

Κλινικό Φροντιστήριο Ι: Τι νεότερο στις αρθρίτιδες;
Νοσήματα συνδετικού ιστού



μ

-

.

,

, 24/06/2022

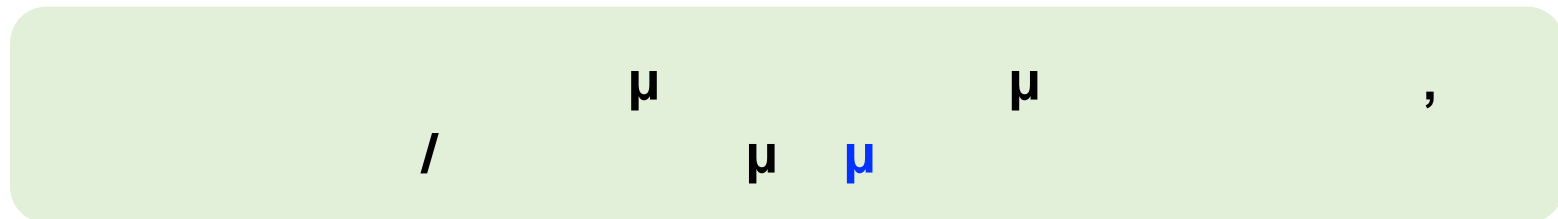


Αυτοάνοσα Νοσήματα Συνδετικού Ιστού

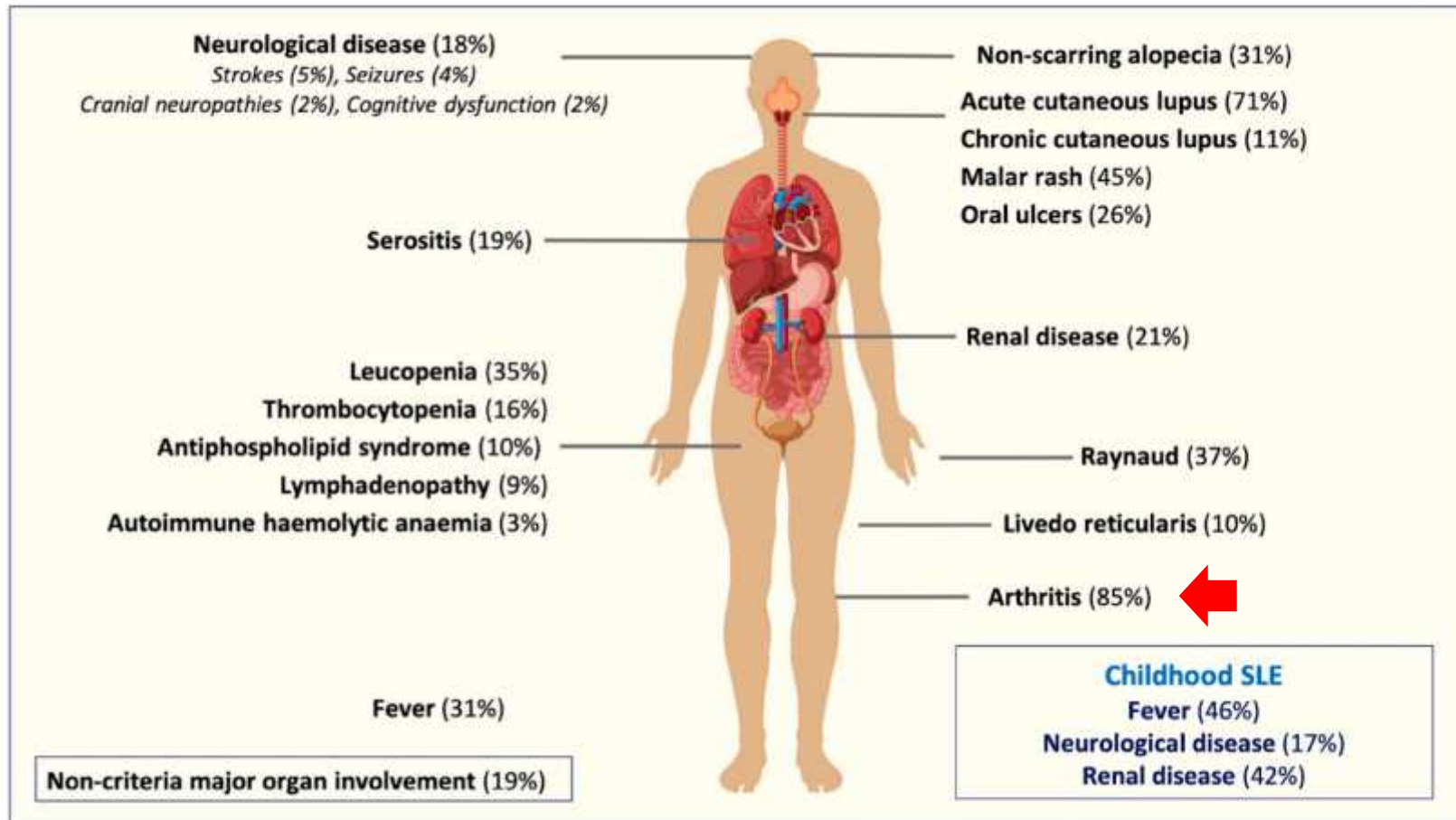
- Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ)
- Σύνδρομο Sjögren
- Συστηματική σκλήρυνση (σκληρόδερμα)
- Φλεγμονώδες μυοσίτιδες

Αυτοάνοσα Νοσήματα Συνδετικού Ιστού

- Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ)
- Σύνδρομο Sjögren
- Συστηματική σκλήρυνση (σκληρόδερμα)
- Φλεγμονώδες μυοσίτιδες



Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος



Δεδομένα από ΠΑΓΝΗ & «Αττικών»

- 690 ασθενείς (μέση διάρκεια νόσου 4 έτη)
- ANA+ 93.6%
- **Αρθρίτιδα 89.1%**

Σημαντικό το φορτίο των μυοσκελετικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ΣΕΛ

- Οι μυοσκελετικές εκδηλώσεις (ιδίως αρθρίτιδα) είναι **συχνές (>50%) κατά την έναρξη της νόσου** → >80% στην πορεία
- **Βασικοί φαινότυποι αρθρίτιδας:**
 1. Μη-παραμορφωτική, μη-διαβρωτική (NDNE): 80–85%
 2. Jaccoud's αρθροπάθεια (3–13%)
 3. 'Rhyus' (5-10%)
- **Ήπια έως σοβαρής έντασης αρθρίτιδα**
- Το μυοσκελετικό σύστημα εμφανίζει συχνά (40-50%) **μη-αναστρέψιμη βλάβη (damage)** (ρήξη τενόντων, παραμορφώσεις, οστεοπ. κατάγματα, ατροφία μυών κλπ)



Υψηλή 'βαρύτητα' της αρθρίτιδας στο νέο (EULAR/ACR 2019) σύστημα ταξινόμησης του ΣΕΛ

Καινοτομίες:

- ✓ **Θετικά ANA προϋπόθεση** για την ταξινόμηση ως ΣΕΛ
- ✓ Διαφορετική «βαρύτητα» των επιμέρους κλινικών & ανοσολογικών εκδηλώσεων
- ✓ Αποφεύγεται η υπερ-αντιπροσώπηση των δερματικών ή αιματολογικών εκδηλώσεων
- ✓ Επιτρέπεται η ταξινόμηση «**organ-limited**» μορφών ΣΕΛ (πχ, νεφρίτιδα)

Περιορισμοί:

- ✓ Αποκλείουν τον **ANA-αρνητικό λύκο**
- ✓ Όταν χρησιμοποιούνται ως διαγνωστικά κριτήρια, η ευαισθησία στην **πρώιμη (<3 έτη) νόσο** είναι χαμηλότερη (87.3%)
- ✓ Χαμηλή ευαισθησία στο **νευρο-ψυχιατρικό λύκο**

| Entry criterion | | | |
|---|--------|------------------------------------|--------|
| Antinuclear antibodies (ANA) at a titer of $\geq 1:80$ on HEp-2 cells or an equivalent positive test (ever) | | | |
| ↓ | | | |
| If absent, do not classify as SLE If present, apply additive criteria | | | |
| ↓ | | | |
| Additive criteria | | | |
| Do not count a criterion if there is a more likely explanation than SLE. Occurrence of a criterion on at least one occasion is sufficient. SLE classification requires at least one clinical criterion and ≥ 10 points. Criteria need not occur simultaneously. Within each domain, only the highest weighted criterion is counted toward the total score [§] . | | | |
| Clinical domains and criteria | Weight | Immunology domains and criteria | Weight |
| Constitutional | | Antiphospholipid antibodies | |
| Fever | 2 | Anti-cardiolipin antibodies OR | |
| Hematologic | | Anti- $\beta 2$ GP1 antibodies OR | |
| Leukopenia | 3 | Lupus anticoagulant | 2 |
| Thrombocytopenia | 4 | Complement proteins | |
| Autoimmune hemolysis | 4 | Low C3 OR low C4 | 3 |
| Neuropsychiatric | | Low C3 AND low C4 | 4 |
| Delirium | 2 | SLE-specific antibodies | |
| Psychosis | 3 | Anti-dsDNA antibody* OR | |
| Seizure | 5 | Anti-Smith antibody | 6 |
| Mucocutaneous | | | |
| Non-scarring alopecia | 2 | | |
| Oral ulcers | 2 | | |
| Subacute cutaneous OR discoid lupus | 4 | | |
| Acute cutaneous lupus | 6 | | |
| Serosal | | | |
| Pleural or pericardial effusion | 5 | | |
| Acute pericarditis | 6 | | |
| Musculoskeletal | | | |
| Joint involvement | 6 | | |
| Renal | | | |
| Proteinuria $>0.5g/24h$ | 4 | | |
| Renal biopsy Class II or V lupus nephritis | 8 | | |
| Renal biopsy Class III or IV lupus nephritis | 10 | | |
| Total score: | | | |
| ↓ | | | |
| Classify as Systemic Lupus Erythematosus with a score of 10 or more if entry criterion fulfilled. | | | |

Σημαντικό το φορτίο των μυοσκελετικών εκδηλώσεων σε ασθενείς με ΣΕΛ

- Η ενεργότητα της αρθρίτιδας στο ΣΕΛ συχνά **υποεκτιμάται!**
 - Περιορισμοί των κλασικών δεικτών ενεργότητας (SLEDAI, BILAG) → ευαισθησία 32–38%
 - Σημαντικό ποσοστό ασθενών έχουν DAS28 >3.2
- Συχνά **υποκλινική**: έως 40% όσων έχουν φλεγμονώδη αρθραλγία **χωρίς αντικειμενικά σημεία αρθρίτιδας** έχουν **υπερηχοτομογραφικά ευρήματα υμενίτιδας** (grey scale ≥ 2 ή power Doppler ≥ 1) ή/και **τενοντοελυτρίτιδας**

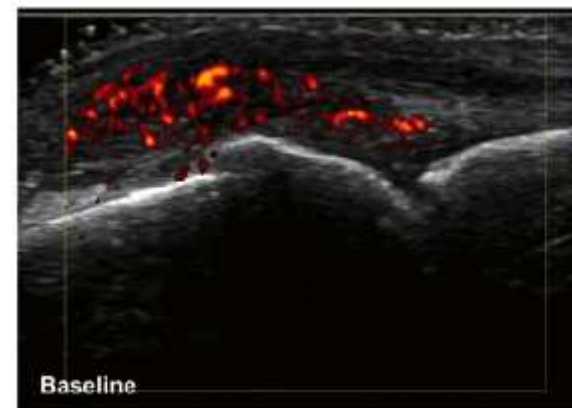
TABLE 3 Clinical and serological characteristics of symptomatic patients without joint swelling according to US status

| | Overall US abnormality | | | Grey scale | | | Tenosynovitis or PD | | |
|--------------------|------------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|--------------|---------------------|-------------------|--------------|
| | No (n = 36) | Yes (n = 17) | P | No (n = 38) | Yes (n = 15) | P | Both (n = 43) | Either + (n = 10) | P |
| Physician VAS | 5 (0–16) | 10 (0–25) | 0.354 | 5 (0–17) | 7 (0–26) | 0.668 | 5 (0–16) | 18 (6–26) | 0.056 |
| Tender joint count | 1.5 (0–8) | 2 (1–9) | 0.310 | 2 (0–8) | 2 (1–10) | 0.511 | 1 (0–7) | 7 (3–14) | 0.024 |
| IgG | 10.9 (9.0–14.0) | 14.8 (13.9–16.5) | 0.002 | 11.2 (9.0–14.4) | 14.8 (13.6–16.5) | 0.003 | 11.5 (9.3–14.8) | 16.2 (13.3–16.5) | 0.045 |
| ESR | 11 (8–33) | 20 (11–34) | 0.106 | 11 (8–33) | 20 (11–34) | 0.106 | 13 (8–29) | 16 (11–88) | 0.417 |
| DAS28-ESR | 3.25 (1.48–4.41) | 3.43 (2.52–4.96) | 0.293 | 3.25 (1.48–4.41) | 3.43 (2.52–4.96) | 0.293 | 3.09 (1.69–4.14) | 4.82 (2.85–5.31) | 0.061 |

Αυξημένη ευαισθησία του υπερηχογραφήματος στην παρακολούθηση της αρθρίτιδας στο ΣΕΛ

| Outcome measure | Week 0 | Week 2 | Week 4 | Change week 2 |
|---------------------------------|-------------|------------|------------|----------------|
| MSK-BILAG, n (%) | | | | |
| A | 7/20 (35) | N/A | 1/20 (5) | N/A |
| B | 8/20 (40) | | 2/20 (10) | |
| C | 5/20 (25) | | 9/20 (45) | |
| D | | | 7/20 (35) | |
| BILAG-MSK (A=12, B=8, C=1, D=0) | 8 (3, 12) | N/A | 1 (0, 1) | N/A |
| SLEDAI arthritis present, n (%) | 19/20 (95) | N/A | 10/20 (50) | N/A |
| SLEDAI arthritis | 4 (4, 4) | N/A | 2 (0, 4) | N/A |
| TJC (0-28) | 8 (4, 12) | 4 (1, 14) | 2 (1, 11) | -3 (-4, 3) |
| SJC (0-28) | 2 (0, 5) | 0 (0, 1) | 0 (0-0) | -1 (-3, 0) |
| Symptomatic joint count | 15 (6, 22) | 2 (0, 13) | 4 (1, 15) | -7 (-19, 0) |
| EMS (min) | 25 (0, 60) | 5 (0, 45) | 3 (0, 41) | 0 (-21, 0) |
| Patient VAS (mm) | 57 (30, 79) | 30 (9, 40) | 33 (8, 49) | -23 (-29, -10) |
| Physician VAS (mm) | 55 (35, 68) | 23 (5, 50) | 15 (5, 35) | -24 (-45, -15) |
| US—total PD | 8 (2, 26) | 1 (0, 6) | 1 (0, 1) | -8 (-27, -2) |
| US—total GS | 19 (9, 43) | 13 (5, 24) | 8 (2, 13) | -12 (-23, -4) |
| Joints with US synovitis | 5.5 (1, 9) | 3 (1, 8) | 1 (0, 4) | -7 (-10, -3) |

- Physician VAS
- GS score
- no. joints with US synovitis
- PD score



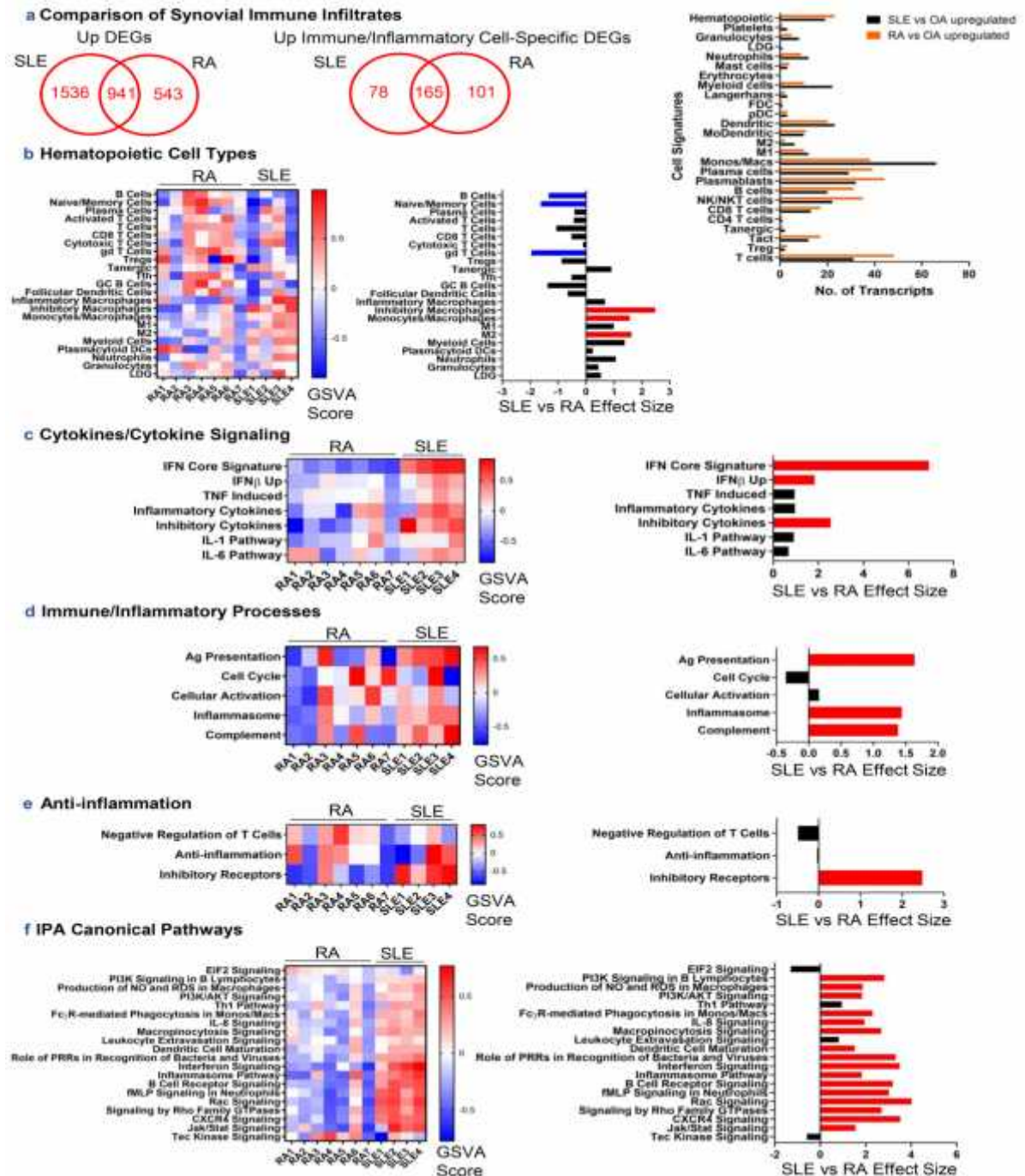
| Key features | Rheumatoid arthritis | | Systemic lupus erythematosus | | |
|--|--|--|--|---|--|
| | Seropositive | Seronegative | Non-deforming non-erosive (NDNE) arthritis | Jaccoud's arthropathy (JA) | Rhupus syndrome |
| Predominant feature(s) | Synovitis | Synovitis | Tendinitis, tenosynovitis | Tendinitis, tenosynovitis | Synovitis |
| Secondary feature(s) | Tenosynovitis, bursitis, joint effusion, BME | Tenosynovitis, bursitis, joint effusion, BME. BME may be lower than in seropositive patients | Synovitis and BME (lower prevalence or grade than JA, Rhupus and RA) | Synovitis, BME (higher prevalence than NDNE arthritis but lower than Rhupus and RA) | Tendinitis, tenosynovitis, bursitis, BME, joint effusion |
| Erosions detected by radiographic imaging | Yes, increases as disease progresses | Yes, increases as disease progresses | No | No | Yes. Similar to RA |
| Erosions detected by MSUS or MRI | Yes | Yes, but at a lower level than seropositive patients | Yes, but at a lower number and lower severity than JA, Rhupus and RA | Yes | Yes. Similar to RA |
| Enthesitis | Usually absent | Usually absent | Present | Present | Present |
| Radiographical progression | Progression to erosion and deformity | Progression to erosion and deformity | Usually minimal progression to erosions and no deformity | Progression to deformity only | Progression to erosion and deformity |
| Deformities present in untreated or inadequately treated disease | Yes—irreversible | Yes—irreversible | No | Yes—reversible | Yes—irreversible |

- 
- 4 – 40% (US)
 - ≤60% (MRI)

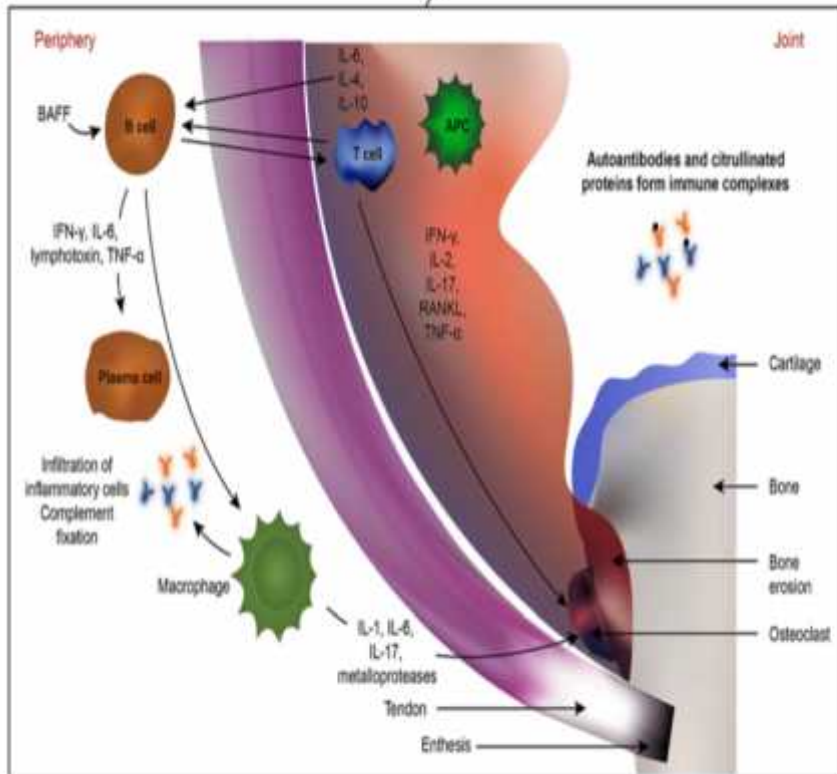
Η μοριακή παθογένεια της αρθρίτιδας του ΣΕΛ διαφέρει από αυτή της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας

Αρθρίτιδα λύκου:

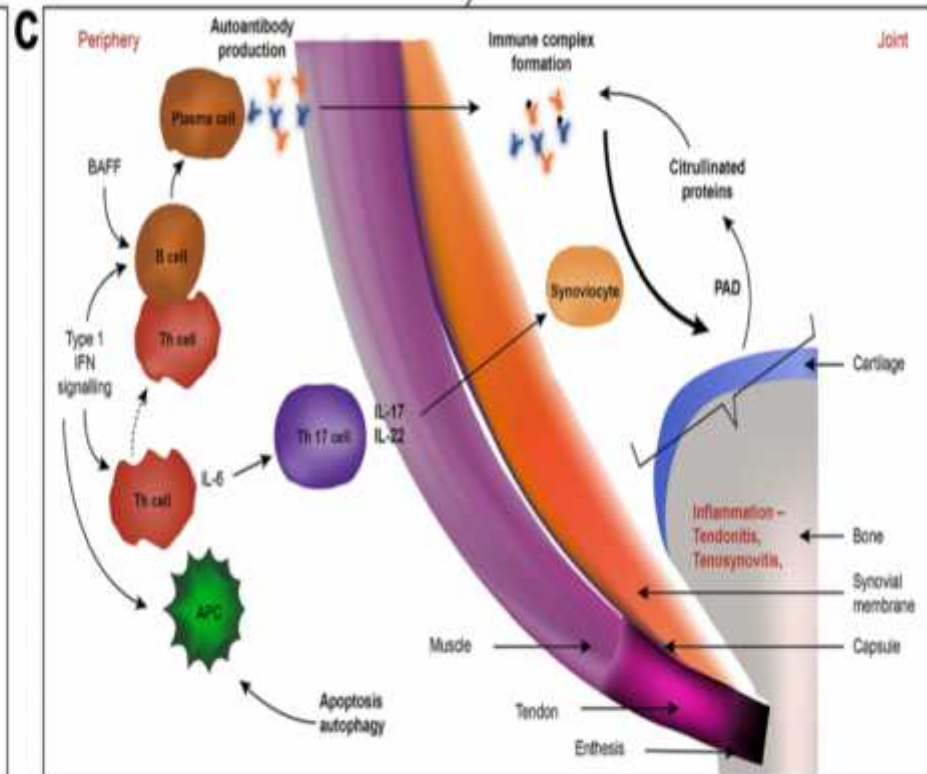
- Σημαντικά τα κύτταρα της μυελοειδούς σειράς (μονοκύτταρα/ΜΦ)
- Μονοπάτια ιντερφερόνης, συμπληρώματος, φλεγμονοσώματος,
- IL-6, IL-1, TNF



Αρθρίτιδα της ΡΑ



Αρθρίτιδα του ΣΕΛ



Νεότερες θεραπείες για το ΣΕΛ (και την αρθρίτιδα του ΣΕΛ)

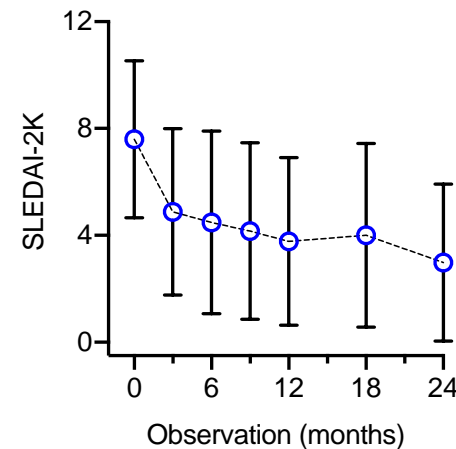
- Belimumab (anti-BAFF)
- Anifrolumab (anti-IFNAR1)

Belimumab στο ΣΕΛ: δεδομένα καθημερινής κλινικής πρακτικής (Real-World Evidence)

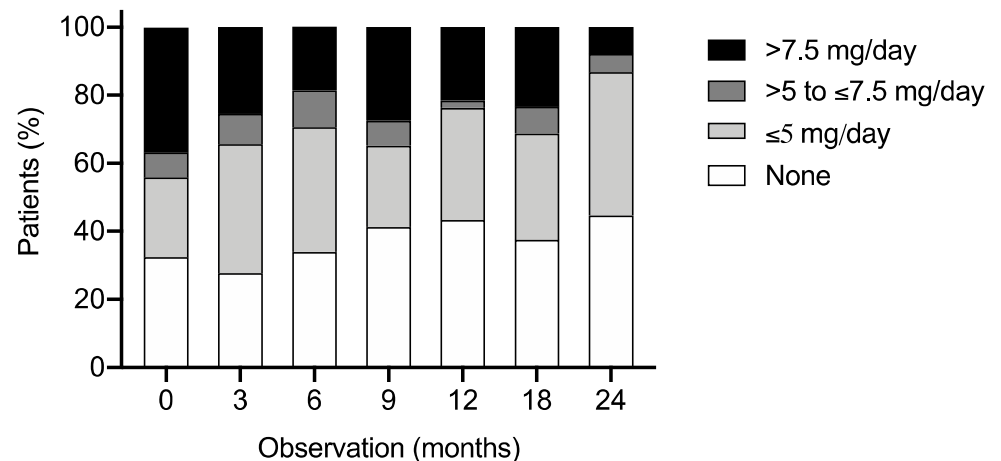
EULAR 2022
(POS0368)

- N=188 ασθενείς
- Μέση παρακολούθηση 19 μήνες
- Κλινικές ΠΑΓΝΗ, «Αττικών», Ασκληπιείο Βούλας

| | N (%) or mean (SD) |
|--|------------------------|
| Gender (female) | 180 (95.7) |
| Age (years) | 48.3 (13.3) |
| Disease duration (months) | 98.3 (91.7) |
| Non smokers | 91 (48.4) ¹ |
| Previous treatments (excl. glucocorticoids) | |
| Hydroxychloroquine | 148 (78.7) |
| Methotrexate | 137 (72.9) |
| Leflunomide | 34 (18.1) |
| Calcineurin inhibitors | 16 (8.5) |
| Azathioprine | 102 (54.3) |
| Mycophenolate | 26 (13.8) |
| Thalidomide | 4 (2.1) |
| Cyclophosphamide | 33 (17.6) |
| Rituximab | 20 (10.6) |
| IVIg | 7 (3.7) |
| Other biologics | 4 (2.1) |
| Disease state | |
| SLEDAI-2K | 7.6 (2.9) |
| SLEDAI-2K ≥10 | 43 (22.9) |
| Active serology² | 70 (37.2) |
| PGA | 1.67 (0.39) |
| Organ damage (SDI >0) | 74 (39.4) |



39.6% των ασθενών επιτυγχάνει χαμηλή ενεργότητα στους 6 μήνες

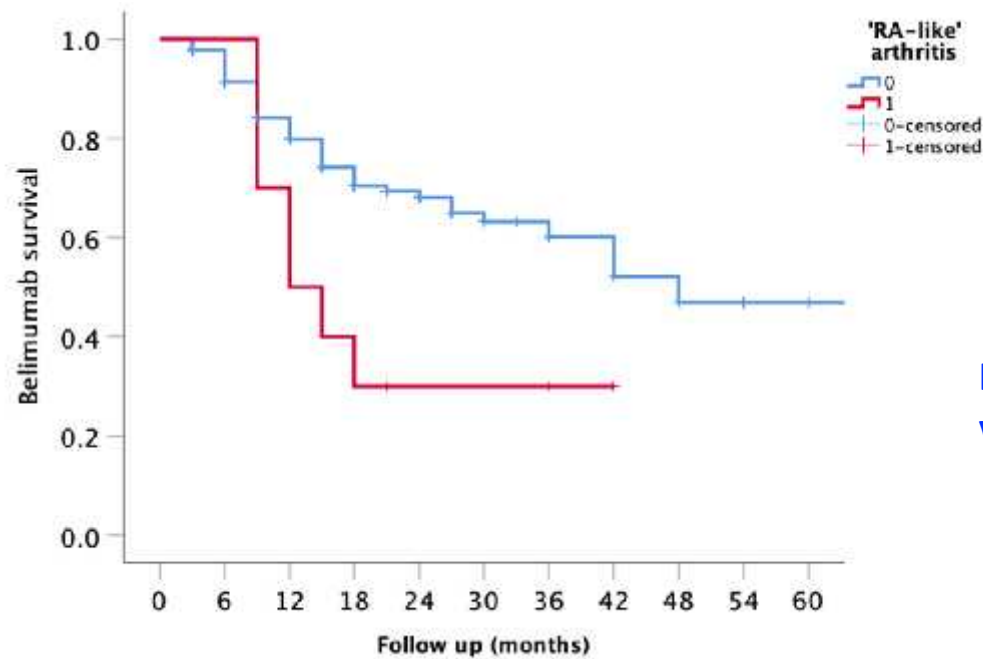


Belimumab στο ΣΕΛ: δεδομένα καθημερινής κλινικής πρακτικής (Real-World Evidence)

EULAR 2022
(POS0368)

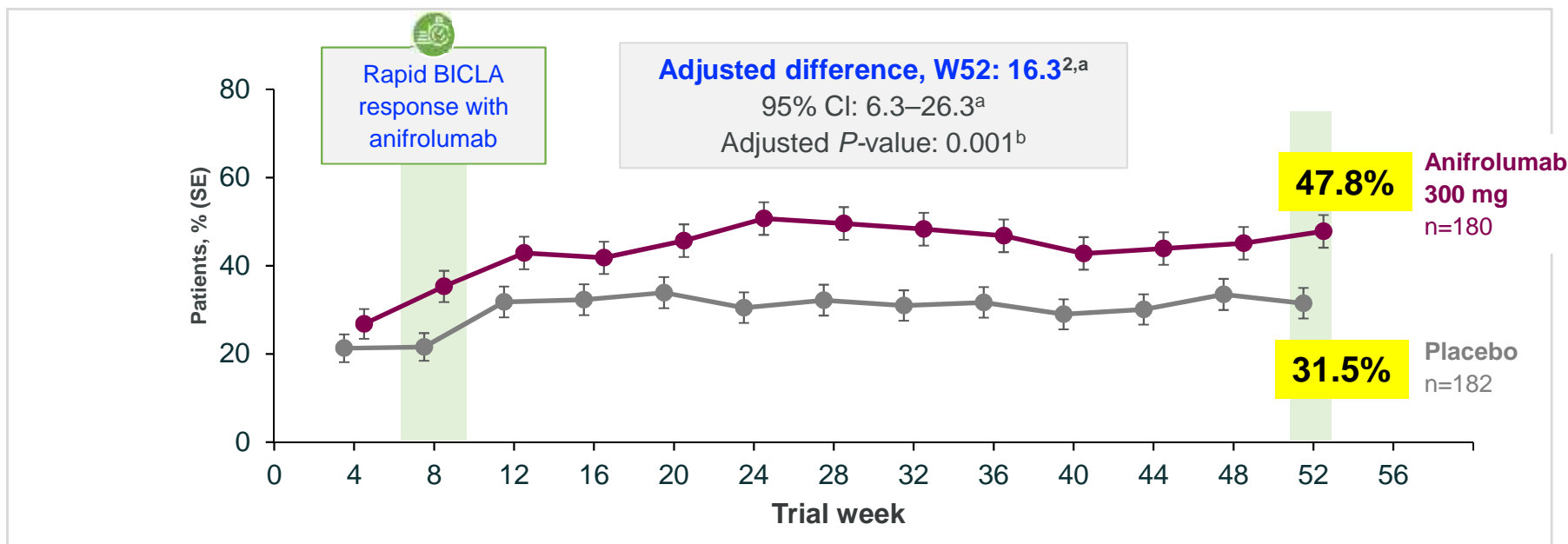
Επιβίωση του φαρμάκου στο τέλος του 1^{ου} και 2^{ου} έτους

- ❑ Σχετιζόμενη με την αποτελεσματικότητα: 71% και 61%, αντίστοιχα
- ❑ Σχετιζόμενη με την ασφάλεια: 93% και 85%, αντίστοιχα



HR 2.56 (95% CI 1.16–5.68; p=0.020)
για πρόωρη διακοπή του φαρμάκου

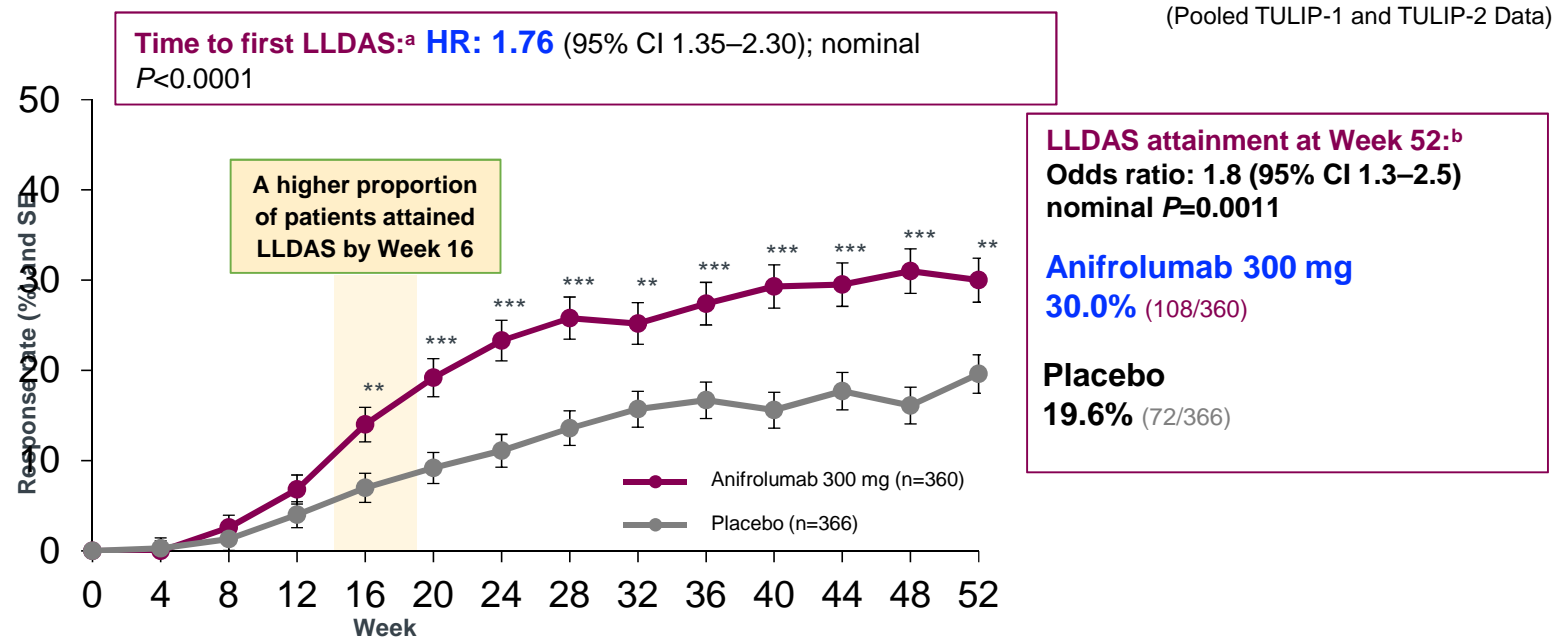
Anifrolumab achieves fast clinical (BICLA) response ^{1,2}



At Week 52, more patients had a BICLA response with Anifrolumab than with placebo starting at week 8²

BICLA, British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CI, confidence interval; SE, standard error; W, week.
^aThe percentages of patients, the differences between the two groups, and the associated 95% CIs were adjusted for the factors which randomization was stratified using the stratified Cochran–Mantel–Haenszel method; ^bSignificant following multiplicity, using a stratified Cochran–Mantel–Haenszel method. *P*-values adjusted per weighted Holm procedure.
 1. AstraZeneca Data on File; 2. Morand EF, et al. *N Engl J Med.* 2020;382:211–21.

Anifrolumab helps to attain low disease activity in SLE



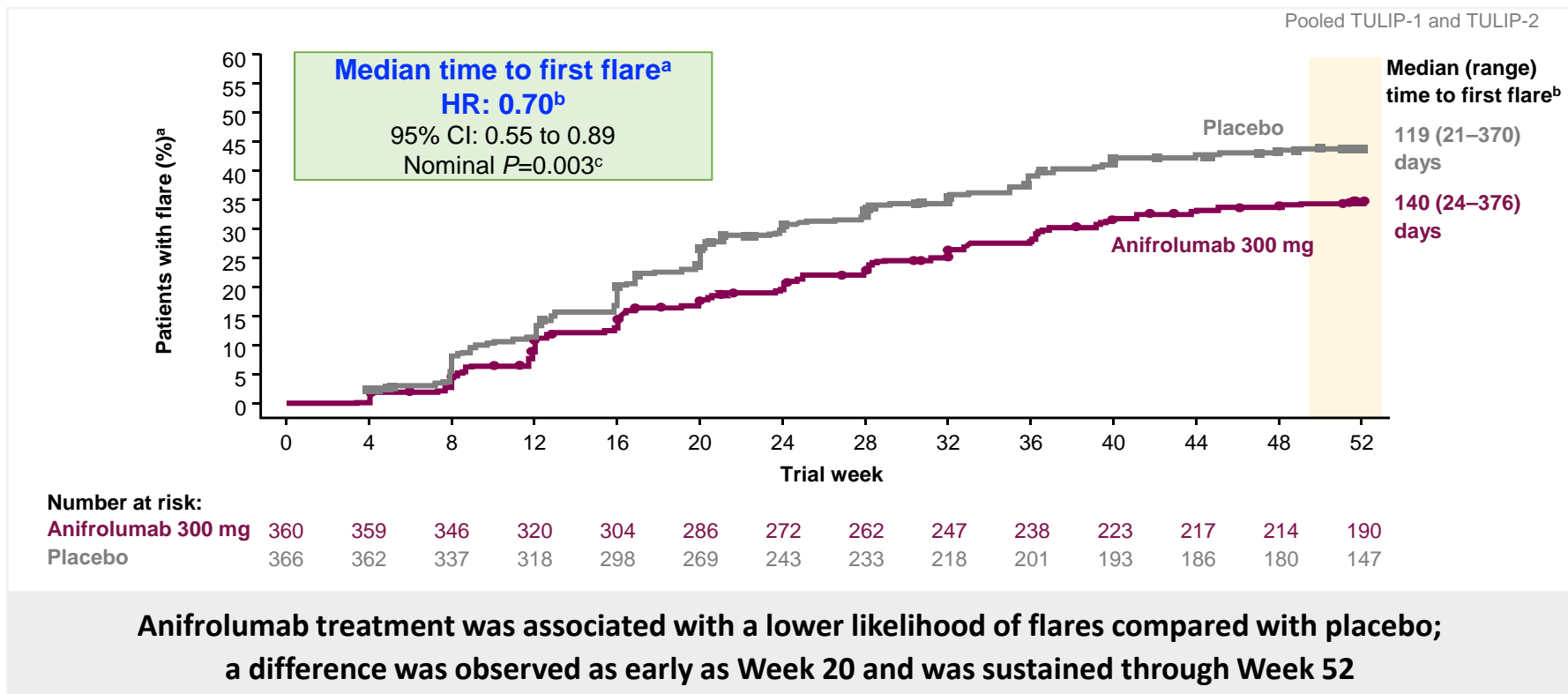
A higher percentage of patients treated with anifrolumab attained LLDAS, starting at Week 16, vs. placebo.

^aTime to first LLDAS was derived as the date of the visit when LLDAS was attained minus the date of first administration of investigational product; hazard ratios and 95% CIs were estimated using Cox regression model with stratification factors of SLEDAI-2K at screening, glucocorticoid dosage at Day 1, type I IFN gene signature at screening, and study. ^bResponder rates were calculated using a stratified CMH approach, with the same stratification factors as for the Cox regression; odds ratios, 95% CIs, and nominal P -values were calculated using logistic regression with the same stratification factors as for the Cox regression.

nominal $P < 0.01$; *nominal $P < 0.001$.

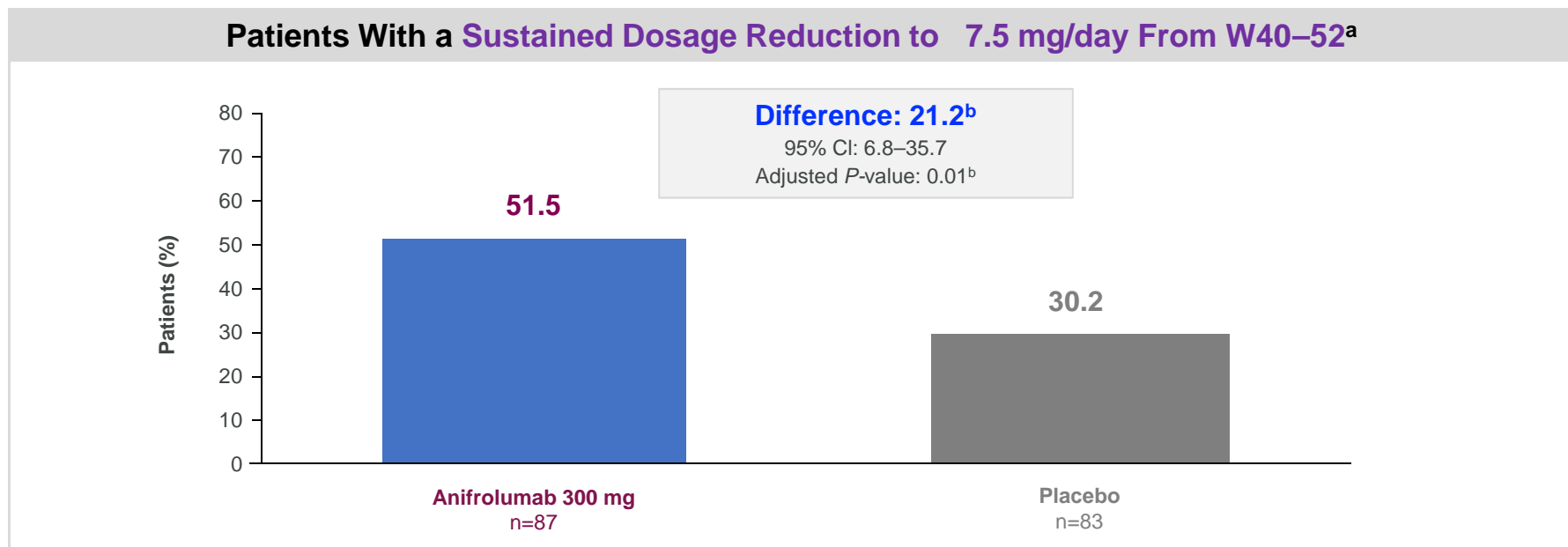
Morand EF, et al. Presented at: American College of Rheumatology Annual Meeting (All Virtual); November 3–10, 2021.

Flares reduction with Anifrolumab



^aA flare was defined as either ≥ 1 new BILAG-2004 A or ≥ 2 new BILAG-2004 B items compared with the previous visit. The time to flare was derived as date of first flare minus date of first administration of anifrolumab. If the patient did not have a flare, the time to flare was censored at the end of the flare exposure time. ^bTime to first flare, HRs, and 95% CIs were estimated using a Cox regression model with covariates of treatment groups, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 score at screening, glucocorticoid dosage at baseline, type I interferon gene signature status at screening, and trial (TULIP-1 and TULIP-2). ^cP-values presented is nominal as this was a post hoc analysis of pooled TULIP-1 and TULIP-2 data.
 Furie R, et al. *Lupus*. 2021;30:1254–1263.

Sustained Glucocorticoid Dosage Reduction with Anifrolumab



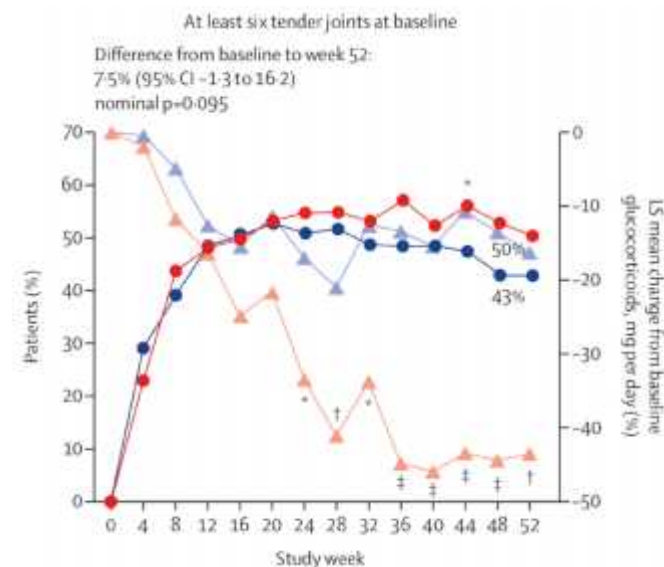
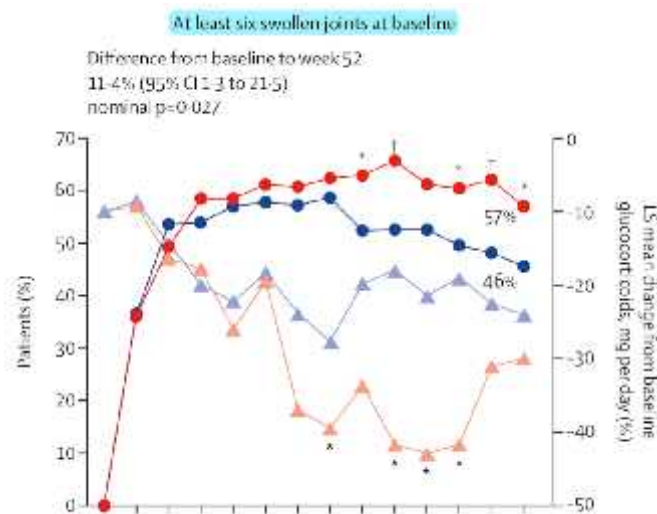
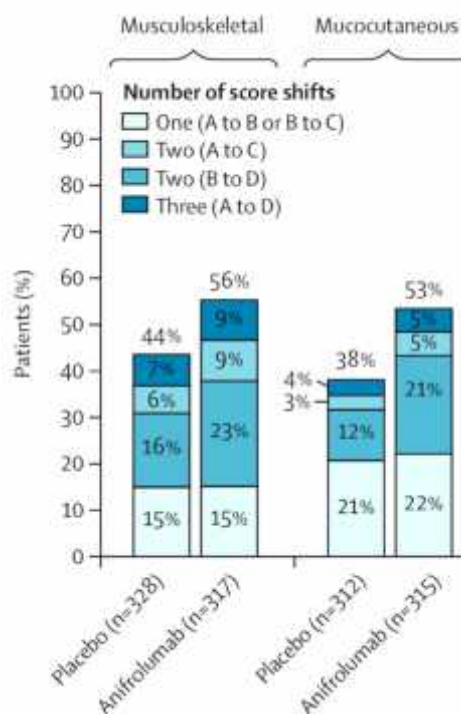
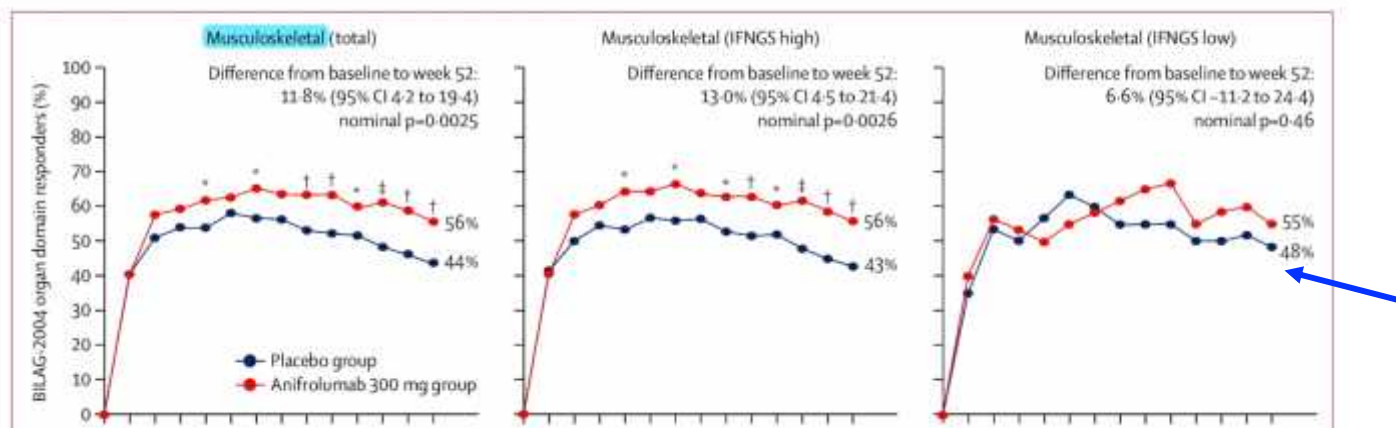
More patients had a sustained glucocorticoid dosage reduction with anifrolumab vs placebo

CI, confidence interval; W, week. *P*-values were adjusted with the use of a weighted Holm procedure.

^aAmong patients receiving ≥ 10 mg/day of prednisone or equivalent at baseline; ^bSignificant following multiplicity, using a stratified Cochran–Mantel–Haenszel method. *P*-values adjusted per weighted Holm procedure.

Morand EF, et al. *N Engl J Med.* 2020;382:211–21.

Ανιφρολουμαβ στις μυοσκελετικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ



- Πολλαπλές θεραπείες υπό ανάπτυξη...

- Ενθαρρυντικά αποτελέσματα

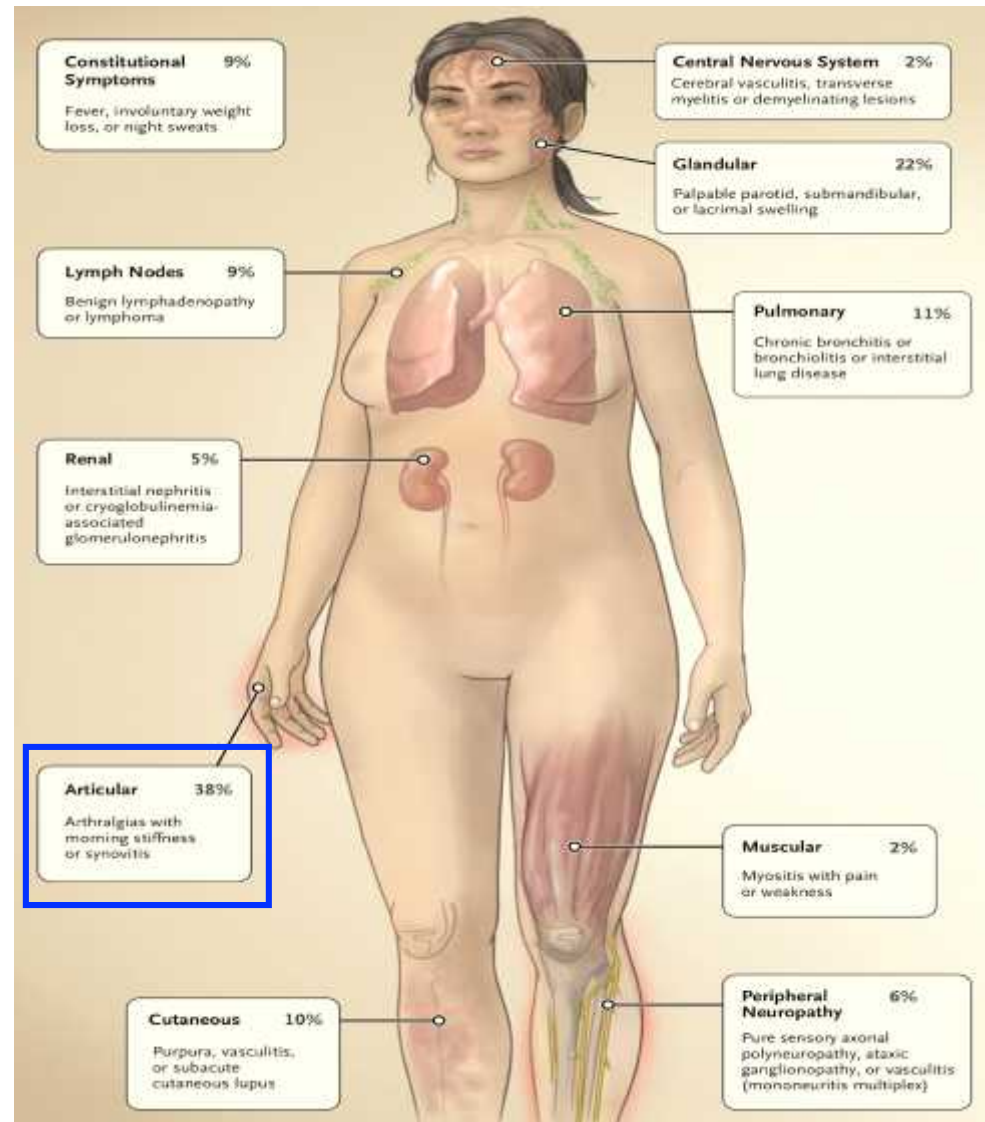
- Iberdomide (αποικοδόμηση των Ikaros/Aiolos)
- TYK2 αναστολείς (Deucravacitinib)
- Obinutuzumab (anti-CD20 mAb)

- ...αρνητικά αποτελέσματα

- Baricitinib (Jak1/2 inhibitor)
- Ustekinumab (anti-IL12/23 mAb)

Σύνδρομο Sjögren (αυτοάνοση επιθηλίτιδα)

- Φλεγμονώδης διήθηση και βλάβη σε **εξωκρινείς αδένες** (σιελογόνοι, δακρυικοί)
- **Αρθραλγίες/αρθρίτιδα**: συνήθως ήπια, σε μικρές αρθρώσεις άνω άκρων
- Χαρακτηριστικό ανοσολογικό εύρημα: **anti-Ro/SSA ή/και anti-La/SSB αντισώματα**



Αρθρίτιδα στο Σύνδρομο Sjögren

- Αναδρομική μελέτη 57 ασθενών (διάμεση ηλικία 54 έτη)
- Η παρουσία αρθρίτιδας σχετιζόταν με **ισχυρότερο φορτίο νόσου**:
 - ❑ **Λεμφαδενοπάθεια** (12.3% vs. 1.8%, $p=.007$)
 - ❑ **Αυξημένο ESSDAI score** (8 [6–12] vs. 2 [1–4], $p < .0001$).
- Χωρίς διαφορά σε επίπεδα CRP, θετικότητα για RF, anti-CCP
- Συνηθέστερη θεραπεία 1^{ης} γραμμής: γλυκοκορτικοειδή + HCQ/MTX

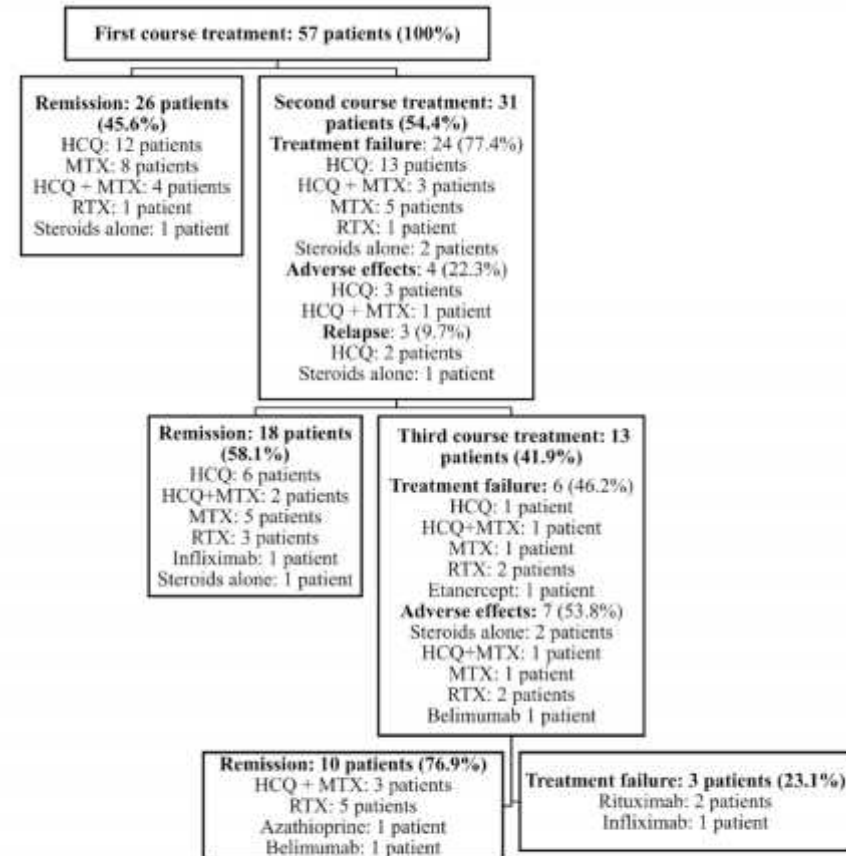
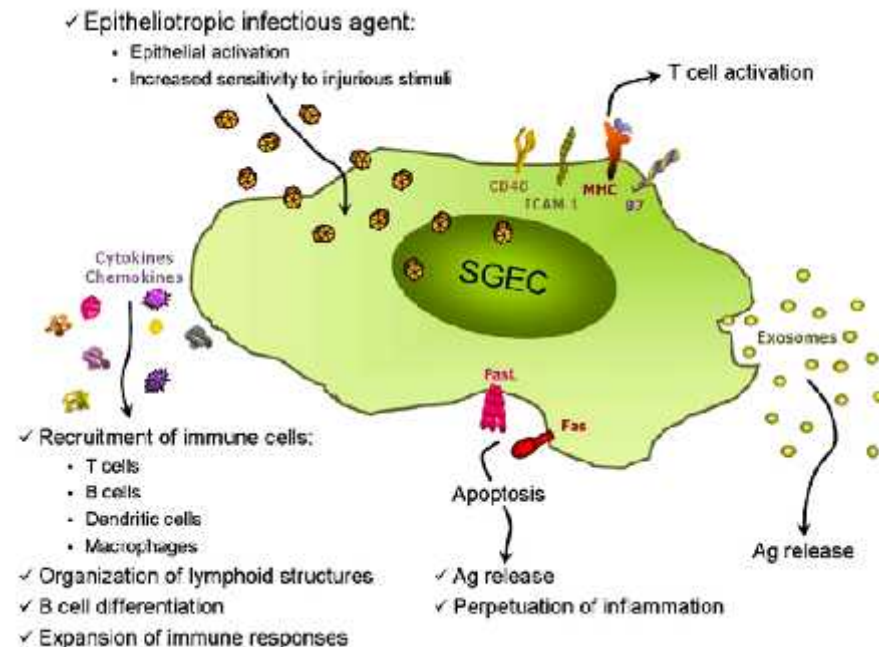


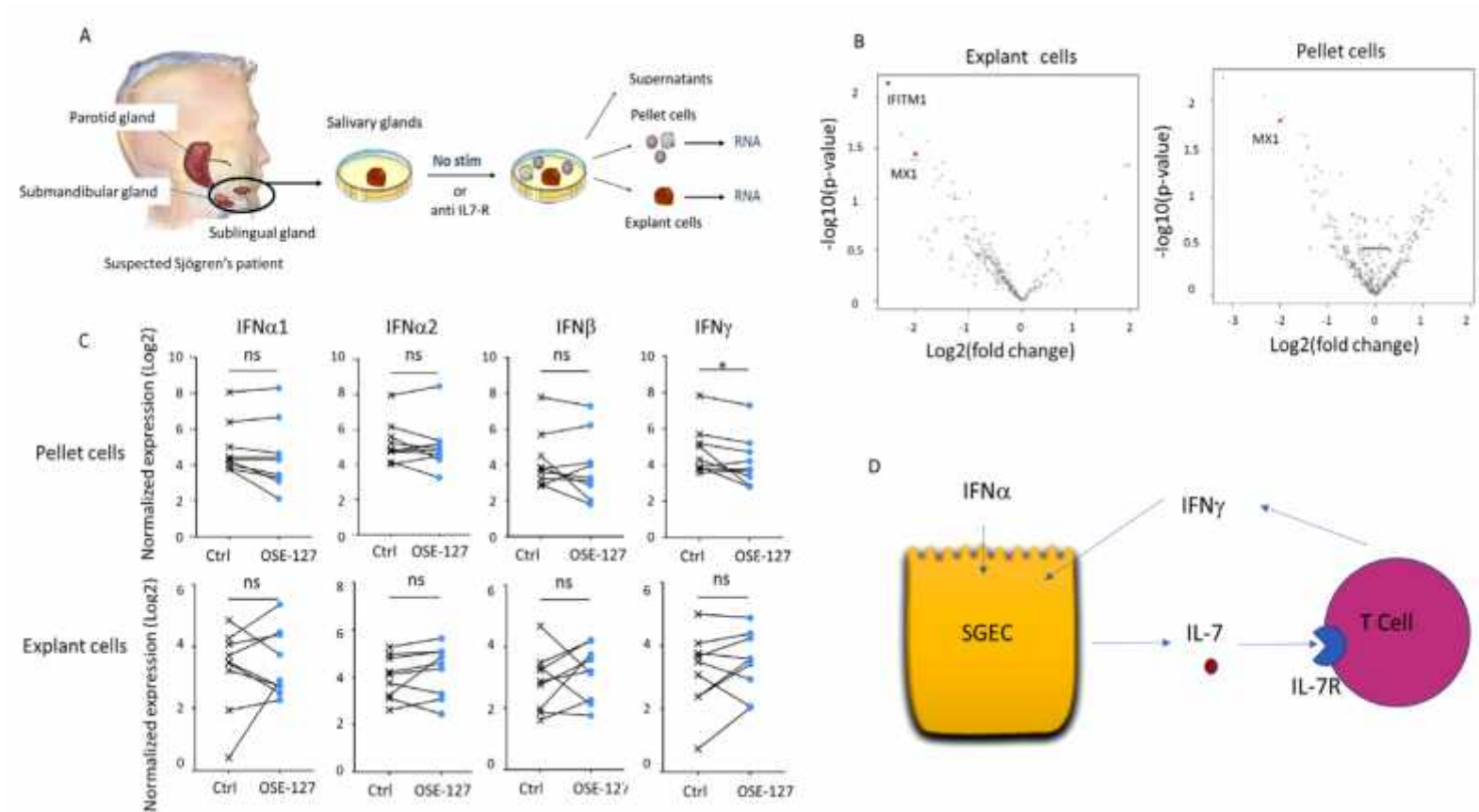
Fig. 1. Flow chart of the 101 treatment courses: Abbreviations: HCQ: Hydroxychloroquine, MTX: Methotrexate, RTX: Rituximab.

Τα επιθηλιακά κύτταρα σιελογόνων αδένων είναι ενεργοποιημένα στο σύνδρομο Sjögren και επάγουν τις Β-λεμφοκυτταρικές αποκρίσεις

- Γονιδιωματική ανάλυση (RNA-seq) επιθηλιακών κυττάρων σιελογόνων αδένων από ασθενείς με Sjogren
- Υπερ-έκφραση μονοπατιών **IFN-α, HLA-Dra, IL-7, BAFF**
- Ανάλυση σε Β-λεμφοκύτταρα σιελογόνων αδένων: ενισχυμένη έκφραση **CD40/CD40L, CD48**
- Τα επιθηλιακά κύτταρα επάγουν την επιβίωση και ενεργοποίηση των Β-κυττάρων
- Πιθανή θεραπευτική δράση αναστολέων της **Bruton's tyrosine kinase (BTK)** και **phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)**



Άξονας IFN α /IL-7 στο σ. Sjögren

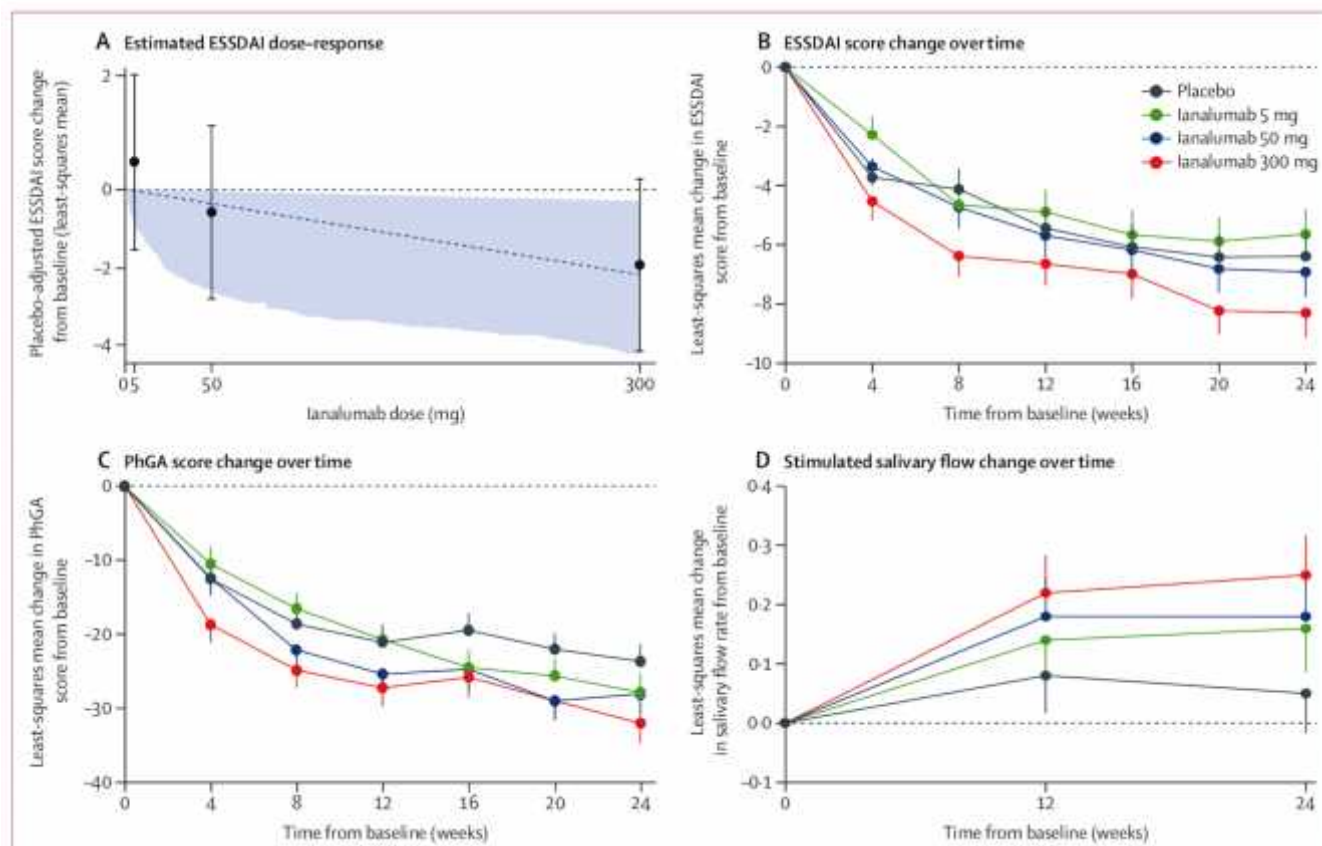


Θεραπευτικό κενό στο σύνδρομο Sjögren

- Στόχευση της αλληλεπίδρασης CD40/CD40-ligand (Ann Rheum Dis. 2019; 78: 974-978)
- Στόχευση του υποδοχέα του BAFF (Ann Rheum Dis. 2019; 78:641-647)
- Στόχευση της phosphatidylinositol 3-kinase ισομορφής δ (PI3K δ) (Ann Rheum Dis. 2019; 78: 249-260)
- Αναστολή της JAK-1 κινάσης (filgotinib) (Arthritis Rheumatol. 2018; 70: 2057-2066)
- Αναστολή της συνδιέγερσης T-κυττάρων (abatacept) (Ann Rheum Dis. 2021; 80: 339-48)

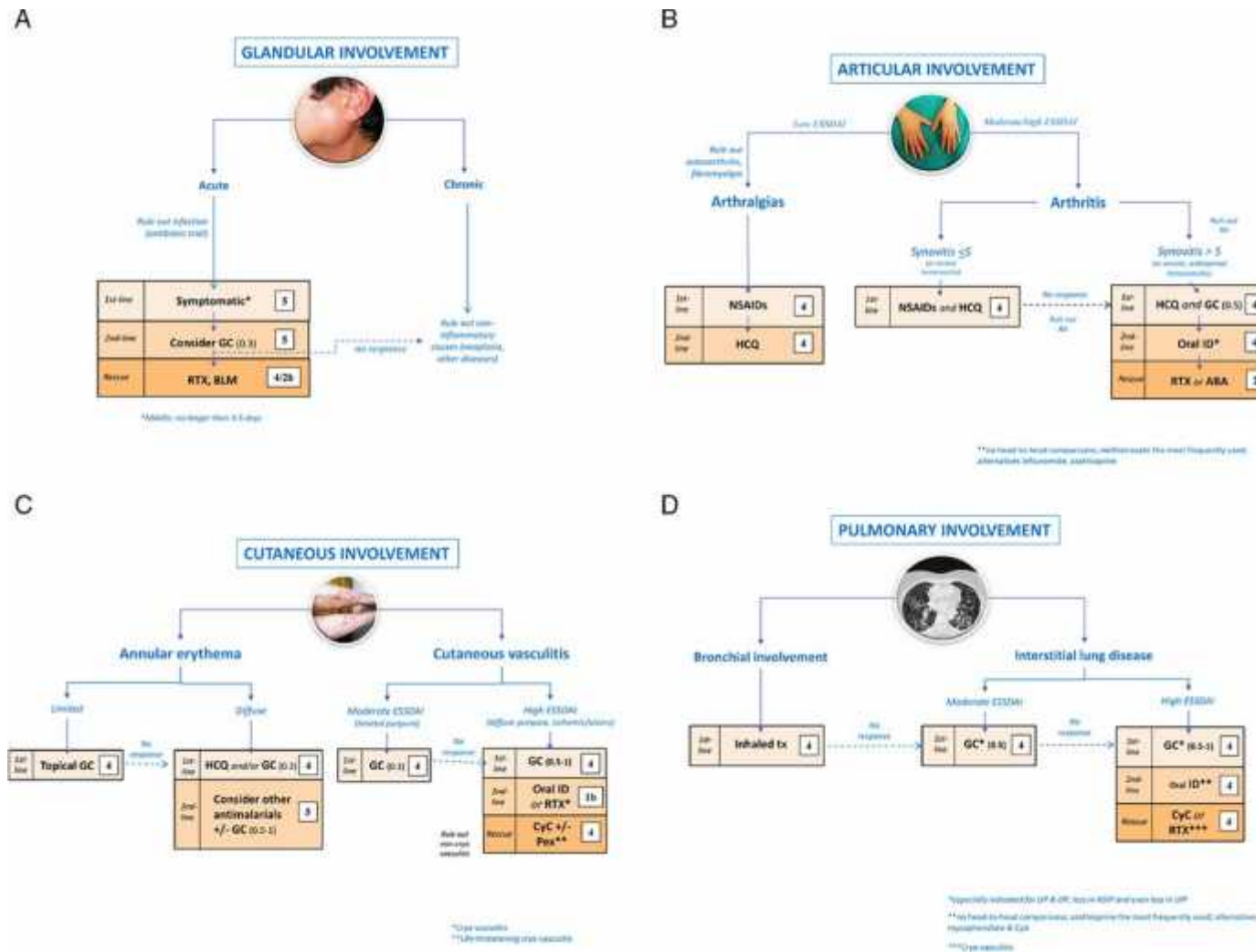
Υποδόριο ialumab (VAY736) στο Σύνδρομο Sjögren

- Μονοκλωνικό αντίσωμα **έναντι του υποδοχέα του BAFF**
- **Διπλός μηχανισμός δράσης:** α) λύση των B λεμφοκυττάρων (ADCC), β) αναστολή της ωρίμανσης των B κυττάρων μέσω του BAFF



EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies

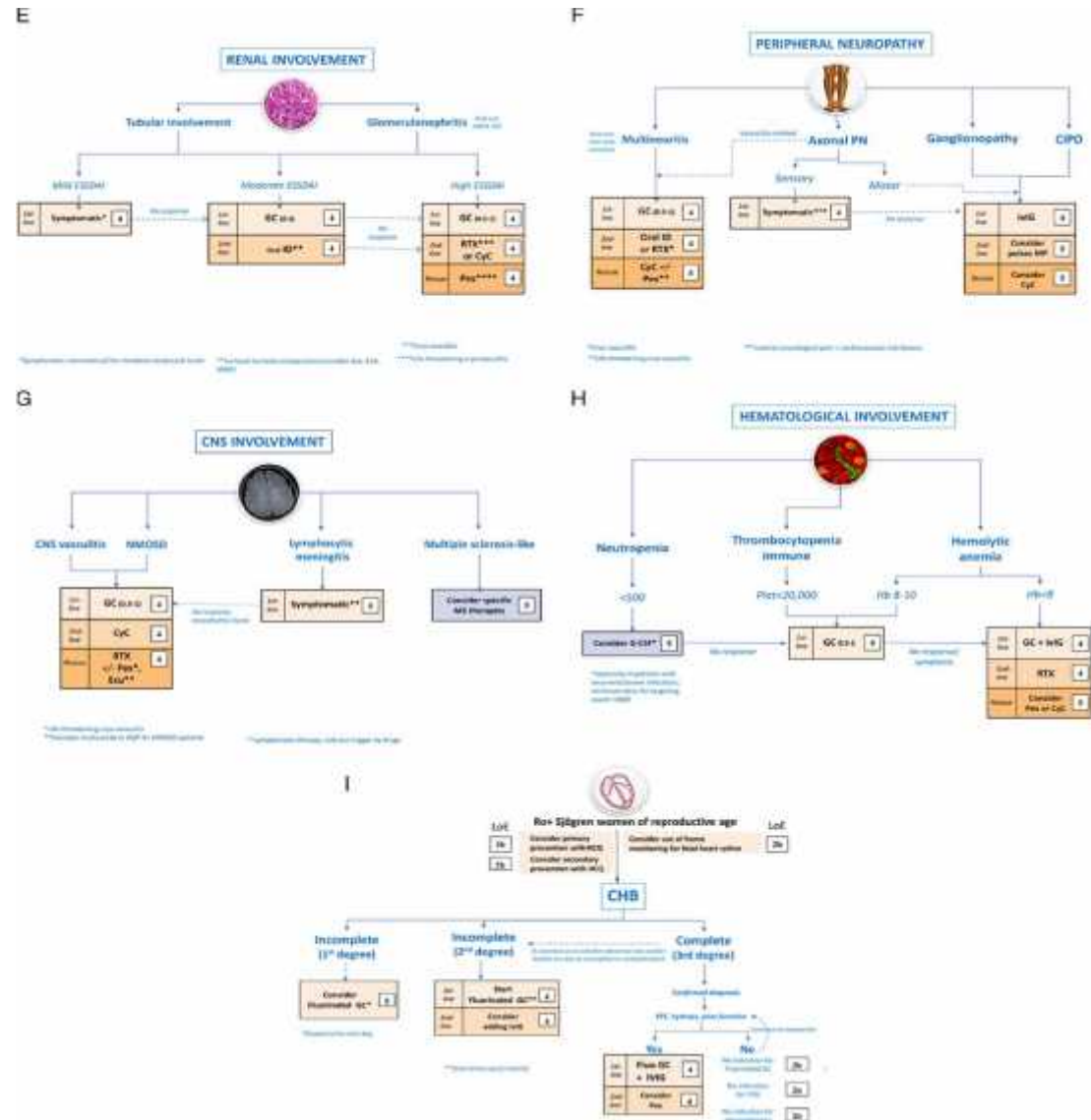
Ramos-Casals M, et al. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79: 3-18



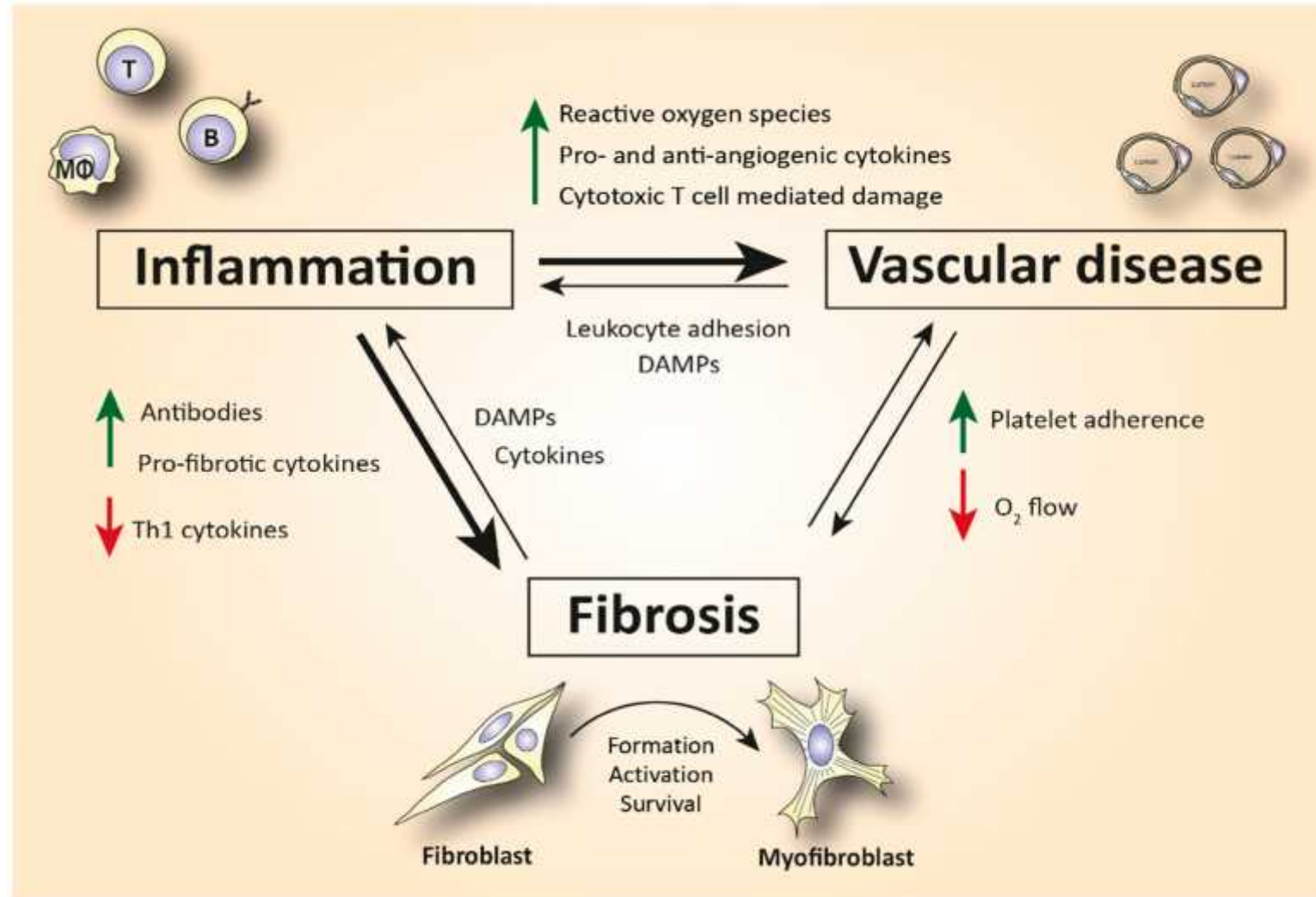
Recommendation

EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies

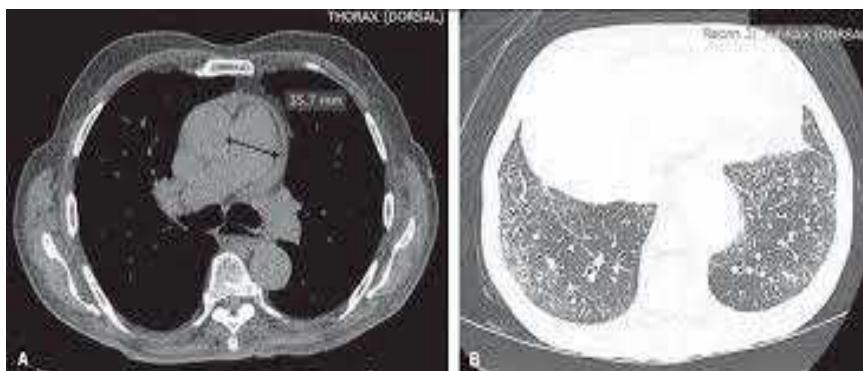
Ramos-Casals M, et al.
Ann Rheum Dis. 2020; 79: 3-18



Συστηματική σκλήρυνση

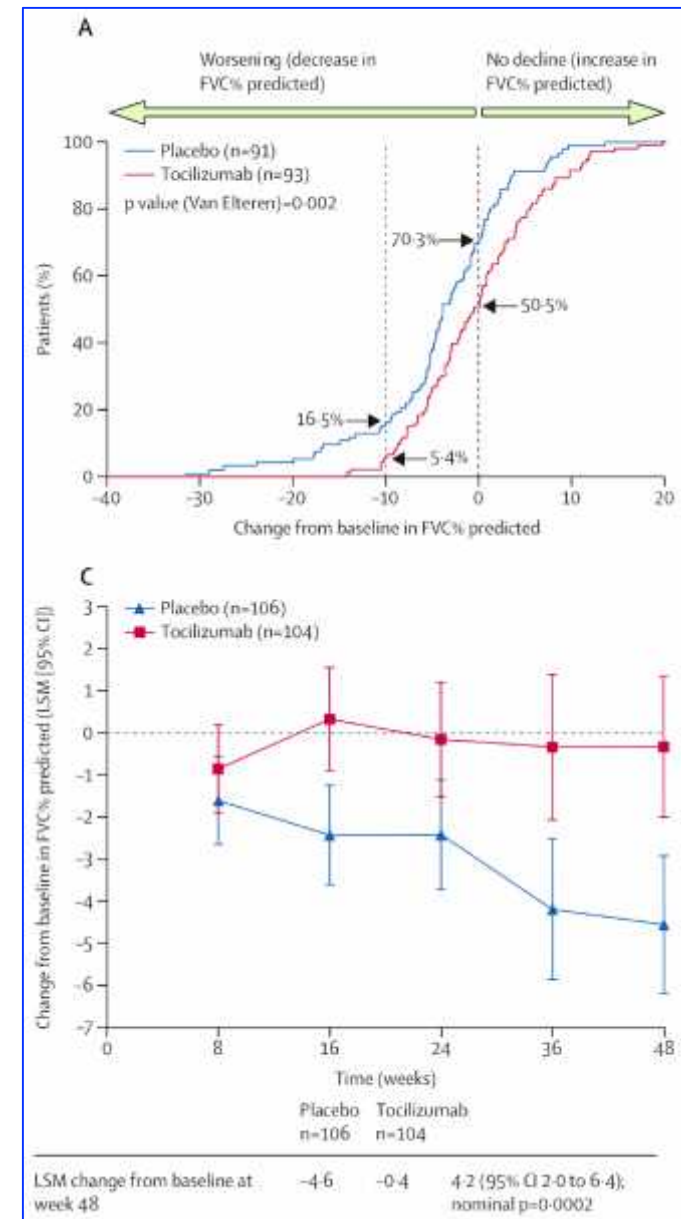
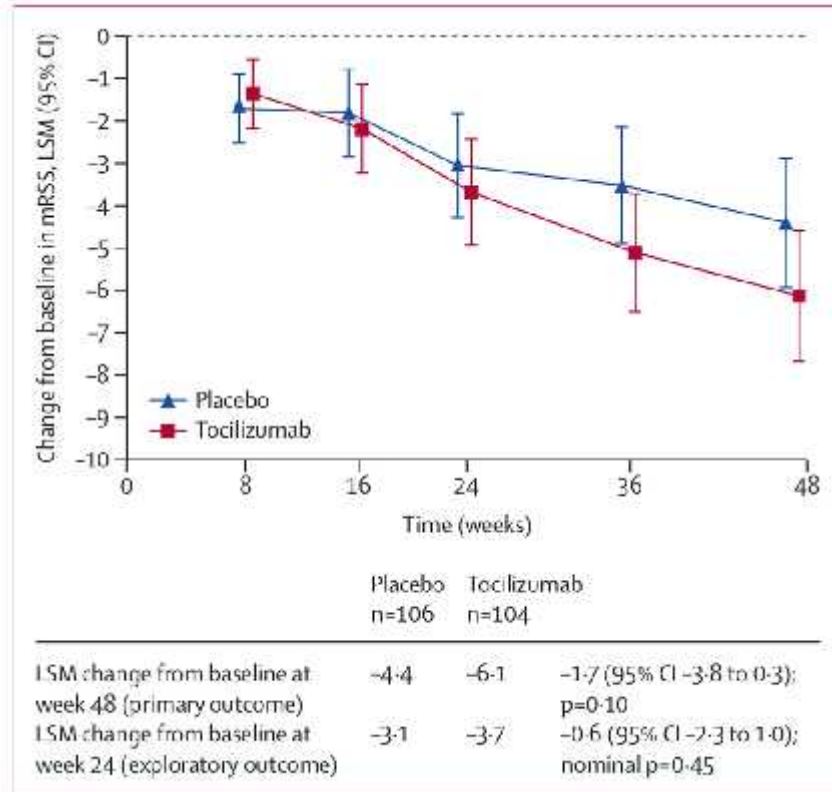


Μυοσκελετικές εκδηλώσεις στη Συστηματική σκλήρυνση



| | |
|---------------------------|---|
| Articular | Arthralgia |
| | Inflammatory arthritis |
| | Osteoarthritis/degeneration |
| | Psoriatic arthritis-like |
| | Erosion |
| Tendon | Tenosynovitis |
| | Tendon friction rub |
| | Tendon Rupture |
| Bone | Acro-osteolysis |
| | Osteomyelitis |
| Soft Tissue | Calcinosis |
| | Hand/finger contracture |
| Peripheral nervous system | Median neuropathy at the wrist/carpal tunnel syndrome |
| | Other neuropathies (e.g. ulnar neuropathy) |

Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial



Parelas A, et al. Lancet Respir Med. 2020; 8(3): 304-320
 Arthritis Rheumatol. . 2021; 73(7):1301-1310

Table 2**Recent Phase II/III RCTs for dcSSc.**

| Therapeutic | Sample Size | Skin Outcome Measure | Result of skin outcome measure |
|------------------|-------------|---|---|
| Tocilizumab [21] | N = 212 | Primary outcome: Δ mRSS at week 48 | Least squares mean Δ mRSS -6.1 in tocilizumab arm and -4.4 in placebo arm; P = 0.10 |
| Nintedanib [19] | N = 576 | Secondary outcome: Δ mRSS at week 52 | Adjusted mean Δ mRSS -2.17 in the nintedanib arm and -1.96 in the placebo arm; P = 0.58 |
| Lenabasum [23] | N = 363 | Secondary outcome: Δ mRSS at week 52 | Mean Δ mRSS -8.1 in the placebo arm and -6.7 in the lenabasum arm |
| Abatacept [24] | N = 88 | Primary outcome: Δ mRSS at week 52 | Adjusted mean Δ mRSS from baseline -6.24 in abatacept arm and -4.49 in placebo arm; P = 0.28 |
| Riociguat [25] | N = 109 | Primary outcome: Δ mRSS at week 52 | Mean Δ mRSS -2.09 for riociguat arm and -0.77 for placebo arm; P = 0.08 |

modified Rodnan skin score (mRSS)

Αντί συμπερασμάτων

- Τα αυτοάνοσα νοσήματα του συνδετικού ιστού αποτελούν αντικείμενο εντατικής βασικής/μεταφραστικής και κλινικής έρευνας
- Ενδιαφέροντα αποτελέσματα ως προς την ανάδειξη βιοδεικτών και νέων θεραπευτικών στόχων