

Válaszok Prof. Dr. Kárpáti Sarolta egyetemi tanár opponensi véleményére

Tisztelettel köszönöm Prof. Dr. Kárpáti Sarolta egyetemi tanárnak, hogy elvállalta doktori értekezésem bírálatát. Kérdéseire és kritikai megjegyzéseire az alábbiakban válaszolok:

1. Tudjuk, hogy a pustulosis kórformában is gyakori az ízületi érintettség. Van-e adat arra vonatkozóan, hogy társul-e az ERAP 1 variánsok előfordulása ehhez az altípushoz?

Bár az ERAP-1 polimorfizmusok szerepét psoriasisban egyre több adat támasztja alá, ezeket a vizsgálatokat vagy kizárólag psoriasis vulgaris mintán végezték (azaz a nem vulgaris típusú psoriasisos betegeket eleve kizárták a vizsgálatból), vagy nincs adat a bevont betegek összetételéről. Saját vizsgálatainkban is csak plakkos psoriasisos betegek vettek részt. Így jelenleg nincs egyértelmű irodalmi adat az ERAP-1 szerepéről pustulosus psoriasisban (PP). Mivel az ERAP1 fehérje az MHC ligandok végső feldolgozásáért felelős, feltételezhető, hogy az ERAP1-nek elsősorban a HLA-asszociált betegség alcsoportok kialakításában van szerepe. Nincs adat ugyanakkor arról sem, hogy a psoriasis csoporton belül a pustulosus forma is mutat-e HLA asszociációt, illetve az hasonló-e a psoriasis vulgaris esetén észlelt HLA asszociációhoz.

2. Hol van a szerepe az eltérő sejtpopulációkkal és szignálrendszerekkel operáló pustulosus psoriasisban az IL-1R expresszióknak?

Jól ismert, hogy a pustulosus psoriasis (PP) genetikai háttere és patogenezeise jelentősen különbözik a plakkos pikkelysömörétől. A PP betegek kisebb részében a tünetek kialakulásáért az interleukin-36 receptor antagonista (IL36RA) gén (IL36RN) mutációi a felelősek. Az IL36RA egy gyulladáscsökkentő hatású fehérje, mely gátolja az NF- κ B interleukin 36 (IL-36) általi aktivációját. A mutációk a generalizált PP esetek mintegy 25%-áért, az acrodermatitis continua Hallopeau esetek 20%-áért, a palmoplantaris pustulosis esetek mintegy 2%-áért lehetnek felelősek. (1, 2) A pustulosus psoriasis IL-36RN mutáció okozta formáját DITRA-nak (deficiency or interleukin-36-receptor antagonist) is szokás nevezni.(3) Számos adat szól ugyanakkor pustulosus psoriasisban az IL-1 rendszer érintettsége mellett is. Ezek közül talán a legfontosabb, hogy a rekombináns IL-1R antagonista anakinra rapidan normalizálja a generalizált pustulosus psoriasis általános tüneteit és javítja a bőrtüneteket.(4) Egy közelmúltban megjelent közlemény szerint generalizált pustulosus psoriasisban az IL-1 β , illetve az IL-36 α és IL-36 γ expressziója szignifikánsan magasabb, mint plakkos pikkelysömörben, míg a receptor antagonisták kifejeződésének szintjében nincs különbség a két betegség között (a közlemény a receptorokat nem vizsgálta).(5) Az IL-1RA hiánya az úgynevezett DIRA (deficiency of the interleukin 1 receptor antagonist) betegség kialakulását eredményezi, amely az IL-36RA hiányhoz hasonlóan pustulosus bőrtünetekkel jár.(3) Ugyanakkor, míg az IL-36R csak az epithel sejtekben expresszálódik, addig az IL-1R1 és az IL-1RA csaknem valamennyi sejtben jelen van – ez magyarázhatja azt, hogy a DIRA nem csak bőr-, hanem általános tüneteket (pl. csontlázok, ízületi duzzanat) is okoz. Azaz pustulosus psoriasisban úgy tűnik, az IL-36 rendszer játssza a vezető patogenetikai szerepet, míg az IL-1 rendszer pozitív feedback révén csak felerősíti az IL-36 hatásokat. Azt, hogy ebben az IL-1 receptorok pontosan milyen szerepet töltenek be, egyelőre pontosan nem ismert, ugyanakkor egy közelmúltban megjelent közlemény szerint a szabályozó T sejteken jelen lévő csali (decoy) IL-1R molekuláknak szerepe lehet más T sejtek aktivációjának kontrollálásában.(6)

3. Vizsgálták-e az alkoholfogyasztást a psoriasisos és a kontroll csoportban a fogágybetegség vizsgálatokor?

Egy közelmúltban megjelent tanulmány szerint az Egyesült Királyságban a pikkelysömörös betegek 30,6%-a fogyaszt rendszeresen alkoholt (ekcémás betegek esetén ez az arány 33,3%, cutan lupus esetén 12,3%).(7) Az Egyesült Királyságban 2016-ban a rendszeresen alkoholt fogyasztók aránya 15,5% volt, azaz jóval alacsonyabb, mint a psoriasisos betegek körében.(8) Feltételezhető tehát, hogy a pikkelysömörös csoportban felülreprezentáltak a rendszeresen alkoholt fogyasztók a kontroll csoporthoz viszonyítva. Mivel egy 2016-os metaanalízis alapján a periodontitis kialakulásának relatív veszélye 1,59-szer nagyobb a legtöbb alkoholt fogyasztók körében, mint a legkevesebbet fogyasztók között, (9) így valóban felmerülhet, hogy az általunk a psoriasisos betegeken észlelt magasabb fogágybetegség rizikó részben vagy egészében az alkohol fogyasztásnak tulajdonítható.

Vizsgálataink szerint a pikkelysömör fennállása önmagában 4,373-szorosára növelte a súlyos periodontitis kialakulásának valószínűségét, míg dohányzással együtt a rizikó 24,278 volt. Ha feltételezzük, hogy a psoriasisos betegek mind jelentős, míg a kontroll csoportban csak alacsony alkohol fogyasztó voltak, a psoriasis okozta relatív rizikó önmagában 2,75-ra módosulna, míg dohányzással együtt 15,269 lenne. Azaz, a pikkelysömör hatása a fogágybetegség kialakulására még ilyen szigorú kritériumok alkalmazása mellett is egyértelmű maradna. Mindenképpen érdemesnek tartanám a későbbiekben olyan vizsgálat elvégzését, amely mindhárom tényező (psoriasis, dohányzás, alkohol fogyasztás) párhuzamos vizsgálatára kiterjedne. Elképzelhető ugyanis, hogy a psoriasisos betegeken a dohányzáshoz hasonlóan az alkohol fogyasztás is szinergista módon növeli a fogágybetegség kialakulásának valószínűségét.

4. Mi az oka az etanercept rezisztenciának és a magasabb TNF szinteknek ellenanyagok hiányában?

Biológiai terápiák esetén primer rezisztenciáról beszélünk, amennyiben a beteg a kezelés során egyáltalán nem vagy csak kis mértékben reagál a kezelésre, azaz a tüneti javulás psoriasis esetén nem éri el az 50%-ot sem. A korábban a kezelésre jól reagáló beteg esetén jelentkező hatásvesztést szekunder rezisztenciának nevezzük. Etanercept kezelés során, heti 2x50 mg dózis mellett a 12. hétre a betegek mintegy 70-80%-a mutat kielégítő (PASI50) tüneti javulást. Primer rezisztenciáról tehát a betegek 20-30%-a esetén beszélhetünk. Pontosan nem ismert, hogy mi áll etanercept esetén a primer rezisztencia hátterében, az elmúlt években azonban több vizsgálat is igazolta, hogy a terápiára adott válasz bizonyos klinikai,(10) laboratóriumi,(11) genetikai(12, 13) illetve epigenetikai(14) paraméterekkel összefüggésben áll, és részben előre jelezhető.

Magyarországi adatok szerint egy év után az etanercept kezelésben részesülő pikkelysömörös betegek mintegy 72%-a kapja tovább a kezelést, ami 2 év után 60%-ra, 3 év után mintegy 50%-ra csökken. Természetesen a kezelés abbahagyásának hátterében nem minden esetben áll hatásvesztés. Egy, az Egyesült Államokban végzett felmérés adatai szerint etanercept kezelés esetén a betegek csaknem egy harmada jelölte meg a hatásvesztést a terápia felfüggesztésének okaként.(15) Míg infliximab és adalimumab esetén a hatásvesztés hátterében általában a neutralizáló ellenanyagok állnak, etanercept esetén az okok kevésbé egyértelműek. Bár etanercept esetén a betegek szérumában mérhető TNF-inhibitor koncentráció és a terápiás hatás között egyértelmű összefüggés mutatható ki,(16) saját vizsgálataink, illetve mások eredményei is arra utalnak, hogy a szérum TNF α koncentráció és a terápiás effektus között nem lehet világos összefüggést kimutatni. Ultraibolya kezelés során például a bőrtünetek javulása ellenére a szérum TNF α szint szignifikáns emelkedését észlelték.(17) Ennek hátterében feltehetően az áll, hogy míg a szöveti (jelen esetben a bőrben mérhető) citokin koncentrációk a tüneti aktivitással szorosabb ok-okozati kapcsolatban állnak, addig a szérum citokin koncentrációk a legtöbb esetben ezzel nem korrelálnak. Így valószínű, hogy míg a magasabb szérum etanercept szintek magasabb szöveti etanercept koncentrációval, és következményesen jobb hatékonysággal járnak, a magasabb szérum TNF szintek nem feltétlenül jelzik a tünetek aktivitásának változását.

Irodalomjegyzék

1. Hussain S, Berki DM, Choon SE, Burden AD, Allen MH, Arostegui JI, et al. IL36RN mutations define a severe autoinflammatory phenotype of generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*, 2015; 135: 1067-1070.e1069.
2. Setta-Kaffetzi N, Navarini AA, Patel VM, Pullabhatla V, Pink AE, Choon SE, et al. Rare pathogenic variants in IL36RN underlie a spectrum of psoriasis-associated pustular phenotypes. *J Invest Dermatol*. United States, 2013; p. 1366-1369.
3. Cowen EW, Goldbach-Mansky R. DIRA, DITRA, and new insights into pathways of skin inflammation: what's in a name? *Arch Dermatol*. United States, 2012; p. 381-384.
4. Viguier M, Guigue P, Pages C, Smahi A, Bachelez H. Successful treatment of generalized pustular psoriasis with the interleukin-1-receptor antagonist Anakinra: lack of correlation with IL1RN mutations. *Ann Intern Med*. United States, 2010; p. 66-67.
5. Johnston A, Xing X, Wolterink L, Barnes DH, Yin Z, Reingold L, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*, 2017; 140: 109-120.
6. Ritvo PG, Churlaud G, Quiniou V, Florez L, Brimaud F, et al. Tfr cells lack IL-2Ralpha but express decoy IL-1R2 and IL-1Ra and suppress the IL-1-dependent activation of Tfh cells. *Sci Immunol*, 2017; 2.
7. Al-Jefri K, Newbury-Birch D, Muirhead CR, Gilvarry E, Araujo-Soares V, Reynolds NJ, et al. High prevalence of alcohol use disorders in patients with inflammatory skin diseases. *Br J Dermatol*, 2017.
8. Brown J, West R, Angus C, Beard E, Brennan A, Drummond C, et al. Comparison of brief interventions in primary care on smoking and excessive alcohol consumption: a population survey in England. *Br J Gen Pract*, 2016; 66: e1-9.
9. Wang J, Lv J, Wang W, Jiang X. Alcohol consumption and risk of periodontitis: a meta-analysis. *J Clin Periodontol*, 2016; 43: 572-583.
10. Giunta A, Babino G, Manetta S, Mazzotta A, Chimenti S, Esposito M. Clinical markers predictive of primary inefficacy: a "real life" retrospective study in psoriatic patients treated with etanercept. *Drug Dev Res*, 2014; 75 Suppl 1: S27-30.
11. Hoffmann JH, Knoop C, Enk AH, Hadaschik EN. Baseline anti-dsDNA concentrations and previous treatments predict response to Adalimumab and Etanercept: a retrospective investigation of 146 psoriasis patients. *J Dermatol Sci*, 2014; 76: 180-185.
12. Ovejero-Benito MC, Prieto-Perez R, Llamas-Velasco M, Belmonte C, Cabaleiro T, Roman M, et al. Polymorphisms associated with etanercept response in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Pharmacogenomics*, 2017; 18: 631-638.
13. Correa da Rosa J, Kim J, Tian S, Tomalin LE, Krueger JG, Suarez-Farinas M. Shrinking the Psoriasis Assessment Gap: Early Gene-Expression Profiling Accurately Predicts Response to Long-Term Treatment. *J Invest Dermatol*, 2017; 137: 305-312.
14. Ovejero-Benito MC, Cabaleiro T, Sanz-Garcia A, Llamas-Velasco M, Rodriguez MS, Prieto-Perez R, et al. Epigenetic biomarkers associated with anti-TNF drugs response in moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol*, 2017.
15. Yeung H, Wan J, Van Voorhees AS, Callis Duffin K, Krueger GG, Kalb RE, et al. Patient-reported reasons for the discontinuation of commonly used treatments for moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2013; 68: 64-72.
16. Kimura Y, Shimada-Omori R, Takahashi T, Tsuchiyama K, Kusakari Y, Yamasaki K, et al. Therapeutic drug monitoring of patients with psoriasis during tumour necrosis factor (TNF)-alpha antagonist treatment using a novel interleukin-8 reporter cell line. *Br J Dermatol*, 2016; 175: 979-987.
17. Rossi MT, Venturini M, Zanca A, Arisi M, Fusano M, Sottini A, et al. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha in patients with psoriasis before, during and after narrow-band UVB phototherapy. *G Ital Dermatol Venereol*, 2017.

Pécs, 2017. szeptember 15.

Dr. Gyulai Rolland, PhD
egyetemi tanár