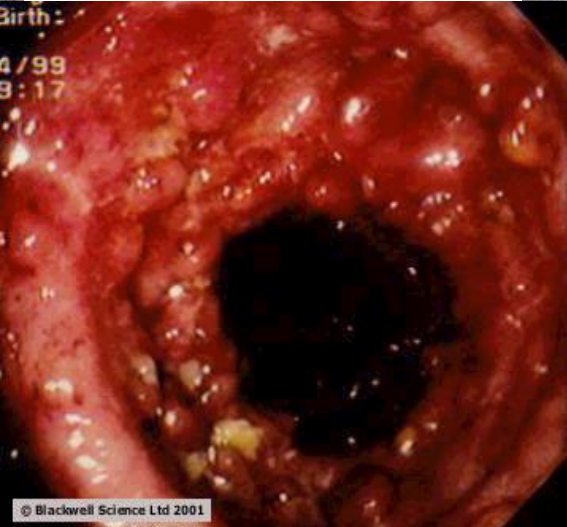
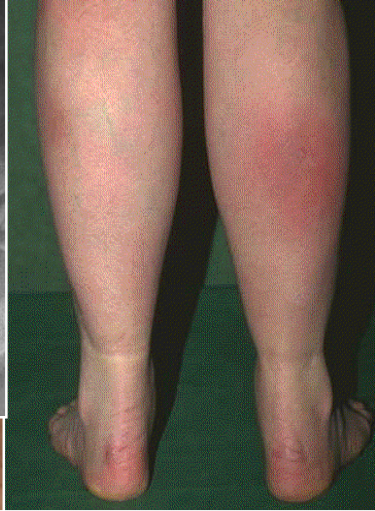
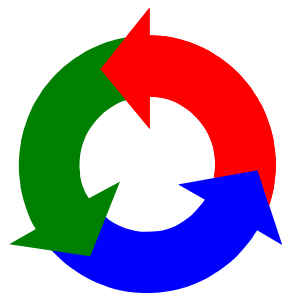

Υπάρχει κάτι νεώτερο;

*Μυλωνάκη Μαρία
Γαστρεντερολόγος, Επιμελήτρια Β'
Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο Νίκαιας Άγιος Παντελεήμων'*



Ο κύκλος της
φλεγμονής



ΙΦΝΕ : NC ή ΕΚ

Ενδοαυλικά αντιγόνα

*Εντερικός Βλεννογόνος
Γενετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες ?*

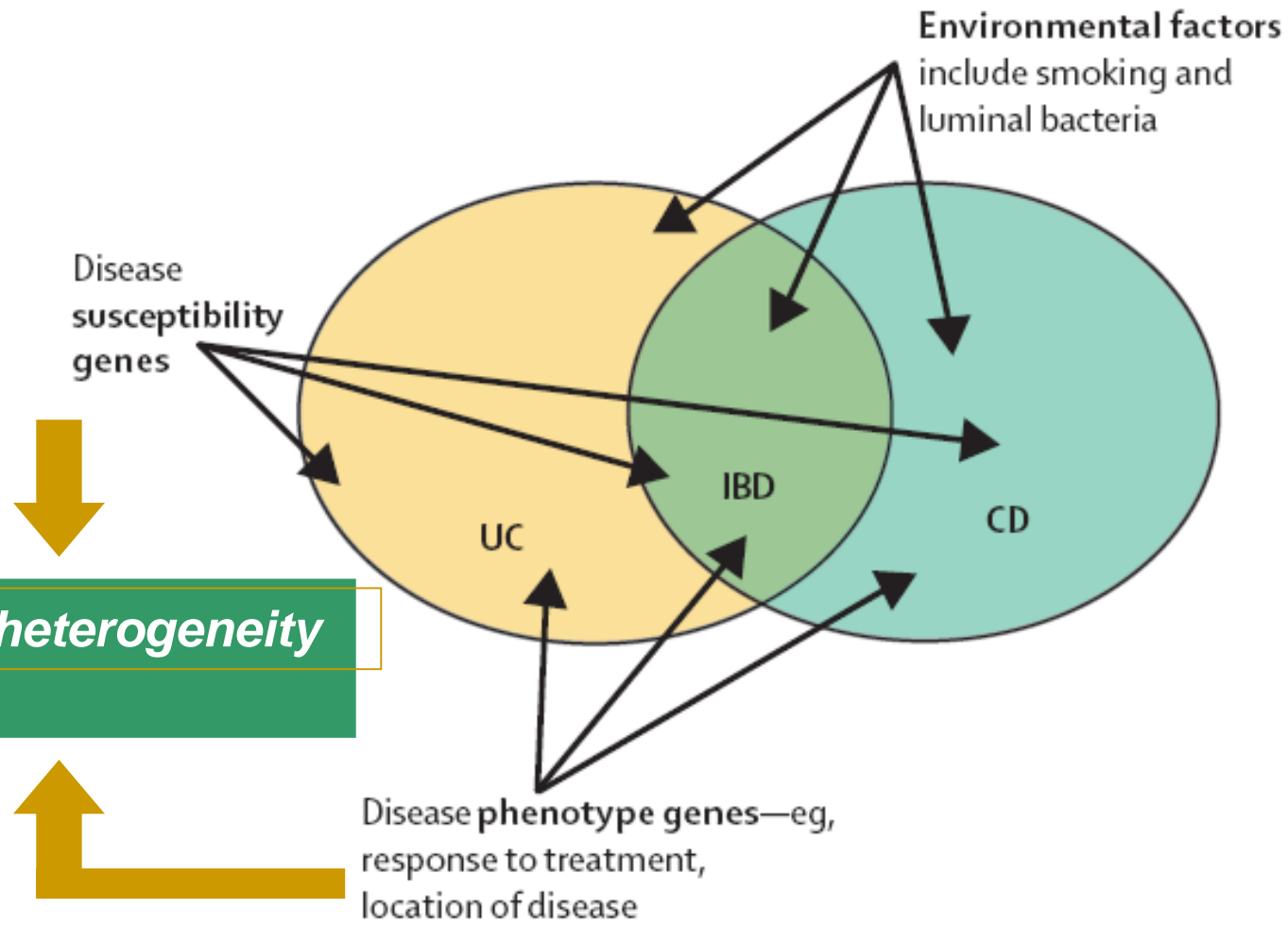
Ναι

Όχι

Ανοσολογική ανοχή

Οξεία φλεγμονή που υποχωρεί

Altered gut immunity



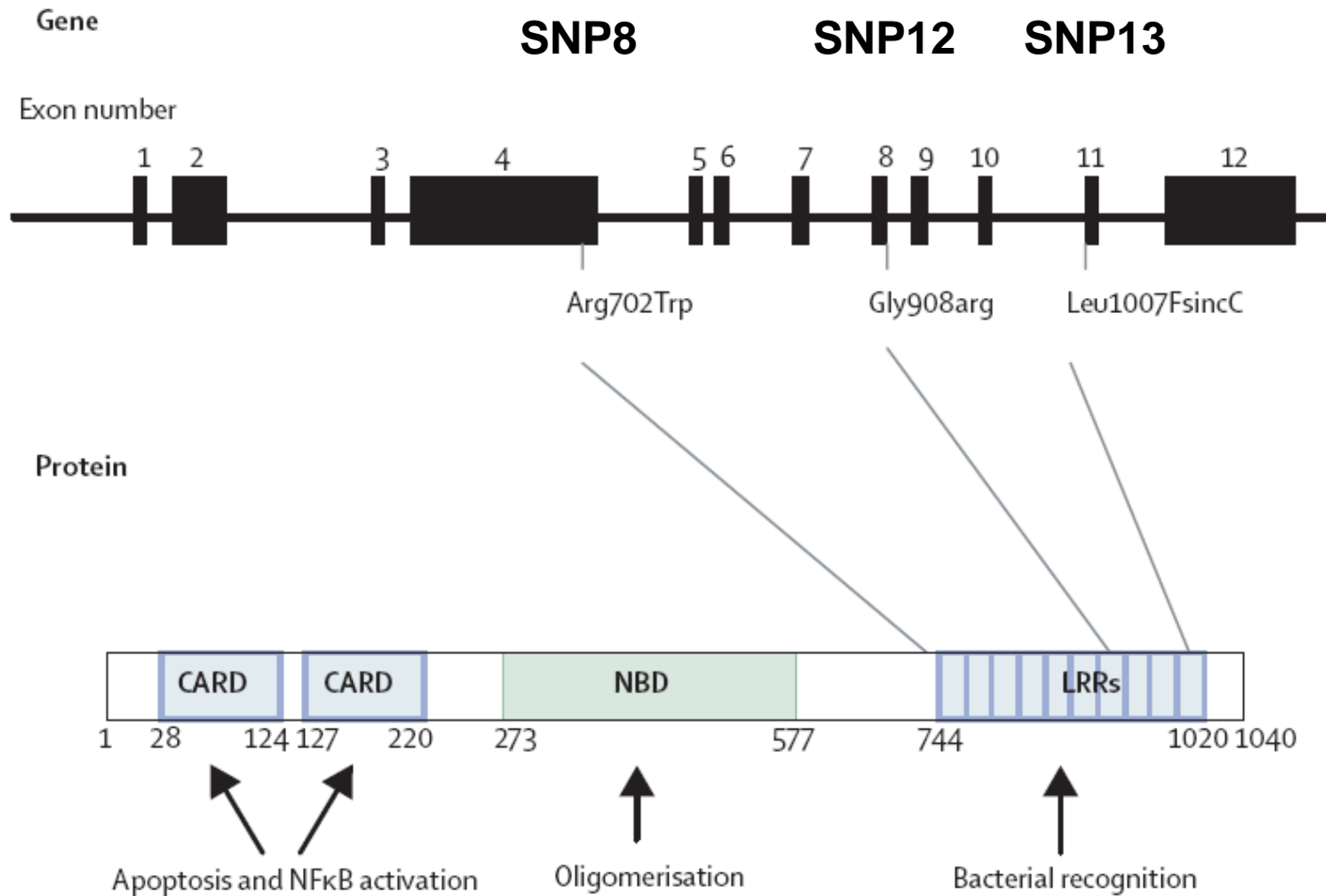
Clinical heterogeneity

Διαταραχές του ανοσολογικού συστήματος του βλεννογόνου

- **Επιθηλιακός φραγμός**
 - Αύξηση της διαπερατότητας του βλεννογόνου
 - Αύξηση των προσκολλημένων βακτηριδίων
 - Μείωση της έκφρασης των 'defensins'
- **Κληρονομική ανοσία**
- **Επίκτητη ανοσία**

Cobrin GM, Arbeu MT. Immunological review 2005; 206: 277

CARD15/NOD2



Μεταλλάξεις του CARD15/NOD2

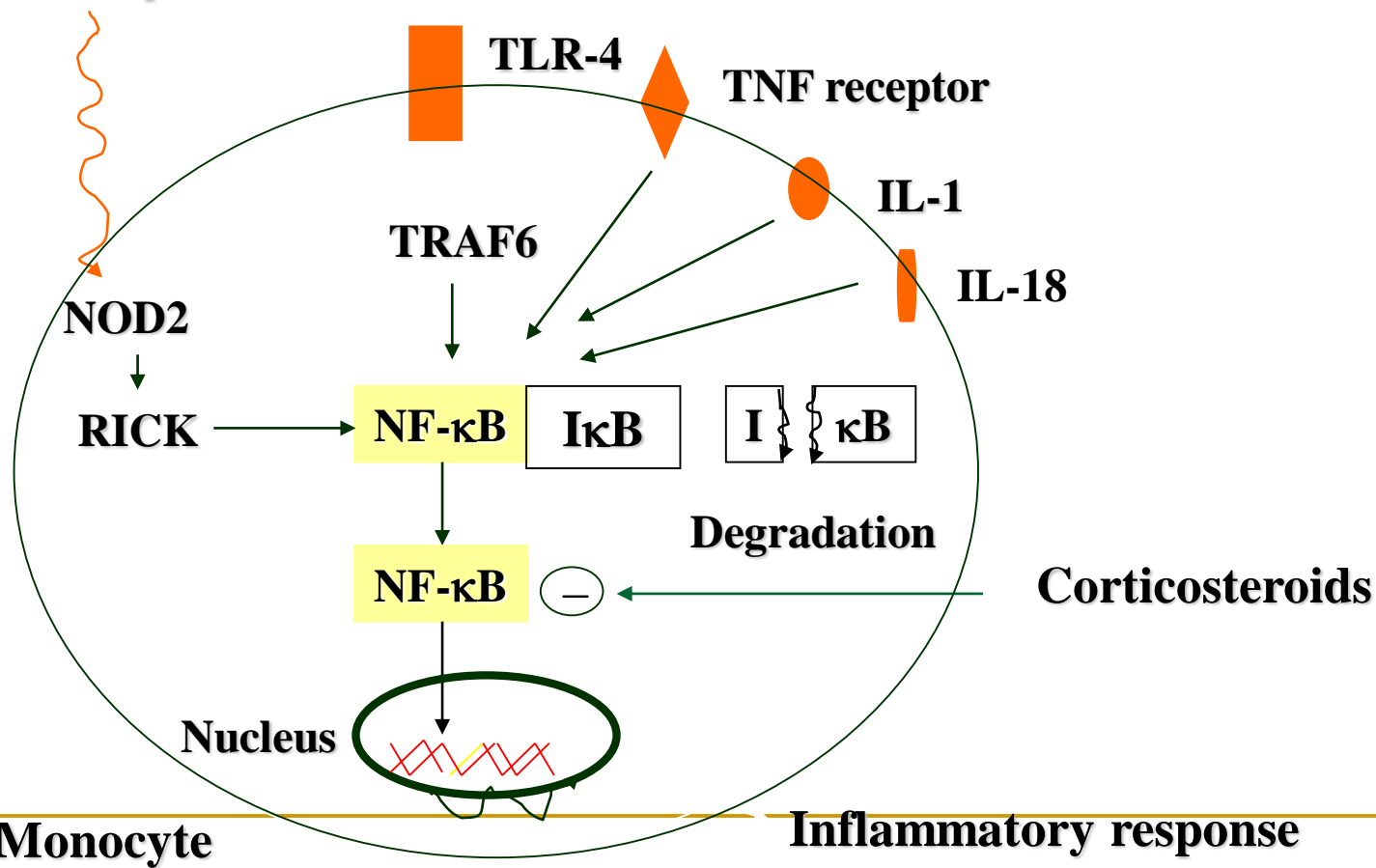
- Ο κίνδυνος ανάπτυξης νόσου Crohn είναι 1/25
- ↑επίπτωσης (+) οικογενειακού ιστορικού, στενωτικής νόσου και ειλειτιδας
- Παιδιά με την μετάλλαξη 3020insC έχουν αυξημένο κίνδυνο για χειρουργική επέμβαση
- Έλλειψη συσχέτισης των μεταλλάξεων με την ανταπόκριση στην θεραπεία με Infliximab

Economou M et al. Am J Gastroenterol 2004; 99: 2393

Vermeire S et al. Gastroenterology 2002; 123: 106

Ρύθμιση φλεγμονώδους απόκρισης: ενεργοποίηση NFκB

Bacterial components/MDP

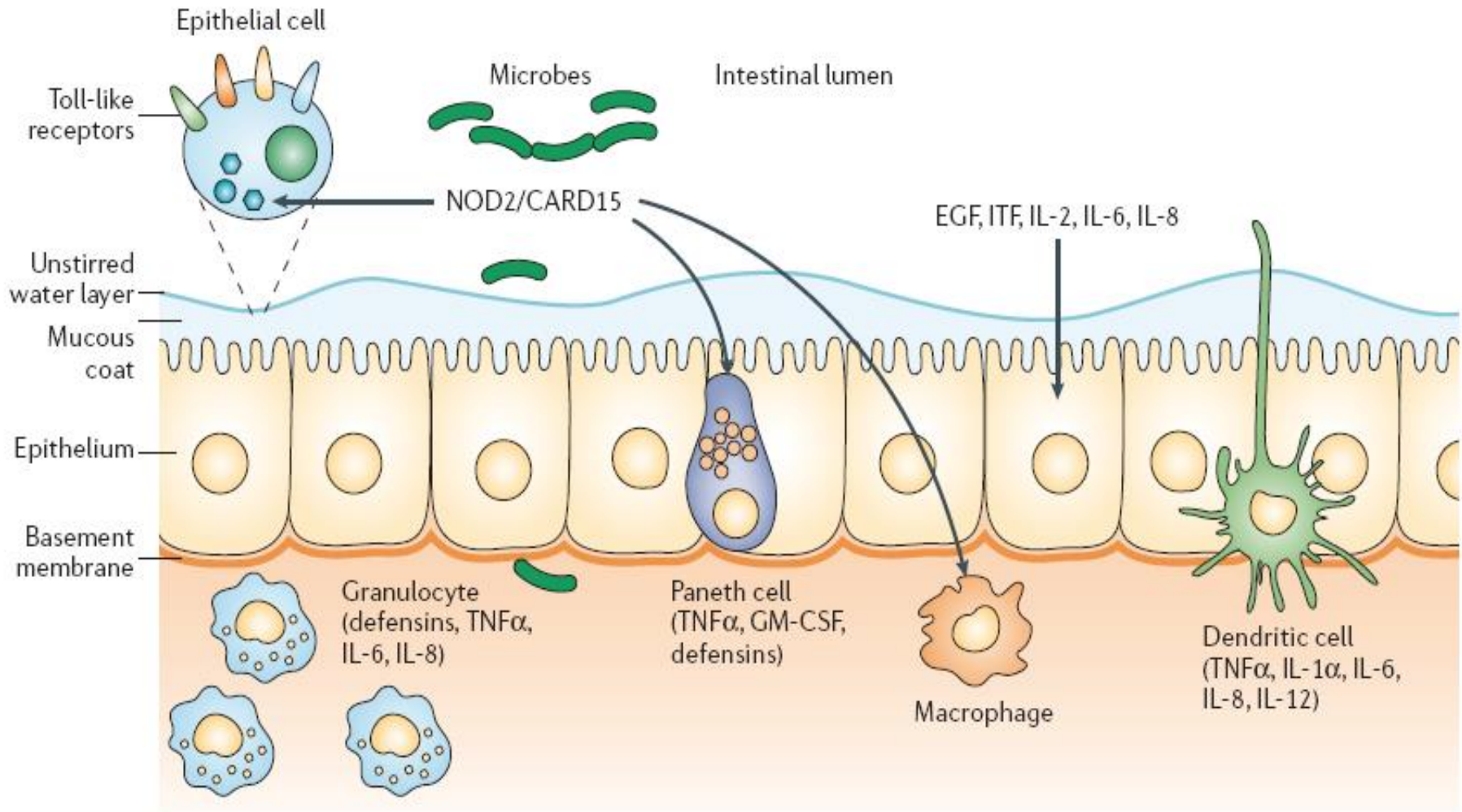


Monocyte

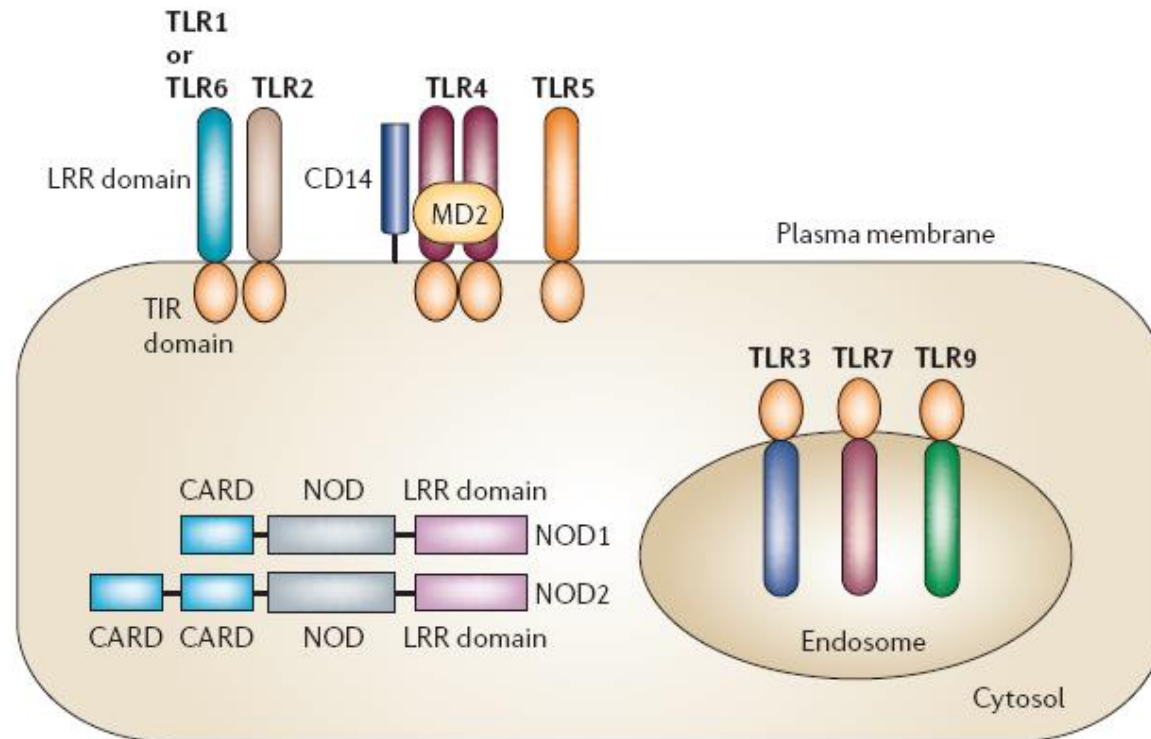
Inflammatory response

IL-1, IL-6, IL-12, IL-2, IL-8, TNF- α , ICAM-1)

Κληρονομική ανοσία



CARD15/NOD2, TLR, Pattern Recognition Receptors (PRR), Pathogen-Associated Molecular Pattern (PAMP)



NOD2/CARD15: Loss- of - function or gain- of -function?

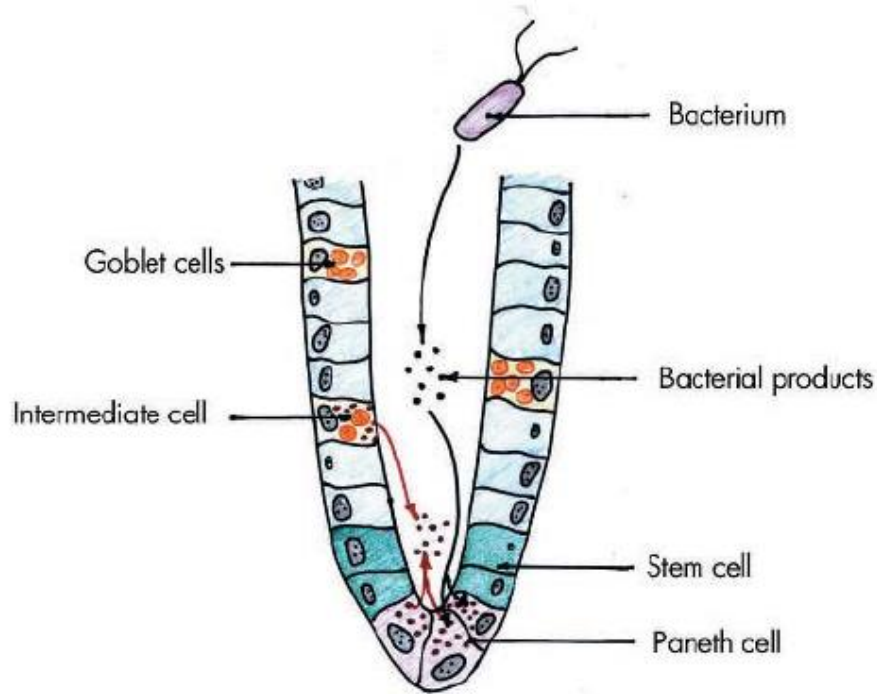
- **In vitro μελέτες**

- Μειωμένη ανταπόκριση σε MDP και μείωση της ενεργοποίησης του NFκB

- **In vivo μελέτες**

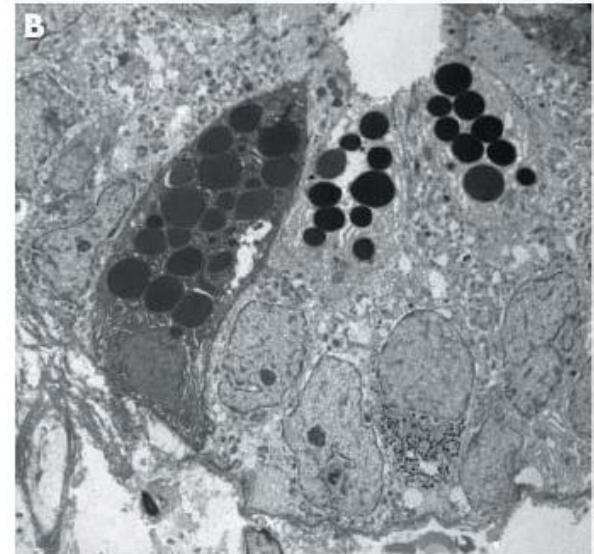
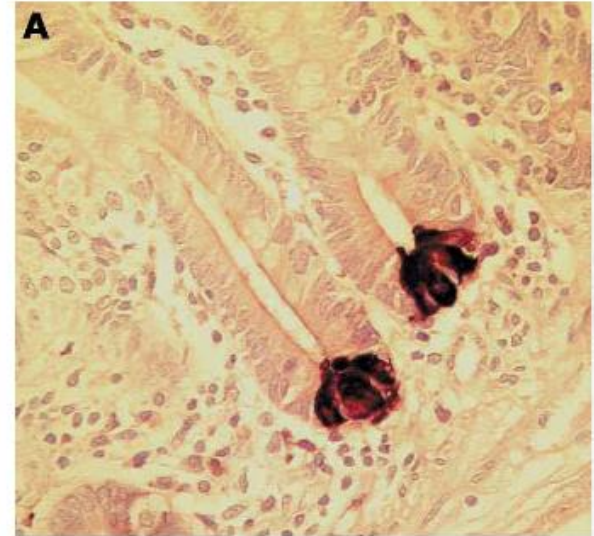
- αύξηση της IL-12, TNF-α που είναι αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του NFκB

Κύτταρα Paneth

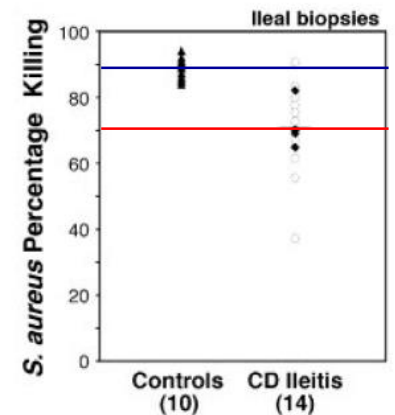
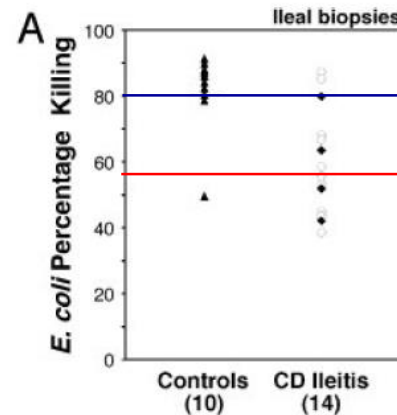
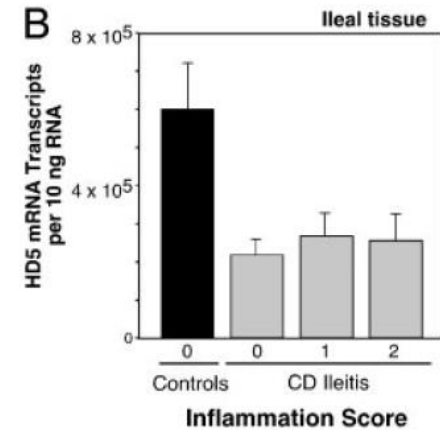
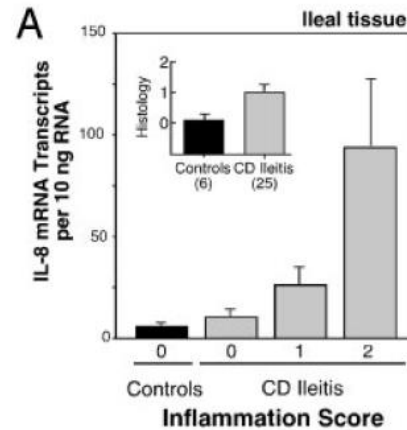
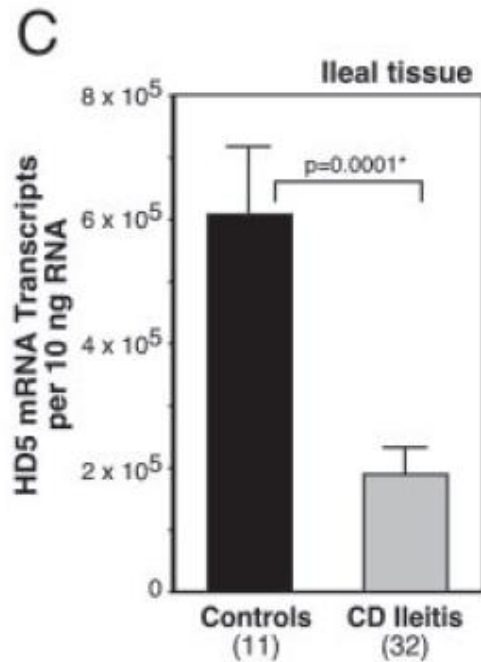


α -defensins (HD5, HD6)

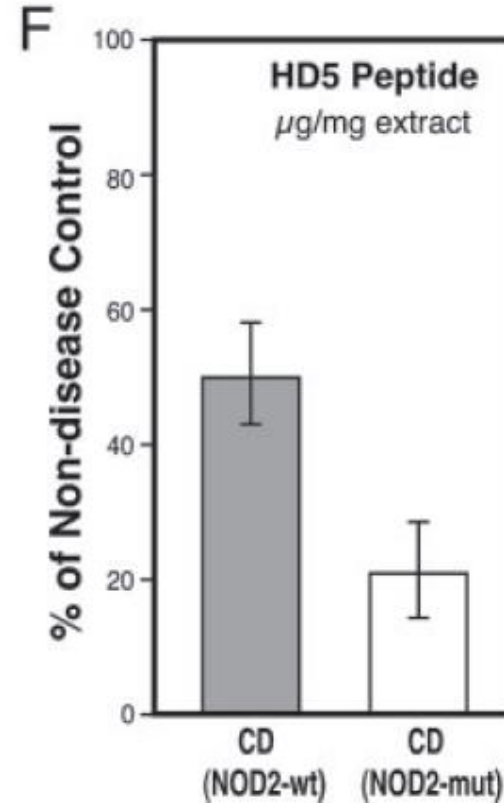
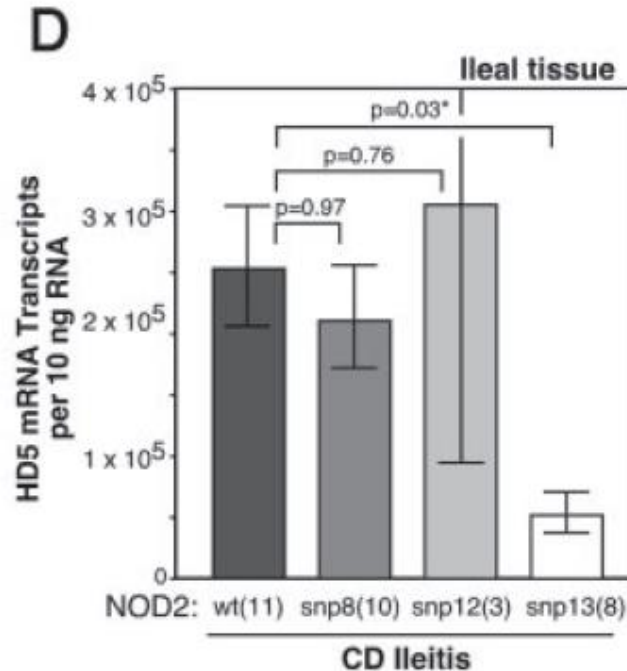
Μη ειδική θανάτωση μικροοργανισμών



Κύτταρα Paneth: Νόσος Crohn




Κύτταρα Paneth - CARD15/NOD2



Κληρονομική – Επίκτητη ανοσία

Defensins

- 1. Επιθηλιακά αντιμικροβιακά πεπτίδια (defensins) ↓↓↓
- 
- 2 Η αντιβιοτική δράση του βλεννογόνου ↓↓↓
 - 3. Προσκόλληση βακτηριδίων στον βλεννογόνο
 - 4. Ανοσολογική αντίδραση στην χλωρίδα

Wehkamp et al. 2002
Fellermann et al. 2003

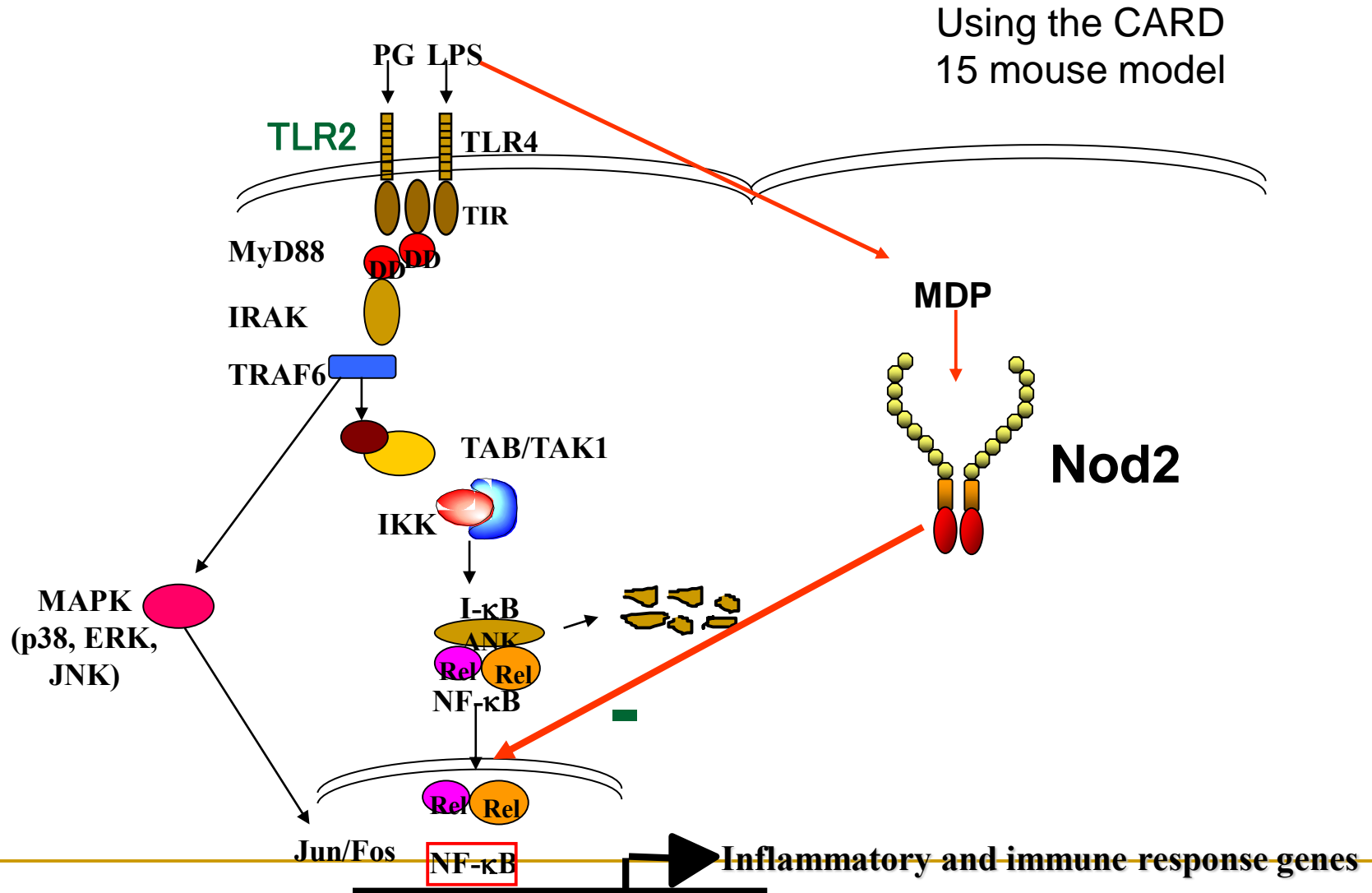
Μεταλλάξεις στο NOD2/CARD15: επίκτητη ανοσία

- Οι μεταλλάξεις στο NOD2 οδηγούν σε ↓ της ανταπόκρισης σε παρουσία PGN
- διαταραχή στον μηχανισμό θανάτωσης των βακτηριδίων στην NC
- ενεργοποίηση των APCs
- πολλαπλασιασμός T-κυττάρων και Th1 ανοσολογική απόκριση (IL-12, IL-23, IL-18)

Inohara N et al. J Biol Chem 2003; 278: 5509-5512

Chamaillard M et al. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 3455

Ρύθμιση του TLR2 από το NOD2



Επιφανειακοί υποδοχείς: TLR

- TLR2/TLR4/MyD88, TLR2:
 - Διατήρηση του επιθηλιακού φραγμού
 - Επιτάχυνση της διαδικασίας της επούλωσης

Rakoff-Nahoum, S. et al Cell 2004;118:229-41

Rakoff-Nahoum, S. et al Immunity 2006;25:319-29

Επιφανειακοί υποδοχείς: TLR4

↑ έκφραση των TLR 4 σε ΙΦΝΕ

- Αίτιο ή αποτέλεσμα?
- Έχουν βρεθεί μεταλλάξεις
- Η θεραπεία με ανταγωνιστές των TLR4 προλαμβάνει την εμφάνιση κολίτιδας

Cario E, Podolsky DK. Infect Immun 2000

Oostenburg LE et al. Inflamm Bowel Dis 2005; 11: 567

Fort MM et al. J Immunol 2005; 174: 6416

Επιφανειακοί υποδοχείς: TLR5

- TLR 5 αναγνωρίζει 'flagelin'
- ↑anti-CBiR1 flagellin σε NC
- Συνέργεια μεταξύ του CARD15 και TLR5
- (TLR 5stop) προστατεύει από NC
 - οδηγεί σε σημαντική μείωση των αντισωμάτων IgA και IgG έναντι του 'flagelin'

Netea MG et al. J Immunol 2005; 174: 6518

Gerwitz AT et al. Gastroenterology 2005; 128: A388

**A Genome – Wide Association Study
identifies IL23R as an Inflammatory
Bowel Disease Gene.**

*Duerr RH, Taylor KD, Brant SR et al. Science
2006; 314: 1461*

A Genome – Wide Association Scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn’s Disease in ATG16L1.

Hampe J, Franke A, Rosenthal P, et al. *Nature Genetics* 2007; 39 (2):

Genome – Wide Association study identifies new susceptibility loci for Crohn’s Disease and implicates autophagy in disease pathogenesis.

Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, et al. *Nat Genet* 2007; 39: 596-604.

Αυτοφαγία & παθογένεια νόσου Crohn

Αυτοφαγοσώματα-αυτολυσοσώματα-φαγοκυττάρωση

- Μηχανισμός αντιμετώπισης της 'πείνας' των κυττάρων
- Βασικός βιολογικός μηχανισμός ομοιόστασης
 - Απομάκρυνση κατεστραμμένων οργανυλλίων
- Περιορισμός ενδοκυττάρων βακτηριδίων (προστατευτικός μηχανισμός σε λοιμώδη νοσήματα)

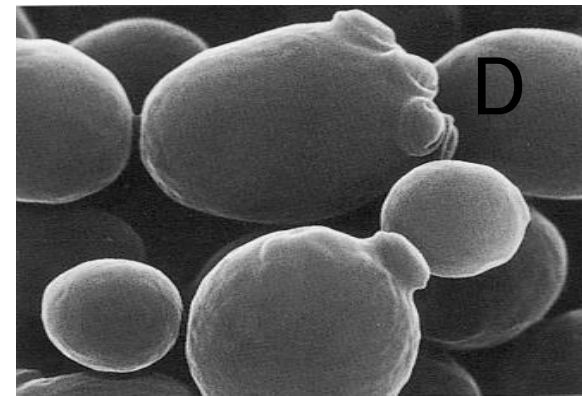
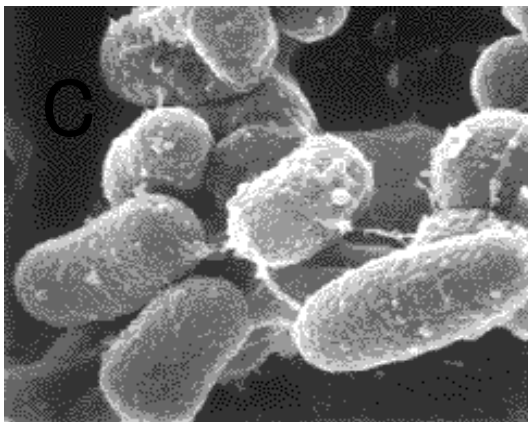
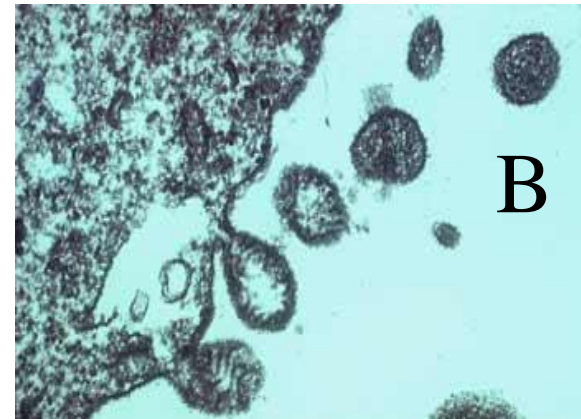
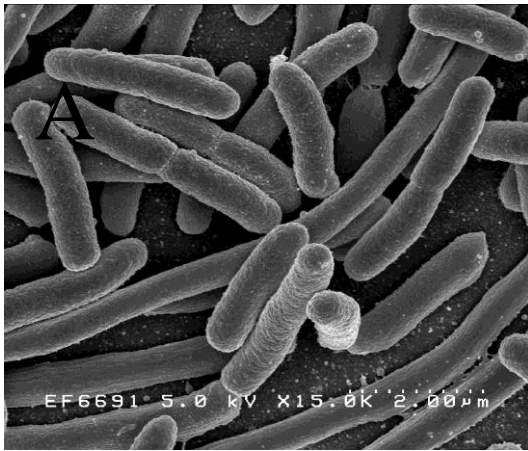
Yoshimori T. Cell 2007;128: 833

Xu Y, et al. Immunity 2007; 27: 135

A nonsynonymous SNP in ATG16L1 predisposes to ileal Crohn's disease and is independent of CARD15 and IBD5. Prescott NJ, Fisher SA, Franke A, et al. Gastroenterology 2007; 132: 1665

- Ο γονότυπος 300A/A
 - ↑ 1.65x του κινδύνου για NC και 2.2x για τελική ειλεΐτιδα
 - συσχέτιση με ΕΚ
- Μεταλλάξεις και των 3 γονιδίων
 - κίνδυνος 20.4% (CI:8.71, 47.7)

Μικρόβια και νόσος ΙΦΝΕ



A : *E.coli*

C : *Mycobacterium paratuberculosis*

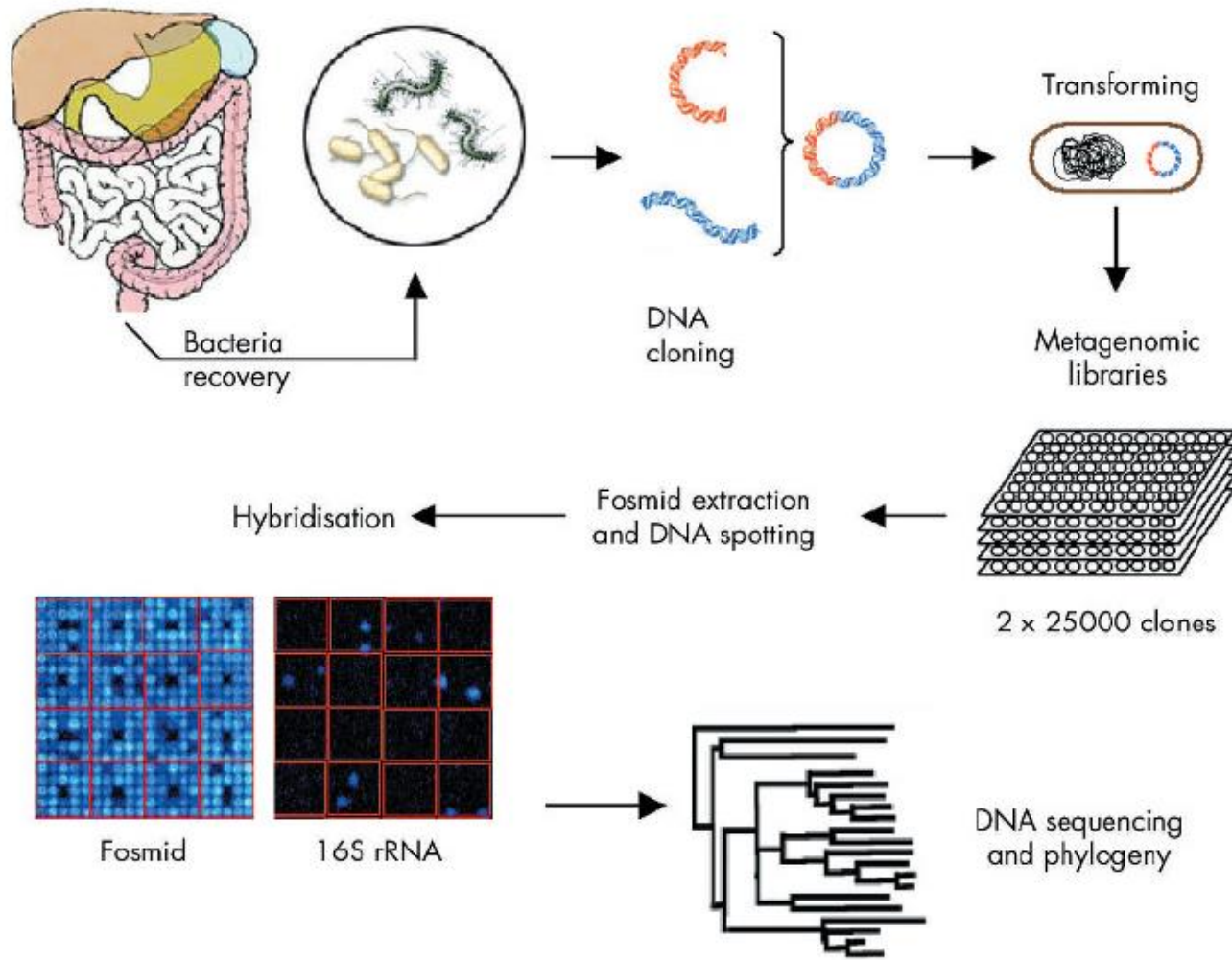
B *Ισοςιλαράς*

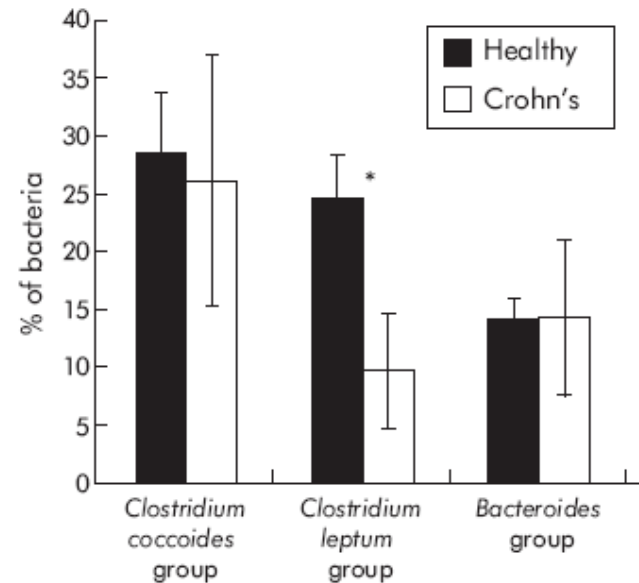
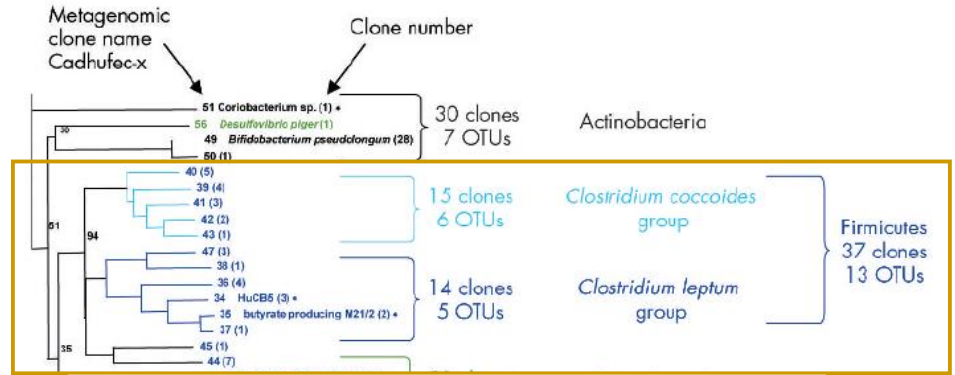
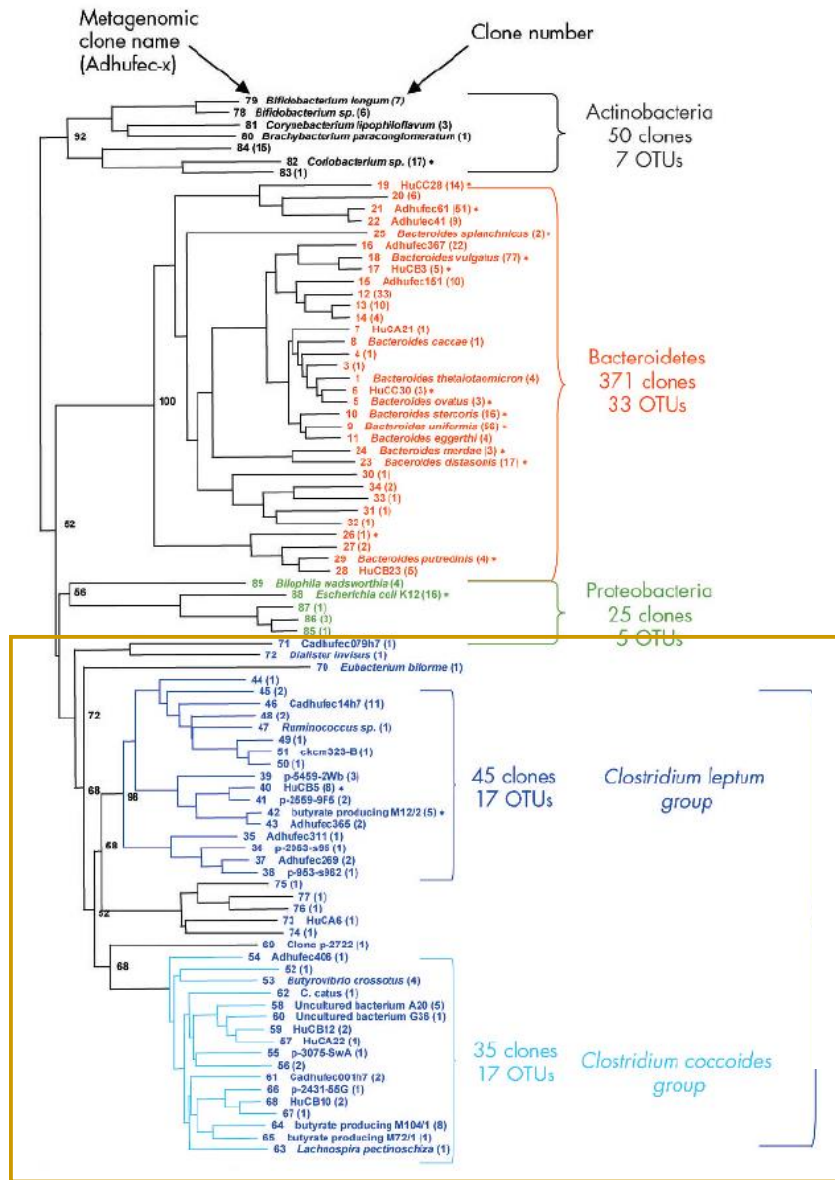
D : *Saccharomyces cerevisiae*

Ο ρόλος της εντερικής χλωρίδας



Φυσιολογική δομή και λειτουργία του εντέρου

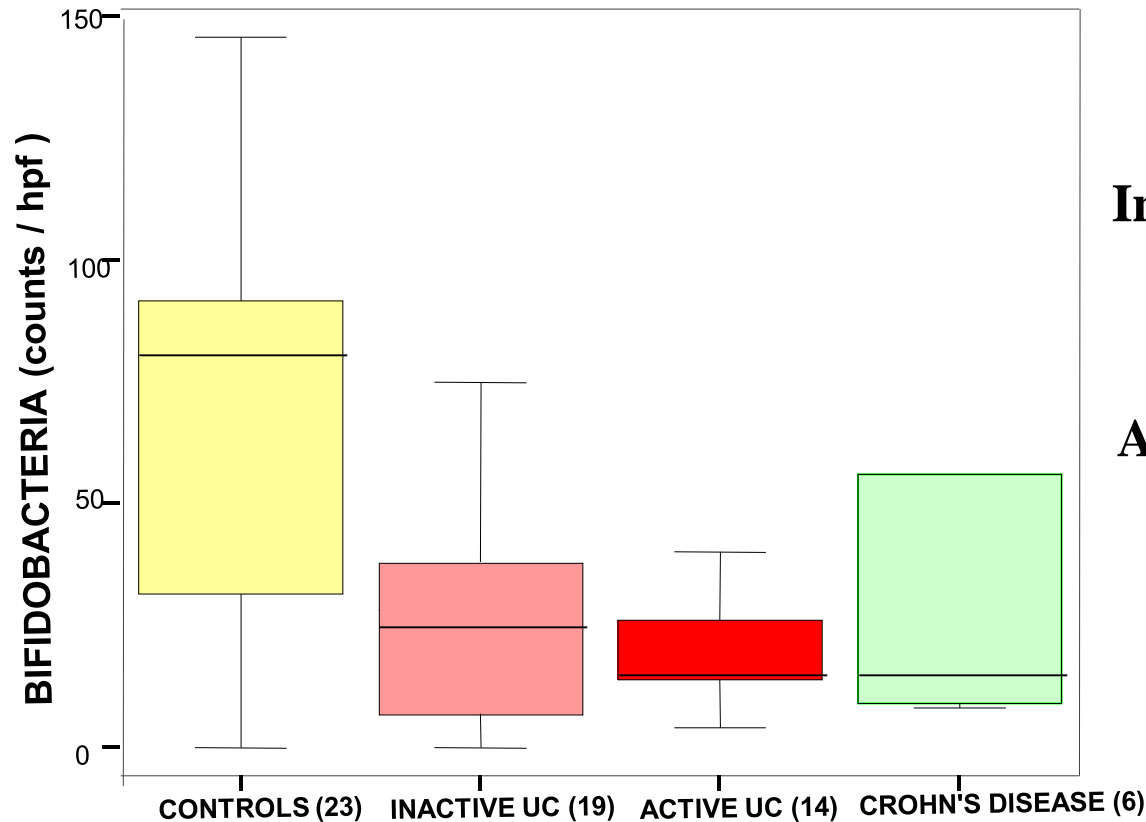




High prevalence of adherent E.coli strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease

	n	AIEC n (%)	P
Βιοψίες ειλεού			
- Crohn «χρόνια»	23	5 (21.7)	0.196
- Crohn «οξεία»	22	8 (36.4)	0.034
- Crohn υγιής βλεννογόνος	18	4 (22.2)	0.206
- Μάρτυρες	16	1 (6.2)	-
Βιοψίες παχέος εντέρου			
- Crohn	27	1 (3.7)	0.50
- ΕΚ	8	0 (0)	0.85
- Μάρτυρες	102	2 (1.9)	-

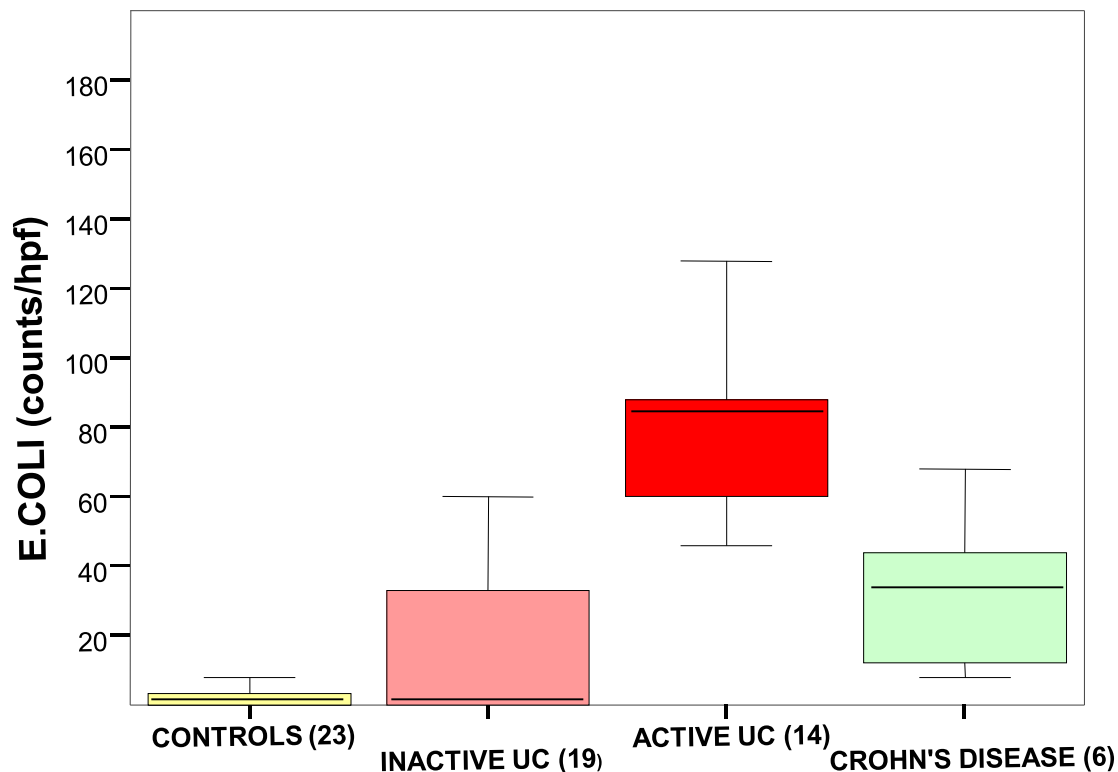
Molecular characterization of rectal mucosa associated bacterial flora in inflammatory bowel disease



**Inactive UC vs. controls
p=0.01**

**Active UC vs. controls
p=0.02**

Molecular characterization of rectal mucosa associated bacterial flora in inflammatory bowel disease



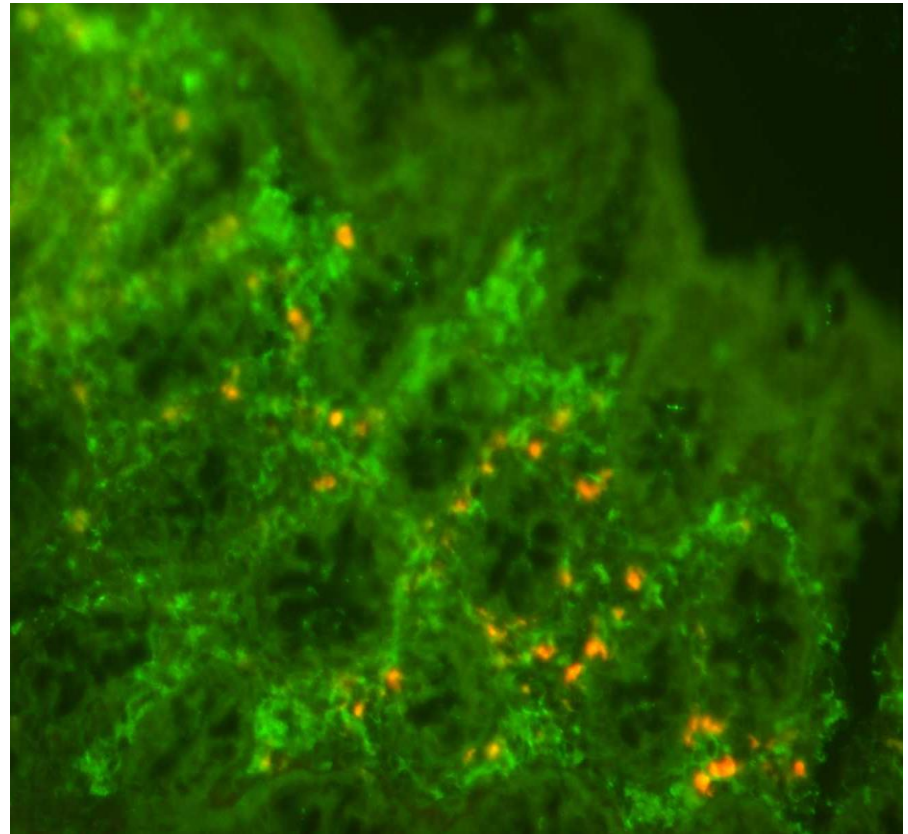
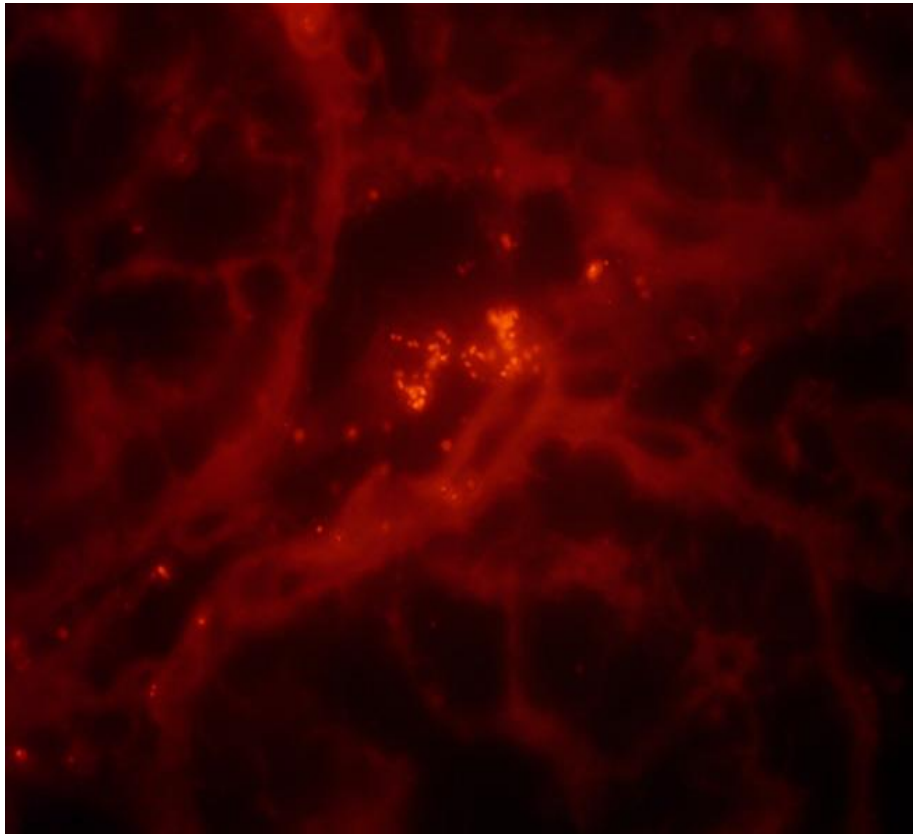
Inactive UC vs controls
p = 0.02

Active UC vs controls
p < 0.0001

Active UC vs inactive UC
p = 0.0003

CD vs controls
p = 0.0006

FLUORESCENT IN SITU HYBRIDISATION (FISH)



Ορολογική ανίχνευση μικροβιακών αντισωμάτων (anti-OmpC, anti-I2)

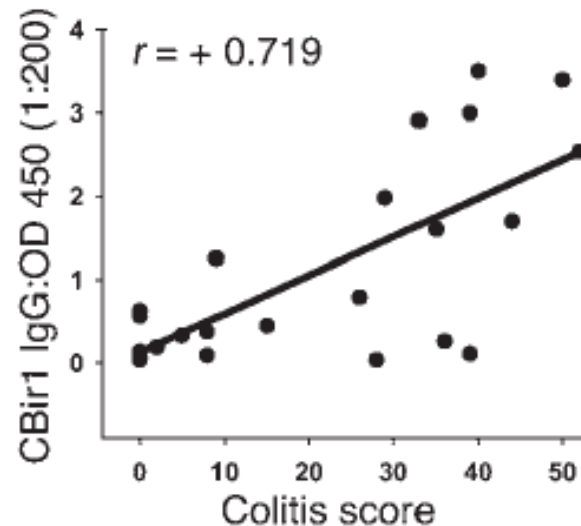
- anti-OmpC (*E. coli outer membrane porineC*) και anti-I2 (*Pseudomonas fluorescens*)
 - Πιο συχνά σε νόσο Crohn (50 %)
 - Εντόπιση σε τελικό ειλεό
 - Παρατεταμένη ανίχνευση
 - Αυξημένος κίνδυνος για χειρουργείο
- Μη διαγνωστικά
 - για πιθανή εξέλιξη της ΑΚ σε ΝΚ ή ΕΚ

Landers et al. *Gastroenterology* 2002;123:689-99

Joossens et al. *Gut* 2006 (10.1136/gut.2005.089623)

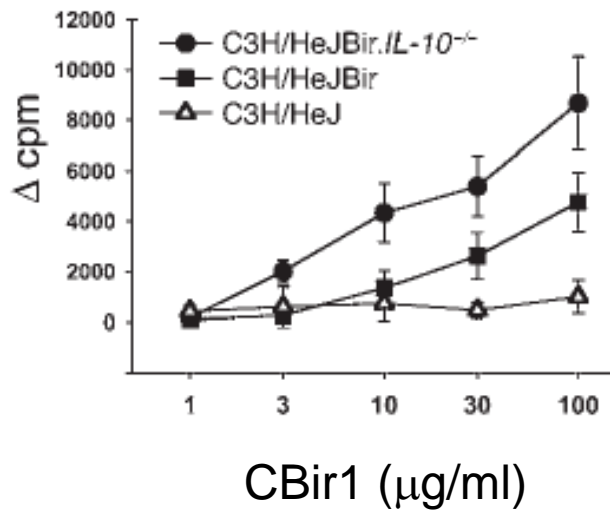
Ορολογική ανίχνευση μικροβιακών αντισωμάτων **CBir1 (anti-flagellin)**

- CBir1 : επικρατούν αντιγόνο σε πειραματικά μοντέλα φλεγμονής C3H/HeJBir¹
- Η τιμή των IgG αντισωμάτων έναντι *CBir1* σχετίζεται με την ιστολογική βαρύτητα ²

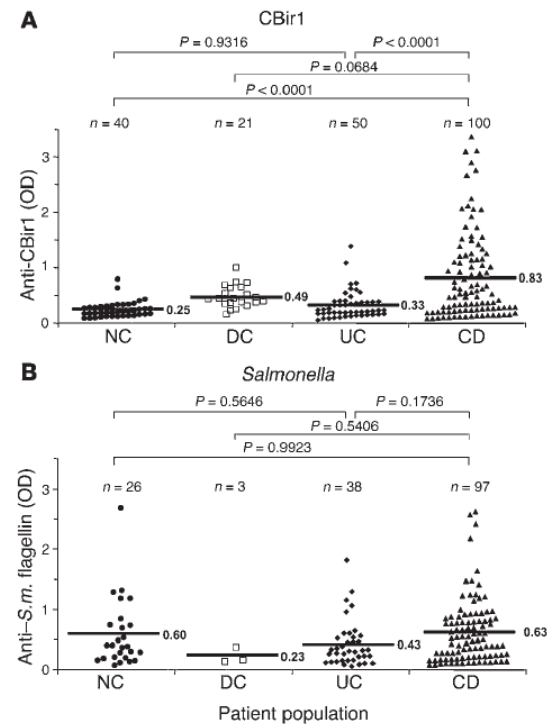


Ορολογική ανίχνευση μικροβιακών αντισωμάτων CBir1 (anti-flagellin)

■ ↑ CD4+



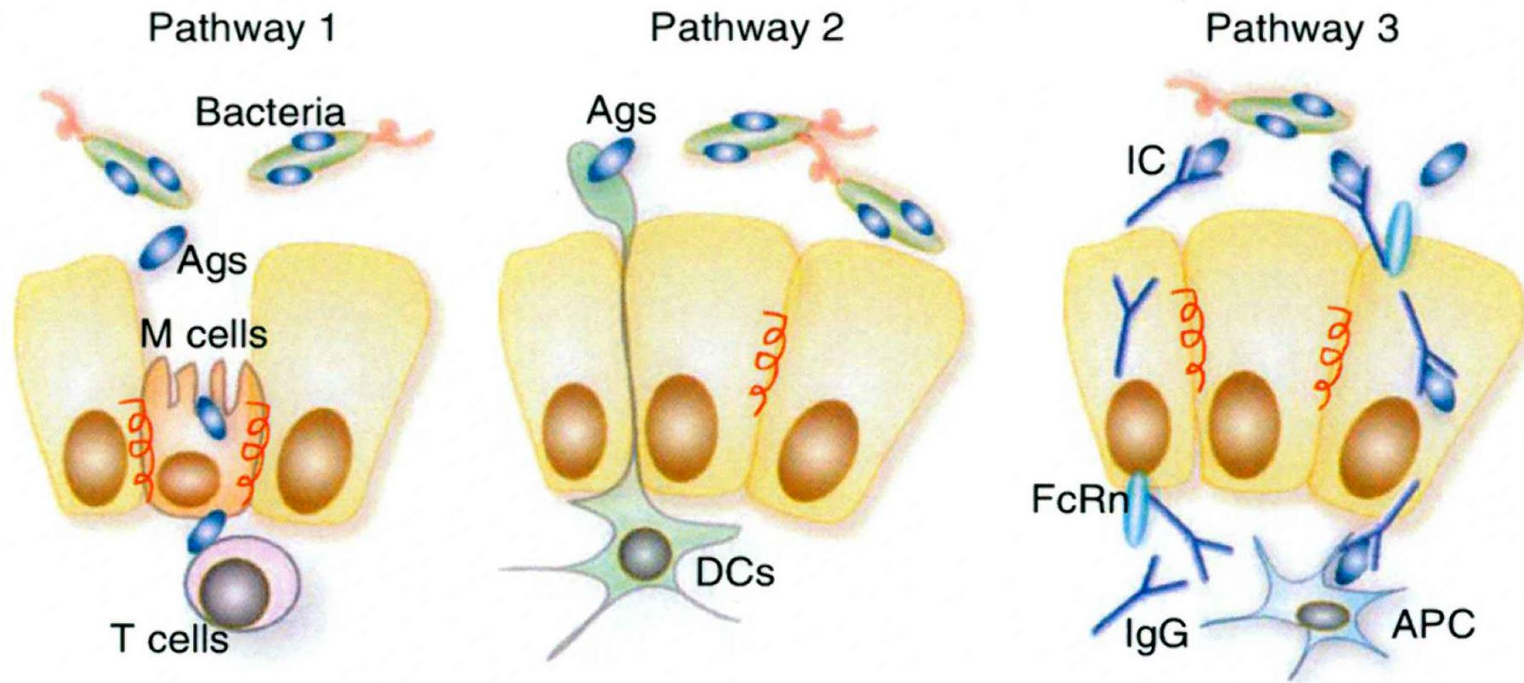
■ ↑ CD



Ορολογική ανίχνευση μικροβιακών αντισωμάτων CBir1 (anti-flagellin)

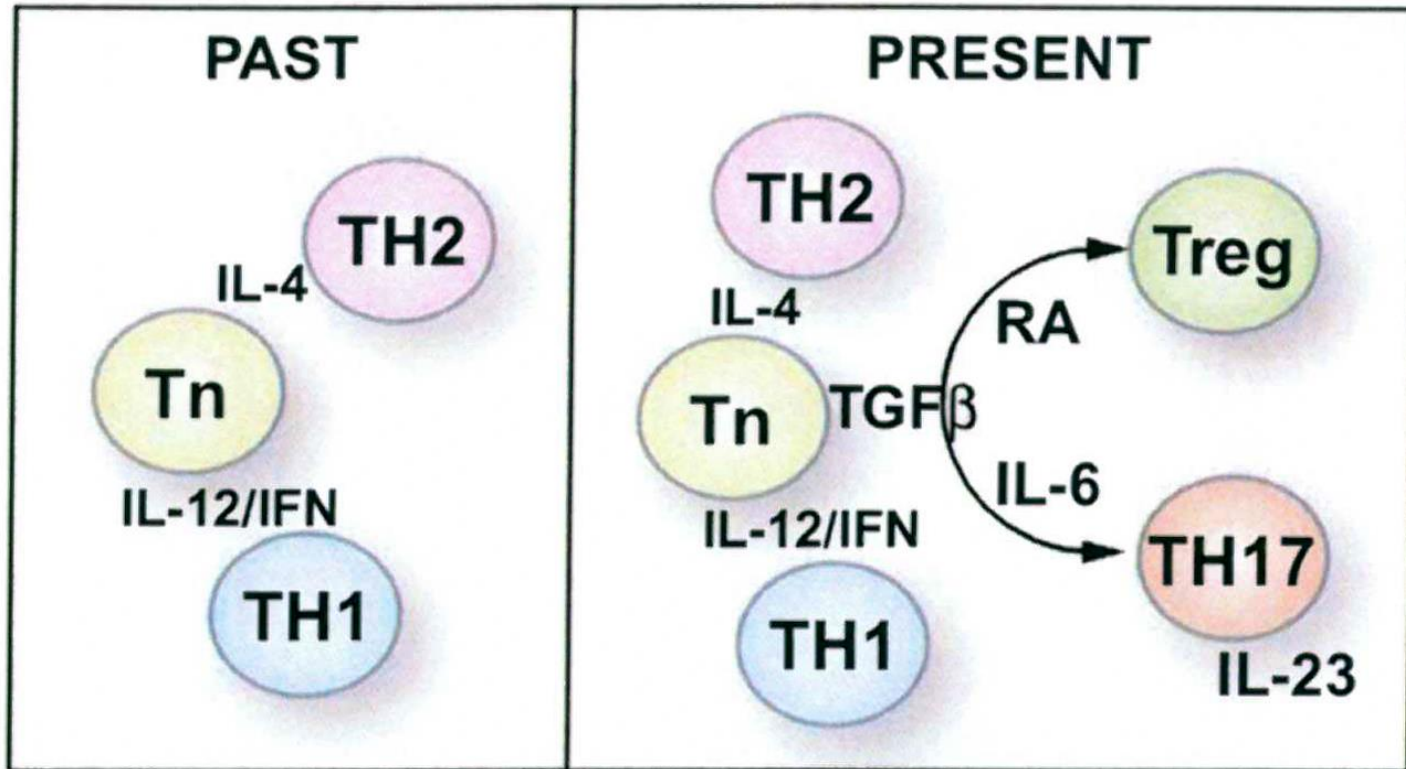
- Ο τίτλος των αντισωμάτων anti-CBir1 :
 - Είναι αυξημένος σε 50 % των ασθ με NC, 8 % των υγιών, 14 % μαρτύρων με λοίμωξη και 6 % σε ασθενείς με EK.
 - Δεν σχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου
 - Δεν επηρεάζεται από φάρμακα ή χειρουργείο
- Ανεξάρτητη από ASCA, anti-OmpC και I2
- 44% των ασθενών με pANCA(+) σε NC σε σχέση 4 % με pANCA (+) σε EK
- Συσχέτιση με φαινότυπο :
(i) προσβολή ειλεού, (ii) στενωτική νόσο ή (iii) συριγγοποιός

Αντιγονοπαρουσίαση



Kraehenbuhl JP, et al. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000; 16:301
Rescigno M et al. *Nat Immunol* 2001; 2:361.
Yoshida M, et al. *Immunity* 2004; 20:769–83.

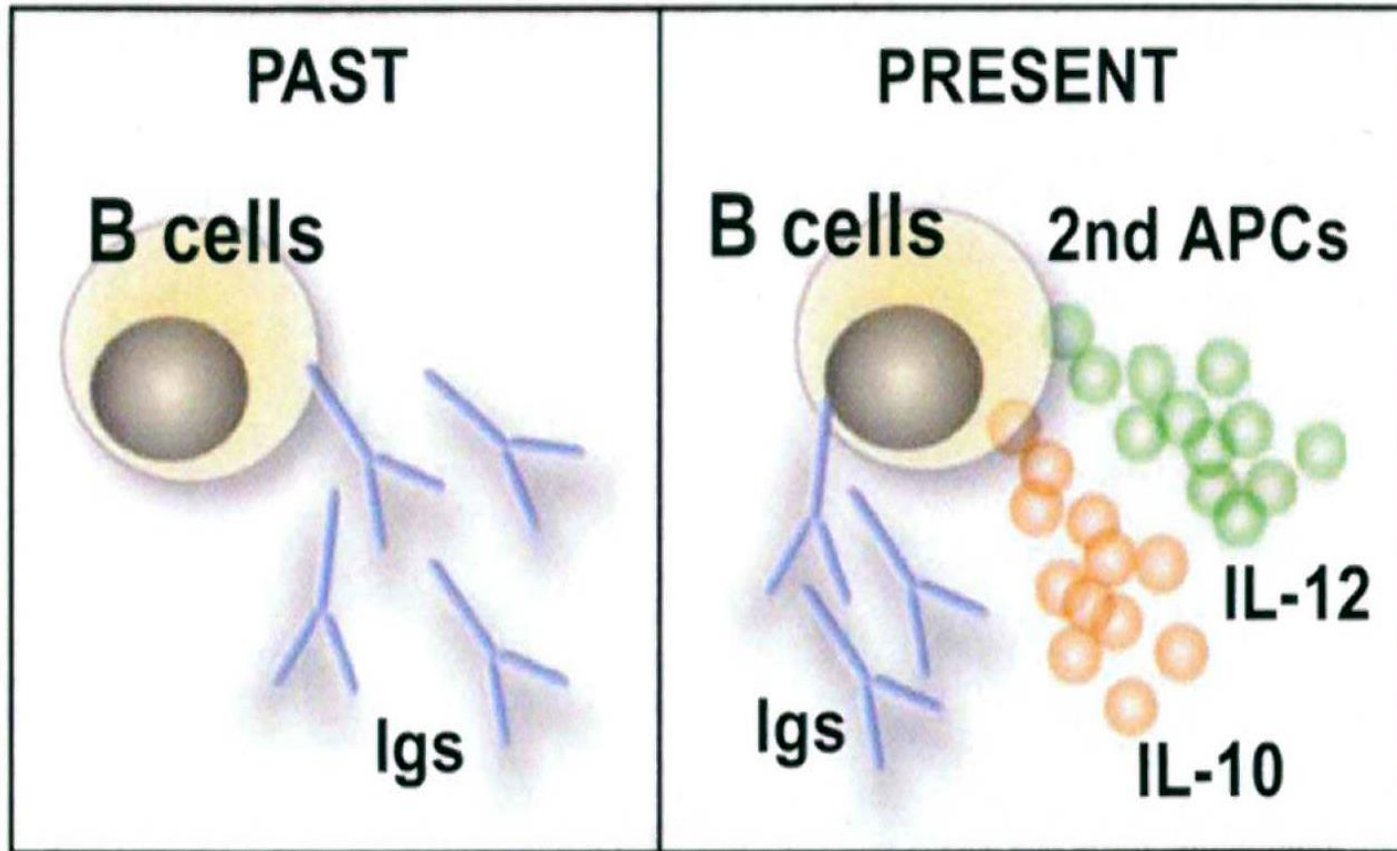
Επίκτητη ανοσία: Th1, Th2 & Th 17



Mangan PR, et al. Nature 2006; 441:231–4.

Steinman L. Nat Med 2007;13:139–45

Ο ρόλος των Β-κυττάρων



Γενετική - Ανοσολογία

Κλινική πράξη

- Τα αποτελέσματα των γενετικών μελετών δεν οδηγούν στη διάγνωση και ταξινόμηση των ασθενών με ΙΦΝΕ
 - Χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα
 - Βοηθούν στην κατανόηση της παθογένειας
-

Παθογένεια και Θεραπεία

- Νέα θεραπευτική αντιμετώπιση?
- Διατήρηση της ύφεσης:
- Ενίσχυση της κληρονομική ανοσίας!
- Θεραπεία οξείας προσβολής:
- Καταστολή της επίκτητης ανοσίας!