



Μελέτη των επιπέδων έκφρασης του miRNA miR200b-5p (miR200b*) στους σιελογόνους αδένες ασθενών με σύνδρομο Sjögren: Πιθανός προγνωστικός δείκτης της ανάπτυξης λεμφώματος;

Ευσταθία Κ. Καψογεώργου, Αθανάσιος Γ. Τζιούφας

Παθολογική Φυσιολογία, Ακαδημαϊκό Κοινό Πρόγραμμα Ρευματολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Ελλάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το σύνδρομο Sjögren είναι μια χρόνια αυτοάνοση ασθένεια με ευρεία κλινική έκφραση, που εκτείνεται από την οργανο-ειδική εξωκρινιοπάθεια έως ποικίλες συστηματικές εκδηλώσεις. Το 6-10% των ασθενών με σύνδρομο Sjögren εξελίσσονται σε μη Hodgkin Β-κυτταρικό λέμφωμα, που αποτελεί την κύρια αιτία αυξημένης θνησιμότητας στο σύνδρομο Sjögren. Η ανάπτυξη λεμφώματος έχει συνδεθεί με την έκφραση διαφόρων κλινικών, εργαστηριακών και ιστοπαθολογικών δεικτών. Οι υποκείμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί της ανάπτυξης του συνδρόμου και της λεμφματογένεσης δεν είναι γνωστοί· θεωρείται όμως ότι η ετερογένεια των κλινικών φαινοτύπων των ασθενών με σύνδρομο Sjögren και το ευρύ φάσμα έκβασης της νόσου αντικατοπτρίζει τη δράση διακριτών και πολύπλοκων παθογενετικών μηχανισμών.

Στο σύνδρομο Sjögren συγκεκριμένο πρότυπο έκφρασης miRNAs έχει συνδεθεί με μειωμένη λειτουργική ικανότητα των σιελογόνων αδένων, καθώς και έκφρασης των αυτοαντιγόνων Ro/SSA και La/SSB. Επίσης, μειωμένα επίπεδα miR200b-5p miRNA στους σιελογόνους αδένες έχουν συνδεθεί με MALT-λέμφωμα, κάτι που αποτελεί ένδειξη για υποκείμενο μηχανισμό λεμφματογένεσης στο σύνδρομο Sjögren. Πράγματι, τα miRNAs της οικογένειας miR200b θεωρούνται κρίσιμοι ρυθμιστές της έκφρασης των ογκογονιδίων και των κατασταλτικών γονιδίων αυτών. Από αυτή την άποψη, η υπορρυθμισμένη έκφραση του miR200b-5p στους σιελογόνους αδένες των ασθενών με σύνδρομο Sjögren και MALT-λέμφωμα μπορεί πιθανά να αντιπροσωπεύει ένα παθογενετικό μονοπάτι για την ανάπτυξη λεμφώματος. Στην παρούσα μελέτη, θα μελετηθούν τα επίπεδα έκφρασης του miR200b-5p στους σιελογόνους αδένες ασθενών με σύνδρομο Sjögren που: α) δεν έχουν προγνωστικούς παράγοντες για την ανάπτυξη λεμφώματος· β) μελλοντικά ανέπτυξαν λέμφωμα (προλεμφωματικοί ασθενείς)· και γ) είχαν MALT-λέμφωμα. Θα αναλυθεί η αξία τους στην πρόγνωση του λεμφώματος στους ασθενείς με σύνδρομο Sjögren, αναμένοντας σημαντική συμβολή στην πρόγνωση και κατανόηση της λεμφματογένεσης στο σύνδρομο Sjögren.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Αθανάσιος Τζιούφας, MD, PhD
Καθηγητής Ρευματολογίας-
Ανοσολογίας
Παθολογική Φυσιολογία,
Ιατρική Σχολή Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου
Αθηνών
Μ. Ασίας 75, 11527 Αθήνα
Τηλ.: 210-746-2513
Fax: 210-746-2664
E-mail : agtzi@med.uoa.gr

Έγκριση Επιτροπής Βιοηθικής: Επιτροπή Βιοηθικής της Ιατρικής Σχολής Αθηνών με ΑΠ:
1516023992

Keywords: σύνδρομο Sjögren, miRNA miR200b-5p, λέμφωμα, παράγοντες κινδύνου.

Εισαγωγή

Το σύνδρομο Sjögren αποτελεί μια τυπική αυτοάνοση νόσο με ευρεία κλινική έκφραση, που εκτείνεται από την οργανο-ειδική εξωκρινοπάθεια (κυρίως των σιελογόνων και δακρυϊκών αδένων) έως ποικίλες συστηματικές εκδηλώσεις. Οι εξωαδενικές συστηματικές εκδηλώσεις αποτελούν ένα συχνό εύρημα και μπορεί να διακριθούν σε αυτές που χαρακτηρίζονται από περιεπιθηλιακή φλεγμονή (συμμετοχή του πνεύμονα, του ήπατος, διάμεση νεφρίτιδα) ή αγγειίτιδα διαμεσολαβούμενη από ανοσοσυμπλέγματα (περιφερική νευροπάθεια, σπειραματονεφρίτιδα, πορφύρα). Το 6-10% των ασθενών με σύνδρομο Sjögren εξελίσσονται σε μη Hodgkin B-κυτταρικό λέμφωμα, που αποτελεί την κύρια αιτία αυξημένης θνησιμότητας στο σύνδρομο Sjögren.¹ Οι ασθενείς με σύνδρομο Sjögren οι οποίοι θα αναπτύξουν σοβαρή συστηματική νόσο ή/και λέμφωμα παρουσιάζονται με συγκεκριμένους κλινικούς και εργαστηριακούς δείκτες, οι οποίοι είναι εμφανείς κατά τη διάγνωση. Αν και στη βιβλιογραφία αναφέρονται αρκετοί τέτοιοι δείκτες, οι οποίοι διαφέρουν ανάλογα με τη μελέτη, το κλινικό δείγμα, κ.λπ., οι πιο αξιόπιστοι δείκτες για την ανάπτυξη λεμφώματος είναι η διόγκωση παρωτίδων, η κρυσθαιριναιμία και τα χαμηλά επίπεδα της πρωτεΐνης C4 του συμπληρώματος στον ορό του αίματος.¹ Επιπλέον, διάφοροι ιστοπαθολογικοί δείκτες, όπως η οργάνωση των διηθήσεων στους σιελογόνους αδένες σε έκτοπα βλαστικά κέντρα, η αυξημένη διήθηση των σιελογόνων αδένων από μακροφάγα ή παραγωγή της κυτταροκίνης IL-18 έχουν συνδεθεί με την ανάπτυξη λεμφώματος στους ασθενείς με σύνδρομο Sjögren,²⁻⁴ συνδέοντας έτσι τις τοπικές αδενικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις με την λεμφματογένεση. Γενικά θεωρείται ότι οι τοπικές αδενικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις συσχετίζονται με τις συστηματικές εκδηλώσεις του συνδρόμου, όπως υποδεικνύεται από το γεγονός ότι ασθενείς με εκτεταμένες λεμφοκυτταρικές διηθήσεις εμφανίζουν πιο σοβαρή συστηματική νόσο.^{2,5,6} Οι υποκείμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί της ανάπτυξης του συνδρόμου και της λεμφματογένεσης δεν είναι γνωστοί· θεωρείται όμως ότι η ετερογένεια των κλινικών φαινοτύπων των ασθενών με σύνδρομο Sjögren και το ευρύ φάσμα έκβασης της νόσου αντικατοπτρίζει τη δράση διακριτών και πολύπλοκων παθογενετικών μηχανισμών. Κεντρικό ρόλο παίζουν τα επιθηλιακά κύτταρα, που αποτελούν τόσο τους στόχους των αυτοάνοσων αποκρίσεων όσο και βασικούς ρυθμιστές αυτών. Τα επιθηλιακά κύτταρα των σιελογόνων αδένων έχουν την δυνατότητα να αντιδρούν σε ερεθίσματα της φυσικής ανοσίας και να συμμετέχουν στην προσέλκυση, ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων.¹ Πρόσφατες μελέτες εμπλέκουν συγκεκριμένα miRNAs στην παθογένεια του συνδρόμου Sjögren.^{3,4} Τα miRNAs είναι μικρά μόρια RNA (18-22nt), τα οποία

καταστέλλουν την γονιδιακή έκφραση σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο, καταστέλλοντας την μετάφραση των ώριμων mRNA και ρυθμίζουν τις περισσότερες βιολογικές διεργασίες, όπως ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση των κυττάρων, η απόπτωση και η ανάπτυξη των οργάνων.⁷ Λόγω του κεντρικού ρόλου τους στην ενεργοποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των ανοσολογικών κυττάρων, υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την εμπλοκή τους στην ανάπτυξη των αυτοάνοσων νοσημάτων. Πράγματι, απορρυθμισμένη έκφραση διαφόρων miRNAs έχει εμπλακεί σε αρκετά αυτοάνοσα νοσήματα.⁸ Στο σύνδρομο Sjögren συγκεκριμένο πρότυπο έκφρασης miRNAs έχει συνδεθεί με μειωμένη λειτουργική ικανότητα των σιελογόνων αδένων,⁹ ενώ η ομάδα μας πρόσφατα έδειξε ότι η έκφραση των miR16, miR200b-3p, miR223 και miR483-5p είναι απορρυθμισμένη και ότι τα let7b, miR16, miR181a και miR200b-3p μπορεί να εμπλέκονται στη ρύθμιση της έκφρασης των αυτοαντιγόνων Ro/SSA και La/SSB.¹⁰ Η υπερέκφραση των Ro/SSA και La/SSB στους σιελογόνους αδένες θεωρείται ότι συμμετέχει στην ανάπτυξη των αυτοάνοσων αποκρίσεων έναντι τους. Επίσης, στη μελέτη αυτή, παρουσιάσαμε στοιχεία που συσχετίζουν τα μειωμένα επίπεδα έκφρασης των miR200b-3p και miR200b-5p στους σιελογόνους αδένες των ασθενών με σύνδρομο Sjögren με την παρουσία έκτοπων βλαστικών κέντρων στις διηθήσεις και λεμφώματος, αντίστοιχα.¹⁰ Η διαφορική έκφραση του miR200b-3p σε ασθενείς με έκτοπα βλαστικά κέντρα στις διηθήσεις των σιελογόνων αδένων - τα οποία αποτελούν προγνωστικό δείκτη ανάπτυξης λεμφώματος - και του miR200b-5p σε ασθενείς με MALT-λέμφωμα, χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής, αφού μπορεί να αποτελούν μια ένδειξη για υποκείμενο μηχανισμό λεμφματογένεσης στο σύνδρομο Sjögren. Πράγματι, τα miRNAs της οικογένειας miR200b θεωρούνται κρίσιμοι ρυθμιστές της έκφρασης των ογκογονιδίων, των κατασταλικών γονιδίων αυτών, καθώς και δείκτες μεταστατικότητας του όγκου και κακής πρόγνωσης της νόσου.¹¹⁻¹³ Από αυτή την άποψη, η υπορρυθμισμένη έκφραση του miR200b-5p στους σιελογόνους αδένες των ασθενών με σύνδρομο Sjögren και MALT-λέμφωμα μπορεί πιθανά να αντιπροσωπεύει ένα παθογενετικό μονοπάτι για την ανάπτυξη λεμφώματος και έναν πολλά υποσχόμενο βιοδείκτη για τη μελλοντική ανάπτυξη λεμφώματος σε ασθενείς με σύνδρομο Sjögren.

Ασθενείς και μέθοδοι

Για το λόγο αυτό πρόκειται να μελετηθούν τα επίπεδα έκφρασης του miR200b-5p στους σιελογόνους αδένες ασθενών με σύνδρομο Sjögren που: α) δεν έχουν προγνωστικούς παράγοντες για την ανάπτυξη λεμφώματος· β) μελλοντικά ανέπτυξαν λέμφωμα (προλεμφοματικοί ασθενείς)· και γ) είχαν MALT-λέμφωμα, και

θα αναλυθεί η αξία τους στην πρόγνωση του λεμφώματος στους ασθενείς με σύνδρομο Sjögren, καθώς και η απορρύθμισή τους στους σιελογόνους αδένες ασθενών που έχουν λέμφωμα. Αν η απορρύθμισή τους επιβεβαιωθεί, θα ακολουθήσει ιστοπαθολογική μελέτη της έκφρασής του στους σιελογόνους αδένες και λειτουργικές μελέτες για την διερεύνηση των σηματοδοτικών μονοπατιών που επηρεάζει το miR200b-5p.

Αναμενόμενα οφέλη

Η μελέτη αυτή αναμένεται να έχει σημαντική συμβολή στην πρόγνωση και κατανόηση της λεμφωματογένεσης στο σύνδρομο Sjögren.

ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ

Οι συγγραφείς δεν αναφέρουν σύγκρουση συμφερόντων για τη συγκεκριμένη δημοσίευση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tzioufas A G, Kapsogeorgou E K, Moutsopoulos H M. Pathogenesis of Sjögren's syndrome: what we know and what we should learn. *J Autoimmun* 2012;39:4-8.
2. Christodoulou M I, Kapsogeorgou E K, Moutsopoulos H M. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2010;34:400-7.
3. Manoussakis M N, Boiu S, Korkolopoulou P, Kapsogeorgou E K, Kavantzias N, Ziakas P, et al. Rates of infiltration by macrophages and dendritic cells and expression of interleukin-18 and interleukin-12 in the chronic inflammatory lesions of Sjögren's syndrome: correlation with certain features of immune hyperactivity and factors associated with high risk of lymphoma development. *Arthritis Rheum* 2007;56:3977-88.
4. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1363-8.
5. Gerli R, Muscat C, Giansanti M, Danieli M G, 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;36:969-75.
6. Kapsogeorgou E K, Christodoulou M I, Panagiotakos D B, Paikos S, Tassidou A, Tzioufas A G, et al. Minor salivary gland inflammatory lesions in Sjögren's syndrome: do they evolve? *J Rheumatol* 2013;40:1566-71.
7. Winter J, Jung S, Keller S, Gregory R I, Diederichs S. Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol* 2009;11:228-34.
8. Pauley K M, Cha S, Chan E K. MicroRNA in autoimmunity and autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2009;32:189-94.
9. Alevizos I, Alexander S, Turner R J, Illei G G. MicroRNA expression profiles as biomarkers of minor salivary gland inflammation and dysfunction in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2011;63:535-44.
10. Gourzi V C, Kapsogeorgou E K, Kyriakidis N C, Tzioufas A G. Study of microRNAs (miRNAs) that are predicted to target the autoantigens Ro/SSA and La/SSB in primary Sjögren's Syndrome. *Clin Exp Immunol* 2015;182:14-22.
11. Feng B, Wang R, Chen L B. Review of miR-200b and cancer chemosensitivity. *Biomed Pharmacother* 2012;66:397-402.
12. Hummel R, Hussey D J, Haier J. MicroRNAs: predictors and modifiers of chemo- and radiotherapy in different tumour types. *Eur J Cancer* 2010;46:298-311.
13. Sun L, Yao Y, Liu B, Lin Z, Lin L, Yang M, et al. MiR-200b and miR-15b regulate chemotherapy-induced epithelial-mesenchymal transition in human tongue cancer cells by targeting BMI1. *Oncogene* 2012;31:432-45.