

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Josef Laurin

Biologická léčba a její vliv na průběh latentních virových infekcí u pacientů s psoriázou
Biological treatment and its influence on the course of latent viral infections in patients with
psoriasis

Bakalářská práce

Vedoucí práce: RNDr. Jana Šmahelová

Praha, 2019

Poděkování

Chtěl bych především poděkovat moji školitelce RNDr. Janě Šmahelové za její velkou trpělivost, ochotu, odborné rady a vstřícný přístup, RNDr. Ruth Tachezy, Ph.D. za konzultaci a její cenné rady při psaní práce a také rodině Krížových za jejich podporu.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 16. 8. 2019

Josef Laurin

Abstrakt

Existuje přes 80 identifikovaných autoimunitních onemocnění. Mezi ty s nejvyšší prevalencí patří psoriáza, jejíž celosvětová prevalence se pohybuje okolo 2–5 %. Léčebné postupy tohoto zánětlivého onemocnění kůže lze rozdělit následovně: v případech nízké závažnosti se používají topické přípravky pro lokální léčbu a při jejich nedostatečném efektu se přistupuje k silnějším terapiím. Při střední závažnosti onemocnění je nasazována fototerapie a dále při středních až těžkých formách onemocnění se nasazuje léčba systémová. Mezi možnostmi systémové terapie patří například cytostatikum metotrexát a imunosupresivum cyklosporin, případně retinoidy (analogy vitamínu A). Ani systémové terapie však nemusí mít žádaný efekt nebo mohou mít negativní vliv na celkový stav pacienta. V takových případech se využívá biologická léčba.

Biologická léčba je obvykle prováděna protilátkami a fúzními proteiny, které jsou vyrobeny pomocí rekombinantních technologií. Pro léčbu psoriázy se používají nejčastěji inhibitory faktoru nádorové nekrózy α (TNF- α) a interleukinů 12, 17 a 23 (IL-12, IL-17 a IL-23). Při inhibici imunitního systému biologie bylo potvrzeno, že může docházet k reaktivaci virových infekcí. Ty mohou následně vést až k rozvoji onemocnění vyvolaných latentními virovými infekcemi.

Klíčová slova

biologická léčba, TNF-alfa, polyomaviry, papilomaviry, psoriáza, latentní infekce, reaktivace

Abstract

There are more than 80 identified autoimmune diseases. One of the most prevalent ones is psoriasis. Its prevalence is around 2–5 % worldwide. The treatment of this inflammatory skin disease can be divided as follows: in cases of low severity, topical therapies are used for local treatment and in the cases of insufficient effect, stronger therapies are used. Phototherapy is used for moderate severity, and systemic therapy is used in moderate to severe disease. Systemic agents include cytostatic methotrexate, immunosuppressant cyclosporin, or retinoids (vitamin A analogues). However, even systemic therapies may not yield the desired effects or may have adverse effects on the overall condition of the patient. In those cases, biological therapy comes to use.

Biological therapy is usually conducted using antibodies and fusion proteins, which are made using recombinant technologies. Tumour necrosis factor α (TNF- α) and interleukin 12, 17 and 23 (IL-12, IL-17 and IL-23) inhibitors are the most commonly used in the treatment of psoriasis. During the inhibition of the immune system, it has been confirmed that a reactivation of viral infections can occur. These reactivations may subsequently lead to the development of various diseases caused by latent viral infections.

Key words

biological treatment, TNF-alpha, polyomavirus, papillomavirus, psoriasis, latent infection, reactivation

Obsah

Abstrakt.....	II
Abstract.....	III
Obsah.....	IV
Seznam použitých zkratk V	
1 Úvod.....	1
2 Psoriáza.....	2
2.1 Klinické projevy psoriázy.....	2
2.2 Psoriatický kožní mikrobiom.....	3
2.3 Vznik psoriázy.....	4
2.3.1 Imunopatologie psoriázy.....	4
2.4 Terapeutické přístupy.....	7
2.4.1 Topická léčba.....	7
2.4.2 Fototerapie.....	8
2.4.3 Systémová léčba.....	8
2.4.4 Biologická léčba.....	9
3 Biologická léčba cílená proti TNF- α	10
3.1.1 Formy TNF- α a jeho interakce.....	11
3.1.2 Mechanismus účinku anti-TNF- α terapií.....	12
3.1.3 Rizika a doporučené postupy pro léčbu psoriázy anti-TNF- α terapií.....	13
4 Virové infekce při biologické terapii psoriázy.....	14
4.1 Reaktivace latentních virových infekcí.....	14
4.1.1 Virus hepatitidy B.....	14
4.1.2 Virus hepatitidy C.....	15
4.1.3 Lidský virus imunologické nedostatečnosti.....	16
4.1.4 Varicella-zoster virus.....	16
4.1.5 Polyomaviry.....	17
4.1.6 Papilomaviry.....	18
5 Závěr.....	20
Seznam použité literatury.....	22

Seznam použitých zkratek

ADCC	cytotoxicita závislá na protilátkách
AIDS	syndrom získaného imunodeficitu
APC	buňka prezentující antigen
ČR	Česká republika
DC	dendritická buňka
DLQI	dermatologický index kvality života
EBV	Epstein-Barrové virus
Fab	antigen vázající fragment
HBcAb	core protilátka viru hepatitidy B
HBsAg	povrchový antigen viru hepatitidy B
HBV	virus hepatitidy B
HCV	virus hepatitidy C
HIV	virus lidské imunitní nedostatečnosti
HPV	lidský papilomavirus
IgG	imunoglobulin G
IL	interleukin
IFN- γ	interferon γ
JCPyV	JC polyomavirus
mAb	monoklonální protilátka
MC	Molluscum contagiosum
PASI	index závažnosti a rozšíření psoriázy
PML	progresivní multifokální leukoencefalopatie
sTNF- α	solubilní forma TNF- α
TACE	enzym konvertující TNF- α
TGF- α	transformující růstový faktor α
T _H	pomocný T lymfocyt
tmTNF- α	transmembránová forma TNF- α
TNF- α	faktor nádorové nekrózy α
TNFR	receptor faktoru nádorové nekrózy
VZV	Varicella-zoster virus

1 Úvod

Psoriáza je chronické multifaktoriální zánětlivé onemocnění postihující hlavně kůži. Jde o autoimunitní poruchu zprostředkovanou T-lymfocyty. Příčina tohoto onemocnění není dosud zcela objasněna. Jde s velkou pravděpodobností o souhru environmentálních faktorů a genetických predispozic pacienta. Psoriáza se vyskytuje v několika typech. Nejčastějším z nich je ložisková psoriáza, která se vyskytuje u většiny zaznamenaných případů (Menter *et al.*, 2008).

Léčebné postupy při léčbě psoriázy lze rozdělit do tří skupin dle závažnosti stavu. Při lehčí formě psoriázy se používá topická (lokální) léčba, která je vždy základní terapeutickou metodou. Používají se mnohé účinné látky (zejména pak kortikosteroidy) v různých formách, jako jsou krémy, masti a gely, pěny či roztoky (Menter & Griffiths, 2007). Postihuje-li onemocnění větší plochy těla, tak je nasazována fototerapie, tedy léčba UV zářením. V případě výskytu střední až vážné formy psoriázy nebo při neúčinných předchozích léčbách je nasazována systémová léčba. Nejstarší látkou pro léčbu psoriázy je cytostatikum metotrexát, který často vyvolává vedlejší účinky, podobně jako imunosupresivní látky.

Druhou kategorií látek působících systémově na zánětlivý proces jsou biologika, což jsou biotechnologicky vyrobené monoklonální protilátky nebo rekombinantní proteiny. Jedná se nejčastěji o inhibitory faktoru nádorové nekrózy α (TNF- α), což je dominantní prozánětlivý cytokin produkovaný aktivovanými makrofágy, T-lymfocyty, monocyty a dalšími buňkami (Kriegler *et al.*, 1988; Austin *et al.*, 1999; Kroner *et al.*, 2014). Inhibitory TNF- α byly také uvedeny na trh jako první (Remicade, Detail léčivého přípravku, SÚKL, 2000, dostupné na <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0027283&tab=available>). Patří mezi ně monoklonální protilátky infliximab, adalimumab, rekombinantní TNF- α receptor etanercept a novější certolizumab. Používány jsou i inhibitory interleukinů 12 a 23 (IL-12 a IL-23), jako monoklonální protilátka (mAb) ustekinumab, interleukinu 17 (IL-17), jako jsou secukinumab, ixekizumab a brodalumab. Nejnovější generací jsou léky blokující pouze IL-23 guselkumab a risankizumab (Menter *et al.*, 2019).

Biologická terapie je však spojena s rizikem vedlejších účinků. Může se jednat o pouhé reakce v místě vpravení látky. Jiným vedlejším účinkem mohou být různé kožní problémy, a to zhoršení psoriázy nebo patologie způsobené reaktivací latentních virových a bakteriálních infekcí. Důsledek reaktivace latentních infekcí se však neomezuje jen na kožní onemocnění. Jednou ze závažných chorob způsobenou reaktivací latentní infekce je tuberkulóza. Proto je

také součástí vyšetření před zahájením biologické léčby vyšetření na tuberkulózu (Pathirana *et al.*, 2009). U virových infekcí je méně informací, jak o jejich aktivitě, tak i o prevalenci virů u této poruchy. I zde je však také doporučováno vyšetření na vybraný typ infekcí, hlavně na virus lidské imunitní nedostatečnosti (HIV) a virus hepatitidy typu B (HBV) (Nordgaard-Lassen *et al.*, 2012). Tato bakalářská práce se bude věnovat biologickým lékům inhibujícím především TNF- α při terapii psoriázy a vlivem této inhibice na (potenciální) reaktivaci latentních virových infekcí.

2 Psoriáza

Lupénka neboli psoriáza patří mezi nejrozšířenější chronická autoimunitní onemocnění, postihující celosvětově 2–5 % populace. Nemoc postihuje převážně kůži, ale také nehty a klouby. Výskyt onemocnění je srovnatelný u obou pohlaví (Danielsen *et al.*, 2013). Pravděpodobně jako součást změny životního stylu a prostředí dochází v poslední době k lehkému zvyšování prevalence psoriázy (Danielsen *et al.*, 2013). Celková prevalence je výrazně vyšší u bělošských populací než u mongolských a africko-amerických populací (Yip, 1984; Gelfand *et al.*, 2005). Nemoc je provázena silnou stigmatizací, a to hlavně kvůli nevzhlednosti plaků a mylné představě o nakažlivosti poruchy.

2.1 Klinické projevy psoriázy

Existuje několik typů psoriázy, které se rozlišují podle morfologie onemocnění. Často se však u pacientů jednotlivé typy onemocnění překrývají. Nejrozšířenějším z nich je ložisková (plaková) psoriáza (*psoriasis vulgaris*), která se vyskytuje u 80–90 % pacientů (Menter *et al.*, 2008). Kožní psoriáza se projevuje ve formě zarudlých plaků pokrytých bílými šupinami odumřelých buněk, zobrazených na obrázku 1, které mohou postihovat několik malých částí těla, ale také téměř celou jeho plochu (Menter *et al.*, 2008). V patogenezi kožních projevů psoriázy se uplatňuje několik dějů. Dochází k dilataci a rychlému množení buněk podpovrchových cév, což také způsobuje zarudnutí. Dále také velmi rychle diferencují keratinocyty, a dochází ke zvyšování tloušťky pokožky (Krueger & Bowcock, 2005). Tyto histologické příznaky vznikají důsledkem nahromadění převážně T-lymfocytů v kůži. Ty produkují látky indukující rychlost diference a dochází k hyperproliferaci keratinocytů (Lebwohl, 2003). Zánětlivá odezva imunitního systému je však mnohem komplexnější a účastní se jí mimo T-lymfocytů také dendritické buňky, neutrofilů a množství jimi produkováných cytokinů.



Obrázek 1. – Psoriatické plaky: Projevy plakové psoriázy na stehnech, zádech a boku (Zdroj: Archiv Dermatovenerologické kliniky 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha)

Dalším typem psoriázy je inverzní psoriáza vyskytující se především v kožních záhybech. Charakteristické pro tento typ jsou erytematózní plaky s minimálním výskytem šupin kůže, což je způsobeno vyšší mírou vlhkosti kůže v místech výskytu lézí (Menter *et al.*, 2008).

Erythrodermická forma psoriázy zasahuje více než 90 % celkového povrchu kůže. (Griffiths *et al.*, 2007). Erythrodermie je život ohrožujícím stavem, neboť kůže má porušené nejen termoregulační schopnosti, což může vést k hypotermii nebo dehydrataci (Menter *et al.*, 2008), ale také i obranné mechanismy proti infekcím. Organismus může být pak velmi náchylný k těžkým infekčním onemocněním (Green *et al.*, 1996).

Při nahromadění vyššího množství neutrofilů v rohové vrstvě pokožky vzniká pustulózní psoriáza, která může být doprovázena horečkami (Menter *et al.*, 2008). Projevuje se velkými puchýři na trupu a končetinách, které se mohou v některých případech spojovat a vytvářet tak až velká hnisající ložiska (Lebwohl, 2003).

Posledním typem psoriázy je její kapkovitý typ, *psoriasis guttata*, která je často předcházená streptokokovou infekcí (a to i bez předchozí zkušenosti s psoriázou). Charakteristická je svými malými, kapkovitými papulami na hrudníku a končetinách. Postihuje 2 % psoriatických pacientů (Menter *et al.*, 2008).

U přibližně 5–42 % případů výskytu psoriázy se může také rozvinout chronická psoriatická artritida, kdy dojde k zasažení kloubů. U těchto pacientů je pak mnohem vyšší riziko úmrtí ve srovnání s pacienty s jinou formou psoriázy (Lebwohl, 2003).

2.2 Psoriatický kožní mikrobiom

Kůže, orgán, který je při psoriáze postižen, je nejen obranou bariérou lidského těla, ale také zároveň místem výskytu velkého množství mikroorganismů, jako bakterií, virů nebo hub, které jsou důležitou součástí zdravé kůže. Tento mikrobiom může být nápomocný při udržování zdraví kůže. Například některé tyto komenzální bakterie mohou produkovat antimikrobiální peptidy, které mohou inhibovat růst blízkých příbuzných druhů těchto bakterií, aniž by měly vliv na organismy, které je produkují (Bastos *et al.*, 2009). Taxony mikroorganismů vyskytující se

ve zdravé a v psoriatické kůži jsou velmi podobné. Studie ale naznačují, že u této poruchy dochází ke změně v četnosti jednotlivých rodů. Změny v mikrobiomu u psoriázy probíhají na systémové úrovni, tedy i na místech mimo léze (Alekseyenko *et al.*, 2013). Dosavadní poznatky lze shrnout následovně: v psoriatickém mikrobiomu se v porovnání se zdravou kůží vyskytuje se zvýšenou hojností rod *Streptococcus*, naopak rod *Propionibacterium* je méně zastoupen. V případě rodu *Staphylococcus* jsou výsledky nejednoznačné (Gao *et al.*, 2008; Fahlén *et al.*, 2012; Alekseyenko *et al.*, 2013; Tett *et al.*, 2017). Nejhojnějším eukaryotním organismem v psoriatické kůži jsou houby z rodu *Malassezia*, které najdeme i ve zdravé kůži (Paulino *et al.*, 2006; Tett *et al.*, 2017). Tato oblast stále však vyžaduje mnohem podrobnější zkoumání, hlavně také kvůli možnému cílení léčby pro tuto nemoc. Samotná bakteriální infekce se může totiž dokonce podílet na vzniku a průběhu psoriázy (Menter *et al.*, 2008).

2.3 Vznik psoriázy

Přesný mechanismus vzniku psoriázy není zatím zcela vysvětlen. Onemocnění je považováno za multifaktoriální. Za hlavní spouštěcí faktory vzniku psoriázy jsou pokládány genetické predispozice a kombinace vnějších vlivů, jako například infekční onemocnění a další rizikové spouštěče. Náchylnější jsou také kuřáci (Huerta *et al.*, 2007). Podle spouštěcích faktorů lze rozdělit psoriázu na dva typy. Psoriáza I. typu se projevuje u lidí pod 40 let, nejvíce kolem 20. roku života. U těchto pacientů byla psoriáza častěji přítomna v jejich rodině, což naznačuje vznik kvůli genetickým predispozicím (Youn *et al.*, 1999). Genetické predispozice pro psoriázu, které zvyšují náchylnost pacienta k onemocnění, byly identifikované v lokusu náchylnosti k psoriáze *PSORS1*, který se nachází v oblasti hlavního histokompatibilního komplexu I. třídy na chromozomu 6p21.3. Alely v této oblasti, tedy alela *HLA-Cw6* genu *HLA-C*, alela genu *CDSN* a alela genu *HCR* jsou spojeny s vyšším rizikem výskytu psoriázy (Allen *et al.*, 2005). Kromě *PSORS1* existuje mnoho dalších lokusů spojených s náchylností k psoriáze (The International Psoriasis Genetics Study, 2003).

Psoriáza II. typu se projevuje u lidí starších 40 let. Většinou má tento typ psoriázy mírnější průběh (Youn *et al.*, 1999). U II. typu byla pozorována pouze slabá asociace s *PSORS1* alelami náchylnosti k psoriáze (Allen *et al.*, 2005), což ukazuje na vznik onemocnění spíše vnějšími faktory.

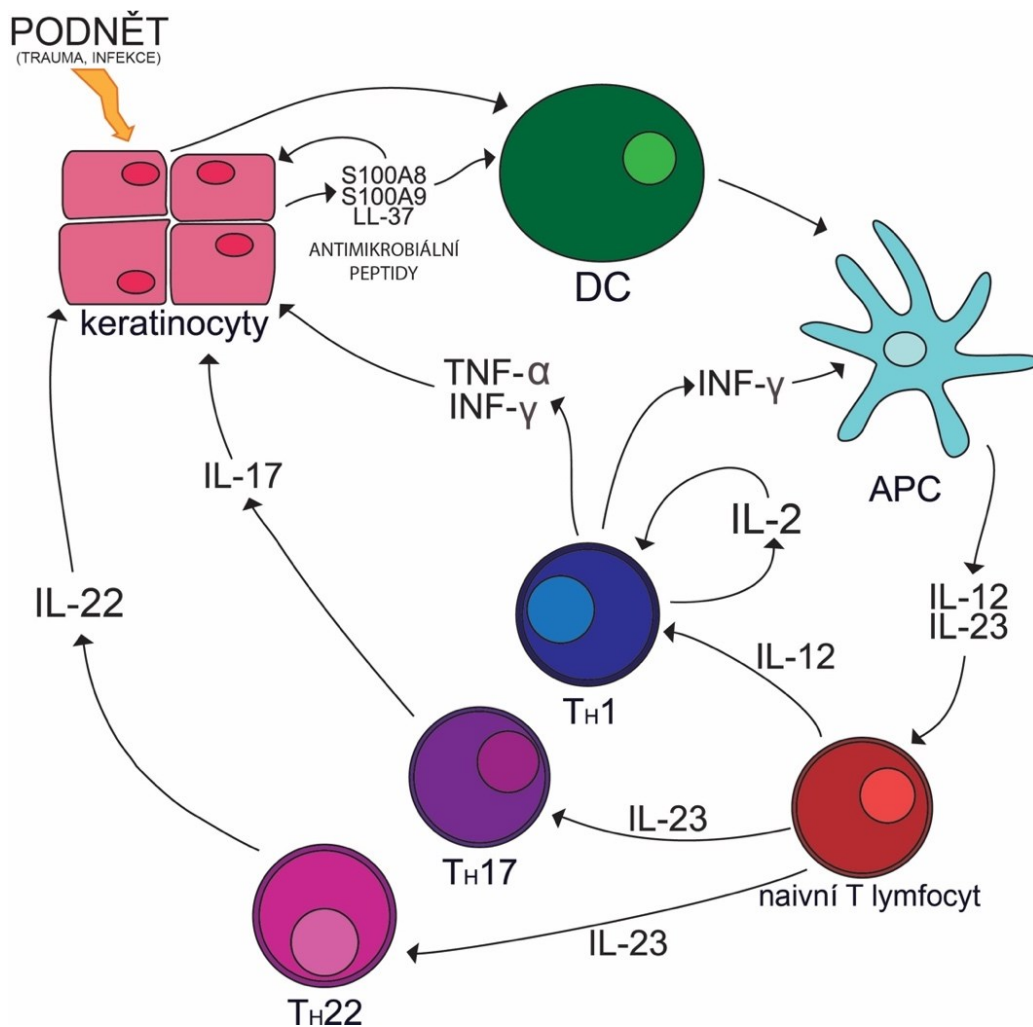
2.3.1 Imunopatologie psoriázy

Imunopatologie této nemoci dnes stále není ještě zcela objasněná. Dříve byla psoriáza považována za autoimunitní onemocnění prvního typu, což znamená, že v imunopatologii nemoci převažuje produkce velkého množství interferonu γ (IFN- γ), která je způsobena

aktivitou T_H1 lymfocytů (Austin *et al.*, 1999). U onemocnění druhého typu převažuje produkce IL-4 oproti IFN- γ , který je produkován T_H2 lymfocyty (Voehringer *et al.*, 2006).

Při posouzení současných vědeckých poznatků lze říci, že patologická dráha psoriázy se zaměřuje hlavně na interakce cytokinů TNF- α , IL-17 (známý také jako IL-17A) a IL-23. (Haider *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2016).

Klíčovou roli v imunopatologii psoriázy hraje aktivace dendritických buněk a T-lymfocytů (Haider *et al.*, 2008). Souhra těchto imunitních buněk ve spolupráci s keratinocyty vytváří prozánětlivou reakci, u které dojde k zacyklení. Samotný vznik onemocnění má dvě fáze. Nejprve probíhá fáze iniciační, kdy dochází k senzitivaci imunitního systému antigenem (z vnějšího prostředí nebo autoantigenem). Následuje fáze udržovací, ve které se udržuje prozánětlivá smyčka. Zjednodušené schéma tohoto procesu je znázorněno na obrázku 2.



Obrázek 2. – Zjednodušené schéma imunopatologické dráhy psoriázy: Po senzitivaci keratinocytů dojde k pohlcení antigenu dendritickou buňkou, která začne prezentovat antigen spolu s produkcí IL-12/23, které podporují vývin naivních T lymfocytů. Následně jsou diferencovány 3 různé hlavní populace T lymfocytů, T_H1, T_H17 a T_H22. Tyto T_H lymfocyty pak produkují vysoké množství IL-17/22, TNF- α a IFN- γ , které stimuluje nejen přechodící buňky této dráhy, ale hlavně keratinocyty, ve kterých indukují tvorbu antimikrobiálních peptidů a hyperproliferační stav. Na závěr antimikrobiální peptidy uzavírají zánětlivou smyčku, opět aktivují dendritické buňky a také napomáhají hyperproliferačnímu stavu keratinocytů.

Jako u každého autoimunitního onemocnění je prvotním krokem setkání antigen prezentujících buněk (APC) s antigenem. Dochází k pohlcení antigenu a aktivaci APC, tedy hlavně dendritických buněk (DC): epidermálních Langerhansových buněk a dalších kožních DC a také makrofágů (Nestle *et al.*, 1994; Piskin *et al.*, 2006; Cai *et al.*, 2011). Po aktivaci těchto buněk dochází k expresi řady cytokinů. Dendritické buňky po aktivaci produkují IL-12 a IL-23 (Cai *et al.*, 2011; Schurich *et al.*, 2018). Antigeny na povrchu APC mohou pak být rozpoznány prekurzory pomocných T-lymfocytů (T_H) a tyto prekurzorové buňky se začnou množit. Posléze dojde ke stimulaci těchto naivních T-lymfocytů IL-12 a IL-23 a dochází k jejich diferenciaci do několika tříd.

V psoriatických lézích nalezneme hlavně tyto tři podtypy T_H : T_H1 (stimulované IL-12), T_H17 a T_H22 (stimulované IL-23). Tyto lymfocyty se při nemoci rovněž vyskytují ve zvýšených množstvích v krevní cirkulaci (Kagami *et al.*, 2010).

V lézích najdeme nejvíce T_H17 lymfocytů. Jedná se o prozánětlivé $CD4^+$ T lymfocyty, které zde figurují jako producenti celé řady cytokinů, minoritně TNF- α a/nebo IFN- γ , ale především IL-17 (Lowe *et al.*, 2008). T_H17 jsou také producentem IL-22 (Liang *et al.*, 2006), který je secernován také T_H22 a T_H1 lymfocyty (Kagami *et al.*, 2010).

T_H1 lymfocyty po maturaci a migraci do lézí pak produkují a lokálně zvyšují hladiny TNF- α , IFN- γ a IL-2 (Nestle *et al.*, 1994; Austin *et al.*, 1999). Tyto cytokiny samotné však neindukují proliferaci keratinocytů (Kutsch *et al.*, 1993), která je typická pro psoriázu. IFN- γ však může zpětně stimulovat APC a indukovat v nich tvorbu IL-23 (Kryczek *et al.*, 2008). Důležitou roli v regulaci dráhy nemoci také hraje IL-2, který působí autokrinně na T_H1 lymfocyty a indukuje jejich proliferaci. Oproti tomu u T_H17 lymfocytů diferenciaci inhibuje (Fujimura *et al.*, 2013).

Třetím podtypem T_H lymfocytů přítomným v psoriatických lézích jsou T_H22 . Jejich hlavním produktem je IL-22, v nižších množstvích produkují i IL-17 a IFN- γ . IL-22 v lézích zesiluje signály indukované TNF- α , které přispívají k vytváření prozánětlivého mikroprostředí (Eyerich *et al.*, 2009).

K uzavření smyčky dochází při interakci cytokinů s keratinocyty, u kterých dojde ke změně proliferace a exprese prozánětlivých mediátorů. Hlavní roli zde hrají TNF- α , IL-17 a IL-22. Samotný TNF- α proliferaci keratinocytů neindukuje, k tomu je zapotřebí další cytokinové stimulace. Kombinovaný účinek IL-22 a TNF- α podstatně zvyšuje stimulaci keratinocytů k proliferaci (Eyerich *et al.*, 2009). Také keratinocyty vykazují v lézích silnější expresi IL-23 a napomáhají tak udržovat prozánětlivou smyčku (Piskin *et al.*, 2006). TNF- α spolu s IFN- γ může indukovat expresi transformujícího růstového faktoru α (TGF- α) v keratinocytech, který působí autokrinně a silně přispívá k hyperproliferaci keratinocytů (Valyi-Nagy *et al.*, 1992). TNF- α

také spouští v keratinocytech sekreci vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), což vede k indukci angiogeneze (Banno *et al.*, 2004), jejímž projevem je pak zarudnutí lézí. K tomuto efektu také mohou přispívat antimikrobiální peptidy S100A8 a S100A9, které kromě stimulace sekrece VEGF indukují v keratinocytech produkci TNF- α (Lee *et al.*, 2012). TNF- α též přitahuje do míst lézí neutrofilů a makrofágy, a to především v raných fázích zánětu (Banno *et al.*, 2004).

Cytokiny IL-17 a IL-22 zvyšují v keratinocytech expresi antimikrobiálních peptidů (Liang *et al.*, 2006). Jedná se hlavně o S100 peptidy vázající vápník, a to S100A8 a S100A9. Tyto peptidy mají důležitou funkci v regulaci proliferace keratinocytů a šíření zánětu. (Benoit *et al.*, 2006). Zmíněné molekuly chemotakticky přitahují do lézí i neutrofilů a působí jako jejich stimulanty (Ryckman *et al.*, 2003). Dalším antimikrobiálním peptidem ovlivňujícím průběh nemoci je LL-37 z rodiny cathelicidinů, který zde funguje jako autoantigen a stimuluje též proliferaci T-lymfocytů (Lande *et al.*, 2014).

2.4 Terapeutické přístupy

Léčbu psoriázy lze rozdělit podle metody aplikace účinné látky. Volba metody se odvíjí též od závažnosti onemocnění. V 80 % případů se vyskytne pouze mírná až středně těžká forma tohoto onemocnění. Tito pacienti pak mohou být léčeni topickými přípravky s obsahem kortikosteroidů (Menter *et al.*, 2009a). Pro středně těžké formy onemocnění je pak v kombinaci s předchozí formou léčby také nasazována fototerapie, pro vážnější formy se pak přistupuje k systémové či biologické léčbě.

2.4.1 Topická léčba

Topická léčba je základní metodou využívanou při léčbě psoriázy. Léčba topickými přípravky se liší podle účinných látek a podle jejich nosiče. Výběr nosiče se provádí podle oblasti zasažené psoriázou a specifických potřeb pacienta. Nosičů účinných látek je mnoho typů, například u vlasových ložisek jsou používány šampóny nebo pěny. Využívány jsou také masti, spreje, krémy, oleje a gely (Menter *et al.*, 2009a). Mnoho z topických přípravků je používáno samostatně, ale velmi často jsou nasazovány v kombinaci s dalšími topickými přípravky nebo jinou metodou léčby, jako fototerapií či systémovou léčbou (Carrascosa *et al.*, 2009). Základním pilířem topické léčby jsou lokálně aplikované kortikosteroidy. Mechanismus účinku kortikosteroidů je založen na inhibici proliferace buněk na úrovni regulace genové exprese, inhibici zánětlivých procesů nebo vazokonstrikci. Léčba kortikosteroidy je považována za bezpečnou, pokud je užívána 2–4 týdny. Při delším užívání se zvyšuje riziko vedlejších projevů, jako jsou atrofie kůže, dermatitida nebo méně častěji také akné, ale i návrat

těžší formy onemocnění po ukončení léčby (Carrascosa *et al.*, 2009; Menter *et al.*, 2009a). Další účinnou látkou jsou analogy vitamínu D, calcipotriol nebo tacalcitol. Využívána je také biologicky aktivní forma vitamínu D, calcitriol. Molekuly se váží na receptory vitamínu D, což vede k inhibici proliferace keratinocytů (Menter *et al.*, 2009a). Vedlejšími účinky těchto látek jsou podráždění v okolí plaků, na hlavě a ohybech kůže (Carrascosa *et al.*, 2009). Kromě analogů vitamínu D jsou využívány i analogy vitamínu A, tedy retinoidy, jmenovitě tazaroten. Tazaroten je vhodné používat pro terapii v kombinaci se středně a silně účinnými kortikosteroidy, čímž se optimalizuje účinek léčby (Gollnick & Menter, 1999). Obě terapie mají totiž rozdílné (a také některé stejné) účinky, čímž dochází k souhře těchto látek. Tazaroten napomáhá napravit abnormální diferenciaci keratinocytů (Esgleyes-Ribot *et al.*, 1994) a poté kortikosteroidy pomáhají stimulovat imunitní systém a také mají protizánětlivé účinky (de Jong *et al.*, 1995).

Topickou léčbu ale také provází problémy s adherencí pacientů k léčbě, tedy jak moc se pacienti řídí doporučenými postupy jejich lékaře. U topických terapií si až třetina pacientů nevyzvedne recepty od svých lékařů (Storm *et al.*, 2008).

2.4.2 Fototerapie

Při střední vážnosti onemocnění se přistupuje k fototerapii, tedy k ozařování plaků UV zářením. Fototerapie ovlivňuje hlavní znak psoriázy, a to zrychlenou proliferaci keratinocytů. UV záření způsobuje dva typy změn: rychlé změny jako poškození DNA, čímž UV záření u buněk snižuje jejich proliferaci a také méně akutní změny, mezi které patří lokální imunosupresivní účinky (Zanolli, 2003). Využívány jsou dva hlavní typy fototerapie, a to použití záření UVB a záření UVA kombinovaného s psoralenem (PUVA fotochemoterapie). UVB záření můžeme rozdělit na dva typy, využívající širšího pásma UVB, tzv. širokospektré UVB a využívající mnohem užšího pásma UVB, úzkospektré UVB (Menter *et al.*, 2010), jehož optimální účinná vlnová délka je přibližně 310 nm (Parrish & Jaenicke, 1981).

2.4.3 Systémová léčba

Při nejvážnějších formách psoriázy je nasazována systémová léčba, kterou můžeme rozdělit do dvou hlavních skupin. V první řadě jde většinou o látky jako metotrexát, které byly nasazovány dříve při neúčinnosti jiných terapií, orálně užívané retinoidy anebo např. cyklosporin. V druhé řadě jde o biologickou léčbu, kdy jsou využity biotechnologicky získané rekombinantní molekuly, které jsou přímo namířené proti prozánětlivým procesům při psoriáze. Látky z první skupiny jsou sice zastaralejšími a s mnohými vážnými vedlejšími účinky, ale jsou mnohem levnější a jednodušší na podání než biologika. Nejstarším systémovým lékem je orálně

podávaný metotrexát. Ten inhibuje tvorbu tetrahydrofolátu, který je důležitým kofaktorem při syntéze purinů a tím tedy následně inhibuje syntézu DNA. Tato látka i přes své negativní účinky ve vyšších koncentracích (hepatotoxicita, myelotoxicita) však stále zůstává standardem v nespecifické léčbě psoriázy pro svůj dobrý a dlouhotrvající účinek. Hlavním nedostatkem jsou její vážné potenciální vedlejší účinky, zejména potlačení funkce kostní dřeně. Pacienti léčení touto látkou musí být pečlivě vyšetřeni před nasazením léčby a následně pečlivě monitorováni (Menter & Griffiths, 2007). Metotrexát je však možno použít ve velmi malých dávkách ke zlepšení účinku biologické terapie a to bez rizika vedlejších účinků (Wilsmann-Theis *et al.*, 2014). V systémové léčbě jsou využívány také retinoidy, hlavně acitrecin, které jsou podávány orální cestou (Menter & Griffiths, 2007). Klasickou systémovou látkou je také cyklosporin, který inhibuje první aktivační fázi T-lymfocytů (zejména T_H) a následnou produkci IL-2 (Menter *et al.*, 2009b). V malém množství a krátkém časovém intervalu je léčba bezpečná, ale při dlouhodobém nasazení této látky může dojít k projevům nefrotoxicity a hrozí riziko poškození funkce ledvin (Zachariae *et al.*, 1997).

2.4.4 Biologická léčba

Do druhé skupiny systémových terapií patří biologická léčba. Biologické přípravky pro léčbu psoriázy byly v České republice (ČR) poprvé uvedené na trh v roce 2000 (Remicade, Detail léčivého přípravku, SÚKL, 2000, dostupné na <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0027283&tab=available>). Jako kritérium pro použití biologické léčby se používá několik indexů, v ČR je léčba nasazována při skóre indexu závažnosti a rozšíření psoriázy (anglicky Psoriasis Area and Severity Index; PASI) větším než 10 (Rencz *et al.*, 2015).

Velkou část terapeutických přípravků patřících do skupiny biologik používaných k léčbě psoriázy tvoří inhibitory dráhy aktivované TNF- α . V této kategorii je velké množství látek, a to například infliximab, který je jednou z nejstarších biologických terapií, etanercept, adalimumab a také antigen vázající fragment (Fab) protilátky certolizumab pegol. Používaný je také alefacept, což je dimerní fúzní protein obsahující koncovou část receptoru CD58. Ten zabraňuje aktivaci T-lymfocytů vazbou na jejich CD2 receptor a tím znesnadňuje jejich interakci s APC (Amevive package insert, Biogen Inc., 2003, dostupné na <http://bit.ly/2HiZWZc>).

Díky hlubšímu pochopení patofyziologie psoriázy došlo v posledních letech k pokroku v léčbě této choroby, zejména díky terapiím, které selektivně cílí na klíčové cytokiny účastnící se patofyziologie onemocnění. Novější biologické terapie se zaměřují na inhibici IL-12, IL-17 a IL-23. Mezi biologika cílená proti IL-12/23 patří například látka ustekinumab, lidská mAb vázající se na podjednotku p40, kterou IL-12 a IL-23 sdílejí (Stelara Full Prescribing

Information, FDA, 2009, dostupné na <http://bit.ly/2LiZz3V>). Dalším inhibítozem IL-23 je látka guselkumab, což je lidská mAb vážící se na p19 podjednotku IL-23 (Tremfya Full Prescribing Information, FDA, 2017, dostupné na <http://bit.ly/2Gpz6h7>). Mezi látky cílené proti IL-17 dráze patří brodalumab, což je mAb proti receptoru pro IL-17 (IL-17RA) (Papp *et al.*, 2012) nebo protilátky namířené proti IL-17 jako ixekizumab (Papp *et al.*, 2018) a secukinumab (Langley *et al.*, 2014). Přehledný souhrn informací o zmíněných biologických terapiích spolu s daty jejich schválení k podání pacientům v ČR je uveden v tabulce 1.

<i>Triviální název</i>	<i>Obchodní název</i>	<i>Popis látky</i>	<i>Uvedení na trh (ČR)</i>	<i>Cíl terapie</i>
Infliximab	Remicade	mAb	2000	TNF- α
Alefacept	Amevive	fúzní protein	2003*	T-lymfocyty
Ustekinumab	Stelara	mAb	2009	IL-12/23
Etanercept	Enbrel	mAb	2010	TNF- α
Adalimumab	Humira	mAb	2011	TNF- α
Certolizumab pegol	Cimzia	Fab fragment	2011	TNF- α
Secukinumab	Cosentyx	mAb	2015	IL-17
Ixekizumab	Taltz	mAb	2017	IL-17
Guselkumab	Tremfya	mAb	2018	IL-23
Brodalumab	Kyntheum	mAb	2018	IL-17RA

Tabulka 1. – Přehled biologických terapií: Výše uvedené biologické terapie a jejich triviální názvy, obchodních názvy, typy jednotlivých látek, roky zahájení uvedení léčivého přípravku na trh a cíle jednotlivých terapií. (Data převzata ze Státního ústavu pro kontrolu léčiv, dostupné k vyhledání na <http://www.sukl.cz/modules/marketreport/index.php>. *- Registrace látky Alefacept neschválena agenturou EMEA, uvedena data z Amerického úřadu pro kontrolu potravin a léčiv, dostupné k vyhledání na <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>)

3 Biologická léčba cílená proti TNF- α

TNF- α je jedním z hlavních cytokinů imunopatologické dráhy psoriázy. Proti TNF- α byla cílena jedna z prvních biologických terapií psoriázy a v následujících letech těchto látek hojně přibývalo. Díky těmto faktům je tedy nyní k dispozici o TNF- α inhibítorech nejvíce informací týkajících se jejich účinnosti a bezpečnosti. Účast TNF- α v regulaci prozánětlivé smyčky je důležitá hlavně v kombinaci s dalšími cytokiny a má tedy vliv na četné účastníky této dráhy a zesiluje odezvu imunitního systému. Anti-TNF- α protilátky mohou mít dvojí účinek, inhibici prozánětlivé kaskády způsobené TNF- α a inhibici zánětem indukované angiogeneze (Liu *et al.*, 2015). Proto se TNF- α stal jedním z hlavních cílů biologických terapií a je k dispozici mnoho přípravků regulujících aktivitu tohoto cytokinu.

Etanercept je velmi rozdílný od zbytku uvedených terapií. Jedná se o fúzní protein, specificky lidský rekombinantní TNF- α receptor, obsahující lidský Fc fragment. Tento receptor snižuje hladiny endogenního TNF- α kompetitivní inhibicí jeho interakce s buněčnými receptory (Leonardi *et al.*, 2003). Kromě toho je také jedinou anti-TNF- α látkou, která váže ještě jinou molekulu. Je jí lymfotoxin α (dříve známý jako faktor nádorové nekrózy β), který se váže dokonce lépe než solubilní forma TNF- α (Gudbrandsdottir *et al.*, 2004).

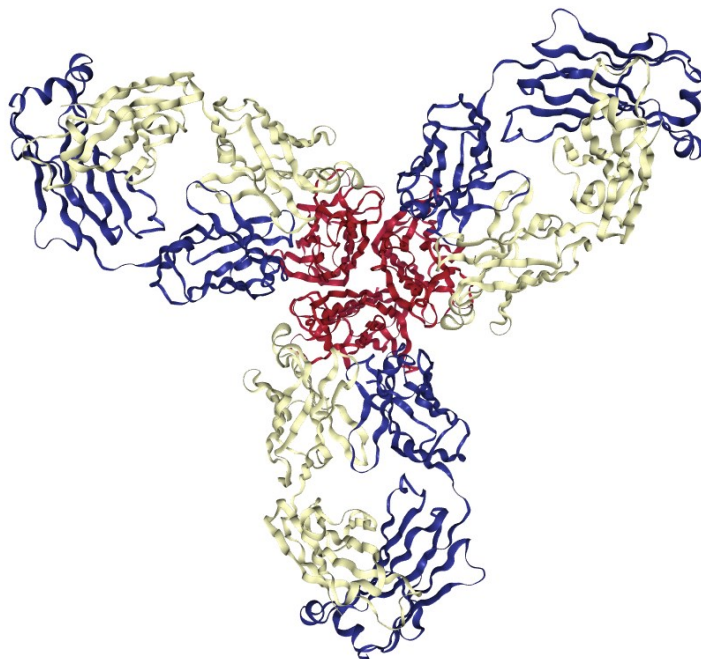
Infliximab a adalimumab jsou monoklonální protilátky, které obsahují lidské Fc fragmenty těžkých řetězců imunoglobulinu G (IgG). Infliximab je chimérická mAb, která obsahuje variabilní myší řetězce a konstantní lidské řetězce (Remicade Full Prescribing Information, FDA, 2018, dostupné na <http://bit.ly/2HtORDt>). Adalimumab je plně lidská rekombinantní mAb (Humira Full Prescribing Information, FDA, 2018, dostupné na <http://bit.ly/2JqTlyf>).

Certolizumab pegol je Fab fragment monoklonální protilátky. Variabilní řetězec je na této látce pegylován (je na něm navázána molekula polyethylenglykolu). Tato úprava zvyšuje poločas setrvání tohoto proteinu v organismu (Choy *et al.*, 2002). Jedná se také o jedinou z anti-TNF- α biologických terapií, která postrádá Fc fragment IgG, a proto neinteraguje s neonatálním Fc receptorem, což může mít například vliv na transplacentární transport této látky z matky na plod. U těhotných matek je tedy použití této látky bezpečnější, jelikož zde dochází k minimální imunopresi dítěte (Porter *et al.*, 2016).

3.1.1 Formy TNF- α a jeho interakce

TNF- α je produkován několika typy buněk, jako jsou makrofágy, T-lymfocyty, monocyty a další (Kriegler *et al.*, 1988; Austin *et al.*, 1999; Kroner *et al.*, 2014). Jedná se o homotrimer, jehož krystalová struktura je zobrazena na obrázku 3. Nejprve je TNF- α produkován jako prekurzor v integrální transmembránové formě (tmTNF- α) (Kriegler *et al.*, 1988), ze které poté může být vyštěpen z membrány za pomoci aktivity enzymu konvertujícího TNF- α (TACE) a dojde ke vzniku solubilního TNF- α (sTNF- α) (Moss *et al.*, 1997). TNF- α se následně účastní cytotoxických signalizačních drah svou vazbou na receptory faktoru nádorové nekrózy 1 a 2 (TNFR1, respektive TNFR2) (Piao *et al.*, 2019). Rozpustná forma sTNF- α interaguje primárně s receptorem TNFR1 a tmTNF- α pak hlavně s TNFR2 (Grell *et al.*, 1995), na který se váže i rozpustná forma, ale velmi rychle z něj disociuje (Grell *et al.*, 1998). Nejen tmTNF- α , ale i samotné TNFR receptory mohou být vyštěpeny z membrány (Porteu & Hieblot, 1994) a je tedy možné, že mohou sloužit jako potencionální přirození TNF- α antagonisté. Zároveň také dochází k signalizaci pomocí tmTNF- α , který může fungovat dvojným způsobem, jednak jako ligand, tak

i jako receptor. To vede k takzvané zpětné signalizaci, kdy je zvýšena citlivost buňky k sTNF- α nebo dochází k silnější odpovědi TNF- α receptorů (Zhang *et al.*, 2017).



Obrázek 3. – Krystalová struktura TNF- α v komplexu s Fab fragmenty protilátky infliximab: Trimer TNF- α je znázorněn červeně; těžké a lehké řetězce Fab fragmentu infliximabu jsou zbarveny bíle, respektive modře. (Převzato z The Protein Data Bank, dostupné na <http://www.rcsb.org/structure/4G3Y>)

3.1.2 Mechanismus účinku anti-TNF- α terapií

Základním efektem TNF- α antagonistů je neutralizace TNF- α , kdy tedy dochází vyvazování tohoto cytokinu a k potlačení zánětlivé odpovědi. Všechny terapie namířené proti TNF- α mají stejný cíl účinku, ale ne každá protilátka se váže na tento faktor se stejnou afinitou. Kaymakcalan *et al.*(2009) pozorovali, že afinita etanerceptu, adalimumabu a infliximabu k sTNF- α byla velmi podobná. Z hlediska avidity (tedy celkové síly interakce epitopů s multivalentními protilátkami) pak etanercept vykazoval desetkrát vyšší aviditu oproti adalimumabu a infliximabu. U buněk transfekovaných tmTNF- α byla afinita těchto tří protilátek k tmTNF- α opět podobná (Kaymakcalan *et al.*, 2009). U tmTNF- α je také důležité zmínit síťování, kdy u infliximabu dochází k navázání tří molekul na membránově ukotvený faktor. Oproti tomu u etanerceptu dochází k vazbě pouze jedné molekuly na tmTNF- α , a to s menší stabilitou. Tato skutečnost může naznačovat, že u etanerceptu nedochází k zablokování všech vazebných míst, což by mohlo mít za následek jeho slabší účinnost (Scallon *et al.*, 2002).

Vzhledem ke složitosti TNF- α signalizace je funkce TNF- α antagonistů mnohem složitější než pouhá neutralizace, avšak podrobné informace v této oblasti zatím postrádáme. Jedním z dalších mechanismů může být zpětná signalizace pomocí tmTNF- α . Bylo zjištěno, že za působení látky infliximab může dojít mechanismem zpětné signalizace k potlačení proliferace T-lymfocytů zastavením buněčného cyklu (Mitoma *et al.*, 2005). Jiným mechanismem

fungování terapie může být navození apoptózy. Shen *et al.* (2005) pozorovali indukci apoptózy u monocytů v periferní krvi způsobenou působením látek adalimumab a infliximab, která je závislá na kaspázách. U etanerceptu tento efekt pozorován nebyl, i když se jako předchozí dvě zmíněné látky vázal na monocyty (Shen *et al.*, 2005). U buněk s přítomným tmTNF- α také může docházet k projevení cytotoxicity závislé na protilátkách (ADCC). ADCC je proces, při kterém je rozpoznán Fc fragment navázané protilátky Fc receptorem na efektorové buňce, často na NK buňkách, a dochází k jejich likvidaci (Norris & Lee, 1985). Bylo prokázáno, že například protilátka adalimumab reaguje přesně tímto mechanismem a pomáhá tak ve zmírnění autoimunitní odpovědi (Yan *et al.*, 2015). ADCC se nemůže vyskytnout při terapii certolizomab-pegolem, protože tato látka Fc fragment postrádá (Porter *et al.*, 2016).

3.1.3 Rizika a doporučené postupy pro léčbu psoriázy anti-TNF- α terapií

Aktuální pokyny Americké akademie dermatologie (Menter *et al.*, 2019) uvádějí jako absolutní (tedy nepřekročitelnou) kontraindikaci pro nasazení TNF- α inhibitorů, pokud pacient někdy prodělal alergickou reakci na nosič či terapeutickou látku. Jako relativní (překročitelné, pokud léčebný účinek převažuje riziko) kontraindikace jsou pak uvedeny tyto faktory: neléčená hepatitida typu B, aktivní infekce (včetně tuberkulózy), srdeční selhání III. a IV. třídy (podle New York Heart Association), roztroušená skleróza a nebo malignita lymforetikulární tkáně v anamnéze (Menter *et al.*, 2019).

Před samotným nasazením biologické léčby je doporučováno provést screening a případnou profylaxi, aby nedošlo k nežádoucímu rozvinutí infekcí. Hlavním je screening na aktivní a latentní tuberkulózu. Tato nemoc je způsobena bakterií *Mycobacterium tuberculosis*. Důsledkem anti-TNF- α terapie může být atypický až život ohrožující průběh tohoto onemocnění. TNF- α je totiž kritickým cytokinem v imunitní odpovědi proti nákaze tuberkulózou (Flynn *et al.*, 1995).

Samotná léčba TNF- α inhibitory však může dokonce způsobit vznik psoriázy u pacienta, který s nemocí problémy nikdy neměl. U osob s revmatoidní artritidou a jinými chronickými zánětlivými poruchami při léčbě těmito látkami může tedy dojít k projevu nežádoucích účinků TNF- α inhibitorů a vzniku *de novo* psoriázy. Příčina vzniku tohoto paradoxního efektu není zcela objasněna (Sfikakis *et al.*, 2005). Existuje však studie, která naznačuje, že zvýšená produkce IL-17, ke které dochází v důsledku podávání TNF- α inhibitorů, může být příčinou tohoto efektu a množství T-lymfocytů produkujících IL-17 přímo koreluje s vážností psoriázy (Tillack *et al.*, 2014).

4 Virové infekce při biologické terapii psoriázy

Jednou z prvních odpovědí imunitního systému na virovou infekci je produkce cytokinů jako TNF- α , který pak aktivuje buňky specifické a nespecifické imunity. TNF- α je pleiotropní cytokin i s protivirovými účinky, například proti virům působí pomocí cytotoxických metod. Bylo také popsáno významné zvýšení protivirového stavu synergickým působením TNF- α spolu s interferonem beta a IFN- γ (Mestan *et al.*, 1988). TNF- α kromě indukce buněčné smrti může také zabraňovat virům, jako viru hepatitidy typu B, v jejich další replikaci jinými než cytotoxickými metodami (Biermer *et al.*, 2003). Biologická léčba specificky inhibuje funkci imunitního systému a může tak ovlivnit jeho schopnost zasáhnout jak proti novým infekcím (např. respirační onemocnění), tak již přítomným, latentním infekcím. U latentních infekcí pak může vlivem imunoprese docházet k jejich reaktivaci. Často používaným imunopresorem při léčbě psoriázy, jak bylo již uvedeno výše, jsou anti-TNF- α látky.

Studie dosud ukázaly, že biologická léčba s sebou nese riziko vzniku progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), potenciálně fatálního demyelinizačního onemocnění centrální nervové soustavy způsobené JC polyomavirem (JCPyV) (Wollebo *et al.*, 2011), riziko reaktivací latentních infekcí virů hepatitidy B a C, viru HIV, varicella-zoster viru, polyomavirů a papilomavirů. Co se týká dalších latentních virových infekcí ve vztahu k riziku biologické léčby psoriázy, tak je v literatuře k dispozici velmi málo či žádné informace. Nedávné studie však popisují například první případ reaktive EBV, kdy se u pacienta na terapii TNF- α inhibitory rozvinula EBV hepatitida. Stav pacienta se po vysazení biologik vrátil do normálu (Sondermann *et al.*, 2017).

4.1 Reaktivace latentních virových infekcí

4.1.1 Virus hepatitidy B

Jednou z nejrozšířenějších chronických infekcí je nákaza HBV. Globálně je infikováno chronickou infekcí HBV přibližně 3,5 % populace (WHO Global hepatitis report, 2017, dostupné na apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1). Charpin *et al.* (2009) studovali bezpečnost TNF- α inhibitorů u pěti pacientů s psoriázou a psoriatickou artritidou, kteří dříve prodělali HBV infekci. Pacienti byli v době nasazení léčby séronegativní na povrchový antigen HBV (HBsAg) a měli protilátky proti HBV core proteinu (HBcAb). Pravděpodobně však u pacientů došlo ke spontánnímu vyléčení a u žádného z nich nedošlo k reaktivaci HBV (Charpin *et al.*, 2009).

Cho *et al.* (2012) provedli studii na osmi psoriatických pacientech, kteří byli nositeli inaktivního HBV (množství HBV DNA bylo menší než 10^4 kopií/ml) či měli chronickou

hepatitidu. Všichni pacienti byli před nasazením TNF- α inhibitorů HBsAg séropozitivní. Pokud je v séru přítomný HBsAg, tak hrozí větší riziko virové reaktivace. Po průměrně 27 měsících léčby byla u třech pacientů léčených látkou etanercept zvýšená hladina replikace viru až o řád. U žádného z těchto případů ale nedošlo k exacerbaci onemocnění způsobené touto reaktivací. Zajímavé je, že jeden z účastníků této studie si v předchozích letech prošel několika epizodami reaktivace HBV a byl léčen antivirotiky. Tyto reaktivace již nebyly zaznamenány poté, co mu byla nasazena biologická terapie pro léčbu psoriázy (etanercept). Při průběhu studie ale nebyla pozorována žádná další reaktivace HBV (Cho *et al.*, 2012).

Případ léčby psoriázy u pacienta s aktivní infekcí HBV popsali Conde-Taboada *et al.* (2009). Pacientovi byla nasazena antivirotika a po měsíci léčby infekce započala léčba psoriázy biologikem infliximab. Po 6 týdnech infuzí látky infliximab došlo k výraznému zlepšení psoriázy a zároveň pravděpodobně díky současnému podání antivirotik byla také snížena virová nálož HBV. V průběhu léčby pak nedošlo k výskytu žádných dalších nežádoucích příhod (Conde-Taboada *et al.*, 2009).

Lze tedy konstatovat, že pod dohledem je léčba TNF- α inhibitory relativně bezpečná. Při současné terapii antivirotiky je možné používat tyto látky navzdory přítomnosti chronické infekce HBV.

4.1.2 Virus hepatitidy C

V roce 2015 bylo přibližně 1 % populace nakaženo virem HCV (WHO Global hepatitis report, 2017, dostupné na apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1). Garavaglia & Altomare (2010) popsali účinek biologické terapie látkou etanercept u pěti psoriatických pacientů s HCV. U většiny pacientů zůstala virová nálož HCV v průběhu léčby nezměněná. Pouze u jednoho z nich byla biologická léčba spojena se zvýšením hladiny RNA HCV, která se po nasazení antivirotik výrazně snížila (Garavaglia & Altomare, 2010).

Salvi *et al.* (2016) popsali zajímavý případ, ve kterém byl léčen pacient s dlouhou zkušeností s psoriázou a také s chronickou infekcí HCV. Prvotní léčba psoriázy pomocí různých topických přípravků a cyklosporinu byla neúspěšná. Nasazena byla tedy postupně tři různá biologika. Nejprve etanercept, který byl však po pár týdnech kvůli hepatotoxicitě vysazen, následně infliximab, který jeho stav nelepšil a nakonec adalimumab. Tato látka v kombinaci s cyklosporinem poskytla u pacienta požadované PASI skóre. V průběhu celé léčby byla hladina HCV RNA v séru stabilní a po nasazení látky adalimumab se množství RNA ještě snížilo (Salvi *et al.*, 2016). Uvedené studie tedy ukazují na bezpečnost biologických terapií u pacientů infikovaných HCV.

4.1.3 Lidský virus imunologické nedostatečnosti

Pacienti s nákazou HIV mají větší riziko vzniku psoriázy. Bylo prokázáno, že HIV infekce je nezávislý rizikový faktor pro rozvoj tohoto onemocnění. Může to být způsobeno například nerovnováhou T-lymfocytů u HIV pacientů, které hrají důležitou roli v imunopatologii psoriázy (Yen *et al.*, 2017).

Montes-Torres *et al.* (2019) provedli retrospektivní studii s 23 HIV pozitivními pacienty s psoriázou. Průměrně byla u nich přítomna psoriáza po dobu 14,4 let. Všem pacientům byla nasazena antiretrovirotika před začátkem biologické či jiné konvenční terapie. Prvním léčivem byl převážně TNF- α inhibitor etanercept a metotrexát. Následně byly nasazovány různé biologické terapie. Ve většině případů, po dobu léčby, nedošlo ke zvýšení virové nálože HIV a stabilní zůstal i počet CD4 lymfocytů. Tři pacienti měli zvýšenou virovou nálož, ale výsledky nebyly statisticky významné. Mimo to došlo u šesti pacientů k projevu závažných nežádoucích účinků. U čtyřech z nich došlo až k selhání terapie a rozvinul se u nich syndrom získaného imunodeficitu (AIDS), což v jednom případě skončilo až úmrtím. Nežádoucí účinky však nebyly nutně projevem biologické terapie. Nízký počet vzniku vedlejších účinků u pacientů bez AIDS lze připsat také faktu, že všichni pacienti podstupovali zároveň terapie antiretrovirotiky (Montes-Torres *et al.*, 2019).

Bezpečnost TNF- α inhibitorů popsali také Bardazzi *et al.* (2017). Ti pozorovali deset HIV pozitivních pacientů, z nichž čtyři byli souběžně HCV pozitivní. U většiny HIV pacientů a u všech HIV a HCV pacientů probíhala také průvodní terapie antiretrovirotiky. Během studie nedošlo u pacientů ke vzniku vedlejších účinků a počet CD4 lymfocytů zůstal stabilní (Bardazzi *et al.*, 2017). Sellam *et al.* (2007) popsali dva případy psoriatických pacientů nakažených virem HIV. Tito pacienti byli léčeni TNF- α inhibitorem infliximab spolu s antiviroty. I když u jednoho z pacientů došlo k mírnému zvýšení množství viru v séru po 14. dávce látky, tak v obou případech došlo dramatickému zlepšení psoriatických projevů a nedošlo k rozvoji žádných dalších infekcí (Sellam *et al.*, 2007).

4.1.4 Varicella-zoster virus

Varicella-zoster virus (VZV), neboli lidský alfaherpesvirus 3, je známý hlavně svou primoinfekcí, kdy vyvolává plané neštovice. Toto onemocnění je rozšířeno mezi dětskou populací a obvykle nemá komplikovaný průběh (Meszner *et al.*, 2017). U imunosuprimovaných jedinců může dojít k reaktivaci latentní infekce VZV a vzniku pásového oparu. Vznikem tohoto onemocnění je ohrožena hlavně starší populace, převážně ženy (Dreiherr *et al.*, 2012; Winthrop *et al.*, 2013). Dreiherr *et al.* (2012) provedli výzkum sledující riziko vzniku pásového oparu u téměř 600 psoriatických pacientů léčených TNF- α inhibitory, kdy u látek infliximab a

etanercept došlo k několika případům reaktivace VZV, ale výsledky nebyly statisticky významné. U látky infliximab se ale výsledky blížily statisticky významným hodnotám, což může naznačovat, že jsou pacienti vystaveni zvýšenému riziku reaktivace VZV při léčbě touto látkou. K více případům reaktivace VZV došlo u jiných systémových terapií, jako u cyklosporinu nebo metotrexátu (Dreiherr *et al.*, 2012). Další studie též potvrdila, že při podávání antagonistů TNF- α může dojít k reaktivaci VZV, ale v porovnání s nebiologickými terapiemi nebyly zjištěny významné rozdíly (Winthrop *et al.*, 2013).

4.1.5 Polyomaviry

Mezi časté lidské polyomaviry patří JCPyV a BK polyomavirus. Podle studie 991 zdravých jedinců je v ČR séroprevalence JCPyV 57 % a protilátky proti BK polyomaviru byly nalezeny u 69 % testovaných jedinců (Šroller *et al.*, 2014). Ložiska těchto latentních infekcí najdeme hlavně v lymfocytech a ve tkáni ledvin, ložiska JCPyV najdeme také v centrální nervové soustavě. U imunosuprimovaných pacientů může docházet k reaktivaci těchto virů a následné indukci PML, respektive nefropatie, která komplikuje transplantaci ledvin (Wollebo *et al.*, 2011; Gouvêa *et al.*, 2017).

Biologická léčba má vliv na transkripční dráhu JCPyV. Časná a pozdní transkripce JCPyV je pozitivně regulována nukleárním faktorem κ B, jehož dráha je aktivována TNF- α , který ale i samotný může přímo ovlivňovat transkripci JCPyV (Wollebo *et al.*, 2011). Mechanismus reaktivace JCPyV při anti-TNF- α terapii není zatím známý. Je možné, že při terapii dochází deregulaci exprese specifických mikroRNA, což může ovlivnit imunitní odpověď (Giannecchini *et al.*, 2012). Po reaktivaci JCPyV může tedy dojít ke vzniku PML, která byla pozorována při léčbě psoriázy hlavně při léčbě látkou efalizumab. Efalizumab je inhibitor podjednotky CD11a leukocytárního funkčního antigenu 1, který inhibuje adhezi T-lymfocytů na cévní endotel a zabraňuje tak jejich migraci do kůže (Raptiva Medication Guide, Genentech, Inc., 2009, dostupné na <https://www.fda.gov/media/75713/download>). Tato terapie je dnes již stažena z trhu kvůli rizikům, které převažují benefity tohoto léčiva. Patří mezi ně právě možnost reaktivace JCPyV a nedostatečný účinek terapie (Pozastavení registrace léčivého přípravku Raptiva (efalizumab), SÚKL, 2009, dostupné na <http://www.sukl.cz/pozastaveni-registrace-leviveho-pripravku-raptiva-efalizumab>). Při léčbě touto látkou byly projevy PML tak vážné, že, i přes vysazení léčby, došlo k úmrtí všech popsaných pacientů (Kothary *et al.*, 2011; Schwab *et al.*, 2012). Příklad reaktivace JCPyV byl pozorován také u pacienta s revmatoidní artritidou léčeného anti-TNF- α látkou infliximab v kombinaci s metotrexátem. U tohoto pacienta se rozvinula PML, která po vysazení systémové léčby ustoupila (Kumar *et al.*, 2010). Dodnes není

zcela objasněno, proč dochází k tomuto jevu, je však stále zkoumán. K rozvinutí PML může dojít totiž i u pacientů, kteří jsou minimálně imunosuprimovaní (Gheuens *et al.*, 2010).

U imunosuprimovaných jedinců mohou další lidské polyomaviry (HPyV), jako HPyV 6 a HPyV 7, vyvolávat kožní projevy, například HPyV 7 vyvolává svědivost pokožky (Ho *et al.*, 2015; Nguyen *et al.*, 2017). Prozatím nebylo ustanoveno, zda dochází k ovlivnění polyomavirových infekcí anti-TNF- α terapiemi u psoriatických pacientů infikovaných HPyV. Bellaud *et al.* (2015) neprokázali, že by anti-TNF- α terapie, v porovnání s terapií metotrexátem, měla vliv na prevalenci polyomavirů ve vlasových cibulkách v obočí. Byla zjištěna přítomnost HPyV 6 a 7, viru karcinomu Merkelových buněk a BK polyomaviru, ale bez rozdílu mezi terapiemi (Bellaud *et al.*, 2015). Psoriatictí pacienti však podle nové studie vykazují zvýšenou prevalenci a vyšší titr HPyV 6 a 7 jak v lézích, tak i v nepostížené kůži, v porovnání s kůží zdravých jedinců. Tato skutečnost naznačuje, že psoriáza ovlivňuje infekce HPyV na systémové úrovni a změny nejsou omezeny jen na místa lézí (Hashida *et al.*, 2019).

4.1.6 Papilomaviry

Papilomaviry lze rozdělit na tři hlavní rody: alfa papilomaviry, které převážně infikují ústní nebo anogenitální sliznici lidí a primátů, některé také najdeme na kůži; beta papilomaviry, které infikují přednostně lidskou kůži; gama papilomaviry, které u lidí infikují hlavně kůži a další rody s menším počtem zástupců. Převážná většina lidských papilomavirů (HPV) patří do těchto tří hlavních rodů (Bernard *et al.*, 2010). Infekce HPV je nejčastější pohlavně přenosná infekce na světě. Například celosvětová prevalence cervikálních HPV u žen mladších než 25 let s normálními cytologickými nálezy se pohybuje okolo 19 % (Bruni *et al.*, 2010). Infekce většinou zástupců HPV z beta a gama rodů u imunokompetentních jedinců nemají klinické projevy. Nejčastějším projevem infekce HPV jsou pak anogenitální bradavice, ale také mnoho zástupců je karcinogenních. HPV mohou totiž způsobovat nejen rakovinu děložního čípku, ale i rakovinu anální, orální a rakovinu penisu, vulvy a vagíny.

Prevalenci HPV u psoriatických pacientů se zabývalo jen několik studií. Handisuriya *et al.* (2016) studovali prevalenci anogenitálních HPV u 104 pacientů s psoriázou a chronickými střevními záněty, kteří byli léčeni anti-TNF- α terapiemi. U pacientů s psoriázou byla zjištěna vyšší hladina virové DNA na sliznicích než u pacientů s chronickými střevními záněty. Tito psoriatictí pacienti však nevykazovali staticky významné rozdíly v prevalenci těchto virů u biologické léčby proti TNF- α v porovnání s dalšími léčbami měnícími funkci imunitního systému nebo jinou či žádnou léčbou (Handisuriya *et al.*, 2016). Zkoumáním prevalence kožních HPV se zabývali Bellaud *et al.* (2014), kteří sbírali data od 151 psoriatických pacientů. Zjišťovali prevalenci HPV ve vlasových cibulkách v obočí. V této studii neprokázali, že by

anti-TNF- α terapie měla vliv na prevalenci kožních typů HPV u pacientů s psoriázou v porovnání s uživateli jiné systémové léčby (metotrexátu) a pacienty neléčených systémovou terapií. Nejčastěji byly přítomny tyto HPV: z detekovaných 25 rodů beta HPV byly nejvíce prevalentními HPV 38, 5, 24, 17 a 12 a z detekovaných 27 rodů alfa HPV byly nejprevalentnějšími HPV 10 a 3 (Bellaud *et al.*, 2014). Jiné biologické terapie než anti-TNF- α by mohly v budoucnu poskytnout jiné výsledky v oblasti prevalence HPV u psoriatických pacientů. Právě pilotní studie prevalence kožních HPV při terapii IL-17 inhibitorem secukinumab došla k zajímavým závěrům. Po 156 týdnech terapie došlo ke výraznému snížení prevalence HPV. U 63,2 % pacientů na konci studie byla pozorována změna statusu HPV z pozitivní na negativní (Chiu & Tsai, 2016). I když není jistý mechanismus snížení prevalence HPV, výzkum naznačuje, že IL-17 by mohl inhibovat imunitní odpověď proti HPV. Proto by při anti-IL-17 terapii mohlo dojít ke snížení HPV prevalence (Gosmann *et al.*, 2014).

V literatuře lze dohledat několik případů, kdy došlo u imunosuprimovaných psoriatických pacientů k reaktivacím HPV. Antoniou *et al.* (2008) uvádějí dvě kazuistiky. V obou případech byli pacienti HIV negativní. V prvním případě byla pacientka léčena biologikem etanercept. Těsně před ukončením léčby se však objevily u pacientky v perianální oblasti rekurence genitálních bradavic, jimiž pacientka v minulosti trpěla. Tyto bradavice pak měly rekurentní charakter. V druhém případě byla pacientovi nejprve vysazena látka efalizumab kvůli zhoršujícímu se stavu psoriázy. Pacientovi byla následně nasazena terapie infliximabem. Po dvou týdnech léčby se však objevily genitální kondylomata. Infliximab byl tedy vysazen a nahrazen metotrexátem. U pacienta se objevily také velké a četné léze způsobené molluscipoxvirem *Molluscum contagiosum* (MC). Po vysazení biologické léčby byla kondylomata u obou pacientů vyléčena kryoterapií a MC léze byly mechanicky odstraněny (Antoniou *et al.*, 2008).

O dalších reaktivacích papilomavirů při biologické terapii se zmiňují Georgala *et al.* (2012), kteří popisují tři pacienty s podobnými charakteristikami, opět HIV negativní. U mladšího muže s tříletou historií psoriázy došlo po podání čtvrté dávky látky infliximab k rozvinutí četných HPV a MC lézí na mnoha místech těla. Druhým uvedeným případem byl pacient s šestiletým výskytem psoriázy, který byl léčen také látkou infliximab. Po dvou týdnech léčby se však vyskytly HPV léze v genitální a perianální oblasti. Stejný případ nastal u pacientky s čtyřletou zkušeností s psoriázou. Po dvou letech topické léčby kombinované s cyklosporinem byla nasazena látka infliximab. Tři týdny po páté dávce této protilátky se u ní rozvinuly bradavice *condylomata acuminata* způsobené HPV. Po vysazení biologické léčby byla v prvních dvou případech psoriáza dále léčena topickými přípravky a ve třetím případě

metotrexátem. Kondylomata byla léčena kryoterapií a MC léze manuálním odstraněním (Georgala *et al.*, 2012).

5 Závěr

Psoriáza je poměrně časté autoimunitní onemocnění. I přes dosavadní pokrok v poznacích stále nejsme schopni určit všechny specifické spouštěcí faktory a ani přesnou patofyziologii onemocnění, což je třeba pro efektivní léčbu nemoci. Při neúčinnosti topické terapie a fototerapie je nasazována konvenční systémová terapie. Její použití s sebou však nese řadu závažných vedlejších účinků. Stále vyhledávanější metodou léčby je tedy biologická léčba, která je ale nasazována až při selhání všech předchozích terapeutických možností. Je zásadní mít co nejpodrobnější znalost patologie nemoci pro co neuzší cílení léčby a minimalizování vedlejších efektů. Nejnovější látky pro léčbu psoriázy se zaměřují na inhibici IL-17 a podjednotky p19 IL-23. Jedná se o velmi nákladnou terapii, která však poskytuje velmi uspokojivé výsledky a je relativně bezpečná. Při použití této léčby ale dochází k inhibici funkce imunitního systému, a to poskytuje prostor jak novým, tak latentním infekcím. Lze dohledat mnoho případů vzniku vedlejších účinků způsobených reaktivací latentních virových infekcí, od anogenitálních bradavic po smrtelnou PML. Nejvíce informací je k dispozici při použití anti-TNF- α terapie psoriázy, vzhledem k tomu, že jde o jednu z prvních biologických terapií pro tuto nemoc.

V případě chronických infekcí HBV a HCV je terapie anti-TNF- α relativně bezpečná při kontrole virové zátěže a průvodních terapiích antivirotiky. Neléčená HBV infekce a jiné akutní infekce jsou relativní kontraindikací pro léčbu TNF- α inhibitory. Při léčbě HIV pozitivních pacientů nebyla pozorována souvislost mezi anti-TNF- α terapií a reaktivací HIV infekcí. Pokud je u HIV pozitivních pacientů nasazena průvodní terapie antiretrovirotiky, tak poskytuje tato biologická terapie dobré výsledky. U VZV infekce nebyly výsledky virových reaktivací při anti-TNF- α terapii statisticky významné a ani nebyly zjištěny rozdíly mezi konvenční systémovou a biologickou terapií. Oproti tomu bylo prokázáno riziko reaktivací polyomavirových infekcí. JCPyV se prokazatelně reaktivuje při terapii psoriázy dnes již staženou látkou efalizumab, která zabraňuje migraci T-lymfocytů do kůže. Reaktivace JCPyV, který je původcem smrtelné PML, byla pozorována také při anti-TNF- α terapii u pacienta s revmatoidní artritidou. Léčba TNF- α inhibitory však neukázala žádné změny v prevalenci polyomavirů v porovnání s terapií metotrexátem. U papilomavirových infekcí nebyly zjištěny rozdíly v prevalenci těchto virů při terapii TNF- α inhibitory. Bylo však prokázáno, že při této terapii může docházet k virovým reaktivacím a například následným vznikům kondylomat

v anogenitální oblasti pacientů. O jiných latentních virových infekcích není k dispozici mnoho informací, teprve nedávno byl zaznamenán první případ reaktivace EBV, a je zde tedy prostor pro další výzkum a pro sledování bezpečnosti biologických terapií.

Obecně lze shrnout, že anti-TNF- α terapie je relativně bezpečná, pokud jsou dodrženy doporučené postupy, pacienti jsou kontrolováni před nasazením terapie a následně v jejím průběhu, obzvláště pak při infekcích HBV, HCV a HIV. Při jakýchkoli projevech akutních infekcí či podezření na reaktivaci latentních infekcí je třeba přerušit danou biologickou terapii či přejít na jiný typ léčby.

Seznam použité literatury

Alekseyenko, A. V., Perez-Perez, G. I., De Souza, A., Strober, B., Gao, Z., Bihan, M., ... Blaser, M. J. (2013). Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome*, 1, 31.

Allen, M. H., Ameen, H., Veal, C., Evans, J., Ramrakha-Jones, V. S., Marsland, A. M., ... Barker, J. N. W. N. (2005). The Major Psoriasis Susceptibility Locus PSORS1 Is not a Risk Factor for Late-Onset Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*, 124(1), 103–106.

Antoniou, C., Kosmadaki, M. G., Stratigos, A. J., & Katsambas, A. D. (2008). Genital HPV Lesions and Molluscum Contagiosum Occurring in Patients Receiving Anti-TNF- α Therapy. *Dermatology*, 216(4), 364–365.

Austin, L. M., Ozawa, M., Kikuchi, T., Walters, I. B., & Krueger, J. G. (1999). The Majority of Epidermal T Cells in Psoriasis Vulgaris Lesions can Produce Type 1 Cytokines, Interferon- γ , Interleukin-2, and Tumor Necrosis Factor- α , 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. *Journal of Investigative Dermatology*, 113(5), 752–759.

Banno, T., Gazel, A., & Blumenberg, M. (2004). Effects of tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) in epidermal keratinocytes revealed using global transcriptional profiling. *The Journal of Biological Chemistry*, 279(31), 32633–32642.

Bardazzi, F., Magnano, M., Campanati, A., Loconsole, F., Carpentieri, A., Potenza, C., ... Loi, C. (2017). Biologic Therapies in HIV-infected Patients with Psoriasis: An Italian Experience. *Acta Dermato-Venereologica*, 97(8), 989–990.

Bastos, M. C. F., Ceotto, H., Coelho, M. L. V., & Nascimento, J. S. (2009). Staphylococcal antimicrobial peptides: Relevant properties and potential biotechnological applications. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 10(1), 38–61.

Bellaud, G., Gheit, T., Pugin, A., Pr etet, J. L., Tommasino, M., Mouglin, C., & Aubin, F. (2014). Prevalence of human Papillomavirus DNA in eyebrow hairs plucked from patients with psoriasis treated with TNF inhibitors. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 28(12), 1816–1820.

Bellaud, G., Gheit, T., Pugin, A., Pr etet, J. L., Tommasino, M., Mouglin, C., & Aubin, F. (2015). Prevalence of human polyomavirus DNA in eyebrow hairs plucked from patients with psoriasis treated with TNF inhibitors. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29(5), 1019–1021.

Benoit, S., Toksoy, A., Ahlmann, M., Schmidt, M., Sunderkotter, C., Foell, D., ... Goebeler, M. (2006). Elevated serum levels of calcium-binding S100 proteins A8 and A9 reflect disease activity and abnormal differentiation of keratinocytes in psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 155(1), 62–66.

Bernard, H.-U., Burk, R. D., Chen, Z., van Doorslaer, K., Hausen, H. zur, & de Villiers, E.-M. (2010). Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*, 401(1), 70–79.

Biermer, M., Puro, R., & Schneider, R. J. (2003). Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibition of Hepatitis B Virus Replication Involves Disruption of Capsid Integrity through Activation of NF- κ B. *Journal of Virology*, 77(7), 4033–4042.

Bruni, L., Diaz, M., Castellsagu e, M., Ferrer, E., Bosch, F. X., & de Sanjos e, S. (2010). Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *The Journal of Infectious Diseases*, 202(12), 1789–1799.

- Cai, Y., Shen, X., Ding, C., Qi, C., Li, K., Li, X., ... Yan, J. (2011). Pivotal role of dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in skin inflammation. *Immunity*, 35(4), 596–610.
- Carrascosa, J. M., Vanacloch, F., Borrego, L., Fernández-López, E., Fuertes, A., Rodríguez-Fernández-Freire, L., ... Herrera, E. (2009). Update of the Topical Treatment of Psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 100(3), 190–200.
- Conde-Taboada, A., Muñoz, J. P., Campos Muñoz, L., & López-Bran, E. (2009). Infliximab treatment for severe psoriasis in a patient with active hepatitis B virus infection. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 60(6), 1077–1080.
- Danielsen, K., Olsen, A. O., Wilsgaard, T., & Furberg, A.-S. (2013). Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *British Journal of Dermatology*, 168(6), 1303–1310.
- de Jong, E. M. G. J., Ferrier, C. M., de Zwart, A., Wauben-Penris, P. J. J., Korstanje, C., & van de Kerkhof, P. C. M. (1995). Effects of topical treatment with budesonide on parameters for epidermal proliferation, keratinization and inflammation in psoriasis. *Journal of Dermatological Science*, 9(3), 185–194.
- Dreither, J., Kresch, F. S., Comaneshter, D., & Cohen, A. D. (2012). Risk of Herpes zoster in patients with psoriasis treated with biologic drugs. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26(9), 1127–1132.
- Esgleyes-Ribot, T., Chandraratna, R. A., Lew-Kaya, D. A., Sefton, J., & Duvic, M. (1994). Response of psoriasis to a new topical retinoid, AGN 190168. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 30(4), 581–590.
- Eyerich, S., Eyerich, K., Pennino, D., Carbone, T., Nasorri, F., Pallotta, S., ... Cavani, A. (2009). Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *The Journal of Clinical Investigation*, 119(12), 3573–3585.
- Fahlén, A., Engstrand, L., Baker, B. S., Powles, A., & Fry, L. (2012). Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Archives of Dermatological Research*, 304(1), 15–22.
- Flynn, J. L., Goldstein, M. M., Chan, J., Triebold, K. J., Pfeffer, K., Lowenstein, C. J., ... Bloom, B. R. (1995). Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against Mycobacterium tuberculosis in mice. *Immunity*, 2(6), 561–572.
- Fujimura, K., Oyamada, A., Iwamoto, Y., Yoshikai, Y., & Yamada, H. (2013). CD4 T cell-intrinsic IL-2 signaling differentially affects Th1 and Th17 development. *Journal of Leukocyte Biology*, 94(2), 271–279.
- Gao, Z., Tseng, C., Strober, B. E., Pei, Z., & Blaser, M. J. (2008). Substantial Alterations of the Cutaneous Bacterial Biota in Psoriatic Lesions. *PLoS ONE*, 3(7).
- Garavaglia, M. C., & Altomare, G. (2010). Etanercept Therapy in Patients with Psoriasis and Concomitant HCV Infection. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 23(3), 965–969.
- Gelfand, J. M., Stern, R. S., Nijsten, T., Feldman, S. R., Thomas, J., Kist, J., ... Margolis, D. J. (2005). The prevalence of psoriasis in African Americans: Results from a population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 52(1), 23–26.
- Georgala, S., Katoulis, A. C., Kanelleas, A., Befon, A., & Georgala, C. (2012). Letter: Human papilloma virus and molluscum contagiosum lesions related to infliximab therapy for psoriasis: a case series. *Dermatology Online Journal*, 18(4), 9.
- Gheuens, S., Pierone, G., Peeters, P., & Koralnik, I. J. (2010). Progressive multifocal leukoencephalopathy in individuals with minimal or occult immunosuppression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 81(3), 247–254.

- Giannecchini, S., Clausi, V., Vultaggio, A., Macera, L., Maggi, F., Martelli, F., ... Matucci, A. (2012). Assessment of the risk of polyomavirus JC reactivation in patients with immune-mediated diseases during long-term treatment with infliximab. *Journal of NeuroVirology*, *18*(1), 55–61.
- Gollnick, & Menter. (1999). Combination therapy with tazarotene plus a topical corticosteroid for the treatment of plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*, *140*(S54), 18–23.
- Gosmann, C., Mattarollo, S. R., Bridge, J. A., Frazer, I. H., & Blumenthal, A. (2014). IL-17 suppresses immune effector functions in human papillomavirus-associated epithelial hyperplasia. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *193*(5), 2248–2257.
- Gouvêa, A. L. F., Cosendey, R. I. J., Nascimento, A. L. R., Carvalho, F. R., Silva, A. A., de Moraes, H. P., ... Lugon, J. R. (2017). BK polyomavirus nephropathy in two kidney transplant patients with distinct diagnostic strategies for BK virus and similar clinical outcomes: Two case reports. *Journal of Medical Case Reports*, *11*.
- Green, M. S., Prystowsky, J. H., Cohen, S. R., Cohen, J. I., & Lebwohl, M. G. (1996). Infectious complications of erythrodermic psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *34*(5, Part 2), 911–914.
- Grell, M., Douni, E., Wajant, H., Löhden, M., Clauss, M., Maxeiner, B., ... Scheurich, P. (1995). The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 80 kDa tumor necrosis factor receptor. *Cell*, *83*(5), 793–802.
- Grell, M., Wajant, H., Zimmermann, G., & Scheurich, P. (1998). The type 1 receptor (CD120a) is the high-affinity receptor for soluble tumor necrosis factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *95*(2), 570–575.
- Griffiths, C. E. M., Christophers, E., Barker, J. N. W. N., Chalmers, R. J. G., Chimenti, S., Krueger, G. G., ... Fry, L. (2007). A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *British Journal of Dermatology*, *156*(2), 258–262.
- Gudbrandsdottir, S., Larsen, R., Sørensen, L. K., Nielsen, S., Hansen, M. B., Svenson, M., ... Müller, K. (2004). TNF and LT binding capacities in the plasma of arthritis patients: Effect of etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *22*(1), 118–124.
- Haider, A. S., Lowes, M. A., Suarez-Farinas, M., Zaba, L. C., Cardinale, I., Khatcherian, A., ... Krueger, J. G. (2008). Identification of Cellular Pathways of „Type 1,“ Th17 T Cells, and TNF- and Inducible Nitric Oxide Synthase-Producing Dendritic Cells in Autoimmune Inflammation through Pharmacogenomic Study of Cyclosporine A in Psoriasis. *The Journal of Immunology*, *180*(3), 1913–1920.
- Hancock, G. E., Kaplan, G., & Cohn, Z. A. (1988). Keratinocyte growth regulation by the products of immune cells. *The Journal of Experimental Medicine*, *168*(4), 1395–1402.
- Handisurya, A., Lázár, S., Papay, P., Primas, C., Haitel, A., Horvat, R., ... Kirnbauer, R. (2016). Anogenital Human Papillomavirus Prevalence is Unaffected by Therapeutic Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibition. *Acta Dermato-Venereologica*, *96*(4), 494–498.
- Hashida, Y., Higuchi, T., Tanaka, M., Shibata, Y., Nakajima, K., Sano, S., & Daibata, M. (2019). Prevalence and Viral Loads of Cutaneous Human Polyomaviruses in the Skin of Patients With Chronic Inflammatory Skin Diseases. *The Journal of Infectious Diseases*, *219*(10), 1564–1573.
- Ho, J., Jedrych, J. J., Feng, H., Natalie, A. A., Grandinetti, L., Mirvish, E., ... Chang, Y. (2015). Human Polyomavirus 7–Associated Pruritic Rash and Viremia in Transplant Recipients. *The Journal of Infectious Diseases*, *211*(10), 1560–1565.
- Huerta, C., Rivero, E., & Rodríguez, L. A. G. (2007). Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Archives of Dermatology*, *143*(12), 1559–1565.

Charpin, C., Guis, S., Colson, P., Borentain, P., Mattéi, J.-P., Alcaraz, P., ... Gérolami, R. (2009). Safety of TNF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: Results from a cohort of 21 patients. *Arthritis Research & Therapy*, *11*(6), R179.

Chiu, H.-Y., & Tsai, T.-F. (2016). The impact of secukinumab treatment on the prevalence of human papillomavirus in patients with psoriasis: A pilot study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *75*(1), 224–226.

Cho, Y.-T., Chen, C.-H., Chiu, H.-Y., & Tsai, T.-F. (2012). Use of anti-tumor necrosis factor- α therapy in hepatitis B virus carriers with psoriasis or psoriatic arthritis: A case series in Taiwan. *The Journal of Dermatology*, *39*(3), 269–273.

Choy, E. H. S., Hazleman, B., Smith, M., Moss, K., Lisi, L., Scott, D. G. I., ... Isenberg, D. A. (2002). Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: A phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. *Rheumatology (Oxford, England)*, *41*(10), 1133–1137.

Kagami, S., Rizzo, H. L., Lee, J. J., Koguchi, Y., & Blauvelt, A. (2010). Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *The Journal of Investigative Dermatology*, *130*(5), 1373–1383.

Kaymakcalan, Z., Sakorafas, P., Bose, S., Scesney, S., Xiong, L., Hanzatian, D. K., ... Sasso, E. H. (2009). Comparisons of affinities, avidities, and complement activation of adalimumab, infliximab, and etanercept in binding to soluble and membrane tumor necrosis factor. *Clinical Immunology*, *131*(2), 308–316.

Kim, J., Bissonnette, R., Lee, J., Correa da Rosa, J., Suárez-Fariñas, M., Lowes, M. A., & Krueger, J. G. (2016). The Spectrum of Mild to Severe Psoriasis Vulgaris Is Defined by a Common Activation of IL-17 Pathway Genes, but with Key Differences in Immune Regulatory Genes. *Journal of Investigative Dermatology*, *136*(11), 2173–2182.

Kothary, N., Diak, I.-L., Brinker, A., Bezabeh, S., Avigan, M., & Dal Pan, G. (2011). Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with efalizumab use in psoriasis patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *65*(3), 546–551.

Kriegler, M., Perez, C., DeFay, K., Albert, I., & Lu, S. D. (1988). A novel form of TNF/cachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: Ramifications for the complex physiology of TNF. *Cell*, *53*(1), 45–53.

Kroner, A., Greenhalgh, A. D., Zarruk, J. G., Passos Dos Santos, R., Gaestel, M., & David, S. (2014). TNF and increased intracellular iron alter macrophage polarization to a detrimental M1 phenotype in the injured spinal cord. *Neuron*, *83*(5), 1098–1116.

*Krueger, J., & Bowcock, A. (2005). Psoriasis pathophysiology: Current concepts of pathogenesis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *64*(Suppl 2), ii30–ii36.

Kryczek, I., Wei, S., Gong, W., Shu, X., Szeliga, W., Vatan, L., ... Zou, W. (2008). Cutting Edge: IFN- γ Enables APC to Promote Memory Th17 and Abate Th1 Cell Development. *The Journal of Immunology*, *181*(9), 5842–5846.

Kumar, D., Bouldin, T. W., & Berger, R. G. (2010). A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with infliximab. *Arthritis & Rheumatism*, *62*(11), 3191–3195.

Kutsch, C. L., Norris, D. A., & Arend, W. P. (1993). Tumor necrosis factor-alpha induces interleukin-1 alpha and interleukin-1 receptor antagonist production by cultured human keratinocytes. *The Journal of Investigative Dermatology*, *101*(1), 79–85.

Lande, R., Botti, E., Jandus, C., Dojcinovic, D., Fanelli, G., Conrad, C., ... Frasca, L. (2014). The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nature Communications*, *5*(1).

- Langley, R. G., Elewski, B. E., Lebwohl, M., Reich, K., Griffiths, C. E. M., Papp, K., ... Papavassilis, C. (2014). Secukinumab in Plaque Psoriasis—Results of Two Phase 3 Trials. *New England Journal of Medicine*, *371*(4), 326–338.
- *Lebwohl, M. (2003). Psoriasis. *The Lancet*, *361*(9364), 1197–1204.
- Lee, Y., Jang, S., Min, J.-K., Lee, K., Sohn, K.-C., Lim, J.-S., ... Lee, J.-H. (2012). S100A8 and S100A9 are messengers in the crosstalk between epidermis and dermis modulating a psoriatic milieu in human skin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *423*(4), 647–653.
- Leonardi, C. L., Powers, J. L., Matheson, R. T., Goffe, B. S., Zitnik, R., Wang, A., & Gottlieb, A. B. (2003). Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. *New England Journal of Medicine*, *349*(21), 2014–2022.
- Liang, S. C., Tan, X.-Y., Luxenberg, D. P., Karim, R., Dunussi-Joannopoulos, K., Collins, M., & Fouser, L. A. (2006). Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *The Journal of Experimental Medicine*, *203*(10), 2271–2279.
- Liu, Y., Yang, G., Zhang, J., Xing, K., Dai, L., Cheng, L., ... Deng, H. (2015). Anti-TNF- α monoclonal antibody reverses psoriasis through dual inhibition of inflammation and angiogenesis. *International Immunopharmacology*, *28*(1), 731–743.
- Lowes, M. A., Kikuchi, T., Fuentes-Duculan, J., Cardinale, I., Zaba, L. C., Haider, A. S., ... Krueger, J. G. (2008). Psoriasis Vulgaris Lesions Contain Discrete Populations of Th1 and Th17 T Cells. *Journal of Investigative Dermatology*, *128*(5), 1207–1211.
- Menter, A., Gottlieb, A., Feldman, S. R., Voorhees, A. S. V., Leonardi, C. L., Gordon, K. B., ... Bhushan, R. (2008). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *58*(5), 826–850.
- *Menter, A., & Griffiths, C. E. (2007). Current and future management of psoriasis. *The Lancet*, *370*(9583), 272–284.
- Menter, A., Korman, N. J., Elmets, C. A., Feldman, S. R., Gelfand, J. M., Gordon, K. B., ... Bhushan, R. (2009a). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *60*(4), 643–659.
- Menter, A., Korman, N. J., Elmets, C. A., Feldman, S. R., Gelfand, J. M., Gordon, K. B., ... Bhushan, R. (2009b). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *61*(3), 451–485.
- Menter, A., Korman, N. J., Elmets, C. A., Feldman, S. R., Gelfand, J. M., Gordon, K. B., ... Bhushan, R. (2010). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *62*(1), 114–135.
- Menter, A., Strober, B. E., Kaplan, D. H., Kivelevitch, D., Prater, E. F., Stoff, B., ... Elmets, C. A. (2019). Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *80*(4), 1029–1072.
- Mestan, J., Brockhaus, M., Kirchner, H., & Jacobsen, H. (1988). Antiviral activity of tumour necrosis factor. Synergism with interferons and induction of oligo-2',5'-adenylate synthetase. *The Journal of General Virology*, *69* (Pt 12), 3113–3120.
- Meszner, Z., Molnar, Z., Rampakakis, E., Yang, H. K., Kuter, B. J., & Wolfson, L. J. (2017). Economic burden of varicella in children 1–12 Years of age in Hungary, 2011–2015. *BMC Infectious Diseases*, *17*.

- Mitoma, H., Horiuchi, T., Hatta, N., Tsukamoto, H., Harashima, S.-I., Kikuchi, Y., ... Harada, M. (2005). Infliximab induces potent anti-inflammatory responses by outside-to-inside signals through transmembrane TNF- α . *Gastroenterology*, *128*(2), 376–392.
- Montes-Torres, A., Aparicio, G., Rivera, R., Vilarrasa, E., Marcellán, M., Notario, J., ... ; the BIOBADADERM Study Group and Psoriasis Group of the AEDV. (2019). Safety and effectiveness of conventional systemic therapy and biological drugs in patients with moderate to severe psoriasis and HIV infection: A retrospective multicenter study. *Journal of Dermatological Treatment*, *30*(5), 461–465.
- Moss, M. L., Jin, S. L., Milla, M. E., Bickett, D. M., Burkhart, W., Carter, H. L., ... Becherer, J. D. (1997). Cloning of a disintegrin metalloproteinase that processes precursor tumour-necrosis factor-alpha. *Nature*, *385*(6618), 733–736.
- Nestle, F. O., Turka, L. A., & Nickoloff, B. J. (1994). Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *Journal of Clinical Investigation*, *94*(1), 202–209.
- Nguyen, K. D., Lee, E. E., Yue, Y., Stork, J., Pock, L., North, J. P., ... Wang, R. C. (2017). Human Polyomavirus 6 and 7 Are Associated with a Pruritic and Dyskeratotic Dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *76*(5), 932-940.e3.
- Nordgaard-Lassen, I., Dahlerup, J. F., Belard, E., Gerstoft, J., Kjeldsen, J., Kragballe, K., ... Danish Society for Gastroenterology. (2012). Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. *Danish Medical Journal*, *59*(7), C4480.
- Norris, D. A., & Lee, L. A. (1985). Antibody-dependent cellular cytotoxicity and skin disease. *The Journal of Investigative Dermatology*, *85*(1 Suppl), 165s–175s.
- Papp, K. A., Leonardi, C. L., Blauvelt, A., Reich, K., Korman, N. J., Ohtsuki, M., ... Griffiths, C. E. M. (2018). Ixekizumab treatment for psoriasis: Integrated efficacy analysis of three double-blinded, controlled studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *British Journal of Dermatology*, *178*(3), 674–681.
- Papp, Kim A., Leonardi, C., Menter, A., Ortonne, J.-P., Krueger, J. G., Kricorian, G., ... Baumgartner, S. (2012). Brodalumab, an Anti-Interleukin-17-Receptor Antibody for Psoriasis. *New England Journal of Medicine*, *366*(13), 1181–1189.
- Parrish, J. A., & Jaenicke, K. F. (1981). Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *The Journal of Investigative Dermatology*, *76*(5), 359–362.
- Pathirana, D., Ormerod, A. D., Saiag, P., Smith, C., Spuls, P. I., Nast, A., ... Rzany, B. (2009). European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, *23* Suppl 2, 1–70.
- Paulino, L. C., Tseng, C.-H., Strober, B. E., & Blaser, M. J. (2006). Molecular analysis of fungal microbiota in samples from healthy human skin and psoriatic lesions. *Journal of Clinical Microbiology*, *44*(8), 2933–2941.
- Piao, X., Miura, R., Miyake, S., Komazawa-Sakon, S., Koike, M., Shindo, R., ... Nakano, H. (2019). Blockade of TNF receptor superfamily 1 (TNFR1)-dependent and TNFR1-independent cell death is crucial for normal epidermal differentiation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *143*(1), 213-228.e10.
- Piskin, G., Sylva-Steenland, R. M. R., Bos, J. D., & Teunissen, M. B. M. (2006). In Vitro and In Situ Expression of IL-23 by Keratinocytes in Healthy Skin and Psoriasis Lesions: Enhanced Expression in Psoriatic Skin. *The Journal of Immunology*, *176*(3), 1908–1915.
- Porter, C., Armstrong-Fisher, S., Kopotsha, T., Smith, B., Baker, T., Kevorkian, L., & Nesbitt, A. (2016). Certolizumab pegol does not bind the neonatal Fc receptor (FcRn): Consequences for FcRn-mediated in vitro transcytosis and ex vivo human placental transfer. *Journal of Reproductive Immunology*, *116*, 7–12.

Porteu, F., & Hieblot, C. (1994). Tumor necrosis factor induces a selective shedding of its p75 receptor from human neutrophils. *Journal of Biological Chemistry*, 269(4), 2834–2840.

Rencz F., Kemény L., Gajdáci J.Z., Owczarek W., Arenberger P., Tiplica G.S., ... Gulácsi L. (2015). Use of biologics for psoriasis in Central and Eastern European countries. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29(11), 2222–2230.

Ryckman, C., Vandal, K., Rouleau, P., Talbot, M., & Tessier, P. A. (2003). Proinflammatory Activities of S100: Proteins S100A8, S100A9, and S100A8/A9 Induce Neutrophil Chemotaxis and Adhesion. *The Journal of Immunology*, 170(6), 3233–3242.

Salvi, M., Macaluso, L., Luci, C., Mattozzi, C., Paolino, G., Aprea, Y., ... Richetta, A. G. (2016). Safety and efficacy of anti-tumor necrosis factors α in patients with psoriasis and chronic hepatitis C. *World Journal of Clinical Cases*, 4(2), 49–55.

Scallon, B., Cai, A., Solowski, N., Rosenberg, A., Song, X.-Y., Shealy, D., & Wagner, C. (2002). Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 301(2), 418–426.

Sellam, J., Bouvard, B., Masson, C., Rousière, M., Villoutreix, C., Lacombe, K., ... Berenbaum, F. (2007). Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients. *Joint Bone Spine*, 74(2), 197–200.

Sfikakis, P. P., Iliopoulos, A., Elezoglou, A., Kittas, C. and Stratigos, A. (2005), Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: A paradoxical adverse reaction. *Arthritis & Rheumatism*, 52: 2513-2518.

Shen, C., Assche, G. V., Colpaert, S., Maerten, P., Geboes, K., Rutgeerts, P., & Ceuppens, J. L. (2005). Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: A comparative study with infliximab and etanercept. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 21(3), 251–258.

*Schurich, A., Raine, C., Morris, V., & Ciurtin, C. (2018). The role of IL-12/23 in T cell-related chronic inflammation: Implications of immunodeficiency and therapeutic blockade. *Rheumatology (Oxford, England)*, 57(2), 246–254.

Schwab, N., Ulzheimer, J. C., Fox, R. J., Schneider-Hohendorf, T., Kieseier, B. C., Monoranu, C. M., ... Wiendl, H. (2012). Fatal PML associated with efalizumab therapy. *Neurology*, 78(7), 458–467.

Sondermann, W., Baba, H. A., & Körber, A. (2017). Hepatitis due to EBV-reactivation under infliximab in a psoriasis patient. *Dermatologic Therapy*, 30(5), e12525.

Storm, A., Andersen, S. E., Benfeldt, E., & Serup, J. (2008). One in 3 prescriptions are never redeemed: Primary nonadherence in an outpatient clinic. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 59(1), 27–33.

Šroller, V., Hamšíková, E., Ludvíková, V., Vochozková, P., Kojzarová, M., Fraiberk, M., ... Němečková, Š. (2014). Seroprevalence rates of BKV, JCV, and MCPyV polyomaviruses in the general Czech Republic population. *Journal of Medical Virology*, 86(9), 1560–1568.

Tett, A., Pasolli, E., Farina, S., Truong, D. T., Asnicar, F., Zolfo, M., ... Segata, N. (2017). Unexplored diversity and strain-level structure of the skin microbiome associated with psoriasis. *Npj Biofilms and Microbiomes*, 3(1), 14.

The International Psoriasis Genetics Study: Assessing Linkage to 14 Candidate Susceptibility Loci in a Cohort of 942 Affected Sib Pairs. (2003). *American Journal of Human Genetics*, 73(2), 430–437.

Tillack, C., Ehmann, L. M., Friedrich, M., Laubender, R. P., Papay, P., Vogelsang, H., ... Brand, S. (2014). Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut*, 63(4), 567–577.

Valyi-Nagy, Istvan., Jensen, P. J., Albelda, S. M., & Rodeck, Ulrich. (1992). Cytokine-Induced Expression of Transforming Growth Factor- α and the Epidermal Growth Factor Receptor in Neonatal Skin Explants. *Journal of Investigative Dermatology*, 99(3), 350–356.

Voehringer, D., Reese, T. A., Huang, X., Shinkai, K., & Locksley, R. M. (2006). Type 2 immunity is controlled by IL-4/IL-13 expression in hematopoietic non-eosinophil cells of the innate immune system. *The Journal of Experimental Medicine*, 203(6), 1435–1446.

Wilmann-Theis, D., Fronhoffs, K., Ehler, L.-K., Wenzel, J., Bieber, T., & Klingmueller, K. (2014). Low-dose methotrexate—A therapeutical kick in TNF-alpha antagonist treatment for recalcitrant psoriasis vulgaris. *Dermatologic Therapy*, 27(1), 55–59.

Winthrop, K. L., Baddley, J. W., Chen, L., Liu, L., Grijalva, C. G., Delzell, E., ... Curtis, J. R. (2013). Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA*, 309(9), 887–895.

Wollebo, H. S., Safak, M., Valle, L. D., Khalili, K., & White, M. K. (2011). Role for Tumor Necrosis Factor-alpha in JC Virus Reactivation and Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Journal of neuroimmunology*, 233(1–2), 46–53.

Yan, L., Hu, R., Tu, S., Cheng, W.-J., Zheng, Q., Wang, J.-W., ... Ren, Y.-J. (2015). Establishment of a cell model for screening antibody drugs against rheumatoid arthritis with ADCC and CDC. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(11), 20065–20071.

Yen, Y.-F., Jen, I.-A., Chen, M., Lan, Y.-C., Lee, C.-Y., Chuang, P.-H., ... Arthur Chen, Y.-M. (2017). HIV Infection Increases the Risk of Incident Psoriasis: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, 75(5), 493–499.

Yip, S. Y. (1984). The prevalence of psoriasis in the Mongoloid race. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 10(6), 965–968.

Youn, J. I., Park, B. S., Park, S. B., Kim, S. D., & Suh, D. H. (1999). Characterization of early and late onset psoriasis in the Korean population. *The Journal of Dermatology*, 26(10), 647–652.

Zachariae, H., Kragballe, K., Hansen, H. E., Marcussen, N., & Olsen, S. (1997). Renal biopsy findings in long-term cyclosporin treatment of psoriasis. *The British Journal of Dermatology*, 136(4), 531–535.

Zanolli, M. (2003). Phototherapy treatment of psoriasis today. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 49(2, Supplement), 78–86.

Zhang, M., Wang, J., Jia, L., Huang, J., He, C., Hu, F., ... Li, Z. (2017). Transmembrane TNF- α promotes activation-induced cell death by forward and reverse signaling. *Oncotarget*, 8(38), 63799–63812.

* Sekundární citace