

Nové cíle antifibrotické léčby u systémové sklerodermie

Systémová sklerodermie (SSc) je vzácné, závažné systémové onemocnění pojiva. Fibróza bývá dominantním rysem SSc a postihuje jak kůži, tak vnitřní orgány - zejména plíce, srdce a gastrointestinální trakt. Dochází k postupnému nahrazení funkční tkáně postižených orgánů kolagenními vlákny a dalšími složkami extracelulární matrix, což vede ke ztrátě jejich funkce a selhávání. Dosud neexistuje univerzální účinná léčba SSc a farmakologická terapie tohoto onemocnění je pouze orgánově specifická a symptomatická.

Cílem habilitační práce bylo objasnit význam vybraných molekul (Hsp90, S100A4, Trb3, IL-35 a adiponektinu) u SSc. Hypotéza této práce se opírala o částečně objasněné role zmíněných molekul u vaskulopatie, aktivace imunitního systému, zánětu, případně experimentálních modelů orgánové fibrózy – tj. prolínajících se základních patologických procesů v patogenezi SSc.

Výsledky práce prokázaly zvýšenou expresi S100A4 v kůži pacientů se SSc (obr. 1) a v izolovaných dermálních fibroblastech ve srovnání se zdravými kontrolami (ZK). Samotný S100A4 indukoval aktivaci zdravých fibroblastů a produkci kolagenu a naopak snížení exprese S100A4 utlumilo stimulační účinky hlavního profibrotického cytokinu TGF- β a potlačilo tvorbu kolagenu. Antifibrotické účinky inaktivace S100A4 byly následně potvrzeny u dvou různých modelů experimentální kožní fibrózy. V následujícím projektu jsme demonstrovali zvýšené sérové koncentrace S100A4 u pacientů se SSc, zejména u pacientů s vyšší aktivitou nemoci a s větším rozsahem a závažností kožního postižení, ale i u pacientů se zhoršenými funkčními parametry intersticiálního plicního postižení.

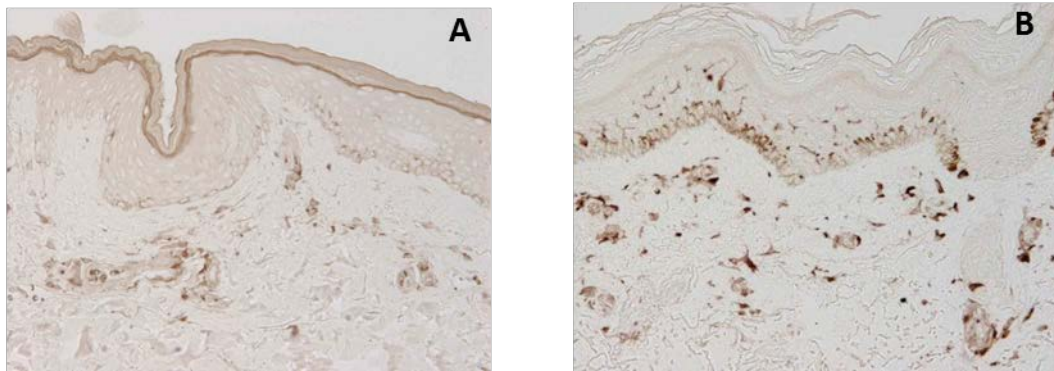
V dalším projektu jsme prokázali zvýšenou expresi Hsp90 v postižené kůži pacientů se SSc, ve fibroblastech z ní izolovaných i v experimentálně navozené fibrotické kůži. Inhibice Hsp90 účinně utlumila stimulační efekt TGF- β a zabránila aktivaci fibroblastů a produkci kolagenu in vitro a měla významné antifibrotické účinky in vivo u tří různých experimentálních myších modelů SSc, které napodobují různé aspekty patogeneze SSc u lidí (obr. 2). V navazujícím projektu jsme našli zvýšené plazmatické koncentrace Hsp90 u pacientů se SSc, konkrétně u pacientů s vyšší zánětlivou aktivitou a s větším rozsahem a závažností kožního postižení, ale i u pacientů se závažnějším intersticiálním plicním postižením.

Závěrem lze konstatovat, že S100A4 a Hsp90 představují nové molekuly s prokázanou profibrotickou rolí v patogenezi SSc. V budoucnosti se tyto molekuly mohou stát cílem antifibrotické léčby a/nebo mohou sloužit při monitorování klinické aktivity nemoci, či fibrotického postižení kůže a plic.

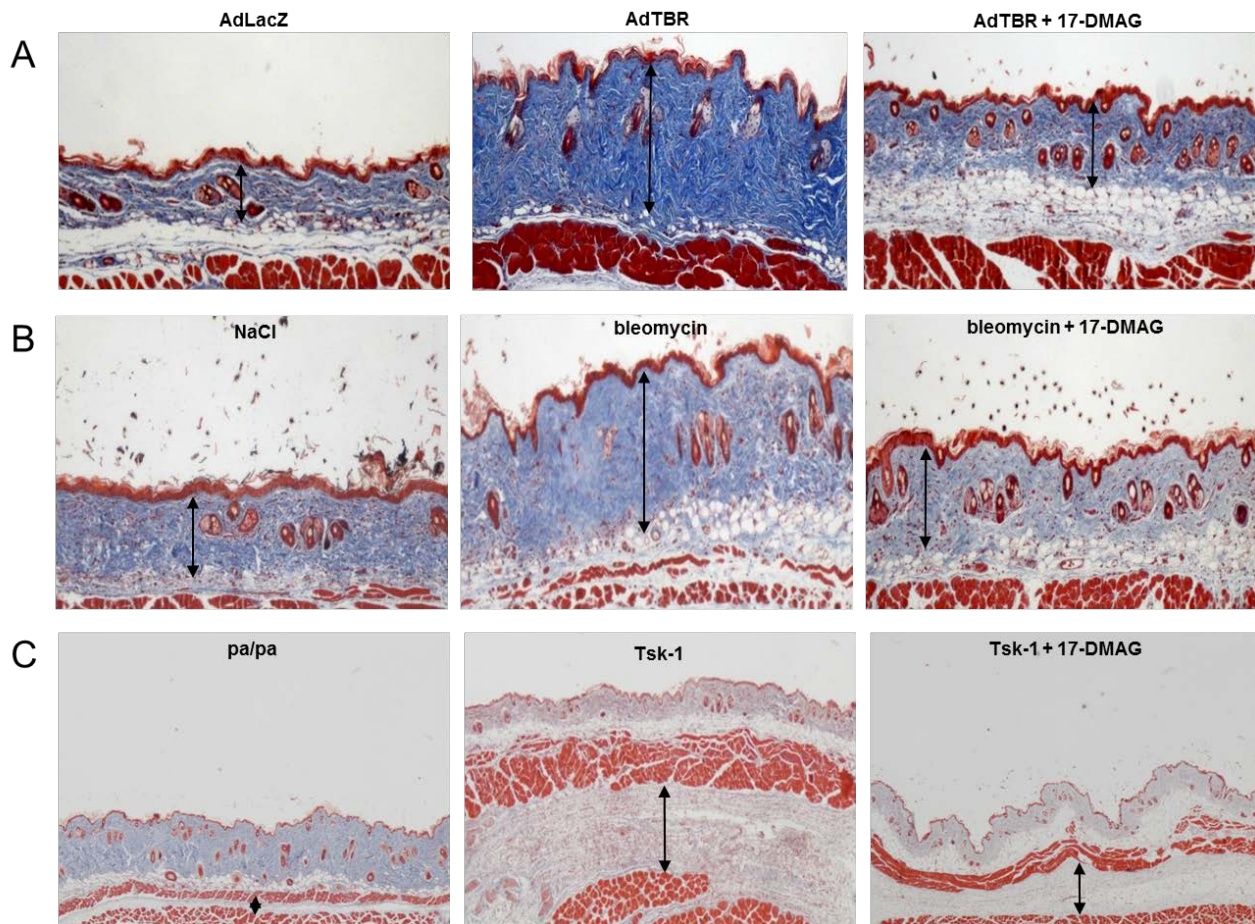
Nejvýznamnější publikace:

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

Příloha



Obrázek 1 Zvýšená exprese S100A4 v dermis pacienta se systémovou sklerodermií (B) oproti dermis zdravé kontroly (A).



Obrázek 2 Antifibrotické účinky (redukce tloušťky dermis anebo hypodermis) inhibice Hsp90 (pomocí selektivního inhibitoru Hsp90: 17-DMAG, alvespimycin) u tří různých in vivo modelů experimentální kožní fibrózy (A: AdTBR model s aktivovanou signální dráhou TGF- β ; B: bleomycinem indukovaná kožní fibróza; C: model Tight skin-1 (Tsk-1) myši).