

Η αναστολή της IL-17A ως θεραπευτική προσέγγιση στην ψωριασική αρθρίτιδα

Π. Γεωργίου
Ρευματολόγος

Σύγκρουση συμφερόντων

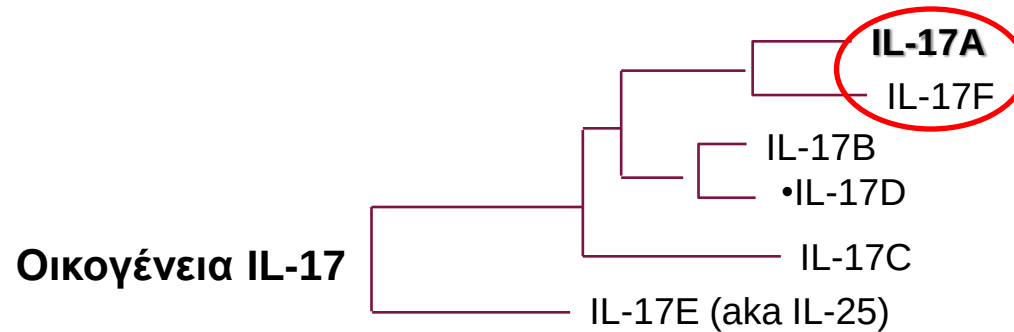
Conflict of interest

Novartis για αυτήν την παρουσίαση

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την τελευταία διετία: Roche, UCB, Bristol-Myers Squibb, MSD

IL-17A

μια μείζονος σημασίας προφλεγμονώδης κυτταροκίνη



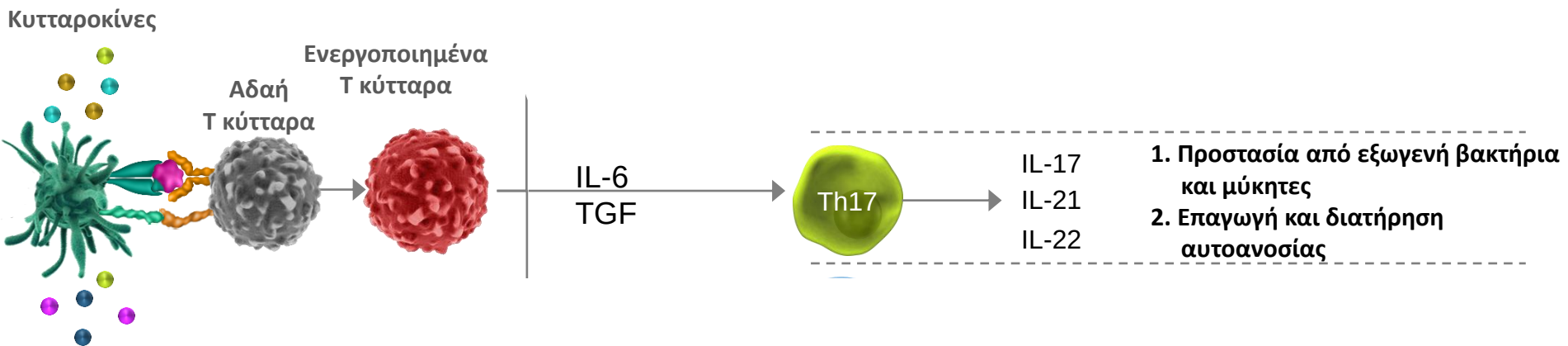
Η IL17A παράγεται από τα Th17 κύτταρα

Κυτταροκίνες

Υποομάδες
T κυττάρων

Παραγωγή
κυτταροκινών

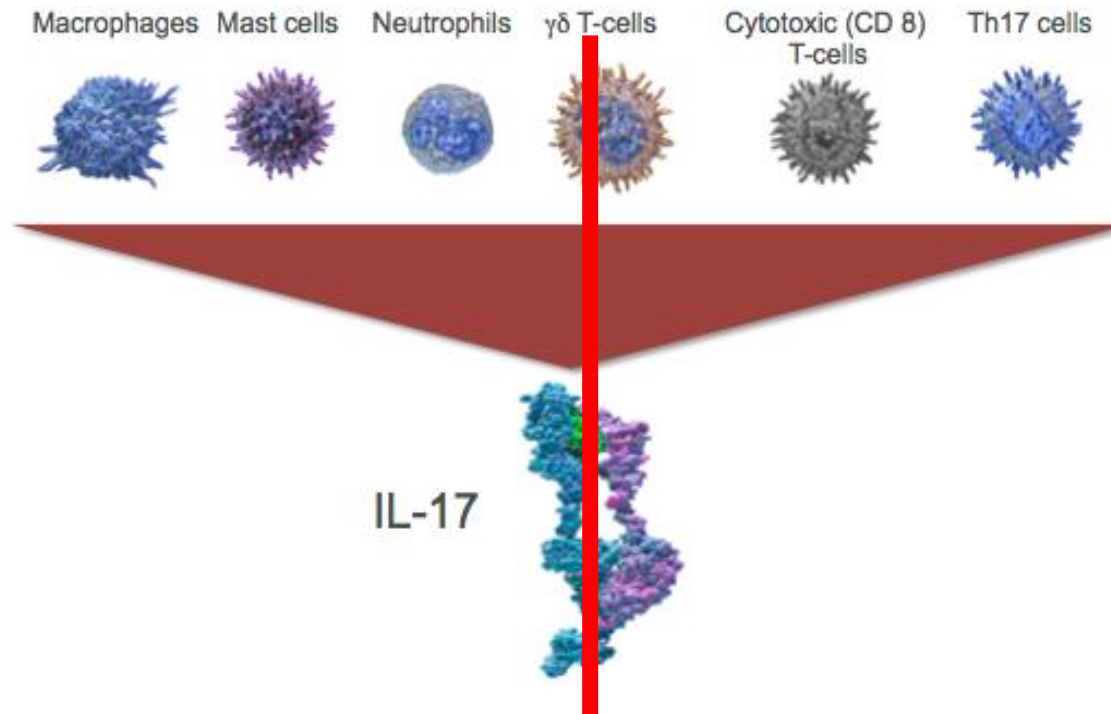
Λειτουργία



IL = interleukin; TGF = transforming growth factor; Th = T helper; T_{reg} = regulatory T cell.

Adapted from Zhang X, et al. *Ochsner J.* 2013;13(1):131-139.

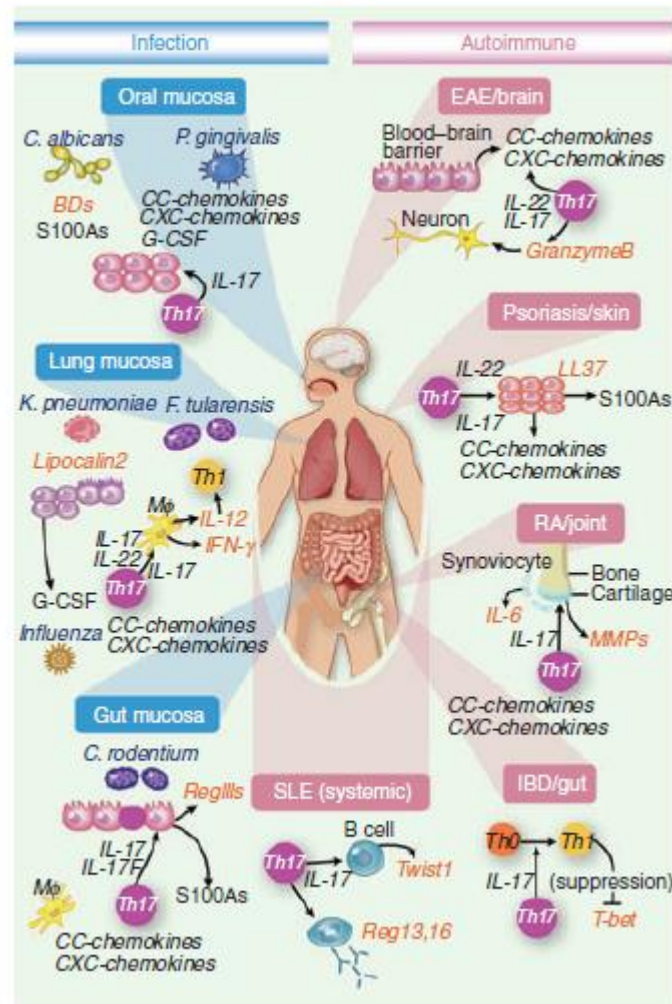
Η IL-17 Παράγεται από Πολλά Κύτταρα της Φυσικής & Επίκτητης Ανοσίας



Άλλα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος που παράγουν IL-17A	
Φυσική	Επίκτητη
Κύτταρα Φυσικοί Φονείς	T Κύτταρα με ιδιότητες φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων
Ηωσινόφιλα	

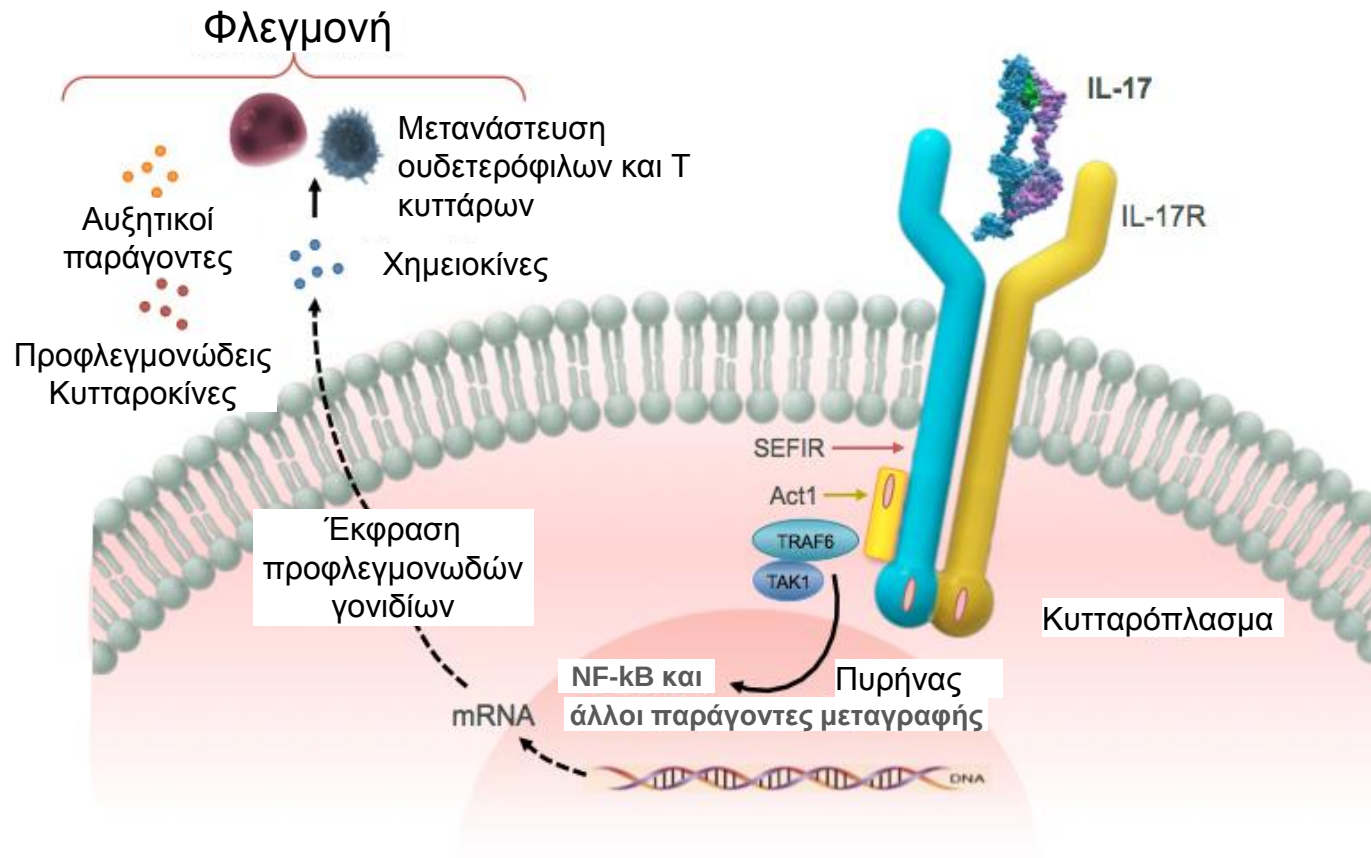
Ο διπλός ρόλος της IL-17

Η IL17 είναι απαραίτητη για την άμυνα του οργανισμού έναντι λοιμώξεων των βλεννογόνων (εξωκυττάρια βακτήρια και μύκητες)



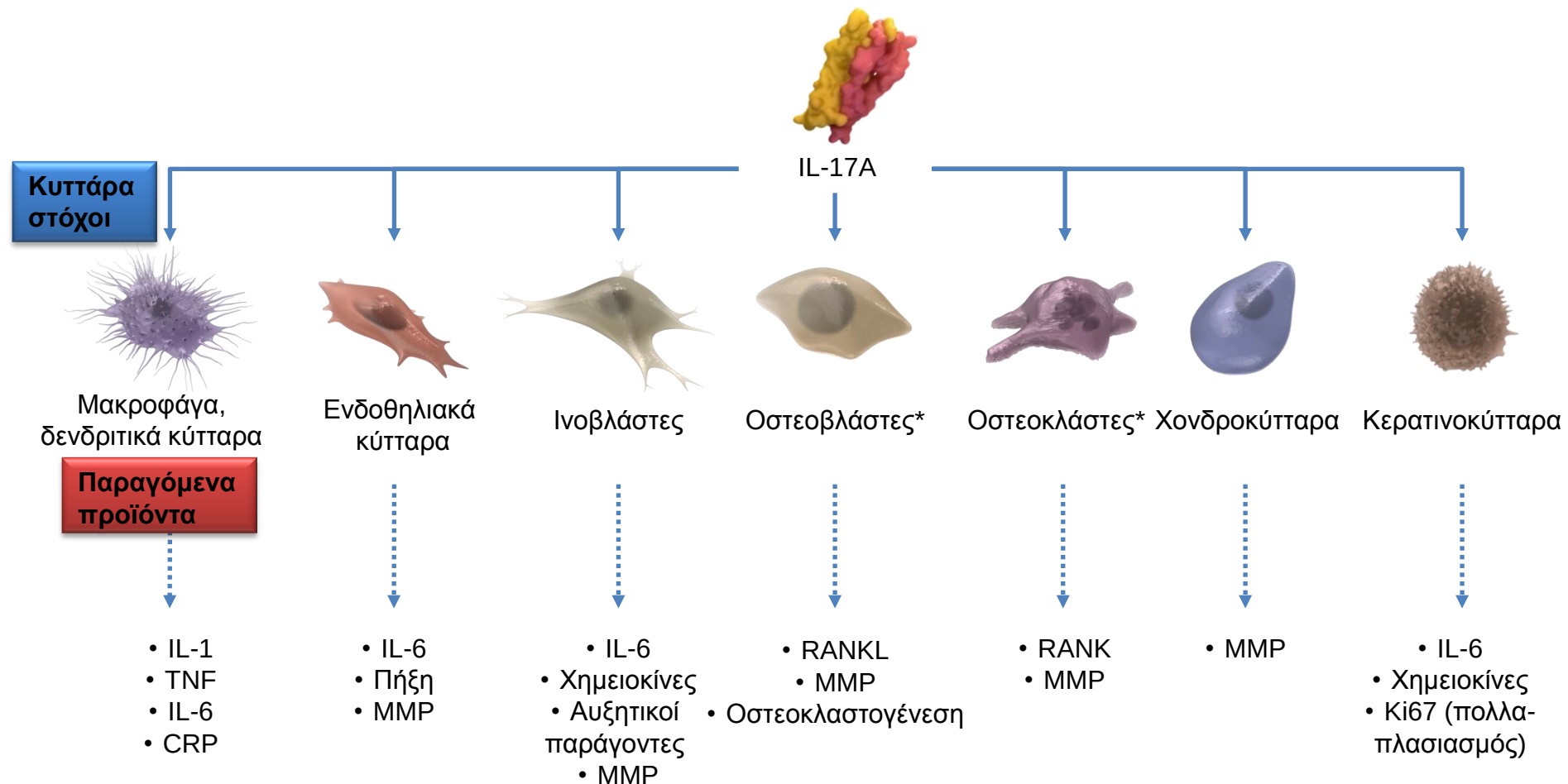
Επαγωγή αυτοανοσίας

Η IL-17Α Ενεργοποιεί Αρκετά Κατάντη Μονοπάτια Σηματοδότησης Φλεγμονής



MAPK, ενεργοποιούμενη από μιτογόνα πρωτεϊνική κινάση, NF-κB, πυρηνικός παράγοντας (κάππα B) ελαφράς αλυσού-ενισχυτής των ενεργοποιημένων B-κυττάρων

Η IL-17A δρα σε μια πληθώρα κυτταρικών τύπων



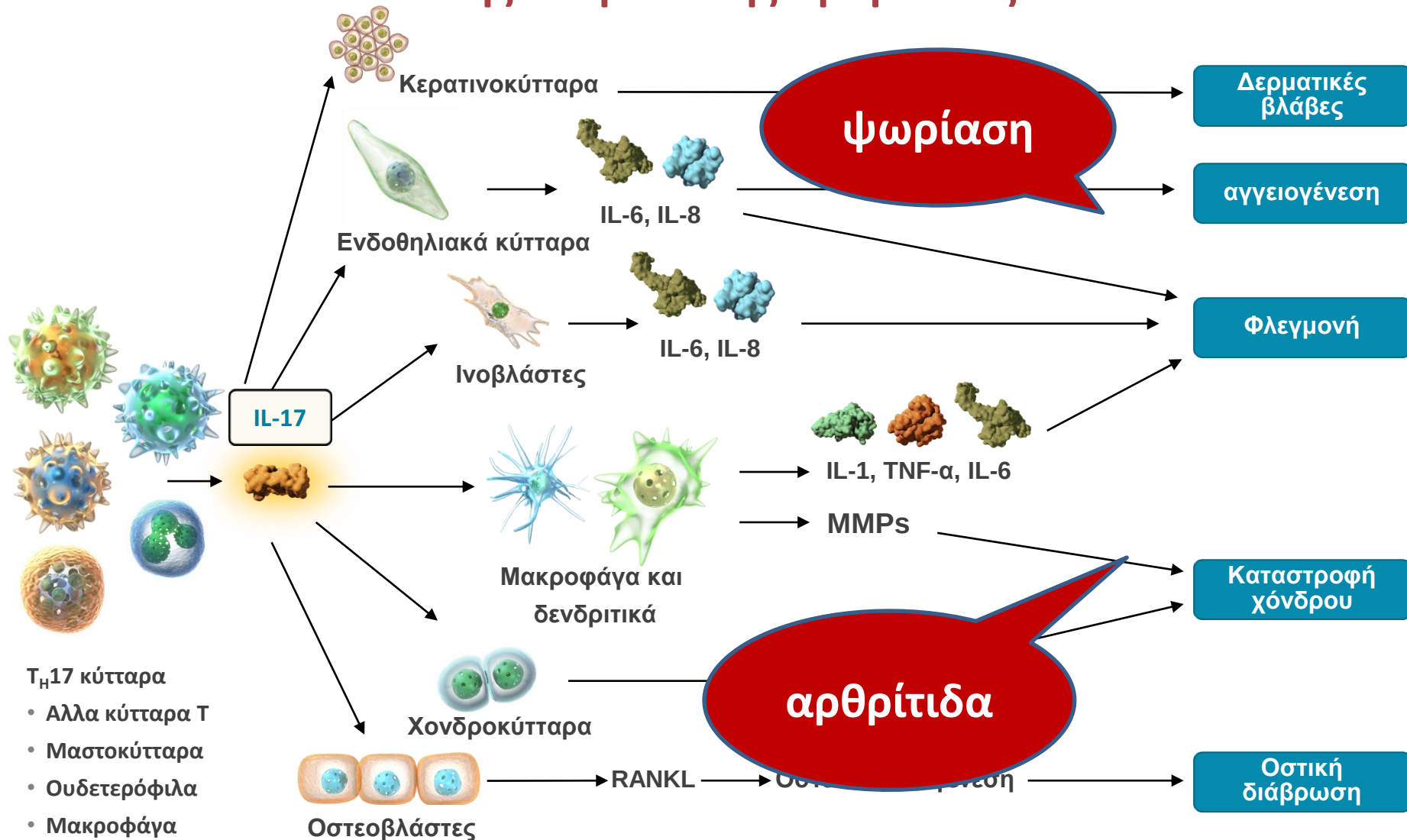
*Effects of IL-17A on osteoblast/osteoclast interactions are not completely understood.

TNF, tumor necrosis factor; CRP, C-reactive protein; MMP, matrix metalloproteinase; RANKL, receptor-activated nuclear factor κB ligand.

Adapted from: Miossec P et al. *N Engl J Med*. 2009;361:888-898; Onishi R, Gaffen S. *Immunology*.

2010;129:311-321; Kotake S et al. *J Bone Miner Metab*. September 2011 [epub ahead of print].

Η IL-17 παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της Ψωριασικής αρθρίτιδας



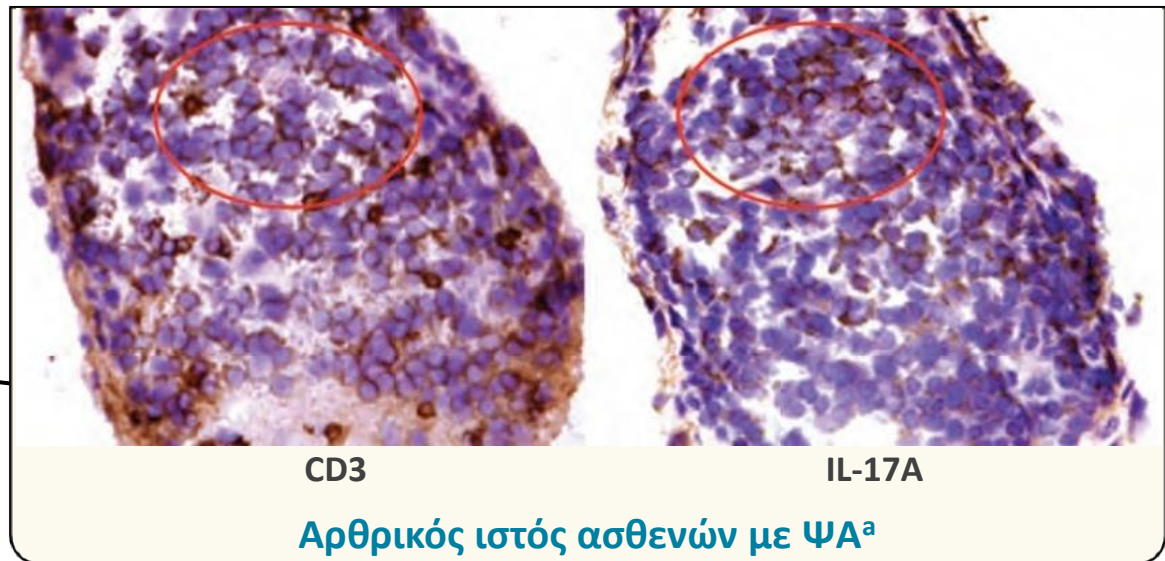
MMPs, matrix metalloproteinases; RANKL, receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand., Adapted with permission granted from Miossec and Kolls.

1. Miossec P, Kolls JK. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(10):763-776.
2. Suzuki E et al. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):496-502.

Η Φλεγμονή στην Ψωριασική Αρθρίτιδα Χαρακτηρίζεται από Αρθρικό Υγρό Εμπλουτισμένο με IL-17A και IL-17RA



- Τα κύτταρα του αρθρικού υγρού εκφράζουν τον υποδοχέα της IL-17A
- Αυξημένα επίπεδα IL-17A και CD4⁺ T κυττάρων μνήμης που την εκφράζουν, στο αρθρικό υγρό



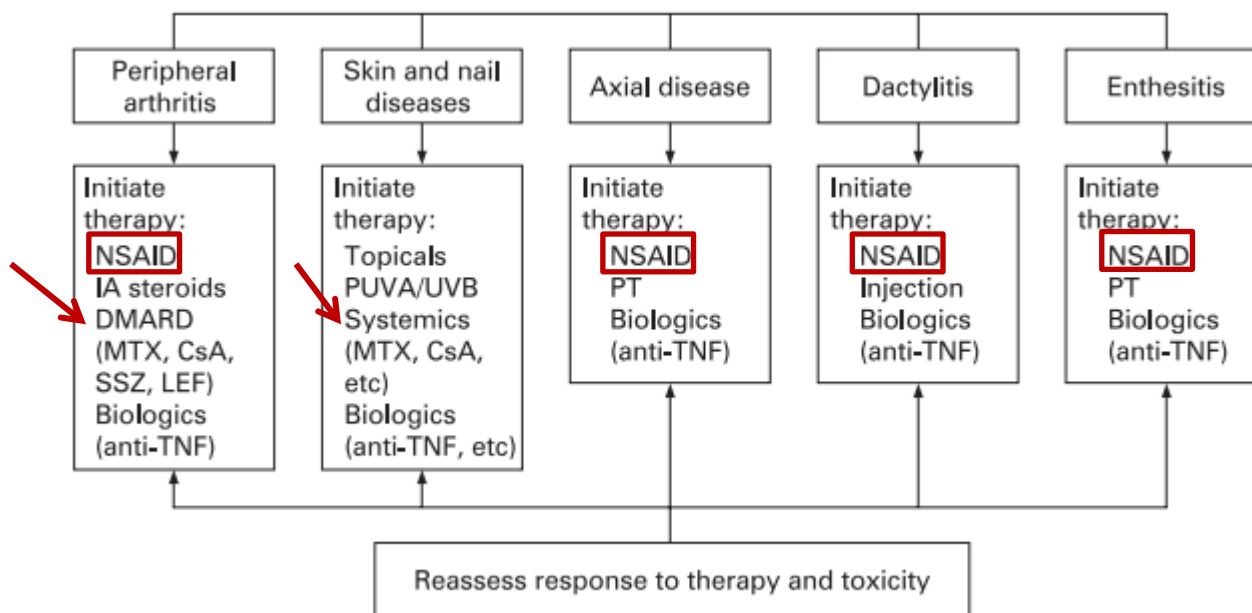
^a Staining with CD3 antibody (left) and IL-17A antibody (right) in serial sections of PsA synovial tissue. Permission granted from Raychaudhuri et al. Raychaudhuri SP et al. *Mol Cell Biochem.* 2012;359(1-2):419-429.

Ψωριασική Νόσος

Δεν αφορά μόνο το δέρμα!



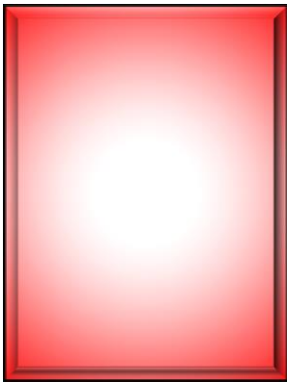
Κατευθυντήριες οδηγίες GRAPPA για την θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας



IA, intra-articular PT, physiotherapy

Περιορισμοί στις διαθέσιμες θεραπείες

ΜΣΑΦ



- δεν υπάρχουν μελέτες
- έξαρση ψωρίασης;;
- ασφάλεια

Γλυκοκορτικοειδή



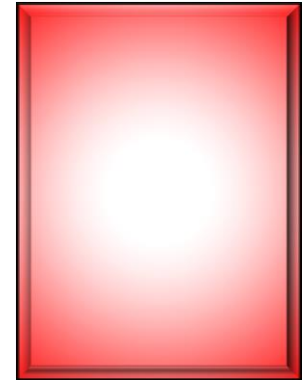
- φλυκταινώδης ψωρίαση
- ενδοαρθρικές εγχύσεις
όχι πάνω σε ψωριασική
πλάκα
- ασφάλεια

Μεθοτρεξάτη



- καμία επίδραση στην
αξονική προσβολή,
ενθεσίτιδα, δακτυλίτιδα
- δεν αναστέλλει την
ακτινολογική εξέλιξη

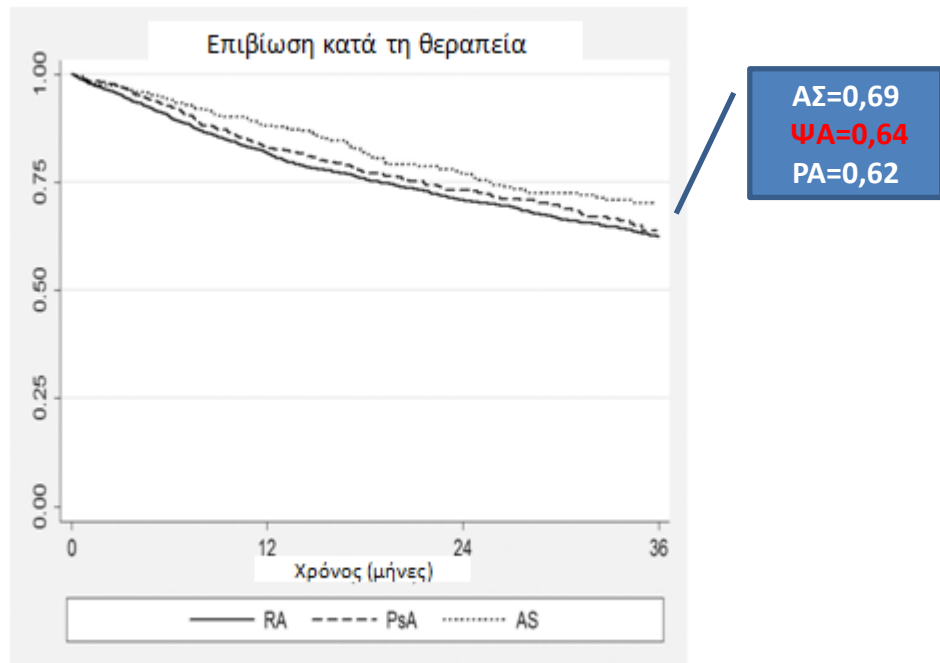
AntiTNFs



Η Επιβίωση των Αντι-TNF Βιολογικών Παραγόντων στις Φλεγμονώδεις Αρθρίτιδες Δεν Είναι Ιδεώδης

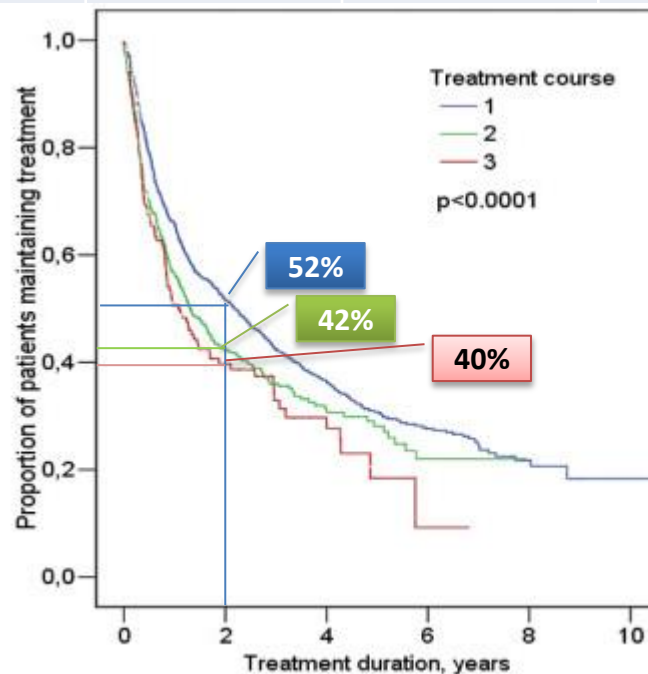
Υπολογισμοί Kaplan-Meier της Αδρής Παραμονής Στη Θεραπεία Ανά Διάγνωση

Επιβίωση 1 ^{ου} anti-TNF	
νόσος	Ασθενείς (n)
ΡΑ	2640
ΨΑ	722
ΑΣ	498
ΣΥΝΟΛΟ	3860



Πολλοί ασθενείς με Ψωριασική Αρθρίτιδα θα εμφανίσουν αποτυχία θεραπείας ακόμη και με διαδοχικούς Αντι-TNF (DANBIO registry - 10 έτη παρακολούθηση)

	1 ^{ος} anti TNF (n=1422)	2 ^{ος} anti TNF (n=548)	3 ^{ος} anti TNF (n=189)
Διακοπή	548 (39%)	189 (35%)	57 (30%)
Μη απόκριση	311 (56,7%)	118 (62,4%)	41 (71,9%)
ΑΕ	152	43	12
Άλλο			



Μέση επιβίωση φαρμάκου (έτη)	
1 ^{ος} anti-TNF	2,2
2 ^{ος} anti-TNF	1,3
3 ^{ος} anti-TNF	1,1

Μια σημαντική ομάδα ασθενών με Ψωριασική Αρθρίτιδα είναι δυσαρεστημένοι με τις τρέχουσες θεραπείες

Μεγάλα ποσοστά ασθενών με PsA εκφράζουν δυσαρέσκεια για τις τρέχουσες θεραπείες¹



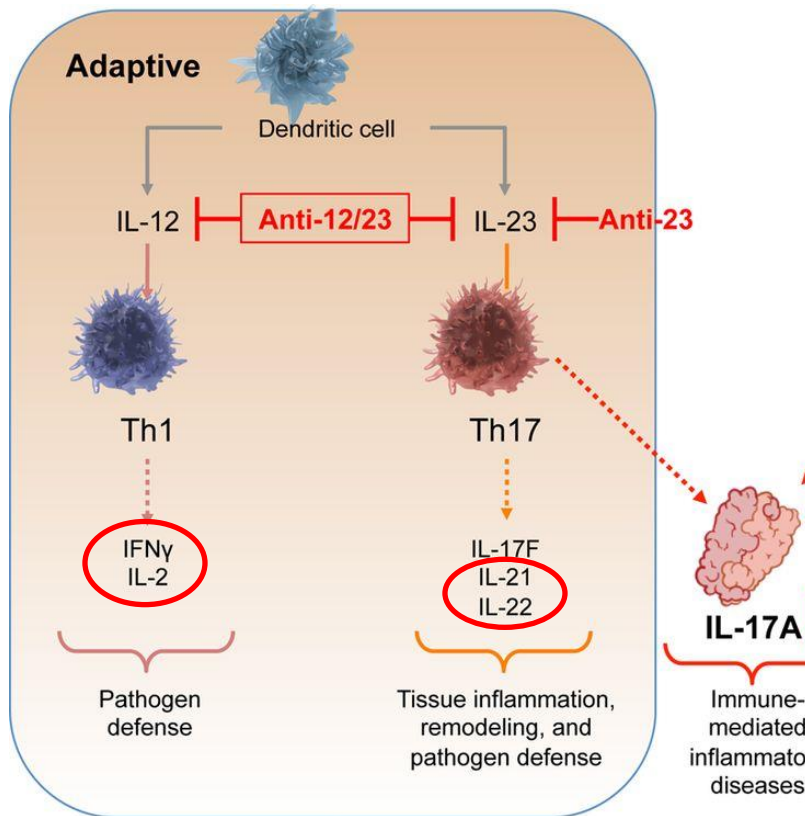
Αξιολόγηση της ικανοποίησης από τη θεραπεία σε ασθενείς με PsA (N = 1712)

Δεδομένα εθνικής μελέτης που συλλέχθηκαν από το Εθνικό Ίδρυμα Ψωρίασης ΗΠΑ

Ακάλυπτες ανάγκες (θεραπευτικά κενά) της anti-TNF θεραπείας

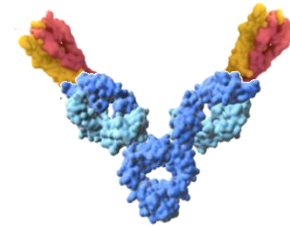
- Απώλεια αποτελεσματικότητας
- Έλλειψη πρωτογενούς απάντησης
- Μη αποδεκτό προφίλ ασφάλειας για μερικούς ασθενείς
- Ανοσογονικότητα

Στοχεύοντας την IL-17A



To secukinumab δεσμεύει εκλεκτικά και εξουδετερώνει τη δράση της IL-17A

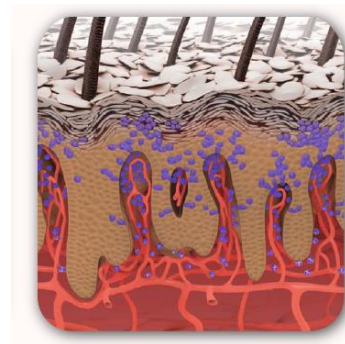
Secukinumab: ένα πλήρως ανθρώπινο, εκλεκτικό μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα έναντι της IL-17A



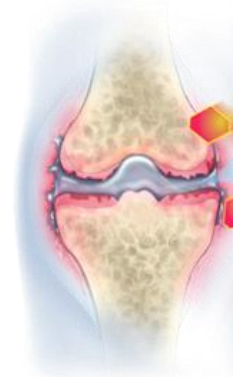
Secukinumab

- Ο πρώτος αναστολέας της IL-17A που έχει λάβει έγκριση για ενήλικες ασθενείς με
 - ✓ Ψωρίαση
 - ✓ Ψωριασική Αρθρίτιδα
 - ✓ Αγκυλοποιητική Σπονδυλαθρίτιδα
- Μεγάλη περίοδο ημιζωής πλάσματος: 3-4 εβδομάδες

Δεσμεύει την IL-17A στους ιστούς
αναστέλλοντας την ιστική βλάβη



ψωρίαση
(δέρμα)



Αρθρίτιδα
(αρθρώσεις)

Κλινικό πρόγραμμα για Ψωρίαση & ΨΑ

Το κλινικό πρόγραμμα του Secukinumab για την ψωρίαση (> 4000 ασθενείς)

➤ **Secukinumab vs Εικονικού Φαρμάκου (ERASURE).**

➤ **Secukinumab vs Etanercept vs Εικονικού Φαρμάκου (FIXTURE).**

➤ Secukinumab προγεμισμένη σύριγγα vs Εικονικού Φαρμάκου (FEATURE).

➤ Secukinumab προγεμισμένη πένα για αυτο-χορήγηση vs Εικονικού Φαρμάκου (JUNCTURE).

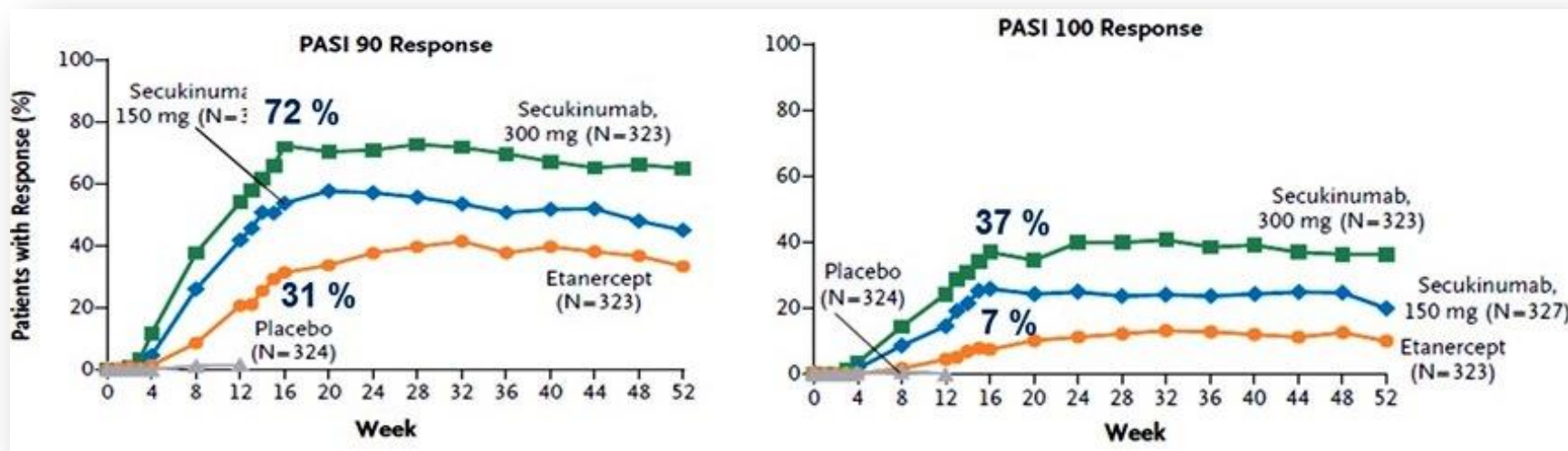
➤ **Secukinumab vs Ustekinumab (CLEAR).**

**Ακόμη αυτή την περίοδο είναι σε εξέλιξη
μελέτες για:**

- Ψωρίαση Ονύχων
- Ψωρίαση Τριχωτού Κεφαλής
- Ψωρίαση Παλαμών-Πελμάτων.
- Φλυκταινώδης Ψωρίαση Παλαμών-Πελμάτων.

FIXTURE: Υπεροχή έναντι αναστολέα TNFα (Etanercept)

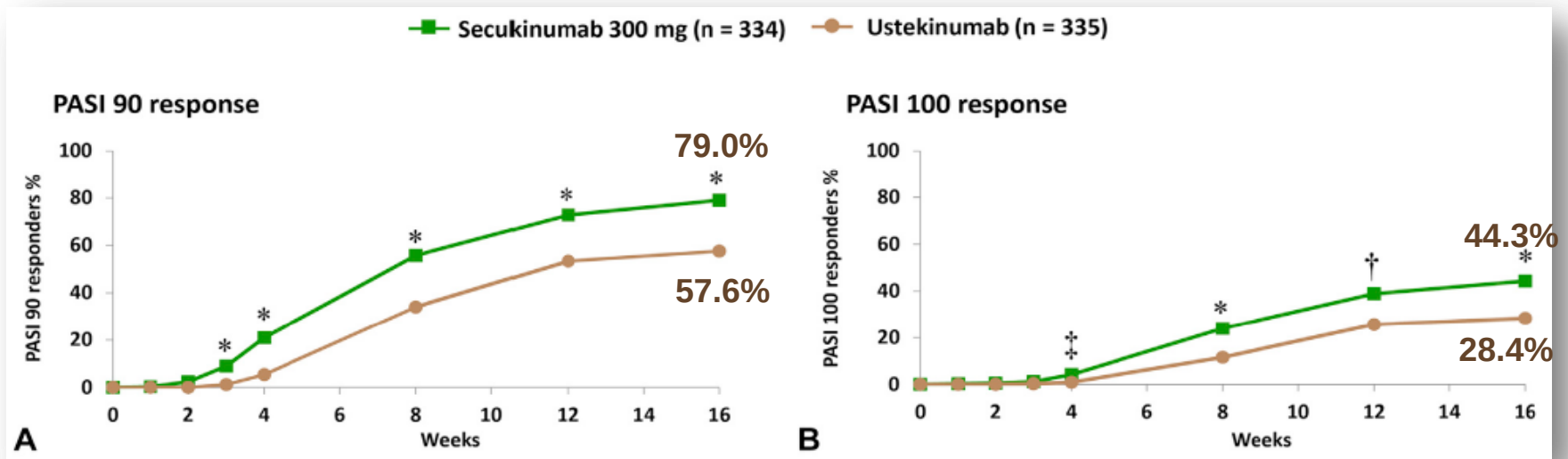
FIXTURE: Head-to-Head vs Etanercept¹



1. Langley RG, et al. N Engl J Med. 2014;371:326–38; 2. D. Thaci et al, J. Am. Acad. of Dermatology 2015

CLEAR: Υπεροχή έναντι αναστολέα IL-12/IL-23 (Ustekinumab)

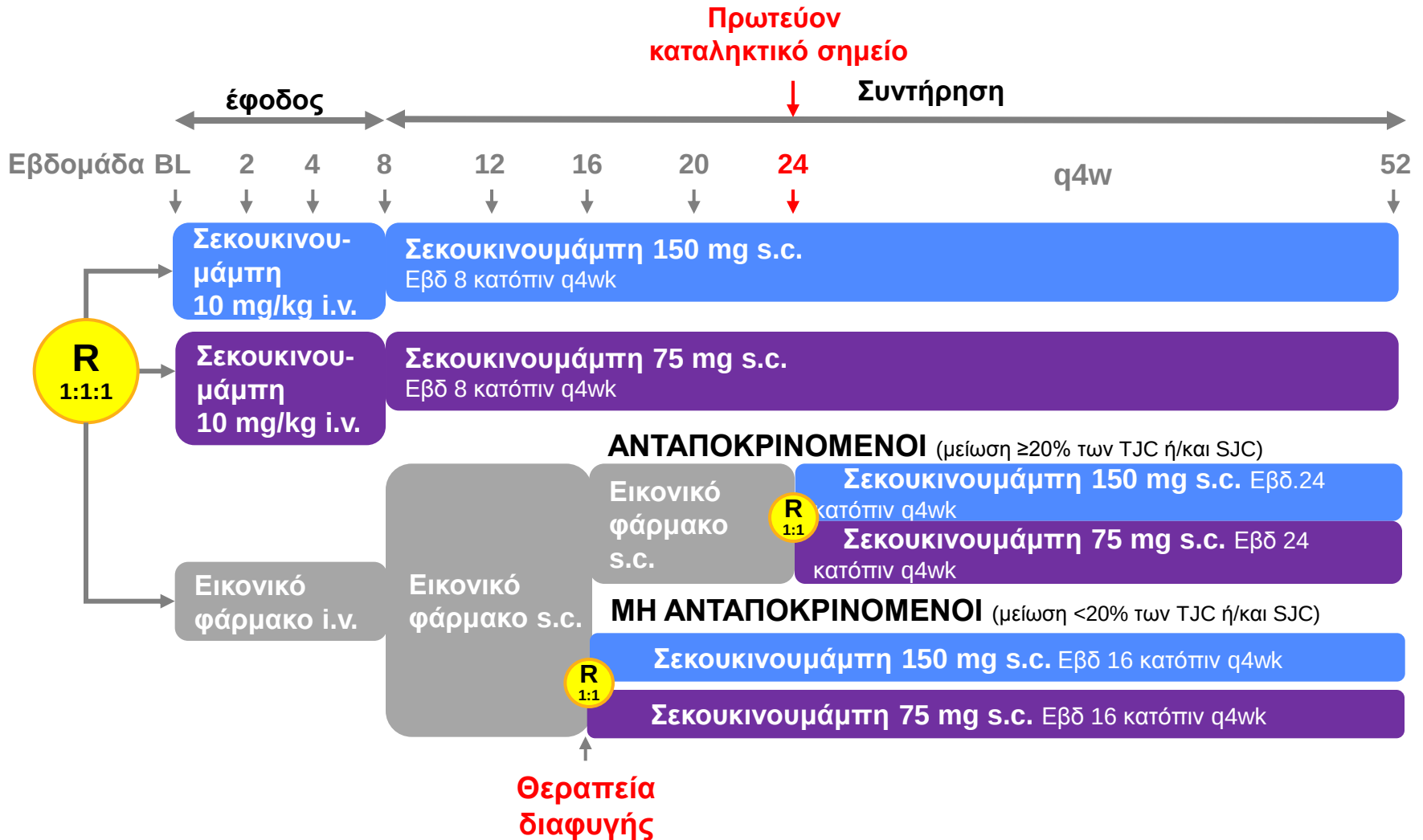
CLEAR: Head-to-Head vs Ustekinumab²



Κλινικό πρόγραμμα για ΨΑ

Σχεδιασμός Μελέτης FUTURE 1:

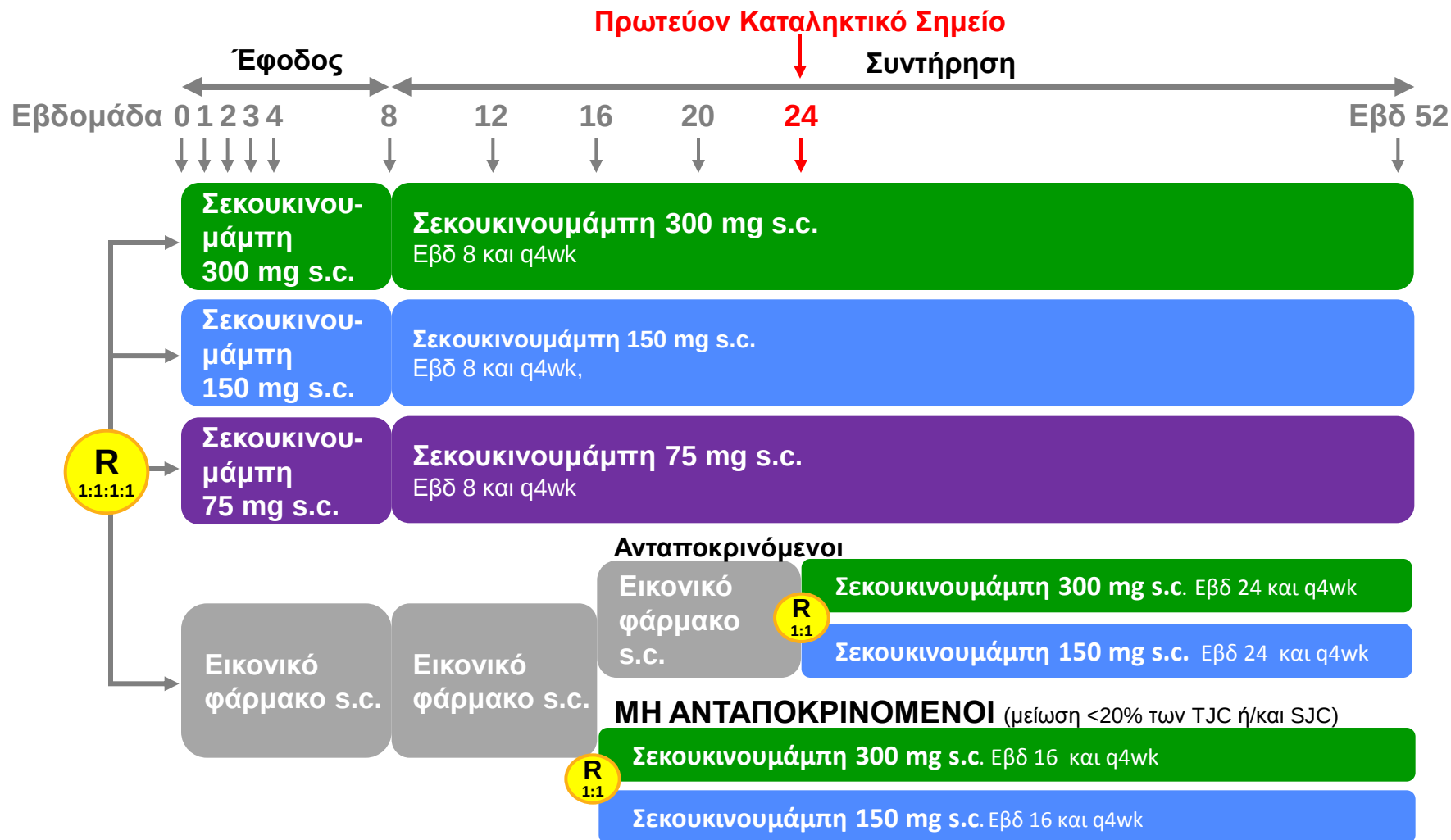
Τυχαιοποιημένη, Πολυκεντρική, Διπλά Τυφλή, Ελεγχόμενη με Εικονικό Φάρμακο Μελέτη Φάσης 3



Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με το αν οι ασθενείς δεν είχαν ποτέ λάβει αντι-TNF ή είχαν προηγούμενη δυσανεξία ή ανεπαρκή ανταπόκριση στην αντι-TNF θεραπεία
Mease PJ, et al. *N Engl J Med* 2015;373:1329–39

Σχεδιασμός Μελέτης FUTURE 2:

Τυχαιοποιημένη, Πολυκεντρική, Διπλά Τυφλή, Ελεγχόμενη με Εικονικό Φάρμακο Μελέτη Φάσης 3



Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με το αν οι ασθενείς δεν είχαν ποτέ λάβε αντι-TNF ή είχαν προηγούμενη δυσανεξία ή ανεπαρκή ανταπόκριση στην αντι-TNF θεραπεία
McInnes IB, et al. *Lancet*. 2015

Κριτήρια Ένταξης

Διάγνωση της PsA ταξινομημένη με τα κριτήρια CASPAR

Πρόσθετες απαιτήσεις

- **Ενεργή νόσος**
 - ✓ $\geq 3/78$ ευαίσθητες αρθρώσεις
 - ✓ $\geq 3/76$ διογκωμένες αρθρώσεις
- **Διάγνωση ενεργής ψωρίασης κατά πλάκας, αλλοιώσεις ονύχων συμβατές με ψωρίαση ή τεκμηριωμένο ιστορικό ψωρίασης κατά πλάκας**
- **Ανεπαρκής ανταπόκριση σε ΜΣΑΦ, MTX ή/και αντι-TNF θεραπεία**
 - ✓ Η προηγούμενη αντι-TNF θεραπεία να μην υπερβαίνει 3 διαφορετικούς αντι-TNF
- **Μεθοτρεξάτη ≤ 25 mg/εβδομάδα στη διάρκεια της μελέτης**

Καταληκτικά Σημεία Μελέτης

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: Ανταπόκριση ACR20 κατά την Εβδομάδα 24

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία κατά την Εβδομάδα 24:

- Ανταποκρίσεις PASI 75 και PASI 90
- Ανταπόκριση ACR50
- Ποσοστό ατόμων με ύφεση δακτυλίτιδας και ενθεσίτιδας
- Ακτινολογική εξέλιξη: μεταβολή mTTS– μόνο **FUTURE 1**
- Μεταβολή DAS28-CRP
- HAQ-DI
- SF-36 PCS
- Συνολική ασφάλεια και ανοχή

Mease PJ, et al. *N Engl J Med* 2015;373:1329–39
McInnes IB, et al. *Lancet*. 2015

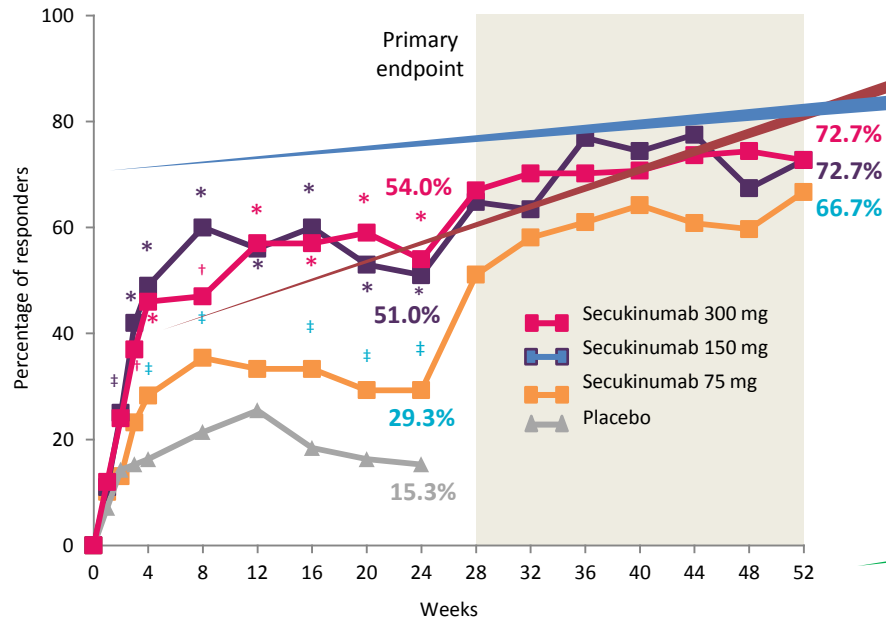
FUTURE 2

Ταχεία ACR20 απάντηση κατά με το Secukinumab η οποία διατηρείται μέχρι την εβδομάδα 52

Πληθυσμός ασθενών

■ 2/3 TNF naïve

■ 1/3 TNF IR



N =	100	100	100	100	100	100	100	94	94	94	92	91	90	88
N =	100	100	100	100	100	100	100	91	93	91	90	89	89	88
N =	99	99	99	99	99	99	99	90	86	82	81	79	77	75
N =	98	98	98	98	98	98	98							

*P < 0.0001; †P < 0.001; ‡P < 0.05 vs. placebo (P-values at Week 24 adjusted for multiplicity of testing).

Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation) up to Week 24.

Where shown, observed data highlighted in grey box

Ταχεία
έναρξη

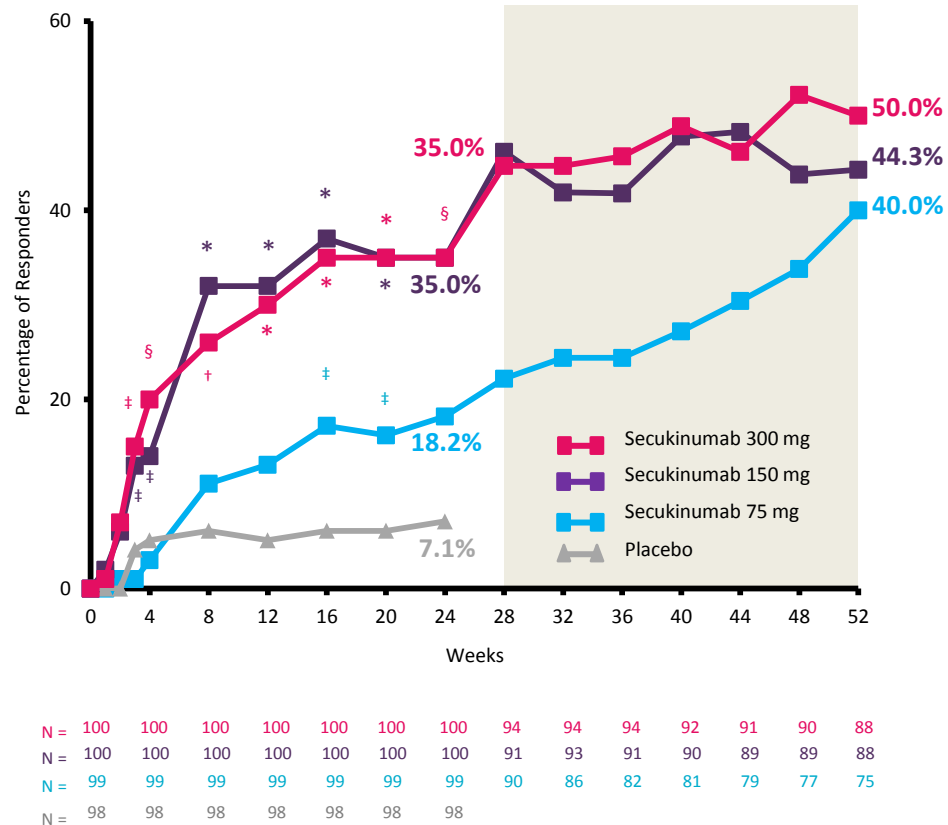
Υψηλά ποσοστά
διατήρησης

Παρατεταμένη
ανταπόκριση

Υψηλά ποσοστά
παραμονής

FUTURE 2

Ταχεία απάντηση κατά **ACR50** με το Secukinumab η οποία διατηρείται μέχρι την εβδομάδα 52



* $P < 0.0001$; $^{\dagger}P < 0.001$; $^{\ddagger}P < 0.05$ vs. placebo (P -values at Week 24 adjusted for multiplicity of testing).

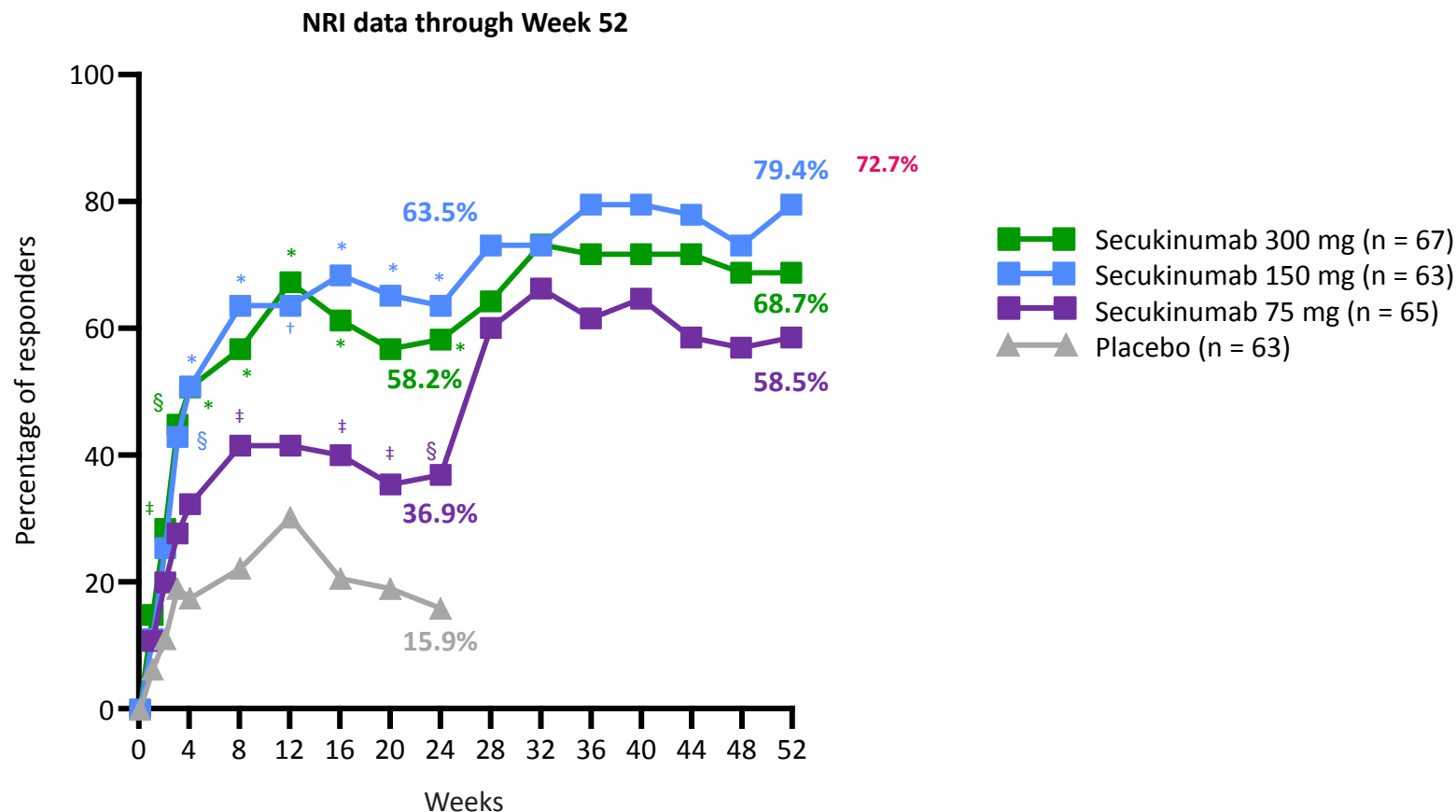
Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation) up to Week 24. Where shown, observed data highlighted in grey box.

FUTURE 2:

**Το Secukinumab δείχνει θεραπευτικό όφελος στους ασθενείς που
δεν έχουν λάβει προηγούμενη aTNF θεραπεία**

FUTURE 2

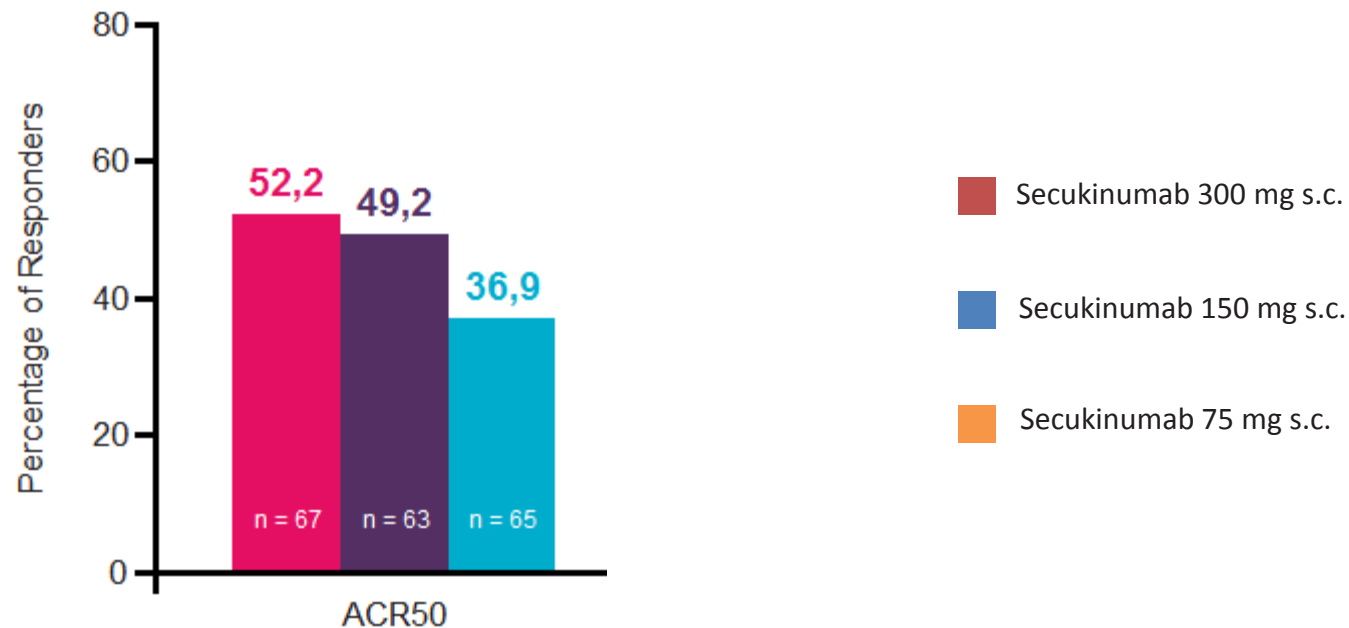
~80% ασθενών εμφανίζουν ταχεία απάντηση κατά ACR20 με το Secukinumab η οποία διατηρείται μέχρι την εβδομάδα 52



■ * $P < 0.0001$; † $P < 0.001$; § $P < 0.01$; ‡ $P < 0.05$ vs. placebo; NRI, nonresponder imputation

FUTURE 2

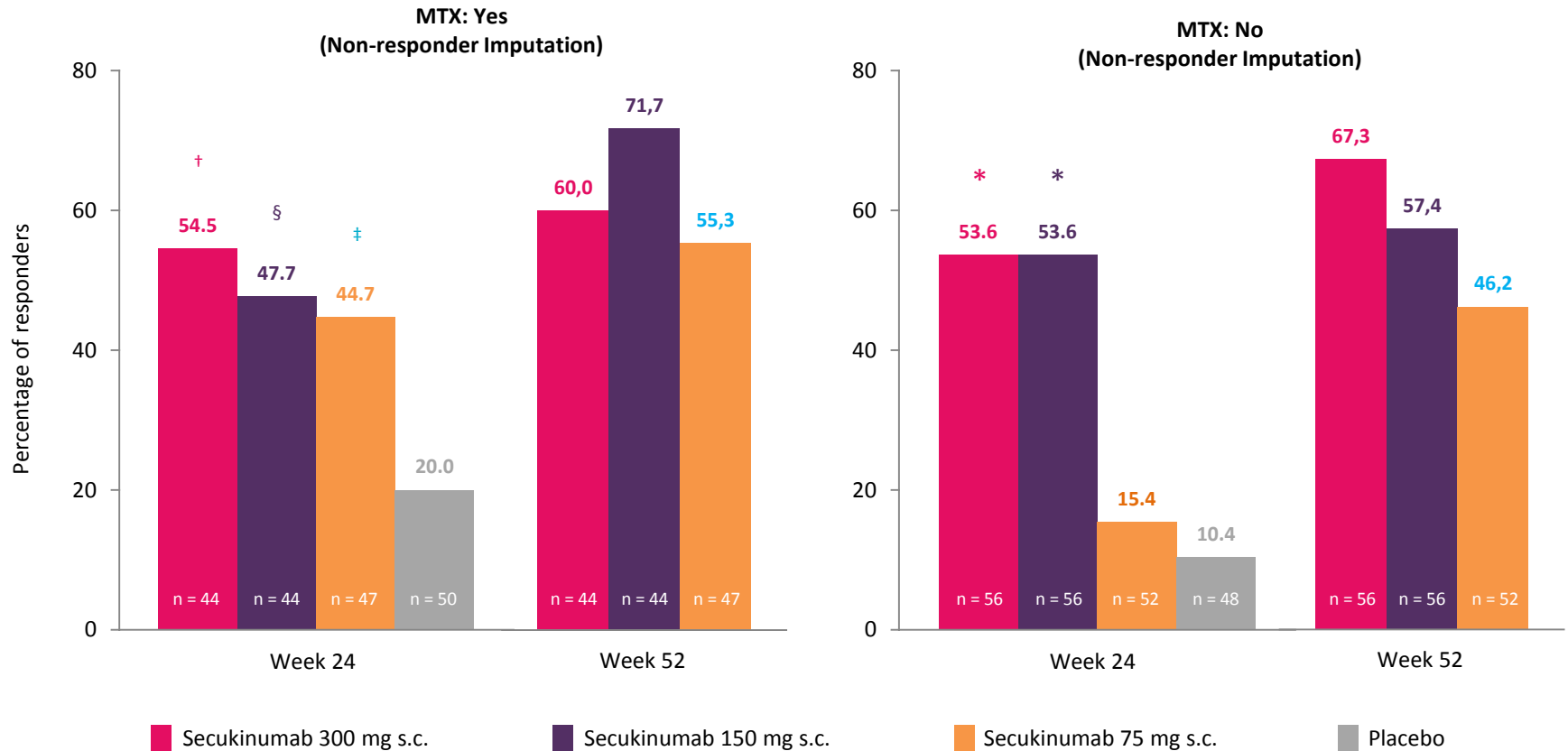
~50% ασθενών εμφανίζουν απάντηση κατά ACR50 με το Secukinumab η οποία διατηρείται μέχρι την εβδομάδα 52



Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation); Anti-TNF-IR, subjects with inadequate response or intolerance to previous therapy with an anti-TNF;

FUTURE 2

Η συγχορήγηση MTX με Secukinumab δεν επηρέασε το κλινικό αποτέλεσμα σε όλο τον πληθυσμό των ασθενών της μελέτης (ACR20)

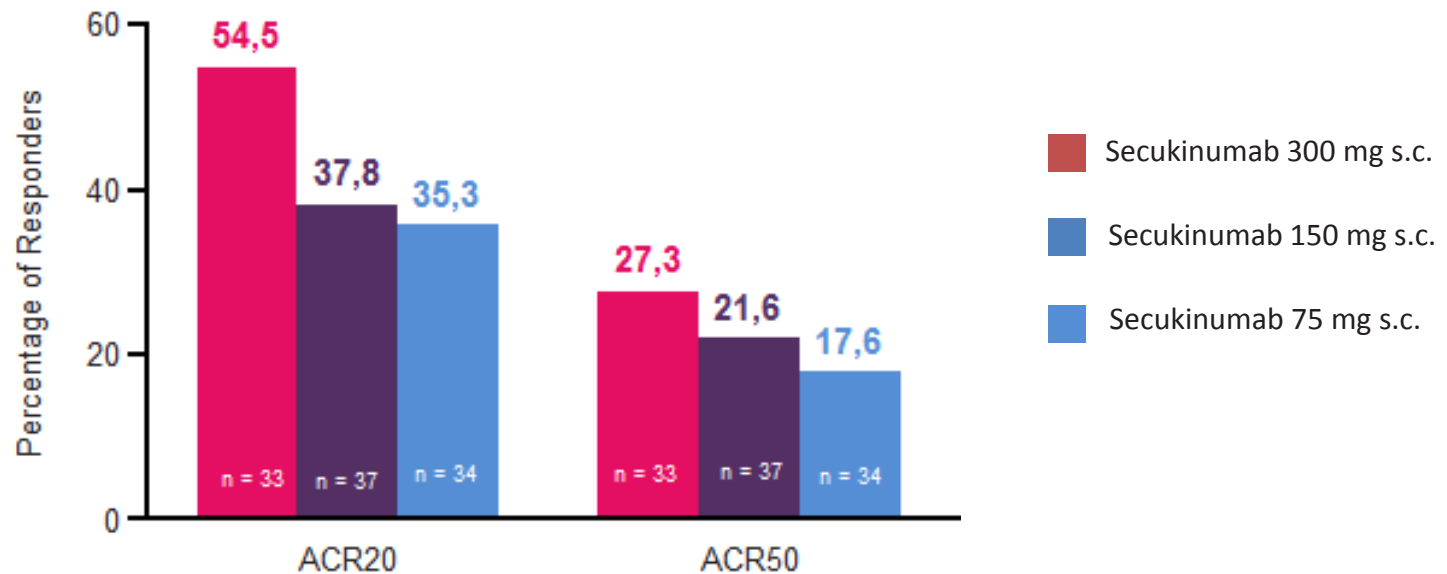


*P < 0.0001; †P < 0.001; §P < 0.01; ‡P < 0.05 vs. placebo
Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation)

**Το Secukinumab δείχνει θεραπευτικό όφελος και στους ασθενείς που
δεν ανταποκρίθηκαν στην προηγούμενη αTNF θεραπεία**

FUTURE 2

Η ανταπόκριση ACR 20 & 50 με το Secukinumab διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 52



Missing values were imputed as nonresponse (nonresponder imputation); Anti-TNF-IR, subjects with inadequate response or intolerance to previous therapy with an anti-TNF;

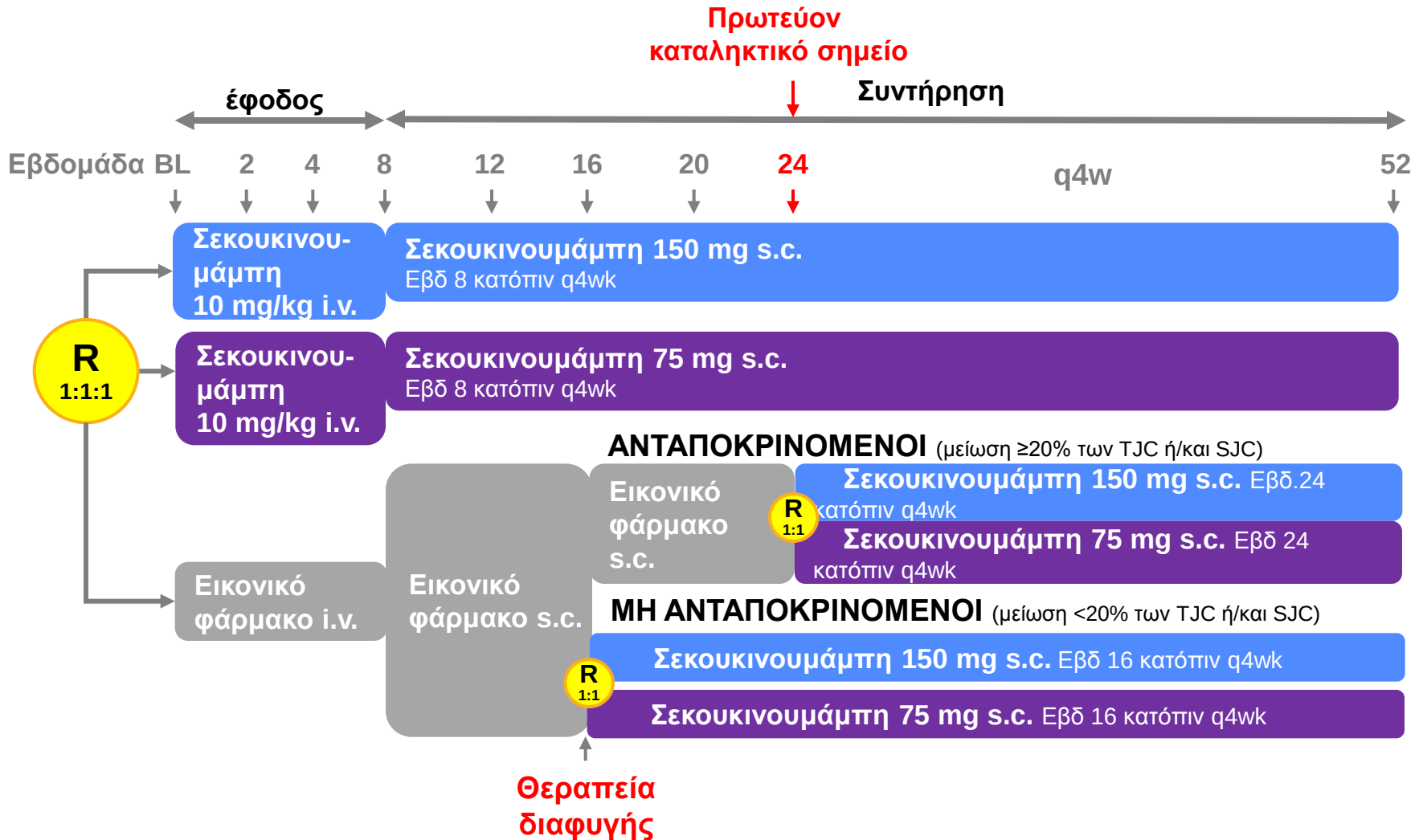
FUTURE 1

Το Secukinumab βελτιώνει σημαντικές παραμέτρους της νόσου

- ✓ **Δακτυλίτιδα**
- ✓ **Ενθεσίτιδα**
- ✓ **ακτινολογική εξέλιξη της νόσου**

Σχεδιασμός Μελέτης FUTURE 1:

Τυχαιοποιημένη, Πολυκεντρική, Διπλά Τυφλή, Ελεγχόμενη με Εικονικό Φάρμακο Μελέτη Φάσης 3

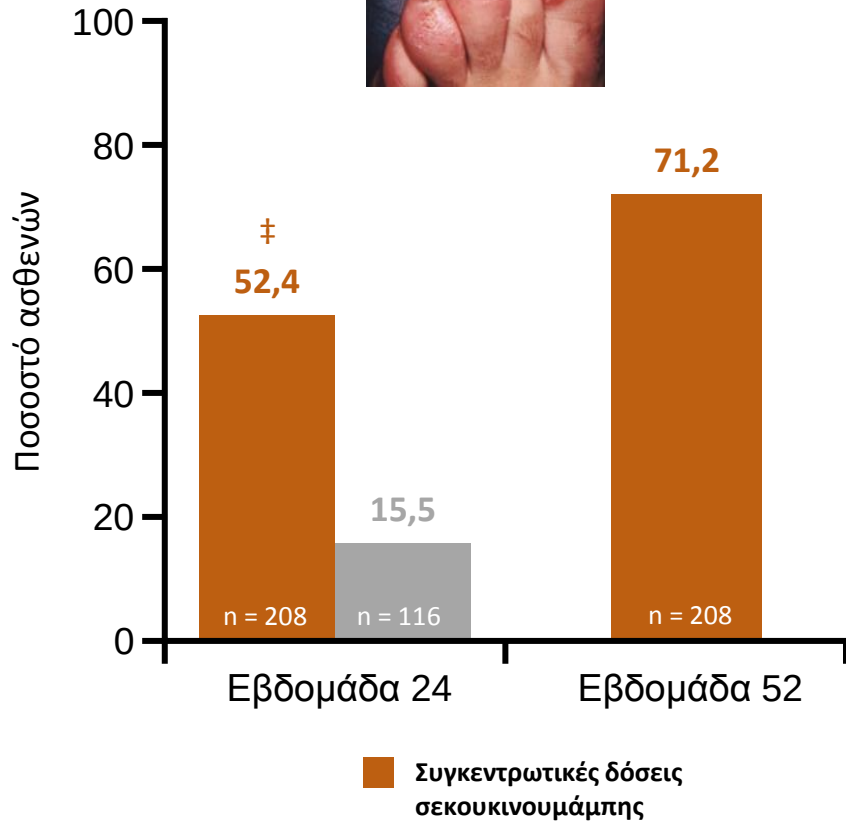


Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με το αν οι ασθενείς δεν είχαν ποτέ λάβει αντι-TNF ή είχαν προηγούμενη δυσανεξία ή ανεπαρκή ανταπόκριση στην αντι-TNF θεραπεία
Mease PJ, et al. *N Engl J Med* 2015;373:1329–39

FUTURE 1

η πλειονότητα των ασθενών πέτυχαν αποδρομή δακτυλίτιδας & ενθεσίτιδας μέχρι την Εβδομάδα 52

Ύφεση δακτυλίτιδας

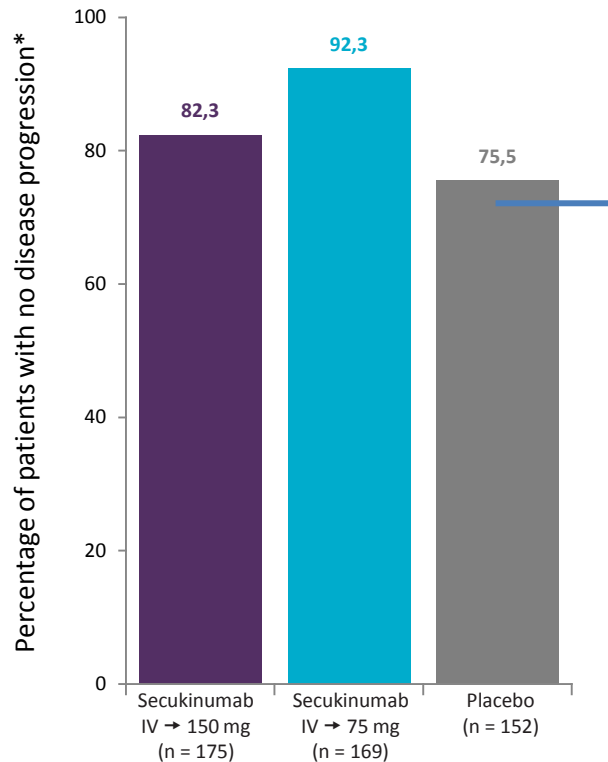


[‡] $P < 0.05$ έναντι εικονικού φαρμάκου (Τιμές P κατά την Εβδομάδα 24 προσαρμοσμένες ως προς την πολλαπλότητα)
Ύφεση της δακτυλίτιδας και της ενθεσίτιδας μεταξύ των ασθενών με αυτά τα συμπτώματα στο σημείο αναφοράς
Οι ελλείπουσες τιμές καταλογίστηκαν ως μη ανταπόκριση

FUTURE 1

80% των ασθενών είχαν αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης μέχρι την εβδομάδα 104

Μεταβολή από το Σημείο
Αναφοράς ως την Εβδομάδα
24



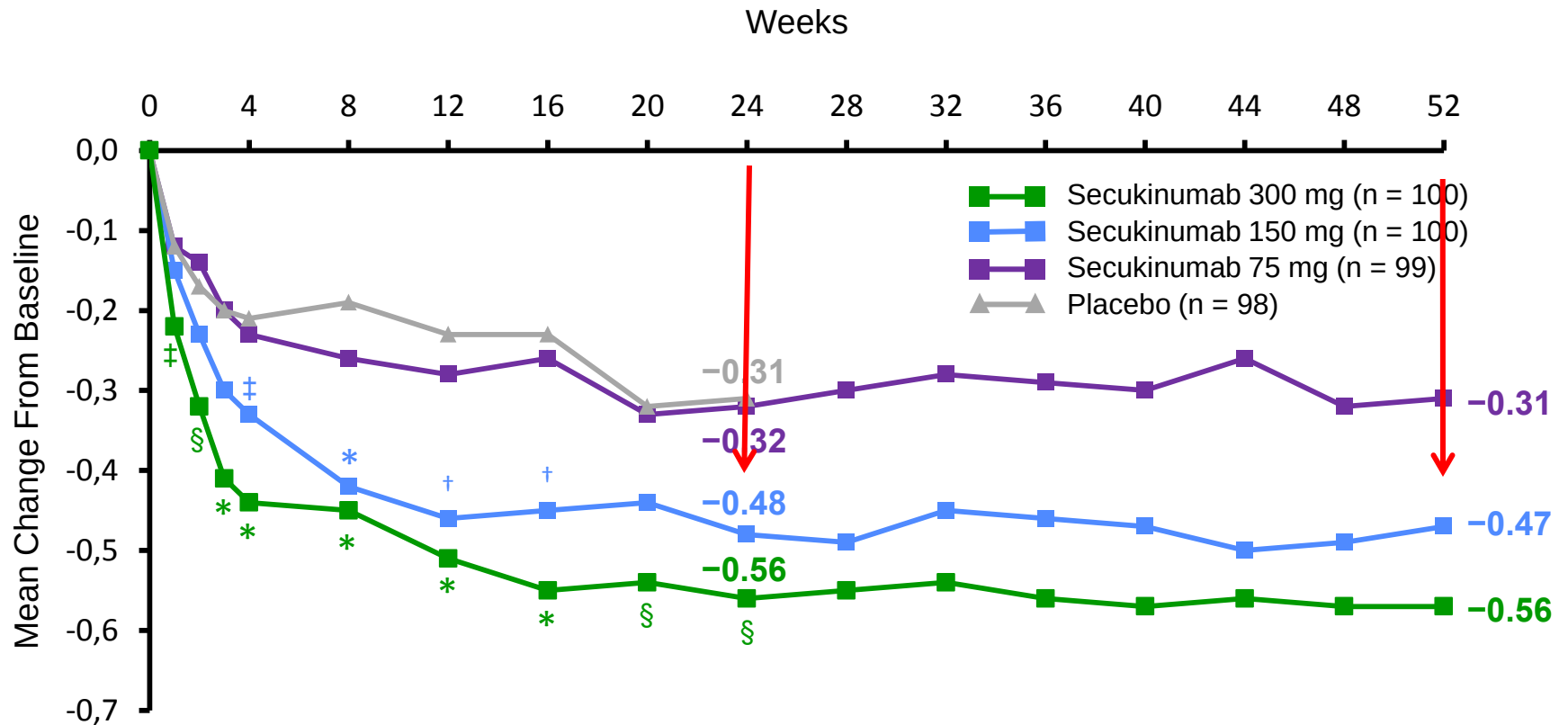
*Non-progression defined as a change in mTSS from baseline of ≤ 0.5

Van der Heijde D, et al *Arthritis Rheum.* 2014;66(Suppl):S424:Abstract 949

Σωματική λειτουργία και Ποιότητα Ζωής

FUTURE 2

Ταχεία Βελτίωση της Ποιότητας Ζωής (HAQ-DI) την εβδομάδα 24,
με ανταποκρίσεις που διατηρήθηκαν μέχρι την εβδομάδα 52

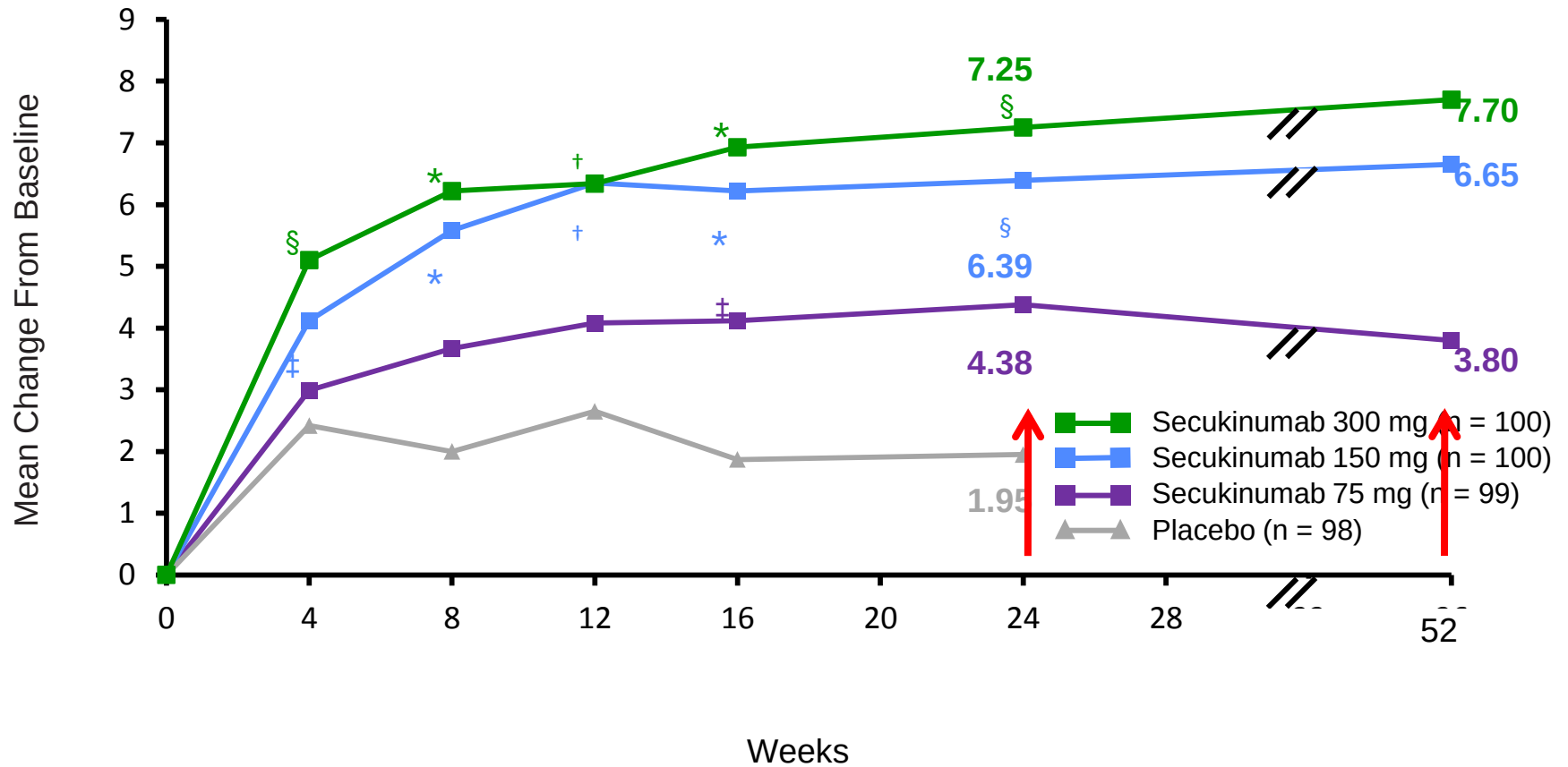


* $P < 0.0001$; $^{\dagger}P < 0.001$; $^{\S}P < 0.01$; $^{\ddagger}P < 0.05$ vs. placebo (P -values at Week 24 adjusted for multiplicity of testing)

Means are from mixed-effect model repeated measures shown through Week 52

FUTURE 2

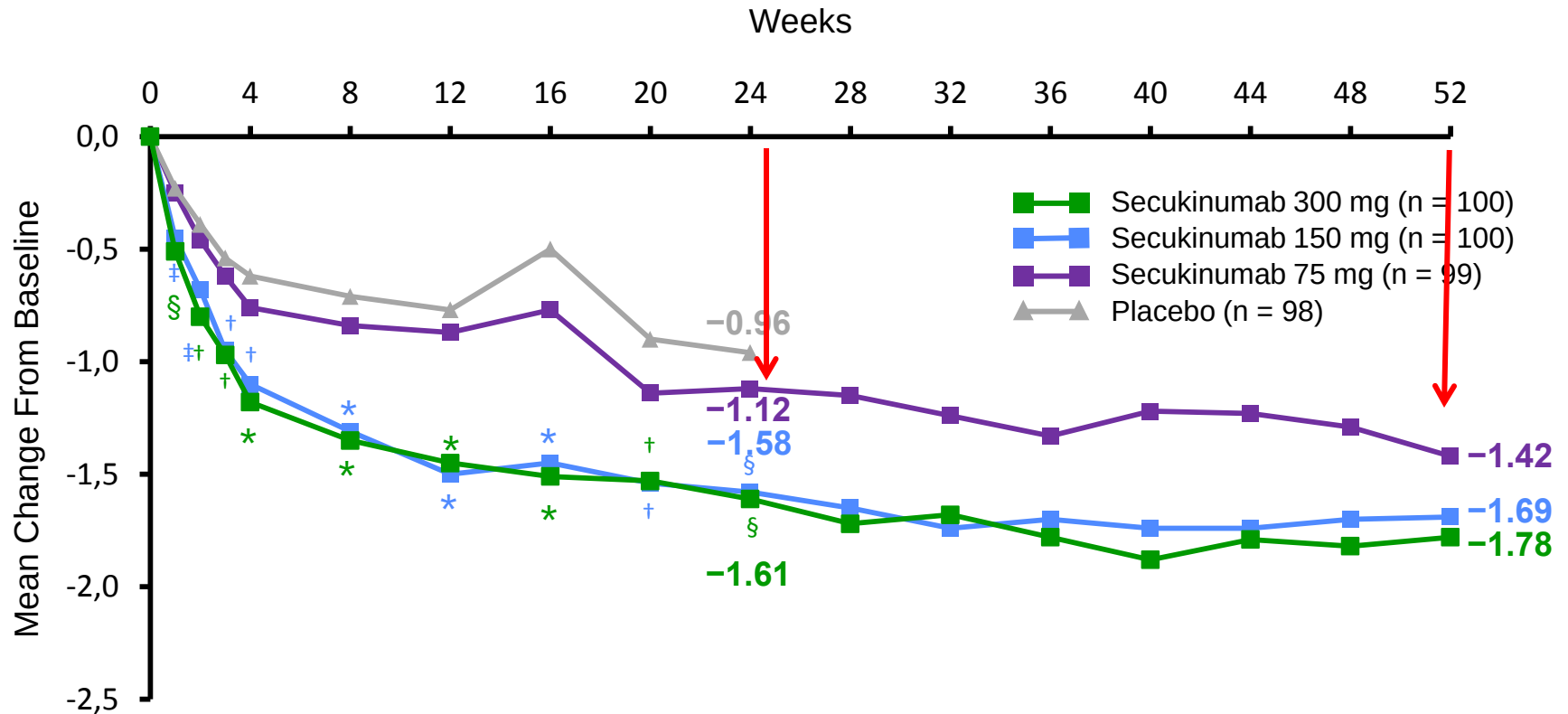
Ταχεία Βελτίωση της Σωματικής Λειτουργίας (SF-36 PCS) την εβδομάδα 24, με ανταποκρίσεις που διατηρήθηκαν μέχρι την εβδομάδα 52



* $P < 0.0001$; † $P < 0.001$; § $P < 0.01$; ‡ $P < 0.05$ vs. placebo (P -values at Week 24 adjusted for multiplicity of testing)
Means are from mixed-effect model repeated measures shown through Week 52

FUTURE 2

Δραστηριότητας της Νόσου (DAS28-CRP) μέχρι την εβδομάδα 52

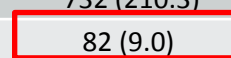
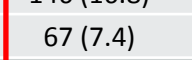


* $P < 0.0001$, $^{\dagger}P < 0.001$; $^{\S}P < 0.01$; $^{\ddagger}P < 0.05$ vs. placebo (P -value adjusted for multiplicity of testing at Week 24)

Least squares mean are from mixed-effect model repeated measures shown up to Week 52

Δεδομένα ασφάλειας από τις μελέτες FUTURE

Συγκεντρωτικά δεδομένα Ασφάλειας

Variable	Περίοδος Ελέγχου με Εικονικό Φάρμακο: 16 Εβδομάδες		Συνολική Περίοδος Ασφάλειας
	Οποιαδήποτε σεκουκινουμάμπη N = 703	Εικονικό φάρμακο N = 300	Οποιαδήποτε σεκουκινουμάμπη N = 974 ^a
Μέση έκθεση, ημέρες (SD)	112.0 (14.3)	110.1 (15.1)	358.1 (158.6)
Ελάχ–μεγ έκθεση, ημέρες	8–226	28–156	8–721
Θάνατοι, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1) [†]
Διακοπές θεραπείας λόγω ΑΣ, n (%)	11 (1.6)	6 (2.0)	24 (2.5) 
No. of Events (%)			No. of Events, n (EAIR per 100 pt–yrs)
Οποιαδήποτε ΑΕ	414 (58.9)	175 (58.3)	732 (210.3)
Οποιαδήποτε ΣΑΕ	24 (3.4)	12 (4.0)	82 (9.0) 
Πιο συχνά ΑΣ^b			
Ρινοφαρυγγίτιδα	49 (7.0)	17 (5.7)	140 (16.4) 
Λοιμώξεις ουροποιητικού	44 (6.3)	17 (5.7)	146 (16.8)
Κεφαλαλγία	35 (5.0)	10 (3.3)	67 (7.4) 
ΑΣ Ειδικού ενδιαφέροντος			
Λοιμώξεις	205 (29.2)	77 (25.5)	494 (82.4)
<i>Candida</i>	5 (0.7)	0	15 (1.6) 
Νόσος Crohn's	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Ουδετεροπενία	9 (1.3)	7 (2.3)	16 (1.7)
MACE ^c	1 (0.1)	0	7 (0.7)
Κακοήθειες ή αδιευκρίνιστοι όγκοι	2 (0.3)	1 (0.3)	5 (0.5)

- **Ανοσογονικότητα:** Αντισώματα κατά της σεκουκινουμάμπης που προέκυψαν στη διάρκεια της θεραπείας ανιχνεύθηκαν σε 1 (0.2%) ασθενείς, χωρίς μείωση της αποτελεσματικότητας ή ΑΣ

Safety reporting period was from baseline until Week 52 (FUTURE 1) or Week 24 (FUTURE 2) visit of last patient

Includes patients from the placebo group re-randomized to secukinumab treatment. ^aEvents occurring in ≥5.0% of patients in the 'any secukinumab' group through Week 16 or events with an exposure-adjusted incidence rate (EAIR) of ≥10.0 per 100 subject-years in the any 'secukinumab group' during the entire safety reporting period; ^cAdjudicated events. [†]Death due to cerebrovascular accident at Day 245 in female patient with history of CV disease

Mease P et al. *Ann Rheum Dis* 2015;74(Suppl 2): 870-871. Poster SAT0579.at European League Against Rheumatism (EULAR) June 2015, Rome, Italy.

Συμπεράσματα από το Πρόγραμμα Μελετών FUTURE στην ΨΑ

- Η σεκουκινουμάμπη μείωσε σημαντικά τα σημεία και συμπτώματα της ΨΑ
- βελτίωση παρατηρήθηκε:
 - ✓ ήδη από την εβδομάδα 1
 - ✓ διατηρήθηκε στο σύνολο των 52 εβδομάδων

- βελτίωση παρατηρήθηκε:
 - ✓ στις αρθρώσεις
 - ✓ στο δέρμα
 - ✓ στην ενθεσίτιδα
 - ✓ στην δακτυλίτιδα
 - ✓ στην ακτινολογική εξέλιξη της νόσου
 - ✓ στην ποιότητα ζωής
 - ✓ στην σωματική λειτουργία

- βελτίωση παρατηρήθηκε:
 - ✓ Στους αντι-TNF naïve και αντι-TNF IR ασθενείς
 - ✓ με ή χωρίς συγχορήγηση μεθοτρεξάτης

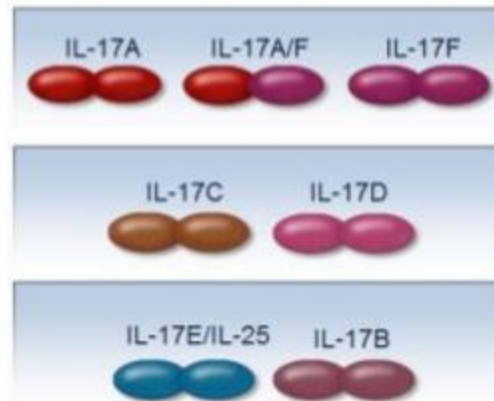
Συμπεράσματα από το Πρόγραμμα Μελετών FUTURE στην ΨΑ

- Η σεκουκινουμάμπη ήταν καλά ανεκτή χωρίς μη αναμενόμενα ευρήματα ασφάλειας
 - Και τα δύο σχήματα των 150 mg s.c. και 300 mg s.c. (προγεμισμένη σύριγγα) εμφάνισαν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα ως προς τα σημεία και τα συμπτώματα
-
- Η δόση 300 mg σεκουκινουμάμπης ήταν η πιο αποτελεσματική
 - ✓ για τα συμπτώματα της ψωρίασης
 - ✓ για τους IR αντι-TNF ασθενείς



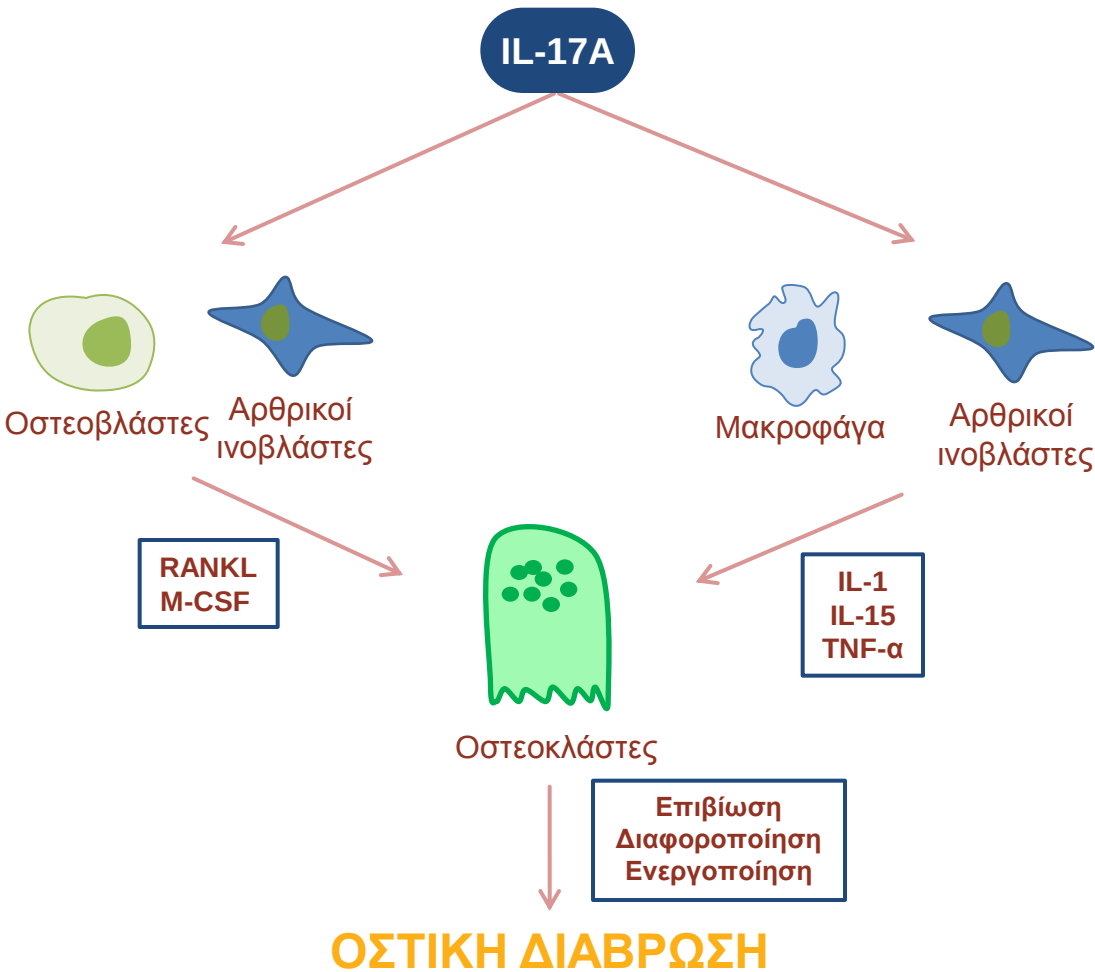


IL-17 Cytokine Family



- Cytokines exist as dimers
- IL-17 (IL-17A) and IL-17F exist as homodimers and heterodimers

Το Σηματοδοτικό Μονοπάτι της IL-17A Είναι Κρίσιμο για την Οστική Διάβρωση στην Ψωριασική Αρθρίτιδα^{1,2}



- Η ψωριασική αρθρίτιδα χαρακτηρίζεται από καταστροφή του παρααρθρικού οστού και διαβρώσεις λόγω αυξημένης δραστηριότητας των οστεοκλαστών³
- Ο σχηματισμός, η διαφοροποίηση και η ενεργοποίηση των οστεοκλαστών προάγεται από την IL-17A³
- Η IL-17A ενδέχεται να κινητοποιεί επίσης την καταστροφή της θεμέλιας ουσίας μέσω διέγερσης της απελευθέρωσης NO από χονδροκύτταρα και MMP από μακροφάγα¹

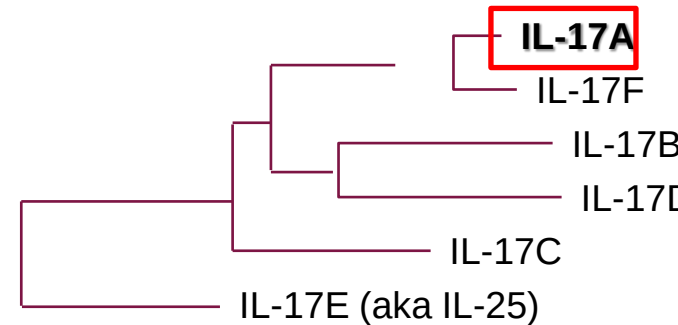
M-CSF, παράγοντας διέγερσης αποικίας μακροφάγων, MMP, μεταλλοπρωτεϊνάση θεμέλιας ουσίας, NO, νιτρικό οξύδιο, RANKL, Υποδοχέας ενεργοποιητής του συνδέτη του πυρηνικού παράγοντα κάρπα-B

1. Miossec P, Kolls JK. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11:763–76; 2. Braun T, et al. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:235; 3. Maruotti N, et al. *Clin Exp Med.* 2011;11:137–145

Η IL-17A είναι μια μείζονος σημασίας προφλεγμονώδης κυτταροκίνη

Οικογένειες Κυτταροκινών

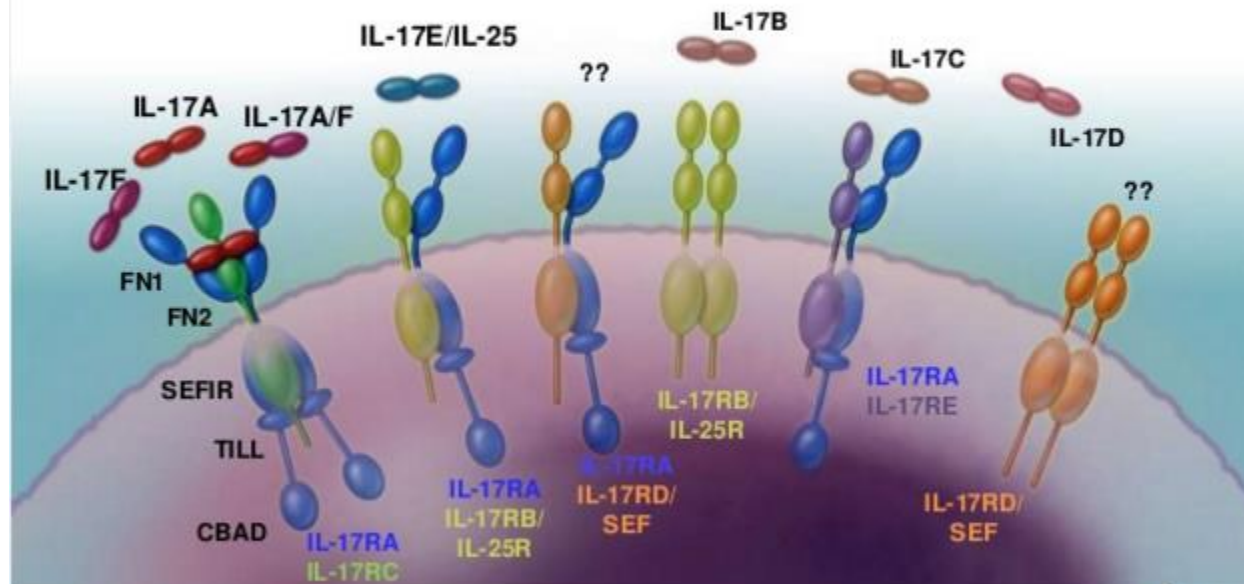
- Ιντερλευκίνες Οικογένεια IL-17
- Ιντερφερόνες
- Παράγοντας Νέκρωσης Όγκου (TNFα)
- Αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού
- Παράγοντες διεγερτικοί αποικιών



IL-17A

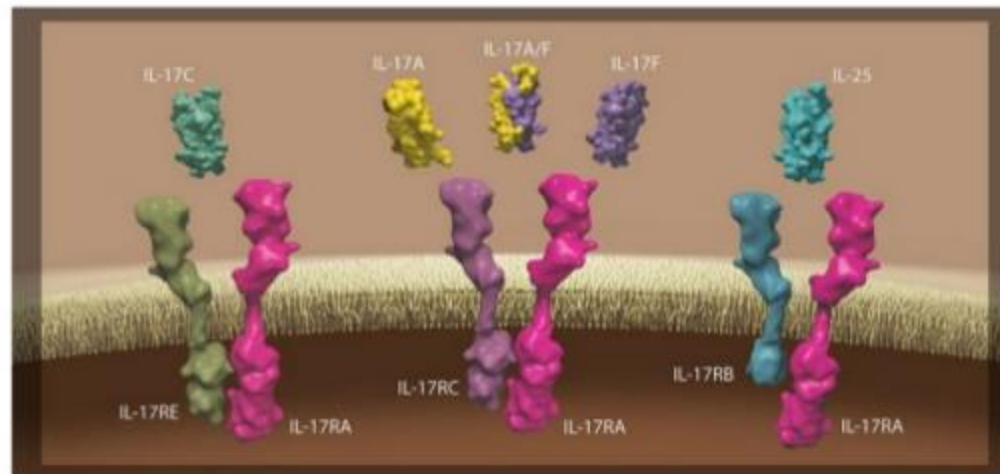
- Συχνά αναφέρεται ως IL-17¹
- Είναι ομοδιμερής γλυκοπρωτεΐνη (35 kDa)¹
- Γεφυρώνει τη φυσική με την επίκτητη ανοσία²
- Παίξει σημαντικό ρόλο στην ανοσία έναντι παθογόνων³
- Προάγει τη φλεγμονή¹

IL-17 Signaling - Ligand/Receptor Combinations



1. Gaffen. *Nat Rev Immunol* 2009;9(8):556-67 (Updated 9: p747).
2. Chang et al. *Immunity* 2011;35(4):611-21.

IL-17 Receptor A Has an Important Role for Function of Multiple IL-17 Family Cytokines¹⁻⁷



- ◆ IL-17 cytokines bind to and activate signaling through a family of receptors¹⁻⁷
- ◆ IL-17 receptor A forms a complex with other receptor subunits to bind with different IL-17 cytokines^{1,3}
- ◆ For example, IL-17A, IL-17F, and IL-17A/F bind to and activate signaling through a heteromeric receptor complex comprised of IL-17 receptor A and IL-17 receptor C^{1-4,6,7}

1. Toy D, et al. *J Immunol.* 2006;177:36-39. 2. Wright JF, et al. *J Immunol.* 2008;181:2799-2805. 3. Rickel EA, et al. *J Immunol.* 2008;181:4299-4310. 4. Chang SH, et al. *Cell Res.* 2007;17:435-440. 5. Claudio E, et al. *J Immunol.* 2009;182:1617-1630. 6. Kuestner RE, et al. *J Immunol.* 2007;179:5462-5472. 7. Ramirez-Carrozzi V, et al. *Nat Immunol.* 2011;12:1159-1166.

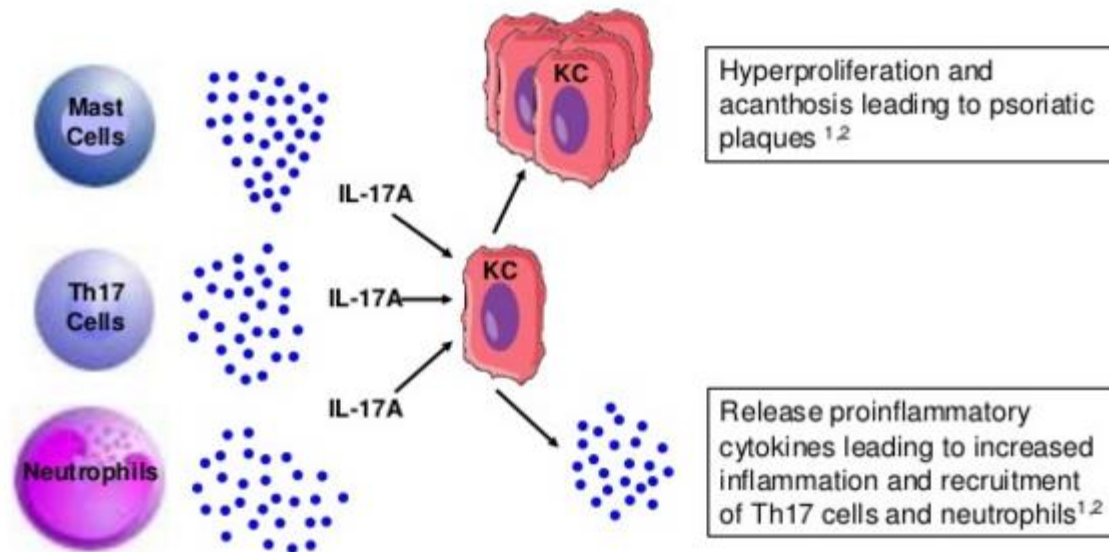
The IL-17 Receptor and Cytokine Family Is Implicated in Psoriasis¹⁻⁴

- ◆ Data suggest pathophysiology in psoriasis may be mediated by interactions between IL-17 cytokine-producing cells and target cells expressing IL-17 receptor A...¹
- ◆ ...And lead to a cascade that results in inflammation and skin manifestations¹



1. Raychaudhuri SP. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;44:183-193. 2. Miossec P, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:888-898. 3. Miossec P, et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2012. 4. Ouyang W, et al. *Immunity*. 2008;28:454-467.

IL-17A Has Pathogenic Effects on Keratinocytes



Other cell types (not shown) that secrete IL-17 include $\gamma\delta$ T cells, macrophages^{3,4}

1. Guttman-Yassky. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(5):1420-32.

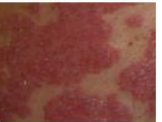
2. Chiricozzi and Krueger. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22(8):993-1005.

3. Galien. *Nat Rev Immunol* 2009;9(8):596-677(Updated 9: p 747).

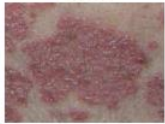
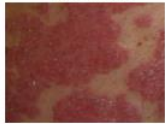
4. Lin et al. *J Immunol* 2011;187(1):490-500.

HEAD								ARMS						
Area (%)	0	<10	10-19	30-49	50-69	70-89	90-100	0	<10	10-19	30-49	50-69	70-89	90-100
Erythema	0	1	2	3	4			0	1	2	3	4		
Induration	0	1	2	3	4			0	1	2	3	4		
Desquamation	0	1	2	3	4			0	1	2	3	4		

TRUNK								LEGS						
Area (%)	0	<10	10-19	30-49	50-69	70-89	90-100	0	<10	10-19	30-49	50-69	70-89	90-100
Erythema	0	1	2	3	4			0	1	2	3	4		
Induration	0	1	2	3	4			0	1	2	3	4		
Desquamation	0	1	2	3	4			0	1	2	3	4		

Psoriasis: severity scoring					
Intensity	Absent	Mild	Moderate	Severe	Very severe
Redness					
	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4
Thickness					
	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4
Scaling					
	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4

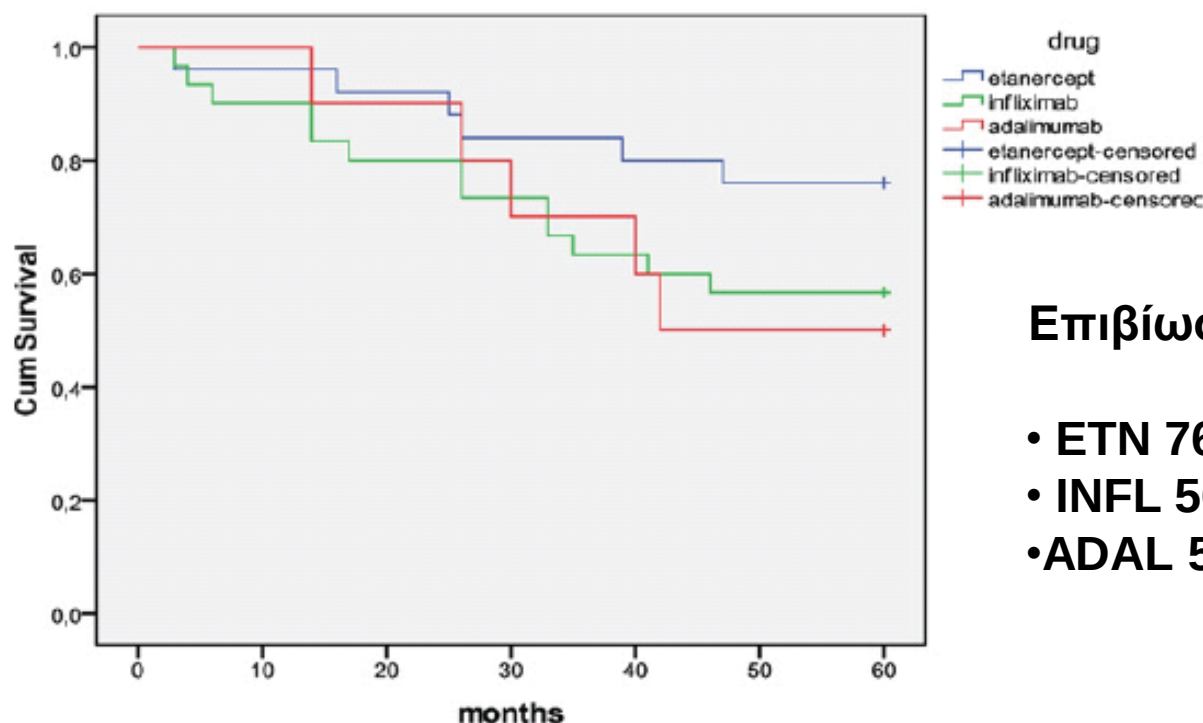
Psoriasis: severity scoring

Intensity	Absent	Mild	Moderate	Severe	Very severe
Redness					
	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4
Thickness					
	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4
Scaling					
	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4

Sustained Clinical Response in Psoriatic Arthritis Patients Treated with Anti-TNF Agents: A 5-year Open-Label Observational Cohort Study

Ioanna Saougou, MD,* Theodora E. Markatseli, MD,*
Charalampos Papagoras, MD,* Paraskevi V. Voulgari, MD,†
Yannis Alamanos, MD,‡ and Alexandros A. Drosos, MD, FACR§

Survival Functions



Επιβίωση θεραπείας μετά το 5^ο έτος
(n = 65)

- ETN 76%
- INFL 56,7%
- ADAL 50%

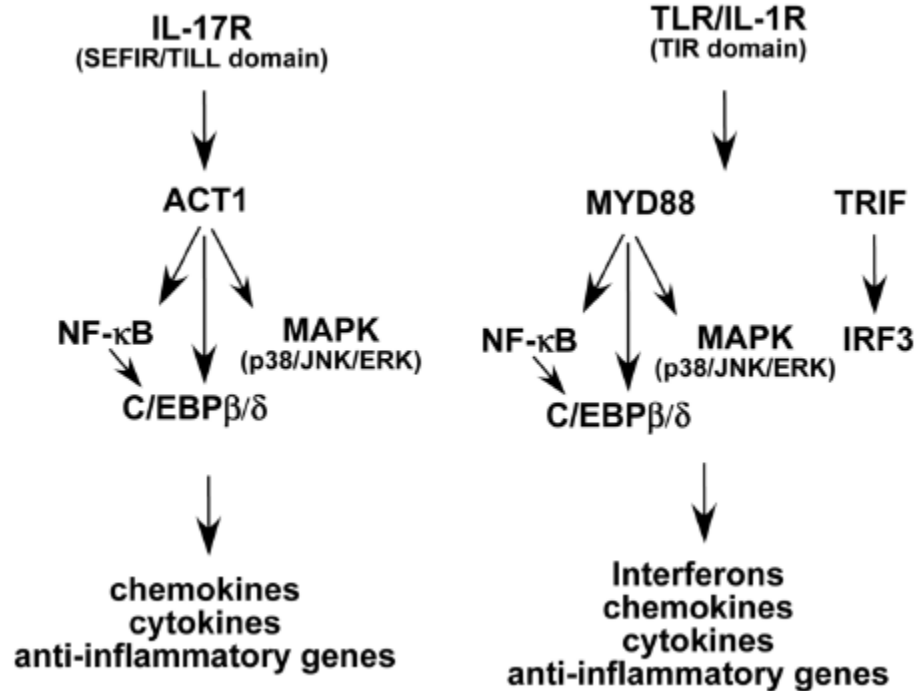
B.

Receptor motifs

Proximal Adaptors

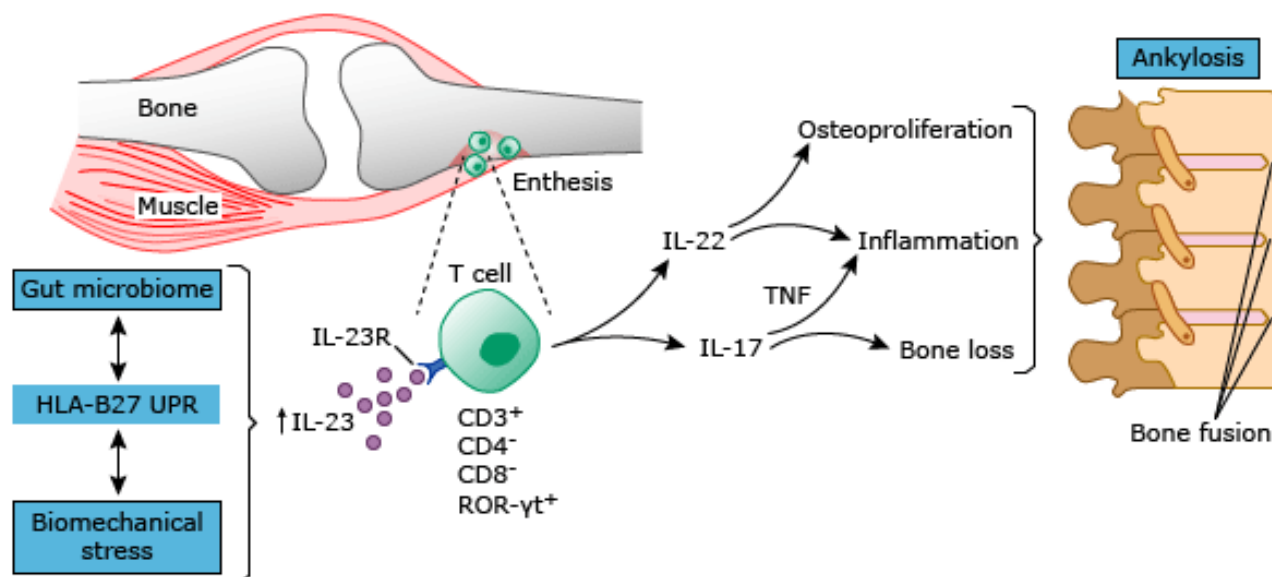
Transcription Factors

Major Gene Products



Sarah L. Gaffen Nat Rev Immunol. 2009 August ; 9(8): 556.

Interleukin-23 and enthesal-resident T cells in the pathogenesis of spondyloarthritis



Various pathways may lead to elevated IL-23 expression, and IL-23 can activate resident T cells within the enthesis, the region in which tendons and ligaments insert into bone.^[1] These activated T cells can then promote local inflammation and bone remodeling through a variety of effector mediators, including IL-17 and IL-22. The net result of these actions is the typical ankylosed appearance of the spine.

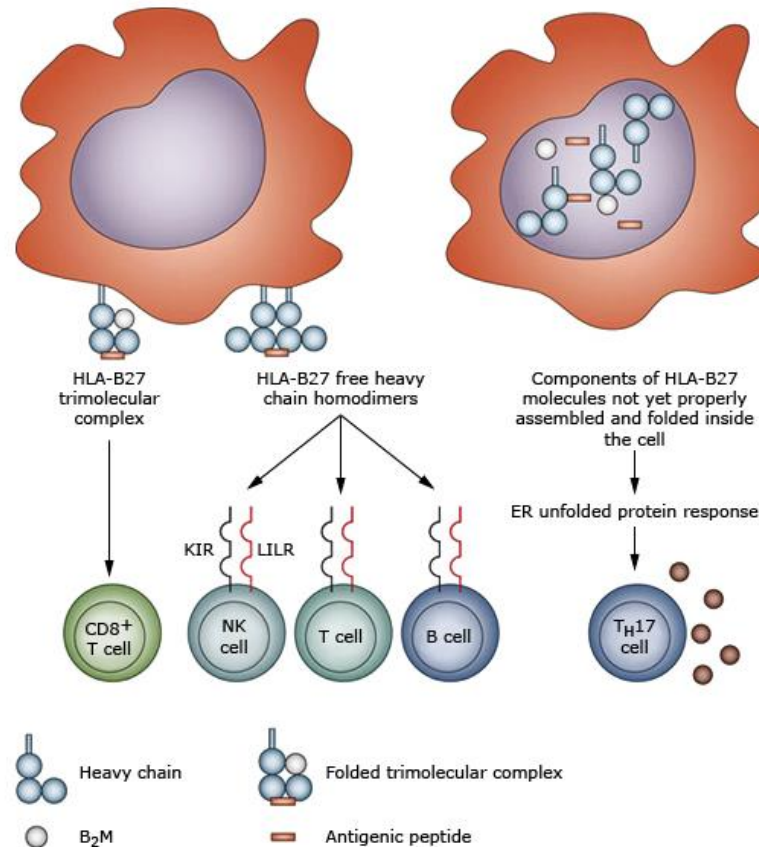
IL: interleukin; HLA: human leukocyte antigen; TNF: tumor necrosis factor; UPR: unfolded protein response.

Reference:

1. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-γt⁺ CD3⁺CD4⁻CD8⁻ enthesal resident T cells. *Nat Med* 2012; 18:1069.

Reprinted by permission from: Macmillan Publishers Ltd: *Nature Medicine*. Lories RJ, McInnes IB. Primed for inflammation: enthesal-resident T cells. *Nat Med* 2012; 18:1018. Copyright © 2012. www.nature.com/nm.

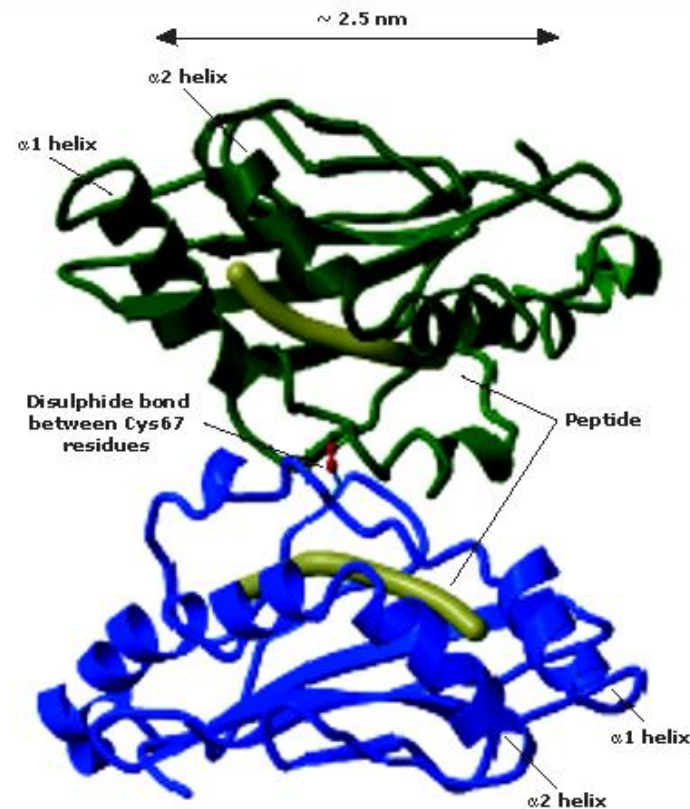
Three different HLA-B27 structures and hypotheses as to how they might induce disease processes in ankylosing spondylitis



HLA-B27 are first generated as free heavy chains, which inside the cells become associated and folded with the beta-2-microglobulin and antigenic peptide, and then become expressed on the cell surface as a trimolecular complex. It can also be expressed on the cell surface as homodimers of heavy chains without the beta-2-microglobulin.

Reprinted by permission from: MacMillan Publishers Ltd: Tam, LS, Jieruo, G, Yu, D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6:399. Copyright © 2010 MacMillan Publishers Ltd.

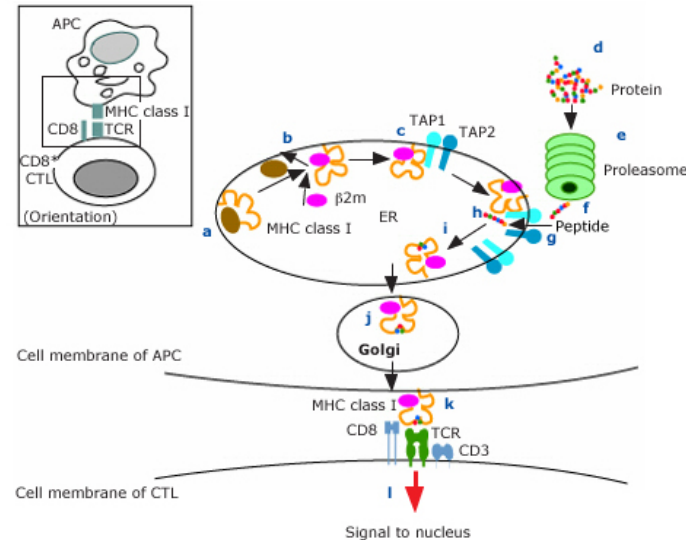
Model of the HLA-B27 heavy-chain homodimer



The alpha-1 and alpha-2 domains of the two HLA-B27 heavy chains are depicted in ribbon representation (copy 1 and copy 2 of the heavy chain in blue and green, respectively). The disulphide bond between the two Cys67 residues is colored red and the (putative) bound peptides are depicted schematically as yellow tubes.

Reprinted with permission from: Bowness, P, Zaccari, N, Bird, L, Jones, EY. HLA-B27 and disease pathogenesis: new structural and functional insights. *Exp Rev Mol Med*. Cambridge University Press 1999. Copyright © 1999 Cambridge University Press.

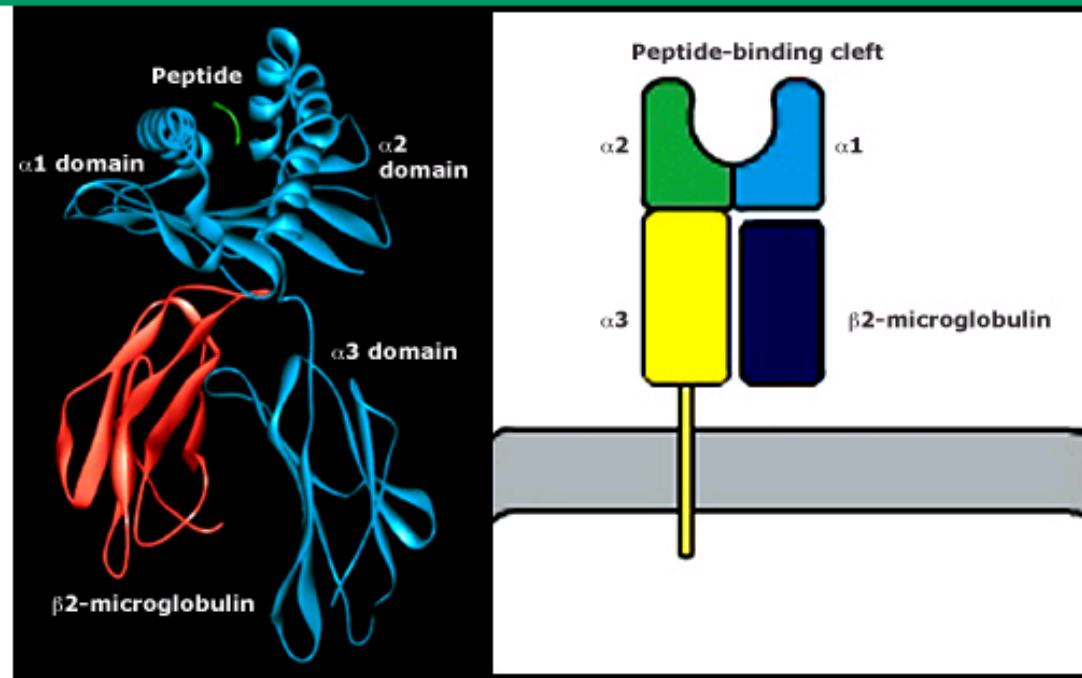
Degradation and transport of antigens



The process of degradation of proteins into peptides, transport to the endoplasmic reticulum, binding of antigenic peptides to major histocompatibility (MHC) class I molecules, presentation of antigen to a CD8 + T cell, followed by intracellular signalling (steps a-l): (a) In an antigen-presenting cell (APC), newly synthesized MHC class I molecules bind to calnexin (Cx), which retains them in a partially folded state in the endoplasmic reticulum (ER). (b) Binding of MHC class I molecules to beta-2 microglobulin ($\beta 2m$) displaces Cx and allows binding of chaperonin proteins (calreticulin and tapasin; not shown). (c) The MHC class I- $\beta 2m$ complex binds to the TAP complex (TAP1-TAP2), which awaits the delivery of peptides. (d) Peptides (eg, from antigens) are formed from the degradation of cytosolic proteins (self-, pathogen- and tumor-derived proteins in the cytoplasm). (e) These are degraded by proteasomes into (f) short peptides. (g) Peptides are transported into the ER by the TAPs, where they meet the MHC class I- $\beta 2m$ complex (h). This peptide binding in the antigenic groove of the MHC stabilizes the structure of the MHC class I molecule and (i) releases the TAP complex. (j) The fully folded MHC class I molecule with its peptide is transported to the cell surface via the Golgi apparatus. (k) Recognition of the MHC class I-peptide complex by the T-cell receptor (TCR) of an antigen-specific (CD8⁺, CD3⁺) cytotoxic T lymphocyte (CTL) takes place and (l) a signal transduction event activates effector functions in the MHC-class-I-restricted T cell; this requires co-stimulation to occur (not shown).

Reproduced with permission from: Man, S. Human cellular immune responses against human papillomaviruses in cervical neoplasia. *Exp Rev Mol Med*, Cambridge University Press 1998. Reprinted with permission of Cambridge University Press

HLA class I molecule

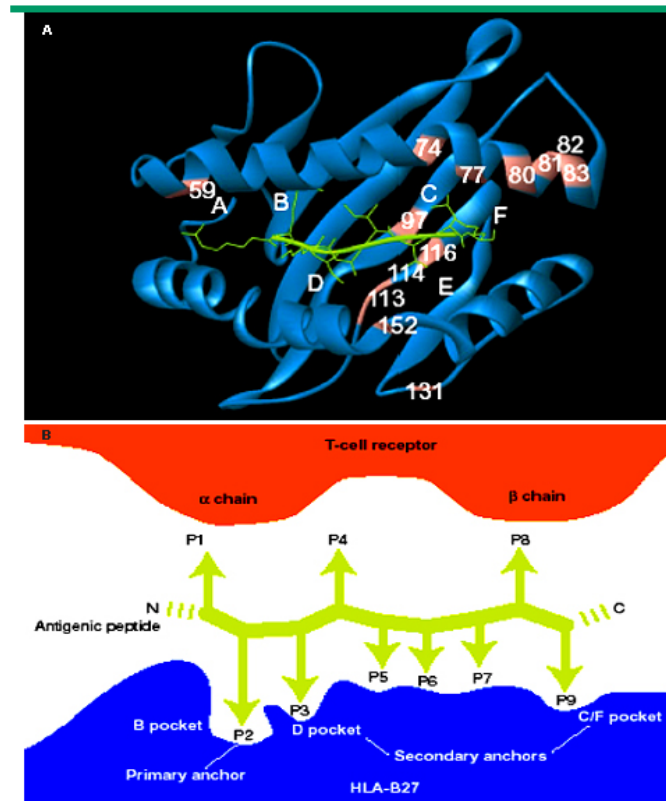


Left panel: A ribbon diagram of the classical structure of HLA class I complex of alpha chain and beta 2-microglobulin is presented. The alpha chain is represented in blue and the noncovalently bonded beta 2-microglobulin in red.

Right panel: A schematic representation of the class I complex is shown, which indicates that the peptide binding region is comprised of portions of the alpha-1 and alpha-2 domains of the molecule. The alpha-3 domain is illustrated as being closely associated with beta 2-microglobulin. An extension from the alpha-3 domain penetrates the cell membrane and has a short cytoplasmic region.

Reproduced with permission from: Lopez-Larrea C, Gonzalez S, Martinez-Borra J. Molecular Medicine Today 1998; 4:450. Copyright © 1998 Elsevier Science. AND Copyright © 1999 From: Janeway C (Ed), Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, Garland Publishing, Elsevier Science, 1999. Reproduced with permission of Routledge, Inc., part of the Taylor & Francis Group.

HLA-B27 peptide presentation

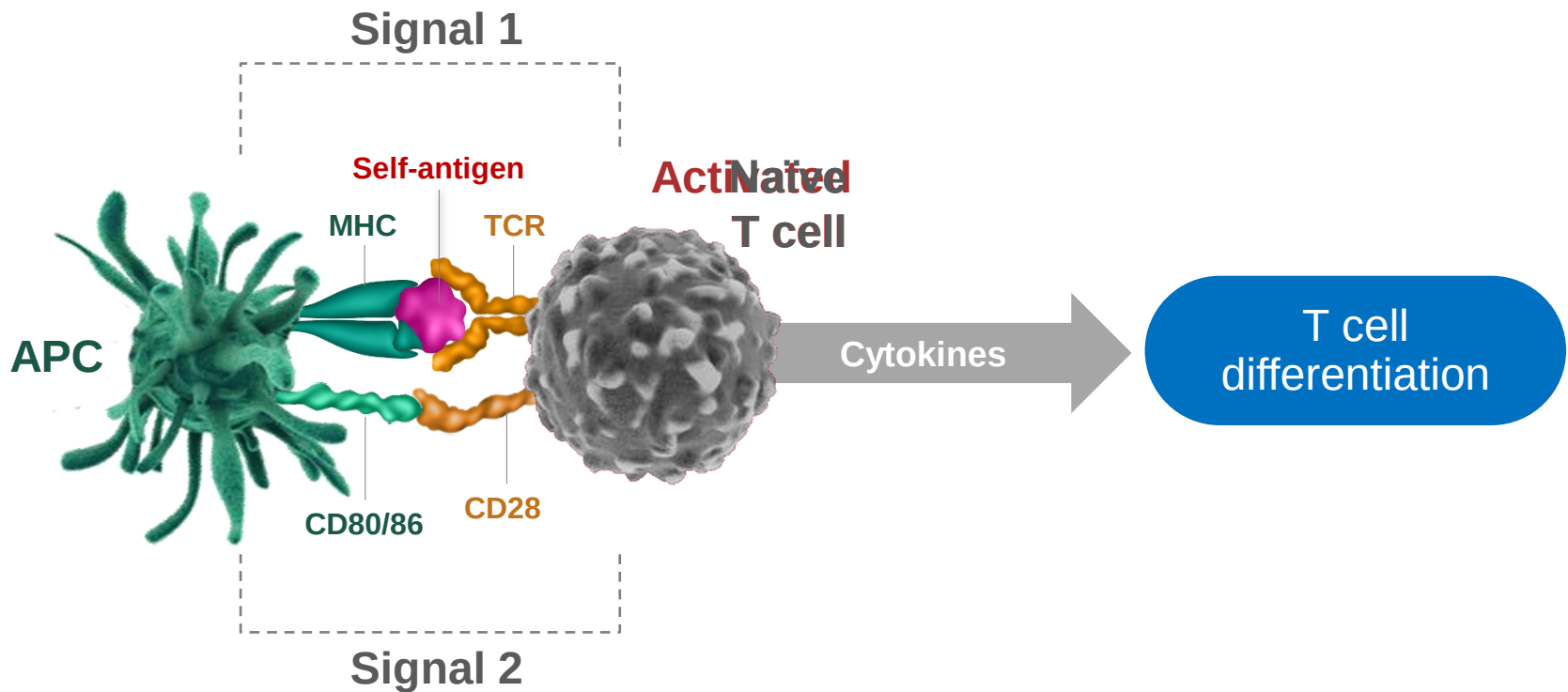


Top panel (A): The three-dimensional structure of the alpha-1 and alpha-2 domains of HLA-B*2705. Numbers identify polymorphic residues among B27 subtypes. A peptide (green) intimately interacts with the groove through hydrogen bonds. Each of six pockets (A-F) can bind the side chain of an individual amino acid. Lower panel: (B) Schematic diagram showing binding of antigenic peptides to HLA-B27 and recognition by the T-cell receptor. The side-chains of peptide "anchor" residues P2, P3 and P9 (C-terminal) are bound in pockets. The side-chains of P1, P4, and P8, which extend out of the peptide-binding groove, are critical for T-cell recognition.

(A) Reproduced with permission from: Lopez-Larrea, C, Gonzalez, S, Martinez-Borra, J. The role of HLA-B27 polymorphism and molecular mimicry in spondylarthropathy. *Molecular Medicine Today* 1998; 4:540. Copyright © 1998 Elsevier Science.

(B) Reproduced with permission from: Bowness, P, Zaccai, N, Bird, J, Jones, FY. HLA-B27 and disease pathogenesis: new structural and functional insights. *Exp Rev Mol Med*. Cambridge University Press 1999. Copyright © 1999 Cambridge University Press.

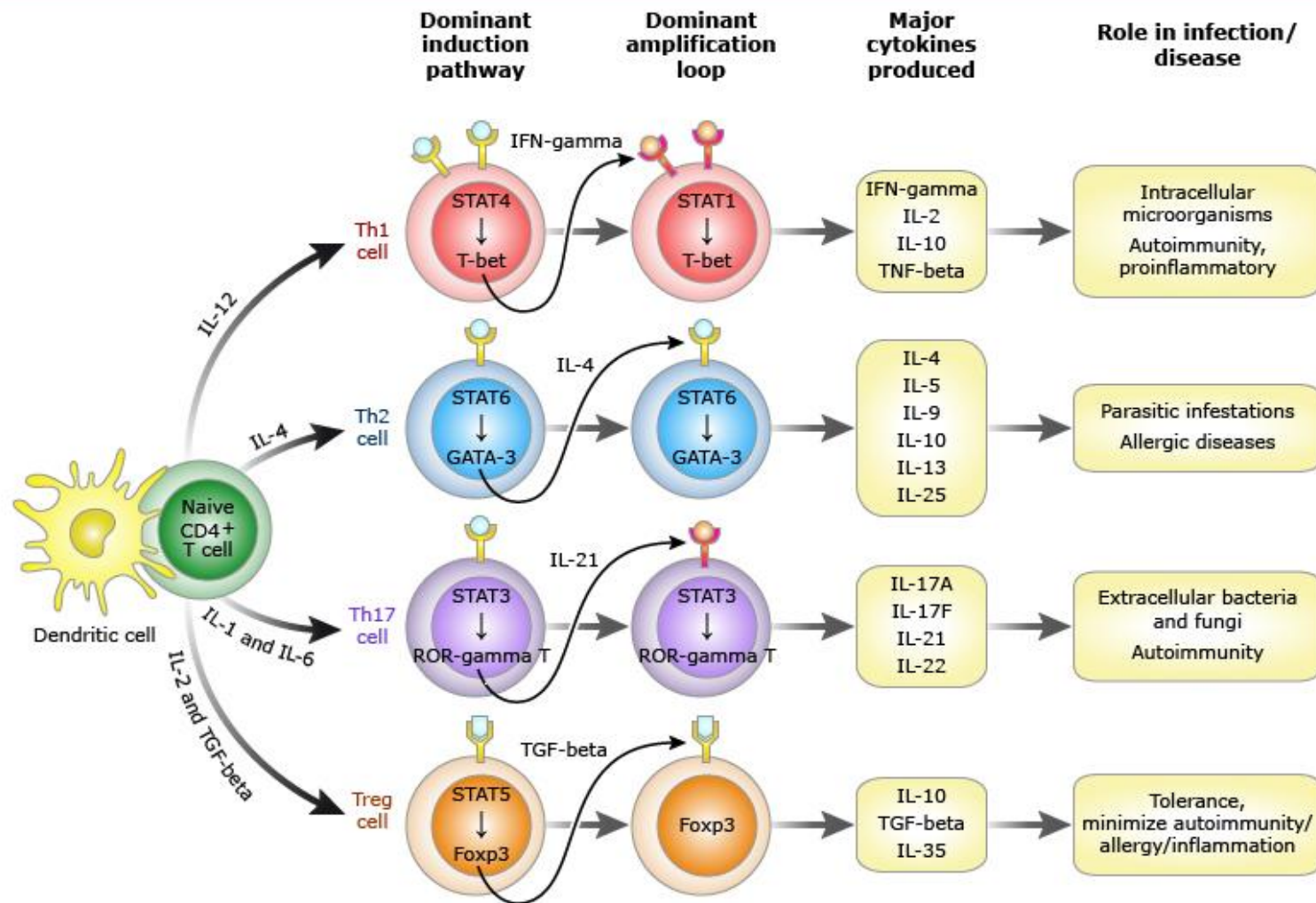
Ενεργοποίηση των Τ κυττάρων



CD = cluster of differentiation.

Adapted from Malmström V, et al. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(suppl 2):S15-S20.

Human T helper (Th) cell subsets



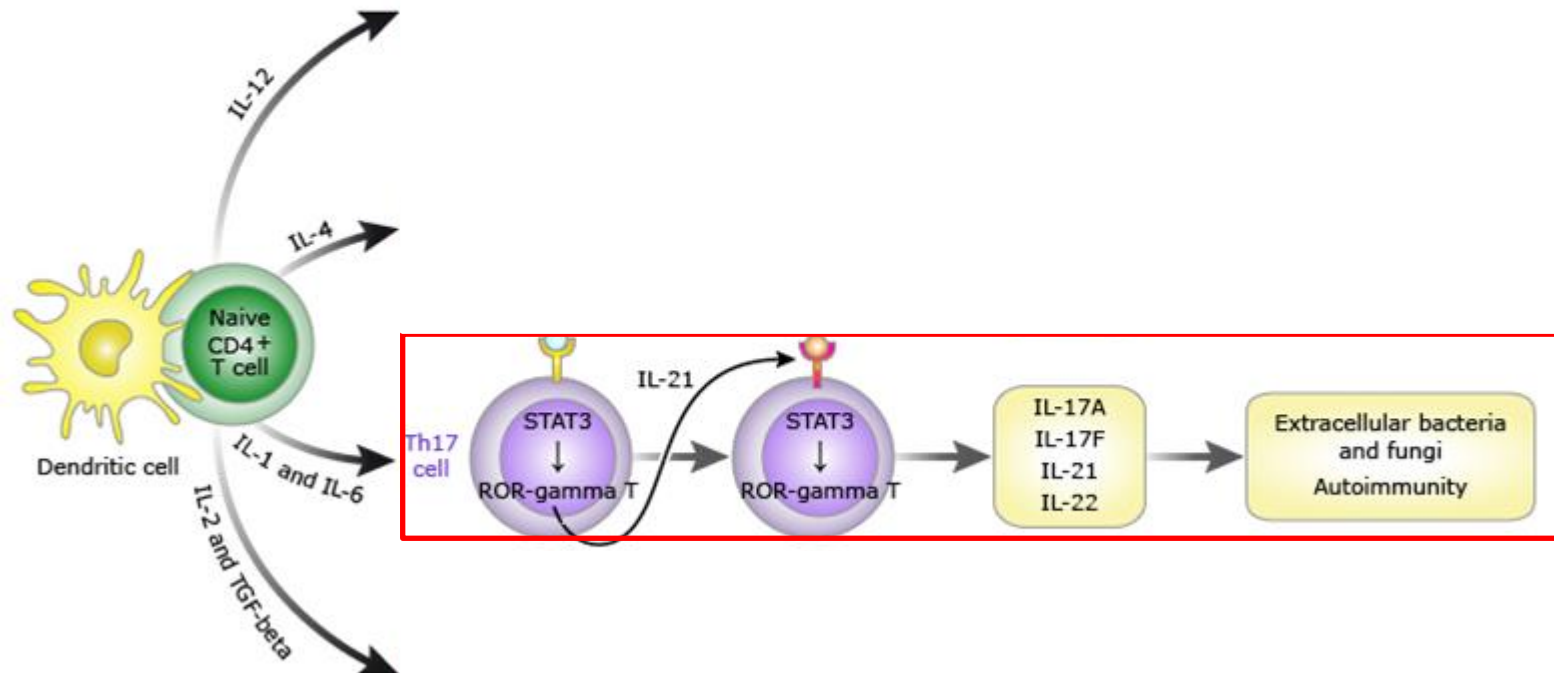
CD4⁺: cluster of differentiation 4 positive; IL: interleukin; TGF-beta: transforming growth factor-beta; STAT: signal transducer and activator of transcription; T-bet: a transcription factor also called TBX21, for T-box 21; GATA-3: a transcription factor that binds to the deoxyribonucleic acid (DNA) sequence "GATA"; ROR-gamma T: RAR-related orphan receptor-gamma T; Foxp3: forkhead box P3; IFN-gamma: interferon-gamma; TNF-beta: tumor necrosis factor-beta.

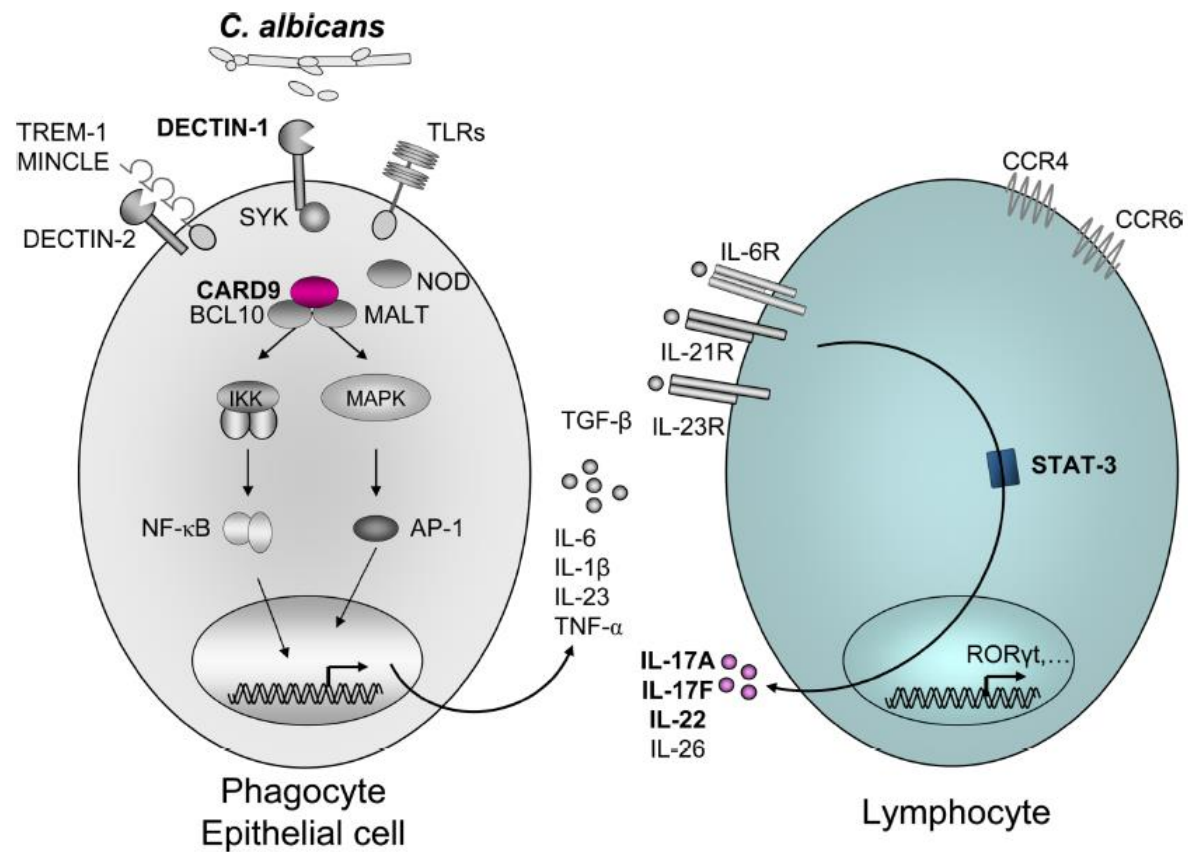
**Dominant
induction
pathway**

**Dominant
amplification
loop**

**Major
cytokines
produced**

**Role in infection/
disease**



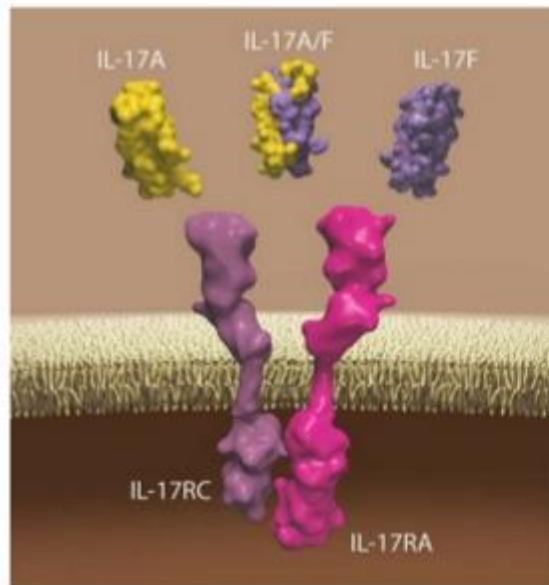


T cell subsets

Designation	Induced by	Transcription factor	Produces
Th1	IL-12	T-beta	IFN-gamma TNF-alpha
Th2	IL-4	GATA-3	IL-4 IL-5 IL-6 IL-13
Th3	IL-4 IL-10 TGF-beta	FoxP3	TGF-beta
Th9	IL-4 TGF-beta	GATA-3 IRF-4 PU.1	IL-9
Th17	IL-1 beta IL-6 IL-21 IL-23	ROR-gammaT	IL-17
Th22	IL-6 IL-12 IL-23 TNF-alpha		IL-22
Treg	IL-2 TGF-beta	FoxP3	IL-10 TGF-beta
Tfh	IL-12 IL-23 TGF-beta	Bcl-6	IL-21 B cell help

Th: T helper; IL: interleukin; IFN: interferon; TNF: tumor necrosis factor; GATA: GATA-binding protein (GATA is a deoxyribonucleic acid [DNA] sequence); TGF: transforming-growth factor; IRF: interferon regulatory factor; PU.1: an oncogene and transcription factor that binds to the PU-box, a purine-rich DNA sequence; ROR: regulator of reprogramming; Treg: regulatory T cell; Tfh: T follicular helper cell; Bcl: B cell lymphoma.

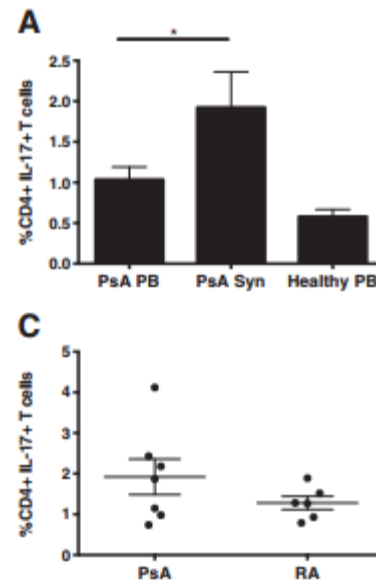
Main Functions of IL-17A and IL-17F^{1-12*}



*Data regarding the IL-17A/F heterodimer are limited.¹²

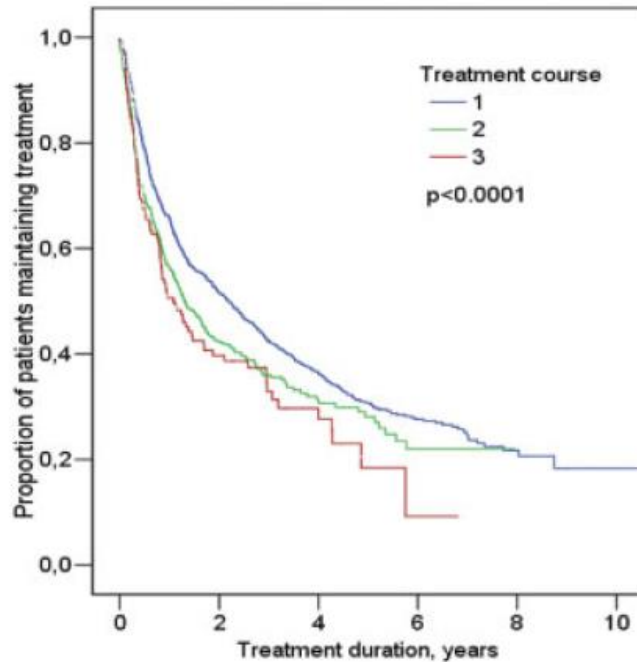
- ◆ Neutrophil recruitment^{4,6}
- ◆ Extracellular pathogen defense^{7,8}
- ◆ IL-17A is critical for memory response against intracellular pathogens⁹
- ◆ Bone metabolism^{10,11}

1. Toy D, et al. *J Immunol.* 2006;177:36-39. 2. Wright JF, et al. *J Immunol.* 2008;181:2799-2805. 3. Chang SH, et al. *Cell Res.* 2007;17:435-440. 4. Hurst SD, et al. *J Immunol.* 2002;169:443-453. 5. Kelly MN, et al. *Infect Immun.* 2005;73:617-621. 6. Fossiez F, et al. *J Exp Med.* 1996;183:2593-2603. 7. O'Connor W, et al. *Nat Immunol.* 2010;11:471-476. 8. Zelante T, et al. *Eur J Immunol.* 2007;37:2695-2706. 9. Pappu R, et al. *Immunology.* 2011;134:8-16. 10. Lubberts E, et al. *J Immunol.* 2003;170:2655-2662. 11. Goswami J, et al. *Eur J Immunol.* 2009;39:2831-2839. 12. Gallen SL. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:556-568.



Benham et al. Arthritis Research & Therapy
2013, 15:R136

Πολλοί Ασθενείς με Ψωριασική Αρθρίτιδα Θα Εμφανίσουν Αποτυχία Θεραπείας Ακόμη και με Διαδοχικούς Αντι-TNF1

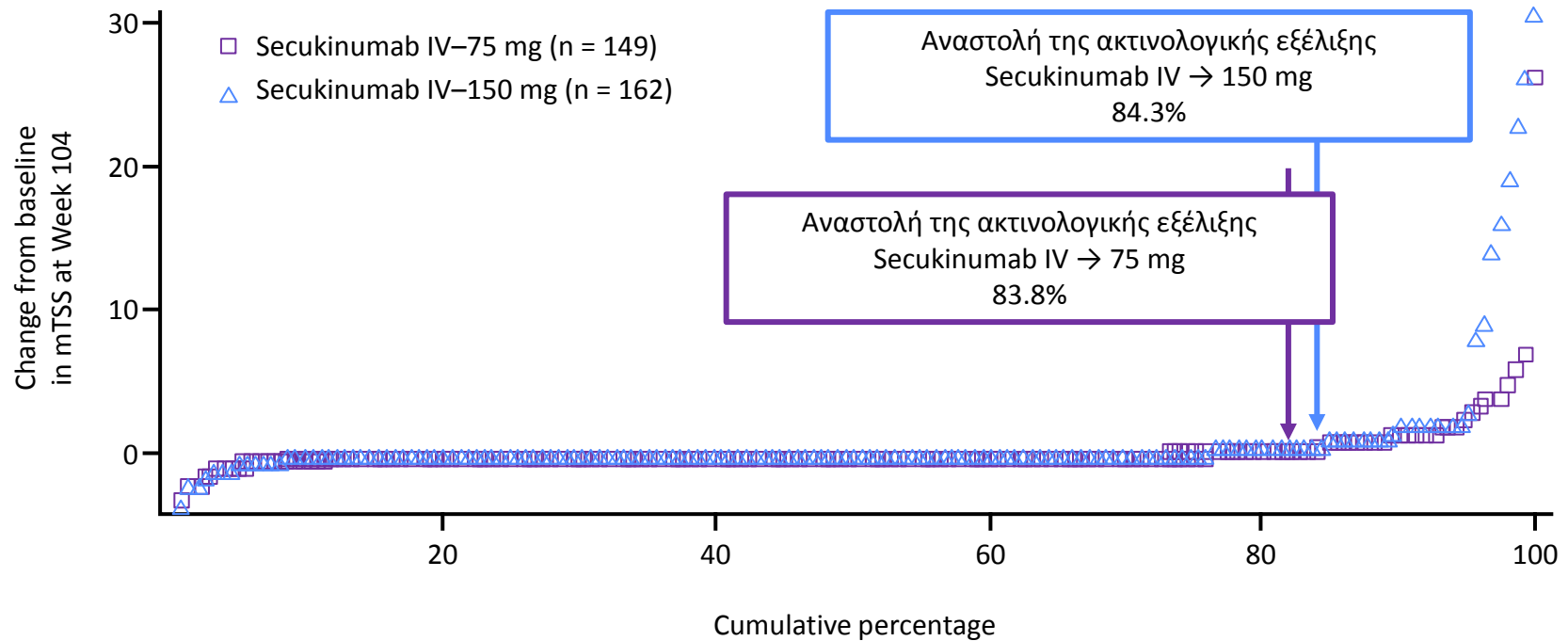


- Σε αυτή την μελέτη παρατήρησης ομάδας, οι ασθενείς με PsA ενδέχεται να είχαν λάβει έως και 3 σχήματα θεραπείας, κάθε ένα με διαφορετικό αντι-TNF
- Η εικόνα παρουσιάζει τις καμπύλες Kaplan-Meier επιβίωσης φαρμάκου ανά αριθμό θεραπευτικού σχήματος. Τα ποσοστά των ασθενών που παρέμειναν στη θεραπεία εμφάνισαν σημαντική μείωση για κάθε θεραπευτικό σχήμα
- Η διάμεση συνολική επιβίωση φαρμάκου για τον 1ο αντι-TNF ήταν 2,2 έτη
- Η διάμεση επιβίωση φαρμάκου για τον 1ο αντι-TNF σε όσους άλλαξαν θεραπευτικό σχήμα ήταν 0,7 έτη
- Ο πίνακας παρουσιάζει τους αριθμούς των ασθενών που εξακολούθουσαν να λαμβάνουν θεραπεία στα αντίστοιχα χρονικά σημεία (Σημείο Αναφοράς, Έτη 2, 4, 6, 8, 10)
- Η ανοσογονικότητα και η παραγωγή αντισωμάτων κατά του φαρμάκου ενδέχεται να συμβάλλουν στην θεραπευτική αποτυχία της θεραπείας και στην διακοπή της^{2,3}

Treatment course	With-drawn n	Patients still treated, n						Maintaining treatment after 2 years, %	Drug survival, years Median (95% CI)
1	790	1422	514	231	92	21	1	52	2.2 (1.9-2.5)
2	303	548	143	48	14	0	0	42	1.3 (1.0-1.6)
3	103	189	37	14	0	0	0	40	1.1 (0.7-1.5)

1. Glintborg B et al. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1213-1223; 2. Krintel SB et al. *Rheumatology*. 2013;52:1245-1253; 3. Lecluse L et al. *Arch Dermatol*. 2010;146:127-132.

FUTURE 1: 80% των ασθενών είχαν αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης μέχρι την εβδομάδα 104



- Non-progression defined as a change in modified total Sharp score (mTSS) from baseline ≤ 0.5

- Mease P, et al. Oral presentation at the American College of Rheumatology (ACR) 2015 Annual Scientific Meeting, San Francisco, CA, USA.

Συμπεράσματα από το Πρόγραμμα Μελετών FUTURE στην ΨΑ

- Η σεκουκινουμάμπη μείωσε σημαντικά τα σημεία και συμπτώματα της ΨΑ
- **βελτίωση παρατηρήθηκε:**
 - ✓ ήδη από την εβδομάδα 1
 - ✓ διατηρήθηκε στο σύνολο των 52 εβδομάδων
- **βελτίωση παρατηρήθηκε:**
 - ✓ στις αρθρώσεις
 - ✓ στο δέρμα
 - ✓ στην ενθεσίτιδα
 - ✓ στην δακτυλίτιδα
 - ✓ στην ακτινολογική εξέλιξη της νόσου
 - ✓ στην ποιότητα ζωής
 - ✓ στην σωματική λειτουργία
- **βελτίωση παρατηρήθηκε:**
 - ✓ Στους αντι-TNF naïve και αντι-TNF IR ασθενείς
 - ✓ με ή χωρίς συγχορήγηση μεθοτρεξάτης