

# Inhibícia IL-17 a jej význam v patogenéze Hidradenitis suppurativa

## Inhibition of IL-17 and its role in the pathogenesis of Hidradenitis suppurativa

Vorčáková, K.<sup>1</sup>, Ballová, A.<sup>1</sup>

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

korešpondencia: karolina.vorcakova@uniba.sk

### Súhrn

Hidradenitis suppurativa je chronické zápalové ochorenie kože s negatívnym dopadom na kvalitu života pacientov. Liečebné možnosti sú stále obmedzené a problém predstavujú najmä závažnejšie formy HS. Patogenéza ochorenia stále nie je presne objasnená. Na vzniku HS lézií sa uplatňuje genetická predispozícia, vonkajšie faktory a v neposlednom rade imunitná dysregulácia s účasťou viacerých prozápalových cytokínov vrátane IL-17. Ako nová terapeutická možnosť s dobrou účinnosťou sa ukazujú inhibítory IL-17.

**Kľúčové slová:** Hidradenitis suppurativa, interleukín 17

### Abstract

Hidradenitis suppurativa is a chronic inflammatory skin disease with negative impact on patients' quality of life. Treatment options are still limited and more severe forms of HS are a particular problem. The pathogenesis of the disease is still unclear. Genetic predisposition, external factors and, last but not least, immune dysregulation involving several pro-inflammatory cytokines, including IL-17, are involved in the development of HS lesions. IL-17 inhibitors have been shown to be a new therapeutic option with good efficacy.

**Key words:** Hidradenitis suppurativa, interleukin 17

### Úvod

Hidradenitis suppurativa (HS) je imunologicky mediované chronické zápalové ochorenie kože charakterizované tvorbou bolestivých uzlov, abscesov a supurujúcich fistúl predilekčne v inverzných lokalizáciách. Prejavy sa začínajú typicky v postpubertálnom období a majú výrazne negatívny vplyv na kvalitu života. Ochorenie HS stále predstavuje diagnostickú, ale aj terapeutickú výzvu pre lekára. Toho času nemáme dostatočné terapeutické možnosti na zvládnutie ťažkých foriem ochorenia. Spolu s medikamentóznou liečbou sú často potrebné aj chirurgické výkony a adjuvantná liečba, ktorá zahŕňa zmenu životného štýlu pacienta a liečbu bolesti. U stredne ťažkej až ťažkej formy HS u pacientov refraktérnych na antibiotickú liečbu je jediným schváleným liečivom v danej indikácii anti-TNF-alfa biologikum – adalimumab. Odporúčané dávkovanie je u pacientov od 16. roku života v dávke 160 mg v týždni 0 80 mg, v týždni 2 a počínajúc týždňom 4 následne 40 mg týždenne. Ak v 16. týždni nedôjde ku klinickej odpovedi (hodnotené HiSCR), je nutné pristúpiť k zmene liečby [1]. Ukazuje sa, že účinnosť anti-TNF-alfa liečby je u pacientov s HS nižšia ako u pacientov so psoriázou alebo reumatologickými a gastroenterologickými indikáciami [2].

### Patogenéza HS

Patogenéza HS nie je úplne objasnená, hoci sa zdá, že imunitná dysregulácia hrá kľúčovú úlohu v etiológii ochorenia. Základom v etiopatogenéze HS lézií je oklúzia

vlasového folikulu, vyvolaná keratózou a hyperpláziou folikulárneho epitelu, ktorá v konečnom dôsledku vedie k rozvoju cysty [3]. Vývoj lézie začína folikulárnou oklúziou, ktorá môže byť v niektorých prípadoch spôsobená genetickou predispozíciou, ako sú mutácie  $\gamma$ -sekrétázy [4], a/alebo exogénnymi faktormi, ako je mikroflóra, fajčenie, obezita a/alebo mechanický stres. Porucha dysfunkcie keratinocytov sa podieľa na iniciácii HS. Keratinocyty odvodené z vlasových folikulov pacientov s HS mali v porovnaní so zdravými kontrolami prozápalový fenotyp [5]. Okrem toho sa ukázalo, že kožný mikrobióm pri HS je zmenený v porovnaní so zdravými kontrolami a nevyvážený kožný mikrobióm môže predchádzať rozvoju HS lézií prostredníctvom spustenia aberantnej kožnej imunitnej odpovede [6, 7].

### Úloha IL-17 v patogenéze HS

IL-17 je skupinou cytokínov, ktorá pozostáva zo šiestich podtypov: IL-17A–F, z ktorých sú najlepšie popísané IL-17A, C, E a F. IL-17A, C a F sa podieľajú na autoimunitnom zápale [8]. IL-17A a IL-17F pôsobia synergicky s ďalšími cytokínmi a chemokínmi. IL-17C po stimulácii IL-17A a IL-17F zvyšuje produkciu prozápalových cytokínov Th17 lymfocytmi, čím sa vytvára prozápalová spätná väzba. IL-17 ďalej indukuje proteíny LL-37 (katelicidín), S100A7, S100A8, S100A9 zapojené do expresie cytokínov

a proliferácie keratinocytov. Prozápalový efekt IL-17 môže byť terapeuticky inhibovaný väzbou na IL-17RA, IL-17A alebo IL-17F [9].

V nedávnej štúdií sa zistilo, že IL-17C sa podieľa na patogenéze HS a pacienti s HS majú významne zvýšenú mRNA IL-17C v porovnaní so zdravými kontrolami a sú porovnateľné s hladinami pozorovanými pri psoriáze [10].

Úlohe IL-17 v patogenéze HS sa venovalo viacero štúdií. Schlapbach et al. v roku 2011 objavil 30-násobné zvýšenie génovej expresie IL-17 a zhluky IL-17 produkujúcich Th lymfocytov v tkanive lézií HS v porovnaní so zdravou kožou [11]. Matusiak et al. ďalej popísal zvýšené sérové hladiny IL-17 u HS pacientov [12]. Zvýšená expresia IL-17 bola zistená aj v perilezionálnom tkanive a tiež v nepostihnutej koži u HS pacientov, čo poukazuje na subklinický zápalový proces, ktorý predchádza rozvoju aktívnych lézií [9].

### Literatúra

1. Vorčáková K, Péčová K, Madleňák M, et al. Hidradenitis suppurativa – terapeutická výzva pre dermatológa. *Dermatol. prax*, 2021, 15(2): 62-67.
2. Hambly R, Kirby B. Biologic survival in hidradenitis suppurativa: much done, more to do. *Br J Dermatol*. 2021, 185(1): 16-17.
3. von Laffert M, Helmbold P, Wohlrab J, et al. Hidradenitis suppurativa (acne inversa): early inflammatory events at terminal follicles and at interfollicular epidermis. *Exp Dermatol* 2010, 19: 533-537.
4. Wang B, Yang W, Wen W, et al. Gamma-secretase gene mutations in familial acne inversa. *Science* 2010, 330: 1065.
5. Hotz C, Boniotto M, Guguin A, et al. Intrinsic defect in keratinocyte function leads to inflammation in hidradenitis suppurativa. *J Invest Dermatol* 2016; 136:1768-1780.
6. Ring HC, Bay L, Kallenbach K, et al. Normal skin microbiota is altered in pre-clinical hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol* 2017; 97:208-213.
7. Ring HC, Thorsen J, Saunte DM, et al. The follicular skin microbiome in patients with hidradenitis suppurativa and healthy controls. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 897-905.
8. Fletcher JM, Moran B, Petrasca A, et al. IL-17 in inflammatory skin diseases psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Immunol*. 2020, 201(2): 121-134.
9. Kashetsky N, Mufti A, Alabdulrazzaq S, et al. Treatment Outcomes of IL-17 Inhibitors in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2022, 26(1): 79-86.
10. Navrazhina K, Frew JW, Krueger JG. Interleukin 17C is elevated in lesional tissue of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2019, 182: 1045-1047.
11. Schlapbach C, Hänni T, Yawalkar N, et al. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2011, 65(4): 790-798.
12. Matusiak Ł, Szczęch J, Bieniek A, et al. Increased interleukin (IL)-17 serum levels in patients with hidradenitis suppurativa: Implications for treatment with anti-IL-17 agents. *J Am Acad Dermatol*. 2017, 76(4): 670-675.

### Hodnotenie účinnosti anti-IL-17 liečby u pacientov s HS

Nedávny systematický prehľad sumarizuje doterajšie výsledky anti-IL-17 liečby. Zahŕňa 16 štúdií so 128 pacientami. Až 64,8 % (n = 83/128) pacientov s HS liečených IL-17 inhibítormi bolo klasifikovaných ako respondéri, čo potvrdzuje, že dráha IL-17 je efektívnym terapeutickým cieľom pri HS [9].

### Záver

Hidradenitis suppurativa je stále diagnostickou a terapeutickou výzvou pre dermatovenerológov. Liečebné možnosti sú obmedzené a doteraz schválená anti-TNF-alfa molekula má menšiu účinnosť ako v liečbe psoriázy, v reumatologických a gastroenterologických indikáciách. Ako nová terapeutická možnosť s dobrou účinnosťou sa ukazujú inhibítory IL-17.

*Publikácia tohto článku bola podporená spoločnosťou Novartis Slovakia s.r.o.  
SK2206234230*