

«Молекулярный шрам» псориаза и возможности секукинумаба

Image



«Молекулярный шрам» псориаза и возможности секукинумаба

Когда псориаз переходит из активной стадии в ремиссию, кожа на месте бывших очагов может полностью восстанавливаться. Но после отмены терапии новые очаги могут появляться вновь, причем точно на месте старых. Происходит это из-за «молекулярного шрама», который остается в коже¹. Что он собой представляет и как на псориаз влияет секукинумаб — читайте в статье.

Кто формирует «молекулярный шрам»

«Молекулярный шрам» — это память о псориазе на субклеточном уровне, которая может привести к рецидиву очагов псориаза². Формируют молекулярный шрам определенные клетки кожи: они остаются на месте очагов псориаза и сохраняют способность к продукции провоспалительных цитокинов².

Image

Клетки на месте излеченных очагов псориаза	Цитокины, которые они продуцируют	Роль этих цитокинов в иммунопатогенезе псориаза
Резидентные Т-клетки памяти	ИЛ-17А, ИЛ-22 ³	ИЛ-17А: способствует пролиферации кератиноцитов и воспалительной реакции, инициирует коагуляцию и костную резорбцию ^{4,5} . ИЛ-22: инициируют воспалительные реакции в кератиноцитах ⁶ .
Клетки Лангерганса	ИЛ-23 ²	ИЛ-23: стимулирует продукцию ИЛ-17А Т-клетками ² .
Клетки Лангерганса	ИЛ-23, ФНО-α ⁸	ФНО-α: привлекает воспалительные клетки в поврежденную кожу, стимулирует продукцию противовоспалительных медиаторов в кератиноцитах, активирует дендритные клетки и макрофаги дермы ⁷ .

«Молекулярный шрам» псориаза формируют резидентные Т-клетки памяти, клетки Лангерганса и дендритные клетки. Они продуцируют различные провоспалительные цитокины, которые играют важную роль в иммунопатогенезе псориаза². В обзоре Luc Francis M.A. et al, 2024 из всех этих «клеток памяти» ключевое значение в реактивации псориаза отводится Т-резидентным клеткам памяти, продуцирующим ИЛ-17А².

Как избежать формирования «молекулярного шрама»: перспективы раннего назначения эффективной терапии

Учитывая роль Т-резидентных клеток памяти, интерес представляет вот какой вопрос.

Image



Вот результаты через 52 недели от начала терапии:

1. предотвратить аккумуляцию резидентных Т-клеток памяти в излеченных участках кожи;
2. снизить вероятность рецидива псориаза после прекращения лечения².

Такое предположение поддерживают результаты морфологического исследования биоптатов кожи пациентов с псориазом. В этой работе экспрессия маркеров Т-резидентных клеток памяти коррелировала с продолжительностью болезни⁹.

Как на псориаз влияет раннее назначение ингибитора ИЛ-17А

Секукинумаб — моноклональное антитело к ИЛ-17А и одобренный для лечения псориаза генно-инженерный биологический препарат^{10,11}. Секукинумаб эффективен при лечении всех клинических доменов псориаза: волосистой части головы, ладонно-подошвенного и ногтей, псориатического артрита, спондилита и дактилита¹¹.

В исследовании Krueger J.G. et al. 2019, секукинумаб нивелировал проявления псориаза на клиническом, гистопатологическом и молекулярном уровнях¹². А в исследовании STEPIn секукинумаб оказался эффективнее стандартной фототерапии у пациентов со стажем псориаза меньше 12 месяцев¹¹.

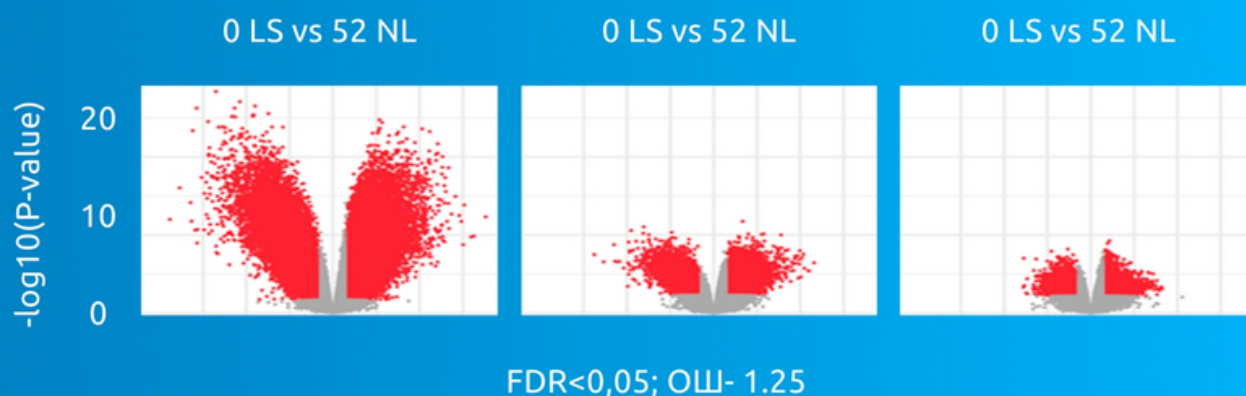
Исследование STEPIn

В рамках STEPIn провели еще вспомогательное исследование. В этом субисследовании посмотрели, как лечение секукинумабом влияет на молекулярный портрет псориаза. Для этого оценили экспрессию генов и профиль метилирования ДНК* в биоптатах пораженной и здоровой кожи пациентов с псориазом¹².

Участвовали две группы пациентов с псориазом: с длительностью болезни менее одного года и более пяти лет. На фоне терапии секукинумабом генетические показатели воспаления и псориаза нормализовались у пациентов со стажем менее года уже к 16 неделе лечения, а у пациентов со стажем более 5 лет – лишь к 52 неделе лечения¹².

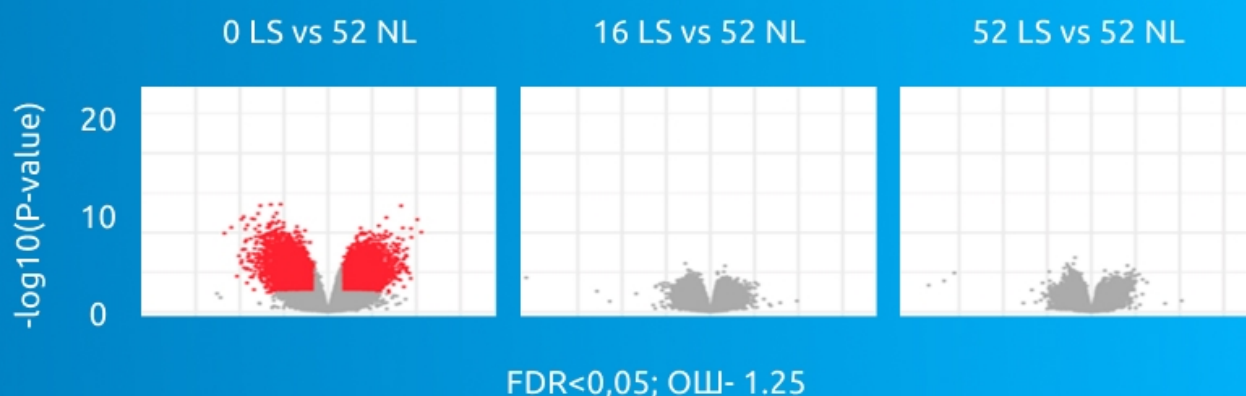
Image

Различия уровней паттернов метилирования ДНК в биоптатах кожи пациентов с хроническим ПсО



Image

Различия уровней паттернов метилирования ДНК в биоптатах кожи пациентов с впервые выявленным ПсО



Результаты подисследования STEPIn. Только у пациентов со стажем псориаза менее года нивелировались различия в уровнях метилирования ДНК в биоптатах пораженной и здоровой кожи. У пациентов со стажем более 5 лет различия в профилях метилирования ДНК в биоптатах пораженной и непораженной кожи оставались и на 52 неделе, что предполагает наличие у этих пациентов «молекулярного шрама»¹⁴.

Исследование STEPIn пока продолжается: ведется наблюдение за состоянием пациентов после прекращения терапии. В обзоре Luc Francis M.A, 2024, уже высказывается предположение, что более раннее лечение может снизить аккумуляцию Т-резидентных клеток в коже, обеспечивая более высокие и быстрые уровни ответа на терапию².

Ключевые тезисы

1. При псориазе, несмотря на клиническое разрешение очагов, в коже остается «молекулярный шрам»¹.
2. «Молекулярный шрам» формируют клетки, способные выделять провоспалительные цитокины и заново запускать псориатические изменения^{1,2}.
3. Ключевая роль в реактивации псориаза может принадлежать Т-резидентным клеткам памяти, продуцирующим ИЛ-17А².
4. Секукинумаб — генно-инженерный биологический препарат, ингибитор ИЛ-17А. Он способен нивелировать проявления псориаза на клиническом, гистопатологическом и молекулярном уровнях¹².
5. Секукинумаб оказался эффективнее фототерапии у пациентов со средним и тяжелым течением псориаза и продолжительностью болезни менее 12 месяцев¹¹.
6. Биологическая терапия псориаза может быть более эффективна, если использовать ее на ранних этапах болезни¹¹.

*Параметры метилирования ДНК – это основные эпигенетические маркеры при псориазе, а также важный элемент контроля экспрессии генов.

Список литературы

1. Kasprowicz-Furmańczyk M. et al. Does molecular scarring in psoriasis exist? A review of the literature // Adv. Dermatol. Allergol. Dermatol. Alergol. 2023. Vol. 40, № 4. P. 473–480.
2. Francis L. et al. Inflammatory memory in psoriasis: From remission to recurrence // J. Allergy Clin. Immunol. 2024. Vol. 154, № 1. P. 42–50.
3. Cheuk S. et al. Epidermal Th22 and Tc17 Cells Form a Localized Disease Memory in Clinically Healed Psoriasis // J. Immunol. 2014. Vol. 192, № 7. P. 3111–3120.
4. Mosca M. et al. The Role of IL-17 Cytokines in Psoriasis // ImmunoTargets Ther. 2021. Vol. 10. P. 409–418.
5. McGonagle D.G. et al. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies // Ann. Rheum. Dis. BMJ Publishing Group, 2019. Vol. 78, № 9. P. 1167.
6. Strychalski M.L., Brown H.S., Bishop S.C. Cytokine Modulators in Plaque Psoriasis – A Review of Current and Prospective Biologic Therapeutic Approaches // JAAD Int. 2022. Vol. 9. P. 82–91.

7. Yost J., Gudjonsson J.E. The role of TNF inhibitors in psoriasis therapy: new implications for associated comorbidities // F1000 Med. Rep. 2009. Vol. 1. P. 30.
8. Günther C. et al. Reduction of inflammatory slan (6-sulfo LacNAc) dendritic cells in psoriatic skin of patients treated with etanercept // Exp. Dermatol. 2013. Vol. 22, № 8. P. 535–540.
9. Kasprowicz-Furmańczyk M. et al. Assessment of the Tissue Resident Memory Cells in Lesional Skin of Patients with Psoriasis and in Healthy Skin of Healthy Volunteers // Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2021. Vol. 18, № 21. P. 11251.
10. Клинические рекомендации «Псориаз», Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023г.
11. Iversen L. et al. Secukinumab demonstrates superiority over narrow-band ultraviolet B phototherapy in new-onset moderate to severe plaque psoriasis patients: Week 52 results from the STEPIn study // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV. 2023. Vol. 37, № 5. P. 1004–1016.
12. Krueger J.G. et al. IL-17A inhibition by secukinumab induces early clinical, histopathologic, and molecular resolution of psoriasis // J. Allergy Clin. Immunol. 2019. Vol. 144, № 3. P. 750–763.
13. Iversen L., Conrad C., Eidsmo L., Kärner J., Costanzo A., Cardner M., Bier K., Gaulis S., Lohmann F., Kolbinger F., Jagiello P., Ferrero F. Secukinumab normalizes skin transcriptomes to a non-lesional state in new-onset psoriasis patients more rapidly than in chronic patients. Presented at 51st Annual ESDR Meeting, Amsterdam, Netherlands, 27.10.2022 — 01.10.2022.
14. Conrad C, et al. Early intervention with secukinumab may affect the establishment of tissue memory in psoriasis: Results from a DNA methylation analysis. P-828, Presented at 1st International Societies for Investigative Dermatology Meeting, 10.05.23 — 13.05.23.

11313579/SEC/DIG/11.24/0

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/dermatology/psoriasis/informaciya-o-zabolevaniii/molekulyarnyy-shram-psoriaza-i-vozmozhnosti-sekukinumaba>