



**Νοσοκομείο
«Αγία Σοφία»**

**Τμήμα
Ανοσολογίας-
Ιστοσυμβατότητας**



**ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΕΥΓΕΝΙΟΣ
ΓΛΥΠΤΟ ΟΥΡΑΝΙΟ ΠΑΙΧΝΙΔΙ, 2015**



**20 Απριλίου
2019**



ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ: 3 ΒΡΑΒΕΙΑ NOBEL ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ Ή ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΗΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΔΕΚΑΕΤΙΑ

**Δενδριτικά Κύτταρα
Αυτοφαγία**

Σημεία Ανοσο-Ελέγχου – Immune “CheckPoints”

*Μαρία Γ. Κανάριου
Τμήμα Ανοσολογίας - Ιστοσυμβατότητας
Ειδικό Κέντρο & Κέντρο Αναφοράς για
Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες -
Παιδιατρική Ανοσολογία*

Ανοσολογία - Ιατρική

- ? Τι συμβαίνει όταν στον οργανισμό επιτίθενται ξένα στοιχεία
- ? Πως ο οργανισμός απαλλάσσεται απ' αυτά & ιδιαιτέρως από τους παθογόνους μικροοργανισμούς
- ? Ποιές λειτουργίες αξιοποιούμε με τα εμβόλια
- ? Πως το ανοσοποιητικό μας σύστημα αναγνωρίζει και αντιδρά σε εξωγενείς παρεμβάσεις (μεταγγίσεις, μοσχεύματα, πως γίνεται το αναφυλλακτικό shocks?)
- ? Πως επιτυγχάνεται η ισορροπία και συμβίωση με το εξωγενείς παράγοντες του περιβάλλοντος

???

Ανοσολογία

The clinical practice of Immunology, as defined by the World Health Organisation (WHO) encompasses:

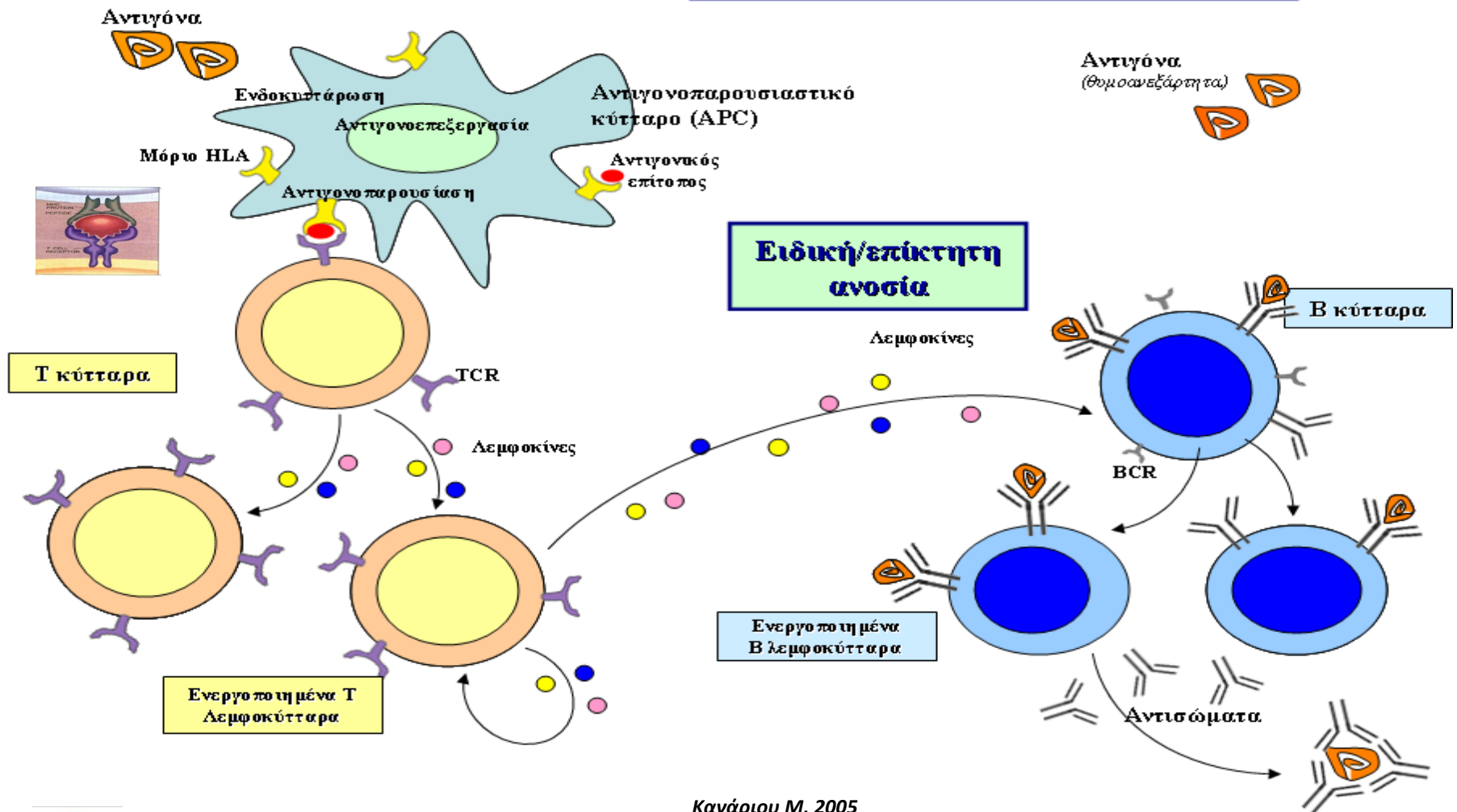
the study, diagnosis and management of patients with diseases resulting from disordered immunological mechanisms, and conditions in which immunological manipulations form an important part of therapy.

- *services for patients with immunodeficiency, autoimmune disease, systemic vasculitis and allergy.*
- *services for diagnostic problems in patients with undefined immunodeficiencies or complex multi-system disease*

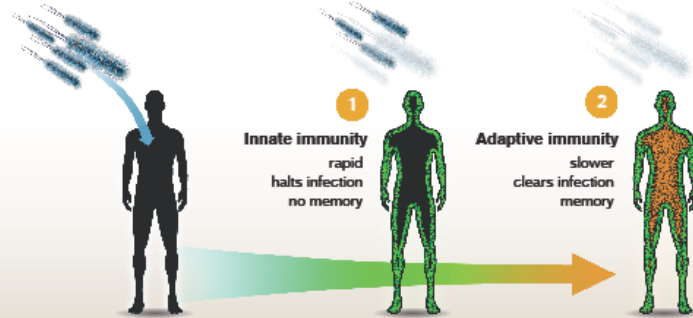
closely linked to cutting edge science and new immunomodulatory therapies.

Αδρό σχήμα της απάντησης του ανοσιακού συστήματος

Μη ειδική/έμφυτη ανοσία

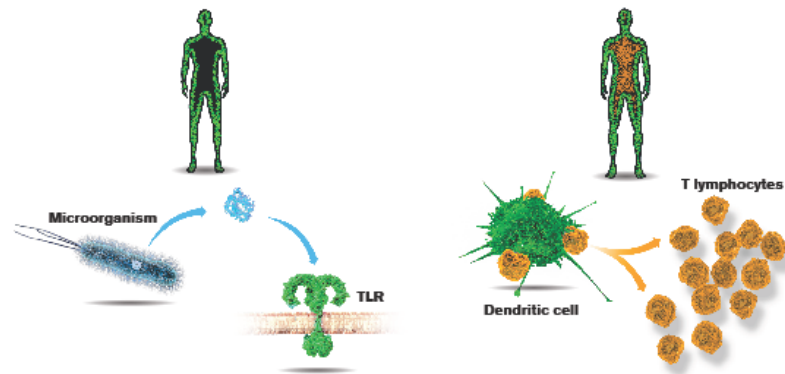


Κανάριου Μ, 2005



The immune system

Infection of the human body by pathogenic microorganisms such as bacteria, viruses, parasites or fungi triggers the immune response. It occurs in a two-step process: innate immunity halts the infection, and adaptive immunity subsequently clears it.



1 Innate immunity

Components of microorganisms bind to Toll-like receptors located on many cells in the body. This activates innate immunity, which leads to inflammation and to the destruction of invading microorganisms.

2 Adaptive immunity

Dendritic cells activate T lymphocytes, which initiates adaptive immunity. A cascade of immune reactions follows, with formation of antibodies and killer cells.

NOBEL 2011

The prize was divided equally, with one half jointly to:

BRUCE A. BEUTLER &

JULES A. HOFFMANN for their discoveries concerning the activation of innate immunity

and the other half to:

RALPH M. STEINMAN for his discovery of the dendritic cell and its role in adaptive immunity.



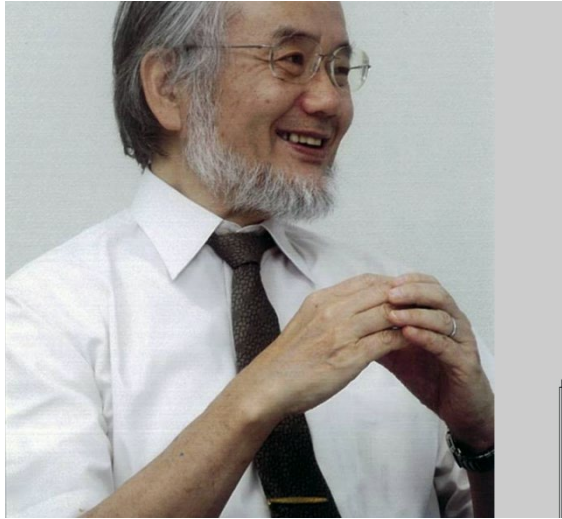
Ενεργοποίηση της Φυσικής Ανοσίας

Στοιχεία **μικροοργανισμών** συνδέονται με τους ***TLR*** στην επιφάνεια πολλών κυττάρων του οργανισμού, οπότε ενεργοποιείται η έμφυτη ανοσία με συνέπεια **φλεγμονή** και **αποδόμηση- καταστροφή** των **μικροοργανισμών-εισβολέων**

Δενδριτικά Κύτταρα

Ρόλος τους στην Επίκτητη Ανοσία

Ενεργοποιούν τα **T-λεμφοκύτταρα** και ξεκινά η ειδική ανοσία με αντιδράσεις που οδηγούν στην **δημιουργία αντισωμάτων** και **δραστικών λεμφοκυττάρων**



NOBEL 2016

The prize was given to:

**Yoshinori
Ohsumi**

for his work on

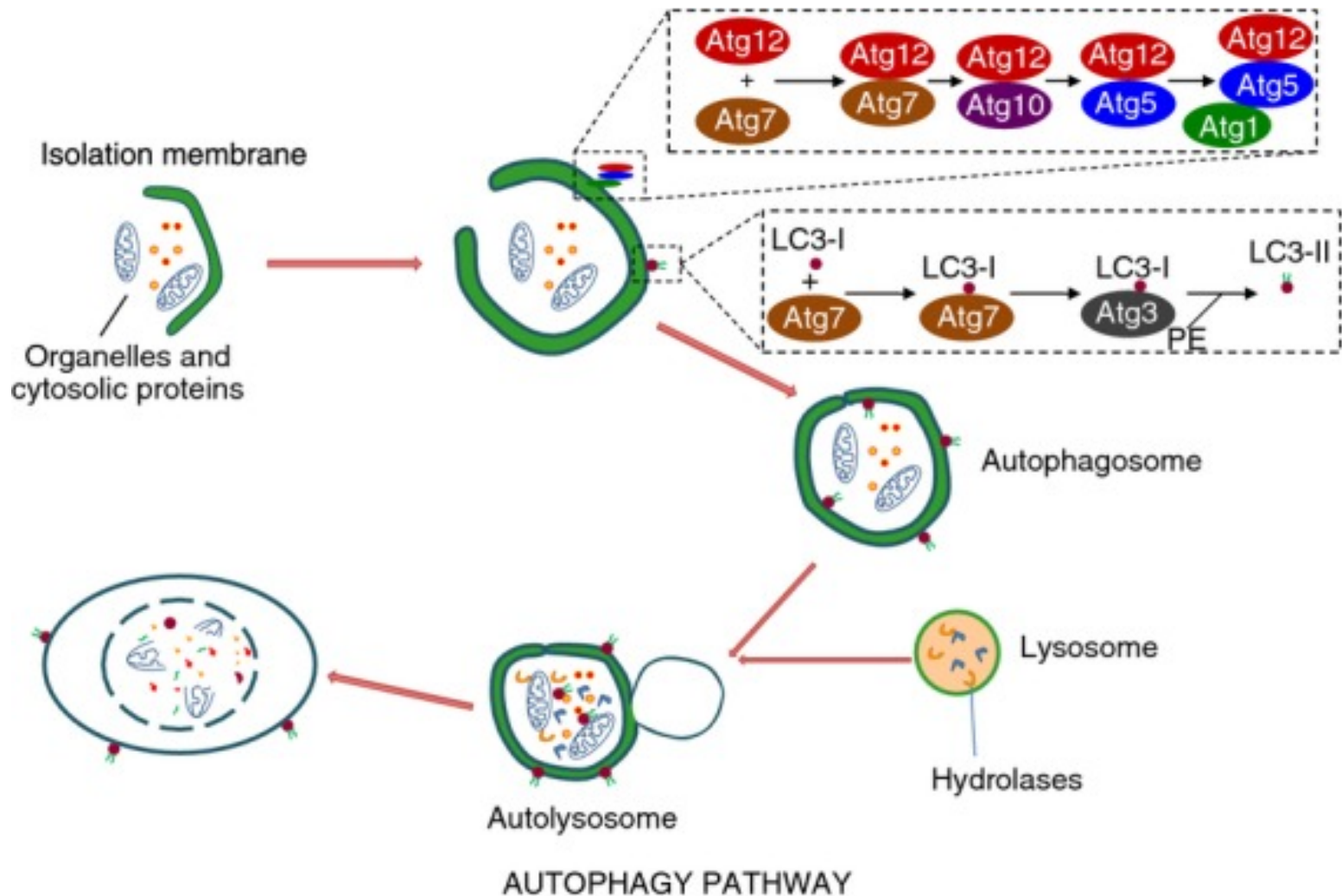
Autophagy

ΑΥΤΟΦΑΓΙΑ **(αυτο/εαυτό - φαγία)**

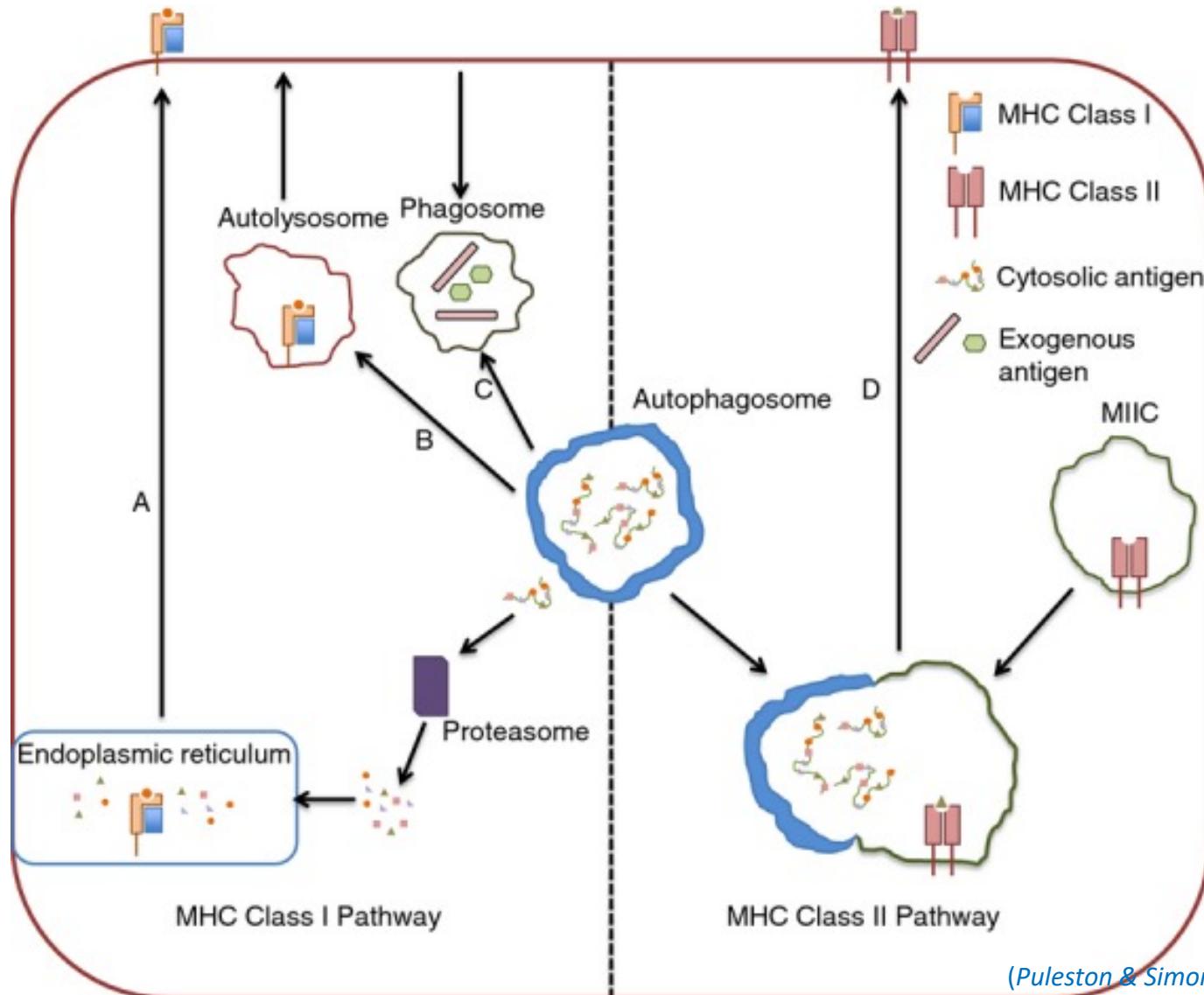
- *an intracellular homeostatic mechanism important for the degradation of waste components from the cytoplasm in acidic lysosomal compartments*
- *a process by which cellular components are captured into organelles called autophagosomes and then brought to the lysosome or vacuole to be broken down and recycled for other uses.*
- ✓ *it frequently comes into play during starvation, allowing cells to survive periods of privation.*

Schematic diagram of the autophagy pathway. During autophagy, cytoplasmic constituents are enclosed in an isolation membrane that is elongated mainly through the action of two ubiquitin-like conjugation systems into a double-membraned autophagosome. Autophagosomes fuse with lysosomes to form autolysosomes where breakdown of the vesicle contents takes place along with the autophagosome inner membrane.

(Puleston & Simon, Immunology, 2014)



Autophagy and antigen-presenting pathways. The role of autophagy in MHC class I antigen presentation is controversial, but is postulated to occur through a number of potential mechanisms. Antigen may escape from autophagosomes into the cytosol where it can then be processed via the conventional MHC class I pathway that involves degradation by the proteasome before peptide loading in the endoplasmic reticulum (a). MHC class I molecules may also be loaded in autolysosomes themselves before trafficking to the cell surface (b). For cross-presentation, autophagosomes may intersect with phagosomes bearing phagocytosed exogenous antigen that can then be routed into the MHC class I pathway to prime CD8⁺ T cells (c). During MHC class II presentation, autophagosomes regularly fuse with MHC Class II loading compartments, thereby acting as a system for the delivery of cytosolic antigens to MHC class II molecules (d).



Αυτοφαγία

αρχαιότερος αμυντικός μηχανισμός με σημαντικό ρόλο στην ανοσία

- αποδόμηση σύμπλοκων πρωτεϊνών, οργανιδίων
 - Μηχανισμός αποδόμησης άχρηστων στοιχείων και επαναχρησιμοποίηση τους
 - Προστασία του κυττάρου από εισβολείς
 - Απομάκρυνση μη χρήσιμων μακρομορίων και γερασμένων μιτοχονδρίων
 - Συνεχής βασικός ρυθμός
-
- ✓ Έχει ρόλο στην ρύθμιση της φυσικής ανοσίας και στην επικοινωνία μεταξύ φυσικής και επίκτητης ανοσίας
 - ✓ Έχει ρόλο στην ομοιόσταση και την λειτουργία του T-λεμφοκυττάρου

(από Χ. Μουτσόπουλος, 2018)

NOBEL 2017



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017 was awarded jointly to Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash and Michael W. Young "for their discoveries of molecular mechanisms controlling the circadian rhythm."

ανοσιακό σύστημα:

σύνολο ανοσοϊκανών κυττάρων & ουσιών/μεσολαβητών που
συνυπάρχουν σε σύνθετα δίκτυα με
εξαιρετική - λεπτή ισορροπία

... μωσαϊκό ...



από *Immunology Today*, 1989



βλάβη σε

καθοριστικά στάδια

της διαφοροποίησης-ωρίμανσης-επικοινωνίας

του κυττάρου ή της ανοσοαπάντησης

ή **απουσία** κυττάρων ή ουσιών

οδηγεί σε **νόσο**



Πρωτοπαθής Ανοσοανεπάρκεια

ΠΑΑ: *“in vivo”* πειράματα της φύσης

οδηγούν

στην κατανόηση ανοσοπαθογενετικών μηχανισμών νοσημάτων
στην ανάπτυξη μεγάλου αριθμού θεραπευτικών εργαλείων



???

Πρωτοπαθής Ανοσοανεπάρκεια (ΠΑΑ)

- ομάδα σπάνιων νοσημάτων, στα οποία πάσχει το ανοσοποιητικό σύστημα
(το 2013 ήταν ταυτοποιημένα 350 περίπου*)
- οφείλονται σε γενετική, ενδογενή διαταραχή που συνεπάγεται απουσία ή δυσλειτουργία μιας ή περισσότερων ανοσιακών παραμέτρων
- η συνηθέστερη κλινική εκδήλωση είναι οι λοιμώξεις, στις οποίες υπάρχει αυξημένη ευαισθησία και επιρρέπεια

*2018: >550 ...

Εκτίμηση:
σε παγκόσμιο επίπεδο,
πάσχουν 6.000.000 άνθρωποι
μόλις 60.000 είναι διαγνωσμένοι



Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες (ταξινόμηση IUIS 2017, Picard et al, 2018)

- Ανοσοανεπάρκειες επηρεάζουσες την κυτταρική & χυμική ανοσία (4 9)
(T- και B-λεμφοκύτταρα)
- Σαφώς καθοριζόμενα σύνδρομα ΠΑΑ (6 7)
(Συνδυασμένες Αν/Αν με συνυπάρχοντα συνδρομικά χαρακτηριστικά)
- Αντισωματικές ανεπάρκειες (πρωταρχικώς) (4 0)
- Νοσήματα ανοσιακής δυσλειτουργίας/δυσρυθμίας (4 0)
- Συγγενή ελλείμματα των φαγοκυττάρων (4 0)
(ως προς τον αριθμό, ή/και τη λειτουργία)
- Ελλείμματα της φυσικής/έμφυτης ανοσίας (5 2)
- Αυτοφλεγμονώδεις διαταραχές (3 7)
- Ανεπάρκειες συμπληρώματος (3 0)
- «Φαινότυποι» Πρωτοπαθών Ανοσοανεπαρκειών (1 2)
 - ... Αδιευκρίνιστες/Αταυτοποίητες Ανοσοανεπάρκειες



ΑνοσοΘεραπεία *(και ... προφύλαξη)*

**Παρέμβαση σε νοσήματα
αξιοποιώντας μόρια ή και μηχανισμούς του
ανοσιακού συστήματος σε μεγάλο εύρος
ανοσολογικών νοσημάτων**

υποκαθιστώντας / αναστέλλοντας / τροποποιώντας



Ανοσοθεραπεία

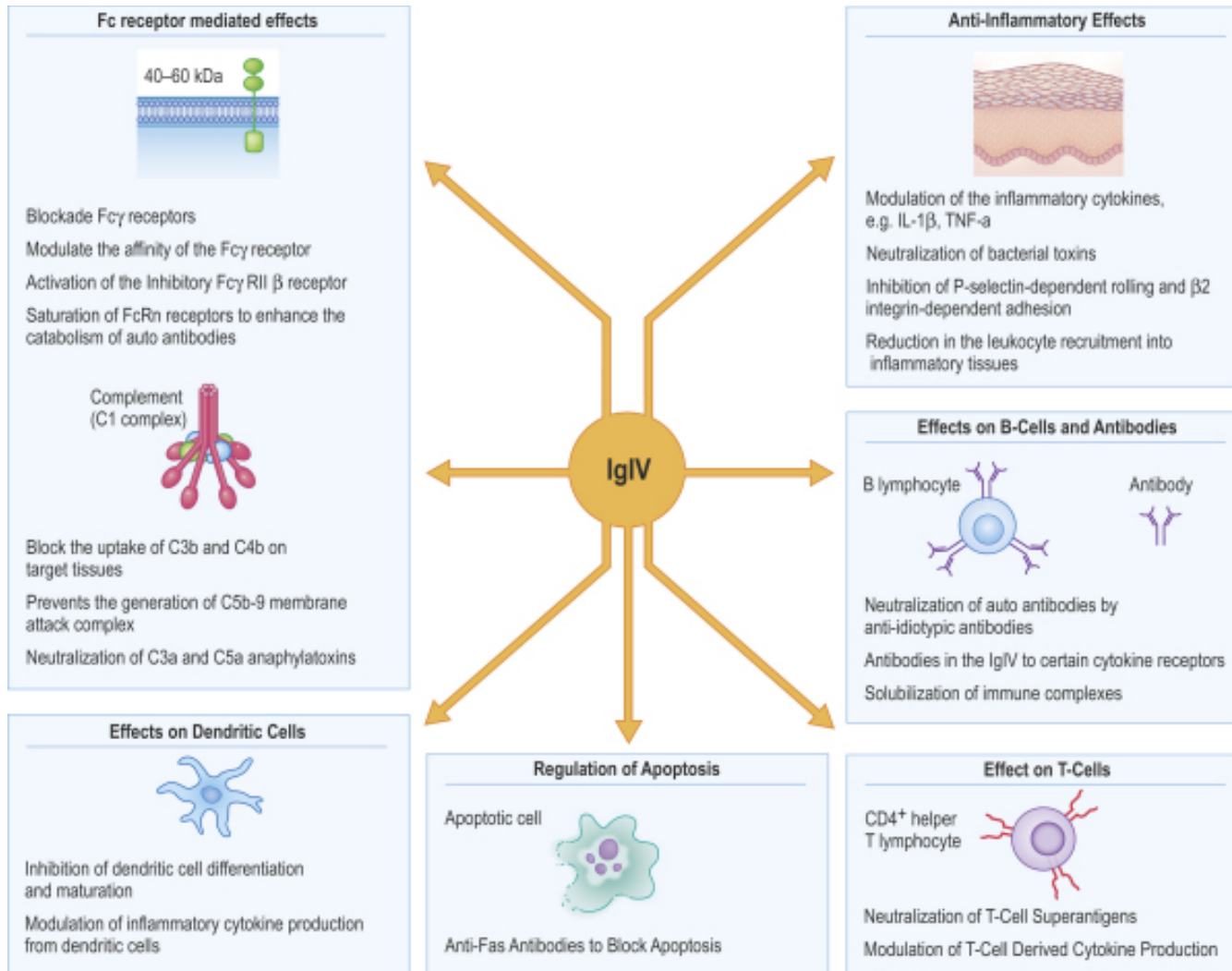
- **Υποκατάσταση** των απόντων στοιχείων
(αντισώματα – ένζυμα - κυτταροκίνες)
 - γ-σφαιρίνη (1952) – ivig / scig
 - ADA-PEG
 - IFN-γ
- **Ευόδωση/δημιουργία ανοχής**
(σε αλλεργικά νοσήματα)
- **Ανοσοπαρέμβαση / ανοσορρύθμιση**
(ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, μονοκλων. αντισώματα, κυτταροκίνες)
- **Αποκατάσταση**
 - Μεταμόσχευση (αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων - 1968)
 - Γονιδιακή Θεραπεία (1990 έναρξη, 2001 επιτυχία)

&

- **Ενεργητική ανοσοποίηση**
(εμβόλια)
- **... ανοσοδιέγερση**
(εμβόλια για θεραπεία καρκίνου)

γ-σφαιρίνη & ανοσοπαρέμβαση

(αρχές της δεκαετίας του 1980)



Πιθανές ανοσορρυθμιστικές λειτουργίες της IVIG (σε υψηλές δόσεις)

(από M. Ballou in Rich et al, 2008)

Θεραπεία μέσω κυτταροκινών

Παρεμβαίνοντας,



επιτυγχάνεται

η αναστολή των φλεγμονωδών

ή

η ευόδωση των αντι-φλεγμονωδών κυτταροκινών

- εμποδίζεται η μετάδοση μηνύματος
- ανακόπτεται η ενεργοποίηση του φλεγμονώδους καταρράκτη



Ειδικοί θεραπευτικοί ανοσορυθμιστές στοχεύοντας
συγκεκριμένα μόρια-μονοπάτια
(βιολογικοί παράγοντες)

Μονοκλωνικά αντισώματα
Συντηχθείσες πρωτεΐνες

Στόχοι:

επιφανειακοί υποδοχείς / δείκτες κυττάρων
κυτταροκίνες / ανταγωνιστές κυτταροκινών
αναστολείς κινασών
αναστολείς της μετανάστευσης των λευκοκυττάρων

Με το να εμποδίζεις στοχευμένα
βελτιστοποιείται το αποτέλεσμα μέσω τροποποίησης των
συγκεκριμένων/ειδικών σημείων της δυσλειτουργούσας ανοσοαπάντησης &
ελαχιστοποιούνται οι παρενέργειες,
τουλάχιστον συγκρίνοντας με τις μεθόδους ευρύτερης ανοσοκαταστολής

MoAbs ως ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες

Αντίσωμα

- Αντι-CD52 (CAMPATH-1H)
- Αντι-CD3
- Αντι-CD4
- Αντι-TNF (Infliximab)
- CTLA4-Ig
- Αντι-CD40L
- Αντι-CD20 (rituximab, 1997)
- Αντι-CD49d-CD29
(anti- α 4 integrins, Natalizumab)

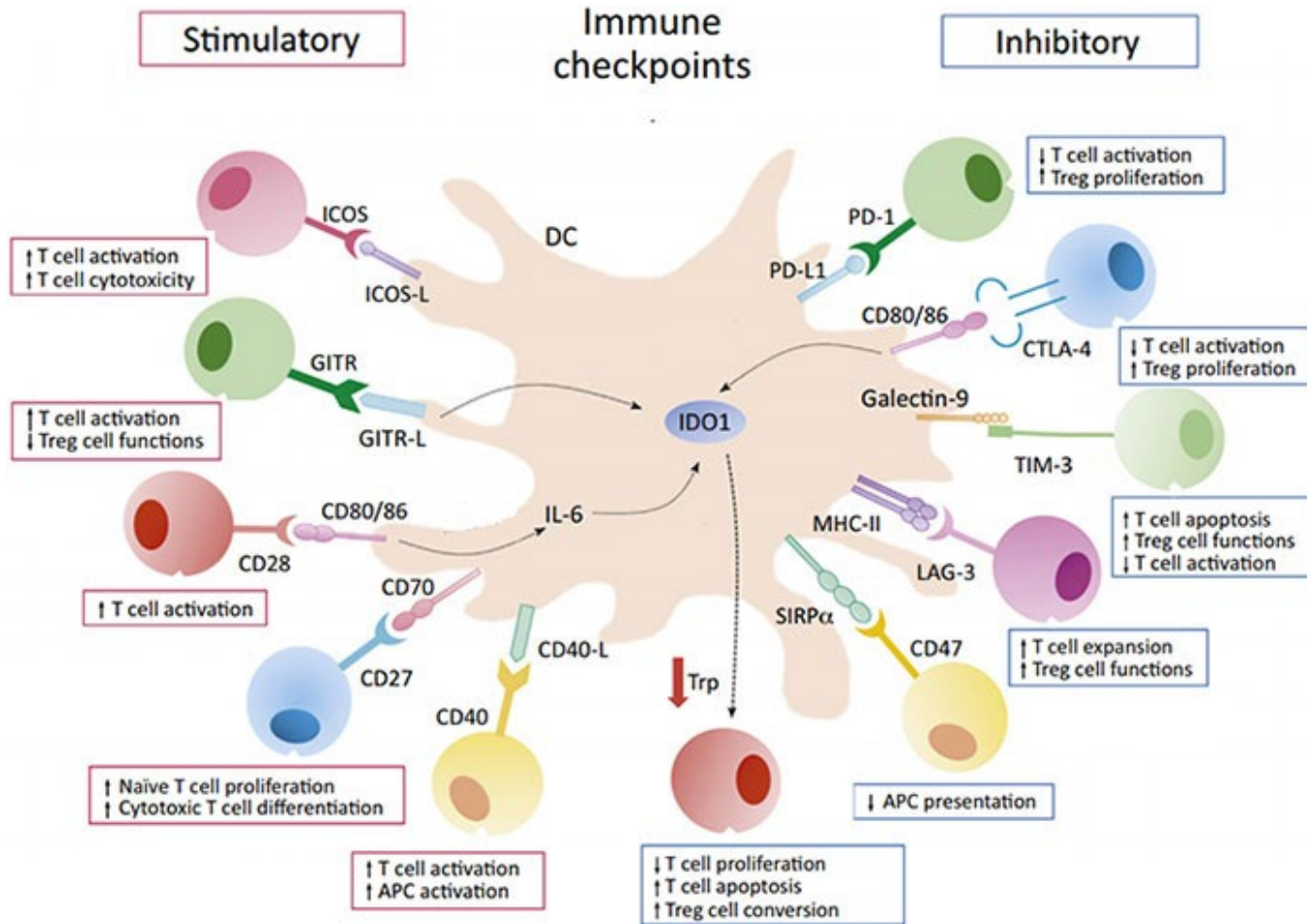
...

Στόχος

Λεμφο- & μονοκύτταρα
ώριμα T κύτταρα
βοηθ. T κύτταρα (κυρίως)
TNF- α
T κύτταρα
ενεργοποιημένα T κύτ
B κύτταρα
 α 4-integrins

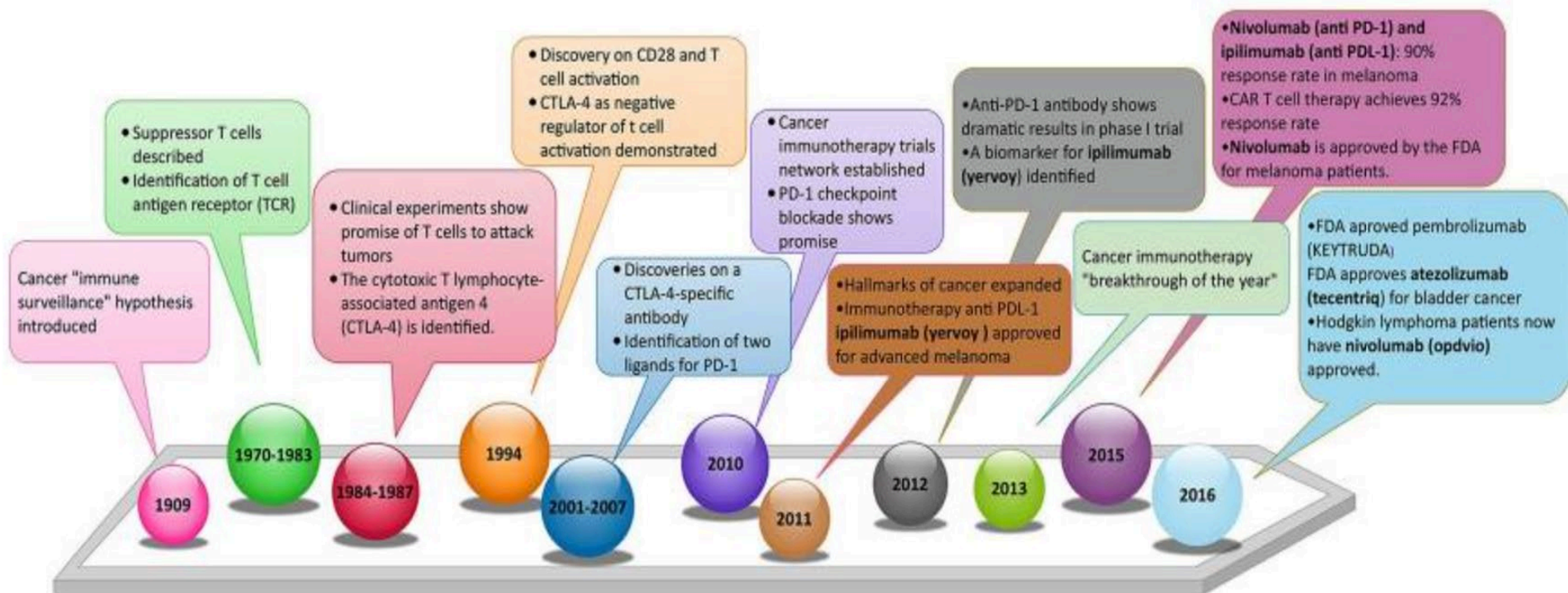
...

Immune Checkpoint Antibodies



Χρονικές στιγμές ανακάλυψης των αναστολέων σημείων ανοσο-ελέγχου (*anti-programmed death 1 (PD-1) and anti-programmed death ligand 1 (PD-L1) inhibitors*) που έχουν χρησιμοποιηθεί στην ανοσοθεραπεία το καρκίνου.

Immune checkpoint inhibitors Drug Discovery Timeline (Immunotherapy)



(από: Alsaab H. O., *Frontiers in Pharmacology*, 2017)

NOBEL 2018 The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018 was awarded jointly to James P. Allison and Tasuku Honjo "for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation."

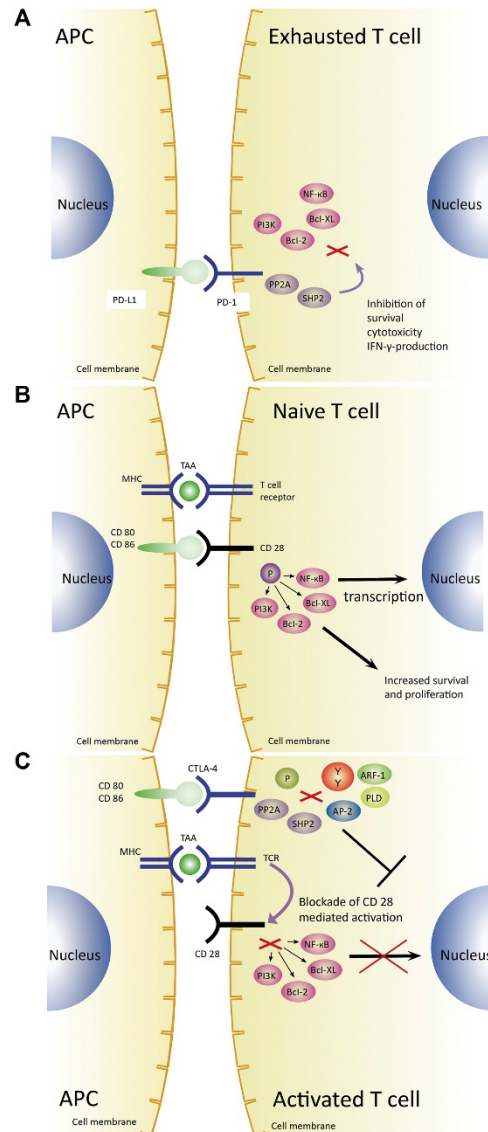


James P. Allison

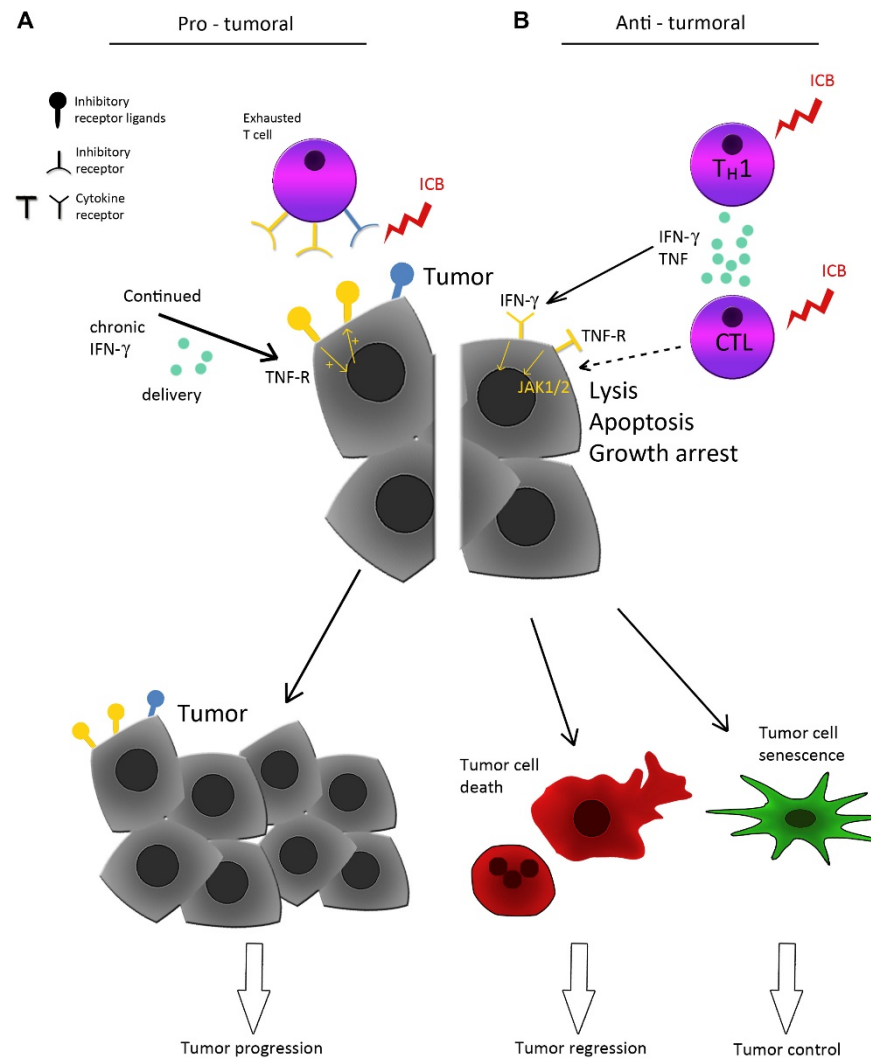


Tasuku Honjo

Molecular mechanisms of T-cell inhibition by immune checkpoints



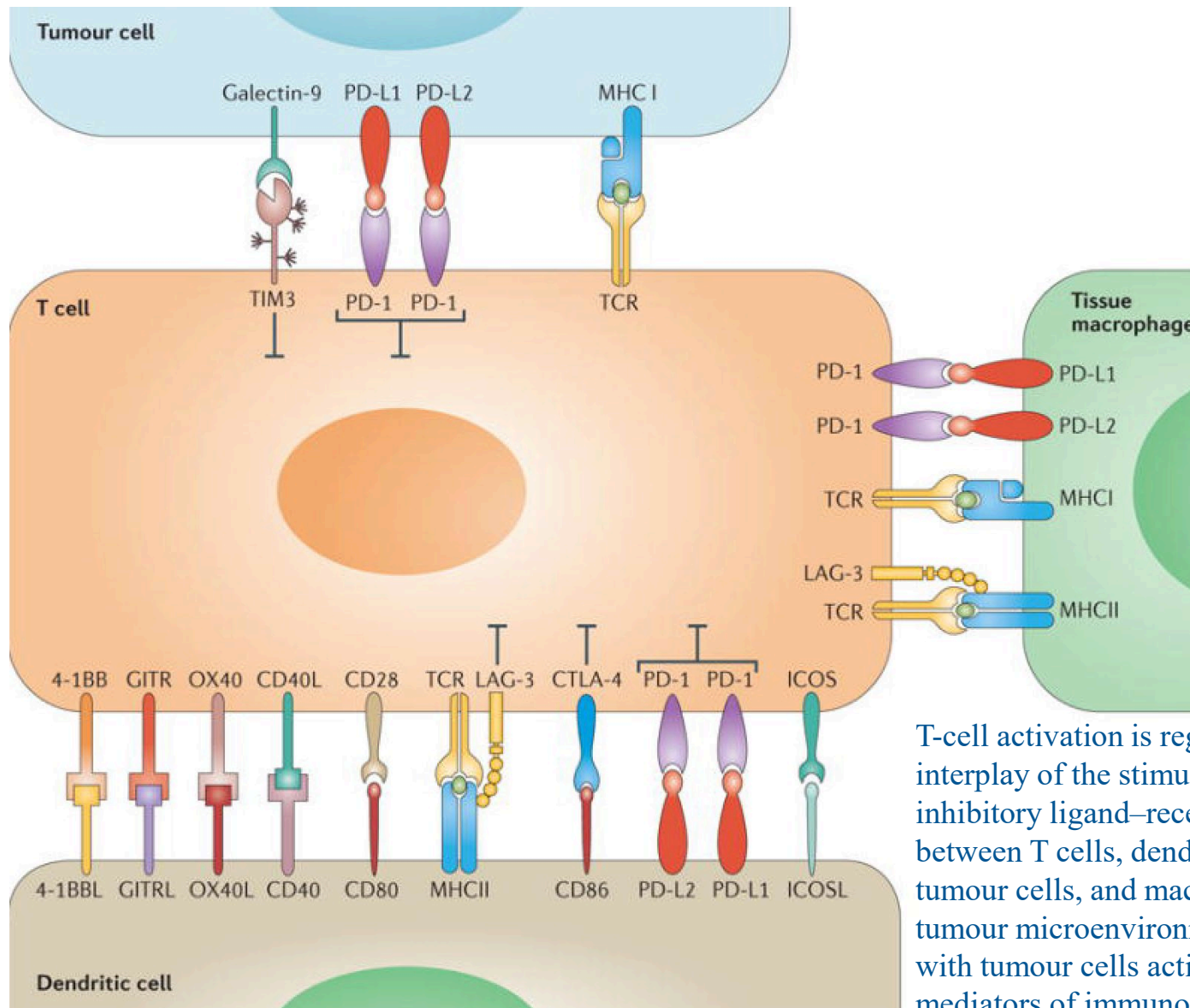
αναστολή των σημείων ανοσοελέγχου - ο διπλός ρόλος της σηματοδότησης από την IFN



Ligand–receptor interactions between tumour cells and immune cells in the tumour microenvironment

An overview of the immune-checkpoint molecules involved in the regulation of the antitumour immune response.

(*Nat Rev Clin Oncol.* ;14(11):655-668)

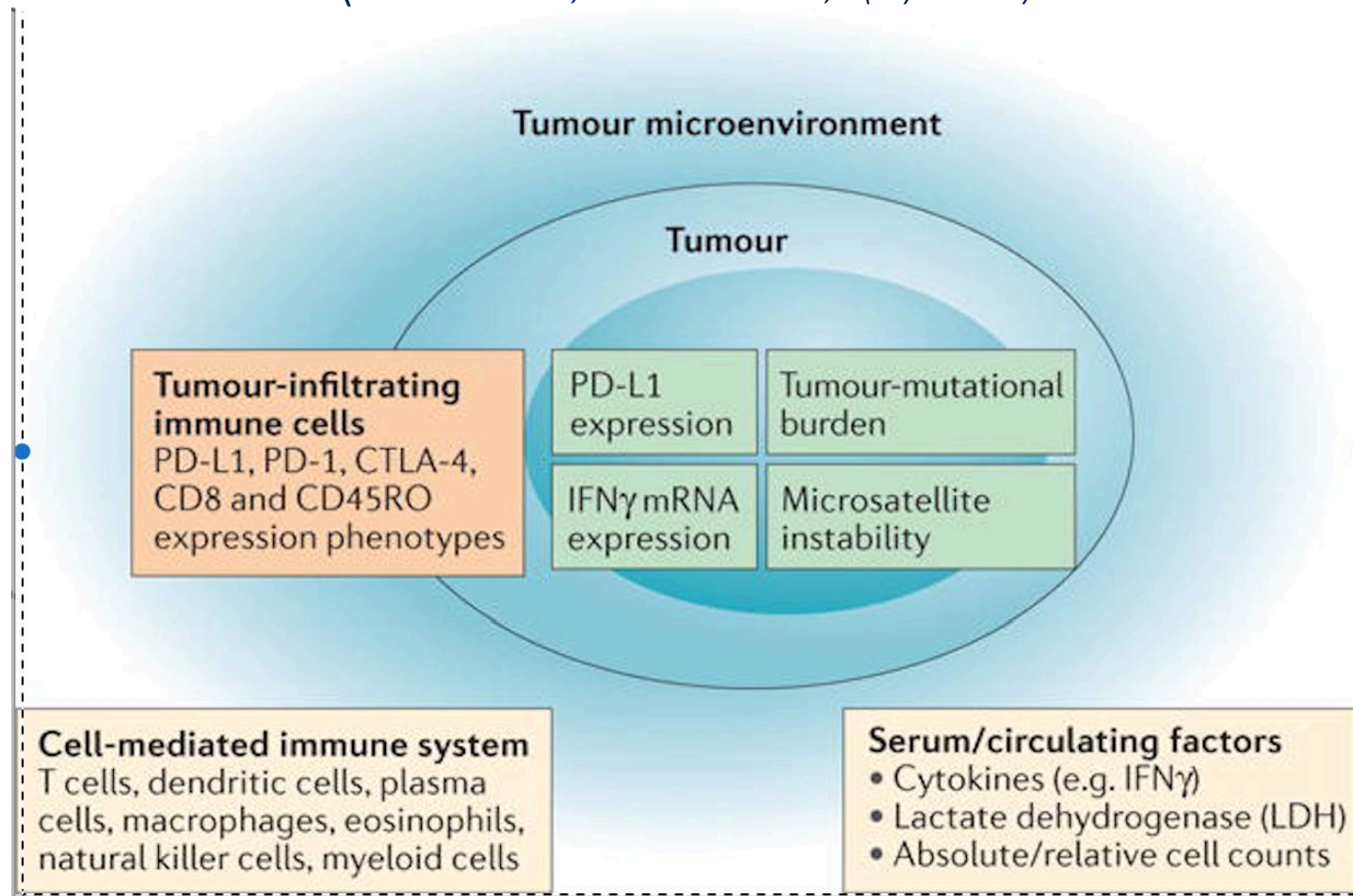


T-cell activation is regulated by the interplay of the stimulatory and inhibitory ligand–receptor interactions between T cells, dendritic cells, tumour cells, and macrophages in the tumour microenvironment (TME), with tumour cells acting as critical mediators of immunosuppression

Στοιχεία - σημεία κλειδιά στην ανάπτυξη βιο-δεικτών για αποτελεσματική θεραπεία μέσω αναστολέων ανοσο-ελέγχου

Consideration of the tumour, tumour microenvironment, and immune system must be incorporated.

(Nishino et al 2017, Nat Rev Clin Oncol. ;14(11):655-668)



παρέμβαση στα σημεία ανοσο-ελέγχου

Σημεία κλειδιά

- Ομάδα ασθενών σε θεραπεία αναστολέων σημείων ανοσοελέγχου απαντούν αντισυμβατικά με φαινομενική πρόοδο (*'pseudoprogression'*).
 - Η εκτίμηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία και της απόφασης για την περαιτέρω αγωγή είναι πρόκληση κι απαιτεί αναθεώρηση κριτηρίων.
 - Απαιτείται καθορισμός νέας στρατηγικής για εκτίμηση της απόκρισης – ανταπόκρισης των ασθενών που λαμβάνουν τους συγκεκριμένους αναστολείς.
 - Επιπλέον, η ανάπτυξη νέων αξιόπιστων βιοδεικτών είναι σημαντική για την εκτίμηση της πορείας – πρόγνωσης και τον καθορισμό περαιτέρω αγωγής του ασθενούς κι ανάπτυξης της Ανοσο-Ογκολογίας.
- Το θεραπευτικό αποτέλεσμα των αναστολέων σημείων ανοσοελέγχου είναι αποτέλεσμα σύνθετης αλληλεπίδρασης πολλαπλών παραγόντων (μικροπεριβάλλον του όγκου και ανοσιακό σύστημα) και απαιτεί πολλαπλές-πολύπλευρες συνεργασίες για να μετατραπεί η αναδυόμενη γνώση σε κλινική πράξη.



Mechanism-Based Precision Therapy for the Treatment of Primary Immunodeficiency and Primary Immunodysregulatory Diseases



Jennifer W. Leiding, MD^a, and Lisa R. Forbes, MD^b *St Petersburg, Fla; and Houston, Texas*

Advances in understanding the mechanism, immunobiology, and pathophysiology of primary immunodeficiency diseases have created opportunities for the use of precision medicines for the treatment of disease-related manifestations. Modulation of the

immune system to treat autoimmunity began with the use of intravenous immunoglobulin, improved with the development of monoclonal antibodies, and has now become standard in certain diseases with mechanistic-based targets that alter the molecular mechanism of disease. In this article, we review targeted therapies for disorders of hyperinflammation, primary immunodysregulatory diseases, and primary immunodeficiencies. We also look to the future where gene editing will tailor therapy in an even more precise way for each individual disease and patient. © 2019 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:761-73)

Key words: Mechanism-based precision therapy; Treatment; Primary immunodeficiency disease; Primary immunodysregulatory disease

^aDivision of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, University of South Florida, Johns Hopkins-All Children's Hospital, St Petersburg, Fla

^bDepartment of Pediatrics, Immunology Allergy Rheumatology and Retrovirology, Baylor College of Medicine, Texas Children's Hospital Center for Human Immunobiology, Houston, Texas

Conflicts of Interest: J. W. Leiding is a paid speaker for CSL-Behring and Horizon Pharma; is on the Advisory Board for CSL-Behring and Horizon Pharma; and receives grant funding from Horizon Pharma. L. R. Forbes is on the Advisory Board for Shire, CSL-Behring, and Horizon Pharma.

Received for publication October 18, 2018; revised manuscript received and accepted for publication December 20, 2018.

Corresponding author: Jennifer W. Leiding, MD, Department of Pediatrics, Uni-

Ασθενής με πιθανή ΠΑΑ

2000 (ηλικία: 6ετ)

Αδιευκρίνιστη Ανοσοανεπάρκεια?

Ανεπάρκεια Τ κυττάρων? Ανεπάρκεια APC?

...

CID ? / CVID ?

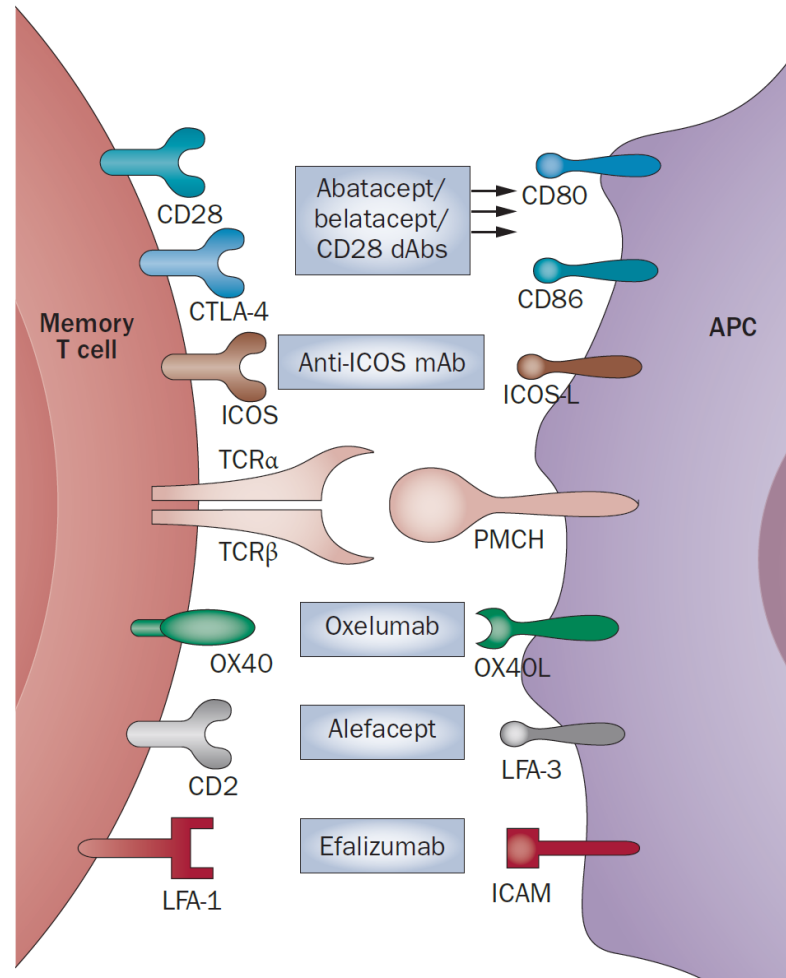
Διαταραχή ανοσορρύθμισης ?

2012 (18ετ)

CTLA-4 ανεπάρκεια

Αδιευκρίνιστη Αν/αν? CID? CVID???

CTLA4 Ανεπάρκεια



από Ford et al, 2014

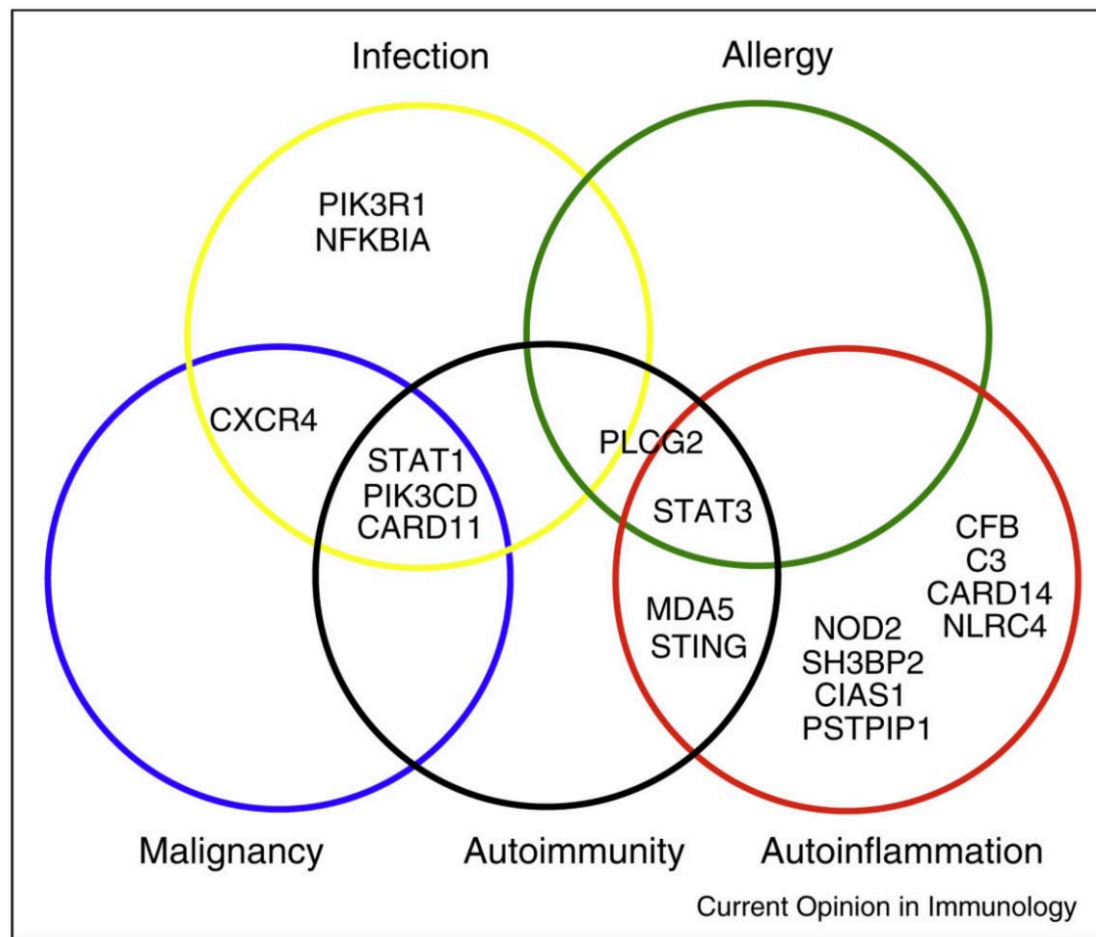
Συνδιεγερτικά μόρια και μονοπάτια που μπορεί να τροποποιούν τις απαντήσεις των T κυττάρων

Ασθενής Α.Κ. ... GOF – IgE

Κορίτσι 4 ετών με:

- Σωματομετρικά <3^{ης} Ε.Θ.
- Παρατεινόμενο εμπύρετο
- Αναιμία
- Γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια – ηπατοσληνομεγαλία
- Εμμένουσα διάμεση πνευμονίτιδα
- ασκίτη (με φυσιολογική ηπατική & νεφρική λειτουργία)
- Οπτική νευρίτιδα
- Οίδημα προσώπου και άκρων
- Αυξημένοι δείκτες οξείας φλεγμονής (*CRP: 258 mg/L, TKE: 100mmHg*)

Κλινικές εκδηλώσεις 17 «Αυτοσωματικών Επικρατούντων» ΠΑΑ



από B. Boisson, P. Quartiet, J-L. Casanova et al, 2015

Ασθενής Α.Κ.

Πιθανή διάγνωση ???

1. Συνδυασμένη Ανοσοανεπάρκεια
2. Ανεπάρκεια/Διαταραχή ανοσορρύθμισης
3. Ανεπάρκεια έμφυτης ανοσίας
4. Αυτοάνοσο λεμφοϋπερπλαστικό Σύνδρομο
5. ??? ...

Εργαστηριακός έλεγχος ???

1. Βασικός εργαστηριακός έλεγχος
2. Επίπεδα ανοσοσφαιρινών – αντισωματική απάντηση
3. Ανοσοφαινότυπος λεμφοκυττάρων
4. Διπλά αρνητικά T- λεμφοκύτ. (CD3+TCRCαβ+D4-CD8-)
5. Αυτοαντισώματα
6. Κυτταροκίνες (στον ορό και σε εναιώρημα μετά από διέγερση)
7. ???...

Ασθενής Α.Κ.

Εργαστηριακή διερεύνηση

- σταθερά αυξημένοι δείκτες φλεγμονής
- Αξιοσημείωτο εύρημα η παθολογική λειτουργία των μονοπατιών IFN- γ /IL-12
- PCR για TB: +κό αποτέλεσμα σε γαστρικό & ασκитικό υγρό
Αξιοσημείωτο: απουσία βακίλλων στη βιοψία και τις καλ/ες
- Mantoux: (-) negative
- CT θώρακος: διόγκωση λεμφαδένων μεσοθωρακίου
ευρήματα στο πνευμονικό παρέγχυμα

Ασθενής Α.Κ.

Θεραπευτικές σκέψεις

...

Θεραπευτικοί χειρισμοί

...

Παράλληλα

Γονιδιακός έλεγχος

Whole Exome Sequencing: **μεταλλαγή στο *STAT3* - GOF**

Θεραπεία: **Ανοσοπαρέμβαση:**
αναστολέας της **IL-6 R** (*tocilizumab*) ... & αναστολέας **JAK**
(καλή ανταπόκριση)

Συστηματική παρακολούθηση !!! ... **ΜΑΑΚ!**

STAT3 (μεταγραφικός παράγοντας): το «πολύ» επικινδυνότερο από το «όχι αρκετό»

Έλλειμμα λειτουργίας (LOF)

↑ IgE
↓ Th17
↓ T θυλακικά βοηθητικά κύτ.
↓ B κύτ. ωριμότητα & λειτουργία

Κλινικές εκδηλώσεις

Λοιμώξεις βλεννογονίων
(*S. aureus*, *C. albicans*)
Πνευμονία, Πνευματοκήλες
(*S. aureus*, *S. pneumoniae*)
Δερματίτιδα
Ανωμαλίες του συνδετικού ιστού

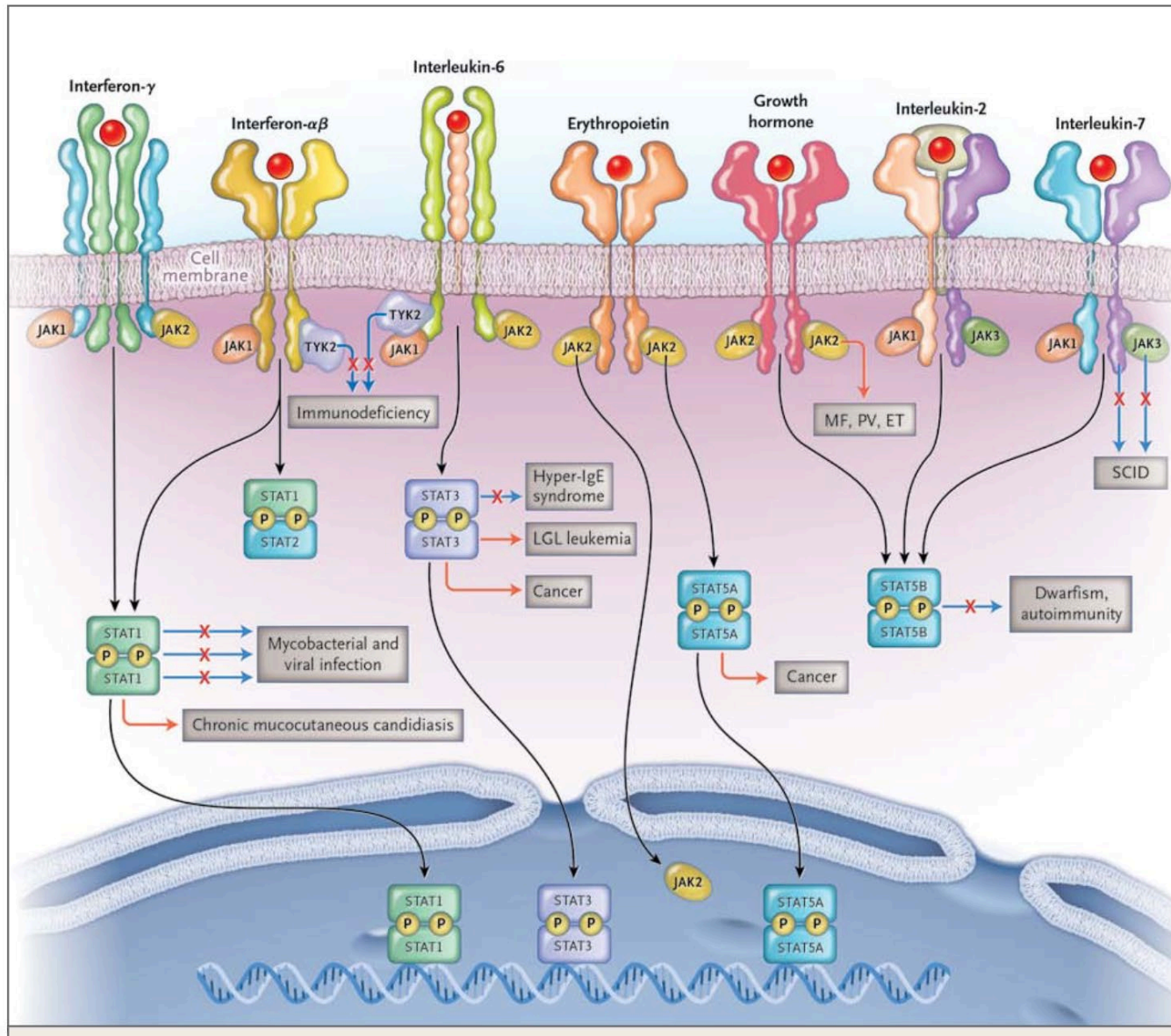
Υπερ - λειτουργία (GOF)

↑ IL-6
↑ SOCS3
↓ pSTAT5
↓ pSTAT1
↓ Tregs

Κλινικές εκδηλώσεις

ALPS - παρόμοια
IPEX – παρόμοια
STAT5b ανεπάρκεια - παρόμοια
Οργανοειδικά αυτοάνοσα νοσήματα
Επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις
Ευρήματα ανοσοανεπάρκειας:
↓ IgG
↓ Μνημονικά B-κύτ. με μεταστροφή

Διαταραχές συνδεόμενες με μεταλλάξεις των JAKs & STATs



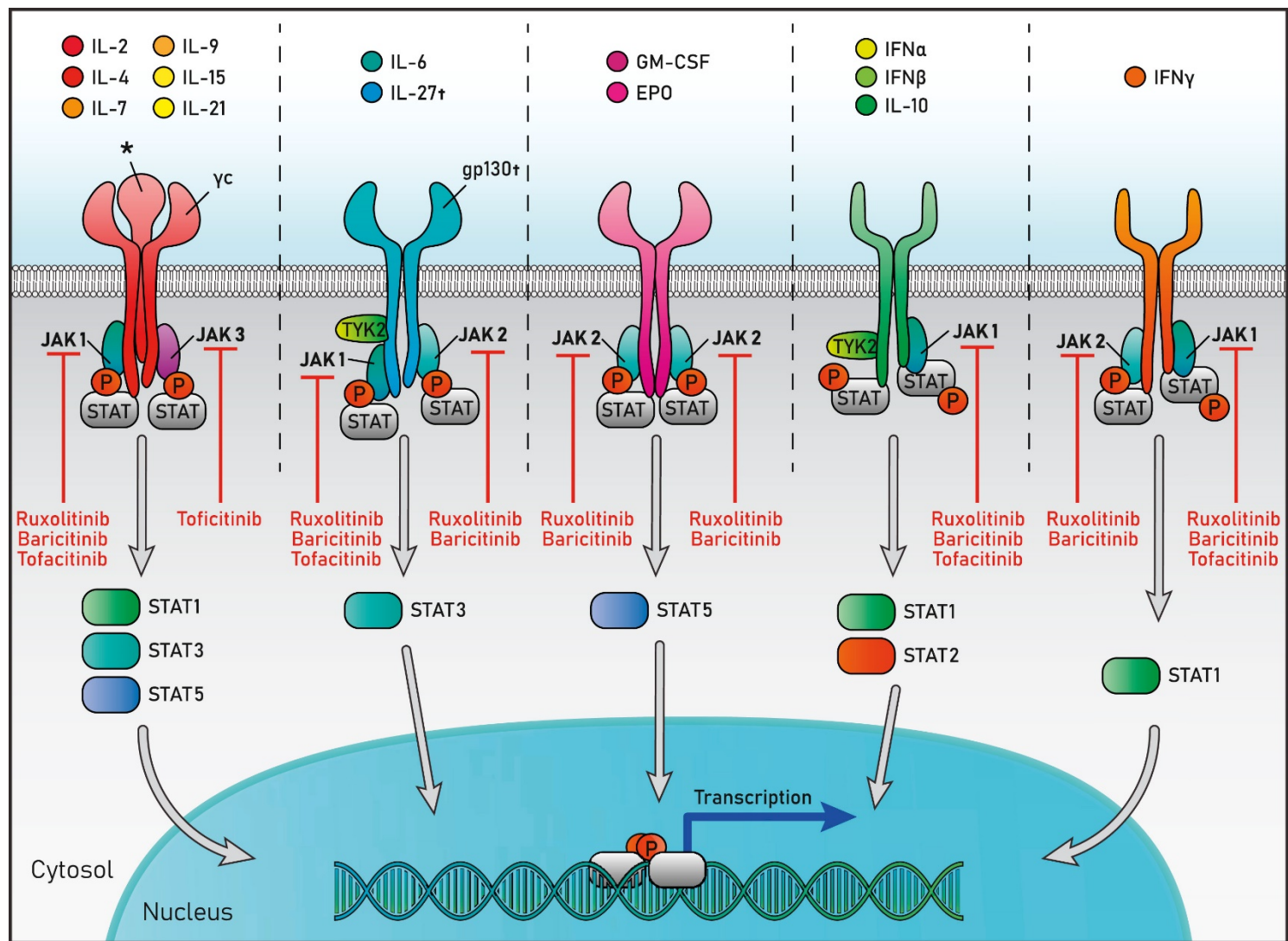


TABLE II. Targeted therapies used in the treatment of PIDD

Drug	Molecular target	Molecular structure	Licensed indication	Off-label use in immunodeficiency diseases
Sirolimus	mTOR	Macrolide compound	Prophylaxis of organ rejection in renal transplantation Lymphangioleiomyomatosis	NLCR4-GOF POMP deficiency CTLA-4 haploinsufficiency APDS
Abatacept	B7-1 (CD80), B7-2 (CD86)	CTLA-4 IgG fusion protein	RA JIA	CTLA-4 haploinsufficiency LRBA deficiency
Belatacept	B7-1 (CD80), B7-2 (CD86)	CTLA-4 IgG fusion protein		CTLA-4 haploinsufficiency
Anakinra	IL-1R	Recombinant human IL-1R antagonist	RA JIA	Cryopyrin-associated periodic fever syndromes
Canakinumab	IL-1 β	Antihuman IL-1 IgG ₁ mAb	CAPS FCAS MWS	DIRA
Rilonacept	IL-1 β	IgG ₁ linked to IL-1R and IL-1R accessory protein	CAPS FCAS MWS	DIRA
Tocilizumab	IL-6R	IgG ₁ κ recombinant humanized mAb	RA JIA	STAT3-GOF
Etanercept	TNF- α	Fusion protein	RA JIA Psoriatic arthritis AS Plaque psoriasis	SAVI CANDLE syndrome POMP deficiency PAPA syndrome Blau syndrome
Infliximab	TNF- α	Chimeric mAb	Crohn's disease UC RA AS Psoriatic arthritis Plaque psoriasis	SAVI CANDLE syndrome POMP deficiency PAPA syndrome Blau syndrome
Adalimumab	TNF- α	Humanized mAb	RA JIA Psoriatic arthritis Crohn disease Plaque psoriasis	SAVI CANDLE syndrome POMP deficiency PAPA syndrome Blau syndrome
Ruxolitinib	JAK1 and JAK 2	Small molecule inhibitor	Myelofibrosis Polycythemia vera	STAT3-GOF STAT1-GOF CANDLE syndrome
Tofacitinib	JAK 1 and JAK3	Small molecule inhibitor	RA JIA	STAT3-GOF STAT1-GOF CANDLE syndrome
Baricitinib	JAK1 and JAK 2	Small molecule inhibitor	RA	STAT1-GOF CANDLE syndrome
Emapalumab	Anti-IFN- γ	Humanized mAb	NA	HLH
Tadekinig-alfa	IL-18 binding protein	Recombinant IL-18 binding protein	NA	NLCR4-GOF
Ustekinumab	p40 subunits of IL-12 and IL-23	IgG ₁ κ mAb	Psoriasis	LAD CGD-colitis
Leniolisib	PI3K δ	Small molecule inhibitor	NA	APDS

AS, Ankylosing spondylitis; CGD, chronic granulomatous disease; CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte antigen-4; DIRA, deficiency of IL-1 receptor antagonist; FCAS, familial cold autoinflammatory syndrome; JAK, janus kinase; JIA, juvenile idiopathic arthritis; LAD, leukocyte adhesion deficiency; MWS, Muckle-Wells syndrome; NA, not applicable; RA, rheumatoid arthritis; mTOR, mammalian target of rapamycin; PAPA, pyogenic arthritis, pyoderma, gangrenosum, and acne; SAVI, STING-associated vasculopathy with onset in infancy.

[illegible]

Primary Immune Deficiencies

“Έλεγξε - Διάγνωσε - Θεράπευσε”

τονίζεται η ανάγκη αύξησης της έρευνας
στο πεδίο των Σπανίων Παθήσεων

η έρευνα οδηγεί στην:

- κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών
 - αιτιολογική / ακριβή διάγνωση
- ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών / ακριβείας

**Βάζουμε τους ασθενείς με πρωτοπαθή
ανοσοανεπάρκεια στο επίκεντρο της
φροντίδας**

Θερμώς Ευχαριστώ!

Τμήμα Ανοσολογίας - Ιστοσυμβατότητας
Ειδικό Κέντρο & Κέντρο Αναφοράς για
Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες - Παιδιατρική Ανοσολογία
Νοσοκομείο Παιδών «η Αγία Σοφία»
Συντονίστρια Διευθύντρια: Μαρία Γ. Κανάριου, Παιδιάτρος



τους σημερινούς άμεσους συνεργάτες στο Τμήμα (μετράμε δεκαετίες!!!)

- | | |
|--------------------------------|-----------------------------|
| • Διευθύντρια
Βιοπαθολόγος | Νίκη Κωνσταντινίδου, |
| • Διευθυντής | Μανώλης Λιάτσης, Παιδιάτρος |
| • Επιμελήτριες
Βιοπαθολόγος | Μαριάννα Τζανουδάκη, |
| • | Σοφία Τάντου, Παιδιάτρος |
| • Χημικός | Κλεοπάτρα Σπανού |
| • Βιολόγος | Ευαγγελία Πασχάλη |
| • Παρασκευάστριες/Τεχνολόγοι | Αναστασία Λημιώτη |
| • | Σταυρούλα Μπατσικούρα |
| • | Κατερίνα Μπουργκή |
| • | Βιργινία Πολάκη |
| • Νοσηλεύτριες | Ευαγγελία Ζαϊμάκη |
| • | Γιώτα Γιαννακοπούλου |

... τους συνεργάτες προηγούμενων ετών ... & τους Δασκάλους μας!

*Συνεργάτες: ... Ιδιαίτερως τις Παιδιατρικές Κλινικές του Νοσοκομείου μας
και τους συναδέλφους που μας εμπιστεύονται*

& το σημαντικότερο: τα ΠΑΙΔΙΑ, τους ΓΟΝΕΙΣ, τους δικούς τους !!!

Τμήμα Ανοσολογίας - Ιστοσυμβατότητας
Ειδικό Κέντρο & Κέντρο Αναφοράς για
Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες - Παιδιατρική Ανοσολογία
Νοσοκομείο Παιδων "Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ"

ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΕΣ
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Στη χώρα μας

- Νοσοκομεία Παιδων
- Νοσοκομεία Ενηλίκων
- Ιατρικές Σχολές
- ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος
- Ινστιτούτο Pasteur

&

τους Παιδιάτρους της χώρας,
Ανοσολόγους, όλους τους
Ιατρούς, Γονείς που μας
εμπιστεύονται και μας
στηρίζουν!!!

Διεθνώς

ΗΠΑ

- Childrens Hospital, Harvard Medical School
- Laboratory of Host Defenses, Immunopathogenesis Section, Bethesda
- Seattle Childrens Hospital
- Duke University School of Medicine, Laboratory of T-Cell Reconstitution

Ευρώπη

- Great Ormond Street for Children NHS Trust, London
- UCL Institute of Child Health, London
- Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
- Sanquin Research at CLB, Amsterdam
- University Children's Hospital, Zürich
- Universitätskinderklinik, Ulm, Germany
- Centre of Chronic Immunodeficiency (CCI), Freiburg
- University of Rome "Tor Vergata", Department of Public Health and Cell Biology
- Istituto Tecnologie Biomediche, CNR- 4San Raffaele Institute for Gene Therapy, Milano
- "A. Nocivelli" Institute for Molecular Medicine and Pediatric Clinic, University of Brescia

Συνεργασία με Συλλόγους Ασθενών

Στη χώρα μας

- ΑΡΜΟΝΙΑ – Σύλλογος Φίλων Ασθενών με Πρωτοπαθείς Ανοσοανεπάρκειες & Παιδιατρικής Ανοσολογίας
- Πανελλήνια Ένωση Σπανίων Παθήσεων (ΠΕΣΠΑ)

Διεθνώς

- International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI)

Ευρώπη

- EURORDIS – Rare Disease Europe

ΗΠΑ

- Jeffrey Modell Foundation (JMF)
- Immune Deficiency Foundation



EURORDIS
Rare Diseases Europe



Jeffrey Modell Foundation | Curing PI. Worldwide.



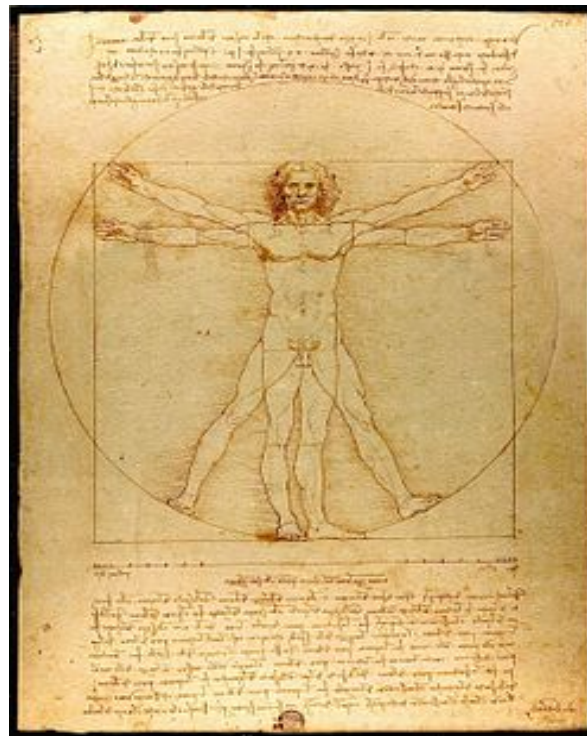
Ιπποκρατικός αφορισμός

Ὁ βίος βραχύς,
ἢ δὲ τέχνη μακρή,
ὁ δὲ καιρὸς ὀξύς,
ἢ δὲ πείρα σφαλερὴ,
ἢ δὲ κρίσις χαλεπή.

Σας ευχαριστώ



Σας ευχαριστώ



Σας ευχαριστώ





!!!
... σχόλιο

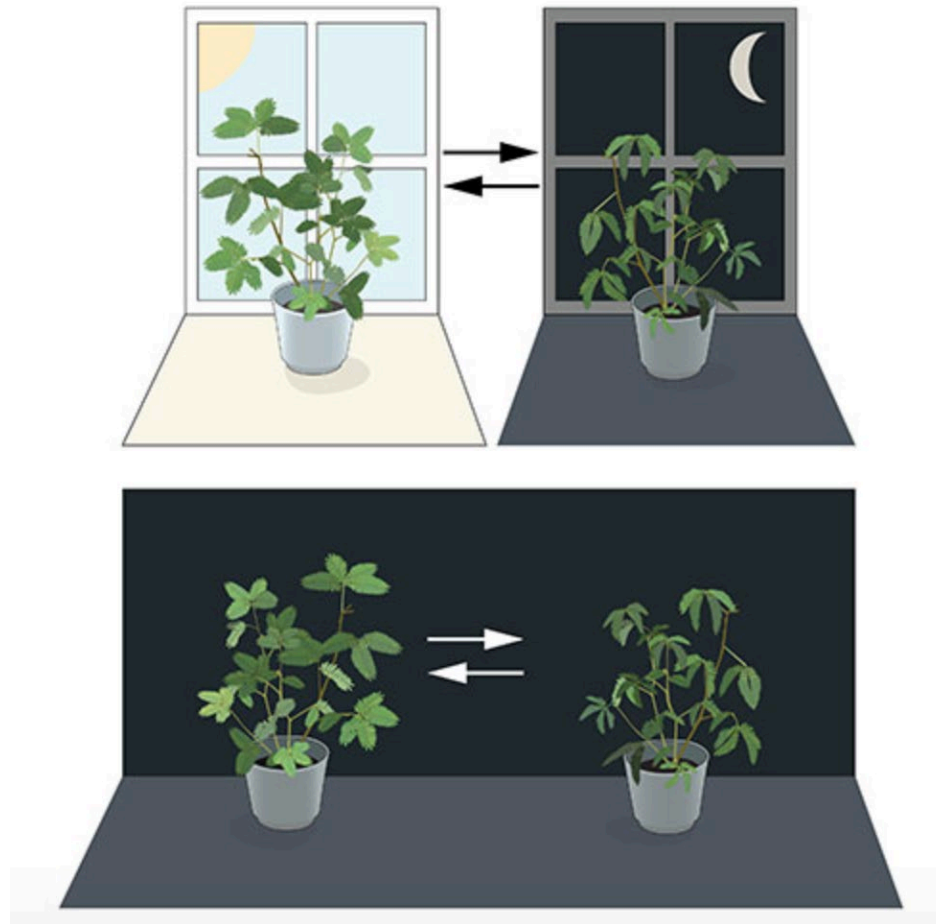
Πολλά νοσήματα του ανοσιακού συστήματος είναι πολυπαραγοντικά, αποτέλεσμα πολλαπλών αραμέτων και συχνά η αιτία είναι παράγων του περιβάλλοντος

Όμως,



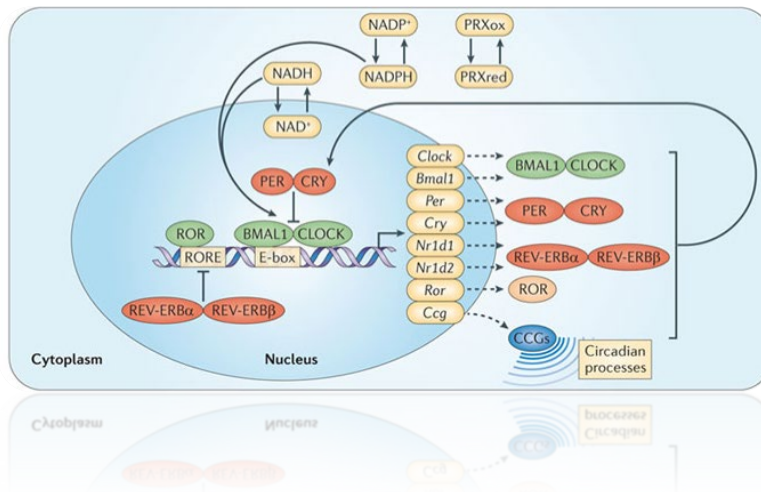
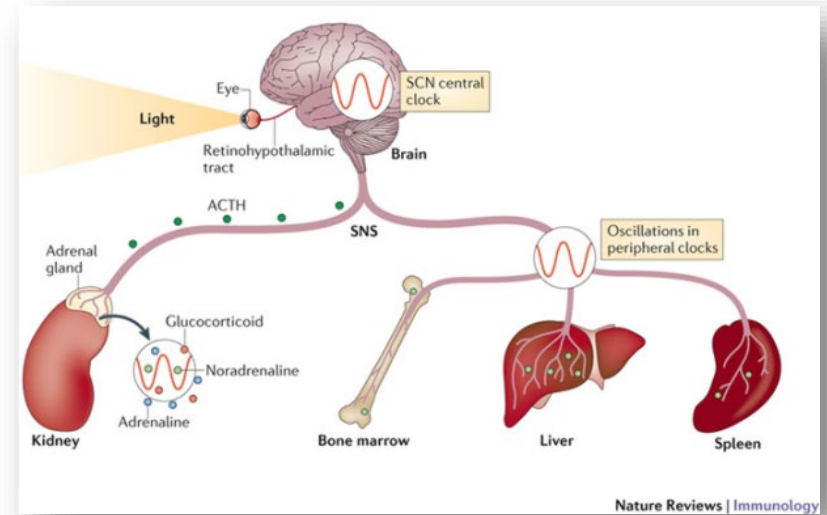
Υποχρεούμεθα να σκεπτόμαστε το γενετικό «υπόστρωμα», τουλάχιστον σε συγκεκριμένες συνθήκες, κλινικές εκδηλώσεις, ασθενείς ...

circadian rhythm



κεντρικό/περιφερικό “ρολόι”

το ερέθισμα από το κεντρικό ρολόι (**ΥΧΠ**)
μέσω χυμικών (**ACTH**) / νευρικών (**SNS**)
μεσολαβητών, συγχρονίζει περιφερικά
συστήματα (**ανοσιακό**) και κύτταρα
(**λεμφοκύτταρα, NK**)



σε μοριακό επίπεδο

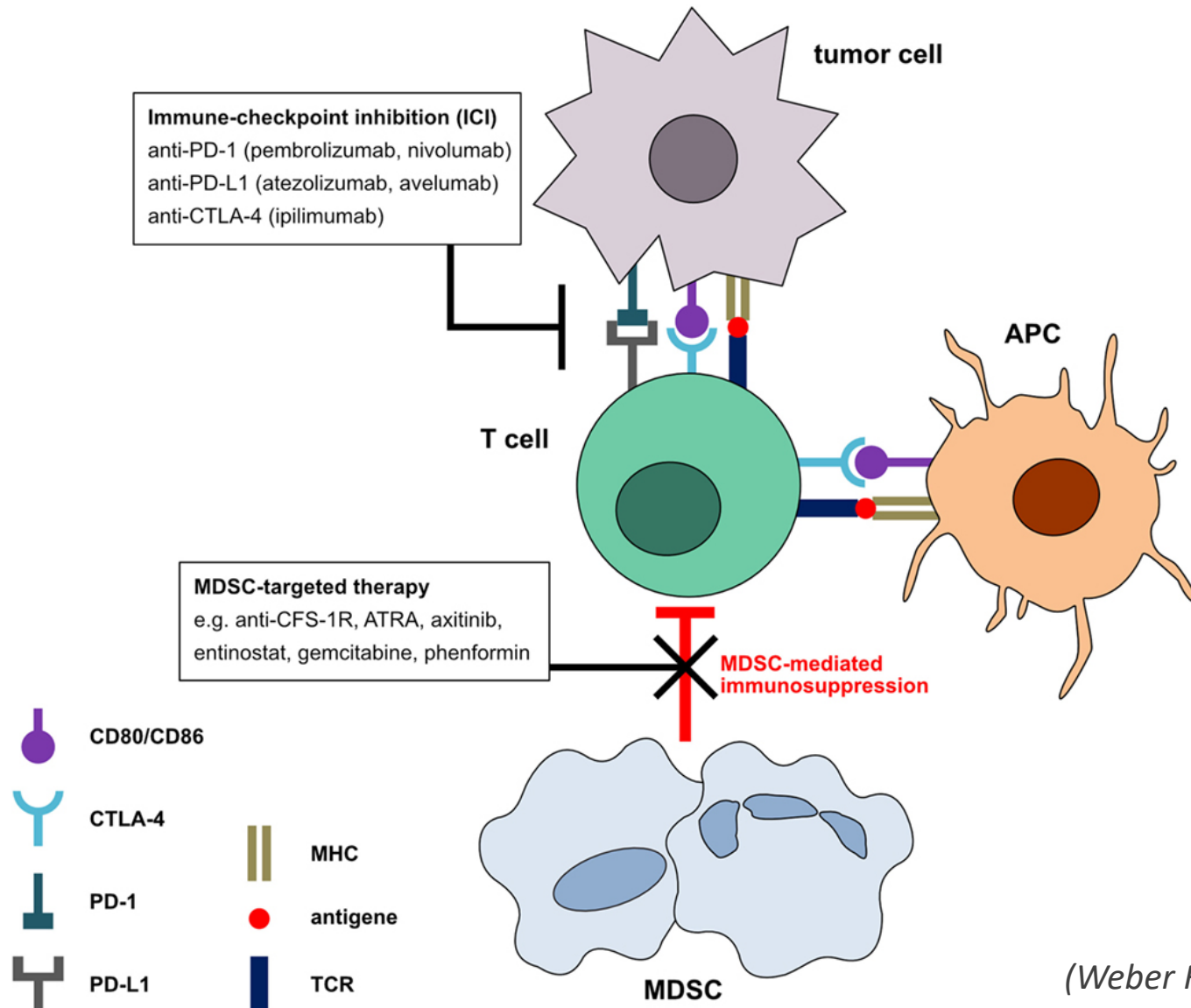
- διασυνδεδεμένα μεταγραφικά - μεταφραστικά κυκλώματα ανάδρασης - **BMAL1/CLOCK** γονίδια
- μετα-μεταφραστικές διαφοροποιήσεις οξειδωτικών κύκλων των **PRX, NADPH**

Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash and Michael W. Young
the **2017 Nobel Prize** in Physiology/Medicine

Statement of Significance

- Cancer immunotherapy has provided substantial clinical benefit in a significant number of patients with advanced disease.
- However, the need for more precise immunotherapies and predictive biomarkers remains pressing. Recent progress in these areas has been promising and has created a framework for precision immuno-oncology.

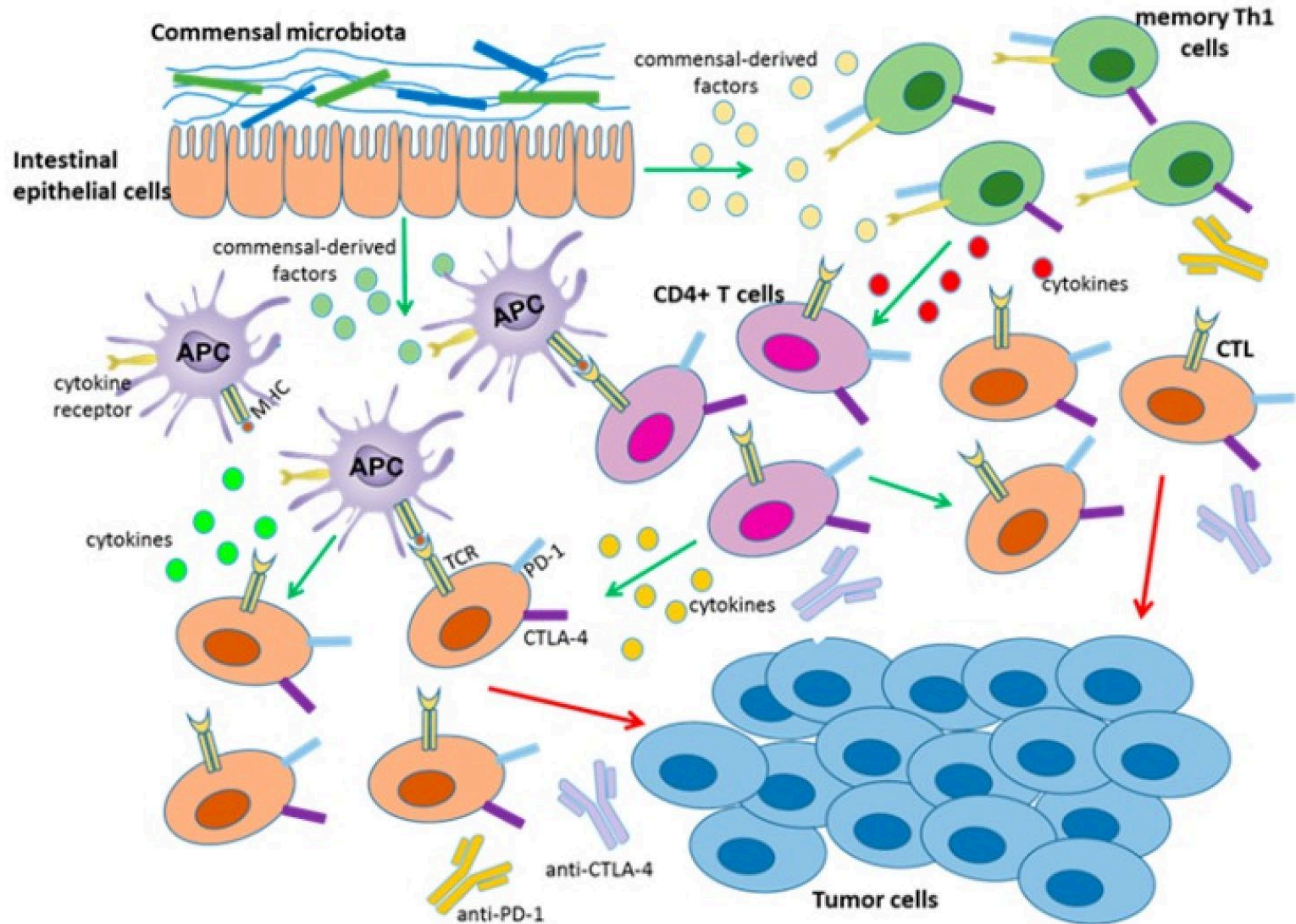
Mechanism of immune checkpoint inhibitors (ICI) in combination with myeloid-derived suppressor cell (MDSC) neutralization. In the tumor microenvironment, tumor and antigen-presenting cells express the ligands for programmed cell death protein 1 and cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 receptors on T cells. Signals transmitted *via* these receptors induce a T cell arrest and the termination of the anti-tumor immune response. Blockade of these negative checkpoint molecules can restore the anti-tumor activity of T cells. However, MDSC can induce T cell inhibition by mechanisms different from negative checkpoint molecules. The combination of MDSC inhibition with ICI could further increase T cell-mediated anti-tumor immune responses and the clinical outcome of cancer patients.



(Weber R et al, 2018)

Certain gut microbiota or soluble bacterial products can enhance the efficacy of CTLA-4 and PD-1 checkpoint blockade. Gut bacteria promote the activation and maturation of DCs (APC) most likely by secreting commensal-derived factors, then presenting tumor antigens to prime and support antitumor T cell (CTL, CD4⁺ T cells) responses. Gut bacteria can also activate memory Th1 cells through secreting commensal-derived factors, up-regulating IFN- γ and IL-12 production and down-regulating IL-10 expression to maintain immune activation. The activity and function of tumor-specific T cells can then be enhanced by anti-PD-L1 therapy or anti-CTLA-4 therapy.

(Shi et al, *Int J Mol Sci*. 2018 May; 19(5): 1389)

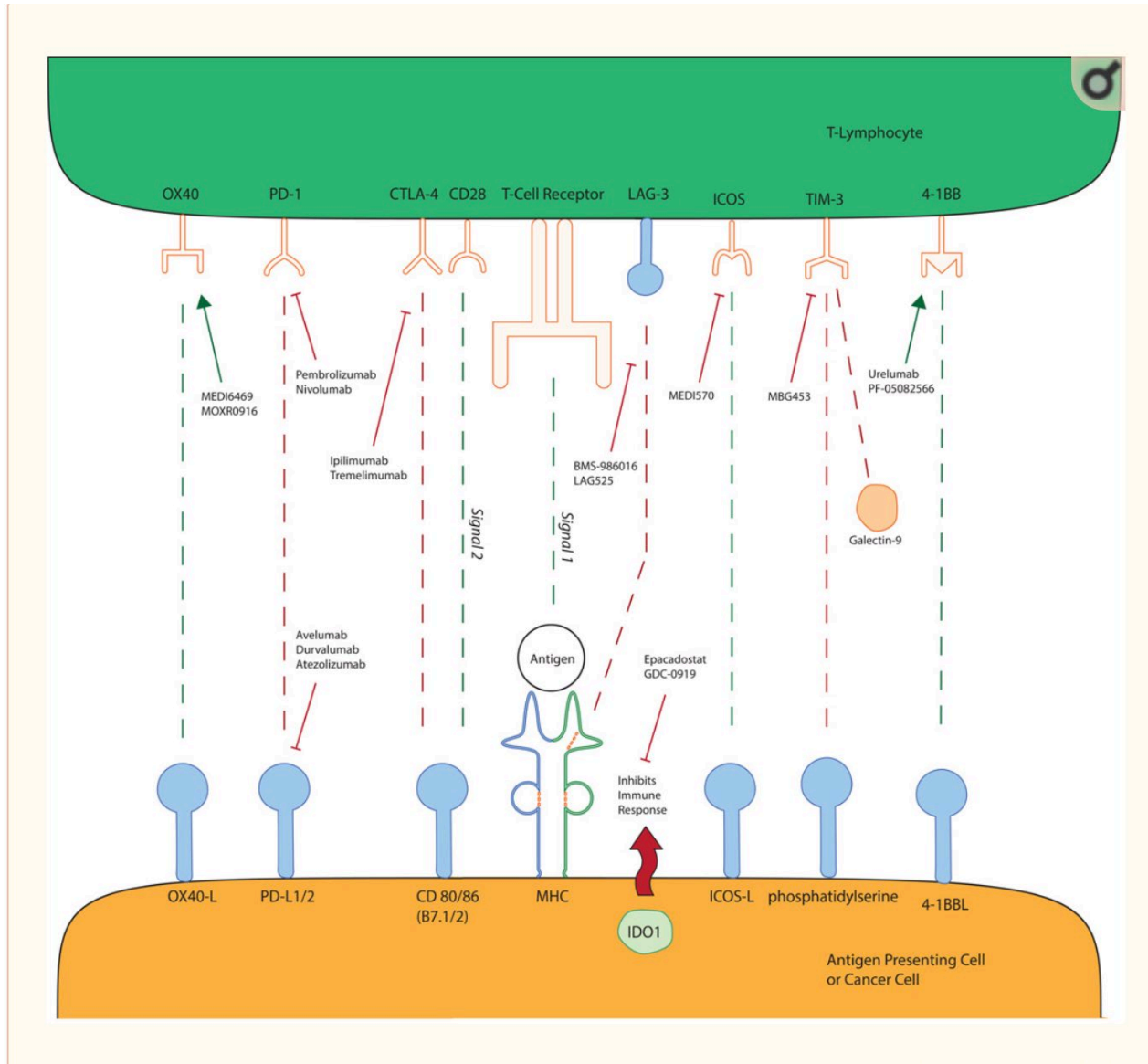


Immunoregulatory influences within the tumor microenvironment

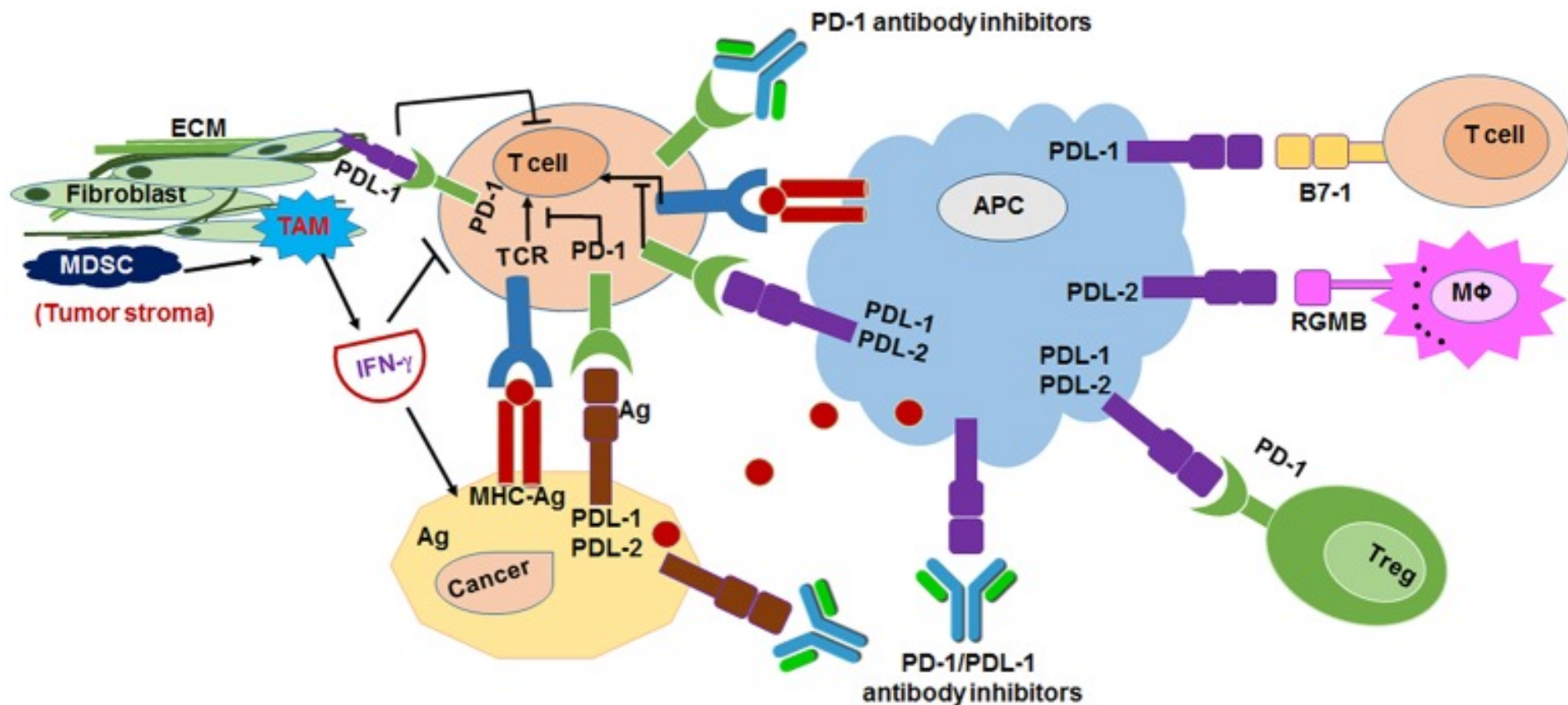
Stimulatory (green) and inhibitory (red) signals between T-lymphocytes and antigen presenting/tumor cells are depicted above.

Drugs in clinical investigation stimulating or inhibiting these specific targets are also illustrated.

Mandal & Chan, 2016

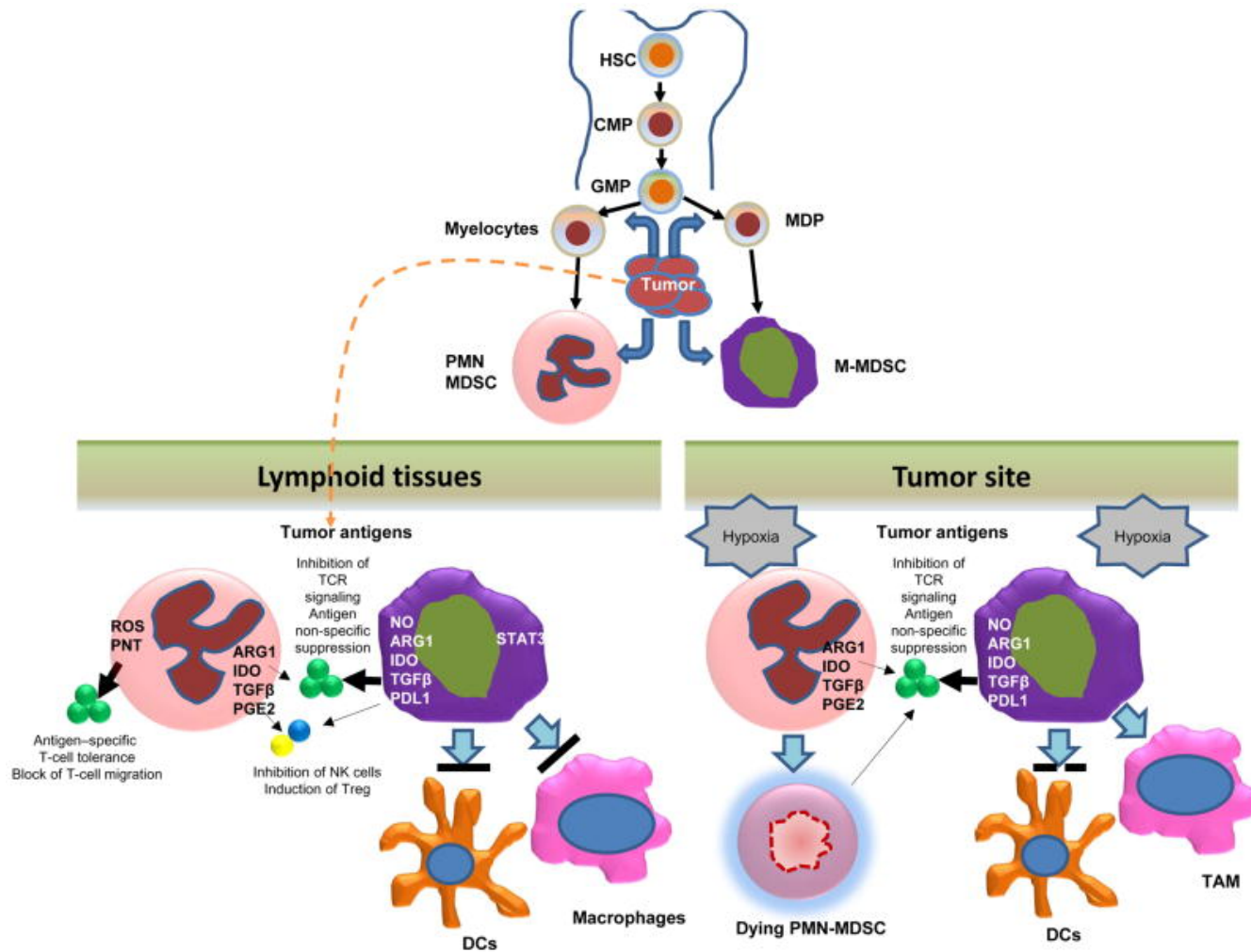


Mechanism of anti-programmed death 1 (PD-1) receptor and anti-programmed death ligand 1 (PD-L1)/L2 inhibitors mediated cancer immunotherapy. Antigen-presenting cells (APCs) bind to antigen (Ag) that released from tumor cells and T cells to activate T-cell receptor (TCR) and MHC binding. PD-L1 of tumor stroma interacts with PD-1 of T cells to suppress the T-cell mediated tumor cytotoxicity. Tumor associated macrophage (TAM), myeloid derived suppressor cells (MDSC) has crucial role in PD-1/PD-L1 mediated tumor immunosuppression



(από: Ohaegbulam et al., [2015](#) – Alsaab et al, 2017)

Development and function of MDSC



Development and function of MDSC

- **Development and function of MDSC**
- Tumor derived factors affect different stages of myeloid cell differentiation resulting in generation of pathologically activated M-MDSC and PMN-MDSC. HSC-hematopoietic stem cells; CMP – common myeloid progenitor; GMP-granulocyte-macrophage progenitor; MDP – macrophage/dendritic cell progenitors. PMN-MDSC and M-MDSC migrate to lymphoid organs and to tumor site. The function and fate of these cells is different in different sites. In peripheral lymphoid organs PMN-MDSC retain high level of various ROS and cause antigen-specific T-cell suppression/tolerance. M-MDSC produce large array of different factors that enable these cells suppress not only antigen-specific but also non-specific T cell responses. M-MDSC maintain high activity of STAT3 that prevent their quick differentiation to DCs or macrophages. In tumor site, largely due to the effect of hypoxia STATA3 activity in MDSC is dramatically reduced. This result in rapid differentiation of M-MDSC to tumor associated macrophages (TAM). ROS level in PMN-MDSC is substantially reduced, but up-regulation of arginase 1(ARG1) and other factors responsible for nonspecific T-cell suppression is increased. The same happens with M-MDSC. PMN-MDSC are dying rapidly. Factors released by dying cells can contribute to immune suppressive mechanisms.

Ο ρόλος του *TNF* στην άμυνα έναντι του μυκοβακτηρίου και η παρέμβαση των αντι-*TNF* στην εξέλιξη της λοίμωξης & μη δημιουργία κοκκιώματος.

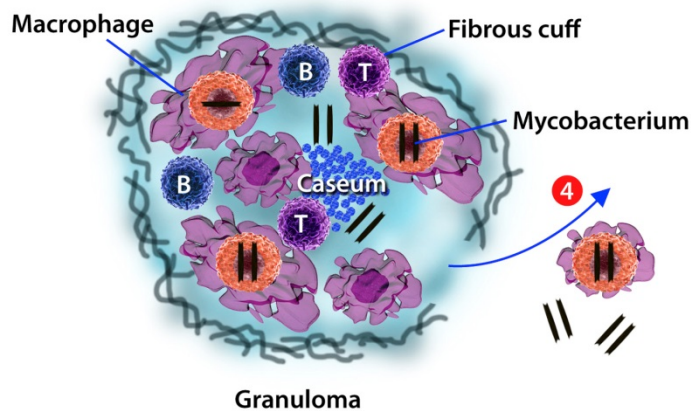
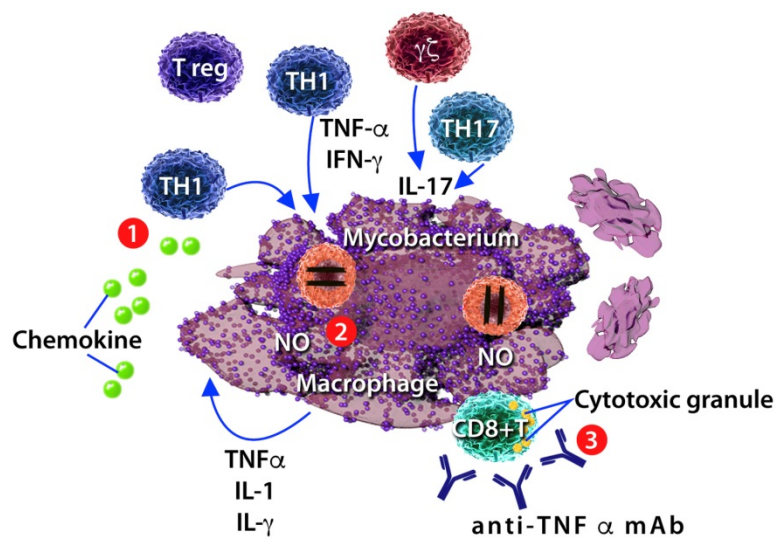


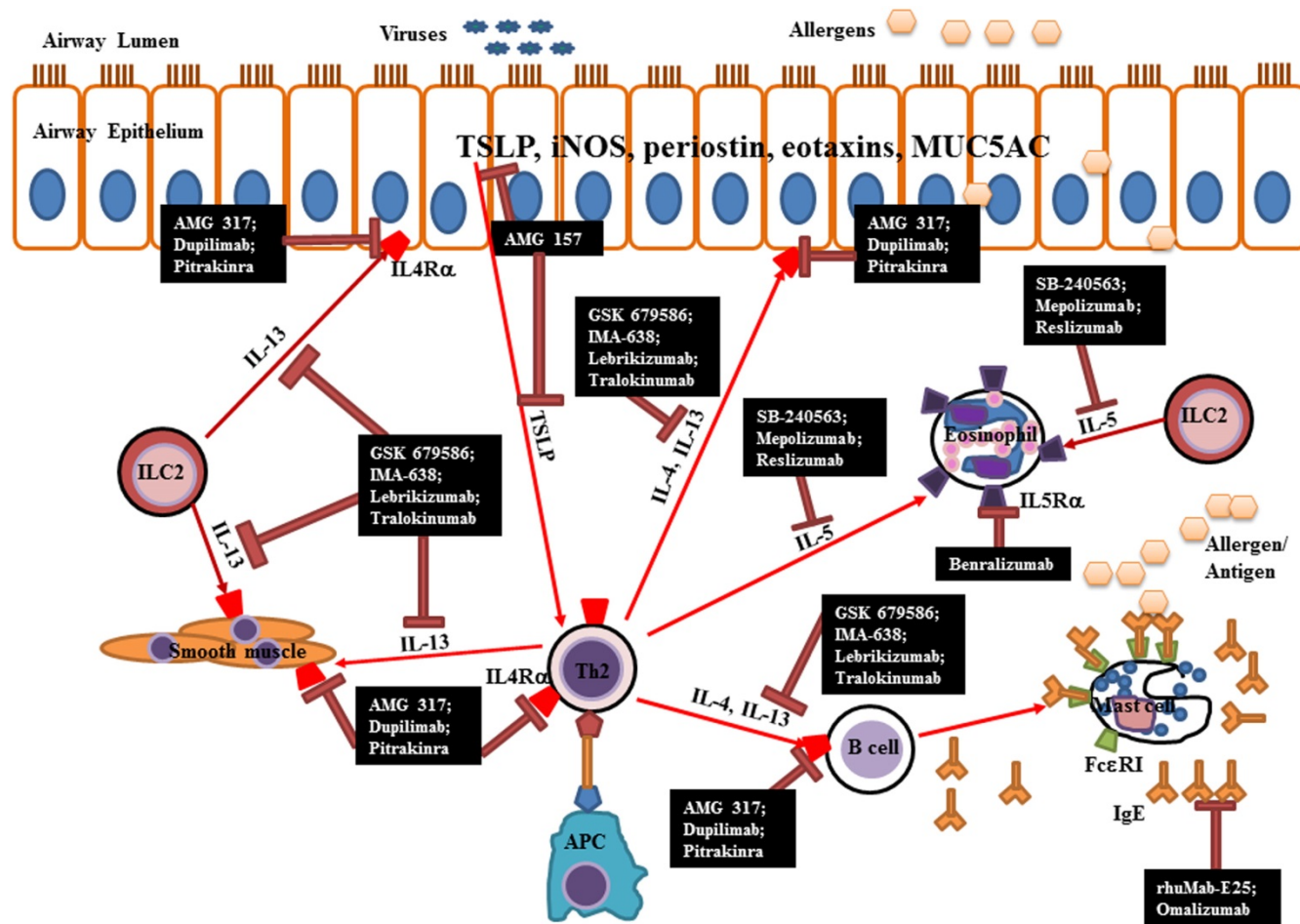


TABLE I. Biologic agents for RA and other rheumatic diseases

Target	Agent	Structure	FDA approval
Cytokine			
TNF- α	Etanercept	Soluble TNF receptor IgG Fc fusion protein	AS, JIA, PsA, PsO, RA
	Infliximab	Chimeric anti-TNF- α mAb	AS, CD, PsA, PsO, RA, UC
	Adalimumab	Fully human anti-TNF- α mAb	AS,CD,JIA, PsA, PsO, RA, UC
	Golimumab	Fully human anti-TNF α mAb	AS, PsA, RA, UC
	Certolizumab pegol	Humanized Fab' fragment linked to pegylated molecules	AS, CD, PsA, RA
IL-1 receptor	Anakinra	Recombinant IL-1 receptor antagonist	CAPS, RA,
IL-6 receptor	Tocilizumab	Humanized anti-IL-6 receptor mAb	JIA, RA
IL-12/IL-23	Ustekinumab	Fully human anti-IL-12/IL-23 mAb	PsA, PsO
IL-17	Secukinumab	Fully human anti-IL-17A mAb	PsO
Lymphocyte			
T cell			
CD28	Abatacept	CTLA-4:Ig G Fc fusion protein	RA, JIA
B cell			
CD20	Rituximab	Chimeric anti-CD20 mAb	CLL, NHL, RA, GPA, MPA
BAFF	Belimumab	Fully human mAb for soluble BAFF	SLE

BAFF, B-cell activating factor; *CAPS*, cryopyrin-associated periodic syndrome; *CD*, Crohn disease; *CLL*, chronic lymphocytic leukemia; *CTLA*, cytotoxic T lymphocyte antigen; *Fab'*, antigen binding prime; *FDA*, US Food and Drug Administration; *GPA*, granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis); *JIA*, juvenile idiopathic arthritis; *MPA*, microscopic polyangiitis; *NHL*, non-Hodgkin lymphoma; *PsO*, psoriasis; *PsA*, psoriatic arthritis; *UC*, ulcerative colitis.

Οι τύπου 2 φλεγμονώδεις παράγοντες – φλεγμονώδη κύτταρα στην αναπνευστική οδό Σημειώνονται οι τύπου 2 κυτταροκίνες και τα μονοπάτια της IgE



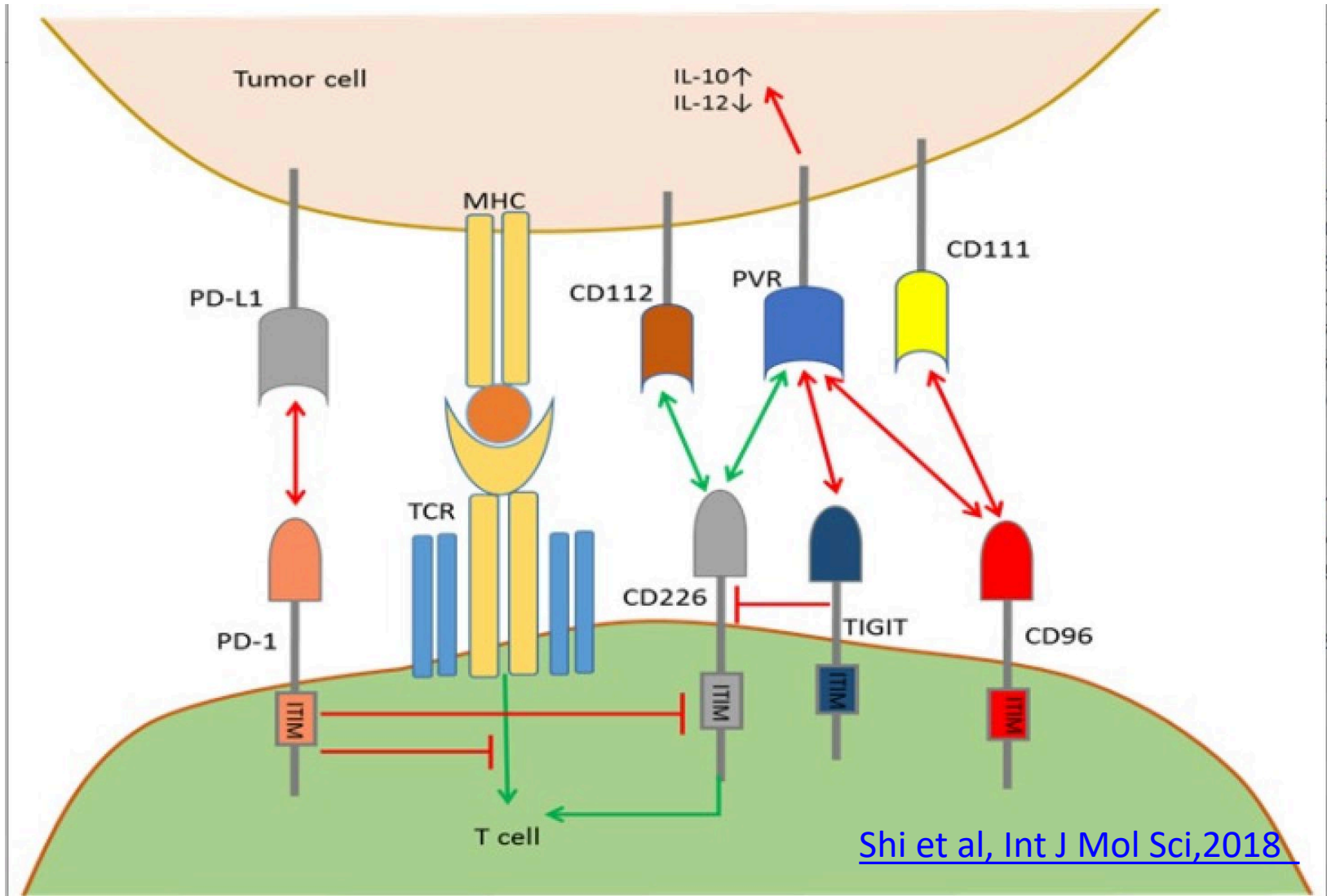
Θεραπείες κατευθυνόμενες σε κριτικά σημεία αλληλεπίδρασης κυττάρων σημαντικών για την
TH2 τύπου (υψηλού βαθμού) αλλεργική νόσο (άσθμα)
στοχεύοντας IgE, IL-5, IL-5R, IL-13, IL-4Rα, TSLP

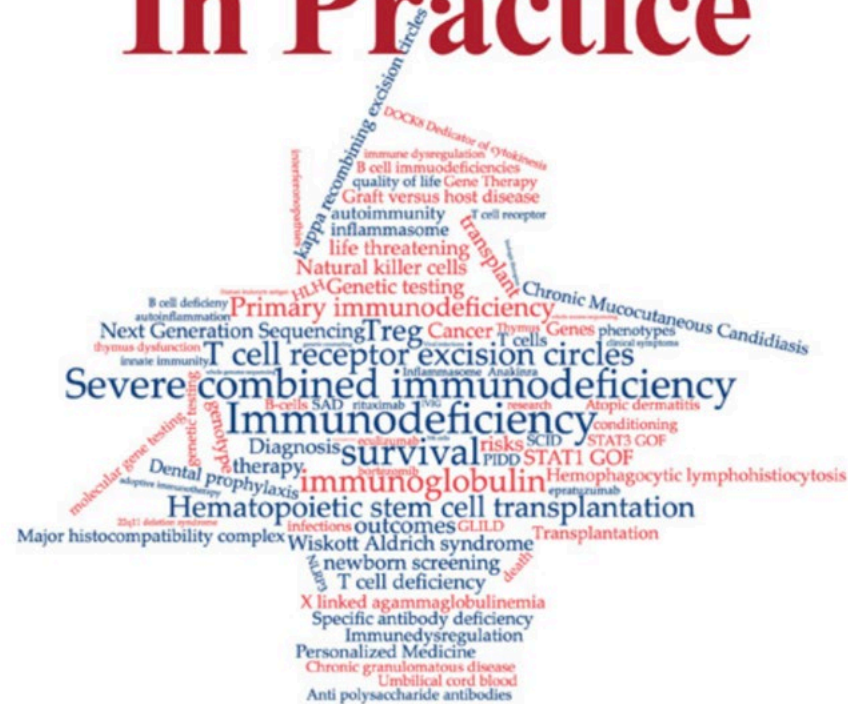
Merritt L. Fajt, JACI 2015

TABLE I. Summary of DBPC trials using biologic medications in patients with T_H2/type 2–high asthma

Target	Biologic therapies used	Type of study	Major outcome	References
IgE	Anti-IgE mAb (rhuMAb-E25, omalizumab)	Allergen challenge: mild-to-moderate allergic asthma	↓ Early and late asthmatic response, ↓ serum free IgE	30-33
		Chronic moderate-to-severe allergic asthma	↓ Asthma exacerbations, ↓ serum free IgE	34-42, 44
		Chronic severe allergic asthma	↓ Asthma exacerbations greater when subanalyzed by type 2–high phenotypes (↑ FENO levels, blood eosinophil counts, or serum periostin levels)	43
IL-4 and IL-13	Mutant IL-4 (pitakinra); IL-13 antibody (IMA-638)	Allergen challenge: mild allergic asthma	↓ Late asthmatic response	48, 49
	IL-4Rα mAb (AMG 317); mutant IL-4 (pitakinra)	Chronic moderate-to-severe asthma	No effect on prespecified clinical asthma outcomes in “all comers,” + SNPs of IL-4Rα gene associated with clinical response (pitakinra)	50, 84
	IL-13 mAb (lebrikizumab, tralokinumab)	Chronic moderate-to-severe asthma	↑ FEV ₁ ; greatest clinical benefit when subanalyzed by type 2–high phenotypes (↑ periostin and sputum IL-13 ⁺)	29, 83
	IL-13 mAb (GSK679586)	Very severe asthma	No effect on prespecified clinical asthma outcomes	99
	IL-4Rα mAb (dupilumab)	Chronic moderate-to-severe asthma with type 2–high phenotype (blood eosinophils ≥300 cells/μL or sputum eosinophils ≥3%)	↓ Asthma exacerbations, ↓ FENO, ↓ β-agonist use, ↑ FEV ₁	28
IL-5	Anti-IL-5 (SB-240563)	Allergen challenge: mild allergic asthma	No effect on clinical asthma outcomes despite ↓ in blood and sputum eosinophil counts	18
	Anti-IL-5 (mepolizumab)	Mild-to-moderate allergic asthma	No effect on clinical asthma outcomes despite ↓ in blood, sputum, bone marrow, and airway eosinophil counts	19, 26
	Anti-IL-5 (mepolizumab; reslizumab)	Chronic, refractory, severe asthma with type 2–high phenotype (sputum eosinophils >3%, or ↑ blood eosinophil counts or FENO levels)	↓ Asthma exacerbations, ↓ blood/sputum eosinophils, ↑ FEV ₁	20, 21, 27, 54, 89, 90
	Anti-IL-5Rα (benralizumab)	Chronic eosinophilic asthma with type 2–high phenotype (sputum eosinophils ≥2.5%)	↓ Eosinophils in airway mucosa/submucosa, sputum, bone marrow, and blood; clinical measures not evaluated	91
TSLP	Anti-TSLP mAb (AMG 157)	Allergen challenge: mild allergic asthma	↓ Late asthmatic response, ↓ in blood/sputum eosinophil counts, ↓ FENO levels	97

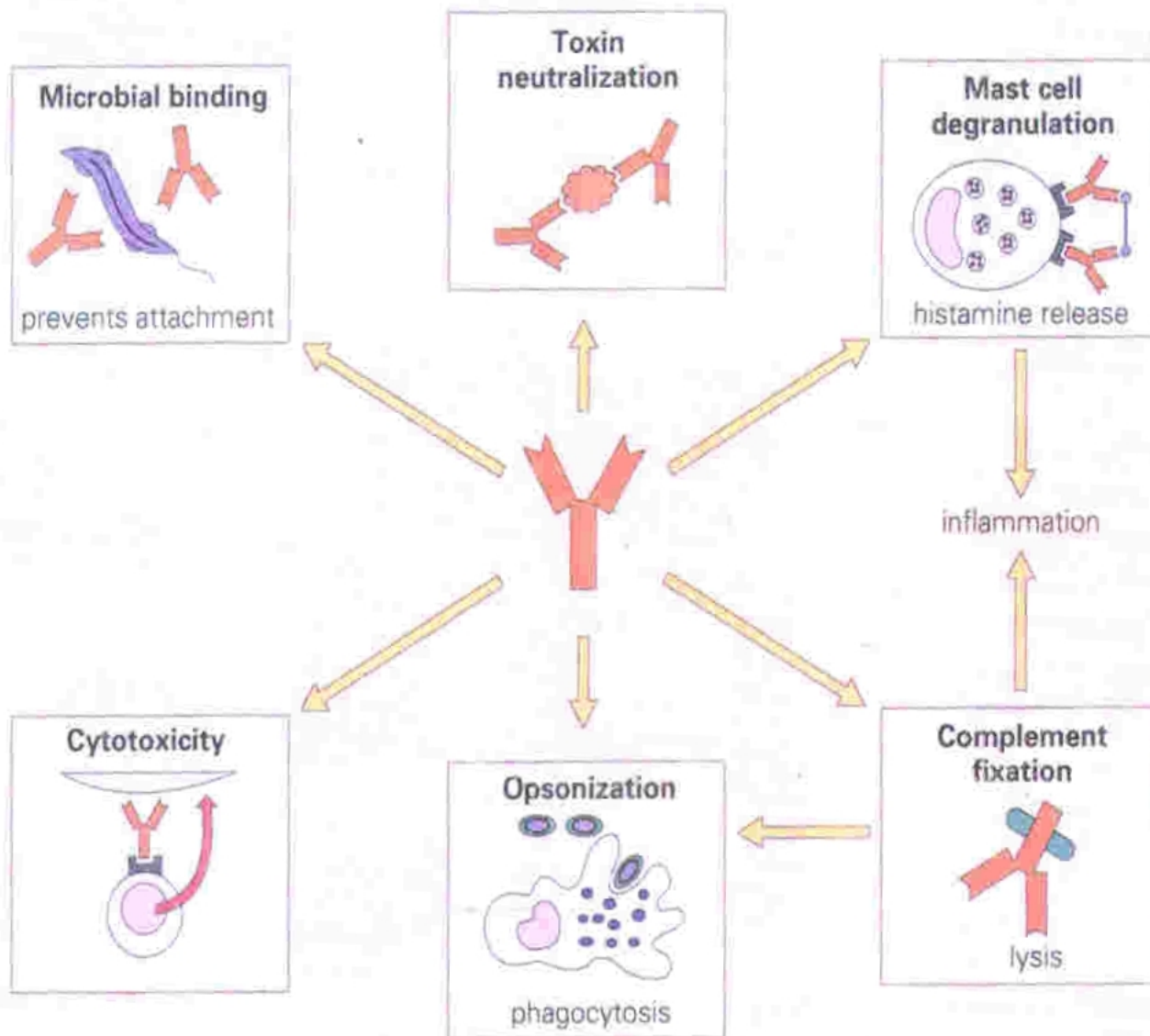
Mutual regulation by the PD-1/CD226/TIGIT/CD96 pathways. TIGIT and CD96 bind to PVR with a higher affinity than CD226 and outcompete CD226 for binding to inhibit T cell activation. TIGIT triggering of PVR induces an inhibitory signal into tumor cells, which up-regulates IL-10 and down-regulates IL-12. TIGIT interferes with CD226 homodimerization in cis and prevents CD226/PVR engagement. Whether TIGIT can directly deliver co-inhibitory signals in T cells after binding to PVR remains unclear. CD226 binds to CD112 and PVR to deliver co-stimulatory signals. CD96 binds to CD111 and PVR to deliver co-inhibitory signals. PD-1 binds to PD-L1 and interferes with CD226 signal transduction to maintain immune resistance in the TME.





Primary Immune Deficiencies

Functions of antibody in infection



N Engl J Med. 1986 Feb 13;314(7):409-13.

Evidence for a defect in "switch" T cells in patients with immunodeficiency and hyperimmunoglobulinemia M.

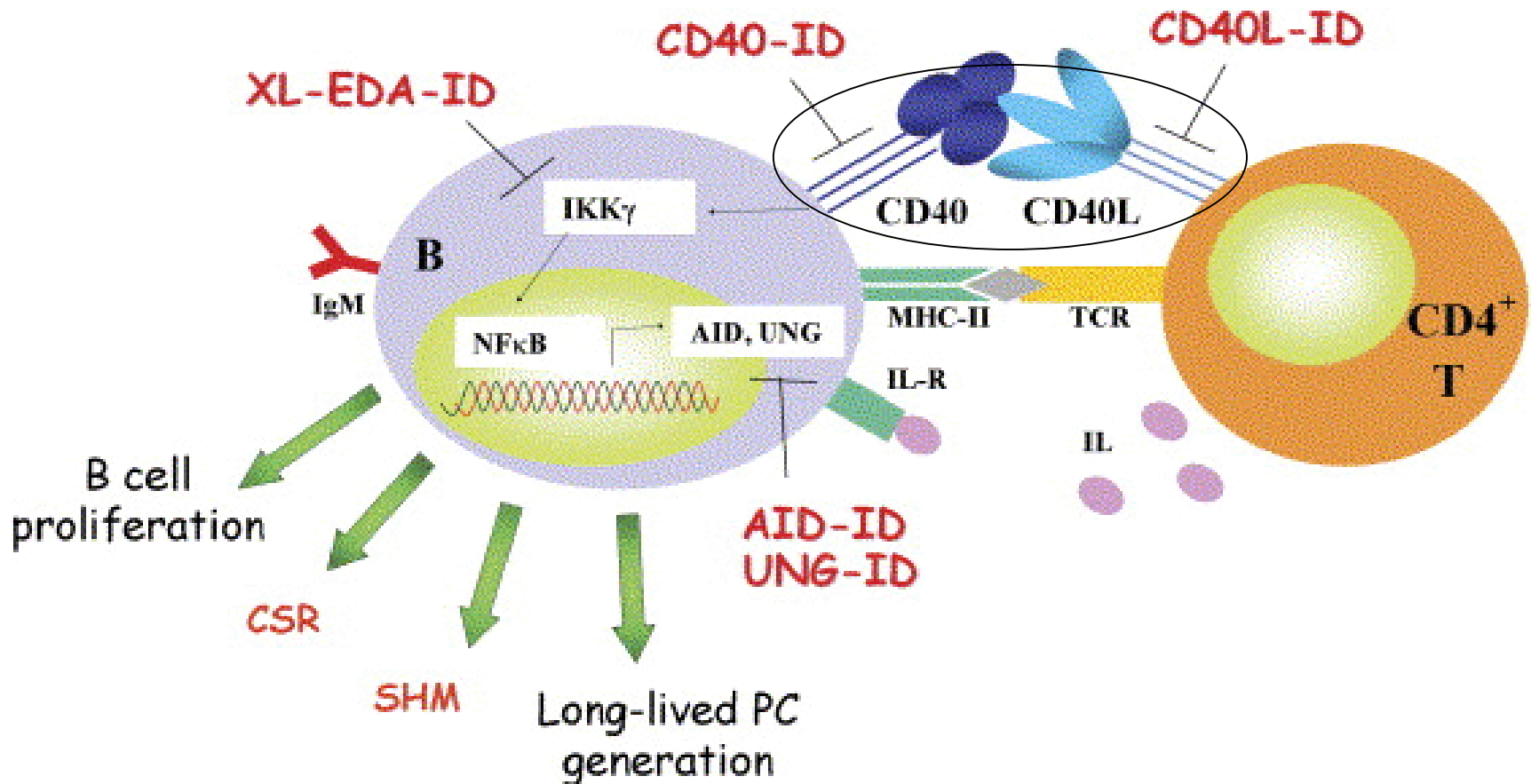
Mayer L, Kwan SP, Thompson C, Ko HS, Chiorazzi N, Waldmann T, Rosen F.

Abstract

Immunodeficiency with hyperimmunoglobulinemia M is a syndrome characterized by normal to elevated serum levels of IgM and low levels or absence of IgG and IgA. The defect in this syndrome is thought to reside within the B lymphocyte, which may be unable to undergo a "switch" in immunoglobulin class from IgM to IgG or IgA. To address this question more directly, we cultured B cells from nine patients with this syndrome with pokeweed mitogen and either "switch" T cells or normal control T cells. In cultures with normal T cells, only IgM was secreted, whereas in cultures with switch T cells, IgG as well as IgM, or IgM, IgG, and IgA were secreted. Furthermore, analysis of the immunoglobulin heavy-chain genes in these B cells by means of genetic probes of constant and switch regions revealed normal gene patterns. These data suggest that B cells from patients with hyperimmunoglobulinemia M may not be abnormal, as previously proposed, and that, at least in some patients with this syndrome, a defect in switch T cells may be pathogenic.

Υπέρ-IgM Συνδρόμο

Ανεπάρκεια στην μεταστροφή - ωρίμανση των B-κυτ.
(παραγωγή IgM και αδυναμία παραγωγής IgG, IgA, IgE)
σημειώνονται τα σημεία έλλειψης μετάδοσης του μηνύματος



Νοσήματα ανοσιακής δυσλειτουργίας / δυσρυθμίας

1. Immunodeficiency with Hypopigmentation	4. Syndromes with Autoimmunity
(a) Chediak-Higashi syndrome	(a) Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)
(b) Griscelli Syndrome, type 2	(i) ALPS-FAS
(c) Hermansky-Pudlak Syndrome, type 2	(ii) ALPS-FASLG
2. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) Syndromes	(iii) ALPS -CASP 10
(a) Perforin deficiency, FHL2	(iv) Caspase 8 defect
(b) UNC13D (Munc 13-4) deficiency, FHL3	(v) Activating N-RAS defect, activating K-RAS defect
(c) Syntaxin 11 deficiency, FHL4	(vi) FADD deficiency
(d) STXBP2 (Munc 18-2) deficiency, FHL5	(b) APECED, autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy
3. Lymphoproliferative Syndromes	(c) IPEX, immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy (X-linked)
(a) SH2D1A deficiency, XLP1	(d) CD25 deficiency
(b) XIAP deficiency, XLP2	(e) ITCH deficiency

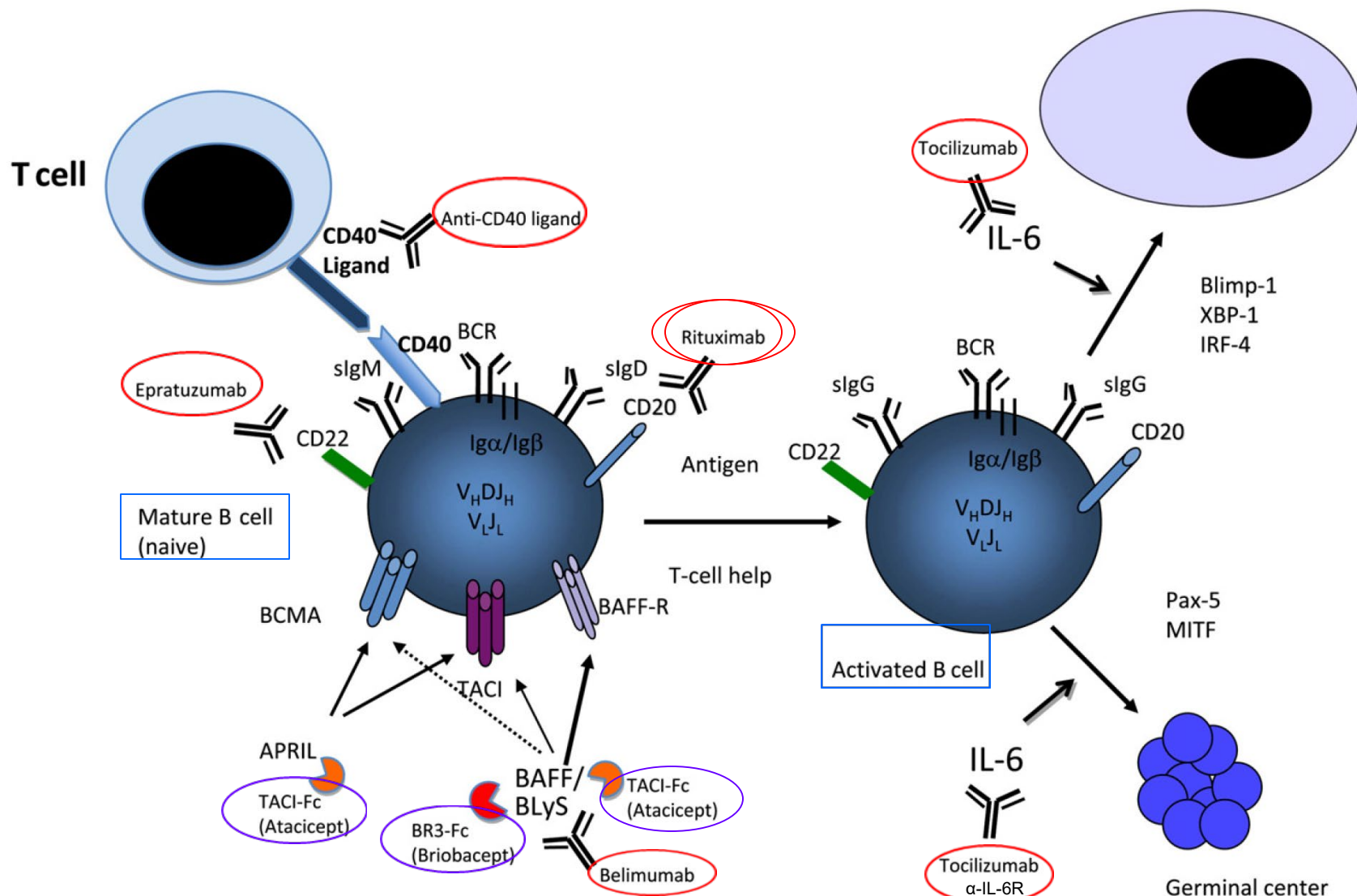
κυτταροκίνες

διαλυτά μόρια με
καθοριστικό ρόλο στην ανοσοαπάντηση

βασικό ρόλο στη θεραπευτική παρέμβαση σε
αυτοάνοσα, αυτοφλεγμονώδη, αλλεργικά νοσήματα
(φλεγμονώδεις μηχανισμοί)

ρόλο ως συμπληρωματική αγωγή σε λοιμώξεις

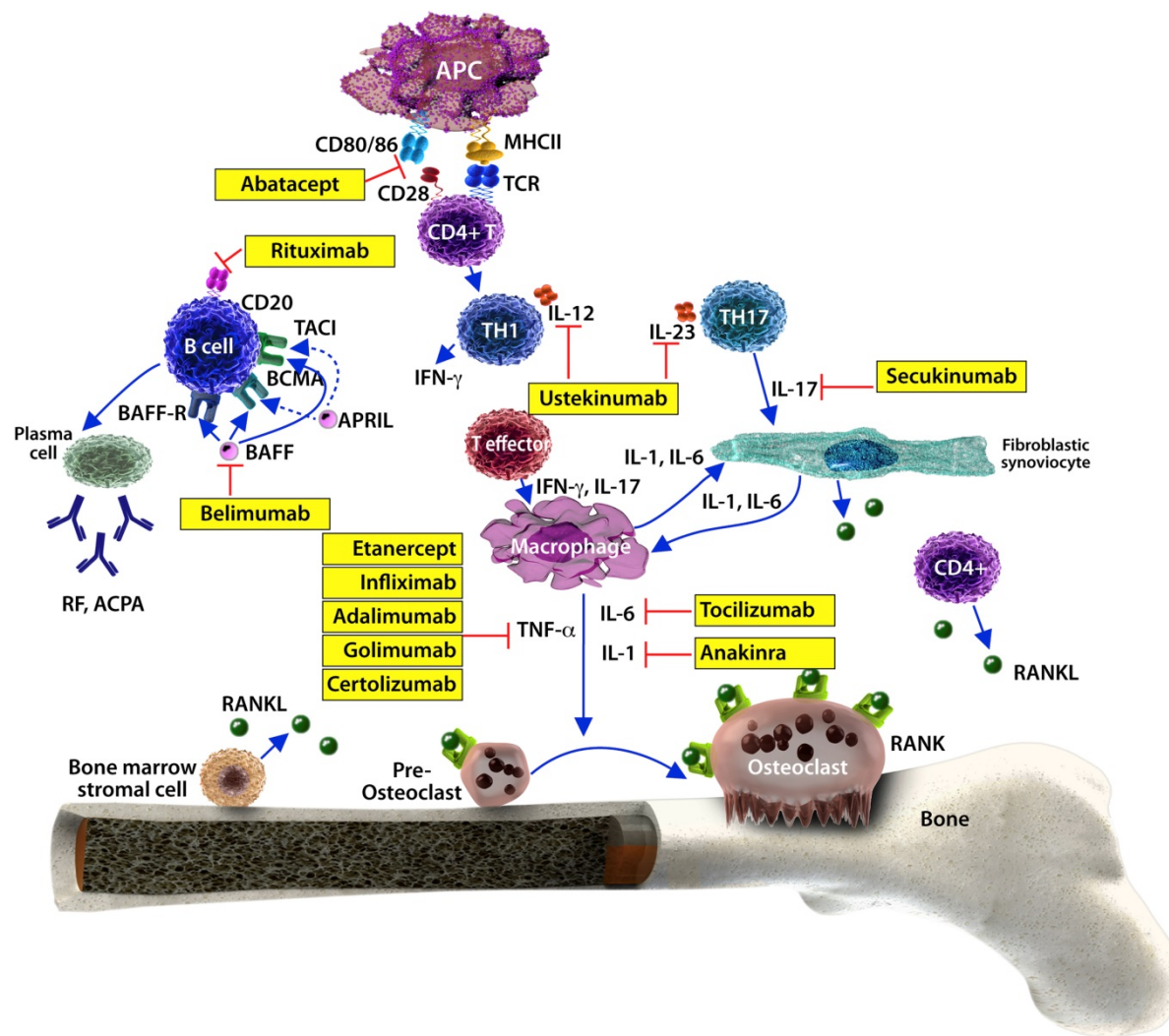
χρήσιμα στις ανοσοανεπάρκειες
(χρόνια κοκκιωματώδης νόσος,
κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια, οστεοπέτρωση)



Στοχευμένη θεραπεία έναντι των B-κυτ με MoAbs & σύντηξη υποδοχών-πρωτεϊνών

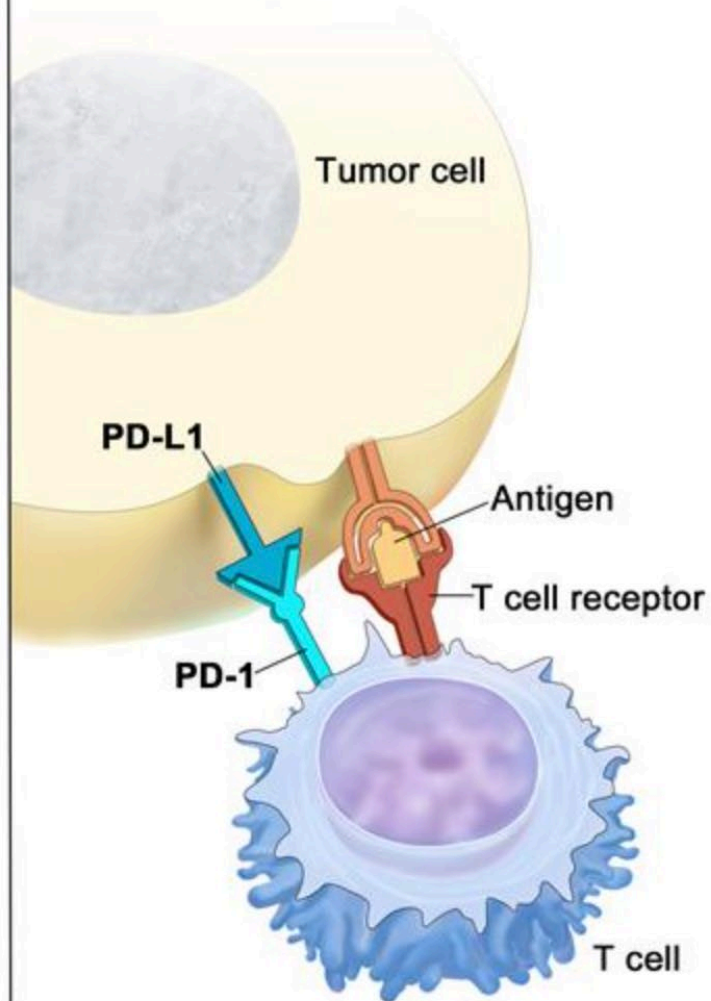
from Lee & Ballow, 2010

Βιολογικοί παράγοντες για ρευματικά νοσήματα και τους στόχους τους

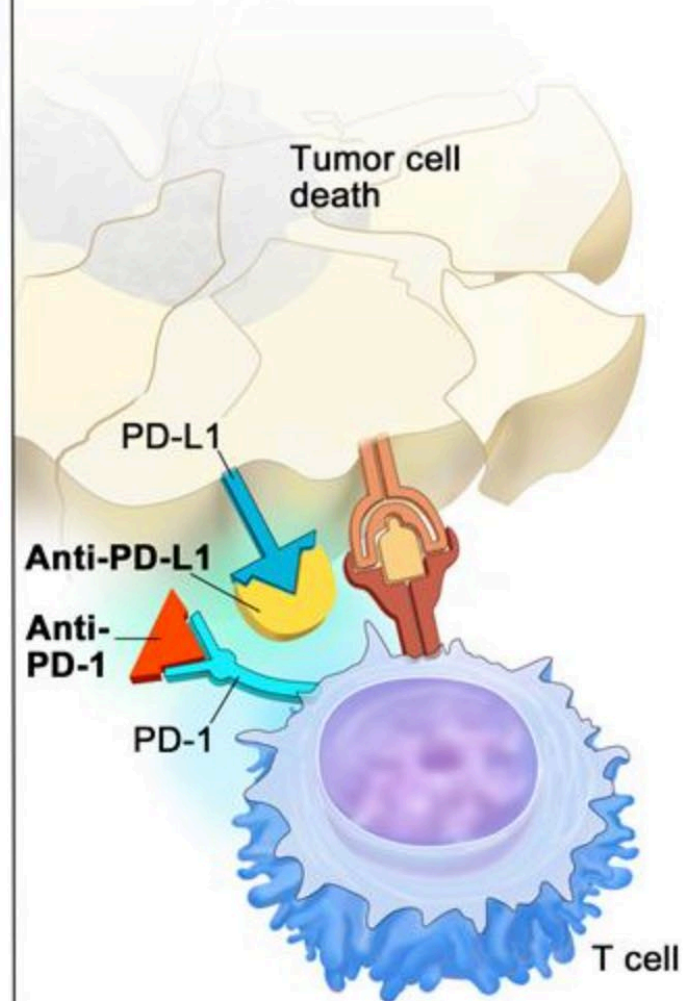


από M. Her, A. Kavanaugh, JACI 2016

**PD-L1 binds to PD-1 and inhibits
T cell killing of tumor cell**



**Blocking PD-L1 or PD-1 allows
T cell killing of tumor cell**



συνδιεγερτικά μόρια του T-κυττάρου (πολυπλοκότητα)

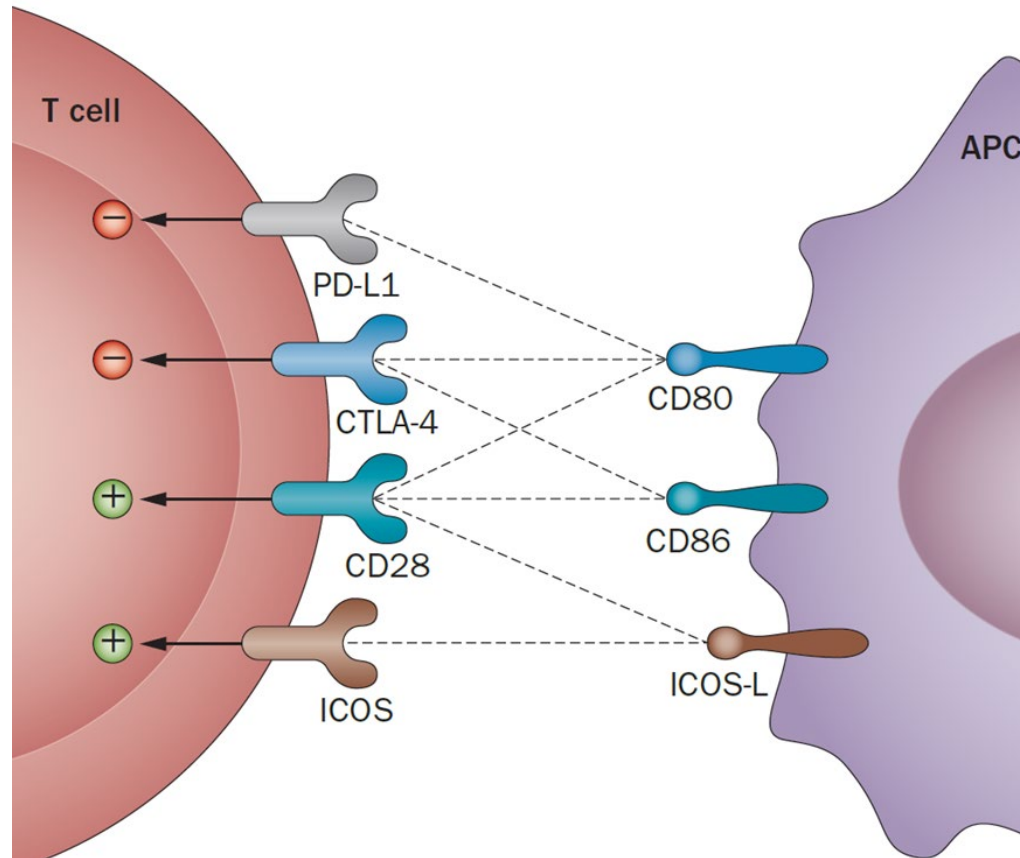


FIG 2. Molecular mechanisms of T-cell inhibition by immune checkpoints. **A**, PD-1 being expressed on T cells inhibits prosurvival pathways, induces cytotoxicity, and downregulates IFN- γ production after binding to PD-L1 on APCs. Anti-PD-1 antibodies interfere with PD-1/PD-L1 interaction, thereby reactivating the T-cell functions (not shown). **B**, Activation of naive T cells proceeds via TAA-mediated T-cell receptor stimulation and costimulation of CD28 by CD80/86 expressed on APCs. This leads to increased proliferation of antigen-specific T cells. **C**, Once T cells are activated, CTLA-4 becomes expressed on T cells. Because of its higher affinity to CD80/CD86, CTLA-4 replaces CD28 and inhibits the T-cell activation. Anti-CTLA-4 antibodies interfere with CD80/CD86/CTLA-4 interactions, thereby suppressing the negative signaling and reactivating CD28-mediated T-cell signaling (not shown). *AP-2*, Activating protein 2; *APC*, antigen-presenting cell; *ARF-1*, ADP-ribosylation factor 1; *Bcl-2*, B-cell lymphoma-2; *Bcl-XL*, B-cell lymphoma-XL; *CD28, 80, 86*, cluster of differentiation 28, 80, 86; *NF- κ B*, nuclear factor κ B; *PI3K*, phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase; *PLD*, phospholipase D; *PP2A*, protein phosphatase 2A; *SHP-2*, Src-homology 2 domain-containing tyrosine phosphatase.

FIG 4. The dual role of IFN signaling during ICB: cytokine-induced regulation of PD-1 versus cytokine-induced antitumor effects. **A**, Chronic IFN- γ signaling upregulates inhibitor receptor ligands and other negative immune regulators on tumor cells. Enhanced expression of these negative immune regulators leads to deeply exhausted T cells that cannot be reactivated by ICB therapy.⁷² As a consequence, the tumors continue to progress during therapy. **B**, Efficient ICB leads to an acute IFN- γ signature, and to CTL- and IFN- γ -induced tumor cell death (*left*). ICB may also lead to reactivation of exhausted T_H1. T_H1 then secrete IFN- γ and TNF, and drive the surviving tumor cells into cytokine-induced senescence (*right*). Consequently, ICB therapy leads to tumor regression by CTL and IFN- γ -mediated apoptosis or lysis,⁶³ to control of the surviving tumor cells by IFN- γ -induced JAK1/2 signaling,⁶⁴ or to cytokine-induced senescence.⁸² Tumors may escape from this control, if the IFN- γ -induced signaling becomes abrogated (not shown).

T. Wieder, et al, Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2018

