

Ρόλος ειδικών/σχετιζόμενων αυτοαντισωμάτων με μυοσίτιδα και της ενεργοποίησης του τύπου I ιντερφερόνης στη διαμόρφωση κλινικών φαινοτύπων φλεγμονωδών μυοπαθειών

Υποψήφιος Διδάκτορας: Νικόλαος Μιχαλακέας

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:
Αγγελολιάννη Παναγούλα (επιβλέπουσα)**

Μαυραγάνη Π. Κλειώ

Φιλίππου Αναστάσιος

Περίληψη: Οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις μυοπάθειες αποτελούν μια ομάδα ετερογενών χρόνιων συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων στην οποία περιλαμβάνονται η δερματομυοσίτιδα και η πολυμυοσίτιδα ενηλίκων, η νεανική δερματομυοσίτιδα, η μυοσίτιδα εξ' εγκλείστων σωματίων, η ανοσολογικά μεσολαβούμενη νεκρωτική μυοσίτιδα και η μυοσίτιδα στα πλαίσια άλλων συστηματικών αυτοάνοσων νοσημάτων. Τα νοσήματα αυτά χαρακτηρίζονται από συμμετρική προσβολή των μυών, αυξημένες τιμές μυϊκών ενζύμων και παρουσία ειδικών αυτοαντισωμάτων στον ορό. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών έγινε αντιληπτή η κλινική σημασία των αντισωμάτων, δεδομένης της συσχέτισής τους με διακριτούς κλινικούς φαινοτύπους και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά. Παρόλο που η σαφής αιτιολογία των νοσημάτων αυτών είναι άγνωστη, τα τελευταία χρόνια μια σειρά δεδομένων έχει αναδείξει την ενεργοποίηση του τύπου I ιντερφερόνης ως κεντρικό μεσολαβητή της παθογένεσής τους. Ενώ τα εναρκτήρια ερεθίσματα για την ενεργοποίηση της τύπου I ιντερφερόνης στο πλαίσιο των μυοπαθειών δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί, προηγούμενες μελέτες αναδεικνύουν τα ενδογενή νουκλεϊκά οξέα- πιθανόν σε σύζευξη με πρωτεϊνικά μόρια- ως σημαντικούς διεγέρτες των πλασματοκυτταροειδών δενδριτικών κυττάρων τα οποία και εκκρίνουν ιντερφερόνη τύπου I.

Δεδομένης της κλινικής και εργαστηριακής ετερογένειας των μυοπαθειών καθώς και της σημασίας της ενεργοποίησης του τύπου I ιντερφερονών στην παθογένεια τους, ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση νέων συσχετίσεων των διαφόρων κλινικών φαινοτύπων των φλεγμονωδών μυοπαθειών με την παρουσία ειδικών ή σχετιζόμενων με τη μυοσίτιδα αυτοαντισωμάτων καθώς και την ενεργοποίηση της οδού της ιντερφερόνης τύπου I.

Επιπλέον λαμβάνοντας υπόψιν τη διαφορετική ανταπόκρισης του κάθε υπότυπου του φάσματος των ιδιοπαθών φλεγμονωδών μυοπαθειών στη θεραπεία με κορτικοειδή και ανοσοκατασταλτικά, η αποσαφήνιση των κλινικών φαινοτύπων των μυοπαθειών θα μπορούσε να οδηγήσει σε πιο στοχευμένες και προσωποποιημένες θεραπείες για αυτούς τους ασθενείς.

The role of myositis-specific and myositis-associated autoantibodies and the activation of type I interferon pathway in the generation of clinical phenotypes of inflammatory myopathies

PhD Candidate: Nikolaos Michalakeas

Advisory Committee :

Aggelogianni Panagoula (Supervisor)

Mavragani P. Clio

Filippou Anastasios

Abstract: Idiopathic inflammatory myopathies are a group of heterogeneous clinical chronic autoimmune syndromes. This term entails adult-onset dermatomyositis and polymyositis, juvenile-onset dermatomyositis, inclusion body myositis, immune-mediated necrotizing myositis and myositis associated with other connective tissue diseases. These syndromes share symptoms and clinical signs such as proximal motor weakness, abnormal laboratory findings such as elevated serum muscle enzymes and autoantibodies linked with specific clinical phenotypes. Each autoantibody has a specific clinical and prognostic value, which means that it is related with specific clinical phenotype, laboratory, radiological and histopathological findings. The etiology of the aforementioned syndromes is yet unknown. Accumulating data suggest that the activation of type I interferon pathway as a central contributor to the pathogenesis of inflammatory myopathies. Although it is yet unknown which are the primary triggers for type I interferon pathway activation, a cumulative set of data points towards an endogenous source consisting of inappropriately expressed endogenous nucleic acids. The aim of this study is to investigate the association of specific clinical phenotypes of patients diagnosed with inflammatory myopathies with the presence of myositis-specific or myositis-associated antibodies and with the activation of type I interferon pathway. Towards this goal, clinical and laboratory data from patients referred to the Molecular and Applied Physiology Unit of Physiology Laboratory, of National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine for the detection of myositis specific or associated autoantibodies will be recorded after informed consent from patients and the referring doctors will be obtained. The presence of the following autoantibodies will be checked: anti-Mi-2a, anti-Mi-2b, anti-TIF-1γ, anti-MDA5, anti-NXP2, anti-SAE1, anti-Ku, anti-PM/Scl100, anti-PM/Scl75, anti-Jo-1, anti-SRP, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-OJ, anti-Ro-52, anti-aminoacyl-tRNA-synthetases, anti-U1snRNP, anti-HMGCR, anti-cN1A, at the patients' sera using Euroimmun (Euroline test kit Germany). DNA and RNA extraction for future studies using Trizol reagent will be also performed. Real time PCR will be implemented for quantitation of type I interferon-inducible gene expression and flow cytometry will be used to measure SIGLEC1, a marker of type I IFN activity in monocytes from these patients.