



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

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

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΩΝ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΟΥ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ ΜΕ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ
ΣΤΟ ΣΤΟΜΑΤΟΓΝΑΘΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ»**

**ΧΡΥΣΟΥΛΑ ΣΠΑΠΗ
ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΟΣ**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**Τσέζου Ασπασία, Καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής Παν/μίου Θεσσαλίας (Επιβλέπουσα)
Γιαπιτζάκης Χρήστος, Επίκουρος Καθηγητής Νευρογενετικής, ΕΚΠΑ (Συνεπιβλέπων)
Κυριάκου Δέσποινα, Καθηγήτρια Ιατρικής των Μεταγγίσεων Παν/μίου Θεσσαλίας (Μέλος)**

ΛΑΡΙΣΑ, 2016



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ»

**«GENETICS OF HEREDITARY AND AUTOIMMUNE
DISORDERS OF CONNECTIVE TISSUE WITH
STOMATOGNATHIC SYSTEM MANIFESTATIONS»**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εύρυθμη λειτουργία του στοματογναθικού συστήματος είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τη σωστή δομή και λειτουργία του συνδετικού ιστού, καθώς τα περισσότερα όργανά του σχηματίζονται από τους διάφορους τύπους του συνδετικού ιστού. Η παρούσα διπλωματική εργασία είναι μια βιβλιογραφική ανασκόπηση με σκοπό τη διερεύνηση της γενετικής βάσης των κληρονομικών και των αυτοάνοσων διαταραχών του συνδετικού ιστού που εμφανίζουν επιπλοκές στο στοματογναθικό σύστημα. Στην κατηγορία αυτή των κληρονομικών διαταραχών υπάγονται το σύνδρομο Marfan, το σύνδρομο Loeys-Dietz, το σύνδρομο Ehlers-Danlos και η Ατελής Οστεογένεση. Μεταλλαγές στα γονίδια που είναι υπεύθυνα για τα σύνδρομα Marfan και Loeys-Dietz οδηγούν σε αύξηση της TGF- β σηματοδότησης, που συμβάλλει στην εμφάνιση επιπλοκών. Τα σύνδρομα Ehlers-Danlos και Ατελής Οστεογένεση, λόγω της μεγάλης ετερογένειάς τους, υποδιαιρούνται σε αρκετούς επιμέρους τύπους. Οι γνώσεις για τη γενετική βάση των διαφόρων τύπων εμπλουτίζονται συνέχεια, ωστόσο στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ενοχοποιούνται μεταλλαγές σε γονίδια που κωδικοποιούν κολλαγόνα ή πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν με τα κολλαγόνα αυτά. Οι αυτοάνοσες διαταραχές του συνδετικού ιστού, όπως είναι η Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο Συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος, το σύνδρομο Sjögren και η Συστηματική σκλήρυνση, εμφανίζουν πολυπαραγοντική αιτιολογία, με το γενετικό υπόβαθρό τους να συνίσταται στην ύπαρξη πολλών γονιδίων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνισή τους. Την ισχυρότερη συσχέτιση με τα νοσήματα αυτά εμφανίζει η γενετική περιοχή του Μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας, ενώ εκτός της περιοχής αυτής, νέοι γενετικοί τόποι κινδύνου ταυτοποιούνται συνεχώς, ο καθένας από τους οποίους επηρεάζει σε σχετικά μικρό βαθμό τη γενετική προδιάθεση των ασθενών. Οι γενετικοί παράγοντες κινδύνου δρουν σε συνδυασμό με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες και τους επιγενετικούς μηχανισμούς ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης, που στη συγκεκριμένη περίπτωση παρουσιάζονται απορρυθμισμένοι. Η διαλεύκανση της γενετικής βάσης και η καλύτερη κατανόηση της παθογένεσης των κληρονομικών και αυτοάνοσων διαταραχών του συνδετικού ιστού υπόσχονται αποτελεσματικότερη και εγκυρότερη θεραπεία και πρόληψη των επιπλοκών.

Λέξεις-κλειδιά: Κληρονομικές διαταραχές του συνδετικού ιστού, Αυτοάνοσες διαταραχές του συνδετικού ιστού, Στοματογναθικό σύστημα, Γενετική βάση

ABSTRACT

The Stomatognathic system's proper function is highly related to the correct structure and function of the connective tissue, as most of its organs are composed of various types of connective tissue. This thesis is a literature review with the aim to investigate the genetic basis of the hereditary and autoimmune disorders of connective tissue which present stomatognathic system complications. Marfan syndrome, Loeys-Dietz syndrome, Ehlers-Danlos syndrome and Osteogenesis Imperfecta belong to this category of hereditary disorders. Mutations in the genes responsible for Marfan and Loeys-Dietz syndromes result in an increased TGF- β signaling which contributes to the development of complications. Due to their high heterogeneity, Ehlers-Danlos syndrome and Osteogenesis Imperfecta are subdivided into several types. Knowledge of the genetic basis of these various types is constantly increasing; however, in the majority of cases mutations in genes which encode collagen or proteins interacting with it are responsible. Autoimmune disorders of connective tissue, such as Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Sjögren's Syndrome and Systemic Sclerosis, are of multifactorial etiology and their genetic basis incorporates several genes which increase the disease risk. The genetic region of Major Histocompatibility Complex shows the strongest association, while new loci outside the aforementioned region are constantly identified and each of them has a relatively small effect on the genetic susceptibility of patients. The genetic risk factors act in conjunction with environmental factors and epigenetic mechanisms of gene regulation, which in this case are dysregulated. The elucidation of the genetic basis and the enhancement of understanding of the pathogenesis of the hereditary and autoimmune connective tissue disorders promise more effective and valid therapy and prevention of complications.

Key-words: Hereditary disorders of connective tissue, Autoimmune connective tissue disorders, Stomatognathic system, Genetic basis

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	3
ABSTRACT	4
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	5
A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
B. ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΣ ΙΣΤΟΣ	
B1. Βασικά χαρακτηριστικά του συνδετικού ιστού	8
B2. Ο συνδετικός ιστός στο Στοματογναθικό σύστημα	10
Γ. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΟΥ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ	
Γ1. Σύνδρομο Marfan	13
Γ2. Σύνδρομο Loeys- Dietz	20
Γ3. Σύνδρομο Ehlers-Danlos	26
Γ4. Ατελής Οστεογένεση	33
Δ. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΟΥ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ	
Δ1. Ρευματοειδής αρθρίτιδα	40
Δ2. Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος	50
Δ3. Σύνδρομο Sjögren	58
Δ4. Συστηματική σκλήρυνση	64
Δ5. Επιγενετική ρύθμιση	70
Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	80
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	83

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Στοματογναθικό Σύστημα (ΣΓΣ) αποτελεί το σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού που είναι υπεύθυνο για την επιτέλεση των λειτουργιών της μάσησης, της κατάποσης, της αναπνοής και της ομιλίας. Τα κύρια μέλη από τα οποία απαρτίζεται είναι οι δύο κροταφογναθικές διαρθρώσεις (ΚΓΦΔ), τα δόντια, ο νευρομυϊκός μηχανισμός και οι περιοδοντικοί ιστοί, δηλαδή τα ούλα, το περιρρίζιο, η οστεΐνη του δοντιού και το φατνιακό οστό (Γαρέφης, 1986). Η νοσολογία των επιμέρους μελών του ΣΓΣ μπορεί να προκύπτει από τοπικούς παράγοντες, από συστηματικές διαταραχές ή από άγνωστα αίτια (Παπαναγιώτου, 2002).

Ο συνδετικός ιστός αποτελεί βασικό συστατικό των περισσότερων ιστών και οργάνων του ΣΓΣ και βλάβες στη δομή και τη λειτουργία του προκαλούν πολλαπλά προβλήματα στο σύστημα αυτό. Σε πολλές περιπτώσεις οι βλάβες αυτές έχουν γενετικό υπόβαθρο και μπορεί να είναι το αποτέλεσμα είτε κληρονομικών διαταραχών είτε αυξημένης προδιάθεσης ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα του συνδετικού ιστού (Heath et al., 2015; Murphy-Ryan et al; 2010).

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η διερεύνηση του γενετικού υποβάθρου των κληρονομικών διαταραχών και των αυτοάνοσων νοσημάτων του συνδετικού ιστού που εμφανίζουν επιπλοκές στο στοματογναθικό σύστημα. Ταυτόχρονα, θα μελετηθεί ο τρόπος με τον οποίο η γενετική βάση των νοσημάτων αυτών συμβάλλει στην παθογένεσή τους.

Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για την εκπόνηση της μελέτης περιελάμβανε αναζήτηση της βιβλιογραφίας σε βιβλία και στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων MEDLINE (Pubmed), χρησιμοποιώντας τους όρους αναζήτησης (“Hereditary connective tissue disorders” OR “Marfan syndrome” OR “Loeys-Dietz syndrome” OR “Ehlers-Danlos syndrome” OR “Osteogenesis Imperfecta”) AND (gene* OR (stomatognathic OR oral OR dental) AND (manifestations OR complications)) και επίσης, (“Autoimmune connective tissue disorders” OR “Rheumatoid arthritis” OR “Systemic lupus erythematosus” OR “Sjögren’s syndrome” OR “Systemic sclerosis”) AND (gene* OR (stomatognathic OR oral OR dental) AND (manifestations OR complications)). Ακολούθησε ανάλυση και σύνθεση των ευρημάτων και παρουσίαση των αποτελεσμάτων (Cronin et al, 2008).

Στην περίπτωση των κληρονομικών διαταραχών του συνδετικού ιστού, τα κυριότερα γονίδια που έχουν ενοχοποιηθεί μπορούν να ενταχθούν σε δύο κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία υπάγονται τα γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που συμμετέχουν στο TGF- β σηματοδοτικό μονοπάτι, ενώ στη δεύτερη κατηγορία υπάγονται τα γονίδια που κωδικοποιούν το κολλαγόνο ή τα ένζυμα που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση του κολλαγόνου. Από τους κυριότερους εκπροσώπους της πρώτης κατηγορίας είναι το γονίδιο της φμπριλλίνης-1, που προκαλεί το σύνδρομο Marfan, και τα γονίδια που προκαλούν τους διαφορετικούς τύπους του συνδρόμου Loeys-Dietz (Wheeler et al., 2014). Τα σύνδρομα Ehlers-Danlos και Ατελής Οστεογένεση παρουσιάζουν μεγάλη γενετική και φαινοτυπική ετερογένεια, ωστόσο οι τύποι των συνδρόμων αυτών με τις περισσότερες στοματογναθικές επιπλοκές σχετίζονται συνήθως με γονίδια που κωδικοποιούν το κολλαγόνο ή τα ένζυμα που συμμετέχουν στη βιοσύνθεση του κολλαγόνου. Επιπλέον, θα περιγραφούν και δύο τύποι που δεν σχετίζονται με γονίδια της κατηγορίας αυτής αλλά εμφανίζουν πολλές κλινικές εκδηλώσεις από το ΣΓΣ και είναι ο Υπερευλύγιστος και ο Περιοδοντικός τύπος του συνδρόμου Ehlers-Danlos (Beighton et al., 1998; Van Dijk and Sillence, 2014).

Η επόμενη κατηγορία νοσημάτων του συνδετικού ιστού που σχετίζεται με την εμφάνιση στοματογναθικών επιπλοκών είναι τα αυτοάνοσα νοσήματα του συνδετικού ιστού. Ο όρος αυτοανοσία αναφέρεται στις ανοσιακές απαντήσεις ενός οργανισμού που στρέφονται εναντίον των ιστών του ίδιου του οργανισμού. Συνήθως οι ανοσιακές αυτές απαντήσεις δεν έχουν επιζήμια αποτελέσματα, υπάρχουν όμως περιπτώσεις που είναι ανώμαλες, οπότε και προκύπτουν τα αυτοάνοσα νοσήματα (Rees, 1979). Τα αυτοάνοσα νοσήματα που σχετίζονται με διαταραχές του συνδετικού ιστού και εμφανίζουν πλήθος εκδηλώσεων από το ΣΓΣ είναι η Ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο Συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος, το σύνδρομο Sjögren και η Συστηματική σκλήρυνση (Iaccarino et al., 2013). Η αιτιολογία τους είναι σύνθετη και πολυπαραγοντική και προκύπτει από την αλληλεπίδραση ενός γενετικά προδιαθετημένου ατόμου με περιβαλλοντικούς παράγοντες σε συνδυασμό με την επίδραση επιγενετικών μηχανισμών (Costenbader et al., 2012).

B. ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΣ ΙΣΤΟΣ

B1. Βασικά χαρακτηριστικά του συνδετικού ιστού

Στο ανθρώπινο σώμα η εξασφάλιση φυσικής υποστήριξης, προστασίας και διατήρησης της μορφής παρέχεται από τον συνδετικό ιστό. Συνιστά μια γενική κατηγορία στην οποία υπάγονται ποικίλοι τύποι με διαφορετικές δομικές και λειτουργικές ιδιότητες αλλά ταυτόχρονα και με κοινά χαρακτηριστικά, που επιτρέπουν την ομαδοποίησή τους στην ίδια κατηγορία (Junqueira and Carneiro, 2003/2004). Οι επιμέρους τύποι συνδετικού ιστού μπορούν σε ενταχθούν σε τρεις κατηγορίες: στον εμβρυϊκό, στον ιδίως και στον εξειδικευμένο συνδετικό ιστό. Στον εμβρυϊκό συνδετικό ιστό ανήκει το μεσέγγυμα και ο βλεννώδης συνδετικός ιστός. Στον ιδίως συνδετικό ιστό υπάγονται ο χαλαρός και ο πυκνός (είτε κανονικός είτε ακανόνιστος) συνδετικός ιστός. Τέλος, στον εξειδικευμένο συνδετικό ιστό κατατάσσονται ο οστίτης ιστός, ο χόνδρος, ο λιπώδης ιστός, το αίμα, ο αιμοποιητικός ιστός και ο λεμφικός ιστός (Ross and Pawlina, 2009/2013).

Ο συνδετικός ιστός δομείται από κύτταρα και εξωκυττάρια ουσία, η οποία αποτελεί και το κυρίως συστατικό του. Πιο συγκεκριμένα, η εξωκυττάρια ουσία αποτελείται από θεμέλια ουσία και ίνες. Η θεμέλια ουσία είναι ένα υδρόφιλο σύμπλεγμα γλυκοζαμινογλυκανών, πολυπροσκολλητικών (δομικών) γλυκοπρωτεϊνών και πρωτεϊνογλυκανών, ενώ οι ίνες μπορούν να διαχωριστούν σε κολλαγόνες, δικτυωτές και ελαστικές ίνες, με διαφορετικό συνδυασμό τους να απαντάται στα διάφορα είδη συνδετικού ιστού. Οι ίνες αποτελούν πολυμερή, που στην περίπτωση των κολλαγόνων και δικτυωτών ινών προκύπτουν από τον πολυμερισμό της πρωτεΐνης κολλαγόνο. Στο σύστημα των ελαστικών ινών, που συγκροτείται από τις ίνες ελαστίνης, ελαυνίνης και οξυταλάνης, το μονομερές είναι η πρωτεΐνη ελαστίνη στις δύο πρώτες περιπτώσεις και κυρίως η πρωτεΐνη φμπριλλίνη στην τρίτη κατηγορία (Junqueira and Carneiro, 2003/2004).

Το κολλαγόνο αποτελεί την πιο άφθονη πρωτεΐνη του ανθρώπινου σώματος (Πίνακας 1) και μέχρι σήμερα έχουν βρεθεί 28 τύποι του. Εκτός από τους τύπους κολλαγόνου I, II, III, IV και XI που πολυμερίζονται και σχηματίζουν ινίδια, υπάρχουν και τύποι κολλαγόνου με διαφορετικές λειτουργίες. Έτσι, υπάρχουν κολλαγόνα που συνδέονται με ινίδια, όπως είναι οι τύποι κολλαγόνου IX, XII και XIV, κολλαγόνα που

σχηματίζουν ινίδια αγκυροβολίας, όπως είναι το κολλαγόνο τύπου VII, ενώ το κολλαγόνο τύπου IV είναι υπεύθυνο για το σχηματισμό πλεγμάτων στις βασικές μεμβράνες (Junqueira and Carneiro, 2003/2004).

	Στοματογναθικό σύστημα	Υπόλοιπο σώμα
Κολλαγόνο τύπου I	Οστό, Κροταφογναθική διάρθρωση, Οδοντίνη δοντιού, Πολφός δοντιού, Βλεννογόνος στόματος, Περιρρίζιο	Μύες, Οστά, Σύνδεσμοι, Δέρμα, Βλεννογόνοι, Όργανα
Κολλαγόνο τύπου III	Οστό, Κροταφογναθική διάρθρωση, Πολφός δοντιού, Βλεννογόνος στόματος, Περιρρίζιο	Οστά, Σύνδεσμοι, Δέρμα, Όργανα, Αγγεία
Κολλαγόνο τύπου V	Οστό, Κροταφογναθική διάρθρωση, Βλεννογόνος στόματος, Περιρρίζιο	Οστά, Μύες, Σύνδεσμοι, Δέρμα

Πίνακας 1: Κατανομή των κολλαγόνων τύπων I, III και V στο ανθρώπινο σώμα (De Coster et al., J Oral Pathol Med. 2005).

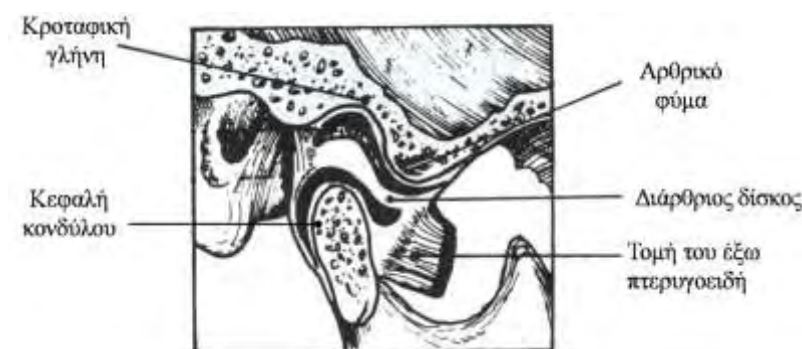
Οι κυτταρικοί τύποι που συναντώνται στον συνδετικό ιστό μπορεί να είναι κύτταρα που παράγουν ίνες και θεμέλια ουσία, όπως οι ινοβλάστες, χονδροβλάστες, οστεοβλάστες, οδοντινοβλάστες, κύτταρα που αποταμιεύουν ουδέτερα λίπη (εδώ ανήκουν τα λιποκύτταρα), και κύτταρα που συμμετέχουν στην άμυνα του οργανισμού, όπως είναι τα λευκοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα πλασματοκύτταρα, τα σιτευτικά κύτταρα και διάφοροι τύποι λεμφοκυττάρων (Junqueira and Carneiro, 2003/2004).

Ο συνδετικός ιστός είναι μεσεγχυματογενούς προέλευσης. Τα μεσεγχυματικά κύτταρα σχεδόν όλων των τύπων συνδετικού ιστού του σώματος προέρχονται από το μεσόδερμα, ενώ ο τρόπος πολλαπλασιασμού και ωρίμανσής τους προσδιορίζει και το είδος του ώριμου ιστού που θα σχηματιστεί σε κάθε μέρος. Εξαίρεση αποτελεί η περιοχή της κεφαλής, όπου τα όργανα και οι ιστοί προέρχονται από το εξωμεσέγγυμα, έναν αρχέγονο συνδετικό ιστό που προκύπτει από κύτταρα εξωδερμικής προέλευσης, ειδικότερα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας, που διηθούν το μεσεγγύμα (Ross and Pawlina, 2009/2013).

B2. Ο συνδετικός ιστός στο Στοματογναθικό σύστημα

Τα όργανα του στοματογναθικού συστήματος που έχουν ως βάση τους διάφορους τύπους συνδετικού ιστού είναι τα ακόλουθα:

Κροταφογναθικές διαρθρώσεις: Αποτελούνται από τις αρθρικές επιφάνειες, που σχηματίζονται από την κροταφική γλήνη και την κεφαλή του κονδύλου της κάτω γνάθου, από τον αρθρικό θύλακο, που σχηματίζεται από ινώδη συνδετικό ιστό, από τους συνδέσμους και από τον διάρθριο δίσκο και τον οπισθοδισκικό ιστό, που διαιρούν και διαχωρίζουν τελείως την κάθε άρθρωση σε δυο μικρότερες, ανεξάρτητες αρθρώσεις (Εικόνα 1). Ο διάρθριος δίσκος είναι ένα ελλειψοειδές πέταλο που συγκροτείται από διαπλεκόμενες ίνες κολλαγόνου και ελαστίνης, ενώ ο οπισθοδισκικός ιστός είναι μια μάζα χαλαρού συνδετικού ιστού που συνδέεται με το πρόσθιο χείλος του διάρθριου δίσκου. Οι δύο κροταφογναθικές διαρθρώσεις λειτουργούν ως ενιαίο σύστημα (Γαρέφης, 1986).



Εικόνα 1: Σχηματική αναπαράσταση της κροταφογναθικής διάρθρωσης, όπου παρουσιάζονται η κροταφική γλήνη, η κεφαλή του κονδύλου της κάτω γνάθου, το αρθρικό φύμα, που σχηματίζει το πρόσθιο τμήμα της κροταφικής γλήνης, ο διάρθριος δίσκος και η τομή του έξω πτερυγοειδή μύος (Γαρέφης, Κλινική φυσιολογία στοματογναθικού συστήματος, 1986).

Βλεννογόνος του στόματος: Ο συνδετικός ιστός του βλεννογόνου ονομάζεται χόριο και διαχωρίζεται από το υπερκείμενο επιθήλιο με τη βασική μεμβράνη. Ο βλεννογόνος του στόματος καλύπτει τα ούλα και τη σκληρή υπερώα (μασητικός βλεννογόνος), τη ραχιαία επιφάνεια της γλώσσας (εξειδικευμένος βλεννογόνος) και τις παρειές, το έδαφος του στόματος, τη μαλακή υπερώα, τις φατνιακές αποφύσεις, τα

χείλη και το ερυθρό τους κράσπεδο (καλυπτικός βλεννογόνο). Οι κυτταρικοί τύποι που συναντώνται στο χόριο είναι οι ινοβλάστες, ινοκύτταρα, ιστιοκύτταρα, σιτευτικά κύτταρα, λεμφοκύτταρα, πλασμοκύτταρα, κοκκιοκύτταρα και αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά κύτταρα, και οι ίνες που ανευρίσκονται είναι κολλαγόνες, δικτυωτές και ελαστικές (Παπαναγιώτου, 2002).

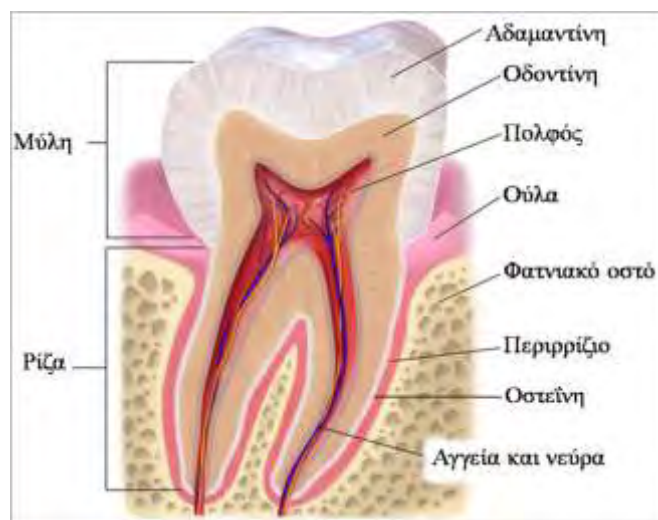
Οστεΐνη: Αποτελεί ενασβεστωμένο ιστό που καλύπτει την οδοντίνη της ρίζας των δοντιών. Τα ανόργανα συστατικά βρίσκονται υπό τη μορφή υδροξυαπατίτη, παρόμοιου με αυτόν του οστού. Το οργανικό μέρος της οστεΐνης αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο τύπου I, και σε μικρότερο ποσοστό από κολλαγόνο τύπου III, από γλυκοπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες, ενώ τα κύτταρα που συναντώνται είναι οστεΐνοβλάστες, οστεΐνοκλάστες, οστεΐνοκύτταρα και ινοβλάστες (Τζιαφάς, 1999).

Περριρίζιο (περιοδοντικός σύνδεσμος): Μαλακός, αγγειοβριθής και κυτταροβριθής συνδετικός που περιβάλλει τις ρίζες των δοντιών και συνδέει την οστεΐνη της ρίζας με το ενδοφατνιακό οστικό πέταλο των γνάθων (Εικόνα 2). Οι κυτταρικοί τύποι που συναντώνται στο περριρίζιο είναι ινοβλάστες, αρχέγονα μεσεγχυματικά, επιθηλιακά κύτταρα του Malassez, οστεΐνοβλάστες, οστεΐνοκλάστες, οστεοβλάστες, οστεοκλάστες, αμυντικά κύτταρα. Η εξωκυττάρια ουσία του συγκροτείται από γλυκοπρωτεΐνες, πρωτεογλυκάνες, ίνες κολλάγονου, με πιο συχνό το κολλαγόνο τύπου I, και ίνες οξυταλάνης, ενώ ταυτόχρονα συνυπάρχουν μικρές ποσότητες και άλλων ελαστικών και δικτυωτών ινών (Τζιαφάς, 1999).

Φατνιακό οστό: Αποτελεί το τμήμα των οστών της άνω και της κάτω γνάθου που σχηματίζει τα φατνία που υποδέχονται τις ρίζες των δοντιών (Εικόνα 2). Οι κυτταρικοί πληθυσμοί του φατνιακού οστού περιλαμβάνουν οστεοβλάστες, οστεοπρογονικά κύτταρα, οστεοκύτταρα και οστεοκλάστες. Η εξωκυττάρια ουσία συντίθεται από οργανικά και ανόργανα συστατικά. Το οργανικό υπόστρωμα αποτελείται από κολλαγόνες ίνες, κυρίως από κολλαγόνο τύπου I, γλυκοπρωτεΐνες, πρωτεογλυκάνες και πρωτεΐνες του πλάσματος. Τα βασικά συστατικά του ανόργανου τμήματος είναι το ασβέστιο (Ca) και ο φώσφορος (P), που βρίσκονται κυρίως με τη μορφή του ανθρακικού υδροξυαπατίτη (Τζιαφάς, 1999).

Οδοντικός πολφός: Πρόκειται για τον χαλαρό συνδετικό ιστό που βρίσκεται στο εσωτερικό του πολφικού θαλάμου (Εικόνα 2). Οι κυτταρικοί τύποι που συναντώνται είναι οδοντινοβλάστες, ινοβλάστες, ινοκύτταρα, αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά

κύτταρα, μακροφάγα, περικύτταρα, αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, πλασματοκύτταρα, λεμφοκύτταρα και εωσινόφιλα. Οι ίνες που περιλαμβάνει η εξωκυττάρια ουσία είναι κολλαγόνες (κυρίως τύπου I, III, V), δικτυωτές και ελαστικές ίνες. Οι οδοντινοβλάστες στην πλήρως διαφοροποιημένη μορφή τους παράγουν κυρίως κολλαγόνο τυπου I, που συμβάλλει στο σχηματισμό του οργανικού υποστρώματος της οδοντίνης. Επίσης, παράγουν κολλαγόνο τύπου V και VI. Στη θεμέλια ουσία περιλαμβάνονται πρωτεΐνες ορού πλάσματος, γλυκοζαμινογλυκάνες, πρωτεογλυκάνες και γλυκοπρωτεΐνες (Τζιαφάς, 1999).



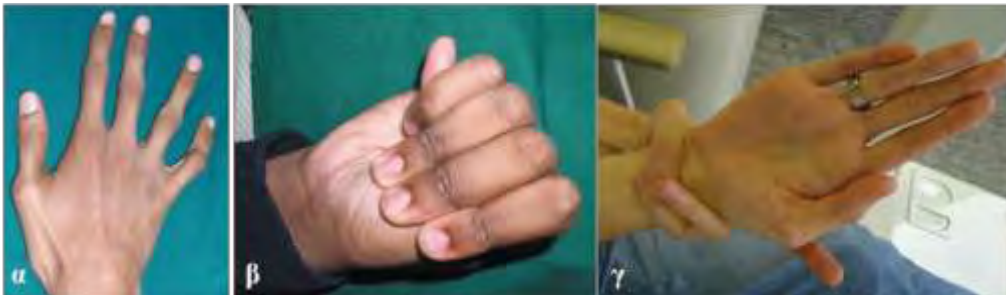
Εικόνα 2: Τομή του δοντιού και των περιοδοντικών ιστών. Φαίνονται η αδαμαντίνη και η οδοντίνη, που αποτελούν ενασβεστωμένους ιστούς του δοντιού, ο πολφός του δοντιού με την πλούσια αγγείωση και τη νεύρωσή του και οι περιοδοντικοί ιστοί που αποτελούνται από τα ούλα, την οστεΐνη, το περιρριζίο και το φατνιακό οστό (Τροποποιημένο από Blausen.com staff, Wikiversity Journal of Medicine, 2014).

Γ. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΟΥ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ

Γ1. Σύνδρομο Marfan

Το σύνδρομο Marfan είναι μια κληρονομική διαταραχή του συνδετικού ιστού που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Ο παγκόσμιος επιπολασμός του είναι 2-3/100.000 άτομα, χωρίς να παρατηρείται εθνική ή γεωγραφική προδιάθεση ή συχνότερη εμφάνιση στο ένα από τα δύο φύλα (Judge and Dietz, 2005).

Κλινικές εκδηλώσεις: Το σύνδρομο παρουσιάζει κλινικές εκδηλώσεις από πολλά συστήματα, ενώ παρατηρείται μεγάλη φαινοτυπική ετερογένεια ακόμη και μέσα στην ίδια την οικογένεια (Zeyer and Reinhardt, 2015). Ένα από τα κυριότερα όργανα που προσβάλλονται είναι οι οφθαλμοί, με συχνότερη κλινική εκδήλωση την εκτοπία φακού, που προσβάλλει περίπου το 60% των ασθενών, ενώ άλλες επιπλοκές αποτελούν η σοβαρής μορφής μυωπία, η υποπλαστική ίριδα, ο κίνδυνος για αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, για πρόιμο καταρράκτη ή για γλαύκωμα (Judge and Dietz, 2005; Maumenee, 1981). Οι εκδηλώσεις από το σκελετικό σύστημα είναι οι περισσότερο εμφανείς. Περιλαμβάνουν δυσμορφίες του θώρακα (pectus carinatum ή pectus excavatum), πολύ μακριά άνω και κάτω άκρα, αραχνοδακτυλία, πλατυποδία, καμπτοδακτυλία και υπερκινητικότητα των αρθρώσεων (Εικόνα 3) (Judge and Dietz, 2005).



Εικόνα 3: Χαρακτηριστική κλινική εικόνα ασθενών με σύνδρομο Marfan. Μακριά, λεπτά δάκτυλα (αραχνοδακτυλία) (3α) και θετικό σημείο αντίχειρα (3β) (Randhawa et al. Niger J Clin Pract. 2012), όπως και θετικό σημείο καρπού (3γ) (Staufenbiel et al. BMC Oral Health, 2013).

Άλλες εκδηλώσεις του συνδρόμου αποτελούν οι ατροφικές ραβδώσεις, η βουβωνοκήλη, η εκτασία της σκληράς μήνιγγας, ενώ το 4-15% των ασθενών εμφανίζει προδιάθεση για αυτόματο πνευμοθώρακα (Cohen and Schneiderman, 1989; Wood et al., 1984). Ωστόσο, οι σοβαρότερες και πιο θανατηφόρες επιπλοκές προέρχονται από το καρδιαγγειακό σύστημα και περιλαμβάνουν πάχυνση των κολποκοιλιακών βαλβίδων, πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας που μπορεί να εξελιχθεί σε ανεπάρκεια μιτροειδούς, αποτιάνωση του δακτυλίου της μιτροειδούς, δυσλειτουργία της αορτικής βαλβίδας, διατακτική καρδιομυοπάθεια, ανεύρυσμα και διαχωρισμός αορτής και τέλος διαστολή της κύριας πνευμονικής αρτηρίας (Judge and Dietz, 2005; Kumar and Agarwal, 2013).

Οι εκδηλώσεις του συνδρόμου από το κρανιοπροσωπικό σύμπλεγμα περιλαμβάνουν δολιχοκεφαλία, δηλαδή μακρόστενο κρανίο και πρόσωπο, επιπέδωση των ζυγωματικών οστών, μακροκεφαλία, καθοδική κλίση των βλεφαρικών σχισμών, ρετρογναθία άνω και κάτω γνάθου, προγναθισμό, μικρογναθία και συνωστισμό δοντιών (Εικόνα 4) (De Coster et al., 2004; Judge and Dietz, 2005). Επίσης, ο επιπολασμός της υψηλής και γωνιώδους υπερώας ανέρχεται περίπου στο 50% (Εικόνα 4Α) (De Coster et al., 2002).



Εικόνα 4: Οδοντιατρική εικόνα ασθενών με σύνδρομο Marfan. Υψηλή υπερώα (4Α) και συνωστισμός δοντιών άνω και κάτω γνάθου χωρίς συμπτώματα από το περιοδόντιο (4Α, 4Β) (Staufenbiel et al. BMC Oral Health, 2013). Στις εικόνες 4Γ και 4Δ παρουσιάζεται ασθενής με συσσώρευση πλάκας και ουλίτιδα, καθώς και με συνωστισμό δοντιών και ανώμαλη σύγκλειση, λόγω μη σωστής ανάπτυξης της άνω γνάθου (Morales-Chávez et al. Med Oral Patol Oral Cir Buca, 2010).

Οι επιπλοκές από την κροταφογοναθική διάρθρωση περιλαμβάνουν τον πόνο, την υπερκινητικότητα της άρθρωσης και τα επαναλαμβανόμενα εξάρθραματα (Bauss et al., 2004). Ακόμη, στους ασθενείς αυτούς παρουσιάζεται μεγαλύτερος βαθμός συσσώρευσης μικροβιακής πλάκας στα δόντια τους και μεγαλύτερος βαθμός περιοδοντικής φλεγμονής σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (Εικόνες 4Γ, 4Δ) (Staufenbiel et al., 2013). Επιπλέον, μεγαλύτερη είναι και η συχνότητα εμφάνισης πολφού ανώμαλου σχήματος αμφοτερόπλευρα, παραμορφώσεις ριζών και ενασβεστιώσεις του πολφού (De Coster et al., 2002).

Γενετική: Το σύνδρομο κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο, δηλαδή σε περίπτωση που ο ένας από τους δυο γονείς πάσχει, υπάρχει 50% κίνδυνος να αποκτηθεί παιδί που πάσχει. Στο 75% των περιπτώσεων υπάρχει οικογενειακό ιστορικό, με έναν από τους δύο γονείς να εμφανίζει μεταλλάξεις στο γονίδιο *FBNI*, ενώ στο 25% των ασθενών το σύνδρομο προκύπτει από de novo μεταλλάξεις (Dietz, 2016).

Οι ασθενείς με σύνδρομο Marfan εμφανίζουν μεταλλάξεις στο γονίδιο *FBNI* (Fibrillin-1). Το γονίδιο αυτό, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 15 (15q21.1), αποτελείται από 65 εξόνια, που καταλαμβάνουν 235 kb στο γενωμικό DNA, και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη φιμπριλλίνη-1 (Dietz, 2016). Πρόκειται για μια γλυκοπρωτεΐνη περίπου 350 kDa, που ανήκει στην πρωτεϊνική οικογένεια των φιμπριλλινών, έχει συντηρημένη αλληλουχία και βρίσκεται στην εξωκυττάρια ουσία ελαστικών και μη ελαστικών ιστών (Sakai et al., 1986). Αποτελείται από πολλές δομικές περιοχές, οι περισσότερες από τις οποίες, και πιο συγκεκριμένα 47 περιοχές, λαμβάνουν διαμόρφωση που μοιάζει δομικά με τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF-like περιοχές), εκ των οποίων οι 43 προσδέχουν ασβέστιο (Calcium Binding EGF ή cbEGF περιοχές). Παράλληλα, υπάρχουν σε μικρότερο αριθμό και άλλα είδη δομικών περιοχών, όπως εκείνες που μοιάζουν με τις πρωτεΐνες που δεσμεύουν τον αυξητικό παράγοντα μετασηματισμού β (TGF-β Binding Protein ή TGFβ-BP ή TB δομικές περιοχές), οι υβριδικές δομικές περιοχές (Hybrid ή Hyb), μια πλούσια σε προλίνη περιοχή κοντά στο αμινοτελικό άκρο και η δομική περιοχή του αμινοτελικού και του καρβοξυτελικού άκρου (Εικόνα 5) (Zeyer and Reinhardt, 2015).

Οι πρωτεΐνες αυτές αποτελούν τα μονομερή μιας συνθετότερης δομής, του μικροϊνιδίου, που αποτελεί βασικό συστατικό της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας

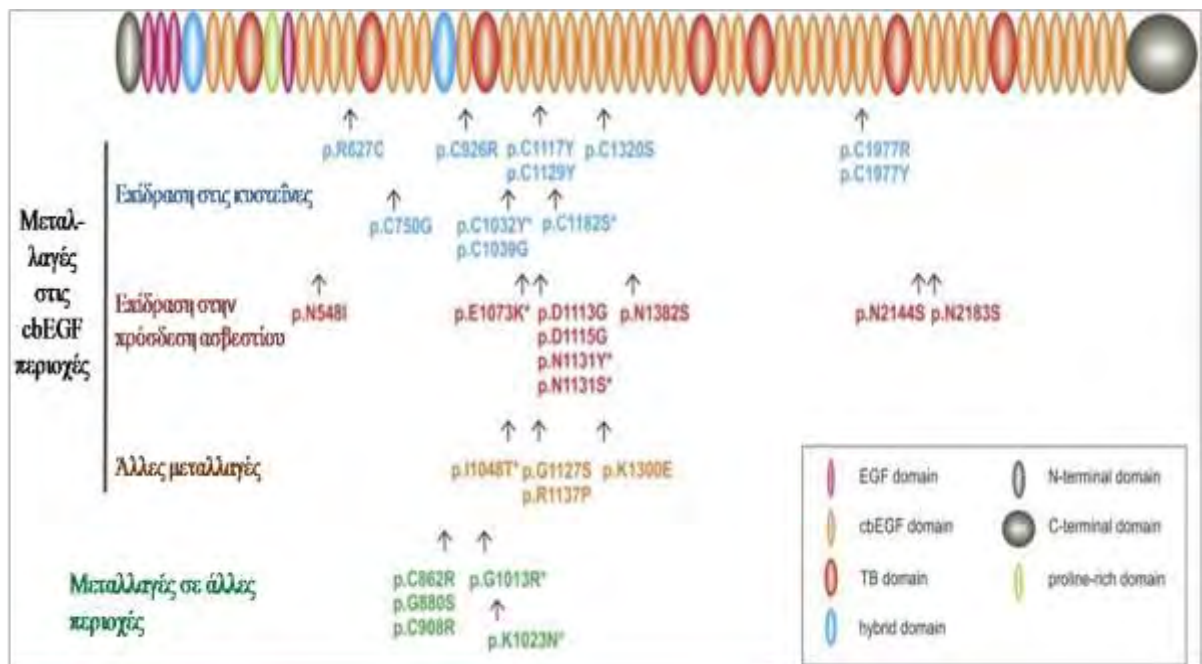
ελαστικών και μη ελαστικών ιστών (Sakai et al., 1986). Τα μικροϊνίδια παρέχουν στους ιστούς αυτούς δομική ακεραιότητα, συμμετέχουν στην ελαστογένεση λειτουργώντας ως ικρίωμα για την εναπόθεση της τροποελαστίνης και ρυθμίζουν τη βιοδιαθεσιμότητα των αυξητικών παραγόντων TGF-β και BMP (Zeyer and Reinhardt, 2015).

Μεταλλαγές του γονιδίου της φμπριλλίνης 1 οδηγούν στην παραγωγή ανώμαλων πρωτεϊνών που επηρεάζουν τη δομή του συνδετικού ιστού (Kumar and Agarwal, 2014). Περισσότερες από τις μισές μεταλλαγές που σχετίζονται με το σύνδρομο, είναι οι σημειακές μεταλλάξεις, οι οποίες στο μεγαλύτερο ποσοστό τους είναι παρερμηνεύσιμες, δηλαδή δημιουργούν κωδικόνιο που κωδικοποιεί διαφορετικό αμινοξύ, ενώ ένα μικρό μόνο ποσοστό τους είναι ανερμηνεύσιμες, όπου η μεταλλαγή δημιουργεί κωδικόνιο λήξης. Ακολουθούν σε συχνότητα τα ελλείμματα και οι μεταλλαγές στα σημεία ματίσματος, ενώ σπανιότερες είναι οι προσθήκες και οι διπλασιασμοί. Η πλειοψηφία των παρερμηνεύσιμων μεταλλαγών επηρεάζει τις cbEGF δομικές περιοχές και ιδιαίτερα είτε τα κατάλοιπα κυστεΐνης που συμμετέχουν στο σχηματισμό δισουλφιδικών δεσμών είτε τα αμινοξικά κατάλοιπα που συμμετέχουν στη πρόσδεση του Ca^{+2} (Πίνακας 2) (Collod-Bérout et al., 2003; Zeyer and Reinhardt, 2015).

Μεταλλαγές που επηρεάζουν κατάλοιπα των cbEGF δομικών περιοχών διαφορετικά των καταλοίπων κυστεΐνης ή των καταλοίπων που δεσμεύουν ασβέστιο, είναι πιο σπάνιες και οδηγούν στις ακόλουθες αντικαταστάσεις αμινοξέων: p.R1137P στη δομική περιοχή cbEGF13, p.G1127S στην περιοχή cbEGF13, p.I1048T στην περιοχή cbEGF11 και p.K1300E στην περιοχή cbEGF17. Μεταλλαγές που επηρεάζουν αμινοξικά κατάλοιπα της δεύτερης υβριδικής περιοχής (Hyb2) οδηγούν στις αντικαταστάσεις p.C862R, p.G880S και p.C908R. Η αντικατάσταση p.K1023N εντοπίζεται στο συνδετικό τμήμα μεταξύ των δομικών περιοχών TB3 και cbEGF11, ενώ η αντικατάσταση p.G1013R μέσα στη δομική περιοχή TB3 (Εικόνα 5) (Zeyer and Reinhardt, 2015).

Μεταλλαγές και cbEGF περιοχές			
Μεταλλαγές που επηρεάζουν τις κυστεΐνες και το σχηματισμό δισουλφιδικών δεσμών		Μεταλλαγές που επηρεάζουν την πρόσδεση ασβεστίου	
p.R627C	cbEGF6	p.N548I	cbEGF4
p.C750G (C5)	cbEGF7	p.E1073K	cbEGF12
p.C926R (C3)	cbEGF10	p.D1113G	cbEGF13
p.C1032Y (C1)	cbEGF11	p.D1115G	cbEGF13
p.C1039G (C2)	cbEGF11	p.N1131Y	cbEGF13
p.C1117Y (C1)	cbEGF13	p.N1131S	cbEGF13
p.C1129Y (C3)	cbEGF13	p.N1382S	cbEGF19
p.C11825S (C5)	cbEGF14	p.N2144S	cbEGF32
p.C1320S (C6)	cbEGF17	p.N2183S	cbEGF33
p.C1977Y (C1)	cbEGF30		
p.C1977R (C1)	cbEGF30		

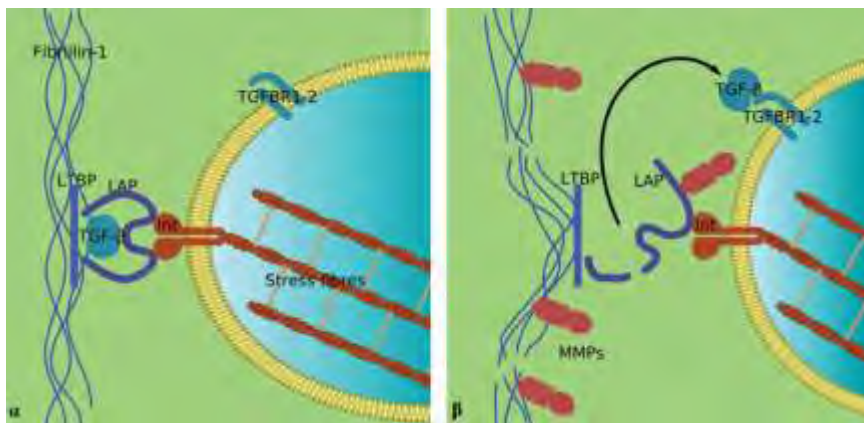
Πίνακας 2. Αλλαγές στις cbEGF περιοχές της φμπριλίνης-1 που προκαλούνται από μεταλλαγές στο γονίδιο *FBNI* (Zeyer and Reinhardt, Mutat Res Rev Mutat Res. 2015).



Εικόνα 5: Δομή της φμπριλίνης-1 και μεταλλαγές που επηρεάζουν τις cbEGF περιοχές (είτε τα κυστεϊνικά κατάλοιπα είτε την πρόσδεση ασβεστίου είτε άλλες επιδράσεις) και άλλες περιοχές. Παρουσιάζονται με διαφορετικό χρώμα οι δομικές περιοχές EGF (μωβ), cbEGF (πορτοκαλί), TB (κόκκινο), Hyb (μπλε), η πλούσια σε προλίνη περιοχή (πράσινο) και το αμινοτελικό και καρβοξυτελικό άκρο (γκρι). (Zeyer and Reinhardt, Mutat Res Rev Mutat Res. 2015).

Όσον αφορά στη σχέση γονοτύπου-φαινοτύπου, οι Faivre και συν. (2007) βρήκαν ότι μεταλλαγές στα εξόνια 24-32 σχετίζονται ισχυρότερα με την έναρξη των συμπτωμάτων στη νεογνική ηλικία, με την εμφάνιση εκτοπίας φακού, σκελετικών και καρδιακών επιπλοκών και με μειωμένο προσδόκιμο ζωής συγκριτικά με μεταλλαγές στα υπόλοιπα εξόνια. Επίσης, παρερμηνεύσιμες μεταλλαγές στην 5' περιοχή του γονιδίου παρουσίασαν ισχυρή συσχέτιση με την εμφάνιση εκτοπίας φακού. Γενικότερα, βρέθηκε ότι οι παρερμηνεύσιμες μεταλλαγές που σχετίζονται ισχυρότερα με την εκτοπία φακού είναι εκείνες που προκαλούν αντικατάσταση ή δημιουργία ενός καταλοίπου κυστεΐνης. Τέλος, οι μεταλλαγές που δημιουργούν πρόωρο κωδικόνιο λήξης παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα να οδηγήσουν στην εκδήλωση επιπλοκών από το σκελετικό σύστημα, όπως αραχνοδακτυλία, υπερβολική χαλαρότητα των αρθρώσεων, υψηλή και γωνιώδης υπερώα, θωρακικές δυσμορφίες (Faivre et al., 2007).

Παθογένεση: Οι μεταλλαγές στο γονίδιο *FBNI* οδηγούν στην παραγωγή ελαττωματικής φιβριλίνης 1, που με τη σειρά της, πολυμεριζόμενη οδηγεί σε παραγωγή ανώμαλων μικροϊνιδίων και σε αύξηση των επιπέδων TGF-β στον εξωκυττάριο χώρο (Chaudhry et al., 2007).

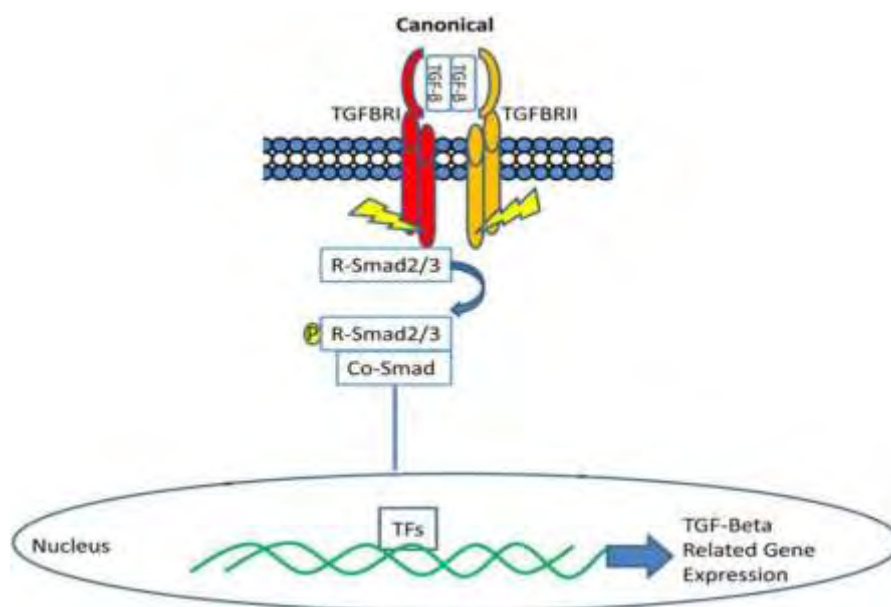


Εικόνα 6: Φιβριλίνη-1 και TGF-β σηματοδότηση. Πρόσδεση του συμπλέγματος που σχηματίζουν τα LAP, LTBP και TGF-β στα μικροϊνίδια υποδηλώνει ανενεργό TGF-β μόριο και μη ενεργοποίηση του TGF-β σηματοδοτικού μονοπατιού (6α). Δομικά ή λειτουργικά ανώμαλα μικροϊνίδια έχουν ως αποτέλεσμα τα TGF-β μόρια να κυκλοφορούν ελεύθερα και να προσδένονται στον TGFBR2 υποδοχέα, οδηγώντας σε ενεργοποίηση του TGF-β μονοπατιού (6β) (Benke et al., *Cardiol J.* 2013).

Ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β (Transforming growth factor beta ή TGF-β) είναι μια κυτοκίνη που συμμετέχει σε μια πληθώρα κυτταρικών διεργασιών, όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση, η απόπτωση, η ρύθμιση του

κυτταρικού κύκλου και ο σχηματισμός της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (Dietz, 2007; Huang and Chen, 2012). Βρίσκεται στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία στην ανενεργή του μορφή, όπου ως ομοδιμερές συνδέεται με ένα άλλο ομοδιμερές, το LAP (Latent Associated Protein) και την πρωτεΐνη LTBP (Latent Transforming growth factor Binding Protein) και σχηματίζουν ένα μεγάλο ανενεργό σύμπλοκο, το LLC (Large Latent Complex) (Wheeler et al., 2014). Το σύμπλοκο LLC, συνδεδεμένο με τα μικροϊνίδια μέσω της πρωτεΐνης LTBP, παραμένει στον εξωκυττάριο χώρο σε ανενεργή κατάσταση αλλά σε ετοιμότητα, ώστε με τα κατάλληλα ερεθίσματα να ενεργοποιηθεί, να απελευθερωθεί ο TGF- β και να ασκήσει τις δράσεις του (Εικόνα 6α) (Dietz, 2007).

Στο σύνδρομο Marfan, λόγω της ελαττωματικής φύσης των μικροϊνιδίων, το LLC αδυνατεί να συνδεθεί με αυτά και να μείνει σε ανενεργή κατάσταση (Εικόνα 6β). Έτσι, το ελεύθερο TGF- β κυκλοφορεί στον εξωκυττάριο χώρο σε αυξημένα επίπεδα, προσδέεται στον υποδοχέα του και ενεργοποιεί την TGF- β σηματοδότηση, που οδηγεί στην έκφραση γονιδίων-στόχων και στην παραγωγή πρωτεϊνών όπως κολλαγόνο, BMP2, ελαστάση και μεταλλοπρωτεϊνάσες της εξωκυττάριας ουσίας, που δίνουν γένεση στον φαινότυπο του συνδρόμου Marfan (Εικόνα 7) (Dietz, 2007).



Εικόνα 7: TGF- β σηματοδότηση (κανονική μορφή). Το TGF- β , ως ομοδιμερές, προσδέεται στο ομοδιμερές TGFBR2, το ενεργοποιεί και μαζί προσελκύουν τον υποδοχέα TGFBR1, που φωσφορυλιώνεται από την ενδοκυττάρια περιοχή του TGFBR2. Ο TGFBR1 φωσφορυλιώνει τα R-Smad 2/3, που συνδέονται με το Co-Smad και εισέρχονται στον πυρήνα, όπου οδηγούν στην έκφραση των γονιδίων-στόχων (Τροποποιημένο από Wheeler et al., Adv Exp Med Biol. 2014).

Γ2. Σύνδρομο Loeys-Dietz

Το σύνδρομο Loeys-Dietz είναι μια αυτοσωμική επικρατής διαταραχή του συνδετικού ιστού που εμφανίζει τη χαρακτηριστική τριάδα συμπτωμάτων: υπερτηλορισμός, υπερωιοσχιστία ή δισχιδής σταφυλή και ανευρύσματα αορτής μαζί με αρτηριακή ελίκωση (Loeys et al., 2005). Δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής μελέτες που να υπολογίζουν τον επιπολασμό του νοσήματος ή την αυξημένη προδιάθεση συγκεκριμένων εθνικών ομάδων (Arslan-Kirchner et al., 2011).

Κλινικές εκδηλώσεις: Η κλινική εικόνα είναι αρκετά ετερογενής και περιλαμβάνει καρδιαγγειακές, κρανιοπροσωπικές, σκελετικές και νευρολογικές εκδηλώσεις. Στις καρδιαγγειακές επιπλοκές ανήκουν η διαστολή της αορτής, ανευρύσματα της αορτικής ρίζας, διαχωρισμός αορτής, ανευρύσματα και διαχωρισμός θωρακικής αορτής, αρτηριακά ανευρύσματα, αρτηριακή ελίκωση που μπορεί να είναι γενικευμένη, πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας, ανοιχτός αρτηριακός πόρος και δίπτυχη αορτική βαλβίδα (Loeys et al., 2005). Οι εκδηλώσεις από το σκελετικό σύστημα μοιάζουν αρκετά με τις εκδηλώσεις του συνδρόμου Marfan και περιλαμβάνουν θωρακικές δυσμορφίες, πλατυποδία, αραχνοδακτυλία, ανωμαλίες της σπονδυλικής στήλης, όπως σκολίωση και κύφωση, χαλαρότητα αρθρώσεων και υπεξαρθρήματα, ραιβοίπποδία και καμπτοδακτυλία (Erkula et al., 2010; Loeys et al., 2005; MacCarrick et al., 2014; Sousa et al., 2011). Επίσης, παρατηρείται μειωμένη οστική πυκνότητα, που μπορεί να οδηγήσει σε κατάγματα (Ben Amor et al., 2012). Τα νευρολογικά συμπτώματα περιλαμβάνουν εκτασία της σκληράς μήνιγγας, δυσπλασία Chiari, υδροκέφαλο, πονοκεφάλους και κίνδυνο για εγκεφαλικά επεισόδια (Loeys et al., 2005; MacCarrick et al., 2014), ενώ δερματικές επιπλοκές του συνδρόμου αποτελούν το λεπτό και διαφανές δέρμα, οι ατροφικές ουλές, οι ραβδώσεις και οι λευκές δερματικές κηλίδες (milia) (Lloyd et al., 2011; Loeys et al., 2005; MacCarrick et al., 2014).

Οι επιπλοκές από το κρανιοπροσωπικό σύμπλεγμα σχετίζονται με σοβαρότερη κλινική εικόνα του συνδρόμου (Loeys et al., 2006). Τα κύρια διαγνωστικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν τον υπερτηλορισμό, το τριγωνικό σχήμα προσώπου, την κρανιοσυνοστέωση, με συνηθέστερη την πρόωρη σύγκλειση της μεσοβρεγματικής ραφής, τη βλεφαρόπτωση, τη εξωτροπία (μια μορφή στραβισμού) και την υποπλασία ζυγωματικών. Επίσης, μπορεί να παρατηρηθεί υπερωιοσχιστία,

δισχιδής σταφυλή και ρετρογναθία (Εικόνες 8α, 8β, 8γ) (Loeys et al., 2005). Άλλες εκδηλώσεις από τη στοματική κοιλότητα αποτελούν η ψηλή και στενή υπερώα, που εξηγεί την ύπαρξη συνωστισμού των δοντιών, και η υποπλασία αδαμαντίνης (Εικόνα 8δ) (MacCarrick et al., 2014).



Εικόνα 8: Κλινικές εκδηλώσεις της στοματικής κοιλότητας ασθενών με σύνδρομο Loeys-Dietz. Ασθενείς με δισχιδή σταφυλή (8α, 8γ) (Loeys et al. Nat Genet. 2005), με υπερωισχιστία της σκληρής και της μαλακής υπερώας (8β) (Jamsheer et al. J Appl Genet. 2009) και με υποπλασία της αδαμαντίνης (8δ) (Fontana et al. Gene, 2014).

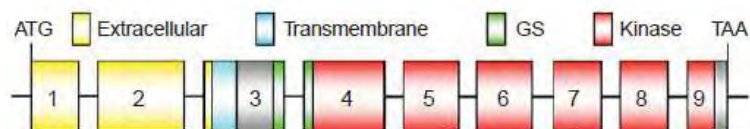
Λόγω της μεγάλης φαινοτυπικής ετερογένειας που παρατηρείται ακόμα και μέσα στην ίδια οικογένεια, έχει υιοθετηθεί η ταξινόμηση των ασθενών σε 4 κατηγορίες-τύπους του συνδρόμου, με σκοπό τη διευκόλυνση της διάγνωσής τους. Οι τύποι αυτοί μοιράζονται κάποια φαινοτυπικά χαρακτηριστικά, όμως παρουσιάζουν και αρκετές, σημαντικές διαφορές (Loeys et al., 2006).

Έτσι, στο σύνδρομο Loeys-Dietz τύπου 1 (LDS1) υπάγονται οι ασθενείς με επιπλοκές από το κρανιοπροσωπικό σύμπλεγμα, όπως υπερωισχιστία, κρανιοσυνοστέωση και υπερτηλορισμό. Στο σύνδρομο Loeys-Dietz τύπου 2 (LDS2) υπάρχει απουσία κρανιοπροσωπικών επιπλοκών, με εξαίρεση την παρουσία μερικές φορές δισχιδούς σταφυλής. Παράλληλα παρατηρούνται δερματικές εκδηλώσεις, όπως μώλωπες που δημιουργούνται εύκολα, ατροφικές ουλές, διαφανές δέρμα με υφή βελούδου, που προσομοιάζουν με τα χαρακτηριστικά του αγγειακού τύπου του συνδρόμου Ehlers-Danlos. Τόσο το LDS1 όσο και το LDS2 προκύπτουν από μεταλλάξεις στα γονίδια *TGFBR1* και *TGFBR2*. Το LDS1 εμφανίζει βαρύτερη κλινική εικόνα και μικρότερο προσδόκιμο ζωής από το LDS2 (Loeys et al., 2006).

Το σύνδρομο Loeys-Dietz τύπου 3 (LDS3) χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση οστεοαρθρίτιδας στα άνω και κάτω άκρα και στη σπονδυλική στήλη και οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο *SMAD3* (van de Laar et al., 2011). Τέλος, στο σύνδρομο Loeys-Dietz τύπου 4 (LDS4) παρατηρείται ηπιότερη κλινική εικόνα, με εμφάνιση ανευρυσμάτων σε μεγαλύτερη ηλικία σε σχέση με τους υπόλοιπους τύπους του συνδρόμου. Για την εμφάνισή του ενοχοποιούνται μεταλλάξεις στο γονίδιο *TGFβ2* (Ritelli et al., 2014).

Γενετική: Το σύνδρομο κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο, ωστόσο μόνο στο 25% των ασθενών υπάρχει πάσχων γονέας. Στο 75% των περιπτώσεων το σύνδρομο προκύπτει ως αποτέλεσμα de novo μεταλλάξεων (Loeys and Dietz, 2016).

Το γονίδιο *TGFβR1* (Transforming growth factor β receptor type 1) αποτελεί ένα γονίδιο 9 εξωνίων (Εικόνα 9), που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 9 (9q22) και κωδικοποιεί τον διαμεμβρανικό υποδοχέα τύπου I του αυξητικού παράγοντα TGF-β (*TGFβR1*) (Loeys and Dietz, 2016). Ο υποδοχέας αυτός της κυτταρικής επιφάνειας, και πιο συγκεκριμένα το κυτταροπλασματικό του τμήμα, ανήκει στην οικογένεια των κινασών σερίνης/θρεονίνης και μετά από προσέλκυση και φωσφορυλίωσή του από τον υποδοχέα *TGFβR2*, που έχει προσδέσει τον TGF-β, φωσφορυλιώνει με τη σειρά του τα R- Smads (receptor Smads) Smad2 και Smad3 (Εικόνα 7). Τα R- Smads συνδέονται με το co- Smad (common Smad) Smad4 και εισέρχονται στον πυρήνα, όπου σχηματίζουν μαζί με άλλους παράγοντες ένα μεταγραφικό σύμπλοκο που προκαλεί την έκφραση γονιδίων-στόχων, τα οποία ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση, το σχηματισμό της εξωκυττάριας ουσίας και πολλές άλλες κυτταρικές διεργασίες (Ross and Hill, 2008; Wrana et al., 1994).



Εικόνα 9: Το γονίδιο *TGFβR1* με τα 9 εξωνιά του. Με κίτρινο χρώμα είναι χρωματισμένα τα εξώνια που κωδικοποιούν το εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα, με μπλε χρώμα το τμήμα του εξωνίου 3 που κωδικοποιεί το διαμεμβρανικό τμήμα, με πράσινο χρώμα τα εξώνια που κωδικοποιούν την περιοχή GS, ενώ με κόκκινο χρώμα τα εξώνια που είναι υπεύθυνα για την ενδοκυττάρια περιοχή με δραστηριότητα κινάσης (Loeys et al., Nat Genet. 2005).

Ετερόζυγες μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό ευθύνονται για την εμφάνιση LDS1 ή LDS2 (Loeys et al., 2005). Το 25% περίπου των μεταλλαγών που προκαλούν το σύνδρομο Loeys-Dietz εντοπίζονται στο γονίδιο αυτό. Η πλειονότητα των μεταλλαγών είναι παρερμηνεύσιμες και εντοπίζονται κυρίως μέσα ή πολύ κοντά στην ενδοκυττάρια περιοχή με δραστικότητα κινάσης σερίνης/θρεονίνης. Άλλα είδη μεταλλαγών που έχουν βρεθεί στο γονίδιο *TGFBR1*, με μικρότερη ωστόσο συχνότητα, είναι μεταλλάξεις στα σημεία ματίσματος, ανερμηνεύσιμες μεταλλάξεις και διπλασιασμός γονιδίου (Breckpot et al., 2010; Loeys et al., 2006).

Το γονίδιο *TGFBR2* (Transforming growth factor β receptor type 2) βρίσκεται στο χρωμόσωμα 3 (3p24) και αποτελείται από 7 εξώνια (Εικόνα 10). Κωδικοποιεί τον υποδοχέα του TGF- β τύπου II, μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη μεγέθους 70-80 kDa, με το ενδοκυττάριο τμήμα της να είναι κινάση σερίνης/θρεονίνης (Disabella et al., 2006). Η πρόσδεση του TGF- β σε ένα ομοδιμερές του υποδοχέα *TGFBR2* οδηγεί σε προσέλκυση του υποδοχέα *TGFBR1* και φωσφορυλίωσή του από την ενδοκυττάρια περιοχή του *TGFRB2* που έχει δράση κινάσης σερίνης/θρεονίνης (Εικόνα 7). Ακολουθεί φωσφορυλίωση των R- Smads από τον *TGFBR1*, σύνδεσή τους με το Smad4 και είσοδός τους στον πυρήνα, όπου ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων-στόχων (Wrana et al., 1994).

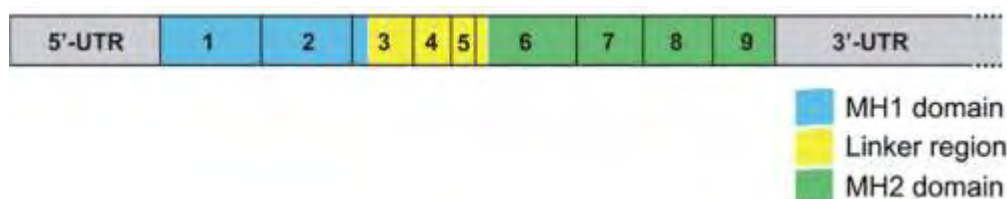


Εικόνα 10: Το γονίδιο *TGFBR2* με τα 7 εξώνιά του. Τα εξώνια 1 έως 4 (κίτρινο χρώμα) κωδικοποιούν την εξωκυττάρια περιοχή του υποδοχέα, η διαμεμβρανική περιοχή κωδικοποιείται από ένα τμήμα του εξωνίου 4 (μπλε χρώμα), ενώ για την κωδικοποίηση της ενδοκυττάριας περιοχής με δραστικότητα κινάσης υπεύθυνα είναι τα εξώνια 4-7 (κόκκινο χρώμα) (Loeys et al., Nat Genet. 2005).

Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο *TGFBR2* είναι η πιο συχνή αιτία του συνδρόμου Loeys-Dietz (Arslan-Kirchner et al., 2011). Όπως στο *TGFBR1*, έτσι και στο *TGFBR2* ετερόζυγες μεταλλάξεις οδηγούν στην εμφάνιση τόσο LDS1 όσο και LDS2 (Loeys et al., 2005). Η κλινική εικόνα των τύπων αυτών του συνδρόμου δεν παρουσιάζει

διαφορές ανάλογα με το γονίδιο που φέρει τη μεταλλαγή (Loeys et al., 2006). Τα είδη των μεταλλαγών που έχουν εντοπιστεί σε ασθενείς είναι οι παρερμηνεύσιμες μεταλλαγές, οι ανερμηνεύσιμες μεταλλαγές, οι μεταλλαγές στα σημεία ματίσματος και τα ελλείμματα. Οι παρερμηνεύσιμες μεταλλαγές είναι οι πιο συχνές και έχει βρεθεί ότι κατανέμονται μέσα ή ακριβώς δίπλα από την ενδοκυττάρια περιοχή του υποδοχέα που αποτελεί κινάση σερίνης/θρεονίνης (Loeys et al., 2006).

Το γονίδιο *SMAD3* (Mothers against decapentaplegic homolog 3) αποτελείται από 9 εξόνια (Εικόνα 11) και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 15 (15q22.33) (Loeys and Dietz, 2016). Κωδικοποιεί το ενδοκυττάριο σηματοδοτικό μόριο Smad3, το οποίο συμμετέχει στο σηματοδοτικό μονοπάτι TGF-β μέσω της φωσφορυλίωσής του από το TGFBR1, σε απάντηση της πρόσδεσης του TGF-β στον υποδοχέα TGFBR2. Το σύμπλοκο που δημιουργεί μαζί με το επίσης φωσφορυλιωμένο Smad2 και το co Smad Smad4 εισέρχεται στον πυρήνα και συνεργάζεται με μεταγραφικούς και άλλους ρυθμιστικούς παράγοντες, με σκοπό τη ρύθμιση της μεταγραφής των γονιδίων-στόχων (Ross and Hill, 2008).



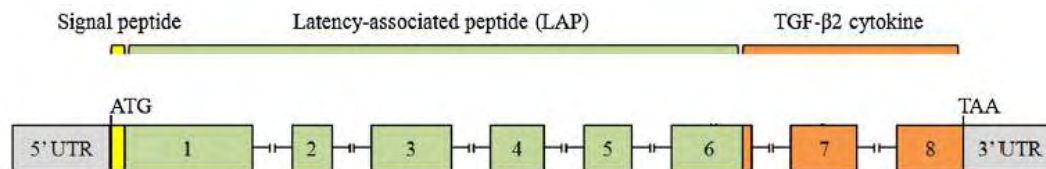
Εικόνα 11: Το γονίδιο *SMAD3*. Οι μπλε χρωματισμένες περιοχές περιλαμβάνουν τα εξόνια που κωδικοποιούν την περιοχή MH-1, οι κίτρινα χρωματισμένες περιοχές των εξονίων 3-6 κωδικοποιούν την συνδετική περιοχή και τα εξόνια 6-9, με το πράσινο χρώμα, κωδικοποιούν την MH-2 περιοχή της πρωτεΐνης SMAD3 (Wischmeijer et al., Am J Med Genet A. 2013).

Ο τύπος του συνδρόμου LDS3 προκύπτει από μεταλλαγές του γονιδίου *SMAD3*. Έχει βρεθεί ότι οι περισσότερες μεταλλαγές εντοπίζονται στην περιοχή MH2 (MAD homology 2), η οποία είναι υπεύθυνη για τη σύνδεση του SMAD3 με το SMAD4, και προκαλούν αλλαγή του πλαισίου ανάγνωσης και πρόωρη διακοπή της μετάφρασης ή αντικατάσταση αμινοξέων. Αυτή η απώλεια λειτουργίας που επιφέρουν οι μεταλλαγές δεν συνεπάγεται εντούτοις μείωση της μετάδοσης του σήματος, καθώς

έχει παρατηρηθεί στους ασθενείς αυτούς αύξηση της TGF-β σηματοδότησης στο αορτικό τοίχωμα (Wischmeijer et al., 2013).

Το γονίδιο *TGFB2* (Transforming growth factor beta 2) είναι ένα γονίδιο με 8 εξώνια (Εικόνα 12) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1 (1q41). Κωδικοποιεί την κυτοκίνη TGFB2, μια από τις τρεις ισομορφές του προσδέτη TGF-β, που προσδέεται στους υποδοχείς του και ενεργοποιεί το σηματοδοτικό μονοπάτι TGF-β, οδηγώντας στην έκφραση γονιδίων τα προϊόντα των οποίων συμμετέχουν στον πολλαπλασιασμό, στη διαφοροποίηση, στην απόπτωση και στο σχηματισμό της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (Loeys and Dietz, 2016).

Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό σχετίζονται με το LDS4 και είναι κυρίως ελλείμματα, ανερμηνεύσιμες μεταλλάξεις ή μεταλλάξεις στα σημεία ματίσματος που έχουν ως αποτέλεσμα απώλεια της λειτουργίας. Ωστόσο, όπως συμβαίνει και στους ασθενείς με LDS3, η TGF-β σηματοδότηση στο αορτικό τοίχωμα των ασθενών με LDS4 είναι αυξημένη (Lindsay et al., 2012).



Εικόνα 12: Το γονίδιο *TGFB2*. Η σηματοδοτική αλληλουχία κωδικοποιείται από την περιοχή με το κίτρινο χρώμα, τα εξώνια 1-6, με το πράσινο χρώμα, κωδικοποιούν την περιοχή LAP (Latency-associated peptide), ενώ τα εξώνια με το πορτοκαλί χρώμα κωδικοποιούν την περιοχή της κυτοκίνης TGF-β2 (Ritelli et al., BMC Med Genet. 2014).

Παθογένεση: Ο παθογενετικός μηχανισμός, με τον οποίο οι μεταλλάξεις των παραπάνω γονιδίων οδηγούν στην εμφάνιση των διαφόρων τύπων του συνδρόμου, λόγω της συνθετότητάς του, παραμένει ακόμη ασαφής. Ωστόσο έχει βρεθεί ότι στηρίζεται στη διαταραγμένη TGF-β σηματοδότηση (Loeys et al., 2006). Και τα τέσσερα γονίδια που έχουν ενοχοποιηθεί, σχετίζονται με το σηματοδοτικό μονοπάτι TGF-β (Luo et al., 2016), καθώς στο αορτικό τοίχωμα ασθενών με οποιοδήποτε τύπο LDS παρατηρείται αυξημένη TGF-β σηματοδότηση, με επακόλουθο την έκφραση

των γονιδίων-στόχων (Lindsay et al., 2012; Loeys et al., 2005; Wischmeijer et al., 2013).

Γ3. Σύνδρομο Ehlers-Danlos

Το σύνδρομο Ehlers-Danlos αποτελεί μια ομάδα κληρονομικών διαταραχών του συνδετικού ιστού που χαρακτηρίζεται από πολύ μεγάλη ετερογένεια. Υποδιαιρείται, ανάλογα με τις χαρακτηριστικές κλινικές εκδηλώσεις, σε 6 βασικούς τύπους: τον κλασικό τύπο, τον υπερευλύγιστο τύπο, τον αγγειακό τύπο, τον κυφοσκολιωτικό τύπο, τον τύπο με αρθροχάλαση και τον τύπο με δερματοσπάραξη. Επιπρόσθετοι τύποι έχουν βρεθεί αλλά είναι υπερβολικά σπάνιοι (Beighton et al., 1998).

Το χαρακτηριστικό γνώρισμα των περισσότερων τύπων είναι ότι συνήθως προκύπτουν από μεταλλαγές σε γονίδια που κωδικοποιούν το κολλαγόνο ή τα ένζυμα που συμμετέχουν στη βιοσύνθεσή του και οι κλινικές επιπλοκές, αν και ποικίλες, εκδηλώνονται κυρίως από το δέρμα, τις αρθρώσεις, τους συνδέσμους, τα αγγεία και τα εσωτερικά όργανα. Οι πιο συνηθισμένοι τύποι του συνδρόμου είναι ο κλασικός τύπος, ο υπερευλύγιστος τύπος και ο αγγειακός τύπος (De Paere and Malfait, 2012).

i) Κλασικός τύπος: Υπεύθυνο για τον τύπο αυτό αποτελεί το κολλαγόνο τύπου V. Η σημαντικότερη κλινική εκδήλωση στον συγκεκριμένο τύπο είναι η υπερεκτασιμότητα του δέρματος (Εικόνα 13). Άλλες δερματικές επιπλοκές είναι η ευαισθησία, η ευθραυστότητα και η υφή βελούδου του δέρματος, οι διευρημένες ατροφικές ουλές (Εικόνα 13β), τα υποδόρια σφαιροειδή (subcutaneous spheroids) και οι ψευδοόγκοι (mulluscoïd pseudotumors). Επίσης παρατηρούνται μώλωπες, που δημιουργούνται εύκολα, και παρατεταμένη αιμορραγία. Οι μυοσκελετικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν υπερκινητικότητα των αρθρώσεων, που μπορεί να είναι γενικευμένη, χρόνια αρθρικό πόνο, πλατυποδία και μυϊκή υποτονία. Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές, όπως είναι η πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας ή διαστολή αορτική ρίζας, δεν αποτελούν συχνό εύρημα (De Paere and Malfait, 2012).

Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά στο πρόσωπό τους, όπως επίκανθος, διεσταλμένες ουλές στο μέτωπο και πρόωρα γηρασμένο δέρμα (De Paere and Malfait, 2012). Σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα διαταραχών της κροταφογοναθικής διάρθρωσης, όπως υπερκινητικότητα

και επαναλαμβανόμενα υπεξαρθρήματα, ενώ συχνή είναι και η υπενασβεστίωση της αδαμαντίνης των νεογιλών δοντιών, η παρουσία ανώμαλου σχήματος πολφού των δοντιών και η μέτριου βαθμού, γενικευμένη ενασβεστίωση του πολφού των δοντιών (Beighton et al., 1998; De Coster et al., 2005; Klingberg et al., 2009). Τέλος, η προδιάθεση των ασθενών αυτών για την εμφάνιση περιοδοντίτιδας είναι μεγάλη, ενώ ο βλεννογόνος του στόματός τους είναι εύθραυστος και εμφανίζει πετέχειες, εκχυμώσεις και καθυστερημένη επούλωση τραυμάτων (Πίνακας 3) (De Coster et al., 2005; Παπαναγιώτου, 2002).



Εικόνα 13: Δερματικές εκδηλώσεις ασθενών με σύνδρομο Ehlers-Danlos. Υπερεκτασιμότητα δέρματος (13α, 13β) και ευθραυστότητα δέρματος με εκτεταμένες ουλές (13β) (De Coster et al. J Oral Pathol Med. 2005).

Γενετική: Ο κλασικός τύπος παρουσιάζει αυτοσωμική επικρατή κληρονομικότητα αλλά μπορεί να οφείλεται και σε *de novo* μεταλλαγές. Προκαλείται από μεταλλαγές στο γονίδιο *COL5A1* ή στο *COL5A2* (Malfait et al., 2016).

Το γονίδιο *COL5A1* (Alpha 1 Type V Collagen) βρίσκεται στο χρωμόσωμα 9 (9q34.3) και αποτελείται από 66 εξόνια. Κωδικοποιεί την α1 αλυσίδα του κολλαγόνου τύπου V (Malfait et al., 2016).

Το κολλαγόνο τύπου V είναι μια μορφή ινών κολλαγόνου που, αν και η ποσότητά τους είναι μειωμένη σε σχέση με τις υπόλοιπες μορφές κολλαγόνου, κατανέμεται ευρέως σε ιστούς, όπως το δέρμα, τα οστά, οι τένοντες και οι εμβρυϊκοί ιστοί. Αποτελείται από τρεις διαφορετικές α-αλυσίδες που κωδικοποιούνται από τα γονίδια *COL5A1*, *COL5A2* και *COL5A3* και δίνουν γένεση σε διάφορες ισομορφές του κολλαγόνου τύπου V. Στα σπονδυλωτά εντοπίζεται ως ετεροτριμερές $[\alpha 1(v)]_2 \alpha 2(v)$. Ο ρόλος του είναι πολύ σημαντικός στη συναρμολόγηση των ινιδίων κολλαγόνου (Birk, 2001; Wenstrup et al., 2004).

Έχει βρεθεί ότι έλλειψη κολλαγόνου τύπου V προκαλεί την εμφάνιση κλασικού τύπου συνδρόμου Ehlers-Danlos (De Paepe et al., 1997). Σε ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών η έλλειψη κολλαγόνου τύπου V προκαλείται από το μη λειτουργικό αλληλίο του *COL5A1*. Οι μεταλλαγές του γονιδίου αυτού μπορεί να είναι ανερμηνεύσιμες, να αλλάζουν το πλαίσιο ανάγνωσης ή να είναι στα σημεία ματίσματος και εισάγοντας πρόωρο κωδικόνιο λήξης οδηγούν σε απλο-ανεπάρκεια και μειωμένη παραγωγή του κολλαγόνου (Malfait et al., 2005; Schwarze et al., 2000; Wenstrup et al., 2000).

Επιπλέον, σε ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών, ο κλασικός τύπος σχετίζεται με την ύπαρξη δομικά ανώμαλων μορίων κολλαγόνου τύπου V. Υπεύθυνες είναι κυρίως μεταλλαγές σε σημεία ματίσματος που προκαλούν απαλοιφή εξωνίων ή, μερικές φορές, σημειακές μεταλλάξεις που οδηγούν σε αντικατάσταση αμινοξέος (Burrows et al., 1998; Giunta and Steinmann, 2000; Malfait et al., 2005). Τέλος, η μεταλλαγή c.1588 G>A, που οδηγεί στην αντικατάσταση της γλυκίνης από σερίνη στη θέση 530 της $\alpha_1(V)$ αλυσίδας (p.Gly530Ser), έχει βρεθεί ότι σε ετερόζυγη κατάσταση τροποποιεί τη νόσο, ενώ σε ομόζυγη κατάσταση την προκαλεί (Giunta et al., 2002).

Εκτός του γονιδίου *COL5A1*, μεταλλαγές στο γονίδιο *COL5A2* έχει βρεθεί ότι επίσης προκαλούν την εμφάνιση κλασικού τύπου Ehlers-Danlos. Το γονίδιο *COL5A2* (Alpha 2 Type V Collagen) αποτελείται από 51 εξώνια, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2 (2q32.2) και κωδικοποιεί την α_2 αλυσίδα του κολλαγόνου τύπου V (Malfait et al., 2016). Οι μεταλλαγές του που σχετίζονται με τον κλασικό τύπο μπορεί να είναι ελλείμματα ή μεταλλαγές στα σημεία ματίσματος που προκαλούν απαλοιφή εξωνίων (Michalickova et al., 1998) ή σημειακή μετάλλαξη που οδηγεί στην αντικατάσταση της γλυκίνης στην α_2 αλυσίδα (G934R) (Richards et al., 1998).

ii) *Αγγειακός τύπος*: Σχετίζεται με αλλαγές του κολλαγόνου τύπου III. Θεωρείται ο πιο επικίνδυνος για τη ζωή τύπος του συνδρόμου Ehlers-Danlos, λόγω του υψηλού κινδύνου για αρτηριακά ανευρύσματα, συμπεριλαμβανομένων και των αορτικών, διαχωρισμούς και ρήξεις σε νεαρή ηλικία και μειωμένο προσδόκιμο ζωής. Ρήξεις μπορούν να συμβούν, σπανιότερα όμως, και σε άλλα όργανα, όπως στο σιγμοειδές κόλον, τον σπλήνα ή το ήπαρ. Συνήθεις εκδηλώσεις αποτελούν, επίσης, το λεπτό και διαφανές δέρμα, που καθιστά ορατές τις υποκείμενες φλέβες και δεν παρουσιάζει υπερεκτασιμότητα, οι μώλωπες που δημιουργούνται εύκολα, η παρατεταμένη αιμορραγία, η γηρασμένη εικόνα χεριών και ποδιών (ακρογερία). Ακόμη,

υπερκινητικότητα εντοπίζεται συνήθως μόνο στις μικρές αρθρώσεις των χεριών, ενώ η συχνότητα εμφάνισης πνευμοθώρακα είναι αυξημένη, όπως επίσης αυξημένος είναι και ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών στην εγκυμοσύνη (De Paere and Malfait, 2012).

Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν χαρακτηριστική εικόνα προσώπου, που αποτελείται από εξόφθαλμο, λεπτή, μυτερή μύτη, αυτιά χωρίς λοβία, λεπτά χείλη και έλλειψη υποδόριου λίπους (De Paere and Malfait, 2012), ενώ συχνή είναι και η παρουσία επιπλοκών από το ΣΓΣ (Πίνακας 3). Από τις πιο χαρακτηριστικές εκδηλώσεις είναι η υφίζηση ούλων, ως εκδήλωση της περιοδοντίτιδας (Beighton et al., 1998). Επιπλέον, τα ούλα είναι λεπτά και εύθραυστα και αρχίζουν να χάνουν τη στικτή επιφάνειά τους. Ο υπόλοιπος βλεννογόνος του στόματος είναι εξαιρετικά λεπτός, εύθραυστος και διαφανής, γεγονός που επιτρέπει την παρατήρηση της υποκείμενης αγγείωσης. Αρκετά συχνή είναι και η παρουσία εκδηλώσεων από τις κροταφογναθικές διαρθρώσεις, όπως αυξημένος πόνος, ενδοαρθρική παρεκτόπιση διάρθριου δίσκου και ανώμαλη αναδιαμόρφωση των αρθρικών επιφανειών, όπως συχνή είναι και η ύπαρξη υπενασβεστωμένης αδαμαντίνης των νεογιλών δοντιών. Τέλος, μεγάλο ποσοστό ασθενών όλων των ηλικιών εμφανίζει μείωση του μεγέθους του πολφού λόγω ανώμαλης εναπόθεσης οδοντίνης, ενώ συχνά με ακτινογραφικό έλεγχο αποκαλύπτονται σύντηξη των ριζών των γομφίων και αυξημένο μήκος των ριζών των δοντιών της κάτω γνάθου (De Coster et al., 2005; Ferré et al., 2012; Klingberg et al., 2009).

Όργανο/Ιστός	Τύπος κολλαγόνου	Κλινική εικόνα έλλειψης κολλαγόνου
Οστό	I-III-V	Αργή επούλωση μετά από εξαγωγή δοντιού, Ανεπαρκής επανόρθωση μετά από περιοδοντική θεραπεία
Κροταφογναθική διάρθρωση	I-III-V	Υπερκινητικότητα, εξάρθρηματα
Οδοντίνη	I	Παραμόρφωση ριζών
Πολφός	I-III	Ενασβεστίωση πολφού, Ανώμαλο σχήμα πολφού
Βλεννογόνος	I-III-V	Εύθραυστος με αυξημένο χρόνο επούλωσης και αυξημένη αιμορραγική διάθεση
Περιοδοντικός σύνδεσμος	I-III-V	Γρήγορη απώλεια πρόσφυσης, ανεπαρκής αποκατάσταση μετά από περιοδοντική θεραπεία

Πίνακας 3: Οι κυριότεροι τύποι κολλαγόνου στα όργανα του ΣΓΣ και οι επιπλοκές που προκαλούνται από την έλλειψή τους (De Coster et al., J Oral Pathol Med. 2005).

Γενετική: Ο τύπος αυτός του συνδρόμου παρουσιάζει αυτοσωμικό επικρατή τρόπο κληρονόμησης, ενώ μπορεί να εμφανιστεί και λόγω *de novo* μεταλλαγών. Προκαλείται από ετερόζυγες μεταλλαγές του γονιδίου *COL3A1* (Alpha 1 Type III Collagen). Το γονίδιο αυτό βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2 (2q32.2) και αποτελείται από 51 εξόνια. Κωδικοποιεί την α1(III) αλυσίδα του κολλαγόνου τύπου III. Το κολλαγόνο τύπου III είναι ένα ομοτριμερές που βρίσκεται σε πολλούς ιστούς και συμμετέχει στη ρύθμιση της ακεραιότητας και της τάσης των λείων μυών (Perin et al., 2016).

Αλλαγή στα επίπεδα παραγωγής του κολλαγόνου τύπου III προκαλεί την εμφάνιση συνδρόμου Ehlers-Danlos αγγειακού τύπου (Pope et al., 1975). Η πλειονότητα των μεταλλαγών που έχουν βρεθεί είναι σημειακές μεταλλάξεις που προκαλούν αντικατάσταση αμινοξέος, ενώ μπορεί να παρατηρηθούν και μεταλλαγές σε σημεία ματίσματος, ελλείμματα και σπανιότερα πλήρης απουσία γονιδίου που οδηγεί σε απλο-ανεπάρκεια (Schwarze et al., 2001).

Σχετικά με τη συσχέτιση γονοτύπου-φαινοτύπου, έχει βρεθεί ότι οι σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις σχετίζονται με μεταλλαγές που επηρεάζουν το αμινοτελικό άκρο της παραγόμενης πρωτεΐνης, ενώ αλλαγές στο καρβοξυτελικό άκρο σχετίζονται με την εμφάνιση ακρογερίας και πιθανόν με σοβαρές αγγειακές επιπλοκές. Επίσης, πλήρης απουσία γονιδίου ενδεχομένως να σχετίζεται με ήπιο φαινότυπο και καλύτερη πρόγνωση (De Paepe and Malfait, 2012; Leistriz et al., 2011).

iii) Υπερευλόγιστος τύπος: Ο τύπος αυτός παρουσιάζει μεγάλη κλινική ετερογένεια, ακόμη και μέσα στην ίδια οικογένεια. Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά του είναι το απαλό, με υφή βελούδου, δέρμα και η γενικευμένη υπερκινητικότητα των αρθρώσεων, που μπορεί να συνοδεύεται από επαναλαμβανόμενα εξαρθήματα και χρόνιο πόνο (Beighton et al., 1998).

Επιπρόσθετα συμπτώματα αποτελούν οι μυϊκές κράμπες, οι τενοντίτιδες, η πρόιμη οστεοαρθρίτιδα και η ινομυαλγία. Άλλες επιπλοκές είναι οι πονοκέφαλοι, η κούραση και η εμφάνιση κατάθλιψης, ενώ εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό σύστημα αποτελούν η δυσφαγία, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η γαστρίτιδα και το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου. Επίσης, μπορεί να παρατηρηθούν σύνδρομο ορθοστατικής ταχυκαρδίας, σύνδρομο Raynaud, διαστολή της αορτικής ρίζας, βαλβιδική ανεπάρκεια, οφθαλμικές επιπλοκές, όπως μυωπία και στραβισμός,

επιπλοκές εγκυμοσύνης και άλλες γυναικολογικές επιπλοκές (Colombi et al., 2015; De Paere and Malfait, 2012).

Η κυριότερη εκδήλωση από το στοματογναθικό σύστημα είναι η υπερκινητικότητα των κροταφογναθικών διαρθρώσεων, που συχνά οδηγεί σε εξάρθρηματα (Beighton et al., 1998). Άλλες εκδηλώσεις αποτελούν η ευθραυστότητα του βλεννογόνου, η οστική απορρόφηση λόγω περιοδοντίτιδας, οι ενασβεστιώσεις του πολφού των δοντιών και η υπερκινητικότητα της γλώσσας (Εικόνες 14α, 14β) (De Coster et al., 2005; Létourneau et al., 2001). Μπορεί επίσης να εμφανιστούν διαταραχές στο σχηματισμό των δοντιών, όπως υποδοντία, υπεράριθμα δόντια, δυσπλασία οδοντίνης, υπενασβεστίωση της αδαμαντίνης των νεογίλων δοντιών, γωνιάδης απόκλιση των ριζών, ενώ η ανατολή των δοντιών μπορεί να είναι έκτοπη ή καθυστερημένη (De Coster et al., 2005; Klingberg et al., 2009; Létourneau et al., 2001; Yassin and Rihani, 2006).



Εικόνα 14: Κλινική εικόνα της στοματικής κοιλότητας ασθενών με σύνδρομο Ehlers-Danlos. Εκτεταμένη τερηδονική προσβολή και γλώσσα μεγάλου μεγέθους και μεγάλης ευλυγισίας (14α, 14β) (Ansari et al. J Compr Ped. 2015) και Περιοδοντικός τύπος συνδρόμου EDS με φλεγμονή και υφίζηση ούλων (14γ) (Moore et al. J Am Acad Dermatol. 2006).

Αν και οι κλινικές εκδηλώσεις είναι πιο ήπιες σε σχέση με τις εκδηλώσεις των υπόλοιπων τύπων του συνδρόμου Ehlers-Danlos και συνήθως δεν οδηγούν στο θάνατο, υποβαθμίζουν ωστόσο την ποιότητα ζωής των ασθενών (Rombaut et al., 2010).

Γενετική: Ο συγκεκριμένος τύπος έχει παρατηρηθεί ότι κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο, αν και η γενετική του βάση παραμένει ακόμη άγνωστη, όπως άγνωστος είναι και ο λόγος που το μεγαλύτερο ποσοστό πασχόντων ανήκει στο

γυναικείο φύλο (De Paere and Malfait, 2012; Levy, 2016). Έχει διατυπωθεί ότι μεταλλαγές του γονιδίου *TNX-B* που οδηγούν σε απλο-ανεπάρκεια της πρωτεΐνης *TNX-B*, ίσως σχετίζονται με την εμφάνιση του τύπου αυτού (Zweers et al., 2003) Το γονίδιο *TNX-B* (Tenascin XB) κωδικοποιεί την πρωτεΐνη της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας Tenascin-X, η οποία συμμετέχει στην οργάνωση της εξωκυττάριας ουσίας και ρυθμίζει τα επίπεδα έκφρασης του κολλαγόνου τύπου VI (De Paere and Malfait, 2012). Έλλειψη της πρωτεΐνης Tenascin X έχει ήδη σχετιστεί με την εμφάνιση ενός άλλου τύπου του συνδρόμου Ehlers-Danlos, του αυτοσωμικού υπολειπόμενου “τύπου Ehlers-Danlos λόγω έλλειψης TNX” (Schalkwijk et al., 2001).

iv) Περιοδοντικός τύπος: Ένας ακόμη τύπος του συνδρόμου που, αν και αρκετά σπάνιος, παρουσιάζει ιδιαίτερο οδοντιατρικό ενδιαφέρον είναι ο Περιοδοντικός τύπος (Beighton et al., 1998). Παρ’ ότι η περιοδοντίτιδα αποτελεί επιπλοκή που μπορεί να παρατηρηθεί και σε άλλους τύπους του συνδρόμου, στον συγκεκριμένο τύπο αποτελεί το βασικό, παθολογικό χαρακτηριστικό (Reinstein et al., 2013). Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς εμφανίζουν βαριάς μορφής περιοδοντίτιδα σε νεαρή ηλικία, που μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρη απώλεια δοντιών (Εικόνα 14γ). Ο τύπος αυτός παρουσιάζει μεγάλη φαινοτυπική ετερογένεια, ακόμη και μέσα στην ίδια την οικογένεια (Dyne et al., 1993; Karrer et al., 2000).

Οι δερματικές εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν υπερεκτασιμότητα του δέρματος ή/και ευθραυστότητά του, μώλωπες και ατροφικές ουλές. Στις επιπλοκές από το μυοσκελετικό σύστημα υπάγονται υπερκινητικότητα των αρθρώσεων, που μπορεί να οδηγήσει σε εξάρθρημα, σκολίωση, οστεοαρθρίτιδα, πλατυποδία, θωρακικές δυσμορφίες, υψηλό ανάστημα, μακριά άκρα και αραχνοδακτυλία. Σε κάποιους ασθενείς βρέθηκαν βουβωνοκήλες, ενώ χαρακτηριστική είναι η απουσία ρήξης αγγείων ή οργάνων. Το πρόσωπο των ασθενών αυτών εμφανίζει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, όπως είναι το τριγωνικό σχήμα προσώπου, ο εξόφθαλμος και η μακρόστενη, μυτερή μύτη (Moore et al., 2006; Reinstein et al., 2011; Reinstein et al., 2013).

Εκτός από τη βαριάς μορφής περιοδοντίτιδα σε νεαρή ηλικία, με τα φλεγμαίνοντα ούλα, την υφίζηση ούλων και την προοδευτική οστική απώλεια που οδηγεί σε απώλεια δοντιών, ακόμη και νεογύλων, οι εκδηλώσεις από τη στοματική κοιλότητα μπορεί να περιλαμβάνουν, επιπλέον, περιοδοντικά αποστήματα, αυξημένο αριθμό

τερηδονισμένων δοντιών και εύθραυστο βλεννογόνο (Reinstein et al., 2011; Reinstein et al., 2013).

Γενετική: Ο Περιοδοντικός τύπος ακολουθεί αυτοσωμικό επικρατή τρόπο κληρονομησης και έχει εμφανίσει την πλήρη διεισδυτικότητά του μέχρι την ηλικία των 15 χρόνων (Rahman et al., 2003). Η γενετική βάση του τύπου αυτού είναι ακόμα άγνωστη, ωστόσο, η εμφάνισή του βρέθηκε με μελέτη ανάλυσης σύνδεσης ότι συνδέεται με τη χρωμοσωμική περιοχή 12p13 (Rahman et al., 2003). Στην περιοχή αυτή βρίσκεται το γονίδιο *MAGP2* (Microfibril-associated glycoprotein-2 gene), ενώ η κωδικοποιούμενη γλυκοπρωτεΐνη δεν σχετίζεται με τη βιοσύνθεση κολλαγόνου αλλά αλληλεπιδρά με τα μικροϊνίδια και συμβάλλει στη δομική οργάνωση της ελαστίνης στους ιστούς (Penner et al., 2002). Ωστόσο, έλεγχος για μεταλλάξεις στο συγκεκριμένο γονίδιο, έδειξε ότι στους ασθενείς αυτούς δεν παρατηρούνται παθολογικές μεταλλάξεις (Rahman et al., 2003).

Γ4. Ατελής Οστεογένεση

Η Ατελής Οστεογένεση (ΑΟ) είναι μια ετερογενής ομάδα διαταραχών του συνδετικού ιστού που χαρακτηρίζεται κυρίως από εύθραυστα οστά (Biria et al., 2012). Συνολικά, η επίπτωση της ΑΟ έχει υπολογιστεί περίπου ότι κυμαίνεται μεταξύ 4-10/100.000 άτομα (Malmgren and Norgren, 2002). Δεν έχει βρεθεί συγκεκριμένο φύλο ή εθνική ομάδα που να παρουσιάζει ισχυρότερη προδιάθεση για την εμφάνιση ΑΟ (Abukabbos and Al-Sineedi, 2013). Η φαινοτυπική ετερογένειά της οδήγησε στην υποδιαίρεσή της αρχικά από τον Sillence το 1979 στους τύπους I, II, III και IV με βάση την κλινική και ακτινογραφική εικόνα, ενώ τις επόμενες δεκαετίες προστέθηκαν και άλλοι τύποι που συμπεριλαμβάνουν και τους διαφορετικούς γενετικούς τόπους που προκαλούν το σύνδρομο (Forlino et al., 2011; Sillence et al., 1979; Van Dijk and Sillence, 2014).

Το 60%-70% των ασθενών με ΑΟ ανήκουν στον τύπο I, το 20% στον τύπο III και το 10% κατατάσσεται στον τύπο IV (Sillence et al., 1979). Ετερόζυγες μεταλλάξεις στα γονίδια *COL1A1* και *COL1A2*, που κωδικοποιούν το κολλαγόνο τύπου I, σχετίζονται με την εμφάνιση των τύπων I, II, III και IV και ευθύνονται για το 95% των περιπτώσεων ΑΟ. Οι υπόλοιποι τύποι είναι πολύ σπάνιοι (Saeves et al., 2009).

Ο μη παραμορφωτικός τύπος της ΑΟ (τύπος I) είναι η πιο ήπια μορφή της ΑΟ και κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Τα βασικά χαρακτηριστικά του είναι τα οστικά κατάγματα, το μπλε χρώμα του σκληρού χιτώνα του οφθαλμού και η απώλεια της ακοής, ενώ το ανάστημα των ασθενών είναι κοντά στο φυσιολογικό (Forlino et al., 2011; Sillence et al., 1979).

Ο τύπος περιγεννητικού θανάτου της ΑΟ (τύπος II) αποτελεί αυτοσωμική υπολειπόμενη μορφή ΑΟ και παρουσιάζει ως επιπλοκές το μπλε ή γκρι χρώμα του σκληρού χιτώνα του οφθαλμού, τη μεγάλη ευθραυστότητα των οστών και τον περιγεννητικό θάνατο, που οφείλεται κυρίως στην αναπνευστική ανεπάρκεια (Forlino et al., 2011; McAllion and Paterson, 1996; Sillence et al., 1979).

Ο προοδευτικά παραμορφωτικός τύπος της ΑΟ (τύπος III) είναι η πιο σοβαρή από τις μη θανατηφόρες μορφές της ΑΟ και κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Βασικά χαρακτηριστικά του αποτελούν ο μεγάλος αριθμός καταγμάτων, το μπλε χρώμα του σκληρού χιτώνα του οφθαλμού στη βρεφική ηλικία, που περνώντας τα χρόνια γίνεται φυσιολογικό, το κοντό ανάστημα, τα σπονδυλικά κατάγματα, η προοδευτική παραμόρφωση άκρων και η προοδευτική κυφοσκολίωση (Sillence et al., 1979; Warman et al., 2011).

Ο ήπιος τύπος της ΑΟ (τύπος IV) κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και εμφανίζει μέτριας βαρύτητας φαινότυπο που μπορεί να αλληλεπικαλύπτεται τόσο με τον τύπο I όσο και με τον τύπο IV. Τα κύρια χαρακτηριστικά του είναι η ευθραυστότητα των οστών, η μέτρια έως βαριά παραμόρφωση των μακρών οστών και της σπονδυλικής στήλης, η οστεοπόρωση και ο φυσιολογικού χρώματος, λευκός σκληρός χιτώνας του οφθαλμού (Forlino et al., 2011; Sillence et al., 1979; Warman et al., 2011).

Εκτός από τα προαναφερθέντα βασικά χαρακτηριστικά, στον κάθε τύπο μπορεί να περιλαμβάνονται σε ποικίλο βαθμό οι ακόλουθες κλινικές εκδηλώσεις:

Η απώλεια της ακοής, που μπορεί να παρατηρηθεί, είναι προοδευτική και συνήθως αμφίπλευρη (Kuurila et al., 2000). Οι επιπλοκές από το νευρικό σύστημα περιλαμβάνουν τη μακροκεφαλία, τη συριγγομυελία, τον υδροκέφαλο, και το εγχολεασμό της βάσης του κρανίου (basilar invagination) (Charnas and Marini, 1993). Από τις σοβαρότερες κλινικές εκδηλώσεις της ΑΟ που οδηγούν σε αυξημένη

νοσηρότητα και θνησιμότητα είναι οι πνευμονικές επιπλοκές, όπως η υποτροπιάζουσα πνευμονία αλλά και οι καρδιαγγειακές επιπλοκές, όπως η βαλβιδική ανεπάρκεια, η διαστολή αορτικής ρίζας, η ανεπάρκεια αορτής και η μεσοκοιλιακή επικοινωνία (Bonita et al., 2010; Hortop et al., 1986; McAllion and Paterson, 1996).

Οι εκδηλώσεις από το ΣΓΣ είναι αρκετά συνηθισμένες στην ΑΟ (Πίνακας 3). Η Ατελής Οδοντινογένεση αποτελεί μια από τις συχνότερες επιπλοκές με εμφάνιση σε πάνω από το 50% των ασθενών (Teixeira et al., 2008). Πρόκειται για διαταραχή της ανάπτυξης των δοντιών, που οδηγεί στο σχηματισμό ανώμαλης δομικά οδοντίνης. Παρουσιάζει αυτοσωμικό τρόπο κληρονόμησης και υποδιαιρείται σε τρεις τύπους: στην Ατελή Οδοντινογένεση τύπου I, που εμφανίζεται σε υπόστρωμα ΑΟ, και στις μορφές II και III που δεν έχουν σχέση με την ΑΟ και προκύπτουν από μεταλλάξεις στο γονίδιο *DSPP* (Dentin sialophosphoprotein gene) (Kim and Simmer, 2007). Μπορεί να εμφανιστεί τόσο σε νεογλή όσο και σε μόνιμη οδοντοφυΐα, με την πρώτη να παρουσιάζει βαρύτερη προσβολή (Majorana et al., 2010). Η κλινική της εικόνα συνίσταται σε αποχρωματισμό των δοντιών και απόκτηση γκρι/οπαλίζουσας ή κίτρινης/καφέ απόχρωσης, ενώ η αδαμαντίνη, αν και φυσιολογική, μπορεί να παρουσιάσει κατάγματα, που αποκαλύπτουν την υποκείμενη οδοντίνη, οπότε και προκαλούνται οδοντικές αποτριβές (Εικόνα 15) (Biria et al., 2012; Majorana et al., 2010). Η μύλη των δοντιών είναι βολβώδης, ενώ ακτινογραφικά παρουσιάζονται ρίζες μικρού μήκους, μείωση του μεγέθους του πολφού και περιακρορριζική διαύγαση (Lukinmaa et al., 1987; Malmgren et al., 1988). Ο επιπολασμός της Ατελούς Οδοντινογένεσης σε ασθενείς με ΑΟ τύπου I κυμαίνεται μεταξύ 8%-40%, στον τύπο III είναι μεταξύ 43%-82% και στον τύπο IV μεταξύ 37%-100% (Malmgren and Norgren, 2002).



Εικόνα 15: Κλινική εικόνα Ατελούς οδοντινογένεσης σε ασθενείς με Ατελή οστεογένεση (εικόνες 15α, 15β: Abukabbos et al. Saudi Dent J. 2013), (εικόνα 15γ: Saeves et al. Spec Care Dentist. 2009).

Σε ασθενείς με ΑΟ, και ιδίως σε εκείνους που υπάγονται στους τύπους ΙΙΙ και ΙV, εμφανίζονται, εκτός από Ατελή Οδοντινογένεση, και άλλες οδοντιατρικές επιπλοκές, όπως διαταραχές στη σύγκλιση των δοντιών και στο ρυθμό ανάπτυξης των δοντιών. Έτσι, στο 70%-80% των ασθενών με ΑΟ τύπου ΙΙΙ και ΙV παρατηρείται συγκλειακή ανωμαλία τάξης ΙΙΙ κατά Angle, ενώ καθυστέρηση στο σχηματισμό των δοντιών εμφανίζει το 21% των ασθενών με ΑΟ τύπου ΙΙΙ και επιτάχυνση της οδοντικής ανάπτυξης το 23% των ασθενών με ΑΟ τύπου ΙV (O'Connell and Marini, 1999).

Επίσης, μπορεί να παρατηρηθούν υποπλαστική ή υπενασβεστωμένη αδαμαντίνη, έγκλειστα δόντια, έκτοπη ανατολή των μόνιμων πρώτων και δεύτερων γομφίων και μεγαλύτερος αριθμός δοντιών με συγγενή έλλειψη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Malmgren and Norgren, 2002; O'Connell and Marini, 1999; Schwartz and Tsipouras, 1984).

Γενετική: Όπως προαναφέρθηκε, η εμφάνιση ΑΟ τύπου Ι, ΙΙ, ΙΙΙ και ΙV σχετίζεται συνήθως με ετερόζυγες μεταλλάξεις στα γονίδια *COL1A1* και *COL1A2* (Warman et al., 2011). Το γονίδιο *COL1A1* (Alpha 1 Type I Collagen) βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17 (17q21.33), αποτελείται από 52 εξόνια και κωδικοποιεί την προ- α1 αλυσίδα του κολλαγόνου τύπου Ι, ενώ το γονίδιο *COL1A2* (Alpha 2 Type I Collagen) βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7 (7q21.3), αποτελείται παρομοίως από 52 εξόνια και κωδικοποιεί την προ- α2 αλυσίδα του κολλαγόνου τύπου Ι (Steiner et al., 2016).

Το κολλαγόνο τύπου Ι είναι μια δομική πρωτεΐνη της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, που βρίσκεται σε αφθονία σε αρκετούς ιστούς, όπως τα οστά, οι τένοντες και το δέρμα (Πίνακας 1). Πρόκειται για ένα ετεροτριμερές, που αποτελείται από δύο προ-α1 αλυσίδες και μια προ-α2 αλυσίδα, που περιελίσσονται μεταξύ τους και δίνουν στο σύμπλοκο ελικοειδή μορφή (Εικόνα 16) (Valadares et al., 2014).

Η δομή κάθε α-αλυσίδας περιλαμβάνει μια αμινοτελική περιοχή, μια καρβοξυτελική περιοχή και την κεντρική περιοχή, όπου η γλυκίνη (Gly) επαναλαμβάνεται ανά 3 αμινοξικά κατάλοιπα, δίνοντας έτσι 338 επαναλήψεις της τριάδας των αμινοξέων Gly-XY, όπου τα X και Y αμινοξέα είναι συνήθως προλίνη και υδροξυπρολίνη αντίστοιχα, αλλά ποτέ δεν μπορούν να είναι κυστεΐνη ή τρυπτοφάνη. Τα αμινοξικά κατάλοιπα της γλυκίνης παίζουν σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό της τριπλής έλικας (Valadares et al., 2014).

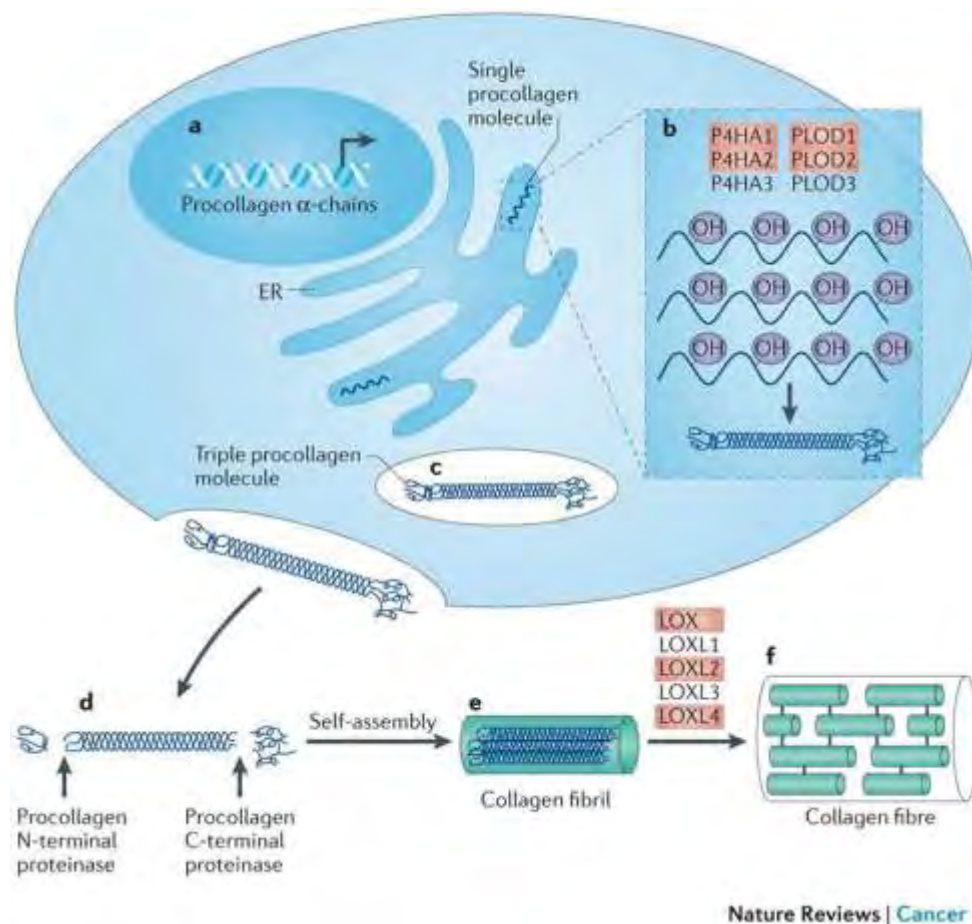
Μεταλλαγές στα γονίδια *COL1A1* και *COL1A2* προκαλούν αλλαγές στη δομή ή στην ποσότητα του κολλαγόνου τύπου I (Forlino et al., 2011). Μείωση στη σύνθεση του κολλαγόνου τύπου I οδηγεί στην εμφάνιση ΑΟ τύπου I, ενώ ποιοτικές ή ποσοτικές αλλαγές του κολλαγόνου τύπου I προκαλούν ΑΟ τύπου II, III και IV (Majorana et al., 2010).

Έτσι, στην πλειοψηφία των ασθενών με ΑΟ τύπου I, η παρατηρούμενη μείωση της σύνθεσης κολλαγόνου τύπου I οφείλεται σε μη λειτουργικό αλληλίο *COL1A1* ή σε απαλοιφή του, με επακόλουθο την απλο-ανεπάρκεια του κολλαγόνου αυτού. Ως υπεύθυνες θεωρούνται ετερόζυγες μεταλλαγές του αλληλίου *COL1A1* που προκαλούν μείωση της σταθερότητας του mRNA και απλο-ανεπάρκεια, όπως για παράδειγμα οι ανερμηνεύσιμες μεταλλαγές, οι μεταλλαγές που αλλάζουν το πλαίσιο ανάγνωσης ή οι μεταλλαγές στα σημεία ματίσματος που οδηγούν στη δημιουργία πρόωρου κωδικονίου λήξης (Forlino et al., 2011; Willing et al., 1994; Willing et al., 1996).

Το δομικά ελαττωματικό κολλαγόνο τύπου I που εντοπίζεται στους τύπους II, III και IV της ΑΟ προκαλείται στο 80% περίπου των περιπτώσεων από αντικατάσταση του αμινοξέος γλυκίνη των α-αλυσίδων και στο 20% περίπου των περιπτώσεων από μεταλλαγές στα σημεία ματίσματος, ενώ πολύ σπάνιες αιτίες είναι οι διπλασιασμοί, οι προσθήκες και τα ελλείμματα. Η αντικατάσταση της γλυκίνης μπορεί να γίνει σε οποιαδήποτε θέση της α1 ή α2 αλυσίδας, με διαφορετικό αντίκτυπο ωστόσο στη βαρύτητα της διαταραχής που προκαλείται. Έτσι, μεταλλαγές που οδηγούν σε αντικαταστάσεις της γλυκίνης στο αμινοτελικό άκρο της αλυσίδας δεν είναι θανατηφόρες, ενώ κοντά στο καρβοξυτελικό άκρο προκαλούν πιο σοβαρό φαινότυπο. Αυξημένη θνησιμότητα επίσης προκαλούν οι αντικαταστάσεις γλυκίνης σε θέσεις των α1 και α2 αλυσίδων που προσδένουν συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και ρυθμίζουν την οργάνωσή της. Παραδείγματα τέτοιων θέσεων στην α1 αλυσίδα είναι οι περιοχές MLBR2 και MLBR3 (Major Ligand Binding Regions) και στην α2 αλυσίδα οι περιοχές πρόσδεσης των KSPG (Keratin sulphate proteoglycan), HSPG (Heparan sulfate proteoglycan), DSPG (Dermatan sulfate proteoglycan) και CSPG (Chondroitin sulfate proteoglycan) (Di Lullo et al., 2002; Forlino et al., 2011; Marini et al., 2007; Sweeney et al., 2008; van Dijk et al., 2012).

Οι μεταλλαγές που προκαλούν αντικατάσταση Gly εμποδίζουν τη συναρμολόγηση των α αλυσίδων σε τριπλή έλικα, γεγονός που οδηγεί σε υπερβολική μετα-

μεταφραστική τροποποίηση των αλυσίδων από ένζυμα και παραγωγή ανώμαλου κολλαγόνου τύπου I, το οποίο είτε αποδομείται είτε εκκρίνεται στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία, επηρεάζοντας αρνητικά τη δομή και την οργάνωσή της (Forlino et al., 2011; van Dijk et al., 2012).



Εικόνα 16: Βιοσύνθεση του κολλαγόνου. Περιλαμβάνει ενδοκυττάρια (a-c) και εξωκυττάρια στάδια (d-f). Η σύνθεση των αλυσίδων του προκολλαγόνου (a) ακολουθείται από την μετα-μεταφραστική τροποποίηση τους στο ενδοπλασματικό δίκτυο (b). Η τριπλή έλικα του προκολλαγόνου σχηματίζεται και μέσω της συσκευής Golgi μεταφέρεται στην εξωκυττάρια ουσία (c). Στη συνέχεια, με την επίδραση μεταλλοπρωτεϊνών, προκύπτει το ώριμο κολλαγόνο (d), που συσσωρεύεται με τα υπόλοιπα ώριμα κολλαγόνα και σχηματίζουν το ινίδιο του κολλαγόνου (e). Τέλος, η δημιουργία σταυρωτών συνδέσεων ανάμεσα στα ινίδια κολλαγόνου οδηγεί στη δημιουργία της παχύτερης ίνας κολλαγόνου (f). (ER: endoplasmic reticulum, P4HA1, P4HA2 and P4HA3: prolyl 4-hydroxylase α -subunit isoform 1, PLOD1: procollagen-lysine 2-oxyglutarate 5-dioxygenase 1 PLOD2 and PLOD3: lysyl hydroxylase enzymes, LOX lysyl oxidase family) (Gilkes et al., Nature Reviews Cancer 2014).

Εκτός από τις μορφές της ΑΟ που σχετίζονται με γονίδια που κωδικοποιούν το κολλαγόνο τύπου Ι και ευθύνονται για το μεγαλύτερο ποσοστό ΑΟ, τα τελευταία χρόνια έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ ΑΟ και μεταλλαγών γονιδίων που δεν κωδικοποιούν το κολλαγόνο αλλά προϊόντα που αλληλεπιδρούν με αυτό και συμμετέχουν στη βιοσύνθεση και μετα-μεταφραστική τροποποίησή του (Εικόνα 16) (Marini et al., 2014). Οι μορφές αυτές είναι σπάνιες και συνήθως κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο, ενώ τα προϊόντα των υπεύθυνων γονιδίων μπορεί να συμμετέχουν στη σωστή διεύθυνση των αλυσίδων του κολλαγόνου και τη σωστή πτύχωση της έλικας (γονίδια *CRTAP*, *LEPRE1*, *PPIB*), στον ποιοτικό έλεγχο της τριπλής έλικας του κολλαγόνου (γονίδια *SERPINH1*, *FKBP10*) ή σε τροποποιήσεις των αλυσίδων του κολλαγόνου αφού σχηματίσουν την τριπλή έλικα (γονίδια *PLOD2*, *FKBP10*, *BMP1*). Οι μεταλλαγές στα γονίδια αυτά οδηγούν συνήθως σε απαλοιφή και των δύο αλληλομόρφων του γονιδίου και συνεπώς απώλεια λειτουργίας, με σημαντικά μειωμένη ή μηδενική παραγωγή του φυσιολογικού προϊόντος (Van Dijk and Silence, 2014).

Δ. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΟΥ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ

Δ1. Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι ένα χρόνια, αυτοάνοσο, συστηματικό νόσημα του συνδετικού ιστού, με κύριο χαρακτηριστικό τη χρόνια φλεγμονή του αρθρικού υμένα των αρθρώσεων, που οδηγεί σε καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και του υποκείμενου οστού (Feldmann et al., 1996).

Ο επιπολασμός του νοσήματος παγκοσμίως είναι περίπου 1% (Feldmann et al. 1996). Υπάρχουν, ωστόσο, πληθυσμοί με μεγαλύτερο ή μικρότερο επιπολασμό, όπως για παράδειγμα Ιθαγενείς Ινδιάνοι της Αμερικής που παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά ή πληθυσμοί της Νοτιοανατολικής Ασίας και των αγροτικών περιοχών της Αφρικής όπου τα ποσοστά των ασθενών είναι πολύ χαμηλά (Silman and Pearson, 2002). Η νόσος είναι 2 φορές πιο συχνή στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άντρες, ενώ, αν και επηρεάζει όλες τις ηλικίες, η συχνότερη ηλικία έναρξής της είναι μετά τα 40 χρόνια (Saad et al., 2015).

Κλινικές εκδηλώσεις: Τα κλασικά κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνουν αμφοτερόπλευρη και συμμετρική χρόνια φλεγμονή του αρθρικού υμένα (υμενίτιδα) των μικρών αρθρώσεων των άνω και κάτω άκρων. Η φλεγμονή αυτή οδηγεί προοδευτικά σε καταστροφή του χόνδρου και του οστού και εντέλει σε καταστροφή της άρθρωσης (Grover et al., 2011). Συνοπτικά, οι εξωαρθρικές επιπλοκές περιλαμβάνουν εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα, όπως σαρκοπενία, μειωμένη οστική πυκνότητα, οστεοπόρωση, από τους οφθαλμούς, όπως σκληρίτιδα, ξηρή κερατοεπιπεφυκίτιδα, αγγειίτιδα αμφιβληστροειδούς, από το καρδιαγγειακό σύστημα και από το ήπαρ. Επίσης, νευρολογικές επιπλοκές αποτελούν η νευροπάθεια, ο αυξημένος κίνδυνος για εγκεφαλικά επεισόδια, η κόπωση και η κατάθλιψη, ενώ συχνά μπορεί να εμφανιστούν σπειραματονεφρίτιδα, σύνδρομο Felty, δευτερογενές σύνδρομο Sjögren και ρευματοειδή οζίδια (Gibofsky, 2012). Γενικά, οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις εμφανίζονται στο 40% των ασθενών με ΡΑ και σχετίζονται με σοβαρότερη κλινική εικόνα και πρόωρη θνησιμότητα (Turesson et al., 1999).

Συχνή σε ασθενείς με ΡΑ είναι η εμπλοκή της κροταφογναθικής διάρθρωσης (ΚΦΓΔ), που συνήθως έπεται της προσβολής των αρθρώσεων των άνω και κάτω

άκρων (Moen et al., 2005). Τα κλινικά συμπτώματα περιλαμβάνουν πόνο στην ΚΦΓΔ, όπως και στους μασητήριους μυς, περιορισμένες κινήσεις της κάτω γνάθου, οίδημα και τριγμό. Στον ακτινογραφικό έλεγχο, παρατηρούνται μείωση του διάρθριου χώρου, διαβρώσεις και κύστεις του κονδύλου, αφαλάτωση του οστού του κονδύλου, επιπεδώσεις ή διαμόρφωση της κεφαλής του κονδύλου σε σχήμα δίκην «μύτης μολυβιού» (Εικόνα 17β) (Ardic et al., 2006; Ettala-Ylitalo et al., 1987; Franks, 1969).



Εικόνα 17: Στοματογναθικές επιπλοκές σε ασθενείς με ΡΑ. Κλινική εικόνα περιοδοντίτιδας με υφίζηση ούλων και απώλεια οστικής στήριξης (17α) (Detert et al. *Arthritis Res Ther.* 2010). Πανοραμική ακτινογραφία ασθενή με ΡΑ, όπου φαίνεται διάβρωση του δεξιού κονδύλου της κάτω γνάθου (17β) (Shivhare et al. *IJSS Case Reports & Reviews,* 2015).

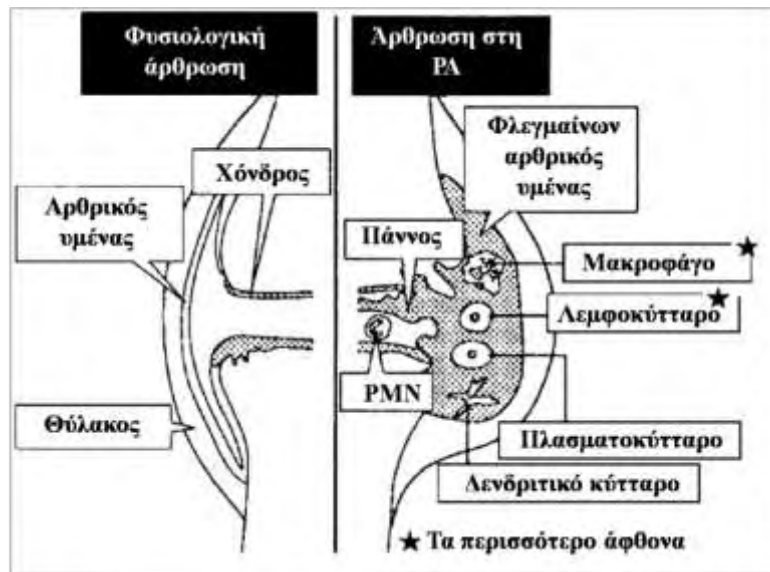
Σε περίπτωση που η ΡΑ επιπλακεί από την εμφάνιση δευτεροπαθούς συνδρόμου Sjögren, η παρατηρούμενη ξηροστομία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καντιντίασης ή τερηδόνας (Grover et al., 2011). Επίσης, έχει βρεθεί ότι η περιοδοντίτιδα εμφανίζει μεγαλύτερο επιπολασμό και αυξημένη βαρύτητα σε ασθενείς με ΡΑ σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, ενώ και ο επιπολασμός της ΡΑ είναι αυξημένος σε ασθενείς με περιοδοντίτιδα (Εικόνα 17α) (Leech and Bartold, 2015).

Περιοδοντίτιδα είναι η φλεγμονώδης νόσος των ιστών που περιβάλλουν και στηρίζουν τα δόντια, με κύρια χαρακτηριστικά τα φλεγμονώδη ούλα, την προοδευτική απώλεια πρόσφυσης, την υφίζηση ούλων ή/και τον σχηματισμό θυλάκων και την απώλεια οστικής στήριξης, που μπορεί να οδηγήσει μέχρι και σε απώλεια δοντιών (Armitage, 1999). Η υπόθεση ότι η περιοδοντίτιδα και η ΡΑ παρουσιάζουν αμφίδρομη σχέση υποστηρίζεται όχι μόνο από τις επιδημιολογικές μελέτες αλλά και από τις αρκετές ομοιότητες που εμφανίζουν τα δύο αυτά νοσήματα. Πιο συγκεκριμένα, πρόκειται για φλεγμονώδη νοσήματα που μοιράζονται κοινούς

προδιαθεσικούς παράγοντες και παθογενετικούς μηχανισμούς (Leech and Bartold, 2015). Κοινοί γενετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες είναι τα αλληλία του γονιδίου *HLA-DRB1* που κωδικοποιούν τον «κοινό επίτοπο», καθώς και πολυμορφισμοί των γονιδίων *IRF5* και *PROM1* (Bonfil et al., 1999; Schaefer et al., 2014). Τα κοινά περιβαλλοντικά ερεθίσματα περιλαμβάνουν το κάπνισμα, όπως και τη μόλυνση με το βακτήριο *P.gingivalis*. Όσο για τους κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς, είναι σαφές ότι και τα δύο νοσήματα χαρακτηρίζονται από φλεγμονώδεις εξεργασίες που οδηγούν σε ενεργοποίηση οστεοκλαστών και οστική απώλεια (Leech and Bartold, 2015). Τέλος, οι έρευνες μέχρι στιγμής δείχνουν ότι η μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ενεργότητας της PA (Payne et al., 2015).

Αιτιοπαθογένεια: Η ακριβής αιτιολογία της PA δεν είναι γνωστή, φαίνεται ωστόσο να είναι πολυπαραγοντική, με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες να αλληλεπιδρούν με τους γενετικούς και αυτή η αλληλεπίδραση να οδηγεί στη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων, στην απώλεια της αυτοανοχής και στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων, όπως είναι τα RF και ACPA (McInnes and Schett, 2011). Ο Ρευματοειδής παράγοντας (Rheumatoid Factor, RF) είναι ένα αντίσωμα για την περιοχή Fc της ανοσοσφαιρίνης IgG, ενώ τα αυτοαντισώματα ACPA (antibodies against citrullinated proteins) είναι αντισώματα για τα κιτρουλινιωμένα πεπτίδια (Niu and Chen, 2014). Προκαλείται, λοιπόν, συστηματική φλεγμονή, η οποία προηγείται χρονικά της προσβολής των αρθρώσεων, αν και δεν είναι ακόμη γνωστός ο μηχανισμός με τον οποίο μεταφέρεται σε τοπικό επίπεδο και προκύπτει φλεγμονή του αρθρικού υμένα (van de Sande et al., 2011).

Το γεγονός που πρωτίστως σηματοδοτεί την έναρξη της υμενίτιδας είναι η διήθηση του αρθρικού υμένα κυρίως από T λεμφοκύτταρα, που συνοδεύεται από ενεργοποίηση των μακροφάγων, των δενδριτικών κυττάρων, των πλασματοκυττάρων και από έκκριση κυτοκινών και άλλων μεσολαβητών της φλεγμονής. Ο υπερτροφικός και φλεγμονώδης αρθρικός υμένας εισχωρεί στην άρθρωση (πάννος), προκαλείται καταστροφή του χόνδρου και του οστού και τελικά καταστροφή της άρθρωσης (Εικόνα 18) (McInnes and Schett, 2011).



Εικόνα 18: Σχηματική αναπαράσταση φυσιολογικής άρθρωσης σε σύγκριση με την εικόνα της φλεγμονώδους διήθησης στην άρθρωση με ΡΑ (Τροποποιημένο από Feldmann et al., Cell 1996).

Οι ορμονικοί παράγοντες που αυξάνουν την προδιάθεση περιλαμβάνουν τα χαμηλά ποσοστά τεστοστερόνης στους άντρες και τα αυξημένα ποσοστά προλακτίνης ή την ανώμαλη απάντηση στην προλακτίνη που παρατηρείται σε γυναίκες που θηλάζουν ή που εμφανίζουν υπογονιμότητα (Brennan et al., 1997; Silman and Pearson, 2002). Τα προδιαθεσικά περιβαλλοντικά ερεθίσματα περιλαμβάνουν το κάπνισμα, τις μολύνσεις από ιούς, όπως ο Epstein-Barr ιός ή από βακτήρια, όπως το βακτήριο *P. gingivalis* (Liao et al., 2009; Silman and Pearson, 2002).

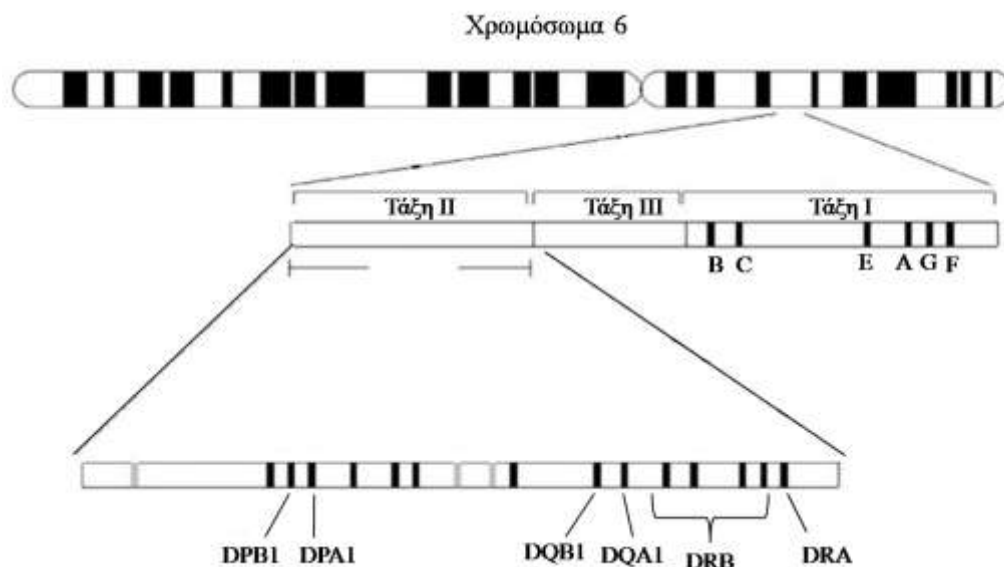
Αναφορικά με το κάπνισμα και το βακτήριο *P. gingivalis*, που σχετίζεται με την εμφάνιση περιοδοντίτιδας, ο τρόπος με τον οποίο συμβάλλουν στην εμφάνιση της ΡΑ βρέθηκε ότι έχει να κάνει με την κιτρουλινίωση που προκαλούν σε πεπτίδια (de Smit et al., 2011). Κιτρουλινίωση είναι η μεταμεταφραστική μετατροπή του αμινοξέος αργινίνη σε κιτρουλίνη, καταλύεται από τα ένζυμα PAD (Peptidylarginine deiminase) και φυσιολογικά σχετίζεται με τη φλεγμονή και τον κυτταρικό θάνατο (Vossenaan et al., 2004). Κιτρουλινίωση, ωστόσο, λαμβάνει χώρα και στους πνεύμονες των καπνιστών, καθώς το κάπνισμα επάγει την έκφραση του ενζύμου PAD2 και οδηγεί έτσι στην παραγωγή κιτρουλινιωμένων πρωτεϊνών (Makrygiannakis et al., 2008). Επίσης, κιτρουλινίωση πρωτεϊνών προκαλεί και το βακτήριο *Porphyromonas gingivalis*. Πρόκειται για ένα gram αρνητικό, αναερόβιο βακτήριο που εντοπίζεται

στην υποουλική μικροβιακή πλάκα των δοντιών και αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα για την ανάπτυξη περιοδοντίτιδας, ενώ είναι το μόνο βακτήριο που έχει βρεθεί μέχρι στιγμής να παράγει το ένζυμο PAD (Liao et al., 2009). Το ένζυμο PPAD που παράγει έχει την ικανότητα να κιτρουλιώνει όχι μόνο βακτηριακά αλλά και ανθρώπινα πεπτίδια, όπως είναι η α και β αλυσίδα της ινικής και η α-ενολάση (Wegner et al., 2010). Τα κιτρουλιωμένα αυτά πεπτίδια αναγνωρίζονται ως αυτοαντιγόνα από άτομα με γενετική προδιάθεση που φέρουν τον «κοινό επίτοπο» και οδηγούν στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων ACPA (Anti-Citrullinated Peptide Antibody), τα οποία σχετίζονται με μεγάλη ειδικότητα με τη PA (Liao et al., 2009).

Γενετική: Οι μελέτες σε οικογένειες, που πραγματοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της γενετικής συμβολής στην εμφάνιση PA, έδειξαν ότι ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης του νοσήματος σε συγγενείς πρώτου βαθμού των πασχόντων είναι περίπου 2 ή και μεγαλύτερος (Viatte et al., 2013). Οι μελέτες σε διδύμους έδειξαν ότι ο βαθμός συμφωνίας μεταξύ των μονοζυγωτικών διδύμων είναι 4 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τους διζυγωτικούς διδύμους (MacGregor et al., 2000). Τα παραπάνω στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στην εμφάνιση της νόσου, και μάλιστα σε ποσοστό που υπολογίζεται περίπου σε 60% (Silman and Pearson, 2002).

Η γενετική περιοχή που εμφανίζει τη μεγαλύτερη συσχέτιση με τη PA είναι εκείνη του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας και ιδίως η περιοχή *HLA* τάξης II (Silman and Pearson, 2002).

Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (Major histocompatibility complex, MHC): Πρόκειται για ένα σύνολο στενά συνδεδεμένων γονιδίων που εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6 (Εικόνα 19). Στον άνθρωπο αποκαλείται σύμπλεγμα *HLA* (Human Leukocyte Antigens complex). Τα γονίδια στην *HLA* περιοχή οργανώνονται σε τρία αθροίσματα, στα γονίδια *HLA* τάξης I, τάξης II και τάξης III και είναι υπεύθυνα για την παραγωγή των κλασικών *HLA* αντιγόνων αλλά και μη κλασικών γονιδιακών προϊόντων (Γερμενής, 2000).



Εικόνα 19: Η γενετική περιοχή του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας στον άνθρωπο. Βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6 και τα γονίδια της οργανώνονται σε 3 ομάδες: στα γονίδια τάξης I, II και III. Στην *HLA* περιοχή τάξης I απεικονίζονται τα κλασικά γονίδια *A*, *B*, *C* και τα μη κλασικά *F*, *G*, *E* και στην *HLA* περιοχή τάξης II τα γονίδια *DRA*, *DRB*, *DQA1*, *DQB1*, *DPA1* και *DPB1* (Τροποποιημένο από Williams et al., Clin Rev Allergy Immunol. 2007).

Τα γονίδια *HLA* τάξης I ευθύνονται για την παραγωγή των *A*, *B* και *C* μορίων *HLA* τάξης I. Πρόκειται για μεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες που εκφράζονται στα περισσότερα εμπύρηννα κύτταρα και η λειτουργία τους έγκειται στο να προσδέσουν πεπτιδία και να τα παρουσιάζουν στην επιφάνεια των κυττάρων αυτών. Εκεί το σύμπλοκο αντιγονικού πεπτιδίου - μορίου *HLA* τάξης I αναγνωρίζεται από κυτταροτοξικά *T* κύτταρα. Τα μόρια *HLA* τάξης I αποτελούνται από μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη, την α αλυσίδα, που συνδέεται ομοιοπολικά με ένα μόριο β_2 μικροσφαιρίνης. Η α αλυσίδα κωδικοποιείται από τα γονίδια *HLA-A*, *HLA-B* και *HLA-C*. Κάθε άτομο φέρει έξι αλληλόμορφα γονίδια *HLA* τάξης I, τρία πατρικής και τρία μητρικής προέλευσης, που παρουσιάζουν συνεπικρατή έκφραση. Η α αλυσίδα είναι ιδιαίτερα πολυμορφική, καθώς έχουν βρεθεί περίπου 240 αλληλόμορφα του *HLA-A*, 470 *B* και 110 *C*. (Goldsby et al, 2003/2007; Γερμενής, 2000)

Τα αντιγόνα *HLA-DR*, *-DP* και *-DQ* είναι αντιγόνα *HLA* τάξης II και αποτελούν διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από γονίδια *HLA* της τάξης II και εκφράζονται στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (μακροφάγα, *B* λεμφοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα), όπου δεσμεύουν και παρουσιάζουν στην κυτταρική επιφάνεια

αντιγονικά πεπτίδια, με σκοπό την αναγνώρισή τους από βοηθητικά T κύτταρα (T helper, Th). Τα αντιγόνα αυτά αποτελούνται από μια α- και μια β- αλυσίδα, που συνδέονται μεταξύ τους με μη ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις. Τα γονίδια που κωδικοποιούν το HLA-DR μόριο βρίσκονται στην DR υποπεριοχή της HLA τάξης II και περιλαμβάνουν ένα μη πολυμορφικό γονίδιο α- αλυσίδας (DRA) και τρία-τέσσερα λειτουργικά γονίδια για τη β- αλυσίδα (*DRB1*, *DRB3*, *DRB4* και *DRB5*). Το γονίδιο *DRB1* είναι το περισσότερο πολυμορφικό, καθώς έχει 304 αλληλόμορφα, σε αντίθεση με τα *DRB3*, *DRB4* και *DRB5* που έχουν 35, 11 και 15 αλληλόμορφα αντίστοιχα. Η DQ υποπεριοχή, που κωδικοποιεί τα DQ μόρια, περιλαμβάνει τα γονίδια *DQA1*, *DQA2* (δεν εκφράζεται), *DQB1* και *DQB2* (δεν εκφράζεται), με το *DQA1* να εμφανίζει 22 αλληλόμορφα, ενώ το *DQB1* 22 αλληλόμορφα. Τα DP αντιγόνα κωδικοποιούνται από τα γονίδια *DPA1*, *DPA2*, *DPB1* και *DPB2* στην υποπεριοχή DP. Τα γονίδια *DPA2* και *DPB2* είναι ψευδογονίδια ενώ το *DPB1* είναι πολυμορφικό γονίδιο με 96 αλληλόμορφα. Τα παραπάνω γονίδια κληρονομούνται ως απλότυπος, με το κάθε άτομο να κληρονομεί έναν απλότυπο από τον κάθε γονέα. Τα αλληλόμορφα εμφανίζουν συνεπικρατή έκφραση, οπότε κάθε άτομο μπορεί να εκφράζει μέχρι 12 διαφορετικά αντιγόνα τάξης II. Η περιοχή HLA τάξης III περιλαμβάνει γονίδια που κωδικοποιούν συστατικά του συμπληρώματος (C4, C2, BF), τον παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF) και πρωτεΐνες θερμικού σοκ (Goldsby et al, 2003/2007; Γερμενής, 2000).

Ο τεράστιος αριθμός διαφορετικών αλληλομόρφων των γονιδίων HLA καθιστά την HLA περιοχή μια από τις περισσότερο πολυμορφικές περιοχές του ανθρώπινου γονιδιώματος, με αποτέλεσμα τα HLA μόρια να εμφανίζουν μεγάλη ποικιλότητα μεταξύ των ατόμων. Συγκεκριμένα HLA αλληλόμορφα, ωστόσο, εντοπίζονται συχνότερα σε ασθενείς που πάσχουν από νοσήματα όπως είναι οι αυτοάνοσες διαταραχές, ορισμένες ιώσεις και νευρολογικές διαταραχές (Goldsby et al, 2003/2007).

Στη PA, η ισχυρή συσχέτιση με τον HLA γενετικό τόπο προέρχεται κυρίως από την περιοχή HLA τάξης II (Silman and Pearson, 2002). Τα αντιγόνα HLA τάξης II που προδιαθέτουν για την εμφάνιση PA θετικής σε ACPA είναι το DR4, που φέρει και τον μεγαλύτερο κίνδυνο, και το DR1, που είναι μέτριου κινδύνου, ενώ η PA που είναι αρνητική σε ACPA σχετίζεται σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς με το μόριο HLA-DR3 και τον απλότυπο *DRB1**0301 (Irigoyen et al., 2005; Legrand et al., 1984). Σε

ιαπωνικούς πληθυσμούς, οι ομοζυγώτες για τα DR14 και DR8 εμφανίζουν αυξημένο ρίσκο για PA αρνητική σε ACPA και RF (Terao et al., 2012). Η διαφορά των αντιγόνων HLA II μεταξύ ACPA θετικής και αρνητικής PA είναι ενδεικτική της γενετικής ετερογένειας που παρουσιάζει το νόσημα (Kochi et al., 2014).

Το γονίδιο που σχετίζεται ισχυρότερα με τη PA παγκοσμίως είναι το *HLA-DRB1*, το οποίο κωδικοποιεί τη β αλυσίδα του μορίου HLA-DR (Silman and Pearson, 2002). Αν και η συσχέτισή του με την αρνητική σε ACPA PA είναι υπαρκτή, παρ' όλα αυτά δεν είναι καλά μελετημένη. Περισσότερο μελετημένος είναι ο τρόπος συσχέτισής του με τη θετική σε ACPA PA (Kochi et al., 2014).

Τα αλληλία κινδύνου παρουσιάζουν διαφορές ως προς το βαθμό συσχέτισής τους με τη θετική σε ACPA PA και ως προς τη γεωγραφική τους κατανομή (Kochi et al., 2014; Silman and Pearson, 2002). Έτσι, ο απλότυπος *HLA-DRB1*0404* είναι ισχυρότερος προδιαθεσικός παράγοντας συγκριτικά με τον *HLA-DRB1*0101* (Thomson et al., 1999). Όσον αφορά στις γεωγραφικές διαφορές, οι ευρωπαϊκοί πληθυσμοί φέρουν συχνότερα τα αλληλία κινδύνου *DRB1*0401* και *DRB1*0404*, σε αντίθεση με τους πληθυσμούς της ανατολικής Ασίας που φέρουν συχνότερα το αλληλίο κινδύνου *DRB1*0405* (Kochi et al., 2014).

Το κοινό γνώρισμα όλων αυτών των αλληλίων κινδύνου είναι ότι κωδικοποιούν μια συντηρημένη αμινοξική αλληλουχία που ονομάζεται «κοινός επίτοπος». Ο συντηρημένος αυτός επίτοπος εκτείνεται μεταξύ των αμινοξικών θέσεων 70-74 της τρίτης υπερμεταβλητής περιοχής της β αλυσίδας του αντιγονοπαρουσιαστικού μορίου τάξης II HLA-DR, η οποία είναι υπεύθυνη για τη δέσμευση αντιγόνων. Ο «κοινός επίτοπος» αναγνωρίζει και δεσμεύει κιτρουλινωμένα πεπτίδια και οδηγεί στην παραγωγή ACPA αυτοαντισωμάτων και κατ' επέκταση PA θετικής σε ACPA. Ο μηχανισμός αυτός συσχέτισης του «κοινού επιτόπου» με τη PA ονομάζεται «υπόθεση του κοινού επιτόπου» (Gregersen et al., 1987).

Επιπρόσθετα, συσχέτιση με τη PA θετική σε ACPA, ανεξάρτητη του «κοινού επιτόπου», παρουσιάζουν τα αμινοξικά κατάλοιπα των θέσεων 11 και 13 της β-αλυσίδας που κωδικοποιούνται από τα αλληλία του μορίου DR4 *DRB1*0401*, *DRB1*0404* και *DRB1*0405* (Freed et al., 2011).

Μέσω της πραγματοποίησης μελετών ευρείας σάρωσης του γονιδιώματος (GWAS) ταυτοποιήθηκαν περίπου 100 γενετικοί τόποι κινδύνου εκτός της *HLA* περιοχής που σχετίζονται με τη PA. Το μέγεθος της επίδρασης του κάθε μεμονωμένου γενετικού τόπου στο τελικό ποσοστό της κληρονομικότητας είναι μικρό (Kochi et al., 2014). Οι γενετικοί αυτοί τόποι υπολογίζεται ότι ευθύνονται για το 5%-6% περίπου της κληρονομικότητας της PA σε ευρωπαϊκούς και ασιατικούς πληθυσμούς (Okada et al., 2014).

Οι γενετικοί τόποι που έχουν συσχετιστεί μέχρι στιγμής με τη PA, εκτός και εντός *HLA*, εξηγούν μόνο ένα ποσοστό της ολικής κληρονομικότητας της νόσου. Για το υπόλοιπο ποσοστό της γενετικής συμβολής, που παραμένει άγνωστο και αποκαλείται «χαμένη κληρονομικότητα», ενδέχεται να ευθύνονται σπάνιες παραλλαγές, επιγενετικές αλλαγές ή αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδίων ή μεταξύ γονιδίων και περιβάλλοντος (Hunt et al., 2013; Orozco et al., 2010).

Δεδομένου ότι οι GWAS οδηγούν απλά στον εντοπισμό των γενετικών τόπων που σχετίζονται με το νόσημα, απαραίτητη είναι η περαιτέρω ανάλυση των γενετικών αυτών περιοχών για την ταυτοποίηση των αιτιολογικών παραλλαγών (variants) ή των υπεύθυνων γονιδίων (Kochi et al., 2014). Από τα κυριότερα γονίδια που έχουν ταυτοποιηθεί ότι σχετίζονται με τη PA είναι τα ακόλουθα:

Το γονίδιο *PTPN22* (Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 –lymphoid) κωδικοποιεί το ένζυμο LYP (lymphoid tyrosine phosphatase), μια φωσφατάση που αποφωσφορυλιώνει κατάλοιπα φωσφοτυροσίνης των πρωτεϊνικών στόχων στα λεμφοκύτταρα (Kochi et al., 2014). Είναι το γονίδιο εκτός του *HLA* τύπου που σχετίζεται με τη μεγαλύτερη προδιάθεση για PA (Begovich et al., 2004). Πιο συγκεκριμένα, ισχυρή συσχέτιση παρουσιάζει ο μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (SNP) rs2476601, που οδηγεί σε αντικατάσταση του αμινοξέος αργινίνη από το αμινοξύ τρυπτοφάνη στη θέση 620 (p.Arg620Trp) (Viatte et al., 2013). Ο πολυμορφισμός αυτός είναι πιο συχνός σε Ευρωπαίους, ενώ σε Ασιάτες και Αφρικανούς είναι πολύ σπάνιος (Kochi et al., 2014).

Το γονίδιο *PADI4* (Peptidyl Arginine Deiminase, Type IV) κωδικοποιεί ένα από τα ένζυμα PAD, που καταλύουν τη μεταμεταγραφική μετατροπή της αργινίνης σε κιτρουλίνη (Kochi et al., 2014). Τα αλλήλια κινδύνου του γονιδίου αυτού οδηγούν σε σύνθεση mRNA μεταγράφων αυξημένης σταθερότητας, που μεταφραζόμενα

αυξάνουν την κιτρολινίωση πεπτιδίων και προκαλούν την παραγωγή των ACPA αυτοαντισωμάτων (Viatte et al., 2013).

Το γονίδιο *TNFAIP3* (Tumor necrosis factor- α -induced protein 3) κωδικοποιεί το ένζυμο A20, το οποίο τροποποιεί την ουβικουιλίνωση και ρυθμίζει το σηματοδοτικό μονοπάτι NF- κ B. Δύο πολυμορφισμοί του έχουν βρεθεί να σχετίζονται με τη PA και να επηρεάζουν τη λειτουργία και την έκφραση του ενζύμου A20. Το γεγονός ότι βρίσκονται σε ανισορροπία σύνδεσης κάνει πολύ πιθανή την από κοινού συμβολή τους στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης PA (Kochi et al., 2014). Ο πρώτος πολυμορφισμός οδηγεί σε αντικατάσταση του αμινοξέος φαινυλαλανίνη από κυστεΐνη, ενώ ο δεύτερος αφορά στο πολυμορφικό δινουκλεοτίδιο TT>A, που βρίσκεται κοντά στον υποκινητή του γονιδίου και μειώνει την έκφρασή του, μειώνοντας έτσι την λειτουργικότητα του A20 (Adrianto et al., 2011; Musone et al., 2008).

Το γονίδιο *CCR6* (C-C chemokine receptor type C) εκφράζεται στα T βοηθητικά κύτταρα (CD4+) τύπου 17 (Viatte et al., 2013). Έχει συσχετιστεί με τη PA και, πιο συγκεκριμένα, έχει ταυτοποιηθεί ένας δινουκλεοτιδικός πολυμορφισμός κοντά στο 5' άκρο του γονιδίου, που αυξάνει τη μεταγραφή του *CCR6* και σχετίζεται με την έκκριση IL-17A, μιας κυτοκίνης που εντοπίζεται σε ασθενείς με PA (Hirota et al., 2007).

Ο γενετικός τύπος του γονιδίου *STAT4* (Signal transducer and activator of transcription 4) έχει βρεθεί ότι σε πολλούς πληθυσμούς παγκοσμίως σχετίζεται με πολλά αυτοάνοσα νοσήματα, μεταξύ των οποίων και με PA (Zheng et al., 2013). Τα αλληλία κινδύνου οδηγούν σε υπερέκφραση του γονιδίου αυτού, γεγονός που συμβάλλει στην αυξημένη σηματοδότηση της ιντερφερόνης τύπου I και στη διαφοροποίηση των προφλεγμονωδών βοηθητικών T λεμφοκυττάρων Th1 και Th17 που εμπλέκονται στην πρόκληση αυτοάνοσων διαταραχών (Kariuki et al., 2009; Kochi et al., 2014; Sigurdsson et al., 2008).

Δ2. Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

Ο Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι ένα χρόνια, αυτοάνοσο νόσημα του συνδετικού ιστού με σύνθετη και ετερογενή κλινική εικόνα, που κυμαίνεται από ήπια συμπτώματα έως μεγάλης σοβαρότητας προσβολή πολλών οργάνων. Προσβάλλει συχνότερα τις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες, με αναλογία 9:1, και ιδίως τις ηλικίες της αναπαραγωγικής ηλικίας, δηλαδή από τα τέλη της εφηβείας ως τις αρχές της πέμπτης δεκαετίας της ζωής. Επίσης, παρά την παγκόσμια κατανομή, συγκεκριμένες εθνικές ομάδες, όπως οι αφρικανικής και ασιατικής καταγωγής πληθυσμοί, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΕΛ σε σχέση τους Καυκάσιους (D´Cruz et al, 2007).

Κλινικές εκδηλώσεις: Ο ΣΕΛ εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια και κλινικές εκδηλώσεις του μπορεί να εμφανιστούν από οποιοδήποτε όργανο (D´Cruz, 2006). Πέρα από τις δερματικές εκδηλώσεις (Εικόνα 20α), όπως ερύθημα του προσώπου δίκην πεταλούδας, πετέχειες, φωτοευαίσθητο δέρμα και πορφυρικές βλάβες, μπορεί παράλληλα να εμφανιστούν φαινόμενο Raynaud, ήπια αλωπεκία, χρόνια έλκη και γάγγραινα δακτύλων. Οι εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα περιλαμβάνουν μυαλγίες, αρθραλγία και αρθρίτιδα, ενώ από το αιμοποιητικό σύστημα μπορεί να εμφανιστούν αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, λεμφοπενία και θρομβοπενία. Πιο σοβαρές επιπλοκές αποτελούν οι προσβολές του καρδιαγγειακού συστήματος, των νεφρών και του κεντρικού νευρικού συστήματος (D´Cruz, 2006; Χρυσομάλλης και συν., 2005).

Αν και ο ΣΕΛ δεν επηρεάζει τη γονιμότητα, παρ' όλα αυτά οι έγκυες γυναίκες με ΣΕΛ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών, όπως είναι οι ξαφνικές αποβολές, η προεκλαμψία, ο εμβρυϊκός θάνατος, ο πρόωρος τοκετός και η ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης. Η εγκυμοσύνη επιδεινώνει τα συμπτώματα του ΣΕΛ, ενώ υψηλό βαθμό συσχέτισης με επιπλοκές εγκυμοσύνης παρουσιάζουν επιπλοκές του ΣΕΛ όπως η πνευμονική υπέρταση και η νεφρική νόσος, που μπορεί να οδηγήσουν μέχρι και στο θάνατο του εμβρύου ή της εγκύου (D´Cruz et al, 2007). Στις γυναίκες με ΣΕΛ που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν συστήνεται κατάλληλη γενετική συμβουλευτική και ενημέρωση πριν την εγκυμοσύνη (Lisnevskaja et al., 2014).

Οι στοματογοναθικές επιπλοκές μπορεί να αποτελούν σε κάποιες περιπτώσεις από τα πρώτα συμπτώματα με τα οποία εκδηλώνεται ο ΣΕΛ. Το πιο συχνό εύρημα του ΣΕΛ

στη στοματική κοιλότητα είναι οι ελκώσεις του στοματικού βλεννογόνου, που αποτελούν και ένα από τα διαγνωστικά κριτήριά του (Εικόνες 20γ, 20δ) (Mustafa et al., 2015). Οι βλάβες αυτές καλύπτονται από λευκωπό επίχρισμα, περιβάλλονται από ευρυαγγείες και εντοπίζονται συχνότερα στον βλεννογόνο της σκληρής υπερώας και στα χείλη (Παπαναγιώτου, 2002). Άλλες βλάβες του στοματικού βλεννογόνου που μπορεί να εμφανιστούν είναι η παρυφώδης ουλίτιδα, η αποφλοιωτική ουλίτιδα (Εικόνα 20β), ενώ σε περίπτωση εμφάνισης δευτερογενούς συνδρόμου Sjögren παρατηρείται ξηροστομία και αυξημένη συχνότητα τερηδονισμού των δοντιών (Albilis, Lam, Clokie et al., 2007). Επίσης, ο ΣΕΛ έχει συσχετιστεί με διαταραχές της κροταφογναθικής διάρθρωσης (Albilis, Lam, Clokie et al., 2007). Κλινικό σύμπτωμα αποτελεί ο πόνος στην άρθρωση, ενώ τα συχνότερα ακτινογραφικά ευρήματα περιλαμβάνουν διαβρωτικές βλάβες και επιπεδώσεις των κονδύλων (Alfiko et al., 2011; Jonsson et al., 1983). Τέλος, η προκαλούμενη ανοσοκαταστολή από τα φάρμακα για τη θεραπεία του ΣΕΛ αυξάνει τον κίνδυνο για μολύνσεις της στοματικής κοιλότητας από ιούς ή μύκητες (Mays et al., 2012).



Εικόνα 20: Κλινικές εκδηλώσεις Ερυθρηματώδους λύκου. Δερματικές βλάβες (20α) και ερυθρηματώδη ούλα (20β) (Mustafa et al. Autoimmun Rev. 2015). Έλκωση του παρειακού βλεννογόνου (20γ) (Heath et al. Dermatol Online J. 2015) και βλάβη του βλεννογόνου της σκληρής υπερώας (20δ) (Lourenço et al. J Cutan Pathol. 2007).

Αιτιοπαθογένεια: Ο ΣΕΛ αποτελεί πολυπαραγοντικής φύσης νόσημα, με την αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων να οδηγεί σε διαταραχή τόσο της έμφυτης όσο και της επίκτητης ανοσίας (Lisnevskaja et al., 2014). Οι ακριβείς παθογενετικοί μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς, ωστόσο υπάρχουν κάποιοι παράγοντες που έχουν αποδειχθεί σημαντικοί στην εκδήλωση του νοσήματος. Ανεπαρκής απομάκρυνση των αποπτωτικών κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα τα διάφορα κυτταρικά θραύσματα, μεταξύ των οποίων και νουκλεϊκά οξέα, να λειτουργούν ως αυτοαντιγόνα που προκαλούν υπερενεργοποίηση των αυτοδραστικών Β λεμφοκυττάρων, παραγωγή αυτοαντισωμάτων και αυξημένη παραγωγή ιντερφερονών τύπου I, κυρίως από πλασμακτοειδή δενδριτικά κύτταρα (Bengtsson and Rönnblom, 2016; D’Cruz et al, 2007).

Τα αυξημένα ποσοστά ιντερφερονών τύπου I σχετίζονται με άμυνα εναντίον ιικών προσβολών, ενώ υπερέκφραση των γονιδίων που επάγονται από τις ιντερφερόνες τύπου I ονομάζεται «υπογραφή ιντερφερόνης» (IFN signature) και σχετίζεται στενά με την ανάπτυξη, την ενεργότητα και τη σοβαρότητα του ΣΕΛ (Bengtsson et al., 2000; Rönnblom and Eloranta, 2013).

Η παραγωγή αυτοαντισωμάτων αποτελεί σημαντικό στοιχείο και μαζί με τα κλινικά συμπτώματα εγκαθιστούν τη διάγνωση του ΣΕΛ. Διαφορετικά αυτοαντισώματα ανευρίσκονται ανάλογα με την κλινική εικόνα των ασθενών. Σε ασθενείς που εμφανίζουν παράλληλα σπειραματονεφρίτιδα ανευρίσκονται κυρίως anti-dsDNA, σε ασθενείς με ηπιότερη κλινική εικόνα εντοπίζονται τα anti-Ro/SSA, anti-La/SSB και ο ρευματοειδής παράγοντας (RF). Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης και εγκεφαλικού επεισοδίου, ανιχνεύονται κυρίως αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (Bengtsson and Rönnblom, 2016).

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που προδιαθέτουν για την εμφάνιση ΣΕΛ είναι η υπεριώδης ακτινοβολία, η έλλειψη βιταμίνης D, η έκθεση σε πυρίτιο, μέταλλα, βιομηχανικά χημικά και διαλύτες, παρασιτοκτόνα και βαφές μαλλιών. Επιπλέον, προδιαθεσικούς παράγοντες μπορεί να αποτελούν το κάπνισμα, το αλκοόλ, διάφορα φάρμακα και η μόλυνση με τον ιό Epstein-Barr (Bengtsson and Rönnblom, 2016; Zandman-Goddard et al., 2012; Schneider et al., 2014).

Γενετική: Η γενετική συμβολή στην ανάπτυξη ΣΕΛ έχει αποδειχθεί με μελέτες σε οικογένειες και σε διδύμους, όπου ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης του νοσήματος σε

συγγενείς πρώτου βαθμού βρέθηκε ότι είναι 20-30 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Παράλληλα, οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι βρέθηκε ότι έχουν σημαντικά υψηλότερο βαθμό συμφωνίας (20%-40%) για τον ΣΕΛ σε σχέση με τους διζυγωτικούς διδύμους (2%-5%) (Alarcón-Segovia et al., 2005; Deapen et al., 1992).

Με την πραγματοποίηση πολυάριθμων μελετών ευρείας σάρωσης του γονιδιώματος (GWAS) αρκετοί γενετικοί τόποι συσχετίστηκαν με τον ΣΕΛ, ενώ με επιπλέον μελέτες ανάλυσης ταυτοποιήθηκαν οι αιτιολογικές παραλλαγές (variants), από τις οποίες μόνο λίγες βρέθηκαν να επηρεάζουν κωδικοποιούσες αλληλουχίες του γονιδιώματος με επακόλουθες αλλαγές στη λειτουργία των κωδικοποιούμενων πρωτεϊνών. Οι περισσότερες παραλλαγές βρέθηκαν σε μη κωδικοποιούσες περιοχές του γονιδιώματος που είναι υπεύθυνες για τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Σε κάθε περίπτωση, τα γονίδια που σχετίζονται με αυξημένη προδιάθεση στην πλειονότητα τους συμμετέχουν στους μηχανισμούς ανοσίας (Dai et al., 2014).

Την ισχυρότερη συσχέτιση με τον ΣΕΛ παρουσιάζει η *HLA* περιοχή και ιδίως τα γονίδια της *HLA* τάξης II (Ghodke-Puranik and Niewold, 2015). Σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, η αυξημένη προδιάθεση έχει συσχετιστεί με τα μόρια *HLA-DR2* και *HLA-DR3* της *HLA* τάξης II, και πιο συγκεκριμένα με τα αλληλία *DRB1*1501* και *DRB1*0301* αντίστοιχα. Η συσχέτιση των *DR2* και *DR3* με τον ΣΕΛ έχει επιβεβαιωθεί και σε ασιατικούς πληθυσμούς (Deng and Tsao, 2010).

Τα γονίδια της *HLA* τάξης II δεν έχουν συσχετιστεί απλά με αυξημένο κίνδυνο για ΣΕΛ αλλά έχουν συσχετιστεί και με συγκεκριμένους υπότυπους του νοσήματος. Για παράδειγμα, τα αλληλία *HLA-DRB1*0301* σχετίζονται με την παραγωγή των αυτοαντισωμάτων anti-Ro/SSA και anti-La/SSB στους ασθενείς με ΣΕΛ (Morris et al., 2014).

Λόγω της ανισορροπίας σύνδεσης που παρατηρείται μέσα στην περιοχή *HLA*, δεν έχουν συσχετιστεί με τον ΣΕΛ μόνο συγκεκριμένα αλληλία αλλά και συγκεκριμένοι απλότυποι (Deng and Tsao, 2010). Τέτοιοι είναι ο *DRB1*1501(DR2)-DQB1*0602*, ο *DRB1*0801(DR8)-DQB1*0402* και ο *DRB1*0301(DR3)-DQB1*0201* (Graham et al., 2002).

Εκτός από τα γονίδια της περιοχής *HLA* τάξης II, συσχέτιση με τον ΣΕΛ παρουσιάζουν και γονίδια της περιοχής *HLA* τάξης III. Παρότι σπάνια, τα ελλείμματα

σε γονίδια που κωδικοποιούν τα στοιχεία του συμπληρώματος C2 και C4, σχετίζονται με προδιάθεση για ΣΕΛ. Πιο συγκεκριμένα, αναπτύσσει συμπτώματα ερυθρηματώδους λύκου το 10%-30% των ασθενών με C2 ελλείμματα και το 75% των ασθενών με C4 ελλείμματα (Truedsson et al., 2007). Επίσης, το γονίδιο *SKIV2L*, που κωδικοποιεί μια RNA ελικάση, έχει συνδεθεί με αυξημένη προδιάθεση ανεξάρτητη από τον γενετικό τόπο *HLA* τάξης II (Fernando et al., 2007). Τέλος, το γονίδιο *MSH5* εμφανίζει τον πολυμορφισμό rs3131379, που έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ΣΕΛ (Harley et al., 2008).

Γενετικοί τόποι εκτός της *MHC* περιοχής, έχουν βρεθεί να αυξάνουν την προδιάθεση για την εμφάνιση ΣΕΛ, όπως για παράδειγμα τα γονίδια *IRF*. Οι Ρυθμιστικοί παράγοντες ιντερφερόνης (Interferon regulatory factors, IRF) είναι ρυθμιστές της μεταγραφής και συμμετέχουν σε σηματοδοτικά μονοπάτια που επάγονται από ιούς, βακτήρια, ιντερφερόνες και ρυθμίζουν τις ανοσολογικές απαντήσεις, την κυτταρική ανάπτυξη και την απόπτωση. Έως σήμερα, εννέα *IRF* γονίδια έχουν ανακαλυφθεί στον άνθρωπο, από τα οποία συσχέτιση με τον ΣΕΛ βρέθηκε να παρουσιάζουν τρία: τα γονίδια *IRF5*, *IRF7* και *IRF8* (Ghodke-Puranik and Niewold, 2015; Paun and Pitha, 2007).

Το γονίδιο *IRF5* εμφανίζει τη μεγαλύτερη προδιάθεση για ΣΕΛ που μπορεί να εμφανίσει ένας γενετικός τόπος εκτός της *HLA* περιοχής (Deng and Tsao, 2010). Αυτό πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα παραγωγής και κυκλοφορίας στον ορό της ιντερφερόνης άλφα (IFN- α) (Niewold et al., 2008). Η αυξημένη παραγωγή ιντερφερόνης σχετίζεται με τον απλότυπο που σχηματίζεται από τέσσερις πολυμορφισμούς που επηρεάζουν το γονίδιο *IRF5*: ο πρώτος πολυμορφισμός βρίσκεται στον υποκινητή του γονιδίου και επηρεάζει την ικανότητά του να επιτρέπει την πρόσδεση μορίων σε αυτόν, ο δεύτερος πολυμορφισμός είναι ο rs2004640 στο πρώτο ιντρόνιο, που δημιουργεί μια εναλλακτική θέση ματίσματος, ο τρίτος πολυμορφισμός είναι μια προσθήκη/απαλοιφή 30bp στο έκτο εξώνιο και ο τέταρτος πολυμορφισμός είναι ο rs10954213 που βρίσκεται καθοδικά του 3' άκρου του γονιδίου, επηρεάζει την 3' αμετάφραστη περιοχή του mRNA δημιουργώντας μια εναλλακτική θέση αδενυλίωσης και οδηγώντας έτσι στην παραγωγή μικρότερων και πιο σταθερών μορίων mRNA (Deng and Tsao, 2010). Ο παραπάνω απλότυπος εντοπίζεται συχνότερα σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς και σχετίζεται όχι μόνο με

αυξημένη παραγωγή IFN αλλά και με την παραγωγή anti-Ro, anti-La και anti-dsDNA αυτοαντισωμάτων (Graham et al., 2007; Niewold et al., 2012).

Τα γονίδια *IRF7* και *IRF8* συμμετέχουν στο μονοπάτι που εξαρτάται από τους Toll-like υποδοχείς. Παραλλαγές του γονιδίου *IRF7* έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με μεγαλύτερα ποσά IFN-α στην κυκλοφορία και με προδιάθεση για ΣΕΛ. Πολυμορφισμοί στο γονίδιο *IRF8* παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των ιντερφερονών τύπου I και αυξάνουν την προδιάθεση για ΣΕΛ (Ghodke-Puranik and Niewold, 2015).

Σε πολλαπλές GWAS μελέτες σε ευρωπαϊκούς και ασιατικούς πληθυσμούς έχει βρεθεί συσχέτιση ανάμεσα σε πολυμορφισμούς του γονιδίου *STAT4* (Signal transducer and activator of transcription 4) και εμφάνιση ΣΕΛ. Ο πολυμορφισμός rs7574865 στο τρίτο ιντρόνιο του γονιδίου σχετίζεται όχι μόνο με την ανάπτυξη ΣΕΛ αλλά και με την εμφάνιση βαρύτερης κλινικής εικόνας, με επιπλοκές όπως η νεφρίτιδα και η έναρξη των συμπτωμάτων σε μικρότερη ηλικία (Deng and Tsao, 2010). Ασθενείς που φέρουν ταυτόχρονα τα αλληλόμορφα κινδύνου των γονιδίων *STAT4* και *IRF5*, εμφανίζουν ακόμη μεγαλύτερη προδιάθεση για την εμφάνιση ΣΕΛ (Sigurdsson et al., 2008).

Το γονίδιο *PTPN22* (Protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22) βρίσκεται και αυτό εκτός της *HLA* περιοχής και κωδικοποιεί μια φωσφατάση ειδική για τα λεμφοκύτταρα, η οποία ελέγχει τη μετάδοση σημάτων που επάγονται από τους υποδοχείς αντιγόνων των T και B λεμφοκυττάρων (Cohen et al., 1999). Ο πολυμορφισμός rs2476601, που οδηγεί σε αντικατάσταση αμινοξέος (Arg620Trp), σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΕΛ, όπως επίσης και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, όπως έχει ήδη αναφερθεί. Η συγκεκριμένη αντικατάσταση αμινοξέος έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ενεργότητας του ενζύμου PTPN22, με επακόλουθο την ευκολότερη ενεργοποίηση της σηματοδότησης μέσω των υποδοχέων αντιγόνων των T κυττάρων (Toll-like receptors ή TCR) και την προαγωγή αυτοάνοσων απαντήσεων (Bottini et al., 2004; Deng and Tsao, 2010; Gregersen and Olsson, 2009). Επιπρόσθετα, ο πολυμορφισμός αυτός έχει βρεθεί ότι στον ΣΕΛ σχετίζεται με αυξημένη ενεργότητα IFN-α ορού και μειωμένα επίπεδα TNFα (Tumor necrosis factor-α) (Kariuki et al., 2008).

Αντιθέτως, ένας δεύτερος πολυμορφισμός που έχει βρεθεί στο γονίδιο αυτό σε πληθυσμούς ευρωπαϊκής καταγωγής, οδηγεί στην αντικατάσταση του αμινοξέος αργινίνη από γλουταμίνη (Arg263Gln) στη θέση 263 στην καταλυτική περιοχή του ενζύμου και σχετίζεται με προστασία απέναντι στο νόσημα, καθώς μειώνει την ενεργότητα της φωσφατάσης (Orrú et al., 2009).

Αναφορικά με τη σχέση του ΣΕΛ με γονίδια που κωδικοποιούν στοιχεία του συμπληρώματος, ελλείμματα σε γονίδια *HLA* που κωδικοποιούν τα στοιχεία του συμπληρώματος C2 και C4, όπως ήδη αναφέρθηκε, αποτελούν αιτίες ανάπτυξης ΣΕΛ. Πολυμορφισμοί και άλλων γονιδίων που κωδικοποιούν στοιχεία του συμπληρώματος και δεν ανήκουν στην γενετική περιοχή *HLA*, όπως το γονίδιο *C1q*, βρέθηκε ότι επίσης προδιαθέτουν για την εμφάνιση ΣΕΛ. Ειδικότερα, συμπτώματα ερυθματώδους λύκου αναπτύσσει το 90% των ασθενών που είναι ομόζυγοι για έλλειμμα του C1q και πάνω από το 50% των ασθενών με C1s/C1r έλλειμμα. Ελλείμματα στο κλασικό μονοπάτι του συμπληρώματος μειώνουν την ικανότητα απομάκρυνσης των αποπτωτικών σωματιδίων και των ανοσοσυμπλεγμάτων, με αποτέλεσμα να μην απομακρύνονται κυτταρικά συστατικά που μπορεί να λειτουργήσουν ως αυτοαντιγόνα και να οδηγήσουν στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων (Truedsson et al., 2007).

Το στοιχείο C1q ανήκει στο κλασικό μονοπάτι του συμπληρώματος και κωδικοποιείται από τα γονίδια *C1QA*, *Q1QB* και *Q1QC* που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 1. Σε συνδυασμό με τα C1r και C1s σχηματίζουν το C1 σύμπλοκο. (Deng and Tsao, 2010). Έχει βρεθεί ότι διάφοροι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) στα γονίδια που κωδικοποιούν το C1q σχετίζονται σε αφροαμερικανικούς και λατινοαμερικανικούς πληθυσμούς με τον ΣΕΛ και μάλιστα με συγκεκριμένες κλινικές επιλοκές όπως η νεφρίτιδα λύκου και η φωτοευαισθησία (Namjou et al., 2009).

Μια άλλη κατηγορία γονιδίων που σχετίζεται με τον ΣΕΛ είναι τα γονίδια των υποδοχέων Fcγ. Οι Fcγ υποδοχείς προσδέουν με χαμηλή συγγένεια την IgG ανοσοσφαιρίνη και αναγνωρίζουν ανοσοσυμπλέγματα, συμμετέχοντας έτσι στην απομάκρυνσή τους. Κωδικοποιούνται από τα γονίδια *FCGR2A*, *FCGR3A*, *FCGR3B*, και *FCGR2B*. Διάφοροι πολυμορφισμοί στα γονίδια αυτά σχετίζονται με την εμφάνιση ΣΕΛ. (Deng and Tsao, 2010). Στο γονίδιο *FCGR2A* το SNP rs1801274

(His131Arg) οδηγεί σε αντικατάσταση του αμινοξέος ιστιδίνη από αργινίνη, με άμεσο επακόλουθο τη μείωση της συνάφειας του υποδοχέα ως προς την IgG2 και την παρεμπόδιση της απομάκρυνσης των ανοσοσυμπλεγμάτων, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο για ΣΕΛ ιδίως σε γυναίκες ευρωπαϊκής καταγωγής (Deng and Tsao, 2010; Harley et al., 2008). Στο γονίδιο *FCGR3A*, ο πολυμορφισμός rs396991(Phe158Val) έχει ως αποτέλεσμα η αντικατάσταση φαινυλαλανίνης από βαλίνη στον κωδικοποιούμενο υποδοχέα να προκαλεί αλλαγμένη συγγένεια των υποδοχέων ως προς τα προσδεόμενα μόρια IgG1, IgG3 και IgG4. Έτσι, παρ' ότι το αλληλόμορφο που κωδικοποιεί φαινυλαλανίνη παρέχει μειωμένη συγγένεια προς τα προσδεόμενα μόρια, μειωμένη απομάκρυνση ανοσοσυμπλεγμάτων και αυξημένη προδιάθεση για ΣΕΛ, η αντικατάσταση της φαινυλαλανίνης από βαλίνη, μπορεί να αυξάνει τη συνάφεια των υποδοχέων, σχετίζεται όμως με την εμφάνιση νεφρικής νόσου τελικού σταδίου στους ασθενείς με ΣΕΛ (Alarcón et al., 2006; Koene et al., 1998). Επίσης, στο γονίδιο *FCGR2B* ταυτοποιήθηκε ένας μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός που οδηγεί σε αντικατάσταση της ιντερλευκίνης από θρεονίνη στη θέση 187 στο διαμεμβρανικό τμήμα του υποδοχέα, με επακόλουθο την ανασταλτική δράση του υποδοχέα στα Β κύτταρα. Ο πολυμορφισμός αυτός σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ΣΕΛ μόνο σε ασιατικούς πληθυσμούς (Chu et al., 2004). Τέλος, στο γονίδιο *FCGR3B*, έχουν ταυτοποιηθεί CNVs (Copy number variations) σε υγιή άτομα σε πολλούς πληθυσμούς. Αριθμός αντιγράφων του γονιδίου μικρότερος του δύο σχετίζεται πιθανόν με αυξημένη προδιάθεση για ΣΕΛ (Deng and Tsao, 2010).

Το γονίδιο *TREX1* κωδικοποιεί το ένζυμο TREX1 (Three Prime Repair Exonuclease 1), μια 3'-5' DNA εξωνουκλεάση με ενεργό ρόλο στην επιδιόρθωση των λαθών της DNA πολυμεράσης, στην ανίχνευση DNA στο κυτοσόλιο και στην αποδόμηση DNA σε περιπτώσεις απόπτωσης (Stetson et al., 2008). Το συγκεκριμένο γονίδιο είναι περισσότερο γνωστό για το σύνδρομο Aicardi Goutieres που προκαλείται από μεταλλάξεις του (Ramantani et al., 2010). Παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις στο ίδιο γονίδιο οδηγούν σε έλλειψη του ενζύμου TREX1, σε πρόκληση αυτοανοσίας και εμφάνιση ΣΕΛ μονογονιδιακής αιτιολογίας. (Namjou et al., 2011; Ghodke-Puranik and Niewold, 2015).

Δ3. Σύνδρομο Sjögren

Το σύνδρομο Sjögren είναι ένα χρόνια, αυτοάνοσο νόσημα με κύριο χαρακτηριστικό την προσβολή των εξωκρινών αδένων, και ειδικότερα των σιελογόνων και δακρυϊκών αδένων, που οδηγεί σε ξηροστομία και ξηροφθαλμία. Διακρίνεται σε πρωτοπαθές, όταν εμφανίζεται μόνο του χωρίς να συνυπάρχει άλλο αυτοάνοσο νόσημα, και σε δευτεροπαθές, όταν προκύπτει σε υπόστρωμα άλλης αυτοάνοσης διαταραχής (Patel and Shahane, 2014).

Η έλλειψη ενός παγκοσμίως αποδεκτού συστήματος κατηγοριοποίησης των ασθενών αυτών, έχει ως αποτέλεσμα οι μετρήσεις του επιπολασμού και της επίπτωσης του νοσήματος να ποικίλουν ανάλογα με τα κριτήρια κατηγοριοποίησης που υιοθετήθηκαν σε κάθε μέτρηση (Patel and Shahane, 2014). Το εύρος στο οποίο κυμαίνεται ο επιπολασμός υπολογίζεται ότι είναι περίπου μεταξύ 0,1% και 4,8% (Mavragani and Moutsopoulos, 2010).

Παρουσιάζει παγκόσμια κατανομή και εμφανίζεται πιο συχνά σε γυναίκες, ιδίως στην τέταρτη, πέμπτη και έκτη δεκαετία της ζωής. Ειδικότερα, το πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες με αναλογία 9:1 (Kassan and Moutsopoulos, 2004).

Κλινικές εκδηλώσεις: Η φαινοτυπική ετερογένεια του συνδρόμου είναι μεγάλη και κυμαίνεται από τοπική προσβολή των εξωκρινών αδένων έως και συστηματικές επιπλοκές (Tzioufas et al., 2012). Οι αδενικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν κυρίως την ξηροφθαλμία, την ξηροστομία, τη διόγκωση των παρωτίδων, ενώ μπορεί να συνυπάρχει ξηροδερμία, δυσπαρευνία ή ξηρότητα της ανώτερης αναπνευστικής οδού. Στις συστηματικές επιπλοκές εντάσσονται εκδηλώσεις από το μυοσκελετικό σύστημα, όπως η αρθραλγία, η μυαλγία και η αρθρίτιδα, ενώ άλλα συμπτώματα αποτελούν το φαινόμενο Raynaud, η εύκολη κόπωση, η προσβολή των πνευμόνων, του ήπατος και των νεφρών. Ένα μικρό ποσοστό ασθενών (5%-10%) εμφανίζει λέμφωμα, κυρίως μη Hodgkin λέμφωμα, που συνδέεται με αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας (Mavragani and Moutsopoulos, 2014). Το σύνδρομο Sjögren είναι το αυτοάνοσο νόσημα με τα μεγαλύτερα ποσοστά λεμφώματος (Zintzaras et al., 2005).

Η δυσλειτουργία και καταστροφή των σιελογόνων αδένων στο σύνδρομο Sjögren προκαλεί μείωση της έκκρισης του σιέλου, αλλαγή στη σύνθεσή του και εμφάνιση

ξηροστομίας (Soto-Rojas and Kraus, 2002). Η εικόνα των ασθενών με ξηροστομία περιλαμβάνει τα ξηρά χείλη με ραγάδες, τις επώδυνες βλάβες του στοματικού βλεννογόνου και την ξηρή, ερυθματώδη γλώσσα (Εικόνα 21α, 21β) Άλλα συμπτώματα που εμφανίζονται είναι η καυσαλγία του στόματος, η δυσκολία στη μάσηση, την ομιλία και την κατάποση, η γωνιώδης χειλίτιδα και η αμφοτερόπλευρη διόγκωση των παρωτίδων, ενώ σπανιότερη είναι η διόγκωση των υπογλώσσιων και υπογνάθιων αδένων (Παπαναγιώτου, 2002; González et al., 2014; Fox, 2005). Ως αποτέλεσμα της ξηροστομίας, παρατηρείται αυξημένη συχνότητα τερηδονικής προσβολής των δοντιών, ακόμα και σε περιοχές που τερηδονίζονται πιο δύσκολα στον υγιή πληθυσμό, όπως είναι για παράδειγμα οι γλωσσικές και οι κοπτικές περιοχές των δοντιών (González et al., 2014). Το σύνδρομο αυτό δεν σχετίζεται με την εμφάνιση περιοδοντίτιδας αλλά αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση καντιντίασης (Εικόνα 21γ) (Kuru et al., 2002; van der Reijden et al., 1999). Η πιο σοβαρή βέβαια επιπλοκή από τη στοματική κοιλότητα είναι η εμφάνιση μη Hodgkin λεμφώματος στους σιελογόνους αδένες των ασθενών (Voulgarelis et al., 1999).



Εικόνα 21: Κλινική εικόνα ασθενών με σύνδρομο Sjögren. Ξηροστομία, με ξηρότητα χειλέων και γλώσσας (21α, 21β) (Heath et al. *Dermatol Online J.* 2015). Εμφάνιση καντιντίασης και γωνιώδους χειλίτιδας σε υπόστρωμα ξηροστομίας (21γ) (Margaix-Muñoz et al. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009).

Αιτιοπαθογένεια: Στο σύνδρομο Sjögren οι παθογενετικοί μηχανισμοί δεν είναι ακόμα πλήρως γνωστοί, πρόκειται ωστόσο για αυτοάνοσο νόσημα, όπου συνδυασμός των ορμονικών παραγόντων, του περιβάλλοντος και της γενετικής προδιάθεσης οδηγεί σε δυσλειτουργία των εξωκρινών αδένων και του ανοσοποιητικού συστήματος (Nikolov and Illey, 2009). Πιο συγκεκριμένα,

προκαλείται λεμφοκυτταρική διήθηση των εξωκρινών αδένων, που προκαλεί αλλαγές στη δομή και τη λειτουργία των αδένων και μείωση της εκκριτικής τους ικανότητας. (Tzioufas et al., 2012). Τα επιθηλιακά κύτταρα των αδένων διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην οργάνωση και διαίωσιση των λεμφοκυτταρικών διηθήσεων, ενώ επιπρόσθετα, μέσω της παρουσίας των ενδοκυττάρων αυτοαντιγόνων, οδηγούν στην παραγωγή αυτοαντισωμάτων, όπως είναι τα ριβονουκλεοπρωτεϊνικά συμπλέγματα Ro/SSA και La/SSB και το Sm. (Kapsogeorgou et al., 2005; Tzioufas et al., 2012). Λόγω του καίριου ρόλου των επιθηλιακών κυττάρων στην παθογένεση, δόθηκε στο σύνδρομο η εναλλακτική ονομασία «αυτοάνοση επιθηλίτιδα» (Moutsopoulos, 1994).

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν μολύνσεις από ιούς, όπως ο κυτταρομεγαλοϊός, ο ιός Epstein-Barr, οι ανθρώπινοι ερπητοϊοί τύπου 6 και 8. Η υπόθεση ότι οι ιικές μολύνσεις είναι προδιαθεσικοί παράγοντες ενισχύεται από την IFN υπογραφή που χαρακτηρίζει τις ανοσολογικές αποκρίσεις στους σιελογόνους αδένες. Επίσης, στους μη γενετικούς παράγοντες κινδύνου υπάγεται και η ορμονική προδιάθεση, που συνίσταται σε μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων και εξηγεί τη μεγαλύτερη συχνότητα του συνδρόμου σε γυναίκες την περίοδο της εμμηνόπαυσης (Tzioufas et al., 2012).

Γενετική: Ο αριθμός των μελετών σε οικογένειες και σε διδύμους για την απόδειξη της γενετικής συμβολής στην αιτιοπαθογένεια της νόσου είναι περιορισμένος σε σχέση με άλλες αυτοάνοσες διαταραχές. Αν και ο βαθμός της συμφωνίας των διδύμων δεν έχει μελετηθεί συστηματικά, αρκετά περιστατικά πασχόντων διδύμων έχουν καταγραφεί (Ice et al., 2012). Επίσης, μελέτες έχουν δείξει ότι οι πρώτου βαθμού συγγενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συνδρόμου Sjögren σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (Kuo et al., 2015; Priori et al., 2007).

Όπως και στα υπόλοιπα αυτοάνοσα νοσήματα, έτσι και στο σύνδρομο Sjögren την ισχυρότερη συσχέτιση παρουσιάζει η γενετική περιοχή *HLA*, και ιδίως τα γονίδια της περιοχής *HLA* τάξης II (Bolstad and Jonsson, 2002). Ο γενετικός αυτός τύπος αυξάνει την προδιάθεση κυρίως για το πρωτοπαθές σύνδρομο, όπου ανευρίσκονται αντισώματα anti-Ro/SSA και anti-La/SSB (Cobb et al., 2008). Από τα αντιγόνα *HLA* τάξης II, τα πιο συχνά στους ασθενείς είναι τα *HLA-DQ* και *HLA-DR* (Cobb et al., 2008), με τα μόρια DR2 και DR3 να ευθύνονται για το 90% της συσχέτισης μεταξύ

Μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας και πρωτοπαθούς συνδρόμου Sjögren (Reveille et al., 1984).

Τα *HLA* αλλήλια και οι απλότυποι που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο διαφέρουν ανάλογα με την εθνική καταγωγή των πληθυσμών που μελετώνται (Mori et al., 2005). Ο απλότυπος *HLA-DR3-DQ2* παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο σε αρκετούς ευρωπαϊκούς και αφρικανικούς πληθυσμούς (Cruz-Tapias et al., 2012). Σε λατινοαμερικάνικους πληθυσμούς ο απλότυπος που σχετίζεται με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren είναι ο *HLA-DRB1*0301-DQB1*0201* (Anaya et al., 2005). Σε κινέζικους πληθυσμούς σχετίζεται ο *HLA-DRB1*0803-DQB1*0601*, σε ιαπωνικούς πληθυσμούς ο *DRB1*0405-DQB1*0401* (Kang et al., 1993), ενώ σε ελληνικούς και ισραηλιτικούς εβραϊκούς πληθυσμούς οι απλότυποι *DRB1*1101*, *DRB1*1104*, *DQB1*0301* και *DQA1*0501* (Roitberg-Tambur et al., 1993).

Σε μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε με σκοπό την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ του πρωτοπαθούς συνδρόμου και αλληλίων της τάξης II που ταυτοποιήθηκαν από προηγούμενες μελέτες, βρέθηκε ότι τον μεγαλύτερο κίνδυνο παρουσιάζουν τα αλλήλια *DRB1*0301*, *DQA1*0501*, *DQB1*0201*, *DRB1*03*, ενώ τα αλλήλια *DQA1*0301*, *DQA1*0201*, *DQB1*0501* παρέχουν προστασία απέναντι στο νόσημα (Cruz-Tapias et al., 2012).

Τα αντιγόνα *HLA* τάξης I που βρέθηκε ότι παρουσιάζουν αυξημένη συσχέτιση με το πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren είναι τα B8 και A24 (Cobb et al., 2008). Το αλλήλιο *HLA-A24* έχει βρεθεί ότι στους ασθενείς αυτούς συνδέεται συχνά με τους απλότυπους *DRB1*11-DQB1*0302* ή *DRB1*0301-DQB1*02* (Loiseau et al., 2001). Το αλλήλιο *HLA-B8* βρίσκεται σε ανισορροπία σύνδεσης με τον *HLA-DR3* απλότυπο, που έχει βρεθεί ότι παρουσιάζει κι αυτός αυξημένο κίνδυνο για τη νόσο (Williams et al., 2003).

Αυξημένη προδιάθεση για την εμφάνιση συνδρόμου Sjögren παρουσιάζουν επίσης πολυμορφισμοί σε γονίδια εκτός της *HLA* περιοχής, όπως το γονίδιο του ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης IL-1 (*IL-1RA*), το γονίδιο της α υπομονάδας του υποδοχέα της ιντερλευκίνης IL-4 (*IL4RA*) και το γονίδιο της κυτοκίνης TGF-β1 (Cobb et al., 2008). Για παράδειγμα, σε πάσχοντες βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα IL-1RA ορού και αυξημένη συχνότητα του πολυμορφισμού IL1RN*2 του γονιδίου *IL-1RA* (Perrier et al., 1998). Επίσης, πολυμορφισμοί στο γονίδιο του *IL-4Ra* βρέθηκε να

αυξάνουν την προδιάθεση για πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren (Cobb et al., 2008), ενώ πολυμορφισμοί στο γονίδιο *IL12A* συνδέονται με το νόσημα σε Καυκάσιους (Lessard et al., 2013).

Ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β1 (TGF-β1, Transforming growth factor beta-1) είναι μια κυτοκίνη με μειωμένα επίπεδα έκφρασης στα κύτταρα των σιελογόνων αδένων των πασχόντων σε σχέση με τα υγιή άτομα. Ο πολυμορφισμός του γονιδίου αυτού που βρέθηκε σε γαλλικό πληθυσμό να σχετίζεται με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren και με αυτοαντισώματα anti-La/SSB, εντοπίζεται στο κωδικόνιο 10 του γονιδίου *TGFβ1* και πιθανόν να ασκεί τη δράση του σε συνεργασία με τον απλότυπο *HLA-DRB1*3* (Gottenberg et al., 2004).

Άλλα γονίδια εκτός του *HLA* γενετικού τύπου που εμφανίζουν σημαντική συσχέτιση με το σύνδρομο Sjögren είναι τα γονίδια *STAT4*, *IRF5*, *PTPN22*, *TNFAIP3*, *BLK*.

Το *STAT4* (Signal transducer and activator of transcription 4) είναι σηματοδοτικό μόριο και μεταγραφικός παράγοντας στα λεμφοκύτταρα και εμπλέκεται στη σηματοδότηση που επάγεται από ιντερφερόνες (IFN) τύπου I, IL-12, IL-13 και άλλες κυτοκίνες και επάγει την έκφραση του γονιδίου της Ιντερφερόνης γ (IFN-γ), συμμετέχοντας στη διαφοροποίηση των T κυττάρων σε T ρυθμιστικά τύπου 1 κύτταρα (Cobb et al., 2008). Όπως προαναφέρθηκε, πολυμορφισμοί στο γονίδιο του *STAT4* σχετίζονται με προδιάθεση για αρκετά αυτοάνοσα νοσήματα (Zheng et al., 2013). Ο πολυμορφισμός που έχει συσχετιστεί ισχυρότερα με το νόσημα αυτό είναι ο μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός rs7574865 (Korman et al., 2008). Εξίσου σημαντικός πολυμορφισμός είναι και ο rs7582694, ο οποίος σχετίζεται με υπερέκφραση των επαγόμενων από ιντερφερόνη (IFN) γονιδίων σε ασθενείς με σύνδρομο Sjögren (Gestermann et al., 2010).

Το γονίδιο *IRF5* (Interferon regulatory factor 5) κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα που επάγει την έκφραση IFN τύπου I μετά από δέσμευση και ενεργοποίηση των Toll-like υποδοχέων (Cham et al., 2012). Ο πολυμορφισμός που βρέθηκε να σχετίζεται με το σύνδρομο Sjögren είναι μια CGGGG προσθήκη/απαλοιφή μέσα στον υποκινητή του γονιδίου που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα μεταγραφής του (Miceli-Richard et al., 2009). Επίσης, αυξημένος κίνδυνος προκύπτει από τον πολυμορφισμό rs2004640, που εντοπίζεται στο πρώτο εξώνιο του γονιδίου και δημιουργεί μια εναλλακτική θέση ματίσματος, οδηγώντας έτσι στην

έκφραση του εξωνίου 1B. (Miceli-Richard et al., 2007). Ο πολυμορφισμός αυτός εντοπίστηκε κυρίως σε σκανδιναβικούς και γαλλικούς πληθυσμούς (Nordmark et al., 2009).

Το γονίδιο *PTPN22* (Protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22) κωδικοποιεί την πρωτεΐνη Lyp (Lymphocyte tyroxine phosphatase) που εμπλέκεται τόσο στην έμφυτη όσο και στην επίκτητη ανοσία (Rawlings et al., 2015). Ο πολυμορφισμός rs247660, που σχετίζεται με αρκετά αυτοάνοσα νοσήματα (Nezos and Mavragani, 2015), έχει βρεθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση συνδρόμου Sjögren σε πολλούς πληθυσμούς. Πρόκειται για μια αντικατάσταση βάσης (1858 C>T) που οδηγεί σε αντικατάσταση της αργινίνης από τρυπτοφάνη, με επίπτωση την ανώμαλη ενεργοποίηση των T κυττάρων (Giancchetti et al., 2013; Gomez et al., 2005).

Το γονίδιο *TNFAIP3* (Tumor necrosis factor- alpha induced protein 3) κωδικοποιεί το ένζυμο A20 που είναι υπεύθυνο για την ουβικουιτίνωση και είναι σημαντικός ρυθμιστής της φλεγμονής και της απόπτωσης, συμμετέχοντας στο σηματοδοτικό μονοπάτι NF-κB (Heyninck and Beyaert, 2005). Ο πολυμορφισμός rs2230926, που οδηγεί σε αντικατάσταση της φαινυλαλανίνης από κυστεΐνη στη θέση 127, έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση του συνδρόμου Sjögren τόσο σε Καυκάσιους όσο και σε ασιατικούς πληθυσμούς (Lessard et al., 2013; Li et al., 2013).

Το γονίδιο *BLK* κωδικοποιεί την κινάση Blk, που ανήκει στις src κινάσες τυροσίνης και συμμετέχει στη διαφοροποίηση των B κυττάρων (Tretter et al., 2003). Ο πολυμορφισμός του *BLK* που έχει συνδεθεί με την εμφάνιση συνδρόμου Sjögren είναι ο rs12677843, που βρίσκεται στο πρώτο ιντρόνιο του γονιδίου. Επίσης, σημαντική συσχέτιση τόσο με το γονίδιο αυτό όσο και με την εμφάνιση του συνδρόμου Sjögren παρουσιάζει και το γειτονικό γονίδιο *FAM167A* (Family with sequence similarity 167 member A), και πιο συγκεκριμένα ο πολυμορφισμός στο δεύτερο ιντρόνιο του rs12549796. Οι επιπτώσεις των πολυμορφισμών αυτών στη λειτουργία των γονιδίων είναι άγνωστες (Hom et al., 2008).

Δ4. Συστηματική Σκλήρυνση

Η Συστηματική σκλήρυνση (Σκληρόδερμα) είναι ένα χρόνιο, πολυσυστηματικό νόσημα με κύρια χαρακτηριστικά την αυτοανοσία, την ίνωση και την αγγειοπάθεια (Varga and Abraham, 2007). Παρουσιάζει παγκόσμια κατανομή, ενώ αν και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, συχνότερη είναι η εμφάνισή της στις ηλικίες μεταξύ 30-50 ετών (Αντωνίου και Κατσάμπας, 2015). Η διακύμανση που παρουσιάζουν ο επιπολασμός και η επίπτωση οφείλεται σε γεωγραφικές διαφορές, με τους Αφροαμερικανούς να εμφανίζουν μεγαλύτερη προδιάθεση ανάπτυξης του νοσήματος και πιο δυσμενή πρόγνωση. Ισχυρότερη προδιάθεση επίσης έχει βρεθεί να παρουσιάζουν οι γυναίκες σε σχέση με τους άντρες με αναλογία 4:1 (Ramos et al., 2015).

Η νόσος παρουσιάζει κλινική ετερογένεια, παρ' όλα αυτά μπορεί να ταξινομηθεί σε δύο κατηγορίες, στην περιορισμένη συστηματική σκλήρυνση και στη διάχυτη συστηματική σκλήρυνση (LeRoy et al., 1988).

Η *περιορισμένη σκλήρυνση* εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία, αφού έχει προηγηθεί η εμφάνιση φαινομένου Raynaud και πολλαπλών τηλεαγγειεκτασιών πολλά χρόνια πριν. Σε μεγάλο ποσοστό ασθενών εντοπίζονται αντικεντρομεριδικά αντισώματα. Η πλειοψηφία των ασθενών με Σκληρόδερμα ανήκει στη συγκεκριμένη κατηγορία (LeRoy et al., 1988). Οι ασθενείς αυτοί χαρακτηρίζονται από ήπια και σταδιακή εξέλιξη του νοσήματος και έχουν καλύτερη πρόγνωση. Η ίνωση του δέρματος περιορίζεται στα δάκτυλα, στα χέρια και στο πρόσωπο. Εδώ υπάγεται και το σύνδρομο Crest, που κύριες κλινικές του εκδηλώσεις αποτελούν η ασβέστωση, το φαινόμενο Raynaud, η δυσλειτουργία του οισοφάγου, η σκληροδακτυλία και οι ευρυαγγείες. (Αντωνίου και Κατσάμπας, 2015).

Η *διάχυτη σκλήρυνση* προσβάλλει μικρότερο ποσοστό ατόμων και εμφανίζει την ταχύτερη εξέλιξη, ενώ η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων είναι μικρότερη σε σχέση με την περιορισμένη σκλήρυνση. Η πρόγνωσή του είναι χειρότερη. Δεν υπάρχουν αντικεντρομεριδικά αντισώματα, ωστόσο στο 30% περίπου των ασθενών εντοπίζονται αντισώματα αντιτοποϊσομεράσης (LeRoy et al., 1988). Η ίνωση του δέρματος δεν περιορίζεται μόνο στα δάκτυλα και στα χέρια αλλά επεκτείνεται και στους βραχίονες, τα αντιβράχια, τον κορμό, το πρόσωπο και τα κάτω άκρα (Αντωνίου και Κατσάμπας, 2006). Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές, όπως οι πόνοι στο στήθος, οι

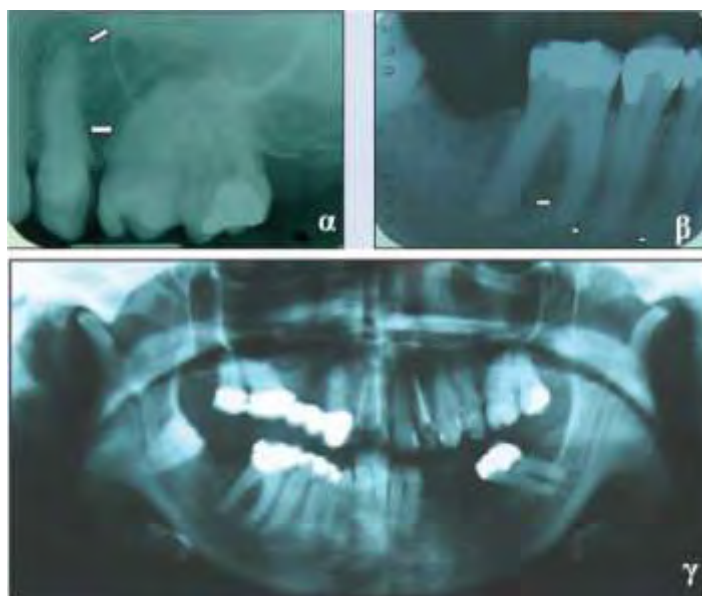
αρρυθμίες και οι μυοκαρδιοπάθειες εμφανίζονται σχεδόν πάντα στους ασθενείς αυτής της κατηγορίας (Jimenez and Derk, 2004).

Κλινικές εκδηλώσεις: Πέρα από τις ινωτικές αλλαγές του δέρματος, που αποτελούν και το πιο χαρακτηριστικό γνώρισμα του νοσήματος, τα υπόλοιπα κλινικά χαρακτηριστικά είναι ποικίλα και μπορεί να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε από τις δύο κατηγορίες. Περιλαμβάνουν εκδηλώσεις όπως το φαινόμενο Raynaud, που προσβάλλει την πλειοψηφία των ασθενών με Σκληρόδερμα, συμπτώματα από το μυοσκελετικό σύστημα, όπως αρθραλγία, αρθρίτιδα, υμενίτιδα, μυοπάθειες, επιπλοκές από το γαστρεντερικό σύστημα, που κυμαίνονται από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ως χρόνια οισοφαγίτιδα, αναπνευστικές επιπλοκές, όπως ταχύπνοια και δύσπνοια και τέλος νεφρική ανεπάρκεια, που είναι και το πιο θανατηφόρο χαρακτηριστικό. Επίσης, ενδέχεται να εμφανιστεί δευτεροπαθές σύνδρομο Sjögren ή δυσλειτουργία του θυρεοειδή, που οδηγεί σε αυξημένα αντιθυρεοειδικά αντισώματα και πρόκληση υποθυρεοειδισμού (Jimenez and Derk, 2004).

Οι ασθενείς με Σκληρόδερμα εμφανίζουν χαρακτηριστικό προσωπείο που μοιάζει με μάσκα. Το δέρμα του προσώπου παρουσιάζει σκλήρυνση και εμφανίζονται βαθιές ρυτίδες και τα χείλη γίνονται λεπτά και λευκά. Η σκλήρυνση των περιστοματικών ιστών οδηγεί σε περιορισμένη διάνοιξη του στόματος και πρόκληση μικροστομίας. Η γλώσσα γίνεται άκαμπτη, λόγω σκλήρυνσης του χαλινού της γλώσσας, και λεία, λόγω ατροφίας των θηλών. Η προσβολή των περιοδοντικών ιστών περιλαμβάνει σκλήρυνση των ούλων και πάχυνση του περιοδοντικού συνδέσμου. Ο βλεννογόνος γίνεται λεπτός και ωχρός, οι υπερώιες πτυχές επιπεδώνονται, ενώ εμφανίζεται και ξηροστομία, κυρίως λόγω ίνωσης των σιελογόνων αδένων, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο για τερηδονισμό των δοντιών και εμφάνιση καντιντίασης. Άλλα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν τη στοματοδυνία, τη δυσφαγία, τη δυσγευσία και την εμφάνιση τηλεαγγειεκτασιών στον στοματικό βλεννογόνο (Albilia, Lam, Blanas et al., 2007; Aouac et al., 2006; Crincoli et al., 2016; Singh et al., 2011; Παπαναγιώτου, 2002).

Επίσης, το Σκληρόδερμα σχετίζεται και με την εμφάνιση διαταραχών της κροταφογναθικής διάρθρωσης (ΚΦΓΔ). Τα κύρια συμπτώματα είναι η αρθραλγία, ο μυϊκός πόνος και οι περιορισμένες κινήσεις της κάτω γνάθου (Crincoli et al., 2016). Τα κυριότερα ακτινογραφικά ευρήματα στο ΣΓΣ περιλαμβάνουν τη διεύρυνση του

περιοδοντικού χώρου και την άμβλυση της γωνίας της κάτω γνάθου, λόγω απορρόφησης του οστού, που της δίνει το σχήμα «ουράς φάλαινας». Αυτή η απορρόφηση του οστού υπάρχει περίπτωση να προκαλέσει παθολογικά κατάγματα της κάτω γνάθου (Εικόνα 22) (Albilia, Lam, Blanas et al., 2007).



Εικόνα 22: Ακτινογραφική απεικόνιση του ΣΓΣ σε ασθενείς με Σκληρόδερμα. Παρατηρείται διεύρυνση του χώρου του περριζίου (άσπρα βέλη στις εικόνες 22α και 22β) και απορρόφηση του κλάδου και των κονδύλων της κάτω γνάθου (22γ) (Albilia et al. J Can Dent Assoc. 2007).

Αιτιοπαθογένεια: Η αιτιολογία του νοσήματος παραμένει άγνωστη. Οι ενδείξεις οδηγούν στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για πολυπαραγοντικό νόσημα, όπου αλληλεπιδρούν οι γενετικοί παράγοντες με τους περιβαλλοντικούς μέσω επιγενετικών μηχανισμών (Altorok and Kahaleh, 2015). Το περιβάλλον πιθανότατα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε σχέση με τους γενετικούς παράγοντες (Jimenez and Derk, 2004). Μπορεί να περιλαμβάνει χημικούς παράγοντες όπως το πυρίτιο, οργανικούς διαλύτες όπως είναι για παράδειγμα οι αρωματικοί διαλύτες και οι κετόνες, άλλα βιομηχανικά χημικά, όπως φορμαλδεΰδη, εποξικές ρητίνες και πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) αλλά και φάρμακα, όπως αντιμυωτικά, ανορεξιογόνα και τρυπτοφάνη. Επίσης, στους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου μπορεί να συμπεριληφθούν και φυσικοί παράγοντες, όπως η ιονίζουσα και η υπεριώδης ακτινοβολία, τα

ηλεκτρικά και μαγνητικά πεδία και οι μολύνσεις από ιούς, όπως ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV), ο παρβοϊός B19 ή από βακτήρια, όπως το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (Marie and Gehanno, 2015).

Ο παθογενετικός μηχανισμός παραμένει άγνωστος, καθώς η συνθετότητά του έχει ως αποτέλεσμα όποια υπόθεση έχει διατυπωθεί έως σήμερα να αδυνατεί να τον ερμηνεύσει επακριβώς (Jimenez and Derk, 2004). Τα σημαντικότερα φαινόμενα που έχει αποδειχθεί μέχρι στιγμής ότι λαμβάνουν χώρα κατά την παθογένεση είναι η αγγειοπάθεια των μικρών αγγείων και η αυτοανοσία που ακολουθούνται χρονικά από την ίνωση του δέρματος και των οργάνων (Varga and Abraham, 2007).

Γενετική: Το Σκληρόδερμα παρουσιάζει βαθμό κληρονομικότητας $h=0,008$, ενώ και ο βαθμός συμφωνίας των μονοζυγωτικών διδύμων είναι χαμηλός και δεν διαφέρει σημαντικά από τον αντίστοιχο των διζυγωτικών διδύμων. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν ενδείξεις γενετικής συμβολής στην εμφάνιση της νόσου, καθώς μελέτες σε οικογένειες έχουν δείξει ότι οι πρώτου βαθμού συγγενείς παρουσιάζουν αυξημένο σχετικό κίνδυνο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Επιπρόσθετα, οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι παρουσιάζουν υψηλό βαθμό συμφωνίας για την ύπαρξη αντιπυρηνικών αντισωμάτων (Arnett, et al., 2001; Feghali-Bostwick et al., 2003). Όλα τα παραπάνω υποστηρίζουν την υπόθεση της γενετικής συμβολής αλλά δείχνουν ότι δεν επαρκεί από μόνη της για να εξηγήσει την εμφάνιση Σκληροδέρματος. Το παζλ των αιτιών συμπληρώνουν το περιβάλλον και η επιγενετική ρύθμιση (Ramos et al., 2015).

Η γενετική περιοχή που παρουσιάζει τη μεγαλύτερη συσχέτιση με το Σκληρόδερμα είναι εκείνη του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας, που στον άνθρωπο αποκαλείται HLA σύστημα (Human Leukocyte Antigen). Την πιο σημαντική συσχέτιση παρουσιάζει η περιοχή *HLA* τάξης II. Τα HLA αντιγόνα που βρέθηκαν σε μελέτες αυξημένα σε ασθενείς με Σκληρόδερμα και προέρχονται από την *HLA* περιοχή τάξης II είναι τα HLA-DR, HLA-DQ και HLA-DP, ενώ εκείνα που προέρχονται από την *HLA* περιοχή τάξης I είναι τα HLA-A και HLA-B (Luo et al., 2013). Τα αλληλόμορφα του γονιδίου *DRB1* που σχετίζονται με την αυξημένη προδιάθεση είναι τα *DRB1*01*, *DRB1*11* και *DRB1*07* (Loubiere et al., 2005).

Σε Καυκάσιους το αντιγόνο HLA τάξης II που σχετίζεται με τον μεγαλύτερο κίνδυνο και τη βαρύτερη κλινική εικόνα είναι το DR11 (Favalli et al., 2001). Επίσης, τόσο σε Καυκάσιους όσο και σε Λατινοαμερικάνους, αυξημένη προδιάθεση συνδέεται με

τους απλότυπους *DRB1*1104*, *DQA1*0501* και *DQB1*0301*, όπως επίσης και με τα αλληλία του γονιδίου *DQB1*, που κωδικοποιούν κατάλοιπο μη λευκίνης στη θέση 26 της β αλυσίδας του αντιγόνου HLA-DQ (*DQB126epi*) (Arnett, et al., 2010).

Εκτός από τους απλότυπους που αυξάνουν τον κίνδυνο, υπάρχουν και απλότυποι που σχετίζονται αρνητικά με την εμφάνιση του νοσήματος ή λειτουργούν ακόμη και προστατευτικά. Τέτοιοι είναι οι απλότυποι *DRB1*0701*, *DQA1*0201*, *DQB1*0202* και *DRB1*1501* (Arnett et al., 2010).

Επίσης, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι τα αλληλία κινδύνου των γονιδίων *HLA* τάξης II αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης Σκληροδέρματος έμμεσα, μέσω αύξησης της παραγωγής αυτοαντισωμάτων (Kuwana et al., 1999). Ο απλότυπος που βρέθηκε να αυξάνει την παραγωγή αντισωμάτων Αντι-τοποϊσομεράσης I (Anti-topoisomerase I antibody, ATA) είναι ο *HLA-DRB1*11-DQB1*0301*, ενώ για την αύξηση Αντικεντρομεριδιακών αντισωμάτων (Anticentromere antibody, ACA) υπεύθυνος είναι ο απλότυπος *HLA-DRB1*01-DQB1*0501* (Arnett et al., 2010).

Σε πληθυσμούς της Νότιας Αφρικής, σε ασθενείς με διάχυτη συστηματική σκλήρυνση βρέθηκε αυξημένη συχνότητα του αντιγόνου HLA-DR2 και των απλότυπων *DQB1*0301/4*, *DPB1*1301*, *DRB1*1101*, *DQB1*0603/14* και *DRB1*15*. Σε ασθενείς με περιορισμένη σκλήρυνση βρέθηκε αυξημένη συχνότητα του αντιγόνου HLA-DR2 και των απλότυπων *DRB1*0301* και *DRB1*11* (Tikly et al., 2004).

Αυξημένη συσχέτιση στους αφροαμερικανικούς πληθυσμούς παρουσιάζουν τα αλληλία *DRB1*0804*, *DQA1*0501* και *DQB1*0301* (Arnett et al., 2010), ενώ σε κορεατικούς πληθυσμούς τα αλληλία *DRB1*15*, *DRB1*04*, *DPB1*1301* και *DPB1*0901* (Joung et al., 2006; Zhou et al., 2009).

Όσον αφορά στα μόρια *HLA* τάξης I, τα αντιγόνα που σχετίζονται με τη μεγαλύτερη προδιάθεση και την πιο σοβαρή κλινική εικόνα είναι τα *HLA-A23* και *HLA-B18* (Favalli et al., 2001). Επίσης, ισχυρή προδιάθεση παρουσιάζουν τα αλληλία *HLA-A*30*, *HLA-A*32* και *HLA-B62*. Με την επιπλοκή της πνευμονικής υπέρτασης σχετίζονται τα αλληλία *HLA-B*13*, *HLA-B*65*, ενώ με την επιπλοκή της πνευμονικής ίνωσης σχετίζονται τα αλληλία *HLA-B*62* και *HLA-Cw*602* (Loubiere et al., 2005).

Και εκτός *HLA* περιοχής έχουν βρεθεί γονίδια κινδύνου για την εμφάνιση Σκληροδέρματος. Σε ευρωπαϊκούς και αμερικανικούς πληθυσμούς σε GWAS μελέτη που πραγματοποιήθηκε βρέθηκε ότι οι πολυμορφισμοί rs11642873 στο γονίδιο *IRF8* (Interferon regulatory factor 8) και rs12540874 στο γονίδιο *GRB10* (Growth Factor Receptor Bound Protein 10) εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς με περιορισμένο συστηματικό σκληρόδερμα. Μεγαλύτερη συσχέτιση στην ίδια μελέτη βρέθηκε επίσης να εμφανίζει ο πολυμορφισμός rs11047102 του γονιδίου *SOX5* (Sry-related HMG box), που εμφανίζεται σε ασθενείς με Σκληρόδερμα που είναι θετικοί για την ύπαρξη αντικετρομεριδιακών αντισωμάτων (anticentromere antibody, ACA) (Gorlova et al., 2011).

Επίσης, το γονίδιο *TNIP1* (TNFAIP3 Interacting Protein 1) κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που αλληλεπιδρά με το TNFAIP3 και ρυθμίζοντάς το, ρυθμίζει το NF-κB σηματοδοτικό μονοπάτι. Σε ευρωπαϊκούς και αμερικανικούς πληθυσμούς, οι πολυμορφισμοί rs2233287, rs4958881 και rs3792783 σχετίζονται με το Σκληρόδερμα, καθώς έχει βρεθεί ότι οδηγούν σε μείωση της έκφρασης του γονιδίου στους προσβεβλημένους ιστούς του δέρματος των ασθενών αυτών (Allanore et al., 2011; Bossini-Castillo et al., 2013).

Το γονίδιο *IL2RA* (Interleukin-2 receptor alpha) κωδικοποιεί την υπομονάδα α του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 2 που εντοπίζεται στα ρυθμιστικά T κύτταρα. Πολυμορφισμοί στο γονίδιο αυτό αυξάνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση Σκληροδέρματος (Luo et al., 2013; Makino and Jinnin, 2016). Πιο συγκεκριμένα, οι πολυμορφισμοί rs11594656, rs2104286 και rs12722495 σχετίζονται με την περιορισμένη σκλήρυνση και την παραγωγή ACA αντισωμάτων σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς (Martin et al., 2012).

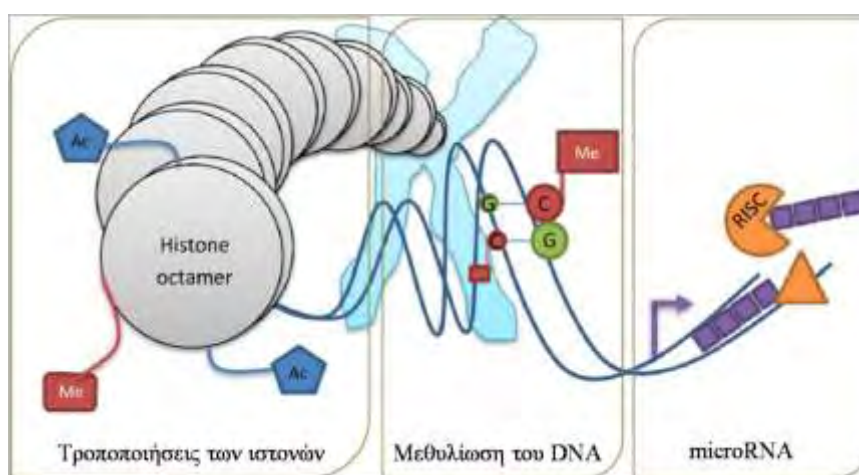
Και ένας άλλος υποδοχέας ιντερλευκίνης, ο υποδοχέας της ιντερλευκίνης 12 σχετίζεται με το νόσημα αυτό. Κωδικοποιείται από το γονίδιο *IL12RB* (Interleukin-12 Receptor Beta) και ο πολυμορφισμός rs3790567 σχετίζεται με την εμφάνιση Σκληροδέρματος σε Καυκάσιους (Bossini-Castillo et al., 2012).

Γονίδια που σχετίζονται με αρκετά αυτοάνοσα νοσήματα, μεταξύ των οποίων και με το Σκληρόδερμα, είναι το *STAT4* και το *IRF5*. Οι πολυμορφισμοί που προδιαθέτουν για την εμφάνιση Σκληροδέρματος είναι ο rs7574865 του γονιδίου *STAT4* και ο rs2004640 του *IRF5* (Bossini-Castillo et al., 2015; Romano et al., 2011).

Δ5. Επιγενετική ρύθμιση

Στα παραπάνω αυτοάνοσα νοσήματα οι μελέτες σε μονοζυγωτικούς και διζυγωτικούς διδύμους έδειξαν ότι η συμβολή των γενετικών παραγόντων στην εμφάνιση των νοσημάτων είναι ισχυρή αλλά δεν επαρκεί από μόνη της να εξηγήσει την παθογένεσή τους. Είναι η αλληλεπίδραση της γενετικής προδιάθεσης με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, που ασκούν τη δράση τους μέσω επιγενετικών μηχανισμών, που ερμηνεύει καλύτερα τα μοριακά φαινόμενα που οδηγούν στην ανάπτυξη των αυτοάνοσων νοσημάτων (Jeffries and Sawalha, 2015).

Ο όρος επιγενετική αναφέρεται στις αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση που δεν ορίζονται από την αλληλουχία του DNA, ωστόσο είναι κληρονομήσιμες. Τρεις από τους κυριότερους μηχανισμούς επιγενετικής ρύθμισης είναι η μεθυλίωση του DNA, οι μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις των ιστονών και η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης μέσω των microRNA (Εικόνα 23) (Jeffries and Sawalha, 2015; Konsta et al., 2014).



Εικόνα 23 : Επιγενετικοί μηχανισμοί ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης (Jeffries and Sawalha, Expert Rev Clin Immunol. 2015).

Η μεθυλίωση του DNA συνίσταται σε προσθήκη μιας μεθυλικής ομάδας στον 5' άνθρακα του πυριμιδινικού δακτυλίου των βάσεων κυτοσίνης που σχηματίζουν CpG δινοκλεοτίδια και καταλύεται από τα ένζυμα DNMTs (DNA methyltransferases) (Lister et al., 2009). Πιο συγκεκριμένα, το ένζυμο DNMT1 καταλύει τη μεθυλίωση κυτοσίνης κατά την αντιγραφή του DNA στην S φάση, κληροδοτώντας έτσι το

προφίλ μεθυλίωσης στα θυγατρικά κύτταρα. Τα ένζυμα DNMT3a και DNMT3b είναι υπεύθυνα για τη de novo μεθυλίωση κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης (Jurkowski and Jeltsch, 2011).

Η μεθυλίωση του DNA αλλάζει τη δομή της χρωματίνης με αποτέλεσμα να εμποδίζει την πρόσδεση των μεταγραφικών παραγόντων. Έτσι, σημαντική μεθυλίωση του DNA στα CpG νουκλεοτίδια που βρίσκονται στον υποκινητή ενός γονιδίου οδηγεί σε αποσιώπηση του γονιδίου (Fan and Zhang, 2009).

Οι μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις των ιστονών μπορεί να περιλαμβάνουν ακετυλίωση καταλοίπων λυσίνης, φωσφορυλίωση καταλοίπων σερίνης, θρεονίνης, μεθυλίωση καταλοίπων λυσίνης, αργινίνης, ουβικουιλίνωση καταλοίπων λυσίνης και σουμυλίωση (Makino and Jinnin, 2016). Μέσω των αλλαγών που προκαλούν στη διαμόρφωση της χρωματίνης, ρυθμίζουν την προσβασιμότητά της από τους μεταγραφικούς παράγοντες. Οι πιο καλά μελετημένες τροποποιήσεις ιστονών είναι η ακετυλίωση και η μεθυλίωση (Altorok and Kahaleh, 2015).

Οι ιστόνες είναι πρωτεΐνες απαραίτητες για το σχηματισμό νουκλεοσωμάτων και το σωστό πακετάρισμα του DNA στον πυρήνα του κυττάρου. Ταξινομούνται σε ιστόνες κορμού (H2A, H2B, H3, H4) και σε συνδετικές ιστόνες (H1 και H5). Η ακετυλίωση των καταλοίπων λυσίνης καταλύεται από τα ένζυμα HATs (Histone acetyltransferases) και η αντίδραση περιλαμβάνει μεταφορά μιας ακετυλομάδας από το ακέτυλο-συνένζυμο Α στην ε-αμινική ομάδα των πλευρικών αλυσίδων της λυσίνης. Η τροποποίηση αυτή οδηγεί σε πιο ανοιχτή διαμόρφωση της χρωματίνης και ενίσχυση της γονιδιακής έκφρασης (Luo et al., 2013). Από την άλλη πλευρά, η αποακετυλίωση των ιστονών καταλύεται από τα ένζυμα HDACs (Histone deacetylases) και η απομάκρυνση της ακετυλομάδας από τη λυσίνη που προκαλείται, οδηγεί σε πιο κλειστή διαμόρφωση της χρωματίνης και αποσιώπηση της γονιδιακής έκφρασης (Bannister and Kouzarides, 2011).

Η μεθυλίωση των καταλοίπων λυσίνης και αργινίνης των ιστονών οδηγεί σε διαφορετικά αποτελέσματα ανάλογα με το αμινοξικό κατάλοιπο και την ιστόνη που μεθυλιώνεται (Jeffries and Sawalha, 2015). Έτσι, για παράδειγμα, μεθυλίωση της λυσίνης 4 στην H3 ιστόνη (H3K4) προκαλεί πιο ανοιχτή διαμόρφωση της χρωματίνης και διευκόλυνση της έκφρασης των γονιδίων, σε αντίθεση με την τριμεθυλίωση της

λυσίνης 27 της ιστόνης H3 (H3K27me3) που έχει ως αποτέλεσμα μεταγραφικά ανενεργή χρωματίνη (Makino and Jinnin, 2016).

Τα microRNA (miRNA ή miR) είναι ενδογενή, μη κωδικά μόρια RNA με μήκος περίπου 18-23 νουκλεοτίδια που ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση σε μεταμεταγραφικό επίπεδο (Luo et al., 2013). Τα miRNAs παράγονται αρχικά ως πρωταρχικά RNA μετάγραφα (primary miRNA ή pri-miRNA) στον πυρήνα του κυττάρου με τη δράση της RNA πολυμεράσης II. Τα μετάγραφα αυτά κόβονται από την Drosha, μια RNase τύπου III που συνδέεται με μια πρωτεΐνη που προσδένει RNA, την DGCR, και μετατρέπονται σε πρόδρομα miRNA (pre-miRNA ή pre-RNA), τα οποία εξάγονται μέσω της exportin-5 στο κυτταρόπλασμα. Εκεί, αποκόπτονται από την Dicer, μια RNase τύπου III, και στη συνέχεια ο ένας από τους δύο κλώνους του miRNA ενσωματώνεται στο σύμπλοκο RISC (RNA-induced silencing complex), που αποτελείται κυρίως από πρωτεΐνες που ανήκουν στην οικογένεια Ago (Argonaute). Ως ώριμο miRNA είναι πλέον έτοιμο να συνδεθεί με το mRNA-στόχο και να ασκήσει τη δράση του, είτε μέσω οδηγώντας το mRNA προς αποδόμηση είτε μέσω καταστέλλοντας την έκφρασή του (Churon et al., 2015).

Έτσι, αύξηση της έκφρασης των miRNA προκαλεί μείωση της παραγωγής της πρωτεΐνης-στόχου, ενώ μείωση της έκφρασης των miRNA οδηγεί σε υπερπαραγωγή της πρωτεΐνης-στόχου. Οι πρωτεΐνες-στόχοι μπορεί να είναι περισσότερες από μια, δεδομένου ότι ένα miRNA μπορεί να συνδέεται με αρκετά mRNA και να ρυθμίζει την έκφραση πολλών γονιδίων (Makino and Jinnin, 2016).

Η απορρύθμιση της έκφρασης των miRNA σχετίζεται με την παθογένεση και την εξέλιξη αρκετών νοσημάτων, όπως είναι τα αυτοάνοσα νοσήματα και ο καρκίνος, και καθιστά τα miRNA πολύτιμους βιοδείκτες για τη διάγνωση, πρόγνωση και θεραπευτική στόχευση των νοσημάτων αυτών (Konsta et al., 2014).

Επιγενετική ρύθμιση στη PA

Στα T κύτταρα των ασθενών με PA παρατηρείται γενικευμένη υπομεθυλίωση του DNA σε σύγκριση με τα υγιή άτομα (Viatte et al., 2013). Στις γυναίκες με PA, αλλά όχι στους άντρες, βρέθηκε στα CD4+ T κύτταρα υπομεθυλίωση του υποκινητή του γονιδίου του CD40L και έκφραση του μορίου αυτού, γεγονός που ίσως σχετίζεται με

τη μεγαλύτερη προδιάθεση που παρουσιάζουν οι γυναίκες για το νόσημα (Liao et al., 2012).

Παρομοίως, και στα κύτταρα FLS (Fibroblast-like synoviocytes) των ασθενών αυτών παρατηρείται γενικευμένη υπομεθυλίωση του DNA σε σύγκριση με τα κύτταρα FLS των υγιών ατόμων (Karouzakis et al., 2009). Επίσης, σύγκριση του προφίλ μεθυλίωσης των FLS κυττάρων μεταξύ ασθενών με Ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) και Οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) έδειξε ότι στη ΡΑ είναι συχνότερη η υπερμεθυλίωση του DNA (Nakano et al., 2013).

Στα μονοπύρηννα κύτταρα του περιφερικού αίματος (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) των ασθενών με ΡΑ παρατηρείται γενικευμένη υπομεθυλίωση του DNA σε σχέση με τους υγιείς. Επίσης, στα κύτταρα αυτά η έκφραση του ενζύμου DNMT1 βρέθηκε αυξημένη στη ΡΑ (Liu et al., 2011).

Εκτός της γενικευμένης υπομεθυλίωσης, αρκετές μελέτες βρήκαν υπομεθυλιωμένους τους υποκινητές μεμονωμένων γονιδίων, όπως των γονιδίων που κωδικοποιούν τα μόρια CXCL-12 (chemokine C-X-C motif ligand 12), IL-6 (ιντερλευκίνη 6) και IL-10 (ιντερλευκίνη 10), γεγονός που εξηγεί τα αυξημένα επίπεδα των κυτοκινών αυτών στη ΡΑ (Klein et al., 2012). Υπάρχουν ωστόσο και γονίδια, όπως το *DR3* (Death Receptor 3), που οι υποκινητές τους ανευρίσκονται υπερμεθυλιωμένοι στη ΡΑ (Takami et al., 2006). Επιπλέον, βρέθηκε ότι τα διαφορετικά πρότυπα μεθυλίωσης του DNA που παρατηρούνται εντός του *HLA* τόπου σχετίζονται με την αυξημένη προδιάθεση του γενετικού αυτού τόπου για την εμφάνιση ΡΑ (Liu et al., 2013).

Διαφορετικά πρότυπα μεθυλίωσης του DNA των κυττάρων RASF (Rheumatoid arthritis synovial fibroblasts) παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΡΑ σε σχέση τόσο με υγιή άτομα, όσο και με ασθενείς με ΟΑ. Έτσι, στα RASF βρέθηκε γενικευμένη υπομεθυλίωση του DNA, συμπεριλαμβανομένων των υποκινητών των γονιδίων *CXCL12*, *IL-6*, *IL-10*, *IL1R2*, όπως επίσης και των ρετροτρανσποζονίων *LINE1*, που συνήθως είναι ανενεργά (Karouzakis et al., 2009; Klein et al., 2012; Nakano et al., 2013). Όπως και στα PBMC κύτταρα, έτσι και εδώ, ο υποκινητής του *DR3* γονιδίου βρέθηκε υπερμεθυλιωμένος (Takami et al., 2006). Επίσης, στα RASF κύτταρα η έκφραση του ενζύμου DNMT1 βρέθηκε μειωμένη σε σύγκριση με τα κύτταρα OASF (Osteoarthritis synovial fibroblasts) των ασθενών με ΟΑ (Karouzakis et al., 2009).

Σχετικά με τις τροποποιήσεις των ιστονών στους ασθενείς με ΡΑ, συγκριτικά με τους ασθενείς με ΟΑ, στους ιστούς του αρθρικού τους υμένα, σε άλλες μελέτες τα επίπεδα έκφρασης και λειτουργίας των ενζύμων HDAC1 και HDAC2 βρέθηκαν μειωμένα, γεγονός που υποδηλώνει υπερακετυλίωση ιστονών, ενώ σε άλλες μελέτες βρέθηκαν αυξημένα (Horiuchi et al., 2009; Huber et al., 2007; Kawabata et al., 2010).

Επίσης, στα PBMC κύτταρα στη ΡΑ βρέθηκε αυξημένη ενεργότητα των ενζύμων HDAC. Περαιτέρω μελέτες της έκφρασης και της ενεργότητας των ενζύμων αυτών θα ρίξουν φως στο ρόλο των ενζύμων αυτών στην παθογένεση της ΡΑ (Gillespie et al., 2012; Klein et al., 2012).

Επιπλέον, στα κύτταρα RASF παρατηρείται, συγκριτικά με τα κύτταρα OASF, υπερέκφραση του EZH2 (Histone methyltransferase enhancer of zeste homologue 2), που αποτελεί καταλυτική υπομονάδα του συμπλέγματος PRC2 (Polycomb repressor complex 2) που μεθυλιώνει την ιστόνη H3 (H3K27) και προκαλεί αποσιώπηση των σχετιζόμενων γονιδίων (Margueron and Reinberg, 2011; Trenkmann et al., 2011).

Σημαντική έχει αποδειχθεί ότι είναι η συμμετοχή των microRNA στην παθογένεια της ΡΑ. Από τα miRNA που έχουν βρεθεί να εκφράζονται σε ιστούς των προσβεβλημένων αρθρώσεων το miRNA-146a αποδείχθηκε ότι, μέσω της υπερέκφρασής του, ρυθμίζει τις ανοσολογικές και φλεγμονώδεις απαντήσεις των ιστών στη ΡΑ. Τα miR-19a/b, miR-21, miR-323-3p και miR-155 λειτουργούν ως ρυθμιστές της φλεγμονής, ενώ miR όπως τα miR-34a* και miR-15a σχετίζονται με την υπερπλασία του αρθρικού υμένα που παρατηρείται στη ΡΑ (Chen et al., 2015; Li et al., 2010).

Τέλος, αρκετά miRNA σχετίζονται με την οστική καταστροφή της άρθρωσης μέσω της συμμετοχής τους στη ρύθμιση της παραγωγής οστεοκλαστών και MMPs. Έτσι, το miR-146a ρυθμίζει αρνητικά την παραγωγή των οστεοκλαστών, το miR-155 ενισχύει την οστεοκλαστογένεση αλλά καταστέλλει την παραγωγή MMP-3 και MMP-1 (Blumli et al., 2011; Nakasa et al., 2011; Stanczyk et al., 2008). Παρομοίως, και τα miR-19a και miR-19b καταστέλλουν την παραγωγή MMP, ενώ το miR-203 την ενισχύει (Philippe et al., 2012; Stanczyk et al., 2011).

Επιγενετική ρύθμιση στον Συστηματικό ερυθματώδη λύκο

Αλλαγή του προφίλ μεθυλίωσης του DNA πολλών γονιδίων έχει σχετιστεί με την παθογένεση του ΣΕΛ. Στα CD4⁺ T κύτταρα των ασθενών με ΣΕΛ, υπομεθυλίωση του υποκινητή του γονιδίου *ITGAL* (Integrin Subunit Alpha L), προκαλεί υπερέκφραση του γονιδιακού προϊόντος, δηλαδή της ιντεγκρίνης CD11a που λειτουργεί ως μόριο συνδιέγερσης και ως παράγοντας κυτταρικής προσκόλλησης (Lu et al., 2002).

Εκτός από το παραπάνω μόριο συνδιέγερσης, και το CD70, που λειτουργεί ως προσδέτης του CD27 με σκοπό τη διέγερση των B λεμφοκυττάρων, έχει βρεθεί ότι υπερεκφράζεται σε ασθενείς με ΣΕΛ, λόγω υπομεθυλίωσης του DNA του υποκινητή του γονιδίου που το κωδικοποιεί, δηλαδή του *TNFSF7* (Jeffries and Sawalha, 2015).

Τόσο στα CD4⁺ T κύτταρα, όσο και στα CD19⁺ B κύτταρα και στα CD14⁺ μονοκύτταρα των ασθενών με ΣΕΛ βρέθηκε υπομεθυλίωση του DNA των ρυθμιζόμενων από IFN τύπου I γονιδίων, γεγονός που συμφωνεί με τα αυξημένα επίπεδα IFN τύπου I που εντοπίζονται στην κυκλοφορία των ασθενών με ΣΕΛ (Ghodke-Puranik and Niewold, 2015).

Οι τροποποιήσεις των ιστονών είναι ένας ακόμη επιγενετικός μηχανισμός που σχετίζεται με την παθογένεση του ΣΕΛ (Wu et al., 2015). Έτσι, γενικευμένη υποακετυλίωση των ιστονών H3 και H4 παρατηρείται στα CD4⁺ T κύτταρα των πασχόντων (Hu et al., 2008). Επίσης, στα κύτταρα αυτά ανώμαλη τροποποίηση των ιστονών στον υποκινητή του γονιδίου *TNFSF7* προκαλεί υπερέκφραση του CD70 (Zhou et al., 2011).

Με υπερακετυλίωση ιστονών σχετίζεται και η έκκριση κυτοκινών που συμμετέχουν στην παθογένεση του νοσήματος, όπως είναι οι IL-17, IL-10 και TNF-α (Wu et al., 2015). Στα μονοκύτταρα των πασχόντων, γενικευμένη υπερακετυλίωση των ιστονών H4 παρατηρείται ταυτόχρονα με την αυξημένη έκφραση στα κύτταρα αυτά γονιδίων που συμμετέχουν στα σηματοδοτικά μονοπάτια IFN τύπου I, NF-κB και MAP κινάσης (Zhang et al., 2010).

Αρκετά miRNA με απορρυθμισμένη έκφραση έχουν βρεθεί σε διάφορους ιστούς και κύτταρα ασθενών με ΣΕΛ (Πίνακας 4). Η συμμετοχή τους στην παθογένεση του ΣΕΛ υποστηρίζεται από το γεγονός ότι η λειτουργία αρκετών miRNA σχετίζεται με την

υπερενεργοποίηση του μονοπατιού IFN τύπου I (π.χ. miR-146a), την ανώμαλη έκκριση κυτοκινών (π.χ. miR-125a, miR-23b, miR-21, miR-31) και την υπομεθυλίωση του DNA (π.χ. miR-126, miR-21, miR-148a) (Deng and Tsao, 2014).

Κύτταρα/Ιστοί	Αυξημένη έκφραση	Μειωμένη έκφραση
PBMCs	miR-21, miR-25, miR-146b, miR-155, miR-371-5p, miR-423-5p, miR-638, miR-663, miR-142-3p, miR-342, miR-299-3p, miR198	miR-125b, miR-342-3p, miR-146a, miR-196, miR-17-5p, miR-409-3p
T κύτταρα	miR-224, miR-126, miR-21, miR-148a, miR-29b, miR-31	miR-145
B κύτταρα	miR-1246, miR-15a	miR-30a, miR-155, miR181b
Δενδριτικά κύτταρα	miR-146a	
Κυκλοφορία	miR-142-3p, miR181a, miR-126, miR-16, miR-451, miR-223, miR-21	miR-146a, miR-155, miR-200a/b/c, miR-429, miR205, miR-192, miR-17, miR-20a

Πίνακας 4: miRNA με απορρυθμισμένη έκφραση στον ΣΕΛ (Wu et al., Int J Mol Sci. 2015).

Επιγενετική ρύθμιση στο σύνδρομο Sjögren

Απορρύθμιση των επιγενετικών μηχανισμών σχετίζεται και με την εμφάνιση του συνδρόμου Sjögren (Brooks et al., 2010). Αλλαγμένα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA παρατηρούνται στα επιθηλιακά κύτταρα των σιελογόνων αδένων στο σύνδρομο Sjögren και ενδεχομένως να σχετίζονται με τη διήθηση των εξωκρινών αδένων από B κύτταρα. Πιο συγκεκριμένα, η μείωση της έκφρασης του ενζύμου DNMT1 και παράλληλα η αύξηση της έκφρασης του παράγοντα απομεθυλίωσης Gadd45-alpha οδηγούν σε γενικευμένη υπομεθυλίωση του DNA στα κύτταρα αυτά (Thabet et al., 2013).

Στα CD4+ T κύτταρα έχει παρατηρηθεί υπομεθυλίωση του DNA του γονιδίου *LTA* (Lymphotoxin-a) που ρυθμίζει την ενεργοποίηση των T κυττάρων, υπομεθυλίωση των γονιδίων που κωδικοποιούν προϊόντα που συμμετέχουν στο μονοπάτι της IFN τύπου I και υπομεθυλίωση του γονιδίου *TNSF7* που κωδικοποιεί το CD70 (Altork et al., 2014; Yin et al., 2010). Επίσης, υπομεθυλίωση παρατηρείται και σε αρκετά γονίδια της οικογένειας *SLC* (Solute carrier protein gene), που κωδικοποιούν αρκετές μεμβρανικές πρωτεΐνες μεταφοράς. Αντιθέτως, υπερμεθυλωμένο βρέθηκε στα

κύτταρα αυτά το γονίδιο που κωδικοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα RUNX1 (Runt Related Transcription Factor 1), που πιθανότατα προδιαθέτει για την εμφάνιση λεμφώματος στους ασθενείς με σύνδρομο Sjögren (Altorok et al., 2014). Τέλος, στα CD4+ T κύτταρα, η μειωμένη παραγωγή του μεταγραφικού παράγοντα FoxP3 (Forkhead box P3) σχετίζεται με την υπερμεθυλίωση του DNA του υποκινητή του γονιδίου του και οδηγεί σε μείωση του αριθμού και της λειτουργίας των ρυθμιστικών T κυττάρων στους σιελογόνους αδένες ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren (Li et al., 2007).

Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν αξιολογικά ευρήματα από μελέτες πάνω στα πρότυπα τροποποίησης των ιστονών σε ασθενείς με σύνδρομο Sjögren (Jeffries and Sawalha, 2015).

Απορρύθμιση της έκφρασης των miRNA σχετίζεται με την έναρξη και εξέλιξη του συνδρόμου Sjögren. Στα PBMC κύτταρα των ασθενών αυτών βρέθηκε ανώμαλη έκφραση του miR-146a και του miR-155 και συμμετοχή τους στην παθογένεση του νοσήματος. Σχετικά με το miR-146a, η έκφρασή του βρέθηκε ότι είναι αυξημένη και σχετίζεται θετικά με την πρόκληση ξηροφθαλμίας και με το οίδημα των παρωτίδων. Στοχεύει τα γονίδια *IRAK-1* (Interleukin-1 receptor-associated kinase 1) και *TRAF-6* (TNF receptor associated factors 6) και συμμετέχει στην έμφυτη ανοσία ρυθμίζοντας την TLR (Toll-like receptors) σηματοδότηση. Επίσης, ρυθμίζει αρνητικά την ενεργοποίηση του NF-κB, όπως επίσης και το IFN μονοπάτι (Shi et al., 2014). Η έκφρασή του αυξάνεται στα μονοπύρηνια κύτταρα περιφερικού αίματος (PBMC) πριν την έναρξη, όπως και κατά τη διάρκεια του νοσήματος και ανευρίσκεται αυξημένη στους σιελογόνους αδένες (Pauley et al., 2011). Μάλιστα, τα επίπεδα έκφρασής του σχετίζονται με τα κλινικά χαρακτηριστικά και την ενεργότητα της νόσου (Shi et al., 2014).

Τα αποτελέσματα των μελετών, ωστόσο, για την έκφραση του miR-155 είναι αντικρουόμενα. Οι Pauley και συν. (2009) βρήκαν ότι στους ασθενείς με σύνδρομο Sjögren το miR-155 υπερεκφράζεται στα PBMC κύτταρα. Αντιθέτως, οι Shi και συν. (2014) βρήκαν ότι το miR-155 υποεκφράζεται σημαντικά στα PBMC κύτταρα στους ασθενείς σε σχέση με τους υγιείς και σχετίζεται με την εμφάνιση ξηροφθαλμίας. Τα διαφορετικά αυτά αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται στα διαφορετικά κριτήρια επιλογής ασθενών στις μελέτες αυτές (Shi et al., 2014).

Επιγενετική ρύθμιση στη Συστηματική σκλήρυνση

Μη φυσιολογική ρύθμιση της μεθυλίωσης του DNA σχετίζεται επίσης με το Σκληρόδερμα (Luo et al., 2013). Οι ασθενείς με Σκληρόδερμα παρουσιάζουν γενικευμένη υπομεθυλίωση του DNA στα CD4+ βοηθητικά T κύτταρα, με αποτέλεσμα να υπερεκφράζονται κυτοκίνες, ενώ ταυτόχρονα και τα επίπεδα των mRNA μεταγράφων των DNA μεθυλοτρανσφερασών είναι μειωμένα στα κύτταρα αυτά (Lei et al., 2009). Στα ίδια κύτταρα έχει βρεθεί επιπλέον υπομεθυλίωση του γονιδίου που κωδικοποιεί τον προσδέτη CD40 (CD40L) που εδράζεται στο αδρανοποιημένο χρωμόσωμα X. Η υπερέκφραση του CD40L ενισχύει την ίνωση στις γυναίκες, γεγονός που εξηγεί σε κάποιο βαθμό τη μεγαλύτερη συχνότητα Σκληροδέρματος στις γυναίκες (Lian et al., 2012). Τέλος, στα κύτταρα αυτά, η υπομεθυλίωση του υποκινητή του γονιδίου *CD70* οδηγεί σε υπερέκφραση του μορίου CD70 και σε ενίσχυση της ενεργοποίησης των B και T κυττάρων (Jiang et al., 2012).

Στα μικροαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα των ασθενών με Σκληρόδερμα, η ελαττωματική παραγωγή NO (nitric oxide) που παρατηρείται μπορεί να ερμηνευτεί από την υπερμεθυλίωση του υποκινητή του γονιδίου *NOS3* (Endothelial nitric oxide synthase) και την μειωμένη του έκφρασή του που οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή NO (Altorok and Kahaleh, 2015; Romero et al., 2000). Επίσης, ο αυξημένος αριθμός των κυττάρων αυτών που ακολουθεί την οδό της απόπτωσης στο Σκληρόδερμα οφείλεται στην έντονη μεθυλίωση του υποκινητή του γονιδίου του υποδοχέα τύπου II των μορφογενετικών πρωτεϊνών του οστού (BMPs) και στην καταστολή της έκφρασή του. Έτσι, η έλλειψη υποδοχέων εμποδίζει τις BMPs να προσδεθούν σε αυτούς και να ασκήσουν τη δράση τους στην αντίσταση στην απόπτωση (Wang and Kahaleh, 2013).

Στις ινοβλάστες των ασθενών με Σκληρόδερμα, η μειωμένη παραγωγή του μεταγραφικού παράγοντα Fli-1, το οποίο φυσιολογικά εμποδίζει την παραγωγή κολλαγόνου, οφείλεται σε μεθυλίωση του DNA της περιοχής του υποκινητή του γονιδίου *FLII* που το κωδικοποιεί και καταστολή της έκφρασής του (Kubo et al., 2003).

Παράλληλα, η μειωμένη ακετυλίωση των ιστονών H3 και H4 που παρατηρείται στις ινοβλάστες αυτές σε συνδυασμό με τα διαφοροποιημένα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA στα κύτταρα αυτά, παρέχουν μια ερμηνεία για την αυξημένη παραγωγή κολλαγόνου στους ασθενείς αυτούς (Altorok and Kahaleh, 2015; Wang et al., 2006).

Επίσης, στα Β κύτταρα των ασθενών παρατηρείται γενικευμένη υπερακετυλίωση της ιστόνης H4 και υπομεθυλίωση της λυσίνης 9 της ιστόνης H3 (H3K9), που οδηγούν σε μειωμένη έκφραση των ενζύμων HDAC2 και HDAC7, που με τη σειρά τους ευνοούν την υπερέκφραση των γονιδίων-στόχων (Wang, Fan et al., 2013).

Σχετικά με τα miRNA σε δείγματα δέρματος ασθενών με Σκληρόδερμα, μέχρι στιγμής 9 miRNA έχουν βρεθεί να υπερεκφράζονται και 15 miRNA να υποεκφράζονται (Li et al., 2012). Τα miRNA με τη μεγαλύτερη συμμετοχή στην παθογένεση παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

miRNA	Αλλαγή στην έκφραση
let-7a, let-7g, miR-7, miR-21	Αυξημένη έκφραση
miR-29a, miR-29b, miR-30b, miR-125b, miR-129-5p, miR-145, miR-150, miR-196a, miR-206	Μειωμένη έκφραση

Πίνακας 5: miRNA με απορρυθμισμένη έκφραση στο Σκληρόδερμα (Makino and Jinnin, J Dermatol. 2016).

Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στα σύνδρομα Marfan και Loeys-Dietz ο αριθμός των μεταλλαγών που έχει βρεθεί μέχρι στιγμής είναι πολύ μεγάλος και υποδηλώνει τη γενετική ετερογένεια του κάθε συνδρόμου. Η φαινοτυπική ετερογένεια είναι ακόμα μεγαλύτερη, ακόμα και σε οικογένειες που φέρουν την ίδια μεταλλαγή, δυσχεραίνοντας έτσι τη μελέτη της σχέσης γονοτύπου-φαινοτύπου (Judge and Dietz, 2005). Παρ' όλα αυτά, τα δύο σύνδρομα εμφανίζουν σημαντική αλληλεπικάλυψη στις κλινικές τους εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό και το σκελετικό σύστημα, όπως είναι για παράδειγμα η εμφάνιση ανευρυσμάτων αορτικής ρίζας, η αραχνοδακτυλία και οι δυσμορφίες του θώρακα (Loeys et al., 2006). Η σοβαρότητα, ιδίως των καρδιαγγειακών επιπλοκών, και ο βαρύτερος φαινότυπος που χαρακτηρίζει το σύνδρομο Loeys-Dietz, καθιστούν απαραίτητη τη διαφοροδιάγνωση μεταξύ των δύο συνδρόμων, για την εφαρμογή κατάλληλου θεραπευτικού πρωτοκόλλου στην κάθε κατηγορία ασθενών. Σε αυτήν τη διαφοροδιάγνωση σημαντικό ρόλο παίζουν οι διαφορετικές στοματογοναθικές επιπλοκές που εμφανίζουν τα δυο σύνδρομα (Luo et al., 2016).

Εν τω μεταξύ, οι κοινές τους επιπλοκές υποδηλώνουν την ύπαρξη κοινού παθογενετικού μηχανισμού που οδηγεί στην εμφάνισή τους. Ο μηχανισμός που έχει βρεθεί ότι πρωταγωνιστεί στην παθογένεση είναι η απορρύθμιση του TGF-β σηματοδοτικού μονοπατιού (Wheeler et al., 2014). Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται αύξηση της TGF-β σηματοδότησης λόγω μεταλλαγών σε γονίδια τα προϊόντα των οποίων συμμετέχουν στο σηματοδοτικό μονοπάτι TGF-β. Το γεγονός ότι η αύξηση αυτή της σηματοδότησης προκαλείται από μεταλλαγές που οδηγούν σε απώλεια λειτουργίας αποτελεί ένα παράδοξο γεγονός που δεν έχει ερμηνευτεί ακόμα (Verstraeten et al., 2016).

Η υποδιαίρεση του συνδρόμου Ehlers-Danlos σε αρκετές υποομάδες, η μεγάλη φαινοτυπική ετερογένειά του και η γνώση της γενετικής βάσης αρκετών αλλά όχι όλων των τύπων του, δημιουργούν διαγνωστικά προβλήματα (Sobey, 2015). Σπάνιοι τύποι του συνδρόμου, όπως ο Περιοδοντικός τύπος, αλλά και πιο συνηθισμένοι, όπως ο Υπερευλύγιστος τύπος, δεν έχουν συνδεθεί μέχρι στιγμής με μεταλλαγές σε ένα συγκεκριμένο γονίδιο και ο παθογενετικός τους μηχανισμός παραμένει άγνωστος (Moore et al., 2006; Sobey, 2015). Παράλληλα, η αλληλεπικάλυψη φαινοτύπου που

παρουσιάζουν οι διάφοροι τύποι μεταξύ τους, όπως ο Αγγειακός και ο Περιοδοντικός τύπος, καθιστά αναγκαία την ταυτοποίηση της γενετικής βάσης του κάθε τύπου, ώστε στις περιπτώσεις που η κλινική διάγνωση είναι δύσκολη και αμφίβολη, η διενέργεια γενετικού τεστ να προσφέρει την οριστική διάγνωση, που επιτρέπει την παροχή της κατάλληλης θεραπείας και πρόληψης (Colombi et al., 2015; Hartsfield and Kousseff, 1990).

Ιδιαίτερα ετερογενές είναι και το σύνδρομο της Ατελούς Οστεογένεσης, με τις υποομάδες του να εμφανίζουν από ήπια έως βαριά και θανατηφόρα εικόνα. Πέρα από τα γονίδια *COL1A1* και *COL1A2*, που έχει αποδειχθεί εδώ και δεκαετίες ότι οι μεταλλάξεις τους ευθύνονται για την πλειοψηφία των περιπτώσεων ΑΟ, τα τελευταία χρόνια νέα γονίδια έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση τύπων της ΑΟ (Van Dijk and Sillence, 2014). Πρόκειται κυρίως για γονίδια τα προϊόντα των οποίων τροποποιούν το κολλαγόνο μετα-μεταφραστικά και ευθύνονται για αυτοσωμικές υπολειπόμενες μορφές ΑΟ (Marini et al., 2014). Οι επιπλοκές από το ΣΓΣ είναι ποικίλες, ωστόσο ιδιαίτερης σημασίας είναι η εμφάνιση Ατελούς Οδοντινογένεσης σε μεγάλο ποσοστό ασθενών (Sillence et al., 1979). Σε οδοντιατρικούς ασθενείς με κύριο σύμπτωμα την Ατελή Οδοντινογένεση πρέπει να εγείρεται η υποψία για ύπαρξη ΑΟ (Teixeira et al., 2008).

Τα Αυτοάνοσα νοσήματα του συνδετικού ιστού εκδηλώνουν ευρεία κλινική εικόνα, με πολλαπλές εκδηλώσεις από το ΣΓΣ, που μπορεί να αποτελούν και τα πρώτα κλινικά συμπτώματα (Shivhare et al., 2015). Η παθοφυσιολογία τους δεν είναι εντελώς γνωστή, ενώ η αιτιολογία τους είναι πολυπαραγοντική (Costenbader et al., 2012). Η γενετική περιοχή που σχετίζεται ισχυρότερα με την εμφάνισή τους είναι εκείνη του Μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας. Παράλληλα, σε κάθε νόσημα συνεχώς ανακαλύπτονται νέοι γενετικοί τόποι και γονίδια κινδύνου εκτός της γενετικής περιοχής του Μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας, που η συμβολή τους ωστόσο στην αύξηση της συνολικής γενετικής προδιάθεσης είναι μικρή ή μέτρια (Nezos and Mavragani, 2015).

Εκτός της γενετικής προδιάθεσης, τους αιτιολογικούς παράγοντες συμπληρώνουν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες και η επιγενετική ρύθμιση. Η αυξανόμενη ενασχόληση και μελέτη των επιγενετικών μηχανισμών και της συμμετοχής τους στην παθογένεση

των αυτοάνοσων νοσημάτων φωτίζει νέες πτυχές των παθογενετικών μηχανισμών και βοηθά στην καλύτερη κατανόησή τους (Jeffries and Sawalha, 2015).

Η διερεύνηση, συνεπώς, της γενετικής βάσης των Κληρονομικών και Αυτοάνοσων διαταραχών του συνδετικού ιστού μαζί με την καλύτερη κατανόηση της παθογένεσής τους ανοίγουν νέους δρόμους τόσο στην εύρεση αποτελεσματικής θεραπευτικής αντιμετώπισης όσο και στην έγκαιρη πρόληψη της εμφάνισης επιπλοκών, προσβλέποντας σε βελτίωση και παράταση της ζωής των ασθενών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abukabbos, H., & Al-Sineedi, F. (2013). Clinical manifestations and dental management of dentinogenesis imperfecta associated with osteogenesis imperfecta: Case report. *Saudi Dent J*, 25(4): 159-165.

Adrianto, I., Wen, F., Templeton, A., Wiley, G., King, J. B.,...Gaffney, P. M. (2011). Association of a functional variant downstream of TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus. *Nat. Genet*, 43(3): 253-258.

Alarcón, G. S., McGwin, G. Jr, Petri, M., Ramsey-Goldman, R., Fessler, B. J., Vilá, L. M.,... Kimberly, R. P. (2006). Time to renal disease and end-stage renal disease in PROFILE: a multiethnic lupus cohort. *PLoS Med*, 3(10), e396. doi: 10.1371/journal.pmed.0030396

Alarcón-Segovia, D., Alarcón-Riquelme, M. E., Cardiel, M. H., Caeiro, F., Massardo, L., Villa, A. R., & Pons-Estel, B. A. (2005). Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum*, 52(4): 1138-1147.

Albilia, J. B., Lam, D. K., Blanas, N., Clokie, C. M., & Sándor, G. K. (2007). Small mouths ... Big problems? A review of scleroderma and its oral health implications. *J Can Dent Assoc.*, 73(9): 831-836.

Albilia, J. B., Lam, D. K., Clokie, C. M., & Sándor, G. K. (2007). Systemic lupus erythematosus: a review for dentists. *J Can Dent Assoc*, 73(9): 823-828.

Aliko, A., Ciancaglini, R., Alushi, A., Tafaj, A., & Ruci, D. (2011). Temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.*, 40(7): 704-709.

Allanore, Y., Saad, M., Dieudé, P., Avouac, J., Distler, J. H., Amouyel, P.,... Martinez, M. (2011). Genome-wide scan identifies TNIP1, PSORS1C1, and RHOB as

novel risk loci for systemic sclerosis. *PLoS Genet*, 7(7), e1002091. doi: 10.1371/journal.pgen.1002091

Altork, N., Coit, P., Hughes, T., Koelsch, K. A., Stone, D. U., Rasmussen, A.,... Sawalha, A. H. (2014). Genome-wide DNA methylation patterns in naive CD4+ T cells from patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol.*, 66(3): 731-739.

Altork, N., & Kahaleh, B. (2015). Epigenetics and systemic sclerosis. *Semin Immunopathol.*, 37(5): 453-462.

Anaya, J. M., Mantilla, R. D., & Correa, P.A. (2005). Immunogenetics of primary Sjögren 's syndrome in Colombians. *Semin Arthritis Rheum*, 34(5): 735–743.

Ansari, G., Ghajari, M. F., Nazemi, B., & Erfanian, B. (2015). Dental Considerations in Ehlers-Danlos Syndrome: A Case Report. *J Compr Ped*, 6(1): e22463. DOI: 10.5812/jcp.22463

Armitage, G. C. (1999). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 4(1): 1-6.

Ardic, F., Gokharman, D., Atsu, S., Guner, S., Yilmaz, M., & Yorgancioglu, R. (2006). The comprehensive evaluation of temporomandibular disorders seen in rheumatoid arthritis. *Aust Dent J*, 51(1): 23-28.

Arnett, F. C., Cho, M., Chatterjee, S., Aguilar, M. B., Reveille, J. D., & Mayes, M. D. (2001). Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum*, 44(6): 1359-1362.

Arnett, F. C., Gourh, P., Shete, S., Ahn, C. W., Honey, R. E., Agarwal, S. K.,... Reveille, J. D. (2010). Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic

sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(5): 822-827.

Arslan-Kirchner, M., Epplen, J. T., Faivre, L., Jondeau, G., Schmidtke, J., De Paepe, A., & Loeys, B. (2011). Clinical utility gene card for: Loeys-Dietz syndrome (TGFBR1/2) and related phenotypes. *Eur J Hum Genet*, 19(10). doi: 10.1038/ejhg.2011.68

Avouac, J., Sordet, C., Depinay, C., Ardizzone, M., Vacher-Lavenu, M. C., Sibilia, J.,... Allanore, Y. (2006). Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum*, 54(7): 2243-2249.

Bannister, A. J., & Kouzarides, T. (2011). Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Research*, 21(3): 381-395.

Bauss, O., Sadat-Khonsari, R., Fenske, C., Engelke, W., & Schwestka-Polly, R. (2004). Temporomandibular joint dysfunction in Marfan syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 97(5): 592-598.

Begovich, A. B., Carlton, V. E., Honigberg, L. A., Schrodi, S. J., Chokkalingam, A. P., Alexander, H. C., ...Gregersen, P. K. (2004). A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am. J. Hum. Genet*, 75(2): 330-337.

Beighton, P., De Paepe, A., Steinmann, B., Tsipouras, P., & Wenstrup, R. J. (1998). Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet*, 77(1): 31-37.

Ben Amor, I. M., Edouard, T., Glorieux, F. H., Chabot, G., Tischkowitz, M., Roschger, P.,... Rauch, F. (2012). Low bone mass and high material bone density in

two patients with Loays-Dietz syndrome caused by transforming growth factor beta receptor 2 mutations. *J Bone Miner Res.*, 27(3): 713-718.

Bengtsson, A. A., & Rönnblom, L. (2016). Systemic lupus erythematosus: still a challenge for physicians. *J Intern Med*, doi: 10.1111/joim.12529. [Epub ahead of print]

Bengtsson, A. A., Sturfelt, G., Truedsson, L., Blomberg, J., Alm, G., Vallin, H., & Rönnblom, L. (2000). Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies. *Lupus*, 9(9): 664-671.

Benke, K., Ágg, B., Szilveszter, B., Tarr, F., Nagy, Z. B., Pólos, M.,... Szabolcs, Z. (2013). The role of transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Cardiol J*, 20(3): 227-234.

Biria, M., Abbas, F. M., Mozaffar, S., & Ahmadi, R. (2012). Dentinogenesis imperfecta associated with osteogenesis imperfect. *Dent Res J (Isfahan)*, 9(4): 489-494.

Birk, D. E. (2001). Type V collagen: heterotypic type I/V collagen interactions in the regulation of fibril assembly. *Micron*, 32(3): 223-237.

Blausen.com staff (2014). "Blausen gallery 2014". *Wikiversity Journal of Medicine*. DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 20018762

Blüml, S., Bonelli, M., Niederreiter, B., Puchner, A., Mayr, G., Hayer, S.,...Redlich, K. (2011). Essential role of microRNA-155 in the pathogenesis of autoimmune arthritis in mice. *Arthritis Rheum*, 63(5): 1281-1288.

Bolstad, A. I., & Jonsson, R. (2002). Genetic aspects of Sjögren 's syndrome. *Arthritis Res*, 4(6): 353–359.

Bonfil, J. J., Dillier, F. L., Mercier, P., Reviron, D., Foti, B., Sambuc, R., ...Sedarat, C. (1999). A "case control" study on the rôle of HLA DR4 in severe periodontitis and rapidly progressive periodontitis. Identification of types and subtypes using molecular biology (PCR.SSO). *J Clin Periodontology*, 26(2): 77-84.

Bonita, R. E., Cohen, I. S., & Berko, B. A. (2010). Valvular heart disease in osteogenesis imperfecta: presentation of a case and review of the literature. *Echocardiography*, 27(1): 69-73.

Bossini-Castillo, L., López-Isac, E., Mayes, M. D., & Martín, J. (2015). Genetics of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol*, 37(5): 443-451.

Bossini-Castillo, L., Martin, J. E., Broen, J., Gorlova, O., Simeón, C. P, Beretta L,... Martin J. (2012). A GWAS follow-up study reveals the association of the IL12RB2 gene with systemic sclerosis in Caucasian populations. *Hum Mol Genet*, 21(4): 926-933.

Bossini-Castillo, L., Martin, J. E., Broen, J., Simeon, C. P., Beretta, L., Gorlova, O. Y.,... Martin, J. (2013). Confirmation of TNIP1 but not RHOB and PSORS1C1 as systemic sclerosis risk factors in a large independent replication study. *Ann Rheum Dis*, 72(4): 602-607.

Bottini, N., Musumeci, L., Alonso, A., Rahmouni, S., Nika, K., Rostamkhani, M., ... Mustelin, T. (2004). A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet*, 36(4): 337-338.

Breckpot, J., Budts, W., De Zegher, F., Vermeesch, J. R., & Devriendt, K. (2010). Duplication of the TGFBR1 gene causes features of Loeys-Dietz syndrome. *Eur J Med Genet*, 53(6): 408-410.

Brennan, P., Hajeer, A., Ong, K. R., Worthington, J., John, S., Thomson, W., ...Ollier, B. (1997). Allelic markers close to prolactin are associated with HLA-DRB1

susceptibility alleles among women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 40(8): 1383-1386.

Brooks, W. H., Le Dantec, C., Pers, J. O., Youinou, P., & Renaudineau, Y. (2010). Epigenetics and autoimmunity. *J. Autoimmun*, 34(3): J207-219.

Burrows, N. P., Nicholls, A. C., Richards, A. J., Luccarini, C., Harrison, J. B., Yates, J. R., & Pope, F. M. (1998). A point mutation in an intronic branch site results in aberrant splicing of COL5A1 and in Ehlers- Danlos syndrome type II in two British families. *Am J Hum Genet*, 63(2): 390-398.

Cham, C.M., Ko, K., & Niewold, T. B. (2012). Interferon regulatory factor 5 in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012, 11 pages, doi.org/10.1155/2012/780436

Charnas, L. R., & Marini, J. C. (1993). Communicating hydrocephalus, basilar invagination, and other neurologic features in osteogenesis imperfect. *Neurology*, 43(12): 2603-2608.

Chaudhry, S. S., Cain, S. A., Morgan, A., Dallas, S. L., Shuttleworth, C. A., & Kielty, C. M. (2007). Fibrillin-1 regulates the bioavailability of TGFbeta1. *J Cell Biol*, 176(3): 355-367.

Chen, X. M., Huang, Q. C., Yang, S. L., Chu, Y. L., Yan, Y. H., Han, L.,... Huang, R. Y. (2015). Role of Micro RNAs in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Novel Perspectives Based on Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*, 94(31):e1326. doi: 10.1097/MD.0000000000001326

Chu, Z. T., Tsuchiya, N., Kyogoku, C., Ohashi, J., Qian, Y. P., Xu, S. B.,... Tokunaga, K. (2004). Association of Fcγ receptor IIb polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Chinese: a common susceptibility gene in the Asian populations. *Tissue Antigens*, 63(1): 21-27.

Churov, A. V., Oleinik, E. K., & Knip, M. (2015). MicroRNAs in rheumatoid arthritis: altered expression and diagnostic potential. *Autoimmun Rev*, 14(11): 1029-1037.

Cobb, B. L., Lessard, C. J., Harley, J. B., & Moser, K. L. (2008). Genes and Sjögren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*, 34(4): 847-68, vii.

Cohen, P. R., & Schneiderman, P. (1989). Clinical manifestations of the Marfan syndrome. *Int J Dermatol*, 28(5): 291-299.

Cohen, S., Dadi, H., Shaoul, E., Sharfe, N., & Roifman, C. M. (1999). Cloning and characterization of a lymphoid-specific, inducible human protein tyrosine phosphatase. *Blood*, 93(6): 2013-2024.

Collod-Bérout, G., Le Bourdelles, S., Ades, L., Ala-Kokko, L., Booms, P., Boxer, M.,... Boileau, C. (2003). Update of the UMD-FBN1 Mutation Database and Creation of an FBN1 polymorphism Database. *Hum Mutat*, 22(3): 199-208.

Colombi, M., Dordoni, C., Chiarelli, N., & Ritelli, M. (2015). Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type compared to other heritable connective tissue disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 169C(1): 6-22.

Costenbader, K. H., Gay, S., Alarcón-Riquelme, M. E., Iaccarino, L., & Doria, A. (2012). Genes, epigenetic regulation and environmental factors: which is the most relevant in developing autoimmune diseases? *Autoimmun Rev*, 11(8): 604-609.

Crincoli, V., Fatone, L., Fanelli, M., Rotolo, R. P., Chialà, A., Favia, G., & Lapadula, G. (2016). Orofacial Manifestations and Temporomandibular Disorders of Systemic Scleroderma: An Observational Study. *Int. J. Mol. Sci.*, 17(7), pii: E1189. doi: 10.3390/ijms17071189

Cronin, P., Ryan, F., & Coughlan, M. (2008). Undertaking a literature review: a step-by-step approach. *Br J Nurs*, 17(1): 38-43.

Cruz-Tapias, P. C., Rojas-Villarraga, A., Maier-Moore, S., & Anaya, J. M. (2012). HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. *Autoimmunity Reviews*, 11(4), 281-287.

Dai, C., Deng, Y., Quinlan, A., Gaskin, F., Tsao, B. P., Fu, S. M. (2014). Genetics of systemic lupus erythematosus: immune responses and end organ resistance to damage. *Curr Opin Immunol*, 31: 87-96.

D'Cruz, D. P. (2006). Systemic lupus erythematosus. *BMJ*, 332(7546): 890-894.

D'Cruz, D. P., Khamashta, M. A., & Hughes, G. R. (2007). Systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 369(9561), 587-596.

De Coster, P. J., Martens, L. C., & De Paepe, A. (2002). Oral manifestations of patients with Marfan syndrome: A case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 93(5): 564-572.

De Coster, P. J., Martens, L. C., & De Paepe, A. (2004). Orofacial Manifestations of Congenital Fibrillin Deficiency: Pathogenesis and Clinical Diagnostics individuals. *Pediatr Dent*, 26(6): 535-537.

De Coster, P. J., Martens, L. C., & De Paepe, A. (2005). Oral health in prevalent types of Ehlers-Danlos syndromes. *J Oral Pathol Med*, 34(5): 298-307.

De Paepe, A., & Malfait, F. (2012). The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet*, 82(1): 1-11.

De Paepe, A., Nuytinck, L., Hausser, I., Anton-Lamprecht, I., & Naeyaert, J. M. (1997). Mutations in the COL5A1 gene are causal in the Ehlers-Danlos syndromes I and II. *Am J Hum Genet*, 60(3): 547-554.

de Smit, M. J., Brouwer, E., Vissink, A., & van Winkelhoff, A. J. (2011). Rheumatoid arthritis and periodontitis; a possible link via citrullination. *Anaerobe*, 17(4): 196-200.

Deapen, D., Escalante, A., Weinrib, L., Horwitz, D., Bachman, B., Roy-Burman, P.,... Mack, T. M. (1992). A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 35(3): 311-318.

Deng, Y., & Tsao, B. P. (2010). Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. *Nat Rev Rheumatol*, 6(12): 683-692.

Deng, Y., & Tsao, B. P. (2014). Advances in lupus genetics and epigenetics. *Curr Opin Rheumatol.*, 26(5): 482-492.

Detert, J., Pischon, N., Burmester, G. R., & Buttgerit, F. (2010). The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther*, 12(5):218. doi: 10.1186/ar3106

Di Lullo, G. A., Sweeney, S. M., Korkko, J., Ala-Kokko, L., & San Antonio, J. D. (2002). Mapping the ligand-binding sites and disease-associated mutations on the most abundant protein in the human, type I collagen. *J Biol Chem*, 277(6): 4223-4231.

Dietz, H. C. (2007). Marfan syndrome: From molecules to medicines. *Am J Hum Genet*, 81(4): 662–667.

Dietz, H. C. (2016). Marfan Syndrome. In: Pagon, R. A., Adam, M. P., Ardinger, H. H., Wallace, S. E., Amemiya, A., Bean, L. J. H., Bird, T. D.,...Stephens, K. (Eds.), *GeneReviews®* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington (1993-2016). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1335/> (accessed June 20th, 2016).

Disabella, E., Grasso, M., Marziliano, N., Ansaldi, S., Lucchelli, C., Porcu, E.,... Arbustini, E. (2006). Two novel and one known mutation of the TGFBR2 gene in Marfan syndrome not associated with FBN1 gene defects. *Eur J Hum Genet*, 14(1): 34-38.

- Dyne, K. M., Vitellaro-Zuccarello, L., Bacchella, L., Lanzi, G., & Cetta, G. (1993). Ehlers-Danlos syndrome type VIII: biochemical, stereological and immunocytochemical studies on dermis from a child with clinical signs of Ehlers-Danlos syndrome and a family history of premature loss of permanent teeth. *Br J Dermatol*, 128(4): 458-463.
- Erkula, G., Sponseller, P. D., Paulsen, L. C., Oswald, G. L., Loeys, B. L., & Dietz, H. C. (2010). Musculoskeletal findings of Loeys-Dietz syndrome. *J Bone Joint Surg Am*, 92(9): 1876-1883.
- Ettala-Ylitalo, U. M., Syrjanen, S., & Halonen, P. (1987). Functional disturbances of the masticatory system related to temporomandibular joint involvement by rheumatoid arthritis. *J Oral Rehabil*, 14(5): 415-427.
- Faivre, L., Collod-Beroud, G., Loeys, B. L., Child, A., Binquet, C., Gautier, E.,... Boileau, C. (2007). Effect of Mutation Type and Location on Clinical Outcome in 1,013 Proband with Marfan Syndrome or Related Phenotypes and FBN1 Mutations: An International Study. *Am. J. Hum. Genet*, 81(3): 454-466.
- Fan, S., & Zhang, X. (2009). CpG island methylation pattern in different human tissues and its correlation with gene expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 383(4): 421-425.
- Favalli, E., Ingegnoli, F., Zeni, S., Faré, M., & Fantini, F. (2001). [HLA typing in systemic sclerosis]. *Reumatismo*, 53(3): 210-214. Abstract retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12167973>
- Feghali-Bostwick, C., Medsger, T. A. Jr, & Wright, T. M. (2003). Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum*, 48(7): 1956-1963.
- Feldmann, M., Brennan, F. M., & Maini, R. N. (1996). Rheumatoid arthritis. *Cell*, 85(3): 307-310.

Fernando, M. M., Stevens, C. R., Sabeti, P. C., Walsh, E. C., McWhinnie, A. J., Shah, A.,...Vyse, T. J. (2007). Identification of two independent risk factors for lupus within the MHC in United Kingdom families. *PLoS Genet*, 3(11), e192. doi:10.1371/journal.pgen.0030192

Ferré, F. C., Frank, M., Gogly, B., Golmard, L., Naveau, A., Chérifi, H., ... Fournier, B. P. (2012). Oral phenotype and scoring of vascular Ehlers-Danlos syndrome: a case-control study. *BMJ Open*, 2:e000705. doi:10.1136/bmjopen-2011-000705

Fontana, P., Genesisio, R., Casertano, A., Cappuccio, G., Mormile, A., Nitsch, L.,... Melis, D. (2014). Loeys-Dietz syndrome type 4, caused by chromothripsis, involving the TGFB2 gene. *Gene*, 538(1): 69-73

Forlino, A., Cabral, W. A., Barnes, A. M., & Marini, J. C. (2011). New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol*, 7(9): 540-557.

Fox, R. I. (2005). Sjögren's syndrome. *Lancet*, 366(9482): 321-331.

Franks, A. S. (1969). Temporomandibular joint in adult rheumatoid arthritis. A comparative evaluation of 100 cases. *Ann Rheum Dis*, 28(2): 139-145.

Freed, B. M., Schuyler, R. P., & Aubrey, M. T. (2011). Association of the HLA-DRB1 epitope LA(67, 74) with rheumatoid arthritis and citrullinated vimentin binding. *Arthritis Rheum*, 63(12): 3733-3739.

Gestermann, N., Mekinian, A., Comets, E., Loiseau, P., Puechal, X., Hachulla, E.,... Miceli-Richard, C. (2010). STAT4 is a confirmed genetic risk factor for Sjögren's syndrome and could be involved in type 1 interferon pathway signaling. *Genes and Immunity*, 11(5): 432-438.

Ghodke-Puranik, Y., & Niewold, T. B. (2015). Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: A comprehensive review. *J Autoimmun*, 64: 125-136.

Giancchetti, E., Palombi, M., & Fierabracci, A. (2013). The putative role of the C1858T polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 gene in autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, 12(7): 717-725.

Gibofsky, A. (2012). Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care*, 18(13 suppl): S295-302.

Gilkes, D. M., Semenza, G. L., & Wirtz, D. (2014). Hypoxia and the extracellular matrix: drivers of tumour metastasis. *Nature Reviews Cancer*, 14(6): 430–439.

Gillespie, J., Savic, S., Wong, C., Hempshall, A., Inman, M., Emery, P.,... McDermott, M. F. (2012). Histone deacetylases are dysregulated in rheumatoid arthritis and a novel histone deacetylase 3-selective inhibitor reduces interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*, 64(2): 418-422.

Giunta, C., Nuytinck, L., Raghunath, M., Hausser, I., De Paepe, A., & Steinmann, B. (2002). Homozygous Gly530Ser substitution in COL5A1 causes mild classical Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet*, 109(4): 284-290.

Giunta, C., & Steinmann, B. (2000). Compound heterozygosity for a disease-causing G1489E [corrected] and disease-modifying G530S substitution in COL5A1 of a patient with the classical type of Ehlers-Danlos syndrome: an explanation of intrafamilial variability? *Am J Med Genet*, 90(1): 72-79.

Goldsby, R., Kindt, T., Osborne, B. & Kuby, J. (2007). *Ανοσολογία*. (Α. Γαϊτανάκη & Κ. Μπαξεβάνης, επιμέλεια ελληνικής έκδοσης). Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης (το πρωτότυπο έργο εκδόθηκε το 2003).

Gomez, L. M., Anaya, J. M., Gonzalez, C. I., Pineda-Tamayo, R., Otero, W., Arango, A., & Martín, J. (2005). PTPN22 C1858T polymorphism in Colombian patients with autoimmune diseases. *Genes Immun*, 6(7): 628–631.

González, S., Sung, H., Sepúlveda, D., González, M., & Molina, C. (2014). Oral manifestations and their treatment in Sjögren's syndrome. *Oral Dis*, 20(2): 153-161.

Gorlova, O., Martin, J. E., Rueda, B., Koeleman, B. P., Ying, J., Teruel, M.,... Martin, J. (2011). Identification of novel genetic markers associated with clinical phenotypes of systemic sclerosis through a genome-wide association strategy. *PLoS Genet*, 7(7), e1002178. doi: 10.1371/journal.pgen.1002178

Gottenberg, J. E., Busson, M., Loiseau, P., Dourche, M., Cohen-Solal, J., Lepage, V., ...Mariette, X. (2004). Association of transforming growth factor beta1 and tumor necrosis factor alpha polymorphisms with anti-SSB/La antibody secretion in patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*, 50(2): 570–580.

Graham, R. R., Kyogoku, C., Sigurdsson, S., Vlasova, I. A., Davies L. R, Baechler E. C.,... Altshuler, D. (2007). Three functional variants of IFN regulatory factor 5 (IRF5) define risk and protective haplotypes for human lupus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 104(16): 6758-6763.

Graham, R. R., Ortmann, W. A., Langefeld, C. D., Jawaheer, D., Selby, S. A., Rodine, P. R.,... Behrens, T. W. (2002). Visualizing human leukocyte antigen class II risk haplotypes in human systemic lupus erythematosus. *Am J Hum Genet*, 71(3): 543–553.

Gregersen, P. K., & Olsson, L. M. (2009). Recent advances in the genetics of autoimmune disease. *Annu Rev Immunol*, 27: 363–391.

Gregersen, P. K., Silver, J., & Winchester, R. J. (1987). The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 30(11): 1205–1213.

Grover, H. S., Gaba, N., Gupta, A., & Marya, C. M. (2011). Rheumatoid arthritis: a review and dental care considerations. *Nepal Med Coll J*, 13(2): 74-76.

Harley, J. B., Alarcón-Riquelme, M. E., Criswell, L. A., Jacob, C. O., Kimberly, R. P., Moser, K. L., ... Kelly, J. A. (2008). Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXX, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet*, 40(2): 204-210.

Hartsfield, J. K. Jr, & Kousseff, B. G. (1990). Phenotypic overlap of Ehlers-Danlos syndrome types IV and VIII. *Am J Med Genet*, 37(4): 465–470.

Heath, K. R., Rogers, R. S., & Fazel, N. (2015). Oral manifestations of connective tissue disease and novel therapeutic approaches. *Dermatol Online J*, 21(10). Retrieved from <http://escholarship.org/uc/item/7030d6gd>

Hirota, K., Yoshitomi, H., Hashimoto, M., Maeda, S., Teradaira, S., Sugimoto, N.,...Sakaguchi, S. (2007). Preferential recruitment of CCR6-expressing Th17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J. Exp. Med.*, 204(12): 2803–2812.

Hom, G., Graham, R. R., Modrek, B., Taylor, K. E., Ortmann, W., Garnier, S.,... Behrens, T. W. (2008). Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13-BLK and ITGAMITGAX. *N Engl J Med*, 358(9): 900-909.

Horiuchi, M., Morinobu, A., Chin, T., Sakai, Y., Kurosaka, M., & Kumagai, S. (2009). Expression and function of histone deacetylases in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *J Rheumatol*, 36(8): 1580-1589.

Hortop, J., Tsipouras, P., Hanley, J. A., Maron, B. J., & Shapiro, J. R. (1986). Cardiovascular involvement in osteogenesis imperfecta. *Circulation*, 73(1): 54-61.

Hu, N., Qiu, X., Luo, Y., Yuan, J., Li, Y., Lei, W.,... Lu, Q. (2008). Abnormal histone modification patterns in lupus CD4+ T cells. *J. Rheumatol*, 35(5): 804-810.

Huang, F., & Chen, Y. G. (2012). Regulation of TGF- β receptor activity. *Cell & Bioscience*, 2:9. doi:10.1186/2045-3701-2-9

Huber, L. C., Brock, M., Hemmatazad, H., Giger, O. T., Moritz, F., Trenkmann, M.,... Jünger, A. (2007). Histone deacetylase/acetylase activity in total synovial tissue derived from rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum*, 56(4): 1087-1093.

Hunt, K. A., Mistry, V., Bockett, N. A., Ahmad, T., Ban, M., Barker, J. N.,... van Heel, D. A. (2013). Negligible impact of rare autoimmune-locus coding-region variants on missing heritability. *Nature*, 498(7453): 232-235.

Iaccarino, L., Gatto, M., Bettio, S., Caso, F., Rampudda, M., Zen, M.,... Doria, A. (2013). Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev*, 12(3): 363-373.

Irigoyen, P., Lee, A. T., Wener, M. H., Li, W., Kern, M., Batliwalla, F., ... Gregersen, P. K. (2005). Regulation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: contrasting effects of HLA-DR3 and the shared epitope alleles. *Arthritis Rheum*, 52(12), 3813-3818.

Ice, J. A., Li, H., Adrianto, I., Lin, P. C., Kelly, J. A., Montgomery, C. G.,... Moser, K. L. (2012). Genetics of Sjögren's syndrome in the genome-wide association Era. *J Autoimmun*, 39(1-2): 57-63.

Jamsheer, A., Henggeler, C., Wierzba, J., Loeys, B., De Paepe, A., Stheneur, Ch.,... Latos-Bielenska, A. (2009). A new sporadic case of early-onset Loeys-Dietz syndrome due to the recurrent mutation p.R528C in the TGFBR2 gene substantiates interindividual clinical variability. *J Appl Genet*, 50(4): 405-410

Jeffries, M. A., & Sawalha, A. H. (2015). Autoimmune disease in the epigenetic era: how has epigenetics changed our understanding of disease and how can we expect the field to evolve? *Expert Rev Clin Immunol*, 11(1): 45-58.

Jiang, H., Xiao, R., Lian, X., Kanekura, T., Luo, Y., Yin, Y.,... Lu, Q. (2012). Demethylation of TNFSF7 contributes to CD70 overexpression in CD4+ T cells from patients with systemic sclerosis. *Clinical Immunology*, 143(1): 39-44.

Jimenez, S. A., & Derk, C. T. (2004). Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med*, 140(1): 37-50.

Jonsson, R., Lindvall, A. M., & Nyberg, G. (1983). Temporomandibular joint involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 26(12): 1506-1510.

Joung, C. I., Jun, J. B., Chung, W. T., Song, G. G., Choe, J. Y., Chang, H. K., & Yoo, D. H. (2006). Association between the HLA-DRB1 gene and clinical features of systemic sclerosis in Korea. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 35(1): 39-43.

Judge, D. P., & Dietz, H. C. (2005). Marfan's syndrome. *Lancet*, 366(9501): 1965-1976.

Junqueira, L. C. & Carneiro, J. (2004). *Βασική ιστολογία I*. (X. Κίττας και συν., επιμέλεια 4^{ης} ελληνικής έκδοσης). Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης (το πρωτότυπο έργο εκδόθηκε το 2003).

Jurkowski, T. P., & Jeltsch, A. (2011). On the evolutionary origin of eukaryotic DNA methyltransferases and Dnmt2. *PLoS One*, 6(11), e28104. doi: 10.1371/journal.pone.0028104

Kang, H. I., Fei, H. M., Saito, I., Sawada, S., Chen, S. L., Yi, D.,...Erlich, H. A. (1993). Comparison of HLA class II genes in Caucasoid, Chinese, and Japanese patients with primary Sjögren 's syndrome. *J Immunol*, 150(8 Pt 1): 3615-3623.

Kapsogeorgou, E. K., Abu-Helu, R. F., Moutsopoulos, H. M., & Manoussakis, M. N. (2005). Salivary gland epithelial cell exosomes: a source of autoantigenic ribonucleoproteins. *Arthritis Rheum*, 52(5): 1517-1521.

Kariuki, S. N., Crow, M. K., & Niewold, T. B. (2008). The PTPN22 C1858T polymorphism is associated with skewing of cytokine profiles toward high interferon- α activity and low tumor necrosis factor α levels in patients with lupus. *Arthritis Rheum*, 58(9): 2818-2823.

Kariuki, S. N., Kirou, K. A., MacDermott, E. J., Barillas-Arias, L., Crow, M. K., & Niewold, T. B. (2009). Cutting edge: autoimmune disease risk variant of STAT4 confers increased sensitivity to IFN- α in lupus patients in vivo. *J. Immunol*, 182(1): 34–38.

Karouzakis, E., Gay, R. E., Michel, B. A., Gay, S., & Neidhart, M. (2009). DNA hypomethylation in rheumatoidarthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*, 60(12): 3613-3622.

Karrer, S., Landthaler, M., & Schmalz, G. (2000). Ehlers–Danlos type VIII. Review of the literature. *Clin Oral Investig*, 4(2): 66-69.

Kassan, S.S, & Moutsopoulos, H. M. (2004). Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med*, 164(12): 1275-1284.

Kawabata, T., Nishida, K., Takasugi, K., Ogawa, H., Sada, K., Kadota, Y.,... Makino, H. (2010). Increased activity and expression of histone deacetylase 1 in relation to tumor necrosis factor- α in synovial tissue of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 12:R133. doi: 10.1186/ar3071

Kim, J. W., & Simmer, J. P. (2007). Hereditary dentin defects. *J Dent Res*, 86(5): 392-399.

Klein, K., Ospelt, C., & Gay, S. (2012). Epigenetic contributions in the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 14:227. doi:10.1186/ar4074

Klingberg, G., Hagberg, C., Norén, J. G., & Nietzsche, S. (2009). Aspects on dental hard tissues in primary teeth from patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Int J Paediatr Dent*, 19(4): 282-290.

Kochi, Y., Suzuki, A., & Yamamoto, K. (2014). Genetic basis of rheumatoid arthritis: A current review. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 452(2): 254–262.

Koene, H. R., Kleijer, M., Swaak, A. J., Sullivan, K. E., Bijl, M., Petri, M. A.,... de Haas, M. (1998). The FcγRIIIA-158F allele is a risk factor for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 41(10): 1813-1818.

Konsta, O. D., Thabet, Y., Le Dantec, C., Brooks, W. H., Tzioufas, A. G., Pers, J. O., & Renaudineau, Y. (2014). The contribution of epigenetics in Sjögren's Syndrome. *Front Genet*, 5(71). doi: 10.3389/fgene.2014.00071

Korman, B. D, Alba, M. I., Le, J. M., Alevizos, I., Smith, J. A., Nikolov, N. P., ...Illei, G. G. (2008). Variant form of STAT4 is associated with primary Sjögren 's syndrome. *Genes Immun*, 9(3): 267–270.

Kubo, M., Czuwara-Ladykowska, J., Moussa, O., Markiewicz, M., Smith, E., Silver, R. M.,... Trojanowska, M. (2003). Persistent down-regulation of Fli1, a suppressor of collagen transcription, in fibrotic scleroderma skin. *Am J Pathol*, 163(2): 571-581.

Kumar, A., & Agarwal, S. (2014). Marfan syndrome: An eyesight of syndrome. *Meta Gene*, 2: 96-105.

Kuo, C. F., Grainge, M. J., Valdes, A. M., See, L. C., Luo, S. F., Yu, K. H.,...Doherty, M. (2015). Familial risk of Sjögren’s syndrome and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families: a nationwide population study. *Arthritis & Rheumatology*, 67(7): 1904-1912.

Kuru, B., McCullough, M. J., Yilmaz, S., & Porter, S. R. (2002). Clinical and microbiological studies of periodontal disease in Sjögren syndrome patients. *J Clin Periodontol*, 29(2): 92-102.

Kuurila, K., Grenman, R., Johansson, R., & Kaitila, I. (2000). Hearing loss in children with osteogenesis imperfect. *Eur J Pediatr*, 159(7): 515-519.

Kuwana, M., Inoko, H., Kameda, H., Nojima, T., Sato, S., Nakamura, K.,... Mimori, T. (1999). Association of human leukocyte antigen class II genes with autoantibody profiles, but not with disease susceptibility in Japanese patients with systemic sclerosis. *Internal Medicine*, 38(4): 336-344.

Leech, M. T., & Bartold, P. M. (2015). The association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 29(2): 189-201.

Legrand, L., Lathrop, G. M., Marcelli-Barge, A., Dryll, A., Bardin, T., Debeyre, N., ...Dausset, J. (1984). HLA-DR genotype risks in seropositive rheumatoid arthritis. *Am. J. Hum. Genet*, 36(3): 690-699.

Lei, W., Luo, Y., Lei, W., Luo, Y., Yan, K., Zhao, S.,...Lu, Q. (2009). Abnormal DNA methylation in CD4+ T cells from patients with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol*, 38(5): 369-374.

Leistritz, D. F., Pepin, M. G., Schwarze, U., & Byers, P. H. (2011). COL3A1 haploinsufficiency results in a variety of Ehlers-Danlos syndrome type IV with delayed onset of complications and longer life expectancy. *Genet Med*, 13 (8): 717–722.

LeRoy, E. C., Black, C., Fleischmajer, R., Jablonska, S., Krieg, T., Medsger, T. A. Jr.,... Wollheim, F. (1988). Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*, 15(2): 202-205.

Lessard, C. J., Li, H., Adrianto, I., Ice, J. A., Rasmussen, A., Grundahl, K. M.,... Sivils, K. L. (2013). Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren's syndrome. *Nature Genetics*, 45(11): 1284-1292.

Létourneau, Y., Pérusse, R., & Buithieu, H. (2001). Oral manifestations of Ehlers-Danlos syndrome. *J Can Dent Assoc*, 67(6): 330-334.

Levy, H. P. (2016). Ehlers-Danlos Syndrome, Hypermobility Type. In: Pagon, R. A., Adam, M. P., Ardinger, H. H., Wallace, S. E., Amemiya, A., Bean, L. J. H., Bird, T. D.,...Stephens, K. (Eds.), *GeneReviews*® [Internet]. Seattle, WA: University of Washington (1993-2016). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1279/> (accessed June 20th, 2016).

Li, H., Yang, R., Fan, X., Gu, T., Zhao, Z., Chang, D., & Wang, W. (2012). MicroRNA array analysis of microRNAs related to systemic scleroderma. *Rheumatology International*, 32(2): 307-313.

Li, J., Wan, Y., Guo, Q., Zou, L., Zhang, J., Fang, Y.,...Wu, Y. (2010). Altered microRNA expression profile with miR-146a upregulation in CD4+ T cells from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:R81. doi: 10.1186/ar3006

Li, X., Qian, L., Wang, G., Zhang, H., Wang, X., Chen, K.,... Harris, D. C. (2007). T regulatory cells are markedly diminished in diseased salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.*, 34(12): 2438-2445.

Li, Y., Zhang, K., Chen, H., Sun, F., Xu, J., Wu, Z., ...Zhang, F. (2013). A genome-wide association study in Han Chinese identifies a susceptibility locus for primary Sjögren's syndrome at 7q11.23. *Nature Genetics*, 45(11): 1361-1365.

Lian, X., Xiao, R., Hu, X., Kanekura, T., Jiang, H., Li, Y.,...Lu, Q. (2012). DNA demethylation of CD40L in CD4+ T cells from women with systemic sclerosis: a possible explanation for female susceptibility. *Arthritis Rheum*, 64(7): 2338-2345.

Liao, F., Li, Z., Wang, Y., Shi, B., Gong, Z., & Cheng, X. (2009). Porphyromonas gingivalis may play an important role in the pathogenesis of periodontitis-associated rheumatoid arthritis. *Med Hypotheses*, 72(6): 732-735.

Liao, J., Liang, G., Xie, S., Zhao, H., Zuo, X., Li, F.,... Lu, Q. (2012). CD40L demethylation in CD4(+) T cells from women with rheumatoid arthritis. *Clin Immunol*, 145(1): 13-18.

Lindsay, M. E., Schepers, D., Bolar, N. A., Doyle, J. J., Gallo, E., Fert-Bober, J.,... Loeys, B. L. (2012). Loss-of-function mutations in TGFB2 cause a syndromic presentation of thoracic aortic aneurysm. *Nat Genet*, 44(8): 922-927.

Lisnevskaja, L., Murphy, G., & Isenberg, D. (2014). Systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 384(9957): 1878-1888.

Lister, R., Pelizzola, M., Dowen, R. H., Hawkins, R. D., Hon, G., Tonti-Filippini, J.,... Ecker, J. R. (2009). Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature*, 462(7271): 315-322.

Liu, C. C., Fang, T. J., Ou, T. T., Wu, C. C., Li, R. N., Lin, Y. C.,... Yen, J. H. (2011). Global DNA methylation, DNMT1, and MBD2 in patients with rheumatoid arthritis. *Immunol Lett*, 135(1-2): 96-99.

Liu, Y., Aryee, M. J., Padyukov, L., Fallin, M. D., Hesselberg, E., Runarsson, A.,... Feinberg, A. P. (2013). Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. *Nat Biotechnol*, 31(2): 142-147.

Lloyd, B. M., Braverman, A. C., & Anadkat, M. J. (2011). Multiple facial milia in patients with Loeys-Dietz syndrome. *Arch Dermatol*, 147(2): 223-226.

Loeys, B. L., Chen, J., Neptune, E. R., Judge, D. P., Podowski, M., Holm, T.,... Dietz, H. C. (2005). A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet*, 37(3): 275-281.

Loeys B. L., & Dietz, H. C. (2016). Loeys-Dietz Syndrome. In: Pagon, R. A., Adam, M. P., Ardinger, H. H., Wallace, S. E., Amemiya, A., Bean, L. J. H., Bird, T. D.,...Stephens, K. (Eds.), *GeneReviews*® [Internet]. Seattle, WA: University of Washington (1993-2016). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1133/> (accessed June 20th, 2016).

Loeys, B. L., Schwarze, U., Holm, T., Callewaert, B. L., Thomas, G. H., Pannu, H.,... Dietz, H. C. (2006). Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med*, 355(8): 788-798.

Loiseau, P., Lepage, V., Djelal, F., Busson, M., Tamouza, R., Raffoux, C.,... Goldberg, D. (2001). HLA class I and class II are both associated with the genetic predisposition to primary Sjögren syndrome. *Hum Immunol*, 62(7): 725-731.

Loubière, L. S., Lambert, N. C., Madeleine, M. M., Porter, A. J., Mullarkey, M. E., Pang, J. M., ... Nelson, J. L. (2005). HLA allelic variants encoding DR11 in diffuse and limited systemic sclerosis in Caucasian women. *Rheumatology (Oxford)*, 44(3): 318-322.

Lourenço, S. V., de Carvalho, F. R., Boggio, P., Sotto, M. N., Vilela, M. A., Rivitti, E. A., & Nico, M. M. (2007). Lupus erythematosus: clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of the inflammatory infiltrate. *J Cutan Pathol*, 34(7), 558-564.

Lu, Q., Kaplan, M., Ray, D., Ray, D., Zacharek, S., Gutsch, D., & Richardson, B. (2002). Demethylation of ITGAL (CD11a) regulatory sequences in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 46(5): 1282–1291.

Lukinmaa, P. L., Ranta, H., Ranta, K., Kaitila, I., & Hietanen, J. (1987). Dental findings in osteogenesis imperfecta: II. Dysplastic and other developmental defects. *J Craniofac Genet Dev Biol*, 7(2): 127-135. Abstract retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3624417>.

Luo, M., Yang, H., Yin, K., Chen, Q., Zhang, J., Fan, Y.,... Chang, Q. (2016). Genetic testing of 10 patients with features of loeys-dietz syndrome. *Clinica Chimica Acta*, 456: 144-148.

Luo, Y., Wang, Y., Wang, Q., Xiao, R., & Lu, Q. (2013). Systemic sclerosis: genetics and epigenetics. *J Autoimmun*, 41: 161-167.

MacCarrick, G., Black, J. H. 3rd, Bowdin, S., El-Hamamsy, I., Frischmeyer-Guerrero, P. A., Guerrero, A. L.,... Dietz, H. C. 3rd. (2014). Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med*, 16(8): 576-587

MacGregor, A. J., Snieder, H., Rigby, A. S., Koskenvuo, M., Kaprio, J., Aho, K., & Silman, A. J. (2000). Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*, 43(1): 30-37.

Majorana, A., Bardellini, E., Brunelli, P. C., Lacaita, M., Cazzolla, A. P., & Favia, G. (2010). Dentinogenesis imperfect in children with osteogenesis imperfecta: A clinical and ultrastructural study. *Int J Paediatr Dent*, 20(2): 112-118.

Makino, T., & Jinnin, M. (2016). Genetic and epigenetic abnormalities in systemic sclerosis. *J Dermatol*, 43(1): 10-18.

Makrygiannakis, D., Hermansson, M., Ulfgren, A. K., Nicholas, A. P., Zendman, A. J., Eklund, A., ... Catrina, A. I. (2008). Smoking increases peptidylarginine deiminase

2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis*, 67(10): 1488-1492.

Malfait, F., Coucke, P., Symoens, S., Loeys, B., Nuytinck, L., & De Paepe, A. (2005). The molecular basis of classic Ehlers-Danlos syndrome: a comprehensive study of biochemical and molecular findings in 48 unrelated patients. *Hum Mutat*, 25(1): 28-37.

Malfait, F., Wenstrup, R., & De Paepe, A. (2016). Ehlers-Danlos Syndrome, Classic Type. In: Pagon, R. A., Adam, M. P., Ardinger, H. H., Wallace, S. E., Amemiya, A., Bean, L. J. H., Bird, T. D.,...Stephens, K. (Eds.), *GeneReviews*® [Internet]. Seattle, WA: University of Washington (1993-2016). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1244/> (accessed June 20th, 2016).

Malmgren, B., Lundberg, M., & Lindskog, S. (1988). Dentinogenesis imperfecta in a six-generation family. A clinical, radiographic and histologic comparison of two branches through three generations. *Swed Dent J*, 12(3): 73-84. Abstract retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3165569>

Malmgren, B., & Norgren, S. (2002). Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Acta Odontol Scand*, 60(2): 65-71.

Margaix-Muñoz, M., Bagán, J. V., Poveda, R., Jiménez, Y., & Sarrión, G. (2009). Sjögren's syndrome of the oral cavity. Review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 14(7): E325-E330.

Margueron, R., & Reinberg, D. (2010). The polycomb complex PRC2 and its mark in life. *Nature*, 469(7330): 343-349.

Marie, I., & Gehanno, J. F. (2015). Environmental risk factors of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol*, 37(5): 463-473.

Marini, J. C., Forlino, A., Cabral, W. A., Barnes, A. M., San Antonio, J. D., Milgrom, S.,... Byers, P. H. (2007). Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat*, 28(3): 209-221.

Marini, J. C., Reich, A., & Smith, S. M. (2014). Osteogenesis imperfecta due to mutations in non-collagenous genes: lessons in the biology of bone formation. *Curr Opin Pediatr*, 26(4): 500-507.

Martin, J. E., Carmona, F. D., Broen, J. C., Simeón, C. P., Vonk, M. C., Carreira, P.,... Martín, J. (2012). The autoimmune disease associated IL2RA locus is involved in the clinical manifestations of systemic sclerosis. *Genes Immun*, 13(2): 191-196.

Maumenee, I. H. (1981). The eye in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 79: 684-733.

Mavragani, C.P., & Moutsopoulos, H. M. (2010). The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmunity Reviews*, 9(5): A305-310.

Mavragani, C. P., & Moutsopoulos, H. M. (2014). Sjögren syndrome. *CMAJ*, 186(15): E579-586.

Mays, J. W., Sarmadi, M., & Moutsopoulos, N. M. (2012). Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: diagnosis and clinical management. *J Evid Based Dent Pract*, 12(3 Suppl): 265-282.

McAllion, S. J., & Paterson, C. R. (1996). Causes of death in osteogenesis imperfecta. *J Clin Pathol*, 49(8): 627-630.

McInnes, I. B., & Schett, G. (2011). The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 365(23): 2205-2219.

Miceli-Richard, C., Comets, E., Loiseau, P., Puechal, X., Hachulla, E., & Mariette, X. (2007). Association of an IRF5 gene functional polymorphism with Sjögren's syndrome. *Arthritis and Rheumatism*, 56(12): 3989-3994.

Miceli-Richard, C., Gestermann, N., Ittah, M., Comets, E., Loiseau, P., Puechal, X.,...Mariette, X. (2009). The CGGGG insertion/deletion polymorphism of the IRF5 promoter is a strong risk factor for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*, 60(7): 1991-1997.

Michalickova, K., Susic, M., Willing, M. C., Wenstrup, R. J., & Cole, W. G. (1998). Mutations of the alpha2(V) chain of type V collagen impair matrix assembly and produce ehlers-danlos syndrome type I. *Hum Mol Genet*, 7(2): 249-255.

Moen, K., Bertelsen, L. T., Hellem, S., Jonsson, R., & Brun, J. G. (2005). Salivary gland and temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis: Relation to disease activity. *Oral Dis*, 11(1): 27-34.

Moore, M. M., Votava, J. M., Orlow, S. J., & Schaffer, J. V. (2006). Ehlers-Danlos syndrome type VIII: periodontitis, easy bruising, marfanoid habitus, and distinctive facies. *J Am Acad Dermatol*, 55(2 Suppl): S41-45.

Morales-Chávez, M. C., & Rodríguez-López, M. V. (2010). Dental Treatment of Marfan Syndrome. With regard to a case. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 15(6): e859-862.

Mori, M., Yamada, R., Kobayashi, K., Kawaida, R., & Yamamoto, K. (2005). Ethnic differences in allele frequency of autoimmune-disease-associated SNPs. *J Hum Genet*, 50(5): 264-266.

Morris, D. L., Fernando, M. M., Taylor, K. E., Chung, S. A., Nititham, J., Alarcón-Riquelme, M. E.,... Criswell, L. A. (2014). MHC associations with clinical and autoantibody manifestations in European SLE. *Genes Immun*, 15(4): 210-217.

Moutsopoulos, H. M. (1994). Sjögren 's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol*, 72(2): 162-165.

Murphy-Ryan, M., Psychogios, A., & Lindor, N. M. (2010). Hereditary disorders of connective tissue: a guide to the emerging differential diagnosis. *Genet Med*, 12(6): 344-354.

Musone, S. L., Taylor, K. E., Lu, T. T., Nititham, J., Ferreira, R. C., Ortmann, W., ...Criswell, L. A. (2008). Multiple polymorphisms in the TNFAIP3 region are independently associated with systemic lupus erythematosus. *Nat. Genet*, 40 (9): 1062–1064.

Mustafa, M. B., Porter, S. R., Smoller, B. R., & Sitaru, C. (2015). Oral mucosal manifestations of autoimmune skin diseases. *Autoimmun Rev*, 14(10): 930-951.

Nakano, K., Whitaker, J. W., Boyle, D. L., Wang, W., & Firestein, G. S. (2013). DNA methylation signature in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 72(1): 110-117.

Nakasa, T., Shibuya, H., Nagata, Y., Niimoto, T., & Ochi, M. (2011). The inhibitory effect of microRNA-146a expression on bone destruction in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*, 63(6): 1582-1590.

Namjou, B., Gray-McGuire, C., Sestak, A. L., Gilkeson, G. S., Jacob, C. O., Merrill, J. T., ... Harley, J. B. (2009). Evaluation of C1q genomic region in minority racial groups of lupus. *Genes Immun*, 10(5): 517-524.

Namjou, B., Kothari, P. H., Kelly, J. A., Glenn, S. B., Ojwang, J. O., Adler, A.,... Atkinson, J. P. (2011). Evaluation of the TREX1 gene in a large multi-ancestral lupus cohort. *Genes Immun*, 12(4): 270-279.

Nezos, A., & Mavragani, C. P. (2015). Contribution of Genetic Factors to Sjögren's Syndrome and Sjögren's Syndrome Related Lymphomagenesis. *Journal of*

Immunology Research, 2015, 12 pages, doi.org/10.1155/2015/754825, Article ID 754825

Niewold, T. B., Kelly, J. A., Flesch, M. H., Espinoza, L. R., Harley, J. B., Crow, M. K. (2008). Association of the IRF5 risk haplotype with high serum interferon-alpha activity in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum*, 58(8): 2481-2487.

Niewold, T. B., Kelly, J. A., Kariuki, S. N., Franek, B. S., Kumar, A. A., Kaufman, K. M.,... Harley, J. B. (2012). IRF5 haplotypes demonstrate diverse serological associations which predict serum interferon alpha activity and explain the majority of the genetic association with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis*, 71(3): 463-468.

Nikolov, N. P., & Illei, G. G. (2009). Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*, 21(5): 465–470.

Niu, X., & Chen, G. (2014). Clinical biomarkers and pathogenic-related cytokines in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*, 2014:698192. doi: 10.1155/2014/698192

Nordmark, G., Kristjansdottir, G., Theander, E., Eriksson, P., Brun, J. G., Wang, C., ...Syvänen, A. C. (2009). Additive effects of the major risk alleles of IRF5 and STAT4 in primary Sjögren's syndrome. *Genes and Immunity*, 10(1): 68-76.

O'Connell, A. C., & Marini, J. C. (1999). Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 87(2): 189-196.

Okada, Y., Wu, D., Trynka, G., Raj, T., Terao, C., Ikari, K., ...Plenge, R. M. (2014). Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*, 506(7488): 376–381.

Orozco, G., Barrett, J. C., & Zeggini, E. (2010). Synthetic associations in the context of genome-wide association scan signals. *Hum Mol Genet*, 19(R2): R137-R144.

Orrú, V., Tsai, S. J., Rueda, B., Fiorillo, E., Stanford, S. M., Dasgupta, J.,... Bottini, N. (2009). A loss-of-function variant of PTPN22 is associated with reduced risk of systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet*, 18(3): 569-579.

Patel, R., & Shahane, A. (2014). The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol*, 6: 247-255.

Pauley, K. M., Cha, S., & Chan, E. K. (2009). MicroRNA in autoimmunity and autoimmune diseases. *J. Autoimmun*, 32(3-4): 189-194.

Pauley, K. M., Stewart, C. M., Gauna, A. E., Dupre, L. C., Kuklani, R., Chan, A. L.,...Cha, S. (2011). Altered miR-146a expression in Sjögren's syndrome and its functional role in innate immunity. *European journal of immunology*, 41(7): 2029–2039.

Paun, A., & Pitha, P. M. (2007). The IRF family, revisited. *Biochimie*, 89(6-7): 744-753.

Payne, J. B., Golub, L. M., Thiele, G. M., & Mikuls, T. R. (2015). The Link Between Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: A Periodontist's Perspective. *Curr Oral Health Rep*, 2: 20–22.

Penner, A. S., Rock, M. J., Kielty, C. M., & Shipley, J. M. (2002). Microfibril-associated glycoprotein-2 interacts with fibrillin-1 and fibrillin-2 suggesting a role for MAGP-2 in elastic fiber assembly. *J Biol Chem*, 277(38): 35044-35049.

Pepin, M. G., Murray, M. L., & Byers, P. H. (2016). Vascular Ehlers-Danlos Syndrome. In: Pagon, R. A., Adam, M. P., Ardinger, H. H., Wallace, S. E., Amemiya, A., Bean, L. J. H., Bird, T. D.,...Stephens, K. (Eds.), *GeneReviews*® [Internet].

Seattle, WA: University of Washington (1993-2016). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1494/> (accessed June 20th, 2016).

Perrier, S., Coussediere, C., Dubost, J. J., Albuisson, E., & Sauvezie, B. (1998). IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) gene polymorphism in Sjögren 's syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol*, 87(3): 309–313.

Philippe, L., Alsaleh, G., Suffert, G., Meyer, A., Georgel, P., Sibilias, J.,... Pfeffer, S. (2012). TLR2 expression is regulated by microRNA miR-19 in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *J Immunol*, 188(1): 454-461.

Priori, R., Medda, E., Conti, F., Cassarà, E. A., Sabbadini, M. G., Antonioli, C. M.,...Stazi, M. A. (2007). Risk factors for Sjögren's syndrome: a case-control study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 25(3): 378–384.

Rahman, N., Dunstan, M., Teare, M. D., Hanks, S., Douglas, J., Coleman, K.,... Pope, F. M. (2003). Ehlers-Danlos syndrome with severe early-onset periodontal disease (EDS-VIII) is a distinct, heterogeneous disorder with one predisposition gene at chromosome 12p13. *Am J Hum Genet*, 73(1): 198-204.

Ramantani, G., Kohlhase, J., Hertzberg, C., Innes, A. M., Engel, K., Hunger, S.,... Lee-Kirsch, M. A. (2010). Expanding the phenotypic spectrum of lupus erythematosus in Aicardi- Goutieres syndrome. *Arthritis Rheum*, 62(5): 1469-1477.

Ramos, P. S., Silver, R. M., & Feghali-Bostwick, C. A. (2015). Genetics of systemic sclerosis: recent advances. *Curr Opin Rheumatol*, 27(6): 521-529.

Randhawa, A. K., Mishra C., Gogineni, S. B., & Shetty, S. (2012). Marfan syndrome: Report of two cases with review of literature. *Niger J Clin Pract*, 15(3): 364-368.

Rawlings, D. J., Dai, X., & Buckner, J. H. (2015). The role of PTPN22 risk variant in the development of autoimmunity: finding common ground between mouse and human. *The Journal of Immunology*, 194(7): 2977-2984.

Rees, A. J. (1979). Autoimmunity and autoimmune disease. *Br J Anaesth*, 51(1): 13-20.

Reinstein, E., DeLozier, C. D., Simon, Z., Bannykh, S., Rimoin, D. L., & Curry, C. J. (2013). Ehlers-Danlos syndrome type VIII is clinically heterogeneous disorder associated primarily with periodontal disease, and variable connective tissue features. *Eur J Hum Genet*, 21(2): 233-236.

Reinstein, E., Wang, R. Y., Zhan, L., Rimoin, D. L., & Wilcox, W. R. (2011). Ehlers-Danlos type VIII, periodontitis-type: further delineation of the syndrome in a four-generation pedigree. *Am J Med Genet A*, 155A(4): 742-747.

Reveille, J. D., Wilson, R. W., Provost, T. T., Bias, W. B., & Arnett, F. C. (1984). Primary Sjögren 's syndrome and other autoimmune diseases in families. Prevalence and immunogenetic studies in six kindreds. *Ann Intern Med*, 101(6): 748-756.

Richards, A. J., Martin, S., Nicholls, A. C., Harrison, J. B., Pope, F. M., & Burrows, N. P. (1998). A single base mutation in COL5A2 causes Ehlers-Danlos syndrome type II. *J Med Genet*, 35(10): 846-848.

Ritelli, M., Chiarelli, N., Dordoni, C., Quinzani, S., Venturini, M., Maroldi, R., ... Colombi, M. (2014). Further delineation of Loeys-Dietz syndrome type 4 in a family with mild vascular involvement and a TGFB2 splicing mutation. *BMC Med Genet*, 15:91. doi: 10.1186/s12881-014-0091-8

Roitberg-Tambur, A., Friedmann, A., Safirman, C., Markitziu, A., Ben-Chetrit, E., Rubinow, A.,...Margalit H. (1993). Molecular analysis of HLA class II genes in primary Sjögren's syndrome. A study of Israeli Jewish and Greek non-Jewish patients. *Hum Immunol*, 36(4): 235-242. Abstract retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8340232>

Romano, E., Manetti, M., Guiducci, S., Ceccarelli, C., Allanore, Y., & Matucci-Cerinic, M. (2011). The genetics of systemic sclerosis: an update. *Clin Exp Rheumatol*, 29(2 Suppl 65): S75-86.

Rombaut, L., Malfait, F., Cools, A., De Paepe, A., & Calders, P. (2010). Musculoskeletal complaints, physical activity and health-related quality of life among patients with the Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type. *Disabil Rehabil*, 32(16): 1339–1345.

Romero, L. I., Zhang, D. N., Cooke, J. P., Ho, H. K., Avalos, E., Herrera, R., & Herron, G. S. (2000). Differential expression of nitric oxide by dermal microvascular endothelial cells from patients with scleroderma. *Vasc Med*, 5(3): 147–158.

Rönnblom, L., & Eloranta, M. L. (2013). The interferon signature in autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*, 25(2): 248-253.

Ross, S., & Hill, C. S. (2008). How the Smads regulate transcription. *Int J Biochem Cell Biol*, 40(3): 383-408.

Ross, M. H. & Pawlina, W. (2013). *Ιστολογία: με έγχρωμο άτλαντα*. (Ε. Πέτρου & Β. Μπράβου, επιμέλεια ελληνικής έκδοσης). Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσα (το πρωτότυπο έργο εκδόθηκε το 2009).

Saad, M. N, Mabrouk, M. S, Eldeib, A. M., & Shaker, O. G. (2015). Genetic Case-Control Study for Eight Polymorphisms Associated with Rheumatoid Arthritis. *PLoS ONE* 10(7): e0131960. doi:10.1371/journal.pone.0131960

Saeves, R., Lande Wekre, L., Ambjørnsen, E., Axelsson, S., Nordgarden, H., & Storhaug, K. (2009). Oral findings in adults with osteogenesis imperfecta. *Spec Care Dentist*, 29(2): 102-108.

Sakai, L. Y., Keene, D. R., & Engvall, E. (1986). Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J. Cell Biol*, 103(6): 2499–2509.

Schaefer, A. S., Jochens, A., Dommisch, H., Graetz, C., Jockel-Schneider, Y., Harks, I., ...Loos, B. G. (2014). A large candidate-gene association study suggests genetic variants at IRF5 and PRDM1 to be associated with aggressive periodontitis. *J Clin Periodontology*, 41(12): 1122-1131.

Schalkwijk, J., Zweers, M. C., Steijlen, P. M., Dean, W. B., Taylor, G., van Vlijmen, I. M.,... Bristow, J. (2001). A recessive form of the Ehlers-Danlos syndrome caused by tenascin-X deficiency. *N Engl J Med*, 345(16): 1167–1175.

Schneider, L., Dos Santos, A. S., Santos, M., da Silva Chakr, R. M., & Monticielo, O. A. (2014). Vitamin D and systemic lupus erythematosus: state of the art. *Clin Rheumatol*, 33(8): 1033-1038

Schwartz, S., & Tsipouras, P. (1984). Oral findings in osteogenesis imperfecta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 57(2): 161-167. Abstract retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6583624>

Schwarze, U., Atkinson, M., Hoffman, G. G., Greenspan, D. S., & Byers, P. H. (2000). Null alleles of the COL5A1 gene of type V collagen are a cause of the classical forms of Ehlers-Danlos syndrome (types I and II). *Am J Hum Genet*, 66(6): 1757-1765.

Schwarze, U., Schievink, W. I., Petty, E., Jaff, M. R., Babovic-Vuksanovic, D., Cherry, K. J.,... Byers, P. H. (2001). Haploinsufficiency for one COL3A1 allele of type III procollagen results in a phenotype similar to the vascular form of Ehlers-Danlos syndrome, Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Am J Hum Genet*, 69 (5): 989–1001.

Shi, H., Zheng, L. Y., Zhang, P., & Yu, C. Q. (2014). miR-146a and miR-155 expression in PBMCs from patients with Sjögren's syndrome. *Oral Pathol Med*, 43(10): 792-797.

Shivhare, P., Shankarnarayan, L., Singh, A., & Haidry, N. (2015). Temporomandibular Joint Manifestations in Rheumatoid Arthritis: A Case Report. *IJSS Case Reports & Reviews*, 1(12): 27-30.

Sigurdsson, S., Nordmark, G., Garnier, S., Grundberg, E., Kwan, T., Nilsson, O.,... Rönnblom, L. (2008). A risk haplotype of STAT4 for systemic lupus erythematosus is over-expressed, correlates with anti-dsDNA and shows additive effects with two risk alleles of IRF5. *Hum. Mol. Genet*, 17(18): 2868–2876.

Sillence, D. O., Senn, A., & Danks, D. M. (1979). Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfect. *J Med Genet*, 16(2): 101-116.

Silman, A. J., & Pearson, J. E. (2002). Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 4(suppl 3): S265-S272.

Singh, P. P., Kapoor, S., & Bither, S. (2011). Oral manifestations in progressive systemic sclerosis: Case report. *J. Dent. Oral Hyg*, 3(7): 89–94.

Sobey, G. (2015). Ehlers-Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests. *Arch Dis Child*, 100(1): 57-61.

Soto-Rojas, A. E., & Kraus, A. (2002). The oral side of Sjögren syndrome. Diagnosis and treatment. A review. *Arch Med Res*, 33(2): 95-106.

Sousa, S. B., Lambot-Juhan, K., Rio, M., Baujat, G., Topouchian, V., Hanna, N.,... Cormier-Daire, V. (2011). Expanding the skeletal phenotype of Loeys-Dietz syndrome. *Am J Med Genet*, 155A(5): 1178-1183.

Stanczyk, J., Ospelt, C., Karouzakis, E., Filer, A., Raza, K., Kolling, C.,... Kyburz, D. (2011). Altered expression of microRNA-203 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and its role in fibroblast activation. *Arthritis Rheum*, 63(2): 373-381.

Stanczyk, J., Pedrioli, D. M., Brentano, F., Sanchez-Pernaute, O., Kolling, C., Gay, R. E.,... Kyburz, D. (2008). Altered expression of microRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 58(4): 1001-1009.

Staufenbiel, I., Hauschild, C., Kahl-Nieke, B., Vahle-Hinz, E., von Kodolitsch, Y., Berner, M.,... Rahman, A. (2013). Periodontal conditions in patients with Marfan syndrome - a multicenter case control study. *BMC Oral Health*, 13:59. doi: 10.1186/1472-6831-13-59

Steiner, R. D., Adsit, J., & Basel, D. (2016). COL1A1/2- Related Osteogenesis Imperfecta. In: Pagon, R. A., Adam, M. P., Ardinger, H. H., Wallace, S. E., Amemiya, A., Bean, L. J. H., Bird, T. D.,...Stephens, K. (Eds.), *GeneReviews*® [Internet]. Seattle, WA: University of Washington (1993-2016). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1295/> (accessed June 20th, 2016).

Stetson, D. B., Ko, J. S., Heidmann T., & Medzhitov, R. (2008). Trex1 prevents cell-intrinsic initiation of autoimmunity. *Cell*, 134(4): 587-598.

Sweeney, S. M., Orgel, J. P., Fertala, A., McAuliffe, J. D., Turner, K. R., Di Lullo, G. A.,... San Antonio, J. D. (2008). Candidate cell and matrix interaction domains on the collagen fibril, the predominant protein of vertebrates. *J Biol Chem*, 283(30): 21187-21197.

Takami, N., Osawa, K., Miura, Y., Komai, K., Taniguchi, M., Shiraishi, M.,... Shiozawa, S. (2006). Hypermethylated promoter region of DR3, the death receptor 3 gene, in rheumatoid arthritis synovial cells. *Arthritis Rheum*, 54(3): 779-787.

Teixeira, C. S., Felipe, M. C., Felipe, T. F., Silva-Sousa, Y. T., Sousa-Neto, M. D. (2008). The role of dentists in diagnosing osteogenesis imperfecta in patients with dentinogenesis imperfecta. *J Am Dent Assoc*, 139(7): 906-914.

Terao, C., Ohmura, K., Ikari, K., Kochi, Y., Maruya, E., Katayama, M., ...Mimori, T. (2012). ACPA-Negative RA Consists of Two Genetically Distinct Subsets Based on RF Positivity in Japanese. *PLoS ONE* 7(7): e40067. doi:10.1371/journal.pone.0040067

Thabet, Y., Le Dantec, C., Ghedira, I., Devauchelle, V., Cornec, D., Pers, J. O., & Renaudineau, Y. (2013). Epigenetic dysregulation in salivary glands from patients with primary Sjögren's syndrome may be ascribed to infiltrating B cells. *J. Autoimmun*, 41: 175-181.

Thomson, W., Harrison, B., Ollier, B., Wiles, N., Payton, T., Barrett, J., ...Silman, A. (1999). Quantifying the exact role of HLA-DRB1 alleles in susceptibility to inflammatory polyarthritis: results from a large, population-based study. *Arthritis Rheum*, 42(4): 757-762.

Tikly, M., Rands, A., McHugh, N., Wordsworth, P., & Welsh, K. (2004). Human leukocyte antigen class II associations with systemic sclerosis in South Africans. *Tissue Antigens*, 63(5): 487-490.

Tjeldhorn, L., Amundsen, S. S., Barøy, T., Rand-Hendriksen, S., Geiran, O., Frengen, E., & Paus, B. (2015). Qualitative and quantitative analysis of FBN1 mRNA from 16 patients with Marfan Syndrome. *BMC Med Genet*, 16:113. doi: 10.1186/s12881-015-0260-4

Trenkmann, M., Brock, M., Gay, R. E., Kolling, C., Speich, R., Michel, B. A.,... Huber, L. C. (2011). Expression and function of EZH2 in synovial fibroblasts: epigenetic repression of the Wnt inhibitor SFRP1 in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 70(8): 1482-1488.

- Tretter, T., Ross, A. E., Dordai, D. I., & Desiderio, S. (2003). Mimicry of pre-B cell receptor signaling by activation of the tyrosine kinase Blk. *J Exp Med*, 198(12): 1863-1873.
- Truedsson, L., Bengtsson, A. A., & Sturfelt, G. (2007). Complement deficiencies and systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*, 40(8): 560-566.
- Tureson, C., Jacobsson, L., & Bergström, U. (1999). Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford)*, 38(7): 668-674.
- Tzioufas, A. G., Kapsogeorgou, E. K., & Moutsopoulos, H. M. (2012). Pathogenesis of Sjögren's syndrome: What we know and what we should learn. *Journal of Autoimmunity*, 39(1-2): 4-8.
- Valadares, E. R., Carneiro, T. B., Santos, P. M., Oliveira, A. C., & Zabel, B. (2014). What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification? *J Pediatr (Rio J)*, 90(6): 536-541.
- van de Laar, I. M., Oldenburg, R. A., Pals, G., Roos-Hesselink, J. W., de Graaf, B. M., Verhagen, J. M., ... Bertoli-Avella, A. M. (2011). Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet*, 43(2): 121-126.
- van de Sande, M. G., de Hair, M. J., van der Leij, C., Klarenbeek, P. L., Bos, W. H., Smith, M. D., ... Tak, P. P. (2011). Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase. *Ann Rheum Dis*, 70(5): 772-777.
- van der Reijden, W. A., Vissink, A., Veerman, E. C., & Amerongen, A. V. (1999). Treatment of oral dryness related complaints (xerostomia) in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*, 58(8): 465-474.
- Van Dijk, F. S., & Sillence, D. O. (2014). Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*, 164A (6): 1470-1481.

Varga, J., & Abraham, D. (2007). Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*, 117(3): 557-567.

Verstraeten, A., Alaerts, M., Van Laer, L., & Loeys, B. (2016). Marfan Syndrome and Related Disorders: 25 Years of Gene Discovery. *Hum Mutat*, 37(6): 524-531.

Viatte, S., Plant, D., & Raychaudhuri, S. (2013). Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 9(3): 141–153.

Vossenaar, E. R., Radstake, T. R., van der Heijden, A., van Mansum, M. A., Dieteren, C., Rooij, D. J.,...van Venrooij, W. J. (2004). Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages. *Ann Rheum Dis*, 63(4): 373-381.

Voulgarelis, M., Dafni, U. G., Isenberg, D. A., & Moutsopoulos, H. M. (1999). Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*, 42(8): 1765-1772.

Wang, Y., Fan, P. S., & Kahaleh, B. (2006). Association between enhanced type I collagen expression and epigenetic repression of the FLI1 gene in scleroderma fibroblasts. *Arthritis Rheum*, 54(7): 2271-2279.

Wang, Y., & Kahaleh, B. (2013). Epigenetic repression of bone morphogenetic protein receptor II expression in scleroderma. *J Cell Mol Med*, 17(10): 1291-1299.

Wang, Y., Yang, Y., Luo, Y., Yin, Y., Wang, Q., Li, Y.,... Xiao, R. (2013). Aberrant histone modification in peripheral blood B cells from patients with systemic sclerosis. *Clin Immunol*, 149(1): 46-54.

Warman, M. L., Cormier-Daire, V., Hall, C., Krakow, D., Lachman, R., LeMerrer, M.,... Superti-Furga, A. (2011). Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A*, 155A(5): 943-968.

Wenstrup, R. J., Florer, J. B., Willing, M. C., Giunta, C., Steinmann, B., Young, F.,... Cole, W. G. (2000). COL5A1 haploinsufficiency is a common molecular mechanism underlying the classical form of EDS. *Am J Hum Genet*, 66(6): 1766-1776.

Wenstrup, R. J., Florer, J. B., Brunskill, E. W., Bell, S. M., Chervoneva, .I, & Birk, D. E. (2004). Type V collagen controls the initiation of collagen fibril assembly. *J Biol Chem*, 279(51): 53331-53337.

Wheeler, J. B., Ikonomidis, J. S., & Jones, J. A. (2014). Connective tissue disorders and cardiovascular complications: the indomitable role of transforming growth factor-beta signaling. *Adv Exp Med Biol*, 802: 107-127.

Williams, P. H., Cobb, B. L., Namjou, B., Scofield, R. H., Sawalha, A. H., & Harley, J. B. (2007). Horizons in Sjögren's syndrome genetics. *Clin Rev Allergy Immunol*, 32(3): 201-209.

Willing, M. C., Deschenes, S. P., Scott, D. A., Byers, P. H., Slayton, R. L., Pitts, S. H.,... Roberts, E. J. (1994). Osteogenesis imperfecta type I: molecular heterogeneity for COL1A1 null alleles of type I collagen. *Am J Hum Genet*, 55(4): 638-647.

Willing, M. C., Deschenes, S. P., Slayton, R. L., & Roberts, E. J. (1996). Premature chain termination is a unifying mechanism for COL1A1 null alleles in osteogenesis imperfecta type I cell strains. *Am J Hum Genet*, 59(4): 799-809.

Wischmeijer, A., Van Laer, L., Tortora, G., Bolar, N. A., Van Camp, G., Fransen, E.,... Loeys, B. L. (2013). Thoracic aortic aneurysm in infancy in aneurysms-osteoarthritis syndrome due to a novel SMAD3 mutation: further delineation of the phenotype. *Am J Med Genet A*, 161A(5): 1028-1035.

Wood, J. R., Bellamy, D., Child, A. H., & Citron, K. M. (1984). Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome. *Thorax*, 39(10): 780-784.

- Wrana, J. L., Attisano, L., Wieser, R., Ventura, F., & Massagué, J. (1994). Mechanism of activation of the TGF-beta receptor. *Nature*, 370(6488): 341-347.
- Wu, H., Zhao, M., Chang, C., & Lu, Q. (2015). The real culprit in systemic lupus erythematosus: abnormal epigenetic regulation. *Int J Mol Sci*, 16(5): 11013-11033.
- Yassin, O. M., & Rihani, F. B. (2006). Multiple developmental dental anomalies and hypermobility type Ehlers-Danlos syndrome. *J Clin Pediatr Dent*, 30(4): 337-341.
- Yin, H., Zhao, M., Wu, X., Gao, F., Luo, Y., Ma, L.,... Lu, Q. (2010). Hypomethylation and overexpression of CD70 (TNFSF7) in CD4+ T cells of patients with primary Sjögren's syndrome. *J Dermatol Sci*, 59(3): 198-203.
- Zandman-Goddard, G., Solomon, M., Rosman, Z., Peeva, E., & Shoenfeld, Y. (2012). Environment and lupus-related diseases. *Lupus*, 21(3): 241-250.
- Zeyer, K. A., & Reinhardt, D. P. (2015). Engineered mutations in fibrillin-1 leading to Marfan syndrome act at the protein, cellular and organismal levels. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 765: 7-18.
- Zhang, Z., Song, L., Maurer, K., Petri, M. A., & Sullivan, K. E. (2010). Global H4 acetylation analysis by ChIP-chip in systemic lupus erythematosus monocytes. *Genes Immun*, 11(2): 124-133.
- Zheng, J., Yin, J., Huang, R., Petersen, F., & Yu, X. (2013). Meta-analysis reveals an association of STAT4 polymorphisms with systemic autoimmune disorders and anti-dsDNA antibody. *Hum. Immunol*, 74(8): 986-992.
- Zhou, X., Lee, J. E., Arnett, F. C., Xiong, M., Park, M. Y., Yoo, Y. K.,... Lee, E. B. (2009). HLA-DPB1 and DPB2 are genetic loci for systemic sclerosis: a genome-wide association study in Koreans with replication in North Americans. *Arthritis and Rheumatism*, 60(12): 3807-3814.

Zhou, Y., Qiu X, Luo Y, Yuan J, Li Y, Zhong Q,... Lu Q. (2011). Histone modifications and methyl-CpG-binding domain protein levels at the TNFSF7 (CD70) promoter in SLE CD4+ T cells. *Lupus*, 20(13): 1365-1371.

Zintzaras, E., Voulgarelis, M., & Moutsopoulos, H. M. (2005). The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med*, 165(20): 2337-2344.

Zweers, M. C., Bristow, J., Steijlen, P. M., Dean, W. B., Hamel, B. C., Otero, M.,... Schalkwijk, J. (2003). Haploinsufficiency of TNXB is associated with hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Hum Genet*, 73(1): 214–217.

Αντωνίου, Χ. & Κατσάμπας, Α. (2015). *Δερματολογία αφροδισιολογία*. Λευκωσία: Broken Hill Publishers LTD.

Γαρέφης, Π. Δ. (1986). *Κλινική φυσιολογία στοματογναθικού συστήματος*. Θεσσαλονίκη: Υπηρεσία Δημοσιευμάτων Α.Π.Θ.

Γερμενής, Α. Ε. (2000). *Ιατρική ανοσολογία*. Αθήνα: Εκδόσεις Παπαζήση.

Παπαναγιώτου, Π. Χ. (2002). *Στοματολογία: Διάγνωση και θεραπεία νοσημάτων βλεννογόνου στόματος* (3^η έκδοση). Θεσσαλονίκη: Φωτοτυπωτική.

Τζιαφάς, Δ. (1999). *Βιολογία οδοντικών ιστών: Ανάπτυξη, δομή και λειτουργία*. Θεσσαλονίκη: University Studio Press.

Χρυσομάλλης, Φ. και συν. (2005). *Δερματολογία αφροδισιολογία*. Θεσσαλονίκη: University Studio Press.