

Modifikácia ochorenia sekukinumabom

Modification of the Disease by Secukinumab

Gulánová B.

Dermatovenerologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

korešpondencia: barбора.gulanova@gmail.com

Súhrn

Biologická liečba sa podáva u pacientov s dlho trvajúcou psoriázou, u ktorých zlyhali iné možnosti lokálnej a celkovej liečby. Pri reumatoidnej artritíde a iných imunitne mediovaných zápalových ochoreniach včasná a intenzívna systémová liečba predlžuje remisiu, v ktorej liečba nie je nutná. Existuje hypotéza, že včasná efektívna systémová liečba psoriázy môže významne zlepšiť klinické výsledky pacienta a prirodzený priebeh ochorenia.

Kľúčové slová: psoriáza, biologická liečba, sekukinumab, T_{RM} pamäťové bunky, modifikácia ochorenia

Abstract

Biological treatments have been assessed in subjects with a long-term history of psoriasis and previous failures to systemic and topical therapies. In rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases, early intensive systemic treatment prolongs treatment-free remission. There is a hypothesis that by treating patients with psoriasis early with an effective systemic therapy, we may be able to alter the clinical outcome and the natural course of the disease.

Key words: psoriasis, biological treatment, secukinumab, T_{RM} tissue memory cells, disease modification

Úvod

Psoriáza je časté ochorenie s odhadovanou prevalenciou 2 – 4 % v západných krajinách. Má podstatný vplyv na fyzickú a psychickú kvalitu života. Zaraďuje sa medzi imunitne podmienené zápalové ochorenia, kde hrá úlohu vrodená aj získaná (adaptívna) imunita. Úzkospektrálne UVB žiarenie vie navodiť indukciu apoptózy T-lymfocytov a keratinocytov v koži a premenu imunitnej odpovede z osi Th1/Th17 smerom k Th2 osi v postihnutej koži. Možnosti liečby v priebehu času pokročili, kedy sa používajú protilátky zacielené priamo na špecifické cytokíny, ako je napr. TNF-alfa. Špecifickejšími modulátormi psoriázy sú IL-12/23 alebo IL-17A a ich zodpovedajúce signálne dráhy. Indukcia dráhy IL-23/IL-17 v rôznych bunkách vrátane T-lymfocytov, neutrofilov a dendritických buniek hrá v patogenéze psoriázy kľúčovú úlohu. IL-17A je prozápalový cytokín, v kaskáde nasledujúci až za IL-23, je vylučovaný T-lymfocytmi, aj inými bunkami psoriatického ložiska. Aktivuje epidermálne keratinocyty, ktoré podporujú vylučovanie chemokínov a iných prozápalových mediátorov, čím sa aktivujú zápalové bunky, vrátane neutrofilov, IL-17A⁺ efektorových T buniek, dendritických buniek a vrodených lymfoidných buniek do postihnutej kože. Lieky, ktoré selektívne blokujú IL-17, ako sekukinumab, vedú k významnému klinickému zlepšeniu miernej až stredne ťažkej psoriázy.

Psoriatické ložiská sa často vracajú na miesta, kde bola koža postihnutá psoriázou už pred liečbou. Tento fenomén „molekulárnej jazvy“ je posilnený zistenými rozdielmi v génovej expresii v psoriatickom ložisku oproti vzorke v normálnej nepostihnutej koži. Tian et al. objavil 20 génov,

ktoré sú zodpovedné za zmeny v psoriatickom ložisku a okolitej zdanlivo nepostihnutej koži [2]. Z týchto 20 génov je 6 génov, u ktorých zmena v expresii spôsobí rôzne rozdiely v polohách metylových skupín v psoriatickom ložisku a normálnej koži. Štyri z týchto 20 génov boli identifikované ako časť genomického profilu reziduálnej choroby, tzv. molekulárna jazva, napriek liečbe blokátormi TNF-alfa. Týmto sa dokázalo, že koža, ktorá vyzerá byť zdravá pri liečbe, subklinicky stále vykazuje zápal a perzistujú v nej zápalové cytokíny a chemokíny. Aj keď množstvo zápalových dendritických buniek v zhojených ložiskách klesá, Langerhansove bunky majú stále zvýšenú génovú expresiu IL-23 a tým si zachovávajú „spomienky na chorobu“ v koži bez viditeľnej psoriázy. Pamäťové T-lymfocyty (*Tissue resident memory T cells* - T_{RM}), ktoré perzistujú v tkanive, sa vyvíjajú v periférnych tkanivách pri odpovedi na infekciu a zápal a predstavujú rýchlu imunitnú bariéru pred opakovanými infekciami aj roky po objavení sa primárneho patogénu. Tieto T_{RM} sú schopné iniciovať zápal *in situ*, ak sú vystavené antigénu, ktorý je prezentovaný lokálnymi dendritickými bunkami. Zvýšené množstvo T_{RM} buniek, produkujúcich IL-17A sú prítomné v *epidermis* aj *dermis* psoriatického ložiska a zotrávajú aj v prípade, keď ložisko vyzerá byť zhojené. Sú zodpovedné za chronický priebeh ochorenia a znovu objavenia ložiska na tých istých miestach po vynechaní liečby, ktorá prejavy tlmila.

Pri psoriáze je zvýšený výskyt IL-17A produkujúcich buniek v zapálenom ložisku. IL-17A indukuje popri iných zápalových mediátoroch expresiu CCL20, chemokínu, ktorý sa viaže na CCR6. CCR6 sa vyskytuje na bunkách

produktujúcich IL-17A, ako sú IL-17A⁺ efektorové a pamäťové T bunky, $\gamma\delta$ T a ILC3 bunky. IL-17A aktivuje keratinocyty, následne dochádza k produkcii IL-23, IL-6 a IL-1 β , ktoré podnecujú *de novo* diferenciaciu IL-17A produkujúcich T-lymfocytov v sekundárnych lymfoidných orgánoch. Sekukinumabom liečení pacienti vykazujú veľmi rýchlu klinickú odpoveď, ktorá je asociovaná so znížením zápalových mediátorov v koži, vrátane CCL20 a IL-1 β . Preto sekukinumab v liečbe včasnej fázy psoriázy môže prerušiť hromadenie IL-17A produkujúcich buniek v zápalovom tkanive a takto potenciálne modifikovať ochorenie. Predpokladá sa, že včas začatou liečbou, ktorá zasahuje kľúčové zápalové cesty, ako IL-17A neutralizujúca protilátka sekukinumab, je možné získať dobré klinické výsledky a ovplyvniť priebeh ochorenia. To by mohlo znamenať dlhšie obdobia bez potreby liečby, limitované šírenie psoriatických ložísk do nových anatomických lokalizácií, či dokonca úplné vymiznutie psoriatickej choroby.

Skúsenosti s liečbou iných imunitne mediových zápalových ochorení ako je reumatoidná artritída, Crohnova choroba a sclerosis multiplex ukázali, že včasná intenzívna liečba môže signifikantne ovplyvniť ochorenie v dlhodobom meradle. Pacienti liečení do dvoch rokov od vzniku reumatoidnej artritídy vykazovali signifikantné zlepšenie funkcie pri liečbe oproti pacientom, u ktorých liečba začala dva roky po začiatku ochorenia. Bol pozorovaný rozdiel aj pri pacientoch, ktorí začali liečbu do troch mesiacov od začiatku ochorenia a pacientoch, ktorí boli zaradení do 12 mesiacov od vzniku reumatoidnej artritídy [1].

Výsledky štúdie STEPIn

Štúdia STEPIn je zameraná na porovnanie klinických výsledkov včasnej liečby sekukinumabom a úzkospektrálneho UVB (nb-UVB) u pacientov so skorým nástupom liečby po začatí ochorenia pri stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriáze, ktorí doposiaľ systémovú liečbu ani fototerapiu nemali (naivní pacienti). Konečným výsledkom je preukázať, že včasná liečba sekukinumabom môže dosiahnuť čistú alebo takmer čistú kožu bez psoriázy, ovplyvniť chronicitu ochorenia a modifikovať priebeh ochorenia v porovnaní so súčasným štandardom úzkospektrálnej UVB fototerapie. STEPIn je prebiehajúca, randomizovaná multicentrická štúdia fázy IV, ktorá zahŕňa 196 dospelých pacientov vo veku 18 – 50 rokov. Pacienti boli rozdelení do dvoch skupín, a to pacienti s novovzniknutou ložiskovou psoriázou (\leq 1 rok) a pacienti s chronickou psoriázou (\geq 5 rokov).

Primárny cieľ štúdie je zhodnotiť superioritu sekukinumabu 300 mg v porovnaní s nb-UVB v miere odpovede PASI 90 v 52. týždni. Ako sekundárny cieľ sa bude hodnotiť superiorita sekukinumabu v porovnaní s nb-UVB v miere odpovede PASI 90 v 104. týždni, IGA mod 2011 (*Investigator's Global Assessment*) 0 až 1 v 52. týždni (dosiahnutie čistej až takmer čistej kože).

Psoriáza je v prvých rokoch od vzniku často liečená konzervatívne prevažne lokálnou liečbou, zriedkakedy sa podarí kompletne odstrániť psoriatické ložiská a pacienti

mávajú časté recidívy. Súčasná Európska S3 odporúčania na celkovú liečbu psoriázy navrhujú začať liečbu lokálnymi prípravkami, následne pridať fototerapiu úzkospektrálnym UVB (*narrow band UVB* - nbUVB) a nebiologickú liečbu prvej línie, následne až biologickú liečbu – liečbu druhej línie. Táto liečba druhej línie zvyčajne nasleduje až po zlyhaní liečby nebiologickými liekmi. Pre pacienta to môže znamenať, že sa k biologickej liečbe dostane až niekoľko rokov po vypuknutí ochorenia [1]. Aj pri liečbe iných zápalových ochorení sa získali skúsenosti, ktoré naznačujú, že čím skôr od vzniku je psoriáza liečená intenzívnou biologickou liečbou, tým viac dochádza k dlhším bezpríznakovým obdobiam, zriedkavejším reaktiváciám pôvodných ložísk a nižšiemu riziku vzniku nových ložísk. Výsledkom je teda prevencia vzniku extenzívneho systémového zápalu v organizme (prevencia chronicity ochorenia). Tento koncept bol podporený subanalýzou dvoch extenzií štúdií ERASURE a FIXTURE, kde pacienti liečení 1 rok sekukinumabom s odpoveďou PASI 75 (75 % zlepšenie PASI skóre), nemali relaps psoriázy ani po 2 rokoch po prerušení liečby. Pravdepodobnosť dlhšieho obdobia bez relapsu bola vyššia u pacientov s kratším trvaním psoriázy [1, 3].

Podľa našich najlepších vedomostí, STEPIn je prvé klinické skúšanie zamerané na preskúmanie nového konceptu v liečbe psoriázy a na význam skorej liečby sekukinumabom u pacientov s novovzniknutou psoriázou, čo môže viesť k modifikácii prirodzeného priebehu ochorenia. Výsledky štúdie STEPIn tak prispievajú k ďalšiemu pochopeniu T_{RM} buniek a mohli by potenciálne viesť k zmene v stratégii liečby novovzniknutej psoriázy.

Výsledky štúdie CAIN457A2223

Štúdia CAIN457A2223 je randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie fázy II na zhodnotenie vplyvu 12-mesačnej liečby sekukinumabom na kožu a biomarkery u pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou. U PASI 75 respondérov po roku liečby sekukinumabom bola expresia génov v koži pacienta nerozlišiteľná od expresie génov v koži zdravého jedinca. Približne 85 % nadregulovaných génov a 75 % podregulovaných génov v koži psoriatického ložiska sa vrátilo na úroveň pozorovanú v zdravej koži. Hladiny mRNA pre kľúčové gény zodpovedné za vývoj psoriázy a hladiny cytokínov cesty IL-23 a IL-17 boli podobné normálnej zdravej koži [3].

Sekukinumab indukuje včasnú histopatologickú a molekulárnu rezolúciu psoriázy, mení histopatológiu a normalizuje transkriptómový profil psoriatického ložiska. Včasné prerušenie osi IL-23/IL-17A po zavedení sekukinumabu do liečby koreluje s klinickou a histologickou odpoveďou v 12. týždni.

Sekukinumab redukoval IL-17A 6,6 násobne v 12. týždni oproti počiatočným hodnotám, tak ako aj populáciu Th17 produkujúcich IL-17F – 6,4 násobne a IL-26 3,6 násobne. Čo sa týka IL-23 podjednotiek (IL-23A/p19 a IL-12B/p40), sekukinumabom boli redukované v 12. týždni 2,3

až 3,5 násobne a receptorové podjednotky IL-23 približne dvojnásobne. Zistili sa dokonca zmeny v génoch, ktoré regulujú periférny lipidový metabolizmus a zlepšenie schopnosti spracovať cirkulujúce lipidy, a tým znížené riziko sprievodných kardiovaskulárnych a metabolických komorbidít. Pozitívna odpoveď na sekukinumab bola asociovaná s redukovaním transkriptov ako laktotransferín, proteináza 3 a iné neutrofilové chemoatraktanty, ako CXCL-8/IL-8, čo zodpovedá zníženiu zápalovej odpovede popri redukcii psoriatických ložísk [4].

Záver

Tieto štúdie podporujú hypotézu, že pri liečbe sekukinumabom dochádza k normalizácii expresie génov v psoriatických ložiskách, ale aj k zníženiu celkového zápalového stavu v organizme, a tým aj k zníženiu rizika komorbidít pri psoriáze. Čím skôr sa pristúpi k liečbe pacienta po vypuknutí jeho choroby, tým častejšie u neho nastávajú bezpríznakové obdobia bez nutnosti liečby. Preto stojí za zváženie aj farmakoekonomické hľadisko začatia liečby modernými biologickými liečivami čo najskôr.

Literatúra

1. Iversen L, Eidsmo L, Austad J et al. Secukinumab treatment in new-onset psoriasis: aiming to understand the potential for disease modification – rationale and design of the randomized, multicenter STEP in study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018, 32: s.1930-1939.
2. Tian S, Krueger JG, Li K et al. Meta-analysis derived (MAD) transcriptome of psoriasis defines the „core“ pathogenesis of disease. *PLoS ONE* 2012, 7:e4474.
3. Lebwohl M, Iversen L, Eidsmo L et al. Long-term psoriasis control following secukinumab discontinuation indicates disease modification of moderate to severe psoriasis: Clinical and mechanistic results. Poster P1747, prezentované na EADV17, 2017 Sep 13-17, Geneva, Switzerland
4. Krueger JG., Wharton KA., Schlitt T et al. IL-17A inhibition by secukinumab induces early clinical, histopathologic, and molecular resolution of psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2019, 144(3): s. 750-762.