

## 26. mítink Evropského dermatologického fóra (EDF) Montreux, 19.–21. 1. 2023

Ettler K.

Klinika nemocí kožních a pohlavních LF UK a FN Hradec Králové

### ODBORNÉ POZNATKY

Letošní mítink ovládlo několik nosných témat: Genomika a s ní související zpracovávání velkého množství dat, kožní mikrobiom a stárnutí kůže.

Tradičně zazněly zprávy předsedů sesterských organizací (EADV, UEMS-EBDV, ESDR, ILDS, EADO, IUUSTI a SSF), několik referencí sponzorujících farmaceutických firem a zasedly dále pracovní skupiny zabývající se genetickými registry, doporučenými postupy (guidelines) a vzděláváním v oboru.

#### Mikrobiom

Prof. Finn (Cambridge) konstatoval, že nejintenzivněji je sledováno osídlení GIT. Geneticky je zmapováno asi 90 % mikrobiomu. Osídlení kůže se liší podle tělesné oblasti (rozděleno do 4 oblastí: mastná, vlhká, suchá a chodidla), zeměpisného regionu a genetické (rasové) dispozice. V bakteriálním osídlení na kůži dominují stafylokoky a korynebakteria. Důležité je rozlišení, co je normální (zdravé) osídlení, co je kontaminace a co patogenní. Výzkumně se provádějí bakteriální stěry z kůže zdravých dobrovolníků z různých míst za stejných podmínek a kultivují se na různých plotnách. SMGC poskytuje nové mapy bakteriální diverzity na kůži – je popsáno 622 druhů. K novinkám patří *Candidatus Pellibacter*, nové druhy *Malasseria* (u *M. globosa* prokázány částečné výpadky genomu). Také kožní choroby se liší osídlením. Například u atopického ekzému (trpí jím asi 20 % dětí v rozvinutých zemích) hrají významnou roli rozdíly v typech *Staphylococcus epidermis*, podobně i některé zlaté stafylokoky na kůži mají různý funkční potenciál.

#### Biobanka

Prof. Nijsten (Rotterdam) upozornil na užitečnost tzv. biobanky. Slouží ke shromažďování velkého množství různých demografických i zdravotních dat, ze kterých lze předpovídat rizika různých chorob (např. na Taiwanu z údajů o kožních nádorech mohou modelovat předpovědi o jejich výskytu). Důležitá jsou i data ze zdravotních pojišťoven a zdravotních registrů. Je mnoho informačních úrovní dat (multi-omics), spolu s pravdivými daty se však sbírají také omyly. Je vždy potřeba správné zpracování a transformace, než se stanou využitelnými pro praxi.

#### Mozaikové choroby

Prof. Kinslerová (Londýn) se zamýšlela nad tím, jak léčit mozaikové choroby, které běžně léčit nelze. Mo-

zaikové choroby vycházejí z mutace jediné buňky během fetálního vývoje, přičemž buněčný typ určuje typ malformace, zatímco načasování mutace ovlivní rozsah onemocnění. Pokud dojde k mutaci multipotentních buněk, lze očekávat multiorgánové postižení. V klinické praxi to znamená individuální variace ve fenotypu, což ztěžuje definici diagnostických kritérií. Je nutné potom vyhledat kauzální geny, porozumět biologii a vyvinout cílenou terapii. Těžkosti s léčbou mozaikových onemocnění zahrnují obtížné chirurgické zásahy (zmutované buňky jsou integrované do normálních tkání a často ve více orgánech), malou účinnost chemoterapie (buňky rostou pomalu) a špatně se standardizují léčebné postupy. Existují dvě cesty, jak léčit: 1. použít některé ze stávajících léků v netradiční indikaci; 2. využít geneticky zaměřenou léčbu. Příkladem prvního typu léčby je použití ustekinumabu v léčbě rozsáhlých epidermálních keratotických névů, nebo regulací transportu kalcia při GNAQ/11 mosaicismu, kdy je aktivována intracelulární signalizace Ca a vápník je transportován do buněk, což snižuje hladinu sérového Ca<sup>2+</sup>. Přidání vápníku jen zhorší situaci – musí se provádět blokáce kalciového kanálu do buněk. Příkladem druhého typu léčby je využití lipido-peptidových nanopartikulí, které brání transportu siRNA u syndromu kongenitálních pigmentových névů, což snižuje jejich proliferaci. U živých myší byl již proveden úspěšný transport humanizované mRNA.

#### Stárnutí (také kůže)

Prof. Krieg (Kolín) uvedl, že v roce 2050 bude v SRN populace 65+ činit asi třetinu obyvatel (více postihne ženy, kde naroste i počet 85+). To bude pochopitelně spojeno i s nárůstem chronických onemocnění. Očekává se také dramatický nárůst seniorů v dosud mladých populacích nejvladatnějších zemí, jako je Čína a Indie.

V tomto výčtu pokračoval i prof. Schumacher (Kolín). Jmenoval nejvýznamnější chronické nemoci ve stáří – např. demence může postihnout až každého druhého člověka staršího 80 let. Více jak 50 % veškeré zdravotní péče budou tak čerpat osoby starší 65 let. Pro výzkum v geriatrické péči již nevystačíme s klasickým modelem vydefinování konkrétní nemoci, výzkumem jejich mechanismů a provedením cílené léčby. Musíme se zaměřit na koncepci multimorbidity a zavedení soustavy preventivních opatření. To vyžaduje pochopení mechanismů stárnutí. V roce 1889 se zrodila myšlenka přesazování germinativních buněk, které by nahradily,

pokud to lze, zestárlé buňky v některých orgánech. Později se jako hlavní příčina stárnutí jevila každým buněčným dělením zkracující se teloméza. Do dnešního chápání stárnutí ještě přibyl model trvalého poškozování genomu každé buňky, které způsobí mutace a vedou až ke smrti či rakovině, a drobné defekty, které se sice opraví, ale přispívají k „opotřebením“ (stárnutí). Také mohou být defektní reparační systémy DNA, a dochází tak k progerii (např. u xeroderma pigmentosum, Cockayne syndromu). Lze tedy stimulovat DNA repair (prokázalo se v pokusech na jednom druhu červa po UV-B ozáření), nebo se aktivují geny pro dlouhý život (longevity genes) – v roce 1993 pokusy s červy při mutaci v jednom genu prodloužily život až na dvojnásobek. U lidí to není tak jednoduché. Pokusy na mnohých zvířatech prokázaly příznivý efekt restrikce kalorií a také pro lidi byly vytvořeny receptury nízkokalorických diet. I podávání některých farmakologických přípravků (methionin, rapamycin) mělo vliv na zpomaleném stárnutí. Další pokusy s parabíózou prokázaly příznivý efekt na regeneraci svalů starých myší po aplikaci krve mladých jedinců – úlohu zde hrají zřejmě některé růstové faktory. Také procesy metylace DNA narůstají s věkem. Aby bylo možné včas a správně preventivně zasáhnout, je potřeba co nejpřesněji stanovit biomarkery stárnutí.

Prof. Griffiths (Manchester) se podrobněji zabýval stárnutím kůže, které se díky dobré přístupnosti kůže velmi dobře hodí ke studiu. Souběžně probíhá „photoageing“ (extrinziční stárnutí) a stárnutí věkem (intrinziční). Nově rozlišuje 2 typy aktinického stárnutí, které jsou zřetelněji vyjádřené u mužů než u žen. Zatímco u hypertrofičného typu je výrazná solární elastóza a vrásky, ale nevzniká kožní rakovina, u atrofického typu nejsou vrásky, slabá elastóza, ale je zjevný výskyt bazaliomů. Fibrillin, který je spojen se zvýšenou elastózou, je totiž díky obsahu aminokyselin dobrým chromoforem, a tak lze snad vysvětlovat nižší výskyt kožní rakoviny. Během stárnutí kůže dochází také ke změnám v imunitních funkcích – ve staré kůži se snižuje množství Langerhansových buněk a jejich schopnost migrace, mění se po-

čet žírných buněk a T lymfocytů, i sekrece TNFa. Roste autofagie. Na závěr udělal čtyři rady proti stárnutí – mít správné rodiče, přiměřený pohyb, intermitentní jídlo v přiměřeném množství a aspirin.

Prof. Kottner (Berlín) se zabýval zdravotní péčí o staré lidi. Upozornil, že nárůst není jen v kategorii 65+, ale především v kategorii dospělých (25–64letých). Mimo polymorbiditu dochází i k funkčním limitacím (inkontinence, imobilita). Kůže se stává fragilní, snadno vznikají kožní poranění. Je proto potřeba vytvořit modely prevence: 1. primární – zatím se nic neděje (např. fotoprotekce), 2. sekundární – cíleně zaměřená na některá rizika (např. screen na rakovinu), 3. terciální – kdy už je potřeba vyhojit nějakou poruchu (např. ránu). Preventivní opatření by si měl především ohlídat každý sám, ale i s podporou veřejných a zdravotních služeb, které by měly být chytře „smart“ strukturované. Na mapě Evropy je nejvyšší počet lékařů na obyvatele ve Švédsku, nejhustěji jsou zastoupeni dermatologové v Rakousku. Pro staré lidi by měl být vytvořen integrovaný systém sociální a zdravotní péče.

Z firemních sdělení zaujalo rozšíření indikace Dupilumabu (Sanofi/Regeneron) z atopického ekzému také na prurigo nodularis (mimo dermatologii ještě na astma a chronickou rinosinuitidu).

BMS informovala o vývoji TYK inhibitorů, které řadí mezi blokátory tyrozináz, jsou příbuzné Janus kinázám, ale mají jinou selektivitu. Patří sem nově vyvinutý Deucravacitinib.

## ZÁVĚR

Na mítincích EDF jsou zpravidla prezentovány přednášky, které signalizují nejnovější trendy ve výzkumu, výuce i praktické klinické dermatologii. Nejinak tomu bylo i v letošním ročníku, kde hlavním integrujícím momentem byla digitalizace ve zdravotnictví. Ať již se jednalo o počítačové zpracování obrovského objemu medicínských dat, o modelaci kožního mikrobiomu nebo o praktické aspekty tele dermatologie.

## EDIČNÍ PLÁN

### Česko-slovenská dermatologie, 98. ročník, rok 2023

Číslo 3: Atopická dermatitida

Číslo 4: Bulózní dermatózy

Číslo 5: Vaskulopatie

Číslo 6: Raynaudův fenomén

### Česko-slovenská dermatologie, 99. ročník, rok 2024

Číslo 1: Kalcinózy