



National University of  
Athens, Greece



Department of  
Pathophysiology  
School of Medicine

# ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ

ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Ανδρέας Β. Γουλές  
Ρευματολόγος

*Καλαμάτα Ιούνιος 2019*



## Alarmin HMGB1 and Soluble RAGE as New Tools to Evaluate the Risk Stratification in Patients With the Antiphospholipid Syndrome

Valeria Manganelli<sup>1†</sup>, Simona Truglia<sup>2†</sup>, Antonella Capozzi<sup>1</sup>, Cristiano Alessandri<sup>2</sup>, Gloria Riitano<sup>1</sup>, Francesca Romana Spinelli<sup>2</sup>, Fulvia Ceccarelli<sup>2</sup>, Silvia Mancuso<sup>2</sup>, Tina Garofalo<sup>1</sup>, Agostina Longo<sup>1</sup>, Guido Valesini<sup>2</sup>, Maurizio Sorice<sup>1</sup>, Fabrizio Conti<sup>2</sup> and Roberta Misasi<sup>1\*</sup>

OPEN ACCESS



This information is current as of May 4, 2018.

## Abrogation of Lupus Nephritis in Somatic Hypermutation-Deficient MRL/lpr Mice

Fengqi Hao, Miaomiao Tian, Yunpeng Feng, Chao Quan, Yixi Chen, Shuai Chen and Min Wei

*J Immunol* published online 4 May 2018  
<http://www.jimmunol.org/content/early/2018/05/04/jimmunol.1800115>

## Identifying CYR61 as a Potential Anti-fibrotic and Pro-angiogenic Mediator in Scleroderma

Pei-Suen Tsou, PhD<sup>1</sup>, Dinesh Khanna, MD<sup>1,2</sup>, and Amr H. Sawalha, MD<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI

<sup>2</sup>University of Michigan Scleroderma Program, Ann Arbor, MI

<sup>3</sup>Center for Computational Medicine and Bioinformatics, University of Michigan, Ann Arbor, MI

SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE | RESEARCH ARTICLE

AUTOIMMUNITY

## Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus

Rita Kansal<sup>1</sup>, Noah Richardson<sup>1</sup>, Indira Neeli<sup>1</sup>, Saleem Khawaja<sup>1</sup>, Damian Chamberlain<sup>1</sup>, Marium Ghani<sup>1</sup>, Qurat-ul-ain Ghani<sup>1</sup>, Louisa Balazs<sup>2</sup>, Sarka Beranova-Giorgianni<sup>3</sup>, Francesco Giorgianni<sup>3</sup>, James N. Kochenderfer<sup>4</sup>, Tony Marion<sup>1</sup>, Lorraine M. Albritton<sup>1</sup>, Marko Radic<sup>1\*</sup>

# ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

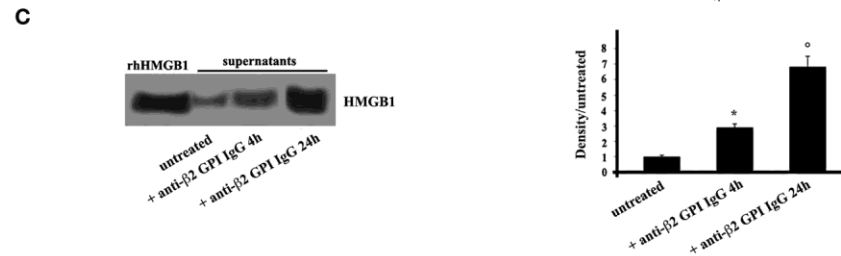
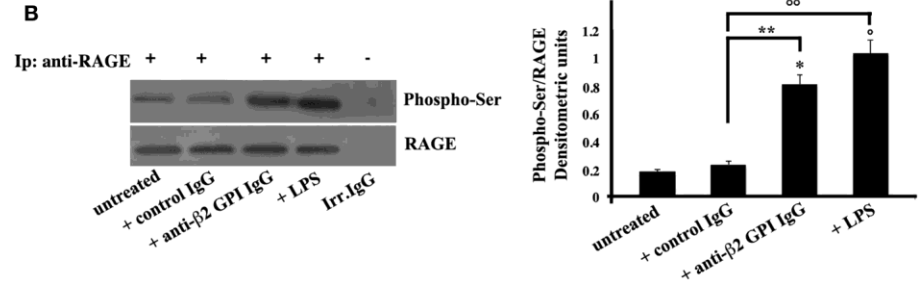
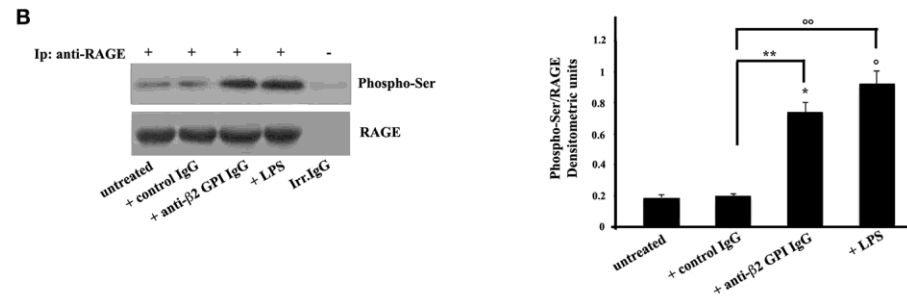
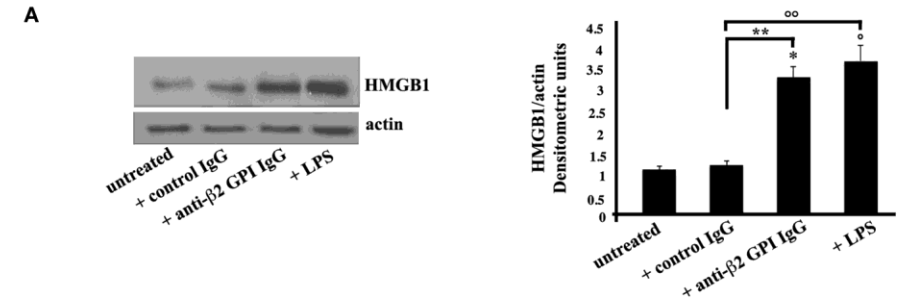
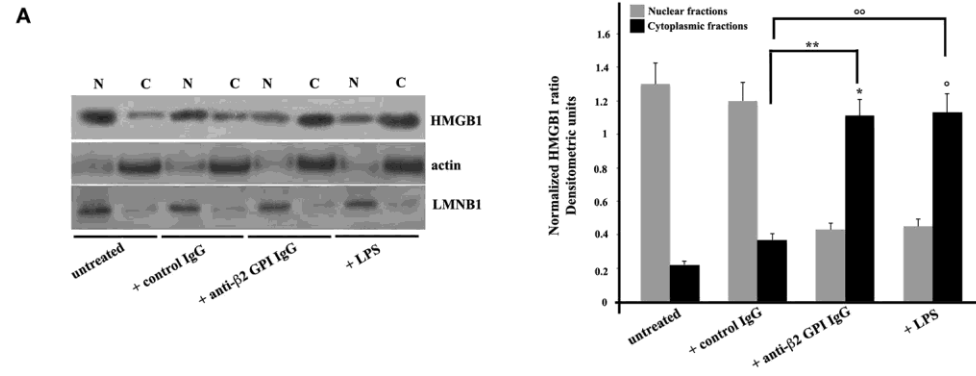
## Το σύστημα HGBM1/sRAGE στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

### Εισαγωγικά στοιχεία

- HGBM1
  - Σήμα κινδύνου
  - Εκκρίνεται από ενεργοποιημένα κύτταρα (μακροφάγα, δενδριτικά, μονοκύτταρα)
  - Σε περίπτωση κυτταρικού θανάτου
  - TLR2/4
  - RAGE (NFκB)→μόρια προσκόλλησης, κυτταροκίνες, οξειδωτικό stress
- Αυξημένα επίπεδα HGBM1/sRAGE
  - Συσχέτιση με σήψη ή θρομβώσεις
  - Στον ορό ασθενών με ΑΦΣ
  - Πιθανό μόριο επικοινωνίας αιμοπεταλίων, ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων

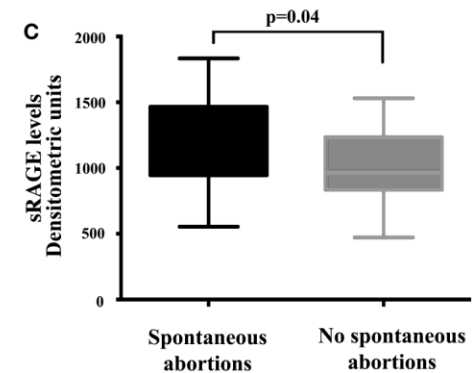
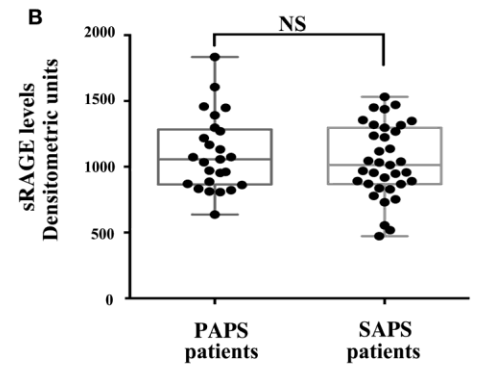
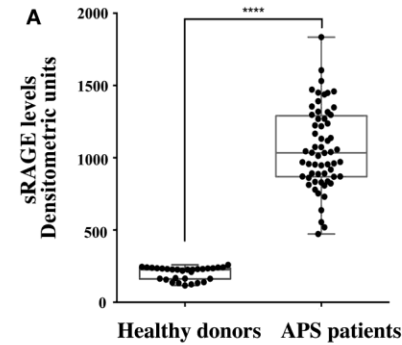
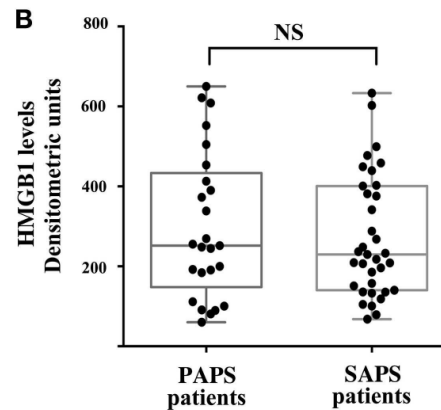
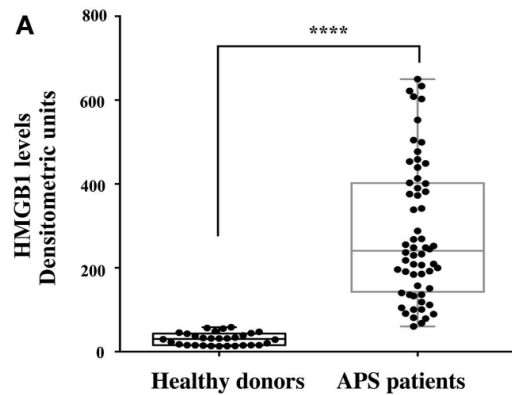
# ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

## Το σύστημα HMGB1/sRAGE στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο



# ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

## Το σύστημα HMGB1/sRAGE στο αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο



# ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

## Το σύστημα HGMB1/sRAGE στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

### Συμπεράσματα

- Επώαση μονοκυττάρων και αιμοπεταλίων in vitro με αντι-β2GPI
  - Μετακίνηση HGMB1 στο κυτταρόπλασμα (μονοκύτταρα)
  - Ενεργοποίηση RAGE υποδοχέων (μονοκύτταρα)
  - Έκκριση σε υπερκείμενα κ/ων (μονοκύτταρα)
  - Αυξημένη έκφραση HGMB1 στα αιμοπετάλια
  - Ενεργοποίηση RAGE στα αιμοπετάλια
- Αυξημένα επίπεδα HGMB1/sRAGE σε ασθενείς με πρωτοπαθές και δευτεροπαθές ΑΦΣ, καθώς και σε ασθενείς με ΑΦΣ και αποβολές

# ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ

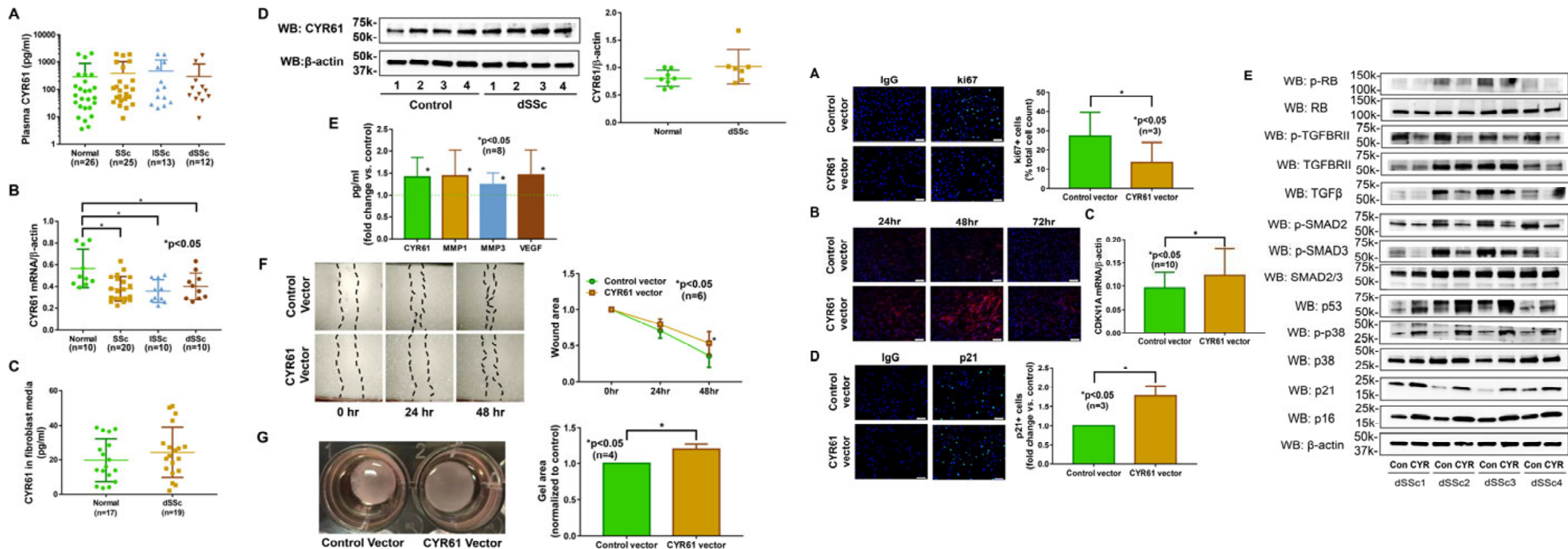
Το μόριο CYR61 ως αντι-ινωτικός και αγγειογενετικός παράγοντας στο σκληρόδερμα

## Εισαγωγικά στοιχεία

- Ανοσολογικά κύτταρα, Ινοβλάστες (IB), Ενδοθηλιακά (ΕΔ)
- Ενδοθηλιακά και Σκληρόδερμα
  - Υπέρκφραση HDAC5 → αναστολή αγγειογενετικών παραγόντων
  - Knockdown HDAC5 → CYR61
- CYR61
  - ανβ3 ιντεγκρίνη ΕΔ → πολλαπλασιασμός, αύξηση επιβίωσης
  - Α6β1/θειική ηπαράνη IB → προσκόλληση/κυτταρική γήρανση

# ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ

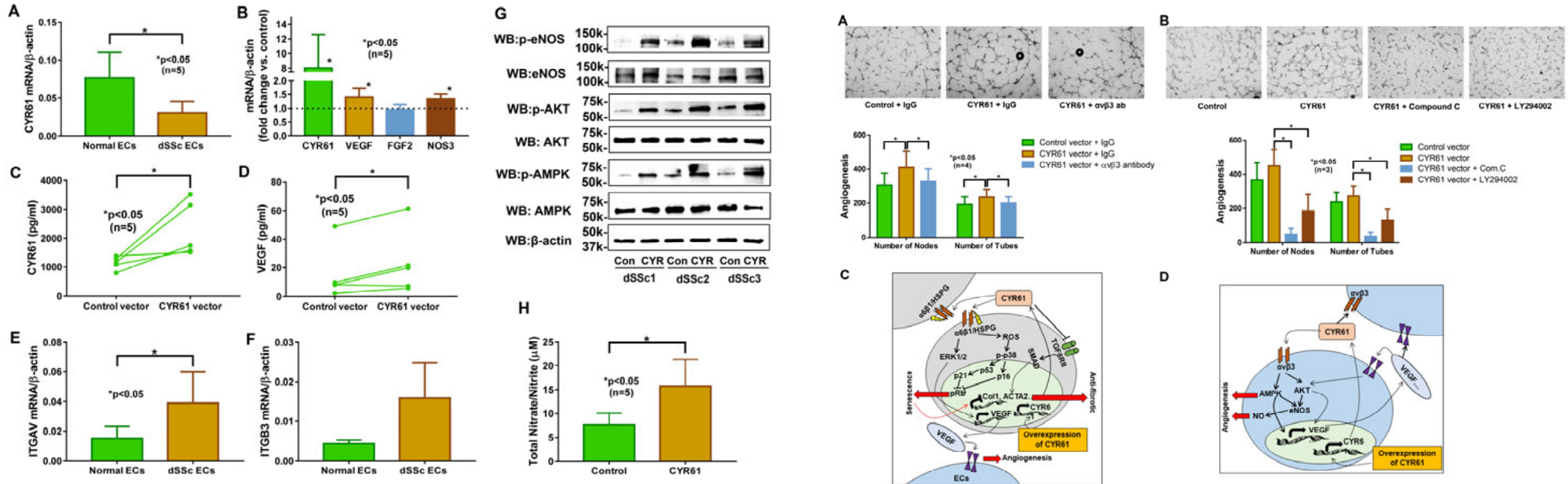
## Το μόριο CYR61 ως αντι-ινωτικός και αγγειογενετικός παράγοντας στο σκληρόδερμα





# ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ

## Το μόριο CYR61 ως αντι-ινωτικός και αγγειογενετικός παράγοντας στο σκληρόδερμα



# ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΑ

## Το μόριο CYR61 ως αντι-ινωτικός και αγγειογενετικός παράγοντας στο σκληρόδερμα

### Συμπεράσματα

- Το μόριο CYR61 δρα αντι-ινωτικά στους ΙΒ ασθενών με dScl μέσω α6β1
  - ROS → p38MAPK → p53, p21, p16 → κυτταρική γήρανση
  - Εξασθένηση του μονοπατιού TGFβ/TGFβRII
  - Παραγωγή VEGF
- Το μόριο CYR61 δρα αγγειογενετικά στα ΕΔ ασθενών με dScl μέσω ανβ3
  - AMPK
  - AKT/eNOS/NO
  - VEGF

# ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

## Νεφρίτιδα του λύκου σε ποντίκια με διαταραχή των σωματικών υπερ-μεταλλάξεων

### Εισαγωγικά στοιχεία

- MRL/Ipr ποντίκια
  - Αρθρίτιδα, εξάνθημα, αγγειίτιδα  
εγκεφαλίτιδα, νεφρίτιδα
  - Λεμφαδενοπάθεια
  - Σπληνομεγαλία
  - Ανοσοσυμπλέγματα
  - Πληθώρα αυτοαντισωμάτων
  - Γενετικό υπόστρωμα+Fas μετάλλαξη
  - Νεφρίτιδα: Θ>Α, >3μήνες
  - 50% θνητότητα στους 6 μήνες

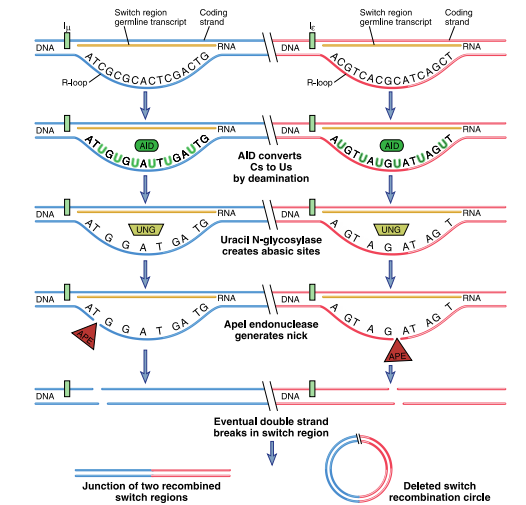
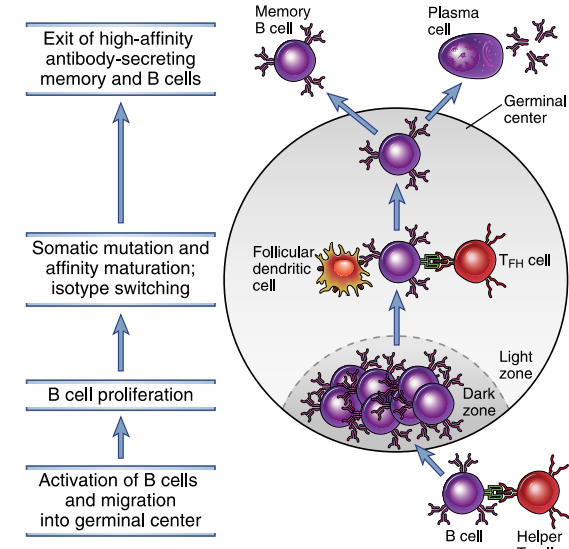
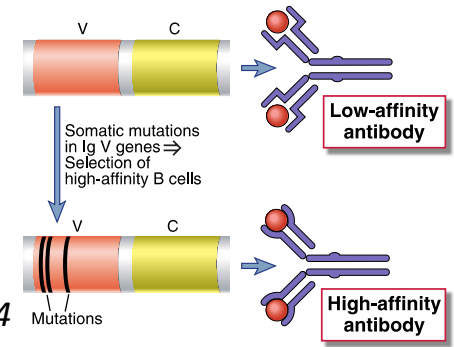
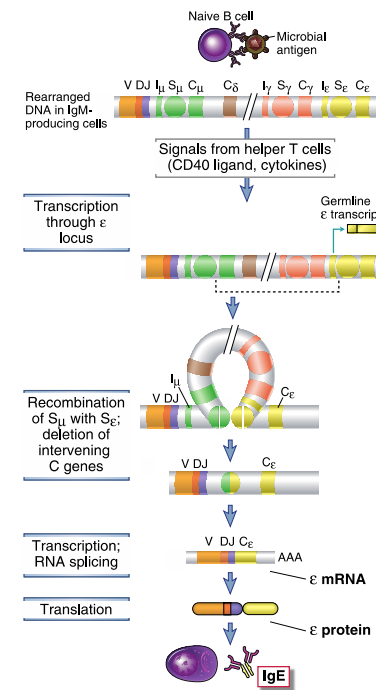
# ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

## Νεφρίτιδα του λύκου σε ποντίκια με διαταραχή των σωματικών υπερ-μεταλλάξεων

### Εισαγωγικά στοιχεία

#### • AID

- Αλλαγή ισότυπου (DNA διάσπαση στην S περιοχή)
  - Καρβοξυτελικό άκρο
- Σωματικές υπερ-μεταλλάξεις (μετάλλαξης στην V περιοχή)
  - U:G
  - Αμινοτελικό άκρο
- Αντίδραση βλαστικού κέντρου
- Προεπιλογή AID μεταλλαγμένων
  - AID<sup>-/-</sup> B κύτταρα
  - AID<sup>G23S</sup> ποντίκια (B κύτταρα Peyer's)
  - VDJ αλληλούχηση

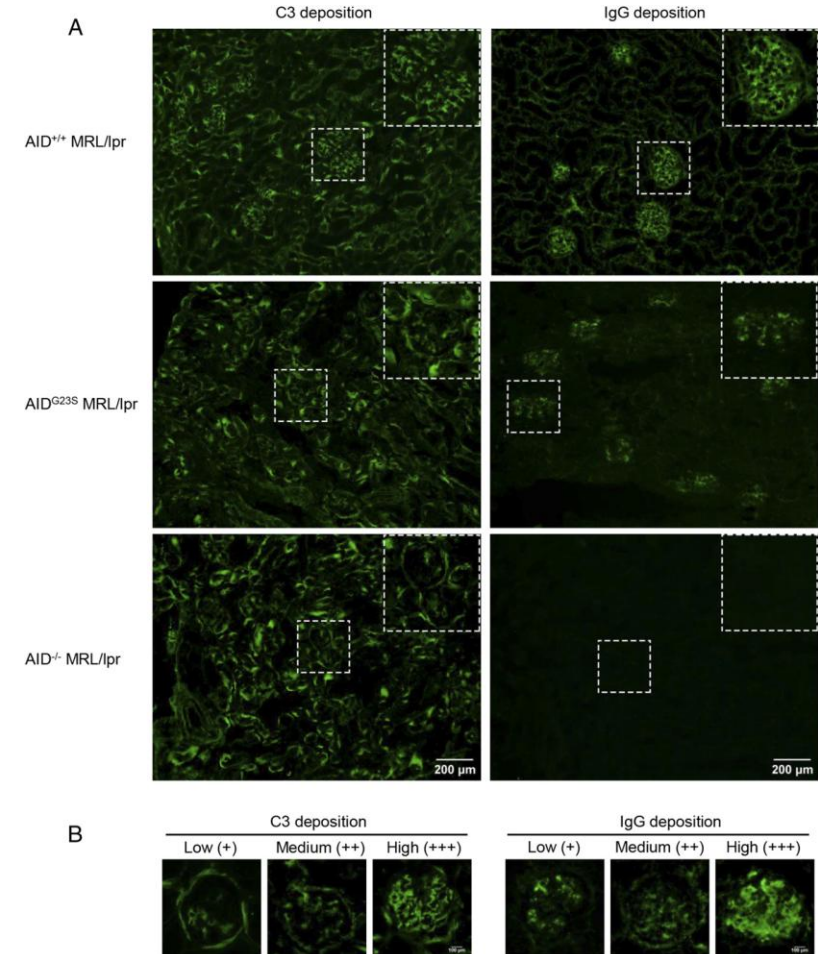
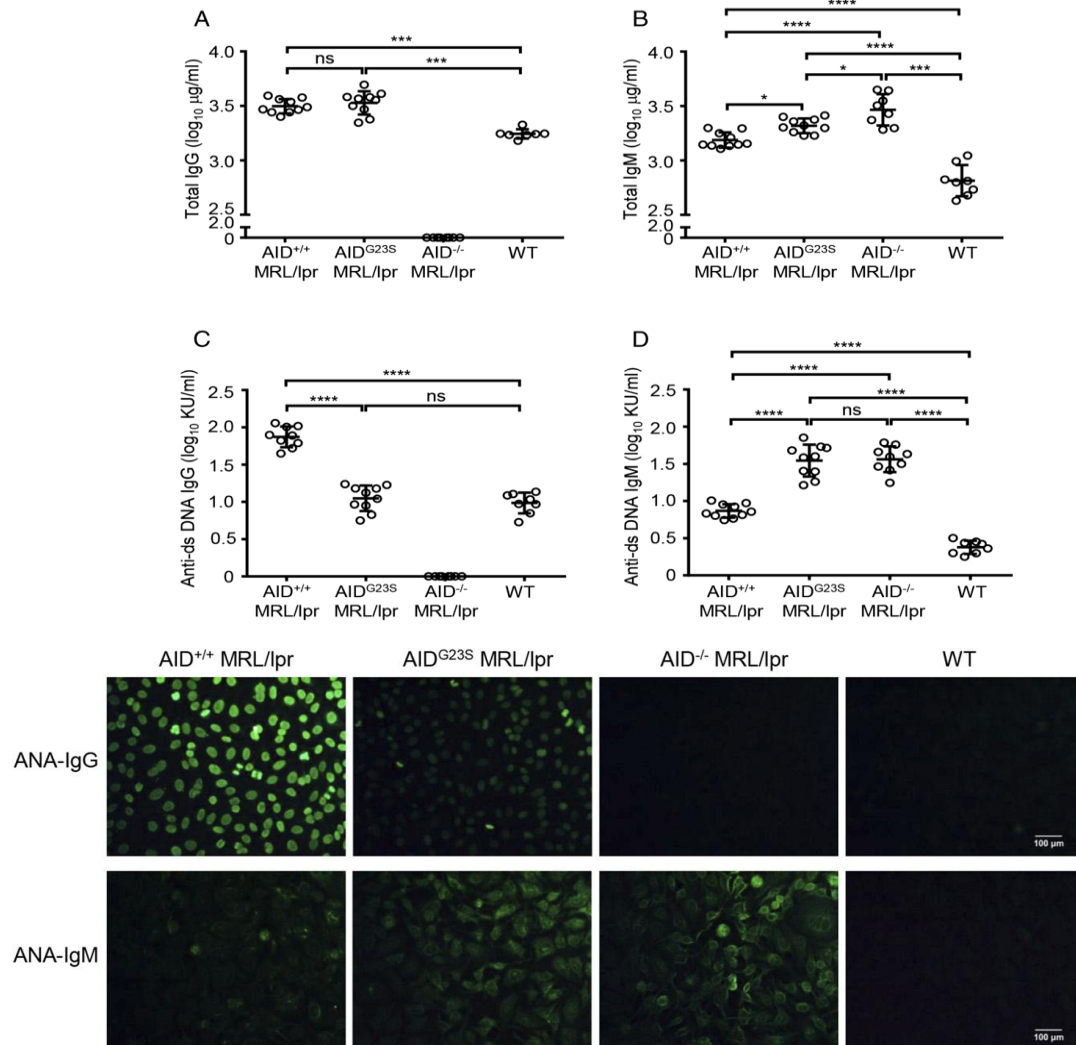


Shinkura et al Nat Immunol 2004

Wei et al Nat Immunol 2011

# ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

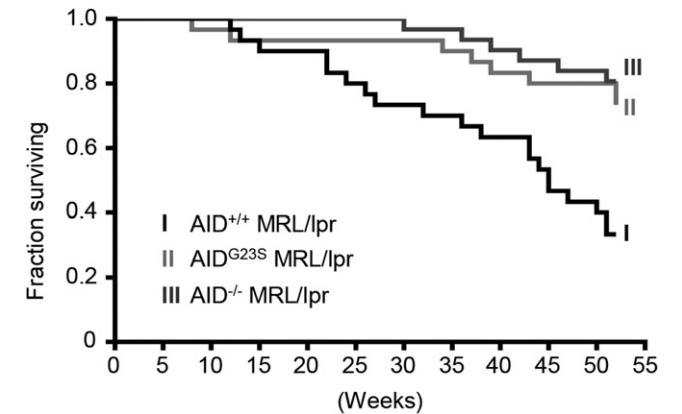
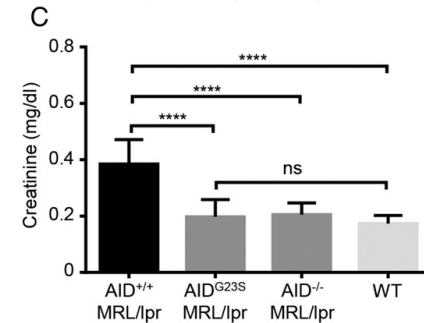
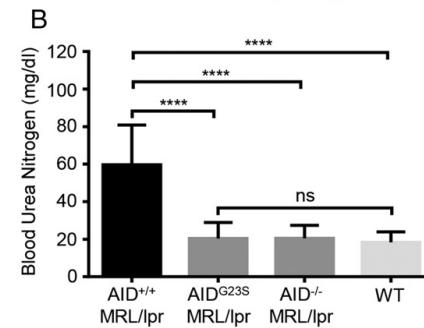
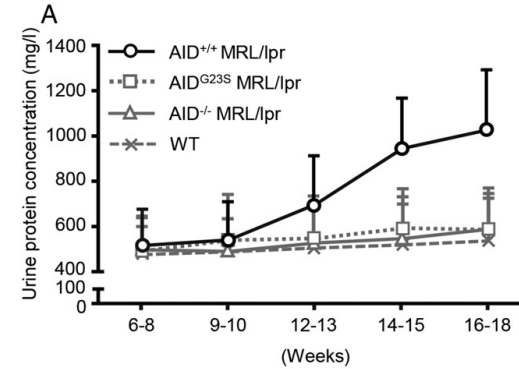
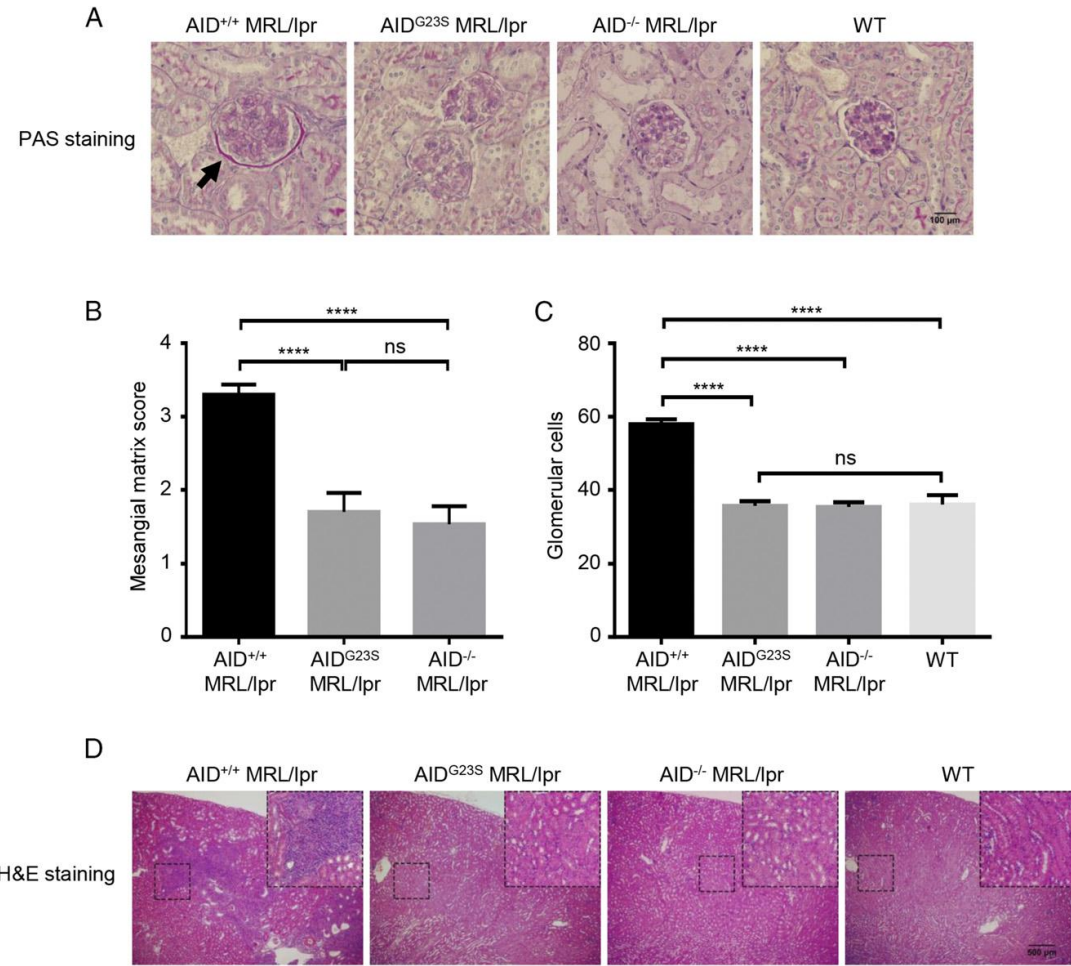
## Νεφρίτιδα του λύκου σε ποντίκια με διαταραχή των σωματικών υπερ-μεταλλάξεων





# ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

## Νεφρίτιδα του λύκου σε ποντίκια με διαταραχή των σωματικών υπερ-μεταλλάξεων



# ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

## Νεφρίτιδα του λύκου σε ποντίκια με διαταραχή των σωματικών υπερ-μεταλλάξεων

### Συμπεράσματα

- Ποντίκια MRL/lpr με λύκο και μετάλλαξη  $A^{G23S}$  παρουσιάζουν
  - Περιορισμένη διαταραχή αλλαγής ισότυπου
  - Σημαντικά μειωμένη ικανότητα σημειακών σωματικών μεταλλάξεων
  - Ελαττωμένα επίπεδα IgG ANA και αντι-dsDNA παθογενετικών αντισωμάτων
  - Μειωμένη εναπόθεση IgG/C3 και φλεγμονής στους νεφρούς
  - Βελτίωση πρωτεϊνουρίας, νεφρικής λειτουργίας και επιβίωσης
- Η παθογένεια της νεφρίτιδας του λύκου διαμεσολαβείται εν μέρει από IgG αυτοαντισώματα υψηλής συγγένειας
- Η διαδικασία ωρίμανσης συγγένειας είναι σημαντικό βιολογικό γεγονός στην παθογένεια του λύκου

# ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

## Χορήγηση CAR-CD8 έναντι CD19 σε ποντικά με λύκο

### Εισαγωγικά στοιχεία

- (NZBxNZW)F1
  - Σπειραματονεφρίτιδα από ANΣ
  - Σπληνομεγαλία
  - ANA, αντι-dsDNA
  - Υπεργαμμασφαιριναιμία
  - Γενετικό υπόστρωμα
  - Νεφρίτιδα: (Θ>>>Α), >6 μήνες (Θ)
  - Θνητότητα: 50% 9-10μήνες
  - Μοντέλο για φαρμακευτικές μελέτες

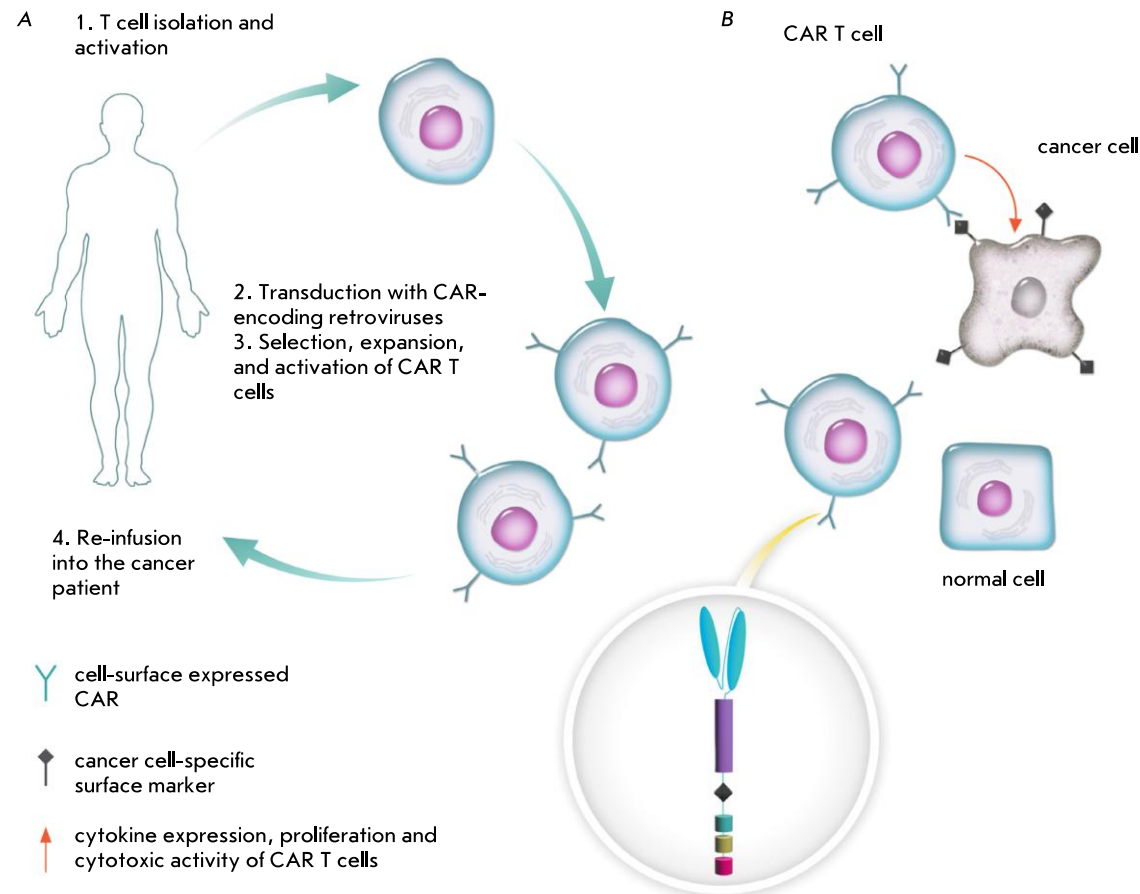


# ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

## Χορήγηση CAR-CD8 έναντι CD19 σε ποντικά με λύκο

### Εισαγωγικά στοιχεία

- Chimeric Antigenic Receptors (CARs)
  - Εξωκυττάριο τμήμα (ειδικότητα/scFv)
  - Spacer
  - Διαμεμβρανικό
  - Ενδοπλασματικό
    - CD3ζ + 1 ή 2 συνδιεγερτικά μόρια
- Διαμόλυνση κυττάρων με σύστημα retroviruses ή lentiviruses
  - Packaging cell line
  - Packaging, transfer, envelope encoding plasmid
  - Ενσωμάτωση ή μη



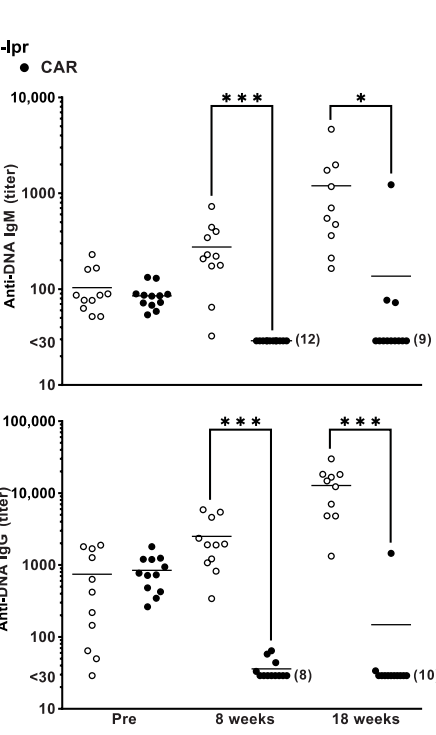
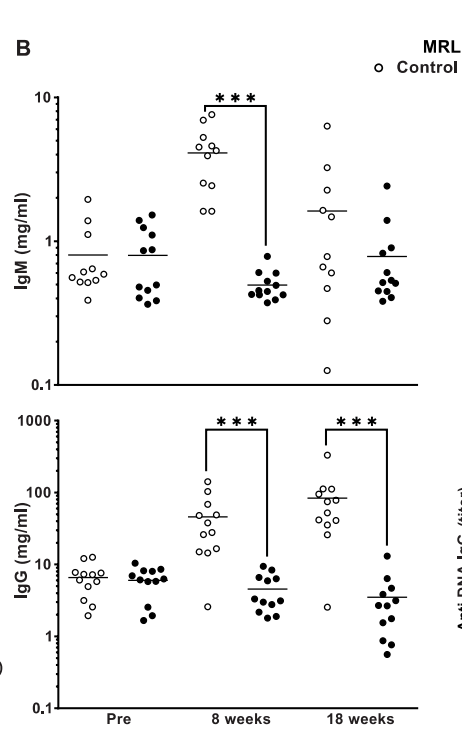
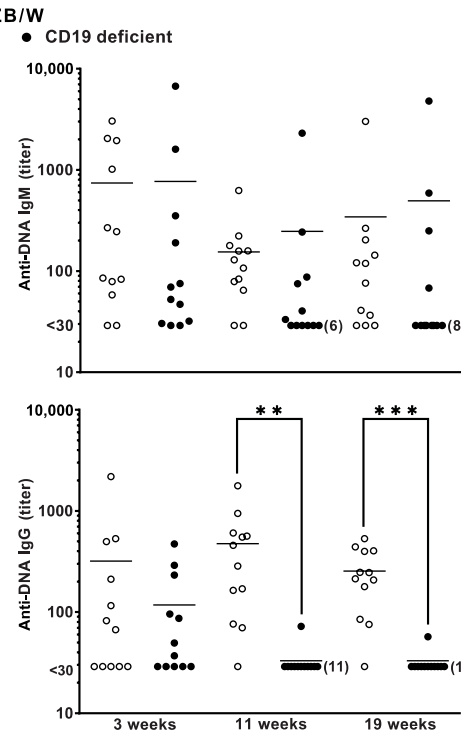
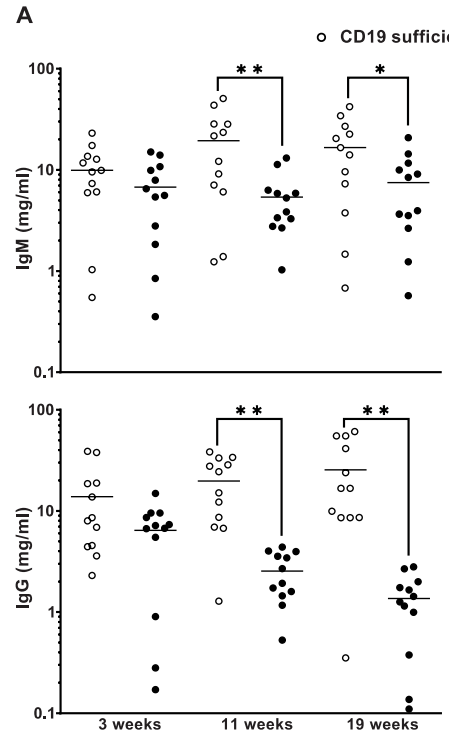
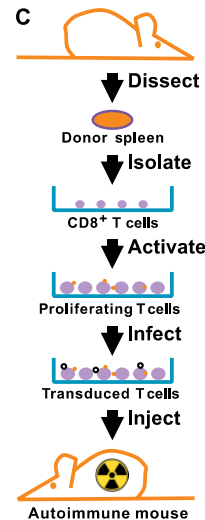
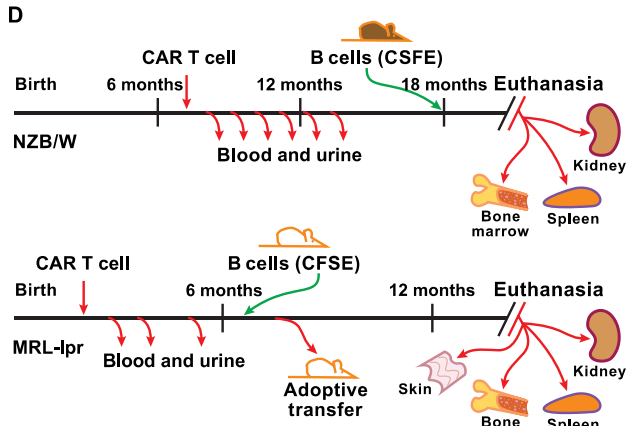
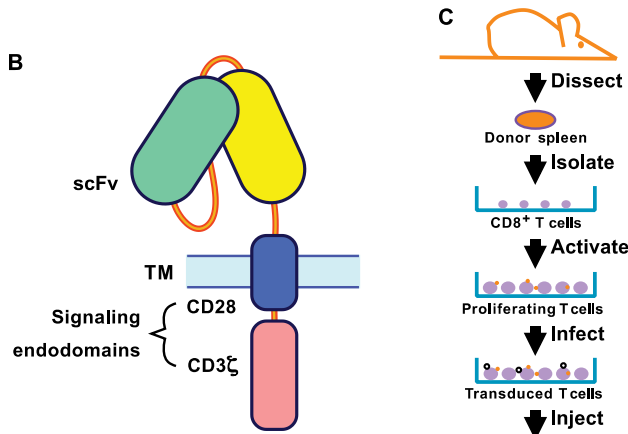
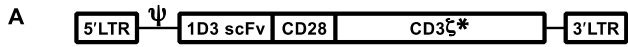
*Shi et al. Molecular Cancer 2014*

*Escors et al. Arch Immunol Ther Exp 2010*

*Kulemzin et al Acta Naturae 2017*

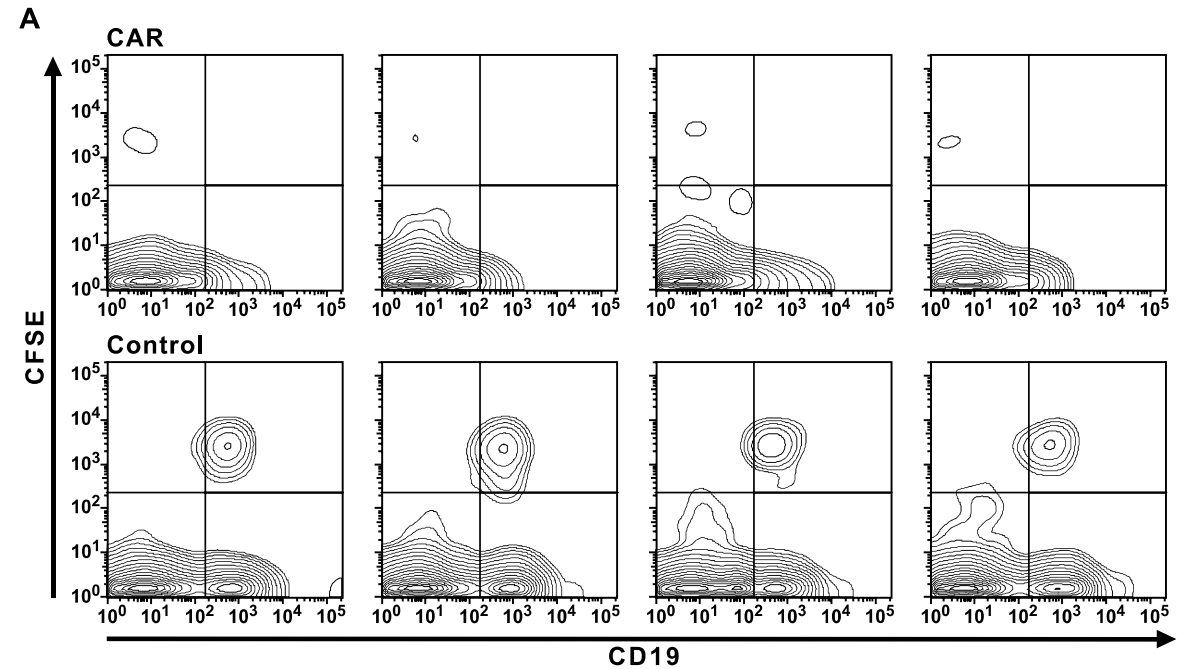
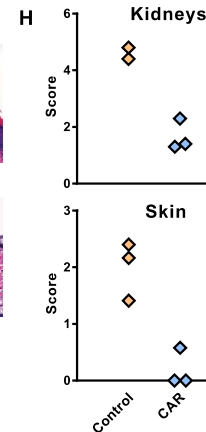
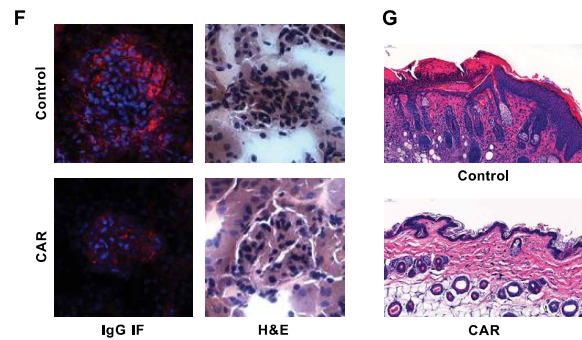
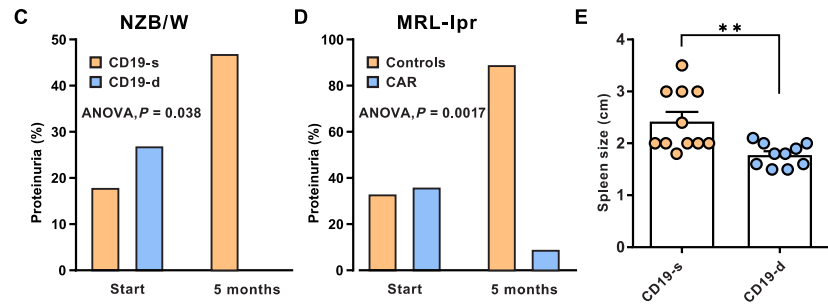
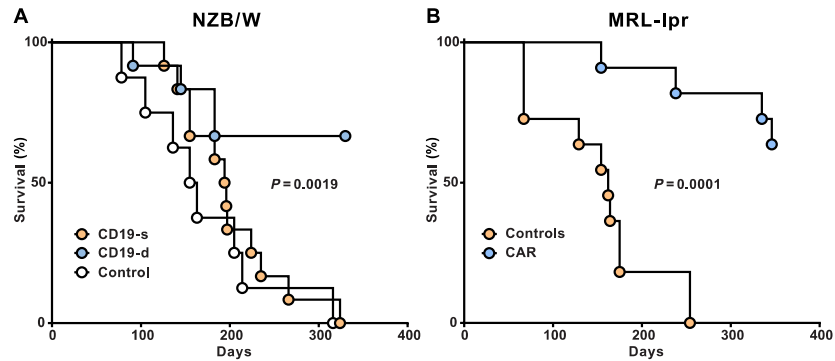
# ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

## Χορήγηση CAR-CD8 έναντι CD19 σε ποντίκια με λύκο



# ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

## Χορήγηση CAR-CD8 έναντι CD19 σε ποντικά με λύκο



# ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΣ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ

## Χορήγηση CAR-CD8 έναντι CD19 σε ποντίκια με λύκο

### Συμπεράσματα

- Σε ποντίκια με λύκο η θεραπεία με CD8 CARs έναντι CD19
  - Μείωση IgM και IgG
  - Μείωση επιπέδων ANA, αντι-dsDNA
  - Βελτίωση κλινικών εκδηλώσεων και επιβίωσης
  - Μακροχρόνια αποτελεσματικότητα