

CDH11⁺ κυκλοφορούντες ινοβλάστες και ανοσοκύτταρα που συν-εκφράζουν υποδοχείς χημειοκινών σε ασθενείς με χρόνια φλεγμονώδη αρθρίτιδα

Κυριακίδη Μ.^{1,2}, Βέτσικα Ε.-Κ.^{1,2}, Φραγκούλης Γ.Ε.², Σάκκου Μ.^{1,2}, Βέρρου Κ.-Μ.^{1,2},
Μουρίκης Α.³, Βλαχόγιαννης Ν.Ι.², Τεκτονίδου Μ.², Σφηκάκης Π.Π.^{1,2}

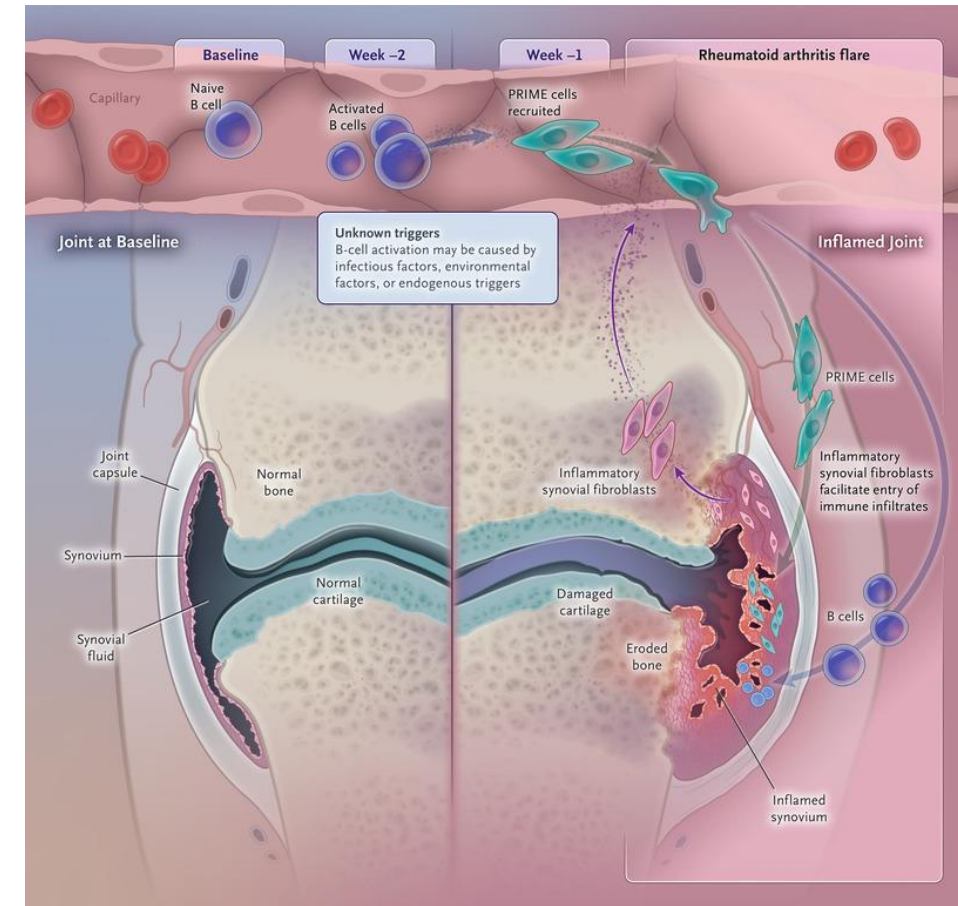
¹ Κέντρο Νέων Βιοτεχνολογιών και Ιατρικής Ακρίβειας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

² Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

³ Γ' Ορθοπαιδική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

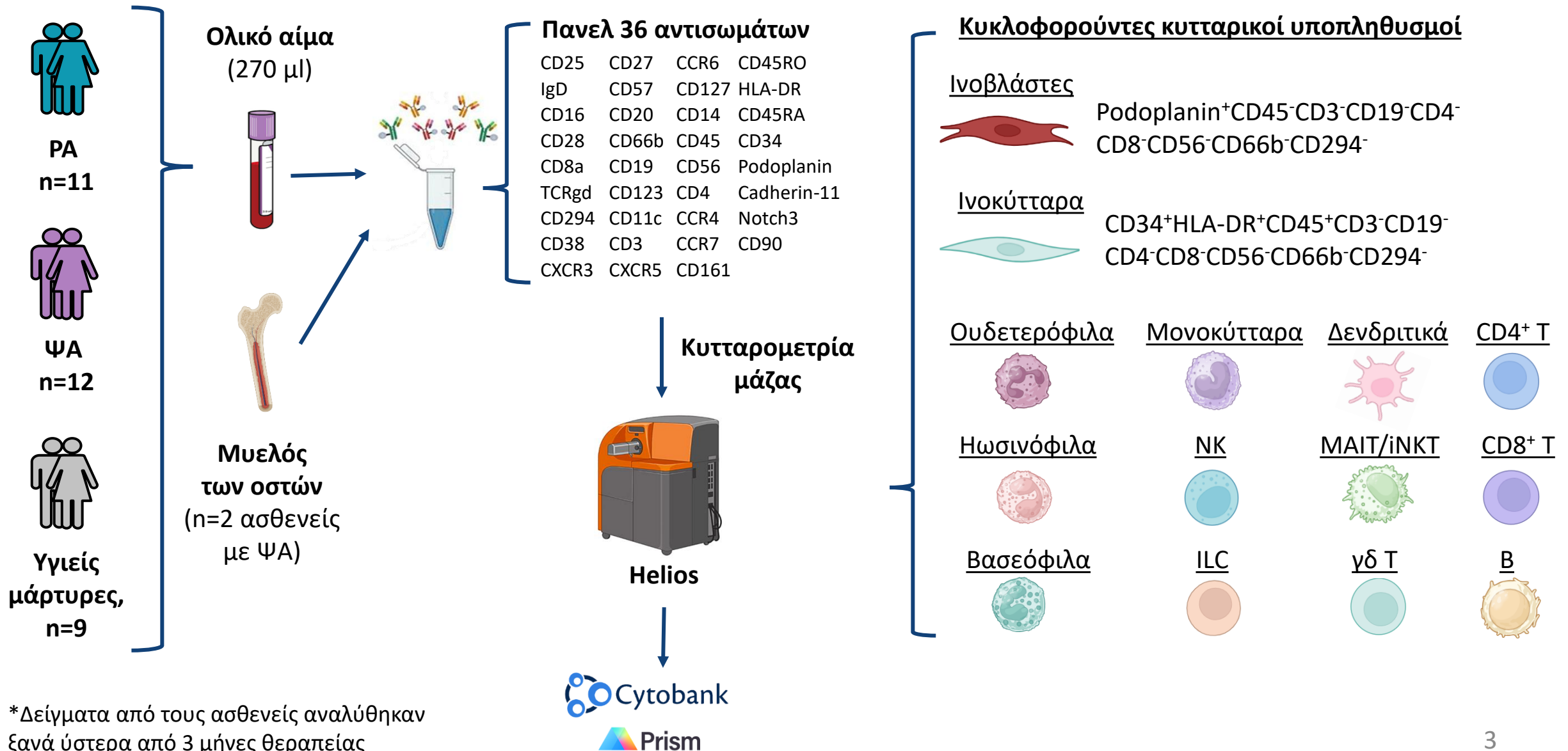
Οι μηχανισμοί εξάπλωσης των χρόνιων φλεγμονωδών αρθρίτιδων παραμένουν ασαφείς.

- Πειραματικά μοντέλα αρθρίτιδας έχουν υποστηρίξει την ικανότητα **ινοβλαστών** να μεταναστεύσουν μέσω της κυκλοφορίας σε νέες αρθρώσεις (Aidinis, et al., 2003; Lefèvre, et al., 2009)
- Σπάνια κύτταρα που εκφράζουν το μεσεγχυματικό μόριο καντχερίνη-11 (**CDH11**) έχουν βρεθεί στο περιφερικό αίμα ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (Sfikakis, et al., 2014).
- Φλεγμονώδη μεσεγχυματικά (**PRIME**) κύτταρα έχουν εντοπιστεί στην περιφερική κυκλοφορία ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα λίγες ημέρες πριν τα επεισόδια έξαρσης της νόσου (Orange, et al., 2020).



Orange et al. (2020), *N Engl J Med*

Σκοπός: Εντοπισμός και χαρακτηρισμός κυττάρων μεσεγχυματικής προέλευσης στο αίμα ασθενών με ενεργό ρευματοειδή (ΡΑ) ή ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ).



Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων

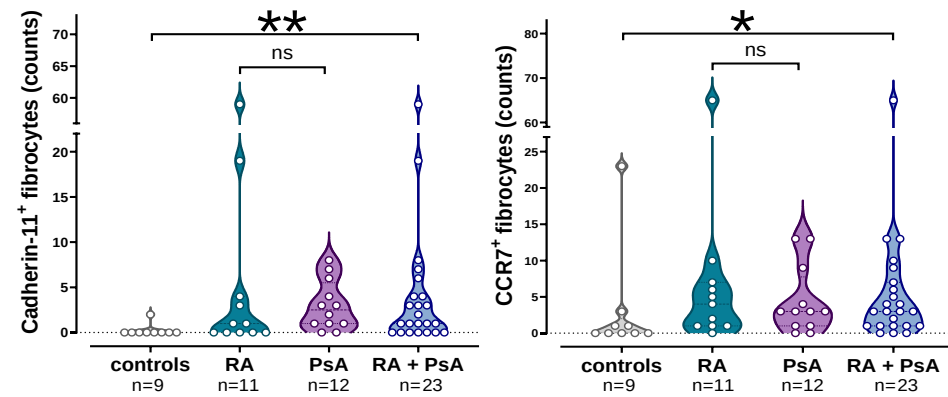
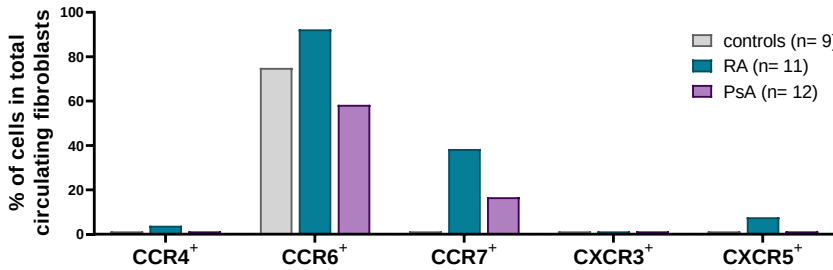
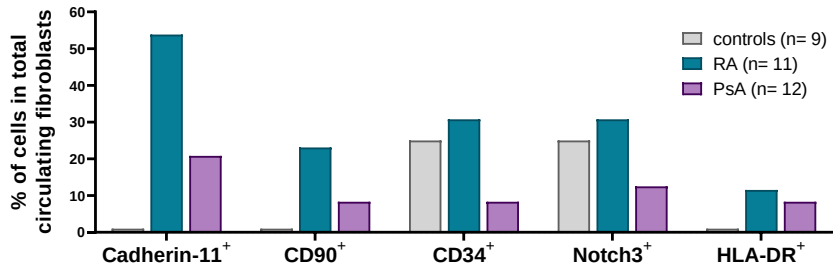
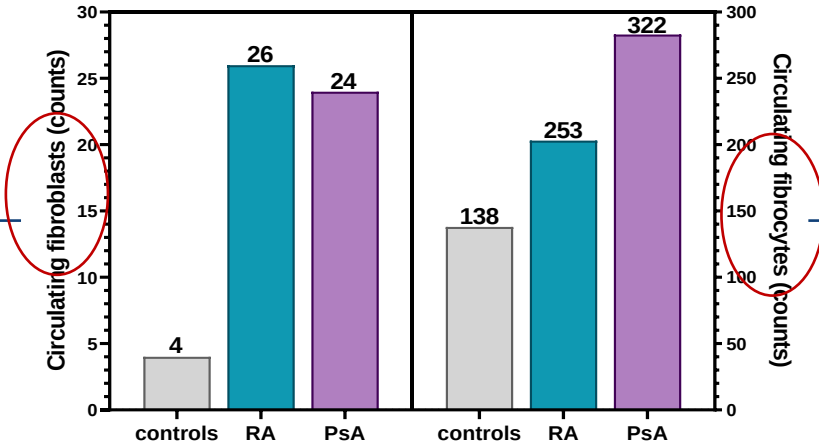
Characteristics	Controls, n=9	RA, n=11	PsA, n=12
	n (%)	n (%)	n (%)
Age (years), median (range)	48 (38-60)	56 (33-65)	51 (19-57)
Gender (female)	5 (56%)	11 (100%)	9 (75%)
Treatment			
Naïve	N/A	4 (36%)	5 (42%)
csDMARDs-experienced	N/A	5 (46%)	4 (33%)
b/tsDMARDs-experienced	N/A	2 (18%)	3 (25%)
CRP (mg/l), mean ($\pm$ SEM)	N/A	32.9 ($\pm$ 23.7)	13.5 ($\pm$ 5.1)
ESR (mm/h), mean ($\pm$ SEM)	N/A	39 ($\pm$ 8)	32 ($\pm$ 8)
RF positivity, n (%)	N/A	9 (82%)	N/A
Anti-CCP positivity, n (%)	N/A	7 (64%)	N/A
Disease activity score,		DAS28,	DAPSA,
mean ($\pm$ SEM)	N/A	5.24 ($\pm$ 0.29)	19.65 ($\pm$ 1.30)
Axial involvement, n (%)	N/A	N/A	5 (42%)
Enthesitis, n (%)	N/A	N/A	1 (8%)
Dactylitis, n (%)	N/A	N/A	1 (8%)
BSA ($\geq$ 3), n (%)	N/A	N/A	6 (50%)

Αποτελέσματα

1. Σπάνιοι ινοβλάστες και ινοκύτταρα ανιχνεύτηκαν στο περιφερικό αίμα μέσω κυτταρομετρίας μάζας

2. Κυκλοφορούντες ινοβλάστες που εκφράζουν CDH11, CD90, HLA-DR και CCR7 χαρακτηρίζουν τους RA και ΨΑ και ΨΑ

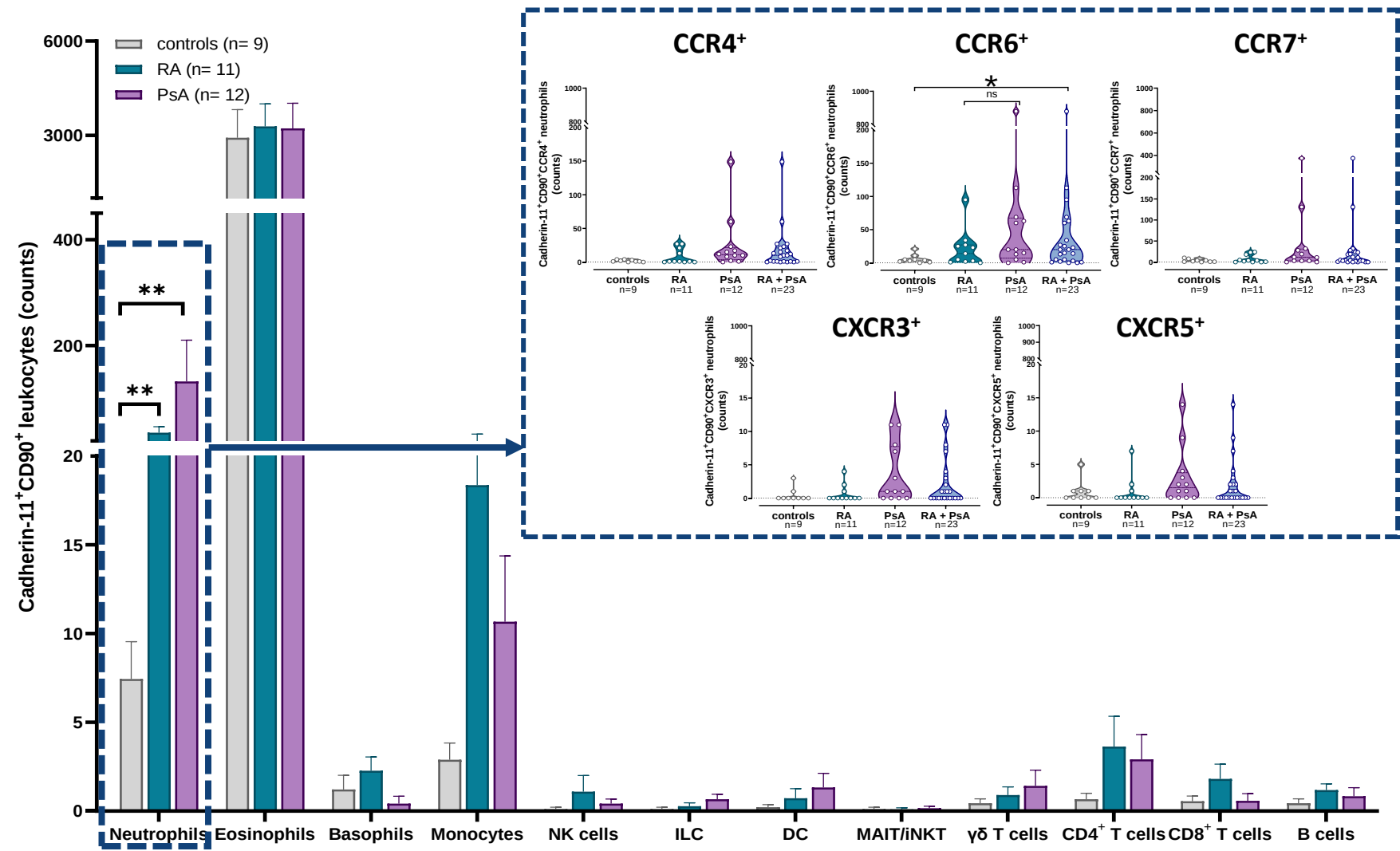
3. Κυκλοφορούντα CDH11⁺ και CCR7⁺ ινοκύτταρα βρέθηκαν αυξημένα στη χρόνια φλεγμονώδη αρθρίτιδα



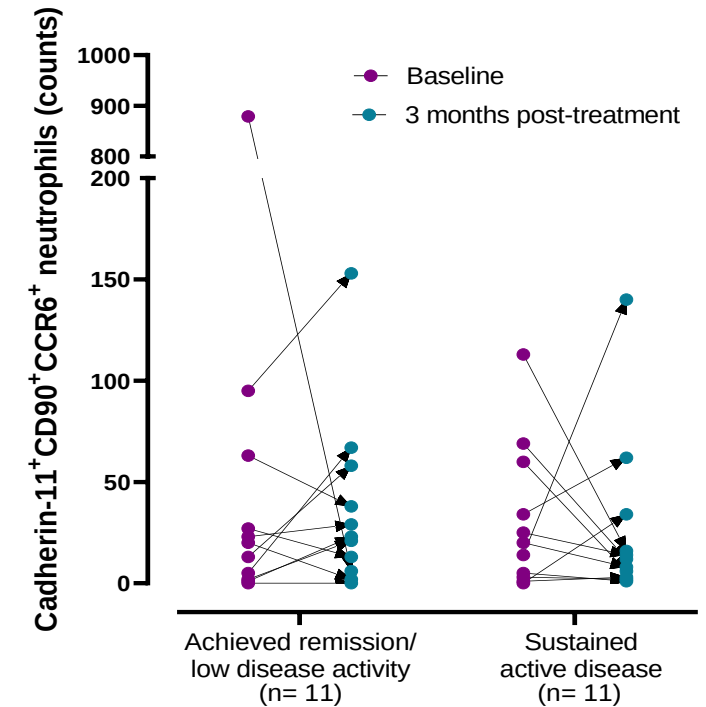
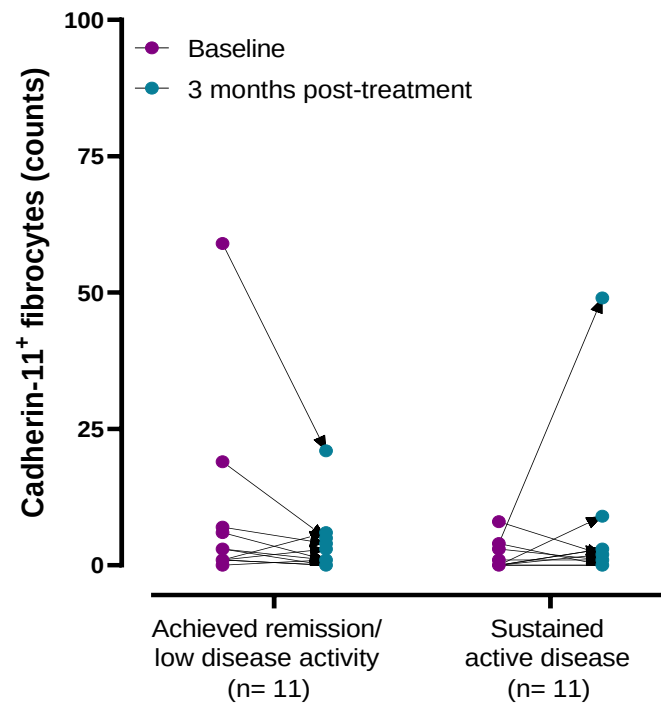
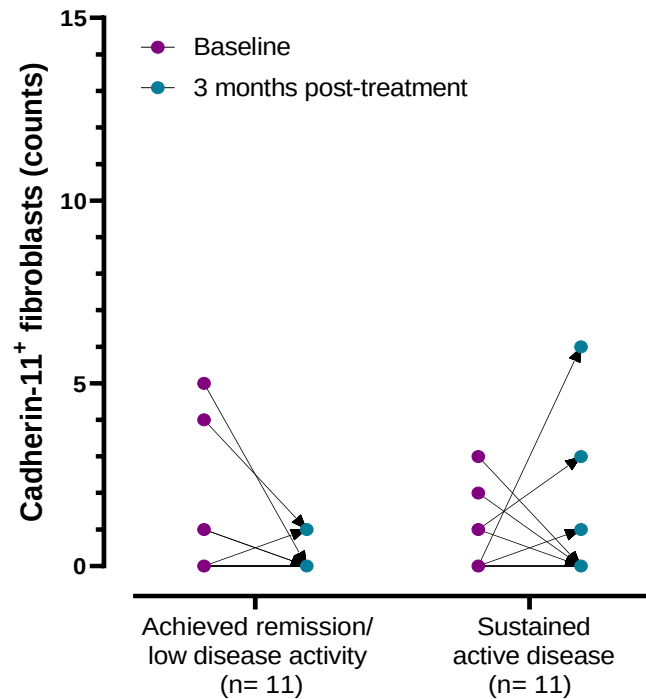
Δεν ανιχνεύτηκαν CDH11⁺ στον οστικό μυελό → πιθανή αρθρική προέλευση

Τα ινοκύτταρα που ανιχνεύτηκαν στον οστικό μυελό ήταν 50-100 φορές περισσότερα σε σύγκριση με το αίμα → προέλευση από τον οστικό μυελό

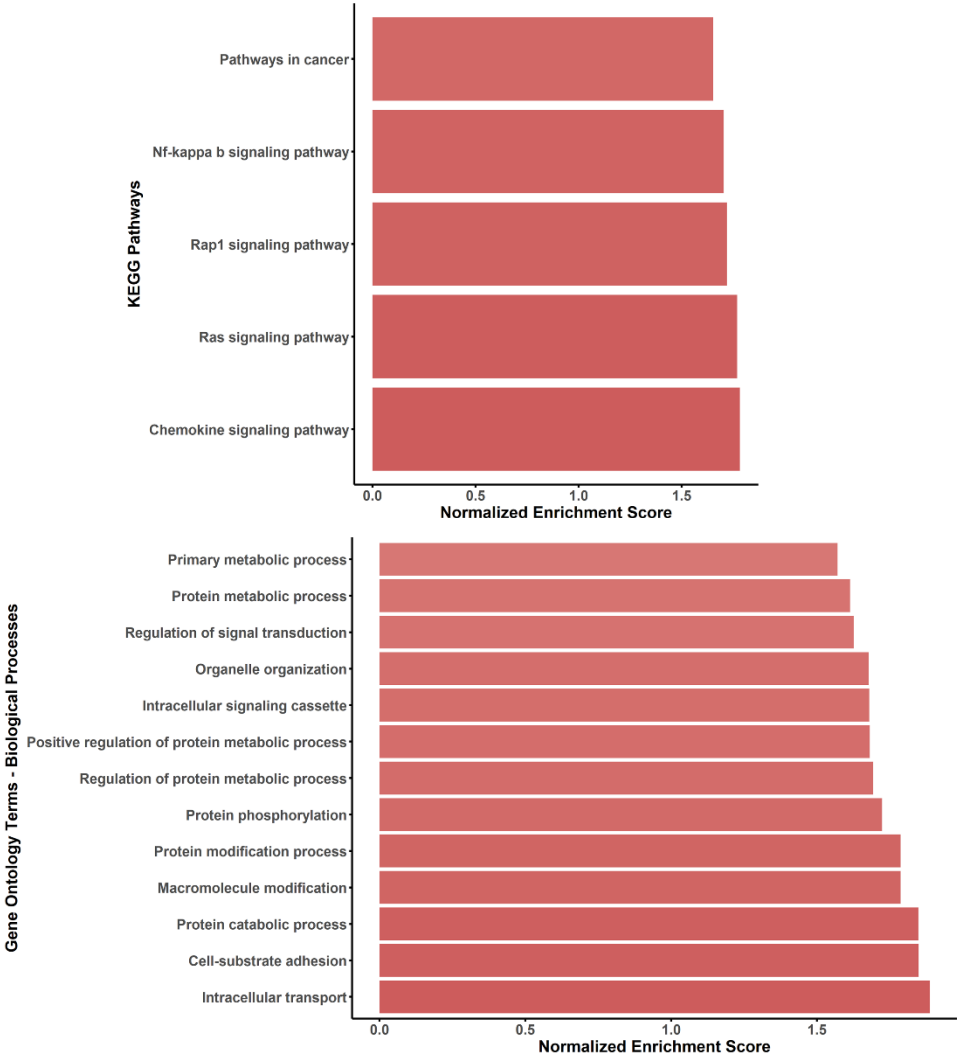
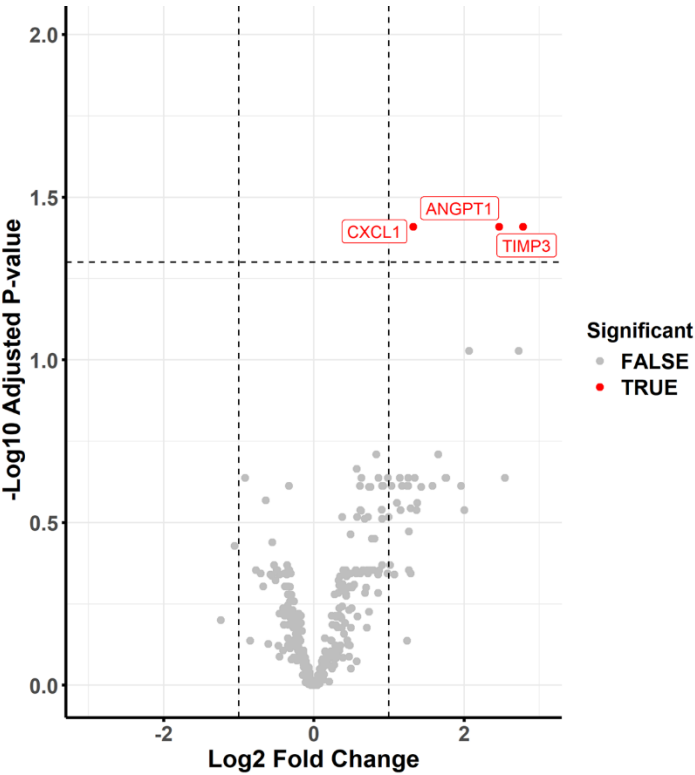
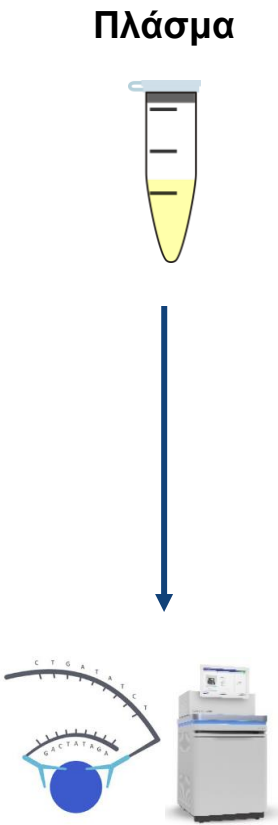
4. Ουδετερόφιλα που συν-εκφράζουν CDH11 και CCR6 βρέθηκαν αυξημένα στη χρόνια φλεγμονώδη αρθρίτιδα



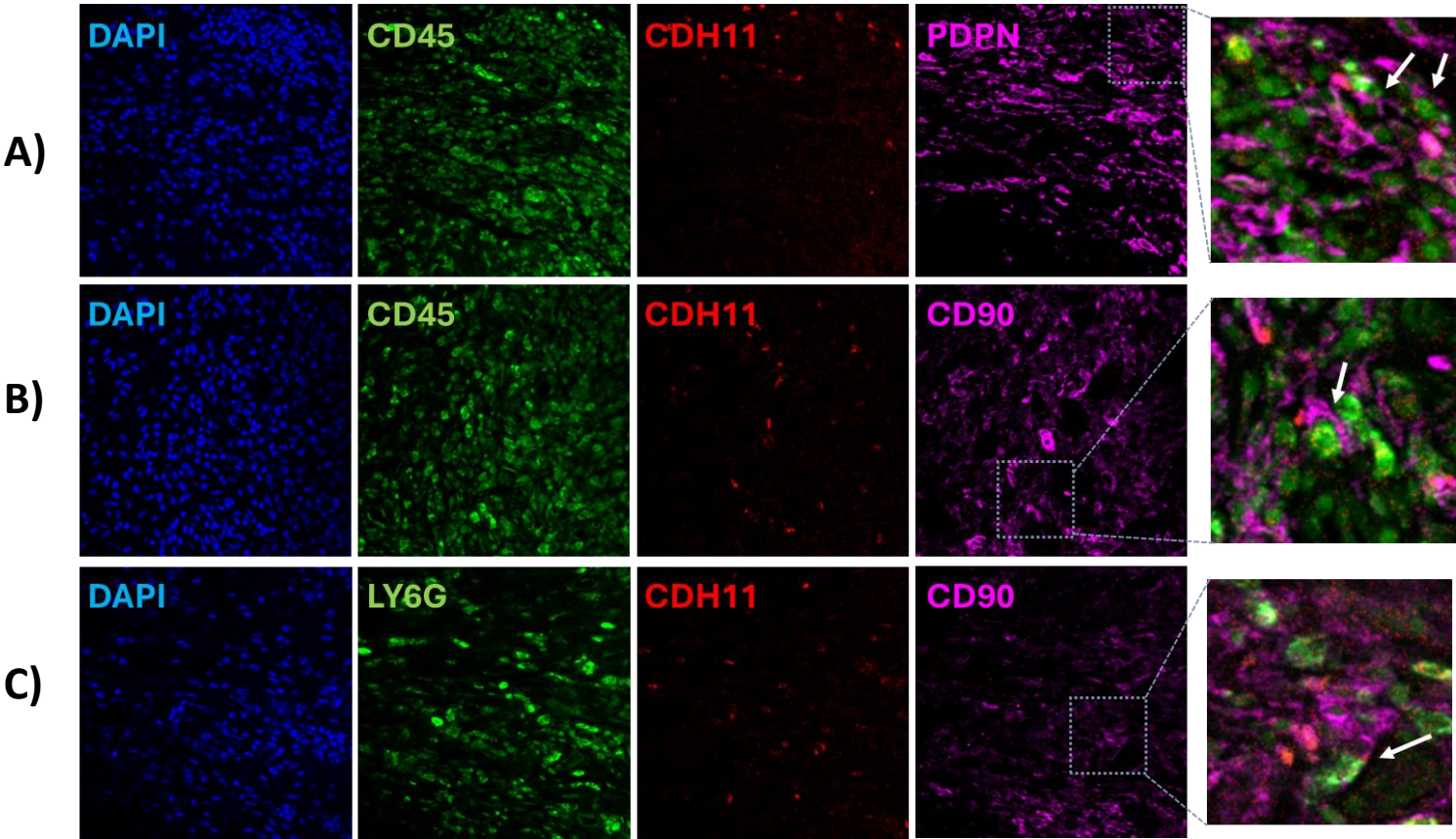
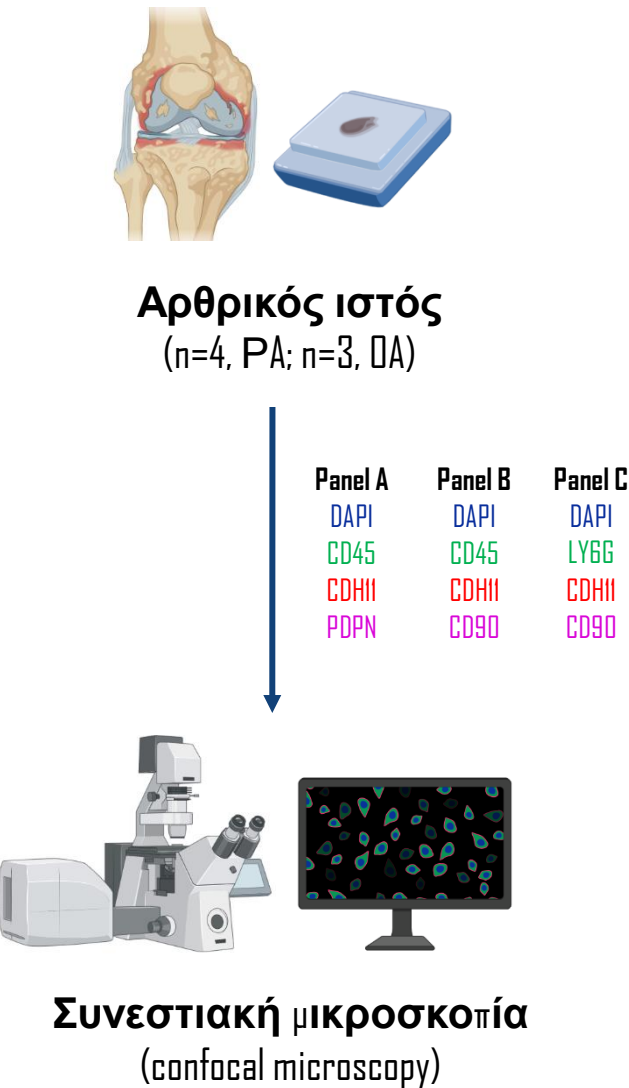
4. Τα επίπεδα των $CDH11^+$ ινοβλαστών, $CDH11^+$ ινοκυττάρων και $CDH11^+CD90^+CCR6^+$ ουδετερόφιλων παραμένουν αυξημένα στο περιφερικό αίμα των ασθενών, ανεξαρτήτως της κλινικής απόκρισης



4. Ασθενείς με CDH11⁺ινοβλάστες παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα μορίων σχετιζόμενων με αγγειογένεση, χημειοταξία και κυτταρική προσκόλληση στο πλάσμα τους.



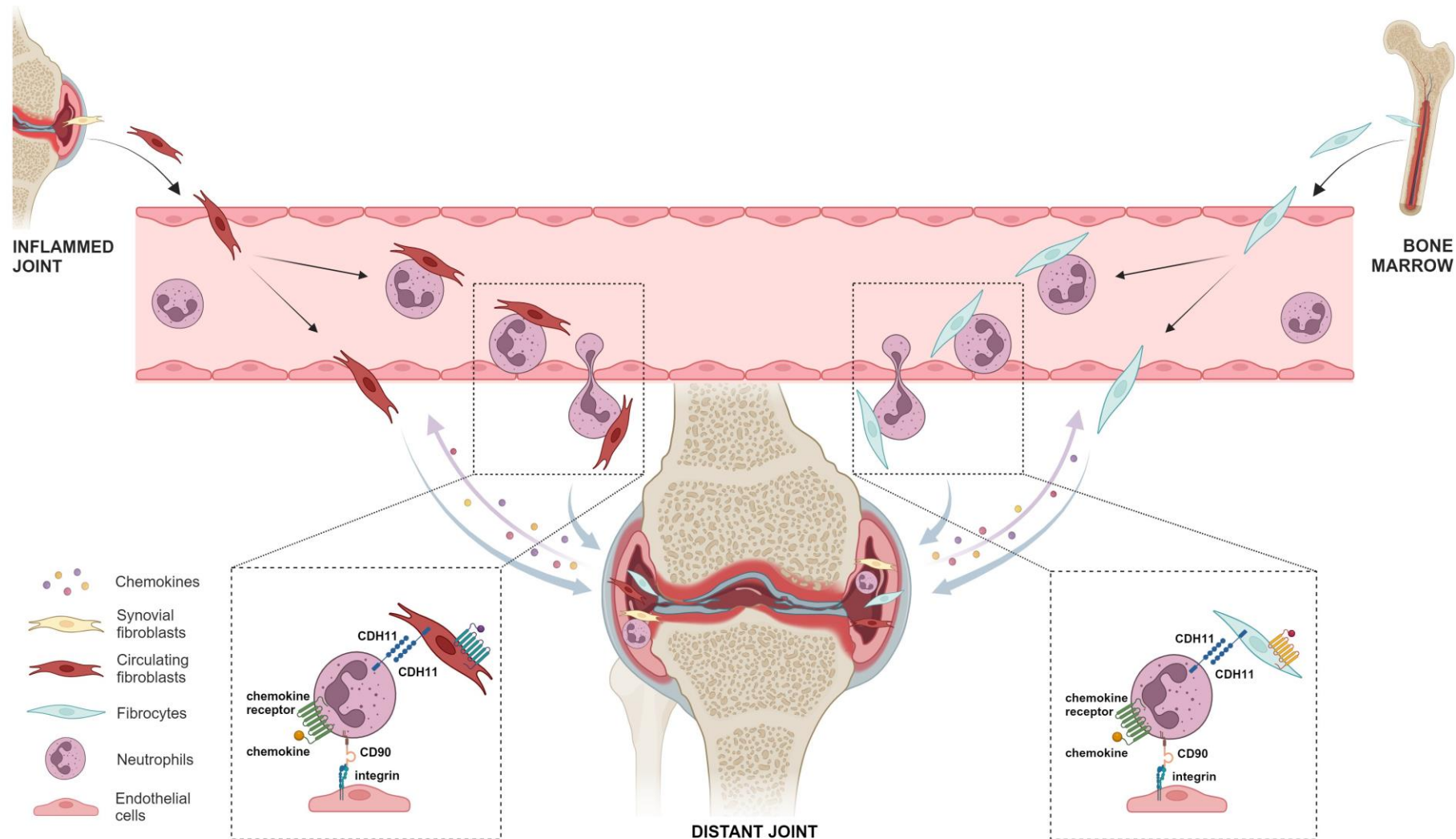
6. Ουδετερόφιλα που εισχωρούν στην άρθρωση μπορεί να αλληλεπιδρούν με αρθρικούς ινοβλάστες μέσω της καντχερίνης-11



- Σπάνιοι κυκλοφορούντες ινοβλάστες και ινοκύτταρα ανιχνεύτηκαν στο περιφερικό αίμα με κυτταρομετρία μάζας
- Κυκλοφορούντες ινοβλάστες με εν δυνάμει μεταναστευτική ικανότητα βρέθηκαν αποκλειστικά σε ασθενείς με PA και ΨΑ και όχι σε υγιείς μάρτυρες
- Αυξημένος αριθμός ινοκυττάρων και ουδετερόφιλων που εκφράζουν καντερίνη-11 και υποδοχείς χημειοκινών εντοπίστηκαν στο περιφερικό αίμα ασθενών με χρόνια φλεγμονώδη αρθρίτιδα
- Η ύπαρξη καντχερίνη-11⁺ ινοβλαστών στο αίμα συσχετίστηκε με αυξημένη χημειοταξία και κυτταρική προσκόλληση
- Ουδετερόφιλα που εκφράζουν καντχερίνη-11 εντοπίστηκαν κοντά σε ινοβλάστες που εκφράζουν καντχερίνη-11 εντός του αρθρικού υμένα ασθενών με PA

Προτεινόμενο μοντέλο

Με βάση τα ευρήματά μας και προηγούμενες μελέτες, προτείνουμε ένα μοντέλο «διασποράς της αρθρίτιδας» σε ασθενείς με χρόνια φλεγμονώδη αρθρίτιδα που μπορεί να λειτουργεί ανεξάρτητα από την επίκτητη ανοσία



Ευχαριστώ πολύ !



Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
& ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —