

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

1. Εισαγωγή (κυρίως στην επίκτητη ανοσία)
2. Φυσική ανοσία

ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΟΣΙΑ

ΑΝΤΙΓΟΝΟ

3. Η **πρόσληψη** του αντιγόνου και η **παρουσίασή** του στα λεμφοκύτταρα
4. Η **αναγνώριση** του αντιγόνου. Αντιγονικοί υποδοχείς των λεμφοκυττάρων.

ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ανοσία (Τ κύτταρα για ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς)

5. **Ενεργοποίηση** των Τ λεμφοκυττάρων από ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς
6. **Δραστικοί** μηχανισμοί: Εξάλειψη των ενδοκυττάρων μικροοργανισμών.

ΧΥΜΙΚΗ ανοσία (Β κύτταρα → αντισώματα για εξωκυττάρια αντιγόνα)

7. **Ενεργοποίηση** των Β λεμφοκυττάρων και παραγωγή αντισωμάτων
8. **Δραστικοί** μηχανισμοί: Η εξάλειψη των εξωκυττάρων μικροοργανισμών και τοξινών

ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

9. Ανοσολογική **ανοχή** και **αυτοανοσία**: Η διάκριση εαυτού-ξένου και οι διαταραχές της
10. Ανοσοαπαντήσεις κατά **όγκων** και **μοσχευμάτων**
11. Νοσήματα από **υπερευαισθησία**
12. **Ανοσοανεπάρκειες** (συγγενείς και επίκτητες)

11. Νοσήματα από υπερευαισθησία:

Νοσήματα που προκαλούνται από τις ανοσοαπαντήσεις

Οι ανοσοαποκρίσεις είναι οι ίδιες ικανές να προκαλέσουν ιστική βλάβη και νόσο.

Οι επιβλαβείς ή παθολογικές ανοσοαποκρίσεις ονομάζονται: **αντιδράσεις υπερευαισθησίας.**

Υπερευαισθησία είναι η αντανάκλαση υπερβολικών ή ανώμαλων ανοσοαποκρίσεων.

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να εκδηλωθούν σε 2 περιπτώσεις:

- Κατόπιν επανειλημμένων ή ανεπαρκώς ελεγχόμενων ανοσολογικών αντιδράσεων σε ξένα αντιγόνα
- Κατόπιν ανοσολογικών αντιδράσεων εναντίων εαυτών αντιγόνων (αυτοανοσία)

11. Νοσήματα από υπερευαισθησία:

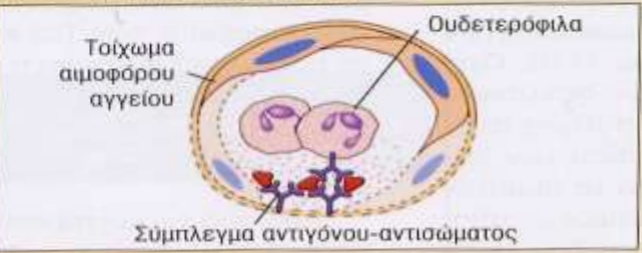
Νοσήματα που προκαλούνται από τις ανοσοαπαντήσεις

Οι 4 τύποι των νοσημάτων από υπερευαισθησία

Ταξινόμηση με βάση τους κύριους ανοσολογικούς μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για την ιστική βλάβη και την επακόλουθη νόσο

- Άμεση υπερευαισθησία (προκαλείται από IgE) (I)
- Νοσήματα που προκαλούνται από αντισώματα (II)
- Νοσήματα που προκαλούνται από συμπλέγματα αντιγόνου-αντισώματος (III)
- Νοσήματα που προκαλούνται από T λεμφοκύτταρα (IV)

Οι 4 τύποι των νοσημάτων από υπερευαισθησία

Τύπος υπερευαισθησίας	Παθολογικοί ανοσιακοί μηχανισμοί	Μηχανισμοί ιστικής βλάβης και νόσου
Άμεση υπερευαισθησία (Τύπος I)	T_H2 κύτταρα, αντίσωμα IgE, σιτευτικά κύτταρα, ηωσινόφιλα 	Μεσολαβητές των σιτευτικών κυττάρων (αγγειοδραστικές αμίνες, λιπιδιακοί μεσολαβητές, κυτταροκίνες) Φλεγμονή μέσω κυτταροκινών (ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα)
Νοσήματα από αντισώματα (Τύπος II)	IgM και IgG αντισώματα κατά αντιγόνων της κυτταρικής επιφάνειας ή της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας 	Επιστράτευση και ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων (ουδετερόφιλα, μακροφάγα) μέσω συμπληρώματος και υποδοχέα Fc. Οψωνινοποίηση και φαγοκυττάρωση κυττάρων Ανωμαλίες στην κυτταρική λειτουργία π.χ. στη μεταβίβαση σήματος των ορμονικών υποδοχέων
Νοσήματα από ανοσοσυμπλέγματα (Τύπος III)	Ανοσοσυμπλέγματα από κυκλοφορούντα αντιγόνα και IgM ή IgG αντισώματα που εναποτίθενται στη βασική μεμβράνη των αγγείων 	Επιστράτευση και ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων μέσω συμπληρώματος και υποδοχέα Fc.
Νοσήματα από T κύτταρα (Τύπος IV)	1. $CD4^+$ T κύτταρα (επιβραδυνόμενη υπερευαισθησία) 2. $CD8^+$ T κύτταρα (κυτταρόλυση μέσω T κυττάρων) 	1. Ενεργοποίηση των μακροφάγων, φλεγμονή μέσω κυτταροκινών. 2. Άμεση λύση των κυττάρων-στόχων, φλεγμονή μέσω κυτταροκινών.

Τύπος Ι. Άμεση υπερευαισθησία (αλλεργία, ατοπία)

Η άμεση υπερευαισθησία είναι μια αντίδραση έναντι ορισμένων αντιγόνων, στην οποία μεσολαβούν αντισώματα IgE και μαστοκύτταρα.

Τα αντισώματα IgE αναγνωρίζουν συγκεκριμένα αντιγόνα (αλλεργιογόνα), και κατόπιν ενεργοποιούν τα μαστοκύτταρα.

Προκαλείται ταχεία διαρροή των αγγείων και βλεννογόνιες εκκρίσεις, ακολουθούμενες συχνά από φλεγμονή.

Η άμεση υπερευαισθησία προσβάλλει διάφορους ιστούς, η δε βαρύτητα και οι αντιδράσεις ποικίλλουν ως προς τη σοβαρότητα στα άτομα.

Πηγές αλλεργιογόνων

Inhaled materials

Plant pollens
Dander of domesticated animals
Mold spores
Feces of very small animals
eg house dust mites



pollen



house dust mite

Injected materials

Insect venoms
Vaccines
Drugs
Therapeutic proteins



wasp



drugs

Πηγές αλλεργιογόνων

Ingested materials

Food
Orally administered drugs



peanuts



shellfish

Contacted materials

Plant leaves
Industrial products made from plants
Synthetic chemicals in industrial products
Metals



poison ivy



nickel coin

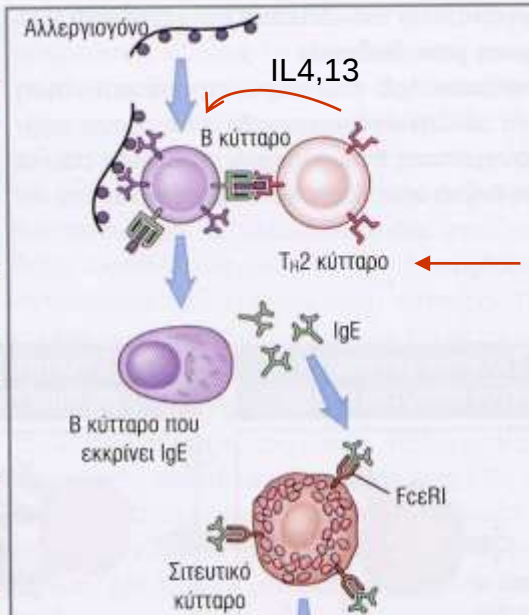
Η αλληλουχία των γεγονότων στην άμεση υπερευαισθησία

Πρώτη έκθεση στο αλλεργιογόνο

Ενεργοποίηση των T_H2 κυττάρων από το αντιγόνο και διέγερση της μετατροφής των B κυττάρων σε IgE τάξης

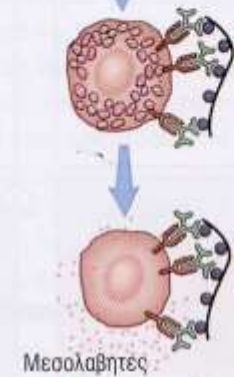
Παραγωγή IgE

Σύνδεση της IgE στους υποδοχείς FcεRI των σιτευτικών κυττάρων



Επαναληπτική έκθεση στο αλλεργιογόνο

Ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων: απελευθέρωση των μεσολαβητών



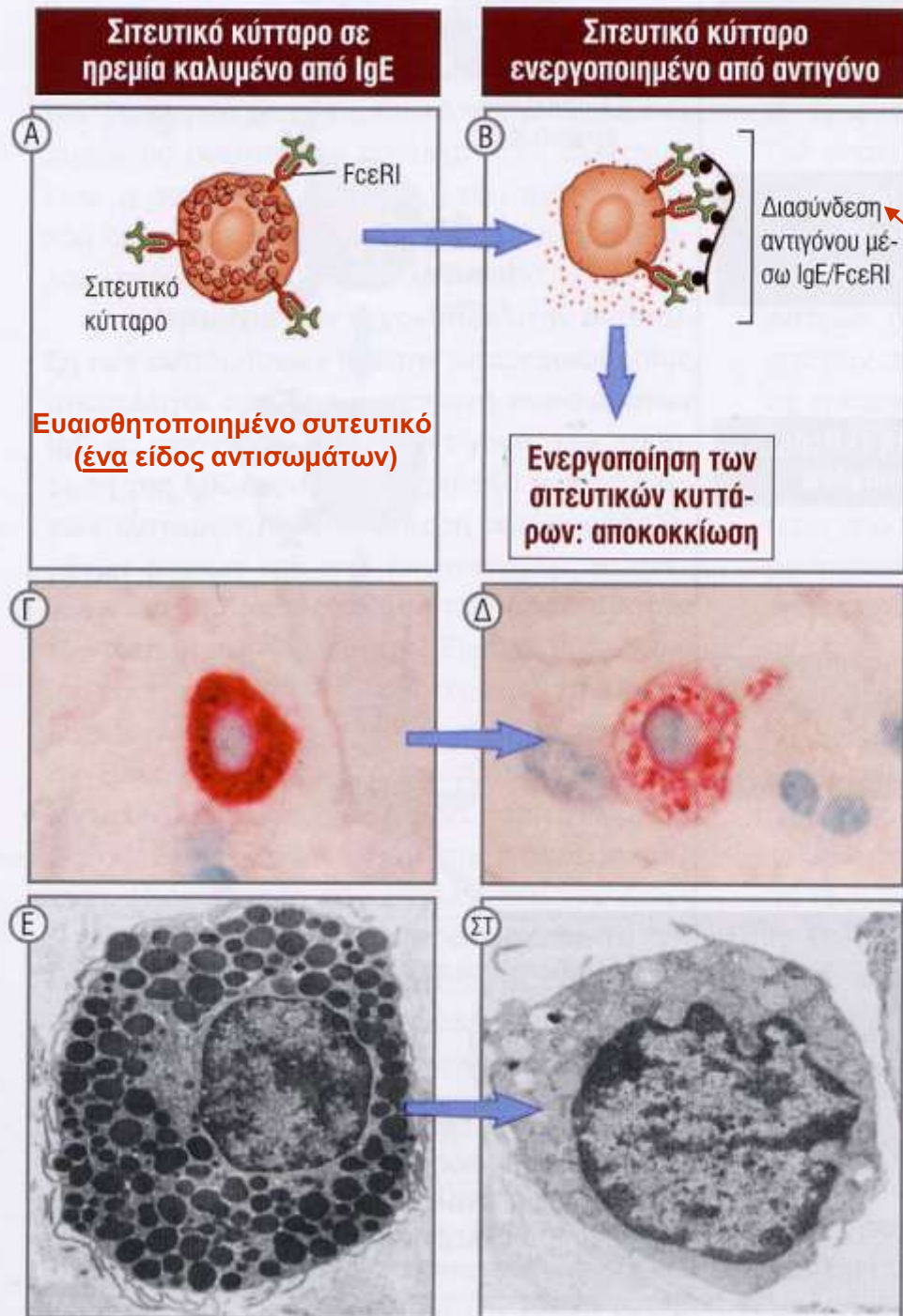
Αγγειοδραστικές αμίνες, λιπιδιακοί μεσολαβητές

Κυτταροκίνες

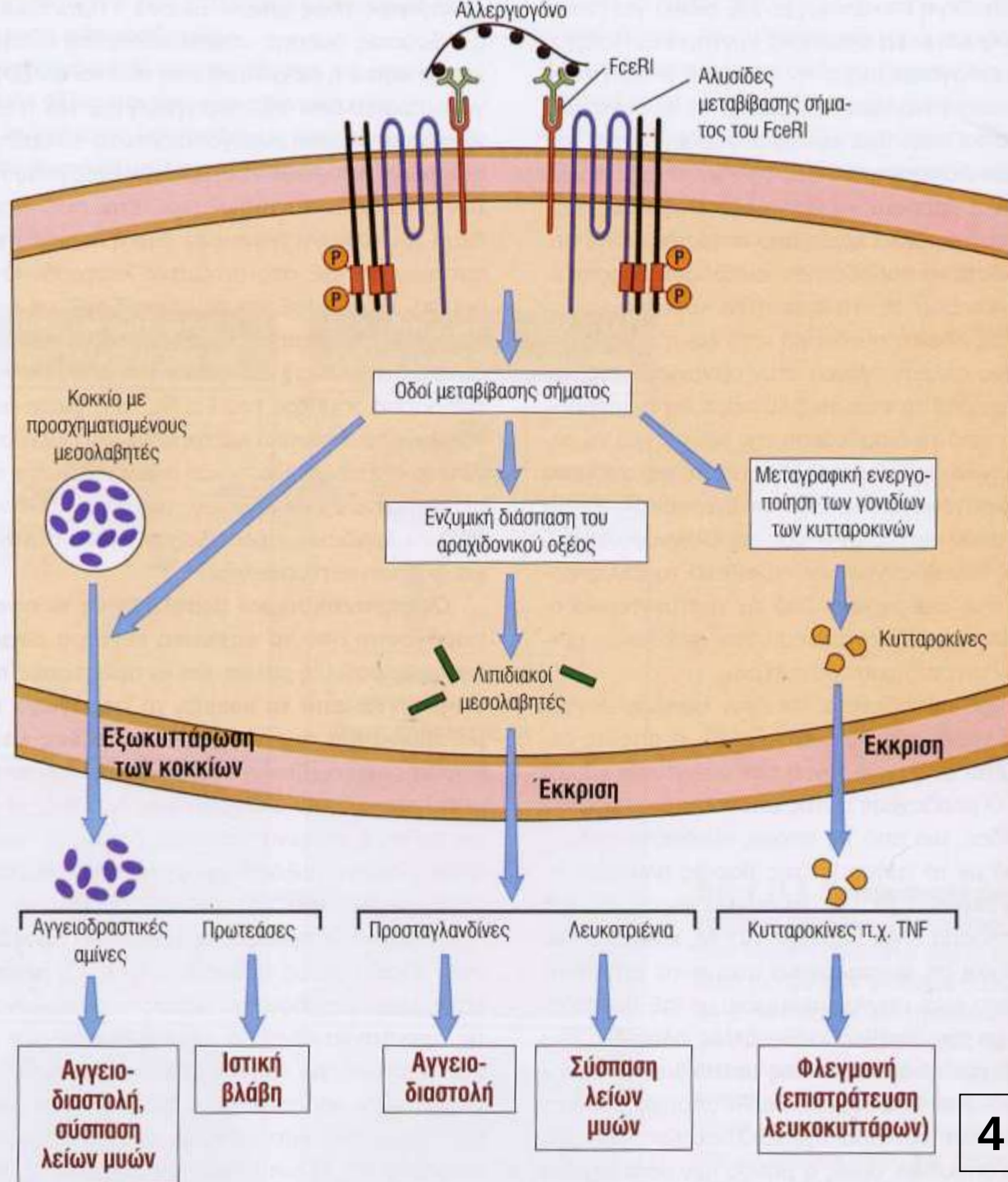
Αντίδραση άμεσης υπερευαισθησίας (λεπτά μετά την επαναληπτική έκθεση στο αλλεργιογόνο)

Αντίδραση όψιμης φάσης (6-24 ώρες μετά την επαναληπτική έκθεση στο αλλεργιογόνο)

Η ενεργοποίηση των σιτευτικών κυττάρων



Τα βιοχημικά γεγονότα της ενεργοποίησης των σιτευτικών κυττάρων



Κλινικές εκδηλώσεις των αντιδράσεων άμεσης υπερευαισθησίας

Κλινικό σύνδρομο	Κλινικές και παθολογικές εκδηλώσεις
Αλλεργική ρινίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα (πυρετός εκ χόρτου)	Αυξημένη έκκριση βλέννας, φλεγμονή των ανωτέρων αεραγωγών και των παραρρινίων κόλπων
Τροφικές αλλεργίες	Αυξημένος περισταλτισμός λόγω σύσπασης των εντερικών λείων μυών
Βρογχικό άσθμα	Υπεραντιδραστικότητα των βρόγχων με σύσπαση των λείων μυών, φλεγμονή και ιστική βλάβη από την αντίδραση της όψιμης φάσης
Αναφυλαξία (από φάρμακα, τσίμπημα μέλισσας, τροφές)	<u>Πτώση της αρτηριακής πίεσης</u> (καταπληξία: shock) εξαιτίας της αγγειοδιαστολής και της διαφυγής υγρών, <u>απόφραξη των αεραγωγών</u> λόγω οιδήματος του λάρυγγα

Η θεραπεία των αντιδράσεων άμεσης υπερευαισθησίας

- Αναστολή αποκοκκίωσης
- Ανταγωνισμό των μεσολαβητών
- Μείωση της φλεγμονής

Σύνδρομο	Θεραπεία	Μηχανισμός δράσης
Αναφυλαξία	Επινεφρίνη	Σύσπαση λείων μυών των αγγείων Αύξηση καρδιακής παροχής Αναστολή αποκοκκίωσης
Βρογχικό άσθμα	Κορτικοστεροειδή Ανταγωνιστές Λευκοτριενίων Αναστολείς φωσφο- διεστεράσης	Μειώνουν τη φλεγμονή. Χαλαρώνουν τους λείους μύες των βρόγχων και μειώνουν τη φλεγμονή Χαλαρώνουν τους λείους μύες των βρόγχων
Πολλές αλλεργικές αντιδράσεις	«Απευαισθητοποίηση» (επαναλαμβανόμενη χορήγηση χαμηλών δόσεων αλλεργιογόνου) Αντι-IgE Αντι-ισταμινικά Χρωμογλυκικό νάτριο	Άγνωστος. Ίσως αναστέλλει την παραγωγή IgE και αυξάνει την παραγωγή άλλων Ig. Ίσως προκαλεί T ανοχή. Εξουδετερώνουν και εξαλείφουν την IgE. Εμποδίζουν τη δράση της ισταμίνης σε αγγεία και λείους μυς. Αναστέλλει την αποκοκκίωση.

EMA Approved Monoclonal Antibodies for Type I hypersensitivity

➤ Omalizumab (Xolair®) 25/10/2005 (Novartis) [FDA 20/6/2003]

Anti-free IgE and anti-mIgE on B-cells (IgG1κ). Add-on therapy in asthma (Type I hypersensitivity) in adults and children



Νοσήματα από υπερευαισθησία:

Οι 4 τύποι των νοσημάτων από υπερευαισθησία

- Άμεση υπερευαισθησία
- Νοσήματα που προκαλούνται από αντισώματα
- Νοσήματα που προκαλούνται από συμπλέγματα αντιγόνου-αντισώματος
- Νοσήματα που προκαλούνται από T λεμφοκύτταρα

Τύπος II & III. Υπερευαισθησία που προκαλείται από αντισώματα και από ανοσοσυμπλέγματα

Αντισώματα προκαλούν νόσους από υπερευαισθησία προσδενόμενα στα αντιγόνα-στόχους σε κύτταρα και σε ιστούς (τύπος II) ή σχηματίζοντας ανοσοσυμπλέγματα που εναποτίθενται στα αιμοφόρα αγγεία (τύπος III).

Οι νόσοι που προκαλούνται από αντισώματα τα οποία αναγνωρίζουν αντιγόνα στους ιστούς είναι συνήθως ιστοειδικά (τύπος II).

Οι νόσοι που προκαλούνται από ανοσοσυμπλέγματα είναι συνήθως συστηματικές, εντοπίζονται σε αγγεία με υψηλή πίεση (π.χ. σπειράματα των νεφρών, αρθρικός υμένας), και συχνά εκδηλώνονται ως διάχυτη αγγειίτιδα, αρθρίτιδα, νεφρίτιδα (τύπος III).

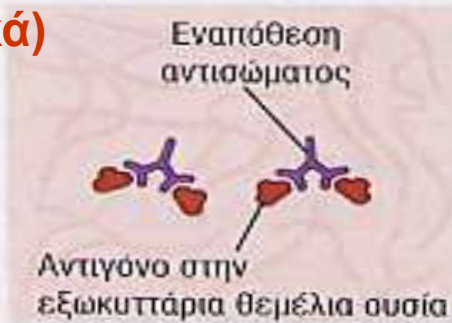
Τύποι των νοσημάτων που προκαλούνται από αντισώματα και ανοσοσυμπλέγματα

Μηχανισμοί εναπόθεσης του αντισώματος

Δραστικοί μηχανισμοί της ιστικής βλάβης

Τύπος II Βλάβη από αντίσωμα κατά ιστού

(ιστο-ειδικά)



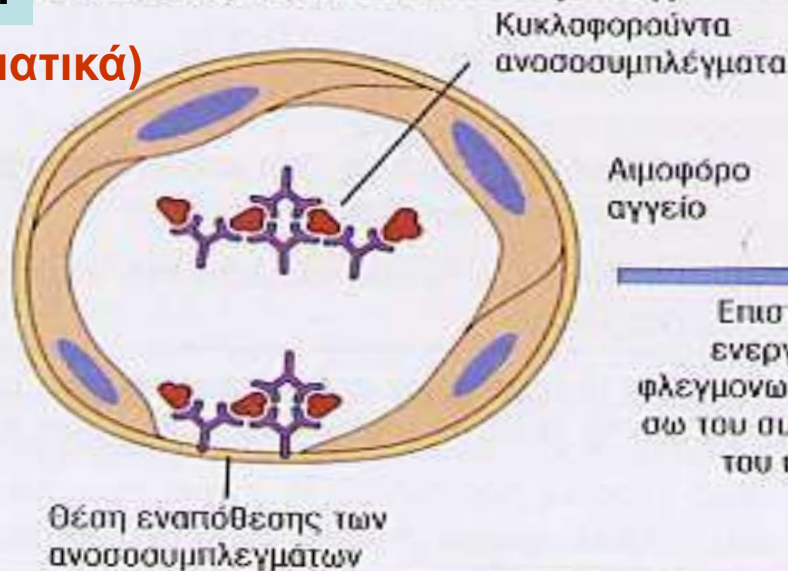
Επιστράτευση και ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων μέσω του συμπληρώματος και του υποδοχέα Fc

Ουδετερόφιλα και μακροφάγα

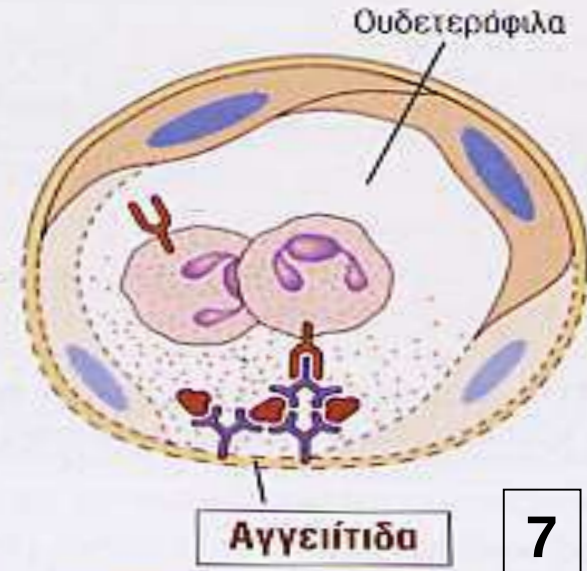


Τύπος III Ιστική βλάβη μέσω ανοσοσυμπλεγμάτων

(συστηματικά)

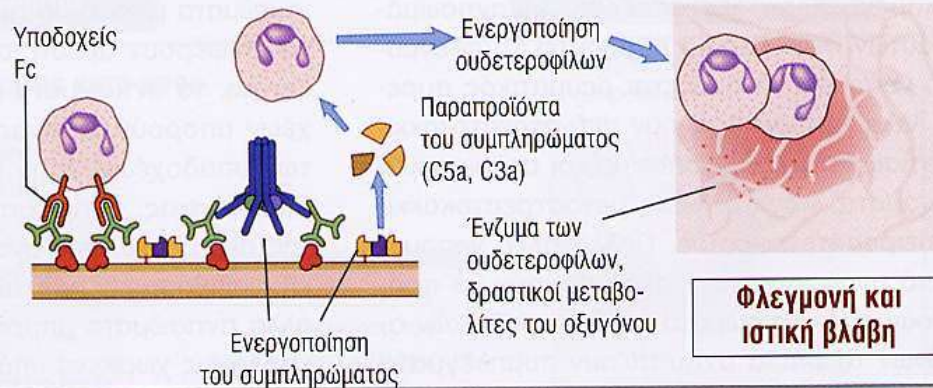


Επιστράτευση και ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων μέσω του συμπληρώματος και του υποδοχέα Fc

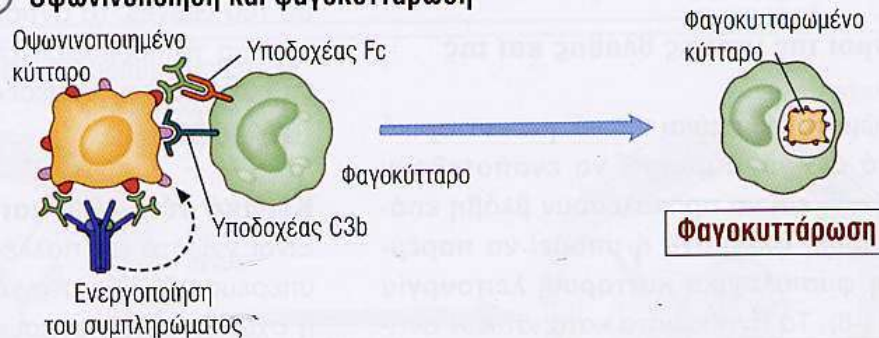


Δραστικοί μηχανισμοί των νοσημάτων που προκαλούνται από αντισώματα (Τύπος II)

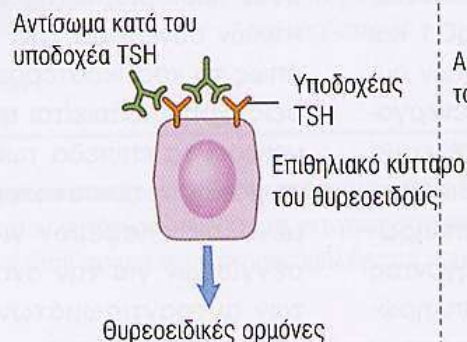
Α Φλεγμονή μέσω του συμπληρώματος και του υποδοχέα Fc



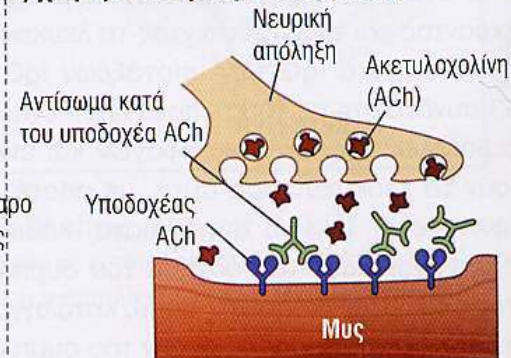
Β Οψωνινοποίηση και φαγοκυττάρωση



Γ Ανώμαλες φυσιολογικές απαντήσεις χωρίς κυτταρική/ιστική βλάβη



Το αντίσωμα διεγείρει τον υποδοχέα χωρίς ορμόνη



Το αντίσωμα αναστέλλει την πρόσδεση του νευροδιαβιβαστή στον υποδοχέα

Παραδείγματα ανθρώπινων νοσημάτων που προκαλούνται από αντισώματα ειδικά για κύτταρα ή ιστούς (Τύπος II)

αυτοάνοσα

Νόσημα	Αντιγόνο-στοχος	Μηχανισμός νόσου	Κλινικοπαθολογικές εκδηλώσεις
Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και θρομβοπενική πορφύρα	Πρωτεΐνες της μεμβράνης ερυθροκυττάρων και αιμοπεταλίων	Οψωνινοποίηση και φαγοκυττάρωση ερυθροκυττάρων και αιμοπεταλίων	Αιμόλυση, αναιμία Αιμορραγική διάθεση
Κοινή πέμφιγα	Πρωτεΐνες στη μεσοκυττάριο σύνδεση επιδερμидικών κυτ.	Ενεργοποίηση πρωτεϊνών από τα αντισώματα	Φυσαλίδες στο δέρμα
Σύνδρομο του Goodpasture	Πρωτεΐνη στις βασικές μεμβράνες σπειραμάτων νεφρών και κυψελίδων πνεύμονα	<u>Φλεγμονή</u> μέσω συμπληρώματος και FcR	Νεφρίτιδα, πνευμονική αιμορραγία
Ρευματικός πυρετός	Αντιγόνο του τοιχώματος του <u>στρεπτοκόκκου</u> . <u>Διασταυρωτή</u> αντίδραση με αντιγόνο μυοκαρδίου	<u>Φλεγμονή</u> , ενεργοποίηση μακροφάγων	Μυοκαρδίτιδα, αρθρίτιδα
Βαριά μυασθένεια	Υποδοχέας ακετυλοχολίνης	Το αντίσωμα μειώνει τους υποδοχείς	Μυϊκή αδυναμία, παράλυση
Νόσος του Graves (υπερθυρεοειδισμός)	Υποδοχέας θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH)	<u>Διέγερση</u> των υποδοχέων TSH μέσω αντισωμάτων	Υπερθυρεοειδισμός
Κακοήθης αναιμία	Ενδογενής παράγοντας κυττάρων στομάχου	Εξουδετέρωση ενδογενούς παράγοντα → μειωμένη απορρόφηση της βιτ. B12	Διαταραχή της ερυθροποίησης, αναιμία

αυτοάνοσα

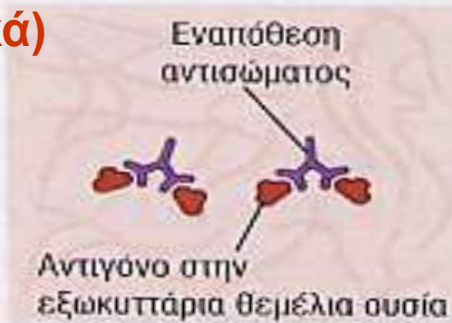
Τύποι των νοσημάτων που προκαλούνται από αντισώματα και ανοσοσυμπλέγματα

Μηχανισμοί εναπόθεσης του αντισώματος

Δραστικοί μηχανισμοί της ιστικής βλάβης

Τύπος II Βλάβη από αντίσωμα κατά ιστού

(ιστο-ειδικά)



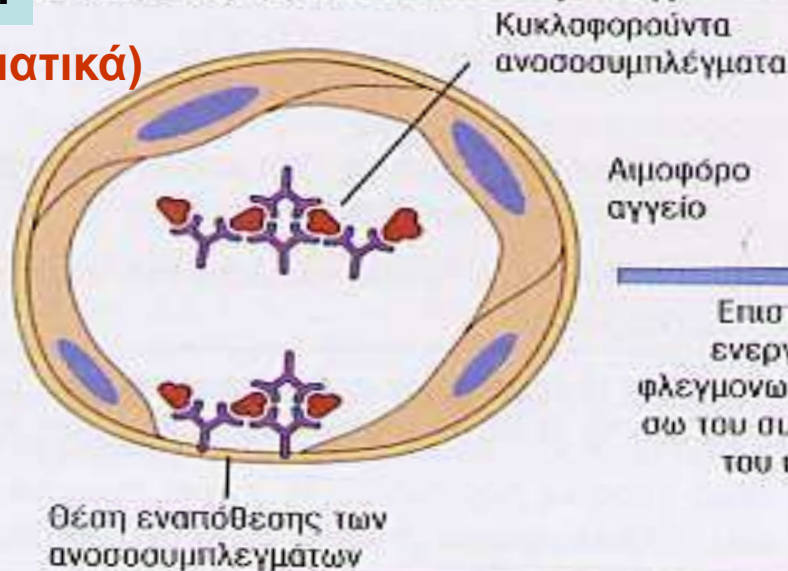
Επιστράτευση και ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων μέσω του συμπληρώματος και του υποδοχέα Fc

Ουδετερόφιλα και μακροφάγα



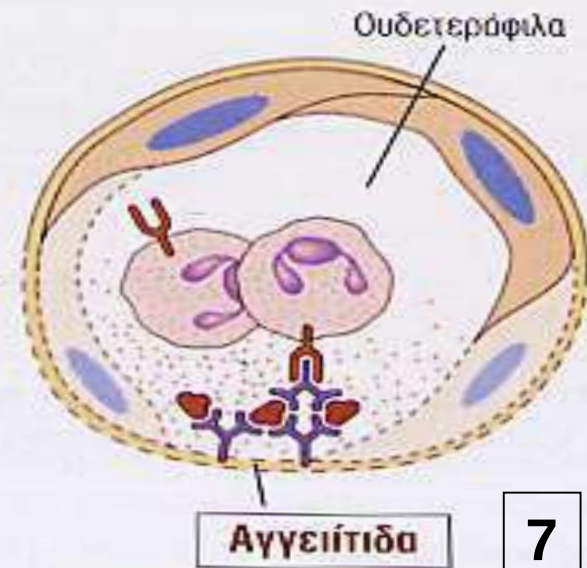
Τύπος III Ιστική βλάβη μέσω ανοσοσυμπλεγμάτων

(συστηματικά)



Αιμοφόρο αγγείο

Επιστράτευση και ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων μέσω του συμπληρώματος και του υποδοχέα Fc



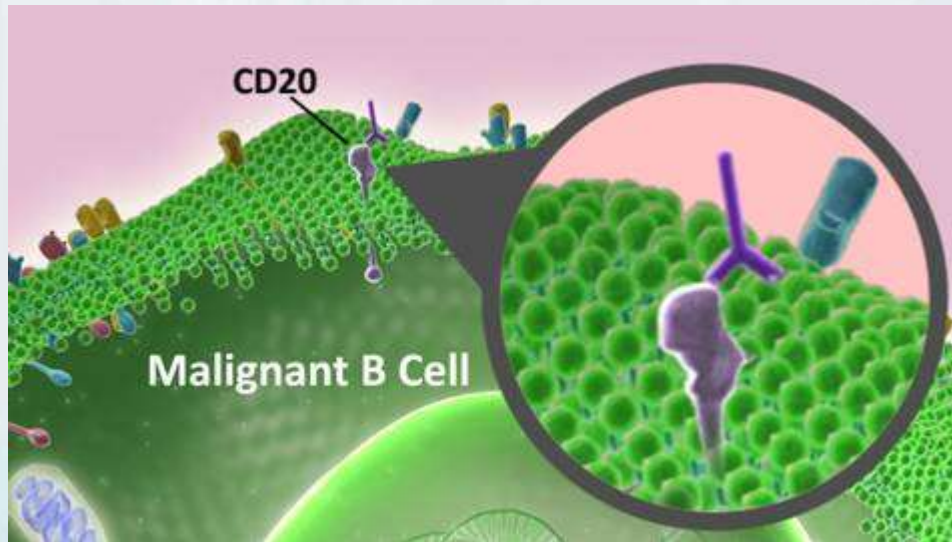
Παραδείγματα ανθρώπινων νοσημάτων από ανοσοσυμπλέγματα (Τύπος III)

Νόσημα	Αντιγόνο-στόχος	Μηχανισμός νόσου	Κλινικοπαθολογικές εκδηλώσεις
Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (αυτοάνοσο)	<u>DNA</u> , πυρηνικές πρωτεΐνες, κ.α.	Φλεγμονή μέσω συμπληρώματος και FcR	Νεφρίτιδα, αρθρίτιδα, αγγειίτιδα
Οζώδης πολυαρθριίτις	Αντιγόνο του ιού της ηπατίτιδας B		Αγγειίτιδα
Μεταστρεπτοκοκκική σπειραματονεφρίτιδα	Αντιγόνα του στρεπτοκόκκου		Νεφρίτιδα

Η θεραπεία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας τύπων II & III

- **Η θεραπεία στοχεύει κυρίως στον περιορισμό της φλεγμονής:**
 - **Κορτικοστεροειδή**
 - **Πλασμαφαίρεση**
 - **Ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών IgG**
 - **αντι-CD20**
 - **αντι-CD40 & αντι-CD40L**
 - **Αντι-κυτταροκίνες**

Rituximab (Mabthera®)



➤ CD20:

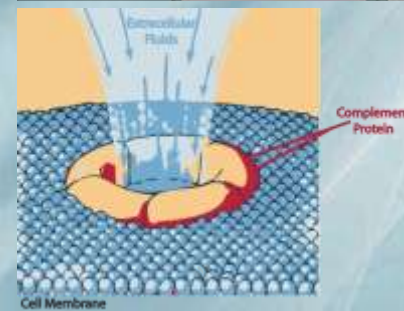
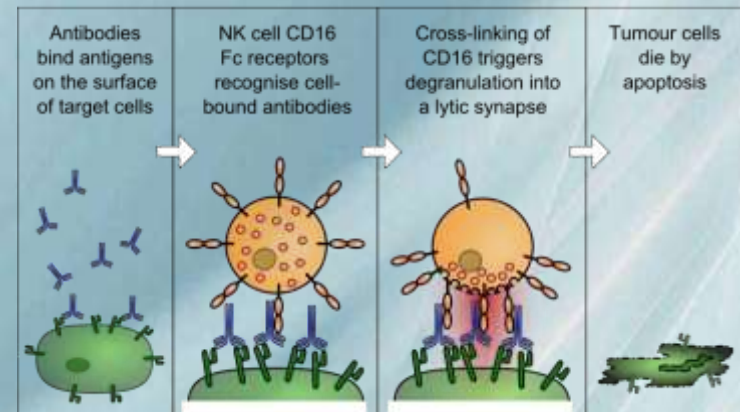
- ✓ Εκφράζεται στην επιφάνεια των B_λεμφοκυττάρων (από τα προ-B), αλλά όχι στα τελικά διαφοροποιημένα πλασματοκύτταρα
- ✓ Δεν εκκρίνεται (shed), δεν εσωτερικεύεται (internalisation), και δεν διαμορφώνεται (modulation)
- ✓ Μάλλον παίζει ρόλο στην εισροή Ca^{+}

➤ Rituximab:

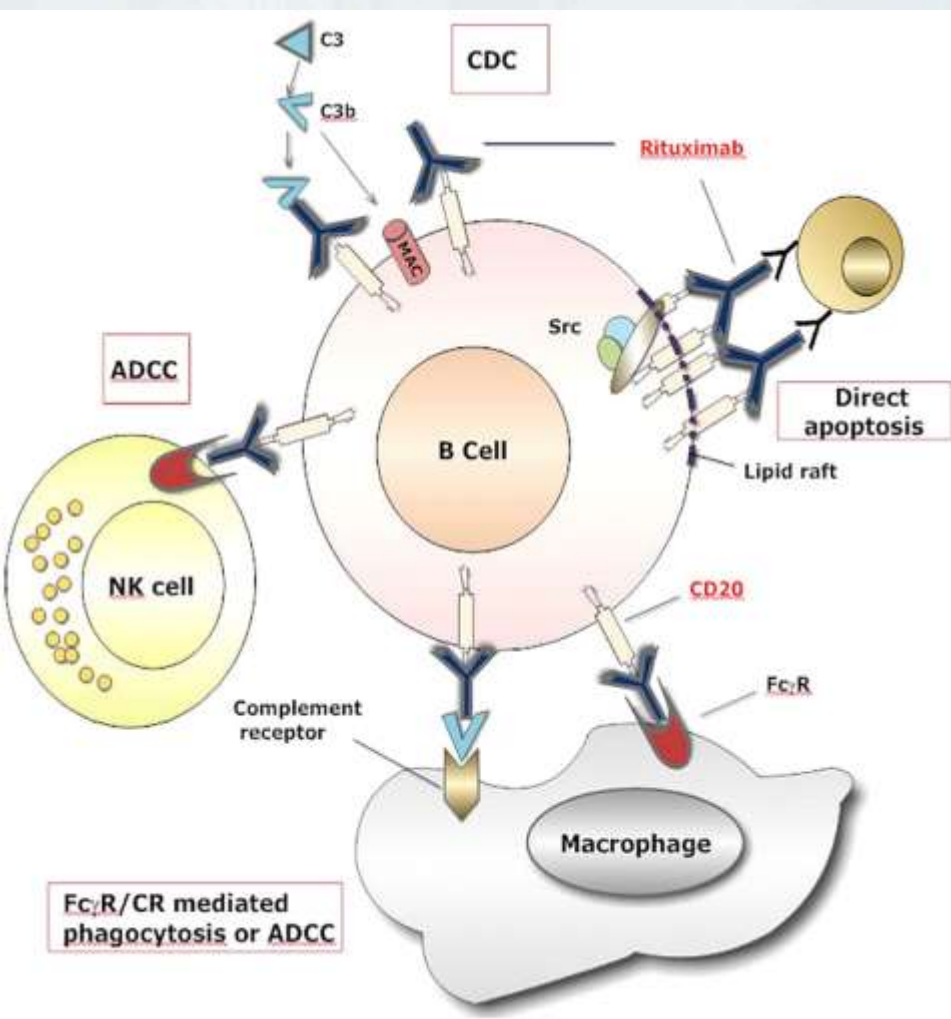
Αναγνωρίζει τα αμινοξέα 170-173 και 182-185 του CD20

➤ Μηχανισμοί δράσης:

- ✓ ADCC & CDC
- ✓ Ρυθμιστική δράση στο κυτταρικό κύκλο
- ✓ Αυξάνει MHC II και μόρια προσκόλλησης LFA1 & LFA3
- ✓ Επάγει έκκριση CD23 (FcεRII)
- ✓ Μειώνει την έκφραση του B-υποδοχέα
- ✓ Προκαλεί απόπτωση



Rituximab (Mabthera®)



Ενδείξεις:

➤ NHL

Στάδιο III-IV σε οζώδες λέμφωμα με ΧΘ (μονοθεραπεία σε αποτυχία/αντοχή ΧΘ)

Σε CD20⁺ διάχυτο εκ μεγάλων Β-κυττάρων NHL με CHOP

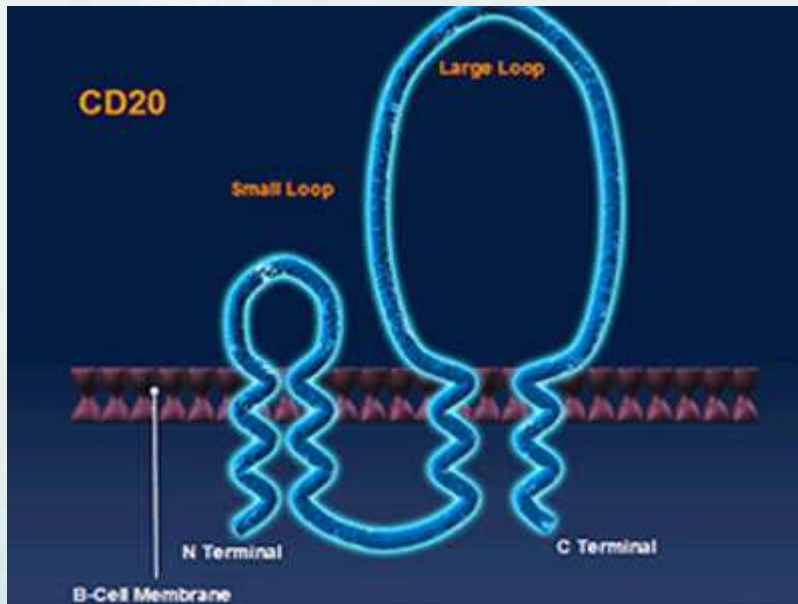
➤ CLL

Με ΧΘ σε υποτροπή/αντοχή

➤ RA

Σε συνδυασμό με MTX, σε ενήλικες, κατόπιν αποτυχίας άλλων αντιρρευματικών φαρμάκων συμπ. TNF-αναστολέων

Ofatumumab (Arzerra®)



Ενδείξεις:

- CLL ανθεκτική σε fludarabine και alemtuzumab
 - *In vitro*, ισχυρότερο CDC (ιδιαίτερα σε χαμηλά επίπεδα CD20) από το Rituximab
 - *In vitro* δραστικό σε κύτταρα ανθεκτικά στο Rituximab

➤ Ofatumumab:

Αναγνωρίζει και τους 2 βρόχους του CD20 κοντά στη μεμβράνη

➤ Μηχανισμοί δράσης:

- ✓ CDC (κυρίως) & ADCC
- ✓ Ρυθμιστική δράση στο κυτταρικό κύκλο
- ✓ Προκαλεί απόπτωση

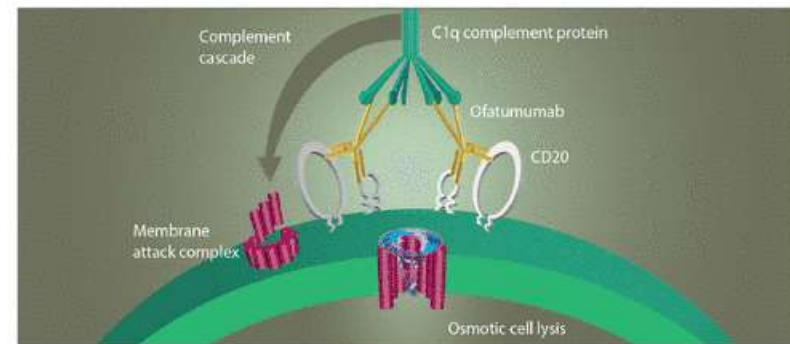


Figure 2: Close binding of ofatumumab to the B-cell membrane enhances antibody clustering and leads to engagement and activation of the complement system^{6,13}

Νοσήματα από υπερευαισθησία:

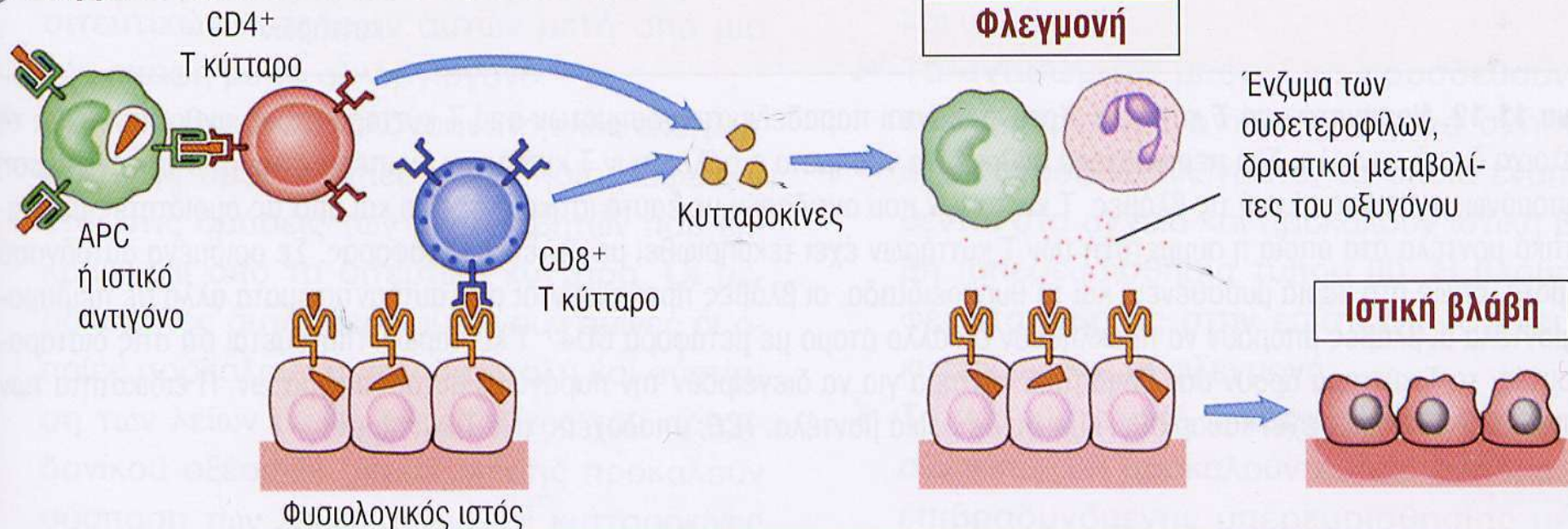
Νοσήματα που προκαλούνται από τις ανοσοαπαντήσεις

Οι 4 τύποι των νοσημάτων από υπερευαισθησία

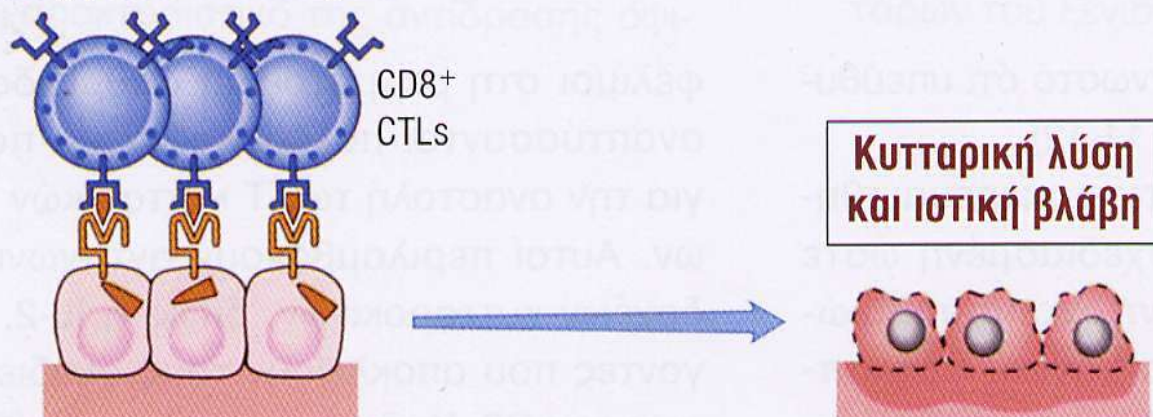
- Άμεση υπερευαισθησία
- Νοσήματα που προκαλούνται από αντισώματα
- Νοσήματα που προκαλούνται από συμπλέγματα αντιγόνου-αντισώματος
- Νοσήματα που προκαλούνται από T λεμφοκύτταρα

Μηχανισμοί της ιστικής βλάβης μέσω T κυττάρων

A Επιβραδυνόμενου τύπου υπερευαισθησία



B Κυτταρόλυση μέσω T κυττάρων



Νοσήματα από T κύτταρα (υπερευαισθησία τύπου IV)

Νόσος	Ειδικότητα T-κυττάρων	Κλινικοπαθολογικές εκδηλώσεις
Ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (τύπου 1) [αυτοάνοσο]	Αντιγόνα των νησιδιακών κυττάρων (ινσουλίνη, αποκαρβοξυλάση γλουταμικού οξέος)	Διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, αγγειακή νόσος
Ρευματοειδής αρθρίτις [αυτοάνοσο]	Άγνωστο αντιγόνο στον αρθρικό υμένα	Φλεγμονή του αρθρικού υμένα και διάβρωση του χόνδρου και του οστού στις αρθρώσεις
Πολλαπλή σκλήρυνση κατά πλάκας [αυτοάνοσο]	Πρωτεΐνες μυελίνης	Απομυελίνωση στο ΚΝΣ, αισθητηριακή και κινητική δυσλειτουργία

Νοσήματα από T κύτταρα (υπερευαισθησία τύπου IV)

Νόσος	Ειδικότητα T-κυττάρων	Κλινικοπαθολογικές εκδηλώσεις
Νόσος του Crohn (φλεγμονώδες έντερο)	Άγνωστο, πιθανός ρόλος των μικροοργανισμών του εντέρου	Φλεγμονή του εντερικού τοιχώματος, κοιλιακός πόνος, διάρροια, αιμορραγία
Ευαισθησία εξ'επαφής (π.χ. κισσός)	Πρωτεΐνες του δέρματος	Επιβραδυνόμενου τύπου υπερευαισθησία στο δέρμα, εξάνθημα
Χρόνιες λοιμώξεις (π.χ. φυματίωση)	Μικροβιακές πρωτεΐνες	Χρόνια (κοκκιωματώδης) φλεγμονή

Νοσήματα από T κύτταρα (υπερευαισθησία τύπου IV)

Νόσος	Ειδικότητα T-κυττάρων	Κλινικοπαθολογικές εκδηλώσεις
Ιική ηπατίτιδα (π.χ. HBV, HCV)	Πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από ιούς	Λύση ηπατικών κυττάρων από κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα, ηπατική δυσλειτουργία, ίνωση
Νοσήματα από υπεραντιγόνα (π.χ. σύνδρομο τοξικής καταπληξίας)	Πολυκλωνική αντίδραση. Τα υπεραντιγόνα ενεργοποιούν διάφορα T- λεμφοκύτταρα	Πυρετός, καταπληξία που σχετίζεται με τη συστηματική απελευθέρωση φλεγμονοδών κυτταροκινών

Η θεραπεία των αντιδράσεων υπερευαισθησίας Τύπου IV

- Η θεραπεία στοχεύει κυρίως στον περιορισμό της φλεγμονής και στην αναστολή των T-κυτταρικών αποκρίσεων:
 - Κορτικοστεροειδή
 - αντι-TNF
 - αντι-B7 (ανταγωνιστές συνδιεγερτών)
 - αντι-IL1, IL6, IL17, αντι-IL1R, IL6R, IL17R
(ανταγωνιστές κυτταροκινών και των υποδοχέων τους)
 - αντι-CD20

EMA Approved Monoclonal Antibodies for inflammatory & autoimmune diseases

➤ **Basiliximab (Simulect[®]), 9/10/1998 (Novartis) [FDA 12/5/1998]**

Anti-CD25 (IL-2R α -chain) (IgG₁). Prophylaxis of acute organ rejection in renal transplantation in combination with immunosuppressants, in adults and children

➤ **Infliximab (Remicade[®]) 13/8/1999 (MSD) [FDA 24/8/1998]**

Anti-TNF- α (IgG₁). RA in adults, Crohn's disease in adults/children, ulcerative colitis in adults/children, ankylosing spondylitis, psoriasis & psoriatic arthritis in adults

➤ **Adalimumab (Humira[®]), 8/9/2003 (Abbott) [FDA 31/12/2002]**

Anti-TNF- α (IgG₁). Juvenile idiopathic arthritis $\pm$ MTX

➤ **Natalizumab (Tysabri[®]), 27/6/2006 (Biogen Idec/Elan) [FDA 2/7/2004]**

Anti- α_4 integrin (IgG₄). Relapsing remitting MS in adults

➤ **Tildrakizumab (Ilumya[®]), 17/9/2018 (MSD/Sun Pharma) [FDA 3/2018]**

Anti-IL23 (IgG₁ κ). Immunologically-mediated inflammatory disorders, moderate-to-severe plaque psoriasis.

EMA Approved Monoclonal Antibodies for inflammatory & autoimmune diseases

- Eculizumab (Soliris®), 20/6/2007 (Alexion) [FDA 16/3/2007]

Anti-C₅, inhibition of C₅ cleavage (IgG_{2/4}). Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, atypical haemolytic uremic syndrome

- Ustekinumab (Stelara®), 16/1/2009 (Centocor/Janssen) [FDA 25/9/2009]

Anti-IL₁₂ & anti-IL-23 (IgG₁). Psoriasis in adults

- Tocilizumab (RoActemra®), 16/1/2009 (Roche) [FDA, Actemra®, 8/1/2010]

Anti-IL6R (IgG₁). In adults ± MTX in RA, and in children in juvenile idiopathic arthritis ± MTX

- Certolizumab pegol (Cimzia®), 1/10/2009 (UCB) [FDA 22/4/2008]

Anti-TNF-α (PEG-Fab). In combination with MTX, in adults with RA

- Golimumab (Simponi®), 1/10/2009 (Janssen) [FDA 24/4/2009]

Anti-TNF-α (IgG₁). RA, ankylosing spondylitis & psoriatic arthritis in adults ± MTX

- Canakinumab (Ilaris®), 23/10/2009 (Novartis) [FDA 17/6/2009]

Anti-IL₁-β (IgG₁). Cryopyrin-associated periodic syndromes in adults and children

- Belimumab (Benlysta®), 13/7/2011 (GSK) [FDA 9/3/2011]

Anti-BAFF (IgG₁λ). Add on in adults with SLE

EMA Approved Monoclonal Antibodies for inflammatory & autoimmune diseases

- Vedolizumab (Entyvio®), 22/5/2014 (Millennium/Takeda) [FDA 20/5/2014]

Anti-integrin $\alpha_4\beta_7$ (IgG₁). Ulcerative colitis and Crohn's disease, unresponsive or intolerant to conventional or TNF α antagonist

- Siltuximab (Sylvant®), 22/5/2014 (Janssen) [FDA 22/4/2014]

Anti-IL6 (IgG₁K). Multicentric Castlemans disease (MCD) who are human immunodeficiency virus (HIV) negative and human herpesvirus-8 (HHV-8) negative

- Alemtuzumab (Lemtrada®), 14/11/2014 (Genzyme/Sanofi Aventis) [FDA 5/11/2014]

Anti-CD52 (IgG1). Relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) with active disease.

- Secukinumab (Cosentyx®), 15/1/2015 (Novartis) [FDA 21/1/2015]

Anti-IL17A (IgG₁K). Moderate to severe psoriasis

- Dupilumab (Dupixent®), 27/9/2017 (Regeneron/Sanofi) [FDA 2017]

Anti-IL-4R α (IgG₄). Allergic diseases: eczema (atopic dermatitis)

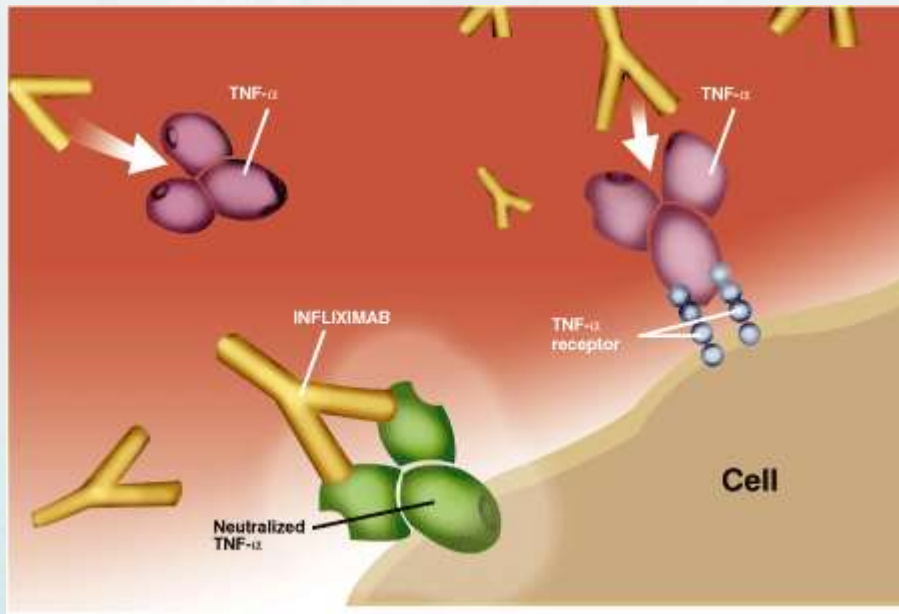
- Ocrelizumab (Ocrevus®), 8/1/2018 (Roche) [FDA 3/2017]

Anti-CD20 (IgG₁K). Multiple Sclerosis (immunosuppressive).

- Benralizumab (Faserna®), 8/1/2018 (MedImmune/Astra Zeneca) [FDA 11/2017]

Anti-IL5R α /CD125 (IgG₁K). Severe Eosinophilic Asthma.

Infliximab (Remicade®)



➤ Αντι-TNFα

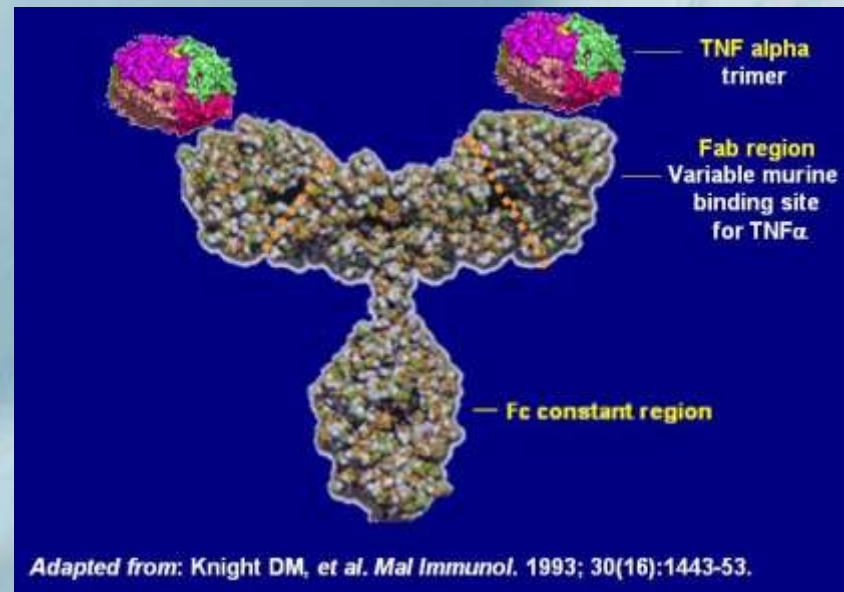
- ✓ TNFα: κυτοκίνη «κλειδί» σε αυτοάνοσες αντιδράσεις

➤ Μηχανισμοί δράσης:

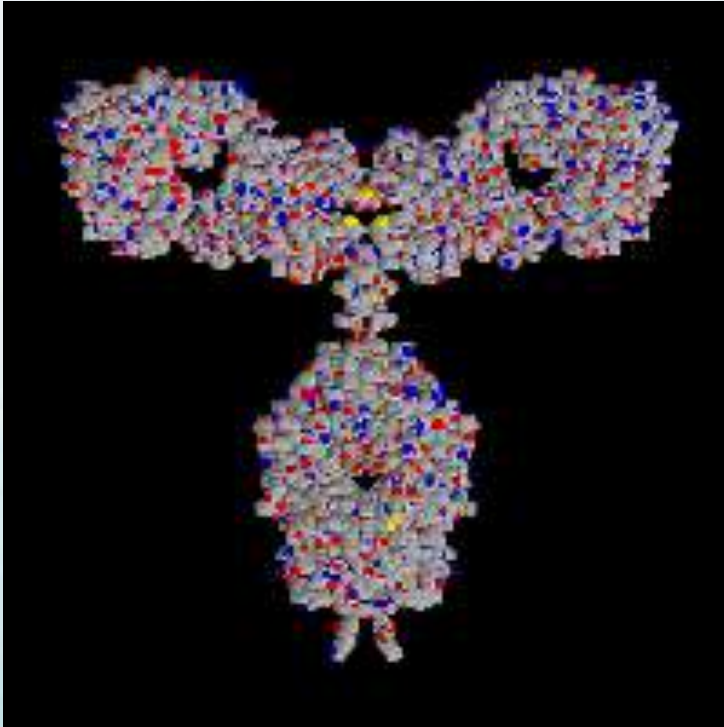
- ✓ Παρεμπόδιση σύνδεσης TNFα με τον υποδοχέα του
- ✓ Απόπτωση των TNFα⁺ ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων

Ενδείξεις:

- Ρευματοειδής αρθρίτιδα (+MTX, ενήλικες)
- Νόσο του Crohn (ενήλικες, παιδιά 6-17y)
- Ελκώδη κολίτιδα (ενήλικες, παιδιά 6-17y)
- Ankylosing σπονδυλίτιδα (ενήλικες)
- Psoriatic αρθρίτιδα (ενήλικες)
- Ψωρίαση (ενήλικες)



Adalimumab (Humira®)



Ενδείξεις:

- Πολυαρθρική νεανική (4-17y) ιδιοπαθή αρθρίτιδα ($\pm$ MTX)

➤ Αντι-TNF α

- ✓ TNF α : κυτοκίνη «κλειδί» σε αυτοάνοσες αντιδράσεις

➤ Μηχανισμοί δράσης:

- ✓ Παρεμπόδιση σύνδεσης TNF α με τον υποδοχέα του

