



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟΣ ΠΥΡΕΤΟΣ: ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΒΑΣΗ-ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ»**

**ΜΠΑΡΜΑΚΟΥΔΗ ΜΑΡΙΑ  
ΤΕΧΝΟΛΟΓΟΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ  
ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΤΣΕΖΟΥ Α.**

**ΛΑΡΙΣΑ  
ΙΟΥΝΙΟΣ, 2014**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΚΥΡΙΑΚΟΥ Δ. (επιβλέπουσα)  
ΕΡΕΥΝΗΤΡΙΑ Γ' ΓΚΡΕΤΣΗ Β. (συνεπιβλέπουσα)  
ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΗΜΑΣ Κ. (συνεπιβλέπων)

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b>	<b>5</b>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b>	<b>6</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ Α</b>	<b>13</b>
<b>1. Η ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ ΜΕFV ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΣΤΟΝ FMF</b>	<b>17</b>
<b>2. Η ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΠΥΡΙΝΗΣ ΚΑΙ Ο ΥΠΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΤΗΣ</b>	<b>19</b>
<b>3. ΤΟ Ν-ΤΕΡΜΑΤΙΚΟ ΠΕΔΙΟ ΡΥΡΙΝ ΚΑΙ ΤΟ ΦΛΕΓΜΟΝΟΣΩΜΑ</b>	<b>21</b>
<b>4. Η ΡΥΘΜΙΣΗ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ IL-Β ΜΕΣΩ ΤΟΥ Ν-ΤΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΠΕΔΙΟΥ ΡΥΡΙΝ ΤΗΣ ΠΥΡΙΝΗΣ</b>	<b>26</b>
<b>5. Η ΡΥΘΜΙΣΗ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ IL-Β ΜΕΣΩ ΤΟΥ C-ΤΕΡΜΑΤΙΚΟΥ Β30.2 ΠΕΔΙΟΥ ΤΗΣ ΠΥΡΙΝΗΣ</b>	<b>27</b>
<b>6. Η ΔΙΑΣΠΑΣΗ ΤΗΣ ΠΥΡΙΝΗΣ ΑΠΟ ΤΗ ΚΑΣΠΑΣΗ-1</b>	<b>29</b>
<b>7. Η ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ NF-κΒ ΔΙΑΜΕΣΟΥ ΤΗΣ Ν-ΤΕΡΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΑΣΠΑΣΜΕΝΗΣ ΠΥΡΙΝΗΣ</b>	<b>30</b>
<b>8. Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΚΟΛΧΙΚΙΝΗ</b>	<b>33</b>

<b>9. Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΚΥΤΟΚΙΝΗ ΚΑΙ Ο ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΤΗΣ</b>	<b>35</b>
<b>10. ΤΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΑ ΕΙΔΗ ΤΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ (ROS) ΩΣ ΠΙΘΑΝΟΣ ΣΤΟΧΟΣ</b>	<b>40</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ Β</b>	<b>41</b>
<b>1. ΤΑ ΚΥΠΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ</b>	<b>41</b>
<b>2. ΤΟ M694V ΓΟΝΙΔΙΟ ΚΑΙ Η ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ</b>	<b>44</b>
<b>3. ΟΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΣΤΟ ΜΕFV ΓΟΝΙΔΙΟ ΚΑΙ Ο ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ FMF</b>	<b>46</b>
<b>4. Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΛΛΑΓΩΝ ΤΟΥ ΜΕFV ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΜΕ ΤΗΝ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ</b>	<b>48</b>
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>	<b>50</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	<b>52</b>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός (FMF) είναι μια συστηματική αυτοφλεγμονώδης διαταραχή που χαρακτηρίζεται από φαινομενικά απρόκλητα υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού και ορογονικές, αρθρικές ή δερματικές φλεγμονές. Ο FMF προκαλείται από αυτοσωματικές μεταλλάξεις στο MEFV γονίδιο, το οποίο κωδικοποιεί τη πυρίνη, και οι περισσότερες από τις μεταλλάξεις αυτές βρίσκονται στο C-τερματικό άκρο του τομέα που κωδικοποιεί η πρωτεΐνη B30.2. Οι συχνότητες των φορέων του FMF είναι εξαιρετικά υψηλές σε αρκετούς πληθυσμούς της ανατολικής Μεσογείου. Η πυρίνη εκφράζεται σε: κοκκιοκύτταρα, μονοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα και ινοβλάστες του αρθρικού υμένα.

Η πυρίνη ρυθμίζει την ενεργοποίηση της κασπάσης-1 γεγονός που επάγει την παραγωγή IL-1β μέσω αλληλεπιδράσεων της αμινοτελικής της επικράτειας PYRIN με μια πρωτεΐνη προσαρμογέα την ASC (μικρή-σαν κόκκος πρωτεΐνη, συσχετιζόμενη με την απόπτωση μέσω της περιοχής CARD- Apoptosis-associated Speck-like protein with Caspase-recruitment domain) και της καρβοξυτελικής B30.2 περιοχής της με την κασπάση-1. Η πυρίνη διασπάται από τη κασπάση-1 και το διασπασμένο N-τερματικό θραύσμα μετατοπίζεται στον πυρήνα και ενισχύει την ενεργοποίηση του ASC-ανεξάρτητου πυρηνικού παράγοντα (NF-κΒ) μέσω αλληλεπιδράσεων με p65 NF-κΒ και IκΒ-α. Επιπροσθέτως, ως προς το ρυθμιστικό ρόλο της πυρίνης για τη κασπάση-1, η διασπασμένη μορφή της πυρίνης παρέχει μια σημαντική ένδειξη όχι μόνο στην κατανόηση της μοριακής παθογένεσης του FMF, αλλά και στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στόχων για τον FMF.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να ταξινομηθεί ευρέως ως: έμφυτο και επίκτητο.

Επιπλοκές του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να οφείλονται σε υπερενεργοποίηση ή μειωμένη ενεργοποίηση, είτε του έμφυτου είτε του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος.

Στη περίπτωση ανεπαρκούς ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος, οι ασθένειες ονομάζονται ανοσοανεπάρκειες και χαρακτηρίζονται φαινοτυπικά από υποτροπιάζοντα επεισόδια μόλυνσης. Η υπερβολική ενεργοποίηση του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος οδηγεί στην παραγωγή αυτο-αντιδραστικών λεμφοκυττάρων και αυτοαντισωμάτων υψηλού τίτλου που είναι τα τυπικά χαρακτηριστικά των αυτοάνοσων ασθενειών. Αντιθέτως, διαταραχές του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος με μικρή ή καθόλου συμμετοχή των T και B λεμφοκυττάρων ονομάζονται μονογονιδιακά αυτοφλεγμονώδη σύνδρομα (AIDs) και χαρακτηρίζονται από υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού και συστηματικής φλεγμονής, απουσία μικροβιακής μόλυνσης (Masters S. L. et al. 2009).

Για μερικές από τις ασθένειες αυτές, το γονίδιο που ευθύνεται για την υπερβολική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος έχει ταυτοποιηθεί και ο κατάλογος των AIDs αυξάνεται συνεχώς λόγω της ανακάλυψης των διαφορετικών γενετικών μεταλλάξεων που διέπουν αυτές τις διαταραχές. Τα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα έχουν χαρακτήρα κληρονομικό και είναι συσχετιζόμενα με φλεγμονώδη συμπτώματα που επηρεάζουν μια σειρά από όργανα και συστήματα με πιο συχνά το δέρμα, τις ορώδεις μεμβράνες, το μυοσκελετικό σύστημα, το γαστρεντερικό σωλήνα, τα μάτια και το νευρικό σύστημα (Muskari I. et al. 2012).

Μεταλλάξεις που σχετίζονται με τα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα μπορεί να έχουν υψηλή διεισδυτικότητα, συνήθως δημιουργώντας έναν πιο επιθετικό φαινότυπο, ή χαμηλή διεισδυτικότητα, συνήθως με λιγότερο σοβαρή κλινική εικόνα, με μεταγενέστερη έναρξη, χαμηλότερη συχνότητα των επιθέσεων και συνεπώς έναν τυπικό φαινότυπο με ήπια συμπτώματα. Ως εκ τούτου, η αναγνώριση των ασθενών που φέρουν μεταλλάξεις χαμηλής διεισδυτικότητας μπορεί να είναι προβληματική και σε αυτές τις περιπτώσεις υπάρχουν αντίστοιχες κριτικές για τη δημιουργία μιας σωστής διαφορικής διάγνωσης (Cantarini L. et al. 2010).

Καλύτερη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στα AIDs έχει ανοίξει πρόσφατα νέους ορίζοντες από την άποψη της θεραπείας, η οποία πρέπει να

ξεκινάει όσο το δυνατόν νωρίτερα για να αποφευχθεί η συστηματική δευτεροβάθμια αμυλοείδωση που θεωρείται η πιο τρομακτική επιπλοκή των μονογονιδιακών αυτοάνοσων νοσημάτων. Ειδικότερα, η εμφάνιση της δευτερογενούς αμυλοείδωσης αγγίζει το 25% των ασθενών που έχουν καταγραφεί (McDermott M. F. and Aksentijevich I. 2002).

Η παθογένεση τους, ως επί το πλείστον, σχετίζεται με την παρουσία των μεταλλάξεων στα γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην ρύθμιση του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος ή σε φλεγμονώδη απόκριση προσαρμογής, με αποτέλεσμα μια τεράστια παραγωγή των προφλεγμονωδών κυταροκινών, ιδίως ιντερλευκίνης (IL-1) (Rigante D. 2010).

Από κλινικής άποψης, τα AIDs χαρακτηρίζονται από σημαντική ανομοιογένεια όσον αφορά την ηλικία εμφάνισης, τη συχνότητα και την ένταση των επιθέσεων, τις κλινικές εκδηλώσεις και τις απαντήσεις στη θεραπεία. Αυτή η ανομοιογένεια οφείλεται πιθανώς στο ευρύ φάσμα των μεταλλάξεων που εμπλέκονται σε διαφορετικά γονίδια (Cantarini L. et al. 2012).

Σύμφωνα με τις τελευταίες εξελίξεις, τα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα είναι 9 στο σύνολό τους και είναι τα ακόλουθα:

- **Σχετιζόμενο με την κρουοπυρίνη περιοδικό σύνδρομο (CAPS)**

Οικογενές αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο σε σχέση με την κρουοπυρίνη (FCAS), σύνδρομο Muckle-Wells (MWS) και νεογνική έναρξη πολυσυστηματικής φλεγμονώδους νόσου (NOMID) περιλαμβάνονται στο φάσμα των CAPS που κυμαίνονται από FCAS στην ήπια περίπτωση και NOMID (που ονομάζεται επίσης CINCA) στη πιο σοβαρή περίπτωση. Τα CAPS προκαλούνται από επικρατή αυτοσωματική μετάλλαξη απόκτησης λειτουργίας στο NLRP3 (γνωστή επίσης και ως NALRP3 ή CIAS), το γονίδιο που κωδικοποιεί την κρουοπυρίνη. Οι περισσότερες περιπτώσεις FCAS και MWS είναι οικογενείς, αλλά σχεδόν όλες οι περιπτώσεις NOMID έχουν προκύψει ως αποτέλεσμα σποραδικών μεταλλάξεων.

Εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν πυρετό, κνίδωση σαν εξάνθημα, αρθραλγία, επιπεφυκίτιδα και προοδευτική απώλεια της ακοής. Επιπλέον, σοβαρή κεφαλαλγία, μηνιγγίτιδα, διανοητική καθυστέρηση και οστεώδης υπερανάπτυξη υπάρχουν σε περιπτώσεις NOMID. Οι μεταλλάξεις της κρουοπυρίνης οδηγούν σε αυξημένη δραστηριότητα της κασπάσης-1, η οποία ενεργοποιεί το φλεγμονόσωμα, με αυξημένη μετατροπή της προ-ιντερλευκίνης-1β στην ενεργό μορφή της (IL-1β). Η IL-1β είναι το επίκεντρο στην παθογένεση των CAPS και αυτές οι ασθένειες ανταποκρίνονται καθολικά σε ανταγωνιστές της IL-1 (Neven B. et al. 2010).

- **Παιδιατρική κοκκιωματώδης αρθρίτιδα**

Η παιδιατρική κοκκιωματώδης αρθρίτιδα (PGA) είναι μια αυτοσωματική κυρίαρχη φλεγμονώδης διαταραχή που οφείλεται σε μεταλλάξεις στο NOD2. Οι ασθενείς παρουσιάζουν την τυπική «τριάδα» συμπτωμάτων: νεκρωτική κοκκιωματώδη ραγοειδίτιδα, αρθρίτιδα και εξανθήματα (Masters S. L. et al. 2009). Οι οικογενείς περιπτώσεις της PGA είναι γνωστές ως σύνδρομο Blau (BS) και οι σποραδικές περιπτώσεις ως νεογνική-εμφανιζόμενη σαρκοειδωση.

- **Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός**

Ο οικογενής μεσογειακός πυρετός (FMF) είναι ένα αυτοσωματικό υπολειπόμενο νόσημα που προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο MEFV, το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη πυρίνη (Bernot A. et al. 1997). Ο FMF τυπικά παρουσιάζει εμπύρετα επεισόδια που διαρκούν 1-3 ημέρες, τα οποία μπορεί να συνοδεύονται με στείρα περιτονίτιδα, πλευρίτιδα, αρθρίτιδα και εξάνθημα, το οποίο μπορεί να περιπλέκεται από την ανάπτυξη της αμυλοειδωσης (Masters S. L. et al. 2009). Η κολχικίνη είναι μια θεραπεία πρώτης γραμμής και είναι πολύ αποτελεσματική στους περισσότερους ασθενείς και στη πρόληψη της αμυλοειδωσης (Wright D. G. et al. 1977).

- **Πυογόνος Αρθρίτιδα, Γαγγραινώδες Πυόδερμα και Σύνδρομο Ακμής**

Η πυογόνος αρθρίτιδα, το γαγγραινώδες πυόδερμα και το σύνδρομο ακμής (PAPA) παρατηρούνται στη ασηπτική πυώδη αρθρίτιδα και φλυκταινώδη νόσο του δέρματος που περιλαμβάνει: κύστες, ουλές ακμής και γαγγραινώδες πυόδερμα (Wise C. A. et al. 2002). Αυτό οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο PSTPIP1 το οποίο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της CD2-δεσμευτικής πρωτεΐνης 1 (CD2BP1) (Wise C. A. et al. 2002). Η θεραπεία με παράγοντες δέσμευσης IL-1 βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στη γνώμη εμπειρογνομόνων και το σκεπτικό της στόχευσης των γνωστών ανώμαλων μονοπατιών.

- **Περιοδικό Σύνδρομο Συσχετιζόμενο με τον TNF-υποδοχέα (TRAPS)**

Το TRAPS (TNF-Receptor Associated Periodic Syndrome) χαρακτηρίζεται από παρατεταμένα επεισόδια πυρετών συνοδευόμενα από κοιλιακό άλγος, πλευρίτιδα, μεταναστευτικά δερματικά εξανθήματα, περιτονίτιδα και περικογχικό οίδημα. Είναι μια κυρίαρχη κληρονομούμενη διαταραχή που οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο TNFRSF1A, το οποίο κωδικοποιεί τον υποδοχέα TNF τύπου 1. Η θεραπεία πρώτης



γραμμής είναι γενικά με φάρμακα που αναστέλλουν τον υποδοχέα TNF. Ωστόσο, η ανταπόκριση στη θεραπεία είναι συχνά ελλιπής (Jacobelli S. et al. 2007).

- **Υπερανοσοσφαιριναιμία D με σύνδρομο περιοδικού πυρετού**

Υπερανοσοσφαιριναιμία D με σύνδρομο περιοδικού πυρετού (HIDS) ή Ανεπάρκεια Μεβαλονικής Κινάσης (MKD) εκδηλώνεται με πυρετό, λεμφαδενοπάθεια, εξάνθημα, αρθραλγία και κοιλιακό άλγος. Τα επεισόδια διαρκούν αρκετές ημέρες και επαναλαμβάνονται κάθε 4-8 εβδομάδες. Τα εμπύρετα επεισόδια συχνά προκαλούνται μετά από εμβολιασμούς, τραύμα ή στρες. Αν και τα επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης D στον ορό μπορεί να είναι αυξημένα, μπορούν επίσης να είναι φυσιολογικά και υπάρχει μικρή διαγνωστική χρησιμότητα στη μέτρηση των επιπέδων τους (Ammouri W. et al. 2007).

Η νόσος προκαλείται από αυτοσωματικές υπολειπόμενες μεταλλάξεις στη μεβαλονική κινάση, ένα ένζυμο που προκαλεί μεβαλονική οξυουρία και οι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένα μεβαλονικό οξύ στην ουρία. Η αναγνώριση του ίδιου γενετικού ελείμματος έχει προταθεί ότι το HIDS είναι στο ηπιότερο άκρο, ενώ η μεβαλονική οξυουρία (MVA) στο σοβαρότερο άκρο ενός κλινικού φάσματος. Καθώς το μεταλλαγμένο ένζυμο είναι μέρος των ισοπρενοϊκών εστέρων και του μονοπατιού σύνθεσης χοληστερόλης, η σημασία του για την πρόκληση φλεγμονής είναι ακόμη ένα αίνιγμα (Drenth J. P. et al. 1999).

- **Auto - φλεγμονώδεις παθήσεις των οστών και χρόνια υποτροπιάζουσα πολυεστιακή οστεομυελίτιδα**

Η χρόνια υποτροπιάζουσα πολυεστιακή οστεομυελίτιδα (CRMO) είναι μια σειρά από μη λοιμώδεις, αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές που προκύπτουν σε ασηπτική οστεομυελίτιδα. Ιδιαίτερη ανησυχία προκαλούν τα σπονδυλικά τραύματα που μπορεί να οδηγήσουν σε κατάρρευση. Το φάσμα της CRMO αποτελείται από μονογονιδιακές και πιθανόν πολυγονιδιακές συνθήκες. Υποομάδες ασθενών με περιγεννητική έναρξη των οστεολυτικών βλαβών βρέθηκαν να έχουν μονογονιδιακές καταστάσεις: το σύνδρομο Majeed (MS) αυτοσωματικό υπολειπόμενο με μεταλλάξεις στο γονίδιο LPIN2 (Ferguson P. J. et al. 2005) και η ανεπάρκεια του ανταγωνιστή υποδοχέα IL-1 (DIRA). Υπάρχουν στοιχεία για παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις στο PSTPIP2 σε μοντέλο ποντικού με CRMO (Ferguson P. J. et al. 2006). Ωστόσο, οι μεταλλάξεις στα γονίδια που συνδέονται με τις μονογονιδιακές μορφές ασηπτικής οστεομυελίτιδας δεν έχουν βρεθεί στα περισσότερα

παιδιά με γενετικά απροσδιόριστη CRMO.

Τα παιδιά συνήθως παρουσιάζουν κατά τη σχολική ηλικία διακριτές οστεώδεις και φλυκταινώδεις δερματικές βλάβες. Οι κλινικές ομοιότητες με τις γνωστές μονογονιδιακές διαταραχές προτείνουν τα κοινά φλεγμονώδη μονοπάτια, ενώ οι έρευνες εξελίσσονται.

- ***Ανεπάρκεια του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1***

Η ανεπάρκεια ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 (DIRA) περιγράφηκε το 2009 και είναι μια αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή στη ρύθμιση της IL-1, λόγω μεταλλάξεων στον ανταγωνιστή του υποδοχέα IL-1 (IL-1Ra). Οκτώ ασθενείς, από τη Νέα Γη, την Ολλανδία (πέντε από τρεις οικογένειες) και τον Λίβανο (δύο αδέρφια) ήταν ομοζυγώτες για μια μετατόπιση πλαισίου ή παρερμηνεύσιμη μετάλλαξη που οδηγεί σε μια μη λειτουργική-κομμένη πρωτεΐνη. Δύο ασθενείς από το Πουέρτο Ρίκο ήταν ομοζυγώτες για μια 175-kb γονιδιωματική παράλειψη συμπεριλαμβανομένων του IL1RN και πέντε γειτονικά γονίδια. Η συχνότητα αλληλόμορφων αυτών των πρωταρχικών μεταλλάξεων ήταν 0,2% στη Νέα Γη και 1,3% στο βόρειο τμήμα του Πουέρτο Ρίκο που υποδηλώνει ότι πιθανόν να υπάρχουν μη αναγνωρισμένες κλινικές περιπτώσεις.

Οι ασθενείς παρουσιάζονται κατά την περιγεννητική περίοδο με συστηματική φλεγμονή, πολυεστιακές οστεολυτικές βλάβες, περισστίτιδα και φλυκταινώδες εξάνθημα. Άλλες κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν τον ετερότοπο σχηματισμό του οστού γύρω από το εγγύς μηριαίο, θρόμβωση και σπάνια αγγειίτιδα. Είναι ενδιαφέρον ότι οργανικές εκδηλώσεις έχουν βρεθεί σε NOMID συμπεριλαμβανομένων μηνιγγίτιδας, κοχλιακής φλεγμονής, απώλειας ακοής, καθώς και επιπεφυκίτιδας ή ραγοειδίτιδας, παρότι δεν ήταν παρούσες σε ασθενείς με DIRA. Ωστόσο, δύο παιδιά πέθαναν στη νεογνική περίοδο εξαιτίας ενός σοβαρού συνδρόμου φλεγμονώδους απάντησης. Η απουσία του αρνητικού ρυθμιστή, ανταγωνιστή του υποδοχέα IL-1, οδηγεί σε ομόφωνη σηματοδότηση της IL-1α και IL-1β μέσω του IL-1 υποδοχέα τύπου I με αυξημένη παραγωγή των προ-φλεγμονωδών κυταροκινών. Όπως οι ασθενείς με CAPS, έτσι και οι ασθενείς με DIRA έχουν μια δραματική κατάληξη (Reddy S. et al. 2009).

- ***Πρώιμης έναρξης εντεροκολίτιδα λόγω έλλειψης λειτουργικού IL-10 υποδοχέα***

Η πρώιμης έναρξης εντεροκολίτιδα (IBD) παρουσιάστηκε το 2009 ως μια νέα αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή οφειλόμενη σε μεταλλάξεις στον υποδοχέα IL-10.

Σε τέσσερις ασθενείς παρατηρήθηκαν τρεις διακριτές ομόζυγες μεταλλάξεις στα γονίδια IL10RA και IL10RB, που κωδικοποιούν τις IL10R1 και IL10R2 πρωτεΐνες, οι οποίες σχηματίζουν ένα ετεροτετραμερές που επανορθώνει τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης-10. Έχει αναφερθεί ότι προκαλούν μια νεογνική νόσο που παρουσιάζει σοβαρή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και θυλακίτιδα. Αυτές οι μεταλλάξεις έλλειψης λειτουργίας έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια σηματοδότησης του IL-10, όπως εκδηλώνεται από ελλιπή φωσφορυλίωση STAT3, μετά από διέγερση με IL-10. Επίπεδα TNF-α και άλλων φλεγμονωδών κυταροκινών περιλαμβανομένων των IL-1α, IL-1β και IL-6 είχαν αυξηθεί.

Ένας από τους ασθενείς υποβλήθηκε σε αλλογενή μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων με παρατεταμένη υποχώρηση των συμπτωμάτων στο πρώτο έτος μετά τη μεταμόσχευση. Η διαταραχή αυτή αποδεικνύει ότι η απώλεια της σηματοδότησης της αντιφλεγμονώδους κυταροκίνης IL-10 είναι επαρκής για να προκαλέσει ένα προ-φλεγμονώδη σύνδρομο με εντεροκολίτιδα ως το κύριο κλινικό γνώρισμα (Glocker E. O. et al. 2009).

Στον πίνακα 1 συνοψίζονται τα χαρακτηριστικά των 9 αυτοφλεγμονωδών νοσημάτων.

Disease	Gene (Locus)	Protein	Inheritance	Prominent clinical features or potential complications
FMF	<i>MEFV</i> (16p13.3)	Pyrin	AR	Recurrent fever, serositis (abdominal and chest pain), arthralgias or arthritides, erysipelas-like skin eruption on the legs, good response to colchicine, and amyloidosis in untreated, resistant, and noncompliant patients
TRAPS	<i>TNFRSF1A</i> (12p13)	Tumor necrosis factor receptor 1	AD	Recurrent fever, migrating muscle and joint involvement, abdominal pain, serosal inflammatory involvement, steroid responsiveness of febrile attacks, conjunctivitis, periorbital edema, and amyloidosis
FCAS				Recurrent fever, and cold-induced urticaria-like rash, conjunctivitis, arthralgias
MWS	<i>NLRP3</i> (1q44)	Cryopyrin	AD	Recurrent fever, urticaria-like rash, conjunctivitis, arthralgias, sensorineuroal deafness, and amyloidosis
NOMID				Subcontinuous fever, chronic urticaria-like rash, uveitis, papilledema, deforming arthritides involving large joints (knees), aseptic chronic meningopathy, sensorineuroal deafness, and amyloidosis
MKD	<i>MVK</i> (12q24)	Mevalonate kinase	AR	Recurrent fever, polymorphous rash, arthralgias, abdominal pain, diarrhea, lymph node enlargement, headache, splenomegaly, oral and genital aphthosis, and high rate of self-resolution during adulthood
NLRP12AD	<i>NLRP12</i> (19q13)	Monarch-1	AD	Recurrent fever after cold exposure, arthralgias, and cold-induced urticaria-like rash
BS	<i>NOD2</i> ( <i>CARD15</i> ) (16q12.1-13)	NOD2	AD	Intermittent fever, granulomatous dermatitis with ichthyosis-like changes, granulomatous polyarthritis, recurrent panuveitis, and onset before 5 years
MS	<i>LPIN2</i> (18p11.31)	Lipin 2	AR	Recurrent multifocal osteomyelitis, dyserythropoietic anemia, and chronic dermatosis
PAPAs	<i>PSTPIP1</i> (15q24-q25.1)	CD <sub>2</sub> antigen-binding protein 1	AD	Pyoderma gangrenosum, cystic acne, and sterile pyogenic oligoarthritis
DIRA	<i>IL1RN</i> (2q14)	Interleukin-1 receptor antagonist	AR	Neonatal onset-multifocal osteomyelitis, periostitis, neonatal onset-pustular rash, and dramatic response to anakinra

**Πίνακας 1:** FMF: οικογενής μεσογειακός πυρετός, TRAPS: παράγοντας νέκρωσης των όγκων συσχετιζόμενος με τον υποδοχέα περιοδικού συνδρόμου, FCAS: οικογενές σύνδρομο συσχετιζόμενα με τη κρουσπυρίνη, MWS: σύνδρομο Muckle-Wells, NOMID: νεογνική έναρξη-πολυσυστημική φλεγμονώδης νόσος, MKD: σύνδρομο της μεβαλονικής ανεπάρκεια κίνησης, NLRP12AD: NLRP12 διαταραχή που σχετίζεται με αυτοφλεγμονώδη νοσήματα, BS: σύνδρομο Blau, MS: σύνδρομο Majeeed, PAPAS: pyogenic αρθρίτιδα, πυόδερμα, το σύνδρομο της ακμής, DIRA: ανεπάρκεια του ανταγωνιστή υποδοχέα ιντερλευκίνης-1, AR: αυτοσωματικό υπολειπόμενο, AD: αυτοσωματικό κυρίαρχο (Vitale A. et al. 2013).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ Α

Ο οικογενής μεσογειακός πυρετός (FMF) είναι η πρότυπη υπολειπόμενη αυτοσωμική κληρονομική αυτοφλεγμονώδης συστηματική νόσος. Αυτό σημαίνει πως ένα παιδί έχει 25% πιθανότητες να κληρονομήσει τη νόσο (κληρονομικότητα Mendel), εφόσον και οι δύο γονείς του είναι φορείς. Οι φορείς είναι υγιείς και δεν πρόκειται να αντιληφθούν ότι είναι φορείς εκτός αν γεννήσουν παιδιά με τη νόσο ή αν κάνουν εξειδικευμένες εξετάσεις μοριακής γενετικής. Επικρατεί μεταξύ πολλών πληθυσμών από την ανατολική λεκάνη της Μεσογείου, κυρίως σε Εβραίους, Αρμένιους, Τούρκους και Άραβες. Ο FMF χαρακτηρίζεται από σύντομες επαναλαμβανόμενες κρίσεις του πυρετού και τοπική φλεγμονή που συνήθως αφορούν το περιτόναιο του υπεζωκότα, τις αρθρώσεις ή το δέρμα. Η φλεγμονή στον FMF προκαλείται από μια μαζική εισροή των πολυμορφοπύρηνων στους προσβεβλημένους ιστούς των ουδετερόφιλων και ταχεία απόκριση της οξειάς φάσης (Galon J. et al. 2000, Stojanov S. and Kastner D. L. 2005).

Το σύνολο των συμπτωμάτων της νόσου περιγράφηκαν για πρώτη φορά μαζί με τα εργαστηριακά ευρήματα ως ξεχωριστή κλινική οντότητα από τον Siegal (Siegal S. 1945). Η ονομασία της νόσου περιγράφει ακριβώς τα τρία κλασικά χαρακτηριστικά της που είναι:

- Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομία (Οικογενής)
- Συνήθως μεσογειακή καταγωγή των ασθενών (Μεσογειακός)
- Ιστορικό επαναλαμβανόμενου πυρετού (Πυρετός).

Όμως, επίσης σημαντική παρατήρηση, υπάρχει και η άτυπη κλινική εικόνα που δεν περιλαμβάνει πάντοτε τα ως άνω τρία χαρακτηριστικά και επομένως πρέπει να διενεργείται με πολλή προσοχή η διαφορική διάγνωση του FMF. Η ασθένεια έχει επίσης αναφερθεί στη βιβλιογραφία ως Καλοήθης Παροξυσμική Περιτονίτιδα, Επαναλαμβανόμενη Πολυορογονίτιδα, Περιοδική Περιτονίτιδα και Περιοδική Νόσος ή Σύνδρομο Περιοδικού Πυρετού.

Οι ονομασίες αυτές αντανakλούν τη συμπτωματολογία και την εκδήλωση της νόσου. Σύμφωνα με τα κριτήρια που έθεσαν οι ειδικοί, που είναι γνωστά ως κριτήρια του Tel Hashomer, ο υπό διερεύνηση ασθενής πρέπει να ικανοποιεί κάποια μείζονα και κάποια ελάσσονα κλινικά κριτήρια για να τεκμηριωθεί η διάγνωση του με FMF.

Έρευνες σε διάφορα εργαστήρια, έδειξαν ότι μερικές μεταλλάξεις που κληρονομούνται από τα άτομα, είτε προκαλούν άτυπη κλινική εικόνα, που δύσκολα γίνεται αναγνωρίσιμη για να μπει η διάγνωση, είτε δεν προκαλούν κανένα σύμπτωμα και οι

«ασθενείς» περιπίπτουν σε αυθόρμητη ύφεση για πολλά χρόνια, ακόμη και δεκαετίες, χωρίς τη χορήγηση θεραπείας. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα των Εβραίων Ashkenazi όπου δείχθηκε ότι ενώ ο κλινικά διαγνωσμένος FMF ανάμεσά τους εθεωρείτο σχετικά σπάνιος, σε σύγκριση με τους Εβραίους Sephardic, στην πραγματικότητα ένας στους πέντε (1:5) ήταν φορέας μιας μετάλλαξης στο γονίδιο αυτό (Ksentijevich I. et al. 1999). Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται μειωμένη ή ατελής διεισδυτικότητα και βασικά σημαίνει ότι κάποιιο άτομο που κληρονομεί δύο μεταλλάξεις και αναμένεται να εκδηλώσει συμπτώματα συμβατά με τη νόσο του FMF, δεν εμφανίζει κανένα απολύτως σύμπτωμα. Το φαινόμενο της μειωμένης διεισδυτικότητας στη γενετική, χαρακτηρίζει διάφορες κληρονομικές παθήσεις εκτός από τον FMF, πιο συχνά παθήσεις με επικρατή τρόπο κληρονόμησης, όπως είναι κάποιες μορφές κληρονομικής σπειραματοπάθειας (νεφροπάθειας) ερυθρομελαλγίας η οποία εκδηλώνεται με ερυθρά, ζεστά και επώδυνα άκρα. Αναφέρεται ως «φαινόμενο του όλου ή ουδέν», δηλαδή το άτομο που φέρει τη μετάλλαξη είτε θα εμφανίσει κάποια συμπτώματα, είτε δεν θα εμφανίσει και δεν υπάρχει ενδιάμεση κατάσταση.

Σε επικρατή νοσήματα, η απόλυτη απόδειξη της μειωμένης διεισδυτικότητας καταδεικνύεται σε περιπτώσεις υγιών ατόμων που έχουν πάσχοντα γονέα και παιδί, ή δείχνοντας ότι ο υγιής φέρει τη μετάλλαξη που είναι υπεύθυνη για τη νόσο στην οικογένειά του.

Το φαινόμενο αυτό πρέπει να μην συγχέεται με εκείνο της φαινοτυπικής ετερογένειας ή ποικίλης εκφραστικότητας, όπου κάποιοι ασθενείς εκφράζουν σαφώς τη νόσο και τα σχετικά συμπτώματα της νόσου αλλά σε ηπιότερο βαθμό ή μόνο κάποια από αυτά. Παρεπιπτόντως, ο FMF χαρακτηρίζεται επίσης από φαινοτυπική ετερογένεια.

### **Μείζονα Κριτήρια:**

1. Υποτροπιάζοντα εμπύρετα επεισόδια ακολουθούμενα από περιτονίτιδα ή αρθρίτιδα ή πλευρίτιδα
2. Αμυλοείδωση χωρίς προδιαθεσικό παράγοντα
3. Ευνοϊκή απάντηση στην κολχικίνη (ίσως το μοναδικό διαθέσιμο φάρμακο)

### **Ελάχισονα Κριτήρια:**

1. Υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού
2. Ερυσιπελατοειδές εξάνθημα
3. Πρώτου βαθμού συγγενής με τη νόσο

**Βέβαιη διάγνωση:** 2 μείζονα ή 1 μείζον + 2 ελάσσονα κριτήρια

**Πιθανή διάγνωση:** 1 μείζον + 1 ελάσσον κριτήριο

Σε μερικούς ασθενείς, η προοδευτική συστηματική αμυλοείδωση AA μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια και θάνατο. Στους περισσότερους ασθενείς, η έναρξη της νόσου αρχίζει πριν από την ηλικία των 20 ετών (Ben-Chetrit E. and Levy M. 1998). Μια τυπική επίθεση γενικά διαρκεί από 12 έως 72 ώρες και εμφανίζεται κάθε λίγες εβδομάδες έως μήνες. Οι ασθενείς είναι συνήθως ασυμπτωματικοί μεταξύ των επιθέσεων, αλλά η υπο-κλινική φλεγμονή μπορεί να συνεχιστεί. Το γονίδιο που ευθύνεται για τον FMF (MEFV) εντοπίστηκε στο χρωμόσωμα 16p13·3 με κλωνοποίηση θέσης. Το MEFV αποτελείται από δέκα εξόνια που κωδικοποιούν 781 αμινοξέα και το πρωτεϊνικό προϊόν έχει ονομαστεί “πυρίνη” (ή μαρενοστρίνη). Μέχρι στιγμής, πάνω από 60 συσχετιζόμενες με τον FMF μεταλλάξεις έχουν εντοπιστεί.

Στους πληθυσμούς της ανατολικής λεκάνης της Μεσογείου, οι συχνότητες φορέων με μεταλλαγμένα αλληλόμορφα είναι εξαιρετικά υψηλές (1:3-1:5 σε ορισμένους πληθυσμούς) και 4 μεταλλάξεις στο εξόνιο 10 (M680I, M694V, M694I και V726A) αναλογούν σε ένα μεγάλο ποσοστό των FMF χρωμοσωμάτων (Touitou I. 2003). Αυτές οι υψηλές συχνότητες φορέων θα μπορούσαν να εξηγηθούν από την επιλογή ετεροζυγωτών που μπορεί να προσδώσει αυξημένη αντίσταση σε έναν ακόμη μη μολυσματικό παράγοντα (International FMF Consortium. 1997). Αυτό το εύρημα ευσταθεί με την υπόθεση ότι οι διάφορες μεταλλάξεις FMF βρέθηκαν ως άγριου τύπου (WT) αμινοξέος σε πρωτεύοντα (Schaner P. et al. 2001). Πρόσφατες αναφορές δείχνουν ότι οι FMF μεταλλάξεις που βρέθηκαν επίσης σε ισπανικούς, ιταλικούς, ελληνικούς, πορτογαλικούς, κουρδικούς, μη-Εβραίους Καυκάσιους, ινδικούς και κινέζικους πληθυσμούς (Dode C. et al. 2000, Domingo C. et al. 2000, Booth D. R. et al. 2001).

Νέα κριτήρια έχουν αναπτυχθεί για τον παιδιατρικό FMF, καθώς τα παραδοσιακά κριτήρια ταξινόμησης έχουν χαμηλότερη ευαισθησία και ειδικότητα σε παιδιά, παρά σε ενήλικες. Ο FMF στα παιδιά μπορεί αρχικά να εμφανίσει μόνο πυρετό, αλλά εξελίσσεται συνήθως σε πιο κλασικά χαρακτηριστικά εντός 3 ετών. Ο πυρετός είναι ιδιαίτερα συχνός σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών (Padeh S. et al. 2010). Τα νέα παιδιατρικά κριτήρια περιλαμβάνουν την παρουσία πυρετού, κοιλιακού άλγους, πόνο στο στήθος, αρθρίτιδα, και οικογενειακό ιστορικό του FMF. Η παρουσία 2 ή περισσότερων από αυτά τα κριτήρια έχει διαγνωστεί σε παιδιά με FMF με ευαισθησία 86,5% και ειδικότητα 93,6% στον τουρκικό

πληθυσμό. Τα κριτήρια αυτά δεν έχουν επικυρωθεί σε πληθυσμούς με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης του FMF (Yalcinkaya F. et al. 2009).

Τα επίπεδα της πρωτεΐνης S100A12 είναι πολύ υψηλά σε συστηματική εκδήλωση νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας και αξιολογούνται ως βιοδείκτες σε FMF. Η S100A12, προερχόμενη από τα ουδετερόφιλα με βλάβη, συσχετιζόμενη με το μοριακό μοτίβο (DAMP) πρωτεΐνη, είναι ένα μέλος της S100 πρωτεϊνών δέσμησης ασβεστίου που εκφράζονται σε θέσεις φλεγμονής. Τα επίπεδα της S100A12 πρωτεΐνης ήταν 290 φορές υψηλότερα σε παιδιά με ενεργό FMF, σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς ελέγχους. Τα επίπεδα αυτά μειώθηκαν μετά την έναρξη της θεραπείας με κολχικίνη, αλλά παρέμειναν υψηλότερα σε ασθενείς με επίμονη ή και ακόμη ανενεργό νόσο, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι S100 πρωτεΐνες μπορεί να είναι ευαίσθητοι βιοδείκτες της εξελισσόμενης φλεγμονής (Kallinich T. et al. 2010).

Επιπλέον, έχουν υπάρξει αρκετές αναφορές που υποδηλώνουν ότι FMF μεταλλάξεις μπορεί να εμπλέκονται σε συνθήκες μη-FMF, όπως η νόσος του Behcet (Touitou I. et al. 2000, Livneh A. et al. 2001) και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (Cattan D. et al. 2000). Οι περισσότερες FMF-συσχετιζόμενες μεταλλάξεις είναι υποκαταστάσεις ενός ενιαίου αμινοξέος (παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις) και μερικές απλές μεταλλάξεις επικάλυψης/διαγραφής αμινοξέων έχουν επίσης αναφερθεί. Μόνο 2 μεταλλάξεις έχουν αναφερθεί για την παραγωγή διασπασμένων πρωτεϊνών: μια μετατόπιση πλαισίου στο εξόνιο 2 και μια μετάλλαξη άνευ διευθύνσεως στο εξόνιο 10. Έως 30% των ασθενών με FMF, ανάλογα με τον πληθυσμό, με κλινικά συμπτώματα της FMF, έχουν μία μόνο αποδείξιμη μετάλλαξη MEFV εντός κωδικοποιητικών αλληλουχιών, ενώ οι περιοχές μη-κωδικοποίησης, όπως ιντρόνια, 5'- και 3'- αμετάφραστες περιοχές, εξακολουθούν να βρίσκονται ακόμη προς ανάλυση για πιθανή ασθένεια που σχετίζεται με παραλλαγές.

Αν και η ανάλυση διαχωρισμού έδειξε αρχικά ένα υπολειπόμενο τρόπο κληρονομικότητας για FMF, και αυτό ήταν στην πραγματικότητα η βάση για την κλωνοποίηση θέσης του MEFV, η συχνή ταυτοποίηση των περιπτώσεων φαινομενικά απλής μετάλλαξης μπορεί να οφείλεται στην αναγνώριση ενός ευρύτερου FMF φαινότυπου (Booth DR. et al. 2000, Aldea A. et al. 2004).



## 1. Η ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ MEFV ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΣΤΟΝ FMF

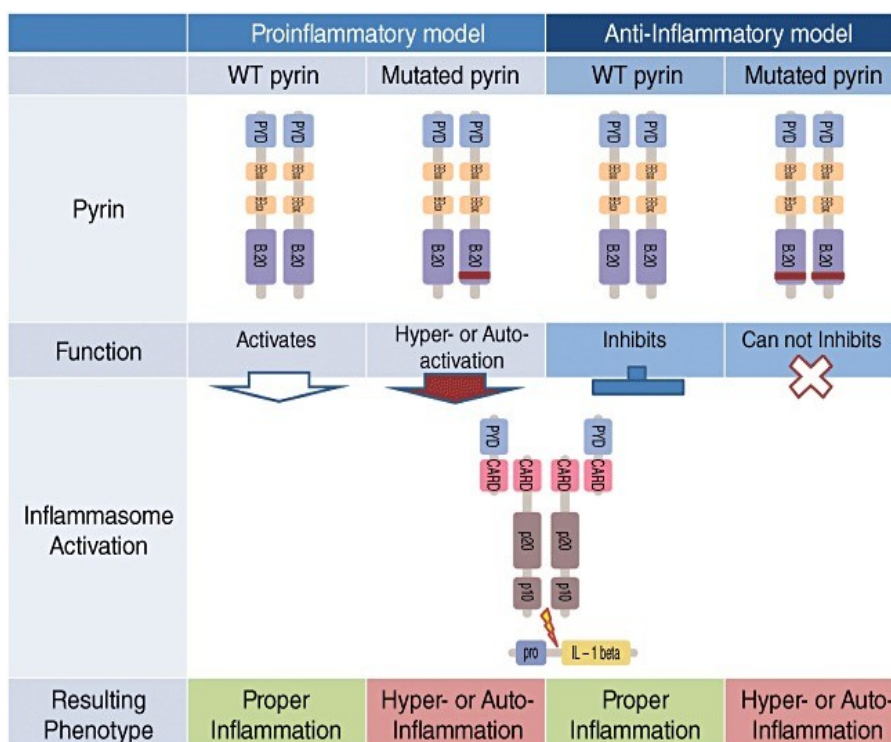
Αρχικά, η έκφραση του MEFV παρατηρήθηκε σε λευκοκύτταρα περιφερικού αίματος (PBL) και σε κύτταρα ορθοκολικού αδενοκαρκινώματος, SW480 (International FMF Consortium, 1997). Η επακόλουθη ανάλυση έκφρασης του MEFV σε θραύσματα λευκοκυττάρων από το μυελό των οστών και PBL έδειξε ότι το MEFV εκφράζεται κυρίως σε ουδετερόφιλα (ο κύριος κυτταρικός τύπος βρέθηκε σε FMF φλεγμονώδη εξιδρώματα), στα ηωσινόφιλα και στα μονοκύτταρα, αλλά όχι σε λεμφοκύτταρα (Centola M. et al. 2000).

Το MEFV γονίδιο εκφράζεται επίσης σε δενδριτικά κύτταρα και ινοβλάστες του αρθρικού υμένα (Diaz A. et al. 2004). Στα μονοκύτταρα, τα επίπεδα έκφρασης ποικίλουν και η έκφραση ρυθμίζεται προς τα πάνω από προφλεγμονώδεις παράγοντες, όπως: η ιντερφερόνη (IPNγ), ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNFα) και ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS). Οι μονοκυτταρικές κυτταρικές γραμμές U937 και THP-1 εκφράζουν επίσης το MEFV, αλλά η προμυελοκυτταρική κυτταρική γραμμή HL60 εκφράζει MEFV μόνο μετά την κοκκιοκυτταρική και μονοκυτταρική διαφοροποίηση. Σε CD34<sup>+</sup> αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα, η έκφραση του MEFV παρατηρείται στο στάδιο των μυελοκυττάρων κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης των κοκκιοκυττάρων. Η έκφραση του MEFV παρατηρείται επίσης σε ινοβλάστες από αρθρικό υμένα, στο περιτόναιο και στο δέρμα σε χαμηλότερο επίπεδο σε σύγκριση με ουδετερόφιλα και η έκφραση αυξάνεται με ιντερλευκίνη (IL-1β) ή οξική μυριστική φορβόλη (PMA). Οι παρατηρήσεις αυτές θα μπορούσαν να ευθύνονται για την προδιάθεση του FMF για ορογόνο, αρθρική και δερματική φλεγμονή (Matzner Y. et al. 2000).

Οι περισσότερες από τις μεταλλάξεις που προκαλούν τον FMF βρίσκονται στο εξόνιο 10 του γονιδίου που κωδικοποιεί το MEFV γονίδιο στον τομέα B30.2 της πρωτεΐνης πυρίνης (Masters S. L. et al. 2009). Ωστόσο, οι γενετικές παραλλαγές που βρέθηκαν στα εξόνια 2 και 3 συνδέονται συχνά με μη ειδικές φλεγμονώδεις εκδηλώσεις και είναι αβέβαιης κλινικής σημασίας. Δύο από αυτές τις παραλλαγές στο εξόνιο 3, P369S/R408Q, εμφανίζονται σε cis και έχουν υψηλή συχνότητα αλληλομόρφου (1,3% στους Καυκάσιους και μεγαλύτερο από 5% σε Ασιάτες). Η μοντελοποίηση (εικόνα 1) προτείνει ότι οι παραλλαγές αυτές δεν επηρεάζουν την δευτεροταγή δομή της πυρίνης ούτε τη δέσμευση της πρωτεΐνης σε άγριου τύπου και μεταλλαγμένης PSTPIP1 (Ryan J. G. et al. 2010).

Μια άλλη παραλλαγή, η E148Q στο εξόνιο 2, έχει μια συχνότητα αλληλομόρφου 0.5-5% στους Καυκάσιους και έως 23% στους Ιάπωνες. Ασυμπτωματικά άτομα ομόζυγα για

αυτή τη μετάλλαξη (Aksentijevich I. et al. 1999, Ben-Chetrit E. et al. 2000) έχουν αναφερθεί σε ορισμένους πληθυσμούς, αλλά στους Έλληνες και Τούρκους ασθενείς η E148Q φαίνεται να προσδίδει ευαισθησία σε μη ειδικό φλεγμονώδες φαινότυπο (Topaloglu R. et al. 2005, Konstantopoulos K. et al. 2005).



**Εικόνα 1:** Δύο διαφορετικά μοντέλα έχουν προταθεί για να εξηγήσουν πώς μεταλλάξεις σε PYRIN οδηγούν σε Οικογενή Μεσογειακό Πυρετό (FMF). Σε ένα μοντέλο πυρίνης υπάρχει ένας θετικός ρυθμιστής και προάγει την ενεργοποίηση της κασπάσης-1 σε απάντηση σε συγκεκριμένα ερεθίσματα. Κυρίαρχες μεταλλάξεις οδηγούν σε συστατική δραστική πρωτεΐνη, παρόμοια με ό,τι συμβαίνει για τις κυρίαρχες μεταλλάξεις του κύκλου λειτουργίας δεσμεύσεως τομέα νουκλεοτιδίου και πλούσιες σε λευκίνη επανάληψης που περιέχονται στην οικογένεια πυρίνης στο τομέα 3 (NLRP3). Εναλλακτικά, η πυρίνη είναι ένας αρνητικός ρυθμιστής της κασπάσης-1. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, υπολειπόμενες με απώλεια λειτουργίας μεταλλάξεις αποτυγχάνουν να ελέγχουν την ενεργοποίηση της κασπάσης-1 οδηγούν σε φλεγμονώδη απόκριση κάτι που παρατηρήθηκε σε FMF (Immunology in Clinic Review Series; Focus on Autoinflammatory Diseases: Role of Inflammasomes in Autoinflammatory Syndromes).

Είναι ενδιαφέρον το ότι οι δύο ομάδες αναφέρουν ότι μια ενιαία ετερόζυγη μετάλλαξη στο MEFV γονίδιο είναι αρκετή για να αναπτυχθεί ο FMF και ότι η πλειονότητα των ασθενών εμφανίζουν τα τυπικά κλινικά χαρακτηριστικά του FMF (Marek-Yagel D. et al. 2009, Booty M. G. et al. 2009). Σε μια άλλη μελέτη, η κλινική παρουσίαση ασθενών με υποτροπιάζοντα πυρετό και μόνο ένα μεταλλαγμένο αλληλόμορφο MEFV φάνηκε να είναι παρόμοια με αυτή των ομόζυγων ασθενών και οι περισσότεροι ασθενείς χρειάστηκαν

θεραπεία με κολχικίνη (Kone-Paut I. et al. 2009).

Αν και ο ρόλος του TNF-α στην παθογένεση του FMF δεν είναι ακόμη καλά καθορισμένος, κατά την τελευταία δεκαετία, πολλοί ασθενείς με FMF έχουν υποστεί επεξεργασία με αντι-TNF παράγοντες. Επί του παρόντος, τρεις ανταγωνιστές του TNF-α είναι σε χρήση: i) η εντανερσέπτη (etanercept), μια πρωτεΐνη σύντηξης του υποδοχέα TNF και της περιοχής Fc της ανθρώπινης IgG<sub>1</sub> ii) το infliximab, ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-TNF και iii) το adalimumab, ένα πλήρως εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της ανθρώπινης TNF-α. Μέχρι σήμερα, η εντανερσέπτη είναι ο πιο χρησιμοποιούμενος παράγοντας αντι-TNF σε ασθενείς με FMF, ακολουθούμενη από το infliximab.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι αντι-TNF παράγοντες μπορούν να ελέγχουν τις επιθέσεις του FMF αρκετά αποτελεσματικά, βελτιώνοντας κλινικές εκδηλώσεις και υπάρχει ανταπόκριση στην οξεία φάση (Seyahi E. et al. 2006, Ozgocmen S. et al. 2006, Nakamura A. et al. 2007, Mor A. et al. 2007, Metyas S. et al. 2004, Bodur H. et al. 2008, Erten S. et al. 2011, Ozgocmen S. and Akgul O. 2011, Ozcakar Z. B. et al. 2012). Σε τέτοιες περιπτώσεις, οι αντι-TNF παράγοντες οδήγησαν στη βελτίωση της πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με δευτερογενή αμυλοείδωση. Δύο από τους οχτώ ασθενείς με συσχετιζόμενο με την αμυλοείδωση FMF, που έλαβαν θεραπεία με infliximab, έδειξαν πλήρη υποχώρηση της πρωτεϊνουρίας, ενώ στους υπόλοιπους παρατηρήθηκε βελτίωσή της (Metyas S. et al. 2004, Bodur H. et al. 2008, Erten S. et al. 2011, Ozgocmen S. and Akgul O. 2011, Ozcakar Z. B. et al. 2012).

## **2. Η ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΠΥΡΙΝΗΣ ΚΑΙ Ο ΥΠΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΤΗΣ**

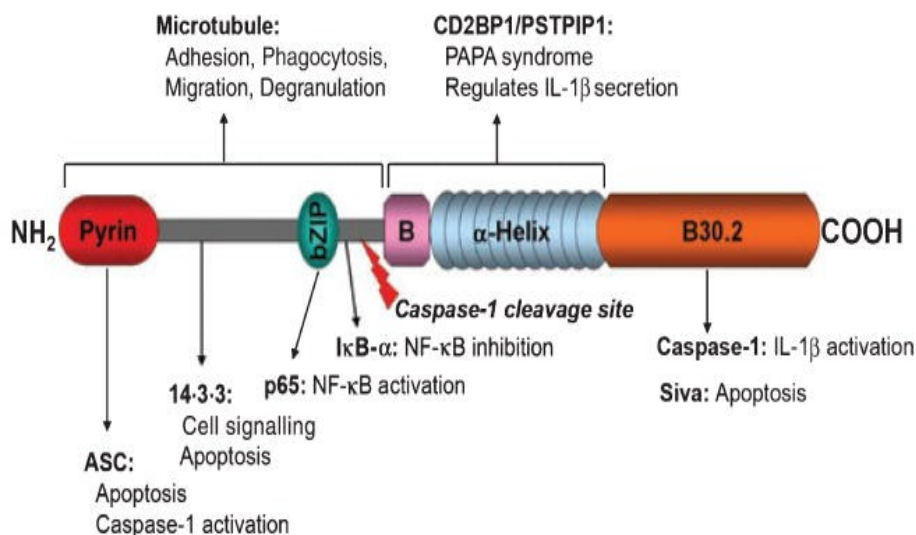
Αποσαφηνίζοντας τη φυσιολογική λειτουργία της πυρίνης μπορούν να προταθούν πιθανοί μηχανισμοί φλεγμονής στον FMF. Σημαντικές ενδείξεις σχετικά με τη λειτουργία της άγριου τύπου πυρίνης προήλθαν από τις προβλέψεις των μοτίβων εντός της πυρίνης που έχουν συναχθεί από την υπολογιστικές αναζητήσεις, ομοιότητες αλληλουχίας αμινοξέων μεταξύ πυρίνης και άλλων πρωτεϊνών (International FMF Consortium. 1997, Bertin J. and DiStefano P. S. 2000). Πέντε διαφορετικές περιοχές έχουν εντοπιστεί στα πλαίσια της πυρίνης: (i) η περιοχή της PYRIN, (ii) μια βασική περιοχή bZIP παράγοντα μεταγραφής, (iii) μια περιοχή δακτύλου ψευδαργύρου B-box, (iv) μια α-έλικα (σπειραμάτων) τομέα, (v)

## B30.2 (PRYSPRY) τομέα.

Όπως συνοψίζεται στην εικόνα 2, κάθε τομέας έχει ένα ξεχωριστό ρόλο στις αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης-πρωτεΐνης με πρωτεΐνες που συνδέονται με φλεγμονή μέσω της ρύθμισης του κυτταρικού θανάτου, στην έκκριση κυταροκινών, στη μεταγραφική ρύθμιση και στη κυτταροσκελετική σηματοδότηση. Η αναγνώριση των πολλαπλών εταίρων δέσμευσης υποδεικνύει ότι η πυρίνη συμμετέχει σε διάφορα μοριακά μονοπάτια. Ωστόσο, λαμβανόμενα μαζί με την περιορισμένη έκφραση των πυρινών στα κύτταρα του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος, ο πιο σημαντικό ρόλος της πυρίνης φαίνεται να είναι στη ρύθμιση της φλεγμονής. Η παρουσία ενός παράγοντα μεταγραφής bZIP βασική περιοχή και δύο σήματα πυρηνικού εντοπισμού, ένα βασικό σύμπλεγμα καταλοίπων PLSKREE, αρχίζοντας στο υπόλειμμα αμινοξέος 157 και ενός διμερούς μοτίβου NLS στα κατάλοιπα 420-437 έχει προτείνει ότι η πυρίνη μπορεί να λειτουργήσει ως πυρηνικός παράγοντας (International FMF Consortium. 1997, Centola M. et al. 1998).

Ωστόσο, σε επιμολυσμένα κύτταρα, πλήρους μήκους πυρίνη εντοπίζεται αποκλειστικά στο κυτταρόπλασμα, ενώ μια σπάνια ισομορφή που έχει έλλειψη στο εξόνιο 2 μπορεί να εισέρχεται στον πυρήνα (Papin S. et al. 2000, Mansfield E. et al. 2001). Παρόλα αυτά, ανοσοχρώση διαφόρων κυττάρων που εκφράζουν την πυρίνη έδειξε ότι η ενδογενής πυρίνη εντοπίζεται κυρίως στον πυρήνα σε ινοβλάστες του αρθρικού υμένα, σε δενδριτικά κύτταρα και σε πολυμορφοπύρηνα κύτταρα, αλλά και στο κυτταρόπλασμα σε μονοκύτταρα (Diaz A. et al. 2004).

Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η πυρίνη διασπάται με κασπάση-1 σε Asp330 και το N-τερματικό διασπασμένο θραύσμα εντοπίζεται στον πυρήνα και ενισχύει τον πυρηνικό παράγοντα ενεργοποίησης (NP-κB) (Chae J. J. et al. 2008). Όσο η πυρίνη διασπάται, δεν είναι ακόμα σαφές αν η πυρίνη στους πυρήνες των αρθρικών ινοβλαστών, δενδριτικών κυττάρων και πολυμορφοπύρηνων κυττάρων είναι πλήρους μήκους ή αν πρόκειται για το N-τερματικό διασπασμένο θραύσμα, το οποίο δεν μπορεί να διακριθεί με ανοσοχρώση, ειδική προς το N-τελικό άκρο Ab (εικόνα 2).



**Εικόνα 2:** Η δομή της πυρίνης και η αλληλεπίδραση των πρωτεϊνών. Η πυρίνη αποτελείται από 5 ξεχωριστές περιοχές: την περιοχή PYRIN (κατάλοιπα 1-95), bZIP παράγοντα μεταγραφής βασική περιοχή (κατάλοιπα 266 έως 280), B-box πεδίο δακτύλου ψευδαργύρου (υπολείμματα 375 έως 407), α-έλικας (συσπειρωμένη σπείρα) περιοχή (κατάλοιπα 408 έως 594) και τον τομέα B30.2 (κατάλοιπα 598 έως 774). Κάθε τομέας είναι υπεύθυνος για διάφορες αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης-πρωτεΐνης της πυρίνης: ο τομέας PYRIN με ASC (Richards N. et al. 2001), η βασική περιοχή bZIP και γειτονικές αλληλουχίες με την p65 και IκB-α αντιστοίχως (Chae J. J. et al. 2008), το B -κιβώτιο και α-έλικας (τυλιγμένης σπείρας) περιοχή με την πρωτεΐνη PAPA (PSTPIP1, επίσης γνωστή ως CD2BP1) (Shoham NG. Et al. 2003) και το πεδίο B30.2 με κασπάση-1 (Chae J. J. et al. 2006, Papin S. et al. 2007) και Siva ( Balci-Peynircioglu et al. 2008). Η πυρίνη δεσμεύεται με μικροσωληνίσκους όλο το N-τερματικό ήμισυ της πυρίνης (Mansfield E. et al. 2001), ενώ 3 υπολείμματα, οι σερίνες 208, 209 και 242, οι οποίες βρίσκονται μεταξύ του τομέα PYRIN και του τομέα bZIP, είναι κρίσιμες για την αλληλεπίδραση της πυρίνης με το 14.3.3 (Jeru I. et al. 2005). Οι κασπάσες-1 στη μεσολαβούμενη θέση διάσπασης της πυρίνης στο Asp330 υποδεικνύεται μεταξύ του bZIP βασική περιοχή και το B-κουτί πεδίο δακτύλου ψευδαργύρου (Advances in the Understanding of Familial Mediterranean Fever and Possibilities for Targeted Therapy)

### 3. ΤΟ Ν-ΤΕΡΜΑΤΙΚΟ ΠΕΔΙΟ PYRIN ΚΑΙ ΤΟ ΦΛΕΓΜΟΝΟΣΩΜΑ

Ένα σημείο καταλύτης για την κατανόηση της κανονικής λειτουργίας της πυρίνης και την πιθανή παθογένεια του FMF προήλθε από την αναγνώριση του N-τερματικού ~90 αμινοξέων PYRIN τομέα (Bertin J. and DiStefano PS. 2000), η οποία επίσης συμβολίζεται ως PYD (Martinon F. et al. 2001), PAAD (Pawlowski K. et al. 2001) ή DAPIN (Staub E. et al. 2001). Ο τομέας PYRIN έχει βρεθεί σε περισσότερες από 20 πρωτεΐνες με υποθετικές λειτουργίες στη ρύθμιση της απόπτωσης και της φλεγμονής. Παρά τη σχετική ομοιότητα της αλληλουχίας των αμινοξέων, η δομή της PYRIN την κατατάσει ως το τέταρτο μέλος της υπεροικογένειας των "death domain fold superfamily" (DD υπεροικογένεια) αποτελούμενη από την περιοχή θανάτου (DD), το πεδίο θανάτου τελεστή (DED) και τον τομέα

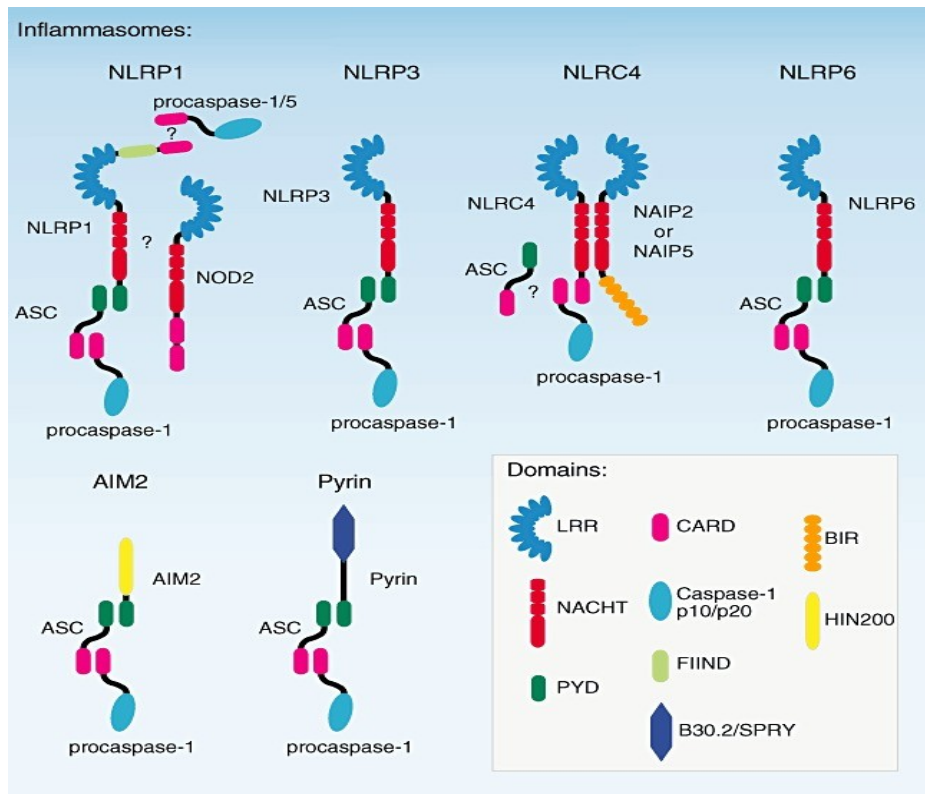
πρόσληψης της κασπάσης (CARD) (Liepinsh E. et al. 2003). Η τρισδιάστατη δομή της υπεροικογένειας DD αποτελείται από 6-α έλικες που επιτρέπουν ομότυπες αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης-πρωτεΐνης.

Μέσω της συγγενούς αλληλεπίδρασης PYRIN-PYRIN, οι πυρίνες μπορούν να αλληλεπιδράσουν με άλλες πρωτεΐνες που περιέχουν την περιοχή PYRIN, όπως η πρωτεΐνη προσαρμογέας, η ASC (μικρή-σαν κόκκος πρωτεΐνη, συσχετιζόμενη με την απόπτωση μέσω της περιοχής CARD- Apoptosis-associated Speck-like protein with Caspase-recruitment domain) (Masumoto J. et al. 1999, Richards N. et al. 2001). Η ASC αποτελείται από ένα N-τερματικό τομέα PYRIN και ένα C-τερματικό CARD και έχει αποδειχθεί ότι ολιγομερίζει και μεσολαβεί στην πρωτεολυτική ενεργοποίηση της κασπάσης-1 σε κυτταροπλασματικά πολυπρωτεϊνικά σύμπλοκα, όπως τα φλεγμονοσώματα, τα οποία είναι απαραίτητα για την ωρίμανση των προ-φλεγμονωδών κυταροκινών IL-1 $\beta$ , IL-18 και IL-33 (Martinon F. et al. 2002, Agostini L. et al. 2004) και για τη μη συμβατική έκκριση μεταλλαγμένων πρωτεϊνών (Keller M. et al. 2008).

Αρκετά φλεγμονοσώματα έχουν προταθεί (εικόνα 3), βασιζόμενα στο συστατικό τους μέρος σύμφωνα με τους αισθητήρες-stress, συγκεκριμένα το νουκλεοτίδιο δεσμεύσεως και ο τομέας ολιγομερισμού (NOD)-like υποδοχέας (EMAM), όπως NACHT, LRR και η πρωτεΐνη που περιέχει περιοχές πυρίνης NLRP1 (ή Nalp), NLRP2, NLRP3 και η πρωτεάση του παράγοντα ενεργοποίησης ICE (IPAF). Πρόσφατα, μια επαγόμενη ιντερφερόνη της οικογένειας των HIN-200, η AIM2 (απούσα σε μελάνωμα 2) έχει αποδειχθεί ως συστατικό ενός νέου φλεγμονοσώματος που ενεργοποιείται από το κυτταροπλασματικό DNA (Burckstummer T. et al. 2009, Fernandes-Alnemri T. et al 2009, Hornung V. et al. 2009).

Στα NLRPs και AIM2 φλεγμονοσώματα, η ASC λειτουργεί ως μόριο προσαρμογέας που συνδέει το συστατικό ανίχνευσης stress καταστάσεων και την προ-κασπάση-1 μέσω του N-τερματικού πεδίου της PYRIN και του C-τερματικού πεδίου CARD αντίστοιχα. Η ASC δεν εμπλέκεται στο IPAF φλεγμονόσωμα εξαιτίας του ότι στο IPAF δεν υπάρχει καμία περιοχή PYRIN και πρόσφατα έχει καταδειχθεί ότι η ASC δεν απαιτείται στο NLRP1 φλεγμονόσωμα απλά ενισχύει την ενεργοποίηση της κασπάσης-1 μέσω του NLRP1 (Faustin B. et al. 2007). Η πυρίνη μπορεί να δράσει ως ένας προ-φλεγμονώδης ή αντι-φλεγμονώδης μεσολαβητής της φλεγμονής, ανάλογα με τα λειτουργικά μοντέλα που εξετάστηκαν. Η άγριου τύπου πυρίνη φαίνεται να μεσολαβεί με αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες (Chae J. J. et al. 2006), ενώ η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη μπορεί να μεσολαβήσει στην αυξημένη παραγωγή της IL-1 επεξεργασία και έκκριση μέσω του σχηματισμού ενός

φλεγμονοσώματος συμπλόκου (Chae J. J. et al. 2009). Μια προηγούμενη έκθεση δείχνει επίσης ότι η πυρίνη μπορεί να εξυπηρετήσει ένα προ-φλεγμονώδη ρόλο σε ένα μοντέλο διαμόλυνσης (Yu J. W. et al. 2007).



**Εικόνα 3:** Γνωστά φλεγμονοσώματα. Τα 6 γνωστά φλεγμονοσώματα απεικονίζονται παρακάτω. Ένας δεσμευτικός τομέα νουκλεοτιδίων όπως επίσης κ επαναλήψεις πλούσιες σε λευκίνη περιέχονται στα:(NLRP3) NLRP1, NLRP3, NLRP6, AIM2 και πυρίνης, όλα προσλαμβάνουν και ενεργοποιούν τη προκασπάση-1 έμμεσα μέσω του τελεστή-μόριο απόπτωση κόκκος ή όπως πρωτεΐνη που περιέχει ένα πεδίο επιστράτευσης κασπάσης (ASC) . Μολονότι το NLRC4 έχει δείχθει να ενεργοποιεί τη κασπάση-1 ανεξάρτητα από την ASC, υπάρχουν αρκετές αναφορές που τονίζουν την απαίτηση της ASC. Εκτός από αυτή τη διαμάχη, ο ακριβής ρόλος των νουκλεοτιδίων-τομέα ολιγομερισμού (NOD2) και κασπάσης-5 στη λειτουργία του φλεγμονοσώματος NLRP1 πρέπει να διευκρινιστεί (Advances in the Understanding of Familial Mediterranean Fever and Possibilities for Targeted Therapy).

Όπως υποδηλώνεται από το όνομα, τα NLRPs αποτελούνται από μια τριμερούς δομής του τομέα: (i) ένα N-τερματική τελεστή-δεσμευτική περιοχή, η περιοχή της PYRIN, (ii) μια θέση σύνδεσης νουκλεοτιδίου (NBS) περιοχή της υποοικογένειας NACHT [τομέας που παρευρίσκεται στη νευρωνική πρωτεΐνη αναστολέα της απόπτωσης (NAIP), το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC) τάξης II διενεργοποιητή (CIITA), HET-E (πρωτεΐνη αυτοασυμβατότητας τύπου από *Podospora anserine*) και IP1 (τελομεράση που σχετίζεται με τα θηλαστικά-σχετιζόμενες πρωτεΐνες)], (iii) μια C-τερματική πλούσια σε λευκίνη επανάληψης (LRR) περιοχή (Koonin EV. and Aravind L. 2000, Inohara N. and Nunez G.

2003, Tschopp J. et al. 2003). Η NLRP3, επίσης γνωστή ως NLRP3 κρυσταλλίνη, PYPAF1 ή CATERPILLAR 1.1, είναι η πιο ενδιαφέρουσα, επειδή μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί αυτή η πρωτεΐνη (συμβολίζεται NLRP3, παλαιότερα γνωστό ως CIAS1), προκαλούν τρία διαφορετικά επικρατούντα-κληρονομικά ή de novo αυτοφλεγμονώδη νοσήματα (τώρα συγκεκριμένα ονομάζονται κρυσταλλινοπάθειες ή κρυσταλλίνη περιοδικών συνδρόμων που σχετίζονται με): Muckle-Wells (MWS) σύνδρομο, το οικογενούς αυτοφλεγμονώδες κρύο κνίδωσης σύνδρομο (FCAS) και η νεογνική έναρξη πολυσυστηματικής φλεγμονώδους νόσου (NOMID), επίσης γνωστή ως χρόνια βρεφικό σύνδρομο με νευρολογικές, δερματικές και αρθρικές διαταραχές (CINCA) (Hoffman H. M. et al. 2001, Aksentijevich I. et al. 2002).

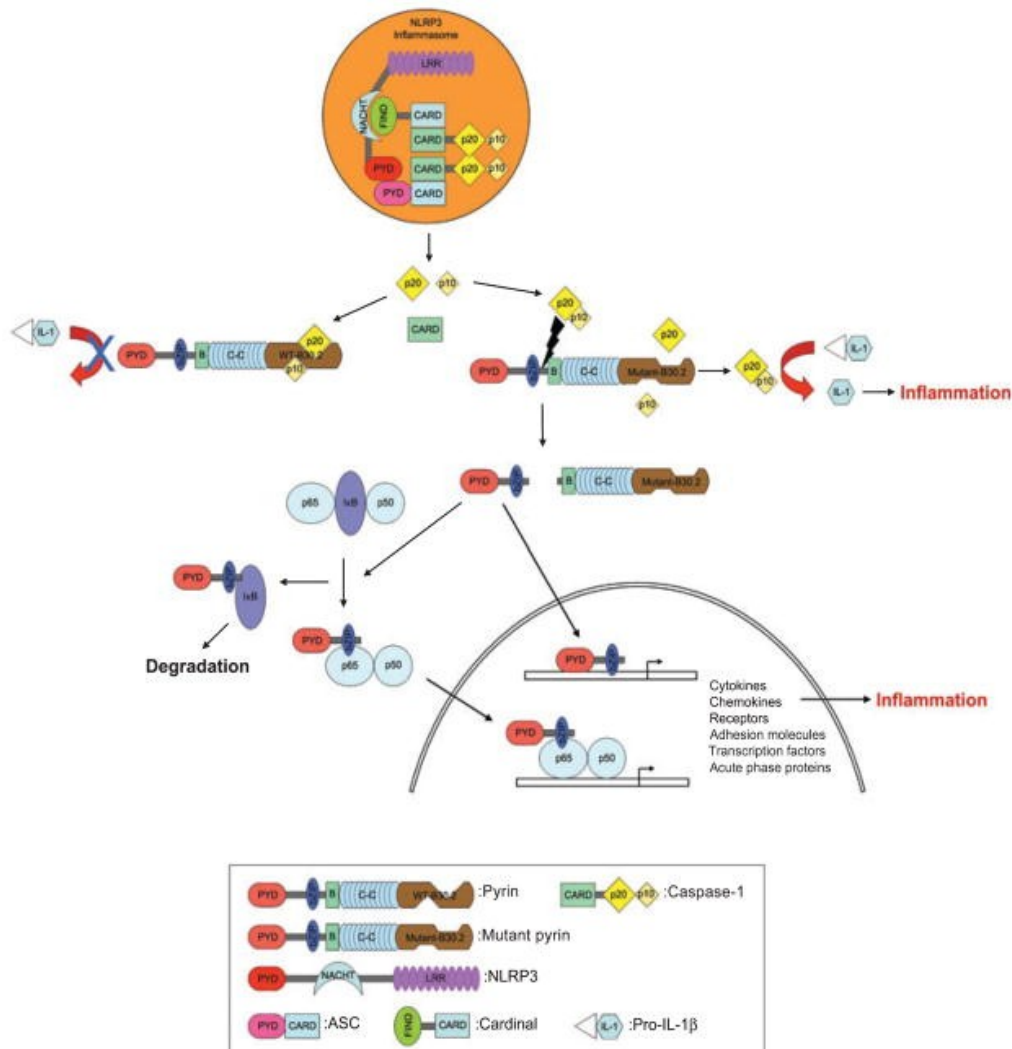
Οι κρυσταλλινοπάθειες χαρακτηρίζονται από υποτροπιάζοντα εμπύρετα επεισόδια, κνιδωτικό δερματικό εξάνθημα, ποικίλους βαθμούς αρθραλγίας/αρθρίτιδας, φλεγμονή που οφείλεται στη μεσολάβηση ουδετεροφίλων και μια έντονη απόκριση οξείας φάσης. Ασθενείς με NOMID/CINCA, η πιο σοβαρή από αυτά τα σύνδρομα που προαναφέραμε, παρουσιάζουν χρόνια φλεγμονή του κεντρικού νευρικού συστήματος, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε τύφλωση, κώφωση, ή ακόμη και νοητική ανεπάρκεια. Αυτά τα φλεγμονώδη συμπτώματα που προκαλούνται από ιδιοσυστατικώς ενεργοποιημένο NALP3 φλεγμονόσωμα λόγω του the gain-of-function μεταλλάξεων και την επακόλουθη αύξηση της παραγωγής της IL-1β. Ο αποκλεισμός της σηματοδότησης της IL-1β με έναν ανασυνδυασμένο ανταγωνιστή υποδοχέα IL-1 τον IL-1ra (anakinra) ή τον IL-1Trap (rilonacept), μια πρωτεΐνη σύντηξης του υποδοχέα της IL-1, μειώνει αισθητά τα συμπτώματα (Hawkins PN. et al. 2004, Hoffman HM. et al. 2004, Goldbach-Mansky R. et al. 2006, 2008).

Στο NLRP3 φλεγμονόσωμα, η ASC συνδέεται με το NALP3 μέσω των N-τερματικών αλληλεπιδράσεων της PYRIN-PYRIN και της προκασπάσης-1 διαμέσου του C-τερματικού αλληλεπιδράσεων CARD-CARD του. Η CARDINAL προσλαμβάνει ένα δεύτερο μόριο προκασπάσης-1 στο σύμπλοκο. Αυτό φέρνει δύο μόρια προκασπάσης-1 σε στενή εγγύτητα, οδηγώντας σε πρωτεολυτική ενεργοποίηση και επακόλουθη απελευθέρωση των δραστικών καταλυτικών περιοχών, p20 και p10 (Εικόνα 2). Η ενεργή κασπάση-1, έπειτα, διασπά τη πρόδρομη μορφή 31-kDa της IL-1β σε βιολογικά ενεργό θραύσμα του 17-kDa.

Δεδομένου ότι η ASC αλληλεπιδρά επίσης με την πυρίνη μέσω του τομέα PYRIN, είναι πολύ πιθανό η πυρίνη με κάποιο τρόπο να εμπλέκεται στο NLRP2/3 ή AIM2 φλεγμονοσώματα ως διαμορφωτής, ή η ίδια πυρίνη να είναι ένα συστατικό ενός φλεγμονοσώματος.



Έτσι, οι περισσότερες μελέτες για τη λειτουργία της πυρίνης στο έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα έχουν επικεντρωθεί στην ρύθμιση της κασπάσης-1 ενεργοποίησης και την επακόλουθη έκκριση της IL-1 $\beta$  (εικόνα 4) (Agostini L. et al. 2004).



**Εικόνα 4:** Ο προτεινόμενος ρόλος της πυρίνης και η παθογένεια του FMF. Ως εκπρόσωπος του φλεγμονοσώματος, απεικονίζεται η δομική οργάνωση του NLRP3 φλεγμονοσώματος. Στο φλεγμονόσωμα, p20 και p10, η ενεργές υπομονάδες της κασπάσης-1 παράγονται από επαγόμενη εγγύτητα μεσολάβησης αυτοκατάλυσης. Η άγριου-τύπου B30.2 πεδίο της πυρίνης αλληλεπιδρά με τις υπομονάδες των p20 και p10 και κατά συνέπεια αποτρέπεται η συναρμολόγησή τους σε ενεργό p20/p10 ετεροδιμερές. Οι FMF-συσχετιζόμενοι μεταλλάκτες της πυρίνης B30.2 αλληλεπιδρούν με το p20 και το p10 λιγότερο από τον τομέα WT pB30.2, επιτρέποντας έτσι τη συναρμολόγηση p20/p10 ετεροδιμερούς, ενεργοποίηση της IL-1 $\beta$  και την επαγωγή της φλεγμονής. Το δραστικό ετεροδιμερές p20/p10 διασπά την πυρίνη σε Asp330, το οποίο βρίσκεται ανάμεσα στο bZIP βασική περιοχή και το B-κουτί πεδίο δακτύλου ψευδαργύρου. Το N-τερματικό διασπασμένο θραύσμα αλληλεπιδρά με το p65 και τον I $\kappa$ B- $\alpha$  μέσω της bZIP βασικής περιοχής και των παρακείμενων αλληλουχιών, αντίστοιχα, με την οποία ενεργοποιείται NP- $\kappa$ B και επάγεται έτσι η έκφραση φλεγμονωδών γονιδίων (Advances in Understanding of Familial Mediterranean Fever and Possibilities for Targeted Therapy).

#### 4. Η ΡΥΘΜΙΣΗ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ IL-1β ΜΕΣΩ ΤΟΥ Ν-ΤΕΡΜΑΤΙΚΟΥ ΠΕΔΙΟΥ PYRIN ΤΗΣ ΠΥΡΙΝΗΣ

Σε διάφορα πειραματικά συστήματα η πυρίνη έχει αποδειχθεί πως είτε ενισχύει, είτε αναστέλλει την ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος. Ένας ανασταλτικός ρόλος της πυρίνης στην ενεργοποίηση της κασπάσης-1 έχει προταθεί κατόπιν έρευνας σε ένα μοντέλο ποντικού που εκφράζει μια “hypermorphic” μεταλλαγμένη μορφή της πυρίνης. Τα ποντίκια που έχουν αυτή την περικομμένη μορφή της πυρίνης έχουν υπερευαίσθησία στην ενδοτοξίνη και τα περιτοναϊκά τους μακροφάγα παρουσιάζουν αυξημένη την ενεργοποίηση της κασπάσης-1 και παραγωγή IL-1β σε απάντηση του LPS, σε σχέση με τα συγγενή WT (Chae J. J. et al. 2003).

Σύμφωνα με *in vivo* και *ex vivo* δεδομένων από τα ποντίκια με την περικομμένη μορφή της πυρίνης, ρετροϊκή μεταγωγή πλήρους μήκους πυρίνης ποντικού στην κυτταρική γραμμή μακροφάγων ποντικού, κύτταρα RAW 264.7 (που δεν εκφράζουν ενδογενή πυρίνη), είχε ως αποτέλεσμα την καταστολή έκκρισης της IL-1β. Από την άλλη πλευρά, όταν η πυρίνη επιμολύνεται με ASC, κασπάση-1, και IL-1β σε 293T ανθρώπινα εμβρυϊκά νεφρικά κύτταρα, μπορεί στην πραγματικότητα η πυρίνη να ενεργοποιήσει την κασπάση-1 και έτσι να αυξήσουν την παραγωγή έκκρισης IL-1β (Yu J. W. et al. 2006). Επιπλέον, ανάλογα με το πειραματικό σύστημα, έκτοπη αποσιώπιση της πυρίνης σε THP-1 ανθρώπινα μονοκυτταρικά κύτταρα οδήγησε σε αύξηση (Chae J. J. et al. 2006, Pappin S. et al. 2007) ή καταστολή (Schaecher K. et al. 2004, Yu J. W. et al. 2006) της έκκρισης της IL-1β. Η σημασία του ρόλου της πυρίνης στη ρύθμιση της έκκρισης της IL-1β υποστηρίζεται επίσης από μοριακές μελέτες της επικρατούσας κληρονομικής αυτοφλεγμονώδους διαταραχής, το σύνδρομο της πυογενούς αρθρίτιδας με γαγγραινώδες πυόδερμα και την ακμή (PAPA) (MIM 604416), η οποία όπως ο FMF μπορεί να παρουσιάσει υποτροπιάζοντα επεισόδια ασηπτικής πυογενούς αρθρίτιδας. Ασθενείς με σύνδρομο PAPA παρουσιάζουν επίσης κυστική ακμή, δηλαδή έναν άσηπτο σχηματισμό αποστήματος στις θέσεις των ενέσεων και σοβαρών δερματικών ελκών που είναι γνωστό ως γαγγραινώδες πυόδερμα.

Το σύνδρομο PAPA προκαλείται από παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί τη CD2-δεσμευτική πρωτεΐνη-1 (τώρα έχει προδιοριστεί ως προλίνη σερίνη θρεονίνη φωσφατάση αλληλεπιδρώμενη πρωτεΐνη, PSTPIP1) (Wise C. A. et al. 2002). Η πυρίνη αλληλεπιδρά άμεσα με την PSTPIP1, μέσω αλληλεπιδράσεων, μεταξύ των τομέων

των B-box/coiled-coil πυρίνης και SH3/coiled-coil τομείς της PSTPIP1 (Shoham N. G. et al. 2003). Η PSTPIP1 φωσφορυλιώνεται σε Y344 από μία κινάση τυροσίνης ονόματι cabl και η φωσφορυλίωση της PSTPIP1 αυξάνει την αλληλεπίδραση της με την πυρίνη. PAPA-συσχετιζόμενες μεταλλάξεις δείχνουν αυξημένα επίπεδα της φωσφορυλίωσης τυροσίνης που ίσως οφείλεται σε μειωμένη αλληλεπίδραση με φωσφατάσες PEST τύπου πρωτεϊνικής τυροσίνης (Wise C. A. et al. 2002) και, κατά συνέπεια, αυξημένη αλληλεπίδραση με την πυρίνη και αυξημένη παραγωγή IL-1β.

Πράγματι, λευκοκύτταρα περιφερικού αίματος από έναν κλινικά ενεργό PAPA ασθενή έδειξαν σημαντικά αυξημένη παραγωγή IL-1β. Ωστόσο, εξακολουθεί να είναι διφορούμενο το κατά πόσον η αυξημένη παραγωγή IL-1β, μέσω της αυξημένης αλληλεπίδρασης της μεταλλαγμένης PSTPIP1 με τη πυρίνη, είναι ένα κυρίαρχο αρνητικό αποτέλεσμα, επί της κατασταλτικής λειτουργίας της πυρίνης επί κασπάσης-1 ενεργοποίησης (Shoham N. G. et al. 2003) ή είναι αποτέλεσμα της ενισχυμένης λειτουργίας από πυρίνη σε κασπάση-1 ενεργοποίησης (Yu J. W. et al. 2006).

## **5. Η ΡΥΘΜΙΣΗ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ IL-1Β ΜΕΣΩ ΤΟΥ C-ΤΕΡΜΑΤΙΚΟΥ Β30.2 ΠΕΔΙΟΥ ΤΗΣ ΠΥΡΙΝΗΣ**

Αν και ο κανονικός ρόλος της πυρίνης στη ρύθμιση της έκκρισης της IL-1β είναι ακόμη ασαφής, ένα άλλο σημαντικό τμήμα της πυρίνης για τη ρύθμιση ενεργοποίησης της κασπάσης-1 βρίσκεται στο C-τερματικό πεδίο B30.2, όπου οι περισσότερες από τις μεγάλες FMF-μεταλλάξεις που σχετίζονται είναι παρούσες. Οι τομείς B30.2, που περιλαμβάνει τον συνδυασμό του C-τερματικού SPRY (διπλής χρήσης SPLA κινάσης και τον υποδοχέα ρυανοδίνης) περιοχή με μία N-τερματική PRY υποομάδα, βρίσκονται σε μια ποικιλία κυτταρικών πρωτεϊνών με διάφορες λειτουργίες και μπορεί να είναι πρωτεϊνικά αλληλεπιδρώντα μόρια, τα οποία αναγνωρίζουν μια ειδική ανεξάρτητη συντροφική πρωτεΐνη αντί για ένα συναινετικό μοτίβο αλληλουχίας (Henry J. et al. 1998, Grutter C. et al. 2006).

Μέσω της άμεσης αλληλεπίδρασης μεταξύ του τομέα της B30.2 πυρίνης και των καταλυτικών περιοχών της κασπάσης-1, η πυρίνη προσδένεται σε προκασπάση-1, όπως επίσης και η επεξεργασία ενεργοποίησης των p10 και p20 καταλυτικών υπομονάδων

(Chae J. J. et al. 2000, Papin S. et al. 2007). Επιπλέον, ο τομέας B30.2 μεσολαβεί επίσης στις αλληλεπιδράσεις της πυρίνης με τα βασικά συστατικά του φλεγμονοσώματος, όπως για παράδειγμα: NLRP1, NLRP2, NLRP3 και κασπάσης-5 (Papin S. et al. 2007). Αυτές οι αλληλεπιδράσεις έχουν ως αποτέλεσμα την αναστολή ενεργοποίησης της κασπάσης-1 και την επακόλουθη έκκριση της IL-1β. Δεδομένου ότι ο τομέας B30.2 συνδέεται ως προς τις p10 και p20 υπομονάδες της κασπάσης-1, προτείνεται ότι η πυρίνη όχι μόνο αναστέλλει την πρωτεολυτική ενεργοποίηση της προκασπάσης-1, αλλά αναστέλλει και τη δραστηριότητα του p10p20 ετεροδιμερούς, την ενεργή μορφή της κασπάσης-1. Επιπλέον, ο τομέας της B30.2 πυρίνης αλληλεπιδρά επίσης με τη proIL-1β και αυτή η αλληλεπίδραση συνεισφέρει επίσης στον αποκλεισμό της έκκρισης της IL-1β (Papin S. et al. 2007).

Επειδή οι περισσότερες FMF-συσχετιζόμενες μεταλλάξεις είναι συγκεντρωμένες στο C-τερματικό πεδίο της B30.2 πυρίνης, η αναστολή της κασπάσης-1, διαμέσου της περιοχής της B30.2 πυρίνης φαίνεται να είναι ένα σημείο-κλειδί για την επαρκή μοριακή εξήγηση της παθογένεσης του FMF. Έχει αποδειχθεί ότι πυρινικής φύσεως πρωτεΐνες με μια από τις τρεις μεγάλες συσχετιζόμενες με τον FMF μεταλλάξεις (M680I, M694V και V726A) εξακολουθούν να δεσμεύουν την κασπάση-1, αλλά οι αλληλεπιδράσεις είναι σημαντικά μειωμένες σε σύγκριση με τη WT πυρίνη (Chae J. J. et al. 2008).

Επιπλέον, σε ένα μοντέλο για την αλληλεπίδραση μεταξύ της συναγόμενης δομής της πυρίνης και της κρυσταλλικής δομής της κασπάσης-1, οι M680I και M694V μεταλλάξεις της πυρίνης βρίσκονται σε ένα υποθετικό σημείο πρόσδεσης. Κατά συνέπεια, η μειωμένη αλληλεπίδραση των μεταλλαγμένων πυρινών με κασπάση-1 εξασθενεί την ανασταλτική δράση της πυρίνης επί της έκκρισης της IL-1β. Αυτό το εύρημα παρέχει άλλη γραμμή αποδεικτικών στοιχείων, ότι η πυρίνη δηλαδή έχει ένα ρόλο στην αναστολή της παραγωγής της IL-1β και ο FMF προκαλείται από την ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση της κασπάσης-1 και την επακόλουθη έκκριση της IL-1β που παρέχουν επίσης ένα σημαντικό θεραπευτικό στόχο για FMF.

Ωστόσο, σε μια διαφορετική μελέτη διαμόλυνσης, μια διαφορά δεν παρατηρήθηκε στην αλληλεπίδραση μεταξύ του M694V μεταλλάγματος και της WT πυρίνης με κασπάση-1 και αυτή η αντίφαση μπορεί να οφείλεται σε διάφορες μελέτες διαμόλυνσης. Έτσι, απαιτούνται περισσότερες ενδογενείς μελέτες χρησιμοποιώντας κύτταρα από ασθενείς με FMF ή ένα μοντέλο ποντικού με μεταλλαγμένες πυρινικές πρωτεΐνες, για να οδηγηθούμε στο κατά πόσον οι FMF-μεταλλάξεις που σχετίζονται επηρεάζουν την αλληλεπίδραση των πυρινών με τη κασπάση-1 ή όχι (Papin S. et al. 2007). Η δομή του C-τερματικού τομέα της B30.2 πυρίνης πρόσφατα έχει δειχθεί ότι κρυσταλλώνεται. Αυτή είναι η περιοχή που

κωδικοποιεί το εξόνιο 10 και είναι η πιο συχνή περιοχή μεταλλάξεων του FMF. Η πλειονότητα των μεταλλάξεων ομαδοποιούνται σε μια ρηχή κοιλότητα που καλύπτεται με υδρόφοβα αμινοξέα, η προβλεπόμενη θέση πρόσδεσης του πεπτιδίου, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να επηρεάσει τη σύνδεση του προσδέτη (Weinert C. et al. 2009). Ο τομέας B30.2 είναι η περιοχή που αλληλεπιδρά άμεσα με την κασπάση-1 για τη μετατροπή της προ-IL-1β σε ενεργή IL-1β (Chae J. J. et al. 2006).

## 6. Η ΔΙΑΣΠΑΣΗ ΤΗΣ ΠΥΡΙΝΗΣ ΑΠΟ ΤΗ ΚΑΣΠΑΣΗ-1

Παρόλο που πολλές κασπάσες εμπλέκονται στην απόπτωση, ο σημαντικός ρόλος της κασπάσης-1 είναι η πρωτεολυτική επεξεργασία των φλεγμονωδών IL-1 της οικογένειας των κυταροκινών. Πρόσφατα, έχει αποδειχθεί ότι ακόμα κι αν δεν υπάρχει καμία ομοιότητα της πυρίνης με την IL-1 της οικογένειας των κυταροκινών, η κασπάση-1 διασπά την πυρίνη σε Asp330 (Εικόνα 1), παράγοντας ένα N-τερματικό θραύσμα 330-υπολειμμάτων που ενισχύει την ASC-ανεξάρτητη NP-κΒ ενεργοποίηση και ένα C-τερματικό θραύσμα 451-υπολειμμάτων (Chae J. J. et al. 2008). Επιπλέον, οι μεταλλαγμένες πρωτεΐνες της πυρίνης που φιλοξενούν FMF-μεταλλάξεις που σχετίζονται με τη B30.2 διασπώνται πιο αποτελεσματικά σε σχέση με τις WT πυρίνες από την κασπάση-1. Κατά συνέπεια, στα μονοκύτταρα περιφερικού αίματος (PBMC) από ασθενείς με FMF οι οποίοι έχουν μεταλλάξεις στο πεδίο της B30.2 πυρίνης, περισσότερο από το 70% των πρωτεϊνών της πυρίνης είναι παρούσες ως μια διασπασμένη μορφή, ενώ πλήρους μήκους πυρίνη είναι κυρίαρχη στα PBMCs από υγιή άτομα, παρά τις επιμέρους διαφορές στα ποσά των διασπασμένων πυρινών.

Η αυξημένη ευαισθησία των πυρινών με μεταλλάξεις στον τομέα B30.2 σε κασπάση-1 διάσπαση μπορεί να εξηγηθεί από το διαφορικό δέσιμο και την ανασταλτική δράση της μεταλλαγμένης B30.2 πυρίνης για κασπάση-1, όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα (Chae J. J. et al. 2006), ή με μια πιθανή διαμορφωτική αλλαγή των μεταλλαγμένων πυρινών που τις καθιστούν πιο επιρρεπείς σε κασπάση-1 διάσπαση. Η διάσπαση των πυρινών εισάγει ένα νέο επίπεδο πολυπλοκότητας στον υποκυτταρικό εντοπισμό της πρωτεΐνης. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, όταν το γονίδιο που κωδικοποιεί η πυρίνη, το MEFV, κλωνοποιήθηκε, η πυρίνη είχε προβλεφθεί να είναι ένας πυρηνικός παράγοντας με βάση την ανάλυση της πρωτογενούς δομής (International FMF Consortium

1997).

Ο πυρηνικός εντοπισμός της N-τερματικής διασπασμένης μορφής της πυρίνης άνοιξε εκ νέου την πιθανότητα ότι η πυρίνη μπορεί να είναι ένας πυρηνικός παράγοντας. Παρόμοια με την πυρίνη, έχει επίσης δειχθεί ότι ο MyD88 προσαρμογέας (MAL), μια πρωτεΐνη προσαρμογέας που εμπλέκεται στον Toll-like υποδοχέα TLR2 και TLR4 σηματοδότησης, αλληλεπιδρά με την κασπάση-1, διασπάται με την κασπάση-1 και τέλος ενεργοποιεί τον NF-κΒ (Miggin S. M. et al. 2007).

## **7. Η ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ NF-κΒ ΔΙΑΜΕΣΟΥ ΤΗΣ Ν-ΤΕΡΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΑΣΠΑΣΜΕΝΗΣ ΠΥΡΙΝΗΣ**

Η πυρίνη έχει επίσης καταδειχθεί ότι έχει ένα ρόλο στη ρύθμιση της ενεργοποίησης του NF-κΒ σε συνδυασμό με την ASC όπως κάνουν άλλες πρωτεΐνες που περιέχουν την περιοχή PYRIN, όπως: NLRP3 (Manji G. A. et al. 2002), PAN1/NALP2/PYPAF2 (Bruey J. M. et al. 2004), NLRP6/PYPAF5 (Grenier J. M. et al. 2002), NLRP12/PYPAF7/Monarch1 (Wang Y. et al. 2002, Williams K. L. et al. 2005), NLRP10/PYNOD (Wang Y. et al. 2002), POP1 (Stehlik C. et al. 2003) και POP2 (Bedoya F. et al. 2007). Ωστόσο, η πραγματική επίδραση της πυρίνης επί της ενεργοποίησης NF-κΒ δεν είναι προφανής, επειδή σε διαφορετικές μελέτες διαμολύνσεως, η συνέκφραση της πυρίνης με την ASC έχει αποδειχθεί ότι έχει θετικά, αρνητικά ή καθόλου ρυθμιστικά αποτελέσματα επί της ASC-εξαρτώμενης NF-κΒ ενεργοποίησης (Stehlik C. et al. 2003, Dowds T. A. et al. 2003, Masumoto J. et al. 1999, Yu J. W. et al. 2006).

Επιπλέον, ο ρόλος της ASC στην ενεργοποίηση του NF-κΒ είναι επίσης ασαφής, που αυτό υποδηλώνει ένα διπλό ρόλο, είτε στην αναστολή, είτε στην ενεργοποίηση του NF-κΒ, ανάλογα με την κυτταρική έννοια (Stehlik C. et al. 2003) ή όχι κρίσιμο ρόλο στην NF-κΒ σηματοδότηση στις μελέτες χρησιμοποιώντας ASC knock-out ποντικούς (Mariathasan S. et al. 2004). Ανεξάρτητα από τις διαφορές στην επίδραση της πλήρους μήκους πυρίνης στην ενεργοποίηση του NF-κΒ, το N-τερματικό διασπασμένο θραύσμα της πυρίνης φαίνεται να δρα ως ισχυρός ενισχυτής για την ενεργοποίηση του NF-κΒ.

Η πυρίνη μπορεί να ενισχύσει τη δραστηριότητα του NF-κΒ με δύο δυνατούς τρόπους: α) διευκολύνοντας την είσοδο της p65 NF-κΒ στον πυρήνα και β) ενισχύοντας

την αποικοδόμηση της IκB-α· και οι δύο μεσολαβούν διαμέσου των αλληλεπιδράσεων της N-τερματικής διασπασμένης πυρίνης και με τα δύο συστατικά. Όπως συνοψίζεται στην εικόνα 2, η διαφορετική ευαισθησία της μετάλλαξης και η WT πυρίνη σε κασπάση-1 διάσπασης και η επακόλουθη ενεργοποίηση του NF-κB μέσω του N-τερματικού θραύσματος διάσπασης της πυρίνης προτείνουν έναν πρόσθετο μηχανισμό για την παθογένεση του FMF με την οποία οι μεταλλάξεις της πυρίνης οδηγούν σε αυξημένη δυνατότητα για τη φλεγμονή μέσω του NF-κB (Chae J. J. et al. 2006).

Η αλληλεπίδραση με την p65 λαμβάνει χώρα μέσω ενός πιθανού bZIP παράγοντα μεταγραφής βασικής περιοχής της πυρίνης (κατάλοιπα 266-280) (International FMF Consortium. 1997) και η αλληλεπίδραση της IκB-α στην περιοχή δίπλα στο πεδίο bZIP όπου δεν υπάρχουν γνωστά μοτίβα έχουν πλέον ταυτοποιηθεί. Ο τομέας bZIP βρίσκεται σε ένα μεγάλο αριθμό των ευκαρυωτικών παραγόντων μεταγραφής ως μια διμερής δομή σύνδεσης του DNA που αποτελείται από μια περιοχή εμπλουτισμένη σε βασικά αμινοξέα (14-20 a.a.) που ακολουθείται από ένα φερμουάρ λευκίνης που χαρακτηρίζεται από διάφορα κατάλοιπα λευκίνης, τακτικά κατανεμημένα σε διαστήματα ανά 7 αμινοξέων.

Ενώ η βασική περιοχή έρχεται σε επαφή κατευθείαν με το DNA, το φερμουάρ λευκίνης μεσολαβεί στον ομοδιμερισμό και ετεροδιμερισμό των μονομερών της πρωτεΐνης, τα οποία παρέχουν την ειδικότητα της δέσμησης στο στόχο του DNA (Shuman J. D. et al. 1990). Μια ομάδα από τις πολύ γνωστές “domain-δεσμευτικές πρωτεΐνες bZIP” είναι η οικογένεια NF-κB/Rel των παραγόντων μεταγραφής. Η σύνδεση του NF-κB στο πεδίο bZIP διαμεσολαβείται από την N-τερματική περιοχή ομολογίας Rel 300 υπολειμμάτων, η οποία έχει επίσης ένα ρόλο στην πρόσδεση του DNA, τον διμερισμό και τις πυρηνικές λειτουργίες στόχευσης, καθώς επίσης και την αλληλεπίδραση με την IκB. Μέσω της αλληλεπίδρασης του domain-bZIP Rel, η p65 έχει αποδειχθεί ότι αλληλεπιδρά με διάφορους παράγοντες μεταγραφής όπως: η CCAAT ενισχυτή-δεσμευτική πρωτεΐνη (μέλος της οικογένειας C/EBP), η BZLF1 (bZIP τρανσενεργοποιητή του ιού Epstein-Barr) και ο AP-1 μεταγραφικός παράγοντας (Fos /Jun) (Stein B. et al. 1993, Gutsch D. E. et al. 1994, Hu C. D. et al. 2002).

Ως εκ τούτου, δεν αποτελεί έκπληξη το ότι η N-τερματική διασπασμένη πυρίνη μπορεί να αλληλεπιδράσει με την p65. Ωστόσο, η περιοχή της bZIP πυρίνης είναι μερική και δεν φαίνεται να έχει πλούσιο σε λευκίνη μέρος που να είναι σημαντικό για την αλληλεπίδραση με την p65. Παρ'όλα αυτά, η αλληλεπίδραση της N-τερματικής διασπασμένης πυρίνης με την p65, η οποία επιτυγχάνεται με τη μεσολάβηση του δυναμικού βασικής δέσμησης DNA τμήματος 266-280 στα υπολείμματα της πυρίνης,

υποδηλώνει όχι μόνο έναν νέο μηχανισμό για την αλληλεπίδραση Rel ομολογίας-bZIP, αλλά και ότι μπορεί η πυρίνη να δρα ως παράγοντας μεταγραφής που μπορεί να ρυθμίζει την p65 στην αύξηση της γονιδιακής έκφρασης. Επιπλέον, ο ρυθμιστικός ρόλος της N-τερματικής διασπασμένης πυρίνης στον NF-κB φαίνεται να είναι ειδικός για την p65, επειδή η N-τερματική διασπασμένη πυρίνη δεν μπορεί να αλληλεπιδράσει με την p50, αν και έχει ένα πεδίο ομολογίας Rel.

Ομοίως, έχει αποδειχθεί ότι η αλληλεπίδραση των Fos και Jun με τον NF-κB είναι επίσης αποκλειστικός στην p65 (Stein B. et al. 1993). Από την άλλη πλευρά, τα μέλη της οικογένειας C/EBP έχουν δείχθει ότι αλληλεπιδρούν με την p65 και την p50 (LeClair K. P. 1992, Stein B. et al. 1993). Έτσι, μπορεί κανείς να σκεφτεί ότι οι μικρές διαφορές στα πεδία ομολογίας Rel ή στην περιοχή διενεργοποίησης μεταξύ των μελών της οικογένειας NF-κB θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν τις ιδιαιτερότητες των αλληλεπιδράσεων. Η αλληλεπίδραση της N-τερματικής διασπασμένης πυρίνης με την IκB-α επάγει την μεσολάβηση-καλπαΐνης για την αποικοδόμηση της IκB-α, η οποία είναι επίσης διαφορετική από την κλασική οδό ενεργοποίησης του NF-κB. Μολονότι αποικοδόμηση της IκB-α αποδίδεται κατά κύριο λόγο στην οδό ουβικιτίνης-πρωτεοσώματος, ένας αριθμός καλπαϊνών μεσολαβεί στους πρωτεολυτικούς μηχανισμούς και έχουν περιγραφεί για την αποικοδόμηση της IκB-α (Miyamoto S. et al. 1998, Baghdiguian S. et al. 1999, Han Y. et al. 1999, Schaecher K. et al. 2004).

Οι καλπαΐνες είναι μια οικογένεια εξαρτώμενων από το ασβέστιο, μη λυσοσωμικών πρωτεασών κυστεΐνης που αποτελούνται από 2 υπομονάδες, μια μεγάλη υπομονάδα 80-kDa και μια μικρότερη υπομονάδα 30-kDa. Η μεγάλη υπομονάδα μεσολαβεί στην καταλυτική λειτουργία και περιέχει μία καλμοδουλίνη ως περιοχή (CaMLD), που μπορεί να συνδέεται με τον τομέα PEST της IκB-α για πρωτεολυτική διάσπαση (Shumway S. D. et al. 1999). Η διάσπαση από καλπαΐνη λαμβάνει χώρα στο N-τελικό άκρο της IκB-α και παράγει ένα ~30-kDa ενδιάμεσο τεμάχιο που δεν μπορεί να ανιχνευθεί από την κλασική ουβικιτίνης-πρωτεοσώματος μεσολάβηση αποικοδόμησης (Han Y. et al. 1999, Chen F. et al. 2000, Schaecher K. et al. 2004). Έτσι, μια από τις γραμμές των αποδεικτικών στοιχείων για την αποικοδόμηση της IκB-α με μεσολάβηση καλπαΐνης είναι η παρουσία μιας 30-kDa ενδιάμεσης μορφής της IκB-α, που μπορεί να ανιχνευθεί όχι μόνο από τα συνεπιμολυσμένα κύτταρα με τη N-τερματική διασπασμένη πυρίνη και την IκB-α, αλλά και από PBMC ασθενών που έχουν FMF, τα οποία παράγονται σε σημαντικά αυξημένη ποσότητα από τη διασπασμένη πυρίνη. Λαμβάνοντας υπόψιν μαζί με τη N-τερματική διασπασμένη πυρίνη, εξαρτώμενης παραγωγής του τεμαχίου 30-kDa της IκB-α ενδιάμεσα και την



αύξηση της δραστηριότητας της καλπαΐνης στα μονοκύτταρα που εκφράζουν τη N-τερματική διασπασμένη πυρίνη, είναι πιθανό ότι αυτή είναι που ενισχύει τη δραστηριότητα των καλπαϊνών.

Ωστόσο, είναι ασαφές αν η N-τερματική διασπασμένη πυρίνη έχει άμεσο ρόλο στην ενεργοποίηση της καλπαΐνης ή όχι, έστω και αν η άμεση αλληλεπίδρασή της με την IκB-α είναι κρίσιμης σημασίας για την αποικοδόμηση της IκB-α μέσω της καλπαΐνης.

## 8. Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΚΟΛΧΙΚΙΝΗ

Η πιο αποτελεσματική θεραπεία για ασθενείς με FMF είναι η ημερήσια από του στόματος θεραπεία με κολχικίνη, η οποία εμποδίζει οξείες επιθέσεις και αμυλοειδές Α ορού (SAA) αμυλοείδωση (Goldfinger S. E. 1972, Dinarello C. A. et al. 1974, Zemer D. et al. 1974), αν και ο μηχανισμός στηρίζεται επαρκώς, αυτά τα αποτελέσματα δεν είναι πλήρως κατανοητά.

Πιστεύεται ότι μια από τις σημαντικότερες συνέπειες της κολχικίνης σε FMF φλεγμονή είναι στη ρύθμιση δομών του κυτταροσκελετού, όπως στους μικροσωληνίσκους στα ουδετερόφιλα. Η κολχικίνη είναι γνωστό ότι αποπολυμερίζει τους μικροσωληνίσκους, μέσω της αλληλεπίδρασης μαζί τους και συσσωρεύεται στα κοκκιοκυττάρα μετά από στοματική χορήγηση και η πυρίνη εκφράζεται κατά κύριο λόγο στα κοκκιοκύτταρα και, επιπλέον, συσχετίζεται με τους μικροσωληνίσκους (Charpey O. N. et al. 1993, Centola M. et al. 1998, Mansfield E. et al. 2001).

Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η κολχικίνη εμποδίζει τη φλεγμονή αναστέλλοντας τη χημειοταξία των ουδετερόφιλων (Bar-Eli M. et al. 1981), ενώ μειώνει τον ορό των φλεγμονωδών επιπέδων των κυταροκινών, όπως IL-6, IL-8 και TNF-α σε ασθενείς με FMF (Kiraz S. et al. 1998). Η μείωση των επιπέδων φλεγμονωδών κυταροκινών από την κολχικίνη μπορεί να εξηγηθεί από το εύρημα ότι η κολχικίνη καταστέλλει την ενεργοποίηση του NP-κB, μέσω της εξασθένησης της αποικοδόμησης της IκB-α καλπαΐνης· η μεσολάβηση ενισχύεται με τη N-τερματική διασπασμένη πυρίνη (Chae J. J. et al. 2008).

Παρ' όλα αυτά, η κολχικίνη δεν είναι αποτελεσματική σε όλους τους ασθενείς με FMF και έχει κάποια τοξικότητα. Έτσι, η διαπίστωση ότι η κολχικίνη καταστέλλει την ενεργοποίηση του NF-κB αναμένεται να ρίξει φως, όχι μόνο στην κατανόηση του μηχανισμού της δράσης των κολχικινών, αλλά και στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών

στόχων για FMF, όπως τα κανάλια ασβεστίου ή καλπαίνης, επειδή εμπλέκεται άμεσα στην ενεργοποίηση NF-κΒ σε απόκριση προς τη διάσπαση της πυρίνης και οι συσχετιζόμενες με τον FMF μεταλλάκτη πυρίνης πρωτεΐνες διασπώνται πιο αποτελεσματικά από ό,τι η WT πυρίνη. Ο στυλοβάτης της θεραπείας του FMF εξακολουθεί να είναι κολχικίνη, γιατί έχει την ικανότητά να ελέγχει υποτροπιάζοντα επεισόδια· επίσης χρησιμοποιείται για την πρόληψη της αμυλοείδωσης, η οποία είναι η κύρια μακροπρόθεσμη και πιο σοβαρή επιπλοκή του FMF (Goldfinger S. E. 2003, Bakaloglu A. 2003). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η πρωτεϊνουρία που οφείλεται σε αμυλοείδωση εξαφανίζεται με παρουσία θεραπείας με κολχικίνη (Aybal Kutlugun A. et al. 2010). Η αρχική δόση κολχικίνης είναι 1mg/ημέρα, η οποία μπορεί να αυξηθεί βραδέως έως 2,5mg/ημέρα σε περιπτώσεις με μερική απόκριση, αλλά σε παιδιά η δοσολογία κολχικίνης μπορεί επίσης να υπολογιστεί με βάση το σωματικό βάρος ή την επιφάνεια σώματος (Ozkaya N. and Yalcinkaya F. 2003).

Πρόσφατα, από μια έρευνα από βάση δεδομένων μητρώων, στην οποία συλλέχθηκαν αναδρομικά κλινικές πληροφορίες για ανώνυμους ασθενείς με μονογονιδιακές ασθένειες (AIDs) ως μέρος της πρωτοβουλίας “Eurofever” (EAHC Project no. 2007332), έχει αναφερθεί ότι 121 ασθενείς με FMF έλαβαν κολχικίνη: 75 (62%) παρουσίασαν πλήρη απόκριση, 44 (36%) μια μερική απόκριση και 2 (2%) απέτυχαν να ανταποκριθούν (ter Haar N. et al. 2013).

Αυτό επιβεβαιώνει ότι οι πραγματικοί μη αποκριθέντες στη θεραπεία της κολχικίνης είναι πολύ σπάνιοι και θα πρέπει να διακρίνονται από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανεπαρκείς δόσεις φαρμάκων ή άτομα με κακή συμμόρφωση. Στην πραγματικότητα, η συμμόρφωση παρεμποδίζεται από τη συχνή εμφάνιση παρενεργειών, ιδιαίτερα στο γαστρεντερικό επίπεδο, οι οποίες ενίοτε επάγουν ασθενείς να εγκαταλείψουν την κολχικίνη (Zemer D. et al. 1986, Twig G. et al. 2013). Τα κορτικοστεροειδή φαίνεται να είναι αποτελεσματικά στη μείωση των συμπτωμάτων επίθεσης και τον πόνο, ενώ τα NSAIDs εξασθενούν τα κλινικά συμπτώματα και γενικά αποτυγχάνουν να αποτρέπονται οι υποτροπές, αν και μπορούν να ενεργούν ως απλά αναλγητικά κατά τη διάρκεια επιθέσεων (Erken E. et al. 2008, Langevitz P. et al. 1994).

## 9. Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΚΥΤΑΡΟΚΙΝΗ ΚΑΙ Ο ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΣ ΤΗΣ

Αν και υπάρχουν διαφορές στον υποκείμενο μηχανισμό, ένας σημαντικός ρόλος της πυρίνης είναι η ρύθμιση της έκκρισης της IL-1β. Αν η κανονική λειτουργία της πυρίνης είναι να αναστέλλει ή να ενεργοποιεί την έκκριση της IL-1β, τα φλεγμονώδη συμπτώματα του FMF πιστεύεται ότι προκαλούνται από την IL-1β, η οποία μπορεί να επάγεται ασυνήθιστα από μεταλλάξεις στο C-τερματικό πεδίο της B30.2 πυρίνης. Έτσι, η αναστολή της IL-1β μπορεί να αποδειχθεί μια σημαντική συμπληρωματική θεραπεία για τον FMF.

Πράγματι, σε αρκετές αναφορές περιστατικών, ασθενείς με FMF, οι οποίοι παρουσίασαν αντίσταση στην κολχικίνη έχουν δείξει άμεση και παρατεταμένη υποχώρηση των συμπτωμάτων, όταν έλαβαν θεραπεία με τον ανταγωνιστή των υποδοχέων της IL-1, δηλαδή "anakinra" (Chae J. J. et al. 2006, Belkhir R. et al. 2007, Kuijk L. M. et al. 2007, Calligaris L. et al. 2008, Roldan R. et al. 2008). Η δραματική θεραπευτική δράση της anakinra είναι καλύτερα γνωστό σε άλλη ομάδα αυτοφλεγμονωδών ασθενειών, τα συσχετιζόμενα με τη κρουοπυρίνη σύνδρομα (Hawkins P. N. et al. 2003, Hoffman H. M. et al. 2001, Goldbach-Mansky R. et al. 2008).

Απώλεια της αποτελεσματικότητας για την κολχικίνη περιγράφεται σε μια 25χρονη γυναίκα, η οποία συνέχισε τη θεραπεία με infliximab και αργότερα με etanercept, η οποία δεν είχε ανταπόκριση στο infliximab, πιθανώς για την παραγωγή εξουδετερωτικών αντι-infliximab αντισωμάτων (Takahashi T. et al. 2012). Σε άλλες περιπτώσεις, οι αντι-TNF παράγοντες έχουν φέρει μόνο μερικό όφελος και η επίλυση των συμπτωμάτων παρατηρήθηκε με αντι-IL-1 παράγοντες (Ryan G. et al. 2010). Σύμφωνα με αυτό το εύρημα, έχει αναφερθεί η επίδραση της αντι-TNF θεραπείας (etanercept) και η αγωγή της αντι-IL-1 (anakinra) σε 6 περιπτώσεις ανθεκτικές στην κολχικίνη.

Παρά το γεγονός ότι η etanercept μείωσε τον αριθμό των επιθέσεων (3-4 επιθέσεις ανά μήνα σε 2 επεισόδια ανά μήνα), οι επιθέσεις εξακολουθούν να υποτροπιάζουν και η οξεία φάση παρέμεινε σε υψηλά επίπεδα σε 2 ασθενείς, έτσι η etanercept κρίθηκε αναποτελεσματική και όλοι οι ασθενείς μεταφέρθηκαν σε θεραπεία με anakinra (Ozen S. et al. 2011). Με βάση αυτές τις περιπτώσεις, ωστόσο, οι αντι-TNF παράγοντες φαίνεται να είναι μια επιλογή για τους ασθενείς με FMF, οι οποίοι είναι αδιάφοροι ή δυσανεκτικοί στη θεραπεία της κολχικίνης ενώ, μπορεί να έχουν καλή πρόγνωση στη θεραπεία του FMF-σχετιζόμενο με την αμυλοείδωση (Cantarini L. et al. 2010).

Πρόσφατα, σε συμφωνία με τις πιο πρόσφατες μελέτες σχετικά με την προέλευση της παθογένειας του FMF, δεδομένου του ότι τα υψηλά επίπεδα της IL-1β (και NP-κ B)

θεωρήθηκαν υπεύθυνα για τις περισσότερες εκδηλώσεις της νόσου, αναστολές της IL-1, όπως: anakinra (ένας ανταγωνιστικός ανταγωνιστής υποδοχέα της IL-1), canakinumab, (ένα πλήρως εξανθρωπισμένο IgG<sub>1</sub> μονοκλωνικό αντίσωμα που δρα ειδικά έναντι της IL-1 β) και rilonacept (μια διμερής γλυκοπρωτεΐνη που αποτελείται από ανθρώπινο IL-1 υποδοχέα εξωκυτταρικών τομέων και το τμήμα Fc της ανθρώπινης IgG<sub>1</sub>), έχουν δειχθεί αποτελεσματικά σε ασθενείς που ήταν ανθεκτικοί στη κολχικίνη και στη πραγματικότητα θεωρούνται ως η πιο έγκυρη θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με FMF που είναι αδιάφοροι ή δυσανεκτικοί στη κολχικίνη, όπως επίσης ασθενείς με επακόλουθη αγγειίτιδα (Meinzer U. et al. 2011, Chae J. J. et al. 2009, Soriano A. et al. 2013). Κατά συνέπεια, τα στοιχεία από το μητρώο της Eurofever έδειξαν ότι 3 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με anakinra, με μια πλήρη απάντηση σε όλες τις περιπτώσεις, εκ των οποίων 1 ασθενής απέτυχε να ανταποκριθεί στην κολχικίνη (ter Haar N. et al. 2013).

Ωστόσο, μέχρι σήμερα, η διαθεσιμότητα της σειράς των περιστατικών και η έλλειψη τυχαιοποιημένων και ελεγχόμενων μελετών ή μελετών κοόρτης δίνουν στην anakinra, μαζί με τους υπόλοιπους TNF-α αναστολές, ένα επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων "4" και "C" σύσταση δύναμης.

Τον Μάρτιο του 2013, σύμφωνα με μια συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας μέσω της PubMed/Medline, 29 ασθενείς με FMF έχουν λάβει θεραπεία με anakinra, όπως περιγράφεται σε 16 κλινικές εκθέσεις που δημοσιεύθηκαν από το 2006 (Chae J. J. et al. 2006, Stankovic Stojanovic K. et al. 2006, Bilginer Y. et al. 2010, Mitroulis I. et al. 2008). Σε όλες τις περιπτώσεις υπήρχε μια καλή κλινική ανταπόκριση και η anakinra οδήγησε στην πλήρη εξαφάνιση των FMF κλινικών εκδηλώσεων ή/και την ομαλοποίηση των δεικτών της φλεγμονής. Επιπλέον, ακόμη και σε περιπτώσεις μερικής ανταπόκρισης, η anakinra οδήγησε σε σημαντική βελτίωση, όσον αφορά τη συχνότητα των επιθέσεων και τη σοβαρότητα των κλινικών εκδηλώσεων.

Ένα ενδιαφέρον περιστατικό αναφέρεται σε ένα κορίτσι που είχε διαγνωστεί με FMF και νόσο του Behcet και είχε μια εντελώς θετική κλινική ανταπόκριση στην αγωγή με anakinra (συμπεριλαμβανομένων των κλινικών χαρακτηριστικών του Behcet). Εν τούτοις, αν και ήταν ελεύθερη από συμπτώματα και από αντιδρώντα της οξείας φάσης της, παρέμεινε φυσιολογική, με άλλα λόγια στο 18ο μήνα της θεραπείας η πρωτεΐνουρία αυξήθηκε βαθμιαία και τα επίπεδα λευκωματίνης του ορού μειώθηκαν, λόγω πιθανής αμυλοείδωσης που είχε καθοριστεί προηγουμένως (Bilginer Y. et al. 2010). Σε άλλη περίπτωση, η anakinra οδήγησε στη σταθεροποίηση της νεφρικής λειτουργίας σε

σπειραματική διήθηση, καθώς και της πρωτεϊνουρίας σε 17-μηνών επίσκεψη και παρακολούθηση (Stankovic Stojanovic K. et al. 2012).

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η δοσολογία της anakinra ήταν 1-2 mg/kg ανά ημέρα (για παιδιατρικούς ασθενείς) ή 100 mg/ημέρα (για τους ενήλικες). Ορισμένοι κλινικοί γιατροί έχουν χορηγήσει anakinra 100 mg δύο ή τρεις φορές την εβδομάδα (Soriano A. et al. 2013, Moser C. et al. 2009), καθώς και κάθε 48 ώρες (Bilginer Y. et al. 2010, Mitroulis I. et al. 2008). Η διαχείριση της θεραπείας της κολχικίνης μετά την έναρξη anakinra μπορεί να ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό, με ορισμένους συγγραφείς να μειώνουν τη δοσολογία της κολχικίνης, ενώ άλλοι να διατηρούν την ίδια δοσολογία και άλλοι να διακόπτουν την κολχικίνη. Ένα ζήτημα με τη θεραπεία της anakinra είναι ότι πρέπει να χορηγείται καθημερινά με υποδόρια ένεση. Πρόσφατα, έχει αναφερθεί ότι η εβδομαδιαία χορήγηση του μακράς δράσης αναστολέα IL-1 Rilonacept (IL-1 Trap) οδηγεί σε άμεση επίλυση των φλεγμονωδών συμπτωμάτων σε ασθενείς με FCAS. Έτσι, η IL-1 Trap αναμένεται να βελτιώσει τα συμπτώματα στον FMF (Goldbach-Mansky R. et al. 2008, Hoffman H. M. et al. 2001).

Όσον αφορά την ασφάλεια, δερματικές εκδηλώσεις στην περιοχή των ενέσεων ήταν η πιο συχνά παρατηρούμενη παρενέργεια. Ωστόσο, ένας ασθενής παρουσίασε οξεία διάμεση πνευμονία 15 ημέρες από την έναρξη της anakinra (Gattringer R. et al. 2007) και ένας άλλος που παρουσίασε γαστρεντερίτιδα από ροταϊό, Αιμόφιλη Βρογχίτιδα και μια μικρή ουδετεροπενία, η οποία δεν απαιτούσε εισαγωγή στο νοσοκομείο (Stankovic Stojanovic K. et al. 2012). Παρά το γεγονός ότι η υπέρταση δεν θεωρείται παρενέργεια που συσχετίζεται με την anakinra, ένας ασθενής εμφάνισε υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης, κατάσταση που απαιτούσε αντιυπερτασική θεραπεία (Belkhir R. et al. 2007).

Έχει αναφερθεί ότι 4 ασθενείς με FMF υποβλήθηκαν σε θεραπεία με canakinumab τα τελευταία 2 χρόνια, όλες οι περιπτώσεις οδηγήθηκαν σε ταχεία και πλήρη ανάλυση των κλινικού φαινοτύπου, που πιστοποιεί τις έννοιες σχετικά με την αποτελεσματικότητα των αντι-IL-1 σε αναστολή FMF ασθενών και υποδεικνύοντας ότι η canakinumab θα πρέπει να θεωρείται ως μια ισχυρή εναλλακτική λύση για ασθενείς με FMF ανεκτικούς στην κολχικίνη (Meinzer U. et al. 2011, Mitroulis I. et al. 2011, Hacıhamdioglu D. O. and Ozen S. 2012).

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε οποιαδήποτε από αυτές τις περιπτώσεις και όλοι συνέχισαν με κολχικίνη. Είναι ενδιαφέρον ότι 1 ασθενής ο οποίος είχε ήδη λάβει κολχικίνη από την ηλικία των 10, αλλά άρχισε να έχει εβδομαδιαίες επιθέσεις σε ηλικία 14 ετών, ο ίδιος υποβλήθηκε σε θεραπεία με anakinra, αλλά έγινε ανθεκτικός σε αυτήν μετά από 9 μήνες. Ο ίδιος ασθενής εκπληκτικά απάντησε στη θεραπεία με

canakinumab σε 1 μόνο εβδομάδα, με όλες τις εργαστηριακές παραμέτρους να επιστρέφουν στο φυσιολογικό (Hacihamdioglu D. O. and Ozen S. 2012).

Όσον αφορά το rilopacept, μια τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, μονής συμμετοχής μελέτη εναλλακτικής θεραπείας πραγματοποιήθηκε πρόσφατα σε 14 ασθενείς με FMF που δεν ανταποκρίνονταν ή ήταν δυσανεκτικοί στην κολχικίνη και έλαβαν rilopacept ή ένα ψευδοφάρμακο. Το rilopacept μείωσε σημαντικά τον αριθμό των επιθέσεων FMF και δείχθηκε να έχει ένα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας, υπονοώντας πως είναι πιθανός ρόλος στη θεραπεία των ασθενών με FMF που είναι ανεκτικοί στη κολχικίνη (Hashkes P. J. et al. 2012).

Συμπερασματικά, αν και κανένας από τους αντι-IL-1 βιολογικούς παράγοντες δεν έχει λάβει άδεια για τη θεραπεία του FMF και γενικά ορίζονται ως “off-label” φάρμακα, οι αντι-IL-1 παράγοντες επί του παρόντος επεκτείνουν τη θεραπευτική επιλογή για τους ανθεκτικούς στη κολχικίνη ασθενείς ή ακόμη και σε ομάδες που είναι δυσανεκτικοί στη κολχικίνη. Ειδικότερα, η canakinumab μπορεί να αντιπροσωπεύει μια σημαντική εναλλακτική, ιδιαίτερα στη διαχείριση των παιδιατρικών ασθενών με FMF, με μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και χαμηλότερη συχνότητα της χορήγησης, η οποία οδηγεί σε καλύτερη συμμόρφωση και λιγότερες παρενέργειες (πίνακας 2).

Λόγω της απουσίας των δεδομένων που αφορούν τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και πρόληψη της αμυλοείδωσης, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να καθορίσουν την ασφάλεια, την ανοχή και τις παρενέργειες των αντι-IL-1 παραγόντων και να αναλύσει εάν η εξέλιξη της νεφρικής νόσου, στην περίπτωση της αμυλοείδωσης, μπορεί να είναι σταματήσιμη. Εν τω μεταξύ, η θεραπεία με κολχικίνη μπορεί να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια της αντι-IL-1β χορήγησης για την πρόληψη της αμυλοείδωσης, ακόμη και σε ασθενείς ανθεκτικούς στη κολχικίνη (Cantarini L. et al. 2010).

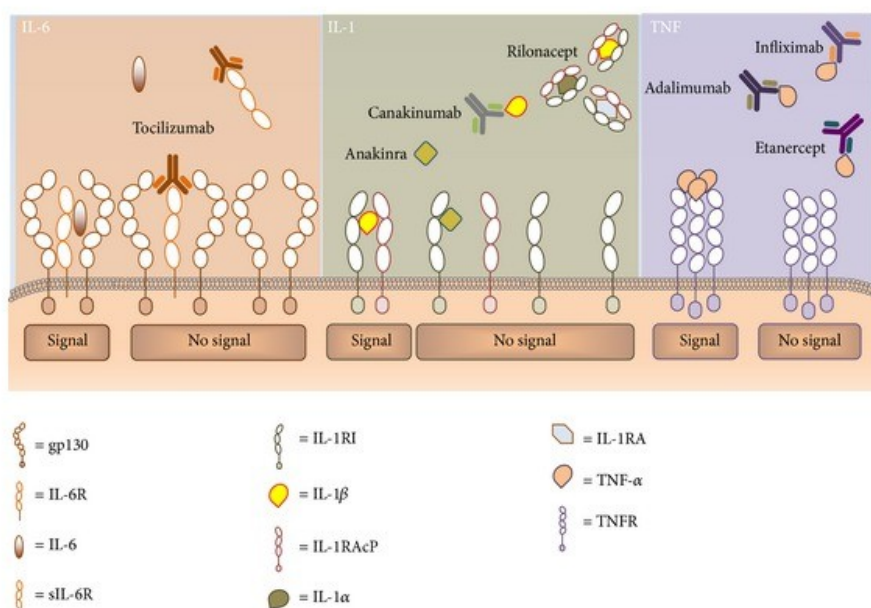
	Phase	Status	Study	Disease	ClinicalTrials.gov identifier
Anakinra	III	Not yet recruiting	Kineret (Anakinra) in adult patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever	FMF	<a href="#">NCT01705756</a>
	I	Completed	The use of kineret (anakinra) in the treatment of familial cold urticaria	FCAS	<a href="#">NCT00214851</a>
	II	Recruiting	Anakinra to treat patients with neonatal onset multisystem inflammatory disease	NOMID	<a href="#">NCT00069329</a>
	II	Recruiting	Anakinra for inflammatory pustular skin diseases	PAPAs	<a href="#">NCT01794117</a>
Canakinumab	III	Terminated	Canakinumab to treat neonatal-onset multisystem inflammatory disease	NOMID	<a href="#">NCT00770601</a>
	III	Recruiting	Efficacy, safety, and tolerability of ACZ885 in pediatric patients with the following cryopyrin-associated periodic syndromes: familial cold autoinflammatory syndrome, Muckle-Wells syndrome, or neonatal onset multisystem inflammatory disease	CAPS	<a href="#">NCT01576367</a>
	III	Completed	The safety and efficacy of canakinumab in patients aged 4 years or older diagnosed with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) in Canada	CAPS	<a href="#">NCT01105507</a>
	III	Completed	Efficacy and safety study of canakinumab administered for 6 months (24 weeks) in Japanese patients with cryopyrin-associated periodic syndromes followed by an extension phase	CAPS	<a href="#">NCT00991146</a>
	II	Active, not recruiting	Evaluation of the safety and efficacy of canakinumab in pediatric patients with colchicine intolerant or colchicine-resistant familial Mediterranean fever (FMF) (CONTROL FMF)	FMF	<a href="#">NCT01148797</a>
	II	Completed	Efficacy and safety, of canakinumab in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever	FMF	<a href="#">NCT01088880</a>
	III	Recruiting	Efficacy, safety and tolerability of ACZ885 in pediatric patients with the following cryopyrin-associated periodic syndromes: familial cold autoinflammatory syndrome, Muckle-Wells syndrome, or neonatal onset multisystem inflammatory disease	CAPS	<a href="#">NCT01302860</a>
	III	Completed Has results	Efficacy and safety of ACZ885 in patients with the following cryopyrin-associated periodic syndromes: familial cold autoinflammatory syndrome, Muckle-Wells syndrome, or neonatal onset multisystem inflammatory disease	CAPS	<a href="#">NCT00685373</a>
	III	Terminated	Canakinumab to treat neonatal-onset multisystem inflammatory disease	NOMID	<a href="#">NCT00770601</a>
	II	Recruiting	Canakinumab for pyoderma gangrenosum		<a href="#">NCT01302795</a>
	—	Recruiting	Clinical outcomes and safety: a registry study of ilaris (canakinumab) patients (B-confident)	CAPS	<a href="#">NCT01213641</a>
	II	Recruiting	Canakinumab in patients with active hyper-IgD syndrome	MKD	<a href="#">NCT01303380</a>
	II	Completed	Safety, efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ACZ885 in patients with NALP3 mutations and clinical symptoms	CAPS	<a href="#">NCT00487708</a>
III	Completed Has results	Efficacy, safety, and tolerability of ACZ885 in patients with Muckle-Wells syndrome (REMITTER)	MWS	<a href="#">NCT00465985</a>	
II	Active, not recruiting	Efficacy and safety study of ACZ885 in patients with active recurrent or chronic (Tumor Necrosis Factor) TNF-receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	TRAPS	<a href="#">NCT01242813</a>	
Rilonacept	II	Completed Has results	Rilonacept for treatment of familial Mediterranean fever (FMF)	FMF	<a href="#">NCT00582907</a>
	III	Completed Has results	Rilonacept for treatment of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS)	CAPS	<a href="#">NCT00288704</a>
	II	Completed	Safety and tolerability of rilonacept in Muckle-Wells syndrome (MWS) or Schnitzler syndrome (ACCILTRA1)	MWS	<a href="#">NCT01045772</a>
	II	Recruiting	Rilonacept for deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist (DIRA)	DIRA	<a href="#">NCT01801449</a>
	II	Completed	Interleukin-1 trap to treat autoinflammatory disease	FMF, CAPS	<a href="#">NCT00094900</a>

**Πίνακας 2:** FMF: οικογενής μεσογειακός πυρετός, TRAPS: παράγοντας νέκρωσης των όγκων, συνδέεται με τον υποδοχέα περιοδικού συνδρόμου, FCAS: οικογενή αυτοφλεγμονώδες σύνδρομο συσχετιζόμενο με τη κρουσπιρίνη, MWS: σύνδρομο Muckle-Wells, NOMID: νεογνική έναρξη, φλεγμονώδης πολυσυστημική νόσος, MKD: σύνδρομο μεβαλονικής ανεπάρκεια κινάσης, PAPAS: πρωτογενής αρθρίτιδα, πυόδερμα, σύνδρομο της ακμής, DIRA: ανεπάρκεια του ανταγωνιστή υποδοχέα ιντερλευκίνης-1 (Biological TreatmentsQ New Weapons in the Management of Monogenic Autoinflammatory Disorders).

## 10. ΤΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΑ ΕΙΔΗ ΤΟΥ ΟΞΥΓΟΝΟΥ (ROS) ΩΣ ΠΙΘΑΝΟΣ ΣΤΟΧΟΣ

Ο υποκείμενος μηχανισμός για μια μαζική εισροή των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων (PMN) στους προσβεβλημένους ιστούς κατά τη διάρκεια της επίθεσης του FMF θα μπορούσε ενδεχομένως να εξηγηθεί από τα ROS, δεδομένου ότι τα ουδετερόφιλα από ασθενείς με FMF παράγουν υψηλά επίπεδα ROS O<sub>2</sub> - χωρίς καμία διέγερση (Sarkisian T. et al. 1997) και η ενεργοποίηση των φαγοκυτταρικών NADPH οξειδάσης μπορεί να προκαλείται από την IL-1β (εικόνα 5) (Bonizzi G. et al. 2000).

Τα ROS επάγουν χημειοκίνες που ευθύνονται για τη στρατολόγηση των κοκκιοκυττάρων και μονοκυττάρων σε περιοχές που υπάρχει τραυματισμός ή λοίμωξη και επίσης έχουν ένα ρόλο στη ρύθμιση παραγωγής της IL-1β μέσω της ενεργοποίησης του φλεγμονοσώματος (Dostert C. et al. 2008, Meissner F. et al. 2008).



**Εικόνα 5:** Οι μηχανισμοί της IL-1, IL-6 και TNF-α στοχευμένες θεραπείες. Η πρόσδεση της IL-6 στο σύμπλοκο του υποδοχέα της IL-6, που περιλαμβάνει τον IL-6 υποδοχέα (IL-6R) και την γλυκοπρωτεΐνη 130 (gp130), οδηγεί σε ενεργοποίηση μεταγωγής σήματος της IL-6. Η τοκιλιζουμάμπη, ένα ανασυνδυασμένο εξανθρωπισμένο αντίσωμα του αντι-υποδοχέα IL-6, αναστέλλει την δέσμευση της IL-6 σε IL-6R ή διασπάται σε IL-6R (sIL-6R), μπλοκάροντας έτσι την IL-6 φλεγμονώδη απόκριση. Η πρόσδεση της IL-1 β στον τύπο IL-1 υποδοχέα I (IL-1RI) προωθεί έναν υποδοχέα σχηματισμού συμπλόκου με την πρωτεΐνη εξάρτημα του υποδοχέα IL-1 (IL-1RAcP), που οδηγεί σε ενεργοποίηση μεταγωγής σήματος. Η IL-1-στοχευμένη θεραπεία περιλαμβάνει: anakinra (ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1R), canakinumab (αντι-IL-1 β IgG1 mAb) και rilonacept (διαλυτό υποδοχέα IL-1 που δεσμεύει την IL-1 β, IL-1 α και IL1RA). Τα adalimumab, infliximab και etanercept είναι αντι-TNF-αναστολείς. Το adalimumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-TNP. Το infliximab είναι ένα ποντικού/ανθρώπου χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-TNP. Η etanercept είναι μια διμερής πρωτεΐνη σύντηξης του TNFR2 (p75) που συνδέεται με την περιοχή Fc της ανθρώπινης IgG<sub>1</sub> (Biological TreatmentsQ New Weapons in the Management of Monogenic Autoinflammatory Disorders).



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ Β

Έχουν γίνει μελέτες ανάμεσα σε διάφορους πληθυσμούς όπου ο FMF είναι κοινός και έχουν καταγραφεί τα αντίστοιχα αποτελέσματα. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι ο Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός έχει συσχετιστεί και με άλλες νόσους όπως με: τη παιδική νεφρική αμυλοείδωση που έχει αναφερθεί παραπάνω, την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και τον καρδιακό φαινότυπο σε παιδιά με MEFV μεταλλαγμένο γονίδιο. Πρέπει να αναφερθεί, ότι έγινε μια σημαντική μελέτη ανάμεσα σε διάφορους λαούς με FMF με περισσότερη έμφαση να δίνεται στη μελέτη των Κυπρίων και των Ελλήνων.

### 1. ΤΑ ΚΥΠΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η μοριακή διερεύνηση των Κυπρίων ασθενών και ατόμων του γενικού πληθυσμού, κατέδειξε ότι όντως υπάρχει παρόμοιο φάσμα μεταλλάξεων όπως και οι άλλοι γειτονικοί πληθυσμοί, δηλαδή Εβραίοι, Τούρκοι, Άραβες και Αρμένιοι, με διαφοροποιημένες συχνότητες των σχετικών μεταλλάξεων (πίνακας 3). Οι ίδιες μεταλλάξεις, όπως και άλλες, έχουν βρεθεί σε όλους σχεδόν τους πληθυσμούς που έχουν διερευνηθεί και μάλιστα σε συχνότητες που αποδεικνύουν, όπως και στην Κύπρο, ότι ο ΟΜΕΠΥ δεν είναι τόσο σπάνιος όσο θεωρείτο πριν την εισαγωγή των γενετικών ερευνών.

Όμως, κανένας άλλος πληθυσμός δεν φτάνει στη συχνότητα που υπάρχει στους τέσσερεις ούτω καλούμενους κλασικούς πληθυσμούς που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Ταυτόχρονα με την ανίχνευση των πρώτων μεταλλάξεων διενεργήθηκε και η πρώτη εκτίμηση της συχνότητάς τους στον γενικό πληθυσμό. Ήταν μεγάλη η έκπληξη όταν βρέθηκε ότι με μοριακή ανάλυση υγιών ατόμων του γενικού πληθυσμού για τρεις μεταλλάξεις που θεωρούνταν από τις πλέον συχνές, έβγαине το συμπέρασμα ότι η συχνότητα υγιών φορέων ήταν 1:25. Μια τέτοια συχνότητα δεν είναι χαμηλή και σίγουρα καθιστά τη νόσο, κάθε άλλο παρά σπάνια.

Αντίθετα, συχνότητα φορέων 1:25, την καθιστά πολύ συχνή και είναι παραπλήσια της κυστικής ίνωσης, η οποία στον ευρωπαϊκό καυκάσιο πληθυσμό, με τέτοια ακριβώς συχνότητα προσλαμβάνει μεγάλη προσοχή και ενδιαφέρον, ως η πλέον συχνή δυνητικά θανατηφόρος αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος. Φυσικά, με τη συμπερίληψη και άλλων

μεταλλάξεων κατά τη διερεύνηση ατόμων του γενικού ελληνοκυπριακού πληθυσμού η συχνότητα ανέβηκε στην 1:9, εκ των οποίων ευτυχώς η πιο συχνή ήταν η E148Q (αντικατάσταση γλουταμινικού οξέος από γλουταμίνη) με συχνότητα 1:12 και η οποία φάνηκε από διάφορες μελέτες ότι έχει μειωμένη διεισδυτικότητα, με αποτέλεσμα πολλά άτομα με αυτή τη μετάλλαξη να μην εκδηλώνουν συμπτώματα ή να είναι τόσο ήπια και άτυπα που παρέμεναν αδιάγνωστα, με αποτέλεσμα ο αριθμός των διαγνωσμένων ασθενών που την φέρουν να είναι πολύ μικρότερος από τον αναμενόμενο. Αυτό αποδεικνύεται από τον εξής συλλογισμό: Τα πειραματικά δεδομένα έδειξαν ότι ανάμεσα σε 300 δείγματα του γενικού πληθυσμού 1:12 φέρει τη μετάλλαξη p.E148Q και 1:9 φέρει μία από τις τέσσερις μεταλλάξεις που είχε ελεγχθεί. Εύλογα μπορεί να ειπωθεί ότι κάποιοι έφεραν μεταλλάξεις για τις οποίες δεν είχαν ελεγχθεί, οπότε είναι λογικό να θεωρηθεί ότι 1:8 είναι φορέας μιας μετάλλαξης στο γονίδιο MEFV, δηλαδή συχνότητα παραπλήσια της θαλασσαιμίας (Deltas C. et al. 2002, Deltas C. 2003).

Μετάλλαξη	Χρωμοσώματα ΟΜΕΠΥ	Συχνότητα (%)
V726A	53	28,5
M694V	41	22
E167D-F479L	38	20,4
E148Q	10	5,4
R761H	6	3,2
M694I	4	2,2
M680I	3	1,6
Άγνωστες	31	16,7
<b>Σύνολο</b>	<b>186</b>	<b>100</b>

**Πίνακας 3:** Καταγραφή των μεταλλάξεων του γονιδίου MEFV και κατανομή των συχνοτήτων τους ανάμεσα σε 186 κυπριακά χρωμοσώματα (Deltas C. et al. 2002).

Η πιθανότητα για να γεννηθεί ένα παιδί με δύο οποιεσδήποτε μεταλλάξεις υπολογίζεται από την απλή εξίσωση:

$$1/8 \times 1/8 \times 1/4 = 1/256$$

και η πιθανότητα για να γεννηθεί ένα παιδί που θα φέρει δύο μεταλλάξεις εκ των οποίων τουλάχιστον η μία θα είναι η p.E148Q υπολογίζεται από την αντίστοιχη εξίσωση:

$$1/12 \times 1/8 \times 1/4 = 1/384$$

Γνωρίζοντας ότι ο ΟΜΕΡΥ δεν επηρεάζει το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών, υπολογίζεται ότι ανάμεσα σε όλους τους ασθενείς που κατά τεκμήριο φέρουν δύο μεταλλάξεις στα αντίστοιχα αλληλόμορφα γονίδια MEFV, το 66,7% θα φέρει τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο με τη μετάλλαξη p.E148Q. Τα ευρήματά μας όμως δείχνουν ότι σε σύνολο 106 ασθενών μόνο 10 (ποσοστό 9,5%) φέρουν τη μετάλλαξη αυτή. Παρόμοια διαπίστωση έχει γίνει και ανάμεσα σε ασθενείς άλλων πληθυσμών, όπως π.χ. τους Εβραίους Ashkenazi. Αυτή η διαπίστωση επιτρέπει την εξαγωγή του ασφαλούς συμπεράσματος ότι πολλοί ασθενείς που φέρουν τη μετάλλαξη p.E148Q δεν έχουν διαγνωσθεί ή σε κάθε περίπτωση δεν κατέληξαν στο εργαστήριο για μοριακή διερεύνηση.

Ανεξαρτήτως της συμπεριφοράς της μετάλλαξης p.E148Q, η συνολική συχνότητα των μεταλλάξεων του γονιδίου MEFV ανάμεσα στους Ελληνοκυπρίους αποδείχθηκε να είναι απροσδόκητα υψηλή και η περαιτέρω διερεύνηση και ευαισθητοποίηση των γιατρών, κατέληξαν στο αναμφισβήτητο συμπέρασμα ότι όντως πρέπει να υπήρχαν εκατοντάδες ασθενείς οι οποίοι ή παρέμεναν αδιάγνωστοι για πολλά χρόνια ή είχαν διαγνωσθεί εσφαλμένα.

Η νόσος ήταν επίσης γνωστή ως «νόσος των Αρμενίων», διότι όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, είναι εξαιρετικά συχνή ανάμεσα στους Αρμένιους, όπου 1/3–1/5 είναι φορέας. Μικρότερη συχνότητα έχει τεκμηριωθεί πρόσφατα και σε άλλους μεσογειακούς πληθυσμούς όπως στη Γαλλία, στην Ιταλία και στην Ελλάδα, ενώ ασθενείς έχουν διαγνωσθεί κλινικά και γενετικά σε Ασιατικούς πληθυσμούς όπως στην Κίνα και στην Ιαπωνία. Ευτυχώς η νόσος αυτή δεν είναι τόσο σοβαρή ούτε και θανατηφόρος, εκτός μικρού ποσοστού ασθενών που μπορεί να αναπτύξουν νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και να χρειάζονται αιμοκάθαρση.

Οι γενετικές μεταλλάξεις που έχουν εντοπισθεί σε ασθενείς απ' όλη την Κύπρο, καθώς και οι συχνότητές τους, παρέχουν ενδείξεις αναφορικά με την καταγωγή των αυτόχθονων κατοίκων της Κύπρου και τις σχέσεις με τους Έλληνες εξ Ελλάδος. Τα ίδια ευρήματα δείχνουν ότι έχουμε δεχθεί επίδραση από άλλους πληθυσμούς, μέσω πληθυσμιακών αναμίξεων και/ή γενετικής ροής. Όμως, όλως ιδιαιτέρως, τα δεδομένα επιτρέπουν την υποψία κάποιας ειδικής σχέσης με τους Αρμένιους. Αυτή η σχέση ίσως βρίσκει την ιστορική της εξήγηση στο γεγονός ότι μεγάλος αριθμός Αρμενίων διέφυγαν από τη Μικρή Αρμενία στα Νοτιοανατολικά της Μικράς Ασίας προς την Κύπρο, κατά τον 14ο κυρίως αιώνα, για να διασωθούν από τους Μαμελούκους της Αιγύπτου. Και πιο πριν όμως, πολλοί Αρμένιοι είχαν καταφύγει στην Κύπρο καταδιωγμένοι από τους Οθωμανούς.

Πιο συγκεκριμένα, στην Κύπρο έχουμε ένα γενετικό λάθος (μετάλλαξη F479L,

πίνακας 4) που έχει δειχθεί κυρίως ανάμεσα στους Αρμένιους παρά σε άλλους πληθυσμούς παγκοσμίως. Πρόκειται για την αντικατάσταση του αμινοξέος της φαινυλαλανίνης στη θέση 479 της πρωτεΐνης, από λευκίνη. Η πολύ υψηλή συχνότητα της συγκεκριμένης μετάλλαξης (περίπου 20%) ανάμεσα σε Ελληνοκυπρίους ασθενείς, κατά πάσα πιθανότητα υποδηλώνει την Αρχή του Ιδρυτή, ότι δηλαδή την εισήγαγε στην κυπριακή γονιδιακή δεξαμενή ένας μικρός πυρήνας φορέων που ήταν ιδιαίτερα αναπαραγωγικός, ικανοποιώντας το κλασικό γενετικό φαινόμενο της Γενετικής Στενωπού (Bottleneck Effect).

Είναι βέβαια δυνατόν η αύξηση αυτή να είχε ευνοηθεί και από τυχαία γεγονότα, μετά τη μετανάστευση των Αρμενίων, που οδήγησαν σε Γενετική Παρέκκλιση. Τα υπάρχοντα πάντως δεδομένα δείχνουν σημαντική διαφορά σε σχέση με τη συχνότητα των αντίστοιχων μεταλλάξεων της νόσου αυτής ανάμεσα στους Έλληνες από την Ελλάδα και τους Τούρκους από την Τουρκία, παρόλο που εμφανέστατα υπάρχει και ομοιότητα, όπως υπάρχει και ομοιότητα με τις μεταλλάξεις που βρέθηκαν ανάμεσα στους Εβραίους και στους Άραβες (πίνακας 4). Σε ανασκοπήσεις της Isabelle Touitou από το Montpellier της Γαλλίας (Touitou I. 2001), γίνεται αναφορά σε χιλιάδες χρωμοσώματα από πολλούς πληθυσμούς και αναφέρονται οι αριθμοί και οι συχνότητες των διαφόρων μεταλλάξεων. Η μετάλλαξη p.F479L συγκαταλέγεται σε ειδικό πίνακα με πολλές άλλες σπάνιες μεταλλάξεις, και γίνεται αναφορά μόνο σε 6 χρωμοσώματα που φέρουν τη μετάλλαξη αυτή, 5 αρμενικής και 1 αραβικής προέλευσης.

Πληθυσμός	Μετάλλαξη και σχετική συχνότητα						
	E148Q	F479L	M680I	M694I	M694V	V726A	R761H
Εβραίοι <sup>1</sup>	5%	-	1%	-	65%	3%	-
Αρμένιοι <sup>2</sup>	2,2%	1,3%	18,7%	0,4%	50,6%	22,3%	3,2%
Άραβες <sup>1</sup>	6%	-	7%	12%	20%	14%	-
Τούρκοι <sup>1</sup>	2%	-	13%	7%	45%	11%	-
Ελληνοκύπριοι <sup>3</sup>	5,4%	20,4%	1,6%	2,2%	22%	28,5%	3,2%

**Πίνακας 4:** Συχνότητα των πιο κοινών μεταλλάξεων του γονιδίου MEFV ανάμεσα σε διάφορους πληθυσμούς (Deltas C. et al. 2002).

Σε δημοσίευση του 2010 από ομάδα Τούρκων ερευνητών της πόλης Kayseri (πρώην Καισαρεία της Καππαδοκίας), στην Κεντρική Ανατολία, γίνεται περιγραφή των μεταλλάξεων σε 66 ασθενείς με FMF. Ανάμεσα σε σύνολο 132 αλληλομόρφων βρέθηκαν 4

(3%) με τη μετάλλαξη p.F479L. Παρόλο που το ποσοστό εμφανίζεται μεγαλύτερο από ό,τι σε άλλους πληθυσμούς εντούτοις ο απόλυτος αριθμός είναι αρκετά μικρός και σε κάθε περίπτωση δεν αποκλείεται να έχει σχέση με την προηγούμενη ισχυρή παρουσία Αρμενίων, εφόσον στην πόλη αυτή είχε ιδρυθεί χριστιανική εκκλησία από τους Αρμένιους, το 301 μ.Χ.

Ένα άλλο σημείο το οποίο πρέπει να αναφερθεί αφορά στη συγκληρονόμηση της μετάλλαξης p.F479L με τη μετάλλαξη p.E167D (αντικατάσταση του γλουταμινικού αμινοξέος στη θέση 167 από ασπαρτικό οξύ). Δηλαδή, βρέθηκε ότι οι δύο αυτές μεταλλάξεις βρίσκονται σε απόλυτο ανισοζύγιο σύνδεσης στον πληθυσμό των Ελληνοκυπρίων ασθενών που τις φέρουν, εφόσον όλα ανεξαιρέτως τα χρωμοσώματα που φέρουν τη μία μετάλλαξη φέρουν επίσης και την άλλη. Βέβαια, είναι απαραίτητο να αναφερθεί ότι αυτό το γεγονός αποκτά ξεχωριστή σημασία επειδή δεν συμβαίνει σε άλλους πληθυσμούς ασθενών οι οποίοι είτε φέρουν τη μία είτε την άλλη μετάλλαξη, ξεχωριστά, εκτός ελαχίστων εξαιρέσεων, όπως ένα χρωμόσωμα που βρέθηκαν σε παιδιατρικό πληθυσμό στη Βόρεια Ελλάδα. Στη δημοσίευση της Isabelle που αναφέρθηκε προηγουμένως, γίνεται αναφορά σε ένα μόνο χρωμόσωμα που φέρει τις δύο μεταλλάξεις, αρμενικής καταγωγής.

Πριν μερικά χρόνια βρέθηκαν στο Γερεβάν της Αρμενίας, μεγάλος αριθμός δειγμάτων DNA που φέρουν τη μετάλλαξη p.F479L. Η ανάλυση αυτών έδειξε ότι 11 από τα 21 δείγματα έφεραν τη διπλή μετάλλαξη p.E167D- F479L. Ακόμη πιο εκπληκτικό δε, ήταν ότι τα κυπριακά και τα αρμενικά χρωμοσώματα είχαν τις μεταλλάξεις αυτές πάνω στον ίδιο ή παρόμοιο γενετικό απλότυπο, ενισχύοντας το επιχείρημα ότι έχουν κοινή ιστορική καταγωγή από έναν κοινό Ιδρυτή ή Γενάρχη. Καταληκτικά, η γενετική μαρτυρία ισχυροποιεί την ιστορική γνώση της στενής πληθυσμιακής σχέσης μεταξύ των δύο λαών, είτε μέσω γενετικής ανάμιξης είτε μέσω γενετικής ροής ως αποτέλεσμα μεταναστεύσεων, οπότε υπήρξε συνεισφορά στην κυπριακή γονιδιακή δεξαμενή.

Κάτι που δεν έχει εκτιμηθεί δεόντως σε πληθυσμιακό επίπεδο είναι το γεγονός ότι στην Κύπρο κατέφυγαν ήδη από τον 12ο αιώνα και κυρίως προς το τέλος του 13ου αιώνα, πολλοί χριστιανοί της Συρίας μετά την κατάκτησή της από τους μουσουλμάνους. Εξάλλου, το μεγαλύτερο ποσοστό των Λατίνων, Φράγκων ή Ιταλών που ανέλαβαν τη διακυβέρνηση της Κύπρου και τη διαχείριση της γης κατά τη Φραγκοκρατία, με τη δυναστεία των Λουζινιανών, προέρχονταν από τη γειτονική Συρία.

Παρόλο που ο Οικογενής Μεσογειακός Πυρετός εμφανίζει υψηλή συχνότητα σε παγκύπριο επίπεδο, εντούτοις υπάρχει ένδειξη, η οποία χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, ότι

στην περιοχή της Λεμεσού πιθανόν να υπάρχει αυξημένη συχνότητα. Επίσης, μια ασυνήθιστα μεγάλη οικογένεια με πολλούς ασθενείς σε διάφορες γενιές, υπάρχει στη Γεροσκήπου της επαρχίας Πάφου (Deltas C. 2003).

Σε ό,τι αφορά στην Ελλάδα και στην Τουρκία, παρόλο που υπάρχουν οι ίδιες μεταλλάξεις, οι συχνότητες των διαφόρων μεταλλάξεων είναι εντελώς διαφορετικές από αυτές ανάμεσα στους Ελληνοκυπρίους (πίνακα 5). Εκτενής φυλογενετική ανάλυση με βάση τις συχνότητες των πέντε πιο κοινών μεταλλάξεων (p.M694V, p.V726A, p.M680I, p.M694I, p.E148Q) ανάμεσα σε 14 μεσογειακούς πληθυσμούς από την ομάδα του Καθηγητή Κ. Ρίτη στο Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο της Αλεξανδρούπολης, έδειξε ότι οι Ελληνοκύπριοι είμαστε πιο κοντά στους Λιβάνιους και τους Κρήτες, και στην ίδια ομάδα με τους υπόλοιπους Έλληνες, τους Ιταλούς και τους Άραβες (Paradopoulos V. P. et al. 2008).

Εργασία	p.E148Q	p.F479L	p.M680I	p.M694I	p.M694V	p.V726A
65 ελληνικά χρωμοσώματα <sup>1</sup>	20	-	9	17	38,5	9
304 χρωμοσώματα, από Ηπειρωτική Ελλάδα, όχι Κρήτη <sup>2</sup>	10,9	-	19,7	-	38,1	12,2
142 χρωμοσώματα από Κρήτη <sup>3</sup>	14	1,4	-	7	27,4	4,9
100 χρωμοσώματα από Βόρεια Ελλάδα <sup>4</sup>	1	1,4	18,9	-	35,1	5,4
186 ελληνοκυπριακά χρωμοσώματα <sup>5</sup>	5,4	20,4	1,6	2,2	22	28,5
1390 τουρκικά χρωμοσώματα <sup>6</sup>	2	-	13	7	45	11

**Πίνακας 5:** Μετάλλαξη και σχετική συχνότητα (%) - τα υπόλοιπα ποσοστά μέχρι το 100 καλύπτονται από άλλες γνωστές μεταλλάξεις μικρής συχνότητας, ή από άγνωστες μεταλλάξεις (Deltas C. et al. 2002).

## 2. ΤΟ M694V ΓΟΝΙΔΙΟ ΚΑΙ Η ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ

Ύστερα από έρευνα των Gershoni-Baruch et al. ερευνήθηκαν 13 άτομα με FMF από μια καθαρή οικογένεια. Καθορίστηκαν 4 διαφορετικές μεταλλάξεις και συγκεκριμένα οι: M694V, V726A, M680I και K695R. Τέσσερα αδέλφια ήταν ετεροζυγώτες των M694V/V726A και

όλοι τους είχαν περιτονίτιδα, πλευρίτιδα, πυρετό και ιστορικό σκωληκοειδεκτομής. Ενώ 3 από αυτούς είχαν αρθρίτιδα, μόνο 1 από αυτούς δεν είχε αρθρίτιδα ή αρθραλγία (Gershoni-Baruch R. et al. 2002). Σε αντίθεση με αυτή τη μελέτη, 2 από τους ασθενείς ήταν ομόζυγοι στη μετάλλαξη M694V και ο άλλος είχε ένωση ετεροζυγωτίας για τη μετάλλαξη M694V/M680I. Αν και οι ασθενείς σε αυτή την έκθεση έχουν ομόζυγες ή ετερόζυγες τις M694V/M680I μεταλλάξεις, οι κλινικές τους εκδηλώσεις ήταν διαφορετικές. Ένας από αυτούς είχε υποτροπιάζοντα κοιλιακό πόνο και πυρετό, ένας άλλος είχε παράπονα για πόνους χαμηλά στη πλάτη που οφείλεται σε ιερολαγονίτιδα και ο άλλος παρουσίασε ερυσίπελας όπως ερύθημα.

Σε μια έρευνα έχει αναφερθεί πως δύο αδελφές με ένα κοινό γονότυπο (M694V/M694V) παρουσίασαν διαφορετικά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά. Ενώ ένας από αυτούς είχε παράπονα για πόνους στη κοιλιακή χώρα, είχε αρθρίτιδα και πυρετό, ο άλλος έπασχε από διαλείπουσα πλευρίτιδα και πυρετό κατά τη διάρκεια επιθέσεων (Kutlay S. et al. 2006). Αυτό δείχνει ότι οι ειδικές γονοτυπικές δομές δεν συσχετίζονται με την ίδια δομή του φαινοτύπου, ώστε να μπορούμε να δούμε διαφορετικές κλινικές παρουσιάσεις της ίδιας μετάλλαξης όπως στις τωρινές υποθέσεις. Αυτή η ευρεία κλινική μεταβλητότητα του FMF αποδίδεται εν μέρει στην αλληλόμορφη ετερογένεια του MEFV και εν μέρει επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες (Gershoni-Baruch R. et al. 2002).

Η ιερολαγονίτιδα σπάνια εμφανίζεται σε FMF και μπορεί να συνδέεται με τη σπονδυλική συμμετοχή. Αν και οι ασθενείς με FMF θεωρούνται πως έχουν αυξημένο κίνδυνο ιερολαγονίτιδας, η συσχέτιση των εν λόγω ανωμαλιών με τον FMF δεν είναι ομόφωνα αποδεκτή (Borman P. et al. 2009). Στην παρούσα δεύτερη περίπτωση, ο ασθενής που έπασχε από FMF είχε παράπονα για πόνους χαμηλά στη πλάτη (οσφυαλγία). Η ακτινογραφία των ιερολαγονίων αρθρώσεων και η μαγνητική τομογραφία του ήταν σύμφωνες με τη διμερή ιερολαγονίτιδα. Στην αρχή θεωρήθηκε ότι έπασχε από αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, αλλά ήταν HLA-B27 αρνητικός. Λόγω του ιστορικού της οικογένειάς του με FMF και εξαιτίας άτυπων πόνων στο στήθος, πραγματοποιήθηκε ανάλυση του MEFV γονιδίου και ανιχνεύτηκε ομοζυγωτία στη μετάλλαξη M694V. Ως εκ τούτου, συσχετιζόμενη με τον FMF σπονδυλοαρθρίτιδα (SpA) διαγνώστηκε. Συγκεκριμένα, συσχετιζόμενη σπονδυλοαρθρίτιδα (SpA) με τον FMF παρατηρήθηκε σε 2 νεαρούς άνδρες ασθενείς με πόνο στο ισχίο, οι οποίοι προηγουμένως είχαν διαγνωστεί με FMF (Borman P. et al. 2009). Επιπλέον, πρέπει να συμπεριληφθεί η σχέση των ιερολαγονίων αρθρώσεων σε ασθενείς με FMF που υποφέρουν από αρθρίτιδα/αρθραλγία.

Η σχέση γονοτύπου-φαινοτύπου δεν είναι καλά εδραιωμένη (Bakkaloglu A. et al. 2003). Η M694V μετάλλαξη είναι πιθανώς η πιο κρίσιμη μετάλλαξη για την ανάπτυξη του φαινοτύπου στη νόσο του Μεσογειακού Πυρετού. Συμπτωματικοί ετεροζυγώτες έχουν πιθανότατα μετάλλαξη M694V (Olgun A. et al. 2005). Μελέτες έχουν δείξει ότι η ομοζυγωτία του M694V γονοτύπου συσχετίστηκε με μια πιο σοβαρή μορφή της νόσου, δηλαδή, μικρότερη ηλικία έναρξης, υψηλότερη επικράτηση της πλευρίτιδας, υψηλότερη συχνότητα της αρθρίτιδας και μια υψηλότερη συχνότητα της αμυλοείδωση, σε ασθενείς που δεν είχαν τακτική θεραπεία με κολχικίνη (Dewalle M. et al. 1998).

Σε μια μελέτη από την Τουρκία, αρθρίτιδα βρέθηκε στο 71,4% των ασθενών με ομοζυγωτία και 29,4% των ασθενών με ετεροζυγωτία στην M694V μετάλλαξη (Olgun A. et al. 2005). Υπήρξε ανάμειξη των αρθρώσεων σε 2 από τους παρόντες ασθενείς. Ένας από αυτούς είχε ερυσίπελας όπως ερύθημα στον αστράγαλο, και ο άλλος είχε ανάμειξη των ιερολαγόνιων αρθρώσεων. Στην τελευταία περίπτωση, υπήρχε πρόωρη έναρξη του FMF.

Ο πυρετός είναι ένα από τα πιο σημαντικά σημεία του FMF, φαίνεται στο 96% των περιπτώσεων. Μπορεί να μη συσχετίζεται με κάθε επίθεση του FMF και επίσης μπορεί να μην αναγνωρίζεται σε μικρές επιθέσεις και σε ασθενείς που χρησιμοποιούν κολχικίνη (Samuels J. et al. 1998, Ben-Chetrit E. et al. 1998).

### **3. ΟΙ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΣΤΟ MEFV ΓΟΝΙΔΙΟ ΚΑΙ Ο ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ FMF**

Ο καθορισμός των παιδιών με FMF έχει αποδειχθεί πιο δύσκολο από ό,τι εθεωρείτο μέχρι σήμερα. Ο FMF παραδοσιακά θεωρείται ένα αυτοσωματικό υπολειπόμενο νόσημα. Ωστόσο, κλινικοί φαινότυποι μεταξύ ετερόζυγων ασθενών για FMF έχουν αναφερθεί επανειλημμένα και η γενετική του FMF έχει βρεθεί πιο περίπλοκη από ό,τι είχε εκτιμηθεί προηγουμένως, γεγονός που υποδηλώνει μερική διεισδυτικότητα και μεταβλητή έκφραση (Marek-Yagel D. et al. 2009).

Ετερόζυγοι ασθενείς FMF τείνουν να έχουν ήπια μορφή της νόσου. Ασθενείς με άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως η νόσος του Behcet και της φυματίωσης έχει βρεθεί ότι είναι θετικοί για την MEFV μετάλλαξη του γονιδίου (Booth D. R. et al. 2000). Η συντριπτική πλειοψηφία από αυτούς που πάσχουν από Behcet και φυματίωση έχουν



μονές μεταλλάξεις (Holmes A. H. et al. 1998). Για την επιλογή των ασθενών αποκλείστηκαν οι ετερόζυγοι ασθενείς FMF με μονές μεταλλάξεις γονιδίου και περιλαμβάνονται μόνο οι ομόζυγοι ασθενείς FMF και εκείνοι με την ένωση ετερόζυγων μεταλλάξεων.

Μια αξιόλογη έρευνα αναφέρει ότι η επίπτωση της περικαρδίτιδας είναι 16,4% και η βαλβιδική συμμετοχή ξεκινάει από 49% σε αυτά τα παιδιά με αυτές τις ομόζυγες και ένωση ετερόζυγων μεταλλάξεων FMF. Η βαλβιδοπάθεια ανιχνεύεται να αποτελείται από: αορτικής (21,8%), μιτροειδούς (16%), και πνευμονικής παλινδρόμησης (11%) συμμετοχή.

Σε μια άλλη μελέτη, το 5% των ασθενών με FMF (ενήλικες) βρέθηκε να παρουσιάζεται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών για μή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με πόνο στο στήθος που οφείλεται κυρίως σε περικαρδίτιδα (Maisch B. et al. 2005). Επαναλαμβανόμενη περικαρδίτιδα μπορεί να συμβεί στο 15-30% των ασθενών με FMF. Εξέταση του περικαρδιακού υγρού αποκαλύπτει τυπικά την ενεργοποίηση των προ-φλεγμονωδών κυταροκινών όπως IL-6, IL-8, και INF- $\gamma$  (Pankuweit S. et al. 2000). Εκθέσεις σχετικά με τη συχνότητα της περικαρδίτιδας σε FMF είναι ποικίλες.

Σε μια αναδρομική μελέτη από τους Kees et al. (Kees S. et al. 1997) που περιλάμβανε 4.000 ασθενείς με FMF κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 20 ετών, ο επιπολασμός της περικαρδίτιδας φέρεται να είναι 0,7%. Η τουρκική ομάδα μελέτης του FMF αναφέρει τη συχνότητα εμφάνισης της περικαρδίτιδας να είναι 1,4% σε μια μελέτη κοόρτης (Tunca M. and Ozdogan H. 2005). Παρόλα αυτά, οι Dabestani et al. ανέφεραν πολύ υψηλότερη επικράτηση (27%) της περικαρδίτιδας σε ασθενείς με FMF (Dabestani A. et al. 1982). Η συχνά ασυμπτωματική πορεία της περικαρδίτιδας, στις περισσότερες περιπτώσεις του FMF και οι διάφορες διαγνωστικές μέθοδοι ανίχνευσης της περικαρδίτιδας είναι πιθανώς υπεύθυνες για αυτές τις παραλλαγές (Okutur K. et al. 2008).

Ορισμένες μεταλλάξεις στο γονίδιο MEV1 έχουν ως αποτέλεσμα την ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και της φλεγμονής σε διάφορους ιστούς. Ωστόσο, η παρούσα εργασία υποδεικνύει ότι οι μεταλλάξεις στο E148Q και V726A είναι οι πιο συχνά συνδεδεμένες με την περικαρδίτιδα σε αντίθεση με άλλες μεταλλάξεις. Το εύρημα αυτό μπορεί να φανεί χρήσιμο καθώς υποδηλώνει ότι ο καρδιακός έλεγχος σε ασθενείς με FMF γονιδιακή μετάλλαξη είναι επιρρεπείς σε περικαρδίτιδα. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι για τον κλινικό ιατρό που εξετάζει περιστατικά με FMF, πως πρέπει να συμπεριλαμβάνει και παιδιά όπου μπορεί να εμφανίζουν μη μολυσματική περικαρδίτιδα.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι οι δείκτες της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας είναι συνήθως μειωμένοι σε ασθενείς με FMF (Ozdemir O. et al. 2012). Η συστολική δυσλειτουργία και η καρδιακή ανεπάρκεια συνήθως ακολουθούν τις

τροποποιήσεις αυτές σε LV διαστολικές λειτουργίες (Ozkan M. et al. 1992). Η υποκλινική αμυλοείδωση μπορεί να είναι ένας άλλος παράγοντας στην παθογένεση της διαστολικής δυσλειτουργίας σε αυτή τη νόσο, που ερευνάται προοδευτικά με το χρόνο (Obici L. and Merlini G. 2012).

Από την άλλη πλευρά, η καρδιακή λειτουργία σε παιδιά με FMF έχει διερευνηθεί χρησιμοποιώντας συμβατικές και ιστού απεικόνισης Doppler (Baysal T. et al. 2008). Η συστολική λειτουργία βρέθηκε να είναι κανονική, ενώ έχει αναφερθεί η διαστολική δυσλειτουργία. Η βαλβιδική συμμετοχή παρατηρήθηκε σε 27 (49%) των ασθενών. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της συμμετοχής των βαλβίδων και τον τύπο των γενετικών μεταλλάξεων. Ωστόσο, κανένα από τα παιδιά με FMF δεν έδειξε βαλβιδοπάθεια απουσία των γενετικών μεταλλάξεων. Περαιτέρω μελέτες που περιελάμβαναν μεγαλύτερο αριθμό παιδιών θα χρειαστούν για την περαιτέρω αξιολόγηση αυτών των ενώσεων.

#### **4. Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΛΛΑΓΩΝ ΤΟΥ MEFV ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΜΕ ΤΗΝ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ**

Στο σημείο αυτό, θα γίνει περιγραφή της σύνδεσης του FMF που σχετίζονται με μεταβολές του MEFV γονιδίου με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (AS) σε μια ομάδα Τούρκων ασθενών. Η συσχέτιση αυτή φάνηκε να είναι δυνατότερη για τις πιο διεισδυτικές στο εξόνιο 10 παραλλαγές, ιδιαίτερα η M694V. Σε μια μελέτη που παρουσίασαν 2 ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες από την Τουρκία έχουν πρόσφατα αναφέρει τις μελέτες τους Cinar M. et al. 2008, Akkoc N. et al. 2010). Η πρώτη μελέτη, από την Κεντρική Ανατολία, έδειξε μια αυξημένη συχνότητα MEFV παραλλαγών σε ασθενείς με AS, χωρίς καμία κλινική συσχέτιση (Cinar M. et al. 2008). Η δεύτερη μελέτη, από την περιοχή της Μαύρης Θάλασσας, δεν μπόρεσε να αποδείξει κάποια σημαντική αύξηση του αριθμού των MEFV παραλλαγών σε ασθενείς με AS σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Μια πιο πρόσφατη μελέτη έδειξε μια σημαντική αύξηση στη συχνότητα της M694V παραλλαγής σε μια ανεξάρτητη ομάδα 62 ασθενών με AS και 50 μαρτύρων από την περιοχή του Αιγαίου από την Τουρκία (Akkoc N. et al. 2010). Οι μελέτες αυτές μπορούν να γίνουν αποδεκτές ως δείκτες επιβεβαίωσης της σύνδεσης των διεισδυτικών MEFV παραλλαγών με την AS σε ανεξάρτητες ομάδες των ασθενών από την Τουρκία.

Η μελέτη αυτή είχε έλλειψη αρκετής ενέργειας για την ανάλυση υπο-ομάδα των

κλινικών ευρημάτων. Παρά το γεγονός ότι παρατηρείται μια τάση για συσχέτιση των διακυμάνσεων του MEFV με νεανική εμφάνιση της νόσου, περιφερική αρθρίτιδα και μια υψηλότερη ανταπόκριση οξείας φάσης, αυτά τα υποδηλωτικά ευρήματα θα πρέπει να επαναληφθούν σε μεγαλύτερη ομάδα ασθενών ή με μετα-ανάλυση. Παρατηρήθηκε μια σύνδεση μεταξύ της M694V παραλλαγής και των υποτροπιαζόντων στοματικών αφθώδων ελκών, τα οποία δεν ήταν καταγεγραμμένα μέχρι τότε ως εκδήλωση της AS. Η συχνότητα των επαναλαμβανόμενων στοματικών αφθώδων ελκών είναι αυξημένη σε ασθενείς με άλλες σπονδυλοαρθρίτιδες, όπως η νόσος του Crohn και η αντιδραστική αρθρίτιδα, καθώς επίσης και σε ασθενείς με αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές όπως ο FMF και η υπερανοσοσφαιριναιμία D με το σύνδρομο του περιοδικού πυρετού (Kone Paut I. et al. 2009, Van der Hilst J. C. et al. 2008). Αυτός ο συνδυασμός θεωρήθηκε ως ένα ενδεικτικό εύρημα για την επίδραση των MEFV παραλλαγών σχετικά με το φαινότυπο της νόσου.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Εξαιτίας της κληρονομικότητας των AIDs τα περισσότερα από αυτά έχουν μια πρώιμη εκδήλωση, που κυμαίνεται από τις πρώτες ώρες έως και τις πρώτες δεκαετίες της ζωής. Παρόλα αυτά, ένας αριθμός των ασθενών εμφανίζει έναρξη της νόσου κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής ή δεν έχει διαγνωστεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, με τα επαναλαμβανόμενα φλεγμονώδη συμπτώματα να δημιουργούν μια λανθασμένη διάγνωση για τον ασθενή και αυτό ίσως είναι υπεύθυνο μακροπρόθεσμα για τη δημιουργία σοβαρών επιπλοκών. Στις μέρες μας υπάρχει πολύ μεγαλύτερη επίγνωση αυτών των διαταραχών, όμως η σπανιότητα και η σχετικά πρόσφατη ταυτοποίηση των μονογονικών AIDs συχνά οδηγούν σε καθυστερημένη διάγνωση.

Απαιτούνται μεγάλης κλίμακας συγκριτικές μελέτες μεταξύ διαφορετικών μονογονιδιακών AIDs για να καθοριστεί η καλύτερη στρατηγική προσαρμοσμένης θεραπείας, αλλά κατά πάσα πιθανότητα είναι απαραίτητο να μεταφραστούν όλα αυτά τα ευρήματα αναφορικά με την ανοσοπαθολογία αυτών των καταστάσεων σε πιο αποτελεσματικές θεραπείες. Επιπλέον, πολλές μη κληρονομικές πολυπαραγοντικές φλεγμονώδεις ασθένειες, που παρουσιάζουν κλινικές ομοιότητες με μονογονιδιακές AIDs και έχουν μια δυνητικώς αυτοφλεγμονώδη παθογένεση, μπορούν επίσης να αντιμετωπιστούν με βιολογική θεραπευτική προσέγγιση, ανοίγοντας έτσι νέες προοπτικές στην σύγχρονη ιατρική.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Agostini L., Martinon F., Burns K., McDermott M. F., Hawkins P. N., Tschopp J. NALP3 forms an IL-1 $\beta$ - processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity* 2004;20:319–325. [PubMed: 15030775]
- Akkoc N., Gul A. Comment on the article by Durmus, et al. Clinical significance of MEFV mutations in ankylosing spondylitis. *Joined Bone Spine* 2010;77:281
- Akkoc N., Sari I., Akar S., Binicier O., Thomas M. G., Weale M. E., et al. Increased prevalence of M694V in patients with ankylosing spondylitis: additional evidence for a link with a familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2010;62:3059–63
- Aksentijevich I., Nowak M., Mallah M., Chae J. J., Watford W. T., Hofmann S. R., Stein L., Russo R., Goldsmith D., Dent P., Rosenberg H. F., Austin F., Remmers E. F., Balow J. E. Jr., Rosenzweig S., Komarow H., Shoham N. G., Wood G., Jones J., Mangra N., Carrero H., Adams B.S., Moore T.L., Schikler K., Hoffman H., Lovell D. J., Lipnick R., Barron K., O’Shea J. J., Kastner D. L., Goldbach-Mansky R. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis and Rheumatism* 2002;46:3340–3348. [PubMed: 12483741]
- Aksentijevich I., Torosyan Y., Samuels J., et al. Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet* 1999;64:949–962. [PubMed: 10090880]
- Aldea A., Campistol J. M., Arostegui J. I., Rius J., Maso M., Vives J. , Yague J. A severe autosomal-dominant periodic inflammatory disorder with renal AA amyloidosis and colchicine resistance associated to the MEFV H478Y variant in a Spanish kindred: an unusual familial Mediterranean fever phenotype or another MEFV-associated periodic inflammatory disorder? *American Journal of Medical Genetics Part A* 2004;124A:67–73. [PubMed: 14679589]
- Alpay N., Sumnu A., Caliskan Y., Yazıcı H., Urkmen A., and Gul A., Efficacy of anakinra treatment in a patient with colchicine resistant familial Mediterranean fever, *Rheumatology International*, vol.32, pp.3277–3279, 2012
- Ammouri W., Cuisset L., Rouaghe S., et al. Diagnostic value of serum immunoglobulinemia D level in patients with a clinical suspicion of hyper IgD syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1597–1600. [PubMed: 17804452]
- Ayaz N. A., Ozen S., Bilginer Y., et al. MEFV mutations in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:23–25. [PubMed: 18984609]
- Aybal Kutlugun A., Yildirim T., Altindal M., Arici M., Yasavul U., and Turgan C., AA type renal amyloidosis secondary to FMF: a long-term follow-up in two patients, *Renal Failure*, vol.32,no.10,pp.1230–1232,2010

Baghdiguian S., Martin M., Richard I., Pons F., Astier C., Bourg N., Hay R. T., Chemaly R., Halaby G., Loiselet J., Anderson L.V., Lopez de Munain A., Fardeau M., Mangeat P., Beckmann J. S., Lefranc G. Calpain 3 deficiency is associated with myonuclear apoptosis and profound perturbation of the I $\kappa$ B $\alpha$ / NF- $\kappa$ B pathway in limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Nature Medicine* 1999;5:503–511

Bakkaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatr Nephrol* 18: 853-859, 2003

Balci-Peynircioglu B., Waite A. L., Hu C., Richards N., Staubach-Grosse A., Yilmaz E., Gumucio D. L. Pyrin, product of the MEFV locus, interacts with the proapoptotic protein, Siva. *Journal of Cellular Physiology* 2008;216:595–602. [PubMed: 18330885]

Bar-Eli M., Ehrenfeld M., Levy M., Gallily R., Eliakim M. Leukocyte chemotaxis in recurrent polyserositis (familial Mediterranean fever). *American Journal of the Medical Sciences* 1981;281:15–18. [PubMed: 7468635]

Baysal T., Peru H., Oran B., Sahin T. K., Koksall Y., Karaaslan S. Left ventricular diastolic function evaluated with tissue Doppler imaging in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2009;12(1):23–28. doi: 10.1007/s10067-008-0976-z. doi: 10.1007/s10067-008-0976-z. Epub 2008 Aug 8 [PubMed]

Bedoya F., Sandler L. L., Harton J. A. Pyrin-only protein 2 modulates NF- $\kappa$ B and disrupts ASC:CLR interactions. *Journal of Immunology* 2007;178:3837–3845

Belkhir R., Moulonguet-Doleris L., Hachulla E., Prinseau J., Baglin A., Hanslik T. Treatment of familial Mediterranean fever with anakinra. *Annals of Internal Medicine* 2007;146:825–826. [PubMed: 17548423]

Ben-Chetrit E., Lerer I., Malamud E., et al. The E148Q mutation in the MEFV gene: is it a disease-causing mutation or a sequence variant? *Hum Mutat* 2000;15:385–386. [PubMed: 10737995]

Ben-Chetrit E., Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:659–664. [PubMed: 9500348]

Bernot A., Clepet C., Dasilva C., Devaud C., Petit J. L., Caloustian C., Cruaud C., Samson D., Pulcini F., Weissenbach J., Heilig R., Notanicola C., Domingo C., Rozenbaum M., Benchetrit E., Topaloglu R., Dewalle M., Dross C., Hadjari P., Dupont M., Demaille J., Touitou I., Smaoui N., Nedelec B., Méry J. P., Chaabouni H., Delpech M., Grateau G. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25–31. [PubMed: 9288094]

Bertin J., DiStefano P. S. The PYRIN domain: a novel motif found in apoptosis and inflammation proteins. *Cell Death and Differentiation* 2000;7:1273–1274. [PubMed: 11270363]

Bilginer Y., Ayaz N. A., and Ozen S., Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behcet's disease, *Clinical Rheumatology*, vol.29, no.2, pp.209–210, 2010

Bodur H., Seckin U., Eser F., Ergul G., and Seckin S., Coexistence of familial Mediterranean fever and psoriasis in a patient with seronegative spondyloarthritis, *Rheumatology International*, vol.29, pp.107–110, 2008

Bonizzi G., Piette J., Merville M. P., Bours V. Cell type-specific role for reactive oxygen species in nuclear factor-kappaB activation by interleukin-1. *Biochemical Pharmacology* 2000;59:7–11. [PubMed: 10605929]

Booth D. R., Gillmore J. D., Lachmann H. J., Booth S. E., Bybee A., Soyuturk M., Akar S., Pepys M. B., Tunca M., Hawkins P. N. The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever. *QJM-an International Journal of Medicine* 2000;93:217–221. [PubMed: 10787449]

Booth D. R., Lachmann H. J., Gillmore J. D., Booth S. E., Hawkins P. N. Prevalence and significance of the familial Mediterranean fever gene mutation encoding pyrin Q148. *QJM-an International Journal of Medicine* 2001;94:527–531. [PubMed: 11588211]

Booty M. G., Chae J. J., Masters S. L., et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: where is the second hit? *Arthritis Rheum* 2009;60:1851–1861. [PubMed: 19479870] . Evidence showing that a heterozygous mutation is sufficient for typical clinical features in FMF

Borman P., Gokoglu F., Tasbas O., Yilmaz M., Yorgancıoglu Z. R. Familial Mediterranean fever-related spondyloarthritis. *Singapore Med J* 50: e116, 2009

Bruey J. M., Bruey-Sedano N., Newman R., Chandler S., Stehlik C., Reed J. C. PAN1/NALP2/PYPAF2, an inducible inflammatory mediator that regulates NF-kappaB and caspase-1 activation in macrophages. *Journal of Biological Chemistry* 2004;279:51897–51907. [PubMed: 15456791]

Burckstummer T., Baumann C., Bluml S., Dixit E., Durnberger G., Jahn H., Planyavsky M., Bilban M., Colinge J., Bennett K. L., Superti-Furga G. An orthogonal proteomic-genomic screen identifies AIM2 as a cytoplasmic DNA sensor for the inflammasome. *Nature Immunology* 2009;10:266–272. [PubMed: 19158679]

Calligaris L., Marchetti F., Tommasini A., Ventura A. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *European Journal of Pediatrics* 2008;167:695–696. [PubMed: 17588171]

Cantarini L., Lucherini O. M., Brucato A. et al. Clues to detect tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) among patients with idiopathic recurrent acute pericarditis: results of a multicentre study, *Clinical Research in Cardiology*, vol.101, pp.525–531, 2012

Cantarini L., Volpi N., Galeazzi M. et al., Colchicine myopathy and neuromyopathy: two cases with different characteristics, *Journal of Clinical Rheumatology*, vol. 16, no. 5, pp. 229–232, 2010

Cattan D., Notarnicola C., Molinari N., Touitou I. Inflammatory bowel disease in non-Ashkenazi Jews with familial Mediterranean fever. *Lancet* 2000;355:378–379. [PubMed:

10665562]

Centola M., Aksentijevich I., Kastner D. L. The hereditary periodic fever syndromes: molecular analysis of a new family of inflammatory diseases. *Human Molecular Genetics* 1998;7:1581–1588. [PubMed: 9735379]

Centola M., Wood G., Frucht D. M., Galon J., Aringer M., Farrell C., Kingma D. W., Horwitz M. E., Mansfield E., Holland S. M., O'Shea J. J., Rosenberg H. F., Malech H. L., Kastner D. L. The gene for familial Mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediators. *Blood* 2000;95:3223–3231. [PubMed: 10807793]

Chae J. J., Aksentijevich I., and Kastner D. L., Advances in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy, *British Journal of Haematology*, vol. 146, no.5, pp.467–478, 2009

Chae J. J., Komarow H. D., Cheng J., Wood G., Raben N., Liu P. P., Kastner D. L. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Molecular Cell* 2003;11:591–604. [PubMed: 12667444]

Chae J. J., Wood G., Masters S.L. et al., The B30.2 domain of pyrin, the familial mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1 production, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol.103, no.26, pp.9982–9987, 2006

Chae J. J., Wood G., Richard K., Jaffe H., Colburn N. T., Masters S. L., Gumucio D. L., Shoham N. G., Kastner D. L. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. *Blood* 2008;112:1794–1803. [PubMed: 18577712]

Chae, J. J.; Cho, Y-H.; Cheng, J., et al. Familial Mediterranean fever (FMF)-associated B30.2 (PRYSPRY) mutations activate a NLRP3-independent inflammasome and induce autoinflammatory disease in mice. *Proceedings of the ACR/ARHP Scientific Meeting*; 16–21 October 2009; Philadelphia, Pennsylvania

Chappey O. N., Niel E., Wautier J. L., Hung P. P., Dervichian M., Cattan D., Scherrmann J. M. Colchicine disposition in human leukocytes after single and multiple oral administration. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1993;54:360–367. [PubMed: 8222477]

Chen F., Demers L. M., Vallyathan V., Lu Y., Castranova V., Shi X. Impairment of NF-kappaB activation and modulation of gene expression by calpastatin. *American Journal of Physiology – Cell Physiology* 2000;279:C709–C716. [PubMed: 10942721]

Chung Y., Chang S. H., Martinez G. J., Yang X. O., Nurieva R., Kang H. S., et al. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity* 2009;30:576–87

Cinar M., Dinc A., Simsek I., Erdem H., Koc B., Pay S., et al. The rate and significance of Mediterranean fever gene mutations in patients with ankylosing spondylitis: a three-month, longitudinal clinical study. *Rheumatol Int* 2008;29:37–42



Constantinou Deltas C. (2003) Discovery of old diseases: The molecular approach. *Eur J Hum Genet* 11:3–4

Dabestani A., Noble L. M., Child J. S., Krivokapich J., Schwabe A. D. Pericardial disease in familial Mediterranean fever: an echocardiographic study. *Chest*. 1982;12(5):592–595. doi: 10.1378/chest.81.5.592. [Pubmed]

Deltas C., Mean R., Rossou E., Costi C., Koupepidou P., Hadjiyanni I., Hadjiroussos V., Petrou P., Pierides A., Lamnisou K., Koptides M. (2002) Familial mediterranean fever (FMF) is a frequent disease in the Greek-Cypriot population of Cyprus. *Genetic Testing* 6:15–21

Dewalle M., Domingo C., Rozenbaum M., et al. Phenotype- genotype correlation in Jewish patients suffering from familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet* 6: 95-97, 1998

Diaz A., Hu C., Kastner D. L., Schaner P., Reginato A. M., Richards N., Gumucio D. L. Lipopolysaccharide- induced expression of multiple alternatively spliced MEFV transcripts in human synovial fibroblasts: a prominent splice isoform lacks the C-terminal domain that is highly mutated in familial Mediterranean fever. *Arthritis and Rheumatism* 2004;50:3679–3689. [PubMed: 15529356]

Dinarello C. A., Wolff S. M., Goldfinger S. E., Dale D. C., Alling D. W. Colchicine therapy for familial mediterranean fever. A double-blind trial. *New England Journal of Medicine* 1974;291:934–937. [PubMed: 4606353]

Dode C., Pecheux C., Cazeneuve C., Cattan D., Dervichian M., Goossens M., Delpech M., Amselem S., Grateau G. Mutations in the MEFV gene in a large series of patients with a clinical diagnosis of familial Mediterranean fever. *American Journal of Medical Genetics* 2000;92:241–246. [PubMed: 10842288]

Domingo C., Touitou I., Bayou A., Ozen S., Notarnicola C., Dewalle M., Demaille J., Buades R., Sayadat C., Levy M., Ben-Chetrit E. Familial Mediterranean fever in the 'Chuetas' of Mallorca: a question of Jewish origin or genetic heterogeneity. *European Journal of Human Genetics* 2000;8:242–246. [PubMed: 10854105]

Dostert C., Petrilli V., Van Bruggen R., Steele C., Mossman B. T., Tschopp J. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science* 2008;320:674–677. [PubMed: 18403674]

Dowds T. A., Masumoto J., Chen F. F., Ogura Y., Inohara N., Nunez G. Regulation of cryopyrin/Pypaf1 signaling by pyrin, the familial Mediterranean fever gene product. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003;302:575–580. [PubMed: 12615073]

Drenth J. P., Cuisset L., Grateau G., et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet* 1999;22:178–181. [PubMed: 10369262]

Erken E., Ozer H.T.E., Bozkurt B., Gunesacar R., Erken E. G., and Dinkci S., Early suppression of familial Mediterranean fever attacks by single medium dose methyl-

prednisolone infusion, *Joint Bone Spine*, vol.75, no.3, pp.370–372, 2008

Erten S., Erten S. F., and Altunoglu A., Successful treatment with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF)-alpha of proteinuria in a patient with familial mediterranean fever (FMF) resistant to colchicine: anti-TNF drugs and FMF, *Rheumatology International*, vol.32, pp.1095–1097, 2011

Faustin B., Lartigue L., Bruey J. M., Luciano F., Sergienko E., Bailly-Maitre B., Volkmann N., Hanein D., Rouiller I., Reed J. C. Reconstituted NALP1 inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation. *Molecular Cell* 2007;25:713–724. [PubMed: 17349957]

Feng J., Zhang Z., Li W., et al. Missense mutations in the MEFV gene are associated with fibromyalgia syndrome and correlate with elevated IL-1beta plasma levels. *PLoS ONE* 2009;4:e8480. [PubMed: 20041150]

Ferguson P. J., Bing X., Vasef M. A., et al. A missense mutation in pstpip2 is associated with the murine autoinflammatory disorder chronic multifocal osteomyelitis. *Bone* 2006;38:41–47. [PubMed: 16122996]

Ferguson P. J., Chen S., Tayeh M. K., et al. Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *J Med Genet* 2005;42:551–557. [PubMed: 15994876]

Fernandes-Alnemri T., Yu J. W., Datta P., Wu J., Alnemri E., Galon J., Aksentijevich I., McDermott M. F., O'Shea J. J., Kastner D. L. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Current Opinion in Immunology* 2000;12:479–486. [PubMed: 10899034]

Gattringer R., Lagler H., Gattringeretal K.B., “Anakinra in two adolescent female patients suffering from colchicine-resistant familial Mediterranean fever: effective but risky, *European Journal of Clinical Investigation*, vol.37, no.11, pp.912–914, 2007  
genotype- phenotype correlation and intrafamilial variability. *Am J Med Genet* 109: 198-201, 2002

Gershoni-Baruch R., Shinawi M., Shamaly H., Katsinetz L., Brik R. Familial Mediterranean fever: the segregation of four different mutations in 13 individuals from one inbred family: Glocker E. O., Kotlarz D., Boztug K., et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 2009;361:2033–2045. [PubMed: 19890111]. This study describes a new autosomal recessive monogenic disease due to mutations in the IL-10 receptor and provides insight into the functional consequences of disruptions in IL-10 signaling in humans. Patients present with severe early-onset colitis with fistula formation and folliculitis

Goldbach-Mansky R., Dailey N. J., Canna S.W., Gelabert A., Jones J., Rubin B. I., Kim H. J., Brewer C., Zalewski C., Wiggs E., Hill S., Turner M. L., Karp B. I., Aksentijevich I., Pucino F., Penzak S. R., Haverkamp M. H., Stein L., Adams B. S., Moore T. L., Fuhlbrigge R. C., Shaham B., Jarvis J. N., O'Neil K., Vehe R. K., Beitz L. O., Gardner G., Hannan W. P., Warren R. W., Horn W., Cole J. L., Paul S. M., Hawkins P. N., Pham T. H., Snyder C.,

Wesley R. A., Hoffmann S. C., Holland S. M., Butman J. A., Kastner D. L. Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *New England Journal of Medicine* 2006;355:581–592. [PubMed: 16899778]

Goldbach-Mansky R., Shroff S. D., Wilson M., Snyder C., Plehn S., Barham B., Pham T. H., Pucino F., Wesley R. A., Papadopoulos J. H., Weinstein S. P., Mellis S. J., Kastner D. L. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold autoinflammatory syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 2008;58:2432–2442. [PubMed: 18668591]

Goldfinger S.E., Colchicine for familial Mediterranean fever, *New England Journal of Medicine*,vol.287,no.25,p.1302,1972

Grenier J. M., Wang L., Manji G. A., Huang W, J., Al-Garawi A., Kelly R., Carlson A., Merriam S., Lora J, M., Briskin M., DiStefano P. S., Bertin J. Functional screening of five PYPAF family members identifies PYPAF5 as a novel regulator of NF-kappaB and caspase-1. *FEBS Letters* 2002;530:73–78. [PubMed: 12387869]

Grutter C., Briand C., Capitani G., Mittl P. R., Papin S., Tschopp J., Grutter M. G. Structure of the PRYSPRY- domain: implications for autoinflammatory diseases. *FEBS Letters* 2006;580:99–106. [PubMed: 16364311]

Gutsch D. E., Holley-Guthrie E. A., Zhang Q., Stein B., Blonar M. A., Baldwin A. S., Kenney S., C. The bZIP transactivator of Epstein-Barr virus, BZLF1, functionally and physically interacts with the p65 subunit of NF-kappa B. *Molecular and Cellular Biology* 1994;14:1939–1948. [PubMed: 8114725]

Hacihamdioglu D. O. and Ozen S., Canakinumab induces remission in a patient with resistant familial Mediterranean fever, "Rheumatology, vol.51, article1041, 2012

Han Y., Weinman S., Boldogh I., Walker R. K., Brasier A. R. Tumor necrosis factor-alpha-inducible IkappaBalpha proteolysis mediated by cytosolic m-calpain. A mechanism parallel to the ubiquitin- proteasome pathway for nuclear factor-kappab activation. *Journal of Biological Chemistry* 1999;274:787–794. [PubMed: 9873017]

Hara Y., Wakamori M., Ishii M., Maeno E., Nishida M, Yoshida T, Yamada H, Shimizu S, Mori E., Kudoh J., Shimizu N., Kurose H., Okada Y., Imoto K., Mori Y. LTRPC2 Ca2 +-permeable channel activated by changes in redox status confers susceptibility to cell death. *Molecular Cell* 2002;9:163–173. [PubMed: 11804595]

Hashkes P. J., Spalding S. J., Giannini E. H. et al, "Riloncept for colchicine-resistant or intolerant familial Mediterranean fever: a randomized trial," *Annals of Internal Medicine*, vol. 157, pp. 533–541, 2012

Hawkins P. N., Bybee A., Aganna E., McDermott M. F. Response to anakinra in a de novo case of neonatal- onset multi-system inflammatory disease. *Arthritis and Rheumatism* 2004;50:2708– 2709. [PubMed: 15334488]

Hawkins P. N., Lachmann H. J., McDermott M. F. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle–Wells syndrome. *New England Journal of Medicine* 2003;348:2583–2584

Henry J., Mather I. H., McDermott M. F., Pontarotti P. B30.2-like domain proteins: update and new insights into a rapidly expanding family of proteins. *Molecular Biology and Evolution* 1998;15:1696–1705. [PubMed: 9866204]

Hoffman H. M., Mueller J. L., Broide D. H., Wanderer A. A., Kolodner R. D. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle–Wells syndrome. *Nature Genetics* 2001;29:301–305. [PubMed: 11687797]

Hoffman H. M., Rosengren S., Boyle D. L., Cho J. Y., Nayar J., Mueller J. L., Anderson J. P., Wanderer A. A., Firestein G. S. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 2004;364:1779–1785. [PubMed: 15541451]

Hoffman H. M., Throne M. L., Amar N. J., Sebai M., Kivitz A. J., Kavanaugh A., Weinstein S. P., Belomestnov P., Yancopoulos G. D., Stahl N., Mellis S. J. Efficacy and safety of riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis and Rheumatism* 2008;58:2443–2452. [PubMed: 18668535]

Holmes A. H., Booth D. R., Hawkins P. N. Familial Mediterranean fever gene. *N Engl J Med*. 1998;12:992–993. doi: 10.1056/NEJM199804023381413. [PubMed]

Hornung V., Ablasser A., Charrel-Dennis M., Bauernfeind F., Horvath G., Caffrey D. R., Latz E., Fitzgerald K. A. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. *Nature* 2009;458:514–518. [PubMed: 19158675]

Hu C. D., Chinenov Y., Kerppola T. K. Visualization of interactions among bZIP and Rel family proteins in living cells using bimolecular fluorescence complementation. *Molecular Cell* 2002;9:789–798. [PubMed: 11983170]

Inohara N., Nunez G. NODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nature Reviews Immunology* 2003;3:371–382

International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90:797–807. [PubMed: 9288758]

Jacobelli S., Andre M., Alexandra J. F., et al. Failure of anti-TNF therapy in TNF Receptor 1-Associated Periodic Syndrome (TRAPS). *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1211–1212. [PubMed: 16935919]

Jeru I., Papin S., L'Hoste S., Duquesnoy P., Cazeneuve C., Camonis J., Amselem S. Interaction of pyrin with 14.3.3 in an isoform-specific and phosphorylation-dependent manner regulates its translocation to the nucleus. *Arthritis and Rheumatism* 2005;52:1848–1857. [PubMed: 15934090]

Kallinich T., Wittkowski H., Keitzer R., et al. Neutrophil-derived S100A12 as novel biomarker of inflammation in familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2010;69:677–682. [PubMed: 19762364] . This report suggests that S100A12, a neutrophil-derived

DAMP, may be a sensitive biomarker in FMF and SoJIA

Kees S., Langevitz P., Zemer D., Padeh S., Pras M., Livneh A. Attacks of pericarditis as a manifestation of familial Mediterranean fever (FMF) QJM. 1997;12(10):643–647. doi: 10.1093/qjmed/90.10.643. [PubMed]

Keller M., Ruegg A., Werner S., Beer H. D. Active caspase-1 is a regulator of unconventional protein secretion. Cell 2008;132:818–831. [PubMed: 18329368]

Kiraz S., Ertenli I., Arici M., Calguneri M., Haznedaroglu I., Celik I., Pay S., Kirazli S. Effects of colchicine on inflammatory cytokines and selectins in familial Mediterranean fever. Clinical and Experimental Rheumatology 1998;16:721–724. [PubMed: 9844766]

Kone Paut I., Dubuc M., Sportouch J., Minodier P., Garnier J. M., Touitou I. Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneo- mucous features. Rheumatology (Oxford) 2000;39:1275–9

Kone-Paut I., Hentgen V., Guillaume-Czitrom S., et al. The clinical spectrum of 94 patients carrying a single mutated MEFV allele. Rheumatology (Oxford) 2009;48:840–842. [PubMed: 19465590]

Konstantopoulos K., Kanta A., Lilakos K., et al. Familial Mediterranean fever and E148Q pyrin gene mutation in Greece. Int J Hematol 2005;81:26–28. [PubMed: 15717684]

Koonin E. V., Aravind L. The NACHT family - a new group of predicted NTPases implicated in apoptosis and MHC transcription activation. Trends in Biochemical Sciences 2000;25:223–224. [PubMed: 10782090]

Ksentijevich I., Torosyan Y., Samuels J. et al (1999) Mutation and haplotype studies of familial Mediterranean fever reveal new ancestral relationships and evidence for a high carrier frequency with reduced penetrance in the Ashkenazi Jewish population. Am J Hum Genet 64:949–962

Kuijk L. M., Govers A. M., Frenkel J., Hofhuis W. J. Effective treatment of a colchicine-resistant familial Mediterranean fever patient with anakinra. Annals of the Rheumatic Diseases 2007;66:1545– 1546. [PubMed: 17934085]

Kushner I., Samols D., Magrey M. A unifying biologic explanation for ‘high-sensitivity’ C-reactive protein and ‘low-grade’ inflammation. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010;62:442–446. [PubMed: 20391496]

Kutlay S., Sengul S., Keven K., Erturk S., Erbay B. Two sisters with FMF: lack of correlation between genotype and phenotype. J Nephrol 19: 104-107, 2006

Langevitz P., Zemer D., and Livneh A., “Protracted febrile myalgia in patients with familial mediterranean fever,” Journal of Rheumatology, vol.21, no.9, pp.1708–1709, 1994

LeClair K. P., Blonar M. A., Sharp P. A. The p50 subunit of NF-kappa B associates with the NF-IL6 transcription factor. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1992;89:8145–8149. [PubMed: 1518839]

Liepinsh E., Barbals R., Dahl E., Sharipo A., Staub E., Otting G. The death-domain fold of the ASC PYRIN domain, presenting a basis for PYRIN/PYRIN recognition. *Journal of Molecular Biology* 2003;332:1155–1163. [PubMed: 14499617]

Livneh A., Aksentijevich I., Langevitz P., Torosyan Y., NGS, Shinar Y., Pras E., Zaks N., Padeh S., Kastner D.L., Pras M. A single mutated MEFV allele in Israeli patients suffering from familial Mediterranean fever and Behcet's disease (FMF-BD). *European Journal of Human Genetics* 2001;9:191–196. [PubMed: 11313758]

Maisch B. Recurrent pericarditis: mysterious or not so mysterious? *Eur Heart J.* 2005;12(7):631–633. doi: 10.1093/eurheartj/ehi045. [Pubmed]

Manji G. A., Wang L., Geddes B. J., Brown M., Merriam S., Al-Garawi A., Mak S., Lora J. M., Briskin M., Jurman M., Cao J., DiStefano P. S., Bertin J. PYPAF1, a PYRIN-containing Apaf1-like protein that assembles with ASC and regulates activation of NF-kappa B. *Journal of Biological Chemistry* 2002;277:11570– 11575. [PubMed: 11786556]

Mansfield E., Chae J. J., Komarow H. D., Brotz T. M., Frucht D. M., Aksentijevich I., Kastner D. L. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood* 2001;98:851–859. [PubMed: 11468188]

Marek-Yagel D., Berkun Y., Padeh S., Abu A., Reznik-Wolf H., Livneh A., Pras M. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 2009;12:1862–1866. doi: 10.1002/art.24570. [Pubmed]

Mariathasan S., Newton K., Monack D. M., Vucic D., French D. M., Lee W. P., Roose-Girma M., Erickson S., Dixit V. M. Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf. *Nature* 2004;430:213–218. [PubMed: 15190255]

Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Molecular Cell* 2002;10:417–426. [PubMed: 12191486]

Martinon F., Hofmann K., Tschopp J. The pyrin domain: a possible member of the death domain-fold family implicated in apoptosis and inflammation. *Current Biology* 2001;11:R118–R120. [PubMed: 11250163]

Massullo P., Sumoza-Toledo A., Bhagat H., Partida-Sanchez S. TRPM channels, calcium and redox sensors during innate immune responses. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2006;17:654–666. [PubMed: 17178241]

Masters S. L., Simon A., Aksentijevich I., Kastner D. L. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (\*). *Annu Rev Immunol* 2009;27:621–668. [PubMed: 19302049]. An in-depth summary of the current understanding of the complex dysregulated pathways in auto-inflammatory diseases

Masumoto J., Dowds T. A., Schaner P., Chen F. F., Ogura Y., Li M., Zhu L., Katsuyama T., Sagara J., Taniguchi S., Gumucio D. L., Nunez G., Inohara N. ASC is an activating adaptor for NF-kappa B and caspase-8- dependent apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003;303:69–73. [PubMed: 12646168]

Masumoto J., Taniguchi S., Ayukawa K., Sarvotham H., Kishino T., Niikawa N., Hidaka E., Katsuyama T., Higuchi T., Sagara J. ASC, a novel 22-kDa protein, aggregates during apoptosis of human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *Journal of Biological Chemistry* 1999;274:33835–33838. [PubMed: 10567338]

Matzner Y., Abedat S., Shapiro E., Eisenberg S., Bar-Gil-Shitrit A., Stepensky P., Calco S., Azar Y., Urieli-Shoval S. Expression of the familial Mediterranean fever gene and activity of the C5a inhibitor in human primary fibroblast cultures. *Blood* 2000;96:727–731. [PubMed: 10887141]

McDermott M. F. and Iaksentijevich I., The autoinflammatory. Syndromes, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, vol.2, pp.511–516, 2002

Mediterranean fever, *Internal Medicine*, vol.46, no.15, pp.1247–1249, 2007

Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell* 2010;140:771–776. [PubMed: 20303867]

Meinzer U., Quartier P., Alexandra J. F., Hentgen V., Retornaz F., and Kone-Paut I., Interleukin-1 targeting drugs in familial mediterranean fever: a case series and a review of the literature, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 41, no. 2, pp. 265– 271, 2011

Meissner F., Molawi K., Zychlinsky A. Superoxide dismutase 1 regulates caspase-1 and endotoxic shock. *Nature Immunology* 2008;9:866–872. [PubMed: 18604212]

Metyas S., Arkfeld D. G., Forrester D. M., and Ehresmann G. R., Infliximab treatment of familial Mediterranean fever and its effect on secondary AA amyloidosis, *Journal of Clinical Rheumatology*, vol.10, no.3, pp.134–137, 2004

Miggin S. M., Palsson-McDermott E., Dunne A., Jefferies C., Pinteaux E., Banahan K., Murphy C., Moynagh P., Yamamoto M., Akira S., Rothwell N., Golenbock D., Fitzgerald K. A., O'Neill L. A. NF-kappaB activation by the Toll-IL-1 receptor domain protein MyD88 adapter-like is regulated by caspase-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007;104:3372– 3377. [PubMed: 17360653]

Mitroulis I., Papadopoulos V. P., Konstantinidis T., and Ritis K., Anakinra suppresses familial Mediterranean fever crises in a colchicine-resistant patient, *Netherlands Journal of Medicine*, vol.66, no.11, pp.489–491, 2008

Mitroulis I., Skendros P., Oikonomou A., Tzioufas A. G., and Ritis K., The efficacy of canakinumab in the treatment of a patient with familial Mediterranean fever and long standing destructive arthritis, *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 70, no. 7, pp. 1347–1348, 2011

Miyamoto S., Seufzer B. J., Shumway S. D. Novel IkappaB alpha proteolytic pathway in WEHI231 immature B cells. *Molecular and Cellular Biology* 1998;18:19–29. [PubMed: 9418849]

Mor A., Pillinger M. H., Kishimoto M., Abeles A. M., and A. Livneh, Familial mediterranean fever successfully treated with etanercept, *Journal of Clinical Rheumatology*, vol.13, no.1,

pp. 38–40, 2007

Moser C., Pohl G., Haslinger I. et al., Successful treatment of familial Mediterranean fever with Anakinra and outcome after renal transplantation, *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 24, no.2, pp.676–678, 2009

Muscari, F. Iacoponi, L. Cantarini et al. The diagnostic evaluation of patients with potential adult-onset autoinflammatory disorders: our experience and review of the literature, *Autoimmunity Reviews*, vol.12, no.1, pp.10–13, 2012

Nakamura A., Matsuda M., Tazawa K. I., Shimojima Y., and Ikeda S. I., Successful treatment with infliximab and low-dose methotrexate in a Japanese patient with familial  
Neven B., Marvillet I., Terrada C., et al. Long-term efficacy of the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in ten patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease/chronic infantile neurologic, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2010;62:258–267. [PubMed: 20039428]. This study shows long-term outcomes and sustained efficacy of anakinra in the treatment of NOMID

Obici L., Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):14–17. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.016. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.016. Epub 2012 Aug 2. [Pubmed]

Okutur K., Seber S., Oztekin E., Bes C., Borlu F. Recurrent pericarditis as the initial manifestation of familial Mediterranean fever. *Med Sci Monit.* 2008;12(12):CS139–CS141. [Pubmed]

Olgun A., Akman S., Kurt I., Tuzun A., Kutluay T. MEFV mutations in familial Mediterranean fever: association of M694V homozygosity with arthritis. *Rheumatol Int* 25: 255-259, 2005

Ozcakar Z. B., Yuksel S., Ekim M., and Yalcinkaya F., Infliximab therapy for familial Mediterranean fever-related amyloidosis: case series with long term follow-up, *Clinical Rheumatology*, vol.31, pp.1267–1271, 2012

Ozen S., Bilginer Y., Ayaz N. A., and Calguneri M., Anti-interleukin1 treatment for patients with familial Mediterranean fever resistant to colchicine, *Journal of Rheumatology*, vol. 38, no.3, pp.516–518, 2011

Ozgoçmen S. and Akgul O., Anti-TNF agents in familial Mediterranean fever: report of three cases and review of the literature, *Modern Rheumatology*, vol. 21, no. 6, pp. 684–690, 2011

Ozgoçmen S., Ozcakar L., Ardicoglu O., Kocakoc E., Kaya A., and Kiris A., Familial Mediterranean fever responds well to infliximab: single case experience, *Clinical Rheumatology*, vol. 25, no.1, pp.83–87, 2006

Ozkan M., Emel O., Ozdemir M., Yurdakul S., Koçak H., Ozdoğan H., Hamuryudan V., Dirican A., Yazici H. M-mode, 2-D and Doppler echocardiographic study in 65 Patients with Behçet's syndrome. *Eur Heart J.* 1992;12(5):638–641. [Pubmed]

Ozkayaand N., Yalcinkaya F., Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever, *Clinical Rheumatology*, vol. 22, pp.314–317, 2003



Padeh S., Livneh A., Pras E., et al. Familial Mediterranean fever in the first two years of life: a unique phenotype of disease in evolution. *J Pediatr* 2010;156:985–989. [PubMed: 20227729]

Pankuweit S., Wädlich A., Meyer E., Portig I., Hufnagel G., Maisch B. Cytokine activation in pericardial fluids in different forms of pericarditis. *Herz*. 2000;12(8):748–754. doi: 10.1007/PL00001993. [PubMed]

Papadopoulos V. P., Giaglis S., Mitroulis I., Ritis K. (2008) The population genetics of familial mediterranean fever: a meta-analysis study. *Ann Hum Genet* 72(Pt 6):752–761

Papin S., Cuenin S., Agostini L., Martinon F., Werner S., Beer H. D., Grutter C., Grutter M., Tschopp J. The SPRY domain of Pypin, mutated in familial Mediterranean fever patients, interacts with inflammasome components and inhibits proIL-1 $\beta$  processing. *Cell Death and Differentiation* 2007;14:1457–1466. [PubMed: 17431422]

Papin S., Duquesnoy P., Cazeneuve C., Pantel J., Coppey-Moisan M., Dargemont C., Amselem S. Alternative splicing at the MEFV locus involved in familial Mediterranean fever regulates translocation of the marenostin/pypin protein to the nucleus. *Human Molecular Genetics* 2000;9:3001–3009. [PubMed: 11115844]

Pawlowski K., Pio F., Chu Z., Reed J. C., Godzik A. PAAD - a new protein domain associated with apoptosis, cancer and auto-immune diseases. *Trends in Biochemical Sciences* 2001;26:85–87. [PubMed: 11166558]

Perraud A. L., Fleig A., Dunn C. A., Bagley L. A., Launay P., Schmitz C., Stokes A. J., Zhu Q., Bessman M. J., Penner R., Kinet J. P., Scharenberg A. M. ADP-ribose gating of the calcium-permeable LTRPC2 channel revealed by Nudix motif homology. *Nature* 2001;411:595–599. [PubMed: 11385575]

Rao P., Falk L. A., Dougherty S. F., Sawada T., Pluznik D. H. Colchicine down-regulates lipopolysaccharide- induced granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production in murine macrophages. *Journal of Immunology* 1997;159:3531–3539

Reddy S., Jia S., Geoffrey R., et al. An autoinflammatory disease due to homozygous deletion of the IL1RN locus. *N Engl J Med* 2009;360:2438–2444. [PubMed: 19494219] . This study also describes the previously mentioned new monogenic disease due to mutations in the IL-1 receptor antagonist

Richards N., Schaner P., Diaz A., Stuckey J., Shelden E., Wadhwa A., Gumucio D. L. Interaction between pypin and the apoptotic speck protein (ASC) modulates ASC-induced apoptosis. *Journal of Biological Chemistry* 2001;276:39320–39329. [PubMed: 11498534]

Rigante D., "The protean visage of systemic autoinflammatory syndromes: a challenge for inter-professional collaboration, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*", vol. 14, no.1, pp.1–18, 2010

Roldan R., Ruiz A. M., Miranda M. D., Collantes E. Anakinra: new therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. *Joint Bone Spine* 2008;75:504–505. [PubMed: 18541452]

Ryan J.G., Masters S. L., Booty M.G. et al., Clinical features and functional significance of the P369S/R408Q variant in pyrin, the familial Mediterranean fever protein, *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol.69, no.7, pp.1383–1388, 2010

S. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA. *Nature* 2009;458:509–513. [PubMed: 19158676]

Samuels J., Aksentijevich I., Torosyan Y., et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)* 77: 268-297, 1998

Sarkisian T., Emerit I., Arutyunyan R., Levy A., Cernjavski L., Filipe P. Familial Mediterranean fever: clastogenic plasma factors correlated with increased O<sub>2</sub>(-) – production by neutrophils. *Human Genetics* 1997;101:238–242. [PubMed: 9402978]

Schaecher K., Goust J. M., Banik N. L. The effects of calpain inhibition on I $\kappa$ B alpha degradation after activation of PBMCs: identification of the calpain cleavage sites. *Neurochemical Research* 2004;29:1443–1451. [PubMed: 15202778]

Schaner P., Richards N., Wadhwa A., Aksentijevich I., Kastner D., Tucker P., Gumucio D. Episodic evolution of pyrin in primates: human mutations recapitulate ancestral amino acid states. *Nature Genetics* 2001;27:318–321. [PubMed: 11242116]

Seshadri S., Duncan M. D., Hart J. M., Gavrilin M. A., Wewers M. D. Pyrin levels in human monocytes and monocyte-derived macrophages regulate IL-1 $\beta$  processing and release. *Journal of Immunology* 2007;179:1274–1281

Seyahi E., Ozdogan H., Celik S., Ugurlu S., and Yazici H., Treatment options in colchicine resistant familial Mediterranean fever patients: thalidomide and etanercepta adjunctive agents, *Clinical and Experimental Rheumatology*, vol.24, no.5, pp.S99– S103, 2006

Shoham N. G., Centola M., Mansfield E., Hull K. M., Wood G., Wise C. A., Kastner D. L. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003;100:13501–13506. [PubMed: 14595024]

Shuman J. D., Vinson C. R., McKnight S. L. Evidence of changes in protease sensitivity and subunit exchange rate on DNA binding by C/EBP. *Science* 1990;249:771–774. [PubMed: 2202050]

Shumway S. D., Maki M., Miyamoto S. The PEST domain of I $\kappa$ B $\alpha$  is necessary and sufficient for in vitro degradation by  $\mu$ -calpain. *Journal of Biological Chemistry* 1999;274:30874–30881. [PubMed: 10521480]

Siegal S. Benign paroxysmal peritonitis. *Ann Intern Med* 23:1–21, 1945

Sims A. M., Timms A. E., Bruges-Armas J., Burgos-Vargas R., Chou C. T., Doan T., et al, on behalf of the International Genetics of Ankylosing Spondylitis. Prospective meta-analysis of interleukin 1 gene complex polymorphisms confirms associations with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1305–9

Soriano A., Verecchia E., Afeltra A., Landolfi R., and Manna R., IL-1 biological treatment of familial Mediterranean fever, *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2013

Stankovic Stojanovic K., Delmas Y., Torresetal P. U., Dramatic beneficial effect of interleukin-1 inhibitor treatment in patients with familial Mediterranean fever complicated with amyloidosis and renal failure, *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 27,pp.1898–1901, 2012

Staub E., Dahl E., Rosenthal A. The DAPIN family: a novel domain links apoptotic and interferon response proteins. *Trends in Biochemical Sciences* 2001;26:83–85. [PubMed: 11166557]

Stehlik C., Fiorentino L., Dorfleutner A., Bruey J. M., Ariza E. M., Sagara J., Reed J. C. The PAAD/PYRIN- family protein ASC is a dual regulator of a conserved step in nuclear factor kappaB activation pathways. *Journal of Experimental Medicine* 2002;196:1605–1615. [PubMed: 12486103]

Stehlik C., Krajewska M., Welsh K., Krajewski S., Godzik A., Reed J. C. The PAAD/PYRIN-only protein POP1/ASC2 is a modulator of ASC-mediated nuclear-factor-kappa B and pro-caspase-1 regulation. *Biochemical Journal* 2003;373:101–113. [PubMed: 12656673]

Stein B., Baldwin A. S. Jr., Ballard D. W., Greene W. C., Angel P., Herrlich P. Cross-coupling of the NF-kappa B p65 and Fos/Jun transcription factors produces potentiated biological function. *EMBO Journal* 1993;12:3879–3891. [PubMed: 8404856]

Stojanov S., Kastner D. L. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Current Opinion in Rheumatology* 2005;17:586–599. [PubMed: 16093838]

Takahashi T., Tsukuda H., Itoh H., Kimura H., Yoshimoto M., and Tsujisaki M., An atypical familial Mediterranean fever patient who developed ulcers in the terminal ileum and recurrent abscess-like lesions in multiple organs, *Internal Medicine*, vol.51, pp.2239–2244, 2012

Tankurt E., Tunca M., Akbaylar H., Gonen O. Resolving familial Mediterranean fever attacks with interferon alpha. *British Journal of Rheumatology* 1996;35:1188–1189. [PubMed: 8948315]

terHaar N., Lachmann H., Ozenetal S., Treatment of autoin- flammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review, *Annals of the Rheumatic Diseases*,vol.72,no. 5,pp.678–685,2013

Thomas G. P., Brown M. A. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol Rev* 2010;233:162–80

Topaloglu R., Ozaltin F., Yilmaz E., et al. E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2005;64:750–752. [PubMed: 15458961]

Touitou I. (2001) The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet* 9(7):473–483

- Touitou I. Standardized testing for mutations in familial Mediterranean fever. *Clinical Chemistry* 2003;49:1781–1782. [PubMed: 14578308]
- Touitou I., Magne X., Molinari N., Navarro A., Quellec A. L., Picco P., Seri M., Ozen S., Bakkaloglu A., Karaduman A., Garnier J. M., Demaille J., Kone-Paut I. MEFV mutations in Behcet's disease. *Human Mutation* 2000;16:271–272. [PubMed: 10980540]
- Tschopp J., Martinon F., Burns K. NALPs: a novel protein family involved in inflammation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2003;4:95–104.
- Tunca M., Tankurt E., Akbaylar Akpinar H., Akar S., Hizli N., Gonen O. The efficacy of interferon alpha on colchicine-resistant familial Mediterranean fever attacks: a pilot study. *British Journal of Rheumatology* 1997;36:1005–1008. [PubMed: 9376975]
- Tunca M., Akar S., Soy Turk M., Kirkali G., Resmi H., Akhunlar H., Gonen O., Gallimore J. R., Hawkins P. N., Tankurt E. The effect of interferon alpha administration on acute attacks of familial Mediterranean fever: A double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2004;22:S37–S40. [PubMed: 15515782]
- Tunca M., Ozdogan H. Molecular and genetic characteristics of hereditary autoinflammatory diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005;12(1):77–80. doi: 10.2174/1568010053622957. [PubMed]
- Tweezer-Zaks N., Rabinovich E., Lidar M., Livneh A. Interferon-alpha as a treatment modality for colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Journal of Rheumatology* 2008;35:1362–1365. [PubMed: 18528960]
- Twig G., Livneh A., Vivante A. et al., Mortality risk factors associated with familial Mediterranean fever among a cohort of 1.25 million adolescents, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013
- Van der Hilst J. C., Bodar E. J., Barron K. S., Frenkel J., Drenth J. P., van der Meer J. W., et al, for the International HIDS Study Group. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:301–10
- Villani A. C., Lemire M., Louis E., et al. Genetic variation in the familial Mediterranean fever gene (MEFV) and risk for Crohn's disease and ulcerative colitis. *PLoS One* 2009;4:e7154. [PubMed: 19784369]
- Vitale A., Rigante D., Lucherini O. M., Caso F., Muscari I., Magnotti F., Brizi M. G., Guerrini S., Patti M., Punzi L., Galeazzi M., Cantarini L. Biological Treatments: New Weapons in the Management of Monogenic Autoinflammatory Disorders. *Mediators of Inflammation*, 2013
- Wang L., Manji G. A., Grenier J. M., Al-Garawi A., Merriam S., Lora J. M., Geddes B. J., Briskin M, DiStefano PS, Bertin J. PYPAF7, a novel PYRIN-containing Apaf1-like protein that regulates activation of NF- $\kappa$ B and caspase-1-dependent cytokine processing. *Journal of Biological Chemistry* 2002;277:29874–29880. [PubMed: 12019269]

Wang Y., Hasegawa M., Imamura R., Kinoshita T., Kondo C., Konaka K., Suda T. PYNOD, a novel Apaf-1/ CED4-like protein is an inhibitor of ASC and caspase-1. *International Immunology* 2004;16:777– 786. [PubMed: 15096476]

Weinert C., Grutter C., Roschitzki-Voser H., et al. The crystal structure of human pyrin B30.2 domain: implications for mutations associated with familial Mediterranean fever. *J Mol Biol* 2009;394:226–236. [PubMed: 19729025] . This paper describes the crystal structure of the human pyrin B30.2 domain

Williams K. L., Lich J. D., Duncan J. A., Reed W., Rallabhandi P., Moore C., Kurtz S., Coffield V. M., Accavitti-Loper M. A., Su L., Vogel S. N., Braunstein M., Ting J. P. The CATERPILLER protein monarch-1 is an antagonist of toll-like receptor-, tumor necrosis factor alpha-, and Mycobacterium tuberculosis- induced pro-inflammatory signals. *Journal of Biological Chemistry* 2005;280:39914–39924. [PubMed: 16203735]

Wise C. A., Gillum J. D., Seidman C. E., Lindor N. M., Veile R., Bashiardes S., Lovett M. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Human Molecular Genetics* 2002;11:961–969. [PubMed: 11971877]

Wright D. G., Wolff S. M., Fauci A. S., Alling D. W. Efficacy of intermittent colchicine therapy in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 1977;86:162–165. [PubMed: 319724]

Yalcinkaya F., Ozen S., Ozcakar Z. B., et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:395–398. [PubMed: 19193696]

Yamamoto S., Shimizu S., Kiyonaka S., Takahashi N., Wajima T., Hara Y., Negoro T., Hiroi T., Kiuchi Y., Okada T., Kaneko S., Lange I., Fleig A., Penner R., Nishi M., Takeshima H., Mori Y. TRPM2-mediated Ca<sup>2+</sup> influx induces chemokine production in monocytes that aggravates inflammatory neutrophil infiltration. *Nature Medicine* 2008;14:738–747

Yu J. W., Fernandes-Alnemri T., Datta P., et al. Pyrin activates the ASC pyroptosome in response to engagement by autoinflammatory PSTPIP1 mutants. *Mol Cell* 2007;28:214–227. [PubMed: 17964261]

Yu J. W., Wu J., Zhang Z., Datta P., Ibrahimi I., Taniguchi S., Sagara J., Fernandes-Alnemri T., Alnemri E. S. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF-kappaB, via ASC oligomerization. *Cell Death and Differentiation* 2006;13:236–249. [PubMed: 16037825]

Zemer D., Pras M., and Sohar E., Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever, *New England Journal of Medicine*, vol. 314, no. 16, pp. 1001–1005,1986

Zemer D., Revach M., Pras M., Modan B., Schor S., Sohar E., Gafni J. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial mediterranean fever. *New England Journal of Medicine* 1974;291:932–934. [PubMed: 4606109]