

VAI TRÒ CỦA GIA ĐÌNH INTERLEUKIN-36 TRONG CƠ CHẾ BỆNH SINH VẢY NẾN THỂ MỦ TOÀN THÂN

Trịnh Ngọc Phát¹

1. ĐẠI CƯƠNG

Vảy nến là một bệnh da mạn tính thường gặp, chiếm khoảng 2% dân số thế giới [1]. Vảy nến thể mủ là thể đặc biệt của bệnh với hai dạng là khu trú và toàn thân, trong đó vảy nến thể mủ toàn thân (generalized pustular psoriasis - GPP) được coi là nặng nhất [1, 2]. Trong khi các dạng vảy nến khác như viêm khớp vảy nến (psoriatic arthritis), vảy nến mảng (plaque psoriasis)... đã có những liệu pháp sinh học (biotherapy) rất hiệu quả và an toàn, thì GPP - thể nặng nhất, đến nay vẫn chưa có một thuốc sinh học nào chứng tỏ được tính ưu việt để được chấp thuận rộng rãi [1-3]. Trong những năm gần đây, vai trò của gia đình interleukin (IL)-36 (IL-36 family) trong cơ chế bệnh sinh của vảy nến thể mủ toàn thân đã được chứng minh thông qua các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* [4, 5]. Ngoài ra, một số nghiên cứu về hiệu quả của điều trị đích nhắm vào IL-36 ở bệnh nhân GPP cũng cho kết quả bước đầu rất khả quan.

2. GIA ĐÌNH IL-36

- Thành viên của gia đình IL-36

Gia đình IL-36 là thành viên của đại gia đình IL-1 (gồm có 11 thành viên) được phát hiện khoảng 20 năm trước [6], gồm 4 thành viên đồng dạng: IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ , và chất đối vận thụ thể

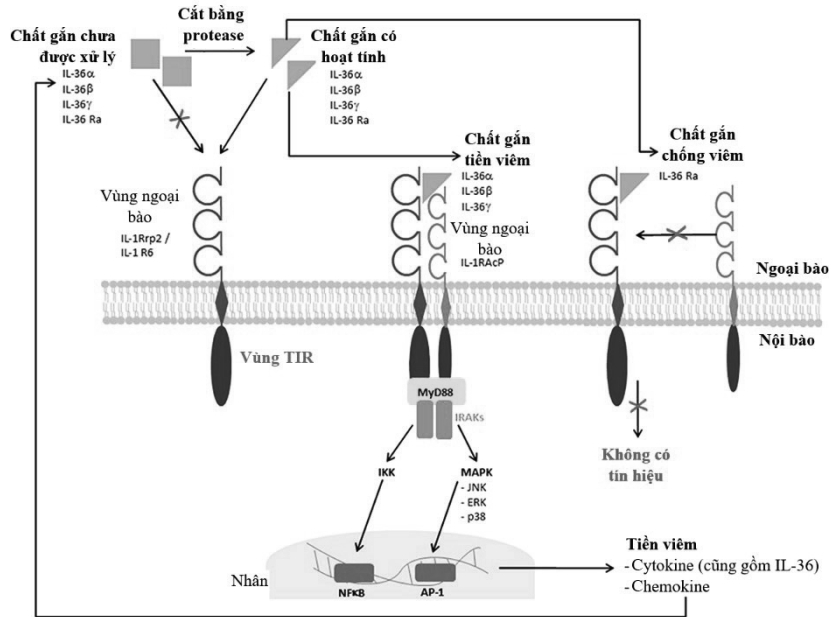
IL-36 (IL-36 Ra: IL-36 Receptor antagonist). Tất cả các thành viên của IL-36 đều được mã hóa gần nhau trên nhiễm sắc thể số 2, trong một cụm chứa gen mã hóa hầu hết các cytokin của đại gia đình IL-1 còn lại [4, 5, 7].

- Thụ thể và con đường tín hiệu IL-36

Thụ thể của IL-36 (được gọi là IL-1R6, trước đây gọi là IL-1Rrp2: Interleukin-1 Receptor-related protein 2) là một nhị hợp (dimer) dị phân tử, tạo bởi 2 chuỗi cấu trúc khác nhau gồm IL-1R6 và protein phụ của thụ thể IL-1 (IL-1RAcP: Interleukin-1 Receptor Accessory Protein) [8]. IL-36 α , IL-36 β và IL-36 γ được coi là chất gắn tiền viêm, khi gắn với IL-1R6 sẽ tạo ra đáp ứng viêm. Trong khi đó, IL-36 Ra và IL-38 gắn với IL-1R6 tạo ra hoạt tính chống viêm [2, 5, 8]. IL-1R6 chủ yếu được tìm thấy trên tế bào biểu mô tại các hàng rào của cơ thể, như biểu mô phế quản, ruột và da.

Khi IL-36 α , IL-36 β hoặc IL-36 γ gắn vào IL-1R6 sẽ kích thích quá trình bổ sung IL-1RAcP làm đồng thụ thể IL-1R6, từ đó gây hoạt hóa yếu tố nhân- κ B (NF κ B) và hoạt hóa protein kinase để hoạt hóa phân bào (MAPK: mitogen-activated protein kinase) dẫn đến cảm ứng các cytokin tiền viêm bao gồm IL-12, IL-6, TNF α và IL-23 [9]. Ngược lại, liên kết của IL-36Ra với IL-1R6 không dẫn đến việc bổ sung IL-1RAcP vào IL-1R6, đồng thời ngăn các IL-36 tiền viêm gắn vào IL-R6, kết quả là làm mất tác dụng gây viêm.

1: Trường Đại học Y Hà Nội



Hình 1. Con đường tín hiệu thụ thể IL-36 và quá trình bổ sung IL-1RacP [7]. IL-1Rrp2: Interleukin-1 Receptor-related protein 2; TIR, Toll/Interleukin 1 receptor; MyD88, myeloid differentiation primary response 88; IRAKs, interleukin-1 receptor-associated kinases; NFκB, nuclear factor “kappa-light-chain-enhancer” of activated B-cells; AP 1, activator protein 1

- Nguồn gốc và trưởng thành của IL-36

Tại da, gia đình IL-36 chủ yếu được sản xuất bởi các tế bào sừng [9, 10]. Tất cả các cytokin IL-36 đều được tiết ra ở dạng không hoạt động và sẽ được hoạt hóa bởi các protease khác nhau khi phân cắt đầu N tận [10]. Nhờ sự phân cắt này mà hoạt tính của chúng tăng gấp 500 lần [13]. Các protease chịu trách nhiệm cho quá trình này gồm protease có nguồn gốc từ bạch cầu trung tính. Cathepsin G và elastase hoạt hóa IL-36α, cathepsin G hoạt hóa IL-36β, trong khi IL-36γ được hoạt hóa bởi protease elastase và proteinase-3 [10].

- Chức năng của các thành viên IL-36

Các thành viên của gia đình IL-36 hoạt động nhiều nhất ở các vị trí hàng rào của sinh vật (da, phổi và ruột). Điều này cho thấy tầm quan trọng của các cytokin IL-36 trong việc bảo vệ cơ thể khỏi môi trường sống. IL-1R6 được gắn IL-36α, IL-36β và IL-36γ sẽ hoạt

hóa các con đường tiền viêm và kết quả là tăng hoạt động kháng khuẩn ở các tế bào tương ứng, thông qua tăng trưởng thành/biệt hóa các tế bào dòng tủy, tăng hoạt động các đại thực bào và tăng sản xuất các peptid kháng khuẩn ở tế bào sừng [11, 12].

Một trong những chức năng sinh học quan trọng nhất của gia đình IL-36 là tạo nên cầu nối giữa đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thu được [5, 8, 10]. Đảo lộn sự cân bằng giữa hệ thống tiền viêm và chống viêm dễ dẫn đến tình trạng các mô tương ứng bị viêm, gây hậu quả nghiêm trọng (chẳng hạn như bệnh Crohn, viêm loét đại trực tràng chảy máu, viêm phổi, viêm khớp dạng thấp)... Tuy nhiên, điều đáng quan tâm gần đây nhất là mối liên quan của gia đình IL-36 với các thể bệnh vẩy nến [11, 12]. Theo nhiều kết quả nghiên cứu gần đây, IL-36γ đã được xác định là một dấu ấn sinh học đặc hiệu của vẩy nến [5, 13].

Ngoài các bệnh viêm da do rối loạn miễn dịch, IL-36 dường như cũng đóng một vai trò trong các bệnh da nhiễm trùng [2, 5, 7, 9].

3. VAI TRÒ CỦA GIA ĐÌNH IL-36 TRONG CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA GPP

Sự biểu hiện quá mức các cytokin IL-36 tiền viêm trong da, các đột biến mất chức năng trong gen mã hóa IL-36Ra (gọi là IL36RN), cũng như các đột biến ở các gen khác liên quan đến con đường IL-36 đã được xác định ở nhiều bệnh nhân GPP. Điều này chứng tỏ vai trò quan trọng của con đường tín hiệu IL-36 trong cơ chế bệnh sinh của GPP [4, 5, 7, 13, 15].

- Biểu hiện quá mức các IL-36 tiền viêm trong GPP

Tất cả các thể bệnh của vẩy nến được cho là có liên quan đến chuỗi đáp ứng miễn dịch liên tục. Các dữ liệu từ các phân tích biểu hiện gen cho thấy bản phiên mã (transcriptome) của GPP có nhiều điểm tương đồng với vẩy nến thể mảng, và cùng có các đặc điểm chung của đáp ứng miễn dịch [5, 15]. Tuy nhiên, vẩy nến thể mảng được đặc trưng bởi vai trò chủ chốt của miễn dịch thu được với vai trò của tế bào T CD4+ và CD8+ biệt hóa và trục IL-17/IL-23. Trong khi đó, GPP có xu hướng nghiêng nhiều hơn về miễn dịch bẩm sinh với các đáp ứng liên quan đến hoạt hóa IL-36, thâm nhiễm bạch cầu trung tính và tự viêm (autoinflammatory) [5, 7, 15, 16].

Các IL-36 tiền viêm truyền tín hiệu đến các tế bào sừng theo kiểu tự tiết (autocrine), làm tăng tổng hợp cytokin IL-36 nhiều hơn. Quá trình này thúc đẩy giải phóng các cytokin tiền viêm, peptid kháng khuẩn và các chất hoá ứng động bạch cầu trung tính, như chemokin (C-X-C) motif ligand 1 (CXCL1), CXCL2 và CXCL8. Một dẫn chứng cho sự đối lập giữa vẩy nến thể mủ và vẩy nến thể mảng đó là, STEAP1 và STEAP4 chỉ tăng lên ở vẩy nến thể

mủ. Thực tế này khẳng định thêm rằng việc hoá ứng động bạch cầu trung tính được ưu tiên trong vẩy nến thể mủ. Trong khi đó, vẩy nến thể mảng chủ yếu là đáp ứng miễn dịch liên quan đến IL-17/IL-23. IL-36, tế bào TCD4+ ngây thơ và tế bào đuôi gai [15, 16]. Đối với tế bào đuôi gai, sự hoạt hóa IL-36 thúc đẩy quá trình trưởng thành và tăng biểu hiện MHC lớp II, cùng với các phân tử đồng kích thích B7-1 (CD80), B7-2 (CD86) và thúc đẩy tiết các cytokine tiền viêm như IL-1, IL-23, TNF- α , và IL-6 [6, 15]. Con đường IL-36 đan xen với trục TNF- α /IL-23/IL-17/IL-22, tạo nên một vòng xoắn bệnh lý làm nặng bệnh hơn nữa.

Các cytokin IL-36 tiền viêm hoạt động quá mức, lấn át vai trò chống viêm của IL-36Ra, hậu quả là GPP xuất hiện [4, 5, 9].

Có thể nói, trục IL36-chemokin - bạch cầu trung tính là trung tâm của cơ chế bệnh sinh liên quan đến GPP [5, 7, 15].

- Mối liên quan giữa đột biến gen và GPP

Từ việc phát hiện ra đột biến gen mã hóa chất đối vận thụ thể IL-1 (IL-1RN, một thành viên của đại gia đình IL-1) có thể gây ra viêm da mụn mủ [14], đến việc ghi nhận nhiều trường hợp bệnh nhân GPP có tính chất gia đình, các nhà nghiên cứu đã đưa ra một giả thuyết về đột biến đơn gen có liên quan tới GPP. Năm 2011, các nhà nghiên cứu đã xác định được các đột biến đồng hợp và dị hợp gây mất chức năng (đột biến sai nghĩa) của gen mã hóa IL-36Ra (gọi là IL-36RN) [4, 5, 7, 15]. Thuật ngữ DITRA (deficiency of interleukin thirty-six-receptor antagonist) được sử dụng cho những trường hợp GPP có đột biến IL-36RN.

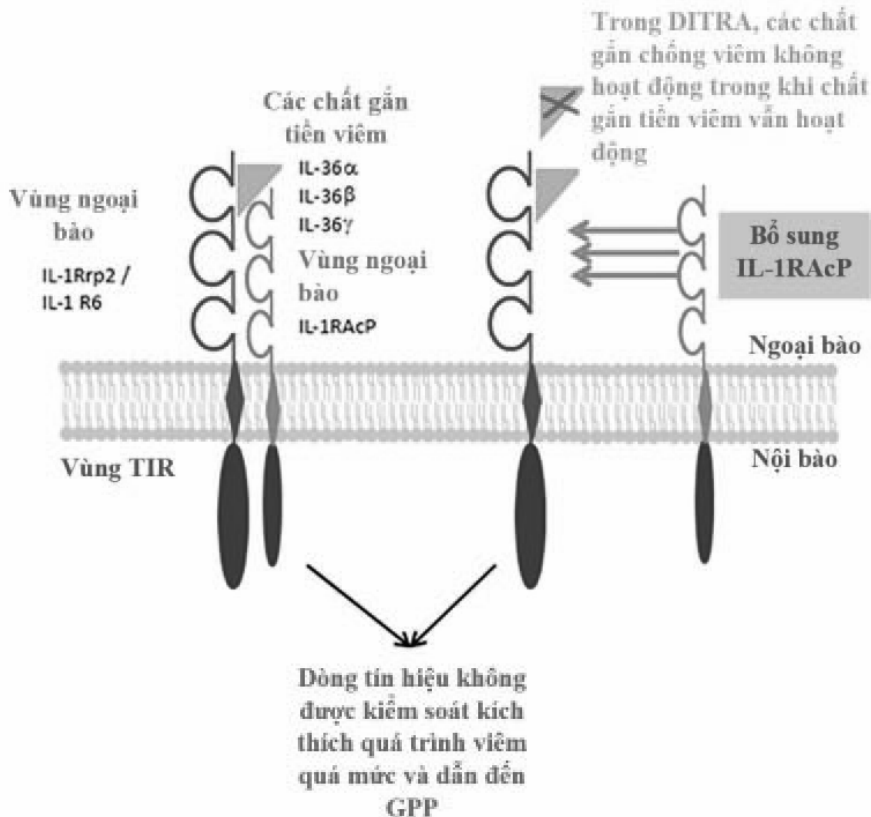
Đột biến gen IL-36RN tạo ra IL-36Ra gây mất chức năng chống viêm (do không ổn định về mặt sinh hóa cũng như rối loạn hoạt động trên thụ thể), từ đó khiến cân bằng viêm - chống viêm nghiêng về phía các cytokin IL-36 tiền viêm, đồng thời làm



tăng hoạt động chủ vận gây viêm tại IL-1R6. Quá trình này làm tăng hiện tượng viêm (tự viêm hoặc viêm khi bị kích thích) bằng một loạt các phản ứng sau đó [4, 7, 15]. Theo Zhi-Jie Liu và cộng sự, đột biến IL36RN liên kết mạnh với GPP, không liên quan đến vảy nến thông thường. Hơn nữa, tính đa hình đơn nucleotid c.115 + 6T > C của gen IL36RN đóng một vai trò quan trọng trong nguy cơ xuất hiện GPP, đặc biệt là trong đột biến đồng hợp tử [14]. Đột biến IL-36RN trong GPP làm tăng nguy cơ khởi phát bệnh sớm và biểu hiện triệu chứng toàn thân, đồng thời tăng nhạy cảm với các yếu tố nguy cơ. Đó là lý do tại sao các tác nhân kích thích nhỏ như hút thuốc, nhiễm trùng... cũng có thể gây ra đợt bệnh bùng phát. Có một điều thú vị

là, đột biến này làm giảm nguy cơ đồng mắc vảy nến thể thông thường [4, 5, 14, 15]. Ngoài GPP, vảy nến thể mủ ở lòng bàn tay - bàn chân và viêm da đầu chi liên tục của Hallopeau cũng liên quan đến đột biến gen này [5, 15].

Hiện tượng đột biến gen CARD14 (Caspase recruitment domain family member 14), AP1S3 (Adaptor protein complex 1 subunit sigma 3) và TNIP1 (TNF-alpha induced protein 3-interacting protein 1) cũng kích hoạt các con đường tín hiệu tiền viêm thông qua NF-κB, hay đột biến gen SERPINA3 (Serine protease inhibitor A3) và thiếu hụt MPO cũng thúc đẩy quá trình kích hoạt tín hiệu IL-36 tiền viêm [5, 15, 16].



Hình 1. Thiếu hụt IL-36 receptor antagonist (DITRA) [7]. Các cytokin tiền viêm, IL-36α, IL-36β và IL-36γ liên kết với các thụ thể tạo ra dòng tín hiệu viêm không bị điều chỉnh bởi chất đối vận thụ thể IL-36 chống viêm. DITRA: thiếu hụt IL-36 Ra; generalized pustular psoriasis; GPP: vảy nến thể mủ toàn thân

4. NHỮNG KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU

Việc phát hiện ra vai trò trung tâm của gia đình IL-36 và đột biến gen IL36RN trong cơ chế bệnh sinh của GPP đã mở ra hướng phát triển trị liệu sinh học nhắm đích IL-36. Nhiều nghiên cứu đã được tiến hành trong những năm gần đây.

Hai kháng thể đơn dòng nhắm đích thụ thể IL-36 là spesolimab (BI 655130) và imsidolimab (ANB019) đã cho kết quả ban đầu đầy hứa hẹn trong việc điều trị GPP [15-17].

Với spesolimab, thử nghiệm lâm sàng pha I trên 7 bệnh nhân người lớn bị GPP chưa từng điều trị sinh học với đợt bùng phát ở mức độ vừa đã được tiến hành. Kết quả cho thấy tất cả các bệnh nhân (3 bệnh nhân mang đột biến IL36RN đồng hợp tử, 1 bệnh nhân mang đột biến dị hợp tử CARD14, 3 bệnh nhân còn lại mang alen “thuần chủng”) đều đáp ứng tốt với một liều tiêm tĩnh mạch duy nhất ở tuần thứ 4 [17]. Không có bệnh nhân nào cũng như không ai trong số 124 tình nguyện viên khỏe mạnh tham gia nghiên cứu này gặp phải tác dụng phụ nghiêm trọng [17]. Kết quả này cho thấy, việc ức chế IL-36R bằng một liều spesolimab có thể làm giảm mức độ nghiêm trọng của GPP một cách hiệu quả, bất kể có sự hiện diện của đột biến gen hay không. Đây chính là hướng phát triển có tiềm năng rất lớn trong tương lai. Hiện tại, liệu pháp này đang được tiến hành thử nghiệm đa trung tâm ở pha II. Bên cạnh đó, kết quả từ một thử nghiệm RCT đa trung tâm pha IIa cho thấy spesolimab mang lại hiệu quả tốt trong vẩy nến thể mủ ở lòng bàn tay bàn chân [18].

Nghiên cứu pha I của imsidolimab trên người tình nguyện khỏe mạnh cũng cho kết quả ban đầu rất đáng khích lệ, khi 6 trong số 8 bệnh nhân đã đạt được mục tiêu điều trị sau 28 ngày.

Imsidolimab dung nạp tốt và hầu hết các tác dụng phụ ở mức độ nhẹ đến vừa và mất đi không để lại di chứng [19].

Vào thời điểm hiện tại, chưa thể khẳng định chắc chắn về hiệu quả của các thuốc đối kháng thụ thể interleukin-36 trong điều trị vẩy nến thể mủ toàn thân, nhưng với những hiểu biết mới về cơ chế bệnh sinh, chúng ta hoàn toàn có thể lạc quan vào kết quả khả quan trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Peter CM van de Kerkhof, Frank O Nestlé. Psoriasis. In: Jean L Bologna, Joseph L Jorizzo, Julie V Schaffer, eds. *Dermatology*, 3rd edition, New York: Elsevier. 2018; 162-184.
2. Johann E. Gudjonsson, James T. Elder. Psoriasis. In: Sewon Kang, Masayuki Amagai, Anna L. Bruckner, eds. *Fitzpatrick's Dermatology*, 9th edition. New York: McGrawHill; 2019;2, 457-497.
3. Fujita, H., Terui, T., Hayama, K., Akiyama, M., Ikeda, S., Mabuchi, T (2018). Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *The Journal of Dermatology*. doi:10.1111/1346- 8138.14523.
4. Marrakchi, S., Guigue, P., Renshaw, B. R., Puel, A., Pei, X.-Y., Fraitag, S., ... Smahi, A. (2011). Interleukin-36–Receptor Antagonist Deficiency and Generalized Pustular Psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 365(7), 620-628. doi:10.1056/nejmoa1013068.
5. Johnston, A., Xing, X., Wolterink, L., Barnes, D. H., Yin, Z., Reingold, L., Gudjonsson, J. E. (2017). IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(1), 109-120. doi:10.1016/j.jaci.2016.08.056.



6. Mulero JJ, Pace AM, Nelken ST, Loeb DB, Correa TR, Drmanac R, et al (1999). IL1HY1: A novel interleukin-1 receptor antagonist gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 263:702-6. doi: 10.1006/bbrc.1999.1440.
7. Buhl, A.-L., & Wenzel, J (2019). Interleukin-36 in Infectious and Inflammatory Skin Diseases. *Frontiers in Immunology*, 10. doi:10.3389/fimmu.2019.01162.
8. Smith DE, Renshaw BR, Ketchum RR, Kubin M, Garka KE, Sims JE (2000). Four new members expand the interleukin-1 superfamily. *J Biol Chem.* 275:1169-75. doi: 10.1074/jbc.275.2.1169.
9. Debets R, Timans JC, Homey B, Zurawski S, Sana TR, Lo S, et al (2001). Two novel IL-1 family members, IL-1 δ and IL-1 β , function as an antagonist and agonist of NF- κ B activation through the orphan IL-1 receptor-related protein 2. *J Immunol.* 167:1440-6. doi: 10.4049/jimmunol.167.3.1440.
10. Henry CM, Sullivan GP, Clancy DM, Afonina IS, Kulms D, Martin SJ (2016). Neutrophil-derived proteases escalate inflammation through activation of IL-36 family cytokines. *Cell Rep.* 14:708-22. doi: 10.1016/j.celrep.2015.12.072.
11. Towne JE, Sims JE. IL-36 in psoriasis. *Curr Opin Pharmacol.* (2012) 12:486-90. doi: 10.1016/j.coph.2012.02.009.
12. Boutet M-A, Bart G, Penhoat M, Amiaud J, Brulin B, Charrier C, et al (2016). Distinct expression of interleukin (IL)-36 α , β and γ , their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol.* 184:159-73. doi: 10.1111/cei.12761.
13. D'Erme AM, Wilsmann-Theis D, Wagenpfeil J, Hölzel M, Ferring-Schmitt S, Sternberg S, et al (2015). IL-36 γ (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions. *J Invest Dermatol.* 135:1025-32. doi: 10.1038/jid.2014.532.
14. Liu, Z.-J., Tian, Y.-T., Shi, B.-Y., Zhou, Y., & Jia, X.-S (2020). Association between mutation of interleukin 36 receptor antagonist and generalized pustular psoriasis. *Medicine*, 99(45), e23068. doi:10.1097/md.00000000000023068.
15. Dominik Samotij, Justyna Szczech, Adam Reich (2021). Generalized Pustular Psoriasis: Divergence of Innate and Adaptive Immunity. *Int J Mol Sci.* 22(16): 9048. doi: 10.3390/ijms22169048.
16. Uppala R., Tsoi L.C., Harms P.W., Wang B., Bill A.C., Maverakis E., Kahlenberg M.J., Ward N.L., Gudjonsson J.E (2021). "Autoinflammatory psoriasis"-genetics and biology of pustular psoriasis. *Cell. Mol. Immunol.* 18:307-317. doi: 10.1038/s41423-020-0519-3.
17. ClinicalTrials.gov A 5-year Study to Test BI 655130 in Patients with Generalized Pustular Psoriasis Who Took Part in Previous Studies with BI 655130. [(accessed on 15 May 2021)]; NCT03886246. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03886246>.
18. Mrowietz, U., Burden, A. D., Pinter, A., Reich, K., Schäkel, K., Baum, P., ... Bissonnette, R. (2021). Spesolimab, an Anti-Interleukin-36 Receptor Antibody, in Patients with Palmoplantar Pustulosis: Results of a Phase IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *Dermatology and Therapy*, 11(2), 571-585. doi:10.1007/s13555-021-00504-0.
19. ClinicalTrials.gov A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ANB019 in Subjects with Generalized Pustular Psoriasis (GPP) [(accessed on 15 May 2021)]; NCT03619902. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03619902>.