

IL-17 – UM NOVO ALVO TERAPÊUTICO NA PSORÍASE

Tiago Torres¹, Paulo Filipe²

¹Assistente Hospitalar de Dermatovenereologia e Responsável pela Consulta de Psoríase/Consultant of Dermatology and Head of the Psoriasis Outclinic, Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar do Porto; Assistente de Dermatologia do Mestrado Integrado em Medicina - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

²Consultor em Dermatovenereologia e Coordenador da Consulta de Psoríase/Consultant of Dermatology and Head of the Psoriasis Outclinic, Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar Lisboa Norte; Director da Unidade de Investigação em Dermatologia do Instituto de Medicina Molecular – Universidade de Lisboa, Portugal

PALAVRAS-CHAVE – Anticorpos monoclonais; Interleucina-17; Psoríase.

IL-17 – A NEW THERAPEUTIC TARGET IN PSORIASIS

KEY-WORDS – Antibodies, Monoclonal; Interleukin-17; Psoriasis.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Abril/April 2014; Aceite/Accepted – Maio/May 2014

Correspondência:

Dr. Tiago Torres

Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar do Porto
Hospital de Santo António

Rua D. Manuel II, S/N

Edifício da Consultas Externa, Ex CICAP

4099-001 Porto, Portugal

Email: Tiagotorres2002@hotmail.com

Nos últimos anos tem-se observado um grande avanço no conhecimento da fisiopatologia da psoríase. A demonstração da eficácia da ciclosporina A no tratamento da psoríase nos anos 80 demonstrou o papel fundamental dos linfócitos na sua imunopatogénese¹. Desde então, a investigação direccionou-se para o sistema imunológico, tentando identificar as células e citocinas intervenientes, levando ao desenvolvimento de terapêuticas direccionadas que revolucionaram o tratamento da psoríase².

Uma das mais recentes e provavelmente mais promissora descoberta na investigação da psoríase foi o papel dos linfócitos Th17 e de uma das suas citocinas, a IL-17, na patogénese, progressão e manutenção da doença.

A IL-17 é uma citocina pró-inflamatória que pertence a uma família de 6 membros (IL-17A a IL-17F)³. A IL-17A, habitualmente chamada de IL-17, foi a primeira a ser identificada e tem um elevado grau de homologia com a IL-17F, ligando-se ao mesmo

Carta ao Editor

receptor (IL-17RA e RC). A IL-17A tem sido implicada na fisiopatologia de múltiplas doença imunomediadas, como a artrite reumatóide, lúpus e doença de Crohn⁴⁻⁶. Contudo, apesar de a IL-17 estar implicada em várias doenças inflamatórias, ela é também essencial na defesa contra microorganismos, confirmado pelo aumento da susceptibilidade a infecções provocadas por *Klebsiella pneumoniae* e *Candida albicans* em casos de ratos transgênicos com deficiência de IL-17⁷.

A IL-17 induz o recrutamento de neutrófilos nos locais de inflamação, sendo produzida por múltiplas células, mas predominantemente pelos linfócitos Th17. Modelos murinos com ratos transgênicos com deficiência do receptor da IL-17 demonstraram não desenvolver lesões psoríase-like induzidas em laboratório⁸. Em doentes com psoríase, os linfócitos Th17 e a IL-17 encontram-se aumentados nas lesões e, a administração local de IL-23, que é essencial no desenvolvimento de linfócitos Th17, induz o aparecimento de lesões psoríase-like⁹. Desta forma, a IL-17 parece ser um excelente alvo terapêutico na psoríase.

A via mais directa para bloquear as funções mediadas pela IL-17 consiste na inibição da citocina ou do receptor. Actualmente estão em desenvolvimento três anticorpos monoclonais contra a IL-17A ou IL-17R: o secukinumab (AIN457, Novartis), um anticorpo completamente humano, que completou recentemente estudos de fase III para a psoríase⁹; o ixekizumab (LY2439821, Eli Lilly), um anticorpo humanizado, que completou um estudo de fase II para a psoríase¹⁰; e o brodalumab (AMG-827, Amgen), um anticorpo monoclonal inteiramente humano contra o IL-17RA que completou estudos de fase II e tem em curso um estudo de fase III para a psoríase¹¹. Os resultados preliminares foram encorajadores, demonstrando uma elevada rapidez de acção e eficácia associado a um perfil de segurança favorável. Ainda assim, o impacto fisiológico a longo prazo do bloqueio da IL-17 precisa de ser demonstrado em ensaios clínicos mais longos e com maior número de doentes.

Na edição de Março-Abril da Acta Médica Portuguesa os autores abordam o papel da IL-17 na imunopatogénese da psoríase e o potencial terapêutico da sua inibição¹².

Em conclusão, a IL-17 parece ser um importante alvo terapêutico na psoríase, quer através da sua inibição directa, como pela inibição do seu receptor, uma vez que o seu bloqueio parece conseguir

maximizar a eficácia terapêutica e reduzir os riscos associados a uma imunossupressão mais alargada.

REFERÊNCIAS

1. Prens E, Debets R, Hegmans J. T lymphocytes in psoriasis. *Clin Dermatol*. 1995;13(2):115-29.
2. Torres T, Velho GC, Sanches M, Selores M. Psoriasis in the era of biologics. *Acta Med Port*. 2010;23(3):493-8.
3. Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003;14(2):155-74.
4. 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(5):2832-8.
5. 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(8):589-93.
6. 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(1):65-70.
7. Girolomoni G, Mrowietz U, Paul C. Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17. *Br J Dermatol*. 2012;167(4):717-24.
8. Nakajima K, Kanda T, Takaishi M, Shiga T, Miyoshi K, Nakajima H, et al. Distinct roles of IL-23 and IL-17 in the development of psoriasis-like lesions in a mouse model. *J Immunol*. 2011;186(7):4481-9.
9. Chiricozzi A, Krueger JG. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22(8):1-13.
10. 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(13):1190-9.
11. 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(13):1181-9.
12. Torres T, Filipe P. Interleukin-17 as a therapeutic target in psoriasis. *Acta Med Port* 2014;27(2):252-8.