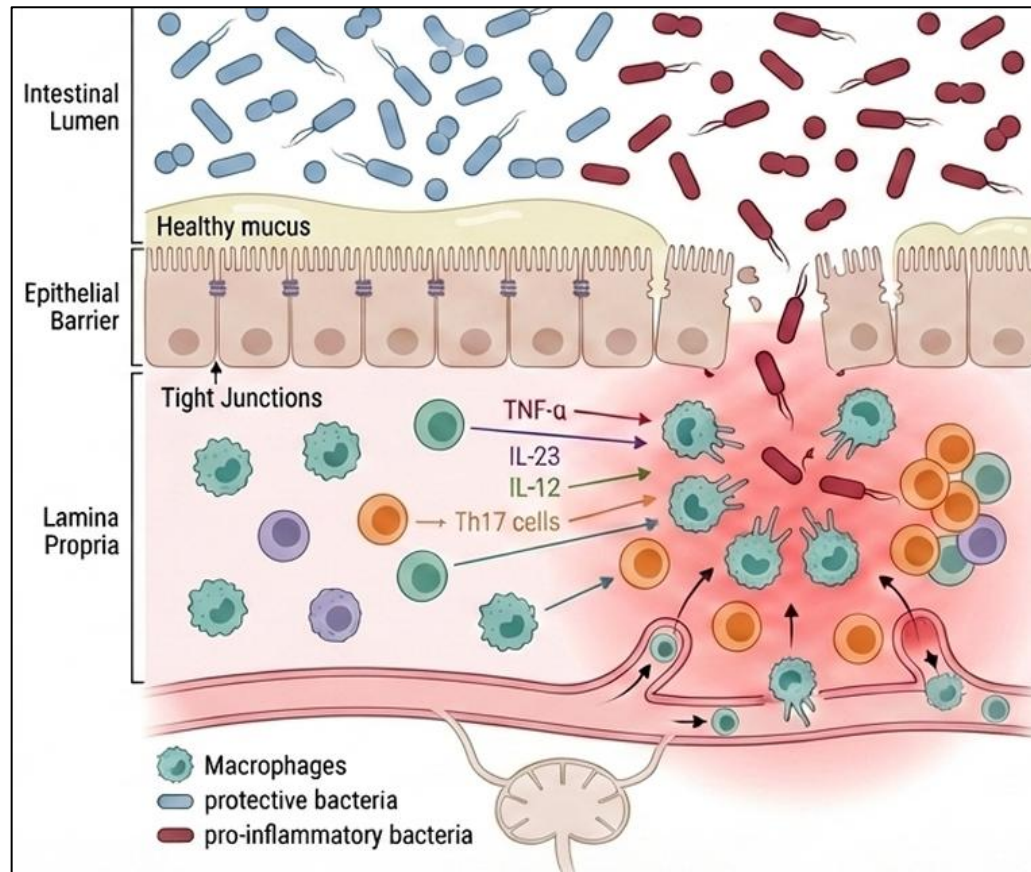
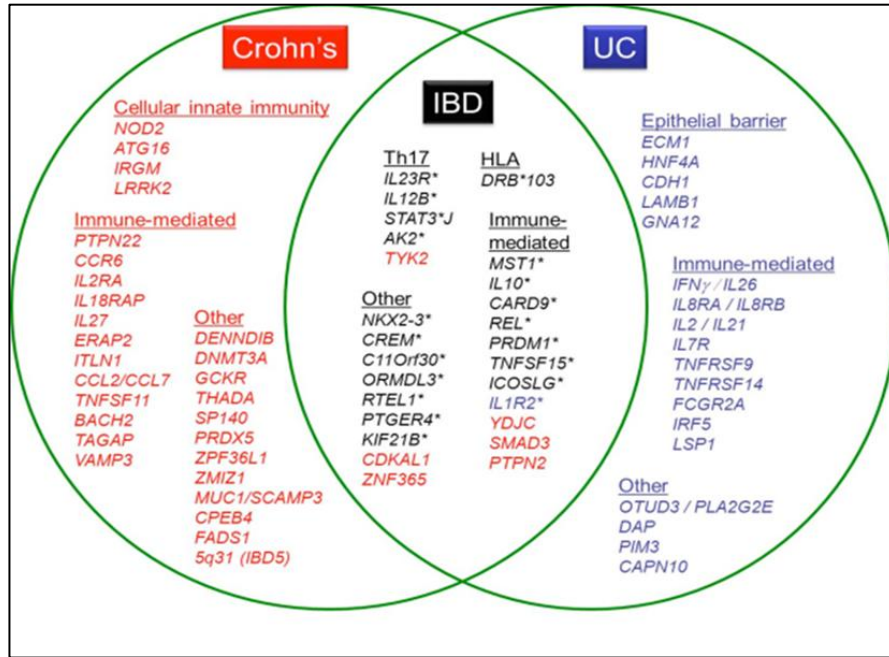


הפתוגנזה של מחלות המעי הדלקתיות



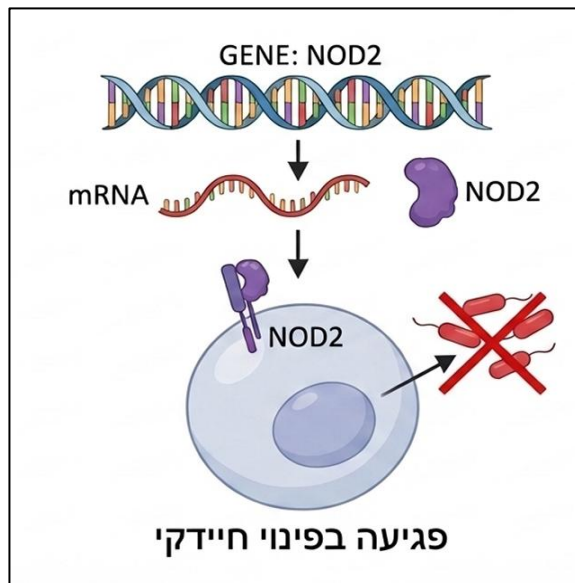
- מחלות אלו מתפתחות כתוצאה משילוב של נטייה גנטית, דיסביוזיס במיקרוביום המעי ופגיעה במחסום האפיתל, הגורמים לחדירת חיידקים ומרכיביהם לרקמת המעי.
- בעקבות חדירה זו, מערכת החיסון המולדת – בעיקר תאים דנדריטיים ומקרופאגים – מופעלת, ומשרה תגובת תאי (T בעיקר Th1 ו-Th17) המובילה להפרשת ציטוקינים פרו-דלקתיים.
- תגובה זו גורמת להתפתחות דלקת כרונית טרנסמורלית הפוגעת בכל עובי דופן המעי ומאפיינת את מחלת קרוהן.



Genome-wide association studies

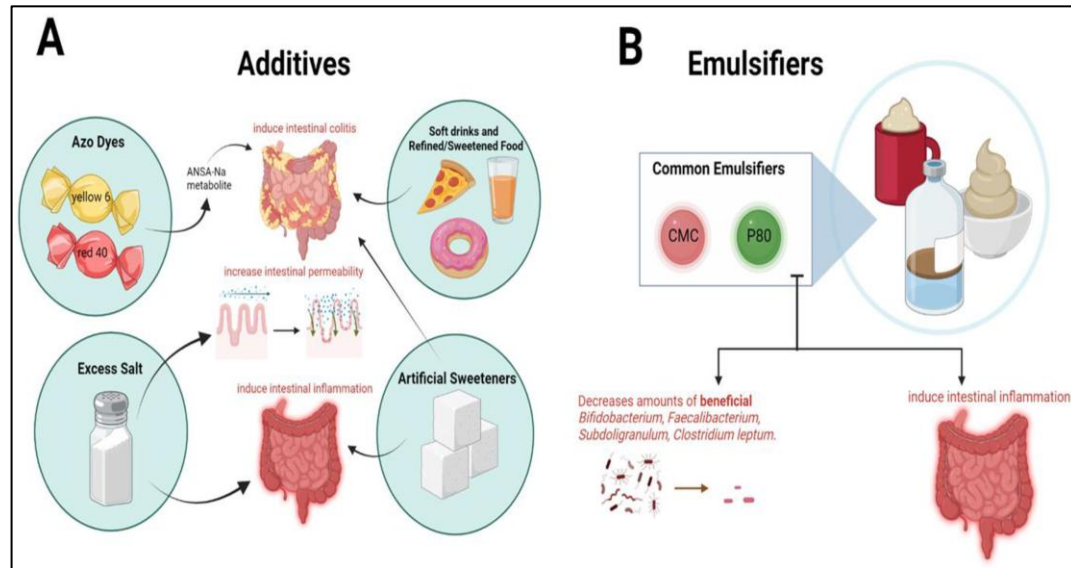
נטיה גנטית

- התפתחות מחלות המעי הדלקתיות קשורה לרקע גנטי המעלה את הסיכון לתגובה חיסונית לא תקינה במעי.
- זוהו מעל 200 לוקוסים גנטיים הקשורים ל- IBD, כאשר חלקם מעורבים בזיהוי חיידקים ובוויסות התגובה הדלקתית.
- מוטציות בגנים כגון IL23R, ATG16L1, NOD2 עלולות לשנות את האינטראקציה בין מערכת החיסון למיקרוביום ולהגביר נטייה לדלקת כרונית ברירית המעי.



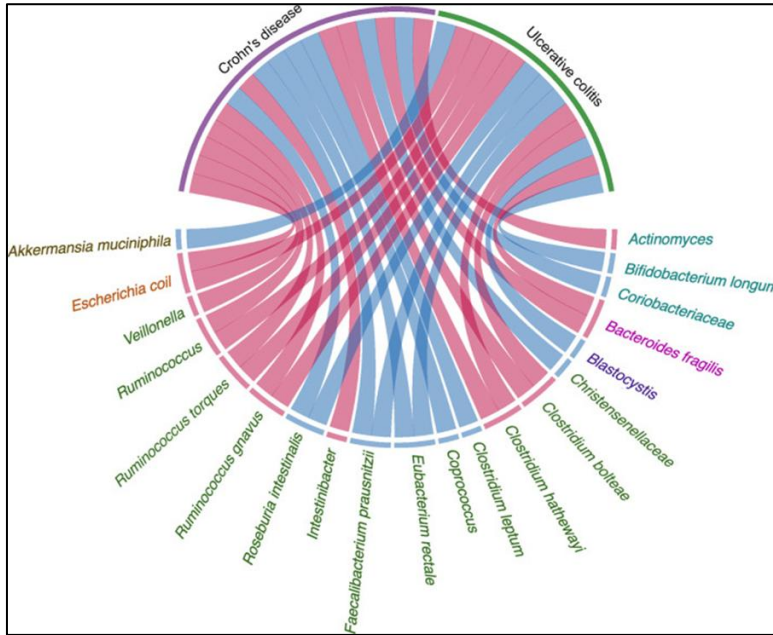
השפעת תזונה מערבית על דלקת במחלות מעי דלקתיות

- מזונות בעלי עיבוד תעשייתי גבוה (Ultra-processed foods), תוספי מזון ואמולסיפיירים, תכולה גבוהה של שומן רווי וסוכר, ומיעוט סיבים תזונתיים, נקשרו לעלייה בפעילות של מחלות המעי הדלקתיות. מרכיבי מזון אלו גורמים לשינויים בהרכב המיקרוביום - dysbiosis - ירידה בחיידקים מיטיבים ועלייה בחיידקים פרו-דלקתיים.

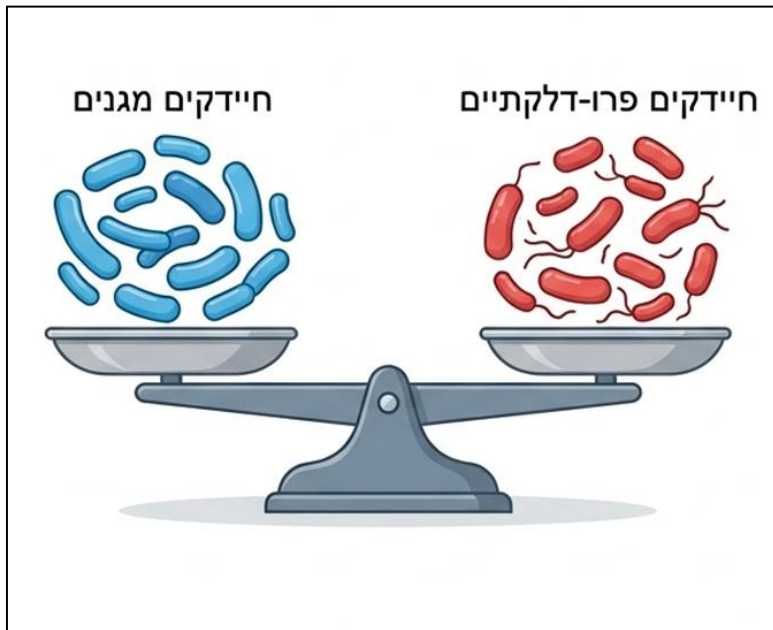


- בנוסף, הם עלולים לגרום לפגיעה במחסום האפיתל של המעי, כולל שינוי בתפקוד ה-tight junctions וירידה בהגנה של שכבת הריר.
- חדירת אנטיגנים חיידקיים דרך הרירית מובילה להפעלת מערכת החיסון המוקוזלית ולהפרשת ציטוקינים פרו-דלקתיים.
- תהליכים אלו תורמים להפעלת מסלולים דלקתיים ולשימור הדלקת הכרונית ברירית המעי

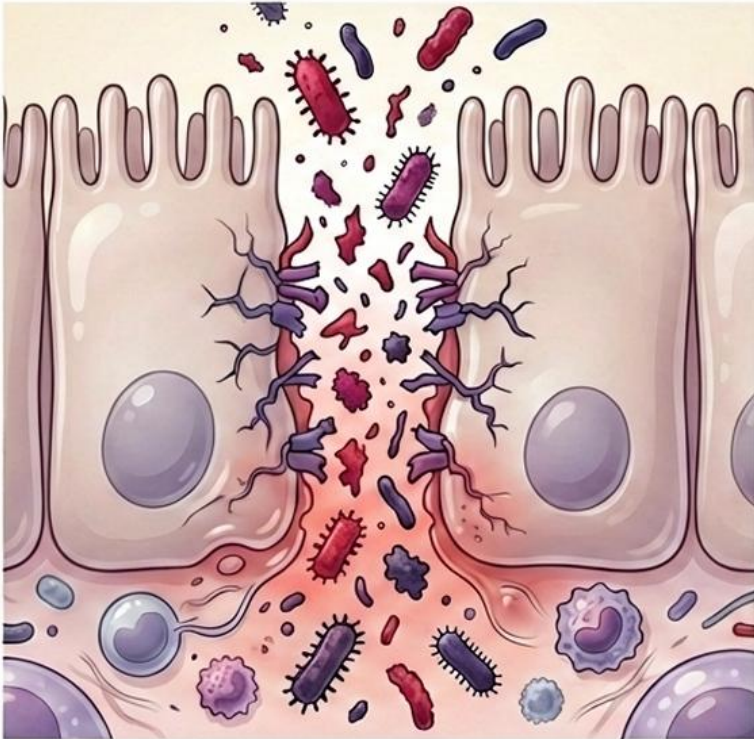
דיסביוזיס- שינויים במיקרוביום



- הרכב החיידקים במעי ממלא תפקיד מרכזי בשמירה על הומאוסטזיס של מערכת החיסון.
- במחלת קרוהן מתואר מצב של dysbiosis, המאופיין בירידה בחיידקים בעלי פעילות אנטי-דלקתית, כגון *Faecalibacterium prausnitzii*, ובעלייה בחיידקים בעלי פוטנציאל פרו-דלקתי.
- שינוי זה עלול להגביר חשיפה של מערכת החיסון לאנטיגנים חיידקיים ולגרום להפעלה מתמשכת של תאי מערכת החיסון בלמינה פרופריה.

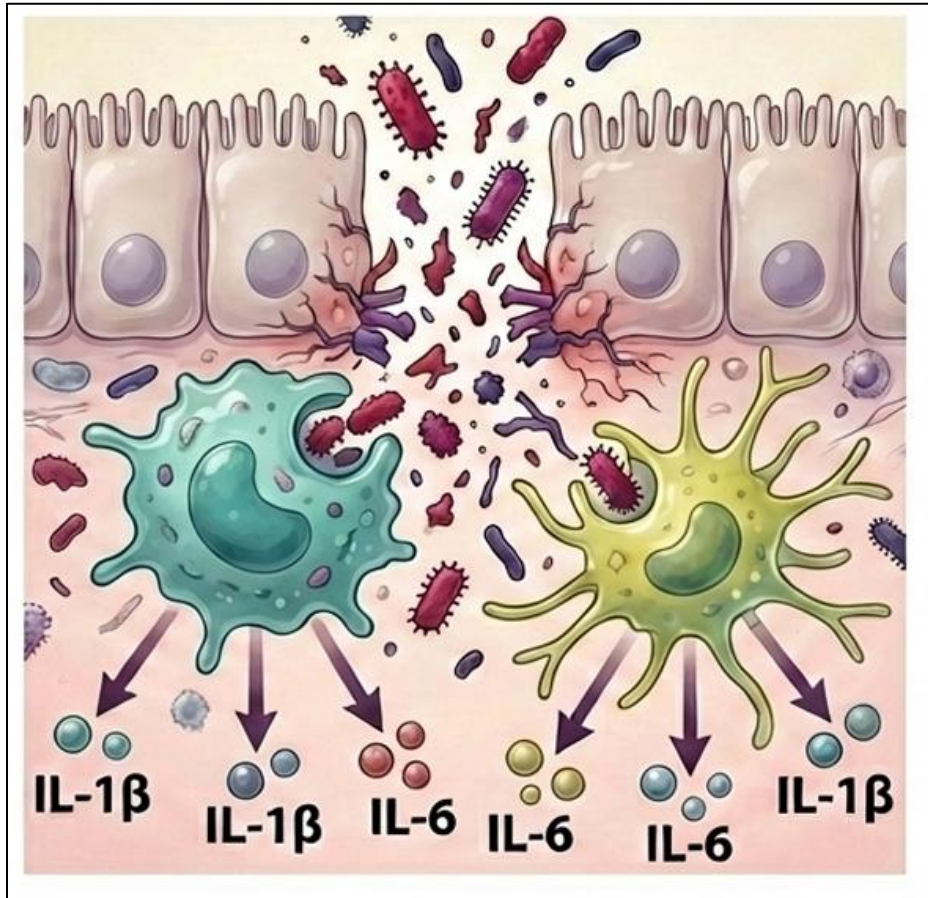


פגיעה במחסום האפיתל



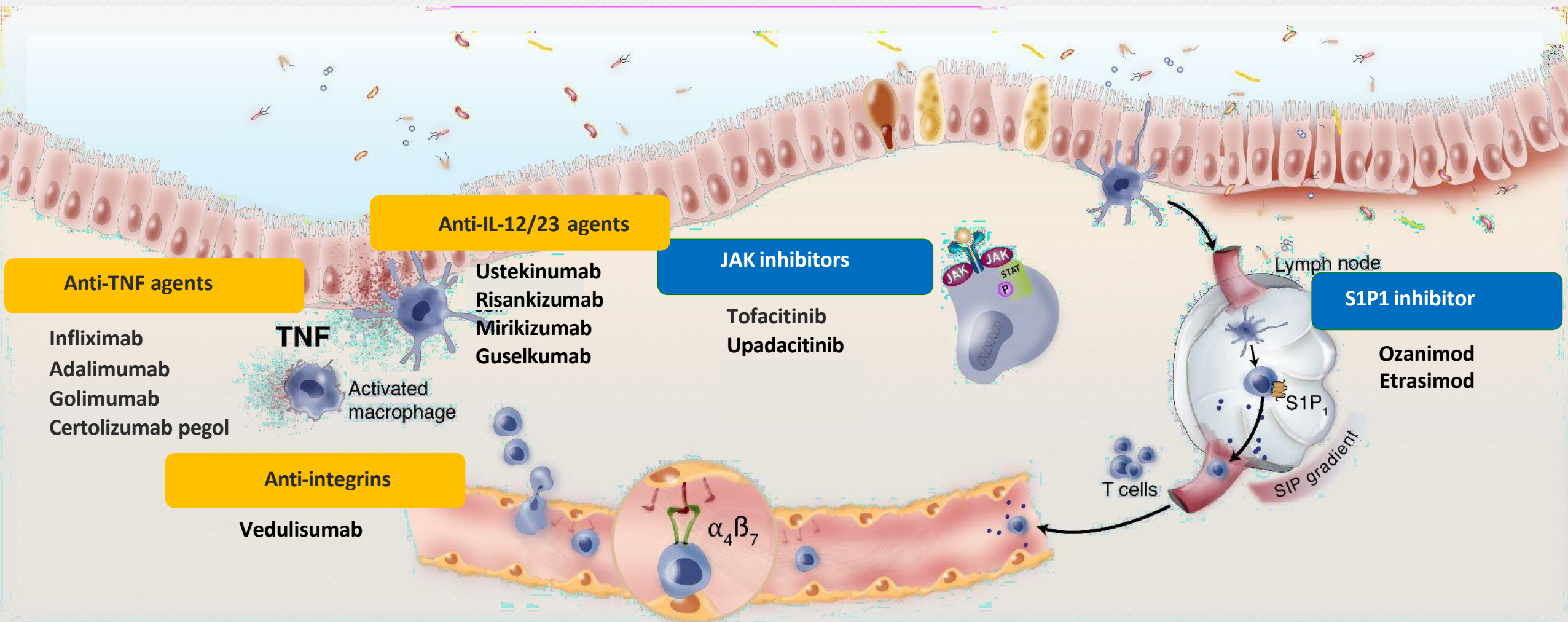
- שכבת האפיתל של המעי יחד עם שכבת הריר המצפה אותם מהוות מחסום פיזיולוגי בין המיקרוביום לבין מערכת החיסון.
- כאשר מחסום זה נפגע – למשל עקב שינויים ב- tight junctions, ירידה בהפרשת הריר או פגיעה בתפקוד תאי Paneth – חיידקים ומוצריהם יכולים לחדור לרקמת המעי.
- שינויים אלו קורים ככל הנראה מחשיפה למזון מזיק ומשינוי החיידקים החיים במעי.
- חדירה זו גורמת להפעלת תאי מערכת החיסון וליצירת תגובה דלקתית כרונית המאפיינת את המחלה.

הפעלת מערכת החיסון המולדת



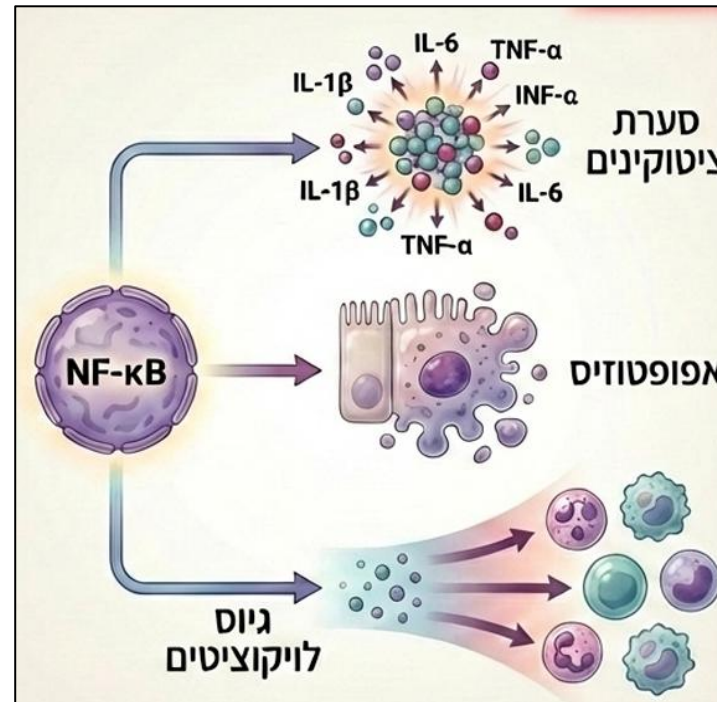
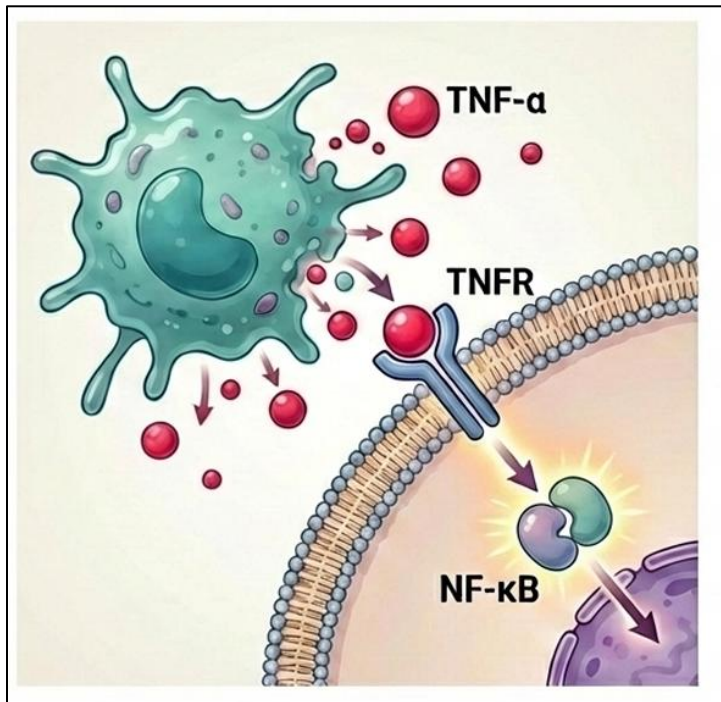
- **תאי מערכת החיסון המולדת מהווים את קו ההגנה הראשון ברקמה.**
- **מקרופאגים ותאים דנדריטיים מזהים אנטיגנים חידקיים שחדרו דרך הרירית הפגועה.**
- **זיהוי זה מוביל לבליעה ועיבוד האנטיגנים ולהצגתם לתאי מערכת החיסון.**
- **בעקבות הפעלתם מופרשים ציטוקינים פרו-דלקתיים ראשוניים, אשר מתחילים ומגבירים את התגובה הדלקתית.**

תרופות לIBD ומסלולים דלקתיים



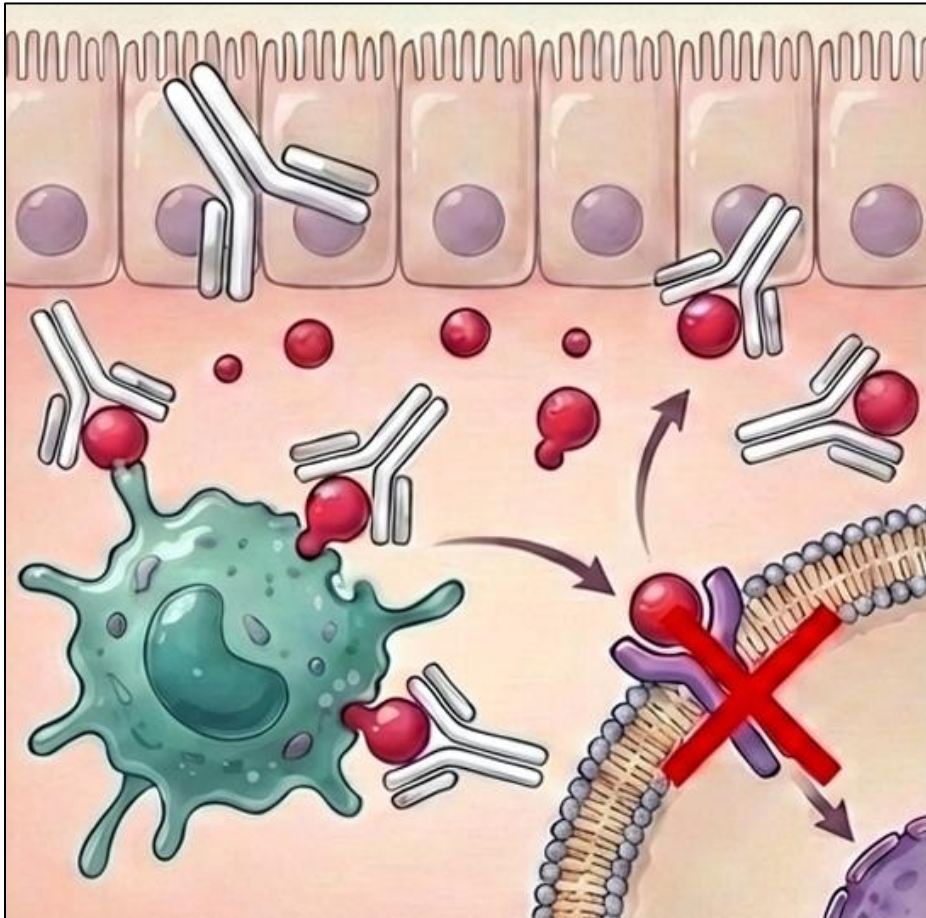
TNF- α והפעלת מסלול NF- κ B בדלקת

- **TNF- α** הוא ציטוקין מרכזי בתגובה הדלקתית, המופרש בעיקר ממקרופאגים מופעלים.
- הוא נקשר לרצפטורים ייעודיים (TNFR) על פני תאי מטרה ברירת המעל ומפעיל מסלולי איתות תוך-תאיים.



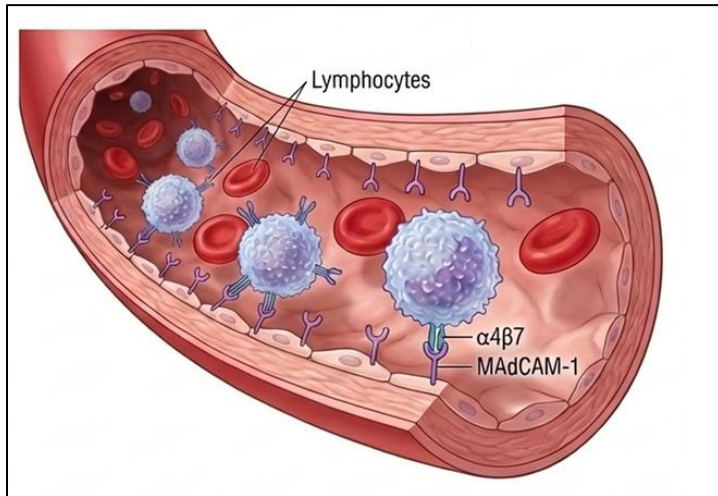
- הפעלת NF- κ B גורמת ליצירת מעגל דלקתי מתמשך, עם הפרשה של ציטוקינים נוספים וגיוס תאי דלקת.
- התהליך מוביל לאפופטוזיס של תאי אפיתל, פגיעה במחסום הרירית והחמרת הנזק לרקמת המעי.

תרופות כנגד $\text{TNF-}\alpha$



- נוגדנים חד-שבטיים כגון **Infliximab**, **Certolizumab** ו-**Adalimumab**
- תרופות אלו פועלות באמצעות קישור ל- $\text{TNF-}\alpha$ החופשי בדם בעיקר ובכך מנטרלות את פעילותו הביולוגית.
- חסימת $\text{TNF-}\alpha$ מונעת את הפעלת המסלולים הדלקתיים התלויים בו ומובילה להפחתת התגובה הדלקתית ברירת המעי.

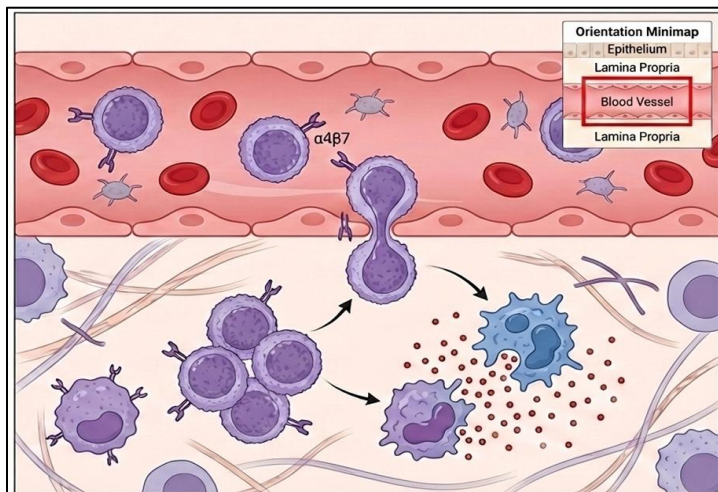
גיוס ונדידת תאי הדלקת ממחזור הדם למעי



- דלקת כרונית דורשת אספקה מתמדת של תאי T מזרם הדם.

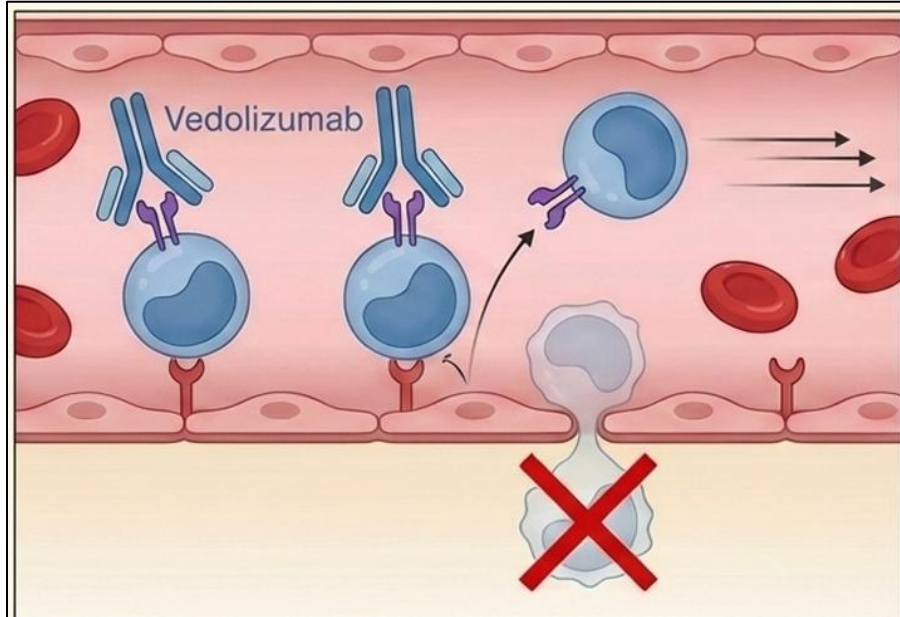
- לימפוציטים מבטאים את קולטן הניווט $\alpha 4 \beta 7$
- תאי האנדותרל במעי מבטאים את מולקולת ההיצמדות **MAdCAM-1**

- לאחר העגינה, הלימפוציטים חודרים את שכבת האנדותרל ויוצאים מכלי הדם למעי (Diapedesis).



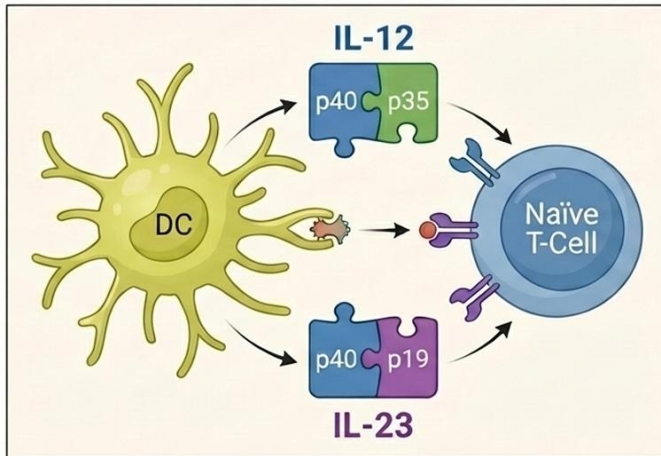
- התאים נודדים אל תוך הלמינה פרופריה במעי ומעצימים את הדלקת המקומית.

טיפול ממוקד באינטגרינים

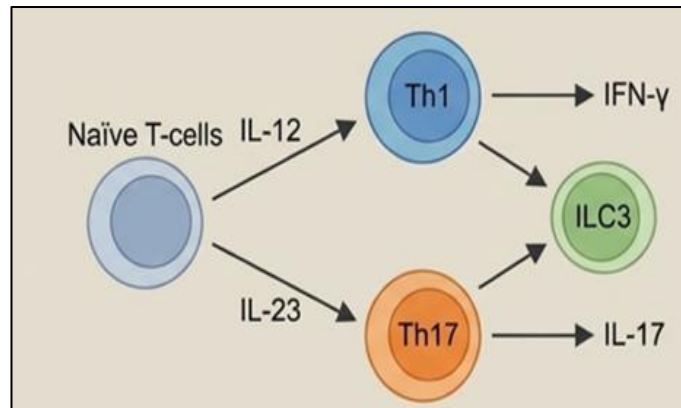


- Vedolizumab** הוא נוגדן הנקשר סלקטיבית לאינטגרין $\alpha 4 \beta 7$
- החסימה מונעת את העגינה על רצפטור **MAdCAM-1**
- התאים נשארים בזרם הדם – מנגנון ממוקד מעי המונע דיכוי סיסטמי.

איתות ציטוקינים על ידי התאים הדנדריטים

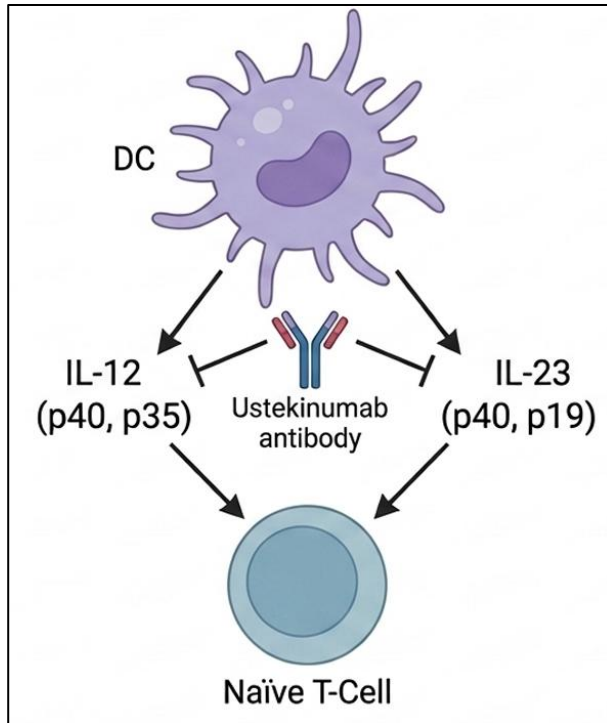


- תאים דנדריטיים משמשים גשר בין המערכת המולדת לנרכשת.
- מפרישים את הציטוקינים ההטרודימריים **IL-12** ו-**IL-23**
- שני הציטוקינים חולקים תת-יחידה מולקולרית זהה: **p40**



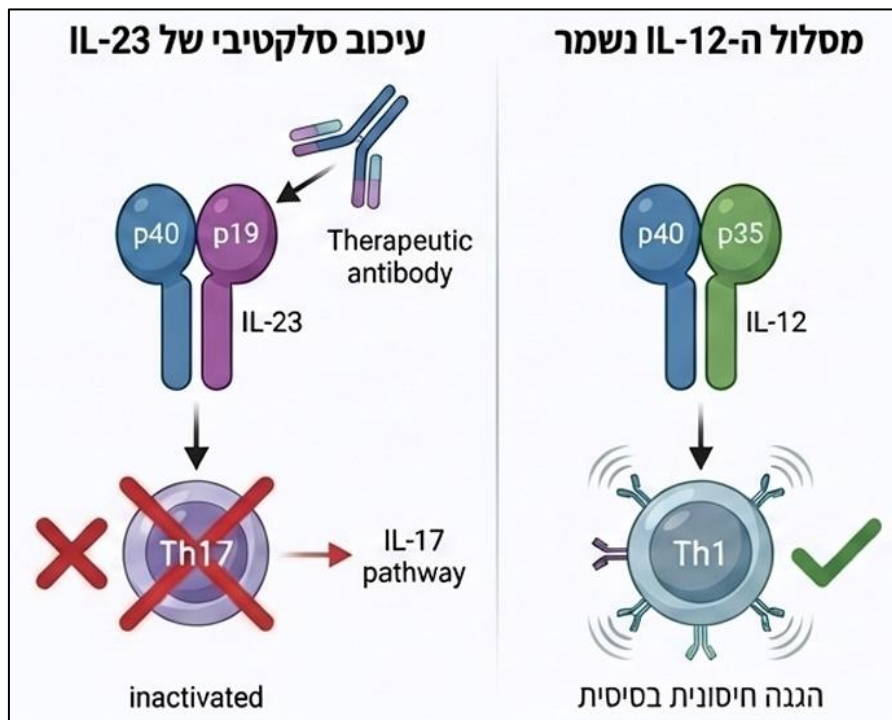
- **IL-12** דוחף התמיינות לתאי **Th1** מפרישי **IFN-γ**
- **IL-23** דוחף התמיינות לתאי **Th17** מפרישי **IL-17**
- שני המסלולים, ובמיוחד **Th17** דוחפים קדימה את הדלקת הכרונית.

Ustekinumab



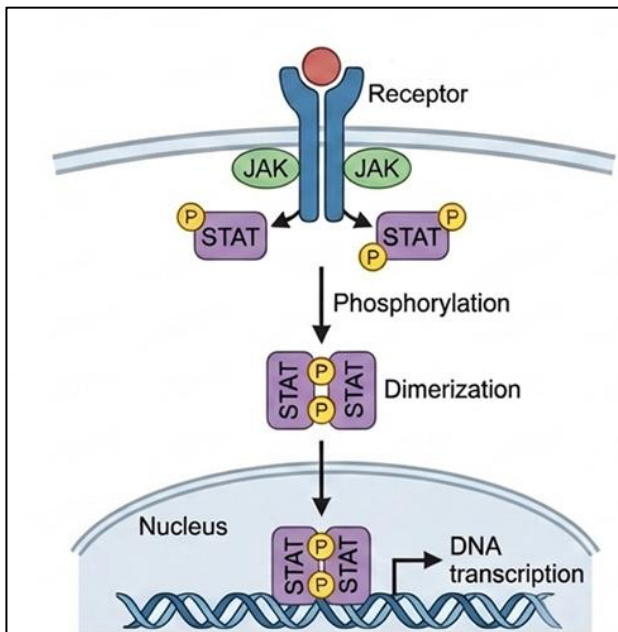
- התרופה Ustekinumab היא נוגדן נגד תת־היחידה המשותפת p40
- טיפול רחב־טווח: חוסם במקביל גם את IL-12 וגם את IL-23 משתק שתי זרועות התמיינות של המערכת הנרכשת : Th1 ו-Th17

חסימה סלקטיבית של IL-23

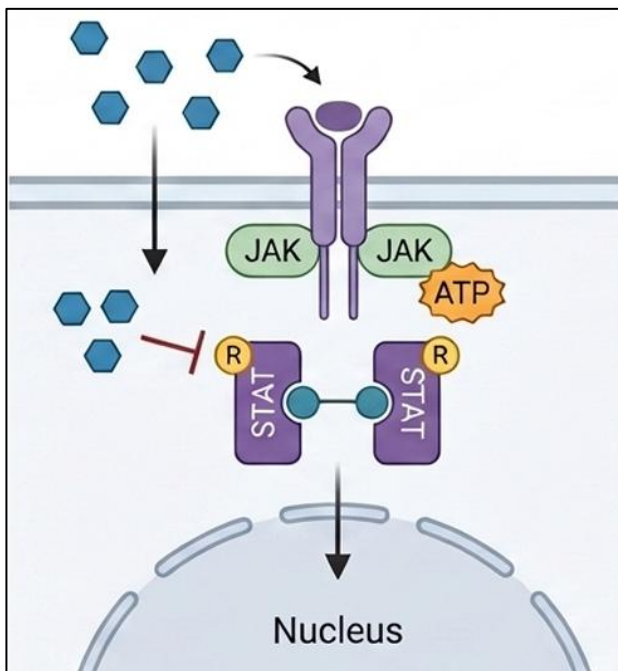


- דור חדש של תרופות, כגון Risankizumab, Guselkumab, ומיריקיזומב (Mirikizumab) מתמקד בחסימה סלקטיבית של IL-23
- התרופות נקשרות לתת-היחידה p19, ובכך מנטרלות באופן ממוקד את מסלול IL-23/Th17
- למרות חסימה צרה יותר לעומת עיצוב משולב של IL-12 ו-IL-23, מחקרים קליניים הראו יעילות גבוהה ולעיתים אף עדיפה.
- ממצא זה מדגיש את התפקיד המרכזי של ציר IL-23/Th17 בפתוגנזה של הדלקת הכרונית במעי.

מסלול AK-STAT



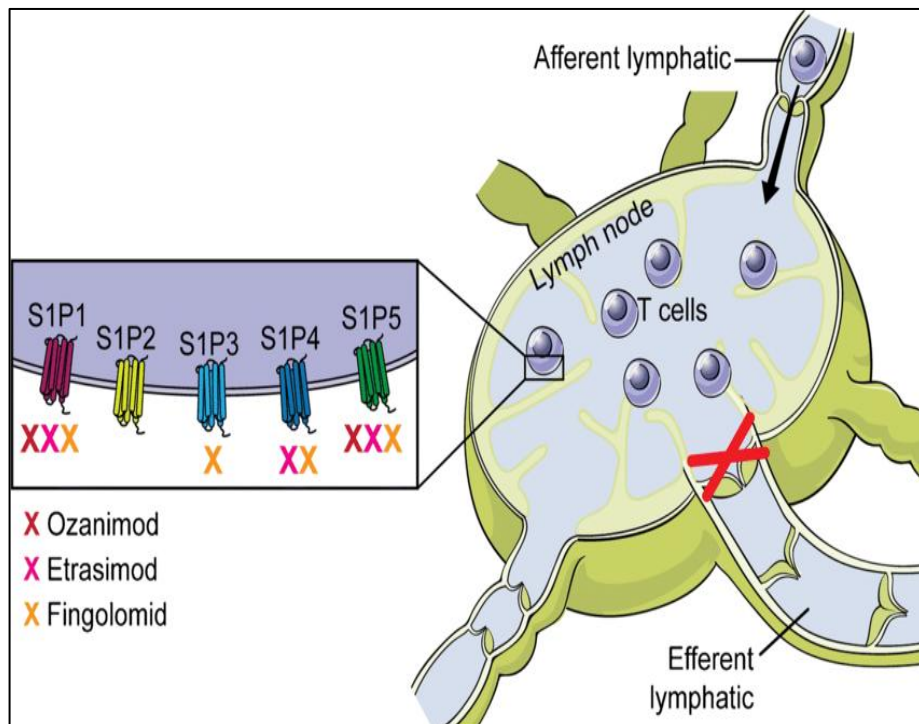
- ציטוקינים פרו-דלקתיים רבים (כגון IL-6, IL-12, IL-23 ו-IFN- γ) מעבירים את האות שלהם דרך מסלול JAK-STAT בתוך התא.
- לאחר קישור הציטוקין לרצפטור על פני התא, מופעלים אנזימי Janus Kinase (JAK) אשר מזרחנים את חלבוני STAT
- חלבוני STAT עוברים לגרעין התא ומשרים ביטוי של גנים פרו-דלקתיים, המגבירים את התגובה החיסונית ברירת המע.



- בניגוד לתרופות הביולוגיות שתוארו עד כה, הטיפול כאן מבוסס על מולקולות קטנות (small molecules) החדרות לתוך התא ומעכבות ישירות את פעילות אנזימי JAK
- תרופות כגון Tofacitinib ו-Upadacitinib מפחיתות את העברת האותות של מספר ציטוקינים בו-זמנית וכך מדכאות את התהליך הדלקתי במעי.

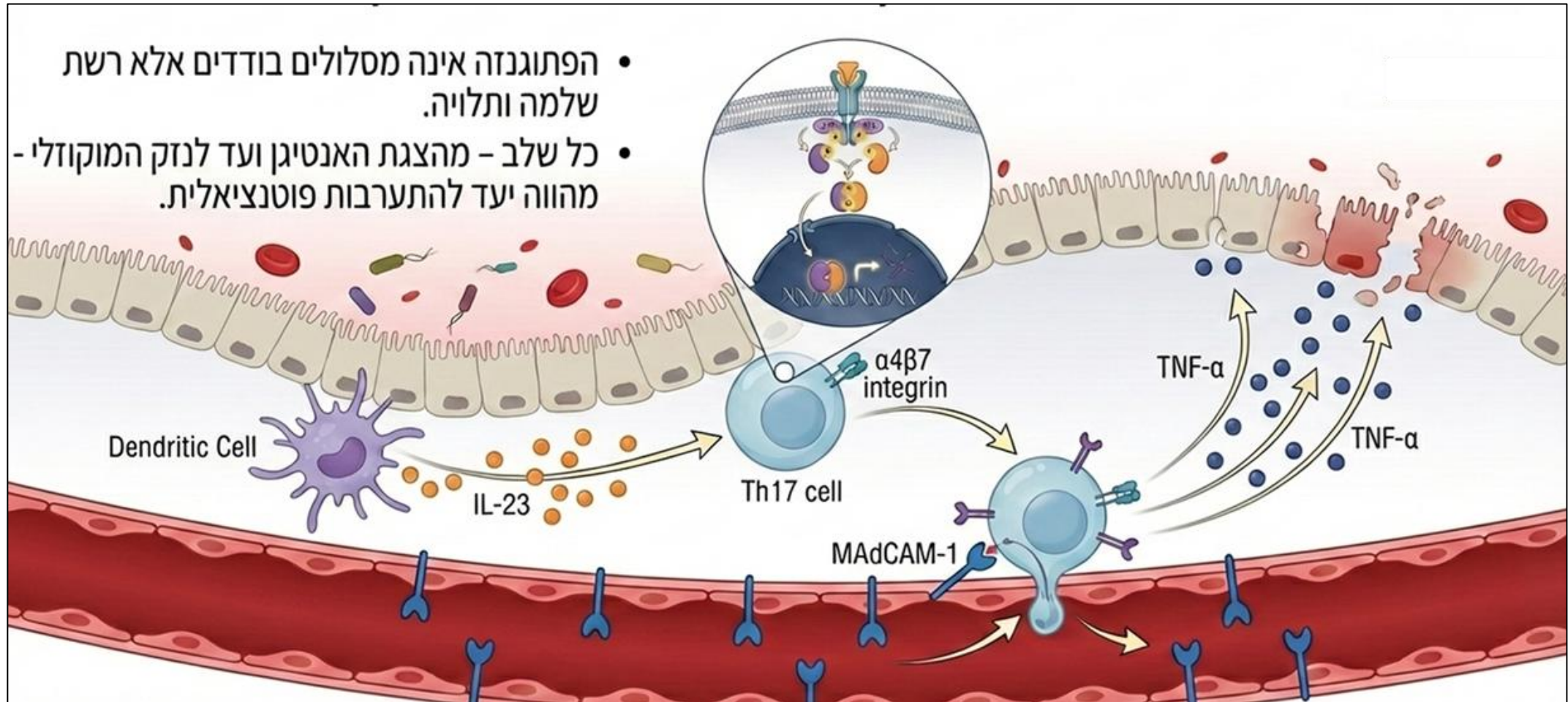
מסלול S1P ועקרון הפעולה של Ozanimod

- יציאת לימפוציטים מאיברי הלימפה אל מחזור הדם מתווכת על ידי קישור ל- **S1P receptor** ($S1P_1$) בתאם לגרדיאנט של **Sphingosine-1-phosphate (S1P)**
- התרופה **Ozanimod** היא מודולטור סלקטיבי של הרצפטורים $S1P_1$ - $S1P_5$

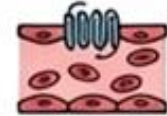


- הקישור לרצפטור גורם ל **internalization** ו**לעיכוב** **אות היציאה**, וכך לימפוציטים נשארים באיברי הלימפה.
- כתוצאה מכך יש ירידה במספר הלימפוציטים **במחזור הדם ובהגירתם לרירית המעי**, מה שמפחית את הדלקת המקומית.
- מנגנון זה מאפשר **עיכוב תגובה דלקתית תוך שמירה יחסית על immune surveillance**

שילוב מסלולי הדלקת: רשת מסלולים הקשורים זה לזה



יעדי טיפול תרופתי במחלת קרוהן (סיכום)

מנגנון מולקולרי	Anti-TNF	Anti-Integrin $\alpha 4\beta 7$	S1P Receptor Modulator	Anti-IL-12/23 p40	Anti-IL-23 p19	JAK Inhibitors
						
סוג התרופה	נוגדן ציטוקין (מחוץ-תאי לתא)	חסימת אדהזיה לאנדותרל	מודולטור לקולטן S1P	נוגדן ציטוקין רחב טווח	נוגדן ציטוקין סלקטיבי	מולקולה קטנה תוך-תאית
תרופות מייצגות	Infliximab, Adalimumab	Vedolizumab	Ozanimod, Etrasimod	Ustekinumab	Risankizumab	Tofacitinib, Upadacitinib
מיקום הפעולה	Lamina Propria	Blood Vessel	Blood Vessel	Lamina Propria	Lamina Propria	Intracellular