

Προγνωστικοί παράγοντες και ο ρόλος των ΑΣΡΑ στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΣΤΑΜΑΤΗΣ – ΝΙΚΟΣ ΛΙΟΣΗΣ

Αναπλ. Καθηγητής
Ιατρική Σχολή Πανεπ. Πατρών

Ποιες είναι οι ακάλυπτες ανάγκες στην ΡΑ?

Ποιοι είναι οι ρεαλιστικοί στόχοι?

Ακάλυπτες ανάγκες

- Ίαση
- Ύφεση και διατήρηση της ύφεσης σε υψηλό ποσοστό των ασθενών
- Χαμηλή ενεργότητα της νόσου στην πλειοψηφία των ασθενών
- Διακοπή της θεραπείας δίχως εξάρσεις
- Απουσία ακτινολογικής εξέλιξης σε όλους τους ασθενείς
- Μείωση των κινδύνων ασφάλειας
- Αναγνώριση μονοπατιών της ΡΑ για στοχευμένη θεραπεία σε υποομάδες ασθενών
- Εξατομικευμένη θεραπεία – η σωστή θεραπεία για τον κάθε ασθενή

Ρεαλιστικοί στόχοι

- Υψηλότερα ποσοστά διατήρησης της ύφεσης και της χαμηλής ενεργότητας της νόσου
- Χαμηλή ακτινολογική εξέλιξη
- Χαμηλή συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών
- Προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης ή και τοξικότητας
- Εύλογο κόστος θεραπείας
- Συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα στην κλινική πράξη

Η αποτελεσματικότητα μειώνεται με τη διάρκεια της νόσου και την αυξανόμενη φαρμακευτική εμπειρία

Συστηματική
ανασκόπηση
βιβλιογραφίας

Γενικά ποσοστά ανταπόκρισης ACR20 και ACR70 σε διάφορες
θεραπείες σε ασθενείς με RA

	Ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν MTX		Ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν MTX		Ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν παράγοντα κατά του TNF	
	ACR20	ACR70	ACR20	ACR70	ACR20	ACR70
Παράγοντας κατά του TNF						
Παράγοντας κατά της IL-1						
Παράγοντας κατά της IL-6						
Παράγοντας κατά της συνδιέγερσης των T κυττάρων						
Παράγοντας κατά των B κυττάρων						
MTX						

Ασθενείς που
πληρούν τα
κριτήρια ACR

>70–100%

>50–70%

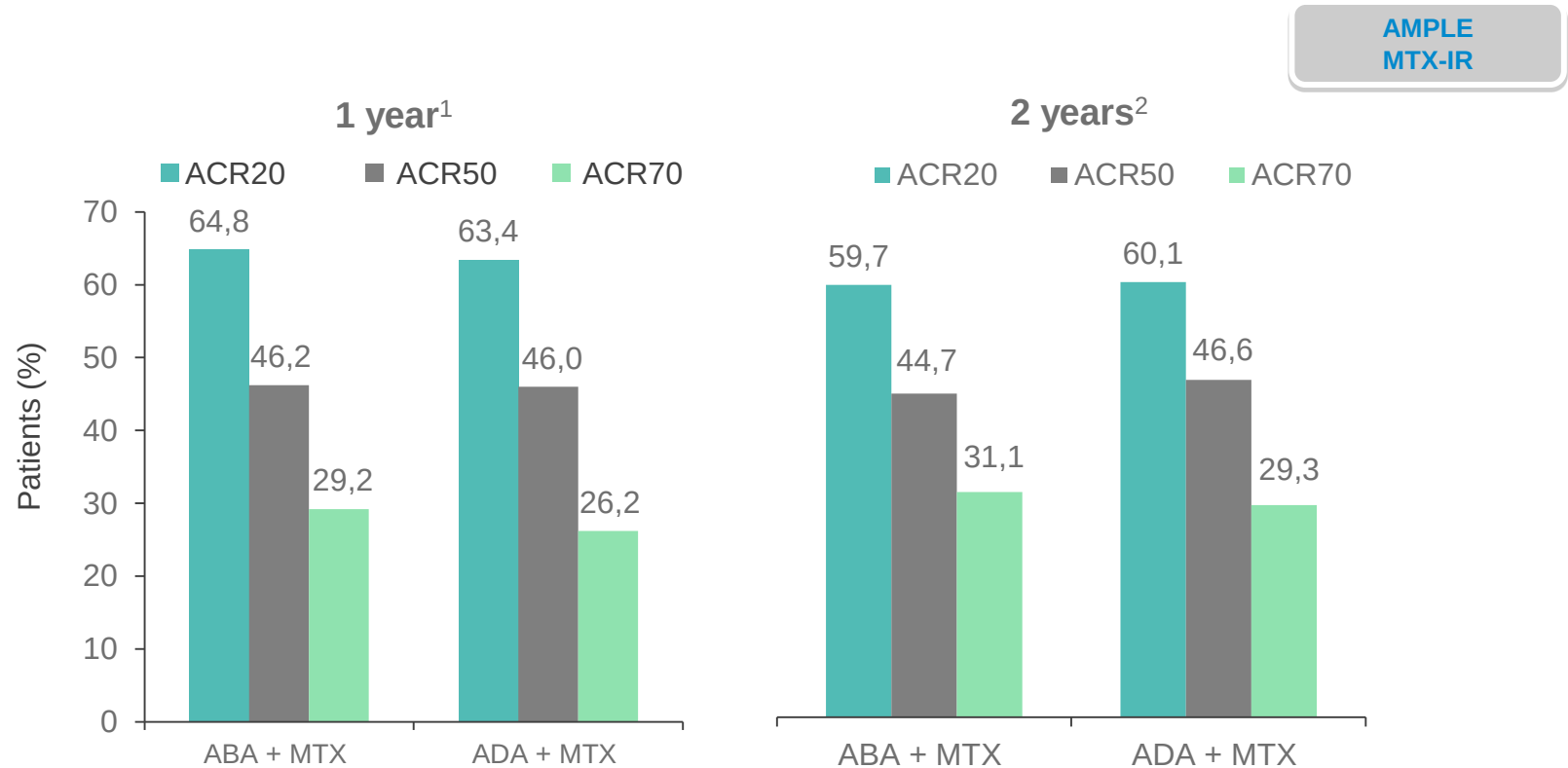
>20–50%

10–20%

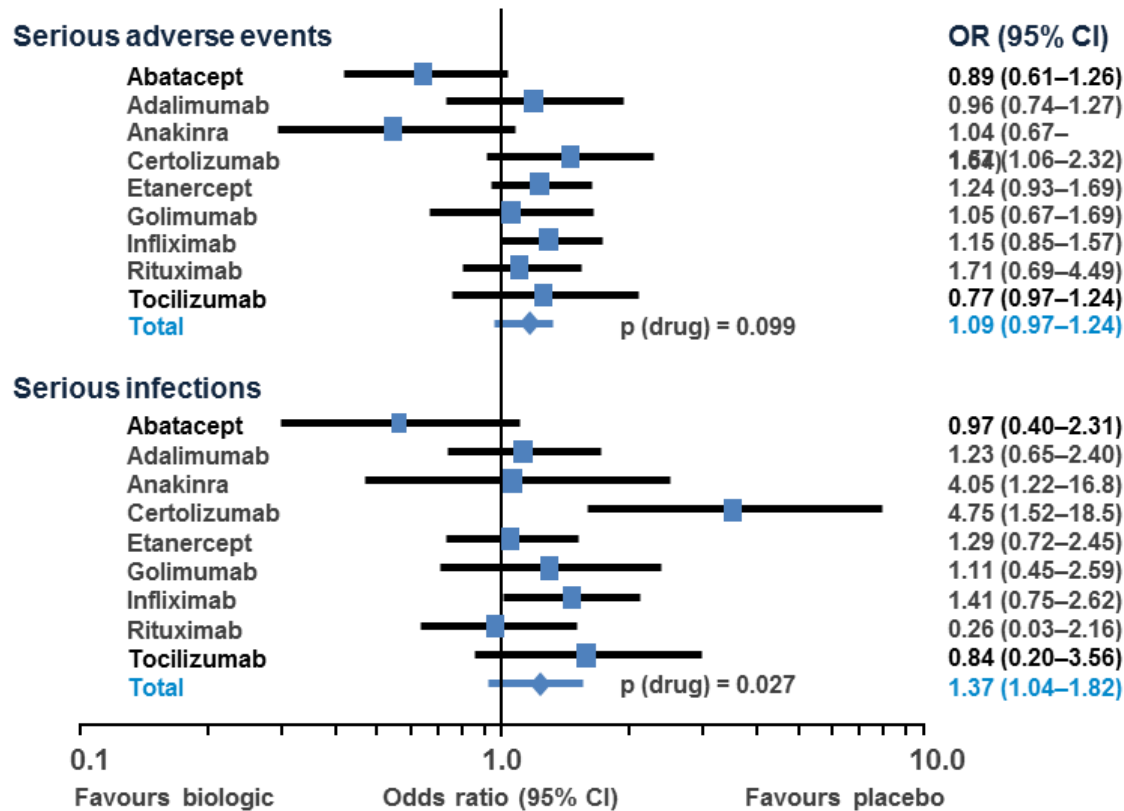
<10%

ND

Παρόμοια αποτελεσματικότητα των βιολογικών παραγόντων σε ασθενείς bionaive



Σοβαρές λοιμώξεις σε ασθενείς με RA που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες



2011 Cochrane meta-analysis

163 RCTs, 50,010 patients, 46 long-term extension studies.

CI, confidence interval; OR, odds ratio; RCT, randomised controlled trial.

Singh JA, et al. Cochrane Database Syst Rev 2011;16;2:CD008794.

Δείκτες κακής πρόγνωσης της εξέλιξης της ΡΑ

	Συστάσεις EULAR 2010 και 2013 ^{1,2}	Συστάσεις ACR 2012 ³
Ορισμός κακής πρόγνωσης	- Υψηλή ενεργότητα της νόσου - RF και/ή ACPA (+) - Πρώιμη παρουσία βλάβης σε άρθρωση	Περιορισμός λειτουργικότητας Εξωαρθρική νόσος RF (+) ή ACPA (+) Οστικές διαβρώσεις ορατές σε ακτινογραφία

Κάποιοι δείκτες βοηθούν στη διάγνωση

Κάποιοι δείκτες βοηθούν και στην πρόγνωση της ανταπόκρισης των ασθενών

***Τα ACPA και ο IgM-RF συσχετίζονται ισχυρά μεταξύ τους, ιδιαίτερα στην πρώιμη ΡΑ και έχουν αθροιστική δράση στην οστική διάβρωση⁴**

Δεδομένου του «παράθυρου ευκαιρίας» στην πρώιμη ΡΑ όπου το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι πιο αίσιο, η αναγνώριση των ασθενών που θα ανταποκριθούν σε συγκεκριμένα θεραπεία είναι ζωτικής σημασίας ιδιαίτερα σε ασθενείς με κακούς προγνωστικούς παράγοντες

Δείκτες που θα προβλέπουν την ανταπόκριση στη θεραπεία θα επιτρέπουν την επιλογή της πιο κατάλληλης θεραπείας για τον κάθε ασθενή

Σύνοψη

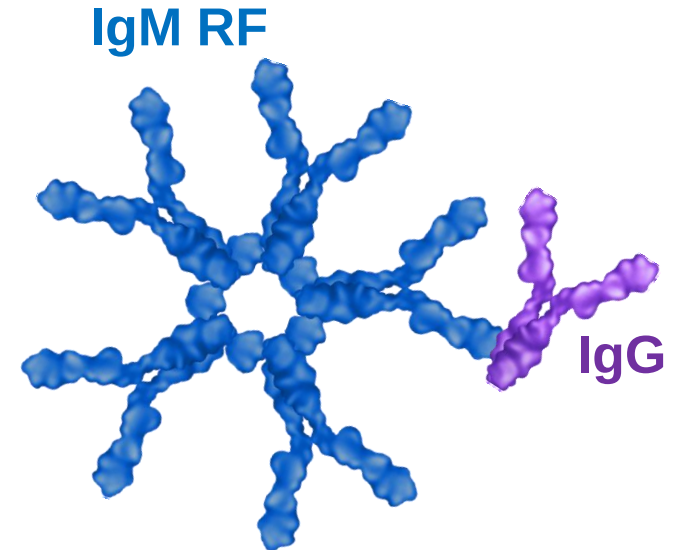
- Παρά την αποτελεσματικότητα των θεραπειών της RA, υπάρχουν ακάλυπτες ανάγκες¹
- Ο θεραπευτικός στόχος της RA είναι η ύφεση ή η χαμηλή ενεργότητα της νόσου²
- Τα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία με διάφορους βιολογικούς παράγοντες είναι παρόμοια σε επίπεδο ομάδας ασθενών, αλλά υπάρχουν διαφορές στο όφελος/κίνδυνο³
- Έχουν παρατηρηθεί διαφορές στην ανταπόκριση ανάμεσα σε ασθενείς^{4,5}
 - Έχουν αναγνωριστεί παράγοντες που ίσως επηρεάζουν την ανταπόκριση^{6,7} όπως η διάρκεια της νόσου, το ιστορικό φαρμακευτικών αγωγών, το DAS28 και HAQ στην πρώιμη RA^{7,8}

1. Schiff M, personal communications. 2. Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:492–509. 3. Smolen, JS et al. Ann Rheum Dis 2015 (in press). 4. Weinblatt ME, et al. Arthritis Rheum 2013;65:28–38. 5. Schoels M, et al. Ann Rheum Dis 2012;71:1303–8. 6. Daïen CI & Morel J. Mediators Inflamm 2014;386148. 7. Dougados M, et al. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl. 3):382, Abstract FRI0200. 8. Emery P, et al. ACR 2014, Abstract 2485.

Ρόλος των αυτοαντισωμάτων στην παθογένεια της PA

Ο Ρευματοειδής Παράγοντας (Rheumatoid Factor)

- RF
 - Ένα αντίσωμα που δεσμεύει άλλα αντισώματα του ίδιου οργανισμού
 - Ο RF συνδέεται στην περιοχή Fc των IgG και μπορεί να σχηματίσει ανοσοσυμπλέγματα¹
 - RA, SLE, Sjögren's, Κρυοσφαιριναιμία και χρόνιες λοιμώξεις, π.χ. ηπατίτιδα C²⁻⁵



Ig = immunoglobulin.

Adapted from Corper AL, et al. *Nat Struct Biol.* 1997;4(5):374-381; Ehrenstein MR, Notley CA. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(11):778-786.

1. Wines BD, et al. *Immunology.* 2003;109(2):246-254.

2. Ippolito A, et al. *Lupus.* 2011;20(3):250-255.

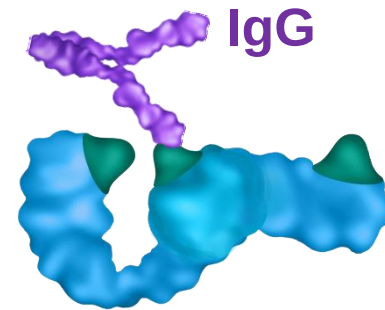
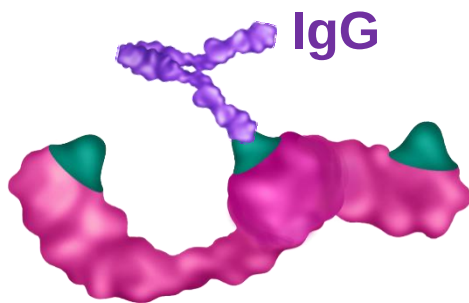
3. Shiboski SC, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(4):475-487.

4. Cacoub P, et al. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(1):47-56.

5. Trejo O, et al. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(4):252-262.

Τα ACPAs είναι μια συλλογή αυτοαντισωμάτων που αναγνωρίζουν κιτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες

- Πολλές πρωτεΐνες μπορούν να κιτρουλλινοποιηθούν¹⁻⁶
 - Ινωδογόνο
 - Βιμεντίνη
 - Κολλαγόνο τύπου II
 - α-Ενολάση
- Τα ACPAs αναγνωρίζουν κιτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες και αρκετά από αυτά δίνουν διασταυρούμενες αντιδράσεις¹

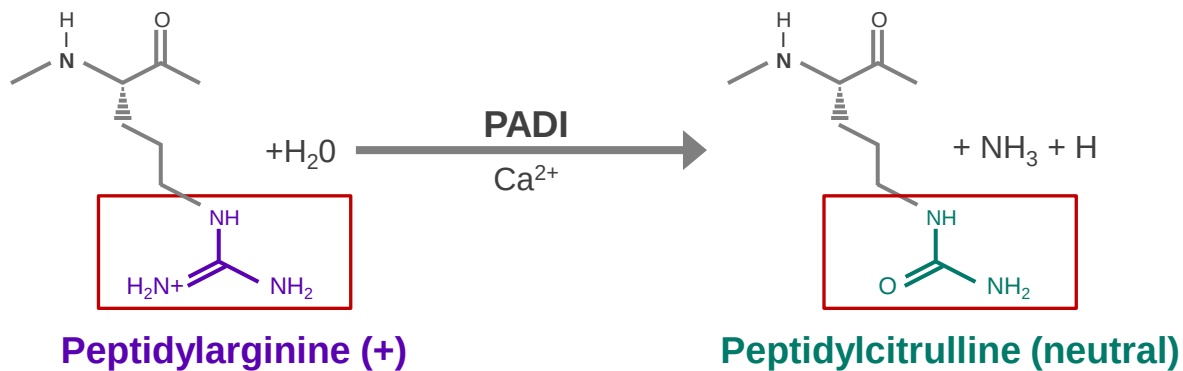


Adapted from Willemze A, et al. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(3):144-152.

1. Ioan-Facsinay A, et al. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):188-193.
2. Masson-Bessière C, et al. *J Immunol*. 2001;166(6):4177-4184.
3. Takizawa Y, et al. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(8):1013-1020.
4. Vossenaar ER, et al. *Arthritis Res Ther*. 2004;6(2):R142-R150.
5. Koivula MK, et al. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(11):1450-1455.
6. Kinloch A, et al. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(6):R1421-R1429.

Η κιτρουλλινοποίηση είναι post-translational τροποποίηση μιας πρωτεΐνης

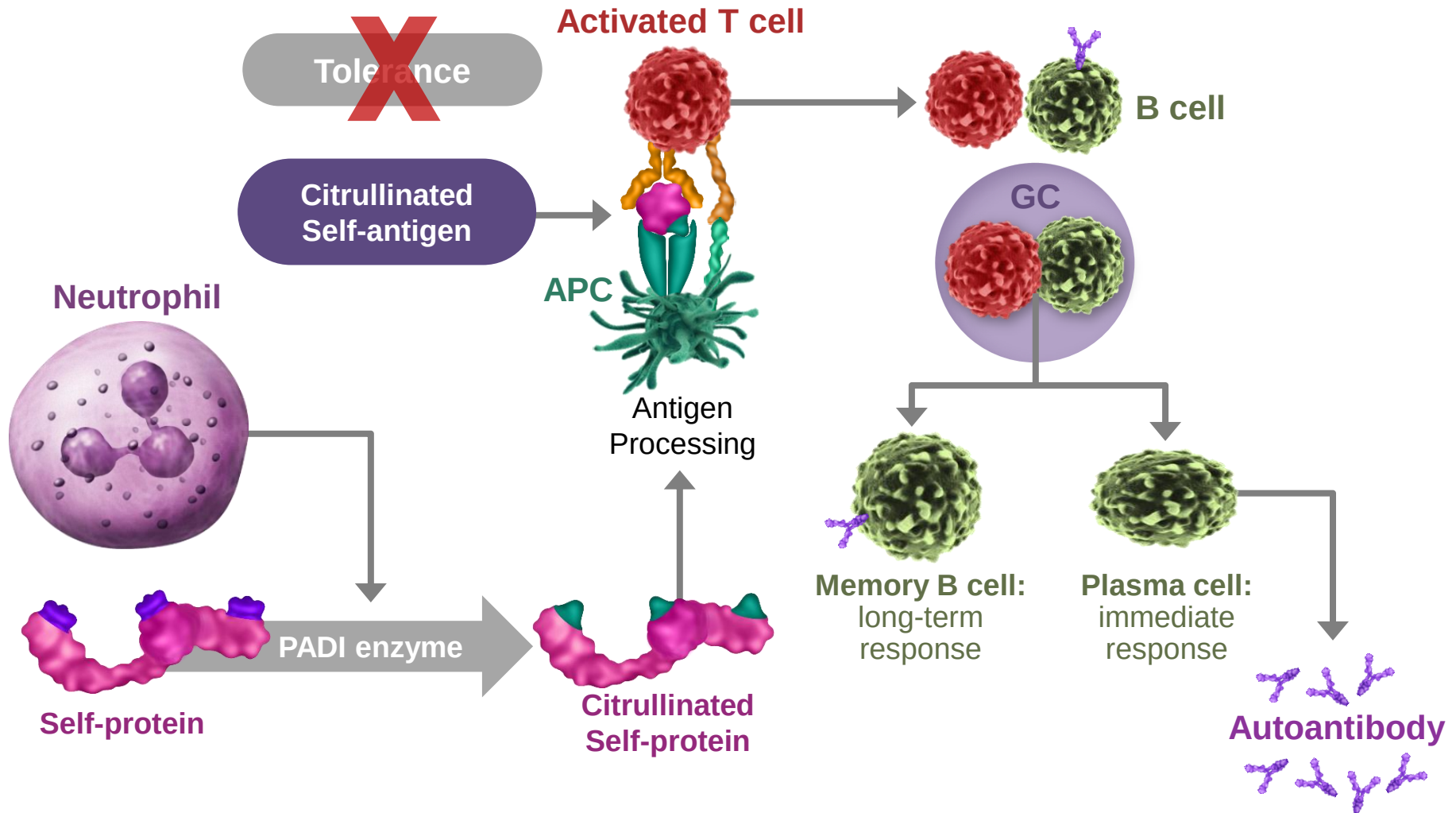
- Είναι η ενζυμική μετατροπή της αργινίνης σε κιτρουλλίνη



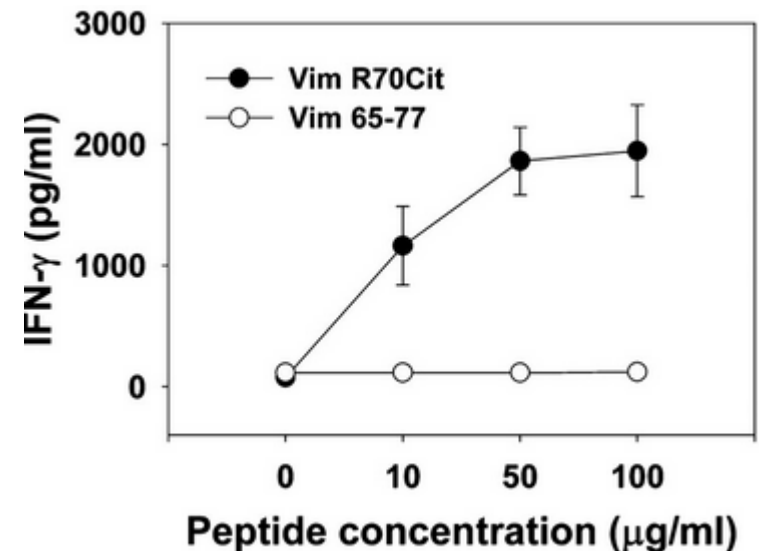
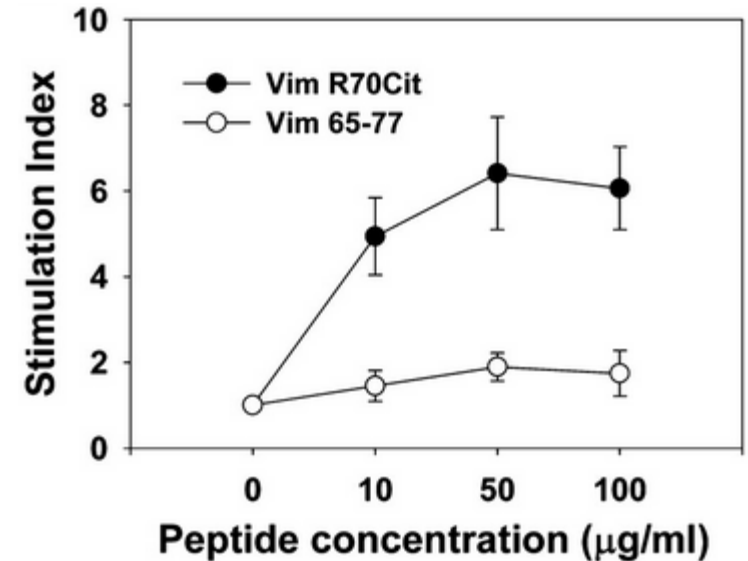
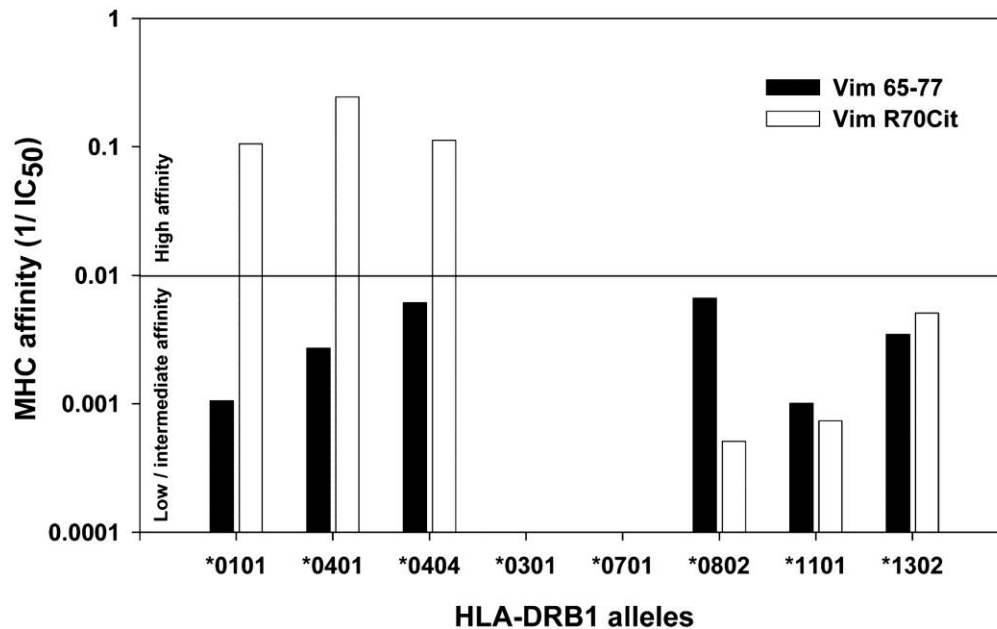
Η κιτρουλλινοποίηση των ίδιων (self) πρωτεϊνών είναι απαραίτητο στάδιο για την παραγωγή των ACPA



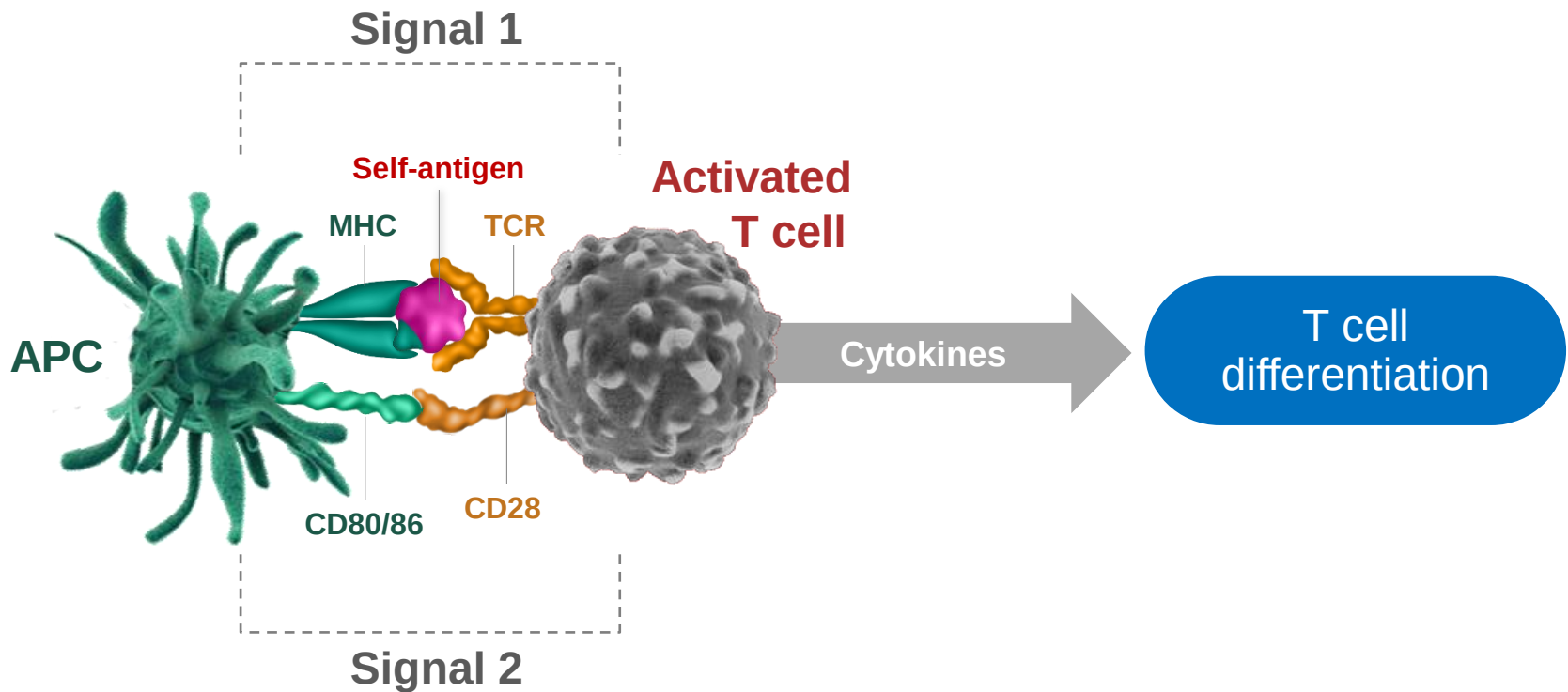
Συνοπτικά ο σχηματισμός των αυτοαντισωμάτων και η διάσπαση της ανοσολογικής ανοχής



Η κιτροουλινοποίηση βελτίωσε τη σύνδεση του πεπτιδίου με ορισμένα MHC-II αλληλόμορφα και οδήγησε σε ενεργοποίηση των Τ κυττάρων



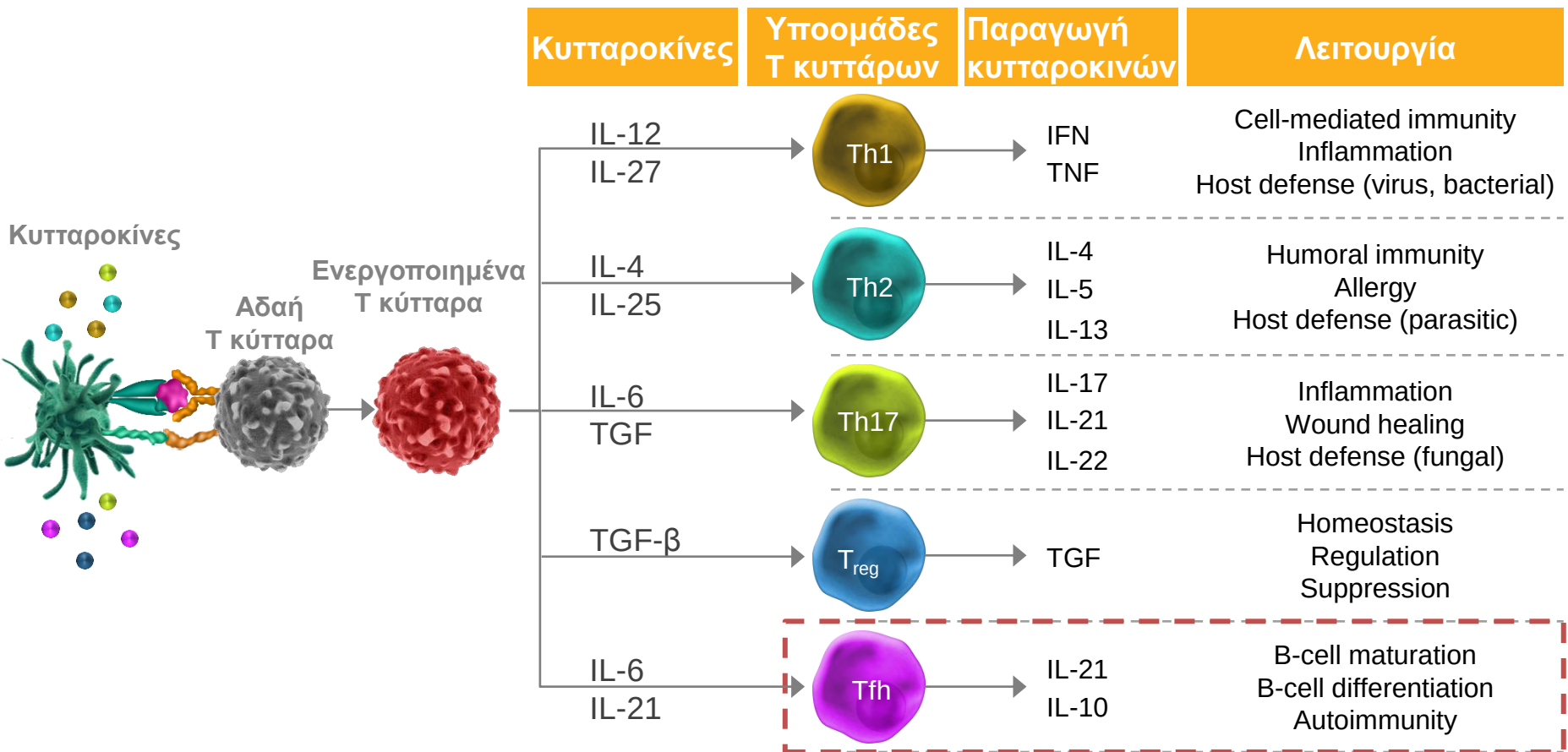
Διακοπή της ανοσολογικής ανοχής: Ενεργοποίηση των αυτοδραστικών T κυττάρων



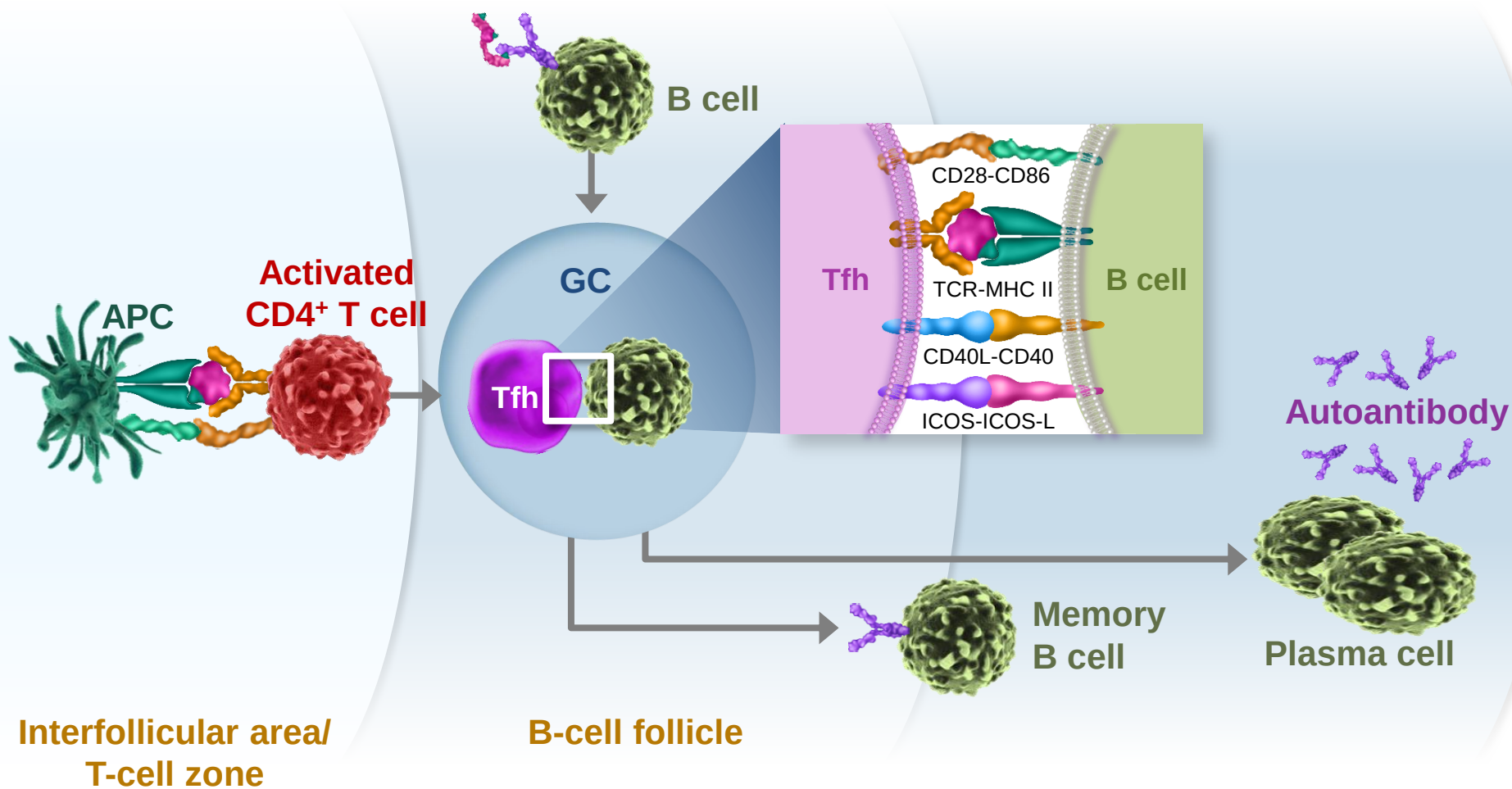
CD = cluster of differentiation.

Adapted from Malmström V, et al. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(suppl 2):S15-S20.

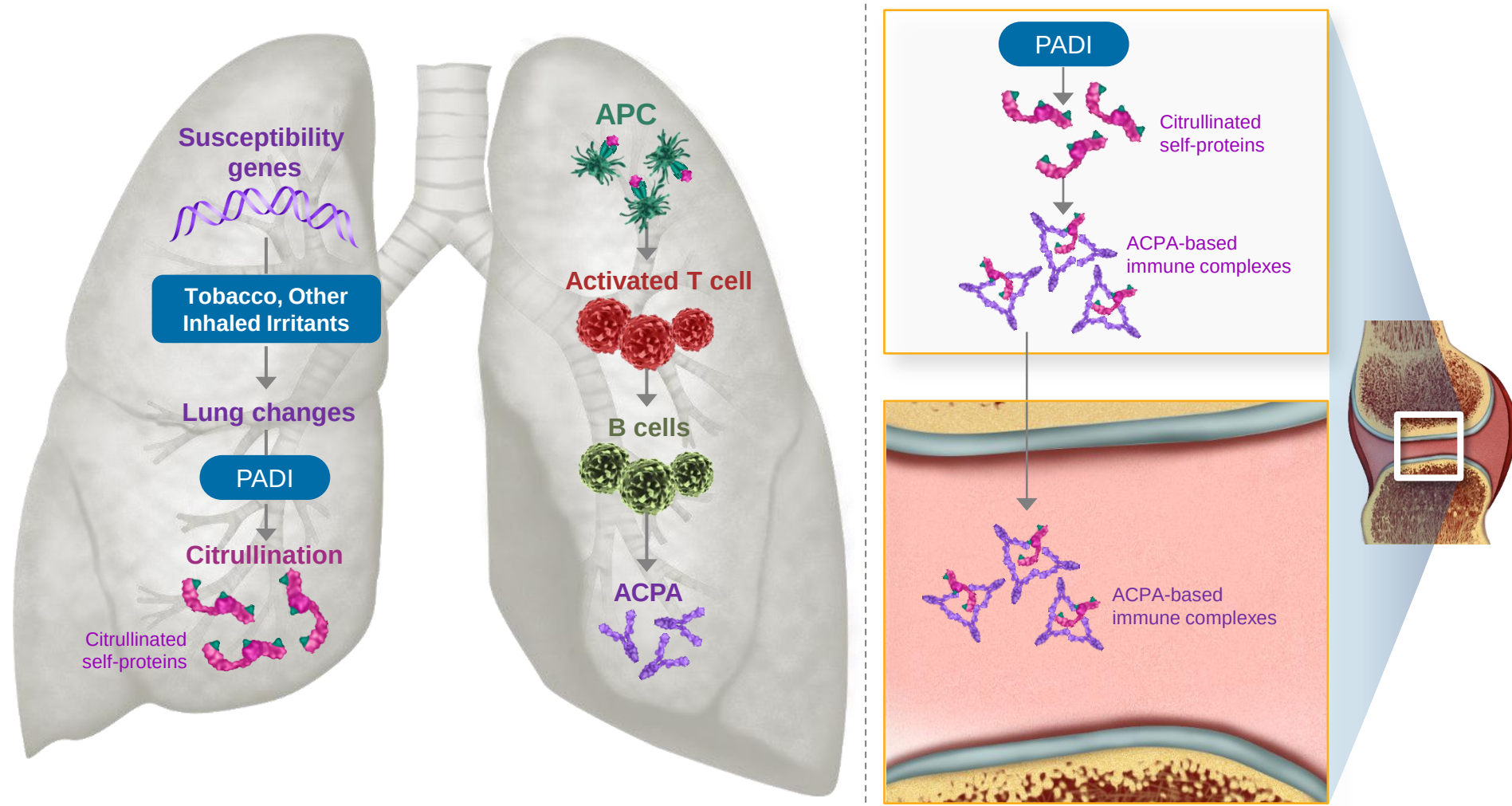
Μετά την ενεργοποίηση ακολουθεί η διαφοροποίηση των CD4 T κυττάρων



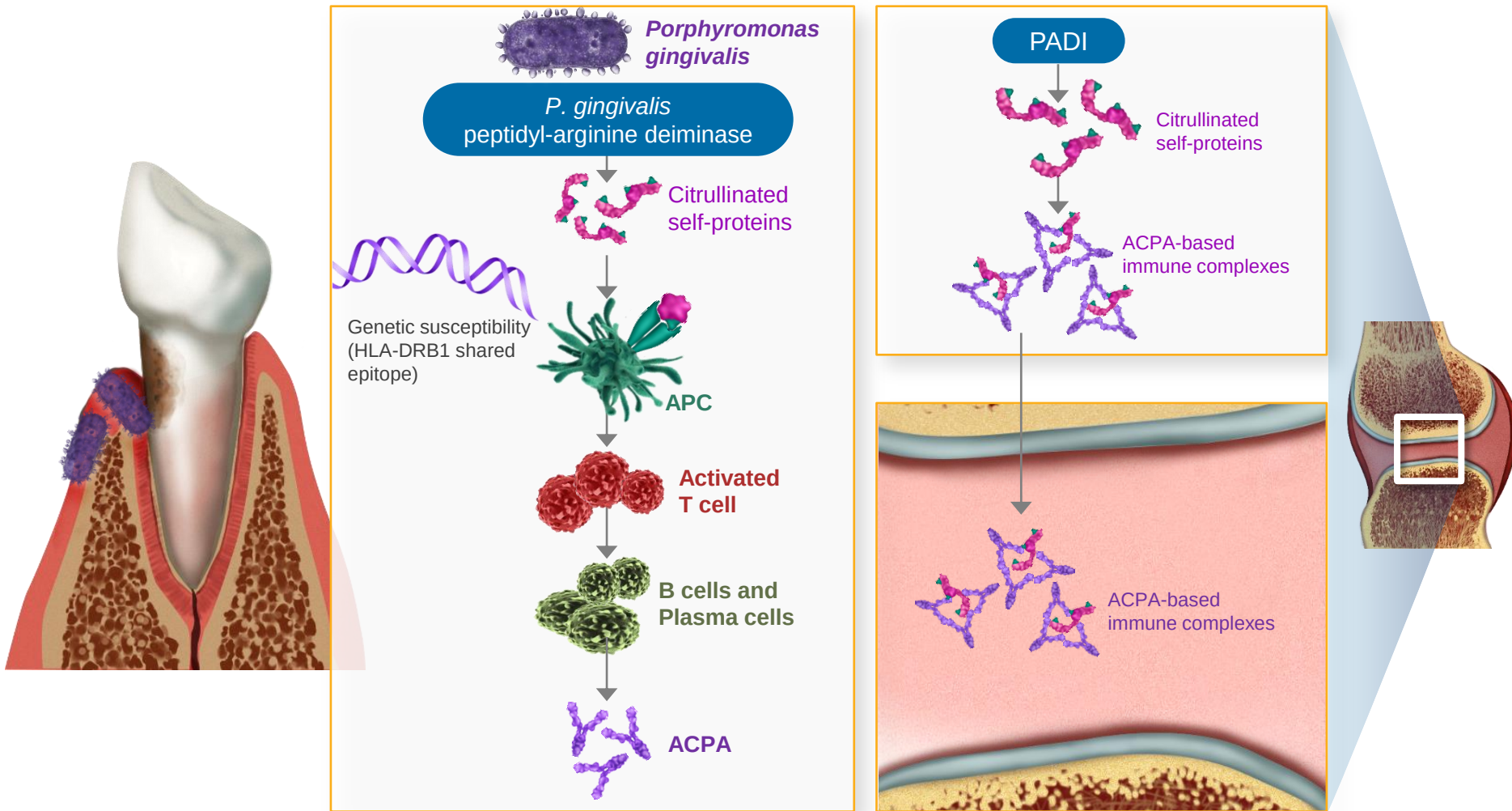
Ενεργοποίηση αυτοδραστικών B κυττάρων και παραγωγή αυτοαντισωμάτων



Η διακοπή της ανοσολογικής ανοχής για την παραγωγή των ACPAs συντελείται εκτός αρθρώσεων: Πνεύμονας (???)



Η διακοπή της ανοσολογικής ανοχής για την παραγωγή των ACPAs συντελείται εκτός αρθρώσεων: Περιοδοντίτιδα (???)



Από την προδιάθεση στην εγκατεστημένη ΡΑ

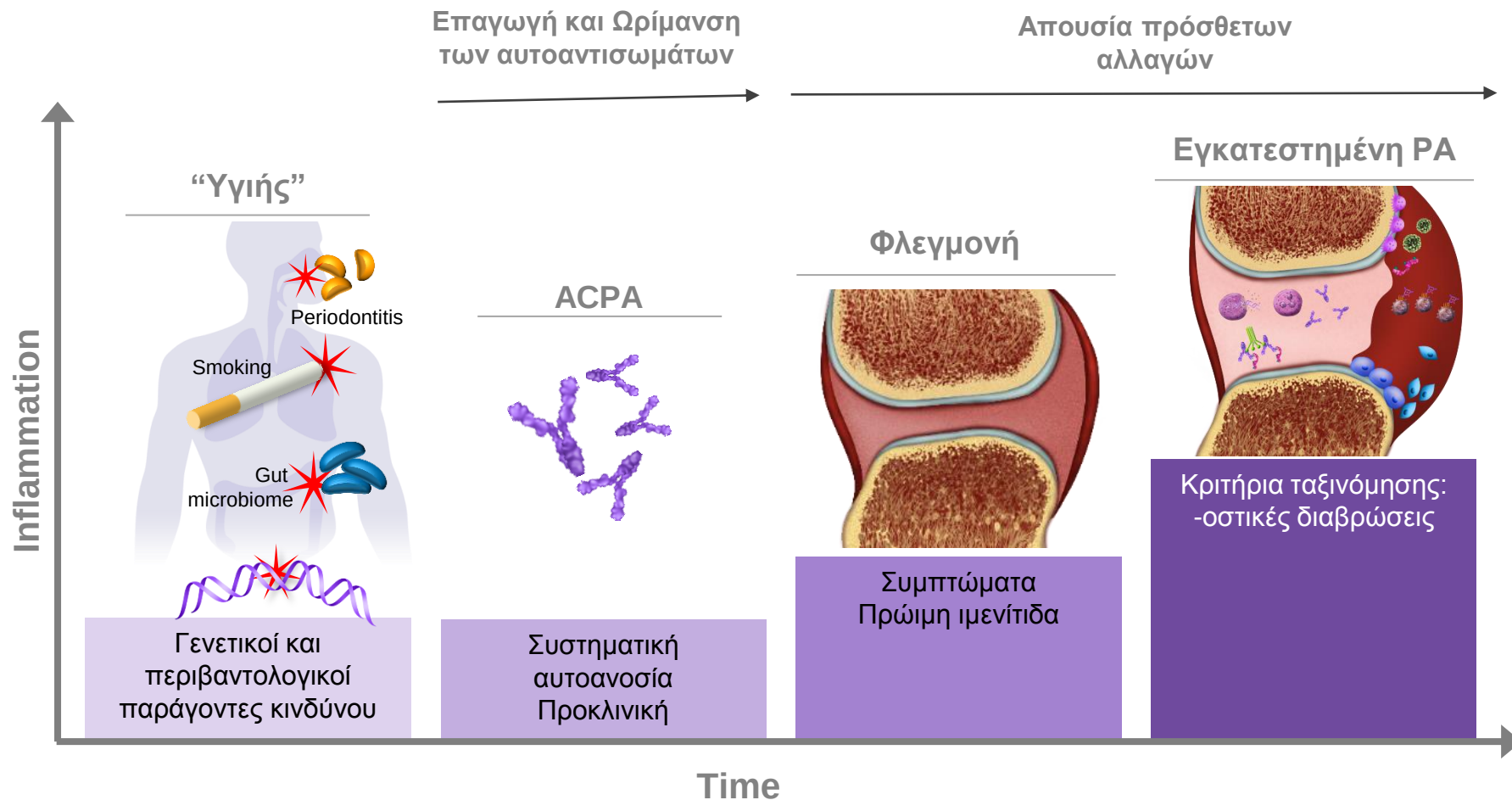
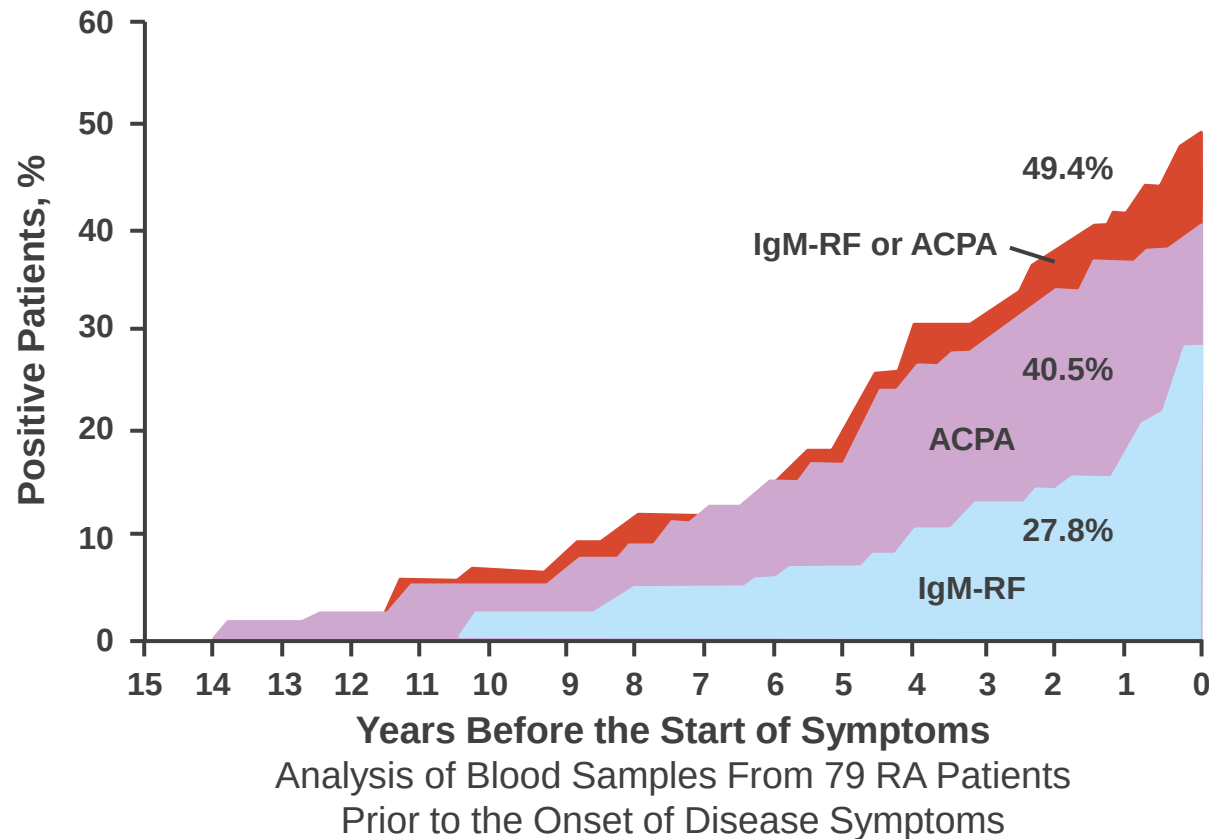
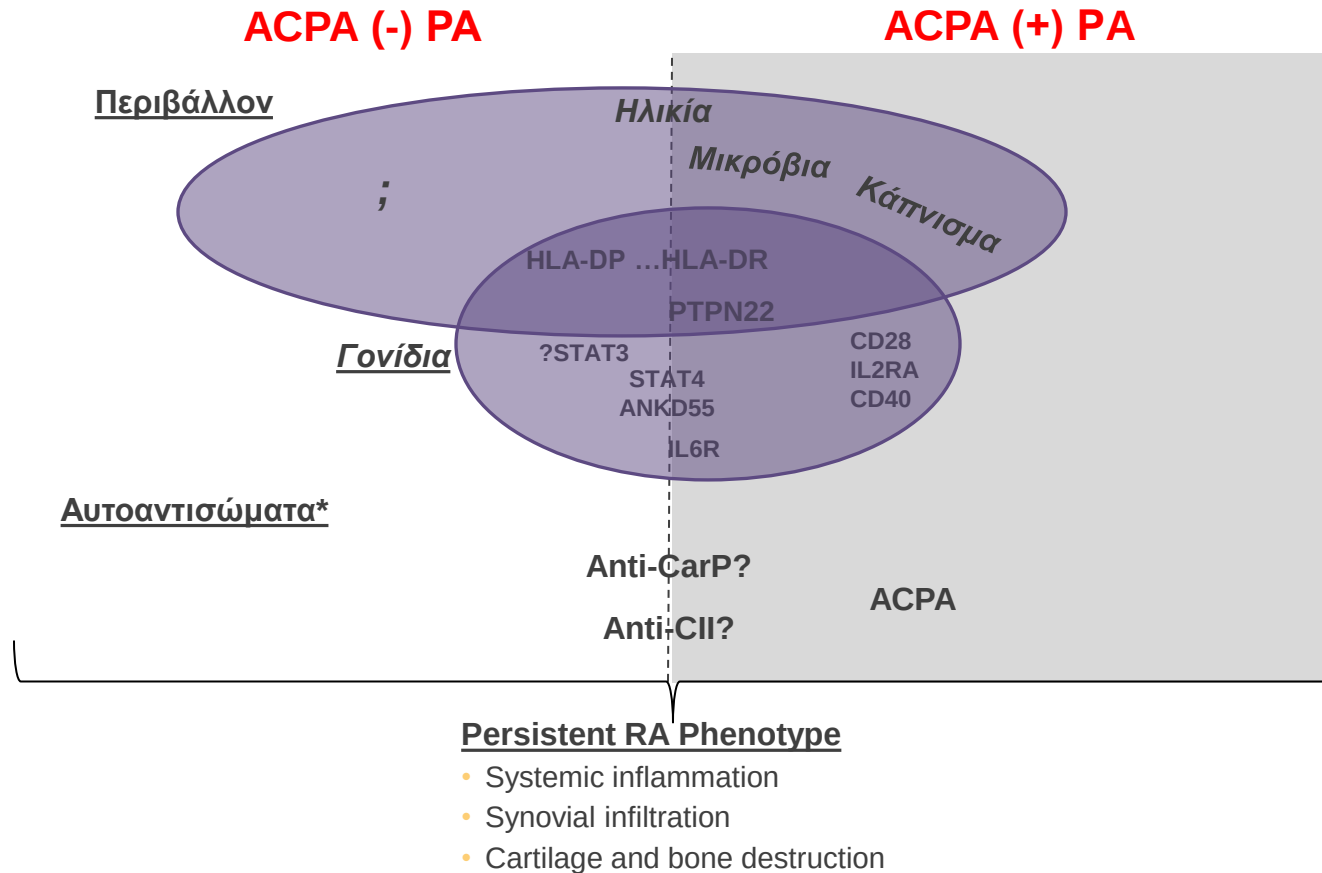


Figure adapted from: Raza K, et al. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(12):1921-1923; Willemze A, et al. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(3):144-145; McInnes IB, Schett G. *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-2219; Choy E, Panayi GS. *N Engl J Med*. 2001;344(12):907-916.

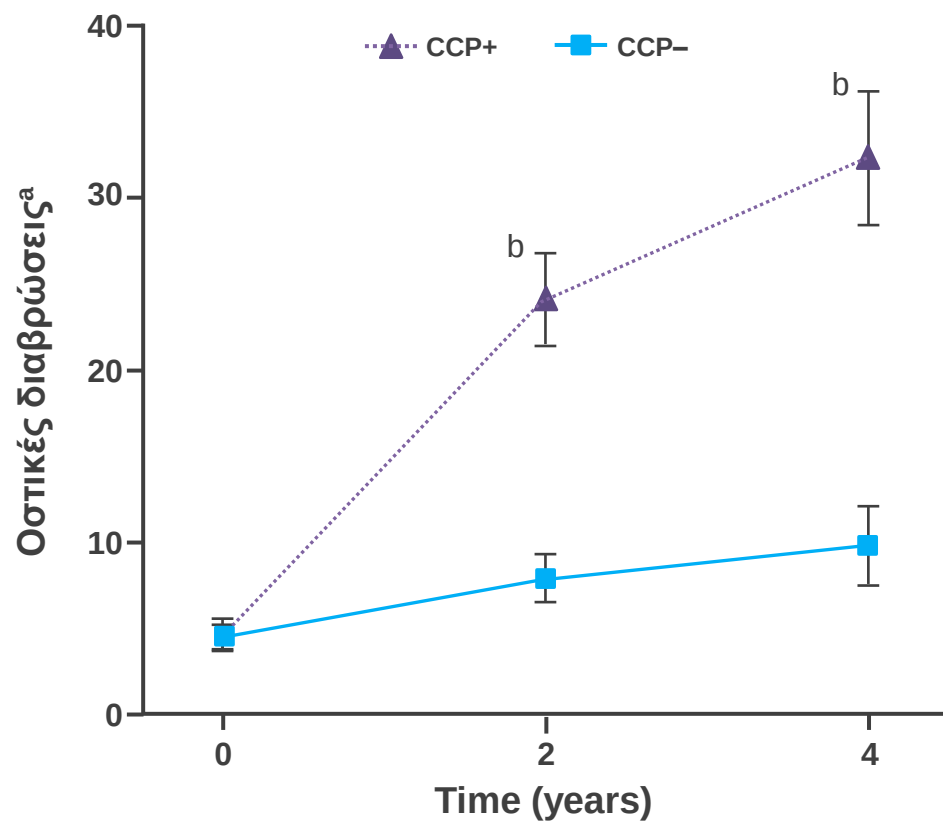
Τα αυτοαντισώματα ανιχνεύονται χρόνια πριν την έναρξη της ΡΑ



Γιατί υπάρχει ACPA (+) and ACPA (-) Ρευματοειδής Αρθρίτιδα?



Ακτινολογική εξέλιξη σε ασθενείς με ή χωρίς ACRA



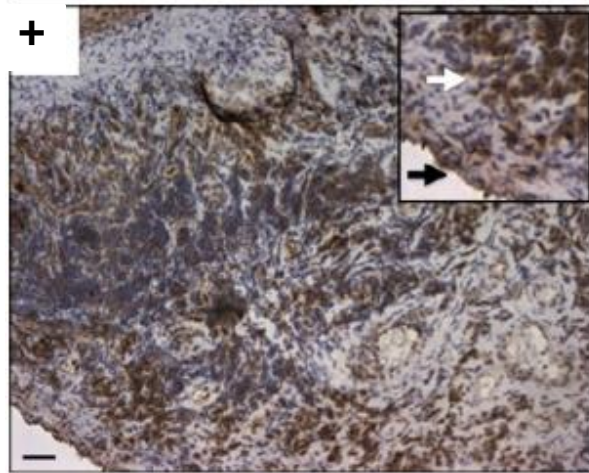
- Οι ασθενείς με ή χωρίς ACRA ξεκινούν με παρόμοια κλινική εικόνα, αλλά διαφέρουν στην πορεία του νοσήματος¹

^a Bony erosions measured by Sharp–van der Heijde Score.

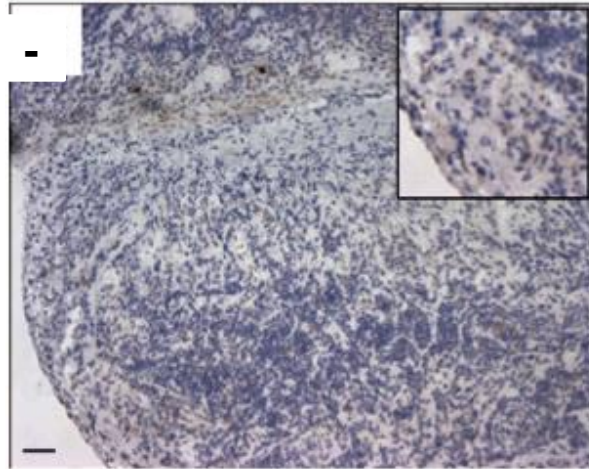
^b $P < 0.001$

1. van der Helm-van Mil AH. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(5):R949-R958.

Οι κίτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες εντοπίζονται στον αρθρικό υμένα ασθενών με ACPA (+) RA



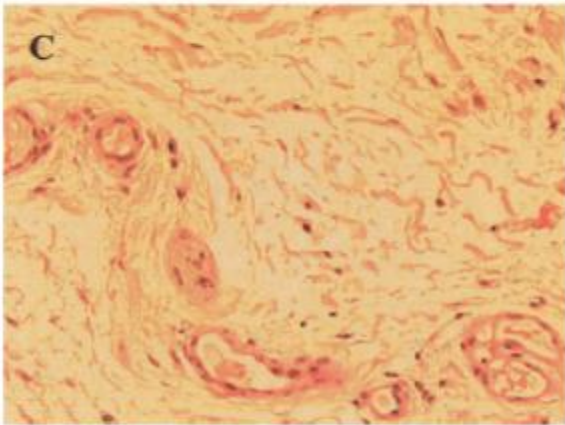
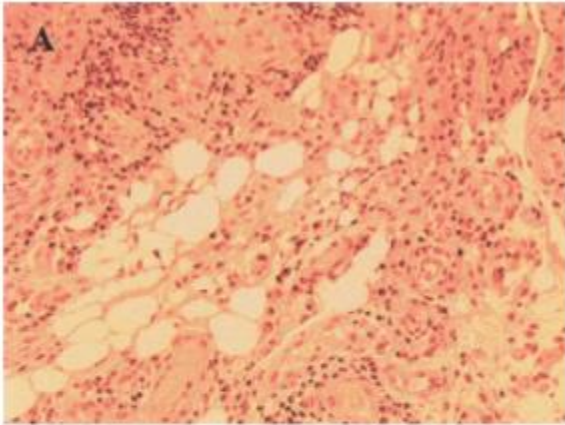
ACPA Stained Sample



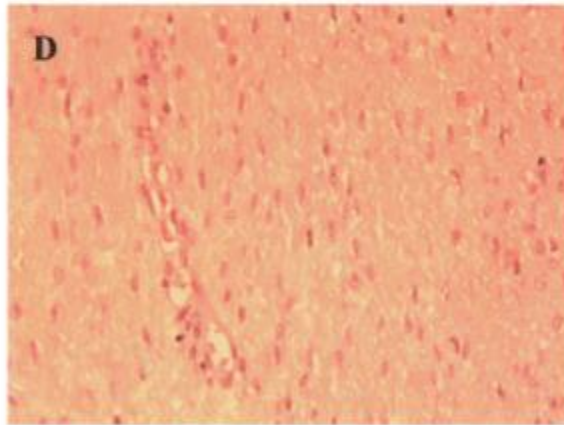
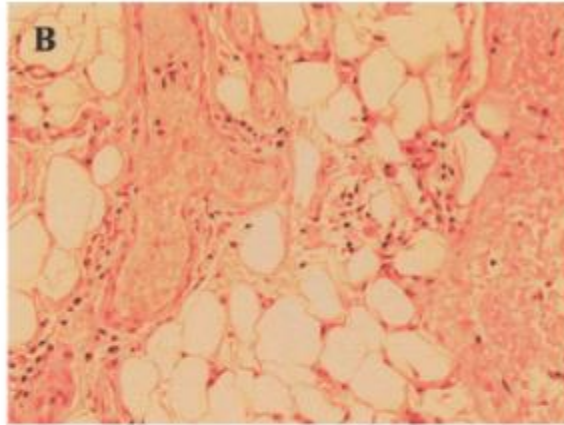
Negative Control

Ασθενείς θετικοί σε CCP/ACPA έχουν μεγαλύτερη διήθηση κυττάρων φλεγμονής στην άρθρωση

CCP+

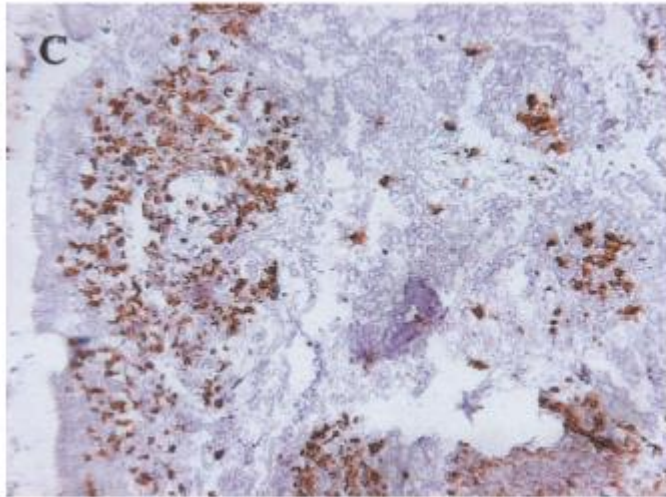


CCP -

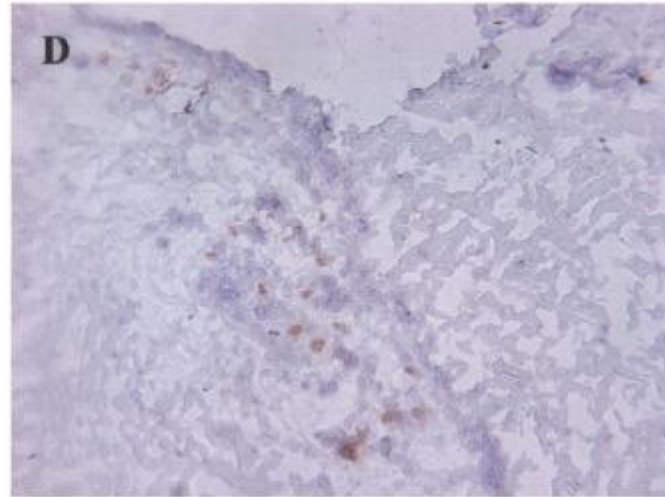


Ασθενείς θετικοί σε CCP/ACPA έχουν περισσότερα Τ κύτταρα στην άρθρωση

CCP +

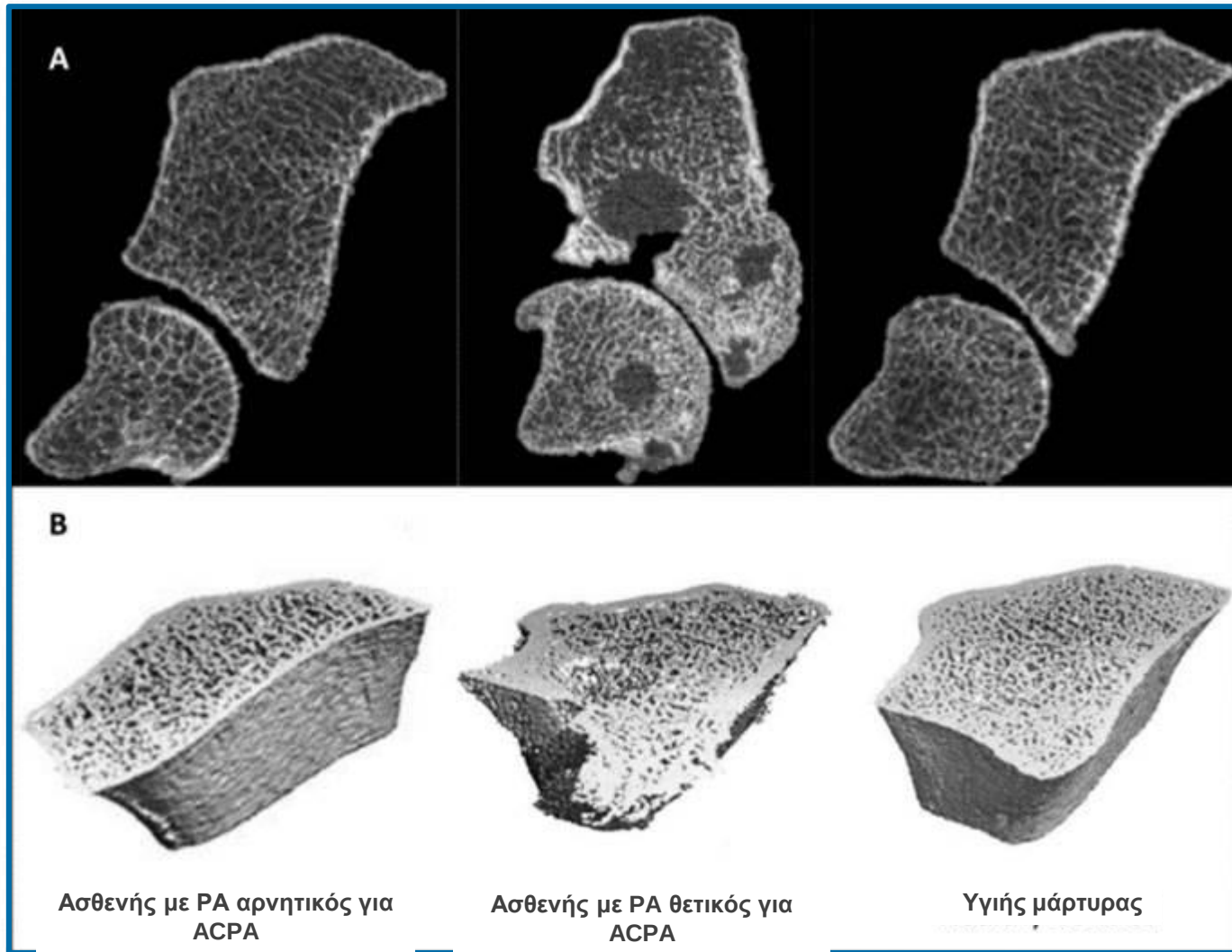


CCP -



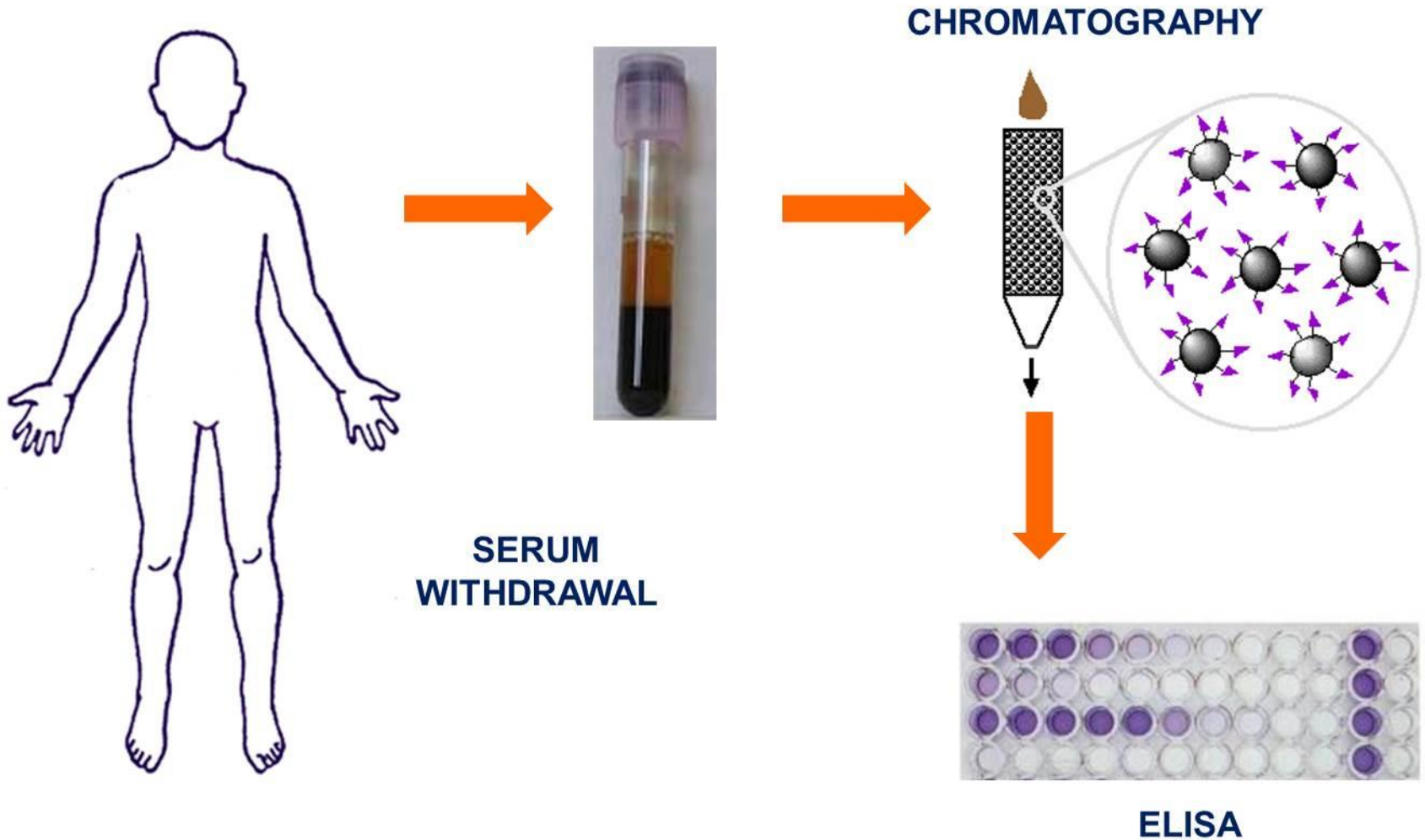
CCP+ RA ασθενείς έχουν αυξημένη χρώση για CD3+ κύτταρα στον αρθρικό ιστό σε σύγκριση με τους CCP- ασθενείς

Οστική διάβρωση: ACPA (+) vs. ACPA (-) νόσος



ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΑCΡΑ

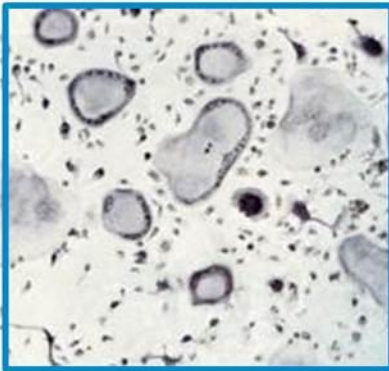
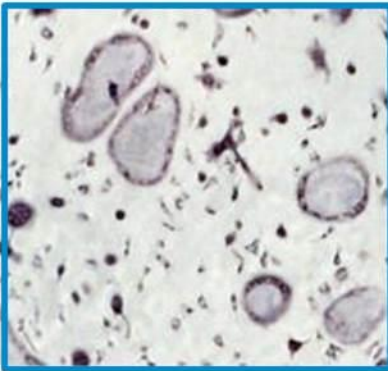
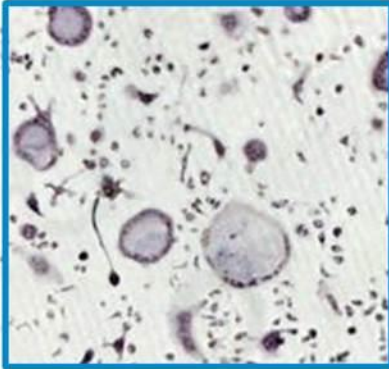
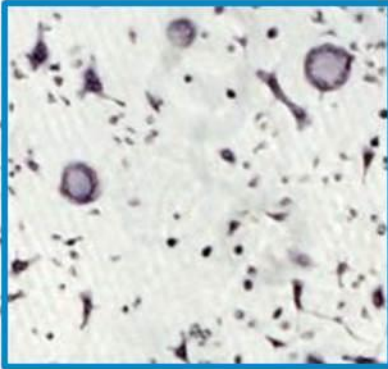
Καθαρισμός των ΑCΡΑ με χρωματογραφία συγγένειας



ACPA και διαφοροποίηση των οστεοκλαστών

ACPA 0 ng/mL

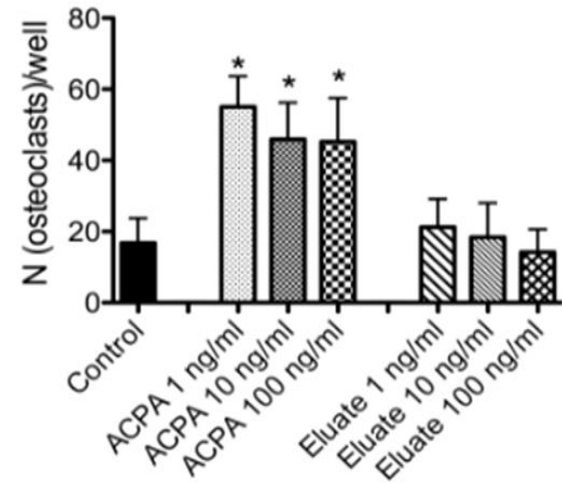
ACPA 1 ng/mL



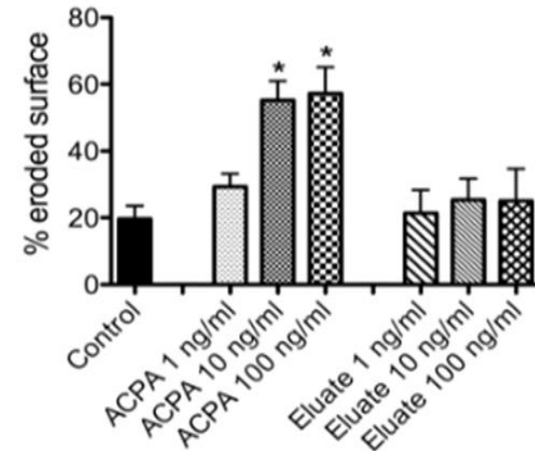
ACPA 10 ng/mL

ACPA 100 ng/mL

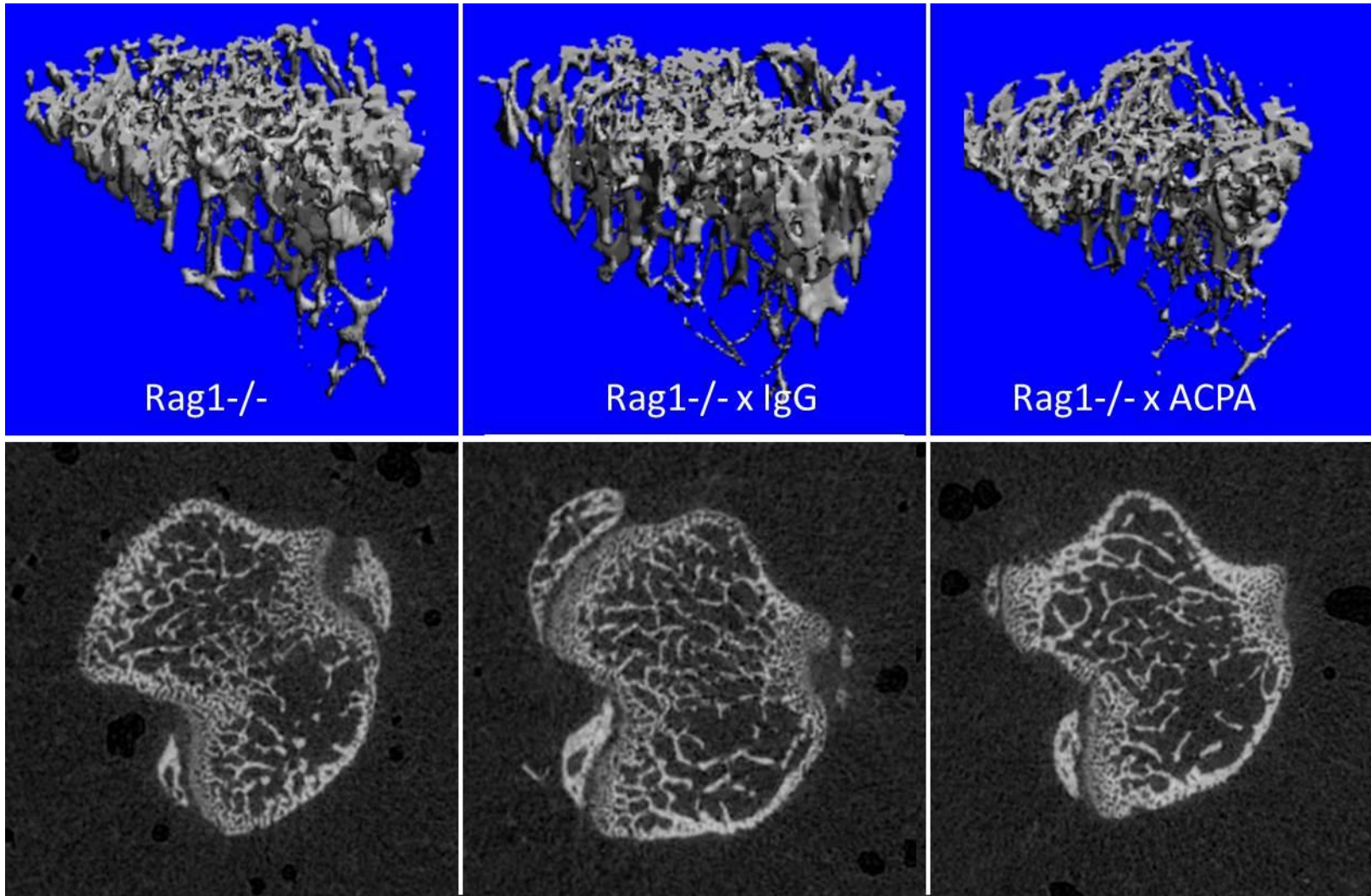
Osteoclastogenesis



Bone Resorption



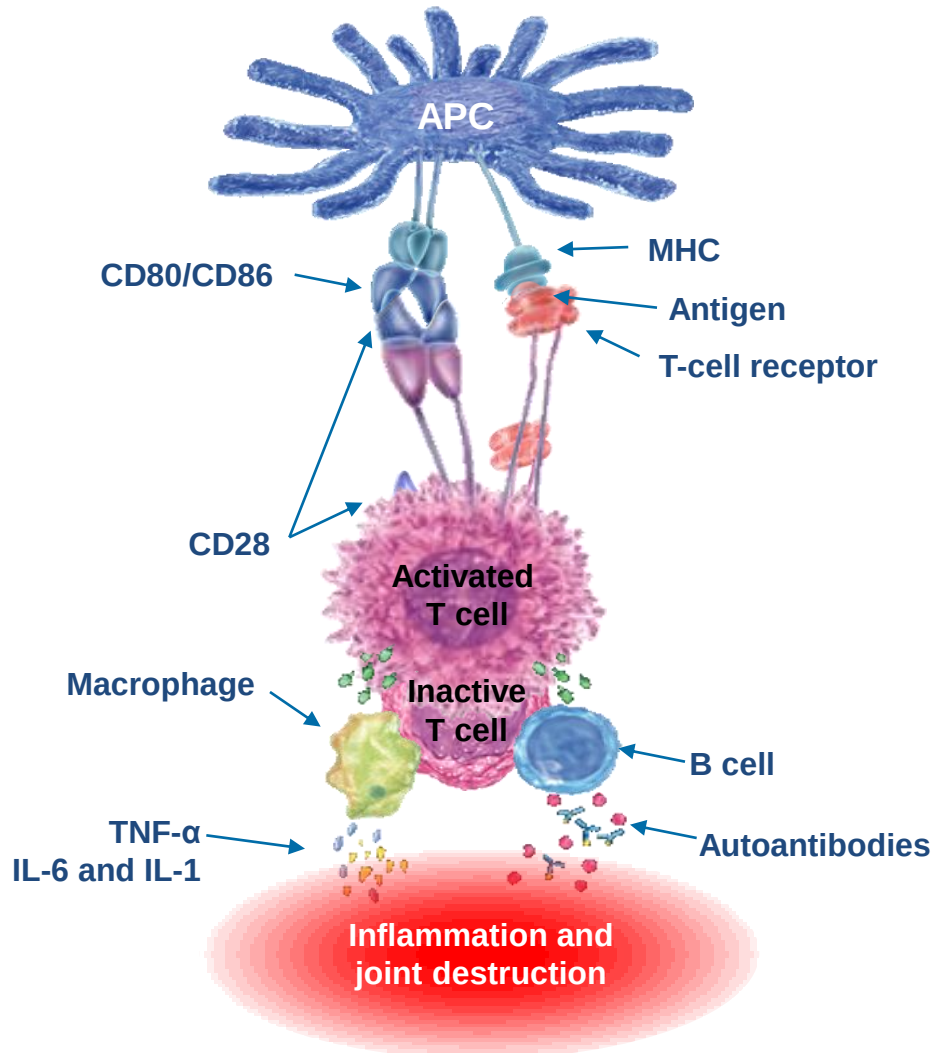
Τα ΑCPA επάγουν οστική απώλεια σε ποντίκια



Δράση του abatacept στους μηχανισμούς της επίκτητης ανοσίας

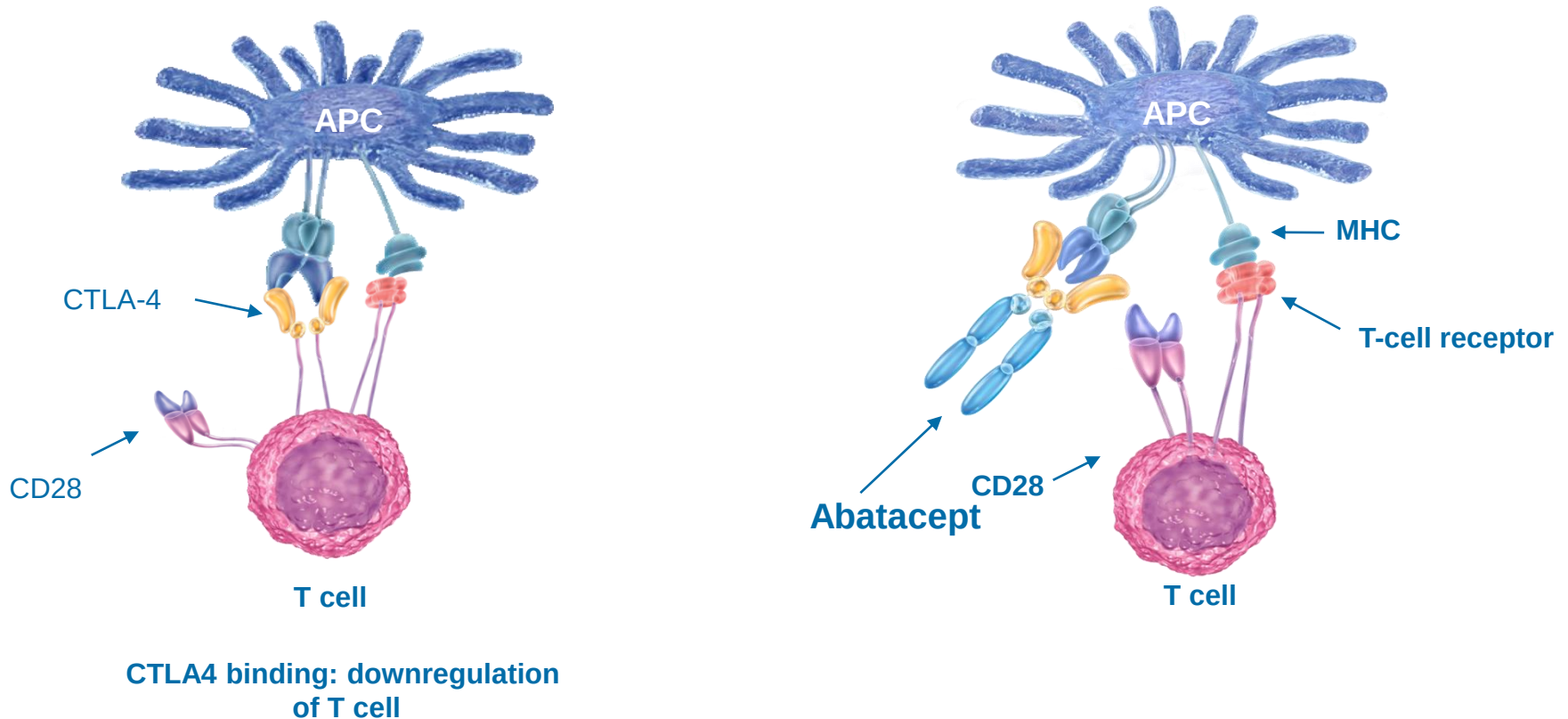
Μηχανισμός δράσης του abatacept

Ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων- Ανοσολογική σύναψη



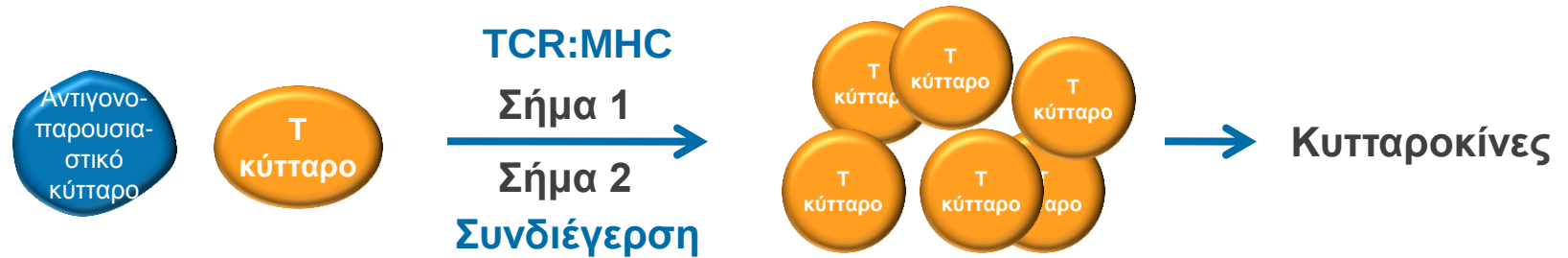
Μηχανισμός δράσης του abatacept

Downstream ρύθμιση των Τ κυττάρων από το CTLA4 & τροποποιητική δράση του abatacept

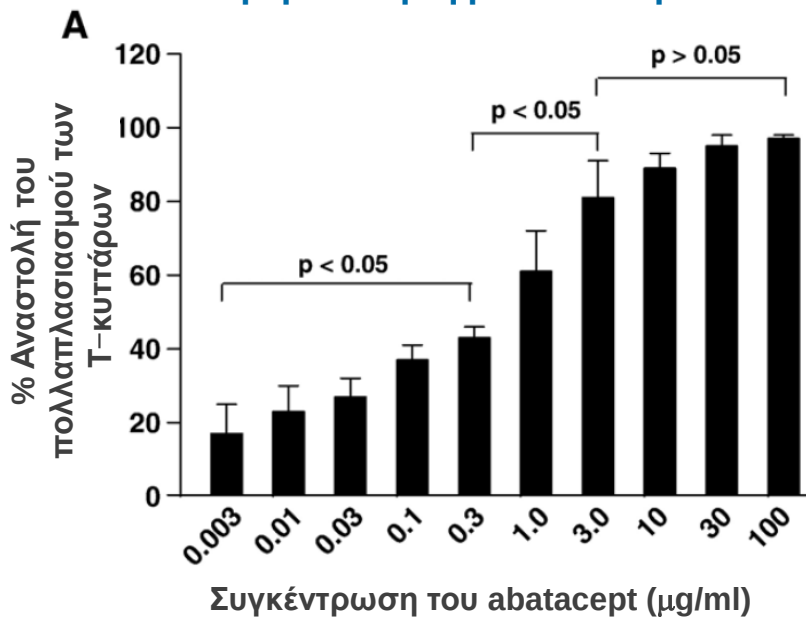


CTLA = Cytotoxic T-lymphocyte antigen; CRP = C-reactive protein; RF = rheumatoid factor; sIL-2R = soluble interleukin-2 receptor; MMP = matrix metalloproteinase.

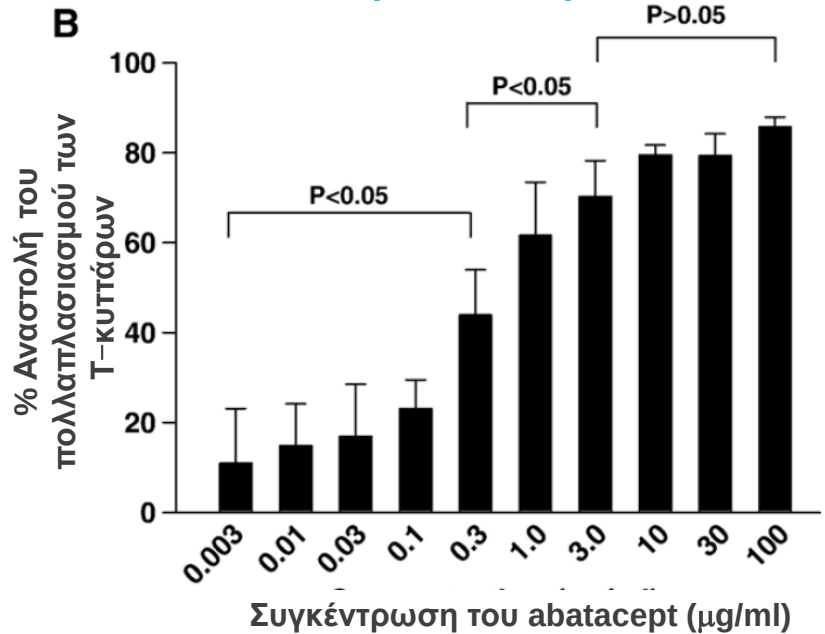
Το abatacept αναστέλλει in vitro την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των παρθένων Τ κύτταρων σε μία δοκιμασία MLR σε ανθρώπους



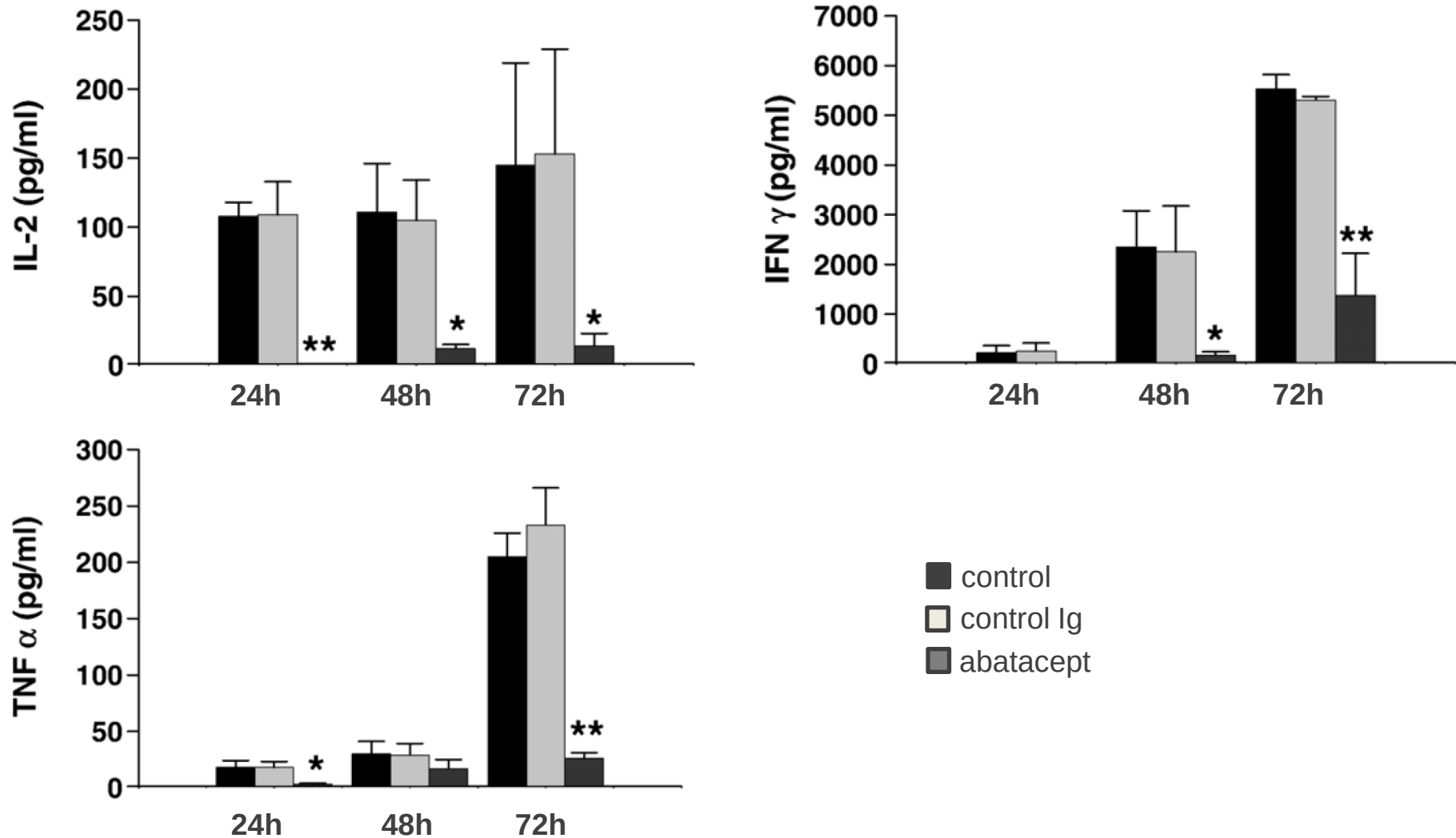
Δενδριτικά κύτταρα από διαφοροποίηση μονοκυττάρων



Σειρά Β κυττάρων

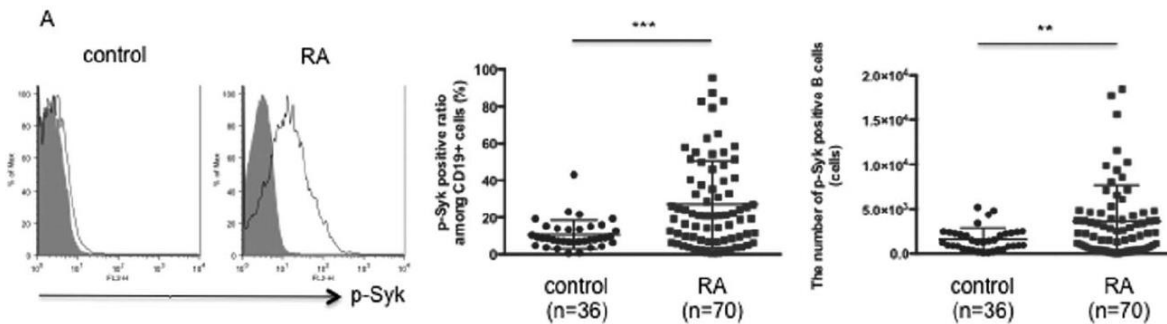


Το abatacept αναστέλλει in vitro την παραγωγή των κυτταροκινών σε παρθενικά Τ κύτταρα σε μία δοκιμασία MLR σε ανθρώπους

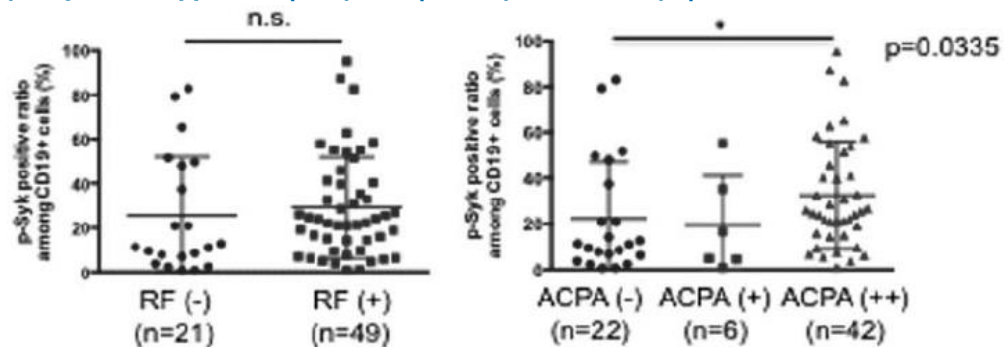


Ασθενείς με ΡΑ έχουν αυξημένη p-Syk στα Β κύτταρα

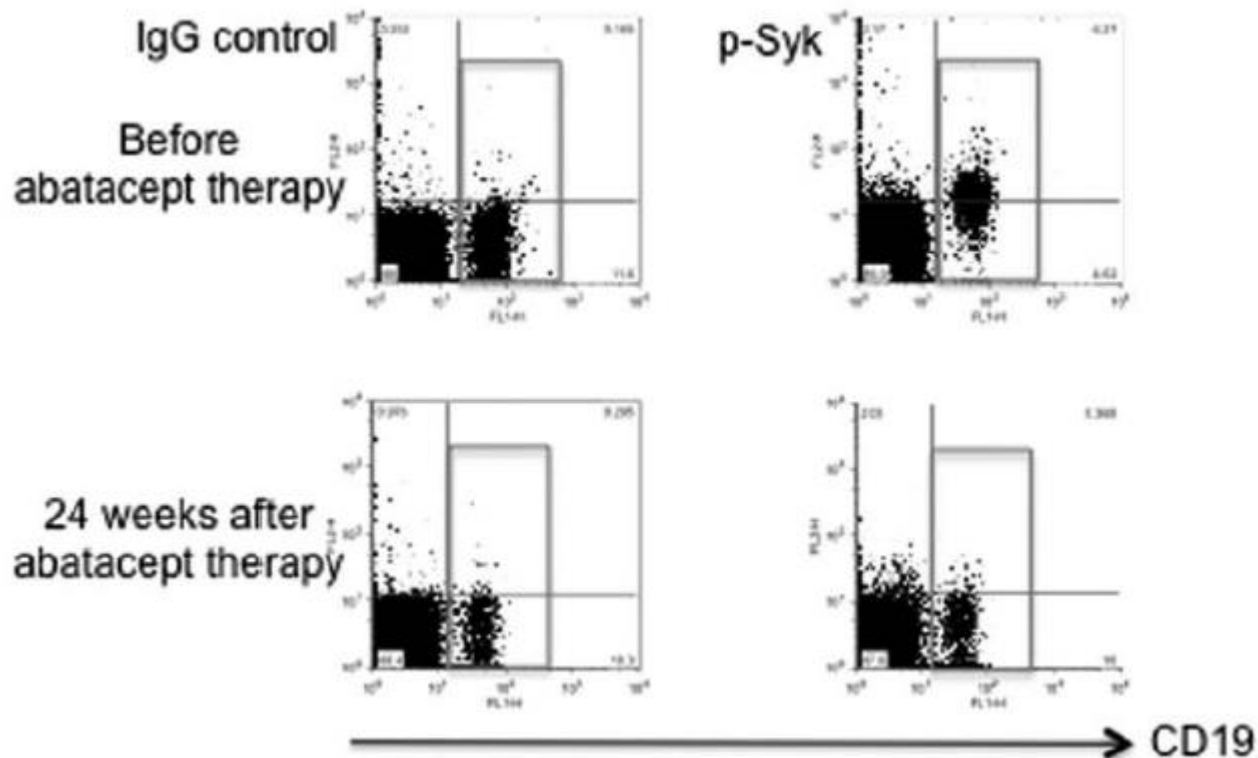
➤ Ασθενείς με ΡΑ έχουν αυξημένα επίπεδα p-Syk στα Β κύτταρα



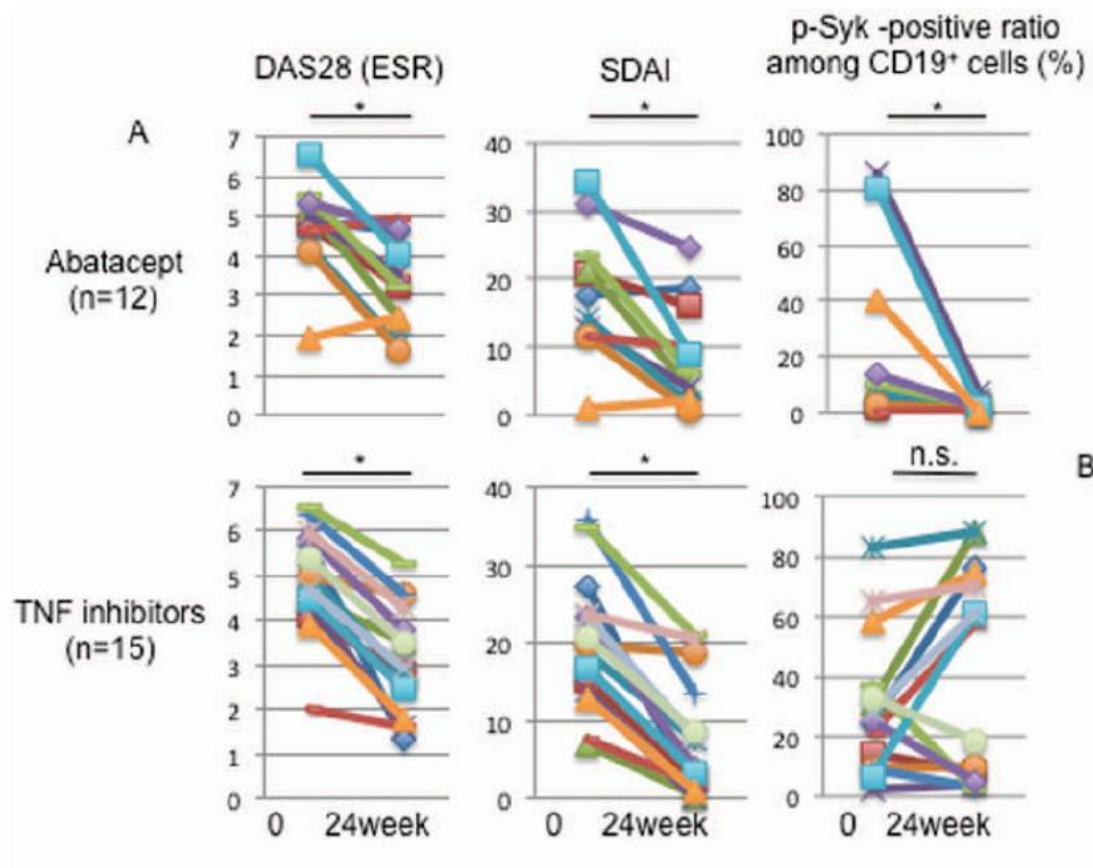
➤ Η αύξηση της p-Syk συσχετίστηκε με την παρουσία υψηλών τίτλων ACPA



Επίπεδα της p-Syk στα B κύτταρα πριν και μετά από θεραπεία με abatacept

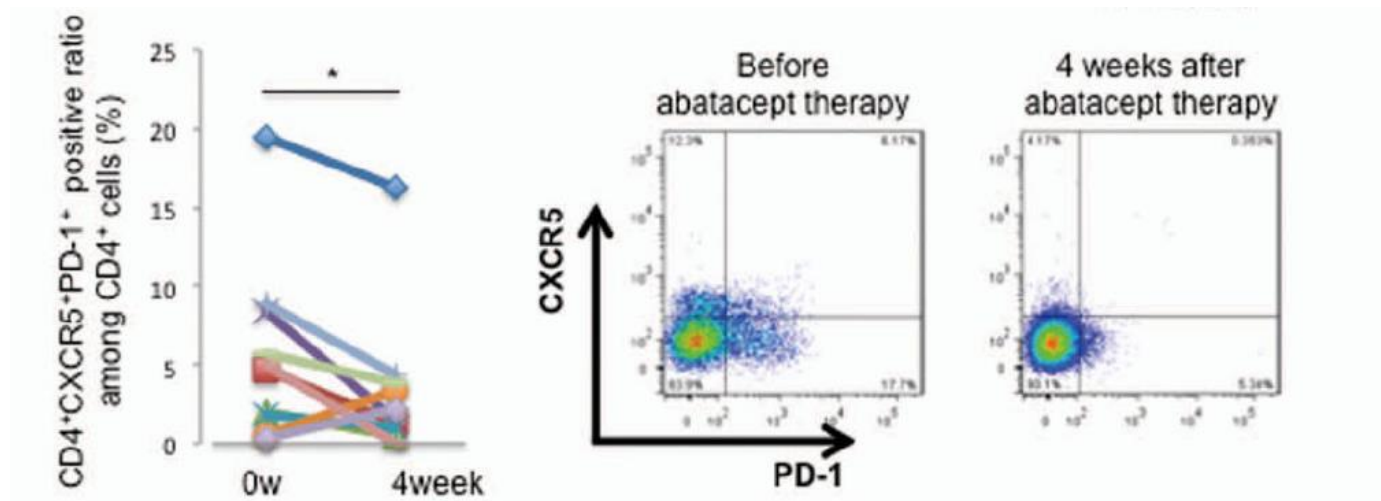


Μεταβολή των επιπέδων της p-Syk στα B κύτταρα σε ασθενείς με ΡΑ μετά από θεραπεία με abatacept ή anti-TNF



Επίδραση στα Tfh κύτταρα σε ασθενείς με RA μετά από θεραπεία με abatacept

- Τα ποσοστά των Tfh κυττάρων μειώθηκαν μετά από θεραπεία με abatacept αλλά όχι μετά από θεραπεία με anti-TNF



Συμπεράσματα

- Η δημιουργία των αυτοαντισωμάτων είναι ένα πρώιμο στάδιο της παθογένειας της RA και λαμβάνει χώρα πριν την κλινική εκδήλωση της νόσου^{1,2}
- Η παρουσία των ACPA έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερη ακτινολογική βλάβη και εξέλιξη της νόσου^{1,2}
- Η συνδιέγερση είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση των T και B κυττάρων, τα οποία εμπλέκονται στην παραγωγή των αυτοαντισωμάτων³
- Το abatacept παρεμβαίνει στη RA με ένα μοναδικό τρόπο στο μηχανισμό της επίκτητης αυτοανοσίας
 - Αναστέλλει την συνδιέγερση των T λεμφοκυττάρων από τα APC κύτταρα
 - Αναστέλλει την ενεργοποίηση των B κυττάρων και μειώνει την παραγωγή των αυτοαντισωμάτων

... ποια είναι η κλινική σημασία του μηχανισμού δράσης;