



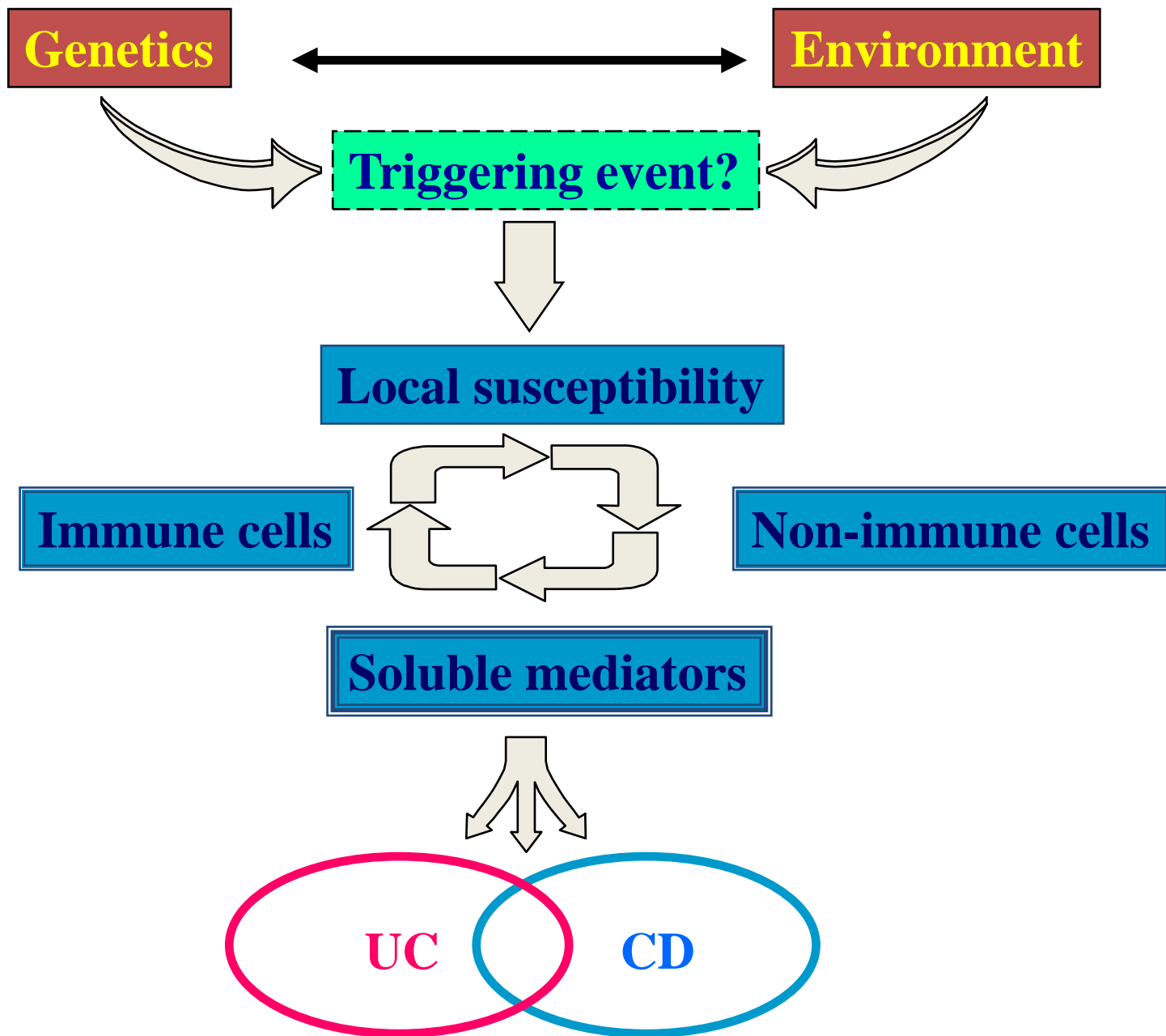
# Ιντεγκρίνες, ιντερλευκίνες, χημειοκίνες, JAK κινάσες

Γεώργιος Κολιός, MD PhD  
Γαστρεντερολόγος  
Καθηγητής Φαρμακολογίας  
Τμήμα Ιατρικής, Δ.Π.Θ.



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

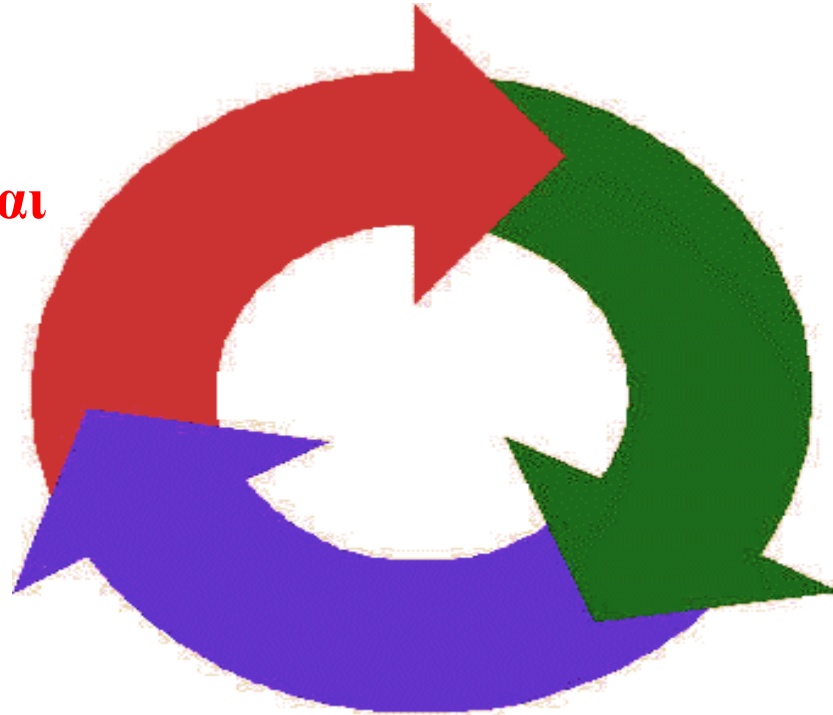
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης  
[www.med.duth.gr](http://www.med.duth.gr)



**(Kolios & Robertson. Hell.J.Gastroenterol. 1997)**

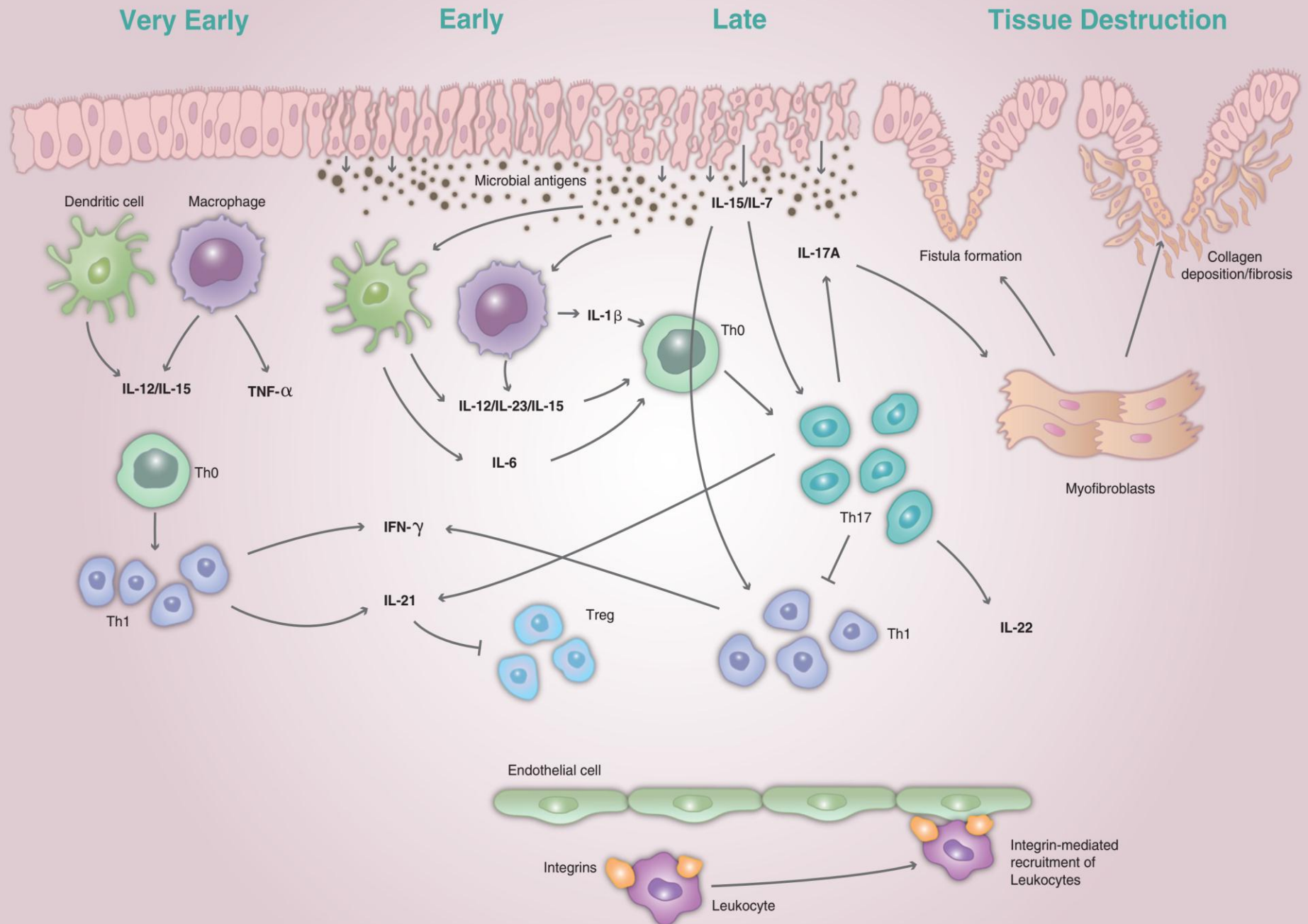
# Κυτταρική Μετανάστευση και Παθogenεία των ΙΦΝΕ

Φλεγμονή και  
έκκριση  
χημειοκινών και  
κυτταροκινών

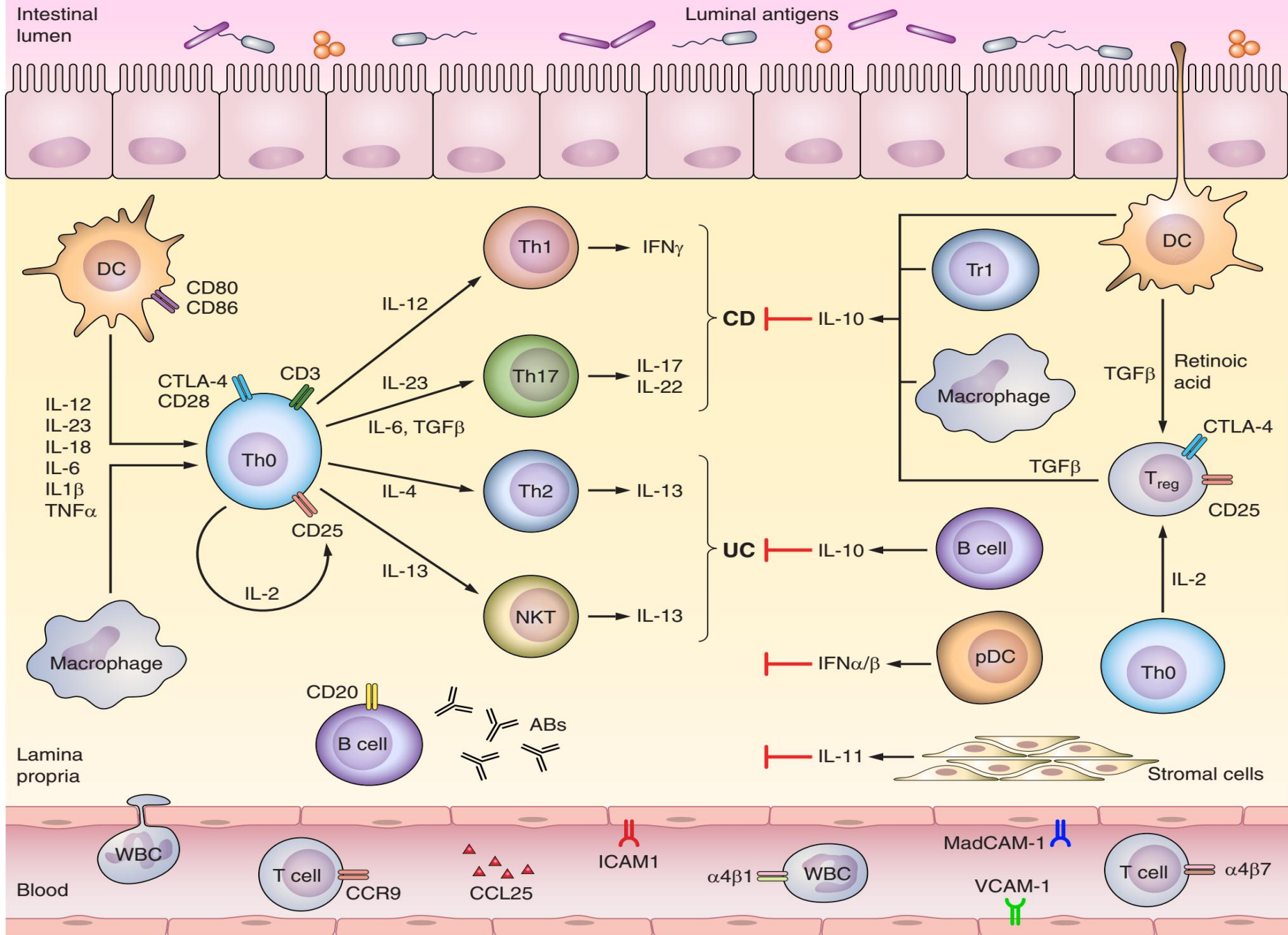


Ενεργοποίηση  
μορίων  
προσκόλλησης  
και JAK κινασών

Συσώρευση  
ανοσοποιητικών και  
φλεγμονωδών κυττάρων

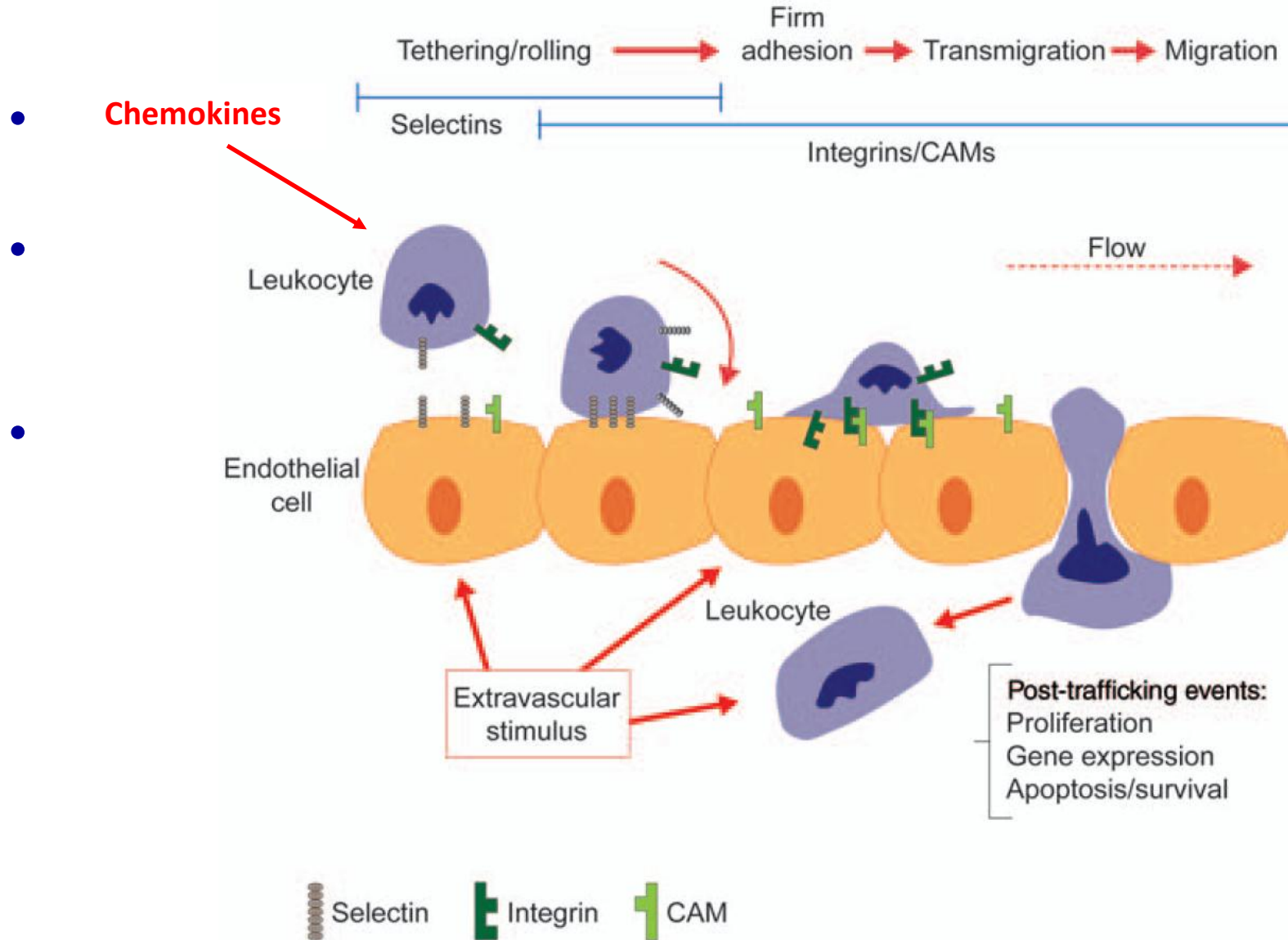


**(Danese S et al, Am.J.Physiol 2015)**



**(Valatas et al, Am.J.Physiol 2013)**

# Από την κυκλοφορία, στον φλεγμαίνοντα



(Van Assche et al., 2005; Ghosh & Panaccione. Ther Adv Gastroenterol 2010)

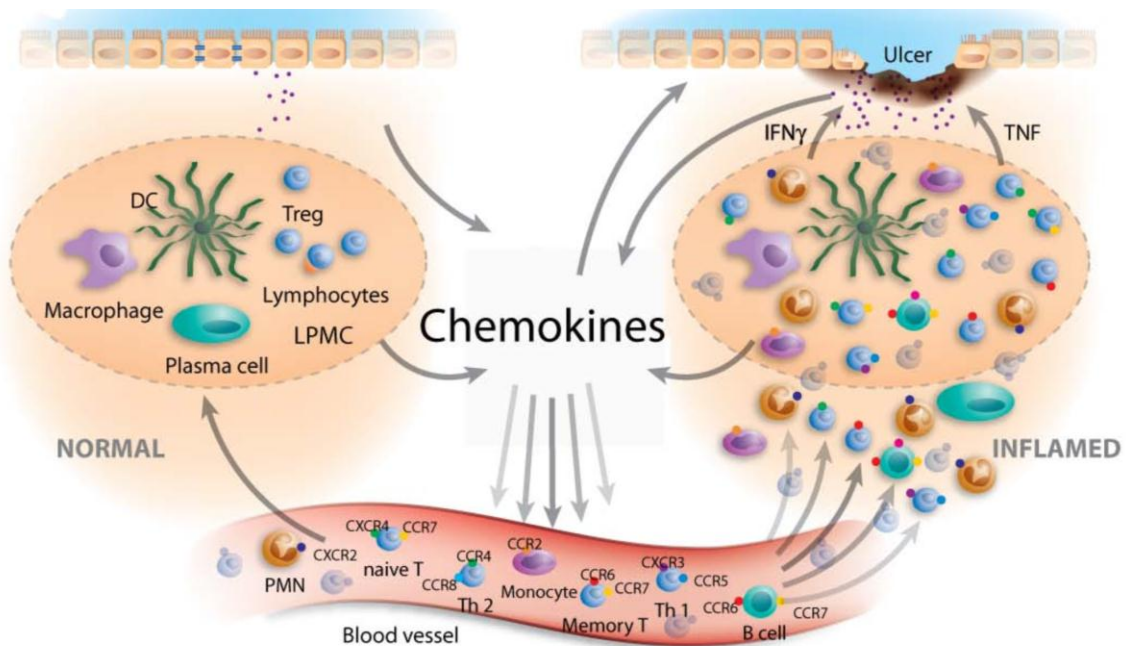
# Χημειοκίνες (Chemokines)

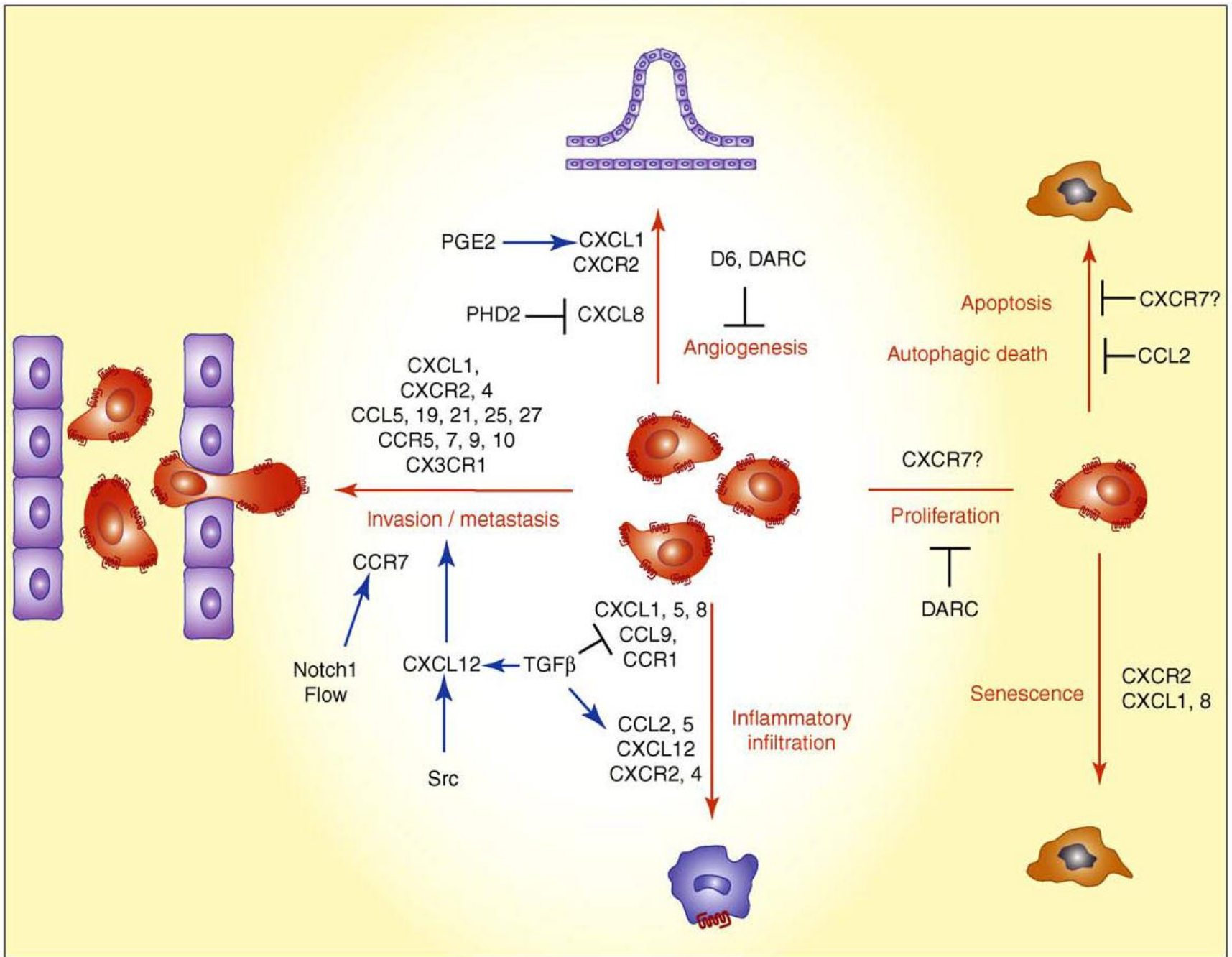
- Μικρά εκκρινόμενα πολυπεπτιδικά μόρια (~10kDa)

## Ρόλος:

Προσέλκυση λευκοκυττάρων της κυκλοφορίας στο σημείο της φλεγμονής (χημειοταξία).

Κεντρικός ο ρόλος τους στις φλεγμονώδεις διεργασίες του εντερικού βλεννογόνου



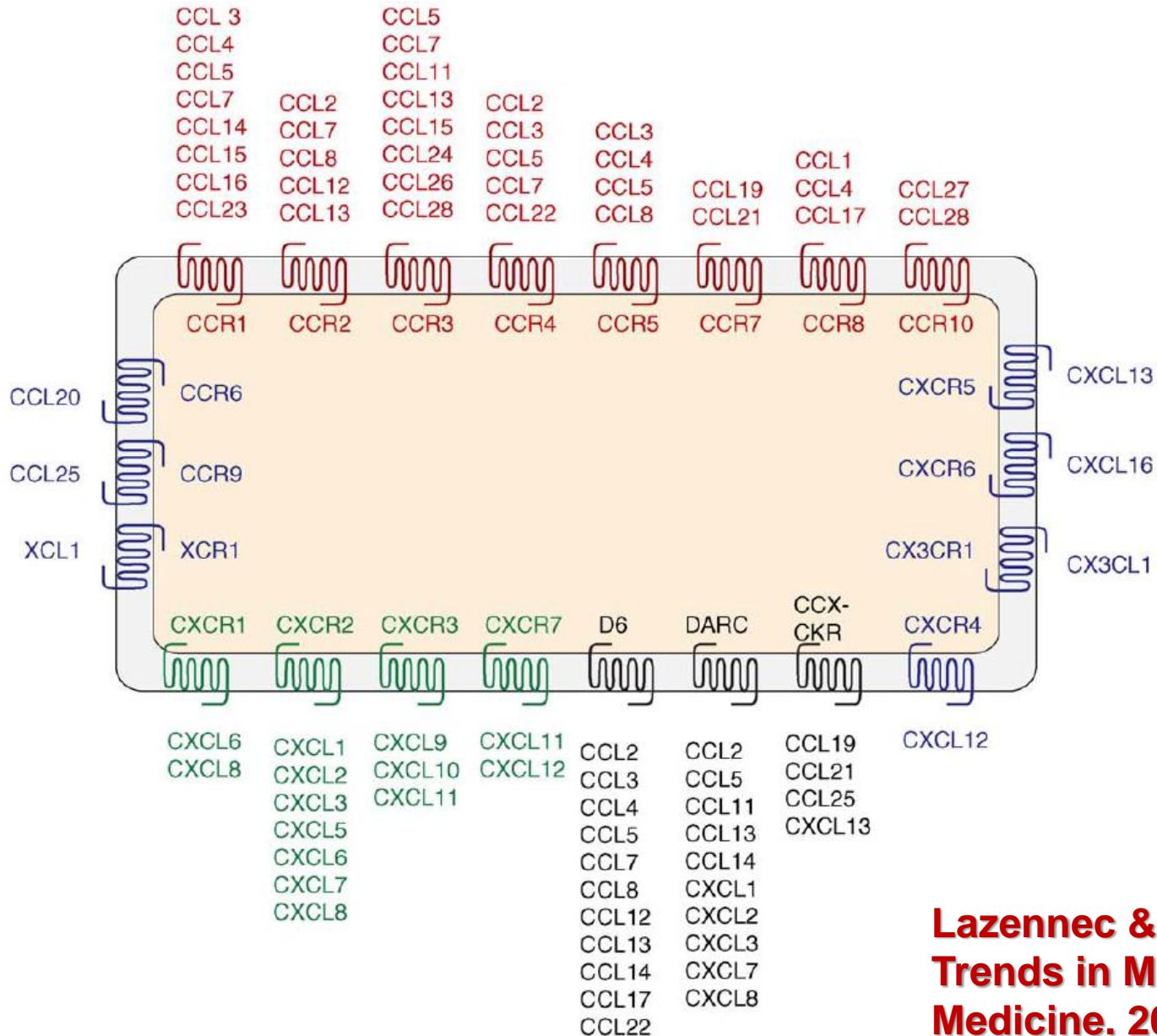




# Χημειοκίνες (Chemokines)

- Εκκρίνονται από πολλά διαφορετικά κύτταρα.
- >50 διαφορετικές χημειοκίνες: **4 οικογένειες**
  1. **CC chemokines**
  2. **CXC chemokines**
  3. **CX<sub>3</sub>C chemokines**
  4. **XCL1 chemokines**
- Υποδοχείς χημειοκινών: εκφράζονται στην επιφάνεια ανοσοκυττάρων, αλλά και ιστικών κυττάρων
- >18 διαφορετικοί υποδοχείς

# Χημειοκίνες και οι υποδοχείς τους



**Lazennec & Richmond.  
Trends in Molecular  
Medicine. 2010**

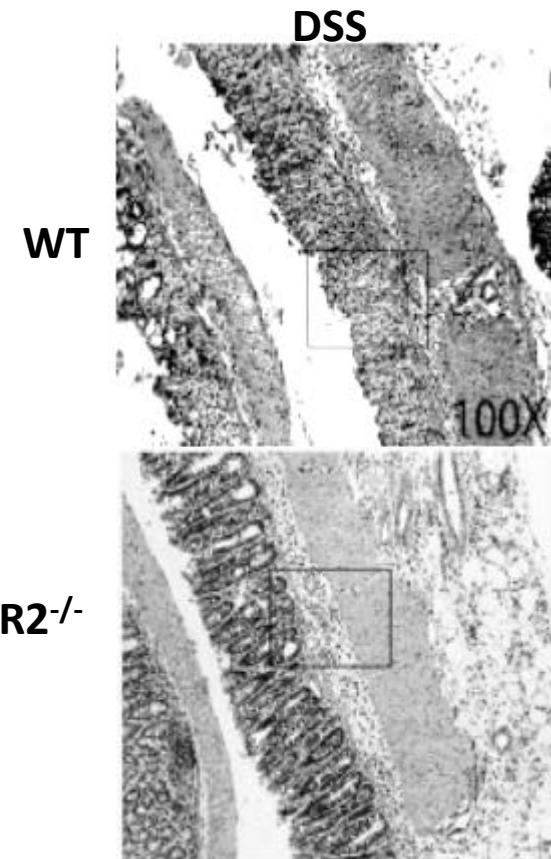
Κλινικά και πειραματικά δεδομένα  
υποστηρίζουν τον παθογενετικό ρόλο  
των χημειοκινών στις ΙΦΝΕ.

# Χημειοκίνη IL-8 (CXCL8 και CXCR1/2)

Κύρια χημειοκίνη που εκφράζεται από μία ποικιλία κυττάρων (ουδετερόφιλα, μακροφάγα, ινοβλάστες, κολονικά επιθηλιακά κύτταρα) στον φλεγμαίνοντα βλεννογόνο παχέος εντέρου<sup>2</sup>: χημειοτακτισμός ουδετεροφίλων<sup>1</sup>

**CXCR2**: εκφράζεται κυρίως από ουδετερόφιλα<sup>3</sup>

DSS κολίτιδα και αναστολή **CXCR2**<sup>4</sup> →



# Χημειοκίνηση IL-8 (CXCL8 και CXCR1/2)

Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ:

- Αυξημένη σε βιοψίες ορθού<sup>1</sup>
- Η έκφραση της φαίνεται να συσχετίζεται με την έκταση της φλεγμονής<sup>2</sup>
- ↑ **CXCR1**: λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και ουδετερόφιλα ασθενών με ΕΚ<sup>3</sup>

# Χημειοκίνηση LARC (CCL20 και CCR6)

**LARC:** εκφράζεται κυρίως σε επιθηλιακά κύτταρα των Παϊέριων πλακών → συλλογή αντιγόνων του εντερικού αυλού και μεταβίβασή τους στα δενδριτικά κύτταρα

**CCR6:** εκφράζεται σε δενδριτικά κύτταρα και λεμφοκύτταρα<sup>1</sup>

Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ<sup>2</sup>:

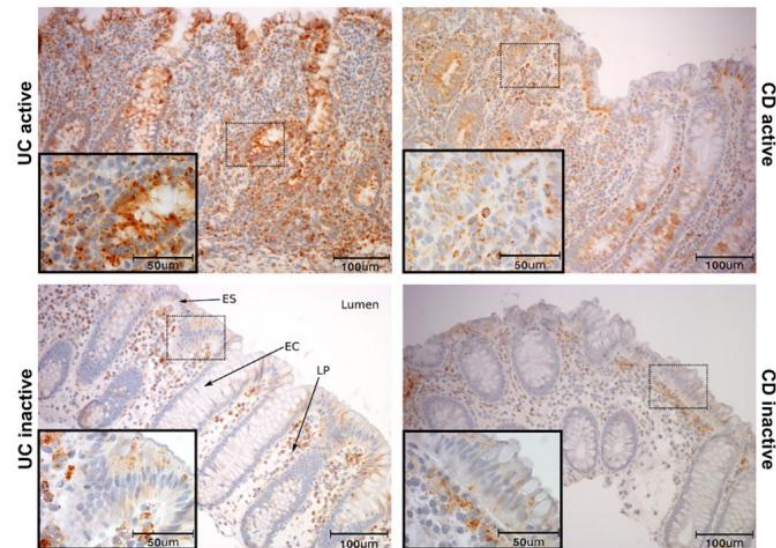
in vivo:

DSS μοντέλο κολίτιδος:

Αναστολή **LARC** ή **CCR6** → μειωμένη συσσώρευση T και B κυττάρων στο έντερο<sup>3</sup>

**CCR6**<sup>-/-</sup> ποντίκια: ανθεκτικότητα στην DSS κολίτιδα<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kunkel et al., 2003, <sup>2</sup>Skovdahl HK et al, 2015, <sup>3</sup>Teramoto et al., 2005, <sup>4</sup>Varona et al., 2003



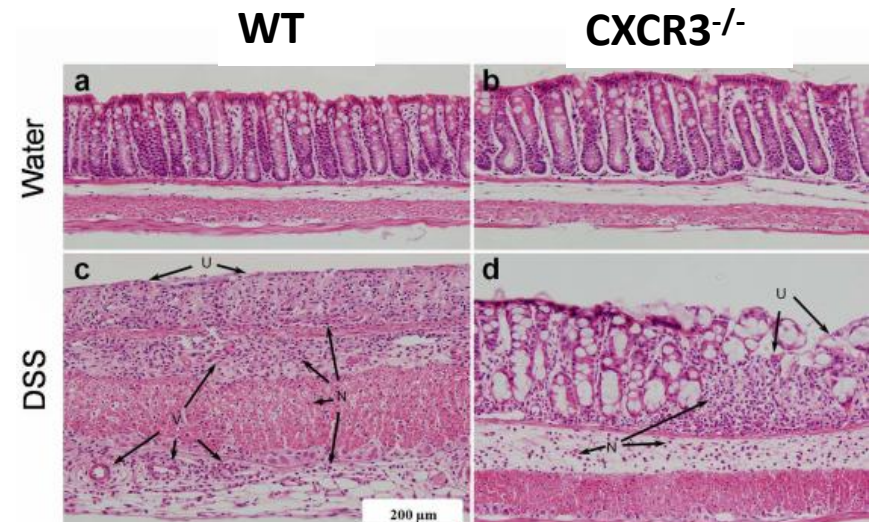
# Χημειοκίνες Mig, IP-10, I-TAC (CXCL9,10,11 και CXCR3)

**CXCR3**: Κοινός υποδοχέας των **IP-10 (CXCL10)**, **Mig (CXCL9)** και **I-TAC (CXCL11)**<sup>1</sup>

- Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ:  $\uparrow$ Mig,  $\uparrow$ IP-10 και  $\uparrow$ I-TAC<sup>2</sup>

## in vivo:

- IL-10<sup>-/-</sup> ανοσολογικό μοντέλο κολίτιδος<sup>3</sup>:  $\uparrow$ IP-10 και  $\uparrow$ CXCR3
- DSS κολίτιδα και CXCR3<sup>-/-</sup>:<sup>4</sup>



<sup>1</sup>Nishimura et al., 2009, <sup>2</sup>Schroepf S et al, 2010,

<sup>3</sup>Singh et al., 2003, <sup>4</sup>Chami B et al, 2014

# Χημειοκίνη Fractalkine (CX3CL1 και CX3CR1)

**Fractalkine:** εκφράζεται σε αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα υπό συνθήκες φλεγμονής<sup>1</sup>

- Μεμβρανο-συνδεδεμένη μορφή: ως **μόριο προσκόλλησης**
- Εκκρινόμενη μορφή: ως **χημειοκίνη**

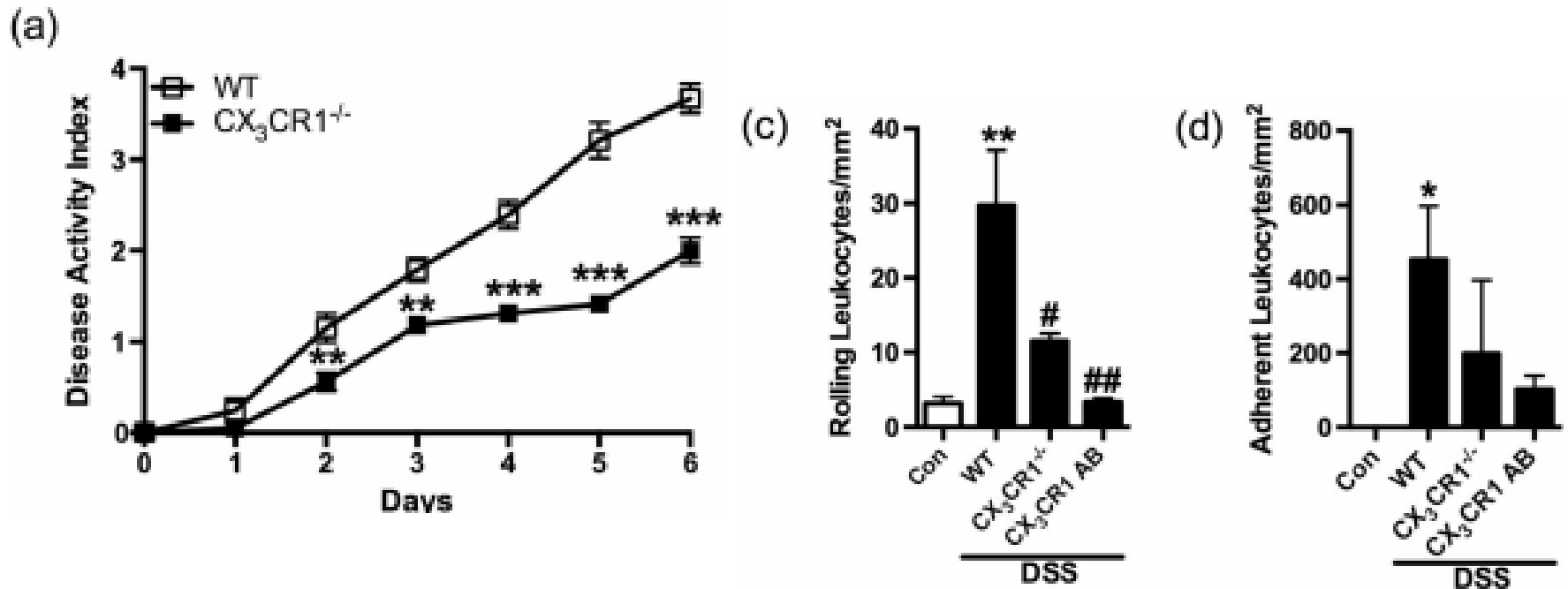


# Χημειοκίνη Fractalkine (CX3CL1 και CX3CR1)

- Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ<sup>1</sup>:
- Αυξημένο ποσοστό CD4+ λεμφοκυττάρων που εκφράζουν **CX3CR1**
- → Παράγουν πολύ μεγαλύτερες ποσότητες IFN-γ και TNF-α
- → Η επαγωγή της έκφρασης του **CX3CR1** συσχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου

# Χημειοκίνηνη Fractalkine (CX3CL1 και CX3CR1)

- In vivo DSS colitis<sup>1</sup>:



# Χημειοκίνηση TECK (CCL25 και CCR9)

Υπερεκφράζεται κυρίως στο λεπτό έντερο και εμπλέκεται σε σημαντικούς ομοιοστατικούς μηχανισμούς όπως:

- Η αλληλεπίδραση **CCR9/TECK** σταθεροποιεί τη σύνδεση  **$\alpha 4\beta 7$ -MadCAM-1**<sup>1</sup>
- Προσέλκυση CD4 και CD8 T κυττάρων στο λεπτό έντερο σε απόκριση αντιγονικής παρουσίας<sup>2</sup>
- Αναστέλλει την διαφοροποίηση των Treg<sup>3</sup>

# Χημειοκίνηση TECK (CCL25 και CCR9)

## in vivo:

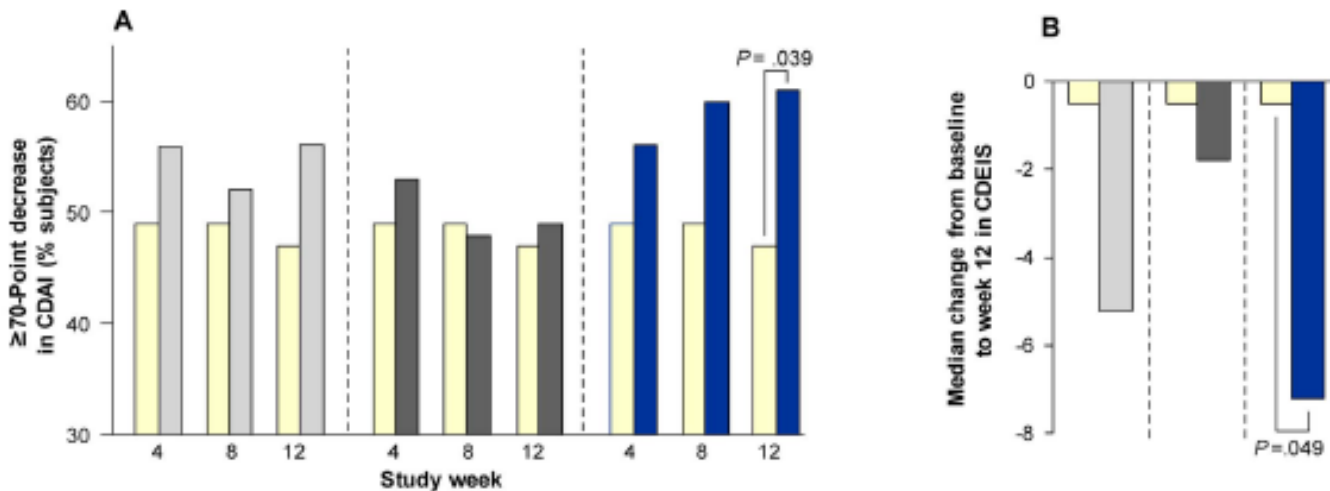
- Αναστολή **CCR9/TECK** → μερική αποτροπή χρόνιας ειλεΐτιδος<sup>1</sup>
- **CCR9<sup>-/-</sup>** ή **TECK<sup>-/-</sup>** ποντίκια: μείωση αριθμού Τ ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων<sup>2</sup>

Ασθενείς με NC:

↑ **CCR9** σε λεμφοκύτταρα της κυκλοφορίας και ↑ **TECK** στον φλεγμαίνοντα βλεννογόνο του **λεπτού εντέρου** (και όχι του παχέος)<sup>3</sup>

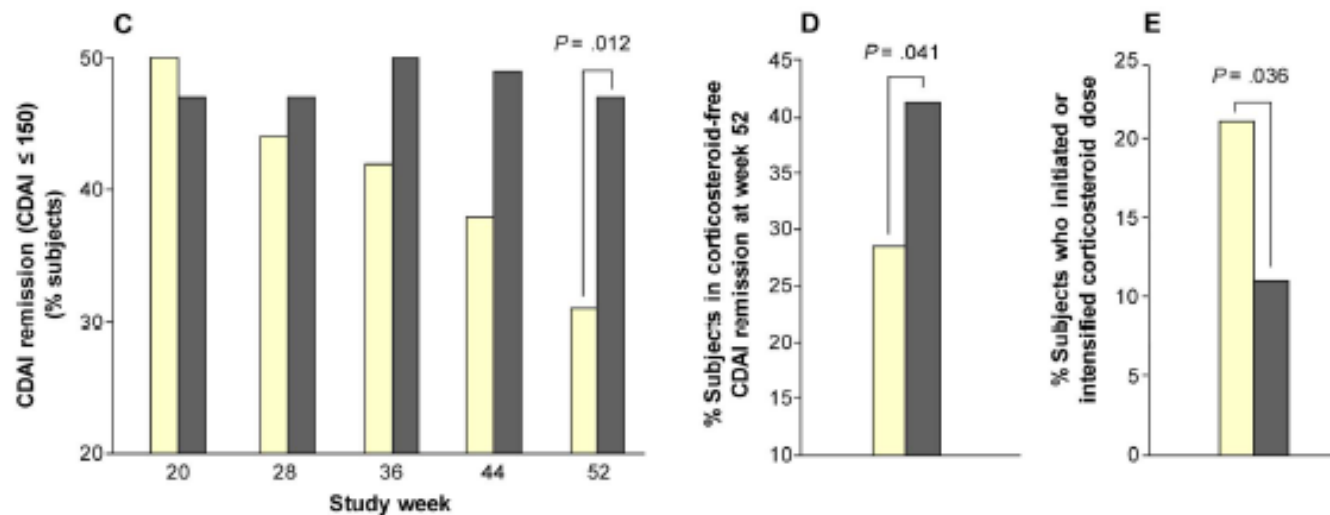
# Vercirnon: CCR9 ανταγωνιστής

## Αποτελέσματα Φάσης II μελέτης<sup>1</sup>:



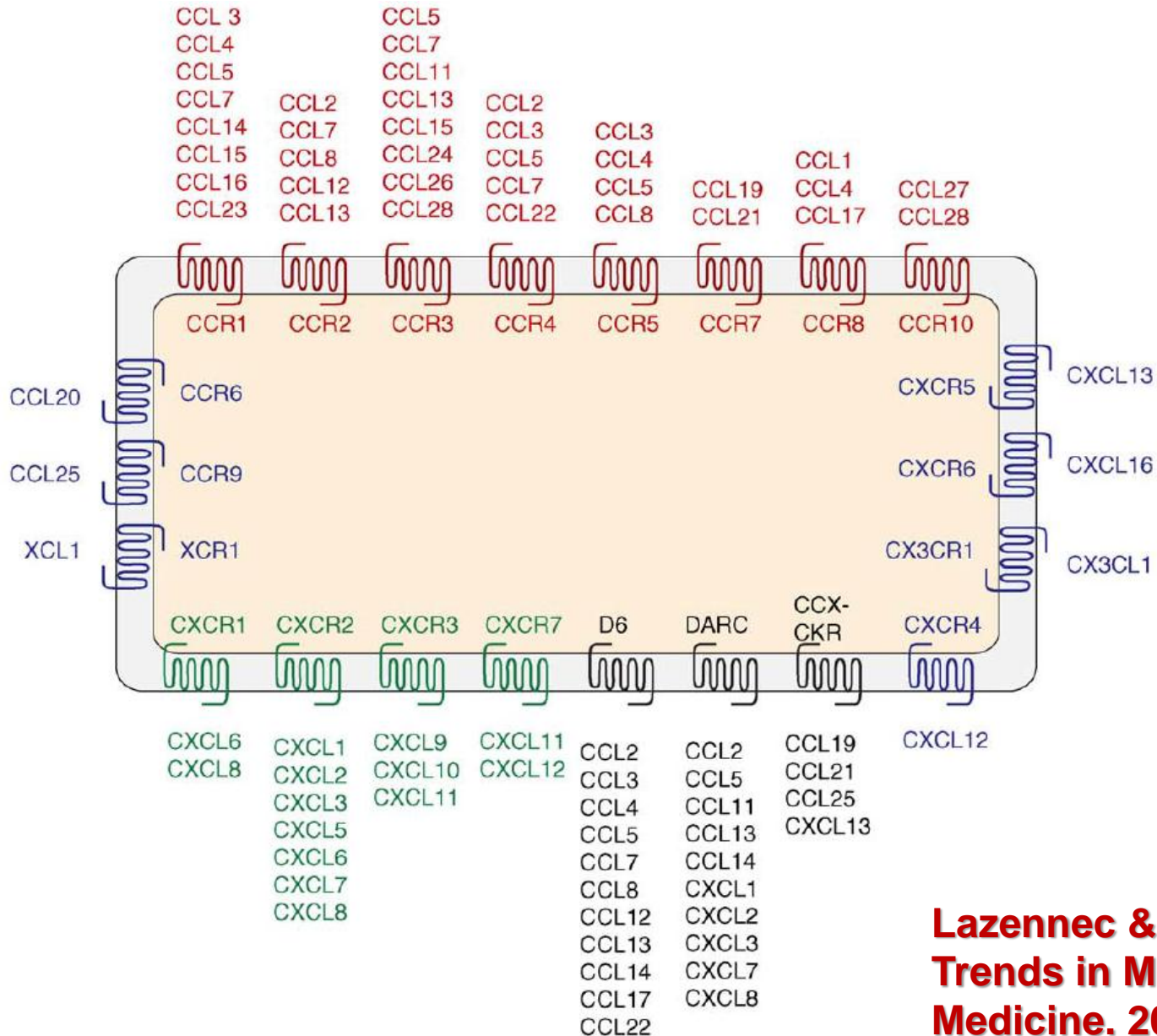
□ Placebo    □ 250 mg q.d.    □ 250 mg b.i.d.    ■ 500 mg q.d.

Παρόλα αυτά: Οι μελέτες σταμάτησαν στην Φάση III, καθώς δεν βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην κλινική απόκριση<sup>2</sup>



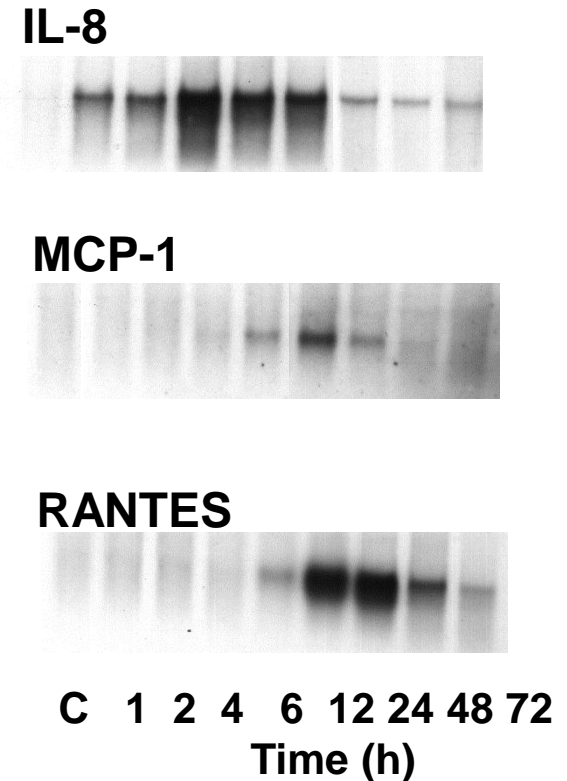
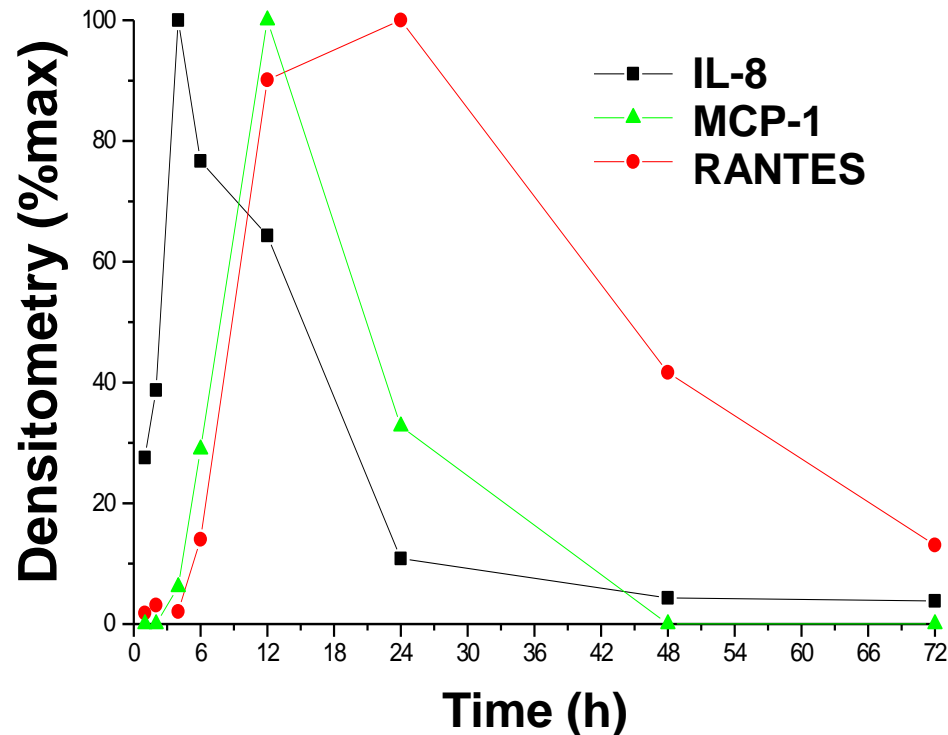
<sup>1</sup>Keshav S et al, 2013,  
<sup>2</sup>Wendt E et al, 2015

# Χημειοκίνες και οι υποδοχείς τους



**Lazennec & Richmond.  
Trends in Molecular  
Medicine. 2010**

# Chemokine expression in HT-29 cells after treatment with IFN-g (300U/ml) + TNF-a (100ng/ml)



# Μόρια Κυτταρικής Προσκόλλησης

- Πρωτεΐνες κυτταρικής επιφάνειας

## Ρόλος:

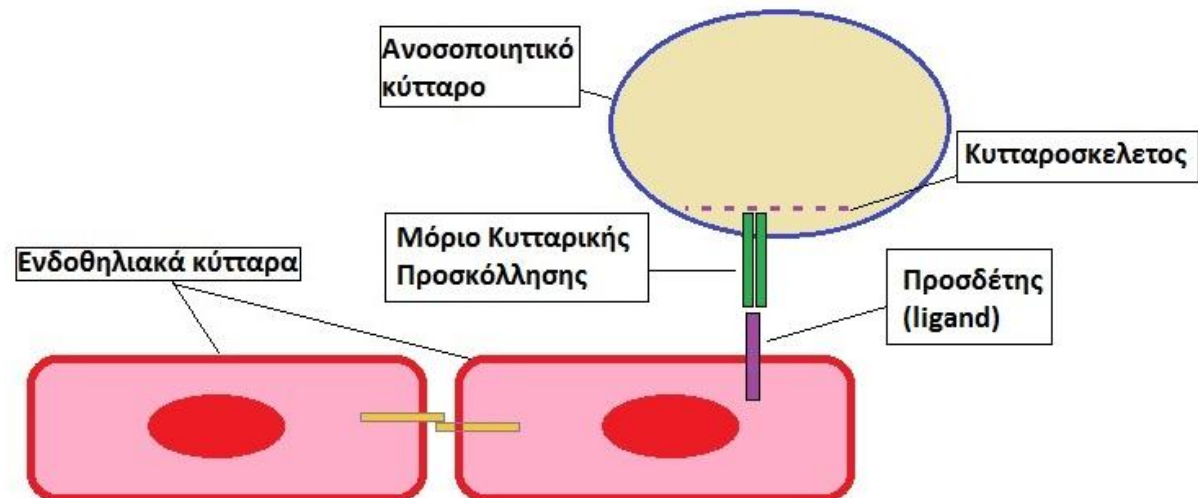
Δημιουργία συνδέσεων μεταξύ κυττάρων ή κυττάρων και εξωκυττάριου ιστού και στρατολόγηση λευκοκυττάρων σε συγκεκριμένους ιστούς



# Μόρια Κυτταρικής Προσκόλλησης

3 βασικές δομικές περιοχές:

- **Ενδοκυττάρια** (σύνδεση με κυτταροσκελετό)
- **Διαμεμβρανική**
- **Εξωκυττάρια** (αλληλεπίδραση με προσδέτες (ligands) και δημιουργία συνδέσεων)



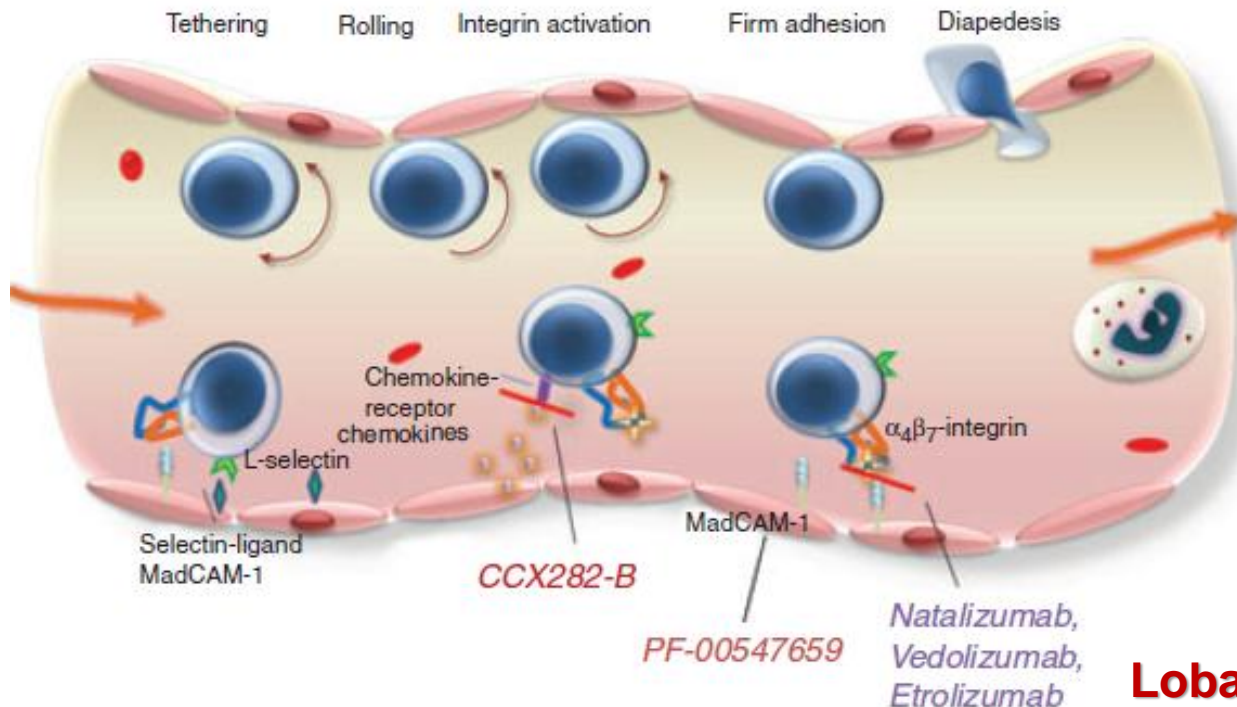
# Δύο Βασικές Κατηγορίες

## Σελεκτίνες (selectins):

Συνεχής έκφραση σε ενδοθηλιακά και ανοσοκύτταρα (rolling)

## Ιντεγκρίνες (integrins):

Συνεχής έκφραση αλλά ενεργοποίηση υπό συγκεκριμένες συνθήκες φλεγμονής (diapedesis)



# Ιντεγκρίνες

Πολυπεπτιδικά διμερή:

**$\alpha$**  ( $\alpha_2, \alpha_4, \alpha_L, \alpha_E...$ ) και  **$\beta$**  ( $\beta_1, \beta_2, \beta_3..$ ) αλυσίδες

→ >20 διαφορετικοί συνδυασμοί

→ διαφορετικός συνδυασμός σε κάθε ανοσοποιητικό κύτταρο

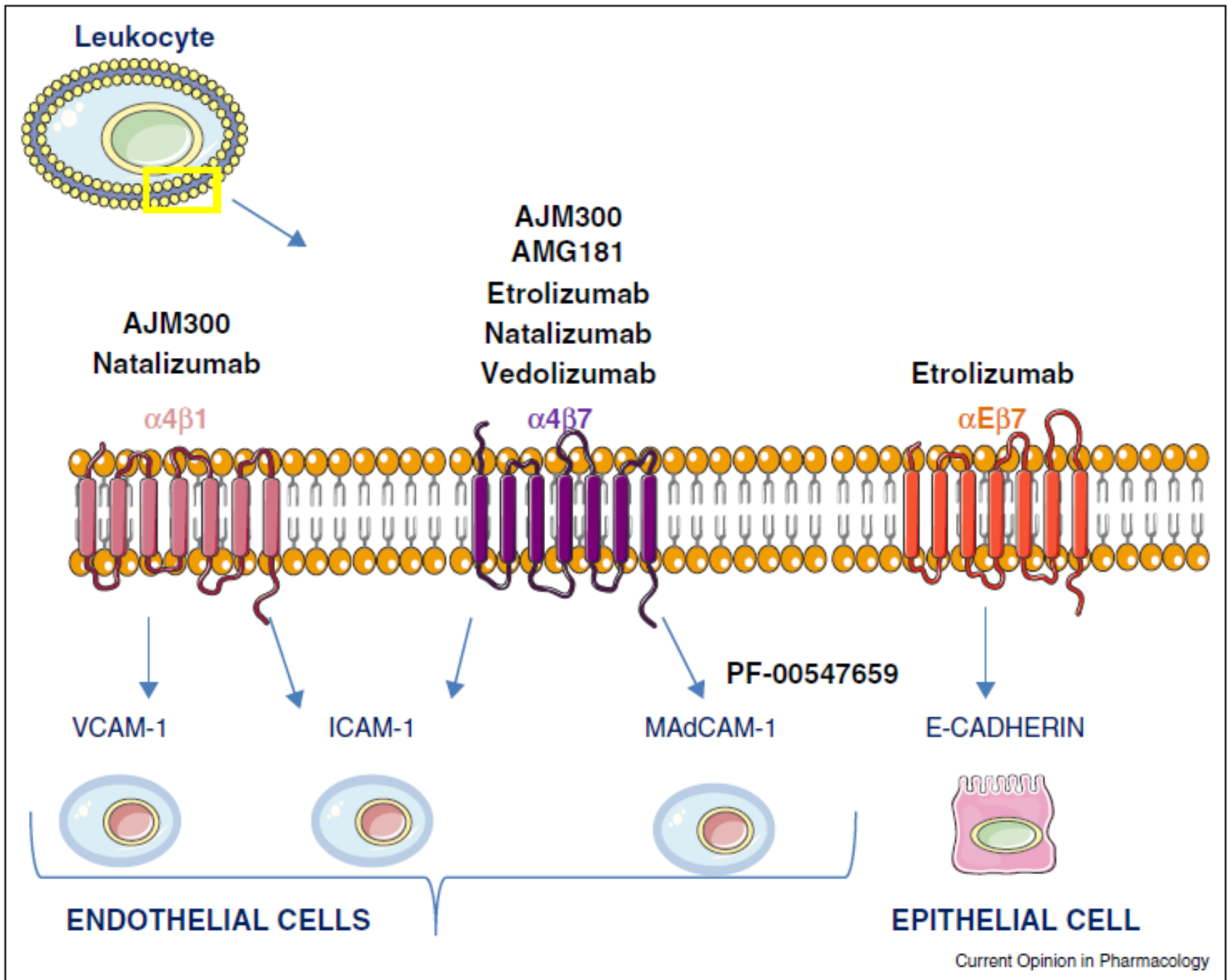
→ αναγνώριση και αλληλεπίδραση με διαφορετικό προσδέτη

Αποτέλεσμα:

- Μεγάλη εξειδίκευση
- Διασφάλιση σωστής λειτουργίας ανοσοποιητικού συστήματος

# Προσδέτες Ιντεγκρινών

- **ICAMs (intracellular adhesion molecules)**
  - 1: λεμφοκύτταρα, επιθηλιακά, ενδοθηλιακά και δενδριτικά κύτταρα, ινοβλάστες
  - 2: λευκοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και αιμοπετάλια
  - 3: Λευκοκύτταρα
  - 4: ερυθροκύτταρα
- **VCAM (vascular cell adhesion molecule):** ενδοθηλιακά κύτταρα
- **MadCAM-1 (mucosal cell adhesion molecule):** Ενδοθηλιακά κύτταρα, Παϊίρες πλάκες, παχύ έντερο
  - **Μεγάλη εξειδίκευση**

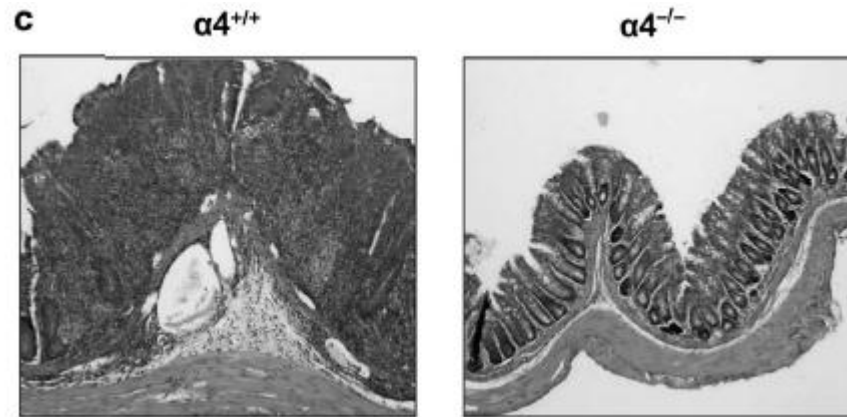


**Bravata I et al, 2015**

**Κλινικά και πειραματικά δεδομένα  
υποστηρίζουν τον παθογενετικό ρόλο  
των ιντεγκρινών στις ΙΦΝΕ**

# Ρόλος της $\alpha 4$ ιντεγκρίνης

Σε ανοσοκατεσταλμένα ποντίκια, μεταφορά **CD45RB<sup>high</sup>** T λεμφοκυττάρων<sup>1</sup>:



Σε φλεγμαίνουσες περιοχές εντέρου ασθενών με ΙΦΝΕ:

Αυξημένα ποσοστά  **$\alpha 4\beta 7$**  θετικών κυττάρων<sup>2</sup>

# Ρόλος της $\beta 7$ ιντεγκρίνης

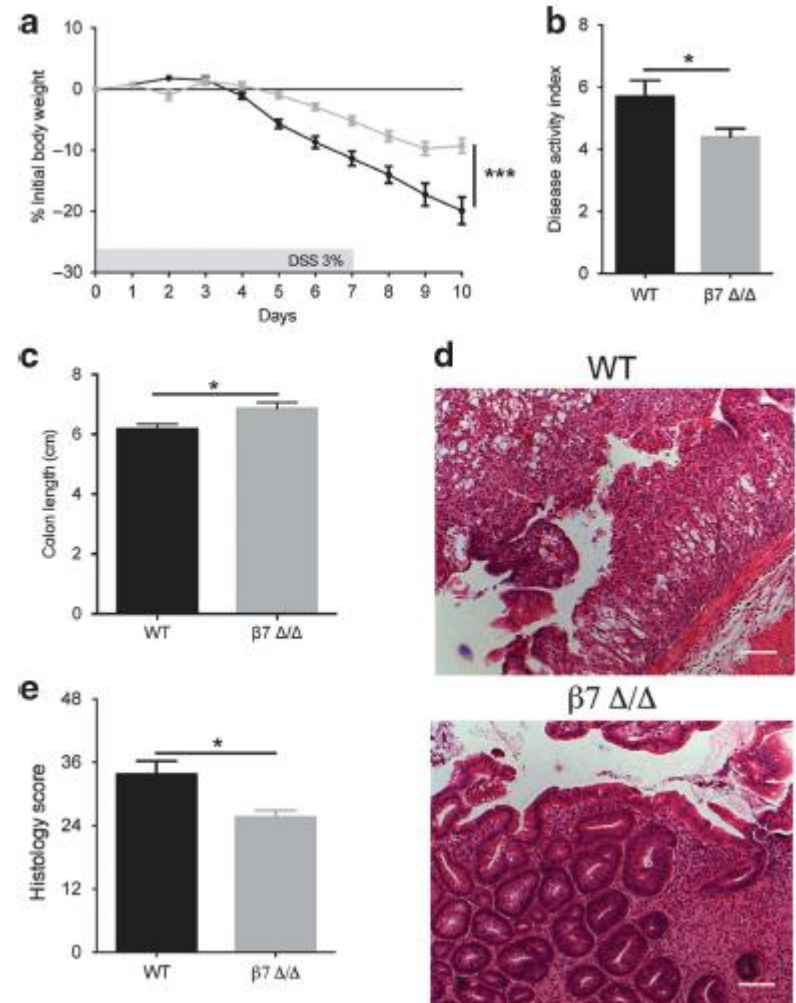
Αποκλεισμός  $\beta 7$  ιντεγκρίνης  
→ μειωμένη συσσώρευση  
 $CD4^+$  και  $CD8^+$  λεμφοκυττάρων  
σε φλεγμαίνουσες περιοχές  
του εντέρου<sup>2</sup>

Υψηλή έκφραση  $\alpha E\beta 7$   
ιντεγκρίνης σε εντερικά  $CD4^+$   
και  $CD8^+$  λεμφοκύτταρα  
ασθενών με ΙΦΝΕ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Schippers A et al, 2016

<sup>2</sup>Zundler S et al, 2016

Έλλειψη  $\beta 7$  ιντεγκρίνης  
και DSS κολίτιδα<sup>1</sup>



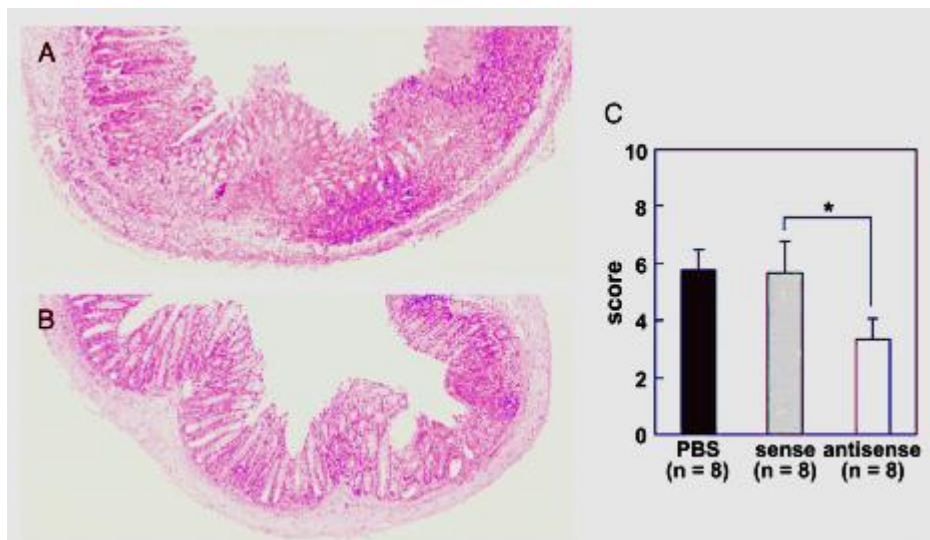
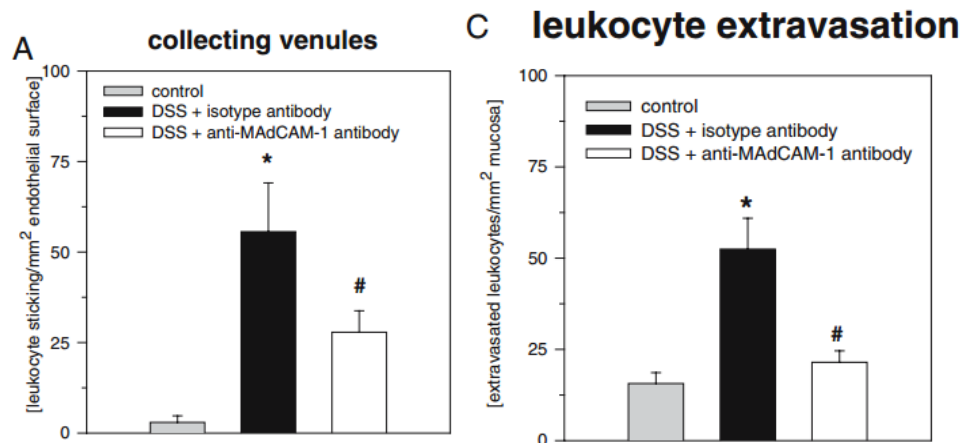


# Προδέτες Ιντεγκρινών

↑ICAM-3 και ↑VCAM-1 σε φλεγμαίνοντα βλεννογόνο ασθενών με ΙΦΝΕ<sup>1</sup>

Αναστολή MadCAM-1:

- DSS κολίτιδα: Μειωμένη εξαγγείωση και προσκόλληση λευκοκυττάρων<sup>2</sup>
- TNBS κολίτιδα: βελτιωμένη κλινική και ιστολογική εικόνα<sup>3</sup>



# Βιολογικοί Παράγοντες

**Natalizumab:** IgG4 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της  **$\alpha 4$**  υπομονάδας:  **$\alpha 4\beta 1$**  και  **$\alpha 4\beta 7$**

Κύριο μειονέκτημα: αυξημένος κίνδυνος για προοδευτική εστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΕΛ)

**Vedolizumab:** Ανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της  **$\alpha 4\beta 7$**  ιντεγκρίνης

**Etrolizumab:** Ανθρωποποιημένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της  **$\beta 7$**  υπομονάδας (Φάση III κλινικών δοκιμών)

→ Αναστολή πρόσδεσης σε MAdCAM-1 και E-cadherin

# AMG181

Ανθρώπειο IgG2 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της **α4β7** ιντεγκρίνης

Πιλοτική Φαρμακολογική Μελέτη φαρμακοκινητικής, φαρμακοδυναμικής και ασφάλειας έδωσε θετικά αποτελέσματα<sup>1</sup>:

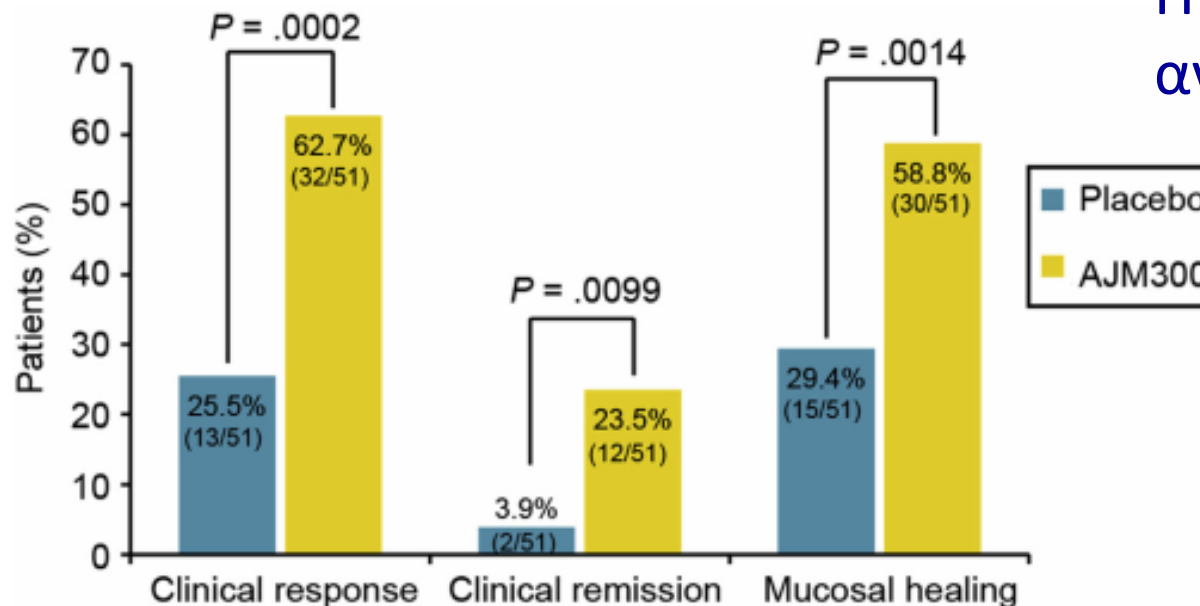
→ Για την έναρξη Φάση II Μελέτης σε ασθενείς με ΙΦΝΕ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pan WJ et al, 2014, <sup>2</sup>Bravata I et al, 2015,

# Laquinimod (AJM300): anti- $\alpha$ 4 και ΕΚ

Μικρομόριο, ανταγωνιστής της  $\alpha$ 4 ιντεγκρίνης και δια του στόματος χορήγηση<sup>1</sup>

Αποτελέσματα Φάσης II Μελέτης<sup>2</sup>:



Πιθανός κίνδυνος ανάπτυξης ΠΕΛ..?

<sup>1</sup>Bravata I et al, 2015, <sup>2</sup>Yoshimura N et al, 2015

# PF-00547659: anti-MAdCAM-1 και EK

## Αποτελέσματα Φάσης II Μελέτης:

Vermeire S et al, 2017

	Placebo (n=73)	PF-00547659			
		7.5 mg (n=71)	22.5 mg (n=72)	75 mg (n=71)	225 mg (n=70)
<b>Central endoscopy reading</b>					
Remission rate, n/N					
Overall	2/73 (2.7%)	8/71 (11.3%)	12/72 (16.7%)	11/71 (15.5%)	4/70 (5.7%)
Anti-TNFα-naive, n/N	2/31 (6.5%)	5/30 (16.7%)	8/31 (25.8%)	7/30 (23.3%)	3/30 (10.0%)
Anti-TNFα-experienced, n/N	0/42 (0.0%)	3/41 (7.3%)	4/41 (9.8%)	4/41 (9.8%)	1/40 (2.5%)
Risk difference vs placebo (90% CI)*	..	0.08 (0.019 to 0.14)	0.128 (0.056 to 0.199)	0.118 (0.048 to 0.188)	0.026 (-0.012 to 0.064)
p value†	..	0.0425	0.0099	0.0119	0.1803
Response rate, n/N					
Overall	21/73 (28.8%)	27/71 (38.0%)	39/72 (54.2%)	32/71 (45.1%)	35/70 (50.0%)
Risk difference vs placebo (90% CI)*	..	0.089 (-0.037 to 0.214)	0.254 (0.121 to 0.388)	0.163 (0.032 to 0.293)	0.213 (0.08 to 0.347)
p value†	..	0.1379	0.0044	0.0479	0.0157
Mucosal healing rate, n/N					
Overall	6/73 (8.2%)	11/71 (15.5%)	20/72 (27.8%)	18/71 (25.4%)	10/70 (14.3%)
Risk difference vs placebo (90% CI)*	..	0.081 (0 to 0.162)	0.187 (0.091 to 0.284)	0.159 (0.068 to 0.25)	0.069 (-0.013 to 0.151)
p value†	..	0.0099	0.0038	0.0080	0.0099
<b>Local endoscopy reading</b>					
Remission rate, n/N					
Overall	4/73 (5.5%)	10/71 (14.1%)	17/72 (23.6%)	13/71 (18.3%)	9/70 (12.9%)
Anti-TNFα-naive, n/N	2/31 (6.5%)	6/30 (20.0%)	9/31 (29.0%)	8/30 (26.7%)	6/30 (20.0%)
Anti-TNFα-experienced, n/N	2/42 (4.8%)	4/41 (9.8%)	8/41 (19.5%)	5/41 (12.2%)	3/40 (7.5%)
Risk difference vs placebo (90% CI)*	..	0.08 (0.002 to 0.159)	0.178 (0.083 to 0.272)	0.122 (0.036 to 0.208)	0.066 (-0.009 to 0.142)
p value†	..	0.0927	0.0056	0.0375	0.0927
Response rate, n/N					
Overall	24/73 (32.9%)	27/70 (38.6%)	39/72 (54.2%)	34/70 (48.6%)	36/70 (51.4%)
Risk difference vs placebo (90% CI)*	..	0.056 (-0.075 to 0.186)	0.212 (0.077 to 0.347)	0.156 (0.022 to 0.290)	0.185 (0.050 to 0.320)
p value†	..	0.2617	0.0231	0.0652	0.0435
Mucosal healing rate, n/N					
Overall	16/73 (21.9%)	16/71 (22.5%)	27/72 (37.5%)	25/71 (35.2%)	20/70 (28.6%)
Risk difference vs placebo (90% CI)*	..	0.001 (-0.111 to 0.114)	0.154 (0.030 to 0.278)	0.130 (0.008 to 0.253)	0.066 (-0.053 to 0.186)
p value†	..	0.5225	0.0982	0.1393	0.4000

# Ιντερλευκίνες

Εκκρινόμενες πρωτεΐνες του ανοσοποιητικού (και όχι μόνο) συστήματος: κυτταροκίνες

Κατηγορίες Ιντερλευκινών<sup>1,2,3,4</sup>:

Th1: **IFN- $\gamma$** , **IL-2**, TNF- $\beta$

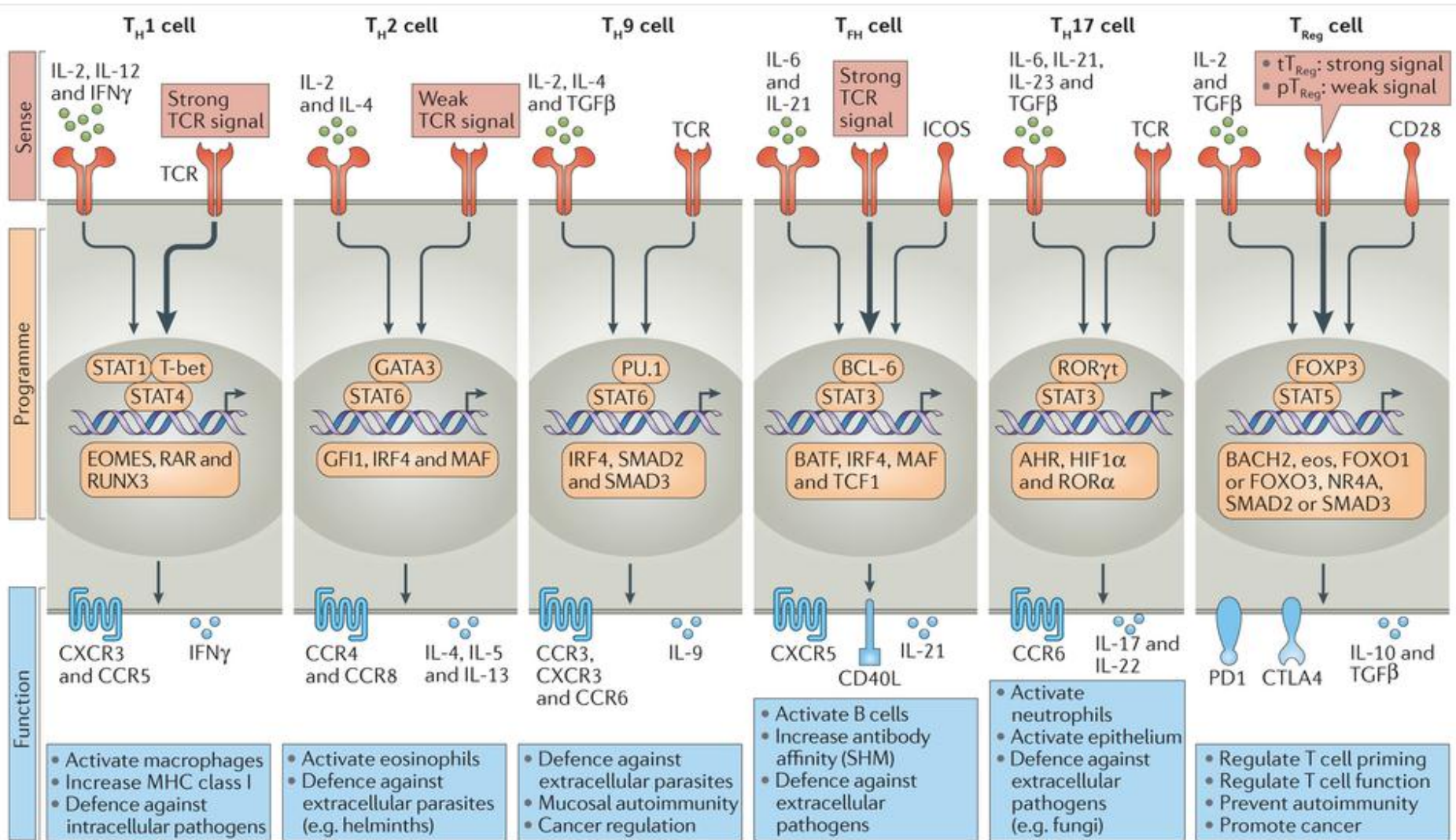
Th2: **IL-4**, -5, -6, -9, -10, -13

Th17: **IL-17A**, -17F, -21, -22, -26, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$

Th9: **IL-9**

Treg: **IL-10**, TGF- $\beta$

# Τη Υποπληθυσμοί και Αντίστοιχες Κυτταροκίνες



Κλινικά και πειραματικά δεδομένα  
υποστηρίζουν τον παθογενετικό ρόλο  
των ιντερλευκινών στις ΙΦΝΕ.



# IL-12 και IL-23

Μοιράζονται την ίδια υπομονάδα: **p40**

↑IL-12 στον γαστρικό βλεννογόνο και lamina propria από μονοκύτταρα και μακροφάγα ασθενών με NC

Ρόλος: Επαγωγή έκκρισης IFN- $\gamma$  και Th1 διαφοροποίηση<sup>1</sup>

↑IL-23 έκκριση από δενδριτικά κύτταρα ασθενών με NC

Ρόλος: Επαγωγή παραγωγής IL-17, TNF- $\alpha$  και IL-6 από Th17 κύτταρα

↑IL-23R στην lamina propria ασθενών με NC → συσχέτιση με ↑IFN- $\gamma$ <sup>2</sup>

**Ustekinumab** και **Briakinumab**: ανθρώπια μονοκλωνικά αντισώματα έναντι **IL-12/IL-23p40**

**Briakinumab** και **NC**: καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά σε σύγκριση με Placebo<sup>3</sup>

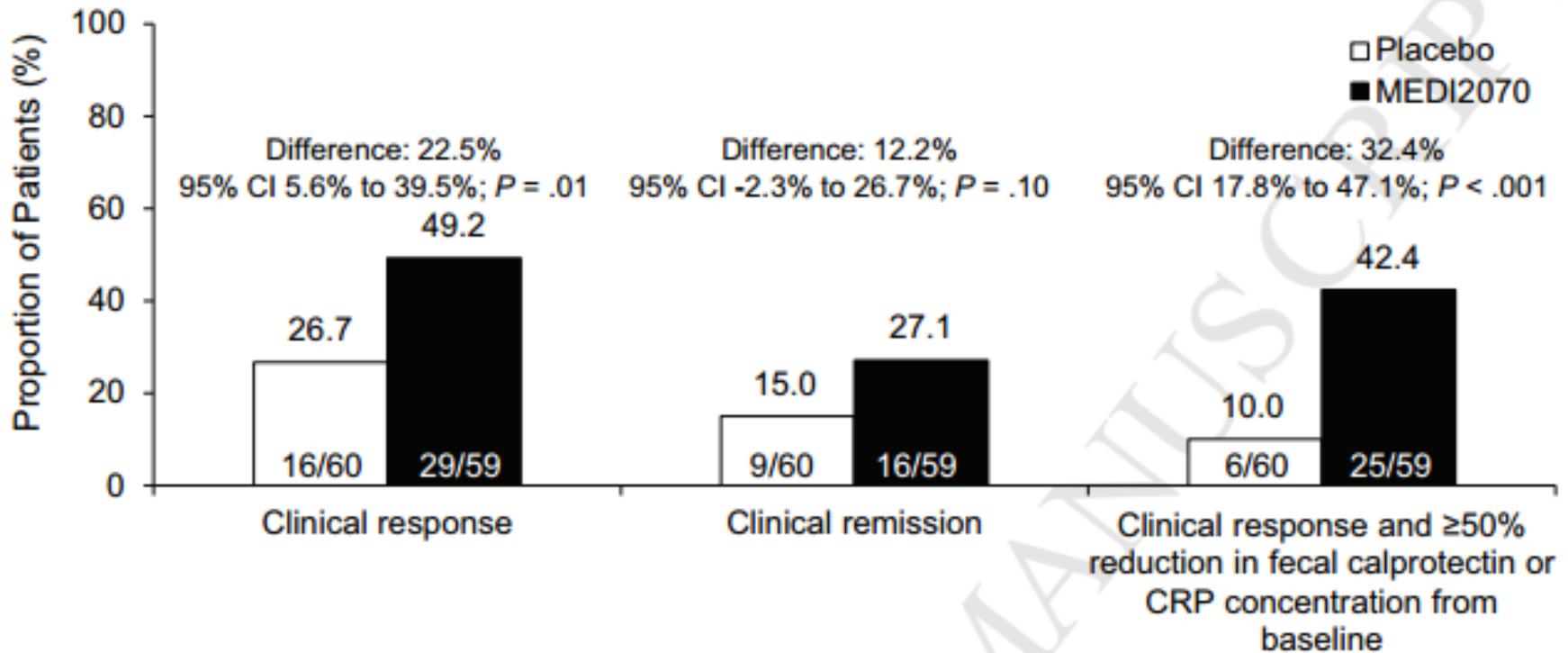
**Ustekinumab** και **NC**: ιδιαίτερα αποτελεσματικό σε ασθενείς που δεν απαντούν σε αντι-TNF<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Guan Q et al, 2017, <sup>2</sup>Silva FA et al, 2016,

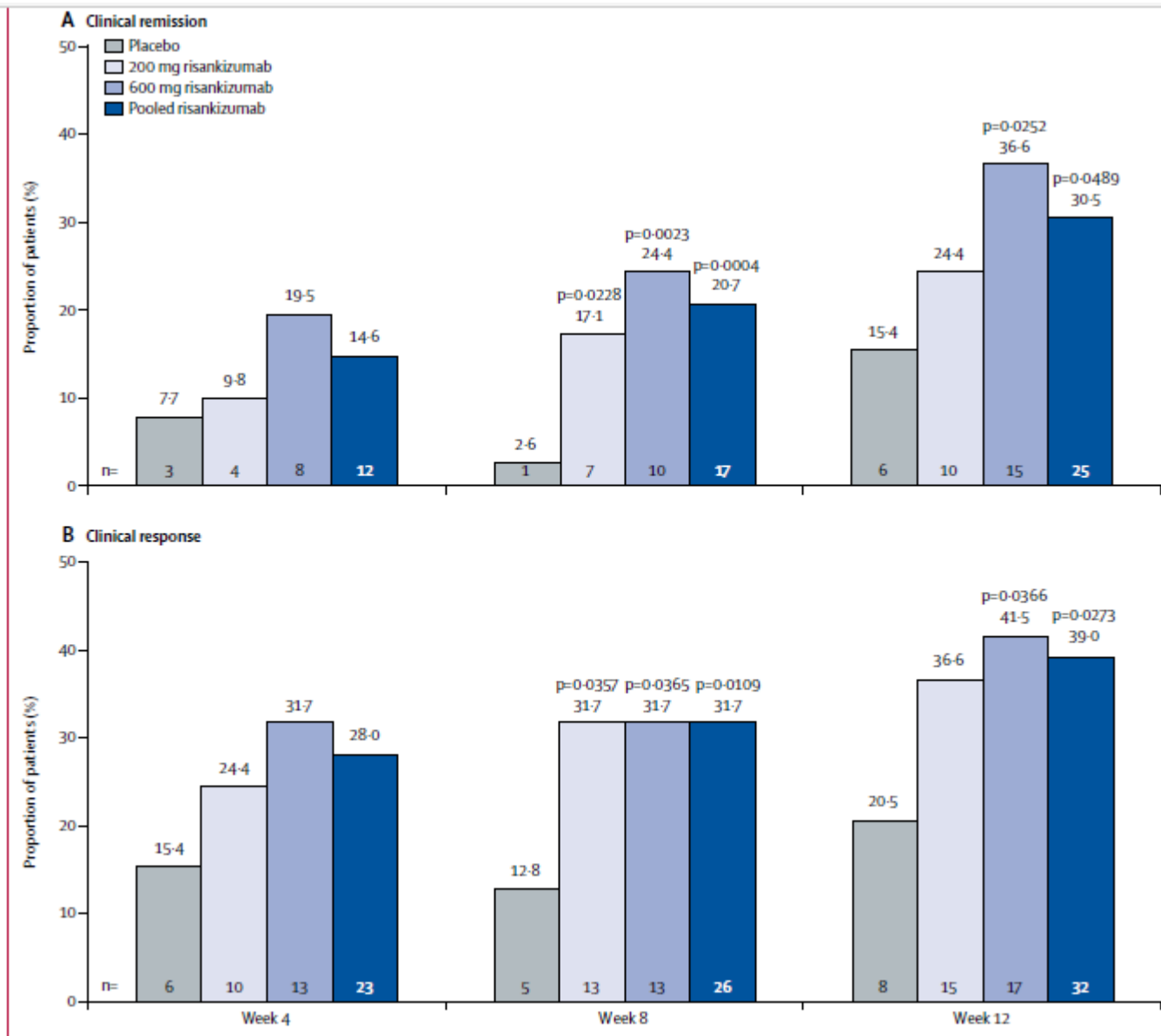
<sup>3</sup>Panaccione R et al, 2015, <sup>4</sup>Lamb YN et al, 2017

# MEDI2070: αντι-IL-23 και NC

## Αποτελέσματα Φάσης Ια:



# Risankizumab: anti-IL-23 και NC



Αποτελέσματα  
Φάσης II Μελέτης

Feagan BG et al, 2017

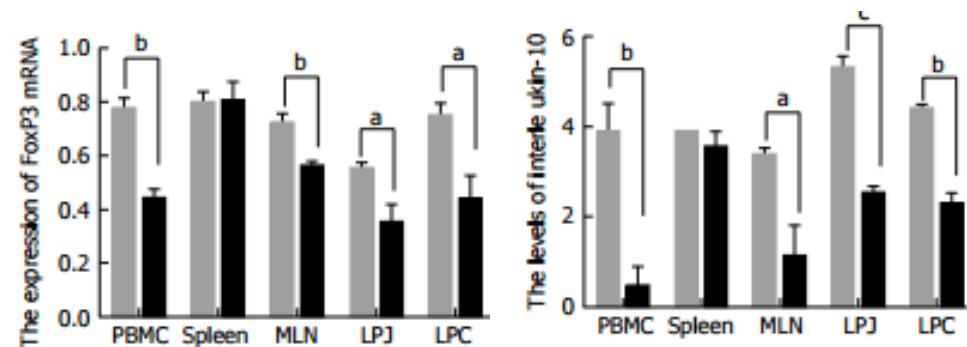
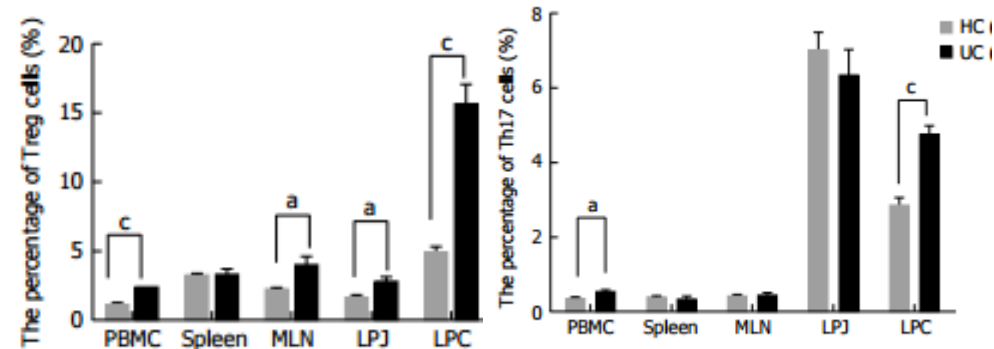
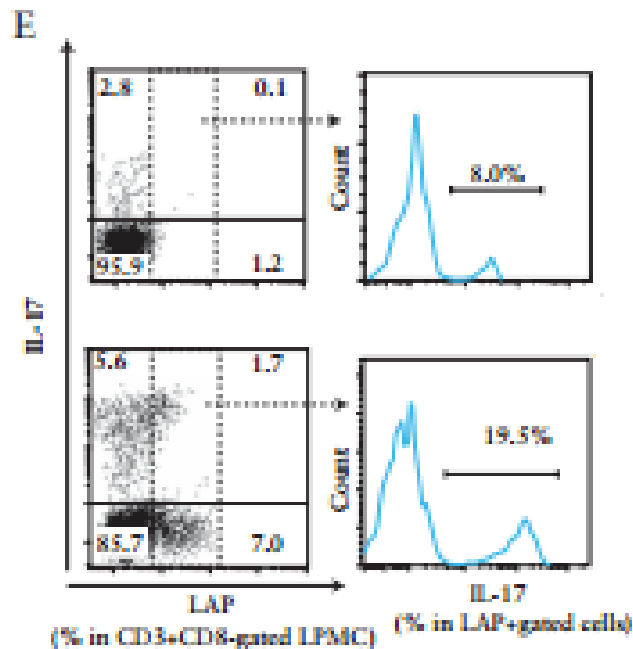
# IL-17 και Treg $\leftrightarrow$ Th17 plasticity

↑Th17 κύτταρα και IL-17 σε ασθενείς με ΙΦΝΕ<sup>1</sup>:

→ CD: submucosa and muscle layer of mucosa

→ UC: lamina propria of mucosa → υποπληθυσμός Treg κυττάρων με αυξημένη έκκριση IL-17<sup>3</sup>

DSS colitis<sup>2</sup>: υποπληθυσμός με ενδιάμεσο φαινότυπο μεταξύ Treg και Th17 επηρεάζει την ισορροπία μεταξύ των δύο αυτών κυτταρικών τύπων



<sup>1</sup>Silva FA et al, 2016, <sup>2</sup>Ma YH et al, 2016, <sup>3</sup>D'Ambrosio A et al, 2016

# Βιολογικοί Παράγοντες

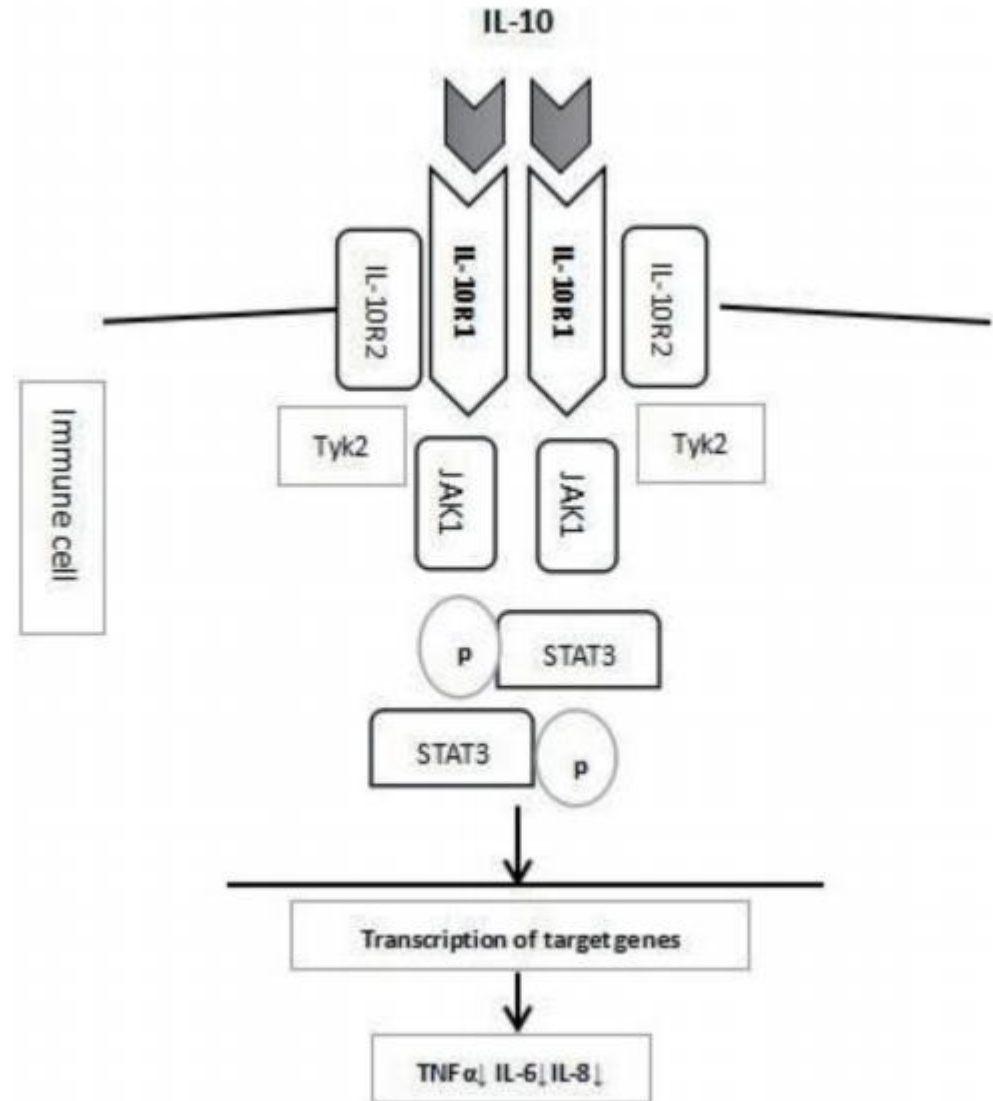
**Sekucinumab** και **Brodalumab**: αντι-IL-17  
αντισώματα

Οι μελέτες σε ασθενείς με NC σταμάτησαν καθώς δεν υπήρξε αποτελεσματικότητα, αλλά αντιθέτως υπήρξαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και σε μερικές περιπτώσεις επιδείνωση της νόσου

# IL-10: Αντι-φλεγμονώδης κυτταροκίνη

Εκκρίνεται από:  
μονοκύτταρα, μακροφάγα,  
δενδριτικά και επιθηλιακά  
κύτταρα, B και Treg  
Λεμφοκύτταρα

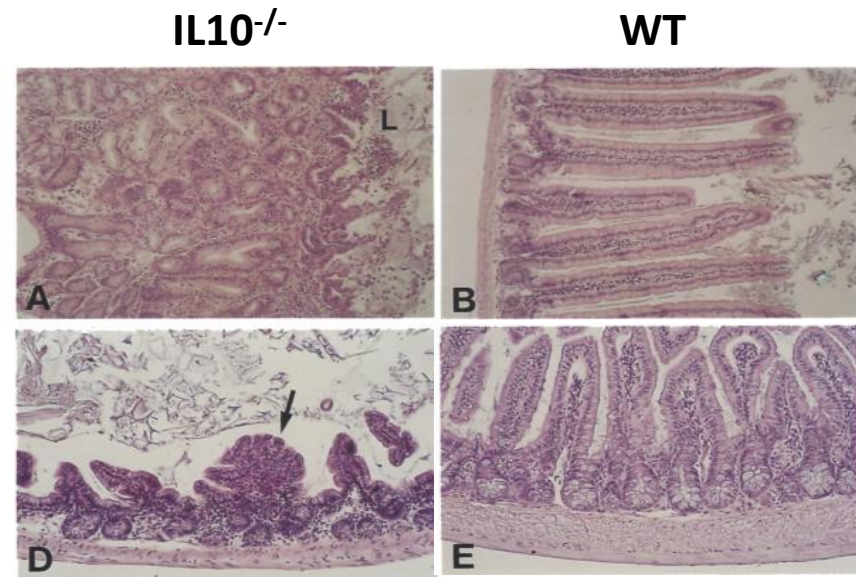
Αναστέλλει την έκκριση  
TNF- $\alpha$ , IL-6 και IL-8



# IL-10 Deficiency

IL10<sup>-/-</sup> ποντίκια<sup>1</sup>: φλεγμονή στο εντερικό επιθήλιο με συσσώρευση λεμφοκυττάρων, μακροφάγων και ουδετεροφίλων

Μεταλλάξεις του υποδοχέα της IL-10 συσχετίζονται με την εμφάνιση Very Early Onset IBD<sup>2</sup>



<sup>1</sup>Kuhn et al, 1993, <sup>2</sup>Huang Z et al, 2017

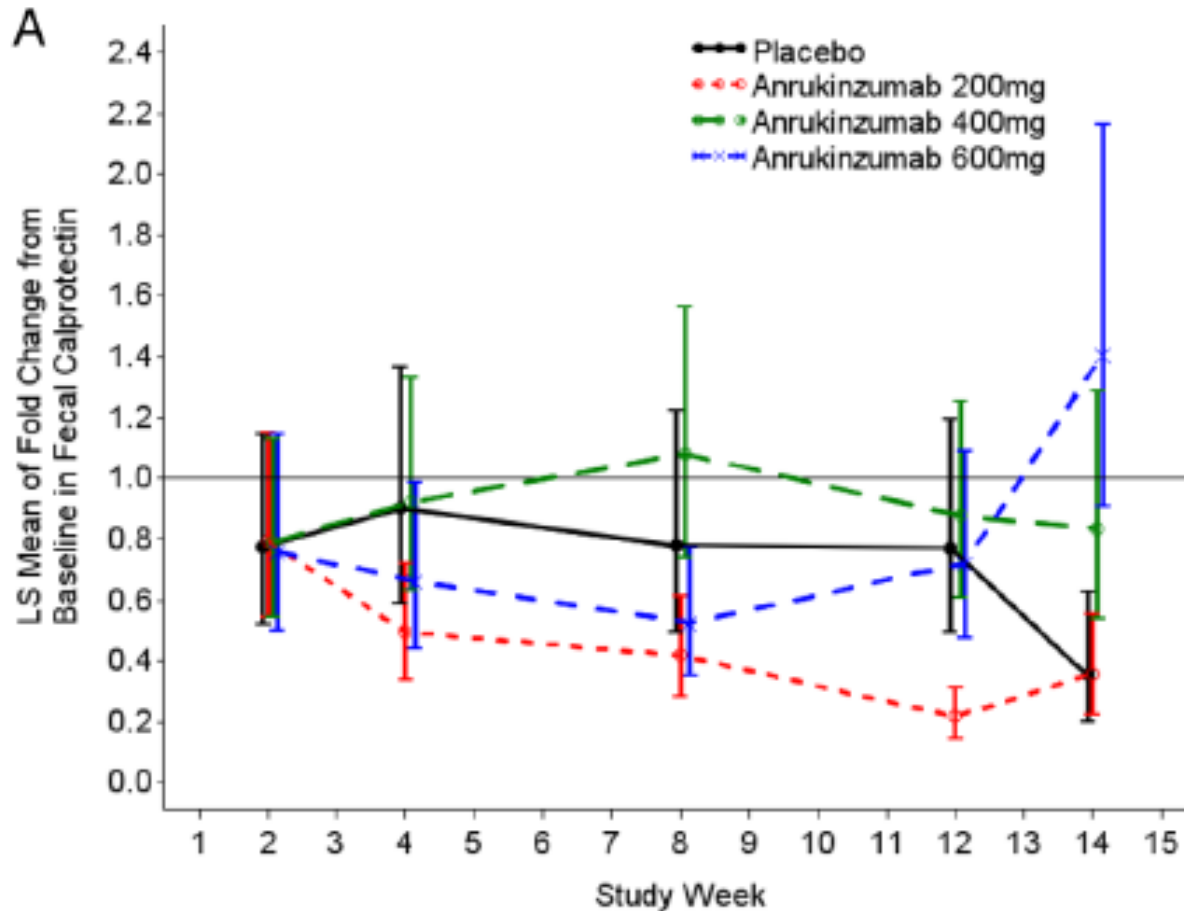
# Th2 κυτταροκίνες και ΙΦΝΕ

↑IL-5 και ↑IL-13 σε φλεγμαίνοντα βλεννογόνο ασθενών με ΕΚ<sup>1</sup>

NC: η IL-6 επάγει την ενεργοποίηση Τ λεμφοκυττάρων και ενισχύει την αντίστασή τους σε απόπτωση<sup>2</sup>

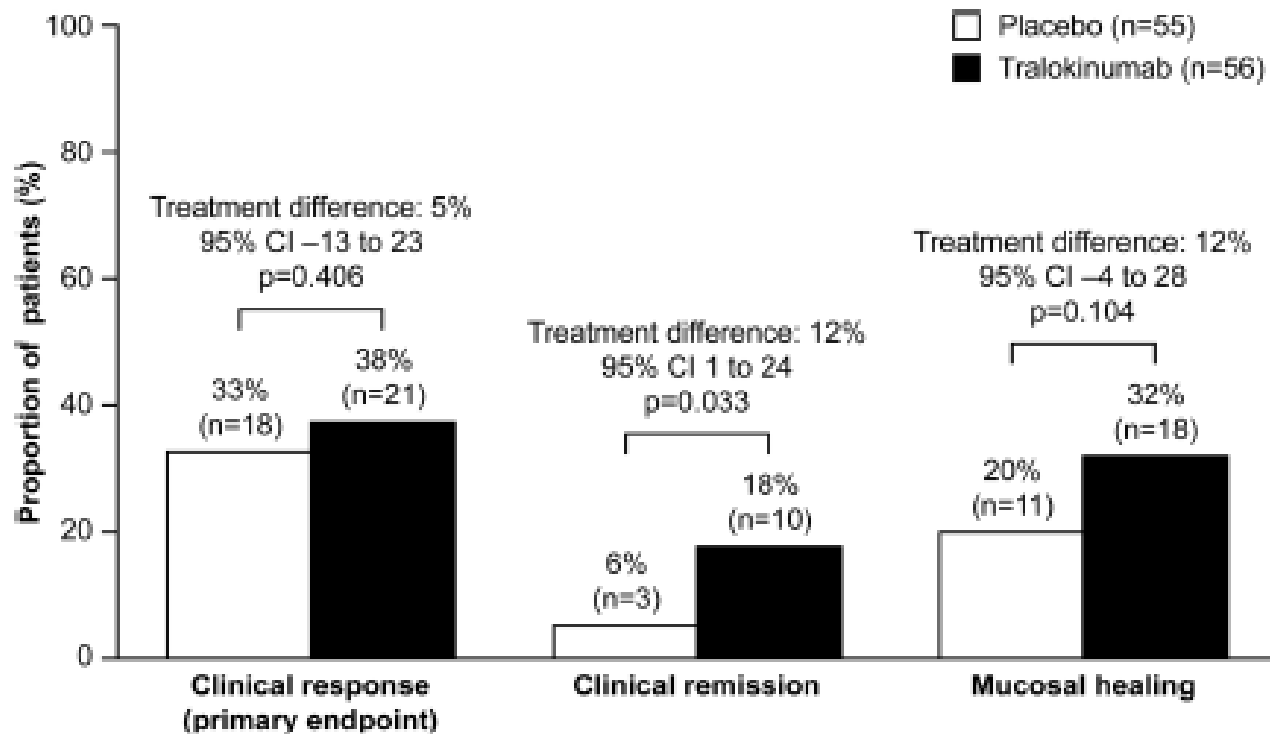


# Anrukinzumab: anti-IL-13 και ΕΚ



Δεν παρατηρήθηκε  
στατιστικώς  
σημαντικό  
θεραπευτικό  
αποτέλεσμα

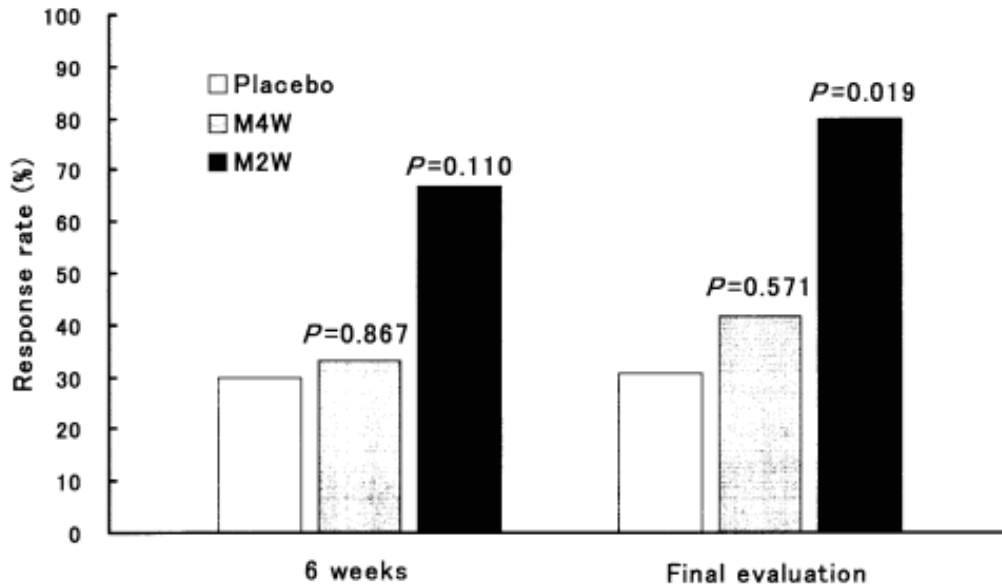
# Tralokinumab: αντι-IL-13 και ΕΚ



Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντικό θεραπευτικό αποτέλεσμα

**ΑΛΛΑ:** Κλινική ύφεση σε ορισμένους ασθενείς με ΕΚ  
→ Πιθανώς αποτελεσματικό σε συγκεκριμένους ασθενείς με ΕΚ

# Tocilizumab: αντι-IL-6 και ΕΚ



Πιλοτική Κλινική Μελέτη με μικρό αριθμό συμμετεχόντων: Καλά αποτελέσματα στην απόκριση και διατήρηση ύφεσης<sup>1</sup>

ΑΛΛΑ δημιουργία αποστημάτων και διατρήσεων<sup>2</sup>

# Th9 κύτταρα και IL-9 στις ΙΦΝΕ

PubMed ▼

IL-9 and IBD

Create RSS Create alert Advanced

Format: Summary ▼ Sort by: Most Recent ▼ Per page: 20 ▼

Send to ▼

[See 149 articles about IL9 gene function](#)

See also: [IL9 interleukin 9](#) in the Gene database

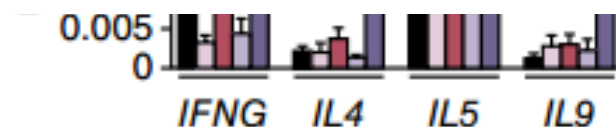
il9 in [Homo sapiens](#) [Mus musculus](#) [Rattus norvegicus](#) [All 110 Gene records](#)

See also: [1 test](#) for IL9 in the Genetic Testing Registry

## Search results

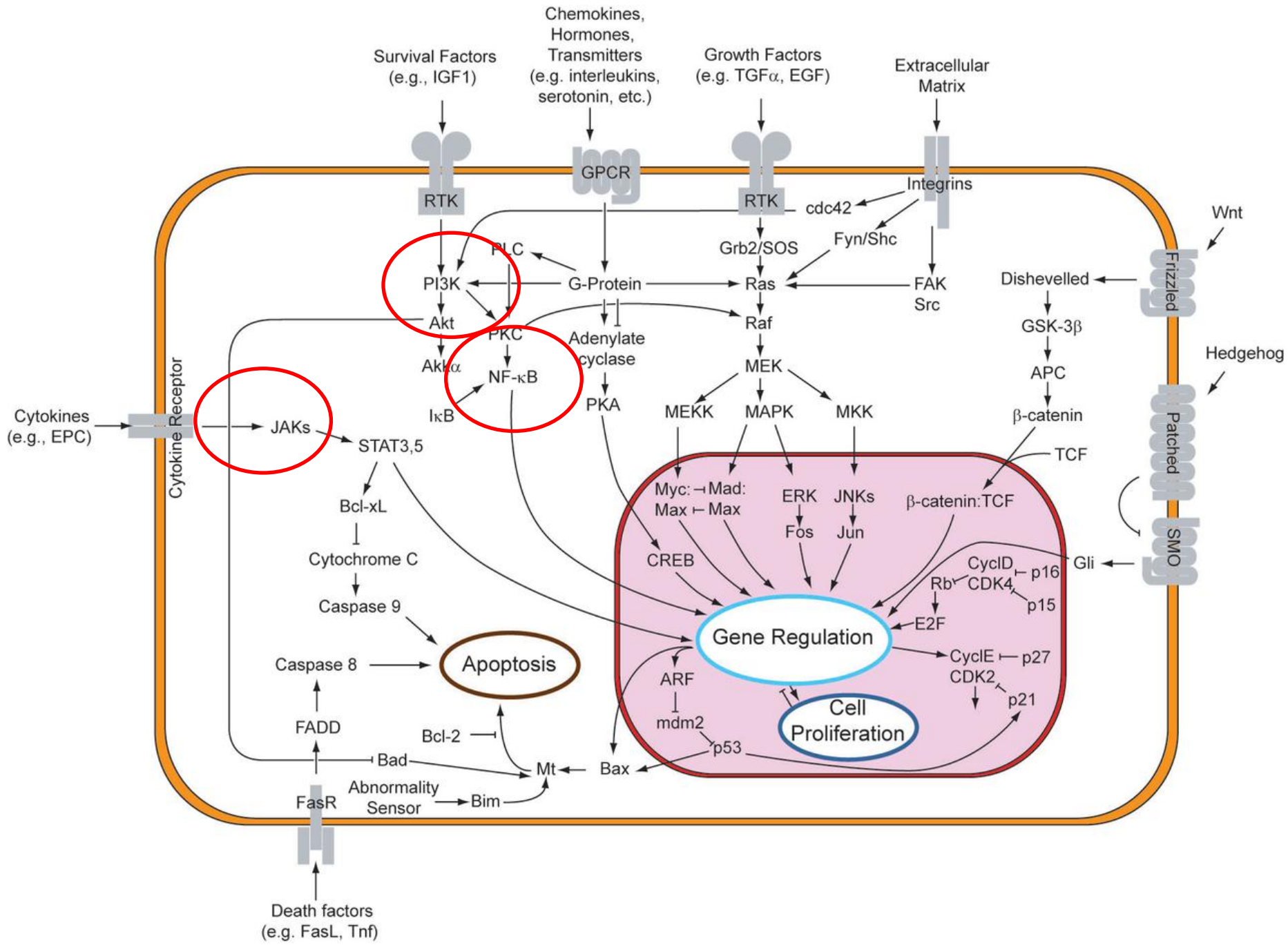
Items: 9

**<sup>1</sup>Gerlach K et al, 2015, <sup>2</sup>Defendenti C et al, 2015, <sup>3</sup>Gerlach K et al, 2014**

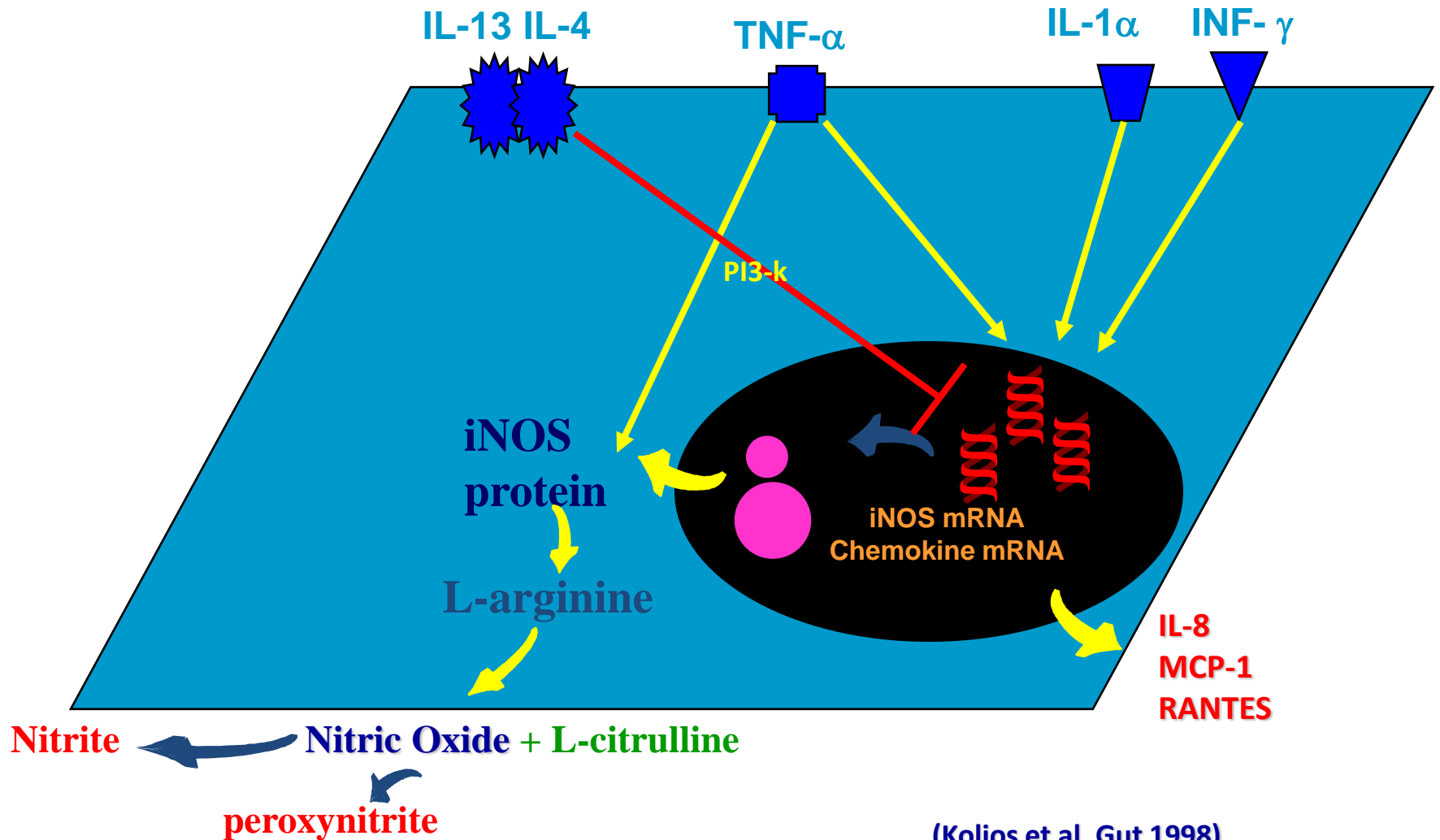


**Μετάδοση σήματος**

**Cell signaling**



# Colonic epithelial cell



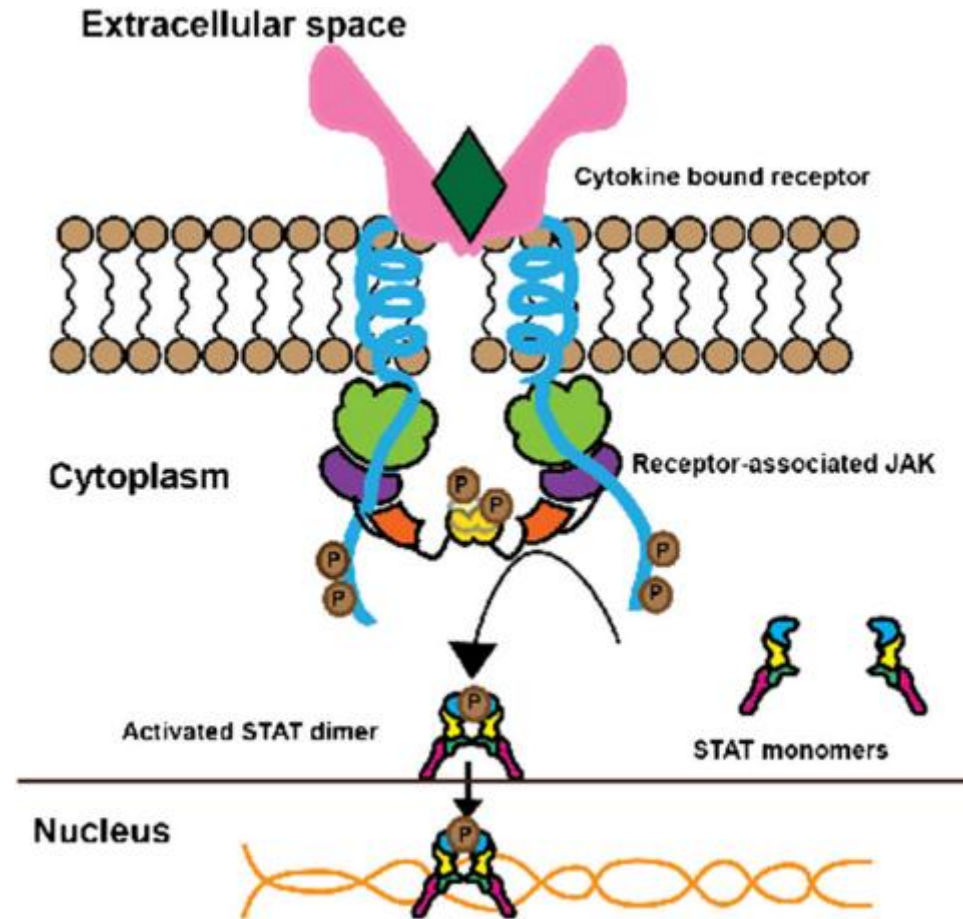
(Kolios et al, Gut 1998)  
(Kolios et al, Eur J Immunol 1999)

# Janus Κινάσες (JAK Kinases)

Ένζυμα που εμπλέκονται ενεργά στη μεταγωγή του σήματος (**signal transduction**) από το εξωκυττάριο περιβάλλον στον πυρήνα.

## Κινάσες τυροσίνης:

Φωσφορυλιώνουν αμινοξέα τυροσίνης των μεταγραφικών παραγόντων STAT





# Janus Κινάσες (JAK Kinases)

Κινάσες Τυροσίνης: 4 είδη

- **JAK1**
- **JAK2**
- **JAK3**
- **TYK2**

## Έμμεσο ρόλο στην φλεγμονή:

Πρόσδεση κυτταροκίνης σε υποδοχέα → Φωσφορυλίωση STAT μεταγραφικών παραγόντων από JAK κινάσες και μετάβαση Φωσφ-STAT παραγόντων στον πυρήνα → ενεργοποίηση μονοπατιών φλεγμονής

# Janus Κινάσες (JAK Kinases)

**Επιπρόσθετοι ρόλοι:** ανάπτυξη, ωρίμανση, διαφοροποίηση ανοσοποιητικού συστήματος και αιματοποίηση












→ Ανάγκη για διατήρηση της ισορροπίας σε περίπτωση αναστολής κάποιου μονοπατιού των **JAK κινασών**<sup>1</sup>

- **JAK2**, ρόλο στην ερυθροποίηση<sup>2</sup>

→ αναστολή: ουδετεροπενία, αναιμία και θρομβοκυτταροπενία

- **JAK3**, περιορισμένο ρόλο σε αιμοποιητικά κύτταρα και στη ρύθμιση της γ-κοινής αλυσίδας ορισμένων υποδοχέων κυτταροκινών<sup>3</sup>

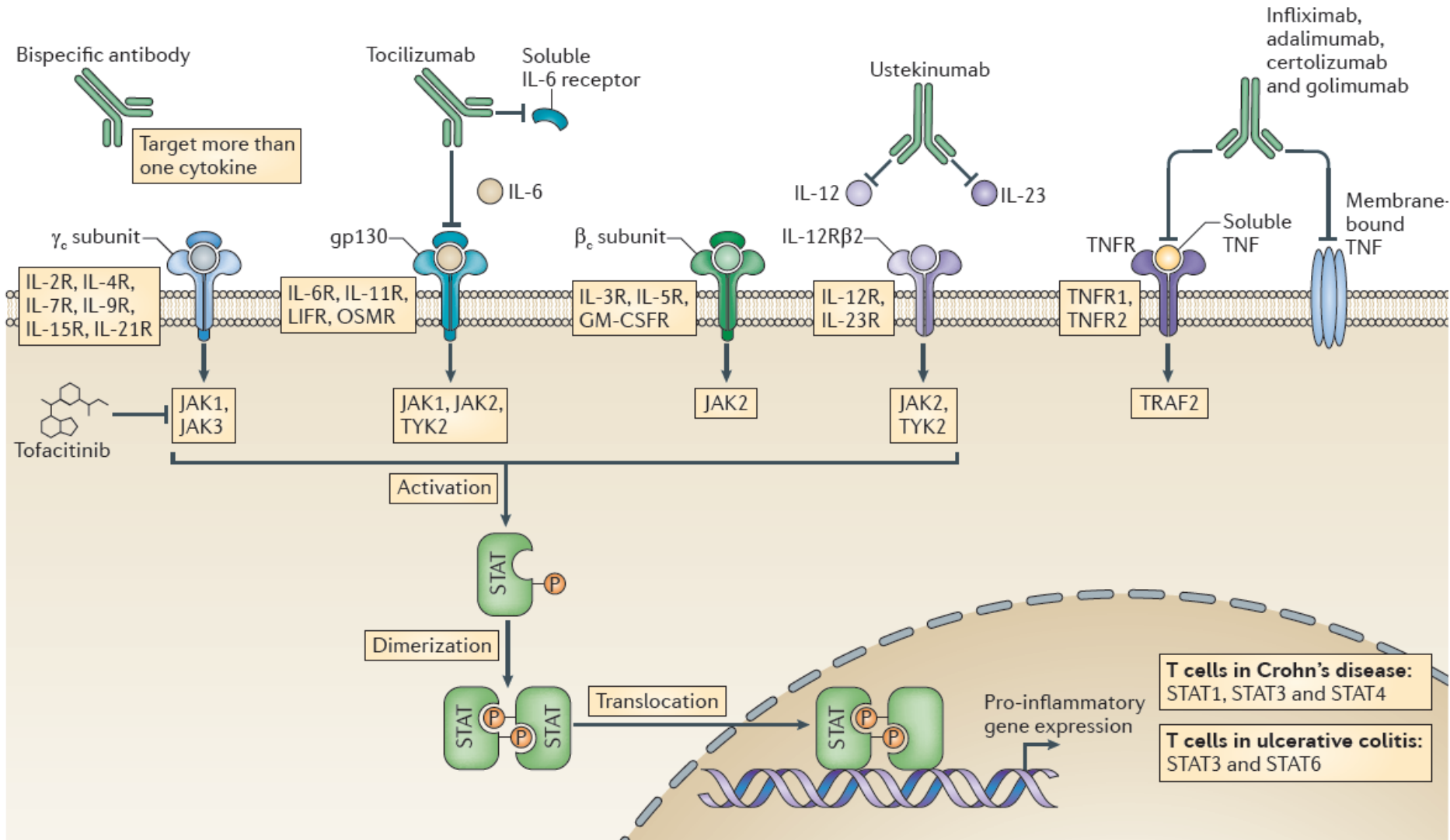
→ αναστολή: περιορισμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Cytokines	JAKs
IL-2	
IL-7	
IL-15	
IL-21	
IL-6*	
IL-13†	
IFN-γ	
IL-22	
IL-12	
IL-23	
IL-5	
IL-1β	-
IL-8	-
IL-17	-
IL-18	-
TNF-α	-



<sup>1</sup>Danese S et al, 2015, <sup>2</sup>Menet CJ et al, 2013, <sup>3</sup>Pesu M et al, 2008

# Cytokine signalling in IBD



# Janus Κινάσες (JAK Kinases)

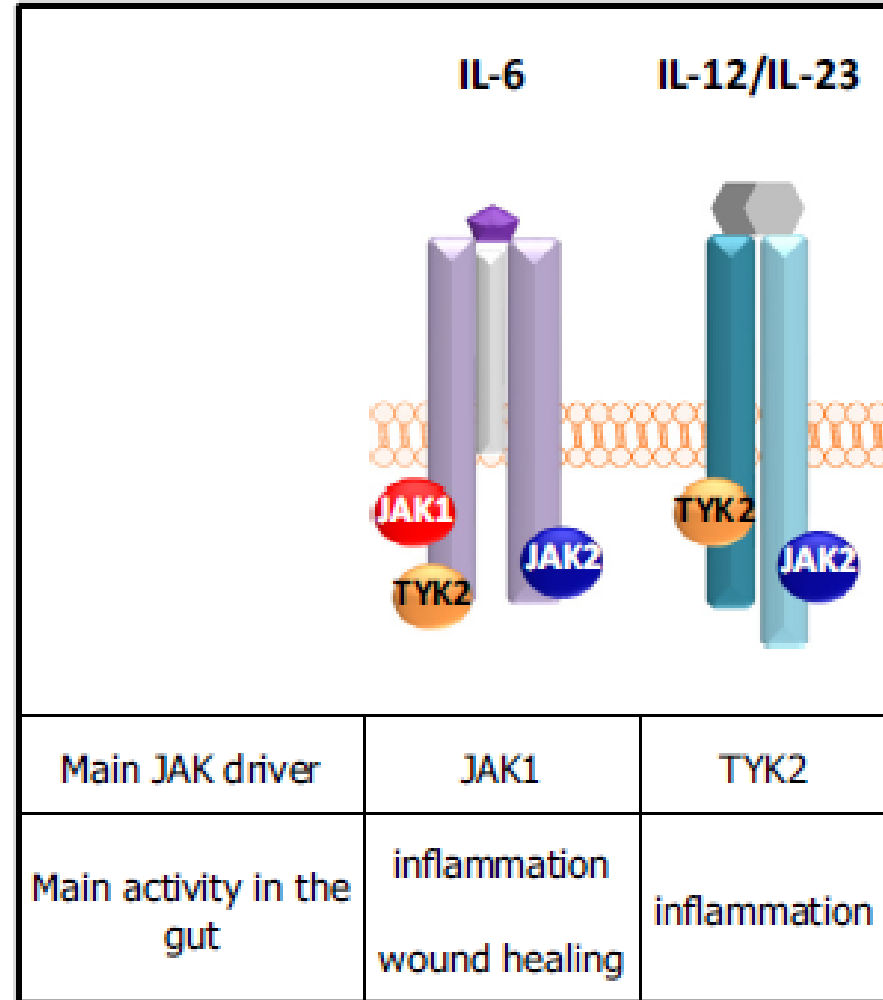
IL-6: **JAK1, JAK2, TYK2**

→ έκκριση IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  και IL-1 $\beta$ ,  
διαφοροποίηση Th17 κυττάρων

IL-12/IL-23: **TYK2, JAK2**

→ IL-12: διαφοροποίηση Th1  
κυττάρων

→ IL-23: διαφοροποίηση Th17  
κυττάρων



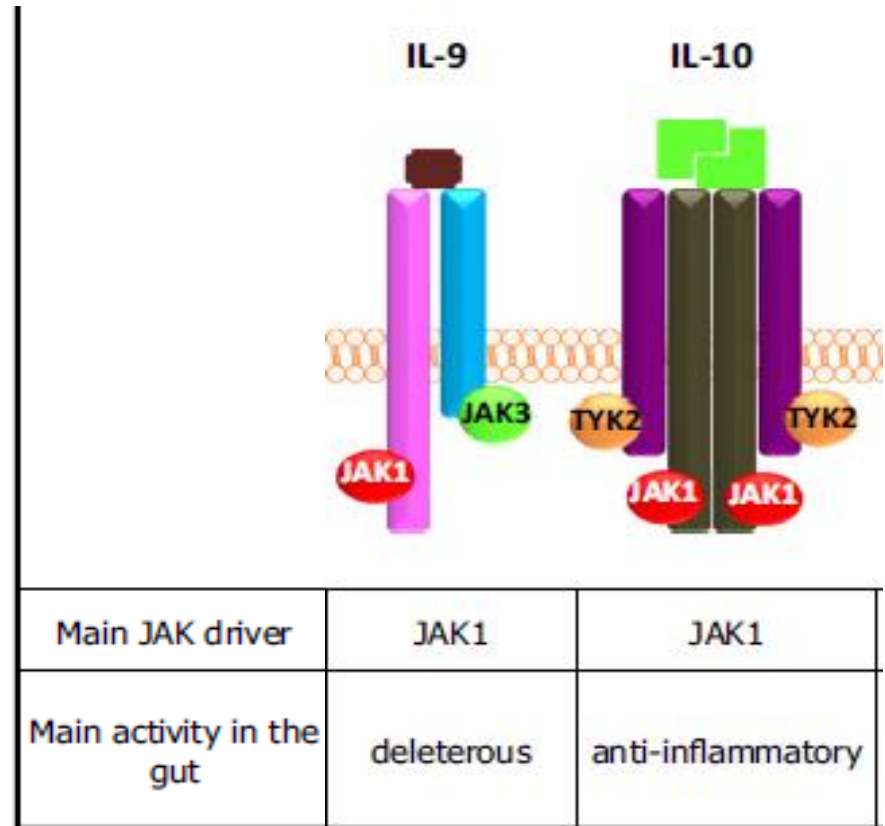
# Janus Κινάσες (JAK Kinases)

IL-9: JAK1, JAK3

→ αυξημένα επίπεδα σε φλεγμαίνουσες περιοχές ασθενών με ΙΦΝΕ και τα οποία συσχετίζονται με ενεργότητα της νόσου σε ασθενείς με ΕΚ

IL-10: JAK1, TYK2

→ Ρυθμιστική και αντι-φλεγμονώδη δράση



# Janus Κινάσες (JAK Kinases)

## IL-22: **JAK1, TYK2**

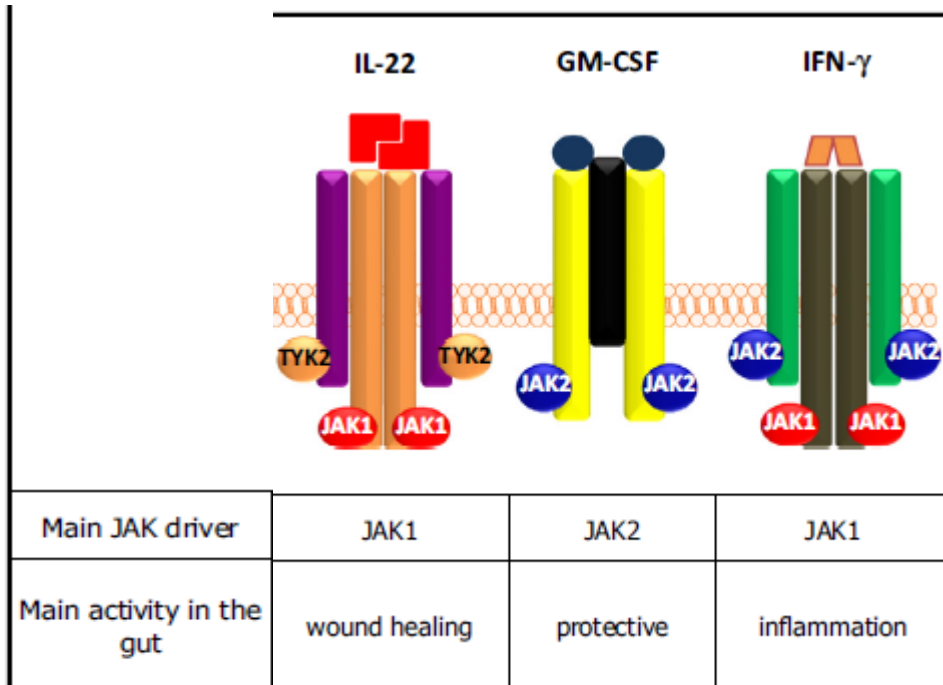
→ Αυξημένα επίπεδα στον βλεννογόνο ασθενών με ΙΦΝΕ, επάγει την επούλωση τραυμάτων και την αναγέννηση του επιθηλίου

## GM-CSF: **JAK2**

→ ενεργοποίηση κυττάρων της έμφυτης και ειδικής ανοσίας

## IFN-γ: **JAK1, JAK2**

→ ενεργοποίηση κυττάρων έμφυτης ανοσίας και διαφοροποίηση Th1 και Th17 κυττάρων



**Αναστολείς JAK Κινασών:  
Κλινικά δεδομένα στις ΙΦΝΕ.**

# Βιολογικοί Παράγοντες

**Tofacitinib:** Μικρό μόριο, αναστρέψιμος αναστολέας JAK κινασών: Αγωνιστής για την θέση πρόσδεσης του ATP

→ **JAK1** και/ή **JAK3**<sup>1</sup>

Αποτελέσματα Μελετών:

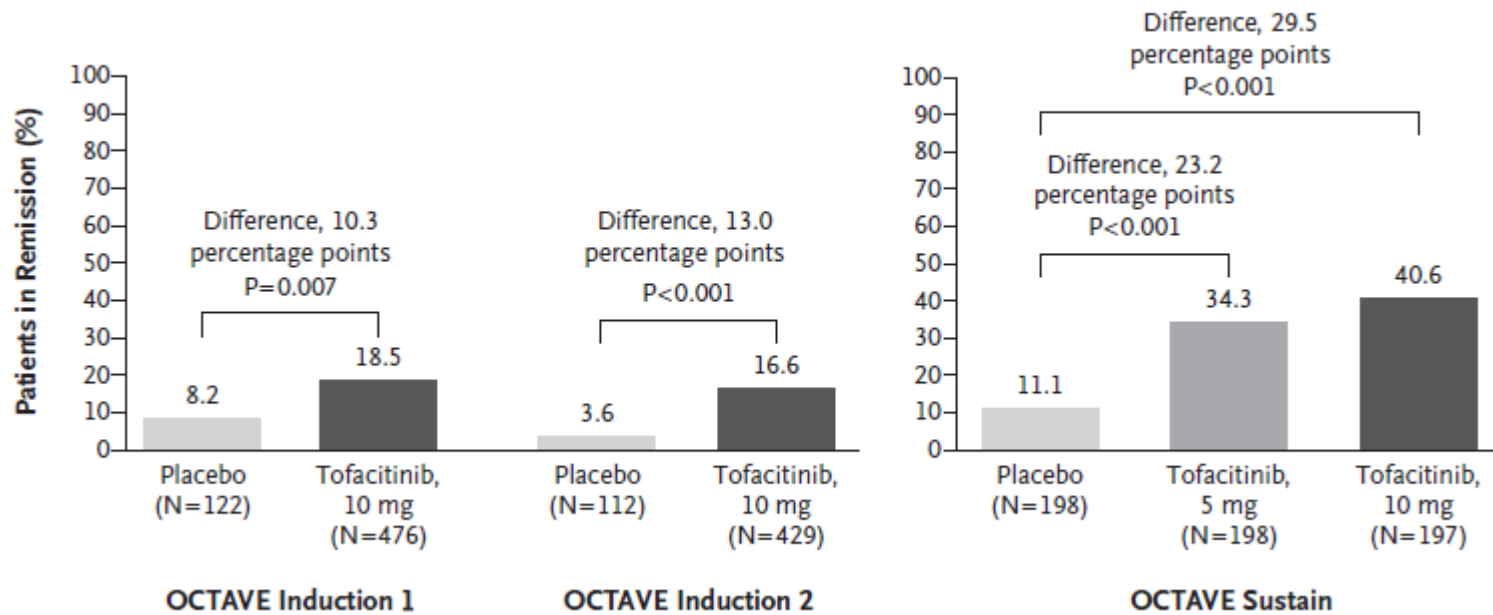
- Φάση II σε NC: Πρωτογενές καταληκτικό σημείο δεν επιτεύχθει, αν και υπήρχε ένδειξη κάποιας θεραπευτικής επίδρασης<sup>2</sup>
- Φάση III σε EK: Αποτελεσματικό σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρά ενεργή EK ως θεραπεία εφόδου ή διατήρησης<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Danese S et al, 2015, <sup>2</sup>Panés J et al, 2017, <sup>3</sup>Sandborn WJ et al, 2017

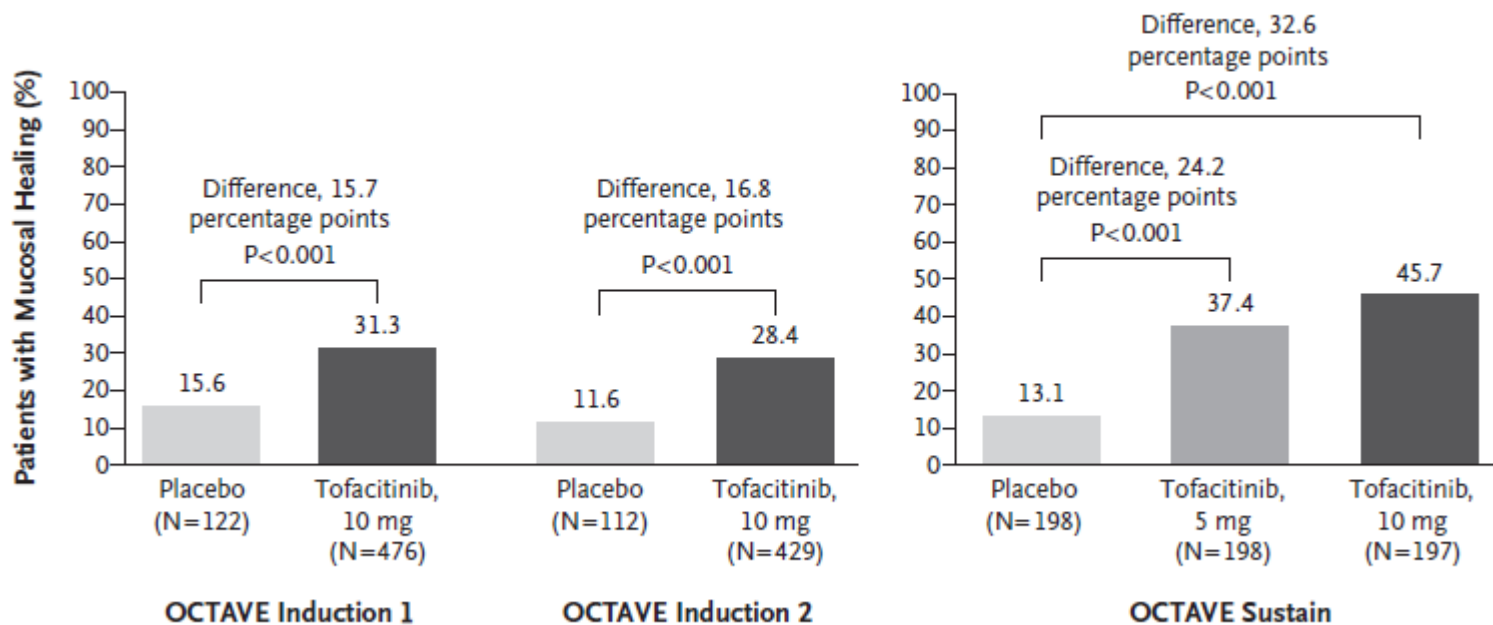


# Tofacitinib και EK

## A Remission



## B Mucosal Healing



Sandborn WJ  
et al, 2017

# Βιολογικοί Παράγοντες

**Filgotinib:** Μικρό μόριο, αναστολέας της **JAK1** κινάσης<sup>1</sup>

Αποτελέσματα Φάσης II Μελέτης σε ασθενείς με NC: Επαγωγή κλινικής ύφεσης, ασφαλής θεραπεία<sup>2</sup>

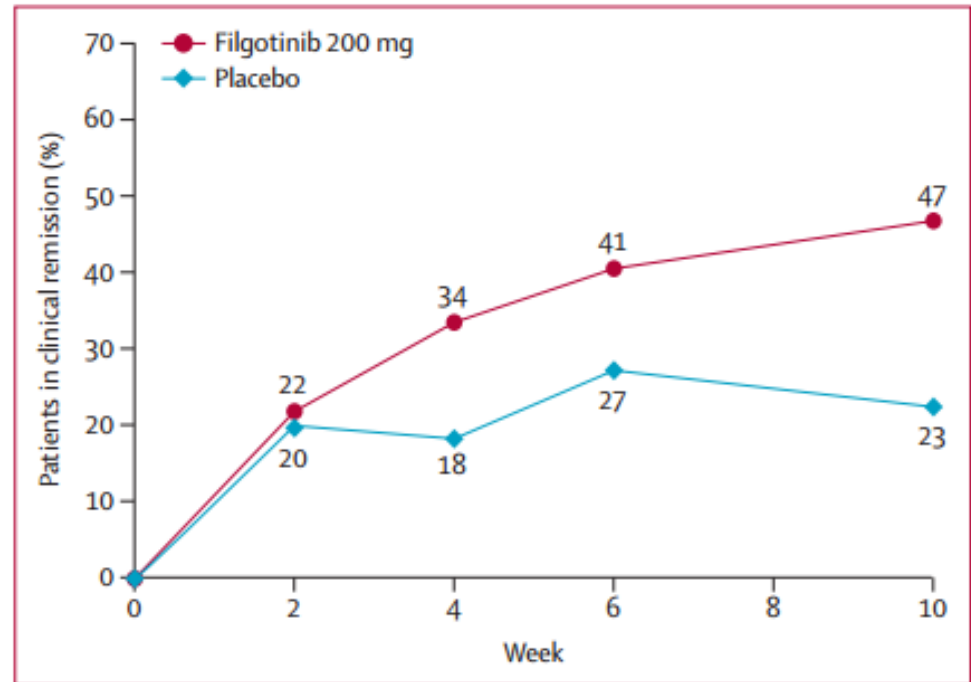


Figure 2: Clinical remission (defined as Crohn's Disease Activity Index <150) over time in response to filgotinib and placebo

<sup>1</sup>De Vries LCS et al, 2017, <sup>2</sup>Vermeire S et al, 2017

# Συμπεράσματα

Οι βιολογικοί παράγοντες συνεχώς πληθαίνουν και εξειδικεύονται:

→ **Personalized Medicine**

Δεν πρέπει όμως να ξεχνάμε ότι:

Λόγω της πολυπλοκότητας του Ανοσ. Συστήματος, τα κύτταρα και τα μόρια που το ενορχηστρώνουν, μπορεί να έχουν διαφορετικούς ρόλους ανάλογα με:

- Τα κύτταρα ή μόρια που αλληλεπιδρούν
- Τον ιστό ή τα κύτταρα που εκφράζονται
- Την νόσο
- Αλλά και τον ίδιο τον ασθενή

# Συμπεράσματα

## → Personalized Medicine

Ίσως ήρθε η ώρα η χρήση των βιολογικών παραγόντων να μας δείξουν διαφορές στον ανοσολογικό φαινότυπο των ασθενών και ετερογένειες της νόσου....

Και να ξαναγυρίσουμε σε παλιές καλές μεθόδους:

**Φαρμακοεπιδημιολογία**



**Ευχαριστώ....**