

subsetu Th17, T lymfocyty, které exprimují minoritní typ receptorů pro antigen, označovaný jako TcRgamma/delta. Tento receptor rozpoznává antigenní podněty, často mikrobiálního původu. Interleukin-17 produkují také buňky vrozené imunity, konkrétně makrofágy, mastocyty, ILC-3 a z efektorových buněk rovněž neutrofilní granulocyty (6). Bylo prokázáno, že v psoriatické lézi jsou přítomny buněčné zdroje jak IL-17A, tak IL-17F. IL-17A, tvořený především imunitními buňkami, je odpovědný za „iniciaci“ poškozujícího zánětu. V lézi je přítomen řádově více IL-17F. Ten je však biologicky podstatně méně potentní v porovnání s IL-17A. V psoriatické lézi nacházíme převážně homodimery IL-17F/IL-17F nebo heterodimery IL-17A/IL-17F. Keratinocyty odpovídají na přítomnost IL-17A a IL-17F de-regulovanou proliferací. Je také narušena diferenciace keratinocytů, jak doloženo z exprese keratinu Krt-16. V přítomnosti IL-17A/IL-17F se v psoriatickém ložisku ve zvýšené míře tvoří vzory vnitřního poškození DAMP. Konkrétně jde o antibakteriální peptidy, tj. defenzíny, katelicidin a jeho štěpný produkt LL-37. Abnormálně jsou uvolněny z poškozených buněk proteiny rodiny S100, konkrétně psoriasin (S100A7). Lokálně je zesílena produkce chemokinu CCL-20, odpovědného za akumulaci myeloidních dendritických buněk a T lymfocytů subsetu Th17. Tvorbou chemokinu CXCL-8 jsou atrahovány do léze neutrofilní granulocyty. Lokálně dochází ke zvýšené tvorbě regulačních cytokinů IL-12/IL-23, IL-17, IL-22, interferonu gamma a efektorových cytokinů, především TNF-alfa. Úlohu IL-17A a receptoru pro IL-17 v imunopatogenezi psoriázy opět můžeme docenit z léčebných účinků biologik schválených pro léčbu psoriázy. Na interleukin-17A cílí secukinumab a ixekizumab. Podjednotku IL-17RA receptoru pro IL-17 rozpoznává biologikum brodalumab (7).

Biologikum bimekizumab je unikátní léčivo, které selektivně inhibuje IL-17A a IL-17F přítomné v homo i heterodimerech (8, 9). Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku podtřídy IgG1, která s velkou pravděpodobností nebude indukovat tvorbu neutralizujících protilátek. Ostatní biologika, která cílí na IL-17, reagují pouze s IL-17A. Účinnost bimekizumabu byla ověřena v in vitro studiích za použití buněčných linií. Byly analyzo-

vány genové profily v biopsiích zdravé kůže a psoriatické léze. Následně byla provedena podobná analýza u nemocných se zhojeným psoriatickým ložiskem. Ve všech těchto situacích byl prokázán pozitivní imunomodulační účinek bimekizumabu. Účinnost bimekizumabu v léčbě psoriázy byla doložena klinickými studii (10).

Subkutánní podání biologik výhodou

Bimekizumab patří mezi biologika, která jsou podávána subkutánně. Výhody subkutánního podání biologických léčiv jsou značné. Z praktického pohledu např. umožňují aplikaci v domácím prostředí. Biologická léčiva pro subkutánní podání musí být speciálně konstruována. Dobrým příkladem jsou imunoglobulinové preparáty pro substituční terapii nemocných s poruchami tvorby protilátek. Ty byly po desetiletí vyráběny pro intravenózní aplikaci. V současné době je preferováno subkutánní podání imunoglobulinů. Touto cestou lze podat dostatečné dávky léčiva. Zvyšuje se komfort pro nemocného, snižují se náklady. Snižuje se také riziko vedlejších účinků.

Podstatnější jsou však důsledky subkutánního podání biologik na jejich biodistribuci. Při subkutánním podání je biologikum aplikováno do podkoží. Zde se dostává do kontaktu s molekulami mezibuněčné hmoty, které jsou v různé míře glykosylovány. Vstřebávání biologika je ovlivněno koncentrací léčivé látky, pomocnými látkami, její agregabilitou, nábojem. Vliv bude mít také fyzikální tlak spojený s aplikací léčiva, složení intersticiální tekutiny, lokální metabolické poměry a také lokální pH, které se po aplikaci bude snižovat. Podstatný je také vstup imunocytů do místa aplikace. Prostup biologika přes endotel cévních kapilár je velmi omezený, protože endotelové buňky jsou spojeny těsnými spoji. Při subkutánním podání je možný relativně snadný vstup biologika do lymfatických kapilár paracelulární cestou, protože endotelové buňky lymfatických kapilár jsou spojeny volnými spoji (11).

Do transportu biologika, které je vždy imunoglobulin třídy IgG, obvykle podtřídy IgG1, se zásadním způsobem zapojuje neonatální receptor pro Fc část molekuly imunoglobulinu G, tzv. FcRn. Tento receptor byl původně objeven jako receptor odpovědný

za transport mateřských protilátek IgG do plodu na konci těhotenství. Novorozenci tímto způsobem získávají ochranu mateřskými protilátkami. Postupně bylo doloženo, že receptor FcRn má prakticky ubikvitární expresi. Je zapojen do řady imunobiologických procesů, z nichž zdůrazníme jeho schopnost zapojit se do recyklace protilátek třídy IgG a do internalizace a přenosu protilátek třídy IgG procesem transcytózy. Vedle protilátek IgG váže receptor FcRn rovněž albumin a podílí se na jeho biologických účincích. Receptor FcRn je svou molekulovou stavbou v porovnání s jinými receptory pro Fc část IgG naprosto unikátní. Svou strukturou se podobá molekulám HLA I. třídy. Při sníženém pH poutají dvě molekuly FcRn jednu molekulu IgG. Ta je následně internalizována. Receptory FcRn jsou vyjádřeny na endotelových buňkách a jejich prostřednictvím může být biologikum transcelulárně transportováno do cévní nebo lymfatické kapiláry. Je podstatné, že receptory FcRn jsou vyjádřeny také na některých imunitních buňkách, konkrétně makrofázích a dendritických buňkách. Ty následně mohou prostupovat přes endotelové výstelky. V případě lymfatických kapilár migrujícími imunocyty s intracelulárně lokalizovaným biologikem přímo aktivním procesem do lymfatických uzlin. To lze považovat za nejpodstatnější výhodu subkutánního podání biologických léčiv, protože v sekundárních lymfatických orgánech může biologikum přímo ovlivnit zde probíhající procesy regulující poškozující zánět. Prostřednictvím imunocytů, které cíleně vlivem gradientu chemokinů migrují do psoriatické léze, je léčivo přinášeno přímo do místa poškozujícího zánětu. Mechanismy biodistribuce biologika po subkutánním podání jsou uvedeny v obr. 1. Subkutánní podání bimekizumabu by tak mohlo být, vedle faktu, že se váže současně na IL-17A a IL-17F, dalším vysvětlením jeho vysoké účinnosti v léčbě psoriázy (12, 13).

Závěr

Biologikum bimekizumab, které specificky rozpoznává IL-17A a IL-17F, zasahuje účinně do poškozujícího zánětu u nemocných s psoriázou. Jeho výjimečná účinnost je zřejmě zprostředkována i subkutánní cestou podání, kterou je usnadněn transport biolo-