

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ



Σταμάτης-Νίκος Λιόσης
Καθηγητής Παθολογίας / Ρευματολογίας
Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Πατρών
&ΠΓΝΠ

ΕΠΕΜΥ, Ρέθυμνο, Οκτώβριος 2025

Σύγκριση Συμφερόντων :

- Καμμία

AI

What is Systemic Autoimmunity?

Systemic autoimmunity occurs when the body's sophisticated immune system mistakenly identifies its own healthy tissues and organs as foreign invaders. This leads to a widespread attack across multiple systems.



Misguided Attack

The immune system errs, targeting its own cells and organs instead of pathogens.



Chronic Inflammation

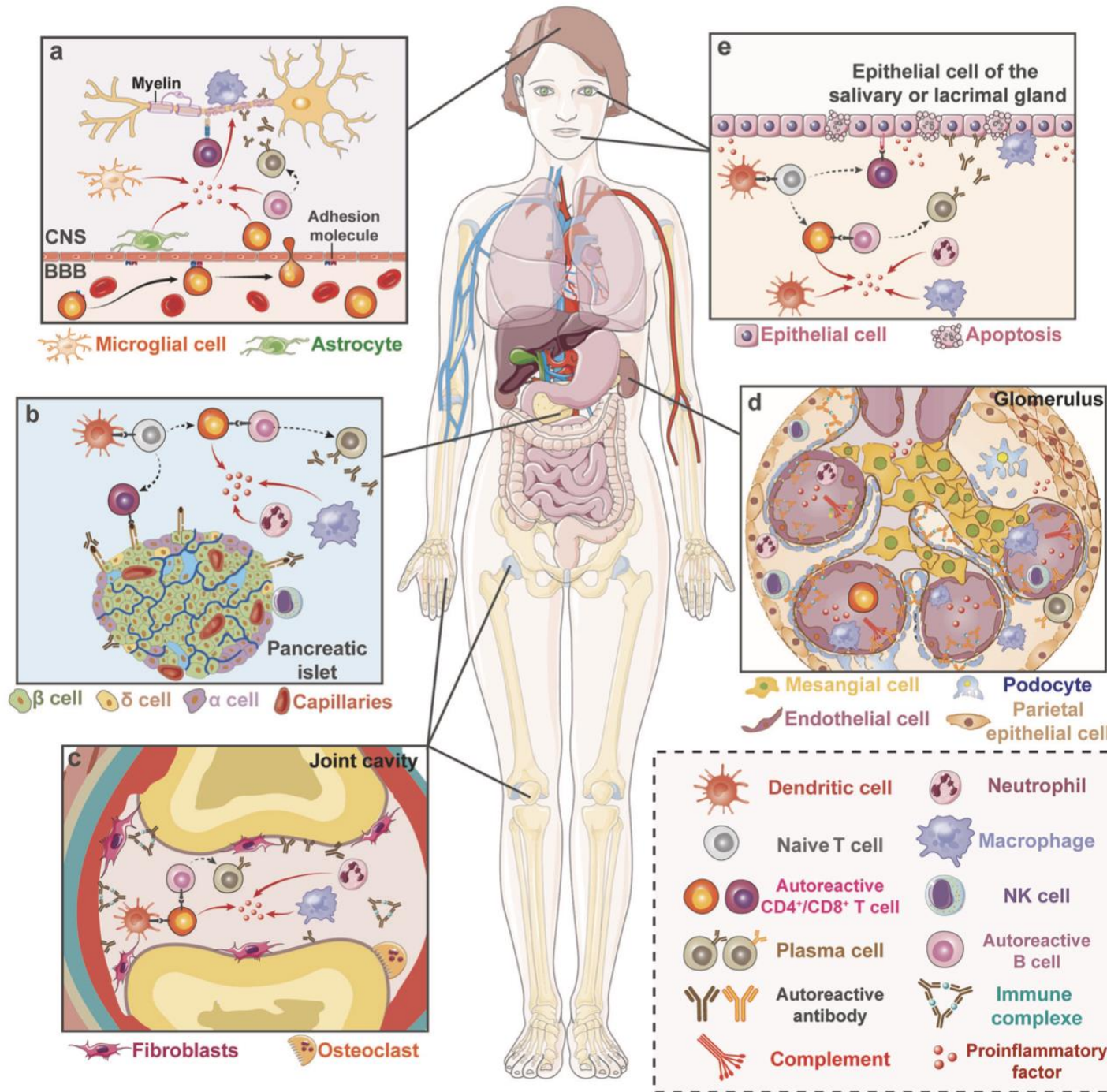
Characterized by persistent inflammation caused by autoantibodies and autoreactive immune cells.



Widespread Impact

Affects various tissues and organs, leading to diverse clinical manifestations.

Common examples include Rheumatoid Arthritis (RA), Systemic Lupus Erythematosus (SLE), and Systemic Sclerosis.

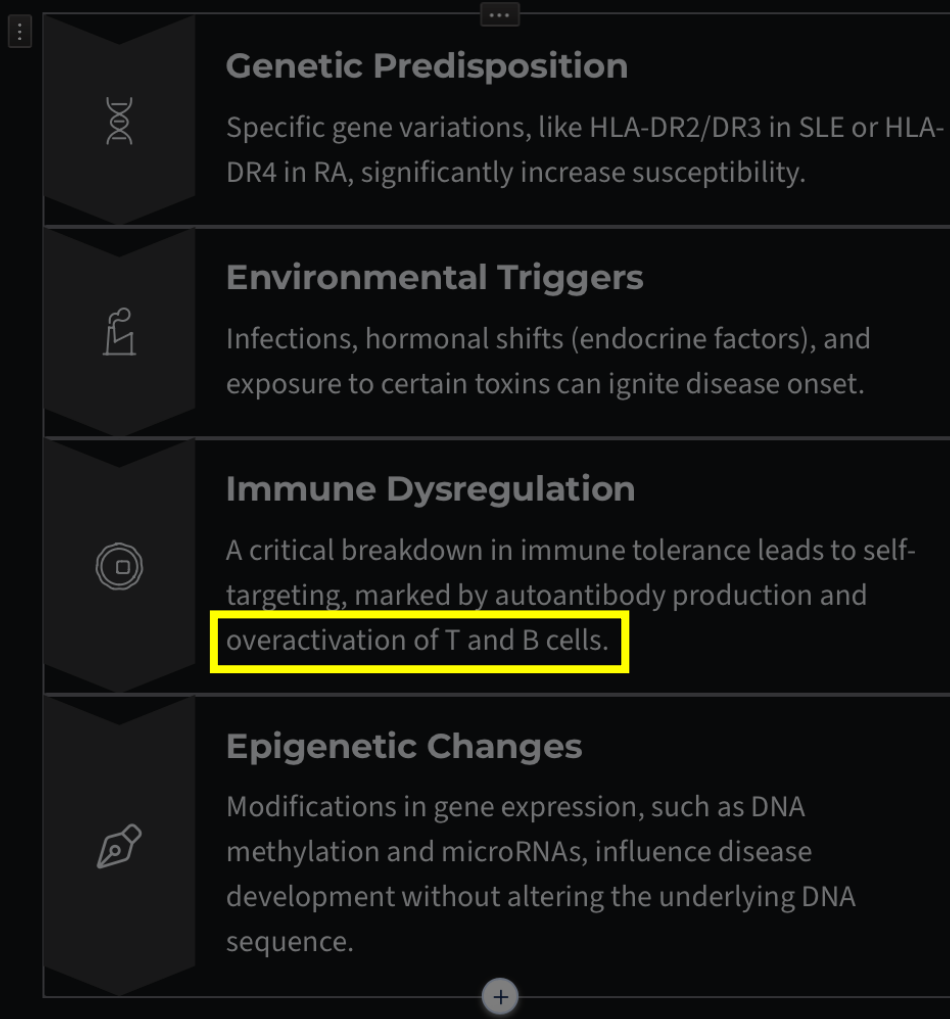


ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ

AI

Underlying Mechanisms: What Goes Wrong?

Systemic autoimmunity arises from a complex interplay of genetic susceptibility and environmental factors that trigger immune system dysregulation.



To outline της αποψινής παρουσίας.



**ΟΡΙΣΜΕΝΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΠΥΡΟΔΟΤΟΥΝ
«ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ»**

???

COVID

Table 1 Features of patients with SARS-CoV2 pneumonia, prevalence of autoimmune markers, and features of the patients stratified by presence/absence of ANA and lupus anticoagulant

From: High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for SARS-CoV2 pneumonia

Variable	
Age (years)	66.1 ± 12.5
Men (%)	80
C-reactive protein (mg/L)	174.2 ± 95.7
D-dimer (ng/ml)	2854 ± 7495.2
Ultra-sensitivity cardiac troponin (pg/ml)	48.6 ± 86.6
Prothrombin time (sec)	12.1 ± 1.6
Activated partial-thromboplastin time (sec)	30.3 ± 4.1
Oxygen saturation (%)	88.1 ± 6.7
Complement C3 (mg/dl)	148.4 ± 41.5
Complement C4 (mg/dl)	30.5 ± 15.0
ANA (%)	35.6

Ασθενείς που νοσηλεύονται
εξαιτίας βαριάς Πνευμονίας από
Πνευμονιόκοκκο

60% εμφανίζουν ANA (+) στον ορό
τους

ΕΠΟΜΕΝΩΣ : Ορισμένα
(αρκετά) άτομα που **ΔΕΝ**
έχουν συστηματική
αυτοανοσία εκφράζουν
AutoAb...

Πού τα βρήκαν?

ΚΑΝΟΝΑΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

Για να φτιάξουμε αντισώματα έναντι του αντιγόνου « α », θα πρέπει να διαθέτουμε (ΟΠΩΣΔΗΠΟΤΕ) Β λεμφοκύτταρα που να ΜΠΟΡΟΥΝ να παράγουν αντισώματα έναντι του « α » (anti- α).

ΕΠΟΜΕΝΩΣ

Για να φτιάξουμε ANA θα πρέπει να διαθέτουμε Β λεμφοκύτταρα που να μπορούν να παράγουν ANA

ΑΛΛΑ

Τα ANA είναι Ab έναντι αυτο-αντιγόνων (συστατικών του πυρήνα)

ΔΗΛΑΔΗ

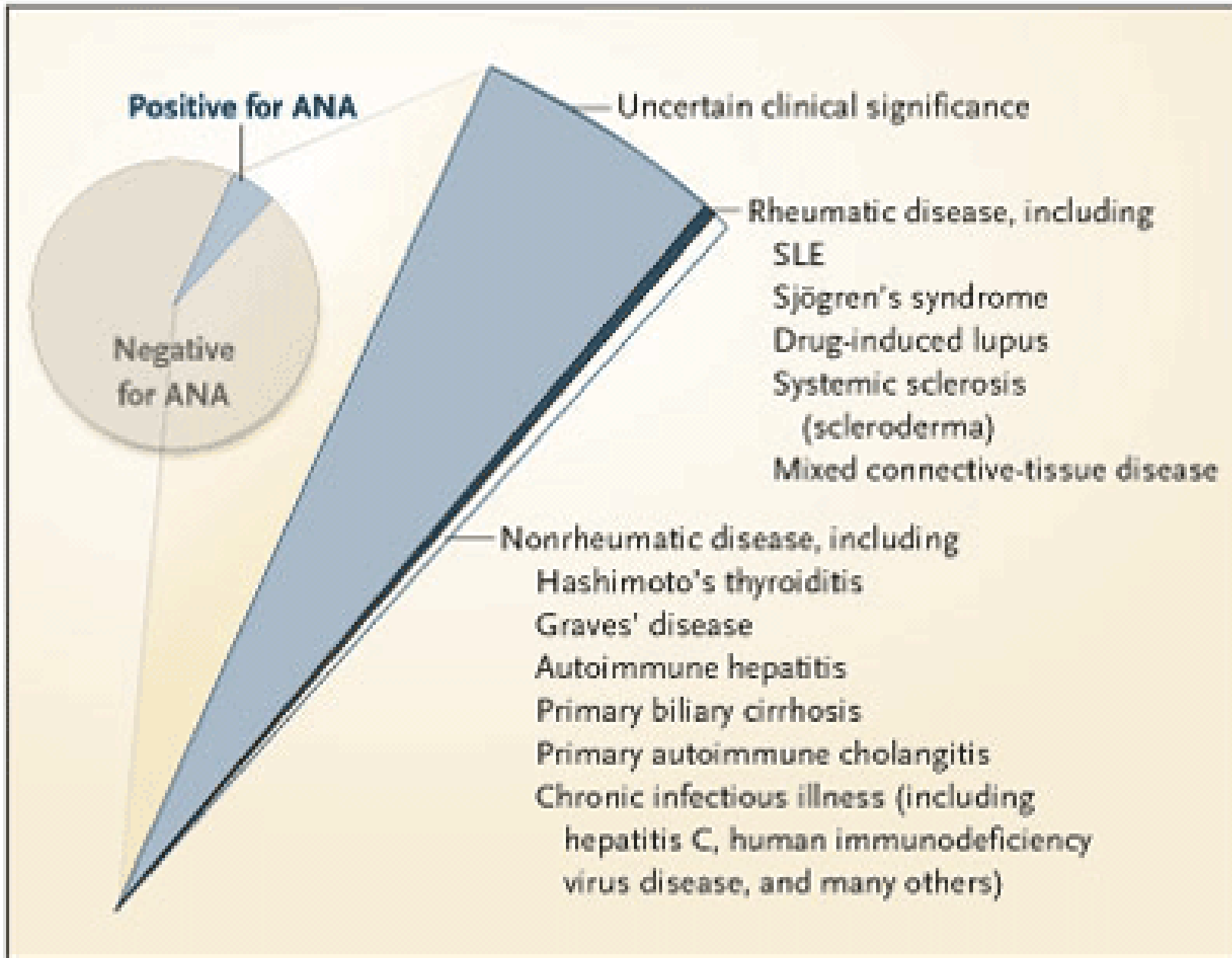
Διαθέτουμε?

Ναι. Διαθέτουμε.

5% – 20% των **ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ**, ώριμων,
κυκλοφορούντων Β λεμφοκυττάρων μπορούν να
παράγουν και να εκκρίνουν ANA.

Yurasov S et al. J Exp Med 2005; 201:703.

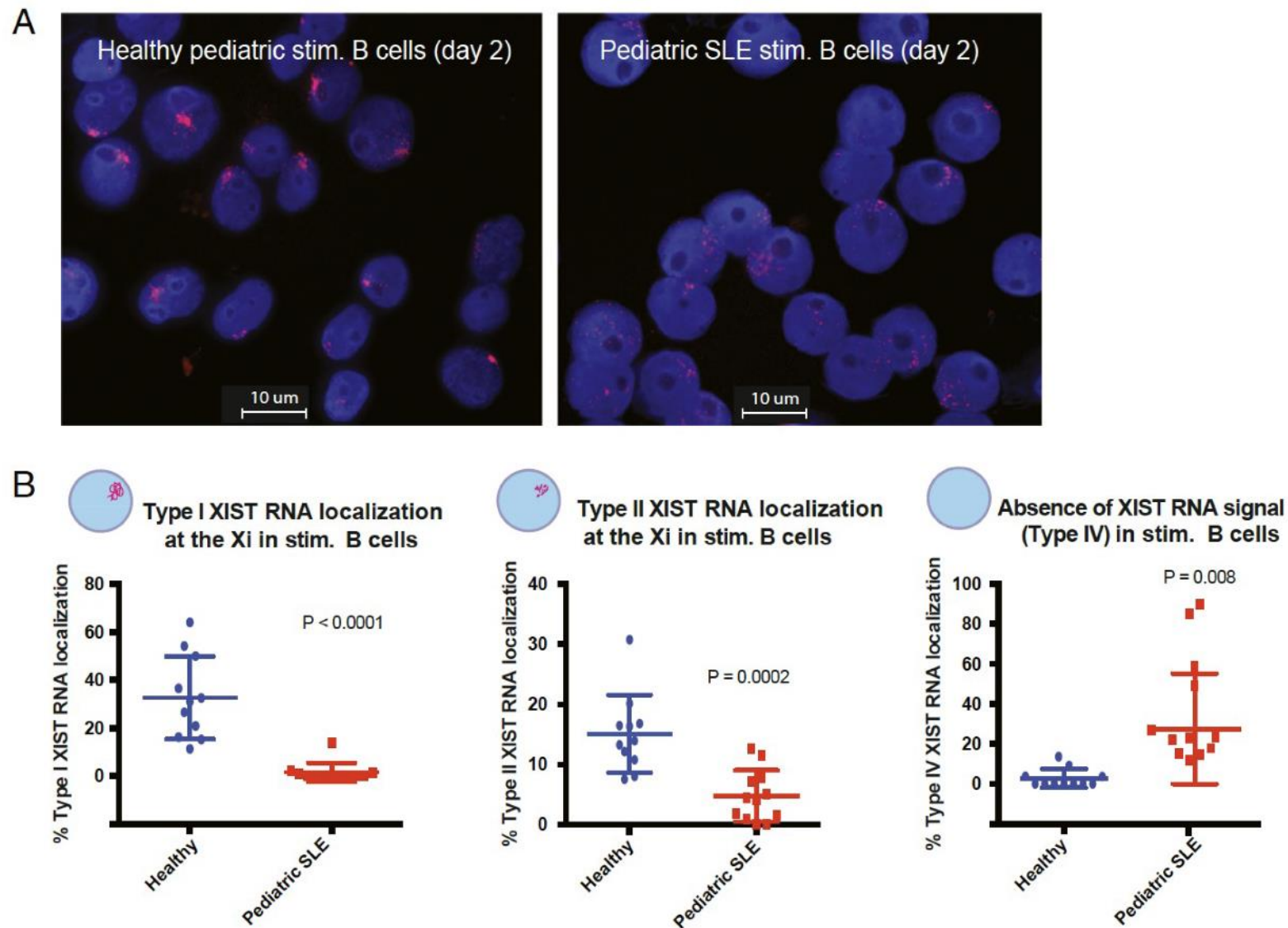
ANA (+)



Μήπως φταίνει οι
ορμόνες?
(οιστρογόνα)

ΟΧΙ

Deranged X inactivation in lupus B cell subsets



Article

Xist ribonucleoproteins promote female sex-biased autoimmunity

Diana R. Dou,¹ Yanding Zhao,¹ Julia A. Belk,¹ Yang Zhao,¹ Kerriann M. Casey,² Derek C. Chen,¹ Rui Li,¹ Bingfei Yu,¹ Suhas Srinivasan,¹ Brian T. Abe,¹ Katerina Kraft,¹ Ceke Hellström,³ Ronald Sjöberg,³ Sarah Chang,⁴ Allan Feng,⁴ Daniel W. Goldman,⁵ Ami A. Shah,⁵ Michelle Petri,⁵ Lorinda S. Chung,⁴ David F. Fiorentino,⁶ Emma K. Lundberg,^{7,8} Anton Wutz,⁹ Paul J. Utz,^{4,10} and Howard Y. Chang^{1,11,12,*}

¹Center for Personal Dynamic Regulomes, Program in Epithelial Biology, Department of Dermatology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

²Department of Comparative Medicine, Stanford University, Stanford, CA, USA

³Autoimmunity and Serology Profiling, Division of Affinity Proteomics, Department of Protein Science, KTH Royal Institute of Technology, SciLifeLab, Stockholm, Sweden

⁴Department of Medicine, Division of Immunology and Rheumatology, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

⁵Department of Medicine, Division of Rheumatology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

⁶Department of Dermatology, Stanford University School of Medicine, Redwood City, CA, USA

⁷School of Engineering Sciences in Chemistry, Biotechnology and Health, KTH Royal Institute of Technology, SciLifeLab, Stockholm, Sweden

⁸Departments of Bioengineering and Pathology, Stanford University, Stanford, CA, USA

⁹Department of Biology, Institute of Molecular Health Sciences, Swiss Federal Institute of Technology, ETH Hönggerberg, Zurich, Switzerland

¹⁰Institute for Immunity, Transplantation and Infection, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

¹¹Howard Hughes Medical Institute, Stanford University, Stanford, CA 94305, USA

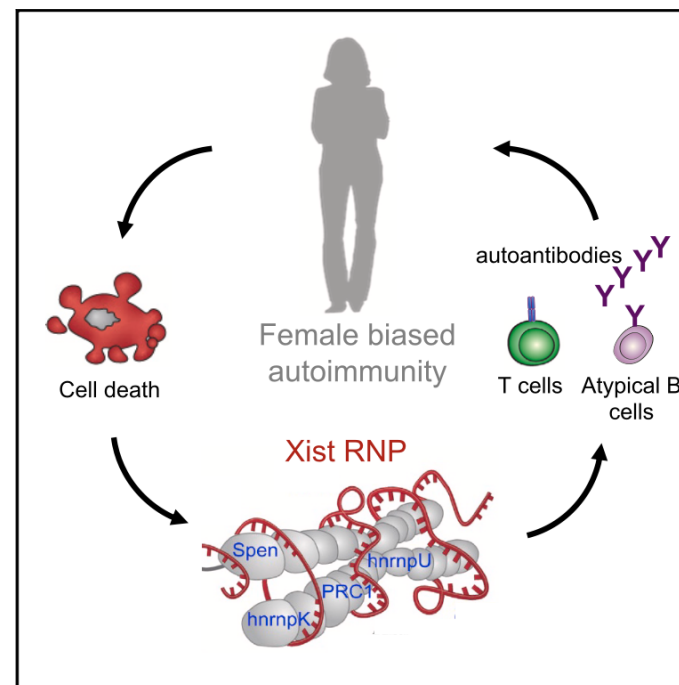
¹²Lead contact

*Correspondence: howchang@stanford.edu

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.12.037>

Xist ribonucleoproteins promote female sex-biased autoimmunity

Graphical abstract



Authors

Diana R. Dou, Yanding Zhao, Julia A. Belk, ..., Anton Wutz, Paul J. Utz, Howard Y. Chang

Correspondence

howchang@stanford.edu

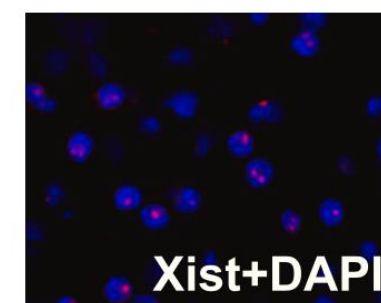
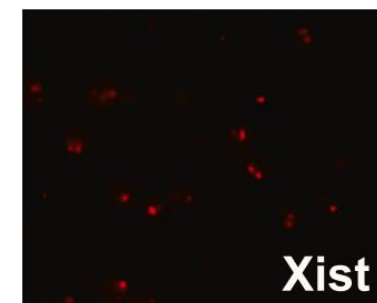
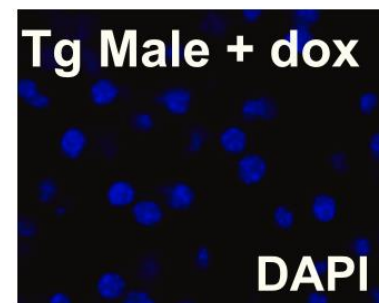
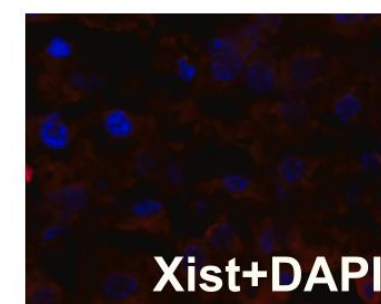
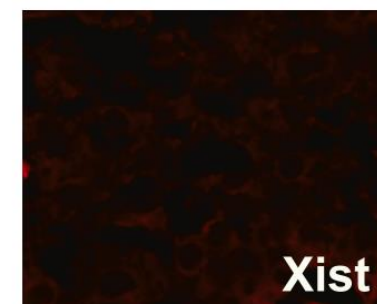
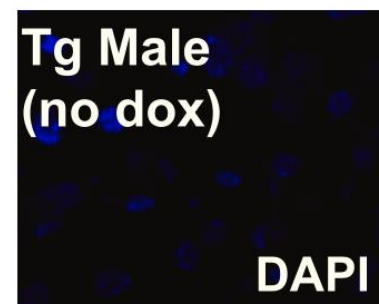
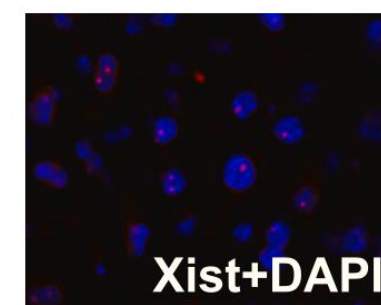
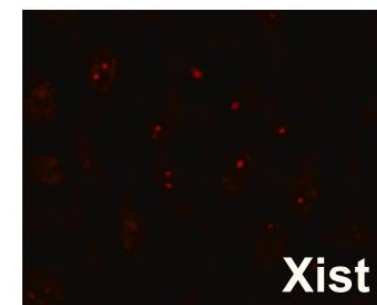
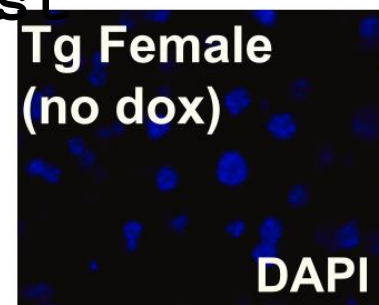
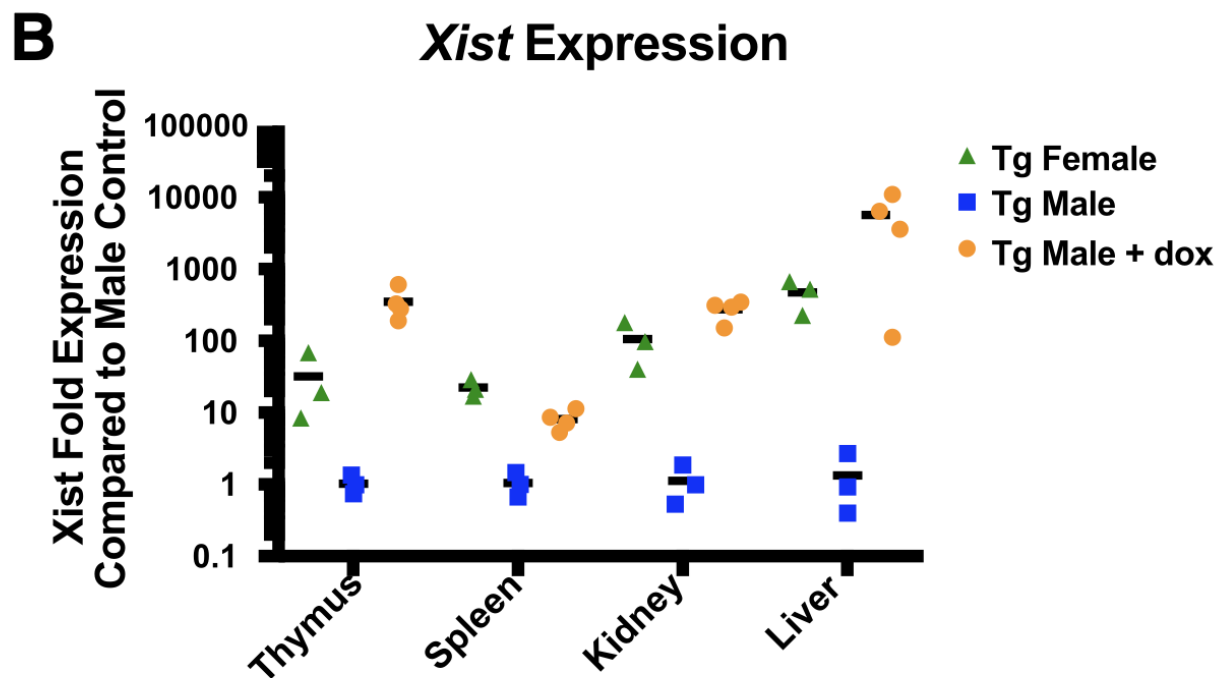
In brief

The Xist RNA protein complex, present only in females, is immunogenic and may underlie female-biased autoimmunity.

Xist: What is this???

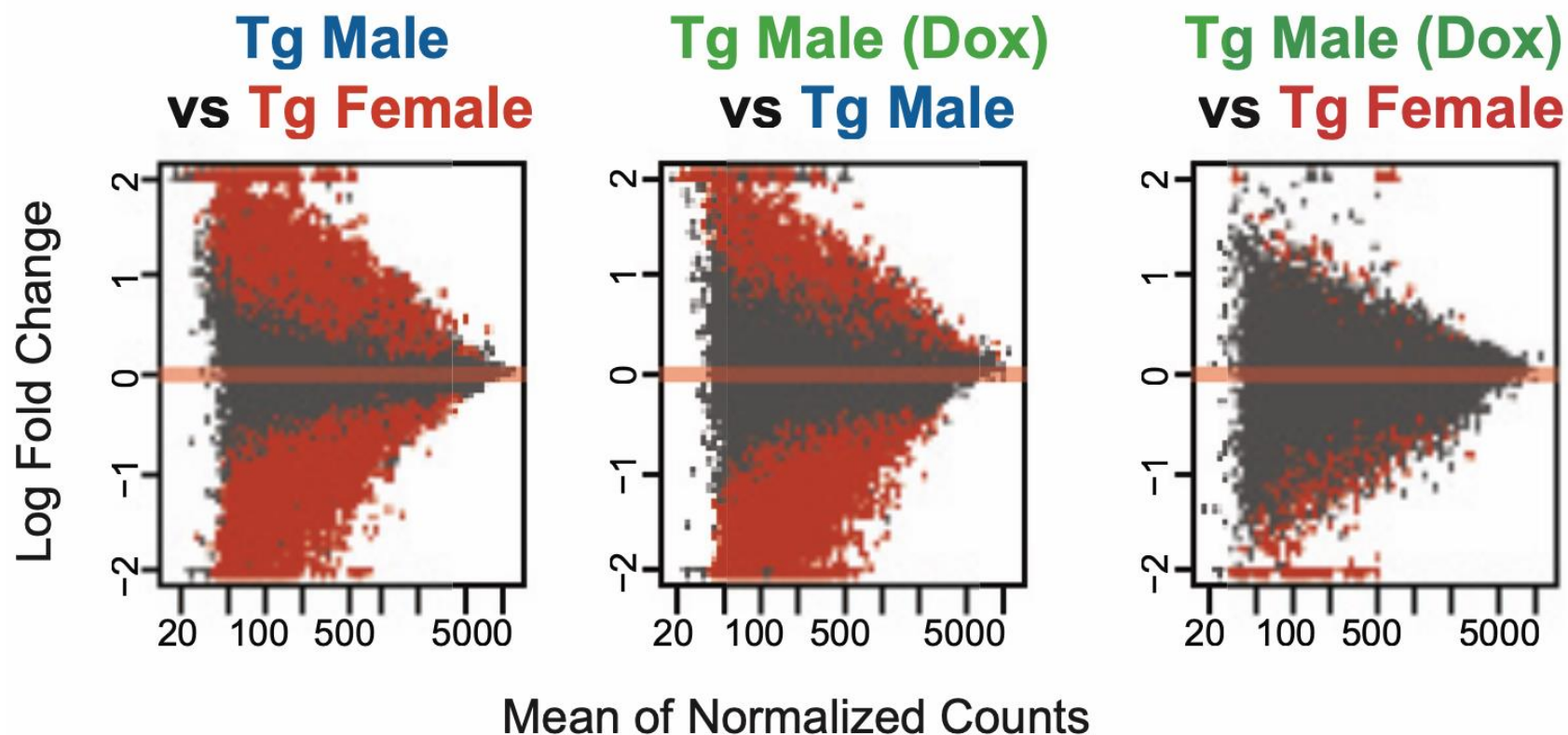
- lncRNA. **ΔΕΝ** κωδικοποιεί ΚΑΜΜΙΑ πρωτεΐνη.
- Εκφράζεται **ΜΟΝΟ** από θήλεα
- Άρρενα: **ΔΕΝ** έχουν καθόλου Xist
- Κωδικοποιείται στο φυλοσύνδετο χρωμόσωμα
- Το X χρωμόσωμα που το εκφράζει, **ΑΔΡΑΝΟΠΟΙΕΙΤΑΙ**.
- Το Xist σκεπάζει / καλύπτει / τυλίγει ΟΛΟΚΛΗΡΟ το X χρωμόσωμα που το εκφράζει.
- Οποιο χρωμόσωμα εκφράζει Xist

ιτυχής διαγονιδιακή έκφραση του *Xist*
σε αρσενικά πειραματόζωα



Αρσενικά Xist-διαγονιδιακά ΜΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ποντίκια,
μεταγράφουν το DNA τους όπως τα θηλυκά!!

Pristane-treated tgXist-C57/BL6J Differential ATAC-seq peaks



Scoring of SLE pathology in organs

Mouse Group	Sex	Genotype	Treatment	#	Kidney	Liver	Spleen	Adipose	Lung	Lymph Nodes	Total
Positive Control	F	WT	Pristane+H ₂ O	13	2.46 ± 1.13	3.15 ± 0.69	4.23 ± 1.24	1 ± 0	3.77 ± 1.09	0.92 ± 0.28	15.54 ± 2.37
Negative Control	M	WT	PBS+H ₂ O	10	0	0	0.80 ± 0.79	0	0	0	0.80 ± 0.79
tgXist (Dox) Control	M	TgXist	PBS+Dox	9	0	0	0.89 ± 0.60	0	0	0.11 ± 0.33	1.00 ± 0.87
Male Treatment Control	M	WT	Pristane+Dox	9	0.44 ± 0.73	0.67 ± 0.87	2.56 ± 1.01	0.78 ± 0.44	1.11 ± 1.05	0.67 ± 0.50	6.22 ± 2.44
tgXist Male Treatment	M	TgXist	Pristane+Dox	8	1.38 ± 1.19	1.75 ± 1.67	3.00 ± 1.51	0.63 ± 0.52	2.13 ± 1.96	0.50 ± 0.33	9.38 ± 6.44

Damage scale:
 0 = Within Normal Limits
 3 = Moderate
 5 = Severe

Positive Control

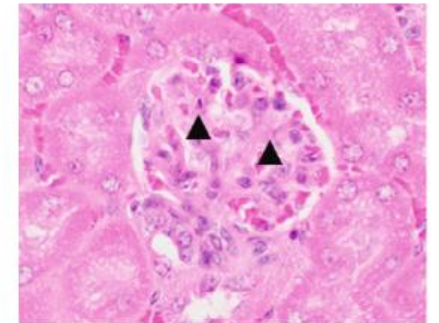
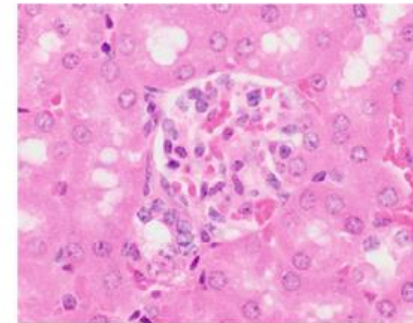
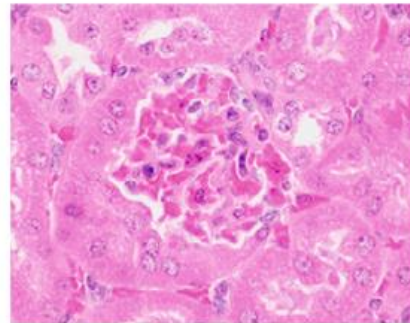
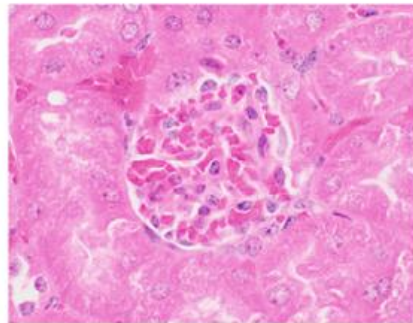
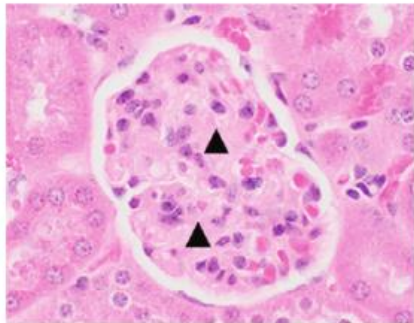
Negative Control

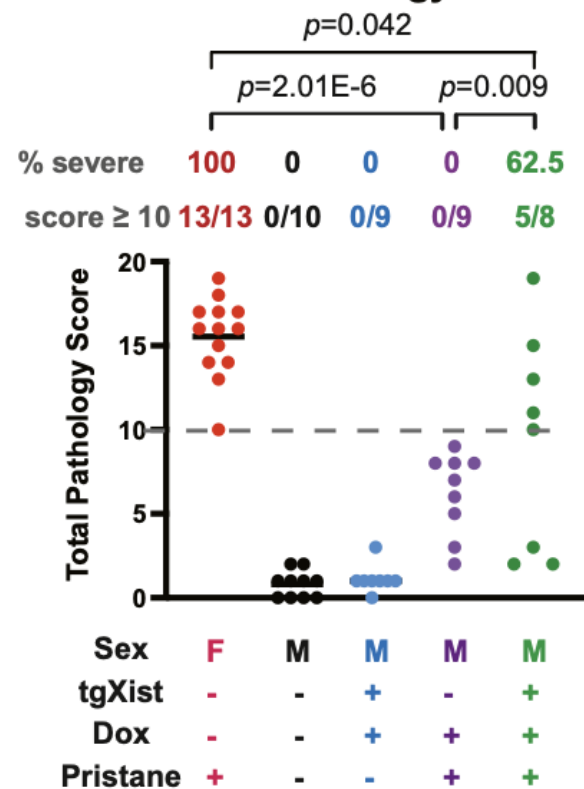
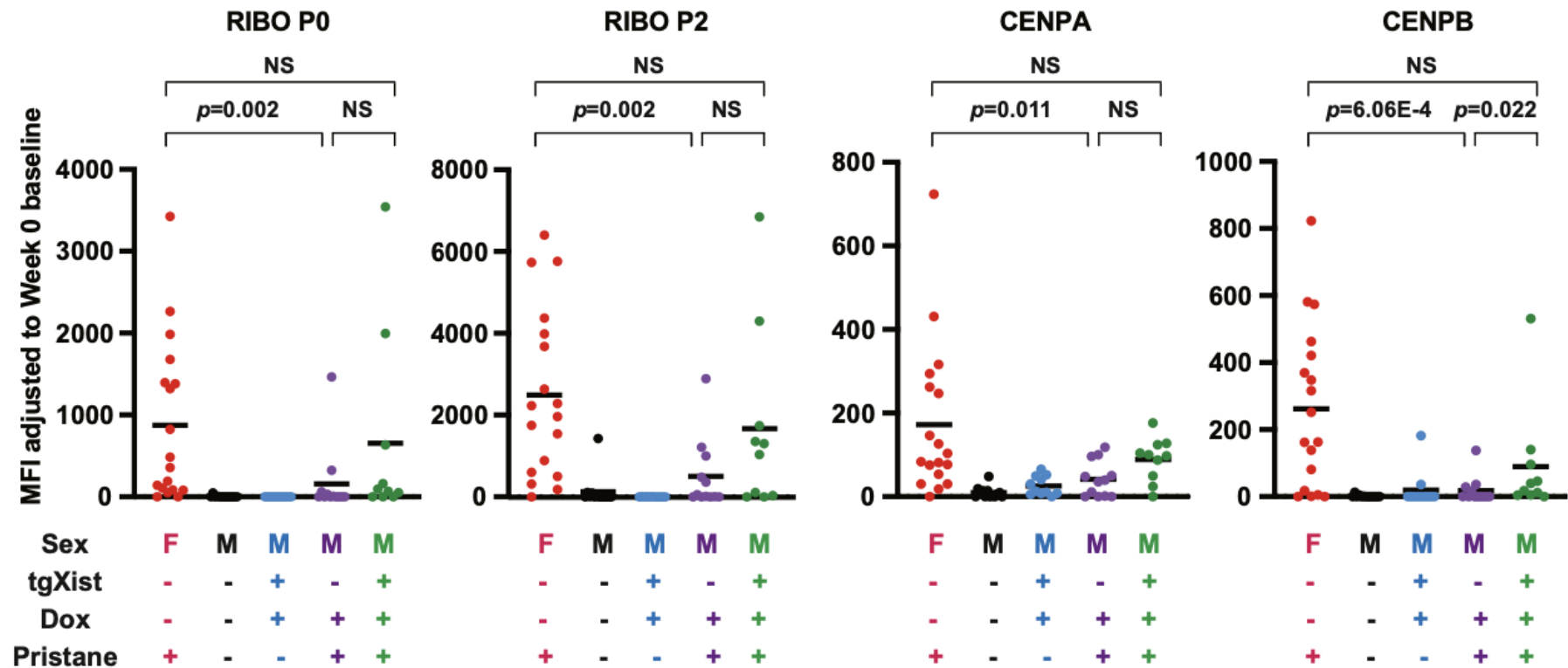
tgXist Control

Male Treatment Control

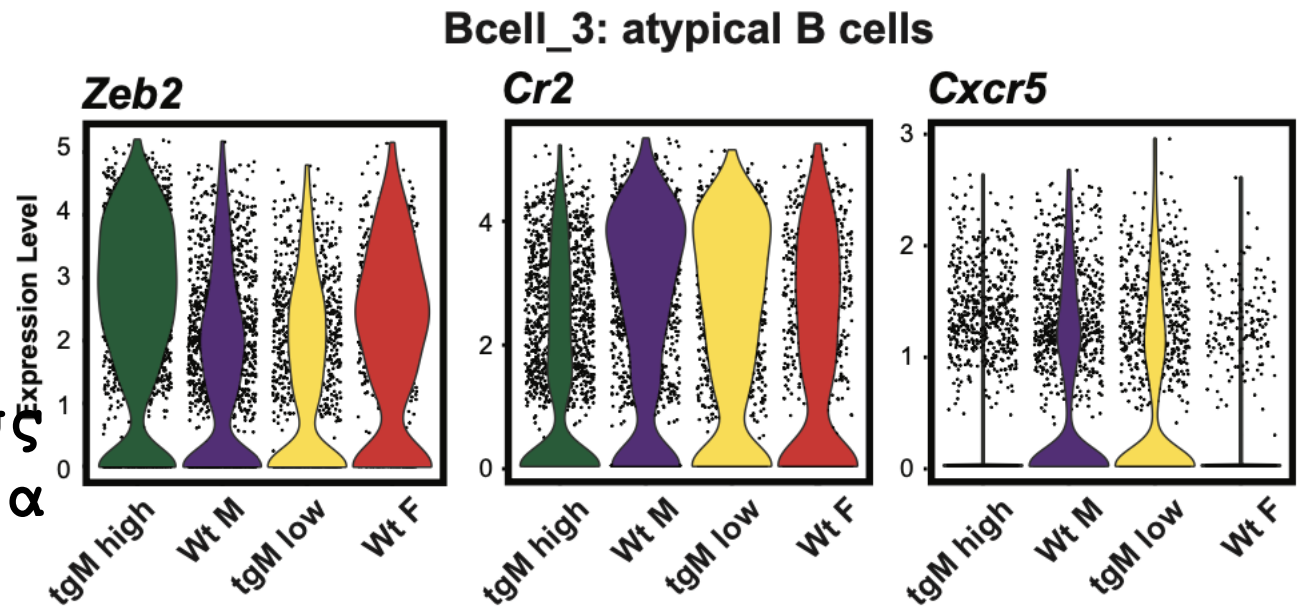
tgXist Male Treatment

(i) Glomerulus

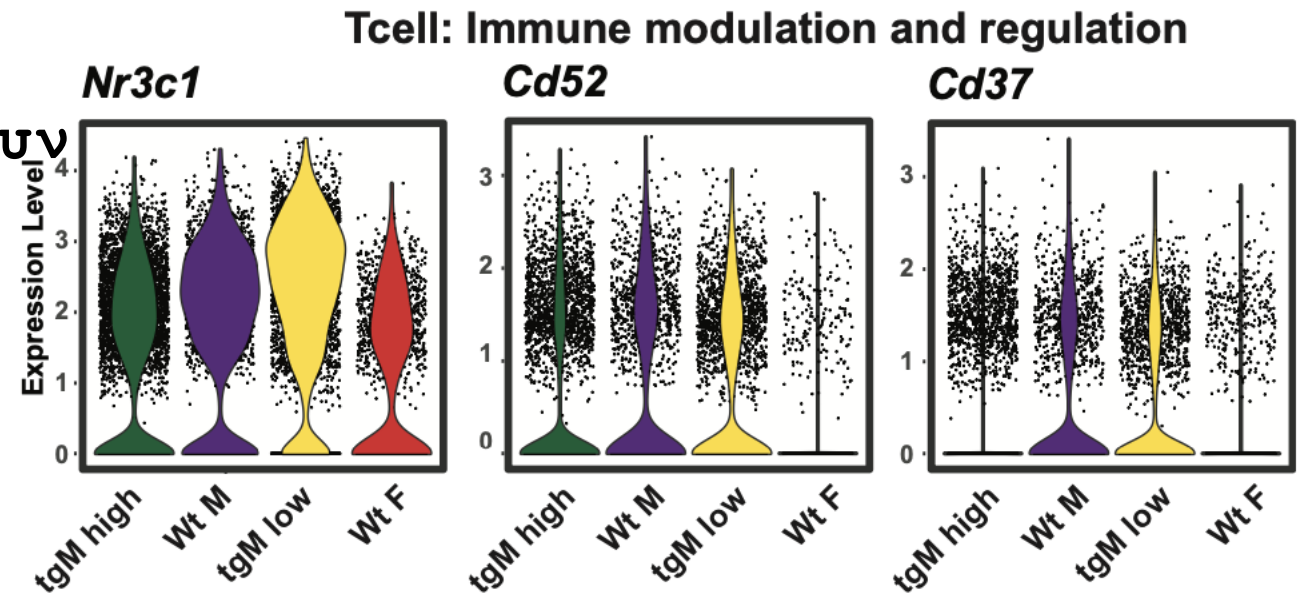


E**Total Pathology Score****F****Serum Autoantibodies 16 weeks post-treatment**

Μεταβολές στους υποπληθυσμούς
των B και T λεμφοκυττάρων στα
Xist-tg ποντίκια.



διαγονιδιακά αρσενικά μοιάζουν
με τα wt θηλυκά (!!!)



AutoAb έναντι επιτόπων / αντιγόνων του Xist

Autoantigen Array

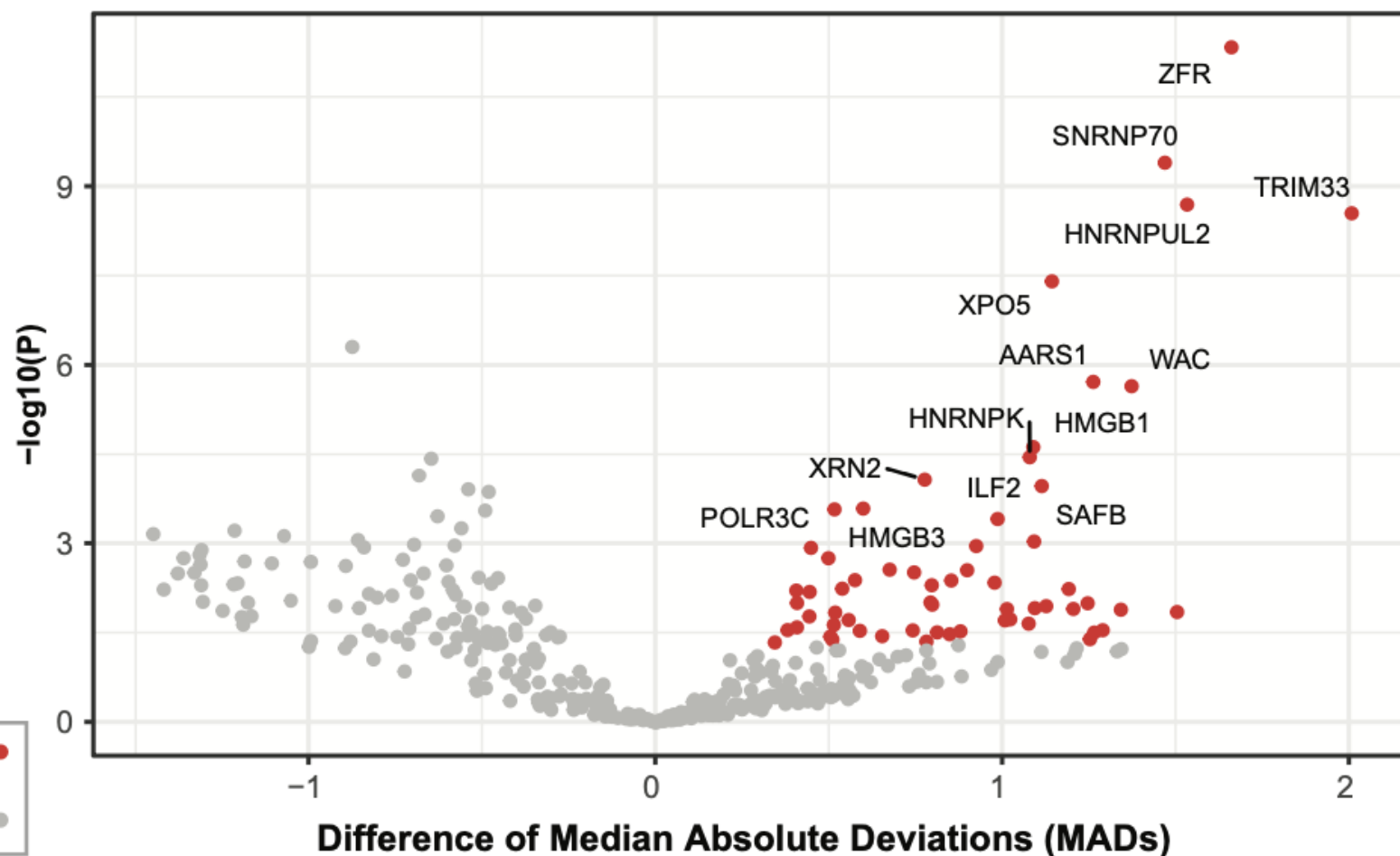
	Antigens	Antigen Fragments
Xist	128	278
Disease	52	104
Controls	6	NA

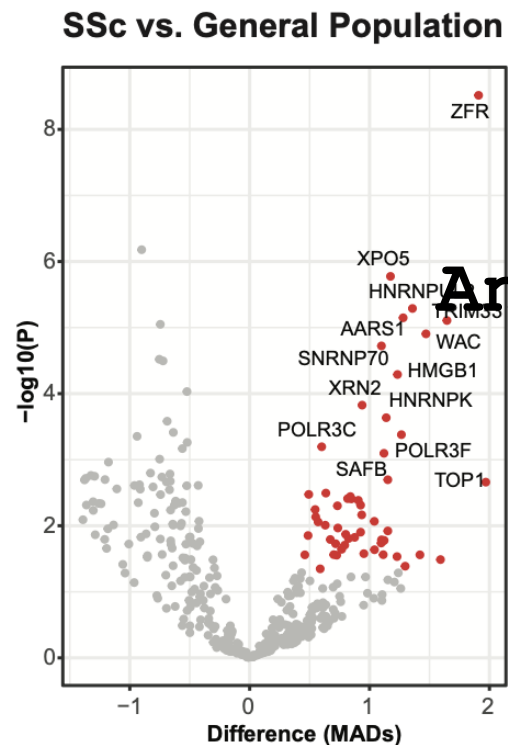
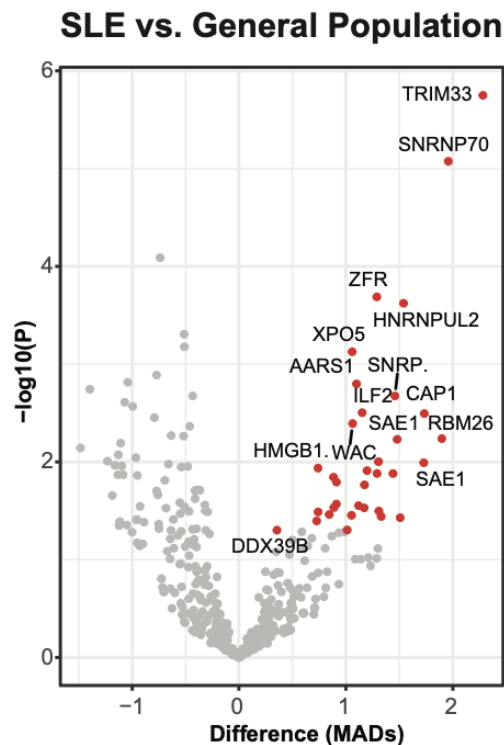
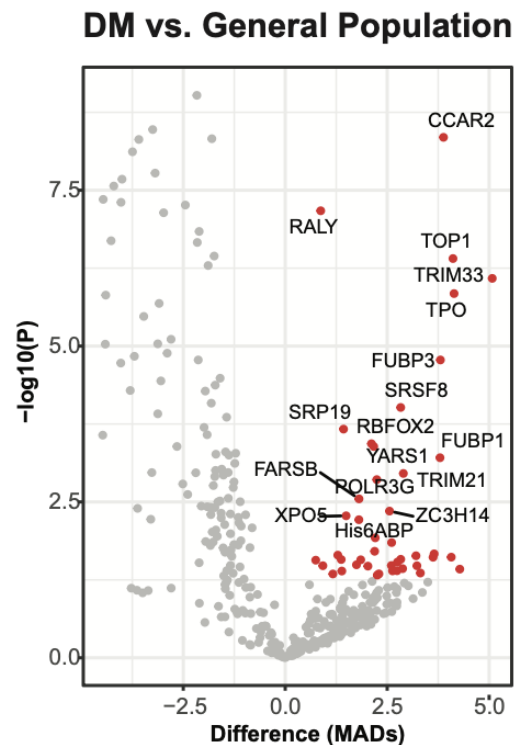
Human Serum Samples

	Female	Male	Total
Gen Pop	8	8	16
DM	3	1	4
SLE	37	3	40
SSc	53	11	64

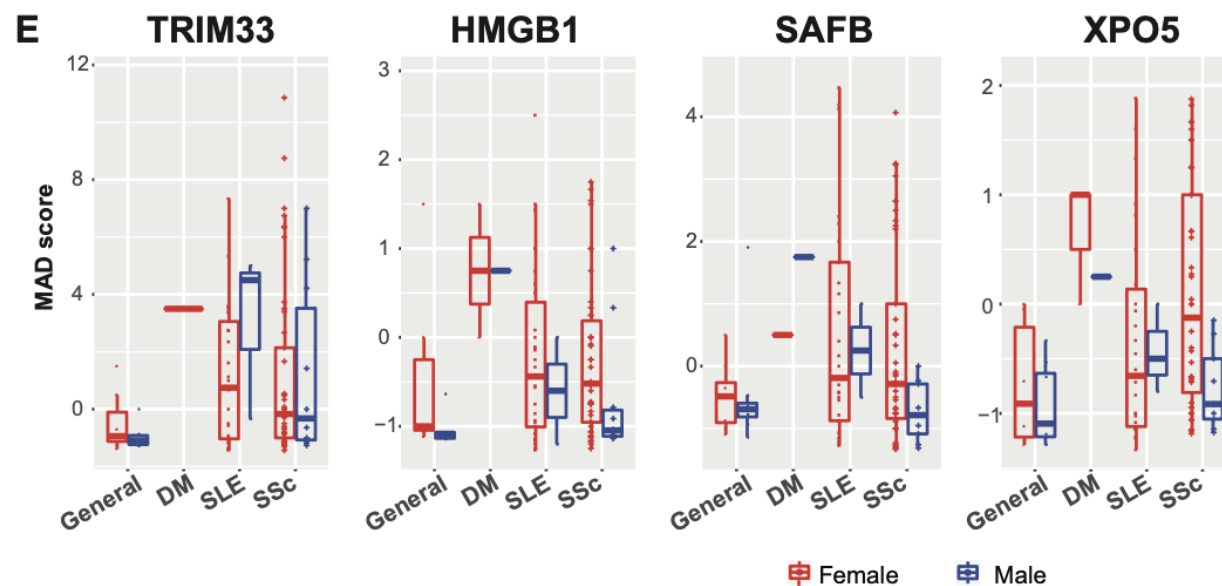
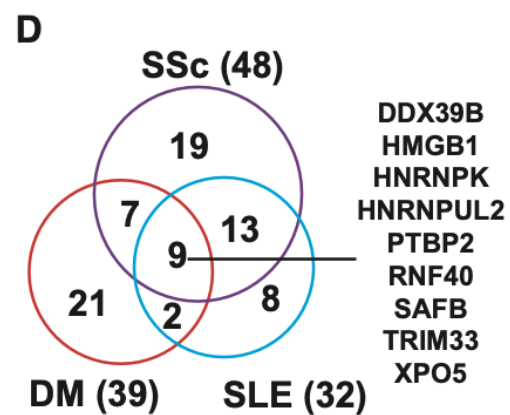
Significant ●
Not Significant ●

B Autoimmune Patients vs. General Population





Anti-Xist AutoAb σε ορο ασθενών με αυτοάνοσα συστηματικά νοσήματα



ΤΟ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ Χ

«Βρίθει» γονιδίων

που σχετίζονται με την ανοσολογική απόκριση

και την ανοσορρύθμιση!

***TLR7* gain-of-function genetic variation causes human lupus**

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04642-z>

Received: 20 January 2021

Accepted: 10 March 2022

Published online: 27 April 2022

Open access



Check for updates

Grant J. Brown¹, Pablo F. Cañete^{1,28}, Hao Wang^{1,28}, Arti Medhavy¹, Josiah Bones², Jonathan A. Roco¹, Yuke He³, Yuting Qin³, Jean Cappello¹, Julia I. Ellyard¹, Katharine Bassett¹, Qian Shen¹, Gaetan Burgio¹, Yaoyuan Zhang¹, Cynthia Turnbull¹, Xiangpeng Meng¹, Phil Wu¹, Eun Cho¹, Lisa A. Miosge¹, T. Daniel Andrews¹, Matt A. Field^{1,4}, Denis Tvorogov⁵, Angel F. Lopez⁵, Jeffrey J. Babon⁶, Cristina Aparicio López⁷, África González-Murillo^{8,9}, Daniel Clemente Garulo¹⁰, Virginia Pascual¹¹, Tess Levy^{12,13}, Eric J. Mallack¹⁴, Daniel G. Calame^{15,16,17}, Timothy Lotze^{15,16}, James R. Lupski^{16,17,18,19}, Huihua Ding^{3,20}, Tomalika R. Ullah^{21,22}, Giles D. Walters²³, Mark E. Koina²⁴, Matthew C. Cook¹, Nan Shen^{3,20,25}, Carmen de Lucas Collantes^{7,26}, Ben Corry², Michael P. Gantier^{20,21}, Vicki Athanasopoulos^{1,29} & Carola G. Vinuesa^{1,5,27,29}✉

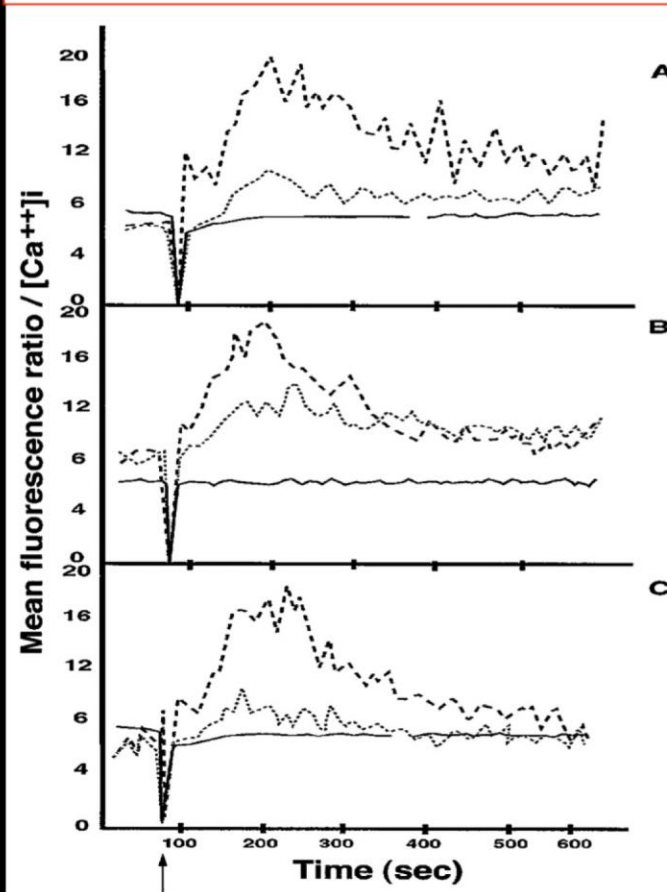
BCR-initiated
signalling is
abnormally
increased in SLE

Lupus B cells are
hyperreactive

B Cells from Patients with Systemic Lupus Erythematosus Display Abnormal Antigen Receptor-mediated Early Signal Transduction Events

Stamatis-Nick C. Liossis,* Birgit Kovacs,* Greg Dennis,† Gary M. Kammer,§ and George C. Tsokos**

*Department of Clinical Physiology, Walter Reed Army Institute of Research, Washington, DC 20307-5100; †Departments of Clinical Investigation and Medicine, Walter Reed Army Medical Center, Washington, DC 20307-5001; and §Department of Medicine, Bowman Gray School of Medicine, Wake Forest University, Winston-Salem, North Carolina 27157-1058

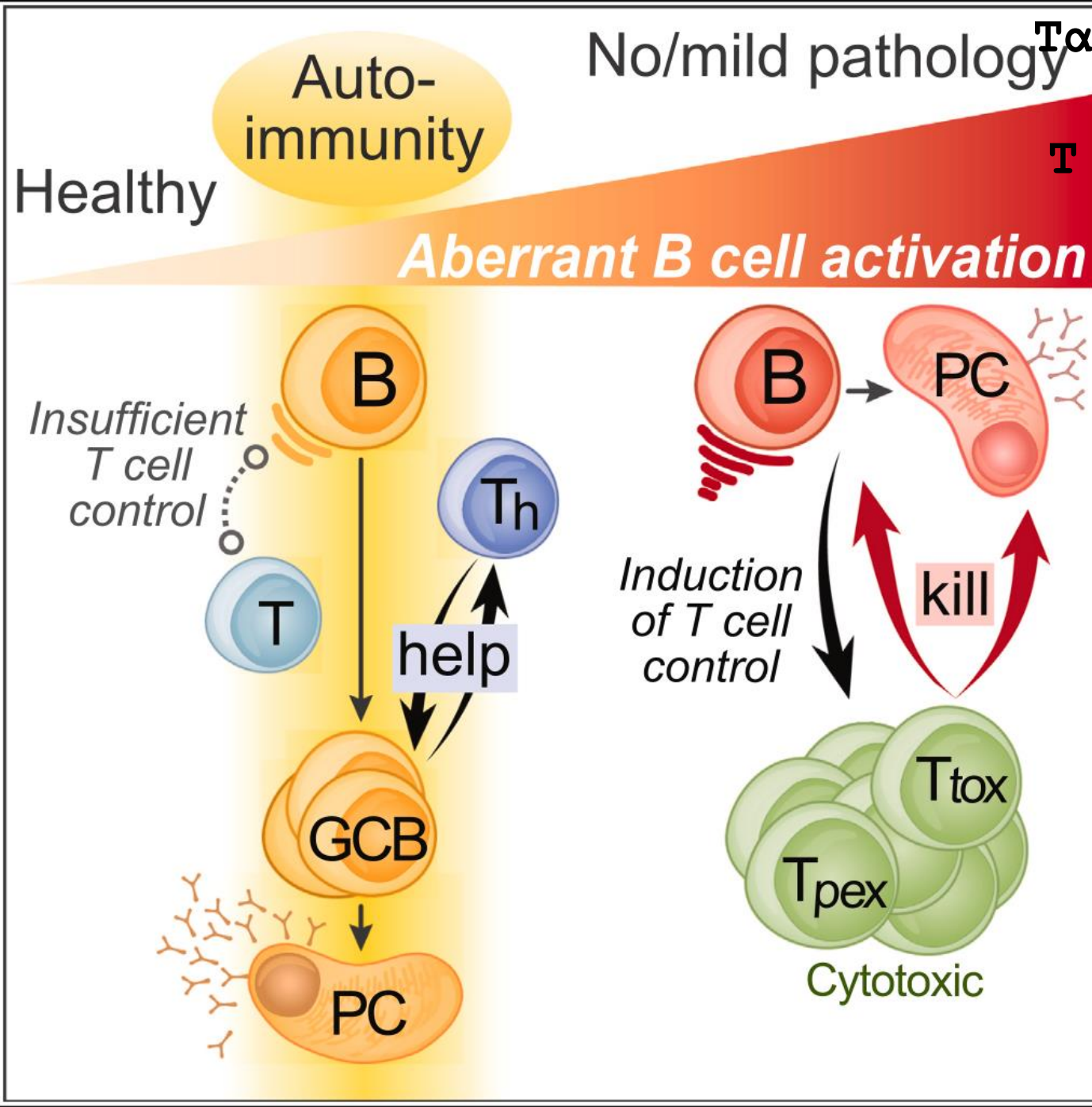


J. Clin. Invest.

© The American Society for Clinical Investigation, Inc.

0021-9738/96/12/2549/09 \$2.00

Volume 98, Number 11, December 1996, 2549-2557



Τα ίδια τα hyperreactive B cells
καθοδηγούν τα
T cells ώστε να τα δολοφονήσουν!

1. Τα T λεμφοκύτταρα «**ρυθμίζουν**» την B mediated συστηματική αυτοανοσία
2. Όλα τα παραπάνω εκδηλώνονται στα **Ε**

Χρειαζόμασ
τε
περισσότερ
α Tregs ?

Μάλλον...

Φαίνεται ότι υπάρχει έλλειμμα
(είτε στον αριθμό τους, είτε
στη λειτουργικότητά τους, είτε
και στα 2).

Μπορούμε να φτιάξουμε /
αποκτήσουμε περισσότερα?



Smith-specific regulatory T cells halt the progression of lupus nephritis

Received: 12 March 2023

Accepted: 12 January 2024

Published online: 06 February 2024



Check for updates

Peter J. Eggenhuizen ^{1,8}, Rachel M. Y. Cheong ^{1,8}, Cecilia Lo¹, Janet Chang¹, Boaz H. Ng¹, Yi Tian Ting¹, Julie A. Monk¹, Khai L. Loh ¹, Ashraf Broury ¹, Elean S. V. Tay¹, Chanjuan Shen², Yong Zhong^{1,3}, Steven Lim ⁴, Jia Xi Chung¹, Rangi Kandane-Rathnayake¹, Rachel Koelmeyer¹, Alberta Hoi^{1,5}, Ashutosh Chaudhry⁶, Paolo Manzanillo⁷, Sarah L. Snelgrove ¹, Eric F. Morand ^{1,5} & Joshua D. Ooi ¹



Regulatory T cells expressing CD19-targeted chimeric antigen receptor restore homeostasis in Systemic Lupus Erythematosus

Received: 14 September 2022

Accepted: 26 February 2024

M. Doglio ¹✉, A. Ugolini¹, C. Bercher-Brayer¹, B. Camisa¹, C. Toma¹, R. Norata², S. Del Rosso³, R. Greco ⁴, F. Ciceri ⁴, F. Sanvito ^{2,5}, M. Casucci ⁶, A. A. Manfredi ⁷ & C. Bonini ¹✉

IL-2 signalling sustains pathogenic age-associated B cell homeostasis in lupus

Xiaxia Han¹, Yang Jiang¹, Shuangshuang Gu¹, Yiwei Shen¹, Huihua Ding¹, Sheng Chen¹, Qiong Fu¹, John B. Harley^{3,4}, Dai Dai^{1,2,*}, Nan Shen^{1,2,3,4,*}

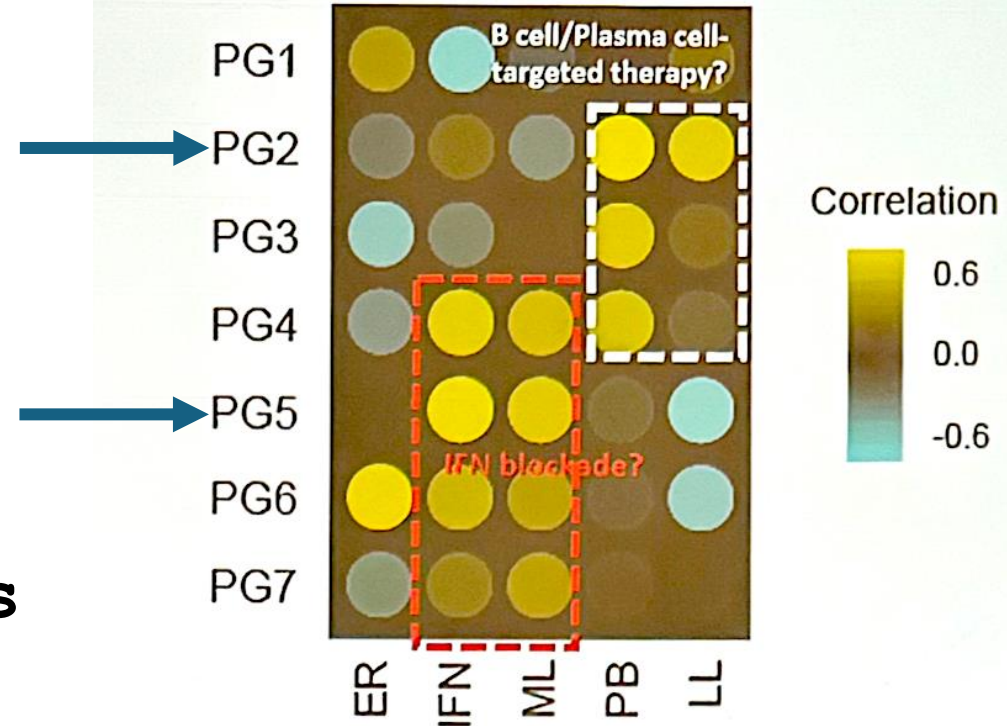
SLE ως Πρότυπο Συστηματικής Αυτοανοσίας

Ετερογενές Νόσημα

Διαφορετικοί ασθενείς
Διαφορετικά transcriptomes

«Μια θεραπεία για όλους»?

Patients stratify into 7 groups according to
transcriptional modules that
best correlate with Disease Activity



ER: Erythropoiesis
IFN: Interferon response
ML: Myeloid lineage
PB: Plasmablasts
LL: Lymphoid lineage

LUPUS CARs

- Όλα τα πρωτόκολλα περιλαμβάνουν ΚΑΙ χορήγηση “ablative” δόσης Fludara + Endoxan. Ποιο effect βλέπουμε?? Των CARs ή της ανοσοκαταστολής?
- Οι μελέτες υποστηρίζουν ότι η διαφορά με το B cell depletion είναι η πληρέστερη εξάλειψη των B cells. Αυτό **ΔΕΝ** έχει τεκμηριωθεί.
- “Deep immune system reset”. What is this????

LUPUS CARs

- Γιατί να δώσουμε CARs και όχι mAbs??
- Bispecific mAbs: anti-CD19 & anti-CD3. Πάνω στα B λεμφοκύτταρα προσκολλάται ένα ενεργοποιημένο T λεμφοκύτταρο και το σκοτώνει!!
"Bi-specific T cell engagers (BiTE)"
- **Blinatumomab**: Νέο (2025) SOC στην ΟΛΛ των παιδιών!
- Για τον ΣΕΛ ήδη έχουν σχεδιαστεί bispecifics για **autoreactive** B cells!

Bispecific T cell engager therapy for refractory rheumatoid arthritis

Received: 13 December 2023

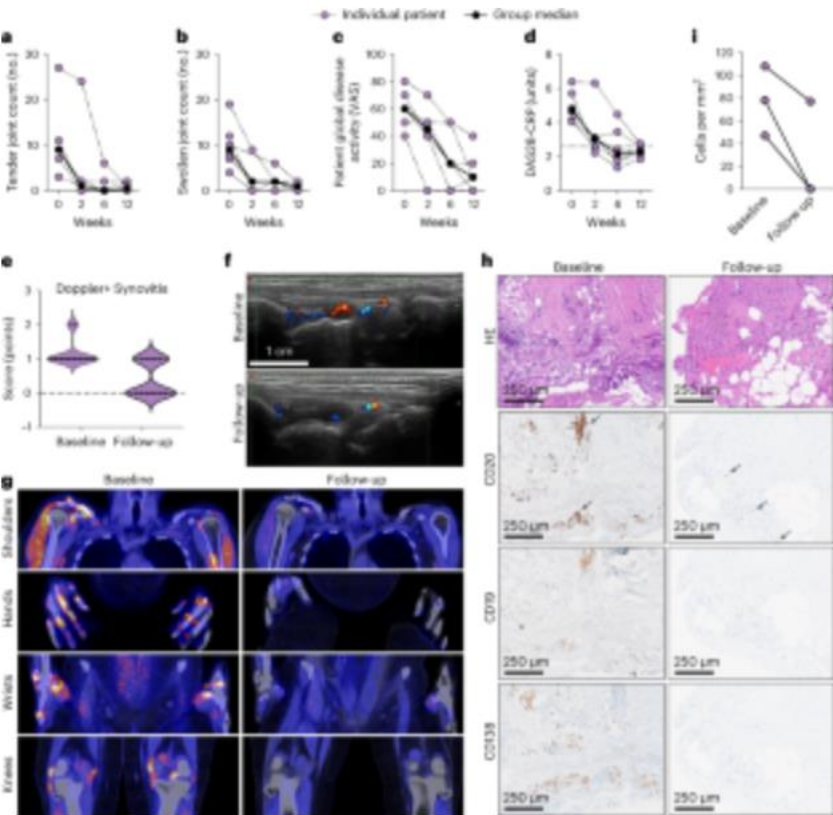
Accepted: 1 April 2024

Published online: 26 April 2024

 Check for updates

Laura Bucci^{1,2,7}, Melanie Hagen^{1,2,7}, Tobias Rothe^{1,2}, Maria Gabriella Raimondo^{1,2}, Filippo Fagni^{1,2}, Carlo Tur^{1,3}, Andreas Wirsching^{1,2}, Jochen Wacker^{1,2}, Artur Wilhelm^{1,4}, Jean-Philippe Auger^{1,2}, Milena Pachowsky^{1,2}, Markus Eckstein⁵, Stefano Alivernini³, Angelo Zoli³, Gerhard Krönke^{1,4}, Stefan Uderhardt^{1,2}, Aline Bozec^{1,2}, Maria-Antonietta D’Agostino³, Georg Schett^{1,2,3,6,8}✉ & Ricardo Grieshaber-Bouyer^{1,2,8}

Fig. 3: Clinical efficacy of blinatumomab therapy in RA.



ΕΧΟΥΜΕ LONG-TERM DATA?

Το Obinutuzumab ακόμα
δεν έχει FDA / EMA
έγκριση...

Ασθενείς με CAR-T
(n=11): 0.5 –
4 χρόνια follow-up.

Εχουμε??

OBSERVATIONAL RESEARCH



Favorable outcomes for patients with refractory systemic lupus erythematosus treated with rituximab as evidenced with a follow-up of ≥ 10 years: a real-world evidence study

Chrysanthi Staveri¹  · Chrysa Lykoura¹  · Konstantinos Melissaropoulos²  · Stamatis-Nick C. Liossis^{1,3} 

Received: 11 February 2025 / Accepted: 11 April 2025
© The Author(s) 2025

RTX in Refractory SLE 10 Years After

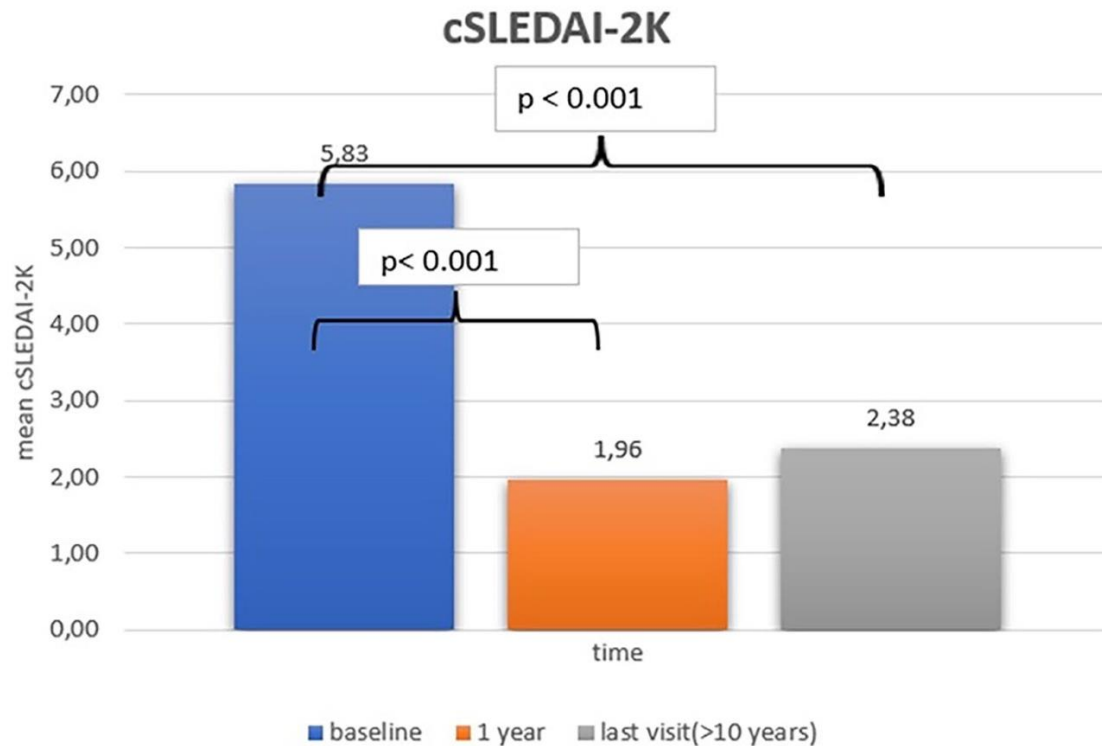


Table 5 RTX-induced clinical response at 12 months and at last visit, based on SLE manifestations

Organ involvement	% of response (12 months)	% of response (last visit)
Neuropsychiatric	100%	75%
Hematological	100%	66.67%
Vasculitis	50%	50%
Articular	66.67%	100%
Mucocutaneous	50%	75%
Pulmonary	33.33	66.67%
Miscellaneous	100%	100%
Nephritis	75%	62.5%

RTX in Refractory SLE 10 years after

Από **62** ασθενείς με ΣΕΛ που έλαβαν RTX, στρατολογήθηκαν στη μελέτη **23**.

Όλοι με ανθεκτικό ΣΕΛ και follow-up τουλάχιστον 10 χρόνια από την 1^η έγχυση RTX.

Response rate: 1 έτος
68.7%

Response rate: > 10 έτη
75%

ΕΠΟΜΕΝΩΣ



Φαίνεται ότι ζούμε τη
2^η επανάσταση στη
Ρευματολογία

Είναι ανάγκη να
«ξαναθυμηθούμε»
την Ανοσολογία. Είναι η
βάση για την
κατανόηση των CTD και των
ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ
που δίνουμε στους ασθενείς
μας.

Είστε ΟΛΟΙ παραπάνω
από ευπρόσδεκτοι 😊



ΔΙΟΡΓΑΝΩΤΕΣ



Ρευματολογικό Τμήμα Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Πατρών

XVI Ετήσιο Σεμινάριο Ανοσοπαθολογίας για Ρευματολόγους

21-23 Νοεμβρίου 2025
Καλάβρυτα
Ξενοδοχείο Kalavrita Canyon

Θα χορηγηθούν
μόρια Συνεχιζόμενης
Ιατρικής Εκπαίδευσης
(CME - CPO credits
από τον Παγκόσμιο
Ιατρικό Σύλλογο)



Congress World

CONGRESS WORLD

Μιχαλακοπούλου 27, 115 28 Αθήνα, Τηλ.: 210 7222518
Fax: 210 7210069, <http://www.congressworld.gr>
e-mail: info@congressworld.gr, dp@congressworld.gr