



Sprawozdanie z IV Międzynarodowego Kongresu *Psoriasis. From Gene to Clinic*

Londyn, 1–3 grudnia 2005 r.

Aneta Szczerkowska-Dobosz

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku,
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Jadwiga Roszkiewicz

Post Dermatol Alergol 2006; XXIII, 1: 42–44

Co 3 lata, tradycyjnie późną jesienią, jest w Londynie organizowany międzynarodowy kongres poświęcony łuszczycy: *Psoriasis. From Gene to Clinic*. Ostatnie, czwarte spotkanie odbyło się w dniach 1–3 grudnia 2005 r. Rangę wydarzenia podkreślało jego miejsce – siedziba *The Royal College of Physicians*, najstarszej, założonej w 1518 r. i najbardziej prestiżowej angielskiej korporacji medycznej, znajdująca się obecnie w nowoczesnym budynku w sąsiedztwie *Regent's Park*.

Podobnie jak poprzednie, kongres stanowił forum ekspertów w dziedzinie łuszczycy. Organizatorom, którym przewodniczyli prof. Jonathan Barker i Christopher Griffiths, udało się zgromadzić naukowców, klinicystów oraz przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego i biotechnologicznego z całego świata. Ponieważ ostatnie lata przyniosły bardzo znaczący postęp naukowy w dziedzinie poznania patogeny i leczenia łuszczycy, spotkanie było okazją do podsumowania najnowszych osiągnięć, dyskusji, a także nawiązania współpracy i wytyczenia dalszych kierunków badań. Prężny rozwój technik biologii molekularnej sprawił, że bliższa staje się perspektywa identyfikacji genu/genów odpowiedzialnych za powstanie łuszczycy. Coraz bogatsza wiedza na temat immunopatologicznych mechanizmów prowadzących do klinicznej ekspresji choroby pozwoliła na zastosowanie w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy leków biologicznych, co stanowi przelom w terapii choroby.

W ramach Kongresu zorganizowano 3 sesje, których tematy odzwierciedlały najbardziej aktualne nurty badawcze. Dotyczyły one genetyki i patogeny łuszczycy, reakcji zapalnych i immunologicznych oraz, w ostatnim dniu spotkania, najnowszych metod terapeutycznych. Pierwszy dzień zamknęło uroczyste spotkanie powitalne gości kongresu, które odbyło się w miejscu obrad, w Bibliotece Dorchester z imponującą, bo liczącą prawie 50 tys. kolekcją cennych ksiąg i manuskryptów. Było ono okazją do mniej formalnych dyskusji nad przedstawionymi referatami, a także odnowienia starych i nawiązania nowych znajomości.

Pierwsze sesje zostały zdominowane przez referaty na temat genetyki i patogeny łuszczycy. Profesor Elder przedstawił wyniki wielośrodkowych badań, których ce-

lem była analiza sekwencji potencjalnych genów odpowiedzialnych za powstanie łuszczycy, zlokalizowanych w obrębie PSORS-1 na chromosomie 6p. Wyniki wielu badań wskazują, że właśnie w tym obszarze mieści się główne *locus* podatności na łuszczycę. Szacuje się, że gen/geny podatności na łuszczycę umiejscowione w obrębie PSORS-1 odpowiadają za 35–50% genetycznej predyspozycji do łuszczycy. W tym obrębie mieści się gen kodujący *HLA-Cw6* oraz 9 innych genów (*CDSN*, *HCR*, *POU5F1*, *TCF 19*, *HCG 27*, *PSORS-1C3*, *SPR1*, *SEEK1*, *STG*). Badacze wykazali, że jedynie allele *HLA-C* i korneodesmozyny (*CDSN*) jako jedyne z badanych genów PSORS1 są charakterystyczne dla haplotypów niosących ryzyko łuszczycy. Aktualnie prowadzone badania w populacji 3000 pacjentów mają wykazać, który z tych dwóch genów czy też oba badane geny są odpowiedzialne za powstanie choroby.

W obrębie chromosomu 6, lecz poza rejonem PSORS-1, zlokalizowany jest wysoce polimorficzny gen *MICA*. Zespół badaczy z Perth w Australii (Karendowych i wsp.) przedstawił wyniki analizy polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) tego genu u chorych na łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów. Wykazano, że w łuszczycy częściej niż w populacji kontrolnej występuje allel *MICA*017*, zaś łuszczycowe zapalenie stawów wykazuje korelację z allelem *MICA*002*.

Przeprowadzone w ostatnich latach badania analizy sprzężeń pozwoliły na identyfikację co najmniej 20 *loci* genowych podatności na łuszczycę w obrębie 15 różnych chromosomów. Znaczenie dziewięciu z nich potwierdzono w niezależnych badaniach dotyczących odmiennych populacji (PSORS 1-9). Gen *SLC12A8* (*solute carrier family 12 member A8*) zlokalizowany na chromosomie 3p

(PSORS-5) był przedmiotem badań grupy badaczy z Niemiec (J. Lascorz i wsp.), którzy potwierdzili opisaną wcześniej przez autorów szwedzkich korelację tego genu z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów.

Pierwszego dnia spotkania przedstawiono również cykl prac nad rolą infekcji *Streptococcus pyogenes* w patogenezie łuszczycy. Badacze z uniwersytetu w Rzymie i Monachium (Diluvio i wsp.) przedstawili wyniki analizy rearanżacji receptora T (TCR) w biopatach ze zmian łuszczycowych i migdałków podniebiennych u chorych po tonsillektomii wykonanej z powodu nawracających zapaleń gardła, prowokujących wysiewy łuszczycy. Autorzy wykazali identyczną rearanżację receptora TCR w obu tkankach, co potwierdza patogenetyczny związek anginy paciorkowcowej i łuszczycy.

Znaczenie infekcji *Streptococcus pyogenes* w powożeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej jest dyskusyjne, jednak dane epidemiologiczne i kliniczne wskazują, że usunięcie migdałków podniebiennych lub antybiotykoterapia wywiera korzystny wpływ na ustępowanie łuszczycy plackowatej. Obserwacja ta była przesłanką badań doświadczalnych Campa i wsp. Wyniki świadczą, że infekcja *Streptococcus pyogenes* odgrywa większą rolę w patogenezie przewlekłej łuszczycy plackowatej niż sugerują to obserwacje kliniczne.

Czego na temat biologii łuszczycy dowiadujemy się z prób klinicznych? To pytanie stanowiło temat przewodni wykładu dr. Krugera (USA). Badania kliniczne z zastosowaniem celowanych leków (*targeted therapeutics*) (cytokiny, inhibitory cytokin, białka fuzyjne, przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko limfocytom T i innym leukocytom) zweryfikowały pogląd na patogenezę łuszczycy z choroby, w której centralne miejsce w mechanizmach patogenetycznych przypisywano keratynocytom, do jednostki, w której główną rolę odgrywają zaburzenia immunologiczne, zależne od odpowiedzi keratynocytów na stan zapalny. Przedmiotem interesujących doniesień zespołu naukowców z Uniwersytetu w Aarhus była analiza ekspresji IL-20 w hodowli skóry ludzkiej, prozapalnej cytokiny syntetyzowanej przez keratynocyty i biorącej udział we wczesnych fazach zapalenia.

Korelacja polimorfizmów pojedynczych nukleotydów PIGF (*placental growth factor*) i VEGF (*vascular endothelial growth factor*) z łuszczycą była przedmiotem badań Younga i wsp. (Wielka Brytania, USA). Badacze sugerują, że PIGF i VEGF mogą odgrywać kluczową i synergistyczną rolę w wywoływaniu i podtrzymywaniu stanu zapalnego w skórze.

Wyniki badań farmakogenetycznych Campalani (Wielka Brytania) wskazują, że skuteczność i efekty uboczne metotreksatu zależą od specyficznych polimorfizmów enzymów uczestniczących w metabolizmie pirymidyn. Badania genetyczne mogą więc być przydatne w identyfikacji pacjentów, wykazujących oporność na ten lek oraz chorych obarczonych większym ryzykiem objawów niepożądanych.

Ostatni dzień kongresu był poświęcony najnowszym metodom terapeutycznym. Profesor Mrowietz (Niemcy

zaprezentował wyniki wielośrodkowych badań wykazujących skuteczność i bezpieczeństwo dwumetylofumaranu (*dimethyl fumarate*) w leczeniu średnio nasilonych i ciężkich postaci łuszczycy.

Większość z prezentowanych w tej sesji referatów dotyczyła leków biologicznych. Doktor Gottlieb (USA) przedstawiła cykl prac, dotyczących wpływu inflksimabu na proliferację komórkową i stan zapalny w łuszczycy, wpływu leków anti-TNF na prowadzące do zapalenia drogi patogenetyczne w łuszczycy oraz wyniki badań wykazujące, że alefacept wywołuje późną apoptozę w zmianach łuszczycowych oraz że jest ona skojarzona z kliniczną odpowiedzią na leczenie.

Na znaczenie MSK 1 (*mitogen-and stress-activated protein kinase 1*) pobudzającej transkrypcję różnych genów prozapalnych, jako potencjalnej docelowej cząsteczki w leczeniu łuszczycy wskazali Funding i wsp. (Dania). Interesujące obserwacje, choć wymagające potwierdzenia na większej populacji chorych, przedstawił Costanzo (Włochy). Autor wykazał, że poprawa kliniczna pod wpływem leczenia etenerceptem zależy od stosowanych wcześniej innych leków biologicznych.

W ramach konferencji zorganizowano 2 sponsorowane przez firmy farmaceutyczne zintegrowane sympozja. Pierwsze z nich, poświęcone korelacji łuszczycy z innymi chorobami i problemom wynikającym z ich leczenia w długoterminowym postępowaniu z chorym łuszczycowym, rozpoczął prof. Elder referatem dotyczącym genetycznego związku łuszczycy z innymi chorobami. Przewodniczący tej części kongresu, prof. Mrowietz, omówił najczęstsze, towarzyszące łuszczycy schorzenia i związane z tym problemy terapeutyczne, a szczególnie ryzyko interakcji lekowych. Współistnienie łuszczycy z chorobami układu krążenia i wynikające z tego implikacje terapeutyczne stanowiły przedmiot wykładu prof. Barkera.

Kolejne, piątkowe sympozjum zintegrowane poświęcono farmakogenetyce łuszczycy. Za wstęp postąpił wykład prof. Christophersa (Niemcy), który przybliżył słuchaczom kliniczny aspekt choroby. Autor podkreślił jej fenotypową różnorodność i trudności, podobnie jak w innych chorobach o wieloczynnikowym modelu dziedziczenia, w przyjęciu uniwersalnego podziału choroby. Zdaniem prof. Christophersa, z praktycznego punktu widzenia lepsza niż tradycyjny podział uwzględniający umiejscowienie zmian jest klasyfikacja choroby na łuszczycę stabilną i niestabilną, łuszczycę z pojedynczymi i z licznymi zmianami na skórze oraz łuszczycę poddającą się i wykazującą oporność na leczenie ogólne (*responders vs non-responders*). W tej sesji głos zabrali również eksperci prężnie rozwijających się firm farmaceutycznych i biotechnologicznych, którzy nakreślili dalsze perspektywy rozwoju, służące poznaniu patogenezy i leczeniu łuszczycy. Zwrócono uwagę na fakt, że dzięki osiągnięciom genetyki molekularnej dotychczasowy algorytm postępowania obejmujący diagnostykę i leczenie łuszczycy będzie już wkrótce poszerzony o ocenę predyspozycji do wystąpienia choroby, celowany

skryning, wczesne rozpoznanie, indywidualnie dobrane leczenie i jego monitorowanie. Tę część spotkania zamknęła dyskusja panelowa nad naukowymi i rynkowymi perspektywami, jakie niosą osiągnięcia farmakogenetyki.

Uzupełnieniem obrad była prezentacja licznych prac w formie plakatów. Zakres tematów prezentowanych w tej formie był bardzo szeroki i obejmował epidemiologię i klinikę łuszczycy, badania genetyczne, procesy komórkowe kontrolujące proliferację i różnicowanie keratynocytów, nowe możliwości terapeutyczne, a szczególnie doświadczenia w stosowaniu leków biologicznych.

Kongres, wypełniony wykładami do ostatniej minuty, zakończono w sobotę, 3 grudnia wczesnym popołudniem, wyjątkowo słonecznym jak na Londyn. Biorąc pod uwagę dotychczasową dynamikę prowadzonych badań, należy żywić nadzieję, że najbliższe 3 lata dzielące nas od kolejnego spotkania w Londynie przyniosą nowe odkrycia, które pozwolą na lepsze poznanie patogenezы łuszczycy i jeszcze bardziej skuteczne jej leczenie.