

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Διευθυντής: Ακαδημαϊκός-Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας

Γεώργιος Κόλλιας



Συμμετοχή του παράγοντα ενεργοποίησης Β-κυττάρων

(B-cell activating factor – BAFF) στη σχετική με τη

Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και το Σύνδρομο Sjögren Αθηροσκλήρωση

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΚΙΝΤΡΙΛΗ

ΙΑΤΡΟΥ

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2022

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Διευθυντής: Ακαδημαϊκός-Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας

Γεώργιος Κόλλιας



Συμμετοχή του παράγοντα ενεργοποίησης Β-κυττάρων

(B-cell activating factor – BAFF) στη σχετική με τη

Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και το Σύνδρομο Sjögren Αθηροσκλήρωση

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΚΙΝΤΡΙΛΗ

ΙΑΤΡΟΥ

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2022

Διδακτορική Διατριβή του Νικόλαου Κίντριλη στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα:

Συμμετοχή του παράγοντα ενεργοποίησης Β-κυττάρων (B-cell activating factor – BAFF) στη σχετική με τη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και το Σύνδρομο Sjögren Αθηροσκλήρωση

Ημερομηνία κατάθεσης αίτησης: 12^{ος}/2018

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 12^{ος}/2018

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

- 1) Καθηγήτρια Πειραματικής Φυσιολογίας Κλειώ Π. Μαυραγάνη
- 2) Επίκουρος Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας Αντώνης Χατζηγεωργίου
- 3) Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πειραματικής Φυσιολογίας Παναγούλα Αγγελολιάννη*

Λόγω αφυπηρέτησης, ο καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας Μιχάλης Κουτσιλιέρης αντικαταστάθηκε από την αναπληρώτρια καθηγήτρια Αγγελολιάννη.

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 12^{ος}/2018

Ημερομηνία κατάθεσης διατριβής: 9^{ος}/2022

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:

- 1) Καθηγήτρια Πειραματικής Φυσιολογίας Κλειώ Π. Μαυραγάνη
- 2) Επίκουρος Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας Αντώνης Χατζηγεωργίου
- 3) Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πειραματικής Φυσιολογίας Παναγούλα Αγγελολιάννη
- 4) Αναπληρωτής Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας Αθανάσιος Αρμακόλας
- 5) Αναπληρωτής Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας Αναστάσιος Φιλίππου
- 6) Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πειραματικής Φυσιολογίας Μάρα Σιμοπούλου
- 7) Επίκουρος Καθηγητής Πειραματικής Φυσιολογίας Κωνσταντίνος Παληκαράς

Παρέχεται ενημερωμένη άδεια χρήσης του ψηφιακού αρχείου στο Εθνικό Αρχείο Διδακτορικών Διατριβών.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Νικόλαου Κίντριλη, Ιατρού

A. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Τόπος, Ημερομηνία Γέννησης:	Χανιά, 6 Νοεμβρίου 1992
Υπηκοότητα:	Ελληνική

B. ΣΠΟΥΔΕΣ – ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΑΠΑΣΧΟΛΗΣΗ

-Υποψήφιος Διδάκτωρ Ιατρικής <i>Τμήμα Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ</i>	Δεκέμβριος 2018 - σήμερα
-Ειδικευόμενος Εσωτερικής Παθολογίας <i>Β' Παθολογική Κλινική, 401 ΓΣΝΑ</i>	Νοέμβριος 2017 - σήμερα
-Επιστημονικός Συνεργάτης Παθολογικού Τομέα <i>Κέντρο Αποκατάστασης 'Ανάπλαση'</i>	Οκτώβριος 2020 - Μάιος 2021
-ΠΜΣ 'Διεθνής Ιατρική - Διαχείριση Κρίσεων Υγείας' <i>Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ</i>	Σεπτέμβριος 2016 - Ιούλιος 2018
-Υπηρεσία Υπαίθρου <i>ΓΝ Χανίων, ΠΠΙ Σφακίων και ΠΙ Αγίας Ρουμέλης</i>	Οκτώβριος 2016 - Νοέμβριος 2017
-Πρόγραμμα Κινητικότητας Erasmus+ <i>Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Βαρσοβίας</i>	Φεβρουάριος 2015 - Ιούλιος 2015
-Πτυχίο Ιατρικής <i>Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ</i>	Αύγουστος 2016

Γ. ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

-Υποτροφία Ερευνητικού Πρωτοκόλλου

Ιούνιος 2020

Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία και

Επαγγελματική Ένωση Ρευματολόγων Ελλάδος

(Ε.Ρ.Ε. – ΕΠ.Ε.Ρ.Ε.)

-Κληροδότημα Α. Παπαδάκη για Σπουδές Α΄ Κύκλου

Σεπτέμβριος 2010 – Αύγουστος 2016

Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών

Δ. ΛΟΙΠΕΣ ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ

-Ξένες Γλώσσες:

Αγγλικά - άριστη, Γερμανικά - άριστη, Ισπανικά - άριστη, Πολωνικά - καλή

-Γνώσεις Η/Υ:

MS Office, χρήση ηλεκτρονικών προγραμμάτων επεξεργασίας και databases

ΟΡΚΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΟΣ

"Επειδή η διάσημος των Ιατρών Σχολή, του Πρυτάνεως επινεύσαντος ες τους εαυτοίς διδάκτορας δοκιμάσαι με καταξίωσιν, αυτή τε και τη Πρυτανική δημοσία τηνδε δίδωμι πίστιν. Ηγήσθε με τους διδάξαντας με ταύτην την τέχνην, ίσα γενέτησιν εμοίσι, τη δε τέχνη μηδαμή επ' ευμαρίη χρήσεσθαι τη εμαυτού εν τω βίω, αλλ' εις δόξαν Θεού και ανθρώπων σωτηρίην και της πίστεως αυτής τιμήν τε και όνησιν παν με ό,τι ιητρού έργον εστί, πιστώς και ακριβώς κατά δύναμιν και κρίσιν την εμήν επιτελέων, τοίσι δε νοσέουσιν, ήν τε πλούσιοι τυχώσιν όντες ήν τε πένητες, ομοίη σπουδή την εκ τέχνης επαγινέων επικουρίην μηδέ, παραβόλως αποπειρώμενος την τεο ζόην αποκυβεύσειν μηδ' τητρεύσειν επί χρηματισμώ ή φάτιος ιμέρω. Ες οικίας δε οκόσας αν εσίω, εσελεήσεσθαι επ' ωφελείη καμνόντων εκτός εών πάσης αδικίης. Α δ' αν εν θεραπήη ή ίδω ή ακούσω ή και άνευ θεραπήης κατά βίον ανθρώπων, ά μη μήποτε εκλαλέεσθαι έξω, σιγήσεσθαι άρρητα ηγευμένος τα τοιαύτα, της δε τέχνης επιμελήσεσθαι κατά δύναμιν σπουδήν πλείστην ποιευμένος ακριβώςαι ταύτης τα θέσμια. Τοίσι δε ομοτέχνοισι φιλόφρονα και φιάνθρωπον εμαυτόν αεί παρέξειν και σφέας αδελφοίσιν ίσον επικρινέοιν άρρεσι πάν σφι προθύμως συμβαλλόμενος εξ ότεο αν ωελίη γένοιτο τοίσι κάμνουσι. Ταύτην μοι την επαγγελίην επιτελέα ποιέοντι είη επαύρασθαι βίου και τέχνης και Θεόν κτήσασθαι αρηγόνα, παραβαίνοντι δε τανάντια τουτέων".

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
Σύντομο βιογραφικό σημείωμα	Σελ. 4
Όρκος διδάκτορος	Σελ. 6
Περιεχόμενα	Σελ. 7
Επεξήγηση συντομογραφιών	Σελ. 10
Περίληψη	Σελ. 14
Περίληψη στην αγγλική γλώσσα	Σελ. 18
A. Γενικό Μέρος	
1. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα	Σελ. 21
1.1 Εισαγωγή	Σελ. 21
1.2 Ιστορική Αναδρομή-Ετυμολογία	Σελ. 22
1.3 Επιδημιολογία	Σελ. 22
1.4 Παράγοντες Κινδύνου	Σελ. 23
1.4.α Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	Σελ. 23
1.4.β Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	Σελ. 24
1.5 Παθολογοανατομία και Παθοφυσιολογία	Σελ. 25
1.6 Κλινικές Εκδηλώσεις	Σελ. 27
1.6.α Έναρξη	Σελ. 27
1.6.β Αρθρικές Εκδηλώσεις	Σελ. 28
1.6.γ Καρδιαγγειακές Εκδηλώσεις	Σελ. 29
1.6.δ Δερματικές Εκδηλώσεις	Σελ. 29
1.6.ε Πνευμονικές Εκδηλώσεις	Σελ. 30
1.6.στ Αιματολογικές Εκδηλώσεις	Σελ. 30
1.6.ζ Εκδηλώσεις από άλλα συστήματα	Σελ. 30
1.7 Διάγνωση	Σελ. 31
1.7.α Εργαστηριακά Ευρήματα	Σελ. 31
1.7.β Απεικονιστικά Ευρήματα	Σελ. 32
1.7.γ Οριστική Διάγνωση	Σελ. 32
1.8 Παρακολούθηση Νόσου	Σελ. 33
1.9 Θεραπεία	Σελ. 34
1.9.α Τροποποιητικοί της νόσου παράγοντες	Σελ. 34

1.9.β Αντιφλεγμονώδη και αναλγητικά	Σελ. 35
1.9.γ Άλλα υποστηρικτικά μέτρα	Σελ. 36
1.10 Ο ρόλος των Β-κυττάρων στην ΡΑ	Σελ. 36
2. Σύνδρομο Sjögren	Σελ. 38
2.1 Εισαγωγή	Σελ. 38
2.2 Ιστορική Αναδρομή – Ονοματολογία	Σελ. 39
2.3 Επιδημιολογία	Σελ. 40
2.4 Αιτιολογία-Παράγοντες Κινδύνου	Σελ. 40
2.4.α Γενετικοί Παράγοντες	Σελ. 40
2.4.β Περιβαλλοντικοί Παράγοντες	Σελ. 41
2.5 Παθολογοανατομία και Παθοφυσιολογία	Σελ. 42
2.6 Κλινικές Εκδηλώσεις	Σελ. 44
2.6.α Τοπικές Εκδηλώσεις	Σελ. 44
2.6.β Συστηματικές Εκδηλώσεις	Σελ. 45
2.7 Διάγνωση	Σελ. 47
2.8 Θεραπεία	Σελ. 51
2.9 Ο Ρόλος των Β-κυττάρων στο SS	Σελ. 51
3. Παράγοντας Ενεργοποίησης Β-κυττάρων (BAFF)	Σελ. 53
4. Αθηροσκλήρωση και Καρδιαγγειακή Νόσος	Σελ. 56
4.1 Εισαγωγή	Σελ. 56
4.2 Παράγοντες Κινδύνου καρδιαγγειακής Νόσου	Σελ. 56
4.2.α Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	Σελ. 56
4.2.β Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	Σελ. 57
4.3 Σύγχρονες Δοκιμασίες Screening για Καρδιαγγειακή Νόσο	Σελ. 58
4.4 Β-κύτταρα στην Αθηροσκλήρωση	Σελ. 59
4.5 Αθηροσκλήρωση στα Συστηματικά Αυτοάνοσα Νοσήματα	Σελ. 62
4.5.α Αθηροσκλήρωση στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα	Σελ. 63
4.5.β Αθηροσκλήρωση στο Σύνδρομο Sjögren	Σελ. 65
Βιβλιογραφία γενικού μέρους	Σελ. 67

Β. Ειδικό Μέρος	
Εργασία 1 (Ερευνητικό Πρωτόκολλο)	Σελ. 83
Scientific Article 1 (Research Protocol)	Σελ. 90
Εργασία 2 (Πρωτότυπο Άρθρο)	Σελ. 93
Scientific Article 2 (Original Research Article)	Σελ. 129
Αναρτημένη Ανακοίνωση	Σελ. 139

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

<i>ACPA</i>	Anti-citrullinated Protein Antibodies	Αντισώματα κατά της Κιτρουλλινικής Πρωτεΐνης
<i>ACR</i>	American College of Rheumatology	Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας
<i>ALKP</i>	Alkaline Phosphatase	Αλκαλική Φωσφατάση
<i>ALT</i>	Alanine Aminotransferase	Αλανινική Αμινοτρανσφεράση
<i>ANA</i>	Antinuclear Antibodies	Αντιπυρηνικά Αντισώματα
<i>anti-CCP</i>	anti-cyclic citrullinated peptide antibodies	Αντισώματα κατά του Κιτρουλλινικού Πεπτιδίου
<i>anti-SSA/Ro</i>	anti-Sjogren's Syndrome Related Antigen A	Αντι-αντιγόνο Α σχετιζόμενο με το σύνδρομο Sjögren
<i>Anti-SSB/La</i>	anti-Sjogren's Syndrome Related Antigen B	Αντι-αντιγόνο Β σχετιζόμενο με το σύνδρομο Sjögren
<i>ApoE</i>	Apolipoprotein E	Απολιποπρωτεΐνη Ε
<i>APRIL</i>	A Proliferating Inducing Ligand	Σύνδεσμος Έκλυσης Πολλαπλασιασμού
<i>AST</i>	Aspartate Aminotransferase	Ασπαρτική Αμινοτρανσφεράση
<i>BAFF</i>	B-cell Activating Factor	Παράγοντας Ενεργοποίησης Β-κυττάρων
<i>BAFF-R</i>	B-cell Activating Factor Receptor	Υποδοχέας BAFF
<i>BCMA</i>	B-cell Maturation Antigen	Αντιγόνο Ωρίμανσης Β-κυττάρων
<i>BCR</i>	B-cell Receptor	Υποδοχέας Β-κυττάρων
<i>BLyS</i>	B-lymphocyte Stimulator	Διεγέρτης Β-λεμφοκυττάρων
<i>BMI</i>	Body Mass Index	Δείκτης Μάζας Σώματος
<i>BNP</i>	Brain Natriuretic Peptide	Εγκεφαλική Μορφή Νατριουρητικού Πεπτιδίου
<i>Breg</i>	B regulatory cell	Β Ρυθμιστικό Κύτταρο
<i>CCS/CAC score</i>	Coronary Calcium Score/Coronary Artery Calcium score	Βαθμολογία Ασβεστίου Στεφανιαίων
<i>CD</i>	Cluster of Differentiation	Κλάση Διαφοροποίησης
<i>CDAI score</i>	Clinical Disease Activity Index score	Βαθμολογία Ενεργότητας Νόσου CDAI
<i>CI</i>	Confidence Interval	Διάστημα Εμπιστοσύνης
<i>CIMT</i>	Coronary Intima Medial Thickness	Πάχος Μέσου Χιτώνα Καρωτίδων

<i>COP</i>	Cryptogenic Organizing Pneumonia	Κρυπτογενής Οργανούμενη Πνευμονία
<i>COX</i>	Cyclooxygenase	Κυκλοοξυγενάση
<i>CPK</i>	Creatinophosphokinase	Κρεατινοφωσφοκινάση
<i>CRP</i>	C-Reactive Protein	C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη
<i>CV</i>	Cardiovascular	Καρδιαγγειακός
<i>CVD</i>	Cardiovascular Disease	Καρδιαγγειακή Νόσος
<i>DAS28</i>	Disease Activity Score of 28 Joints	Βαθμολογία Ενεργότητας Νόσου 28 Αρθρώσεων
<i>DLBCL</i>	Diffuse Large B-cell Lymphoma	Διάχυτο Λέμφωμα Μεγάλων Β-κυττάρων
<i>DMARDs</i>	Disease modifying Antirheumatic Drugs	Αντιρευματικά Φάρμακα Τροποποιητικά της Νόσου
<i>EBV</i>	Epstein-Barr Virus	Ιός Epstein-Barr
<i>ESR</i>	Erythrocyte Sedimentation Rate	Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών Αιμοσφαιρίων
<i>ESSDAI</i>	EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index	Δείκτης Ενεργότητας Νόσου Συνδρόμου Sjögren του EULAR
<i>EULAR</i>	European League Against Rheumatism	Ευρωπαϊκός Σύνδεσμος Ενάντια στο Ρευματισμό
<i>FA</i>	Folic Acid	Φυλλικό Οξύ
<i>FMD</i>	Flow Mediated Dilation	Αγγειοδιαστολή Μέσω Ροής
<i>FO</i>	follicular	Θυλακιώδη
<i>GCs</i>	Germinal Centers	Βλαστικά Κέντρα
<i>gGT</i>	gamma Glutamyl-transferase	γάμμα γλουταμυλο-τρανσφεράση
<i>GM-CSF</i>	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor	Παράγοντας Διέγερσης Αποικιών Μακροφάγων Κοκκιοκυττάρων
<i>GPI</i>	Glucose-6-Phosphate Isomerase	Ισομεράση-6-φωσφογλυκόζης
<i>GvHD</i>	Graft versus Host Disease	Νόσος Ξενιστή έναντι Μοσχεύματος
<i>HbA1c</i>	Hemoglobin A1c	Αιμοσφαιρίνη A1c
<i>HC</i>	Healthy Controls	Υγιείς Μάρτυρες
<i>Hct</i>	Hematocrit	Αιματοκρίτης
<i>HCV</i>	Hepatitis C Virus	Ηπατίτιδα C
<i>HDL</i>	High Density Lipoproteins	Λιποπρωτεΐνες Υψηλής Πυκνότητας

<i>Hgb</i>	Hemoglobin	Αιμοσφαιρίνη
<i>HIV</i>	Human Immunodeficiency Virus	Ιός Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας
<i>HLA</i>	Human Leukocyte Antigen	Αντιγόνο Ανθρώπινων Λεμφοκυττάρων
<i>HR</i>	Hazard Ratio	Λόγος Επιπτώσεων
<i>HTLV-1</i>	Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1	Ανθρώπινος Λεμφοτροπικός Ιός T-Κυττάρων Τύπου 1
<i>IFN</i>	Interferon	Ιντερφερόνη
<i>IgA</i>	Immunoglobulin A	Ανοσοσφαιρίνη Ε
<i>IgG</i>	Immunoglobulin G	Ανοσοσφαιρίνη Γ
<i>IL</i>	Interleukin	Ιντερλευκίνη
<i>IMT</i>	Intima Medial Thickness	Πάχος Μέσου Χιτώνα
<i>IRA</i>	Innate Response Activator	Ενεργοποιητής Εσωτερικής Απόκρισης
<i>JRA</i>	Juvenile Rheumatoid Arthritis	Νεανική Ρευματοειδής Αρθρίτιδα
<i>LDH</i>	Lactate Dehydrogonase	Γαλακτική Δευδρογονάση
<i>LDL</i>	Low Density Lipoproteins	Λιποπρωτείνες Χαμηλής Πυκνότητας
<i>LIP</i>	Lymphocytic Interstitial Pneumonia	Λεμφοκυτταρική Διάμεση Πνευμονίτιδα
<i>LpA</i>	Lipoprotein A	Λιποπρωτεΐνη Α
<i>MCP-1</i>	Monocyte Chemoattractant Protein-1	Πρωτεΐνη-1 Προσέλκυσης Μονοκυττάρων
<i>MHC</i>	Major Histocompatibility Complex	Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας
<i>MTX</i>	Methotrexate	Μεθοτρεξάτη
<i>MZ</i>	Marginal Zone	Οριακής Ζώνης
<i>na</i>	not available	μη διαθέσιμο
<i>NF-κB</i>	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells	Ενεργοποιητής Β-κυττάρων
<i>NHL</i>	Non-Hodgkin Lymphoma	Μη-Hodgkin Λέμφωμα
<i>NK cells</i>	Natural Killer cells	Κύτταρα Φυσικοί Φονείς
<i>NO</i>	Nitrous Oxide	Μονοξείδιο του Αζώτου
<i>ns</i>	not significant	μη σημαντικό
<i>NSIP</i>	Non Specific Interstitial Pneumonia	Μη Ειδική Διάμεση Πνευμονίτιδα
<i>OR</i>	Odds Ratio	Λόγος Σχετικών Πιθανοτήτων
<i>oxLDL</i>	oxidized LDL	Οξειδωμένη μορφή LDL

<i>PAD</i>	Peptidylarginine Deaminase	Πεπτιδυλο-αργινινική Απαμινάση
<i>PCR</i>	Polymerase Chain Reaction	Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης
<i>PTH</i>	Parathyroid Hormone	Παραθυρεοειδική Ορμόνη
<i>p-value</i>	p-value	Τιμή Ελέγχου p
<i>p.y.</i>	pack-years	Πακέτα-έτη
<i>RA</i>	Rheumatoid Arthritis	Ρευματοειδής Αρθρίτιδα
<i>RAPID3 score</i>	Routine Assessment of Patient Index 3 score	Βαθμολογία Ενεργότητας Νόσου RAPID3
<i>RF</i>	Rheumatoid Factor	Ρευματοειδής Παράγοντας
<i>rs</i>	Reference SNP	Αριθμός Αναφοράς SNP
<i>SA</i>	Subjective Assessment	Υποκειμενική Αξιολόγηση (χρησιμοποιείται για υπολογισμό του DAS28)
<i>SD</i>	Standard Deviation	Σταθερή Απόκλιση
<i>SDAI score</i>	Simplified Disease Activity Index score	Βαθμολογία Ενεργότητας Νόσου SDAI
<i>SLE</i>	Systemic Lupus Erythematosus	Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
<i>SNP</i>	Single Nucleotide Polymorphism	Πολυμορφισμός Ενός Νουκλεοτιδίου
<i>SS</i>	Sjögren Syndrome	Σύνδρομο Sjögren
<i>SW</i>	Swelling	Οίδημα (χρησιμοποιείται για υπολογισμό του DAS28)
<i>TACI</i>	Transmembrane Activator and Calcium Modulator and Cyclophilin Ligand Interactor	Διαμεμβρανικός Ενεργοποιητής και Ρυθμιστής Ασβεστίου και Επηρεαστής Συνδέσμου Κυκλοφυλίνης (τύπος υποδοχέα BAFF)
<i>TEN28</i>	Tenderness	Ευαισθησία (χρησιμοποιείται για υπολογισμό του DAS28)
<i>Tfh</i>	T-follicular helper	T-θυλακιώδη βοηθητικά
<i>TNF</i>	Tumor Necrosis Factor	Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων
<i>TNFS</i>	Tumor Necrosis Factor Superfamily	Υπεροικογένεια Παραγόντων Νέκρωσης Όγκων
<i>TSH</i>	Thyroid Stimulating Hormone	Ορμόνη Διέγερσης Θυρεοειδή
<i>UIP</i>	Usual Interstitial Pneumonia	Συνήθης Διάμεση Πνευμονίτιδα
<i>WBC</i>	White Blood Cells	Λευκά Αιμοσφαίρια
<i>WHO</i>	World Health Organization	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (Rheumatoid Arthritis, RA) είναι ένα χρόνια συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα με εξελικτικό χαρακτήρα που προσβάλλει κατά κύριο λόγο τον αρθρικό ιστό και αποτελεί μείζον αίτιο αναπηρίας και ανικανότητας εργασίας σε όλο τον πλανήτη. Τα αυτοαντισώματα της νόσου δημιουργούν πάχυνση του αρθρικού υμένα, οδηγώντας στα τυπικά ενοχλήματα παρουσίας των ασθενών, περιαρθρικό άλγος και οίδημα. Αν και μπορεί να επηρεαστεί οποιαδήποτε άρθρωση του ανθρώπινου σώματος, συχνότερα επιβαρύνονται οι πηχεοκαρπικές και οι φαλαγγικές αρθρώσεις της άκρας χειρός, με τρόπο αμφοτερόπλευρο. Χαρακτηριστική συμπτωματολογία της νόσου περιλαμβάνει περιαρθρικό οίδημα και δυσκαμψία που εμφανίζονται μετά από περιόδους ακινητοποίησης και μερικώς υφίονται συν τω χρόνω με τις κινήσεις.

Το σύνδρομο Sjögren (Sjögren Syndrome, SS) ή αυτοάνοση επιθηλίτιδα είναι ένα δεύτερο χρόνια εξελισσόμενο αυτοάνοσο νόσημα που προσβάλλει κατά κύριο σκοπό τους εξωκρινείς αδένες του σώματος, με προτίμηση σιελογόνους και δακρυϊκούς. Το κύριο εύρημα που συνεισφέρει στη διάγνωση της νόσου αποτελούν οι λεμφοκυτταρικές διηθήσεις των εξωκρινών αδένων στη βιοψία. Αν και πολυσυστηματική συμμετοχή εμφανίζεται σε μικρότερο βαθμό από τη RA, το SS μπορεί να προσβάλλει πληθώρα οργάνων και ιστών του ανθρώπινου σώματος, όπως το πνευμονικό ή νεφρικό παρέγχυμα και το περιφερικό νευρικό σύστημα, αλλά και να προδιαθέτει σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Η καρδιαγγειακή νόσος και οι επιπλοκές της εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με RA και SS σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, με την επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση λόγω της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής να έχει προταθεί ως ο πιθανότερος αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός. Παρόλο που οι παραδοσιακοί προδιαθεσικοί παράγοντες όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η παχυσαρκία και η σωματική αδράνεια ανυερίσκονται με αυξημένη συχνότητα στην ομάδα των ασθενών, η ανισορροπία αυτή δε φαίνεται να επαρκεί για να δικαιολογήσει τη διαφορά στους δείκτες θνησιμότητας. Μεγάλες προοπτικές μελέτες ανέδειξαν έως και διπλάσιο κίνδυνο για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου καθώς και μέχρι 48% αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων εν σχέσει με υγιείς ενήλικες.

Ένας διαρκώς αυξανόμενος αριθμός μελετών τα τελευταία χρόνια ασχολήθηκαν με την εμπλοκή του παράγοντα ενεργοποίησης Β-κυττάρων (B-cell activating factor, BAFF), μιας κυτταροκίνης ζωτικής σημασίας για την ωρίμανση, τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των Β-κυττάρων, ως κοινού ενδιάμεσου στα παθογενετικά μονοπάτια της αυτοανοσίας και της αθηροσκλήρωσης. Η συγκέντρωση της πρωτεΐνης BAFF ανευρίσκεται αυξημένη στον ορό ασθενών με ΡΑ και SS, ενώ τα επίπεδα της στον ορό συσχετίζονται θετικά με την παραγωγή αυτοαντισωμάτων και την ενεργότητα της νόσου.

Στη βιβλιογραφία έχει ήδη παρουσιασθεί πως οι ασθενείς με ΡΑ και SS εμφανίζονται με αυξημένα ποσοστά αθηρωματικής πλάκας εντός των μεγάλου και μεσαίου μεγέθους αρτηριών σε σχέση με εξεταζόμενους χωρίς ρευματοειδή προσβολή. Ως μέσα αξιολόγησης της υποκλινικής αθηρωμάτωσης έχουν χρησιμοποιηθεί η μέτρηση του πάχους μέσου χιτώνα των καρωτίδων (Carotid Intima Medial Thickness, CIMT) και η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV) εντός της αορτής ή των καρωτίδων.

Το σύστημα του παράγοντα BAFF και των υποδοχέων πρόσδεσής του, καθώς και η γενετική τους ποικιλομορφία, έχουν συσχετιστεί με μία πληθώρα νοσημάτων, με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς να εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς που πάσχουν από αυτοάνοσα νοσήματα ή να προδιαθέτουν με αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκές των νοσημάτων υπό μελέτη. Πέραν τούτου, έχει αναδειχθεί συσχέτιση συγκεκριμένων γενετικών πολυμορφισμών ενός νουκλεοτιδίου (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) με την παρουσία υποκλινικής αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα, συγκεκριμένα ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος και το σύνδρομο Sjögren.

Λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των παραπάνω παρατηρήσεων, σκοπός της παρούσας μελέτης είναι, αφού επιβεβαιώσει τον αυξημένο επιπολασμό καρδιαγγειακής επιβάρυνσης στους ασθενείς με ΡΑ και SS, να διερευνήσει μια πιθανή αιτιολογική συσχέτιση των γενετικών πολυμορφισμών του BAFF με τα επίπεδα της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης.

Σε 166 ασθενείς με ΡΑ και 148 ασθενείς με SS που πληρούν τα κριτήρια ACR/EULAR ελήφθη πλήρες δημογραφικό και ιατρικό ιστορικό μέσω ιατρικής συνέντευξης κατά την επίσκεψή τους στα Εξωτερικά Ρευματολογικά Ιατρεία του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών 'Λαϊκόν' και του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών 'Γ. Γεννηματάς' αντιστοίχως, ενώ πραγματοποιήθηκε πλήρες αιματολογικό, βιοχημικό και ανοσολογικό προφίλ. Ακόμη, διενεργήθηκε υπερηχογράφημα καρωτίδων και μηριαίων αρτηριών αμφοτερόπλευρα και σημειώθηκαν μετρήσεις του πάχους μέσου χιτώνα των δύο αγγείων ως μη επεμβατικού δείκτη

αξιολόγησης της αρτηριακής σκληρότητας και της υποκλινικής αθηρωμάτωσης. Παράλληλα, μετά από έγγραφη συγκατάθεση, κρατήθηκαν δείγματα περιφερικού αίματος, στα οποία με τη μέθοδο ποσοτικής ανάδρομης τρανσκριπτάσης – αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης προσδιορίστηκαν οι γενετικές αλληλουχίες πέντε πολυμορφισμών του γονιδίου του BAFF (rs1224141, rs12583006, rs9514828, rs1041569, rs9514827). Για τη σύγκριση των γενετικών πολυμορφισμών χρησιμοποιήθηκαν δείγματα περιφερικού αίματος από 200 υγιείς ενήλικες.

Αθηροσκληρωτική πλάκα ανιχνεύθηκε στην ομάδα ασθενών PA με μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με την ομάδα ασθενών SS (80.7% ενάντια σε 62.2%, p -value < 0.001), ενώ δεν διαπιστώθηκε διαφορά στις μετρήσεις IMT και την πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος. Επιπλέον, ασθενείς PA εμφάνιζαν μεγαλύτερα ποσοστά οικογενειακού ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου από ασθενείς SS (20.7% ενάντια σε 14.6%, p -value < 0.001) καθώς και αυξημένους φλεγμονώδεις δείκτες, ενώ ελάμβαναν και μεγαλύτερες δόσεις στεροειδών φαρμάκων.

Εν συνεχεία, κάθε ομάδα ασθενών χωρίστηκε σε υποομάδες με/χωρίς παρουσία αθηρωματικής πλάκας και με/χωρίς αρτηριακή πάχυνση, συγκρίνοντας τους παραδοσιακούς προδιαθεσικούς παράγοντες και τα χαρακτηριστικά σχετικά με την κάθε νόσο που επηρεάζουν τις διαφορές αυτές. Μεταξύ ασθενών PA, η πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος σχετίστηκε θετικά με την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), την υπέρταση και το δείκτη ενεργότητας νόσου DAS28, ενώ η παρουσία αθηροσκληρωτικής πλάκας σχετίστηκε θετικά με την ηλικία, το ΔΜΣ, την υπέρταση και την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ). Μεταξύ ασθενών SS, η πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος σχετίστηκε θετικά με το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και την ΤΚΕ, ενώ η παρουσία αθηροσκληρωτικής πλάκας σχετίστηκε θετικά με την ηλικία και τη συχνότητα της ξηροφθαλμίας ως κλινικό σύμπτωμα του συνδρόμου.

Στη συνέχεια επιχειρήθηκε η συσχέτιση των γενετικών πολυμορφισμών του BAFF τόσο με την επιρρέπεια στα δύο νοσήματα όσο και με τον αθηροσκληρωτικό κίνδυνο μεταξύ των ομάδων ασθενών. Ο γονότυπος TT του πολυμορφισμού rs1041569 επηρεάζει την επιρρέπεια για PA στο συνεπικρατές και υπολειπόμενο μοντέλο, με τον απλότυπο TTTAT να αποβαίνει προστατευτικός και τον απλότυπο TTTAC να αυξάνει την επιρρέπεια για PA. Ο ίδιος γονότυπος επηρεάζει την ευπάθεια για SS στο συνεπικρατές και υπολειπόμενο μοντέλο, με τον απλότυπο TTTAC να αυξάνει την ευπάθεια για SS.

Τέλος, επιχειρήθηκε συσχέτιση της υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης με τους γενετικούς πολυμορφισμούς του γονιδίου BAFF. Γονοτυπικές αλλαγές του πολυμορφισμού rs1224141 αποδείχθηκε πως επηρεάζουν τον κίνδυνο τόσο για πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος όσο και για σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας στο συνεπικρατές, επικρατές, υπερεπικρατές και log-additive μοντέλο. Επίσης, γονοτυπικές αλλαγές του πολυμορφισμού rs1041569 αποδείχθηκε πως επηρεάζουν τον κίνδυνο για σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας στο υπολειπόμενο και υπερεπικρατές μοντέλο στην PA και το SS αντίστοιχα. Η ανάλυση των απλοτύπων αποκάλυψε πως ο απλότυπος GTTTT είναι προστατευτικός για τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας αλλά όχι την πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος μεταξύ ασθενών με PA. Στην ομάδα ασθενών SS, δύο διαφορετικοί απλότυποι, συγκεκριμένα οι TATTT και TTCTT ανευρέθηκαν μόνο σε ασθενείς SS με πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος.

Στην παρούσα μελέτη αναδείχθηκαν καινούριες συσχετίσεις της καρδιαγγειακής συννοσηρότητας με το προφίλ της ομάδας των ασθενών PA και SS, αποτελώντας έναυσμα για την κλινική έρευνα αντι-BAFF θεραπειών στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα, με σκοπό την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε ασθενείς PA και SS.

ABSTRACT

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic, systematic, autoimmune syndrome with an evolutionary character that predominantly diminishes joint health, being one of the major causes of disability worldwide. The disease presents with the classical findings of joint tenderness and swollenness. Although any joint of the human body can be affected by the disease, radiocarpal and phalangeal joints of the hand are most commonly affected, typically in a bilateral way. Characteristic disease symptoms include periarticular swelling, stiffness and reduction of range of motion, which appear after periods of rest and somewhat improve with light movement.

Sjögren Syndrome (SS) or autoimmune epithelitis is another chronic evolutionary disease affecting the exocrine glands, mainly salivary and lacrimal glands. Autoantibody staining of exocrine glands causes the typical symptoms of xerostomy (dry mouth) and xerophthalmia (dry eyes), while lymphocytic invasion of exocrine glands on biopsy is the gold standard for the diagnosis. Although multisystem involvement occurs less commonly in SS than RA, it can affect different organs of the human body, including pulmonary, renal and central nervous system, as well as predispose to increased lymphoma risk compared to the general population.

Cardiovascular disease and its complications appear at an increased rate in RA and SS patients compared to the general population, while increased atherosclerosis has been proposed as a probable pathogenetic mechanism. Even if traditional risk factors, such as hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking, obesity and physical inactivity are found more frequently in the patient group, this imbalance does not seem to substantially explain mortality rate differences. Large cohort studies showed an up to 2-fold increase for acute myocardial infarction and up to 48% more cardiovascular events in RA patients comparing to healthy adults.

A constantly increasing number of studies in the recent years occupy in engaging B-cell activating factor (BAFF), a cytokine of vital significance for the maturation, proliferation and differentiation of B-cells, as a common participant in the pathogenetic pathways of autoimmunity and atherosclerosis. BAFF concentrations appear increased in serum of RA and SS patients, while at the same time BAFF serum levels positively correlate with autoantibody production and disease activity.

Bibliography already showcases how RA and SS patients appear with increased rates of atherosclerotic plaque within large- and medium-sized vessels as compared to examined adults without rheumatic disease. As media for subclinical atherosclerosis, carotid intima medial thickness (CIMT) and aortic/carotid pulse wave velocity (PWV) have been used.

BAFF and BAFF receptors, as well as their genetic variance have been associated with a plethora of diseases, with specific polymorphisms appearing commonly in patients with autoimmune disease or predisposing to adverse effects of studied diseases. Furthermore, single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the BAFF gene have been associated with the presence of subclinical atherosclerosis in patients suffering from rheumatic diseases, such as Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Sjogren's syndrome.

Taking the above observations into account, the purpose of the present study is first to confirm increased cardiovascular burden among the patient groups and then explore possible etiologic association of BAFF gene polymorphisms with subclinical atherosclerosis, as well as to define possible factors participating in this augmented burden.

In 166 RA and 148 SS patients fulfilling ACR/EULAR diagnostic criteria, a full demographic and medical history was taken during their visit at a Hospital Outpatient Rheumatology Clinic and full hematological, biochemical and immunological profiling was performed. In addition, bilateral ultrasound examination of carotid and femoral arteries was performed and intima medial thickness of both vessels was noted as a non-interventional evaluation measure of arterial wall thickening and subclinical atherosclerosis. Finally, after obtaining written informed consent, peripheral blood samples were kept, for which quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction technique was adopted to define genetic sequence of five BAFF gene polymorphisms (rs1224141, rs12583006, rs9514828, rs1041569, rs9514827). For comparison of BAFF genetic polymorphisms blood samples from 200 otherwise healthy adults were used.

Atherosclerotic plaque was detected among RA with greater rates than SS patients (80.7% vs. 62.2%, p -value < 0.001), while no difference on IMT measurements or arterial wall thickening was observed. Moreover, RA exhibited greater rates of cardiovascular disease (CVD) family history compared to SS patients (20.7% vs. 14.6%, p -value < 0.001) as well as increased inflammatory markers, and were receiving greater steroid doses at the time of the study.

Each patient group was subdivided into subgroups based on presence or not of atherosclerotic plaque and presence or not of arterial wall thickening, in order to compare traditional risk

factors and disease characteristics. Among RA patients, arterial wall thickening was positively correlated with age, body mass index (BMI), hypertension and disease activity index DAS28, while atherosclerotic plaque presence was positively correlated with age, BMI, hypertension and erythrocyte sedimentation rate (ESR). Among SS patients, arterial wall thickening was positively correlated with family CVD history and ESR, while atherosclerotic plaque presence was positively correlated with age and xerophthalmia as a clinical complaint.

BAFF genetic variants were examined to assess susceptibility to each of the two diseases as well as atherosclerotic risk within each disease group. Genotype TT of BAFF gene variant rs1041569 was found to affect RA susceptibility in codominant and recessive model, with haplotype TTTAT emerging as protective and haplotype TTTAC as increasing RA susceptibility. The same genotype affects SS susceptibility in codominant and recessive model, with haplotype TTTAC increasing SS susceptibility.

Lastly, an attempt to connect subclinical atherosclerosis with BAFF gene variants was made. Genotypic alterations of BAFF gene variant rs1224141 were found to modulate risk for arterial wall thickening and atherosclerotic plaque formation in codominant, dominant, overdominant and log-additive model. Furthermore, genotypic alterations of BAFF gene variant rs1041569 were found to alter risk for atherosclerotic plaque formation in the recessive and overdominant model among RA and SS patients respectively. Haplotype analysis revealed haplotype GTTTT and protective against plaque formation but not arterial wall thickening among RA patients. Within the SS group, two distinct haplotypes, TATTT and TTCTT were found only among SS patients with arterial wall thickening.

The current study brought to light new associations of CVD with RA and SS patient profiles, being a stimulus for clinical research of anti-BAFF treatments in RA and SS, with the goal of first- and second-line prevention of CVD mortality.

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

1.1 Εισαγωγή

Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια χρόνια αυτοάνοση νόσος που προσβάλλει κατά πρώτο σκοπό τις αρθρώσεις του ανθρώπινου σώματος. Η ανοσολογική απόκριση δημιουργεί συνθήκες φλεγμονής εντός των αρθρώσεων, ωθώντας σε πάχυνση του αρθρικού υμένα με επακόλουθο περιαρθρικό άλγος και οίδημα. Η χρόνια φλεγμονή χωρίς θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε έντονο άλγος, περιορισμό της κινητικότητας της άρθρωσης και παραμορφωτική αρθρίτιδα. Για το λόγο αυτό, αποτελεί κοινή σύσταση παγκοσμίως η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία ενάντια στη ΡΑ.

Αν και οποιαδήποτε άρθρωση μπορεί να συμμετέχει, επιβαρύνονται συχνότερα η πηχεοκαρπική και οι φαλαγγικές της άκρας χείρας, ενώ η νόσος χαρακτηριστικά προσβάλλει συμμετρικά τον ανθρώπινο σκελετό, χαρακτηριστικό που αποτελεί διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο. Η χαρακτηριστική συμπτωματολογία περιλαμβάνει ευαισθησία των προσβεβλημένων αρθρώσεων, οίδημα και δυσκαμψία που εμφανίζεται μετά από παρατεταμένες περιόδους ανάπαυσης. Το συνηθέστερο ενόχλημα είναι άλγος των άνω άκρων για περισσότερο από τριάντα λεπτά της ώρας το πρωί, το οποίο σταδιακά βελτιώνεται στη διάρκεια της ημέρας με τις κινήσεις. Οι περισσότεροι ασθενείς κατά τη στιγμή της διάγνωσης προσέρχονται με γενικά ενοχλήματα όπως αδυναμία, καταβολή, εφίδρωση, απώλεια όρεξης και σωματικού βάρους, και δεκατική πυρετική κίνηση, ενώ σε περίπτωση που δε χορηγηθεί εγκαίρως θεραπεία, η χρόνια φλεγμονή οδηγεί σε εκδηλώσεις από άλλα συστήματα.

Η ΡΑ επηρεάζει 0.5-1% των ενηλίκων στον ανεπτυγμένο κόσμο, ενώ η ετήσια επίπτωση υπολογίζεται μεταξύ 5 και 50 νέων περιπτώσεων ανά 100,000 πληθυσμού. Σε άλλα μέρη του κόσμου, μελέτες αναφέρουν χαμηλότερο επιπολασμό, γεγονός που αντικατοπτρίζει τη συμμετοχή περιβαλλοντικών παραγόντων στην παθογένεια της ασθένειας. Η εμφάνιση της νόσου είναι ασυνήθης στα δεκαπέντε πρώτα έτη της ζωής, ενώ από το σημείο αυτό αυξάνει ολοένα μέχρι και την ηλικία των ογδόντα ετών. Η συχνότερη ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι η πέμπτη δεκαετία της ζωής για τις γυναίκες. Όσον αφορά στην αναλογία προσβολής των φύλων, η νόσος επηρεάζει καθ' υπέροχή τον γυναικείο πληθυσμό με υπολογιζόμενη αναλογία 3:1, αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι η διαφορά στη συχνότητα προσβολής ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες φθίνει με την άνοδο της ηλικίας [1,2].

1.2 Ιστορική Αναδρομή-Ετυμολογία

Η ΡΑ έχει απεικονιστεί με πολλαπλές αναπαραστάσεις στην τέχνη, ιδίως στη ζωγραφική, στη διάρκεια των αιώνων. Μεταξύ των διασημότερων καλλιτεχνών που έχουν χρησιμοποιήσει στα έργα τους φιγούρες με σωματικά χαρακτηριστικά που παραπέμπουν στη νόσο είναι ο Φλαμανδός Peter Paul Rubens. Σε τουλάχιστον δύο έργα του, ένα εκ των οποίων και η τελευταία αυτοπροσωπογραφία του καλλιτέχνη, τα άνω άκρα των απεικονιζόμενων μορφών παραπέμπουν σε αλλοιώσεις σχετικές της νόσου.

Η πρώτη περιγραφή της ΡΑ ως κλινική οντότητα χρονολογείται πάνω από δύο αιώνες πριν, συγκεκριμένα το 1800, όταν ο Γάλλος χειρουργός Augustin Jacob Landré-Beauvais (1772–1840) εισήγαγε τον όρο ‘asthenic gout’ ή ‘ασθενική ποδάγρα’. Ο 28χρονος τότε Γάλλος, ειδικευόμενος στο φημισμένο Hôpital de la Salpêtrière του 13^{ου} διαμερίσματος του Παρισιού, παρατήρησε για πρώτη φορά αρθρικές εκδηλώσεις σε εννέα ενοίκους του ιδρύματος. Αρκετές δεκαετίες αργότερα, προς τα τέλη του 19^{ου} αιώνα, ο Άγγλος γιατρός Sir Alfred Baring Garrod (1819-1907) στο έργο του ‘Treatise on Nature of Gout and Rheumatic Gout’ αναγνωρίζει τη ΡΑ ως ανεξάρτητη οντότητα. Ένας εκ των γιων του Sir Alfred, ο Archibald είναι ο επόμενος ερευνητής που θα ασχοληθεί με τη νόσο, αποτελώντας μάλιστα τον ονοματοδότη της. Τον πιο πολυαναφερθέντα μελετητή της νόσου στον 20^ο αιώνα αποτελεί ο Αμερικανός γιατρός Charles Short [3,4,5].

Όσον αφορά στην ετυμολογία της λέξης ‘ρευματοειδής’, είναι ελληνική, προερχόμενη από τη ρίζα ‘ρεύμα’, που υποδηλώνει οτιδήποτε διαθέτει ροή. Αντιστοίχως, η λέξη ‘Αρθρίτιδα’ αντλεί την προέλευσή της από την ‘άρθρωση’, ο αρχαιοελληνικός πρόγονος της οποίας είναι το ‘ἄρθρον’, ουσιαστικό του ρήματος ‘ἀραρίσκω’ (συνενώνω, συνάπτω). Κατ’ επέκταση, άρθρωση σημαίνει συνένωση ή σύνδεση των μελών του σώματος και η αρθρίτιδα υποδηλώνει την φλεγμονή της σύνδεσης [6].

1.3 Επιδημιολογία

Ο παγκόσμιος επιπολασμός της ΡΑ υπολογίζεται από την υπάρχουσα βιβλιογραφία στο 0.5-1%, κυρίως με βάση μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί στον Ευρωπαϊκό και τον Βορειοαμερικανικό χώρο. Ωστόσο, έχουν επίσης περιγραφεί σημαντικά υψηλότερα ή χαμηλότερα ποσοστά σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες, όπως είναι ορισμένες φυλές Ινδιάνων (φυλές Pima και Chirpewa) και χώρες της Ανατολικής Ασίας (Ιαπωνία, Κίνα) και της Αφρικής (Νότια Αφρική, Νιγηρία), αντιστοίχως. Όσον αφορά στις ΗΠΑ, τη χώρα με το

πληρέστερο σύστημα καταγραφής, ο επιπολασμός υπολογίζεται για τη δεκαετία 2004-2014 σε 0.41-0.54% του πληθυσμού [7,8]. Όσον αφορά στην Ευρώπη, το κόστος για κάθε ασθενή με ΡΑ ανέρχεται σύμφωνα με υπολογισμούς από το Πανεπιστήμιο του Chester σε περίπου 3-5.000 ευρώ ετησίως. Διόλου αμελητέο δεν είναι φυσικά και το ανθρωπιστικό κόστος της ασθένειας, κοστίζοντας χρόνο και ποιότητα ζωής στους πάσχοντες, τις οικογένειες και τους φροντιστές [9].

Η ΡΑ κατά κανόνα αποτελεί εξελισσόμενη ασθένεια που τελικά οδηγεί σε επηρεασμό της καθημερινότητας, δυσλειτουργία των αρθρώσεων και πιθανώς αναπηρία. Η υψηλή ενεργότητα της νόσου, η εμφάνιση διαβρωτικής αρθρίτιδας και η παρουσία ρευματοειδούς παράγοντα και αυτοαντισωμάτων στον ορό αποτελούν τους συχνότερα χρησιμοποιούμενους προγνωστικούς παράγοντες της ΡΑ. Η λειτουργική επιβάρυνση στην καθημερινότητα και οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις σχετίζονται επίσης με την εξελικτική πορεία της νόσου [10,11].

1.4 Παράγοντες Κινδύνου

Παρόλο που η ακριβής αιτιολογία της ΡΑ δεν έχει αποσαφηνιστεί μέχρι σήμερα, η νόσος αποδίδεται σε ένα συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών επιδράσεων. Συγκεκριμένα, όπως και με άλλα νοσήματα αυτοάνοσης αρχής, θεωρείται ότι ορισμένα άτομα φέρουν γενετική προδιάθεση εμφάνισης της νόσου, ωστόσο απαιτείται μια περιβαλλοντική ή άλλου τύπου πυροδότηση για την οριστική εκδήλωση [12].

1.4.α Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Ηλικία: Η ΡΑ μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ωστόσο συχνότερη περίοδος εμφάνισης είναι το διάστημα μεταξύ 40 και 60 ετών, ενώ ο κίνδυνος αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας, τουλάχιστον μέχρι τα 85 έτη. Μία μελέτη από τις ΗΠΑ έδειξε ότι η πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου είναι υπερτριπλάσια στην ηλικία των 75 σε σχέση με την ηλικία των 35 ετών [13].

Φύλο και Ορμόνες: Η ΡΑ επηρεάζει γυναίκες περισσότερο από άνδρες με αναλογία 3:1, ενώ σημαντικό ρόλο στη διαφορά επιτελεί η ορμονική κατάσταση των ασθενών. Συγκεκριμένα, η βιβλιογραφία δείχνει ότι η νόσος τείνει να εμφανίζεται μετά από μεγάλες αλλαγές στα επίπεδα των οιστρογόνων, όπως για παράδειγμα μετά από εγκυμοσύνη ή κατά τη διάρκεια των πρώτων ετών της εμμηνόπαυσης. Στο ίδιο πλαίσιο, η θεραπεία υποκατάστασης ορμονών

σε μεγαλύτερης ηλικίας γυναίκες ίσως να έχει προστατευτικό ρόλο στην προδιάθεση εμφάνισης της νόσου. Φαίνεται πως οι γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά χάπια έχουν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου τόσο σε σχέση με γυναίκες που ποτέ δεν έλαβαν αντισυλληπτικά χάπια όσο και σε σχέση με γυναίκες που έχουν διακόψει τέτοιου είδους θεραπεία. Με παρόμοιο τρόπο, γυναίκες που δεν έχουν γεννήσει μπορεί να είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο νόσησης σε σχέση με τις επίτοκες, ενώ ο θηλασμός μπορεί να έχει προστατευτική επίδραση [14,15].

Γενετικοί Παράγοντες: Η μετάλλαξη ενός υποδοχέα της κυτταρικής επιφάνειας με το όνομα HLA-DR4 (Human Leukocyte Antigen-DR isotype 4) του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex - MHC) σχετίζεται με αυτοάνοσες παθήσεις όπως ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, η Ρευματική Πολυμυαλγία και η αυτοάνοση ηπατίτιδα, αλλά και αρθρική προσβολή στα πλαίσια άλλων νοσημάτων. Οι μεταλλάξεις ενός άλλου γονιδίου της ίδιας οικογένειας υποδοχέων (HLA-DRB1) φαίνεται να σχετίζονται τόσο με την εμφάνιση της νόσου όσο και με τη σοβαρότητά της. Μελέτες σε μονοζυγώτες και διζυγώτες διδύμους έχουν βρει ποσοστά συνύπαρξης μεταξύ των δύο ατόμων που φτάνουν το 15-30% και το 5% αντίστοιχα, πιστοποιώντας κάποιο βαθμό γενετικής συμμετοχής στην εμφάνιση της νόσου [1,7].

Λοίμωξη: Αν και η θεωρία των προηγούμενων δεκαετιών για εμπλοκή μικροβιακού παράγοντα δεν γίνεται πλέον αποδεκτή, είναι πιθανό μια ιογενής ή βακτηριακή λοίμωξη να αποτελέσει την αφορμή για την εκδήλωση της νόσου σε ένα γενετικά προδιατεθειμένο άτομο. Συγκεκριμένα, λοίμωξη από ιό Epstein-Barr (Epstein-Barr Virus - EBV), κυτταρομεγαλοϊό, ή μικροοργανισμούς σαν τον *Proteus* και την *Escherichia Coli* είναι δυνατό μέσω του κυτταρικού στρες και της παραγωγής πρωτεϊνών θερμικού σοκ οξείας φάσης να επηρεάζουν την ανοσολογική απόκριση και την παραγωγή κυτοκινών ώστε να οδηγούν σε αύξηση αυτοαντισωμάτων ή Ρευματοειδούς Παράγοντα (Rheumatoid Factor - RF) [16].

1.4.β Τροποποιησιμοι παράγοντες κινδύνου

Κάπνισμα-Αλκοόλ: Ο κίνδυνος νόσησης από ΡΑ αυξάνει σχεδόν γραμμικά με την αύξηση των pack/years, με τα άτομα που εντάσσονται στην κατηγορία των βαρέων καπνιστών (τουλάχιστον 20 p.y. ή ένα πακέτο την ημέρα για τουλάχιστον 20 έτη) να έχουν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο νόσησης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Παράλληλα, οι καπνιστές εμφανίζουν χαμηλότερη ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη και σε τροποποιητικούς παράγοντες

της νόσου όπως οι αναστολείς TNF (tumor necrosis factor) σε σχέση με τους μη καπνιστές. Από την άλλη πλευρά, η κατανάλωση αλκοόλ σε μικρές έως μέτριες ποσότητες μπορεί να είναι προστατευτική για την εμφάνιση της νόσου [17,18,19].

Διατροφή-Παχυσαρκία: Η αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα κυτταρικού στρες και φλεγμονής με αποτέλεσμα αυξημένη ενεργοποίηση του μονοπατιού της φλεγμονής και υπερπαραγωγή κυτοκινών. Ταυτόχρονα, η αύξηση του σωματικού βάρους είναι επιβαρυντική για την υγεία του μυοσκελετικού συστήματος, με τις αρθρώσεις και τους συνδέσμους να υφίστανται μεγαλύτερη καταπόνηση. Επίσης, η παχυσαρκία είναι επιβραδυντικός παράγοντας για την ανάρρωση, καθώς φαίνεται ότι άτομα με $\Delta\text{ΜΣ} > 30$ (κλινικό ισοδύναμο της παχυσαρκίας) έχουν σχεδόν 50% λιγότερες πιθανότητες να επιτύχουν έστω και προσωρινή ύφεση της νόσου σε σχέση με άτομα με φυσιολογικό $\Delta\text{ΜΣ} < 25$. Παράλληλα, από μελέτη των διατροφικών συνηθειών των ασθενών στις ΗΠΑ, αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της εμφάνισης νόσου με διατροφικούς παράγοντες, όπως η ανεπαρκής πρόσληψη βιταμίνης Α και η περίσσεια διατροφικής πρόσληψης άλατος [20,21].

Σωματικό και Συναισθηματικό Στρες: Οι ασθενείς με ΡΑ συχνά αναφέρουν επίταση του άλγους και των συμπτωμάτων της νόσου σε περιόδους αυξημένης σωματικής καταπόνησης ή συναισθηματικής φόρτισης. Μια πιθανή εξήγηση είναι η ξαφνική αύξηση στα επίπεδα των ορμονών του στρες, της κορτιζόλης και της αδρεναλίνης, με αποτέλεσμα αύξηση του κυτταρικού στρες και ενεργοποίηση της φλεγμονώδους διαδικασίας [22].

1.5 Παθολογοανατομία και Παθοφυσιολογία

Η απόπτωση, ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος των πολυκύτταρων οργανισμών, περιλαμβάνει τη μετατροπή των καταλοίπων ενός βασικού αμινοξέος, της αργινίνης, σε κατάλοιπα ενός μη βασικού αμινοξέος, της κιτρουλλίνης, ενώ το ίδιο έχει παρατηρηθεί σε περιπτώσεις φλεγμονής και ανοσολογικών νοσημάτων. Η διαδικασία αυτή καλείται κιτρουλλινοποίηση και επάγεται ενδοκυττάρια από το ένζυμο πεπτιδυλο-αργινινική απαμινάση (peptidylarginine deiminase - PAD), ως μετα-μεταφραστικό γεγονός. Άτομα που φέρουν συγκεκριμένα αλληλίου του γονιδίου HLA-DRB1, αναπτύσσουν πεπτίδια κιτρουλλίνης που συμπεριφέρονται ως ετερο-αντιγόνα, με αποτέλεσμα να αναπτύσσουν αυτοαντισώματα έναντι των κιτρουλλινοποιημένων πεπτιδίων.

Στα πρώιμα στάδια της νόσου, χαρακτηριστική είναι η συσσώρευση κυττάρων γύρω από τον αρθρικό υμένα και η περιαγγειακή διήθηση. Τα κύτταρα γύρω από τους αγγειακούς σχηματισμούς ανήκουν κατά μεγάλο ποσοστό στην κατηγορία των μονοπύρηνων, ενώ μπορεί να ανευρεθούν στους ιστούς Τ λεμφοκύτταρα. Η διαδικασία συνεχίζεται με αμείωτο ρυθμό έως ότου ο αρθρικός υμένας καταστεί οιδηματώδης με αποτέλεσμα να προπίπτει με λαχνωτό πρότυπο εντός της άρθρωσης. Έχουν περιγραφεί τρία στάδια για τη διαδικασία της αρθρικής προσβολής.

Στην εναρκτήρια φάση, η οποία συνήθως διαρκεί αρκετά χρόνια, κυριαρχούν τα μη ειδικά συμπτώματα της φλεγμονής. Αφενός παρατηρείται συνάθροιση μακροφάγων και άλλων μονοπύρηνων κυττάρων γύρω από τον αρθρικό υμένα, αφετέρου στον οργανισμό ενεργοποιείται το μονοπάτι της φλεγμονής, πιθανώς λόγω συνάθροισης στους ιστούς CD4+ Τ λεμφοκυττάρων. Αφενός, παρακέντηση αρθρώσεων των προσβεβλημένων ατόμων αναδεικνύει υπερίσχυση CD4+ Τ λεμφοκυττάρων στον αρθρικό υμένα, ενώ στο αίμα και τον αρθρικό υμένα των ίδιων ασθενών μετρώνται και υψηλοί τίτλοι υποδοχέων IL-2, οι οποίοι παράγονται από ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα. Από την άλλη, αφαίρεση Τ-λεμφοκυττάρων με λεμφαφαίρεση από την περιφέρεια ή αναστολή της αύξησης και της λειτουργίας τους μέσω φαρμάκων όπως η κυκλοσπορίνη, η λεφλουνομίδα ή τα μονοκλωνικά αντι-CD4 αντισώματα οδηγεί σε μερική ύφεση της νόσου. Ασθενείς με ΡΑ στους οποίους διαπιστώνεται πρωτομόλυνση με HIV φαίνεται να εμφανίζουν άμβλυνση των συμπτωμάτων, μια και ο ιός καταστέλλει την παραγωγή των CD4 Τ λεμφοκυττάρων. Στο πρώτο στάδιο αυτό μπορούν να ανευρεθούν αυξημένες συγκεντρώσεις κυταροκινών όπως η IL-1β, η IL-6 και ο TNF.

Στη δεύτερη φάση της ενίσχυσης παρατηρείται συρροή των Τ-λεμφοκυττάρων, πιθανώς σε απόκριση του οργανισμού σε πεπτίδια που εκφράζονται από αντιγеноπαρουσιαστικά κύτταρα στον αρθρικό υμένα. Τα Τ-λεμφοκύτταρα αυτού του σταδίου ανήκουν κατά πλειοψηφία στην κατηγορία των μνημονικών CD4+ λεμφοκυττάρων, και μπορούν να διατηρήσουν τη φλεγμονώδη διαδικασία μέσω παραγωγής κυταροκινών όπως η IFN-γ. Η διαρκής ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων αποτελεί απάντηση σε συνεχιζόμενο εξωτερικό ερέθισμα, όπως μια ιογενής λοίμωξη ή συνθήκες σωματικού/ψυχολογικού στρες, αλλά μπορεί και να οφείλεται σε απάντηση σε αυτοαντιγόνα, όπως πρωτεΐνες θερμικού σοκ ή ανοσοσφαιρίνες. Στη φάση αυτή, στη φλεγμονή ξεκινά να υπεισέρχεται στοιχείο χρονιότητας, επομένως συμβάλλουν εδώ και τα Β-λεμφοκύτταρα. Πράγματι, μιας και τα Β-

λεμφοκύτταρα εκφράζουν αντιγόνο CD20, χορήγηση αντι-CD20 μονοκλωνικού αντισώματος στη φάση αυτή προκαλεί ύφεση των συμπτωμάτων.

Τέλος, στη φάση της χρόνιας φλεγμονής κυριαρχεί η ιστική βλάβη ως αποτέλεσμα της συνεχιζόμενης απελευθέρωσης κυτοκινών (IL-1, IL-6 και TNFα). Οι κυτταροκίνες διεγείρουν στον αρθρικό υμένα την παραγωγή πρωτεασών και την ενεργοποίηση των χονδροκυττάρων, που με τη σειρά τους παράγουν πρωτεολυτικά ένζυμα. Ως αποτέλεσμα της πρωτεολυτικής διαδικασίας, διασπάται τοπικά ο χόνδρος ενώ στη θέση του οστού ενεργοποιείται η οστεοκλαστική δραστηριότητα.

Στο ίδιο άτομο μπορεί να συνυπάρχουν παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά από τις τρεις φάσεις. Εφόσον το ερέθισμα για την ενεργοποίηση του καταρράκτη της φλεγμονής συνεχίσει να υφίσταται, η διαδικασία μπορεί να επαναλαμβάνεται. Η εφαρμογή θεραπείας με αντιφλεγμονώδη, κορτιζόνη ή φάρμακα που στοχεύουν στη μείωση της παραγωγής των κυταροκινών ενδέχεται να καταστείλει το μονοπάτι της φλεγμονής και ως εκ τούτου να περιορίσει την κλινική συμπτωματολογία [23].

1.6 Κλινικές Εκδηλώσεις

1.6.α Έναρξη

Η ΡΑ χαρακτηρίζεται από χρόνια, εξελικτικού χαρακτήρα πολυαρθρική προσβολή. Ωστόσο, όπως και με τα υπόλοιπα ανοσολογικής αρχής νοσήματα, πρόκειται για πολυσυστηματική νόσο που μπορεί να επηρεάσει κάθε όργανο και ιστό του ανθρώπινου σώματος. Μια πολύχρονη μελέτη υπολόγισε τον κίνδυνο της εξωαρθρικής προσβολής στο 15-25% για τους ασθενείς με ΡΑ. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα σχετιζόμενα προβλήματα προέρχονται από το καρδιαγγειακό, το αναπνευστικό, και το μυοσκελετικό σύστημα, αλλά και την ψυχική σφαίρα [24].

Στα δύο τρίτα των ασθενών, η νόσος αρχίζει υποκλινικά με γενικά συμπτώματα, όπως αδυναμία-καταβολή, εύκολη κόπωση, ανορεξία, δεκατική πυρετική κίνηση, με την αρθρική νόσο να καθυστερεί αρκετές εβδομάδες ή και μήνες. Η διάγνωση της νόσου μπορεί να διαλάθει για αρκετό καιρό, μέχρι βαθμιαία να εμφανιστεί η υμενίτιδα και οι υπόλοιπες εκδηλώσεις αρθρικής προσβολής. Αν και σε μερικούς ασθενείς μπορεί να εμφανιστεί μονοαρθρίτιδα ή ετερόπλευρη πολυαρθρίτιδα, η συμμετρική αρθρική προσβολή είναι βασικό διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο της νόσου.

1.6.β Αρθρικές Εκδηλώσεις

Άλγος και ευαισθησία στην πίεση, οίδημα, θερμότητα, περιορισμός κινητικότητας είναι τα συμπτώματα για τα οποία θα παραπονεθούν οι ασθενείς στην πρώτη τους επίσκεψη. Οι χαρακτηρηγες είναι πιο έντονοι κατά την έγερση από το βραδινό ύπνο ή μετά από παρατεταμένα διαστήματα ακινησίας, ενώ απαλές κινήσεις της άρθρωσης για μερικά λεπτά μπορούν να αμβλύνουν τον πόνο, τουλάχιστον στα πρώιμα στάδια. Διαφοροδιαγνωστικά χαρακτηριστικά της ΡΑ από μη φλεγμονώδη πάθηση (οστεοαρθρίτιδα) αποτελούν η συμμετρική προσβολή και η εμφάνιση πρωινής δυσκαμψίας για τουλάχιστον 30-60 λεπτά. Η φλεγμονή μπορεί να προσβάλλει κάθε άρθρωση, ωστόσο συνήθως άρχεται από τις μικρές αρθρώσεις του ανθρώπινου σώματος, ιδιαίτερα αυτές των άκρων χειρών (μετακαρποφαλαγγικές, εγγύς μεσοφαλαγγικές, πηχεοκαρπικές), των ποδιών και της σπονδυλικής στήλης. Αργότερα στην εξελικτική πορεία της νόσου μπορούν να εμπλακούν και μεγάλες αρθρώσεις, όπως ώμοι, γόνατα και ισχία. Στις προσβεβλημένες αρθρώσεις παρατηρείται λέπτυνση του αρθρικού υμένα με αποτέλεσμα πόνο κατά τις κινήσεις και άρα περιορισμό της κινητικότητας. Ακόμη, δεν είναι σπάνια η συγκέντρωση αρθρικού υγρού στις προσβεβλημένες αρθρώσεις, γεγονός που επιτείνει την εντύπωση της εξοίδησης.

Η πηχεοκαρπική συμμετέχει σχεδόν πάντοτε στην ΡΑ, και μπορεί να οδηγήσει σε παραμόρφωση της περιοχής με αποτέλεσμα παγίδευση του μέσου νεύρου και σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα. Η μελέτη ασθενών με ΡΑ έχει αναδείξει μερικές ενδιαφέρουσες χαρακτηριστικές παραμορφώσεις στα χέρια των ασθενών. Συχνότερες από αυτές είναι η ωλένια απόκλιση των δακτύλων (παραμόρφωση δίκην 'Ζ'), η υπερέκταση των εγγύς μεσοφαλαγγικών με συνοδό αντιδραστική κάμψη των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων (παραμόρφωση δίκην 'λαιμού κύκνου'), και –αντίθετα από την προηγούμενη- η κάμψη των εγγύς μεσοφαλαγγικών με συνοδό αντιδραστική έκταση των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων (παραμόρφωση δίκην 'μπουτονιέρας'). Οι εικόνες αυτές, αν και εντυπωσιακές, παρατηρούνται πλέον αρκετά σπανιότερα από το παρελθόν, καθώς οι σύγχρονες θεραπείες επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου.

Αντίστοιχα με την άκρα χείρα, επέκταση της φλεγμονής στον χώρο όπισθεν του γόνατος οδηγεί σε ιγνυακή κύστη Baker, ενώ προσβολή της ποδοκνημικής και των μετατάρσιων αρθρώσεων μπορεί να οδηγήσει σε πελματιαίο υπεξάρθρωμα ή ραιβοποδία. Η προσβολή της σπονδυλικής στήλης, όταν εντοπίζεται στην ΡΑ, αποτελεί όψιμο σημείο της νόσου και τις περισσότερες φορές εμπλέκει την αυχενική μοίρα. Στον αντίποδα, εντοπισμένη ανεπίπλεκη οσφυαλγία δεν μπορεί να αποδοθεί σε ρευματική νόσο [23].

1.6.γ Καρδιαγγειακές Εκδηλώσεις

Η ομάδα ασθενών PA εμφανίζει αυξημένο επιπολασμό αθηροσκλήρωσης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, κάτι που δεν εξηγείται επαρκώς από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου. Αντιθέτως, η νόσος αυτή καθαυτή φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την κλινική και υποκλινική αθηροσκλήρωση και τις επιπλοκές τους. Πράγματι, ασθενείς με PA εμφανίζουν κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά επεισόδια αυξημένο κατά 50% σε σχέση με μη πάσχοντες, για αυτό ο έλεγχος λοιπών παραγόντων κινδύνου είναι κρίσιμης σημασίας. Σπανιότερη εκδήλωση της νόσου αποτελεί η περικαρδίτιδα, η οποία σε 50% των περιπτώσεων είναι ασυμπτωματική και ανευρίσκεται στη νεκροψία. Άλλοτε μπορεί να συνοδεύεται από πλευρίτιδα (πολυορογονίτιδα) και εξαιρετικά σπάνια να δημιουργεί καρδιακό επιπωματισμό [23,25].

1.6.δ Δερματικές Εκδηλώσεις

Η πλέον χαρακτηριστική εξωαρθρική εκδήλωση της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας είναι τα ρευματικά οζίδια σε περιοχές περί των αρθρώσεων που πάσχουν, αλλά και σε εκτατικές επιφάνειες και σημεία που υφίστανται μηχανική πίεση και αυξημένη καταπόνηση. Συνηθέστερες θέσεις εντόπισης αποτελούν το ωλέκρανο, το αντιβράχιο, ο Αχίλλειος τένοντας και το ινίο, ενώ οι βλάβες αυτές αναπτύσσονται έως και στο 30% των ασθενών με PA. Αν και ποικίλουν σε μέγεθος, στην πλειονότητά τους είναι ασυμπτωματικά, εκτός και αν επιπλακούν από ρήξη στα πλαίσια τραυματισμού ή επιμολυνθούν. Σχεδόν πάντοτε, τα οζίδια ανευρίσκονται σε άτομα με θετικό Ρευματοειδή Παράγοντα ή αντισώματα anti-CCP. Ιστολογικά, τα οζίδια αποτελούνται από κεντρική ζώνη ινιδικής νέκρωσης, μέση ζώνη στην οποία επικρατούν τα μακροφάγα και οι ινοβλάστες, και εξωτερική ζώνη στην οποία ανευρίσκονται κυρίως συσσωματώματα λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων [26].

1.6.ε Πνευμονικές Εκδηλώσεις

Η διάμεση ίνωση αποτελεί σοβαρή εκδήλωση της PA, σχετίζεται δε με προοδευτική μείωση της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων, άρα της πνευμονικής λειτουργίας. Άλλη

πνευμονική εκδήλωση είναι τα πνευμονικά οζίδια και το σύνδρομο Carlan, που συνίσταται σε εμφάνιση πνευμονικών οζιδίων σε άτομα που έχουν αναπτύξει πνευμονοκονίωση από εναπόθεση σκόνης στο πνευμονικό παρέγχυμα. Πλευριτική συλλογή μπορεί να ανευρεθεί σε ασθενείς με PA, ειδικά σε ασθενείς με υψηλό τίτλο Ρευματοειδούς Παράγοντα. Η πλευριτική συλλογή στην περίπτωση αυτή έχει χαρακτήρες εξιδρώματος, ωστόσο συνήθως είναι μικρή και δεν προκαλεί κλινικά σημαντικές εκδηλώσεις, εκτός αν επιπλακεί από λοίμωξη του πνευμονικού παρεγχύματος [23,27,28].

1.6.στ Αιματολογικές Εκδηλώσεις

Μακράν συχνότερη αιματολογική εκδήλωση της PA είναι η αναιμία, αποδιδόμενη κυρίως στη χρόνια φλεγμονή και την αύξηση των επιπέδων εψιδίνης στον ορό, με αποτέλεσμα δυσαιμορροφία του σιδήρου και επηρεασμένη αιμοποιητική διαδικασία. Όπως σε κάθε χρόνια νόσο, η αναιμία αποκτά χαρακτήρες ορθόχρωμους, ορθοκυτταρικούς. Το σύνδρομο Felty που εκδηλώνεται στη χρόνια PA χαρακτηρίζεται από εκσεσημασμένη μεγαλοσπληνία και λευκοπενία, κυρίως ουδετεροπενία. Ενίοτε συνυπάρχει πτώση και των λοιπών αιματολογικών σειρών. Για την ουδετεροπενία έχουν προταθεί ως μηχανισμοί τόσο ο υπερσπληνισμός όσο και η ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Όπως είναι φυσικό, οι πάσχοντες από το σύνδρομο εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων, λόγω ελάττωσης των ουδετεροφίλων, συχνά και σε επίπεδα κάτω από 1.000/μL [23].

1.6.ζ Εκδηλώσεις από άλλα συστήματα

Η δευτεροπαθής οστεοπόρωση είναι συχνή εκδήλωση της PA, η οποία έχει συσχετιστεί με ελάττωση της οστικής μάζας. Είναι εντονότερη σε ασθενείς με ενεργή νόσο που δε λαμβάνουν αγωγή, συμμετέχει ως μηχανισμός ο περιορισμός της κινητικότητας των ασθενών αυτών, ενώ μπορεί να επιδεινωθεί από τη χορήγηση κορτικοστεροειδών.

Σε λιγότερο από 1% των ασθενών με PA προσβάλλεται ο οφθαλμός, με εκδηλώσεις επισκληρίτιδας ή σκληρίτιδας, η οποία σπανιότατα επιπλέκεται από διατρητική σκληρομαλακία λόγω λέπτυνσης και διάτρησης του βολβού. Περισσότερο συχνή (15-20%) είναι εκδήλωση ξηράς κερατοεπιτεφυκίτιδας (sicca) και συνδρόμου Sjögren.

Η χρόνια φλεγμονή στην ΡΑ έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη λεμφώματος, προερχόμενο από Β κύτταρα, επιπλοκή που ευρίσκεται σε ασθενείς με χρόνια ενεργή νόσο [23].

1.7 Διάγνωση

1.7.α Εργαστηριακά Ευρήματα

Ο κλινικός γιατρός θα υποψιαστεί την ύπαρξη της ΡΑ από τα ενοχλήματα και τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, επιλέγοντας τις κατάλληλες εργαστηριακές εξετάσεις που θα θέσουν την οριστική διάγνωση. Το πρώτο βήμα συνήθως αποτελεί ο προσδιορισμός του Ρευματοειδούς Παράγοντα (Rheumatoid Factor - RF) και των anti-CCP αντισωμάτων. Ο RF είναι αυτοαντίσωμα έναντι του τμήματος Fc της IgG ανοσοσφαιρίνης, που ανευρίσκεται σε 75-85% των ασθενών με ΡΑ. Στο υπόλοιπο 15-25% των ασθενών, όταν το αντίσωμα αυτό ανευρίσκεται αρνητικό και χρησιμοποιούνται άλλα κριτήρια για τη διάγνωση, η νόσος καλείται οροαρνητική. Σημειώνεται ότι το αντίσωμα δεν είναι ειδικό για τη διάγνωση της ΡΑ, αντίθετα ανευρίσκεται θετικό σε ένα 5% του γενικού πληθυσμού, με τη συχνότητα εμφάνισής του να αυξάνεται μάλιστα με την ηλικία. Ακόμη, RF ανευρίσκεται θετικός και σε αρκετές άλλες καταστάσεις πλην της ΡΑ, όπως το σύνδρομο Sjögren, ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, η σαρκοείδωση και η πνευμονική ίνωση, η ηπατίτιδα Β και η χρόνια ηπατική νόσος, και λοιμώδη νοσήματα όπως η λοιμώδης μονοπυρήνωση, η φυματίωση, η λέπρα, η σύφιλη, η λεισμανίαση, η βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα, η σχιστοσωμίαση και η ελονοσία. Αν και η παρουσία RF από μόνη της δεν είναι διαγνωστική, τα επίπεδά του έχουν συσχετισθεί με την παρακολούθηση της νόσου, καθώς υψηλοί τίτλοι στον ορό ακολουθούνται από εκδήλωση σοβαρής συστηματικής νόσου. Όσον αφορά στα anti-CCP αντισώματα, ανευρίσκονται θετικά σε 61-75% των ασθενών με ΡΑ, εμφανίζουν όμως μεγάλη ειδικότητα, γύρω στο 95%, γεγονός που καθιστά τη νόσο εξαιρετικά πιθανή εφόσον μετρηθούν σε υψηλή συγκέντρωση [29,30,31].

1.7.β Απεικονιστικά Ευρήματα

Στα αρχικά στάδια της νόσου, μπορεί να μην υπάρχουν ορατές αλλοιώσεις στον ακτινολογικό έλεγχο ενώ σταδιακά στην εξελικτική πορεία της νόσου θα αναδειχθεί στις προσβεβλημένες αρθρώσεις παρουσία οστεοπενίας περιαρθρικά, οίδημα μαλακών μορίων και ελάττωση του αρθρικού χόνδρου με συνοδό διαβρωτική αλλοίωση του οστού λόγω τριβής, και τελικώς υπεξάρθρωμα ή εξάρθρωμα της προσβεβλημένης άρθρωσης. Άλλες απεικονιστικές τεχνικές των αρθρώσεων, όπως το σπινθηρογράφημα και η μαγνητική τομογραφία μπορούν να αναδείξουν αρθρική προσβολή σε πιο πρώιμο στάδιο από την απλή ακτινογραφία, σπάνια όμως είναι χρήσιμες στην κλινική πράξη [23].

1.7.γ Οριστική Διάγνωση

Στην καθημερινή κλινική πράξη, οίδημα και άλγος δύο τουλάχιστον αρθρώσεων του σώματος, πρωινή δυσκαμψία διάρκειας μίας ώρας και περισσότερο και ανεύρεση θετικών αντισωμάτων (RF ή/και anti-CCP) θέτουν έντονη υποψία ύπαρξης ΡΑ. Τα Κριτήρια Ταξινόμησης Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας του 2010 από το Αμερικάνικο Κολέγιο Ρευματολογίας (ACR – American College of Rheumatology) και την Ευρωπαϊκή Λίγκα κατά του Ρευματισμού (EULAR – European League Against Rheumatism) είναι τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για την οριστική διάγνωση της ΡΑ σήμερα. Τα κριτήρια αυτά αντικατέστησαν τα αντίστοιχα του 1987 από το ACR και περιλαμβάνουν τέσσερις περιοχές αξιολόγησης.

Αρθρική Συμμετοχή	Βαθμολογία
Συμμετοχή 1 μεγάλης άρθρωσης μόνο	0 βαθμοί
Συμμετοχή 2-10 μεγάλων αρθρώσεων	1 βαθμός
Συμμετοχή 1-3 μικρών αρθρώσεων	2 βαθμοί
Συμμετοχή 4-10 μικρών αρθρώσεων	3 βαθμοί
Συμμετοχή πάνω από 10 αρθρώσεων	5 βαθμοί
Ορολογικό Προφίλ – Τίτλοι Αντισωμάτων	
Αρνητικός RF και αρνητικά anti-CCP αντισώματα	0 βαθμοί
Χαμηλές θετικές τιμές RF ή χαμηλά θετικά anti-CCP αντισώματα	2 βαθμοί
Υψηλά θετικές τιμές RF ή υψηλά θετικά anti-CCP αντισώματα	3 βαθμοί

Δείκτες φλεγμονής οξείας φάσης	
Αυξημένη TKE ή CRP	1 βαθμός
Διάρκεια συμπτωμάτων	
Κλινικά ευρήματα αρθρίτιδας για τουλάχιστον έξι εβδομάδες	1 βαθμός

Με βάση τις τέσσερις περιοχές ελέγχου υπολογίζεται ένα σκορ 0-10, με βαθμολογία τουλάχιστον 6 να θέτει οριστικά τη διάγνωση της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας [32].

1.8 Παρακολούθηση Νόσου

Το πλέον χρησιμοποιούμενο εργαλείο για την παρακολούθηση της ΡΑ και την ανταπόκριση της νόσου στη θεραπεία αποτελεί η βαθμολογία DAS28 (Disease Activity Score of 28 joints), η οποία αξιολογεί τον αριθμό των προσβεβλημένων αρθρώσεων με άλγος στην ψηλάφηση ή/και οίδημα από ένα σύνολο 28 αρθρώσεων (10 μετακαρποφαλαγγικές, 10 εγγύς μεσοφαλαγγικές, 2 πηχεοκαρπικές, 2 αγκωνιαίες, 2 ώμοι και 2 γόνατα). Μετريέται ο αριθμός αρθρώσεων που εμφανίζουν άλγος στην ψηλάφηση (tenderness – TEN28) και οίδημα (swelling – SW28). Ακόμη χρησιμοποιείται η ταυτόχρονη μέτρηση της TKE (Erythrocyte Sedimentation Rate - ESR), καθώς και η υποκειμενική αξιολόγηση (subjective assessment – SA) του ασθενούς για την ενεργότητα της νόσου την τελευταία εβδομάδα, με το 0 να αποτελεί το ελάχιστο και το 100 το μέγιστο. Με βάση αυτές τις παραμέτρους, υπολογίζεται ο δείκτης ενεργότητας DAS28, όπου

$$\text{DAS28} = 0,56 * \sqrt{\text{TEN28}} + 0,28 * \sqrt{\text{SW28}} + 0,70 * \ln(\text{ESR}) + 0,014 * \text{SA}$$

Βαθμολογία DAS28 μικρότερη ή ίση με 3,2 καθιστά τη νόσο ανενεργή, μεγαλύτερη από 3,2 και μικρότερη ή ίση με 5,1 ως μέτριας ενεργότητας και μεγαλύτερη από 5,1 ως υψηλής ενεργότητας. Συγκριτική μέτρηση του δείκτη σε σχέση με την αρχική του τιμή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέτρο ανταπόκρισης στη θεραπεία. Συγκεκριμένα, αλλαγές της κλίμακας αυτής και αντιστοιχία με κλινική βελτίωση απεικονίζονται στον ακόλουθο πίνακα.

DAS28	Μεταβολή DAS28 από αρχική τιμή		
	>1,2	>0,6 και ≤1,2	>1,2

≤3,2	Ανενεργή	Καλή ανταπόκριση	Μέτρια ανταπόκριση	Καμία ανταπόκριση
>3,2 και ≤5,1	Μετρίως ενεργή	Μέτρια ανταπόκριση	Μέτρια ανταπόκριση	Καμία ανταπόκριση
>5,1	Υψηλά ενεργή	Μέτρια ανταπόκριση	Καμία ανταπόκριση	Καμία ανταπόκριση

Ορισμένοι ερευνητές και κλινικοί γιατροί χρησιμοποιούν παραπλήσιες βαθμολογίες που συναξιολογούν τη CRP ή και μια υποκειμενική αξιολόγηση το θεράποντος για την ενεργότητα της νόσου. Επίσης, έχουν αναπτυχθεί και άλλες κλίμακες αξιολόγησης όπως το DAI score (Simplified Disease Activity Index score), το CDAI score (Clinical Disease Activity Index score), το RAPID3 score (Routine Assessment of Patient Index Data 3 score), και τα κριτήρια ACR για το ποσοστό βελτίωσης των προσβεβλημένων αρθρώσεων (ACR20, ACR50, ACR70 [33,34,35]).

1.9 Θεραπεία

Οριστική θεραπεία της νόσου δεν υπάρχει, ωστόσο αγωγή τροποποιητική της νόσου μπορεί να επιφέρει σημαντική βελτίωση στο επίπεδο ζωής των ασθενών και να επιβραδύνει την εξέλιξη της ασθένειας. Σε κάθε περίπτωση, θεραπευτικούς σκοπούς αποτελούν η ελαχιστοποίηση των συμπτωμάτων, η επιβράδυνση της πορείας της ΡΑ με αναχαίτιση της συστηματικής προσβολής, και η διατήρηση της αρθρικής κινητικότητας και άρα της λειτουργικότητας των ασθενών στην καθημερινότητα. Ο στόχος αυτός θα επιτευχθεί τις περισσότερες φορές με αντιρευματικά φάρμακα τροποποιητικά της νόσου (Disease Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs) και αναλγητική αγωγή.

1.9.α Τροποποιητικοί της νόσου παράγοντες

Οι παράγοντες με τροποποιητική δράση ενάντια στη νόσο αποτελούν θεραπεία πρώτης γραμμής για την ΡΑ, μιας και έχει αποδειχθεί βελτίωση συμπτωματολογίας, επιβράδυνση της νοσογόνου πορείας και γενικότερη βελτίωση του επιπέδου ζωής των πασχόντων με τη χρήση τους. Οι παράγοντες αυτοί θα πρέπει να εφαρμόζονται ως αγωγή σε πρώιμο στάδιο ανεύρεσης της νόσου ώστε να έχουν το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα. Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται οι εξής ουσίες: μεθοτρεξάτη, υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη,

λεφλουνομίδη, αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων άλφα (TNFα αναστολείς) όπως σερετλιζουμάμπη, ινφλιξιμάμπη και ετανερσέπτη, αμπατασέπτη και ανακίνρα, και μονοκλωνικά αντισώματα, όπως ριτουξιμάμπη και τοσιλιζουμάμπη.

Η μεθοτρεξάτη αποτελεί συνήθως την εναρκτήρια θεραπευτική επιλογή, λόγω της υψηλής αποτελεσματικότητάς της, αλλά και του χαμηλού κόστους, αποτελώντας πυλώνα της φαρμακοθεραπείας στην RA από τη δεκαετία του 1980. Είναι σημαντικό να παρακολουθείται το αιματολογικό προφίλ των ασθενών που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη για πιθανές παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα, το ήπαρ και τους πνεύμονες. Αν μετά από μία δοκιμαστική περίοδο τριών μηνών, η μεθοτρεξάτη δεν αποδειχθεί αποτελεσματική στον έλεγχο των συμπτωμάτων, υπάρχει σκέψη για χρήση βιολογικών παραγόντων. Στο στάδιο αυτό θα επιλεγεί είτε ένας TNFα αναστολέας (infliximab), είτε ένας ανταγωνιστής της IL-1 (anakinra), είτε ένα μονοκλωνικό αντίσωμα (rituximab, tocilizumab), συχνά σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη. Οι αναστολείς TNF φαίνεται να έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα με τη μεθοτρεξάτη όταν χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία, αλλά συνδυαστικά επιφέρουν καλύτερα αποτελέσματα. Η χρήση των βιολογικών παραγόντων έχει συσχετιστεί με αύξηση των παρατηρούμενων λοιμώξεων στους ασθενείς λόγω της καταστολής του ανοσοποιητικού συστήματος. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για λανθάνουσα φυματίωση πριν την έναρξη της θεραπείας, καθώς και να παρατηρούνται τακτικά κατά τη διάρκειά της για πιθανές λοιμώδεις επιπλοκές. Σε αναπτυσσόμενες χώρες, αποτρεπτικό παράγοντα για την ευρύτερη χρήση των βιολογικών παραγόντων αποτελεί το υψηλό κόστος τους.

1.9.β Αντιφλεγμονώδη και αναλγητικά

Τα γλυκοκορτικοειδή επιλέγονται για να καταστείλουν τις εξάρσεις της νόσου, αλλά και για γρήγορη ανακούφιση των ασθενών μέχρι να εδραιωθεί η δράση των βιολογικών παραγόντων, οι οποίοι επιφέρουν ορατά αποτελέσματα σε 3 μήνες περίπου από την έναρξη χορήγησής. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και παυσίπονα, όπως αυτά της κατηγορίας αναστολέων της COX-2 μπορούν να χρησιμοποιηθούν παροδικά για τον περιορισμό των συμπτωμάτων της οξείας φάσης, χωρίς να επιδρούν ουσιαστικά στο υπόβαθρο της νόσου. Τόσο τα κορτικοειδή όσο και τα ΜΣΑΦ πρέπει να χρησιμοποιούνται με σύνεση, για το μικρότερο δυνατό διάστημα και σε όσο το δυνατόν μικρότερες δόσεις, ώστε να αποφεύγονται τυχόν παρενέργειες (ως επί το πλείστον λοιμώξεις από τη χρήση κορτικοειδών και γαστρεντερική και νεφρική επιβάρυνση από τα αντιφλεγμονώδη) [36].

1.9.γ Άλλα υποστηρικτικά μέτρα

Προτείνεται η ανοσοποίηση των ασθενών με ΡΑ λόγω του υψηλού κινδύνου εμφάνισης λοιμώξεων. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να εμβολιάζονται ενάντια στον πνευμονιόκοκκο και ετησίως ενάντια στα στελέχη της εποχικής γρίπης. Προτείνεται επίσης η χορήγηση του εμβολίου του ιού του έρπητα ζωστήρα, με εξαίρεση τους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολέα TNFα. Πέραν τούτου, τόσο η φυσικοθεραπεία από εξειδικευμένους επαγγελματίες όσο και η καθημερινή ελαφρά άσκηση, κυρίως το περπάτημα, είναι απλά αλλά σημαντικά μέτρα για τη διατήρηση της καλής κινητικότητας των αρθρώσεων, της μυϊκής μάζας και γενικά της ομαλής καθημερινότητας των ασθενών [37].

1.10 Ο ρόλος των Β-κυττάρων στην ΡΑ

Τα Β-λεμφοκύτταρα αποτελούν κυτταρικό πληθυσμό με ζωτικής σημασίας λειτουργίες για τη χυμική ανοσία, μέσω της αντιγονοπαρουσιαστικής δράσης και της παραγωγής αντισωμάτων, καθώς και της έκκρισης μιας πληθώρας κυτταροκινών που αποτελούν το έναυσμα στη διαδικασία καταπολέμησης της φλεγμονής. Σε συνθήκες αυτοανοσίας, τα Β-λεμφοκύτταρα εμπλέκονται σε ένα ακόμη μονοπάτι, αυτό της de novo δημιουργίας βλαστικών κέντρων (germinal centers - GCs) εντός των δευτερογενών λεμφικών οργάνων, δηλαδή των λεμφαδένων, των πλακών Peyer, και του σπλήνα. Τα βλαστικά κέντρα φυσιολογικά αποτελούν παροδικές δομές διαμέσου των οποίων τα Β-κύτταρα πολλαπλασιάζονται, διαφοροποιούνται και τροποποιούν την παραγωγή αντισωμάτων με σκοπό την ανάπτυξη τείχους ανοσίας [38]. Σε καταστάσεις αυτοανοσίας, αναπτύσσονται βλαστικά κέντρα και σε περιοχές εκτός των ιστικών δομών που παραπάνω αναφέρονται. Έκτοπα βλαστικά κέντρα έχουν περιγραφεί στο σύνολο σχεδόν των αυτοάνοσων νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων του ΣΕΛ, των αυτοάνοσων θυρεοειδοπαθειών (Hashimoto και Grave's), της ΡΑ, του συνδρόμου Sjogren, της πολλαπλής σκλήρυνσης αλλά και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου Ι [39].

Στη ΡΑ, τα Β-λεμφοκύτταρα ,μέσω της παραγωγής τάξης IgG αντισωμάτων, αποτελούν τον κινητήριο μοχλό σχηματισμού RF και αντι-CCP αντισωμάτων. Φαίνεται μάλιστα ότι ενώ σε πειραματικά μοντέλα ποντικών στους οποίους εγχύθηκαν IgG αυτοαντισώματα έναντι ισομεράσης-6-φωσφογλυκόζης (Glucose-6-Phosphate Isomerase - GPI) ταχέως αναπτύχθηκε αρθρική νόσος, σε αντίστοιχα πειραματόζωα ελλείποντα Β-κυττάρων, δεν αναπτύσσεται νόσος [40,41].

Πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν ότι πέρα από την κατ' απόλυτο αριθμό αύξηση των κυτταρικών πληθυσμών των Β-κυττάρων εντός των φλεγμαινουσών αρθρώσεων, παρατηρείται αύξηση συγκεκριμένων κυτταρικών υποπληθυσμών και φαινοτυπική αλλαγή των Β-κυττάρων και των τάξεων ανοσοσφαιρινών. Αυτή η δυσαναλογία στη ρύθμιση των κυτταρικών πληθυσμών φαίνεται να αποτελεί κομμάτι της παθογένεσης της ΡΑ [42].

2. Σύνδρομο Sjögren

2.1 Εισαγωγή

Το σύνδρομο Sjögren (Sjögren Syndrome – SS) ή αυτοάνοση επιθηλίτιδα είναι ένα χρόνια, προοδευτικά εξελισσόμενο αυτοάνοσο νόσημα που προσβάλλει κυρίως τους εξωκρινείς (σιελογόνους και δακρυϊκούς) αδένες του ανθρωπίνου σώματος, στους οποίους εμφανίζεται με χαρακτηριστική λεμφοκυτταρική διήθηση. Τα τυπικά συμπτώματα της ξηροστομίας και ξηροφθαλμίας προέρχονται από την εναπόθεση των αυτό-αντισωμάτων στους εξωκρινείς αδένες, με αποτέλεσμα την εξελισσόμενη βλάβη και προοδευτική καταστροφή τους. Οι χαρακτηριστικές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις εμφανίζονται στη βιοψία των εξωκρινών αδένων που αποτελεί και το χρυσό κανόνα για τη διάγνωση της νόσου μαζί με την ανεύρεση των ειδικών αυτό-αντισωμάτων στο αίμα. Άλλα κοινά συμπτώματα της νόσου αποτελούν η ξηρότητα δέρματος και βλεννογόνων, αρθραλγίες και μυαλγίες, παραισθησίες άνω και κάτω άκρων, καθώς και χρόνια κόπωση. Παρότι το σύνδρομο εμφανίζει πολυσυστηματική συμμετοχή σε μικρότερο βαθμό από ότι η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, συχνά μπορεί να εμφανίζεται με προσβολή άλλων οργάνων και ιστών του σώματος, όπως το πνευμονικό παρέγχυμα, οι νεφροί και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Ενδεικτικά αναφέρεται επίσης ότι οι προσβεβλημένοι ασθενείς βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό [43].

Αν και ο ακριβής αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός του συνδρόμου παραμένει άγνωστος, θεωρείται ότι ενέχονται τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες, για παράδειγμα η έκθεση σε ιούς όπως ο EBV. Ταυτόχρονα, γενετική προδιάθεση σε σχέση με το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex - MHC) φαίνεται να ενοχοποιείται, καθώς άτομα που ανήκουν σε απλότυπους HLA-DQA και HLA-DQB έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Σε κάθε περίπτωση, το σύνδρομο μπορεί να εμφανίζεται είτε ανεξάρτητα από άλλες συννοσηρότητες (πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren – primary Sjögren syndrome, pSS) είτε ως αποτέλεσμα άλλης νόσου του συνδετικού ιστού (δευτεροπαθές σύνδρομο Sjögren), συνήθως σε σχέση με τη ΡΑ, το ΣΕΛ, ή το Συστηματικό Σκληρόδερμα [44,45].

Παγκοσμίως, ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται από 0.5 έως 1%, ενώ η μεγάλη διακύμανση των ποσοστών που αναφέρονται στη βιβλιογραφία πιθανολογείται πως έχει να κάνει με την απουσία σαφών διαγνωστικών οδηγιών για το σύνδρομο αλλά και οδηγιών σχετικά με το ποιοι συμπτωματικοί ασθενείς πρέπει να παραπέμπονται για βιοψία

εξωκρινών αδένων. Χαρακτηριστικά, σε μία πληθυσμιακή μελέτη στις ΗΠΑ, ενώ ο αναφερόμενος από τους θεράποντες επιπολασμός της νόσου ήταν 10,3 περιπτώσεις ανά 10.000 κατοίκους, μόνο 2,2 περιστατικά ανά 10.000 κατοίκους πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια [46,47]. Παρόλο που μπορεί να εμφανιστεί σε κάθε ηλικία, η νόσος διαγιγνώσκεται συχνότερα σε μεσήλικες, ενώ πλήττονται κατά προτεραιότητα οι γυναίκες, με την αναλογία προσβεβλημένων γυναικών και ανδρών να αγγίζει το 9:1. Ωστόσο, δε φαίνεται να υπάρχουν διαφορές στον επιπολασμό όσον αφορά σε άτομα διαφορετικής φυλής ή που διαμένουν σε διαφορετικά μέρη του πλανήτη [48,49].

2.2 Ιστορική Αναδρομή – Ονοματολογία

Περιγραφές συμπτωμάτων ξηροφθαλμίας και ξηροστομίας που προσομοιάζουν σε αυτό που σήμερα ονομάζουμε SS υπάρχουν από τον 19^ο αιώνα. Η πρώτη καταγεγραμμένη αναφορά περιστατικού με το συνδυασμό αυτό συμπτωμάτων χρονολογείται ήδη το 1871 από τους Walter Baugh Hadden (1856-1893) και Sir Jonathan Hutchinson (1828-1913).

Παρά ταύτα, η ασθένεια φέρει το όνομα του Σουηδού οφθαλμιάτρου Henrik Sjögren (1899-1986), ο οποίος ήδη από τα φοιτητικά του χρόνια στο Ινστιτούτο Karolinska το 1925 αναγνώρισε τη χαρακτηριστική τριάδα συμπτωμάτων κερατοεπιπεφυκίτιδας sicca, ξηροστομίας και πολυαρθρίτιδας σε μια ομάδα γυναικών ασθενών. Η παθολογική τριάδα συμπτωμάτων αποκαλείται πολλές φορές και σύμπλεγμα sicca. Το 1933, ο Henrik Sjögren δημοσίευσε μια συλλογή 19 περιστατικών με συμπτώματα ξηροφθαλμίας, δεκατρείς εκ των οποίων εμφάνιζαν ταυτοχρόνως και αρθρίτιδα. Αξίζει να σημειώσουμε τη συμβολή στην πρώτη αυτή δημοσίευση της γυναίκας του, Maria, επίσης οφθαλμιάτρου, η οποία ήταν αυτή που συνέλλεξε τους ασθενείς της μελέτης. Η πρώτη δημοσίευση των αναφορών από τον Henrik Sjögren πέρασε εν πολλοίς απαρατήρητη, κάτι που άλλαξε το 1943 όταν και το έργο του μεταφράστηκε στα αγγλικά και έτυχε ευρείας αποδοχής, κερδίζοντας μάλιστα λόγω αυτού τη θέση του Επίκουρου Καθηγητή στο Πανεπιστήμιο του Gotenberg. Ο Henrik Sjögren ασχολήθηκε με την ασθένεια που φέρει το όνομά του έως και τα τελευταία χρόνια της ζωής του, πεθαίνοντας το 1986 μετά από αρκετά χρόνια αναπηρίας που του κατέλειψε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Παραμένει δε η ερώτηση αν σαράντα δύο χρόνια νωρίτερα, το 1888, ο Γερμανο-Πολωνός χειρουργός Jan Mikulicz-Radecki (1850-1905), ένας εκ των πρωτοπόρων στους τομείς της αντισηψίας και των χειρουργικών τεχνικών και εργαλείων, είχε περιγράψει το ίδιο σύνδρομο.

Η ασθένεια που είχε αρχικά ονομαστεί νόσος Mikulicz και χαρακτηρίζεται από χρόνια διόγκωση δακρυϊκών και σιελογόνων αδένων σήμερα πιστεύεται ότι αποτελεί παραλλαγή του συνδρόμου Sjögren [50].

2.3 Επιδημιολογία

Μιας και δεν υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες σχετικά με την επιλογή των ασθενών με ξηρότητα βλεννογόνων που υποβάλλονται σε διαγνωστικό έλεγχο με βιοψία, θεωρείται ότι το σύνδρομο υποδιαγιγνώσκεται. Ταυτόχρονα, η επιδημιολογική εξάπλωση της νόσου εξαρτάται από τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωσή του. Υπολογίζεται ότι 0.5-1% του πληθυσμού παγκοσμίως πάσχει από SS, το οποίο επηρεάζει ανθρώπους κάθε ηλικίας, με τα συμπτώματα ωστόσο να εμφανίζονται την 5^η προς 6^η δεκαετία της ζωής. Ο λόγος προσβεβλημένων γυναικών προς ανδρών υπολογίζεται σε 9:1. Σημειώνεται επίσης ότι οι μισοί από τους ασθενείς με το σύνδρομο εμφανίζουν ταυτόχρονα και άλλες παθήσεις του συνδετικού ιστού, όπως RA ή ΣΕΛ [49].

Στις επιδημιολογικές μελέτες στον ελλαδικό χώρο, ο επιπολασμός του συνδρόμου έχει υπολογιστεί από 0.09 έως 0.60%. Η μελέτη με το μεγαλύτερο δείγμα από πληθυσμό του βορειοδυτικού τμήματος της χώρας, σχεδόν 500.000 κατοίκους, ανέδειξε συνολικά 422 νέες περιπτώσεις την εικοσαετία 1982-2003, με μέση σταθμισμένη ετήσια επίπτωση 5.3 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους και λόγο προσβεβλημένων γυναικών προς ανδρών 20:1 [46,51,52,53].

2.4 Αιτιολογία-Παράγοντες Κινδύνου

Η ακριβής αιτιολογία του συνδρόμου παραμένει υπό διερεύνηση, ωστόσο πιστεύεται ότι αποτελεί αποτέλεσμα επίδρασης πολλαπλών περιβαλλοντικών παραγόντων σε έδαφος κατάλληλου γενετικού υποβάθρου.

2.4.α Γενετικοί Παράγοντες

Πολυμορφισμοί των γονιδίων IRF-5 και STAT, τα οποία εμπλέκονται αμφότερα στην ενεργοποίηση της ιντερφερόνης τύπου I, φαίνεται να σχετίζονται με προδιάθεση ανάπτυξης του συνδρόμου. Σε κάθε περίπτωση απαιτούνται μεγαλύτερες γονιδιωματικές μελέτες για τον καθορισμό γονιδίων υπεύθυνων για ευπάθεια στο σύνδρομο [54,55,56,57].

2.4.β Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

Ιοί

Ο EBV είναι ερπητοϊός που αποικίζει το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού παγκοσμίως μέχρι την ενηλικίωση και προκαλεί ισόβια ασυμπτωματική λοίμωξη των Β-λεμφοκυττάρων, μέσω σύνδεσής του με τον υποδοχέα CD21 που εντοπίζεται στην επιφάνειά τους. Μελέτη με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (polymerase chain reaction – PCR) έδειξε ότι το DNA του ιού ανευρίσκεται αυξημένο σε μονοκύτταρα περιφερικού αίματος και υλικό βιοψίας από ιστούς ασθενών με SS. Ταυτόχρονα, φαίνεται πως τα Β-κύτταρα ασθενών με SS αναπαράγουν τον EBV με μεγαλύτερη συχνότητα και σε μεγαλύτερες ποσότητες από ότι ασθενείς με RA ή ΣΕΛ. Έχουν διατυπωθεί διαφορετικές θεωρίες σχετικά με τον τρόπο που ο EBV πιθανώς συμβάλλει στην παθογένεση του SS. Εικάζεται είτε ότι ο ιός φυσιολογικά υπάρχει στους σιελογόνους αδένες ενισχύοντας τη σταδιακή καταστροφή τους λόγω της υπερβολικής ανοσολογικής απόκρισης, είτε ότι ο ιικός πολλαπλασιασμός του EBV είναι ενισχυμένος σε ασθενείς με SS λόγω της εντονότερης Β-κυτταρικής απόκρισης, είτε ότι τα επιθηλιακά κύτταρα των σιελογόνων αδένων ασθενών με SS εκφράζουν μεγαλύτερες ποσότητες HLA-DR αντιγόνων με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του ιού [58,59,60].

Ο ιός της ηπατίτιδας C (Hepatitis C virus – HCV) είναι μονής έλικας RNA ιός που οδηγεί σε οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα C, ηπατική ίνωση ή κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, ενώ ταυτόχρονα αποτελεί έναν από τους συχνότερα σχετιζόμενους με την αυτοανοσία ιούς. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές ασθενών στους οποίους η μόλυνση με HCV οδήγησε αργότερα στην εμφάνιση SS, καθώς φαίνεται πως ο ιός μολύνει τις παρωτίδες και πολλαπλασιάζεται εντός τους σε υπόβαθρο χρόνιας σιελαδενίτιδας. Πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι εξωηπατικές εκδηλώσεις της ηπατίτιδας C μπορεί να μιμούνται συμπτώματα του SS, οδηγώντας σε λανθασμένη διάγνωση [61,62].

Τέλος, ένας ρετροϊός, ο HTLV-1 (Human T-cell lymphotropic virus type 1), μόλυνση με τον οποίον σχετίζεται με έναν επιθετικό τύπο Τ-λευχαιμίας, εντοπίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στον ορό ασθενών με SS σε σχέση με υγιείς αιμοδότες [63].

Ψυχολογικοί Παράγοντες

Πριν από την έναρξη της ασθένειας, άτομα που διαγιγνώσκονται με πρωτοπαθές SS βιώνουν υψηλά επίπεδα άγχους, συνηθέστερα στα πλαίσια δυσκολιών στην προσωπική τους ζωή, χωρίς να μπορούν να αναπτύξουν επαρκείς αντιρροπιστικούς μηχανισμούς. Η έλλειψη

υποστηρικτικών δομών στα πλαίσια του οικογενειακού και κοινωνικού περιβάλλοντος πιθανά επιτείνει το φαινόμενο [64].

Ορμονικό Προφίλ

Η προτίμηση του συνδρόμου στο γυναικείο φύλο και τις μεγαλύτερες ηλικίες υποδηλώνει πιθανή ορμονική συμμετοχή στην αιτιοπαθογένεια. Μελέτες σε ζωικά μοντέλα δείχνουν ότι η μεν έλλειψη οιστρογονικών υποδοχέων προστατεύει από την ανάπτυξη του συνδρόμου, τα δε πειραματόζωα χωρίς αρωματάση αναπτύσσουν λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο παρόμοιο με το SS. Επίσης, στους σιελογόνους αδένες ασθενών με πρωτοπαθές SS ανευρίσκονται μικρότερες τιμές δευδροεπιανδροστερόνης σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες [65,66].

2.5 Παθολογοανατομία και Παθοφυσιολογία

Ιστολογικά το p SS χαρακτηρίζεται από σχηματισμό περιεπιθηλιακών μονοκυτταρικών διηθήσεων με προτίμηση στους εξωκρινείς αδένες, δηλαδή τους δακρυϊκούς, σιελογόνους αδένες, καθώς και την εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος. Πρέπει να σημειωθεί ότι αν και οι τυπικές ιστολογικές βλάβες εμφανίζονται τόσο σε μείζονες όσο και σε ελάσσονες εξωκρινείς αδένες, με τους πρώτους να αποτελούν συχνότερη θέση σχηματισμού B-λεμφώματος, προτιμάται για τη διάγνωση η βιοψία των δεύτερων για την αποφυγή βλάβης του προσωπικού νεύρου ή/και των αισθητικών επιπλοκών. Φαίνεται πάντως ότι υπάρχει συμφωνία στη διαγνωστική ευαισθησία και ειδικότητα όταν συγκρίνεται η διενέργεια βιοψίας μεταξύ των δύο τύπων ιστών [67,68].

Στα πρώτα στάδια της νόσου, δημιουργούνται κατά τόπους συσσωματώματα λεμφοκυττάρων, τα οποία σταδιακά επεκτείνονται στο παρέγχυμα των εξωκρινών αδένων, με αποτέλεσμα διαταραχή της ομαλής αρχιτεκτονικής και ατροφία. Ενώ στα μικρότερα συσσωματώματα κυριαρχούν τα CD4+ T-κύτταρα, σε μεγαλύτερες βλάβες επικρατούν τα B-κύτταρα, με το λόγο T/B να σχετίζεται αρνητικά με το επίπεδο της φλεγμονώδους απόκρισης, ενώ αντίθετα η παρουσία των CD8+ T-κυττάρων και των κυττάρων φυσικών φονέων (natural killer cells – NK cells) δεν επηρεάζεται από το επίπεδο της βλάβης. Στα κυτταρικά συσσωματώματα παράγεται σωρεία λεμφοειδών χυμοκινών, όπως οι CXCL13, CCL21 και CXCL12, με τα επίπεδά τους να αντικατοπτρίζουν κάποιες φορές και το βαθμό της συστηματικής συμμετοχής. Αυξημένα επίπεδα της χυμοκίνης CXCL13 σχετίζονται θετικά με εμφάνιση ξηροστομίας ενώ τα επίπεδα των CXCL13 και CCL21 αντικατοπτρίζουν το είδος των βλαβών [69,70,71,72].

Παθοφυσιολογικά, το σύνδρομο φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένη απόπτωση επιθηλιακών κυττάρων και διαταραγμένη μεθυλίωση των ενδογενών νουκλειικών οξέων που οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή ιντερφερόνης α (IFN α) και υπερέκφραση του BAFF, άρα αυξημένη παραγωγή και διέγερση των T- και B-λεμφοκυττάρων. Με την παραγωγή αυτοαντισωμάτων anti-Ro και anti-La διατηρεί την ενεργοποίηση του συστήματος IFN τύπου I σε υψηλό επίπεδο, συντηρώντας τη διαδικασία [73].

Παραδοσιακά, οι βιοψίες ασθενών ύποπτων για SS βαθμολογούνται κατά τα κριτήρια των Chisholm και Mason από το 1968, και τη βαθμολογία εστιών (focus score) του Greenspan από το 1974. Αρχικά, για την επιβεβαίωση ύπαρξης πάσχουσας εστίας (focus) στη βιοψία απαιτείται παρουσία πάνω από πενήντα λεμφοκυττάρων (ιστιοκυττάρων και πλασματοκυττάρων) γύρω από τους αδενικούς πόρους σε έκταση 4mm² σιελογόνου αδένα. Το focus score χρησιμοποιείται λοιπόν ως δείκτης ιστολογικής ενεργότητας, αντικατοπτρίζοντας τη σοβαρότητα της συμμετοχής των σιελογόνων αδένων στο πρωτοπαθές SS. Υψηλότερα focus scores φαίνεται να σχετίζονται θετικά με παρουσία anti-Ro ή/και anti-La αντισωμάτων, παρουσία ρευματοειδούς παράγοντα, υψηλούς τίτλους ANA, εκδήλωση με κερατοεπιτεφυκίτιδα sicca αλλά και εξωαδενική συμμετοχή (σύνδρομο Raynaud's, αγγειίτιδα, λεμφαδενική διόγκωση, διόγκωση σπληνός). Επιπλέον, υψηλά focus scores πάνω από 3 έχουν θετική προγνωστική αξία για την ανάπτυξη non-Hodgkin B-λεμφώματος. Παρακάτω παρουσιάζεται το σύστημα βαθμολόγησης focus score [67,74,75,76].

Βαθμολογία	Λεμφοκύτταρα/Πλασματοκύτταρα ανά 4mm²
-	Απόντα
1	Μικρό διήθημα
2	Μεσαίο διήθημα ή λιγότερα από 50 κύτταρα
3	Μία εστία (focus)
4	Πάνω από μία εστίες (foci)

2.6 Κλινικές Εκδηλώσεις

Τοπικές	
Στοματική Κοιλότητα	Ξηροστομία, αυξημένη επίπτωση στοματικών λοιμώξεων, ευαισθησία βλεννογόνων, οδοντική τερηδόνα
Οφθαλμοί	Κερατοεπιπεφυκίτιδα sicca, αίσθημα ξένου σώματος, κνησμός, φωτοευαισθησία
Συστηματικές	
Γαστρεντερικό Σύστημα	Δυσκινησία οισοφάγου, Λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση
Νεφροί	Σπειραματονεφρίτιδα, Διάμεση νεφρίτιδα
Ήπαρ-Χοληφόρα	Πρωτοπαθής χολική κίρρωση, αυτοάνοση ηπατίτιδα
Πνεύμονες	Βρογχίτιδα, βρογχιολίτιδα, σπάνια διάμεση πνευμονοπάθεια
Νευρικό Σύστημα- Ψυχιατρικές Εκδηλώσεις	Νόσος σαν πολλαπλή σκλήρυνση, αγγειακό εγκεφαλικό, εγκάρσια μυελίτιδα, περιφερική νευροπάθεια
Γυναικολογικές Εκδηλώσεις	Δυσπαρεύνια
Αγγειίτιδες	Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, συστηματική νεκρωτική αγγειίτιδα
Αιματολογικές Εκδηλώσεις	Λέμφωμα Β-κυττάρων [77]

2.6.α Τοπικές Εκδηλώσεις

Στοματική Κοιλότητα

Η συμμετοχή των δακρυϊκών αδένων στο SS αντικατοπτρίζεται στην ελαττωμένη παραγωγή σιέλου, που οδηγεί σε ξηροστομία και απώλεια της ενυδατικής και προστατευτικής του ιδιότητας με αποτέλεσμα αυξημένη επίπτωση στοματικών λοιμώξεων (μεταξύ αυτών και μυκητίαση/καντιντίαση) και εμφάνιση οδοντικής τερηδόνας. Αναφέρεται επίσης η παροδική ή και εμμένουσα παρωτιδική διόγκωση, ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη, σημείο που

πρέπει να τίθεται υπό παρακολούθηση για τον αποκλεισμό δευτεροπαθούς λοίμωξης ή αποστήματος, αλλά και Β-λεμφώματος.

Οφθαλμοί

Για τη διαπίστωση της βλάβης του οφθαλμικού επιθηλίου χρησιμοποιούνται τα Schirmer's test (αξιολόγηση της ικανότητας παραγωγής δακρύων) και η χρώση Rose-Bengal, ειδικότερη από τις απλές χρώσεις για τη διάγνωση της κερατοεπιπεφυκίτιδας sicca. Η τελευταία έρχεται ως αποτέλεσμα της λεμφοκυτταρικής διήθησης των δακρυϊκών αδένων που οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση και έκκριση δακρύων. Συμπτώματα συμβατά με κερατοεπιπεφυκίτιδα sicca αποτελούν η ξηροφθαλμία, η αίσθηση ξένου σώματος ή άμμου εντός του οφθαλμού, η οφθαλμική ενόχληση και ευαισθησία και το εξίδρωμα, συμπτώματα που μπορεί να επηρεάσουν προσωρινά ή μόνιμα την οπτική οξύτητα.

2.6.β Συστηματικές Εκδηλώσεις

Μυοσκελετικό Σύστημα-Δέρμα: Αρθραλγίες, μυαλγίες και συμπτώματα ομοιάζοντα με ινομυαλγία, καθώς και κλινική εικόνα πολυαρθρίτιδας αποτελούν κοινές εκδηλώσεις των ασθενών με SS. Το σύνδρομο Raynaud εμφανίζεται στο ένα τρίτο των ασθενών με πρωτοπαθές SS, φαίνεται να σχετίζεται με εξωαδενική συμμετοχή, ενώ μπορεί να προηγείται των λοιπών εκδηλώσεων του συνδρόμου. Μικρός αριθμός ασθενών εμφανίζουν δακτυλιοειδές ερύθημα ή πορφύρα, τόσο ψηλαφητή (περισσότερο σε ασθενείς με αγγειίτιδα) όσο και μη-ψηλαφητή (περισσότερο σε ασθενείς με υπεργαμμασφαιριναιμία) [78].

Γαστρεντερικό Σύστημα: Οι ασθενείς με SS εμφανίζουν δυσκινησία οισοφάγου και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Περιγράφεται επίσης λαρυγγοφαρυγγική παλινδρόμηση, επιστροφή δηλαδή γαστρικού περιεχομένου στις ανώτερες αεροφόρους οδούς με αποτέλεσμα διάβρωση των φυσιολογικών λαρυγγικών δομών. Ήπια ηπατική βλάβη, συνήθως με ανεύρεση θετικών αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων διαπιστώνεται σε μικρό ποσοστό των ασθενών, με ιστολογική εικόνα στη βιοψία όμοια με αυτή των πρώιμων σταδίων της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης.

Ουροποιητικό Σύστημα: Η νεφρική επιβάρυνση στο SS μπορεί να έχει τη μορφή είτε σωληναριακής είτε παρεγχυματικής νόσου. Σε πρώιμα στάδια της νόσου συναντάται συχνότερα διάμεση σωληναριακή νεφροπάθεια, με συμπτώματα υποσθενουρίας,

υποκαλ αιμίας και υπερχλωραιμικής άπω σωληναριακής οξέωσης, καθώς και έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σε σοβαρότερες περιπτώσεις [79].

Αναπνευστικό Σύστημα: Η ξηρότητα των αναπνευστικών βλεννογόνων και κυρίως της τραχείας οδηγεί σε εμφάνιση ξηρού βήχα ενώ οι ασθενείς με πρωτοπαθές SS μπορεί να εμφανίσουν διάμεσες πνευμονοπάθειες όπως μη ειδική διάμεση πνευμονίτιδα (non specific interstitial pneumonia – NSIP), λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονίτιδα (lymphocytic interstitial pneumonia – LIP), συνήθη διάμεση πνευμονίτιδα (usual interstitial pneumonia – UIP), αποφρακτική βρογχιολίτιδα και κρυπτογενή οργανούμενη πνευμονία (cryptogenic organizing pneumonia – COP). Στο λειτουργικό έλεγχο με εξέταση αερίων αρτηριακού αίματος και σπιρομέτρηση μπορεί να αναδειχθούν ήπια έως και σοβαρή υποξυγοναιμία, καθώς και αποφρακτικού τύπου επηρεασμός της αναπνευστικής λειτουργίας. Σε περίπτωση ανάδειξης στον απεικονιστικό έλεγχο με ακτινογραφία ή αξονική τομογραφία θώρακος οζωδών σκιάσεων ή λεμφαδένων πυλών/μεσοθωρακίου, θα πρέπει να γίνεται περαιτέρω διερεύνηση για τον αποκλεισμό λεμφώματος [78].

Νευρικό Σύστημα-Ψυχική Σφαίρα: Η προσβολή του περιφερικού νευρικού συστήματος φαίνεται να είναι αρκετά συχνή με περίπου έναν στους δέκα ασθενείς να εμφανίζει ενδείξεις υποξείας/χρόνιας αισθητική ή μικτής αξονικής περιφερικής πολυνευροπάθειας. Σπανιότερα περιγράφεται συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος, η οποία λαμβάνει τη μορφή εγκάρσιας μυελίτιδας, νόσου προσομοιάζουσας με την πολλαπλή σκλήρυνση ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι ασθενείς με SS είναι ευπαθείς στην εκδήλωση ψυχοπαθολογιών που σχετίζονται τόσο με τις στρεσογόνες συνθήκες που επικρατούν στη ζωή τους κατά τη στιγμή της διάγνωσης όσο και με την αυξημένη επίπτωση κόπωσης, αγχωδών διαταραχών και καταθλιπτικού συναισθήματος που διαπιστώνεται στην ομάδα αυτή των ασθενών [80,81].

Γυναικολογικές Εκδηλώσεις: Η δυσπαρευνία που περιγράφεται από το 40% των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών με SS σε σχέση με το 3% των υγιών γυναικών αντίστοιχης ηλικίας αποδίδεται στην ξηρότητα των βλεννογόνων [82].

Αιματολογικές Εκδηλώσεις: Συστηματική αγγειίτιδα μπορεί να εμφανιστεί στα πλαίσια του SS εμπλέκοντας τα μικρού και μεσαίου μεγέθους αγγεία και σχετίζεται με τη διαπίστωση κρουσφαιριναϊμίας. Λεμφώματα έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με SS, συχνότερα χαμηλού βαθμού κακοήθειας αλλά και πιο επιθετικά σπανιότερα. Από τους ασθενείς που διαγιγνώσκονται με λέμφωμα, το μεγαλύτερο ποσοστό εμφανίζει λέμφωμα του λεμφικού

ιστού που σχετίζεται με τους βλεννογόνους (mucosa associated lymphoid tissue lymphoma - MALT lymphoma), το οποίο και διανύει γενικά καλοήγη κλινική πορεία, ανεξαρτήτως από τη χορήγηση θεραπείας. Οι ασθενείς με SS εμφανίζουν 9-18 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης μη-Hodgkin λεμφώματος (Non-Hodgkin lymphoma – NHL) σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Δυσμενέστερη είναι η πρόγνωση για τη μικρή ομάδα ασθενών που εμφανίζουν επιθετικά λεμφώματα όπως διάχυτο λέμφωμα μεγάλων Β-λεμφοκυττάρων (diffuse large B-cell lymphoma – DLBCL). Τόσο κλινικοί (σπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, χρόνια παρωτιδική διόγκωση, ψηλαφητή πορφύρα, έλκη κάτω άκρων) όσο και εργαστηριακοί (μειωμένο κλάσμα C4, μικτή μονοκλωνική κρυσταλλοπρωτεϊναιμία) αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες για την ανάπτυξη λεμφώματος στα πλαίσια SS έχουν περιγραφεί [78,83].

2.7 Διάγνωση

Οδηγό για την έγκαιρη διάγνωση του SS αποτελεί η προσεκτική κλινική και εργαστηριακή αξιολόγηση κάθε ατόμου που αναζητά ιατρική βοήθεια για τα συμπτώματα ξηροφθαλμίας ή ξηροστομίας, με σκοπό διαπίστωση δυσλειτουργίας των εξωκρινών αδένων σε πρώτο χρόνο και αποσαφήνιση του βαθμού προσβολής των οργάνων από τη νόσο σε δεύτερο χρόνο. Η διαφορική διάγνωση των sicca συμπτωμάτων είναι ευρεία, περιλαμβάνοντας χορήγηση φαρμάκων (διουρητικά, αντισταμινικά), ιογενείς λοιμώξεις (HIV λοίμωξη, ηπατίτιδα C), νεοπλάσματα παρωτίδας, μεταβολικές διαταραχές (ΣΔ, λιποπρωτεϊναιμία), βλάβες από ακτινοβολία, σαρκοείδωση, χρόνια νόσο ξενιστή έναντι μοσχεύματος (graft versus host disease – GvHD), λέμφωμα, αμυλοείδωση, IgG4-σχετιζόμενη σιελαδενίτιδα και αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια. Σε μία προοπτική πολυκεντρική μελέτη, ο επιπολασμός του SS σε μια ομάδα ασθενών με κλινικά συμπτώματα ξηροφθαλμίας ήταν 11.6% [79,84].

Συμπληρωματικά υποστηρικτικά στοιχεία για τη διάγνωση μπορεί να προκύψουν από τον αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο, αλλά και τους ανοσολογικούς δείκτες (ANA, anti-Ro και anti-La αντισώματα, RF, καθώς και έλεγχος για ηπατίτιδα C, HIV και HTLV-1). Θετικά αντισώματα anti-Ro και anti-La ανευρίσκονται στο 70-100% και 35-70% αντιστοίχως των ασθενών με SS, και αποτελούν τον πλέον ευαίσθητο μη επεμβατικό δείκτη. Μιας και συμπτωματολογία sicca αναφέρεται συχνά σε αυτοάνοσες θυρεοειδοπάθειες, χρήσιμος θεωρείται και ο έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας.

Σε ασθενείς με sicca συμπτώματα η διερεύνηση θα πρέπει να ξεκινά με αξιολόγηση της λειτουργίας των δακρυϊκών αδένων με τη δοκιμασία Schirmer (θετικό θεωρείται το

αποτέλεσμα όταν σημειώνεται υδάτινη γραμμή ≤ 5 mm σε 5 λεπτά), εξέταση αμφιβληστροειδή και επιπεφυκότων με χρήση της χρώσης Rose-Bengal, καθώς και αξιολόγηση της έκκρισης σιέλου σε φιαλίδιο. Επόμενο βήμα αποτελεί η διενέργεια βιοψίας σιελογόνων αδένων για την ύπαρξη λεμφοκυτταρικών διηθημάτων, τα οποία αποτελούν το χαρακτηριστικό παθολογικό σημείο του συνδρόμου. Σε αντιστοιχία με την κλίμακα βαθμολόγησης που παραπάνω αναφέρθηκε, focus score ίσο με τουλάχιστον 1 θεωρείται ενδεικτικό για τη διάγνωση SS [85,86,87].

Η οριστική διάγνωση του συνδρόμου βασίζεται στα διαγνωστικά κριτήρια American–European Consensus Criteria for Sjögren’s Syndrome και τα κριτήρια του American College of Rheumatology, όπως αυτά παρακάτω αναφέρονται [88,89].

Συμπτωματολογία	Κατάταξη
Οφθαλμικά Συμπτώματα	Πρωτοπαθές Σύνδρομο Sjogren
Επίμονη καθημερινή ξηροφθαλμία για τουλάχιστον 3 μήνες	
Επίμονο αίσθημα άμμου/ξένου σώματος	
Χρήση υποκατάστατων δακρύων πάνω από 3 φορές την ημέρα	
Στοματικά Συμπτώματα	- Τουλάχιστον 4 κριτήρια παρόντα (εκ των οποίων ένα η θετική βιοψία ή θετικά αυτοαντισώματα) 3 από τα 4 αντικειμενικά ευρήματα παρόντα
Καθημερινή αίσθηση ξηροστομίας για τουλάχιστον 3 μήνες	
Υποτροπιάζον αίσθημα οιδηματωδών σιελογόνων αδένων	
Ανάγκη χρήσης υγρών για την κατάποση στερεάς τροφής	
Αντικειμενικά ευρήματα ξηροφθαλμίας	Δευτεροπαθές Σύνδρομο Sjogren
Θετικό Schirmer test (≤ 5 mm σε 5min)	
Van Bijsterveld score ≥ 4	
Αντικειμενικά ευρήματα εμπλοκής σιελογόνων αδένων	
Σπινθηρογράφημα σιελογόνων αδένων	Κριτήρια Αποκλεισμού
Σιελογραφία παρωτίδας	

Ροή σιέλου ≤ 1.5 mL σε 15 min ή ≤ 0.1 mL ανά min	Προηγούμενη ακτινοβολήση κεφαλής-τραχήλου, λέμφωμα, σαρκοείδωση, νόσος ξενιστή έναντι μοσχεύματος, λοίμωξη HCV ή HIV, αντιχολινεργικά φάρμακα
Ιστολογικά Χαρακτηριστικά	
Θετική βιοψία ελάσσονος σιελογόνου αδένα	
Αυτοαντισώματα	
Θετικά αυτοαντισώματα anti-Ro ή anti-La	

Κριτήρια Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας

Κριτήρια	Κατάταξη
Θετικά anti-Ro ή anti-La αντισώματα, ή θετικός RF και τίτλος ANA $\geq 1:320$	Σύνδρομο Sjogren - Σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά SS με 2 από τα 3 κριτήρια Κριτήρια Αποκλεισμού - Προηγούμενη ακτινοβολήση κεφαλής-τραχήλου, λοίμωξη HCV, AIDS, σαρκοείδωση, αμυλοείδωση, νόσος ξενιστή έναντι μοσχεύματος, IgG4-σχετιζόμενη νόσος
Βιοψία σιελογόνου αδένα με εστιακή διήθηση λεμφοκυττάρων και focus score ≥ 1	
Κερατοεπιπεφυκίτιδα sicca	

Για την παρακολούθηση της ενεργότητας της νόσου μέσω αξιολόγησης κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων χρησιμοποιείται ο δείκτης Sjögren's syndrome (SS) disease activity index (ESSDAI), ένα άθροισμα δώδεκα παραμέτρων που βαθμολογούνται ξεχωριστά. Αποτελεί το χρυσό κανόνα για την παρακολούθηση της βαρύτητας της νόσου σε κάθε ασθενή αλλά και την ανταπόκριση στις θεραπευτικές παρεμβάσεις [90,91].

Domain [Weight]	Activity level	Description
Constitutional [3]	No = 0	Absence of the following symptoms
<i>Exclusion of fever of infectious origin and voluntary weight loss</i>	Low = 1	Mild or intermittent fever (37.5°-38.5°C) / night sweats and/or involuntary weight loss of 5 to 10% of body weight
	Moderate = 2	Severe fever (>38.5°C) / night sweats and/or involuntary weight loss of >10% of body weight
Lymphadenopathy [4]	No = 0	Absence of the following features
<i>Exclusion of infection</i>	Low = 1	Lymphadenopathy ≥ 1 cm in any nodal region or ≥ 2 cm in inguinal region
	Moderate = 2	Lymphadenopathy ≥ 2 cm in any nodal region or ≥ 3 cm in inguinal region, and/or splenomegaly (clinically palpable or assessed by imaging)
	High = 3	Current malignant B-cell proliferative disorder
Glandular [2]	No = 0	Absence of glandular swelling
<i>Exclusion of stone or infection</i>	Low = 1	Small glandular swelling with enlarged parotid (≤ 3 cm), or limited submandibular or lachrymal swelling
	Moderate = 2	Major glandular swelling with enlarged parotid (> 3 cm), or important submandibular or lachrymal swelling
Articular [2]	No = 0	Absence of currently active articular involvement
<i>Exclusion of osteoarthritis</i>	Low = 1	Arthralgias in hands, wrists, ankles and feet accompanied by morning stiffness (>30 min)
	Moderate = 2	1 to 5 (of 28 total count) synovitis
	High = 3	≥ 6 (of 28 total count) synovitis
Cutaneous [3]	No = 0	Absence of currently active cutaneous involvement
<i>Rate as "No activity" stable long-lasting features related to damage</i>	Low = 1	Erythema multiforma
	Moderate = 2	Limited cutaneous vasculitis, including urticarial vasculitis, or purpura limited to feet and ankle, or subacute cutaneous lupus
	High = 3	Diffuse cutaneous vasculitis, including urticarial vasculitis, or diffuse purpura, or ulcers related to vasculitis
Pulmonary [5]	No = 0	Absence of currently active pulmonary involvement
<i>Rate as "No activity" stable long-lasting features related to damage, or respiratory involvement not related to the disease (tobacco use excluded)</i>	Low = 1	Persistent cough or bronchial involvement with no radiographic abnormalities on radiography Or radiological or HRCT evidence of interstitial lung disease with: No breathlessness and normal lung function test.
	Moderate = 2	Moderately active pulmonary involvement, such as interstitial lung disease shown by HRCT with shortness of breath on exercise (or abnormal lung function tests restricted to: 70% >DL _{CO} ≥ 40% or 80% >FVC ≥ 60%)
	High = 3	Highly active pulmonary involvement, such as interstitial lung disease shown by HRCT with shortness of breath at rest (NHYA III)

2.8 Θεραπεία

Καταρχάς η συμπτωματική θεραπεία των ασθενών με SS αποσκοπεί στην ανακούφιση των συμπτωμάτων που προκαλούνται από την ξηρότητα των βλεννογόνων και περιλαμβάνει στοματική υγιεινή, πρόληψη και έγκαιρη θεραπεία των στοματικών λοιμώξεων, καθώς και χρήση υποκαταστάτων δακρύων και σιέλου. Χολινεργικοί παρασυμπαθητικομιμητικοί παράγοντες όπως η πιλοκαρπίνη χρησιμοποιούνται ευρέως με σκοπό τη διέγερση της παραγωγής δακρύων και σιέλου. Μιας και η ενεργοποίηση της τύπου I ιντερφερόνης και η υπερπαραγωγή του BAFF φαίνεται να αποτελούν σημαντικά στοιχεία της παθογένεσης του συνδρόμου, οφθαλμικές σταγόνες ιντερφερόνης και κυκλοσπορίνης έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία, ενώ στην ξηροστομία του SS χωρίς συστηματικές εκδηλώσεις φαίνεται να βοηθάει και η υδροξυχλωροκίνη.

Κορτικοστεροειδή, κυκλοφωσφαμίδη και άλλοι ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται στην περίπτωση εξωαδενικής συμμετοχής. Η χρήση θεραπείας που στοχεύει στην αναστολή του έντονου Β-κυτταρικού πολλαπλασιασμού αποτελεί νέο υποσχόμενο πεδίο στην αντιμετώπιση των συστηματικών μορφών του συνδρόμου, όπως για παράδειγμα σε καταστάσεις συνυπάρχουσας σπειραματονεφρίτιδας ή αγγειίτιδας, καθώς και σε περιπτώσεις Β-λεμφώματος σε έδαφος SS. Σε περίπτωση εμφάνισης λεμφώματος σε υπόβαθρο SS, η απόφαση για τη χορήγηση θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται σε συνεργασία με το θεράποντα αιματολόγο, και ποικίλει από απλή παρακολούθηση σε εντοπισμένα MALT λεμφώματα έως και επιθετική χημειοθεραπεία σε διάχυτα Β-λεμφώματα [82,92,93].

2.9 Ο Ρόλος των Β-κυττάρων στο SS

Τόσο η υπερέκφραση του πληθυσμού των Β-κυττάρων όσο και η απορρύθμιση της λειτουργίας τους στην περιφέρεια φαίνεται να μετέχουν με σημαντικό τρόπο στην παθογένεση του συνδρόμου. Η ίδια κυτταρική ομάδα όχι μόνο παράγει αυτοαντισώματα αλλά επίσης είναι αυτή που παράγει τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-1, IL-6, IL-7, TNFα) που ενέχονται στην εμφάνιση συμπτωμάτων. Σε ασθενείς με πρωτοπαθές SS, η ανάλυση των Β-κυττάρων αποκαλύπτει σημαντική διαταραχή της ομοιόστασής τους, κυρίως της υποομάδας που εκφράζει CD27, τόσο στην περιφέρεια όσο και εντός των σιελογόνων αδένων. Συγκεκριμένα, ανοσοφαινοτυπικές μελέτες αποκαλύπτουν πως τα κυκλοφορούντα CD27+ Β-κύτταρα είναι μειωμένα τόσο σε ποσοστό όσο και σε απόλυτο αριθμό στην

περιφερική κυκλοφορία ασθενών με πρωτοπαθές SS, ενώ αντίστροφα εμφανίζεται αυξημένος αριθμός CD27- B-κυττάρων [94,95,96,97].

Αρκετά ευρήματα υποστηρίζουν τη συμμετοχή του BAFF στην παθογένεση του συνδρόμου, με πρώτο εξ αυτών την εμφάνιση συμπτωμάτων αυτοάνοσης αρχής που προσομοιάζουν με SS σε BAFF- πειραματόζωα. Σε ασθενείς με SS, ο BAFF βρίσκεται αυξημένος στον ορό, το σπέελον και τους εξωκρινείς αδένες, ενώ βρίσκεται θετική συσχέτιση με υπεργαμμασφαιριναιμία, ρευματοειδή παράγοντα, anti-Ro και anti-La αντισώματα. Ο BAFF μάλιστα, όχι μόνο υποστηρίζει την παραγωγή και διαφοροποίηση των B-κυττάρων στους εξωκρινείς αδένες αλλά εμπλέκεται στην επανεμφάνιση του πληθυσμού τους μετά από την εφαρμογή θεραπειών που στοχεύουν στα B-κύτταρα [98,99,100,101,102,103].

Σημαντικό ρόλο σε ζωικά μοντέλα πρωτοπαθούς SS φαίνεται ότι παίζουν τα B-κύτταρα οριακής ζώνης (marginal zone B-cells – MZ B-cells), καθώς αναστολή της παραγωγής τους βρέθηκε να σχετίζεται με ελάττωση των παραγόμενων αυτοαντισωμάτων και ύφεση των συμπτωμάτων. Ακολούθως, σε ασθενείς SS παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις των MZ B-κυττάρων στους σιελογόνους αδένες. Ως εκ τούτου, πιθανολογείται ότι ενέχονται τόσο στην παθογένεση του ίδιου του SS αλλά και των σχετιζόμενων λεμφωμάτων, μιας και τα περισσότερα εξ αυτών αφορούν σε MALT λεμφώματα, προέρχονται δηλαδή από MZ B-κύτταρα. Τα επιθηλιακά κύτταρα είναι υπεύθυνα για την παραγωγή των εμπλεκόμενων χυμοκινών, όπως της CXCL13, που εμπλέκεται στη διήθηση των σιελογόνων αδένων από B-κύτταρα, αλλά και BAFF που διεγείρει με τη σειρά του την παραγωγή αυτοαντισωμάτων και φλεγμονωδών κυτταροκινών [104,105,106].

3. Παράγοντας Ενεργοποίησης Β-κυττάρων (BAFF)

Ο παράγοντας ενεργοποίησης Β-κυττάρων (B-cell Activating Factor, BAFF), γνωστός επίσης ως διεγέρτης Β-λεμφοκυττάρων (B-lymphocyte Stimulator, BLyS) ή μέλος 13B της οικογένειας των παραγόντων νέκρωσης όγκων (tumor necrosis factor ligand superfamily member 13B) είναι μια πρωτεΐνη που κωδικοποιείται στον άνθρωπο από το γονίδιο TNFSF13B στην περιοχή q του 13^{ου} χρωμοσώματος. Η συγκεκριμένη κυτταροκίνη αποτελεί το φυσικό σύμπλοκο τριών παραγόντων νέκρωσης όγκων, των BAFF-R (BAFF receptor), TACI (Transmembrane Activator and Calcium Modulator and Cyclophilin Ligand Interactor) και BCMA (B-cell Maturation Antigen). Όπως αναμένεται, το BAFF αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για τη διατήρηση ενός φυσιολογικού ανοσολογικού προφίλ, αφού τα χαμηλά επίπεδά του δεν δημιουργούν επαρκή Β-κυτταρική διέγερση, οδηγώντας σε ανοσοανεπάρκεια [100].

Μέσω της αλληλεπίδρασης με τους τρεις υποδοχείς που αναφέρθηκαν, το BAFF και το ομόλογό του APRIL (Tumor Necrosis Factor Ligand Superfamily Member 13, TNFSF13), καθορίζουν τις κυτταρικές υποομάδες που θα επιβιώσουν σε μεγαλύτερη αφθονία, άρα και τις τάξεις των αντισωμάτων και κυτταροκινών που θα επικρατήσουν, οδηγώντας σε τροποποίηση της ανοσιακής απόκρισης. Σε περιβάλλοντα αυτοανοσίας, μελετάται η επίδραση αναστολής του μονοπατιού των BAFF/APRIL ως πιθανού στόχου για την ελάττωση της αυτοάνοσης απάντησης. Μάλιστα, η ελάττωση αυτή πιθανά προέρχεται από τη σμίκρυνση των έκτοπων βλαστικών κέντρων, ώστε αυτά να μείνουν με ελαττωμένη ικανότητα παραγωγής αυτοαντισωμάτων [107,108].

Η ανισορροπία στη ρύθμιση της ανοσιακής απόκρισης και της επακόλουθης φλεγμονώδους απάντησης που περιγράφηκε ως πιθανός παθογενετικός μηχανισμός της ΡΑ φαίνεται να εμπλέκει τις κυτταροκίνες BAFF/APRIL. Αυξημένα επίπεδα της κυτταροκίνης BAFF παρατηρούνται στον ορό, το αρθρικό υγρό και το σάλιο ασθενών με ΡΑ, γεγονός που καταδεικνύει τον αυξημένο πολλαπλασιασμό των Β-κυττάρων στους ιστούς που φλεγμαίνονται και άρα την ενισχυμένη ιστική καταστροφή. Φαίνεται δε ότι όσο μεγαλύτερες συγκεντρώσεις ανευρίσκονται στον αρθρικό ιστό, τόσο δραματικότερη η κλινική εικόνα του ασθενούς [109]. Από μελέτες σε ζωικά μοντέλα, φαίνεται ότι στην έξαρση της φλεγμονής υπάρχει ανεξέλεγκτη παραγωγή BAFF τοπικά στον αρθρικό ιστό, στο σπλήνα και στα κύτταρα που συμμετέχουν στην ανοσολογική απόκριση (μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα και Τ-κύτταρα), ενώ από την άλλη πλευρά, αναστολή της ενεργοποίησης της κυτταροκίνης αμβλύνει τα συμπτώματα της ασθένειας και καθυστερεί την εξέλιξή της σε ποντικούς [110]. Η εξουδετέρωση δύο τύπων υποδοχέων του BAFF με μια ανασυνδυασμένη γλυκοπρωτεΐνη-

αντίσωμα που ονομάστηκε BAFF-Trap φάνηκε να καταστέλλει τα σχετικά με την αρθρίτιδα συμπτώματα σε πειραματικό μοντέλο [111].

Αυτή τη στιγμή αναγνωρίζονται δύο ομάδες ανταγωνιστών του συστήματος BAFF, με διαφορετικό μηχανισμό δράσης. Κατά πρώτον, άμεσοι BAFF-αναστολείς ή μονοκλωνικά αντι-BAFF αντισώματα, μπελιμουμάμπη (belimumab) και ταμπαλουμάμπη (tabalumab). Κατά δεύτερον, πρωτεΐνες πρόσδεσης παραγόντων του συστήματος όπως το atacicept, που συνδέονται με την ίδια την κυτταροκίνη ή τη μεμβράνη της.

- Belimumab: Το belimumab αποτελεί την πρώτη στοχευμένη κατά BAFF βιολογική θεραπεία στον ΣΕΛ, ιδιαίτερα με θετικά ANA. Πρόκειται για ανασυνδυασμένο αντι-BAFF μονοκλωνικό αντίσωμα τάξης IgG1 που στοχεύει επιλεκτικά το ελεύθερο και όχι το δεσμευμένο σε μεμβρανικούς υποδοχείς BAFF. Εμποδίζοντας την πρόσδεση του BAFF στα Β-κύτταρα, ελαττώνει τα επίπεδα της ανοσολογικής απόκρισης. Κλινικές δοκιμές είναι υπό διεξαγωγή επί του παρόντος για την πιθανότητα εφαρμογής ανάλογων θεραπευτικών σχημάτων στη ΡΑ.
- Tabalumab: Το tabalumab είναι ένα δεύτερο, τάξης IgG4 μονοκλωνικό αντίσωμα με ικανότητα πρόσδεσης τόσο στο ελεύθερο όσο και στο προσδεσμένο σε μεμβρανικούς υποδοχείς BAFF. Προς το παρόν υπάρχουν μικτά αποτελέσματα για τις πιο σοβαρές μορφές νόσου από τις μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη.
- Atacicept: Το atacicept είναι μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη που αποτελείται από το εξωκυττάριο τμήμα ενός εκ των υποδοχέων του BAFF (TACI) και το κλάσμα Fc της ανθρώπινης IgG1 ανοσοσφαιρίνης. Δύναται να παρεμβάλλεται σε σηματοδοτικά μονοπάτια και να εξουδετερώνει τα BAFF και APRIL, αποτελώντας έναν άλλο πιθανό μηχανισμό για περαιτέρω μελέτη. Όπως και με το προηγούμενο αντίσωμα, τα αποτελέσματα των μέχρι τώρα κλινικών δοκιμών δεν είναι επαρκή για πιο σοβαρές μορφές της ΡΑ [112].

Οι γενετικοί πολυμορφισμοί της κυτταροκίνης BAFF έχουν μελετηθεί σε ένα σύνολο αυτοάνοσων νοσημάτων μέχρι σήμερα, με πολυμορφισμούς σε διαφορετικές περιοχές του γονιδίου να σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα προσβολής, αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών, ή αλλαγές στην κλινική έκφραση. Ενδεικτικά αναφέρονται εδώ κάποιες από τις πιο πρόσφατες μελέτες που κατέδειξαν σημαντική εμπλοκή ορισμένων πολυμορφισμών στην παθογένεση νοσημάτων.

- rs2893321: μελέτη στον κινεζικό πληθυσμό κατέδειξε συσχέτιση με την ανάπτυξη νόσου του Graves και λοιπών αυτοάνοσων θυρεοειδοπαθειών [113].
- rs1224141, rs9514827: ομοζυγωτία για τα υπολειπόμενα αλληλία σε δύο πολυμορφισμούς φαίνεται να σχετίζεται με ταχεία πρόοδο και αρνητική πρόγνωση σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση από μελέτη σε ρωσικό πληθυσμό [114].
- rs1041569: πολυμορφισμός που φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη νόσου Crohn σε ελληνική μελέτη [115].

4. Αθηροσκλήρωση και Καρδιαγγειακή Νόσος

4.1 Εισαγωγή

Ο όρος 'αθηροσκλήρωση' αποτελεί σύνθετη λέξη εκ των 'άθήρα' που σημαίνει χυλός στα αρχαία ελληνικά και 'σκλήρωσις'. Αναφέρεται η λέξη λοιπόν σε μια διαδικασία που περιλαμβάνει τη χύλωση, το σχηματισμό δηλαδή σκληρυντικής πλάκας. Αποτελεί νοσολογική οντότητα που ξεκινά συνήθως υποκλινικά, χωρίς εμφανή συμπτώματα, και εξελίσσεται με διεύρυνση της πλάκας και συνακόλουθη ελάττωση του ενδαγγειακού αυλού. Συνήθη επακόλουθα της ελαττωμένης αγγειακής ροής αποτελούν η στεφανιαία νόσος και η ισχαιμική καρδιοπάθεια (στένωση στα στεφανιαία αγγεία), τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (στένωση καρωτίδων και εγκεφαλικών αρτηριών), η περιφερική αρτηριακή νόσος και η νεφρική δυσλειτουργία λόγω υποάρδευσης των νεφρικών αρτηριών.

4.2 Παράγοντες Κινδύνου καρδιαγγειακής Νόσου

Μία πληθώρα παραγόντων κινδύνου για την αθηρωματική διαδικασία έχουν καταδειχθεί μέχρι σήμερα, με την πλειονότητά τους να εντάσσονται στην κατηγορία των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου. Γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι πρόκειται για ασθένεια στην οποία η πρωτογενής πρόληψη παίζει τεράστιο ρόλο, με σκοπό την ελαχιστοποίηση των πιθανοτήτων να νοσήσει κάποιος στο μέλλον. Η περίφημη μελέτη Framingham, ένα συνεχιζόμενο πρότζεκτ παρακολούθησης μιας μεγάλης ομάδας πληθυσμού σχετικά με τις συμπεριφορές και τους παράγοντες που οδηγούν και προφυλάσσουν από την καρδιαγγειακή νόσο, ξεκίνησε το 1948 και συνεχίζεται ως σήμερα, ευρισκόμενο στην τρίτη γενιά συμμετεχόντων έως τώρα. Αποτέλεσε και εξακολουθεί να αποτελεί μελέτη-πρότυπο για την αποσαφήνιση καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, καθώς και πρόπλασμα πάνω στο οποίο δομήθηκαν πάμπολλες άλλες έρευνες.

4.2.α Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

- **Ηλικία:** Ο επιπολασμός της καρδιαγγειακής νόσου ξεκινά να αυξάνει μετά τα 35 έτη σε αμφότερα τα φύλα, με τον δια βίου κίνδυνο ανάπτυξης να ανέρχεται σε 49% και 32% για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα [116].
- **Φύλο:** Οι άνδρες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε σχέση με τις γυναίκες.

- Φυλή-Εθνικότητα: Έγχρωμοι και Λατινογενείς πληθυσμοί, καθώς και γεννημένοι στη Νοτιοανατολική Ασία πληθυσμοί ανήκουν στις κατηγορίες εθνών με μεγαλύτερο θνησιμότητα και θνητότητα από τη νόσο [117,118,119].
- Οικογενειακό Ιστορικό: Ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό πρόωρης καρδιακής νόσου, δηλαδή σε ηλικία νεότερη των 50 ετών, σε συγγενή πρώτου βαθμού, έχουν αυξημένο κίνδυνο. [120] Ένα ακόμη άρθρο σημειώνει πως τα ηλικιακά όρια θα πρέπει να είναι τα 55 έτη για άρρενα συγγενή πρώτου βαθμού (πατέρα ή αδελφό) με νόσο και τα 65 έτη για θήλυ αντιστοίχως (μητέρα, αδελφή) [121].

4.2.β Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

- Υπέρταση: Από παρατήρηση της μελέτης Framingham, συνάγεται ότι μεταξύ των ηλικιών 30 και 65 μεσολαβεί μια αύξηση της αρτηριακής πίεσης της τάξεως των 20 mmHg για τη συστολική και 10 mmHg για τη διαστολική αρτηριακή πίεση. Η υπέρταση έχει εδώ και δεκαετίες αναγνωριστεί ως μείζων παράγοντας κινδύνου μέσω της οξειδωτικής διαδικασίας και του μηχανικού στρες στα οποία υποβάλλει το αγγειακό δίκτυο [122,123].
- Υπερλιπιδαιμία: Ο δεύτερος συχνότερος παράγοντας κινδύνου μετά την υπέρταση είναι η υπερλιπιδαιμία. Σε μια προσπάθεια ποσοτικοποίησης του κινδύνου των υπερλιπιδαιμικών ασθενών με χρήση μέτρησης της ποσότητας ασβεστίου στα στεφανιαία αγγεία (Coronary Calcium Score - CCS), φάνηκε αυξημένος επιπολασμός υπερχοληστερολαιμίας, συνδυαστικής υπερλιπιδαιμίας (υπερχοληστερολαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία) και χαμηλής HDL κατά 55%, 41% και 20% αντιστοίχως [124].
- Σακχαρώδης Διαβήτης: Καρδιαγγειακή νόσος εμφανίζεται με συχνότητα αυξημένη κατά 2,5 φορές στους άνδρες και κατά 2,4 φορές στις γυναίκες που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη σε σχέση με ενήλικες χωρίς διαβήτη. Ο κίνδυνος φαίνεται να αυξάνεται ανάλογα με την αύξηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) των ασθενών [125,126].
- Παχυσαρκία: Η παχυσαρκία όχι μόνο αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης των τριών ανωτέρω συννοσηροτήτων (αρτηριακή υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης) αλλά αποτελεί και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου.
- Κάπνισμα: Καπνιστές φαίνεται να έχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, αλλά και για πρώην καπνιστές ηλικίας άνω των 60 ετών η αύξηση του κινδύνου φτάνει το 37% [127].

- Διατροφικές συνήθειες: Η κατανάλωση δίαιτας πλούσιας σε κορεσμένα λιπαρά αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, ενώ το ίδιο συμβαίνει και με την κατανάλωση τροφών με μεγάλες ποσότητες επεξεργασμένων σακχάρων. Μια πληθώρα τροφών βέβαια έχουν ενοχοποιηθεί στη βιβλιογραφία για αύξηση του κινδύνου, μεταξύ αυτών το κόκκινο κρέας, τα αναψυκτικά και οι γλυκαντικές ουσίες [128].
- Καθιστικός τρόπος ζωής: Η φυσική δραστηριότητα και η άσκηση αποτελούν οδούς πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου, καθώς φαίνεται πως προάγουν αποτελεσματικότερη εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών, βελτίωση στην αγγειακή κυκλοφορία και αυξημένα επίπεδα αντοχής έναντι στο οξειδωτικό στρες.

4.3 Σύγχρονες Δοκιμασίες Screening για Καρδιαγγειακή Νόσο

1. Ποσότητα Ασβεστίου Στεφανιαίων Αρτηριών (Coronary Artery Calcium Score - CAC Score)

Μέσω απεικόνισης με αξονική τομογραφία χωρίς σκιαγραφικό μέσο αναγνωρίζεται το εναποτιθέμενο ασβέστιο στα στεφανιαία αγγεία, που αποτελεί συστατικό της αθηροσκληρωτικής πλάκας.

2. Πάχος μέσου χιτώνα καρωτίδων (Carotid Intima Medial Thickness - CIMT)

Αποτελεί μέσο μη επεμβατικού υπολογισμού του κινδύνου, μετρώντας το πάχος του μέσου χιτώνα των καρωτίδων με υπερηχογράφο ή μαγνητικό τομογράφο.

3. Αγγειοδιαστολή Μέσω Ροής (Flow Mediated Dilation - FMD) και Λειτουργία Ενδοθηλίνης (Endothelin Function)

Χρησιμοποιώντας αγγειοδραστικές ουσίες μέσω καθετηριασμού των στεφανιαίων ή της βραχιονίου αρτηρίας, προκαλείται ισχαιμία και αγγειοδιαστολή. Επακόλουθα, με την άρση της ισχαιμίας, δίνεται αυξημένη ροή αίματος στη βραχιόνιο αρτηρία (αντιδραστική υπεραίμια), η οποία αποτελεί το ερέθισμα για την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η FMD εκφράζεται ως ποσοστό της αλλαγής της διαμέτρου της βραχιονίου αρτηρίας ύστερα από την εφαρμογή της περιόδου σε σχέση με την αρχική διάμετρο.

4. Βιοδείκτες

Αν και δεν έχει βρεθεί βιοδείκτης για αποκλειστική εκτίμηση κινδύνου ή παρακολούθηση καρδιαγγειακή νόσου, χρησιμοποιούνται διάφοροι δείκτες μέχρι σήμερα όπως το ινωδογόνο, η λιποπρωτεΐνη Α (Lipoprotein A - LpA), η υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη, το νατριουρητικό πεπτίδιο (η ισομορφή BNP) και πολλοί ακόμη [129].

4.4 Β-κύτταρα στην Αθηροσκλήρωση

Ήδη από τη δεκαετία του '90, αποδείχθηκε τόσο σε ζωικά μοντέλα όσο και στον άνθρωπο, ότι εντός του πλάσματος αλλά και της ίδιας της αθηροσκληρωτικής πλάκας ευρίσκονται ανοσοσφαιρίνες που κατευθύνονται εναντίον διαφορετικών επιτόπων των οξειδωμένων χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (oxidized Low-Density-Lipoproteins - oxLDL). Φάνηκε ότι τα αντισώματα έναντι των επιτόπων αυτών είχαν τη δυνατότητα να παρεμβαίνουν στην πρόσληψη oxLDL [130]. Πέρα από την αθηροσκληρωτική πλάκα, φάνηκε ότι Β-κύτταρα με ικανότητα έκκρισης IgG και IgA ανοσοσφαιρινών περιέχονται στο αγγειακό τοίχωμα του αθηρώματος [131]. Πράγματι, σε σπληνεκτομημένα ποντίκια ελλείποντα απολιποπρωτεΐνη Ε (ApoE^{-/-} mice) στα οποία έγινε αργότερα μεταφορά σπληνικών Β-κυττάρων, το μέγεθος των αθηροσκληρωτικών βλαβών μειώθηκε [132].

Τα Β-κύτταρα αποτελούν μια πολυπληθυσμιακή, ετερογενή κυτταρική ομάδα που διαχωρίζεται με βάση την παραδοσιακή ταξινόμηση σε Β1 Β-κύτταρα και Β2 Β-κύτταρα. Τα Β1 κύτταρα κατάγονται κυρίως από το εμβρυικό ήπαρ και διαχωρίζονται με βάση τα φαινοτυπικά και λειτουργικά τους χαρακτηριστικά σε Β1a και Β2b υποκατηγορίες. Αντίστοιχα, τα Β2 κύτταρα προέρχονται από το μυελό των οστών και διακρίνονται περαιτέρω σε Β-κύτταρα οριακής ζώνης (MZ B cells), που είναι η κατηγορία που παράγει το μεγαλύτερο ποσοστό των IgM ανοσοσφαιρινών, και θυλακιώδη Β κύτταρα (follicular B cells - FO B cells). Υπάρχουν κι άλλες, λιγότερο γνωστές ομάδες, όπως τα Β-κύτταρα ενεργοποιητές της εσωτερικής απόκρισης (Innate Response Activator B cells - IRA B cells) που παράγουν τους ενεργοποιητές GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor) και ιντερλευκίνη-3 (IL-3), καθώς και τα ρυθμιστικά Β-κύτταρα (regulatory B cells - Bregs), μια ομάδα με ρυθμιστικές της ανοσολογικής απόκρισης ιδιότητες. Στα πλαίσια της αθηροσκλήρωσης, η βιβλιογραφία δείχνει τη συσχέτιση κάποιων από αυτές τις υποομάδες με συγκεκριμένους ρόλους, αναλυτικότερα τα IRA και FO Β2-κύτταρα προάγουν την αθηρογενετική διαδικασία, ενώ τα Β1 και ΜΖ Β2-κύτταρα την αναστέλλουν [133].

Τα B1a και B2b κύτταρα λειτουργούν αθηροπροστατευτικά κυρίως μέσω της παραγωγής αντισωμάτων IgM που κατευθύνονται ενάντια επιτόπων των LDL. Μελέτες καταδεικνύουν αύξηση των επιπέδων αθηροσκλήρωσης με μείωση των B1a κυττάρων, ενώ αντίστοιχα η μεταφορά B1a και B2b κυττάρων σε πάσχοντα πειραματόζωα βελτιώνει τα επίπεδα της βλάβης [134].

Υποομάδα B-κυττάρων	Προέλευση	Εντόπιση	Λειτουργία
B1a cells	Εμβρυικό ήπαρ	Ορώδεις κοιλότητες, σπλήνας	Εκκρίνουν IgM, ανοσολογική απόκριση μη εξαρτώμενη από T-κύτταρα
B1b cells	Εμβρυικό ήπαρ	Ορώδεις κοιλότητες, σπλήνας	Εκκρίνουν IgM, ανοσολογική απόκριση εξαρτώμενη και μη εξαρτώμενη από T-κύτταρα
IRA B cells	Διαφοροποίηση από ενεργοποιημένα B1 κύτταρα	Σπλήνας	Παράγουν GM-CSF
MZ B cells	Λεμφικός ιστός	Λεμφικός ιστός	Μεταναστεύουν σε T-κυτταρικές ζώνες, παράγουν IgM
FO B cells	Λεμφικός ιστός	Λεμφικός ιστός	Ενεργοποιούν το σχηματισμό κοκκιοκυττάρων

Οι βασικές λειτουργίες των B-λεμφοκυττάρων συνίστανται στην παραγωγή αντισωμάτων, την απελευθέρωση κυτταροκινών και την αντιγονοπαρουσίαση σε συνεργασία με τα T-λεμφοκύτταρα, ενώ ο βαθμός συμμετοχής σε καθεμία από τις παραπάνω λειτουργίες εξαρτάται από το στάδιο ωρίμανσής και ενεργοποίησής τους. Μέσω της εντόπισης αντιγόνων από τους B-κυτταρικούς υποδοχείς (B Cell Receptors - BCRs), αλλά και την αλληλεπίδραση με τα T-θυλακιώδη βοηθητικά κύτταρα (T-follicular helper cells - Tfh cells), δίνεται το έναυσμα για την ενεργοποίηση και διαφοροποίησή τους, και την παραγωγή ανοσοσφαιρινών. Όπως προηγούμενα αναφέρθηκε, οι ανοσοσφαιρίνες συνδέονται στην οξειδωμένη LDL και την απενεργοποιούν, ενώ ταυτόχρονα απελευθερώνουν κυτταροκίνες όπως TNFα, GM-CSF, IL-1β, IL-6 και IL-10, ορισμένες εκ των οποίων έχουν συσχετιστεί με αθηρογενετική και άλλες με αθηροπροστατευτική δράση [135].

Όσον αφορά στο ρόλο του BAFF στην αθηροσκλήρυνση, φαίνεται πως ανευρίσκεται αυξημένο στον ορό των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα, κάτι που έχει μετρηθεί σε ψωρίαση, ΣΕΛ και ΡΑ [136,137]. Μιας και το BAFF διαθέτει τρεις πιθανούς υποδοχείς σύνδεσης μέσω των οποίων ενεργοποιεί το σηματοδοτικό μονοπάτι NF-κΒ (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), η στόχευσή και εξουδετέρωσή του θα μπορούσε να έχει θετικά αποτελέσματα στη φλεγμονώδη διεργασία.

Η πρώτη μελέτη που ερευνήσε μια πιθανή επίδραση του BAFF και ενός εκ των υποδοχέων του, του BAFF-R, χρησιμοποίησε ApoE-/- υπερλιπιδαιμικά ποντίκια στα οποία εξουδετερώθηκε ο υποδοχέας BAFF-R, καθώς στα ποντίκια αυτά παρατηρήθηκε εξαιρετικά σημαντική μείωση των B2 κυττάρων, τη στιγμή που οι κυτταρικοί πληθυσμοί B1a κυττάρων και των λοιπών λεμφοκυττάρων δεν επηρεάστηκαν. Στα πειραματόζωα αναδείχθηκε μείωση της αθηροσκλήρωσης στην αορτή, ενώ οι αθηροσκληρωτικές βλάβες δεν περιείχαν B-κύτταρα. Παράλληλα μειώθηκαν και τα επίπεδα έκφρασης αρκετών φλεγμονωδών κυτταροκινών που μελετήθηκαν, συγκεκριμένα των TNFα, IL-1β, και της χυμοκίνης MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1), μιας ρυθμιστικής της μετανάστευσης των μονοκυττάρων και μακροφάγων χυμοκίνης. Η στόχευση κατά του BAFF-R λοιπόν φάνηκε για πρώτη φορά να έχει αθηροπροστατευτική δράση. Η ίδια ερευνητική ομάδα σε αντίστοιχου σχεδιασμού μελέτη, απέδειξε ότι η αναστολή του BAFF-R εκτός από την πρόληψη ανάπτυξης αθηρωματικής πλάκας, συμβάλλει και στην επιβράδυνση του ρυθμού προόδου της αθηροσκλήρωσης [138,139].

4.5 Αθηροσκλήρυνση στα Συστηματικά Αυτοάνοσα Νοσήματα

Η χρόνια φλεγμονή στα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα φαίνεται πως αποτελεί το έναυσμα για την αθηρογενετική διαδικασία και την επακόλουθη καρδιαγγειακή νόσο. Οι οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες LDL αποτελούν σημαντικό διαμεσολαβητή στην ανάπτυξη αθηρωμάτωσης, οδηγώντας στο εσωτερικό των αρτηριών σε ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και διέγερση της έκκρισης χυμοκινών. Τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα στο εσωτερικό των αγγείων προσλαμβάνουν τις οξειδωμένες μορφές LDL για να σχηματίσουν 'αφροκύτταρα' που εκκρίνουν περαιτέρω φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές για τη διατήρηση του κύκλου της χρόνιας φλεγμονής [140].

Κυτταρική Ανοσία

Με βάση ιστολογικές αναφορές, τα κύρια κύτταρα που ενέχονται στο σχηματισμό αθηρώματος στον έσω και μέσο αρτηριακό χιτώνα είναι λεμφοκυτταρικής προέλευσης. Συγκεκριμένα, πληθυσμοί από Th1 λεμφοκύτταρα που εκκρίνουν προ-αθηρογόνες κυτταροκίνες (TNF- α , IFN- γ , IL-2) επικρατούν σε αριθμό των αντίστοιχων πληθυσμών Th2 που απελευθερώνουν αντι-φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές (IL-4, IL-5, IL-10) [141].

Η σημασία της αυτοανοσίας στην αθηροσκλήρυνση έχει αποδειχτεί σε πειραματικά ζωικά μοντέλα, Μάλιστα, σε πειραματικά ζωικά μοντέλα, η έλλειψη T- και B-λεμφοκυττάρων έχει φανεί να ελαττώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σημαντικά ποσοστά, μέχρι και 80%, ανεξάρτητα από το κλινικό στάδιο της αθηρωμάτωσης [142,143]

Αυτοαντιγόνα

Τα οξειδωμένα μόρια LDL (oxLDL) προκύπτουν από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, με ασθενείς που εκδηλώνουν πρώιμη έναρξη περιφερικής αγγειακής νόσου, αθηροσκλήρυνση καρωτίδων και στεφανιαία νόσο να εμφανίζουν και αυξημένα αντισώματα εναντίον των oxLDL. Η εμφάνιση των αυτοαντισωμάτων αυτών έχει συσχετιστεί με ταχύτερη εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης σε καρδιαγγειακά συμβάματα και θάνατο [144].

Τα β 2GPI αντισώματα που εμπλέκονται στη διαδικασία της απόπτωσης και την αναστολή της πήξης, ενώ είναι τα συχνότερα αντισώματα που ανευρίσκονται στο αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (APS), έχουν επίσης περιγραφεί εντός των αθηροσκληρυντικών βλαβών [145].

Φλεγμονώδεις Δείκτες

Η CRP εκτός από πρωτεΐνη οξείας φάσης και δείκτης συστηματικής φλεγμονής έχει συσχετιστεί θετικά με αυξημένη επίπτωση αθηροσκληρυντικής πλάκας. Ως πιθανός μηχανισμός έχει προταθεί η ενεργοποίηση από τη CRP του συστήματος συμπληρώματος και επαγωγή προ-αθηρογόνων κυτταροκινών όπως η IL-6. Παρόλα αυτά, τα αποτελέσματα από μελέτες σε ζωικά μοντέλα είναι αντικρουόμενα. Συγκεκριμένα, άλλες μελέτες αναφέρουν επιτάχυνση της αθηροσκλήρυνσης σε ποντίκια ελλείποντα ApoE ενώ σε άλλες δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο αθηροσκληρυντικό, θρομβωτικό και φλεγμονώδες δυναμικό μεταξύ apoE(-/-) ποντικών και apoE(+/-) πειραματοζώων ελέγχου [146,147,148].

4.5.α Αθηροσκλήρυνση στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

Σημαντικές εξελίξεις έχουν σημειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες στη στρατηγική της θεραπείας της ΡΑ, ωστόσο οι ασθενείς εξακολουθούν να εμφανίζουν 50% μεγαλύτερο επιπολασμό καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, με τα καρδιαγγειακά συμβάματα να παραμένουν η πρωταρχική αιτία θανάτου [25]. Πέραν τούτου, καρδιαγγειακά επεισόδια εμφανίζονται στους ασθενείς ΡΑ νωρίτερα χρονικά ενώ σχετίζονται και με μεγαλύτερη θνητότητα [149]. Θετική συσχέτιση έχει περιγραφεί μεταξύ της διάρκειας νόσησης από ΡΑ και της σοβαρότητας της αθηροσκληρυντικής νόσου, γεγονός που αναδεικνύει το νόσημα ως ανεξάρτητο παράγοντα για την αθηρωματική διαδικασία. Αντιθέτως, έναρξη αγωγής με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα φάνηκε να βελτιώνει το καρδιαγγειακό προφίλ [150,151].

Αξίζει να αναφερθεί ότι άτομα που πάσχουν από αυτοάνοσα συστηματικά νοσήματα όπως η ΡΑ εμφανίζουν γενικά αυξημένη συχνότητα παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου. Για παράδειγμα, το κάπνισμα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα εξέλιξης της καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς ΡΑ, σχετίζεται δε με την ενεργότητα της νόσου και τη σύνθεση ΡΠ και anti-CCP αντισωμάτων [152]. Το ίδιο ισχύει για την αντίσταση στην ινσουλίνη και το μεταβολικό σύνδρομο, που έχουν συσχετισθεί με αυξημένο ρυθμό ασβεστοποίησης των στεφανιαίων και άρα καρδιαγγειακής επιβάρυνσης [153,154].

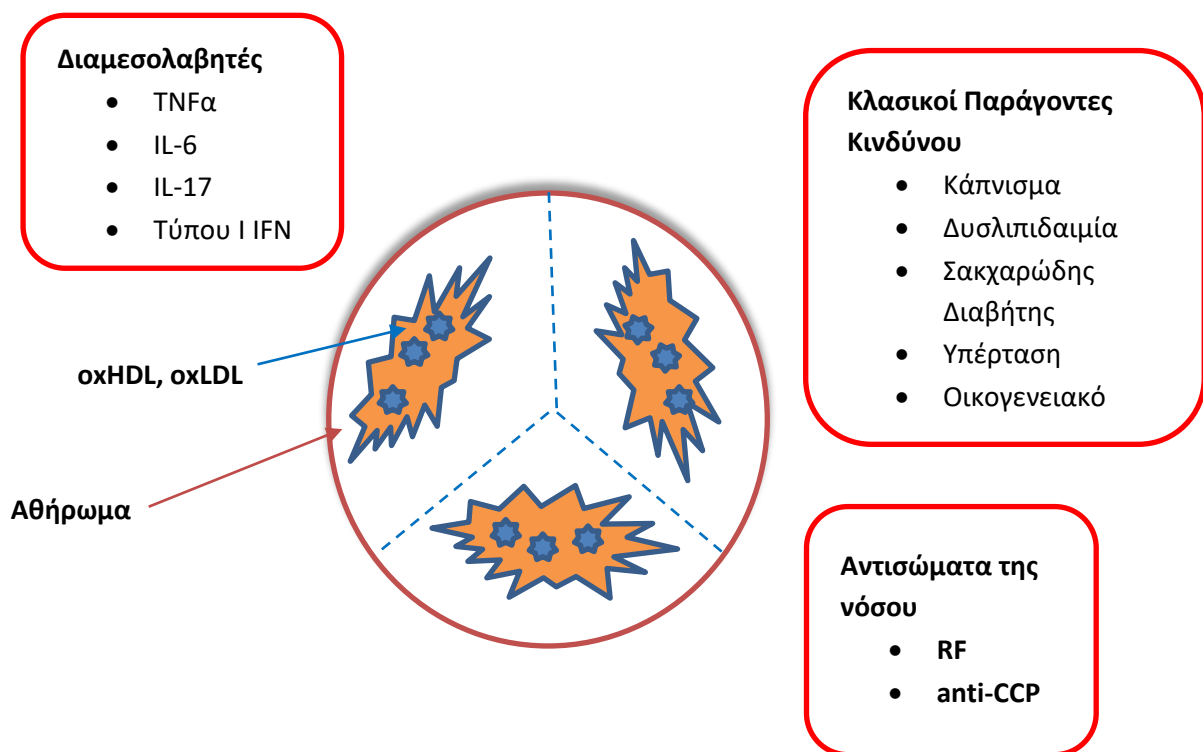
Όπως περιγράφηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο για τα αυτοάνοσα νοσήματα, οι ασθενείς ΡΑ παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα προ-φλεγμονωδών λιποπρωτεϊνών. Συγκεκριμένα, ανευρίσκονται υψηλότερα επίπεδα οξειδωμένης HDL σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, γεγονός που προάγει την οξείδωση των LDL και το σχηματισμό αφροκυττάρων [153].

Κοινοί Διαμεσολαβητές ΡΑ και Αθηροσκλήρυνσης

- **TNF-α:** Τα επίπεδα TNF-α μετρώνται αυξημένα στους ασθενείς ΡΑ και σχετίζονται θετικά με την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Φαίνεται πως ο παράγοντας διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη και συντήρηση της αθηρογόνου διαδικασίας στον άνθρωπο ανεξάρτητα από την ύπαρξη αυτοανοσίας, καθώς προάγει τη συγκέντρωση χημοτακτικών παραγόντων που προσελκύουν μονοκύτταρα και μακροφάγα στο ενδοθήλιο για τη δημιουργία αφροκυττάρων [155]. Σε μια ανασκόπηση φάνηκε πως η αγωγή με anti-TNF παράγοντες βελτίωσε το λιπιδαιμικό προφίλ, την αντοχή στην ινσουλίνη και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία [156].
- **IL-6:** Η κυτταροκίνη αυτή συμμετέχει σημαντικά στην παθογένεση της ΡΑ, ευρισκόμενη αυξημένη στον ορό των ασθενών, ενώ ταυτόχρονα έχει παρατηρηθεί εντός των αθηροσκληρωτικών βλαβών στον άνθρωπο σε ιστολογικά παρασκευάσματα [157]. Μάλιστα, η αυξημένη IL-6 θετικοποίησε σε μία μελέτη τη δοκιμασία ασβεστίου στα στεφανιαία αγγεία ανεξάρτητα από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου [153]. Στον αντίποδα, ασθενείς ΡΑ που έλαβαν θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη, anti-IL-6 μονοκλωνικό αντίσωμα, εμφάνισαν βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και χαμηλότερες τιμές Lp(A), ευρήματα που θα μπορούσαν να σχετίζονται με χαμηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο [158].

- IL-17: Όπως και η προηγούμενη, η κυτταροκίνη αυτή αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς ΡΑ. Σε πειραματόζωα δε, έχει διαπιστωθεί ότι η εφαρμογή anti-IL-17 θεραπείας επιδρά θετικά στην πρόληψη ανάπτυξης αθηρώματος [159].
- IFN: Οι ιντερφερόνες τύπου Ι ανευρίσκονται αυξημένες εντός της ανθρώπινης αθηροσκληρυντικής πλάκας, όπου φαίνεται να ενισχύουν την συγκέντρωση και ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων και την αποσταθεροποίηση της πλάκας, με αποτέλεσμα θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια [160]. Θεραπεία με τοφασιτινίμπη σε ομάδα ασθενών ΡΑ, έναν JAK αναστολέα, φάνηκε να βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών, αν και σημειώνεται στη μελέτη η ανάγκη για πιο εξειδικευμένες θεραπείες μέσω του JAK-STAT παθογενετικού μονοπατιού [161].

Όπως φαίνεται από μία πρόσφατη ανασκόπηση, αρκετές κλινικές μελέτες μάλιστα έχουν καταδείξει όφελος όσον αφορά στην ελάττωση του θρομβωτικού κινδύνου σε περιβάλλον υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων ενάντια στις κυτταροκίνες TNFα, IL-1 και IL-6 [162].



Εικόνα 1. Σχηματική αναπαράσταση αλληλεπίδρασης παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου, χαρακτηριστικών της νόσου και διαμεσολαβητών για την εμφάνιση αθηροσκλήρυνσης στην ΡΑ.

4.5.β Αθηροσκλήρυνση στο Σύνδρομο Sjögren

Αν και το SS αποτελεί ένα χρόνια συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα που μοιράζεται αρκετά κλινικά και παθογενετικά χαρακτηριστικά με τη ΡΑ, είναι σημαντικό να σημειώσουμε ότι, σε αναντιστοιχία με τη ΡΑ, η νόσος εξελίσσεται συνήθως με βραδύτερο ρυθμό, χαρακτηριζόμενη από χαμηλού βαθμού συστηματική συμμετοχή. Πολλοί ασθενείς SS αντιμετωπίζονται για χρόνια με αγωγές που δεν περιέχουν ανοσοτροποποιητικά φάρμακα ή κορτικοστεροειδή, γεγονός που κάνει πιο εύκολη τη μελέτη της επίδρασης του νοσήματος ως ανεξάρτητου παράγοντα για την εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης. Υπό το πρίσμα αυτό, έχει παρατηρηθεί και στο SS διαφορά στα ποσοστά υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης, δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και επιβάρυνσης των στεφανιαίων αγγείων σε σχέση με άτομα ίδιας ηλικίας του γενικού πληθυσμού [163].

Ακριβώς όπως περιγράφηκε και προηγούμενα, έχει αναδειχθεί μεγαλύτερος επιπολασμός κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς SS σε σχέση με υγιείς μάρτυρες [7]. Φαίνεται ωστόσο πως αυτή η ανισορροπία μεταξύ των κλασικών παραγόντων κινδύνου δεν επαρκεί για να δικαιολογήσει την αύξηση κατά μιάμιση φορά του κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα και εγκεφαλικά επεισόδια που παρατηρείται σε SS ασθενείς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ειδικά στα πρώιμα στάδια της νόσου [8, 164]. Το SS λοιπόν αναδεικνύεται κι αυτό σε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για τη δημιουργία υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης [165].

Κοινά Μονοπάτια SS και Αθηροσκλήρυνσης

Αυτοανοσία: Η διαταραγμένη απόκριση του ανοσολογικού συστήματος στο SS φαίνεται να σχετίζεται και με την αθηρογενετική διαδικασία, καθώς τα αντισώματα anti-Ro και anti-La, εκτός από δείκτες συστηματικής συμμετοχής στο νόσημα έχουν βρεθεί να σχετίζονται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αυξημένο πάχος αρτηριακού μέσου χιτώνα. Το ίδιο αποτέλεσμα προέκυψε και για ασθενείς με λευκοπενία, χαρακτηριστικό που βρέθηκε να σχετίζεται με αμφότερη τη σοβαρή, εξωαδενική επιβάρυνση όσο και την αθηροσκλήρυνση στην ομάδα ασθενών [166,167].

Φλεγμονή: Αρκετοί βιοδείκτες συστηματικής φλεγμονής του συνδρόμου έχουν ερευνηθεί στο πλαίσιο ανάπτυξης υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Αντικρουόμενα αποτελέσματα αναδείχθηκαν από μελέτες σχετικά με τα επίπεδα CRP ως δείκτη φλεγμονής σε ασθενείς SS με υποκλινική αθηρωμάτωση. Αν και μία μελέτη βρήκε συσχέτιση των επιπέδων της πρωτεΐνης με την αρτηριακή σκληρότητα [168], η πλειονότητα

των εργασιών δεν κατάφερε να αποδείξει στατιστικά σημαντική διαφορά των επιπέδων σε σχέση με το γενικό πληθυσμό στα πλαίσια της υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης [167,168,169].

Ένας δεύτερος δείκτης που αποδεδειγμένα προάγει τη φλεγμονώδη διαδικασία είναι η καλπροτεκτίνη, πρωτεΐνη που ανευρίσκεται αυξημένη τόσο εντός των εξωκρινών αδένων όσο και στην κυκλοφορία ασθενών SS, όπου σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών (IL-1β, IL-6, TNFα, IFNγ, IL-10, IL-17A, και IL-22) [170]. Τα επίπεδα καλπροτεκτίνης συσχετίζονται με αυτά της CRP και φαίνεται πως μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός βιοδείκτης για καρδιαγγειακή επιβάρυνση ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου [169, 171].

Επιπρόσθετα, στην ελληνική μελέτη σχετικά με την υποκλινική αθηροσκλήρυνση και οστεοπόρωση στο SS, μελετήθηκε η συμμετοχή του παθογενετικού μονοπατιού Wingless-type (Wnt). Η προεξάρχουσα πρωτεΐνη του μονοπατιού Dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 1 (DKK1) υπερεκφράζεται στο επίπεδο του ενδοθηλίου και ανευρίσκεται αυξημένη εντός της αθηροσκληρωτικής πλάκας, την οποία αποσταθεροποιεί και προδιαθλεται για ρήξη [25,172].

Συνυπολογίζοντας τα παραπάνω ευρήματα, φαίνεται πως μπορεί να εξαχθεί ένα μοντέλο πρόβλεψης για τους ασθενείς με συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα σε αυξημένο κίνδυνο για υποκλινική αθηροσκλήρυνση, βασισμένο τόσο στα προδιαθεσικά χαρακτηριστικά των ίδιων όσο και στα ατομικά κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα του νοσήματός τους.

Βιβλιογραφία Γενικού Μέρους

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38.
2. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36(3):182-8.
3. Landré-Beauvais AJ. The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text of the doctoral dissertation presented in 1800. *Joint Bone Spine*. 2001;68(2):130-43.
4. Entezami P, Fox DA, Clapham PJ, Chung KC. Historical perspective on the etiology of rheumatoid arthritis. *Hand Clin*. 2011;27(1):1-10.
5. Short CL. The antiquity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1974;17(3):193-205.
6. Parish LC. An historical approach to the nomenclature of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1963;6:138-58.
7. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 3(Suppl 3):S265-72.
8. Hunter TM, Boytsov NN, Zhang X, Schroeder K, Michaud K, Araujo AB. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. *Rheumatol Int*. 2017;37(9):1551-7.
9. Capron J, De Leonardis F, Fakhouri W, Burke T, Rose A, Jacob I. The Impact of Disease Duration and Disease Activity on the Cost of Rheumatoid Arthritis: Results from Burden of Rheumatoid Arthritis Across Europe a Socioeconomic Survey (BRASS). *Value in Health*. 2017;20(9):A532.
10. Albrecht K, Zink A. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies. *Arthritis Research & Therapy*. 2017;19(1):68.
11. Isaacs JD. The changing face of rheumatoid arthritis: sustained remission for all? *Nat Rev Immunol*. 10. England2010. p. 605-11.
12. Gibofsky A, Winchester RJ, Patarroyo M, Fotino M, Kunkel HG. Disease associations of the Ia-like human alloantigens. Contrasting patterns in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Exp Med*. 1978;148(6):1728-32.

13. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):625-31.
14. Alpízar-Rodríguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(8):1254-63.
15. Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L, Karlson EW, Alfredsson L, Bengtsson C. Oral contraceptives, breastfeeding and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1845-52.
16. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205-19.
17. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):70-81.
18. Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci.* 2014;15(12):22279-95.
19. Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(3):279-83.
20. Schulman E, Bartlett SJ, Schieir O, Andersen KM, Boire G, Pope JE, et al. Overweight, Obesity, and the Likelihood of Achieving Sustained Remission in Early Rheumatoid Arthritis: Results From a Multicenter Prospective Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(8):1185-91.
21. Xu B, Lin J. Characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis in the United States: an NHANES analysis. *PeerJ.* 2017;5:e4035.
22. Hassett AL, Clauw DJ. The role of stress in rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy.* 2010;12(3):123.

23. Shah A, St. Clair EW. Rheumatoid Arthritis. In: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2014.
24. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(8):722-7.
25. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etmann M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1690-7.
26. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(3):360-6.
27. Kim EJ, Collard HR, King TE, Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest*. 2009;136(5):1397-405.
28. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35(6):368-78.
29. Westwood OM, Nelson PN, Hay FC. Rheumatoid factors: what's new? *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(4):379-85
30. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2007;146(11):797-808.
31. van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(7):391-8.
32. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-81.
33. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(6):727-35.

34. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(2):244-57.
35. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44-8.
36. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26.
37. Perry LM, Winthrop KL, Curtis JR. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(8):431.
38. Natkunam Y. The biology of the germinal center. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:210-5.
39. Hampe CS. B Cell in Autoimmune Diseases. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012.
40. Kouskoff V, Korganow AS, Duchatelle V, Degott C, Benoist C, Mathis D. Organ-specific disease provoked by systemic autoimmunity. *Cell*. 1996;87(5):811-22.
41. Silverman GJ, Carson DA. Roles of B cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(4):S1.
42. Wang Y, Lloyd KA, Melas I, Zhou D, Thyagarajan R, Lindqvist J, et al. Rheumatoid arthritis patients display B-cell dysregulation already in the naïve repertoire consistent with defects in B-cell tolerance. *Sci Rep*. 2019;9(1):19995.
43. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16047.
44. Baer AN, Akpek EK, Alevizos I, April WDCUSA. 14th International Symposium on Sjögren's Syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 36 Suppl 112. Italy2018. p. 241-55.
45. Igoe A, Scofield RH. Autoimmunity and infection in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(4):480-7.

46. Bunya VY, Fernandez KB, Ying GS, Massaro-Giordano M, Macchi I, Sulewski ME, et al. Survey of Ophthalmologists Regarding Practice Patterns for Dry Eye and Sjogren Syndrome. *Eye Contact Lens*. 2018;44 Suppl 2(Suppl 2):S196-s201.
47. Maciel G, Crowson CS, Matteson EL, Cornec D. Prevalence of Primary Sjögren's Syndrome in a US Population-Based Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(10):1612-6.
48. Kiadaliri AA, Mohammad AJ, Englund M. Hospitalizations due to systemic connective tissue diseases: Secular trends and regional disparities in Sweden, 1998-2016. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(11):1900-6.
49. Alani H, Henty JR, Thompson NL, Jury E, Ciurtin C. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of polyautoimmunity in Sjögren's syndrome (secondary Sjögren's syndrome) focusing on autoimmune rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(2):141-54.
50. Ghafoor M. Sjögren's Before Sjögren: Did Henrik Sjögren (1899-1986) Really Discover Sjögren's Disease? *J Maxillofac Oral Surg*. 2012;11(3):373-4.
51. Dafni UG, Tzioufas AG, Staikos P, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Prevalence of Sjögren's syndrome in a closed rural community. *Ann Rheum Dis*. 1997;56(9):521-5.
52. Trontzas PI, Andrianakos AA. Sjogren's syndrome: a population based study of prevalence in Greece. The ESORDIG study. *Ann Rheum Dis*. 642005. p. 1240-1.
53. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(2):187-91.
54. Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, Papathanasiou AA, Davas E, Koutroumpas A, et al. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:98.
55. Miceli-Richard C, Comets E, Loiseau P, Puechal X, Hachulla E, Mariette X. Association of an IRF5 gene functional polymorphism with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2007;56(12):3989-94.
56. Miceli-Richard C, Gestermann N, Ittah M, Comets E, Loiseau P, Puechal X, et al. The CGGGG insertion/deletion polymorphism of the IRF5 promoter is a strong risk factor for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1991-7.

57. Korman BD, Alba MI, Le JM, Alevizos I, Smith JA, Nikolov NP, et al. Variant form of STAT4 is associated with primary Sjögren's syndrome. *Genes Immun*. 2008;9(3):267-70.
58. Nordmark G, Kristjansdottir G, Theander E, Eriksson P, Brun JG, Wang C, et al. Additive effects of the major risk alleles of IRF5 and STAT4 in primary Sjögren's syndrome. *Genes Immun*. 2009;10(1):68-76.
59. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(10):757-68.
60. Tateishi M, Saito I, Yamamoto K, Miyasaka N. Spontaneous production of Epstein-Barr virus by B lymphoblastoid cell lines obtained from patients with Sjögren's syndrome. Possible involvement of a novel strain of Epstein-Barr virus in disease pathogenesis. *Arthritis Rheum*. 1993;36(6):827-35.
61. Flores-Chávez A, Carrion JA, Forns X, Ramos-Casals M. Extrahepatic manifestations associated with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Rev Esp Sanid Penit*. 2017;19(3):87-97.
62. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Brito Zerón MP, Cervera R, Font J. Viral etiopathogenesis of Sjögren's syndrome: role of the hepatitis C virus. *Autoimmun Rev*. 2002;1(4):238-43.
63. Terada K, Katamine S, Eguchi K, Moriuchi R, Kita M, Shimada H, et al. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjögren's syndrome. *Lancet*. 1994;344(8930):1116-9.
64. Karaikos D, Mavragani CP, Makaroni S, Zinzaras E, Voulgarelis M, Rabavilas A, et al. Stress, coping strategies and social support in patients with primary Sjögren's syndrome prior to disease onset: a retrospective case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):40-6.
65. Shim GJ, Warner M, Kim HJ, Andersson S, Liu L, Ekman J, et al. Aromatase-deficient mice spontaneously develop a lymphoproliferative autoimmune disease resembling Sjogren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(34):12628-33.
66. Laine M, Porola P, Udby L, Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N, et al. Low salivary dehydroepiandrosterone and androgen-regulated cysteine-rich secretory protein 3 levels in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2007;56(8):2575-84.
67. Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, Sylvester RA. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1974;37(2):217-29.

68. Pijpe J, Kalk WW, van der Wal JE, Vissink A, Kluin PM, Roodenburg JL, et al. Parotid gland biopsy compared with labial biopsy in the diagnosis of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(2):335-41.
69. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun*. 2010;34(4):400-7.
70. Barone F, Bombardieri M, Manzo A, Blades MC, Morgan PR, Challacombe SJ, et al. Association of CXCL13 and CCL21 expression with the progressive organization of lymphoid-like structures in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1773-84.
71. Bombardieri M, Barone F, Humby F, Kelly S, McGurk M, Morgan P, et al. Activation-induced cytidine deaminase expression in follicular dendritic cell networks and interfollicular large B cells supports functionality of ectopic lymphoid neogenesis in autoimmune sialoadenitis and MALT lymphoma in Sjögren's syndrome. *J Immunol*. 2007;179(7):4929-38.
72. Kramer JM, Klimatcheva E, Rothstein TL. CXCL13 is elevated in Sjögren's syndrome in mice and humans and is implicated in disease pathogenesis. *J Leukoc Biol*. 2013;94(5):1079-89.
73. Mavragani CP, Crow MK. Activation of the type I interferon pathway in primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun*. 2010;35(3):225-31.
74. Gerli R, Muscat C, Giansanti M, Danieli MG, Sciuto M, Gabrielli A, et al. Quantitative assessment of salivary gland inflammatory infiltration in primary Sjögren's syndrome: its relationship to different demographic, clinical and serological features of the disorder. *Br J Rheumatol*. 1997;36(9):969-75.
75. Haldorsen K, Moen K, Jacobsen H, Jonsson R, Brun JG. Exocrine function in primary Sjögren syndrome: natural course and prognostic factors. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):949-54.
76. Risselada AP, Kruize AA, Bijlsma JW. Clinical features distinguishing lymphoma development in primary Sjögren's Syndrome--a retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):171-7.
77. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A305-10.
78. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(6):989-1010.

79. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med*. 2004;164(12):1275-84.
80. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(4):210-9.
81. Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Mamali I, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, et al. Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: a critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms. *J Autoimmun*. 2012;39(1-2):27-33.
82. Mavragani CP, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. The management of Sjögren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(5):252-61.
83. Smedby KE, Askling J, Mariette X, Baecklund E. Autoimmune and inflammatory disorders and risk of malignant lymphomas--an update. *J Intern Med*. 2008;264(6):514-27.
84. Liew MS, Zhang M, Kim E, Akpek EK. Prevalence and predictors of Sjogren's syndrome in a prospective cohort of patients with aqueous-deficient dry eye. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(12):1498-503.
85. Yoshimi R, Ueda A, Ozato K, Ishigatsubo Y. Clinical and pathological roles of Ro/SSA autoantibody system. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:606195.
86. Venables PJ, Shattles W, Pease CT, Ellis JE, Charles PJ, Maini RN. Anti-La (SS-B): a diagnostic criterion for Sjögren's syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 1989;7(2):181-4.
87. Stewart CM, Bhattacharyya I, Berg K, Cohen DM, Orlando C, Drew P, et al. Labial salivary gland biopsies in Sjögren's syndrome: still the gold standard? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106(3):392-402.
88. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):554-8.
89. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):475-87.

90. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1103-9.
91. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open*. 2015;1(1):e000022.
92. Mavragani CP, Niewold TB, Moutsopoulos NM, Pillemer SR, Wahl SM, Crow MK. Augmented interferon-alpha pathway activation in patients with Sjögren's syndrome treated with etanercept. *Arthritis Rheum*. 2007;56(12):3995-4004.
93. Rihl M, Ulbricht K, Schmidt RE, Witte T. Treatment of sicca symptoms with hydroxychloroquine in patients with Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(7):796-9.
94. Mielle J, Tison A, Cornec D, Le Pottier L, Daien C, Pers J-O. B cells in Sjögren's syndrome: from pathophysiology to therapeutic target. *Rheumatology*. 2021;60(6):2545-60.
95. Bohnhorst JO, Thoen JE, Natvig JB, Thompson KM. Significantly depressed percentage of CD27+ (memory) B cells among peripheral blood B cells in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol*. 2001;54(4):421-7.
96. Binard A, Le Pottier L, Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Youinou P, Pers JO. Is the blood B-cell subset profile diagnostic for Sjogren syndrome? *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1447-52.
97. Ibrahim HM. B cell dysregulation in primary Sjögren's syndrome: A review. *Jpn Dent Sci Rev*. 2019;55(1):139-44.
98. d'Arbonne F, Pers JO, Devauchelle V, Pennec Y, Saraux A, Youinou P. BAFF-induced changes in B cell antigen receptor-containing lipid rafts in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):115-26.
99. Groom J, Kalled SL, Cutler AH, Olson C, Woodcock SA, Schneider P, et al. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest*. 2002;109(1):59-68.
100. Schneider P, MacKay F, Steiner V, Hofmann K, Bodmer JL, Holler N, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med*. 1999;189(11):1747-56.

101. Pers JO, d'Arbonneau F, Devauchelle-Pensec V, Saraux A, Pennec YL, Youinou P. Is periodontal disease mediated by salivary BAFF in Sjögren's syndrome? *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2411-4.
102. Daridon C, Devauchelle V, Hutin P, Le Berre R, Martins-Carvalho C, Bendaoud B, et al. Aberrant expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1134-44.
103. Pers JO, Youinou P. Are the B cells cast with the leading part in the Sjogren's syndrome scenario? *Oral Dis.* 2014;20(6):529-37.
104. Shen L, Gao C, Suresh L, Xian Z, Song N, Chaves LD, et al. Central role for marginal zone B cells in an animal model of Sjogren's syndrome. *Clin Immunol.* 2016;168:30-6.
105. Nocturne G, Mariette X. Sjögren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Br J Haematol.* 2015;168(3):317-27.
106. Amft N, Curnow SJ, Scheel-Toellner D, Devadas A, Oates J, Crocker J, et al. Ectopic expression of the B cell-attracting chemokine BCA-1 (CXCL13) on endothelial cells and within lymphoid follicles contributes to the establishment of germinal center-like structures in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001;44(11):2633-41.
107. Moisini I, Davidson A. BAFF: a local and systemic target in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 2009;158(2):155-63.
108. Seyler TM, Park YW, Takemura S, Bram RJ, Kurtin PJ, Goronzy JJ, et al. BLYS and APRIL in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2005;115(11):3083-92.
109. Bosello S, Youinou P, Daridon C, Tolusso B, Bendaoud B, Pietrapertosa D, et al. Concentrations of BAFF correlate with autoantibody levels, clinical disease activity, and response to treatment in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35(7):1256-64.
110. Chen L, Huang G, Gao M, Shen X, Gong W, Xu Z, et al. Chicoric acid suppresses BAFF expression in B lymphocytes by inhibiting NF- κ B activity. *International immunopharmacology.* 2017;44:211-5.
111. Zhou B, Zhang H, Su X, Luo Y, Li X, Yu C, et al. Therapeutic effects of a novel BAFF blocker on arthritis. *Signal Transduct Target Ther.* 2019;4:19.

112. Stohl W. Biologic differences between various inhibitors of the BLyS/BAFF pathway: should we expect differences between belimumab and other inhibitors in development? *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(4):303-9.
113. Lin JD, Yang SF, Wang YH, Fang WF, Lin YC, Lin YF, et al. Analysis of Associations of Human BAFF Gene Polymorphisms with Autoimmune Thyroid Diseases. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154436.
114. Smagina IV, Elchaninova SA, Palashchenko AS. Association of BAFF gene polymorphisms with multiple sclerosis progression. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*; Vol 12, No 1 (2020). 2020.
115. Andreou NP, Legaki E, Dovrolis N, Boyanov N, Georgiou K, Gkouskou K, et al. B-cell activating factor (BAFF) expression is associated with Crohn's disease and can serve as a potential prognostic indicator of disease response to Infliximab treatment. *Dig Liver Dis*. 2021;53(5):574-80.
116. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016;4(13):256.
117. Carnethon MR, Pu J, Howard G, Albert MA, Anderson CAM, Bertoni AG, et al. Cardiovascular Health in African Americans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(21):e393-e423.
118. Rodriguez CJ, Allison M, Daviglus ML, Isasi CR, Keller C, Leira EC, et al. Status of cardiovascular disease and stroke in Hispanics/Latinos in the United States: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;130(7):593-625.
119. Volgman AS, Palaniappan LS, Aggarwal NT, Gupta M, Khandelwal A, Krishnan AV, et al. Atherosclerotic Cardiovascular Disease in South Asians in the United States: Epidemiology, Risk Factors, and Treatments: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138(1):e1-e34.
120. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation*. 2012;125(25):3092-8.
121. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views*. 2017;18(3):109-14.

122. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *Jama*. 1996;275(20):1571-6.
123. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol*. 2019;234(10):16812-23.
124. Abd Alamir M, Goyfman M, Chaus A, Dabbous F, Tamura L, Sandfort V, et al. The Correlation of Dyslipidemia with the Extent of Coronary Artery Disease in the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J Lipids*. 2018;2018:5607349.
125. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
126. Cavello-Redondo I, Peleteiro B, Álvarez-Bueno C, Rodríguez-Artalejo F, Martínez-Vizcaíno V. Glycated haemoglobin A1c as a risk factor of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in diabetic and non-diabetic populations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(7):e015949.
127. Mons U, Müezzinler A, Gellert C, Schöttker B, Abnet CC, Bobak M, et al. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *Bmj*. 2015;350:h1551.
128. Temple NJ. Fat, Sugar, Whole Grains and Heart Disease: 50 Years of Confusion. *Nutrients*. 2018;10(1).
129. Brown JC, Gerhardt TE, Kwon E. Risk Factors For Coronary Artery Disease. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
130. Ylä-Herttuala S, Palinski W, Butler SW, Picard S, Steinberg D, Witztum JL. Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL. *Arterioscler Thromb*. 1994;14(1):32-40.
131. Hamze M, Desmetz C, Berthe ML, Roger P, Boulle N, Brancherau P, et al. Characterization of Resident B Cells of Vascular Walls in Human Atherosclerotic Patients. *The Journal of Immunology*. 2013;191(6):3006.
132. Caligiuri G, Nicoletti A, Poirier B, Hansson GK. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. *J Clin Invest*. 2002;109(6):745-53.

133. Tsiantoulas D, Sage AP, Mallat Z, Binder CJ. Targeting B cells in atherosclerosis: closing the gap from bench to bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(2):296-302.
134. Kyaw T, Tay C, Krishnamurthi S, Kanellakis P, Agrotis A, Tipping P, et al. B1a B lymphocytes are atheroprotective by secreting natural IgM that increases IgM deposits and reduces necrotic cores in atherosclerotic lesions. *Circ Res.* 2011;109(8):830-40.
135. Ma SD, Mussbacher M, Galkina EV. Functional Role of B Cells in Atherosclerosis. *Cells.* 2021;10(2).
136. Hong J, Maron DJ, Shirai T, Weyand CM. Accelerated atherosclerosis in patients with chronic inflammatory rheumatologic conditions. *Int J Clin Rheumtol.* 2015;10(5):365-81.
137. Samoud-El Kissi S, Galai Y, Sghiri R, Kenani N, Ben Alaya-Bouafif N, Boukadida J, et al. BAFF is elevated in serum of patients with psoriasis: association with disease activity. *Br J Dermatol.* 159. England2008. p. 765-8.
138. Kyaw T, Tay C, Hosseini H, Kanellakis P, Gadowski T, MacKay F, et al. Depletion of B2 but not B1a B cells in BAFF receptor-deficient ApoE mice attenuates atherosclerosis by potentially ameliorating arterial inflammation. *PLoS One.* 2012;7(1):e29371.
139. Kyaw T, Cui P, Tay C, Kanellakis P, Hosseini H, Liu E, Rolink AG, Tipping P, Bobik A, Toh BH. BAFF receptor mAb treatment ameliorates development and progression of atherosclerosis in hyperlipidemic ApoE(-/-) mice. *PLoS One.* 2013;8(4):e60430. doi: 10.1371/journal.pone.0060430. Epub 2013 Apr 3. PMID: 23560095; PMCID: PMC3616162.
140. Hahn BH, Grossman J, Chen W, McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimm.* 2007;28:69–75. doi: 10.1016/j.jaut.2007.02.004.
141. Ferencík M, Stvrtinová V, Hulín I (2005) Defects in regulation of local immune responses resulting in atherosclerosis. *Clin Dev Immunol* 12:225–234
142. Reardon CA, Blachowicz L, White T, Cabana V, Wang Y, Lukens J, Bluestone J, Getz GS. Effect of immune deficiency on lipoproteins and atherosclerosis in male apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1011–1016.
143. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev.* 2006;86:515–581. doi: 10.1152/physrev.00024.2005.

144. Hansson GK, Robertson AK, Söderberg-Nauclér C (2006) Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol* 1:297–329
145. Matsuura E, Kobayashi K, Inoue K, Lopez LR, Shoenfeld Y (2005) Oxidized LDL/beta2-glycoprotein I complexes: new aspects in atherosclerosis. *Lupus* 14:736–741
146. Paul A, Ko KW, Li L, Yechoor V, McCrory MA, Szalai AJ, Chan L (2004) C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 109:647–655
147. Hirschfield GM, Gallimore JR, Kahan MC, Hutchinson WL, Sabin CA, Benson GM, Dhillon AP, Tennent GA, Pepys MB. Transgenic human C-reactive protein is not proatherogenic in apolipoprotein E-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jun 7;102(23):8309-14. doi: 10.1073/pnas.0503202102. Epub 2005 May 26. PMID: 15919817; PMCID: PMC1149444.
148. Tennent GA, Hutchinson WL, Kahan MC, Hirschfield GM, Gallimore JR, Lewin J, Sabin CA, Dhillon AP, Pepys MB. Transgenic human CRP is not pro-atherogenic, pro-atherothrombotic or pro-inflammatory in apoE^{-/-} mice. *Atherosclerosis*. 2008 Jan;196(1):248-255. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.05.010. Epub 2007 Jun 22. PMID: 17588586.
149. Goodson N, Marks J, Lunt M, et al. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann. Rheum. Dis*. 2005;64:1595–601.
150. del Rincón I, O'Leary DH, Freeman GL, et al. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*. 2007;195:354–60.
151. Innala L, Moller B, Ljung L, et al. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. *Arthritis Res. Ther*. 2011;13:R131.
152. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*. 2000;27:630–37.
153. Rho YH, Chung CP, Oeser A, et al. Interaction between oxidative stress and high-density lipoprotein cholesterol is associated with severity of coronary artery calcification in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2010;62:1473–80.
154. Chung CP, Avalos I, Oeser A, et al. High prevalence of the metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease characteristics and cardiovascular risk factors. *Ann. Rheum. Dis*. 2007;66:208–14.
155. Hashizume M, Mihara M. Atherogenic effects of TNF- α and IL-6 via up-regulation of scavenger receptors. *Cytokine*. 2012;58:424–30.

156. Daïen CI, Duny Y, Barnetche T, et al. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71:862—68.
157. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation.* 2000;101:1372—78.
158. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, et al. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One.* 2010;5:e14328.
159. an Es T, van Puijvelde GHM, Ramos OH, et al. Attenuated atherosclerosis upon IL-17R signaling disruption in LDLr deficient mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009;388:261—65.
160. Chen HJ, Tas SW, de Winther MPJ. Type-I interferons in atherosclerosis. *J Exp Med.* 2020 Jan 6;217(1):e20190459. doi: 10.1084/jem.20190459. PMID: 31821440; PMCID: PMC7037237.
161. Kang EH, Liao KP, Kim SC. Cardiovascular Safety of Biologics and JAK Inhibitors in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2018 May 30;20(7):42. doi: 10.1007/s11926-018-0752-2. PMID: 29846814.
162. Lutgens E, Joffe J, van Os B, Ait-Oufella H. Targeting cytokines and immune checkpoints in atherosclerosis with monoclonal antibodies. *Atherosclerosis.* 2021 Oct;335:98-109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.09.024. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34593238.
163. Valim V, Gerdts E, Jonsson R, Ferreira GA, Brokstad KA, Brun JG, et al. Atherosclerosis in Sjögren's syndrome: evidence, possible mechanisms and knowledge gaps. *Clin Exp Rheumatol.* (2016) 34:133–42.
164. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, Quartuccio L, Priori R, Carubbi F, et al.. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. *J Intern Med.* (2015) 278:185–92. 10.1111/joim.12346
165. Balarini GM, Zandonade E, Tanure L, Ferreira GA, Sardenberg WM, Serrano EV, et al.. Serum calprotectin is a biomarker of carotid atherosclerosis in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheum.* (2016) 34:1006–12.
166. Vaudo G, Bartoloni Bocci E, Shoenfeld Y, Schillaci G, Wu R, Del Papa N, et al.. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* (2015) 52:3890–7. 10.1002/art.21475
167. Gerli R, Vaudo G, Bartoloni Bocci E, Schillaci G, Alunno A, Luccioli F, et al. Functional impairment of the arterial wall in primary Sjögren's syndrome: combined action of

immunologic and inflammatory factors. *Arthritis Care Res.* (2010) 5:712–18.
10.1002/acr.20117

168. Demici M, Karabulut G, Gungor O, Celtik A, Ok E, Kabasakal Y. Is there an increased arterial stiffness in patients with primary Sjögren's syndrome? *Intern Med.* (2016) 55:455–9.
10.2169/internalmedicine.55.3472

169. Balarini GM, Zandonade E, Tanure L, Ferreira GA, Sardenberg WM, Serrano EV, et al.. Serum calprotectin is a biomarker of carotid atherosclerosis in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheum.* (2016) 34:1006–12.

170. Nicaise C, Weichselbaum L, Schandene L, Gangji V, Dehavay F, Bouchat J, et al.. Phagocyte-specific S100A8/A9 is upregulated in primary Sjögren's syndrome and triggers the secretion of pro-inflammatory cytokines in vitro. *Clin Exp Rheumatol.* (2017) 35:129–36.

171. Kunutsor SK, Flores-Guerrero JL, Kieneker LM, Nilsen T, Hidden C, Sundrehagen E, et al.. Plasma calprotectin and risk of cardiovascular disease: findings from the PREVEND prospective cohort study. *Atherosclerosis.* (2018) 275:205–13. 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.817

172. Ueland T, Otterdal K, Lekva T, Halvorsen B, Gabrielsen A, Sandberg WJ, et al.. Dickkopf-1 enhances inflammatory interaction between platelets and endothelial cells and shows increased expression in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (2009) 29:1228–34.
10.1161/ATVBAHA.109.189761

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εργασία 1 (Ερευνητικό Πρωτόκολλο).

Παράγοντας Ενεργοποίησης Β-κυττάρων στην Αθηροσκλήρωση που σχετίζεται με τη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα

Νικόλαος Κίντριλης ^{1,2}, Ανδριανός Νέζος ¹, Ευάγγελος Θεοδώρου ³, Μιχάλης Κουτσιλιέρης ¹, Κλειώ Μαυραγάνη ^{1,4}

¹Τμήμα Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα, ²Β' Παθολογική Κλινική, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα, ³Κλινική Ρευματολογίας, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα, Ελλάδα, ⁴Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο, Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια κοινή χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει το 0.5-1% του πληθυσμού, χαρακτηριζόμενη από έντονη κυτταρική ενεργοποίηση και φλεγμονή των επηρεαζόμενων αρθρώσεων, οδηγώντας τελικά σε καταστροφή του οστού και των περιοστικών δομών. Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την πρωταρχική αιτία θανάτου μεταξύ των πασχόντων από ΡΑ, με τη χρόνια φλεγμονή αλλά και το γενετικό υπόβαθρο να αναδεικνύονται ως μείζονες προδιαθεσικοί παράγοντες. Παρόλο που οι παθογενετικοί μηχανισμοί που οδηγούν σε αυξημένο ρυθμό αθηροσκλήρυνσης στην ομάδα ασθενών δεν έχουν περιγραφεί επακριβώς, αρκετοί γενετικοί πολυμορφισμοί έχουν προταθεί ως πιθανοί διαμεσολαβητές. Ο σκοπός της παρούσας ερευνητικής πρότασης είναι να εξερευνήσει το ρόλο των πολυμορφισμών του παράγοντα ενεργοποίησης Β-κυττάρων (B-cell activating factor, BAFF) στην παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης που σχετίζεται με τη ΡΑ. Αποθηκευμένα δείγματα DNA ασθενών με ΡΑ από την τράπεζα του Εργαστηρίου Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών καθώς και υγιών μαρτύρων θα μελετηθούν για πολυμορφισμούς του BAFF μέσω αλληλούχισης με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR). Αναζήτηση αθηροσκληρυντικής πλάκας και υπολογισμός του μέσου πάχους χιτώνα (mean intima media thickness, mIMT) του αγγειακού τοιχώματος θα πραγματοποιηθεί στους ασθενείς με τη χρήση υπερηχογραφήματος στις καρωτίδες και μηριαίες αρτηρίες. Πλήρες ατομικό και οικογενειακό αναμνηστικό, αλλά και βιοχημικοί και ορολογικοί δείκτες θα ληφθούν από τους ασθενείς και θα συσχετιστούν με τα δεδομένα από

τη γενετική και απεικονιστική μελέτη. Τα αποτελέσματα θα συγκριθούν μεταξύ των διαφορετικών υποομάδων με σκοπό να αποσαφηνιστεί αν ορισμένοι γενετικοί πολυμορφισμοί μπορούν να αποτελέσουν προγνωστικούς δείκτες για τη σχετική με τη ΡΑ αθηροσκληρυνση, οδηγώντας τελικά σε μια καλύτερη κατανόηση της αθηροσκληρυντικής διαδικασίας στα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα. Ένα τέτοιο αποτέλεσμα θα οδηγούσε αναπόφευκτα σε πιθανές νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις ή/και μεθόδους πρόληψης προς όφελος της ομάδας των ασθενών.

Λέξεις-Κλειδιά: Ρευματοειδής αρθρίτιδα, αθηροσκληρυνση, καρδιαγγειακή νόσος, παράγοντας ενεργοποίησης Β-κυττάρων

ΥΠΟΒΑΘΡΟ/ΣΚΟΠΟΣ

Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια αυτοάνοση διαταραχή που επηρεάζει κατά κύριο λόγο τις αρθρώσεις του προσβεβλημένου ατόμου, καθώς και τις σχετιζόμενες οστικές δομές και συνδέσμους, εμφανιζόμενη με θερμές, ερυθρές, οιδηματώδεις και επώδυνες αρθρώσεις, ειδικά μετά από περιόδους ακινησίας.¹ Το 2015, η ΡΑ επηρέαζε περί τα 24.5 εκατομμύρια ανθρώπου παγκοσμίως, αριθμό που ισοδυναμεί με το 0.5-1% των ενηλίκων στον ανεπτυγμένο κόσμο. Η ασθένεια προσβάλλει κυρίως γυναίκες, με το λόγο θηλέων προς άρρενες που προσβάλλονται να κυμαίνεται μεταξύ 3:1 και 5:1.^{2,3} Η επίπτωση της νόσου αυξάνει με την ηλικία, ενώ συχνότερα πλήττεται η ομάδα των μεσήλικων γυναικών ηλικίας 40-50 ετών.⁴ Σε ιστολογικό επίπεδο, η ΡΑ εκδηλώνεται ως εκσεσημασμένη κυτταρική ενεργοποίηση με αποτέλεσμα αυτοανοσία και σχηματισμό ανοσοσυμπλεγμάτων στις προσβεβλημένες περιοχές. Η νόσος συνήθως εμφανίζεται αμφοτερόπλευρα στις άκρες χείρες και τις πηχεοκαρπικές αρθρώσεις, ενώ άλλες συχνές εξωαρθρικές εκδηλώσεις είναι πυρετός, κακουχία, οστεοπόρωση, διάμεση πνευμονοπάθεια, διαταραχές από την ψυχική σφαίρα και συχνές λοιμώξεις.^{5,6} Παρότι η ακριβής αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη, αρκετοί γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες –μεταξύ αυτών το κάπνισμα- έχουν αναδειχθεί μέχρι σήμερα.⁷

Τα Β-κύτταρα διαθέτουν μια πληθώρα καίριων παθογενετικών ρόλων, μεταξύ των οποίων η έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών και η παραγωγή Ρευματοειδούς Παράγοντα (Rheumatoid Factor, RF) και Αντισωμάτων κατά του Κιτρουλλινικού Πεπτιδίου (anti-citrullinated protein antibodies, ACPAs) στο περιφερικό αίμα και τον αρθρικό ιστό.⁸ Επιπρόσθετα, Β-κύτταρα συμβάλλουν στην παθογένεση της ΡΑ μέσω οδών όπου δεν εμπλέκονται αντισώματα, δρώντας ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα ή οδηγώντας σε

τροποποίηση της λειτουργίας των T και δενδριτικών κυττάρων.⁹ Ο BAFF, γνωστός επίσης ως μέλος 13B της οικογένειας παραγόντων νέκρωσης όγκων (tumor necrosis factor ligand superfamily member 13B) είναι μια πρωτεΐνη που κωδικοποιείται στο ανθρώπινο γονιδίωμα από το γονίδιο TNFS13B στο σκέλος q του χρωμοσώματος 13. Ουσιαστικά, ο BAFF αποτελεί μια κυτταροκίνη που εκφράζεται στους κλώνους B-κυττάρων, δρώντας όχι μόνο ως ενεργοποιητής τους, αλλά επηρεάζοντας επίσης τη διαφοροποίηση και επιβίωσή τους. Ο BAFF είναι πεπτίδιο αποτελούμενο από 285 αμινοξέα και εκφράζεται σε μια ποικιλία κυττάρων όπως δενδριτικά, μονοκύτταρα και στρωματικά μυελικά κύτταρα. Αποτελεί το φυσικό συνδέτη τριών παραγόντων νέκρωσης όγκων με τα ονόματα BAFF-R, TACI (Transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand Interactor) και BCMA (B-cell maturation antigen), οι οποίοι μπορούν να συνδέονται μαζί του με διαφορετικού βαθμού συγγένεια. Οι τρεις υποδοχείς εκφράζονται κυρίως σε ώριμα B-λεμφοκύτταρα και ο βαθμός συγγένειας ανταποκρίνεται στο στάδιο ωρίμανσής τους.¹⁰⁻¹² Η αθηροσκλήρυνση είναι η κατάσταση στην οποία ο σχηματισμός πλάκας εντός των ανθρώπινων αρτηριών οδηγεί σε περιορισμό της διαμέτρου τους μέσω ανασχηματισμού του αρτηριακού τοιχώματος, με συγκέντρωση λιπιδίων συστατικών υπενδοθηλιακά. Παρόλο που μπορεί να είναι ασυμπτωματική αρχικά, με την πρόοδο του χρόνου, ο περιορισμός της αιματικής ροής και ο επακόλουθος περιορισμός στην ιστική οξυγόνωση οδηγούν σε καρδιαγγειακή νόσο, εγκεφαλικά επεισόδια, νεφρική δυσλειτουργία και άλλες διαταραχές, αναλόγως του οργάνου που προσβάλλεται. Η αθηρογένεση απορρέει από τη δυσλειτουργία του αρτηριακού τοιχώματος, με ενεργοποίηση της φλεγμονώδους διεργασίας και υψηλά επίπεδα οξειδωτικού στρες, επηρεασμένο μεταβολισμό των λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών και της γλυκόζης, θρομβώσεις και μεταλλάξεις. Πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου έχουν καταδειχθεί, τόσο τροποποιήσιμοι (σακχαρώδης διαβήτης και μεταβολικό σύνδρομο, αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση) όσο και μη τροποποιήσιμοι (ηλικία, φύλο, οικογενειακό ιστορικό και γενετική προδιάθεση), ενώ συνεχίζουν να αναδεικνύονται προδιαθεσικοί παράγοντες, όπως θρομβοφιλία, διατροφή, καθιστικός τρόπος ζωής, χρόνια στρες και τύπος προσωπικότητας.¹³

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Να μελετηθεί ο ρόλος των πολυμορφισμών του γονιδίου BAFF στην παθογένεση της αθηροσκλήρυνσης που σχετίζεται με τη ΡΑ.

ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στην τράπεζα βιολογικού υλικού του Εργαστηρίου Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής Αθηνών έχουν συλλεχθεί 180 δείγματα περιφερικού αίματος και ορού από ασθενείς με ΡΑ που συνοδεύονται από πλήρες ατομικό και ιατρικό ιστορικό, καθώς και έναν αντίστοιχο αριθμός δειγμάτων από υγιείς μάρτυρες (healthy controls, HC), μετά από έγγραφη ενημερωμένη συναίνεση. Πρόκειται για ασθενείς που παρακολουθούνται στα Εξωτερικά Ρευματολογικά Ιατρεία της Κλινικής Παθολογικής Φυσιολογίας και του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών 'Γ. Γεννηματάς', και οι οποίοι πληρούν τα κριτήρια κατάταξης του Αμερικάνικου Κολλεγίου Ρευματολογίας (American College of Rheumatology, ACR) για τη ΡΑ. Μεταξύ των ασθενών, σημειώνεται η ύπαρξη ρευματοειδούς παράγοντα και αντι-κιτρουλλινικών αντισωμάτων, ώστε να διερευνηθεί πιθανή συσχέτιση των επιπέδων αθηροσκλήρυνσης με την οροθετικότητα. Κριτήρια αποκλεισμού για αμφότερες τις ομάδες αποτελούν ηλικία μικρότερη των 18 ετών, κύηση κατά τη στιγμή εγγραφής στη μελέτη, και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (οριζόμενη ως Χρόνια Νεφρική Νόσος σταδίου IV και V) ή ρυθμός σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR) κάτω από 30ml/min. Οι ομάδες ασθενών και μαρτύρων είναι καυκάσιας καταγωγής, αντίστοιχης ηλικιακής και κατά φύλο κατανομής. Ενημερωμένη συναίνεση για τη συμμετοχή στη μελέτη λήφθηκε από όλους τους συμμετέχοντες και η μελέτη εγκρίθηκε από τις Επιτροπές Ηθικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών 'Λαϊκόν'.

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕΛΕΤΗΣ

Το κύριο αναμενόμενο αποτέλεσμα αποτελούν υψηλότερα επίπεδα υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης μεταξύ ασθενών με συγκεκριμένους BAFF πολυμορφισμούς, όπως αυτά αναδεικνύονται μέσω υπερηχογραφικών μεθόδων. Συγκεκριμένα, υπερηχογράφημα καρωτίδων και μηριαίων αρτηριών θα πραγματοποιηθεί σε όλους τους ασθενείς. Το πάχος μέσου χιτώνα (intima media thickness, IMT) θα καταγραφεί σε διάφορα προκαθορισμένα σημεία όπως και η παρουσία ενδοαρτηριακής πλάκας. Γενωμικό DNA θα εξαχθεί από το περιφερικό αίμα όλων των συμμετεχόντων της μελέτης και κοινοί πολυμορφισμοί του γονιδίου BAFF θα αναλυθούν με βάση τεχνικές PCR. Επιπλέον, θα πραγματοποιηθεί ποσοτικός προσδιορισμός του BAFF mRNA στο περιφερικό αίμα και τον ορό μέσω τεχνικών PCR και ELISA αντιστοίχως. Η στατιστική ανάλυση θα πραγματοποιηθεί με τη χρήση λογισμικού SNPStats και SPSS. Για τις ποιοτικές μεταβλητές (παρουσία πλάκας, αγγειακή

στένωση) θα χρησιμοποιηθεί απλή περιγραφική ανάλυση ενώ για τις ποσοτικές (IMT) μέση τιμή και σταθερή απόκλιση. Οι δοκιμασίες χ^2 και Mann-Whitney θα χρησιμοποιηθούν για τη σύγκριση ποιοτικών και ποσοτικών μεταβλητών, αντίστοιχα, μεταξύ ασθενών με/χωρίς αρτηριακή πλάκα και πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος. Τέλος, θα χρησιμοποιηθεί πολυπαραγοντικό μοντέλο για την αξιολόγηση των μεταβλητών που προκύπτουν ως ανεξάρτητες συσχετίσεις με τους πολυμορφισμούς BAFF στα μονοπαραγοντικά μοντέλα, ώστε να καθοριστεί η βαρύτητα κάθε συσχέτισης.

ΣΗΜΑΣΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πρόσφατα ερευνητικά πρωτόκολλα έχουν φέρει στο φως μια ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ επιπέδων εκφραζόμενου BAFF και υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης σε ασθενείς που πάσχουν από Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, ενώ έχει υπογραμμιστεί η συμμετοχή των πολυμορφισμών του γονιδίου MTHFR στη σχετιζόμενη με το Λύκο αθηροσκλήρυνση.^{15,16} Παρόλο που η συσχέτιση μεταξύ PA και καρδιαγγειακής θνησιμότητας πρωτοπεριγράφηκε αρκετά παλαιότερα, τα υποβόσκοντα παθογενετικά μονοπάτια παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστα. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης θα μπορέσουν να καθορίσουν την προγνωστική αξία συγκεκριμένων βιοδεικτών για την αθηροσκλήρυνση στη PA και να υποδείξουν νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις ή προληπτικά μέτρα προς όφελος των ασθενών.

ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Handout on Health: Rheumatoid Arthritis. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases; 2017.
2. Smolen J, Aletaha D, McInnes I. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;388(10055):2023-38.
3. Shah, Ankur (2012). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (18th ed.). United States: McGraw Hill. p. 2738. ISBN 978-0-07174889-6.
4. Rothschild, Bruce M. Tennessee Origins of Rheumatoid Arthritis. *Mcclungmuseum.utk.edu*. Accessed on October 20, 2018.
5. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003 62(8):722–7.
6. Cutolo M, Kitas GD, van Riel Piet LCM. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: Going beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum* Feb 2014;43(4):479-88.
7. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010 Jan;69(1):70-81.
8. Elliott SE, Kongpachith S, Lingampalli N, Adamska JZ, Cannon BJ, Blum LK, et al. B cells in rheumatoid arthritis synovial tissues encode focused antibody repertoires that include antibodies that stimulate macrophage TNF- α production. *Clin Immunol* 2020 Mar;212:108360.
9. Shen P, Fillatreau S. Antibody-independent functions of B cells: a focus on cytokines. *Nat Rev Immunol* 2015 Jul;15(7):441-51.
10. Shu HB, Hu WH, Johnson H. TALL-1 is a novel member of the TNF family that is down-regulated by mitogens. *J Leukoc Biol* 1999 May;65(5):680-3.
11. Schneider P, MacKay F, Steiner V, Hofmann K, Bodmer JL, Holler N, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med* 1999 Jun 7;189(11):1747-56.
12. Kreuzaler M, Rauch M, Salzer U, Birmelin J, Rizzi M, Grimbacher B, et al. Soluble BAFF levels inversely correlate with peripheral B cell numbers and the expression of BAFF receptors. *J Immunology* 2012;188 (1):497-503.
13. Who Is at Risk for Atherosclerosis? www.nhlbi.nih.gov. Accessed on October 20, 2018
14. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010 Sep;62(9):2569-81.

15. Wu GC, Liu HR, Leng RX, Li XP, Li XM, Pan HF, Ye DQ. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2016 Jan;15(1):22-37.
16. Giannelou M, Nezos A, Fragkioudaki S, Kasara D, Maselou K, Drakoulis N, et al. Contribution of MTHFR gene variants in lupus related subclinical atherosclerosis, *Clin Immunol* 2018 Aug;193:110-7

**B-cell Activating Factor Polymorphisms in Rheumatoid Arthritis-Associated Atherosclerosis****Nikolaos Kintrilis^{1,2}, Adrianos Nezos¹, Evangelos Theodorou³, Michalis Koutsilieris¹, Clio P. Mavragani^{1,4}**

¹Department of Physiology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece, ²Second Internal Medicine Unit, 401 General Military Hospital of Athens, Athens, Greece, ³Rheumatology Unit, 251 Air Force General Hospital, Athens, Greece, ⁴Rheumatology Outpatient Unit, Department of Pathophysiology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Laikon Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT

Rheumatoid Arthritis (RA) is a common chronic inflammatory disorder affecting 0.5-1% of the population, characterised by intense cellular activation and inflammation in the affected joints ultimately leading to bone and cartilage destruction. Cardiovascular disease is the leading cause of death among patients suffering from RA, with chronic inflammation and genetic background emerging as major predisposing factors. Although the pathogenetic events leading to an increased rate of atherosclerosis in the affected group are not precisely described, several genetic variations have been suggested as possible mediators of this process. The aim of the current research proposal is to investigate the role of B-cell activating factor (BAFF) variants in the pathogenesis of RA-related atherosclerosis. Stored DNA samples from the Biobank in the Department of Physiology of the Medical School of the University of Athens from RA individuals and healthy controls will be analysed for polymorphisms of B-cell activating factor (BAFF) by polymeric chain reaction (PCR) based assays. Detection of plaque formation and calculation of the mean intima media thickness (mIMT) of the vessel wall will be performed in RA patients by using carotid and femoral artery ultrasonography. Complete personal and family history, biochemical and serological markers will be obtained from the RA group and associated with the genetic and IMT data. The results will be compared across the different subgroups in order to determine whether any particular genetic variants can act as prognostic markers for RA-related cardiovascular disease giving eventually new insights to atherosclerotic processes in the context of chronic inflammatory diseases. Such a result would invariably lead to a possible new treatment approach and/or prevention method to benefit this group of patients.

Mediterr J Rheumatol 2021;32(2):179-81<https://doi.org/10.31138/mjr.32.2.179>

Article Submitted: 9 Jun 2020; Revised Form: 8 Feb 2021; Article Accepted: 15 Mar 2021; Available Online: 30 Jun 2021

Corresponding Author:

Clio P. Mavragani, MD, PhD
Department of Physiology, School of
Medicine, National and Kapodistrian
University of Athens
Mikras Asias 75, Athens, Greece
Tel.: +30-210 746 2714
Fax: +30-210 746 2571
E-mail: kmauragan@med.uoa.gr

Keywords: Rheumatoid arthritis, atherosclerosis, cardiovascular disease, B-cell activating factor

BACKGROUND/OBJECTIVE

Rheumatoid Arthritis (RA) is an autoimmune disorder that mainly affects an individual's joints, as well as the underlying bone and cartilage, presenting with warm, red, swollen, stiff and painful joints, especially after periods of rest.¹ In 2015, RA affect about 24.5 million people worldwide, equal to 0.5-1% of adults in the developed world. The disease mainly affects women; female to male ratio is about 3:1 to 5:1.^{2,3} The incidence of the disease rises with age, with the most common age group affected being middle-aged females of 40 to 50 years of age.⁴ Physiologically, RA manifests as intense cellular activation resulting to autoimmunity and formation of immune complexes in affected sites. The disease usually presents bilaterally on hands and wrists, while other common manifestations include fever, exhaustion, osteoporosis, interstitial lung disease, mental health problems and complications such as frequent infections.^{5,6} Although the exact aetiology of the disease remains unknown, some genetic and environmental factors –such as smoking- have been pinpointed so far.⁷

B-cells maintain a plethora of potential key pathogenetic roles, among which secreting inflammatory cytokines and producing Rheumatoid Factor (RF) as well as anti-citrullinated protein antibodies (ACPAs) in peripheral blood and synovial tissue.⁸ Furthermore, B-cells can contribute to RA pathogenesis via antibody-independent pathways, mainly via acting as antigen-presenting cells or leading to modulation of T- and dendritic cell functions.⁹ B-cell activating factor (BAFF), otherwise known as tumour necrosis factor ligand superfamily member 13B is a protein encoded in the human genome by the TNFSF13B gene, located in the q area of human chromosome 13. In essence, BAFF is a cytokine expressed in B-cell lineage cells, which not only acts as a B cell family activating factor, but has also been shown to affect the differentiation and proliferation of B cells. BAFF is a 285-amino acid long peptide glycoprotein, expressed a transmembrane protein on various cell types, such as dendrite cells, monocytes, and marrow stromal cells. BAFF is the natural ligand of three tumour necrosis factors, namely BAFF-R, TACI (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor) and BCMA (B-cell maturation antigen), all of which can bind to it, with various levels of affinity. All receptors are expressed mainly on mature B-lymphocytes and the level of expression corresponds to B-cell maturity.^{10,11,12}

Atherosclerosis is a state in which the formation of plaque inside the human arteries leads to narrowing of their diameter via remodelling of the artery wall, with accumulation of fatty substances under the endothelium. Although this may be asymptomatic in the beginning, with the progression of time, the restricted blood flow and the following restriction to tissue oxygen provision can lead to coronary artery disease, stroke, renal failure,

or other problems, depending on which arteries are affected. Atherogenesis is a diffuse malfunction of the arterial wall, characterized by activation of inflammation procedures, oxidative stress, altered metabolism of lipids, lipoproteins and glucose, thrombosis procedures and mutations. Multiple risk factors have been associated with the creation of plaque within the arterial walls, both modifiable (diabetes and metabolic syndrome, elevated cholesterol levels, smoking, hypertension) and non-modifiable (age, sex, family history and genetic factors). Research continues to pinpoint more factors to which elevated atherosclerotic levels could be attributed, such as thrombophilia, diet, sedentary lifestyle, chronic stress, and personality type.¹³

AIM OF THE STUDY

To investigate the role of variations of the BAFF gene, in the pathogenesis of RA-related atherosclerosis.

STUDY PARTICIPANTS

In our Biobank in the Department of Physiology of the Medical School of the University of Athens, we have collected 180 RA patient peripheral blood and serum samples, with complete personal and medical history, and an equal number of healthy controls (HC), after informed consent was obtained. These patients are followed up in the Outpatient Rheumatology Clinic, Department of Pathophysiology and General Hospital of Athens "G. Gennimatas" and fulfilled the American College of Rheumatology classification criteria for RA.¹⁴ Among the RA patients, RA and ACPA status are tracked and a stratified analysis will be performed to determine possible correlation of atherosclerosis levels and seropositivity. Exclusion criteria for both groups are age younger than 18 years old, known pregnancy at the time of inclusion in the study, and serious renal impairment, defined as chronic kidney disease (CKD) stages IV and V, or glomerular filtration rate (GFR) less than 30 ml/min. RA and HC groups are of Caucasian origin, age- and gender-matched. Informed consent for participation in the study was obtained from all subjects and the study has been approved by the Ethics Committee of University of Athens and Laikon General Hospital of Athens.

STUDY PROTOCOL

The main expected outcome is higher rates of subclinical atherosclerosis among patients with specific BAFF polymorphisms, as assessed by ultrasound imaging methods. In more detail, carotid and femoral artery ultrasound will be performed in all RA patients. Intima Media Thickness (IMT) scores will be measured across various sites and the presence of intra-arterial plaque as markers of subclinical atherosclerosis will be noted. Genomic DNA will be extracted from the peripheral blood samples of all study participants and common polymorphisms of

the B-cell activating factor (BAFF) will be evaluated by PCR based assays. Furthermore, quantitative determination of peripheral blood BAFF mRNA transcripts and serum protein levels will be performed by Real-Time PCR and ELISA, respectively. Statistical analysis will be performed by SNPStats and SPSS software. Simple descriptive analyses of proportion will be used for categorical variables (plaque presence, vascular stenosis) and mean with standard deviation for continuous variables (IMT). Chi-square and Mann-Whitney tests will be used for the comparison of categorical and continuous variables, respectively, between patients with or without arterial plaque and/or arterial wall thickening. Multivariate models will be used for variables resulting from univariate analysis for independent correlation of SNP variants with subclinical atherosclerosis levels.

SIGNIFICANCE

Recent studies have brought to light an independent correlation between BAFF levels and subclinical atherosclerosis in patients suffering from SLE and highlighted the contribution of MTHFR gene variants in lupus-related subclinical atherosclerosis.^{15,16} Although the link between RA and cardiovascular mortality development had first been appreciated a while ago, the underlying pathogenic events mediating the process remain largely unresolved. Our findings could help us define the prognostic value of novel biomarkers for RA-related atherosclerosis and propose new treatment approaches (ie, targeted therapies) or preventive measures and strategies that may benefit these patients.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Handout on Health: Rheumatoid Arthritis. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases; 2017.
2. Smolen J, Aletaha D, McInnes I. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;388(10055):2023-38.
3. Shah, Ankur (2012). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (18th ed.). United States: McGraw Hill. p. 2738. ISBN 978-0-07174889-6.
4. Rothschild, Bruce M. Tennessee Origins of Rheumatoid Arthritis. *Mcclungmuseum.utk.edu*. Accessed on October 20, 2018.
5. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003 62(8):722-7.
6. Cutolo M, Kitas GD, van Riel Piet LCM. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: Going beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum* Feb 2014;43(4):479-88.
7. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010 Jan;69(1):70-81.
8. Elliott SE, Kongpachith S, Lingampalli N, Adamska JZ, Cannon BJ, Blum LK, et al. B cells in rheumatoid arthritis synovial tissues encode focused antibody repertoires that include antibodies that stimulate macrophage TNF- α production. *Clin Immunol* 2020 Mar;212:108360.
9. Shen P, Fillatreau S. Antibody-independent functions of B cells: a focus on cytokines. *Nat Rev Immunol* 2015 Jul;15(7):441-51.
10. Shu HB, Hu WH, Johnson H. TALL-1 is a novel member of the TNF family that is down-regulated by mitogens. *J Leukoc Biol* 1999 May;65(5):680-3.
11. Schneider P, MacKay F, Steiner V, Hofmann K, Bodmer JL, Holler N, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med* 1999 Jun 7;189(11):1747-56.
12. Kreuzaler M, Rauch M, Salzer U, Birmelin J, Rizzi M, Grimbacher B, et al. Soluble BAFF levels inversely correlate with peripheral B cell numbers and the expression of BAFF receptors. *J Immunology* 2012;188 (1):497-503.
13. Who Is at Risk for Atherosclerosis? www.nhlbi.nih.gov. Accessed on October 20, 2018.
14. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010 Sep;62(9):2569-81.
15. Wu GC, Liu HR, Leng RX, Li XP, Li XM, Pan HF, Ye DQ. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2016 Jan;15(1):22-37.
16. Giannelou M, Nezos A, Fragkioudaki S, Kasara D, Maselou K, Drakoulis N, et al. Contribution of MTHFR gene variants in lupus related subclinical atherosclerosis. *Clin Immunol* 2018 Aug;193:110-7.

Εργασία 2 (Πρωτότυπο Επιστημονικό Άρθρο).

«Προφίλ υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης στη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και το Σύνδρομο Sjögren: Η επίδραση των γενετικών πολυμορφισμών του BAFF»

Νικόλαος Κίντριλης¹, Φωτεινή Γραβάνη², Άννα Ράπτη^{1,2}, Μυρτώ Παπαιωάννου¹, Χριστίνα-Μαρία Φλέσσα¹, Ανδριανός Νέζος¹, Ελένη Αντύπα³, Ιωάννα Παπαδάκη², Θεοφάνης Καραγεωργας¹, Χαράλαμπος Μ. Μουτσόπουλος⁴, Κλειώ Μαυραγάνη^{1, 5 *}

1 Τμήμα φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα.

2 Κλινική Ρευματολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών 'Γ. Γεννηματάς', Αθήνα, Ελλάδα.

3 Τμήμα Ακτινολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών 'Γ. Γεννηματάς', Αθήνα, Ελλάδα.

4 Ακαδημία Αθηνών, Πρόεδρος Ιατρικών Επιστημών, Ανοσολογίας, Αθήνα, Ελλάδα.

5 Κοινό Ακαδημαϊκό Πρόγραμμα Ρευματολογίας, Εθνικό και καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα, Ελλάδα.

*** Υπεύθυνος επικοινωνίας:**

Κλειώ Μαυραγάνη, MD, Εργαστήριο Φυσιολογίας,

Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Μ. Ασίας 75, 11527, Αθήνα, Ελλάδα, kmauragan@med.uoa.gr

Περίληψη

Υπόβαθρο-Στόχος: Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα και το πρωτοπαθές Σύνδρομο Sjögren παρουσιάζουν αυξημένο αθηροσκληρυντικό κίνδυνο με τον παράγοντα ενεργοποίησης Β-κυττάρων να υπεισέρχεται στην παθογένεση τόσο αμφότερων των νόσων όσο και της αθηροσκλήρυνσης. Επιχειρήσαμε να συγκρίνουμε τα προφίλ υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης μεταξύ ασθενών και να καθορίσουμε εάν γενετικοί πολυμορφισμοί του BAFF επηρεάζουν τον αθηροσκληρυντικό κίνδυνο.

Ασθενείς-Μέθοδοι: DNA από 166 ασθενείς με RA, 148 ασθενείς με πρωτοπαθές SS και 200 υγιείς μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας και φύλου υπεβλήθη σε PCR για την ανίχνευση πέντε πολυμορφισμών μονού νουκλεοτιδίου (SNPs) του γονιδίου BAFF (rs1224141, rs12583006, rs9514828, rs1041569, and rs9514827). Γονοτυπικές και απλοτυπικές συχνότητες καθορίστηκαν μέσω του λογισμικού SNPstats και πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση με χρήση του λογισμικού SPSS και Graphpad. Η υποκλινική αθηροσκλήρυνση ορίστηκε ως παρουσία καρωτιδικής/μηνιαίας πλάκας και πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος.

Αποτελέσματα: Σχηματισμός αθηροσκληρυντικής πλάκας παρατηρήθηκε συχνότερα στην ομάδα ασθενών RA σε σχέση με την ομάδα ασθενών SS (80.7% έναντι 62.2%, p-value <0.001), μαζί με υψηλότερη επίπτωση οικογενειακού ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου, δόση στεροειδών φαρμάκων και μετρούμενους στον ορό φλεγμονώδεις δείκτες. Ο γονότυπος TT του πολυμορφισμού rs1224141 ήταν πιο συχνός μεταξύ ασθενών με RA (αλλά όχι πρωτοπαθές SS) που εμφάνιζαν πλάκα ή πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος σε σχέση με αυτούς που δεν εμφάνιζαν τα χαρακτηριστικά. Σχετικά με τον πολυμορφισμό rs1014569, μεταξύ ασθενών RA ο γονότυπος TT αύξανε τον κίνδυνο για σχηματισμό πλάκας ενώ μεταξύ ασθενών SS ο γονότυπος AT έφερε αυξημένο κίνδυνο. Ο απλότυπος GTTTT ήταν προστατευτικός σε υπόβαθρο RA ενώ οι απλότυποι TATTT και TTCTT αύξαναν την ευπάθεια για πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος στην ομάδα πρωτοπαθούς SS.

Συμπεράσματα: Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής, υψηλότερες δόσεις στεροειδών καθώς και διακριτοί πολυμορφισμοί του γονιδίου BAFF υποδεικνύουν τη χρόνια φλεγμονή και την αυξημένη ενεργότητα των Β-κυττάρων ως καταλυτικούς παράγοντες για τον αυξημένο αθηροσκληρυντικό κίνδυνο μεταξύ ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα.

Μηνύματα-Κλειδιά:

- Ασθενείς PA και SS παρουσιάζουν διακριτά προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου, με υψηλότερα ποσοστά αθηροσκλήρυνσης στην πρώτη ομάδα ασθενών.
- Η υπέρμετρη ενεργοποίηση B-κυττάρων και γενετικοί πολυμορφισμοί του BAFF αναδεικνύονται ως αιτιολογικοί παράγοντες της προηγούμενης διαφοροποίησης.

Λέξεις-Κλειδιά: Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (PA), Σύνδρομο Sjögren (SS), Αθηροσκλήρυνση, Παράγοντας ενεργοποίησης B-κυττάρων (BAFF), Γενετικοί πολυμορφισμοί.

1. Εισαγωγή

Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια χρόνια συστηματική αυτοάνοση νόσος που επηρεάζει κατά κύριο λόγο τις αρθρώσεις και χαρακτηρίζεται από μια πληθώρα κλινικών εκδηλώσεων που εμφανίζουν σημαντική ποικιλομορφία μεταξύ των προσβεβλημένων ατόμων. Παρόλο που ο ακριβής αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός παραμένει υπό διερεύνηση, η ΡΑ προκύπτει ως αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών και επιγενετικών στοιχείων, καθώς και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η καρδιαγγειακή νόσος και η υποκλινική αθηροσκλήρυνση εμφανίζουν μεγαλύτερο επιπολασμό μεταξύ ασθενών ΡΑ σε σχέση με υγιή άτομα [1]. Αν και οι παραδοσιακοί τροποποιησιμοι παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, παχυσαρκία, υπερλιπιδαιμία και έλλειψη φυσικής δραστηριότητας ανευρίσκονται σε μεγαλύτερα ποσοστά στη ΡΑ, δεν εξηγούν πλήρως την ανισορροπία στον καρδιαγγειακό κίνδυνο [2,3]. Μια μεγάλη προοπτική μελέτη ανέδειξε υπερδιπλάσιο κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου σε γυναίκες ασθενείς ΡΑ σε σχέση με υγιείς γυναίκες. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε σε μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης, η οποία κατέδειξε 48% αύξηση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς ΡΑ σε σχέση με υγιή άτομα αντίστοιχων χαρακτηριστικών [4,5].

Το πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren είναι ένα χρόνια συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα που χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση των εξωκρινών αδένων με αποτέλεσμα ξηροφθαλμία (κερατοεπιπεφυκίτιδα sicca) και ξηροστομία. Θετικά αντιτυρηνικά (ANA) αντισώματα, anti-Ro και anti-La αντισώματα καθώς και υπεργαμμασφαιριναιμία ανευρίσκονται σε περίπου 70% των προσβεβλημένων ασθενών [6]. Όπως και στη ΡΑ, ασθενείς με πρωτοπαθές SS παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ανάπτυξης αθηροσκληρυντικής πλάκας και αρτηριακής σκλήρυνσης, με το πρωτοπαθές SS να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο [7,8].

Ο παράγοντας ενεργοποίησης Β-κυττάρων (B-cell activating factor – *BAFF*) ή διεγέρτης Β-λεμφοκυττάρων (B-lymphocyte stimulator – *BLyS*) είναι μια κυτοκίνη που ανήκει στην οικογένεια των παραγόντων νέκρωσης όγκων (tumor necrosis factor – *TNF*). Ο *BAFF* συμμετέχει στη διαφοροποίηση και διέγερση των Β-κυττάρων, καθώς και στην παραγωγή ανοσοσφαιρινών από αυτά [9,10]. Επίπεδα *BAFF* ανευρίσκονται αυξημένα στον ορό και το αρθρικό υγρό ασθενών ΡΑ σε άμεση συνάρτηση της ενεργότητας νόσου [11]. Η παρεμπόδιση του *BAFF* με μια ανταγωνιστική ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη διαφοροποίησε σημαντικά την φλεγμονώδη παραγωγή κυτοκινών μέσω αναστολής του παράγοντα NF-κΒ (nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B-cells), καταστέλλοντας την αρθρίτιδα και

ανακουφίζοντας τα συμπτώματα σε ποντίκια [12]. Δεδομένου ότι τα επίπεδα *BAFF* είναι αυξημένα στον ορό ασθενών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ) σε αναλογία με τη βαρύτητα νόσου, η αναστολή του *BAFF* από το μονοκλωνικό αντίσωμα μπελιμουμάμπη έχει ήδη εγκριθεί από τον FDA (U.S. Food and Drug Administration) για χρήση στον ΣΕΛ [13]. Κλινικές δοκιμές με μπελιμουμάμπη σε ασθενείς PA απέδωσαν ποικίλα αποτελέσματα, αποβαίνοντας γενικά αποτελεσματική και ασφαλής για ασθενείς με υψηλή ενεργότητα νόσου στους οποίους άλλες θεραπείες είχαν αποτύχει [14,15]. Στο πρωτοπαθές SS, πρόλαβε την υπολειτουργία σιελογόνων αδένων και ελάττωσε τους τίτλους αυτοαντισωμάτων σε μοντέλα με πειραματόζωα. Πράγματι, επιβεβαιώθηκε βελτίωση των συμπτωμάτων συμμετεχόντων σε κλινικές δοκιμές μπελιμουμάμπης σε ασθενείς SS [16,17,18].

Γενετικοί πολυμορφισμοί του *BAFF* έχουν προταθεί ως πιθανοί συντελεστές της υποκλινικής αθηροσκληρυνσης σε ασθενείς SS, ΣΕΛ και PA. Αυξημένα επίπεδα σχηματισμού αθηροσκληρυντικής πλάκας και πάχυνσης αρτηριακού τοιχώματος ανευρίσκονται σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα *BAFF* στον ορό [19,20].

Στην παρούσα μελέτη, επιχειρήσαμε να διερευνήσουμε αν γενετικοί πολυμορφισμοί του *BAFF* επηρεάζουν την ευπάθεια για ανάπτυξη υποκλινικής αθηροσκληρυνσης μεταξύ ασθενών PA και πρωτοπαθούς SS.

2. Ασθενείς και Μέθοδοι

2.1 Εγγραφή Ασθενών και Συλλογή Στοιχείων

Εκατόν εξήντα έξι ασθενείς PA που παρακολουθούνται στο εξωτερικό ρευματολογικό ιατρείο της Κλινικής Παθολογικής Φυσιολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκόν» εγγράφηκαν στην παρούσα προοπτική μελέτη κοόρτης (μέση ηλικία $62,6 \pm 11.5$ έτη, ποσοστό θηλέων: 84,9%). Όλοι οι ασθενείς PA πληρούσαν τα κριτήρια του 2010 από το ACR (American College of Rheumatology) και την EULAR (European League Against Rheumatism) για την κατάταξη της PA [21]. Εκατόν σαράντα οκτώ ασθενείς με πρωτοπαθές SS που παρακολουθούνται στο εξωτερικό ρευματολογικό ιατρείο της Κλινικής Ρευματολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γ. Γεννηματάς», που πληρούσαν τα κριτήρια του 2016 από ACR-EULAR [22] εντάχθηκαν επίσης στο πρωτόκολλο της μελέτης (μέση ηλικία 61.4 ± 12.6 έτη, ποσοστό θηλέων: 92,6%). Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής

του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και των δύο νοσηλευτικών ιδρυμάτων. Νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού $>3\text{mg/dl}$ ή κάθαρση κρεατινίνης $<30\text{ ml/min}$), εγκυμοσύνη και ηλικία μικρότερη των 18 ετών αποτέλεσαν κριτήρια αποκλεισμού.

Οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου για την αθηροσκλήρυνση περιλάμβαναν ατομικό (στεφανιαία νόσος ή/και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή/και σχετιζόμενος αγγειακό θάνατος) και οικογενειακό (καρδιαγγειακό επεισόδιο σε ηλικία μικρότερη των 55 ετών για άνδρα και 65 ετών για γυναίκα, σε πρώτου βαθμού συγγενή) αναμνηστικό καρδιαγγειακής νόσου, σακχαρώδη διαβήτη (γλυκόζη νηστείας πλάσματος $\geq 126\text{mg/dl}$ ή/και αναφερόμενη χρήση αντιδιαβητικής αγωγής), αρτηριακή υπέρταση (συστολική αρτηριακή πίεση $\geq 140\text{mmHg}$ ή/και διαστολική αρτηριακή πίεση $\geq 90\text{mmHg}$ ή/και αναφερόμενη χρήση αντιυπερτασικής αγωγής), υπερλιπιδαιμία (ολική χοληστερόλη $\geq 240\text{mg/dl}$ ή/και αναφερόμενη χρήση αντιλιπιδαιμικής αγωγής), κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ [23]. Πλήρες αιματολογικό, βιοχημικό και ανοσολογικό εργαστηριακό προφίλ καθορίστηκε σε όλους τους συμμετέχοντες.

2.2 Υπερηχογραφική αξιολόγηση της υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης

Αξιολόγηση της ύπαρξης υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης [αθηροσκληρυντική πλάκα, οριζόμενη ως αύξηση του συνδυασμένου πάχους των έσω και μέσω χιτώνων καθώς και ύπαρξη ηχογενοүүς υλικού που επικάθεται στον αρτηριακό αυλό) [24] και πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος που ορίζεται ως πάχος μέσου χιτώνα (intima media thickness – IMT) $> 0,9\text{mm}$] πραγματοποιήθηκε με υπέρηχο τόσο στις καρωτίδες (κοινή καρωτίδα, διχασμός, έσω καρωτίδα) όσο και στις μηριαίες (κοινή μηριαία και επιτολής μηριαία) αρτηρίες αμφότερων των πλευρών του σώματος, όπως έχει προηγουμένως περιγραφεί [25].

2.3 Γενετικοί Πολυμορφισμοί *BAFF*

Γενετικό υλικό DNA εξήχθη από δείγματα περιφερικού αίματος 166 ασθενών PA, 148 ασθενών SS και 200 υγιών μαρτύρων (healthy controls – HC) στο Εργαστήριο Μοριακής Φυσιολογίας και Κλινικών Εφαρμογών του Παραρτήματος Φυσιολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με χρήση του πακέτου Nucleospin Blood QuickPure (Macherey-Nagel GmbH & Co, Germany), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Οι υγιείς μάρτυρες είχαν μέση ηλικία 64.0 ± 12.3 έτη και οι γυναίκες αποτελούσαν το 87.0%. Μελετήθηκαν πέντε πολυμορφισμοί μονού νουκλεοτιδίου (Single Nucleotide

Polymorphisms – SNPs) του γονιδίου *BAFF* (rs1224141, rs12583006, rs9514828, rs1041569, rs9514827), σε συνέχεια προηγούμενων παρατηρήσεων της ομάδας μας σε ασθενείς ΣΕΛ [19].

2.4 Στατιστική Ανάλυση

Σε όλους τους ασθενείς και HC υπολογίστηκαν οι συχνότητες γονοτύπων και απλοτύπων με χρήση λογισμικού SNPStats. Οι γονοτυπικές συχνότητες ελέγχθηκαν στους HC απέναντι στην ισορροπία Hardy-Weinberg. Για τη σύγκριση ποιοτικών και ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν αντίστοιχα οι δοκιμές Mann-Whitney και Fisher's exact test. Η στατιστική επεξεργασία έγινε με λογισμικό SPSS v26 (IBM, US) και Graphpad 9.0. Για τον ορισμό του επιπέδου στατιστικής σημαντικότητας χρησιμοποιήθηκε τιμή $p\text{-value} < 0,05$.

3. Αποτελέσματα

3.1 Επιπολασμός υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης σε ασθενείς με PA και πρωτοπαθές SS

Τα δημογραφικά στοιχεία, τα χαρακτηριστικά της νόσου και οι παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακής νόσου απεικονίζονται στον Πίνακα 1. Συγκρινόμενοι με ασθενείς SS, οι ασθενείς PA παρουσίαζαν αυξημένα ποσοστά οικογενειακού ιστορικού καρδιαγγειακών συμβαμάτων (20.7% έναντι 14.6%, $p\text{-value} < 0.001$) καθώς και αυξημένες τιμές δεικτών φλεγμονής στον ορό (ΤΚΕ $36.5 \pm 23\text{mm/h}$ έναντι $31.2 \pm 21.5\text{mm/h}$, $p\text{-value} 0.044$ και CRP $9.3 \pm 23.0\text{mg/l}$ έναντι $1.8 \pm 4.1\text{mg/l}$, $p\text{-value} < 0.001$), ενώ λάμβαναν και μεγαλύτερες δόσεις στεροειδών κατά τη στιγμή της συλλογής των στοιχείων ($3.4 \pm 4.9\text{mg}$ έναντι $1.7 \pm 4.4\text{mg}$, $p\text{-value} < 0.001$). Σχετικά με τις συμπληρωματικές θεραπείες στην ομάδα PA, 63.9% λάμβανε μεθοτρεξάτη, 29.5% τροποποιητικό της νόσου βιολογικό παράγοντα και 6.0% υδροξυχλωροκίνη. Στην ομάδα SS αντιθέτως, η υδροξυχλωροκίνη ήταν μέρος της θεραπευτικής αγωγής του 50.4% των ασθενών. Αθηροσκληρυντική πλάκα ανευρέθηκε στην ομάδα PA με μεγαλύτερη συχνότητα από την ομάδα SS (80.7% έναντι 62.2%, $p\text{-value} < 0.001$), ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος ή το IMT (Πίνακας 1, Εικόνα 1). Δεν σημειώθηκαν άλλες στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών.

3.2 Παραδοσιακοί και σχετικοί με τη νόσο προγνωστικοί παράγοντες για την ανάπτυξη

πλάκας και πάχυνσης αρτηριακού τοιχώματος σε ασθενείς PA και SS

Κατόπιν επιχειρήσαμε να διερευνήσουμε εάν οι κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή τα χαρακτηριστικά της νόσου μπορούν να προβλέψουν την ανάπτυξη υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης. Όπως απεικονίζεται στους συμπληρωματικούς Πίνακες 1 & 2, μεταξύ ασθενών PA, ο σχηματισμός πλάκας και η πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος σχετίζονται με αυξημένη ηλικία, υψηλότερο ΔΜΣ και αρτηριακή υπέρταση, ενώ υψηλότερη βαθμολογία ενεργότητας νόσου DAS28 και TKE συσχετίστηκαν με την πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος και το σχηματισμό πλάκας αντίστοιχα. Στην ομάδα SS, ασθενείς με πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος χαρακτηρίζονταν από υψηλότερα ποσοστά οικογενειακού ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου και υψηλότερες TKE. Ασθενείς με πλάκα είχαν μεγαλύτερη ηλικία και εμφάνιζαν συχνότερα ξηροφθαλμία. Οι σημαντικές συσχετίσεις της κάθε ομάδας ασθενών με την πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος και την παρουσία πλάκας συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

3.3 Επίδραση των γενετικών πολυμορφισμών BAFF στην ευπάθεια PA, SS και τον κίνδυνο για αθηροσκλήρυνση

Δεδομένης της επίδρασης του οικογενειακού αναμνηστικού καρδιαγγειακής νόσου ειδικά στην ομάδα PA αλλά και τις προηγουμένως περιγραφείσες συσχετίσεις των γενετικών πολυμορφισμών BAFF με την αθηροσκλήρωση του ΣΕΛ [19], επιχειρήσαμε να ερευνήσουμε αν γονοτυπικές αλλαγές του BAFF επηρεάζουν την ευπάθεια για νόσηση από PA ή SS καθώς και την πιθανότητα ανάπτυξης αθηροσκλήρυνσης στο υπόβαθρο της κάθε ασθένειας.

Όπως απεικονίζεται στην Συμπληρωματική Εικόνα 1, ο επιπολασμός του ελάσσονος γονοτύπου TT του πολυμορφισμού rs1014569 είναι σημαντικά αυξημένος σε καθεμιά από τις ομάδες ασθενών σε σχέση με την ομάδα μαρτύρων. Δεν καταγράφηκαν άλλες στατιστικά σημαντικές διαφορές. Όπως φαίνεται στην Συμπληρωματική Εικόνα 1 και τον Συμπληρωματικό Πίνακα 5, ο γονότυπος TT του πολυμορφισμού rs1014569 μεταβάλλει την ευπάθεια για PA στο συνεπικρατές και το υπολειπόμενο μοντέλο. Η απλοτυπική ανάλυση (Συμπληρωματικός Πίνακας 6) ανέδειξε τον απλότυπο TTATT ως προστατευτικό απέναντι στη PA [συχνότητα απλοτύπου σε PA έναντι HC: 1,3% έναντι 22,0%, OR (95% CI): 0,08 (0,01-0,67), p-value 0,02], ενώ ο απλότυπος TTTAC βρέθηκε να αυξάνει την ευπάθεια για PA [συχνότητα

απλοτύπου σε PA έναντι HC: 12,7% έναντι 7,7%, OR (95% CI): 3,72 (1,31-10,60), p-value 0,014]. Επιπλέον, όπως φαίνεται στην Εικόνα 2 και τον Συμπληρωματικό Πίνακα 7, ο ίδιος γονότυπος επηρεάζει την ευπάθεια για SS στο συνεπικρατές και το υπολειπόμενο μοντέλο. Καθώς απεικονίζεται στον Συμπληρωματικό Πίνακα 8, ο απλότυπος TTTAC βρέθηκε να αυξάνει την ευπάθεια για πρωτοπαθές SS [συχνότητα απλοτύπου σε SS έναντι HC: 14,8% έναντι 7,7%, OR (95% CI): 8,76 (2,52-30,44), p-value: 0,0007].

Το επόμενο βήμα ήταν να αποσαφηνίσουμε εάν ο κίνδυνος για υποκλινική αθηροσκληρόυνση σε PA και SS ασθενείς μπορεί να επηρεαστεί από γονοτυπικές αλλαγές του *BAFF* γονιδίου. Πράγματι, γονοτυπικές μεταβολές του πολυμορφισμού rs1224141 βρέθηκε να τροποποιούν τον κίνδυνο τόσο για πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος όσο και για σχηματισμό πλάκας μεταξύ των PA αλλά όχι των SS ασθενών στο συνεπικρατές, επικρατές, υπερεπικρατές και log-additive μοντέλο (Πίνακες 3 και 4). Επιπλέον, γονοτυπικές αλλαγές του πολυμορφισμού rs1014569 βρέθηκε να αλλάζουν τον κίνδυνο για σχηματισμό πλάκας τόσο στην ομάδα PA όσο και στην ομάδα SS, στο υπολειπόμενο και υπερεπικρατές μοντέλο αντιστοίχως (Πίνακες 2 και 4). Δεν παρατηρήθηκαν άλλες σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ πολυμορφισμών του *BAFF* γονιδίου και το σχηματισμό πλάκας ή την πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος στις δύο ομάδες ασθενών (Πίνακες 3 και 5).

Η απλοτυπική ανάλυση αποκάλυψε τον απλότυπο GTTTT ως προστατευτικό για τη δημιουργία πλάκας αλλά όχι την πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος μεταξύ ασθενών PA (1,8% σε ασθενείς με πλάκα έναντι 8,7% σε ασθενείς χωρίς, OR (95% CI): 0,09 (0,01-0,76), p-value 0,028 (Συμπληρωματικοί Πίνακες 9 και 10). Δεν παρατηρήθηκαν άλλες συσχετίσεις μεταξύ των υπολειπόμενων πολυμορφισμών και των μελετώμενων μεταβλητών σε κάποια από τις ομάδες (Πίνακες 3-5, Συμπληρωματικός Πίνακας 11). Στην ομάδα SS, οι απλότυποι TATTT και TTCTT ανευρέθηκαν μόνο μεταξύ ασθενών SS με πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος (p-value <0,0001) (Συμπληρωματικός Πίνακας 13), και όχι μεταξύ ασθενών με πλάκα (Συμπληρωματικός Πίνακας 12).

4. Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη βρήκαμε ότι ασθενείς PA εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά υποκλινικής αθηροσκληρόυνσης (σχηματισμό καρωτιδικής/μηριαίας πλάκας και πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος) μαζί με αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών, συγκρινόμενοι με ασθενείς SS. Ενώ τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων ήταν

όμοια, το οικογενειακό αναμνηστικό καρδιαγγειακής νόσου ήταν περισσότερο συχνό μεταξύ ασθενών PA, υποκρύπτοντας μια πιθανή γονιδιακή συμμετοχή. Στη συγκεκριμένη αναφορά βρήκαμε πως ο γονότυπος TT του πολυμορφισμού rs1224141 του *BAFF* γονιδίου εμφάνιζε μεγαλύτερο επιπολασμό μεταξύ ασθενών PA αλλά όχι ασθενών SS με καρωτιδική/μηριαία πλάκα και πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος έναντι σε ασθενείς χωρίς τα ευρήματα αυτά (Πίνακες 3 και 4). Επιπλέον, παρατηρήθηκαν διακριτές συσχετίσεις μεταξύ των γονοτύπων του πολυμορφισμού rs1014569 και του σχηματισμού πλάκας στις δύο ομάδες ασθενών. Επομένως, σε PA ασθενείς, ο TT γονότυπος αυξάνει τον κίνδυνο για σχηματισμό πλάκας (Πίνακας 3) ενώ σε SS ασθενείς ο AT γονότυπος διαμεσολαβεί για την αύξηση του κινδύνου (Πίνακας 5). Σχετικά με τους απλότυπους, ο GTTTT ήταν προστατευτικός μόνο σε υπόβαθρο PA (Συμπληρωματικός Πίνακας 9), ενώ οι TATTT και TTCTT αύξαναν την ευπάθεια για πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος μόνο σε ασθενείς SS (Συμπληρωματικός Πίνακας 13). Καθόσον είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε, η παρούσα αποτελεί την πρώτη μελέτη που συγκρίνει τα χαρακτηριστικά της αθηροσκλήρυνσης και τη γενετική της ευπάθεια μεταξύ ασθενών PA και SS. Υψηλότερη χρήση υδροξυχλωροκίνης και χαμηλότερες δόσεις στεροειδών μεταξύ ασθενών πρωτοπαθούς SS ίσως σχετίζεται με τις ελαττωμένες τιμές υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης σε σχέση με την ομάδα PA, δεδομένης της αποδεδειγμένης προστασίας της υδροξυχλωροκίνης και της αντίστοιχης επιβάρυνσης των στεροειδών [26,27].

Η καρδιαγγειακή νόσος ως αποτέλεσμα της επιταχυνόμενης αθηροσκληρυντικής διαδικασίας αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα θνησιμότητας σε ασθενείς PA που χαρακτηρίζονται από υπερβολική χρόνια φλεγμονή. Σε αναλογία με προηγούμενες αναφορές [28,29], η υποκλινική αθηροσκλήρυνση βρέθηκε να συνδέεται με προχωρημένη ηλικία, αυξημένη ενεργότητα νόσου, ΔΜΣ και αρτηριακή υπέρταση. Η βιβλιογραφία έχει επίσης αναδείξει το ρόλο της γενετικής ποικιλομορφίας στον αθηροσκληρυντικό κίνδυνο σε υπόβαθρο PA, καταδεικνύοντας συσχετίσεις με αλληλίες των επιτόπων HLA όπως των *TNFA*, *MTHFR* και *OPG* [30,31,32]. Σχετικά με το πρωτοπαθές SS, δείξαμε ότι η αθηροσκληρυντική πλάκα συνδέεται με προχωρημένη ηλικία και η πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος με οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και αυξημένα επίπεδα ΤΚΕ, επιβεβαιώνοντας προηγούμενες αναφορές [25,33,34]. Μια Ιταλική μελέτη ανέδειξε παρόμοιο επιπολασμό των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου καθώς και όμοιο 10ετή κίνδυνο για θανατηφόρα και μη καρδιαγγειακά συμβάματα [35].

Σε πρόσφατες βιβλιογραφικές αναφορές, ποικίλα ανοσολογικά μονοπάτια έχουν περιγραφεί ως ρυθμιστές στην παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης, μετατοπίζοντας το επίκεντρο της

έρευνας για νέες θεραπείες στο πεδίο της αντιμετώπισης της χρόνιας φλεγμονής και της καρδιαγγειακής συμμετοχής. Η ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης συσχετίζεται με την ενεργοποίηση των Β-κυττάρων, όπως αποδεικνύει η αυξημένη παραγωγή IgM και IgG αυτοαντισωμάτων κατά της οξειδωμένης πρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (oxidized low-density lipoprotein – oxLDL) [36]. Σε παρεμφερή πλαίσια, έχει καταδειχθεί ο σημαντικός ρόλος των ιντερφερονών τύπου I και II -των οποίων η συμμετοχή στη διέγερση της παραγωγής BAFF έχει ήδη αποδειχθεί [37,38,39]- στην παθογένεση του πρωτοπαθούς SS [40]. Την ίδια στιγμή, οι ιντερφερόνες προάγουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την παθολογική αγγειογένεση σε υπόβαθρο ΣΕΛ, οδηγώντας σε επηρεασμένη λειτουργία των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων και κατ' επέκταση σε αυξημένο ρυθμό αθηροσκλήρυνσης [41,42,43].

Είναι ενδιαφέρον ότι από μελέτες σε νεκροτομικό υλικό δείχνουν πως, ενώ σε κλασική στεφανιαία νόσο τα διηθήματα αποτελούνται σχεδόν αποκλειστικά από Τ-κύτταρα, σε ασθενείς ΡΑ με αγγειακή νόσο εμφανίζεται πληθώρα Β-κυττάρων στα αντίστοιχα διηθήματα της αθηροσκληρυντικής πλάκας [44]. Αν και ο ακριβής μηχανισμός παραμένει υπό διερεύνηση, είναι γνωστό πως υποπληθυσμοί των Β-κυττάρων συμμετέχουν σε αντικρουόμενες λειτουργίες. Συγκεκριμένα, η αραιότερη Β1 υποομάδα παρουσιάζει αθηροπροστατευτικές ιδιότητες μέσω της παραγωγής IgM αντισωμάτων που συνδέονται με oxLDL, ενώ η Β2 υποομάδα προάγει την αθηροσκλήρυνση μέσω παραγωγής αθηρογόνων IgG και IgE αντισωμάτων [45]. Επιπλέον, αν και τόσο το μυοκαρδιακό έμφραγμα όσο και η υποκλινική αθηροσκλήρυνση έχουν συνδεθεί με υπέρμετρη Β-κυτταρική ενεργοποίηση και υψηλότερα επίπεδα BAFF στον ορό στο γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς ΣΕΛ αντίστοιχα [46,47,48], δεδομένα από πειραματικές μελέτες σε ApoE τρωκτικά αναφέρουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την επίδραση του BAFF στην υπερλιπιδαιμία και την αθηροσκλήρυνση [49,50]. Σε κάθε περίπτωση, αναστολή του BAFF και του άξονά του, δίνοντας έμφαση στην ενίσχυση της αθηροπροστατευτικής Β1 υποομάδας και αναστέλλοντας τη λειτουργία της αθηρογόνου Β2 υποομάδας, θα μπορούσε να αποτελέσει πιθανή πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση.

Συμπερασματικά, αναδείχθηκε διακριτό αθηροσκληρυντικό προφίλ των ασθενών ΡΑ και πρωτοπαθούς SS, οφειλόμενο πιθανά σε διαφορετικό παθογενετικό υπόβαθρο. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την ακριβέστερη αποσαφήνιση της αθηροσκληρυντικής διαδικασίας σε κάθε ομάδα ασθενών.

5. Περιορισμοί

Λόγω του σχεδιασμού της παρούσας μελέτης, αν και ανευρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις της υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης με γενετικούς πολυμορφισμούς *BAFF*, δεν διερευνήθηκε ο ακριβής λειτουργικός ρόλος του γονιδίου *BAFF* καθώς δεν έγινε μέτρηση των επιπέδων *BAFF* στον ορό. Επιπλέον, οι ασθενείς της μελέτης προέρχονται από δύο νοσηλευτικά κέντρα μόνον. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να κατανοηθεί καλύτερα η συμμετοχή του *BAFF* στη σχετικά με RA και SS υποκλινική αθηροσκλήρυνση.

6. Συμβολή Συγγραφέων

Σύλληψη ιδέας: CPM. Μεθοδολογία: CPM, AN, NK. Συλλογή Δεδομένων: NK, AR, FG, IP, TK. MP, CMF, AN, EA. Συγγραφή-Προετοιμασία χειρογράφου: NK. Αναθεώρηση-διόρθωση χειρογράφου: MP, CPM. Ανεύρεση χρηματοδότησης: CPM. Παροχή υλικού: CPM, AN. Επίβλεψη: CPM. Όλοι οι συγγραφείς συμμετείχαν στη δημιουργία της εργασίας και ενέκριναν την τελική έκδοσή της.

7. Ηθική-Βιοηθική

Η παρούσα μελέτη συμμορφώνεται με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι, ενώ το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από τις Επιτροπές Βιοηθικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και του Γ.Ν.Α. «Λαϊκόν». Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη (ή οι νόμιμοι αντιπρόσωποί τους) παρείχαν γραπτή συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης.

8. Χρηματοδότηση

Η παρούσα μελέτη υποστηρίχθηκε με Υποτροφία Έρευνας από την Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία & Επαγγελματική Ένωση Ρευματολόγων Ελλάδας (Ε.Ρ.Ε.-ΕΠ.Ε.Ρ.Ε.).

9. Σύγκρουση Συμφερόντων

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων.

10. Δήλωση Διαθεσιμότητας Δεδομένων

Η συλλογή των στοιχείων των ασθενών RA πραγματοποιήθηκε στο Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο της Κλινικής Παθολογικής Φυσιολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών 'Λαϊκόν'. Αντίστοιχα, η συλλογή των στοιχείων των ασθενών SS πραγματοποιήθηκε στο Εξωτερικό

Ρευματολογικό Ιατρείο της Ρευματολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών 'Γ. Γεννηματάς'. Η ανάλυση των πολυμορφισμών έγινε στο Εργαστήριο Μοριακής Φυσιολογίας και Κλινικών Εφαρμογών του Τμήματος Φυσιολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Τα στοιχεία που εξήχθησαν από τις παραπάνω συλλογές δεδομένων και υποστηρίζουν τα ευρήματα της παρούσας μελέτης είναι διαθέσιμα από τον υπεύθυνο επικοινωνίας κατόπιν αιτήματος.

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά της νόσου και Εργαστηριακό Προφίλ των ασθενών PA και SS.

	PA (n=166)	Πρωτοπαθές SS (n=148)	p-value
Γενικά Χαρακτηριστικά			
Θήλυ φύλο, %	84.9	91.9	ns
Ελληνική καταγωγή, %	97.0	96.6	ns
Ηλικία, έτη	62.6 ± 11.5	61.4 ± 12.6	ns
Διάρκεια νόσου, έτη	15.3 ± 11.3	na	na
ΔΜΣ, kg/m ²	26.7 ± 4.5	27.4 ± 5.3	ns
Χαρακτηριστικά Νόσου			
RF (+), %	69.3	40.1	<0.001
Anti-CCP (+), %	69.7	na	na
Οιδηματώδεις αρθρώσεις, αριθμός	4.1 ± 5.7	na	na
Ευαίσθητες αρθρώσεις, αριθμός	30.7 ± 23.4	na	na
DAS28	3.86 ± 1.55	na	na
Anti-Ro (+), %	na	68.3	na
Anti-La (+), %	na	36.9	na
Ξηροστομία, %	na	90.4	na
Ξηροφθαλμία, %	na	90.5	na
Παθολογική δοκιμασία Schirmer, %	na	72.7	na
ESSDAI	na	11.64 ± 4.28	na
Εξωαδενική συμμετοχή (ήπαρ, πνεύμονας, νεφρός, νευρικό σύστημα), %	na	41.9	na
TKE, mm/h	36.5 ± 23.3	31.2 ± 21.5	0.044
CRP, mg/l	9.3 ± 23.0	1.8 ± 4.1	<0.001
Δόση στεροειδών, mg	3.4 ± 4.9	1.7 ± 4.4	<0.001
Χρήση MTX (χάπι/ενέσιμη), %	63.9	na	na
Χρήση βιολογικού παράγοντα, %	29.5	na	na
Χρήση υδροξυχλωροκίνης, %	6.0	50.4	<0.001
Κλασικοί Παράγοντες Καρδιαγγειακού Κινδύνου			
Ατομικό αναμνηστικό καρδιαγγειακής νόσου, %	5.4	5.5	ns
Οικογενειακό αναμνηστικό καρδιαγγειακής νόσου, %	20.7	14.6	<0.001
Υπέρταση, %	43.4	41.5	ns
Σακχαρώδης Διαβήτης, %	9.9	10.5	ns
Κάπνισμα, %	30.1	27.0	ns
Φυσική Δραστηριότητα, %	83.9	na	na
Ολική Χοληστερόλη, mg/dl	201.3 ± 44.5	197.1 ± 34.8	ns
Τριγλυκερίδια, mg/dl	114.1 ± 57.8	107.1 ± 68.7	ns
LDL, mg/dl	116.5 ± 34.6	119.2 ± 30.9	ns
HDL, mg/dl	61.0 ± 19.1	57.7 ± 18.1	ns
Ομοκυστεΐνη, μmol/l	14.3 ± 8.7	13.4 ± 4.6	ns
Υπερηχογραφικά Ευρήματα			
Παρουσία πλάκας, %	80.7	62.2	<0.001
IMT > 0.90mm, %	68.1	64.5	ns
Ολικό IMT	1.08± 0.33	1.01± 0.33	ns

Πίνακας 2. Προγνωστικοί παράγοντες για πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος και παρουσία αθηρωματικής πλάκας.

PA (n=166)			
	Παρουσία πάχυνσης αρτηριακού τοιχώματος (n=113)	Απουσία πάχυνσης αρτηριακού τοιχώματος (n=53)	p-value
Κλασικοί Παράγοντες Κινδύνου			
Ηλικία, έτη	66.3 ± 9.3	54.7 ± 11.7	<0.001
ΔΜΣ, kg/m ²	27.2 ± 4.8	25.7 ± 3.7	0.038
Υπέρταση, %	51.3	26.4	0.002
Παράγοντες σχετικοί με τη νόσο			
DAS28	4.0 ± 1.5	3.5 ± 1.6	0.047
	Παρουσία πλάκας (n=134)	Απουσία πλάκας (n=32)	
Κλασικοί Παράγοντες Κινδύνου			
Ηλικία, έτη	65.3 ± 9.9	51.5 ± 11.0	<0.001
ΔΜΣ, kg/m ²	27.3 ± 4.6	24.4 ± 3.4	<0.001
Υπέρταση, %	47.8	25.0	0.019
Παράγοντες σχετικοί με τη νόσο			
ΤΚΕ, mm/h	39.0 ± 24.0	26.5 ± 17.1	0.006
Πρωτοπαθές SS (n=148)			
	Presence of arterial wall thickening (n=92)	Absence of arterial wall thickening (n=56)	
Κλασικοί Παράγοντες Κινδύνου			
Ατομικό αναμνηστικό καρδιαγγειακής νόσου, %	3.8	8.2	0.033
Οικογενειακό αναμνηστικό καρδιαγγειακής νόσου, %	18.2	8.7	0.003
Παράγοντες σχετικοί με τη νόσο			
ΤΚΕ, mm/h	34.3 ± 23.1	25.6 ± 17.4	0.018
	Presence of plaque (n=92)	Absence of plaque (n=56)	
Κλασικοί Παράγοντες Κινδύνου			
Ηλικία, έτη	64.3 ± 10.3	56.4 ± 13.7	0.005
Παράγοντες σχετικοί με τη νόσο			
Ξηροφθαλμία, %	92.3	87.2	0.044

Πίνακας 3. Επίδραση πολυμορφισμών BAFF στην παρουσία πλάκας σε ασθενείς RA.

Πολυμορφισμός (Γονιδιακή Περιοχή)	Γονότυπος	Χωρίς πλάκα n (%)	Με πλάκα n (%)	OR (95%CI) Συνεπικρατές	p- value	OR (95%CI) Επικρατές	p- value	OR (95% CI) Υπολειπόμενο	p- value	OR (95% CI) Υπερεπικρατές	p- value	OR (96% CI) Log-additive	p-value
rs1224141 (εσώνιο)	TT	15 (46.9)	98 (73.1)	1.00	0.019	1.00	0.0054	1.00	0.28	1.00	0.016	0.39 (0.20-0.76)	0.0061
	TG	15 (46.9)	33 (24.6)	0.34 (0.15-0.76)		0.32 (0.15-0.72)				0.37 (0.17-0.82)			
	GG	2 (6.3)	3 (2.2)	0.23 (0.04-1.49)						1.00			
rs12583006 (εσώνιο)	TT	19 (59.4)	68 (50.7)	1.00	0.68	1.00	0.38	1.00	0.81	1.00	0.44	1.30 (0.68-2.47)	0.42
	TA	11 (34.4)	56 (41.8)	1.42 (0.62-3.24)		1.42 (0.65-3.10)				1.37 (0.61-3.07)			
	AA	2 (6.3)	10 (7.5)	1.40 (0.28-6.93)						1.00			
rs9514828 (υποκινητής)	TT	5 (15.6)	36 (26.9)	1.00	0.18	1.00	0.15	1.00	0.49	1.00	0.073	0.88 (0.50-1.53)	0.65
	CT	21 (65.7)	63 (47.0)	0.42 (0.14-1.20)		0.49 (0.17-1.37)				0.49 (0.22-1.09)			
	CC	6 (18.8)	32 (23.9)	0.74 (0.21-2.66)		0.74 (0.21-2.66)				1.00			
	N/A	-	3 (2.2)										
rs1041569 (υποκινητής)	AA	18 (56.2)	70 (52.2)	1.00	0.14	1.00	0.68	1.00	0.046	1.00	0.78	1.37 (0.70-2.69)	0.36
	AT	14 (43.8)	55 (41.0)	1.01 (0.46-2.21)		1.18 (0.54-2.56)				0.90 (0.41-1.95)			
	TT	0 (0.0)	9 (6.7)	-						1.00			
rs9514827 (υποκινητής)	TT	14 (43.8)	70(52.2)	1.00	0.62	1.00	0.39	1.00	0.5	1.00	0.6	0.74 (0.40-1.36)	0.33
	TC	15 (46.9)	56 (41.8)	0.75 (0.33-1.68)		0.71 (0.33-1.55)				0.81 (0.38-1.77)			
	CC	3 (9.4)	8 (6.0)	0.53 (0.13-2.26)						1.00			

Πίνακας 4. Επίδραση πολυμορφισμών BAFF στην πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος σε ασθενείς PA.

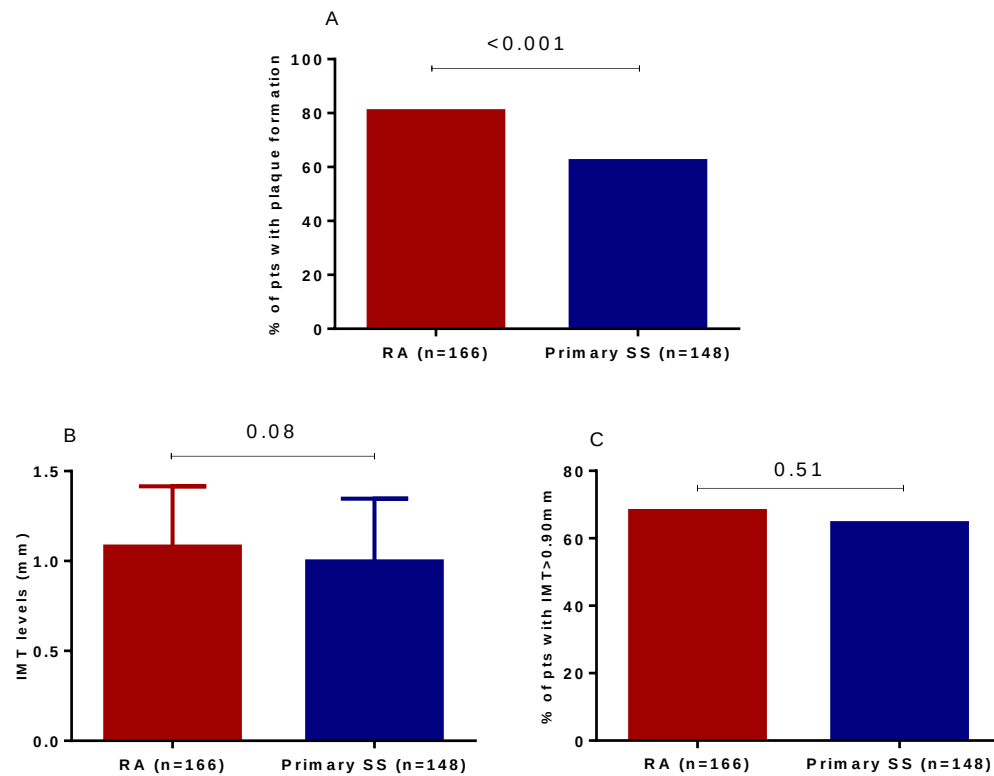
Πολυμορφισμός (Γονιδιακή Περιοχή)	Γονότυπος	Χωρίς πλάκα n (%)	Με πλάκα n (%)	OR (95%CI) Συνεπικρατές	p- value	OR (95%CI) Επικρατές	p-value	OR (95% CI) Υπολειπόμενο	p- value	OR (95% CI) Υπερεπικρατές	p- value	OR (96% CI) Log-additive	p-value
rs1224141 (εσώνιο)	TT	28 (52.8)	85 (75.2)	1.00	0.016	1.00	0.0044	1.00	0.7	1.00	0.0056	0.46 (0.25-0.83)	0.0097
	TG	23 (43.4)	25 (22.1)	0.36 (0.18 – 0.73)		0.37 (0.19-0.73)				0.37 (0.18-0.75)			
	GG	2 (3.8)	3 (2.7)	0.49 (0.08 – 3.11)						1.00			
rs12583006 (εσώνιο)	TT	29 (54.7)	58 (51.3)	1.00	0.28	1.00	0.68	1.00	0.18	1.00	0.25	0.94 (0.56-1.57)	0.8
	TA	18 (34.0)	49 (43.4)	1.36 (0.68 – 2.74)		1.15 (0.60-2.21)				1.49 (0.75-2.94)			
	AA	6 (11.3)	6 (5.3)	0.50 (0.15 – 1.69)						1.00			
rs9514828 (υποκινητής)	TT	10 (18.9)	31 (27.4)	1.00	0.33	1.00	0.23	1.00	0.65	1.00	0.16	0.89 (0.56-1.43)	0.64
	CT	31 (58.5)	53 (46.9)	0.55 (0.24 – 1.28)		0.61 (0.27-1.37)				0.62 (0.32-1.21)			
	CC	11 (20.8)	27 (23.9)	0.79 (0.29 – 2.15)						1.00			
	N/A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
rs1041569 (υποκινητής)	AA	27 (50.9)	61 (54.0)	1.00	0.25	1.00	0.71	1.00	0.13	1.00	0.32	1.06 (0.61-1.84)	0.83
	AT	25 (47.2)	44(38.9)	0.78 (0.40 – 1.52)		0.89 (0.46-1.70)				0.71 (0.37-1.38)			
	TT	1 (1.9)	8 (7.1)	3.54 (0.42 – 29.73)						1.00			
rs9514827 (υποκινητής)	TT	24 (45.3)	60 (53.1)	1.00	0.53	1.00	0.35	1.00	0.73	1.00	0.26	0.85 (0.50-1.43)	0.53
	TC	26 (49.1)	45 (39.8)	0.69 (0.35 – 1.36)		0.73 (0.38-1.41)				0.69 (0.36-1.33)			
	CC	3 (5.7)	8 (7.1)	1.07 (0.26 – 4.36)						1.00			

Πίνακας 5. Επίδραση πολυμορφισμών BAFF στην παρουσία πλάκας σε ασθενείς SS.

Πολυμορφισμός (Γονιδιακή Περιοχή)	Γονότυπος	Χωρίς πλάκα n (%)	Με πλάκα n (%)	OR (95%CI) Συνεπικρατές	p- value	OR (95%CI) Επικρατές	p- value	OR (95% CI) Υπολειπόμενο	p- value	OR (95% CI) Υπερεπικρατές	p-value	OR (96% CI) Log-additive	p- value
rs1224141 (εσώνιο)	TT	41 (73.2)	55 (59.8)	1.00	0.16	1.00	0.094	1.00	0.62	1.00	0.058	1.54 (0.81-2.95)	0.18
	TG	13 (23.2)	35 (38.0)	2.01 (0.94-4.27)		1.84 (0.89-3.79)				2.03 (0.96-4.30)			
	GG	2 (3.6)	2 (2.2)	0.75 (0.10-5.52)						1.00			
rs12583006 (εσώνιο)	TT	29 (51.8)	55 (59.8)	1.00	0.64	1.00	0.34	1.00	0.78	1.00	0.41	0.80 (0.48-1.34)	0.39
	TA	22 (39.3)	30 (32.6)	0.72 (0.35-1.46)		0.72 (0.37-1.41)				0.75 (0.37-1.49)			
	AA	5 (8.9)	7 (7.6)	0.74 (0.22-2.53)						1.00			
rs9514828 (υποκινητής)	TT	12 (21.4)	30 (33.0)	1.00	0.31	1.00	0.13	1.00	0.51	1.00	0.41	0.72 (0.44-1.16)	0.17
	CT	31 (55.4)	44 (48.4)	0.57 (0.25-1.28)		0.55 (0.26-1.20)				0.75 (0.39-1.47)			
	CC	13 (23.2)	17 (18.7)	0.52 (0.20-1.40)						1.00			
rs1041569 (υποκινητής)	AA	34 (60.7)	43 (46.7)	1.00	0.12	1.00	0.098	1.00	0.47	1.00	0.044	1.38 (0.78-2.44)	0.27
	AT	18 (32.1)	45 (48.9)	1.98 (0.97-4.01)		1.76 (0.90-3.46)				2.02 (1.01-4.05)			
	TT	4 (7.1)	(4.3)	0.79 (0.18-3.39)						1.00			
rs9514827 (υποκινητής)	TT	28 (50.0)	45 (50.0)	1.00	0.14	1.00	1	1.00	0.058	1.00	0.3	1.23 (0.73-2.08)	0.43
	TC	26 (46.4)	34 (37.8)	0.81 (0.41-1.63)		1.00 (0.51-1.95)				0.70 (0.36-1.38)			
	CC	2 (3.6)	11 (12.2)	3.42 (0.71-16.59)						1.00			

ΕΙΚΟΝΕΣ

Εικόνα 1. Σύγκριση ασθενών RA και σχετικά με τα ποσοστά σχηματισμού πλάκας (Α), τα επίπεδα IMT (Β), και τα ποσοστά πάχυνσης αρτηριακού τοιχώματος.



ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΑΡΧΕΙΑ

Συμπληρωματικός Πίνακας 1. Κλασικοί και σχετιζόμενοι με τη νόσο παράγοντες κινδύνου για πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος σε ασθενείς ΡΑ.

	Παρουσία πάχυνσης αρτηριακού τοιχώματος (n=113)	Απουσία πάχυνσης αρτηριακού τοιχώματος (n=53)	p-value
Κλασικοί Παράγοντες Κινδύνου			
Ηλικία, έτη	66.3 ± 9.3	54.7 ± 11.7	<0.001
Θήλυ φύλο, %	85.0	84.9	ns
Ατομικό αναμνηστικό καρδιαγγειακής νόσου, %	6.5	3.2	ns
Οικογενειακό αναμνηστικό καρδιαγγειακής νόσου, %	2.3	1.5	ns
Κάπνισμα, %	30.0	30.1	ns
ΔΜΣ, kg/m ²	27.2 ± 4.8	25.7 ± 3.7	0.038
Σακχαρώδης Διαβήτης, %	11.7	6.0	ns
Υπέρταση, %	51.3	26.4	0.002
Ολική Χοληστερόλη, mg/dl	201.7 ± 41.6	200.3 ± 50.5	ns
HDL, mg/dl	60.6 ± 20.1	61.8 ± 17.2	ns
LDL, mg/dl	116.5 ± 33.9	116.5 ± 36.3	ns
Τριγλυκερίδια, mg/dl	118.8 ± 60.6	104.2 ± 50.5	ns
Ομοκυστεΐνη, μmol/l	14.7 ± 9.8	13.6 ± 6.2	ns
Δόση στεροειδών, mg	3.3 ± 4.6	3.3 ± 5.5	ns
CRP, mg/l	7.7 ± 14.7	13.1 ± 35.6	ns
Παράγοντες σχετικοί με τη νόσο			
Διάρκεια νόσου, έτη	16.2 ± 11.8	13.3 ± 10.0	ns
DAS28	4.0 ± 1.5	3.5 ± 1.6	0.047
Οιδηματώδεις αρθρώσεις, αριθμός	4.5 ± 5.9	3.3 ± 5.2	ns
Ευαίσθητες αρθρώσεις, αριθμός	31.9 ± 23.3	28.2 ± 23.7	ns
RF (+), %	72.5	62.3	ns
Anti-CCP (+), %	73.5	62.3	ns
ΤΚΕ, mm/h	38.4 ± 23.3	32.5 ± 23.2	ns

Συμπληρωματικός Πίνακας 2. Κλασικοί και σχετιζόμενοι με τη νόσο παράγοντες κινδύνου για παρουσία αρτηριακής πλάκας σε ασθενείς ΡΑ.

	Παρουσία πλάκας (n=134)	Απουσία πλάκας (n=32)	p-value
Κλασικοί Παράγοντες Κινδύνου			
Ηλικία, έτη	65.3 ± 9.9	51.5 ± 11.0	<0.001
Θήλυ φύλο, %	83.6	90.6	ns
Ατομικό αναμνηστικό καρδιαγγειακής νόσου, %	6.0	3.8	ns
Οικογενειακό αναμνηστικό καρδιαγγειακής νόσου, %	22.0	15.6	ns
Κάπνισμα, %	30.6	28.1	ns
ΔΜΣ, kg/m ²	27.3 ± 4.6	24.4 ± 3.4	<0.001
Σακχαρώδης Διαβήτης, %	9.9	10.0	ns
Υπέρταση, %	47.8	25.0	0.019
Ολική Χοληστερόλη, mg/dl	199.4 ± 40.7	208.9 ± 57.8	ns
HDL, mg/dl	60.4 ± 19.8	63.4 ± 16.1	ns
LDL, mg/dl	115.3 ± 32.8	121.9 ± 41.3	ns
Τριγλυκερίδια, mg/dl	115.8 ± 52.1	107.3 ± 77.7	ns
Ομοκυστεΐνη, μmol/l	14.7 ± 9.5	13.0 ± 5.0	ns
Δόση στεροειδών, mg	3.5 ± 5.0	2.8 ± 4.5	ns
CRP, mg/l	10.8 ± 25.4	5.0 ± 12.8	ns
Παράγοντες σχετικοί με τη νόσο			
Διάρκεια νόσου, έτη	15.9 ± 11.8	12.5 ± 8.3	ns
DAS28	3.9 ± 1.5	3.6 ± 1.5	ns
Οιδηματώδεις αρθρώσεις, αριθμός	4.3 ± 5.7	3.5 ± 5.6	ns
Ευαίσθητες αρθρώσεις, αριθμός	32.0 ± 24.5	25.3 ± 17.5	ns
RF (+), %	69.4	68.8	ns
Anti-CCP (+), %	70.9	65.6	ns
ΤΚΕ, mm/h	39.0 ± 24.0	26.5 ± 17.1	0.006

Συμπληρωματικός Πίνακας 3. Κλασικοί και σχετιζόμενοι με τη νόσο παράγοντες κινδύνου για πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος σε ασθενείς SS.

	Παρουσία πάχυνσης αρτηριακού τοιχώματος (n=92)	Απορρόφηση πάχυνσης αρτηριακού τοιχώματος (n=56)	p-value
Κλασικοί Παράγοντες Κινδύνου			
Ηλικία, έτη	64.9 ± 10.7	55.5 ± 12.6	ns
Θήλυ φύλο, %	91.3	94.6	ns
Ατομικό αναμνηστικό καρδιαγγειακής νόσου, %	3.8	8.2	0.033
Οικογενειακό αναμνηστικό καρδιαγγειακής νόσου, %	18.2	8.7	0.003
Κάπνισμα, %	32.9	27.7	ns
ΔΜΣ, kg/m ²	27.3 ± 5.8	27.4 ± 4.4	ns
Σακχαρώδης Διαβήτης, %	8.7	12.5	ns
Υπέρταση, %	40.5	43.1	ns
Ολική Χοληστερόλη, mg/dl	196.4 ± 33.6	198.2 ± 37.0	ns
HDL, mg/dl	58.8 ± 18.0	55.9 ± 18.3	ns
LDL, mg/dl	117.4 ± 31.9	122.0 ± 29.3	ns
Τριγλυκερίδια, mg/dl	109.3 ± 79.7	103.3 ± 45.2	ns
Δόση στεροειδών, mg	1.7 ± 3.0	1.8 ± 6.1	ns
CRP, mg/l	1.9 ± 4.9	1.7 ± 2.2	ns
Παράγοντες σχετικοί με τη νόσο			
Anti-Ro(+), %	66.3	71.7	ns
Anti-La(+), %	37.1	36.5	ns
Ξηροστομία, %	91.2	89.1	ns
Ξηροφθαλμία, %	90.1	91.0	ns
Παθολογική δοκιμασία Schirmer, %	71.6	74.5	ns
ΤΚΕ, mm/h	34.3 ± 23.1	25.6 ± 17.4	0.018

Συμπληρωματικός Πίνακας 4. Κλασικοί και σχετιζόμενοι με τη νόσο παράγοντες κινδύνου για παρουσία αρτηριακής πλάκας σε ασθενείς SS.

	Παρουσία πλάκας (n=92)	Απουσία πλάκας (n=56)	p-value
Κλασικοί Παράγοντες Κινδύνου			
Ηλικία, έτη	64.3 ± 10.3	56.4 ± 13.7	0.005
Θήλυ φύλο, %	91.3	94.6	ns
Ατομικό αναμνηστικό καρδιαγγειακής νόσου, %	5.0	6.1	ns
Οικογενειακό αναμνηστικό καρδιαγγειακής νόσου, %	12.3	19.0	ns
Κάπνισμα, %	30.9	31.1	ns
ΔΜΣ, kg/m ²	27.2 ± 5.1	27.7 ± 5.8	ns
Σακχαρώδης Διαβήτης, %	9.8	10.7	ns
Υπέρταση, %	43.0	38.8	ns
Ολική Χοληστερόλη, mg/dl	197.2 ± 36.7	196.8 ± 31.2	ns
HDL, mg/dl	58.4 ± 20.0	56.5 ± 13.9	ns
LDL, mg/dl	117.3 ± 31.8	122.6 ± 29.2	ns
Τριγλυκερίδια, mg/dl	111.8 ± 78.9	98.2 ± 42.3	ns
Δόση στεροειδών, mg	1.6 ± 3.0	1.9 ± 6.1	ns
CRP, mg/l	1.9 ± 4.9	1.6 ± 1.9	ns
Παράγοντες σχετικοί με τη νόσο			
Anti-Ro(+), %	69.3	66.7	ns
Anti-La(+), %	37.5	35.6	ns
Ξηροστομία, %	90.2	90.7	ns
Ξηροφθαλμία, %	92.3	87.2	0.044
Παθολογική δοκιμασία Schirmer, %	73.2	71.7	ns
ΤΚΕ, mm/h	31.3 ± 20.5	31.1 ± 23.2	ns

Συμπληρωματικός Πίνακας 5. Επίδραση πολυμορφισμών BAFF στην ευπάθεια για ΡΑ.

Πολυμορφισμός (Γονιδιακή Περιοχή)	Γονότυπος	Υγιείς n (%)	PA n (%)	OR (95% CI) Συνεπικρατές	p- value	OR (95% CI) Επικρατές	p- value	OR (95% CI) Υπολειπόμενο	p- value	OR (95% CI) Υπερεπικρατέ ς	p- value	OR (96% CI) Log-additive	p- value
rs1224141 (εσώνιο)	TT	142 (71.0)	113 (68.1)	1.00	0.74	1.00	0.54	1.00	0.53	1.00	0.68	1.16 (0.78-1.72)	0.47
	TG	54 (27.0)	48 (28.9)	1.12 (0.70-1.77)		1.15 (0.73- 1.80)				1.10 (0.70-1.74)			
	GG	4 (2.0)	5 (3.0)	1.57 (0.41-5.99)						1.52 (0.40-5.76)			
rs12583006 (εσώνιο)	TT	119 (59.5)	87 (52.4)	1.00	0.17	1.00	0.17	1.00	0.11	1.00	0.51	1.36 (0.96-1.92)	0.083
	TA	74 (37.0)	67 (40.4)	1.24 (0.80-1.91)		1.33 (0.88- 2.02)				1.15 (0.76-1.76)			
	AA	7 (3.5)	12 (7.2)	2.34 (0.89-6.20)						2.15 (0.83-5.59)			
rs9514828 (υποκινητής)	CC	48 (24.1)	41 (25.1)	1.00	0.22	0.95 (0.59- 1.53)	0.82	1.53 (0.91-2.57)	0.11	1.00	0.14	1.14 (0.83-1.56)	0.42
	CT	118 (59.3)	84 (51.5%)	0.83 (0.50-1.38)				1.00		0.73 (0.48-1.11)			
	TT	33 (16.6)	38 (23.3%)	1.35 (0.72-2.52)		1.00				1.00			
rs1041569 (υποκινητής)	AA	110 (55.0)	88 (53%)	1.00	0.041	1.00	0.7	1.00	0.011	1.00	0.64	1.23 (0.85-1.78)	0.27
	AT	88 (44.0)	69 (41.6%)	0.98 (0.64-1.49)		1.08 (0.72- 1.64)				0.91 (0.60-1.37)			
	TT	2 (1.0)	9 (5.4%)	5.62 (1.19-26.70)						5.68 (1.21-26.64)			
rs9514827 (υποκινητής)	TT	93 (46.5)	84 (50.6%)	1.00	0.39	1.00	0.43	1.00	0.19	1.00	0.96	0.82 (0.60-1.14)	0.24
	CT	86 (43.0)	71 (42.8%)	0.91 (0.59-1.41)		0.85 (0.56- 1.28)				0.99 (0.65-1.50)			
	CC	21 (10.5)	11 (6.6%)	0.58 (0.26-1.27)						0.60 (0.28-1.29)			

Συμπληρωματικός Πίνακας 6. Απλότυποι BAFF και συσχέτιση με ευπάθεια για RA.

Απλότυπος	RA	Υγιείς	p-value	OR (95% CI)
TTCAAT	23.9%	46.0%	--	1.00
TTTAT	1.3%	22.0%	0.02	0.08 (0.01 - 0.67)
TTTAC	12.7%	7.7%	0.014	3.72 (1.31 - 10.60)

Συμπληρωματικός Πίνακας 7. Επίδραση πολυμορφισμών BAFF στην ευπάθεια για SS.

Πολυμορφισμός (Γονιδιακή Περιοχή)	Γονότυπος	Υγιείς n (%)	PA n (%)	OR (95% CI) Συνεπικρατές	p-value	OR (95% CI) Επικρατές	p-value	OR (95% CI) Υπολειπόμενος	p-value	OR (95% CI) Υπερεπικρατές	p-value	OR (96% CI) Log-additive	p-value
rs1224141 (εσώνιο)	TT	142 (71.0)	96 (64.9)	1.00	0.47	1.00	0.22	1.00	0.67	1.00	0.27	1.29 (0.86-1.93)	0.23
	TG	54 (27.0)	48 (32.4)	1.31 (0.82-2.10)		1.33 (0.84-2.09)				1.30 (0.82-2.07)			
	GG	4 (2.0)	4 (2.7)	1.48 (0.36-6.06)		1.36 (0.33-5.53)				1.00			
rs12583006 (εσώνιο)	TT	119 (59.5)	84 (56.8)	1.00	0.18	1.00	0.61	1.00	0.063	1.00	0.72	1.23 (0.86-1.75)	0.26
	TA	74 (37.0)	52 (35.1)	1.00 (0.63-1.56)		1.12 (0.73-1.72)				0.92 (0.59-1.44)			
	AA	7 (3.5)	12 (8.1)	2.43 (0.92-6.43)		2.43 (0.93-6.34)				1.00			
rs9514828 (υποκινητής)	CC	48 (24.1)	42 (28.6)	1.00	0.31	1.00	0.35	1.00	0.36	1.00	0.13	0.99 (0.71-1.36)	0.93
	CT	118 (59.3)	75 (51.0)	0.73 (0.44-1.20)				1.29 (0.75-2.23)		0.72 (0.47-1.10)			
	TT	33 (16.6)	30 (20.4)	1.04 (0.55-1.98)		0.79 (0.49-1.29)				1.00			
rs1041569 (υποκινητής)	AA	110 (55.0)	77 (52.0)	1.00	0.048	1.00	0.58	1.00	0.014	1.00	0.79	1.27 (0.87-1.86)	0.22
	AT	88 (44.0)	63 (42.6)	1.02 (0.66-1.58)		1.13 (0.74-1.73)				0.94 (0.61-1.45)			
	TT	2 (1.0)	8 (5.4)	5.71 (1.18-27.65)		5.66 (1.18-27.04)							
rs9514827 (υποκινητής)	TT	93 (46.5)	73 (50.0)	1.00	0.78	1.00	0.52	1.00	0.62	1.00	0.72	0.89 (0.64-1.23)	0.48
	CT	86 (43.0)	60 (41.1)	0.89 (0.57-1.39)		0.87 (0.57-1.33)				0.92 (0.60-1.43)			
	CC	21 (10.5)	13 (8.9)	0.79 (0.37-1.68)						1.00			

Συμπληρωματικός Πίνακας 8. Απλότυποι BAFF και συσχέτιση με ευπάθεια για SS.

Απλότυπος	SS	Υγιείς	p-value	OR (95% CI)
ΤΤCΑΤ	22.2%	46.0%	--	1.00
ΤΤΤΑΤ	2.8%	22.0%	0.55	0.56 (0.08-3.81)
ΤΤΤΑC	14.8%	7.7%	0.0007	8.76 (2.52-30.44)

Συμπληρωματικός Πίνακας 9. Απλότυποι BAFF και συσχέτιση με παρουσία αρτηριακής πλάκας στους ασθενείς ΡΑ.

Απλότυπος	Με πλάκα	Χωρίς πλάκα	p-value	OR (95% CI)
ΤΤCΑΤ	23.3%	29.8%	--	1.00
ΤΤΤΤΤ	17.0%	5.9%	0.078	6.01 (0.83-43.53)
ΤΤΤΑC	14.2%	7.6%	0.6	1.44 (0.37-5.51)
ΤΑCΑΤ	14.1%	4.5%	0.27	2.60 (0.47-14.27)
ΤΑΤΑC	7.1%	14.6%	0.57	0.69 (0.19-2.47)
GΤCΑΤ	6.6%	11.2%	0.57	0.65 (0.15-2.86)
GΤΤΑC	4.6%	8.3%	0.59	0.62 (0.11-3.47)
ΤΑΤΤΤ	5.1%	1.9%	0.68	1.77 (0.12-25.86)
GΤΤΤΤ	1.8%	8.7%	0.028	0.09 (0.01-0.76)
ΤΤCΤΤ	1.6%	2.7%	0.16	0.22 (0.03-1.80)

Συμπληρωματικός Πίνακας 10. Απλότυποι BAFF και συσχέτιση με πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος στους ασθενείς ΡΑ.

Απλότυπος	Παρουσία πάχυνσης	Απουσία πάχυνσης	p-value	OR (95% CI)
ΤΤCΑΤ	23.9%	24.4%	--	1.00
ΤΤΤΤΤ	17.7%	10.4%	0.28	1.76 (0.63-4.93)
ΤΤΤΑC	14.2%	7.5%	0.66	1.27 (0.44-3.68)
ΤΑCΑΤ	13.7%	11.8%	0.55	1.43 (0.44-4.67)
ΤΑΤΑC	8.0%	10.9%	0.85	0.90 (0.31-2.66)
GΤCΑΤ	6.6%	8.1%	0.65	0.73 (0.18-2.88)
GΤΤΑC	3.7%	10.5%	0.081	0.32 (0.09-1.14)
ΤΑΤΤΤ	4.3%	3.6%	0.87	0.88 (0.19-4.15)
GΤΤΤΤ	1.5%	6.9%	0.062	0.17 (0.03-1.08)
ΤΤCΤΤ	2.1%	2.6%	0.79	0.76 (0.11-5.28)

Συμπληρωματικός Πίνακας 11. Επίδραση πολυμορφισμών BAFF στην πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος σε ασθενείς SS.

Πολυμορφισμός (Γονιδιακή Περιοχή)	Γονότυπος	Υγιείς n (%)	PA n (%)	OR (95% CI) Συνεπικρατές	p-value	OR (95% CI) Επικρατές	p-value	OR (95% CI) Υπολειπόμενος	p-value	OR (95% CI) Υπερεπικρατές	p-value	OR (96% CI) Log-additive	p-value
rs1224141 (εσώνιο)	TT	36 (73.5)	53 (59.5)	1.00	0.2	1.00	0.098	1.00	0.67	1.00	0.074	1.68 (0.82-3.45)	0.15
	TG	12 (24.5)	35 (39.3)	1.98 (0.91-4.32)		1.88 (0.88-4.03)		1.00		2.00 (0.92-4.35)			
	GG	1 (2.0)	1 (1.1)	0.68 (0.04-11.21)				0.55 (0.03-8.92)		1.00			
rs12583006 (εσώνιο)	TT	27 (55.1)	52 (58.4)	1.00	0.4	1.00	0.71	1.00	0.18	1.00	0.7	0.79 (0.46-1.35)	0.38
	TA	16 (32.6)	32 (36.0)	1.04 (0.49-2.22)		0.87 (0.43-1.76)		1.00		1.16 (0.55-2.42)			
	AA	6 (12.2)	5 (5.6)	0.43 (0.12-1.55)				0.43 (0.12-1.48)		1.00			
rs9514828 (υποκινητής)	TT	12 (24.5)	26 (29.6)	1.00	0.35	1.00	0.52	1.00	0.29	1.00	0.16	1.05 (0.63-1.76)	0.85
	CT	30 (61.2)	43 (48.9)	0.66 (0.29-1.51)		0.77 (0.35-1.71)		1.65 (0.64-4.26)		0.61 (0.30-1.23)			
	CC	7 (14.3)	19 (21.6)	1.25 (0.42-3.78)				1.00		1.00			
rs1041569 (υποκινητής)	AA	29 (59.2)	43 (48.3)	1.00	0.47	1.00	0.22	1.00	0.91	1.00	0.23	1.41 (0.76-2.62)	0.27
	AT	18 (36.7)	42 (47.2)	1.57 (0.76-3.25)		1.55 (0.77-3.14)		1.11 (0.20-6.27)		1.54 (0.75-3.14)			
	TT	2 (4.1)	4 (4.5)	1.35 (0.23-7.85)				1.00		1.00			
rs9514827 (υποκινητής)	TT	23 (46.9)	44 (50.6)	1.00	0.72	1.00	0.68	1.00	0.43	1.00	0.95	0.83 (0.49-1.42)	0.5
	TC	20 (40.8)	36 (41.4)	0.94 (0.45-1.98)		0.86 (0.43-1.74)		1.00		1.02 (0.50-2.09)			
	CC	6 (12.2)	7 (8.1)	0.61 (0.18-2.03)				0.63 (0.20-1.98)		1.00			

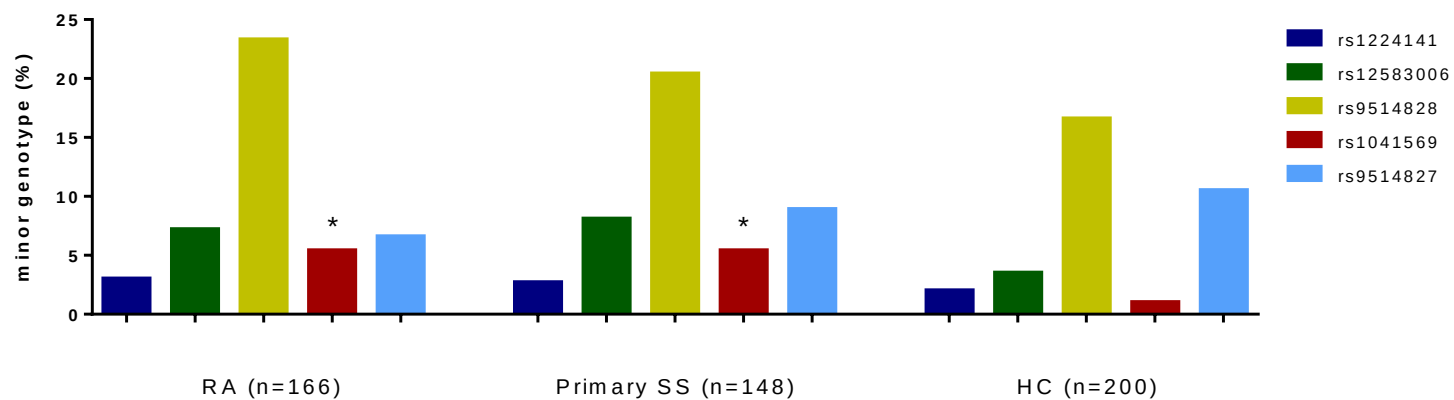
Συμπληρωματικός Πίνακας 12. Απλότυποι BAFF και συσχέτιση με παρουσία αρτηριακής πλάκας στους ασθενείς SS.

Απλότυπος	Με πλάκα	Χωρίς πλάκα	p-value	OR (95% CI)
TTCAT	20.0%	28.1%	--	1.00
TTTTT	12.8%	10.3%	0.21	2.04 (0.67-6.23)
TTTAC	15.8%	14.3%	0.2	2.09 (0.69-6.36)
TACAT	6.6%	15.5%	0.32	0.52 (0.15-1.86)
TATAC	5.5%	6.0%	0.85	1.14 (0.29-4.53)
GTCAT	8.9%	6.1%	0.11	3.33 (0.78-14.24)
GTTAC	4.5%	2.9%	0.71	1.41 (0.23-8.58)
TATTT	5.3%	2.9%	0.19	5.65 (0.42-76.21)
GTTTT	6.8%	5.3%	0.27	2.10 (0.56-7.82)
TTCTT	1.9%	0.0%	0.36	3.61 (0.23-57.37)

Συμπληρωματικός Πίνακας 13. Απλότυποι BAFF και συσχέτιση με πάχυνση αρτηριακού τοιχώματος στους ασθενείς SS.

Απλότυπος	Παρουσία πάχυνσης	Απουσία πάχυνσης	p-value	OR (95% CI)
TTCAT	21.9%	23.2%	--	1.00
TTTTT	11.8%	14.5%	0.62	1.37 (0.40-4.65)
TTTAC	15.5%	16.9%	0.58	1.38 (0.44-4.31)
TACAT	6.6%	11.6%	0.18	0.34 (0.07-1.67)
TATAC	6.6%	4.9%	0.63	1.42 (0.34-5.96)
GTCAT	10.9%	5.4%	0.11	4.35 (0.73-26.03)
GTTAC	3.4%	3.5%	0.25	0.19 (0.01-3.19)
TATTT	6.5%	0.0%	<0.0001	na
GTTTT	5.3%	4.4%	0.67	1.41 (0.30-6.53)
TTCTT	2.2%	0.0%	<0.0001	na

Συμπληρωματική Εικόνα 1. Επιπολασμός του υπολειπόμενου γονοτύπου για κάθε πολυμορφισμό BAFF που ελέγχθηκε σε ασθενείς RA, ασθενείς SS και υγιείς μάρτυρες.



Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Giles JT, Post WS, Blumenthal RS, Polak J, Petri M, Gelber AC, et al. Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3216-25.
2. Pujades-Rodriguez M, Duyx B, Thomas SL, Stogiannis D, Rahman A, Smeeth L, et al. Rheumatoid Arthritis and Incidence of Twelve Initial Presentations of Cardiovascular Disease: A Population Record-Linkage Cohort Study in England. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151245.
3. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):64-9.
4. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2003;107(9):1303-7.
5. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1524-9.
6. Bowman SJ. Primary Sjögren's syndrome. *Lupus.* 2018;27(1_suppl):32-5.
7. Bartoloni E, Alunno A, Valentini V, Valentini E, La Paglia GMC, Leone MC, et al. The prevalence and relevance of traditional cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 112(3):113-20.
8. Yong WC, Sanguankeo A, Upala S. Association between primary Sjogren's syndrome, arterial stiffness, and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *ClinRheumatol.* 2019;38(2):447-55.
9. Schneider P, MacKay F, Steiner V, Hofmann K, Bodmer JL, Holler N, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med.* 1999;189(11):1747-56.
10. Bossen C, Schneider P. BAFF, APRIL and their receptors: structure, function and signaling. *Semin Immunol.* 2006;18(5):263-75.

11. Bosello S, Youinou P, Daridon C, Tolusso B, Bendaoud B, Pietrapertosa D, et al. Concentrations of BAFF correlate with autoantibody levels, clinical disease activity, and response to treatment in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(7):1256-64.
12. Zhou B, Zhang H, Su X, Luo Y, Li X, Yu C, et al. Therapeutic effects of a novel BAFF blocker on arthritis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2019;4(1):19.
13. Davidson A. The rationale for BAFF inhibition in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(4):295-302.
14. Stohl W, Merrill JT, McKay JD, Lisse JR, Zhong ZJ, Freimuth WW, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with rheumatoid arthritis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging Study. *J Rheumatol*. 2013;40(5):579-89.
15. Jin X, Ding C. Belimumab--an anti-BLyS human monoclonal antibody for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(2):315-22.
16. Sharma A, Kiripolsky J, Klimatcheva E, Howell A, Fereidouni F, Levenson R, et al. Early BAFF receptor blockade mitigates murine Sjögren's syndrome: Concomitant targeting of CXCL13 and the BAFF receptor prevents salivary hypofunction. *Clin Immunol*. 2016;164:85-94.
17. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, Baron G, Salvin S, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):526-31.
18. De Vita S, Quartuccio L, Seror R, Salvin S, Ravaud P, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab given for 12 months in primary Sjögren's syndrome: the BELISS open-label phase II study. *Rheumatology*. 2015;54(12):2249-56.
19. Theodorou E, Nezos A, Antypa E, Ioakeimidis D, Koutsilieris M, Tektonidou M, et al. B-cell activating factor and related genetic variants in lupus related atherosclerosis. *J Autoimmun*. 2018;92:87-92.
20. Nossent JC, Lester S, Zahra D, Mackay CR, Rischmueller M. Polymorphism in the 5' regulatory region of the B-lymphocyte activating factor gene is associated with the Ro/La autoantibody response and serum BAFF levels in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Sep;47(9):1311-6.

21. Kawasaki A, Tsuchiya N, Fukazawa T, Hashimoto H, Tokunaga K. Analysis on the association of human BLYS (BAFF, TNFSF13B) polymorphisms with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Genes Immun.* 2002 Nov;3(7):424-9.
22. Leonard D, Svenungsson E, Dahlqvist J, Alexsson A, Ärlestig L, Taylor KE, Sandling JK, Bengtsson C, Frodlund M, Jönsen A, Eketjäll S, Jensen-Urstad K, Gunnarsson I, Sjöwall C, Bengtsson AA, Eloranta ML, Syvänen AC, Rantapää-Dahlqvist S, Criswell LA, Rönnblom L. Novel gene variants associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Jul;77(7):1063-1069.
23. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
24. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):35-45.
25. Gravani F, Papadaki I, Antypa E, Nezos A, Masselou K, Ioakeimidis D, et al. Subclinical atherosclerosis and impaired bone health in patients with primary Sjogren's syndrome: prevalence, clinical and laboratory associations. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):99.
26. Gatto L, Prati F. Subclinical atherosclerosis: how and when to treat it? *European Heart Journal Supplements.* 2020;22(Supplement_E):E87-E90.
27. Mulumba C, Lebughe P, Mbuyi-Muamba JM, Makulo JR, Lepira F, Mukaya J, et al. Prevalence and associated factors of subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis at the university hospital of Kinshasa. *BMC Rheumatol.* 2019;3:37.
28. Ruscitti P, Cipriani P, Liakouli V, Iacono D, Pantano I, Margiotta DPE, et al. Subclinical and clinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis: results from the 3-year, multicentre, prospective, observational GIRRCS (Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale) study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):204.
29. Serelis J, Panagiotakos DB, Mavrommati M, Skopouli FN. Cardiovascular disease is related to hypertension in patients with rheumatoid arthritis: a greek cohort study. *J Rheumatol.* 2011;38(2):236-41.

30. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation*. 1999;100(21):2124-6.
31. Rodríguez-Rodríguez L, López-Mejías R, García-Bermúdez M, González-Juanatey C, González-Gay MA, Martín J. Genetic Markers of Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis. *Mediators of Inflammation*. 2012;2012:574817.
32. Arida A, Nezos A, Papadaki I, Sfrikakis P, Mavragani C. Osteoprotegerin And MTHFR Gene Variations In Rheumatoid Arthritis: Association With Disease Susceptibility And Markers of Subclinical Atherosclerosis. *Research Square*; 2021.
33. Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y, Schillaci G, Wu R, Del Papa N, et al. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(12):3890-7.
34. Wu X-F, Huang J-Y, Chiou J-Y, Chen H-H, Wei JC-C, Dong L-L. Increased risk of coronary heart disease among patients with primary Sjögren's syndrome: a nationwide population-based cohort study. *Scientific Reports*. 2018;8(1):2209.
35. Zardi EM, Basta F, Afeltra A. Levels of Vitamin D, Disease Activity and Subclinical Atherosclerosis in Post-menopausal Women with Sjögren's Syndrome: Does a Link Exist? *In Vivo*. 2016;30(5):721-5.
36. Shaw PX, Hörkkö S, Chang MK, Curtiss LK, Palinski W, Silverman GJ, et al. Natural antibodies with the T15 idiotype may act in atherosclerosis, apoptotic clearance, and protective immunity. *J Clin Invest*. 2000;105(12):1731-40.
37. Lundell A-C, Nordström I, Andersson K, Lundqvist C, Telemo E, Nava S, et al. IFN type I and II induce BAFF secretion from human decidual stromal cells. *Scientific Reports*. 2017;7(1):39904.
38. Akita K, Yasaka K, Shirai T, Ishii T, Harigae H, Fujii H. Interferon α Enhances B Cell Activation Associated With FOXM1 Induction: Potential Novel Therapeutic Strategy for Targeting the Plasmablasts of Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Immunology*. 2021;11.
39. Ittah M, Miceli-Richard C, Eric Gottenberg J, Lavie F, Lazure T, Ba N, et al. B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) is expressed under stimulation by

interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(2):R51.

40. Marketos N, Cinoku I, Rapti A, Mavragani CP. Type I interferon signature in Sjögren's syndrome: pathophysiological and clinical implications. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 118(3):185-91.

41. Ding X, Xiang W, He X. IFN-I Mediates Dysfunction of Endothelial Progenitor Cells in Atherosclerosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2020;11:581385.

42. Denny MF, Thacker S, Mehta H, Somers EC, Dodick T, Barrat FJ, et al. Interferon-alpha promotes abnormal vasculogenesis in lupus: a potential pathway for premature atherosclerosis. *Blood*. 2007;110(8):2907-15.

43. Koulouri V, Koutsilieris M, Mavragani CP. B cells and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(4):417-29.

44. Campbell KA, Lipinski MJ, Doran AC, Skaflen MD, Fuster V, McNamara CA. Lymphocytes and the adventitial immune response in atherosclerosis. *Circ Res*. 2012;110(6):889-900.

45. Tsiantoulas D, Sage AP, Mallat Z, Binder CJ. Targeting B cells in atherosclerosis: closing the gap from bench to bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(2):296-302.

46. Kyaw T, Toh BH, Bobik A. Evolving BAFF targeted therapies for preventing acute myocardial infarctions and ischemic strokes. *Expert Opin Ther Targets*. 2020;24(1):7-12.

47. Mo F, Luo Y, Yan Y, Li J, Lai S, Wu W. Are activated B cells involved in the process of myocardial fibrosis after acute myocardial infarction? An in vivo experiment. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21(1):5.

48. Saidoune F, Even G, Lamri Y, Chezel J, Gaston AT, Escoubet B, et al. Effects of BAFF Neutralization on Atherosclerosis Associated With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(2):255-64.

49. Kyaw T, Tay C, Hosseini H, Kanellakis P, Gadowski T, MacKay F, et al. Depletion of B2 but not B1a B cells in BAFF receptor-deficient ApoE mice attenuates atherosclerosis by potentially ameliorating arterial inflammation. *PLoS One*. 2012;7(1):e29371.

50. Tsiantoulas D, Sage AP, Göderle L, Ozsvar-Kozma M, Murphy D, Porsch F, et al. B Cell-Activating Factor Neutralization Aggravates Atherosclerosis. *Circulation*. 2018;138(20):2263-73.

Original article

Subclinical atherosclerosis profiles in rheumatoid arthritis and primary Sjögren's syndrome: the impact of BAFF genetic variations

Nikolaos Kintrilis¹, Fotini Gravani², Anna Rapti^{1,2}, Myrto Papaioannou¹, Christina-Maria Flessa¹, Adrianos Nezos¹, Eleni Antypa³, Ioanna Papadaki², Theofanis Karageorgas¹, Haralampos M. Moutsopoulos⁴ and Clio P. Mavragani^{1,5}

AQ1

Abstract

Objectives. RA and primary SS carry increased atherosclerotic risk, while B-cell activating factor holds a vital role in disease pathogenesis and atherosclerosis. We aimed to compare subclinical atherosclerosis profiles between the two clinical entities and define whether BAFF genetic variants alter atherosclerotic risk.

Methods. DNA from 166 RA, 148 primary SS patients and 200 healthy controls of similar age and sex distribution was subjected to PCR-based assay for the detection of five single nucleotide polymorphisms of the BAFF gene (rs1224141, rs12583006, rs9514828, rs1041569 and rs9514827). Genotype and haplotype frequencies were determined by SNPStats software and statistical analysis was performed by SPSS and Graphpad Software. Subclinical atherosclerosis was defined by the presence of carotid/femoral plaque formation and arterial wall thickening.

Results. Atherosclerotic plaque formation was more frequently detected in the RA vs primary SS group (80.7% vs 62.2%, P -value <0.001), along with higher rates of family CVD history, current steroid dose and serum inflammatory markers. The TT genotype of the rs1224141 variant was more prevalent in RA but not primary SS patients with plaque and arterial wall thickening vs their counterparts without. Regarding the rs1014569 variant, among RA patients the TT genotype increased the risk for plaque formation while in primary SS patients the AT genotype conferred increased risk. Haplotype GTTTT was protective in the RA cohort, while TATTT and TTCTT haplotypes increased susceptibility for arterial wall thickening in the primary SS cohort.

Conclusions. Increased inflammatory burden, higher steroid doses and distinct BAFF gene variations imply chronic inflammation and B-cell hyperactivity as key contributors for the augmented atherosclerotic risk among autoimmune patients.

AQ2

Key words: RA, SS, Atherosclerosis, B-cell activating factor (BAFF), genetic variants

Rheumatology key messages

- RA and primary SS patients present distinct cardiovascular risk profiles, with higher subclinical atherosclerosis rates in the former group.
- B-cell hyperactivity and BAFF genetic variations emerge as contributors to cardiovascular risk variability.

¹Department of Physiology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece, ²Department of Rheumatology, G. Gennimatas General Hospital of Athens, Athens, Greece, ³Department of Radiology, G. Gennimatas General Hospital of Athens, Athens, Greece, ⁴Academy of Athens, Chair Medical Sciences, Immunology, Athens, Greece and ⁵Joint Academic Rheumatology Program, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece

Submitted 1 February 2022; accepted 16 May 2022

Correspondence to: Clio P. Mavragani, Department of Physiology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, M. Asias 75, 11527 Athens, Greece. E-mail: kmauragan@med.uoa.gr

Introduction

RA is a chronic systemic autoimmune disease mainly affecting the joints and is characterized by a plethora of clinical manifestations that may vary considerably among affected individuals. While a definitive etiopathogenetic mechanism remains elusive, RA arises from interaction of genetic and epigenetic components, as well as environmental factors. Cardiovascular disease (CVD) and subclinical atherosclerosis are more prevalent among RA patients compared with healthy individuals [1]. Although traditional modifiable risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, smoking, obesity, hyperlipidaemia and physical inactivity present with increased prevalence among RA patients, these do not fully account for the enhanced CVD risk [2, 3]. A large prospective cohort study reported a >2-fold higher risk of myocardial infarction in women with RA compared with the general population. These findings were confirmed in a meta-analysis of observational studies detecting 48% increase in CV incidents in patients with RA compared with their healthy counterparts [4, 5].

Primary SS is a chronic systemic autoimmune disorder characterized by focal lymphocytic infiltration of the exocrine glands, which results in dry eyes (keratoconjunctivitis sicca) and mouth (xerostomia). ANA positivity, anti-Ro and anti-La antibodies, as well as hypergammaglobulinemia are found in ~70% of affected individuals [6]. Similarly to RA, primary SS patients exhibit an increased risk for endothelial dysfunction and development of atherosclerotic plaque and arterial stiffness, with the syndrome itself being an independent risk factor for CV disease [7, 8].

B-cell activating factor (BAFF) or B Lymphocyte Stimulator (BLyS), also known as TNF ligand superfamily member 13B, is a cytokine that belongs to the TNF ligand family (TNF member 13B). BAFF participates in proliferation, maturity, differentiation and immunoglobulin production of B cells [9, 10]. This cytokine is elevated in sera and synovial fluid of RA patients in association with autoantibody production and disease activity [11]. Blocking BAFF with an antagonist recombinant glycoprotein significantly altered the inflammatory cytokine production through inhibiting the nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B), suppressing arthritis and ameliorating symptoms in mice [12]. Given that serum BAFF levels are elevated and correlate with disease activity indexes in patients with SLE, BAFF blockade by the monoclonal antibody belimumab has already been approved by the FDA for these patients [13]. Trials with belimumab in RA patients demonstrated mixed results, with the drug being generally efficacious and safe for patients who had failed previous therapies and demonstrated higher disease activity as defined by elevated inflammatory markers and disease activity scores [14, 15]. Early BAFF blockade in murine models of primary SS, prevented salivary hypofunction and lowered autoantibody titres and symptom alleviation was recorded in primary SS participants from selected populations in belimumab trials [16–18].

BAFF genetic variants have been previously suggested as potential contributors to subclinical atherosclerosis development in patients with SS, lupus and RA with increased rates of atherosclerotic plaque formation and arterial wall thickening detected in patients with higher serum BAFF levels [19, 20].

In the present study, we set out to explore whether BAFF genetic variants may influence susceptibility for subclinical atherosclerosis development in RA and primary SS patients.

Patients and methods

Patient recruitment and data collection

One hundred and sixty-six RA patients followed up in the outpatient Rheumatology Clinic, Department of Pathophysiology, Laikon General Hospital of Athens, Greece, were recruited in this prospective cohort study [mean age: 62.6 (11.5) years, female prevalence: 84.9%]. All RA patients fulfilled the ACR and EULAR 2010 Criteria for the classification of RA [21]. One hundred and forty-eight primary SS patients followed up in the Outpatient Clinic of Rheumatology at the Department of Rheumatology, G. Gennimatas General Hospital of Athens, fulfilling the 2016 ACR-EULAR criteria [22] were also evaluated for atherosclerotic disease [mean age: 61.4 (12.6) years, female prevalence: 92.6%]. The study protocol was approved by the Ethics Committees of the National and Kapodistrian University of Athens, Laikon General Hospital of Athens and G. Gennimatas General Hospital of Athens, Athens, Greece. Patients with renal failure (serum creatinine levels >3 mg/dl or creatinine clearance <30 ml/min), pregnant women and patients younger than 18 years were excluded.

Traditional risk factors for atherosclerosis included past medical history of CV disease (coronary heart disease and/or stroke and/or related vascular death), family history of coronary disease (CV episode occurring below the age of 55 years in men and below 65 years in women in first-degree relatives), diabetes mellitus (fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dl and/or self-reported treatment with antidiabetic medication), hypertension (systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg and/or self-reported treatment with antihypertensive medication), dyslipidaemia (total cholesterol ≥ 240 mg/dl and/or self-reported treatment with lipid-lowering medication), smoking history and alcohol consumption [23]. Full hematological, biochemical and immunological profiling was performed for all study participants.

Ultrasonographic assessment of subclinical atherosclerosis

Assessment for subclinical atherosclerosis [atherosclerotic plaque, defined as an increase in the combined thickness of the intima and media layers and subsequently by echogenic material that encroaches on the arterial lumen and arterial wall thickening [24], defined as

intima media thickness (IMT) >0.9 mm] was performed by ultrasound in both the carotid (common carotid, bifurcation and internal carotid) and the femoral (common femoral and superficial femoral) arteries of both sides of the body, as previously described [25].

BAFF genetic variants

Genomic DNA was extracted from peripheral blood samples of 166 RA patients, 148 primary SS patients and 200 available healthy controls (HC) at the Molecular Physiology and Clinical Applications Unit, Department of Physiology, National and Kapodistrian University of Athens using the Nucleospin Blood QuickPure kit (Macherey-Nagel GmbH & Co, Düren, Germany), according to the manufacturer's instructions. HC had a mean age of 64.0 (12.3) years and a female prevalence of 87.0%. Five single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *BAFF* gene (rs1224141, rs12583006, rs9514828, rs1041569, rs9514827) were evaluated by PCR-based assays, following previous observations in lupus patients from our group [19].

Statistical analysis

Genotype and haplotype frequencies were determined in all patient and HC samples using SNPStats software. [AQ4] Genotype frequencies for each SNP were tested in control subjects against the Hardy–Weinberg equilibrium. Mann–Whitney and Fisher's exact tests were implemented for the comparison of numerical and categorical variables, respectively. Adjusted odds ratios (OR) and corresponding 95% CI were estimated. SPSS software package v26 (IBM, Armonk, USA) and Graphpad software 9.0 were implemented. *P*-values <0.05 were considered statistically significant.

Ethics

The present study complies with the Declaration of Helsinki, and the study protocol was approved by the Ethics Committees of the National and Kapodistrian University of Athens and Laikon General Hospital of Athens. Written informed consent has been obtained from the subjects (or their legally authorized representative).

Results

Prevalence of subclinical atherosclerosis in RA and primary SS patients

Demographics, disease characteristics and traditional CV disease risk factors for the RA and primary SS patient groups are displayed in Table 1. Compared with patients with primary SS, RA patients exhibited increased rates of family CVD history (20.7% vs 14.6%, *P*-value <0.001) and serum inflammatory markers [ESR 36.5 (23) mm/h vs 31.2 (21.5) mm/h, *P*-value 0.044 and CRP 9.3 (23.0) mg/l vs 1.8 (4.1) mg/l, *P*-value <0.001], and were receiving higher steroid doses at the time of data collection [3.4 (4.9) mg vs 1.7 (4.4) mg, *P*-value <0.001]. Regarding

concomitant therapies in the RA group, 63.9% were receiving methotrexate, 29.5% biologic disease modifying agents and 6.0% hydroxychloroquine. In contrast, in the primary SS patients, hydroxychloroquine was included in the therapeutic regimen of 50.4% patients. Atherosclerotic plaque was detected in the RA group at a higher frequency than in the primary SS group (80.7% vs 62.2%, *P*-value <0.001), whereas no difference on arterial wall thickening or IMT was observed (Table 1, Fig. 1). No other statistically significant differences between the two disease groups were noted.

Traditional and disease-related predictors of arterial wall thickening and plaque formation in RA and primary SS patients

We next sought to explore whether classical CV disease risk factors or disease-related characteristics could serve as potential predictors for subclinical atherosclerosis among RA and primary SS patients. As shown in Supplementary Tables S1–4 (available at *Rheumatology* online), among RA patients, arterial wall thickening and plaque formation was associated with increased age, higher BMI levels and hypertension, while higher DAS28 activity index and ESR values were associated with arterial wall thickening and plaque formation, respectively. In the primary SS group, higher rates of CVD family history and ESR levels characterized patients with arterial wall thickening, with advanced age and dry eyes being more prominent among patients with plaque formation. The important associations between each patient group and arterial wall thickening and plaque formation are summarized in Table 2.

Influence of BAFF genetic variants on RA and SS susceptibility and atherosclerotic risk

Given the impact of CVD family history particularly on RA patients and the previously detected associations between *BAFF* gene variations in lupus-related atherosclerosis [19], we sought to explore whether *BAFF* gene variations can influence disease susceptibility and atherosclerotic risk among RA and primary SS patients.

As depicted in Supplementary Fig. S1 (available at *Rheumatology* online), the prevalence of the minor genotype TT of the *BAFF* gene variant rs1041569 is significantly increased in each of the patient groups compared with the HC group. No other significant differences were detected. As shown in Supplementary Fig. S1 and Supplementary Table S5 (available at *Rheumatology* online), the TT genotype of the *BAFF* gene variant rs1041569 alters RA susceptibility in the co-dominant, as well as in the recessive model. Following haplotype analysis (Supplementary Table S6, available at *Rheumatology* online), haplotype TTTAT emerged as a protective factor for RA [haplotype frequency in RA vs HC: 1.3% vs 22.0%, OR (95% CI): 0.08 (0.01, 0.67), *P*-value 0.02], while haplotype TTTAC was found to increase RA susceptibility [haplotype frequency in RA vs HC: 12.7% vs

TABLE 1 Disease characteristics and laboratory panel of RA and primary SS patients

	RA (n = 166)	Primary SS (n = 148)	P-value
General characteristics			
Female, %	84.9	91.9	ns
Greek origin, %	97.0	96.6	ns
Age at study entry, years	62.6 (11.5)	61.4 (12.6)	ns
Disease duration, years	15.3 (11.3)	na	na
BMI, kg/m ²	26.7 (4.5)	27.4 (5.3)	ns
Disease characteristics			
RF (+), %	69.3	40.1	<0.001
Anti-CCP (+), %	69.7	na	na
Swollen joints, nr	4.1 (5.7)	na	na
Tender joints, nr	30.7 (23.4)	na	na
DAS28	3.86 (1.55)	na	na
Anti-Ro (+), %	na	68.3	na
Anti-La (+), %	na	36.9	na
Dry mouth, %	na	90.4	na
Dry eyes, %	na	90.5	na
Abnormal Schirmer's test, %	na	72.7	na
ESSDAI	na	11.64 (4.28)	na
Extra-glandular involvement (liver, lung, kidney, nervous system), %	na	41.9	na
ESR, mm/h	36.5 (23.3)	31.2 (21.5)	0.044
CRP, mg/l	9.3 (23.0)	1.8 (4.1)	<0.001
Current steroid dose, mg	3.4 (4.9)	1.7 (4.4)	<0.001
Current use of MTX (oral/injected), %	63.9	na	na
Current use of biologics, %	29.5	na	na
Current use of hydroxychloroquine, %	6.0	50.4	<0.001
Traditional CV risk factors			
CVD history, %	5.4	5.5	ns
CVD family, %	20.7	14.6	<0.001
Hypertension, %	43.4	41.5	ns
Diabetes, %	9.9	10.5	ns
Smoking, %	30.1	27.0	ns
Physical exercise, %	83.9	na	na
Total cholesterol, mg/dl	201.3 (44.5)	197.1 (34.8)	ns
Triglycerides, mg/dl	114.1 (57.8)	107.1 (68.7)	ns
LDL, mg/dl	116.5 (34.6)	119.2 (30.9)	ns
HDL, mg/dl	61.0 (19.1)	57.7 (18.1)	ns
Homocysteine, μ mol/l	14.3 (8.7)	13.4 (4.6)	ns
Ultrasound findings			
Plaque present, %	80.7	62.2	<0.001
IMT >0.90 mm, %	68.1	64.5	ns
Total IMT	1.08 (0.33)	1.01 (0.33)	ns

Anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide antibodies; CVD: cardiovascular disease, DAS28: DAS of 28 joints; ESSDAI: EULAR SS disease activity index; HDL: high-density lipoproteins; IMT: intima media thickness; LDL: low-density-lipoproteins; na: not available; ns: not significant.

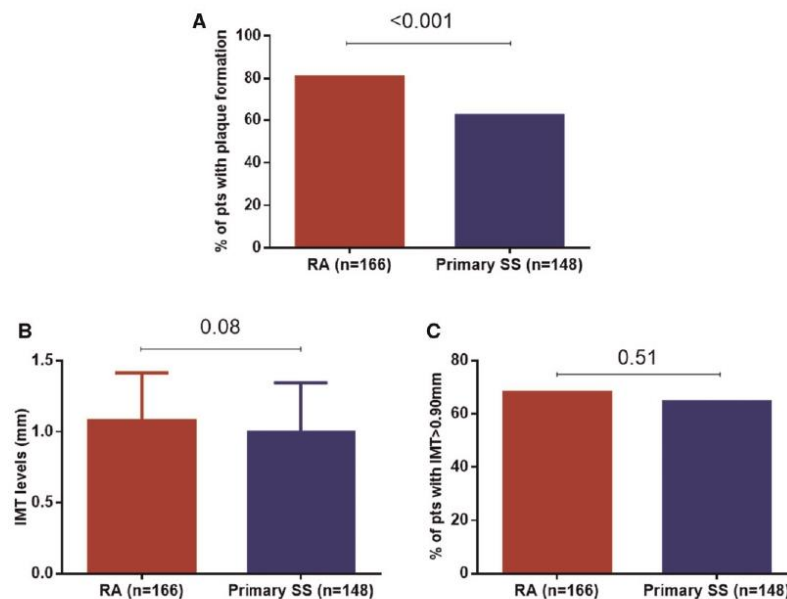
7.7%, OR (95% CI): 3.72 (1.31, 10.60), *P*-value 0.014]. Moreover, and as shown in Supplementary Fig. S1 and Supplementary Table S7 (available at *Rheumatology* online), the same genotype alters primary SS susceptibility in the co-dominant model, as well as in the recessive model. As depicted in Supplementary Table S8 (available at *Rheumatology* online), haplotype TTTAC was found to increase primary SS susceptibility [haplotype frequency in SS vs HC: 14.8% vs 7.7%, OR (95% CI): 8.76 (2.52, 30.44), *P*-value 0.0007].

The next step was to determine whether subclinical atherosclerosis risk among RA and primary SS patients

could be influenced by variations of the *BAFF* gene. Indeed, genotypic alterations of the rs1224141 variant were found to modulate risk for both arterial wall thickening and plaque formation among RA but not primary SS patients at codominant, dominant, overdominant and log-additive models (Tables 3 and 4). Moreover, genotypic alterations of the rs1041569 variant were found to alter the risk for plaque formation in both RA and primary SS groups in the recessive and overdominant model, respectively (Tables 3 and 5).

Haplotype analysis revealed haplotype GTTTT as protective for atherosclerotic plaque but not for arterial wall

Fig. 1 Comparison of RA and primary SS patients' subclinical atherosclerosis data



(A) Rates of plaque formation; (B) IMT levels; (C) rates of arterial wall thickening.

thickening among RA patients [1.8% in patients with plaque formation vs 8.7% in those without, OR (95% CI): 0.09 (0.01, 0.76), *P*-value 0.028] (Supplementary Tables S9 and 10, available at *Rheumatology* online).

No other significant associations between the remaining *BAFF* variants and plaque presence or arterial wall thickening were observed in either the RA or the primary SS group (Tables 3–5; Supplementary Table S11, available at *Rheumatology* online).

In the primary SS group, haplotypes TATT and TTCT were not detected among patients with plaque (Supplementary Table S12, available at *Rheumatology* online) but only among primary SS patients with arterial wall thickening (*P*-value < 0.0001) (Supplementary Table S13, available at *Rheumatology* online).

Discussion

In the present study, we found that RA patients display higher rates of markers of subclinical atherosclerosis (carotid/femoral plaque formation and arterial wall thickening) along with increased levels of inflammatory markers (ESR and CRP) compared with primary SS patients. While clinical and laboratory characteristics were similar between groups, family history of CVD was more prevalent among RA patients (family CVD, %), implying a potential genetic contribution (Table 1). In the current report

we found that the TT genotype of the rs1224141 *BAFF* gene variant was more prevalent among RA but not primary SS patients with carotid/femoral atherosclerotic plaque and arterial wall thickening vs their counterparts without (Tables 3 and 4); moreover, distinct associations between genotypes of the rs1014569 *BAFF* gene variant with plaque formation were observed between the two disease groups. Thus, among RA patients, it was the TT genotype which increased the risk for plaque formation (Table 3), whereas in primary SS patients it was the AT genotype conferring increased risk (Table 5). In regard to haplotypes, the GTTT was protective only in the setting of the RA cohort (Supplementary Table S9, available at *Rheumatology* online), while TATT and TTCT haplotypes increased susceptibility for arterial wall thickening among the primary SS cohort (Supplementary Table S13, available at *Rheumatology* online). Taken together, to the best of our knowledge this is the first study directly comparing atherosclerotic features and genetic susceptibility between RA and primary SS patients. High HCQ use and lower steroid doses among primary SS patients could be related to reduced rates of subclinical atherosclerosis compared with the RA group, given the previously reported protective role of HCQ and aggravating role of steroids in atherosclerotic risk in the context of RA [26, 27].

Cardiovascular disease resulting from an accelerated atherosclerotic process represents the most important contributor to mortality in patients with RA characterized

TABLE 2 Predictors of arterial thickening and plaque presence in RA and primary SS patients

RA (n = 166)			
	Presence of arterial wall thickening (n = 113)	Absence of arterial wall thickening (n = 53)	P-value
Traditional risk factors			
Age, years	66.3 (9.3)	54.7 (11.7)	<0.001
BMI, kg/m ²	27.2 (4.8)	25.7 (3.7)	0.038
Hypertension, %	51.3	26.4	0.002
Disease-related predictors			
DAS28 index	4.0 (1.5)	3.5 (1.6)	0.047
	Presence of plaque (n = 134)	Absence of plaque (n = 32)	
Traditional risk factors			
Age, years	65.3 (9.9)	51.5 (11.0)	<0.001
BMI, kg/m ²	27.3 (4.6)	24.4 (3.4)	<0.001
Hypertension, %	47.8	25.0	0.019
Disease-related predictors			
ESR, mm/h	39.0 (24.0)	26.5 (17.1)	0.006
Primary SS (n = 148)			
	Presence of arterial wall thickening (n = 92)	Absence of arterial wall thickening (n = 56)	
Traditional risk factors			
Past medical history of CVD, %	3.8	8.2	0.033
Family history of CVD, %	18.2	8.7	0.003
Disease-related predictors			
ESR, mm/h	34.3 (23.1)	25.6 (17.4)	0.018
	Presence of plaque (n = 92)	Absence of plaque (n = 56)	
Traditional risk factors			
Age, years	64.3 (10.3)	56.4 (13.7)	0.005
Disease-related predictors			
Dry eyes %	92.3	87.2	0.044

CVD: cardiovascular disease; DAS28: DAS of 28 joints.

by excessive chronic inflammation. In accord with previous reports [28, 29], subclinical atherosclerosis was found to be associated with advanced age, increased disease activity and BMI as well as arterial hypertension. Previous studies have substantiated the role of genetic variants when it comes to atherosclerotic risk in the setting of RA, pinpointing to associations with HLA epitope alleles such as *TNFA*, *MTHFR* and *OPG* [30, 32]. Regarding primary SS, we found atherosclerotic plaque presence to be associated with increased age and arterial wall thickening with family history of CVD and increased ESR levels, confirming previous observations [25, 33, 34]. When it comes to a comparison between RA and primary SS diseases, an Italian study found similar prevalence of traditional risk factors and 10-year risk for fatal and non-fatal CV events [35].

In recent literature, several immune pathways have emerged as key contributors in the pathogenesis of

atherosclerosis, shifting the focus towards therapeutic measures to combat chronic inflammation and CV disease. The development of atherosclerosis has been associated with B-cell activation, as manifested by enhanced production of IgM and IgG anti-oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) autoantibodies [36]. Along the same lines, a significant role of type I and II interferons—previously shown to be implicated in stimulation of *BAFF* production [37–39]—has been demonstrated in the pathogenesis of primary SS [40]. At the same time, interferons promote vascular endothelial dysfunction and abnormal vasculogenesis in the setting of SLE, leading to an abnormal function of endothelial progenitor cells and, thus, increased atherosclerosis [41–43].

Of interest, material from autopsies revealed that, while in typical coronary disease infiltrates are almost exclusively T cells, RA patients with vascular disease

TABLE 3 BAFF SNP effects on carotid/femoral plaque formation among RA patients

	SNP (Gene region)	Genotype	No plaque n (%)	Plaque n (%)	OR (95% CI) Codominant	P-value	OR (95% CI) Dominant	P-value	OR (95% CI) Recessive	P-value	OR (95% CI) Overdominant	P-value	OR (96% CI) Log-additive	P-value
	rs1224141 (intron)	TT	15 (46.9)	98 (73.1)	1.00	0.019	1.00	0.0054	1.00	0.28	1.00	0.016	0.39 (0.20, 0.76)	0.0061
		TG	15 (46.9)	33 (24.6)	0.34 (0.15, 0.76)		0.32 (0.15, 0.72)		0.37 (0.17, 0.82)					
		GG	2 (6.3)	3 (2.2)	0.23 (0.04, 1.49)				0.34 (0.05, 2.15)		1.00			
	rs12583006 (intron)	TT	19 (59.4)	68 (50.7)	1.00	0.68	1.00	0.38	1.00	0.81	1.00	0.44	1.30 (0.68, 2.47)	0.42
		TA	11 (34.4)	56 (41.8)	1.42 (0.62, 3.24)		1.42 (0.65, 3.10)		1.21 (0.25, 5.81)		1.37 (0.61, 3.07)			
		AA	2 (6.3)	10 (7.5)	1.40 (0.28, 6.93)				1.00		1.00			
	rs9514828 (promoter)	TT	5 (15.6)	36 (26.9)	1.00	0.18	1.00	0.15	1.00	0.49	1.00	0.073	0.88 (0.50, 1.53)	0.65
		CT	21 (65.7)	63 (47.0)	0.42 (0.14, 1.20)		0.49 (0.17, 1.37)		1.00		0.49 (0.22, 1.09)			
		CC	6 (18.8)	32 (23.9)	0.74 (0.21, 2.66)		0.74 (0.21, 2.66)		1.40 (0.53, 3.71)		1.00			
AQ7		N/A		3 (2.2)										
	rs1041569 (promoter)	AA	18 (56.2)	70 (52.2)	1.00	0.14	1.00	0.68	1.00	0.046	1.00	0.78	1.37 (0.70, 2.69)	0.36
		AT	14 (43.8)	55 (41.0)	1.01 (0.46, 2.21)		1.18 (0.54, 2.56)				0.90 (0.41, 1.95)			
		TT	0 (0.0)	9 (6.7)	—						1.00			
	rs9514827 (promoter)	TT	14 (43.8)	70 (52.2)	1.00	0.62	1.00	0.39	1.00	0.5	1.00	0.6	0.74 (0.40, 1.36)	0.33
		TC	15 (46.9)	56 (41.8)	0.75 (0.33, 1.68)		0.71 (0.33, 1.55)				0.81 (0.38, 1.77)			
		CC	3 (9.4)	8 (6.0)	0.53 (0.13, 2.26)				0.61 (0.15, 2.46)		1.00			

TABLE 4 BAFF SNP effects on carotid/femoral arterial wall thickening among RA patients

SNP (Gene region)	Genotype	No thickening n (%)	Thickening n (%)	OR (95% CI) Codominant	P-value	OR (95% CI) Dominant	P-value	OR (95% CI) Recessive	P-value	OR (95% CI) Overdominant	P-value	OR (96% CI) Log-additive	P-value
rs1224141 (intron)	TT	28 (52.8)	85 (75.2)	1.00	0.016	1.00	0.0044	1.00	0.7	1.00	0.0056	0.46 (0.25–0.83)	0.0097
	TG	23 (43.4)	25 (22.1)	0.36 (0.18, 0.73)		0.37 (0.19, 0.73)		0.70 (0.11, 4.29)		0.37 (0.18, 0.75)			
	GG	2 (3.8)	3 (2.7)	0.49 (0.08, 3.11)				1.00		1.00			
rs12583006 (intron)	TT	29 (54.7)	58 (51.3)	1.00	0.28	1.00	0.68	1.00	0.18	1.00	0.25	0.94 (0.56, 1.57)	0.8
	TA	18 (34.0)	49 (43.4)	1.36 (0.68, 2.74)		1.15 (0.60, 2.21)		0.44 (0.13, 1.43)		1.49 (0.75, 2.94)			
	AA	6 (11.3)	6 (5.3)	0.50 (0.15, 1.69)				1.00		1.00			
rs9514828 (promoter)	TT	10 (18.9)	31 (27.4)	1.00	0.33	1.00	0.23	1.00	0.65	1.00	0.16	0.89 (0.56, 1.43)	0.64
	CT	31 (58.5)	53 (46.9)	0.55 (0.24, 1.28)				1.20 (0.54, 2.65)		0.62 (0.32, 1.21)			
	CC	11 (20.8)	27 (23.9)	0.79 (0.29, 2.15)		0.61 (0.27, 1.37)		1.00		1.00			
rs1041569 (promoter)	N/A		—	—	0.25	—	0.71	—	0.13	—	0.32	1.06 (0.61–1.84)	0.83
	AA	27 (50.9)	61 (54.0)	1.00		0.89 (0.46, 1.70)		1.00		1.00			
	AT	25 (47.2)	44 (38.9)	0.78 (0.40, 1.52)				3.96 (0.48, 32.52)		0.71 (0.37, 1.38)			
rs9514827 (promoter)	TT	1 (1.9)	8 (7.1)	3.54 (0.42, 29.73)	0.53	1.00	0.35	1.00	0.73	1.00	0.26	0.85 (0.50, 1.43)	0.53
	TC	24 (45.3)	60 (53.1)	1.00		0.73 (0.38, 1.41)		1.00		1.00			
	CC	26 (49.1)	45 (39.8)	0.69 (0.35, 1.36)				1.27 (0.32, 4.99)		0.69 (0.36, 1.33)			

<https://academic.oup.com/rheumatology>

exhibit prominent B-cell infiltrates within atherosclerotic plaque and adventitia [44]. Though the exact mechanisms are under investigation, subdivisions of B cells maintain contradictory functions with the scarce B1 B-cell subdivision displaying atheroprotective properties, mainly via the production of IgM antibodies that bind oxidized low-density lipoproteins, while the B2 B-cell group aids atherosclerosis possibly via production of proatherogenic IgG and IgE antibodies [45]. Moreover, myocardial infarction as well as subclinical atherosclerosis have been associated with B-cell activation and higher *BAFF* serum levels in general and lupus populations respectively, and activated B cells have been shown to mediate immune system activation and sustain an inflammatory state after myocardial infarction [46–48]. However, data from experimental studies on ApoE mice have so far produced contradictory results as to whether *BAFF* can increase or attenuate hyperlipidaemia and atherosclerosis [49, 50]. A potential atheroprotective effect of *BAFF* and *BAFF* axis blockade, with emphasis of enhancing the atheroprotective B1 subdivision while down-regulating the atherogenic B2 subdivision of B cells, could be regarded as a potential therapeutic intervention.

Limitations

Conceptualization: C.P.M. Methodology: C.P.M., A.N., N.K. Data collection: N.K., A.R., F.G., I.P., T.K., M.P., C.M-F., A.N., E.A., H.M.M. Writing – original draft preparation: N.K. Manuscript review and editing: M.P., C.P.M., H.M.M. Data and funding acquisition: C.P.M., H.M.M. Resources: C.P.M., A.N., H.M.M. Supervision: C.P.M. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Disclosure statement: The authors have declared no conflicts of interest.

Data availability statement

RA patient data were collected at the outpatient Rheumatology Clinic, Department of Pathophysiology, Laikon General Hospital of Athens, Greece. SS patient data were collected at the Outpatient Clinic of Rheumatology at the Department of Rheumatology, G. Gennimatas General Hospital of Athens, Greece. Polymorphism data were generated at the Molecular Physiology and Clinical Applications Unit, Department of Physiology, National and Kapodistrian University of Athens. Derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author

C.P.M. on request.

Supplementary data

Supplementary data are available at *Rheumatology* online.

References

- Giles JT, Post WS, Blumenthal RS *et al.* Longitudinal predictors of progression of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:3216–25.
- Pujades-Rodriguez M, Duyx B, Thomas SL *et al.* Rheumatoid arthritis and incidence of twelve initial presentations of cardiovascular disease: a population record-linkage cohort study in England. *PLoS One* 2016; 11:e0151245.
- Gonzalez A, Kremers HM, Crowson CS *et al.* Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 2008;67:64–9.
- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303–7.
- Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1524–9.
- Bowman SJ. Primary Sjögren's syndrome. *Lupus* 2018; 27:32–5.
- Bartoloni E, Alunno A, Valentini V *et al.* The prevalence and relevance of traditional cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36(Suppl 112):113–20.
- Yong WC, Sanguankee A, Upala S. Association between primary Sjögren's syndrome, arterial stiffness, and subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2019;38:447–55.
- Schneider P, MacKay F, Steiner V *et al.* BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med* 1999;189:1747–56.
- Bossen C, Schneider P. BAFF, APRIL and their receptors: structure, function and signaling. *Semin Immunol* 2006;18:263–75.
- Bosello S, Youinou P, Daridon C *et al.* Concentrations of BAFF correlate with autoantibody levels, clinical disease activity, and response to treatment in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:1256–64.
- Zhou B, Zhang H, Su X *et al.* Therapeutic effects of a novel BAFF blocker on arthritis. *Signal Transduct Target Ther* 2019;4:19.
- Davidson A. The rationale for BAFF inhibition in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14: 295–302.
- Stohl W, Merrill JT, McKay JD *et al.* Efficacy and safety of belimumab in patients with rheumatoid arthritis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging Study. *J Rheumatol* 2013;40:579–89.
- Jin X, Ding C. Belimumab—an anti-BLyS human monoclonal antibody for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13:315–22.
- Sharma A, Kiripolsky J, Klimatcheva E *et al.* Early BAFF receptor blockade mitigates murine Sjögren's syndrome: concomitant targeting of CXCL13 and the BAFF receptor prevents salivary hypofunction. *Clin Immunol* 2016;164: 85–94.
- Mariette X, Seror R, Quartuccio L *et al.* Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:526–31.
- De Vita S, Quartuccio L, Seror R *et al.* Efficacy and safety of belimumab given for 12 months in primary Sjögren's syndrome: the BELISS open-label phase II study. *Rheumatology* 2015;54:2249–56.
- Theodorou E, Nezos A, Antypa E *et al.* B-cell activating factor and related genetic variants in lupus related atherosclerosis. *J Autoimmun* 2018;92:87–92.
- Kawasaki A, Tsuchiya N, Fukazawa T, Hashimoto H, Tokunaga K. Analysis on the association of human BLYS (BAFF, TNFSF13B) polymorphisms with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Genes Immun* 2002;3:424–9.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569–81.
- Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R *et al.* 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:35–45.
- Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D *et al.* Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010;121:586–613.
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT *et al.* Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine [published correction appears in *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Apr;21(4):376]. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21: 93–190.

- 25 Gravani F, Papadaki I, Antypa E *et al.* Subclinical atherosclerosis and impaired bone health in patients with primary Sjögren's syndrome: prevalence, clinical and laboratory associations. *Arthritis Res Ther* 2015;17:99.
- 26 Shi N, Zhang S, Silverman G *et al.* Protective effect of hydroxychloroquine on rheumatoid arthritis-associated atherosclerosis. *Animal Model Exp Med* 2019;2:98–106.
- 27 Dalbeni A, Giollo A, Bevilacqua M *et al.* Traditional cardiovascular risk factors and residual disease activity are associated with atherosclerosis progression in rheumatoid arthritis patients. *Hypertension Research* 2020;43:922–8.
- 28 Ruscitti P, Cipriani P, Liakouli V *et al.* Subclinical and clinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis: results from the 3-year, multicentre, prospective, observational GFRCS (Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale) study. *Arthritis Res Ther* 2019;21:204.
- 29 Serelis J, Panagiotakos DB, Mavrommati M, Skopouli FN. Cardiovascular disease is related to hypertension in patients with rheumatoid arthritis: a greek cohort study. *J Rheumatol* 2011;38:236–41.
- 30 Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999;100:2124–6.
- 31 Rodríguez-Rodríguez L, López-Mejías R, García-Bermúdez M *et al.* Genetic markers of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm* 2012; 2012:574817.
- 32 Arida A, Nezos A, Papadaki I, Sfrikakis P, Mavragani C. Osteoprotegerin and MTHFR gene variations in rheumatoid arthritis: association with disease susceptibility and markers of subclinical atherosclerosis. *Sci Rep* 2022;12:9534.
- 33 Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y *et al.* Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:3890–7.
- 34 Wu X-F, Huang J-Y, Chiou J-Y *et al.* Increased risk of coronary heart disease among patients with primary Sjögren's syndrome: a nationwide population-based cohort study. *Sci Rep* 2018;8:2209.
- 35 Cafaro G, Perricone C, Riccucci I *et al.* Traditional and disease-related non-computed variables affect algorithms for cardiovascular risk estimation in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39(Suppl 133):107–13.
- 36 Shaw PX, Hökkö S, Chang MK *et al.* Natural antibodies with the T15 idiotype may act in atherosclerosis, apoptotic clearance, and protective immunity. *J Clin Invest* 2000;105:1731–40.
- 37 Lundell A-C, Nordström I, Andersson K *et al.* IFN type I and II induce BAFF secretion from human decidual stromal cells. *Scientific Reports* 2017;7:39904.
- 38 Akita K, Yasaka K, Shirai T *et al.* Interferon α enhances B cell activation associated with FOXM1 induction: potential novel therapeutic strategy for targeting the plasmablasts of systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* 2020;11:498703.
- 39 Ittah M, Miceli-Richard C, Eric Gottenberg J *et al.* B cell-activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) is expressed under stimulation by interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R51.
- 40 Markatos N, Cinoku I, Rapti A, Type MC. Type I interferon signature in Sjögren's syndrome: pathophysiological and clinical implications. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37(Suppl 118(3)):185–91.
- 41 Ding X, Xiang W, He X. IFN-I mediates dysfunction of endothelial progenitor cells in atherosclerosis of systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* 2020;11:581385. 581385.
- 42 Denny MF, Thacker S, Mehta H *et al.* Interferon-alpha promotes abnormal vasculogenesis in lupus: a potential pathway for premature atherosclerosis. *Blood* 2007;110: 2907–15.
- 43 Koulouri V, Koutsilieris M, Mavragani CP. B cells and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:417–29.
- 44 Campbell KA, Lipinski MJ, Doran AC *et al.* Lymphocytes and the adventitial immune response in atherosclerosis. *Circ Res* 2012;110:889–900.
- 45 Tsiantoulas D, Sage AP, Mallat Z, Binder CJ. Targeting B cells in atherosclerosis: closing the gap from bench to bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35: 296–302.
- 46 Kyaw T, Toh BH, Bobik A. Evolving BAFF targeted therapies for preventing acute myocardial infarctions and ischemic strokes. *Expert Opin Ther Targets* 2020;24: 7–12.
- 47 Mo F, Luo Y, Yan Y *et al.* Are activated B cells involved in the process of myocardial fibrosis after acute myocardial infarction? An in vivo experiment. *BMC Cardiovasc Disord* 2021;21:5.
- 48 Saidouni F, Even G, Lamri Y *et al.* Effects of BAFF Neutralization on Atherosclerosis Associated With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:255–64.
- 49 Kyaw T, Tay C, Hosseini H *et al.* Depletion of B2 but not B1a B cells in BAFF receptor-deficient ApoE mice attenuates atherosclerosis by potentially ameliorating arterial inflammation. *PLoS One* 2012;7:e29371.
- 50 Tsiantoulas D, Sage AP, Göderle L *et al.* B Cell-activating factor neutralization aggravates atherosclerosis. *Circulation* 2018;138:2263–73.

Αναρτημένη Ανακοίνωση

27ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ρευματολογίας, Αθήνα 10-13 Δεκεμβρίου 2020

III. ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

AA57

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ Β-ΚΥΤΤΑΡΩΝ (B-CELL ACTIVATING FACTOR-BAFF) ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΤΟΥ ΣΤΗΝ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

N. Κίντριλης^{1,2}, A. Νέζος¹, E. Θεοδώρου³, M. Κουτσιλιέρης¹, K. Μαυραγάνη^{1,4}

¹Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, ²Β' Παθολογική Κλινική, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα, ³Ρευματολογική Κλινική, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα, ⁴Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο Κλινικής Παθολογικής Φυσιολογίας, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Λαϊκό, Αθήνα

Εισαγωγή: Η επιστημονική έρευνα επικεντρώνεται στις διαδικασίες που οδηγούν σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ρευματολογικές παθήσεις. Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα και η αθηροσκληρώση μοιράζονται αρκετούς παράγοντες κινδύνου αλλά και παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, όπως τις κυτοκίνες του καταρράκτη της φλεγμονής ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF). Ταυτόχρονα, τα αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες, ως αποτέλεσμα της ΡΑ, επιταχύνουν την αθηρογενετική διαδικασία.

Σκοπός της μελέτης: Ο στόχος της μελέτης είναι να αποσαφηνίσει το βαθμό στον οποίο ο ρυθμός σχηματισμού αθηροσκληρωτικής πλάκας επηρεάζεται από τα επίπεδα ορού και τους πολυμορφισμούς της κυτοκίνης BAFF. Πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των χαρακτηριστικών των ασθενών καταγράφονται και μελετώνται.

Μέθοδοι: Στα εξωτερικά ρευματολογικά ιατρεία των συνεργαζόμενων κέντρων συλλέγονται εκατό (100) ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και εκατό (100) υγιείς μάρτυρες, από τους οποίους λαμβάνεται βιολογικό υλικό, γίνεται απομόνωση DNA, RNA και ορού και στη συνέχεια συντήρηση σε θερμοκρασία -80°C. Τα δημογραφικά, κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά στοιχεία των ασθενών καταγράφονται σε βάση δεδομένων. Κάθε αποθηκευμένο δείγμα ορού αναλύεται με χρήση εμπορικά διαθέσιμου εργαστηριακού αντιδραστήριου για μέτρηση των επιπέδων του ανθρώπινου BAFF παράγοντα, ενώ πραγματοποιείται PCR σε απομονωμένο DNA από κάθε δείγμα για την ανάδειξη των πολυμορφισμών κάθε ασθενούς.

Αποτελέσματα – Πρόοδος έως τώρα: Έχουν συλλεχθεί από το σύνολο των συμμετεχόντων αίμα και ορός αίματος, τα οποία έχουν φυλαχθεί στο Εργαστήριο Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ και έχει γίνει απομόνωση γενετικού υλικού.

Συμπεράσματα – Προσδοκώμενα Αποτελέσματα: Η συστηματική ανίχνευση των ειδικών πολυμορφισμών θα βοηθήσει στην καλύτερη ανοσολογική κατάταξη των ασθενών από ΡΑ όσον αφορά στον καρδιαγγειακό κίνδυνο και θα συμβάλει στην έγκαιρη χορήγηση προφυλακτικής ή/και θεραπευτικής αγωγής.

Ευχαριστίες: Η συγκεκριμένη μελέτη χρηματοδοτείται από την ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ.

