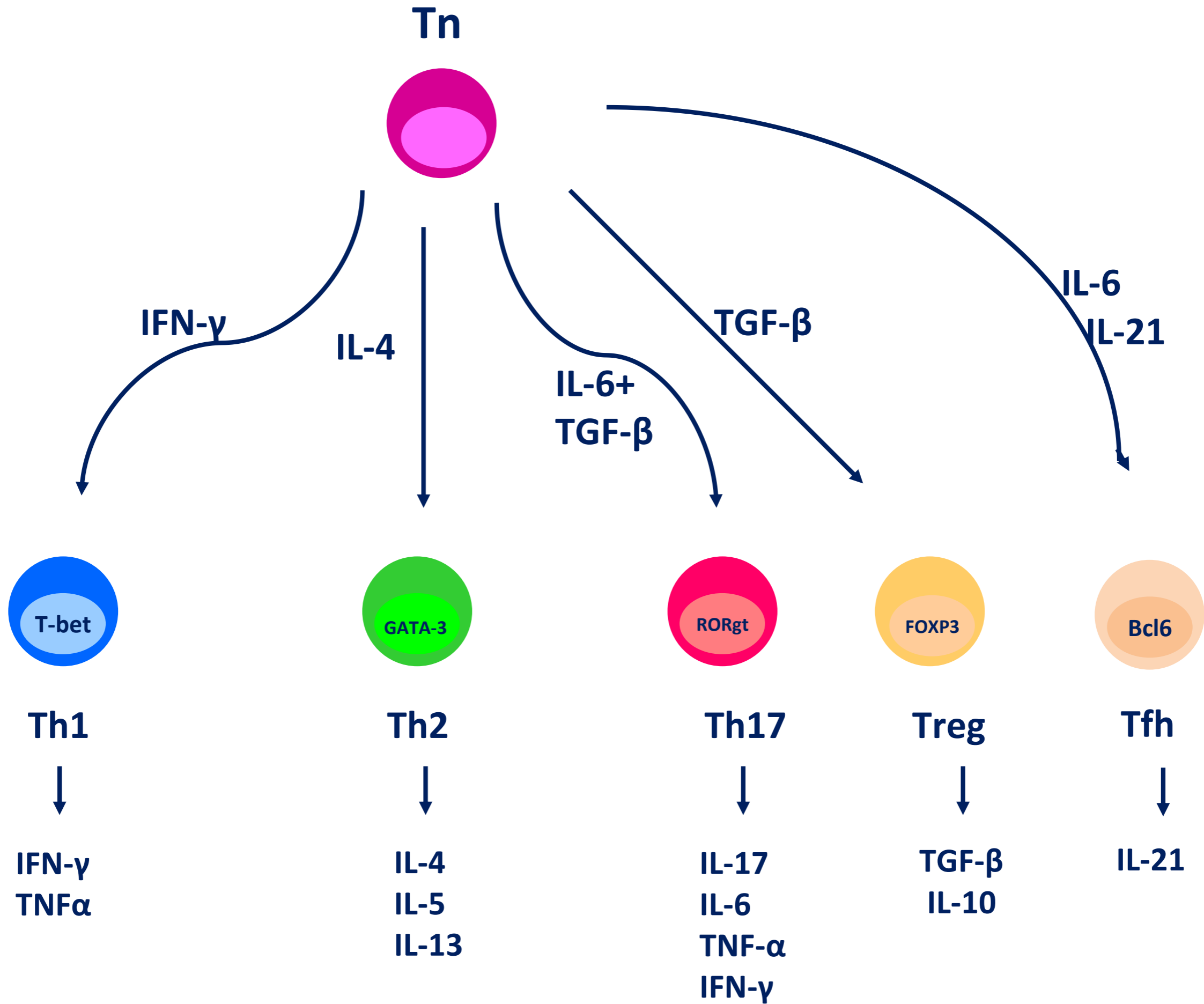




# Ρυθμιστικά T (regulatory T cells) και Th17 κύτταρα

*Έλενα Σολωμού  
Επίκ. Καθηγήτρια Παθολογίας-Αιματολογίας  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών*



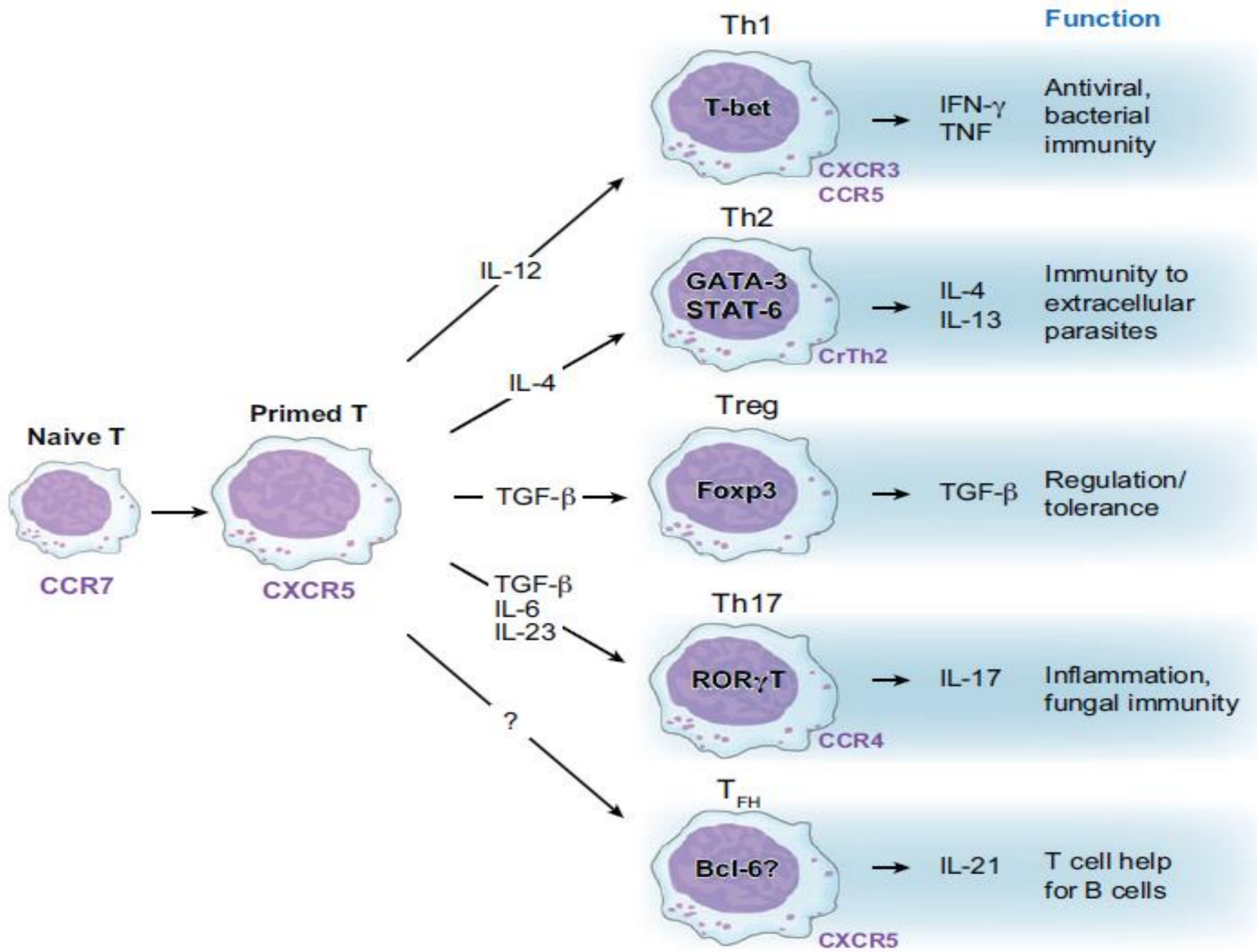
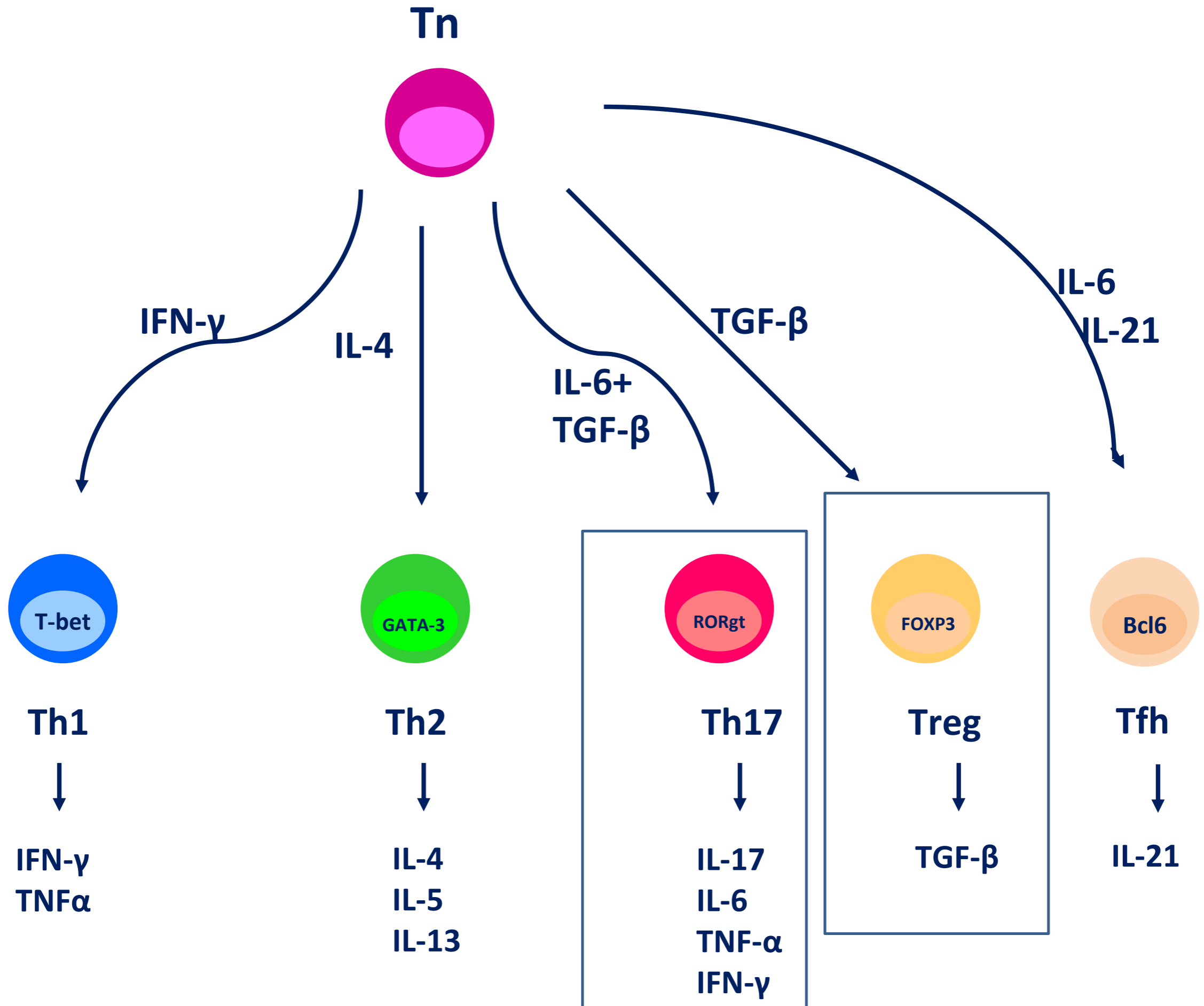


Figure 1

# T κυτταρικοί πληθυσμοί

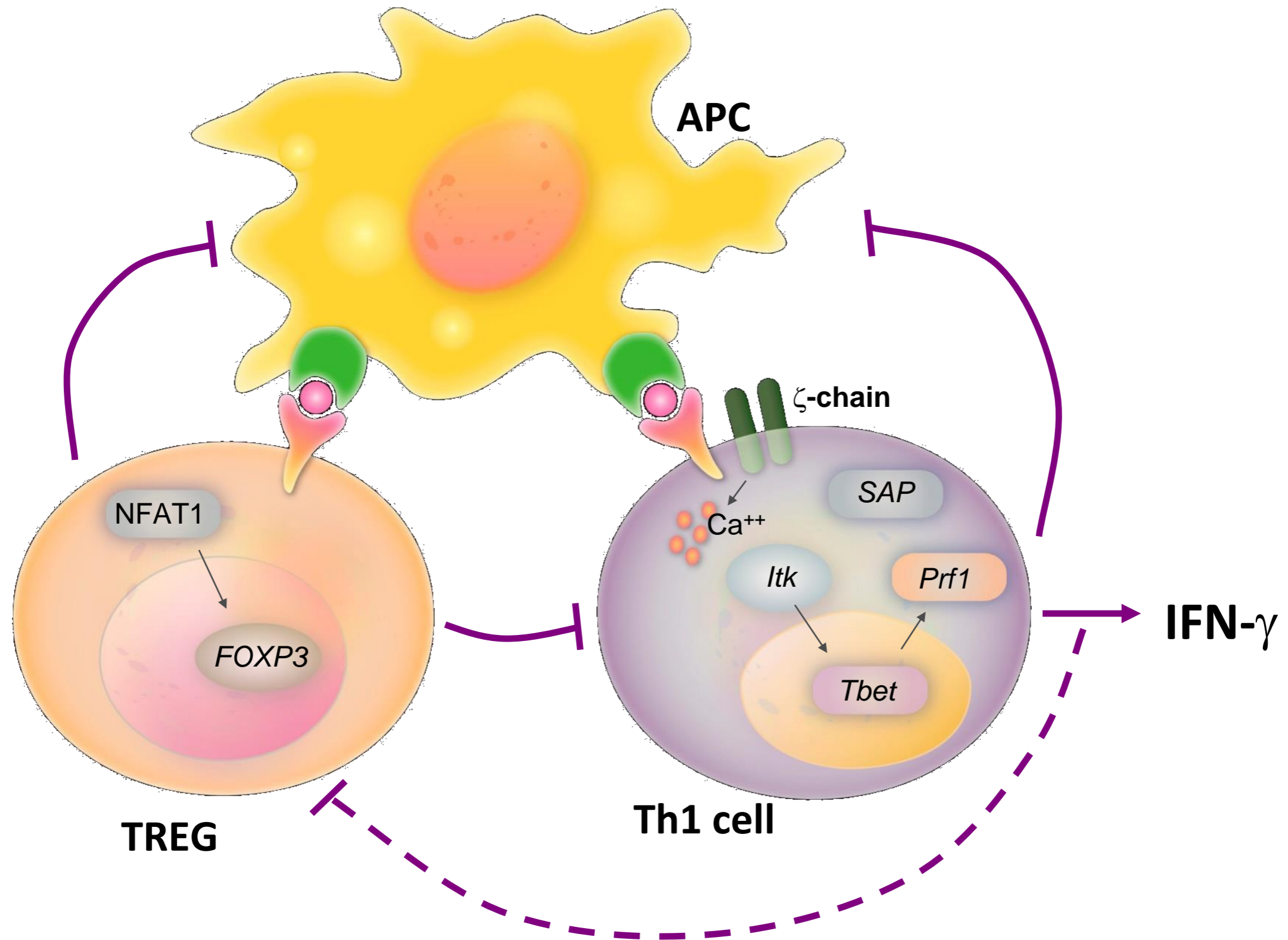
- **Th1:** κυτταρική ανοσία, ιστική βλάβη
- **Th2:** χυμική ανοσία, IgE-mediated αλλεργικές αντιδράσεις
- **Treg:** ρυθμισμό της έκφρασης και εξέλιξης της αυτοανοσίας καταστέλλοντας τα αυτοαντιδραστικά T λεμφοκύτταρα
- **Th17:** Συμβολή στην αυτοανοσία, φλεγμονή, και στην ιστική βλάβη
- **Tfh:** Βοήθεια στα B κυτταρα για να μετατραπούν σε πλασματοκύτταρα
- **Th9:** πιθανά συμβάλλουν στη χρονιότητα της αλλεργίας



# Ρυθμιστικά T κύτταρα (Tregs)

- CD4+ CD25hi+ CD127low FOXP3+
- Τα Tregs φαίνεται ότι ελέγχουν την έκφραση και την εξέλιξη της αυτοανοσίας **καταστέλλοντας** τα αυτοαντιδραστικά T κύτταρα.
- Παράλληλα τα Tregs καταστέλλουν τα άλλα κύτταρα πιθανά «δεσμεύοντας» την IL-2 και άλλες κυτταροκίνες που είναι απαραίτητες για την επιβίωση τους.
- Ποιοί είναι οι **μηχανισμοί** που δρουν τα Tregs ?

# Ενεργοποίηση Th1 κυττάρων → Παραγωγή IFN- $\gamma$

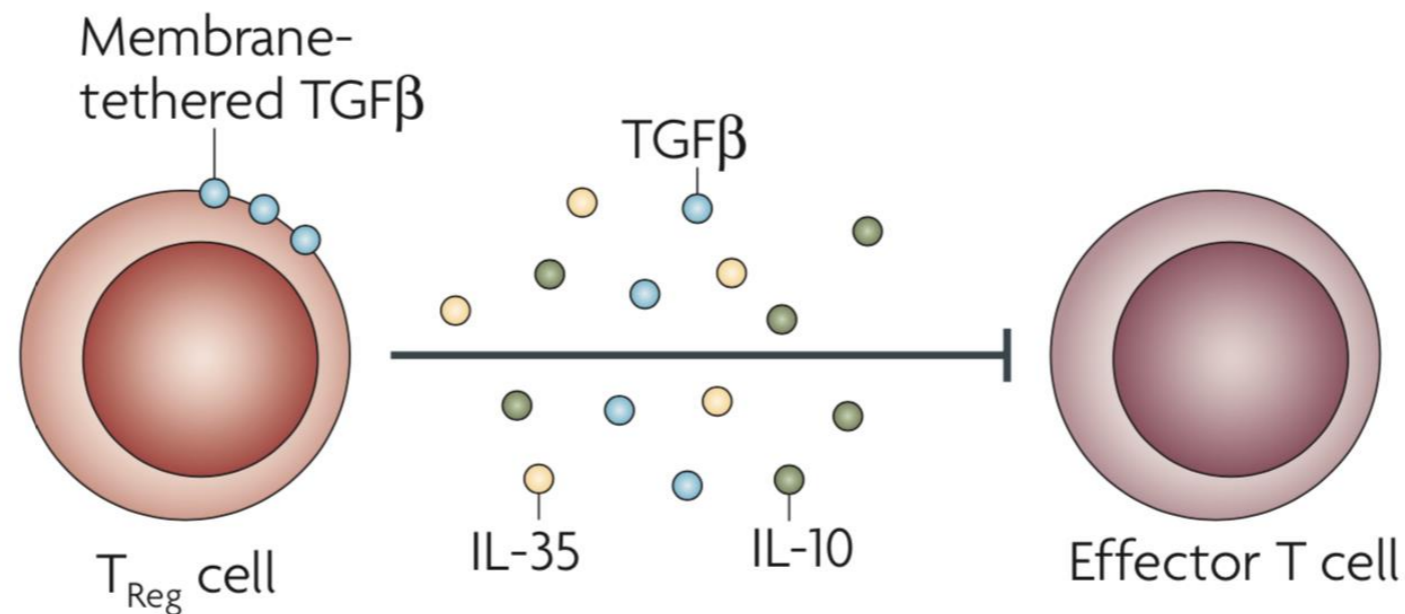




# Μηχανισμοί που χρησιμοποιούν τα Tregs

- Μέσω κατασταλτικών κυτταροκινών: IL-10 και TGFβ αποτελούν κυτταροκίνες που παράγονται από τα Tregs

## a Inhibitory cytokines

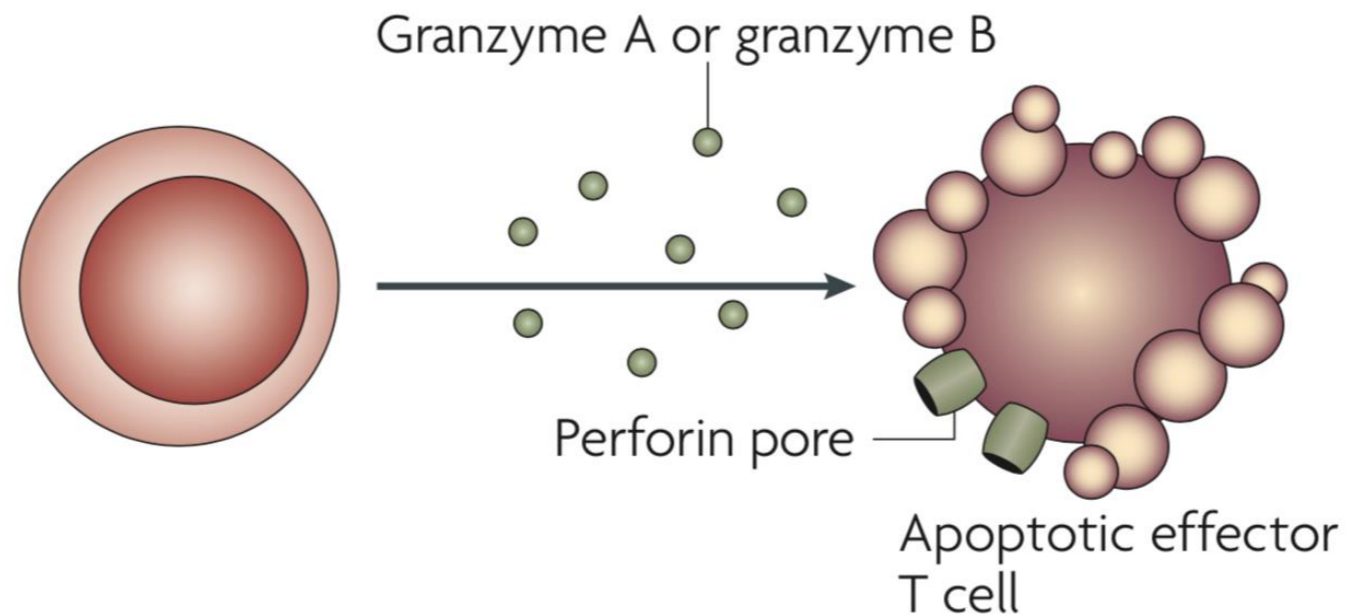




# Μηχανισμοί που χρησιμοποιούν τα Tregs

- Μέσω κυτταρικής λύσης μέσω granzyme και perforin. (δρουν όπως τα NK κύτταρα!)

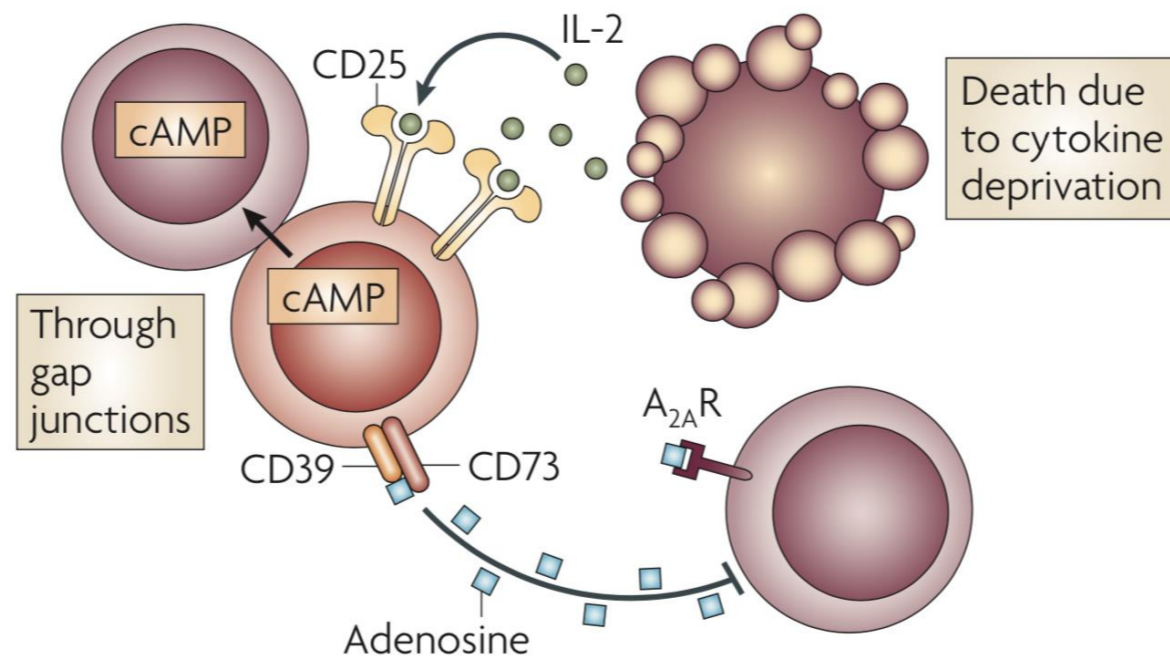
## b Cytolysis



# Μηχανισμοί που χρησιμοποιούν τα Tregs

- «δεσμεύοντας» την IL-2 και άλλες κυτταροκίνες που είναι απαραίτητες για την επιβίωση των άλλων κυττάρων προάγοντας την απόπτωση σε αυτά.

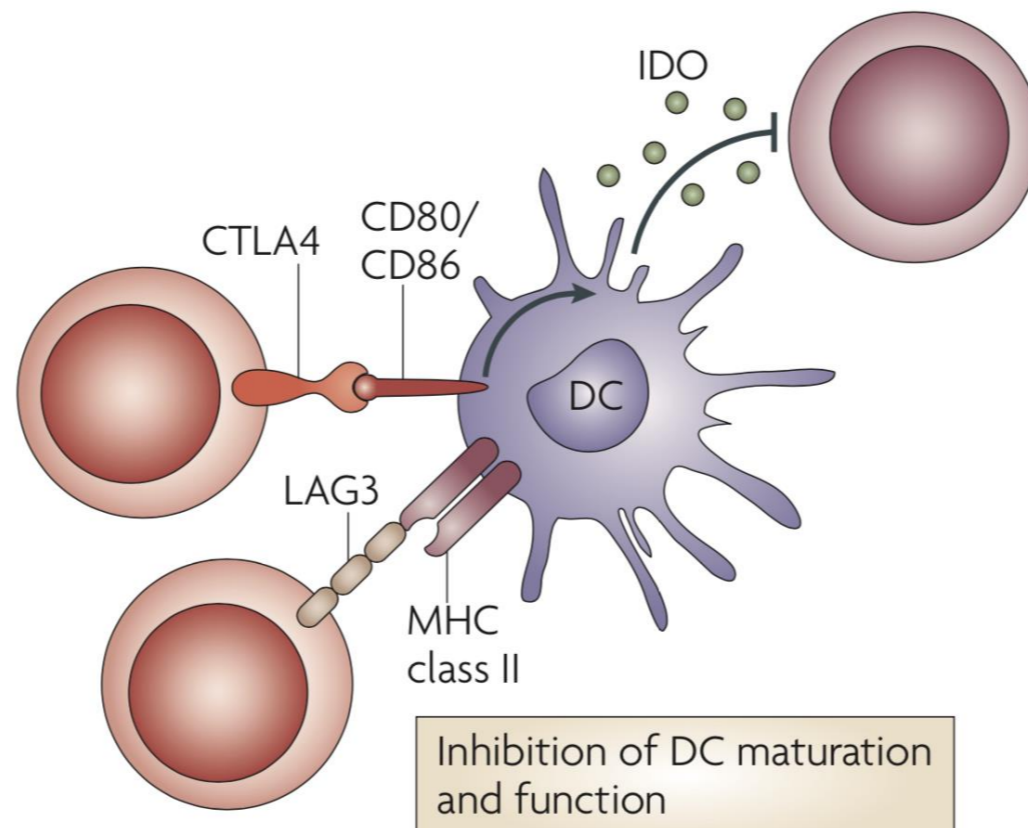
c Metabolic disruption



# Μηχανισμοί που χρησιμοποιούν τα Tregs

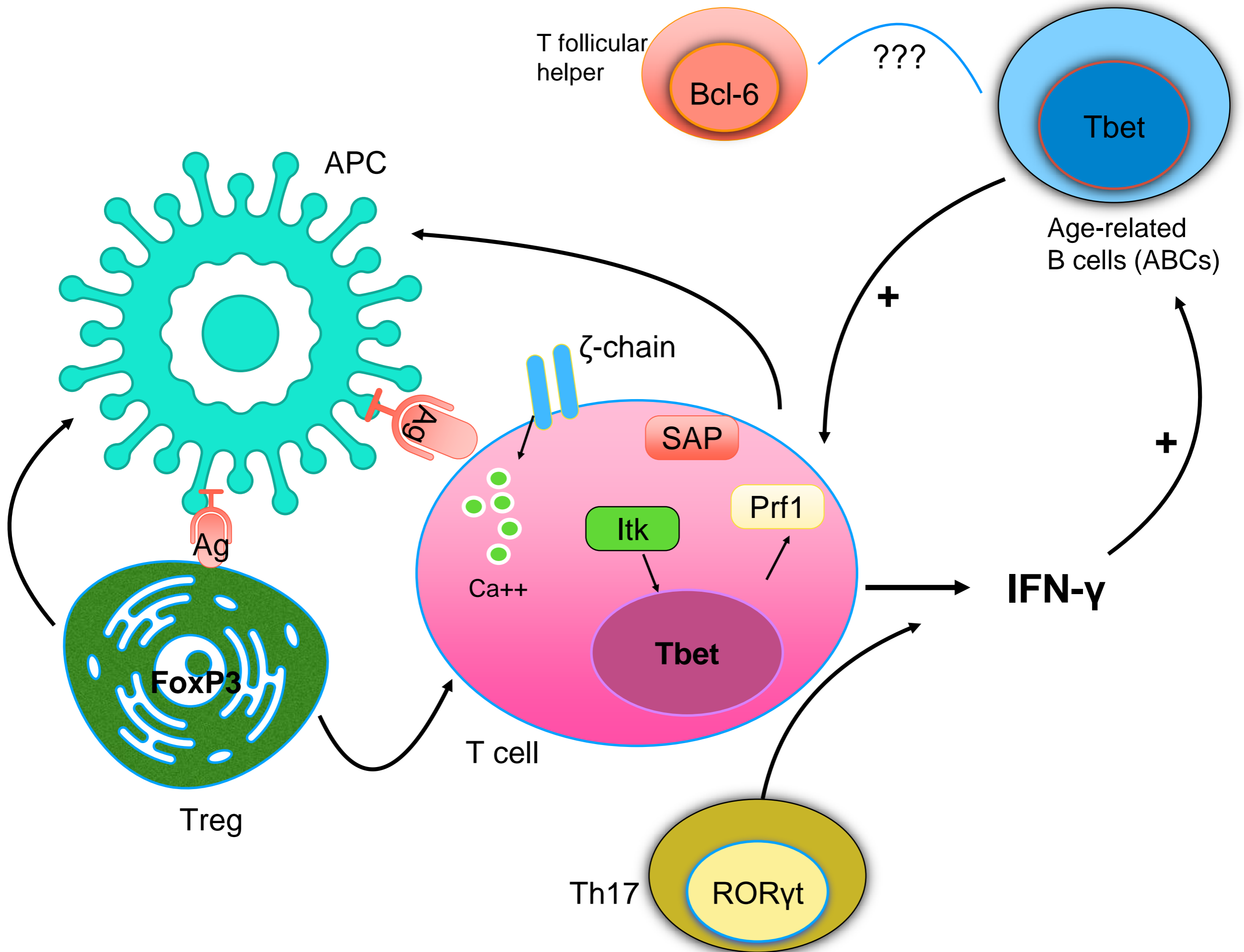
- Δρώντας στα δενδριτικά κύτταρα και καταστέλλοντας την ωρίμανση και λειτουργία των δενδριτικών κυττάρων τα οποία είναι απαραίτητα για τη λειτουργία των effector T cells. (καταστολή της ενεργοποίησης των effector από τα δενδριτικά κύτταρα).

d Targeting dendritic cells



# Δημιουργία Tregs

- Τα Tregs μπορεί να είναι “**φυσικά**” ή “**επαγώμενα**”.
- Τα **naturally** occurring Tregs αναπτύσσονται από το **θύμο** όπου και εκφράζουν μια **ποικιλία από TCR** ειδικά για τα αυτοαντιγόνα. Έτσι έχουν την δυνατότητα να **αναγνωρίζουν τα αυτοαντιδραστικά** T κύτταρα και να τα καταστρέφουν.
- Τα Tregs μπορεί να **επάγονται** από τα effector T cells σαν αποτέλεσμα κάποιας φλεγμονώδους διαδικασίας.



# Πρωτοπαθής Ανοσοανεπάρκεια Τ λεμφοκυττάρων - Διαταραχές στα Tregs

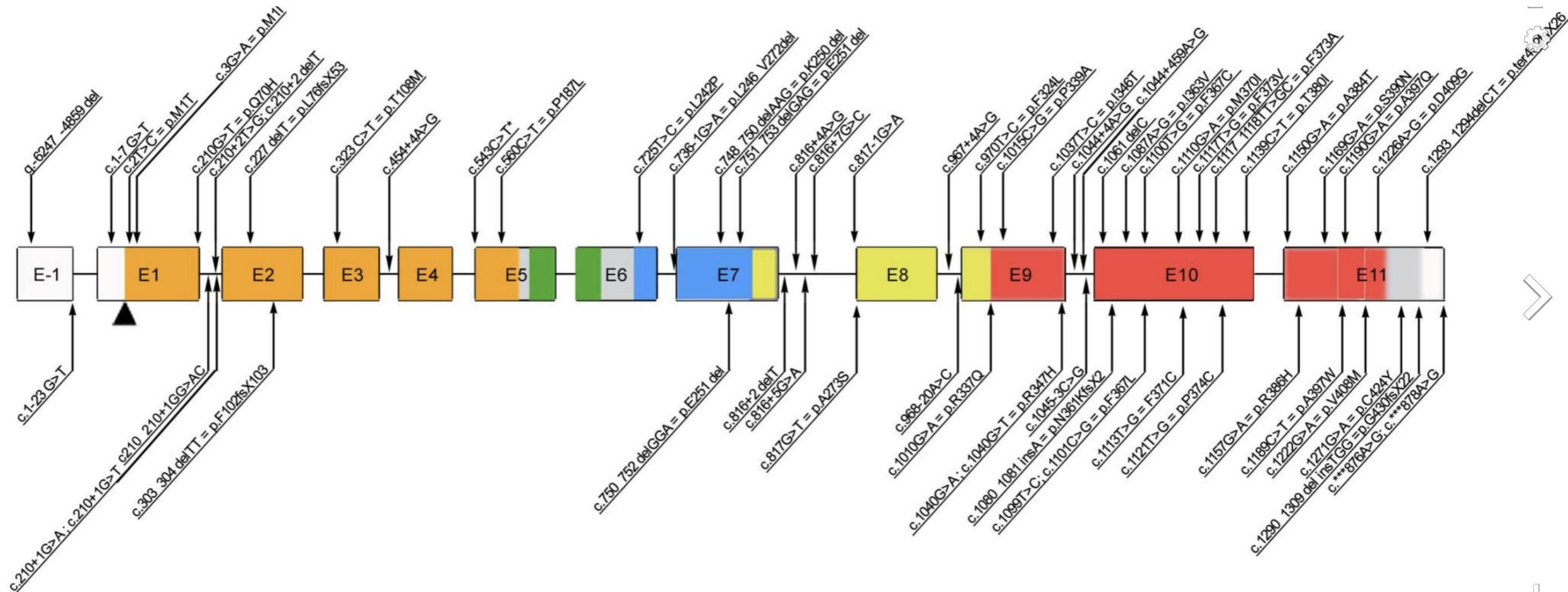
- IPEX: **I**mmune dysfunction, **P**olyendocrinopathy, **E**nteropathy, **X**-linked (X-linked recessive)
- IPEX-like disorders:
  - STAT1 GOF mutation (autosomal dominant)
  - STAT3 GOF mutation (autosomal dominant)
  - LRBA deficiency (autosomal recessive)
  - CTLA4 haploinsufficiency
  - Primary HLH

# Ανοσοανεπάρκεια Τ λεμφοκυττάρων Διαταραχές στα Tregs

- IPEX: Immune dysfunction, **P**olyendocrinopathy, **E**nteropathy, **X**-linked
- Αποτελεί τη **πιο συχνή διαταραχή** που αφορά τα ρυθμιστικά κύτταρα (Tregs). Είναι το αποτέλεσμα **μεταλλάξεων** στο μεταγραφικό παράγοντα **FOXP3** (hallmark for Tregs).
- Συνήθως **δεν υπάρχουν Tregs** ή αν υπάρχουν δεν είναι λειτουργικά
- Οι ασθενείς εμφανίζουν έντονα συμπτώματα σαν αποτέλεσμα **αυτοανοσίας**, εντεροπάθεια, ενδοκρινικές διαταραχές, και έκζεμα, ΣΔ τύπου 1, κυτταροπενίες, ηπατίτιδα, νεφρίτιδα, μυοπάθεια,...
- Συχνά υπάρχει αύξημένη IgE και ηωσινοφιλία
- Είναι δυνητικά θανατηφόρο νόσημα αν δεν αντιμετωπιστεί, θεραπεία με **Sirolimus** συνήθως καταστέλλει τα αυτοάνοσα συμπτώματα



# Μεταλλάξεις στο FOXP3 -IPEX



# IPEX και IPEX-like σύνδρομα

- Η IL-2 παίζει σημαντικό ρόλο στα ρυθμιστικά κύτταρα.
- Μεταλλάξεις στο **IL-2RA** και **IL-2RB** οδηγούν σε ένα IPEX-like σύνδρομο που κληρονομείται με **αυτοσωματικό υπολειπόμενο** τρόπο.
- Οι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για **ιογενείς** λοιμώξεις και κυρίως CMV

# ΙΡΕΧ και ΙΡΕΧ-like σύνδρομο

- ***STAT3 GOF mutation***: κληρονομείται ως αυτοσωματικός επικρατών ή σποραδικά
- Χαρακτηρίζεται από αυτοανοσία με εντεροπάθεια, πενίες, ΣΔ, υποθυρεοειδισμός, λεμφαδενοπάθεια, έκζεμα, πνευμονική ίνωση, αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις και κακοήθειες και κοντό ανάστημα.
- Θεραπευτικές επιλογές με MMF
- Προοδευτική **πνευμονική ίνωση** σαν αιτία θανάτου σε κάποιους ασθενείς

# IPEX και IPEX-like σύνδρομα

- ***STAT1GOF mutation***: κληρονομείται ως αυτοσωματικός επικρατών ή σποραδικά
- Χαρακτηρίζεται από χρόνιες λοιμώξεις από *Candida* σε συνδιασμό με πενίες, θυρεοειδίτιδα, αλωπεκία, αγγείτιδα, ΣΔ1.
- Υπάρχει επίσης διαταραχή και **έλλειψη των Th17 κυττάρων**

# Επίκτητες διαταραχές Tregs

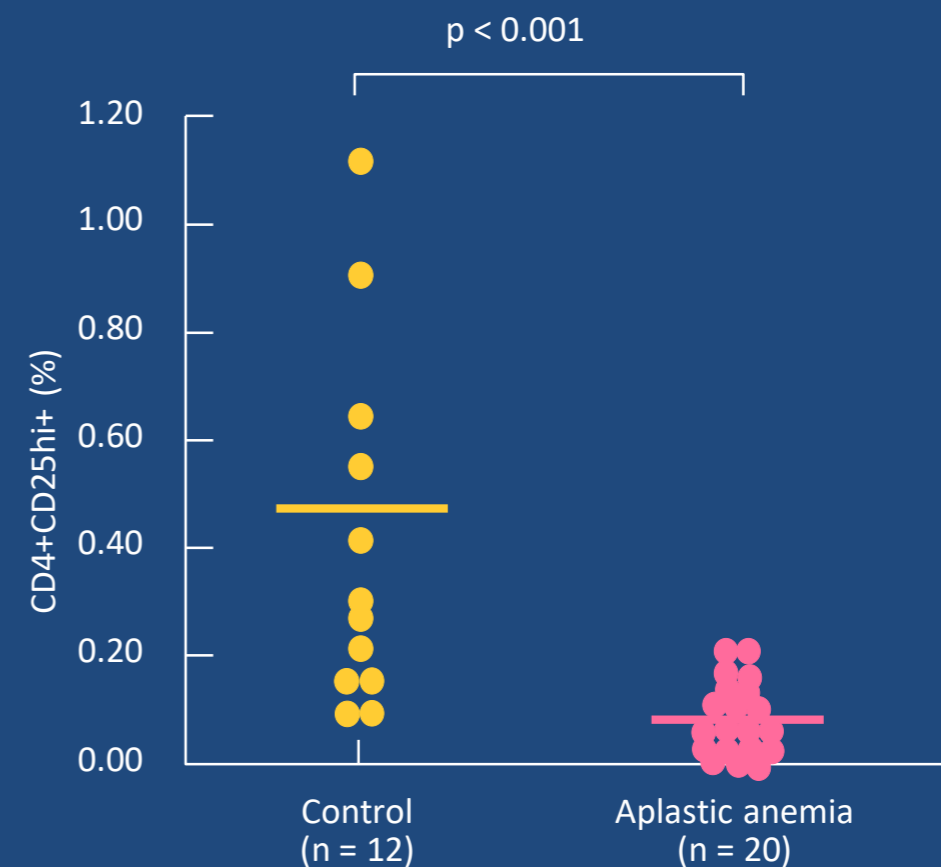
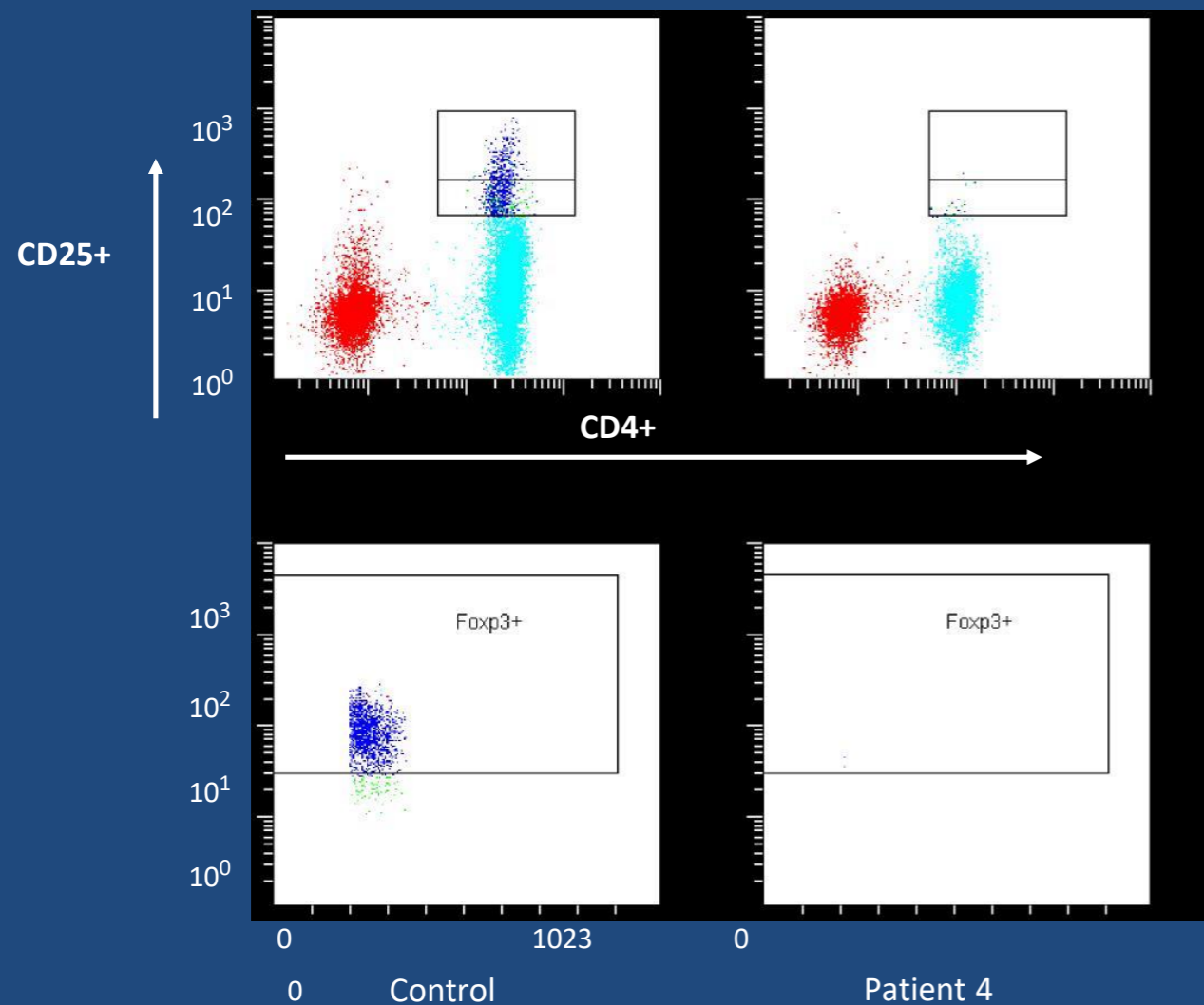
- Πολλά αυτοάνοσα αλλά και μη αυτοάνοσα νοσήματα, καθώς και λοιμώξεις χαρακτηρίζονται από διαταραχές στα Tregs

# Tregs in Aplastic Anemia

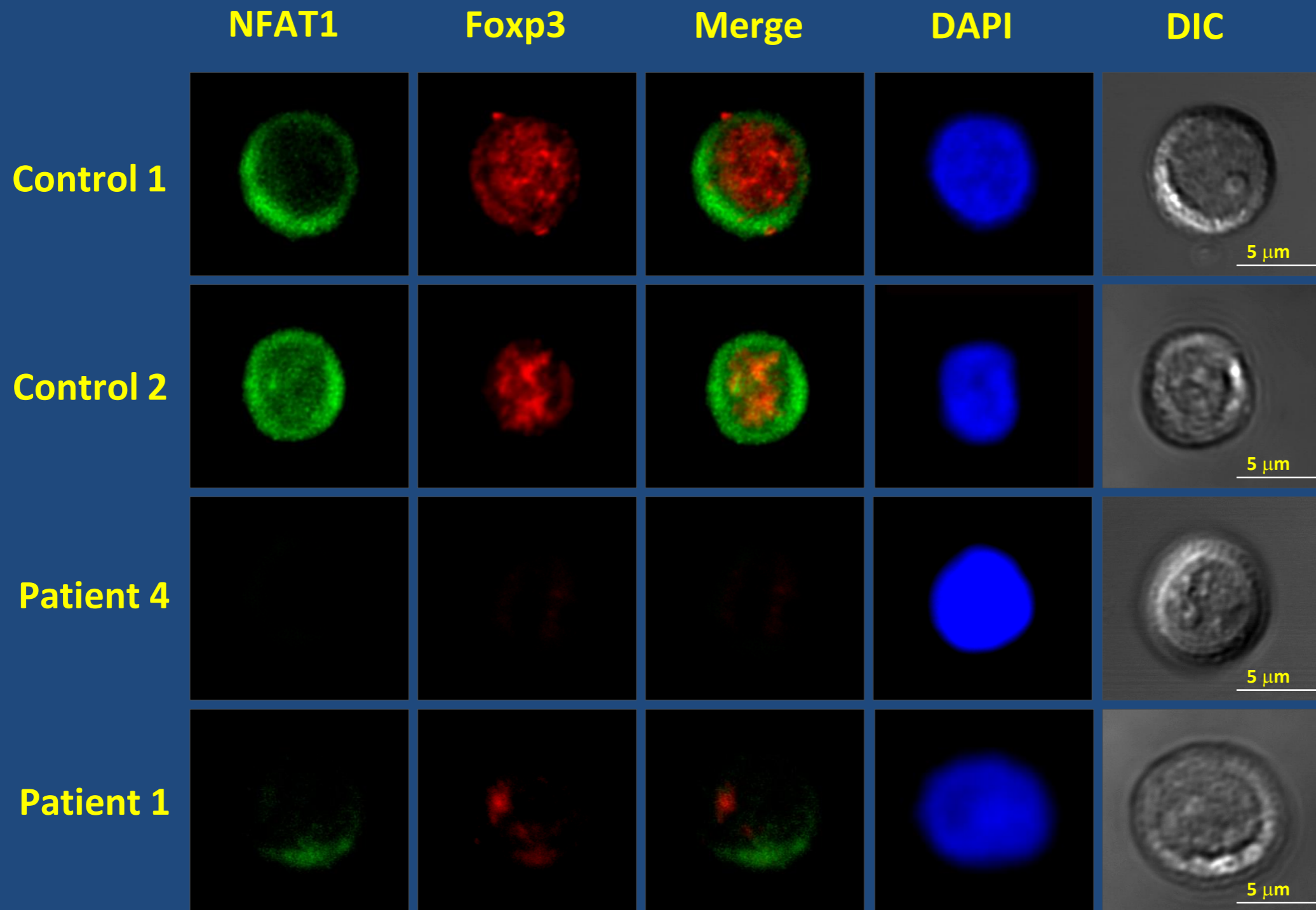
- CD4+ CD25+ Regulatory T cells (**Treg**) control the *development and progression of autoimmunity* by *suppressing autoreactive T cells*
- Tregs are characterized by constitutive expression of **CD25 and FOXP3**
- Mutations in FOXP3 result in autoimmune syndrome IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome)
- Pts with active SLE, autoimmune hepatitis, GVHD have decreased Tregs. In pts with MS decreased FOXP3 impairs Treg function. Treg content in the donors can predict the risk of GVHD post-SCT

## Deficient CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> T regulatory cells in acquired aplastic anemia

Elena E. Solomou, Katayoun Rezvani, Stephan Mielke, Daniela Malide, Keyvan Keyvanfar, Valeria Visconte, Sachiko Kajigaya, A. John Barrett and Neal S. Young

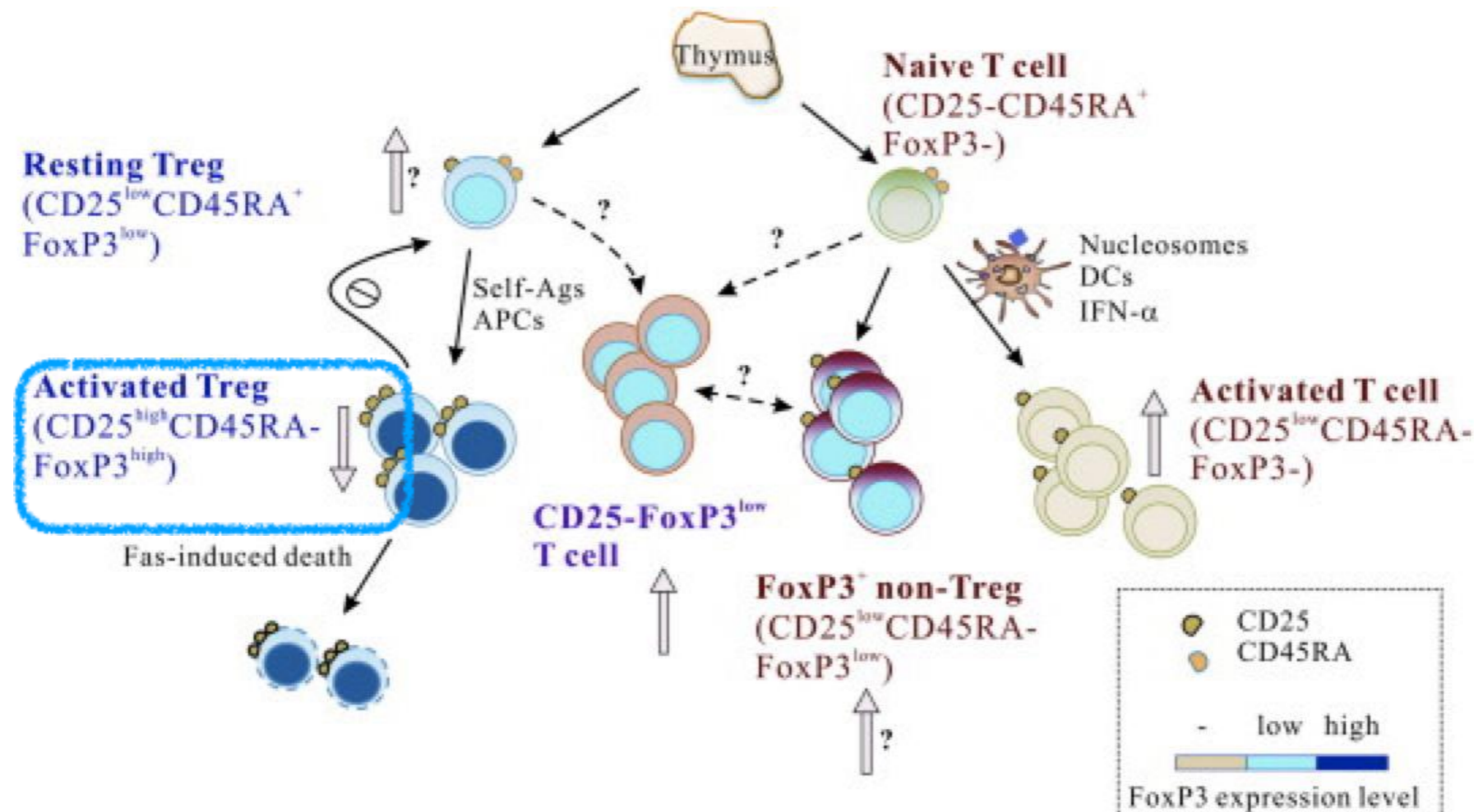




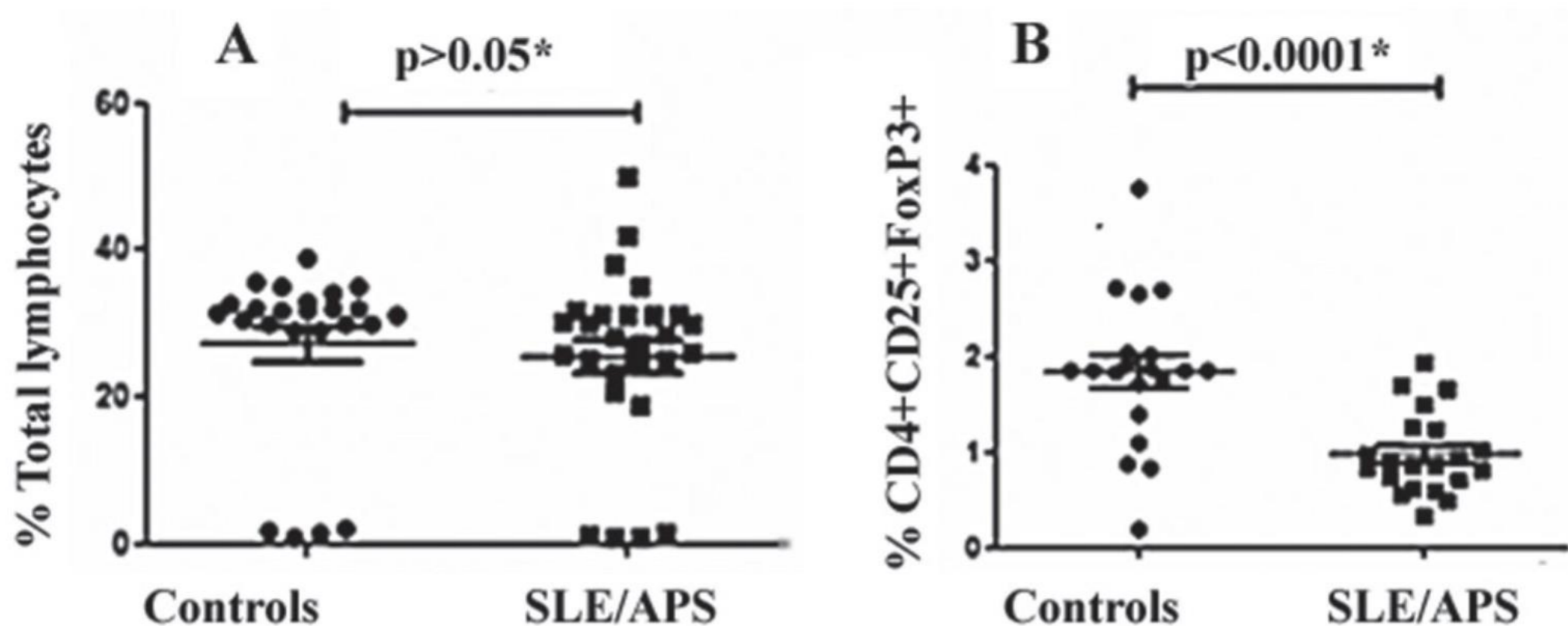


# Tregs και συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

- Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι οι ασθενείς με SLE χαρακτηρίζονται από μειωμένα κυκλοφορούντα Tregs και επίσης υποστηρίζεται ότι υπάρχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση με την ενεργότητα της νόσου.



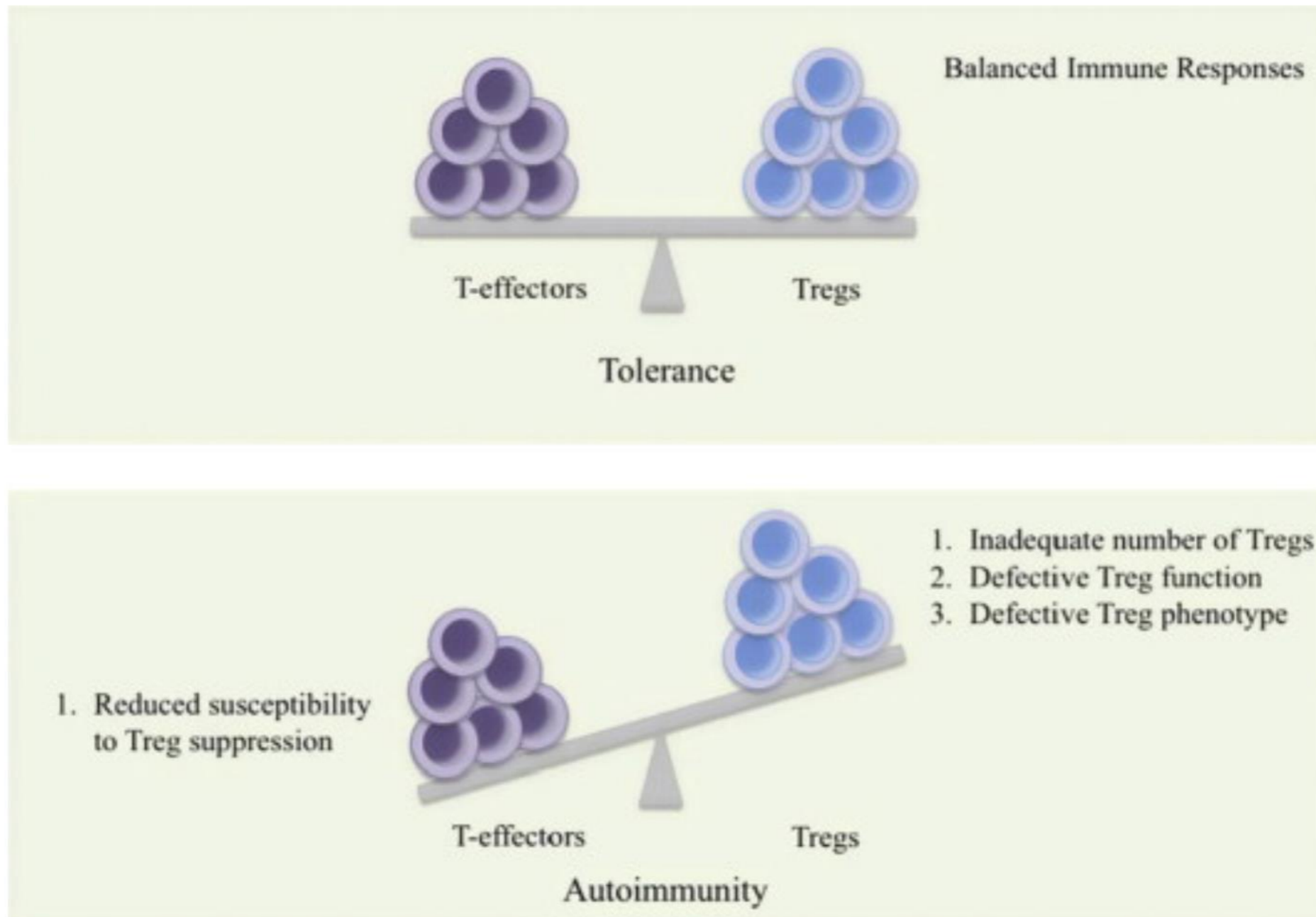
# Tregs και συστηματικός ερυθηματώδης λύκος



*Ester Rosári Raphaelli Dal Ben et al,*

*Rheumatologica 2013*

# Tregs και συστηματικός ερυθηματώδης λύκος



Possible causes of immune regulation failure in SLE and RA autoimmune diseases. (A) In immune tolerance there is a balance between T-effector cells and Tregs. (B) In autoimmunity failure of Tregs may reflect inadequate number of Tregs, defective Treg function and phenotype or resistance of the T-effector cell population to suppression by Tregs.

# Tregs και λοιμώξεις

- Ανάλογα με το είδος της λοίμωξης έχουν περιγραφεί **διαφορετικές** διαταραχές στα Tregs
- Στην **ηπατίτιδα A** υπάρχουν **μειωμένα** κυκλοφορούντα Tregs και μειωμένη λειτουργικότητά τους
- Στην ηπατίτιδα C υπάρχουν αυξημένα κυκλοφορούντα Tregs
- Σε λοίμωξη με *Mycobacterium tuberculosis* υπάρχουν αυξημένα Tregs τα οποία μειώνονται με τη θεραπεία

- Σε *H. Pylori* υπάρχουν **αυξημένα** Tregs στο γαστρικό βλεννογόνο. Η μείωση των Tregs όμως μπορεί να διαταράξει την ισορροπία με αποτέλεσμα παθολογία ( malt lymphoma?)
- Σε λοίμωξη από *Salmonella enterica* η **μείωση των Tregs** βοηθά στην **αντιμετώπιση** και την δημιουργία μνήμης
- Σε λοίμωξη με *Plasmodium falciparum* υπάρχουν **αυξημένα Tregs** τα οποία σχετίζονται με το **φορτίο** του παρασίτου, και το ίδιο ισχύει και για το *P. vivax*
- Σε λοίμωξη από ασπέργιλλο η λοίμωξη μπορεί να ελεγχθεί με τη δράση των Tregs



# Tregs και HIV

- Σε HIV λοίμωξη τα Tregs φαίνεται να **σχετίζονται με το ιικό φορτίο** αλλά μειώνονται όσο παραμένει η λοίμωξη
- Σε χρόνια HIV λοίμωξη τα Tregs δεν χάνουν την κατασταλτική τους δράση παρά το ότι μπορεί να είναι μειωμένα
- Τα Tregs μειώνουν την ενεργοποίηση και καταστέλλουν τη λοίμωξη των effectors T cells.



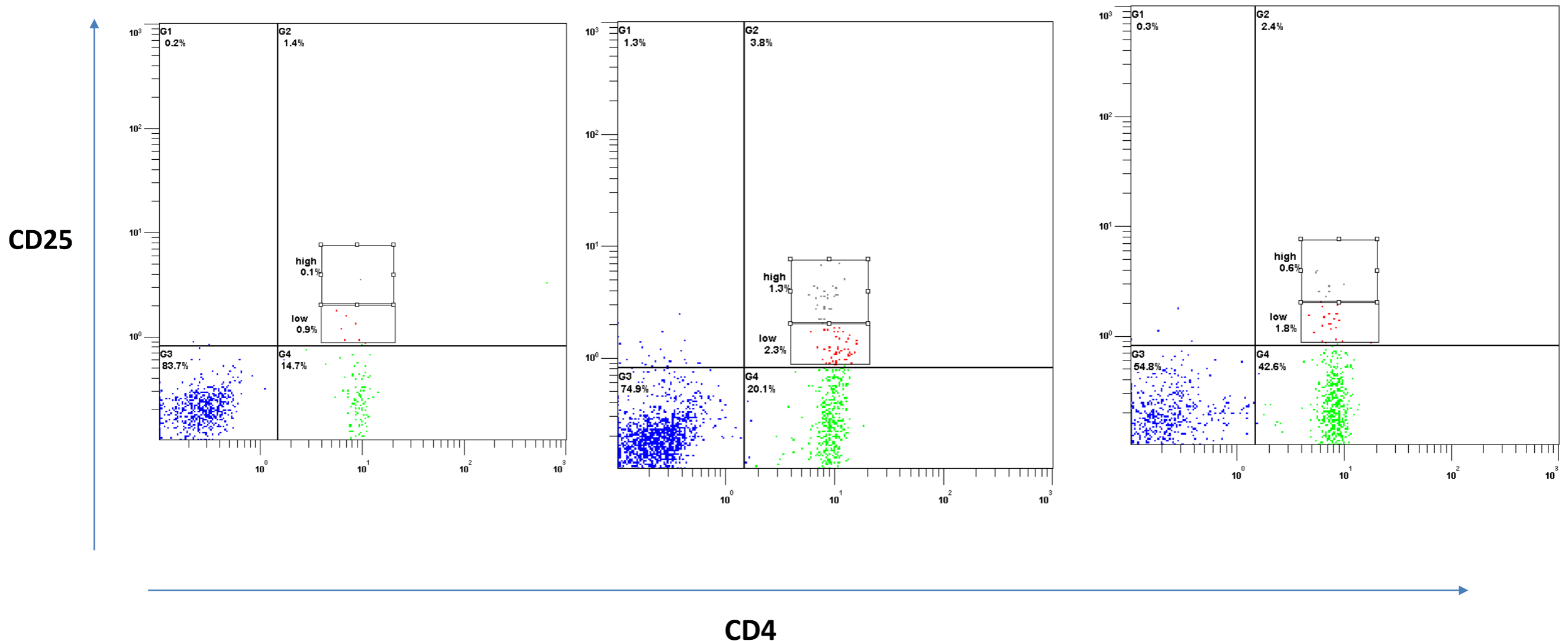
# Tregs και έμφραγμα μυοκαρδίου

Τα Tregs ασθενών με STEMI αυξάνονται σταδιακά μετά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο, και επανέρχονται στα αρχικά τους επίπεδα ένα μήνα μετά

Εισαγωγή

Ημέρα +5

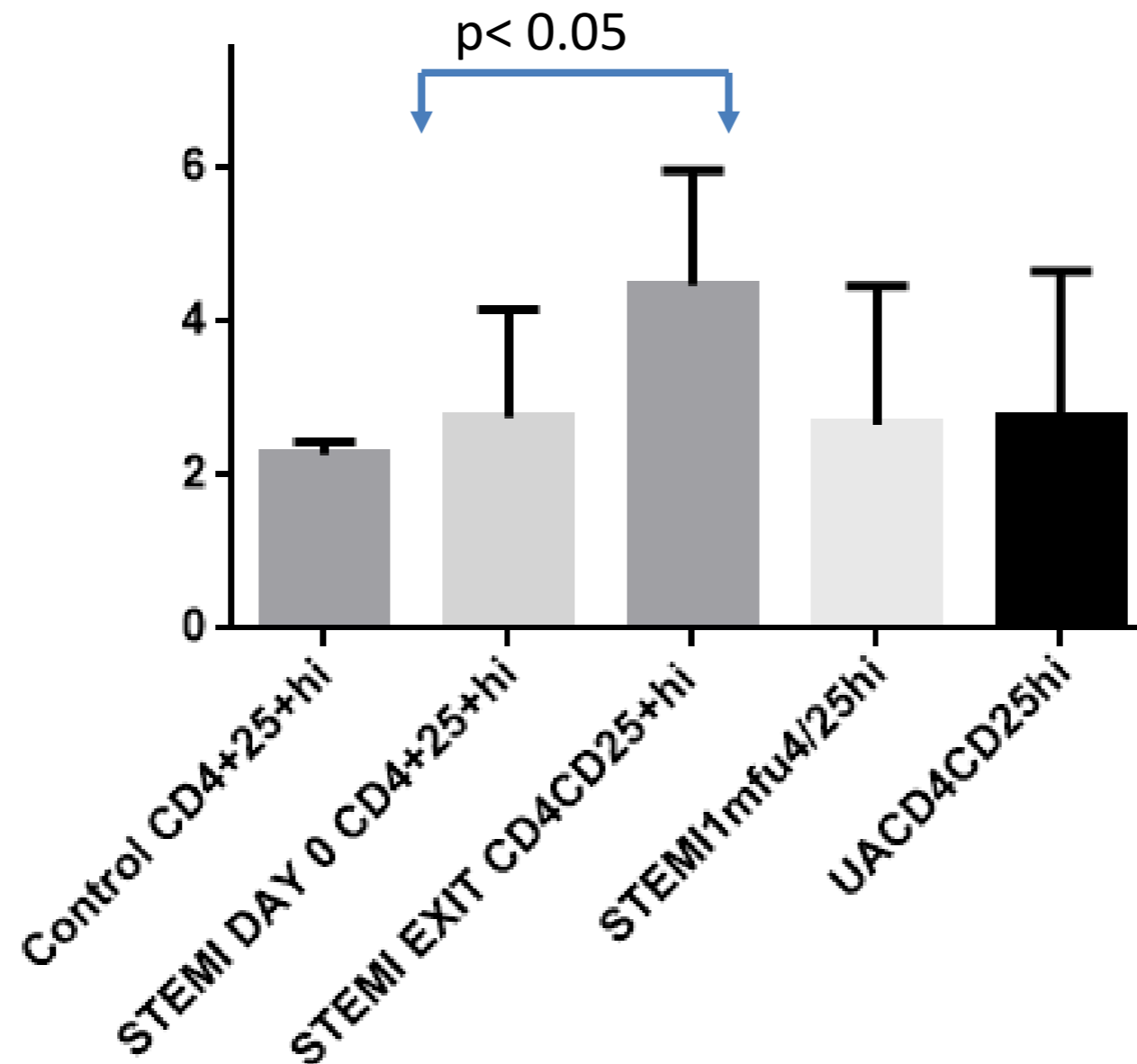
Ημέρα +30 fu



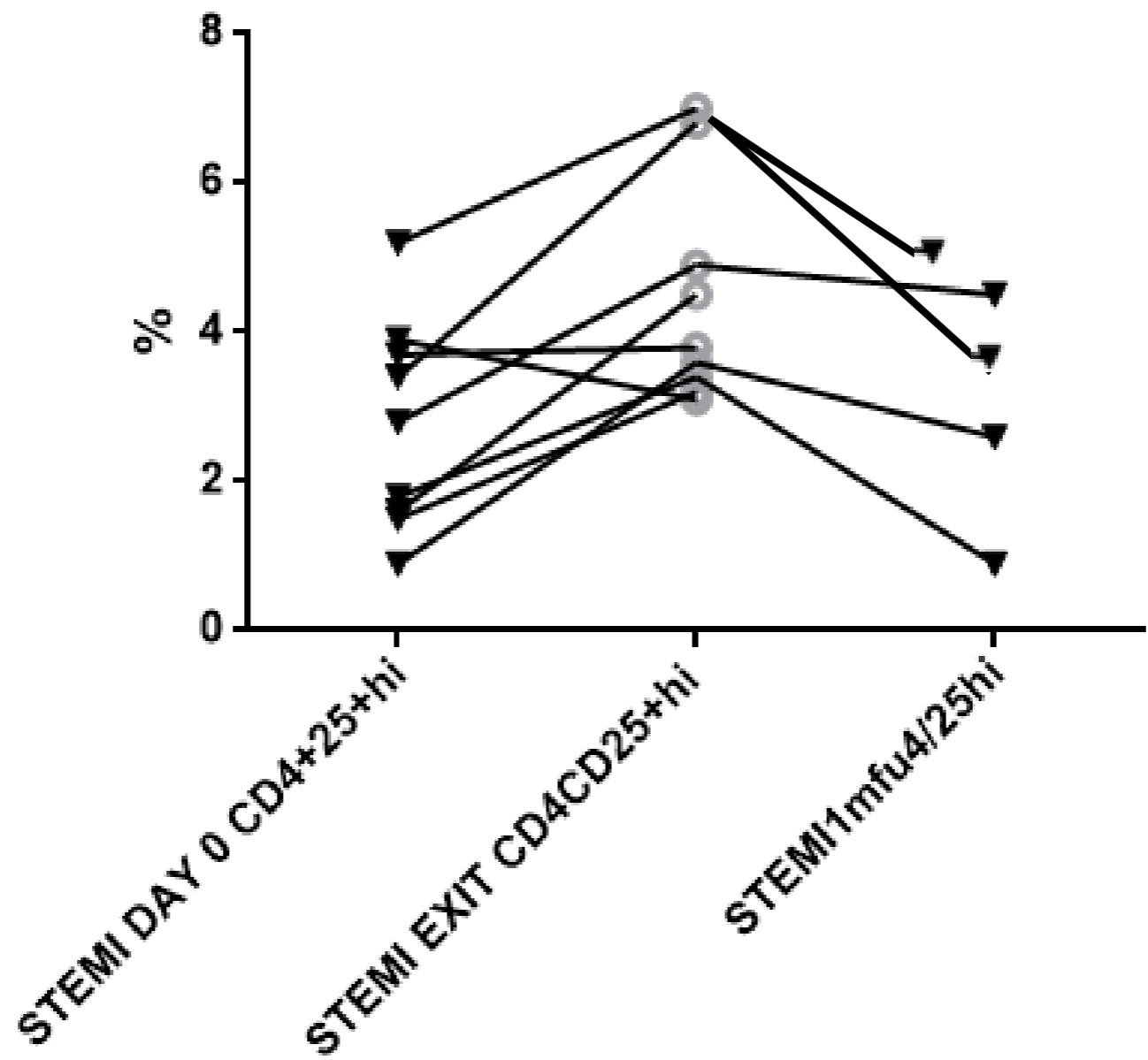
# Τι γνωρίζουμε σήμερα για τη παθογένεια του εμφράγματος

- Τα ενεργοποιημένα Th-1 κύτταρα παράγουν IFN- $\gamma$
- Η IFN- $\gamma$  εμποδίζει το σχηματισμό νέου κολλαγόνου που προστατεύει την επιφάνεια της αθηρωματικής πλάκας
- Τα T κύτταρα ενεργοποιούν τα μακροφάγα μέσω του CD40 ligand (συνδέεται με το CD40 πάνω στα μακροφάγα)
- Παραγωγή κολλαγονασών από τα μακροφάγα με αποτέλεσμα καταστροφή και ρήξη της επιφάνειας της αθηρωματικής πλάκας

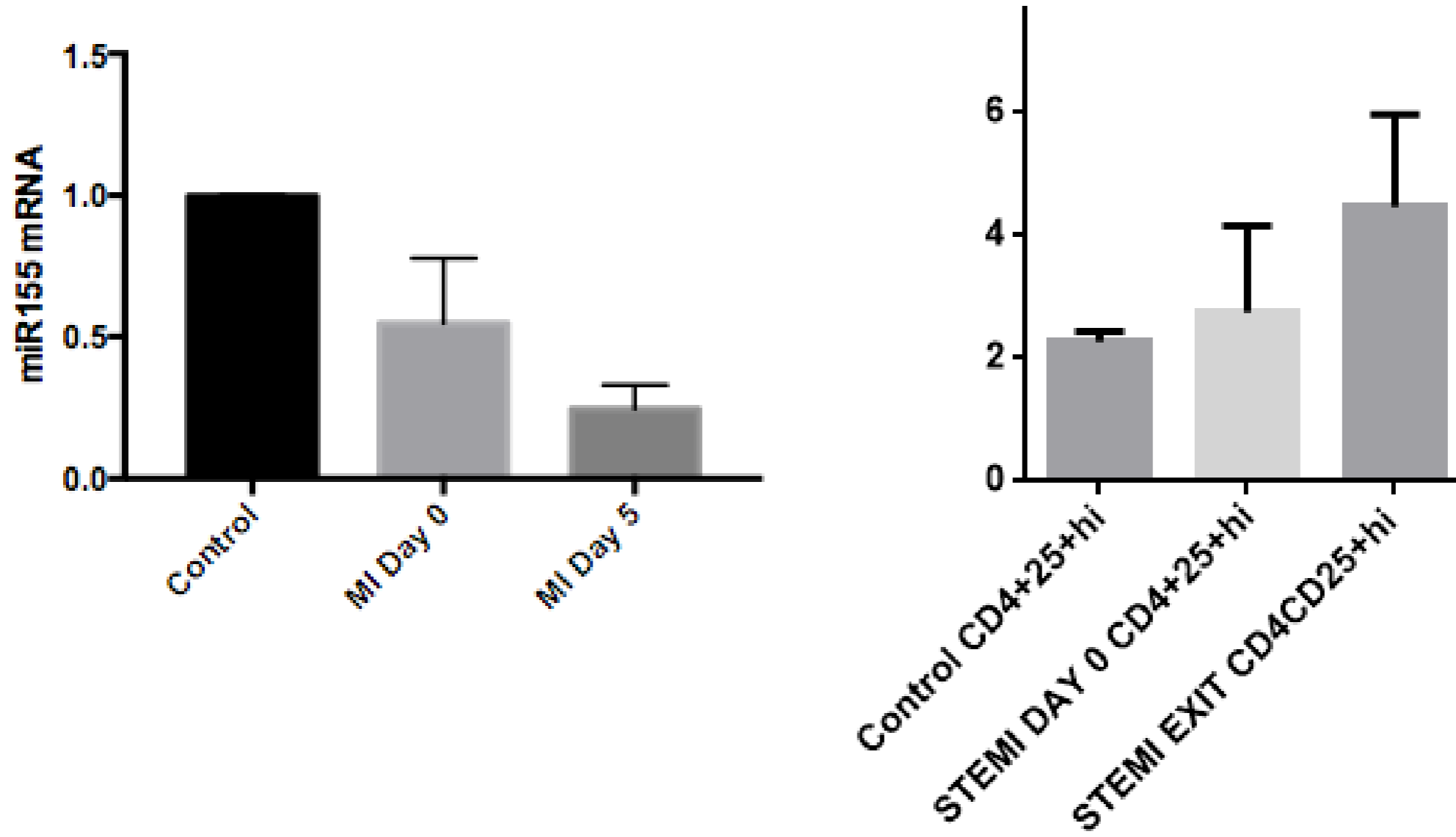
Αυξημένα επίπεδα Tregs σε ασθενείς με STEMI 5 μέρες μετά την εισαγωγή τους, και μείωση των κυττάρων αυτών στα αρχικά επίπεδα ένα μήνα μετά



Το ποσοστό των Tregs σε ασθενείς με STEMI μειώνεται στα αρχικά επίπεδα ένα μήνα μετά



# Αντιστρόφως ανάλογη σχέση του miR155 με τα Tregs σε ασθενείς με STEMI



# Συμπεράσματα

- Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια ασθενών με STEMI έχουν την ικανότητα να ενεργοποιούν τα T – λεμφοκύτταρα *in vitro*
- Οι ασθενείς με STEMI δεν έχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ποσοστά των ρυθμιστικών T κυττάρων κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες

# Συμπεράσματα

- Στους ασθενείς με STEMI παρατηρείται στατιστικά σημαντική αύξηση των Tregs προοδευτικά τις πρώτες μέρες
- Υπάρχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση του αριθμού των Tregs με τα επίπεδα του miR155
- Τα επίπεδα των Tregs επανέρχονται στα αρχικά ποσοστά ένα μήνα αργότερα.
- Η αύξηση αυτή πιθανά να γίνεται στη προσπάθεια καταστολής του ανοσολογικού συστήματος λόγω των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων.



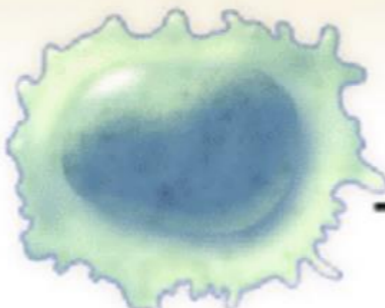

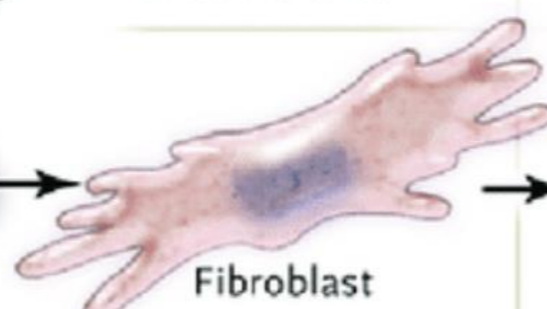
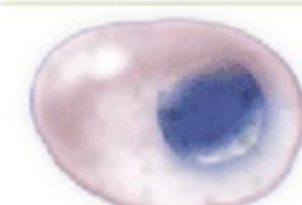

# Th17 κύτταρα

- Αποτελούν τον υποπληθυσμό εκείνο που δημιουργείται κάτω από την επίδραση κυρίως της IL-6 (και ίσως και του TGFβ), ενώ παράλληλα εκφράζουν **IL-17**, IL-6, TNF-α και κάποια και IFN-γ.
- Χαρακτηρίζονται στην επιφάνεια **CD4 και IL23R**, ενώ στο πυρήνα φέρουν το μεταγραφικό παράγοντα **RORγt**
- Είναι τα κύτταρα εκείνα τα οποία συνεχίζουν και **δισυντηρούν** τη φλεγμονή που έχουν αρχίσει τα Th1 κύτταρα
- Συμμετέχουν σε λοίμωξη από μύκητες και παράλληλα εμπλέκονται στη παθογένεια διαφόρων αυτοάνοσων νοσημάτων (κάποιες φορές αντιστρόφως ανάλογα με τα Tregs)

# Th17 κύτταρα

- Αυτοάνοσα νοσήματα που αρχικά θεωρούσαμε ότι αποτελούν Th1 νοσήματα, με την ανακάλυψη των Th17 κυττάρων φαίνεται ότι αυτά είναι τα υπεύθυνα κύτταρα για την παθογένεια τους.
- Πιθανά τα Th17 κύτταρα να **αντιστέκονται** στη κατασταλτική δράση των Tregs
- Ο μεταγραφικός παράγοντας **ROR $\gamma$ t** είναι απαραίτητος για να δημιουργηθούν τα Th17 κύτταρα.
- Η **IL-23** σε συνδιασμό με τη **TGF- $\beta$**  μπορούν να **προάγουν την έκφραση του ROR $\gamma$ t** και την παραγωγή της **IL-17**, αφού όμως έχει δράσει η IL-6 ή IL-21 και εκφραστεί ο υποδοχέας για την IL-23.
- Τα κύτταρα αυτά παράγουν κυρίως IL-17 και IL-22

# IL-17

Target-Cell Type	Products Released	Biologic Effect	Condition
 Macrophage, dendritic cell	Interleukin-1 TNF Interleukin-6 CRP	Inflammation	Infections Psoriasis Graft rejection
 Endothelial cell	Interleukin-6 Coagulation MMP	Vessel activation	Reperfusion injury Thrombosis Atherosclerosis
 Fibroblast	Interleukin-6 Chemokines Growth factors MMP	Matrix destruction	Multiple sclerosis Crohn's disease
 Osteoblast	RANKL MMP Osteoclastogenesis	Bone erosion	Prosthesis loosening Periodontal disease Rheumatoid arthritis
 Chondrocyte	MMP	Cartilage damage	

**Table 1. Sources and Functions of Key Cytokines.\***

<b>Cytokine</b>	<b>Main Cell Source</b>	<b>Function</b>
Interferon- $\gamma$	Th1 cells, natural killer cells, natural killer T cells	Cell-mediated immunity; control of intracellular pathogens; inhibition of Th17 pathway
Interleukin-1	Monocytes, other cells	Proinflammatory cytokine; induction of Th17 cells
Interleukin-4	Th2 cells, natural killer T cells	Antibody-mediated immunity; control of parasitic infections; antiinflammatory effect by inhibition of interleukin-1, TNF, and interleukin-6 production by monocytes; inhibition of Th17 pathway
Interleukin-6	Monocytes, other cells	Induction of acute-phase proteins; effects on B cells; induction of Th17 cells
Interleukin-8	Monocytes, other cells	Major chemokine for neutrophils
Interleukin-12	Monocytes, dendritic cells	Induction of Th1 pathway; acts in synergy with interleukin-18
Interleukin-17	Th17 cells, natural killer cells, natural killer T cells	Proinflammatory cytokine; control of extracellular pathogens; induction of matrix destruction; synergy with TNF and interleukin-1
Interleukin-18	Monocytes, dendritic cells	Induction of Th1 pathway; acts in synergy with interleukin-12
Interleukin-21	Th17 cells	Amplification of Th17 pathway in autocrine fashion
Interleukin-22	Th17 cells	Induction of epithelial-cell proliferation and of antimicrobial proteins in keratinocytes
Interleukin-23	Monocytes, dendritic cells	Th17 expansion and stabilization
Interleukin-25	Th2 cells	Interleukin-17 family member; induction of Th2-associated cytokines; inhibition of interleukin-1 and interleukin-23
TGF- $\beta$	Many cells	Induction of Foxp3+ regulatory T cells in the absence of interleukin-6; together with interleukin-6, interleukin-21, and interleukin-1 $\beta$ , induction of Th17 cells
TNF	Monocytes, dendritic cells	Proinflammatory cytokine; acts synergistically with interleukin-17

\* TGF- $\beta$  denotes transforming growth factor  $\beta$ , and TNF tumor necrosis factor.

# Th17 και ψωρίαση

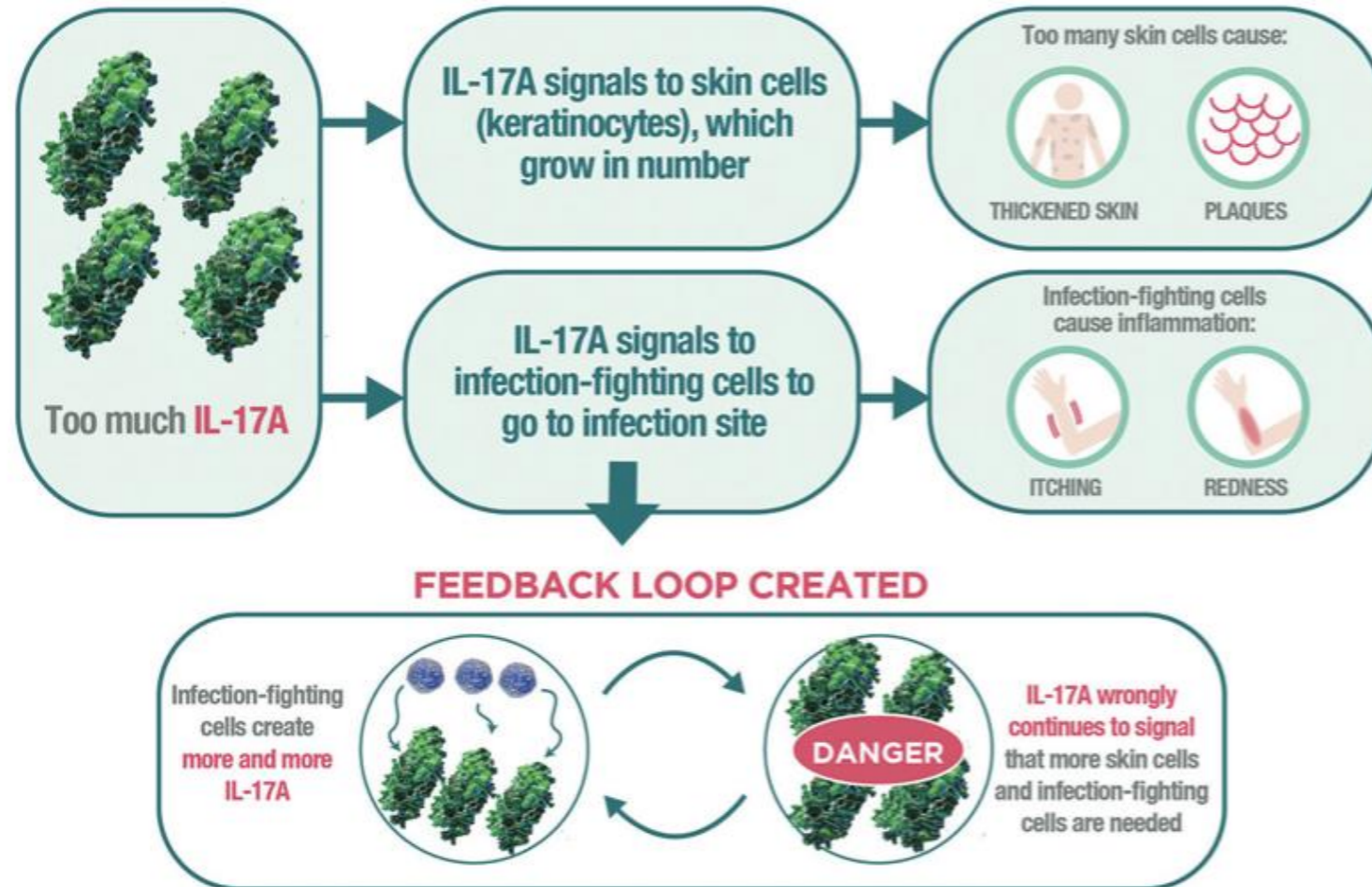
- Ενώ αρχικά πιστεύαμε ότι η ψωρίαση αποτελεί Th1 νόσημα, φαίνεται πλέον ότι και τα Th17 έχουν πολύ σημαντικό ρόλο στη παθογένεια.
- Μονοκλωνικά αντισώματα τα οποία δρουν κατά της IL-12/IL-23p40 (που προάγουν την έκφραση του ROR $\gamma$ t και της IL-17) έχουν πολύ καλά αποτελέσματα για την ψωρίαση.



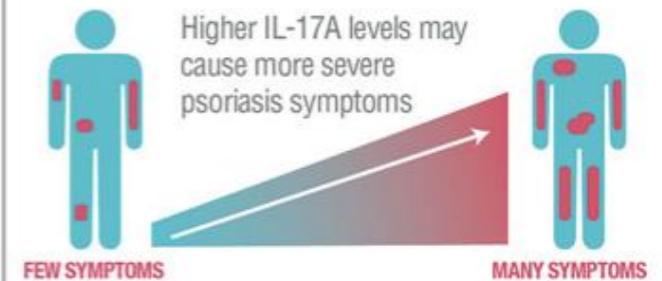
# ABOUT INTERLEUKIN 17-A (IL-17A)

A MESSENGER PROTEIN (OR CYTOKINE) FOUND TO PLAY A KEY ROLE IN PSORIASIS AND OTHER AUTOIMMUNE DISEASES<sup>1-4</sup>

## HOW INCREASED LEVELS OF IL-17A AFFECT THE SKIN IN PSORIASIS<sup>5-7</sup>



## IL-17A IS UP TO 6X HIGHER IN PSORIASIS THAN IN NORMAL SKIN<sup>8-10</sup>



## IL-17A: A POTENTIAL NEW TARGET<sup>2,5,12-15</sup>

Researchers are investigating targeted therapies that **inhibit IL-17A** and may prevent the “**feedback loop**” that can cause **psoriasis** and other autoimmune diseases.

## HOW IL-17A CAN AFFECT OTHER PARTS OF THE BODY<sup>4</sup>



**JOINTS**  
Psoriatic arthritis



**SPINE**  
Ankylosing spondylitis



**LUNGS**  
Asthma

# Th17 και ρευματοειδής αρθρίτιδα

- Αρχικά πιστεύαμε ότι η IFN- $\gamma$  είναι υπεύθυνη για τη παθογένεια της RA.
- Τα δεδομένα όμως μετά την ανακάλυψη των Th17 κυττάρων αποκάλυψε ότι η IL-17 είναι αυξημένη στον ορό και στο αρθρικό υγρό των ασθενών.
- Όσο πιο αυξημένα επίπεδα IL-17 υπάρχουν τόσο πιο βαριά είναι η καταστροφή στις αρθρώσεις

# Th17 και συστηματικός ερυθηματώδης λύκος



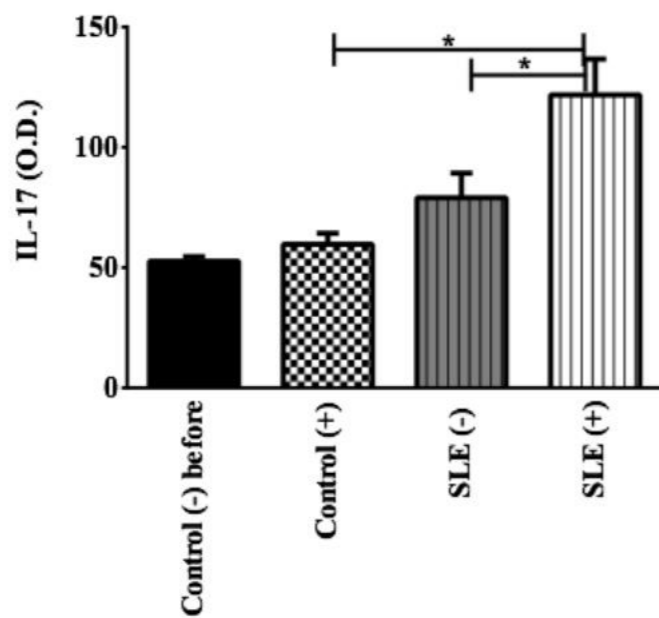
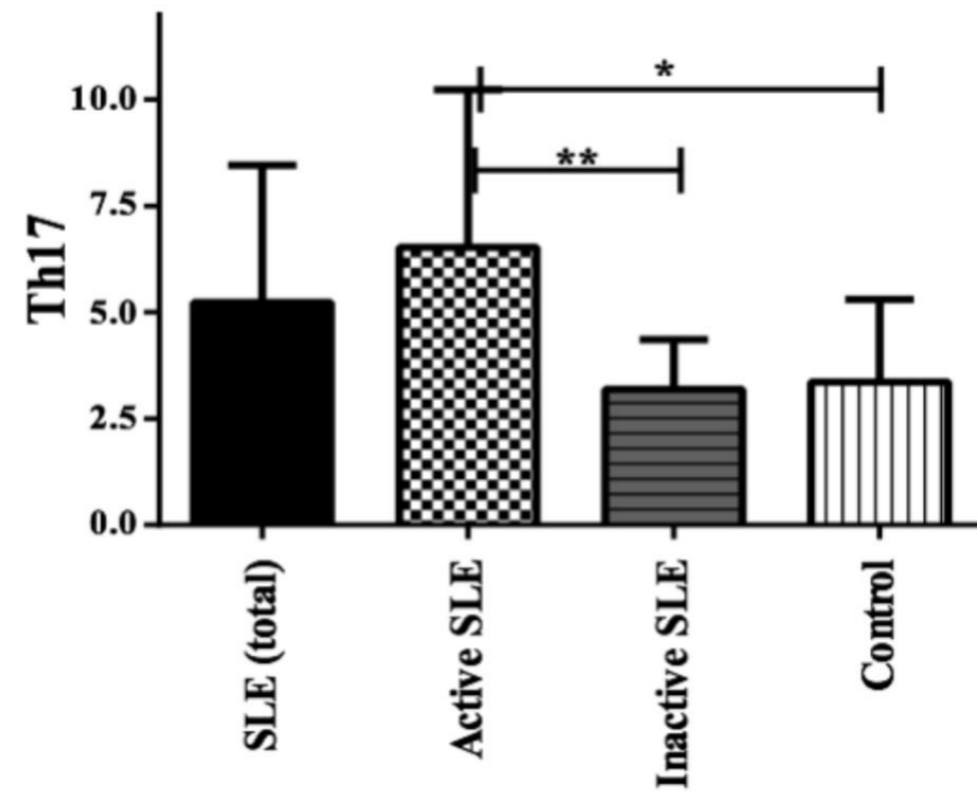
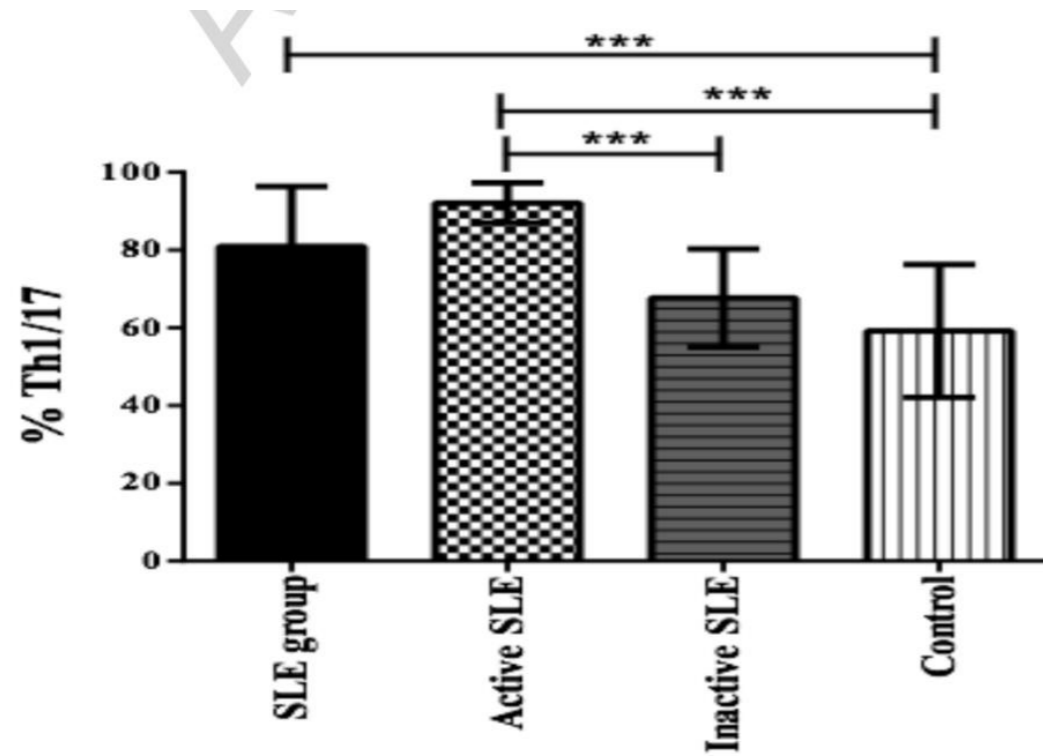
Clinical Immunology  
Volume 195, October 2018, Pages 101-106



Th1/17 cells, a subset of Th17 cells, are expanded  
in patients with active systemic lupus  
erythematosus

Anastasia Tsanaktsi <sup>a, 1</sup>, Elena E. Solomou <sup>b, 1</sup>, Stamatis-Nick C. Liossis <sup>a</sup>  

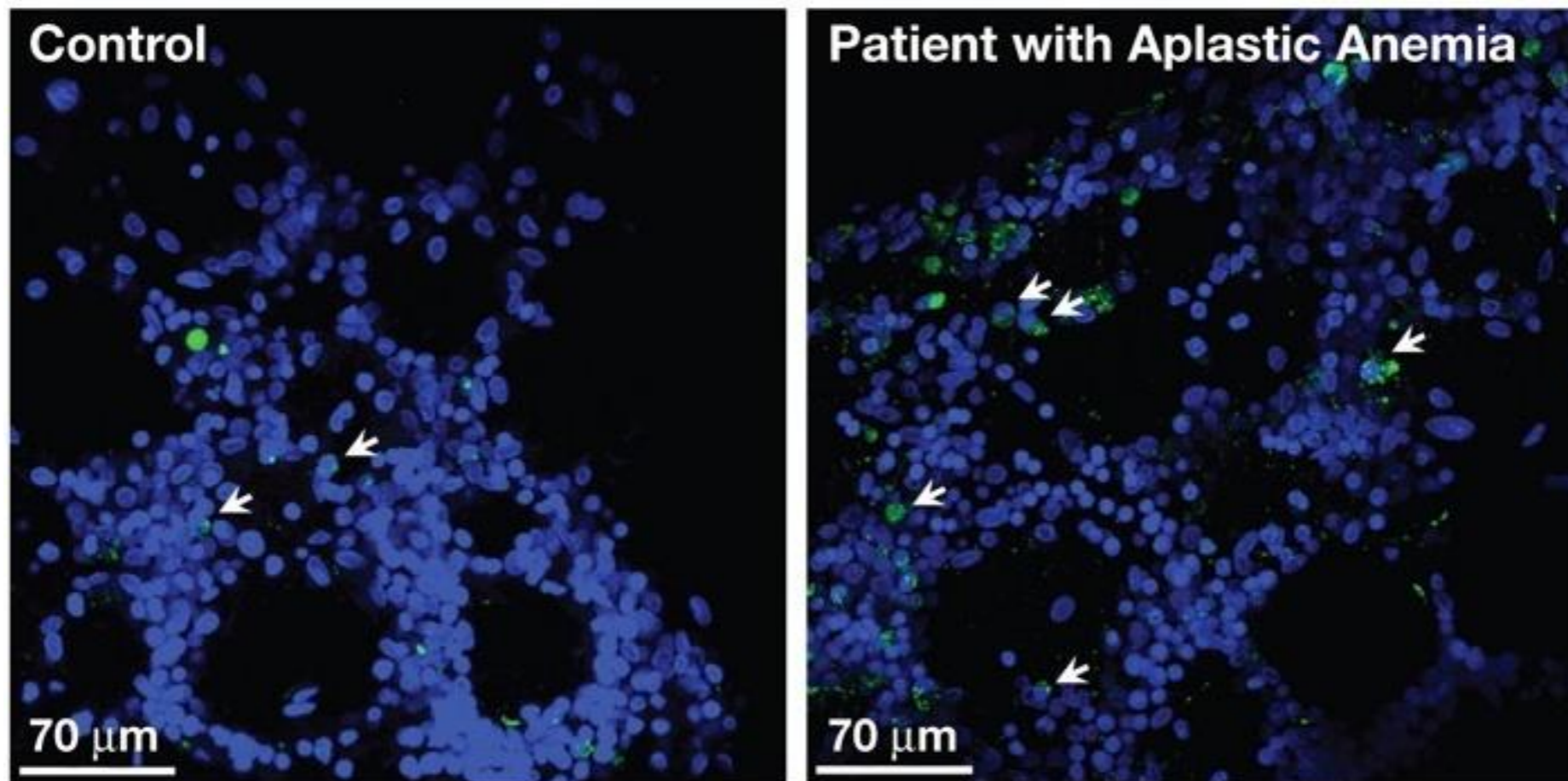




Στο ΣΕΛ τα Th17 και τα Th1/17 κύτταρα είναι αυξημένα καθώς και η IL-17 είναι αυξημένη στον ορό των ασθενών με ενεργότητα του νοσήματος

# Th17 και απλαστική αναιμία

Τα Th17 κύτταρα είναι αυξημένα στην απλαστική αναιμία. Φαίνεται ότι συνεχίζουν τη φλεγμονώδη διαδικασία που αρχίζουν τα Th1 κύτταρα



# blood

2007 110: 1603-1606  
Prepublished online April 26, 2007;  
doi:10.1182/blood-2007-01-066258

## Deficient CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> T regulatory cells in acquired aplastic anemia

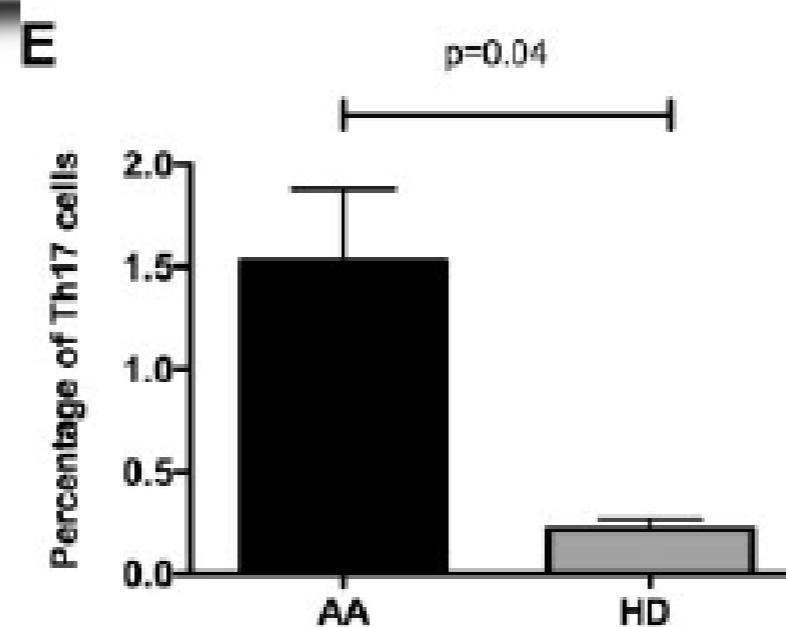
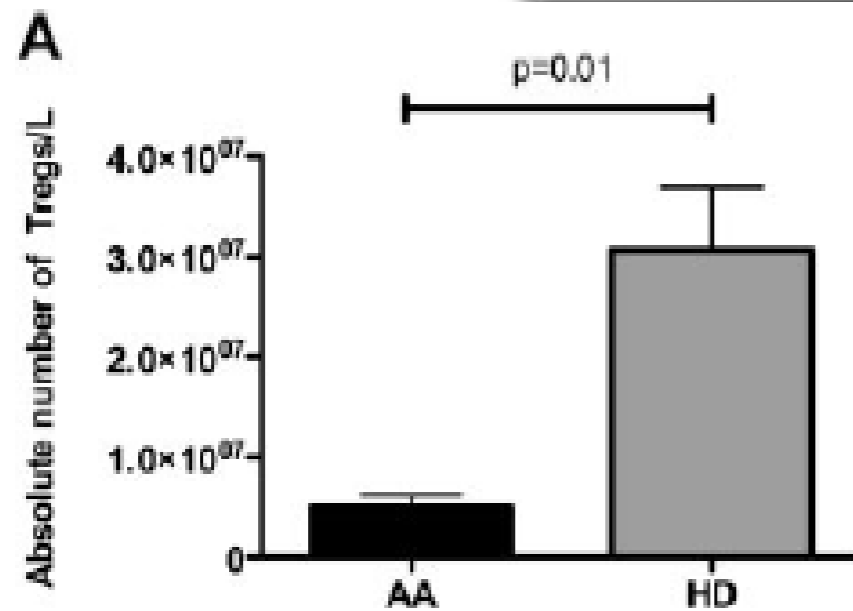
Elena E. Solomou, Katayoun Rezvani, Stephan Mielke, Daniela Malide, Keyvan Keyvanfar, Valeria Visconte, Sachiko Kajigaya, A. John Barrett and Neal S. Young

# blood

2012 119: 2033-2043  
Prepublished online December 2, 2011;  
doi:10.1182/blood-2011-08-368308

## Functional characterization of CD4<sup>+</sup> T cells in aplastic anemia

Shahram Kordasti, Judith Marsh, Sufyan Al-Khan, Jie Jiang, Alexander Smith, Azim Mohamedali, Pilar Perez Abellan, Caroline Veen, Benedetta Costantini, Austin G. Kulasekararaj, Nana Benson-Quarm, Thomas Seidl, Syed A. Mian, Farzin Farzaneh and Ghulam J. Mufti



**The depletion of natural regulatory T cells correlates with the expansion of the Th17 cell population**

# Th17 και άλλα νοσήματα

- Τα Th17 είναι **αυξημένα** στο **άσθμα** και έχουν σημαντικό ρόλο στη παθογένεια του **άσθματος** και των αλλεργικών καταστάσεων
- Στην **ατοπική δερματίτιδα** τα Th17 κύτταρα επίσης εμπλέκονται στη παθογένεια του νοσήματος
- Στην IBD έχουν βρεθεί πολυμορφισμοί στον IL23R και τα Th17 κύτταρα φαίνεται να προέχουν στο εντερικό επιθήλιο

# Th17 και λοιμώξεις

- Τα **Th17** είναι απαραίτητα και χρήσιμα όταν βρίσκονται σε **ισορροπία** με τα **Th1** κύτταρα. Αν διαταράσσεται η ισορροπία αυτή τότε τα Th17 κύτταρα χάνουν τον προστατευτικό τους ρόλο.
- Τα Th17 κύτταρα είναι απαραίτητα για αντιμετώπιση της λοίμωξης από μύκητες.
- Στα αρχικά στάδια μιας λοίμωξης η IL-22 και η IL-17 φαίνεται να προάγουν τη παραγωγή αντιφλεγμονωδών πεπτιδίων

# Th17 και λοιμώξεις

- Σε ορισμένες περιπτώσεις όμως η IL-23 και η IL-17 έχουν **αρνητικό** ρόλο σε λοίμωξη από *Pneumocystis* ιδίως σε ασθενείς με **κυστική ίνωση**
- Το ίδιο συμβαίνει και σε λοίμωξη από *H. Pylori* όπου τα Th17 κύτταρα φαίνεται να **επιδεινώνουν** τη φλεγμονή
- Σε λοίμωξη από *Candida albicans* φαίνεται ότι τα Th17 κύτταρα έχουν προστατευτικό ρόλο

# Th17 και κακοήθεια

- Σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου υπάρχει υπερέκφραση της IL-23
- Σε πειραματικά μοντέλα ο περιορισμός της IL-23 συνεπάγεται μείωση του φορτίου του όγκου.
- Διαφορετικά είδη καρκίνου μπορεί όμως να έχουν διαφορετικά αποτελέσματα, σε κάποιες καταστάσεις μπορεί να έχουν προστατευτικό και σε άλλες κακό ρόλο στην έκβαση του νοσήματος.



# Συμπερασματικά.....

- Τα Tregs και τα Th17 κύτταρα αποτελούν διακριτούς και καλά αναγνωρισμένους μικρούς υποπληθυσμούς T λεμφοκυττάρων που βρίσκονται σε ισορροπία με τα Th1 κυρίως κύτταρα για να προστατεύουν από τις λοιμώξεις και την αυτοανοσία.
- Οποιαδήποτε διαταραχή στην ισορροπία συνεπάγεται εμφάνιση νόσου.
- Προσπάθεια για να χρησιμοποιηθούν ως θεραπευτικές επιλογές σε νοσήματα στα οποία έχουν επιβεβαιωθεί ο σημαντικός ρόλος που διαδραματίζουν.



## Phase I Clinical Trial of CK0801 (cord blood regulatory T cells) in Patients with Bone Marrow Failure Syndrome (BMF) Including Aplastic Anemia, Myelodysplasia and Myelofibrosis

Tapan M. Kadia, MD, Hongbing Ma, MD PhD, Ke Zeng, MD PhD, Mitsutaka Nishimoto, MD PhD, Mi-Ae Lyu, PhD, Meixian Huang, Musa Yilmaz, MD, Courtney D. DiNardo, MD, Ghayas C. Issa, MD, Simrit Parmar, MBBS, Swami P. Iyer, MD, Parameswaran Hari, MBBS, MD, Naval G. Daver, MD, Elias Jabbour, MD, Gautam M. Borthakur, MD, Srdan Verstovsek, MD PhD



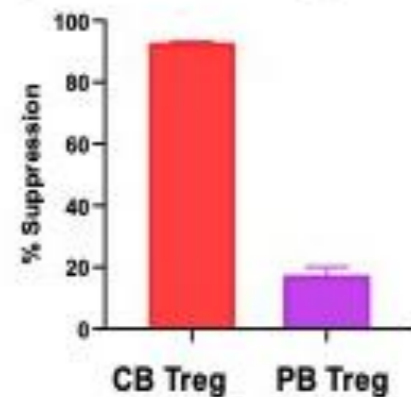
*Blood* (2019) 134 (Supplement\_1): 1221.

<https://doi.org/10.1182/blood-2019-127702>

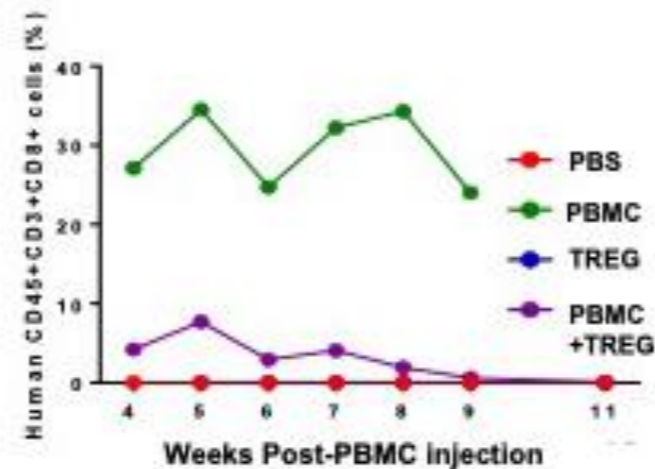
- Σχεδιασμός χορήγησης CB-derived Tregs σε τρεις διαφορετικές δόσεις ( $1 \times 10^6$  cells/kg;  $3 \times 10^6$  cells/kg και  $10 \times 10^6$  cells/kg).
- Θα χορηγηθεί αρχικά η πιο χαμηλή δόση και αν δεν παρατηρηθούν επιπλοκές θα αυξηθεί η δόση στις επόμενες δόσεις
- Ουσιαστικά πρόκειται για σχεδιασμό και παρουσίαση μελέτης δείχνοντας τα πλεονεκτήματα των CB-derived Tregs σε σχέση με τα PB-derived Tregs

## Phase I Clinical Trial of CK0801 (cord blood regulatory T cells) in Patients with Bone Marrow Failure Syndrome (BMF) Including Aplastic Anemia, Myelodysplasia and Myelofibrosis

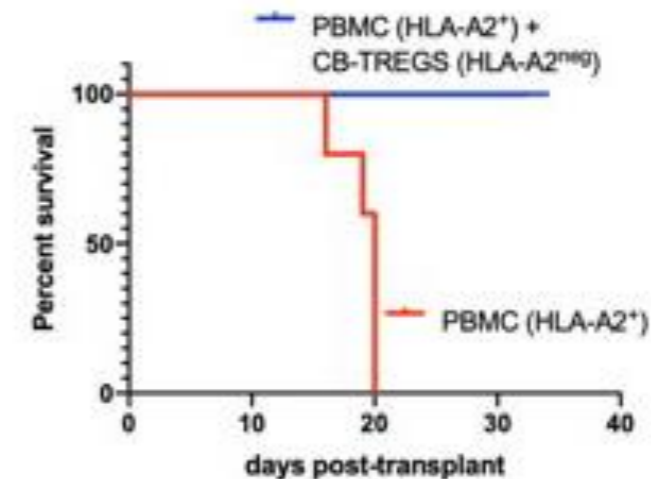
CB Tregs are more suppressive compared to PB Tregs



D: CB Tregs suppress circulating CD8<sup>+</sup> Effector T cells

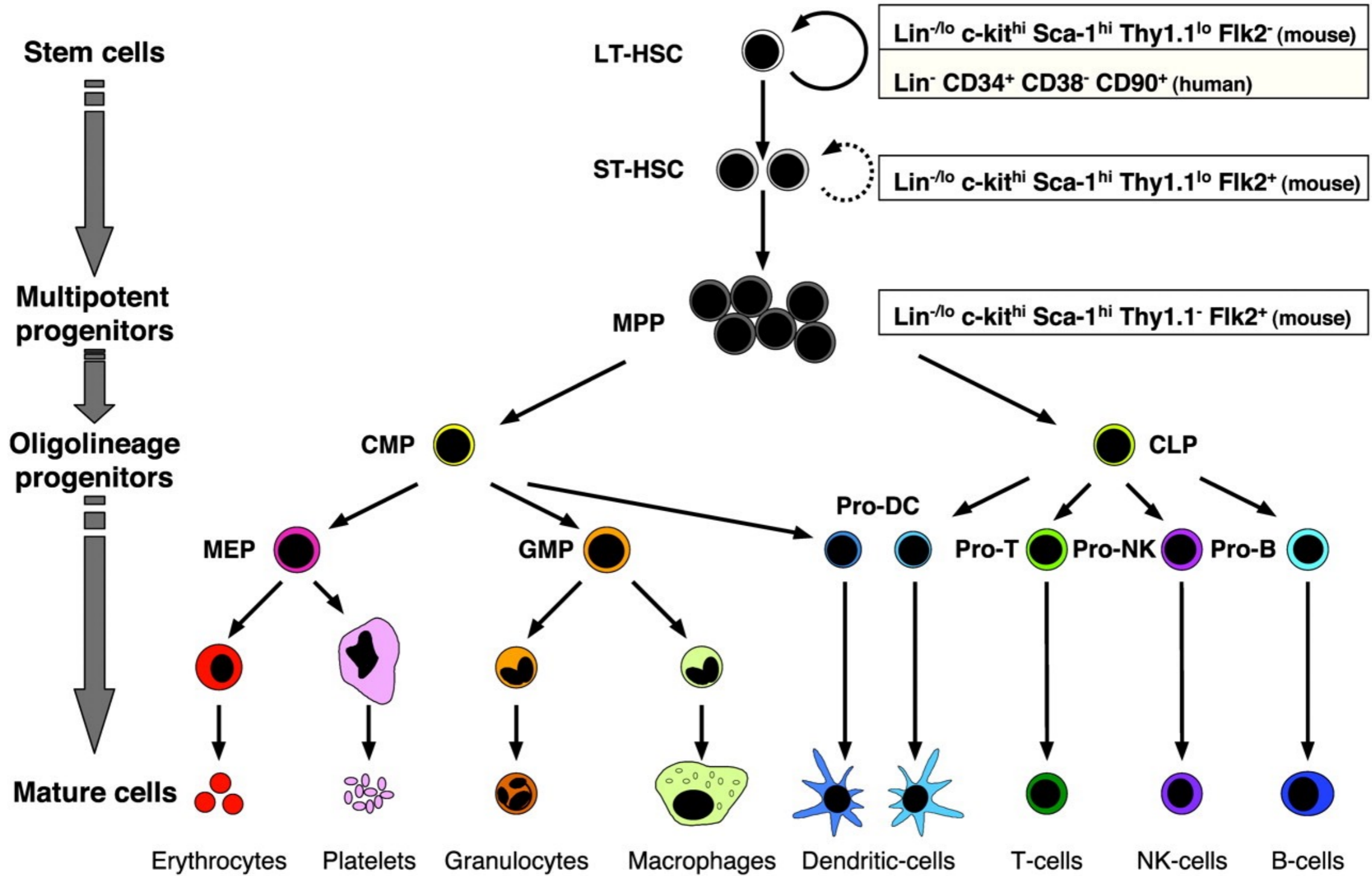


E: CB Tregs leads to survival benefit in HLA mismatch xenogenic GVHD model at one-log lower dose compared to PBMC



- Τα CB-Tregs είναι πιο κατασταλτικά σε σχέση με τα PB-Tregs
- Τα CB-Tregs μπορούν να καταστείλουν σε μεγαλύτερο βαθμό τα κυκλοφορούντα CD8<sup>+</sup> κύτταρα
- Η επιβίωση είναι καλύτερη όταν χορηγήθηκαν CB-Tregs

# Hematopoietic and progenitor cell lineages.



Passegué E et al. PNAS 2003;100:11842-11849