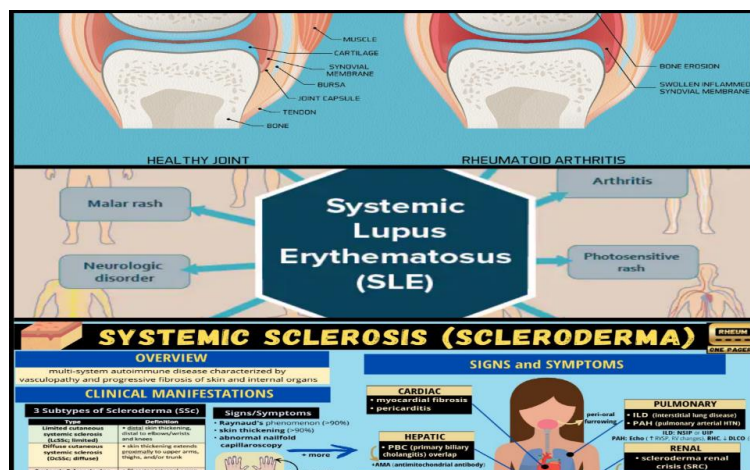


ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ  
Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας  
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών  
Τομέας Ιατρικών Εργαστηρίων

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Βιοδείκτες που προβλέπουν την απόκριση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία των συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων»**



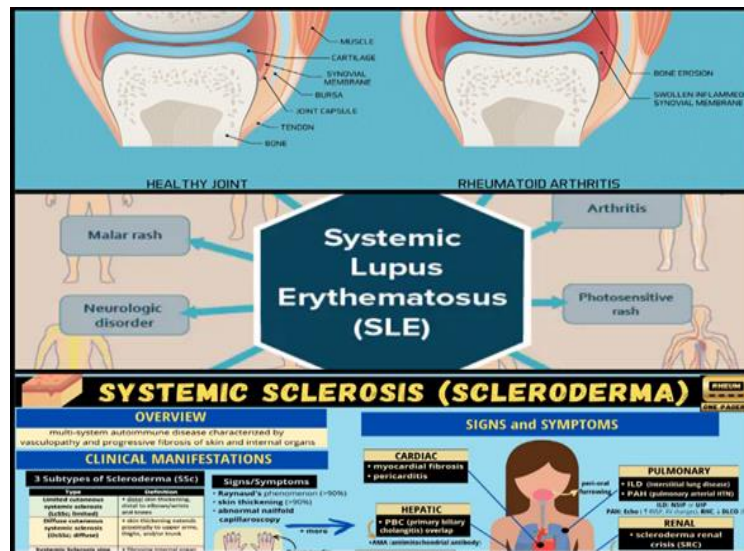
Όνοματεπώνυμο: Γρηγορέα Γεωργία, 19678046

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Τσουμάνη Μαρία

Αθήνα, Οκτώβριος 2023

UNDERGRADUATE THESIS

«Biomarkers predicting adverse reactions of immunomodulators drugs used in the treatment of autoimmune diseases»



Name of student : Georgia Grigorea, 19678046

Supervisor: Dr. Maria Tsoumani

Athens, October 2023



**1ος Εξεταστής : Δρ. Τσουμάνη Μαρία**

**2ος Εξεταστής : Δρ. Βογιατζάκη Χρυσάνθη**

**3ος Εξεταστής : Δρ. Ευστάθιος Μιχαλόπουλος**



## **Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας**

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Γρηγορέα Γεωργία του Θεοδώρου, με αριθμό μητρώου 19678046 φοιτήτρια του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι: «Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Όνομα φοιτήτριας

Γρηγορέα Γεωργία

Υπογραφή φοιτήτριας

## Ευχαριστίες

*Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους καθηγητές μου Τσουμάνη Μαρία, Βογιατζάκη Χρυσάνθη και Ευστάθιο Μιχαλόπουλο για την ευκαιρία που μου δώσατε να εργαστώ πάνω σε αυτή την πολυδιάστατη, επιστημονική πτυχιακή εργασία και να αναπτύξω τις γνώσεις μου. Εκτιμώ την υποστήριξή σας, και ευχαριστώ την κυρία Τσουμάνη Μαρία, για την αφοσίωσή της με στόχο την επίτευξη των καλύτερων αποτελεσμάτων, την αμείωτη προθυμία της να με καθοδηγήσει καθ' όλη τη διάρκεια της εργασίας και να μου επιλύσει κάθε είδους ερώτημα.*

## Περιεχόμενα

|   |    |
|---|----|
| Ευχαριστίες.....  | 6  |
| Περιεχόμενα.....  | 7  |
| Περίληψη.....   | 9  |
| Abstract.....   | 10 |
| Συνοπτομογραφίες.....   | 11 |
| Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή.....   | 13 |
| 1.1 Σκοπός προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας.....  | 13 |
| 1.2 Μεθοδολογία έρευνας προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας.....   | 14 |
| Κεφάλαιο 2. Τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα στη θεραπεία των συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων.....   | 15 |
| 2.1 Ορισμός και κατηγοριοποίηση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων.....   | 15 |
| 2.2. Μηχανισμός δράσης ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων.....  | 15 |
| 2.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων.....   | 18 |
| Κεφάλαιο 3. Βιοδείκτες για την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας και των ανεπιθύμητων δράσεων των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....        | 21 |
| 3.1 Ορισμός και παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....  | 21 |
| 3.2 Προβλεπτικοί βιοδείκτες για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιρευματικών φαρμάκων.....   | 23 |
| 3.2.1. Βιοχημικοί παράγοντες ως προβλεπτικοί δείκτες της απόκρισης της θεραπείας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....  | 24 |
| 3.2.2 Γονιδιακοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την απόκριση στα φάρμακα που λαμβάνονται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....  | 27 |
| 3.2.3 Τα εξωκυττάρια microRNAs ως δυνητικοί βιοδείκτες στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.....   | 28 |
| Κεφάλαιο 4. Βιοδείκτες για την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας και των ανεπιθύμητων δράσεων των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στη θεραπεία του συστηματικού ερυθματώδους λύκου..... | 32 |
| 4.1 Περιγραφή του συστηματικού ερυθματώδους λύκου.....  | 32 |
| 4.1.2 Θεραπευτική αντιμετώπιση συστηματικού ερυθματώδους λύκου.....   | 35 |
| 4.1.3 Μηχανισμός δράσης ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στην θεραπεία του συστηματικού ερυθματώδους λύκου.....   | 36 |
| 4.1.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στην θεραπεία του συστηματικού ερυθματώδους λύκου.....  | 39 |

|   |    |
|---|----|
| 4.2 Διεξοδική παρουσίαση των βιοδεικτών που προβλέπουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στην θεραπεία του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου.....          | 40 |
| 4.2.1. Βιοχημικοί προβλεπτικοί δείκτες για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας στον ΣΕΛ καθώς και για τις παρενέργειες που αυτά προκαλούν.....                                     | 40 |
| 4.2.2 Γονιδιακοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την απόκριση στα φάρμακα που λαμβάνονται για τη θεραπεία του ΣΕΛ.....   | 43 |
| 4.2.3 Τα εξωκυττάρια microRNAs ως δυνητικοί βιοδείκτες στον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο. ....  | 46 |
| Κεφάλαιο 5. Βιοδείκτες για την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας και των ανεπιθύμητων δράσεων των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στη θεραπεία της συστηματικής σκλήρυνσης.....         | 49 |
| 5.1.1. Περιγραφή της συστηματικής σκλήρυνσης .....  | 49 |
| 5.1.2 Θεραπευτική αντιμετώπιση συστηματικής σκλήρυνσης .....  | 53 |
| 5.1.3 Αποτελεσματικότητα ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στη θεραπεία της συστηματικής σκλήρυνσης. ....  | 55 |
| 5.1.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στην θεραπεία της συστηματικής σκλήρυνσης .....   | 59 |
| 5.2 Διεξοδική παρουσίαση των βιοδεικτών που προβλέπουν την απόκριση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στην θεραπεία της συστηματικής σκλήρυνσης ..... | 60 |
| 5.2.2 Γονιδιακοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την απόκριση στα φάρμακα που λαμβάνονται για τη θεραπεία της συστηματικής σκλήρυνσης.....   | 64 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....   | 68 |
| ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ :   | 69 |
| Αναφορές.....   | 70 |



## Περίληψη

Στο πλαίσιο της επιδείνωσης των αυτοάνοσων νοσημάτων, η χορήγηση ανοσοτροποποιητικών παραγόντων αποτελούν σημαντική θεραπευτική στρατηγική. Παρόλη την αδιαμφισβήτητη αποτελεσματικότητα τους, εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες που δυσχεραίνουν την υγεία και κατ'έπекταση τη ζωή των ασθενών. Στην παρούσα εργασία, διερευνώνται οι βιοδείκτες που προαναγγέλλουν την ανταπόκριση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων, στην θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων με έμφαση στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και τη συστηματική σκλήρυνση. Η προσέγγιση αυτή απαιτεί αναλυτική βιβλιογραφική ανασκόπηση, όπου κάθε κεφάλαιο αποτυπώνει την παθογένεια της κάθε νόσου, την εξέλιξη της, και τις γενικές θεραπευτικές στρατηγικές που χρησιμοποιούνται. Εξετάζεται, ακόμη η εφαρμογή των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στη θεραπεία της κάθε νόσου, με ανάλυση του μηχανισμού δράσης τους. Έπεται περιγραφή των παρενεργειών των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων με συνακόλουθη διεξοδική παρουσίαση των βιοδεικτών που αναλύουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων για κάθε νόσο, συνοδευόμενη από συνοπτικούς πίνακες που παρουσιάζουν αυτούς τους βιοδείκτες. Η εύρεση αξιόπιστων βιοδεικτών αποτελεί καίριο βήμα προς τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, διαμορφώνοντας τη θεραπευτική προσέγγιση ώστε να είναι προσαρμοσμένη στις ανάγκες τους.

**Λέξεις-κλειδιά:** Βιοδείκτες, ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, παρενέργειες, ρευματοειδή αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, συστηματική σκλήρυνση, συμβατικά και βιολογικά DMARDs.

## **Abstract**

In the context of the exacerbation of autoimmune diseases, immunomodulatory factors are represented as a fundamental therapeutic approach. Although their effectiveness has been extensively demonstrated, side effects can worsen the health of the patients. In this study, the biomarkers that predict the response and the adverse effects of these drugs in the treatment of autoimmune diseases are explored, with an emphasis on rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and systemic sclerosis. This approach necessitates a comprehensive literature review, where each chapter outlines the pathogenesis of each disease, its progression, and the general therapeutic strategies that are employed. Subsequently, the application of immunomodulatory drugs in the treatment of each disease is examined, with their mechanisms of action being analyzed. Following, there is a description of the side effects of immunomodulatory drugs, accompanied by detailed presentations of the biomarkers that analyze the adverse effects of immunomodulatory drugs for each disease, along with concise tables presenting these biomarkers. The discovery of reliable biomarkers is deemed a crucial step towards the improvement of the quality of life for patients, shaping the therapeutic approach to meet their needs.

**Key words :** Biomarkers, immunomodulatory drugs, side effects, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, conventional and biologic DMARDs.

## Συντομογραφίες

**ABA ή Aba:** Αβατασέπτη

**ACPA:** Αντισώματα αντι-κιτρουλινωμένης πρωτεΐνης

**ADA:** Αδαλιμουμάμπη

**ADO:** Αδενοσίνη

**ANCA:** Αντιουδετερόφιλα κυτταροπλασματικά αυτοαντισώματα

**AZA :** Αζαθειοπρίνη

**Belι ή BLyS :** Μπελιμουμάμπη

**C1q :** Συμπλήρωμα, Συστατικό C1q

**CBC:** Γενική εξέταση αίματος

**CDAI:** Δείκτης κλινικής δραστηριότητας νόσου

**COMP:** Πρωτεΐνη ολιγομερούς μήτρας χόνδρου

**CRP:** C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

**CsA :** Κυκλοσπορίνη A

**CyP:** Κυκλοφωσφαμίδη

**DAS28:** Βαθμολογία ενεργότητας νόσου σε 28 αρθρώσεις

**DLco %:** Διαχυτική ικανότητα πνευμόνων

**DMARDs:** Τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα

**DMPs:** Διαφορικά μεθυλιωμένοι ανιχνευτές

**ECM :** Εξωκυττάρια θεμέλια ουσία

**EULAR:** Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία για την Πρόληψη και τη Θεραπεία των Ρευματισμών

**FcGR :** Υποδοχείς Fc-g της κυτταρικής επιφάνειας

**FVC % :** Αναγκαστική ζωτική ικανότητα %

**GM-CSF:** Παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων

**HAQ:** Δείκτης λειτουργικής ικανότητας

**HLA:** Ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα

**HTLV-1:** Ανθρώπινος T-λεμφοτρόπος ιός

**IFX:** Ινφλιξιμάμπη

**IL:** ιντερλευκίνη

**LIF:** Ανασταλτικός παράγοντας λευχαιμίας

**LN :** Ανθεκτική νεφρίτιδα λύκου

**MHC:** Μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας

**MicroRNA (miRNAs):** μικρά ενδογενή μη κωδικά RNA

**MMF:** Μυκοφαινολάτη μοφετίλ

**MMP-3:** Μεταλλοπρωτεΐνάση μήτρας-3

**mRSS :** Τροποποιημένη βαθμολογία δέρματος κλίμακας Rodnan

**MTX:** Μεθοτρεξάτη

**PAD-2:** πεπτιδική-αργινίνη-διαμινάση-2

**PG:** Προσταγλανδίνη

**p-GP:** P-γλυκοπρωτεΐνη

**RTX :** rituximab, Ριτουξιμάμπη

**SAA :** Αμυλοειδές Α ορού

**sCD25:** διαλυτός υποδοχέας IL-2

**SDAI:** Δείκτης δραστηριότητας νόσου

**sFRβ:** Διαλυτός στον ορό υποδοχέας φυλλικού οξέος β

**SLEDAI:** Δείκτης δραστηριότητας της νόσου του ΣΕΛ

**SNPs:** Μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί

**SSc :** Συστηματική σκλήρυνση

**TCZ :** Τοσιλιζουμάμπη

**TGF-β:** Μετασχηματιζόμενος αυξητικός παράγοντας β

**Th:** T- βοηθητικά λεμφοκύτταρα

**TNF-a:** παράγοντας νέκρωσης όγκων α

**Tregs:** Ρυθμιστικά T κύτταρα

**uPAR:** Υποδοχέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου διαλυτής ουροκινάσης ορού

**VICM:** Κιτρολλιωμένα θραύσματα βιμεντίνης

**PA:** Ρευματοειδής αρθρίτιδα

**ΣΕΛ :** Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

**ΤΚΕ:** Ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων

## Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από ένα πολύπλοκο δίκτυο κυττάρων και χυμικών ουσιών, το οποίο διαδραματίζει προστατευτικό ρόλο έναντι των λοιμώξεων που προκαλούνται από ιούς, βακτήρια καθώς και άλλους μικροοργανισμούς που προσβάλλουν τον ανθρώπινο οργανισμό. Όταν το ανοσοποιητικό σύστημα στρέφεται ενάντια στα δικά του στοιχεία, καθώς τα αναγνωρίζει ως ξένα και βλαβερά, δημιουργείται διαταραχή, η οποία δεν μπορεί να διορθωθεί από τον οργανισμό με αποτέλεσμα να εκδηλωθεί νόσος, η οποία καλείται αυτοάνοσο νόσημα. Αυτή η διαταραγμένη κατάσταση είναι αποτέλεσμα περιβαλλοντικών, γενετικών, ορμονικών και νευροψυχολογικών παραγόντων. Τα αυτοάνοσα νοσήματα δεν είναι κληρονομικά, ωστόσο κληρονομική είναι η προδιάθεση σ' αυτά, πράγμα που σημαίνει ότι το γενετικό υπόστρωμα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των νοσημάτων. Διαθέτουν την δυνατότητα προσβολής κάθε τμήματος του σώματος και η άμυνα του οργανισμού, χαρακτηρίζεται υπερδραστήρια και όχι δυσλειτουργική. Η εμφάνισή τους αφορά όλες τις ηλικίες, όμως η συχνότητα είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες και ιδιαίτερα στην αναπαραγωγική περίοδο της ζωής τους. Επιπρόσθετα, η συχνότητα εμφάνισης φαίνεται να αυξάνεται ραγδαία εξαιτίας των διατροφικών συνηθειών και του στρες (1,2).

Τα αυτοάνοσα νοσήματα χωρίζονται σε δύο κατηγορίες. Στην πρώτη ανήκουν τα οργανοειδικά, δηλαδή εκείνα στα οποία προσβάλλεται στοχευμένα ένα όργανο ή ένας αδένας, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, η θυρεοειδίτιδα Hashimoto καθώς και οι νεφρίτιδες. Στην δεύτερη κατηγορία ανήκουν τα συστηματικά αυτοάνοσα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος και η συστηματική σκλήρυνση (1,2). Η θεραπεία των παραπάνω νοσημάτων στοχεύει στην μείωση του άλγους και της φλεγμονής καθώς και στην επιβράδυνση της ταχύτητας εξάπλωσης της νόσου. Η φαρμακευτική αγωγή αποτελείται κυρίως από αναλγητικά φάρμακα, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη καθώς και τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα. Τα τελευταία, δρουν κατά της ανοσολογικής απόκρισης, καταστέλλοντας την υπερλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (3,4). Τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά, ωστόσο είναι εφικτό να εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες που ταλαιπωρούν τους νοσούντες με αποτέλεσμα να καθίσταται απαραίτητη η εύρεση βιοδεικτών που να προβλέπουν τις πιθανές παρενέργειες τους.

### 1.1 Σκοπός προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας

Κύριος στόχος της παρούσας προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας αποτελεί η καταγραφή της ερευνητικής προόδου των πρώιμων προγνωστικών βιοδεικτών και παραγόντων κινδύνου για την εκτίμηση της απόκρισης καθώς και της εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από την μακροχρόνια χορήγηση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων για την θεραπεία συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων. Σ' αυτή την εργασία πραγματοποιήθηκε εκτενής ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας με απώτερο σκοπό να αναδειχθούν οι βιοδείκτες που θα μπορούσαν να κατηγοριοποιήσουν τους ασθενείς ως προς το προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Η εύρεση και η συγκέντρωση των βιοδεικτών αυτών αποτελεί επιτακτική ανάγκη, διότι θα καθίσταται εφικτή η επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας για κάθε ασθενή σύμφωνα με τα κλινικά και εργαστηριακά του ευρήματα προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι παρενέργειες από την φαρμακευτική αγωγή και να επιτευχθεί βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

## **1.2 Μεθοδολογία έρευνας προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας**

Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για την πραγματοποίηση της διπλωματικής εργασίας βασίστηκε σε συστηματική αναζήτηση επιστημονικών πηγών και βιβλιογραφίας σε διάφορες εξειδικευμένες πλατφόρμες. Η διαδικασία αναζήτησης και συλλογής πληροφοριών περιλάμβανε τα εξής στάδια. 1) Αναζήτηση στο Google Scholar. Το Google Scholar χρησιμοποιήθηκε για την εύρεση επιστημονικών δημοσιεύσεων σχετικών με το θέμα της παθογένεσης των αυτοάνοσων νοσημάτων, της περιγραφής της κλινικής εικόνας των ασθενών, του θεραπευτικού αλγόριθμου, της ανοσοτροποποιητικής θεραπείας και των βιοδεικτών που προβλέπουν την απόκριση σε αυτά και τις ανεπιθύμητες ενέργειες τους. Χρησιμοποιήθηκαν κατάλληλοι όροι αναζήτησης για την εύρεση σχετικών ερευνητικών εργασιών. 2) Αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στη δημοφιλή βάση δεδομένων PubMed, επικεντρώνοντας την προσοχή σε ιατρικά άρθρα, κλινικές μελέτες και ανασκοπήσεις που αφορούν τους βιοδείκτες των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων. 3) Τέλος, περιήγηση σε ηλεκτρονικά επιστημονικά περιοδικά και βιβλία που εξειδικεύονται στην ανοσολογία και τη ρευματολογία. Η παραπάνω μεθοδολογία εξασφάλισε τη συλλογή επαρκούς και αξιόπιστης επιστημονικής πληροφορίας, η οποία αποτέλεσε τη βάση για τη σύνταξη της διπλωματικής εργασίας και την ανάλυση των αποτελεσμάτων. Η επιλογή των καταλληλότερων επιστημονικών άρθρων εγγυάται την εγκυρότητα και την αξιοπιστία των πληροφοριών που χρησιμοποιήθηκαν για την προσέγγιση του θέματος της εργασίας.

## Κεφάλαιο 2. Τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα στη θεραπεία των συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων

### 2.1 Ορισμός και κατηγοριοποίηση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων

Ανοσοτροποποιητικά ονομάζονται τα φάρμακα τα οποία τροποποιούν την ανοσολογική απόκριση είτε αυξάνοντας είτε καταστέλλοντας την παραγωγή αντισωμάτων στον ορό (3). Τα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs) είναι μια ομάδα φαρμάκων που μειώνουν την φλεγμονή και τον πόνο, συγκρατώντας ή αλλάζοντας τον τρόπο λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα DMARDs είναι γνωστά για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ωστόσο χρησιμοποιούνται και για την θεραπεία άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, το σύνδρομο Sjögren, οι μυοσίτιδες, η νόσος του Crohn καθώς και για ορισμένους τύπους καρκίνου (4). Υπάρχουν δύο κατηγορίες DMARDs, τα συμβατικά και τα βιολογικά φάρμακα (**Πίνακας 1**). Στα συμβατικά ή παραδοσιακά DMARDs ανήκουν η μεθοτρεξάτη, η σουλφασαλαζίνη, η υδροξυχλωροκίνη, η λεφλουνομίδη, η αζαθειοπρίνη, η κυκλοφωσφαμίδη, η κυκλοσπορίνη και η μυκοφαινόλη μοφετίλ. Τα παραδοσιακά DMARDs λαμβάνονται συνήθως από το στόμα ενώ τα βιολογικά DMARDs χορηγούνται με ένεση ή έγχυση με εξαίρεση τους αναστολείς κινάσων Janus που λαμβάνονται από του στόματος. Τα βιολογικά DMARDs αποτελούνται από πρωτεΐνες και στοχεύουν συγκεκριμένα μόρια, κύτταρα και οδούς που προκαλούν φλεγμονή και βλάπτουν τους ιστούς. Περιλαμβάνουν τους αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων, της IL-1, της IL-6, των T-κυττάρων, των B-κυττάρων και της κινάσης Janus. Ειδικότερα, τα βιολογικά DMARDs είναι η ριτουξιμάμπη, η τοσιλιζουμάμπη, η αβατασέπτη, η μπελιμουμάμπη, η ετανερσέπτη, η αδαλιμουμάπη, η ινφλιξιμάμπη, η μαυριλιμουμάμπη, η τοφασιτινίμπη και η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη. Είναι πιο αποτελεσματικά από τα παραδοσιακά DMARDs και συνταγογραφούνται εάν τα συμπτώματα της ασθένειας δεν βελτιώθηκαν με συμβατικά DMARDs ή εάν τα συμβατικά φάρμακα προκαλούν στον ασθενή σοβαρές παρενέργειες. Τα παραδοσιακά DMARDs μπορεί να χρειαστούν ένα μήνα ή περισσότερο για να αρχίσουν να δρουν ενώ για τους βιολογικούς παράγοντες απαιτείται χρονικό διάστημα έως και έξι εβδομάδων (4).

### 2.2. Μηχανισμός δράσης ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων

Κάθε DMARD έχει έναν μοναδικό μηχανισμό δράσης, παρεμβαίνοντας τελικά σε κρίσιμες οδούς στον φλεγμονώδη καταρράκτη. Συνολικά, τα DMARDs συμβάλλουν στην μείωση της απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος στην επίθεση έναντι των υγιών ιστών, στοχεύοντας μια συγκεκριμένη οδό της απόκρισης του ανοσοποιητικού, προκειμένου να ελαττωθεί ή να αποτραπεί ο πόνος, η φλεγμονή, η επιζήμια βλάβη των αρθρώσεων, η διάβρωση των οστών καθώς και να επιτευχθεί επιβράδυνση της ταχύτητας εξάπλωσης της νόσου (5).

Πιο συγκεκριμένα, η **μεθοτρεξάτη**, διεγείρει την απελευθέρωση αδενοσίνης από τους ινοβλάστες, μειώνει την προσκόλληση των ουδετερόφιλων, αναστέλλει τη σύνθεση λευκοτριενίου B<sub>4</sub> από ουδετερόφιλα, αναστέλλει την τοπική παραγωγή IL-1, μειώνει τα επίπεδα της IL-6 και της IL-8, καταστέλλει την κυτταρική ανοσία και αναστέλλει την

έκφραση γονιδίων αρθρικής κολλαγενάσης. Είναι ένα ανάλογο του φυλλικού οξέος και αναστολέας της διϋδροφολικής ρεδοκτάσης και, επομένως, παρεμβαίνει στην σύνθεση του DNA μειώνοντας την προσφορά πουρίνης και πυριμιδίνης στα ταχέως διαιρούμενα κύτταρα. Η αντι-πολλαπλασιαστική αυτή δράση επιτυγχάνεται μέσω των σχημάτων που χρησιμοποιούν μεγάλες δόσεις για την θεραπεία των κακοήθων όγκων. Σε χαμηλές δόσεις, η μεθοτρεξάτη έχει επίσης ανοσοτροποποιητικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Αν και ο μηχανισμός των δράσεων αυτών είναι άγνωστος, η μεθοτρεξάτη πιστεύεται ότι δρα στην παραγωγή κυτταροκινών παραγόμενων από διάφορα κύτταρα και, επομένως, αναστέλλει την κυτταρο-επαγόμενη ανοσία (5).

Η **λεφλουνομίδη** αναστέλλει τη διϋδρο-οροτική αφυδρογονάση με αποτέλεσμα την αναστολή της σύνθεσης πυριμιδίνης, εμποδίζοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων (5).

Η **σουλφασαλαζίνη** μεσολαβεί στις αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις αποτρέποντας την οξειδωτική, νιτρωτική και νιτροδωτική βλάβη (5).

Η **υδροξυχλωροκίνη** είναι ένας πολύ ήπιος ανοσορυθμιστικός παράγοντας που αναστέλλει τον ενδοκυτταρικό υποδοχέα TLR9 (5).

Η πλειοψηφία των φαρμακολογικών επιδράσεων της **άζαθειοπρίνης** οφείλονται στην αποσύνθεση της 6-μερκαπτοπουρίνης και την απελευθέρωση του μεθυλονιτροϊμιδαζολικού μορίου. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της άζαθειοπρίνης σε ρευματικά νοσήματα δεν έχει καθοριστεί. Η άζαθειοπρίνη είναι τοξική σε κύτταρα που βρίσκονται στην S φάση του μιτωτικού κύκλου, δηλαδή κατά τη διάρκεια της σύνθεσης του DNA, και φαίνεται να επηρεάζει την κυτταρική διαίρεση. Αναστέλλει τη λειτουργία των T- και B- λεμφοκυττάρων, περιορίζει την παραγωγή ανοσοσφαιρινών από τα B-λεμφοκύτταρα. Καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των B-λεμφοκυττάρων. Επιδρά, ακόμα και στη λειτουργία RIA (Rosette-Inhibiting Activity), υποδηλώνοντας ανοσοτροποποιητική δράση. Η RIA δεν εντοπίζεται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, υποδεικνύοντας ότι η φυσιολογική λειτουργία του ήπατος είναι απαραίτητη για τη βιολογική ενεργοποίηση της άζαθειοπρίνης. Συνολικά, η άζαθειοπρίνη φαίνεται να επηρεάζει το ανοσολογικό σύστημα, επηρεάζοντας τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων, την παραγωγή αντισωμάτων, καθώς και την κυτταρική διαίρεση. Οι ακριβείς μηχανισμοί της δράσης της στα ρευματικά νοσήματα εξακολουθούν να είναι ανεξερεύνητοι (6). Η δραστηριότητα της μεθυλοτρανσφεράσης της θειοπουρίνης θα πρέπει να ελέγχεται πριν από τη χρήση άζαθειοπρίνης για την αποφυγή καταστολής του μυελού των οστών σε ασθενείς με ανεπάρκεια (6).

Η **κυκλοσπορίνη Α** είναι ένας πεπτιδικός παράγοντας με ανοσορυθμιστικές ιδιότητες, ο οποίος έχει αποδειχθεί ότι διαθέτει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Μελέτες σε ζώα έχουν υποδείξει ότι η κυκλοσπορίνη αναστέλλει την ανάπτυξη μεσολαβούμενων κυτταρικών αντιδράσεων και αναστέλλει την παραγωγή και απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-2. Επιπλέον, φαίνεται ότι αυτορρυθμίζει την απελευθέρωση αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών. Επίσης, η κυκλοσπορίνη φαίνεται να επηρεάζει τα λεμφοκύτταρα που βρίσκονται στη φάση G0 ή G1 του κυτταρικού κύκλου, χωρίς να επηρεάζει την αιμοποίηση και χωρίς να έχει επίδραση στη λειτουργία των φαγοκυττάρων (7).

Οι βιολογικοί παράγοντες, από την άλλη πλευρά, είναι πολύ επιλεκτικοί στον μηχανισμό δράσης τους. Οι πρωταρχικές λειτουργίες των βιολογικών παραγόντων περιλαμβάνουν την παρέμβαση στη λειτουργία ή την παραγωγή κυτταροκινών, την



αναστολή του «δεύτερου σήματος» που απαιτείται για την ενεργοποίηση των T-κυττάρων ή την εξάντληση των B-κυττάρων ή την αναστολή παραγόντων που ενεργοποιούν τα B-κύτταρα (5).

Η **τοφαστινίμπη** είναι ένα μικρό μόριο - αναστολέας, μιας πρωτεϊνικής κινάσης τυροσίνης JAK που εμπλέκεται στη μεσολάβηση της σηματοδότησης των κυτταροκινών (5).

Η **ριτουξιμάμπη** είναι ένα αντι-CD20 αντίσωμα που καταστρέφει τα B κύτταρα (αλλά όχι τα πλασματοκύτταρα) ειδικεύεται στο διαμεμβρανικό αντιγόνο CD20, μια φωσφοπρωτεΐνη που βρίσκεται στα προ-B και ώριμα B-λεμφοκύτταρα. Αυτό το αντιγόνο είναι παρόν σε περισσότερο από 95% των μη Hodgkin λεμφωμάτων B κυτταρικής σειράς (NHLs). Το CD20 υπάρχει σε κακοήθη και φυσιολογικά B-λεμφοκύτταρα, αλλά όχι σε προ-B λεμφοκύτταρα ή άλλα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Μετά τη σύνδεση με το αντίσωμα, το CD20 δεν ενδοκυττώνεται και δεν εξαφανίζεται από την κυτταρική επιφάνεια. Το τμήμα Fab (το τμήμα που συνδέεται ειδικά με το αντιγόνο) της ριτουξιμάμπης συνδέεται με το CD20 των B-λεμφοκυττάρων και το τμήμα Fc (για εκτελεστικές λειτουργίες) ενεργοποιεί τους ανοσολογικούς μηχανισμούς για την κυτταρική λύση των B-λεμφοκυττάρων. Οι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα (CDC) με τη σύνδεση C1q, καθώς και την κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από το αντίσωμα (ADCC) με τους Fcγ υποδοχείς. Επίσης, η σύνδεση της ριτουξιμάμπης με το CD20 προκαλεί κυτταρικό θάνατο μέσω της απόπτωσης (8).

Η **μπελιμουμάμπη** είναι ένα ανθρώπινο IgG1l μονοκλωνικό αντίσωμα, ειδικό για μία πρωτεΐνη, το διαλυτό διεγέρτη των ανθρώπινων B λεμφοκυττάρων (BLyS), γνωστό και ως BAFF ή TNFSF13B. Η λειτουργία της μπελιμουμάμπης είναι να εμποδίζει τη διαδικασία δέσμευσης του διαλυτού BLyS, που είναι ένας παράγοντας επιβίωσης για τα B κύτταρα, στους υποδοχείς τους. Με τον τρόπο αυτό, ακόμη και τα αυτοδραστικά B κύτταρα μειώνονται, και η μετάβαση των B κυττάρων σε πλασματοκύτταρα που παράγουν ανοσοσφαιρίνες ελαττώνεται (9).

Η **ανιφρολουμάμπη** είναι ένας ακόμα βιολογικός παράγοντας που δρα ως αναστολέας του άλφα υποδοχέα της ιντερφερόνης 1 (10).

Η **αβατασέπτη** είναι ένας εκλεκτικός ρυθμιστής συνδιέγερσης T-κυττάρων που αναστέλλει την πλήρη ενεργοποίηση των T-κυττάρων και την επακόλουθη παραγωγή αντισωμάτων από τα B κύτταρα (11).

Η **τοσιλιζουμάμπη** δεσμεύεται ειδικά στους διαλυτούς και τους διαμεμβρανικούς υποδοχείς της IL-6 (sIL-6R και mIL-6R). Η IL-6 συμμετέχει σε ποικίλες φυσιολογικές διεργασίες, όπως είναι η ενεργοποίηση των T κυττάρων, η επαγωγή της έκκρισης ανοσοσφαιρίνης, η επαγωγή της σύνθεσης ηπατικών πρωτεϊνών οξείας φάσης και η διέγερση της αιμοποίησης (12).

Στον **Πίνακα 1**, παρουσιάζονται τα συμβατικά και βιολογικά ανοσοτροποποιητικά φάρμακα καθώς και ο μηχανισμός δράσης τους.

**Πίνακας 1:** Κατηγοριοποίηση και μηχανισμός ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων

| <b>Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα</b> | <b>Μηχανισμός δράσης</b>  |
|-----------------------------------|---|
| <b>Μη βιολογικοί παράγοντες</b>   |   |
| <b>Μεθοτρεξάτη</b>                | Αναστολή της αναγωγάσης του διυδροφυλλικού οξέος (αναστολή της σύνθεσης DNA), εξωκυτταρική απελευθέρωση αδενοσίνης                  |
| <b>Αζαθειοπρίνη</b>               | Αναστολή σύνθεσης DNA   |
| <b>Κυκλοσπορίνη Α</b>             | Αναστολέας καλσινευρίνης που εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό των Τ-κυττάρων  |
| <b>Λεφλουνομίδη</b>               | Στοχεύει στην σύνθεση πυριμιδίνης   |
| <b>Σουλφασαλαζίνη</b>             | Ενισχύει τις παθολογικές οδούς της αδενοσίνης και αναστέλλει το αραχιδονικό οξύ   |
| <b>Βιολογικοί παράγοντες</b>      |   |
| <b>Μπελιμουμάμπη</b>              | Ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που αναγνωρίζει ειδικά και αναστέλλει τη βιολογική δραστηριότητα του διεγέρτη Β-λεμφοκυττάρων ή BlyS |
| <b>Τοσιλιζουμάμπη</b>             | Ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-6  |
| <b>Αβατασέπτη</b>                 | Ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης CTLA-4 και Fc τμήμα της IgG1, αναστέλλει την ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων                           |
| <b>Ριτουξιμάμπη</b>               | Χιμαιρικό αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα  |
| <b>Τοφασιτινίμπη</b>              | Ισχυρός, εκλεκτικός αναστολέας JAK που αναστέλλει κατά προτίμηση την κινάση Janus (JAK) 1 και JAK3                                  |
| <b>Ανιφρολουμάμπη</b>             | Αναστολέας του άλφα υποδοχέα της ιντερφερόνης 1   |

### **2.3. Ανεπιθύμητες ενέργειες ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση των DMARD είναι ποικίλες και εξαρτώνται από τον τύπο του φαρμάκου. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των συμβατικών DMARDs αποτελούν η απώλεια όρεξης, η ναυτία, η διάρροια, το κοιλιακό άλγος, αλλεργικές αντιδράσεις, προβλήματα στο ήπαρ, ο αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων καθώς και ο χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία), ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία) και αιμοπεταλίων (θρομβοπενία) (5).

Ειδικότερα, η υδροξυχλωροκίνη έχει το καλύτερο προφίλ ασφάλειας από όλα τα συμβατικά DMARDs, αφού δεν αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων, ούτε προκαλεί ηπατοτοξικότητα ή νεφρική δυσλειτουργία. Στις συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της υδροξυχλωροκίνης περιλαμβάνονται το εξάνθημα, η διάρροια ενώ μια σπάνια αλλά σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια/ωχροπάθεια, η οποία παρατηρείται σε υψηλότερη αθροιστική δόση. Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροξυχλωροκίνη θα πρέπει να υποβάλλονται σε οφθαλμολογικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου οπτικού πεδίου και της τομογραφίας οφθαλμικής συνοχής, κατά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια ετησίως. Άλλες σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες της υδροξυχλωροκίνης περιλαμβάνουν την αναιμία, τη λευκοπενία, τη μυοπάθεια και την καρδιομυοπάθεια (5).

Η μεθοτρεξάτη, η λεφλουνομίδη και η σουλφασαλαζίνη είναι παρόμοιες στο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών τους. Γαστρεντερική δυσφορία (ναυτία, κοιλιακό άλγος, διάρροια), εξάνθημα/αλλεργική αντίδραση, καταστολή του μυελού των οστών, ηπατοτοξικότητα και υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης κοινών και μερικές φορές σοβαρών λοιμώξεων είναι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες όλων αυτών των παραγόντων. Τόσο η μεθοτρεξάτη όσο και η λεφλουνομίδη μπορούν να προκαλέσουν αλωπεκία. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μοναδικές στη μεθοτρεξάτη περιλαμβάνουν διάμεση πνευμονοπάθεια, ανεπάρκεια φυλλικού οξέος και κίρρωση του ήπατος. Η λεφλουνομίδη μπορεί να προκαλέσει υπέρταση, περιφερική νευροπάθεια και απώλεια βάρους. (5).

Από την άλλη πλευρά οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των βιολογικών DMARDs περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο κοινών και σοβαρών βακτηριακών, μυκητιασικών και ιογενών λοιμώξεων, επανενεργοποίηση της φυματίωσης, του έρπητα ζωστήρα, της ηπατίτιδας Β και C, αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης, χαμηλό αριθμό αιμοσφαιρίων και αυξημένα ηπατικά ένζυμα καθώς και αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων (4). Υπερλιπιδαιμία, αυξημένη δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας και πανκυτταροπενία μπορεί να προκληθεί από τους αναστολείς της IL-6 και τους αναστολείς JAK. Επιπλέον, ο αναστολέας της IL-17 μπορεί να προκαλέσει/επιδεινώσει τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.

Ο συνδυασμός ενός βιολογικού DMARD με ένα συμβατικό DMARD και η χρήση πολλών συμβατικών DMARDs θεωρείται ασφαλής ενώ δεν συνιστάται η χρήση συνδυασμού διαφορετικών βιολογικών DMARDs λόγω αυξημένου κινδύνου σοβαρής ανοσοκαταστολής που οδηγεί σε σοβαρές και δυνητικά απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις. Τα DMARDs, ειδικά τα βιολογικά DMARDs, πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με ενεργή λοίμωξη, άτομα με προ υπάρχουσα υποπλασία μυελού των οστών, λευκοπενία ή σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας (5).

Πριν από την έναρξη ενός βιολογικού ή μη βιολογικού DMARD, οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για ηπατίτιδα Β και C. Επιπλέον, συνιστάται έντονα ο έλεγχος για φυματίωση πριν από την έναρξη οποιουδήποτε βιολογικού DMARD. Ως εκ τούτου, συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση στην αρχή της θεραπείας και λιγότερο συχνή αλλά τακτική παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα ο ασθενής λαμβάνει DMARD έως ότου εδραιωθεί το ασφαλές προφίλ. Συνεπώς, γενική εξέταση αίματος και δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας πρέπει να πραγματοποιείται μηνιαίως για τουλάχιστον 3 μήνες αρχικά και στη συνέχεια κάθε 2 έως 3 μήνες σε ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με παράγοντες όπως μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδη, σουλφασαλαζίνη, τοσιλιζουμάμπη, τοφασιτινίμπη και σαριλουμάμπη, η ομάδα λιπιδίων θα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες για τουλάχιστον 6 μήνες, η CBC πρέπει να παρακολουθείται κάθε 6 μήνες σε ασθενείς που λαμβάνουν οποιοδήποτε από τα βιολογικά DMARDs. Συνιστάται επίσης στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κάθε 3 έως 6 μήνες σε ασθενείς που λαμβάνουν DMARDs (5). Στον **Πίνακα 2** συνοψίζονται ορισμένες από τις παρενέργειες των DMARDs.

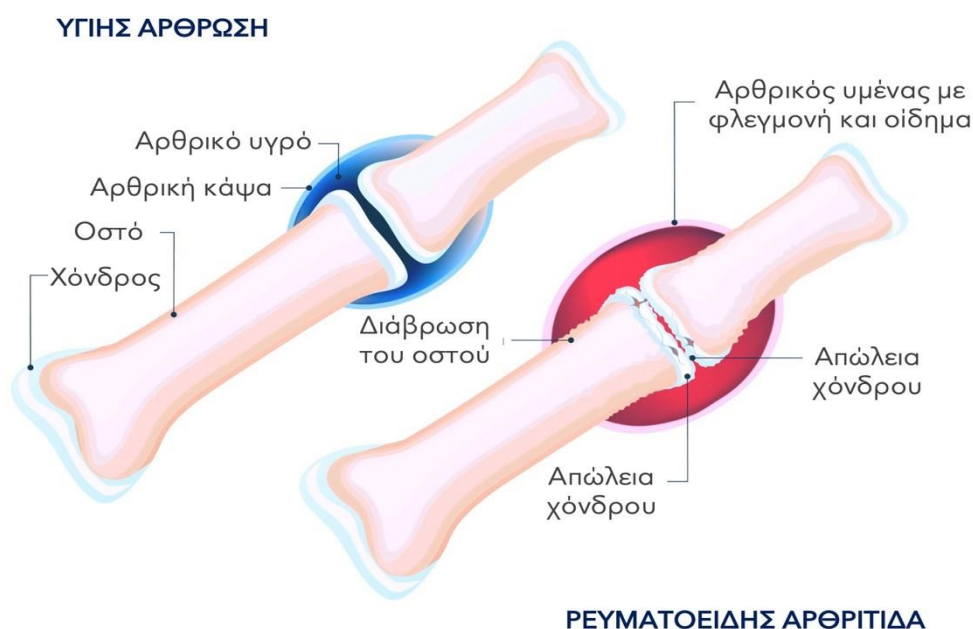
**Πίνακας 2 :** Συνοπτική παρουσίαση των παρενεργειών των DMARDs.

| <b>Ανοσοτροποποιητικά<br/>φάρμακα</b> | <b>Παρενέργειες</b>   |
|---------------------------------------|---|
| <b>Μη βιολογικοί παράγοντες</b>       |   |
| <b>Κυκλοφωσφαμίδη</b>                 | Διάρροια, λήθαργος, καταστολή του μυελού των οστών, αλωπεκία  |
| <b>Μεθοτρεξάτη</b>                    | Ναυτία, διάρροια, ηπατική τοξικότητα, πνευμονίτιδα, καταστολή του μυελού των οστών  |
| <b>Αζαθειοπρίνη</b>                   | Καταστολή του μυελού, ηπατική τοξικότητα, λεμφοπολλαπλασιαστικές διαταραχές   |
| <b>Μυκοφαινολάτη<br/>μοφετίλ</b>      | Διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος, καταστολή του μυελού των οστών, ηπατική τοξικότητα, λευκοπενία  |
| <b>Κυκλοσπορίνη</b>                   | Νεφρική ανεπάρκεια, αναιμία, υπέρταση, διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη   |
| <b>Λεφλουνομίδη</b>                   | Ναυτία, διάρροια, αλωπεκία, εξανθήματα, πονοκέφαλος, ηπατική τοξικότητα, πνευμονίτιδα   |
| <b>Υδροξυχλωροκίνη</b>                | Εξανθήματα, διάρροια, ναυτία, επιδείνωση ωχράς κηλίδας  |
| <b>Σουλφασαλαζίνη</b>                 | Ναυτία, διάρροια, αλλεργική αντίδραση, ουδετεροπενία, καταστολή του μυελού των οστών  |
| <b>Βιολογικοί παράγοντες</b>          |   |
| <b>Μπελιμουμάμπη</b>                  | Ναυτία, διάρροια, ρινοφαρυγγίτιδα, πόνος στα άκρα, κατάθλιψη, λευκοπενία, βρογχίτιδα, πυρετό  |
| <b>Αβατασέπτη</b>                     | Πονοκέφαλος, ναυτία, υπέρταση, διάρροια, πόνοι στα άκρα, πνευμονία, αναφυλακτικές αντιδράσεις, αντιδράσεις υπερευαισθησίας  |
| <b>Τοσιλιζουμάμπη</b>                 | Ίδιες παρενέργειες με την αβατασέπτη, αλλά και διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, ουδετεροπενία, απομυελινωτική νόσο, αυξημένα ηπατικά ένζυμα  |
| <b>ΡΙτουξιμάμπη</b>                   | Πυρετός και ρίγη εντός 2 ωρών μετά από την θεραπεία, κνησμός, εξανθήματα, δύσπνοια, βρογχοσπασμός, αγγειοοίδημα, θρομβοπενία, ουδετεροπενία, λευκοπενία, αναιμία, καρδιακή ανεπάρκεια |
| <b>Ετανεрсέπτη</b>                    | Αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων, απομυελινωτική νόσο, επιληπτικές κρίσεις, απλαστική αναιμία, πανκυτταροπενία  |
| <b>Αδαλιμουμάμπη</b>                  |   |
| <b>Ινφλιξιμάμπη</b>                   |   |

## Κεφάλαιο 3. Βιοδείκτες για την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας και των ανεπιθύμητων δράσεων των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

### 3.1 Ορισμός και παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

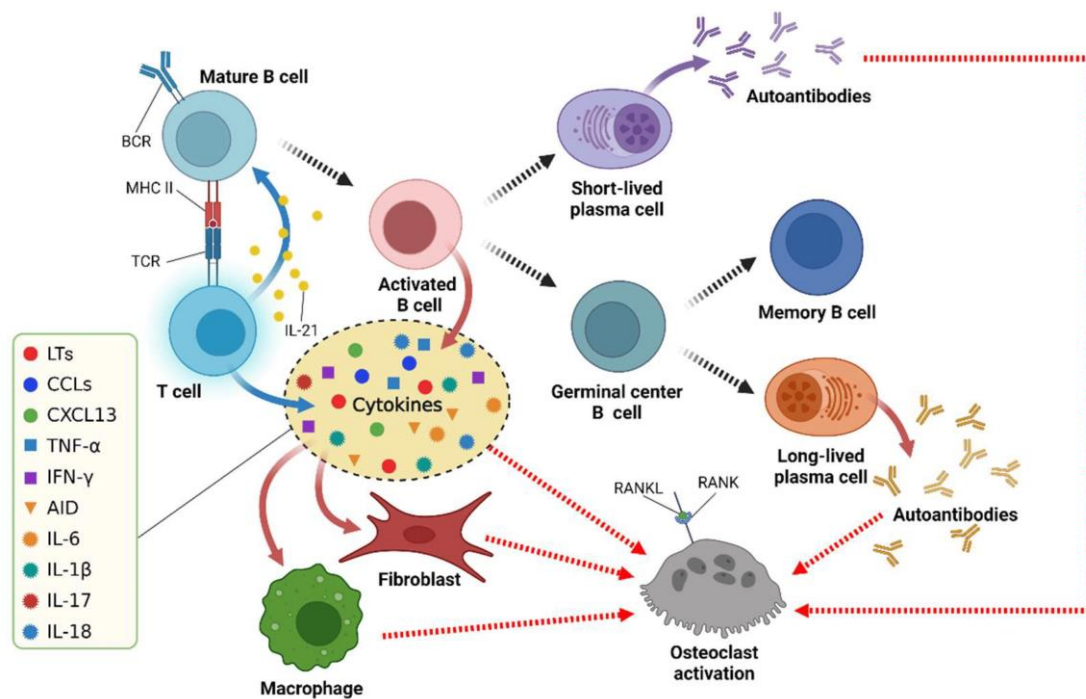
Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι ένα χρόνια, φλεγμονώδες και συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα αδιευκρίνιστης αιτιολογίας. Από αυτό, νοσεί το 1% του πληθυσμού σε παγκόσμιο επίπεδο και ιδίως γυναίκες μέσης ηλικίας. Η νόσος προσβάλλει κυρίως τον αρθρικό υμένα των αρθρώσεων, ωστόσο η χρόνια φλεγμονή του οδηγεί σε διάβρωση του αρθρικού χόνδρου, του γειτονικού υποχόνδριου ιστού και καταλήγει σε αρθρική καταστροφή (13), όπως φαίνεται στην Εικόνα 1.



**Εικόνα 1 :** Απεικόνιση υγιούς άρθρωσης και άρθρωσης που πάσχει από ρευματοειδή αρθρίτιδα (13).

Τα κυρίαρχα συμπτώματά της είναι ο πόνος, η φλεγμονή και ο περιορισμός της κίνησης. Η παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας χαρακτηρίζεται ως πολυπαραγοντική, καθώς οφείλεται σε ορμονικούς, γενετικούς, περιβαλλοντικούς και ψυχολογικούς παράγοντες. Ειδικότερα, το νόσημα είναι δυνατό να εκδηλωθεί ύστερα από ανομοιότητα ανάμεσα στα αντιγόνα HLA (ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα) της μητέρας και του εμβρύου μετά από μια πρώτη εγκυμοσύνη ή την αύξηση στα επίπεδα της προλακτίνης κατά την διάρκεια του θηλασμού (14). Η προδιάθεση της νόσου καθώς και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων της εξαρτώνται από την παρουσία του ρευματοειδούς επιτόπου, μιας αλληλουχίας που υπάρχει στην τρίτη υπερμεταβλητή

περιοχή της α-έλικας του γονιδίου *drb1* καθώς η ύπαρξη και η συγκέντρωση του μπορεί να συσχετιστεί με εκτεταμένη καταστροφική αρθρίτιδα και βλάβη εσωτερικών οργάνων σε ορισμένους ασθενείς. Στους περιβαλλοντικούς παράγοντες ανήκουν κυρίως λοιμογόνοι μικροοργανισμοί όπως ο ανθρωπίνος ιός που προσβάλλει T-λεμφοκύτταρα (HTLV-1) και έχει σχέση με την λευχαιμία τύπου 1, ο ρετροϊός Epstein-Barr, ο ερπητοϊός της ερυθράς, ο παρβοϊός B-19, το μυκόπλασμα και το μυκοβακτήριο. Η επικρατέστερη θεωρία, της μοριακής μίμησης διατείνεται ότι οι λοιμογόνοι μικροοργανισμοί καθιστούν την νόσο χρόνια λόγω της διασταυρούμενης αντίδρασης μεταξύ των πρωτεϊνών του οργανισμού και των πρωτεϊνών των μικροοργανισμών αυτών. Επιπρόσθετα, η αυτοαντιγονοπαρουσίαση στα T-λεμφοκύτταρα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη και εξέλιξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Τα σύμπλοκα των τάξεως II μορίων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) εκτίθενται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα με πεπτιδικά αντιγόνα τα οποία συνδέονται με τους ειδικούς υποδοχείς των T-λεμφοκυττάρων (Εικόνα 2) (15). Στη συνέχεια, ενεργοποιούνται τα T-λεμφοκύτταρα, τα B-λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα και παράγονται προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες από τα κύτταρα του αρθρικού υγρού, οι οποίες ενεργοποιούν τους οστεοκλάστες και τις μεταλλοπρωτεϊνάσες της θεμέλιας ουσίας προωθώντας έτσι την καταστροφή των οστών και την απώλεια του χόνδρου (14).



**Εικόνα 2 :** Οι πολλαπλές λειτουργίες των B κυττάρων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. BCR = υποδοχέας B κυττάρων· TCR = υποδοχέας T κυττάρων. MHC = μείζον σύμπλοκο ιστοσυμβατότητας· RANKL = ενεργοποιητής υποδοχέα του συνδέτη του NF-κB. RANK = ενεργοποιητής υποδοχέα του NF-κB. (15)

Η σοβαρότητα και η πρόοδος της υμενίτιδας, καθώς και οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου καθορίζονται από την τοπική και συστηματική παραγωγή ορισμένων κυτταροκινών όπως η IL-1, ο TNF-α, η IL-6, ο TGF-β, ο GM-CSF και ο παράγοντας

αναστολής της λευχαιμίας . Η IL-1 θεωρείται η πιο δραστική από τις κυτταροκίνες που συμμετέχουν στην καταστροφή του χόνδρου, αφού αναστέλλει την σύνθεση των προτεογλυκανών και αυξάνει την συγκέντρωση του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου που εκκρίνεται από τα χονδροκύτταρα. Το πλασμινογόνο μετατρέπεται σε πλασμίνη, η οποία καταστρέφει το χόνδρο. Ομοίως, ο TNF-α συμβάλλει στην ενίσχυση της καταστροφικής διεργασίας της άρθρωσης. Η συγκέντρωση της κυτταροκίνης IL-6, ευθύνεται για τα συμπτώματα της κόπωσης, της κακουχίας και του πυρετού. Ο TGF-β διαδραματίζει ρυθμιστικό ρόλο στη φλεγμονή, τις ανοσολογικές αποκρίσεις και στην επιδιόρθωση των ιστών. Ο GM-CSF, ως φυσική κυτταροκίνη προκαλεί την διέγερση του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της λειτουργικότητας των ουδετερόφιλων, των μονοκυττάρων και των μακροφάγων. Τέλος, ο LIF συμβάλλει στην οστική απορρόφηση μέσα από την σύνθεση PG και στην καταστροφή του χόνδρου, διαμέσου της μείωσης των προτεογλυκανών και της παραγωγής των μεταλλοπρωτεϊνών (14).

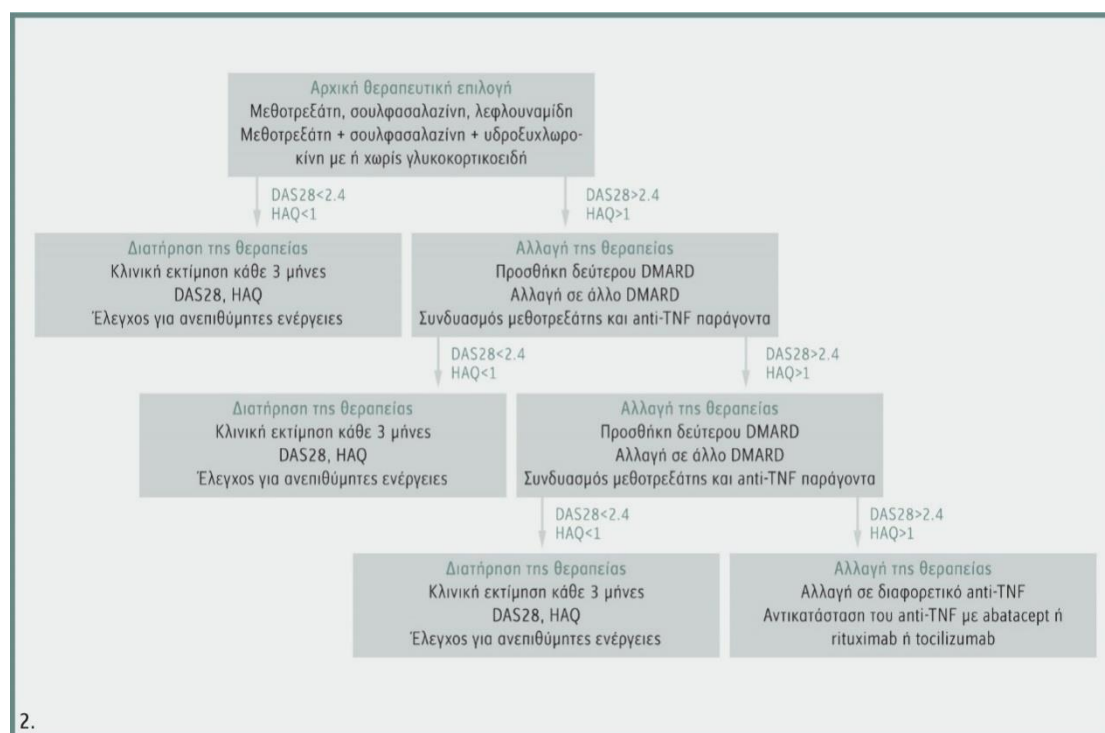
### **3.2 Προβλεπτικοί βιοδείκτες για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιρευματικών φαρμάκων**

Οι βιοδείκτες, οι οποίοι χρησιμοποιούνται ευρέως στις θεραπείες, είναι βιοχημικοί δείκτες που μπορούν να σηματοδοτήσουν αλλαγές ή πιθανές αλλαγές στη δομή ή τη λειτουργία συστημάτων, οργάνων, ιστών, κυττάρων και υποκυττάρων. Οι βιοδείκτες αποτελούν ένα αποτελεσματικό μέσο διάγνωσης και αξιολόγησης της κατάστασης των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα καθώς έχουν χρησιμοποιηθεί σταδιακά στην κλινική πράξη για την αξιολόγηση της θεραπείας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Στη συνέχεια θα παρατεθεί μια σειρά βιοδεικτών που μπορεί να είναι χρήσιμοι στην αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος και στη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της κλινικής εικόνας για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (16).

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, το κλασικό σύστημα αξιολόγησης της δραστηριότητας της νόσου, συμπεριλαμβανομένου του συστήματος βαθμολόγησης της ενεργότητας της νόσου (βαθμολογία ενεργότητας νόσου σε 28 αρθρώσεις, DAS28) που συνιστάται από την Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία για την Πρόληψη και τη Θεραπεία των Ρευματισμών (European League Against Rheumatism, EULAR), τον δείκτη κλινικής δραστηριότητας νόσου (CDAI) και τον απλοποιημένο δείκτη δραστηριότητας νόσου (SDAI), χρησιμεύει ως σημαντικός οδηγός για την αξιολόγηση της αρχικής και μεταφαρμακευτικής αποτελεσματικότητας των βιοδεικτών στην κλινική πρακτική. Ενδεικτικά, στην εικόνα 3 παρουσιάζεται η πορεία της φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα με βάση τους δείκτες DAS28 (δείκτης ενεργότητας της νόσου 28 αρθρώσεων) και HAQ (δείκτης λειτουργικής ικανότητας). Η αρχική επιλογή της φαρμακευτικής αγωγής ελέγχεται με βάση τους δύο δείκτες καθώς και την κλινική εικόνα του ασθενούς προκειμένου να αποφανθεί η διατήρηση της θεραπείας ή η αλλαγή της εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών. Εξέλιξη ή υποτροπή της νόσου παρατηρείται σε πολλούς ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με φυσιολογικές μετρήσεις της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), της ταχύτητας καθίζησης των ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ) ή άλλων αιματολογικών δεικτών, ωστόσο αυτοί οι βιοδείκτες δεν είναι πάντοτε ακριβείς (17). Οι πιθανοί βιοδείκτες που σχετίζονται με τα θεραπευτικά φάρμακα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα σε υπάρχουσες μελέτες χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: βιοδείκτες που ανταποκρίνονται στα φάρμακα και βιοδείκτες που δεν ανταποκρίνονται.



Ο αριθμός και η λειτουργία των βιοδεικτών που προβλέπουν ανταπόκριση στα DMARDs είναι αναμφισβήτητα οι σημαντικότεροι παράγοντες για τον έλεγχο της πορείας της θεραπείας (16).



**Εικόνα 3:** Αλγόριθμος θεραπείας ρευματοειδούς αρθρίτιδας με τη χρήση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων. DAS28: δείκτης ενεργότητας της νόσου 28 αρθρώσεων και HAQ: δείκτης λειτουργικής ικανότητας (17).

### 3.2.1. Βιοχημικοί παράγοντες ως προβλεπτικοί δείκτες της απόκρισης της θεραπείας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Αρκετοί βιοχημικοί παράγοντες μπορούν να υποδείξουν είτε τη δραμύτητα της νόσου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είτε την απόκριση στις διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Η καλπροτεκτίνη (πρωτεΐνη S100A8/S100A9) η οποία αντανακλά κυρίως τη δραστηριότητα των ουδετερόφιλων είναι ένας ουσιαστικός και ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της εξέλιξης της διάβρωσης του χόνδρου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Τα επίπεδα καλπροτεκτίνης στον ορό έχουν θεωρηθεί ότι είναι ένα πιθανό μέτρο φλεγμονωδών ρευματισμών και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της απόκρισης στα φάρμακα αδαλιμουμάμπη, ινφλιξιμάμπη, και ριτουξιμάμπη (18).

Ο MRP8/14, ένας ενδογενής ανταγωνιστής υποδοχέα του TLR-4, εκφράζεται κυρίως σε κοκκιοκύτταρα, μονοκύτταρα και πρώιμα μακροφάγα. Εκφράζονται επίσης σε κερατινοκύτταρα και επιθηλιακά κύτταρα, αλλά μόνο υπό φλεγμονώδεις συνθήκες. Οι S100A8 (MRP8) και S100A9 (MRP14) είναι σημαντικές πρωτεΐνες λευκοκυττάρων γνωστές ως μοριακά πρότυπα που σχετίζονται με βλάβες (DAMPs) βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο αρθρικό υγρό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, η πρωτεΐνη S100A9 μπορεί να προβλέψει την



ανταπόκριση στο θεραπευτικό σχήμα MTX/ετανερσέπτη. Λόγω της σημαντικής μείωσης των επιπέδων MRP8/14 στον ορό σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα μετά τη θεραπεία, ο ίδιος έχει καθιερωθεί ως ισχυρός προγνωστικός παράγοντας της ανταπόκρισης στη θεραπεία σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα κατά την έναρξη και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και με άλλους βιολογικούς παράγοντες με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης (συμπεριλαμβανομένων των αδαλιμουμάμπη, ινφλιξιμάμπη και ριτουξιμάμπη). Το IFX είναι ένα χμιαϊκό μονοκλωνικό αντίσωμα ανθρώπου-ποντικού που μπλοκάρει τον TNF- $\alpha$ , ο οποίος είναι ένας χρήσιμος ανταγωνιστής του TNF. Ως αποτέλεσμα, λοιπόν η χρήση του MRP8/14 ως βιοδείκτη μπορεί να έχει θετικές επιπτώσεις στην εξατομικευμένη αγωγή, καθώς και στη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας, της θεραπείας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ξεκινούν βιολογική αντιρευματική φαρμακευτική αγωγή. Τέλος, τα τελευταία χρόνια, πραγματοποιήθηκαν σημαντικές μελέτες που εξέταζαν τα επίπεδα MRP8/14 στον ορό νεαρών ασθενών ως δείκτες για τη διάγνωση της συστηματικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (NIA) σε παιδιά που υποφέρουν από χρόνια πυρετό και ανταποκρίνονται σε ανοσοτροποποιητικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, συμπεριλαμβανομένης της MTX .

Επιπρόσθετα, αρκετές φλεγμονώδεις κυτταροκίνες έχουν αξιολογηθεί ως προς τη δυνατότητά τους να προβλέψουν την ανταπόκριση στη θεραπεία με MTX, ειδικά στα αρχικά στάδια της νόσου, πριν από την ανάπτυξη σοβαρής βλάβης των αρθρώσεων. Σε μια μελέτη 50 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα , ασθενείς με καλές ή άριστες ανταποκρίσεις στη θεραπεία με MTX είχαν σημαντικά χαμηλότερο λόγο IL-1ra/IL-1 $\beta$  (αναλογία <100). Επιπλέον, τα επίπεδα IL-6 στο πλάσμα μειώνονται σημαντικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MTX, συνεπώς τα επίπεδα IL-6 αποτελούν ισχυρό προγνωστικό παράγοντα εξέλιξης της θεραπείας. Σε αντίθεση, άλλη μελέτη έδειξε πως τα επίπεδα των ιντερλευκινών IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, και IL-12 στον ορό δεν συσχετίστηκε με την απόκριση στη MTX. Μετά από 6 μήνες θεραπείας, ο ETA, ένας TNFi, μείωσε δραματικά το διαλυτό σύμπλεγμα υποδοχέων IL-18 στον ορό, έναν πιθανό διαγνωστικό βιοδείκτη για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, σε 29 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, γεγονός που υποδηλώνει ότι θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ETA (16).

Η μεταλλοπρωτεϊνάση μήτρας-3 (MMP-3) παίζει σημαντικό ρόλο στην καταστροφή των οστών και των χόνδρων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα με αποτέλεσμα να αποτελεί χρήσιμο βιοδείκτη για την παρακολούθηση της θεραπείας της νόσου. Σε μελέτη όπου μετρήθηκαν τα επίπεδα MMP-3 σε 206 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε διάστημα 4 μηνών που έλαβαν θεραπεία με MTX μόνο ή σε συνδυασμό με τον βιολογικό παράγοντα ινφλιξιμάμπη (IFX). Τα επίπεδα MMP-3 μειώθηκαν σταδιακά μετά από 12 και 24 εβδομάδες θεραπείας με MTX. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν ευνοϊκά στη MTX παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση από εκείνους που δεν ανταποκρίθηκαν. Τα επίπεδα MMP-3 μειώθηκαν σημαντικά 6 εβδομάδες μετά τη θεραπεία με IFX και μειώθηκαν απότομα για τις επόμενες 48 εβδομάδες, γεγονός που υποδηλώνει ότι μια συνεχής μέτρηση των επιπέδων MMP-3 μπορεί να είναι πολύτιμη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με MTX και IFX (16).

Το CD39 είναι ένα εξωνουκλεοσιδικό ένζυμο που εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό σε ρυθμιστικά T κύτταρα (Tregs) και είναι υπεύθυνο για την παραγωγή αδενοσίνης (ADO), ενός κρίσιμου αντιφλεγμονώδους μεσολαβητή της δράσης της MTX. Τα Tregs

(CD4CD25FoxP3) πιστεύεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στη μείωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η υψηλή συχνότητα των CD39 και CD4CD25CD39 Tregs στο περιφερικό αίμα σχετίζονται με την απόκριση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στη MTX και μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως πιθανοί βιοδείκτες για την πρόβλεψη της απόκρισης σε αυτή (16). Σε ένα μοντέλο αρθρίτιδας ποντικού, οι αναστολείς CD39 αντέστρεψαν τις αντιαρθρικές επιδράσεις της θεραπείας με MTX. Η μη ανταπόκριση της MTX στη ρευματοειδή αρθρίτιδα συσχετίστηκε με χαμηλή έκφραση του CD39 στα Tregs και μειωμένη ανασταλτική δραστηριότητα αυτών των κυττάρων μειώνοντας την παραγωγή αδενοσίνης. Ως αποτέλεσμα, η ανίχνευση χαμηλής μέσης έντασης φθορισμού CD39 (MFI) σε Tregs χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής σε ένα μικρό δείγμα ολικού περιφερικού αίματος αντιπροσωπεύει μια μη επεμβατική, ταχεία και εύκολη διαδικασία για την πρόβλεψη της μη ανταπόκρισης της MTX σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (16).

Τέλος, μια μελέτη έδειξε ότι τα υψηλά επίπεδα της κύριας πρωτεΐνης θόλου (MVP) στον ορό σχετίζονται με ελλιπή ανταπόκριση στη θεραπεία με MTX. Σε πρόσφατες μελέτες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η MVP αποτελεί αποτελεσματικό δείκτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (16).

Από τους βιολογικούς παράγοντες, οι αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNFi) έχουν δείξει εξαιρετικά θεραπευτικά αποτελέσματα ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Παρόλα αυτά, εξακολουθούν να υπάρχουν περιπτώσεις ανεπαρκούς ανταπόκρισης του TNFi στην κλινική πρακτική, με μόνο το ένα τρίτο περίπου των ασθενών να παρουσιάζουν ισχυρή ανταπόκριση στον TNFi (ACR70) (16). Κατά την θεραπεία με TNFi, το αμυλοειδές Α ορού (SAA) αποδείχθηκε περισσότερο ευαίσθητος βιοδείκτης για τη δραστηριότητα της νόσου σε σύγκριση με την CRP. Ο PTPRC είναι ο πιο αναπαραγωγίμος γενετικός βιοδείκτης για την απόκριση του TNFi ενώ οι βιοδείκτες IL-10 και CHUK (συστατικό του αναστολέα του συμπλόκου κίνησης του πυρηνικού παράγοντα κάπα Β) έχουν θετική, αλλά ασθενέστερη συσχέτιση με την αποτελεσματικότητα των anti-TNF φαρμάκων (16).

Επιπρόσθετα, τα υψηλά επίπεδα SFR ορού, δηλαδή του διαλυτού στον ορό υποδοχέα του φυλλικού οξέος, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτης για την απόκριση του φαρμάκου κατά του TNF. Στη συνέχεια, σε μια μελέτη που εξετάστηκε η ανταπόκριση στη θεραπεία με IFX παρατηρήθηκε, ότι ύστερα από 12 και 24 εβδομάδες θεραπείας στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα επίπεδα TRACP5b στον ορό μειώθηκαν προοδευτικά με τη θεραπεία με IFX, ενώ η ομάδα MTX δεν έδειξε καμία αλλαγή, υποδεικνύοντας ότι τα επίπεδα TRACP5b στον ορό μπορεί να συσχετίζονται κλινικά με τα αποτελέσματα της θεραπείας με IFX. Διαπιστώθηκε, ότι η έκφραση του TNF στη μονοκυτταρική μεμβράνη ρυθμίζεται από την οδό σηματοδότησης p38/IL-10 και ότι το επίπεδο έκφρασης του μπορεί να προβλέψει εάν οι ασθενείς ανταποκρίνονται ή όχι στη θεραπεία με ADA. Αυτό το εύρημα θα μπορούσε επίσης να εφαρμοστεί σε άλλα φάρμακα TNFi, αλλά δεν έχει επικυρωθεί επισήμως. Τα ερευνητικά δεδομένα επιβεβαίωσαν ότι η ανίχνευση του υποδοχέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου διαλυτής ουροκινάσης ορού (uPAR) κατά την έναρξη και μετά τη θεραπεία θα μπορούσε να αποτελέσει προγνωστικό βιοδείκτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του TNFi ADA σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Προσδιορίστηκε επιπλέον, η

πρωτεΐνη ολιγομερούς μήτρας χόνδρου (COMP) ως ισχυρός προγνωστικός βιοδείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία με αβατασέπτη (ABA) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που είχαν αποτύχει στην πρώτη τους θεραπεία αντι-TNF-α (16).

Σε ασθενείς με TCZ που έλαβαν θεραπεία με ρευματοειδή αρθρίτιδα, το πλούσιο σε λευκίνη επίπεδο α2-γλυκοπρωτεΐνης ορού (LRG) σε άτομα με ενεργό νόσο (CDAI > 2.8) ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερο από αυτό των ατόμων σε ύφεση, επομένως αυτή η μέτρηση μπορεί να χρησιμεύσει ως βιοδείκτης (16).

Επιπλέον, τα επίπεδα TNF-α στον ορό σε συγκεντρώσεις πάνω από 20,1 pg/mL συσχετίστηκαν αρνητικά με την ανταπόκριση στη θεραπεία της MTX στους 6 μήνες σε 42 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ενώ και η έκφραση της πρωτεΐνης ανθεκτικότητας σε πολλά φάρμακα (κωδικοποιούμενη από MDR1) στα PBMC (19). Τέλος, αποτελέσματα μελετών απέδειξαν την αύξηση της συγκέντρωσης της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MTX και η πρόληψη αυτής της αύξησης πραγματοποιείται με συμπληρώματα φυλλικού ή φυλλινικού οξέος. Η μείωση της ομοκυστεΐνης ήταν πιο έντονη και ταχύτερη στην ομάδα του φυλλικού οξέος από ό,τι στην ομάδα του φυλλινικού οξέος, αλλά η διαφορά μεταξύ αυτών των δύο ομάδων θεραπείας δεν ήταν στατιστικά σημαντική (20).

Άλλοι βιοδείκτες ορού (CXCL13 και ICAM1) που προβλέπουν την ανταπόκριση στην αδαλιμουμάμπη ταυτοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας γονίδιο αρθρικού ιστού (18).

Σε πρόσφατη μελέτη, βρέθηκε πως τα αυξημένα επίπεδα της p-γλυκοπρωτεΐνης στον ορό (p-GP) αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την αποτυχία ανταπόκρισης στη θεραπεία με DMARDs σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Επιπλέον, πολλοί ερευνητές συνδυάζουν πολλαπλούς βιοδείκτες, οι οποίοι μπορούν να ενισχύσουν την προγνωστική αξία του μοντέλου βιοδεικτών για την απόκριση DMARDs. Για παράδειγμα, ένα πολυμεταβλητό μοντέλο που ενσωματώνει τρεις βιοδείκτες (προαλβουμίνη, παράγοντας αιμοπεταλίων 4 και S100A12, η οποία είναι μια πρωτεΐνη δέσμευσης ασβεστίου) προέβλεψε με ακρίβεια την ανταπόκριση στον TNFi σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και έχει τη δυνατότητα να χρησιμεύσει ως προσαρμοσμένη θεραπεία στην καθημερινή πρακτική (16).

### **3.2.2 Γονιδιακοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την απόκριση στα φάρμακα που λαμβάνονται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας**

Ο πιο κοινός τύπος γενετικής ποικιλότητας μεταξύ ατόμων είναι ο πολυμορφισμός μονού νουκλεοτιδίου (Single Nucleotide Polymorphism, SNP). Κάθε SNP αντιπροσωπεύει μια διαφορά σε ένα νουκλεοτίδιο σε μια ορισμένη θέση της αλυσίδας του DNA. Η συχνότητα τέτοιων αλλαγών στο ανθρώπινο γονιδίωμα είναι περίπου 1 ανά 1.330 βάσεις. Κάθε άνθρωπος χαρακτηρίζεται από ένα διαφορετικό πρότυπο SNP. Οι πολυμορφισμοί των γονιδίων (ή το γενετικό προφίλ του κάθε ατόμου) μπορούν να εξηγήσουν γιατί ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν ένα συγκεκριμένο φάρμακο δεν μπορούν να αποκριθούν σε αυτό ή παρουσιάζουν αποτελέσματα αντίθετα από τα επιθυμητά. Στόχος της φαρμακογονιδιοματικής είναι η «εξατομικευμένη θεραπεία», δηλαδή η παραγωγή/ανάπτυξη φαρμάκων σύμφωνα με το γενοτύπο του κάθε ασθενούς με σκοπό τη βέλτιστη απόκρισή του στη θεραπεία (21).

Σχετικά με την απόκριση στη MTX, μελέτες έχουν δείξει πως πολυμορφισμοί στο γονίδιο της απαμινάσης της αδενοσίνης σχετίζονται με την απόκριση στο φάρμακο αυτό. Σε 205 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MTX με νεοδιαγνωσθείσα ρευματοειδή

αρθρίτιδα, μελετήθηκαν SNPs σε γονίδια που σχετίζονται με την απελευθέρωση αδενοσίνης (*ampd1, atic, itpa, mtr* και *mtrr*). Τα αλληλόμορφα *ampd1*, *atic* και *itpa* συσχετίστηκαν με κλινικές παραμέτρους όπως η αρχική δραστηριότητα της νόσου, το φύλο, η κατάσταση καπνίσματος και η παρουσία ρευματοειδούς παράγοντα για τη δημιουργία μιας προγνωστικής μέτρησης για την απόκριση στη MTX (16).

Μια πολυκεντρική έρευνα SNP έχει δείξει διάφορες αλληλεπιδράσεις γονιδίων-γονιδίων που συνδέονται με την ανταπόκριση στην MTX. Ένας γονότυπος που περιλαμβάνει συγκεκριμένα SNPs στα γονίδια *atic*, *slc19a1* και *itpa* συνδέθηκε με κακή απόκριση στην MTX σε δύο μελέτες ασθενών (16).

Η απόκριση MTX σε πρώιμο στάδιο ρευματοειδούς αρθρίτιδας σχετίζεται επίσης με διάφορες γενετικές παραλλαγές στο *chst11*, το οποίο κωδικοποιεί την καρβουδατική σουλφοτρανσφεράση 11. Μετα-αναλύσεις έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε SNPs σε δύο γονίδια μέχρι στιγμής και αυτές έδειξαν ότι το 80G>A SNP (rs1051266) στο *slc19a1* έχει ισχυρή συσχέτιση με την αποτελεσματικότητα της MTX.

Σε ευρωπαίους ασθενείς, ένα SNP (rs6427528) στο γονίδιο *cd84* είναι ένας βιοδείκτης ανταπόκρισης στην ETA (16).

#### **Επιγενετικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την απόκριση στα φάρμακα.**

Ένας επιγενετικός μηχανισμός που συσχετίζεται με την απόκριση στα DMARD είναι η μεθυλίωση του DNA, η οποία συμβαίνει όταν μια μεθυλομάδα εισάγεται σε ένα διουκλεοτίδιο κυτοσίνης-γουανίνης (C-G) (CpG). Περίπου το 70-80% όλων των CpG στο γονιδίωμα είναι μεθυλιωμένα και συνήθως συγκεντρώνονται σε περιοχές υποκινητών γονιδίων, σχηματίζοντας νησίδες CpG, οι οποίες συνήθως υπομεθυλιώνονται σε μεταγραφικά ενεργά γονίδια. Μια μελέτη εξέτασε τη μεθυλίωση του DNA σε CD4+ T κύτταρα από ασθενείς με αρθροπάθεια της νήστιδας. Παρατηρήθηκε πως αλλαγές στη μεθυλίωση για τρεις διαφορετικά μεθυλιωμένες θέσεις συσχετίζονται με μεταβολές στον αριθμό των ευαίσθητων αρθρώσεων, με αλλαγές στον αριθμό των διογκωμένων αρθρώσεων και με αλλαγές στα επίπεδα CRP. Από τα δώδεκα CpGs (σημεία μεθυλίωσης στο DNA) που εξετάστηκαν, τέσσερα από αυτά (συγκεκριμένα τα cg23700278, cg27427581, cg04334751 και cg26764200) βρέθηκαν να έχουν παρόμοια μοτίβα μεταξύ τους σε δείγματα ασθενών. Αυτό υποδεικνύει ότι αυτά τα CpGs πιθανόν διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανταπόκριση στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (16).

Επιπλέον, η μεθυλίωση του DNA και συγκεκριμένα δύο διαφορετικά μεθυλιωμένες περιοχές που αντιστοιχούν στο γονίδιο *lrrap1* συσχετίστηκαν με την κλινική απόκριση στην ετανερσέπτη (16).

#### **3.2.3 Τα εξωκυττάρια microRNAs ως δυνητικοί βιοδείκτες στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.**

Τα microRNAs (miRs) είναι μικρά μονόκλωνα μη κωδικά RNAs που ρυθμίζουν ποικίλες βιολογικές διεργασίες, όπως η κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση, ο κυτταρικός μεταβολισμός και η ανοσολογική απόκριση. Παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο. (22). Τα στοιχεία δείχνουν ότι τα υψηλά επίπεδα ορού miR-10 σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα συσχετίζονται με καλή ανταπόκριση στη MTX. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν ριτουξιμάμπη, ένας προβλεπτικός δείκτης είναι το miR-125b. Το miR-125b είναι

υπερεκφρασμένο στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Οι ερευνητές ανέφεραν ότι τα υψηλά επίπεδα miR-125b κατά την έναρξη της νόσου συνδέθηκαν με εξαιρετική ανταπόκριση στη θεραπεία με ριτουξιμάμπη τρεις μήνες αργότερα, υπονοώντας ότι τα επίπεδα του miR-125b στον ορό θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη ριτουξιμάμπη. Επίσης, το miRNA-5196 που κυκλοφορεί στον ορό μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πιθανός βιοδείκτης για την παρακολούθηση της απόκρισης του TNFi, ειδικά κατά το αρχικό στάδιο της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (16). Σε μια ομάδα 95 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα επίπεδα miR-146a-5p, miR-125b, miR-126-3p, miR-23-3p, miR-16-5p και miR-223-3p στον ορό αυξήθηκαν σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στον συνδυασμό TNFi (ADA, ETN και IFX)/DMARD στους 6 μήνες σύμφωνα με τα κριτήρια EULAR. Επιπλέον, η ανάλυση ROC έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα miR-23-3p και miR-223-3p στον ορό πριν από την έναρξη της θεραπείας ήταν ενδεικτικά της μη ανταπόκρισης με υψηλή ειδικότητα γεγονός που υποδηλώνει ότι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης στη θεραπεία TNFi/DMARDs (16).

Τα επίπεδα του miR-146a στον ορό αυξάνονται σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη θεραπεία με αντι-TNF και, ενδιαφέρον, μπορούν να θεωρηθούν ως προγνωστικοί παράγοντες της ανταπόκρισης στη θεραπεία με αντι-TNF-α μαζί με CRP. Αντίθετα, τα επίπεδα των miR-23 και miR-223 στον ορό αυξάνονται σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ανταποκρίνονται καλά στη θεραπεία συνδυασμού αντι-TNF-α/DMARD, αλλά συσχετίζονται αρνητικά με την ανταπόκριση στα αντι-TNF φάρμακα. Τα υψηλά επίπεδα του miR-125b στον ορό αποτελούν δείκτη καλής κλινικής ανταπόκρισης στη θεραπεία με ριτουξιμάμπη (23). Τα επίπεδα του miR-432-5p μειορρυθμίζονται σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ανταποκρίνονται στη θεραπεία με τοφασιτινίμπη και αυξορρυθμίζονται σε ασθενείς που εμφανίζουν υποτροπή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η θεραπεία με ριτουξιμάμπη αυξάνει τα επίπεδα των miR-16-5p και miR-23a-3p στο περιφερικό αίμα (24).

Στον **Πίνακα 3** συγκεντρώνονται οι ανωτέρω βιοδείκτες, ταξινομημένοι με βάση τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα που λαμβάνουν οι ασθενείς ως θεραπεία για την ρευματοειδή αρθρίτιδα.

**Πίνακας 3:** Ταξινόμηση των βιοδεικτών που προβλέπουν τις παρενέργειες και την ανταπόκριση των DMARDs στην θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

| Ανοσοτροποποιητικά<br>Φάρμακα           | Βιοδείκτες  |
|---|---|
| <b>Μεθοτρεξάτη (MTX)</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Βιοχημικοί :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1)Καλπροτεκτίνη (πρωτεΐνη S100A8/S100A9)</li> <li>2) IL-1a/IL-1 β, IL -6 πλάσματος</li> <li>3) MMP-3</li> <li>4) Πολυγλουταμοποίηση- πολυγλουταμινικά MTX (MTX-PGs)</li> <li>5) MVP πρωτεΐνη</li> <li>6) CD39</li> </ol> </li> <li>➤ Γονιδιακής προέλευσης :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) SNPs ( γονίδια ampd1,atic, itpa, mtr και mtrr)</li> <li>2) Μεθυλίωση DNA</li> </ol> </li> <li>➤ MicroRNAs :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1)miR-10 ορού</li> </ol> </li> </ul> |
| <b>Παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNFi)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Βιοχημικοί :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1)Καλπροτεκτίνη (MRP8/14) ορού</li> <li>2)Αμυλοειδές ορού A</li> </ol> </li> <li>➤ Γονιδιακής προέλευσης :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) SNPs</li> </ol> </li> <li>➤ MicroRNAs</li> </ul>  |
| <b>Ετανερσέπτη (ETA)</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Βιοχημικοί :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Καλπροτεκτίνη(S100A9)</li> <li>2)Διαλυτό σύμπλεγμα υποδοχέων IL-18</li> </ol> </li> <li>➤ Γονιδιακής προέλευσης :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1)SNP(rs6427528)</li> <li>2)Μεθυλίωση DNA (LRPAP1)</li> </ol> </li> </ul>  |
| <b>Ινφλιξιμάμπη (IFX)</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Βιοχημικοί :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1)MMP-3</li> <li>2) Η καλπροτεκτίνη ορού MRP8/14</li> <li>3)Κοτινίνη ορού</li> <li>4)sFRβ</li> <li>5) Θρομβωτική μονάδα 5 (ADAMTS5)</li> <li>6)TRACP-5b</li> </ol> </li> </ul>   |
| <b>Αδαλιμουμάμπη (ADA)</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Βιοχημικοί :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1)P38/IL-10</li> <li>2) CXCL13 και ICAM1 από αρθρικό ιστό</li> <li>3) Καλπροτεκτίνη (S100)</li> <li>4) Υποδοχέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου διαλυτής ουροκινάσης ορού (uPAR)</li> </ol> </li> <li>➤ MicroRNAs : miR-27a-3p</li> </ul>   |
| <b>Αβατασέπτη (ABA)</b>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Βιοχημικός :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1)Πρωτεΐνη ολιγομερούς μήτρας χόνδρου (COMP)</li> </ol> </li> </ul>  |

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| <b>Ριτουξιμάμπη</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Βιοχημικός : <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Η καλπροτεκτίνη ορού MRP8/14</li> </ul> </li> <li>➤ MicroRNAs : <ul style="list-style-type: none"> <li>1) mir-125b ορού</li> <li>2) miR-16-5p</li> <li>3) miR-23a-3p</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Τοσιλιζουμάμπη (TCZ)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Βιοχημικοί : <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Ορός IL-6</li> <li>2) C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)</li> <li>3) α2-γλυκοπρωτεΐνη ορού (LRG)</li> </ul> </li> </ul>   |
| <b>Μαυριλιμουμάμπη</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Βιοχημικός : <ul style="list-style-type: none"> <li>1) Κιτροϋλλιωμένα και MMP υποβαθμισμένα θραύσματα βιμεντίνης (VICM)</li> </ul> </li> </ul>   |
| <b>Τοφασιτινίμπη</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ MicroRNA : <ul style="list-style-type: none"> <li>1) miR-432-5p</li> </ul> </li> </ul>   |
| <b>Αντι-TNF-α</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ MicroRNAs : <ul style="list-style-type: none"> <li>1) miR-5196 2) miR-146a</li> </ul> </li> </ul>  |

### **Τα -ομικς ως εργαλεία στην εύρεση προβλεπτικών βιοδεικτών.**

Η ανταπόκριση στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ποικίλλει μεταξύ των ασθενών και ένα σημαντικό ποσοστό αυτών δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στην θεραπεία με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, συνεπώς, τα πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι οι ομικές προσεγγίσεις αποτελούν κλειδί για τη διευκρίνιση των μοριακών μηχανισμών που επηρεάζουν την ανταπόκριση στη θεραπεία. Τα τελευταία χρόνια, έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες που αξιολογούν τον ρόλο των -ομικών δεδομένων στην ανταπόκριση στα φάρμακα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Δεδομένα από τη γονιδιωματική, την επιγονιδιωματική, τη μεταγραφομική και την πρωτεϊνομική έχουν αναδείξει βιοδείκτες για την πρόβλεψη της κλινικής αποτελεσματικότητας των θεραπειών που χρησιμοποιούνται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (25).

Μια ανάλυση μικροσυστοιχίας που πραγματοποιήθηκε σε μια ομάδα 108 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα εντόπισε συνολικά αυξημένα και 78 μειωμένα miRNAs σε PBMC από ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο ETN μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας. Αυξημένα επίπεδα miR-146a-5p και μειωμένα επίπεδα let-7a-5p επικυρώθηκαν με \*qPCR σε μια ομάδα 92 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Εκτός από αυτά τα miRNA, τα κλινικά αποτελέσματα, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και το κλινικό ιστορικό, συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με χαμηλότερη κλινική ανταπόκριση. Συνολικά, αυτοί οι τέσσερις βιοδείκτες έδειξαν υψηλή ικανότητα πρόβλεψης κλινικής απόκρισης (AUC = 0,863) (25).

## **Κεφάλαιο 4. Βιοδείκτες για την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας και των ανεπιθύμητων δράσεων των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στη θεραπεία του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου**

### **4.1 Περιγραφή του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου**

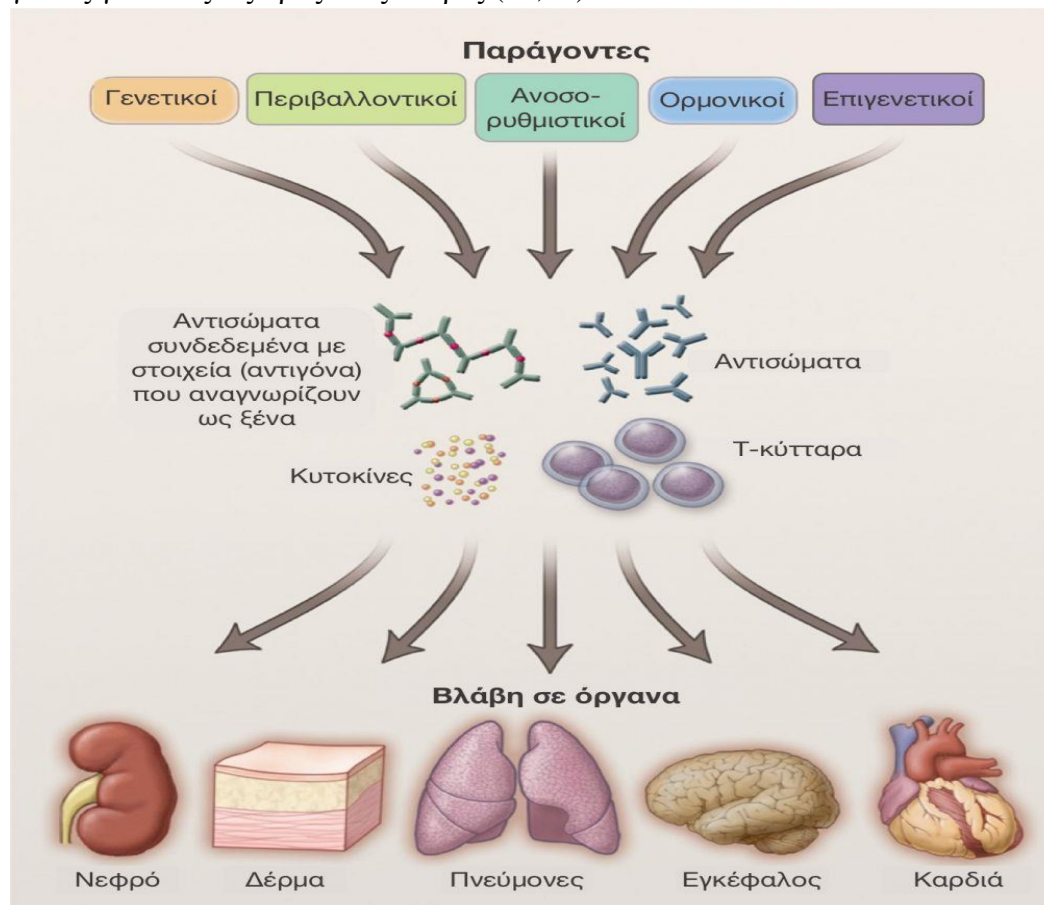
Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι ένα χρόνια πολυσυστηματικό αυτοάνοσο νόσημα με εξαιρετικά ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις και πολύπλοκη παθογένεια. Η ακριβής παθολογική αιτιολογία του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου (ΣΕΛ) παραμένει αόριστη. Μια εξαιρετικά περίπλοκη και πολυπαραγοντική αλληλεπίδραση μεταξύ διαφόρων γενετικών (ορισμένοι τύποι ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων και αλληλόμορφα μηδενικού συμπληρώματος) και περιβαλλοντικών παραγόντων (ιογενείς λοιμώξεις, η ηλιακή ακτινοβολία UVA, UVB), ορισμένα αντιβιοτικά (πενικιλίνη, τετρακυκλίνες), η σωματική εξάντληση καθώς και το έντονο στρες αποτελούν αιτίες εκδηλώσεις της νόσου (26). Ο ΣΕΛ είναι μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από την παραγωγή αντισωμάτων έναντι συστατικών του κυτταρικού πυρήνα σε συνδυασμό με άλλες ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις (26). Η αλληλεπίδραση του φύλου, του ορμονικού περιβάλλοντος και του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων τροποποιεί αυτή την ευαισθησία και την κλινική έκφραση της νόσου. Ελαττωματικοί ανοσορρυθμιστικοί μηχανισμοί, όπως η απέκκριση των αποπτωτικών κυττάρων και των ανοσοσυμπλεγμάτων, συμβάλλουν σημαντικά στην ανάπτυξη του ΣΕΛ. Η απώλεια της ανοσολογικής ανοχής, το αυξημένο αντιγονικό φορτίο, η υπέρμετρη λειτουργία των βοηθητικών T κυττάρων, η ελαττωματική καταστολή των B κυττάρων και η διαφοροποίηση των T βοηθητικών λεμφοκυττάρων 1 (Th1) σε Th2 οδηγεί σε υπερκινητικότητα των B κυττάρων και στην παραγωγή παθογόνων αυτοαντισωμάτων. Τα παραπάνω δεδομένα περιγράφουν την παθογένεια του ΣΕΛ και απεικονίζονται στην **εικόνα 4**.

*Η διάγνωση του ΣΕΛ:* Το Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας έχει αναπτύξει 11 κριτήρια ταξινόμησης για τον ΣΕΛ. Για να γίνει διάγνωση, πρέπει να πληρούνται τέσσερα από αυτά τα 11 κριτήρια: μηλαρικό εξάνθημα, δισκοειδές εξάνθημα, φωτοευαισθησία, στοματικά έλκη, αρθρίτιδα, οροσίτιδα, νεφρική διαταραχή, νευροψυχιατρική διαταραχή, αιματολογική διαταραχή, ανοσολογική διαταραχή και αντιπυρηνικό αντίσωμα. Τα εργαστηριακά ευρήματα που χρησιμοποιούνται για την διάγνωση είναι τα εξής: Μακροχρόνια αναιμία ή αιμολυτική αναιμία, αυξημένη ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκοπενία με μείωση του συνολικού αριθμού των λευκοκυττάρων στο περιφερικό αίμα κάτω από 4.000/mm<sup>3</sup>, λεμφοπενία με μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα κάτω από 1.500/mm<sup>3</sup>, θρομβοκυτταροπενία με μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων κάτω από 100.000/mm<sup>3</sup>, υπεργαμμασφαιριναιμία, αυξημένες τιμές αμινοτρανσφεράσεων, θετικά αυτοαντισώματα, συμπεριλαμβανομένων των αντιπυρηνικών αντισωμάτων, των αντισωμάτων κατά του DNA με διπλή έλικα, των αντι-Sm αντισωμάτων και των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων. Επιπρόσθετα, καταγράφονται μειωμένα επίπεδα των παραγόντων του συμπληρώματος C3 και C4, ευρήματα στη γενική εξέταση ούρων (σε περιπτώσεις προσβολής των νεφρών) με παρουσία ερυθρών αιμοσφαιρίων,



ερυθροκυτταρικών, αιμοσφαιρινικών, κοκκιωδών ή μεικτών κυλίνδρων καθώς και λευκωματουρία (27,28).

*Η συχνότητα και ο επιπολασμός:* Ο επιπολασμός του ΣΕΛ παγκοσμίως ποικίλλει σημαντικά. Ειδικότερα, βάσει των ευρημάτων της πρώτης πανελληνιας επιδημιολογικής έρευνας για τις ρευματικές παθήσεις η οποία πραγματοποιήθηκε από το Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογίας στον γενικό πληθυσμό της χώρας, ο επιπολασμός της νόσου ανέρχεται στο 0,5% των ενηλίκων. Δύναται να προσβάλλει όλες τις ηλικίες, ωστόσο προσβάλλει συχνότερα τις γυναίκες ηλικίας 20 έως 40 ετών, η αναλογία προσβολής στα παιδιά προς τους ηλικιωμένους είναι 3 προς ένα, ενώ η αναλογία αυτή είναι 9 προς ένα για τις γυναίκες ως προς τους άνδρες (27,28).



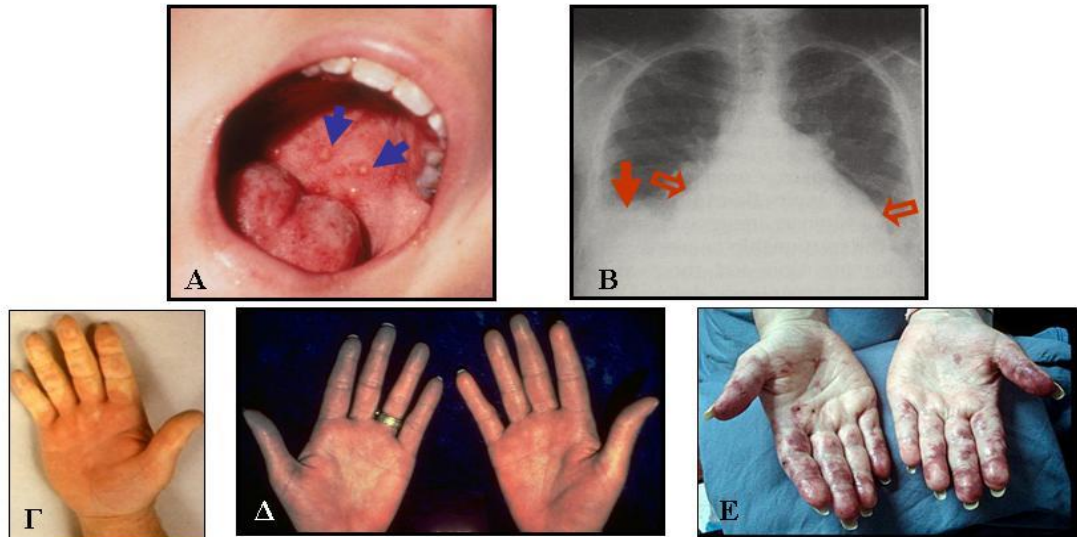
**Εικόνα 4 :** Παραπάνω απεικονίζεται η παθογένεια του συστηματικού ερυθματώδους λύκου (29).

*Τα συμπτώματα του ΣΕΛ :* Τα βασικά σημεία της νόσου περιλαμβάνουν: Πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγίες). Φλεγμονή των αρθρώσεων (αρθρίτιδα) που συνοδεύεται από πόνο και φλεγμονή, όπως οίδημα, θερμότητα και πίεση (Εικόνα 5-Α). Διάφορα δερματικά προβλήματα, όπως το χαρακτηριστικό εξάνθημα στο πρόσωπο που μοιάζει με πεταλούδα (Εικόνα 5-Β), ο δισκοειδής ερυθματώδης λύκος (Εικόνα 5-Γ), ο υποξυζοξής δερματικός ερυθματώδης λύκος και άλλα. Ευαισθησία στο φως του ήλιου, με εμφάνιση εξανθήματος σε ακάλυπτες περιοχές του δέρματος μετά από έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία (Εικόνα 5-Δ). Απώλεια τριχών, που μπορεί να πάρει τη μορφή της διάχυτης αλωπεκίας (Εικόνα 5-Ε) ή της γυροειδούς αλωπεκίας (Εικόνα 5-Ζ). Πληγές που εμφανίζονται εντός του στόματος (Εικόνα 6-Α). Προσβολή των νεφρών, που αναδεικνύεται μέσα από την παρουσία κόκκινων αιμοσφαιρίων ή ερυθροκυτταρικών

κυλίνδρων, ή άλλων στο ολικό ούρο ή το λεύκωμα πάνω από 0,5 γραμμάρια ανά 24 ώρες. Επηρασμένο κεντρικό ή περιφερικό νευρικό σύστημα. Φλεγμονή του υπεζωκότα, ο οποίος αποτελεί τη διπλή μεμβράνη που περιβάλλει τους πνεύμονες και την εσωτερική επιφάνεια του θωρακικού τοιχώματος, δημιουργώντας την υπεζωκοτική κοιλότητα. Ο πόνος πλευρίτικου τύπου στο θωρακικό τοίχωμα είναι το κύριο σύμπτωμα, επιδεινώνεται κατά την εισπνοή και το βήχα, και μπορεί ή όχι να συνοδεύεται από υγρό στην υπεζωκοτική κοιλότητα (Εικόνα 6-B, συμπαγές βέλος). Φλεγμονή του περικαρδίου. Ο πόνος στο κέντρο του στήθους είναι το κύριο σύμπτωμα, που επιδεινώνεται κατά την εισπνοή και την κλίση προς τα εμπρός, αλλά μπορεί να περιοριστεί μόνο στην συλλογή υγρού στην περικαρδιακή κοιλότητα (Εικόνα 6-B, ανοιχτά βέλη). Χρόνια νόσος-αναιμία ή αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, λεμφοπενία, θρομβοκυτταροπενία. Διάφορες προβλήματα στο γαστρεντερικό σύστημα, όπως κοιλιακοί πόνοι και εμετός. Φαινόμενο του Raynaud, συνήθως σε δάχτυλα των χεριών και ποδιών, εμφανίζεται με έντονη ασπρόχρωμη φάση (Εικόνα 6-Γ), ακολουθούμενη από μελάνιασμα (Εικόνα 6-Δ) και τελικά ερυθρότητα. Διογκωμένοι λεμφαδένες, ήπατος ή σπλήνα. Φλεγμονή των μικρών αγγείων (αγγειίτιδα), που συνήθως προκαλεί διάφορα δερματικά προβλήματα (Εικόνα 6-E) (28).



**Εικόνα 5:** Συμπτώματα συστηματικού ερυθηματώδους λύκου 5A-5Z (28).



**Εικόνα 6:** Συμπτώματα συστηματικού ερυθματώδους λύκου 6Α-6Ε. (28)

#### 4.1.2 Θεραπευτική αντιμετώπιση συστηματικού ερυθματώδους λύκου

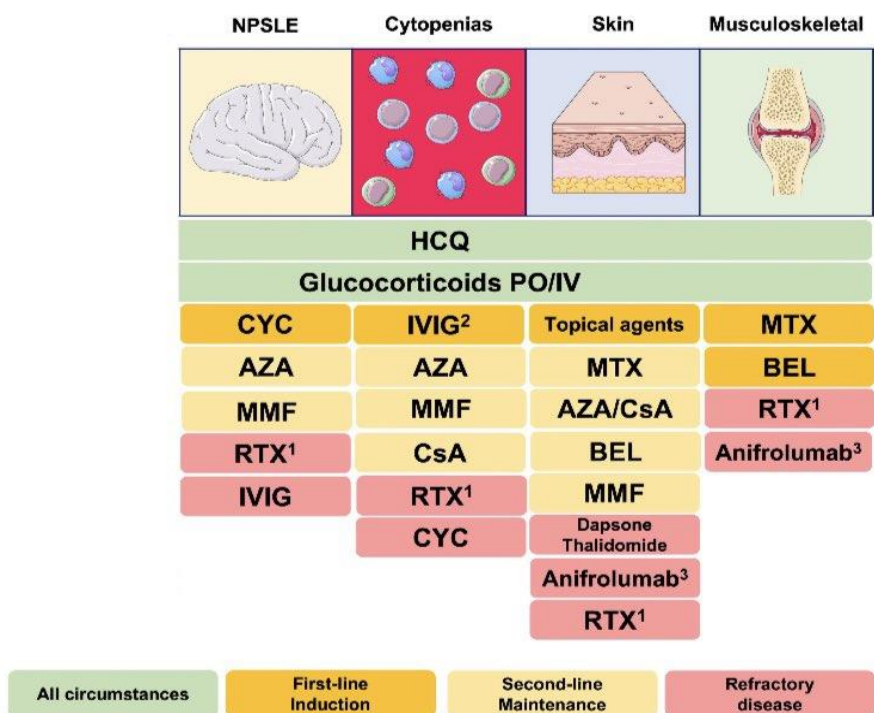
Το πρόγραμμα αγωγής που ακολουθείται για ασθενείς με ΣΕΛ είναι διαμορφωμένο και προσαρμοσμένο ανάλογα με την πορεία της νόσου και τις κλινικές εκδηλώσεις του κάθε ασθενούς. Γενικότερα για την θεραπεία του ΣΕΛ χρησιμοποιούνται τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) όπως η Ιβουπροφένη ή η ναπροξένη για την αντιμετώπιση του πόνου που προκαλείται από την αρθρίτιδα. Τα ανθελονοσιακά φάρμακα, όπως η υδροξυχλωροκίνη που παλαιότερα χρησιμοποιούνταν κατά της ελονοσίας, αποδεικνύονται πολύ αποτελεσματικά στη θεραπεία των φωτοευαίσθητων δερματικών εξανθημάτων, καθώς και των εξανθημάτων που εμφανίζονται στον δισκοειδή ΣΕΛ ή τον υποδερμικό ΣΕΛ. Τα γλυκοκορτικοστεροειδή, δηλαδή η κορτιζόνη, όπως η πρεδνιζόνη ή η πρεδνιζολόνη, χρησιμοποιούνται για τη μείωση της φλεγμονής και αποτελούν την κυρίαρχη θεραπεία για τον ΣΕΛ. Ακόμη, χρησιμοποιούνται ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, τα οποία αποτελούν το επίκεντρο του ενδιαφέροντος της παρούσας έρευνας. Τα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία του ΣΕΛ είναι οι βιολογικοί παράγοντες Μπελιμουμάμπη, Ριτουξιμάμπη και οι ανοσοσφαιρίνες, ενώ από συμβατικά φάρμακα χρησιμοποιούνται η κυκλοφωσφαμίδη, η MTX, η αζαθειοπρίνη, η μυκοφαινολική μοφετίλη και η κυκλοσπορίνη.

Τα μη βιολογικά ανοσοτροποποιητικά φάρμακα της νόσου (DMARDs), δρουν με διαφορετικό τρόπο από τα γλυκοκορτικοστεροειδή φάρμακα και βοηθούν τους θεράποντες να μειώσουν τις καθημερινές δόσεις των γλυκοκορτικοστεροειδών, με στόχο τη μείωση των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και τον έλεγχο των κλινικών εκδηλώσεων του ΣΕΛ (30). Η μυκοφαινολική μοφετίλη και η αζαθειοπρίνη λαμβάνονται ως χάπια, ενώ η κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να χορηγηθεί ως χάπια ή ενδοφλέβια. Η θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη χρησιμοποιείται σε παιδιά με σοβαρή εμπλοκή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η MTX δίνεται είτε σε μορφή χαπιών είτε με υποδόριες ενέσεις (30).

Τα βιολογικά DMARDs αποσκοπούν στο να εμποδίσουν την παραγωγή αυτοαντισωμάτων ή να ανταγωνιστούν συγκεκριμένα μόρια. Ένα από αυτά τα φάρμακα

είναι η ριτουξιμάμπη, η οποία εφαρμόζεται αρχικά όταν η συμβατική θεραπεία αποτυγχάνει να ελέγξει τη νόσο. Η μπελιμουμάμπη ανήκει στην κατηγορία των βιολογικών φαρμάκων και επικεντρώνεται στην αντιμετώπιση των αντισωμάτων που παράγονται από τα Β-λεμφοκύτταρα. Έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του ΣΕΛ σε ενήλικες. Παρόλο που η χρήση των βιολογικών φαρμάκων σε παιδιά και έφηβους με ΣΕΛ είναι ακόμα σε πειραματικό στάδιο, η έρευνα εξελίσσεται εντατικά (30).

Ο τελικός στόχος είναι να ανακαλυφθούν οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της νόσου προκειμένου να αναπτυχθούν πιο στοχευμένες θεραπείες, χωρίς όμως να ανασταλεί η συνολική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Επί του παρόντος, υπάρχουν πολλές κλινικές μελέτες νέων θεραπειών για την αντιμετώπιση του ΣΕΛ. Η εντατική και διαρκής ανάπτυξη στον τομέα αυτό κάνει το μέλλον για τα παιδιά με ΣΕΛ όλο και πιο ελπιδοφόρο (30). Η εύρεση της καταλληλότερης θεραπευτικής αγωγής εξαρτάται από μια πληθώρα παραγόντων, ωστόσο είναι απαραίτητο να στοχεύει στο εκάστοτε πάσχον όργανο, όπως φαίνεται και στην **Εικόνα 7**.



**Εικόνα 7:** Θεραπευτικό σχήμα συστηματικού ερυθματώδους λύκου με την χρήση ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων βάσει των κυττάρων/ιστών/οργάνων που προσβάλλει (31).

#### 4.1.3 Μηχανισμός δράσης ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στην θεραπεία του συστηματικού ερυθματώδους λύκου

Η κατανόηση του τρόπου δράσης των DMARDs κρίνεται απαραίτητη προκειμένου να επιλεγεί στοχευμένη θεραπεία για την αντιμετώπιση του ΣΕΛ. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΕΛ είναι η MTX, η μυκοφαινόλη μοφετίλ, η αζαθειοπρίνη, η κυκλοσπορίνη, η κυκλοφωσφαμίδη και οι βιολογικοί παράγοντες ριτουξιμάμπη, μπελιμουμάμπη, αβατασέπτη και τοσιλιζουμάμπη (30) (**Εικόνα 8**).

*Μη βιολογικά ανοσοτροποποιητικά φάρμακα :*



**MTX:** Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω η μεθοτρεξάτη πιστεύεται ότι δρα στην παραγωγή κυτταροκινών παραγόμενων από διάφορα κύτταρα και, επομένως, αναστέλλει την κυτταρο-επαγόμενη ανοσία. Στη θεραπεία του ΣΕΛ με μεθοτρεξάτη, παρατηρείται μείωση της παραγωγής κυτταροκινών όπως οι IL-2, ο TNF και η IL-10, με ιδιαίτερη αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ήπιες εκδηλώσεις ΣΕΛ που δεν ανταποκρίνονται στα κορτικοειδή (32).

**Αζαθειοπρίνη:** Σε πειραματόζωα με ΣΕΛ βρέθηκε ότι η αζαθειοπρίνη επηρεάζει τη λειτουργία και τον αριθμό των φυσικών κυττάρων-φονέων, ενώ καταστέλλει την κυτταρική ανοσία και μειώνει την παραγωγή αυτοαντισωμάτων (6).

Εκτός από τα φάρμακα **MTX** και **αζαθειοπρίνη** που χρησιμοποιούνται σε όλα τα συστηματικά νοσήματα, στον ΣΕΛ χρησιμοποιείται και η **κυκλοφωσφαμίδη, η μυκοφαινολάτη** και η **κυκλοσπορίνη**.

Η **κυκλοφωσφαμίδη** είναι ένα αλκυλιωτικό φάρμακο που είναι ευεργετικό στη θεραπεία του λύκου που επιφέρει σοβαρές επιπτώσεις. Στηρίζεται στην επίδρασή της στις φάσεις G2 ή S του κυτταρικού κύκλου. Παράλληλα, ερευνάται κατά πόσο το κυτταροστατικό αποτέλεσμά της εξαρτάται αποκλειστικά από την αλκυλίωση του DNA, ή εάν εμπλέκονται και άλλοι μηχανισμοί (όπως η αναστολή των διαδικασιών μετασχηματισμού της χρωματίνης, η αναστολή των DNA πολυμερασών). Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την απόδειξη αυτού. Τα από του στόματος σχήματα οδηγούν σε υψηλότερη έκθεση σε κυκλοφωσφαμίδη και ενέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μόλυνσης και καταστολής του μυελού των οστών από το ενδοφλέβιο παρασκεύασμα. Η μυκοφαινολάτη υψηλής δόσης είναι εξίσου αποτελεσματική με την κυκλοφωσφαμίδη στον έλεγχο της επιθετικής νεφρίτιδας και χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο ως θεραπεία πρώτης γραμμής, δεδομένων των χαμηλότερων ποσοστών τριχόπτωσης και στειρότητας(33,34)

Η **μυκοφαινολάτη μοφετίλ** είναι ο 2-μορφολινοαιθυλικός εστέρας του μυκοφαινολικού οξέος (MPA). Το MPA είναι ένας ισχυρός, εκλεκτικός, μη ανταγωνιστικός και αναστρέψιμος αναστολέας της αφυδρογονάσης της μονοφωσφορικής ινοσίνης και συνεπώς αναστέλλει την de novo οδό σύνθεσης της γουανοσίνης, χωρίς να ενσωματώνεται στο DNA. Επειδή τα λεμφοκύτταρα τύπων T και B εξαρτώνται σημαντικά από τη δημιουργία πουρινών για τον πολλαπλασιασμό τους, ενώ άλλα κύτταρα έχουν εναλλακτικούς τρόπους δημιουργίας βάσεων, το MPA έχει εντονότερη κυτταροστατική δράση για τα T και B λεμφοκύτταρα σε σύγκριση με άλλα κύτταρα. Η μυκοφαινολάτη είναι αποτελεσματική σε μη νεφρική νόσο που είναι ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή, και είναι ανώτερη από την αζαθειοπρίνη. (35)

Η **κυκλοσπορίνη** είναι καλά ανεκτή και βελτιώνει τις κλινικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις του ΣΕΛ, ειδικά όταν χορηγείται σε πρώιμα στάδια της νόσου. Είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα και θεραπείες (όπως μικρές δόσεις πρεδνιζόνης, MTX, αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη, πλασμαφαίρεση), η κυκλοσπορίνη έχει διάφορες θετικές επιδράσεις. Πιο συγκεκριμένα, βελτιώνει τη νεφρική λειτουργία και διατηρεί την υγεία των νεφρών σε παιδιά με ΣΕΛ που είναι ανθεκτικά στα κορτικοειδή ή παρουσιάζουν σοβαρές επιπλοκές στα κορτικοειδή. Βοηθά στη μείωση της απαιτούμενης δόσης κορτικοειδών. Βελτιώνει τις αρθρικές εκδηλώσεις της νόσου, όπως αρθραλγίες, μυαλγίες και αρθρίτιδα, καθώς και τις δερματικές εκδηλώσεις όπως εξανθήματα και δερματική αγγειίτιδα. Βελτιώνει διάφορες άλλες εξωνεφρικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τον ΣΕΛ, όπως ο ασκίτης, η διόγκωση του

σπληνός, ο πυρετός, η θρομβοπενία, η λευκοπενία και η απλασία των ερυθρών αιμοσφαιρίων (36).

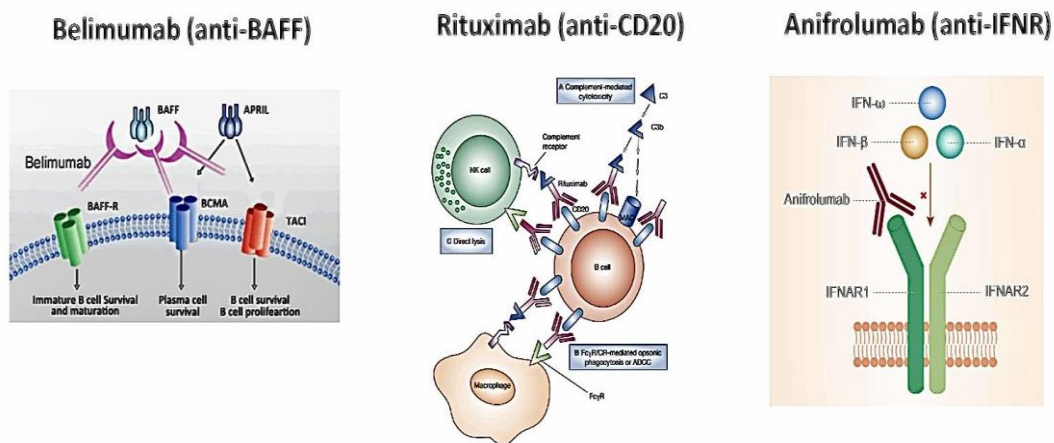
*Βιολογικά ανοσοτροποποιητικά φάρμακα :*

**Ριτουξιμάμπη :** Η χρήση της ριτουξιμάμπης στη θεραπεία του ΣΕΛ αποτελεί μια σημαντική προσέγγιση στη διαχείριση της νόσου. Ενώ δεν έχει ακόμα εξηγηθεί πλήρως η παθογένεια του ΣΕΛ, έχει καταστεί σαφές ότι τα Β κύτταρα παίζουν καίριο ρόλο στην ανάπτυξη της ασθένειας καθώς συμμετέχουν στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων, στην παρουσίαση αυτοαντιγόνων στα Τ κύτταρα, στην ενεργοποίηση των Τ κυττάρων και στην απελευθέρωση των κυτταροκινών. Ενδεχομένως, οι στοχευμένες θεραπείες που επικεντρώνονται στα Β κύτταρα και εξαλείφουν τα παθογόνα από αυτά, ενδυναμώνουν την επέκταση και την λειτουργία των προστατευτικών Β κυττάρων ή και των δύο, και ως εκ τούτου πιθανώς βελτιώνουν την κατάσταση των ασθενών με ΣΕΛ (8).

**Μπελιμουμάμπη :** Σε ασθενείς με ΣΕΛ, παρατηρείται αύξηση των επιπέδων του BLYS στο αίμα. Υπάρχει επίσης σύνδεση μεταξύ αυτών των επιπέδων και του βαθμού δραστηριότητας της νόσου. Παρ' όλα αυτά, το πώς ακριβώς τα επίπεδα του BLYS συνδέονται με την παθοφυσιολογία του ΣΕΛ δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως(9).

**Ανιφρολουμάμπη :** Όπως αναφέρθηκε, είναι ένας αναστολέας του άλφα υποδοχέα της ιντερφερόνης 1. Αρχικές μελέτες σε ασθενείς με ΣΕΛ παρουσίασαν οφέλη στη δραστηριότητα της νόσου. Ωστόσο, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές (TULIP 1 και TULIP 2) απέδειξαν μηδενικό όφελος όταν χρησιμοποιήθηκαν συμβατικές μετρήσεις της δραστηριότητας του ΣΕΛ και σημαντικό όφελος όταν μετρήθηκαν οι δείκτες δραστηριότητας της νόσου (10)

Τέλος, μελέτες που διερευνούν την αποτελεσματικότητα της **αβατασέπτης** (37) και της **τοσιλιζουμάμπης** (38) στην αντιμετώπιση του ΣΕΛ βρίσκονται σε εξέλιξη.



**Εικόνα 8:** Η δομή και η δράση τριών εκ των βιολογικών ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του συστηματικού ερυθηματώδη λύκο(31).

#### 4.1.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στην θεραπεία του συστηματικού ερυθματώδους λύκου

Οι νοσούντες με ΣΕΛ υποφέρουν από διάφορες παρενέργειες των φαρμάκων με αποτέλεσμα να δυσχεραίνεται η καθημερινότητα και η ποιότητα ζωής τους. Ειδικότερα, οι ασθενείς που λαμβάνουν **κυκλοσπορίνη**, οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η έξαρση του ΣΕΛ, η υπέρταση, ειδικά σε δόσεις έως 10 mg/kg, το αγγειο-οίδημα, ιδίως σε δόση 10 mg/kg, η υπερτρίχωση, η υπερτροφία των ούλων (10%) και η έξαρση νεφρικής προσβολής, ειδικά σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Ο λόγος για αυτήν την επιπλοκή δεν είναι απόλυτα σαφής, καθώς μπορεί να οφείλεται είτε στη νόσο αυτή καθαυτή είτε στη νεφροτοξική επίδραση της κυκλοσπορίνης. Ο κίνδυνος νεφροτοξικότητας αυξάνεται όταν η αρχική ή μέγιστη δόση της κυκλοσπορίνης υπερβαίνει τα 5 mg/kg/24ωρο. Ακόμα και σε μικρές δόσεις, η κυκλοσπορίνη είναι νεφροτοξική και αυξάνει τον κίνδυνο υπέρτασης, ειδικά όταν χορηγείται ταυτόχρονα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (36).

Η καταστολή του μυελού των οστών αποτελεί την κύρια επιπλοκή της **αζαθειοπρίνης** σε ασθενείς με ΣΕΛ. Συνήθεις επιπλοκές περιλαμβάνουν τη λευκοπενία, , ακολουθούμενη από θρομβοπενία (μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων) και αναιμία. Η αζαθειοπρίνη μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές λοιμώξεις. Το ποσοστό εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων αυξάνεται σε ασθενείς που λαμβάνουν αζαθειοπρίνη μόνο (11%), αζαθειοπρίνη σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη (14%) και πρεδνιζόνη μόνο (29%). Έχει αναφερθεί η εμφάνιση κακοήθων νεοπλασμάτων, όπως καρκίνωμα φλοιού επινεφριδίων, λεμφοκυτταρικό λέμφωμα, ανοσοβλαστικό λέμφωμα, δικτυοκυτταρικό σάρκωμα, οξεία μυελοειδής λευχαιμία, μυελομονοκυτταρική λευχαιμία και ατυπία των κυττάρων του τραχήλου της μήτρας. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται εδώ μπορεί να επηρεάζονται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της δόσης και της διάρκειας της θεραπείας, καθώς και της συνύπαρξης άλλων παραγόντων υγείας (6).

Οι ασθενείς με ΣΕΛ που λαμβάνουν **μεθοτρεξάτη** εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες σε διάφορα οργανικά συστήματα όπως το γαστρεντερικό, το αιμοποιητικό, το αναπνευστικό, το νευρικό και το αναπαραγωγικό (32).

Η συνηθέστερη ανεπιθύμητη ενέργεια της λήψης **κυκλοφωσφαμίδης** είναι η τάση για εμετό (ναυτία). Μια ιδιαίτερα σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια της κυκλοφωσφαμίδης είναι η φλεγμονή και η αιμορραγία του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης (αιμορραγική κυστίτιδα). Η κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να επηρεάσει τον αριθμό των ερυθρών και λευκών κυττάρων καθώς και των αιμοπεταλίων οδηγώντας σε μείωση της παραγωγής τους. Επιπλέον, η λήψη κυκλοφωσφαμίδης μπορεί να καταστήσει τον ασθενή πιο ευάλωτο σε λοιμώξεις. Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν απώλεια μαλλιών, την εμφάνιση έλκων στο στόμα και διαταραχή της έμμηνου ρύσης (39).

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν **μυκοφαινόλη μοφετίλ**, οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η δυσκοιλιότητα ή διάρροια, η αίσθηση ναυτίας, ο επανειλημμένος έμετος και τα άλγη στην κοιλιά. Ακόμη, η υπέρταση, το πρήξιμο σε διάφορα σημεία του σώματος και ο πόνος στον θώρακα. Ακόμη, παρατηρούνται πανκυτταροπενία, αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, διατάραξη της

ισορροπίας και στα επίπεδα των ηλεκτρολυτών, οξέωση των νεφρικών σωληναρίων, παρουσία αίματος στα ούρα. Επιπρόσθετα, συναντάται εμφάνιση απλού έρπητα, εμφάνιση ακμής, συναισθηματικός αποσυντονισμός και δυσκοιλιότητα. Επηρεάζεται η λειτουργία του ήπατος, δημιουργείται φλεγμονή και έλκη στο στόμα. Ο οργανισμός καθίσταται επιρρεπής σε ποικίλες λοιμώξεις, κυρίως από ιούς και μύκητες. Τέλος σε ορισμένους ασθενείς υπάρχει κίνδυνος λεμφοϋπερπλαστικής νόσου ή λεμφώματος, γαστρικής αιμορραγίας και περιπτώσεις διάτρησης του στομάχου (35).

Στους ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες για τη θεραπεία του ΣΕΛ και συγκεκριμένα **ριτουξιμάμπη** εμφανίζονται γενικές επιπλοκές όπως πυρετός, ρίγη, κεφαλαλγίες και κοιλιακός πόνος (6%). Γενικά, οι σοβαρές επιπλοκές της ριτουξιμάμπης είναι συχνότερες σε ασθενείς με αυξημένο αριθμό κυκλοφορούντων λευκών αιμοσφαιρίων ή υψηλότερο φορτίο όγκου (40).

Η **μπελιμουμάμπη** προκαλεί διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος, όπως λευκοπενία. Συχνά προκαλεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας, οι αναφυλακτικές αντιδράσεις είναι λιγότερο συχνές, ενώ οι μη οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας καθυστερημένου τύπου είναι σπάνιες. Η κατάθλιψη αποτελεί συχνή παρενέργεια της μπελιμουμάμπης. Πολύ συχνά προκαλούνται ημικρανίες, διάρροιες και ναυτία. Στο δέρμα παρατηρούνται συχνά αντιδράσεις στο σημείο έγχυσης, ενώ πιο σπάνια καταγράφονται κνίδωση, εξάνθημα και αγγειοοίδημα. Επιπρόσθετα, εμφανίζεται άλγος στα άκρα. Πολύ συχνά μπορούν να προκληθούν βακτηριακές λοιμώξεις, όπως βρογχίτιδα και λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Συχνά προκαλεί ιογενή γαστρεντερίτιδα, φαρυγγίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, ιογενή λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος καθώς και παρασιτώσεις (41,42).

## **4.2 Διεξοδική παρουσίαση των βιοδεικτών που προβλέπουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στην θεραπεία του συστηματικού ερυθματώδους λύκου**

Για να εξασφαλισθεί η καταλληλότερη αγωγή για κάθε ασθενή που πάσχει από ΣΕΛ, είναι απαραίτητο να εντοπιστούν εξειδικευμένοι βιοδείκτες, οι οποίοι θα προβλέπουν τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα που προκαλούν τα DMARDs. Αυτό είναι σημαντικό, καθώς ιδανική θεωρείται η θεραπεία η οποία μειώνει τα συμπτώματα του ΣΕΛ, ενώ παράλληλα δεν προκαλεί παρενέργειες που μπορεί να βλάψουν τον ασθενή.

### **4.2.1. Βιοχημικοί προβλεπτικοί δείκτες για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας στον ΣΕΛ καθώς και για τις παρενέργειες που αυτά προκαλούν**

Λόγω των πολυμορφικών κλινικών παρουσιάσεων και εκδηλώσεων του ΣΕΛ, βιοδείκτες με αρκετή διαγνωστική και προγνωστική αξία είναι υψίστης σημασίας. Πρόσφατα, έχουν προταθεί αυτοαντισώματα αντι-δίκλωνου DNA (anti-dsDNA) για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης σε διαφορετικές θεραπείες (43). Σε άλλη μελέτη παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στους τίτλους αντισωμάτων αντι-dsDNA και αυξήσεις στις συγκεντρώσεις C3 και C4 μετά από χορήγηση υψηλής (10 mg/kg) και χαμηλής δόσης (1 mg/kg) μπελιμουμάμπης από την 8<sup>η</sup> εβδομάδα μέχρι και την 76<sup>η</sup> εβδομάδα (43).



Για τους ασθενείς με ΣΕΛ που λαμβάνουν θεραπεία με μελιμουμάμπη, η μείωση του συνολικού αριθμού των Β-κυττάρων εντός των πρώτων έξι μηνών έχει προγνωστική αξία για την ανταπόκριση τους στο φάρμακο μετά το πρώτο έτος θεραπείας (44).

Οι πρωτεΐνες S100A8/A9 και S100A12 ποσοτικοποιήθηκαν στον ορό και στα ούρα 243 ασθενών με ΣΕΛ και 48 μαρτύρων για να προσδιοριστεί εάν λειτουργούν ως βιοδείκτες για ενεργό LN ή/και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία με RTX. Η δραστηριότητα της νεφρικής νόσου και η ανταπόκριση στη θεραπεία βασίστηκαν στις βαθμολογίες BILAG-BR και στις μεταβολές στην ανταπόκριση στη θεραπεία. Τα επίπεδα S100A12 ορού ( $p < 0,001$ ) και ορού και ούρων S100A8/A9 ( $p < 0,001$ ) είναι αυξημένα σε ασθενείς με ΣΕΛ. Ενώ τα επίπεδα S100 στον ορό και στα ούρα δεν συσχετίζονται με την δραστηριότητα της νόσου (Δείκτης Δραστηριότητας Νόσου του ΣΕΛ), τα επίπεδα στις αναλογίες ούρων και ούρων/ορού είναι αυξημένα σε ασθενείς με ενεργό LN. Οι πρωτεΐνες S100 αποδίδουν καλύτερα ως βιοδείκτες για ενεργή συμμετοχή του LN σε ασθενείς με ΣΕΛ που βρέθηκαν θετικοί για αντισώματα DNA με αντι-δίκλωνο DNA. Συμπερασματικά, ο συνδυασμός ορού S100A8/A9 και S100A12 μπορεί να προβλέψει την ανταπόκριση στη θεραπεία RTX σε LN μετά από 6 μήνες (45).

Ειδικότερα, βρέθηκαν εξειδικευμένοι βιοδείκτες που δύνανται να χρησιμοποιηθούν στην παρακολούθηση της θεραπείας με ριτουξιμάμπη στον ΣΕΛ (46). Η ριτουξιμάμπη φαίνεται να είναι αποτελεσματική σε πολλές μελέτες που αφορούν τον ΣΕΛ. Ωστόσο, τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής της ριτουξιμάμπης ήταν αρνητικά. Αυτή η μελέτη πραγματοποιήθηκε για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της ριτουξιμάμπης στον ΣΕΛ, χρησιμοποιώντας κυτταρομετρία εξαιρετικά ευαίσθητης ροής (HSFC), η οποία μπορεί να καθορίσει αριθμούς Β κυττάρων 50-100 φορές χαμηλότερους από τις συμβατικές τεχνικές και προβλέπει την απόκριση των ασθενών στο φάρμακο. Τριάντα εννέα ασθενείς με ενεργό ΣΕΛ ξεκίνησαν με ένα τυπικό σχήμα με ενδοφλέβια ριτουξιμάμπη και από του στόματος στεροειδή. Η κλινική ανταπόκριση και η υποτροπή καθορίστηκαν χρησιμοποιώντας τον δείκτη British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) με κριτήρια μείζονος κλινικής ανταπόκρισης, μερικής κλινικής ανταπόκρισης και μη ανταπόκρισης. Πραγματοποιήθηκε HSFC κυτταρομετρία, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης των υποσυνόλων των Β κυττάρων. Υπήρξε σημαντική μείωση από την αρχική τιμή της συνολικής βαθμολογίας BILAG σε όλα τα χρονικά σημεία που αναλύθηκαν ( $P < 0,0001$ ) και τα ποσοστά μείζονος κλινικής ανταπόκρισης και μερικής κλινικής ανταπόκρισης ήταν 51% και 31%, αντίστοιχα. Ο χρόνος υποτροπής ήταν εξαιρετικά μεταβλητός. Πενήντα τοις εκατό των ασθενών υποτροπίασε μετά από 6-18 μήνες (προηγούμενη υποτροπή). Το υπόλοιπο ποσοστό υποτροπίασε με βραδύτερο ρυθμό (μεταγενέστερη υποτροπή). Η μείωση των Β κυττάρων, ακολουθούμενη από την αύξησή τους, προέβλεπαν τα κλινικά αποτελέσματα. Υπήρξε εμμένουσα παρουσία Β κυττάρων σε 21 ασθενείς μετά από 2 εγχύσεις με ριτουξιμάμπη, οι οποίες περιλάμβαναν και τους 7 ασθενείς χωρίς ανταπόκριση ( $P = 0,012$  έναντι ασθενών με πλήρη εξάντληση των Β κυττάρων). Ο επαναπληθυσμός των Β κυττάρων μνήμης ( $P = 0,02$ ) και πλασμαβλάστης ( $P < 0,001$ ) μετά από 26 εβδομάδες ήταν σημαντικά ταχύτερος σε ασθενείς με προηγούμενη υποτροπή έναντι ασθενών με μεταγενέστερη υποτροπή. Τα ευρήματά δείχνουν ότι η ριτουξιμάμπη είναι αποτελεσματική στον ΣΕΛ και οι κλινικές ανταποκρίσεις υποστηρίζονται από στενή συσχέτιση με τους αριθμούς των Β κυττάρων. Το HSFC είναι

ένα πολύτιμο εργαλείο για την αξιολόγηση και πρόβλεψη της ανταπόκρισης στο ΣΕΛ. Συμπερασματικά, η θεραπεία με αντι-CD20 παράγοντες μπορεί να καθοδηγείται από παρακολούθηση των Β-κυττάρων με στόχο την επίτευξη πλήρους εξάντλησης/μείωσής τους (47,48).

Ενώ οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του sCD25 (διαλυτός υποδοχέας IL-2) και της ενεργότητας της νόσου, διαχρονικές μελέτες έχουν επίσης υποστηρίξει τη χρήση του ως βιοδείκτη που σχετίζεται στενά με τη δραστηριότητα των εξάρσεων και τις θεραπευτικές ανταποκρίσεις στην ριτουξιμάμπη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Η έκφραση του CD40, μέλος της οικογένειας των υποδοχέων του TNF και ο συνδέτης του CD40Ligand (CD40L) έχουν προηγουμένως αναγνωρισθεί ως βιοδείκτες για τη δραστηριότητα της νόσου του ΣΕΛ, αποδείχθηκε επίσης ότι είναι αυξημένα στα περιφερικά Τ κύτταρα από ασθενείς με λύκο και ομαλοποιήθηκε μετά τη θεραπεία με ριτουξιμάμπη. Συγκεκριμένα, η μείωση της έκφρασης του CD40L προηγήθηκε της κλινικής ανταπόκρισης, ήδη από 1 μήνα μετά τη θεραπεία. Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι ο συνδέτης CD40 είναι ένας πιθανός ευαίσθητος βιοδείκτης για την δραστηριότητα και την ανταπόκριση στη θεραπεία (48). Τα επίπεδα αντι-C1q και ANCA μπορούν να χρησιμεύσουν ως πολύτιμοι βιοδείκτες της πρόγνωσης του LN. Συγκεκριμένα σε μελέτη διερευνήθηκε η επίδραση της ριτουξιμάμπης στα επίπεδα ορού αντι-C1q και στα επίπεδα των αντιουδετερόφιλων κυτταροπλασματικών αυτοαντισωμάτων σε ανθεκτική σοβαρή νεφρίτιδα λύκου. Το C1q είναι το πρώτο συστατικό της κλασικής οδού συμπληρώματος. Η βελτίωση στην πρόγνωση της νόσου συσχετίστηκε άμεσα με τα μειωμένα επίπεδα αντι-C1q και ANCA στον ορό που μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορούν να χρησιμεύσουν ως πολύτιμοι βιοδείκτες της πρόγνωσης του LN. Επιπλέον, η μέτρηση μπορεί να βοηθήσει στην κρίση της αποτελεσματικότητας του RTX καθοδηγώντας την προσαρμογή της δόσης του φαρμάκου για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς (49).

Σε μελέτη όπου συμμετείχαν 140 ασθενείς που νοσούσαν από νεφρίτιδα λύκου διερευνήθηκε αν βιοδείκτες στα ούρα μπορεί να χρησιμεύσουν σαν προβλεπτικό εργαλείο για την έκβαση των ασθενών ένα χρόνο μετά την έναρξη της θεραπείας τους (μυκοφαινόλη, μοφετίλ, αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη, αβατασέπτη ή ριτουξιμάμπη). Για κάθε μεμονωμένο βιοδείκτη δημιουργήθηκαν καμπύλες ROC. Βρέθηκε ότι οι βιοδείκτες που είχαν μεγαλύτερη προβλεπτική αξία ήταν χημειοκίνες όπως ο GM-CSF (παράγοντας διέγερσης αποικιών μακροφάγων κοκκιοκυττάρων), κυτταροκίνες όπως οι IL-1α, IL1β, IL-6, IL-8, και δείκτες κυτταρικής βλάβης (50).

Σε ασθενείς με νεφρίτιδα λύκου που έλαβαν θεραπεία με MMF ή ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη βρέθηκε πως τα επίπεδα C4, και ο εκτιμώμενος GFR καθώς και τα επίπεδα των πρωτεϊνών στα ούρα μπορούν να προβλέπουν ανεξάρτητα τη νεφρική ανταπόκριση στη θεραπεία στους 6 μήνες (51).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που απαιτούν την τροποποίηση της δόσης της κυκλοσπορίνης είναι η αύξηση κρεατινίνης ορού >30% από τα προθεραπευτικά επίπεδα, αναιμία ή επιδείνωση προϋπάρχουσας αναιμίας καθώς και αύξηση SGOT ή/και η SGPT  $\geq 1.5$  φορά από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια (36).

#### 4.2.2 Γονιδιακοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την απόκριση στα φάρμακα που λαμβάνονται για τη θεραπεία του ΣΕΛ

Οι παραλλαγές των γονιδίων είναι εφικτό να συμβάλλουν στον εντοπισμό της τοξικότητας των φαρμάκων αναδεικνύοντας πολύτιμους βιοδείκτες που να προλαμβάνουν τις παρενέργειες των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων (52).

Ο πολυμορφισμός *rs6822844 g/t* στην περιοχή IL2-IL21 αναλύθηκε με τη δοκιμασία TaqMan σε 84 ασθενείς με ΣΕΛ και 60 διαφορετικές συστηματικές αυτοάνοσες ασθένειες σε ασθενείς που έλαβαν ριτουξιμάμπη. Έξι μήνες μετά την πρώτη έγχυση οι ασθενείς ταξινομήθηκαν, σύμφωνα με τα κριτήρια EULAR, ως καλοί ανταποκρινόμενοι, μερικώς ανταποκρινόμενοι και μη ανταποκρινόμενοι. Παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά στη συχνότητα του γονότυπου GG μεταξύ των ασθενών που ανταποκρίθηκαν (ολική και μερική απόκριση) (83,56%) και των ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν (45,45%) ( $p = 0,010$ , αναλογία πιθανοτήτων (OR) = 6,10 [1,28-29,06]). Καμία συσχέτιση με την ανταπόκριση δεν ήταν εμφανής στην ομάδα ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα εκτός από τον λύκο. Επιπλέον, όταν και οι δύο ομάδες ασθενών συγκεντρώθηκαν σε μια μετα-ανάλυση, παρατηρήθηκε μειωμένη στατιστική σημασία της συσχέτισης ( $p = 0,024$ , OR = 3,53 [1,06–11,64]). Τα αποτελέσματά δείχνουν για πρώτη φορά ότι η περιοχή IL2-IL21 φαίνεται να διαδραματίζει ρόλο στην απόκριση στη ριτουξιμάμπη σε ασθενείς με ΣΕΛ αλλά όχι σε άλλες αυτοάνοσες ασθένειες. Συμπερασματικά, αποδείχθηκε για πρώτη φορά ότι ο πολυμορφισμός της IL2-IL21 *rs6822844 g/t* μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης.

Σε μελέτη, ελήφθησαν δείγματα DNA από 144 ασθενείς με διαφορετικές συστηματικές αυτοάνοσες ασθένειες που έλαβαν ριτουξιμάμπη για γονοτυπική ανάλυση χρησιμοποιώντας την τεχνολογία αλληλικής διάκρισης TaqMan. Ερευνήθηκαν γονότυποι για τον πολυμορφισμό του γονιδίου -174 IL-6 (*rs1800795*). Έξι μήνες μετά την πρώτη έγχυση με ριτουξιμάμπη, οι ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς την ανταπόκριση τους στο φάρμακο: 60,4% των ασθενών εμφάνισαν πλήρη ανταπόκριση, 27,8% εμφάνισαν μερική ανταπόκριση και 11,8% δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία. Η συχνότητα του γονότυπου CC αυξήθηκε σημαντικά στους μη ανταποκρινόμενους σε σχέση με τους ανταποκρινόμενους (23,5% έναντι 7,1%, αντίστοιχα·  $p = 0,049$ · λόγος πιθανοτήτων (OR) = 4,03, 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CI) 0,78–16,97). Σύμφωνα με την κατανομή του γονότυπου, η ριτουξιμάμπη ήταν αποτελεσματική στο 69,2% των φορέων CC, στο 91,9% των φορέων CG και στο 88,4% των φορέων GG. Παρόμοια τάση παρατηρήθηκε όταν οι ασθενείς με ΣΕΛ αναλύθηκαν ξεχωριστά (27,3% εμφάνισαν ομόζυγωση CC σε άτομα που δεν ανταποκρίθηκαν και 6,9% σε άτομα που ανταποκρίθηκαν·  $p = 0,066$ , OR = 5,10, 95% CI 0,65–31,73). Η ριτουξιμάμπη ήταν αποτελεσματική στο 62,5% των φορέων CC, στο 88,9% των φορέων GC και στο 90% των φορέων GG. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι ο πολυμορφισμός του γονιδίου -174 IL-6 (*rs1800795*) παίζει ρόλο στην απόκριση στη ριτουξιμάμπη σε συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα (53).

Το τμήμα Fc της ριτουξιμάμπης συνδέεται ειδικά με τους υποδοχείς Fc-g της κυτταρικής επιφάνειας (FcGR) και αυτό μπορεί να επηρεάσει ορισμένες ανοσολογικές αποκρίσεις όπως η αφαίρεση συμπλεγμάτων αντιγόνου-αντισώματος από κυκλοφορία, ADCC ή φαγοκυττάρωση. Υπάρχουν τρεις κύριες κατηγορίες ανθρώπινης FCGR που κωδικοποιούνται από 8 γονίδια (*fcgr1a, b, και c, fcgr2a, b, και c, fcgr3a και b*), όλα εντοπισμένα στο χρωμόσωμα 1. Τρεις πολυμορφισμοί, δύο στις θέσεις 48 και 158 του

FcR3A και ένας στο κωδικόνιο 131 του *fcgr2a*, έχει αναφερθεί ότι επηρεάζει τη συγγένεια των υποδοχέων για την IgG. Λειτουργικές μελέτες έχουν περιγράψει μια συσχέτιση μεταξύ του γονότυπου *fcgr3a-158* και της αποτελεσματικότητας της ριτουξιμάμπης, αλλά δεν βρέθηκε συσχέτιση με το *fcgr2a-131*. Εξάλλου η γενετική σύνδεση του *fcgr-48* και του *fcgr2a-131* με το *fcgr3a-158* έχει αποδειχθεί και επισημαίνει την υπεροχή του *fcgr3a-158* στην πρόβλεψη της απόκρισης της ριτουξιμάμπης. Συνοπτικά, τα αποτελέσματά μαζί με προηγούμενα ευρήματα υποδηλώνουν ότι το *fcgr3a* παίζει σημαντικό ρόλο στην απόκριση στη ριτουξιμάμπη σε ασθενείς με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο ΣΕΛ και υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η παραλλαγή 158F/V θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως πιθανός προγνωστικός παράγοντας από εκείνους τους ασθενείς που θα ανταποκριθούν καλύτερα στη θεραπεία με ριτουξιμάμπη (53)

Για την κυκλοφωσφαμίδη (CPA) βρέθηκαν ορισμένοι ειδικοί βιοδείκτες που φανερώνουν τις παρενέργειες στην θεραπεία του ΣΕΛ. Ειδικότερα, σε εκατόν ογδόντα εννέα ασθενείς με ΣΕΛ που έλαβαν θεραπεία εφόδου CPA (200 mg, κάθε δεύτερη ημέρα) καταγράφηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Μετά από θεραπεία εφόδου 4 εβδομάδων, 128 ασθενείς με νεφρίτιδα λύκου (LN) συνέχισαν τη θεραπεία συντήρησης με CPA (200-600 mg εβδομαδιαίως(-1) για 6 μήνες και καταγράφηκαν τα κλινικά τους αποτελέσματα. Συλλέχθηκαν δείγματα αίματος για ανάλυση πολυμορφισμού *cyp2c19*, *cyp2b6*, *gst* και *pxr*, καθώς και για προσδιορισμό της CPA και του ενεργού μεταβολίτη της (4- υδροξυκυκλοφωσφαμίδη (4-OH-CPA) στο πλάσμα. Πολλαπλή ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης αποκάλυψε ότι τα CYP2B6 -750 T > C (P < 0,001), -2320 T > C (P < 0,001), 15582C > T (P = 0,017), CYP2C19\*2 (P < 0,001) και PXR 66034 T > C (P = 0,028) αντιπροσώπευαν το 47% της μεταβολής της συγκέντρωσης 4-OH-CPA στο πλάσμα. Μεταξύ αυτών των παραλλαγών, τα *cyp2b6* -750 T > C και *cyp2c19*\*2 επιλέχθηκαν ως γενετικός δείκτης συνδυασμού, επειδή αυτά τα δύο SNPs συνέβαλαν περισσότερο στη δια-ατομική μεταβλητότητα στη συγκέντρωση 4-OH-CPA, αντιπροσωπεύοντας το 23,6% και το 21,5% της παραλλαγής, αντίστοιχα. Οι εκτεταμένοι μεταβολιστές (EMs) (*cyp2b6* -750TT, *cyp2c19*\*1\*1) είχαν σημαντικά υψηλότερες διάμεσες συγκεντρώσεις 4-OH-CPA στο πλάσμα (34,8, 11,0 και 6,6 ng ml(-1) για EMs, ενδιάμεσους μεταβολιστές (IMs) και φτωχούς μεταβολιστές (PMs), P < 0,0001), υψηλότερους κινδύνους λευκοπενίας (OR = 7,538, 95% CI 2,951, 19,256, P < 0,0001) και γαστρεντερικής τοξικότητας (OR = 7,579, 95% CI 2,934, 19,578, P < 0,0001), καθώς και μικρότερος διάμεσος χρόνος για την επίτευξη πλήρους ύφεσης (13,2, 18,3 και 23,3 εβδομάδες για EMs, IMs και PMs, αντίστοιχα, P = 0,026) σε ασθενείς με LN από PMs (*cyp2b6* -750CC, *cyp2c19*\*2\*2) και IMs. Τα ευρήματά αποδεικνύουν ότι οι γενετικοί δείκτες των ενζύμων μεταβολισμού φαρμάκων θα μπορούσαν να προβλέψουν την 4-υδροξυλίωση, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και την κλινική αποτελεσματικότητα της CPA (54).

Η ωθητική τοξικότητα είναι μια σημαντική ανησυχία με τη θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη. Η κυκλοφωσφαμίδη είναι ένα προφάρμακο που ενεργοποιείται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 στους ενεργούς μεταβολίτες του που είναι υπεύθυνοι για την τοξικότητα των ωθηκών. Η ποσότητα των παραγόμενων ενεργών μεταβολιτών εξαρτάται από τον πολυμορφισμό στα γονίδια του *cyp* 450. Μελετήθηκε η συσχέτιση του γενετικού πολυμορφισμού *cyp2c19* και *cyp2b6* με την ωθητική τοξικότητα σε ασθενείς με συστηματικό ΣΕΛ που έλαβαν θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη. Τριάντα

πέντε ασθενείς με ΣΕΛ που είχαν έκθεση στην κυκλοφωσφαμίδη γονοτυπήθηκαν για παραλλαγές αλληλόμορφων *cyp2b6* και *cyp2c19*. Η ωθητική τοξικότητα περιελάμβανε την ωθητική ανεπάρκεια, που ορίζεται ως έλλειψη εμμήνου ρύσεως για 4 μήνες, και την ωθητική ανεπάρκεια (πρόωρη εμμηνόπαυση) ως αμηνόρροια που διαρκεί > 12 μήνες πριν από την ηλικία των 45 ετών. Η παρουσία του παραλλαγμένου αλληλόμορφου *cyp2c19\*2* σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο ωθητικής τοξικότητας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη (55).

Για την αζαθειοπρίνη (AZA) πέρα των προαναφερθέντων, αναφέρεται ότι η μεθυλοτρανσφεράση της θειοπουρίνης (TPMT) είναι το ένζυμο περιορισμού του ρυθμού στα στάδια του μεταβολισμού της AZA. Κληρονομική ανεπάρκεια της ενζυμικής δραστηριότητας TPMT και πολυμορφισμοί μπορεί να οδηγήσουν σε λευκοπενία. Σε μελέτη που στόχευε στην ανίχνευση πολυμορφισμών *tpmt* και δραστηριότητας ενζύμων TPMT σε ασθενείς με ΣΕΛ και στην περιγραφή της συσχέτισης μεταξύ των γονότυπων *tpmt* και των ανεπιθύμητων ενεργειών της AZA βρέθηκε ότι η δραστηριότητα των ενζύμων TPMT μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης που προβλέπει τις παρενέργειες της αζαθειοπρίνης. Συγκεκριμένα, σε εκατόν είκοσι έξι ασθενείς με ΣΕΛ που λάμβαναν ή είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με αζαθειοπρίνη παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά δεν ανιχνεύθηκαν μεταλλαγμένα αλληλόμορφα *tpmt \* 2*, *tpmt \* 3A* ή *tpmt \* 3B*. Η *tpmt \* 3c* ανιχνεύθηκε σε τέσσερις ασθενείς (3,17%). Οι ετεροζυγώτες είχαν σημαντικά χαμηλότερη μέση δραστηριότητα TPMT σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες ( $2,38 \pm 1,24$  έναντι  $12,56 \pm 7,02$  U/mL,  $P < 0,001$ ). Είκοσι επτά περιπτώσεις (21,42%) παρουσίασαν δυσμενείς επιπτώσεις. Όλοι οι ετεροζυγώτες (4/4, 100%) ανέπτυξαν σοβαρή λευκοπενία και τρεις περιπτώσεις (3/4, 75%) από τους οποίους εμφάνισαν αλωπεκία ταυτόχρονα. Η ειδικότητα του *tpmt \* 3c* για την πρόβλεψη της λευκοπενίας και της αλωπεκίας ήταν 100 και 99,17 %, αντίστοιχα, και η ευαισθησία ήταν 28,57 και 60,00 %, αντίστοιχα. Η μέση τιμή της δραστηριότητας του *tpmt* με λευκοπενία ( $4,67 \pm 3,01$  έναντι  $13,2 \pm 6,94$  U/mL RBC,  $P < 0,001$ ) ή αλωπεκία ( $2,31 \pm 1,16$  έναντι  $12,65 \pm 6,98$  U/mL RBC,  $P < 0,001$ ) ήταν σημαντικά χαμηλότερη από εκείνες χωρίς. Το *TPMT\*3C* ήταν ο πιο κοινός μεταλλαγμένος πολυμορφισμός που βρέθηκε στην ομάδα μελέτης. Η δραστηριότητα *tpmt* μειώνεται στη μετάλλαξη *tpmt \* 3c*. Η λευκοπενία και η αλωπεκία που προκλήθηκαν από AZA συσχετίστηκαν εν μέρει με ετεροζυγώτες *tpmt \* 3c* και χαμηλή δραστηριότητα *tpmt*. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν ότι η αξία του γονότυπου *tpmt* πριν από τη θεραπεία με AZA ήταν περιορισμένη σε ασθενείς με ΣΕΛ, λαμβάνοντας υπόψη τη χαμηλή ευαισθησία. Συνεπώς, με βάση τη μελέτη αυτή συνιστάται τακτική παρακολούθηση της δραστηριότητας της *tpmt* πριν από τη συνταγογράφηση και συνεχής αιματολογική παρακολούθηση της δόσης (56).

#### 4.2.3 Τα εξωκυττάρια microRNAs ως δυνητικοί βιοδείκτες στον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο.

Ακόμη, πραγματοποιήθηκε μελέτη σκοπός της οποίας ήταν ο εντοπισμός και η ταυτοποίηση του προφίλ των κυκλοφορούντων miRNAs σε ασθενείς με ΣΕΛ και πως αυτό διαμορφώνεται μετά τη θεραπεία με RTX. Για το σκοπό αυτό, 27 υγιείς δότες (HDs) και 15 ενεργοί ασθενείς με ΣΕΛ συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Οι ασθενείς με ΣΕΛ αξιολογήθηκαν κλινικά και ορολογικά κατά την έναρξη και μετά από 3 μήνες θεραπείας με ριτουξιμάμπη (375 mg/τετρ εβδομαδιαίως για 4 εβδομάδες). Οι επιπτώσεις του φαρμάκου RTX στην αποκατάσταση της αλλοιωμένης κυκλοφορίας miRNA σε ασθενείς με ΣΕΛ συνοδεύτηκε επίσης από μείωση ενός συνόλου βασικών κυκλοφορούντων προφλεγμονωδών κυτταροκινών που εμφανίζονται αυξορρυθμισμένες σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα της νόσου. Αυξημένα επίπεδα ιντερφερόνης- $\gamma$ , παράγοντας TNF- $\alpha$ , IL-6 και IL-8 παρατηρούνται στον ορό των ασθενών με ΣΕΛ. Οι ασθενείς επανήλθαν σημαντικά μετά από 3 μήνες θεραπείας με RTX. Αυτά τα στοιχεία υποδεικνύουν τον πιθανό ρόλο των miRNA ως αξιόπιστων βιοδεικτών στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία ρύθμισης των B κυττάρων, επιτρέποντας την έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών που θα μπορούσαν να ωφεληθούν περισσότερο από αυτή τη θεραπεία, οδηγώντας τελικά σε μια πιο εξατομικευμένη προσέγγιση (57).

Μια άλλη έρευνα για τα κυκλοφορούντα miRNAs συμπληρώνει την προηγούμενη και διατείνεται ότι τα κυκλοφορούντα miRNAs μπορεί να είναι πιθανοί νέοι βιοδείκτες για την ανίχνευση του ΣΕΛ, ειδικά του miR-21 (58). Στον **πίνακα 4** παρουσιάζονται συνοπτικά οι βιοδείκτες που βρέθηκαν και αναλύθηκαν στο υποκεφάλαιο.

**Πίνακας 4:** Ταξινόμηση των βιοδεικτών που προβλέπουν τις παρενέργειες και την ανταπόκριση των DMARDs στην θεραπεία του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου.

| Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα | Βιοδείκτες  |
|----------------------------|---|
| <b>Ριτουξιμάμπη</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Βιοχημικοί :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Αλβουμίνη</li> <li>2) Συμπλήρωμα C3</li> <li>3) CD19B, CDD40</li> <li>4) ANCA</li> <li>5) Εωταξίνη 1</li> <li>6) Scd25</li> <li>7) κυστατίνη- C</li> <li>8) λιποκαλίνη- 2</li> <li>9) NAG</li> <li>10) Anti-C1q</li> <li>11) IFNα2, IFN IP-10</li> <li>12) OPG, MCP-1, MIP-1β</li> <li>13) PDGF-BB</li> <li>14) GM-CSF</li> <li>15) IL-1α , IL-1β , IL-6, IL-8</li> <li>16) S100A8/A9 ούρα κ ορού και S100A12 ορού</li> <li>17) Anti-dsDNA</li> </ol> </li> <li>➤ Γονιδιακής προέλευσης :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) πολυμορφισμός του γονιδίου 174 IL-6 (rs1800795)</li> <li>2) πολυμορφισμός της IL2-IL21 rs6822844 G/T Γ) FcGR3A-158, παραλλαγή 158F/V</li> </ol> </li> <li>➤ MicroRNA :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1)miRNA-21</li> </ol> </li> </ul> |
| <b>Μπελιμουμάμπη</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Βιοχημικοί :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1)Συγκεντρώσεις C3,C4</li> <li>2)Anti-dsDNA</li> </ol> </li> </ul>   |
| <b>Αβατασέπτη</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Βιοχημικός :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1)Anti-dsDNA</li> </ol> </li> </ul>  |
| <b>Τοσιλιζουμάμπη</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Βιοχημικοί :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1)Anti-dsDNA</li> <li>2)Μείωση απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων</li> </ol> </li> </ul>   |
| <b>Κυκλοφωσφαμίδη</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Βιοχημικοί :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1)Anti-dsDNA</li> <li>2) Εωταξίνη 1</li> <li>3) GM-CSF</li> <li>4) IL-1α , IL-1β, IL-6 , IL-8</li> <li>5) IFNα2, IFN IP-10</li> <li>6) OPG</li> <li>7) PDGF-BB</li> <li>8) MCP-1</li> <li>9) MIP-1β</li> <li>10) GFR</li> <li>11) NAG</li> <li>12) Λιποκαλίνη- 2</li> <li>13) Αρχικό επίπεδο C4, πρόιμη ομαλοποίηση συμπληρώματος</li> <li>14) Μείωση πρωτεϊνουρίας</li> </ol> </li> <li>➤ Γονιδιακής προέλευσης :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1)CYP2C19 και CYP2B6 στην CPA-4 υδροξυλίωση</li> </ol> </li> </ul>   |

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <b>Μυκοφαινολάτη<br/>μοφετίλ</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Βιοχημικοί : <ul style="list-style-type: none"> <li>1)Anti-dsDNA</li> <li>2) Εωταξίνη 1</li> <li>3) GM-CSF</li> <li>4) IL-1α , IL-1β, IL-6 , IL-8</li> <li>5) IFNα2 , IFN IP-10</li> <li>6) OPG</li> <li>7) PDGF-BB</li> <li>8) MCP-1</li> <li>9) MIP-1β</li> <li>10) GFR</li> <li>11) NAG</li> <li>12) Λιποκαλίνη- 2</li> <li>13) Αρχικό επίπεδο C4, πρόμνη ομαλοποίηση συμπληρώματος</li> <li>14) Μείωση πρωτεϊνουρίας</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Αζαθειοπρίνη</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Βιοχημικοί : <ul style="list-style-type: none"> <li>1)Anti-dsDNA</li> <li>2) Εωταξίνη 1</li> <li>3) GM-CSF</li> <li>4) IFNα2, IFN IP-10</li> <li>5) IL-1α, IL-1β,IL-6 , IL-8</li> <li>6) MCP-1, MIP-1β, OPG</li> <li>7) PDGF-BB</li> <li>8)λιποκαλίνη- 2</li> <li>9) NAG</li> </ul> </li> <li>➤ Γονιδιακής προέλευσης : <ul style="list-style-type: none"> <li>1) TPMT-TPMT 3C</li> </ul> </li> </ul>   |
| <b>Κυκλοσπορίνη</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Βιοχημικοί : <ul style="list-style-type: none"> <li>1)Anti-dsDNA</li> <li>2)Αύξηση κρεατινίνης ορού&gt;30%</li> <li>3)SGOT και SGPT <math>\geq</math> 1.5 φορά από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια</li> </ul> </li> </ul>   |
| <b>Μεθοτρεξάτη</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Βιοχημικοί : <ul style="list-style-type: none"> <li>1)Anti-dsDNA</li> <li>2)Επίπεδα συμπληρώματος C3,επίπεδα συμπληρώματος C4 (περιορισμένος αριθμός ελεγχόμενων δοκιμών)</li> <li>3)Πολυγλουταμινικά MTX</li> </ul> </li> </ul>  |



## **Κεφάλαιο 5. Βιοδείκτες για την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας και των ανεπιθύμητων δράσεων των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στη θεραπεία της συστηματικής σκλήρυνσης**

### **5.1.1. Περιγραφή της συστηματικής σκλήρυνσης**

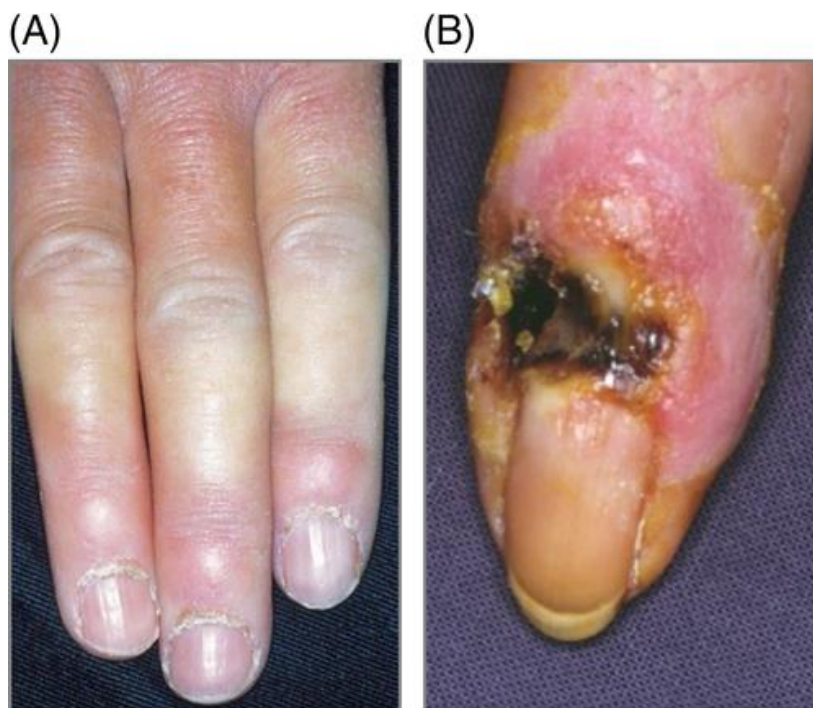
Η συστηματική σκλήρυνση (SSc, σκληρόδερμα) είναι μια σύνθετη νόσος του συνδετικού ιστού άγνωστης αιτιολογίας με πολυοργανική συμμετοχή και ετερογενείς κλινικές εκδηλώσεις. Οι κλινικές και παθολογικές εκδηλώσεις της νόσου είναι αποτέλεσμα τριών διακριτών διαδικασιών: α) έμφυτες και προσαρμοστικές ανωμαλίες του ανοσοποιητικού συστήματος που οδηγούν στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων και αυτοανοσίας με τη μεσολάβηση κυττάρων, β) μικροαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα (MVEC) και ανοπολλαπλασιαστική αγγειοπάθεια μικρών αγγείων και γ) δυσλειτουργία ινοβλαστών που οδηγεί σε υπερβολική συσσώρευση κολλαγόνου και άλλων συστατικών στο δέρμα, στα αιμοφόρα αγγεία και στα εσωτερικά όργανα (59).

Ο επιπολασμός και η συχνότητα εμφάνισης της SSc ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με τη γεωγραφική θέση και την εθνικότητα. Η SSc επηρεάζει τις γυναίκες πολύ συχνότερα από τους άνδρες, με τις αναλογίες γυναικών προς άνδρες να κυμαίνονται από 4:1 έως 14:1. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης παρατηρείται συνήθως σε γυναίκες ηλικίας μεταξύ 40 και 60 ετών. Ο επιπολασμός της SSc στην Ελλάδα είναι 154 περιπτώσεις ανά  $10^6$  και η επίπτωση 11 ανά  $10^6$  (60).

Οι κλινικές εκδηλώσεις της SSc καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα, που κυμαίνεται από περιορισμένη συμμετοχή του δέρματος και των εσωτερικών οργάνων έως διάχυτη συμμετοχή του δέρματος με ίνωση των εσωτερικών οργάνων, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια οργάνων και θάνατο. Ανάλογα με το βαθμό προσβολής του δέρματος, η SSc συχνά κατηγοριοποιείται ως περιορισμένης δερματικής (ISSc) ή διάχυτης δερματικής (dSSc) μορφής. Στον πιο κοινό υποτύπο περιορισμένης νόσου, η πάχυνση του δέρματος περιορίζεται στο πρόσωπο, στο λαιμό και στα άκρα, περιφερικά των αγκώνων και των γονάτων, ενώ η διάχυτη μορφή της νόσου περιλαμβάνει περιοχές κοντά στους αγκώνες και τα γόνατα, συμπεριλαμβανομένου του κορμού. Οι ασθενείς με ISSc αναπτύσσουν πνευμονική υπέρταση σταδιακά στην πορεία της νόσου αλλά πολύ πιο συχνά από τους ασθενείς με dSSc. Ο υπότυπος dSSc φέρει αυξημένο κίνδυνο όχι μόνο πνευμονικής ίνωσης, αλλά και άλλων σοβαρών επιπλοκών των εσωτερικών οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής λειτουργίας SSc. Κατά συνέπεια, η dSSc σχετίζεται με σημαντικά χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με την ISSc, αλλά η θνησιμότητα αυξάνεται σημαντικά και στα δύο υποσύνολα, με συνολικά ποσοστά θνησιμότητας που κυμαίνονται μεταξύ 1,5 και 7,2 % στις πρόσφατες έρευνες (60).

Στην ISSc, η νόσος επηρεάζει το δέρμα του ασθενούς, κυρίως στα άκρα των χεριών (εικόνα 9) και στο πρόσωπο. Υπάρχουν υποκατηγορίες, όπως η περιορισμένη σκληροδερμία και το σύνδρομο CREST. Στη δεύτερη μορφή, γνωστή ως dSSc, η νόσος επηρεάζει όχι μόνο το δέρμα αλλά και άλλα εσωτερικά όργανα, όπως οι νεφροί, ο οισοφάγος, η καρδιά και οι πνεύμονες. Μεταξύ των σοβαρότερων επιπλοκών της νόσου

περιλαμβάνονται η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση η οποία εμφανίζεται σε ποσοστό 8-12% των ασθενών με σκληρόδερμα και αποτελεί τον κύριο παράγοντα θανάτου των ασθενών με συστηματική σκλήρυνση, δακτυλικά έλκη, τα οποία αποτελούν πληγές στα δάκτυλα που είναι επώδυνες και μπορούν να προκαλέσουν σημαντική αναπηρία. Περίπου το 35% των ασθενών με συστηματική σκλήρυνση έχουν ιστορικό με δακτυλικά έλκη, και περίπου το 50% αναπτύσσουν δακτυλικά έλκη κατά τη διάρκεια της νόσου. Αυτά τα προβλήματα καθιστούν δύσκολη την καθημερινή ζωή. Επιπρόσθετα, η προσβολή των πνευμόνων μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική ίνωση, προκαλώντας δυσλειτουργία των πνευμόνων, αναπνευστική ανεπάρκεια και πρόωρο θάνατο. Σχετικά με τους πνεύμονες, η συντριπτική πλειοψηφία των ατόμων που πάσχουν από συστηματική σκλήρυνση θα αναπτύξει ουλές σε αυτούς. Παρόλα αυτά, περίπου 40% των ασθενών θα παρουσιάσουν μείωση της λειτουργίας των πνευμόνων, η οποία μπορεί να ανιχνευθεί και να εκτιμηθεί. Αυτή η μείωση συνήθως επηρεάζει τη ζωτική ικανότητα, που αποτελεί ένα μέτρο του πόσο αέρα μπορούν να μετακινήσουν οι πνεύμονες κατά την αναπνοή, καθώς οι ουλές στον πνευμονικό ιστό καθιστούν τον πνεύμονα λιγότερο ευέλικτο. Επιπλέον, η νεφρική ανεπάρκεια αποτελεί μια σοβαρή επιπλοκή που εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με διάχυτη δερματική σκλήρυνση που έχουν τη νόσο αυτή για λιγότερο από πέντε χρόνια. Η ανεπάρκεια αυτή οφείλεται στη μείωση της ροής του αίματος στους νεφρούς, η οποία οδηγεί στην απελευθέρωση ουσιών και αυξημένη αρτηριακή πίεση, με αποτέλεσμα να μειώνεται περαιτέρω η ροή του αίματος μέσω των νεφρών. Αυτή η διαδικασία αναφέρεται συνήθως ως "νεφρική κρίση" και έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη νεφρική λειτουργία. Συνήθως, η αξιολόγησή της γίνεται μέσω της μέτρησης των επιπέδων κρεατινίνης στο αίμα. Συνιστάται επίσης η συχνή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης. Στο πεπτικό σύστημα, ο οισοφάγος είναι το πιο συχνά προσβεβλημένο όργανο, εμφανίζοντας προβλήματα σε περισσότερους από 85% των περιστατικών. Αυτό είναι το δεύτερο κατά σειρά προσβολής μετά το δέρμα. Επιπρόσθετα, η περικαρδίτιδα παρατηρείται κλινικά σε περίπου 10-15% των ασθενών με συστηματική σκλήρυνση. Συνήθως, δύο από τα αρχικά συμπτώματα περιλαμβάνουν το Raynaud, ένα φαινόμενο που παρατηρείται στα δάκτυλα των χεριών και των ποδιών, με αλλαγή του χρώματος του δέρματος (λευκό, κυανό, ερυθρό), ιδιαίτερα όταν εκτίθενται σε χαμηλές θερμοκρασίες, καθώς και την εμφάνιση οίδηματων δακτύλων (61).

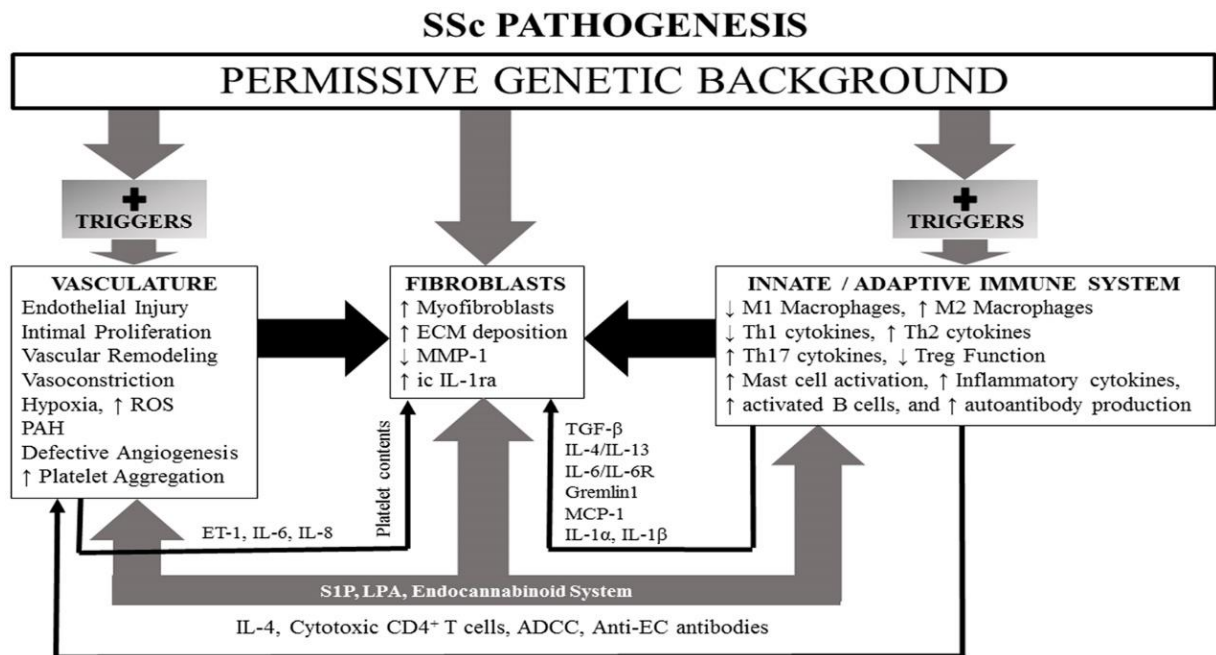


**Εικόνα 9:** Αντιπροσωπευτικές φωτογραφίες συμπτωμάτων SSc. (A) Οίδημα των δακτύλων και υπερκεράτωση των πτυχών των νυχιών και (B) δακτυλικό έλκος (62).

Η ομάδα δοκιμών και ερευνών EULAR (το 2009) για το σκληρόδερμα (EUSTAR) πρότεινε συγκεκριμένα κριτήρια για την έγκαιρη διάγνωση της SSc με βάση τη γνώμη εμπειρογνομώνων. Αυτά τα κριτήρια περιλάμβαναν τυπικές σκληροδερματικές αλλοιώσεις (εγγύς σκληροδερμία) το φαινόμενο Raynaud, τα αυτοαντισώματα (anti-nuclear, anti-CENP, anti-topo I) και τη διαγνωστική βιντεοτριχοειδοσκόπηση νυχιών ως μείζονα κριτήρια ενώ ως ελάσσονα κριτήρια την σκληροδακτυλία (σκληροδερματικές αλλοιώσεις στις φάλαγγες) την ασβεστίωση, την δακτυλική ισχαιμία, τη δυσλειτουργία του οισοφαγικού σφιγκτήρα, την τελαγγειεκτασία και τη μορφή του θρυμματισμένου γυαλιού σε υψηλής ανάλυσης αξονική τομογραφία στον θώρακα εξαιτίας της αμφοτερόπλευρης ίνωσης των πνευμόνων, η οποία δεν οφείλεται σε πρωτοπαθή πνευμονική νόσο. Για τη διάγνωση πρώιμης SSc θα πρέπει να πληρούνται τρία μείζονα ή δύο μείζονα και ένα ελάσσον κριτήριο (63).

Η αιτία της Συστηματικής Σκλήρυνσης είναι πολυπαραγοντική και δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως μέχρι σήμερα. Κύριο χαρακτηριστικό της νόσου είναι η υπερπαραγωγή και η κατακράτηση του κολλαγόνου και άλλων πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (ECM) στο δέρμα και σε άλλα όργανα. Αυτή η παθολογική διαδικασία περιλαμβάνει πολλούς μοριακούς μηχανισμούς, πολλοί από τους οποίους εξακολουθούν να αποτελούν αντικείμενο έρευνας (**Εικόνα 10**). Βάσει των παρατηρήσεων που υπάρχουν μέχρι στιγμής, οι κλινικές εκδηλώσεις της συστηματικής σκλήρυνσης οφείλονται στον συνδυασμό σοβαρής βλάβης και υπερπλασίας του αγγειακού ενδοθηλίου των μικρών αρτηριών και αρτηριολίων, ανεξέλεγκτης παραγωγής και υπερβολικής απόθεσης φυσιολογικού ως προς τη δομή κολλαγόνου στο δέρμα και τα εσωτερικά όργανα, και διαταραχές στην κυτταρική και χυμική ανοσία. Επιπλέον, οι αλληλεπιδράσεις αυτών των μηχανισμών με γενετικούς και περιβαλλοντολογικούς παράγοντες αναγνωρίζονται ως σημαντικές στην εξέλιξη της

νόσου Μεταξύ των περιβαλλοντικών παραγόντων, μολυσματικοί παράγοντες μπορεί να εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου με διαφορετικούς μηχανισμούς. Ο μηχανισμός μοριακού μιμητισμού (δηλαδή, η ομοιότητα μεταξύ αυτοαντιγόνων και πρωτεϊνών ιικής προέλευσης) έχει μελετηθεί ευρέως. Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει κάποια δομική ομοιότητα μεταξύ των ρετροϊκών πρωτεϊνών και της τοποϊσομεράσης I, του αντιγόνου που αναγνωρίζεται από το αντι-Sc1-70 Abs. Επιπλέον, ο ανθρώπινος κυτταρομεγαλοϊός μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση SSc μέσω της ικανότητάς του να μολύνει ενδοθηλιακά κύτταρα και να επάγει κυτταρική ενεργοποίηση και απόπτωση. Οι ασθενείς που πάσχουν από SSc παρουσιάζουν αντισώματα που κατευθύνονται κατά της πρωτεΐνης UL94 που προέρχεται από τον ανθρώπινο κυτταρομεγαλοϊό. τέτοια αντισώματα είναι ικανά να προκαλέσουν απόπτωση των ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων και να διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών – δύο τυπικές πτυχές της SSc. Η βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων θεωρείται το πρωταρχικό γεγονός στην παθογένεση της SSc, οδηγώντας στην αυξημένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης, στρατολόγηση και ενεργοποίηση λευκοκυττάρων, πάχυνση του βασικού ελάσματος, πολλαπλασιασμός των περικυττάρων, των ινοβλαστών και των λείων μυϊκών κυττάρων, προσκόλληση και ενεργοποίηση αιμοπεταλίων καθώς και σχηματισμός της περιαγγειακής διήθησης. Η περιαγγειακή διήθηση χαρακτηρίζεται αρχικά από μυελογενή δενδριτικά κύτταρα, από CD4<sup>+</sup> T-λεμφοκύτταρα και από μαστοκύτταρα και στη συνέχεια από πολυμορφονουκλεϊκά, B-λεμφοκύτταρα και T-λεμφοκύτταρα. Οι αυξητικοί παράγοντες, το οξειδωτικό στρες και οι κυτταροκίνες διεγείρουν τη διαφοροποίηση των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες εντός του τοιχώματος του αγγείου, με επακόλουθη πάχυνση του ίδιου του τοιχώματος του αγγείου και περαιτέρω μείωση της περιφερειακής ροής αίματος με στένωση του αυλού του αγγείου. Αυτό επιδεινώνεται από την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και του συστήματος πήξης, με το σχηματισμό μικροθρόμβων. Η χρόνια περιαγγειακή φλεγμονή, σε προχωρημένες σκληροδερμικές αλλοιώσεις, αντικαθίσταται από ίνωση, η οποία συμβάλλει στη μόνιμη αλλοίωση της αρχιτεκτονικής των αγγείων, με πάχυνση του τοιχώματος του αγγείου και προοδευτική στένωση του αυλού. Η σύνθεση της ECM ποικίλλει ανάλογα με το στάδιο της νόσου: οι πρωτεογλυκάνες και οι ελαστικές ίνες όπως η φιμπριλίνη είναι χαρακτηριστικές των πρώτων φάσεων της ινωτικής διαδικασίας, ενώ το κολλαγόνο τύπου I βρίσκεται στις προχωρημένες φάσεις. Ανεξάρτητα από την προοδευτική απώλεια τριχοειδών αγγείων και τα υψηλά επίπεδα πλάσματος του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) ως απόκριση στην υποξία των ιστών, παρατηρείται ανεπαρκής αγγειογένεση. Πολλές συνέπειες της ενδοθηλιακής βλάβης σχετίζονται με μια ανισορροπία στους αγγειοδραστικούς παράγοντες, με υπερπαραγωγή ενδοθηλίνης (ET)-1 και υποπαραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) και προστακυκλίνης. Μια ανισορροπία αυτών των μεσολαβητών έχει επίδραση όχι μόνο στον αγγειακό τόνο, αλλά και στη φλεγμονή, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, τη μυοϊνοβλαστική επαγωγή και την ίνωση (64-66).



**Εικόνα 10:** Ένα απλοποιημένο σχήμα της παθογένειας της συστηματικής σκλήρυνσης, το οποίο περιλαμβάνει την επίδραση ενός επιτρεπτικού γενετικού υποβάθρου και τον ρόλο των λυσοφωσfolιπιδίων και του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος. Αυτά τα στοιχεία έχουν τη δυνατότητα, εάν απορρυθμιστούν, να προκαλέσουν αλλαγές στο αγγειακό σύστημα, τους ινοβλάστες και το έμφυτο και προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα (65).

### 5.1.2 Θεραπευτική αντιμετώπιση συστηματικής σκλήρυνσης

Η SSc αποτελεί μια πολύπλοκη και πολυπαραγοντική αυτοάνοση νόσο και κατά συνέπεια η θεραπεία της θα πρέπει να είναι εξειδικευμένη για κάθε ασθενή. Η εύρεση της κατάλληλης θεραπείας εξαρτάται από την ηλικία, το φύλο, την σοβαρότητα/πορεία της νόσου, την ηλικία κατά την οποία εμφανίστηκε η ασθένεια, το γονιδιακό προφίλ και γενικά το ιστορικό του ασθενούς. Οι τρέχουσες θεραπείες χρησιμοποιούν φάρμακα που επικεντρώνονται στα τέσσερα κύρια χαρακτηριστικά της νόσου (φλεγμονή, αυτοανοσία, αγγειακή νόσο και ίνωση ιστών) (67).

#### A. ANTIΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΦΑΡΜΑΚΑ

Πολλά φάρμακα πιστεύεται ότι επηρεάζουν άμεσα ή έμμεσα τη φλεγμονή. Στο σκληρόδερμα, υπάρχουν δύο κύριοι τύποι φλεγμονής που σχετίζονται με τη διαδικασία της νόσου. Ο πρώτος είναι ένας πιο συμβατικός τύπος που μπορεί να προκαλέσει αρθρίτιδα (φλεγμονή στις αρθρώσεις), μυοσίτιδα (φλεγμονή στους μύες) ή οροσίτιδα [φλεγμονή στην επένδυση της καρδιάς (περικαρδίτιδα) ή επένδυση του πνεύμονα (πλευρίτιδα)]. Αυτός ο τύπος φλεγμονής ανταποκρίνεται στα παραδοσιακά αντιφλεγμονώδη φάρμακα: ΜΣΑΦ (π.χ. Ιβουπροφίνη) ή κορτικοστεροειδή (π.χ. πρεδνιζόνη). Η διάρκεια της θεραπείας και η δόση του φαρμάκου υπαγορεύονται από την εκάστοτε κατάσταση. Μερικοί ασθενείς χρειάζονται χρόνια χορήγηση και άλλοι θα ανακάμψουν μετά από μια περιορισμένη πορεία θεραπείας (67).

Ο άλλος τύπος φλεγμονής σχετίζεται με το δέρμα και άλλους τραυματισμούς ιστών που προκαλούνται από το σκληρόδερμα. Αυτή η φάση της νόσου δεν φαίνεται να

ανταποκρίνεται στα ΜΣΑΦ ή τα κορτικοστεροειδή, αν και ο ακριβής ρόλος των κορτικοστεροειδών δεν έχει μελετηθεί πλήρως. Υπάρχουν κίνδυνοι που συνδέονται με τη χρήση αυτών των παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της γαστρεντερικής νόσου, της κατακράτησης υγρών και της νεφρικής τοξικότητας. Η χρήση κορτικοστεροειδών συνδέεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο σκληροδερμικής νεφρικής κρίσης. Ως εκ τούτου, συνιστάται η χρήση ΜΣΑΦ και κορτικοστεροειδών να περιορίζεται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις που επιδεικνύουν ανταπόκριση (67).

## **Β. ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Η ανοσοτροποποιητική θεραπεία αποτελεί την πιο δημοφιλή προσέγγιση για τον έλεγχο της φλεγμονώδους φάσης του σκληροδέρματος. Η φλεγμονή έχει ως αποτέλεσμα τη βλάβη των ιστών και τελικά την ίνωση. Στην ίνωση κυρίαρχο ρόλο παίζουν οι κυτταροκίνες που παράγονται από το ανοσοποιητικό σύστημα. Η ανοσοτροποποιητική θεραπεία περιλαμβάνει τα συμβατικά φάρμακα όπως η μεθοτρεξάτη, η κυκλοσπορίνη, η αζαθειοπρίνη, η μυκοφαινολάτη μοφετίλ, η κυκλοφωσφαμίδη και τα βιολογικά ανοσοτροποποιητικά όπως η ριτουξιμάμπη, η τοσιλιζουμάμπη, η μπελιμουμάμπη και η αβατασέπτη. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η μεθοτρεξάτη δεν μετέβαλε σημαντικά το ποσοστό πάχυνσης του δέρματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (χωρίς θεραπεία). Η κυκλοσπορίνη δεν έχει μελετηθεί πλήρως λόγω εμφάνισης νεφρικής τοξικότητας από τη λήψη της. Τα πιο ελπιδοφόρα φάρμακα είναι η μυκοφαινολάτη μοφετίλ ή η κυκλοφωσφαμίδη με ή χωρίς αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (είναι ένα σύνολο αντισωμάτων κατά των ανθρωπίνων T-κύτταρων που χρησιμοποιείται για την πρόληψη και τη θεραπεία της οξείας απόρριψης σε μεταμόσχευση οργάνων και τη θεραπεία της απλαστικής αναιμίας) (68). Δυστυχώς, δεν υπάρχει ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για να καθορίσουν τον ακριβή ρόλο τους στη θεραπεία του σκληροδέρματος, αλλά φαίνεται να λειτουργούν εάν χρησιμοποιηθούν κατά τη διάρκεια της ενεργού φλεγμονώδους φάσης της νόσου. Ένας σημαντικός τομέας της τρέχουσας έρευνας είναι η χρήση επιθετικής ανοσοτροποποιητικής θεραπείας είτε με πολύ υψηλή δόση κυκλοφωσφαμίδης είτε με αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Επειδή αυτές οι επιθετικές μορφές θεραπείας έχουν πιθανούς κινδύνους, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε σοβαρές περιπτώσεις σκληροδέρματος (67).

## **Γ. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ**

Η αγγειακή νόσος στο σκληρόδερμα επηρεάζει τις μεσαίες και μικρές αρτηρίες. Εκδηλώνεται κλινικά ως φαινόμενο Raynaud στο δέρμα και υπάρχουν ενδείξεις ότι επαναλαμβανόμενα επεισόδια ισχαιμίας (κατάσταση χαμηλού οξυγόνου) εμφανίζονται σε άλλους ιστούς. Η χαμηλή ροή αίματος στο δέρμα και τους ιστούς θεωρείται όχι μόνο ότι βλάπτει τους ιστούς από την έλλειψη οξυγόνου, αλλά ενεργοποιεί τους ινοβλάστες και προάγει την ίνωση των ιστών. Ως εκ τούτου, η θεραπεία της αγγειακής νόσου θεωρείται πλέον ζωτικής σημασίας. Υπάρχουν τρία κύρια χαρακτηριστικά της αγγειακής νόσου που ενδεχομένως χρειάζονται θεραπεία. Αυτά είναι ο αγγειοσπασμός (σπασμός αιμοφόρων αγγείων), η πολλαπλασιαστική αγγειοπάθεια (πάχυνση αιμοφόρων αγγείων) και η θρόμβωση ή δομική απόφραξη του αυλού των αγγείων (απόφραξη αιμοφόρων αγγείων). Ο αγγειοσπασμός αντιμετωπίζεται καλύτερα με αγγειοδιασταλτική θεραπεία (φάρμακα που ανοίγουν αιμοφόρα αγγεία). Η πιο αποτελεσματική και δημοφιλή αγγειοδιασταλτική θεραπεία εξακολουθεί να είναι οι

αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου (π.χ. νιφεδιπίνη). Μελέτες δείχνουν ότι οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου μπορούν να μειώσουν τη συχνότητα των επιθέσεων του φαινομένου Raynaud και να μειώσουν την εμφάνιση δακτυλικών ελκών. Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου αναφέρεται ότι βοηθούν τη ροή του αίματος στο δέρμα και την καρδιά. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) αντιστρέφουν τον αγγειοσπασμό της νεφρικής κρίσης του σκληροδέρματος ενώ η βοσεντάνη (ένας νέος αναστολέας του υποδοχέα της ενδοθηλίνης-1) ή η προστακυκλίνη βελτιώνει τη ροή του αίματος στον πνεύμονα. Υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτά τα αγγειοδιασταλτικά μπορεί επίσης να επηρεάσουν άμεσα την ίωση των ιστών (67).

#### Δ. ΑΝΤΙ-ΙΝΩΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Είναι γνωστό εδώ και χρόνια ότι, στο σκληρόδερμα, η περίσσεια κολλαγόνου παράγεται στο δέρμα και σε άλλα όργανα. Χρησιμοποιούνται αρκετά φάρμακα που έχουν *in vitro* (στην ιστοκαλλιέργεια) ικανότητα να μειώνουν την παραγωγή κολλαγόνου ή να αποσταθεροποιούν το κολλαγόνο των ιστών. Τα παλαιότερα φάρμακα αυτής της κατηγορίας περιλαμβάνουν κολχικίνη, παρα-αμινοβενζοϊκό οξύ (ΡΑΒΑ), διμεθυλοσουλφοξείδιο και D-πενικιλλαμίνη. Αν και υπάρχουν στοιχεία υπέρ και κατά της χρήσης αυτών των παραγόντων, οι περισσότεροι ειδικοί είναι απογοητευμένοι με αυτούς και πιστεύουν ότι το όφελος είτε δεν υπάρχει είτε το φάρμακο δεν είναι αρκετά ισχυρό για να δικαιολογήσει τη χρήση του. Η D-πενικιλλαμίνη παραμένει μια δημοφιλής εναλλακτική λύση για ορισμένους ειδικούς, παρά μια ελεγχόμενη δοκιμή που δείχνει καμία διαφορά μεταξύ χαμηλών και υψηλών δόσεων του φαρμάκου. Η αναζήτηση νέων φαρμάκων που μεταβάλλουν την ινωτική αντίδραση είναι ίσως ένας από τους πιο ενεργούς τομείς της έρευνας για το σκληρόδερμα. Οι στρατηγικές περιλαμβάνουν την άμεση καταστολή του ινοβλάστη και την ικανότητά του να παράγει κολλαγόνο, αναστέλλοντας τις κυτταροκίνες που ενεργοποιούν τον ινοβλάστη και τη χρήση παραγόντων που θα μπορούσαν να διασπάσουν το κολλαγόνο γρηγορότερα και να προωθήσουν την αναδιαμόρφωση των ιστών (67).

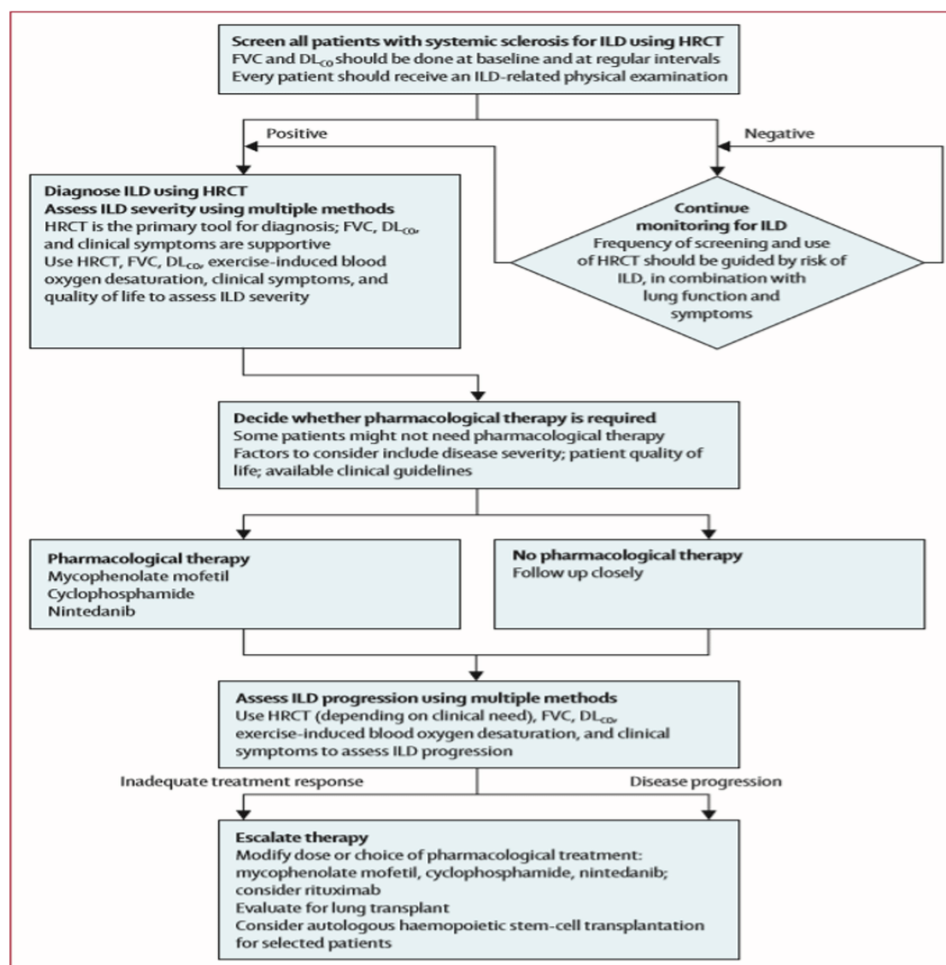
#### **5.1.3 Αποτελεσματικότητα ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στη θεραπεία της συστηματικής σκλήρυνσης.**

Τα παραδοσιακά ανοσοτροποποιητικά (πίνακας 5), η κυκλοφωσφαμίδη (CyP), η μεθοτρεξάτη (MTX) και πιο πρόσφατα η μυκοφαινόλη μοφετίλ (MMF), μπορεί να αποδειχθούν πολύ αποτελεσματικά εάν χρησιμοποιηθούν πολύ νωρίς στην πορεία της νόσου. Αυτά τα φάρμακα έδειξαν σημαντικό όφελος στο δέρμα (MTX, CyP, MMF) και στη λειτουργία των πνευμόνων (CyP, MMF). Βιολογικοί παράγοντες (πίνακας 5), όπως η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg), η μπελιμουμάπη (Beli), η τοσιλιζουμάπη (TCZ), η αβατασέπη (Aba), η ριτουξιμάπη (RTX) και η φρεσολιμουμάπη (Fresu) φαίνονται πολλά υποσχόμενοι καθώς παρουσίασαν σημαντικό όφελος στο δέρμα (IVIg, Beli, TCZ, Aba, RTX, Fresu), στη λειτουργία των χεριών (IVIg) και στις αρθρώσεις (IVIg, TCZ, Aba).

**Κυκλοφωσφαμίδη:** Η κυκλοφωσφαμίδη, όπως έχει αναφερθεί είναι ένας αλκυλιωτικός και κυτταροτοξικός ανοσοτροποποιητικός παράγοντας. Η CyP αντιπροσωπεύει την πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη και μελετημένη θεραπεία για τη διάμεση πνευμονοπάθεια (Εικόνα 11) που σχετίζεται με SSc (SSc-ILD). Το CyP μπορεί



να χορηγηθεί είτε από του στόματος καθημερινά είτε με ενδοφλέβιες εγχύσεις κάθε δύο έως τέσσερις εβδομάδες για αρκετούς μήνες. Πολυάριθμες μη ελεγχόμενες μελέτες και δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (SLS I και FAST) έδειξαν σημαντική αποτελεσματικότητα του CyP σε SSc-ILD. Σε πρόωμη διάχυτη SSc, μια μελέτη (ESOS – European Scleroderma Observational Study) περιελάμβανε 326 ασθενείς από 50 κέντρα (19 χώρες) και οι κλινικοί γιατροί επέλεξαν το θεραπευτικό πρωτόκολλο της επιλογής τους. Η περίοδος παρατήρησης ήταν 24 μήνες. Εξήντα πέντε ασθενείς έλαβαν μεθοτρεξάτη, 118 MMF, 87 CyP και 56 χωρίς ανοσοτροποποιητική θεραπεία. Η CyP ήταν λιγότερο αποτελεσματική από τη μεθοτρεξάτη στη βελτίωση του δέρματος, αλλά είχε τα καλύτερα αποτελέσματα στην αναγκαστική ζωτική ικανότητα (FVC), η οποία αποτελεί δείκτη ελέγχου της λειτουργίας των πνευμόνων, ειδικά σε εκείνους με πνευμονική ίνωση. Σε μια προσπάθεια περαιτέρω χαρακτηρισμού των ασθενών που θα ωφελούνταν από τη χορήγηση CyP, το σύμπλοκο αναστολέα πλασμίνης-α2-πλασμίνης (PIC) – ένας πιθανός βιοδείκτης αγγειοπάθειας SSc – μετρήθηκε στον ορό ασθενών με SSc-ILD. Αυξημένα επίπεδα PIC συσχετίστηκαν με ενεργό πνευμονική νόσο και υψηλότερη αποτελεσματικότητα της CyP. Η CyP χορηγείται συνήθως για μέγιστο διάστημα 6 μηνών ακολουθούμενο από ηπιότερες μορφές ανοσοκαταστολής, όπως μεθοτρεξάτη ή αζαθειοπρίνη (69).



**Εικόνα 11:** Αλγόριθμος θεραπείας για συστηματική σκλήρυνση που σχετίζεται με διάμεση πνευμονοπάθεια (70).



**Μεθοτρεξάτη:** Δύο μικρές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες πρώιμης SSc και η εκ νέου ανάλυσή τους, έδειξαν ότι η MTX, που χρησιμοποιείται σε σχετικά χαμηλή δόση (1015mg / w), βελτίωσε τη βαθμολογία του δέρματος και τη λειτουργικότητα των χεριών (69).

**Αζαθειοπρίνη:** Η AZA έχει χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία συντήρησης στην SSc-ILD μετά την αρχική θεραπεία με CyP. Σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη όπου ασθενείς με πρώιμη διάχυτη δερματική SSc έλαβαν είτε AZA (2,5 mg/Kg/ημέρα) είτε CyP, το AZA δεν έδειξε αποτελεσματικότητα στο πάχος του δέρματος και την πνευμονική λειτουργία, σε αντίθεση με άλλες μελέτες που έδειξαν ότι η AZA είναι αποτελεσματική στη σταθεροποίηση της πνευμονικής λειτουργίας και στη βελτίωση του mRSS (τροποποιημένη τιμή κλίμακας Rodnan) (69).

**Μυκοφαινόλη μοφετίλ:** Αρκετές αναδρομικές μελέτες σε SSc και SSc-ILD έχουν δείξει ότι η MMF βελτίωσε τη βαθμολογία του δέρματος και σταθεροποίησε την πνευμονική λειτουργία. Πρόσφατα διεξήχθη μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, κλινική μελέτη που συνέκρινε την αγωγή με MMF (δόση-στόχος 3gr/ημέρα) με την CYP (2 mg/kg/ημέρα) για 1 έτος ακολουθούμενη ύστερα από μελέτη με εικονικό φάρμακο. Παρόλο που αυτή η μελέτη απέτυχε να επιτύχει το πρωτεύον τελικό σημείο υπεροχής του MMF στην πνευμονική λειτουργία έναντι του CYP στους 24 μήνες, παρατηρήθηκε σαφώς βελτίωση του FVC, συγκρίσιμη με το CYP. Στην ίδια μελέτη, η θεραπεία με MMF (καθώς και το CYP) βελτίωσαν τη βαθμολογία του δέρματος. Η MMF είναι καλά ανεκτό φάρμακο και σχετίζεται με λιγότερη τοξικότητα από την CYP (69).

**Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη :** Η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg) είναι μια ανθρώπινη πολυειδική IgG (που παρουσιάζεται ως μονομερής ή πολυμερής μορφή) και προέρχεται από το πλάσμα χιλιάδων υγιών ατόμων (3.000-80.000). Η IVIg χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών για έναν αυξανόμενο αριθμό συστηματικών ανοσολογικών και φλεγμονωδών νοσημάτων. Ο μηχανισμός της υψηλής δόσης IVIg παραμένει ασαφής, αλλά πιθανώς λειτουργεί σε πολλαπλά μέτωπα, όπως η παρεμπόδιση της δέσμησης ανοσοσφαιρινών ορού, ανοσοσφαιρινών επιφάνειας B κυττάρων και υποδοχέων αντιγόνου T κυττάρων στα αντίστοιχα αντιγόνα τους. Η IVIg μείωσε την ίνωση του δέρματος και ανέστειλε την παραγωγή IL-4 και TGF-β σε πειραματικά μοντέλα μυών. Σε δύο μικρές κλινικές μελέτες σε ασθενείς με SSc, η IVIg μείωσε την ιστολογική ίνωση του δέρματος και τον πόνο στις αρθρώσεις και βελτίωσε τη λειτουργία των χεριών. Μια πρόσφατη μελέτη με 63 ασθενείς που πάσχουν από διάχυτη δερματική SSc (dcSSc) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η IVIg βελτίωσε τη βαθμολογία του δέρματος ειδικά μετά από πολλαπλές εγχύσεις (69).

**Μπελιμουμάμπη:** Η μπελιμουμάμπη χρησιμοποιείται στη συστηματική σκλήρυνση. Πρώιμες μελέτες σε μύες, ανέδειξαν την αποτελεσματικότητα του παράγοντα να μειώνει τα επίπεδα BAFF και την παραγωγή IL-6 και IL-10. Μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πιλοτική δοκιμή αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της μπελιμουμάμπης σε πρώιμους ασθενείς με dcSSc που έλαβαν θεραπεία με MMF. Υπήρξε σημαντική βελτίωση στην ίνωση του δέρματος που ήταν μεγαλύτερη, αν και όχι στατιστικά σημαντική, στην ομάδα που έλαβε MMF συν μπελιμουμάμπη σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με MMF (69).

**Τοσιλιζουμάμπη:** Η IL-6 αυξάνεται στο περιφερικό αίμα και στο δέρμα των βλαβών από ασθενείς με SSc και επάγει την παραγωγή κολλαγόνου ινοβλαστών. Η IL-6 επάγει επίσης τη διαφοροποίηση της Th17 και προάγει τη διαφοροποίηση των Β κυττάρων προς τα πλασματοκύτταρα που παράγουν Ig. Μελέτες περιπτώσεων ανέφεραν βελτίωση στο πάχος του δέρματος. Μια ακόμη μελέτη παρατήρησης ανέφερε σημαντική βελτίωση στην αρθρίτιδα, με μείωση της βαθμολογίας ενεργότητας της νόσου με βάση 28 κοινές μετρήσεις (DAS28) μετά από 5 μήνες θεραπείας με TCZ. Μια μελέτη φάσης II που συνέκρινε την τοσιλιζουμάμπη (162 mg/εβδομάδα υποδορίως) έναντι εικονικού φαρμάκου σε διάστημα 48 εβδομάδων, ακολουθούμενο από περίοδο λήψης τοσιλιζουμάμπης ανοικτής επισήμανσης έως 96 εβδομάδες, έδειξε μια τάση βελτίωσης της βαθμολογίας του δέρματος (69).

**Αβατασέπτη:** Είναι μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης CTLA4-Ig που συνδέεται με το CD80/CD86 σε κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο, εμποδίζοντας τη δέσμευση του CD28 με το CD80/CD86 και κατά συνέπεια αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των Τ κυττάρων καθώς έχει δείξει καλά αποτελέσματα όσον αφορά την αρθρίτιδα. Η πάχυνση του δέρματος, τόσο σε ασθενείς με SSc όσο και σε τοπικό σκληρόδερμα, έχει επίσης βελτιωθεί με την αβατασέπτη (69).

**Ριτουξιμάμπη:** Πολλές μικρές μελέτες αξιολόγησαν την επίδραση της ριτουξιμάμπης στην SSc. Οι μελέτες αυτές έδειξαν στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στο mRSS και στις δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας (FVC και DLCO) μετά από δύο χρόνια παρακολούθησης. Μια ακόμα διπλά-τυφλή μελέτη RCT εξέτασε επίσης 16 πρώιμους (<2 χρόνια διάρκειας της νόσου) ασθενείς με σκληρόδερμα. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριτουξιμάμπη παρουσίασαν μέτρια βελτίωση, αν και όχι στατιστικά σημαντική, της πνευμονικής λειτουργίας σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η βαθμολογία του δέρματος δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων. Αντίθετα, άλλη αναδρομική μελέτη σε 53 ασθενείς (13 από ένα μόνο κέντρο στη Γαλλία σε συνδυασμό με δεδομένα από 40 επιπλέον ασθενείς που ανακτήθηκαν από δημοσιευμένες περιπτώσεις) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η RTX βελτιώνει τη λειτουργία του δέρματος και των πνευμόνων. Επί του παρόντος, η RTX εξετάζεται σε περιπτώσεις με επιδείνωση της διάμεσης πνευμονοπάθειας μετά από θεραπεία με CyP (69).

**Πίνακας 5 :** Η χρήση και η κλινική αποτελεσματικότητα κάθε φαρμάκου στην θεραπεία της συστηματικής σκλήρυνσης

| <b>Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα</b> | <b>Σύσταση/χρήση και κλινική αποτελεσματικότητα στην συστηματική σκλήρυνση</b>   |
|-----------------------------------|--|
| <b>Μη βιολογικοί παράγοντες</b>   |  |
| <b>Κυκλοφωσφαμίδη</b>             | Αρχική θεραπεία για διάμεση πνευμονοπάθεια που σχετίζεται με συστηματική σκλήρυνση (6 μήνες)   |
| <b>Μεθοτρεξάτη</b>                | Θεραπεία δερματικών παθήσεων   |
| <b>Αζαθειοπρίνη</b>               | Θεραπεία που χρησιμοποιείται στη διάμεση πνευμονοπάθεια που σχετίζεται με συστηματική σκλήρυνση και έπεται από την θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη (θεραπεία συντήρησης). Είναι επίσης η εναλλακτική θεραπεία της μεθοτρεξάτης για την αντιμετώπιση των δερματικών παθήσεων |
| <b>Μυκοφαινολάτη μοφετίλ</b>      | Όμοια με αζαθειοπρίνη  |
| <b>Βιολογικοί παράγοντες</b>      |  |
| <b>Μπελιμουμάμπη</b>              | Βελτίωση της ίνωσης του δέρματος (μυκοφαινολάτη ως κύρια θεραπεία)   |
| <b>Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη</b>   | Βελτίωση του ποσοστού πάχυνσης του δέρματος, βελτίωση της λειτουργικότητας της άκρας χείρας, μείωση του πόνου των αρθρώσεων  |
| <b>Τοσιλιζουμάμπη</b>             | Βελτίωση του ποσοστού πάχυνσης του δέρματος και βελτίωση αρθρίτιδας  |
| <b>Αβασεπτή</b>                   | Όμοια με την τοσιλιζουμάμπη  |
| <b>Ριτουξιμάμπη</b>               | Βελτίωση του ποσοστού πάχυνσης του δέρματος και βελτίωση ή διατήρηση των δεικτών εκτίμησης της πνευμονικής λειτουργίας (FVC, CLCO)   |

#### 5.1.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στην θεραπεία της συστηματικής σκλήρυνσης

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση για την εύρεση των παρενεργειών που δημιουργούνται κατά την θεραπευτική αγωγή της συστηματικής σκλήρυνσης με DMARDs αποτελεί επιτακτική ανάγκη προκειμένου να εξαλειφθούν σε μεγάλο βαθμό και να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών.

##### Συμβατικά DMARDs

**CyP:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της CyP περιλαμβάνουν ναυτία και έμετο, καταστολή του μυελού των οστών, αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, αιμορραγική κυστίτιδα και καρκίνο της ουροδόχου κύστης (69).

**MTX:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της MTX περιλαμβάνουν καταστολή του μυελού των οστών, γαστρεντερικές διαταραχές, τριχόπτωση, και ηπατική ίνωση. Ο τραυματισμός των πνευμόνων είναι επίσης ανησυχητικός, ειδικά σε ασθενείς με πνευμονική ίνωση (69).

**AZA:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του AZA περιλαμβάνουν καταστολή του μυελού των οστών, ηπατοτοξικότητα και γαστρεντερικές διαταραχές (69).

**MMF:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του MMF περιλαμβάνουν καταστολή του μυελού των οστών και αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων (69).

**CsA:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της CsA είναι η υπερτρίχωση, τρόμος, δυσλειτουργία νεφρών και ήπατος, υπερπλασία των ούλων και γαστρεντερικές διαταραχές. Υπέρταση έχει παρουσιασθεί σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς, αλλά σπανιότερα σε μεταμόσχευση νεφρού. Σε λίγες περιπτώσεις, εμφανίζεται υποκειμενικό αίσθημα καύσου στα χέρια και στα πόδια την πρώτη εβδομάδα χορήγησης του φαρμάκου (71).

#### Βιολογικά DMARDs

**IVIg:** Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες και περιλαμβάνουν αρτηριακή θρόμβωση, σοβαρή αναφυλαξία, άσηπτη μηνιγγίτιδα και νεφρική σωληναριακή κρίση. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες και περιορίζονται σε ναυτία, ρινίτιδα, άσθμα, ρίγη, χαμηλό πυρετό, μυαλγία και ημικρανία. Οι μεταβλητές που δυνητικά επηρεάζουν τον κίνδυνο και την ένταση των ανεπιθύμητων ενεργειών περιλαμβάνουν την ηλικία του ασθενούς, την καρδιαγγειακή ή νεφρική νόσο, τη δυσλιπιδαιμία, τον διαβήτη και την ανεπάρκεια IgA με αντισώματα αντι-IgA (69).

**BLyS:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της μπελιμουάμπης περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, ενώ απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχουσα διαταραχή της διάθεσης (69).

**TCZ:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του TCZ περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, αύξηση των ηπατικών ενζύμων, καταστολή του μυελού των οστών, αύξηση των λιπιδίων και αυξημένο κίνδυνο διάτρησης του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς με εκκολπωματίτιδα. Η TCZ θα πρέπει επίσης να αποφεύγεται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή πρόσφατη απομυελινωτική διαταραχή (69).

**ABA:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του abatacept περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και δυνητικά σοβαρές παροξύνσεις χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (69).

**RTX:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ριτουξιμάμπης περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β και του έρπητα ζωστήρα, καταστολή του μυελού των οστών και δυνητικά σοβαρές βλεννοδερματικές αντιδράσεις.

## **5.2 Διεξοδική παρουσίαση των βιοδεικτών που προβλέπουν την απόκριση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στην θεραπεία της συστηματικής σκλήρυνσης**

Όπως συμβαίνει με τις περισσότερες συστηματικές πολύπλευρες ασθένειες, η αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία σε ασθενείς με SSc αποτελεί ένα δύσκολο έργο. Παρατηρείται αυξημένος ζήλος για τον εντοπισμό βιοδεικτών που είναι εφικτό να μετρηθούν προκειμένου να αξιολογηθεί η εξέλιξη της νόσου και η ανταπόκριση στη θεραπεία (**πίνακας 6**). Επί του παρόντος, μόνο η δερματική σκλήρυνση έχει επικυρωθεί για τη διάγνωση, την πρόγνωση ή την ανταπόκριση στη θεραπεία σε ασθενείς με SSc.

Η συγκέντρωση του προκολλαγόνου τύπου III (PIIINP), έχει αποδειχθεί αυξημένη σε ασθενείς με εντοπισμένο σκληρόδερμα και συστηματική σκλήρυνση και συσχετίζεται με την έκταση της δερματικής προσβολής όπως μετράται μέσω του κλινικού δείκτη MSS που είναι η βαθμολογία τροποποιημένου δέρματος (72).

Για την κυκλοφωσφαμίδη βρέθηκαν αρκετές μελέτες που παρουσιάζουν ειδικούς βιοδείκτες. Η μελέτη Scleroderma Lung Study (SLS) ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή 1 έτους από του στόματος κυκλοφωσφαμίδης για πνευμονική κυψελίτιδα που σχετίζεται με σκληρόδερμα. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η από του στόματος κυκλοφωσφαμίδη επιβράδυνε τη μείωση της αναγκαστικής ζωτικής ικανότητας (% προβλεπόμενη) και είχε ευεργετική επίδραση στη δύσπνοια, τις αλλαγές του δέρματος και αρκετές μετρήσεις ποιότητας ζωής της συστηματικής σκλήρυνσης. Τα αποτελέσματα μετά από 2 έτη, έδειξαν ότι η κυκλοφωσφαμίδη συσχετίστηκε με περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το εικονικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένης της σχετικής λευκοπενίας αλλά δεν υπήρξε αύξηση της γαστρεντερικής τοξικότητας, σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως καρκίνων ή θανάτων (73).

Έχει παρατηρηθεί απουσία παραμέτρων για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στην ενδοφλέβια θεραπεία κυκλοφωσφαμίδης (IVCY) σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή σε ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) που σχετίζεται με συστηματική σκλήρυνση (SSc). Αυτή η αναδρομική μελέτη διεξήχθη για τον προσδιορισμό των προγνωστικών παραγόντων για την αποτελεσματικότητα του IVCY κατά το χρόνο πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τριάντα δύο ασθενείς με SSc, που έλαβαν θεραπεία για ILD με IVCY σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη, αναλύθηκαν αναδρομικά. Πραγματοποιήθηκαν λεπτομερείς αναλύσεις χρονικής πορείας παραμέτρων που προέρχονται από δείγματα αίματος και δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας 24 ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 14 άτομα με καλή ανταπόκριση (GR) ή 10 άτομα με χαμηλή ανταπόκριση (PR) με βάση τις αλλαγές στην ποσοστιαία προβλεπόμενη ικανότητα διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα (DLco). Το ποσοστό προεπεξεργασίας προέβλεψε ότι το DLco μειώθηκε σημαντικά στην κατηγορία ασθενών με χαμηλή ανταπόκριση στην θεραπεία σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών που εμφανίζουν καλύτερη ανταπόκριση στην θεραπεία. Επιπλέον, παράμετροι ορού όπως το Krebs von den Lungen-6 (KL-6), η KL-6 MIA βλεννώδης γλυκοπρωτεΐνη υψηλού μοριακού βάρους, εκφρασμένη σε πνευμονοκύτταρα τύπου 2, η επιφανειοδραστική πρωτεΐνη D (SP-D) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα ασθενών με χαμηλή ανταπόκριση από ό, τι στην ομάδα ασθενών με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία. Επιπλέον, οι αναλύσεις αποκάλυψαν μια παροδική αύξηση των επιπέδων KL-6 στον ορό με κορύφωση στους 3 μήνες μετά την πρώτη έγχυση κυκλοφωσφαμίδης, η οποία δεν έδειξε καμία σχέση με τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα. Επιπλέον, τα συνεχώς υψηλά επίπεδα KL-6 στον ορό (>2000 U/mL) και η ταχεία μείωση των επιπέδων SP-D (< 200 ng/mL) κατά τη διάρκεια της IVCY ήταν αξιοσημείωτα χαρακτηριστικά των PR και GR, αντίστοιχα. Η σοβαρότητα/δραστικότητα της ILD πριν από τη θεραπεία και η μεταβλητότητα των επιπέδων KL-6 και SP-D στον ορό κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να είναι χρήσιμες για την πρόβλεψη των θεραπευτικών επιδράσεων της IVCY στην SSc-ILD (74).

Επιπλέον, κλινικές μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών δείχνουν πως η παρακολούθηση των επιπέδων αδιπνονεκτίνης ορού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IVCY μπορεί να είναι χρήσιμη για τον εντοπισμό ασθενών με SSc με διάμεση πνευμονοπάθεια ανθεκτική στη θεραπεία και σε υψηλό κίνδυνο για επιδείνωση κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης (75).

Σχετικά με την CYC, πραγματοποιήθηκε έρευνα και αξιολόγηση των βαρυσήμαντων ευρημάτων. Αυτά τα ευρήματα ήταν σύμφωνα με τα αποτελέσματα προηγούμενων μη

ελεγχόμενων μελετών που αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα της CYC για τη θεραπεία της SSc-ILD. Στη μελέτη Scleroderma Lung Study (SLS) I, η θεραπεία με από του στόματος CYC για 12 μήνες συσχετίστηκε με μέτρια βελτίωση στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο του προβλεπόμενου % FVC (2,53%;  $P < 0,03$ ) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε 158 ασθενείς με SSc-ILD. Αυτή η μελέτη ανέφερε επίσης βελτιώσεις σε διάφορα δευτερεύοντα τελικά σημεία, συμπεριλαμβανομένης της δύσπνοιας που αναφέρθηκε από τον ασθενή, της ποιότητας ζωής και του πάχους του δέρματος, καθώς και της έκτασης τόσο της οπτικά αξιολογημένης όσο και της ποσοτικής πνευμονικής ίνωσης. Ωστόσο, τα οφέλη του CYC στις SSc-ILD ήταν εις βάρος ενός υψηλού βαθμού ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων των αυξημένων ποσοστών λευκοπενίας και ουδετεροπενίας στο σκέλος του CYC. Επιπλέον, μια ανάλυση των δεδομένων SLS I, ένα έτος μετά τη διακοπή της θεραπείας αποκάλυψε την απώλεια αποτελεσματικότητας της θεραπείας με CYC. Συγκεκριμένα, μέχρι τους 24 μήνες, δεν υπήρχε διαφορά στην FVC μεταξύ ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε CYC έναντι εικονικού φαρμάκου (76).

Μια έρευνα συνέκρινε τη ριτουξιμάμπη σε δόση 1g χορηγούμενο ενδοφλεβίως, δύο φορές σε διάστημα 2 εβδομάδων, με ενδοφλέβια χορηγούμενη κυκλοφωσφαμίδη χορηγούμενη μηνιαίως σε δόση 600 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος σε άτομα με ILD λόγω συστηματικής σκλήρυνσης, ιδιοπαθούς φλεγμονώδους μυοσίτιδας (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου αντισυνθετάσης) ή μικτής νόσου του συνδετικού ιστού. Συνολικά 116 άτομα τυχαιοποιήθηκαν 1:1 σε καθένα από τα δύο σκέλη θεραπείας, με βάση την υποκείμενη CTD, και παρακολουθούνταν για συνολικά 48 εβδομάδες από την πρώτη δόση. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η αλλαγή στον δείκτη FVC στις 24 εβδομάδες. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν μεταξύ άλλων = τη μεταβολή της FVC στις 48 εβδομάδες καθώς και μεταβολή στις απαιτήσεις οξυγόνου. Επίσης παρακολουθήθηκε η μεταβολή στους υποψήφιους βιοδείκτες ίνωσης ορού συμπεριλαμβανομένων των KL-6, MMP-1, MMP-7 (οι μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας MMPs είναι μια οικογένεια ενδοπεπτιδασών που περιέχουν ψευδάργυρο και διαδραματίζουν βασικό ρόλο τόσο στη φυσιολογική όσο και στην παθολογική αναδιαμόρφωση των ιστών) (77), Sp-A και Sp-D (η έμφυτη ανοσία διαμεσολαβείται από πρωτεΐνες αναγνώρισης προτύπων είναι σχετική με την άμυνα του ξενιστή ενάντια στους μύκητες. Οι SP-A και SP-D είναι δύο τέτοιες πρωτεΐνες που ανήκουν στην κατηγορία του τομέα κολλαγόνου που περιέχει λεκτίνες τύπου C ή συλλεκτίνες) (78) μετά τη θεραπεία (79), αναφέρονται ως βιοδείκτες ανταπόκρισης της θεραπείας τα χαμηλά ερυθρά αιμοσφαίρια, με αποτέλεσμα εμφάνιση συμπτωμάτων αναιμίας, τα χαμηλά λευκά αιμοσφαίρια, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις και τέλος ο χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων που σχετίζονται με δυσλειτουργίες της διαδικασίας πήξης του αίματος.

Η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης ενώ έχει αποδειχθεί πως είναι αποτελεσματική αντιμετώπιση στην εξέλιξη της σχετιζόμενης με το σκληρόδερμα διάμεσης πνευμονοπάθειας, εμφανίζει τοξικότητα. Σε συγκριτική μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν είτε να λάβουν μυκοφαινόλη μοφετίλ (δόση-στόχος 1500 mg δύο φορές ημερησίως) για 24 μήνες (n=69) ή από του στόματος χορηγούμενη κυκλοφωσφαμίδη (δόση-στόχος 2,0 mg/kg ημερησίως) (n=73). για 12 μήνες ακολουθούμενη από εικονικό φάρμακο για 12 μήνες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ποσοστό της % FVC δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας. Κατά

τη διάρκεια της μελέτης, παρατηρήθηκε ότι η δεύτερη ομάδα είχε υψηλότερο ποσοστό θανάτου, με τα περισσότερα θανατηφόρα περιστατικά να οφείλονται σε προοδευτική διάμεση διαφήμιση πνευμονικής νόσου. Επιπλέον, οι ασθενείς που έλαβαν κυκλοφωσφαμίδη εμφάνισαν συχνότερα προβλήματα λευκοπενίας και θρομβοπενίας σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μυκοφαινόλη μοφετίλ. Επιπλέον, λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα της μυκοφαινόλης μοφετίλ διέκοψαν πρόωρα τη θεραπεία ή δεν πληρούσαν τα κριτήρια αποτυχίας θεραπείας σε σύγκριση με την ομάδα της κυκλοφωσφαμίδης. Συνεπώς, η θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη επιφέρει παρενέργειες σε μεγαλύτερη συχνότητα σε σύγκριση με την μυκοφαινόλη σε ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια, η οποία σχετίζεται με την συστηματική σκλήρυνση (80).

Διαχρονικές μελέτες καταδεικνύουν συσχέτιση με βασικές και σειριακές αλλαγές στην πνευμονική λειτουργία (FVC και DLCO), βαθμολογίες ίωσης HRCT, σειριακές μετρήσεις συμμετοχής του δέρματος και σύνθετη δείκτες δραστηριότητας της νόσου. Προκαταρκτικές μελέτες υποδεικνύουν ότι το KL-6 μπορεί έχουν χρησιμότητα αξιολόγησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη ή αζαθειοπρίνη, αλλά απαιτούνται περισσότερες μελέτες (81).

Για τη πρόβλεψη της απόκρισης στην κυκλοσπορίνη, τα επίπεδα CCL18 στον ορό είναι προγνωστικός βιοδείκτης που προσδιορίζει ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο για την εξέλιξη της σκληροδερμίας (82). Βρέθηκαν αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ της βαθμολογίας mRRS και των επιπέδων χημειοκίνης CCL-5 και IL-13 (83). Η ανάπτυξη της αντιμετώπισης της συστηματικής σκλήρυνσης ωφελείται στην κατανόηση της σχέσης μεταξύ της νόσου και των κυκλοφορούντων βιοδεικτών. Μετρήθηκαν βιοδείκτες στον ορό ασθενών με SSc από μια δοκιμή φάσης 3 της τοσιλιζουμάμπης και συγκρίθηκαν τα αρχικά επίπεδα με υγιείς μάρτυρες. Αρκετοί αρχικοί βιοδείκτες εμφανίστηκαν αυξημένοι σε ασθενείς με SSc σε σύγκριση με τους HCs, υποδηλώνοντας ενεργοποίηση επιθηλιακής βλάβης, φλεγμονής, ίωσης και αναδιαμόρφωσης εξωκυττάριας μήτρας (ECM). Οι αρχικές συσχετίσεις μεταξύ των βιοδεικτών περιοστίνη/COMP και ECM ενοχοποίησαν τη συμμετοχή τους στην ενεργοποίηση των ινοβλαστών. Η θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη ανέδειξε βιοδείκτες στον ορό που σχετίζονται με την ενεργοποίηση μακροφάγων, τη φλεγμονή και με αναγέννηση της ECM, συμπεριλαμβανομένου του σχηματισμού κολλαγόνου και των νεοεπιτόπων αποδόμησης. Η αρχική CRP, η περιοστίνη και η SP-D αποτελούν προγνωστικούς δείκτες για την επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας ενώ οι IL-6, COMP, περιοστίνη και Pro-C3 για επιδείνωση του πάχους του δέρματος.

Κατά τη διάρκεια θεραπείας με τοσιλιζουμάμπη για 48 εβδομάδες, οι ασθενείς εμφάνισαν μείωση στα επίπεδα των CCL18 (χημειοκίνη 18), YKL-40 (το YKL-40, μέλος των «πρωτεϊνών που μοιάζουν με χιτίνη θηλαστικών», εκκρίνεται από μακροφάγα, ουδετερόφιλα, χονδροκύτταρα, ενδοθηλιακά και καρκινικά κύτταρα) (84), CRP, CRPM (μεταβολίτης CRP), C3M, C4M και Pro-C4 (δείκτες αποικοδόμησης του κολλαγόνου). Τα επίπεδα της IL-6 αυξήθηκαν όπως αναμενόταν, καταδεικνύοντας συσσώρευση καθώς η τοσιλιζουμάμπη δεσμεύτηκε και ανέστειλε τον υποδοχέα της IL-6. Η περιοστίνη δεν μειώθηκε την εβδομάδα 24, αλλά εμφανίστηκε μειωμένη σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα την 48η εβδομάδα. Ο COMP, ένας βιοδείκτης σχετιζόμενος με την οδό TGF- $\beta$ , Pro-C3, SP-D και CXCL13 παρέμειναν αμετάβλητοι με τη θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη (85).

Σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, 57 ασθενείς με SSc- πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) σε σταθερή δόση τυποποιημένης ιατρικής θεραπείας έλαβαν δύο εγχύσεις των 1.000 mg ριτουξιμάμπης ή εικονικό φάρμακο που χορηγήθηκε με διαφορά 2 εβδομάδων. Παρατηρήθηκε ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις RF αναστέλλουν άμεσα τη λειτουργία της ριτουξιμάμπης. Ομοίως, οι αυξημένες συγκεντρώσεις της IL-17 προάγουν την αντίσταση στη ριτουξιμάμπη στη θεραπεία των λεμφωμάτων Β-κυττάρων, πιθανώς μέσω της καταστολής της κυτταροκίνης του p53. Εξεταζόμενες από κοινού, οι χαμηλές συγκεντρώσεις RF και IL-17 μπορούν να προσδιορίσουν την ανταπόκριση της ριτουξιμάμπης λόγω των περιορισμών που επιβάλλονται στη δράση της ριτουξιμάμπης από τις υψηλές συγκεντρώσεις RF και IL-17 (86). Επιπλέον, ένας πολυμορφισμός στο γονίδιο IL-6 (-174 IL-6 (rs1800795) προέβλεψε την απόκριση στη ριτουξιμάμπη σε ένα δείγμα ασθενών με ΣΕΛ και άλλες ρευματικές παθήσεις που περιελάμβαναν ασθενείς με SSc (87).

Τέλος η μπελιμουμάμπη αναστέλλει τον παράγοντα ενεργοποίησης των Β-κυττάρων (BAFF). Το BAFF αυξήθηκε στον ορό ασθενών με SSc και συσχετίστηκε με την έκταση της ίνωσης του δέρματος. Η προσθήκη BAFF σε συγκαλλιέργειες Β κυττάρων με ινοβλάστες SSc αύξησε την παραγωγή IL-6, TGFβ1 και κολλαγόνου (69).

### **5.2.2 Γονιδιακοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την απόκριση στα φάρμακα που λαμβάνονται για τη θεραπεία της συστηματικής σκλήρυνσης**

Σε αυτό το υποκεφάλαιο πρόκειται να αναλυθούν τα διαφορικά εκφρασμένα γονίδια, δηλαδή η μελέτη των μεταγραφημάτων των γονιδίων για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία της συστηματικής σκλήρυνσης.

Για τη θεραπεία με μπελιμουμάμπη έχουν αναφερθεί ελάχιστοι ειδικοί βιοδείκτες, οι οποίοι προβλέπουν τις ανεπιθύμητες ενέργειές της στην θεραπεία της SSc. Αυτοί αντιστοιχούν σε εμπλουτισμένα γονίδια σηματοδότησης του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων γονιδίων για αμυντική απόκριση, φλεγμονώδη απόκριση και ενεργοποίηση συμπληρώματος (π.χ. *igll5*, *ccl20*, *tnfrsf6b*, *c4b*). Μετά τη θεραπεία με μπελιμουμάμπη, η γονιδιακή έκφραση απορυθμίστηκε σημαντικά σε οδούς που περιλαμβάνουν ενεργοποίηση υποδοχέα Β κυττάρων, σηματοδότηση υποδοχέα τύπου Toll και σηματοδότηση ιντεγκρίνης (π.χ. σηματοδότηση IL27, οδός IL4, κυτταροτοξικότητα κυττάρων NK).. Ειδικά στην ομάδα της μπελιμουμάμπης, υπήρξαν 76 σημαντικά DEGs, με μειωμένα επίπεδα έκφρασης μετά τη θεραπεία. Αυτά αντιστοιχούσαν σε γονίδια από ανοσολογικές (σηματοδότηση Β κυττάρων) και ινωτικές οδούς σηματοδότησης που εμπλουτίστηκαν κατά την έναρξη (π.χ. οργάνωση ECM, ανάπτυξη αγγείων, μεταβολισμός κολλαγόνου). Οι μειορρυθμισμένες ινωτικές οδοί σηματοδότησης περιελάμβαναν σηματοδότηση μετασχηματισμού του αυξητικού παράγοντα β (TGFβ) και του υποδοχέα TGFβ (TGFβR). Η αρχική ανάλυση του DEG που θα μπορούσε να προβλέψει την ανταπόκριση στη θεραπεία αποκάλυψε 19 γονίδια με υψηλότερη έκφραση σε ασθενείς που βελτιώθηκαν στο σκέλος της μπελιμουμάμπης, με εμπλουτισμένες οδούς στη μεταβολική διαδικασία κολλαγόνου και στην οργάνωση ECM, συμπεριλαμβανομένης της αλληλεπίδρασης υποδοχέα ECM και άλλων γονιδίων που σχετίζονται με ECM, καθώς και σε γονίδια σηματοδότησης TGFβR (88).



Για να προσδιοριστεί η γονιδιακή έκφραση που μπορεί να προβλέψουν την ανταπόκριση του MMF, τα DEGs συγκρίθηκαν κατά την έναρξη σε βιοψίες δέρματος με βλάβες και υγιή δέρματα μεταξύ ασθενών που βελτιώθηκαν με θεραπεία MMF και εκείνων που δεν βελτιώθηκαν. Κατά την έναρξη, εντοπίστηκαν 321 DEG μεταξύ βελτιωτικών και μη βελτιωτικών υπό MMF: α) 90 αυξημένα DEG που σχετίζονται με το μεταβολισμό των πουρινών και την απόκριση στη φλεγμονή (*prps1*, *nfkb2*, *cxcl1*, *fkbp1c*), τα οποία εκφράζονται συνήθως σε λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα και χόνδρους και β) 231 μειωμένες DEGs (89).

Για την αζαθειοπρίνη εντοπίστηκαν ορισμένοι ακόμα βιοδείκτες. Τέσσερις φαρμακογενετικές παραλλαγές, συγκεκριμένα *tpmt rs1800460*, *tpmt rs1142345*, *mthfr rs1801133* και *slco1b1 rs4149056* ελέγχθηκαν για συσχέτιση με σοβαρές εκβάσεις νόσου σε 102 ασθενείς με SSc που έλαβαν θεραπεία είτε με αζαθειοπρίνη (AZA) ή μεθοτρεξάτη (MTX). Βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ *mthfr rs1801133* και υψηλότερου κινδύνου για αυξημένη συστολική πίεση σε όλους τους ασθενείς εκτός από εκείνους που λαμβάνουν MTX, και υψηλότερο κίνδυνο για νεφρική ανεπάρκεια σε ασθενείς που συνταγογραφούνται με άλλους τύπους φαρμάκων. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MTX, η παραλλαγή *slco1b1 rs4149056* ήταν προστατευτική έναντι της νεφρικής ανεπάρκειας. Για τους ασθενείς που έλαβαν MTX φάνηκε μια τάση για υψηλότερη κατάταξη PRS και αυξημένη συστολική πίεση. Συνολικά, οι φαρμακογονιδιωματικοί δείκτες θα μπορούσαν να προβλέψουν την έκβαση των ασθενών με SSc και να βοηθήσουν στην πρόληψη ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων. Ειδικότερα, παρόλο που όλοι οι ασθενείς είχαν γονότυπο και για τις 4 παραλλαγές, κάθε ασθενής που ήταν ετερόζυγος φορέας του *rs1800460* ήταν επίσης φορέας μιας παραλλαγής *rs1142345* στο γονίδιο *tpmt*. Οι φορείς του εναλλακτικού αλληλόμορφου *tpmt\** 3a έχουν μειωμένη ενζυματική δραστηριότητα TPMT μετά την χορήγηση AZA. Αυτή η έλλειψη δραστηριότητας TPMT προκαλεί παρενέργειες στους ασθενείς. Για το λόγο αυτό, ο γονότυπος *tpmt* συνιστάται ήδη πριν από την έναρξη της θεραπείας. Μια άλλη παραλλαγή που αναλύθηκε σε ασθενείς με SSc σε αυτή τη μελέτη ήταν μια παραλλαγή παρανόησης *c677t* στο γονίδιο *mthfr*, *rs1801133*. Όπως συνέβη και με τις παραλλαγές που συζητήθηκαν προηγουμένως, αναμενόταν υψηλότερη εμφάνιση σοβαρών εκβάσεων SSc σε φορείς εναλλακτικού αλληλόμορφου *mthfr* που σχετίζεται με μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα MTHFR. Τα αποτελέσματά έδειξαν ότι οι ασθενείς με SSc, φορείς εναλλακτικού αλληλόμορφου *rs1801133*, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης αυξημένου RVSP, το οποίο συσχετίστηκε σημαντικά σε όλες τις ομάδες ασθενών με SSc εκτός από την ομάδα που έλαβε θεραπεία με MTX (όλοι οι ασθενείς:  $p = 0,045$ ; Άλλα:  $p = 0,03$ ). Οι φορείς της παραλλαγής *rs1801133* που έλαβαν θεραπεία με AZA διέτρεχαν 2 φορές υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης υψηλού RVSP ( $p = 0,02$ ), γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτή η παραλλαγή θα μπορούσε να επηρεάσει και να διαταράξει τη θεραπεία συντήρησης με AZA. Η παρεμβολή του AZA μπορεί να οφείλεται στην επίδραση που έχει προηγουμένως συζητηθεί η παραλλαγή MTHFR στην ενζυματική δραστηριότητα του TPMT. Υπάρχει γενική διαφωνία όσον αφορά την επίδραση αυτής της παραλλαγής *rs1801133* στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας με MTX, η οποία μπορεί να αποδοθεί σε διαφορετικές συχνότητες αλληλόμορφων *rs1801133* μεταξύ των πληθυσμών. Είναι απαραίτητο να επικυρωθεί η συσχέτιση της παραλλαγής *rs1801133* με υψηλό RVSP σε μεγαλύτερες μελέτες ασθενών με SSc και σε άλλους πληθυσμούς που έλαβαν θεραπεία με τις ίδιες θεραπείες. Παραδόξως, μια

παραλλαγή *slco1b1* γονιδίου, *t521c* (rs4149056) αποδείχθηκε λιγότερο συχνή σε ασθενείς με SSc που έλαβαν θεραπεία με MTX και παρουσίασαν νεφρική ανεπάρκεια ( $p = 0,04$ ). Το *OATP1B1* ένζυμο που κωδικοποιείται από *slco1b1* γονίδιο είναι ένας μεταφορέας που υπάρχει στην επιφάνεια του ήπατος και συμμετέχει στην κάθαρση του φαρμάκου από τον οργανισμό. Το *OATP1B1* ένζυμο είναι λιγότερο αποτελεσματικό όταν υπάρχει εναλλακτικό αλληλόμορφο *slco1b1*, οπότε η ηπατική πρόσληψη MTX θα υποστεί βλάβη. Άλλες μελέτες δεν συσχέτισαν τους βραδείς μεταφορείς *oatp1b1* ή *slco1b1* φορείς παραλλαγών με μειωμένο κίνδυνο νεφρικής και καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με διαβητικές νεφρικές παθήσεις. Τα αποτελέσματα της μελέτης σχετικά με το *slco1b1* rs4149056 είναι κάπως αντιφατικά με την προηγούμενη έρευνα που εστιάζει στους φορείς παραλλαγών ως πιο επιρρεπείς στην ανάπτυξη ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων και λιγότερο ανταποκρινόμενοι στη θεραπεία. Αναμενόμενη υψηλότερη συχνότητα εναλλακτικού αλληλόμορφου rs4149056 βρέθηκε σε ασθενείς με SSc που έλαβαν θεραπεία με άλλα φάρμακα και εμφάνισαν HUV ( $p = 0,01$ ). Ωστόσο, μετά την προσαρμογή για την ηλικία και το φύλο, αυτή η συσχέτιση χάθηκε ( $p_{ADJ} = 0,197$ ). Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, το HUV ανιχνεύθηκε μόνο σε τρεις γυναίκες. Δεδομένου ότι η επιλεγμένη παραλλαγή rs4149056 σε *slco1b1* γονίδιο αντιπροσωπεύει μία από τις καλύτερα χαρακτηρισμένες παραλλαγές στη φαρμακογενετική της MTX, συνιστάται περαιτέρω ανάλυση της επίδρασής της στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας στην SSc. Παρά τα διαφορετικά αποτελέσματα μεταξύ των μελετών, η παραλλαγή rs4149056 σε *slco1b1* γονίδιο θα πρέπει να συμπεριληφθεί στις γενετικές δοκιμές για την προσαρμογή της δοσολογίας του φαρμάκου για το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα. Η ανάπτυξη μιας κλινικά εφαρμόσιμης PRS είναι περίπλοκη, επειδή πολλοί παράγοντες επηρεάζουν τις ασθένειες και τις αντιδράσεις στη θεραπεία και δεν είναι εύκολο να υπολογιστεί πόσο συμβάλλει κάθε παράγοντας στο αποτέλεσμα (90).

**Πίνακας 6 :** Ταξινόμηση των βιοδεικτών που προβλέπουν τις παρενέργειες και την ανταπόκριση των DMARDs στην θεραπεία της συστηματικής σκλήρυνσης.

| Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα | Βιοδείκτες  |
|----------------------------|---|
| <b>Ριτουξιμάμπη</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Βιοχημικοί :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ουρία</li> <li>2) Ηπατικά ένζυμα</li> <li>3) KL-6</li> <li>4) MMP-1, MMP-7</li> <li>5) Sp-A, Sp-D</li> <li>6) Μειωμένα ερυθρά, μειωμένα αιμοπετάλια, ουδετεροπενία</li> <li>7) Μειωμένα IgG ή IgM</li> <li>8) RF</li> <li>9) IL-17(καταστολή κυτταροκίνης p53), IL6 , IL15</li> <li>10) Αυξημένη χοληστερόλη</li> </ol> </li> <li>➤ Γονιδιακής προέλευσης :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Πολυμορφισμός γονιδίου IL6</li> </ol> </li> </ul> |
| <b>Μπελιμουμάμπη</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Βιοχημικοί :               <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ένεργοποίηση υποδοχέα Β-κυττάρων</li> <li>2) IL6</li> <li>3) Κολλαγόνο</li> </ol> </li> </ul>   |

|                              |  |
|------------------------------|--|
|                              | <p>4) TGFβ1</p> <p>➤ Γονιδιακής προέλευσης :</p> <p>1)Σηματοδότηση υποδοχέα τύπου Toll</p> <p>2)Σηματοδότηση Ιντεγκρίνης (IL27,οδός IL4,κυτταροτοξικότητα NK)</p>  |
| <b>Τοσιλιζουμάμπη</b>        | <p>➤ Βιοχημικοί :</p> <p>1)Γενική αύξηση ηπατικών ενζύμων (SGOT/AST,SGPT/ALT)</p> <p>2) Ουδετερόφιλα, Αιμοπετάλια</p> <p>3) CRP, CRPM</p> <p>4) CPK</p> <p>5) Επίπεδα συμπληρώματος</p> <p>6) Περιοστίνη</p> <p>7) C3M, PRO-C4, C4M</p> <p>8) IL-13</p> <p>9) Αυξημένα λιπίδια</p> <p>10)CCL2, SOCS3,CCL5,CCL18</p> <p>11)YKL-40</p> |
| <b>Κυκλοφωσφαμίδη</b>        | <p>➤ Βιοχημικοί :</p> <p>1)Λευκοπενία, ουδετεροπενία, μειωμένα αιμοπετάλια, μειωμένα ερυθρά</p> <p>2) KL-6</p> <p>3) Sp-A , Sp-D</p> <p>4)CRP</p> <p>5)Αδιπονεκτίνη</p> <p>6) θρομβίνη</p> <p>7)ουρία</p> <p>8) ηπατικά ένζυμα</p> <p>9) MMP-1, MMP-7</p>  |
| <b>Μυκοφαινολάτη μοφετίλ</b> | <p>➤ Βιοχημικοί :</p> <p>1)Λευκοπενία</p> <p>2) θρομβοπενία</p> <p>3)F-καλπροτεκτίνη</p> <p>➤ Γονιδιακής προέλευσης:</p> <p>A) πολυμορφισμός OGT1A9 (όχι επικυρωμένος)</p> <p>B)γονίδια PRPS1, NFKB2,CXCL1,FKBP1C</p>  |
| <b>Αζαθειοπρίνη</b>          | <p>➤ Βιοχημικοί :</p> <p>1)KL-6</p> <p>➤ Γονιδιακής προέλευσης (παραλλαγές γονιδίων) :</p> <p>A)TPMT rs1800460</p> <p>B)TPMT rs1142345</p> <p>Γ)MTHFR rs1801133,παραλλαγή C677T</p> <p>Δ)SLCO1B1 rs4149056 (ένζυμο OATP1B1)</p>  |
| <b>Μεθοτρεξάτη</b>           | <p>➤ Βιοχημικοί :</p> <p>1) SGPT/ALT , SGOT/AST</p> <p>2) ΡΗΙΝΡ</p> <p>3) Anti-dsDNA, ANA</p> <p>4) Λευκοπενία</p> <p>5)αυξημένη κρεατινίνη</p> <p>6)Πολυγλουταμινικά MTX</p> <p>➤ Γονιδιακής προέλευσης (Παραλλαγές γονιδίων) :</p> <p>1)TPMT rs1800460</p> <p>2)TPMT rs1142345</p>   |

|                       |   |
|-----------------------|---|
|                       | 3)MTHFR rs1801133,παραλλαγή C677T<br>4)SLCO1B1 rs4149056 (ένζυμο OATP1B1)   |
| <b>Κυκλοσπορίνη Α</b> | ➤ Βιοχημικοί :<br>1)IL6<br>2)CD4+<br>3)Ανοσοσφαιρίνες<br>4)ΤΚΕ<br>5)CRP<br>6)αυξημένη κρεατινίνη ορού<br>7)αυξημένη ουρία<br>8)αυξημένη χολερυθρίνη<br>9)αύξηση λιπιδίων<br>10)αυξημένο κάλιο<br>11)αυξημένα ηπατικά ένζυμα |

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Εν κατακλείδι, η παρούσα πτυχιακή εργασία δύναται να συμβάλλει στην διερεύνηση του σημαντικού ρόλου που διαδραματίζουν οι βιοδείκτες στον τομέα της θεραπείας των αυτοάνοσων νοσημάτων, εστιάζοντας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τον συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο και τη συστηματική σκλήρυνση.

Παρ' όλο που ορισμένοι από αυτούς έχουν δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα σε ζωικά μοντέλα ή in vitro μελέτες, ο πλήρης ρόλος τους στην κλινική πράξη παραμένει αναπάντητος. Επί παραδείγματι, η CRP και η ΤΚΕ, χρησιμοποιούνται ευρέως και αναφέρονται ως πιθανοί βιοδείκτες που μπορεί να προβλέπουν την ανταπόκριση στη θεραπεία, ωστόσο δεν είναι ειδικοί για τα αυτοάνοσα νοσήματα. Συνεπώς, έχει δημιουργηθεί η ανάγκη εύρεσης εξειδικευμένων βιοδεικτών.

Υποσχόμενοι βιοδείκτες, όπως πρωτεΐνες, κυτταροκίνες, συστατικά του συμπληρώματος, ηπατικά ένζυμα, πολυμορφισμοί γονιδίων, η πολυγλουταμοποίηση, η μεθυλίωση του DNA, τα microRNAs, αντισώματα όπως anti-dsDNA, ANCA, anti-C1q μπορούν να διαδραματίσουν καθοριστικό ρόλο στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία και τη διαχείριση των παρενεργειών των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων. Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα που προκύπτουν από την έρευνα, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτοί οι βιοδείκτες δεν έχουν ακόμα ενσωματωθεί ευρέως στην κλινική πρακτική. Είναι σημαντικό, λοιπόν, να πραγματοποιηθούν μελλοντικές μελέτες οι οποίες να επικεντρώνονται στη συλλογή περισσότερων δεδομένων και στην επαλήθευση της ακρίβειας αυτών των βιοδεικτών σε μεγαλύτερα κλινικά δείγματα ασθενών. Επιπλέον, η ανάπτυξη πιο εξειδικευμένων μεθόδων αξιολόγησης θα συμβάλει στην βελτίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής.

Συνοψίζοντας, η έρευνα αναδεικνύει τη σημασία των βιοδεικτών στην πρόβλεψη και τη διαχείριση των παρενεργειών των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων στη θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων. Παρά τις προκλήσεις που παραμένουν, αυτοί οι βιοδείκτες ανοίγουν τον δρόμο για την περαιτέρω προσαρμογή της θεραπευτικής αγωγής και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα.

## **ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ :**

**Πίνακας 1 :** Κατηγοριοποίηση και μηχανισμός ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων.

Σελίδα 18

**Πίνακας 2 :** Συνοπτική παρουσίαση των παρενεργειών των φαρμάκων.

Σελίδα 20

**Πίνακας 3 :** Ταξινόμηση των βιοδεικτών που προβλέπουν τις παρενέργειες και την ανταπόκριση των DMARDs στην θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Σελίδες 30-31

**Πίνακας 4 :** Ταξινόμηση των βιοδεικτών που προβλέπουν τις παρενέργειες και την ανταπόκριση των DMARDs στην θεραπεία του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου.

Σελίδες 47-48

**Πίνακας 5 :** Η χρήση και η κλινική αποτελεσματικότητα κάθε φαρμάκου στην θεραπεία της συστηματικής σκλήρυνσης.

Σελίδα 59

**Πίνακας 6 :** Ταξινόμηση των βιοδεικτών που προβλέπουν τις παρενέργειες και την ανταπόκριση των DMARDs στην θεραπεία της συστηματικής σκλήρυνσης.

Σελίδες 66-68

## Αναφορές

- 1) Μουτσόπουλος, Χ. Μ. (2008). Αυτοάνοσα νοσήματα.
- 2) Μουτσόπουλος, Χ. Μ. (2008). Τι είναι τα αυτοάνοσα νοσήματα.
- 3) Bascones-Martinez A, Mattila R, Gomez-Font R, Meurman JH (2014). Immunomodulatory drugs: oral and systemic adverse effects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 1;19(1):e24-31.
- 4) Available in : [Disease-Modifying Antirheumatic Drugs \(DMARDS\) \(clevelandclinic.org\)](https://www.clevelandclinic.org/health/condition/disease-modifying-antirheumatic-drugs-dmards)
- 5) Benjamin, O., Goyal, A., & Lappin, S. L. (2018). Disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD).
- 6) LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Azathioprine.
- 7) Gisslinger, H., Burghuber, O. C., Stacher, G., et al. (1991). Efficacy of cyclosporin A in systemic sclerosis. *Clinical and experimental rheumatology*, 9(4), 383-390
- 8) Smith, E. M. D., Lythgoe, H., Midgley, A., Beresford, M. W., & Hedrich, C. M. (2019). Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clinical Immunology*, 209, 108274.
- 9) Available in : [Γαληνός - Δραστική ουσία - Μπελιμουμάμπη - Φαρμακολογία \(galinos.gr\)](http://galinos.gr)
- 10) McKeon, K. P., & Jiang, S. H. (2020). Treatment of systemic lupus erythematosus. *Australian prescriber*, 43(3), 85–90.
- 11) Mok, C. C. (2012). Abatacept for systemic lupus erythematosus: the outlook. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 12(12), 1559-1561.
- 12) Available in : [Γαληνός - Δραστική ουσία - Τοσιλιζουμάμπη - Προφυλάξεις \(galinos.gr\)](http://galinos.gr)
- 13) Takahashi, C., Kaneko, Y., Okano, Y., et al. (2017). Association of erythrocyte methotrexate-polyglutamate levels with the efficacy and hepatotoxicity of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a 76-week prospective study. *RMD open*, 3(1), e000363.
- 14) Yap HY, Tee SZ, Wong MM, Chow SK, Peh SC, Teow SY. Pathogenic Role of Immune Cells in Rheumatoid Arthritis: Implications in Clinical Treatment and Biomarker Development. *Cells*. 2018 Oct 9;7(10):161
- 15) Jang, S., Kwon, E. J., & Lee, J. J. (2022). Rheumatoid arthritis: pathogenic roles of diverse immune cells. *International journal of molecular sciences*, 23(2), 905.

- 16) Wei, K., Jiang, P., Zhao, J., et al. (2022). Biomarkers to predict dmards efficacy and adverse effect in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Immunology*, 13.
- 17) Mohan C, Assassi S. Biomarkers in rheumatic diseases: how can they facilitate diagnosis and assessment of disease activity? *BMJ*. 2015 Nov 26;351:h5079.
- 18) Lequerré, T., Rottenberg, P., Derambure, C., Cosette, P., & Vittecoq, O. (2019). Predictors of treatment response in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 86(2), 151-158.
- 19) Halilova, K. I., Brown, E. E., Morgan, S. L., et al.(2012). Markers of treatment response to methotrexate in rheumatoid arthritis: where do we stand?. *International journal of rheumatology*, 2012.
- 20) Van Ede, A. E., Laan, R. F. J. M., Blom, H. J., Bet al (2002). Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 41(6), 658-665.
- 21) Larkin, M. (2001). Key to drug response may be in the SNP. *The Lancet*, 357(9261), 1020.
- 22) Iannaccone, M., Dorhoi, A., & Kaufmann, S. H. (2014). Host-directed therapy of tuberculosis: what is in it for microRNA?. *Expert opinion on therapeutic targets*, 18(5), 491-494.
- 23) Hanif, N., & Anwer, F. (2020). Rituximab. Available in : [Rituximab - Abstract - Europe PMC](#)
- 24) Chang, C., Xu, L., Zhang, R., et al (2022). MicroRNA-mediated epigenetic regulation of rheumatoid arthritis susceptibility and pathogenesis. *Frontiers in immunology*, 13, 838884.
- 25) Madrid-Paredes, A., Martín, J., & Márquez, A. (2022). -Omic Approaches and Treatment Response in Rheumatoid Arthritis. *Pharmaceutics*, 14(8), 1648.
- 26) Mok, C. C., & Lau, C. S. (2003). Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Journal of clinical pathology*, 56(7), 481-490.
- 27) Aringer M, Petri M. (2020 ). New classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. Nov;32(6):590-596.
- 28) Available in : [E.I.ΠΕ. Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογίας \(elire.gr\)](#)
- 29) Tsokos GC (2011).. Systemic lupus erythematosus *N Engl J Med*. 1;365(22):2110-21.
- 30) Walker UA (2016). Immunomodulation of rheumatologic disorders with non-biologic disease modifying antirheumtic drugs. *Semin Hematol*. 53 Suppl 1:S58-60.
- 31) Nikolopoulos D, Fotis L, Gioti O, Fanouriakis A. (2022) Tailored treatment strategies and future directions in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. Aug;42(8):1307-1319.
- 32) Available in : [Γαληνός - Δραστική ουσία - Μεθοτρεξάτη - Γενικά \(galinos.gr\)](#)
- 33) Available in : [Κυκλοφωσφαμίδη | e-rheumatology](#)

- 34) Available in : [Γαληνός - Δραστική ουσία - Κυκλοφωσφαμίδη - Φαρμακολογία \(galinos.gr\)](#)
- 35) Available in : [Γαληνός - Δραστική ουσία - Μυκοφαινολάτη μοφετίλ - Φαρμακολογία \(galinos.gr\)](#)
- 36) Manger K, Kalden JR, Manger B. (1996). Cyclosporin A in the treatment of systemic lupus erythematosus: results of an open clinical study. *Br J Rheumatol*. Jul;35(7):669-75.
- 37) Pimentel-Quiroz, V. R., Ugarte-Gil, M. F., & Alarcón, G. S. (2016). Abatacept for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert opinion on investigational drugs*, 25(4), 493-499
- 38) Illei, G. G., Shirota, Y., Yarboro, et al.(2010). Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 62(2), 542-552.
- 39) Available in : [Κυκλοφωσφαμίδη - ΕΛ.Ε.ΑΝ.Α. \(arthritis.org.gr\)](#)
- 40) Available in : [ΠΙΤΟΥΞΙΜΑΜΠΗ \(MabThera\) | e-rheumatology](#)
- 41) Available in : [Benlysta, INN-belimumab \(europa.eu\)](#)
- 42) Srivastava A. (2016). Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus. *Indian journal of dermatology*, 61(5), 550–553.
- 43) Bragazzi, N. L., Watad, A., Damiani, G., Adawi, M., Amital, H., & Shoenfeld, Y. (2019). Role of anti-DNA auto-antibodies as biomarkers of response to treatment in systemic lupus erythematosus patients: hypes and hopes. Insights and implications from a comprehensive review of the literature. *Expert review of molecular diagnostics*, 19(11), 969-978.
- 44) Piantoni, S., Andreoli, L., Lowin, T., Kumar, R., Regola, F., Airò, P., ... & Pongratz, G. (2019). P036 B cell number reduction has a predictive value for response to belimumab in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus.
- 45) Davies, J. C., Midgley, A., Carlsson, E., Donohue, S., Bruce, I. N., Beresford, M. W., & Hedrich, C. M. (2020). Urine and serum S100A8/A9 and S100A12 associate with active lupus nephritis and may predict response to rituximab treatment. *RMD open*, 6(2), e001257.
- 46) Md Yusof, M. Y., Shaw, D., El-Sherbiny, Y. M., Dunn, E., Rawstron, A. C., Emery, P., & Vital, E. M. (2017). Predicting and managing primary and secondary non-response to rituximab using B-cell biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(11), 1829–1836.
- 47) Vital, E. M., Dass, S., Buch, M. H., Henshaw, K., Pease, C. T., Martin, M. F., ... & Emery, P. (2011). B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 63(10), 3038-3047.



- 48) Smith, M. F., Hiepe, F., Dörner, T., & Burmester, G. (2009). Biomarkers as tools for improved diagnostic and therapeutic monitoring in systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*, *11*(6), 1-7.
- 49) Zhang, J., Zhao, Z., & Hu, X. (2015). Effect of rituximab on serum levels of anti-C1q and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in refractory severe lupus nephritis. *Cell biochemistry and biophysics*, *72*, 197-201.
- 50) Wolf, B. J., Spainhour, J. C., Arthur, J. M., Janech, M. G., Petri, M., & Oates, J. C. (2016). Development of biomarker models to predict outcomes in lupus nephritis. *Arthritis & rheumatology*, *68*(8), 1955-1963.
- 51) Dall'Era, M., Stone, D., Levesque, V., Cisternas, M., & Wofsy, D. (2011). Identification of biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil or pulse cyclophosphamide. *Arthritis care & research*, *63*(3), 351–357.
- 52) Coyle PK. Pharmacogenetic Biomarkers to Predict Treatment Response in Multiple Sclerosis: Current and Future Perspectives. *Mult Scler Int*. 2017;2017:6198530.
- 53) Fajardo, C. L. D. (2020). Genetic variants contribute to differences in response and toxicity to drugs used in autoimmune diseases: Rheumatoid arthritis and Systemic lupus erythematosus.
- 54) Shu, W., Guan, S., Yang, X., Liang, L., Li, J., Chen, Z., Zhang, Y., Chen, L., Wang, X., & Huang, M. (2016). Genetic markers in CYP2C19 and CYP2B6 for prediction of cyclophosphamide's 4-hydroxylation, efficacy and side effects in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *British journal of clinical pharmacology*, *81*(2), 327–340.
- 55) Singh, G., Saxena, N., Aggarwal, A., & Misra, R. (2007). Cytochrome P450 polymorphism as a predictor of ovarian toxicity to pulse cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, *34*(4), 731–733.
- 56) Chen, D., Lian, F., Yuan, S., et al. (2014). Association of thiopurine methyltransferase status with azathioprine side effects in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical rheumatology*, *33*, 499-503.
- 57) Cecchi, I., Perez-Sanchez, C., Sciascia, S., Radin, M., Arias de la Rosa, I., Barbarroja Puerto, N., Scudeler, L., Perez-Sanchez, L., Patiño Trives, A. M., Aguirre Zamorano, M. A., Menegatti, E., Roccatello, D., & Lopez-Pedrerera, C. (2020). Circulating microRNAs as potential biomarkers for monitoring the response to in vivo treatment with Rituximab in systemic lupus erythematosus patients. *Autoimmunity reviews*, *19*(4), 102488.
- 58) Zheng, X., Zhang, Y., Yue, P., et al (2019). Diagnostic significance of circulating miRNAs in systemic lupus erythematosus. *PloS one*, *14*(6), e0217523.
- 59) Pattanaik, D., Brown, M., Postlethwaite, B. C., & Postlethwaite, A. E. (2015). Pathogenesis of systemic sclerosis. *Frontiers in immunology*, *6*, 272.

- 60) Gu, Y. S., Kong, J., Cheema, G. S., Keen, C. L., Wick, G., & Gershwin, M. E. (2008, October). The immunobiology of systemic sclerosis. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 38, No. 2, pp. 132-160).
- 61) Maciejewska M, Sikora M, Maciejewski C, Alda-Malicka R, Czuwara J, Rudnicka L. . (2022) Raynaud's Phenomenon with Focus on Systemic Sclerosis. *J Clin Med* 28;11(9):2490.
- 62) Rosendahl, A. H., Schönborn, K., & Krieg, T. (2022). Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 38(3), 187-195.
- 63) Hudson, M., & Fritzler, M. J. (2014). Diagnostic criteria of systemic sclerosis. *Journal of autoimmunity*, 48, 38-41
- 64) Sakkas, L. I. (2005). New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity*, 38(2), 113-116.
- 65) Katsumoto, T. R., Whitfield, M. L., & Connolly, M. K. (2011). The pathogenesis of systemic sclerosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6, 509-537.
- 66) Bonella, F., Patuzzo, G., & Lunardi, C. (2015). Biomarker discovery in systemic sclerosis: state of the art. *Current Biomarker Findings*, 47-68.
- 67) Available in : [Scleroderma Treatment Options : Johns Hopkins Scleroderma Center](#)
- 68) Siddiqui, S., Cox, J., Herzig, R., Palaniyandi, S., Hildebrandt, G. C., & Munker, R. (2019). Anti-thymocyte globulin in haematology: Recent developments. *The Indian journal of medical research*, 150(3), 221–227.
- 69) Katsiari, C. G., Simopoulou, T., Alexiou, I., & Sakkas, L. I. (2018). Immunotherapy of systemic sclerosis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 14(11), 2559-2567.
- 70) Available in : [Treatment algorithm for systemic sclerosis associated interstitial lung... | Download Scientific Diagram \(researchgate.net\)](#)
- 71) Available in : [Γαλινός - Κεφάλαιο συνταγολογίου - Κυκλοσπορίνη \(Ciclosporin\) \(galinos.gr\)](#)
- 72) Řiháček, M., Pilatova, K., Štěrba, J., Pilný, R., & Valík, D. (2015). New findings in methotrexate pharmacology-diagnostic possibilities and impact on clinical care. *Klinická Onkologie: Casopis Ceske a Slovenske Onkologicke Spolecnosti*, 28(3), 163-170.
- 73) Furst, D. E., Tseng, C. H., Clements, P. J., Strange, C., Tashkin, D. P., Roth, M. D., ... & Schraufnagel, D. E. (2011). Adverse events during the scleroderma lung study. *The American journal of medicine*, 124(5), 459-467.
- 74) Sumida, H., Asano, Y., Tamaki, Z., et al (2018). Prediction of therapeutic response before and during iv cyclophosphamide pulse therapy for interstitial lung disease in systemic sclerosis: a longitudinal observational study. *The Journal of dermatology*, 45(12), 1425-1433.
- 75) Masui, Y., Asano, Y., Takahashi, T., et al (2013). Clinical significance of monitoring serum adiponectin levels during intravenous pulse cyclophosphamide therapy in

- interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Modern rheumatology*, 23(2), 323-329.
- 76) Volkman, E. R., & Tashkin, D. P. (2016). Treatment of systemic Sclerosis-related interstitial lung disease: a review of existing and emerging therapies. *Annals of the American Thoracic Society*, 13(11), 2045-2056.
- 77) Pardo, A., & Selman, M. (2005). MMP-1: the elder of the family. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 37(2), 283–288.
- 78) Pandit, H., Madhukaran, S. P., Nayak, A., & Madan, T. (2012). SP-A and SP-D in host defense against fungal infections and allergies. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 4(2), 651–661.
- 79) Saunders, P., Tsipouri, V., Keir, G. J., et al (2017). Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (RECITAL): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 18, 1-11.
- 80) Tashkin, D. P., Roth, M. D., Clements, P. J., et al (2016). Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *The lancet Respiratory medicine*, 4(9), 708-719.
- 81) Jee, A. S., Sahhar, J., Youssef, P., Bleasel, J., Adelstein, S., Nguyen, M., & Corte, T. J. (2019). Serum biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis and systemic sclerosis associated interstitial lung disease—frontiers and horizons. *Pharmacology & Therapeutics*, 202, 40-52.
- 82) Khanna, D., Denton, C. P., Jahreis, A., et al (2016). Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *The lancet*, 387(10038), 2630-2640.
- 83) Cardoneanu, A., Burlui, A. M., Macovei, L. A., Bratoiu, I., Richter, P., & Rezus, E. (2022). Targeting systemic sclerosis from pathogenic mechanisms to clinical manifestations: why IL-6?. *Biomedicines*, 10(2), 318.
- 84) Roslind, A., & Johansen, J. S. (2009). YKL-40: a novel marker shared by chronic inflammation and oncogenic transformation. *Inflammation and Cancer: Methods and Protocols: Volume 1: Experimental Models and Practical Approaches*, 159-184.
- 85) Sheng, X. R., Gao, X., Schiffman, C., Jiang, J., Ramalingam, T. R., Lin, C. J., ... & Neighbors, M. (2023). Biomarkers of fibrosis, inflammation, and extracellular matrix in the phase 3 trial of tocilizumab in systemic sclerosis. *Clinical Immunology*, 254, 109695.
- 86) Zamanian, R. T., Badesch, D., Chung, L., et al (2021). Safety and efficacy of B-cell depletion with rituximab for the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 204(2), 209-221.

- 87) Robledo G, Dávila-Fajardo CL, Márquez A, Ortego-Centeno N, et al. Association between -174 interleukin-6 gene polymorphism and biological response to rituximab in several systemic autoimmune diseases. *DNA Cell Biol.* 2012 Sep;31(9):1486-91
- 88) Keret, S., Rimar, D., Lansiaux, P., Feldman, E., Lescoat, A., Milman, N., ... & MATHEC working group. (2023). Differentially expressed genes in systemic sclerosis: Towards predictive medicine with new molecular tools for clinicians. *Autoimmunity Reviews*, 103314.
- 89) Keret, S., Rimar, D., Lansiaux, P., Feldman, E., Lescoat, A., Milman, N., ... & MATHEC working group. (2023). Differentially expressed genes in systemic sclerosis: Towards predictive medicine with new molecular tools for clinicians. *Autoimmunity Reviews*, 103314.
- 90) Jelovac, M., Kotur, N., Ristivojevic, B., et al (2023). Can Pharmacogenetic Variants in TPMT, MTHFR and SLCO1B1 Genes Be Used as Potential Markers of Outcome Prediction in Systemic Sclerosis Patients?. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10), 8538.