

Systemová sklerodermie: od zkoumání mechanismů kožní fibrózy k potenciální cílené terapii

Doc. MUDr. Michal Tomčík, Ph.D.
Revmatologická klinika 1. LF UK a Revmatologického ústavu, Praha

Systemová sklerodermie (SSc) je vzácné (prevalence 17,6 / 100 000), autoimunitní systémové onemocnění pojiva, pro které je charakteristická vaskulopatie kapilár a tepen malého průsvitu, dysregulace imunitní odpovědi a progredující tkáňová fibróza postihující kůži, plíce, srdce, trávicí trakt a ledviny. SSc je provázena aktuálně nejvyšší specifickou úmrtností a představuje jedno z nejhůře farmakologicky ovlivnitelných systémových onemocnění pojiva. To obzvláště platí v pozdních fázích nemoci, kdy dominuje nezvratné poškození muskuloskeletálního systému a zejména vnitřních orgánů, které výrazně snižují celkovou funkci, schopnost provádět běžné denní činnosti a kvalitu života. Navzdory pokroku v základním, translačním a klinickém výzkumu v posledních dekádách zůstává etiologie a patofyziologie tohoto komplexního a heterogenního onemocnění stále neúplně objasněna. Mezi možné důvody poměrně pomalého pokroku či neexistence chorobu modifikující léčby SSc může patřit heterogenita klinických projevů, multiorganové postižení, variabilita přirozeného průběhu nemoci a odpovědi na léčbu či nízká prevalence samotné nemoci. V současnosti dostupné možnosti farmakologické terapie jsou převážně zaměřené na zánětlivé projevy a manifestace vaskulopatie, mají proměnlivou a nepředvídatelnou účinnost, obvykle nežádoucí bezpečnostní profil a pouze mírný vliv na dlouhodobé přežití. Účinná kauzální terapie projevů tkáňové fibrózy však není toho času k dispozici. Je zde tedy výrazná potřeba aplikace nových poznatků z patogeneze k nalezení potenciální cílené terapie zaměřené na hlavní patologické rysy tohoto onemocnění. Dalším úskalím SSc je nedostatek validovaných biologických markerů a potenciálních prediktorů léčebné odpovědi pro aktuálně dostupnou farmakoterapii za účelem optimalizace stratifikace pacientů s tímto heterogenním onemocněním, minimalizace možných nežádoucích účinků a maximalizace potenciálního přínosu terapie.

Jednou z námi studovaných nových molekul v patogenezi SSc je S100A4 protein, který je dobře znám jako promotor tvorby metastáz a biomarker některých nádorových onemocnění, ale již méně jako molekula s prokázanou prozánětlivou rolí u některých systémových revmatických onemocnění či profibrotickou rolí u tkáňové fibrózy postihující ledviny, játra či myokard. Výsledky naší práce prokázaly zvýšení lokální exprese S100A4 v postižené kůži pacientů se SSc a v izolovaných dermálních fibroblastech ve srovnání se zdravými kontrolami (ZK). S100A4 amplifikoval stimulační účinky hlavního profibrotického cytokinu TGF- β , aktivoval fibroblasty a zvýšil produkci kolagenu, zatímco jeho utlumení potlačilo tuto signální dráhu a tvorbu složek extracelulární matrix. Deficit S100A4 u knock-out myši vedl k účinnému potlačení rozvoje experimentální kožní fibrózy a aplikace humanizovaných monoklonálních protilátek proti S100A4 vedla k redukci etablované kožní fibrózy pod úroveň před zahájením terapie ve dvou myších modelech. Tento efekt byl zprostředkovan utlumením kanonické i nekanonické signální dráhy TGF- β a klíčových prozánětlivých signálních drah. V klinické části projektu jsme dále prokázali a následně v nezávislé rozšířené kohortě validovali zvýšené systémové koncentrace S100A4 u pacientů se SSc oproti ZK, vyšší hladiny u závažnějšího podtypu SSc či u přítomnosti intersticiálního plicního postižení (ILD). Léčba progredujícího SSc-ILD intravenózními pulzy cyklofosfamidu vedla ke snížení systémových hladin S100A4, jehož koncentrace před zahájením terapie dokázaly predikovat snížení ukazatelů systémového zánětu po šesti měsících terapie.

Závěrem lze shrnout, že S100A4 je nová molekula s prokázanou profibrotickou rolí v patogenezi SSc a potenciálním cílem antifibrotické léčby a může najít uplatnění i při monitorování klinické aktivity nemoci, či fibrotického postižení plic.

Nejvýznamnější publikace:

1. **Tomcik M**, Palumbo-Zerr K, Zerr P, Avouac J, Dees C, Sumova B, Distler A, Beyer C, Cerezo LA, Becvar R, Distler O, Grigorian M, Schett G, Senolt L, Distler JH. S100A4 amplifies TGF- β -induced fibroblast activation in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Sep;74(9):1748-55. IF₂₀₁₅ 12,384; Q1, D1 v Rheumatology
2. **Tomcik M**, Zerr P, Pitkowski J, Palumbo-Zerr K, Avouac J, Distler O, Becvar R, Senolt L, Schett G, Distler JH. Heat shock protein 90 (Hsp90) inhibition targets canonical TGF- β signalling to prevent fibrosis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):1215-22. IF₂₀₁₄ 10,377; Q1, D1 v Rheumatology
3. **Tomcik M**, Palumbo-Zerr K, Zerr P, Sumova B, Avouac J, Dees C, Distler A, Becvar R, Distler O, Schett G, Senolt L, Distler JH. Tribbles homologue 3 stimulates canonical TGF- β signalling to regulate fibroblast activation and tissue fibrosis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar;75(3):609-16. IF₂₀₁₆ 12,811; Q1, D1 v Rheumatology