

ních mikroorganismů, které vytvářejí unikátní vzory PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns). Vzory vnitřního poškození DAMP a vzory patogenní invaze PAMP jsou identifikovány receptory PRR (Pattern Recognition Receptors). Ty jsou vyjádřeny v největší míře na buňkách vrozené imunity, ale také na keratinocytech. Jsou lokalizovány rovněž nitrobuňčně v buněčných organelách nebo v cytoplazmě. Identifikace vzorů PAMP/DAMP receptory PRR spouští nitrobuňčné signální dráhy, které v důsledku vedou k aktivaci transkripčních faktorů, mezi kterými zaujímá ústřední postavení transkripční faktor NFκB. Ten po translokaci do jádra buněk stimuluje přepis několika set genů s převážně prozánětlivými a aktivními produkty, např. cytokiny. Vede také ke zmožení buněčného substrátu poškozujícího zánětu a jeho akumulaci v kůži. Nemocní s psoriázou jsou charakterizováni řadou komorbidit, jejichž jednotícím prvkem je poškozující zánět. Jedná se o nemoci kardiovaskulární, často provázející obezitu, metabolický syndrom, diabetes II. typu (2).

Koncept, ve kterém v patogenezi psoriázy zaujímá ústřední postavení poškozující zánět, odpovídá realitě. Důkazy přináší rychle se rozvíjející možnosti, jak cestou modulace poškozujícího zánětu lze pozitivně ovlivnit aktivitu psoriázy. Nejúčinnější léčebné modality cílí právě na poškozující zánět. Historicky první biologikum, které bylo použito pro modulaci poškozujícího zánětu vůbec, bylo biologikum cílící na efektorový prozánětlivý cytokin TNFα. Nověji se rychle rozšiřuje paleta monoklonálních protilátek, které specificky neutralizují některé efektorové nebo regulační prvky poškozujícího zánětu. Jedná se zejména o neutralizaci cytokinů nebo modulaci receptorů pro cytokiny (3). Cílem tohoto sdělení je popsat účinek nejnověji schváleného biologika pro léčbu psoriázy, bimekizumabu, který prokázal vysokou účinnost v léčbě psoriázy, jak doloženo klinickými studiemi. Budou diskutovány i mechanismy distribuce subkutánně aplikovaného biologika.

Psoriáza – abnormální polarizace funkčních subsetů T lymfocytů

V průběhu diferenciaci T lymfocytů, která se uskutečňuje v thymu, je každý jedinec

vybaven obrovským repertoárem T lymfocytů, které se odlišují svými receptory pro antigen (TcR). Tyto funkčně kompetentní zralé T lymfocyty označujeme jako T lymfocyty subsetu Th0. T lymfocyty rozpoznávají pouze antigenní fragmenty (peptidy) navázané na molekuly HLA, které byly zpracovány v buňkách prezentujících antigen. Jimi jsou různé subsety dendritických buněk, z nichž některé jsou přítomny i v kůži. Po rozpoznání antigenu prostřednictvím TcR při splnění všech dalších nutných podmínek, které představují kostimulační interakce a konkrétní cytokinové mikroprostředí zprostředkované dendritickými buňkami, dochází k aktivaci antigenem stimulovaného T lymfocytu a k jeho zmožení (klonální expanzi). Zmnožené T lymfocyty se v závislosti na momentálních potřebách organismu funkčně polarizují. V případě pomocných T lymfocytů vznikají základní subsety Th1, Th2, Th17 a Treg, které zajišťují různé funkce v obranném zánětu. Funkční polarizace je zajišťována nitrobuňčnými signálními drahami, které zahrnují transkripční faktory STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription). Velmi zjednodušeně lze říci, že subset Th1 prostřednictvím interferonu gamma zajišťuje cytotoxické aktivity namířené především proti virové invazi. Subset Th2 je nezbytný pro komplexní funkce B lymfocytů a reguluje je především prostřednictvím IL-4. Funkčně polarizovaný subset Th17, který tvoří různé formy IL-17, je odpovědný za bariérové funkce kůže a sliznic. Subset Treg je považován za regulační, homeostatický subset. Všechny tyto subsety se za normálních okolností vzájemně ovlivňují. Výsledkem je efektivní obrana proti invazi patogenů a řešení poškození vlastních struktur. To charakterizuje obranný zánět (2).

Výše stručně popsané procesy jsou mimořádně komplexní a komplikované, především s ohledem na regulace. Porucha funkční polarizace T lymfocytů, bez ohledu na její příčiny, může být důvodem přesmyku od zánětu obranného k zánětu poškozujícímu. Většina imunopatologických onemocnění člověka je v současné době charakterizována abnormitami ve funkční polarizaci T lymfocytů. Psoriáza je charakterizována abnormální funkční polarizací ke zvýšené aktivitě subsetů Th1, Th17 se sníženou aktivitou subsetu Treg. U psoriázy jsou nalézány abnormity

v regulační ose IL-12/IL-23. Přítomnost IL-12 je nezbytná pro funkční polarizaci do subsetu Th1. Interleukin-12 je unikátní svojí strukturou, protože se jedná o heterodimer složený z podjednotek p35/p40. Svoji biologickou aktivitu prokazuje po vazbě na odpovídající receptor, jehož prostřednictvím je aktivován transkripční faktor STAT4. Výsledkem je funkční polarizace do subsetu Th1. Interleukin-23 sdílí podjednotku p40 s IL-12. Je unikátní podjednotkou p19. Tento cytokin poskytuje dodatečné signály nutné pro úplnou funkční polarizaci do subsetu Th17. Zajišťuje také dlouhodobé přežívání T lymfocytů subsetu Th17. Pro iniciaci polarizace do subsetu Th17 je nutné prozánětlivé prostředí charakterizované přítomností IL-6 a IL-1beta. Zapojen je transkripční faktor ROR. Interleukin-23 je také nezbytný pro funkční polarizaci do subsetu Th22. Děje se tak prostřednictvím transkripčního faktoru AHR. Subset Th22 je odpovědný za tvorbu IL-22 a podílí se fyziologicky na zesílení bariérových funkcí kůže. Podstatnou úlohu regulační osy IL-12/IL-23 v patogenezi psoriázy dokládá účinnost biologik, která jsou schválena pro léčbu psoriázy. Na sdílenou podjednotku IL-12/IL-23, tj. p40 cílí ustekinumab. Unikátní podjednotka IL-23, tj. p19, je cílena několika biologiky, z nichž jako první byl schválen guselkumab (4). Dále se soustředíme na subset Th17, který podle současného stupně znalostí, představuje nejvýznamnější prvek v imunopatogenezi poškozujícího zánětu u nemocných s psoriázou (5).

Interleukin-17, receptory pro IL-17, působení v poškozujícím zánětu u psoriázy

Rodina cytokinů IL-17 je v porovnání s jinými cytokiny (interleukiny) v mnohém ohledu unikátní. Zahrnuje šest IL-17 označovaných IL-17A až IL-17F se známou molekulovou strukturou. V patogenezi psoriázy sehrávají zásadní úlohu IL-17A a IL-17F. Vytváří homodimery IL-17A/IL-17A, IL-17F/IL-17F a heterodimery IL-17A/IL-17F. Receptory pro IL-17 jsou trojího typu se společným řetězcem alfa, označeným jako IL-17RA. Homodimery a heterodimery IL-17A a IL-17F interagují s membránovým heterodimerem IL-17RA/IL-17RC. Buněčnými zdroji IL-17 jsou T lymfocyty polarizované do