

Όνομα υποψηφίου διδάκτορα: Μαρία Τζάκη

Συμβουλευτική τριμελής επιτροπή: Π. Γ. Βλαχογιαννόπουλος

A. Γ. Τζιούφας

A. Χ. Λάζαρης

**Θέμα διδακτορικής διατριβής:** Κλινική και ιστολογική ταξινόμηση των δερματικών βλαβών του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου και μελέτη του ρόλου ειδικών κυτταροκινών και των μακροφάγων στη παθογένεια τους.

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ) είναι ένα χρόνιο πολυσυστηματικό αυτοάνοσο φλεγμονώδες νόσημα του συνδετικού ιστού. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία διεγερμένων Β και Τ λεμφοκυττάρων που οδηγούν στην παραγωγή αντισωμάτων προκαλώντας ιστική βλάβη τύπου II και III με εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στα κύτταρα και όργανα στόχους. Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων του ΣΕΛ είναι ευρύ, καθώς μπορεί να προσβάλει ένα ή περισσότερα συστήματα, όπως το μυοσκελετικό, το νευρικό, το αιμοποιητικό και το πεπτικό σύστημα, την καρδιά, τους νεφρούς, τους πνεύμονες, το δέρμα και τους βλεννογόνους. Η προσβολή του δέρματος από το ΣΕΛ είναι πολύ συχνή και αποτελεί μία από τις κύριες εκδηλώσεις της νόσου.

Σύμφωνα με την υπάρχουσα ταξινόμηση οι δερματικές βλάβες του ΣΕΛ διακρίνονται ιστολογικά σε ειδικές και μη ειδικές βλάβες. Οι ειδικές δερματικές βλάβες για το λύκο, βάσει κλινικής μορφολογίας και μέσης διάρκειας εκδήλωσης, περιλαμβάνουν τον οξύ, τον υποξύ και το χρόνιο δερματικό ερυθηματώδη λύκο ή δισκοειδή λύκο. Οι μη ειδικές δερματικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ ποικίλουν μορφολογικά και συνίστανται σε κηλίδες, βλατίδες, κνιδωτικά εξανθήματα, υποδόρια οζίδια, ασβεστώσεις, μη ουλωτική αλλωπεκία, ψηλαφητή πορφύρα, σκληροδακτυλία και δικτυωτή πελίωση. Ακόμα αρκετές νοσολογικές οντότητες μπορεί να εκδηλωθούν στο πλαίσιο του ΣΕΛ, όπως η μελαγχρωματική ακάνθωση, το πολύμορφο ερύθημα και ο ομαλός λειχήνας. Αγγειιτιδικές βλάβες μπορούν επίσης να εκδηλωθούν στο πλαίσιο του ΣΕΛ, οι οποίες αφορούν τόσο μικρά αγγεία, όπως στην λεμφοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, την ψηλαφητή πορφύρα και την κνιδωτική αγγειίτιδα, όσο και μεγάλα αγγεία, όπως στην οζώδη πολυαρτηρίτιδα. Περίπου το 50% των ασθενών εμφανίζει φαινόμενο Reynaud.

Στην παρούσα μελέτη στόχος είναι να καταγραφούν και να ταξινομηθούν κλινικά και ιστολογικά οι δερματικές βλάβες του ΣΕΛ καθώς να μελετηθεί ο ρόλος ειδικών κυτταροκινών και των μακροφάγων που πιθανόν εμπλέκονται στην παθογένεια τους και μπορεί να συμβάλλουν περεταίρω στην καλύτερη ταξινόμηση τους. Στο κλινικό τμήμα της διατριβής θα εξεταστεί το σύνολο των δερματικών βλαβών που αναπτύσσονται στο πλαίσιο του ΣΕΛ, τόσο των ειδικών όσο και των μη ειδικών, με βάση την υπάρχουσα ταξινόμηση και τα κλινικά τους χαρακτηριστικά και θα γίνει προσπάθεια συσχέτισής τους με την ενεργότητα της νόσου, την ανταπόκριση στη θεραπεία, την παρουσία βιοδεικτών όπως τα αυτοαντισώματα και τους πιθανούς εκλυτικούς παράγοντες. Επιπλέον, στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής θα γίνει λήψη βιοψιών δέρματος μερικού πάχους από ασθενείς με δερματικές εκδηλώσεις ΣΕΛ και θα εξεταστεί το φλεγμονώδες διήθημα της εκάστοτε βλάβης, και ειδικότερα, ο ρόλος συγκεκριμένων κυτταροκινών αλλά και των μακροφάγων. Επιπλέον, τα ευρήματα αυτά θα συγκριθούν με τα ευρήματα ομάδας ελέγχου ασθενών με ψωρίαση ή αλλεργικά εξανθήματα.



*Name of PhD candidate:* Maria Tzaki

*Name of the three member advisor committee:* P. G. Vlachoyannopoulos

A. G. Tzioufas

A. C. Lazaris

*Thesis:* Clinical and histological classification of the cutaneous manifestations of Systematic Lupus Erythematosus and study of the role of specific cytokines and macrophages in their pathogenesis.

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic multisystemic autoimmune inflammatory disease of the connective tissue. It is characterized by the presence of stimulated B and T lymphocytes that lead to the production of antibodies causing type II and III tissue damage by deposition of immune complexes in target cells and organs. The range of clinical manifestations of SLE is wide, as it can affect one or more systems, such as the musculoskeletal, nervous, hematopoietic and digestive system, heart, kidneys, lungs, skin and mucous membranes. Infection of the skin by SLE is very common and is one of the main manifestations of the disease.

According to the existing classification, SLE cutaneous manifestations are histologically divided into specific and non-specific. Specific skin lesions, based on clinical morphology and median duration, include acute, subacute, and chronic or discoid cutaneous lupus erythematosus. The non-specific cutaneous skin manifestations of SLE vary morphologically and consist of spots, papules, urticarial rashes, subcutaneous nodules, calcifications, non-scarring alopecia, palpable purpura, scleroderma and reticular peeling. Several other nosological entities can also be manifested in the context of SLE, such as acanthosis nigricans, erythema multiforme and lichen planus. Vascular lesions can also occur in the context of SLE, which involve both small vessels, such as lymphocytoclastic vasculitis, palpable purple and urticarial vasculitis, and large vessels, such as nodular polyarteritis. About 50% of patients experience Reynaud's effect.

In the present study, the aim is to record and clinically and histologically classify the skin lesions of SLE, as well as to study the role of specific cytokines and macrophages that may be involved in their pathogenesis and may further contribute to their better classification. In the clinical part of the study all the skin lesions that are developed within SLE, specific and non-specific, will be examined, based on the existing classification and their clinical characteristics and an attempt will be made to correlate them with the activity of the disease, their response to treatment, the presence of biomarkers such as autoantibodies and possible triggers. In addition, skin biopsies of partial thickness will be obtained from patients with skin manifestations of SLE and the inflammatory infiltrate of each lesion and in particular, the role of specific cytokines and macrophages, will be examined. Moreover, these findings will be compared with the findings of a control group of patients with psoriasis or allergic rashes.