

Received: 04.04.2017
Accepted: 19.12.2017
Published: 18.07.2018

Zastosowanie leków biologicznych w terapii łuszczycy

The use of biopharmaceuticals in the treatment of psoriasis

Anna Partyka¹, Anna Czopek², Krystyna Stanisław-Wallis³, Agnieszka Zagórska²

¹Zakład Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

²Katedra Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

³Katedra Farmakokinetyki, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Streszczenie

Dermatozy to schorzenia, które mogą dotyczyć wszystkich warstw skóry; od naskórka poprzez skórę właściwą i tkankę podskórną, aż do przydatków. Częstość występowania chorób skóry nie jest obecnie monitorowana i w związku z tym brakuje danych na temat ich rozpowszechnienia w populacji światowej. Epidemiologicznie można jednak wskazać najczęściej występujące dermatozy i wyróżnić wśród nich schorzenia, które należą do grupy przewlekłych o podłożu immunologicznym. Należą do nich m.in.: atopowe zapalenie skóry (AZS), łuszczyca, pęcherzyca, bielactwo nabyte i łysienie plackowate. Wynikiem szeroko zakrojonych badań naukowych jest odkrycie i zrozumienie nieznanych dotychczas patomechanizmów oraz pojawienie się nowych sposobów ich leczenia. Postęp w leczeniu objawowym chorób dermatologicznych o podłożu immunologicznym jest związany z wprowadzeniem do terapii leków biologicznych. W pracy scharakteryzowano leki biologiczne pod kątem ich zastosowania w terapii łuszczycy. Łuszczyca (łac. *psoriasis*) jest przewlekłą chorobą skóry o charakterze zapalnym i niezakaźnym. Wykazuje znaczne wahania w częstości występowania w populacji europejskiej. Do charakterystycznych objawów należą czerwone zgrubiałe zmiany na skórze, pokryte srebrzystą łuską, umiejscowione głównie w obrębie kończyn górnych i dolnych (łokcie, kolana), twarzy oraz głowy. Omówiono łuszczycę jako problem zdrowia publicznego, patogenezę łuszczycy oraz przedstawiono charakterystykę leków biologicznie czynnych stosowanych w łuszczyce. Przedstawiono wyniki systematycznego przeglądu literatury (metaanaliza) dotyczącego zastosowania leku etanercept w łuszczyce skóry.

Słowa kluczowe:

łuszczyca • leki biologiczne • etanercept • metaanaliza

Summary

Dermatoses are the group of diseases which involve all layers of the skin from the epidermis through the dermis and subcutaneous tissue, till appendages. The global burden of skin disease in populations is not currently monitored, therefore there is no data on the prevalence of skin diseases in the general population. However, from the epidemiological point of view, it is possible to point out the most common dermatoses and among them distinguish these diseases, which belong to chronic conditions with immunological origin e.g. atopic dermatitis, psoriasis, pemphigus, vitiligo and alopecia areata. Due to conducted studies and better diagnostics, unknown pathomechanisms of dermatoses are discovered and consequently new treatment methods are implemented. The therapeutic progress in the symptomatic treatment of autoimmune skin diseases is related to the introduction on the market of biological medical products called biopharmaceuticals. In this manuscript, the characterization of biopharmaceuticals is

	presented in terms of their applicability in the treatment of psoriasis. Psoriasis is the chronic dermatological disease with inflammatory response and non-infective character, which shows significant variations in the prevalence of European population. Typical symptoms of psoriasis are red, raised skin areas, covered with silvery scales, mainly appears within the upper and lower extremities face and head. Further in the manuscript, psoriasis is discussed as a public health problem, the pathogenesis of this disease is described and the characterization of the biopharmaceuticals used in psoriasis is presented. In the last part, the results of a systematic literature review (meta-analysis) on the etanercept, the biopharmaceutical used in psoriasis, is discussed.
Keywords:	psoriasis • biological therapy • etanercept • meta-analysis
GICID	01.3001.0012.2026
DOI:	10.5604/01.3001.0012.2026
Word count:	10076
Tables:	2
Figures:	5
References:	119

Adres autorki: dr hab. Agnieszka Zagórska, Katedra Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków; e-mail: agnieszka.zagorska@uj.edu.pl

Wykaz skrótów: **ADCC** – cytotoksyczność zależna od przeciwciał (antibody-dependent cellular cytotoxicity), **APC** – komórka prezentująca antygen (antigen presenting cell), **AZS** – atopowe zapalenie skóry, **CDC** – cytotoksyczność zależna od dopełniacza (complement-dependent cytotoxicity), **CI** – przedział ufności (confidence interval), **EMA** – Europejska Agencja Leków (European Medicine Agency), **IFN** – interferon, **IgG** – immunoglobulina G, **IL** – interleukina, **Mab** – przeciwciało monoklonalne (monoclonal antibody), **MHC** – główny układ zgodności tkankowej (major histocompatibility complex), **MTC** – metody metaanalizy sieciowej (mixed treatment comparison), **NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia, **NK** – limfocyt NK (natural killer), **PASI** – wskaźnik nasilenia objawów łuszczycy (psoriasis area and severity index), **RCT** – randomizowane badania kontrolowane (randomised controlled trial), **TCR** – receptor komórek T (T cell receptor), **TNF** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor).

ŁUSZCZYCA JAKO PROBLEM ZDROWIA PUBLICZNEGO

Łuszczyca (łac. *psoriasis*) jest przewlekłą, nawracającą chorobą skóry o charakterze zapalnym i niezakaźnym. Częstość występowania łuszczycy znacznie się waha w populacji światowej; w Europie występuje z częstością około 1–3%, w równym stopniu u obu płci. Pojawienie się na skórze czerwonych, zgrubiałych zmian pokrytych srebrzystą łuską, przeważnie w obrębie kończyn górnych i dolnych (łokcie, kolana), twarzy oraz głowy, jest głównym objawem świadczącym o zachorowaniu. Najczęstszą postacią łuszczycy jest łuszczyca zwyczajna, zwana także łuszczycą plackowatą. U części pacjentów dochodzi do zajęcia stawów, przy czym łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) – postać osiowa (odnosząca się do stawów kręgosłupa) – dotyczy częściej płci żeńskiej i jest uznawane za artropatię o ciężkim przebiegu, w wielu przypadkach prowadzącą do inwalidztwa [57]. Do określenia nasilenia łuszczycy i stopnia ciężkości choroby mają zastosowanie dwa wskaźniki: PASI (psoriasis area and severity index) oraz BSA (body surface area). Pierwszy z parametrów ocenia nasilenie rumienia, nacieku i złuszczenia w obrębie wykwitów łuszczycowych oraz

ich rozległość. Zakres wskaźnika PASI waha się od 0 (brak zmian) do 72 (ciężkie zmiany) [44, 93]. Zgodnie z konsensem europejskim i wytycznymi Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego za łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub dużym uznaje się przypadki choroby, dla których wskaźnik PASI wynosi >10 punktów i/ lub BSA >10%. Za pomocą odpowiedniego kwestionariusza wyznacza się DLQI (wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych, dermatology life quality index) i ocenia wpływ dolegliwości skórnych na jakość życia i funkcjonowanie psychospołeczne pacjenta [40].

Łuszczyca bezpośrednio nie zagraża życiu, dlatego niejednokrotnie jest bagatelizowana. Jednak towarzyszące chorobie dolegliwości oraz zaburzenie funkcji estetycznych skóry powodują, że chorzy na łuszczycę często izolują się od aktywnego życia rodzinnego, społecznego i zawodowego. Izolacja chorych, wynikająca z chęci unikania kontaktów i niejednokrotnie braku akceptacji w środowisku, w wielu przypadkach prowadzi do rozwoju stresu psychospołecznego [15, 35, 52]. U chorych na łuszczycę wykazano częstsze występowanie zespołu metabolicznego zwiększającego ryzyko

rozwoju miażdżycy, cukrzycy typu 2, hiperlipemii, otyłości oraz powikłań sercowo-naczyniowych [44]. Ciężka postać łuszczycy szczególnie u młodych osób, jest związana z ryzykiem zawału serca. Ponadto choroby zapalne jelit, w tym głównie choroba Crohna, występują częściej u chorych na łuszczycę niż w populacji ogólnej [45].

W niektórych opracowaniach wyróżnia się dwa typy łuszczycy zwyczajnej: typ I ma charakter dziedziczny, a choroba rozpoczyna się przed 40 rokiem życia, typ II to łuszczycy dorosłych o znacznie łagodniejszym przebiegu, w którym objawy pojawiają się najczęściej po 40 roku życia. Przebieg choroby, jak i nasilenie zmian skórnych, są zróżnicowane. Niejednokrotnie zmiany utrzymują się przez wiele lat, czasami nowe wykwity zastępują stare. W rzadkich przypadkach remisja choroby utrzymuje się przez kilka lat [31, 37, 44, 57, 63, 67].

Łuszczycy jest chorobą o złożonej etiologii, w której odgrywają rolę czynniki genetyczne (podatność determinowana przez wiele genów) oraz immunologiczne (cytokiny prozapalne, aktywowane limfocyty T). Natomiast za ujawnienie i nawroty choroby najprawdopodobniej odpowiadają czynniki środowiskowe, takie jak stres, infekcje, urazy mechaniczne, alkohol czy niektóre leki [74, 99]. Za powstawanie charakterystycznych objawów chorobowych odpowiada nadmierna liczba podziałów komórkowych w warstwie podstawnej naskórka oraz przyspieszony, nieprawidłowy cykl dojrzewania keratynocytów. W prawidłowo funkcjonującej skórze proces proliferacji i złuszczenia komórek skóry trwa około jednego miesiąca. W łuszczycy, w wyniku nadmiernego i nieprawidłowego pobudzenia układu immunologicznego, proces skraca się do czterech dni. Wzmożenie wzrostu i podziałów komórek jest także przyczyną przyspieszenia przepływu krwi i rozszerzenia naczyń krwionośnych, co u chorych wywołuje charakterystyczny objaw zaczerwienienia zmienionych miejsc i szybkiego gromadzenia się martwych komórek na powierzchni skóry.

Podsumowując, łuszczycy jest przewlekłą chorobą zapalną skóry, uwarunkowaną genetycznie, cechującą się wzmożoną proliferacją keratynocytów, zaburzoną różnicowaniem komórek naskórka, wzmożoną angiogenezą oraz zaburzeniami immunologicznymi.

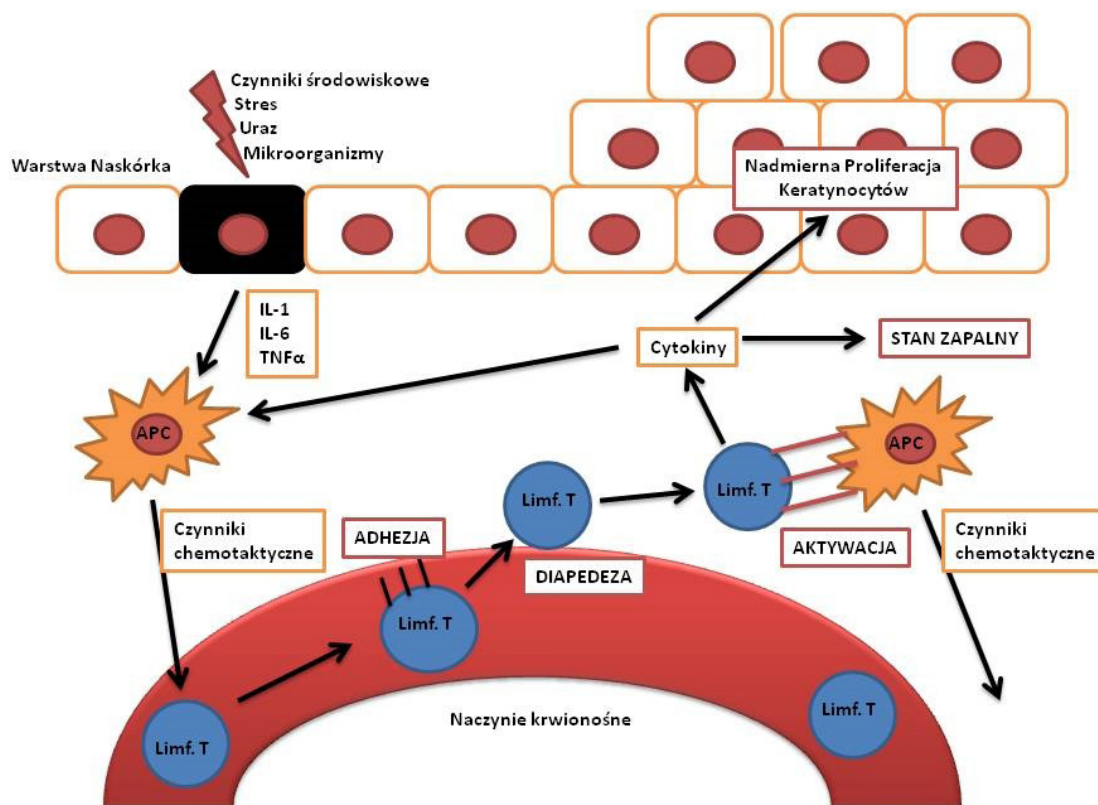
PATOGENEZA ŁUSZCZICY

Patogeneza łuszczycy uwzględnia interakcje między różnymi typami komórek układu immunologicznego oraz cytokinami, w wyniku czego dochodzi do nadmiernego pobudzenia i rozregulowania układu immunologicznego. Reakcja jest szczególnie nasilona u osób predysponowanych genetycznie i jest związana z nasileniem pierwotnej i wtórnej odpowiedzi immunologicznej. W patogenezie łuszczycy są zaangażowane komponenty pierwotnej odpowiedzi immunologicznej, takie jak plazmacytoidalne komórki dendrytyczne (DC), szpikowe komórki dendrytyczne, keratynocyty, neutrofile, makro-

fagi. W morfologicznym obrazie skóry zmienionej klinicznie widać wyraźnie wydłużone sople naskórkowe, powstające w wyniku nadmiernej proliferacji komórek naskórka. Na skutek zaburzeń terminalnego różnicowania się keratynocytów, w naskórku łuszczycowym nie wykształcają się w sposób prawidłowy jego poszczególne warstwy; zwykle brak jest warstwy ziarnistej (łac. *stratum granulosum*), natomiast w warstwie rogowej (łac. *stratum corneum*) obecne są komórki zawierające jądro komórkowe. Do powstałych zmian następnie przenikają komórki typu T oraz komórki dendrytyczne (DC), które wytwarzają cytokiny prozapalne. Interakcja między aktywowanymi limfocytami T i keratynocytami prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego (ryc. 1).

W prawidłowej skórze ludzkiej, plazmacytoidalne komórki dendrytyczne są właściwie nieobecne, natomiast ich pojawienie się lub też zwiększenie liczby, jest charakterystyczne dla wczesnych zmian łuszczycowych [116]. Komórki te są głównymi producentami interferonu alfa (IFN- α), głównej cytokiny zaangażowanej w inicjowanie reakcji autoimmunologicznych i odporności przeciwwirusowej, której podwyższony poziom jest charakterystyczny dla wczesnych zmian łuszczycowych [110]. Ponadto, w naszym modelu ksenogennym łuszczycy rozwój łuszczycowych zmian chorobowych zależał od wytwarzania IFN- α przez komórki dendrytyczne plazmacytoidu [69]. W przebiegu łuszczycy zaobserwowano podwyższony poziom szpikowych komórek dendrytycznych w skórze, które powstają prawdopodobnie w odpowiedzi na uwalnianie IFN- α oraz innych cytokin prozapalnych i chemokin [95, 97, 117]. Komórki te należą do grupy prezentujących antygen, wytwarzają wiele cytokin zapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworu (TNF- α , tumor necrosis factor) czy interleukiny (m.in. IL-12, IL-23). Ma to znaczenie dla dalszego rozwoju choroby, gdyż IL-12 pobudza rozwój komórek Th1 i efektorowych komórek T CD8⁺. Natomiast IL-23, powoduje różnicowanie się prekursorowych komórek CD4⁺ do komórek Th17 [65, 104]. Wykazano również, że szpikowe komórki dendrytyczne wpływają także na keratynocyty i układ naczyniowy skóry przez wytwarzanie IL-20 (modulator funkcji keratynocytów) i tlenu azotu (związek rozszerzający naczyń) [111].

Inną grupą komórek są makrofagi i neutrofile. Znaczenie makrofagów w patomechanizmie łuszczycy nie jest w pełni poznane, ale obniżenie ich poziomu powoduje odwrócenie objawów skórnych w mysich modelach łuszczycy [112]. W przebiegu łuszczycy, makrofagi gromadzą się w skórze w pobliżu błony podstawnej [5] i mogą nasilać reakcję immunologiczną przez prezentację antygenów limfocytom T, jak również przez wytwarzanie cytokin. Uważa się, że neutrofile, podobnie jak makrofagi, uczestniczą w zapaleniu łuszczycowym. Badania wskazują na ich potencjalną rolę jako „producentów” IL-17A [91]. Charakterystycznym dla łuszczycy objawem jest tworzenie się w warstwie rogowej jałowych skupisk neutrofilów określanych jako mikroropnie Munro [6].



Ryc. 1. Patogeneza zmian łuszczycowych (APC – komórka prezentująca antygen, Limf. T – limfocyt T)

W patofizjologię łuszczycy są zaangażowane także cytokiny, takie jak IFN- α , TNF- α , IL-12, IL-23. Wykazano, że IFN- α obecny w łuszczycowej skórze w dużej mierze pochodzi z komórek dendrytycznych plazmocytoidu [110], a systemowe podanie IFN- α może nasilać łuszczycę [18, 48]. Po miejscowym podaniu imikwimodu zaobserwowano indukcję lokalnego wytwarzania IFN- α w skórze, w następstwie czego dochodziło do zaostrzenia zewnętrznych objawów łuszczycy u ludzi i chorób podobnych do łuszczycy u myszy [83, 109]. U zmodyfikowanych genetycznie myszy pozbawionych czynnika transkrypcyjnego odpowiedzialnego za powstawanie czynnika hamującego sygnał interferonu typu I, dochodzi do samoistnego rozwinięcia się objawów łuszczycy [38].

TNF- α jest cytokiną prozapalną wspólną dla wielu stanów zapalnych, która działając synergistycznie z innymi cytokinami nasila objawy chorób zapalnych, w tym łuszczycy [105]. W przebiegu łuszczycy aktywowane w skórze komórki dendrytyczne, limfocyty Th17 i Th1 oraz keratynocyty wytwarzają TNF- α w odpowiedzi na jego działanie. TNF- α pełni główną, regulatorową rolę w pierwotnej i wtórnej odpowiedzi immunologicznej, co powoduje, że cytokina ta jest jednym z celów terapeutycznych. Wyraźną poprawę kliniczną u pacjentów z łuszczycą obserwuje się po zastosowaniu inhibitorów TNF- α , takich jak infliksymab, adalimumab i etaner-

cept [68, 82, 90]. Co więcej, spadkowi poziomu TNF- α obserwowanemu po podaniu etanerceptu, towarzyszy zmniejszenie liczby komórek dendrytycznych i limfocytów T wraz z redukcją naskórkowego nasilenia objawów choroby [117]. TNF- α wraz z IL-23 są cytokinami odpowiedzialnymi za proliferację i przeżycie limfocytów Th17, które odgrywają istotną rolę w przebiegu chorób o podłożu autoimmunologicznym [3, 102]. Podskórne podanie IL-23 myszom wywołuje zmiany, które są klinicznie i histologicznie podobne do łuszczycy. W łuszczycy poziom IL-23 jest podwyższony w obrębie skóry dendrytycznej i keratynocytów [10, 85, 103]. Uważa się, że IL-23 pośredniczy w końcowym różnicowaniu oraz aktywacji IL-22 i IL-17A [10, 119]. Wykryte polimorfizmy w genach kodujących podjednostki receptora dla IL-23, (p40 i p19) wydają się mieć związek z występowaniem łuszczycy [62]. Znaczenie IL-23 w patomechanizmie łuszczycy potwierdza skuteczność ustekinumabu w leczeniu tego schorzenia. Ustekinumab jest przeciwciałem monoklonalnym, które hamuje wiązanie IL-23 z receptorem IL-23R zlokalizowanym na komórkach Th17 [55]. Podobnie inne leki biologiczne, które wybiórczo blokują działanie IL-23 (tildrakizumab, guselkumab i risankizumab), ustekinumab wykazał skuteczność w objawowym zwalczaniu łuszczycy [4, 75, 81]. Wytwarzanie cytokiny IL-23 przez komórki dendrytyczne może zachodzić za pośrednictwem szlaków sygnalizacyjnych receptora Toll-like (TLR) [39].

TLR należą do klasy receptorów rozpoznawania wzorców (pattern recognition receptors, PRR), które rozpoznają patogeny. Ligandy tych receptorów są składnikami budowy mikroorganizmów chorobotwórczych zwanymi wzorcami molekularnymi związanymi z patogenami (pathogen associated molecular patterns, PAMPs). W organizmach kręgowców TLR inicjują funkcje obronne, które działają niezależnie od odporności adaptacyjnej. Odgrywają też główną rolę w adaptacyjnych odpowiedziach immunologicznych, kierując różnicowanie komórek T naiwnych w komórki T efektorowe. Struktura wszystkich TLR jest podobna, jest to łańcuch aminokwasowy, tworzący zewnętrzną domenę wiążącą ligand, zbudowaną głównie z łańcuchów aminokwasowych bogatych w leucynę; jedną transmembranową domenę oraz cytoplazmatyczną (sygnalizującą) domenę homologiczną wobec receptora interleukiny-1 (IL-1). TLR są umiejscowione na leukocytach i różnych stałych komórkach tkankowych. Lokalizacja komórkowa TLR jest zróżnicowana: TLR2/1, TLR2/6, TLR4, TLR5, TLR10 i TLR11 są na powierzchniach komórkowych, podczas gdy TLR3, TLR7, TLR8 i TLR9 są wewnątrz endosomów. Wiązanie swoistych antygenów prowadzi do aktywacji czynnika transkrypcji NF- κ B, który reguluje wiele genów, w tym kodujących ważne cytokiny prozapalne, takie jak TNF- α , IL-1- β , IL-6, IL-8 i IL-12. Dochodzi również do wytwarzania interferonów α i β przez indukowanie czynników regulacyjnych interferonu IRF3, IRF5 i IRF7. Następuje stymulacja reakcji wrodzonej odpowiedzi przeciwko infekcjom i inicjacja odpowiedzi nabytej przez aktywację dojrzewania komórek dendrytycznych [21, 58].

W przebiegu łuszczycy dochodzi również do aktywacji wtórnej odpowiedzi immunologicznej, szczególnie mechanizmów związanych z limfocytami T. Znaczenie limfocytów T i ich cytokin efektorowych w łuszczycy udowodniono stosując leki, które hamują odpowiedź na limfocyty T (np. cyklosporyna) [16]. Wykazano również skuteczność terapii łuszczycy preparatami, takimi jak - wycofany już - alefakcept, którego mechanizm działania polegał na blokowaniu aktywacji limfocytów T (inhibitor interakcji zaktywowanych komórek T z białkami LFA3 na komórkach prezentujących antygen i CD2 na limfocytach T) [56]. Głównymi komórkowymi komponentami wtórnej odpowiedzi immunologicznej w przebiegu łuszczycy są komórki T CD4⁺ i pomocnicze limfocyty T typu 17 (Th17). Podwyższony poziom Th17 występuje w skórze i krwi pacjentów z łuszczycą. Komórki Th17 wytwarzają wiele cytokin prozapalnych, w tym IL-17A, -17F, -21, -22, -6 i TNF- α [102], których poziomy są znacznie podwyższone w przebiegu łuszczycy, przy czym szczególnie wysokie są stężenia IL-17A [46, 64]. Fototerapia, cyklosporyna, etanercept i infliksymab modulują szlak Th17 w łuszczycy [36, 46, 117, 118]. Obecnie bada się również substancje będące inhibitorami szlaków sygnałowych JAK-STAT, które indukują transkrypcję cytokin wydzielanych przez limfocyty Th17 [78, 79].

Jak już wspomniano, w łuszczycy dochodzi do ekspansji i pobudzenia populacji limfocytów pomocniczych (Th) Th1, Th17 i Th22 wytwarzających cytokiny stanu zapalnego [10, 19, 102]. Badania ostatnich lat wskazują, że postępujące zmiany immunologiczne i metaboliczne nasilają proces łuszczycowy, jak również rozwój chorób współistniejących [70]. Udział limfocytów T w powstawaniu stanu zapalnego w przebiegu łuszczycy wskazuje na układowy charakter schorzenia. Niektórzy autorzy sugerują konieczność zmiany klasyfikacji łuszczycy z „choroby skóry” do „choroby pośredniczonej przez limfocyty T” [117]. Tego typu zmiana ma ważne implikacje dla doboru leków i optymalizacji wyników terapii łuszczycy. Obecny stan wiedzy wskazuje na podłoże autoimmunologiczne łuszczycy, a główną rolę w patogenie tej choroby przypisuje się limfocytom T. Swoisty antygen (lub autoantygen) nie został jednak zidentyfikowany.

Odpowiedź immunologiczna w przebiegu m.in. łuszczycy rozpoczyna się od aktywacji limfocytów. Odbyna się to z udziałem komórki prezentującej antygen (APC, antigen presenting cells), która za pomocą białek głównego układu zgodności tkankowej (MHC, major histocompatibility complex) tworzy kompleks antygen-MHC, prezentowany następnie limfocytom T. Limfocyt z receptorem komórek T (TCR, T-cell receptor) rozpoznaje antygen i dochodzi do połączenia stabilizowanym wiązaniem limfocytu T z APC. Po aktywacji limfocyt trafia do naczyń krwionośnych skóry, gdzie ulega adhezji do śródbłonna i w procesie diapedezy przenika przez ścianę naczynia do tkanek. Po dotarciu do komórek skóry, limfocyty wydzielają mediatory zapalenia pochodzenia komórkowego, takie jak TNF- α , interferony (IFN- γ), interleukiny (m.in. IL-12, IL-23) i inne cytokiny, które pobudzają proliferację i dojrzewanie komórek dendrytycznych. Dochodzi do aktywacji kolejnych limfocytów i dalszego wytwarzania cytokin, powodując rozwój procesu zapalnego i nadmierną proliferację komórek, m.in. naskórka. Ponadto hamowana jest apoptoza keratynocytów, co zaburza proces rogowacenia naskórka, a migracja leukocytów powoduje powstanie nacieków zapalnych. To wszystko przekłada się na obraz kliniczny łuszczycy [31, 37, 42, 44, 57, 63, 67, 88]. Dane z piśmiennictwa wskazują na szczególny udział IL-17 i IL-22 w patomechanizmie rozwoju choroby, co stanowi podstawę do uznania limfocytów Th17 za kluczowe w indukcji i podtrzymywaniu procesu chorobowego [71, 72, 113]. W obrazie histopatologicznym zmian łuszczycowych obserwuje się nacieki zapalne z obecnością komórek Langerhansa, skórných zapalnych komórek dendrytycznych, neutrofilów, a także nasiloną ekspresję genów kodujących IFN- γ , IL-12, IL-23 i TNF- α . Wykazano, że zapalne komórki dendrytyczne nasilają wytwarzanie IL-23 oraz TNF- α , a białka te zwiększają napływ limfocytów Th17 do miejsca zapalenia [14, 47]. W tarczkach łuszczycowych, surowicy oraz w płynie maziówkowym w przebiegu łuszczycy stawowej wykazano podwyższony poziom TNF- α . Keratynocyty łuszczycowe są odporne na sygnały przekazywane przez TNF- α , co prowadzi do paradoksalnego wzrostu stężenia TNF- α

w zmianach skórnych oraz surowicy pacjentów z łuszczycą [34]. Białkiem hamującym apoptozę keratynocytów, należącym do rodziny IAP (inhibitor of apoptosis) jest surwiwina. Białko to prawie nie występuje w prawidłowym naskórku, a jego nasiloną ekspresję potwierdzono w obrębie zmian łuszczycowych [6].

W skład populacji komórek proliferujących obecnych w zmianach łuszczycowych wchodzi nie tylko keratynocyty. W obrębie skóry właściwej komponentą proliferującą są głównie: subpopulacja limfocytów T scharakteryzowanych jako komórki pamięci CD45RO⁺, komórki śródbłonna o fenotypie Factor VIIIa⁺ oraz komórki dendrytyczne o fenotypie Factor VIIIa⁺.

Podsumowując, do inicjacji zmian łuszczycowych dochodzi skutek wzajemnego oddziaływania między czynnikami zewnętrznymi oraz genetycznymi. Występowanie lub kolejne nawroty łuszczycy prowokuje wiele czynników w tym urazy mechaniczne (fenomen Koebnera); infekcje zarówno ostre, zwłaszcza streptokokowe, jak i przewlekłe obejmujące np. zakażenie przewodu pokarmowego bakteriami *Yersinia*; przyjmowanie niektórych leków, np. litu, β -adrenolityków. W badaniach predyspozycji genetycznych zidentyfikowano gen *PSORS-1* zlokalizowany na 6 parze chromosomów autosomalnych. Szacuje się, że odpowiada za 35-50% genetycznej predyspozycji do łuszczycy (głównie dotyczy to łuszczycy typu I). Mechanizm, w wyniku którego dochodzi do inicjacji zmian łuszczycowych przez czynniki środowiskowe ciągle nie jest do końca poznany. Jednak znajomość czynników wyzwalających jest istotna ze względu na profilaktykę łuszczycy.

W wyniku urazów mechanicznych dochodzi do uwolnienia peptydu antybakteryjnego LL37 (katelicydyny) przez keratynocyty. Katelicydyny należą do peptydów antydrobnoustrojowych (PAD), które nazywane są także naturalnymi antybiotykami. Peptydy te stanowią pierwszą linię obrony u człowieka jako efekторы odporności nieswoistej, charakteryzują się szerokim zakresem działania, chronią przed patogenami i kontrolują naturalną florę. Są to oligo- i polipeptydy, które zabijają drobnoustroje lub hamują ich wzrost; działają bakteriobójczo na bakterie Gram-ujemne i Gram-dodatnie, neutralizują toksyny, działają antywirusowo. Wytwarzane przez różne komórki mogą chronić przed mechanizmami oporności drobnoustrojów. Działają też chemotaktycznie na neutrofile i komórki T, aktywują komórki dendrytyczne [115]. W wyniku mechanicznego uszkodzenia komórki lub zakażenia patogenami dochodzi do uwolnienia DNA zarówno przez umierające komórki organizmu jak i patogenu. Tego typu endo- lub egzogenne DNA jest następnie wykrywane przez układ wewnątrzkomórkowych czujników i dochodzi do utworzenia kompleksu z endogennym peptydem przeciwdrobnoustrojowym LL37. Następnie pozakomórkowy DNA jest przenoszony do endosomalnych części plazmatoidalnych komórek dendrytycznych, co zwrótnie powoduje aktywację receptora Toll-9 i indukcji IFN typu I. Badania Chamilosa wykazały [9], że

LL37 skutecznie przenosi endogenny DNA na monocyty, powodując wytwarzanie IFN typu I w sposób niezależny od receptora Toll-9. Wzrost stężenia INF i towarzyszące temu zwiększenie wydzielania TNF α , IL-6 IL-1 β , aktywuje miejscowo komórki dendrytyczne szpiku. Te z kolei, jako komórki prezentujące antygen, doprowadzają do uwalniania cytokin prozapalnych, które kierują migracją komórek zapalenia T oraz promują aktywację i proliferację keratynocytów. Wszystkie sekwencje opisanych zdarzeń nasilają i stymulują rozwój procesu zapalnego z udziałem neutrofilów, makrofagów, które powodują powstanie stanu zapalnego skóry oraz wydzielenie peptydów antydrobnoustrojowych.

Odrębne są problemy związane z indukowaniem powstawania autoprzeciwciał, zwłaszcza przeciwciał przeciwjądrowych (anti-nuclear antibodies, ANA), przeciwciał przeciwko dwuniciowemu DNA (anty-dsDNA) oraz antykardiolipinowych (anticardiolipin antibodies, aCL) u chorych otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF- α [51].

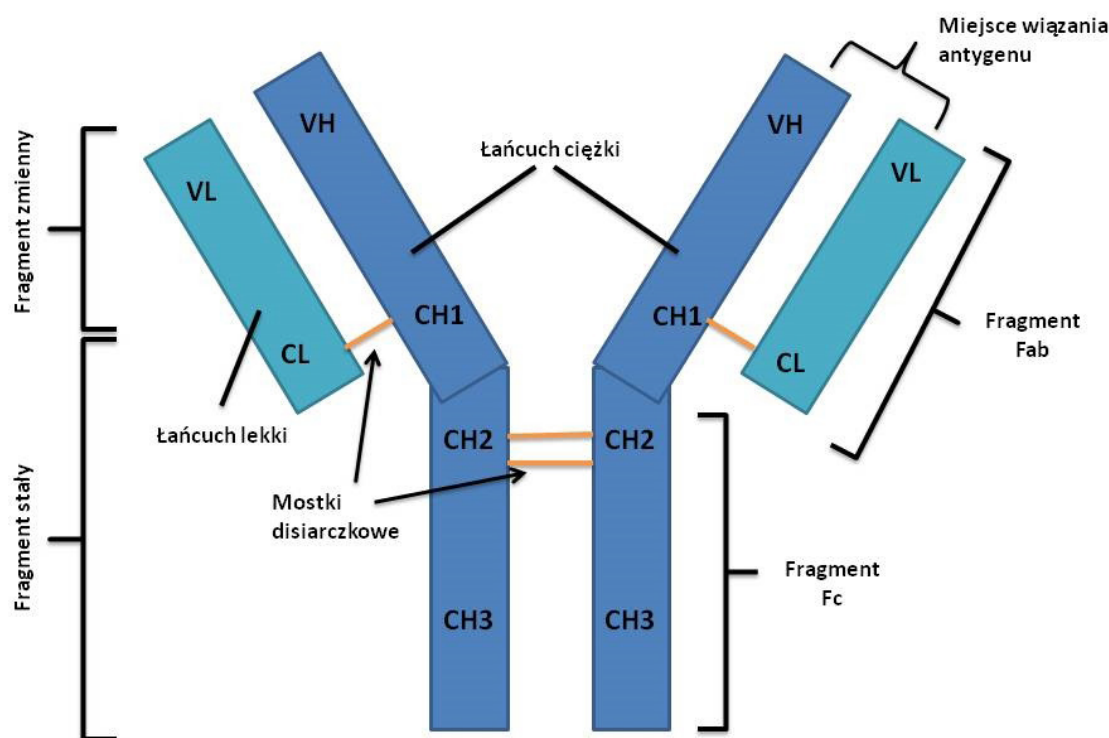
LEKI BIOLOGICZNE W TERAPII ŁUSZCZICY

Leki biologiczne, zwane również biofarmaceutykami, Europejska Agencja Leków (EMA) definiuje jako produkty lecznicze zawierające jedną lub więcej substancji aktywnych (najczęściej peptydów lub białek), które są wytwarzane metodami biotechnologicznymi (z użyciem żywych komórek roślinnych, zwierzęcych, bakterii, wirusów lub drożdży). Do biofarmaceutyków zalicza się cytokiny, hormony, czynniki krzepnięcia, przeciwciała monoklonalne, szczepionki, produkty do terapii tkankowych i komórkowych [1, 42, 83]. Z tej grupy największy udział w rynku farmaceutycznym mają szczepionki oraz przeciwciała monoklonalne [87]. Leki biologiczne mogą naśladować funkcje prawidłowych białek ludzkich, wpływać na interakcje między cząsteczkami, a także oddziaływać z receptorami komórkowymi. Dzięki wielokierunkowemu działaniu, leki biologiczne znalazły zastosowanie w wielu gałęziach medycyny, takich jak: onkologia, hematologia, transplantologia, kardiologia, reumatologia czy dermatologia [1, 30, 83, 87, 99].

Ze względu na budowę leki biologiczne dzieli się na trzy główne grupy: przeciwciała monoklonalne, białka fuzyjne i rekombinowane ludzkie cytokiny.

Przeciwciała monoklonalne (mAb – monoclonal antibodies)

Są to immunoglobuliny, które wykazują jednakową swoistość oraz podobne powinowactwo do danego antygeny. Określenie monoklonalne wywodzi się stąd, że wszystkie przeciwciała są otrzymywane z jednego klonu limfocytów B. Schemat budowy przeciwciała monoklonalnego odpowiada klasycznej budowie przeciwciała. Cząsteczki te mają charakter glikoprotein przypominających kształtem literę Y, składających się z dwóch polipeptydowych łańcuchów lekkich (L) i dwóch ciężkich (H), które łączą



Ryc. 2. Budowa przeciwciała monoklonalnego

mostek disiarczkowy (ryc. 2). W obydwu typach łańcuchów występują części zmienne (Fab) oraz części stałe (Fc). W części zmiennej znajduje się miejsce wiążące antygen, natomiast część stała jest identyczna dla wszystkich immunoglobulin tej samej klasy. W zależności od pochodzenia białek dodatkowo wyróżnia się przeciwciała mysie (mają w nazwie końcówkę –omab), chimeryczne (–ximab), humanizowane (–zumab) oraz ludzkie (–umab) [86].

Białka fuzyjne (chimeryczne)

Zawierają w swojej strukturze dwa fragmenty polipeptydowe o różnych funkcjach biologicznych i właściwościach fizykochemicznych. Jeden z elementów białkowych ma miejsca wiążące ze swoistym białkiem receptorowym, drugi to fragment stały (Fc) ludzkiej immunoglobuliny IgG1, który ma za zadanie stabilizować całą strukturę, dzięki czemu wydłużeniu ulega okres półtrwania. Białka fuzyjne zachowują się jak receptory naturalnych cytokin lub ligandy blokujące naturalne receptory, mogą także zaburzać kostymulację komórek i ich migrację, czego skutkiem jest m.in. działanie przeciwwzapalne [86].

Rekombinowane ludzkie cytokiny

Są kopiami ludzkich białek lub ich fragmentów. Modułują odpowiedź immunologiczną przez wiązanie się ze

swoistymi receptorami komórkowymi. Zalicza się do nich m.in. interferony, interleukiny czy czynniki wzrostu [86].

Leki biologiczne są zazwyczaj dobrze tolerowane, jednak czasami mogą wywoływać działania niepożądane o charakterze krótko- lub długoterminowym. Krótkotrwałe działania niepożądane to przede wszystkim bóle i zawroty głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, objawy grypopodobne i skłonność do infekcji. Groźniejsze są natomiast działania długotrwałe wynikające z obniżonej odporności komórkowej. W wyniku stosowania leków biologicznych może dojść do ujawnienia utajonej postaci gruźlicy, a także do innych ciężkich zakażeń bakteryjnych, grzybiczych czy wirusowych [1, 86].

Duża skuteczność biofarmaceutyków przy niskim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych jest podstawową zaletą tych leków, natomiast wadą jest wysoki koszt terapii. Obecnie leki biologiczne zaleca się w razie niepowodzenia leczenia konwencjonalnego, jego nietolerancji lub występowania przeciwwskazań do jego wdrożenia.

Mechanizm działania leków biologicznych, które mogą mieć zastosowanie w łuszczycy opiera się na hamowaniu działania cytokin prozapalnych, zwłaszcza TNF- α , IL-12 i IL-23, czego wynikiem jest zablokowanie aktywności limfocytów T oraz migracji komórek zapalnych (głównie

limfocytów T) z węzłów chłonnych do krążenia i przez śródbłonek naczyń do skóry [17, 20, 61, 77].

Polskie Towarzystwo Dermatologiczne w latach 2010 i 2014 opracowało rekomendacje dotyczące wskazań do stosowania terapii biologicznej w łuszczycy zwyczajnej i stawowej o umiarkowanym i ciężkim przebiegu. Zgodnie z tymi zaleceniami do leczenia powinni być kwalifikowani pacjenci z łuszczycą zwyczajną o średnim lub dużym nasileniu, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod tradycyjnej terapii ogólnej z użyciem maksymalnych dopuszczalnych dawek danego leku przez odpowiednio długi czas (przeważnie przez 3 miesiące) lub u których istnieją przeciwwskazania do stosowania innych metod terapii ogólnej [93, 99, 114]. Przeciwwskazanie do terapii ogólnej musi być oparte na zaleceniach producenta danego leku o jego stosowaniu lub aktualnej wiedzy medycznej. Rekomendacje nie wskazują konkretnego leku biologicznego jako leku pierwszego wyboru [99]. Obecnie w Unii Europejskiej do leczenia chorych z łuszczycą i/lub łuszczycowym zapaleniem stawów dopuszczone są następujące leki biologiczne: adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab, golimumab, iksekizumab i sekukinumab. Ponadto w lutym 2017 r. amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) dopuściła brodalumab.

Zarejestrowane do leczenia chorych z łuszczycą leki biologiczne można podzielić ze względu na mechanizm działania na inhibitory TNF- α (adalimumab, infliksymab, etanercept, golimumab), leki blokujące IL-12/IL-23 (ustekinumab), które hamują dojrzewanie dziewiczych limfocytów Th17 oraz inhibitory IL-17A (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab). Szybki początek działania leków biologicznych, ich duża skuteczność, brak toksyczności narządowej oraz stosunkowo niewielka liczba działań niepożądanych nie zwalniają lekarzy prowadzących leczenie z dokładnego monitorowania terapii, szczególnie u ludzi starszych. Tabela 1 zawiera ogólną charakterystykę leków biologicznych zarejestrowanych w Polsce do leczenia łuszczycy.

Adalimumab

Jest pierwszym, zawierającym wyłącznie ludzkie sekwencje polipeptydów, przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko TNF- α . Pod względem struktury i funkcji prawie nie różni się od przeciwciała IgG1. Lek wykazuje wysokie powinowactwo zarówno do formy rozpuszczalnej, jak i związanej TNF- α , i łączy się z nią w sposób swoisty doprowadzając do zahamowania komórkowej interakcji między TNF- α a receptorami powierzchniowymi p55 i p75. Badania nad mechanizmem działania adalimumabu w łuszczycy wykazały, że u pacjentów ze średnio nasiloną oraz ciężką postacią łuszczycy po 12 tygodniach terapii zwiększa się liczba komórek Langerhansa w skórze, podczas gdy w tarczach łuszczycowych ich liczba jest istotnie mniejsza w porównaniu ze zdrową skórą. Lek powodował redukcję liczby komórek dendrytycznych CD1-, makro-

fagów CD68-I- CD14+, keratyny 17 oraz lokryny, które są markerami różnicowania się keratynocytów [24, 68].

Lek jest podawany podskórnie w następującym schemacie dawkowania: 80 mg w pierwszym tygodniu, 40 mg w drugim tygodniu, a następnie 40 mg co dwa tygodnie. U pacjentów, u których po 16 tygodniach nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie należy przerwać terapię. Działania niepożądane w większości przypadków są krótkotrwałe, niezbyt nasilone i zazwyczaj sprowadzają się do miejscowych odczynów typu świąd, pokrzywka, lokalny rumień [9, 20, 37, 68, 114].

Etanercept

Jest dimerem chimerowego białka i stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego TNF (TNFR2/p75) wiążącej się z zewnątrzkomórkowymi ligandami z domeną Fc ludzkiej IgG₁ [43, 61]. Białko receptorowe p75 Fc wiążące się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów jest wytwarzane metodą rekombinacji genetycznej z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego. TNF i limfotoksyna są cytokinami o działaniu prozapalnym, które wiążą się z dwoma różnymi powierzchniowymi receptorami komórkowymi czynnika martwicy nowotworów (TNFR) – p55 i p75. Oba rodzaje TNFR występują w formie związanej z błoną komórkową i rozpuszczalnej (uważa się, że te formy TNFR regulują aktywność biologiczną TNF). Rozpuszczalne receptory w formie dimerycznej, takie jak etanercept, wykazują większe powinowactwo do TNF niż receptory monomeryczne i przez to są znacznie silniejszymi kompetycyjnymi inhibitorami wiązania TNF z jego receptorami komórkowymi. Obecność fragmentu Fc immunoglobuliny jako elementu wiążącego w budowie dimerycznego receptora sprawia, że tak otrzymany receptor dimeryczny ma dłuższy $t_{1/2}$ w surowicy. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi, co sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny [13, 82, 106].

Etanercept podawany jest podskórnie w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg jeden raz w tygodniu lub alternatywnie 50 mg dwa razy w tygodniu do 12 tygodni, a następnie, jeśli jest taka konieczność, należy kontynuować terapię w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg jeden raz w tygodniu. Terapię powinna być prowadzona do czasu osiągnięcia remisji, do 24 tygodni lub można rozważyć terapię ciągłą. Jest to jedyny lek biologiczny zarejestrowany w Polsce do leczenia dzieci i młodzieży z łuszczycą. Lek jest dobrze tolerowany, a najczęstszym działaniem niepożądanym są zmiany w miejscu wstrzyknięcia w pierwszym miesiącu terapii, które zwykle bez jakiegokolwiek medycznej interwencji same ustępują [22, 61, 66, 82, 106, 114].

Infliksimab

Jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, o dużym powinowactwie zarówno do

Tabela 1. Leki biologiczne stosowane w leczeniu łuszczycy [95, 99]

Nazwa międzynarodowa	Preparat handlowy	Typ leku/ mechanizm działania	Wskazania	Producent
Infliksymab	Remicade®	Chimeryczne przeciwciało monoklonalne anty-TNF-α	Łuszczycza zwyczajna i łuszczycowe zapalenie stawów	Centocor Ortho Biotech Inc.
Etanercept	Enbrel®	Białko fuzyjne będące receptorem dla TNF-α połączonym z fragmentem Fc IgG	Łuszczycza zwyczajna (od 8 r.ż.), łuszczycowe zapalenie stawów	Amgen i Wyeth
Adalimumab	Humira®	Ludzkie przeciwciało monoklonalne anty-TNF-α	Łuszczycza zwyczajna i łuszczycowe zapalenie stawów	Abbot Laboratories
Ustekinumab	Stelara®	Ludzkie przeciwciało monoklonalne anty-IL-12/IL-23	Łuszczycza zwyczajna	Centocor Ortho Biotech Inc.
Golimumab	Simponi®	Ludzkie przeciwciało monoklonalne anty-TNF-α	Łuszczycowe oraz reumatoidalne zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	Centocor Ortho Biotech Inc.
Iksekizumab	Taltz®	Ludzkie przeciwciało monoklonalne anty-IL-17A	Łuszczycza płackowata (o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego)	Eli Lilly and Co.
Sekukinumab	Cosentyx®	Ludzkie przeciwciało monoklonalne anty-IL-17A	Łuszczycza płackowata (o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego)	Novartis Pharma AG
Brodalumab	Siliq®	Ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi IL-17A	Łuszczycza zwyczajna	LEO Pharma

rozpuszczalnej jak i transbłonowej formy TNF-α. Infliksymab tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF-α powodując utratę jego aktywności biologicznej i hamując zdolność do połączenia się z receptorem [17].

Dużą zaletą tego leku jest szybki początek działania i niewątpliwie bardzo dobra skuteczność kliniczna. W łuszczycy infliksymab ogranicza stan zapalny w naskórku oraz sprzyja normalizacji różnicowania keratynocytów w obrębie blaszek łuszczycowych. Lek podaje się dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. w 0, 2 i 6 tygodniu, a następnie co 8 tygodni. Obecny w strukturze infliksymabu mysiego fragment może wywoływać reakcje nadwrażliwości, takie jak rumień twarzy, świąd skóry, dreszcze, bóle głowy czy pokrzywka. Z tego względu lek powinien być podawany w warunkach szpitalnych z zapewnieniem dostępu do zestawu leków przeciwwstrząsowych [2, 17, 22, 27, 44].

Ustekinumab

Jest w pełni ludzkim przeciwciałem IgG1 hamującym działanie IL-12 i IL-23 przez swoiste wiązanie się z podjednostką p40, zapobiegającym tym samym połączeniu się IL-12 i IL-23 z receptorem błonowym komórek układu immunologicznego. Lek jest pierwszym zarejestrowanym blokerem IL-12 i IL-23. Obie interleukiny są heterodimerami zbudowanymi z podjednostki p35

w przypadku IL-12 i podjednostki p19 IL-23 oraz wspólnej podjednostki, określanej mianem p40 [14]. Wyniki badań eksperymentalnych oraz leczenia ustekinumabem potwierdzają znaczenie IL-12 i IL-23 w patogenezie łuszczycy [60, 76, 92].

Ustekinumab jest podawany w postaci iniekcji podskórnych w dawce 45 mg. Odstęp między pierwszą a kolejną iniekcją wynosi 4 tygodnie, a następnie lek dawkuje się co 12 tygodni. U chorych z masą ciała ponad 100 kg dawka lecznicza wynosi 90 mg. Schemat dawkowania leku jest szczególnie doceniany przez osoby młode, aktywne zawodowo i społecznie. Obecnie ustekinumab jest zarejestrowany tylko w łuszczycy u dorosłych, jednak trwają badania nad skutecznością tego leku w innych chorobach, takich jak AZS, ropnie mnogie czy sarkoidoza [20, 22, 76, 101].

Golimumab

Jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie do formy rozpuszczalnej i przebłonowej TNF-α, zapobiegającym wiązaniu TNF-α z jego receptorami. Wiązanie ludzkiego TNF przez golimumab neutralizuje indukowaną przez TNF-α ekspresję na powierzchni komórek cząsteczki adhezyjnej selektyny E, cząsteczki adhezji międzykomórkowej naczyń (VCAM-1) i międzykomórkowej

cząsteczki adhezyjnej (ICAM-1) komórek śródbłonna. W badaniach *in vitro* golimumab hamował indukowane przez TNF wydzielanie IL-6, IL-8 oraz czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (GM-CSF). W przebiegu terapii golimumabem obserwowano znaczące zmniejszenie stężeń IL-6, cząsteczek ICAM-1, metaloproteiny (MMP-3) oraz czynnika wzrostu komórek śródbłonna naczyniowego (VEGF) i IL-8. Zmiany obserwowano 4 tygodnie po podaniu początkowej dawki golimumabu i utrzymywały się do 24 tygodnia. Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki leku średni t_{max} wynosi 2-6 dni, natomiast $t_{1/2}$ około 12 dni. Golimumab podawany jest podskórnie, jeden raz w miesiącu, co odróżnia go od innych leków biologicznych z tej grupy podawanych jeden raz w tygodniu lub jeden raz na dwa tygodnie [49].

Iksekizumab

Jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobuliny G (IgG4), wytwarzanym z linii komórkowej jajnika chomika chińskiego. Iksekizumab z dużym powinowactwem (<3 pM) i swoistością wiąże się z IL-17A (zarówno IL-17A, jak i IL-17A/F) i moduluje odpowiedź biologiczną indukowaną lub regulowaną przez IL-17A. Na podstawie danych z I fazy badań klinicznych, w wynikach biopsji skóry ze zmianami łuszczycowymi, wykazano związaną z dawką tendencję do zmniejszenia grubości naskórka, liczby proliferujących keratynocytów, limfocytów T i komórek dendrytycznych, a także zmniejszenie miejscowego stężenia markerów stanu zapalnego po 43 dniach terapii w porównaniu ze stanem wyjściowym. Bezpośrednim następstwem leczenia iksekizumabem jest zmniejszenie rumienia, zgrubienia i złuszczenia się skóry w miejscu zmian występujących w przebiegu łuszczycy plackowatej. W marcu 2016 r. FDA zatwierdziła iksekizumab do leczenia dorosłych z łuszczycą plackowatą od umiarkowanej do ciężkiej. W kwietniu 2016 r. lek został dopuszczony do obrotu przez Komisję Europejską. Standardowe dawkowanie iksekizumabu wynosi 160 mg w tygodniu 0, potem 80 mg co dwa tygodnie do 12 tygodnia, a następnie 80 mg co cztery tygodnie [23, 32, 50, 101].

Sekukinumab

Jest rekombinowanym, w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/ κ , wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego (CHO) dopuszczonym do obrotu na terenie UE w styczniu 2015 r. Selektownie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, IL-17A. Lek blokuje interakcję IL-17A z receptorem IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. Sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Lek dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia. Bezpośrednim skutkiem

leczenia sekukinumabem jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczycy plackowatej. Lek jest zarejestrowany do leczenia dorosłych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Sekukinumab jest stosowany we wstrzyknięciach podskórnych w dawce 300 mg podawanej jeden raz w tygodniu przez pierwsze cztery tygodnie leczenia, a następnie, począwszy od 4 tygodnia raz w miesiącu [12].

Brodalumab

Jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi IL-17A. W lutym 2017 r. FDA zatwierdziła brodalumab w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą od umiarkowanej do ciężkiej. Lek zarejestrowano na podstawie oceny bezpieczeństwa i tolerancji preparatu dokonanej w wyniku trzech badań klinicznych III fazy, do których włączono ogółem 4373 pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej wymagających terapii systemowej lub fototerapii, a także nieodpowiadających na inne leki ogólnoustrojowe [94]. W czasie badań obserwowano przypadki myśli oraz zachowań samobójczych. Mimo że nie potwierdzono związku przyczynowego między przyjmowaniem leku a wspomnianymi objawami, wprowadzono specjalny program mający na celu zminimalizowanie ryzyka ich wystąpienia w trakcie leczenia. Każdy pacjent powinien być pouczony przed rozpoczęciem terapii oraz podpisać specjalne oświadczenie i w razie pojawienia się niepokojących objawów otrzymać skierowanie do lekarza psychiatry [59, 80]. Lek jest podawany podskórnie w dawce 210 mg jeden raz w tygodniu przez pierwsze trzy tygodnie, a następnie co dwa tygodnie [94].

Obecne stosowane w leczeniu łuszczycy leki biologiczne to, oprócz uznanych inhibitorów TNF- α (infliksymab, adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab), także leki blokujące podjednostkę p40 IL-12/IL-23 (ustekinumab, briakinumab), czy też przeciwciała skierowane przeciwko IL-17A (sekukinumab) i blokery receptora IL-6 (tocilizumab). Ważną grupą leków są także inhibitory rodziny kinazy Janus (JAK) – tofacetynyb/tasocetynyb, oraz leki hamujące aktywację komórek T – anti-LFA-1 i 3: alefacept (nieдоступny w Polsce) i efalizumab (wycofany z leczenia). Inhibicja IL-23 lub receptora IL-23R jest również obiecującym podejściem terapeutycznym w łuszczycy [8, 54].

Badania kliniczne III fazy z użyciem briakinumabu, przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko IL-12/23, potwierdziły jego skuteczność w umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy [26, 28, 89]. Jednak pojawiły się obawy dotyczące potencjalnego związku między leczeniem briakinumabem a poważnymi działaniami niepożądanymi ze strony układu sercowo-naczyniowego. Inne leki o podobnym mechanizmie działania znajdujące się obecnie w badaniach klinicznych to guselkumab (ludzkie przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko IL-23) [25, 96] oraz tildrakizumab i BI 655066 (ludzkie

monoklonalne przeciwciała skierowane przeciwko podjednostce p19 IL-23) [53, 81].

Nowe podejście do biologicznego leczenia łuszczycy to badania skierowane na pozyskanie przeciwciał monoklonalnych zawierających sekwencje domen wiążących dwa różne cele terapeutyczne, np. jedną domenę skierowaną na TNF a drugą przeciwko IL-17A. Wyniki badań *in vitro* dla ABT-122, immunoglobuliny o podwójnej domenie zmiennej (DVD-Ig™), wykazują, że cząsteczka może jednocześnie wiązać i neutralizować TNF i IL-17. Obserwowane zmiany wynikające z podwójnego hamowania TNF i IL-17 są utrzymywane do trzech tygodni po podaniu pojedynczej dawki zdrowym ochotnikom. ABT-122 wykazało dopuszczalny profil bezpieczeństwa po podaniu pojedynczej dawki 3 i 10 mg/kg m.c. Obecnie są prowadzone badania II fazy w celu oceny bezpieczeństwa, tolerancji, skuteczności, farmakokinetyki i immunogenności wielokrotnych dawek ABT-122 u osób z łuszczycowym zapaleniem stawów, które nie reagują na leczenie metotreksatem [11]. Ponadto prowadzone są próby kliniczne z użyciem białek fuzyjnych typu COVA322 o podobnym profilu aktywności [11].

Inne badania kliniczne fazy I lub II dotyczą możliwości zastosowania w terapii łuszczycy m.in. BDC-085 (humanizowanego przeciwciała monoklonalnego przeciwko ludzkiej IL-17), UCB 4940 (bimekizumabu, ludzkie przeciwciała monoklonalne IgG1 skierowane przeciwko IL-17A i IL-17F), czy też CJM112 (przeciwciała monoklonalne przeciwko IL-19) [11].

Podsumowując, terapia biologiczna stała się przełomem w leczeniu chorób o podłożu immunologiczno-zapalnym. Główną zaletą leków biologicznych w terapii łuszczycy jest ich duża skuteczność i wysoki profil bezpieczeństwa, według niektórych autorów, przewyższający stosowanie metotreksatu czy cyklosporyny A. Należy jednak pamiętać, że ze względu na wpływ tych leków na układ immunologiczny, w czasie terapii należy unikać infekcji i nie wykonywać szczepień. Osobnym zagadnieniem jest wpływ leków biologicznych na ujawnienie się gruźlicy i reaktywację wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). Leków biologicznych nie zaleca się także osobom zainfekowanym wirusem HIV i kobietom w ciąży lub karmiącym piersią. Leki biologiczne są także przeciwwskazane u osób z ciężką niewydolnością krążenia (NYHA III i NYHA IV).

ANALIZA PORÓWNAWCZA ORAZ SYSTEMATYCZNY PRZEGŁĄD TERAPII ŁUSZCZYCY Z ZASTOSOWANIEM ETARNECEPTU

Do tej pory nie prowadzono randomizowanych badań kontrolowanych placebo (RCT, randomised controlled trial) bezpośrednio porównujących wszystkie dostępne strategie biologicznego zwalczania łuszczycy. W związku z tym porównawcza ocena skuteczności tych leków musi się opierać na dowodach pośrednich. Jedną z metod jest porównawcza analiza skuteczno-

ści klinicznej oparta na przeglądzie systematycznym z wykorzystaniem metody metaanalizy sieciowej (MTC, mixed treatment comparison). W przeprowadzonej analizie porównawczej skuteczności leków biologicznych w leczeniu łuszczycy, Szepietowski i wsp. [100] włączyli badania RCT dla leków biologicznych stosowanych w umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy – infliksymabu, etanerceptu (w dwóch schematach dawkowania: 25 lub 50 mg), adalimumabu i ustekinumabu, w których punktem końcowym była odpowiedź PASI (50, 75 lub 90%) mierzona po 10-16 tygodniach leczenia. Do analizy MTC włączono 17 badań z randomizacją i grupą kontrolną, z czego w 16 porównywano dany lek biologiczny z placebo, a w jednym – dwa różne preparaty biologiczne. Wszystkie oceniane leki biologiczne wykazują lepszą skuteczność od placebo, przy czym korzyść względna uzyskania odpowiedzi PASI 75 wynosi: 19,58 (95% CI: 16,45; 23,07) dla infliksymabu, 17,53 (95% CI: 14,78; 20,67) dla ustekinumabu, 14,41 (95% CI: 11,65; 17,29) w grupie adalimumabu, 12,71 (95% CI: 10,42; 15,23) dla etanerceptu 50 mg i 9,55 (95% CI: 7,36; 11,97) w grupie etanerceptu 25 mg. Największe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI 75 występuje w przypadku infliksymabu (82%). Kolejnymi strategiami w rankingu skuteczności są: ustekinumab (73%), adalimumab (60%), etanercept 50 mg (53%), etanercept 25 mg (40%) i placebo (4%) [59, 100].

Uzyskana w wyniku analizy porównawczej zaskakująco mała skuteczność etanerceptu w terapii łuszczycy stała się przesłanką dla autorów niniejszej pracy do przeprowadzenia systematycznego przeglądu badań klinicznych nad tym lekiem biologicznym. W porównaniu do innych inhibitorów TNF- α , etanercept jest bezpieczniejszy przy długotrwałym stosowaniu [41]. Istotne, że w przewlekłym leczeniu u 0-18% pacjentów dochodzi do powstawania przeciwciał przeciwko etanerceptowi [41]. W odróżnieniu jednak od przeciwciał, które powstają przeciwko infliksymabowi i adalimumabowi, tworzenie się przeciwciał antyetanerceptowych nie zmniejsza skuteczności leczenia [41]. Etanercept może także modulować odpowiedź biologiczną kontrolowaną przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF. Dotychczas opublikowano wyniki tylko jednego badania bezpośrednio porównującego skuteczność etanerceptu do ustekinumabu u pacjentów z łuszczycą umiarkowaną lub ciężką. Griffiths i wsp. [33] starali się określić profil ryzyka i korzyści obu terapii. Wyniki wykazały większą skuteczność terapeutyczną ustekinumabu w przeliczeniu na liczbę efektywnych dawek (1 na miesiąc) w porównaniu do etanerceptu. Jednak mimo to autorzy podkreślają, że zaletą etanerceptu jest stosunkowo wysoki profil bezpieczeństwa. Jest to jeden z najdłużej stosowanych leków biologicznych w różnych chorobach o podłożu zapalnym, w tym od ponad 10 lat, w łuszczycy. Postanowiono sprawdzić, które badania kliniczne etanerceptu miały największy wpływ na uzyskane wyniki metaanalizy sieciowej w zakresie możliwego błędu publikacji (publication bias) [98]. Obecnie

Tabela 2. Badania kliniczne etanerceptu – przegląd systematyczny

Nazwisko autora	Rok badania	Liczba badanych	Grupa badana	Grupa kontrolna	Okres leczenia	Zdarzenie grupa z lekiem	Zdarzenie grupa kontrolna	wiek (śr)	Dawka
Gottlieb	2003	112	57	55	24 tyg.	32	3	44, 8	25 mg. 1xtyg.
		330	164	166	24 tyg.	127	24	44, 2	50 mg. 2xtyg.
Leonardi	2003	328	162	166	24 tyg.	113	24	45, 4	25 mg. 2xtyg.
		326	160	166	24 tyg.	92	24	44, 4	25 mgx 1xtyg
Paller	2008	138	69	69	12 tyg.	37	9	13, 13	0, 8 mg/kg/mc1xtyg
Papp	2005	389	196	193	12 tyg.	126	18	46	25 mg 1xtyg
		387	194	193	12 tyg.	150	18	44, 5	50 mg 1xtyg
Tyring	2010	617	311	306	12 tyg.	147	15		50 mg 1xtyg
Van der Kerkhof	2008	126	90	36	24 tyg.	25	75	45, 9	50 mg 1xtyg
		142	96	46	12 tyg.	4	66	44	50 mg 1xtyg

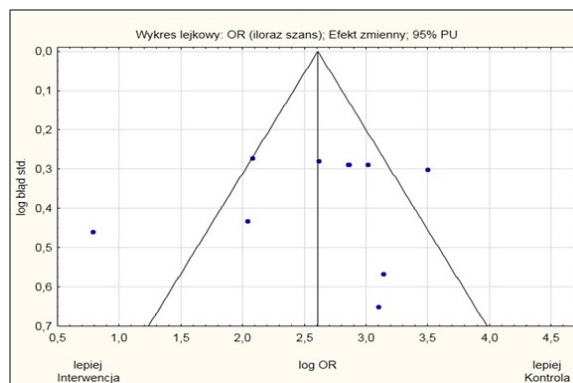
etanercept należy do najrzadziej stosowanych leków biologicznych w terapii łuszczycy, co może być wynikiem wspomnianej analizy porównawczej.

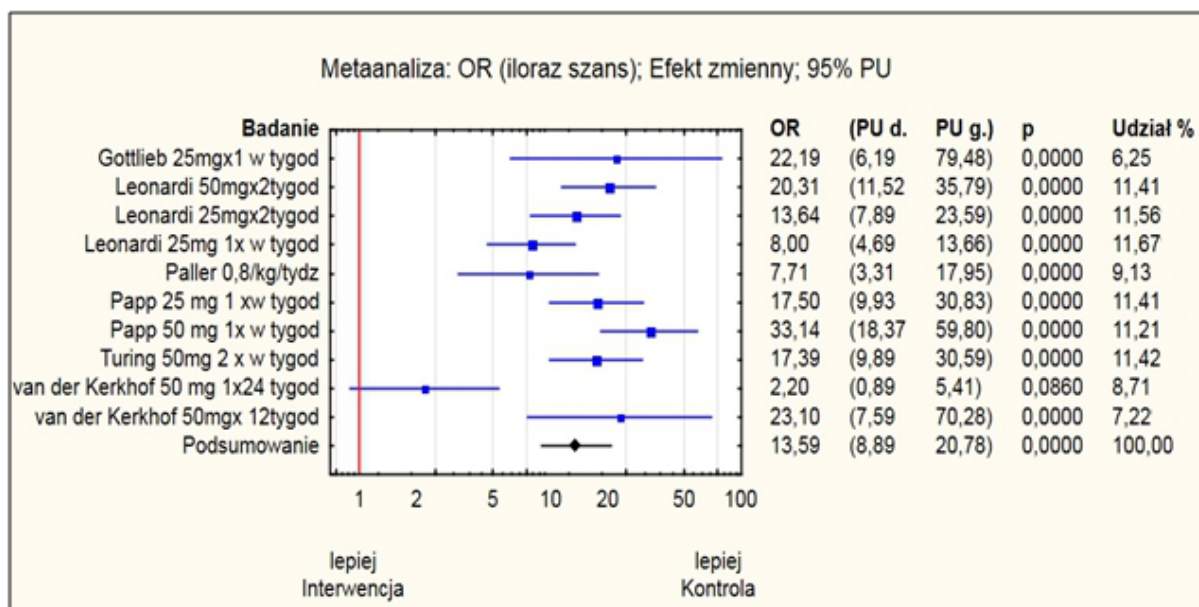
Dokonano przeglądu bazy medycznej PUBMED, w której znaleziono 37 artykułów opisujących badania kliniczne oceniające skuteczność etanerceptu w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy. Następnie, przyjmując jako kryteria kwalifikacyjne randomizację, obecność grupy kontrolnej, liczebność grupy badanej oraz porównanie leku biologicznego z placebo, do analizy włączono 6 badań [29, 61, 73, 82, 107, 108]. Charakterystykę badań przedstawiono w tabeli 2. Dla wybranych badań, wynikiem była liczba pacjentów w porównywalnych grupach, u których nastąpiła poprawa w skali PASI (75%).

Do oceny błędu publikacji wykorzystano wykres lejkowy (funnel plot) – wykres rozrzutu, na którym oś pozioma przedstawia mierzony efekt, a pionowa miarę precyzji badań (ryc. 3). Po przeprowadzeniu obliczeń uzyskano łączny iloraz szans (OR, odds ratio) 13,59 oraz odpowiedni przedział ufności (8,89; 20,78). Uzyskane dane są istotne statystycznie (zakładany poziom istotności $\alpha = 0,05$). Z ilustrującego je wykresu lejkowego wynika, że dwa spośród wykonanych badań, van de Kerkhof [108] oraz Papp [82], nie mieszczą się w lejku, co może świadczyć o tym, że nie wpisują się w pełni w wybraną statystykę.

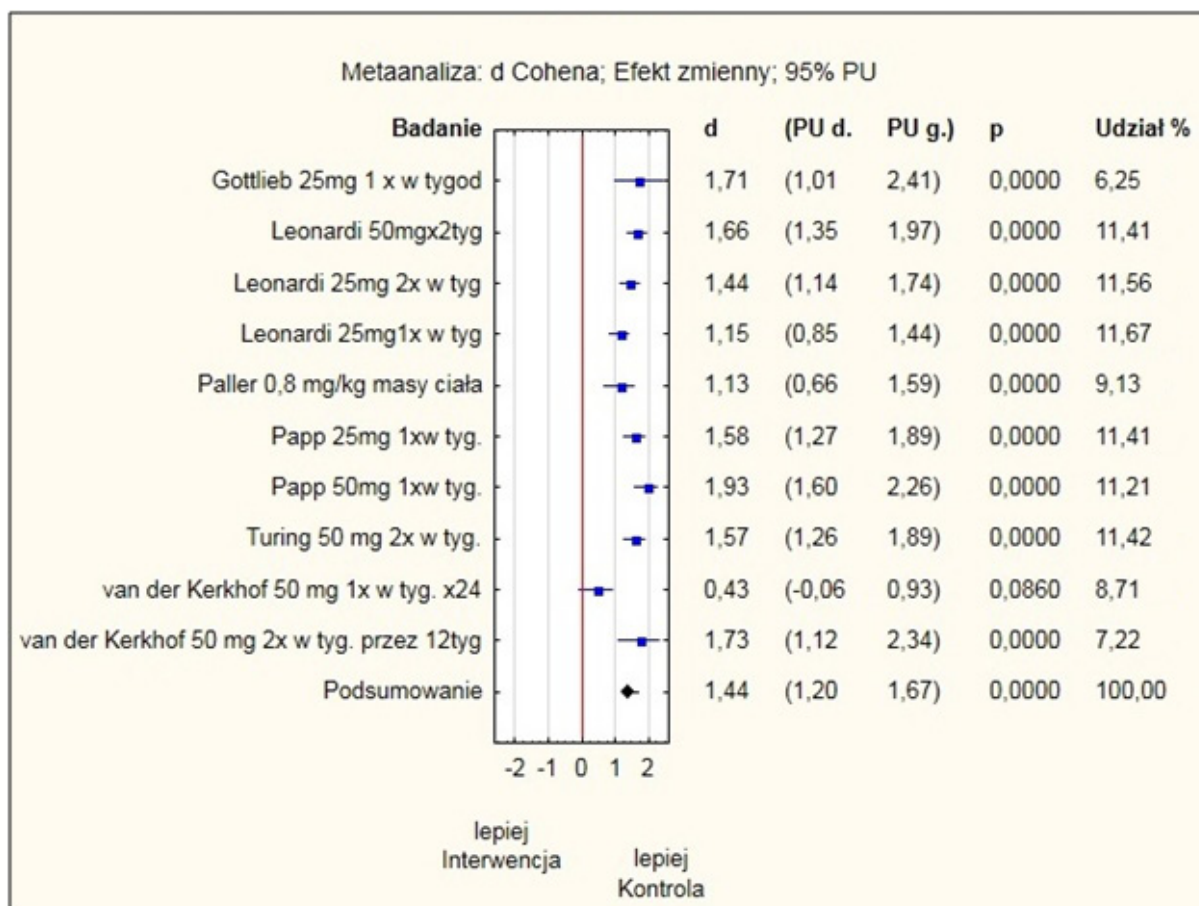
Do porównania wyników badań i oceny efektu łącznego wyliczonego w metaanalizie zastosowano wykres leśny (forest plot) (ryc. 4).

Wszystkie przedstawione na wykresie wyniki, oprócz badania van de Kerkof [108], mają przedział ufności 0 co oznacza, że badania są istotne w analizie statystycznej.

**Ryc. 3.** Wykres lejkowy (funnel plot), wykres rozrzutu, na którym oś pozioma przedstawia mierzony efekt, a pionowa miarę precyzji badań



Ryc. 4. Wykres leśny (forest plot), zastosowany do oceny wyniku łącznego wyliczonego w metaanalizie



Ryc. 5. Analiza wariancji współczynnika wielkości efektu (effect size); wykazano, że wyższa dawka leku oraz dłuższy czas jego stosowania dawały najlepsze rezultaty (analiza według współczynnika d Cohena)

nej. Największy wpływ na przeprowadzone badanie statystyczne, bo aż 11,67%, miało badanie Leonardi [61]. Porównywalne z Leonardi [61] są badania Papp [82] i Tying [107]; najmniejszy udział (6,25%) w analizie statystycznej miało badanie Gottlieb [29]. Analiza wariancji współczynnika wielkości efektu (efekt size) wykazała, że wyższa dawka leku oraz dłuższy czas jego stosowania dawały najlepsze rezultaty, co zilustrowano na rycinie 5. Podsumowując, etanercept cechuje się dużą skutecznością w poprawie wskaźnika PASI po 10-16 tygodniach leczenia.

PODSUMOWANIE

Leki biologiczne są obecnie alternatywą dla konwencjonalnych metod leczenia w różnych dziedzinach medycyny ze względu na ich działanie immunomodulujące

oraz znaczną wybiórczość i bezpieczeństwo terapii. Leki te, dzięki zdolności naśladowania funkcji przeciwciał, znacznie zmniejszają liczbę oraz aktywność komórek uczestniczących w procesach immunologicznych i zapalnych. Chociaż łuszczycza jest chorobą nieuleczalną, terapia biologiczna pozwala nie tylko na łagodzenie objawów, ale też hamuje mechanizmy odpowiedzialne za powstawanie zmian skórnych i stawowych łuszczycy, co pozwala na uzyskanie dłuższych okresów remisji choroby. Potencjalny wpływ leków biologicznych na hamowanie progresji łuszczycy stanowi obiektywną przesłankę do ich stosowania u coraz większej liczby pacjentów. Przemawiają za tym również analizy ekonomiczne. W Polsce jednak, w porównaniu z innymi krajami europejskimi, dostępność tych preparatów jest nadal bardzo niewielka.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Adamski Z., Linke K., Samborski W.: Leczenie biologiczne w dermatologii, gastroenterologii i reumatologii. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2015
- [2] Bianchi L., Bergamin A., de Felice C., Capriotti E., Chimenti S.: Remission and time of resolution of nail psoriasis during infliximab therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005; 52: 736-737
- [3] Blauvelt A.: T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 2008; 128: 1064-1067
- [4] Blauvelt A., Papp K.A., Griffiths C.E., Randazzo B., Wasfi Y., Shen Y.K., Li S., Kimball A.B.: Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2017; 76: 405-417
- [5] Boehncke W.H., Wortmann S., Kaufmann R., Mielke V., Sterry W.: A subset of macrophages located along the basement membrane („lining cells”) is a characteristic histopathological feature of psoriasis. *Am. J. Dermatopathol.*, 1995; 17: 139-144
- [6] Bos J.D., Hulsebosch H.J., Krieg S.R., Bakker P.M., Cormane R.H.: Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch. Dermatol. Res.*, 1983; 275: 181-189
- [7] Bowen A.R., Hanks A.N., Murphy K.J., Florell S.R., Grossman D.: Proliferation, apoptosis, and survivin expression in keratinocytic neoplasms and hyperplasias. *Am. J. Dermatopathol.*, 2004; 26: 177-181
- [8] Carlin C.S., Callis K.P., Krueger G.G.: Efficacy of acitretin and commercial tanning bed therapy for psoriasis. *Arch. Dermatol.*, 2003; 139: 436-442
- [9] Chamilos G., Gregorio J., Meller S., Lande R., Kontoyiannis D.P.K., Modlin R.L., Gilliet M.: Cytosolic sensing of extracellular self-DNA transported into monocytes by the antimicrobial peptide LL37. *Blood*, 2012; 120: 3699-3707
- [10] Chan J.R., Blumenschein W., Murphy E., Diveu C., Wiekowski M., Abbondanzo S., Lucian L., Geissler R., Brodie S., Kimball A.B., Gorman D.M., Smith K., de Waal Malefyt R., Kastelein R.A., McClanahan T.K., Bowman E.P.: IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J. Exp. Med.*, 2006; 203: 2577-2587
- [11] ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02349451> NCT02380287 NCT02529956 NCT01828086 NCT02243787 (13.06.2017)
- [12] Cosentyx. Charakterystyka produktu leczniczego. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx_130444_pl.pdf (13.06.2017)
- [13] Cusack C., Buckley C.: Etanercept: effective in the management of hidradenitis suppurativa. *Br. J. Dermatol.*, 2006; 154: 726-729
- [14] Di Cesare A., Di Meglio P., Nestle F.O.: The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 2009; 129: 1339-1350
- [15] Dooley G., Finlay A.Y.: Personal construct systems of psoriatic patients. *Clin. Exp. Dermatol.*, 1990; 15: 401-405
- [16] Ellis C.N., Gorsulowsky D.C., Hamilton T.A., Billings J.K., Brown M.D., Headington J.T., Cooper K.D., Baadsgaard O., Duell E.A., Annesley T.M., Turcotte J.G., Voorhees J.J.: Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA*, 1986; 256: 3110-3116
- [17] Feldman S.R., Gordon K.B., Bala M., Evans R., Li S., Dooley L.T., Guzzo C., Patel K., Menter A., Gottlieb A.B.: Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br. J. Dermatol.*, 2005; 152: 954-960
- [18] Funk J., Langeland T., Schrumpf E., Hanssen L.E.: Psoriasis induced by interferon- α . *Br. J. Dermatol.*, 1991; 125: 463-465
- [19] Furst D.E., Wallis R., Broder M., Beenhouwer D.O.: Tumor necrosis factor antagonists: Different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2006; 36: 159-167
- [20] Galván-Banqueri M., Marín Gil R., Santos Ramos B., Bautista Paloma F.J.: Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: indirect comparison. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2013; 38: 121-130
- [21] Gazzinelli R.T., Denkers E.Y.: Protozoan encounters with Toll-like receptor signalling pathways: implications for host parasitism. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006; 6: 895-906
- [22] Gniadecki R., Bang B., Bryld L.E., Iversen L., Lasthein S., Skov L.: Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br. J. Dermatol.*, 2015; 172: 244-252
- [23] Gordon K.B., Blauvelt A., Papp K.A., Langley R.G., Luger T., Ohtsuki M., Reich K., Amato D., Ball S.G., Braun D.K., Cameron G.S., Erickson J., Konrad R.J., Muram T.M., Nickoloff B.J. i wsp.: Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 2016; 375: 345-356
- [24] Gordon K.B., Bonish B.K., Patel T., Leonardi C.L., Nickoloff B.J.:

The tumour necrosis factor- α inhibitor adalimumab rapidly reverses the decrease in epidermal Langerhans cells density in psoriatic plaques. *Br. J. Dermatol.*, 2005; 153: 945-953

[25] Gordon K.B., Duffin K.C., Bissonnette R., Prinz J.C., Wasfi Y., Li S., Shen Y.K., Szapary P., Randazzo B., Reich K.: A phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 2015; 373: 136-144

[26] Gordon K.B., Langley R.G., Gottlieb A.B., Papp K.A., Krueger G.G., Strober B.E., Williams D.A., Gu Y., Valdes J.M.: A phase III, randomized, controlled trial of the fully human IL-12/23 mAb briakinumab in moderate-to-severe psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 2012; 132: 304-314

[27] Gordon K.B., Papp K.A., Hamilton T.K., Walicke P.A., Dummer W., Li N., Bresnahan B.W., Menter A., Efalizumab Study Group: Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized controlled trial. *JAMA*, 2003; 290: 3073-3080

[28] Gottlieb A.B., Leonardi C., Kerdel F., Mehlis S., Olds M., Williams D.A.: Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 2011; 165: 652-660

[29] Gottlieb A.B., Matheson R.T., Lowe N., Krueger G.G., Kang S., Goffe B.S., Gaspari A.A., Ling M., Weinstein G.D., Nayak A., Gordon K.B., Zitnik R.: A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch. Dermatol.*, 2003; 139: 1627-1632

[30] Griffiths C.E.: Commentary: Biologics for psoriasis: steps to heaven 17. *Br. J. Dermatol.*, 2012; 167: 715-716

[31] Griffiths C.E., Barker J.N.: Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*, 2007; 370: 263-271

[32] Griffiths C.E., Reich K., Lebwohl M., van de Kerkhof P., Paul C., Menter A., Cameron G.S., Erickson J., Zhang L., Secrest R.J., Ball S., Braun D.K., Osuntokun O.O., Heffernan M.P., Nickoloff B.J. i wsp.: Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*, 2015; 386: 541-551

[33] Griffiths C.E., Strober B.E., van de Kerkhof P., Ho V., Fidelus-Gort R., Yeilding N., Guzzo C., Xia Y., Zhou B., Li S., Dooley L.T., Goldstein N.H., Menter A., ACCEPT Study Group: Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 2010; 362: 118-128

[34] Guo H., Chen L., Cui H., Peng X., Fang J., Zuo Z., Deng J., Wang X., Wu B.: Research advances on pathways of nickel-induced apoptosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015; 17: E10

[35] Gupta M.A., Gupta A.K.: Psoriasis and sex: a study of moderately to severely affected patients. *Int. J. Dermatol.*, 1997; 36: 259-262

[36] Haider A.S., Lowes M.A., Suárez-Fariñas M., Zaba L.C., Cardinale I., Khatcherian A., Novitskaya I., Wittkowski K.M., Krueger J.G.: Identification of cellular pathways of «type 1», Th17 T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *J. Immunol.*, 2008; 180: 1913-1920

[37] Hendriks, A.G., van der Velden H.M., Wolberink E.A., Seyger M.M., Schalkwijk J., Zeeuwen P.L., de Jong E.M., Pasch M.C., van Erp P.E., van de Kerkhof P.C.: The effect of adalimumab on key drivers in the pathogenesis of psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 2014; 170: 571-580

[38] Hida S., Ogasawara K., Sato K., Abe M., Takayanagi H., Yokochi T., Sato T., Hirose S., Shirai T., Taki S., Taniguchi T.: CD8⁺ T cell-mediated skin disease in mice lacking IRF-2, the transcriptional attenuator of interferon- α/β signaling. *Immunity*, 2000; 13: 643-655

[39] Higgins S.C., Jarnicki A.G., Lavelle E.C., Mills K.H.: TLR4 mediates vaccine-induced protective cellular immunity to *Bordetella pertussis*: Role of IL-17-producing T cells. *J. Immunol.*, 2006; 177: 7980-7989

[40] Hongbo Y., Thomas C.L., Harrison M.A., Salek M.S., Finlay A.Y.: Translating the science of quality of life into practice: What do der-

matology life quality index scores mean? *J. Invest. Dermatol.*, 2005; 125: 659-664

[41] Hsu L., Snodgrass B.T., Armstrong A.W.: Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br. J. Dermatol.*, 2014; 170: 261-273

[42] Huryń A., Bielecka-Grzela S., Klimowicz A., Żejmo M.: Rola leków biologicznych w dermatologii. *Ann. Acad. Med. Stetin.*, 2007; 53: 8-13

[43] Iyer S., Yamauchi P., Lowe N.J.: Etanercept for severe psoriasis and psoriatic arthritis: observations on combination therapy. *Br. J. Dermatol.*, 2002; 146: 118-121

[44] Jabłońska S., Chorzeński T.: Choroby skóry. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010

[45] Jenneck C., Novak N.: The safety and efficacy of alefacept in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2007; 3: 411-420

[46] Kagami S., Rizzo H.L., Lee J.J., Koguchi Y., Blauvelt A.: Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 2010; 130: 1373-1383

[47] Kastelein R.A., Hunter C.A., Cua D.J.: Discovery and biology of IL-23 and IL-27: Related but functionally distinct regulators of inflammation. *Annu. Rev. Immunol.*, 2007; 25: 221-242

[48] Ketikoglou I., Karatapanis S., Elefsiniotis I., Kafiri G., Moulakakis A.: Extensive psoriasis induced by pegylated interferon alpha-2b treatment for chronic hepatitis B. *Eur. J. Dermatol.*, 2005; 15: 107-109

[49] Keystone E.C., Genovese M.C., Klareskog L., Hsia E.C., Hall S.T., Miranda P.C., Pazdur J., Bae S.C., Palmer W., Zrubek J., Wiekowski M., Visvanathan S., Wu Z., Rahman M.U., GO-FORWARD Study: Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68: 789-796

[50] Kimball A.B., Luger T., Gottlieb A., Puig L., Kaufmann R., Nikai E., Zhu B., Edson-Heredia E., Carlier H., Lin C.Y., Goldblum O., Yosipovitch G.: Impact of ixekizumab on psoriasis itch severity and other psoriasis symptoms: Results from 3 phase III psoriasis clinical trials. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2016; 75: 1156-1161

[51] Kolarz B., Targońska-Stepniak B., Darmochwał-Kolarz D., Majdan M.: Autoimmunizacja w trakcie terapii biologicznej z zastosowaniem antagonistów TNF. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 478-484

[52] Koo J.: Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol. Clin.*, 1996; 14: 485-496

[53] Kopp T., Riedl E., Bangert C., Bowman E.P., Greisenegger E., Horowitz A., Kittler H., Blumenschein W.M., McClanahan T.K., Marbury T., Zachariae C., Xu D., Hou X.S., Mehta A., Zandvliet A.S. i wsp.: Clinical improvement in psoriasis with specific targeting of interleukin-23. *Nature*, 2015; 521: 222-226

[54] Kreuter A., Sommer A., Hyun J., Bräutigam M., Brockmeyer N.H., Altmeyer P., Gambichler T.: 1% pimecrolimus, 0.005% calcipotriol, and 0.1% betamethasone in the treatment of intertriginous psoriasis: A double-blind, randomized controlled study. *Arch. Dermatol.*, 2006; 142: 1138-1143

[55] Krueger G.G., Langley R.G., Leonardi C., Yeilding N., Guzzo C., Wang Y., Dooley L.T., Lebwohl M., CNTO 1275 Psoriasis Study Group: A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 356: 580-592

[56] Krueger G.G., Papp K.A., Stough D.B., Loven K.H., Gulliver W.P., Ellis C.N., Alefacept Clinical Study Group: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2002; 47: 821-833

[57] Krueger J.G., Bowcock A.: Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005; 64 (Suppl. 2): ii30-ii36

- [58] Kumar H., Kawai T., Akira S.: Toll-like receptors and innate immunity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009; 388: 621-625
- [59] Lebwohl M., Strober B., Menter A., Gordon K., Weglowska J., Puig L., Papp K., Spelman L., Toth D., Kerdel F., Armstrong A.W., Stingl G., Kimball A.B., Bachelez H., Wu J.J. i wsp.: Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 2015; 373: 1318-1328
- [60] Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A., Yeilding N., Guzzo C., Wang Y., Li S., Dooley L.T., Gordon K.B., PHOENIX 1 study investigators: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*, 2008; 371: 1665-1674
- [61] Leonardi C.L., Powers J.L., Matheson R.T., Goffe B.S., Zitnik R., Wang A., Gottlieb A.B., Etanercept Psoriasis Study Group: Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 349: 2014-2022
- [62] Liu Y., Helms C., Liao W., Zaba L.C., Duan S., Gardner J., Wise C., Miner A., Malloy M.J., Pullinger C.R., Kane J.P., Saccone S., Worthington J., Bruce I., Kwok P.Y. i wsp.: A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet.*, 2008; 4: e1000041
- [63] Lowes M.A., Bowcock A.M., Krueger J.G.: Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, 2007; 445: 866-873
- [64] Lowes M.A., Kikuchi T., Fuentes-Duculan J., Cardinale I., Zaba L.C., Haider A.S., Bowman E.P., Krueger J.G.: Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J. Invest. Dermatol.*, 2008; 128: 1207-1211
- [65] McKenzie B.S., Kastelein R.A., Cua D.J.: Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol.*, 2006; 27: 17-23
- [66] Mease P.J., Goffe B.S., Metz J., VanderStoep A., Finck B., Burge D.J.: Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*, 2000; 356: 385-390
- [67] Menter A., Griffiths C.E.: Current and future management of psoriasis. *Lancet*, 2007; 370: 272-284
- [68] Menter A., Tying S.K., Gordon K., Kimball A.B., Leonardi C.L., Langley R.G., Strober B.E., Kaul M., Gu Y., Okun M., Papp K.: Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008; 58: 106-115
- [69] Nestle F.O., Conrad C., Tun-Kyi A., Homey B., Gombert M., Boyman O., Burg G., Liu Y.J., Gilliet M.: Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *J. Exp. Med.*, 2005; 202: 135-143
- [70] Nikaein A., Phillips C., Gilbert S.C., Savino D., Silverman A., Stone M.J., Menter A.: Characterization of skin-infiltrating lymphocytes in patients with psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, 1991; 96: 3-9
- [71] Nograles K.E., Zaba L.C., Guttman-Yassky E., Fuentes-Duculan J., Suárez-Fariñas M., Cardinale I., Khatcherian A., Gonzalez J., Pierson K.C., White T.R., Pensabene C., Coats I., Novitskaya I., Lowes M.A., Krueger J.G.: Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br. J. Dermatol.*, 2008; 159: 1092-1102
- [72] Nograles K.E., Zaba L.C., Shemer A., Fuentes-Duculan J., Cardinale I., Kikuchi T., Ramon M., Bergman R., Krueger J.G., Guttman-Yassky E.: IL-22-producing "T22" T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing T_H17 T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009; 123: 1244-1252.e2
- [73] Paller A.S., Siegfried E.C., Langley R.G., Gottlieb A.B., Pariser D., Landells I., Hebert A.A., Eichenfield L.F., Patel V., Creamer K., Jahreis A., Etanercept Pediatric Psoriasis Study Group: Etanercept treatment for children and adolescent with plaque psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 358: 241-251
- [74] Paluchowska E., Owczarek W., Jahnz-Różyk K.: Leczenie biologiczne łuszczycy w Polsce. *Zdrowie Publ. Zarządz.*, 2013; 11: 69-78
- [75] Papp K.A., Blauvelt A., Bukhalo M., Gooderham M., Krueger J.G., Lacour J.P., Menter A., Philipp S., Sofen H., Tying S., Berner B.R., Visvanathan S., Pamulapati C., Bennett N., Flack M. i wsp.: Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 2017; 376: 1551-1560
- [76] Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M., Krueger G.G., Szapary P., Yeilding N., Guzzo C., Hsu M.C., Wang Y., Li S., Dooley L.T., Reich K., PHOENIX 2 study investigators: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*, 2008; 371: 1675-1684
- [77] Papp K.A., Leonardi C., Menter A., Ortonne J.P., Krueger J.G., Kricorian G., Aras G., Li J., Russell C.B., Thompson E.H., Baumgartner S.: Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 2012; 366: 1181-1189
- [78] Papp K.A., Menter M.A., Raman M., Disch D., Schlichting D.E., Gaich C., Macias W., Zhang X., Janes J.M.: A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 2016; 174: 1266-1276
- [79] Papp K.A., Menter A., Strober B., Langley R.G., Buonanno M., Wolk R., Gupta P., Krishnaswami S., Tan H., Harness J.A.: Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br. J. Dermatol.*, 2012; 167: 668-677
- [80] Papp K.A., Reich K., Paul C., Blauvelt A., Baran W., Bolduc C., Toth D., Langley R.G., Cather J., Gottlieb A.B., Thaçi D., Krueger J.G., Russell C.B., Milmont C.E., Li J. i wsp.: A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 2016; 175: 273-286
- [81] Papp K.A., Thaçi D., Reich K., Riedl E., Langley R.G., Krueger J.G., Gottlieb A.B., Nakagawa H., Bowman E.P., Mehta A., Li Q., Zhou Y., Shames R.: Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *Br. J. Dermatol.*, 2015; 173: 930-939
- [82] Papp K.A., Tying S., Lahfa M., Prinz J., Griffiths C.E., Nakanishi A.M., Zitnik R., van de Kerkhof P.C., Melvin L., Etanercept Psoriasis Study Group: A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br. J. Dermatol.*, 2005; 152: 1304-1312
- [83] Patel U., Mark N.M., Machler B.C., Levine V.J.: Imiquimod 5% cream induced psoriasis: a case report, summary of the literature and mechanism. *Br. J. Dermatol.*, 2011; 164: 670-672
- [84] Pełka M., Broniarczyk-Dyła G.: Zastosowanie leków biologicznych w dermatologii. *Post. Dermatol. Alergol.*, 2007; 24: 35-41
- [85] Piskin G., Tursen U., Sylva-Steenland R.M., Bos J.D., Teunissen M.B.: Clinical improvement in chronic plaque-type psoriasis lesions after narrow-band UVB therapy is accompanied by a decrease in the expression of IFN- γ inducers - IL-12, IL-18 and IL-23. *Exp. Dermatol.*, 2004; 13: 764-772
- [86] Powroźnik B., Kubowicz P., Pękala E.: Przeciwciała monoklonealne w terapii celowanej. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2012; 66: 663-673
- [87] Product sales data from annual reports of major pharmaceutical companies 2015 <http://www.pharmacompass.com/pharma-data/product-sales-data-from-annual-reports-of-major-pharmaceutical-companies-2015> (02.11.2016)
- [88] Raut A.S., Prabhu R.H., Patravale V.B.: Psoriasis clinical implications and treatment: A review. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 2013; 30: 183-216
- [89] Reich K., Langley R.G., Papp K.A., Ortonne J.P., Unnebrink K., Kaul M., Valdes J.M.: A 52-week trial comparing brodalumab with methotrexate in patients with psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 365: 1586-1596

- [90] Reich K., Nestle F.O., Papp K., Ortonne J.P., Evans R., Guzzo C., Li S., Dooley L.T., Griffiths C.E., EXPRESS Study Investigators: Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*, 2005; 366: 1367-1374
- [91] Reich K., Papp K.A., Matheson R.T., Tu J.H., Bissonnette R., Bourcier M., Gratton D., Kunyetz R.A., Poulin Y., Rosoph L.A., Stingl G., Bauer W.M., Salter J.M., Falk T.M., Blödmann-Schlicht N.A. i wsp.: Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp. Dermatol.*, 2015; 24: 529-535
- [92] Reich K., Yasothan U., Kirkpatrick P.: Ustekinumab. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2009; 8: 355-356
- [93] Romańska-Gocka K.: Farmakoterapia łuszczycy. *Farm. Pol.*, 2009; 65: 647-654
- [94] Siliq. Full prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761032lbl.pdf (13.06.2017)
- [95] Sivamani R.K., Correa G., Ono Y., Bowen M.P., Raychaudhuri S.P., Maverakis E.: Biological therapy of psoriasis. *Indian J. Dermatol.*, 2010; 55: 161-170
- [96] Sofen H., Smith S., Matheson R.T., Leonardi C.L., Calderon C., Brodmerkel C., Li K., Campbell K., Marciniak S.J. Jr., Wasfi Y., Wang Y., Szapary P., Krueger J.G.: Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014; 133: 1032-1040
- [97] Späh F.: Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br. J. Dermatol.*, 2008; 159 (Suppl. 2): 10-17
- [98] Statsoft STATISTICA, licencja dla Uniwersytetu Jagiellońskiego w ramach Site License (wersja 12.5)
- [99] Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G., Gliński W., Kaszuba A., Placek W., Rudnicka L., Reich A.: Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy przewlekłej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przegl. Dermatol.*, 2010; 97: 1-13
- [100] Szepietowski J., Kaczor M., Pawlik D., Wójcik R., Reich A.: Porównawcza ocena skuteczności klinicznej leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy: przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa. *Dermatol. Klin.*, 2011; 13: 215-228
- [101] Tausend W., Downing C., Tying S.: Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. *J. Cutan. Med. Surg.*, 2014; 18: 156-169
- [102] Tesmer L.A., Lundy S.K., Sarkar S., Fox D.A.: Th17 cells in human disease. *Immunol. Rev.*, 2008; 223: 87-113
- [103] Toichi E., Torres G., McCormick T.S., Chang T., Mascelli M.A., Kauffman C.L., Aria N., Gottlieb A.B., Everitt D.E., Frederick B., Pendley C.E., Cooper K.D.: An anti-IL-12p40 antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. *J. Immunol.*, 2006; 177: 4917-4926
- [104] Torti D.C., Feldman S.R.: Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: Current prospects. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007; 57: 1059-1068
- [105] Tracey D., Klareskog L., Sasso E.H., Salfeld J.G., Tak P.P.: Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol. Ther.*, 2008; 117: 244-279
- [106] Tying S., Gordon K.B., Poulin Y., Langley R.G., Gottlieb A.B., Dunn M., Jahreis A.: Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch. Dermatol.*, 2007; 143: 719-726
- [107] Tying S., Gottlieb A., Papp K., Gordon K., Leonardi C., Wang A., Lalla D., Woolley M., Jahreis A., Zitnik R., Cella D., Krishnan R.: Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomized phase III trial. *Lancet*, 2006; 367: 29-35
- [108] van de Kerkhof P.C., Segaert S., Lahfa M., Luger T.A., Karolyi Z., Kaszuba A., Leigheb G., Camacho F.M., Forsea D., Zang C., Bousuge M.P., Paolozzi L., Wajdula J.: Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br. J. Dermatol.*, 2008; 159: 1177-1185
- [109] van der Fits L., Mourits S., Voerman J.S., Kant M., Boon L., Laman J.D., Cornelissen F., Mus A.M., Florencia E., Prens E.P., Lubberts E.: Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J. Immunol.*, 2009; 182: 5836-5845
- [110] van der Fits L., van der Wel L.I., Laman J.D., Prens E.P., Verschuren M.C.: In psoriasis lesional skin the type I interferon signaling pathway is activated, whereas interferon- α sensitivity is unaltered. *J. Invest. Dermatol.*, 2004; 122: 51-60
- [111] Wang F., Lee E., Lowes M.A., Haider A.S., Fuentes-Duculan J., Abello M.V., Chamian F., Cardinale I., Krueger J.G.: Prominent production of IL-20 by CD68⁺/CD11c⁺ myeloid-derived cells in psoriasis: Gene regulation and cellular effects. *J. Invest. Dermatol.*, 2006; 126: 1590-1599
- [112] Wang H., Peters T., Kess D., Sindrilaru A., Oreshkova T., Van Rooijen N., Stratis A., Renkl A.C., Sunderkötter C., Wlaschek M., Haase I., Scharffetter-Kochanek K.: Activated macrophages are essential in a murine model for T cell-mediated chronic psoriasiform skin inflammation. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 2105-2114
- [113] Weaver C.T., Hatton R.D., Mangan P.R., Harrington L.E.: IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu. Rev. Immunol.*, 2007; 25: 821-852
- [114] Weger W.: Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *Br. J. Pharmacol.*, 2010; 160: 810-820
- [115] Witkowska D., Bartyś A., Gamian A.: Defensyny i katelicyny jako naturalne antybiotyki peptydowe. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 694-707
- [116] Wollenberg A., Wagner M., Günther S., Towarowski A., Tuma E., Moderer M., Rothenfusser S., Wetzel S., Endres S., Hartmann G.: Plasmacytoid dendritic cells: A new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J. Invest. Dermatol.*, 2002; 119: 1096-1102
- [117] Zaba L.C., Cardinale I., Gilleaudeau P., Sullivan-Whalen M., Suárez-Fariñas M., Fuentes-Duculan J., Novitskaya I., Khatcherian A., Bluth M.J., Lowes M.A., Krueger J.G.: Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J. Exp. Med.*, 2007; 204: 3183-3194
- [118] Zaba L.C., Suárez-Fariñas M., Fuentes-Duculan J., Nogales K.E., Guttman-Yassky E., Cardinale I., Lowes M.A., Krueger J.G.: Effective treatment of psoriasis with etanercept is linked to suppression of IL-17 signaling, not immediate response TNF genes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009; 124: 1022-1030.e395
- [119] Zheng Y., Danilenko D.M., Valdez P., Kasman I., Eastham-Anderson J., Wu J., Ouyang W.: Interleukin-22, a Th17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature*, 2007; 445: 648-651

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.