

IgA pemfigus provázející mnohočetný myelom – editorial

K. Veselý

I. patologicko-anatomický ústav Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednostka doc. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D.

Adam Z et al. IgA pemfigus provázející mnohočetný myelom vymizel při léčbě bortezomibem (Velcade), cyklofosfamidem a dexametazonem. Popis případu a přehled literatury. *Vnitř Lék* 2009; 55(10): 981–990.

IgA pemfigus je vzácné autoimunitní mukokutánní bulózní onemocnění charakterizované tvorbou protilátek proti buněčným povrchům epidermálních keratinocytů. Spolu s dalšími variantami, jako je klasický pemfigus, herpetiformní pemfigus nebo paraneoplastický pemfigus, patří do skupiny pemfigů, u kterých jsou v naprosté většině přítomny protilátky třídy IgG [1]. Případů pemfigu s protilátkami třídy IgA je v literatuře popsáno pouze několik desítek. Jako autoantigeny byly u IgA pemfigu příležitostně identifikovány desmoglein (Dsg) 1 a Dsg 3, případně desmocollin (Dsc) 1, které představují adhezni molekuly desmosomů, buněčných spojů epiteliálních buněk. U části případů klasifikovaných jako typ intraepidermální neutrofilní IgA dermatózy (IEN) nebyly autoantigeny dosud identifikovány a je možné, že se nejedná o komponenty desmosomů [2]. Některé v literatuře popisované případy IgA pemfigu byly asociovány s IgA gammapatií, tak jako u pacientky popisované v článku Adama et al, jindy s plicní malignitou. IgA pemfigus tak lze považovat za paraneoplastické onemocnění [1]. Zcela přesné vysvětlení patofyziologického mechanismu vzniku choroby a klasifikace IgA zprostředkovaných pustulóz-

ních dermatóz vyžaduje akumulaci dalších případů a další studie [3].

V poslední dekádě došlo v oblasti protinádorové terapie k významnému pokroku, tak jak se rozvíjí naše poznání molekulární biologie a karcinogeneze. Pokroky v molekulární biologii vedly k objevům četných potenciálních terapeutických cílů u nádorových chorob.

Proliferace, apoptóza, angiogeneze, invaze a metastazování nádorových buněk jsou regulovány různými signálními dráhami, které jsou tvořeny extracelulárními ligandy, transmembránovými receptory, intracelulárními signálními proteinkinázami a transkripčními faktory [4]. Tyto intracelulární signální efekторы jsou regulovány zevními faktory, mezi něž patří epigenetické změny, onkogenní mutace, chaperony a ubikvitin-proteazomové dráhy. Částečné pochopení těchto velmi komplexních intracelulárních pochodů umožnilo vývoj chemoterapeutických agens, která nejsou již zaměřena pouze tradičně na mitotické dělení, DNA syntézu a DNA reparační mechanismy. Mezi tato nová farmaka patří i ta, která cílí na ubikvitin-proteazomový systém. Adekvátní funkce tohoto systému, který se účastní obměny intracelulárních proteinů, je zásadní pro buněčné funkce, jako je regulace buněčného cyklu, sig-

nalizace, diferenciaci a DNA reparace. Kromě toho je systém zapojen do degradace tumor-supresorových, proapoptotických a onkogenních proteinů. Proces zahrnuje navázání molekul ubikvitinu na cílové proteiny, které jsou poté degradovány proteazomovým komplexem. Ubikvitin-proteazomový systém zahrnuje nejrozličnější enzymy, které jsou možným cílem terapeutických intervencí. Preklinické studie prokázaly, že narušení tohoto systému inhibuje proliferaci, indukuje apoptózu, zvyšuje účinnost chemoterapie a radiotherapie a ruší chemorezistenci.

Prvním úspěšně vyvinutým proteazomovým inhibitorem je bortezomib, použitý rovněž k terapii pacientky Adama et al, který je u mnohotného myelomu již součástí standardní terapie [5]. Inhibitory proteazomů, nejprve syntetizované jako nástroje výzkumu proteolytických procesů, se zařadily mezi možné kandidáty farmak, když bylo zjištěno, že indukují apoptózu preferenčně u transformovaných buněk.

Intracelulární degradace proteinů je zprostředkována proteazomem, který je finálním společným efekterem ubikvitin-dependentní a z velké části i ubikvitin-independentní proteolýzy. V eukaryotických buňkách jsou substrátové proteiny transformovány polyubikviti-

nací ubiquitin-konjugujícím systémem. Polyubikvitinované proteiny poté podléhají proteolýze zprostředkované proteazomem, který zahrnuje až 5 různých proteolytických aktivit, které zabezpečují degradaci proteinů na oligopeptidy. Inhibitory proteazomů jsou syntetické, většinou peptidové povahy, ale je známa i řada přírodních produktů nebilkovinné povahy inhibující proteazomy. Patří mezi ně např. laktacystin, produkováný bakteriemi *Streptomyces* nebo salinosporamid A, syntetizovaný mořskou bakterií *Salinispora tropica*.

Jeden z mechanismů protinádorového efektu proteazomových inhibitorů zahrnuje supresi NFκB signální dráhy, a to stabilizací IκB, který váže NFκB a zabráňuje jeho translokaci do jádra. Inhibice NFκB je velmi atraktivním přístupem protinádorové terapie, vzhledem k jeho rolím v angiogenezi, buněčné invazi, onkogenezi, proliferaci a supresi apoptózy. Navíc, inhibice NFκB vede k chemosenzitizaci, neboť mnoho chemoterapeutik aktivuje antiapoptotické funkce NFκB.

Zvláště silné důkazy pro terapeutické intervence v NFκB signální dráze byly zjištěny u mnohotného myelomu. Adheze myelomových buněk ke stromatu kostní dřeni indukuje NFκB-dependentní produkci interleukinu 6, který má účinek antiapoptotický a dále účinek růstového faktoru.

Inhibitory proteazomů mají nicméně četné další významné mechanismy účinku [6]. Interferencí s časovanou degradací cyklinů a jiných proteinů regulujících buněčný cyklus indukují zástavu buněčného cyklu. Mají rovněž schopnost stabilizovat proapoptotické proteiny, jako je p53 a Bax, při současném vlivu na snížení hladin některých antiapoptotických bílkovin, jako je bcl-2. Bortezomibem zprostředkovaná apoptóza je doprovázena in-

dukci c-Jun-NH₂ terminální kinázy, tvorbou volných kyslíkových radikálů, uvolněním mitochondriálních proteinů s proapoptotickými funkcemi, např. cytochromu c, a aktivací apoptózy zprostředkované kaspázou 8 i 9.

Účinky bortezomibu byly prokázány i u jiných non-hodgkinských lymfomů, u folikulárního lymfomu, lymfomu z plášťových buněk a z lymfomu z buněk marginální zóny.

Když byl bortezomib vyvíjen jako farmakum, byly vážné obavy, že v důsledku vitální role proteazomů v buněčné homeostáze bude jeho užití spojeno s velmi vážnými vedlejšími účinky. Naštěstí byl dokumentován akceptovatelný terapeutický index, i když je určité riziko toxických účinků.

Inhibice proteazomů je racionálním terapeutickým přístupem, jednak v důsledku samotné inhibice, ale i pro chemosenzitizaci a prolomení chemorezistence. Jak již bylo zmíněno dříve, mnoho chemoterapeutik aktivuje antiapoptotickou NFκB dráhu a blokování této indukce inhibicí proteazomů zvyšuje jejich efektivitu. Podobně mohou být narušeny i další mechanismy, které umožňují nádorovým buňkám přežívat chemoterapii. Jedním z nich je overexprese bcl-2, ale proteazomová inhibice indukuje fosforylaci bcl-2 a jeho štěpení do proapoptotických fragmentů.

Z těchto důvodů byl bortezomid úspěšně kombinován s řadou chemoterapeutik, např. karboplatinou, docetaxelem, irinotekanem, thalidomidem a dalšími, aniž by se významně zvýšila jeho toxicita, a v řadě případů byla prokázána vyšší účinnost těchto kombinací.

Účinnost inhibitorů proteazomů u hematologických malignit je v kontrastu s rezistencí solidních nádorů vůči těmto agens, přičemž příčiny této rezistence nejsou dosud známy.

Poté, co byl proteazom potvrzen jako cíl protinádorové terapie, bylo pátráno, zda mohou mít i jiné inhibitory určité výhody. V současnosti jsou testovány preparáty 2. generace (salinosporamid A a carfilzomib). Na rozdíl od bortezomibu se vážou na proteazom ireverzibilně. Výsledky studií zatím naznačují, že ve srovnání s bortezomidem jsou účinnější a s širším spektrem aktivit.

Bortezomib, spolu s dalšími novými farmaky, jako je thalidomid či lenalidomid, tak v poslední dekádě pomohl podstatně vylepšit prognózu myelomu, i když obecně jsou nicméně vyhlídky pacientů stále špatné, myelom i dnes zůstává nekurabilní chorobou [7].

Literatura

1. Oiso N, Yamashita C, Yoshioka K et al. IgG/IgA pemphigus with IgG and IgA antidesmoglein 1 antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1012-1017.
2. Hashimoto T. Immunopathology of IgA pemphigus. *Clin Dermatol* 2001; 19: 683-689.
3. Yasuda H, Kobayashi H, Hashimoto T et al. Subcorneal pustular dermatosis type of IgA pemphigus: demonstration of autoantibodies to desmocollin-1 and clinical review. *Br J Dermatol* 2000; 143: 144-148.
4. Ma WW, Adjei AA. Novel agents on the horizon for cancer therapy. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 111-137.
5. Orlowski RZ, Kuhn DJ. Proteasome inhibitors in cancer therapy: lessons from the first decade. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1649-1657.
6. Nencioni A, Grünebach F, Patrone F et al. Proteasome inhibitors: antitumor effects and beyond. *Leukemia* 2007; 21: 30-36.
7. Ocio EM, Mateos MV, Maiso P et al. New drugs in multiple myeloma: mechanisms of action and phase I/II clinical findings. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1157-1165.

prim. MUDr. Karel Veselý, Ph.D.

www.fnusa.cz

e-mail: karel.vesely@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 22. 7. 2009