

Prediktív markerek szerepe psoriasis TNF- α gátló kezelésében

The role of predictive markers in TNF- α inhibitor treatment of psoriasis

JÓKAI HAJNALKA DR., HOLLÓ PÉTER DR.

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

ÖSSZEFOGLALÁS

A súlyos krónikus psoriasisban szenvedő betegek kezelésében a biológiai válaszmodosító szerek bevezetése forradalmi áttörést hozott. A szelektív hatásmechanizmus, az érintett immunológiai folyamatsor mind specifikusabb gátlása képezik a biológikumok és jelenleg legelterjedtebb képviselőik, a TNF- α inhibitorok sikerességének alapját. Ugyanakkor mind a biztonságossági, mind a költséghatékonysági szempontokat szem előtt tartva, a kezelés hosszú távú eredményességének hiteles predikciója alapvető igény lenne a mindennapi klinikai gyakorlatban. Ennek megfelelően az általános érvénnyel elfogadott és alkalmazott prediktív biomarker hiánya intenzív kutatások tárgyát képezi. Szerzők jelen közleményben rövid áttekintést nyújtanak az irodalomban eddig megjelent, potenciális prediktív biomarkerek vizsgálatával kapcsolatos kutatási eredményekről, majd ismertetik saját vizsgálati eredményeiket a cutan lymphocytá asszociált antigén (CLA), a psoriasis patogenezisének kulcsfontosságú homing-markereként ismert T-sejtfelszíni szénhidrát epitóp esetleges prediktív funkciójának témakörében.

Kulcsszavak:

psoriasis - biológiai terápia - TNF- α gátlók - prediktív biomarkerek - cutan lymphocytá asszociált antigén

SUMMARY

Treatment of patients suffering from severe chronic psoriasis has been revolutionized by the introduction of biologic response modifiers. Success of biologic therapies and among them TNF- α inhibitors as most commonly used biologics is based on their selective way of action as well as the specific inhibition of the affected immunological pathways. However, concerning both safety and cost-effectiveness aspects of the treatment, a reliable prediction of long-term effectiveness would be absolutely necessary in our everyday clinical practice. Consequently, the lack of generally accepted and applied predictive biomarkers leads to an intense research in this topic. Authors give a brief overview of results available in current literature regarding potential predictive biomarkers, followed by a delineation of their own comprehensive examination that analysed potential predictive function of cutaneous lymphocyte associated antigen (CLA), a carbohydrate epitope expressed in the T-cell membrane and known as a key homing marker in psoriasis pathogenesis.

Key words:

psoriasis - biological therapy - TNF- α inhibitors - predictive biomarkers - cutaneous lymphocyte associated antigen

Az immunmediálta gyulladásos kórképek csoportjába tartozó psoriasis patogenezisének egyre részletesebb feltárása az elmúlt évtizedekben maga után vonta a szisztémás terápiás lehetőségek ugrásszerű bővülését. Ez a folyamat, beleértve a mind újabb célzott terapeutikumok megjelenését, napjainkban is folytatódik. Az áttörést a korábbi, sokszor számos, olykor súlyos mellékhatással társuló szisztémás kezelésekből a TNF- α gátló biológiai válaszmodosító szerek hozták. Az immunrendszer célzott, specifikus gátlásával megvalósuló, alapvetően kiváló eredményességük és biztonságosságuk ellenére a hozzá-

férhetőség legfőbb korlátozóiként a kezelés költségességét és a bár ritkán fellépő, de nem elhanyagolható adverz reakciók, szövődmények lehetőségét említhetjük. Éppen ezért mind a betegek biztonságos kezelése, mind a költség-hatékonyság szempontja megkívánná a hosszútávú terápiás siker hiteles predikciójának megvalósulását a mindennapi klinikai gyakorlatban. A primer és szekunder választéképtelenség, terápiás hatásvesztés előrevetítésére számos vizsgálat irányult az elmúlt években, ugyanakkor egyetemesen elfogadott, megbízható prediktív marker mind a mai napig nem áll rendelkezésre. Az alábbi közle-

mény áttekintést kíván nyújtani a témában megjelent irodalmi közleményekről, továbbá röviden ismertetjük egy potenciálisan alkalmazható markerrel, a cutan lymphocytásszociált antigénnel kapcsolatos saját vizsgálati eredményeinket.

A TNF- α gátlók egyre szélesebb körű bevezetésével párhuzamosan sokféle egyszerű **klinikai tényező** szerepét monitorozták a terápia sikerességének predikciójával kapcsolatban. Ezek a vizsgálatok változatos eredményekkel zárultak, melyek sokszor nem bizonyultak szignifikánsnak, meghatározó szerepük így alapvetően nem valószínűsíthető. Ugyanakkor egyfajta moduláló hatással az említett klinikai paraméterek minden bizonnyal rendelkeznek. Így pl. negatív korrelációt írtak le a kiindulási betegség súlyosság (1, 2, 3), a betegség fennállásának időtartama (4) vagy az anamnézisben szereplő, korábbi TNF- α gátló szerről történő – leggyakrabban inefektivitás miatt bekövetkező – váltás (2, 5, 6) és a kezelés tartós sikere között.

A patogenezisben nemrégiben azonosított szerepükből kifolyólag figyelem irányult az immuninhibitoros regulátoros T-sejtek (**Treg-sejtek**) potenciális prediktív funkciójára is. A TNF- α gátlók egyik feltételezett gyulladás-csökkentő hatásmechanizmusa a Treg-sejtek modulálásán keresztül valósul meg. Számos *in vitro* vizsgálatban igazolták, hogy a TNF- α mint kulcsfontosságú gyulladásos citokinmolekula a Treg-sejtek számbeli és funkcionális csökkenését képes kiváltani, így fokozva és fenntartva a gyulladásos kaszkádrendszert. Ugyanakkor mind rheumatoid arthritisben, mind Crohn-betegségben TNF- α inhibitorok sikeres alkalmazásával párhuzamosan a Treg-sejtek szignifikáns számbeli szaporodását és funkcióbeli regenerációját tapasztalták a perifériás vérben. *Quaglino és mtsai.* vizsgálatában 7 páciensnél közepsúlyos/súlyos psoriasis miatt, a fennmaradó 15-nél pedig arthritis psoriatica miatt került beállításra TNF- α gátló biológikum (influximab/etanercept). A 6 hónapos vizsgálati periódusban szignifikáns kapcsolat igazolódott a terápia eredményessége és a perifériás Treg-sejtek mennyiségének alakulása között. A CD25+FoxP3+ Treg-sejtek upregulációja együtt járt a minimum PASI75 klinikai javulás megjelenésével a vizsgált betegpopulációban. Ugyanakkor azoknál a betegeknél, akiknek perifériás vérében a kezelés mellett a Treg-sejtek mennyisége stagnált vagy épp csökkenő tendenciát mutatott, mindössze 27,3%-ban volt minimum PASI75 klinikai válasz kimutatható (7). *Richetta és mtsai.* egy pilot study keretein belül tett megfigyelései alapján TNF- α gátló terápia alkalmazásakor szintén egyértelmű és szignifikáns volt a korreláció a perifériás Treg-sejtek számbeli változása és a klinikai javulás alakulása között (8).

Szolubilis biomarkerek esetleges prediktív jelentőségét arthritis psoriaticában vizsgálva *Van Kuijk és mtsai.* eredményes adalimumab kezelés 4. hete után a csont- és porcmetabolizmusban fontos szolubilis biomarkerek szérumszintjének szignifikáns mértékű változását figyelték meg. A vizsgált időintervallumban a degradációs folyamatokért felelős mátrix metalloproteináz-3 (MMP3) enzim

szintje szignifikánsan csökkent, ezzel ellentétesen pedig a chondrocyta anabolizmus és aktivitás markere, a melanoma inhibitoros aktivitás (MIA) a proinflammatorikus citokinek gátló hatása alól felszabadulva szignifikáns mértékben serkentődött (9). Szintén arthritis psoriaticas betegeknél végzett átfogóbb vizsgálat eredménye alapján a kezdeti C-reaktív protein (CRP) pozitív, míg a vizsgálat idejében regisztrált életkor és a BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) kiindulási értéke inverz korrelációt mutatott a terápiás válasz-készséggel 3 hónapos vizsgálati időtartamban. (10) *Campanati és mtsai.* 24 hetes kezelést követően 22, etanercept terápiában részesülő, psoriasisos betegnél arra a megfigyelésre jutottak, hogy a klinikai javulást mutató PASI pontszám csökkenése pozitívan korrelál a CCR10+ memória T-lymphocyták epidermális migrációját irányító CCL27 kemokinmolekula hámban történő expresszió-csökkenésének mértékével (11). *Au és mtsai.* két tanulmány adatait összesítve 390 arthritis psoriaticában szenvedő beteget vizsgáltak, akiknek egy része golimumab, míg másik része influximab kezelést kapott. Mindkét csoportnál megfigyelték, hogy a 14. hét végén meghatározott primer terápiás válasz-készség jelentősen kedvezőbb volt a CRP magasabb kiindulási szérumszintje esetén (12). *Buommino és mtsai.* közleményében érdekes pathogenetikai kapcsolat fennállásáról olvashatunk a kórfolyamatban szerepet játszó molekulák: a TNF- α , a mátrix metalloproteináz-9 (MMP9) enzim és az osteopontin molekula kölcsönhatásáról. A TNF- α mint gyulladásos citokin a másik két molekula expresszióját elősegítve serkenti a gyulladásos kaszkádrendszert. A mononukleáris sejtek által termelt glikozilált fehérje, az osteopontin szintén a MMP9 keratinocyták általi elválasztását fokozza, mely a psoriasisos ízületi gyulladás kialakulásában meghatározó fontosságú kollagenáz. 12 beteg vizsgálatakor 24 hetes, sikeres TNF- α gátló kezelést követően mind a MMP9, mind az osteopontin szintjének szignifikáns csökkenését észlelték a perifériás vérben és a tünetes bőrben egyaránt (13).

Genetikai prediktív markerek alkalmazhatóságával kapcsolatban relatíve kevés adatot találunk az irodalomban. *Zaba és mtsai.* 15 psoriasisos beteget vontak be vizsgálatukba, melynek eredménye alapján 12 hetes etanercept terápia után kizárólag a kezelésre eredményesen reagáló betegeknél volt igazolható a patogenezisben meghatározó IL-17 útvonal génjeinek szignifikáns mértékű expresszió csökkenése (14). Emellett több munkacsoport számolt be a kórfolyamatban azonosítottan szerepet játszó proteinek kódoló génszakaszok (pl. TNF- α ; IL-6; TNFAIP3, TNF- α induced protein 3) promoter polymorfizmusai, illetve a klinikai válasz-készség között fennálló egyértelmű kapcsolatról (15, 16, 17). *Gallo és mtsai.* 109 psoriasisos betegnél meghatározott single nucleotide polymorfizmusok potenciális prediktív szerepét tanulmányozták az alkalmazott anti-TNF- α terápia (influximab, etanercept, adalimumab) vonatkozásában. 6 hónapos vizsgálati időtartamban a TNF- α -238GG, -857CT/TT, -1031TT és az IL23R-GG (rs11209026) genotípusok jelenléte szignifikáns asszociációt mutatott a klinikai álla-

potjavulás mértékével. A HLA-Cw6 haplotípus ugyanakkor, bár nem szignifikáns mértékben, de kedvezőtlenebb prognózis előrejelzőjének bizonyult a terápiás válaszkészséget illetően (18). Bár hatásmechanizmusa részben különbözik a TNF- α gátlóktól, figyelemreméltó, hogy *Talamonti és mtsai.* ustekinumab esetében szignifikáns asszociációt találtak a psoriasisra való hajlam kibontakozásában azonosítottan kulcsfontosságú HLA-Cw6 allélpozitivitás és a terápiás válaszkészség alakulása között (19).

A perifériás lymphocita CLA expresszió prediktív szerepe

Az alábbiakban röviden összefoglalt vizsgálati eredmények egyértelműen körvonalazzák a téma aktualitását és fontosságát a prediktív biomarkerek azonosításának szükségességét illetően. Ugyanakkor talán több okra is visszavezethetően (pl. kisszámú vizsgált beteg, megerősítő vizsgálatok elmaradása, kizárólag a primer terápiás válaszkészség detektálása, a prediktív funkcióhoz képest túlságosan hosszú nyomon követési idő, az eljárás költségessége/invazivitása) még napjainkban sem áll rendelkezésünkre a mindennapi klinikai gyakorlatban egyszerűen vizsgálható, könnyen hozzáférhető és mindenekelőtt hiteles prediktív biomarker. Mindezek alapján kezdtük saját vizsgálat sorozatunkat a klinikánkon TNF- α gátló biológiai terápiában részesülő, psoriasisos betegek bevonásával, melynek keretén belül a **cutan lymphocita asszociált antigén (CLA)** – egy a patogenezisben a bőrbe történő T-sejt migráció irányításával fontos szerepet betöltő sejtfelszíni molekula – potenciális prediktív funkcióját tanulmányoztuk. Vizsgálatunkban 38 (29 férfi, 9 nő) krónikus plakkos psoriasisban szenvedő, felnőtt beteg, illetve 5 egészséges, felnőtt kontrollszemély vett részt. A kontrolloktól mindössze egy alkalommal, a betegektől pedig három, előre meghatározott időpontban: a biológiai terápia megkezdése előtt, majd a 2. és a 6. terápiás hét végén történt perifériás vérminta vétele a keringő CLA+ lymphocyták mennyiségének áramláscitometriai mérésel történő meghatározására. Ezzel párhuzamosan a klinikai állapot nyomonkövetése történt a PASI index (Psoriasis Area and Severity Index) mérőszámok kalkulálásával és rögzítésével a 0. héten, majd a 12. és – a hosszútávú válaszkészséget meghatározandó – a 24. terápiás hét lezárultával. A klinikai válaszkészség alakulását illetően a vizsgált betegek két nagy csoportra voltak oszthatók. A kiindulási magas PASI pontértékek a teljes betegpopuláció kórfolyamatának súlyosságát tükrözték, és az első 12 hétben valamennyi betegnél szignifikáns állapotjavulást észleltünk a megfelelő primer terápiás válasz kifejlődésével. Ezt követően 32 betegnél („responder” csoport) a vizsgálati periódus végéig a klinikai állapot tartós javulását a permanensen alacsony PASI értékek jelezték. Ugyanakkor 6 betegnél („relapsing” csoport) a 12. és 24. hét között a bőrtünetek markáns relapszusa, a PASI pontszám szignifikáns emelkedése jelentkezett. A CLA expresszió nyomon követésekor a „responder” betegcsoportban a számított expressziós értékek szignifikáns elevációja igazolódott az első két hétben. A 2. és a 6. hét között az emelkedő tendencia fennmaradt, szignifikáns

mértéket azonban csak a CD8+ T-sejt populációban ért el. A „relapsing” pácienseknél az iniciációs periódus első két hetében észlelt átmeneti, enyhe emelkedést a perifériás CLA expresszió szignifikáns csökkenése követte. Az iniciációs értékek a kezelés megkezdése előtt szignifikáns eltérést nem mutattak a két betegpopulációban, jóllehet a „responder” jóval alacsonyabb értékeket prezentáltak. Az egészséges kontrollok egyszer mért CLA expressziós értékeit és a psoriasisos betegek kezelés előtti adatait összehasonlítva – a CLA CD4+ T-sejtpopulációt leszámítva – szignifikáns eltérést nem tudtunk kimutatni. Pearson-féle korrelációanalízis elvégzése alátámasztotta a klinikai válaszkészség megítélésében fontos PASI pontérték változások és a két betegcsoportban észlelt, szignifikáns eltéréseket mutató CLA változások közötti szignifikáns negatív, mérsékelt erős korreláció meglétét. Vizsgálati eredményeink jelentősége a perifériás CLA+ lymphocita populációk iniciációs terápiás periódusban történő mérésével egy megbízható, könnyen hozzáférhető és elérhető prediktív marker potenciális alkalmazhatóságának, egy új, adekvát módszernek a megalapozásában rejlik. Az észlelt eredmények hátterében meghúzódó, molekuláris szintű eseménysor vonatkozásában elméleti hipotéziseink alátámasztására, illetve a kapott eredmények megerősítésére további, nagyobb beteganyagon végzett vizsgálatok szükségesek. Ezzel párhuzamosan folynak kutatásaink genetikai prediktív markerek azonosításával kapcsolatban is.

Összefoglalás

Összegzésként elmondható, hogy a súlyos, krónikus psoriasisban szenvedő betegek körében napjainkban legelterjedtebben alkalmazott biológiai válaszmódosító szerek, a TNF- α inhibitorok biztonságos és költséghatékony alkalmazása megkívánja a kezelés hosszútávú eredményességének, sikerességének predikcióját. Az alkalmas, egyetemesen elfogadott marker hiánya a klinikai gyakorlatban egy intenzív, folyamatosan megújuló eredményeket prezentáló kutatási terület fennállását vonja maga után. A patogenezis molekuláris eseménysorának mind részletesebb feltárása, valamint a biológikumok egyre szélesedő spektrumának hatásmechanizmus-analízise várhatóan további összefüggésekre hívja majd fel a figyelmet a jövőben, mely jelentős mértékben hozzásegíthet az alkalmas prediktív biomarkerek azonosításához.

IRODALOM

1. Hyrich K. L., Watson K. D., Silman A. J. és mtsai.: Predictors of response to anti-TNF- α therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*. (2006) 45, 1558-1565.
2. Eder L., Chandran V., Schentag C. T. és mtsai.: Time and predictors of response to tumour necrosis factor- α blockers in psoriatic arthritis: an analysis of a longitudinal observational cohort. *Rheumatology*. (2010) 49, 1361-1366.
3. Thalayasingam N., Isaacs J. D.: Anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. (2011) 25, 549-567.
4. Lin J., Ziring D., Desai S. és mtsai.: TNF α blockade in human diseases: An overview of efficacy and safety. *Clin Immunol*. (2008) 126, 13-30.

5. Rudwaleit M., Claudepierre P., Wordsworth P. és mtsai.: Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* (2009) 36, 801-808.
6. Lloyd S., Bujkiewicz S., Wailoo A. J. és mtsai.: The effectiveness of anti-TNF- α therapies when used sequentially in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology.* (2010) 49, 2313-2321.
7. Quaglini P., Ortoncelli M., Comessatti A. és mtsai.: Circulating CD4+CD25brightFOXP3+ T cells are up-regulated by biological therapies and correlate with the clinical response in psoriasis patients. *Dermatology.* (2009) 219, 250-258.
8. Richetta A. G., Mattozzi C., Salvi M. és mtsai.: CD4+ CD25+ T-regulatory cells in psoriasis. Correlation between their numbers and biologics-induced clinical improvement. *Eur J Dermatol.* (2011) 21, 344-348.
9. Van Kuijk A. W. R., DeGroot J., Koeman R. C. és mtsai.: Soluble biomarkers of cartilage and bone metabolism in early proof of concept trials in psoriatic arthritis: Effects of adalimumab versus placebo. *PLoS ONE.* (2010); 5, pii: e12556. doi: 10.1371/journal.pone.0012556.
10. Iervolino S., Di Minno M. N., Peluso R. és mtsai.: Predictors of early minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis treated with tumor necrosis factor- α blockers. *J Rheumatol.* (2012) 39, 568-573.
11. Campanati A., Goteri G., Simonetti O. és mtsai.: CTACK/ CCL27 expression in psoriatic skin and its modification after administration of etanercept. *Br J Dermatol.* (2007) 157, 1155-1160.
12. Au S. C., Ramirez-Fort M. K., Gottlieb A. B.: Analysis of trial data for infliximab and golimumab: baseline C-reactive protein level and prediction of therapeutic response in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res.* (2014) 66, 1114-1118.
13. Buommino E., De Filippis A., Gaudiello F. és mtsai.: Modification of osteopontin and MMP-9 levels in patients with psoriasis on anti-TNF- α therapy. *Arch Dermatol Res.* (2012) 304, 481-485.
14. Zaba L. C., Suárez-Farinas M., Fuentes-Duculan J. és mtsai.: Effective treatment of psoriasis with etanercept is linked to suppression of IL-17 signaling, not immediate response TNF genes. *Clin Immunol.* (2009) 124, 1022-1030.
15. Di Renzo L., Bianchi A., Saraceno R. és mtsai.: -174G/C IL-6 gene promoter polymorphism predicts therapeutic response to TNF- α blockers. *Pharmacogenet Genomics.* (2012) 22, 134-142.
16. Tejasvi T., Stuart P. E., Chandran V. és mtsai.: TNFAIP3 gene polymorphisms are associated with response to TNF blockade in psoriasis. *J Invest Dermatol.* (2012) 132, 593-600.
17. Vasilopoulos Y., Manolika M., Zafiriou E. és mtsai.: Pharmacogenetic analysis of TNF, TNFRSF1A, and TNFRSF1B gene polymorphisms and prediction of response to anti-TNF therapy in psoriasis patients in the Greek population. *Mol Diagn Ther.* (2012) 16, 29-34.
18. Gallo E., Cabaleiro T., Román M. és mtsai.: The relationship between tumour necrosis factor (TNF)- α promoter and IL12B/IL-23R genes polymorphisms and the efficacy of anti-TNF- α therapy in psoriasis: a case-control study. *Br J Dermatol.* (2013) 169, 819-829.
19. Talamonti M., Botti E., Galluzzo M. és mtsai.: Pharmacogenetics of psoriasis: HLA-Cw6 but not LCE3B/3C deletion nor TNFAIP3 polymorphism predisposes to clinical response to interleukin 12/23 blocker ustekinumab. *Br J Dermatol.* (2013) 169, 458-463.

Érkezett: 2015. 01. 15.

Közlésre elfogadva: 2015. 01. 30.