

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Φλεγμονώδεις μεσολαβητές στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια Ανασκόπηση των παθογενετικών μηχανισμών και της αποτελεσματικότητας των νέων στοχευμένων θεραπειών

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) επηρεάζει περίπου 210 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως και προβλέπεται να είναι η τρίτη κύρια αιτία θανάτου μέχρι το 2020. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην ανάπτυξη και στην εξέλιξη της νόσου είναι πολύπλοκοι. Ολοένα και περισσότερα στοιχεία δείχνουν ότι η χρόνια φλεγμονή, η έμφυτη και η επίκτητη ανοσία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και στην εξέλιξη της ΧΑΠ. Κατά συνέπεια, μια λογική προσέγγιση της θεραπείας της είναι η καταστολή της φλεγμονώδους απάντησης. Η παρούσα ανασκόπηση παρέχει μια επισκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με επιλεγμένους μεσολαβητές της φλεγμονής που σχετίζονται με τα λεμφοκύτταρα και τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οι οποίες εμπλέκονται ιδιαίτερα στην παθογένεση της νόσου. Επίσης, συζητά τον πιθανό ρόλο των νέων στοχευμένων θεραπειών.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2015, 32(6):701-712
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2015, 32(6):701-712

Ι. Πανταζόπουλος,¹
Χ. Καμπόλης,²
Κ. Αξιώτου,³
Α. Λουκέρη,⁴
Γ. Τσουκαλάς,¹
Α. Κουτσούκου⁵

¹4η Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία», Αθήνα

²Τμήμα Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Αθήνα

³Γ' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειο», Πειραιάς

⁴Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία», Αθήνα

⁵Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Α' Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία», Αθήνα

Inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease: Review of related pathogenic mechanisms and efficacy of novel targeted therapies

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ιντερλευκίνες
Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες
TNF-α
Φλεγμονώδεις μεσολαβητές
ΧΑΠ

Υποβλήθηκε 13.4.2015
Εγκρίθηκε 25.4.2015

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) αναδεικνύεται σε ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα υγείας της εποχής μας. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), 3,1 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν από ΧΑΠ το 2012 (5,6% όλων των θανάτων σε παγκόσμιο επίπεδο), γεγονός που καθιστά τη ΧΑΠ την τρίτη κύρια αιτία θανάτου

μετά τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.¹ Παρ' όλα αυτά, ακόμη και στις ημέρες μας, η ΧΑΠ υποδιαγιγνώσκεται, γεγονός που αυτόματα αυξάνει τον επιπολασμό, τη νοσηρότητα και τη θνητότητα της νόσου, καθώς επίσης αυξάνει την ήδη σημαντική κοινωνική και οικονομική επιβάρυνση. Η ΧΑΠ εκτιμάται ότι μπορεί να οδηγήσει σε χρεοκοπία ακόμη και τα πιο εύρωστα και οργανωμένα συστήματα υγείας.

Όπως περιγράφηκε το 2014 στην αναθεωρημένη έκθεση της παγκόσμιας πρωτοβουλίας για τη ΧΑΠ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD), ο ορισμός της ΧΑΠ είναι εξ ολοκλήρου βασισμένος στην προσβολή της αναπνευστικής λειτουργίας (περιορισμός της ροής του αέρα).² Όμως, η ΧΑΠ δεν είναι μόνο μια νοσολογική οντότητα, αλλά ένα σύμπλεγμα από διαφορετικές μορφολογικές φόρμες με διακριτά δομικά, λειτουργικά, κυτταρικά χαρακτηριστικά που συμβάλλουν στον περιορισμό της ροής του αέρα και περιλαμβάνει το εμφύσημα, τη χρόνια βρογχίτιδα και τη νόσο των μικρών αεραγωγών (βρογχιολίτιδα). Ο φαινότυπος της ΧΑΠ εξαρτάται από τη συμμετοχή κάθε μίας από τις παραπάνω μορφολογικές μορφές στον περιορισμό της ροής του αέρα, η οποία μπορεί να ποικίλλει μεταξύ των ασθενών, έχοντας ως αποτέλεσμα ένα ευρύ κλινικό φάσμα.²

Η έκθεση σε εισπνεόμενους ρύπους, με το κάπνισμα να είναι ο πρωταρχικός περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου, ακολουθούμενο από άλλες μορφές περιβαλλοντικής (π.χ. καπνός από καύση ξύλου) και επαγγελματικής έκθεσης, σε συνδυασμό με τη γενετική ευαισθησία και ιογενείς ή μικροβιακές λοιμώξεις που επιδεινώνουν την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή, είναι οι κύριες μεταβλητές που καθορίζουν τους παθογενετικούς μηχανισμούς της ΧΑΠ.^{3,4} Το οξειδωτικό stress, η φλεγμονή και η διαταραχή της ισορροπίας πρωτεασών/αντιπρωτεασών περιλαμβάνονται επίσης στους θεμελιώδεις μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεση της ΧΑΠ.⁵ Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια έχει αναδυθεί ο πιθανός ρόλος της κυτταρικής απόπτωσης, της κυτταρικής γήρανσης και του πολλαπλασιασμού στην παθογένεια της ΧΑΠ.⁶

Επομένως, είναι προφανές ότι η ΧΑΠ είναι μια σύνθετη φλεγμονώδης νόσος που περιλαμβάνει πολλούς διαφορετικούς τύπους φλεγμονωδών και δομικών κυττάρων με ικανότητα απελευθέρωσης πολλαπλών φλεγμονωδών μεσολαβητών. Με βάση αυτό, μπορεί να υποτεθεί ότι οι ανταγωνιστές των εν λόγω μεσολαβητών ίσως να έχουν κάποιο θεραπευτικό ρόλο στη ΧΑΠ.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση της τρέχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με επιλεγμένους φλεγμονώδεις μεσολαβητές που σχετίζονται με λεμφοκύτταρα και προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οι οποίες έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεση της νόσου, και επίσης να συζητηθεί ο πιθανός ρόλος των νέων στοχευμένων θεραπειών έναντι των μεσολαβητών αυτών της φλεγμονής.

2. ΜΕΘΟΔΟΣ

Ανατρέξαμε στη μηχανή αναζήτησης βιοϊατρικών

ερευνών "PubMed", χρησιμοποιώντας τη φράση-κλειδί "proinflammatory mediators AND COPD (chronic obstructive pulmonary disease)" και "T-cell related cytokines AND COPD". Όσον αφορά στις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οι δείκτες με το μεγαλύτερο αριθμό αναφορών ήταν ο TNF-α, η IL-1β και η IL-6. Από τις κυτταροκίνες που σχετίζονται με T-κύτταρα, ο μεγαλύτερος αριθμός αναφορών αφορούσε στις IL-17, 21, 22 και στην οικογένεια της IL-12. Στη συνέχεια, χρησιμοποιήθηκαν επί μέρους και οι αντίστοιχες κυτταροκίνες ξεχωριστά ως λέξεις-κλειδιά, ενώ αποκλείστηκαν άρθρα δημοσιευμένα σε γλώσσες εκτός της αγγλικής, καθώς και άρθρα δημοσιευμένα πριν από το 2000.

3. ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

Οι παθολογικές αλλαγές που σχετίζονται με τη ΧΑΠ μπορεί να αφορούν στους μεγάλους κεντρικούς ή και μικρούς περιφερικούς αεραγωγούς, στο πνευμονικό παρέγχυμα, στο βρογχικό αυλό ή και στις πνευμονικές αρτηρίες.⁷ Η φλεγμονή των μεγάλων αεραγωγών περιλαμβάνει υποεπιθηλιακή διήθηση από μακροφάγα, T-λεμφοκύτταρα (ιδίως τα CD8⁺), ουδετερόφιλα (συνήθως στη βαριά ΧΑΠ) ή και ηωσινόφιλα (κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων της ΧΑΠ), υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων και υπερέκκριση βλέννης λόγω υπερτροφίας και φλεγμονής των βλεννογόνων αδένων.⁷ Η νόσος των μικρών αεραγωγών περιλαμβάνει κυρίως φλεγμονή των βρογχιολίων και διήθηση από T-λεμφοκύτταρα (κυρίως CD8⁺), υπερπλασία των καλυκοειδών κυττάρων, υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών ή και ίνωση του τοιχώματος των αεραγωγών. Όσον αφορά στο πνευμονικό παρέγχυμα, η ΧΑΠ οδηγεί σε ενεργοποίηση των CD8⁺ T-λεμφοκυττάρων, καταστροφή των κυψελιδικών διαφραγμάτων, μη αναστρέψιμη απώλεια της ελαστικής επαναφοράς των πνευμόνων και διεύρυνση των αεροχώρων. Οι βρογχικοί αυλοί πληρούνται με ουδετερόφιλα και βύσματα βλέννης, ενώ οι πνευμονικές αρτηρίες μπορεί να παρουσιάζουν φλεγμονή του έξω χιτώνα (adventitia) (κυρίως οδηγούμενη από τα CD8⁺ T-λεμφοκύτταρα), ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και πάχυνση του έσω και λιγότερο συχνά του μέσου χιτώνα.⁸

Η φλεγμονή στη ΧΑΠ είναι χρόνια, εμμένουσα και συστηματική. Η διακοπή του καπνίσματος δεν διακόπτει την εξέλιξη της νόσου, επιτρέποντας έτσι την υπόθεση ότι οι ενδογενείς αυτοάνοσοι ή οι σχετιζόμενοι με φλεγμονώδεις λοιμώξεις μηχανισμοί μπορεί να καθοδηγούν την εμμένουσα φλεγμονώδη διαδικασία.⁹ Επίσης, η ΧΑΠ είναι μια πνευμονική νόσος με πολλαπλές συστηματικές επιπτώσεις εξαιτίας των διαμεσολαβητών φλεγμονής που διαχέονται στη συστηματική κυκλοφορία.

Τόσο η φυσική (έμφυτη) όσο και η επίκτητη ανοσία έναντι εξωτερικών παθογόνων, καθώς και η ανάπτυξη αυτοανοσίας, συμμετέχουν στη χρόνια φλεγμονή της ΧΑΠ, η οποία χαρακτηρίζεται από συσσώρευση ουδετεροφίλων, μακροφάγων, Β-κυττάρων, CD4⁺, CD8⁺ Τ-κυττάρων και ηωσινοφίλων, κυρίως στους μικρούς αεραγωγούς.^{8,10} Ο βαθμός της φλεγμονής αυξάνει ανάλογα με το στάδιο της νόσου κατά GOLD.² Τα εν λόγω κύτταρα αλληλεπιδρούν με τα δομικά κύτταρα των αεραγωγών, το πνευμονικό παρέγχυμα και τα πνευμονικά αγγεία, και η ενεργοποίησή τους από τον καπνό του τσιγάρου ή άλλες ερεθιστικές ουσίες οδηγεί στην απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών, ενζύμων και αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (ROS).¹¹

Η έμφυτη ανοσία είναι η πρώτη γραμμή άμυνας κατά των εξωτερικών παθογόνων, η οποία παρέχει μια ταχεία αρχική απάντηση, αλλά στερείται ειδικότητας και μνήμης. Τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα, τα φυσικά κύτταρα-φονείς (natural killer cells [NK-cells]), τα βασεόφιλα, τα μαστοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα και τα δενδριτικά κύτταρα αποτελούν τα κυτταρικά στοιχεία της έμφυτης ανοσίας.^{9,10} Τα δενδριτικά κύτταρα συχνά θεωρούνται ο σύνδεσμος μεταξύ έμφυτης και ειδικής ανοσίας. Από την άλλη πλευρά, η επίκτητη (ειδική) ανοσία εμπεριέχει τόσο χυμικά (ειδικά αντισώματα) όσο και κυτταρικά (Β- και Τ-λεμφοκύτταρα) συστατικά και ενεργοποιεί μια αντίδραση που χαρακτηρίζεται από ειδικότητα και μνήμη. Η παθολογική ενεργοποίησή της από αυτοαντιγόνα και η επαγωγή αυτοανοσίας αποτελούν μια άλλη πτυχή της ειδικής ανοσίας.¹² Η ενεργοποίηση της ειδικής ανοσίας, όπως αντικατοπτρίζεται από την αύξηση των Τ-κυττάρων στους μικρούς αεραγωγούς και στο πνευμονικό παρέγχυμα, αφορά κυρίως στα πιο σοβαρά στάδια της ΧΑΠ (GOLD III και IV), ενώ η ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας αναφέρεται στα πρώιμα στάδια (GOLD στάδια I και II).¹³ Τέλος, στις φλεγμονώδεις νόσους των αεραγωγών όπως η ΧΑΠ, η χρόνια φλεγμονή πυροδοτείται και διατηρείται από φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές στη ΧΑΠ έχουν ποικίλους ρόλους, όπως προσέλκυση φλεγμονωδών κυττάρων από την κυκλοφορία (χημειοτακτικοί παράγοντες), ενίσχυση της φλεγμονώδους διαδικασίας (προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες) και επαγωγή δομικών μεταβολών (αυξητικοί παράγοντες).¹³ Αυτοί οι μεσολαβητές προέρχονται όχι μόνο από ενεργοποιημένα φλεγμονώδη κύτταρα (π.χ. κυψελιδικά μακροφάγα, ουδετερόφιλα, Τ-λεμφοκύτταρα), αλλά επίσης και από δομικά κύτταρα των αεραγωγών (π.χ. επιθηλιακά, ενδοθηλιακά, ινοβλάστες), τα οποία μετατρέπονται σε κύτταρα που παράγουν μεσολαβητές της φλεγμονής.¹⁴ Είναι σημαντικό να επισημανθεί το γεγονός ότι η φλεγμονή των αεραγωγών αρχίζει σε πρώιμα στάδια της ΧΑΠ και εξελίσσεται για χρόνια μέχρι την έναρξη κλινικών συμπτωμάτων.⁸

4. ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

4.1. Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF-α), η ιντερλευκίνη-1b (IL-1b), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), ο παράγοντας διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων-μονοκυττάρων (GM-CSF) και ο παράγοντας διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων (G-CSF) είναι οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που σχετίζονται κυρίως με τη ΧΑΠ, ενώ υπάρχουν στοιχεία που αφορούν στο ρόλο της IL-32 και της στρωματικής θυμικής λεμφοποιητίνης (thymic stromal lymphopoietin, TSLP).¹⁵ Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες αυξάνονται στη ΧΑΠ και φαίνεται να ενισχύουν τη φλεγμονή, εν μέρει μέσω της ενεργοποίησης του παράγοντα μεταγραφής του πυρήνα (NF-κΒ), οδηγώντας έτσι στην αύξηση της έκφρασης πολλαπλών φλεγμονωδών γονιδίων.¹⁵ Συχνά, τα εν λόγω μόρια συνδέονται με τη σοβαρότητα της νόσου.

4.1.1. TNF-α. Ο TNF-α υπάρχει σε δύο μορφές: μια πρόδρομη μορφή συνδεδεμένη με την κυτταρική μεμβράνη (pro TNF-α με 233 αμινοξέα και μοριακό βάρος [MB] 26 kDa) και μια διαλυτή μορφή (157 μη γλυκοζυλιωμένα αμινοξέα και MB 17 kDa). Έχει δειχθεί ότι η μετατροπή της πρόδρομης μορφής στο βιολογικά δραστικό TNF-α διαμεσολαβείται από μια μεταλλοπρωτεΐνωση που ονομάζεται μετατρεπτικό ένζυμο του TNF-α (TACE).¹⁶ Ο TNF-α παράγεται και εκκρίνεται από μια ποικιλία κυττάρων, περιλαμβανομένων των επιθηλιακών κυττάρων, των μακροφάγων, των Τ-λεμφοκυττάρων, των λείων μυϊκών κυττάρων των αεραγωγών και των μαστοκυττάρων.¹⁶ Τα μακροφάγα θεωρούνται η κύρια πηγή του TNF-α.¹⁷ Η έκκριση του TNF-α από μονοκύτταρα/μακροφάγα ενισχύεται σημαντικά από άλλες κυτταροκίνες, όπως η IL-1, ο GM-CSF και η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ).¹⁷ Ο TNF-α προάγει τη φλεγμονή με διέγερση των οδών του NF-κΒ και της p38 MAP κινάσης (MAPK). Επίσης, ενεργοποιεί τον παράγοντα μεταγραφής NF-κΒ, ο οποίος αλλάζει τη μεταγραφή φλεγμονωδών γονιδίων, περιλαμβανομένων των κυτταροκινών, των χημειοκινών και των πρωτεασών, στα επιθηλιακά κύτταρα και στα μακροφάγα.¹⁶ Ομοίως, ενεργοποιεί τη MAPK, η οποία με τη σειρά της μπορεί να ενεργοποιήσει μια παρόμοια ομάδα γονιδίων και να αλληλεπιδράσει με το μονοπάτι του NF-κΒ.¹⁴ Ειδικότερα, ο TNF-α αυξάνει την απελευθέρωση της IL-8 από τα επιθηλιακά κύτταρα και τα ουδετερόφιλα των αεραγωγών μέσω ενεργοποίησης της μεταγραφής του γονιδίου της IL-8. Στους ασθενείς με ΧΑΠ, μπορεί επίσης να αυξήσει την έκφραση και τα επίπεδα του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) στον ορό, την παραγωγή των μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας (matrix metalloproteinases, MMPs) από τα μακροφάγα και της

γλυκοπρωτεΐνης τενασκίνης από τα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα, και να αναστείλει την έκφραση των πρωτεϊνών των σκελετικών μυών, προκαλώντας έτσι την απόπτωση των σκελετικών μυϊκών κυττάρων.¹⁸ Αυξημένα επίπεδα του TNF-α και των διαλυτών υποδοχέων του έχουν μετρηθεί στα πτύελα των ασθενών με ΧΑΠ, κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων.^{19,20} Οι συγκεντρώσεις του TNF-α στον ορό, καθώς επίσης και η έκκρισή του από τα μονοκύτταρα, είναι ιδιαίτερα αυξημένα στο υποσύνολο των ασθενών με ΧΑΠ και απώλεια βάρους ή καχεξία.²¹

Σε αυτό το πλαίσιο, οι στρατηγικές έναντι του TNF-α θα μπορούσαν να αποτελούν το κλειδί σε μια προσπάθεια να ανασταλεί η φλεγμονή της ΧΑΠ.²² Οι εν λόγω στρατηγικές περιλαμβάνουν: (α) Τα εξανθρωποποιημένα μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον του TNF-α (π.χ. infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab), (β) τα εξανθρωποποιημένα μονοκλωνικά αντισώματα κατά του υποδοχέα του TNF-α (π.χ. etanercept), (γ) τους αναστολείς TACE (π.χ. PKF 242–484, PKF 241–466), (δ) τους αναστολείς παραγωγής του TNF-α και (ε) τα αντιπληροφορικά ολιγονουκλεοτίδια, τα οποία κατευθύνονται έναντι μορίων mRNA που κωδικοποιούν τον TNF-α.²² Στο εμπόριο υπάρχουν τρεις βιολογικοί παράγοντες που αναστέλλουν τον TNF-α: Ετανερσέπτη, ινφλιξιμάμπη και ανταλιμουμάμπη. Επίσης, είναι υπό ανάπτυξη δύο ακόμη αναστολείς του TNF-α, η πεγκυλιωμένη σερτολιζουμάμπη και η γκολιμουμάμπη. Λόγω της αποτελεσματικότητάς τους στην αγωγή φλεγμονωδών νόσων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, θεωρήθηκε ότι η χρήση τους θα μπορούσε να επεκταθεί και στη ΧΑΠ.²² Δυστυχώς, όμως, η ινφλιξιμάμπη απέτυχε να παρέχει οποιαδήποτε κλινικά ή και λειτουργικά οφέλη στους ασθενείς με ΧΑΠ.^{23–25} Επί πλέον, παρατηρήθηκε σοβαρή τοξικότητα με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του πνεύμονα και ανάπτυξη πνευμονίας.^{22,26} Από την άλλη πλευρά, η ετανερσέπτη βρέθηκε να μειώνει τη συχνότητα των παροξύνσεων σε ασθενείς με ΧΑΠ που θεραπεύονταν για ρευματοειδή αρθρίτιδα.²⁷ Η θεωρία ότι η θεραπεία κατά του TNF-α θα μπορούσε να είναι πιο ωφέλιμη για τις παροξύνσεις παρά ως θεραπεία συντήρησης για τη ΧΑΠ καταρρίφθηκε από μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη, που απέτυχε να δείξει σημαντικό πλεονέκτημα της ετανερσέπτης, αναστολέα TNF-α, έναντι της πρεδνιζόνης στη θεραπεία των παροξύνσεων της ΧΑΠ.²⁸

4.1.2. IL-1β. Η προφλεγμονώδης κυτταροκίνη IL-1β παράγεται κυρίως από τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα και τους ινοβλάστες και αποτελεί έναν ισχυρό ενεργοποιητή των κυψελιδικών μακροφάγων σε ασθενείς με ΧΑΠ, ενισχύοντας την παραγωγή ποικίλων προφλεγμονωδών μεσολαβητών που εμπλέκονται στην παθογένεση της ΧΑΠ, περιλαμβανομένων των IL-2, -6, -8, RANTES (regulated on

activation, normal T-cell expressed and secreted), GM-CSF, IFN-γ και TNF-α.²⁹ Η IL-1β ενέχεται επίσης στη ρύθμιση ελαστολυτικών πρωτεασών, όπως η MMP-9, στην επαγωγή του πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών και την έκφραση του ICAM-1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.^{14,22} Επίσης, έχει συνδεθεί με την εμφάνιση καχεξίας.³⁰ Τα ανοσοαντιδραστικά για την IL-1β και την IL-1α κύτταρα αυξάνονται στις βρογχικές βιοψίες σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ,³¹ αλλά το εν λόγω εύρημα δεν επιβεβαιώθηκε για την IL-1β σε μια πιο πρόσφατη μελέτη.³² Επίσης, αυξημένα επίπεδα IL-1β έχουν ανευρεθεί στον ορό, στα πτύελα και στο υγρό του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ.^{33–36}

Σε εξέλιξη βρίσκονται κλινικές μελέτες που κατευθύνονται προς την ανάπτυξη θεραπειών οι οποίες έχουν ως στόχο την IL-1. Η κανακινουμάμπη (canakinumab), ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που εξουδετερώνει την IL-1β, αποδείχθηκε πρόσφατα αναποτελεσματικό στη θεραπεία της σταθερής ΧΑΠ,³⁷ αλλά μια κλινική δοκιμή με ένα νέο αντίσωμα που παρεμποδίζει τη δράση της IL-1β, το MEDI8986, βρίσκεται ακόμη σε εξέλιξη.³⁸

4.1.3. IL-6. Τόσο τα φλεγμονώδη (μονοκύτταρα, μακροφάγα, Β-λεμφοκύτταρα, Τ-λεμφοκύτταρα) όσο και τα δομικά κύτταρα (ινοβλάστες, επιθηλιακά κύτταρα) θεωρούνται από τις κύριες πηγές της IL-6. Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η IL-6 συνδέει τη φυσική με την επίκτητη ανοσία και συμβάλλει στην παθογένεση της αυτοάνοσης απόκρισης που παρατηρήθηκε στους πνεύμονες ασθενών με πιο σοβαρή ΧΑΠ. Οι συγκεντρώσεις της IL-6 αυξάνονται στα πτύελα, στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα των ασθενών με ΧΑΠ, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων.^{39–41} Επιπλέον, η IL-6 εμπλέκεται στους μηχανισμούς της συστηματικής φλεγμονής της ΧΑΠ και στην επιδείνωση των συν-νοσηροτήτων, δεδομένου ότι μπορεί να συμβάλλει στην εξασθενημένη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, στην αντίσταση στην ινσουλίνη, στην οστεοπόρωση και στην κατάθλιψη. Οι συγκεντρώσεις της IL-6 στο πλάσμα συσχετίζονται με αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), διά μέσου μηχανισμών που οδηγούν στην απελευθέρωση της CRP από το ήπαρ.⁴²

Ένα αντίσωμα που παρεμποδίζει τους υποδοχείς της IL-6 (τοκιλιζουμάμπη, tocilizumab) είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, αλλά δεν έχει ακόμη εξεταστεί σε ασθενείς με ΧΑΠ.⁴³ Αυτή η στρατηγική μπορεί να αποδειχθεί εξαιρετικά αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των συν-νοσηροτήτων της ΧΑΠ. Αρκετά αντισώματα κατά της IL-6 έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιούνται σε κλινικές δοκιμές για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και διάφορους τύπους καρ-

κίνου με μερική έως τώρα αποτελεσματικότητα, αλλά δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση τους σε ασθενείς με ΧΑΠ.

4.2. Κυτταροκίνες που σχετίζονται με Τ-κύτταρα

Αφού η επίκτητη ανοσία και τα Τ-λεμφοκύτταρα δραματίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη απόκριση που λαμβάνει χώρα στη ΧΑΠ, είναι σημαντικό να αναγνωριστούν διακριτά πρότυπα έκκρισης κυτταροκινών από τα Τ-κύτταρα, όπως οι Th17 κυτταροκίνες, μέλη της οικογένειας των IL-12 και IL-18.

4.2.1. Th17 κύτταρα. Τα Th17 κύτταρα αποτελούν μια νέα κατηγορία Τ-βοηθητικών κυττάρων που περιγράφηκαν το 2005, τα οποία εκκρίνουν την IL-17A, την IL-17F, την IL-21 και την IL-22.⁴⁴ Τα εν λόγω κύτταρα παράγουν την κυτταροκίνη CCL20 (chemokine [C-C motif] ligand 20), τον GM-CSF, τις IL-8, IL-26 και IL-10, αν και πολλές από αυτές τις κυτταροκίνες δεν είναι ειδικές για τα Th17 κύτταρα.⁴⁵ Η διαφοροποίηση των παρθένων (naïve) Τ-κυττάρων προς ένα φαινότυπο Th17 υποστηρίζεται από αρκετές κυτταροκίνες, περιλαμβανομένων του αυξητικού παράγοντα TGF-β και των φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως οι IL-6, IL-21, IL-1β, και IL-23.^{44,45} Η εν λόγω διακριτή γενεαλογία των Τ-κυττάρων και των μορίων τελεστών τους, όπως οι IL-17, IL-21, IL-22, GM-CSF και CCL20, εμπλέκεται στην κάθαρση από εξωκυττάρια παθογόνα, καθώς και στην παθογένεση πολλών αυτοάνοσων και φλεγμονωδών νόσων.⁴⁵

4.2.2. IL-17. Η οικογένεια της IL-17 αποτελείται από έξι μέλη κυτταροκινών (IL-17A έως IL-17F) και πέντε υποδοχείς (IL-17RA έως IL-17RE).⁴⁶ Η IL-17, γνωστή και ως IL-17A, παράγεται κυρίως από τα CD4⁺ και CD8⁺ Τ-κύτταρα,⁴⁷ γνωστά ως Th17 και Tc17 κύτταρα, αλλά επίσης και από άλλα κύτταρα, περιλαμβανομένων των NKT-κυττάρων, των μακροφάγων, των δενδριτικών κυττάρων και των Β-κυττάρων.⁴⁸ Η IL-17 μπορεί να παραχθεί *in vitro* από διάφορους συνδυασμούς των TGF-β, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-15, IL-18, IL-21 και IL-23. Οι IL-17A και IL-17F είναι κατά 50% ομόλογες και μοιράζονται όμοιες λειτουργίες. Η IL-17A και η συγγενής IL-17F συνδέονται με τη φλεγμονή της ΧΑΠ που προκαλείται από τα ουδετερόφιλα, επάγοντας την απελευθέρωση ουσιών με χημειοτακτική δράση προς τα ουδετερόφιλα, όπως οι CXCL1 (chemokine [C-X-C motif] ligand 1), CXCL8, CCL20 και GM-CSF, από επιθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα των αεραγωγών. Επιπρόσθετα, η IL-17 έχει επίδραση στα περισσότερα παρεγχυματικά κύτταρα, περιλαμβανομένων των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων, που εκφράζουν υποδοχείς για IL-17 και η μεσολαβούμενη από την IL-17 σηματοδότηση επάγει τα κύτταρα-στόχους για την παραγωγή διαφόρων φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως ο TNF-α και η IL-6.⁴⁹ Η IL-17, σε συνδυασμό με την

IL-6, αυξάνει την έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν μουκίνη (MUC5AC και MUC5B) σε ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών, ενισχύοντας έτσι την υπερέκριση βλέννης.⁵⁰ Επιπλέον, η IL-17 ενισχύει την παραγωγή της MMP-9 από τα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών και συμμετέχει επίσης στη συστολή των λείων μυϊκών ινών των ανθρώπινων αεραγωγών.^{50,51}

Τα επίπεδα της IL-17A στον ορό είναι αυξημένα σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ σε σύγκριση με υγιείς καπνιστές και μη καπνιστές, αυξάνουν με το στάδιο της ΧΑΠ και είναι αντιστρόφως ανάλογα με τον εκπνεόμενο όγκο στο 1ο sec (FEV₁).⁵² Από την άλλη πλευρά, παραμένει ασαφές εάν τα επίπεδα της IL-17A στα πτύελα είναι επίσης αυξημένα στους ασθενείς με ΧΑΠ, αν και σημαντικές αυξήσεις έχουν παρατηρηθεί στον αριθμό των IL-17A⁺ ανοσοαντιδραστικών κυττάρων στο βρογχικό υποβλεννογόνιο χιτώνα των ασθενών με ήπια, μέτρια και σοβαρή ΧΑΠ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που περιελάμβανε μη καπνιστές, αλλά και στον περιφερικό πνευμονικό ιστό ασθενών με σταθερή ΧΑΠ σε σύγκριση με καπνιστές με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία, αλλά και μη καπνιστές.⁵³⁻⁵⁶

4.2.3. IL-21. Η IL-21, μέλος της οικογένειας IL-2, πραγματοποιεί τις λειτουργίες της μέσω του υποδοχέα της, ο οποίος εκφράζεται κυρίως στα Β-κύτταρα αλλά και στα Τ-λεμφοκύτταρα και σε άλλα κύτταρα μυελοειδούς προέλευσης.⁵⁷ Η IL-21 παράγεται σε μεγάλες ποσότητες από ώριμα Th17 κύτταρα και συμμετέχει σε διάφορες διεργασίες: (α) Τη διαφοροποίηση των Th17 κυττάρων, η οποία ενισχύεται από τον TGF-β, (β) την αναστολή της έκφρασης του παράγοντα FOXP3 (forkhead transcription factor) και ως εκ τούτου την ανάπτυξη ρυθμιστικών Τ-κυττάρων, (γ) τη διέγερση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των CD8⁺ Τ-κυττάρων σε συνδυασμό με τις IL-7 ή IL-15, (δ) τη συμμετοχή στη διαφοροποίηση των Β-λεμφοκυττάρων, τη σύνθεση και την αλλαγή της τάξης των αντισωμάτων (IgG1, IgG3) μέσω επαγωγής των Blimp-1 and Bcl-6 (η IL-21 μπορεί να διαδραματίσει ρόλο στην αυτοανοσία μέσω του παραπάνω μηχανισμού), (ε) την επαγωγή της διαφοροποίησης και της κυτταροτοξικής δράσης των NK και NKT-κυττάρων, και (στ) τη διέγερση της παραγωγής IL-8 από τα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα.⁵⁸⁻⁶¹

Ο ρόλος της IL-21 στη ΧΑΠ είναι αμφιλεγόμενος. Η IL-21 αναστέλλει τη διαφοροποίηση των Tregs και διεγείρει τη διαφοροποίηση των Th17 κυττάρων σε πειραματικές μελέτες σε επίμυες.⁶² Επίσης, μπορεί να αυξήσει *in vitro* την παραγωγή της IL-17 από τα ενεργοποιημένα ανθρώπινα Τ-κύτταρα, αναδεικνύοντας ένα δυνητικό ρόλο για την IL-21 στην παθογένεση της ΧΑΠ.⁶³ Ωστόσο, σε μια άλλη μελέτη, δεν φάνηκε αλλαγή στην έκφραση της IL-21 στη ΧΑΠ,⁵⁶

Πίνακας 1. Ο ρόλος των φλεγμονωδών μεσολαβητών στην παθογένεια της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ).

Φλεγμονώδεις μεσολαβητές	Εκκριτικά κύτταρα	Κύτταρα στόχοι → Αποτελεσμα ενεργοποίησης	Στοιχεία σε ασθενείς με σταθερή παράδυνση ΧΑΠ	Στόχοι της θεραπείας	Παράγοντας	Αποτέλεσμα
Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες TNF-α	Μακροφάγα	Επιθηλιακά κύτταρα → IL-8, απελευθέρωση τενασκίνης	Πτύελα	TNF-α αντίσωμα	Ινφλιξιμάμπη	Κανένα όφελος Αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο πνεύμονα ή πνευμονία
	Επιθηλιακά κύτταρα T-λεμφοκύτταρα Λεία μυϊκά κύτταρα Μαστοκύτταρα	Ουδετερόφιλα → απελευθέρωση IL-8 Μακροφάγα → απελευθέρωση MMPs Λεία μυϊκά κύτταρα → απόπτωση Ενδοθηλιακά κύτταρα → ICAM-1	Ορός			
IL-1β	Μονοκύτταρα/ μακροφάγα Ινοβλάστες	Μακροφάγα → απελευθέρωση IL-2, IL-6, IL-8, RANTES → απελευθέρωση GM-CSF, IFN-γ, TNF-α, MMP-9 Ινοβλάστες → Πολλαπλασιασμός Ενδοθηλιακά κύτταρα → έκφραση ICAM-1	Ορός Πτύελα BALF	Ορός Αντίσωμα κατά του υποδοχέα του TNF-α	Κανακινουμάμπη	Κανένα όφελος στη σταθερή ΧΑΠ
IL-6	Μονοκύτταρα/ μακροφάγα B-, T-λεμφοκύτταρα Ινοβλάστες Επιθηλιακά κύτταρα	Ενδοθηλιακά κύτταρα	BALF EBC Ορός	Πτύελα Ορός	– – MED18986	– – Υπό δοκιμή
<i>T-cell related cytokines</i>						
IL-17 (IL-17A)	CD4 ⁺ (Th17) effector cells	Επιθηλιακά κύτταρα	Ορός	–	–	–
	CD8 ⁺ (Tc17) effector cells	→ απελευθέρωση CXCL1, CXCL8, CCL20, GM-CSF (χημειοτακτικά ουδετεροφίλων)	Ιστός	–	–	–
	NKT-κύτταρα	→ έκκριση βλέννης				
	Μακροφάγα	→ απελευθέρωση MMP-9				
	Δενδριτικά κύτταρα	Λεία μυϊκά κύτταρα				
	B-κύτταρα	→ απελευθέρωση CXCL1, CXCL8, CCL20, GM-CSF (χημειοτακτικά ουδετεροφίλων)				
		→ μυϊκή σύσπαση				
		Μακροφάγα → απελευθέρωση TNF-α, IL-6				
		Δενδριτικά κύτταρα → απελευθέρωση TNF-α, IL-6				

TNF: Tumor necrosis factor, IL: Interleukin, MMP: Matrix metalloproteinase, ICAM-1: Inter cellular adhesion molecule 1, RANTES: Normal T-cell expressed and secreted, CXCL: Chemokine (C-X-C motif) ligand, CCL: Chemokine (C-C motif) ligand, GM-CSF: Granulocyte colony stimulating factor, BALF: Bronchoalveolar lavage fluid, EBC: Exhaled breath condensate, -: Μη διαθέσιμες πληροφορίες

Πίνακας 1. (συνέχεια) Ο ρόλος των φλεγμονωδών μεσολαβητών στην παθογένεια της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ).

Φλεγμονώδεις μεσολαβητές	Εκκριτικά κύτταρα	Κύτταρα στόχοι → Αποτελεσμα ενεργοποίησης	Στοιχεία σε ασθενείς με σταθερή παράδυνση ΧΑΠ	Στόχοι της θεραπείας	Παράγοντας	Αποτέλεσμα
IL-21	Th17 κύτταρα	Th17 κύτταρα → διαφοροποίηση Tregs → αναστολή CD8 ⁺ T-κύτταρα → πολλαπλασιασμός, διαφοροποίηση B-κύτταρα → διαφοροποίηση → σύνθεση, αλλαγή τάξης αντισωμάτων → αυτοανοσία NK, NKT-κύτταρα → διαφοροποίηση, κυτταροτοξικότητα Δενδριτικά κύτταρα → απελευθέρωση IL-8 Μακροφάγα → απελευθέρωση IL-8	Κανένα	-	-	-
IL-22	Th17 κύτταρα NK κύτταρα Δενδριτικά κύτταρα	Επιθηλιακά κύτταρα → λειτουργία ανοσοποιητικού φραγμού → υπερπλασία Ινοβλάστες	Ιστός	-	-	-
IL-12	Μακροφάγα Δενδριτικά κύτταρα Επιθηλιακά κύτταρα	Th1 κύτταρα → απελευθέρωση IFN-γ → διαφοροποίηση, ενεργοποίηση	Ιστός BALF	-	-	-
IL-23	Δενδριτικά κύτταρα	Th17 κύτταρα → ρύθμιση, συντήρηση, επέκταση → απελευθέρωση IL-17, IL-22 → απελευθέρωση IFN-γ	Ιστός	-	-	-
IL-27		Th1 κύτταρα → επαγωγή της IL-10 Th17 κύτταρα → αρνητική ρύθμιση				

TNF: Tumor necrosis factor, IL: Interleukin, MMP: Matrix metalloproteinase, ICAM-1: Intercellular adhesion molecule 1, RANTES: Normal T-cell expressed and secreted, CXCL: Chemokine (C-X-C motif) ligand, CCL: Chemokine (C-C motif) ligand, GM-CSF: Granulocyte colony stimulating factor, BALF: Bronchoalveolar lavage fluid, EBC: Exhaled breath condensate, - : Μη διαθέσιμες πληροφορίες

γεγονός που συμφωνεί με πειραματικά μοντέλα στα οποία έχει δειχθεί ότι η διαφοροποίηση του Th-17 δεν επηρεάζεται από τη διαγραφή της IL-21 ή του υποδοχέα της.⁶⁴

4.2.4. IL-22. Η IL-22 ανήκει στην οικογένεια των κυτταροκινών της IL-10 και παράγεται από τα τελικά διαφοροποιημένα Th17 κύτταρα, αλλά και από άλλες υποομάδες των T-κυττάρων, τα NK-κύτταρα και τα ενεργοποιημένα δενδριτικά κύτταρα. Ο υποδοχέας της IL-22 (IL-22R) εκφράζεται έντονα στα επιθηλιακά κύτταρα και τους ινοβλάστες μέσα στους ιστούς, αλλά όχι στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.^{57,65} Η IL-22, μέσω του συγκεκριμένου συμπλέγματος με τον υποδοχέα της, ενεργοποιεί τα ενδοκυττάρια μονοπάτια των STAT3 και MAPK.⁵⁷ Η IL-22 μπορεί να παρέχει προστασία έναντι εξωκυττάρων βακτηριακών λοιμώξεων, κυρίως σε πνευμονία από Gram(-) μικρόβια, και να επάγει την έκφραση αντιμικροβιακών παραγόντων και των β-ντιφενσινών (β-defensins) στα κερατινοκύτταρα. Επίσης, η IL-22 προάγει την επιδερμική υπερπλασία. Συνεπώς, είναι απαραίτητη για τη λειτουργία του αμυντικού φραγμού των επιθηλιακών κυττάρων.^{57,66,67} Επιπρόσθετα, έχει αποδειχθεί ότι η IL-22 μπορεί να επάγει τη φλεγμονή των αεραγωγών ενεργώντας σε συνέργεια με την IL-17A.⁶⁸ Στη συγκεκριμένη μελέτη, η πνευμονική νόσος που προκλήθηκε από την μπλεομυκίνη ήταν αμβλύτερη σε επίμυες με ανεπάρκεια της IL-22 ή μετά από θεραπεία με αντισώματα που αποκλείουν την IL-22 και η συμμετοχή της IL-22 στην πνευμονική νόσο ήταν προφανής μόνο επί παρουσίας της IL-17A. Επιπλέον, η IL-22 διεγείρει την παραγωγή IL-10 και πρωτεϊνών οξείας φάσης, και αυξάνεται στους αεραγωγούς των ασθενών με ΧΑΠ.⁵⁶ Οι IL-22 και IL-23 έχουν ανιχνευτεί ανοσοιστοχημικά στο βρογχικό επιθήλιο και στον υποβλεννογόνο χιτώνα ασθενών με σταθερή ΧΑΠ. Επίσης, αποδείχθηκε ότι ο αριθμός των IL-22⁺ κυττάρων στο βρογχικό επιθήλιο και στον υποβλεννογόνο χιτώνα ήταν σημαντικά υψηλότερος σε σοβαρή και ήπια/μέτρια ΧΑΠ σε σύγκριση με αυτή σε μη καπνιστές και η εν λόγω αύξηση θα μπορούσε να σχετίζεται σημαντικά με τον αριθμό των CD4⁺ και CD8⁺ κυττάρων στους ασθενείς με ΧΑΠ και στους καπνιστές.⁵⁶

4.2.5. Οικογένεια IL-12 (IL-12, -23, -27). Η IL-12 παράγεται από ενεργοποιημένα μακροφάγα, δενδριτικά και επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών, και συμμετέχει στη διαδικασία διαφοροποίησης και ενεργοποίησης των Th1 κυττάρων, ιδιαίτερα στην παραγωγή της ιντερφερόνης-γ. Οι περισσότερες από τις επιδράσεις της IL-12 μεσολαβούνται από την ενεργοποίηση του STAT4, το οποίο είναι φωσφορυλιωμένο στα λεμφοκύτταρα των αεραγωγών και του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος των ασθενών με ΧΑΠ.⁶⁹ Ο ρόλος ενός άλλου μέλους της οικογένειας της IL-12, της IL-23, στη διαδικασία της φλεγμονής είναι υπό διερεύνηση, μετά την εμφάνιση αρκετών μελετών

που συσχετίζουν την IL-23 με την Th17 κυτταρική σειρά. Η IL-23 είναι παρόμοια με την IL-12, μοιράζεται την υπομονάδα p40 και ενεργοποιεί το μετατροπέα σήματος και ενεργοποιητή μεταγραφής 4 (signal transducer and activator of transcription-4, STAT4). Η IL-23 εκκρίνεται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, όπως τα δενδριτικά κύτταρα, και εμπλέκεται στη ρύθμιση και στη διατήρηση των Th17 κυττάρων και στην επέκταση της Th17 κυτταρικής σειράς, με σκοπό την απελευθέρωση των IL-17 και IL-22. Η παραγωγή IL-17A από τα Th17 κύτταρα επάγεται από την IL-23 με μηχανισμό θετικής ανατροφοδότησης.^{56,70} Η IL-23 απελευθερώνεται ως απόκριση σε φλεγμονώδη σήματα και, ως εκ τούτου, εκφράζεται συνεχώς στη χρόνια φλεγμονή.⁶⁵ Ο TGF-β1 επάγει τον IL-23R (υποδοχέα IL-23) στα Th17 κύτταρα⁷¹ και η IL-1β έχει δειχθεί ότι ενισχύει τις αποκρίσεις των Th17 κυττάρων με την παρουσία της IL-23. Αν και η IL-23 θεωρείται ο σταθεροποιητικός παράγοντας για τη δέσμευση των Th17 κυττάρων, βρέθηκε να μεσολαβεί στο μετασχηματισμό των Th17 κυττάρων για την παραγωγή IFN-γ και άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών σε χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις.⁷² Η IL-23 επάγει τον πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων μνήμης και την έκφραση της IFN-γ και σε πειραματικά μοντέλα έχει δειχθεί ότι το κάπνισμα αυξάνει την έκφρασή της στους πνεύμονες.^{73,74} Έχει βρεθεί επίσης αυξημένη έκφραση της IL-23 στο επιθήλιο και στον υποβλεννογόνο χιτώνα ασθενών με σταθερή ΧΑΠ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.⁵⁶ Το εν λόγω εύρημα συμπίπτει με μια προηγούμενη μελέτη που καταδεικνύει αυξημένη έκφραση της IFN-γ και του φωσφορυλιωμένου μεταγραφικού παράγοντα STAT-4 σε βρογχικές βιοψίες ασθενών με σταθερή ΧΑΠ.⁷⁵ Η IL-27, μέλος επίσης της οικογένειας της IL-2, ρυθμίζει αρνητικά τα Th17 κύτταρα και προάγει τις Th1 κυτταρικές αποκρίσεις με ένα STAT1-εξαρτώμενο τρόπο, επάγοντας την IL-10 στα Th κύτταρα.⁷⁶

Λαμβάνοντας υπ' όψη τους πολλαπλούς ρόλους των Th17 κυττάρων στη φλεγμονώδη αντίδραση στη ΧΑΠ, η θεραπεία της μπορεί να επικεντρωθεί σε διάφορους θεραπευτικούς στόχους, όπως: (α) Αποκλεισμό της κυτταρικής διαφοροποίησης και της ενίσχυσης των Th17 κυττάρων, (β) αναστολή ή εξουδετέρωση των κυτταροκινών που ενεργούν πάνω σε ή εκκρίνονται από τα Th17 κύτταρα, και (γ) αναστολή μεταγραφικών παραγόντων ειδικών για τα Th17.⁴⁵ Διάφοροι παράγοντες αναστολής κυτταροκινών που σχετίζονται με τα Th17 κύτταρα έχουν ελεγχθεί από άποψη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας στα αυτοάνοσα νοσήματα. Τα εξουδετερωτικά, εξανθρωποποιημένα, ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα κατά της IL-17A, το AIN457 (σεκουκινουμάμπη, secukinumab) και το LY2439821 (ιξεκιζουμάμπη, ixecizumab), το πολύ εκλεκτικό ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει και παρεμποδίζει τη

σηματοδότηση μέσω του υποδοχέα της IL-17, το AMG827 (μπρονταλουμάμπη, brodalumab), και το μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει στην p40, την κοινή υπομονάδα των IL-12 και IL-23, το CNTO 1275 (ουστεκινουμάμπη, ustekinumab), έχουν αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικά και καλά ανεκτά σε ασθενείς με ψωρίαση και νόσο του Crohn, αλλά δεν έχουν δοκιμαστεί ακόμη στη ΧΑΠ.^{77,78} Μελέτες σχεδιάζονται για τη ΧΑΠ, αλλά προς το παρόν δεν έχει καταχωρηθεί κάποια δοκιμή.^{26,45,54,56}

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από μια ενισχυμένη χρόνια φλεγμονώδη απάντηση των αεροφόρων οδών και του πνευμονικού παρεγχύματος σε επιβλαβή σωματίδια και αέρια, και από πολλαπλές συστηματικές επιδράσεις εξαιτίας των κυκλοφορούντων μεσολαβητών της φλεγμονής. Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της αλληλεπίδρασης μεταξύ φυσικής και επίκτητης ανοσίας στη φλεγμονή που σχετίζεται με τη ΧΑΠ και υποδιαιρούνται σε προφλεγμονώδεις παράγοντες και κυτταροκίνες σχετικές με τα Τ-κύτταρα (πίν. 1).

Ο TNF-α, η IL-1β και η IL-6 έχουν την πλέον αξιοσημείωτη προφλεγμονώδη δραστηριότητα στη ΧΑΠ. Ο TNF-α επάγει την ουδετεροφιλική φλεγμονή των αεραγωγών και είναι κυρίως υπεύθυνος για τη χρόνια απώλεια βάρους ή και την καχεξία σε ασθενείς με εμφύσημα. Η IL-1β είναι ένας ισχυρός ενεργοποιητής των κυψελιδικών μακροφάγων και επίσης εμπλέκεται στη ρύθμιση των ελαστολυτικών πρωτεασών. Η IL-6 συνδέει τη φυσική με την επίκτητη ανοσία,

συμβάλλει στη συστηματική φλεγμονή και στην έκφραση των συν-νοσηροτήτων και μπορεί να συμμετέχει σε αυτοάνοσες οδούς που εμπλέκονται στην παθογένεια της ΧΑΠ.

Οι κυτταροκίνες οι οποίες εκκρίνονται από τα Th17 κύτταρα και αυτές που ανήκουν στην οικογένεια της IL-12 είναι οι συνηθέστερες από τις κυτταροκίνες οι οποίες σχετίζονται με τα Τ-κύτταρα και προάγουν τη φλεγμονή στη ΧΑΠ. Η IL-21 παράγεται σε μεγάλες ποσότητες από τα ώριμα Th17 κύτταρα και έχει κεντρική ρυθμιστική λειτουργία στη διαφοροποίηση ή και στην ενεργοποίηση των Th17, Treg, B και NK-NKT-κυττάρων. Η IL-22, ένα άλλο παράγωγο των Th17 κυττάρων, είναι απαραίτητη για τη λειτουργία του ανοσοποιητικού φραγμού των επιθηλιακών κυττάρων, αλλά μπορεί επίσης να δρα συνεργικά με την IL-17 στη φλεγμονή των αεραγωγών. Η οικογένεια της IL-12 αποτελείται από την IL-12, που συμμετέχει στη διαφοροποίηση και στην ενεργοποίηση των Th1 κυττάρων (παραγωγή INF-γ), την IL-23, που συμβάλλει στην κυτταρική ρύθμιση, στη συντήρηση και στην επέκταση της Th17 κυτταρικής σειράς, και την IL-27, που παρουσιάζει αρνητικές επιδράσεις στη ρύθμιση των Th17 κυττάρων και προάγει την Th1 κυτταρική απόκριση (απελευθέρωση IL-10).

Τα τρέχοντα στοιχεία δεν υποστηρίζουν τη χρήση στοχευμένων παραγόντων κατά συγκεκριμένων φλεγμονωδών δεικτών (TNFα, IL-1β) στη θεραπεία της σταθερής ΧΑΠ ή των εξάρσεων της. Οι νέοι βιολογικοί αποκλειστές των κυτταροκινών που σχετίζονται με τα Τ-κύτταρα έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί σε διάφορες αυτοάνοσες παθήσεις, αλλά ο ρόλος τους στη ΧΑΠ μένει να διευκρινιστεί.

ABSTRACT

Inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease: Review of related pathogenic mechanisms and efficacy of novel targeted therapies

I. PANTAZOPOULOS,¹ C. KAMPOLIS,² K. AXIOTOU,³ A. LOUKERI,⁴ G. TSOUKALAS,¹ A. KOUTSOUKOU⁵

¹Fourth Department of Respiratory Medicine, "Sotiria" General Hospital of Chest Diseases, Athens, ²Department of Pathophysiology, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, "Laiko" General Hospital, Athens, ³Third Department of Internal Medicine, "Tzaneio" General Hospital, Pireus, ⁴Respiratory Intensive Care Unit, "Sotiria" General Hospital of Chest Diseases, Athens, ⁵Intensive Care Unit, First Department of Respiratory Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, "Sotiria" General Hospital of Chest Diseases, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2015, 32(6):701–712

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major global health problem which is increasing in prevalence and is now the fourth leading cause of death in the US. The pathophysiological mechanisms that control the development and progression of this disease are complex, but accumulating evidence indicates that chronic inflammation and innate and adaptive immune responses play key roles. Suppression of the inflammatory response is therefore a logical approach to the treatment of COPD. This is a review of the current literature on selected lymphocyte-associ-

ated mediators and pro-inflammatory cytokines that have been particularly implicated in the pathogenesis of the disease, with a discussion of the potential role of novel targeted therapies.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Inflammatory mediators, Interleukins, Pro-inflammatory cytokines, TNF- α

Βιβλιογραφία

- MARTÍNEZ-PÉREZ B, DE LA TORRE-DÍEZ I, LÓPEZ-CORONADO M, SAINZ-DE-ABAJO B. Comparison of mobile apps for the leading causes of death among different income zones: A review of the literature and app stores. *JMIR Mhealth Uhealth* 2014, 2:e1
- GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE. The global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2014). Available at: <http://www.goldcopd.org/>
- YAO H, RAHMAN I. Current concepts on oxidative/carbon-yl stress, inflammation and epigenetics in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011, 254:72–85
- CHUNG KF, ADCOCK IM. Multifaceted mechanisms in COPD: Inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Respir J* 2008, 31:1334–1356
- FISCHER BM, PAVLISKO E, VOYNOW JA. Pathogenic triad in COPD: Oxidative stress, protease-antiprotease imbalance, and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011, 6:413–421
- MORISSETTE MC, PARENT J, MILOT J. Alveolar epithelial and endothelial cell apoptosis in emphysema: What we know and what we need to know. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009, 4:19–31
- TURATO G, ZUIN R, SAETTA M. Pathogenesis and pathology of COPD. *Respiration* 2001, 68:117–128
- WRIGHT JL, CHURG A. Advances in the pathology of COPD. *Histopathology* 2006, 49:1–9
- TARASEVICIENE-STEWART L, DOUGLAS IS, NANA-SINKAM PS, LEE JD, TUDER RM, NICOLLS MR ET AL. Is alveolar destruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease an immune disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006, 3:687–690
- ROVINA N, KOUTSOUKOU A, KOULOOURIS NG. Inflammation and immune response in COPD: Where do we stand? *Mediators Inflamm* 2013, 2013:413735
- HOGG JC, CHU F, UTOKAPARCH S, WOODS R, ELLIOTT WM, BUZATU L ET AL. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004, 350:2645–2653
- COSIO MG, SAETTA M, AGUSTI A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009, 360:2445–2454
- CURTIS JL, FREEMAN CM, HOGG JC. The immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: Insights from recent research. *Proc Am Thorac Soc* 2007, 4:512–521
- BARNES PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev* 2004, 56:515–548
- BARNES PJ. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009, 41:631–638
- BARNES PJ, SHAPIRO SD, PAUWELS RA. Chronic obstructive pulmonary disease: Molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003, 22:672–688
- CHUNG KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2001, 34:50s–59s
- LANGEN RC, SCHOLS AM, KELDERS MC, WOUTERS EF, JANSSEN-HEININGER YM. Inflammatory cytokines inhibit myogenic differentiation through activation of nuclear factor-kappaB. *FASEB J* 2001, 15:1169–1180
- AARON SD, ANGEL JB, LUNAU M, WRIGHT K, FEX C, LE SAUX N ET AL. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163:349–355
- VERNOOY JH, KÜÇÜKAYCAN M, JACOBS JA, CHAVANNES NH, BUURMAN WA, DENTENER MA ET AL. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 166:1218–1224
- PITSIOU G, KYRIAZIS G, HATZIZISI O, ARGYROPOULOU P, MAVROFRIDIS E, PATAKAS D. Tumor necrosis factor-alpha serum levels, weight loss and tissue oxygenation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002, 96:594–598
- CAZZOLA M, PAGE CP, CALZETTA L, MATERA MG. Emerging anti-inflammatory strategies for COPD. *Eur Respir J* 2012, 40:724–741
- DENTENER MA, CREUTZBERG EC, PENNINGHS HJ, RIJKERS GT, MERCKEN E, WOUTERS EF. Effect of infliximab on local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study. *Respiration* 2008, 76:275–282
- RENNARD SI, FOGARTY C, KELSEN S, LONG W, RAMSDELL J, ALLISON J ET AL. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 175:926–934
- VAN DER VAART H, KOËTER GH, POSTMA DS, KAUFFMAN HF, TEN HACKEN NH. First study of infliximab treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172:465–469
- BARNES PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov* 2013, 12:543–559
- SUISSA S, ERNST P, HUDSON M. TNF-alpha antagonists and the prevention of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2008, 21:234–238
- AARON SD, VANDEMHEEN KL, MALTAIS F, FIELD SK, SIN DD, BOURBEAU J ET AL. TNF α antagonists for acute exacerbations of COPD: A randomised double-blind controlled trial. *Thorax* 2013, 68:142–148
- CARAMORI G, ADCOCK IM, DI STEFANO A, CHUNG KF. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014, 9:397–412
- NICI L, ZuWALLACK R. *Chronic obstructive pulmonary disease: Co-morbidities and systemic consequences*. Springer Science

- & Business Media, 2011:296
31. BOTELHO FM, BAUER CM, FINCH D, NIKOTA JK, ZAVITZ CC, KELLY A ET AL. IL-1 α /IL-1R1 expression in chronic obstructive pulmonary disease and mechanistic relevance to smoke-induced neutrophilia in mice. *PLoS One* 2011, 6:e28457
 32. DI STEFANO A, CARAMORI G, BARCZYK A, VICARI C, BRUN P, ZANINI A ET AL. Innate immunity but not NLRP3 inflammasome activation correlates with severity of stable COPD. *Thorax* 2014, 69:516–524
 33. FERHANI N, LETUVE S, KOZHICH A, THIBAUDEAU O, GRANDSAIGNE M, MARET M ET AL. Expression of high-mobility group box 1 and of receptor for advanced glycation end products in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181:917–927
 34. PAUWELS NS, BRACKE KR, DUPONT LL, VAN POTTELBERGE GR, PROVOOST S, VANDEN BERGHET ET AL. Role of IL-1 α and the Nlrp3/caspase-1/IL-1 β axis in cigarette smoke-induced pulmonary inflammation and COPD. *Eur Respir J* 2011, 38:1019–1028
 35. SINGH B, ARORA S, KHANNA V. Association of severity of COPD with IgE and interleukin-1 beta. *Monaldi Arch Chest Dis* 2010, 73:86–87
 36. ZEIDEL A, BEILIN B, YARDENI I, MAYBURD E, SMIRNOV G, BESSLER H. Immune response in asymptomatic smokers. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002, 46:959–964
 37. ClinicalTrials.gov. Safety and efficacy of multiple doses of canakinumab (ACZ885) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00581945> (assessed 10.12.2014)
 38. ClinicalTrials.gov. A study to evaluate the efficacy of MEDI8968 in chronic obstructive pulmonary disease (SPRING). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01448850> (assessed 10.12.2014)
 39. BHOWMIK A, SEEMUNGAL TA, SAPSFORD RJ, WEDZICHA JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000, 55:114–120
 40. SONG W, ZHAO J, LI Z. Interleukin-6 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with COPD. *Chin Med J (Engl)* 2001, 114:1140–1142
 41. BUCCHIONI E, KHARITONOV SA, ALLEGRA L, BARNES PJ. High levels of interleukin-6 in the exhaled breath condensate of patients with COPD. *Respir Med* 2003, 97:1299–1302
 42. BARNES PJ, CELLI BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009, 33:1165–1185
 43. ATHANASAKIS K, TARANTILIS F, TSALAPATI K, KONSTANTOPOULOU T, VRITZALI E, KYRIOPOULOS J. Cost-utility analysis of tocilizumab monotherapy in first line versus standard of care for the treatment of rheumatoid arthritis in Greece. *Rheumatol Int* 2015 (in press)
 44. WAITE JC, SKOKOS D. Th17 response and inflammatory autoimmune diseases. *Int J Inflam* 2012, 2012:819467
 45. MADDUR MS, MIOSSEC P, KAVERI SV, BAYRY J. Th17 cells: Biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies. *Am J Pathol* 2012, 181:8–18
 46. AGGARWAL S, GURNEY AL. IL-17: Prototype member of an emerging cytokine family. *J Leukoc Biol* 2002, 71:1–8
 47. KOLLS JK, LINDÉN A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004, 21:467–476
 48. O'BRIEN RL, ROARK CL, BORN WK. IL-17-producing gammadelta T cells. *Eur J Immunol* 2009, 39:662–666
 49. HONG SC, LEE SH. Role of Th17 cell and autoimmunity in chronic obstructive pulmonary disease. *Immune Netw* 2010, 10:109–114
 50. KUDO M, MELTON AC, CHEN C, ENGLER MB, HUANG KE, REN X ET AL. IL-17A produced by $\alpha\beta$ T cells drives airway hyper-responsiveness in mice and enhances mouse and human airway smooth muscle contraction. *Nat Med* 2012, 18:547–554
 51. CHEN Y, THAI P, ZHAO YH, HO YS, DeSOUZA MM, WU R. Stimulation of airway mucin gene expression by interleukin (IL)-17 through IL-6 paracrine/autocrine loop. *J Biol Chem* 2003, 278:17036–17043
 52. ZHANG X, ZHENG H, ZHANG H, MA W, WANG F, LIU C ET AL. Increased interleukin (IL)-8 and decreased IL-17 production in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) provoked by cigarette smoke. *Cytokine* 2011, 56:717–725
 53. ZHANG L, CHENG Z, LIU W, WU K. Expression of interleukin (IL)-10, IL-17A and IL-22 in serum and sputum of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *COPD* 2013, 10:459–465
 54. DOE C, BAFADHEL M, SIDDIQUI S, DESAI D, MISTRY V, RUGMAN P ET AL. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD. *Chest* 2010, 138:1140–1147
 55. EUSTACE A, SMYTH LJ, MITCHELL L, WILLIAMSON K, PLUMB J, SINGH D. Identification of cells expressing IL-17A and IL-17F in the lungs of patients with COPD. *Chest* 2011, 139:1089–1100
 56. DI STEFANO A, CARAMORI G, GNEMMI I, CONTOLI M, VICARI C, CAPELLI A ET AL. T helper type 17-related cytokine expression is increased in the bronchial mucosa of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Exp Immunol* 2009, 157:316–324
 57. KORNT, BETTELLI E, OUKKA M, KUCHROOVK. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol* 2009, 27:485–517
 58. KORNT, BETTELLI E, GAO W, AWASTHI A, JÄGER A, STROMTB ET AL. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells. *Nature* 2007, 448:484–487
 59. NURIEVA R, YANG XO, MARTINEZ G, ZHANG Y, PANOPOULOS AD, MA L ET AL. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature* 2007, 448:480–483
 60. KONFORTE D, SIMARD N, PAIGE CJ. IL-21: An executor of B cell fate. *J Immunol* 2009, 182:1781–1787
 61. ETTINGER R, KUCHEN S, LIPSKY PE. The role of IL-21 in regulating B-cell function in health and disease. *Immunol Rev* 2008, 223:60–86
 62. DEENICK EK, TANGYE SG. Autoimmunity: IL-21: A new player in Th17-cell differentiation. *Immunol Cell Biol* 2007, 85:503–505
 63. HOEVE MA, SAVAGE ND, DE BOER T, LANGENBERG DM, DE WAAL MALEFYT R, OTTENHOFF TH ET AL. Divergent effects of IL-12 and IL-23 on the production of IL-17 by human T cells. *Eur J Immunol* 2006, 36:661–670
 64. SONDEREGGER I, KISIELOW J, MEIER R, KING C, KOPF M. IL-21 and IL-21R are not required for development of Th17 cells and autoimmunity *in vivo*. *Eur J Immunol* 2008, 38:1833–1838
 65. LANE N, ROBINS RA, CORNE J, FAIRCLOUGH L. Regulation in chronic

- obstructive pulmonary disease: The role of regulatory T-cells and Th17 cells. *Clin Sci (Lond)* 2010, 119:75–86
66. ZENEWICZ LA, FLAVELL RA. IL-22 and inflammation: Leukin' through a glass onion. *Eur J Immunol* 2008, 38:3265–3268
 67. AUJLA SJ, CHAN YR, ZHENG M, FEI M, ASKEW DJ, POCIASK DA ET AL. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nat Med* 2008, 14:275–281
 68. SONNENBERG GF, NAIR MG, KIRN TJ, ZAPH C, FOUSER LA, ARTIS D. Pathological versus protective functions of IL-22 in airway inflammation are regulated by IL-17A. *J Exp Med* 2010, 207:1293–1305
 69. DI STEFANO A, CARAMORI G, CAPELLI A, GNEMMI I, RICCIARDOLO FL, OATES T ET AL. STAT4 activation in smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004, 24:78–85
 70. BETTELLI E, CARRIER Y, GAO W, KORN T, STROM TB, OUKKA M ET AL. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006, 441:235–238
 71. MANGAN PR, HARRINGTON LE, O'QUINN DB, HELMS WS, BULLARD DC, ELSON CO ET AL. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature* 2006, 441:231–234
 72. HIROTA K, DUARTE JH, VELDHOEN M, HORNSBY E, LI Y, CUA DJ ET AL. Fate mapping of IL-17-producing T cells in inflammatory responses. *Nat Immunol* 2011, 12:255–263
 73. IWAKURA Y, ISHIGAME H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest* 2006, 116:1218–1222
 74. WANG H, PENG W, WENG Y, YING H, LI H, XIA D ET AL. Imbalance of Th17/Treg cells in mice with chronic cigarette smoke exposure. *Int Immunopharmacol* 2012, 14:504–512
 75. DI STEFANO A, CARAMORI G, RICCIARDOLO FL, CAPELLI A, ADCOCK IM, DONNER CF. Cellular and molecular mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease: An overview. *Clin Exp Allergy* 2004, 34:1156–1167
 76. BATTEN M, LI J, YI S, KLJAVIN NM, DANILENKO DM, LUCAS S ET AL. Interleukin 27 limits autoimmune encephalomyelitis by suppressing the development of interleukin 17-producing T cells. *Nat Immunol* 2006, 7:929–936
 77. MEASE PJ. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr Opin Rheumatol* 2015, 27:127–133
 78. LEUNG Y, PANACCIONE R. Update on ustekinumab for the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2014, 43:619–630

Corresponding author:

I. Pantazopoulos, Fourth Department of Respiratory Medicine, "Sotiria" General Hospital of Chest Diseases, 152 Mesogeion Ave., GR-115 27 Athens, Greece
 e-mail: pantazopoulosioannis@yahoo.com