proLékaře.cz | 1.11.2025

Zpráva z 6. mezinárodního kongresu From Gene to Clinic

Londýn 1.–3. 12. 2011

Čes-slov Derm, 87, 2012, No. 1, p. 27–31

Kongres pořádaný Britskou dermatologickou společností se letos konal pro velký zájem účastníků ve větším kongresovém centru – Queen Elisabeth II Conference Center, situovaném v centru Londýna přímo proto slavnému Westminster Abbey. Účastnilo se ho přes 450 lékařů z řady zemí, převážně střední generace. Kromě britských odborníků na psoriázu, jako jsou prof. Griffith či Barker (předsedové kongresu) a též prof. Nestle pracující nyní ve Velké Británii, zde dále byli prof. Menther (předseda AAD), Gulliver, Gelfand a Krueger z USA, prof. Kragballe z Dánska, prof. van Kerkhof z Nizozemska, prof. Bachelez z Francie, prof. Christophers, Prinz, Mrowietz a Reich z Německa a řada dalších. Kromě dermatologů přednášeli i revmatologové, imunologové a gastroenterologové, což umožňovalo širší pohled na problematiku a mezioborový náhled.

Program byl intenzivní, probíhal jen v jedné sekci, takže účastnící nemuseli přebíhat mezi přednáškovými sály. Plně zde platilo, že někdy méně znamená více. Kongres trval tři dny, od ranních do večerních hodin a přednáškový sál byl stále zaplněný. Organizačně byl výhodně začleněn oběd pro všechny účastníky do programu, takže nikdo nemusel odbíhat. V přísálí bylo umístěno 75 posterů a stánky pěti firem a tří psoriatických organizací. První den byl věnován dost rozsáhle genetice a komorbiditám, druhý den imunologii a třetí den cílené léčbě psoriázy. Problematika se však prolínala od teorie k praxi během celého kongresu. Přednášky byly ve dvou kategoriích – jednak obecně vzdělávací s pozvanými řečníky (Keynote lecture), jednak k výzkumným pracím (Free communication). Firemní sympozia s výbornými řečníky měla vzdělávací charakter. Prakticky ke každé přednášce se vedla diskuse – bylo stimulující hovořit a být s lidmi, kteří mají skutečný zájem o problematiku, jejichž záběr přesahuje přes další obory a kteří jsou nápomocní a vlídní k mladým kolegům, kteří zde vystupovali se svými pracemi.

Souhrnně dominovalo zaměření na nitrobuněčné přenosy signálu (kinázy a systémy jejich pozitivních a negativních regulátorů, zejména v oblasti inflamasomu, regulujícího IL-1) a jejich léčebné využití prostřednictvím tzv. malých molekul – což odráží současné výzkumné trendy.

Prof. Griffith z Manchesteru ve své přehledové přednášce upozornil na fakt, že je spousta základního, teoretického výzkumu a **málo klinického výzkumu**. Dříve to bývalo obráceně, nemělo by se i nyní podceňovat, protože pozorný a vzdělávající se klinik („Chance favours only the prepared mind“) často přijde v praxi na souvislosti, které v laboratoři odhalit nelze.

Důkazem, že i přes sofistikovanou laboratorní medicínu lze najít podněty pro výzkum léků v empirické praxi, byla práce z pracoviště **prof. Mrowietze** v Kielu. Zkoumali extrakt z rostliny Tripterygium wilfordii, která se v Číně používá k léčbě autoimunitních a zánětlivých chorob, včetně psoriázy pro dobrou účinnost a nízkou cenu. Zjistili, že snižuje tvorbu IL-17, INFγ a IL-22 , a to v závislosti na dávce. Odhalili též mechanismus imunosupresivního účinku – jedná se o kompetitivní vazbu na arylhydrokarbonové receptory (AhR), které jsou přítomny pouze, selektivně na Th17 subpopulaci. Aktivní látkou je **triptolide**, který tedy působí jako **antagonista AhR**. Prováděli i srovnávací studii s dexametazonem a vitaminem D, kde se triptolide a vitamin D ukázaly účinnější v potlačení Th17. Je to velmi zajímavá látka pro využití v léčbě psoriázy a dalších chorob s Th17 účastí (Dr. Han).

Prof. Griffith se dále zabýval klasifikací fenotypů psoriázy, mj. otázkou, zda pozdní psoriáza je jinou chorobou než časná. Také budoucností molekulární klasifikace - fenotypizace, která by mohla posloužit jak k výběru vhodného léčiva, tak odhadu průběhu a rizik choroby u daného jedince. Zdůraznil, že u biologik se v současnosti pozornost nezaměřuje již tolik na míru účinnosti, ale spíše **na udržení dlouhodobé účinnosti (setrvání na léku) a též bezpečnosti biologika**. Průměrně u 25 % pacientů léčených biologiky se léčba musí měnit pro ztrátu dlouhodobé účinnosti. Hovořil o významu registrů, v Británii se nazývá Badbir, údaje do něj zadává 123 center, v současnosti je v něm evidováno 3505 pacientů, z toho 2458 na biologikách a ostatní jsou léčeni konvenčními celkovými léky. Závěrem zaznělo několik zásadních otázek: **Může včasná léčebná intervence zabránit progresi psoriázy a komorbidit?** (Jako je tomu u revmatoidní artritidy.) **Může mít léčba nějaký modifikující efekt na průběh choroby? A jaký je vlastně přirozený průběh psoriázy (psoriatický pochod)?** To dosud přesně nevíme.

Částečně na ně dala odpověď přednáška **prof. Kruegera** z New Yorku o „psoriatické jizvě“. U zhojeného psoriatického ložiska sice histologicky dojde k normalizaci, ale genotypicky zůstává „molekulární jizva“. Přetrvává reziduální exprese cca 500 patogenních genů, které zůstávají v aktivitě. Některé z nich jsou společné i pro komorbidity. Jinak je psoriáza označována za reverzibilní fenotyp, keratinocyty v hojících se ložiskách mají rysy regenerace – jako hojící se rány („wound or stressed phenotype“). Prof. Krueger závěrem formuloval tři řečnické otázky, respektive zásady: **začít léčit co nejdříve, léčit déle (dlouhodoběji) a používat kombinace léčiv**. Tak lze snížit expresi dalších genů, snížit aktivitu choroby a bránit rozvoji komorbidit.

Prof. Gelfand z Pensylvánie v přednášce o komorbiditách informoval, že těžká psoriáza podle posledních rozsáhlých hodnocení představuje **nezávislé riziko kardiovaskulárních příhod**, které je obdobně významné, jako např. hypertenze či diabetes. Tři nejčastější příčiny smrti u psoriatiků jsou v sestupné řadě: kardiovaskulární příhody, infekce a malignity. Doporučil u psoriatiků hlídat si **hmotnost, monitorovat laboratorní parametry metabolického syndromu** (psoriáza je spojena s metabolickým syndromem i u dětí), opatrně s léčbou metotrexátem u těchto osob. U atypických, refrakterních případů provádět histologické

proLékaře.cz | 1.11.2025

vyšetření k vyloučení lymfomů. U těžkých případů pátrat po streptokokové infekci či HIV (HIV funguje u psoriázy jak superantigen).

V genetice zahájil **prof. Elder** z USA přednáškou o **genetickém mapování psoriázy**. V 80. letech minulého století se výzkum soustředil na „genom linkage" studie, nyní podrobněji na „genomwide association" studie, kde se vyhledávají jednotlivé mutace (single nucleotide polymorphism) související s psoriázou. Obecně existuje několik k psoriáze geneticky disponujících oblastí: **interakce cytokin-cytokin, komplex epidermální diferenciace a komplex antimikrobiální ochrany** (antimikrobiální peptidy). Ty mohou být u konkrétního jedince individuálně vyjádřeny. A tak by vytipování patogentických drah pro konkrétního jedince mohlo vést nejen k predikci terapeutické odpovědi, ale i průběhu psoriázy a prevenci komorbidit. Cílem do budoucna jsou metaanalýzy s podrobným mapováním – zejména u rodin s řídkými, ale silně penetrujícícmi mutacemi. V současnosti je známo 16 lokusů; nadále je ve hře oblast HLA-C, předkládající antigeny CD8 lymfocytům a atrahující je do kůže jako základní předpoklad vzniku psoriázy (gutátní). Dále pak oblast TNF a jeho signálních drah, zejména geny TNF AIP3 a TNI P1, jejichž deplece vede k těžkému zánětu i bez přítomnosti T a B lymfocytů (a které ve farmakogenomice aspirují na markery predikce terapeutické odpovědi na antagonisty TNF). Další oblastí genetického výzkumu jsou T lymfocyty – ukazuje se, že prakticky všechny IL-17 tvořící T lymfocyty mají fenotyp CD8+, tj. cytotoxický. Antigen prezentující buňky (APC) psoriatiků „lépe" stimulují T lymfocyty k tvorbě IL-17 než APC od zdravých osob. **Aberantní funkci Langerhansových buněk u psoriázy** dokumentuje i zajímavá práce z irského pracoviště (Dr. Sweeney, Dublin). Prokázala, že na rozdíl od zdravých jedinců, kde vitamin D imunomodulačně působí na snížení tvorby prozánětlivých cytokinů T lymfocyty (IL-17, INFγ) i tvorby IL-23 z APC, u psoriázy vitamin D na potlačení tvorby IL-23 z Langerhansových buněk tuto schopnost nemá.

Patogenetická představa souvislosti Th1 a Th17 větve psoriázy začíná Th1 větví s tvorbou INF gamma, který stimuluje APC. Ty přes IL-23 stimulují T lymfocyty k tvorbě IL-17 a k diferenciaci v Th17 subtyp. Receptory pro IL-17 jsou na řadě buněk, včetně keratinocytů. Receptor je regulován pomocí proteinu ACT1 a ten prostřednictvím TRAF31P2. Jeho zvýšená exprese vede ke ztrátě reaktivity buněk na TNF a IL-17. Regulace receptoru pro IL-17 je též ovlivňována nitrobuněčnými kinázami (IKK) cestou inflamasomu (IL-36 R). Na druhé straně se podařilo geneticky identifikovat **protektivní mutace, která jedince před psoriázou chrání!** Jedná se o molekuly, blokující receptor pro IL-23, a tak se blokuje či snižuje aktivace buněk tvořících IL-17 (zejména paměťové T lymfocyty). Objevuje se zde tedy nový fenomén – i když má jedinec geny pro danou chorobu, pokud má současně mutace v protektivních genech, choroba se nemusí vůbec projevit. To by se dalo opět využít ve farmakogenomice (Dr. Di Meglio). V léčbě, respektive klinickém výzkumu, se ovlivnění dráhy IL-23 již využívá, protože studie s protilátkou proti IL-23R, respektive proti podjednotce p19, vykazují velmi dobré výsledky.

Ukazuje se i genetická možnost predikce psoriatické artropatie u psoriatika: pokud má daná osoba pozitivní HLA-B, 8, 27 a 38, případně ERAP-1 (endoplasmatické retikulum aktivující protein), má zvýšené riziko vzniku PsA s axiálním postižením. Pokud má pozitivní HLA-Cw6 + ERAP-1, má zvýšené riziko vzniku PsA s periferním postižením (prof. Gladman). ERAP-1 se tedy podílí na posílení manifestace choroby mechanismem interakce genů (prof. Brown). HLA-Cw6 je obecně ale více signifikantní pro psoriázu kožní (PsC) než artropatickou. Pro tu je výrazná asociace s HLA-B 27 a MICA. Také se potvrzuje asociace výskytu a závažnosti nehtové psoriázy s PSA. Ukazuje se, že osoby s nehtovým postižením mají vyšší procento latentní entezopatie – jako anatomický podklad pro vývoj v PsA.

Prof. Prens z Rotterdamu rozebíral subtypy psoriázy (též poléková a fotosenzitivní) a především **teorii evolučního vzniku psoriázy**. Nejvyšší výskyt na severu Evropy, Ameriky a Číny koreluje s výskytem historických streptokokových epidemií. Selekční genetický tlak na tyto populace vedl k zafixování takových mutací v protinfekční imunitě, které byly pro jedince z hlediska přežití výhodné. Experimentálně byl původ řady těchto odchylek prokázán. Například klony receptoru T lymfocytů TCR z tonzil jsou stejné jako klony TCR z psoriatického ložiska. Jejich klony jsou monoklonální nebo oligoklonální. Oligoklonální, „hyperreaktivní" T lymfocyty reagují autoimunitně s povrchovými molekulami keratinocytů. Existuje řada prokázaných mechanismů, kterými streptokoková infekce mohla ke vzniku psoriázy vést: zkřížená reaktivita povrchových molekul – mimikry, stálá přítomnost streptokoků vedoucí k neustálé aktivaci imunitního systému, působení streptokoků jako superantigenů a indukce antigenu CLA na T lymfocytech, které migrují do kůže, kde se usídlují (homingové T lymfocyty). K tomu přistupují faktory zevního prostředí (kulturní, civilizační), jako jsou: používání antibiotik – ve svém důsledku snižují regulační funkce T lymfocytů, používání vakcín – usnadňují Th2 polarizaci a stopy hliníku obsažené ve vakcínách aktivují inflamasom. Spouštěcím fokusem pro aktivaci psoriázy mohou být nejen streptokoky na tonzilách, ale i přímo na kůži. T lymfocyty CLA pozitivní po kontaktu se streptokoky v kůži tvoří INFγ, IL-17A, IL-22, IP-10 (koreluje s hladinou ASLO).

Prof. Baetten z Amsterdamu nastínil určité analogie s psoriázou na výzkumu jiných imunologicky zprostředkovaných chorob – morbus Crohn, ulcerózní kolitida a morbus Bechtěrev. Informoval, že zatímco doposud se imunologie a revmatologie při hledání patogeneze soustředila na klasické imunitní buňky, v současnosti se zaměřuje více na **buňky stromální** (synoviální, epiteliální), tedy nespecifickou imunitu, která je patrně na počátku patogeneze těchto chorob (primární). Dermatologie od začátku s touto možností patogeneze pracuje (keratinocyty)! Spouštěcím momentem aktivujícím nespecifickou imunitu jsou nejen vlivy mikrobiální, ale i mechanické (psoriáza – zátěž kůže, morbus Bechtěrev a revmatoidní artritida – zátěž páteře a kloubů). Klasifikoval tyto choroby ne jako autoimunitní, ale jako **autoinflamatorní**, kdy dochází ke zvýšené, abnormální odpovědi na normální antigenní stimuly.

Prof. Prinz se zabýval problematikou potenciálního **autoantigenu v kůži** u psoriázy. Jedná se o složitou kapitolu. Nicméně v krátkosti – výzkum vychází ze skutečnosti, že podle uspořádání (rearrangement) receptoru TCR na T lymfocytech, tedy určitého „osazení" lze identifikovat klony T lymfocytů (mají stejný TCR, jsou tedy potomky jedné progenitorové T buňky). U psoriázy klonalita byla prokázána, a to více u epidermálních T lymfocytů. Tedy potenciální autoantigen se nachází v epidermis, kde ho dendritické buňky předkládají T lymfocytům. Ty ale rozlišují jen takové autoantigeny, které jsou předkládány cestou HLACw6, tj. **HLACw6** exprese patří k rizikům psoriázy, protože předkládá autoantigeny T lymfocytům.

Zajímavá byla přednáška d**r. Bergboerové** z Nizozemí, kde genetickým výzkumem prokázali u psoriázy defekt v genech LCE 3 a 4 (late cornified envelope). Ty se fyziologicky podílejí na hojení ran a obnově kůže (skin barrier repair) po iritaci či traumatu. V případě kombinace HLA-Cw6 s LCE 3 a 4 je vysoké riziko vzni-

proLékaře.cz | 1.11.2025

ku psoriázy. Tyto geny vedou u psoriázy k nedostatečnému hojení, respektive reakci na trauma (injury reaction), což aktivuje další děje nespecifické a později i specifické imunity (IL-12, 23, 17). Tedy **defekt bariérové funkce kůže (v nespecifické imunitě) může být spouštěcím momentem pro vznik choroby**.

Z přehledu incidence a prevalence psoriázy **(prof. Ashcroft)** vyplynulo, že v Evropě od 70. let minulého století vzrůstá incidence choroby u žen i u mužů. A zatímco **s věkem** (po 60. roce) psoriáza u žen klesá, u mužů dále narůstá.V celoživotní prevalenci nadále lehce převažují muži nad ženami. Probírala se i problematika přesnosti údajů z různých zdrojů, respektive nepřesnosti údajů z databází zdravotních pojišťoven, které mívají podhodnocené údaje o prevalenci choroby v populaci.

Dr. Enerbacková ze Švédska poukázala na defekty v nespecifické imunitě u psoriázy, totiž na **poruchu v regulaci IL-1** vedoucí k psoriáze, zejména v jejím chronickém průběhu. Keratinocyty mají receptory nespecifické imunity nejen v kategorii TLR, ale i NOD receptory (pro UV, toxiny, LPS). Ty jsou kontrolovány prostřednictvím inflamasomu – komplexu proteinů, které regulují IL-1, IL-1R a jejich agonisty a antagonisty. **Inflamasom** obecně zahrnuje tři skupiny: NLRP 3, ASC a kaspázy. Mutace genů pro agonistu receptoru pro IL-1 beta (zejména NLRP3 a CARD8, které jsou negativními regulátory zánětu) vedou k psoriasiformnímu fenotypu v experimentálních modelech a jsou spojeny s diseminovanou psoriázou. A i u psoriatiků jsou zvýšené hodnoty IL-1 beta. IL-1 beta totiž stimuluje (podobně jako je známo o IL-23) T lymfocyty k diferenciaci v Th17 fenotyp a ke tvorbě IL-17! Komplex IL-1 také indukuje v keratinocytech expresi antimikrobiálních peptidů.

Úlohou „rodiny" IL-1 u psoriázy se zabývala přednáška **dr. Wittmannové** z Leedsu. U psoriázy jsou abnormity nejen ve smyslu **zvýšené aktivace** (keratinocyty po stimulaci IL-17 tvoří vysoké hladiny IL-1 ve srovnání se zdravými kontrolními osobami), ale i snížené negativní regulace komplexu IL-1. Tento evolučně starý – „konzervovaný" – komplexní signální systém zahrnuje **IL-1α, β** a **nově IL-36α, β, γ** (IL-1F6,8,9), jejich antagonisty a též IL-18 (společné štěpení IL-18 a IL-1 vede k jejich aktivaci) a IL-33 (regulátor, inaktivuje IL-1 po štěpení). Reakci mohou zvýšit též proteázy z neutrofilů, které částečně degradují IL-1F9 (IL-36 γ), což vede k zvýšení IL-8, IL-6, CCL20. IL-36 γ totiž reguluje/zvyšuje expresi DAMP (damage-associated molecular patterns) jako jsou proteiny S-100, HSP70. U psoriázy indukuje IL-17 v keratinocytech tvorbu IL-1 α,β což je potencováno ještě TNFα. **Mezi tvorbou IL-1/IL-36 a IL-17 existuje zpětnovazebný mechanismus** (jejich tvorba se navzájem potencuje). Receptory pro IL-1 jsou na keratinocytech, méně na fibroblastech a nejsou vůbec přítomné na imunitních buňkách. Cytokiny skupiny IL-36 hrají zásadní roli v narušené regulaci cytokinové sítě u psoriatického zánětu.

Zdá se, že poruchy v oblasti inflamasomu u psoriázy jsou rozsáhlejší – **prof. Bachelez** z Francie např. informoval o příčině **generalizované pustulózní psoriázy** zjištěné genetickým zkoumáním u jedné tuniské rodiny s mnoha postiženými. Jedná se o autozomálně recesivní onemocnění, které může být jak subtypem psoriázy, tak se vyskytovat i nezávisle na ni. Mutace genu pro agonistu receptoru pro IL-36 (**IL-36Ra** neboli ILF5) vede k jeho snížení expresi a následně absenci jeho přirozené regulační funkce na receptor pro IL-1. Tedy snížení „kontroly" zánětu. To vede navíc k tvorbě **IL-8** v keratinocytech, který **atrahuje neutrofily do epidermis**. Stimulem, který tuto tvorbu a zánět ještě akcentuje, je např. virová infekce, která patří mezi známé provokačních faktory manifestace či exacerbace psoriázy.

O další asociaci s psoriázou referoval **prof. Brown** z Austrálie – je v mutaci genu pro CARD 9 (ze skupiny inflamasomu). Ten cestou signálu NFkB vede k tvorbě TNF, IL-6, IL-23 a konečně k diferenciaci v Th 17 subpopulaci lymfocytů a jejich aktivaci. Experimentálně to bylo prokázáno na **myším modelu** s mutací CARD 9, u kterého se vyvíjí **psoriáza, Crohnova choroba a ankylozující spondylartritida**.

Dalším důkazem role této složky nespecifické imunity na počátku vzniku psoriázy jsou experimentální modely psoriázy na myších, indukované aplikací imiquimodu cestou IL-23/IL-17, jak referoval **prof. Prens** z Nizozemí. Také u psoriázy u člověka **aplikace imiquimodu vede k exacerbaci psoriázy** v místě aplikace. Imiquimod je agonista TLR 7, a „napodobuje" tak imunitní reakce jako při virové infekci. Imiquimod rychle indukuje tvorbu IL-17 i IL-22. Zásadní jsou zde dendritické buňky, které stimulují T lymfocyty typu α/β (u psoriázy tvoří 90 %) ke tvorbě IL-22, INFγ a TNF, avšak T lymfocyty typu γ/δ ke tvorbě IL-17. Fyziologicky γ/δ lymfocyty udržují homeostázu a mikrofloru ve střevě. U psoriázy T lymfocyty γ/δ jsou zvýšené, méně jsou přítomné v cirkulaci a více v kůži. IL-1 a IL-23 indukují tvorbu IL-17 v T lymfocytech γ/δ, a tak amplifikují Th17 odpověď a autoimunitu.

Stálé prohlubování poznatků o obecných imunologických dějích dokumentuje i fakt, že je v současnosti známo již **devět typů paměťových T lymfocytů** (vznikají z „naivních" CD4 lymfocytů po kontaktu s antigenem): Th9, ThFH, Treg, Th3/Tr1, Th22, Th17, Th1 a Th2, CTL, T reg (**prof. Sallusto**, Švýcarsko). Jedná se o genotypicky i funkčně heterogenní populaci s velkým repertoárem antigenů. A kdo se v subpopulacích T lymfocytů dosud neztratil, tak se dozvěděl, že i v samotné populaci Th17 lymfocytů existuje další dichotomie (jak ji známe z Th1/Th2 populace). Totiž populace Th17α, vznikající po stimulaci IL-6 a IL-23, a populace Th17β vznikající po stimulaci IL-6 a TGF β! **Dichotomie Th17 lymfocytů má autoregulační funkci** z hlediska korekce průběhu zánětu. Záleží na tzv. primingu, tedy prvotních antigenech, které rozběhnou imunitní reakci. Například po kontaktu/stimulaci prostřednictvím kvasinky C. albicans dochází za účasti IL-1, IL-6 a IL-23 ke vzniku Th17 populace, která tvoří prozánětlivý cytokin INFγ. Zatímco po kontaktu s bakterií S. aureus dochází za účasti IL-6 a IL-23, avšak bez účastí IL-1, ke vzniku Th17 populace, která tvoří protizánětlivý cytokin IL-10! **Cytokin IL-1β je tedy regulátorem zánětlivé aktivity Th17** buněk. Znalost a další výzkum těchto mechanismů umožní rozlišovat imunologicky fyziologické a patologické děje a zkoumat též možnosti využití v léčbě a vakcinaci.

Prof. Prens si na závěr položil řečnickou otázku, zda je pro vznik psoriázy třeba specifické imunity (T lymfocytů). Odpověď zněla – ne (obdobně jako u revmatoidní artritidy).

Představu **patogeneze vzniku psoriázy** za účasti nespecifické imunity lze popsat v pěti krocích:

1. **Defekt kožní bariéry** umožňuje snadnou aktivaci nespecifické imunity po minimálním traumatu (infekce, iritace atp.) – cestou exprese „rozpoznávacích" molekul na keratinocytech a fibroblastech, fungujících jako signály nebezpečí: DAMP, PAMP/ MAMP (damage-associated molecular patterns, pathogen/microbe-associated molecular patterns).
2. Takto stimulované keratinocyty tvoří chemotakticky působící **antimikrobiální peptidy a prozánětlivé cytokiny**.
3. Trauma a nespecifický zánět vedou k **uvolnění autologních proteinů: RNA, DNA** aj. proteinů.
4. **Antimikrobiální peptidy (LL-37) tvoří komplexy s autologní RNA/DNA,** které **aktivují pDC** (plasmocytoidní dendritické buňky) k tvorbě **INFα**, ten stimuluje dendritické buňky

proLékaře.cz | 1.11.2025

k tvorbě **IL-1**, **12, 23** a **TNFα** (tvořený dendritickými buňkami typu TNF iNOS).

5. Aktivace nespecifické imunity vede k aktivaci imunity specifické: **IL-12 vede k aktivaci Th1 větve (INFγ, IL-2, TNF) a IL-23 vede k aktivaci Th17 větve (IL-17 a IL-20,21,22** – ty jsou zodpovědné za proliferaci a akantózu u psoriázy).

Psoriázu lze charakterizovat jako důsledek narušené regulace imunitní odpovědi, kde se účastní nespecifická i specifická imunita. Prozánětlivé cytokiny (TNFα, INFα a INF γ, IL-1,12,22, 23 a 17A) způsobují abnormální aktivaci a proliferaci keratinocytů, které také produkují cytokiny, antimikrobiální peptidy a chemokiny, a tak se v kůži vytváří circulus vitiosus. Nespecifická imunita hraje roli zejména při vzniku či exacerbaci choroby (aktivace), specifická při jejím trvání (chronicita).

V imunopatogenezi se stále více odhaluje role nespecifické imunity při tvorbě ložiska. Keratinocyty tvoří chemokiny CXCL 8, 9, 10, 11 a 20, antimikrobiální peptidy, IL-1β, S 100 a TNFα. Z hlediska přenosu signálu mají keratinocyty receptory pro růstové faktory EGF, KGF a FGF, pro interleukiny IL-19, 20, 22, 24 (IL-20 family) a pro TNF, IL-17 a IFN α a γ. Ukazuje se, že pro interakci T lymfocytů s antigenem je potřeba kromě známého 1. signálu (TCR a MHC) a 2. signálu (CD 28 a CD80,86) potřebných k aktivaci a 3. signálu (IL-2 a IL-2R) k proliferaci ještě 4. signálu (IL-6 a IL-23) k diferenciaci T lymfocytů.

Ústředním cytokinem pro rozvoj a přetrvávání psoriázy se nyní zdá být **IL-17**. Monoklonální protilátka proti IL-17R, **secukinumab**, má rychlou a výraznou odpověď (lepší než u revmatoidní artritidy a roztroušené sklerózy), která je závislá na dávce. Anti IL-17 léčba vede ke snížení IL-19 (a tak snížení hyperproliferace) a ke snížení chemokinu CCL20 (a tak ke snížení chemotaxe a množství dendritických buněk a neutrofilů v kůži). IL-17 působí synergicky s TNF a má na keratinocyty i podobné účinky. U anti IL-17 léčby dochází k dalšímu nárůstu účinnosti, protože se současně „downregulují" geny i pro TNF. Tím je narušená zpětná vazba, snižuje se exprese antimikrobiálního peptidu LL-37, následně se snižuje maturace a počet dendritických buněk a konečně se snižuje i aktivace T lymfocytů. Podává se s. c. v intervalu čtyřech týdnů (0.,2. 4., 8. týden atd.). **PASI 75 v 12. týdnu** dosáhlo v závislosti na dávce **76–82 %** pacientů.

Prof. Krueger dále referoval o výsledcích klinických studií (fáze II b) s monoklonální protilátkou vážící se na **receptor pro IL-23**. Podání je i. v. i s. c. Po jednorázové (!) dávce dosáhlo **PASI 75 v 12. týdnu 60–100 % pacientů** (v závislosti na dávce). Při léčbě dochází nejen ke snížení IL-17, ale i chemokinu CXCL 10, IL-22, CCL 22 (hodnoty CCL korelují se hodnotami PASI, tj. závažností psoriázy i léčebným efektem). Léčebný efekt byl potvrzen i sledováním genetického profilu („molekulární markery") pacientů před léčbou a po léčbě. Výhodou se zdá i určitá lepší bezpečnost z hlediska zachování protiinfekční imunity. Tento lék neblokuje Th1 větev a tvorbu INFγ (jako ustekinumab, briakinumab aj. molekuly proti IL-12/23), ta zůstává aktivní. Je blokována pouze Th17 větev, což vede ke snížení proliferace keratinocytů.

Prof. Nestle seznámil s mechanismy přenosu signálu z extracelulárního do intracelulárního prostředí, jejichž výzkum a potenciální léčebné intervence u psoriázy („malé molekuly") nabývají na významu. Jedná se o **kinázy** a transkripční faktory jako jsou MAPK, SyK, P13K, PKC, NFkB, JAK a cAMP/PKA. Poslední byla věnována větší pozornost, neboť inhibice fosfodiesterázy PDE4 zasahuje do transdukce signálu a vede ke zvýšení cAMP. To je využíváno v léčbě psoriázy. V klinických studiích již delší dobu běží preparát **apremilast**, malá molekula, která v konečném důsledku vede ke zvýšení protizánětlivého IL-10 a ke snížení IL-12, IL-23, TNF, GMCSF a IL-8. **PASI 75 po 12. týdnech léčby** dosahuje okolo **41 %** pacientů, účinek narůstá s dobou léčby. Další malé molekuly v klinickém výzkumu jsou **tofacitinib** a **ruxolitinib**, inhibující JAK kinázu a vedoucí ke snížení IFN gamma, IL-22, IL-23, IL-6. Podávají se p. o. **PASI 75 po 12. týdnech léčby** dosahuje okolo **67 %** pacientů, což je velmi dobrý výsledek. Účinek narůstá se zvyšující se dávkou. Inhibice kinázy JAK 1 a 2 v kožním zánětu obecně je zprostředkována přes IL-6, IL-20. U psoriázy je zvýšena kináza JAK 3 a snížená JAK 1 a 2. A IL-6 a IL-20 aktivují přes JAK 2 expresi STAT 3 v kertinocytech. Exprese STAT 3 je aktivována též působením TNF přes kinázy ERK a MAPK.

A tak se mezi malými molekulami objevují k léčbě ty, které fungují jako agonisté inhibitorů prozánětlivých molekul. Například **sirtris**, agonista molekuly SIRT 1, brání expresi NFκB a STAT3 s následným snížením prozánětlivých cytokinů. Další je **sotrastaurin**, blokující PKC. V klinickém výzkumu I. a II. fáze je další inhibitor, a to kinázy MAPK.

Psoriáza z hlediska využití blokování kináz je vemi zajímavá, protože případný efekt, který je u psoriázy na kůži dobře sledovatelný a hodnotitelný, umožňuje díky analogiím v patogenezi potenciální použití u dalších imunologicky zprostředkovaných chorob, jako jsou např. revmatoidní artritida, Crohnova choroba či roztroušená skleróza. Zatímco dosud se výzkum v léčbě psoriázy zaměřoval na blokování extracelulárného signálu – na biologika (a jejich „generika" – biosimilars), v současnosti vévodí **zaměření na blokování intracelulárního signálu – na malé molekuly**. Mají výhodu, že se podávají p. o. Díky mechanismu účinku by mohla léčba malými molekulami příznivě ovlivnit i komorbidity psoriázy. Podle slov prof. Kruegera **by malé molekuly mohly revolucionizovat i lokální terapii**, zejména kombinovaná terapie s kortikoidy v počáteční fázi k rychlému nástupu účinku a malými molekulami v udržení remise.

Výzkum se také zaměřuje na **farmakogenomiku**, např. na predikci účinnosti, „léčebné odpovědi", u anti-TNF biologik. Jejich cena je vysoká a účinnost (PASI 75) se pohybuje průměrně od 45–80 %, a tak by otestování polymorfismů konkrétního pacienta před nasazením léčby mohlo ušetřit nemalé náklady. U anti-TNF léčby se takovýmto markerem jeví gen TNF AIP3 (je spojován též s dalšími imunologicky zprotředkovanými chorobami, jako jsou diabetes mellitus, morbus Crohn a ulcerózní kolitida, revmatoidní artritida). Tento gen, respektive jeho protein, mediuje funkci receptoru pro TNF, umožňuje přenos signálu cestou NFκB. Z těchto studií též vyplynulo, že **čím starší pacient, tím je horší účinnost anti-TNF léčby** u psoriázy. Jinak řečeno pacienti s časným nástupem psoriázy (early onset) mají lepší léčebné výsledky s anti-TNF léčbou **(Dr. Tejasvi, Michigan)**. Z výzkumů se též ukazuje, že mechanismus působení anti-TNF léků je dán též indukcí regulačních T lymfocytů (Treg), které se objevují průměrně po 4 měsících léčby (adalimumabem). Regulační T lymfocyty tvoří protizánětlivý IL-10 a též inhibují tvorbu cytokinů z Th17 lymfocytů. Tedy **blokáda TNF vede k obnovení supresivní funkce Treg** a snížení patogenního působení efektorových T lymfocytů **(Dr. Loser, Munster)**. Též práce prof. Prinze z Mnichova potvrdily, že blokáda TNFα (etanerceptem) vede k **utlumení Th17 dráhy** (TNF-α se zdá být selektivním regulátorem Th17 odpovědi).

Revmatolog **prof. Emery** z Leedsu se zabýval nelehkým úkolem – posouzením, zda i u psoriázy analogicky jako revmatoidní artritidy (a dalších – PsA, AS) **může včasné nasazení účinné (biologické) léčby zastavit progresi choroby, ovlivnit její dlou-**

proLékaře.cz | 1.11.2025

hodobý průběh a vznik a progresi komorbidit. Po precizních rozborech stávajících dat zněla odpověď – velmi pravděpodobně ano. Zdůraznil význam včasného záchytu příznaků těchto chorob, kde má dermatolog důležité místo. Zaměřit by se měl též na nepřímé známky, jako je postižení nehtů, entezopatie, dále na mladé pacienty s těžší psoriázou (vyšší PASI) a též na obezitu a metabolický syndrom. Z revmatologických studií v souvislosti s včasnou léčbou vyplynulo, že léčba těchto chorob je sice celoživotní, nemusí však být kontinuální (!), pokud je zánět zavčasu a účinně potlačen. V revmatologii se na základě dlouhodobého sledování a porovnávání již objevují léčebné protokoly umožňující při včasném zavedení léčby přechodně biologickou léčbu ukončit (průměrně po roce léčby), kdy remise trvají šest měsíců i déle. Na rozdíl od skupin pacientů, kdy byla účinná léčba zahájena pozdě – tam je třeba k zajištění dostatečné účinnosti používat jednak léčbu kombinovanou, jednak režimy kontinuální, či často se opakující. A i tak má tato skupina obecně nižší účinnost, respektive reakci na léčbu než skupina první. U psoriázy bude k takovým sledováním a porovnáním zapotřebí jednak **definovat cíle remise a jednak biomarkery**. U psoriázy nejsou zapotřebí zobrazovací vyšetření jako v revmatologii, protože změny na kůži jsou jednoduše porovatelné zrakem a fotograficky dobře zdokumentovatelné. **Ale kdy ukončit léčbu biologiky u zhojeného pacienta?** V revmatologii jsou indikátorem hodnoty zánětlivých parametrů CRP, IL-6 atp. Jaké biomarkery budou vypovídající pro monitorování průběhu a remise u psoriázy – to je otázkou dalšího výzkumu.

Z klasických celkových léků byla věnována jedna přehledná přednáška jen metotrexátu (**Dr. Smithová** z Londýna). **Metotrexát** je starý, ale účinný lék, u kterého je snaha léčbu na základě nových poznatků optimalizovat. Mohl by se používat i častěji, ale „pacienti se ho obávají – protože se ho bojí samotní dermatologové". Z hlediska účinnosti dosahuje PASI 75 v 16. týdnu průměrně 40 % pacientů. Existují pacienti s časným nástupem efektu (early responders, 40 %) do čtyř týdnů, ti mají šanci na další zlepšování s délkou léčby. Druhá skupina (late responders, 20 %) s reakcí do 16 týdnů má šance na dlouhodobý nárůst účinnosti již menší. Skupina pacientů nereagujících na léčbu metotrexátem (non reponder) se odhaduje na 40 %. I přes rozsáhlý výzkum různých polymorfismů enzymů účastnících se na metabolizaci metotrexátu se zdá, že účinnost ovlivňuje více compliance než tyto mutace. Rozdělené p. o. podávání má lepší biologickou dostupnost než jednorázové. Jinak parenterální (s. c.) podání má lepší dostupnost než p. o. a navíc dochází k rychlejší akumulaci léku v buňkách a rychlejšímu nástupu efektu. Výskyt fibrózy má velký rozptyl 5,7–71,8 %, takže skutečné riziko není známo. Prokázané je vyšší riziko vzniku fibrózy u psoriatiků s diabetem a obezitou (ta je spojena s výskytem nealkoholické steatohepatitidy). Kupodivu konzumace alkoholu není tak velkým rizikem jako samotná obezita (v nadsázce zaznělo: „Better to drink than to be obese."). Zobrazovací techniky k monitorování hepatálních změn nejsou dostatečně citlivé, ani elastografie a vysoce citlivý ultrazvuk, které jsou u obézních špatně hodnotitelné. Také biopsie není optimální – je náročná, spojena s riziky samotného výkonu a navíc zatížena 25% chybovostí při hodnocení nálezu. Laboratorní markery naráží na nesoulad senzitivity a specifity, takže se v současnosti za nejcitlivější doporučuje kombinace vyšetření hodnot terminálního peptidu prokolagenu III (PIII NP) + metaloproteinázy TIMP I + kyseliny hyaluronové (HA).

MUDr. Nina Benáková

UNION EUROPÉENNE DES MÉDECINS SPÉCIALISTES
EUROPEAN UNION OF MEDICAL SPECIALISTS
The UEMS Section of Dermato - Venereology

President: Prof. Dr. Magdalena Czarnecka-Operacz (PL)
Past President: Prof. Dr. Harald Gollnick (DE)
Secretary: Prof. Dr. Peter Arenberger (CZ)
Treasurer: Prof. Dr. Veli-Matti Kähäri (FI)
announces
THE 6TH EUROPEAN BOARD EXAMINATION IN DERMATO-VENEREOLOGY
(Diploma in Dermatology and Venereology)
The next Board Examination will take place at the University Medical Campus in Frankfurt/Main, Sternkai, Germany, from Friday 3rd to Saturday 4th of August 2012.
The Board Examination will cover the whole field of Dermatology and Venereology according to the European Curriculum Teaching Program of the UEMS Dermatology and Venereology.
Detailed information is available on the website of the UEMS / EBDV: www.uems-ebdv.org.
For more information incl. scholarship covering your participation please contact:
Prof. Dr. M. Czarnecka-Operacz Prof. Dr. H. Gollnick Prof. Dr. Petr Arenberger