

A kettős (IL-17A és IL-17F) gátlás jelentősége a psoriasis kezelésében**The importance of dual IL-17 (IL-17A and IL-17F) inhibition in the treatment of psoriasis**

GYULAI ROLLAND DR.

Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

Az IL-17A a krónikus szöveti gyulladás kulcsfontosságú mediátora, és számos immunmediált gyulladásos betegség, például a pikkelysömör patofiziológiájában központi szerepet játszik. Az IL-17F szerkezeti homológiát és részben átfedő biológiai funkciót mutat az IL-17A-val. A bimekizumab egy humanizált, monoklonális IgG1 antitest, mely mind az IL-17A mind az IL-17F biológiai funkcióját hatékonyan és szelektíven semlegesíteni képes. A szerző a közleményben összefoglalja az IL-17A és IL-17F közötti különbségek jelentőségét a psoriasis patogenezise szempontjából, illetve a bimekizumab által kifejtett kettős IL-17 gátlás nyújtotta potenciális lehetőségeket a betegség kezelésében.

Kulcsszavak:**psoriasis – IL-17A – IL-17F – bimekizumab****SUMMARY**

IL-17A is a key mediator of chronic tissue inflammation and plays a central role in the pathophysiology of many immune-mediated inflammatory diseases including psoriasis. IL-17F shares structural homology and partially overlapping biological functions with IL-17A. Bimekizumab is a humanized monoclonal IgG1 antibody that efficiently and selectively neutralizes the biological functions of both IL-17A and IL-17F. Here, we summarize the relevance of the differences between IL-17A and IL-17F related to the pathogenesis of psoriasis, and the potential of dual IL-17 inhibition by bimekizumab in the treatment of the disease.

Key words:**psoriasis – IL-17A – IL-17F – bimekizumab****Az IL-17 citokin család szerepe az immunvédekezésben és a psoriasis patogenezisében**

Az interleukin (IL)-17 citokin család tagjairól, az IL-17 receptorokról, a citokinek biológiai hatásairól illetve a psoriasis patogenezisében betöltött szerepükről egy korábbi BVSZ közleményben részletesen írtam.(1) Ezért most csak az IL-17-tel kapcsolatos legfontosabb ismereteket foglalom össze, illetve bemutatom azokat az új gondolatokat, melyek az utóbbi évek során láttak napvilágot, és kiemelt jelentőségük lehet a pikkelysömör kezelése szempontjából.

Az IL-17 citokin család tagjai általában akkor termelődnek, amikor a szervezetet valamilyen kórokozó támadja meg. Így nem meglepő, hogy az IL-17 citokinek főként a barrier szövetekben (mint pl. a bőr, bél vagy légúti nyálkahártya) mutathatók ki, illetve játszanak fontos védelmi szerepet. Az emlősökben e citokinek szekvenciái nagymértékben konzerváltak, az emberi és egér fehérjék szekvencia-homológiája általában 62-88% között van. Az IL-17 családnak emberben 6 tagja van: az IL-17A (néha ezt egyszerűen IL-17-nek is nevezik), IL-17B, IL-17C, IL-

17D, IL-17E és IL-17F. Szerkezetét és funkcióját tekintve az IL-17F áll a legközelebb az IL-17A-hoz.

Az IL-17 család tagjainak sajátos sejtszintű kifejeződési mintázata van. A két legnagyobb mennyiségben előforduló citokin, az IL-17A és az IL-17F expressziója elsősorban az aktivált T-sejtek egy kis csoportjára (Th17 sejtek) jellemző, de kisebb mennyiségben más sejtek (pl. neutrofil granulociták) is képesek a termelésükre. Az IL-17A és az IL-17F homodimerek formájában termelődnek, de heterodimer IL-17A/IL-17F komplexek is keletkezhetnek. Az IL-17B és IL-17C mennyisége nyugalmi körülmények között alacsony – perifériás szövetekben és immunszövetben elsősorban gyulladásos körülmények között expresszálódnak. Az IL-17D főképp az idegrendszerben és a vázizomzatban fejlődik ki, az IL-17E pedig alacsony szinten található különböző perifériás szövetekben.(2) Az IL-17A és IL-17F termelődését elsősorban a dendritikus sejtek által expresszált IL-23 szabályozza, a STAT3 és NF-κB jelátviteli utakon keresztül.(3,4) Fontos megjegyezni azonban, hogy az IL-17 citokinek termelődése IL-23 hiányában is lehetséges – elsősorban IL-6 és TGFβ hatására.(5,6) Az IL-17 citokin család érzékelését öt IL-17 receptor alegységből (IL-17RA – IL-17RE) álló dimér szerkezetű IL-17 receptor végzi. Az IL-17A és IL-17F kivál-

totta sejtválaszhoz az általánosan expresszáldó IL-17A-ra és a vele párt képező, indukálható IL-17RC-re van szükség.

Az IL-17 citokinek a barrier szövetekben gyulladós védekező reakciókat indítanak el. Elsődleges hatásuk, hogy proinflammatorikus citokinek (IL-6, G-CSF, GM-CSF, IL-1 β , TGF- β , TNF- α), kemokinek (IL-8, GRO- α és MCP-1), prosztoglandinok (pl. PGE2) és antimikrobiális peptidok (pl. béta-defenzinek) termelését váltják ki különböző sejtípusokból (pl. fibroblasztok, endothelsejtek, hámsejtek, immunsejtek), valamint neutrofileket toboroznak a gyulladás helyére. Mindezek a folyamatok elengedhetetlenek a kórokozók eliminációjában, ugyanakkor az IL-17A kóros termelődése túlzott gyulladáshoz és szövetkárosodáshoz vezet. Fontos azt is szem előtt tartani, hogy az IL-17 citokinek önmagukban csak szerény aktivitással rendelkeznek: az immunitásban betöltött szerepük más faktorokkal való szinergikus hatásukból, pozitív visszacsatolásból és bizonyos esetekben a γ -interferon (IFN- γ) ellenpárjaként betöltött szerepükből ered (1).

Új adatok az IL-17A és IL-17F eltérő szerepéről gyulladós kórképekben

IL-17F-et a Th17 sejtek az IL-17A-val együtt termelik a STAT3 és a ROR γ t transzkripció faktorok irányítása alatt, és ugyanazon, IL-17RC-ből és IL-17RA-ból álló heterodimer receptoron keresztül fejti ki hatását. Az IL-17F is képes szinergizálni más pro-inflammatorikus citokinekkel (pl. TNF- α -val, IL-1 β -val, IFN- γ -val). Bár az IL-17A és IL-17F hatása sok szempontból hasonló, bizonyos tekintetben funkciójuk eltérő lehet, illetve különböző szövetekre és sejtípusokra eltérő hatást gyakorolhatnak. Az IL-17F proinflammatorikus hatása általában véve kevésbé potens, mint az IL-17A hatása. Dermális fibroblasztokon például azonos mennyiségű IL-6 felszabadulás eléréséhez mintegy 250-ször több IL-17F szükséges, mint IL-17A, illetve más eredmények alapján az IL-17F körülbelül 100-szor kevésbé hatékony mint az IL-17A a CXCL1, az IL-8 és az IL-6 indukciójában.(7) Hasonló eredményeket írtak le más sejtípusok (pl. pikkelysömörös fibroblasztok, endotelsejtek, myoblasztok és hepatociták) esetén is.(8) Ugyanakkor a psoriasisos bőrben az IL-17F jelentősen (mintegy 30x) nagyobb mennyiségben fordul elő, mint az IL-17A,(9) valamint a psoriasisos bőrben az IL-17F mRNS szintje 2,7-szer magasabb volt, mint az IL-17A szintje.(10) Más mucosális sejtek, például a nyálkahártya-asszociált invariáns T-sejtek (MAIT) esetén is azt észlelték, hogy az IL-17F a domináns izoforma.(11) Ezzel szemben az IL-17A mRNS expressziója jóval (17,3-szor) magasabb volt rheumatoid arthritises betegek szinoviális szövetében, mint az IL-17F mRNS szintje.(10) Az IL-17F és IL-17A expresszáldó T-sejtek nemcsak molekuláris profiljukban különböznek egymástól, hanem a szabályozásuk is eltérő. A CD4+ T-sejtek IL-17F indukciója részben IL-2 függő mechanizmuson keresztül közvetített – a magas IL-2 szintek az IL-17A és az IL-17F közötti egyensúlyt az IL-17F termelés irányába tolják el.(12) Egy nemrégiben publikált vizsgálat szerint az IL-17A ugyanakkor autokrin módon a Th17-sejteket is szabályozza: a Th17 sejteken az IL-17A saját receptorához kötődve NF- κ B transzkripció faktor aktiválásához és IL-24

indukciójához vezet, ami gátolja a Th17 citokin család többi tagjának (elsősorban az IL-17F-nek) a termelődését.(13) Feltehetően, hogy ez utóbbi mechanizmus lehet részben felelős az IL-17A gátló szekuinumab és ixekizumab gyulladós bélbetegségeket provokáló hatásáért. (14)

A bimekizumab hatásmechanizmusának összehasonlítása más IL-17 gátló szerekkel psoriasisban

A bimekizumab monoklonális, humanizált IgG1 antitest, mely mind az IL-17A mind az IL-17F citokinekhez képes kapcsolódni, és ezáltal az ezekből a monomerekből képzett citokin dimérek (IL17A/A, IL-17F/F, IL-17A/F) hatásait gátolni. Az ixekizumab humanizált immunglobulin G4 (IgG4), a szekuinumab teljes mértékben humán IgG1 típusú monoklonális antitestek. Az ixekizumab és a szekuinumab szelektíven kötődik az IL-17A-hoz, és semlegesíti annak biológiai hatásait. Humán *in vitro* funkcionális vizsgálatban a bimekizumab és az ixekizumab azonos affinitást mutatott az IL-17A iránt, és mindkét antitest jelentősen hatásosabb volt, mint a szekuinumab. Ugyanakkor a bimekizumab az ixekizumabmal és a szekuinumabmal ellentétben az IL-17F biológiai aktivitását is képes volt semlegesíteni. (15) Így a bimekizumab nem csak az IL-17A/A és IL-17A/F dimér citokinek hatását volt képes neutralizálni, hanem az IL-17F/F molekuláit is, szemben a szekuinumabmal és az ixekizumabmal. (15) Az IL-17RA-hoz magas affinitással kötődő, annak jelátvitelét gátló monoklonális antitest brodalumab ugyanakkor gyakorlatilag az IL-17 családba tartozó valamennyi citokin hatását gátolja, mivel az IL-17RA a receptor komplexek szinte állandó alkotórésze. (1) Így a jelenleg elérhető IL-17 gátló szerek, bár hatásmechanizmusuk hasonló, bizonyos tulajdonságaikban jelentősen különböznek egymástól.

A bimekizumabmal végzett fázis II vizsgálat eredményei

Annak igazolására, hogy elnyújtott fenntartó bimekizumab adagolással elérhető-e a tünetmentes bőr állapot, illetve a bimekizumab kezeléssel biztosítható-e a pikkelysömörre jellemző gyulladós markerek molekuláris visszarendeződése, egy II. fázisú vizsgálatot végeztek. (16) A vizsgálatba 49 közepesen súlyos vagy súlyos plakkos pikkelysömörben szenvedő beteget vontak be, akik a 0. és a 4. héten 320 mg bimekizumabot kaptak szubkután, majd a 16. héten ismételtén 320 mg bimekizumabot (n = 17) vagy placebo (n = 32) szubkután. Az átlagos kiindulási PASI 18,3 volt a bimekizumab + placebo csoportban, illetve 23,4 a bimekizumab csoportban. A vizsgálat során értékelték a hatékonyságot, a biztonságosságot, a bimekizumab farmakokinetikáját és immunogenitását, illetve több alkalommal is vettek bőrmintát mind a psoriasisos plakkokból, mind a nem tünetes bőrből, és elvégezték a minták transzkriptomikai elemzését. (16)

A PASI 100 értéket a 4. héten a betegek 16%-a érte el, ami a 8. hétre (4 héttel a második adag után) 47%-ra, a 12. hétre (8 héttel a második adag után) 57%-ra nőtt, majd a 16. hétre (12 héttel a második adag után) 49%-ra csökkent. A PASI 75 és

PASI 90 válaszadók aránya a 16. héten érte el a maximumot (92%, illetve 80%). Azok a betegek, akik a 16. héten újabb bimekizumab-adagot kaptak, a 28. héten (12 héttel később) általában megtartották a PASI 100 választ, míg azoknál a betegeknél, akik nem kaptak kiegészítő adagot nagymértékű csökkenés volt megfigyelhető (a 28. heti PASI 100 válasz arány 41% vs. 13%). Három beteg esetén észleltek a kezelés alatt súlyos mellékhatást: egy esetben súlyos perifériás szenzomotoros neuropátiát, egy esetben eszméletvesztést (114 nappal a vizsgálati gyógyszer utolsó adagja után), egy esetben pedig akut cholecystitist és pancreatitist. Egyik súlyos mellékhatás sem volt a vizsgálati gyógyszerrel összefüggésbe hozható, és mindegyik maradandó következmény nélkül rendeződött. A bimekizumab-ellenes antitestek előfordulási gyakorisága a 36 hetes vizsgálati időszak alatt a bimekizumab + placebo csoportban 34% (32-ből 11), a bimekizumab csoportban 47% (17-ből 8) volt. A bimekizumab-ellenes antitestek jelenléte nem volt összefüggésben a gyógyszer-expozícióval, a klinikai válasszal vagy a biztonságossággal. (16)

A bimekizumab kezelés a 8. hétre a pikkelysömörre jellemző génexpressziós mintázat gyors, mélyreható normalizálódásához vezetett. A pikkelysömörös tünetes bőrben magasabban kifejeződő gének 97%-a esetén volt észlelhető csaknem teljes normalizálódás, míg az alacsonyabban kifejezett géneket a bimekizumab 84%-ban normalizálta a nem-léziós szinthez közeli szintre. A 8. héten a léziós minták nagymértékben hasonlítottak a kiindulási, nem léziós mintákhoz. A pikkelysömör transzkriptomjából az IL-17-re reagáló gének a leginkább normalizálódó gének közé tartoztak. A keratinocitákkal kapcsolatos géntermékek, mint a CXCL1, az IL-8, a CCL20, az IL-36c és az IL-17C a nem léziós bőrre jellemző szintekre normalizálódtak. A válasz tartós molekuláris szintű értékeléséhez a pikkelysömör transzkriptomjának százalékos javulásának mediánját is megvizsgálták a 8., 16. és 28. héten. A kórosan szabályozott gének százalékos javulása a 8. heti 97%-os maximumról 90%-ra csökkent a 16. hétre. A 28. héten a normalizálódás megmaradt azoknál a betegeknél, akik a 16. héten további adagot kaptak (94%-os javulás), de jelentősen csökkent, ha nem adtak további adagot (60%-os javulás). (16)

Összefoglalás

Az IL-17 útvonal alapvető szerepet tölt be a pikkelysömör és a hozzá kapcsolódó társbetegségek kialakulásában. Napjainkra az IL-17 családba tartozó citokinek gátlására több gyógyszer is rendelkezésünkre áll, melyek kiemelkedő hatékonysággal képesek csökkenteni a psoriasis klinikai tüneteit. Az IL-17A mellett az IL-17F molekulát is semlegesíteni képes bimekizumab esetén a klinikai tünetek gyors és mélyreható javulása mellett a pikkelysömörre jellegzetes génexpressziós mintázat csaknem teljes normalizálódását igazolták.

IRODALOM

- Gyulai R. Az interleukin-17 gátlás alkalmazása a psoriasis kezelésében. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2015; 91: 158-162.
- Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine* 2013; 64: 477-485.

- Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* 2003; 278: 1910-1914.
- Cho ML, Kang JW, Moon YM, Nam HJ, Jhun JY, Heo SB, et al. STAT3 and NF-kappaB signal pathway is required for IL-23-mediated IL-17 production in spontaneous arthritis animal model IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *J Immunol* 2006; 176: 5652-5661.
- Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature* 2006; 441: 231-234.
- Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441: 235-238.
- Wright JF, Guo Y, Quazi A, Luxenberg DP, Bennett F, Ross JF, et al. Identification of an interleukin 17F/17A heterodimer in activated human CD4+ T cells. *J Biol Chem* 2007; 282: 13447-13455.
- Noack M, Beringer A, Miossec P. Additive or Synergistic Interactions Between IL-17A or IL-17F and TNF or IL-1β Depend on the Cell Type. *Front Immunol* 2019; 10: 1726.
- Kolbinger F, Loesche C, Valentin MA, Jiang X, Cheng Y, Jarvis P, et al. β-Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A-driven skin pathology in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 923-932.e928.
- Chen S, Blijdorp IC, van Mens LJJ, Bowcutt R, Latuhihin TE, van de Sande MGH, et al. Interleukin 17A and IL-17F Expression and Functional Responses in Rheumatoid Arthritis and Peripheral Spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2020; 47: 1606-1613.
- Cole S, Murray J, Simpson C, Okoye R, Tyson K, Griffiths M, et al. Interleukin (IL)-12 and IL-18 Synergize to Promote MAIT Cell IL-17A and IL-17F Production Independently of IL-23 Signaling. *Front Immunol* 2020; 11: 585134.
- Burns LA, Maroof A, Marshall D, Steel KJA, Lalnunhlmi S, Cole S, et al. Presence, function, and regulation of IL-17F-expressing human CD4. *Eur J Immunol* 2020; 50: 568-580.
- Chong WP, Mattapallil MJ, Raychaudhuri K, Bing SJ, Wu S, Zhong Y, et al. The Cytokine IL-17A Limits Th17 Pathogenicity via a Negative Feedback Loop Driven by Autocrine Induction of IL-24. *Immunity* 2020; 53: 384-397.e385.
- Megan Hohenberger, Leah A. Cardwella, Elias Oussedika and Steven R. Feldman: Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel diseases. *Journal of dermatological treatment*. 2018. Vol. 29, No. 1, 13–18)
- Adams R, Maroof A, Baker T, Lawson ADG, Oliver R, Pavley R, et al. Bimekizumab, a Novel Humanized IgG1 Antibody That Neutralizes Both IL-17A and IL-17F. *Front Immunol* 2020; 11: 1894.
- R. Oliver, J.G. Krueger, S. Glatt, P. Vajjah, C. Mistry, M. Page, H. Edwards, S. Garcet, X. Li, B. Dizier, A. Maroof, M. Watling, A. el Baghdady, D. Baeten, L. Ionescu and S. Shaw. Bimekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: efficacy, safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and transcriptomics from a phase IIa, randomized, double-blind multicentre study*. *British Journal of Dermatology* (2022) 186, pp652–663.

A publikáció az UCB Magyarország Kft. támogatásával jelent meg. A cikk teljes tartalma, a közölt információk a szerzők személyes nézeteit tükrözik.

Jóváhagyási szám: HU-N-BK-PSO-2300005

Jóváhagyás dátuma: 2023. július 20.

Érkezett: 2023.06.26.

Közlésre elfogadva: 2023.06.28.