

Pohľad klinického imunológa na biologickú liečbu psoriázy

doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD.

Oddelenie klinickej imunológie a alergológie OÚSA, Bratislava

Psoriáza je chronické relabujúce kožné ochorenie významne zasahujúce kvalitu života postihnutých, pričom až 30 % pacientov trpí súčasne aj postihnutím kĺbov. V súčasnosti toto ochorenie radíme medzi tzv. autozápalové ochorenia, od čoho sa odvíjajú aj najnovšie liečebné stratégie. V patogenéze sa uplatňujú dendritové bunky prezentujúce antigén, ktorých cytokíny IL-12 a IL-23 aktivujú naivné T-lymfocyty smerom do Th1 a Th17 subpopulácií. Cytokíny týchto T-buniek spôsobujú chronický zápal kože s hyperpláziou keratinocytov, neovaskularizáciou, vazodilatáciou a ďalším influxom buniek zápalu, čo vedie k vzniku psoriatického plaku. Poznanie úlohy jednotlivých cytokínov viedlo k vzniku cieľných stratégií zasahujúcich konkrétne cytokínové dráhy. Medzi najperspektívnejšie liečebné stratégie patrí podávanie protilátky zameranej proti spoločnej subjednotke cytokínov IL-12 a IL-23 (anti-p40, ustekinumab). Táto liečba vedie k významnému ústupu prejavov ochorenia u väčšiny pacientov pri aplikácii iba raz za 12 týždňov, čo prispieva k výraznému zlepšeniu kvality života pacientov so stredne ťažkou a ťažkou psoriázou.

Kľúčové slová: psoriáza, autozápalové choroby, cieľná biologická liečba, ustekinumab.

View of clinical immunology on targeted therapy of psoriasis

Psoriasis is a chronic recurrent skin disorder significantly influencing quality of life. Up to 30 % patients suffer simultaneously from joint inflammation. Actually we classify psoriasis as an auto-inflammatory disease – out of this knowledge proceed new therapeutic strategies. Dendritic antigen presenting cells play a crucial role in the pathogenesis; their cytokines IL-12 and IL-23 activate naive T-cells to the Th1 and Th17 subpopulations. Cytokines of these cells cause chronic skin inflammation with keratinocytes hyperplasia, neovascularisation, vasodilatation a more inflammatory cell influx, and leading to psoriatic plaque formation. Knowledge of individual cytokines role has led to the development of targeted strategies interfering with concrete cytokine pathways. To the most perspective strategies in the treatment of psoriasis belong antibody directed against common p40 subunit of IL-12 a IL-23 (anti-p40, ustekinumab). This therapy leads to significant symptom relief in most patients by application only once in every 12 weeks, contributing to important improvement of quality of life in patients with moderate to severe psoriasis.

Key words: psoriasis, auto-inflammatory diseases, targeted therapy, ustekinumab.

Via pract., 2012, 9(5): 218–223

Úvod

Psoriasis vulgaris (alebo zjednodušene psoriáza) je chronické relabujúce kožné ochorenie s charakteristickým klinickým aj histologickým obrazom vedúce k významnému postihnutiu kvality života postihnutých (24). V nejednom prípade nejde iba o ochorenie kože. Špeciálne formy psoriázy sprevádza extrakutánne postihnutie, ako je to napríklad v prípade psoriatickej artritídy, ktorou trpí v priemere až jedna štvrtina, podľa niektorých štatistík až jedna tretina postihnutých (3). Klinicky nepoznaná entezitída sa pozoruje u väčšiny psoriatikov už v raných štádiách choroby (18). Psoriáza sa vyskytuje vo všetkých etnikách, najčastejšie však u bielej – kaukazskej rasy (2 – 3 %). Prejavy ochorenia sa zvyčajne objavujú okolo 20. roku života alebo medzi 50. – 60. rokom, ochorenie sa však môže objaviť v akomkoľvek veku. Muži a ženy sú postihnutí rovnako často (1, 3, 8, 27).

Poslaním tohto príspevku nie je opis psoriázy ako takej, ani priblíženie komplexnej liečebnej stratégie – to je úlohou špecialistov dermatovenerológov – svojim kolegom dermatológom by som však rád priblížil princípy cieľnej biologickej liečby psoriázy v širšom imunologickom kontexte.

Psoriáza ako autoinflatórne ochorenie

Autozápalové alebo **autoinflatórne** choroby (*autoinflammatory diseases*) sú relatívne novou skupinou chorôb, ktorá sa vyčlenila z autoimunitných ochorení. Autozápalové a autoimunitné choroby zdieľajú rad spoločných črt, v prvom rade v tom, že pri oboch imunitný systém poškodzuje vlastné tkanivá, čo má za následok chronický zápalový proces, prípadne relabujúci zápal vedúci k prestavbe tkaniva. Rozdiel je v tom, že **v prípade samozápalových chorôb za zápalovú reakciu zodpovedá dysfunkcia vrodenej – neadaptívnej imunity**, v prípade klasickej autoimunity ide predovšetkým o poruchu funkcie imunity získanej – adaptívnej. Príčina, prečo pri autozápalových chorobách neadaptívna imunita spôsobuje „sebapoškodzujúci zápal“, nie je známa, novšie poznatky však svedčia o významnej úlohe systému tzv. rozpoznávacích (dozorných) receptorov (PRRs – *Pattern Recognition Receptors*) reagujúcich s mikróbnymi vzormi (MAMPs – *Microbe Associated Molecular Patterns*) alebo vzormi poškodenia (DAMPs – *Damage Associated Molecular Patterns*) (7, 11).

Tradičný pohľad na etiopatogenézu psoriázy/psoriatickej artritídy bol, že ide o autoimunitné ochorenie sprostredkované autoreaktívnymi T-lymfocytmi, pri ktorom sa imunita obracia proti spoločnému kožnému a kĺbovému autoantigénu, čo vedie k chronickému poškodzujúcemu zápalu. Problémom tejto teórie je, že konkrétny autoantigén (ani konkrétne autoprotiľátky) sa nikdy nepodarilo určiť. Nové histologické, imunohistochemické a genetické štúdie však takýto (zjednodušený) pohľad na psoriázu spochybňujú. Ukazuje sa, že primárne ide o poruchu na úrovni nesprávnej signalizácie sprostredkovanej DAMPs, teda jednoznačne o tzv. autozápalové ochorenie. Uplatňujú sa geneticky podmienené špecifické tkanivové faktory, ktoré spolu s určitými vonkajšími činiteľmi (napr. mikrotraumou) vedú k aktivácii regionálnej neadaptívnej imunity spôsobujúcej imunitnú dysreguláciu a perzistujúci poškodzujúci zápal (18).

Pôvodne sa medzi autozápalové choroby radili iba jednotky z okruhu rekurentných febrilných ochorení (familiárna mediteránna horúčka, deficiencia mevalonátkinázy, hyperimmunoglobulinémia D a ďalšie). V súčasnosti sa okruh týchto chorôb stále rozširuje o ďalšie nozologické

Stelara®

5-ročné údaje o bezpečnosti

Napredujeme s dôverou

Veľká databáza o klinickej bezpečnosti lieku Stelara (ustekinumab) neustále narastá. Disponuje údajmi od viac ako 3000 pacientov liečených až 5 rokov a sledovaných 8028 pacientorokov.¹



 **Stelara®**
(ustekinumab)

Skrátená informácia o lieku:

Názov lieku: STELARA 45 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Účinná látka: ustekinumab

Indikácie: liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej formy psoriázy u dospelých pacientov, u ktorých sa nedostavila klinická odpoveď na iné systémové terapie, vrátane cyklosporínu, metotrexátu a PUVA, prípadne sú im takéto terapie kontraindikované alebo ich netolerujú.

Kontraindikácie: precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky závažná aktívna infekcia.

Zvláštne upozornenie: ustekinumab môže mať potenciál zvyšovať riziko vzniku infekcií a reaktivovať latentné infekcie. Pred začatím terapie liekom STELARA je potrebné pacienta vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy. STELARA sa nesmie podávať chorým s aktívnou tuberkulózou. Ustekinumab môže mať potenciál zvyšovať riziko vzniku malignity. Neodporúča sa podávať živé vírusové alebo živé bakteriálne vakcíny (ako Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) súčasne s liekom STELARA. Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa terapia nemá podávať najmenej 15 týždňov od poslednej dávky a k terapii sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní, zriedkavo sa môže vyskytnúť anafylaxia a angioedém. Ďalšie: viď úplná informácia o lieku (SmPC).

Nežiaduce účinky: infekcia horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, celulitída, vírusová infekcia horných dýchacích ciest, depresia, závraty, bolesti hlavy, bolesť hltana a hrtana, upchatý nos, hnačka, svrbenie, bolesti chrbta, myalgia, artralgie, únava, erytém v mieste vpichu injekcie, reakcie v mieste vpichu injekcie (vrátane bolestivosti, opuchu, svrbenia, zatvrdnutia, hemorágie, podliatin a podráždenia), infekcie, malignity. Ďalšie nežiaduce účinky: viď úplná informácia o lieku (SmPC).

Interakcie: nezistili sa žiadne náznaky interakcie s týmito súčasne podávanými liekmi: paracetamol, ibuprofén, kyselina acetylsalicylová, metformín, atorvastatín, levotyroxín. Živé vakcíny sa nesmú podávať súčasne s ustekinumabom.

Dostupná lieková forma: 45 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Veľkosť balenia: 1 naplnená striekačka

Dávkovanie: úvodná dávka 45 mg podaná subkutánne v 0. týždni, po čom nasleduje dávka 45 mg v 4. týždni, potom sa liek podáva každých 12 týždňov. U pacientov, u ktorých sa

nedostavila klinická odpoveď ani po 28 týždňoch liečby, treba uvažovať o prerušení terapie.

Pacienti s hmotnosťou > 100 kg: 90 mg subkutánne v 0. týždni, po čom nasleduje dávka 90 mg v 4. týždni, potom sa liek podáva každých 12 týždňov.

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov): nie je potrebné upravovať dávkovanie.

Spôsob podávania: subkutánna injekcia, miestami aplikácie nemajú byť plochy kože postihnuté psoriázou.

Poruchy pečenej a obličkových funkcií: podanie sa neskúmalo.

Ťarchosť a dojčenie: neodporúča sa užívať liek STELARA počas gravidity, ženy vo fertilnom veku majú používať počas liečby a ešte 15 týždňov po liečbe účinný spôsob antikoncepcie. Je potrebné rozhodnúť, či prerušíť laktáciu počas liečby a ešte 15 týždňov po liečbe alebo či prerušíť terapiu liekom STELARA so zreteľom na prínos laktácie pre dieťa a prínos terapie pre pacientku.

Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje: neskúmalo sa.

Možná lieková závislosť: Nevyvoláva závislosť.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgicko

Dátum poslednej revízie textu: jún 2012

Spôsob výdaja lieku: Liek je viazaný na lekársky predpis a je plne hrađený zo zdravotného poistenia.

Skôr, ako liek predpíšete, oboznámte sa s úplnou informáciou o lieku (SmPC), ktorá je dostupná na vyžiadanie. Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) alebo na adrese: Janssen, Johnson & Johnson, spol. s r. o., Karadžičova 12, 821 08 Bratislava, tel: +421 (0)2/3240 8400, fax: +421 (0)2/3240 8490


PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

1. Papp K., et al. EADV 2012. P965

jednotky, z ktorých mnohé sa pôvodne radili medzi autoimunitné choroby (deficiencia antagonistu receptora pre IL-1, syndrómy PAPA a PFAPA, Crohnova choroba a ulcerózna kolitída, Behcetova choroba, juvenilná aj „klasická“ reumatoidná artritída, Gravesova choroba a ďalšie), prípadne medzi choroby s nejasným pôvodom (atopická dermatitída, roztrúsená skleróza, celiakia). Postupne sa objavuje ich genetické pozadie – väčšinou ide o génové mutácie na úrovni jednoduchých nukleotidových polymorfizmov (SNPs). Tak napríklad, už dlhšie známy Blauov syndróm (uveitída, artritída, kožný raš) má v súčasnosti presne určené genetické pozadie v mutácii génu kódujúceho vzorkový receptor NOD2. Pri mnohých z menovaných ochorení sa stiera rozdiel medzi autozápalovým a autoimunitným, resp. pozorujú sa črty charakteristické pre obe skupiny ochorení (26). Podľa Schrodioho je celosvetovo najčastejšie sa vyskytujúcim autozápalovým ochorením psoriáza (25).

Patogenéza psoriázy

Psoriáza má jednoznačne genetický podklad, ale ako pri väčšine ochorení, dedičnosť je komplexná, a to, či sa vlna prejaví, je závislé od vplyvov prostredia (2). Konkordancia choroby u monozygotických dvojčiat sa pohybuje medzi 65 – 72 %, u dizygotických súrodencov je to iba 15 – 30 %. V prípade choroby u jedného z rodičov je pravdepodobnosť výskytu choroby u dieťaťa 20 %, v prípade, že sú postihnutí obaja rodičia, až 75 % (3). U postihnutých aj u pokrvných príbuzných je súčasne zvýšený výskyt ostatných autoinflatórných ochorení.

Genómové výskumy najprv objavili v oblasti MHC-regiónu chromozómu 6p21 lokus nazvaný PSORS1, ktorý sa silne asocjuje s psoriázou. Pri ďalších genómových analýzach sa neskôr na rôznych chromozómoch našlo ďalších osem oblastí („lokusov“), ktoré sa asocjujú s psoriázou. Lokusy PSORS1-9 sa nachádzajú v oblastiach kódujúcich dráhy zápalu, pričom konkrétne mutácie týchto lokalít vedú k patologickému zápalu, ktorý sa uplatňuje pri psoriáze a príbuzných autozápalových chorobách. Presné spoznanie genetických markerov choroby môže byť v budúcnosti užitočné pri identifikácii jedincov s vysokým rizikom vzniku a rozvoja choroby a môže viesť k včasným cieľeným liečebným zásahom. Rozpoznanie konkrétnych jednoduchých nukleotidových polymorfizmov môže pomôcť predurčiť, či daná liečebná stratégia môže byť alebo nebude účinná. Tak napríklad, jednoduchý nukleotidový polymorfizmus (SNP) génu kódujúceho receptor cytokínu IL-23 (IL23R) vedie k patologickej zápalovej signa-

lizácii významne sa uplatňujúcej v patogenéze psoriázy. Ak má jedinec alelu s arginínom na 381 pozícii, má vysoký predpoklad vzniku choroby, naopak, alela s glycinom v danej pozícii pôsobí protektívne (4).

Hlavnou patologickou črtou psoriázy je chronický zápal vedúci k zmenám kožnej vasculatúry, hyperproliferácii keratinocytov, alterovanej epidermovej diferenciácii, čo v konečnom dôsledku vytvára známy *psoriatický plak* (tabuľka 1, obrázok 1). Patogenézu psoriázy charakterizuje veľa spoločných črt s inými chronickými autozápalovými chorobami sprostredkovanými dominantne neadaptívnym imunitným systémom bez priamej infekčnej patogenézy, a preto sa často pozoruje ich spoločný výskyt. Medzi choroby, ktoré sa u psoriatikov vyskytujú častejšie ako v ostatnej populácii, patria črevné zápalové choroby (Crohnova choroba a ulcerózna kolitída), ankylozujúca spondylitída a reumatoidná artritída. Z patogenetického hľadiska je zaujímavé, že častou komorbiditou psoriázy býva metabolický syndróm a kardiovaskulárne postihnutie, a to najmä pri ťažších formách so začiatkom v mladšom veku (25). Nedávne genetické štúdie odhalili, že psoriáza, Crohnova choroba, Gravesova choroba a ankylozujúca spondylitída majú prekrývajúcu sa etiológiu. Od lepšieho pochopenia patogenézy týchto chorôb sa očakávajú nové cieľené liečebné zásahy.

Psoriáza sa tradične charakterizovala ako chronické zápalové ochorenie kože sprostredkované CD4-pozitívnymi T-lymfocytmí. Už dlhšie však bolo známe, že T-lymfocyty z psoriatických plakov tvoria odlišné cytokínové spektrum ako známe subpopulácie Th1 a Th2 (30).

Novšie pohľady na patogenézu

V priebehu ostatných piatich rokov sa poznatky o patogenéze psoriázy výrazne spresnili: kľúčové lymfocytové subpopulácie sa charakterizovali ako Th17 a Th22 bunky (23). V koži postihnutej psoriázou sa od prvých prejavov ochorenia pozoruje zvýšená produkcia cytokínov TNF- α , IL-12, IL-17, IL-22 a IL-23.

Najnovšie výskumy ukazujú, že v udržiavaní aktivity choroby zohráva kľúčovú úlohu IL-23 (v aktívnych psoriatických plakoch je zastúpený viac ako IL-22). Pomocou spektrálnej analýzy psoriatickej kože sa dokázalo, že cytokín IL-17 produkujú najmä kožné mastocyty a neutrofilny a IL-22 makrofágy a dendritové bunky. Okrem CD4-pozitívnych Th17 a Th22 lymfocytov však v psoriatických plakoch rovnako významnú úlohu zohrávajú CD8-pozitívne lymfocyty označované Tc17 a Tc22 (cytotoxické T-bunky) (23).

Tabuľka 1. Patogenéza psoriázy – spúšťače a skoré udalosti

Genetická predispozícia
<ul style="list-style-type: none"> ■ gény PSORS1-9 ■ IL12B – gén kódujúci spoločnú subjednotku p40 cytokínov IL-12 a IL-23 ■ IL23R – gén kódujúci podjednotku receptora pre IL23
Spúšťače
<ul style="list-style-type: none"> ■ vírusová/baktériová infekcia ■ rozoznanie autoantigénu (doteraz sa neidentifikoval) ■ mechanické poškodenie ■ lieky ■ životný štýl (fajčenie, stres...)
Skoré udalosti
<ul style="list-style-type: none"> ■ aktivácia dendritových buniek vedúca k antigén-špecifickej aktivácii T-buniek

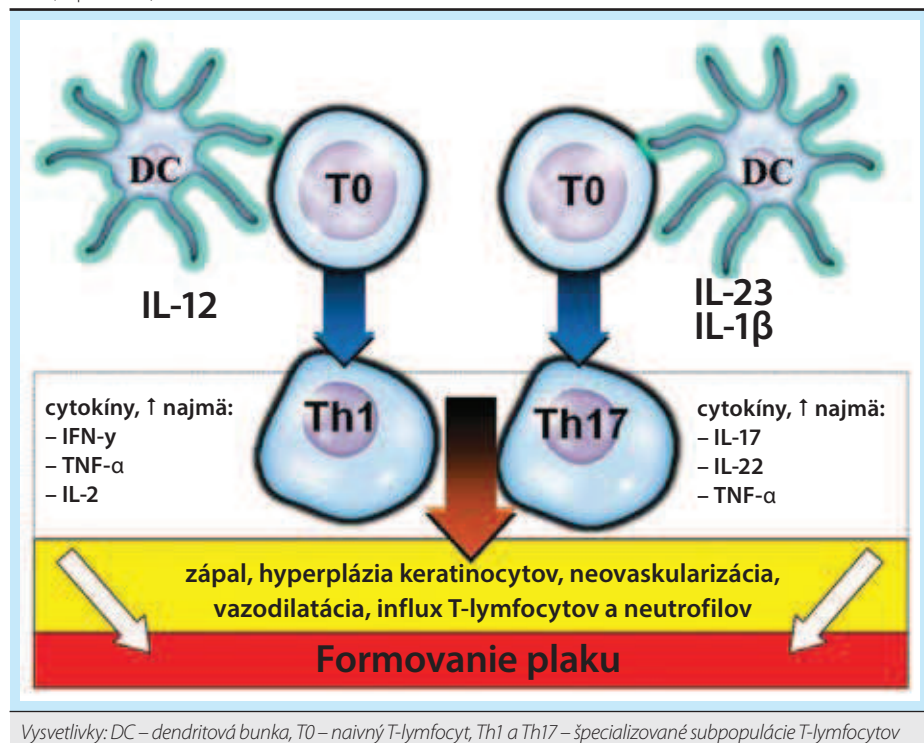
V zdravej koži sa T-bunky produkujúce cytokíny IL-17 a IL-22 nevyskytujú. V koži postihnutej psoriázou sa bežne dajú detekovať IL-17-pozitívne bunky, zvyčajne však nie IL-22-pozitívne bunky. Ak sa však CD4 a CD8 pozitívne bunky z psoriatických plakov aktivujú *in vitro*, významná časť začne produkovať IL-17A – samotný alebo spolu s IL-22, čo znamená, že sa vydifferentovali do Th17 a/alebo Tc17 subpopulácií; časť buniek tiež produkuje iba IL-22 – bez súčasnej produkcie IL-17A a IFN- γ , čo znamená, že ide o Th22 a Tc17 bunky (23).

Primárnymi bunkami inicializujúcimi celý proces sú bunky prezentujúce antigén (APC). V psoriatickej koži dominujú APC nesúce povrchový znak CD11c. CD11c-pozitívne APC produkujú rôzne cytokíny potrebné pre vznik a udržiavanie psoriatického plaku – ako kľúčové sa ukazujú cytokíny TNF- α a IL-23. Zvýšená koncentrácia IL-23 vedie k diferenciácii naivných T-buniek na lymfocyty Th17 produkujúce IL-17 a IL-22. Tieto dva kľúčové cytokíny spájajú imunitnú odpoveď s aberantným správaním sa keratinocytov, ktoré ústi do klinických prejavov psoriázy (22). IL-17 je pri psoriáze pravdepodobne primárnym hráčom pri udržiavaní aberantnej imunitnej odpovede, zatiaľ čo IL-22 asi priamo indukuje proliferáciu keratinocytov a ich abnormálne vyzrievanie. Avšak uplatňuje sa aj Th1 vetva imunitnej odpovede – predpokladá sa jej významná úloha v inicializácii a aktivácii celého procesu po stimulácii ich vyzrievania z naivných T-buniek vplyvom APC.

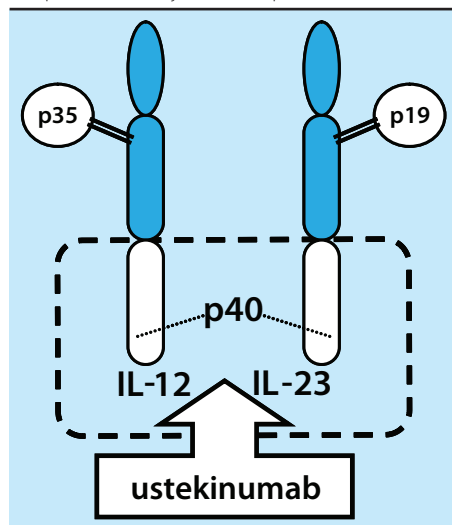
Cieľené liečebné stratégie (biologická liečba)

Pojem biologická liečba sa vžil, ale z odborného hľadiska je pomerne vágny a určite nepresný. Biologickou liečbou je napríklad aj podávanie prenosových faktorov, intravenózných

Obrázok 1. Úloha IL-12 a IL-23 v rozvoji psoriázy (podľa Nestle FO, Conrad C. J Invest Dermatol 2004; upravené)



Obrázok 2. IL-12 a IL-23 sú heterodiméry so spoločnou subjednotkou p40



imunoglobulínov a koniec koncov aj podanie hocakého rastlinného výťažku. Pojomom „biologická liečba“ sa označujú **cielené liečebné stratégie** zasahujúce konkrétny patomechanizmus tej ktorej choroby (liečba cytokínmi alebo molekulami blokujúcimi účinok konkrétnych cytokínov, ich receptorov a pod.). Je preto vhodné osvojiť si pomenovanie používané v anglicky písanej literatúre – **targeted therapy**, t. j. **cielená liečba**. Ide o veľmi dynamicky sa rozvíjajúcu oblasť medicíny – každoročne pribúdajú nové farmaká, resp. postupy zasahujúce patogenézu chorôb od onkologických, cez alergické až po systémové autoimunitné, či autozápalové choroby.

Anti-TNF-alfa

Jednou z najstarších a aj najrozšírejších foriem cielej biologickej liečby je použitie farmák blokujúcich účinnosť cytokínu TNF- α – tzv. **anti-TNF- α liečba**. Tento pleiotropný cytokín produkujú najmä monocyty/makrofágy a T-lymfocyty a zúčastňuje sa veľkého množstva fyziologických, ale aj patologických procesov. Jeho účinky zahŕňajú stimuláciu akútnej fázy zápalu, ochranu pred infekciou, ale aj cytotoxický efekt, poškodenie a stimuláciu fibroblastov, remodeláciu tkaniva, má kachektizačný efekt, podporuje teplotu, anémiu. TNF- α moduluje tvorbu iných cytokínov, je autokrinný stimulátor aj parakrinný aktivátor, indukuje apoptózu, stimuluje expresiu adhezívnych molekúl a prokoagulačné aktivity, zvyšuje cievnú priepustnosť (19). Prvým anti-TNF- α farmakom bol infliximab, v súčasnosti sa používa viacero prípravkov na báze monoklonových protilátok viažucich tento cytokín alebo jeho solubilný receptor. Aj spektrum klinického využitia tejto liečby sa postupne rozširovalo – prvou nozologickou jednotkou, pre ktorú bol infliximab zaregistrovaný, bola Crohnova choroba, v súčasnosti indikačné spektrum okrem tejto choroby zahŕňa aj ulceróznou kolitídu, psoriázu (samu alebo s artritídou), ankylozujúcu spondylitídu a reumatoidnú artritídu (13).

Anti IL-12/IL-23

Th1 a Th17 lymfocyty produkujú cytokíny IL-17, IL-22, IFN- γ a TNF- α , ktoré iniciujú a udržiava-

vajú zápal vedúci k tvorbe psoriatických plakov (20). Kľúčovú úlohu pritom zohrávajú dendritové bunky prezentujúce antigén, ktoré po aktivácii pohltenu noxou (mikrobiálny antigén, autoantigén) produkujú cytokíny IL-12 a IL-23 (20) riadiace diferenciáciu a proliferáciu T bunkových subpopulácií typu Th1 a Th17 (9, 31) (obrázok 1). Znamená to, že liečebný zásah signalizačnej dráhy cytokínov IL-12 a IL-23 by mal byť pri psoriáze a príbuzných autozápalových chorobách cielenejší ako liečba anti-TNF- α (14, 28).

Už predklinické štúdie využívajúce myšiaci model psoriázy ukázali, že injekčné podanie IL-12 alebo IL-23 viedlo k proliferácii keratinocytov a histologickým zmenám dermis, vrátane tvorby psoriatických plakov. Navyše, psoriatické zmeny kože nevznikli, ak sa súčasne podávala monoklonová protilátka proti IL-12 (5, 12). V tejto súvislosti treba uviesť genetické štúdie psoriázy u človeka – táto choroba sa asocjuje s genetickým polymorfizmom génu IL-12B, ktorý kóduje podjednotku p40 cytokínov IL-12 a IL-23, a tiež s IL-23R génom kódujúcimi podjednotku receptora pre IL-23 (4). V psoriatických plakoch sa zisťuje zvýšená expresia subjednotky p40 cytokínov IL-12 (32) resp. IL-23 (22) a navyše štúdie v plakoch dokumentovali zvýšenú expresiu génu IL-23p19 (5).

Už štúdie z 90. rokov minulého storočia poukázali na kauzálny vzťah medzi cytokínom IL-12 indukujúcim Th1 lymfocytovú odpoveď a početnými chorobnými procesmi s kľúčovou úlohou imunitnej dysregulácie, čo viedlo pochopiteľne k úvahám nad možnými cieľovými liečebnými zásahmi. Jednou z prvých takýchto stratégií, ktorá už našla aj uplatnenie v klinickej praxi, bola ľudská monoklonová protilátka (mAb) viažuca sa na p40 podjednotku IL-12 (ustekinumab, obrázok 2). Vzápätí sa ukázalo, že túto podjednotku obsahuje aj cytokín IL-23. I keď primárne išlo o vývoj mAb cielej proti IL-12, v podobe ustekinumabu sa podarilo získať farmakum zasahujúce aj IL-23 – kľúčový cytokín diferenciácie lymfocytov Th17 (2). Medikácia zasahujúca podjednotku p40 môže teda patogenézu psoriázy zasiahnuť duálnym mechanizmom – blokovaním zápalovej kaskády sprostredkovanvej Th1 aj Th17 lymfocytmi.

Štúdie s ustekinumabom

V I. fáze klinického skúšania sa ukázala účinnosť ustekinumabu už po jednorazovom podaní: došlo k poklesu klinického skóre a zníženiu expresie mRNA kódujúcej cytokíny lymfocytov Th1 a Th17 (10, 15). V 12-týždňovej placebom kontrolovanej štúdií fázy II sa skúšali rôzne dávky a intervaly podávania ustekinumabu, v priemere sa ich účinnosť na skóre PASI v porovnaní

s placebom pohybovala okolo 75 % oproti 1,6 % pri placebe, pričom efekt sa potvrdil aj histologicky (17). Dve štúdie III. fázy klinického skúšania – **PHOENIX 1** a **PHOENIX 2** vyhodnotili účinnosť dvoch dávkovacích schém v liečbe stredne ťažkej a ťažkej psoriázy (16, 21). Išlo už o randomizované, dvojito zaslepené a placebom kontrolované štúdie s celkovým počtom 1 996 pacientov, ktorí boli randomizovaní na dávky 45 mg alebo 90 mg ustekinumabu podaného v 1. a 4. týždni, po 12-ich týždňoch sa od 16. týždňa pokračovalo každý 12. týždeň v podaní aktívnej substancie (45 alebo 90 mg) alebo placeba. Štúdie mali placebom kontrolovanú periódu v týždňoch 0 – 12, v ďalších týždňoch sa ramená skrížili (ramená placebo a aktívne sa zamenili; v štúdiu PHOENIX 1 v týždňoch 12 – 40, v štúdiu PHOENIX 2 v týždňoch 12 – 28). V tretej časti nasledovala „vymývacia fáza“ (PHOENIX 1 – bez liečby v týždňoch 40 – 76) alebo fáza optimalizácie dávky (PHOENIX 2 – týždne 28 – 52).

V štúdiách PHOENIX 1 a PHOENIX 2 sa potvrdil rýchly nástup účinku ustekinumabu – efekt (podľa skóre PASI75) bol už po 1. aplikácii v aktívne liečenej skupine v 4. týždni štatisticky signifikantný ($P < 0,001$). Pri pokračovaní v udržiavacej dávke sa klinická odpoveď ešte zväčšovala – maximum sa dosiahlo medzi 20. – 24. týždňom. V horizonte jedného roka sa signifikantne viac pacientov udržalo na klinickom skóre PASI75 v ramene aktívnej liečby ($P < 0,001$). Po prechode na placebo, resp. po ukončení liečby sa u 85,6 % pacientov psoriáza znova objavila v horizonte 12 týždňov.

Čo sa týka bezpečnosti, môžeme sa oprieť o dáta 2 266 pacientov liečených 18 mesiacov (2 251 paciento-rokov). Tolerancia ustekinumabu bola dobrá – reakcie v mieste vpichu sa vyskytli v 1 % pri dávke 45 mg, 1,3 % pri dávke 90 mg a 0,4 % pri placebe. Miera výskytu nežiaducich účinkov bola porovnateľná s placebom. Incidencia infekcií (vrátane závažných) a malignít (s výnimkou nonmelanómového kožného karcinómu, ktorého výskyt bol však tiež veľmi nízky – 0,36/100 paciento-rokov) sa tiež u aktívne liečených nelíšila od placeba. Tvorba protilátok proti ustekinumabu sa vyskytla u 5,4 % liečených (6). Najaktuálnejšie máme k dispozícii analýzu bezpečnosti po 4 rokoch aplikácie, ktorá potvrdzuje vynikajúci pomer účinnosti a bezpečnosti (33).

Celkovým výstupom uvedených štúdií je konštatovanie, že ustekinumab je u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou psoriázou vysoko účinný (nezávisle na rase, pohlaví), má rýchly nástup účinku, vrchol efektu sa dosahuje po 6 mesiacoch liečby. Efekt sa objavuje už po prvej injekcii, po troch injekciách sa odpoveď pozoruje

až u 90 % pacientov. Liečba protilátkou proti p40 podjednotke cytokínov IL-12/IL-23 má potenciál navodiť dlhodobú remisiu psoriázy pri iba štyroch podaniach ročne, čo samozrejme tiež významne zlepšuje život postihnutých.

Biologické dráhy sprostredkované podjednotkou p40 sa okrem psoriázy (a psoriatickej artritídy) významne uplatňujú aj pri Crohnovej chorobe a ďalších autozápalových/autoimunitných ochoreniach, a preto látky priamo modulujúce (inhibujúce, stimulujúce) cytokíny IL-12 a IL-23 sa ukazujú ako potenciálne ciele liečebných zásahov do patogenézy viacerých chorôb. Skúmajú (vyvíjajú) sa molekuly, ktoré zasahujú proteíny interagujúce s uvedenými cytokínmi alebo iným spôsobom zasahujú do dráh sprostredkovaných IL-12 a/alebo IL-23, čím zamedzia ich účinku. Aby sa liečebný zásah stal ešte efektívnejším, bude treba v budúcnosti pred indikáciou cieľovej biologickej liečby skúmať príslušné SNPs vedúce k ochoreniu a stanoviť, či zablokovanie konkrétnej cytokínovej dráhy je pri danom SNP efektívne, alebo nie. Tak napríklad, vyšetrenie SNPs vedúcich k patologickej signalizácii po dráhe IL-12/IL-23 by u psoriatikov pri zvažovanej liečbe ustekinumabom pomohlo dopredu vylúčiť prípadných nonrespondérov na túto liečbu.

V súčasnosti sa s anti-IL-12/23 protilátkami ukončili alebo ukončujú klinické štúdie II. a III. fázy aj pri ďalších autozápalových chorobách, ako je psoriatická artritída či Crohnova choroba, pričom predbežné výsledky sú veľmi sľubné. V prípade Crohnovej choroby sa až u 75 % pacientov pozorovalo klinicky relevantné zlepšenie priebehu choroby (29).

Záver

Podkladom mnohých chorôb – psoriázy nevynímajúc – je strata kontroly nad zápalom. Kauzálnou liečbou by bola „oprava“ SNPs vedúcich k patologickej zápalovej signalizácii – je však otáznosť, či takýto zásah do genetického kódu jedinka bude v reálnej praxi možný. Čo však dnes už možné je, je cieľný zásah do patológie zápalu špecifickej pre tú ktorú nozologickú jednotku (jednotky). Napriek univerzálnym princípom zápalu ako „fundamentálneho základu chorôb“ (7) sa parciálne mechanizmy zápalu pri jednotlivých chorobách môžu odlišovať. Z tohto princípu vychádza aj najnovšia cieľná biologická liečba psoriázy pomocou protilátky zasahujúcej spoločnú subjednotku cytokínov IL-12 a IL-23 (obrázok 2) – anti-p40, prípravok ustekinumab.

Napriek pomerne veľkým počtom doteraz liečených a v štúdiách odsledovaných pacientov treba konštatovať, že tak, ako pri každej biolo-

gickej liečbe, riziko neočakávaných nežiaducich účinkov sa, najmä pri dlhodobej liečbe, celkom vylúčiť nedá, a preto treba byť naďalej ostražitý. Optimálnym riešením pri cieľovej biologickej liečbe je tvorba registrov, pri ktorých sa dajú prípadné problémy odhaliť aj objasniť. Nateraz však možno uzavrieť, že ustekinumab sa ukazuje ako vysoko účinný a bezpečný liek potvrdzujúci centrálnu úlohu zápalovej dráhy sprostredkovanej subpopuláciami Th1 a Th17 lymfocytov, ktorý má výborný pomer riziko/benefit. Očakávame jeho ďalšie sledovanie a vyhodnotenie výsledkov liečby v ešte dlhších časových horizontoch.

Literatúra

1. Benáková N, Ettl K, Štok J, Vašků V. Psoriáza nejen pro praxi. Triton 2007; 190 s.
2. Benson JM, Sachs CW, Treacy G, et al. Therapeutic targeting of the IL-12/23 pathways: Generation and characterisation of ustekinumab. *Nature Biotechnology* 2011; 29: 615–624.
3. Bowcock AM, Cookson WOCM. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Human Molecular Genetics* 2004; 13 (Review Issue 1): R43–R5.
4. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, et al. A large-scale genetic association study confirms IL-12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 273–90.
5. Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med* 2006; 203 (12): 2577–2587.
6. Elliot M, Benson J, Blank M, et al. Ustekinumab: Lessons Learned from Targeting Interleukin-12/23p40 in Immune-Mediated Diseases. *Cytokine Therapies: Ann NY Acad Sci* 2002; 1182: 97–110.
7. Ferenčík M, Rovenský J, Hulín I, Štvrtinová V. Zápal – základný mechanizmus vrodenej imunity. In: Ferenčík M a spol. Zápal – fundamentálny princíp vzniku chorôb. *Balneotherma* 2009: 138–151.
8. Ferrandiz C, Bordes X, Garcia-Patos V, et al. Prevalence of psoriasis in Spain (epiderma project phase I). *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2001; 15: 20–23.
9. Gately NJ, Penzetti LM, Magram J, et al. The interleukin-12/interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 495–521.
10. Gottlieb AB, Cooper KD, McCormick TS, et al. A phase 1, double-blind, placebo-controlled study evaluating single subcutaneous administrations of a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in subjects with plaque psoriasis. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1081–1092.
11. Henderson C, Godlbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: new insights into clinical aspects and pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22(5): 567–578.
12. Hong K, Chu A, Ludviksson BR, et al. IL-12, independently of IFN- γ , plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis-like skin disorder. *J Immunol* 1999; 162: 7480–7491.
13. Infiximab Product Approval Information – Licensing Action. *Drugs@FDA*. U.S. Food and Drug Administration (FDA) <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm093327.htm>. Retrieved 2009–11–14.
14. Jana M, Dasgupta S, Saha RN, et al. Induction of tumor necrosis factor- α (TNF- α) by interleukin-12 p40 monomer and homodimer in microglia and macrophages. *J Neurochem* 2003; 86(2): 519–528.
15. Kauffman CL, Aria N, Toichi E, et al. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics and clinical response of

a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 1037–1044.

16. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665–1674.

17. Liu J, Cao S, Hermann LM, et al. Differential regulation of interleukin (IL)-12 p35 and p40 gene expression and interferon (IFN)- γ -primed IL-12 production by IFN regulatory factor 1. *J Exp Med* 2003; 198: 1265–1276.

18. McGonagle D. Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2009; 23 (Suppl 1): 9–13.

19. Mičeková D, Rovenský J, Rybár I, Žlnay D. Biologická liečba reumatoidnej artritídy. *Medicínsky monitor* 2003; 2: 22–25.

20. Nestle FO, Conrad C. The IL-12 family member p40 chain as a master switch and novel therapeutic target in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2004; 123: XIV–XV.

21. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. PHOENIX 2 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675–1684.

22. Piskin G, Sylva-Steenland RM, Bos JD, et al. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol* 2006; 176: 1908–1915.

23. Res PCM, Piskin G, De Boer OJ, et al. Overrepresentation of IL-17A and IL-22 Producing CD8 T Cells in Lesional Skin Suggests Their Involvement in the Pathogenesis of Psoriasis. *PLoS ONE* 2010; 5 (11): e14108. doi:10.1371/journal.pone0014108.

24. Sabat R, Philipp S, Höflich C, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Experimental Dermatology* 2007; 16: 779–798.

25. Schrodi SJ. Genome-wide Association Scan in Psoriasis: New Insights into Chronic Inflammatory Disease Biology. *Expert Reviews in Clinical Immunology* 2008. Available at: http://works.bepress.com/steve_schrodi/34.

26. www-stránka ISSAID (Medzinárodná spoločnosť pre systémové autozápalové choroby): <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/>.

27. Štolfa J, Štork J, et al. Psoriatická artritída a psoriáza. Praha, Maxdorf 2007; Edice Jessenius: 164 s.

28. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 133–466.

29. Veldman GM. Targeting the p40 cytokines interleukin IL-12 and IL-23 in Crohns disease. *Drug Discovery Today Therapeutic Strategies* 2006; 3(1): 375–380.

30. Vollmer S, Menssen A, Trommler P, et al. T Lymphocytes derived from skin lesions of patients with psoriasis vulgaris express a novel cytokine pattern that is distinct from that of T helper type 1 and T helper type 2 cells. *European Journal of Immunology* 1994; 24 (10): 2377–2382.

31. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol* 2007; 8: 950–7.

32. Yawalkar N, Karlen S, Hunger R, et al. Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 1053–1057.

33. New four year Stelara® data show consistent safety profile over time in patients with moderate to severe plaque psoriasis, Media Coverage Report, 27 June 2011.

Článok je prevzatý z *Dermatol. prax*, 2012, 6(1): 25–30.

doc. MUDr. Martin Hrušičko, PhD.
Oddelenie klinickej imunológie
a alergológie OÚŠA
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
mahrubis@ousa.sk



SOLEN rozširuje portfólio tlačovín pre lekárov o knižnú produkciu

edícia MEDUCA

Neviete, komu zveriť vydanie svojej knihy?

ZAISTÍME VÁM:

KVALITNÚ REDAČNÚ A EDITORSKÚ PRÁCU, RECENZIE, GRAFIKU, TLAČ, PUBLICITU A PREDAJ VRÁTANE ELEKTRONICKEJ VERZIE

Pre viac informácií píšete a volajte: redakcia@solen.sk, 02/ 5413 1380, 02/ 5413 1381
Lovinského 16, 811 04 Bratislava, www.solen.sk

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

