

Některé nové možnosti imunoterapie v dermatologii

Je známo, že v etiopatogenezi některých kožních chorob hraje porucha imunity významnou roli. Pojetí dermatologického onemocnění jako systémové poruchy, která se projevuje odchylkami v rovnováze TH1/Th2 lymfocytů s následnými odchylkami v hladinách cytokinů produkovaných těmito buňkami, vedla ke koncepci ovlivnění této rovnováhy aplikací nízkých dávek cytokinů.

Jak uvedl prof. Lotti, porucha rovnováhy v produkci cytokinů související s narušeným poměrem mezi hlavními skupinami Th-lymfocytů, souvisí s řadou především autoimu-

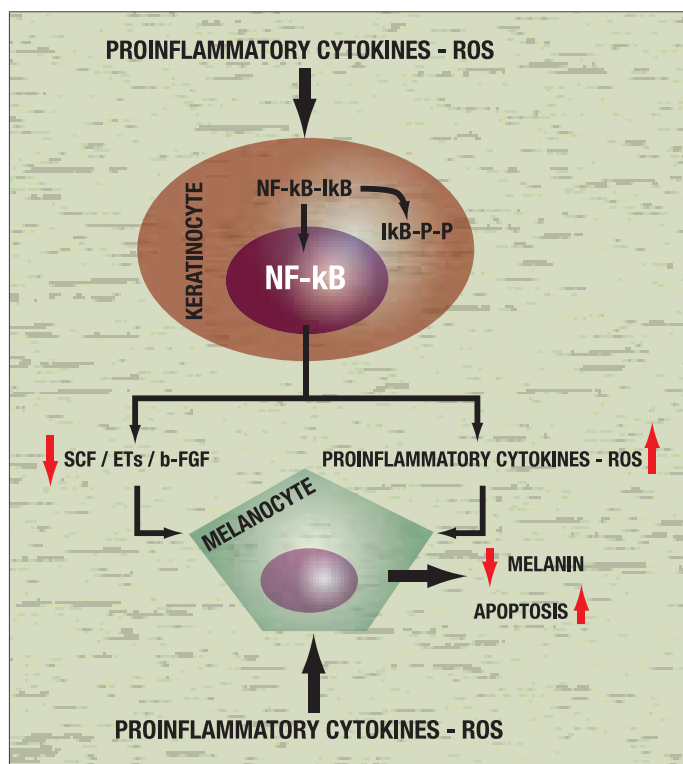
nitních onemocnění, z kožních chorob např. psoriázy, *alopecia areata* a *vitiligo*. Oproti klasické koncepci, že jde o poměr mezi počtem T lymfocytů Th1 a Th2, s jejich příslušnou specifickou funkcí a produkcí cytokinů, objevila se kolem roku 2005 nová koncepce, která upozorňovala, že některá z autoimunitních onemocnění nelze vysvětlit pouze těmito dvěma typy lymfocytů a jejich produktů. Na scéně se objevil další důležitý subtyp: Th17. Pro Th1 je charakteristická produkce interferonu gama (IFN- γ), zatímco Th2 produkují cytokiny IL-4, IL-5 a IL-13. Nověji

se ukázala důležitost dalšího typu Th-lymfocytů, označeného jako Th17, který produkuje mimo jiné interleukin 17 (podle kterého byl nazván), ale i další cytokiny a transkripční faktory. Má též odlišné imunologické poslání než Th1 a Th2.

Studie ukázaly, že lymfocyty Th17 hrají v organismu role původně přičítané pouze buňkám Th1 při vzniku některých autoimunitních onemocnění. Jak uvedl prof. Lotti, narušení rovnováhy mezi Th1/Th17 a Th2 lymfocyty ve smyslu převahy Th1/Th17 nad Th2 je charakteristická pro některá kožní autoimunitní onemocnění, jako je *alopecia areata*, *vitiligo* a *psoriasis vulgaris*. Tato převaha je doprovázena hyperprodukcí prozánětlivých cytokinů, produkovaných Th1 a Th17 lymfocyty. (Naproti tomu pro alergická onemocnění, jako je např. atopická dermatitida, je charakteristická převaha Th2 lymfocytů.)

V relativně nedávné době byly zkoušeny v léčbě autoimunitních kožních onemocnění látky založené na anticytokinové bázi, např. látky působící proti cytokinům produkovaným Th1, jako je interleukin-1 a TNF-alfa, nebo naopak podávání cytokinů produkovaných Th2 lymfocyty. K limitujícím faktorům relativně vysokých dávek těchto biologických léčiv patří výskyt nežádoucích účinků a nízká compliance, daná potřebou aplikovat tyto látky parenterálně, např. intravenózně nebo subkutánně. Pokrokem je vyvinutí technologie SKA (*sequential kinetic activation*; postup vyvinula italská společnost Guna), která umožňuje podávat signální molekuly (cytokinů, růstových faktorů, hormonů, neuropeptidů) v nízkých dávkách v řádu pikomolů, fentomolů při zachování dostatečné účinnosti, ale s vyšší bezpečností než běžné dávky biologických léčiv. Těchto postupů využívá fyziologická regulační medicína, označovaná také jako medicína nízkých dávek. Jednou z oblastí, v nichž byla tato léčba vyzkoušena, je psoriáza.

Etiologie řady kožních onemocnění není omezena na samotnou kůži, ale má systémovou povahu, v řadě těchto onemocnění hraje roli porucha v oblasti imunity. Proto jedna z cest terapie těchto chorob je snaha o ovlivnění imunitního systému. Na 1. národním kongresu o vzácných kožních onemocněních, který se konal v dubnu 2015 v Praze, přednesl italský dermatolog prof. Torello Lotti (profesor dermatologie a venerologie na University of Rome, ředitel Dermatologického ústavu ve Florencii) zajímavou přednášku o inovativních možnostech terapie některých kožních onemocnění prostřednictvím ovlivnění imunitního systému postupy fyziologické regulační medicíny (FRM), konkrétně podáváním signálních molekul (např. cytokinů) v nízkých dávkách.

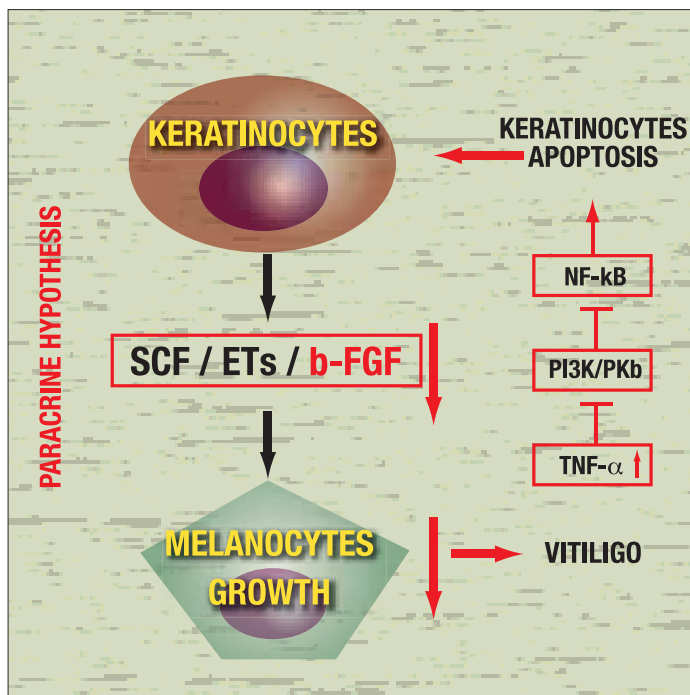


Obrázek 1:

Znázornění vlivu prozánětlivých cytokinů a oxidativního stresu na keratinocyty/melanocyty.

Psoriáza

Psoriáza (*psoriasis vulgaris*) je chronické zánětlivé onemocnění kůže, charakteristické hyperproliferací a hyperplázií povrchových vrstev epidermis.



Obrázek 2: Vliv aktivity keratinocytů/melanocytů na prozánětlivé reakce během nástupu vitiliga.

Následkem poruchy signalizace v imunitním systému je narušena diference keratinocytů, která se projevuje deskvamací ztluštělých, zánětlivě změněných šupin. Podávání nízkých dávek cytokinů, interleukinu 4, interleukinu 10 a interleukinu 11 (přípravky Guna-Interleukin 4, Guna-Interleukin 10 and Guna-Interleukin 11) v multicentrické dvojité zaslepené, placebem kontrolované 8týdenní studii ukázalo účinnost a bezpečnost této terapie. U všech pacientů došlo k významnému zlepšení závažnosti onemocnění, hodnocené indexem závažnosti plochy psoriázy. Další sledovaný parametr – dermatologický index kvality života – se také zlepšil u všech zařazených pacientů. Prof. Lotti uvedl návrh terapeutického protokolu léčby psoriázy touto metodou: Guna-Interleukin 4, Guna-Interleukin 10 a Guna-Interleukin 11 – všechny tyto přípravky v dávce v dávce 20 kapek 2krát denně po dobu 3 měsíců.

Vitiligo

Další oblastí pro využití nízkodávkovaných SKA-aktivovaných cytokinů v dermatologii je vitiligo. Toto onemocnění je charakterizováno progresivními depigmentacemi kůže, způsobenými úbytkem melanocytů. V patogenezi hrají důležitou roli změny v buněčné imunitě ve smyslu převahy Th1/Th17 lymfocytů (vysoké hladiny IL-1 a IL-17) nad Th2 (nízká hladina IL-4). Důležitým faktorem vzniku vitiliga je oxidativní stres. Za fyziologických okolností je působení reaktivních sloučenin kyslíku (ROS, *reactive oxygen species*) neutralizováno působením antioxidantních enzymů obsažených v keratinocytech. Protože u pacientů s vitiligem je tato antioxidantní enzymová obrana v keratinocytech narušena, vede u nich stres k zániku keratino-

cytů a vzhledem k jejich vitální provázanosti signální sítí s melanocyty i k zániku těchto buněk. Keratinocyty produkují růstové faktory podporující proliferaci, diferenciaci a funkčnost melanocytů; hlavním z nich je růstový faktor b-FGF (*basic fibroblast growth factor*). Nízká hladina b-FGF vede k zániku melanocytů a následně ke vzniku depigmentací kůže. Druhým etiopatogenetickým faktorem vzniku vitiliga je zmíněná převaha Th1/Th17 a z ní vyplývající zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů.

Jak uvedl prof. Lotti, z těchto dvou zjištění (snížená produkce b-FGF a naopak zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů produkovaných lymfocyty Th1/Th17, např. IL-1) vychází koncepce léčby vitiliga v rámci FRM. Doporučuje se podávání b-FGF a protizánětlivě působících cytokinů interleukinu 4, interleukinu 10 a anticytokinu anti-interleukinu 1 (přípravky Guna-FGF, Guna-Interleukin 4, Guna-Interleukin 10 a Guna-Anti IL 1, všechny v dávce 20 kapek 2krát denně po dobu 6 měsíců). Prof. Lotti poukázal i na nadějně předběžné výsledky klinické studie prezentované v roce 2014 v indickém Amritsaru na akci Master class in vitiligo and pigmentary disorders (V. Barygina et al).

Atopická dermatitida

Třetím dermatologickým onemocněním, o kterém se prof. Lotti zmínil v souvislosti s postupy medicíny nízkých dávek, byla atopická dermatitida. Pro toto onemocnění je charakteristická nerovnováha mezi Th1 a Th2 lymfocyty ve smyslu převahy Th2. Jako léčbu doporučil podávání nízkých dávek interleukinu 12, podporujícího diferenciaci Th lymfocytů ve směru Th1, a dále interferonu gama, který je charakteristickým produktem Th1 lymfocytů (přípravky Guna-Interleukin 12 a Guna-INF γ , oba přípravky u pacientů ve věku 5 měsíců a starších v dávce 15 kapek 2krát denně po dobu 8 měsíců, u dětí mladších než 5 měsíců v dávce 8 kapek 2krát denně po dobu 8 měsíců). Prof. Lotti poukázal i na dobré zkušenosti s touto léčbou u atopické dermatitidy, prezentované v roce 2014 na Kongresu Italské společnosti preventivní a sociální medicíny (Galli et al).

Závěr

Ve svém vystoupení prof. Lotti ukázal na příkladu psoriázy, vitiliga a atopické dermatitidy inovativní způsob dermatologické léčby metodou podávání nízkých dávek signálních molekul, např. cytokinů a anticytokinů. První zkušenosti s touto léčbou ukazují, že jde o perspektivní metodu, která obohacuje současnou paletu léčby těchto onemocnění.



prof. Torello Lotti
 profesor dermatologie
 a venerologie na
 University of Rome, ředitel
 Dermatologického ústavu ve
 Florencii

LITERATURA

Lotti T. Low dose cytokines oral treatment for paediatric psoriasis. 1. národní kongres o vzácných kožních onemocněních/ 1st National Congress on Rare Skin Diseases. Praha, 17.-18. 4. 2015.

Lotti T. Low dose medicine: from Italian research an innovative immunotherapeutic approach for skin disorders. In: Low dose medicine. The new paradigm. Innovative therapies in dermatology. Milano: Guna, 2014.

Roberti ML, Ricottini L, Capponi A, et al. Immunomodulating treatment with low dose interleukin-4, interleukin-10 and interleukin-11 in psoriasis vulgaris. J Biol Regul Homeost Agents 2014; 28 (1): 133–139.

Lotti T, Hercogova J. Successful treatment of psoriasis with low-dose per os interleukins 4, 10, and 11. Dermatol Ther 2015;28:1-2.

Lotti T, Perra A. Vitiligo, P.N.E.I. and low dose cytokines and growth factors. J Pigmentary Disorders 2014;1:5.

Galli E, et al. Clinical and immunological evaluation of long-term treatment with low dose medicine in pediatric population affected by chronic atopic dermatitis. Experimental randomized double-blind at two stages clinical trial. XXVI SIPP Congress (Abstracts). Verona, 2014.