

Konvenčná a biologická systémová liečba chronickej ložiskovej psoriázy z pohľadu histórie

Conventional and Biologic Systemic Treatment of Chronic Plaque Psoriasis From a View of History

Péč, J.¹, Hurtová, T.¹, Vorčáková, K.¹, Péčová, K.jr.²

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

²Dermatovenerologická klinika, Univerzitná nemocnica Bratislava – Nemocnica sv. Cyrila a Metoda
korešpondencia: juraj.pec@uniba.sk

Súhrn

Autori uvádzajú vyvíjajúce sa názory na terminológiu, klinický obraz psoriázy a liečbu z pohľadu histórie ľudstva až po súčasnosť. Autori uvádzajú súčasne akceptovanú topickú liečbu psoriázy, konvenčnú systémovú, a biologickú liečbu psoriázy s použitím originálnych molekúl a tiež biosimilars. Taxatívne uvádzajú jednotlivé molekuly týchto skupín so stručným popisom mechanizmu ich účinku na proces patogenézy psoriázy.

Kľúčové slová: psoriáza, lokálna, konvenčná systémová, biologická liečba

Abstract

The authors described options on terminology, clinical picture of psoriasis and treatment from view of human history to nowadays. The authors described in this time acceptable topic, systemic, conventional and biologic therapy of psoriasis with original molecules, but also with biosimilars and exactly described mechanism of function and effectiveness on process of psoriatic pathogenesis.

Key words: psoriasis, topical, conventional systemic, biologic therapy

Úvod

Rovnako ako na kliniku a terminológiu psoriázy sa v rámci ľudských dejín vyvíjali aj názory na liečbu tohto ochorenia. V posledných rokoch integráciou histológie a imunológie, neskôr molekulárnej biológie, molekulárnej genetiky a imunohistochemie bol zaznamenaný obrovský rozvoj poznatkov na kliniku a tiež liečbu psoriázy. Niektoré objavy z posledných storočí – ako bolo objavenie keratolytických účinkov kyseliny salicylovej na šupiny, objavenie prípravy chryzarobínu, neskôr jeho syntetického derivátu antralinu a detranolu – sa však používajú na niektorých pracoviskách sveta v liečbe psoriázy dodnes [1]. **V lokálnej liečbe** začiatkom 20. storočia bola prínosom topická liečba použitím kortikosteroidov, ktoré redukovali zápal a svrbenie, tiež deriváty vitamínu D (kalcipotriol) v dôsledku regulácie rastu kožných buniek a v neposlednej miere lokálne používané emolienciá a keratolytiká, ktoré zmiernujú tvorbu šupín a suchosť pokožky. Zásadný obrat v liečbe psoriázy v posledných rokoch spôsobili nové poznatky systémovej konvenčnej a tiež biologickej liečby tohto ochorenia.

Konvenčná systémová liečba psoriázy

Metotrexát – imunosupresívny liek, ktorý brzdí zápal a rast buniek. Metotrexát je antagonist kyseliny listovej, ktorý interferuje so syntézou purínov, čím inhibuje syntézu DNA pri replikácii buniek [2]. Metotrexát je štruktúrally analóg kyseliny listovej. Pre svoj antifolátový účinok intracelulárne kompetitívne inhibuje dihydrofolát reduktázu (DHFR) potrebnú na konverziu viacerých biologicky aktívnych folátových kofaktorov, potrebných na konverziu homocysteínu na methionín. Inhibíciou uvedených enzýmov metotrexátom klesá intracelulárna rezerva folátov a dochádza k vzostupu sérových hladín homocysteínu. Vysoké hladiny homocysteínu sú nezávislým rizikovým faktorom vzniku aterosklerózy, ochorenia koronárnych artérií, periférnych ciev s rizikom vzniku trombózy a tým aj poškodenia endotelu ciev, erytrocytov, a podobne.

Metotrexát pôsobí aj supresívne na T-bunky. Do patogenézy psoriázy zasahuje aj antiproliferatívny účinok, ako aj inhibíciou IL-1, IL-6, TNF-alfa, PGE2, LTB4, migráciou neutrofilných leukocytov, a pod. Je opísaných niekoľko variantov génového polymorfizmu enzýmu metyléntetrahydrofolát

reduktázy (MTHFR) – označených ako C677T a A1298C, ale aj ďalších enzýmov potrebných pre metabolizmus folátov, v dôsledku ktorých má metotrexát významný toxický účinok na ľudský organizmus, predovšetkým na kostnú dreň. Predpokladá sa, že nositeľom týchto mutácií je asi 1 % našej populácie.

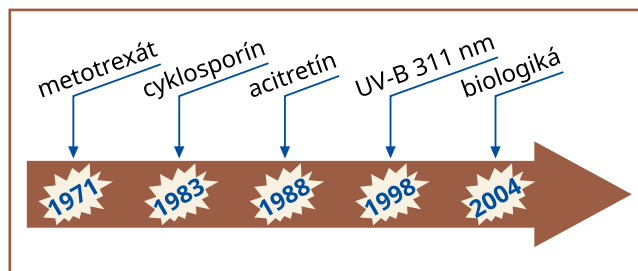
Cyklosporín – silný imunosupresívny liek transplantáčnej medicíny, s významným liečebným efektom tiež u psoriázy. Cyklosporín je makrocyklické imunosupresívum, polypeptid mykotického pôvodu, ktorý produkuje *Tolypocladium infantum* Gams a *Tolypocladium terricola*. Cyklosporín viaže imunophilín a inhibuje kalcineurín fosfatázu iniciujúcu aktiváciu T-buniek a inhibuje účinky IL-2. Priamo pôsobí aj na keratinocyty epidermis, pri ktorých inhibuje ich proliferáciu [3]. Cyklosporín je vysoko lipofilný, účinný aj po orálnom podaní a metabolizuje sa v pečeni prostredníctvom cytochrómového P-450 systému.

Retinoidy (etretinát, acitretin) sú deriváty kyseliny vitamínu A, regulujú keratinizáciu (účinnosť proti keratinizácii). Ide o skupinu liekov s veľkou biologickou diverzitou. Retinoidy, v našom prípade acitretín, disponujú antiproliferačnými, sebestatickými (sebestáza) účinkami, tiež zlepšenie glukózovej tolerancie, imunomodulačnými, kanceroprotektívnymi (chemoprolifexia nádorov), protizápalovými účinkami, zúčastňujú sa na diferenciácii epidermy (apoptóza), majú aj účinok na angiogénézu. Majú tiež účinok na embryogénézu a morfogénézu. Z tejto diverzity vyplýva ich využitie v rôznych indikáciách. Predpokladá sa, že acitretín je v ľudskom organizme metabolizovaný na molekuly viažuce sa na nukleárne RAR-receptory (RAR-alfa, -beta, -gama). RAR-alfa je výrazne exprimovaný v zdravej koži (keratinocyty, melanocyty, Langerhansove bunky, fibroblasty). Jadrové receptory pre retinoidy patria do rodiny jadrových receptorov pre kortikosteroidy (kortikosteroidný antagonizmus), hormóny štítnej žľazy a vitamínu D3 [4]. Transaktivácia RAR má primárny efekt na génovú transkripciu sprostredkovanú zložkami závislými od kyseliny retinovej (RARE) a má negatívny efekt na génovú transkripciu, vyúsťujúcu do antiproliferačných a antiinflamačných účinkov lieku.

Od rokov 1920 – 1930 bola prínosom liečby psoriázy **fototerapia**, a síce použitie UVB svetla, ktoré spomaľuje rast kožných buniek a znižuje zápal a ďalej modifikácie tejto liečby ako je **PUVA** s využitím psoralénov UVA fototerapie, ktorá je efektívna pri liečbe ťažkých foriem psoriázy (Obr. 1) [5].

Biologiká dostupné na Slovensku v liečbe chronickej stredne ťažkej až ťažkej formy psoriázy

Biologické lieky, čiže modifikátory biologickej odpovede, sú vysokomolekulárne bielkoviny alebo polypeptidy – vnútorne rôznorodé molekuly, vyrábané metodikami génového inžinierstva (produkované líniami živých buniek pomocou technológie



Obr. 1 • Čas registrácie konvenčných systémových antipsoriatik (spracované podľa Chromeja [6])

rekombinantnej DNA), špecificky zasahujúce do patofyziologických pochodov v organizme, cielene modifikujúce biologickú odpoveď na molekulárnej úrovni. Vďaka ich prirodzenej variabilite sa biologické lieky nikdy nedajú presne replikovať (*FDA Guidance for Industry (Draft): Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. February 2012; FDA Guidance for Industry (Draft): Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. February 2012*). Biologiká sú veľké trojrozmerné molekuly pripravené zložitým biotechnologickým procesom, sú fragilné – veľmi citlivé, nakoľko tieto komplexy bielkovín a peptidov sú natravované tráviacim systémom organizmu, optimálna cesta ich podania je injekčná. Biologiká vykazujú vysoké riziko degradácie (strata až 30 %), vysoké riziko vzniku variability (mutácie bunkových línií, vysoké riziko kontaminácie, a preto si celá technológia prípravy vyžaduje neprestajnú a dokonalú kontrolu celým komplexom analytických techník na všetkých úrovniach. Najčastejšie ide o monoklonálne protilátky a fúzne proteíny. Výrobné bunkové línie sú vysoko selektované bunky vyvinuté pre stabilnú produkciu s vysokými výnosmi a vysoko kvalitnými biologickými produktmi. Vyrobené bunkové línie sú jedinečné pre každého výrobcu a sú pod prísnu patentovú ochranu, nie sú teda k dispozícii pre výrobcov biosimilars. Preto je prakticky nemožné vyrobiť úplne identický produkt. Celková biológia každej bunkovej línie je teda jedinečná.

Monoklonálne protilátky

Monoklonálna protilátka sa pripravuje technológiou priemyselného bioprosesu, s cieľom vygenerovania bunkovej línie produkujúcej monoklonálnu protilátku, jej maximálneho vylepšenia, formulácie najvhodnejšieho kultivačného a rastového média, z výberu reaktora na množenie bunkových línií, ich separácie, zberu, purifikácie, koncentrácie za odstránenia mutovaných a infikovaných buniek, izolácie produktu, jeho plnenie a uskladnenie, za neprestajnej kontroly čistoty a kvality produktu analytickými technológiami (elektroforetické metodiky, chromatografické metodiky, hmotnostná spektrometria). Nasleduje fáza predklinických a klinických štúdií, registrácia a marketing.

V súčasnosti boli na Slovensku kategorizované biologiká do liečby stredne ťažkej až ťažkej formy psoriázy (Obr. 2, 3) [6, 7].

Prvá vlna biologík s účinkom anti-TNF-alfa (roky 2004 – 2007)

Efalizumab – prvé biologikum v liečbe psoriázy kategorizovaný EMA 2004, neskôr stiahnutý z liečby psoriázy (2009).

Infliximab – chimerická IgG1 monoklonálna protilátka proti cytokínu TNF-alfa.

Etanercept – dimerický, plne humánný fúzny proteín produkovaný ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka, ktorý pozostáva z dvoch ligand viažucich doménu p75 TNF fúzaného s Fc fragmentom ľudského IgG1.

Adalimumab – plne humánná monoklonálna protilátka triedy IgG1. Bráni priamej interakcii TNF-alfa s TNF receptormi.

Certolizumab pegol – Feb fragment rekombinantnej, humanizovanej protilátky proti TNF-alfa získaný z *Escherichia coli* a konjugovaný s polyetylén glykolom (PEG).

Anti-IL-12/23 (prechodná éra; 2009)

Ustekinumab – plne humánná monoklonálna IgG1 protilátka s vysokou afinitou a špecificitou voči spoločnej p40 podjednotke pre IL-12 a IL-23, čím bráni interakcii s IL-12Rbeta1 a inhibuje aktivitu oboch cytokínov.

Anti-IL-17 (druhá vlna biologík, výrazný posun v účinnosti v liečbe psoriázy (roky 2017 – 2025)

Sekukinumab – rekombinantná, plne humánná monoklonálna protilátka, selektívna proti interleukínu 17A, kľúčového cytokínu v etiopatogenéze psoriázy.

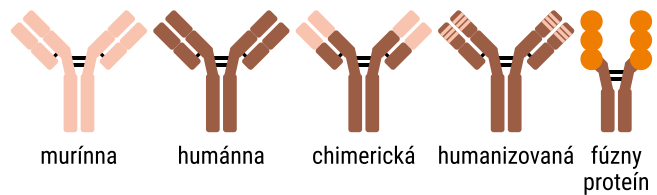
Ixekizumab – rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka proti interleukínu 17 s rýchlym nástupom účinku.

Brodalumab – humánná monoklonálna protilátka blokujúca IL-17 receptor A a tým aj IL-17A, IL-17E, IL-17A/F a IL-25.

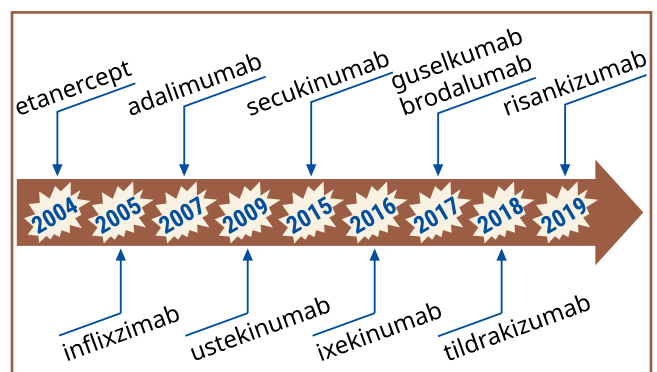
Bimekizumab – humanizovaná monoklonálna IgG1 protilátka neutralizujúca IL-17A a IL-17F. Obe izomorfy zdieľajú rovnaký receptorový komplex (IL 17RA a ILRC).

Anti-IL-23 (najnovšia vlna biologickej liečby psoriázy, veľmi dlhé dávkovacie intervaly; roky 2017 – 2019)

Guselkumab – plne humánná monoklonálna protilátka triedy IgG1gamma, ktorá viaže interleukín 23 a blokuje tak väzbu a signalizáciu IL-23 cez jeho receptor.



Obr. 2 • Štruktúra biologík používaných v liečbe psoriázy. Chimerické protilátky obsahujú murínnu časť vo variabilných úsekoch. Humanizované protilátky obsahujú murínnu časť vo variabilných úsekoch. Fúzne proteíny sú kompletne ľudské rekombinácie prirodzených receptorov a konštantných fragmentov ťažkých protilátkových reťazcov (spracované podľa Chromeja [6])



Obr. 3 • Čas registrácie biologík v liečbe psoriázy

Risankizumab – humanizovaná monoklonálna IgG1 protilátka viažuca sa na p19 podjednotku interleukínu 23, kľúčového cytokínu v etiopatogenéze psoriázy.

Tildrakizumab – humanizovaná monoklonálna protilátka (mAB), ktorá selektívne cieľi na podjednotku p19 interleukínu IL-23, čím inhibuje os IL-23/IL-17.

Apremilast – perorálne podávaná malá molekula selektívne inhibujúca fosfodiesterázu 4 (PDE 4).

Biosimilars

Biosimilars [8], čiže biologický substituent (ekvivalent) je biologický produkt, ktorý sa vyrába rovnako ako originálne biologikum biotechnologickými metodami génového inžinierstva a musí mať všetky vlastnosti originálnej molekuly. Používa sa v liečbe rovnakej choroby v rovnakej dávke a liečebnej schéme a je veľmi podobný referenčnému produktu, napriek určitým rozdielom v klinických komponentoch. Čo sa týka bezpečnosti, čistoty a sily účinku, neexistujú klinicky významné rozdiely medzi originálnou molekulou a biosimilars. Prvý biologicky podobný liek (biosimilars) bol v EÚ do klinickej praxe povolený v roku 2006, odvtedy bolo v EÚ doteraz povolených viac ako 50 biologicky podobných liekov.

Záver

Vďaka výskumu molekulárnej biológie, molekulárnej genetiky, imunohistochemie sú objavované nové molekuly, ktoré môžu zohrávať a zohrávajú dôležitú úlohu v patogenéze viacerých ochorení. Vďaka genetickému inžinierstvu sú tieto molekuly izolované a pripravujú sa proti nim lieky (často monoklonálne protilátky), ktoré zásadným spôsobom

ovplyvnia patogenézu, a tým aj kliniku ochorení v dôsledku inhibície ich účinkov, čím sa výrazným spôsobom zlepši aj kvalita života pacientov. Po určitej dobe tieto lieky strácajú svoju originalitu a je možné ich v klinickej praxi nahradiť tzv. biosimilars, v dôsledku čoho je možné výrazným spôsobom znížiť ich cenu a poskytnúť tak liečbu širokej palety pacientov s daným ochorením [9].

Literatúra

1. Osuský P, Pěč M. Psoriáza ako súčasť histórie ľudstva. S.13-18 In Pěč J, Chromej I, Martinásková K, Chribiková I, Danilla T. Chronická ložisková psoriáza. Komplexný pohľad na problematiku a biologická liečba. Dali-BB. Banská Bystrica; 2006: 182 s.
2. Chan ES, Cronstein BN. Methotrexate – how does it really work? *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 175-178.
3. Santini MP, Talora G, Toshihiko S, Bolga L, Dotto GP. Cross talk among calcineurin, SP1/SP3, and NFAT in control of p21Waf1/C1P1 expression in keratinocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 9575-9581.
4. Pěč J, Urbanček S, Martinásková K, Šimaljaková M, Osuský P. Liečba psoriázy acitretínom. Univerzita Komenského Bratislava; 2007: 159 s.
5. Chromej I, Frličková Z, Chribiková I. Princípy a prostriedky lokálnej a systémovej liečby psoriázy. 137-148. In Pěč J, Chromej I, Martinásková K, Chribiková I, Danilla T. Chronická ložisková psoriáza. Komplexný pohľad na problematiku a biologická liečba. Dali-BB; Banská Bystrica, 2006; 182 s.
6. Chromej I. Biologická liečba psoriázy. 149-177. In Pěč J, Chromej I, Martinásková K, Chribiková I, Danilla T. Chronická ložisková psoriáza. Komplexný pohľad na problematiku a biologická liečba. Dali-BB, Banská Bystrica; 2006: 182 s.
7. Hurtová T, Krošlákova B, Kalabová Z, Holečková B, Vorčáková K. Biologická liečba chronickej ložiskovej psoriázy: prehľad inovatívnej liečby. *LDVO* 2023; 11(3): 15-19.
8. Pěč J, Mažgútová E, Pěč J.jr. Biosimilars adalimumabu – liečba psoriázy. *LDVO* 2025; 13(2): 3-8.
9. Pěč J, Martinásková K, Valentová V, Martinásková K.jr., Adamicová K, Urbanček S, Lipovský P. Systémová liečba psoriázy u dospelých. Univerzita Komenského Bratislava 2010; Martin; Beriss: 151 s.