

Inhibícia interleukínu 23 – posun v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy

MUDr. Tatiana Péčová, PhD.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

Mechanizmus inhibície interleukínu 23 (IL-23) predstavuje inovatívny terapeutický cieľ v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy. IL-23 je kľúčový cytokín v procese diferenciácie Th17 lymfocytov a produkcií prozápalových cytokínov vedúcich k rozvoju psoriázy. Prostredníctvom jeho inhibície dochádza k inhibícii prozápalovej dráhy IL-23/Th17 bez ovplyvnenia osi IL-12/Th1 s minimálnym významom pri psoriáze. Dráha IL-23/Th17 je pokladaná za kľúčovú zložku v patogenéze nielen psoriázy, ale aj iných imunologicky mediováných ochorení.

Kľúčové slová: interleukín 23, psoriáza, guselkumab, risankizumab

Inhibition of interleukin 23 – in the treatment of chronic plaque psoriasis

Interleukin 23 (IL-23) inhibition is novel therapeutic approach in the treatment of chronic plaque psoriasis. IL-23 is a key cytokine in the differentiation of Th17 lymphocytes and production of proinflammatory cytokines leading to the onset of psoriasis. Through its inhibition proinflammatory pathway IL-23/Th17 is inhibited, without influencing IL-12/Th1 pathway with minimal involvement in psoriasis pathogenesis. Pathway IL-23/Th17 is considered as key inflammatory pathway in pathogenesis of not only psoriasis, but also other immunologically mediated diseases.

Key words: interleukin 23, psoriasis, guselkumab, risankizumab

Dermatol. prax, 2019;13(4):158-160

Úvod

Interleukín 23 (IL-23) je prozápalový heterodimerický cytokín zložený z dvoch podjednotiek, p19 a p40. Podjednotka p40 je spoločná s interleukínom 12 (IL-12). IL-23 a IL-12 majú odlišné receptory a takisto aj odlišný účinok. Zatiaľ čo IL-12 vedie k tvorbe Th1 buniek, ktoré tvoria interferón- γ (IFN- γ), IL-23 je súčasťou diferenciácie Th17 buniek predovšetkým v prozápalovom prostredí a v prítomnosti TGF- β a IL-6. Aktivované Th17 bunky produkujú IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-22, TNF- α a GM-CSF (1). Zápalové makrofágy exprimujú IL-23 receptor a sú aktivované prostredníctvom IL-23, čo vedie k nadprodukcii IL-1, TNF- α a samotného IL-23. IL-23 je teda kľúčovým cytokínom v regulácii zápalovej odpovede pri mnohých imunologicky mediováných ochoreniach a inhibícia IL-23 predstavuje terapeutický cieľ v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy (1, 2).

Hlavným zdrojom IL-23 sú aktivované makrofágy a dendritické bunky lokalizované v periférnych tkanivách (koža, slizničná výstelka čreva a pľúca) (3). Rovnováha medzi produkciou IL-12 a IL-23 dendritickými bunkami je udržiavaná prostredníctvom prostaglandínu E2,

ktorý podporuje zápalovú odpoveď (4). IL-12 hrá úlohu v diferenciácii naivných CD4⁺ T lymfocytov, indukuje diferenciáciu Th1 buniek a za určitých podmienok má protektívne účinky pri autoimunitnej odpovedi (5). IL-23 indukuje proliferáciu Th17 buniek, ktoré tvoria IL-17 – prozápalový cytokín, ktorý je kľúčový v etiopatogenéze chronickej ložiskovej psoriázy a vedie k produkcii ďalších prozápalových cytokínov ako IL-1, IL-6 a TNF- α (3, 6). IL-23 predstavuje premostenie medzi vrodenu a adaptívnu imunitnou odpoveďou a uplatňuje sa v etiopatogenéze nielen chronickej ložiskovej psoriázy, ale aj zápalových črevných ochorení, reumatoidnej artritídy a sclerosis multiplex (2).

Úloha IL-23 v patogenéze psoriázy

Psoriáza je chronické imunologicky mediované zápalové ochorenie kože s abnormálnou proliferáciou a diferenciáciou keratinocytov a s infiltrátmi aktivovaných T lymfocytov. Práve prítomnosť T lymfocytov v perivaskulárnych infiltrátoch a psoriatických ložiskách a odpoveď na imunosupresívnu liečbu viedla k potvrdeniu imunopatogenetického mechanizmu vzniku psoriázy, s centrálnou úlohou cytokínu IL-17 (7). Tradičný model

psoriázy ako Th1 mediovaného ochorenia je v súčasnosti prekonaný. Kľúčovú úlohu v etiopatogenéze psoriázy zohráva subpopulácia Th17 lymfocytov produkujúcich hlavný prozápalový cytokín uplatňujúci sa v etiopatogenéze psoriázy – IL17. Biologiká inhibujúce IL-17A sú účinné v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy a reumatoidnej artritídy (8). Downregulácia cytokínu IL-17 je asociovaná s nežiaducimi účinkami špecificky spojenými s jeho úlohou v imunitnom systéme pri ochrane kože a slizníc proti kandidovým infekciám. Počas klinických skúšaní asi 2 – 4 % pacientov pozorovali kandidózu kože a slizníc, najčastejšie lokalizovanú v ústnej dutine (9).

Diferenciácia Th17 buniek je aktivovaná v prítomnosti transformačného rastového faktora TGF- β (transforming growth factor β) a cytokínu IL-6, čo vedie k upregulácii transkripčného faktora ROR- γ t (retinoid-related orphan receptor γ t). ROR- γ t podporuje expresiu IL-17A a IL-23 receptora (IL-23R). Prítomnosť IL-23 je nutná na udržanie a expanziu Th17 populácie. V neprítomnosti IL-23 sa cytokínový fenotyp IL-23 vytráca. Z uvedeného vyplýva, že cytokín IL-23 je kľúčový regulačný cytokín etiopatogenézy psoriázy (8).

Hlavným zdrojom IL-23 sú antigén prezentujúce Langerhansove bunky, dendritické bunky, monocyty a makrofágy v dôsledku zápalového alebo biochemického poškodenia, predovšetkým v bariérových lokalizáciách, ako sú koža, gastrointestinálny trak a šlachové úpony (8). Väzba IL-23 na jeho receptor vedie k spusteniu signalizačnej kaskády cez fosforyláciu a aktiváciu Jak2 a STAT3, čo v konečnom dôsledku vedie k zvýšenej expresii IL-17 a ROR- γ t (10). IL-23 tak pomáha udržiavať patogenetickú Th17 populáciu, a tým aj zápalovú reakciu.

Blokovanie IL-23 znižuje hladiny cirkulujúceho IL-17, pravdepodobne ako následok zníženia aktivity alebo počtu Th17 buniek (11). IL-17 však nie je úplne eliminovaný, pretože pretrvávajú produkcia IL-17 ostatnými bunkami nezávislá od IL-23. IL-23 prepája vrodenú a získanú imunitu cez stimuláciu produkcie IL-17 cestou NK (natural killer) buniek a neutrofilov na kontrolu akútnej infekcie (vrodená imunita) a cestou T lymfocytov vedúcej k zápalovej autoimunitnej odpovedi (adaptívna, získaná imunita) (12). Vďaka tomu odpoveď imunitného systému na kandidovú infekciu môže prebiehať aj pri blokáde IL-23. Blokáda IL-23 namiesto TNF- α predstavuje aj redukcii rizika tuberkulózy, reaktívacie hepatitídy a psoriáziformných erupcií, tzv. paradoxnej psoriázy.

Prehľad dostupných inhibítorov IL-23 schválených EMA (European Medicines Agency) uvádza tabuľka. Najnovší inhibítor IL-23 mirikizumab je vo fáze III klinických skúšaní.

Guselkumab

Guselkumab je plne humánna monoklonálna protilátka triedy IgG1 indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Účinnosť a bezpečnosť liečby bola hodnotená v randomizovaných, dvojito zaslepených klinických skúšaní VOYAGE 1 a VOYAGE 2 (13, 14, 15) v porovnaní s placebom a aktívnym komparátorom – adalimumabom. Pacienti boli randomizovaní na guselkumab 100 mg podávaný v 0. a 4. týždni a potom každých 8 týždňov až do

Tabuľka. Prehľad dostupných inhibítorov IL-23

Názov	Obchodný názov	Zloženie	Dávkovanie
Guselkumab	Tremfya	humánna IgG1 λ monoklonálna protilátka	subkutánne 100 mg v 0. a 4. týždni, potom každých 8 týždňov
Risankizumab	Skyrizi	humanizovaná monoklonálna protilátka triedy IgG1	subkutánne 150 mg (dve 75 mg injekcie) v 0. a 4. týždni, potom každých 12 týždňov
Tildrakizumab	Ilumetri	humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1 κ	subkutánne 100 mg v 0. a 4. týždni, potom každých 12 týždňov

48. týždňa (VOYAGE 1) a do 20. týždňa (VOYAGE 2). Guselkumab viedol k signifikantne lepším výsledkom oproti placebu v 16. týždni (85,1 % vs 6,9 % IGA (Investigator Global Assessment) skóre 0/1 – takmer čistá až čistá koža) a 73,3 % vs 2,9 % (90 % alebo väčšie zlepšenie v PASI skóre oproti východiskovej hodnote (baseline) – PASI 90). Guselkumab takisto viedol k signifikantne lepším výsledkom oproti adalimumabu v IGA skóre 0/1 a PASI 90 v 16. týždni (85,1 % vs 65,9 % a 73,3 % vs 49,7 %), 24. týždni (84,2 % vs 61,7 % a 80,2 % vs 53,0 %) a 48. týždni (80,5 % vs 55,4 % and 76,3 % vs 47,9 %) (14). Klinická štúdia NAVIGATE hodnotila účinnosť guselkumabu u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na ustekinumab a klinická štúdia ECLIPSE hodnotila účinnosť a bezpečnosť guselkumabu v porovnaní so sekukinumabom (13).

Rizankizumab

Risankizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka triedy IgG1 indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. Účinnosť a bezpečnosť rizankizumabu bola hodnotená v štyroch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách (UltIMMa-1, UltIMMa-2, IMMhance a IMMvent) (16, 17, 18). Pacienti v zdvojených klinických skúšaní UltIMMa-1 a UltIMMa-2 boli randomizovaní na rizankizumab v dávke 150 mg, ustekinumab v dávke 45 mg alebo 90 mg alebo placebo. Rizankizumab viedol k signifikantne lepším výsledkom oproti placebu a ustekinumabu – v 16. týždni UltIMMa-1 dosiahlo PASI 90 229 (75,3 %) pacientov liečených rizankizumabom oproti piatim (4,9 %) pacientom liečeným placebom a 42 (42,0 %) pacientom liečeným ustekinumabom. V 16. týždni klinického skúšania UltIMMa-2 dosiahlo PASI 90 220 (74,8 %) pacientov liečených

rizankizumabom oproti dvom (2,0 %) pacientom liečeným placebom a 47 (47,5 %) liečeným ustekinumabom. V skúšaní UltIMMa-1 dosiahlo sPGA (Static Physicians Global Assessment) 0 alebo 1 v 16. týždni 267 (87,8 %) pacientov liečených rizankizumabom oproti ôsmim (7,8 %) pacientom liečeným placebom a 63 (63,0 %) liečeným ustekinumabom. V skúšaní UltIMMa-2 dosiahlo v 16. týždni sPGA 0 alebo 1 celkovo 246 (83,7 %) pacientov liečených rizankizumabom oproti piatim (5,1 %) liečeným placebom a 61 (61,6 %) liečeným ustekinumabom (17).

Tildrakizumab

Tildrakizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1/ κ vyvinutá na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú vhodní na systémovú liečbu (19). Účinnosť a bezpečnosť bola skúšaná v paralelných, dvojito zaslepených randomizovaných klinických skúšaní reSURFACE 1 a reSURFACE 2 (20). V oboch klinických skúšaní bol tildrakizumab účinný v dávke 200 mg a 100 mg v porovnaní s etanerceptom a placebom. V skúšaní reSURFACE 1 v 12. týždni dosiahlo 192 pacientov (62 %) liečených 200 mg tildrakizumabu a 197 pacientov (64 %) liečených 100 mg tildrakizumabu odpoveď PASI 75, v porovnaní s 9 pacientmi (6 %) liečenými placebom. 182 pacientov (59 %) v skupine s 200 mg tildrakizumabu a 179 pacientov (58 %) v skupine so 100 mg tildrakizumabu dosiahlo odpoveď PGA (Physicians Global Assessment) „clear or minimal – takmer čistá až čistá koža“ v porovnaní s 11 pacientmi (7 %) v skupine s placebom. V skúšaní reSURFACE 2 s placebom a s aktívnym komparátorom etanerceptom v 12. týždni dosiahlo 206 pacientov (66 %) v 200 mg skupine a 188 pacientov (61 %) v 100 mg skupine PASI 75, v porovnaní s 9 pacientmi (6 %) lie-

Obrázok 1 a 2. Pacientka po jednom mesiaci liečby guselkumabom

čenými placebom a 151 pacientmi (48 %) liečenými etanerceptom. 186 pacientov (59 %) v 200 mg skupine a 168 pacientov (59 %) v 100 mg skupine dosiahlo odpoveď PGA „takmer čistá až čistá koža“, v porovnaní s 7 pacientmi (4 %) liečenými placebom a 149 pacientmi (48 %) liečenými etanerceptom (20).

Kazuistika

Predstavujeme 64-ročnú pacientku so stredne ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou bez familiárnej záťaže, s prítomnou psoriatickou artritídou s nižšou klinickou a humorálnou aktivitou. Okrem psoriázy sa liečila na arteriálnu hypertenziu, chronické obličkové ochorenie št. I K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) so suspektou nefrosklerózou a kombinovanú dyslipidémiu. Psoriáza klinicky prítomná od roku 2002, od roku 2006 intermitentne liečená re-PUVA, acitretín až do dávky 35 mg denne s limitovaným účinkom. V roku 2009 bol do liečby prechodne pridaný cyklosporín vzhľadom na progresiu prejavov bola od novembra 2009 nastavená na biologickú liečbu adalimumab s dobrou odpoveďou. Na liečbe bola navodená remisia, časom však došlo k zhoršovaniu prejavov. V roku 2015 bol pridaný do liečby metotrexát pre novotvorbu ložísk, vysadený pre intoleranciu. Pacientka bola prestavená na kombinovanú liečbu s acitretínom, počas ktorej bolo ochorenie stabilizované, v roku 2019 v teréne prítomnej kombinovanej dysli-

pidémie došlo k elevácii triacylglycerolov a liečba acitretínom bola ukončená. Na liečbe adalimumabom v monoterapii došlo k strate odpovede a pacientka ako sekundárny nonresponder bola prestavená na guselkumab. U pacientky boli okrem predilekčných lokalít postihnuté aj kapilíciom a dlane, pacientkou vnímané ako viditeľné prejavy psoriázy spojené so zníženou kvalitou života. Na liečbe guselkumabom došlo k úplnej remisii vrátane ústupu palmoplantárnej zložky ochorenia (obrázok 1, 2).

Záver

Mechanizmus inhibície interleukínu 23 (IL-23) predstavuje účinný terapeutický cieľ v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy. Vďaka svojmu kľúčovému postaveniu v procese diferenciácie Th17 lymfocytov a produkcii prozápalových cytokínov vedúcich k rozvoju psoriázy je IL-23 vhodný terapeutický cieľ a jeho inhibícia je spojená s vysokou účinnosťou a aj bezpečnosťou.

Literatúra

1. Duvallet E., Semerano L., Assier E et al. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med.* 2011;43(7):503-511.
2. Tang Ch, Chen S, Qian H, Huang W. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. *Immunology.* 2011;135(2):112-124.
3. McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23/IL-17 immune pathway. *Trends Immunol.* 2006;27(1):17-23.
4. Hayashi F, Yanagawa Y, Onoe K, Iwabuchi K. Dendritic cell differentiation with prostaglandin E results in selective attenuation of the extracellular signal related kinase pathway and decreased interleukin-23 production. *Immunology.* 2010;131(1):67-76.

5. Schroder K, Hertzog Pj, Ravasi T, Hume DA. Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol.* 2004;75(2):163-189.
6. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest.* 2006;116(5):1218-1222.
7. Šimaljaková M. Progresia v biologickej liečbe psoriázy. *Dermatol. prax* 2018;12(1):31-34.
8. Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW. Shifting the focus – the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. *JEADV.* 2018;32(7):1111-1119.
9. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L et al. Candida infections in psoriasis and psoriatic arthritis patients treated with IL-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol.* 2017;177(1):47-62.
10. Levin AA, Gottlieb AB. Specific targeting of interleukin-23p19 as effective treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):555-561.
11. Sofen H, Smith S, Matheson RT et al. Guselkumab (anti-IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1032-1040.
12. Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ et al. IL-12 and IL-23: Master regulators of innate and adaptive immunity. *Immunol Rev.* 2004;202:96-105.
13. SPC Tremfya
14. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):405-417.
15. Reich K, Armstrong AW, Foley P et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):418-431.
16. SPC Skyrizi
17. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltiMMA-1 and UltiMMA-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2018;392(10148):650-661.
18. Reich K, Gooderham M, Thaçi D et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate to severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10198):576-586.
19. SPC Ilumetri
20. Reich K, Papp KA, Blauvelt A et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2017;390(10091):276-288.

MUDr. Tatiana Péčová, PhD.
Dermatovenerologická klinika
Jesseniova lekárska fakulta
v Martine, UK
Kollárova 2, 03601 Martin
tpecova@gmail.com

