

Interleukín (IL)-17 – nový cieľ pri liečbe psoriázy

Doc. MUDr. Dušan Buchvald, CSc.

Detská dermatovenerologická klinika LF UK a DFNSP, Bratislava

Terapeutické ciele sa vyvíjajú v súlade s pokrokmi v chápaní patogenézy psoriázy. IL-17 je cytokín zohrávajúci úlohu pri obrane pred extracelulárnymi baktériovými a kvasinkovými infekciami. Laboratórne aj klinické údaje dokázali, že IL-17 je kľúčový cytokín zápalových dráh v patogenéze psoriázy. IL-17 je preto atraktívny nový terapeutický cieľ.

Kľúčové slová: IL-17, patogenéza, psoriáza, liečba

Interleukín (IL)-17 – new target in psoriasis therapy

Targets for psoriasis treatment have evolved in accordance with our evolving understanding of disease pathogenesis. IL-17 is a cytokine which elicits protection against extracellular bacterial and fungal infections. Laboratory and clinical data have demonstrated that IL-17 is a key cytokine driving inflammatory pathways inherent in psoriasis pathogenesis. Therefore, IL-17 is an attractive new therapeutic target.

Key words: IL-17, pathogenesis, psoriasis, therapy

Dermatol. prax, 2016, 10(1): 20–22

Úvod

Psoriáza je už vyše dvoch desaťročí v centre pozornosti dermatologického výskumu. Moderné metódy molekulovej biológie a genetiky umožňujú jednak spoznávať patogenetické mechanizmy tejto choroby až na molekulovej úrovni, a jednak charakterizovať psoriázu ako systémovú chorobu asociovanú s postihnutím iných orgánových systémov (komorbiditami). Pred rokom 1980 bola psoriáza považovaná za chorobu vznikajúcu v dôsledku poruchy regulácie proliferácie a diferenciácie keratinocytov. Začiatkom osemdesiatych rokov minulého storočia sa však na základe výsledkov štúdií, ktoré ukázali pozitívny efekt blokady proliferácie lymfocytov, ale nie keratinocytov, na zmiernenie klinických prejavov psoriázy, pozornosť sústredila na dysreguláciu imunitného systému ako základ vývoja choroby. Pre imunopatogenetický mechanizmus vývoja psoriázy svedčili aj imunohistochemický dôkaz prítomnosti početných T lymfocytov v perivaskulárnych infiltrátoch a v epiderme psoriatických ložísk, ako aj klinická účinnosť cyklosporínu, imunosupresívneho lieku pôsobiaceho predovšetkým na T lymfocyty. Jeho pozitívny efekt na zmiernenie klinických prejavov psoriázy koreloval s histologickým dôkazom redukovania lymfocytových infiltrátov v postihnutej koži (1). Aj terapeutický efekt inhibítorov faktora nekrotizujúceho nádory (TNF-alfa), ktorý aktiváciou buniek prezentujúcich antigény spúšťa kaskádu imunitnej odpovede, podporil názor, že primárnou v patogenéze psoriázy je patologická aktivita imunitného systému a zmeny keratinocytov sú sekundárne.

Po objavení prvých dvoch subpopulácií T lymfocytov, Th1 a Th2, sa pri štúdiu patogenézy psoriázy pozornosť sústredila na subpopuláciu

Th1. Dôkaz zvýšenej expresie IL-12, cytokínu stimulujúceho diferenciáciu nezrelých T lymfocytov smerom na Th1 subpopuláciu, v mononukleárných bunkách v kóriu psoriatických ložísk naznačoval, že psoriáza je sprostredkovaná aktivitou Th1 subpopulácie a jej kľúčového cytokínu – interferónu-gama (IFN-gama). K zásadnej zmene pohľadu na imunopatogenézu psoriázy došlo v roku 2000 objavením interleukínu IL-23. Tento cytokín má jednu zo svojich dvoch podjednotiek identickú s IL-12 a je veľmi pravdepodobné, že v minulosti opísaná zvýšená expresia IL-12 v psoriatických ložiskách bola v skutočnosti pozorovaním zvýšenej expresie IL-23, a nie IL-12. Aj terapeutická účinnosť ustekinumabu, ktorý bol pôvodne vyvíjaný ako blokátor IL-12, sa neskôr ukázala byť sprostredkovaná predovšetkým inhibíciou IL-23.

V roku 2003 skupina amerických autorov ukázala, že IL-23 stimuluje diferenciáciu nezrelých T lymfocytov smerom na dovtedy neznámu subpopuláciu charakterizovanú cytokínovým profilom odlišným od Th1 a Th2 subpopulácií (2). Jej základným efektorovým cytokínom je interleukín IL-17 a subpopulácia bola preto označená Th17. Za fyziologických podmienok sa bunky Th17 podieľajú na regulácii tkanivového zápalu, ale môžu sa zúčastňovať aj imunopatogenetických reakcií, najmä autoimunitných.

Psoriáza ako choroba sprostredkovaná lymfocytmi Th17

Lymfocyty Th17 predstavujú kľúčovú subpopuláciu T buniek prítomných v koži psoriatických ložísk. Kaskádu patologickej imunitnej odpovede vedúcu k vývoju klinického obrazu psoriázy spúšťajú u geneticky vnímavého jedin-

ca provokačné faktory (mikroorganizmy, stres, trauma, lieky). Tieto prostredníctvom TNF-alfa a niektorých ďalších cytokínov produkovaných keratinocytmi, makrofágmi a inými bunkami aktivujú dendritické bunky a indukujú v nich produkciu IL-23, ktorý smeruje diferenciáciu T lymfocytov na Th17 subpopuláciu. Cieľovými bunkami IL-17 a ďalších efektorových cytokínov Th17 lymfocytov sú potom opäť keratinocyty, ktoré sa pod ich vplyvom aktivujú a produkujú zvýšené množstvá prozápalových cytokínov (TNF-alfa, IL-1-beta, IL-6, IL-8) a chemokínov. Týmto sa uzatvára zápalová slučka keratinocyt – dendritická bunka – Th17 lymfocyt – keratinocyt, ktorá udržiava chronický patologický zápal v psoriatickom ložisku. Výsledky štúdií z ostatných rokov ukazujú, že popri Th17 lymfocytoch sú významnými producentmi IL-17 aj bunky systému vrodenej imunity – neutrofilné polymorfonukleárne leukocyty a pravdepodobne aj mastocyty. Tieto bunky syntetizujú IL-17 pod vplyvom TNF-alfa produkovaného aktivovanými keratinocytmi a stávajú sa tak ďalšími dôležitými elementmi udržiavajúcimi chronický psoriatický zápal (3). Všetky tieto poznatky tvoria racionálny podklad na vývoj nových liekov určených na terapiu psoriázy – inhibítorov IL-17 alebo inhibítorov receptora pre IL-17.

Interleukíny IL-17 a ich receptory

Fyziologickou úlohou IL-17 je obrana pred kvasinkovými a extracelulárnymi baktériovými infekciami prostredníctvom regulovanej zápalovej reakcie. Pri nadmernej produkcii však tento cytokín môže prispievať k vývoju poškodzujúceho, chronického zápalu, často autoimunitného charakteru. IL-17 nie je jedi-

nečnou molekulou, ale predstavuje molekulovú rodinu tvorenú šiestimi členmi, označovanými ako IL-17A až IL-17F. Medzi jednotlivými členmi IL-17 rodiny je rôzny stupeň homológnosti, najbližšie k sebe majú IL-17A a IL-17F, ktoré sa aj najvýznamnejšie podieľajú na zápalových imunopatogenetických procesoch pri psoriáze. V psoriatických ložiskách býva zvýšená expresia aj IL-17C, úloha ostatných členov IL-17 rodiny v patogenéze psoriázy nie je celkom jasná, všetky však majú významné prozápalové pôsobenie. Receptory pre cytokíny rodiny IL-17 (IL-17R) sú diméry pozostávajúce z rôznych kombinácií piatich podjednotiek, najvýznamnejší z hľadiska psoriázy je receptor IL-17RA/RC, ktorý viaže obidva patogeneticky sa uplatňujúce interleukíny (IL-17A a IL-17F) (4). Väzba interleukínu na jeho zodpovedajúci receptor (v prípade psoriázy na membráne keratinocyту) potom prostredníctvom vnútrobunkových signálnych dráh vedie v bunkovom jadre k zvýšeniu prepisovania genetickej informácie a následnej zvýšenej syntézy viacerých prozápalových mediátorov.

Biológia IL-17

IL-17 chráni organizmus hostiteľa pred patogénnymi extracelulárnymi baktériami a kvasinkovými mikroorganizmami. Medzi jeho účinky patrí stimulácia granulopoézy a chemotaxie neutrofilných leukocytov, ale aj lymfocytov, monocytov a dendritických buniek. Zvýšená produkcia IL-17 v pľúcach experimentálnych myší podporovala urýchlenú elimináciu baktérií *Klebsiella pneumoniae* a prežívanie myšiek. Myšky s deficienciou IL-17 a/alebo jeho receptora boli zvýšene vnímavé na infekcie extracelulárnymi baktériami, napr. *Staphylococcus aureus*. Dôležitú úlohu zohráva IL-17 aj v obrane pred kvasinkovými infekciami – IL-17-deficientné myši len veľmi pomaly eliminovali infekciu kože *Candida albicans*, podanie exogénneho IL-17 túto elimináciu významne urýchlilo (5).

Pacienti s hyper-IgE syndrómom, ktorí majú pre mutáciu v STAT3 géne znížené počty Th17 lymfocytov a zvýšené Th2 lymfocyty vedúce k nadprodukcii IgE, trpia ťažkými infekciami vyvolanými mikroorganizmami *Staphylococcus aureus* a *Candida albicans*. Chronická mukokutánná kandidóza je asociovaná s genetickými deficienciami v rodine IL-17 a jeho receptorov a pacienti majú často dokázateľné autoprotiľátky proti IL-17A a IL-17F.

IL-17 je významným prozápalovým mediátorom, ktorého aktivita sa ešte zvyšuje pri synergickom pôsobení s ďalšími zápalovými cytokínmi (TNF-alfa, IL-1-beta, IL-22, IFN-gama).

Pôsobí na rôzne typy buniek a indukuje v nich syntézu chemokínov (najmä pre neutrofilné leukocyty) a zápalových mediátorov. Podieľa sa teda na indukcii zápalovej odpovede, ktorá má pri regulovanom priebehu obranný charakter, ale pri nekontrolovanej aktivite vedie k patologickému poškodeniu tkanív a orgánov.

IL-17 môže teda za nefyziologických podmienok viesť k dvom rozdielnym efektom: jeho nedostatok vedie k obmedzeniu kontroly infekcie, jeho nadprodukcia môže prispieť k vývoju chronických zápalových chorôb.

IL-17 a psoriáza

Ako už bolo uvedené, z hľadiska imunopatogenézy psoriázy sú z IL-17 rodiny najvýznamnejšie interleukíny IL-17A a IL-17F. IL-17A má pritom mnohonásobne vyššiu schopnosť indukovať zvýšenie génovej expzie v cieľových bunkách v porovnaní s IL-17F, a teda je najúčinnnejším z celej rodiny nielen z hľadiska protimikróbnej obrany, ale aj pri indukovaní a udržiavaní chronického patologického zápalu, napríklad pri psoriáze. Cieľovými bunkami IL-17A sú monocyty, fibroblasty, endotelové bunky, ale z hľadiska psoriázy sú najvýznamnejšími keratinocyty. V nich tento interleukín indukuje zvýšenie expzie génov pre antimikróbne peptidy (defenzíny a katehelicín), ktoré majú veľký význam ako faktory vrodenej imunity pri antimikróbnej obrane a pri psoriáze je typická ich nadprodukcia. Druhým efektom účinku IL-17A na keratinocyty je zvýšenie syntézy a sekrécie prozápalových cytokínov a chemotaktických faktorov, predovšetkým pre neutrofilné leukocyty, ktoré predstavujú významné bunky v zápalovom infiltráte pri psoriáze. Účinok IL-17A na keratinocyty je zosilnený synergickým pôsobením s TNF-alfa, tieto dva cytokíny spoločne vedú k výraznejšej stimulácii prozápalovej odpovede keratinocytov ako pri samostatnom pôsobení.

Úlohu IL-17A pri psoriáze pomohli odhaliť výsledky štúdií dokazujúcich zvýšené hladiny tohto cytokínu v sére aj v zápalových ložiskách pacientov so psoriázou v porovnaní so zdravými osobami. Vysoká produkcia IL-17 bola dokázaná nielen na úrovni proteínu, ale aj na úrovni RNA – expresia mRNA pre IL-17A aj IL-17F bola v psoriatických ložiskách významne zvýšená a jej úroveň korelovala so závažnosťou priebehu choroby. S priebehom psoriázy významne korelovala aj sérová hladina IL-17A, pacienti s ťažko prebiehajúcou pustulóznou psoriázou mali najvyššie hladiny sérového IL-17A (4). Aj štúdie blokády IL-17A ukázali jeho významnú úlohu v patogenéze psoriázy. Blokáda tohto cytokínu pomocou

monoklonovej protiľátky viedla v histologickom obraze psoriatického ložiska pacienta k redukovaniu hyperproliferácie keratinocytov, stupňa akantózy a počtov infiltrujúcich zápalových buniek v kóriu. Expzia viac ako polovice z 1 200 génov, ktoré boli ovplyvnené patologickým zápalovým procesom v psoriatickej koži, sa po blokáde IL-17A normalizovala (6).

Blokáda IL-17 ako nový terapeutický postup pri psoriáze

Výsledky viacerých štúdií naznačili, že terapeutický efekt inhibítorov TNF-alfa aj IL-23 pri psoriáze je v konečnom dôsledku sprostredkovaný znížením aktivity IL-17, pretože zásah týchto liekov na včasných úrovniach zápalovej kaskády sa prejaví aj poklesom syntézy a sekrécie v neskorších fázach sa uplatňujúceho IL-17. Príkladom môže byť pozorovanie, že u pacientov dobre odpovedajúcich na liečbu blokátorom TNF-alfa zaznamenali rýchly pokles expzie génov IL-17A dráhy, na rozdiel od non-responderov na blokádu TNF-alfa (7). Laboratórne aj klinické výsledky dokazujú opodstatnenosť zamerania pozornosti na IL-17 tak pri ďalšom štúdiu imunopatogenézy psoriázy, ako aj pri zavádzaní nových liekov, zacielených práve na tento cytokín.

V súčasnosti už je v klinickej praxi liečby psoriázy (aj na Slovensku) prvý inhibítor IL-17A – sekukinumab, v blízkej budúcnosti pribudne druhý (ixekizumab). Tieto dva lieky sú monoklonové protiľátky viažuce sa na molekuly svojho cieľového cytokínu a brániace jeho interakcii so zodpovedajúcim receptorom. Následne je tak blokována patologická aktivácia prepisovania génov pre zápalové cytokíny v cieľovej bunke. Iný možný prístup využíva tretie biologikum (brodalumab), ktoré je ešte v klinických štádiách – monoklonová protiľátka blokuje IL-17RA reťazec receptora pre IL-17 a bráni tak prenosu signálu z receptora do vnútra bunky (8).

Záver

V súčasnosti máme k dispozícii mnoho dôkazov o význame dráhy IL-23/Th17/IL-17 v patogenéze psoriázy. Naše chápanie imunopatogenézy tejto choroby sa tak posunulo od sústredenia sa na centrálné mediátory typu TNF-alfa smerom k distálnejším mediátorom IL-23 a IL-17. Podobne, aj naše terapeutické prístupy sa zmenili, od systémových imunosupresív typu cyklosporínu alebo metotrexátu sa posunuli smerom k biologikám zacieleným na špecifické cytokíny alebo ich receptory. Posun od inhibície TNF-alfa k inhibícii IL-23 a najnovšie aj IL-17 znamená cielennejší zásah do imunopatogene-

tických procesov psoriázy. Budúcnosť ukáže, nakoľko je tento prístup efektívnejší a pre pacienta bezpečnejší.

Literatúra

1. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, et al. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:141–150.
2. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem.* 2003; 78:1910–1914.
3. Keijsers RR, Joosten I, van Erp PE, et al. Cellular sources of IL-17 in psoriasis: a paradigm shift? *Exp Dermatol.* 2014;23:799–803.
4. Malakouti M, Brown GE, Wang E, et al. The role of IL-17 in psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2015;26:41–44.
5. Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in Chronic Inflammation: From Discovery to Targeting. *Trends Mol. Med.* 2016; in press.
6. Krueger JG, Fretzin S, Suarez-Farinas M, et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin. Immunol.* 2012;130:145–154.
7. Zaba LC, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, et al. Effective treatment of psoriasis with etanercept is linked to suppression of IL-17 signaling, not immediate response TNF genes. *J Allergy Clin. Immunol.* 2009;124:1022–10.
8. Yamauchi PS, Bagel J. Next-generation biologics in the management of plaque psoriasis: a literature review of IL-17 inhibition. *J Drugs Dermatol.* 2015;14:244–253.

Doc. MUDr. Dušan Buchvald, CSc.

Detská dermatovenerologická klinika

LF UK a DFNSP

Limbová 1, 833 40 Bratislava

buchvald@nextra.sk

