

Ixekizumab, nová molekula v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy

Ixekizumab, a New Molecule in the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis

Péč, J.¹, Valentová, V.², Péčová, T.¹

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Ústav lekárskej biológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Autori uvádzajú základné imunologicky mediované patomechanizmy, ktoré prebiehajú v léziách psoriázy vrátane aktivácie dendritických buniek, T-lymfocytov, keratinocytov, ako aj ďalších celulórných elementov uvoľňujúcich cytokíny. Autori sa zamerali na popis základných funkcií Th17 lymfocytov, interleukínu 17A a blokátora IL-17A ixekizumabu. Nová humanizovaná monoklonálna protilátka ixekizumab má veľmi dobrý liečebný efekt s rýchlym nástupom účinku v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy, a to aj u pacientov súčasne s psoriázou nechtov a kapilícia, alebo u pacientov predliečených inými biologikami. Efekt liečby ixekizumabom pretrváva, alebo sa zvyšuje aj v priebehu 60-tich týždňov liečby. Bezpečnostný profil zodpovedá antagonizmu IL-17A.

Kľúčové slová: psoriasis, Th17 lymfocyty, IL-17, ixekizumab

Abstract

The authors present the immunologically mediated pathomechanisms that take place in psoriatic lesions, including activation of dendritic cells, T-cells, keratinocytes and other cell's types releasing cytokines. The authors focused on description of functions of Th17 lymphocytes, interleuking 17A and IL-17A inhibitor ixekizumab. The new humanized monoclonal antibody ixekizumab has very good therapeutic effect with fast onset of action in the treatment of chronic plaque psoriasis, as well as in psoriasis of nails and scalp or in biologically pre-treated patients. Therapeutic effect of ixekizumab is maintained, or even increases during 60 weeks of treatment. The safety profile is adequate to the IL-17A inhibition.

Key words: psoriasis, Th17 lymphocyte cells, IL-17, ixekizumab

Všeobecný náhľad na priebeh psoriázy

Na spustenie psoriázy u geneticky predisponovaných jedincov, ktorí nesú alely génov vnímavosti, sú potrebné určité faktory [1]. Endogénne faktory spúšťajúce psoriázu sú infekcie, lieky, metabolické faktory, gravidita, diéta, alkohol, fajčenie, psychogénne faktory, stres. Exogénne faktory môžu byť fyzikálneho alebo chemického pôvodu, a tiež zápalové dermatózy s postihnutím epidermis.

V prvej fáze rozvoja patogenézy keratinocyty vystavené stresu uvoľnia vlastnú DNA, ktorá tvorí komplexy s antimikrobiálnym peptidom LL37, ktorý zase aktivuje plazmatické dendritické bunky (DC). DC bunky slúžia ako antigén prezentujúce bunky (APC). Aktivované plazmatické DC produkujú IFN- α . Keratinocytmi produkovaný IL-1 β , IL-6 a TNF a IFN- α produkovaný plazmatickými DC, aktivujú dermálne DC. Tie migrujú do kožných lymfatických uzlín, aby prezentovali antigén (vlastný alebo mikrobiálny) naivným T-lymfocytom a spustili ich diferenciaciu na Th1 a/alebo Th17 typ.

Th1 lymfocyty exprimujú „cutaneous leukocyte antigen“ (CLA), CXC chemokínový receptor 3 (CXCR3) a C chemokínový receptor 4 (CCR4). Th17 exprimujú CLA a receptory chemokínov CCR4 a CCR6. Oba typy T-lymfocytov migrujú lymfatickými a krvnými cievami do psoriatickej dermis, kam sú atrahované chemokínmi keratinocytov. Táto súhra nakoniec vedie k vzniku psoriatickej lézie. Th17 lymfocyty produkujú IL-17A, IL-17F a IL-22, ktoré ďalej stimulujú proliferáciu keratinocytov a produkciu β -defenzínov, S100 proteínov a chemokínov priťahujúcich neutrofile. Zápalové DC bunky produkujú IL-23, oxid dusný (NO) a TNF.

Na dermo-epidermálnom spojení pamäťové CD8+ bunky exprimujú VLA1 (*very late atg 1*), ktorý sa viaže na kolagén IV, čím umožní vstup CD8+ T-lymfocytov do epidermis a zabezpečí tým ich spoluúčast' na patogenéze ochorenia. Komunikácia medzi keratinocytmi produkujúcimi TNF, IL-1 β a TGF- β a fibroblastami, ktoré zase uvoľňujú

KGF (*keratinocyte growth factor*), EGF (*epidermal growth factor*). TGF- β má úlohu pri reorganizácii tkaniva a ukladaní extracelulárnej matrix (kolagén a proteoglykány) [1].

Psoriáza je teda výsledkom zlej komunikácie medzi imunitnými bunkami a keratinocytmi v koži. Úlohu tu zohráva pravdepodobne hlavne IL-23 a Th17 bunky [2].

Th17 lymfocyty

Pomocné T-lymfocyty boli donedávna klasifikované na Th1 (T helper 1) a Th2, v závislosti od produkcie príslušných cytokínov, IFN- γ a IL-4. Nový typ Th buniek, Th17, sa spája s autoimunitnými zápalovými ochoreniami, študovanými na myších modeloch daných ochorení [3, 5, 6].

Th17 T-lymfocyty chránia organizmus proti extracelulárnym patogénom, ale zohrávajú tiež kľúčovú úlohu v patogenéze psoriázy. Dôkazy podporujú teóriu, že pamäťové T-lymfocyty, ktoré vzniknú počas imunitnej reakcie, prežívajú a ostávajú v koži dlhší čas a poskytujú lokálnu a rýchlu ochranu pri opätovnom vystavení príslušnému patogénu.

Zostáva nejasné, ktoré konkrétne cytokíny sa zúčastňujú na diferenciácii Th17. U myši a u ľudí sa s vývojom Th17 spájajú tieto cytokíny: TGF- β (*transforming growth factor beta*), IL-6, IL-21 a IL-23 [7, 8]. Predpokladá sa, že aj IL-1 zohráva v diferenciácii Th17 u ľudí určitú úlohu. Ďalšie proteíny zapojené do tohto procesu sú STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*), ROR α (*retinoic-acid-receptor-related orphan receptors alpha*) a ROR γ [7].

U človeka je diferenciácia Th17 línie z naivných T-lymfocytov navodená kombináciou TGF β , IL-1 β a IL-23 [8]. IFN- γ a IL-4, ktoré sú hlavnými stimulátormi diferenciácie na Th1 a Th2, diferenciáciu Th17 regulujú v negatívnom smere [7].

Efektorové cytokíny Th17 buniek sú IL-17, IL-21 a IL-22 [9].

Vzťah medzi Th1 a Th17 stále nie je úplne jasný. Predpokladá sa, že dôležitú úlohu v psoriáze zohráva IL-17 produkovaný Th17 lymfocytmi [2, 10, 11].

Lowes a kol. v roku 2008 identifikovali diskretnú populáciu Th17 lymfocytov z dermis psoriatických pacientov, ktorá je odlišná od Th1 lymfocytov. mRNA pre IL-17 a IL-22 bola v psoriatických léziách zvýšená. Po liečbe cyklosporínom hladina oboch mRNA klesla [10].

Naivné CD4⁺ pomocné T-lymfocyty prechádzajú iniciálnou diferenciáciou na Th17-lymfocyty v prítomnosti TGF- β a IL-6, čo vedie k expresii IL-21. IL-21 udržuje diferenciáciu Th17-lymfocytov autokrinnou cestou a stabilizuje transkripčný program Th17-lymfocytov, vrátane expície receptora IL-23 a receptora IL-1R1. IL-23 a IL-1, produkty aktivovaných myeloidných buniek, dokončujú diferenciačný program Th17-lymfocytov a pomáhajú udržať diferencované Th17-lymfocyty [7].

Zvýšená regulácia niektorých vysoko aktívnych súčastí vrodenej imunity u psoriatickov nemôže byť vysvetlená iba pomocou T-bunkovej hypotézy. Dôležité sú tiež napríklad keratinocyty [12, 13], neutrofilné granulocyty a prozápalové cytokíny vrátane TNF- α [14].

Interleukín-17

Interleukín-17 (IL-17, alebo IL-17A) je členom rodiny cytokínov IL-17. Do tejto rodiny patria aj IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25) a IL-17F.

IL-17 vykazuje vysokú homológiu k vírusovému IL-17 kódovanému „*open reading frame*“ (ORF) T lymfotropného rhadinovírusu *Herpesvirus saimiri* [15]. Na vyvolanie reakcie sa IL-17 viaže na IL-17R receptor, ktorý má tri známe varianty IL-17RA, IL-17RB a IL-17RC [16].

IL-17 má mnoho prozápalových efektov na rôzne bunky, vrátane keratinocytov, makrofágov a endotelových buniek. Je spájaný prevažne s alergickými reakciami. Spúšťa produkciu IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β a GM-CSF, ako aj produkciu antimikrobiálnych peptidov [17, 18]. Taktiež vyvoláva tvorbu prostaglandínov (PGE₂) u rôznych typov buniek. U myši IL-17 indukuje autokrinnú produkciu IL-22, ktorá vyúsťuje do zápalového procesu a stenčovania epidermis a môže zohrávať dôležitú úlohu vo vývoji psoriázy [19, 20].

V psoriatických léziách bola dokázaná prítomnosť IL-17 mRNA [21] napriek tomu, že samotný IL-17 proteín v periférnej krvi psoriatických pacientov nebol vyšší ako u vyšetrených kontrolných skupín pacientov [22].

Komplex receptora pre IL-17 je zložený z dvoch podjednotiek, IL-17RA a IL-17RC. Tieto podjednotky kódujú SEF/IL-17R (SEFIR) domény. IL-17R viaže SEFIR doménu s adaptorovým ACT1 proteínom. Tento adaptorový proteín je zodpovedný za väzbu ďalších faktorov TRAF6 (*TNF Receptor associated factor family*) a TRAF3, ktoré sú nevyhnutné pri aktivácii kaskády nukleárneho faktora $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) [23].

Psoriáza je v súčasnosti klasifikovaná ako zmiešaná porucha Th1 a Th17 imunity [24].

IL-17 chráni ľudský organizmus pred patogénnymi baktériami a kvasinkovitými organizmami a má tiež význam v patogenéze zápalových črevných ochorení (IBD), ako sú ulcerózna kolitída a m. Crohn. Pri blokáde IL-17 môžu vzniknúť uvedené komplikácie, na čo je potrebné v klinickej praxi myslieť [25].

Ixekizumab – mechanizmus účinku

Ixekizumab je rekombinantná humanizovaná IgG4 monoklonálna protilátka, ktorá špecificky a s vysokou afinitou (disociačná konštanta K_d menej 3 pM) neutralizuje IL-17A (homodimér IL-17A/A ako aj heterodimér IL-17A/F), čím ovplyvňuje proliferáciu a aktiváciu keratinocytov, dendritických buniek a T-lymfocytov. Výsledkom týchto pochodov je útlm zápalovej reakcie, čo sa klinicky prejaví regresiou psoriatických ložísk. Schválenou indikáciou ixekizumabu je liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Ixekizumab sa po úvodnej dávke 2 injekcií (160 mg) aplikuje vždy už iba v jednej injekcii (80 mg) subkutánne v týždňoch 0-2-4-6-8-10-12 a následne v udržiavacej liečbe každé 4 týždne kontinuálne. Ixekizumab má veľmi rýchly nástup účinku a veľmi vysokú šancu na dosiahnutie

terapeutickej odpovede, avšak v prípade, že sa nedostaví očakávaný liečebný efekt, je potrebné po 16 – 20 týždňoch liečbu ixekizumabom prehodnotiť [26].

Ixekizumab je rekombinantná protilátka, ktorá vzniká prenesením myšacieho CDR (*complementarity determining region*), ktorý bol vyselektovaný pre svoju vysokú špecificitu proti humánnemu interleukínu IL-17A, na variabilný fragment plne humánnej protilátky typu IgG4 a následnou génovou inžinierskou optimalizáciou tejto novo vzniknutej molekuly. Výsledná tzv. humanizovaná protilátka ixekizumab obsahuje 24 aminokyselín myšacieho pôvodu, zatiaľ čo 98,2 % všetkých aminokyselínových sekvencií je humánneho pôvodu [27]. Každá biologická látka – exogénneho, chimerického, humanizovaného alebo aj plne humánneho pôvodu – môže vyvolať v organizme tvorbu protilátok. Tieto protilátky môžu mať neutralizujúci efekt, môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií, napríklad alergických, alebo môžu byť celkom asymptomatické [28]. V prípade ixekizumabu bol pomocou vysoko senzitivity detekčnej metódy ACE (*affinity capture elution test*) v štúdiách zistený výskyt autoprotilátok proti ixekizumabu u 9–17 % pacientov [26, 29]. Avšak iba u 1–2 % pacientov mali tieto autoprotilátky neutralizačný efekt, čím znížili maximálnu dosiahnutú účinnosť ixekizumabu v indukčnej liečbe u týchto pacientov zhruba na polovicu [30]. Výskyt autoprotilátok nemal efekt na znášateľnosť ixekizumabu a nijak nezvýšil počet nežiaducich reakcií, a to ani lokálnych reakcií v mieste vpichu injekcie [31].

Ixekizumab, liečba chronickej ložiskovej psoriázy, psoriázy nechtov a kapilícia

Do klinických štúdií liečby ixekizumabom boli vybraní dospelí pacienti so stredne závažnou až závažnou chronickou ložiskovou psoriázou. Papp a spol. [32] na základe troch (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3) dvojito zaslepených randomizovaných placebo kontrolovaných štúdií, v porovnaní s liečbou etanerceptom 50 mg s.c. 2 x týždenne pozorovali, že k rýchlemu nástupu účinku ixekizumabu dochádza už v prvom týždni. Koncom druhého týždňa je už v priemere redukované PASI o viac ako 50 %. Po 12-tich týždňoch liečby malo PASI 75 a PASI 100 až 38 % pacientov. Liečebný efekt bol u respondérov z 12. týždňa udržaný aj po 60-tich týždňoch. V štúdiu UNCOVER-3 bolo PASI 75 dosiahnuté a udržané v 60. týždni u 83 % pacientov a percento dosiahnutí PASI 100 stúpalo od 38 % pacientov v týždni 12 až po 55 % pacientov v týždni 60 [30].

V recentnej štúdiu IXORA-S bol porovnávaný ixekizumab s ustekinumabom v in-label dávkovaní u rovnakej populácii pacientov so stredne závažnou až závažnou chronickou ložiskovou psoriázou. Po 12. týždni preukázal ixekizumab superioritu nad ustekinumabom v primárnom parametri PASI 90 (ixekizumab 74 % oproti 42 % ustekinumabu), aj v PASI 75 (91 % oproti 69 %) a PASI 100 (37 % oproti 15 %). Táto superiorita sa udržala aj v 24. týždni [33, 34].

Gottliebová porovnávala účinnosť ixekizumabu a etanerceptu u pacientov, ktorí boli alebo neboli predliečení biologickou liečbou (anti-TNF aj anti-IL12/23). Na rozdiel

od etanerceptu, ktorý mal u predliečených pacientov po 12-tich týždňoch šancu na dosiahnutie therapeutickej odpovede PASI 75 iba v 35 % oproti 51 % u pacientov biologicky naivných, biologicky predliečení pacienti mali pri liečbe ixekizumabom šancu na terapeutickú odozvu PASI 75 dokonca v 92 %, oproti 88 % u pacientov biologicky naivných. Obdobný trend platil pre oba preparáty aj u PASI 90 a PASI 100 [35].

V štúdiu UNCOVER-3 bol podrobne analyzovaný efekt ixekizumabu u pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou, ktorí mali signifikantné postihnutie nechtovej platničky (NAPSI aspoň 16 s postihnutím aspoň 4 nechtovej rúk). V 12. týždni liečby ixekizumabom došlo k redukcii NAPSI v 39 % prípadov, čo bolo signifikantne vyššie oproti etanerceptu (28 %). V 60. týždni liečby ixekizumabom bolo bez známok postihnutia nechtovej platničky (NAPSI 0) už viac ako 50 % pacientov [36].

V rámci štúdiu UNCOVER boli špeciálne analyzovaní aj pacienti s chronickou ložiskovou psoriázou a bazálnym postihnutím skalpu. Po 12-tich týždňoch liečby ixekizumabom bolo dosiahnuté PSSI 75 (*Psoriasis Scalp Severity Index*) u 90 %, PSSI 90 u 83 % a PSSI 100 u 76 % pacientov, čo bolo signifikantne viac než pri placebe a etanercepte (73 %, 60 % a 51 %), pričom liečebný efekt na regresiu prejavov psoriázy vo vlasoch mal na ixekizumabe veľmi rýchly nástup účinku [37].

Znášanlivosť ixekizumabu v klinických štúdiách

Okrem výborného liečebného efektu bola liečba ixekizumabom dobre tolerovaná. Tolerabilita bola porovnateľná s etanerceptom aj ustekinumabom a nevýkazovala prekvapivé výsledky, ktoré by sa nečakali od biologického preparátu zo skupiny inhibítorov IL-17A [34, 38]. S frekvenciou 2,5/100 paciento-rokov sa vyskytli kandidové, najmä mukokutánne infekcie, ktoré však neviedli ku generalizácii. Všetky prípady boli zaličené štandardným postupom a v žiadnom z prípadov nebolo potrebné prerušiť liečbu ixekizumabom. Nevyskytli sa žiadne prípady aktivácie tuberkulózy. V štúdiách sa vyskytlo niekoľko prípadov exacerbácie zápalových črevných ochorení, aj keď ich frekvencia bola, vzhľadom k vyššej incidencii týchto ochorení u psoriázy, relatívne nízka – 0,1/100 paciento-rokov prípadov m. Crohn a 0,2/100 paciento-rokov prípadov ulceróznej kolitídy [39]. Určitým špecifikom ixekizumabu bol výskyt reakcií v mieste podania injekcie, ktoré sa vyskytovali u cca 17 % pacientov, porovnateľne ako na etanercepte, s frekvenciou 3 reakcie na 100 injekcií. Tieto reakcie trvali v priemere 2–3 dni, vyskytli sa prevažne na začiatku liečby a pri pokračujúcej liečbe ich výskyt klesal. Ich pôvod nie je celkom jasný, ale nemá súvislosť s výskytom autoprotilátok proti ixekizumabu [31]. Výskyt kardiovaskulárnych príhod, malignít, depresie a suicidality nebol nápadný [39].

Liek je podľa SPC kontraindikovaný pri závažnej precitlivelosti a pri klinicky významných aktívnych infekciách (napr. pri aktívnej tuberkulóze). Pri liečbe ixekizumabom je potrebné dbať na zvýšenú opatrnosť pri

chronických alebo recidivujúcich infekciách, u pacientov s rizikom zápalových črevných ochorení byť si vedomý rizika reakcií z precitlivelosti a nepodávať živé vakcíny [26].

Záver

Ixekizumab predstavuje novú vysoko účinnú a cielene humanizovanú monoklonálnu protilátku proti interleukínu 17A v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy, vrátane postihnutia nechtov aj kapilícia. Liečebný efekt podľa

klinických štúdií UNCOVER 1-3 má veľmi rýchly nástup a pretrváva aj v 60. týždni liečby. Okrem etanerceptu preukázal ixekizumab účinnosť superioritu aj nad ustekinumabom. Terapeutická účinnosť je vysoká aj u pacientov liečených inými biologikami. Bezpečnostný profil zodpovedá profilu antagonistu IL-17A s mierne zvýšeným rizikom infekcií, najmä slizničných kandidóz a môžu sa vyskytovať reakcie v mieste vpichu injekcie, najmä na začiatku liečby.

Literatúra

1. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ: Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9:679-691.
2. Nickoloff BJ: Cracking the cytokine code in psoriasis. *Nature Medicine* 2007;3:242-244.
3. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT: Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005;6: 123-1132.
4. Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, Kleinschek MA, Owyang A, Mattson J, Blumenschein W, Murphy E, Sathe M, Cua DJ, Kastelein RA, Rennick D. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* 2006;116:1310-1316.
5. Bailey SL, Schreiner B, McMahon EJ, Miller SD. CNS myeloid DCs presenting endogenous myelin peptides 'preferentially' polarize CD4+ Th17 cells in relapsing EAE. *Nat Immunol* 2007;8:172-180.
6. Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. Th-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol* 2007;8:345-350.
7. Dong C: TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming". *Nat Rev Immunol* 2008;8:33748.
8. Manel N, Unutmaz D, Littman DR: The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor RORgamma. *Nat Immunol* 2008;9:641-649.
9. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y: The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 2008;28: 454-467.
10. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, Bowman ES, Krueger JG: Psoriasis Vulgaris Lesions Contain Discrete Populations of Th1 and Th17 T Cells. *J Invest Dermatol* 2008;128:1207-1211.
11. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG: Review Article Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007;445:866-873.
12. Nickoloff BJ: Skin innate immune system in psoriasis: friend or foe? *J Clin Invest* 1999;104:1181-1189.
13. Nickoloff BJ: The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol* 1999;135:1104-1110.
14. Bos JD, De Rie MA: The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunol Today* 1999;34:40-46.
15. Rouvier E, Luciani MF, Mattéi MG, Denizot F, Golstein P: CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol* 1993;150:5445-5456.
16. Starnes T, Broxmeyer HE, Robertson MJ, Hromas R: Cutting edge: IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis. *J Immunol* 2002;169:642-646.
17. Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, Fouser LA: Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med* 2006; 203:2271-2279.
18. Shen F, Hu Z, Goswami J, Gaffen SL: Identification of common transcriptional regulatory elements in interleukin-17 target genes. *J Biol Chem* 2006;281:24138-24148.
19. Wolk K, Witte E, Wallace E, Docke WD, Kunz S, Asadullah K, Volk HD, Sterry W, Sabat R: IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol* 2006;36:1309-1323.
20. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, Ouyang W: Interleukin-22, a Th17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007; 445:648-651.
21. Chan WL, Pejnovic N, Liew TV, Lee CA, Groves R, Hamilton H: NKT cell subsets in infection and inflammation. *Immunol Lett* 2006;85:159-163.

22. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P: Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005;5:273-279.
23. Gaffen SL: Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol* 2009;9:556-567.
24. Stark MA, Huo Y, Burcin TL, Morris MA, Olson TS, Ley K: Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. *Immunity* 2005;22:285-294.
25. Rob F, Hercogová J. Ixekizumab (TALTZ) nový lék pro léčbu psoriázy. *Čes Dermatovenerol* 2017;7(1):37-42.
26. SPC Taltz
27. Liu L, Lu J, Allan BW et al: Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J of Inflammation Research* 2016;9 39-5.
28. Mallbris L, Davies J, Glasebrook A, et al: Molecular Insights into Fully Human and Humanized Monoclonal Antibodies What are the Differences and Should Dermatologists Care? *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9(7):13-15.
29. Muram, TM, Sloan JH, Chain JS, et al. A Highly Sensitive and Drug-Tolerant Anti-Drug Antibody Screening Assay for Ixekizumab using Affinity Capture Elution. *Journal of Investigative Dermatology* (2016) 136, 1513-1515.
30. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al: Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *NEJM* 2016;375: 345-356.
31. Reich K, Leonardi C, Ohtsuki M, et al: Safety and Tolerability of Ixekizumab: Integrated Analysis of Injection-site Reactions in Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis Treated With Ixekizumab Compared With Placebo or Etanercept From Three Phase 3 Trials. *Prezentované na EADV, Vienna 2016 (1).*
32. Papp KA, Leonardi C, Blauvelt A, et al: Efficacy of ixekizumab therapy integrated analysis of 3 double-blind, controlled trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *Prezentované na AAD, Washington 2016.*
33. Reich K, Lomaga M, Hennege C, et al: Efficacy and safety of ixekizumab compared to ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A randomized head-to-head trial. *Prezentované na EADV, Vienna, 2016 (2).*
34. Reich K, Lacour JP, Dutronc Y, et al: Efficacy and safety of ixekizumab compared to ustekinumab after 24 weeks of treatment in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from IXORA-S, a randomized head-to-head trial. *Prezentované na AAD, Orlando, 2017.*
35. Gottlieb AB: Treatment outcomes with ixekizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who have or have not received prior biological therapies: an integrated analysis of 2 Phase III randomised studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; e-pub ahead of print.
36. Dennehy EB, Zhang L, Amato D, et al: Ixekizumab is effective in subjects with moderate to severe plaque psoriasis with significant nail involvement. Results from UNCOVER 3. *J Drugs Dermatol* 2016;15:p.958.(Epub ahead of print).
37. Reich K, Leonardi C, Lebwohl M, et al: Sustained response with ixekizumab treatment of moderate-to severe psoriasis with scalp involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *J Dermatol Treat* 2016;p.1-6 (Epub ahead of print).
38. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al: Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015;386:541-551.
39. Strober B, Leonardi C, Papp KA, et al: Long-term safety profile of ixekizumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriasis: an integrated analysis from 7 clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:432-440.

Publikáciu tohto článku podporila spoločnosť Eli Lilly Slovakia s.r.o. (SKTLZ00021)