

ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΙΦΕΝ

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

Παθογένεια της ΙΦΕΝ

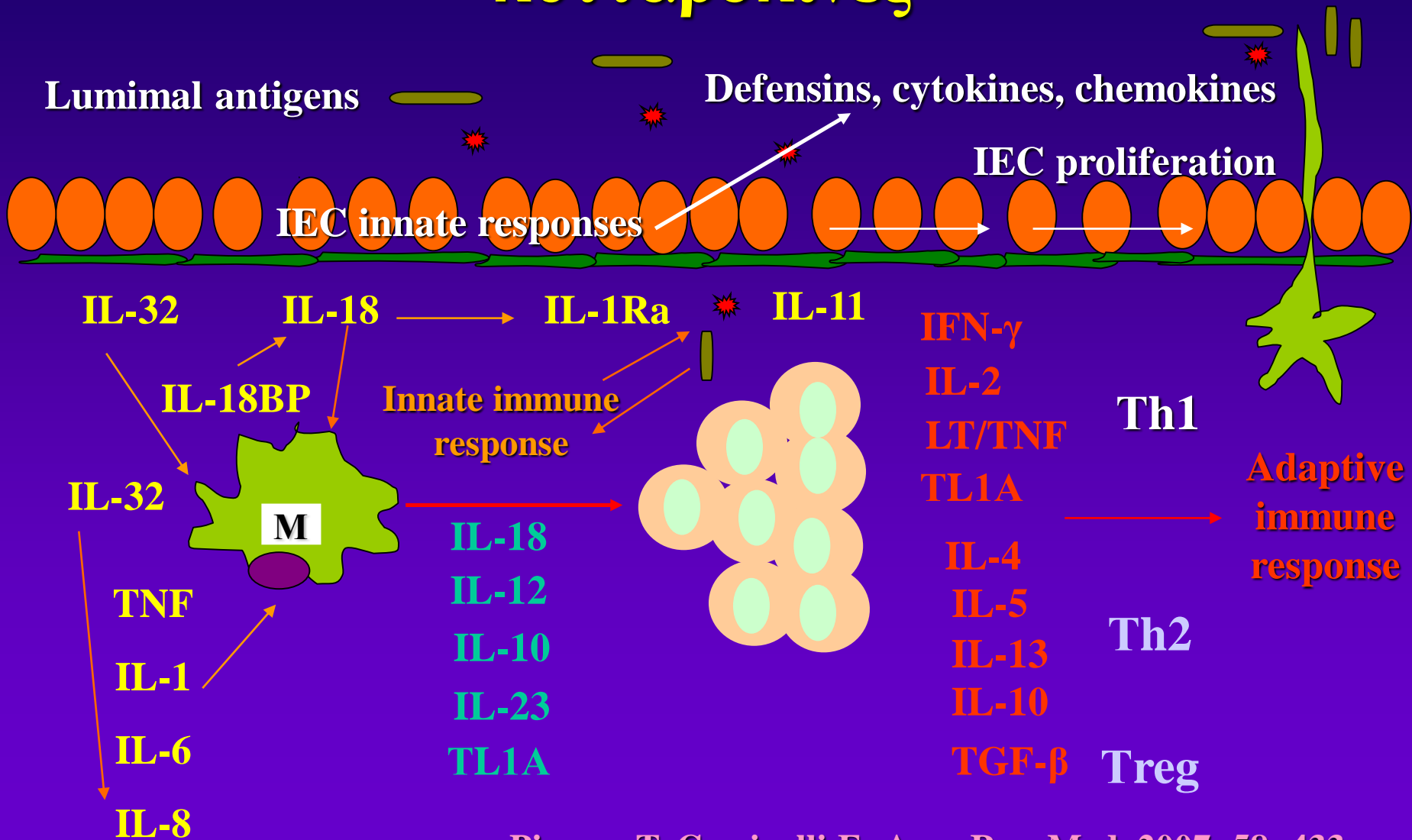
- Γενετική προδιάθεση
 - Ανοσολογική απόκριση
 - Άμυνα του βλεννογόνου
 - Σύσταση της εντερικής χλωρίδας
- Ανοσολογικό σύστημα του βλεννογόνου
- Βακτηρίδια της εντερικής χλωρίδας

 Εναρξη: επίδραση περιβαλλοντικού ερεθίσματος

Ανοσολογικό σύστημα του βλεννογόνου: Διαταραχές στην ΙΦΕΝ

- Κληρονομική ανοσία (TLRs, Nods..)
 - Φραγμός του επιθηλίου
 - ↑ διαπερατότητας του επιθηλίου
 - ↑ προσκόλληση βακτηριδίων
 - ↓ έκφραση ‘defensins’
- Επίκτητη ανοσία (Th1, Th2, Treg..)

Κληρονομική & Επίκτητη ανοσία: ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ



Ανοσολογική ανοχή

- TLRs (TLR2, TLR4, TLR9):
μη ενεργοποίηση NFκβ
- διέγερση Th2 ανοσολογικής απόκρισης
- διέγερση Tr1/Th3 κυττάρων
- ↑ TGF-β1, IL-10
- ↑ απόπτωση των T - κυττάρων του χορίου

Rescigno M et al. Nat Immunology 2001

Groux H et al. Nature 1997

Boirivant M et al. J Clin Invest 1996

Διαταραχές στην ΙΦΕΝ (I)

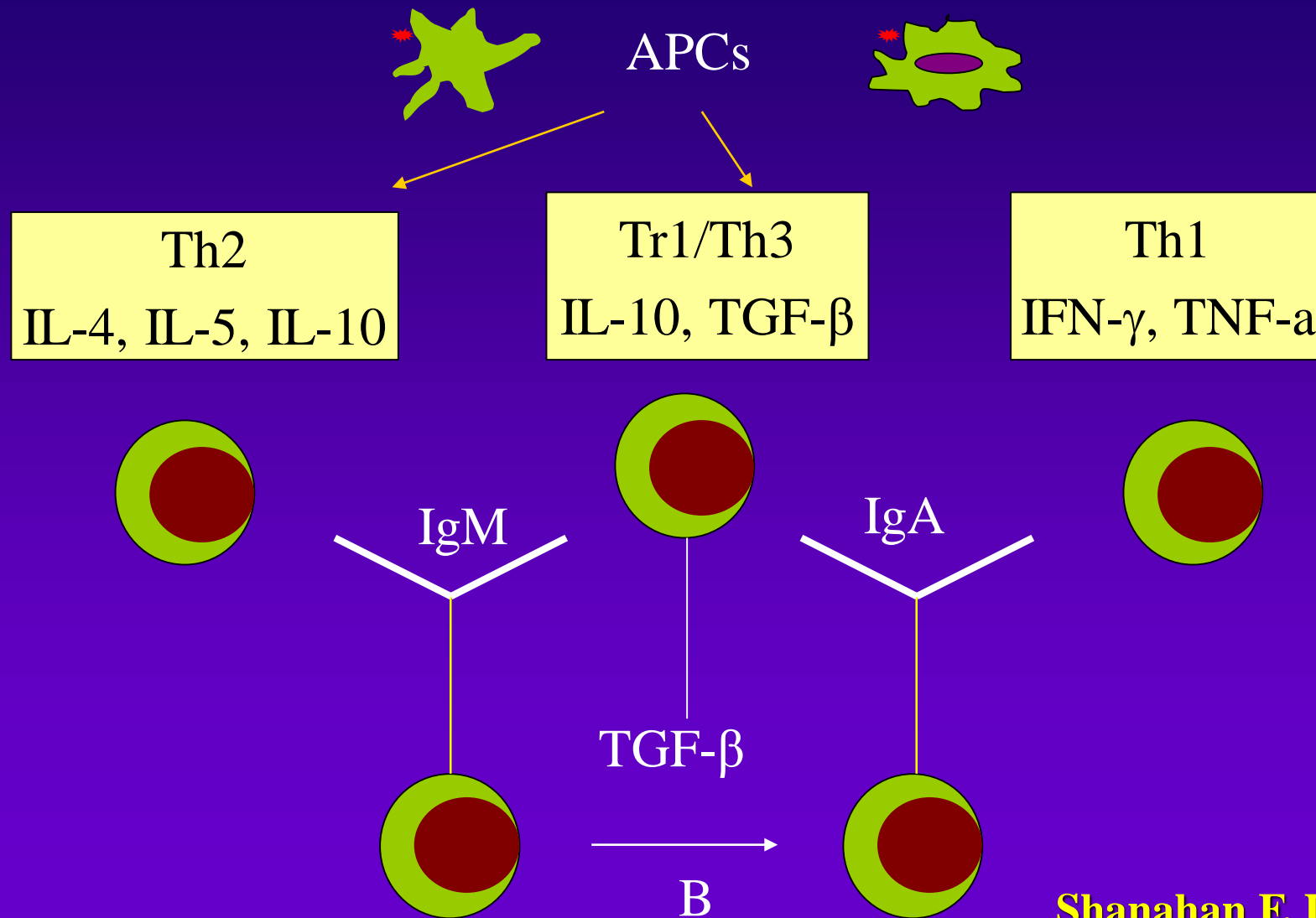
- Διαταραχή των TLRs (TLR2, TLR4, TLR9)
Cario E, Podolsky DK. Infect Immun 2000
- Μετάλλαξη Nod2/CARD15: ↓ ενεργοποίησης NFκB (?)
Hugot JP et al. Nature 2001
- ↑ αντιγονοπαρουσίασης και της διέγερσης των T-κυττάρων
Pirzer U et al. Lancet 1991
- Αντίσταση των T-κυττάρων στην απόπτωση
Boirivant M et al. Gastroenterology 1999

Διαταραχές στην ΙΦΕΝ (II)

- ↑IL-10, TGF-β στο βλεννογόνο του εντέρου
 - Αναστολή δράσης του TGF-β στο βλεννογόνο
 - IFN-γ, TNF-α: αναστέλλουν TGF-β

Fiocchi C et al. J Clin Invest 2001

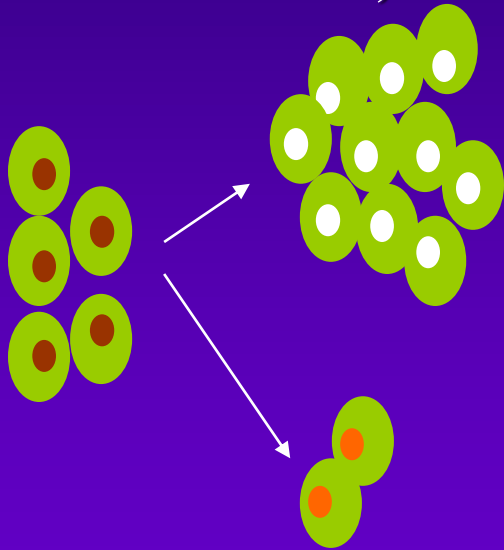
Φυσιολογικός βλεννογόνος



Νόσος Crohn & Ελκώδης κολίτιδα

Νόσος Crohn: Th1

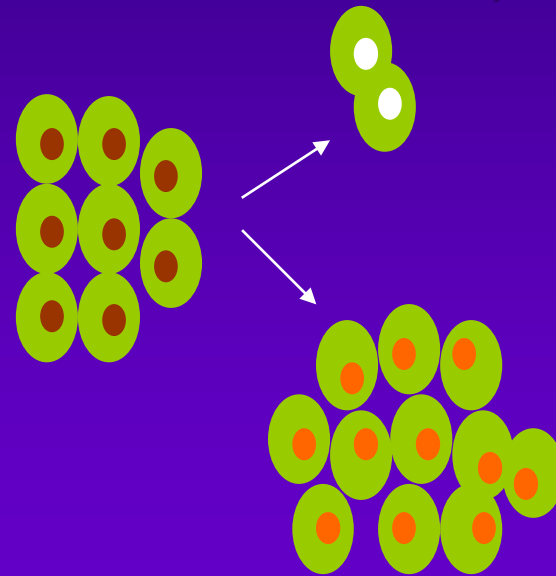
Th1: IL-2, IFN- γ , TNF- β



Th2: IL-4, IL-5, IL-10, IL-13

Έλκώδης κολίτιδα: ? Th2

Th1: IL-2, IFN- γ , TNF- β



Th2: IL-4, IL-5, IL-10, IL-13

Νόσος Crohn & Ελκώδης κολίτιδα: Διαταραχές κυτταροκινών

- Νόσος Crohn: ↑ IL-12, IL-2, IFN-γ, TNF
- Ελκώδης κολίτιδα: ↑IL-5 και όχι IL-4

Montelene G et al. Gastroenterology 1997; 112: 1169

Fuss IJ et al. J Immunol 1996; 157: 1261

Ελκώδης κολίτιδα: Th2 ανοσολογική απόκριση

Επίμυες με κολίτιδα

- Αρχικά ↑IL-4 και μετά ↑ IL-13
 - CD4+ λεμφοκύτταρα με δείκτες κυττάρων φυσικών φονέων (NK) που εκκρίνουν IFN-γ, IL-4/IL-13.

Βιοψίες ασθενών με Ελκώδη Κολίτιδα

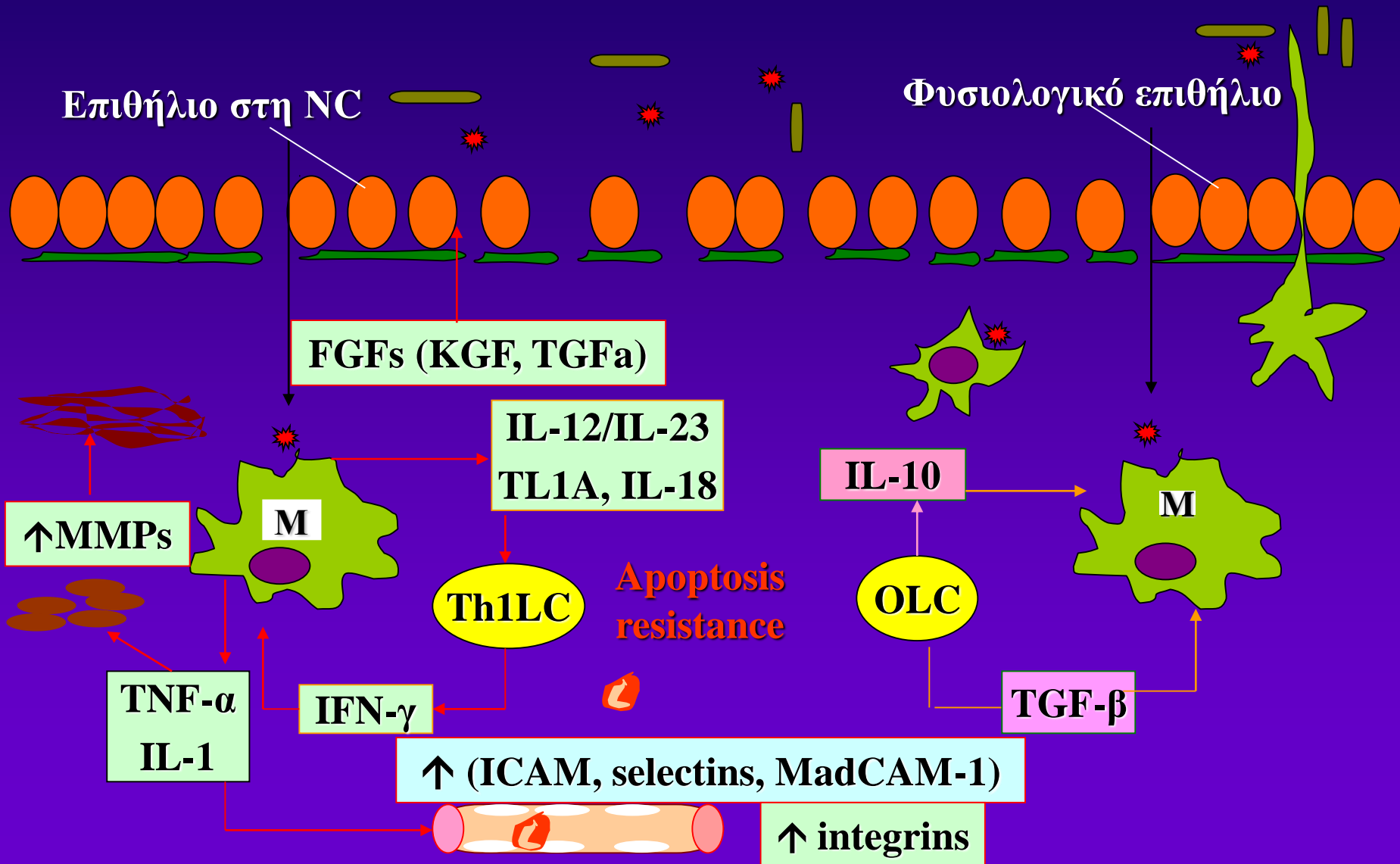
- ↑ IL-13, ↑ NKT κυττάρων με κυτταροτοξική δράση

Heller F et al. *Immunity* 2002; 17: 629

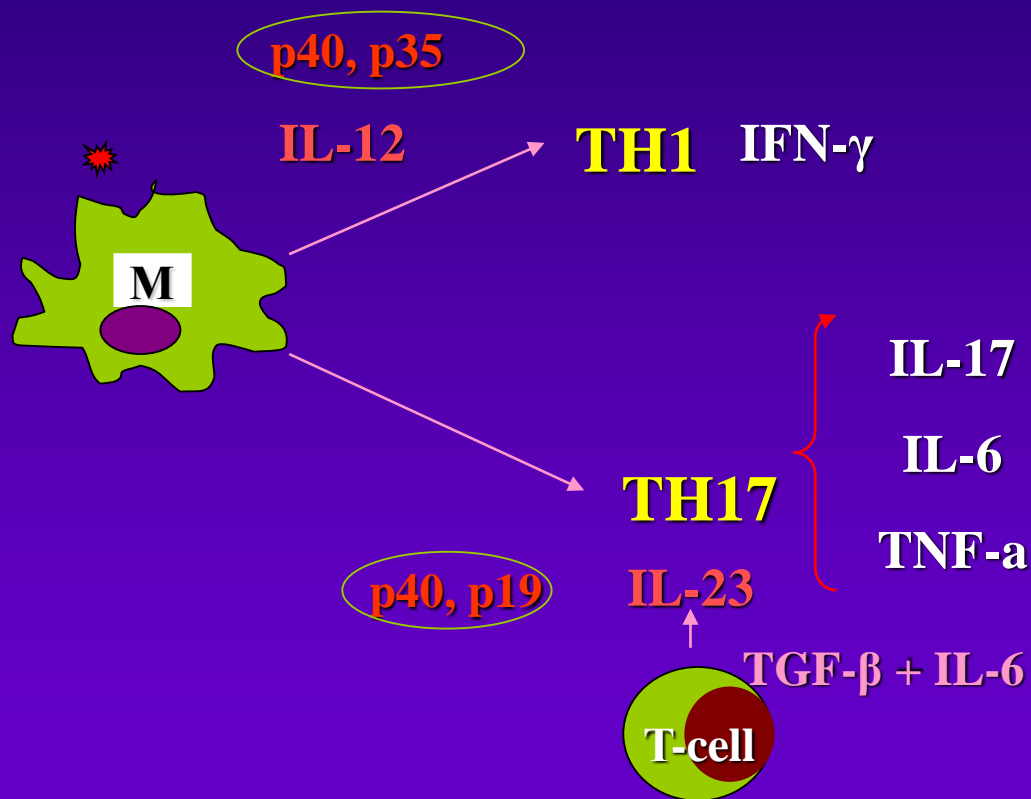
Fuss IJ et al. *J Clin Invest* 2004; 113: 1490

Heller F et al. *Gastroenterology* 2005; 129: 550

Νόσος Crohn - Φυσιολογικός βλεννογόνος



Νόσος Crohn: IL-12/IL-23



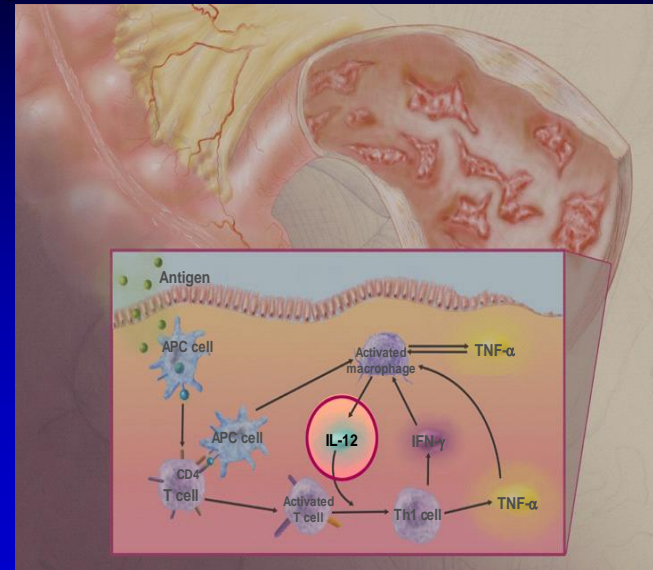
Yen D et al. J Clin Invest 2006; 116: 1310

Fuss IJ et al. Inflamm Bowel Dis 2006; 12: 9

Νόσος Crohn: IL-12

- **TNBS κολίτιδα:** περιορισμός ή πρόληψη της φλεγμονής μετά χορήγηση αντι- IL-12
- **Κλινική μελέτη χορήγησης αντι- IL-12** σε ασθενείς με νόσο Crohn με θετικά αποτελέσματα
 - Σε ασθενείς με κλινική ανταπόκριση: ↓ έκκρισης **IL-12, IFN-γ, TNF-α, IL-23, IL-17, IL-6** από τα μονοκύτταρα του χορίου

Interleukin 12 (IL-12) Promotes Th1 Responses in CD



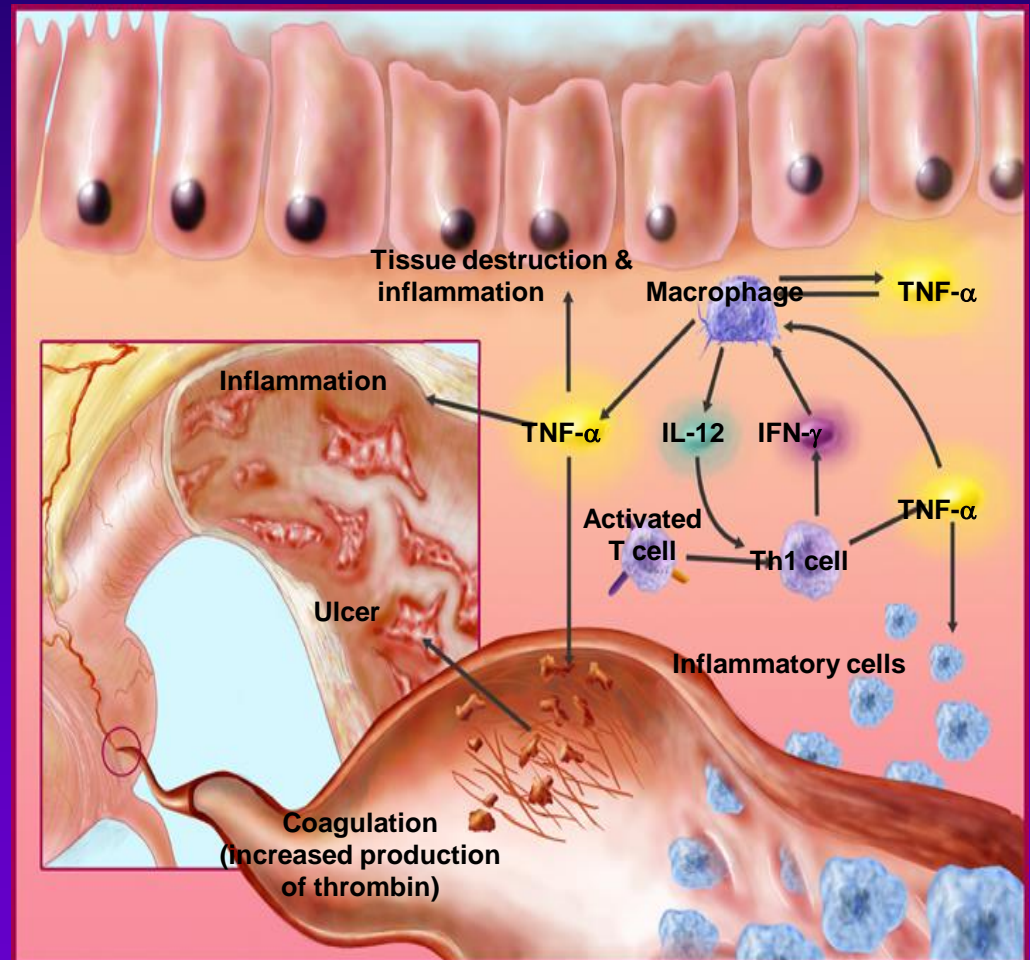
Gately MK et al. *Annu Rev Immunol*. 1998;16:495-521; Podolsky DK. *N Engl J Med*. 2002;347:417-429

Neurath MF et al. *J Exp Med* 1995; 182: 1281

Mannon PJ et al. *N. Engl. J. Med* 2004; 351: 2069

TNF- α : Βιολογικές δράσεις

- Infliximab
- Adalimumab
- Certolizumab pegol



ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ - ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΤΙΚΑ ΜΟΡΙΑ

ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ



ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΤΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

σελεκτίνες, ιντεγκρίνες, ICAM-1, VCAM-1, PCAM-1

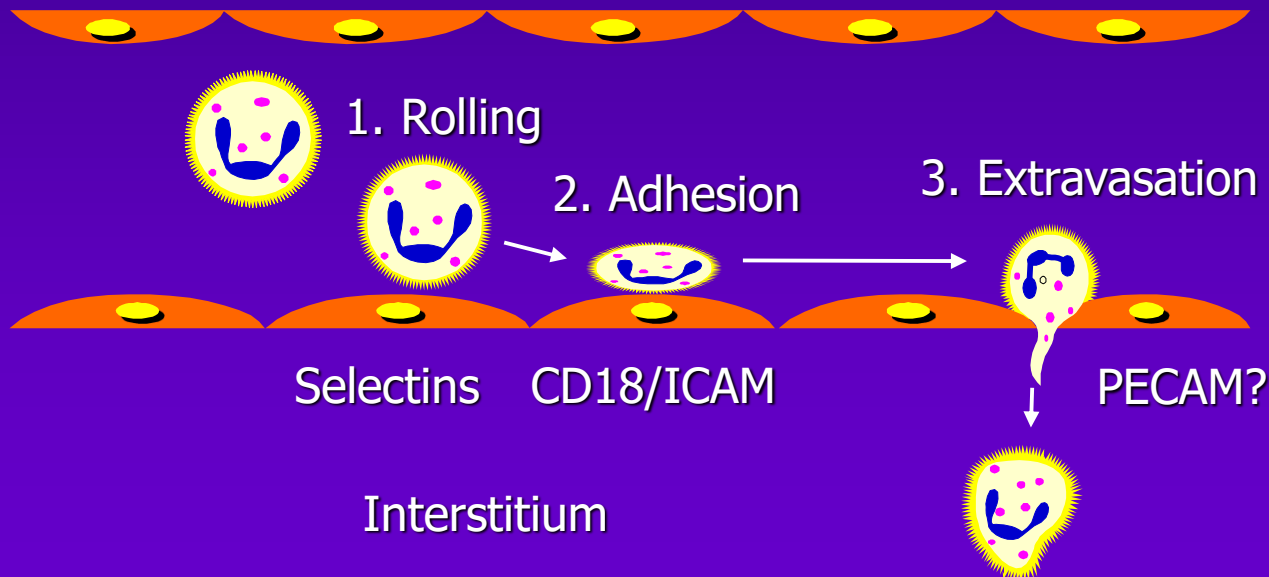
ISIS 2302



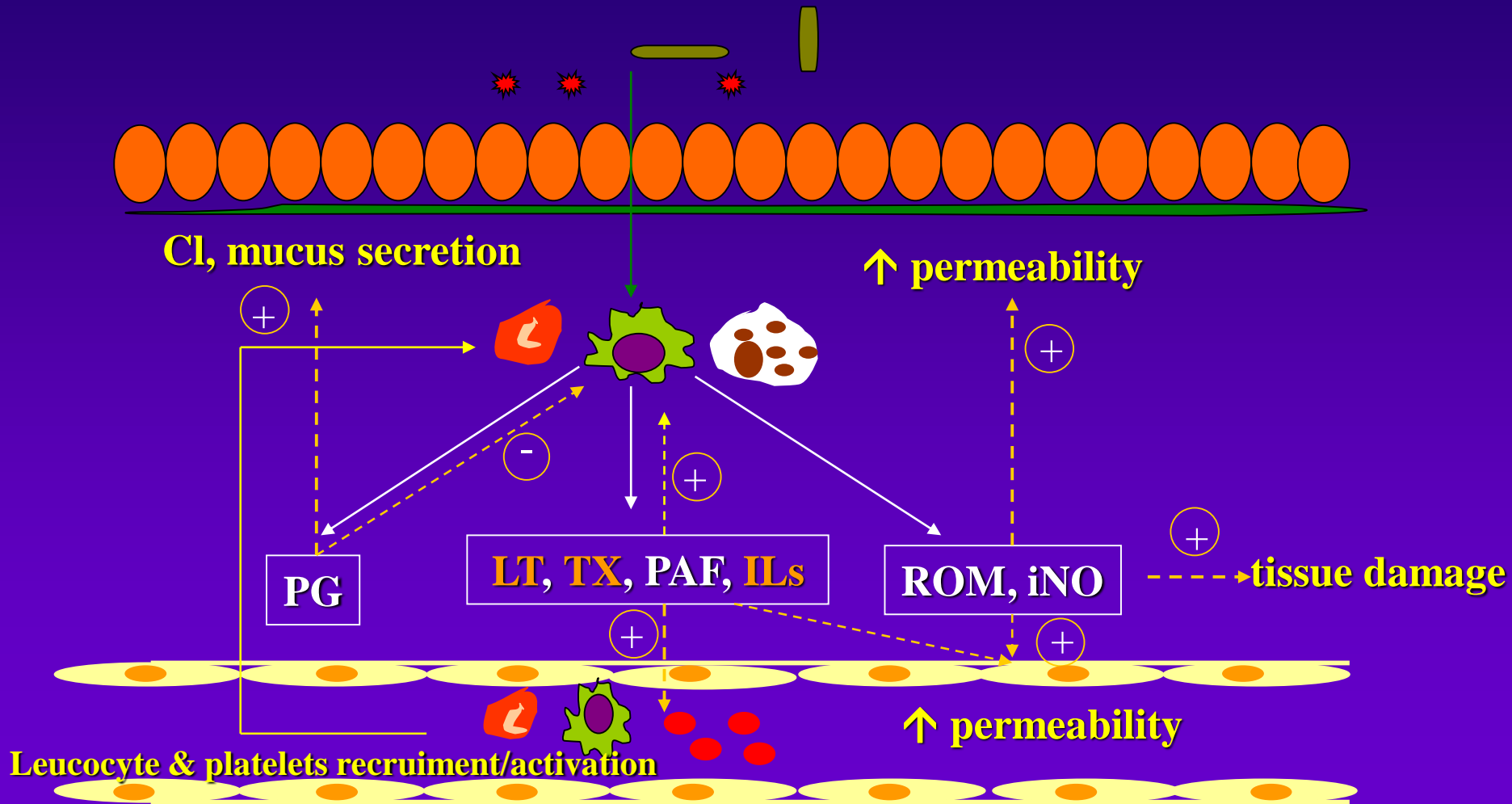
ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΥΣΗ - ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗ
ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

NATALIZUMAB

LDP-O2

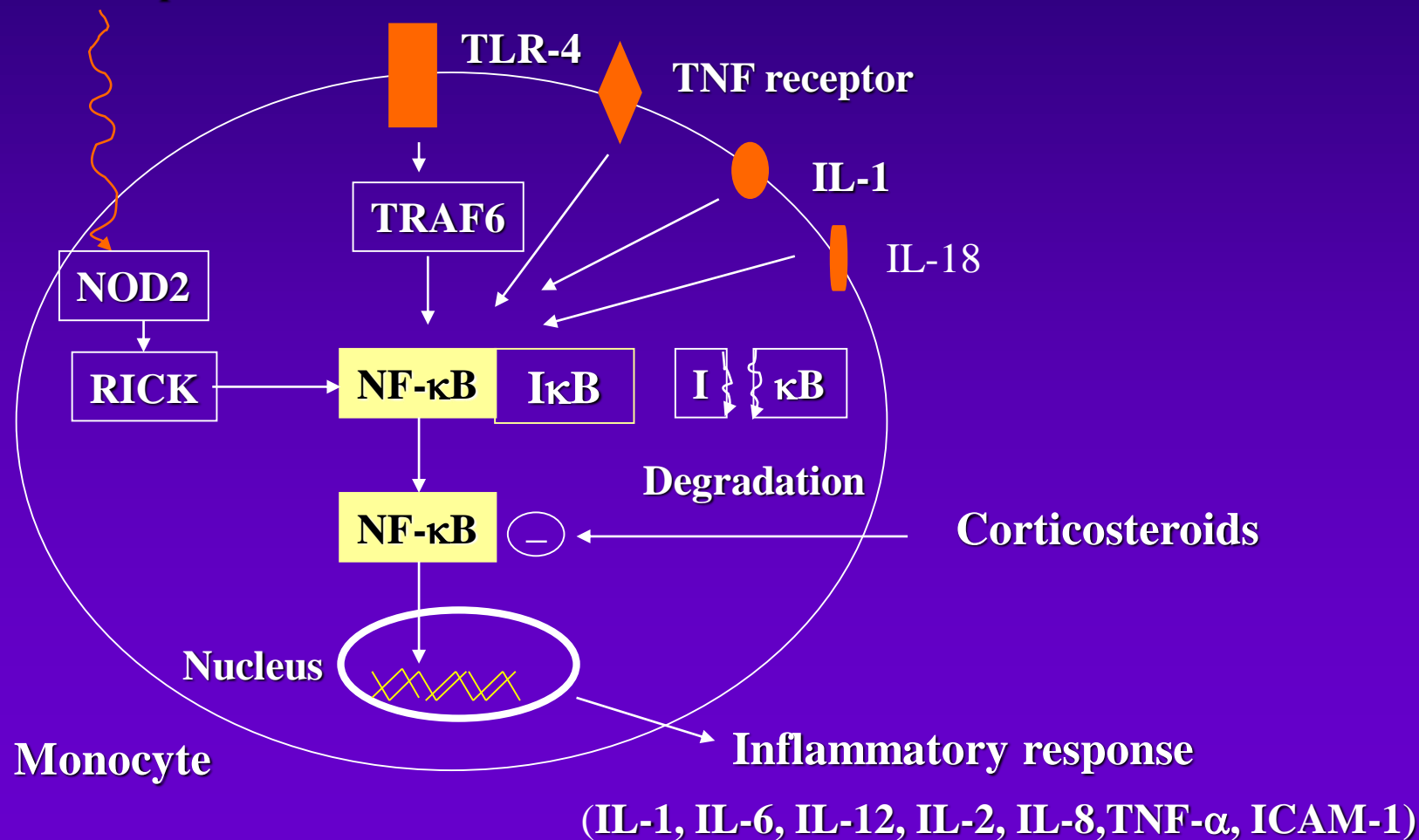


Μεσολαβητές της φλεγμονής



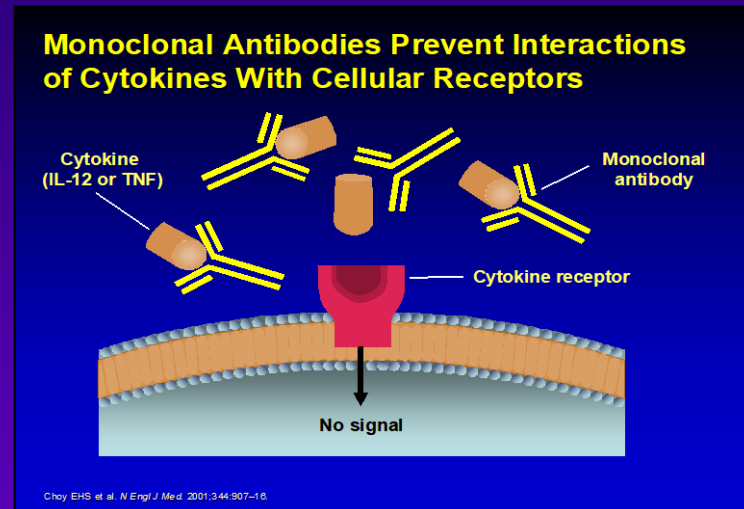
Ρύθμιση φλεγμονώδους απόκρισης: ενεργοποίηση NFκB

Bacterial components/LPS



Κυτταροκίνες: μελλοντικές θεραπείες

- IL-12, ABT-874
- IFN- γ , Fontolizumab
- IL-6, MRA



- Μη παθογόνα βακτηρίδια που παράγουν IL-10

Mannon PJ et al. N. Engl. J. Med 2004; 351: 2069

Hommes DW et al. Gut 2006; 55: 1131

Reinisch W et al. Gut 2006; 55: 1138

Ito H et al. Gastroenterology 2004; 126: 989

Th1/Th2 ανοσολογική απόκριση: μελέτες σε πειραματόζωα

- Υποστηρίζουν την ανάπτυξη της νόσου Crohn σε διαφορετικές ανοσολογικές φάσεις όπου σημαντικό ρόλο παίζουν η κληρονομική και η επίκτητη ανοσία.
- Οι κυτταροκίνες Th1 και Th2 μπορεί να εκκρίνονται διαδοχικά ή ταυτόχρονα και μπορεί να έχουν διαφορετική λειτουργία ανάλογα με την φάση της νόσου
 - Επίμυες με έλλειψη TNF, IFN- γ , IL-18 παρουσιάζουν \uparrow σοβαρότητα νόσου μετά έγχυση DSS

Desreumaux P et al. Gastroenterology 1997; 113: 118

Naito Y et al. J Gastroenterol Hepatol 2003; 18: 560

Bamias G et al. Gastroenterology 2005; 128: 654

Μελλοντικές Θεραπείες

- Είναι σημαντική η χρονική στιγμή της χορήγησης των φαρμάκων προκειμένου να εξουδετερωθούν οι αντίστοιχες λειτουργίες των κυτταροκινών.
- Ίσως να είναι πιο αποτελεσματική η χρήση συνδυασμού φαρμάκων προκειμένου να αποκλειστούν πολλαπλές κυτταροκίνες - δρόμοι φλεγμονής.