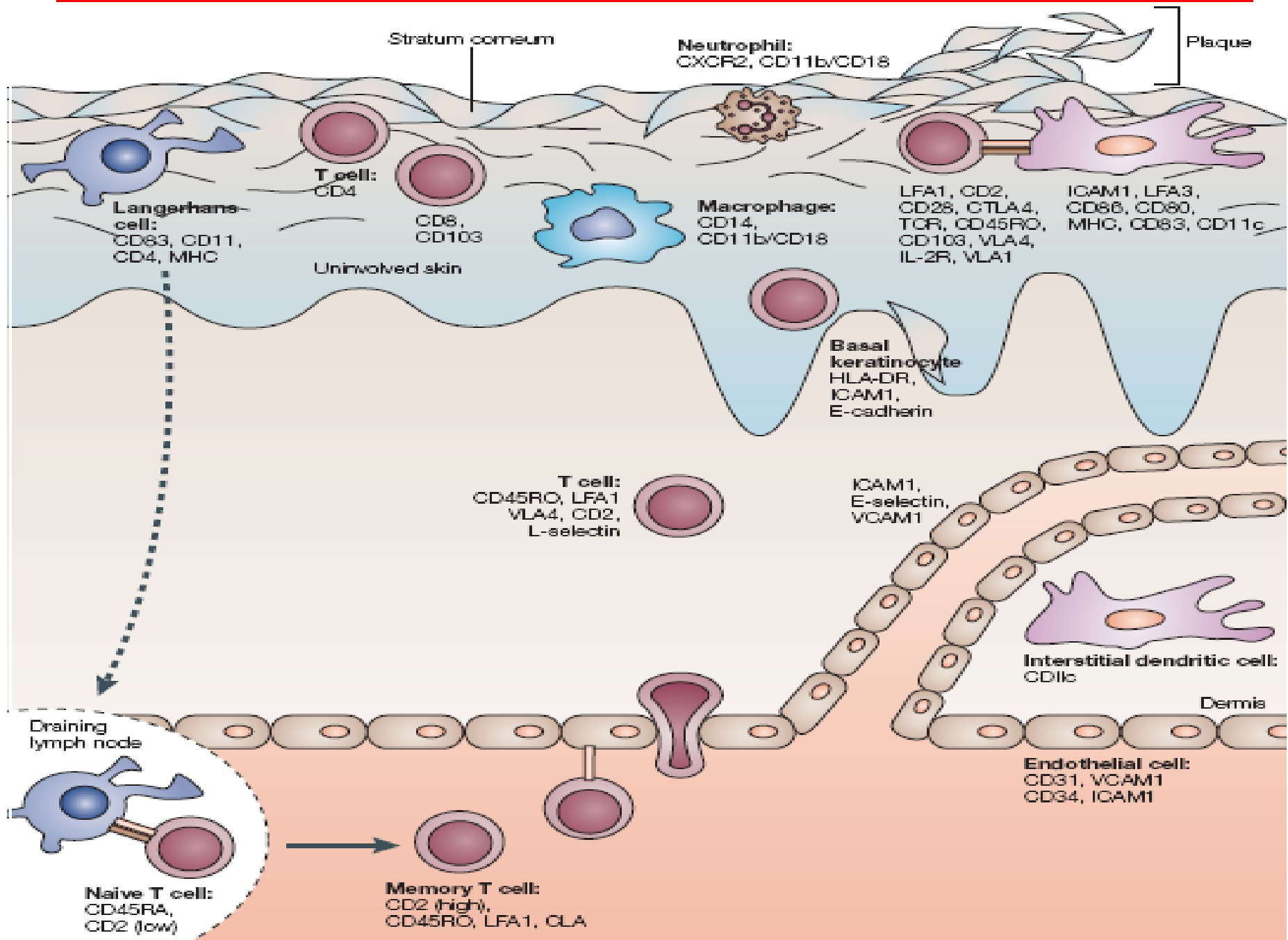
PSORIASIS

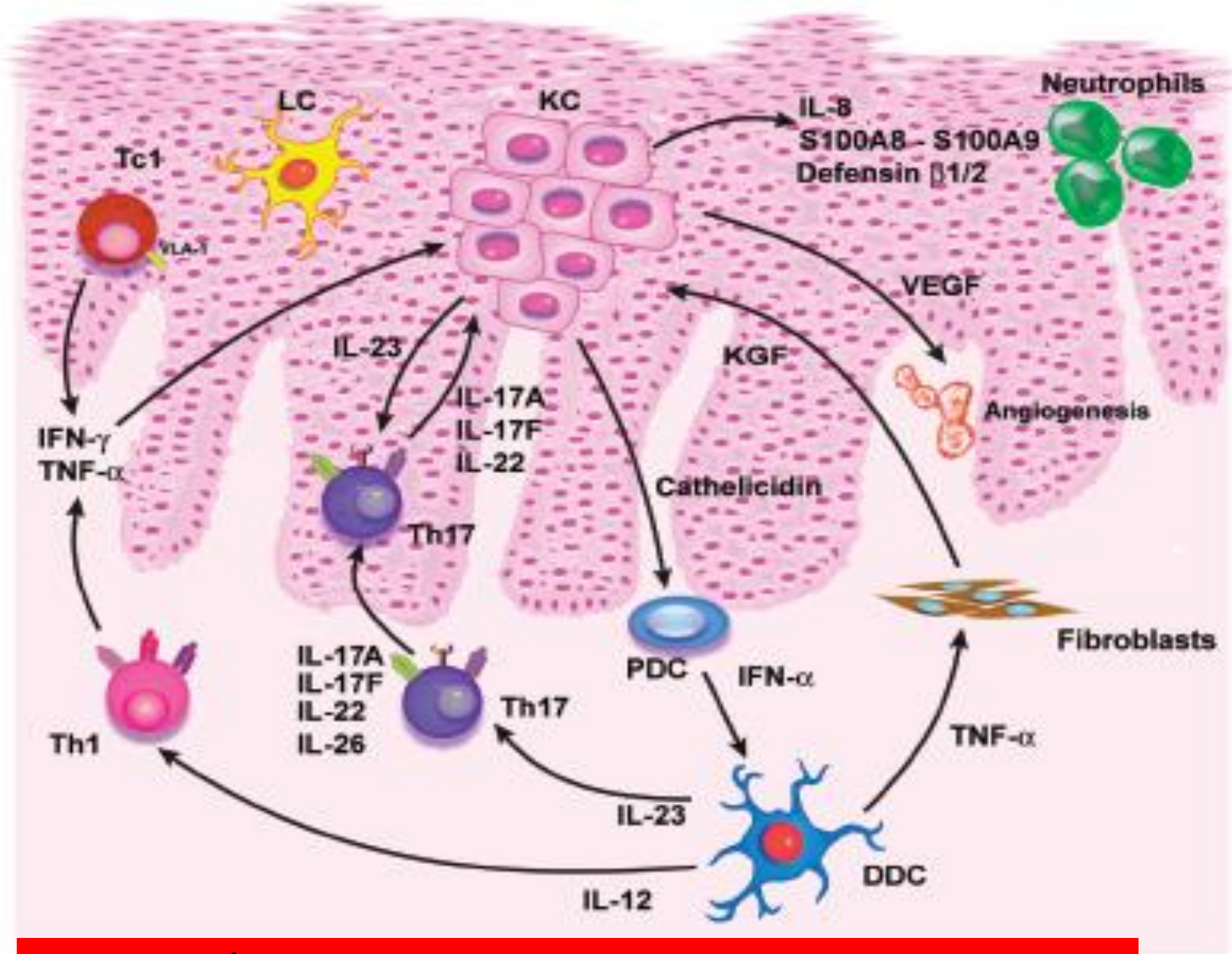
Epidermal changes in psoriasis



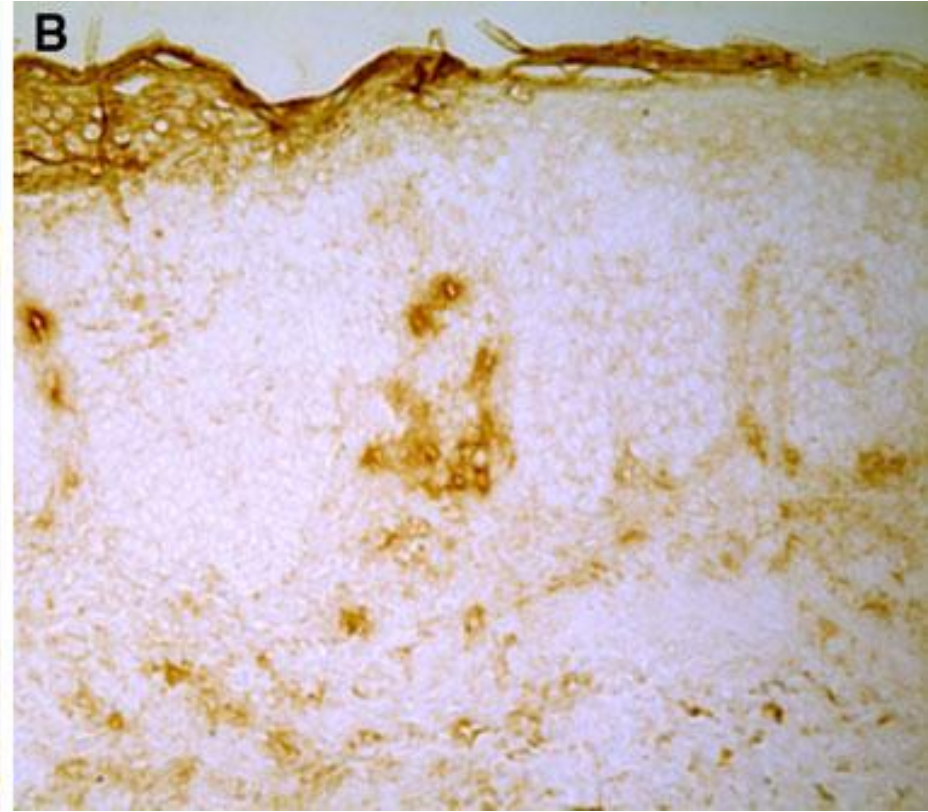
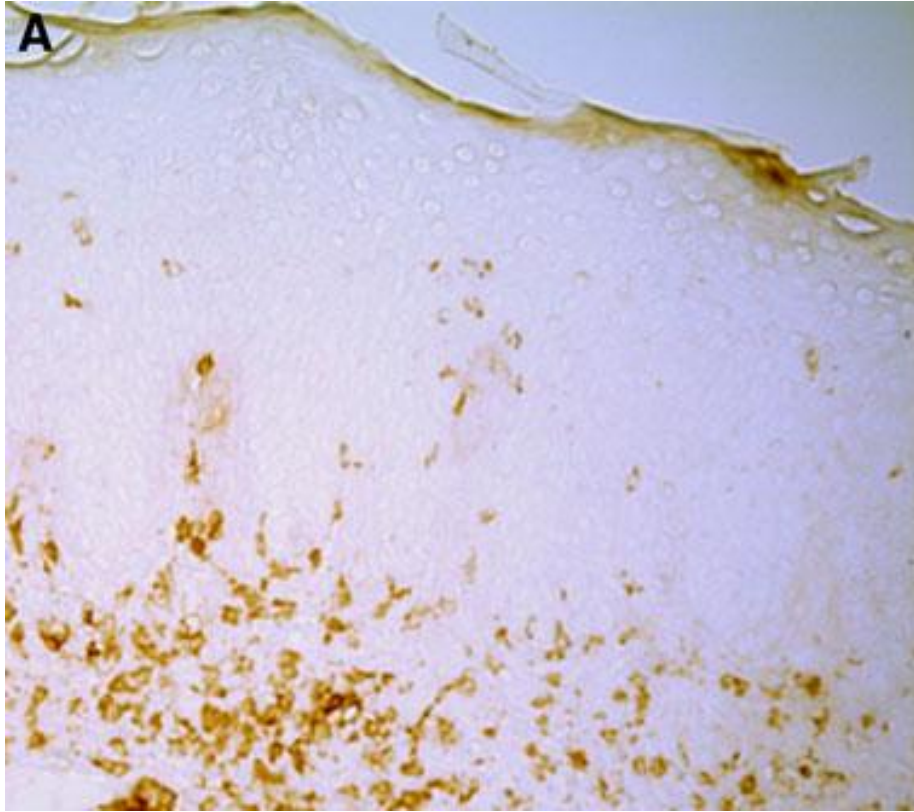
Role of leukocytes in psoriasis pathogenesis

ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΥΣΗ Τ-ΚΥΤΤΑΡΩΝ / ΔΙΑΡΚΗΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ / ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ Τ-DCs





ΑΞΟΝΑΣ IL-23/TH17 ΣΤΟ ΕΠΙΚΕΝΤΡΟ ΤΗΣ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ

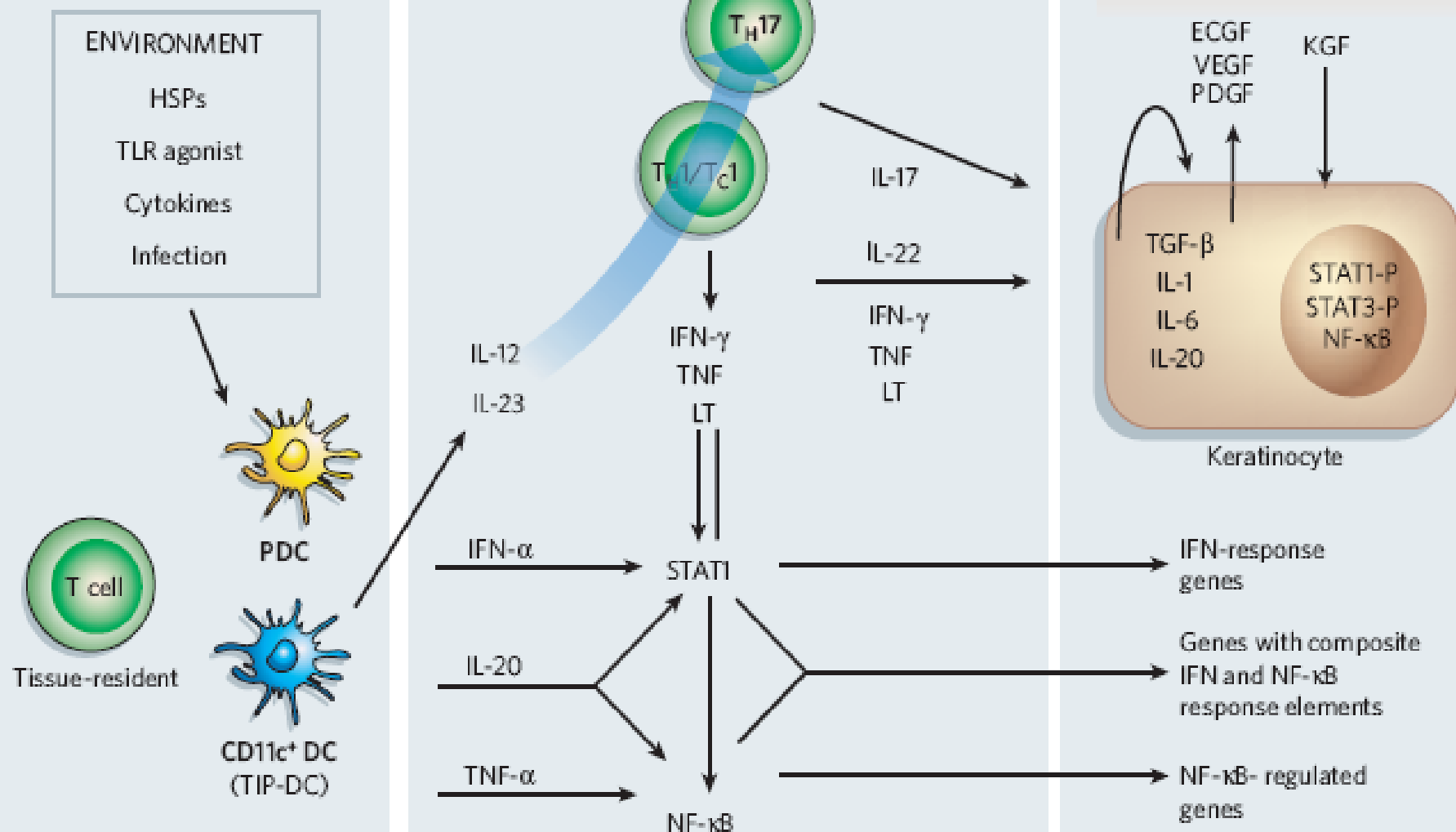


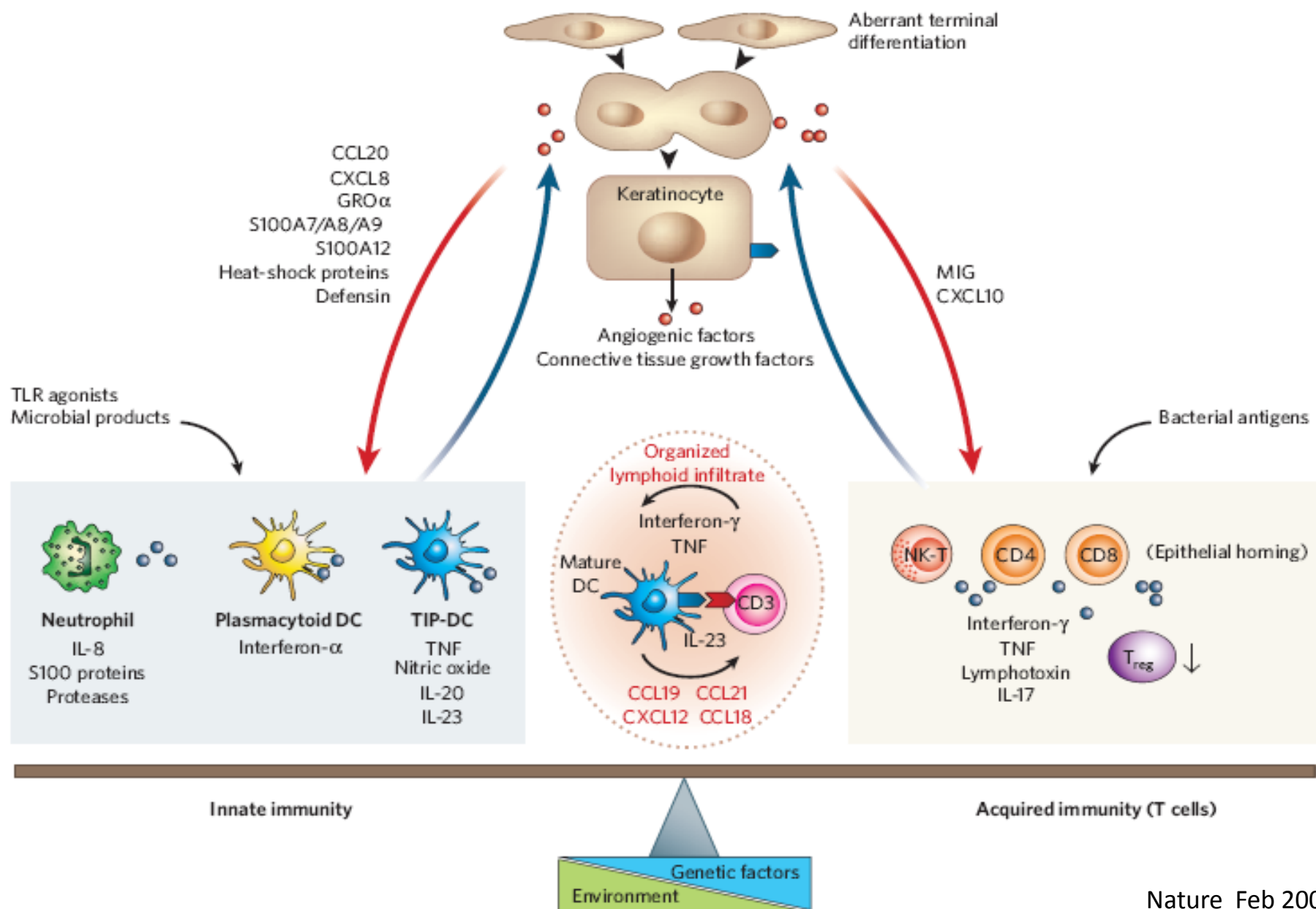
Infiltrates in papillary dermis in a psoriatic plaque demonstrates IL-17A+ cells

Initiating events

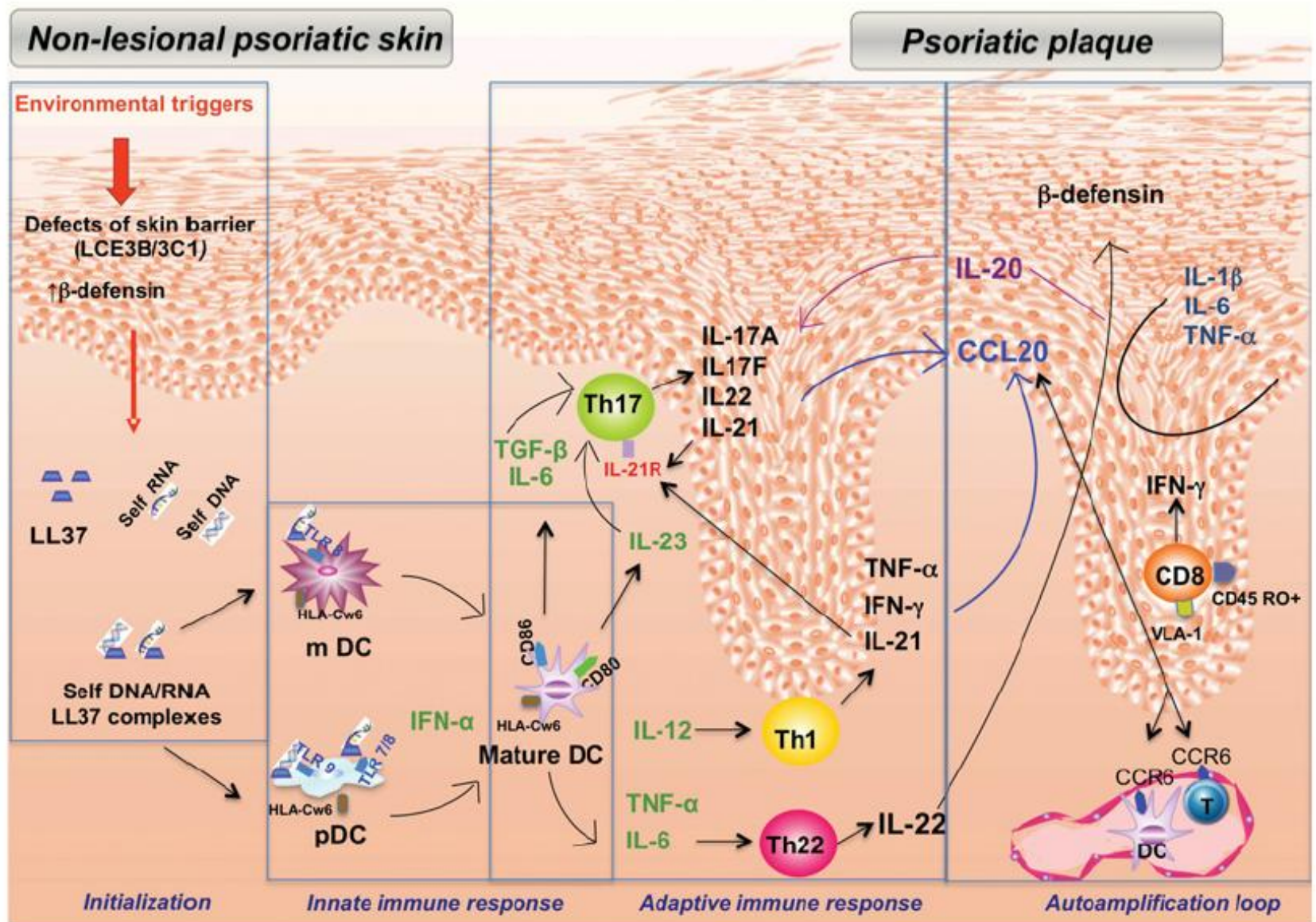
Amplification of inflammation

End response





Ανοσοπαθογενετικό Μοντέλο Ψωρίασης



Ψωρίαση (Ps)

- Καθοριστικός ο ρόλος των LCE (Late Cornified Envelope) δερματικών πρωτεϊνών. Επί διαταραχής της έκφρασης τους → δυσλειτουργία δερματικού φραγμού → έναρξη τοπικής ανοόσου απόκρισης
- Το σύμπλεγμα cathelicidin LL-37/self DNA με την επακόλουθη απελευθέρωση IFN-α από τα πλασματοκυτταροειδή δένδριτικά κύτταρα (pDCs) που δίνει το έναυσμα στην ανοσιακή απάντηση, αντιπροσωπεύει ένα νέο ελκυστικό αυτοάνοσο μονοπάτι που ενισχύει την αυτοάνοση βάση της ψωρίασης

Ψωριασική Αρθρίτιδα (PsA)

- PsA: ιδιαίτερη, ετερογενής, αιτιολογική οντότητα με ευδιάκριτο παθογενετικό μηχανισμό
- Κεντρικός ο ρόλος της ένθεσης (synovial- enthesal complex)
- Οι εμπλεκόμενες θέσεις συνδέονται με τον κοινό παρονομαστή: την ενθεσίτιδα που βρίσκεται στο επίκεντρο της πρώιμης φάσης
- Υποκλινική ενθεσίτιδα
- Joint Koebnerization
- Πληθώρα μελετών προσπαθούν να αποκρυπτογραφήσουν τι συμβαίνει στις θέσεις κλειδιά: δέρμα, αρθρικός υμένας, ένθεση, χόνδρος, οστούν
- Πρωταρχική η σημασία των τοπικών παραγόντων στις ενθέσεις και στις παρακείμενες δομές
- Η ανοσολογική ενεργοποίηση πυροδοτείται από γεγονότα/ερεθίσματα του τοπικού περιβάλλοντος και φαίνεται ότι παίζει βασικό ρόλο για τη regional έκφραση της νόσου σε επίπεδο ιστικής βλάβης
- PsA sine Psoriasis

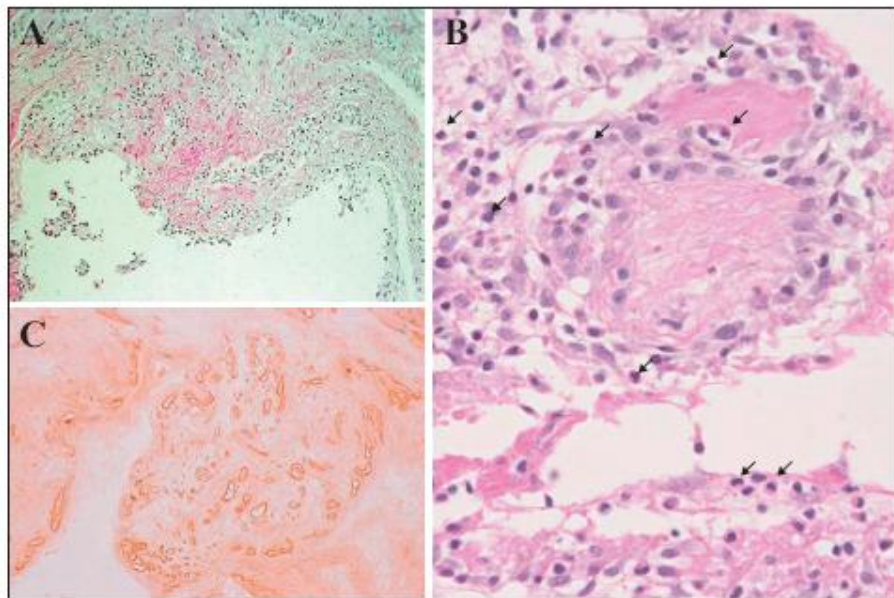


Figure 4. Synovial biopsy of PsA showing proliferation of synovial tissues (A), neutrophil infiltration (arrow) (B) and an increased number of vessels (C).

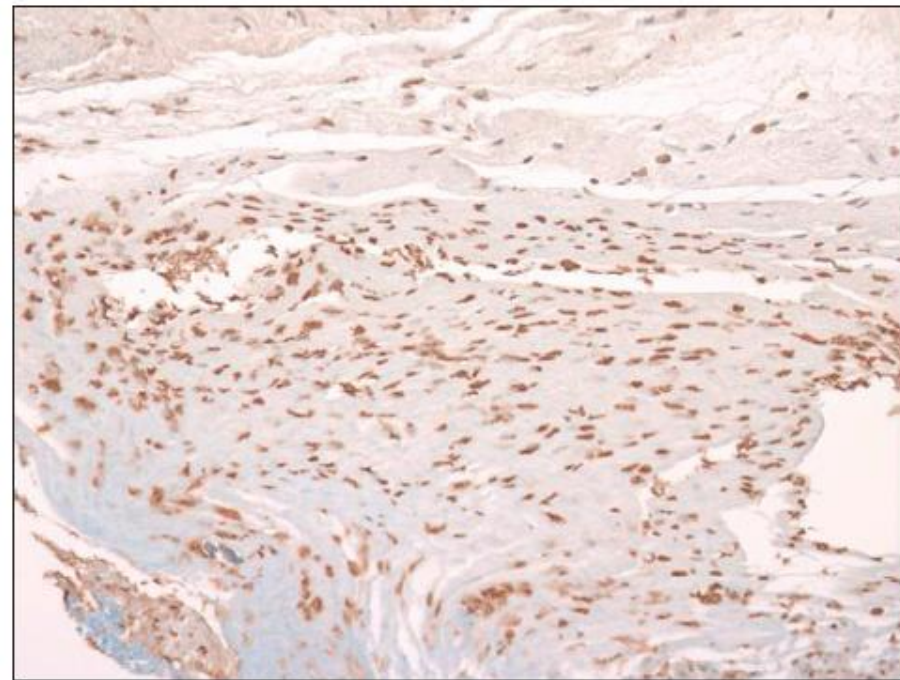
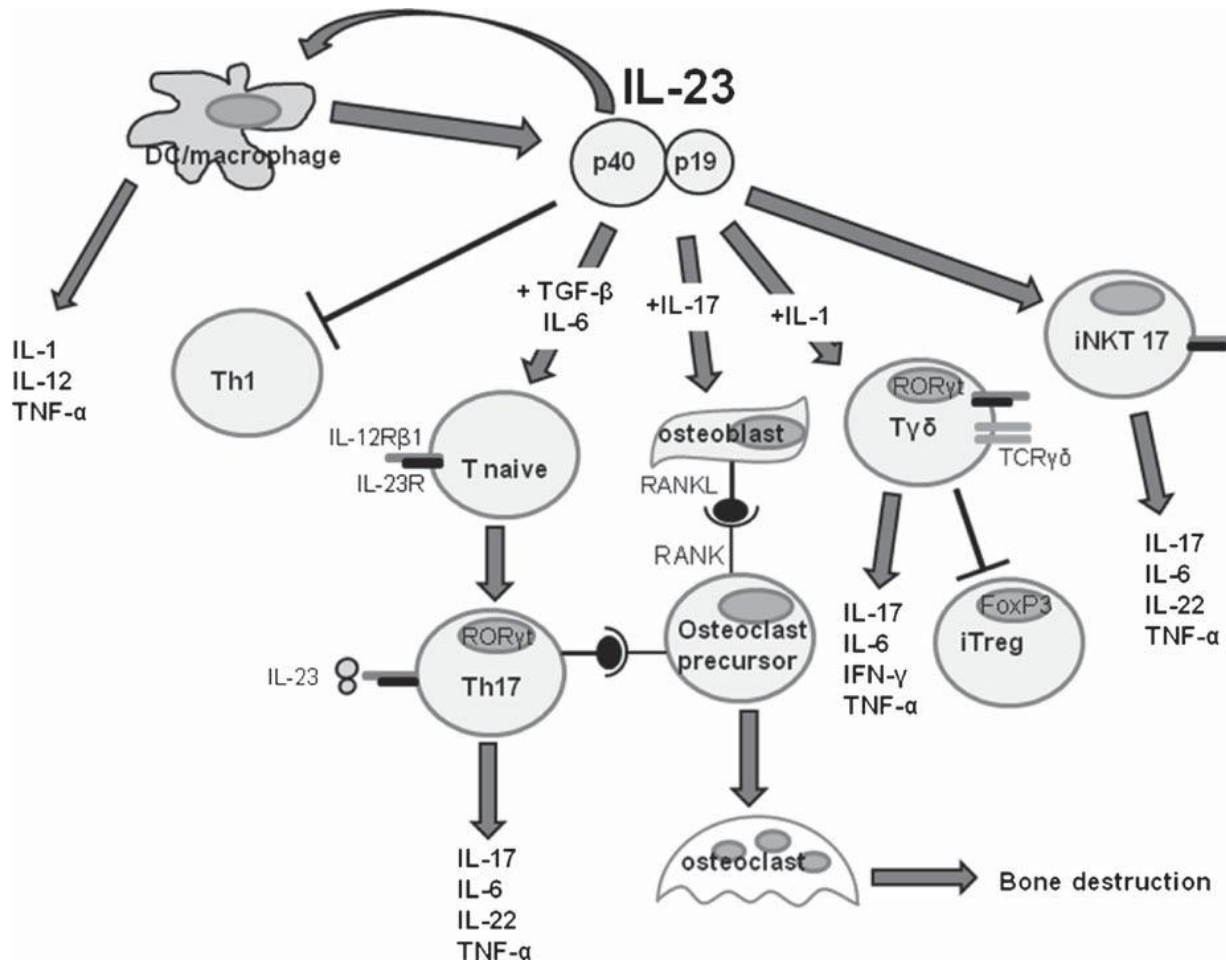
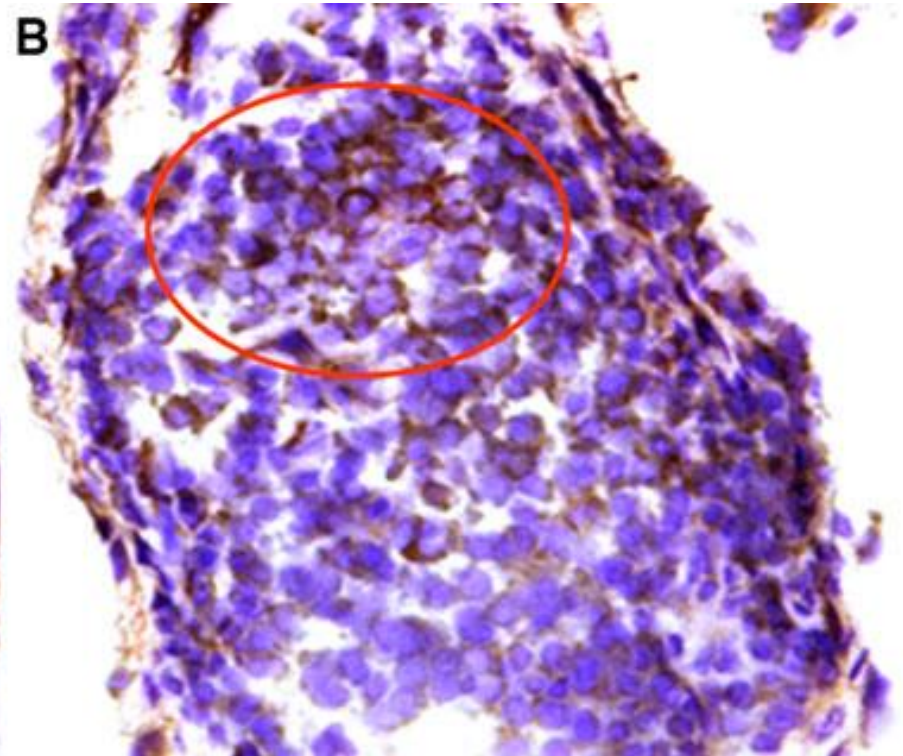
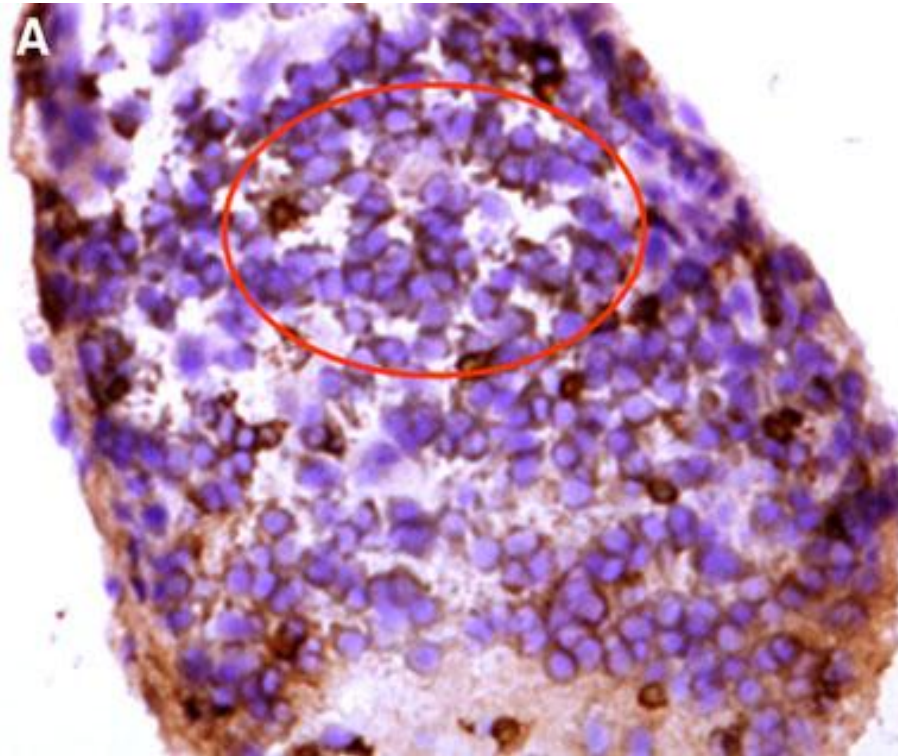


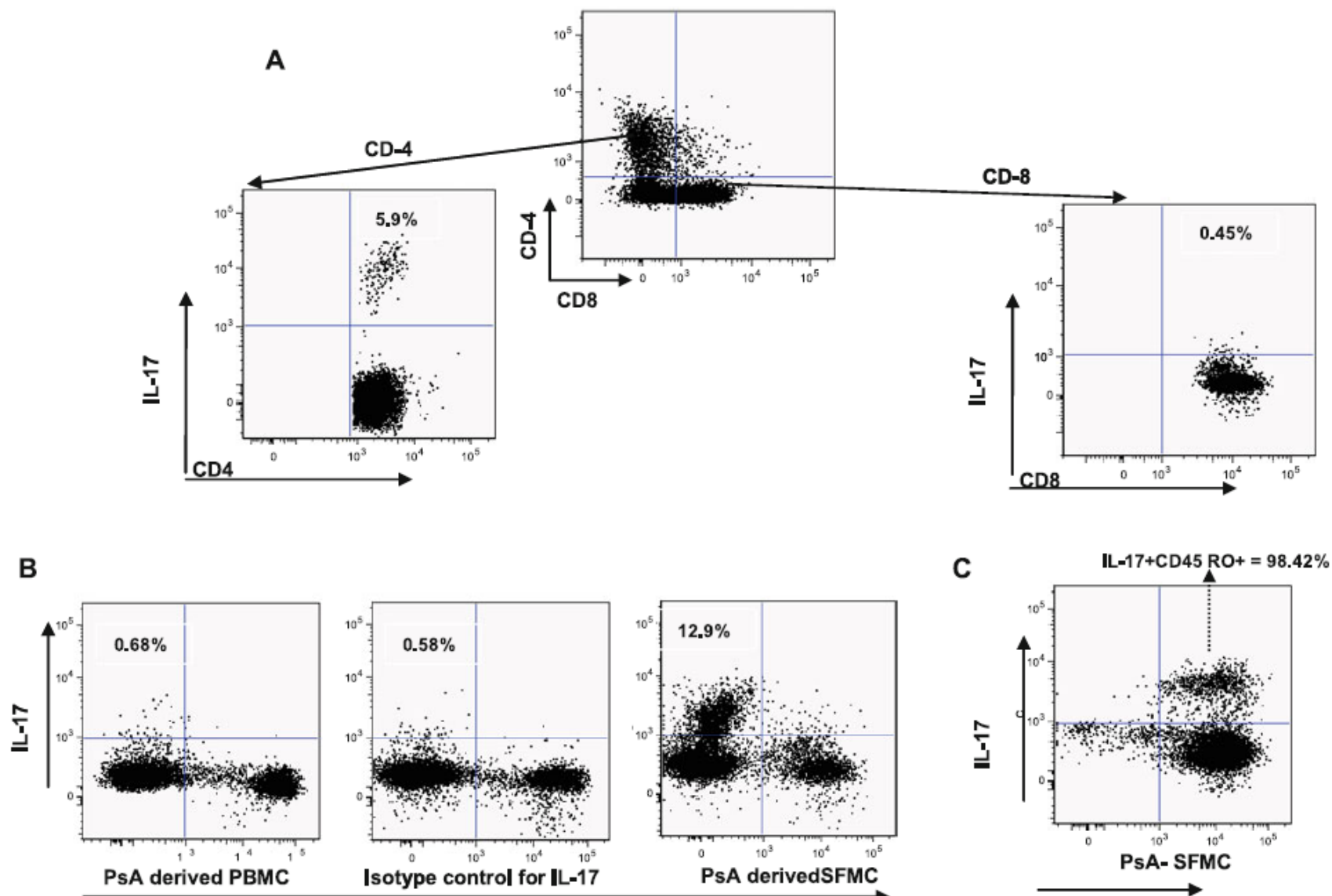
Figure 5. Strong expression of RANKL in synovial fibroblasts of PsA.

Ο ΚΕΝΤΡΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ IL-23 ΣΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ





Synovial tissue of psoriatic arthritis is enriched with IL-17A+ T cells.



Synovial fluid of psoriatic arthritis is enriched with IL-17 producing T cells

Ανοσοπαθогένεια Ψωριασικής Αρθρίτιδας

Environmental Triggers

e. g. bacterial peptide, stress-related, enthesal



Genetically and environmentally Primed Patient



Innate Immune Triggers

TLR and NKR activation



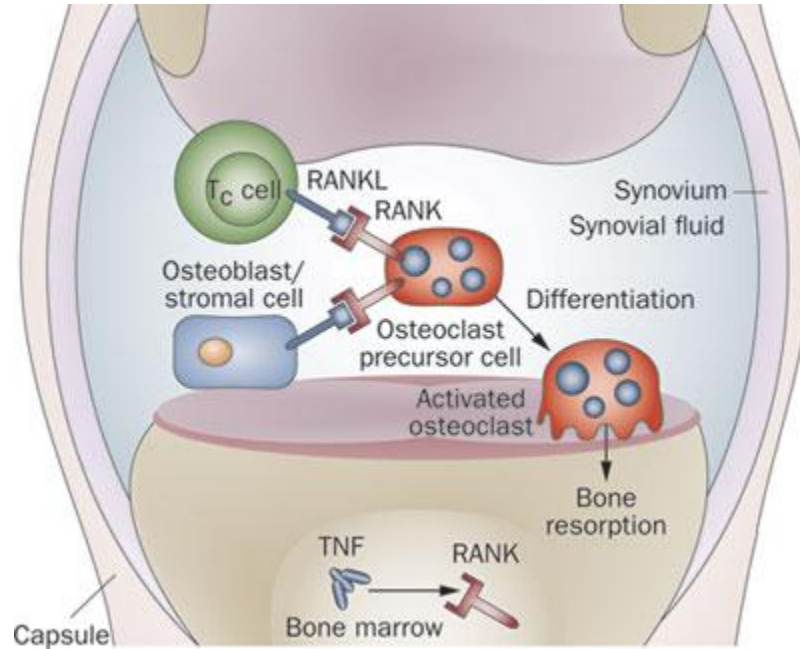
Activation of T cells and other lineages

Modulation of Transcription factors



Tissue Response

Angiogenesis and cellular infiltration



Ps και PsA :

- φλεγμονώδη νοσήματα ανοσολογικής αρχής
- Εμπλέκονται πολύπλοκα ανοσολογικά μονοπάτια → υπέρμετρη, παρεκκλίνουσα φλεγμονώδης αντίδραση → ιστική βλάβη
- Διαφορετικού βαθμού συμμετοχή φυσικής και ειδικής ανοσιακής απάντησης με έμφαση στο σκέλος της φυσικής ανοσίας
- Δέρμα και αρθρικός υμένας: υπερπλασία κερατινοκυττάρων και υμενοκυττάρων αντιστοίχως, ↑ αγγειοβρίθεια, συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων
- Δίκτυο κυτταροκινών
- Σηματοδοτικά μονοπάτια
- Δέρμα και ενθέσεις: ευάλωτα σε μηχανικό stress και μικροτραυματισμούς
- Επίδραση περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων
- Μαθήματα από κλινικές μελέτες με βιολογικούς παράγοντες υποδεικνύουν διαφορές παθογένειας

Ps και PsA

- Ομοιάζουν σε πολλές πλευρές αλλά και διαφέρουν σε πολλά σημεία
- Η κατανόηση τους φαίνεται καλύτερη υπό το πρίσμα του μοντέλου στο οποίο εντάσσεται το φάσμα νόσων ανοσολογικής αρχής με ειδική για τον ιστό απορρύθμιση
- Η PsA συνδέεται περισσότερο με διαταραχές της φυσικής ανοσιακής απόκρισης
- Στο ανοσοπαθογενετικό puzzle της ψωριασικής νόσου πολλά κομμάτια παραμένουν ακόμα ασαφή ή αδιευκρίνιστα

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

- Σχεδιασμός και ανάπτυξη πιο επιλεκτικών στόχων
- Αναζήτηση ιδανικών φαρμάκων
- Εξατομικευμένη θεραπεία

Βιβλιογραφία

- 1. EJD 2011; 21(5): 660-666
- 2. Ann Rheum Dis 2011; 70(Suppl1): i71-i76
- 3. Clin Rheumatol 2011; 30:313-322
- 4. FEBS Letters 2011; 585:3660-3666
- 5. Clinical Science 2011; 120:1-11
- 6. J Biomed Biotechnol 2011; Vol2011:248317
- 7. Experimental Dermatology 2011; 20:303-30
- 8. Clinic Rev Allerg Immunol 2012; publ online March 18 DOI:10.1007/s12016-012-8306-2
- 9. Clinic Rev Allerg Immunol 2012; publ online January 25 DOI:10.1007/s12016-012-8303-5
- 10. Mol Cell Biochem 2012; 359: 419-429
- 11. Clinic Rev Allerg Immunol 2012; publ online February 23 DOI:10.1007/s12016-012-8303-5
- 12. Curr Opin Rheumatol 2012; 24(4): 351-358