

Kľúčová úloha IL-17A v patogenéze psoriázy

The Key Role of IL-17A in the Pathogenesis of Psoriasis

Part M.

Dermatovenerologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského
a Univerzitná nemocnica Bratislava

korešpondencia: martina.part@icloud.com

Súhrn

Interleukín 17 je regulačný cytokín plniaci v organizme množstvo funkcií. Za fyziologických okolností poskytuje ochranu pred kvasinkovými a extracelulárnymi baktériovými infekciami prostredníctvom regulovanej zápalovej odpovede. Pri nadmernej produkcii však môže IL-17 prispievať k vývoju chronického zápalu. Produkcia IL-17A mechanizmami získanej imunity je pomerne dobre objasnená v patogenéze psoriázy, kde u geneticky predisponovaných jedincov dochádza k zvýšenej produkcii TH 17 polarizovaných lymfocytov. V poslednej dobe sa však zistilo, že IL-17A je produkovaný aj mechanizmami vrodenej imunity a to prostredníctvom neutrofilov, makrofágov, mastocytov a lymfoidných buniek. Sekukinumab ako vysoko účinný blokátor IL-17 je schválený na liečbu stredne závažnej a závažnej formy psoriázy rovnako ako aj na liečbu psoriatickej artritídy.

Kľúčové slová: interleukín, IL-17, IL-17A, psoriáza, sekukinumab

Abstract

Interleukin 17 is a cytokine with a many functions in human body. It plays a role in protection against candida and extracellular bacterial infections by controlling inflammatory response. Overproduction of IL-17 can contribute to the development of chronic inflammation. The production of IL-17A by the mechanisms of adaptive immunity is relatively well documented in the pathogenesis of psoriasis. Genetically predisposed individuals can have elevated production of TH17 polarized lymphocytes. Recently, it has been found that IL-17A is also produced by mechanisms of innate immunity through neutrophils, macrophages, mast cells and other lymphoid cells. Secukinumab is an effective IL-17 blocker approved therapy of moderate-to severe psoriasis and psoriatic arthritis.

Key words: interleukin, IL-17, IL-17A, psoriasis, secukinumab

Psoriáza patrí medzi chronické, imunologicky mediované zápalové ochorenia. Postupné objasňovanie patogenetických mechanizmov na molekulárnej úrovni napomáha objasniť a charakterizovať psoriázu ako systémové ochorenie, ktoré je asociované s postihnutím viacerých orgánových systémov. Psoriáza ako systémové ochorenie stojí v centre záujmu o vývoj nových liečebných modalít – najmä biologík, ktoré sú schopné cielene zasiahnuť vrámci imunologických dráh. Najmodernejšie biologiká sa zameriavajú na ovplyvnenie hladín IL-17A, ktorý sa zdá byť kľúčovým cytokínom v patogenéze psoriázy.

IL-17A je produkovaný aj inými bunkami vrodenej imunity, nielen T_H 17 lymfocytmi

Interleukín 17A je regulačný cytokín produkovaný nielen aktivovanými T-pomocníkmi (T_H) bunkami, ale aj inými bunkami vrodenej imunity. V ľudskom organizme plní IL-17 množstvo funkcií. Za fyziologických okolností poskytuje ochranu pred kvasinkovými a extracelulárnymi baktériovými infekciami kože a slizníc prostredníctvom

regulovanej zápalovej odpovede. Pri nadmernej produkcii, však môže IL-17 prispievať k vývoju chronického zápalu a k spusteniu autoimunitnej odpovede [1]. Genetické mutácie vedúce k nedostatku hladín IL-17 sú asociované s porušenou mukokutánnou imunitnou odpoveďou proti *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* [2]. Pacienti s týmito mutáciami majú často detekovateľné protilátky proti IL-17A a IL-17F [2].

IL-17 je produkovaný mechanizmami vrodenej imunity prostredníctvom neutrofilov, makrofágov, mastocytov a lymfoidných buniek CD8T buniek, $\gamma\delta$ T-buniek, iNKT buniek, ILC3 buniek [3,4]. Produkcia IL-17A T_H 17 lymfocytmi vyžaduje aktiváciu pomocou IL-23. T_H 17 lymfocyty začnú produkovať IL-17A po aktivácii interleukínom 23, ktorý vyprodukovala aktivovaná dendritická bunka ako odpoveď na prítomnosť TNF-alfa [3].

Časť produkcie IL-17A je však nezávislá od IL-23 [3]. IL-17A je v tomto prípade produkovaný $\gamma\delta$ T-bunkami a ILC3, ktoré sa uvoľňujú ako odpoveď na mechanický stres, ktorý vzniká napr. pri enteziťdách [3]. IL-23 nezávislá cesta aktivácie vrodenej imunity sa zdá byť kľúčovou

v liečbe palmoplantárnej psoriázy a tiež v liečbe refraktérnych psoriatických ložísk. Produkcia IL-17A mechanizmami získanej imunity je pomerne dobre objasnená v patogenéze psoriatickej choroby, kde u geneticky predisponovaných jedincov dochádza k zvýšenej produkcii T_H 17 polarizovaných lymfocytov, čo vedie k manifestácii psoriatickej choroby. Termínom psoriatická choroba sa označuje psoriasis vulgaris a psoriatická artritída (periférna, axiálna artritída), ktoré sú sprevádzané komorbiditami ako obezita, metabolický syndróm, ateroskleróza, zápalové ochorenia čreva, uveitída a depresie [5]. Ku prejavom psoriatickej choroby patrí aj postihnutie nechťov, entezeitidy, psoriáza v kapilíciu, či palmoplantárna psoriáza. Zvýšená produkcia IL-17A je okrem psoriatickej choroby typická aj pre iné kožné ochorenia, ako napr. atopická dermatitída, neutrofilné, granulomatózne dermatitídy, bulózne dermatózy [3].

Interleukín 17A v ložiskách psoriázy

Interleukín 17A bol prvýkrát objavený v roku 1993 z T-bunkových hybridómov hlodavcov [1], označoval sa ako CTLA-8. Gén pre ľudský IL-17 je odvodený z CD4+ T-buniek. Vrámcí genómu je lokalizovaný na chromozóme 6p12 a pozostáva z 1874 bázových párov.

IL-17 predstavuje pomerne veľkú molekulovú rodinu tvorenú 6 členmi, označovanými ako IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E a IL-17F. Medzi jednotlivými interleukínmi rodiny IL-17 nachádzame rôzny stupeň homológnosti. Najvyšší stupeň homológie (55 %) existuje medzi IL-17A a IL-17F. Tieto dva interleukíny sa v najvyššej miere podieľajú na zápalových imunopatogenetických procesoch pri psoriatickej chorobe [3]. Receptory pre cytokíny IL-17 označované ako IL-17R sú diméry skladajúce sa z rôznych kombinácií piatich podjednotiek [3]. Z pohľadu patogenézy psoriázy je najvýznamnejší receptor IL-17RA/RC, ktorý na seba viaže IL-17A a IL-17F, pričom IL-17A má omnoho vyššiu schopnosť indukcie prozápalových cytokínov, čím sa v porovnaní s IL-17F omnoho významnejšie podieľa na udržiavaní chronického zápalu. Pri psoriáze dochádza k väzbe na tento receptor interleukínu priamo na membráne keratinocytov, kde následne prostredníctvom signálnych dráh v bunke, dochádza k zvýšenej syntéze prozápalových mediátorov. IL-17 indukuje produkciu prozápalových cytokínov ako napr. IL-6, G-CSF, GM-CSF, IL-1 β , TGF- β , TNF- α , MCP-1 a prostaglandíny. Indukciou prozápalových cytokínov sa vytvára akási zápalová slučka pozostávajúca z keratinocytu – dendritickej bunky – T_H 17 lymfocytu, čo prispieva k udržiavaniu chronického zápalového procesu v psoriatickom ložisku [4]. Okrem T_H 17 lymfocytov, sú psoriatické ložiská infiltrované aj neutrofilmi (lokalizovanými v Munroových mikroabscesoch a vo spongiformných pustulách) a inými bunkami vrodenej imunity, ktoré sú schopné produkovať IL-17A priamo [1]. Medzi takéto bunky patria napríklad mastocyty, ktoré uvoľňujú tryptázu a chymázu, ktorú možno histologicky detegovať v papilárnej derme psoriatických ložísk.

Efekt IL-17A na iné bunky okrem keratinocytov

Efekt IL-17A nie je limitovaný iba na keratinocyty, ale teda aj na iné bunky v organizme ako napr. endotelové bunky, chondrocyty, fibroblasty a synoviálne bunky, makrofágy, mastocyty. Zvýšená expresia chemokínov (napr. CCL20, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL8) priťahuje do epidermy psoriatických ložísk ďalšie bunky podporujúce zápalovú odpoveď [2]. Medzi takéto bunky patria aj neutrofily, ktoré sa podieľajú na ďalšom udržiavaní chronického zápalu pri psoriáze [3]. IL-17A súčasne zvyšuje expresiu antimikrobiálnych peptidov, vrátane beta-defenzínov a iných z makrofágov sa uvoľňujúcich proteínov, ktoré sú schopné stimulovať vrodenu imunitnú odpoveď. IL-17A súčasne prispieva k epidermálnej hyperproliferácii a k porušeniu kožnej bariéry. Porušená kožná bariéra zvyšuje expresiu keratínu 17, znižuje expresiu filagrinov a ovplyvňuje expresiu viacerých génov podieľajúcich sa na bunkovej adhezii [2,3].

Blokovanie IL-17A sekukinumabom – pohľad do psoriatických ložísk

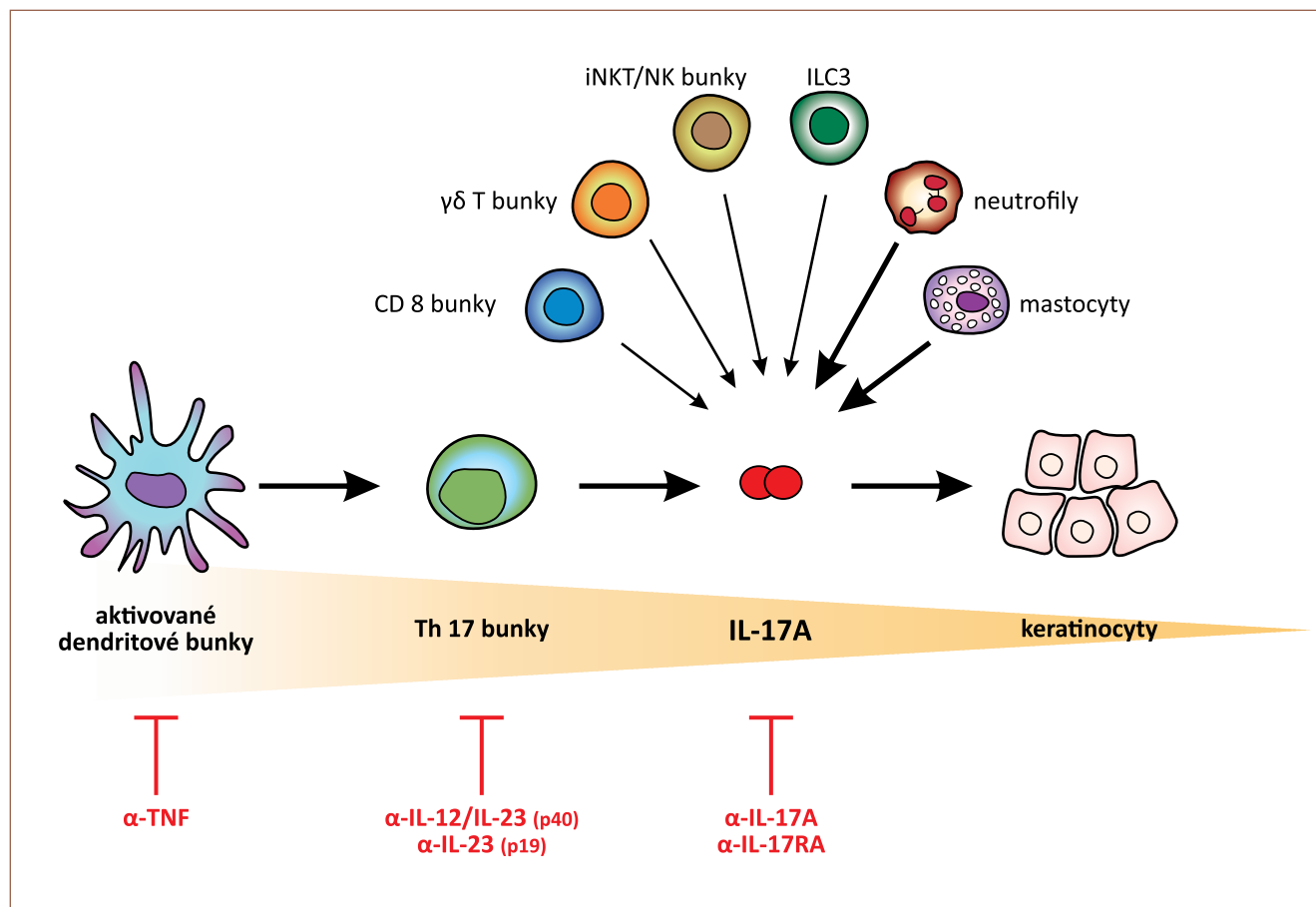
Sekukinumab vykazuje významné klinické účinky sprostredkované cez blokádu cytokínovej cesty vedúcej k uvoľňovaniu IL-17A. Práve táto cytokínová cesta je kľúčová v patogenéze psoriázy. U pacientov so psoriázou sa dokázali zvýšené hladiny cytokínu IL-17 nielen v sére pacientov, ale aj priamo v psoriatických ložiskách v porovnaní s kontrolnou skupinou, ktorú predstavovali jedinci so zdravou kožou [1]. Vysoká produkcia IL-17 bola potvrdená aj na úrovni expresie mRNA pre IL-17A a IL-17F. Úroveň expresie IL-17A a IL-17F priamo úmerne korelovala so závažnosťou psoriázy. Významnú úlohu inhibície IL-17A preukázali štúdie, ktoré analyzovali úroveň expresie IL-17A v histologickom obraze psoriatických ložísk pred a po podaní plne humánnej monoklonálnej protilátky sekukinumabu [1]. Po podaní inhibítora IL-17A - sekukinumabu došlo k výraznému poklesu celkového množstva interleukínu IL-17A, IL-17F, k poklesu hladiny TNF, rovnako ako aj k poklesu celkového množstva neutrofilov v psoriatických ložiskách [1]. Účinok IL-17A podieľajúci sa na vývoji psoriatických ložísk je úzko spojený s produkciou TNF- α . Cytokín TNF- α je produkovaný dendritickými bunkami, T-bunkami a keratinocytmi. IL-17A a TNF- α pôsobia synergicky na keratinocyty, čo má za následok ďalšiu produkciu prozápalových mediátorov [2]. Génové analýzy jednoznačne preukázali, že IL-17A a spolu s TNF- α pôsobia synergicky alebo aditívne, čím zvyšujú expresiu viac ako 350 génov, ktorých produkty sa podieľajú na udržiavaní chronického zápalu [2].

Na základe štúdií sa zistilo, že u pacientov s perzistujúcimi ložiskami psoriázy liečených blokátormi IL-23 sú napriek liečbe stále elevované hladiny IL-17A a INF γ aj keď pacientov možno považovať za responderov [6].

V terapii psoriázy je vysoko účinné zníženie hladiny IL-17A a to prostredníctvom monoklonálnych protilátok, pričom blokáda IL-17 znamená supresiu oboch ciest

produkcie IL-17A, v mechanizmoch získanej a vrodenej imunitnej odpovede [1, 3]. Sekukinumab redukuje hladiny IL-17A cez IL-23 závislú, ale aj IL-23 nezávislú cestu, čím významne potláča prejavy kompletnej psoriatickej choroby.

Sekukinumab ako účinný blokátor cytokínovej cesty vedúcej k uvoľňovaniu IL-17A je schválený na liečbu stredne závažnej a závažnej formy psoriázy rovnako ako na liečbu psoriatickej artritídy.



Obr. 1 • IL-17A v patogenéze psoriázy [3]

Literatúra

1. Reich K, Papp KA, Matheson RT, et al.: Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol* 2015; 24(7):529-535.
2. Lynde CHW, Poulin Y, et al. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:141-149.
3. Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 family of cytokines in psoriasis: IL-17 and beyond. *Front Immunol* 2018; 9:1682, doi: 10.3389/fimmu.2018.01682.
4. Martin DA, Towne JE, Kricorian G. The emerging role of interleukin-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *J Invest Dermatol* 2013; 133(1):17-26.
5. Pollock RA, Abji F, Gladman DD. Epigenetics of psoriatic disease: a systemic review and critical appraisal. *J Autoimmun* 2017; 78:29-38.
6. Jack C, Mashiko S, Arbour N, et al. Persistence of interleukin (IL)-17 A T lymphocytes and IL-17A expression in treatment-resistant psoriatic plaques despite ustekinumab therapy. *Br J Dermatol* 2017; 177:267-270.