

Interleucina-17 como Alvo Terapêutico na Psoríase



Interleukin-17 as a Therapeutic Target in Psoriasis

Tiago TORRES^{1,2}, Paulo FILIPE^{3,4}
Acta Med Port 2014 Mar-Apr;27(2):252-258

RESUMO

A psoríase é uma doença crónica, inflamatória, imunomediada que afecta cerca de 1-3% da população geral. O avanço no conhecimento da patogénese da psoríase levou ao desenvolvimento de novos fármacos direccionados para vias imunitárias mais específicas que os existentes. A IL-17 e os linfócitos Th17 têm um importante papel na patogénese de várias doenças auto-imunes e imunomediadas, incluindo a psoríase. A IL-17A é uma citocina pró-inflamatória, produzida pelos linfócitos Th17 juntamente com outras citocinas efetoras, como a IL-17F e IL-22. Esta citocina é igualmente expressa por outras células do sistema imune inato, incluindo os mastócitos, neutrófilos e células dendríticas, todas elas encontradas nas lesões de psoríase. Por esta razão a IL-17 surgiu como um alvo terapêutico potencial. Vários agentes que inibem a IL-17 estão em desenvolvimento e os resultados clínicos preliminares são bastante promissores, confirmando a importância da IL-17 na fisiopatologia da psoríase. A intervenção selectiva no sistema imune desta nova classe de agentes biotecnológicos, torna-os uma abordagem terapêutica interessante no controlo de doenças auto-imunes e imunomediadas, como na psoríase. Num futuro próximo, estas novas terapêuticas poderão constituir uma alternativa válida aos agentes biológicos actualmente disponíveis.

Palavras-chave: Anticorpos Monoclonais; Psoríase; Interleucina-17; Secukinumab; Ixekizumab; Brodalumab; Portugal.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic, immune-mediated inflammatory disease that affects up to 1-3% of the general population. An advanced understanding of the immune-pathogenesis of psoriasis has led to the development of new drugs that refine existing treatments or target novel molecular and immunologic pathways. IL-17 and Th17 cells play an important role in the pathogenesis of several autoimmune and immune-mediated disorders, including psoriasis. IL-17A, a pro-inflammatory cytokine, is produced by Th17 cells along with other effector cytokines, such as IL-17F and IL-22, but it is also expressed by other cells of the innate immune system, including mast cells, neutrophils or dendritic cells, that are found in psoriatic lesions. For this reason IL-17 has emerged as an attractive therapeutic target. Agents that inhibit IL-17 are in development and preliminary clinical results are promising, confirming the importance of IL-17 in psoriasis pathophysiology. Their selective intervention in the immune system makes them an attractive therapeutic approach to autoimmune diseases, particularly psoriasis, being possible that in the near future these novel therapies could be a valid alternative for currently available biologic agents.

Keywords: Antibodies, Monoclonal; Psoriasis; Interleukine-17; Secukinumab; Ixekizumab; Brodalumab; Portugal.

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma patologia relevante na prática clínica quer pela sua frequência quer pelo seu quadro clínico, que varia desde uma doença cutânea ligeira a uma doença multissistémica, grave e incapacitante.

É uma doença crónica, inflamatória, imunomediada, com uma prevalência de 1-3% nos países ocidentais.¹⁻³ Na Europa estima-se que existam mais de cinco milhões de indivíduos com psoríase, dos quais cerca de 200.000 em Portugal, não existindo estudos epidemiológicos disponíveis no nosso país. A psoríase é frequente nos adultos mas pode surgir em todas as idades, sendo a idade média para o início dos sintomas de 30 anos.⁴ O início de doença antes dos 40 anos de idade está associado a uma maior gravidade, história familiar e positividade para HLA-C*06.^{5,6} Alguns estudos populacionais mostraram que a incidência da psoríase está aumentada em familiares de primeiro e segundo grau e em gémeos monozigóticos, em que atinge

concordância de 70%, realçando a base genética na etiologia da doença.⁷

A psoríase como doença imunomediada

A imunopatogénese da psoríase, embora ainda não completamente esclarecida, parece resultar da interação complexa entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais. Inicialmente considerada uma doença primária da epiderme, hoje sabe-se que as manifestações cutâneas da psoríase são consequência de uma desregulação do sistema imunitário com envolvimento das células T.⁸ A demonstração da eficácia da ciclosporina A no tratamento da psoríase nos anos 80, assim como a remissão de psoríase em doentes submetidos a transplante de medula, evidenciou que as células T assumem um papel fundamental na sua fisiopatogenia.^{9,10}

Os mecanismos de autoimunidade implicados na

1. Consulta de Psoríase. Serviço de Dermatologia. Centro Hospitalar do Porto. Porto. Portugal.

2. Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

3. Consulta de Psoríase. Serviço de Dermatologia. Centro Hospitalar Lisboa Norte. Lisboa. Portugal.

4. Unidade de Investigação em Dermatologia. Instituto de Medicina Molecular. Universidade de Lisboa. Lisboa. Portugal.

Recebido: 23 de Agosto de 2013 - Aceite: 07 de Novembro de 2013 | Copyright © Ordem dos Médicos 2014



psoríase não estão ainda completamente esclarecidos. As teorias mais recentes defendem que os doentes com psoríase apresentam um fenómeno de autorreatividade dos linfócitos T, desencadeado após o contacto com superantígenos, dos quais poderão ser exemplo algumas proteínas bacterianas, como superantígenos estreptocócicos.¹¹⁻¹² Os linfócitos T autorreativos, numa segunda fase, podem dirigir-se a diferentes órgãos alvo ou manter-se em circulação, consoante a presença ou não, respetivamente, de recetores específicos de órgão. De entre as células T ativadas, as que têm recetores para a pele entram em contacto com diversas biomoléculas, reconhecendo algumas como auto-antígenos, dando assim início a uma cascata de eventos celulares e moleculares que resultam na formação de placas psoriáticas.¹³

O reconhecimento da psoríase como uma doença imunomediada tem reposicionado esta patologia ao nível de outras doenças inflamatórias crónicas, como a artrite reumatóide e a doença de Crohn, com as quais partilha, inclusivamente, um risco aumentado de co-morbilidades sistémicas, como doença cardiovascular, síndrome metabólica ou diabetes. Esta associação resulta de fatores genéticos comuns e de vias inflamatórias idênticas entre a psoríase e as múltiplas co-morbilidades.¹⁴

Imunopatogénese da psoríase

A psoríase é uma doença inflamatória caracterizada pela expansão e ativação de células T *helper* (Th)1, Th17 e Th22, e pela produção de citocinas que lhes estão associadas, de entre as quais se destacam o interferão (INF)- γ , o fator de necrose tumoral (TNF)- α , a IL-17 e a IL-22.^{15,16}

Os linfócitos T constituem, em conjunto com os linfócitos B, o sistema imunitário adquirido, responsável pelas respostas imunológicas específicas e pela memória imunitária. As células T podem apresentar diferentes características que as classificam em subclasses com funções distintas, tais como os linfócitos T-*helper* CD4+ e os linfócitos T citotóxicos CD8+. Os primeiros linfócitos T-*helper* a serem descritos incluíam apenas dois tipos, Th1 e Th2,¹⁷ mediadores da imunidade celular e humoral, respetivamente. Ambos derivam de uma mesma linhagem celular comum, os linfócitos T-*helper* *naive*, e caracterizam-se por padrões de citocinas específicas a cada um desses subtipos.

Contudo, e uma vez que alguns fenómenos observados não podiam ser explicados pelo paradigma Th1/Th2, a investigação do sistema imune conduziu à identificação de uma terceira linhagem de linfócitos T-*helper*, designados por Th17, devido à produção elevada de IL-17¹⁸ e pelas suas especificidades funcionais. A indução do fenótipo Th17 a partir de células T-*helper* *naive* ocorre pela ação de múltiplas citocinas, incluindo TGF- β , IL-6, IL-21, IL-23, alguns fatores intracelulares como os fatores de transcrição STAT3 e ROR γ t, as próprias linhagens celulares linfocitárias Th1, Th2 e células T reguladoras.¹⁹⁻²³ Os linfócitos Th17 desempenham um importante papel na eliminação de bactérias extracelulares e de fungos, interagindo com outras células imunitárias e outros tipos celulares. A produção de IL-17A, IL-17F e IL-22 pelos Th17 resulta no recrutamento e ativação de neutrófilos e macrófagos e na produção de fatores de ativação imunitária pelos queratinócitos, nomeadamente fator estimulador de colónias granulócito/macrófago (GM-CSF), IL-8 ou TNF- α ²⁴ (Fig. 1).

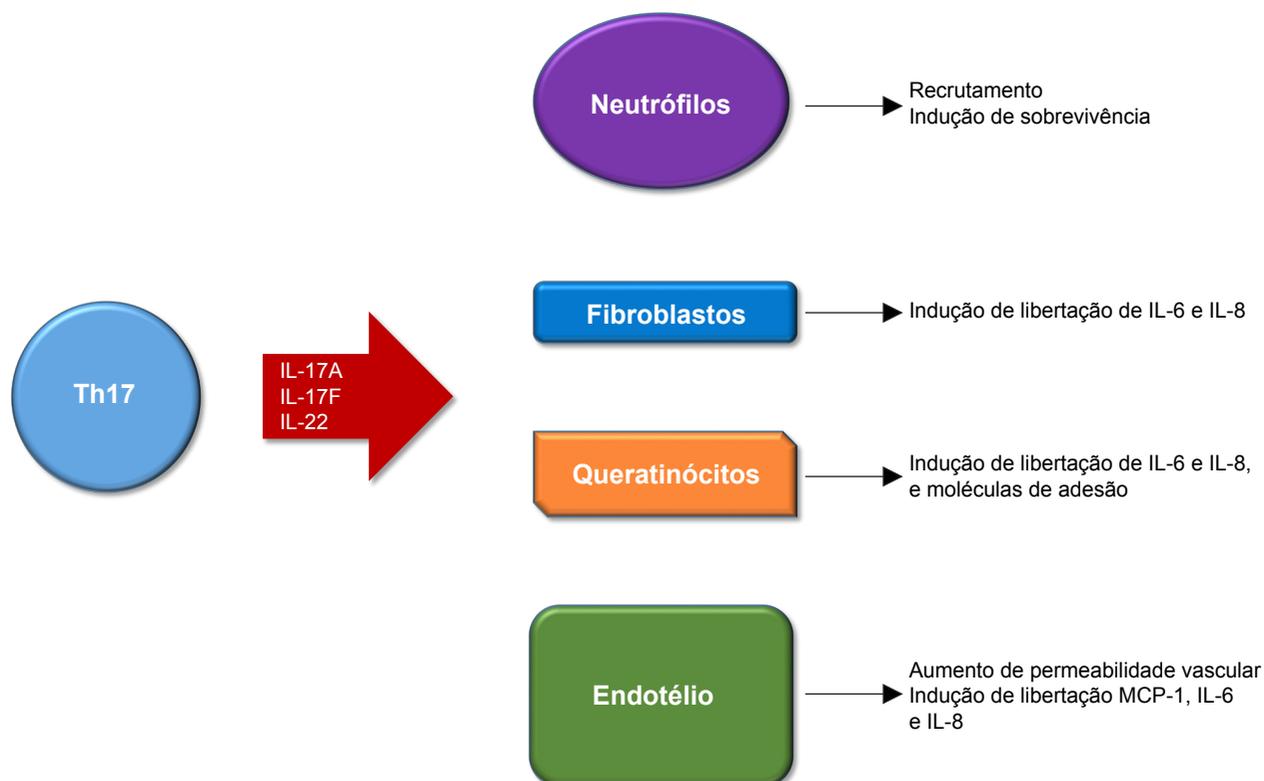


Figura 1 - Células alvo e respectivo efeito biológico das citocinas produzidas pelas células Th17 (Adaptado de Mesquita et al³⁶).

Além do papel central das células Th17 recentemente descoberto na psoríase, o aumento de citocinas nas lesões cutâneas era já conhecido e atribuído a outros tipos celulares do sistema imunitário. Estudos demonstraram que nas lesões de psoríase existe um predomínio de linfócitos T-*helper* relativamente aos linfócitos T citotóxicos, com o padrão Th1, caracterizado pelo aumento de IL-1 β , IL-12p40, TNF- α e IFN- γ .²⁵

Por outro lado, a desregulação do sistema imunitário inato está, também, envolvida na imunopatogénese da psoríase. As células dendríticas estão aumentadas e ativadas nas placas psoriáticas, e os níveis da principal citocina produzida por este tipo celular, o INF- α , também se encontra aumentado.²⁶ Esta citocina participa desde a indução de proliferação de células T,²⁷ potenciando a autorreatividade imunitária, à produção de TNF- α e à expressão da isoforma induzível da síntese do monóxido de azoto,²⁸ com efeitos pró-inflamatórios marcados. O queratinócito tem, também, um importante papel nas reações imunitárias que ocorrem na pele, através da produção de citocinas em resposta à estimulação por outras, como a IL-17.²⁹

A fisiopatogenia da psoríase engloba múltiplos fenómenos imunitários complexos e interrelacionados, envolvendo diferentes vias do sistema imunitário inato e adquirido. O conhecimento da complexa fisiopatogenia da psoríase têm permitido identificar novos alvos terapêuticos potencialmente eficazes.

O papel da família de IL-17 na autoimunidade

A família das IL-17, da qual fazem parte as IL-17A a IL-17F (Tabela 1), agrupa vários indutores potentes de inflamação, que atuam como promotores de infiltração celular e produtores de uma multiplicidade de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. A IL-17A foi o primeiro elemento descoberto desta família, a que se seguiu a identificação de várias proteínas com elevado grau de homologia, que pode atingir 50% entre a IL-17A e IL-17F.³⁰ Apesar da implicação da família de IL-17 em doenças inflamatórias, deve-se salientar que a sua principal função é a defesa contra agentes patogénicos, confirmada pelos casos de deficiência de IL-17 em ratos transgénicos, em que existe aumento da suscetibilidade a infeções provocadas por *Klebsiella pneumo-*

*niae*³¹ e *Candida albicans*.³²

As IL-17A e IL-17F são produzidas primariamente por linfócitos T ativados, enquanto as IL-17B a IL-17E são expressas numa grande variedade de tecidos. A IL-17A, também designada por IL-17 por ser o elemento fundador desta família, é essencialmente produzida *in vivo* pelos linfócitos Th17. A deteção de IL-17 em ratos sem células B nem T sugere que as células Th17 não sejam a única fonte desta citocina, e que existe um grupo de células inatas produtoras de IL-17³⁴ que reside, predominantemente, na pele e nas mucosas, onde servem de sentinelas do sistema imunitário. Outros estudos mostram que a IL-17 pode ser expressa por células T do sistema imunitário inato e adquirido, por células T natural *killer* (NK) e por células mielóides,³⁵ embora os processos relacionados com as células Th17 sejam os melhores estudados.

A IL-17 tem como ligando o recetor IL-17RA, pertencente à família de recetores IL-17R, e que está distribuído de forma ubiquitária em todos os tecidos, de entre os quais as células epiteliais, os fibroblastos e as células do endotélio.³⁶ As vias de ativação induzidas pela IL-17 incluem algumas vias de sinalização frequentemente encontradas em processos inflamatórios, como a NF- κ B, as MAPKs (proteína-cinases ativadas por mitogénios), a JNK (cinase c-Jun N-terminal), p38 e ERK (*extracellular-signal-regulated kinase*), as C/EBPs (proteínas estimuladoras de ligação *accat*), a PI3K (fosfoinosítido 3-cinase) e as JAK (Janus cinase)/STATs.^{37,38} As funções fisiológicas desencadeadas por estas vias de sinalização da IL-17 estão, essencialmente, relacionadas com as reações inflamatórias locais. A resposta à IL-17 nos tecidos traduz-se por acumulação de monócitos,³⁹ de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF α , IL-1 β),⁴⁰ outros mediadores de inflamação (monóxido de azoto e prostaglandina E2),⁴¹ de fatores de crescimento (G-CSF e GM-CSF) com conseqüente neutrofilia,⁴² de fatores de remodelação tecidual, em particular nas matrizes extracelulares⁴³ e na membrana de osteoblastos.⁴⁴

Em indivíduos saudáveis a IL-17 é indetectável no soro, mas foram detectadas concentrações séricas e sinoviais aumentadas desta citocina em várias doenças autoimunes como a artrite reumatóide,⁴⁵ o lúpus eritematoso sistémico⁴⁶, a doença inflamatória intestinal,⁴⁷ a espondilite anqui-

Tabela 1 - Membros da família Interleucina-17 (Adaptado de Girolomoni et al)³³

Membro	Nome Alternativo	Recetor	Funções Principais
IL-17A	CTLA-8	IL-17RA e IL-17RC	Recrutamento de neutrófilos; resposta contra AGENTES PATOGENICOS extracelulares; imuno-inflamatório
IL-17B	CX1, NERF	IL-17RB	Atividade pró-inflamatória?
IL-17C	CX2	IL-17RE	Atividade pró-inflamatória?
IL-17D	IL-27, IL-27A	Desconhecido	Atividade pró-inflamatória?
IL-17E	IL-25	IL-17RB e IL-17RA	Estimulação Th2; supressão Th17
IL-17F	ML-1	IL-17RA e IL-17RC	Recrutamento de neutrófilos; resposta contra agentes patogénicos extracelulares; imuno-inflamatório?

losante,⁴⁸ assim como a psoríase,^{49,50} entre outras. A IL-17 tem, adicionalmente, sido implicada na patogénese de outras doenças sistémicas tão díspares na sua apresentação clínica tais como a asma,⁵¹ a cardiopatia isquémica⁵² ou certas neoplasias malignas.⁵³

Na psoríase foi detetado um aumento de IL-17 na pele dos doentes, assim como de IL-22, citocina também produzida pelas células Th17 que, aparentemente, contribui para a indução da proliferação de queratinócitos e para a produção de péptidos antimicrobianos e citocinas.⁵⁴ A IL-17 desencadeia alterações nos queratinócitos características da psoríase através da sinergia desta citocina com outros mediadores como o interferão- γ , o TNF α ou a IL-22.⁵⁵⁻⁵⁷

A IL-17 ocupa, também, um papel central da patogénese da artrite reumatóide estimulando os sinoviócitos, condrócitos/osteoblastos e monócitos/macrófagos a produzir citocinas e outros mediadores inflamatórios que resultam na inflamação e destruição de cartilagem e erosão óssea, típicas da doença.^{58,59} No lúpus eritematoso sistémico, alguns estudos revelaram que ratos com défice de IL-17 ou IL-17R se encontram protegidos de nefrite lúpica.⁶⁰ Adicionalmente, factores genéticos conhecidos no lúpus eritematoso sistémico participam em vias de sinalização relacionadas com as células Th17,⁶¹ realçando a potencial importância da IL-17 na doença. O estudo do envolvimento da IL-17 nas doenças inflamatórias intestinais tem revelado resultados controversos, parecendo existir um padrão de secreção de citocinas na colite ulcerosa que a associa fortemente à IL-17.⁶²

A extensa evidência científica do papel da IL-17 na fisiopatologia das doenças sistémicas inflamatórias motivou o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas com alvo dirigido à IL-17/IL-17R.

A IL-17 como alvo terapêutico

O desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visam a IL-17/IL-17R e as células Th17 têm sido um dos principais alvos da investigação no tratamento das doenças inflamatórias crónicas, com resultados clínicos encorajadores.^{63,64} A via mais direta para bloquear as funções mediadas pela IL-17 consiste na inibição da IL-17 ou do receptor IL-17R. Dois anticorpos monoclonais contra a IL-17A estão atualmente em desenvolvimento: o secukinumab (AIN457), um anticorpo completamente humano desenvolvido pela Novartis, que completou estudos de fase III para

a psoríase,⁶⁵ fase II para a artrite reumatóide,⁶⁶ e tem em curso estudos de fase II para a espondilite anquilosante,⁶⁷ e o ixekizumab (LY2439821), um anticorpo humanizado desenvolvido pela Eli Lilly, que completou um estudo de fase II para a psoríase⁶⁸ e tem em curso um estudo de fase III para a psoríase e um estudo de fase II para a artrite reumatóide.⁶⁹ O bloqueio do IL-17R está em investigação, com o desenvolvimento do brodalumab (AMG- 827), pela Amgen, um anticorpo monoclonal inteiramente humano contra o IL-17RA – a subunidade comum aos recetores da IL-17 – que completou estudos de fase II para a psoríase,⁷⁰ tem em curso um estudo de fase III para a psoríase e um estudo de fase II para a artrite reumatóide.⁷¹ Uma das principais vantagens dos anticorpos dirigidos contra a IL-17A e os seus recetores é o seu reduzido impacto na resposta imunitária anti-infecciosa, quando comparado, por exemplo, com os anticorpos anti-TNF α , que inibem uma citocina pleiotrópica e com um papel mais abrangente na resposta imune a agentes patogénicos. A redução da IL-17 através da inibição da diferenciação e expansão dos linfócitos Th17 constitui uma outra linha de investigação terapêutica na psoríase, com resultados promissores como se observou com o ustekinumab, um anticorpo monoclonal anti-IL12/23.⁷² Contudo, a inibição seletiva da citocina efetora, preservando dessa forma outras funções imunes dos linfócitos Th17, poderá ter um menor impacto no sistema imunológico.

O tratamento com anticorpos anti-IL-17A/IL-17RA são, assim, mais específicos, esperando-se menores efeitos secundários graves, especialmente em termos de infeções graves.⁷³

O tratamento da psoríase visando a IL-17

A IL-17 induz a expressão de CCL20 nos queratinócitos, onde se liga a CCR6, uma proteína presente nas células dendríticas mielóides e nas células Th17, promovendo a sua migração para as lesões psoriáticas.⁷⁴ A indução nos queratinócitos de citocinas quimiotráticas para neutrófilos, incluindo as CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL6 e CXCL8, e de péptidos antimicrobianos, como as β -defensina 2, S100A7, S100A8 e S100A9, constitui outro dos efeitos da IL-17, que contribui para o reforço dos mecanismos de resposta inflamatória epidérmica.⁷⁵ Por outro lado, a IL-17 suprime a expressão de filagrina e de genes envolvidos na adesão dos queratinócitos, parecendo contribuir para a disrupção da barreira cutânea nas doenças inflamatórias da

Tabela 2 - Comparação das taxas de resposta na psoríase em placa moderada-a-grave, na semana 12, obtidas com secukinumab, ixekizumab e brodalumab (Adaptado de Chiricozzi et al)⁵⁷

Medicamento	Ixezumab					Brodalumab					Secukinumab				
Dose (mg x número de vezes em 12 semanas)	Plc	10	25	75	150	Plc	70	140	210	280	Plc	25	25	75	150
	X5	X5	X5	X5	X5	X6	X6	X6	X6	X3	X3	X1	X3	X3	X3
PASI 75 (% doentes)	8	29	77	83	82	0	33	77	82	67	9	4	18	57	82

Plc: placebo.

pele.⁷⁶ Os efeitos da IL-17 estendem-se a outros tipos celulares cutâneos além dos queratinócitos, como as células dendríticas mielóides, os macrófagos, os fibroblastos ou as células endoteliais, potenciando as características inflamatórias observadas na psoríase.³³

A seletividade dos tratamentos utilizados na psoríase tem importantes implicações em termos de eficácia e segurança, como se tem constatado com a experiência acumulada na utilização de agentes anti-TNF- α e respetivo impacto na imunidade inata e adaptativa que se traduz num aumento da incidência de infeções causadas por bactérias intracelulares e de infeções granulomatosas. Embora a IL-17 contribua para a defesa contra alguns agentes microbianos patogénicos, esta citocina poderá constituir um alvo mais específico para o tratamento de doenças auto-imunes/imunomediadas. Acresce que a deficiência de IL-17 não foi associada a infeções graves ou indução de manifestações autoimunes, pelo que a inibição desta via poderá ter relação benefício/risco favorável.⁷⁷ Neste contexto, foram desenvolvidos estudos clínicos com inibidores da IL-17A/IL-17RA em doentes com psoríase moderada/grave. Atualmente, estão a ser testados em estudos de fase III três novos fármacos biológicos dirigidos à IL-17: o secukinumab e o ixekizumab, anticorpos monoclonais humano e humanizado, respetivamente, que neutralizam a IL-17A, e o brodalumab, um anticorpo humano contra o IL-17RA. (Tabela 2).

O secukinumab foi avaliado em 36 doentes com psoríase em placas moderada-a-grave, num ensaio *proof-of-concept* controlado por placebo, mostrando uma redução significativa do PASI médio na semana quatro (58% vs. 4%; $p = 0,0001$), com benefícios mantidos até à semana 12, uma redução de área dérmica ocupada por células T IL-17A+ na semana quatro e inibição de várias citocinas e proteínas imunomediadoras, com uma taxa de efeitos adversos sobreponível ao placebo.⁶⁵ Num estudo de fase II sobre a utilização do secukinumab em 404 doentes com psoríase moderada-a-grave, com e sem artrite, na dose de 150 mg por via subcutânea, observou-se um PASI 75 à semana 12 com um regime semanal (administração nas semanas 0,1,2 e 4) e com um regime mensal (administração nas semanas 0,4 e 8), de 54,5% e 42,0%, respetivamente, vs. 1,5% ($p < 0,001$ para ambos), tanto em doentes com artrite psoriática como em doentes com doença exclusivamente cutânea, independentemente da exposição prévia a outros medicamentos biológicos.^{65,78,79} Neste estudo, menos de 10% dos doentes experimentaram uma recorrência até às 15 semanas após a última dose, e não se observaram fenómenos de imunogenicidade nem reações no local de administração, tendo sido reportados alguns casos de neutropenia ligeira-a-moderada sem manifestações clínicas associadas.

O ixekizumab foi estudado em 142 doentes com psoríase moderada-a-grave, em estudo de fase II, com a utilização de várias doses em injeção subcutânea (10, 25, 75 ou 150 mg) vs. placebo, administradas em regime único (0,2,4,8,12,16 semanas).⁶⁸ A percentagem de doentes que

alcançaram PASI75 na semana 12 foi significativamente superior para todas as doses de ixekizumab exceto para os 10 mg, atingindo os 82,1% nos 150 mg, os 82,8% nos 75 mg e os 76,7% nos 25 mg, vs. 7,7% no placebo ($p < 0,001$ para cada comparação). Estas diferenças mantiveram-se durante 20 semanas e sem a ocorrência de eventos adversos ou cardiovasculares graves, verificando-se alguns casos de reações no local de administração, infeções ligeiras e neutropenia ligeira a moderada.

A eficácia clínica do brodalumab foi estudada em 198 doentes com psoríase moderada-a-grave num estudo de fase II e utilização subcutânea das doses de 70, 140 ou 210 mg inicial e às 1, 2, 4, 6, 8 e 10 semanas, ou administração mensal de 280 mg.⁷⁰ Na semana 12, observou-se um PASI75 em 77% dos doentes que utilizaram 140 mg, em 82% do grupo dos 210 mg, vs. 0% no grupo do placebo ($p < 0,001$ para todas as comparações). Foram notificados como efeitos adversos graves, um caso de cólica renal, um caso de gravidez ectópica e dois casos de neutropenia moderada-a-grave (no grupo de 210 mg), verificando-se alguns casos de infeções ligeiras e reações no local de administração.

CONCLUSÕES

A aposta no bloqueio da IL-17/IL-17R para o tratamento da psoríase baseia-se no papel central desta citocina na fisiopatologia da doença e na potencial vantagem da elevada especificidade do seu mecanismo de ação, que poderá reduzir significativamente os efeitos adversos, em particular as infeções graves. Os resultados obtidos com os inibidores da IL-17A, secukinumab e ixekizumab, e do IL-17RA, brodalumab, em estudos de fase II foram de tal forma promissores, tanto em termos de eficácia como de segurança, que vários estudos de fase III estão atualmente em curso. Atualmente as *guidelines* para a prescrição de agentes biológicos no tratamento da psoríase recomendam a utilização em primeira linha dos agentes anti-TNF α e anti-IL12/23.⁸⁰ Contudo, caso se verifique num futuro próximo a aprovação destes novos agentes biológicos com um mecanismo de ação diferente, é provável que eles se tornem uma alternativa terapêutica importante, quer na psoríase quer nas outras doenças inflamatórias. À medida que a evidência científica se tornar mais robusta, e a confirmar-se uma eficácia superior e um melhor perfil de segurança relativamente ao risco de infeção, e eventualmente, de doença neoplásica face aos agentes biológicos já disponíveis, este novo grupo de fármacos, poderá vir a tornar-se uma terapêutica de primeira linha no tratamento de psoríase moderada a grave.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não houve conflito de interesses na realização deste trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram não terem existido fontes de financiamento externas na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133:377-85.
- Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:218-24.
- Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol.* 2005;141:1537-41.
- Nevitt GJ, Hutchinson P. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol.* 1996;135:533-7.
- Queiro R, Alonso S, Alperi M, Fernández M, Sarasqueta C. Stratification by age of onset with 30 years as age limit is an effective means of identifying PSORS1-associated psoriasis in patients with psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine.* 2011;78:581-3.
- Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13:450-6.
- Elder JT, Nair RP, Voorhees JJ. Epidemiology and the genetics of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1994;102:24S-7.
- Nickoloff BJ, Schroder JM, von den Driesch P, Raychaudhuri SP, Farber EM, Boehncke WH, et al. Is psoriasis a T-cell disease? *Exp Dermatol.* 2000;9:359-75.
- Prens E, Debets R, Hegmans J. T lymphocytes in psoriasis. *Clin Dermatol.* 1995;13:115-29.
- Eedy DJ, Burrows D, Bridges JM, Jones FG. Clearance of severe psoriasis after allogenetic bone marrow transplantation. *BMJ.* 1990;300:908.
- Leung DY, Walsh P, Giorno R, Norris DA. A potential role for superantigens in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1993;100:225-8.
- Besgen P, Trommler P, Vollmer S, Prinz JC. Ezrin, maspin, peroxiredoxin 2, and heat shock protein 27: potential targets of a streptococcal-induced autoimmune response in psoriasis. *J Immunol.* 2010;184:5392-402.
- Nickoloff BJ, Wrona-Smith T. Superantigens, autoantigens, and pathogenic T cells in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1998;110:459-60.
- Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, Puig L, Emery P, Barker JN, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1785-96.
- Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1207-11.
- Nogales KE, Zaba LC, Shemer A, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Kikuchi T, et al. IL-22-producing "T22" T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing Th17 T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1244-52.e2.
- Tada T, Takemori T, Okumura K, Nonaka M, Tokuhisa T. Two distinct types of helper T cells involved in the secondary antibody response: independent and synergistic effects of Ia- and Ia+ helper T cells. *J Exp Med.* 1978;147:446-58.
- Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol.* 2005;6:1123-32.
- Kimura A, Naka T, Kishimoto T. IL-6-dependent and -independent pathways in the development of interleukin 17-producing T helper cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:12099-104.
- Liu Z, Yang L, Cui Y, Wang X, Guo C, Huang Z, et al. IL-21 enhances NK cell activation and cytolytic activity and induces Th17 cell differentiation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1133-44.
- Chung Y, Chang SH, Martinez GJ, Yang XO, Nurieva R, Kang HS, et al. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity.* 2009;30:576-87.
- Liu X, Lee YS, Yu CR, Egwuagu CE. Loss of STAT3 in CD4+ T cells prevents development of experimental autoimmune diseases. *J Immunol.* 2008;180:6070-6.
- Yang XO, Pappu BP, Nurieva R, Akimzhanov A, Kang HS, Chung Y, et al. T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma. *Immunity.* 2008;28:29-39.
- Koga C, Kabashima K, Shiraiishi N, Kobayashi M, Tokura Y. Possible pathogenic role of Th17 cells for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2008;128:2625-30.
- Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JG. The majority of epidermal T cells in Psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol.* 1999;113:752-9.
- Funk J, Langeland T, Schrupf E, Hanssen LE. Psoriasis induced by interferon-alpha. *Br J Dermatol.* 1991;125:463-5.
- Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis: autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest.* 1994;94:202-9.
- Lowes MA, Chamian F, Abello MV, Fuentes-Duculan J, Lin SL, Nussbaum R, et al. Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:19057-62.
- Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:616-24.
- Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14:155-74.
- Aujla SJ, Chan YR, Zheng M, Fei M, Askew DJ, Pociask DA, et al. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nat Med.* 2008;14:275-81.
- Huang W, Na L, Fidel PL, Schwarzenberger P. Requirement of interleukin-17A for systemic anti-Candida albicans host defense in mice. *J Infect Dis.* 2004;190:624-31.
- Girolomoni G, Mrowietz U, Paul C. Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17. *Br J Dermatol.* 2012;167:717-24.
- Uhlig HH, McKenzie BS, Hue S, Thompson C, Joyce-Shaikh B, Stepankova R, et al. Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune pathology. *Immunity.* 2006;25:309-18.
- Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:479-89.
- Mesquita Jr D, Cruvinel WM, Câmara NO, Kállas EG, Andrade LE. Auto-immunediseases in the TH17 era. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42:476-86.
- Zhu S, Qian Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential. *and therapeutic potential. Clin Sci.* 2012;122:487-511.
- Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:ii116-23.
- Awane M, Andres PG, Li DJ, Reinecker HC. NF-κ B-inducing kinase is a common mediator of IL-17-, TNF-α-, and IL-1 β-induced chemokine promoter activation in intestinal epithelial cells. *J Immunol.* 1999;162:5337-44.
- Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, Jolicoeur FC, He Y, Zhang M, et al. IL-17 stimulates the production and expression of pro-inflammatory cytokines, IL-β and TNF-α, by human macrophages. *J Immunol.* 1998;160:3513-21.
- LeGrand A, Fermor B, Fink C, Pisetsky DS, Weinberg JB, Vail TP, et al. Interleukin-1, tumor necrosis factor, and interleukin-17 synergistically up-regulate nitric oxide and prostaglandin E2 production in explants of human osteoarthritic knee menisci. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2078-83.
- Laan M, Prause O, Miyamoto M, Sjostrand M, Hytonen AM, Kaneko T, et al. A role of GM-CSF in the accumulation of neutrophils in the airways caused by IL-17 and TNF-α. *Eur Respir J.* 2003;21:387-93.
- Prause O, Bozinovski S, Anderson GP, Linden A. Increased matrix metalloproteinase-9 concentration and activity after stimulation with interleukin-17 in mouse airways. *Thorax.* 2004;59:313-7.
- Lubberts E, van den Bersselaar L, Oppers-Walgreen B, Schwarzenberger P, Coenen-de Roo CJ, Kolls JK, et al. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-κ B ligand/osteoprotegerin balance. *J Immunol.* 2003;170:2655-62.
- Ziolkowska M, Koc A, Luszczkiewicz G, Ksiezopolska-Pietrzak K, Klimczak E, Chwalinska-Sadowska H, et al. High levels of IL-17 in rheumatoid arthritis patients: IL-15 triggers in vitro IL-17 production via cyclosporin A-sensitive mechanism. *J Immunol.* 2000;164:2832-8.
- Wong CK, Ho CY, Li EK, Lam CW. Elevation of proinflammatory cytokine (IL-18, IL-17, IL-12) and Th2 cytokine (IL-4) concentrations in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9:589-93.
- Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2003;52:65-70.

48. Wendling D, Cedoz JP, Racadot E, Dumoulin G. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007;74:304-5.
49. Teunissen MB, Koomen CW, de Waal MR, Wierenga EA, Bos JD. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 1998;111:645-9.
50. Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by TH17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med*. 2006;203:2271-9.
51. Agache I, Ciobanu C, Agache C, Anghel M. Increased serum IL-17 is an independent risk factor for severe asthma. *Respir Med*. 2010;104:1131-7.
52. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296:1735-41.
53. Numasaki M, Fukushi J, Ono M, Narula SK, Zavodny PJ, Kudo T, et al. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood*. 2003;101:2620-7.
54. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature*. 2007;445:648-51.
55. Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R, Wierenga EA, Bos JD. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 1998;111:645-9.
56. Albanesi C, Cavani A, Girolomoni G. IL-17 is produced by nickel-specific T lymphocytes and regulates ICAM-1 expression and chemokine production in human keratinocytes: synergistic or antagonist effects with IFN-gamma and TNF-alpha. *J Immunol*. 1999;162:494-502.
57. Chiricozzi A, Krueger JG. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22:1-13.
58. Chabaud M, Garnero P, Dayer JM, Guerne PA, Fossiez F, Miossec P. Contribution of interleukin 17 to synovium matrix destruction in rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2000;12:1092-9.
59. van den Berg WB, Miossec P. IL-17 as a future therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5:549-53.
60. Nalbandian A, Crispin JC, Tsokos GC. Interleukin-17 and systemic lupus erythematosus: current concepts. *Clin Exp Immunol*. 2009;157:209-15.
61. Crispin JC, Tsokos GC. IL-17 in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:943254.
62. Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, Chinen H, Saito R, et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2008;57:1682-9.
63. Robinson KM, Manni ML, Biswas PS, Alcorn JF. Clinical Consequences of Targeting IL-17 and T(H)17 in Autoimmune and Allergic Disorders. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013 Jun 13.
64. Diamantino F, Ferreira A. Perspectivas futuras no tratamento da psoríase: novidades em terapêutica biológica. *Acta Med Port*. 2011;24:997-1004.
65. Rich P, Sigurgeirsson B, Thaci D, Ortonne JP, Paul C, Schopf RE, et al. Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study. *Br J Dermatol*. 2013;168:402-11.
66. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med*. 2010;2:52ra72.
67. Baeten DL, Bek S, Wei J, Brachet A, Sieper J, Emery P, et al. Improvement in signs and symptoms of active Ankylosing Spondylitis following treatment with anti-interleukin (IL)-17A Monoclonal antibody Secukinumab are paralleled by reductions in acute phase markers and inflammatory markers S100A8 and A9 (Calgranulin A and B) [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2012;64:S2225.
68. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, Cameron G, Li L, Edson-Heredia E, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic-plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2012;366:1190-9.
69. Genovese MC, Van den Bosch F, Roberson SA, Bojin S, Biagini IM, Ryan P, et al. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:929-39.
70. Papp KA, Leonardi C, Menter A, Ortonne JP, Krueger JG, Kricorian G, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med*. 2012;366:1181-9.
71. Hu Y, Shen F, Crellin NK, Ouyang W. The IL-17 pathway as a major therapeutic target in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1217:60-76.
72. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371:1665-74.
73. Waisman A. To be 17 again—anti-interleukin-17 treatment for psoriasis. *N Engl J Med*. 2012;366:1251-2.
74. Harper EG, Guo C, Rizzo H, Lillis JV, Kurtz SE, Skorcheva I, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2009;129:2175-83.
75. Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Cardinale I, et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol*. 2008;159:1092-102.
76. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, Selvakumar TA, McPherson T, Taylor S, et al. IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp Dermatol*. 2012;21:104-10.
77. Puel A, Cypowij S, Bustamante J, Wright JF, Liu L, Lim HK, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science*. 2011;332:65-8.
78. Gottlieb AB, Guettner A, Papavassilis C, Helliwell P. Secukinumab efficacy in patients with moderate to severe psoriasis and psoriatic arthritis: A phase II, double-blind, randomized trial. *AAD*. 2013; Abstract 6394.
79. Lebwohl M, Elewski B, Papavassilis C, Thurston HJ. Secukinumab efficacy in moderate to severe psoriasis appears not to be affected by previous biologic use: Results of a phase II, regimen-finding trial. *AAD*. 2013; Abstract 6400.
80. Marques Pinto G, Filipe P. Normas de boa prática para o tratamento da psoríase em placas em idade não pediátrica com biológicos. *Acta Med Port*. 2012;25:125-41.

Tiago TORRES, Paulo FILIPE

Interleucina-17 como Alvo Terapêutico na Psoríase

Acta Med Port 2014;27:252-258

Publicado pela **Acta Médica Portuguesa**, a Revista Científica da Ordem dos Médicos

Av. Almirante Gago Coutinho, 151

1749-084 Lisboa, Portugal.

Tel: +351 218 428 215

E-mail: submissao@actamedicaportuguesa.com

www.actamedicaportuguesa.com

ISSN:0870-399X | e-ISSN: 1646-0758



ACTA MÉDICA
PORTUGUESA

