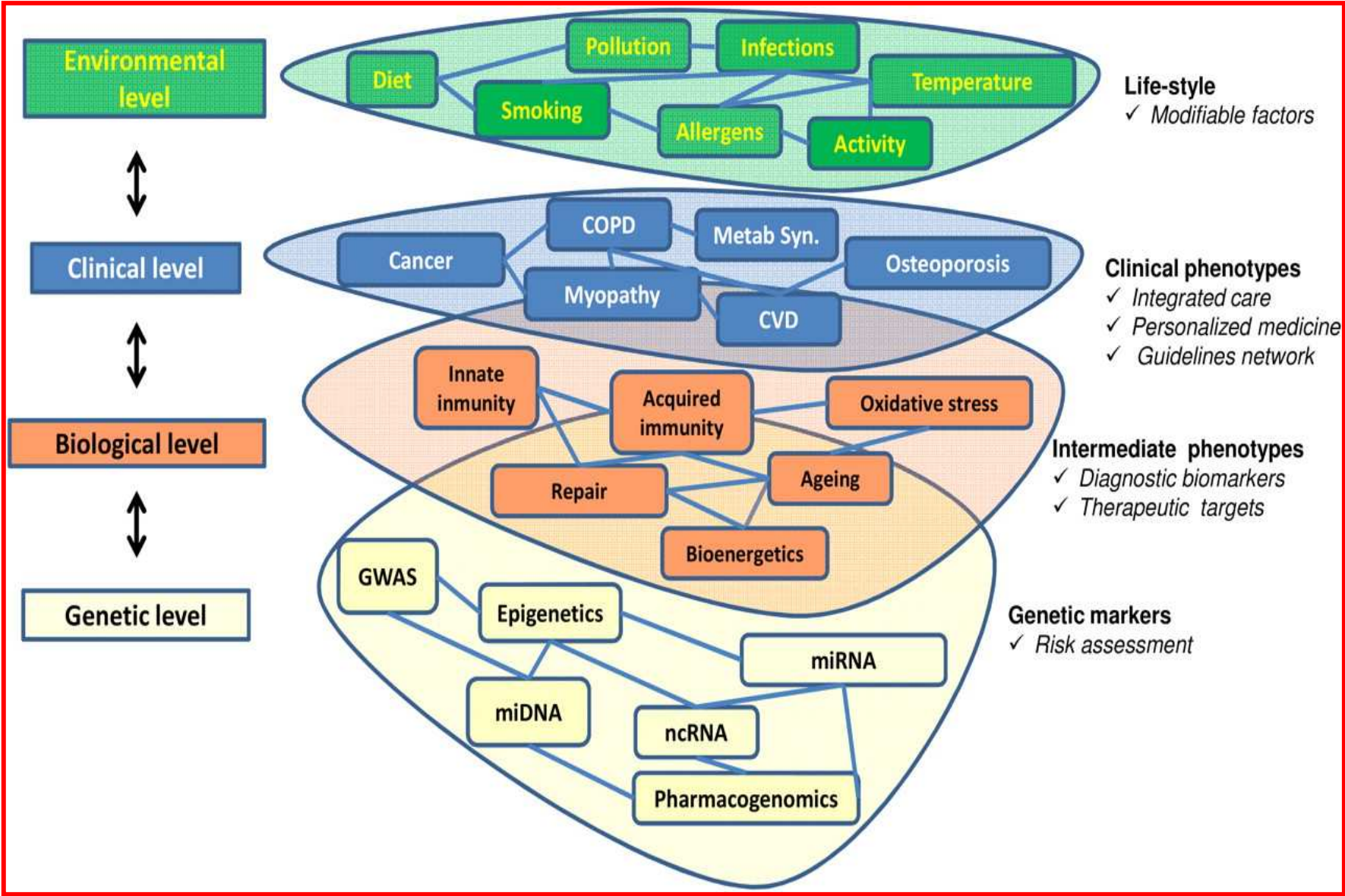




Παθογένεια-Φλεγμονή στη ΧΑΠ: Αναπάντητα ερωτήματα

Στέλιος Θ. Λουκίδης MD FCCP
ERS secretary group 5.2
Ιατρική σχολή ΕΚΠΑ

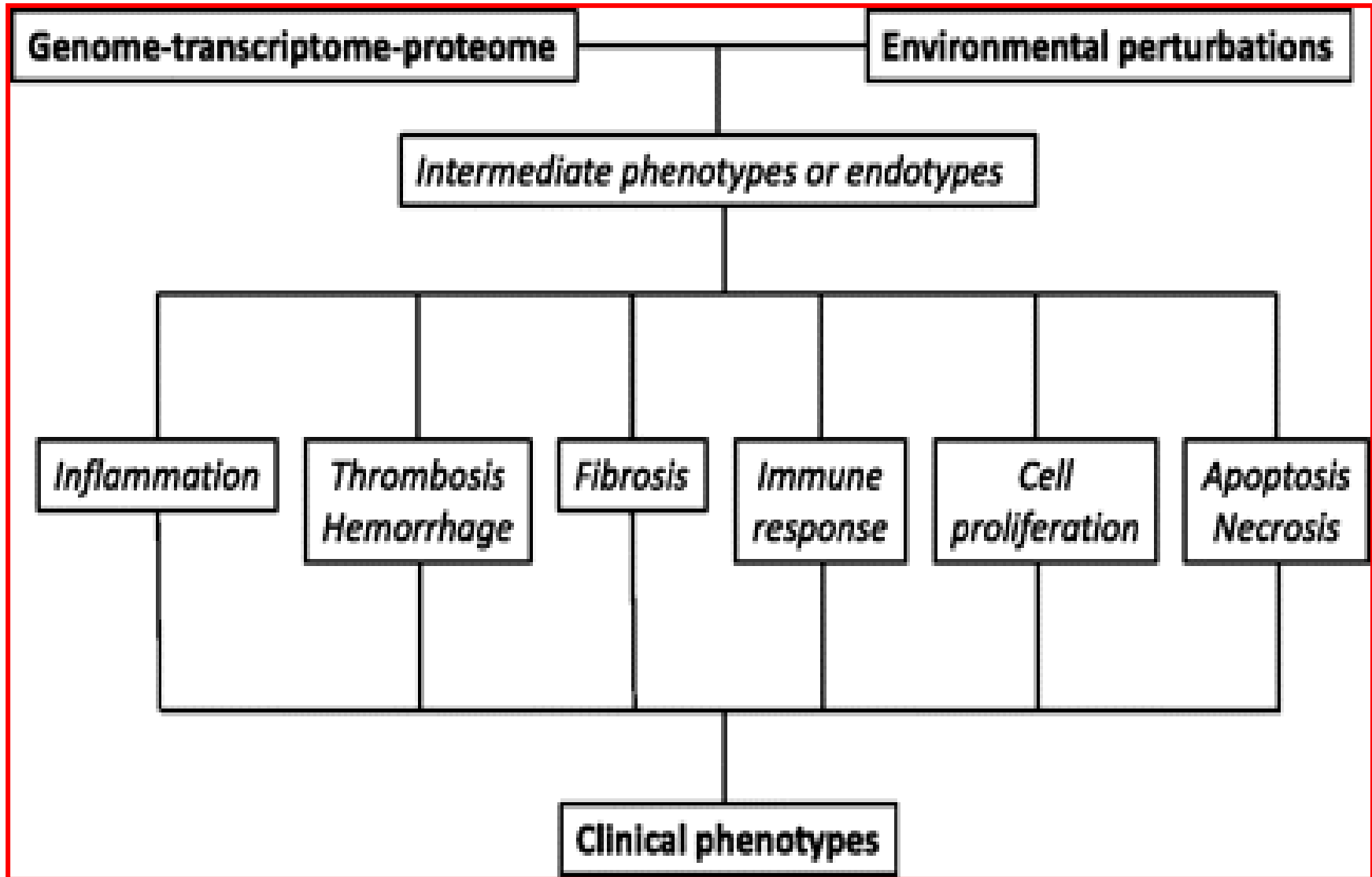
ΧΑΠ: Πολυπλοκότητα



Σχεδιασμός

- Ενδιάμεσοι φαινότυποι: Τι καθορίζουν?

Ενδιάμεσοι φαινότυποι

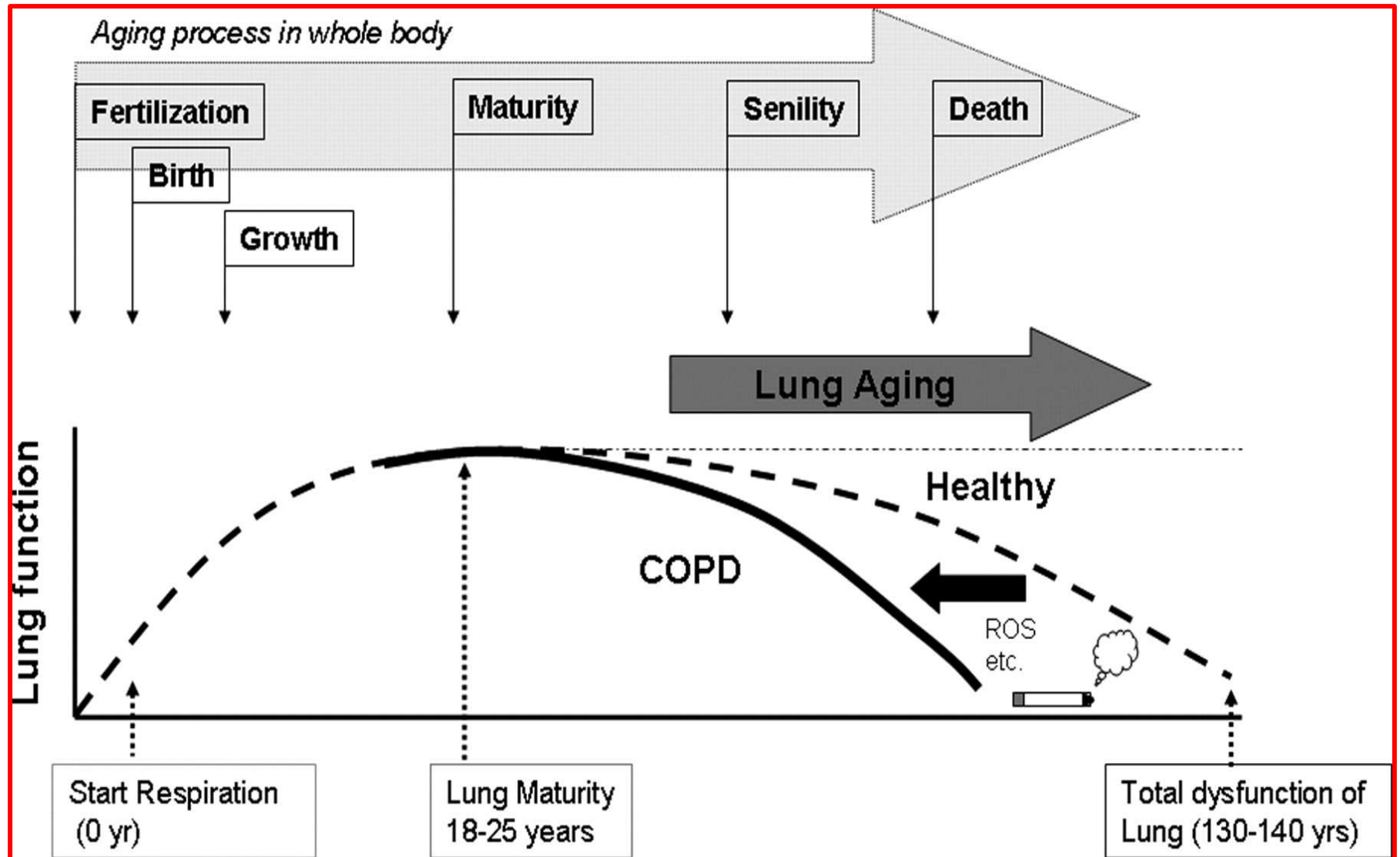


Ενδιάμεσοι φαινότυποι: Ποιοι είναι-τι καθορίζουν?

TABLE 1. PROPOSED INTERMEDIATE PHENOTYPES (OR ENDOTYPES) IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

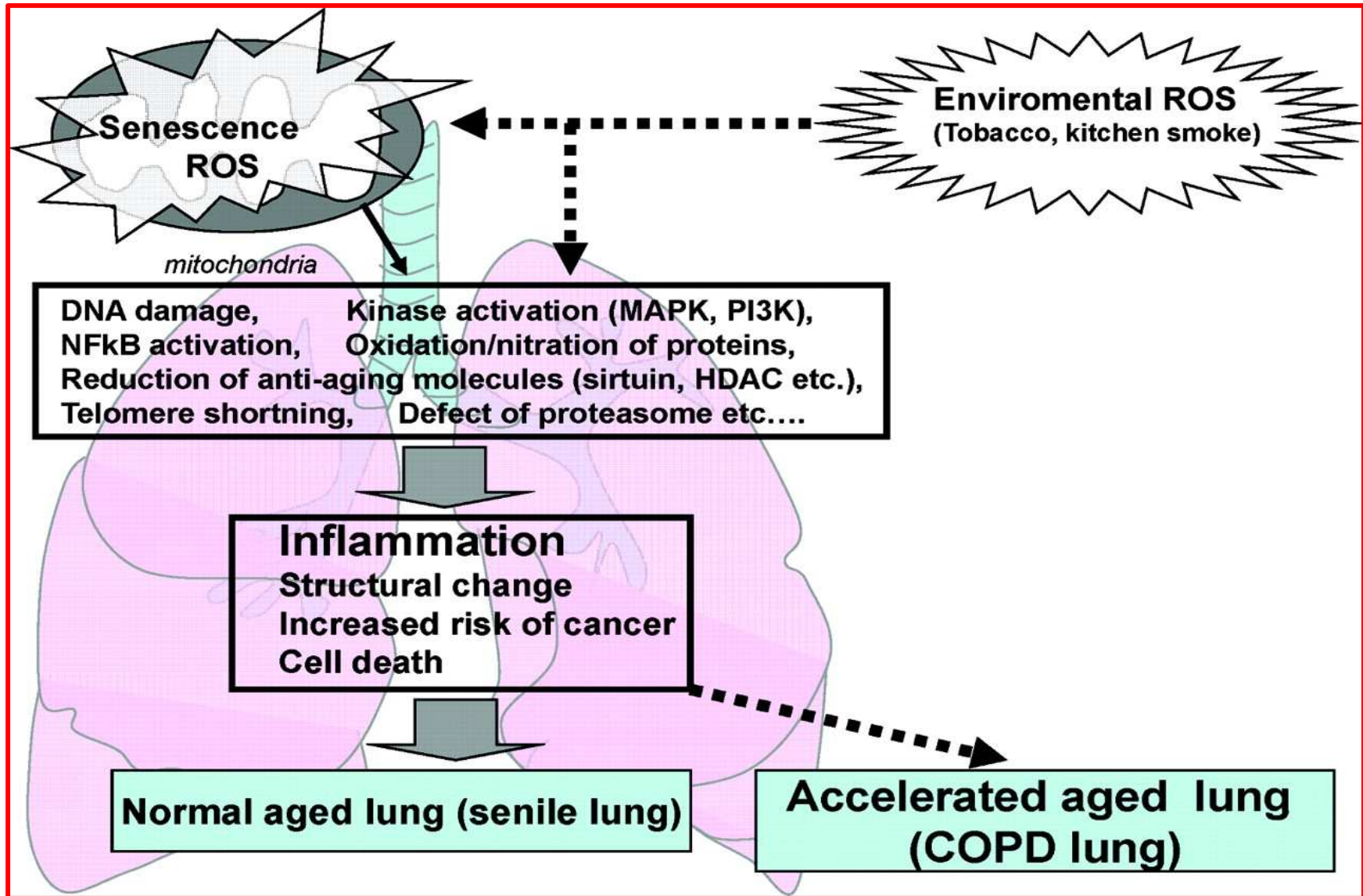
Intermediate Phenotype	Reference (s)
Elastase–antielastase imbalance	75–77
Oxidative stress	78, 79
Innate immunity abnormalities	80–82
Acquired immunity abnormalities	83, 84
Defective catabasis	33
Enhanced apoptosis	85–87
Accelerated aging	88–90
Abnormal repair	91, 92

Σύνδεση ΧΑΠ με την πρόοδο της ηλικίας

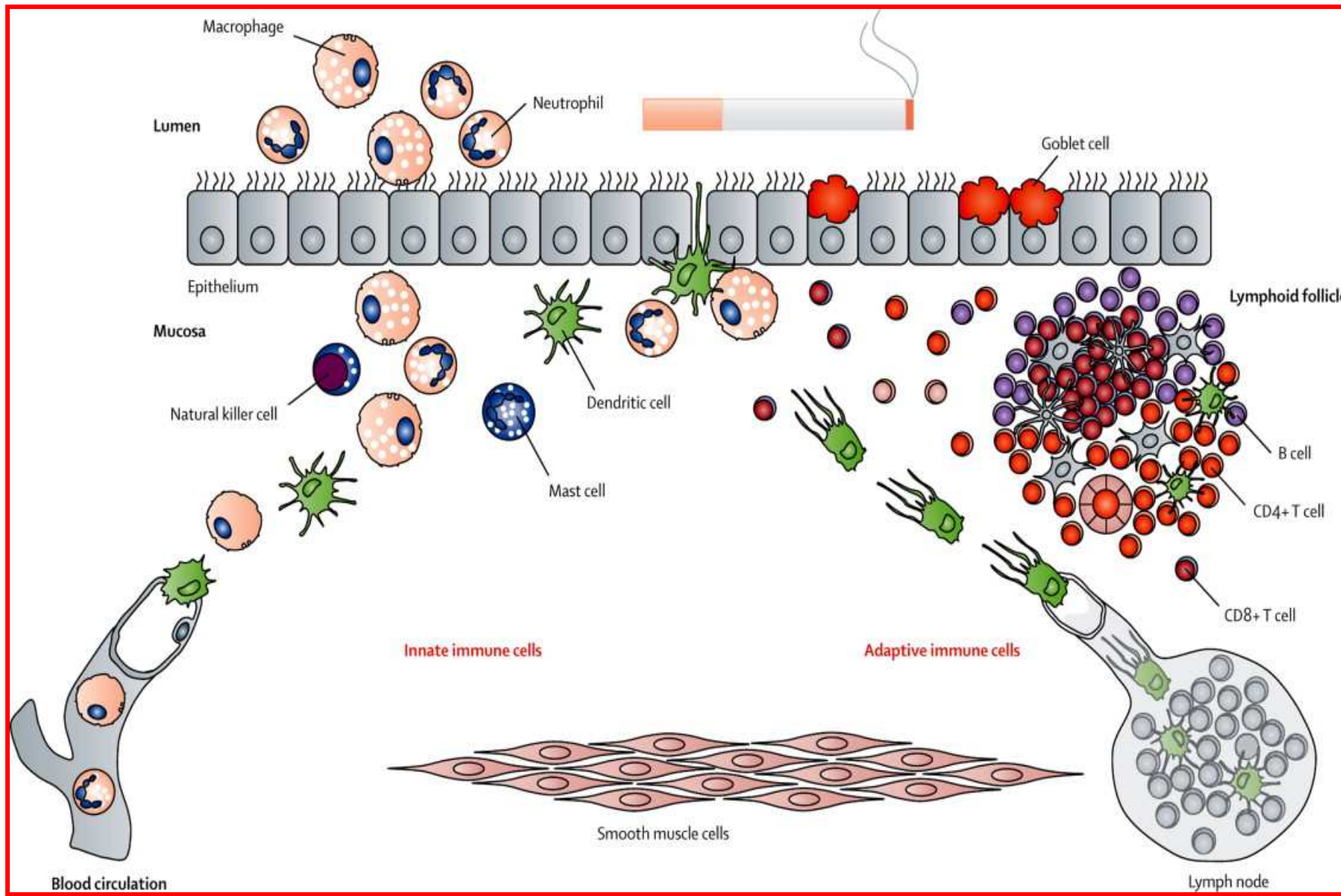


Ito K , Barnes P J Chest 2009;135:173-180

Μηχανισμοί



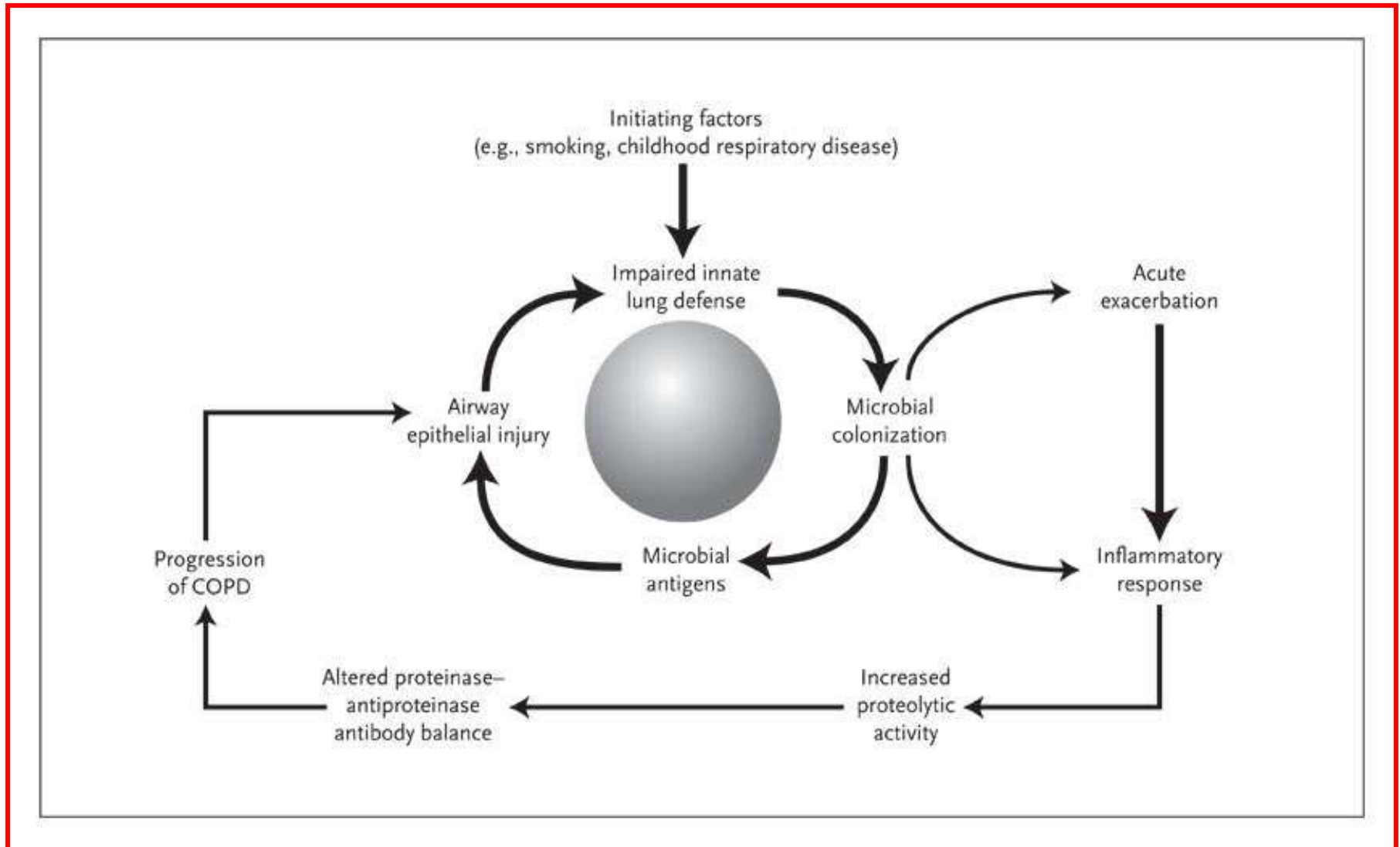
Ανοσολογικοί μηχανισμοί



Σχεδιασμός

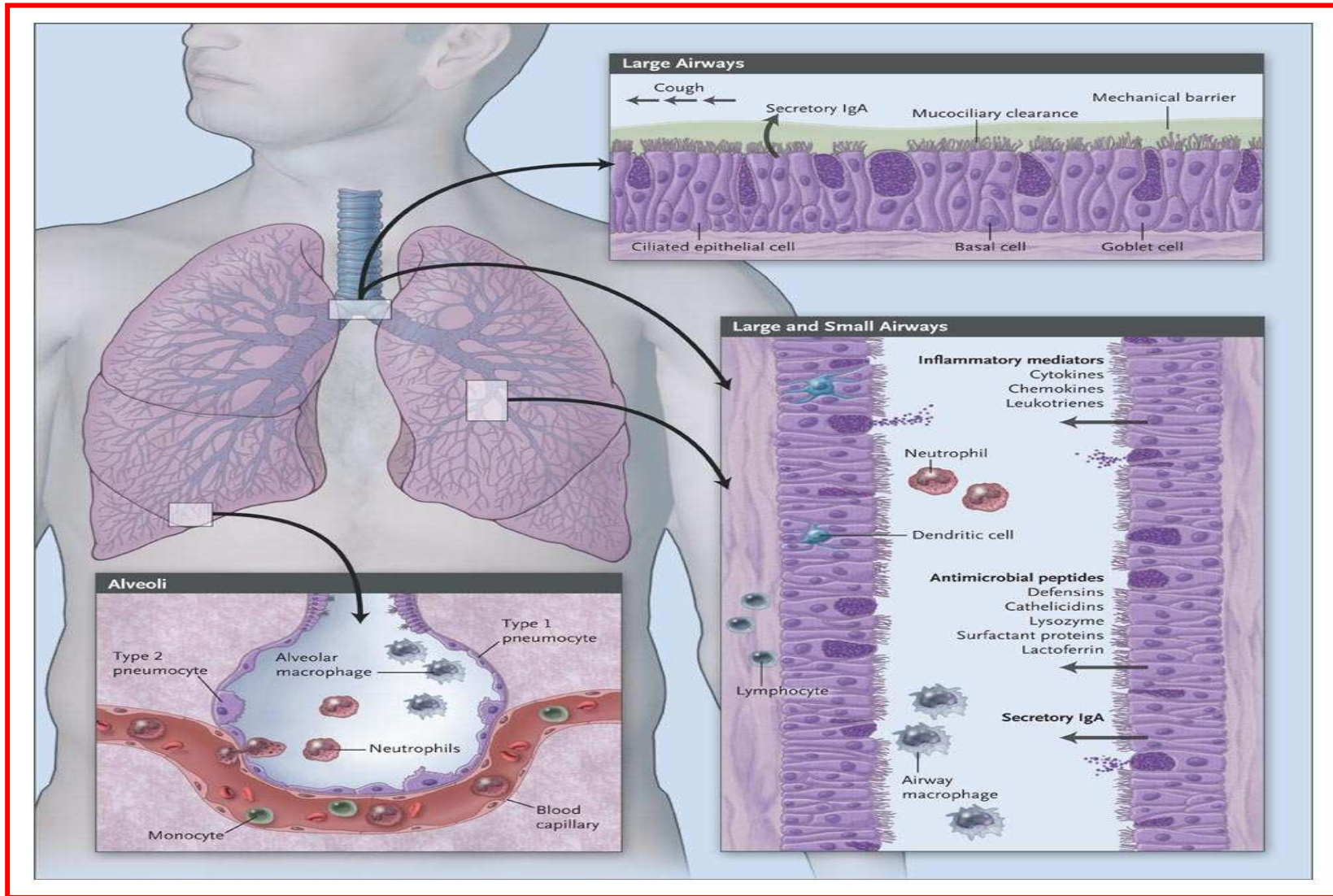
- Ενδιάμεσοι φαινότυποι: Τι καθορίζουν?
 - Εμμένουσα φλεγμονή
- Ο κύκλος της λοίμωξης

ΧΑΠ: Ο κύκλος της λοίμωξης



Sethi S, Murphy T. N Engl J Med 2008;359:2355-2365

Η άμυνα του αναπνευστικού συστήματος



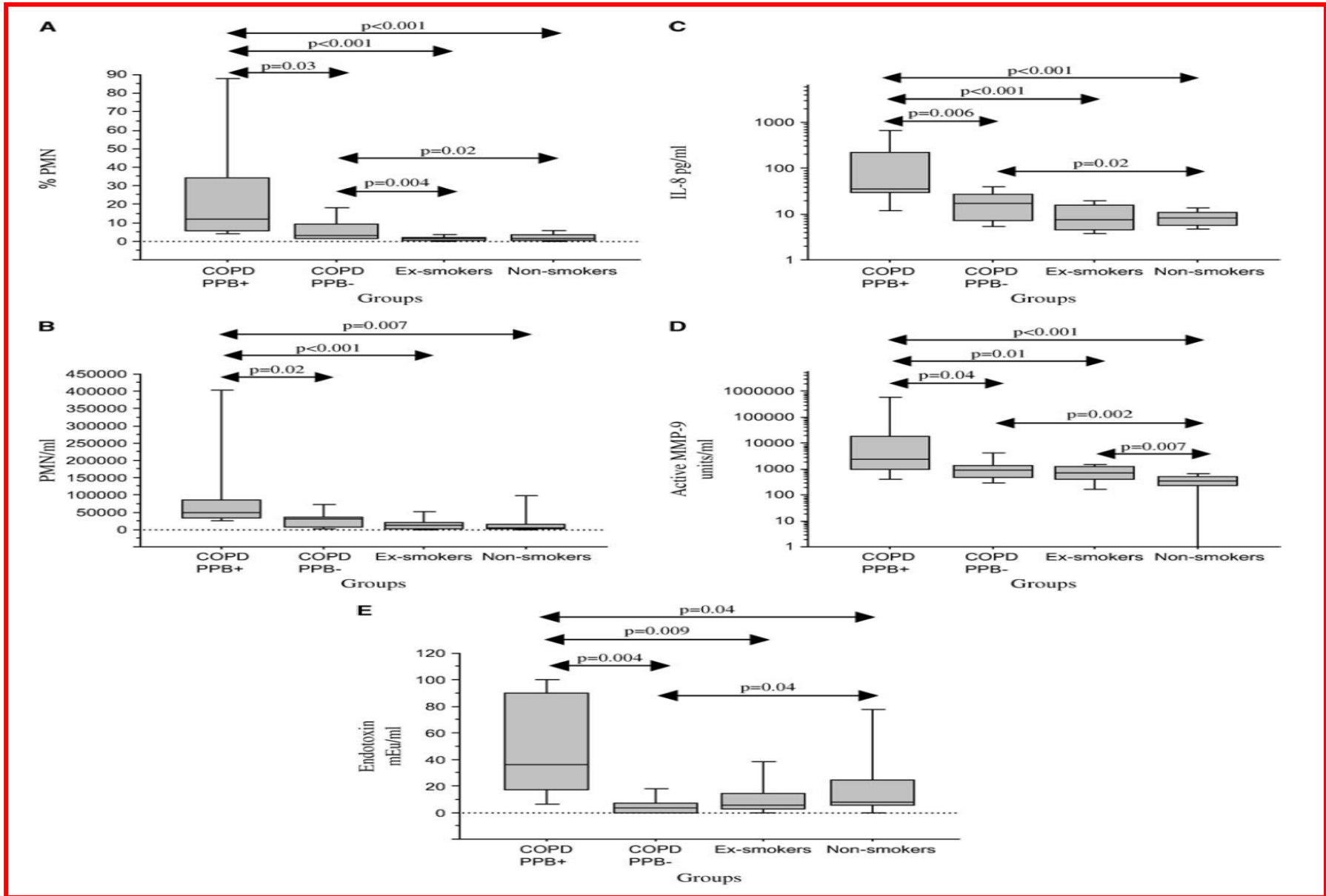
Σύνδεσμοι-Υποδοχείς

Table 2. Bacterial Ligands That Trigger Signal-Transduction Pathways in the Respiratory Tract through Pattern-Recognition Receptors.*

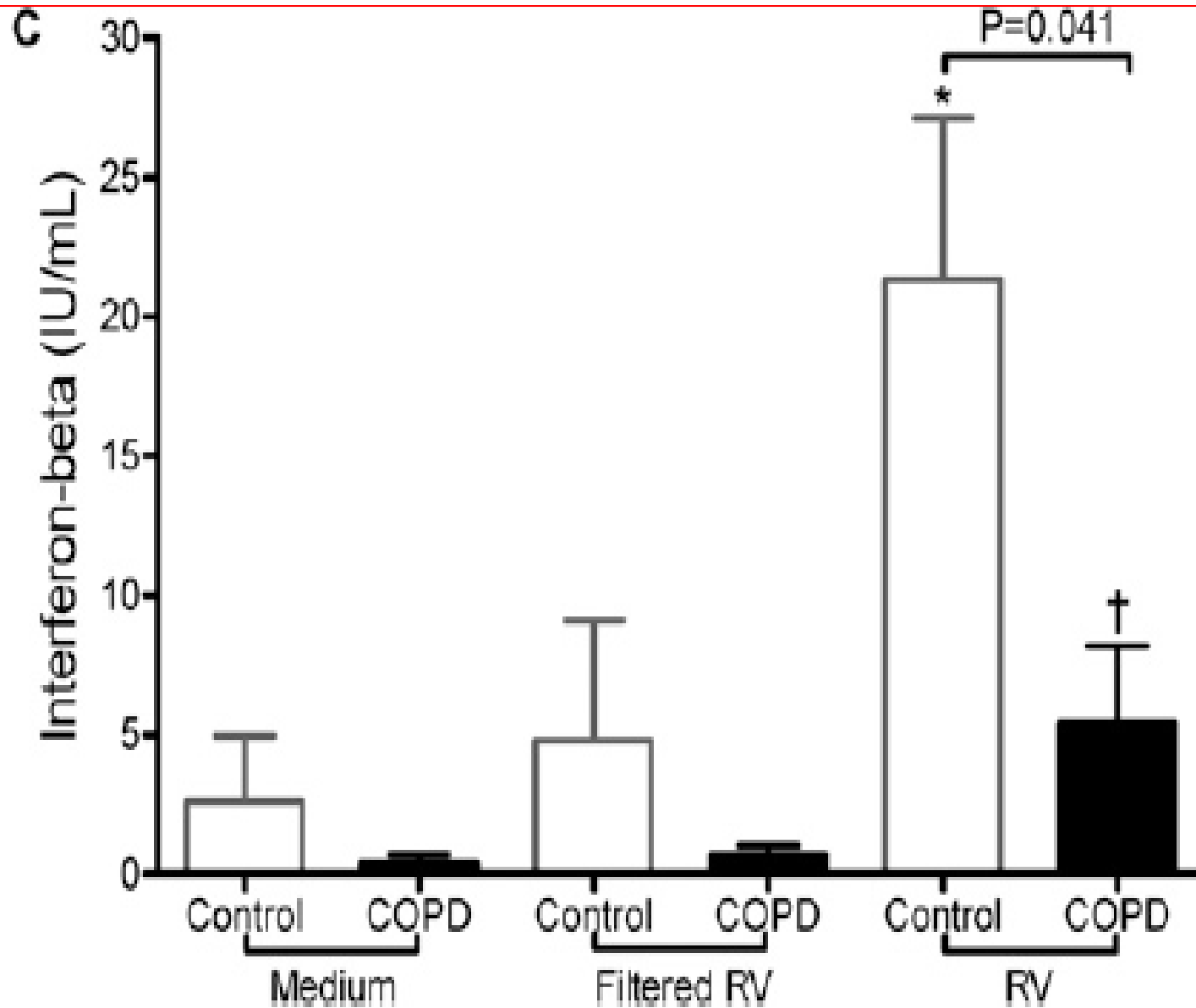
Pattern-Recognition Receptor	Bacterial Ligand	Bacterial Species
TLR1	—	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
TLR2	P6, P2 porin, lipoproteins Lipoteichoic acid, pneumolysin	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>
TLR4	Lipo-oligosaccharide Pneumolysin, lipoteichoic acid	<i>H. influenzae, Moraxella catarrhalis,</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>S. pneumoniae</i>
CD14	Lipo-oligosaccharide	<i>H. influenzae</i>
Lipopolysaccharide-binding protein	Lipo-oligosaccharide Peptidoglycan	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i>
TLR-5	Flagellin	<i>P. aeruginosa</i>
TLR-7	—	<i>H. influenzae</i>
TLR-9	CpG dinucleotides	<i>S. pneumoniae</i>
NOD 1, NOD 2	Ubiquitous surface protein A1 Peptidoglycan	<i>M. catarrhalis</i> <i>H. influenzae, S. pneumoniae</i>
Carcinoembryonic antigen-related cell-adhesion molecule 1	Ubiquitous surface protein A1	<i>M. catarrhalis</i>
Platelet-activating factor receptor	Pneumolysin, lipoteichoic acid Ubiquitous surface protein A2	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>
C-reactive protein	Phosphorylcholine	<i>S. pneumoniae</i>

* References for this table are listed in the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at www.nejm.org. NOD denotes nucleotide-binding oligomerization domain, and TLR toll-like receptor.

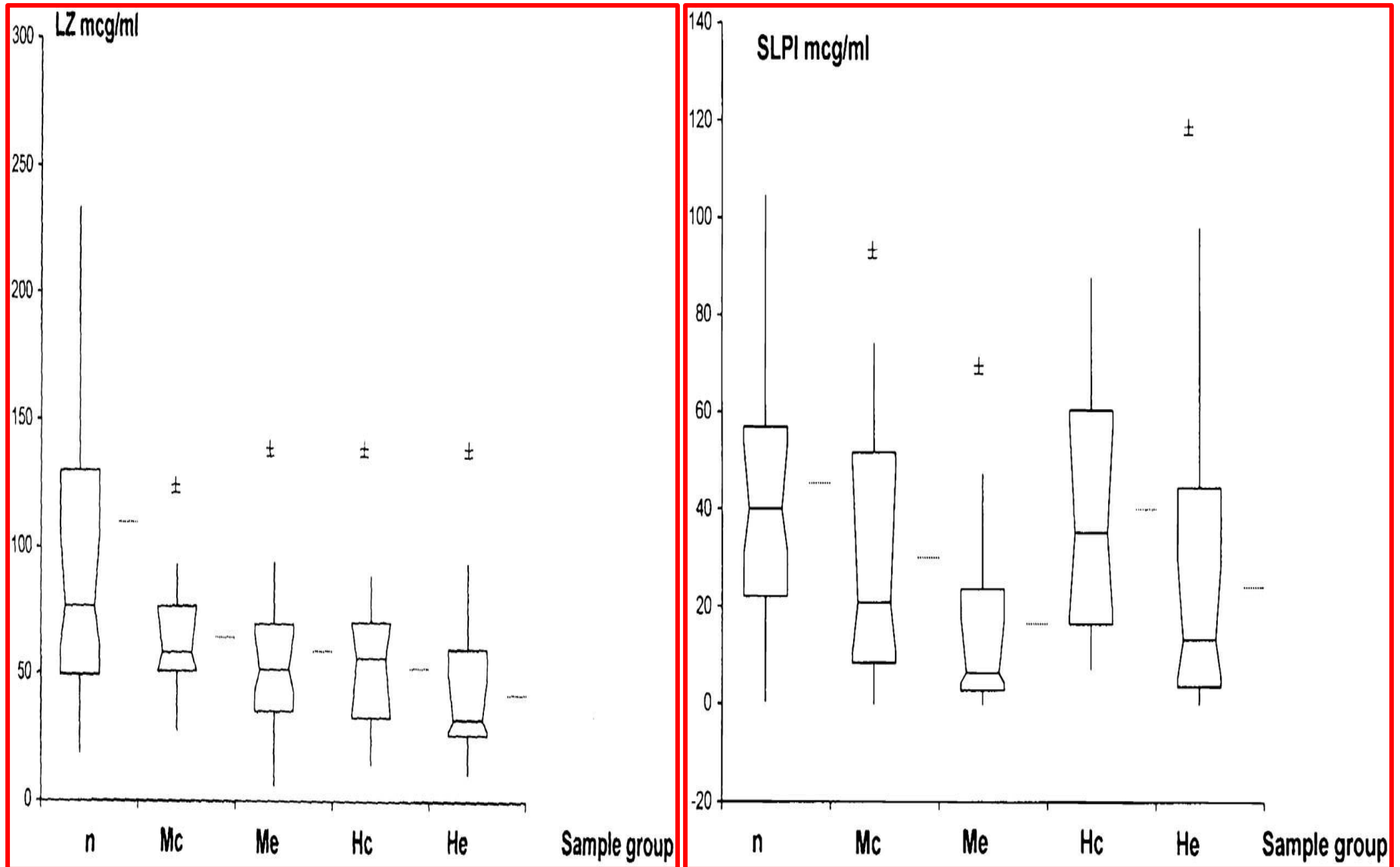
Βακτηριακός αποικισμός



Ιογενές φορτίο & φλεγμονή



Αντιμικροβιακά πεπτίδια: Η εξήγηση?



Parameswaran G I et al. Chest 2011;140:611-617

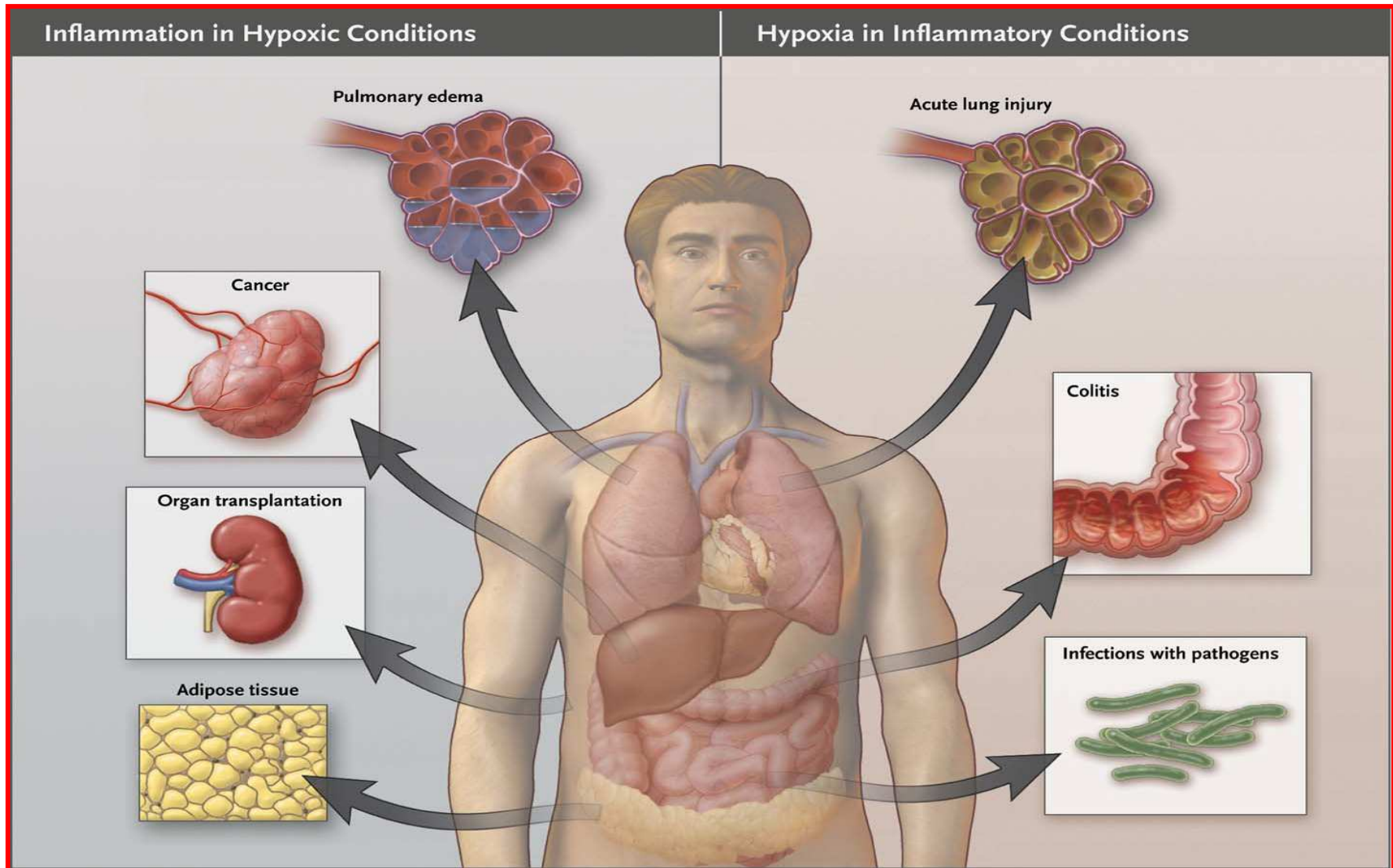
Σχεδιασμός

- Ενδιάμεσοι φαινότυποι: Τι καθορίζουν?
- Εμμένουσα φλεγμονή

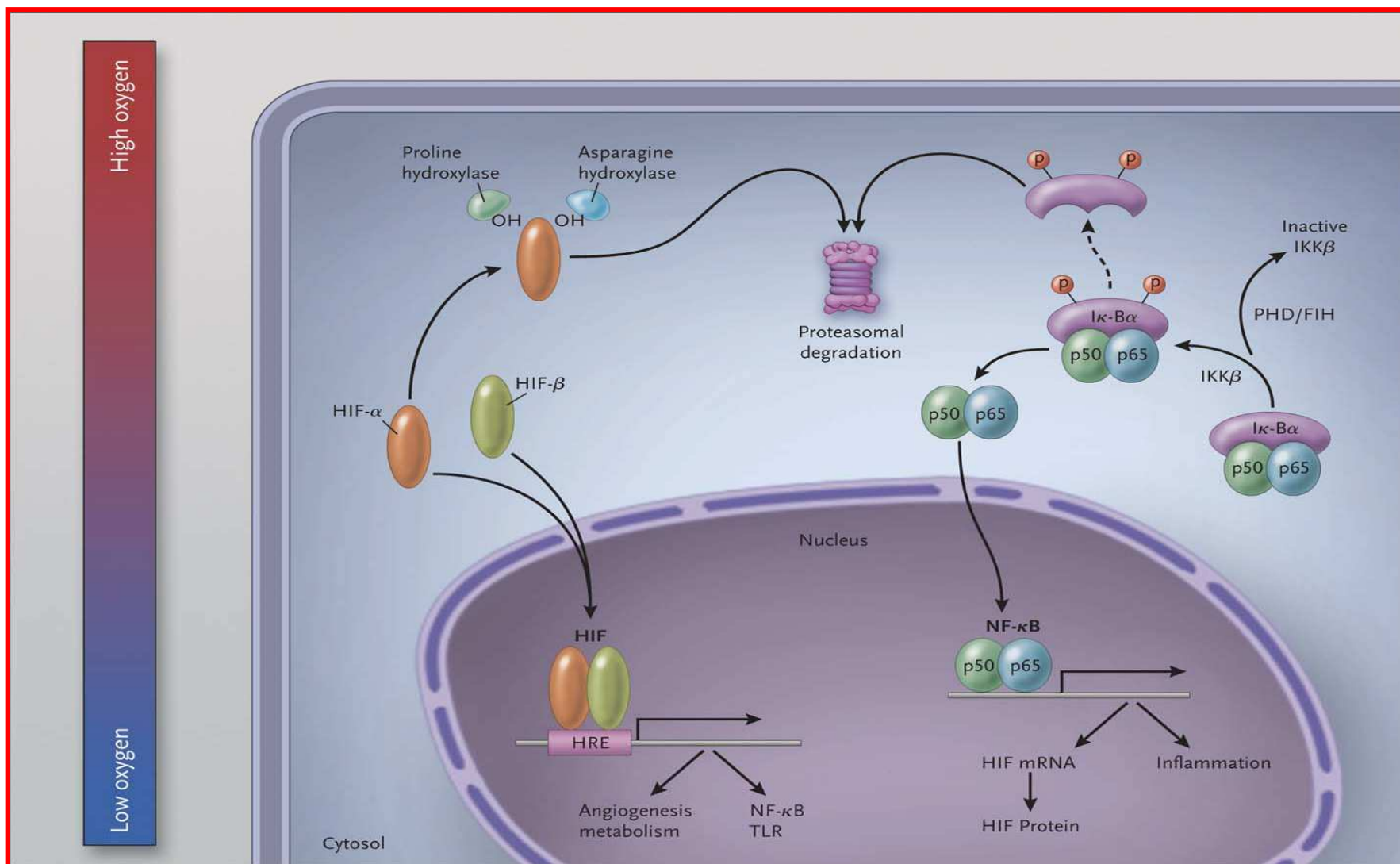
Ο κύκλος της λοίμωξης

Υποξία

Υποξία και φλεγμονή



Υποξία και φλεγμονή: Ο μηχανισμός?



Σχεδιασμός

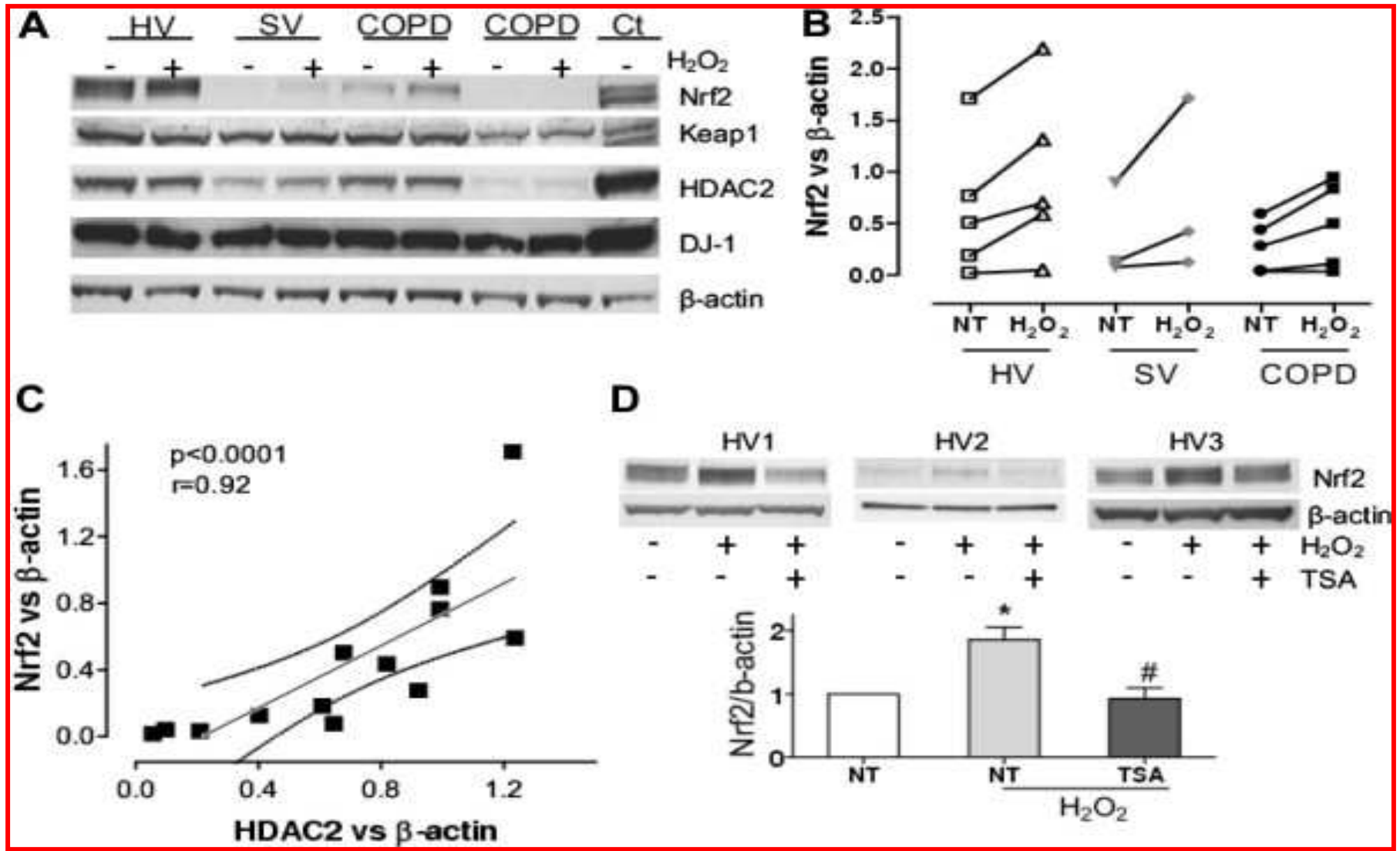
- Ενδιάμεσοι φαινότυποι: Τι καθορίζουν?
- Εμμένουσα φλεγμονή

Ο κύκλος της λοίμωξης

Υποξία

Οξειδωτικά-Αντι-οξειδωτικά

Nrf2: Σταθερότητα & έλεγχος?



Σχεδιασμός

- Ενδιάμεσοι φαινότυποι: Τι καθορίζουν?
- Εμμένουσα φλεγμονή

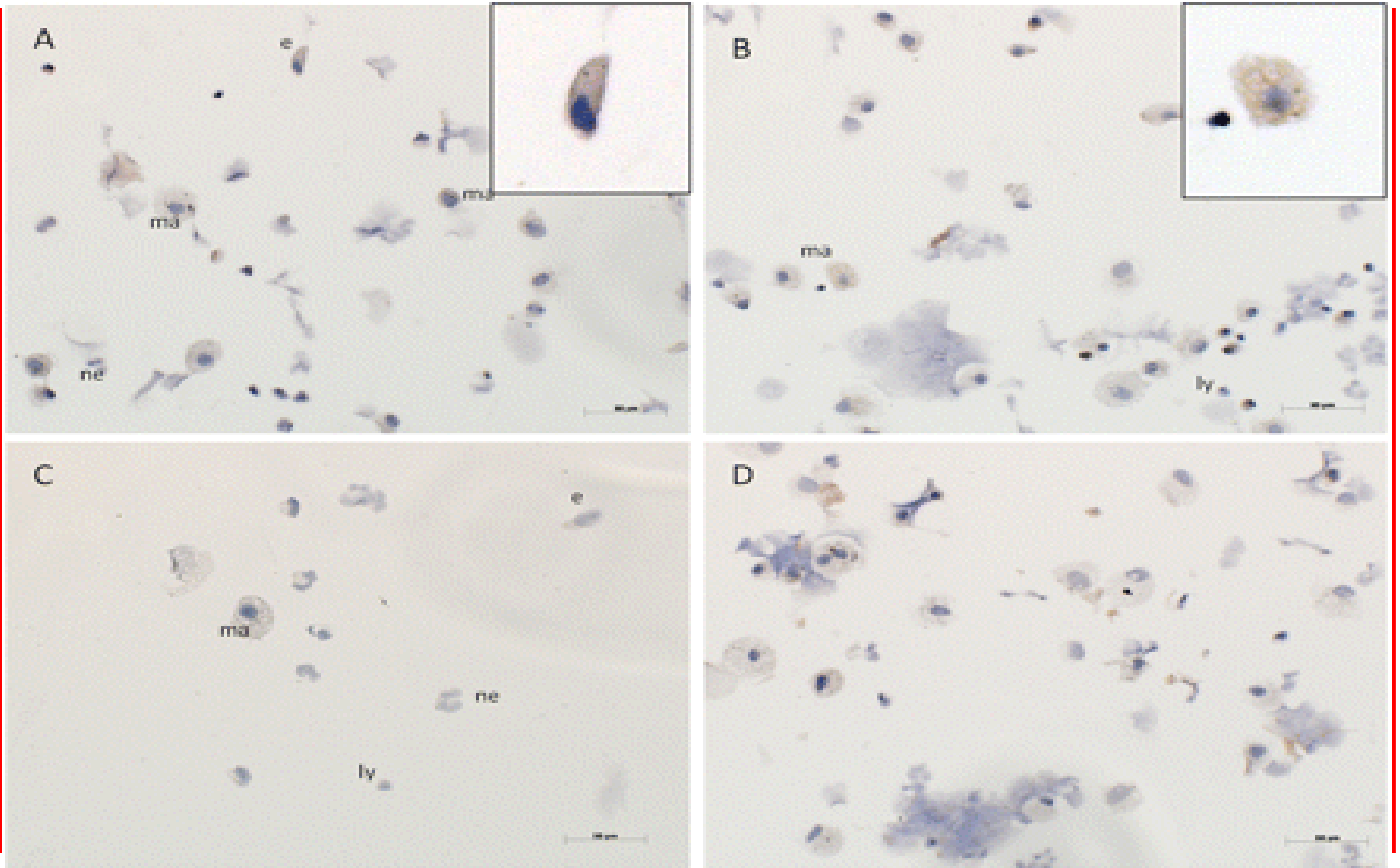
Ο κύκλος της λοίμωξης

Υποξία

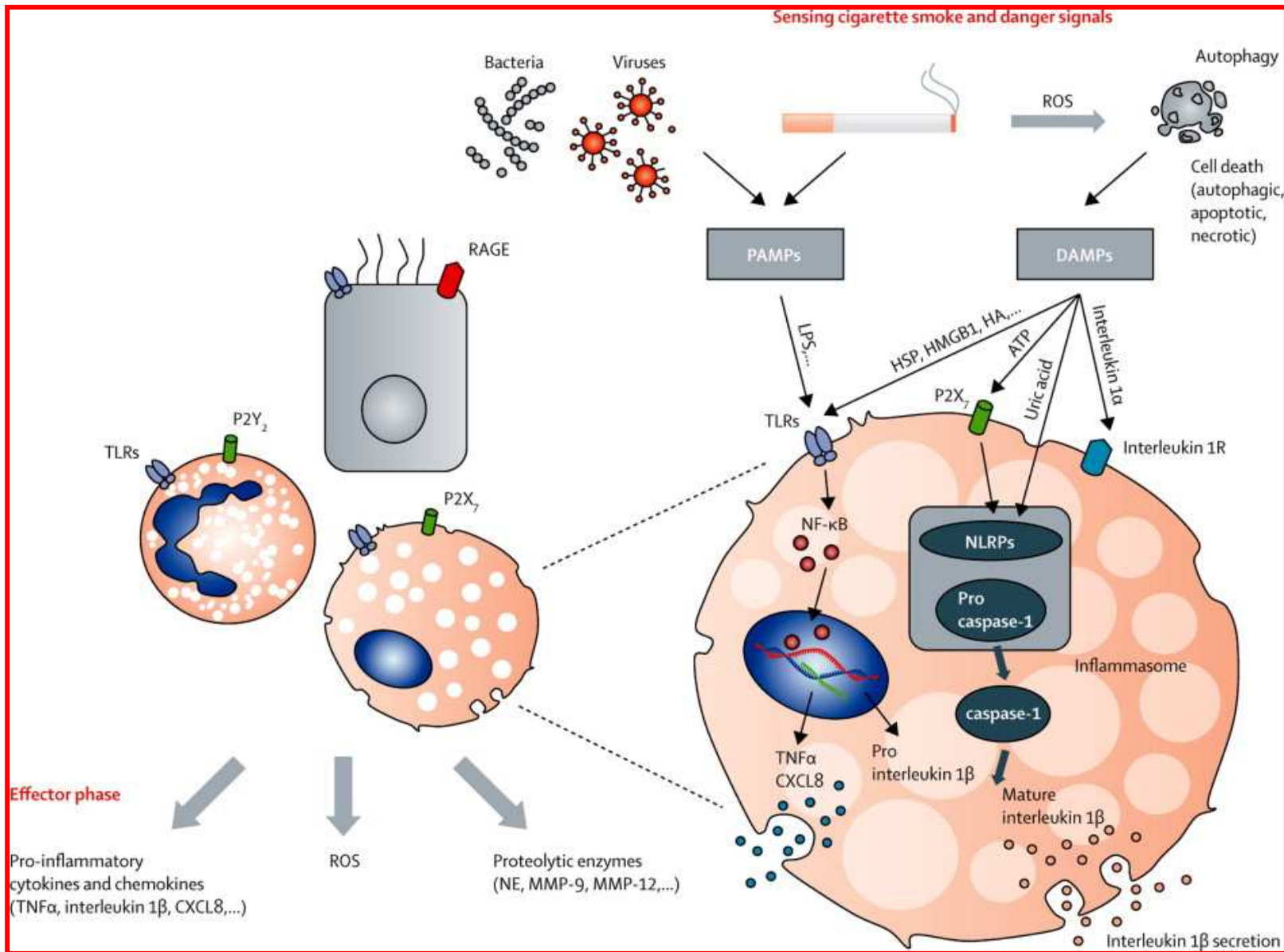
Οξειδωτικά-Αντι-οξειδωτικά

mRNAs

miRNAs στη ΧΑΠ



DAMPs & PAMPs



Σχεδιασμός

- Ενδιάμεσοι φαινότυποι: Τι καθορίζουν?

- Εμμένουσα φλεγμονή

Ο κύκλος της λοίμωξης

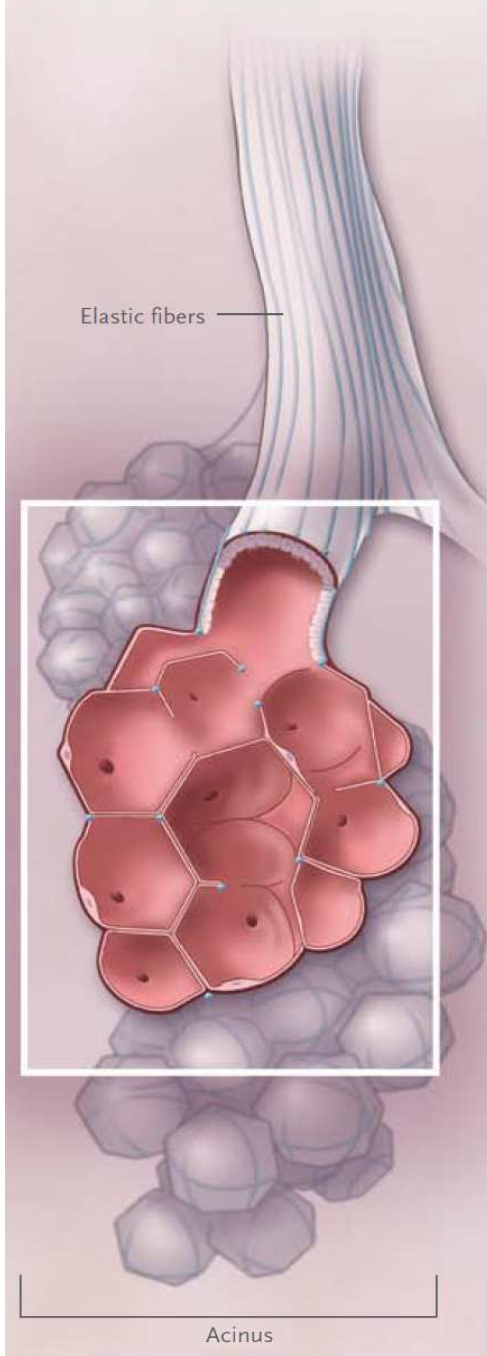
Υποξία

Οξειδωτικά-Αντι-οξειδωτικά

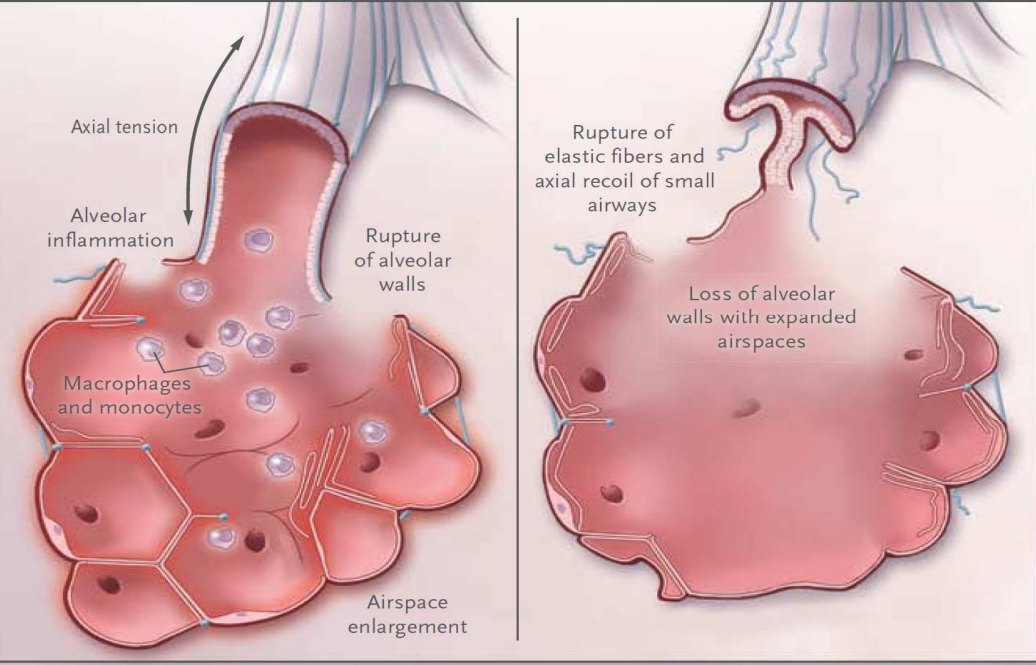
mRNAs

- Νέα δεδομένα για το εμφύσημα

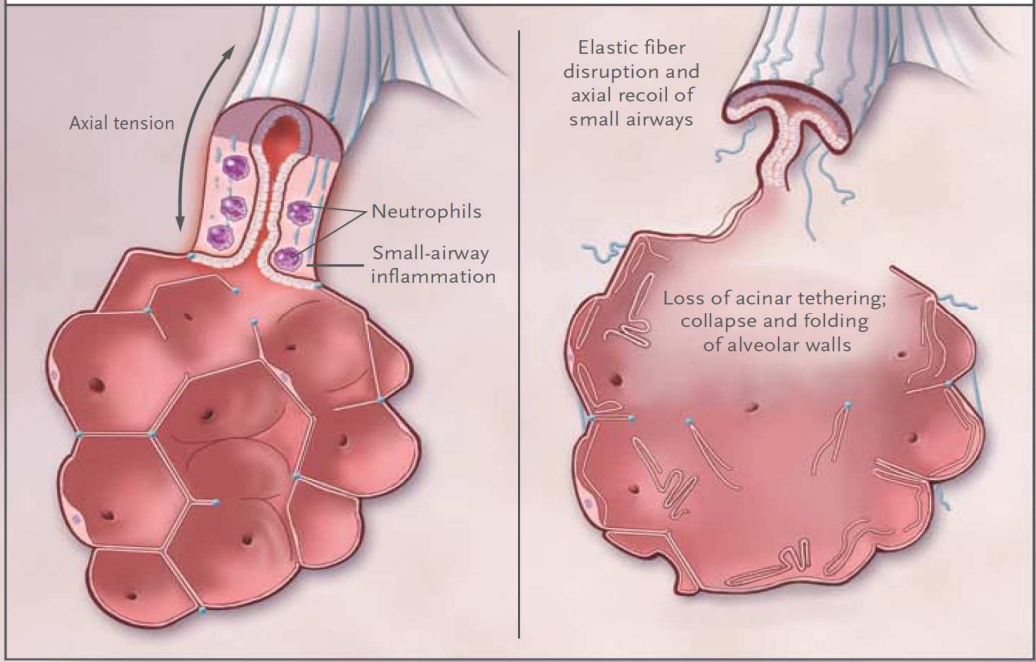
Normal terminal bronchiole



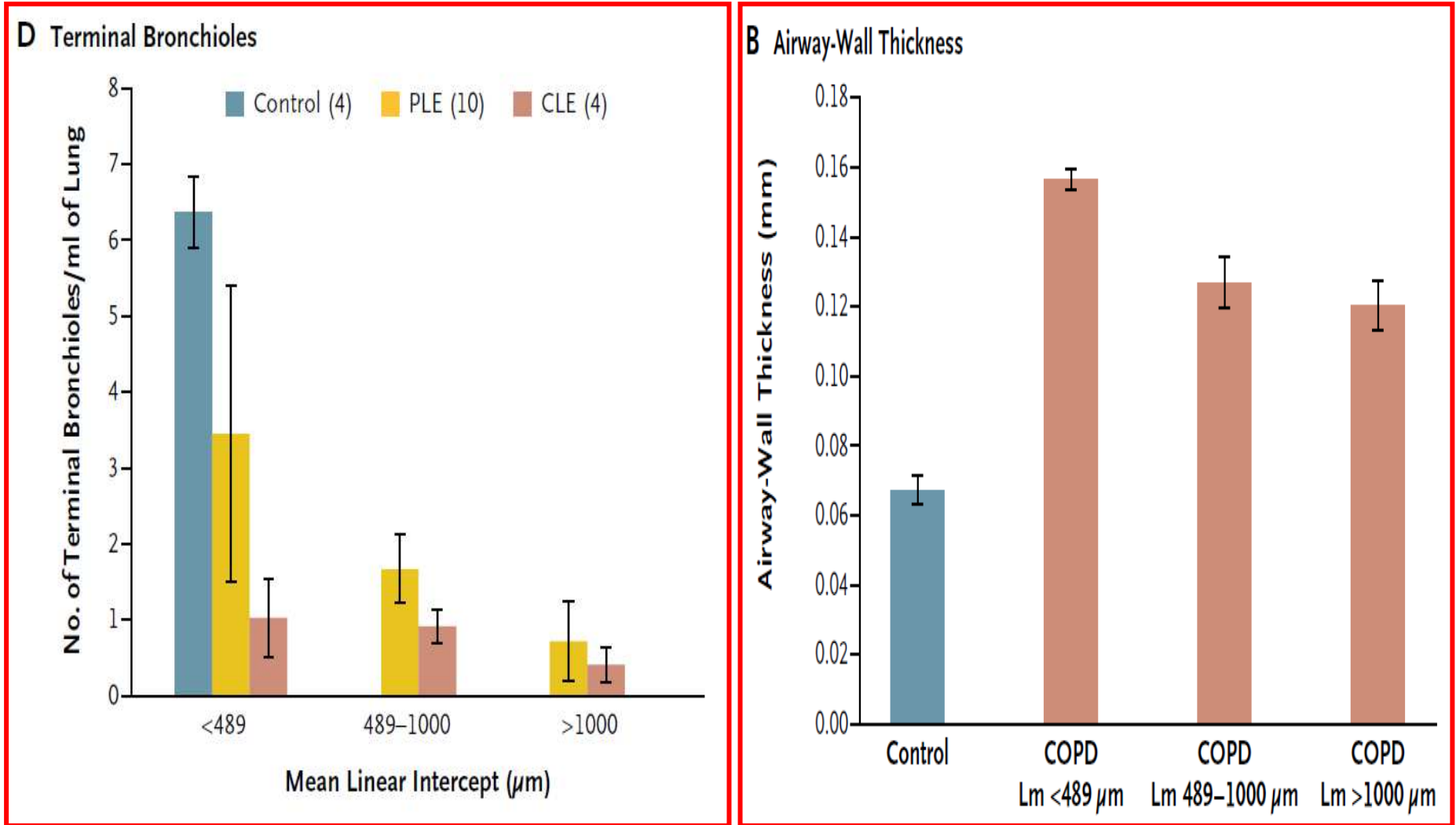
A Initial alveolar destruction



B Initial terminal bronchiole destruction



Μικροί αεραγωγοί & εμφύσημα



Σχεδιασμός

- Ενδιάμεσοι φαινότυποι: Τι καθορίζουν?

- Εμμένουσα φλεγμονή

Ο κύκλος της λοίμωξης

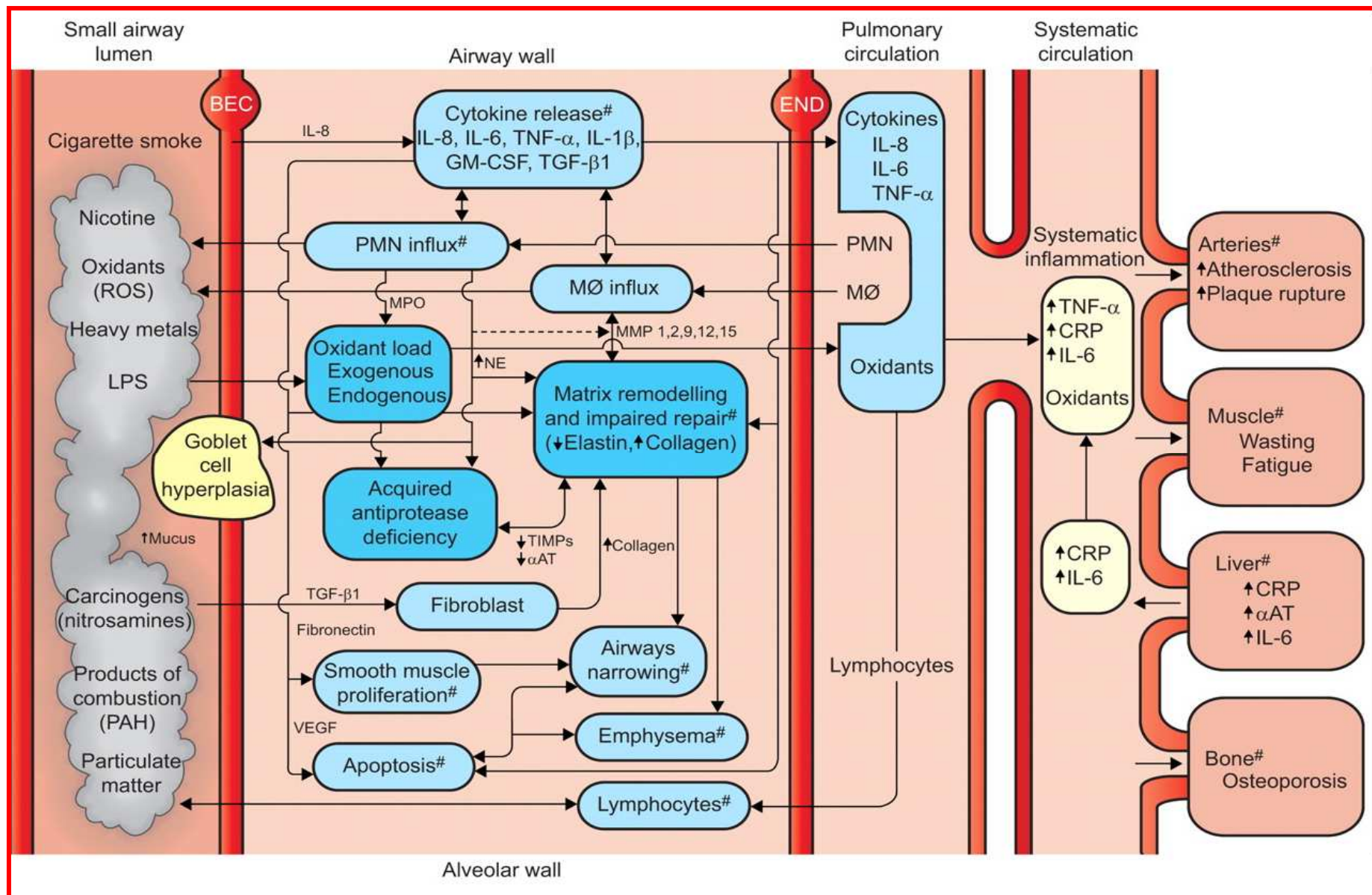
Υποξία

Οξειδωτικά-Αντι-οξειδωτικά

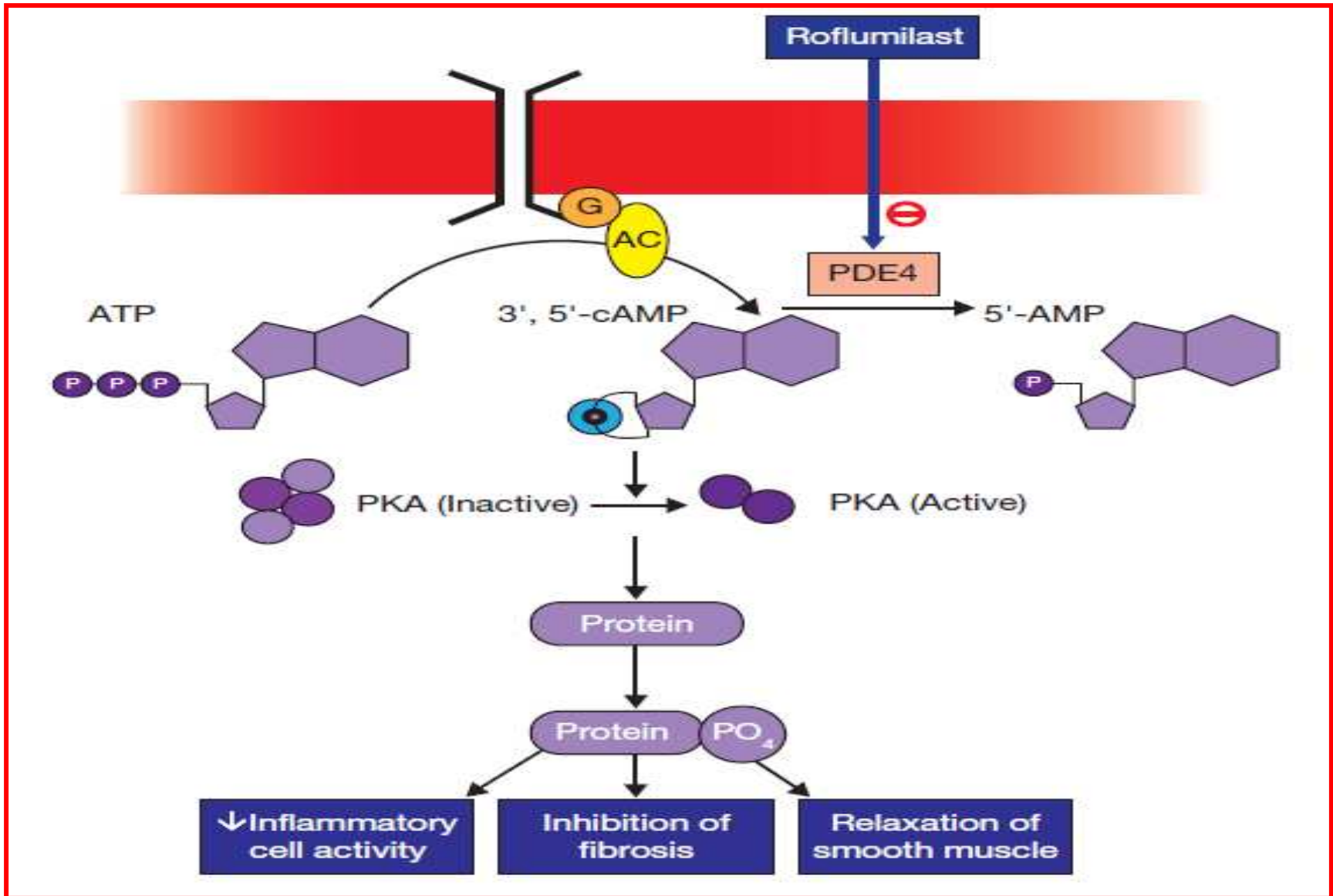
mRNAs

- Νέα δεδομένα για το εμφύσημα
- Θεραπευτικοί στόχοι

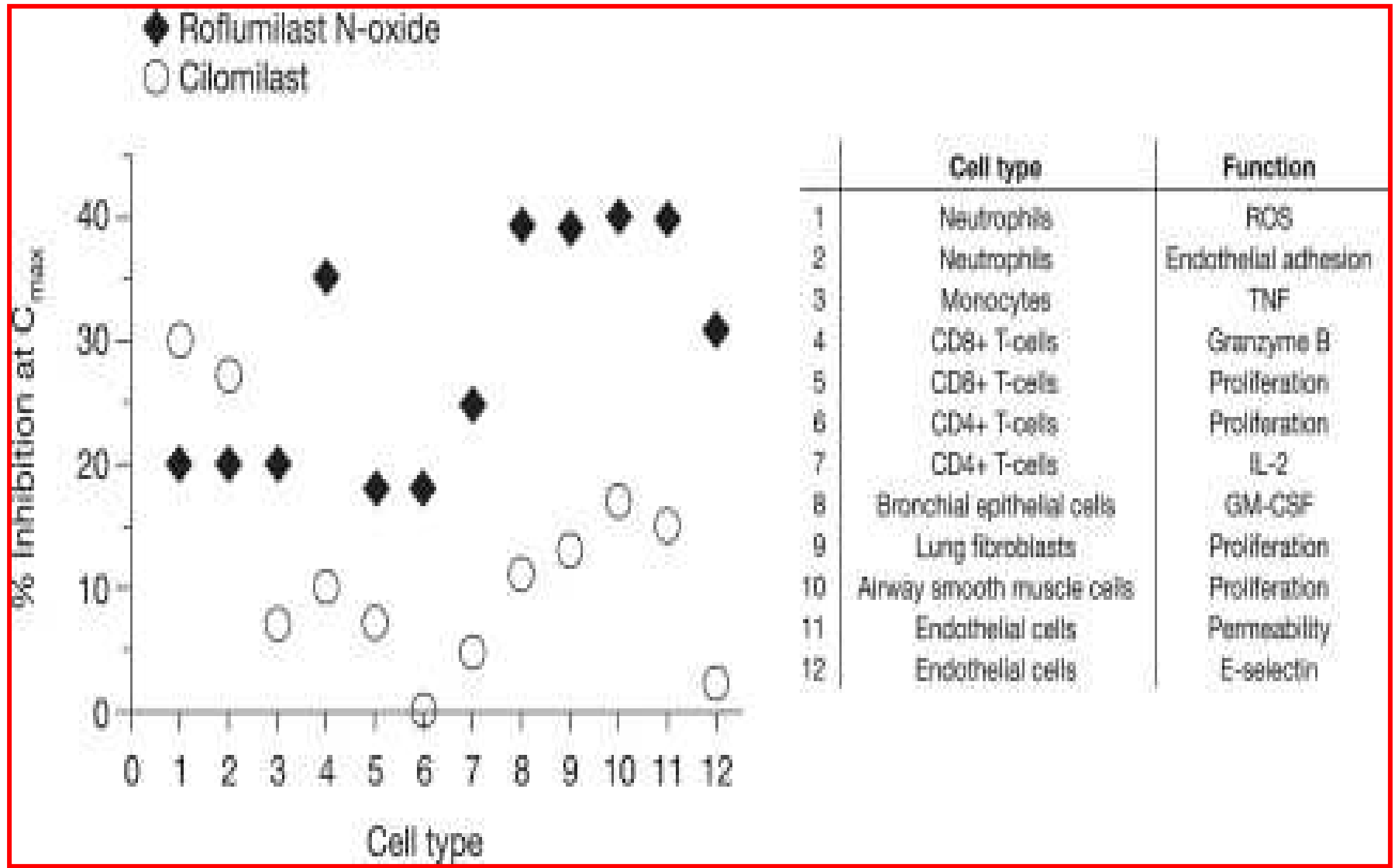
Φλεγμονή στη ΧΑΠ-Στατίνες?



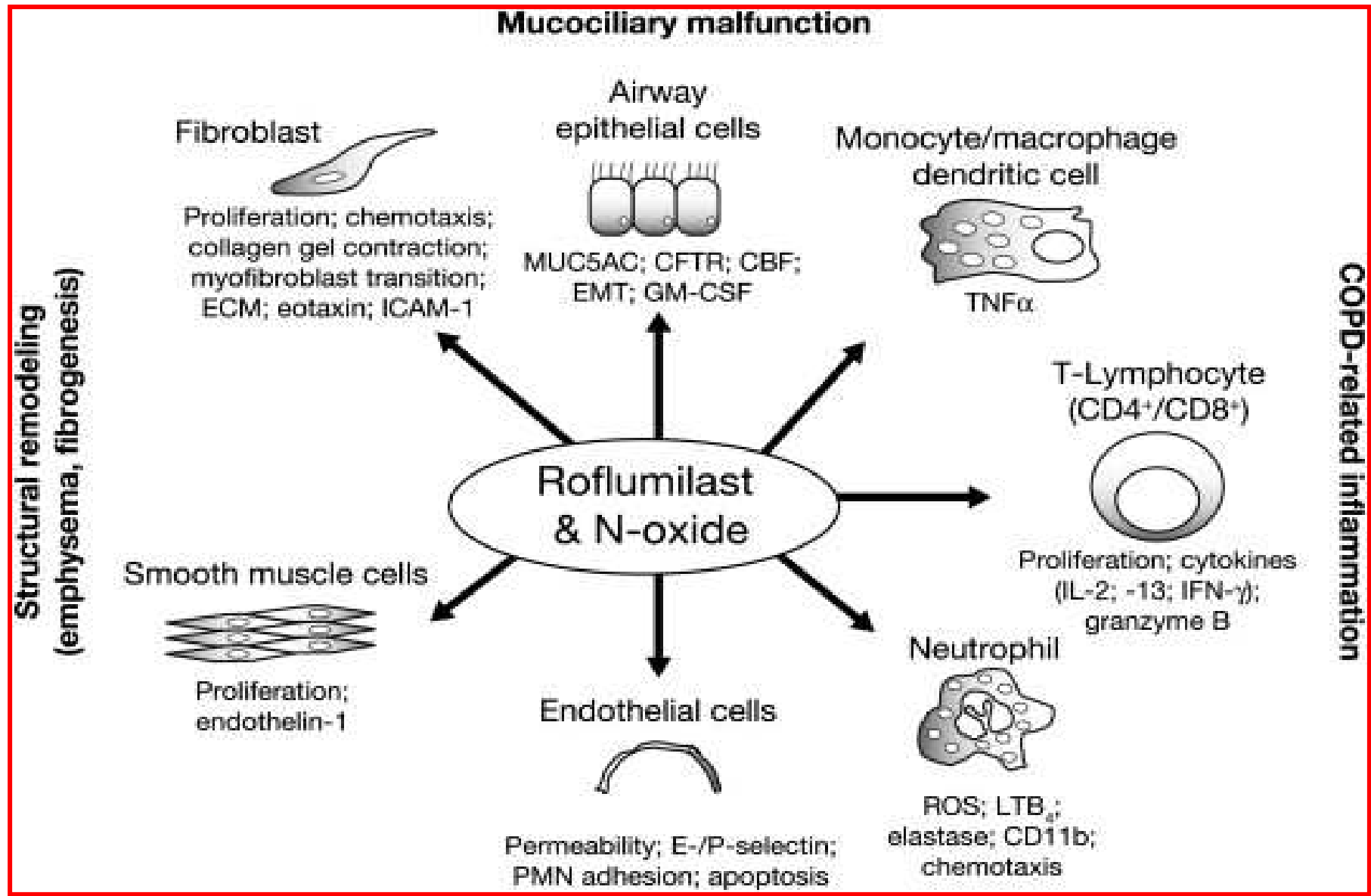
Δράση Ροφλουμιλάστης



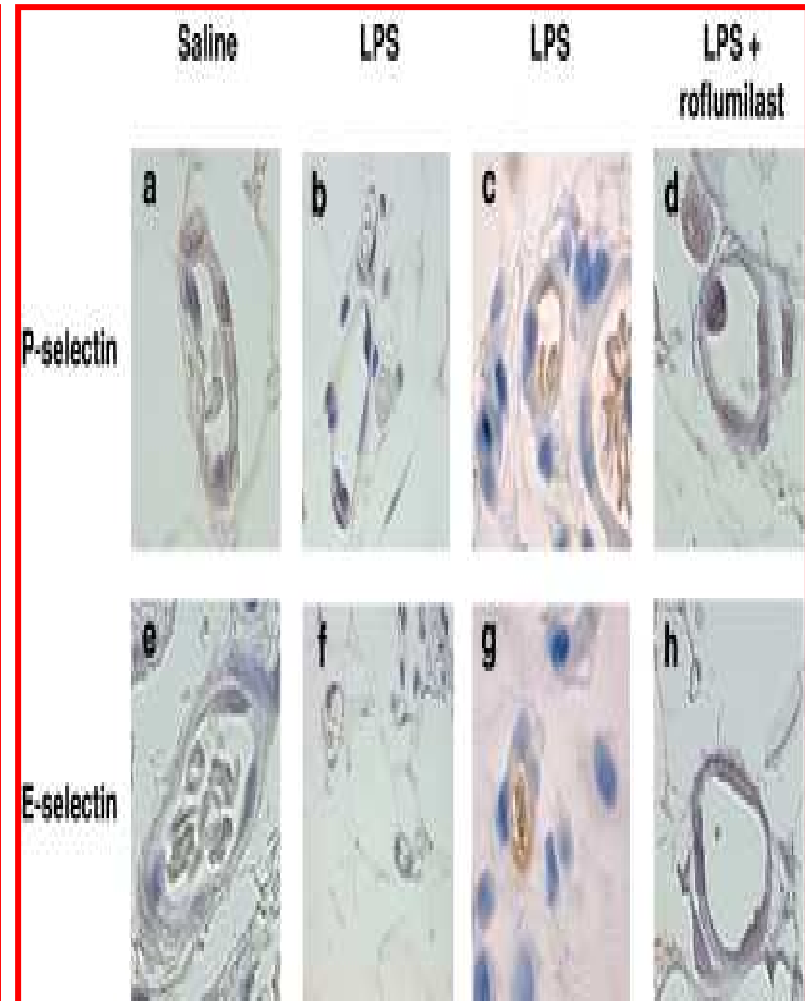
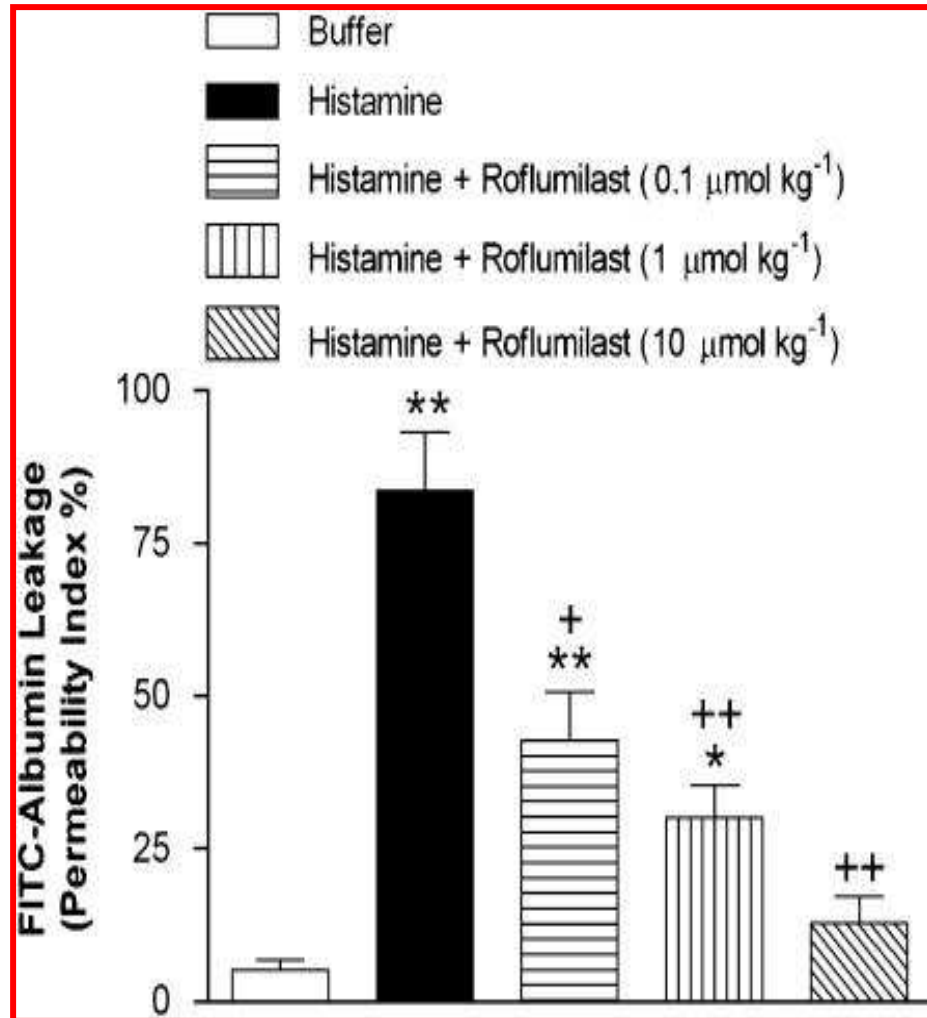
Κυτταρικοί και λειτουργικοί στόχοι



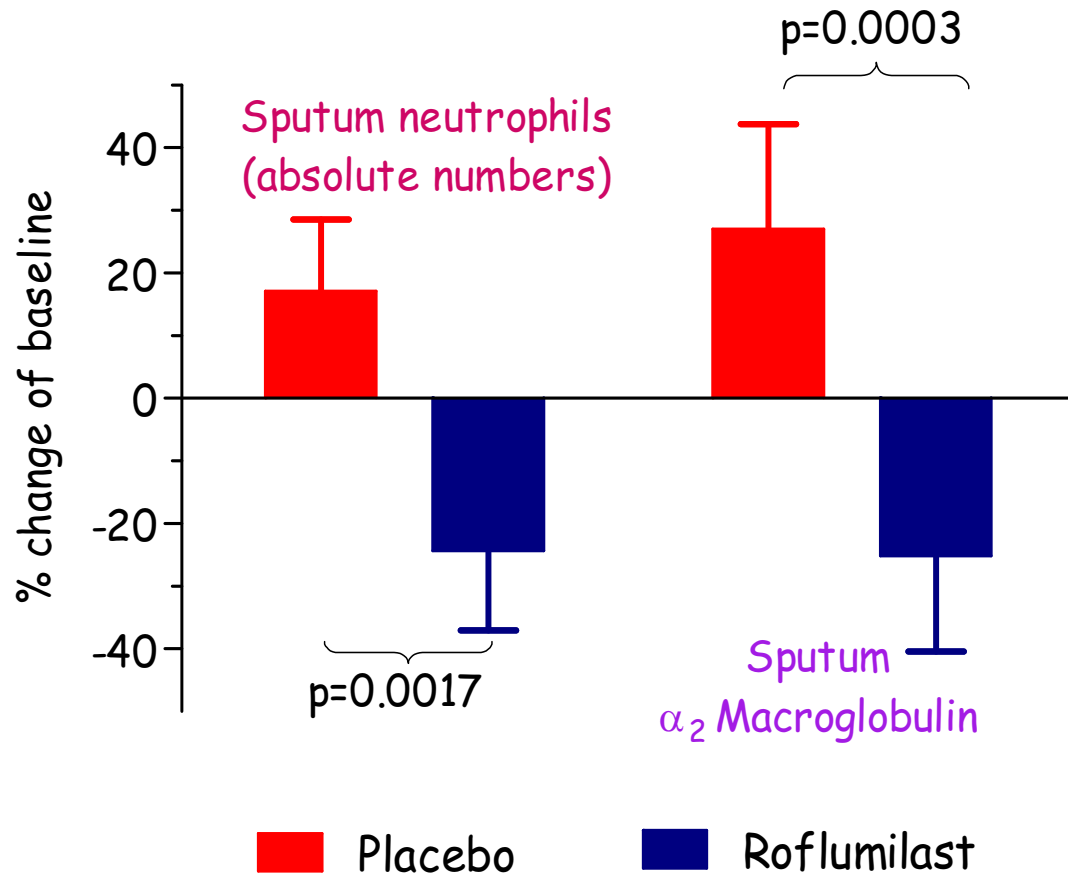
In vitro μελέτες



Μικροαγγειακή διαπερατότητα-μόρια προσκόλλησης



ΧΑΠ: Κλινική μελέτη



Analyte	% Reduction
Total cells	33,6
Neutrophils	35,5
Eosinophils	50
Lymphocytes	34,8
HNE	31
α_2 -MG	41

Μηνύματα για το σπίτι

- Τα ερωτήματα πολλά –οι απαντήσεις λίγες..
- Παραδοσιακές θεωρίες ανατρέπονται...
- Το μονοπάτι της φλεγμονής είναι μάλλον ένας μακρύς δρόμος με πολλά μυστικά.
- Οι θεραπευτικές επιλογές επεκτείνονται με διαφορετικές σκέψεις-στόχους.