

IL-23/Th-17 útvonal: egy lehetséges közös nevező a pikkelysömör és kardiometabolikus társbetegségeinek kialakulásában

IL-23/Th-17 pathway: a possible common link between psoriasis and cardiometabolic comorbidities

GALAJDA NOÉMI ÁGNES DR.^{1,2}, PIROS ÉVA ANNA DR.¹, SZALAI KLÁRA DR.¹, LUKÁCS ANDREA DR.¹, HON-BALLA BERNADETT DR.¹, KOLONICS MÁRIA VERONIKA¹, SZABÓ ÁKOS⁴, RENCZ FANNI DR.⁴, BRODSZKY VALENTIN DR.⁴, MIHELLER PÁL DR.³, WIKONKÁL NORBERT DR.^{1,5}, HOLLÓ PÉTER DR.¹

Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹

Semmelweis Egyetem, Rácz Károly Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Budapest²

Semmelweis Egyetem, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest³

Corvinus Egyetem, Egészségpolitika Tanszék, Budapest⁴

Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Budapest⁵

ÖSSZEFOGLALÁS

Mára széleskörben elfogadott a pikkelysömörben kialakuló gyulladási folyamatok szisztémás jellege. A patomechanizmus fő útvonalának gondolt IL-23/Th-17 tengely szerepe a bőr- és ízületi tünetek kialakulásának hátterében ismert, mely immunfolyamatok számos ponton átfednek a kardiometabolikus társbetegségek patogenezisével is. A közép- és súlyos pikkelysömör terápiáinak élvonalába tartozó IL-17 gátló biológiai terápiák a társbetegségekre kifejtett lehetséges hatásuk miatt a kutatások középpontjába kerültek az elmúlt években. Jelen közleményben célunk az IL-23/Th-17 tengely kardiometabolikus kórállapotokkal összefüggő folyamatainak, továbbá az IL-17 gátló terápiák e társbetegségekre gyakorolt hatásának bemutatása nemzetközi, valamint a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikáján végzett vizsgálatokon keresztül.

Kulcsszavak:

pikkelysömör – Th-17 sejt – interleukin-17 – monoklonális antitestek – metabolikus szindróma – kardiovaszkuláris betegségek

SUMMARY

The systemic nature of the inflammatory processes in psoriasis is now widely accepted. It is known that the IL-23/Th-17 axis plays a pivotal role in the development of skin and joint symptoms, which immune processes overlap with the pathways involved in the pathogenesis of cardiometabolic comorbidities at several points. IL-17 inhibitor biological therapies are frontline treatments for moderate-to-severe psoriasis and have also been the focus of interest in recent years because of their potential effects on comorbidities. In this review we aim to describe the processes of the IL-23/Th-17 axis associated with cardiometabolic pathologies and the effect of IL-17 inhibitors on these comorbidities through international data and studies conducted at the Department of Dermatology, Venereology and Dermatocology, Semmelweis University.

Key words:

psoriasis – Th-17 cell – interleukin-17 – monoclonal antibodies – metabolic syndrome – cardiovascular diseases

A pikkelysömör egy krónikus, kiújulásra hajlamos, immun-mediálta gyulladási megbetegedés, prevalenciája becslések szerint világszerte 2-3%-ra tehető (1).

Az elmúlt években a pikkelysömör patogenezisének és társbetegségeinek kutatásában jelentős eredmények jelentek meg, mely ismeretek hozzájárulnak a hatékony

biológiai terápiák fejlődéséhez is. Bár a pontos patomechanizmus még nem teljesen tisztázott, mára több mint 80 bőrspecifikus vagy immunfolyamatokkal összefüggő, a betegség kialakulására hajlamosító gén (pl.: PSORS1-9) ismert. (2) A genetikai hajlammal rendelkező egyénnél provokáló környezeti tényezők (pl.: infekció, trauma) ha-

tására krónikus gyulladásos folyamatok aktiválódnak, melyeket alapvetően az IL-23/Th-17 (interleukin-23/ $t_{\text{helper}}-17$ sejt) tengely által indukált és fenntartott immunológiai útvonalaknak tartunk (3).

Mára széles körben elfogadott a pikkelysömörben zajló gyulladásos folyamatok szisztémás jellege, mely a bőrtünetek mellett számos társbetegség kialakulásához vezethet. A betegek mintegy harmadánál élete során arthritis psoriatica jelentkezik, de az ízületi érintettségén túl ismeretes komorbiditások a gasztrointesztinális megbetegedések, a krónikus vesebetegség, a metabolikus és szív- és érrendszeri társbetegségek, valamint a hangulati zavarok is (4).

A kardiometabolikus megbetegedések kiemelendők a komorbiditások sorából, hiszen nagyszabású epidemiológiai vizsgálatok a psoriasist ezen állapotok rizikótényezőjeként azonosították (5). A szív- és érrendszeri rizikót jelentő kóros metabolikus állapotok prevalenciája magasabb pikkelysömörös betegeknél, előfordulásuk a psoriasis súlyosságával is összefüggést mutat (4). A kardiovaszkuláris megbetegedések a psoriasisos betegek vezető halálakai között szerepelnek, a súlyos pikkelysömör jelenléte 6,2%-os abszolút többletkockázatot jelent a 10 éven belül előforduló kardiovaszkuláris események előfordulására (6, 7). Mindezeknek köszönhetően a súlyos psoriasisban érintett betegek várható élettartama akár 5 évvel is rövidebb lehet a betegségben nem érintett populációhoz képest (7). A pikkelysömör és a szív- és érrendszeri, valamint a metabolikus betegségek összefüggéseinek és közös patomechanizmusuknak a megértését az IL-23/Th-17 tengellyel kapcsolatos egyre növekvő ismeretanyag teszi lehetővé (5).

Jelen közleményünkkel célunk a pikkelysömörös betegek kardiometabolikus társbetegségeivel kapcsolatos ismeretek rövid összefoglalása, középpontban az IL-23/Th-17 útvonal ezen kórállapotok kialakulásában betöltött szerepének bemutatásával. Célunk továbbá a tengelyen ható, IL-17 gátló terápiák kardiometabolikus társbetegségekre kifejtett hatásával kapcsolatos, közelmúltban végzett klinikai vizsgálatok eredményeinek bemutatása.

Az IL-23/Th-17 tengely

A Th-17 sejtek a CD4+ sejtvonalba tartozó effektor T-sejtek, melyek a harmadikként felfedezett alcsoportot alkotják a korábban megismert Th-1 és Th-2 sejtek mellett (8). A pikkelysömör patomechanizmusát korábban az 1-es típusú helper és citotoxikus T-sejtek által mediált folyamatok összességének tartották (9, 10). Ezen elképzelést formálta az IL-23 közel két évtizeddel ezelőtti felfedezése és a p40-alegységnek mint az IL-12 és IL-23 citokinek közös szerkezeti elemének azonosítása (11). Mindezek után az IL-23/Th-17 tengelyről szerzett további ismeretek megváltoztatták a pikkelysömör patogenetikai modelljéről alkotott képet (9).

A genetikai hajlammal rendelkező egyén bőrében környezeti kiváltó tényezők hatására a veleszületett és szerzett immunrendszer is aktiválódik. Az immunsejtek közötti kölcsönhatások kezdeti lépése a keratinocyták általi

antimikrobiális peptidek, citokinek és kemokinek termelése, melyek a neutrofil granulocyták toborzásáért és a bőr rezidens hízósejtjeinek aktiválásáért felelősek. A keratinocyták továbbá saját DNS-fragmentumokat bocsátanak ki, melyek az antimikrobiális peptidekkel (pl.: LL-37) komplexet képezve aktiválják a nyirokcsomókba vándorló dendritikus sejteket (12, 13).

A nyirokcsomókban uralkodó specifikus citokinkörnyezet a naiv T-sejtek már említett alcsoportok szerinti differenciációját, így az adaptív immunválaszok kialakulását teszi lehetővé (14, 15).

Az IL-12 citokinek expressziója a Th1 irányú átalakulást segíti, mely útvonal által indukált gyulladást elősegítő folyamatok központi szerepe egyre inkább háttérbe szorul. Ezt főként állatkísérletes, hisztológiai és genetikai, az IL-12 és IL-23 citokinek közös (p40), illetve egyedi alegységeire irányuló vizsgálatai támasztják alá. Az eredmények azt sugallják, hogy az IL-12-nek tulajdonított gyulladásos szerep jelentős része valójában az IL-23 citokin hatásaiból ered (5).

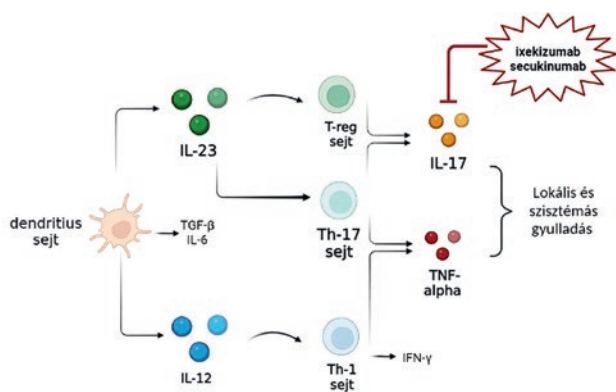
A jelenleg a patomechanizmus középpontjában álló Th-17 sejtek differenciációját kezdetben a TGF- β (transforming growth factor, transzformáló növekedési faktor - β), IL-6, IL-1b citokinek stimulálják, ugyanezen molekulák járulnak hozzá e sejtípusban az IL-23 receptor (IL-23R) expressziójához és kihelyeződéséhez is (16, 17). A dendritikus és antigén prezentáló sejtek által termelt IL-23 kötődve a Th-17-en található receptorához a sejt aktiválódásához vezet, valamint támogatja ezen alcsoport terjedését, fennmaradását (18, 19).

Az aktivált Th-17 sejtek elhagyva a nyirokcsomót számos proinflammatorikus molekula kibocsátására képesek, melyek között kiemelt szereppel bír az IL-17 citokincsalád. Ezen molekulacsoport tagjai (IL-17A-F) részt vesznek a bőrben a neutrofil granulocyták toborzásában, az érújdonképződésben és szöveti átalakulásban, a keratinocyták közvetlen aktiválásában és a gyulladásos folyamatok fenntartásában is (18, 19). Th-17 által termelt citokinek továbbá az IL-22 és TNF- α (tumor nekrozis faktor- α) is. Előbbinek az IL-17-hez hasonlóan szerepe van a szövet szerkezeti átépülésében, a keratinocyták proliferációjának serkentésében, mennyisége összefüggést mutat a pikkelysömör súlyosságának mértékével is (20, 21). A TNF- α fokozva az IL-23 szintézisét hozzájárul a memória T-sejtek IL-17 és IFN- γ (interferon- γ) termeléséhez, aktiválja a dendritikus sejteket, a gyulladásos folyamatok állandósulásához, önerősítő körök kialakulásához vezet (17, 18).

A pikkelysömör patomechanizmusának egyszerűsített összefoglalása az 1. ábrán látható.

Az IL-23/Th-17 tengely lehetséges szerepei a kardiometabolikus betegségek kialakulásában

Az ismertetett útvonalon számos gyulladásos sejtről és molekuláról tudjuk, hogy részt vesznek mind a pikkelysömör patomechanizmusában, mind az érlemeszesedés iniciációjában és progressziójában. Az IL-23/Th-17 útvonal-



1. ábra

Az IL-23/Th-17 útvonal sematikus összefoglaló ábrája az IL-17 citokint gátló biológiai terápiák feltüntetésével.

Rövidítések:

IL: interleukin; IFN- γ : interferon- γ ; TGF- β : transforming growth factor, transzformáló növekedési faktor - β ;
Th-sejt: helper t-sejt; Treg-sejt: regulátoros t-sejt;
TNF- α : tumor nekrozis factor- α

nak szerepe van az emelkedett oxidatív stressz állapotának és az endothel diszfunkciónak kialakulásában, adhéziós molekulák expressziójának elősegítésében, a fokozott angiogenezisben és hiperkoagulabilitás állapotának kialakulásában is (22, 23).

A részben Th1 sejtek által termelt TNF- α és IFN- γ az atherosclerotikus plakkok növekedéséért, míg a Th17 sejtek által expresszált IL-17 ezek sérülékenységeért, a plakkokon belüli angiogeneziséért és bevérézéséért felelős. A Th-1 és Th-17 sejtek gátolják a szabályozó T-sejtek funkcióját, ezáltal csökken a kardioprotektív profillal rendelkező IL-10 és TGF- β (transzformáló növekedési faktor- β) proteinek szérumban mért szintje (23). Ma már különböző, a pikkelysömörrel és kardiometabolikus betegségekkel is összefüggő genetikai polimorfizmusok ismertek, melyek jelenléte növeli a fő, nemkívánatos kardiovaszkuláris események bekövetkezését kockázatát a pikkelysömörös pácienseknél (24, 25).

A psoriasisban zajló szisztémás gyulladás az oxidatív környezet kialakulásának és fennmaradásának kedvez, így a lipoproteinek oxidált formáinak létrejöttéhez vezet. A kardioprotektív magas denzitású lipoprotein (high-density lipoprotein-HDL) oxidált formája (oxHDL) aterogén tulajdonságú, ahogyan az alacsony denzitású lipoprotein (low-density lipoprotein-LDL) oxidált formája (oxLDL) is. Míg az oxLDL jelentős szerepet játszik az atherosclerotikus plakk képződésben, addig az oxHDL képződése csökkent koleszterin-efflux kapacitásán keresztül az érlemezés progressziójához vezet (26).

Ezen, és további biokémiai és molekuláris folyamatoknak köszönhetően a súlyos psoriasisos betegeknél magasabbak kardiometabolikus morbiditási és mortalitási arányok a pikkelysömörben nem érintett páciensekhez képest. Gyakoribb e pácienseknél a metabolikus szindróma, illetve ezen definícióba tartozó kórállapotok, az obezitás,

a magasvérnyomás-betegség, a szérum-lipideltérések és az inzulinrezisztencia állapota is. Mindemellett e társbetegségek nehezen kezelhetősége, a kombinációs gyógyszerhasználat szükségessége is összefügg a pikkelysömör fennállásával, annak súlyosságával (27, 28).

A pikkelysömörös menetelés egy lehetséges koncepció a psoriasisban uralkodó szisztémás gyulladás és az atherosclerosis okozta súlyos, nemkívánatos kardiovaszkuláris események kialakulása között. A krónikus, egész szervezetben fennálló gyulladás inzulin rezisztencia kialakulásához, majd endothelialis diszfunkcióhoz vezet, melyek végső soron atherosclerotikus plakkok fejlődéséhez és következményesen akut szív- és érrendszeri eseményekhez vezethetnek (29).

Az IL-23/Th-17 tengelyt gátló terápiák hatása a kardiometabolikus társbetegségekre

Az IL-17 gátló terápiák a pikkelysömör kezelésében használatos legújabb biológikumok közé tartoznak, melyek alkalmazásával a bőrtünetek igen gyorsan és hatékonyan csökkenthetők. Magyarországon jelenleg alkalmazható hatóanyagok az ixekizumab és secukinumab, melyek az IL-17A citokint gátolják.

A pikkelysömörben, valamint az érlemezésesedés folyamatában is kiemelt jelentőségű IL-17 citokin mediálta hatások gátlásán keresztül e biológiai terápiás csoportnak jótevény hatása lehet a kardiometabolikus társbetegségekre. Ezt támasztják alá az IL-17 gyulladásgátló biológikumokkal kapcsolatban közelmúltban megjelent tanulmányok is.

A nemzetközi irodalmat áttekintve, az IL-17 gátló biológikumok kardiovaszkuláris rendszerre kifejtett hatását különböző képalkotó eszközökkel, főként ultrahanggal, valamint a szív koszorúereinek CT-angiográfiás felvételével vizsgálták.

Jelentős eredmények születtek a secukinumabot placeboval összehasonlító CARIMA-tanulmányból. 52 héten keresztül vizsgálták ultrahanggal az arteria brachialisok áramlás-mediált dilatációját (flow-mediated dilatation, FMD), mely érték az endothel diszfunkciót és a tüneteket még nem okozó atherosclerosis jól jelző paraméter. Becslések szerint az FMD-ben bekövetkezett 1%-os javulás 13%-kal csökkenti a szív- és érrendszeri események rizikóját. Az 52. hétre az emelt dózisu (300 mg) secukinumabmal kezelt páciensek FMD-értéke jelentősen, mintegy 2%-kal nőtt, azaz javult (30).

Az IL-17 gátló terápiák koszorúerek állapotára kifejtett hatását vizsgálta és hasonlította össze TNF- α és IL-12/23 gátló biológiai, valamint lokális és fényterápiákkal kezelt pácienseknél *Elnabawi, Y.A. és mtsai.* két tanulmányban (31, 32). A vizsgálatok során koronária CT-angiográfiát végeztek középsúlyos-súlyos pikkelysömörös pácienseknél a terápiák kezdete előtt, valamint egy évvel később. Az egyik vizsgálatban az érfal gyulladásának egyik jelzőértékét, az érkörüli zsírcsökkenési indexet (fat attenuation index, FAI) mérték, mely szignifikánsan csökkent a biológiai terápiával kezelt páciensekben egy év elteltével szemben a biológiai terápiában nem részesülő betegcsoporttal (31).

A másik tanulmányban a terápiák kalcifikált plakkterherre gyakorolt hatását vizsgálták. A biológiai terápiákkal kezelt páciensek esetében 6%-kal csökkent a nem-kalcifikált plakkterher, valamint összehasonlítva a három (IL-17, TNF- α és IL-12/23 gátló) biológiai terápiás csoportot, a legnagyobb mértékű, 12%-os javulást az IL-17 gátló terápia érte el (32).

Egy további vizsgálatban a secukinumab, valamint cyclosporin és methotrexát szisztémás terápiák szívizomra és oxidatív stresszre kifejtett hatását követték egy éven át. Az ultrahang és laborvizsgálatokra a terápia bevezetése előtt, a kezelés kezdete után 4, illetve 12 hónappal került sor. Az egyéves kontrollvizsgálaton az IL-17 gátló érte el a legnagyobb mértékű javulást a különböző balkamra-funkcióra utaló paraméterekben. A vizsgálatban alkalmazott terápiák közül csak az IL-17 gátló terápia csökkentette az oxidatív stressz markereinek (malondialdehid, protein carbonyl) szintjét (33).

Ixekizumab, illetve secukinumab terápiákkal olaszható a nemzetközi irodalomban metabolikus szindróma klinikai és laborparamétereinek vizsgálatával kapcsolatos tanulmányok is.

Az UNCOVER fázis-III klinikai vizsgálatokban a páciensek randomizált módon ixekizumab vagy placebo terápiában részesültek. A 60 héten keresztül végzett vizsgálati időben mérték a különböző szérumszinteket, glükózt, magas szenzitivitású C-reaktív proteint (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP), valamint figyelemmel kísérték a testsúly és vérnyomás változásait. Az ixekizumab hatása összességében semlegesnek mutatkozott: sem a lipidértékekben, sem a vérnyomásban bekövetkezett változásokban nem volt jelentős eltérés a placeboval kezelt páciensekhez képest. A hs-CRP szintje csökkent a vizsgálat 12. hetére az ixekizumabbal kezelt betegekben, ez az alacsony szint a 60. hétig fennmaradt (34).

Két, a közelmúltban közlésre került vizsgálat eredményei emelhetők ki secukinumab és a metabolikus társbetegségek összefüggésében. Az egyik vizsgálat 99 páciens bevonásával, retrospektív módon készült. A 24 hetes vizsgálati idő alatt a gyulladást jelző magas szenzitivitású C-reaktív protein (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) csökkent, azonban a testtömeg és a testtömeg-index (BMI), valamint a szérumszintje is szignifikánsan emelkedett a secukinumabbal kezelt betegek esetében. A másik tanulmányban három, 52 héten keresztül végzett randomizált-kontrollált vizsgálat összesített analíziseit végezték el, melybe összesen 3010 páciens került bevonásra. Az előbb bemutatott vizsgálat eredményeivel szemben a BMI-érték szignifikánsan csökkent az 52. hétre a secukinumabbal kezelt betegcsoportban, ahogyan csökkent a hs-CRP szintje is. Míg e vizsgálatban a glükóz, májenzim-, valamint lipidértékekben változás nem mutatkozott, addig a húgysav-szint jelentősen csökkent secukinumab terápia hatására (35).

Az IL-17 gátló terápiák pontos hatásai a kardiometabolikus állapotra mindeddig nem teljesen ismertek, csupán a nagyszámú populáció bevonásával készült klinikai fázisvizsgálatok szolgálnak adatokkal biztonságosságuk

tekintetében. Az egyre inkább ismert közös gyulladásoz út vonalak létezése azonban felveti, hogy az IL-23/Th-17 út vonalon ható biológikumoknak jótékony hatása lehet a metabolikus, valamint szív- és érrendszeri társbetegségek terhének csökkentésére, a betegségek progressziójának befolyásolására, esetlegesen a súlyos kardiiovaszkuláris események bekövetkeztének elkerülésére. A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikáján a közelmúltban végzett vizsgálatok is ezen kérdés megválaszolását tűzték ki célul, melyek eredményeit kívánjuk összefoglalni a következőkben.

IL-17 gátló terápiák kardiometabolikus hatásának vizsgálata súlyos pikkelysömörös páciensekben

A 2019-2022 között végzett kutatások célja az IL-17 gátló (ixekizumab, secukinumab) biológiai terápiában részesülő súlyos pikkelysömörös páciensek kardiometabolikus állapotának felmérése és az alkalmazott biológikumok e társbetegségekre gyakorolt hatásának vizsgálata volt.

A vizsgálatokba összesen 35 fő, 18 év feletti, súlyos (PASI \geq 10, DLQI \geq 10) pikkelysömörös, klinikánkon gondozott páciens konszekutív módon került bevonásra etikai engedély birtokában. Az IL-17 gátló biológiai terápia kezdete és a megelőző szisztémás terápia befejezése között átlagosan 3 hónap telt el, így lehetséges volt a korábbi terápiák megfelelő eliminációja, esetleges hatásaik kiküszöbölése. A páciensek társbetegségeikre irányuló gyógyszeres kezelése a kutatás kezdete előtt legalább egy évvel korábban beállításra került, mely a betegek életmódjával együtt a vizsgálatok teljes ideje alatt változatlan maradt.

IL-17 gátló terápia hatása a bőrtünetekre és az életminőségre (36)

A vizsgálatok során alapvető cél volt az IL-17 gátló terápiák életminőségre, valamint a pikkelysömörös bőrtünetekre kifejtett hatásának nyomonkövetése is.

A gyulladásgátló terápiák hatékonyságát a következő, bőrgyógyászatban használatos súlyosságbecslő skálák alkalmazásával monitorozuk: a Pikkelysömörös Kiterjedési és Súlyossági Index (Psoriasis Area Severity Index, PASI), Bőrgyógyászati Életminőségi Index (Dermatology Life Quality of Index, DLQI), EuroQol – vizuális analóg skála (EuroQol Visual Analogue Scale-EQ VAS).

A fél éven át tartó IL-17 gátló kezelés során a pikkelysömörös bőrtünetek, valamint az életminőség szignifikáns javulása mutatkozott. A PASI medián értéke a kezdeti 18-ról 0-ra, a DLQI medián értéke 17-ről 0-ra csökkent, míg az EQ VAS medián értéke 60-ról 90-re nőtt (p minden esetben <0,001).

A bőrtünetek javulását a kutatásban részt vevő egyik páciensről készült felvételekkel kívánjuk bemutatni, melyek a 2. (a) és (b) ábrán láthatók. A képek a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika saját képanyagából származnak.



2. a, b ábra

Az (a) ábrán a vizsgálatban szereplő férfi páciens kiterjedt bőrtünetei láthatók az IL-17 gátló terápia indítását megelőzően (PASI=46,2). A (b) felvétel a terápia alkalmazásának 3. hónapjában készült, (PASI=0).(36)

Interleukin-17 gátló biológiai terápia hatásának vizsgálata a laboratóriumi paraméterekre és a testösszetételre (37)

Az IL-17 gátló terápia kezdete előtt és fél évvel később a gyulladásos, illetve metabolikus laborparaméterek megállapítására és összehasonlítására került sor. A vizsgált szérum metabolikus paraméterei az éhomi vércukor, összkoleszterin, HDL-, valamint LDL-koleszterin, triglicerid, májenzimek (GOT, GPT, GGT), C-reaktív protein (CRP) és süllyedés voltak. A diabetes mellitus diagnózisával rendelkező páciensek esetében a hemoglobin A1c% (HgbA1c%) szintje is meghatározásra került.

A laborvizsgálatokon túl a testsúly és testösszetétel felmérése is a kutatások tárgyát képezték. Ezen alkalmak során a következő tápláltsági állapotot, valamint a test kompartmentjeinek megoszlását mutató paraméterek kerültek meghatározásra: testsúly, testtömeg-index (BMI), zsírmentes testtömeg, testzsír tömeg, testzsír százalék, vázizom tömeg, teljes test víztér, extracelluláris víztér, intracelluláris víztér, fehérje tartalom, ásványi anyag tartalom, teljes test sejt-tömeg, csont ásványi anyag tartalom, zsigeri zsír terület, fázsízsúly értékek. A testösszetétel-analízis vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinikáján a bioimpedancia elvén alapuló InBody 770 készülék alkalmazásával végezték el. A vérvételre és a testösszetétel-vizsgálatokra

is az IL-17 gátló terápia kezdetét megelőzően, illetve 6 hónappal később, a vizsgálatokat megelőző 8 órás éhezést követően került sor.

A 6. hónapban végzett kontrollvizsgálat eredményeit összevetve a kiindulási paraméterekkel, a CRP és süllyedés szérumszintjének medián értékei is szignifikáns javulást mutattak (CRP: 6,60 mg/L vs. 4,00 mg/L; vérsüllyedés: 17,00 mm/h vs. 7,00 mm/h, $p < 0,05$). A szérum metabolikus paraméterei közül nem szignifikánsan, de javult az éhomi vércukor, valamint az összkoleszterin, a triglicerid és GGT szintek is, míg a transzamináz értékek (GOT és GPT) nem változtak a 6 hónapos követési idő alatt. Javulást láttunk továbbá a szérum lipidértékeinek változásában: a kardioprotektív HDL-koleszterin szint nőtt, míg az érelmeszesedést támogató LDL-koleszterin csökkent, a változások mindkét esetben szignifikánsak voltak ($p < 0,05$). A HgbA1c% szintje nőtt, mely felvetette a páciensek esetében a megfelelő antidiabetikus diéta alkalmazásának hiányát.

A vizsgált 35 páciens közül mindössze 3 fő esetében volt a testtömeg-index (BMI) értéke normáltartományban. 32 páciens túlsúlyos (BMI > 25,0 kg/m²) volt, akik közül 21 beteg felelt meg az obezitás definíciójának (BMI > 30,0 kg/m²). Az összes páciens tekintve a kiindulási BMI medián értéke 32,80 (27,14–37,97) kg/m² volt, mely érték szintén az obezitás BMI-tartományába illeszkedik (38).

A 6 hónapos IL-17 gátló terápiát követően a bioimpedancián alapuló analízis során a vizsgált testösszetétel-

paraméterekben nem mutatkozott szignifikáns eltérés a kiindulási értékekhez képest. A vizsgálat során az alábbi paraméterek medián értékében nem szignifikáns csökkenés jelentkezett: testsúly, testzsír százalék, zsigeri zsír terület, teljes test sejt tömeg, zsírmentes testtömeg. A teljes test-, valamint az extracelluláris víz tömegéből és a testmagasságból származtatott hányados, a fázis szög és teljes body score paraméterek median értéke változatlan maradt.

Interleukin-17 gátló biológiai terápia hatásának vizsgálata súlyos pikkelysömörös páciensek arteriás intima-media vastagságára (39)

Az IL-17 gátló terápia artériás érfalra gyakorolt hatásának vizsgálatához longitudinális, nagyfelbontású, B-módú ultrahang elvégzésére került sor a biológikum kezdetét megelőzően, illetve fél évvel később. Az érfal intima-media vastagságának (intima-media thickness, IMT) meghatározására az arteria carotis communis, brachialis, illetve femoralis communis mindkét oldali, azonos magasságokban történő vizsgálatával került sor. A maximális IMT-értékek rögzítése mellett az egyes artériákban látható plakkok mennyisége és mérete is rögzítésre került. Definíció szerint a plakk olyan fokális elváltozás, mely legalább 0,5 mm-rel türemkedik be az érlumenbe és/vagy mérete legalább 50%-kal meghaladja az azzal határos IMT értéket, és/vagy az $IMT > 1,5$ mm. A detektált plakkok minőségileg két, a hangárnyékot adó kalcifikált, illetve a hangárnyékot nem képező, nem-kalcifikált csoportokba kerültek. A plakkok méretét minden alkalommal a legnagyobb tünő keresztmetszeti területet kijelölve az ultrahang saját szoftverre számította ki. A felvételeket Dr. Szalai Klára, klinikánk röntgen és ultrahang szakorvosa készítette.

Az ultrahang vizsgálatra a testösszetétel-vizsgálatokhoz hasonlóan két időpontban (0. és 24. hét), 31 páciens esetében került sor. Az eltérő elemszámok (35 vs. 31) magyarázata részben a COVID-19 pandémia következtében kialakult helyzet és a kutatómunka szüneteltetése,

valamint részben a pikkelysömör szív- és érrendszeri terhe okozta halálozás; egy páciens a kutatás ideje alatt szívinfarktusból hunyt el.

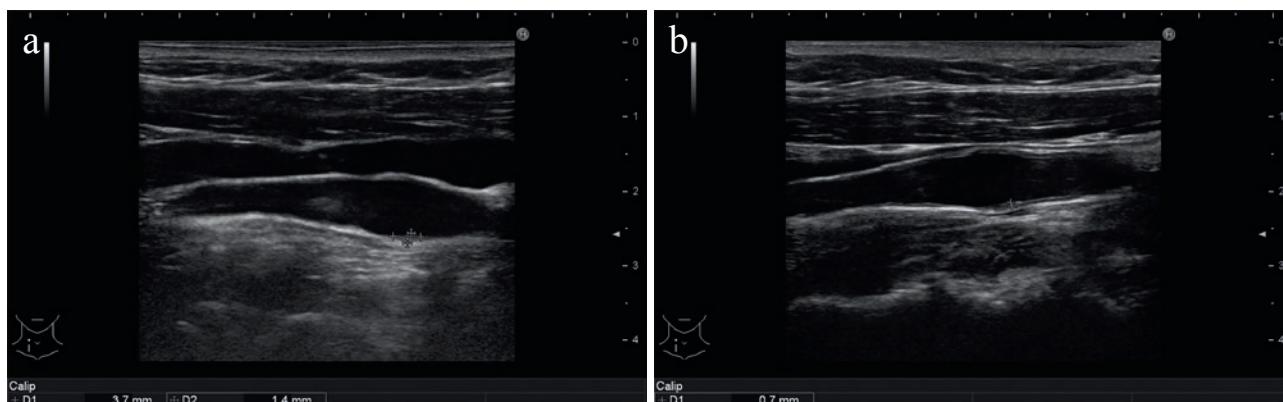
22 betegnél (71%) a kiindulási IMT-érték az arteria carotis communisokban (cIMT) emelkedettnek mutatkozott korra illesztett nem-pikkelysömörös egyénekhez képest. (40) Nem-kalcifikált plakk az arteria carotis communisban 13 páciensnél, míg a femoralis communis artériák esetében 2 páciensnél mutatkozott. Kalcifikált plakkok az arteria carotis communisban 7 páciensnél fordultak elő, továbbá ezen pácienseknél 2 fő esetében az arteria femoralisban is meszes plakkokat detektáltunk.

6 hónapos IL-17 gátló kezelés hatására az összes vizsgált érszakaszon szignifikánsan ($p < 0,001$) javultak az intima-media vastagságának mediánértékei, továbbá nem szignifikánsan, de a nem-kalcifikált plakkok összesített területe is csökkent. A kalcifikált plakkok területe változatlan maradt.

A 3. (a) és (b) ábrán a vizsgálatban szereplő egyik páciens jobb arteria carotis communis ugyanazon szakaszáról készült felvételek láthatók a terápia előtt, valamint 6 hónappal később.

Összefoglalás

Az IL-23/Th-17 útvonalról mint a pikkelysömör és kardiometabolikus társbetegségek lehetséges közös patogenezisét háttéréről egyre gyarapodó ismerettel rendelkezünk. Ennek köszönhetően a fő immunfolyamatok gátlásában részt vevő biológiai terápia a szisztémás gyulladás okozta társbetegségek kialakulásában és progressziójában feltételezett befolyásoló szerepe is egyre inkább megalapozott. Klinikánkon IL-17 gátló biológikumokkal végzett kutatásaink során a bőrtünetek, valamint az életminőség kifejezett javulása volt megfigyelhető, valamint a szisztémás gyulladás hatékony gátlásnak tulajdonítható az artériák falvastagságának mérései során az IMT-értékekben mutatkozott jelentős javulás. Míg a testösszetételben változást nem tapasztaltunk, addig a gyulladásos és metabolikus laborparaméterek javuló tendenciát mutattak a terápia fél éves alkalmazását



3. a, b ábra

A jobb arteria carotis communisban látható nem-kalcifikált plakk az IL-17 gátló terápia előtt (a) és 6 hónappal később (b).

A kiindulási plakk mérete ultrahanggal nem mérhető szint alá csökkent, így az intima-media vastagság (IMT) került meghatározásra. (Kiindulási plakk-terület: $3,7 \text{ mm}^2$; helyén a 6 hónapos kontroll IMT-érték: $0,7 \text{ mm}$) (39)

követő kontrollvizsgálatokon. Eredményeink a nemzetközi irodalommal együtt azt sugallják, hogy az IL-23/Th-17 tengelyen ható terápiák jótékony hatást gyakorolhatnak a kardiometabolikus társbetegségekre, azonban további, nagy elemszámú tanulmányok szükségesek ennek bizonyítására. Összefoglaló közleményünk a súlyos pikkelysömörös páciensek kardiometabolikus társbetegségeinek követésére, multi-, és interdiszciplináris ellátásuk szükségességére hívja fel a bőrgyógyász szakorvos figyelmét.

IRODALOM

1. *Poor A.K., Sardy M., Gulacsi L. és mtsai.*: Assessment of health-related quality of life in psoriasis patients in Hungary. *Orv Hetil.* (2018) *159(21)*, 837-846. doi: 10.1556/650.2018.31061
2. *Ogawa K., Okada Y.*: The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *J Dermatol Sci.* (2020) *99(1)*, 2-8. doi: 10.1016/j.jdermsci.2020.05.008.
3. *Armstrong A.W., Read C.*: Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *Jama.* (2020) *323(19)*, 1945-1960. doi: 10.1001/jama.2020.4006
4. *Takehita J., Grewal S., Van Voorhees A.S. és mtsai.*: Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* (2017) *76(3)*, 377-390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064
5. *Egeberg A., Gisondi P., Mrowietz U. és mtsai.*: The role of the interleukin-23/Th17 pathway in cardiometabolic comorbidity associated with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) *34(8)*, 1695-1706. doi: 10.1111/jdv.16273
6. *Salahadeen E., Torp-Pedersen C., Ahlehoff O. és mtsai.*: Nationwide population-based study of cause-specific death rates in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) *29(5)*, 1002-1005. doi: 10.1111/jdv.12523
7. *Mehta N.N., Yu Y., Troxel A.B. és mtsai.*: Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med.* (2011) *124(8)*, 775. e1-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.03.028
8. *Dong C.*: Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells. *Nat Rev Immunol.* (2006) *6(4)*, 329-333. doi: 10.1038/nri1807
9. *Boehncke W.H.*: Etiology and Pathogenesis of Psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am.* (2015) *41(4)*, 665-675. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.013
10. *Austin L.M., Ozawa M., Krueger J.G. és mtsai.*: The majority of epidermal T cells in Psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol.* (1999) *113(5)*, 752-759. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00749.x
11. *Oppmann B., Lesley R., Hunte B. és mtsai.*: Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity.* (2000) *13(5)*, 715-725. doi: 10.1016/s1074-7613(00)00070-4
12. *Prinz I., Sandrock I., Mrowietz U.*: Interleukin-17 cytokines: Effectors and targets in psoriasis-A breakthrough in understanding and treatment. *J Exp Med.* (2020) *217(1)*. doi: 10.1084/jem.20191397
13. *Ganguly D., Chamilos G., Facchinetti V. és mtsai.*: Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med.* (2009) *206(9)*, 1983-1994. doi: 10.1084/jem.20090480
14. *Aggarwal S., Ghilardi N., Gurney A.L. és mtsai.*: Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem.* (2003) *278(3)*, 1910-1914. doi: 10.1074/jbc.M207577200
15. *Bettelli E., Carrier Y., Oukka M. és mtsai.*: Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature.* (2006) *441(7090)*, 235-238. doi: 10.1038/nature04753
16. *Wilson N.J., Boniface K., Mattson J.D. és mtsai.*: Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol.* (2007) *8(9)*, 950-957. doi: 10.1038/ni1497
17. *McGeachy M.J., Cua D.J.*: The link between IL-23 and Th17 cell-mediated immune pathologies. *Semin Immunol.* (2007) *19(6)*, 372-376. doi: 10.1016/j.smim.2007.10.012
18. *Puig L.*: The role of IL 23 in the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* (2017) *13(6)*, 525-534. doi: 10.1080/1744666X.2017.1292137
19. *Tousssirot E.*: The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets.* (2012) *11(2)*, 159-168. doi: 10.2174/187152812800392805
20. *Liang S.C., Tan X.Y., Collins M. és mtsai.*: Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med.* (2006) *203(10)*, 2271-2279. doi: 10.1084/jem.20061308
21. *Ekman A.K., Bivik Eding C., Enerbäck C. és mtsai.*: IL-17 and IL-22 Promote Keratinocyte Stemness in the Germinative Compartment in Psoriasis. *J Invest Dermatol.* (2019) *139(7)*, 1564-1573. e8. doi: 10.1016/j.jid.2019.01.014
22. *Caiazza G., Fabbrocini G., Balato N. és mtsai.*: Psoriasis, Cardiovascular Events, and Biologics: Lights and Shadows. *Front Immunol.* (2018) *9*, 1668. doi: 10.3389/fimmu.2018.01668
23. *Egeberg A., Gisondi P., Mrowietz U. és mtsai.*: The role of the interleukin-23/Th17 pathway in cardiometabolic comorbidity associated with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020). doi: 10.1111/jdv.16273
24. *Zhang M., Cai Z.R., Guo Z. és mtsai.*: Functional polymorphisms in interleukin-23 receptor and susceptibility to coronary artery disease. *DNA Cell Biol.* (2014) *33(12)*, 891-897. doi: 10.1089/dna.2014.2573
25. *Choudhary S., Patel R., Thomas G. és mtsai.*: Psoriasis and cardiovascular disorders: association or epiphenomenon? Meta-analysis of observational studies. *3 Biotech.* (2020) *10(3)*, 104. doi: 10.1007/s13205-020-2089-6
26. *Siddiqi H.K., Ridker P.M.*: Psoriasis and Atherosclerosis. *Circ Res.* (2018) *123(11)*, 1183-1184. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.118.314073
27. *Masson W., Lobo M., Molinero G.*: Psoriasis and Cardiovascular Risk: A Comprehensive Review. *Adv Ther.* (2020) *37(5)*, 2017-2033. doi: 10.1007/s12325-020-01346-6
28. *Armstrong A.W., Lin S.W., Chin D.L. és mtsai.*: Psoriasis and hypertension severity: results from a case-control study. *PloS one.* (2011) *6(3)*, e18227. doi: 10.1371/journal.pone.0018227
29. *Boehncke W.H., Boehncke S., Kirby B. és mtsai.*: The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Experimental dermatology.* (2011) *20(4)*, 303-307. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x
30. *von Stebut E., Reich K., Körber A. és mtsai.*: Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *J Invest Dermatol.* (2019) *139(5)*, 1054-1062. doi: 10.1016/j.jid.2018.10.042
31. *Elnabawi Y.A., Oikonomou E.K., Aksentijevich M. és mtsai.*: Association of Biologic Therapy With Coronary Inflammation in Patients With Psoriasis as Assessed by Perivascular Fat Attenuation Index. *JAMA cardiology.* (2019) *4(9)*, 885-891. doi: 10.1001/jamacardio.2019.2589
32. *Elnabawi Y.A., Dey A.K., Belur A.D. és mtsai.*: Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. *Cardiovascular research.* (2019) *115(4)*, 721-728. doi: 10.1093/cvr/cvz009
33. *Makavos G., Ikonomidis I., Loukeri E. és mtsai.*: Effects of Interleukin 17A Inhibition on Myocardial Deformation and Vas-

- cular Function in Psoriasis. *The Canadian journal of cardiology.* (2020) *36(1)*, 100-111. doi: 10.1016/j.cjca.2019.06.021
34. Egeberg A., Wu J.J., Zhao F. és mtsai.: Ixekizumab treatment shows a neutral impact on cardiovascular parameters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3. *J Am Acad Dermatol.* (2018) *79(1)*, 104-109. e8. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.074
35. Gerdes S., Pinter A., Reinhardt M. és mtsai.: Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2020) *34(3)*, 533-541. doi: 10.1111/jdv.16004
36. Piros É.A.: Interleukin-17 gátló biológiai terápia hatása súlyos pikkelysömörös páciensek kardiometabolikus állapotára. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2022. doi: – (PhD értekezések 2703.)
37. Piros É.A., Szabó Á., Miheller P. és mtsai.: Anti-Interleukin-17 Therapy of Severe Psoriatic Patients Results in an Improvement of Serum Lipid and Inflammatory Parameters' Levels, but Has No Effect on Body Composition Parameters. *Life (Basel).* (2021) *11(6)*. doi: 10.3390/life11060535
38. Cederholm T., Barazzoni R., Bischoff S.C. és mtsai.: ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* (2017) *36(1)*, 49-64. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004
39. Piros É.A., Szabó Á., Galajda N. és mtsai.: Impact of Interleukin-17 Inhibitor Therapy on Arterial Intima-media Thickness among Severe Psoriatic Patients. *Life (Basel).* (2021) *11(9)*. doi: 10.3390/life11090919
40. Lim T.K., Lim E., Senior R. és mtsai.: Normal value of carotid intima-media thickness--a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr.* (2008) *21(2)*, 112-116. doi: 10.1016/j.echo.2007.05.002

Érkezett: 202.12.17.

Közlésre elfogadva: 2023.01.09.