



Εθνικό & Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών

# «Εξατομικευμένη ιατρική στα αυτοάνοσα νοσήματα- που βρισκόμαστε σήμερα;»

Ανδρέας Β. Γουλές

Ρευματολόγος

Κλινική και Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας

15<sup>ο</sup> ΕΠΕΜΥ, Ηράκλειο, Σεπτέμβριος 2023



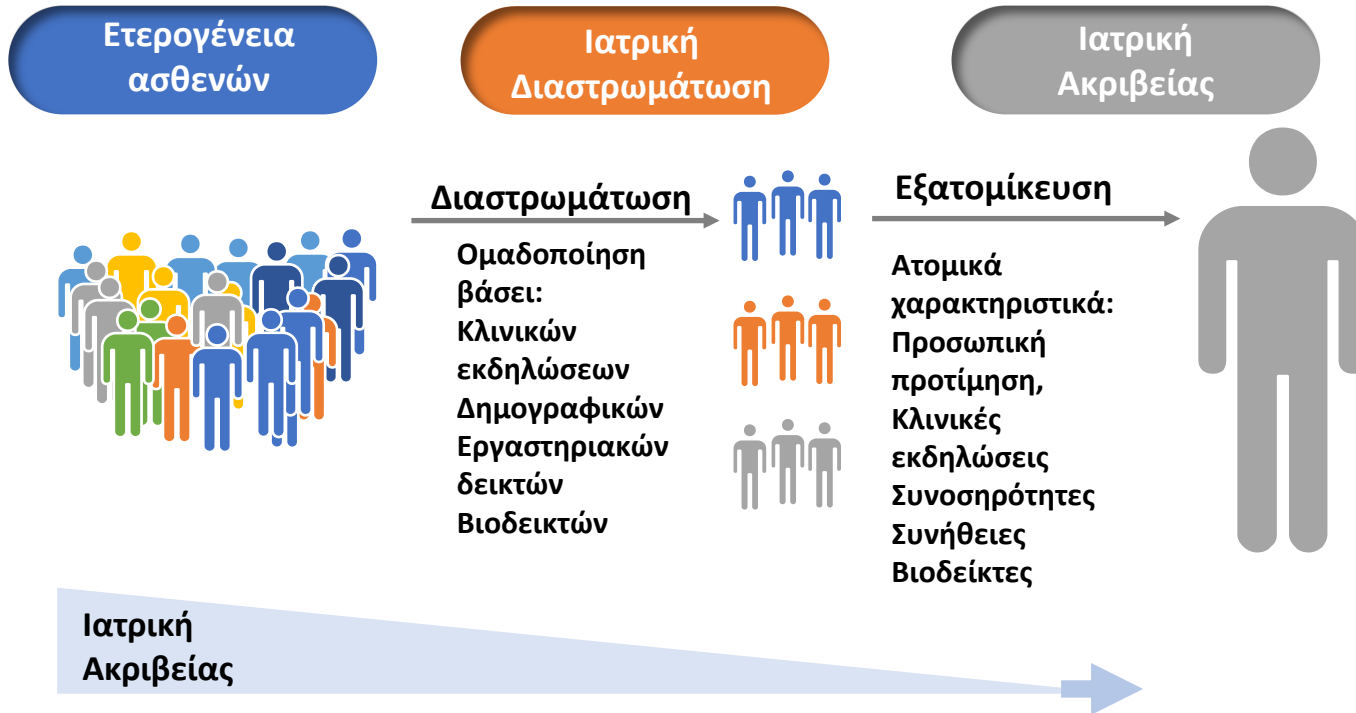
Παθολογική  
Φυσιολογία  
Ιατρική Σχολή

Καμία σύγκρουση συμφερόντων

## Περίγραμμα Ομιλίας

- Εξατομικευμένη Ιατρική και βιοδείκτες
- Εξατομικευμένη ιατρική στην κλινική πράξη

# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

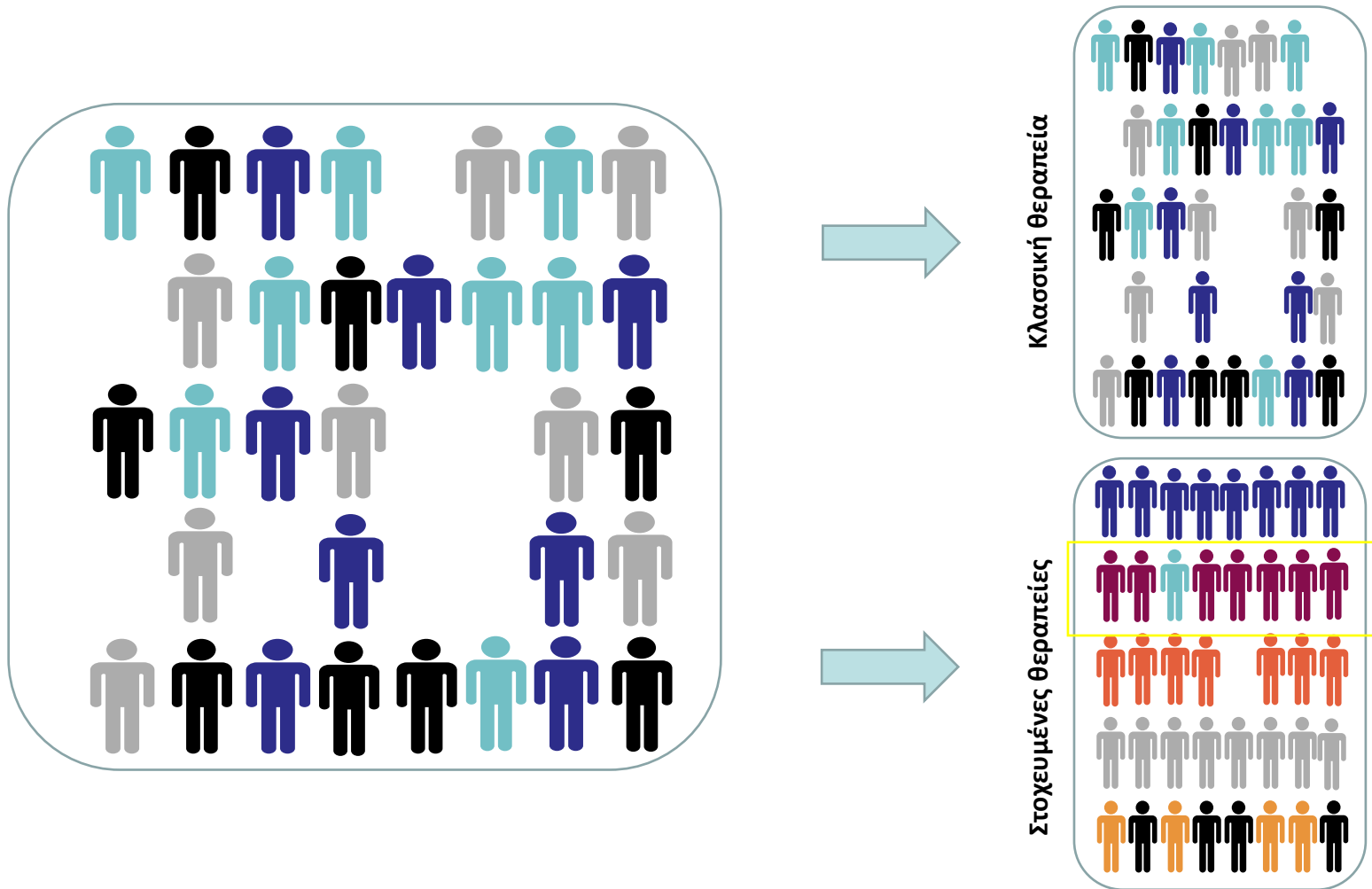


# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- Χρόνια νοσήματα
- Εξάρσεις-υφέσεις
- Πολυγονιδιακά
- Πολυπαραγοντικά
- Ποικιλία κλινικών φαινοτύπων της ίδιας νόσου
- Εξέλιξη-αλληλοεπικάλυψη
- Μόνιμες βλάβες οργάνων



# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ Στοχευμένη Θεραπεία



# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Παθογενετικοί  
μηχανισμοί



Θεραπευτική Στρατηγική

- Διαστρωμάτωση ασθενών
- Επιλογή θεραπευτικού στόχου

Βιοδείκτης



Χαρακτηριστικά

- Προσβάσιμο βιολογικό υλικό
- Εύκολα μετρήσιμη παράμετρος (μέθοδος)
- Χαμηλού κόστους μέθοδος
- Ποιοτική ή ποσοτική
- Ειδική της νόσου
- Συσχέτιση με ενεργότητα (sensitivity to change)

Νόσος

- Διάγνωση
- Φαινοτύπιση
- Πρόγνωση
- Έκβαση
- Θεραπευτική ανταπόκριση

- Ορολογικοί
- Ιστολογικοί
- Μοριακοί
  - Ομάδα (υπογραφή)
- Γενετικοί



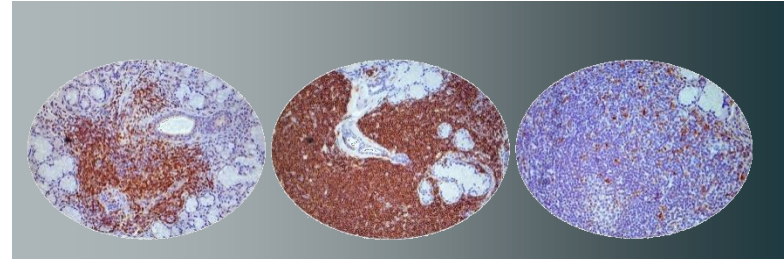
# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Κλινική διαστρωμάτωση

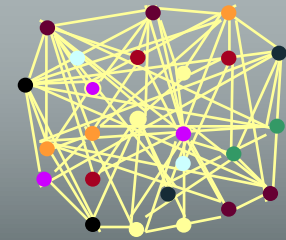
Ήπια νόσος

Βαριά νόσος

Ιστολογική διαστρωμάτωση



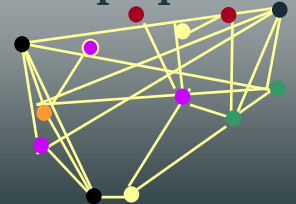
Ανάλυση με προσέγγιση  
βιολογίας συστημάτων



Υποψήφιοι βιοδείκτες

- + Επικύρωση
- + Ευαισθησία/Ειδικότητα
- + Κλινική χρησιμότητα

Μοριακή  
διαστρωμάτωση

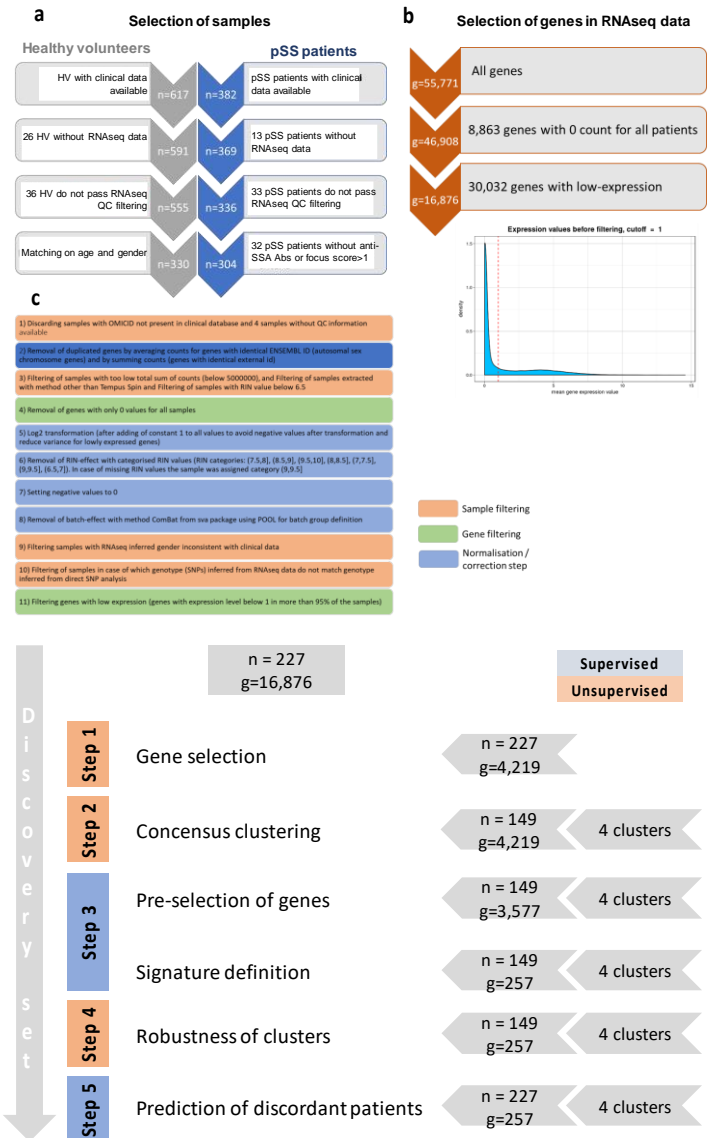


Ομοιογενείς ομάδες ασθενών

# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΘΩΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

## SjD-Ασθενείς και Μέθοδοι

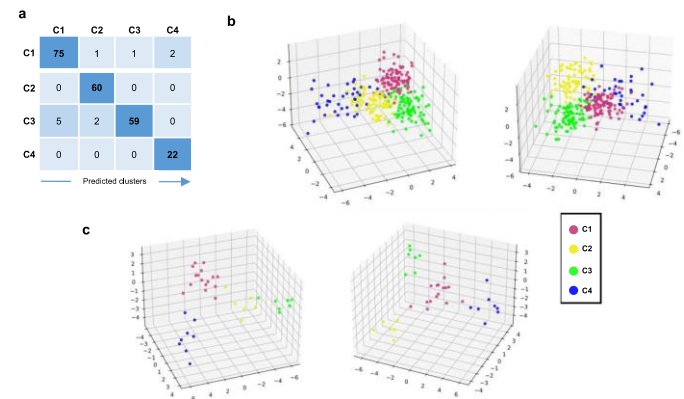
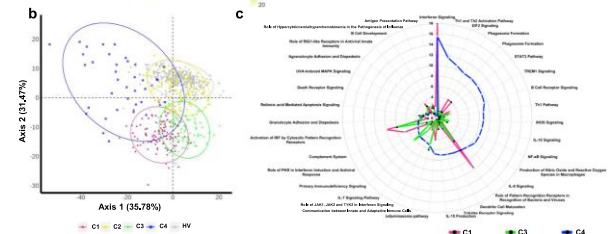
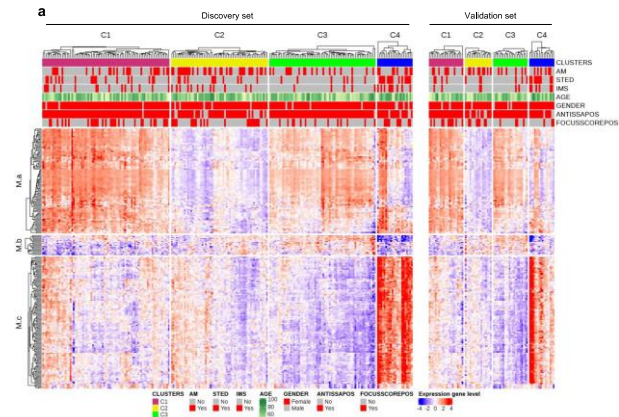
- 304 SjD ασθενείς (227 discovery set + 77 validation)
- 330 υγιείς μάρτυρες (HV)
- RNA ολικού αίματος (RNA seq, methylation, genotyping, flow cytometry)
- Οροί (κυτταροκίνες, χυμοκίνες, αυτοαντισώματα)
- Αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης
- Μοριακή υπογραφή (clustering)
- Προγνωστικό μοντέλο
- Κλινικοί συσχετισμοί



# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

## SjD-Αποτελέσματα

- Heatmap 4 υποομάδων (clusters) και λειτουργικών προτύπων γονιδίων (modules) (3)
- Διαστρωμάτωση βάσει 257 γονιδίων και διαφορική έκφραση σε σχέση με τους HV
  - C2: similar to HV
  - C4: υψηλή ενεργότητα νόσου, έντονο φλεγμονώδες στοιχείο, ρόλος ουδετεροφίλων
  - C1: έντονη υπογραφή IFN τύπου I και II, φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IFN-γ, pro-inflammatory and CXCL13, BAFF, RFs, low C4)
  - C3: υπογραφή IFN τύπου I και B κυτταρική ενεργοποίηση (CXCL13, BAFF)
- Προγνωστικό μοντέλο 41 γονιδίων



# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

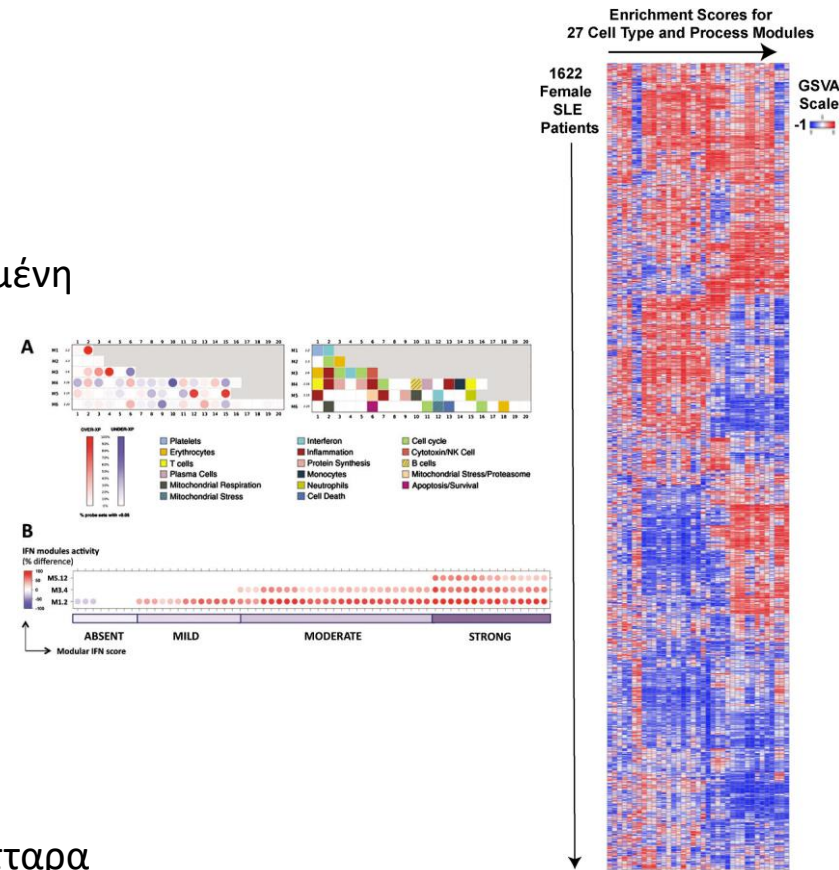
## Λύκος-Μοριακή Διαστρωμάτωση και γονιδιακή έκφραση

### ➔ Αίμα

- Αυξημένη έκφραση γονιδίων IFN τύπου I ( ενισχυμένη υπογραφή IFN τύπου I)
- Ποικιλία IFN scores (Petri IFN score, Yao IFN score, Kirou IFN scores)
- Αντικρουόμενη συσχέτιση με ενεργότητα νόσου
- Εμπλουτισμένα και κλιμακούμενα πρότυπα ενισχυμένης υπογραφής IFN τύπου I και III και συσχέτιση με επίπεδα αντι-dsDNA

### ➔ Β λεμφοκύτταρα

- Ενισχυμένη υπογραφή IFN σε ενεργοποιημένα κύτταρα
- Αυξημένη έκφραση γονιδίων σχετιζόμενα με πλασματοκύτταρα, ρυθμιστές απόπτωσης και ενεργοποίησης του κυτταρικού υποδοχέα



# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

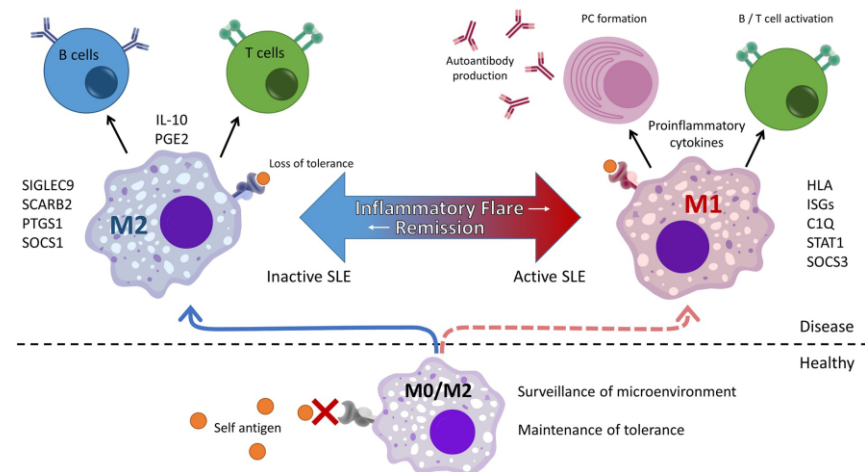
## Λύκος-Μοριακή Διαστρωμάτωση και γονιδιακή έκφραση

### ➔ Τ λεμφοκύτταρα

- Αυξημένη έκφραση γονιδίων IFN τύπου I ( ενισχυμένη υπογραφή IFN τύπου I)
- ↑ κυκλοφορούντα Tfh και Tph και Tph-γονιδιακή έκφραση καθώς και γονιδίων IFN τύπου I
- CD8+ γονιδιακή υπογραφή εξάντλησης → καλύτερη πρόγνωση

### ➔ Μυελοειδή κύτταρα

- Ουδετερόφιλα → Αυξημένη έκφραση γονιδίων IFN τύπου I
- ΜΦ → M2 σχετιζόμενα γονίδια → αρνητική συσχέτιση με ενεργότητα νόσου



# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

## Λύκος-Μοριακή Διαστρωμάτωση και γονιδιακή έκφραση

### ➔ Πάσχοντες ιστοί

- Υμένας → Αυξημένη έκφραση γονιδίων IFN τύπου I στα T κύτταρα που διηθούν
- Δέρμα → Αυξημένη έκφραση γονιδίων IFN τύπου I, αυξημένη έκφραση M1 γονιδίων, Th1/JAK-STAT1 χωρίς IL-17, αντιγον- παρουσίας, απόπτωσης διαμεσολαβούμενης από CD8+
- Νεφρός
  - \* Αυξημένη έκφραση γονιδίων μακροφάγων, δενδριτικών και ουδετεροφίλων, ανοσοφαιρινών στο διάμεσο ιστό
  - \* Αυξημένη έκφραση γονιδίων IFN τύπου I, μειωμένη έκφραση TGF-β σχετιζόμενων γονιδίων
  - \* Ενισχυμένη υπογραφή γονιδίων IFN τύπου I στα κερατινοκύτταρα και επιθηλιακά κύτταρα ασθενών με νεφρίτιδα και σε συνδυασμό με γονιδιακή υπογραφή ίνωσης → μη ανταπόκριση στη θεραπεία
  - \* T κύτταρα στη νεφρίτιδα ενεργοποιημένα και ενισχυμένη κυτταροτοξικότητα vs δέρμα
  - \* Ούρα: 257 βιοδείκτες (χημειοταξία, ουδετερόφιλα, αποκοκκίωση αιμοπεταλίων, οργάνωση θεμέλιας ουσίας), βιοδείκτες ενεργότητας και ανταπόκρισης στη θεραπεία → IL-16, CD163, TGF-β



# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

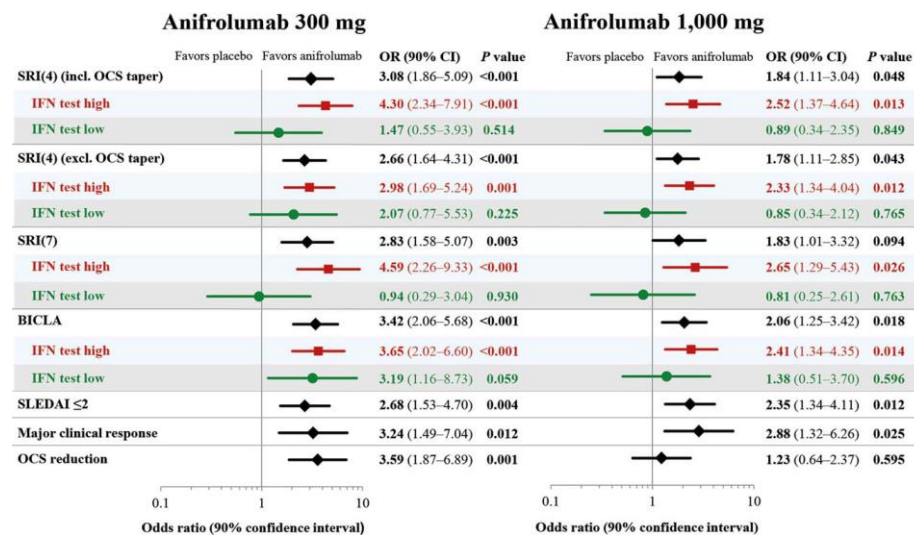
## ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ-ΛΥΚΟΣ

### Anifrolumab (MUSE)

- 305 ασθενείς: SLEDAI-2K  $\geq 6$ , clinSLEDAI  $\geq 4$ , BILAG  $\geq 1A$  or  $\geq 2B$ , PhGA  $\geq 1$  (0-3), αντι-dsDNA
- Τυχαιοποίηση: 1:1:1 (300mg:1000mg:PBO iv/4weeks, για 48w)
- Σταθερή υποκείμενη θεραπεία με maximum όρια για κάθε φάρμακο
- Πρωτεύον: %SRI(4)+μείωση δόσης πρεδνιζόνης (w24),
- Δευτερεύοντα (w52): SRI(4)+μείωση δόσης πρεδνιζόνης, %μείωσης CLASI  $\geq 50\%$ , %BICLA, %μείωσης αριθμού αρθρώσεων  $\geq 50\%$ ,
- Ασφάλεια

### Αποτελέσματα

- Υψηλότερο ποσοστό %SRI(4)+μείωση δόσης πρεδνιζόνης του φαρμάκου συνολικά και στην IFNSG υψηλή ομάδα στα **300mg & 1000mg** (w24)
- Υψηλότερα ποσοστά του φαρμάκου σε δευτερεύοντα σημεία: BICLA, δέρμα (CLASI), αρθρώσεις, άλλους κλινικούς δείκτες (w52)
- Ασφάλεια: παρόμοιες σοβαρές ανεπιθύμητες, έρπητας ζωστήρας, γρίπη, λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού



# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

## ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ-ΛΥΚΟΣ

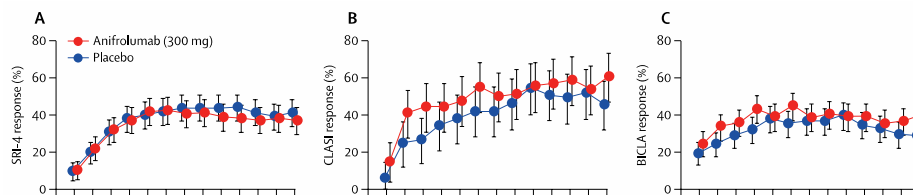
### Anifrolumab (TULIP-1/phase 3)

- 457 ασθενείς: SLEDAI-2K  $\geq 6$ , clinSLEDAI  $\geq 4$ , BILAG  $\geq 1A$  or  $\geq 2B$ , PhGA  $\geq 1$  (0-3), αντι-dsDNA
- Τυχαιοποίηση: 2:1:2 (300mg:150mg:PBO iv/4weeks, for 48w)
- Σταθερή υποκείμενη θεραπεία (εκτός από tapering όταν  $>10$  πρεδνιζόνη)
- Πρωτεύον: %SRI(4) (w52),
- Δευτερεύοντα: %SRI(4) σε ομάδα με υψηλή IFNSG υπογραφή (w52), % δόσης πρεδνιζόνης  $<7.5$ mg/d (w52), %BICLA (w52), % μείωσης αριθμός αρθρώσεων  $\geq 50\%$  (w52), %μείωσης CLASI  $\geq 50\%$  (w12), %SRI(4)(w24)
- Ασφάλεια: ετήσιες υποτροπές, ασφάλεια

Primary outcome				
SRI-4 week 52	74/184 (40%)	65/180 (36%)	-4.2 (-14.2 to 5.8)	0.412
Key secondary outcomes				
SRI-4 week 52 in interferon gene signature test—high patients	59/151 (39%)	53/148 (36%)	-3.4 (-14.4 to 7.6)	0.549
SRI-4 week 24	75/184 (41%)	74/180 (42%)	0.6 (-9.4 to 10.6)	0.905
Sustained oral corticosteroid dose reduction to target at week 52†	33/102 (32%)	42/103 (41%)	8.9 (-4.1 to 21.9)	0.180
$\geq 50\%$ reduction in CLASI activity score from baseline to week 12‡	14/54 (25%)	24/58 (42%)	17.0 (-0.3 to 34.3)	0.054
Annualised flare rate through week 52¶	0.72	0.60	0.83 (0.60 to 1.14)	0.258

### Αποτελέσματα

- Όχι διαφορές στο %SRI(4) στο σύνολο των ασθενών και στην IFNSG υψηλή ομάδα
- Υψηλότερα ποσοστά BICLA, μείωσης κορτιζόνης  $<7.5$ mg/d, μείωσης CLASI και αριθμού αρθρώσεων στο σκέλος του φαρμάκου
- Ασφάλεια: έρπητας ζωστήρας





# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ-ΛΥΚΟΣ

## Anifrolumab (TULIP-2/phase 3)

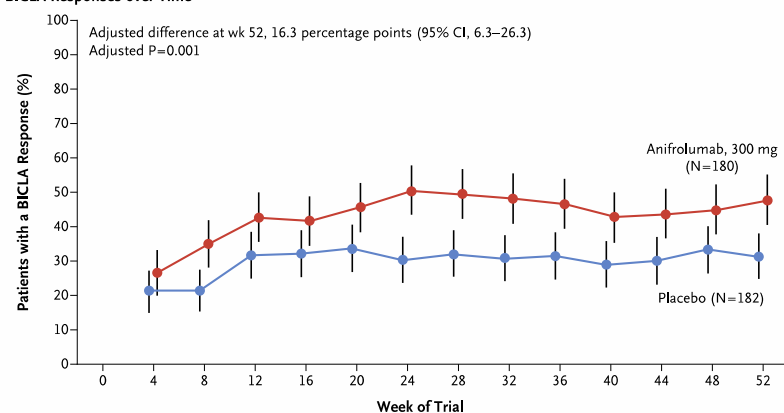
- 362 ασθενείς: SLEDAI-2K  $\geq 6$ , clinSLEDAI  $\geq 4$ , BILAG  $\geq 1A$  or  $\geq 2B$ , PhGA  $\geq 1$  (0-3), αντι-dsDNA
- Τυχαιοποίηση: 1:1 (300mg:PBO iv/4weeks, for 48w)
- Σταθερή υποκείμενη θεραπεία (εκτός από tapering όταν  $>10$ πρεδνιζόνη)
- Πρωτεύον: %BICLA (w52)
- Δευτερεύοντα: % BICLA σε ομάδα με υψηλή IFNSG υπογραφή (w52), % δόσης πρεδνιζόνης  $<7.5$ mg/d (w52), % μείωσης αριθμός αρθρώσεων  $\geq 50\%$  (w52), %μείωσης CLASI  $\geq 50\%$  (w12),
- Ασφάλεια

## Αποτελέσματα

- Υψηλότερο ποσοστό BICLA στο σύνολο των ασθενών και στην IFNSG υψηλή ομάδα
- Υψηλότερα ποσοστά κορτιζόνης  $<7.5$ mg/d, μείωσης CLASI και μείωσης αρθρώσεων στο σκέλος του φαρμάκου
- Ασφάλεια: έρπητας ζωστήρας, πνευμονία

End Point	Placebo (N=182) <sup>‡</sup>	Anifrolumab, 300 mg (N=180) <sup>‡</sup>	Difference (95% CI) <sup>‡</sup>	Adjusted P Value <sup>†</sup>
	number/total number (percent)		percentage points	
Primary end point: BICLA response at wk 52 <sup>‡</sup>	57/182 (31.5)	86/180 (47.8)	16.3 (6.3 to 26.3)	0.001
Key secondary end points				
BICLA response at wk 52 in patients with a high type I interferon gene signature	46/151 (30.7)	72/150 (48.0)	17.3 (6.5 to 28.2)	0.002
Glucocorticoid reduction to target dose, sustained from wk 40 to wk 52 <sup>‡</sup>	25/83 (30.2)	45/87 (51.5)	21.2 (6.8 to 35.7)	0.01
$\geq 50\%$ Reduction in CLASI activity from baseline to wk 12 <sup>¶</sup>	10/40 (25.0)	24/49 (49.0)	24.0 (4.3 to 43.6)	0.04
$\geq 50\%$ Reduction in both swollen and tender joints from baseline to wk 52 <sup>‡</sup>	34/90 (37.5)	30/71 (42.2)	4.7 (-10.6 to 20.0)	0.55**
Annualized flare rate through wk 52 <sup>††</sup>	0.64	0.43	0.67 (0.48 to 0.94) <sup>‡‡</sup>	0.08**

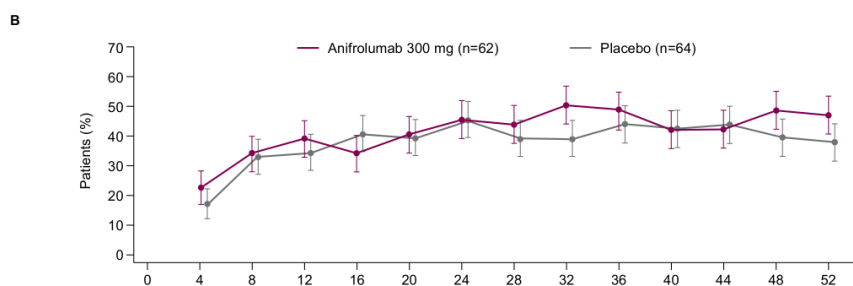
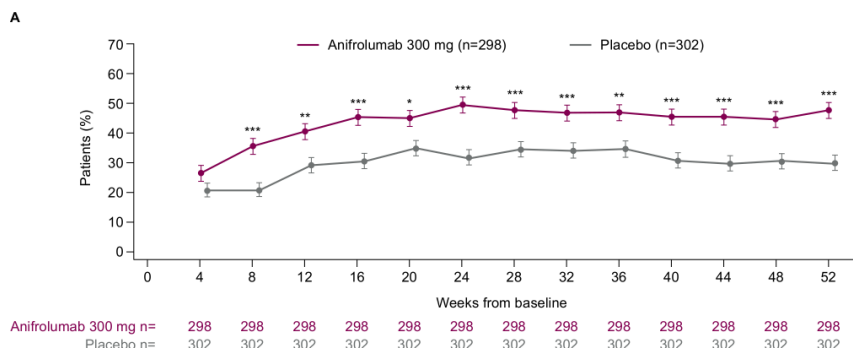
A BICLA Responses over Time



# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ-ΛΥΚΟΣ

## Anifrolumab στους ασθενείς με υψηλή υπογραφή IFNSG

- ➔ BICLA ανταπόκριση μόνο στην IFNSG υψηλή ομάδα
- ➔ Μεγαλύτερη διαφορά vs placebo στην υψηλή IFNSG ομάδα
  - %SRI(4),
  - %CLASI  $\geq 50\%$
  - % tapering κορτιζόνης



End point	All patients			IFNSG-high			IFNSG-low		
	Placebo (n=366) n/N (%)	Anifrolumab 300 mg (n=360) n/N (%)	Difference (95% CI), nominal p value*	Placebo (n=202) n/N (%)	Anifrolumab 300 mg (n=298) n/N (%)	Difference (95% CI), nominal p value*	Placebo (n=64) n/N (%)	Anifrolumab 300 mg (n=62) n/N (%)	Difference (95% CI), nominal p value*
BICLA response, week 52	112/366 (30.8)	171/360 (47.5)	16.6 (9.7 to 23.6), <0.001	88/202 (43.6)	142/298 (47.6)	18.2 (10.5 to 25.8), <0.001	24/64 (37.5)	29/62 (46.8)	9.3 (-8.0 to 26.5), 0.292
SRI(4) response, week 52	147/366 (40.1)	188/360 (52.2)	12.1 (4.9 to 19.3), <0.001	118/202 (58.4)	160/298 (53.7)	14.7 (6.8 to 22.6), <0.001	29/64 (45.3)	28/62 (45.2)	-0.2 (-17.5 to 17.2), 0.986
Sustained GC taper, weeks 40-52†	59/185 (31.8)	96/190 (50.5)	18.7 (8.9 to 28.4), <0.001	48/160 (30.1)	86/168 (51.2)	21.1 (10.7 to 31.5), <0.001	11/25 (43.8)	10/22 (45.6)	1.8 (-25.6 to 29.2), 0.897
$\geq 50\%$ reduction in CLASI-A score, week 12‡	24/94 (24.9)	49/107 (46.0)	21.0 (8.1 to 34.0), 0.001	23/81 (27.9)	47/93 (50.5)	22.6 (8.4 to 36.9), 0.002	1/13 (8.3)	2/14 (15.0)	6.7 (-26.3 to 39.6), 0.692
$\geq 50\%$ reduction in active (swollen and tender) joints, week 52§	71/190 (36.8)	81/164 (49.4)	12.6 (2.4 to 22.9), 0.016	61/157 (38.4)	64/129 (49.7)	11.3 (-0.2 to 22.8), 0.054	10/33 (30.4)	17/35 (48.5)	18.1 (-5.0 to 41.3), 0.125
Annualised flare rate through week 52¶	0.67	0.51	0.75 (0.60 to 0.95), 0.017	0.77	0.54	0.70 (0.54 to 0.90), 0.005	0.49	0.55	1.12 (0.62 to 2.01), 0.705

# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ-SjD

## HQ (JOQUER)

- 120 SjD → 1:1 HQ (400mg/d) ή placebo έως w24 → όλοι HQ εως w48
- Καταληκτικό σημείο: % ≥30% μείωση VAS σε 2 από 3 πεδία: κόπωση, ξηρότητα, πόνος
- 56 HQ vs 64 Placebo (week 24)
- Καμία διαφορά στο καταληκτικό σημείο ή ανά πεδίο

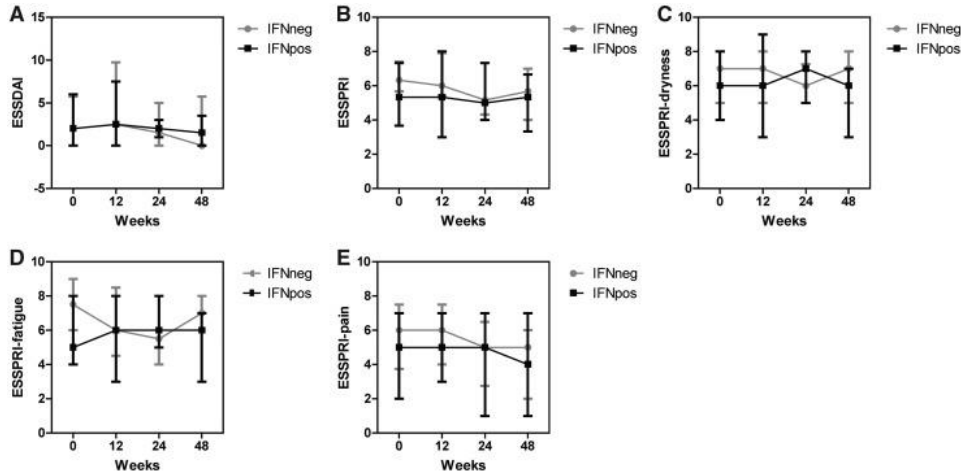
	No./Total (%)		OR (95% CI)	P Value
	Placebo	Hydroxychloroquine		
Without imputation				
Week 24	9/52 (17.3)	9/51 (17.6)	1.02 (0.36-2.87)	.96
Week 48 <sup>a</sup>	8/46 (17.4)	11/40 (27.5)	2.60 (0.91-7.40)	.08
After mean of 50 imputations				
Week 24	11/64 (17.2)	10/56 (17.9)	1.01 (0.37-2.78)	.98
Week 48 <sup>a</sup>	12/64 (18.8)	17/56 (30.4)	2.06 (0.66-6.43)	.21

Domain, by Week	Placebo		Hydroxychloroquine		Differences in Changes From Baseline (Week 0) Score Adjusted on Baseline Score, Mean (95% CI)	P Value
	No.	Score, Mean (SD)	No.	Score, Mean (SD)		
Dryness						
0	63	6.38 (2.14)	55	6.53 (1.97)		
12	59	6.86 (2.35)	50	6.10 (2.48)	-0.85 (-1.62 to -0.07)	.03
24	53	5.85 (2.57)	51	6.22 (1.87)	0.23 (-0.52 to 0.98)	.55
48 <sup>b</sup>	47	5.60 (2.73)	41	5.76 (2.45)	0.04 (-0.83 to 0.92)	.92
Pain						
0	62	4.92 (2.94)	55	5.09 (3.06)		
12	58	5.26 (2.61)	51	4.82 (2.60)	-0.64 (-1.29 to 0.02)	.06
24	52	5.08 (2.48)	51	4.59 (2.90)	-0.71 (-1.46 to 0.04)	.06
48 <sup>b</sup>	47	4.81 (2.53)	41	4.29 (2.75)	-0.67 (-1.45 to 0.12)	.10
Fatigue						
0	62	6.26 (2.27)	55	6.00 (2.52)		
12	59	6.32 (1.74)	51	5.90 (2.45)	-0.29 (-0.91 to 0.34)	.37
24	53	5.72 (2.38)	51	5.94 (2.40)	0.25 (-0.56 to 1.05)	.54
48 <sup>b</sup>	47	5.47 (2.19)	41	5.61 (2.84)	0.35 (-0.49 to 1.18)	.41

# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ-SjD

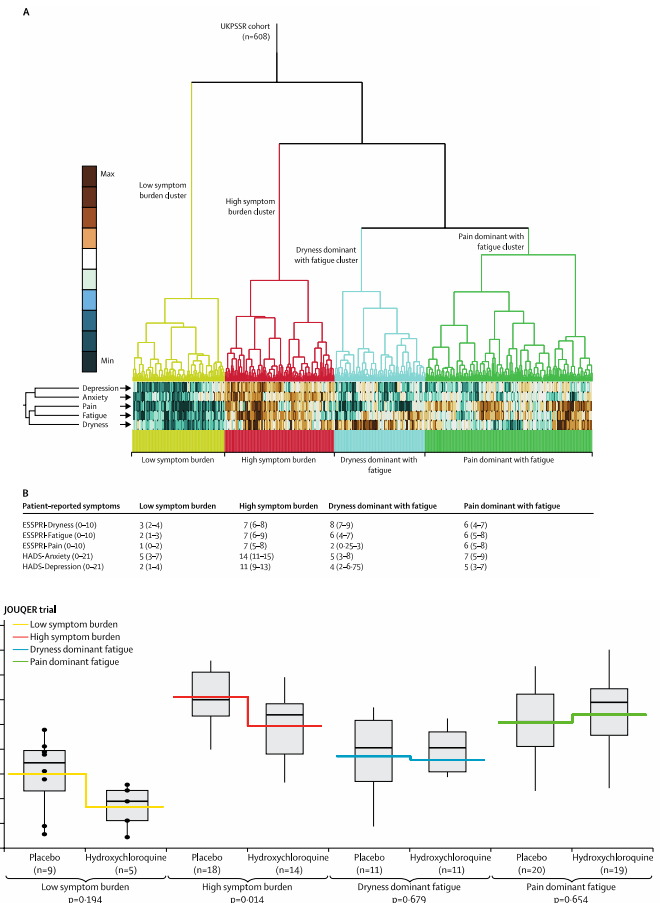
## JOQUER-IFN stratification

N=77

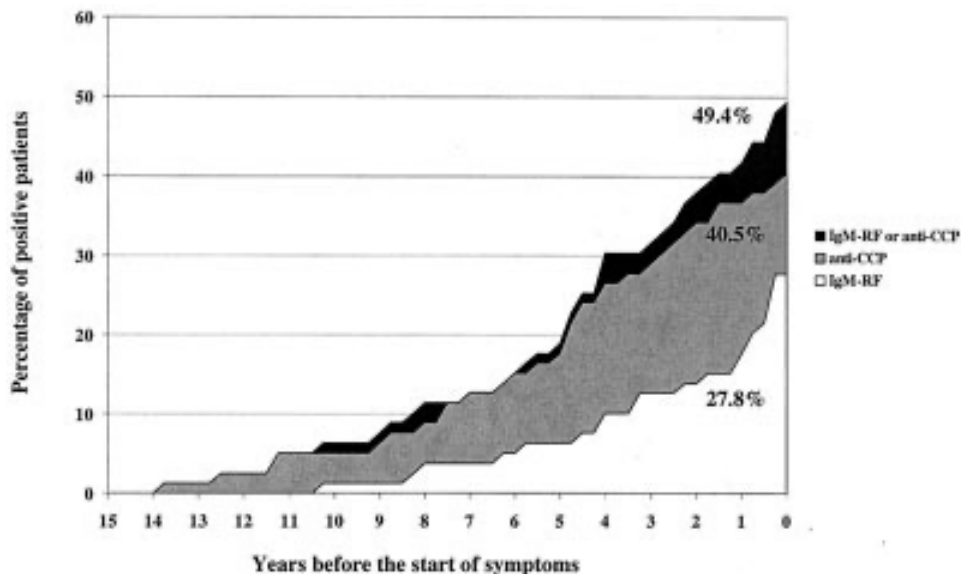


## JOQUER-NSST stratification

N=120



# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ-RA



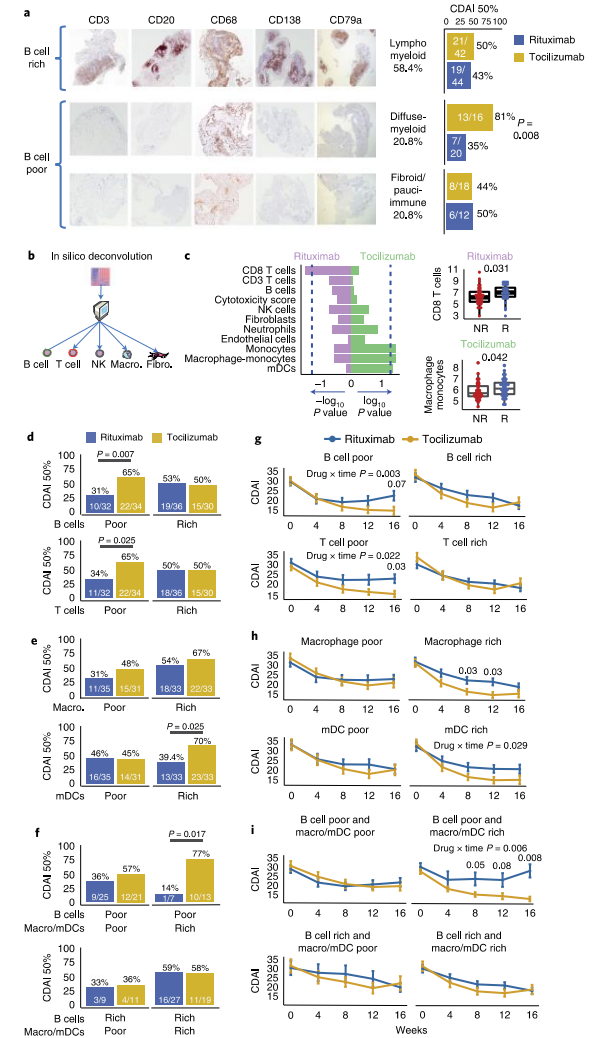
	Patients fulfilling ACR RA criteria, no. (%)		
	After 1 year	After 2 years	After 3 years
Anti-CCP positive (n = 69)	57 (83)	62 (90)	64 (93)†
Anti-CCP negative (n = 249)	46 (18)	60 (24)	63 (25)
Total (n = 318)	103 (32)	122 (38)	127 (40)

# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ-RA

➔ 168 RA → Bx αρθρικού υμένα (ιστολογική & RNA-seq ανάλυση) → 1:1 Rx ή tocilizumb iv → 48w, CDAI ≥50% κριτήριο ανταπόκρισης

➔ Ιστολογικοί δείκτες ανταπόκριση στο Rx/TC

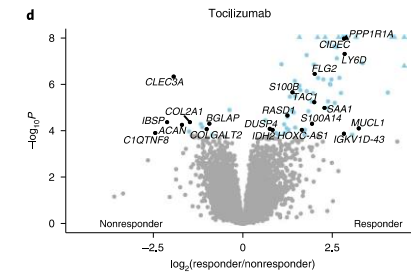
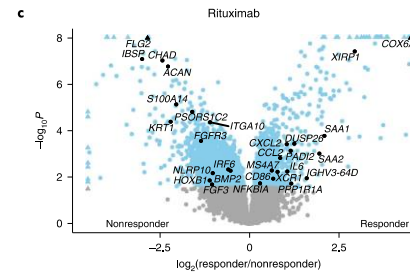
- Ιστοπαθολογικά πρότυπα (pathotypes): λεμφομυελικό, διάχυτο μυελικό, ινωτικό/ανοσοπενικό (CD20, CD3, CD68, CD138)
- Επικράτηση κυττάρων μυελικής σειράς και πενία B κυττάρων → TC
- Επικράτηση B, T, πλασματοκυττάρων (λεμφική σειρά) και κυττάρων μυελικής σειράς και πενία ινωτικού προτύπου → Rx > TC
- Επικράτηση ινωτικού/ανοσοπενικού προτύπου → ανθεκτικότητα σε τριπλή αγωγή (NIRRA?)



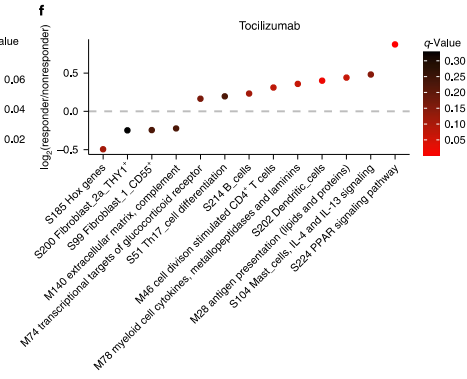
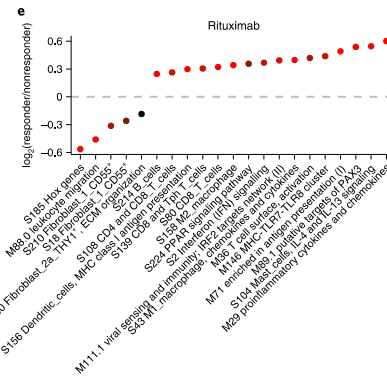
# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

## ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ-RA

- Μοριακή υπογραφή ανταπόκρισης στο Rx
  - Διαφορική έκφραση γονιδίων (responders vs non responders) → 6.6625 γονίδια
  - ↑ γονίδια: B κυττάρων, ανοσοσφαιρινών, λευκών αιμοσφαιρίων, IFNs, χυμοκινών (responders) → αντιγονοπαρουσίαση και ενεργοποίηση λεμφοκυττάρων



- Μοριακή υπογραφή ανταπόκρισης στο TC
  - Διαφορική έκφραση γονιδίων (responders vs non responders) → 85 γονίδια
  - ↑ γονίδια: IL-6 σχετιζόμενα, ανοσοσφαιρινών, λεμφοκυττάρων (responders) → σχετιζόμενα με κύτταρα μυελικής σειράς



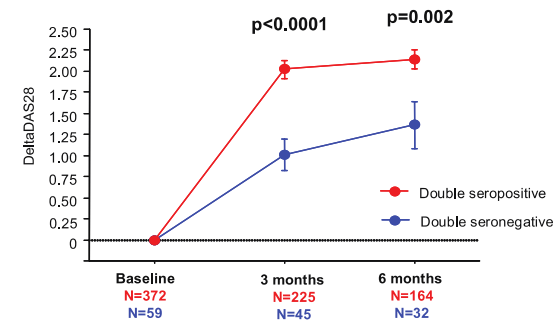
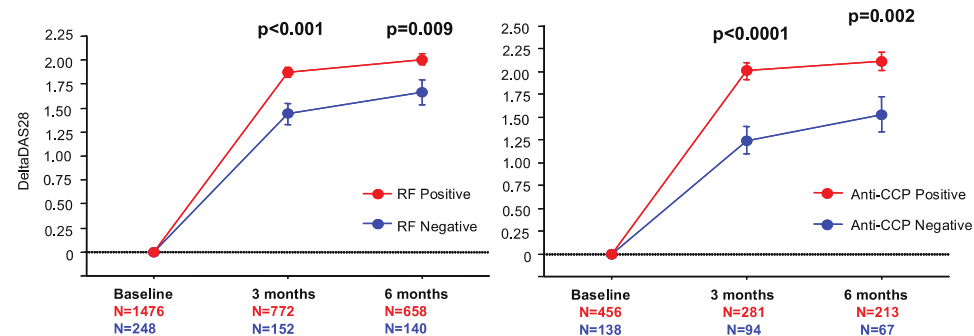
- Ανθεκτικότητας
  - Διαφορική έκφραση γονιδίων (responders vs non responders) >1000 γονίδια
  - Γονίδια: Hox, FGF, ECM (κολλαγόνο, aggrecan) → ινωτικό/ανοσοπενικό πρότυπο, ανακατασκευή ιστού, αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυττάρων

# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ-RA

- 10 registries, 2019 ασθενείς, 85%RF+, 76%anti-CCP+, αποτυχία σε 2-3 DMARDs→Rx (πρώτος βιολογικός 36%), ετερογενή baseline χαρακτηριστικά

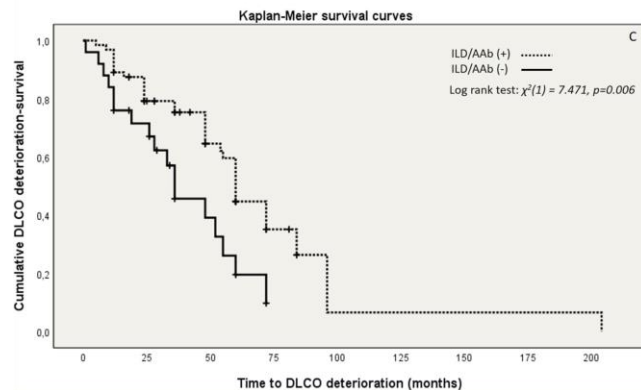
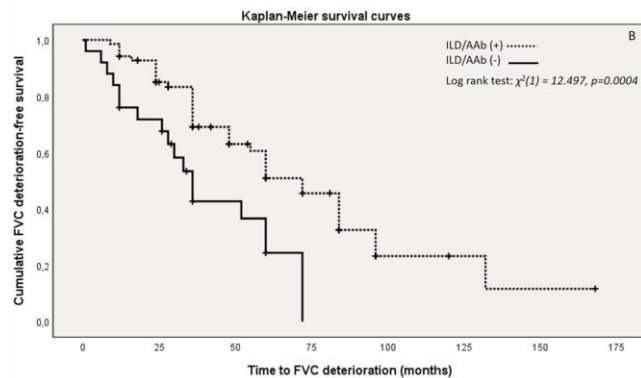
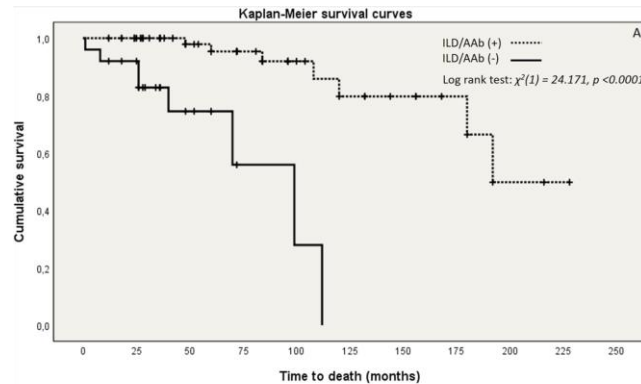
- ΔDAS28 υψηλότερο στους οροθετικούς

- Παράγοντες ανταπόκρισης (EULAR response): anti-CCP+



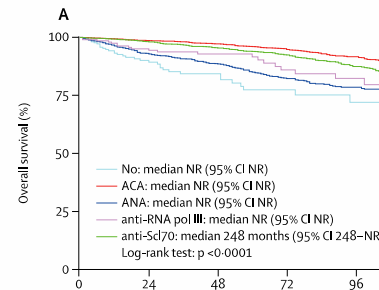


# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ-ScI

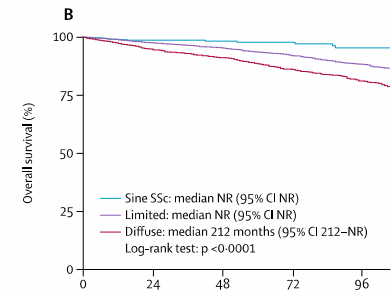


# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ-ScI

- EUSTAR, 159 κέντρα, 16939 ασθενείς → 10711 ασθενείς κατάλληλοι, διάμεση παρακολούθηση 56 μήνες και διάμεσος αριθμός επισκέψεων 3
- Συνολική επιβίωση ανά αυτοαντίσωμα:  
ACA>anti-ScI 70>anti-RNA pol III>ANA> χωρίς
- Συνολική επιβίωση ανά δερματική προσβολή:  
sine>περιορισμένο>διάχυτο
- Μοντέλο αυτο-αντισωμάτων > δερματικό πρότυπο



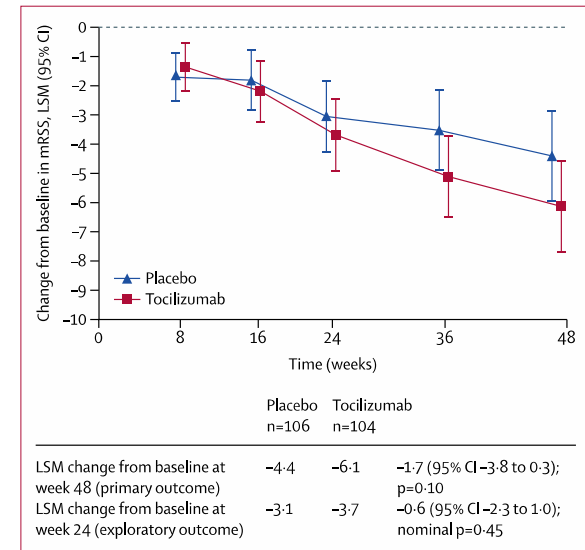
	Number at risk (number censored)				
	0	24	48	72	96
No	218 (0)	122 (79)	69 (126)	40 (148)	22 (163)
ACA	2757 (0)	2251 (525)	1613 (1110)	1164 (1527)	826 (1817)
ANA	1599 (0)	1052 (477)	705 (75)	451 (982)	286 (1114)
Anti-RNA polIII	204 (0)	142 (54)	93 (100)	55 (135)	32 (152)
Anti-ScI70	2162 (0)	1709 (436)	1264 (841)	896 (1175)	584 (1440)



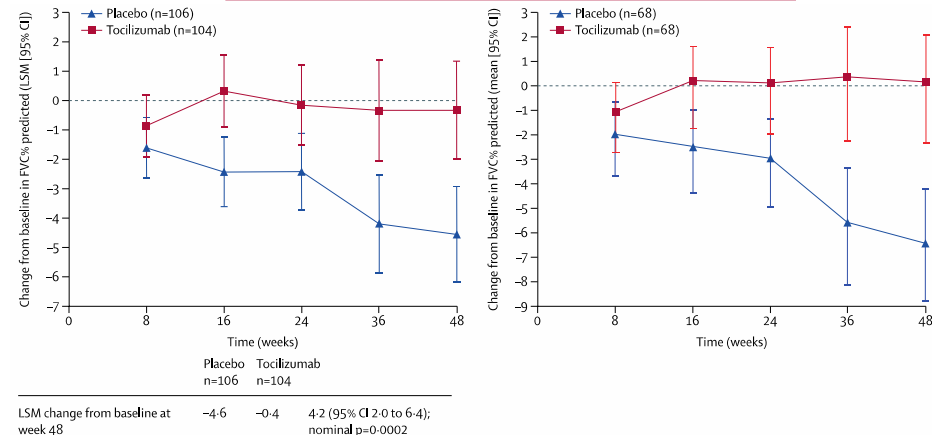
	Number at risk (number censored)				
	0	24	48	72	96
Sine SSc	538 (0)	362 (180)	224 (314)	138 (393)	103 (427)
Limited	4694 (0)	3644 (1031)	2611 (1951)	1858 (2638)	1255 (3148)
Diffuse	2145 (0)	1565 (503)	1103 (910)	754 (1204)	488 (1426)

# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ-ScI

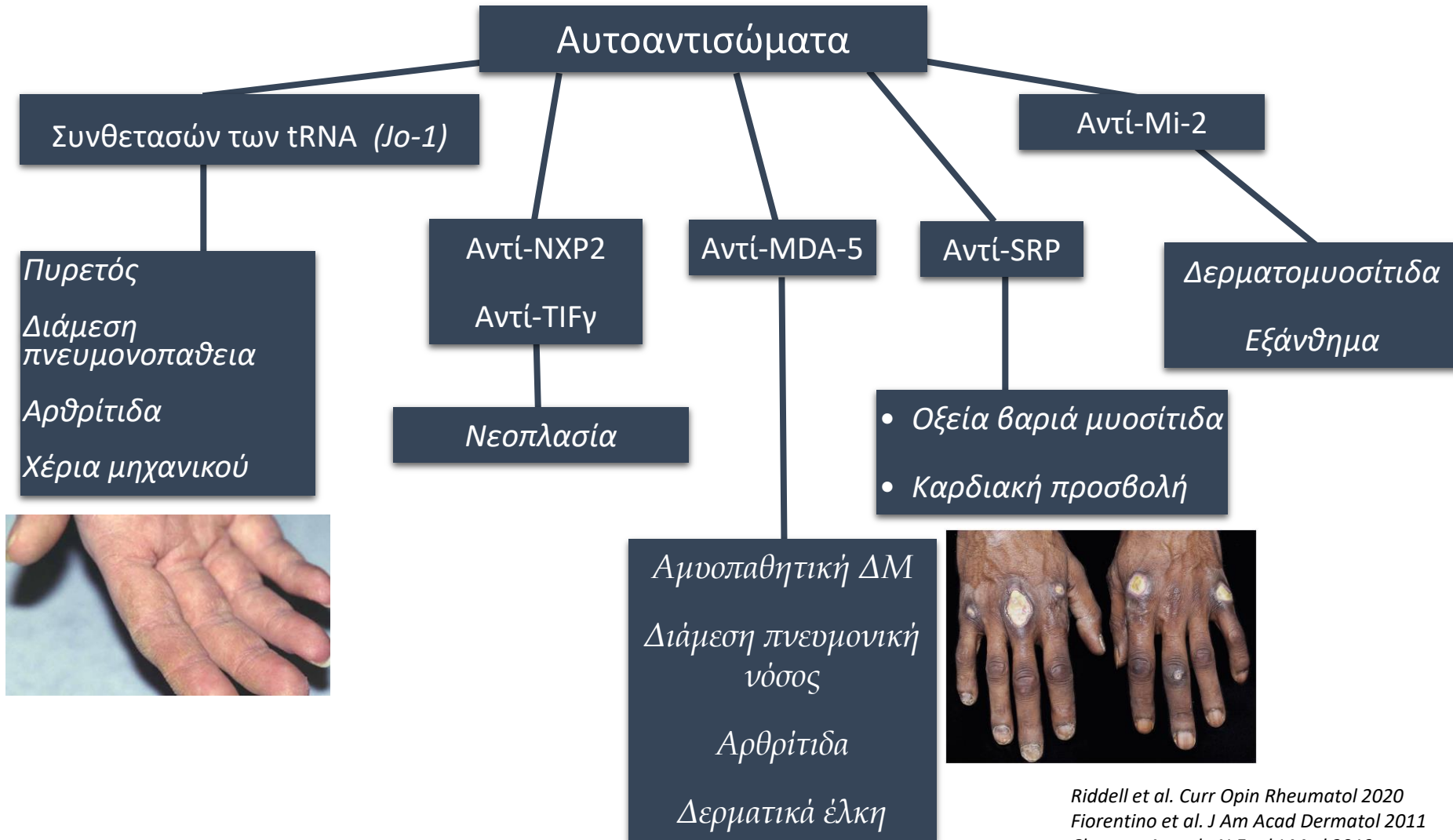
- ➔ 20 χώρες, 75 κέντρα, 210 ασθενείς με διάχυτο σκληρόδερμα <60 μήνες και ↑ δείκτες φλεγμονής (C reactive protein  $\geq 6$  mg/L, ESR  $\geq 28$  mm/h, or platelet count  $\geq 330 \times 10^9/L$ ) → 1:1 sc TC ή PBO για 48w
- ➔ Μεταβολή mRSS και % FVC (w48)



- ➔ Αρνητική για μεταβολή του mRSS
- ➔ Διατήρηση πνευμονικής λειτουργίας



# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ-IIM

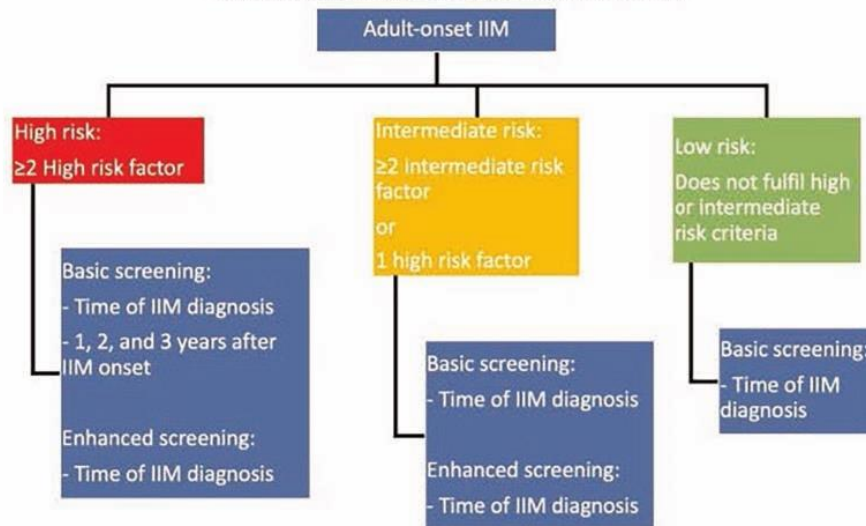


# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ-IIM

## Risk factors

<b>Low risk -</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anti-synthetase syndrome</li> <li>- Overlap IIM/connective tissue disease-associated myositis</li> <li>- Anti-SRP positivity</li> <li>- Anti-Jo1 positivity</li> <li>- Non-Jo1 ASS antibody positivity</li> <li>- Myositis-associated antibody positivity (PM-Scl, Ku, RNP, Ro/La [SSA/B])</li> <li>- Raynaud's</li> <li>- Inflammatory arthropathy</li> <li>- Interstitial lung disease</li> </ul>	<b>Intermediate risk -</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CADM</li> <li>- PM</li> <li>- IMNM</li> <li>- Anti-SAE1 positivity</li> <li>- Anti-HMGCR positivity</li> <li>- Anti-MI2 positivity</li> <li>- Anti-MDA5 positivity</li> <li>- Male sex</li> </ul>	<b>High risk -</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- Anti-TIF1-gamma positivity</li> <li>- Anti-NXP2 positivity</li> <li>- Age &gt;40 years at IIM onset</li> <li>- Persistent high disease activity despite immunosuppressive therapy</li> <li>- Dysphagia (moderate to severe)</li> <li>- Cutaneous necrosis</li> </ul>
--	---	--

## Risk stratification and screening timing/frequency



## Screening panels

<b>Basic screening (in addition to country/region-specific age and sex appropriate cancer screening programmes):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comprehensive history</li> <li>- Comprehensive physical examination</li> <li>- Complete blood count</li> <li>- Serum liver function tests</li> <li>- Serum erythrocyte sedimentation rate</li> <li>- Serum C-reactive protein</li> <li>- Serum protein electrophoresis</li> <li>- Urinalysis</li> <li>- Plain chest X-ray radiograph</li> </ul>	<b>Enhanced screening:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CT scan of the neck, thorax, abdomen, and pelvis</li> <li>- Cervical screening (i.e. smear test)*</li> <li>- Mammography*</li> <li>- Prostate-specific antigen*</li> <li>- CA-125</li> <li>- Abdo/trans-vaginal USS for ovarian cancer</li> <li>- Faecal occult blood*</li> </ul> <p>*If not already part of country/region-specific age and sex appropriate screening programmes.</p>
---	--

# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ-ANCA

- ➔ Πλήρης ύφεση στους 6 μήνες στους PR3-AVV: 65% Rx vs 48% CYC/AZA και στην υποτροπή (67% vs 36%)
- ➔ Καμία διαφορά στους MPO, GPA, MPA
- ➔ Πολυπαραγοντική ανάλυση: PR3-AVV ασθενείς πιθανότερο να μπουν σε ύφεση στους 6 μήνες και μετά από υποτροπή

	OR*	95% CI	p Value
All patients with PR3-AAV (n=131)†			
CR at 6 months	2.11	1.04 to 4.30	0,04
CR at 12 months	1.96	0.95 to 4.05	0,07
CR at 18 months	1.44	0.68 to 3.05	0,34
Patients with PR3-AAV with relapsing disease at baseline (n=81)‡			
CR at 6 months	3.57	1.43 to 8.93	<0,01
CR at 12 months	4.32	1.53 to 12.15	<0,01
CR at 18 months	3.06	1.05 to 8.97	0,04

	PR3-AAV			MPO-AAV			GPA			MPA		
	RTX (n=66)	CYC/AZA (n=65)	p Value	RTX (n=33)	CYC/AZA (n=33)	p Value	RTX (n=74)	CYC/AZA (n=74)	p Value	RTX (n=24)	CYC/AZA (n=24)	p Value
CR at 6 months	43 (65)	31(48)	0.04	20 (61)	21 (64)	0.80	46 (63)	37 (50)	0.11	16 (67)	15 (63)	0.76
CR at 12 months	31 (47)	21 (32)	0.09	16 (49)	17 (52)	0.81	33 (45)	27 (37)	0.28	14 (58)	11 (46)	0.39
CR at 18 months	24 (36)	19 (29)	0.39	15 (46)	13 (39)	0.62	27 (37)	23 (31)	0.45	12 (50)	9 (38)	0.38

# ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η εξατομικευμένη ιατρική σήμερα
  - ➔ βασίζεται στους κλινικούς φαινότυπους, σε ορολογικούς και ιστολογικούς δείκτες
  - ➔ Αφορά την πρόγνωση και ανταπόκριση στη θεραπεία
- Μοριακή διαστρωμάτωση
  - ➔ Αίμα και πάσχοντες ιστοί
  - ➔ Πολυεπίπεδη (γενωμική, επι-γενωμική, μεταγραφωμική, πρωτεωμική, μεταβολωμική)
  - ➔ Ενσωμάτωση
  - ➔ Παθογένεια και ενδότυποι νόσων
  - ➔ Δυσχέρεια στην κλινική πράξη και υψηλό κόστος

**Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας**