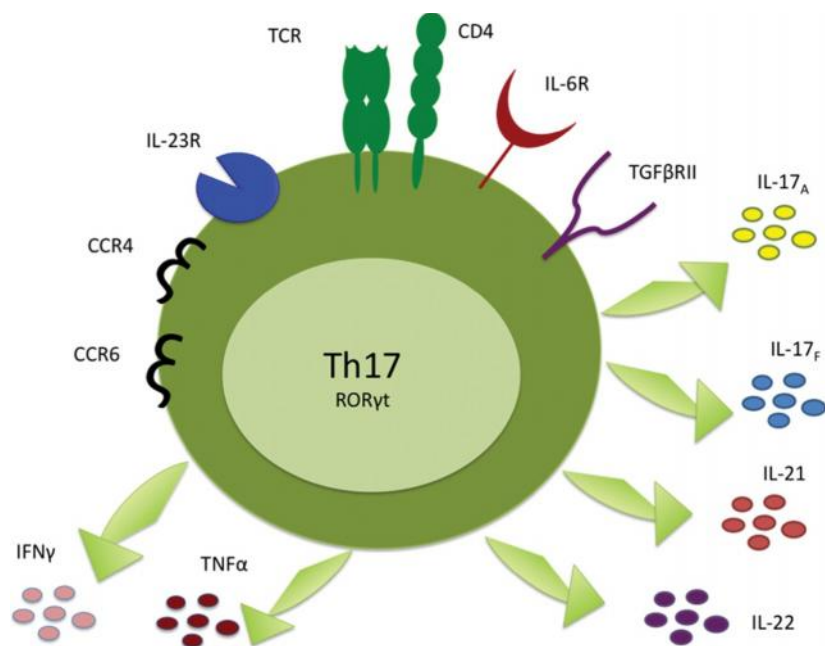


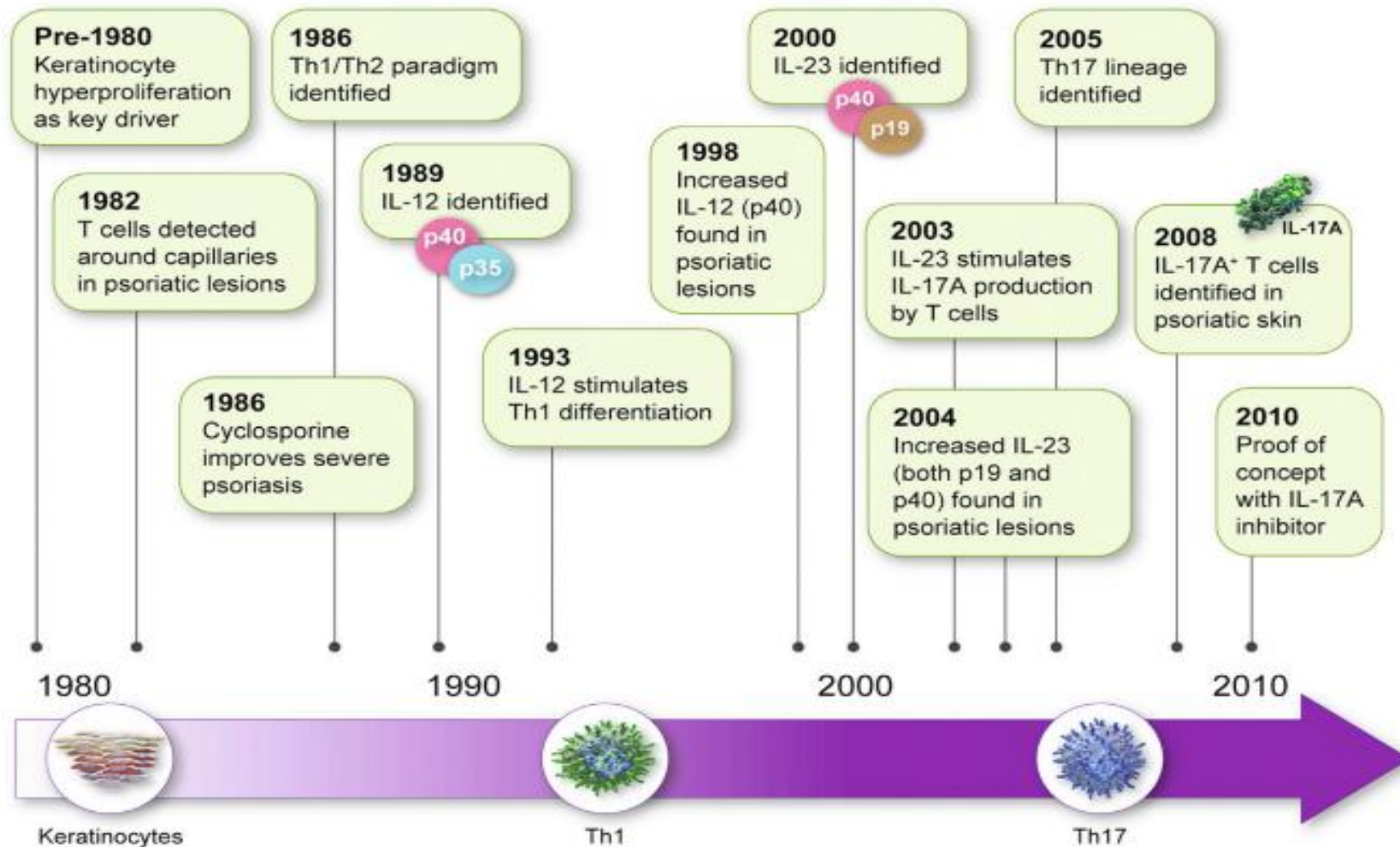
VAI TRÒ INTERLEUKIN 17

TRONG SINH B NHIỄM C VÀ I UTR B NHIỄM Y N N



PGS.TS. LÊ H U DOANH
BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC TRUNG ƯƠNG

L C H S C C H B NH SINH C A V Y N N

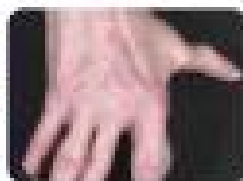


Bệnh vẩy nến và nhũn móng?

Bệnh vẩy nến là bệnh da viêm mãn tính, liên quan đến tế bào Th1, Th17.

Vẩy nến có thể làm tăng nguy cơ mắc các bệnh khác:

- Khoảng 1.3% - 34.7% bệnh nhân phát triển **Viêm khớp vẩy nến**



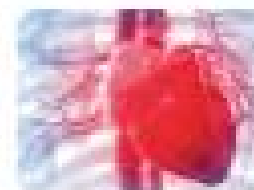
- Đái tháo đường



- 4,2% đến 69% bệnh nhân phát triển vẩy nến móng



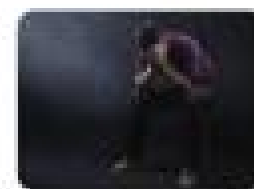
- Bệnh tim mạch



- Béo phì



- Trầm cảm



Thực tế sống chung với bệnh vẩy nến

Clear là một khảo sát toàn quốculin nhất cho thấy trên bệnh nhân vẩy nến trung bình 1 năm, có 8.338 người trên 31 quốc gia và kết hợp 25 Hội bệnh nhân t. kh. p. n. i. trên thế giới



84%

nói rằng họ từng bị kỳ thị và phân biệt đối xử



43%

nói rằng bệnh vẩy nến ảnh hưởng đến các mối quan hệ của họ



54%

nói rằng bệnh vẩy nến ảnh hưởng đến công việc của họ



38%

được chẩn đoán bệnh tâm lý vì mắc bệnh vẩy nến

24%

được chẩn đoán bị trầm cảm vì mắc bệnh vẩy nến



55%

không tin rằng có thể đạt được làn da sạch hoàn toàn

57%

nói rằng liệu pháp điều trị hiện tại không làm sạch hoàn toàn sang thương vẩy nến

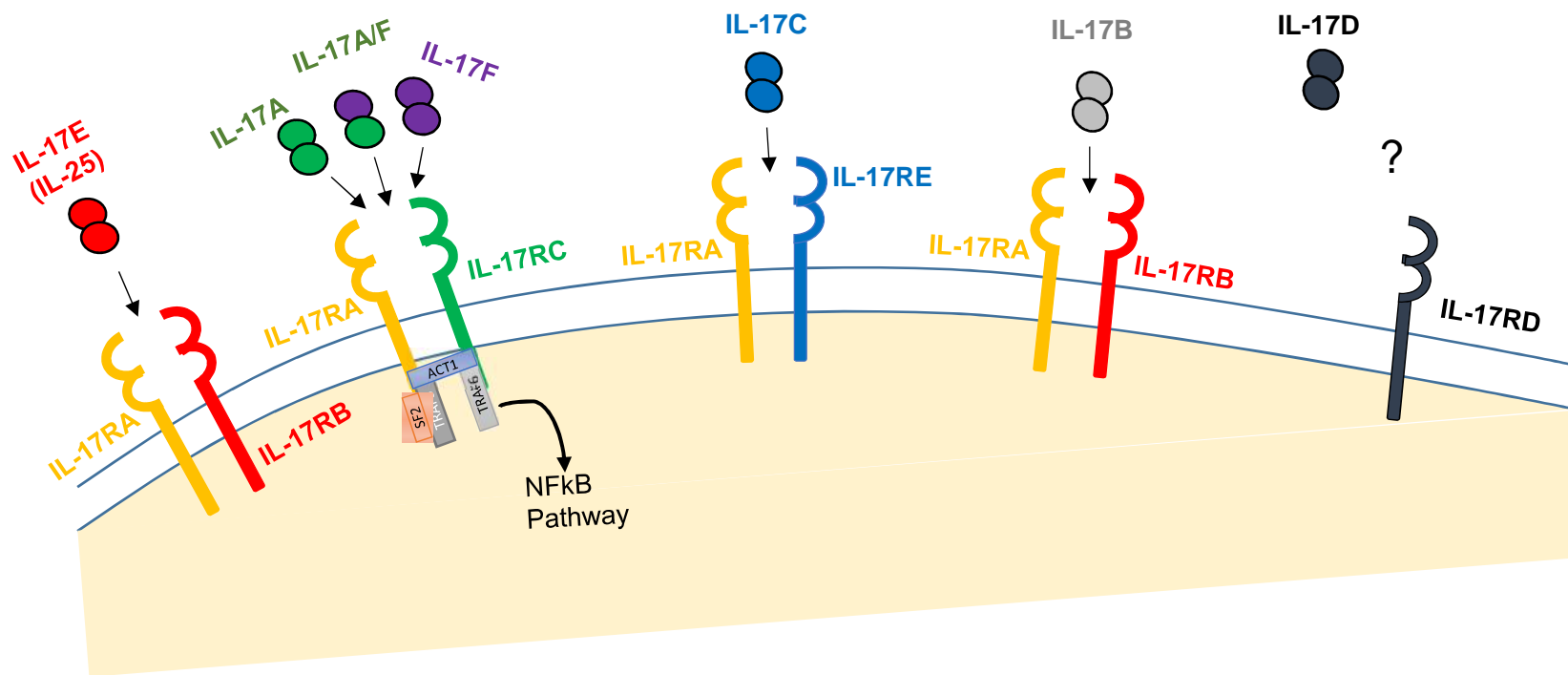
Họ Interleukin 17

INTERLEUKIN -17

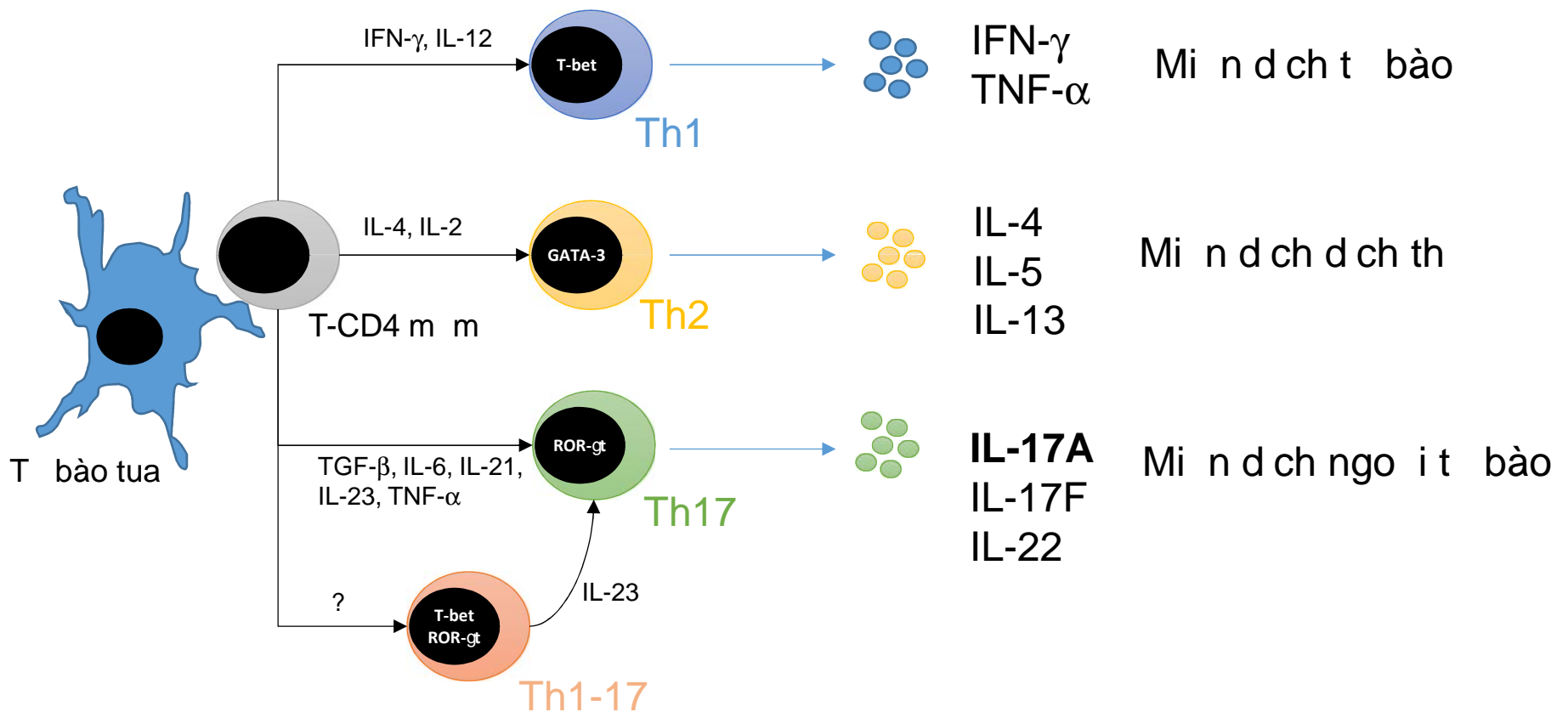
- H cytokine 17 gồm 6 thành viên (IL-17A → IL-17F).
- IL-17A là một phân tử Homodimer gồm 155aa, trọng lượng phân tử 35 kDa.
- Gồm có 4 chuỗi protein gồm 2 cặp giăng kết nhau.
- Các chuỗi liên kết với nhau bằng liên kết disulfide
- Receptor của IL-17 gồm 5 thành viên nhóm là IL-17RA → IL-17RF.



IL-17 và receptors



BIỆT HÓA TẾ BÀO LYMPHO T CD4



Pierre Miossec et al (2009). N Engl J Med, 361, 888-98
Zhu, J., et al (2010). Annual Review of Immunology, 28, 445-489.
Lynde, Charles W. et al. (2014). JAAD, Vol 71 , Issue 1 , 141 – 150

BỆNH LÝ LIÊN QUAN ĐẾN IL-17

- Viêm khớp dạng thấp
- Viêm khớp tự phát thiếu niên
- Vảy nến/viêm khớp vảy nến
- Lupus ban đỏ hệ thống
- Bệnh lý ruột viêm, bệnh Crohn
- Xơ da ổ
- Xơ cứng bì hệ thống
- Bệnh Behcet

Vai trò IL-17 trong sinh bệnh học bệnh vẩy nến

Th-17 đóng vai trò chính trong cơ chế bệnh sinh vẩy nến

– Th 17 chi phối chủ yếu tiến triển bệnh da vẩy nến.

Nestle FO, et al (2009) N Engl J Med; 361:496-509.

Lowes MA, et al (2008). J Invest Dermatol; 28:1207-11.

– Hoạt hóa tế bào DC chủ yếu sản xuất IL-23.

Nestle FO, et al (2009) N Engl J Med; 361:496-509.

Kagami S, et al (2010) J Immunol;185: 5453-62.

– IL-12 p35 tăng không đáng kể tiến triển bệnh vẩy nến IL-12 và Th1 đóng vai trò ít hơn.

Piskin G, et al (2006) J Immunol;176:1908-15.

– IL-17A có vai trò quan trọng tiến triển bệnh da đỏ vẩy nến do kích thích bởi IL-23.

Rizzo HL, et al (2011) J Immunol;186:1495-502.

– Phân tích gen cho thấy vai trò của IL-17 trong sinh bệnh học của vẩy nến.

Tian S, et al (2012) PLoS One;7: e44274.

Di Meglio P, et al (2013) J Invest Dermatol;133:2381-9.

Th-17 đóng vai trò chính trong cơ chế bệnh sinh vẩy nến

– Tế bào Th17 trong máu và titer nồng độ da vẩy nến tỉ lệ thuận với PASI.

Zhang L, et al (2010) Clin Immunol; 135:108-17.

– Nồng độ IL-17A trong huyết thanh liên quan có ý nghĩa với chỉ số PASI.

Arican O, et al (2005) Mediators Inflamm;2005:273-9.

Caproni M, et al (2009) J Clin Immunol;29:210-4.

Takahashi H, et al (2010) Clin Exp Dermatol;35:645-9.

Yilmaz SB, et al (2012) Arch Dermatol Res;304:465-9.

– Điều trị ánh sáng sau 12 tuần giảm chỉ số PASI đồng nghĩa với giảm nồng độ IL-17A trong máu.

Coimbra S, et al (2010) Br J Dermatol;163:1282-90.

– Điều trị chế TNF- α (infliximab) làm giảm Th17 và Th1 trong máu.

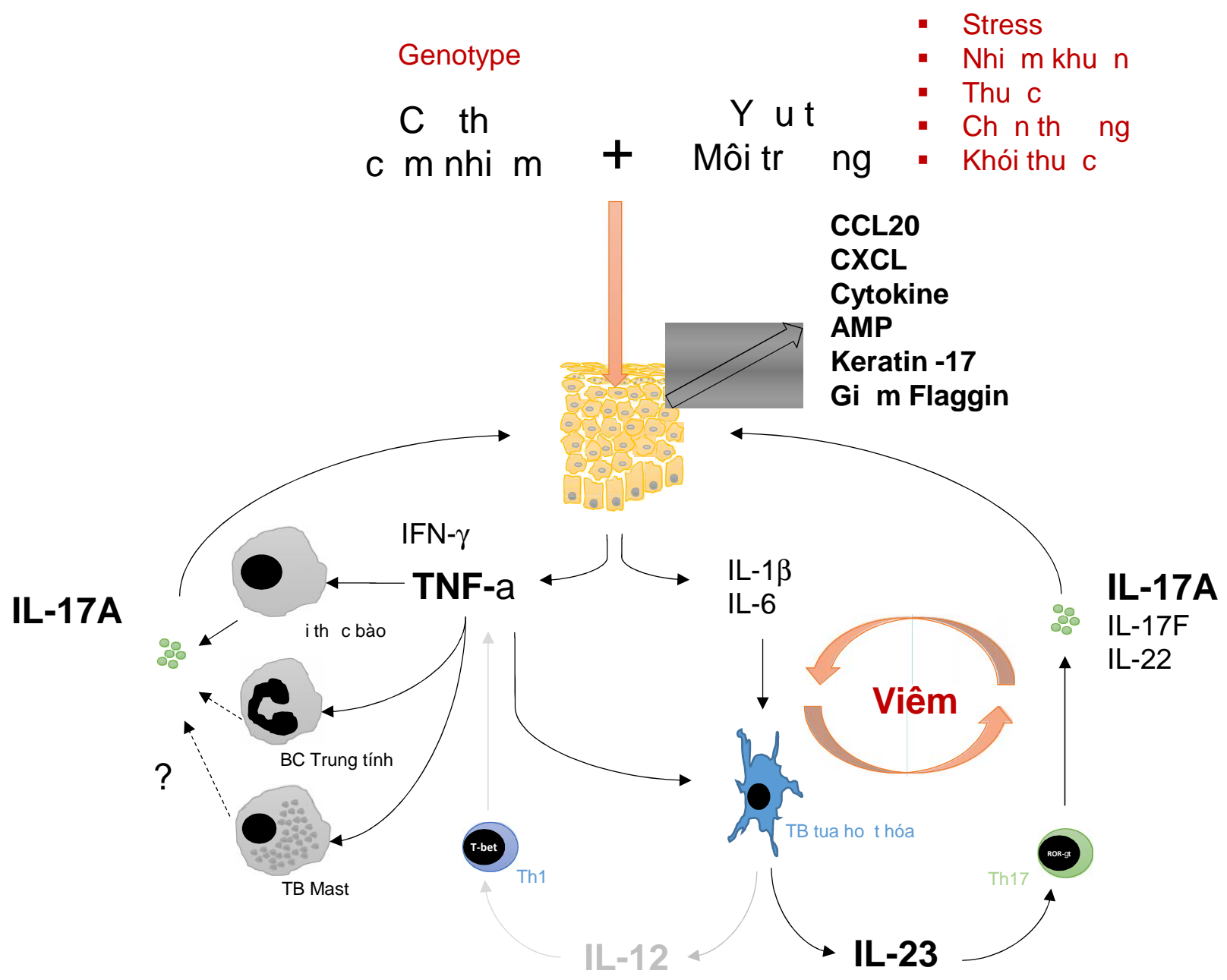
Zhang L, et al (2010) Clin Immunol; 135:108-17.

– Nồng độ IL-17A trong máu giảm trong một số nghiên cứu khi sử dụng chế TNF- α (Etanercept) mà không giảm khi điều trị bằng acitretin

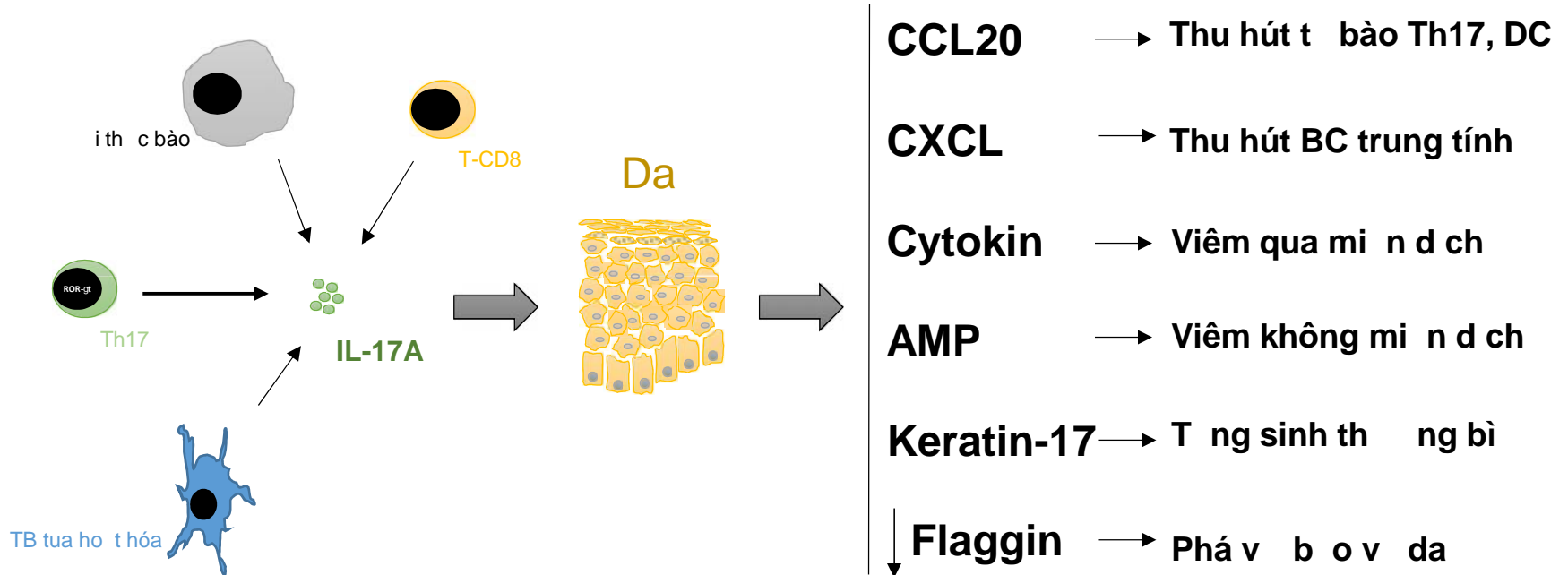
Zaba LC, et al (2007) J Exp Med;204:3183-94.

Caproni M, et al (2009) J Clin Immunol 2009;29:210-4.

Zaba LC, et al (2009) J Allergy Clin Immunol;124:1022-110, e1-395.



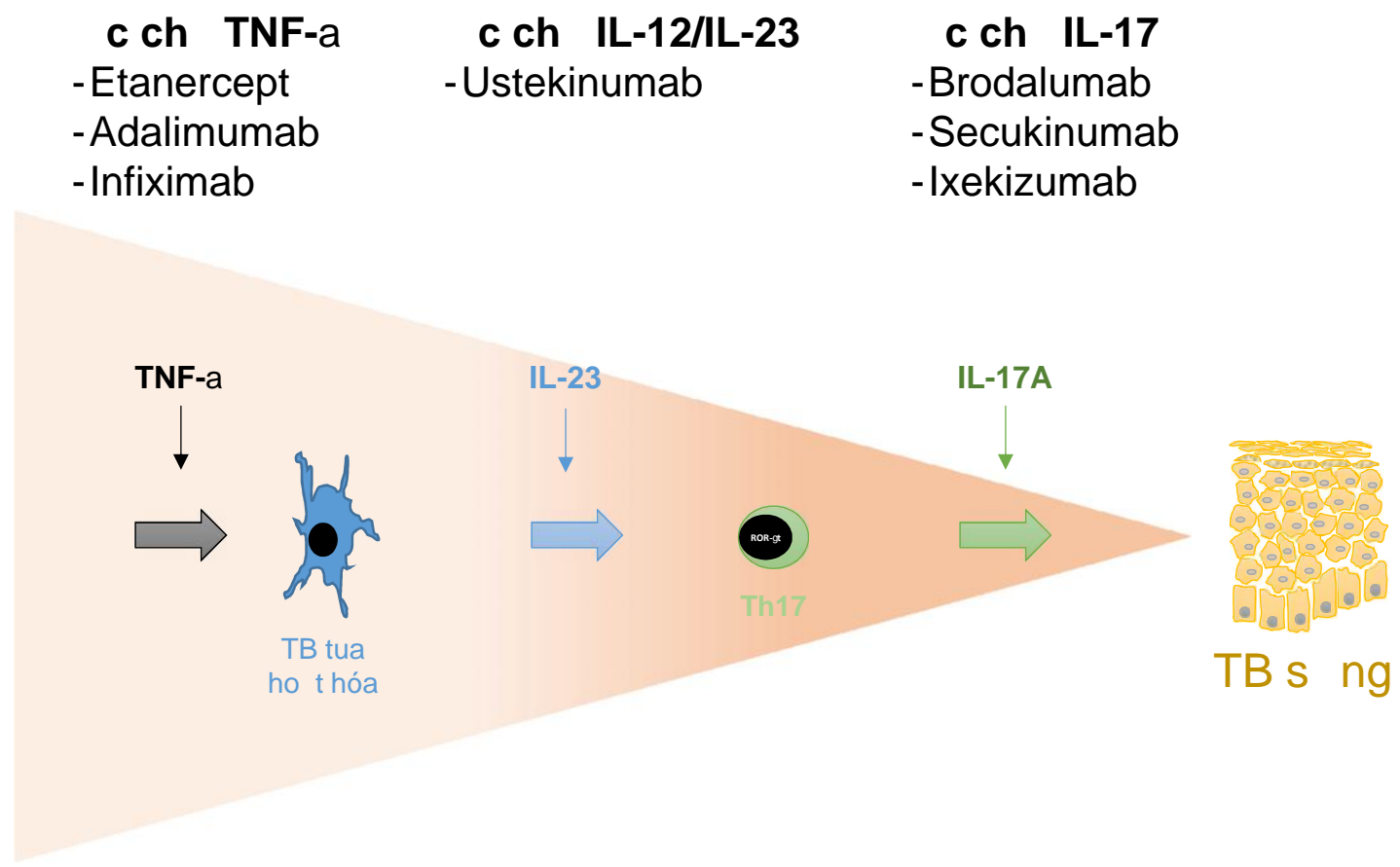
Tác động IL-17 lên tế bào da và vảy nến



CCL20: Chemokine (C-C motif) ligand 20
CXCL: CXCL, chemokine (C-X-C motif) ligand;
AMP: anti microbial peptides

Điều trị vẩy nến đích kháng IL-17

Điều trị đích Cytokine



Thuốc sinh học trong điều trị vẩy nến

Table 1 Targeted therapies for psoriasis

Therapeutic agent	Target	Agent type	Stage of development
Infliximab	TNF α	Chimeric monoclonal antibody	Approved
Adalimumab	TNF α	Human monoclonal antibody	Approved
Etanercept	TNF α	Soluble TNF α receptor-IgG fusion protein	Approved
Ustekinumab	IL-12/IL-23p40	Human monoclonal antibody	Approved
Tildrakizumab, guselkumab	IL-23p19	Human monoclonal antibody	Phase III studies ongoing
Ixekizumab	IL-17A	Humanised monoclonal antibody phase III	Approved, March 22, 2016
Secukinumab	IL-17A	Human monoclonal antibody	Approved
Brodalumab	IL-17RA	Human monoclonal antibody	Development halted
Apremilast	PDE-4	Small molecule inhibitor	Approved
Tofacitinib	JAK1/JAK3	Small molecule inhibitor	Phase III studies completed; under FDA review
Ruxolitinib	JAK1/JAK2	Small molecule inhibitor	Phase II studies completed
CF101	A ₃ adenosine receptor	Small molecule agonist	Phase II/III studies completed
Anakinra	IL-1R	Soluble recombinant IL-1Ra	Phase II study ongoing
MABp1	IL-1 α	Humanised monoclonal antibody	Phase II study completed
Canakinumab	IL-1 β	Human monoclonal antibody	Not currently in trial
Gevokizumab	IL-1 β	Humanised monoclonal antibody	Not currently in trial

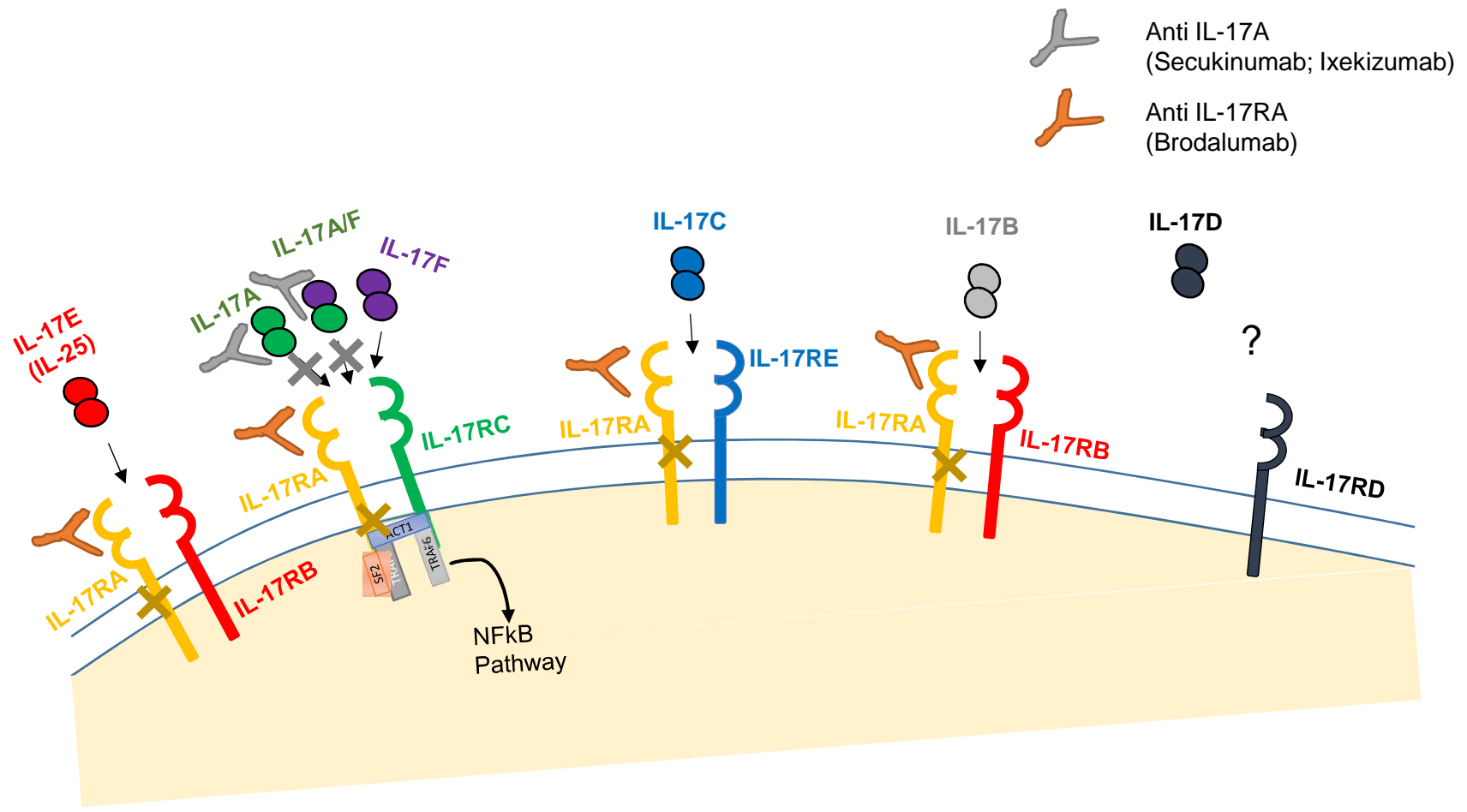
CHƯƠNG TRÌNH KHÁNG IL-17 TRONG NGHIÊN CỨU

Agent	Structure	Target	Disease
Secukinumab	Fully humanized monoclonal IgG1 antibody	IL17A	Plaque-type psoriasis
Brodalumab	Fully humanized monoclonal IgG2 antibody	IL17RA	Plaque-type psoriasis
Ixekizumab	Fully humanized monoclonal IgG4 antibody	IL17A	Plaque-type psoriasis
RG4934	Fully humanized monoclonal antibody	IL17A	Psoriatic arthritis
RG7624	Fully humanized monoclonal IgG1 antibody	IL17A/IL17F	Not given
ABT-122	Fully humanized monoclonal antibody	IL17A/TNF- α	Rheumatoid arthritis
SCH 900117	Fully humanized monoclonal antibody	IL17A	Rheumatoid arthritis

CHỈ ĐỊNH KHÁNG IL-17A TRONG ĐIỀU TRỊ VẢY NẾN THỂ PHẾ THỞ

- Secukinumab
- FDA phê duyệt tháng 1/2015
- Bộ Y Tế Việt Nam cấp số đăng ký: tháng 6/2016 (Cosentyx) cho chỉ định vảy nến thể mảng vừa và nặng)
- Các thử nghiệm cho thấy có hiệu quả cao trong điều trị vảy nến thể mảng vừa và nặng cũng như trong vảy nến thể khớp.

IL-17 và receptors



Secukinumab



ERASURE và FIXTURE: Đánh giá Hiệu quả và An toàn của Secukinumab trên vẩy nến thể mảng trung bình đến nặng

- Mục đích: Đánh giá hiệu quả, tính an toàn và dung nạp của thuốc điều trị (vào tuần 12) và thuốc duy trì (vào tuần 52) của secukinumab 300 mg hoặc 150 mg trên BN vẩy nến thể mảng trung bình đến nặng.

ERASURE:
Secukinumab vs.
placebo

- N = 738
 - Secukinumab 300 mg (n = 245)
 - Secukinumab 150 mg (n = 245)
 - Placebo (n = 248)^a

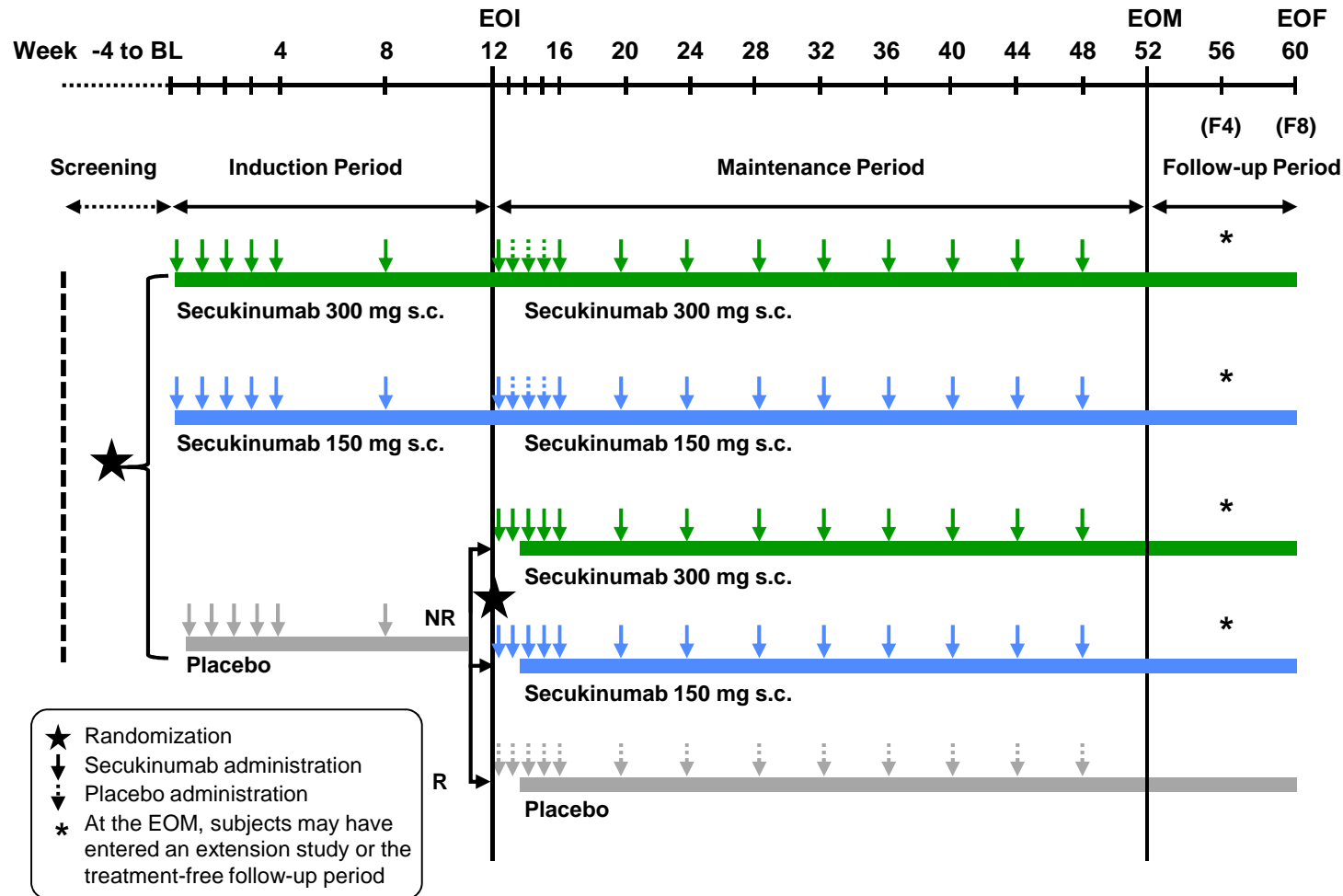
FIXTURE:
Secukinumab vs.
placebo and etanercept

- N = 1306
 - Secukinumab 300 mg (n = 327)
 - Secukinumab 150 mg (n = 327)
 - Placebo (n = 326)^a
 - Etanercept 50 mg (n = 326)

PASI 75, 75% improvement from baseline Psoriasis Area and Severity Index score.

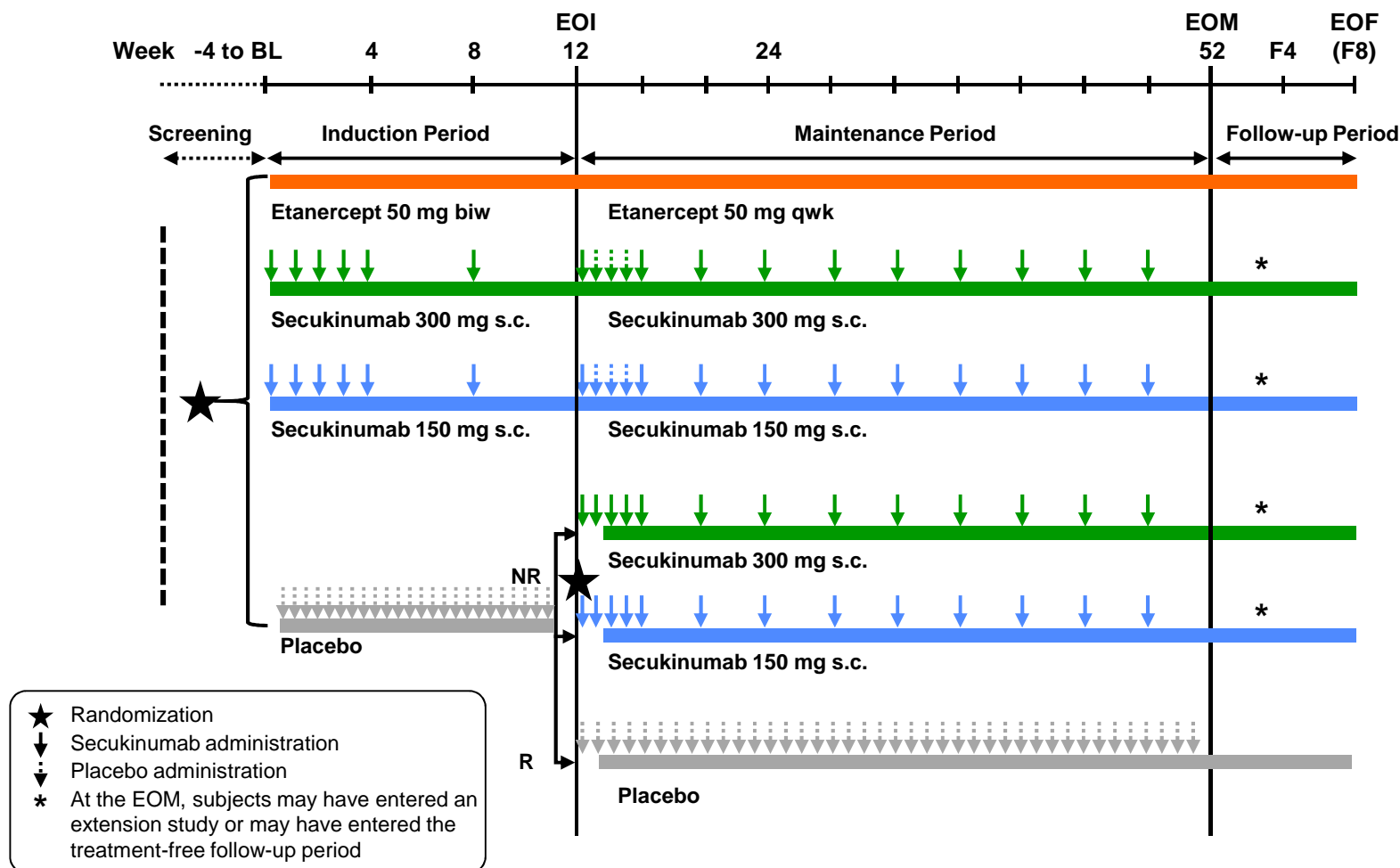
^aPASI 75 placebo non-responders at Week 12 were re-randomized to secukinumab 300 mg or 150 mg. Efficacy data for these subjects re-randomized to secukinumab will be reported elsewhere.

Thiết kế nghiên cứu ERASURE: pha 3, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược



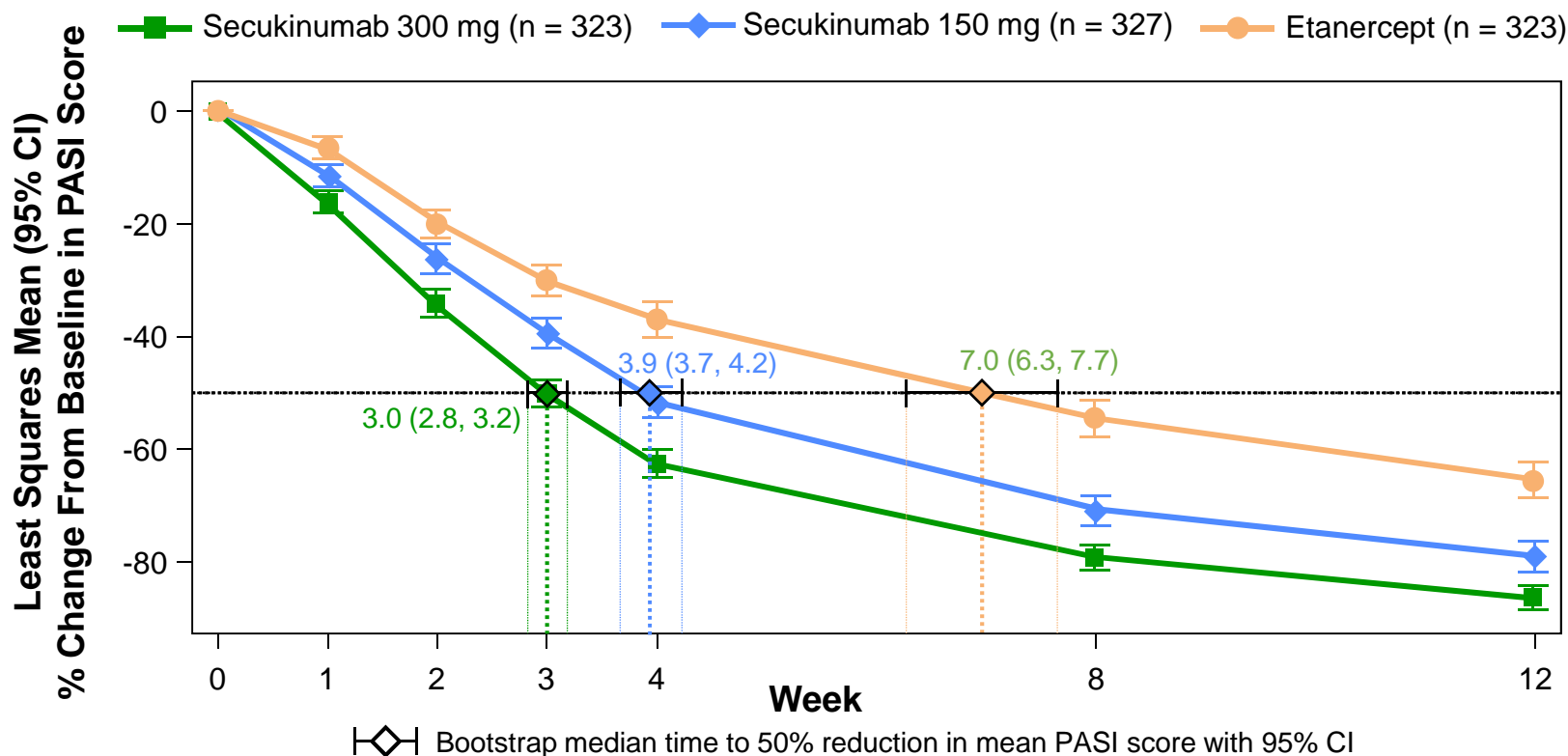
BL, Baseline; EOF, end of follow-up period; EOI, end of induction period; EOM, end of maintenance period; F4, follow-up 4 visit which is 4 weeks after maintenance and 8 weeks post last dose of secukinumab or placebo; F8, follow-up 8 visit which is 8 weeks after maintenance and 12 weeks post last dose of secukinumab or placebo; NR, PASI 75 non-responder; R, PASI 75 responder; s.c., subcutaneous.

Thiết kế nghiên cứu FIXTURE: pha 3, ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược



biw, twice weekly; BL, Baseline; EOF, end of follow-up period; EOI, end of induction period; EOM, end of maintenance period; F4, follow-up 4 visit which is 4 weeks after maintenance and 8 weeks post last dose of secukinumab or placebo secukinumab; F8, follow-up 8 visit which is 8 weeks after maintenance and 12 weeks post last dose of secukinumab or placebo secukinumab; NR, PASI 75 non-responder; qwk, once weekly; R, PASI 75 responder; s.c., subcutaneous.

FIXTURE: áp ng lâm sàng x y ra nhanh h n nhóm Secukinumab, so v i Etanercept

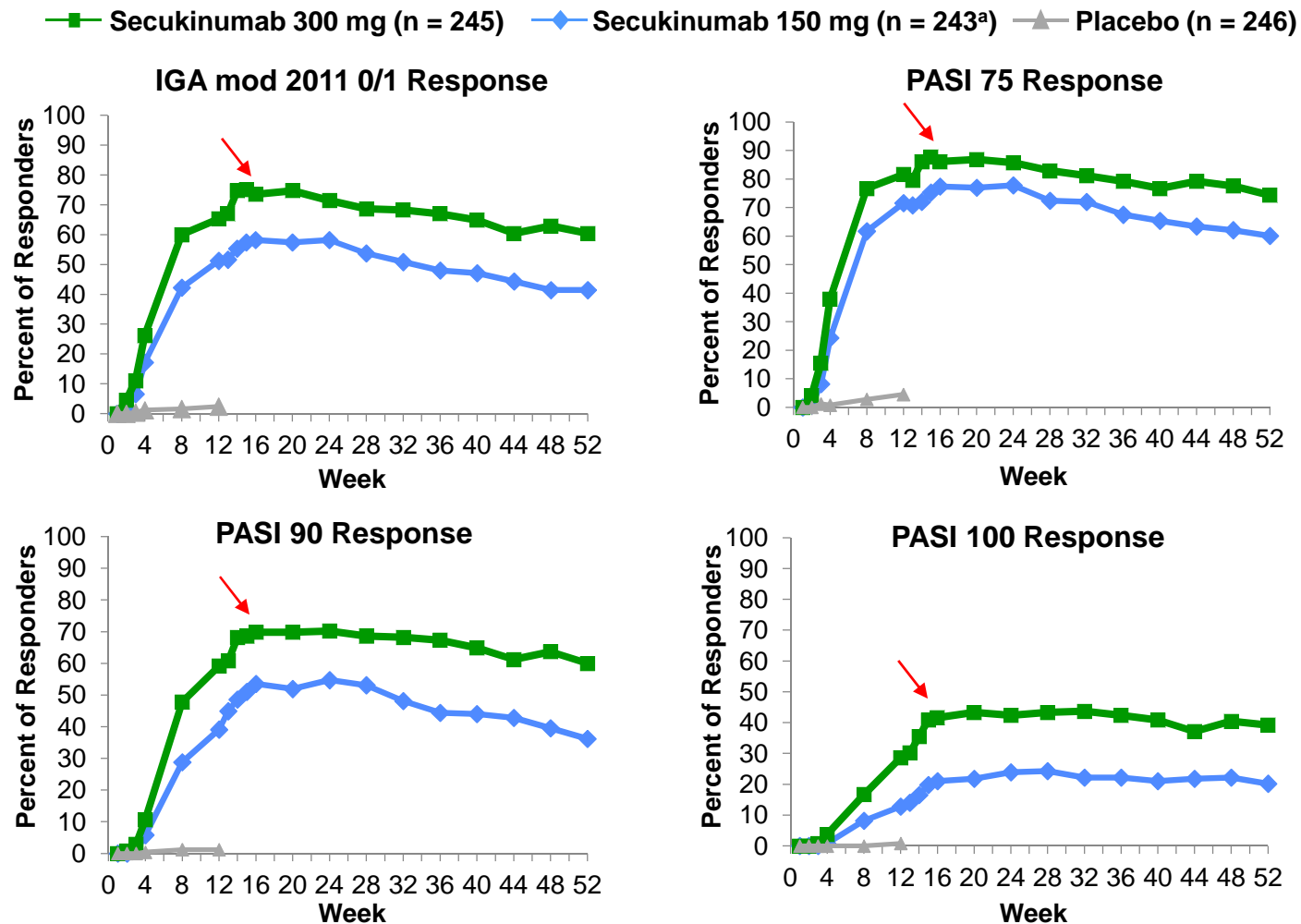


- Th i gian trung bình t PASI50 ng n h n có ý ngh a th ng kê ($P < 0.001$) nhóm secukinumab 300 mg và 150 mg h n nhóm etanercept

n, number of subjects evaluable for repeated measures model.
Langley RG, Elewski BE et al. *N Engl J Med*. Manuscript accepted.

Speed of onset was evaluated by median time to 50% reduction in mean PASI score from Baseline. A mixed-effect repeated measurement model was used to analyze the mean percentage change from Baseline PASI score. Median time to 50% reduction in mean PASI score was estimated from parametric bootstrap samples using linear interpolation between time points.

ERASURE: Secukinumab duy trì m c á p ng cao trên a s b nh nhân vào tu n 52



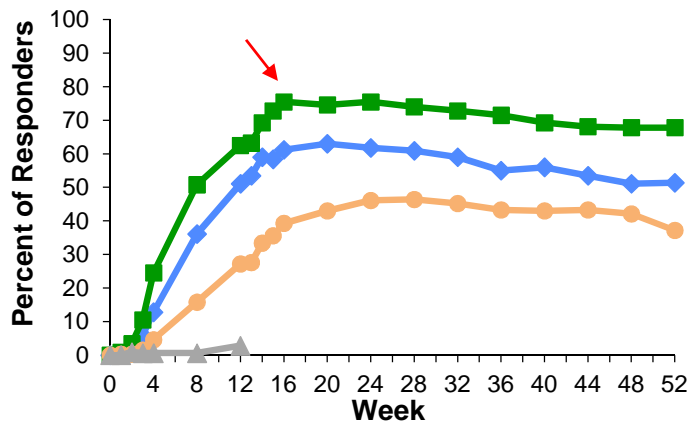
Langley RG, Elewski BE et al. *N Engl J Med*. Manuscript accepted.

Missing values were imputed as non-response. Only subjects evaluable for responses were included.
^aNumber of subjects evaluable for IGA mod 2011 0/1 response in secukinumab 150 mg group was 244.

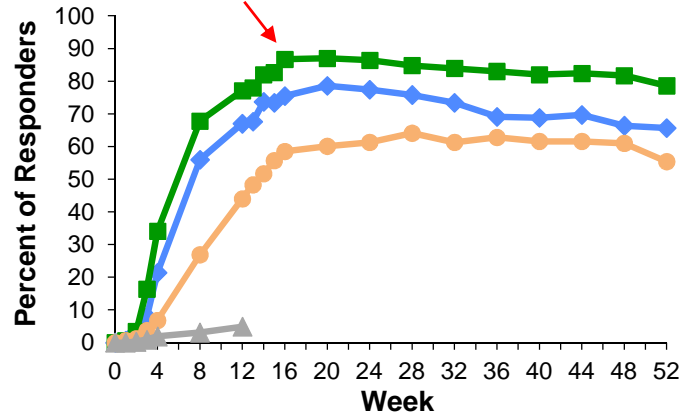
FIXTURE: Secukinumab duy trì đáp ứng cao hơn Etanercept cho bệnh nhân tu n 52

■ Secukinumab 300 mg (n = 323) ◆ Secukinumab 150 mg (n = 327) ● Etanercept (n = 323) ▲ Placebo (n = 324)

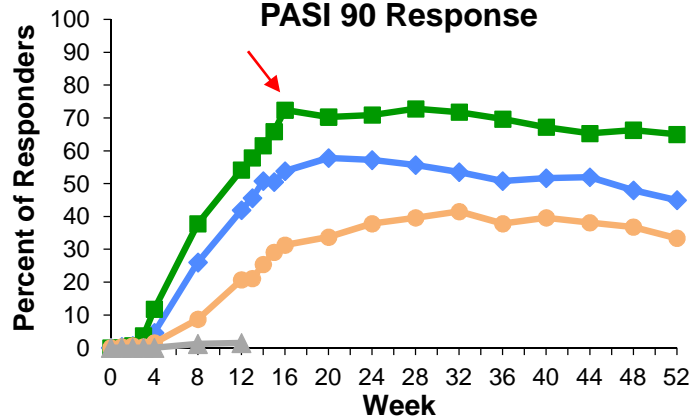
IGA mod 2011 0/1 Response



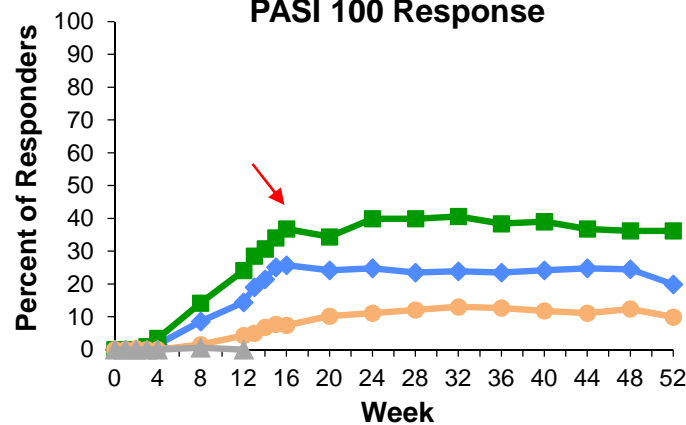
PASI 75 Response



PASI 90 Response



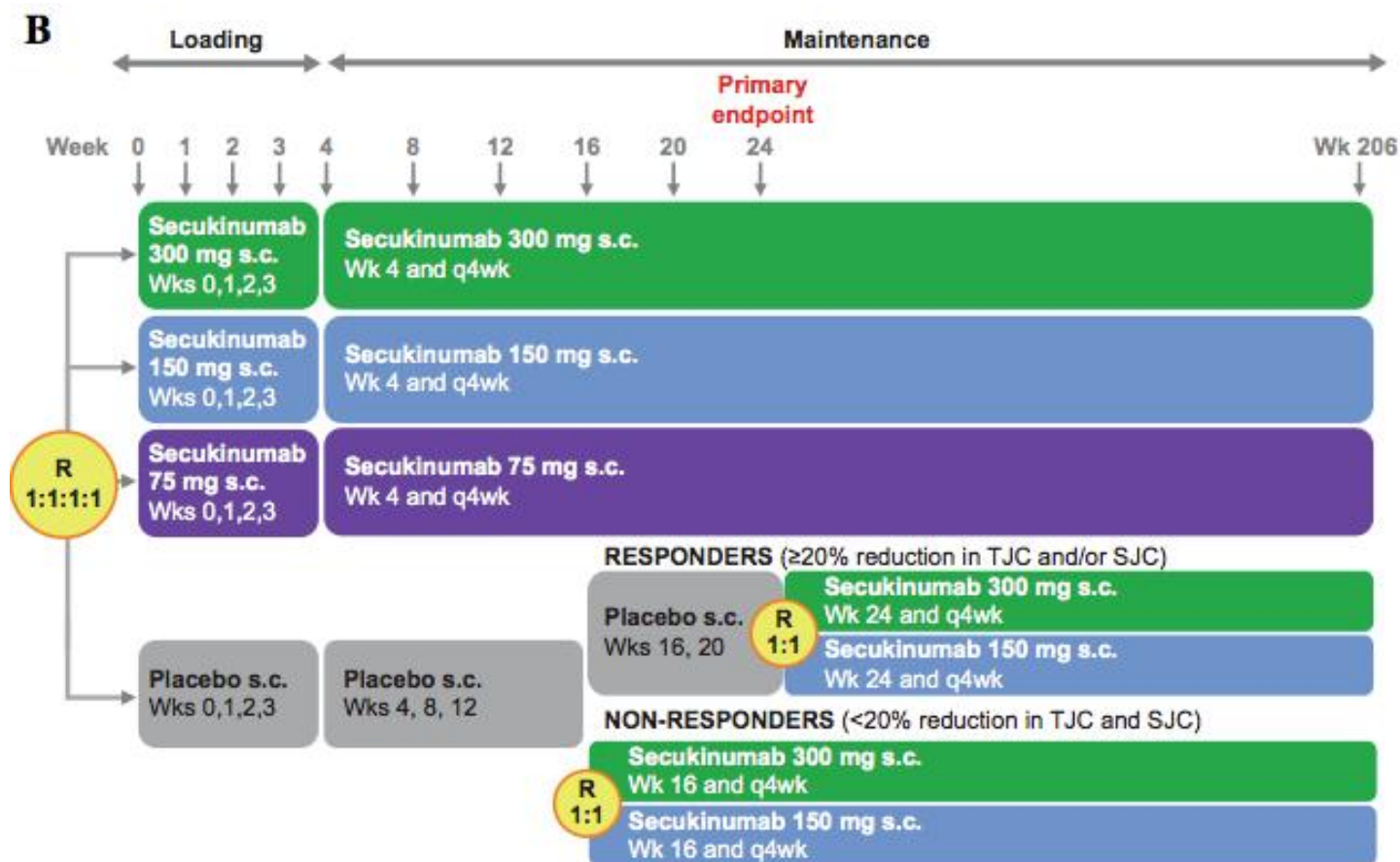
PASI 100 Response



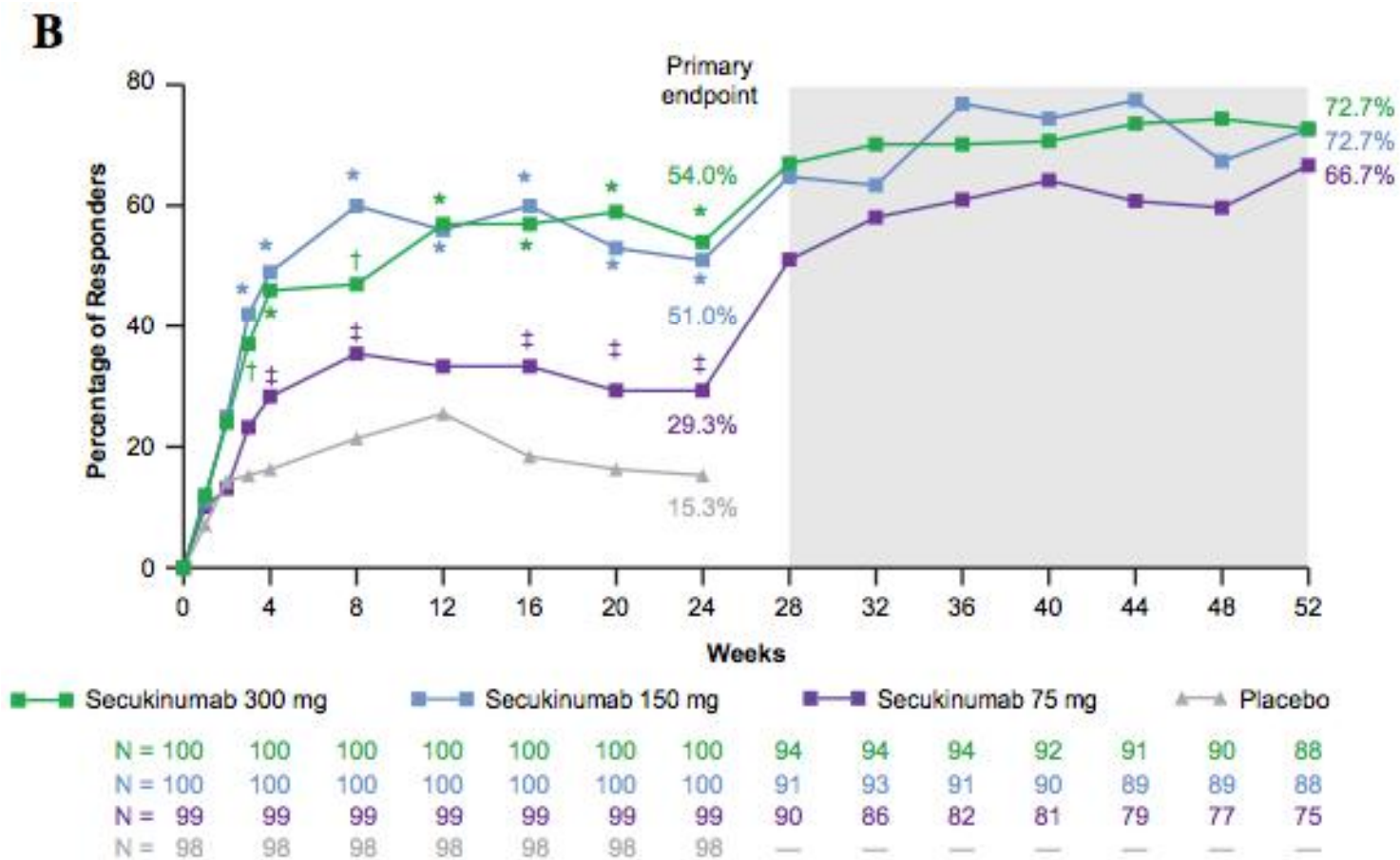
Langley RG, Elewski BE et al. *N Engl J Med*. Manuscript accepted.

Missing values were imputed as non-response. Only subjects evaluable for responses were included.

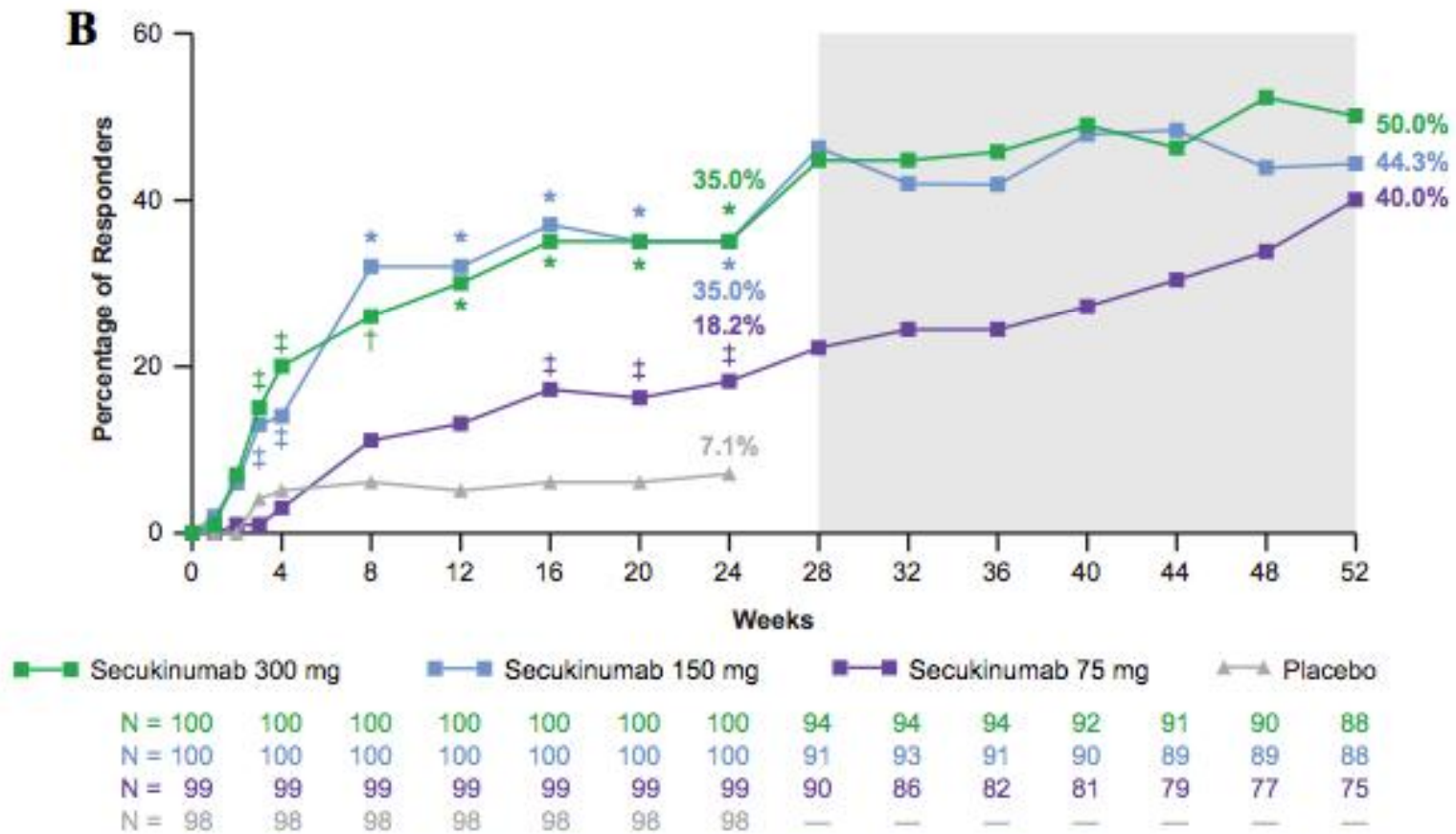
Nghiên cứu FUTURE 2



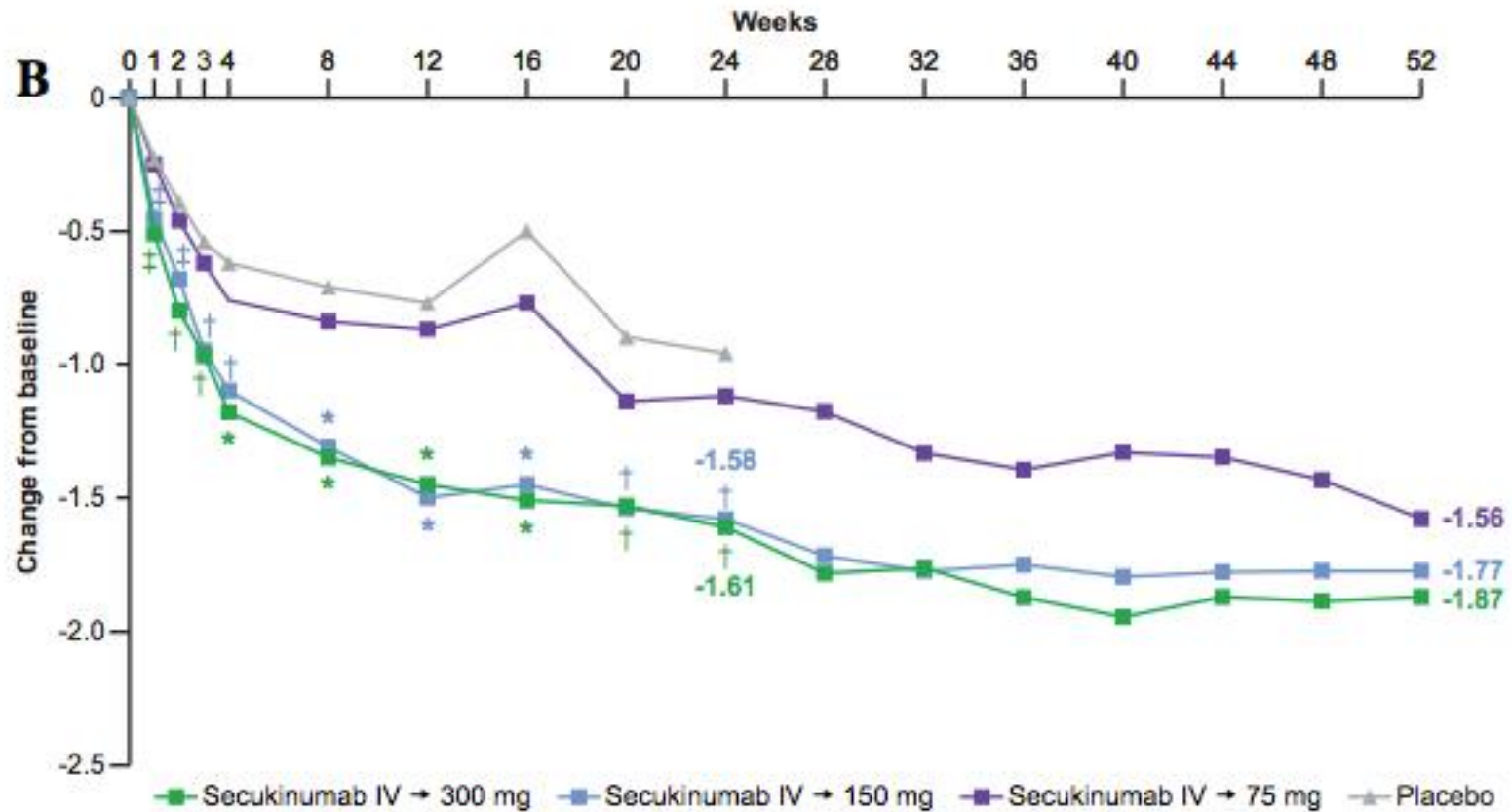
FUTURE 2: ACR20 tuần 24 và tuần 52



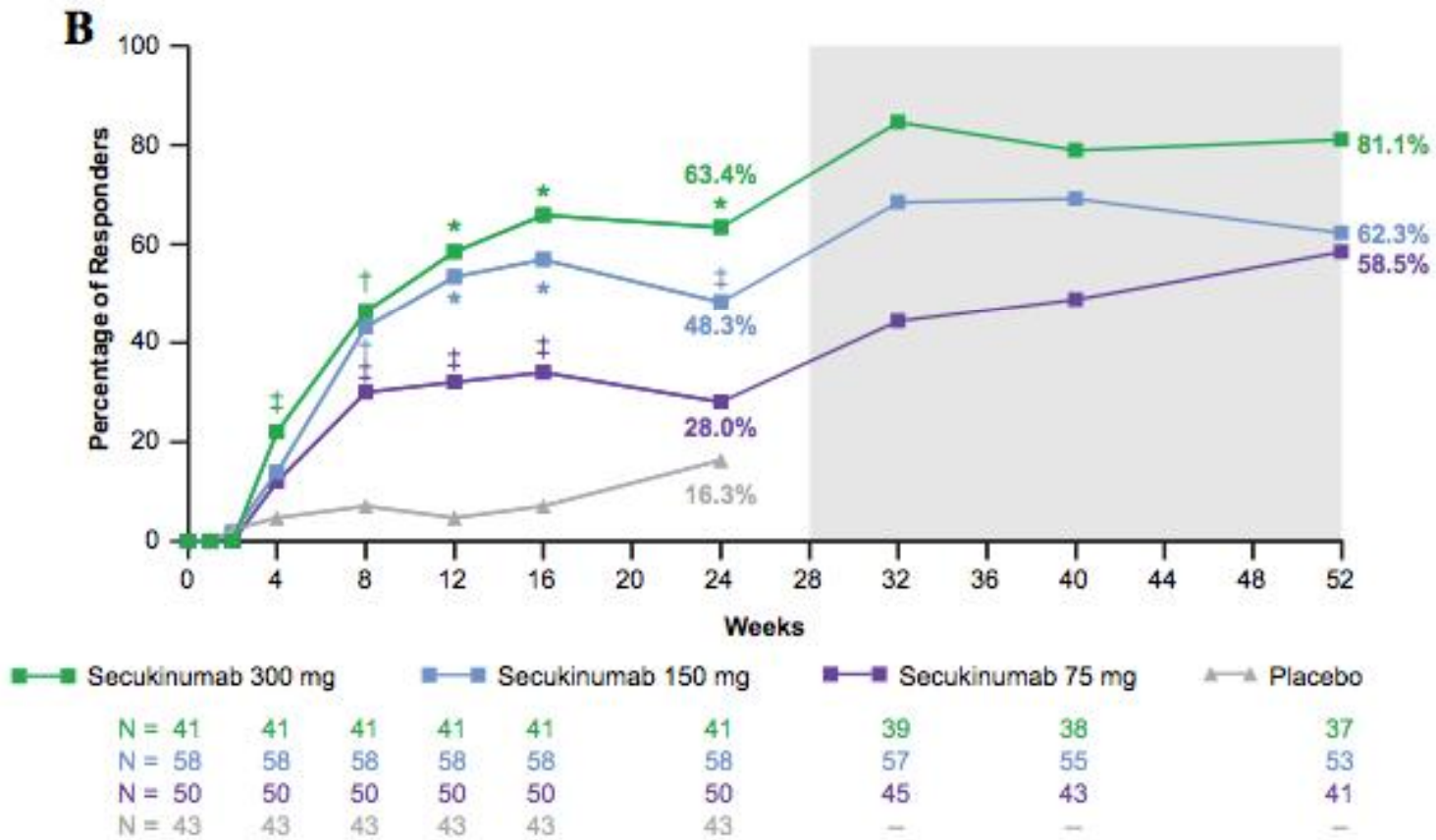
FUTURE 2: ACR50 tuần 24 và tuần 52



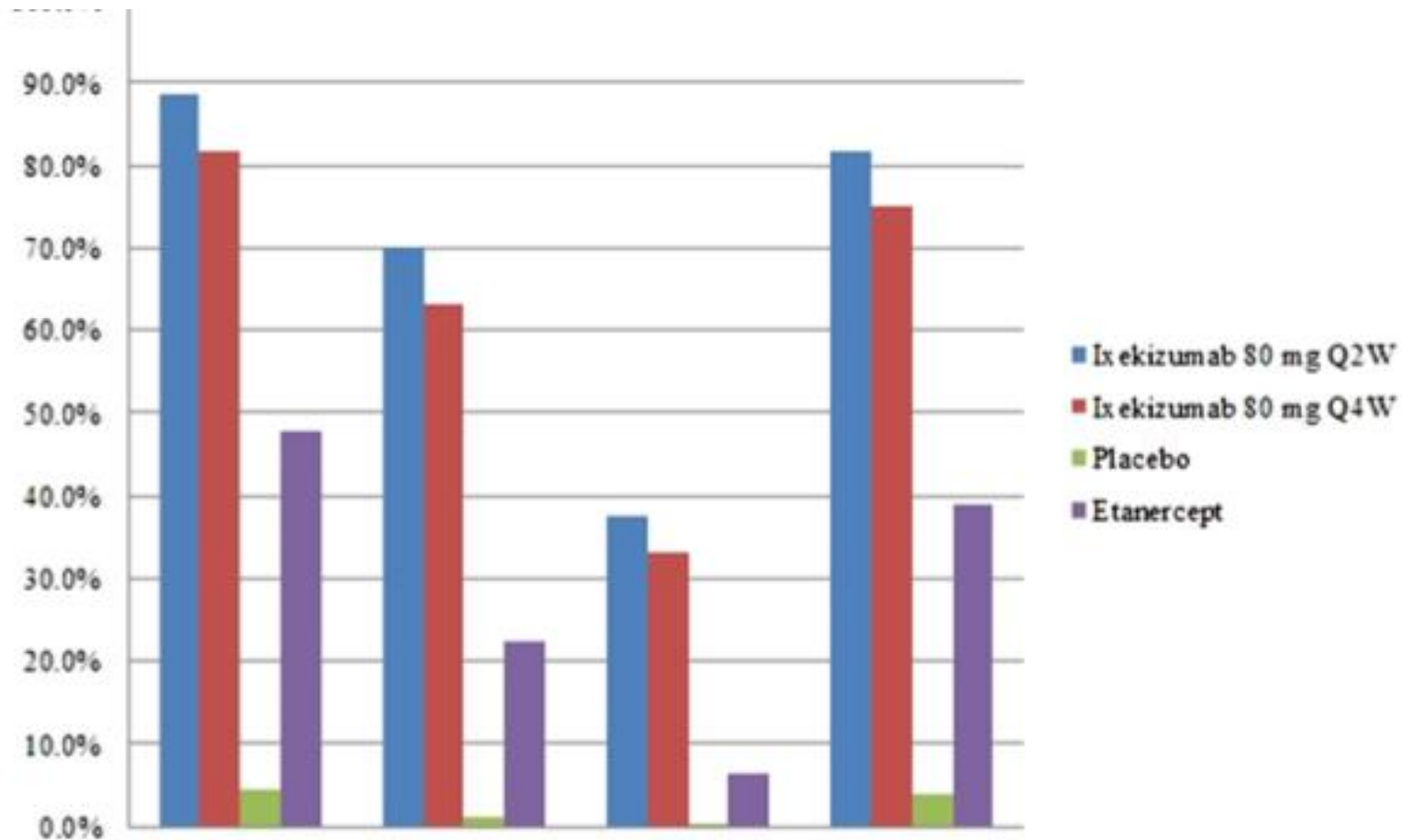
FUTURE 2: DAS-28 tuần 24 và tuần 52



FUTURE 2: PASI75 tuần 24 và tuần 52

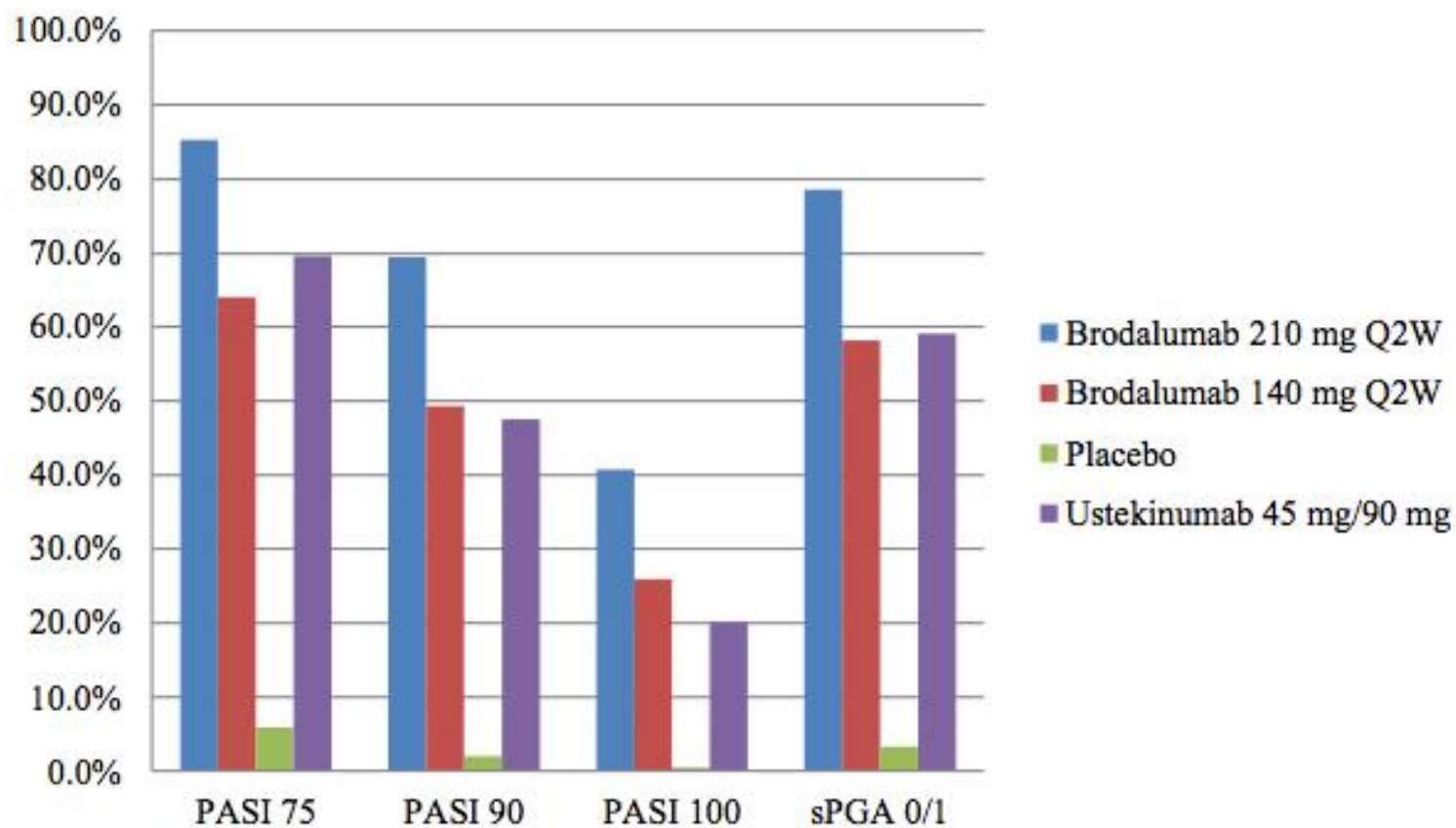


Ixekizumab: tuần 12



Benjamin Faranhik (2016) Ixekizumab for the treatment of psoriasis: A review of phase III trials, Dermatol Ther. 6:25-37

Brodalumab: tuần 12



Benjamin Faranhik (2016) Brodalumab for the treatment of psoriasis: A review of phase III trials, *Dermatol Ther.* 6:111-124

Biến cố bất lợi

- Secukinumab (tuần 12)
 - Nghiên trọng: 2,4% (300mg), 1,6% (150mg), 1,6 (placebo)
 - Nhiễm Candida: 2,8% (300mg), 1,2% (150mg), 0,4 (placebo)
 - Giảm bạch cầu: 1,0% (300mg và 150mg), 0,3 (etanercept)
- Ixekizumab (tuần 12):
 - Nghiên trọng: 2,3% (Q2W), 1,6% (Q4W), 2,6 (placebo)
 - Nhiễm Candida: 1,4% (Q2W), 0,6% (Q4W), 0,5 (placebo)
 - Giảm bạch cầu: 8,8% (Q2W), 8,5% (Q4W), 2,8 (placebo)
- Brodalumab (tuần 12):
 - Nghiên trọng: 1% (210mg Q2W), 2,1% (140mg Q2W), 2,6 (placebo)
 - Trầm cảm: 0,3% (210mg Q2W), 0,7% (140mg Q2W), 0,3 (placebo)Tỷ tử: 2/1220 BN nhóm Brodalumab
 - Nhiễm Candida: 1,6% (210mg Q2W), 1,3% (140mg Q2W), 0,6 (placebo)
 - Giảm bạch cầu: 1,1% (210mg Q2W), 0,8% (140mg Q2W), 0 (placebo)

KẾT LUẬN

- IL-17 đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của vẩy nến.
- Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy thuốc kháng IL-17 có hiệu quả trong điều trị vẩy nến thể mảng/viêm khớp vẩy nến và khá an toàn.
- Cung cấp thêm dữ liệu cho các nghiên cứu tại Việt Nam và cho các nhà lâm sàng 1 lựa chọn mới trong kiểm soát vẩy nến vẩy da và ngứa trong thời gian tới.



THANK YOU!