

Biologikum bimekizumab cílí současně na IL-17A a IL-17F tlumí účinně poškozuující zánět u nemocných s psoriázou

prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.

Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové

Poškozuující zánět u nemocných s psoriázou je pravděpodobně iniciován v kůži vzory vnitřního poškození a/nebo mikrobiální invaze, které jsou následně identifikovány receptory, prostřednictvím kterých jsou aktivovány nitrobuněčné signální dráhy vedoucí k přepisu několika set genů s prozánětlivými účinky. Výsledkem jsou aktivity buněk vrozené imunity a keratinocytů vedoucí k abnormální funkční polarizaci T lymfocytů. Klíčová je regulační osa IL-12/IL-23, v jejímž důsledku je abnormálně polarizován subset Th17 T lymfocytů. T lymfocyty Th17, TcR $\gamma\delta$ T lymfocyty, buňky ILC3, keratinocyty a další buněčné zdroje tvoří IL-17A a IL-17F zásadně se podílející na imunopatogenezi psoriázy. Biologická léčba bimekizumabem cílí duálně na IL-17A a IL-17F významně tlumí poškozuující zánět u nemocných s psoriázou.

Klíčová slova: psoriáza, poškozuující zánět, funkční polarizace, T lymfocyty Th17, interleukiny 17A/17F, neutralizace, bimekizumab.

Immunopathological inflammation in patients with psoriasis is effectively reduced by bimekizumab treatment targeting simultaneously IL-17A and IL-17F

Immunopathological inflammation in psoriasis patients is probably initiated in skin by the presence of damage associated patterns and/or patterns of microbial invasion. These patterns are identified by receptors with subsequent activation of downstream signaling pathways ultimating in transcription of several hundreds proinflammatory genes in innate immunity cells and keratinocytes. Abnormal functional polarisation of T cells into Th17 subset is mediated by regulatory axis IL-12/IL-23. T cells of Th17 subset, TcR $\gamma\delta$ T cells, ILC3 cells and keratinocytes are rich source of IL-17A and IL-17F interleukines which playing the substantial role in immunopathogenesis of psoriasis. Bimekizumab, monoclonal antibody targeting dually both IL-17A/IL-17F has demonstrated excellent clinical impact on diseases activity in psoriasis patients.

Key words: psoriasis, inflammation, functional polarisation, T cells Th17, interleukin 17A/17F, neutralisation, bimekizumab.

Úvod

Psoriáza je systémové zánětlivé onemocnění s převahou projevů na kůži. Jde o nemoc s vysokou prevalencí, která představuje výraznou individuální i společenskou zátěž. Podle současných názorů sehrává v patofyziologii psoriázy zásadní úlohu poškozuující zánět. Není jasné, co je jeho příčinou. Psoriázu je možné charakterizovat jako multifaktoriální onemocnění. Celogenomovými studiemi byly nalezeny geny, které zvyšují dispozici k rozvoji

psoriázy. Jedná se např. o gen kódující protein psoriasin a několik dalších. Samotná genetická dispozice však není dostačující podmínkou pro vznik a rozvoj poškozuujícího zánětu u nemocných s psoriázou. Dalšími genetickými predispozicemi mohou být abnormity některých složek imunitního systému. Zde můžeme jmenovat antimikrobiální peptidy, zvláště cathelicidin a jeho štěpné produkty. Proměnnou může být snížená kapacita imunitního systému utvářet a udržovat normál-

ní kožní mikrobiotu. Je možné identifikovat abnormity v rámci vrozené imunity, např. spojené s tvorbou interferonů. U nemocných s psoriázou je zřejmě také porucha regulace funkční polarizace subsetů T lymfocytů (1).

Iniciace procesu bude nepochybně spojena s abnormitami kůže, ve které se pod vlivem vnějších i vnitřních faktorů vytváří ve zvýšené míře vzory vnitřního poškození DAMP (Damage Associated Molecular Patterns). Narušené bariérové funkce kůže umožňují invazi patogen-



prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.
Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové
jan.krejsek@fnhk.cz

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2023;17(1):16-19

Článek přijat redakcí: 24. 2. 2023

Článek přijat k publikaci: 13. 3. 2023

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 cytoplasmě. 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, které 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-1β. 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

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 deregulovanou 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. defenziny, 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 studiemi (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

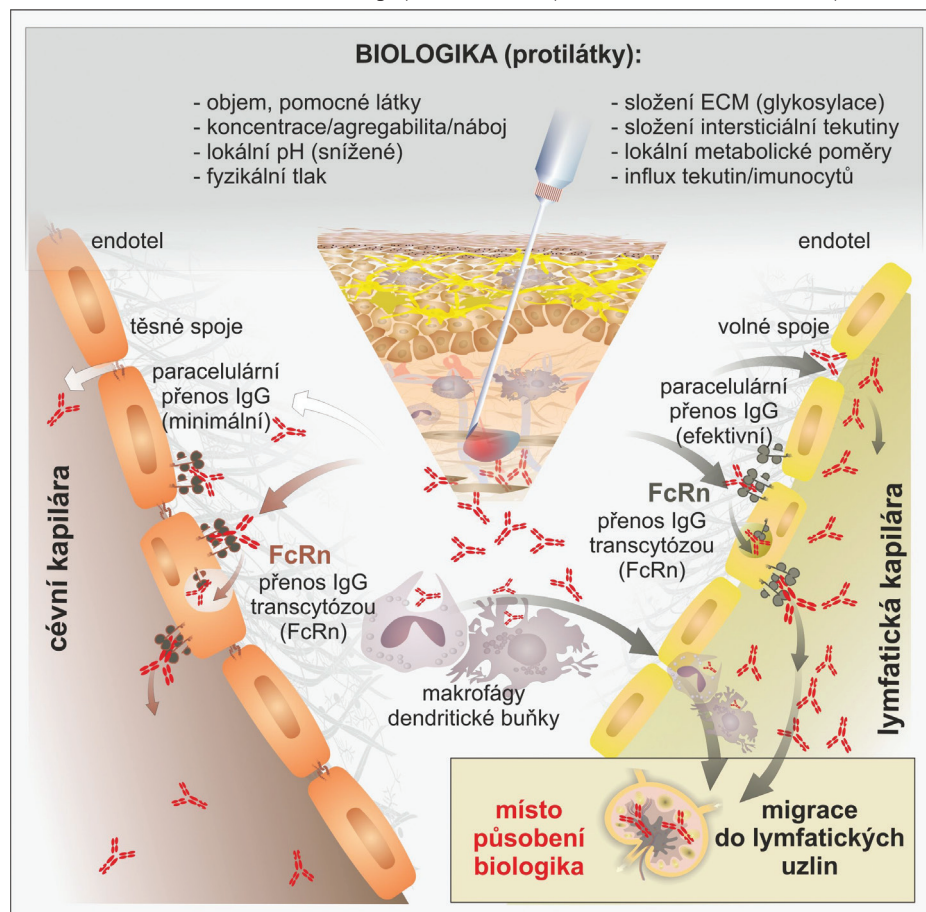
Biologikum bimekizumab, které specificky rozpoznává IL-17A a IL-17F, zasahuje účinně do poškozujícího zánětu u nemocných s psoriázou. Jeho výjimečná účinnost je zřejmě zprostředkována i subkutánní cestou podání, kterou je usnadněn transport biolo-

gika do sekundárních lymfatických orgánů a pravděpodobně i kůže. Děje se tak vazbou bimekizumabu na unikátní receptor FcRn, který umožňuje internalizaci biologika a jeho transport uvnitř buněk imunitního systému. Bude užitečné určit, zda bimekizumab bude schopen ovlivnit aktivitu rezidentních T lymfocytů přítomných v kůži, které jsou zřejmě odpovědné za rekurenci psoriázy a jsou označovány jako „buněčná jizva“ (14).

LITERATURA

1. Tokuyama M, Mabuchi T. New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7488). doi: 10.3390/ijms21207488.
2. Krejssek J, Andrýs C, Krčmová I. *Imunologie člověka*. Hradec Králové: Garamon; 2016. ISBN: 978-80-86472-74-4. 495 stran. <http://www.imunologie-cloveka-krejsek.cz>.
3. Jung SM, Kim WU. Targeted immunotherapy for autoimmune disease. *Immune Netw.* 2022;22(1):e9. doi: 10.4110/in.2022.22.e9.
4. Bai F, Li GG, Liu Q, et al. Short-term efficacy and safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 inhibitors brodalumab, secukinumab, ixekizumab, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, and risankizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Immunol Res.* 2019; 2546161. doi: 10.1155/2019/2546161.
5. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity.* 2019; 50. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021.
6. Zhou XY, Chen K, Zhang JA. Mast cells as important regulators in the development of psoriasis. *Frontiers Immunol.* 2022; 13(1022986). doi: 10.3389/fimmu.2022.1022986.
7. Vidal S, Puig L, Carrascosa-Carrillo JM, et al. From messengers to receptors in psoriasis: The role of IL-17RA in disease and treatment. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6740). doi: 10.3390/ijms22136740.
8. Adams R, Maroof A, Baker T, et al. Bimekizumab, a novel humanized IgG1 antibody that neutralizes both IL-17A and IL-17F. *Frontiers Immunol.* 2020;11(1894). doi: 10.3389/fimmu.2020.01894.
9. Ruggiero A, Potestio L, Camela E, et al. Bimekizumab for

Obr. 1. Mechanismus biodistribuce biologik po subkutánním podání s důrazem na úlohu receptoru FcRn



the treatment of psoriasis: a review of the current knowledge. *Psoriasis: Targets and Therapy.* 2022;12:127-137.

10. Iznardo H, Puig L. Dual inhibition of IL-17A and IL-17F in psoriatic disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12:1-16. doi: 10.1177/20406223211037846.
11. Sánchez-Félix M, Burke M, Chen HH, et al. Predicting bioavailability of monoclonal antibodies after subcutaneous administration: Open innovation challenge. *Advanced Drug Delivery Rev.* 2020;167:66-77.
12. Pyzik M, Sand KMK, Hubbard JJ, et al. The neonatal Fc re-

ceptor (FcRn): A misnomer? *Frontiers Immunol.* 2019;10(1540). doi: 10.3389/fimmu.2019.01540.

13. Kokolakis G, Ghoreschi K. The clinical significance of simultaneous IL-17A and IL-17F blockade in psoriasis non-responding to anti-IL17A therapy. *J Clin Med.* 2023;12(35). doi: 10.3390/jcm12010035.
14. Puig L, Costanzo A, Munoz-Elias EJ, et al. The biological basis of disease recurrence in psoriasis: a historical perspective and current models. *Br J Dermatol.* 2022;186:773-781. doi: 10.1111/bjd.20963.