

BIMEKIZUMAB

Δεσμεύοντας τις IL17A & IL17F

Ο ρόλος και η αξία της διπλής αναστολής
των IL17A και IL17F

Αικατερίνη Πατσατσή
Δερματολόγος Αφροδισιολόγος,
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δερματολογίας Αφροδισιολογίας
Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονικής Παπαγεωργίου



Ο ρόλος της ιντερλευκίνης IL17A και F στην παθοφυσιολογία της ψωρίασης

Σύγκρουση συμφερόντων

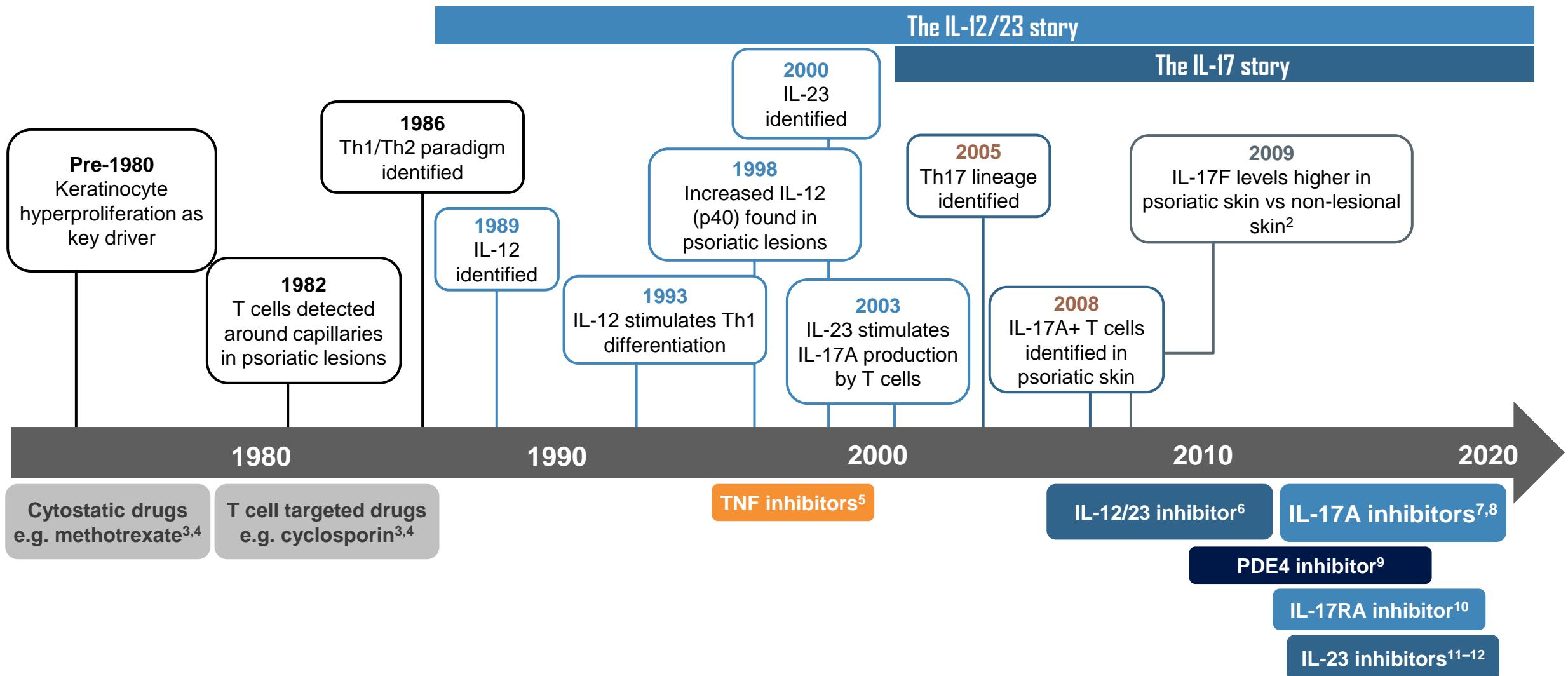
Έχω λάβει αμοιβή για ομιλίες και για συμβουλευτικές δραστηριότητες από:

Abbvie, Janssen, Genesis Pharma SA, Leo, Novartis, Pfizer, Lilly, UCB

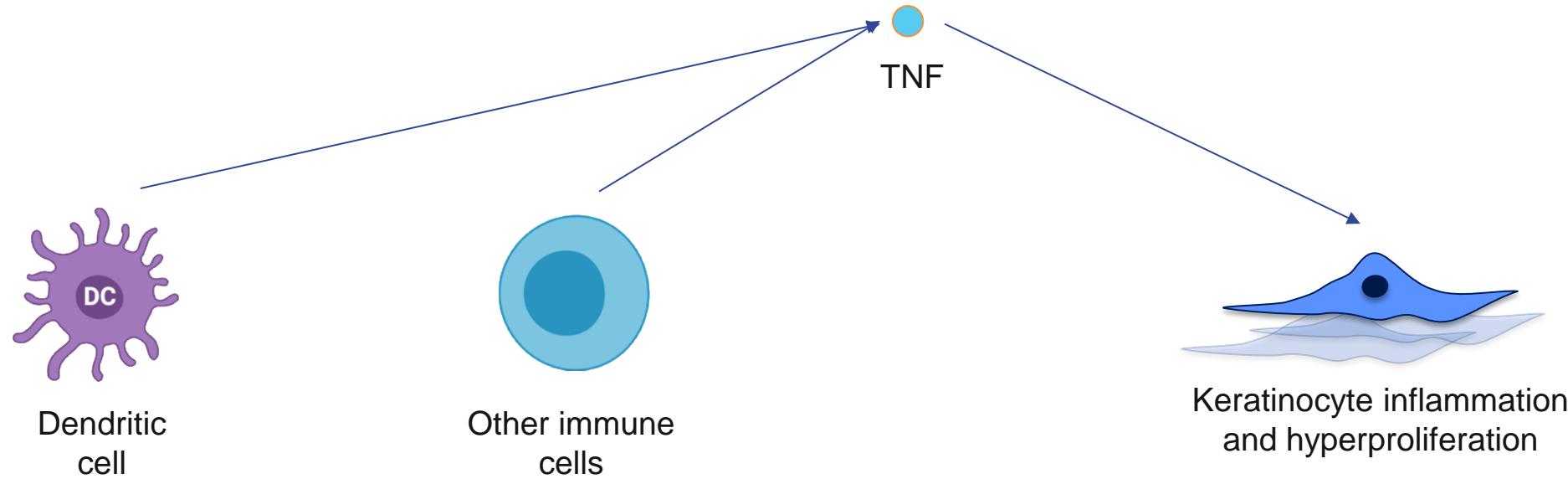
Ερευνήτρια σε κλινικές μελέτες για:

Principia BioPharma, Argenx, Novartis, Abbvie, Janssen, Leo, Genesis, Sanofi, UCB

Η εξέλιξη της κατανόησης της παθοφυσιολογίας της ψωρίασης¹



TNF: μία από τις πρώτες κυτοκίνες που αναγνωρίστηκε ο ρόλος τους στην παθογένεια της Ψωρίασης^{1,2}

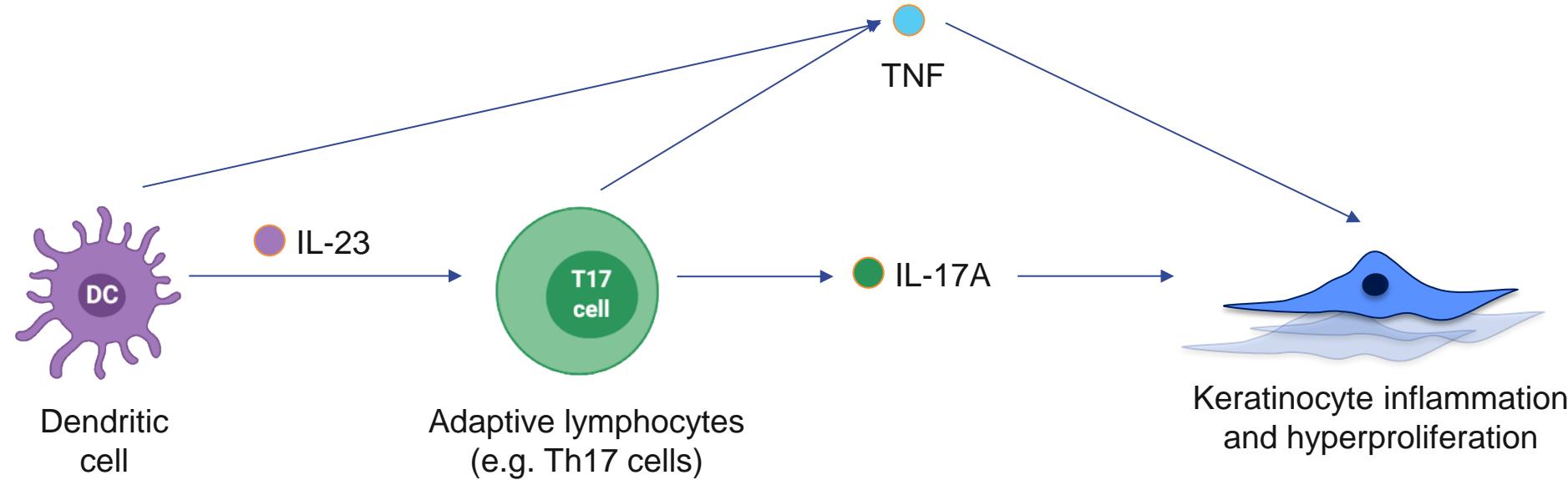


Adapted from Refs 3 and 4.

Example cell types are shown; not an exhaustive list. 1. Lynde et al. J Am Acad Dermatol. 2014;71:41–50. 2. Blanco et al. Cytokine Growth Factor Rev. 2008;9:41–52. 3. Cole et al. IGAS 2019;oral presentation. 4. Krueger et al. Genome Informatics 2020;poster presentation.

Άξονας IL17/23¹

Σε συνέργεια με τον TNF κεντρικό ρόλο στον καταρράκτη της φλεγμονής της Ψωριασικής νόσου

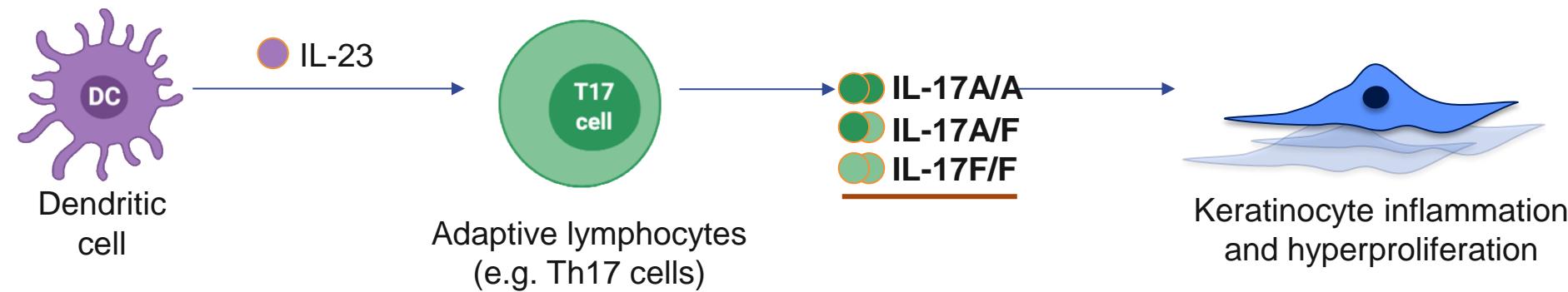


Adapted from Refs 2 and 3.

Example cell types are shown; not an exhaustive list. 1. Lynde et al. J Am Acad Dermatol. 2014;71:41–50. 2. Cole et al. ICAS 2019;oral presentation. 3. Krueger et al. Genome Informatics 2020;poster presentation.

Ο σημαντικός ρόλος του άξονα IL-17/23 στην Ψωριαση¹

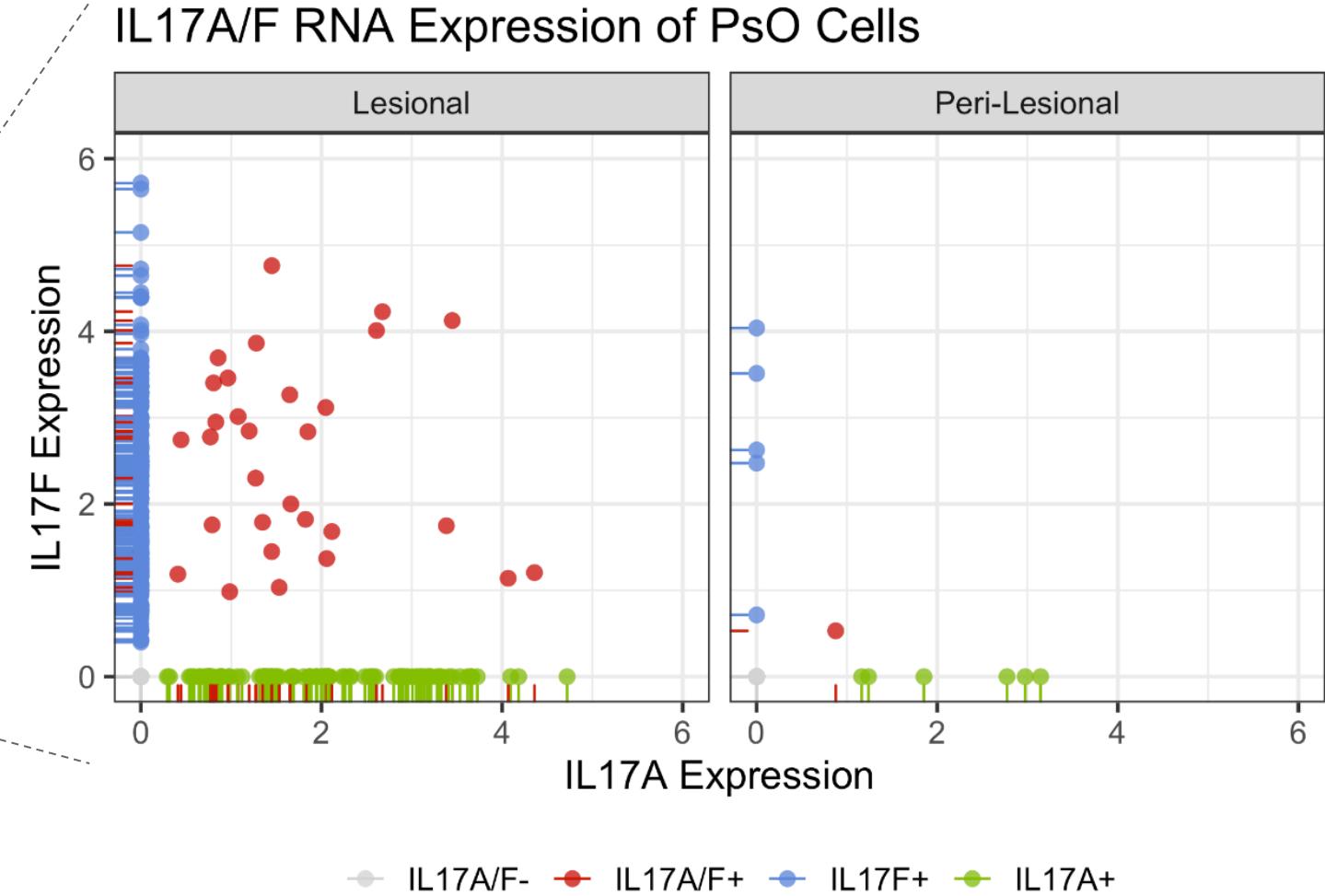
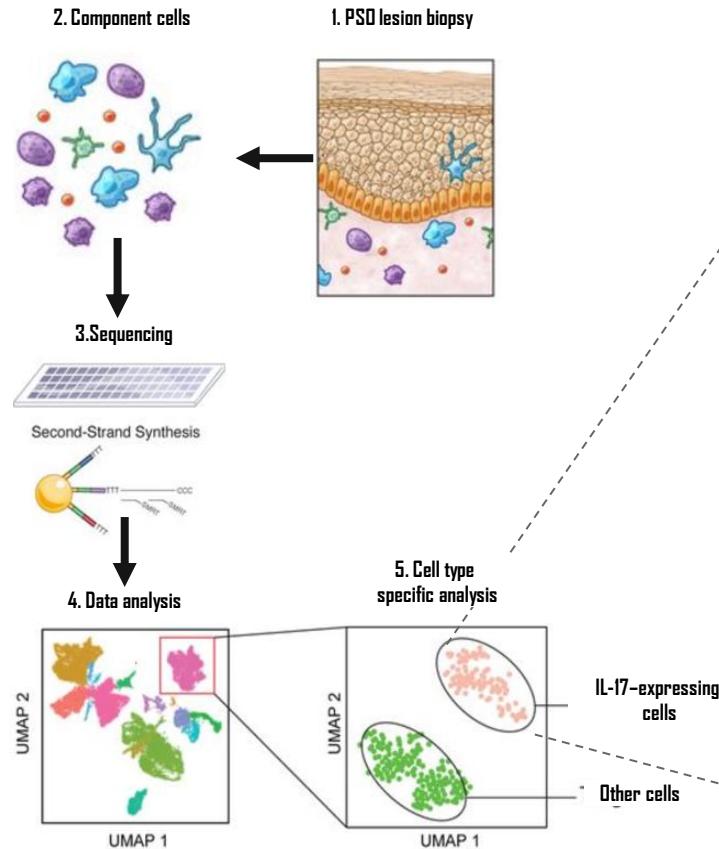
Πρόσφατες δεδομένα έχουν δείξει ότι η IL-17F παίζει ρόλο στην παθογένεση της ψωρίασης μαζί με την IL-17A, μέσω τριών διμερών – IL-17A/A, IL-17A/F και IL-17F/F – που μπορούν να παραχθούν από διακριτά κύτταρα σε ψωριασικές βλάβες²



Adapted from Refs 3 and 4.

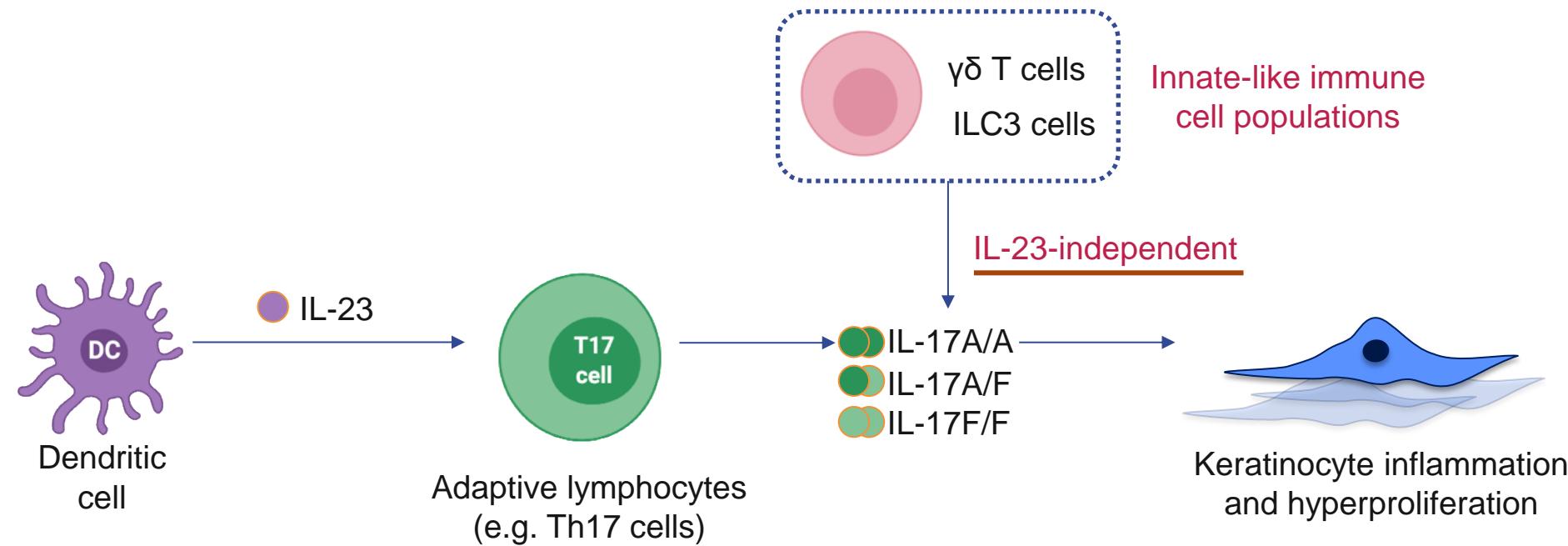
Example cell types are shown; not an exhaustive list. 1. Lynde et al. J Am Acad Dermatol. 2014;71:141-50. 2. UCB, Data on File (Research Report 400019II). 3. Cole et al. IGAS 2019;oral presentation. 4. Krueger et al. Genome Informatics 2020;poster presentation.

Η IL-17F μπορεί να παραχθεί από διακριτά κύτταρα!



Ο σημαντικός ρόλος του άξονα IL-17/23 στην Ψωρίαση¹

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχουν ανεξάρτητες από την IL-23 πηγές IL-17A και IL-17F στην ψωρίαση²

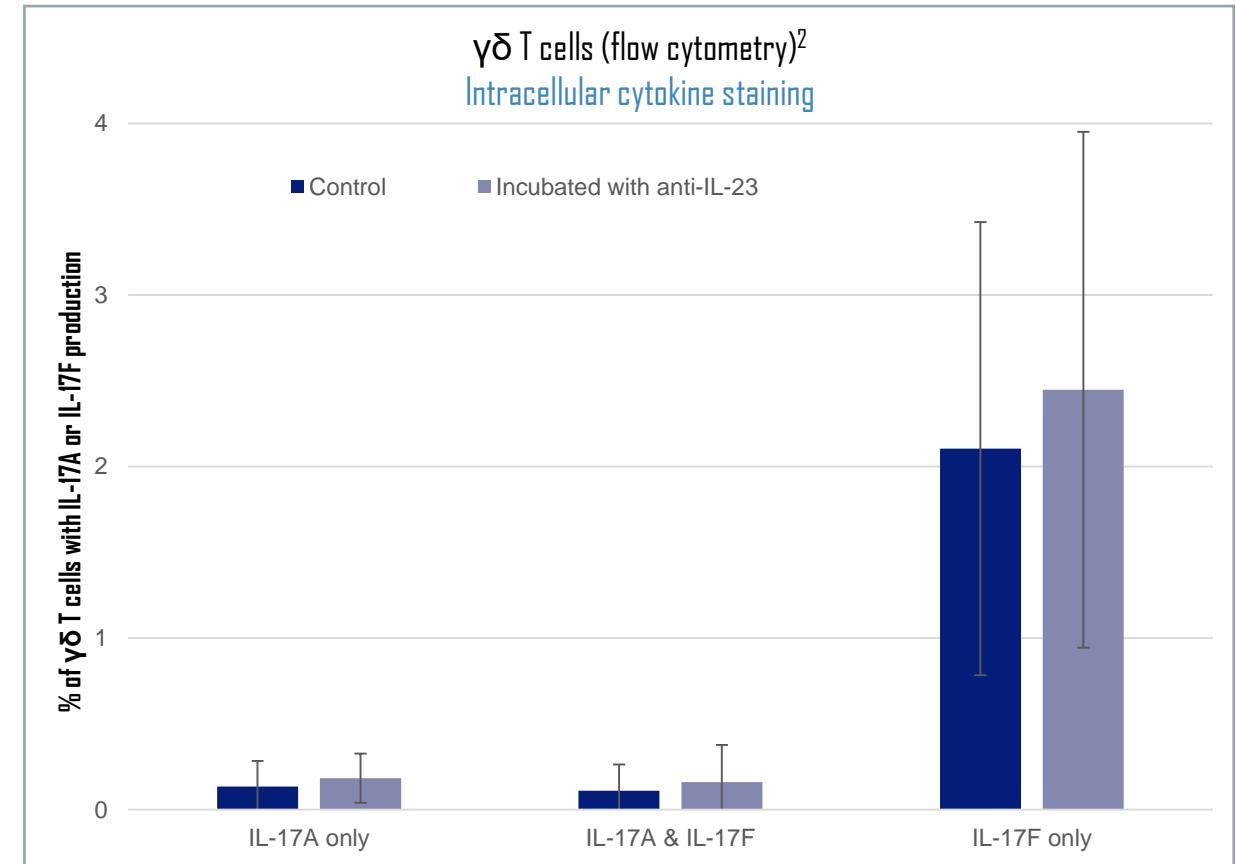
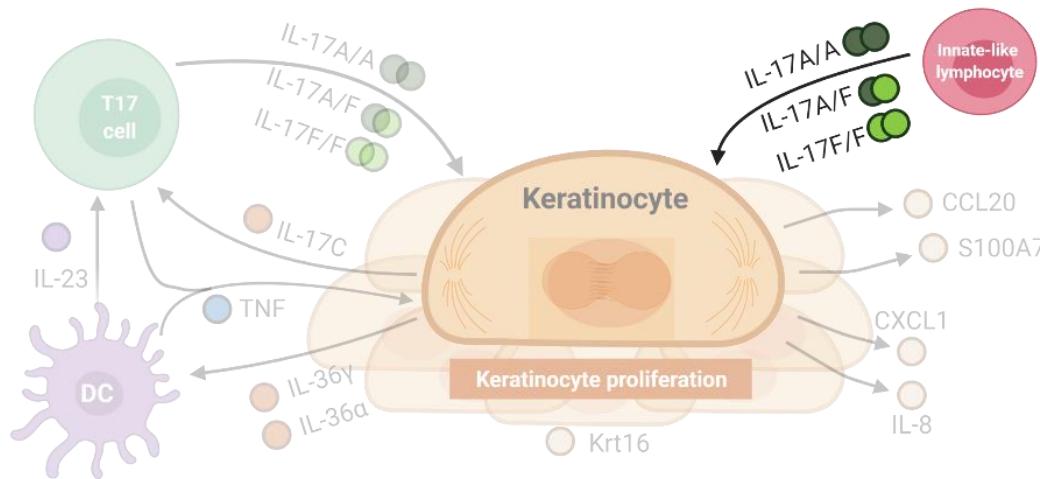


Adapted from Refs 2 and 3.

Example cell types are shown; not an exhaustive list.

Κύτταρα παραγωγής IL17 ανεξάρτητα της IL23^{1,2}

Τα ανάλογα φυσικής άμυνας λεμφοκύτταρα (Innate-like lymphocytes) παράγουν IL-17A και IL-17F ανεξάρτητα από το μονοπάτι της IL-23^{1,2}

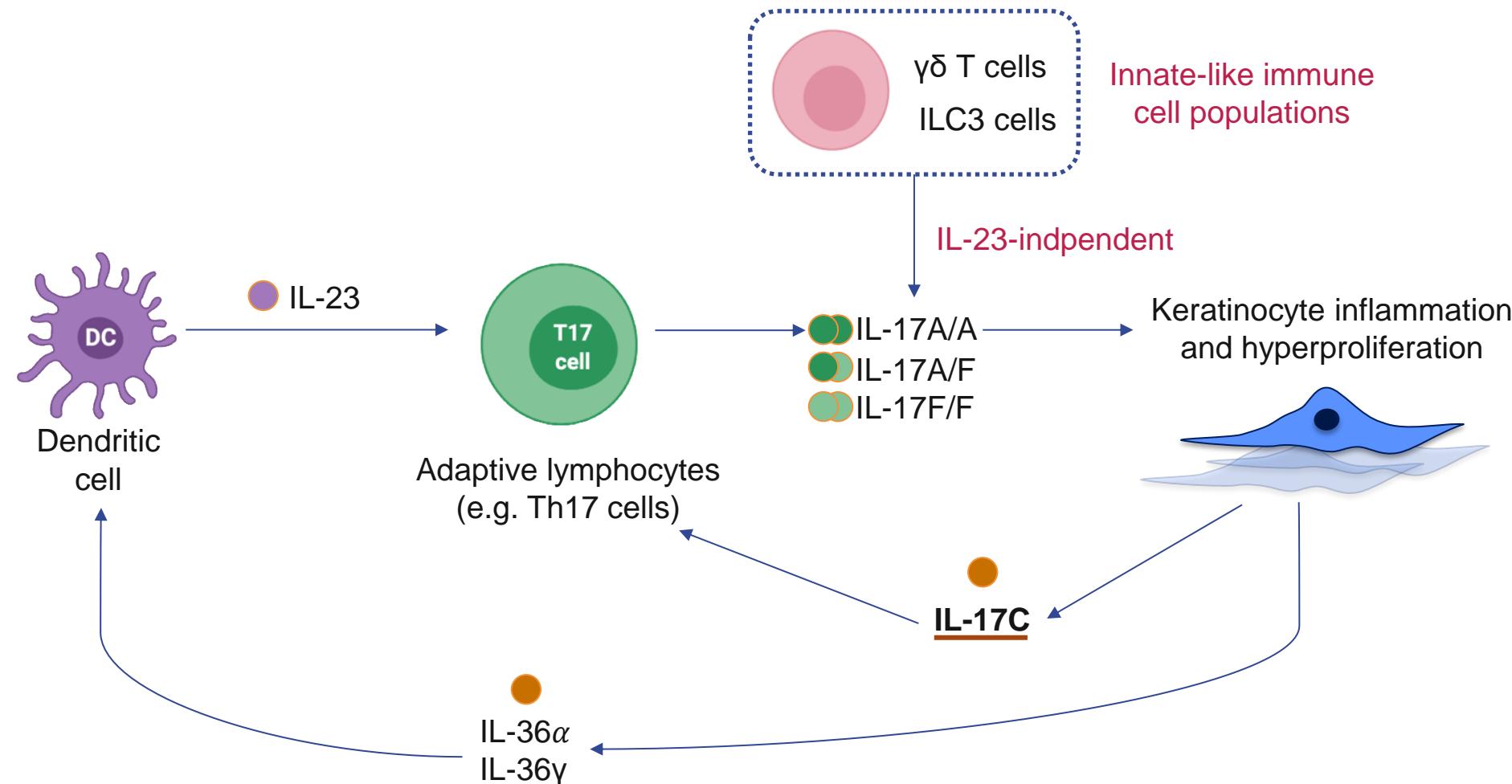


γδ T cells isolated from cytokine-stimulated PBMC culture. PBMC, peripheral blood mononuclear cell.
I. Krueger. Genome Informatics 2020. 2. Cole et al. Front Immunol. 2020;11:585134.

IL-23-independent production of IL-17A and IL-17F also occurs in other innate-like lymphocyte populations

Ο σημαντικός ρόλος του άξονα IL-17/23 στην Ψωριαση¹

Research into keratinocyte-produced factors shows that a feedback amplification loop drives the IL-17/23 axis²



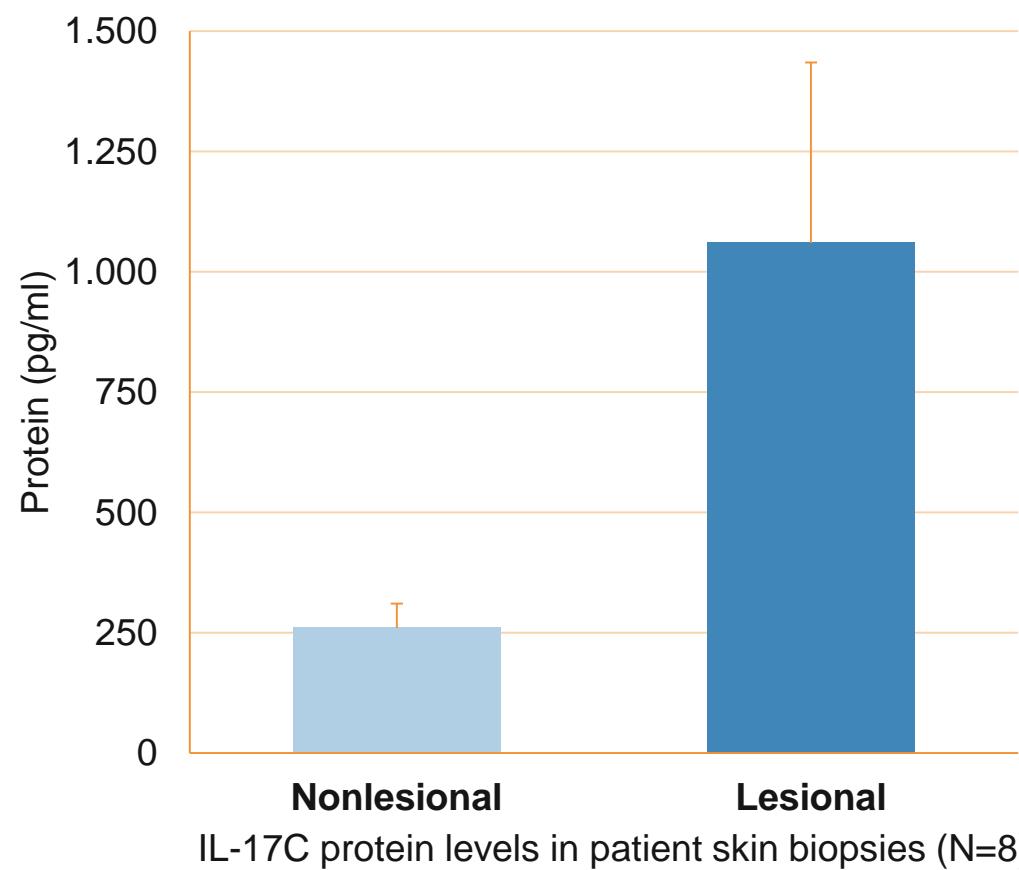
Adapted from Refs 2 and 3.

Example cell types are shown; not an exhaustive list.

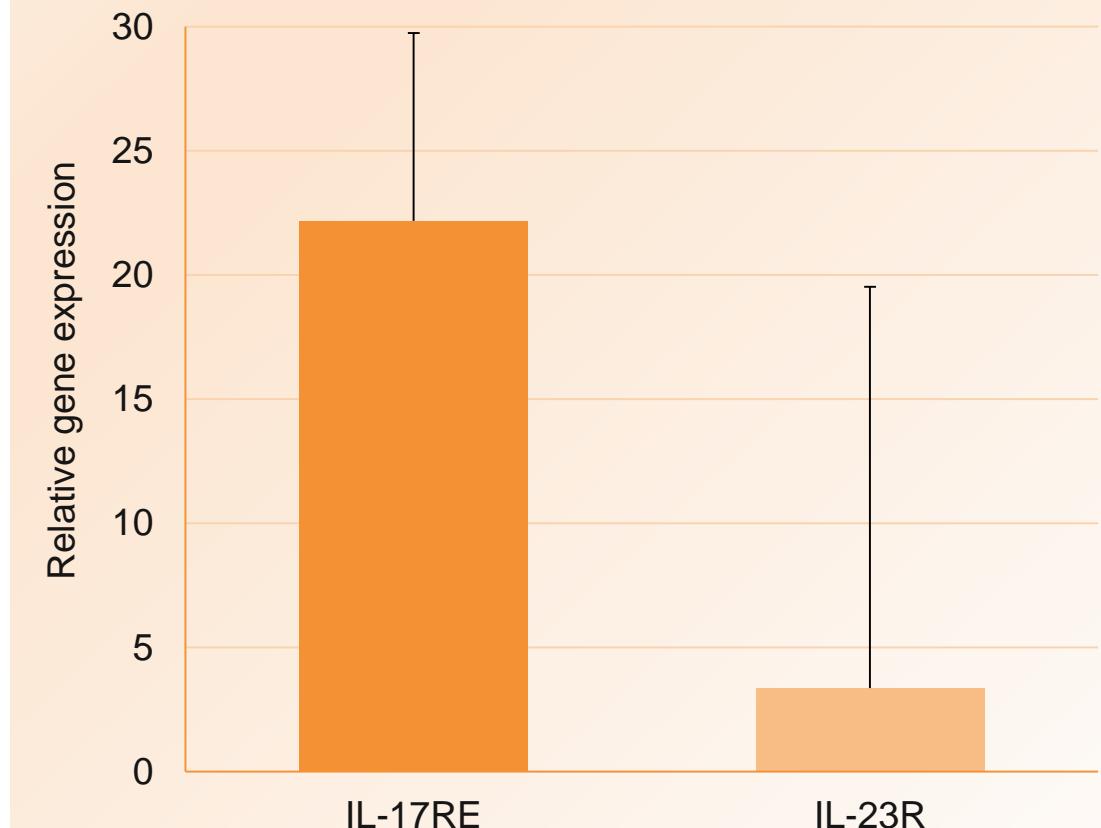
I. Lynde et al. J Am Acad Dermatol. 2014;71:141-50. 2. Krueger et al. Genome Informatics 2020;poster presentation. 3. Cole et al. IGAS 2019;oral presentation.

Η IL-17C είναι αυξημένη στις ψωριασικές αλλοιώσεις και ο υποδοχέας της απαντάται στα κύτταρα Th17

IL-17C protein levels are elevated in lesional vs nonlesional skin in patients with PSO¹

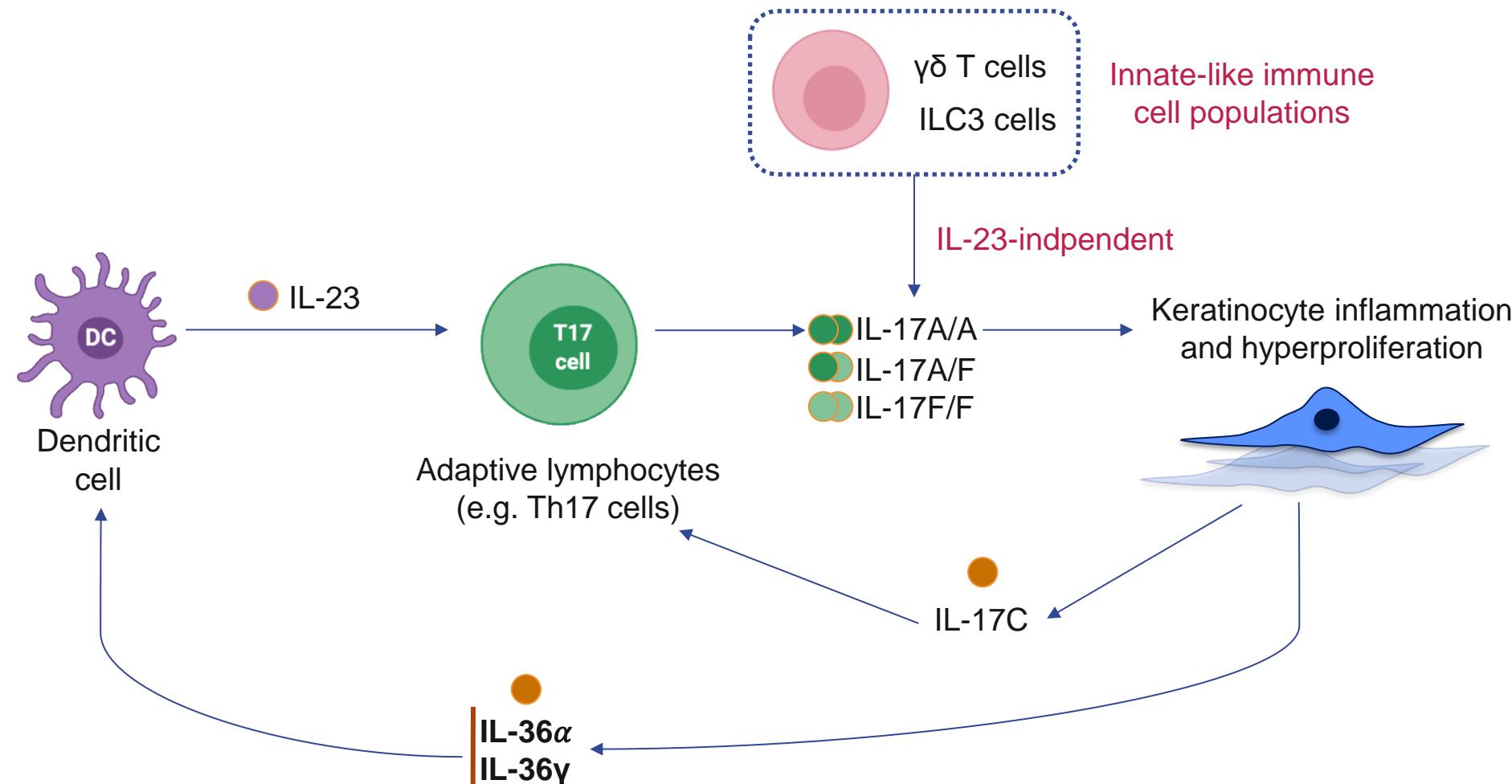


The IL-17C receptor IL-17RE is present on Th17 cells²
IL-17RE (in a dimer with IL-17RA) is the receptor for IL-17C³



Ο σημαντικός ρόλος του άξονα IL-17/23 στην Ψωριαση¹

Η έρευνα πάνω σε μεσολαβητές που παράγονται από κερατινοκύτταρα ενισχύουν μέσω βρόχων ανάδρασης τον άξονα IL-17/23²



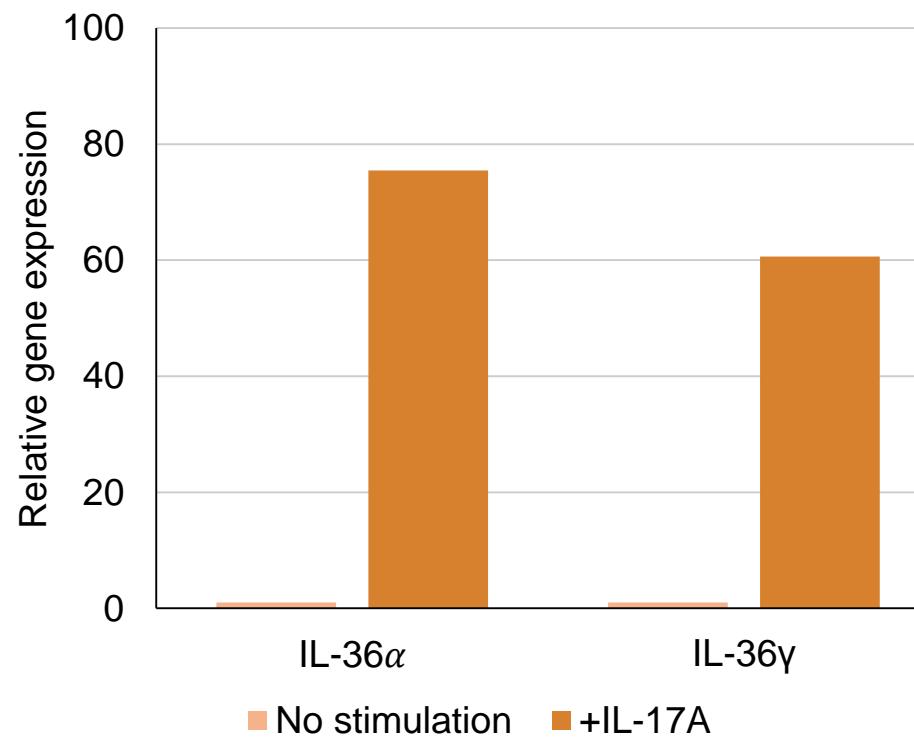
Adapted from Refs 2 and 3.

Example cell types are shown; not an exhaustive list.

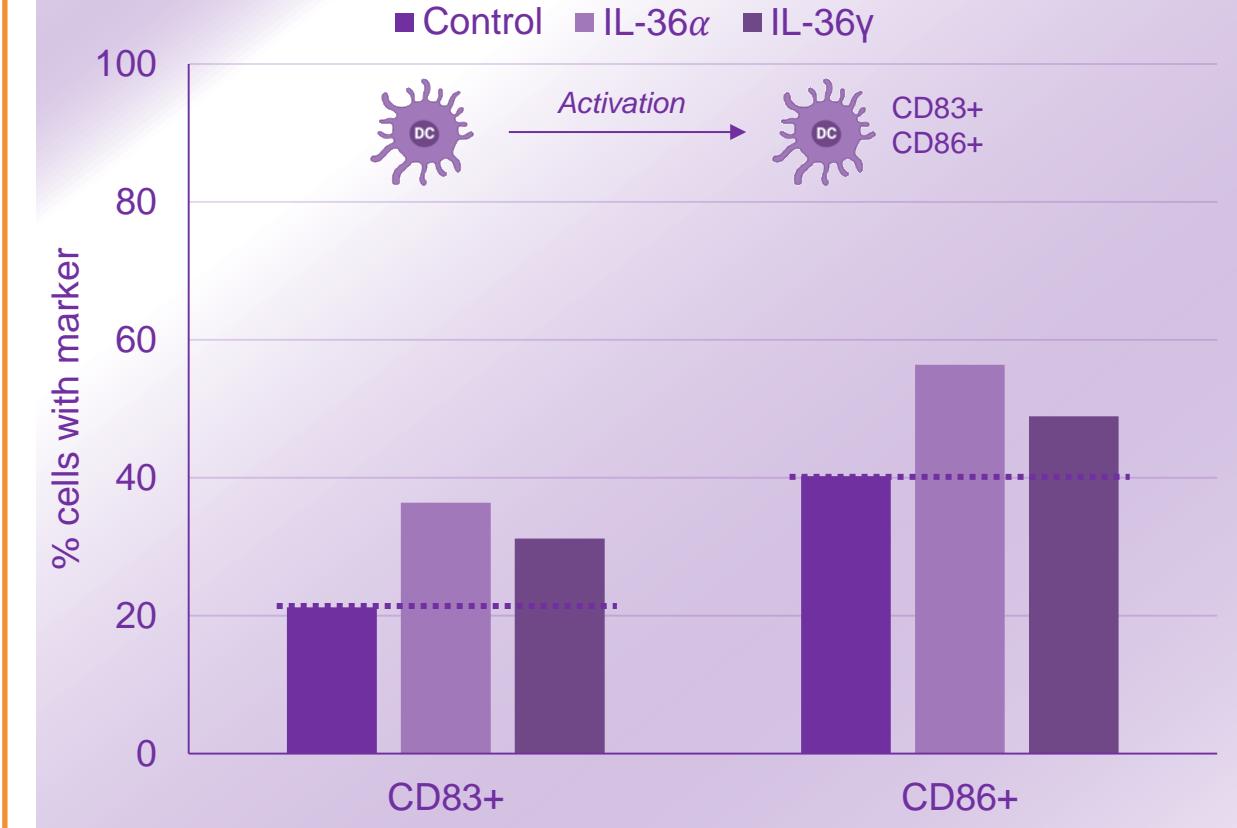
I. Lynde et al. J Am Acad Dermatol. 2014;71:141-50. 2. Krueger et al. Genome Informatics 2020;poster presentation. 3. Cole et al. IGAS 2019;oral presentation.

Η παραγωγή IL-36 από τα κερατινοκύτταρα οδηγεί σε ενεργοποίηση των δενδριτικών κυττάρων

Stimulation with IL-17A elevates IL-36 production by NHEK cells¹

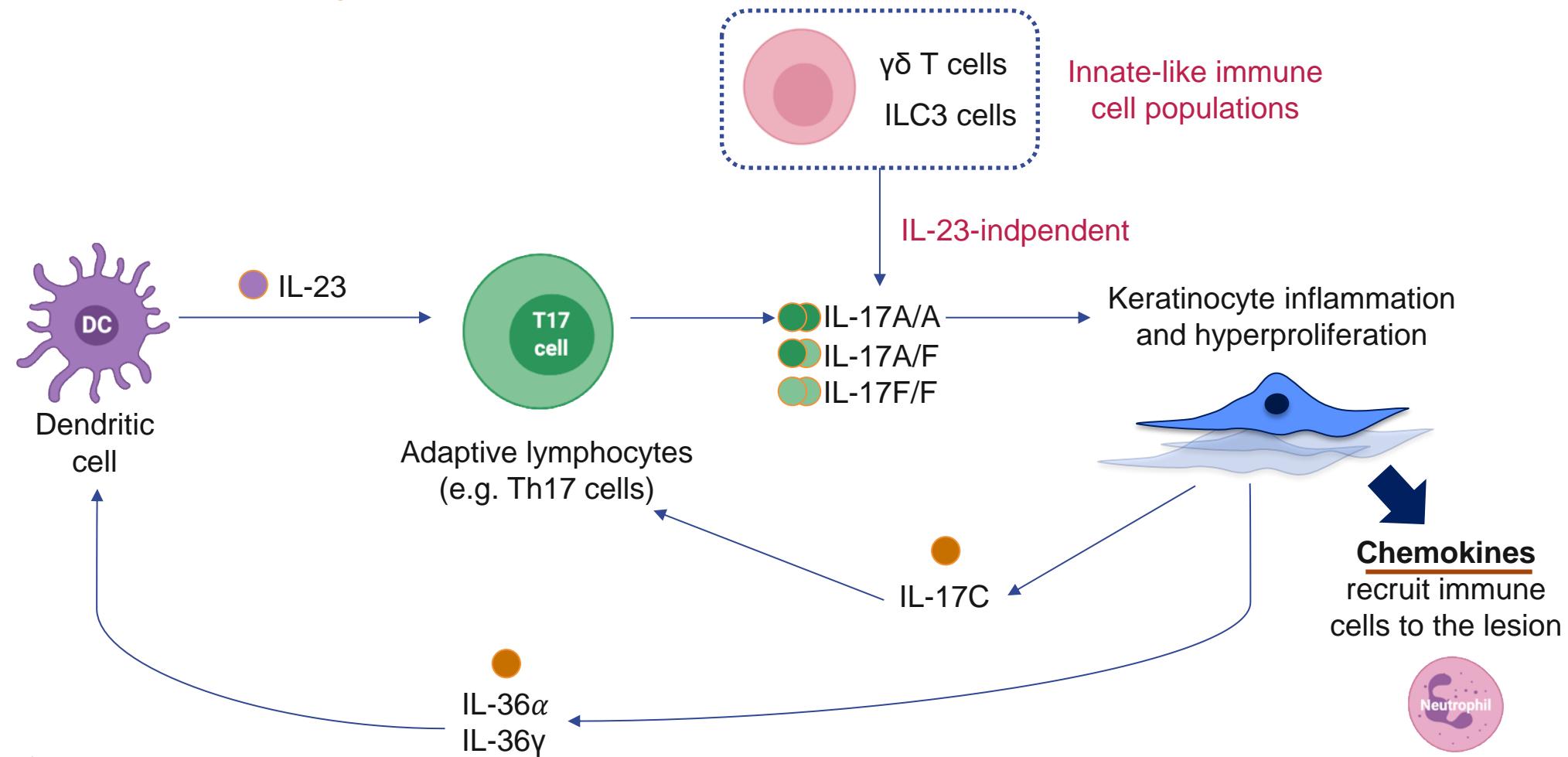


IL-36 cytokines activate human dendritic cells²



Ο σημαντικός ρόλος του άξονα IL-17/23 στην Ψωριαση¹

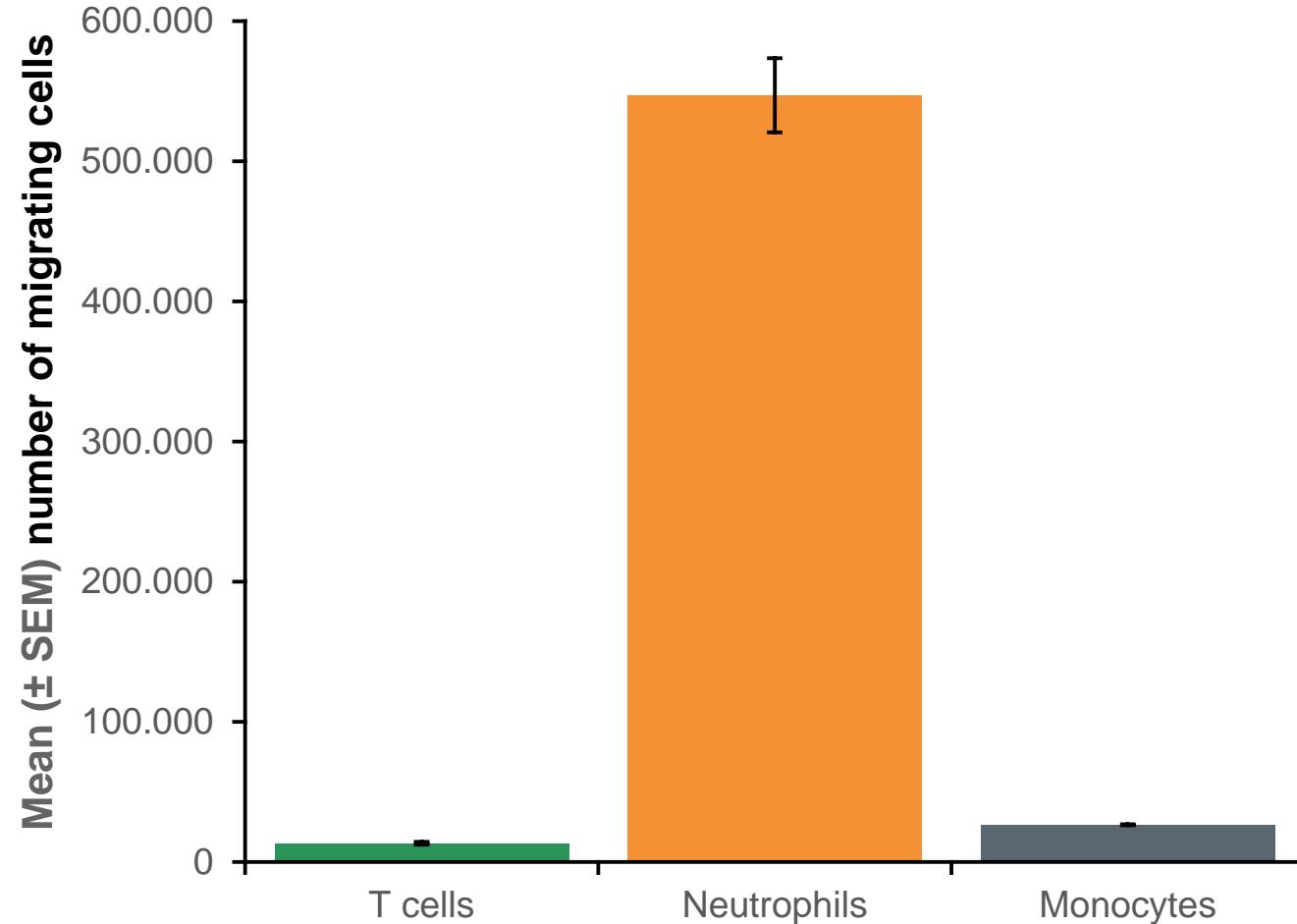
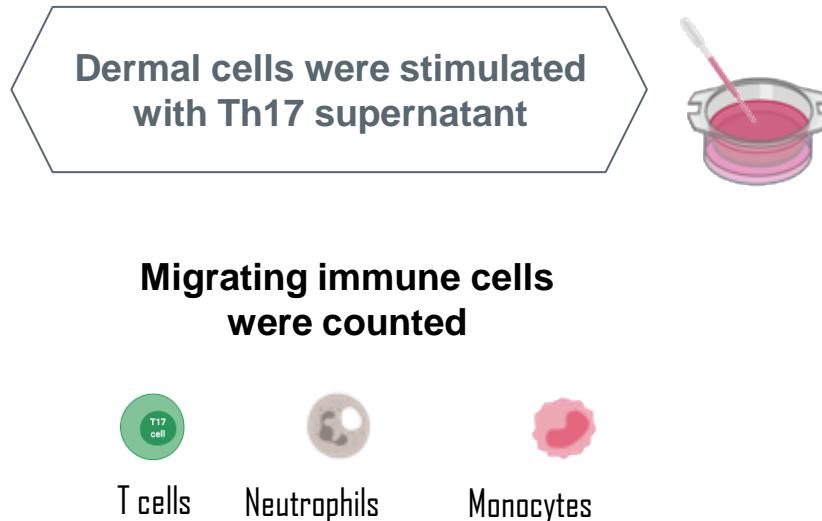
Περαιτέρω ενίσχυση προκύπτει με παραγωγή χημειοκινών, οι οποίες στρατολογούν κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στη βλάβη^{2,3}



Adapted from Refs 4 and 5.

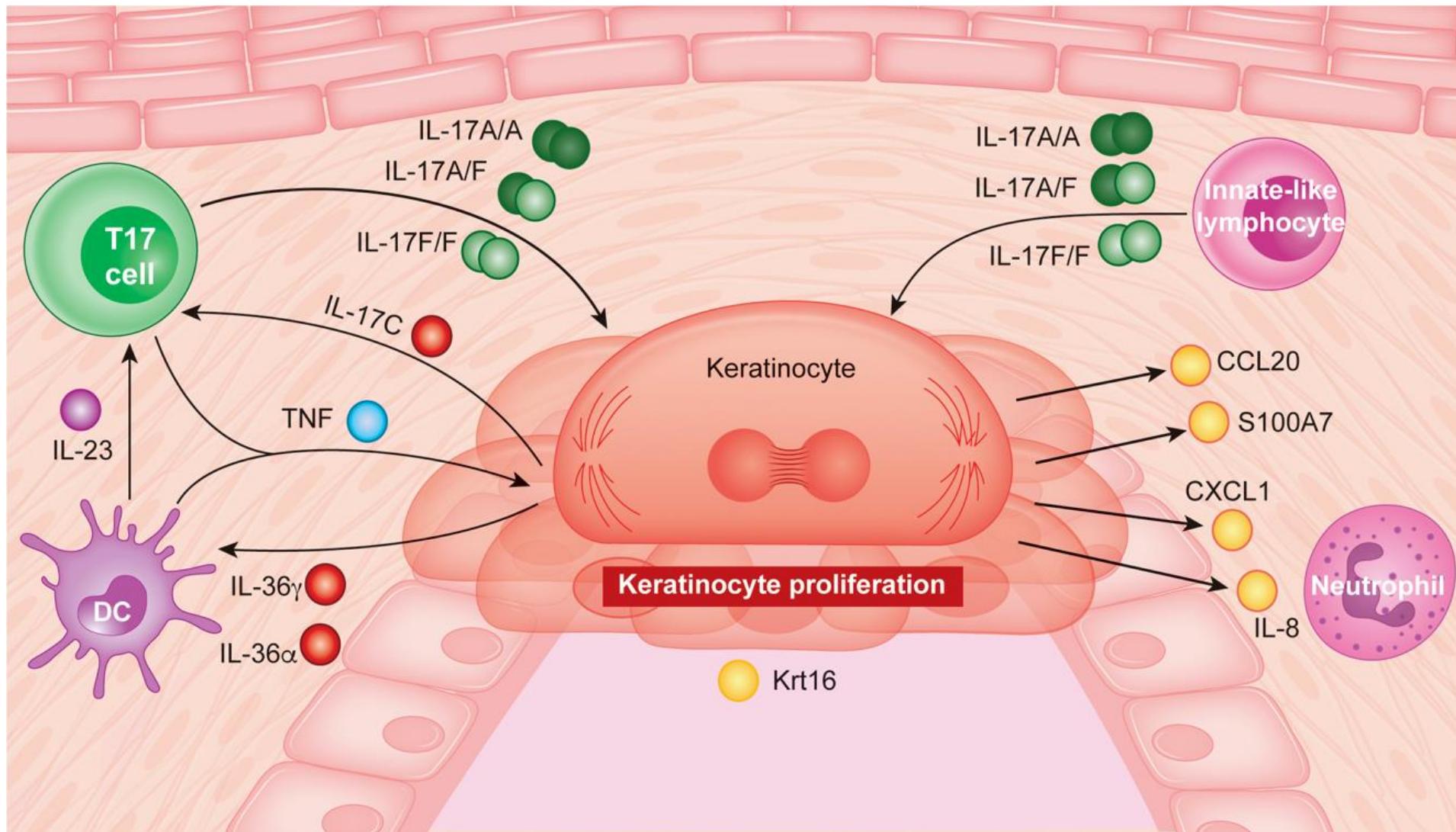
Example cell types are shown; not an exhaustive list. 1. Lynde et al. J Am Acad Dermatol. 2014;71:141–50. 2. Glatt et al. Ann Rheum Dis. 2018;77:523–32. 3. Reich et al. Exp Dermatol. 2015;24:529–35. 4. Cole et al. IGAS 2019;oral presentation. 5. Krueger et al. Genome Informatics 2020;poster presentation.

Η IL-17 οδηγεί στην μετανάστευση ουδετερόφιλων προς στην φλεγμαίνουσα περιοχή



Cytokines present at ≥ 100 pg/ml in the Th17 supernatant included IL-17A, IL-17F, TNF, IFN, IL-10 and IL-8.

Παθοφυσιολογία της Ψωρίασης-Νεότερη Θεώρηση¹



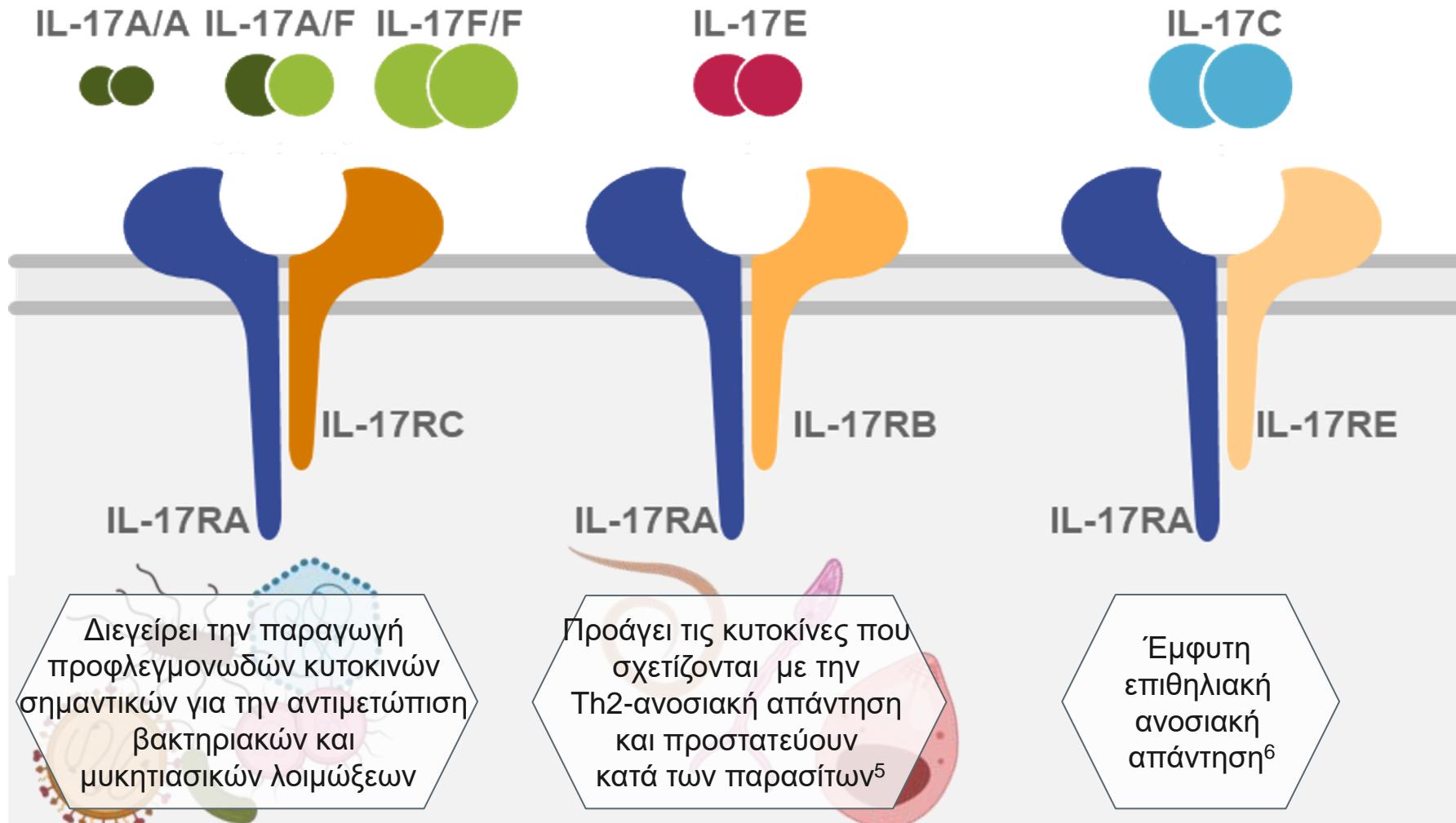
Adapted from Ref 1.

Example cell types are shown; not an exhaustive list. DC, dendritic cell.
I. Krueger et al. Genome Informatics 2020;poster presentation.

BIMEKIZUMAB

Μηχανισμός δράσης και πειραματικά δεδομένα

Τα μέλη της οικογένειας των IL-17 έχουν διακριτές λειτουργίες και διαφορετικούς υποδοχείς-στόχους^{1,2}



IL-17E is also known as IL-25. 1. Hymowitz et al. EMBO J. 2001;20:5332–41. 2. Jin & Dong. Emerg Microbes Infect. 2013;2:e60. 3. Puel et al. Curr Opin Immunol. 2010;22:467–74. 4. Ishigame et al. Immunity. 2009;30:108–19. 5. Dwyang et al. J Exp Med. 2006;203:843–9. 6. Ramirez-Carrozzi et al. Nat Immunol. 2011;12:1159–66.

Ομοιότητες μεταξύ IL-17A και IL-17F¹

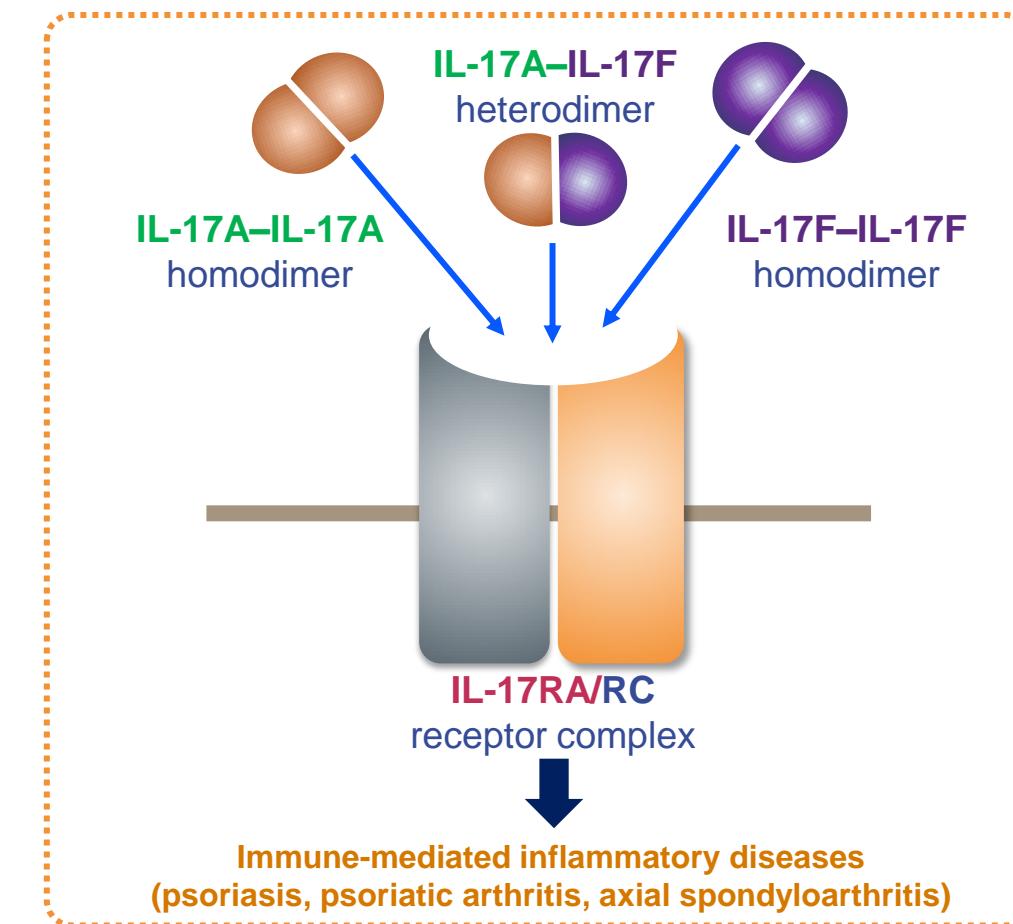
IL-17A και IL-17F

Μοιράζονται ~50% ομοιογένεια στη δομή τους¹⁻³

Εκφράζονται σε σημεία φλεγμονής⁴

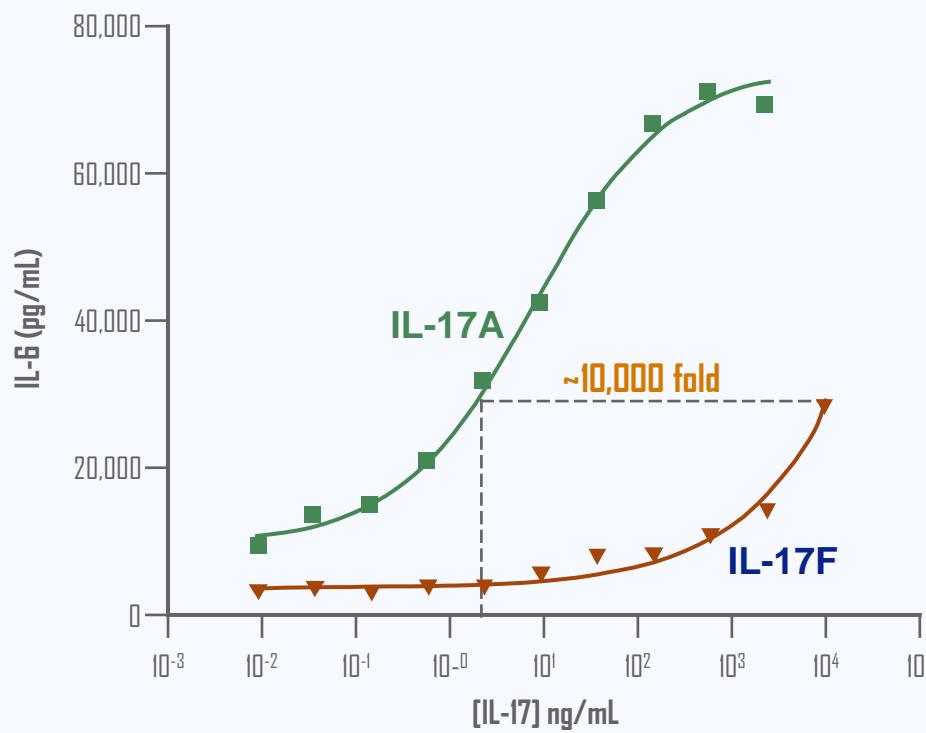
Σχηματίζουν ομοδιμερή και ετεροδιμερή¹

Συνδέονται στον ίδιο υποδοχέα¹



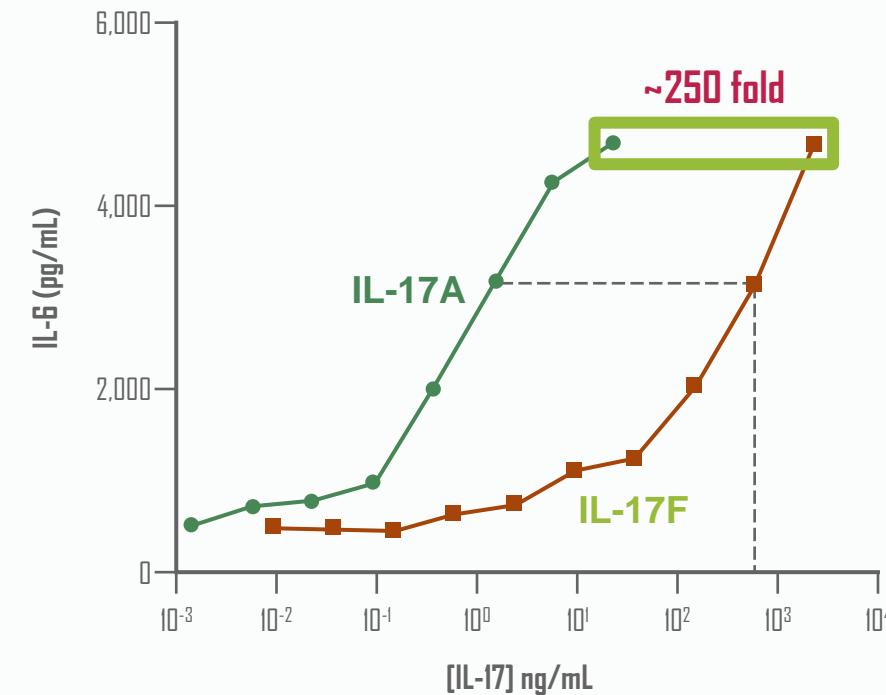
Η IL-17F είναι λιγότερο ισχυρή από την IL-17A...!

Ποντίκι



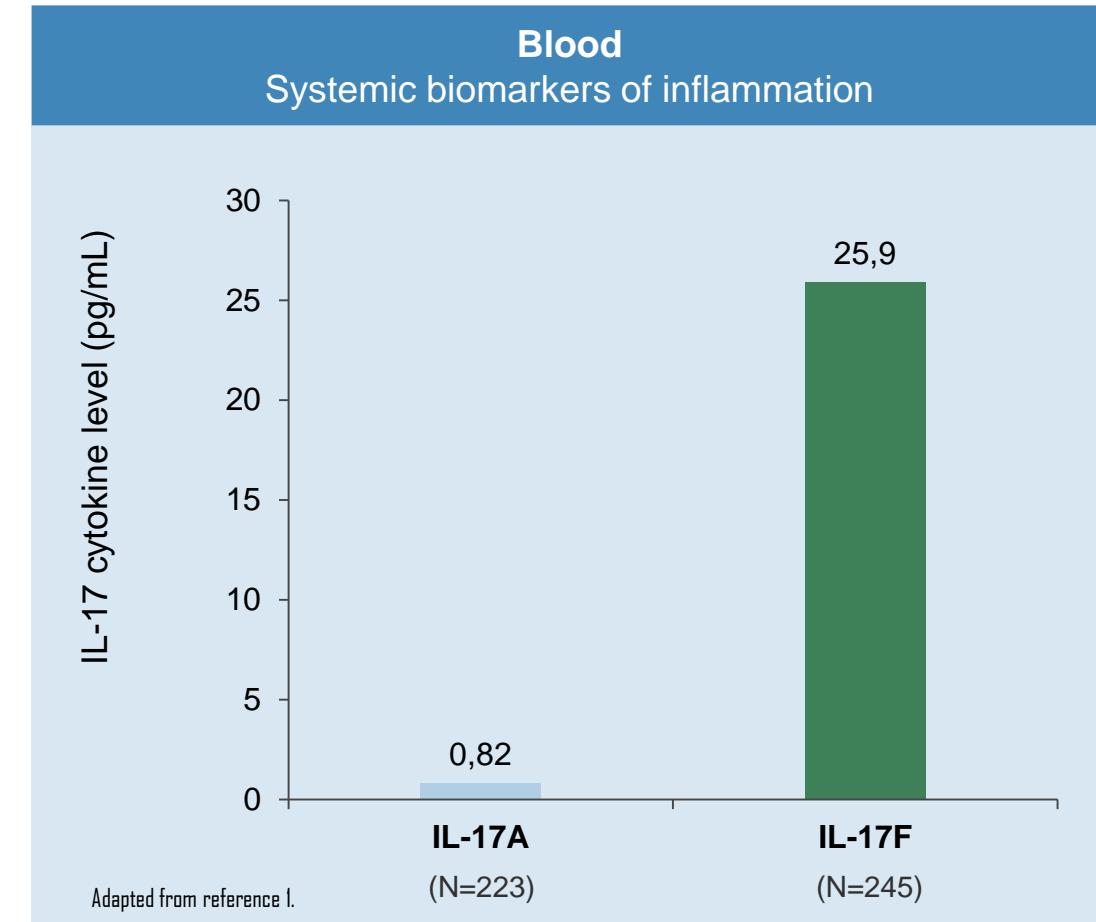
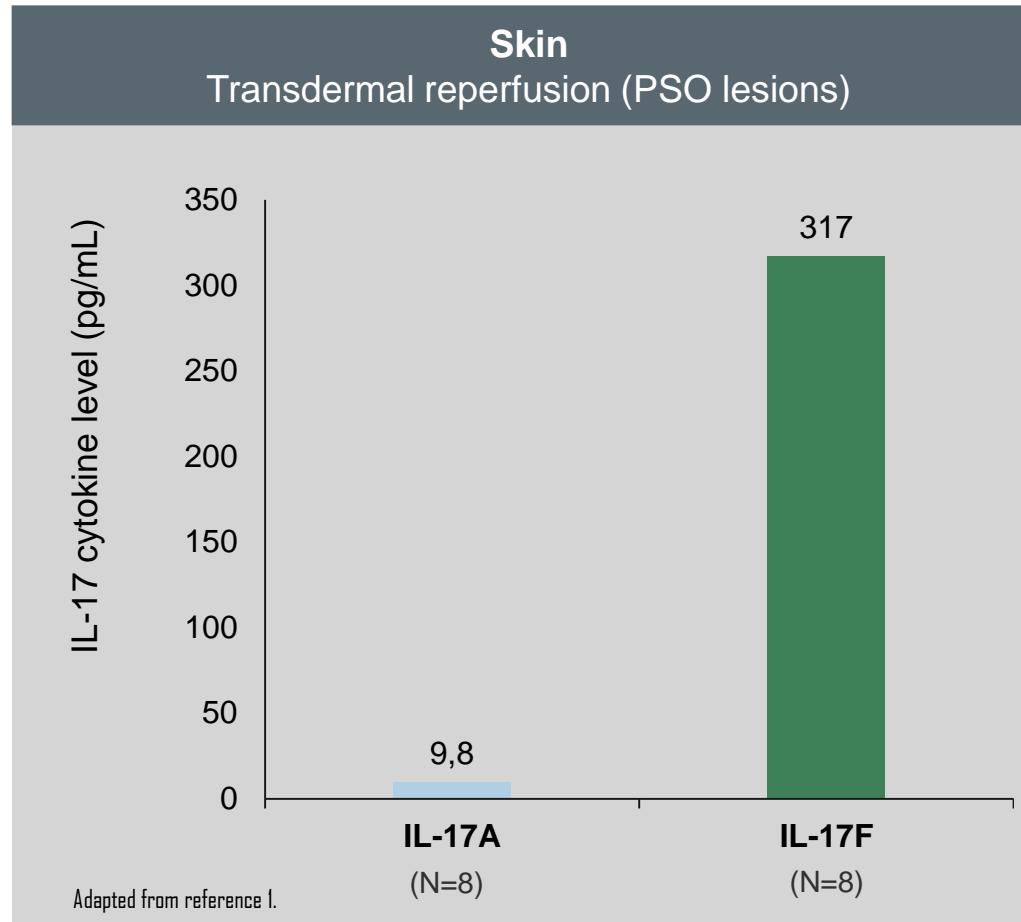
IL-17A είναι 10,000 φορές πιο
ισχυρή από IL-17F

Άνθρωπος



IL-17A είναι 250 φορές πιο
ισχυρή από IL-17F

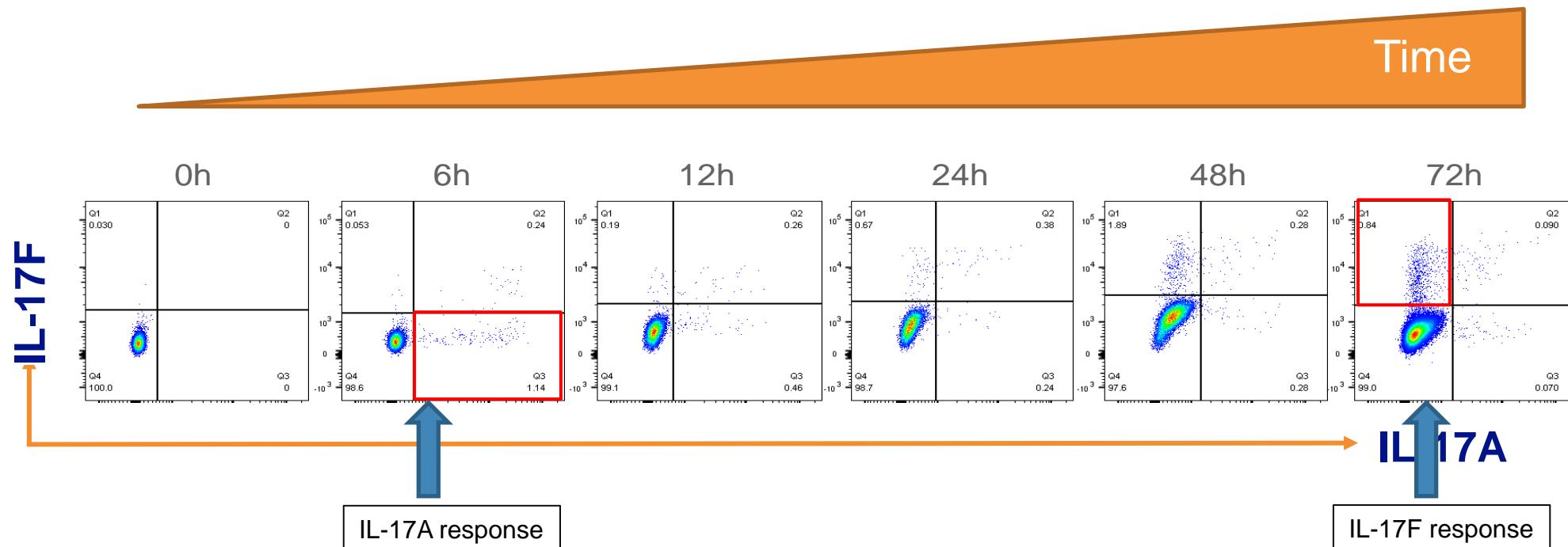
...αλλά η IL-17F είναι πιο άφθονη από την IL-17A σε ασθενείς με ψωρίαση



Τα επίπεδα IL-17F είναι περίπου 30-Χ υψηλότερα από την IL-17A σε ασθενείς με ψωρίαση

Η χρονική έκφραση της IL-17A και της IL-17F διαφέρει στα διεγερμένα μονοπόρηγα κύτταρα περιφερικού αίματος¹

Kinetic analysis using activated PBMC demonstrates IL-17A is initially expressed by Th17 cells, then switches to an IL-17F dominated response



PBMC, peripheral bloody mononuclear cells.
1. UCB, Data on File (Heatmap values).

IL-17A & IL-17F: αλληλεπικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά



...σχηματίζουν όμοδιμερή και έτεροδιμερή

1

IL-17A και IL-17F...

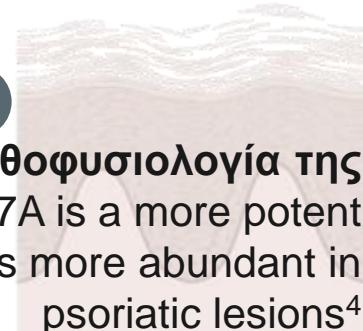


...παράγονται από κύτταρα της
εγγενούς και επίκτητης ανοσίας²



...ενώνονται στον ίδιο
υποδοχέα^{1,2}

...εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της
ψωρίασης¹ — while IL-17A is a more potent
driver of PSO³, IL-17F is more abundant in
psoriatic lesions⁴



**Από την παθοφυσιολογία σε in
vitro αποτελεσματα**

Σχεδιασμός Bimekizumab (BKZ): επιλεκτική αναστολή IL-17A & IL-17F



Πρωτοποριακός σχεδιασμός

Διπλή Αναστολή των IL-17A και IL-17F²



Υψηλή δεσμευτική ικανότητα

pM δεσμευτική ικανότητα για IL-17A και IL-17F³



Στοχεύει σε 3 διμερή

Συνδέεται σε IL-17A/A, IL-17A/F και IL-17F/F³

BKZ: επιλεκτική αναστολή των IL-17A και IL-17F με υψηλή συγγένεια πρόσδεσης

Reported affinities (K_D) of BKZ and IL-17 family inhibitors for human IL-17A and IL-17F¹

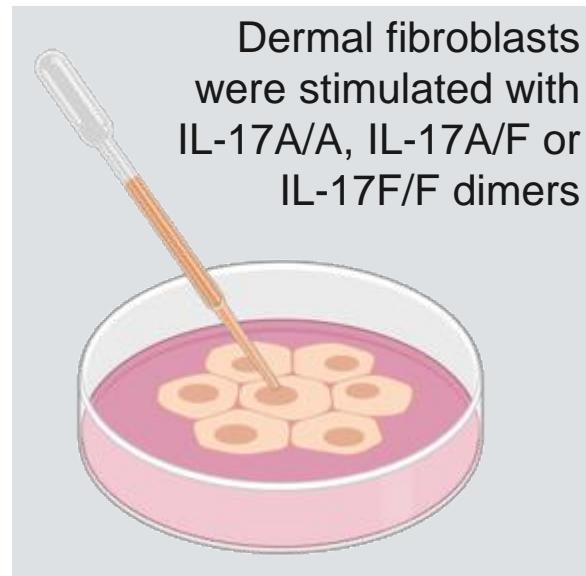
Affinity (pM)	Secukinumab	Ixekizumab	Bimekizumab
IL-17A	129	1.8	3.2
IL-17A/F	2,400	1.8	26
IL-17F	NB	NB	23

NB, no binding. Binding affinities should not be seen as a direct comparison due to different assays used to measure K_D .

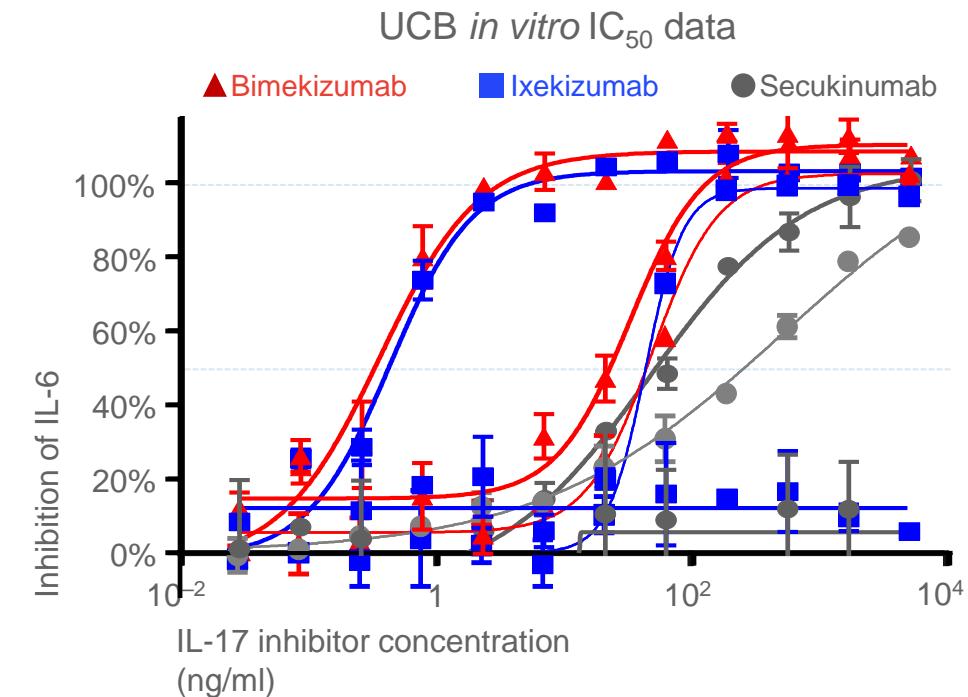
BKZ has two identical antigen binding regions that selectively bind IL-17A, IL-17A/F and IL-17F cytokines²

To BKZ αναστέλλει το IL-17F/F επιπρόσθετα των IL-17A/A & IL-17A/F¹

Οι αναστολείς IL-17A εξουδετερώνουν αποτελεσματικά τα διμερή IL-17A/A και IL-17A/F...



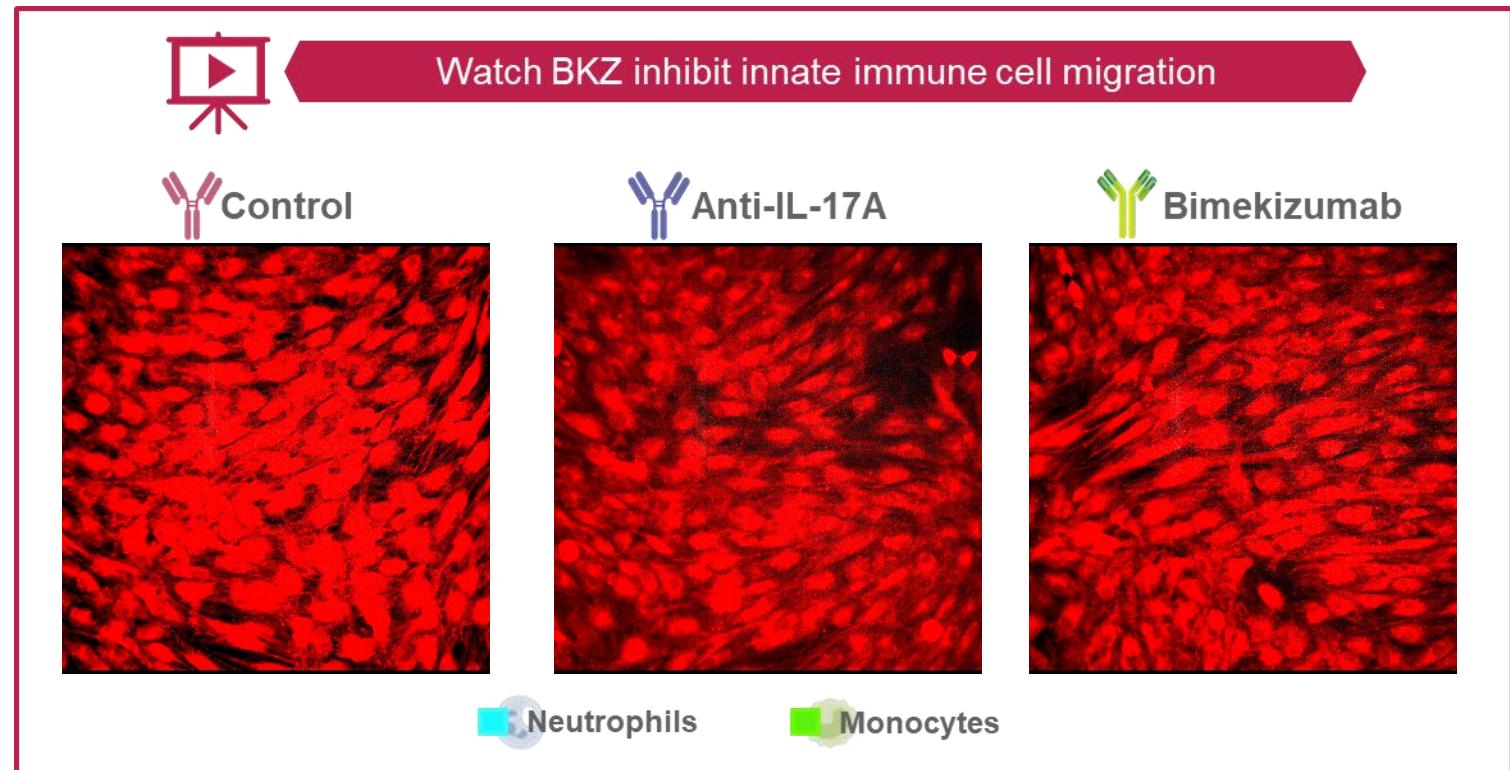
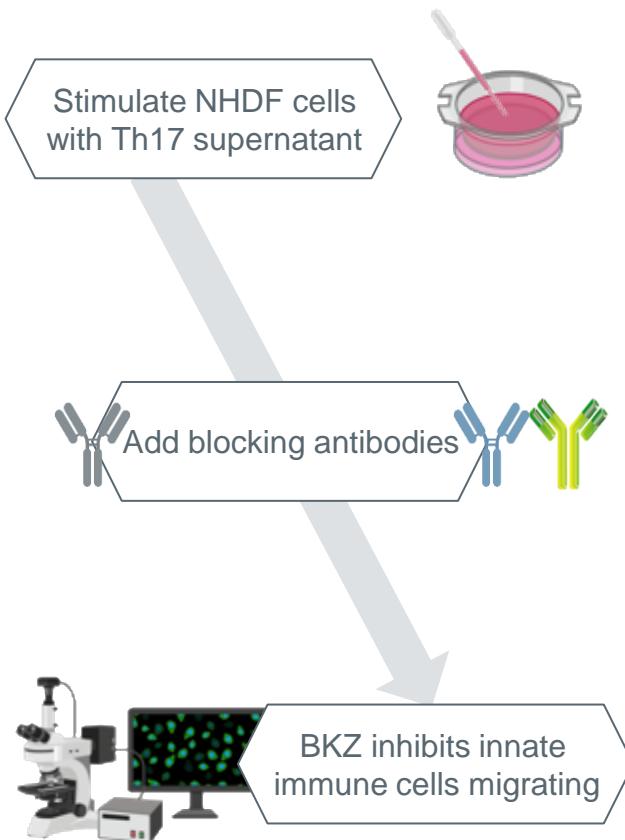
IL-17A/A
IL-17A/F
IL-17F/F



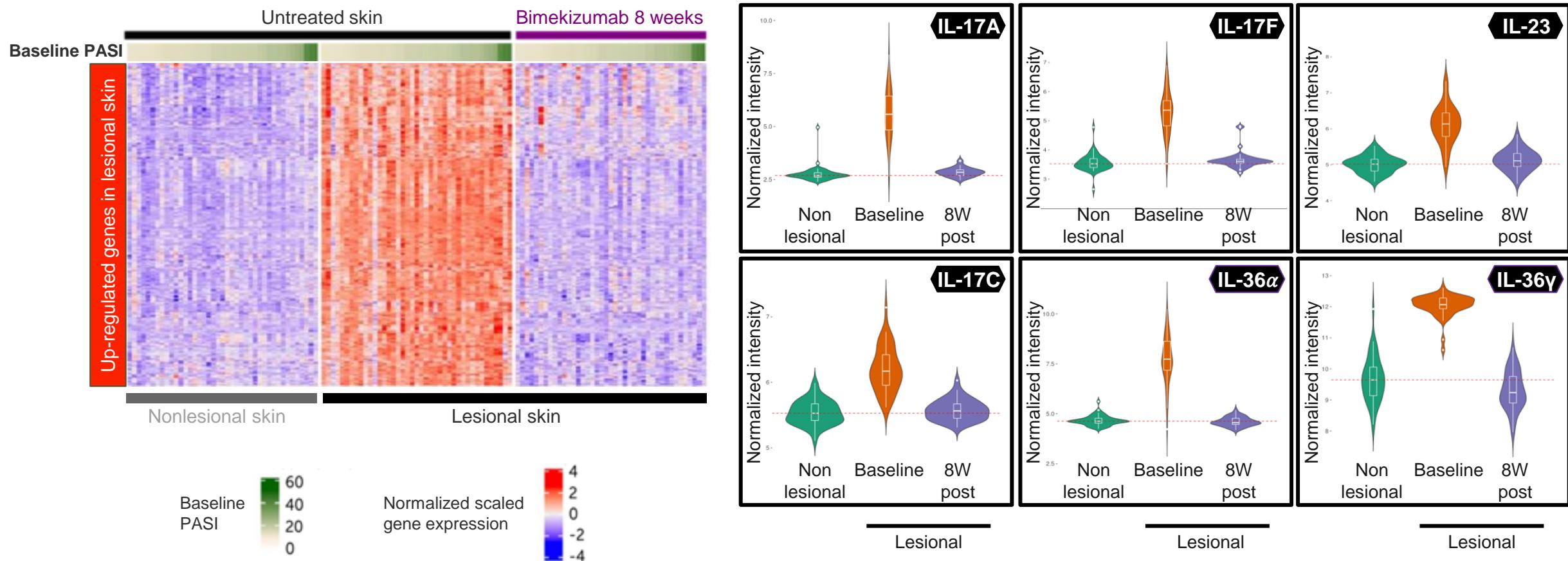
Cells were co-stimulated with TNF. IL-6 production was used to measure inflammation.

I. Adams et al. Frontiers Immunol. 2020;11:894.

Το BKZ αναστέλλει τη μετανάστευση ουδετερόφιλων σε μεγαλύτερο βαθμό από τους απλούς αναστολείς της IL-17A¹

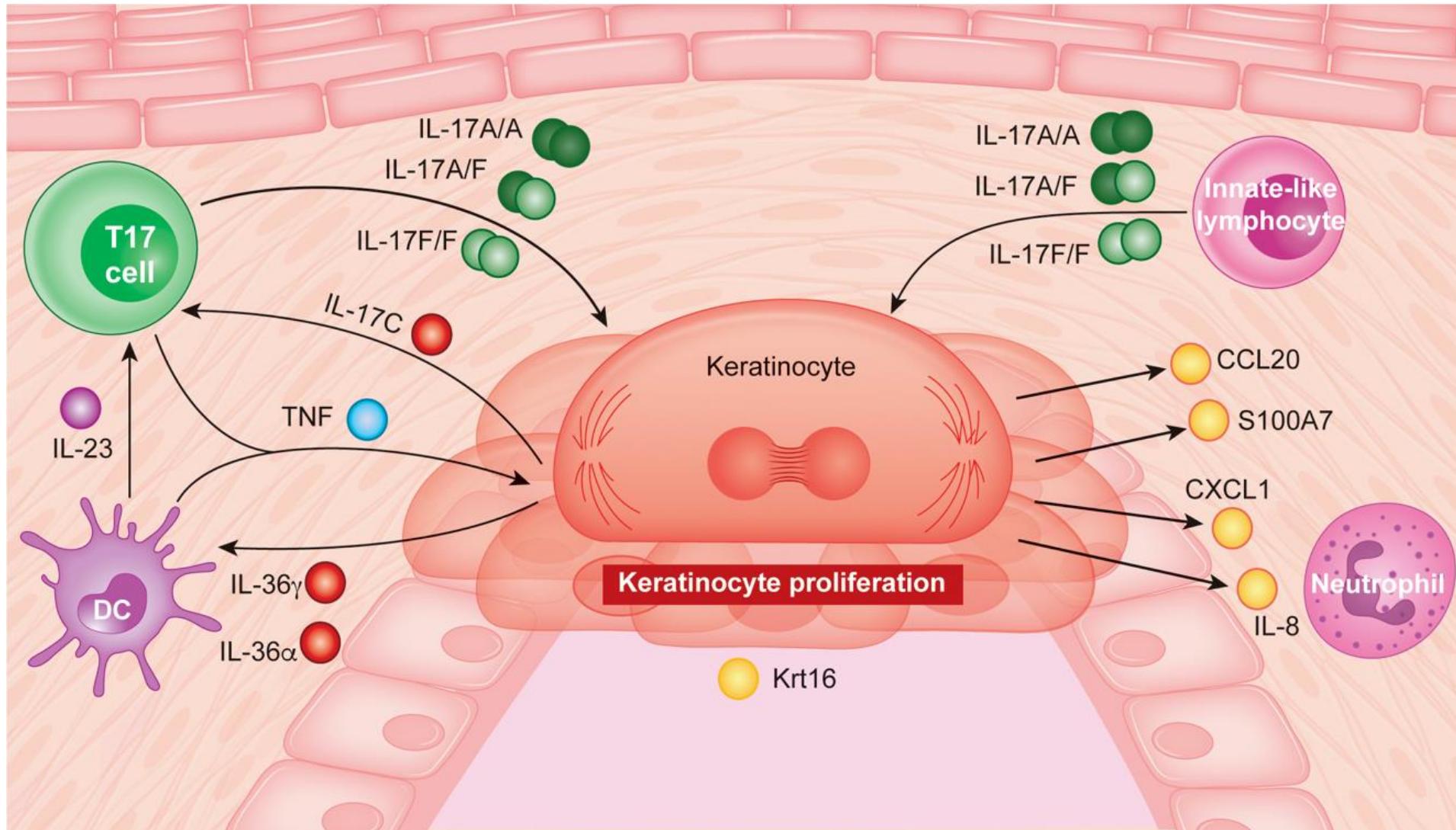


Θεραπεία με Bimekizumab και ομαλοποίηση του γονιδιακού προφίλ σε ασθενείς με ψωρίαση (phase 2 exploratory study) ¹



Bimekizumab was given as two doses of 320 mg at Q4W. A gene array was used to measure gene expression. Pathogenic gene signature is shown using a heat map of gene expression data.
I. Krueger et al. Genome Informatics 2020.

Παθοφυσιολογία της Ψωρίασης-Νεότερη Θεώρηση¹



Adapted from Ref 1.

Example cell types are shown; not an exhaustive list. DC, dendritic cell.
I. Krueger et al. Genome Informatics 2020;poster presentation.

ΣΥΝΟΨΗ: BKZ και διπλή αναστολή IL-17A και IL-17F

Ο ρόλος της οικογένειας των IL-17 στην ψωρίαση

- Οι IL-17A και IL-17F έχουν αλληλεπικαλυπτόμενο ρόλο και αποτελούν κύριους ρυθμιστές της φλεγμονής στην ψωριασική νόσο^{1,2}
- Άν και η IL-17F είναι λιγότερο ισχυρή από την IL-17A, εντοπίζεται σε 30πλάσια συγκέντρωση στο ψωριασικό δέρμα επάγοντας φλεγμονή ακόμα και σε απουσία IL-17A³⁻⁵
- Οι IL-17A & IL-17F παράγονται και με ανεξάρτητη της IL-23 οδό⁶

Bimekizumab μηχανισμός δράσης

- BKZ το μοναδικό μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει και τις δύο IL-17A και IL-17F⁷
- Η επιπλέον αναστολή της IL-17F πέραν της IL-17A έδειξε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα σε κυτταρικές σειρές, όσον αφορά την παραγωγή κυτοκινών αλλά και την έκφραση γονιδίων σχετιζόμενων με PSO⁷⁻⁹
- Η αναστολή της IL-17F πέραν της IL-17A οδήγησε σε ταχεία φυσιολογικοποίηση του ψωριασικού δέρματος τόσο σε κυτταρικές σειρές όσο και σε ψωριασικούς ασθενείς¹⁰

Σας ευχαριστώ



Inspired by **patients**.
Driven by **science**.

GR-N-BK-PSO-2200021