II Simposio Multidisciplinar

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

#multiEAS

Madrid

20-21 enero 2023

NH COLLECTION EUROBUILDING

AEDV Academia Española de Dermatología y Venereología

SEMI Sociedad Española de Medicina Interna

SEI Sociedad Española de Inmunología

Sociedad Española de Nefrología

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR

Sociedad Española de Reumatología

SEPD Sociedad Española de Patología Digestiva

Bloqueo de IL-12/23 en la enfermedad inflamatoria intestinal y en otras enfermedades inmunomediadas

Rubén Francés

Grupo de Inmunobiología Hepática e Intestinal, CIBERehd

Dpto. Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández

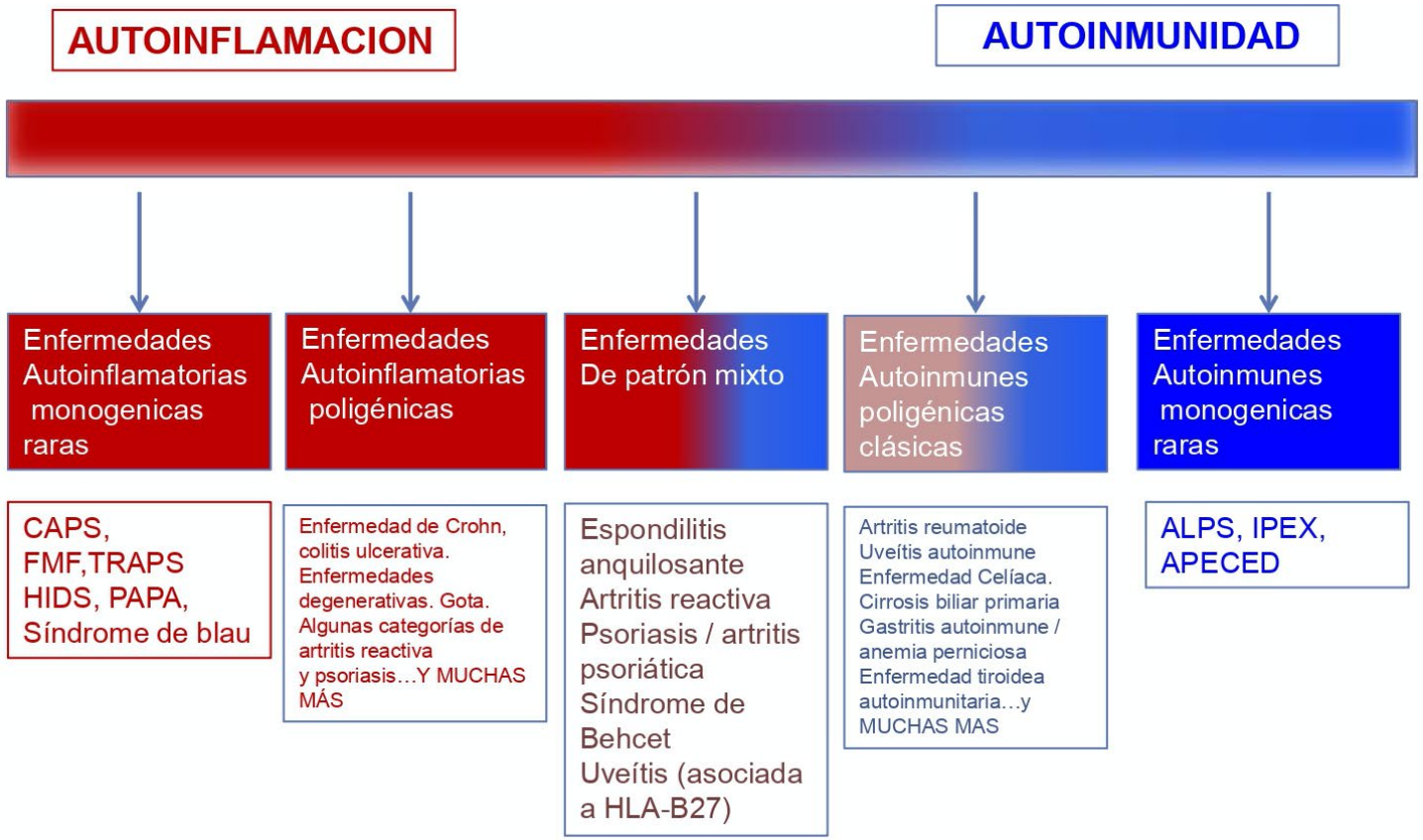
Instituto ISABIAL, Hospital General Universitario Alicante

www.imhilab.com @get_ruben

¿Por qué?

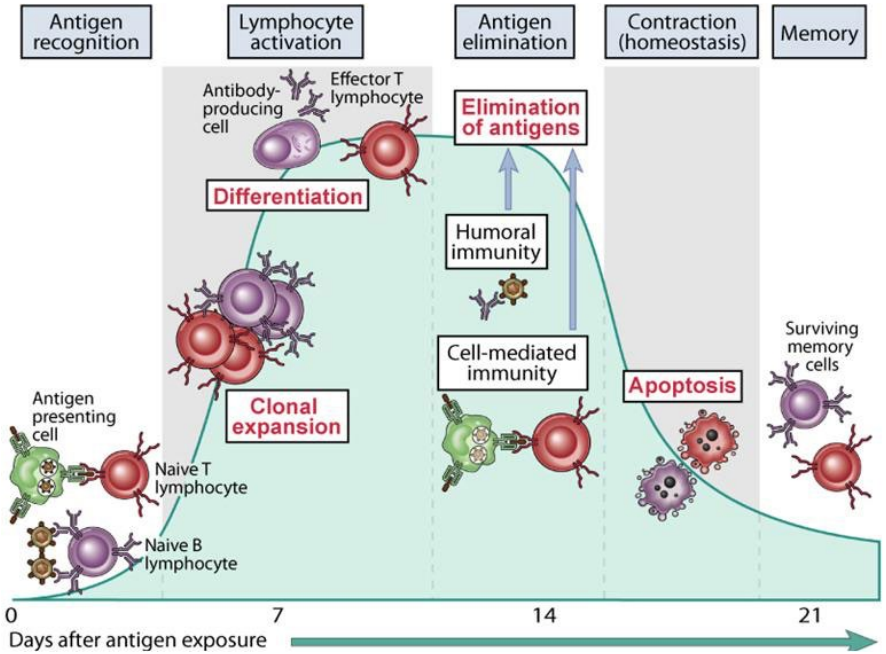
- ¿Por qué una molécula anti-IL12/23 puede ser eficaz?
- ¿Por qué la respuesta a anti-IL12/IL23 puede ser prolongada?
- ¿Por qué un tratamiento anti-IL12/IL23 puede ser seguro?

¿Por qué una molécula anti-IL12/23 puede ser eficaz?



McGonagle D, McDermott MF (2006). PLOS Medicine 3(8): e297.

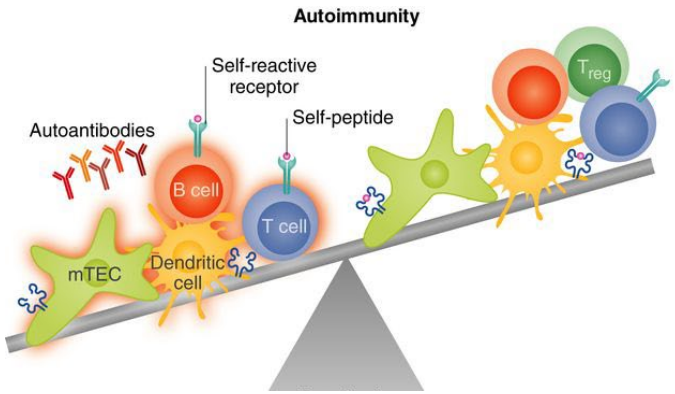
Desajuste de la actividad inflamatoria



Abbas&Lichtman. Cellular and Molecular Immunology. 5th ed. WB Saunders 2003

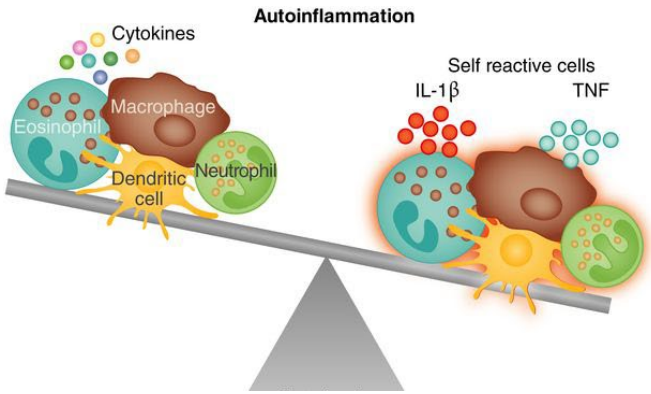
Autoinmunidad:

- **Células B / T autorreactivas**
- **Presentación errónea de péptidos propios**
- **Producción de autoanticuerpos**



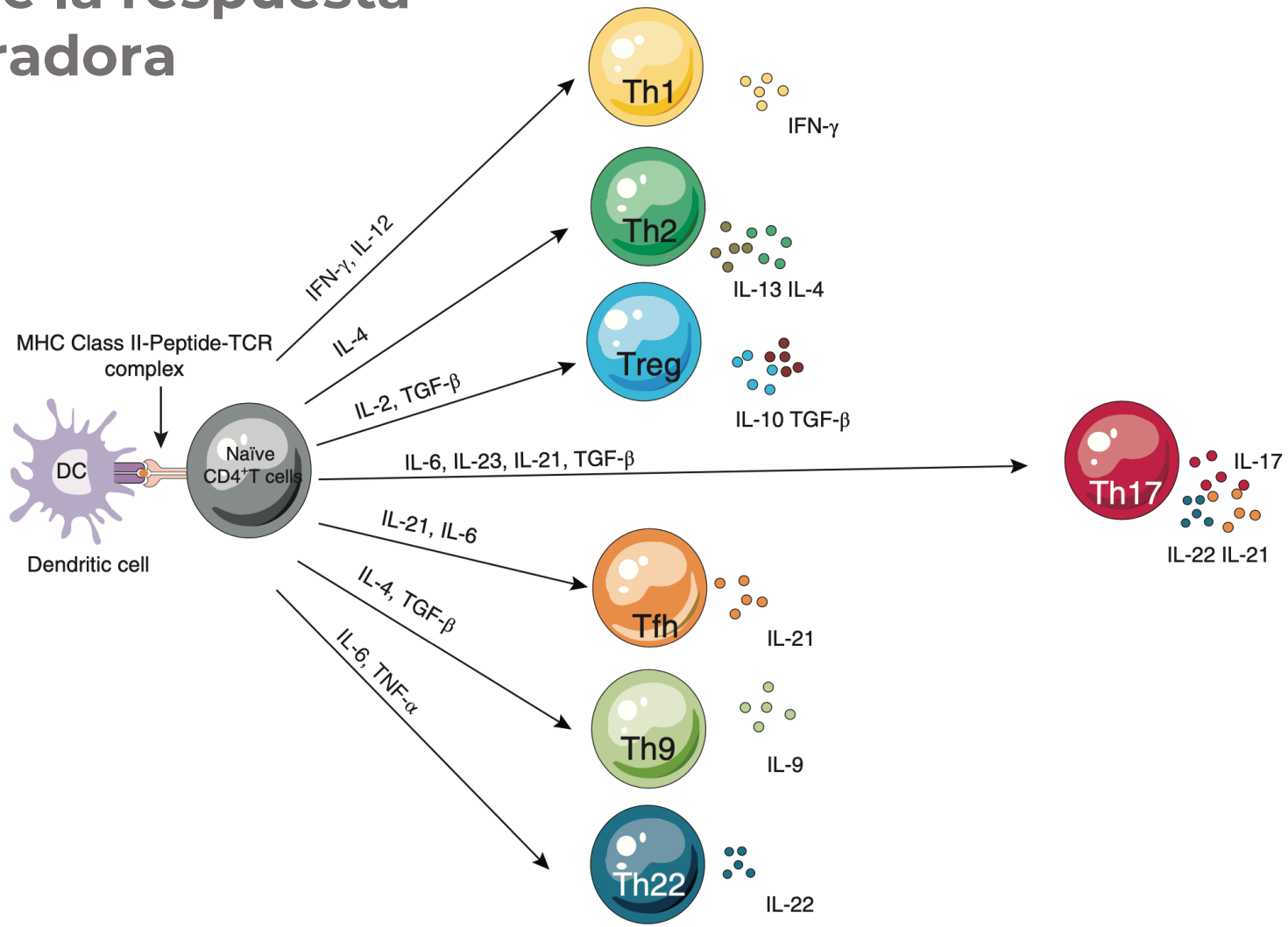
Autoinflamación:

- **Sistema Innato hiperactivado**
- **Liberación de IL1B y TNFa**
- **Activación permanente de respuesta T**



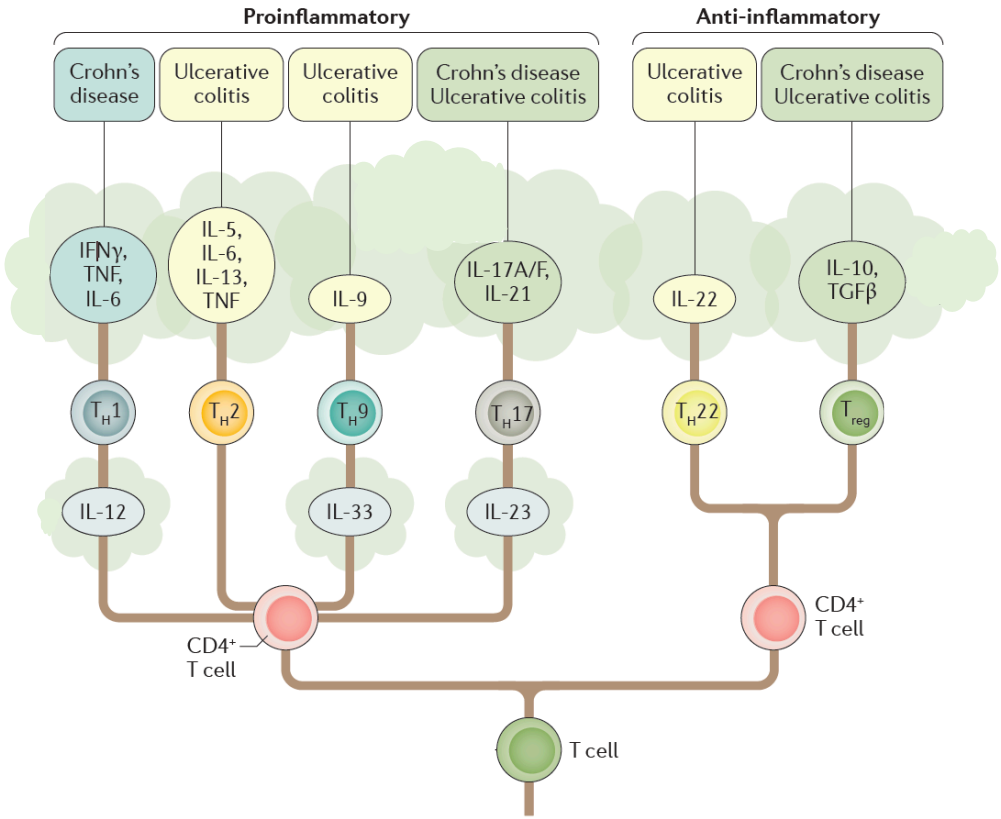
Zinngrebe J, et al. EMBO Rep. 2014;15:28-45

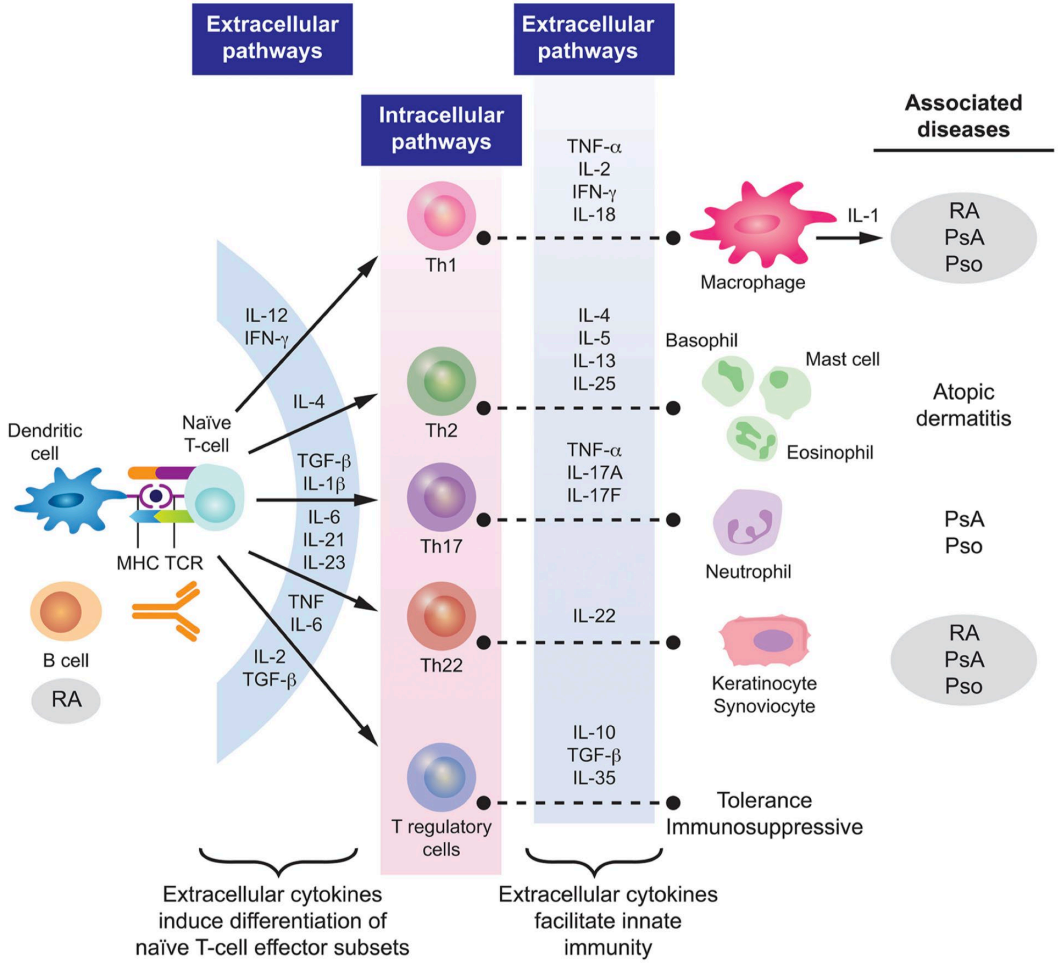
Diferenciación de la respuesta T cooperadora



J Leukoc Biol. 2019; 106: 1233-1240

La respuesta Th sostiene la actividad inflamatoria

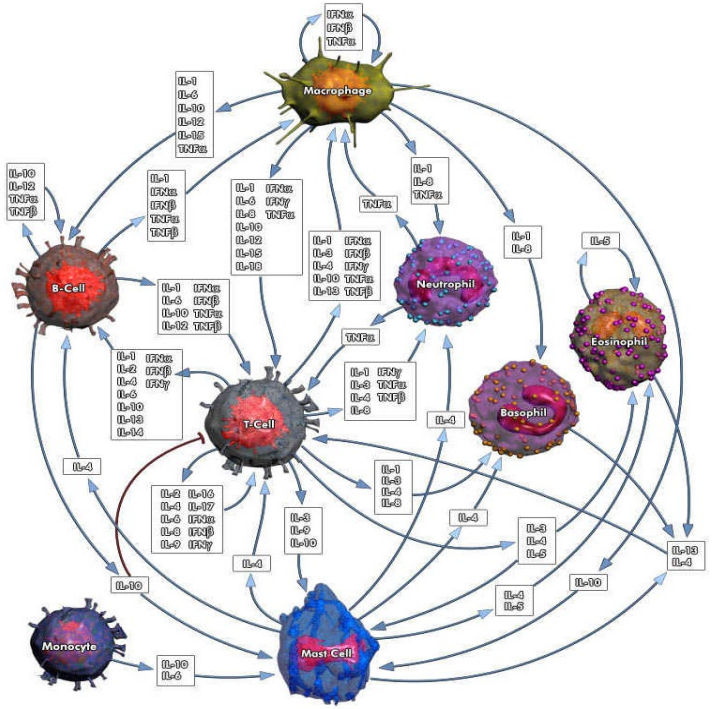




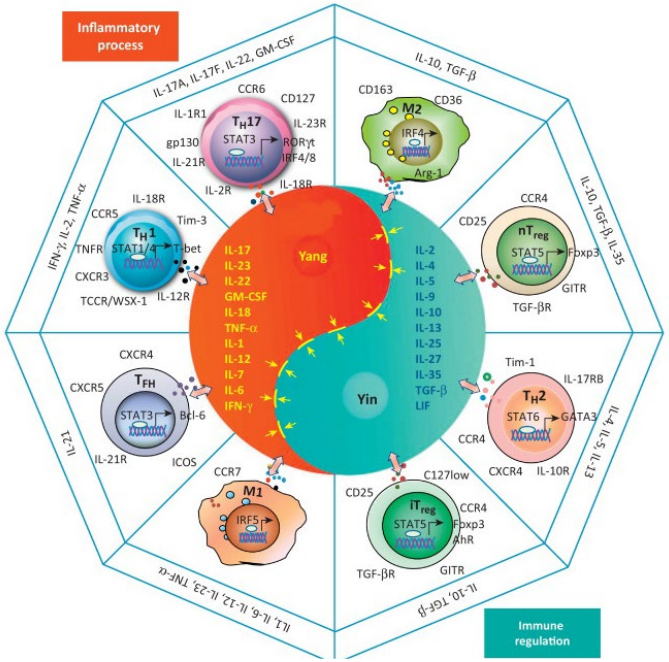
Nat Rev Gastroenterol & Hepatol **14**, 269–278 (2017)

*RMD Open 2018;**4**:e000656*

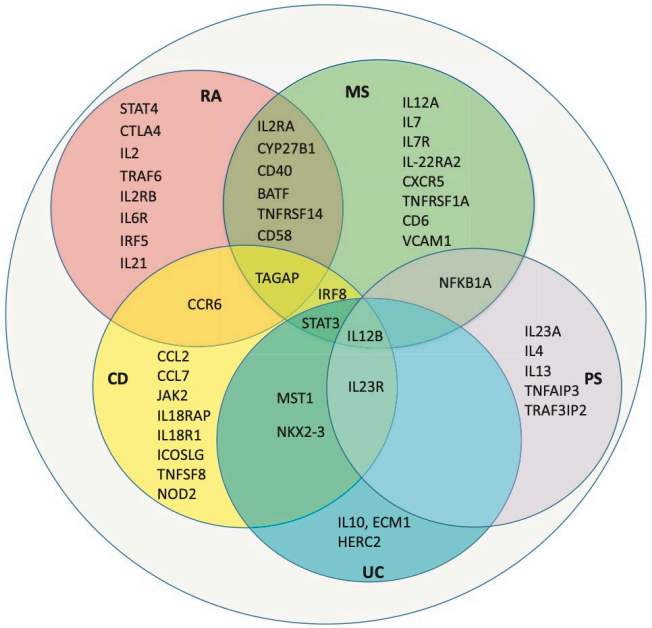
Red de citocinas – dianas potenciales



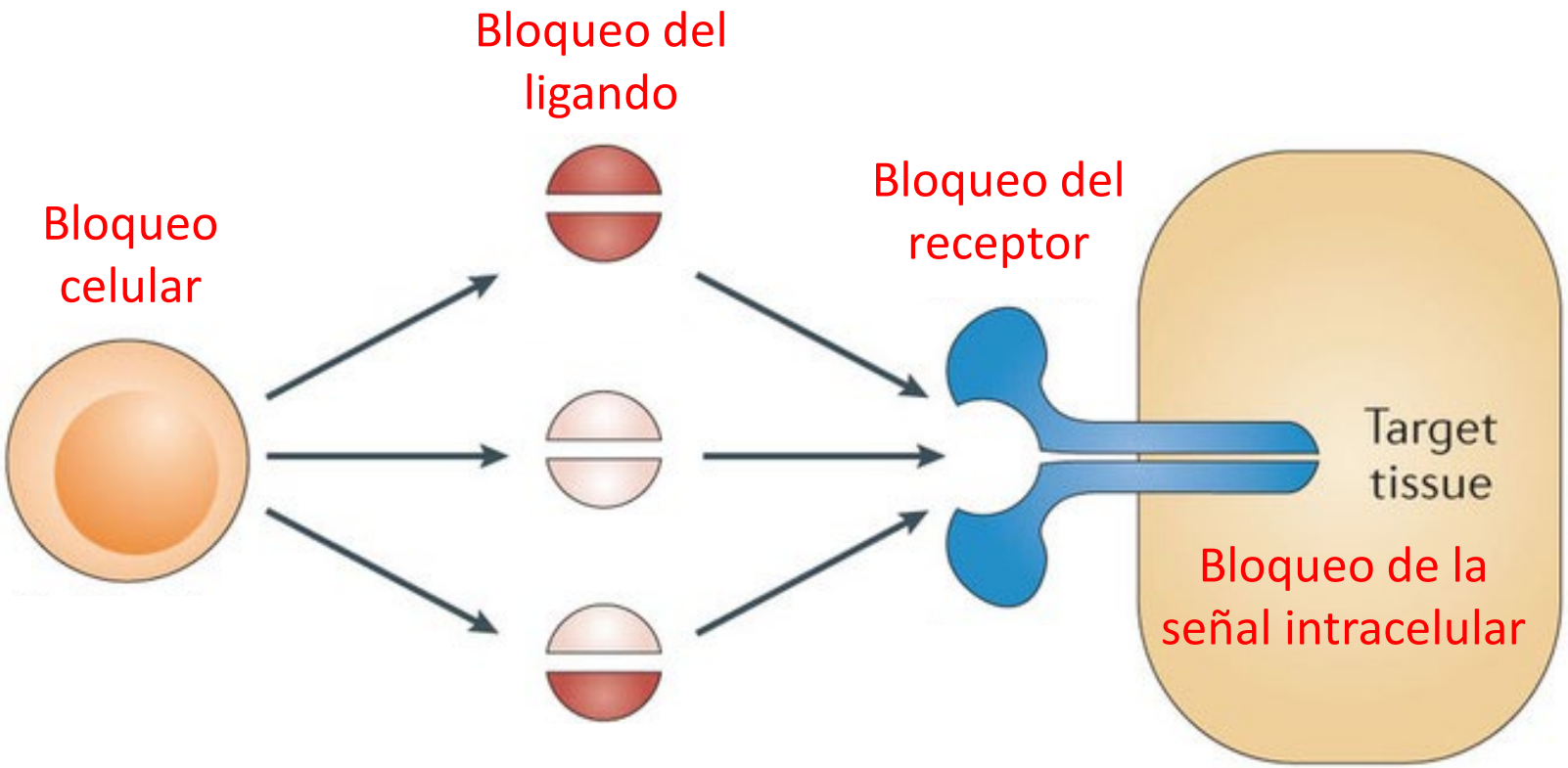
www.biolegend.com



Trends in Immunology 2013; 34: 120-128

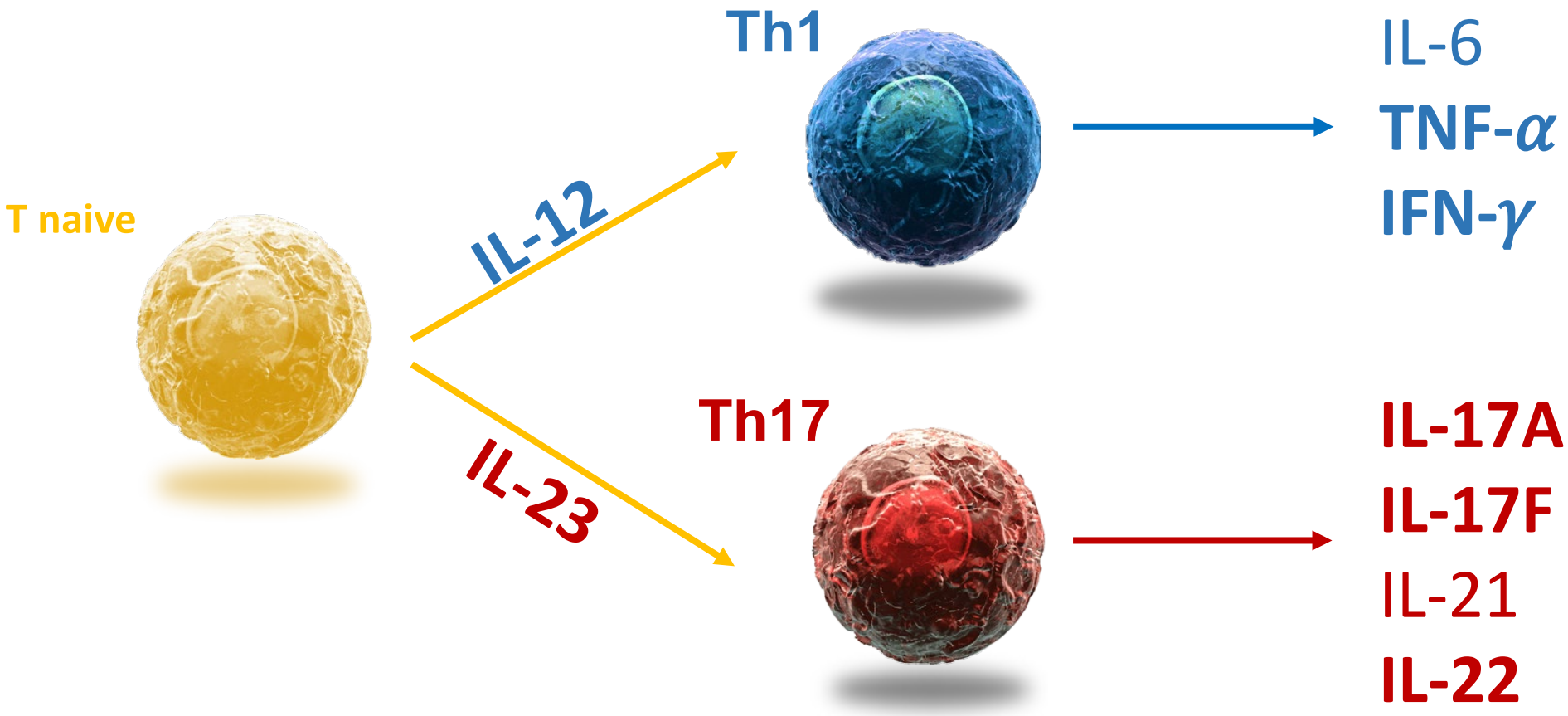


Oportunidades terapéuticas



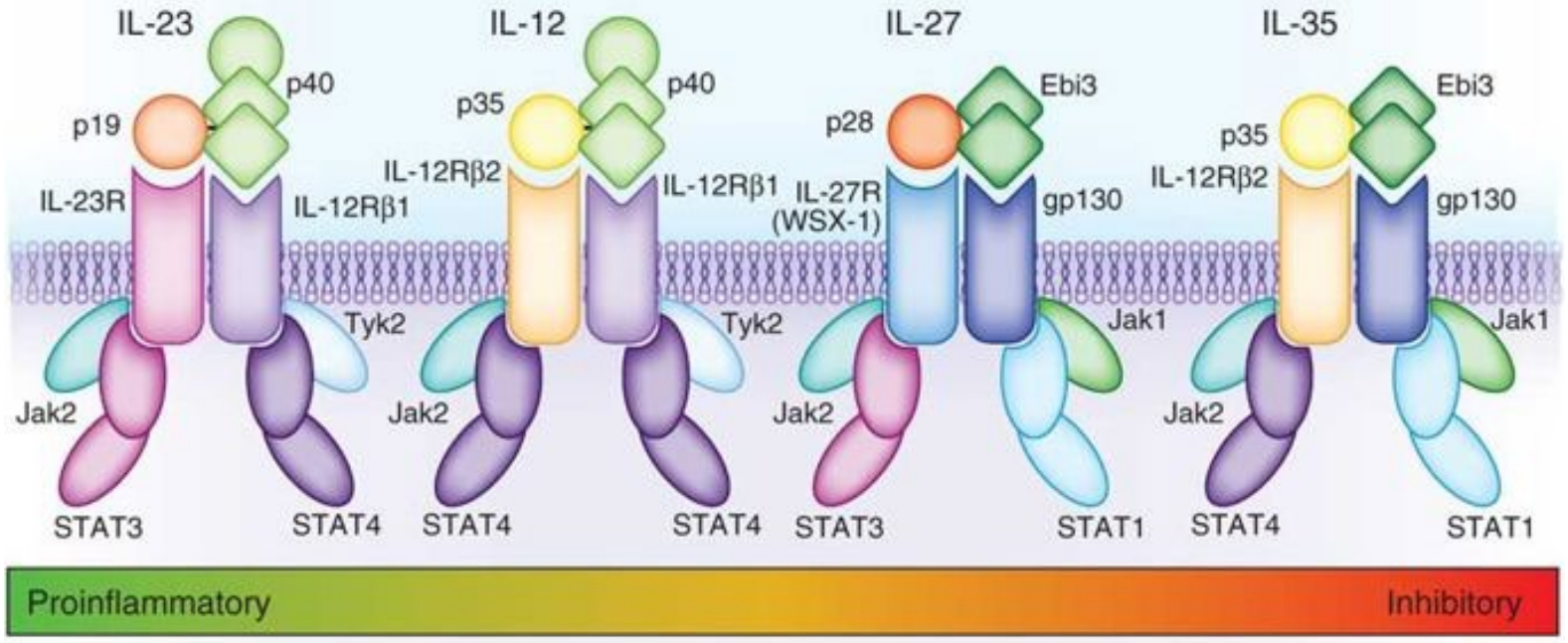
Adapted from Nat Rev Drug Discovery 2012; 11: 763-776

Oportunidades terapéuticas



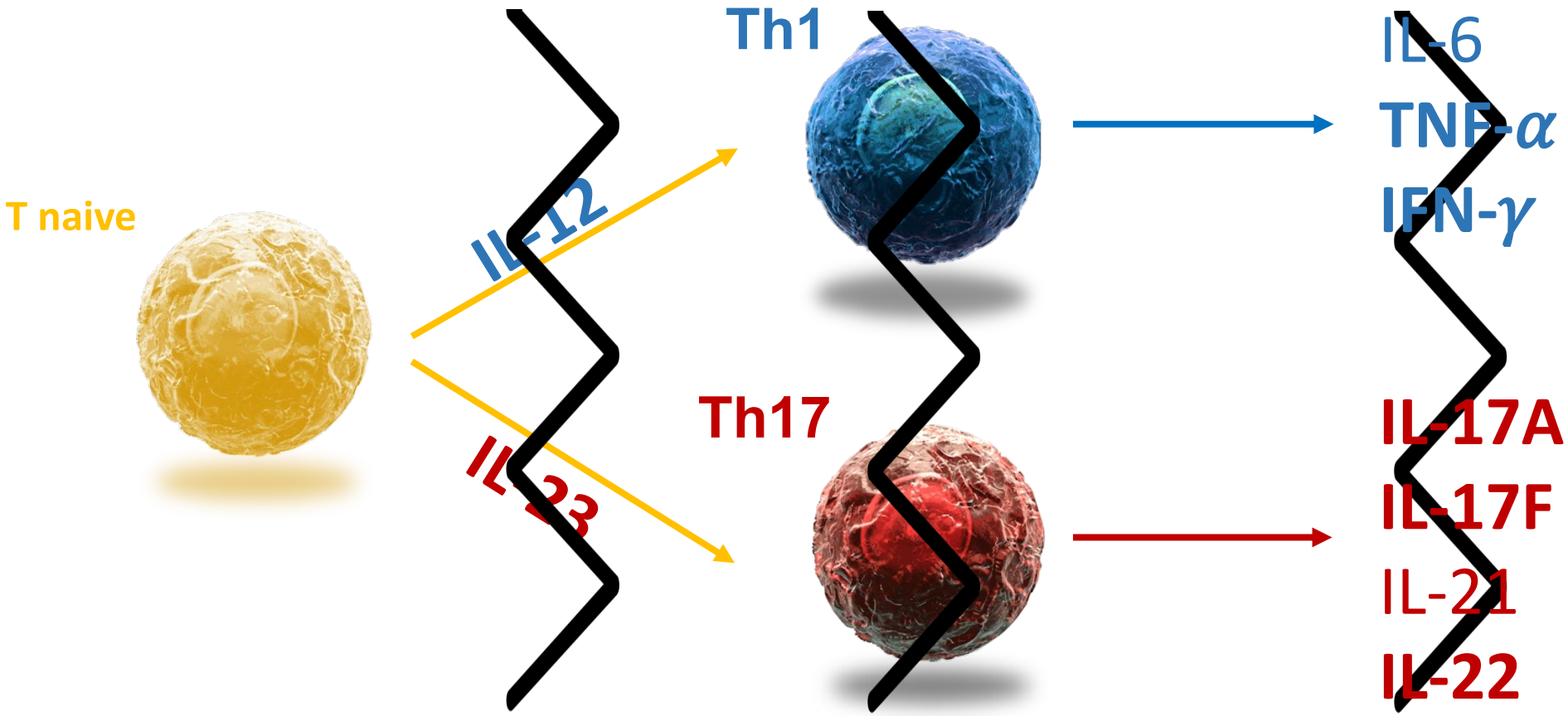
Nat Rev Immunol 2011; 11:119-130

Familia IL-12



Nature Immunology 2012; 13: 722–728

Oportunidad terapéutica: anti-p40



Nat Rev Immunol 2011; 11:119-130

¿Por qué?

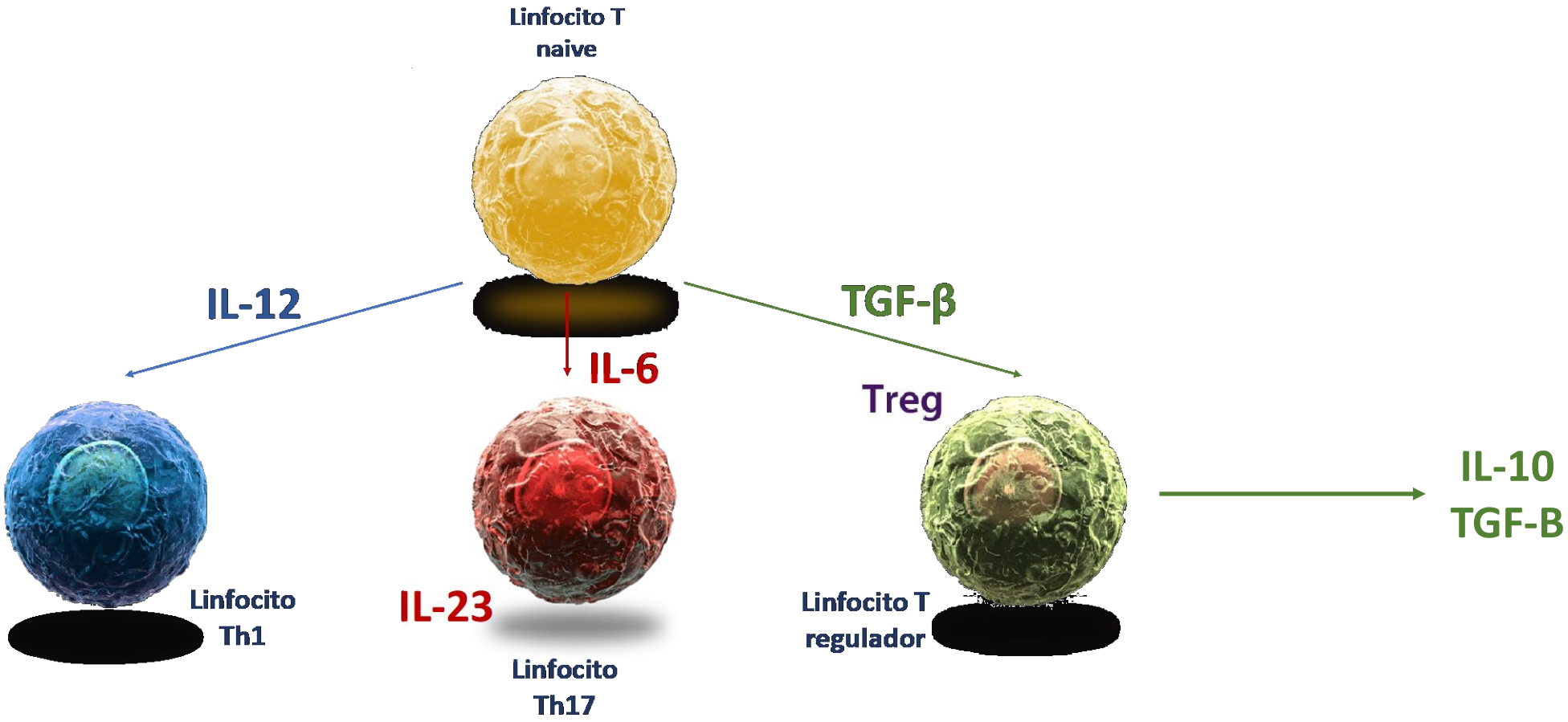
- **¿Por qué una molécula anti-IL12/23 puede ser eficaz?**

Porque anti-p40 interfiere la diferenciación de las poblaciones Th1 y Th17 patogénicas expandidas en las IMIDs.

- **¿Por qué la respuesta a anti-IL12/IL23 puede ser prolongada?**

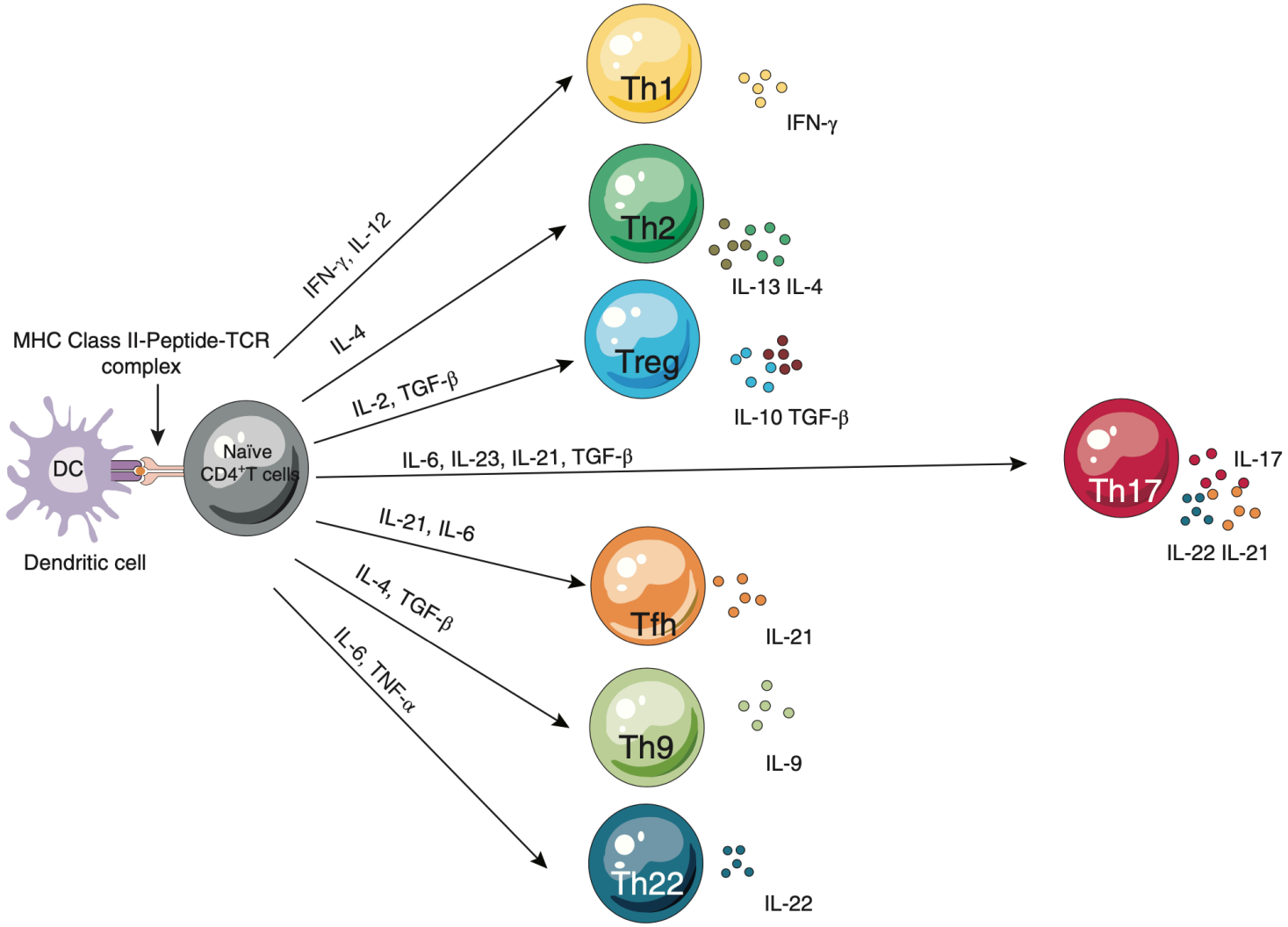
- **¿Por qué un tratamiento anti-IL12/IL23 puede ser seguro?**

Diferenciación de la respuesta T cooperadora

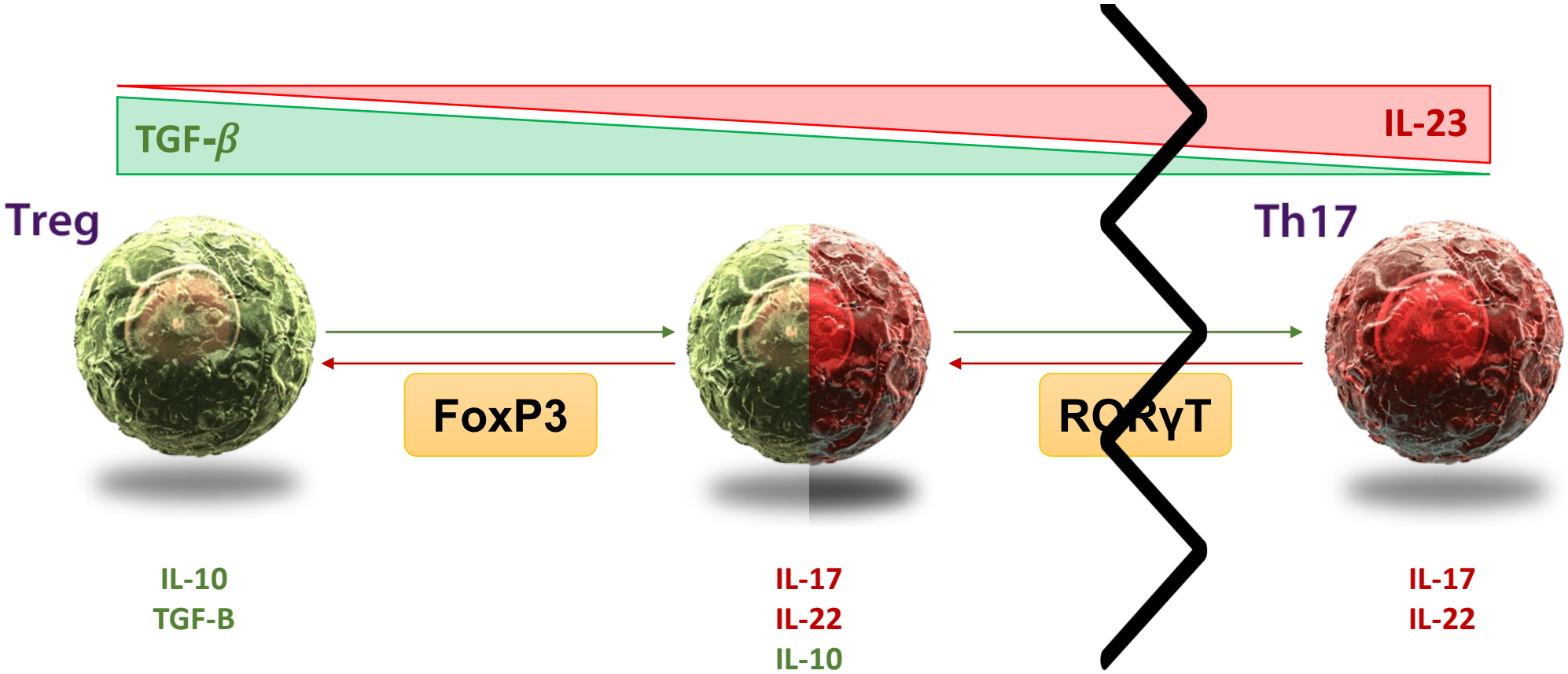


Nat Rev Immunol 2011; 11:119-130

Plasticidad de la respuesta T cooperadora

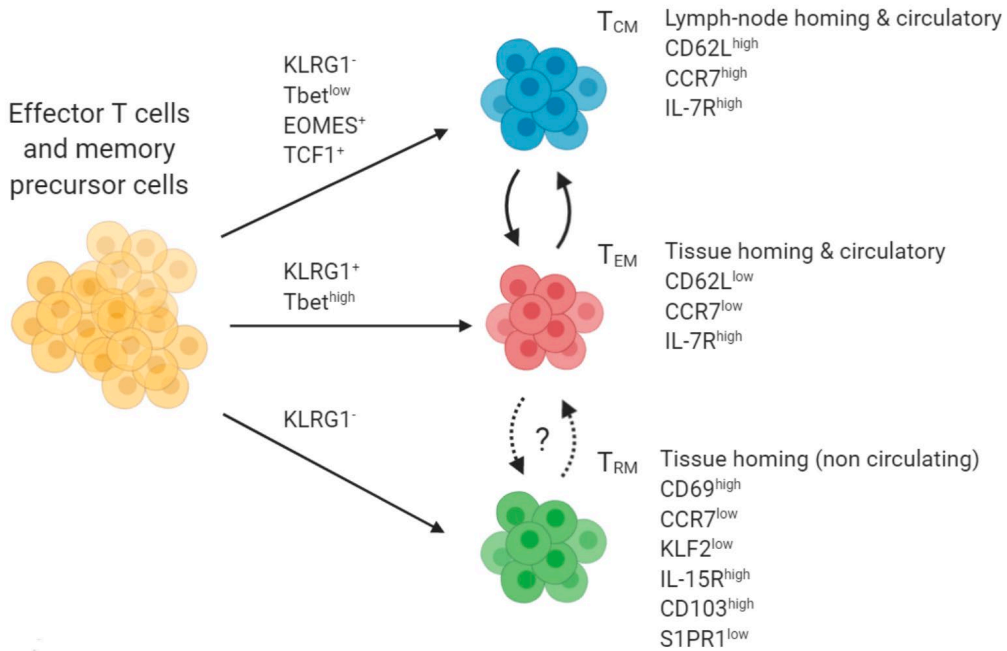


Plasticidad de la respuesta T cooperadora

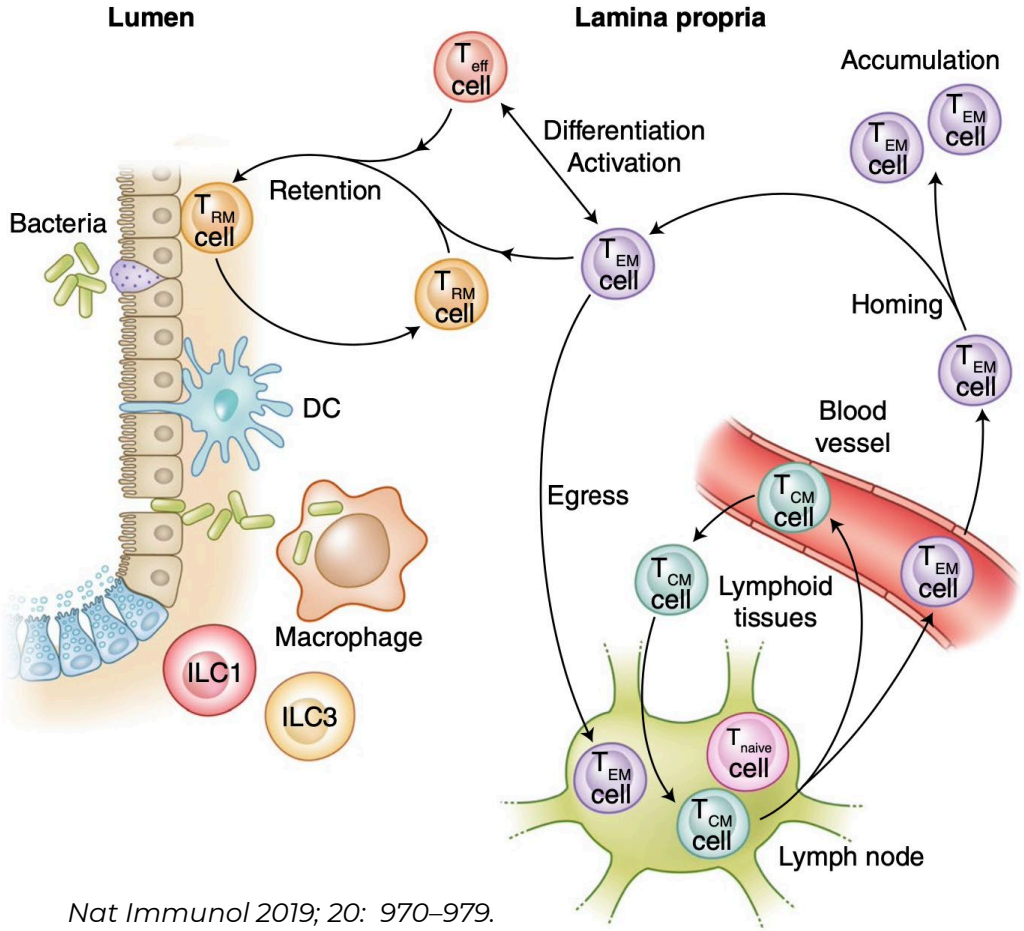


Front Immunol 2015;6:639

Respuesta T de memoria

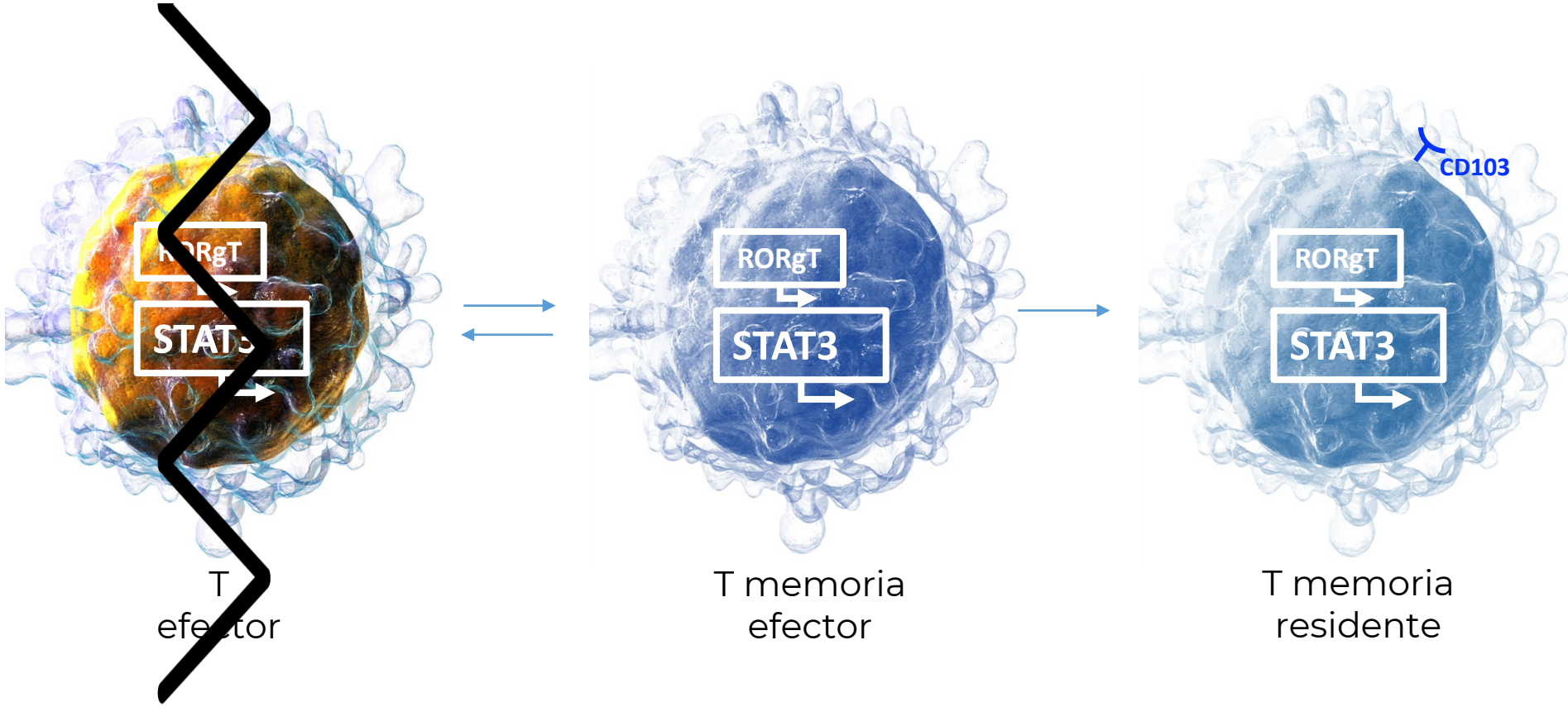


Cells 2020, 9, 531; doi:10.3390/cells9030531



Nat Immunol 2019; 20: 970–979.

Respuesta T de memoria



T efector

T memoria efector

T memoria residente

¿Por qué?

- **¿Por qué una molécula anti-IL12/23 puede ser eficaz?**

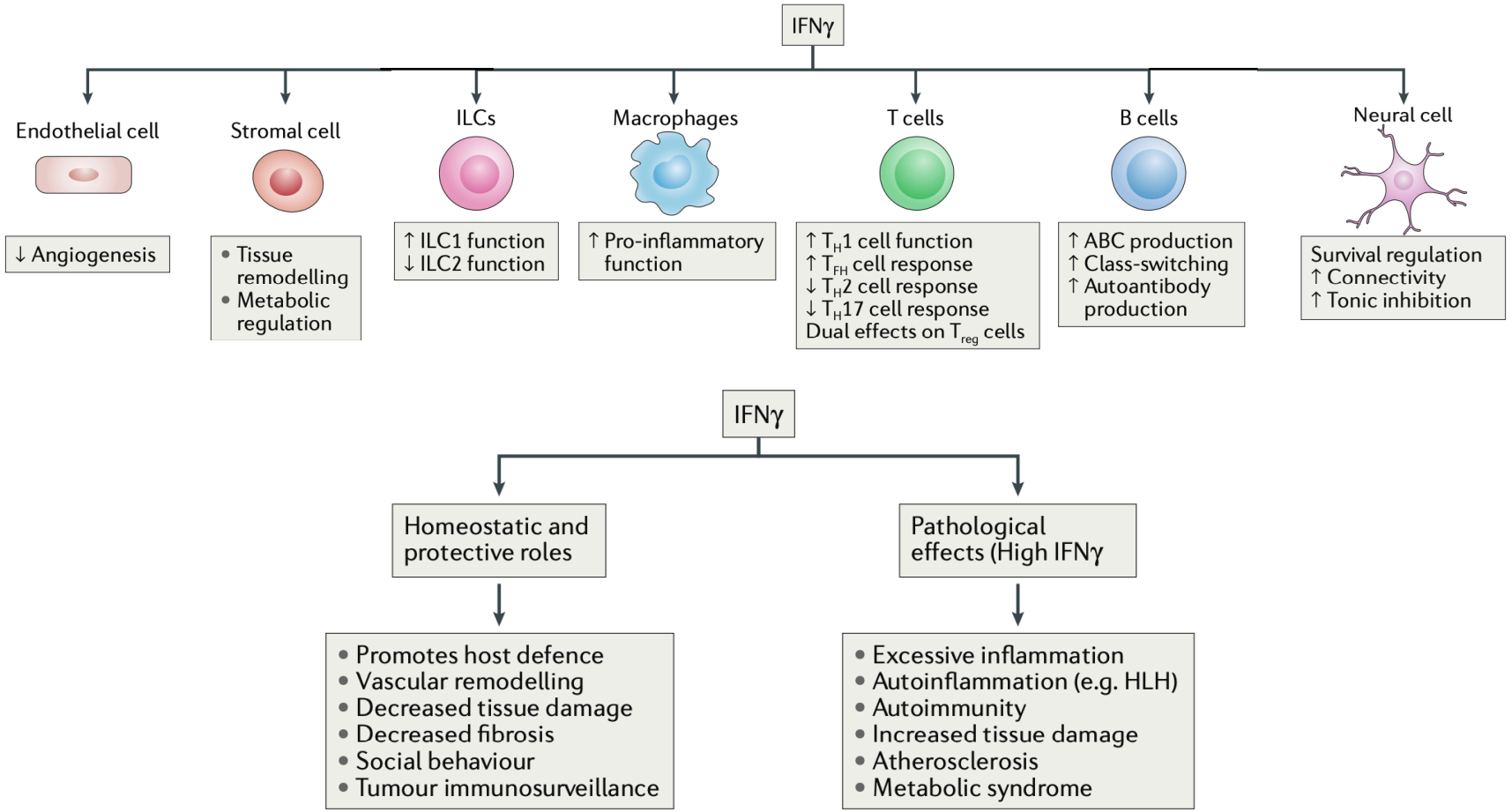
Porque anti-p40 interfiere la diferenciación de las poblaciones Th1 y Th17 patogénicas expandidas en las IMIDs.

- **¿Por qué la respuesta a anti-IL12/IL23 puede ser prolongada?**

Porque anti-p40 recupera la respuesta T tolerogénica inducida y reduce la diferenciación de la memoria residente.

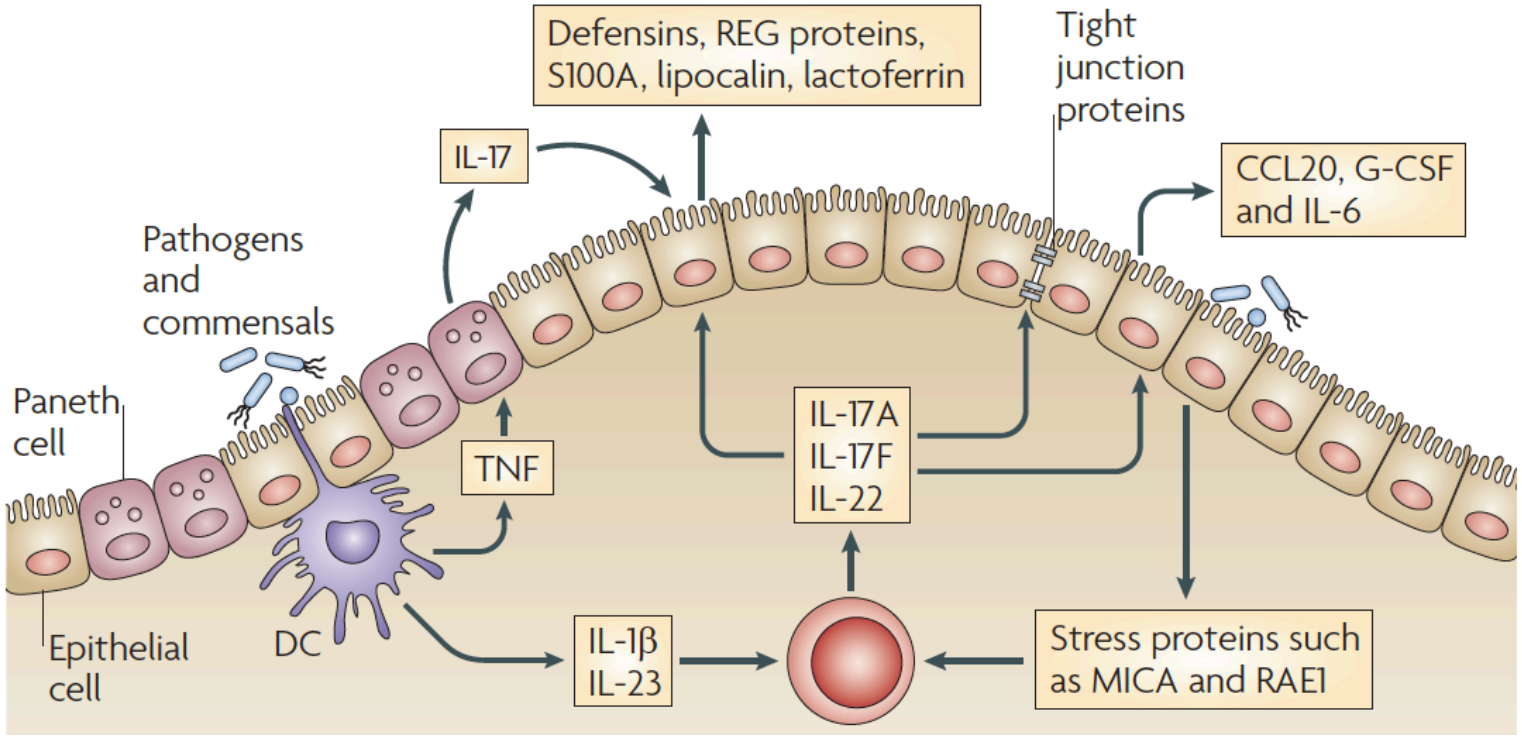
- **¿Por qué un tratamiento anti-IL12/IL23 puede ser seguro?**

Actividad homeostática de IFN-γ



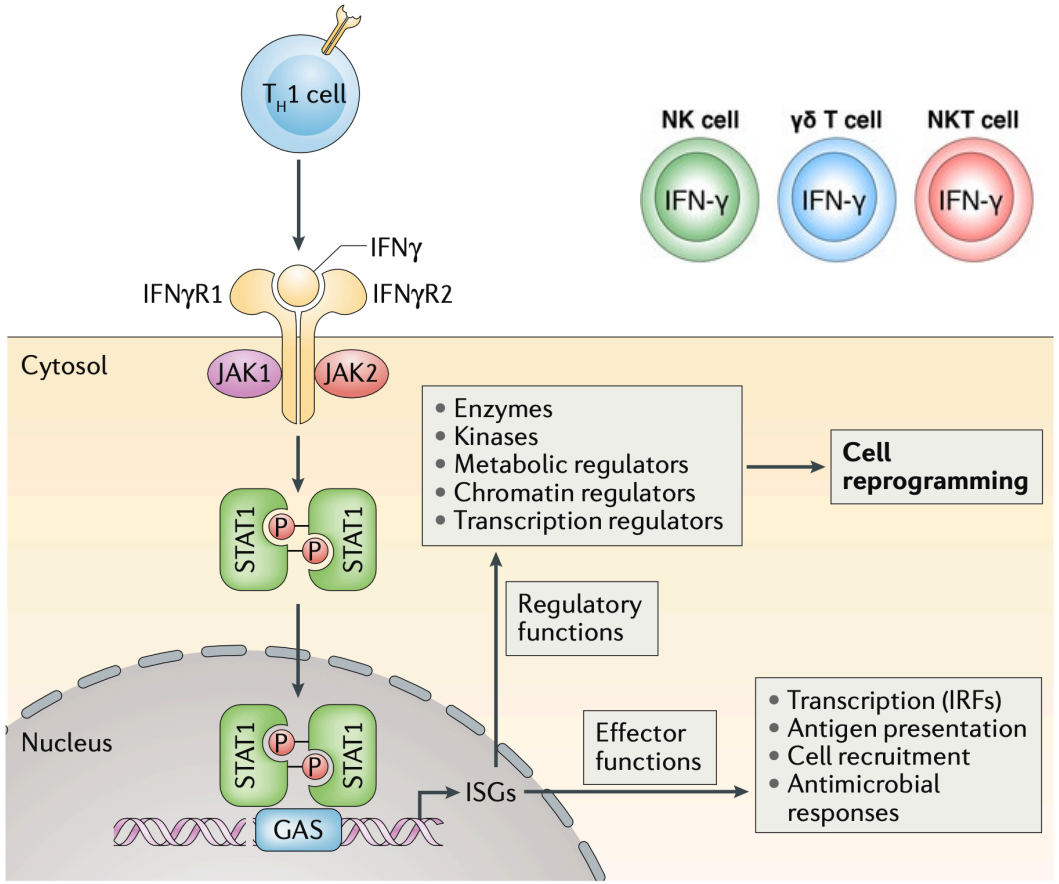
Nat Rev Immunol. 2018;18:545-558

Actividad homeostática de IL-17

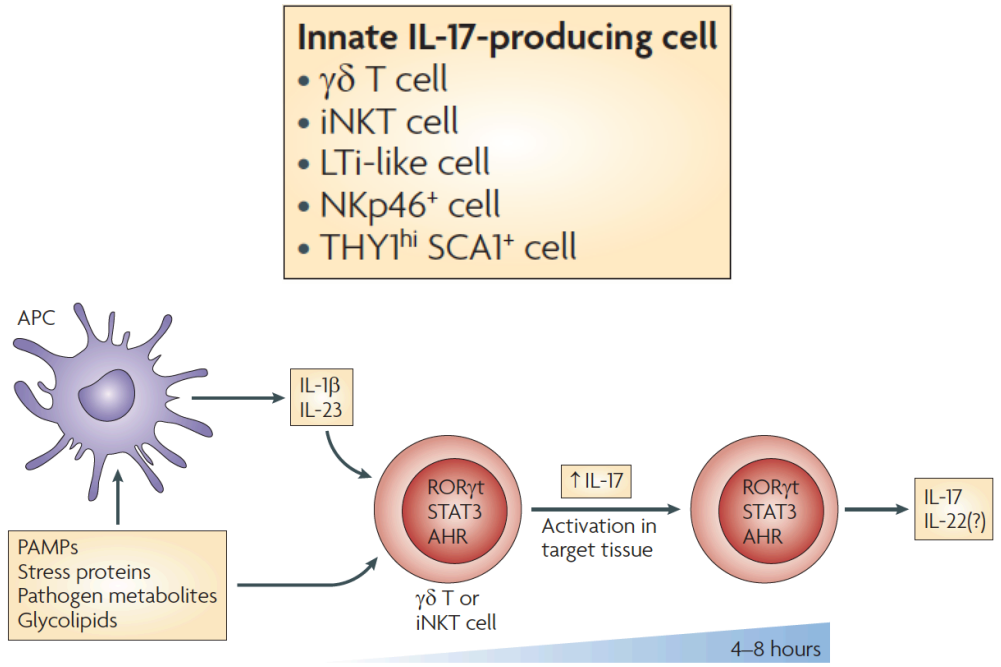


Nat Rev Immunol 2010;10:479–489

Producción innata de IFN-γ e IL-17



Nat Rev Immunol. 2018;18:545-558



Nat Rev Immunol 2010;10:479–489

¿Por qué?

- **¿Por qué una molécula anti-IL12/23 puede ser eficaz?**

Porque anti-p40 interfiere la diferenciación de las poblaciones Th1 y Th17 patogénicas expandidas en las IMIDs.

- **¿Por qué la respuesta a anti-IL12/IL23 puede ser prolongada?**

Porque anti-p40 recupera la respuesta T tolerogénica inducida y reduce la diferenciación de la memoria residente.

- **¿Por qué un tratamiento anti-IL12/IL23 puede ser seguro?**

Porque anti-p40 conserva mecanismos de inmunovigilancia innata frente a infecciones, tumores y permeabilidad intestinal.

Conclusiones

→ anti-p40 interfiere la diferenciación de las poblaciones Th1 y Th17 patogénicas expandidas en las IMIDs.

→ anti-p40 recupera la respuesta T tolerogénica inducida y reduce la diferenciación de la memoria residente.

→ anti-p40 conserva mecanismos de inmunovigilancia innata frente a infecciones, tumores y permeabilidad intestinal.

Bloqueo de IL-12/23 en la enfermedad inflamatoria intestinal y en otras enfermedades inmunomediadas

Rubén Francés

Grupo de Inmunobiología Hepática e Intestinal, CIBERehd

Dpto. Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández

Instituto ISABIAL, Hospital General Universitario Alicante

www.imhilab.com @get_ruben