

## 23. meeting Evropského dermatologického fóra (EDF) Montreux 23.–25. 1. 2020

### Úvod

EDF je organizace předních evropských dermatologů, která udává další směry rozvoje, výzkumu a vzdělávání v oboru. Vždy v lednu se koná výroční setkání v některém ze švýcarských měst. Na členství se řadu let čeká, kritéria jsou přísná a vynechání účasti na 2 setkáních za sebou může vést k ukončení členství.

### Odborné poznatky

Letošní setkání bylo ve znamení 2 hlavních nosných témat: umělá inteligence a precizní medicína, melanom.

### Umělá inteligence v medicíně

*Prof. Biot (bývalý prezident Pařížské polytechniky)* zdůraznil, že v reálném životě není vše ideální a mnozí pacienti nemají užitek z řady léků. Možná proto se snaží vědci zavádět do medicíny určité algoritmy, které by řešily tyto diskrepance. Jako příklady uvedl zejména pomoc počítačových programů vyškolených na řadě klinických případů, které pak pomáhají při analýze zobrazovacích technik (PET, MRI), v dermatologii při dermatoskopii. Dalšími příklady z jiných medicínských oborů jsou detekce polypů v GIT, metastázy karcinomu prsu v lymfatických uzlinách, odečet EKG, perioperační histologická diagnostika nádorů mozku apod. Také terapie již využívá počítačem asistované úkony – např. kontinuální dávkování inzulinu podle aktuálního pohybu glykemie, modulace pohybu servosystémem u paretických osob (s možností snímání impulzů z mozku), nebo i robotická telechirurgie přes 5G síť. Při těchto nových technologiích je potřeba vytvořit samostatně se učící modely. Jejich regulace a validace má řadu úrovní – metodologickou (retro-, prospektivní, reprodučibilitu), technickou (kvalita, cena, uložení dat) a sociální (anonymita, vztah lékař/pacient). Právě hromadění a ukládání množství dat je velmi citlivým aspektem – kdo k nim bude mít přístup, zabezpečení. A lepší to vůbec základní péči? To se řeší zejména v rozvojových zemích, kde je nedostatek lékařů a mobil bývá jediným technickým vybavením tamních lidí. Telemedicína založená na sofistikovaných algoritmech proto může nejen zachránit životy, ale i vyléčit běžná onemocnění.

*Prof. Ko (Stanford, USA)* specifikoval důvody, proč zavádět umělou inteligenci v dermatologii. Lidé již nyní při vzniku zdravotních obtíží hledají často odpověď na internetu. Při srovnávání správnosti dermatologické diagnózy dermatology (93 %) mělo jen 52 % praktiků pravdu. Narůstají také čekací doby na dermatologické vyšetření (v USA se od roku 2009 prodloužila o 46 % na 32 dní). Často péče závisí na využití (zneužití) nasazení lékařů a sester, které pak ohroží syndrom vyhoření. Léčebné vy-

užití moderních technologií pak znamená optimalizovat péči (zejména domácí) podle momentálního stavu (a přání pacienta) na základě přísunu aktuálních informací. Co si představíme pod pojmem umělá inteligence? Je to učící se stroj, který si vytvoří určité algoritmy na základě velkého množství dat a na jejich základě vyhodnocuje data nová a navrhuje optimální řešení. Zatím funguje model pacient (upozorní na své obtíže, vstoupí do systému zdravotní péče) – praktický lékař (provede první diagnostické a léčebné opatření) – specialista (podpoří/změní zahájenou péči). Nový přístup by měl získat informace o zdravotním stavu a personalizovaným přístupem provést precizní opatření. U chronicky nemocných neustálým monitorováním pacienta zlepšit jeho nemoc. A přesnou předpověď dokonce působit preventivně.

*Prof. Barnes (Londýn)* se podělil o své zkušenosti s personalizovanou medicínou u IMIDs (Immune mediated inflammatory diseases). Především doporučil stanovení endotypu nemoci a endotypu léku. IMID pro něj představuje pohyblivý terč s různou symptomatologií, vývojem (stadiem) nemoci, stupněm imunogenicity a vedlejšími faktory (např. infekce). K měření aktivity choroby využívá různé parametry (PASI, bolest, laboratorní testy) a jejich počítačovou analýzou navrhuje optimální léčbu, ale také předpovídá další rozvoj nemoci. Při revmatoidní artritidě (RA) rozlišuje 3 endotypy synoviální výstelky (lymfoidní, myeloidní, fibrinoidní), přičemž se mění po 6 měsících. K analýze využívá RNA sekvenování. To se stává základem pro multi-omics u RA, které doplňuje parametry získanými z krve (u psoriázy také z kůže). Při tomto postupu doporučuje nejdříve určit klinický fenotyp pacienta a poté zapojit umělou inteligenci k vyhodnocení omics-dat. Na tomto základě nyní uskutečňuje projekt PSORT, ve kterém shromáždil data od 40 psoriatiků z jejich kůže a krve k vytvoření pilotních algoritmů péče. Precizní medicína musí být reprodukovatelnou vědou na základě přesných dat – platí zde zásada FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reproducible).

*Doc. Eyerich (Mnichov, t. č. pracuje ve Stockholmu)* se z pohledu precizní medicíny zabývá zánětlivými kožními nemocemi, zejména atopickou dermatitidou (AD). Doporučuje provést stratifikaci sérových cytokinů, což koreluje s EASI a predikuje SCORAD, dále RNA sekvencování, analýzu mikrobiomu, určení etnického typu, stavu kožní bariéry a imunologického typu. Ve svém projektu provedl hlubokou klinickou fenotypizaci u 300 kožně nemocných (s AD, psoriázou, lichenem, pityriasis rubra apod.) a spároval s omics-typizací z postižené i nepostižené kůže. Po překrytí takto vytvořených map zjistil, že AD a psoriáza se v řadě

parametrů kryje a diagnóza je tedy nedostatečná k vysvětlení variací transkriptomu. Při podrobnější analýze neutrofilního infiltrátu zjistil, že keratinocyty indukující migraci neutrofilů obsahují gen X a stejný gen musí být přítomen i v neutrofilech. Projekt teprve začíná, bude potřebovat mnoho práce. Fascinuje jej myšlenka, že by do přístroje (DERMAGNOSTICS) vložil na talíř připomínající CD disk vzorek tkáně (krve) a do 45 minut by měl k dispozici výslednou diagnózu a popř. optimální terapeutický návrh.

## Melanom

Sekci o melanomu zahájil *prof. Grob (Francie)*, který představil některé problémové okruhy: původ melanomu a úloha pigmentových névů, heterogenita primárního melanomu, zda je důležitější genetická predispozice či životní zvyky (slunění), jaké biomarkery sledovat, zda má smysl adjuvantní léčba a jak přistupovat k rezistenci na BRAF/MEK inhibitory.

*Prof. Bastian (nyní pracující v San Francisku)* klade důraz na molekulární genetiku. Melanom ve srovnání s jinými lidskými maligními nádory má téměř nejvíce mutací. Klíčová je detekce patogenních mutací (např. sekvenováním DNA) typických pro melanom. Například přítomnost genu p16 lze stanovit imunohistochemicky v lézích névus/melanom, expresi  $\beta$ -catenin (zmutovaný  $\beta$ -catenin zvětšuje buňku a její pigmentaci) nebo BAP1. Podle jeho koncepce se melanom z pigmentového névu nevyvine ihned, ale přes intermediální stadia – hraničně benigní až hraničně maligní. Představiteli takových intermediálních lézí jsou hluboko penetrující névus (deep penetrating nevus), névus Spitzové – BAP1 inaktivovaný névus nebo pigmentovaný epiteloidní melanocytom. Nezbytná je proto molekulární taxonomie melanocytárních lézí.

*Dr. Marine (Leuven, Belgie)* řešil vztah mezi genetickými a negenetickými mechanismy vzniku nádorů. Za důležitý považuje způsob růstu nádoru – nehierarchický nebo hierarchický, který určuje potenciál kmenových buněk. Melanom roste podle hierarchického modelu a jako řídicí buňky se zřejmě uplatňují kmenové buňky cév v nádoru. Pro fázi metastazování jsou nutné buňky s diferenciací do mezenchymálního typu. U melanomových buněk byly totiž zjištěny 3 možné typy diferenciac: již zmíněny mezenchymální (PRRX1), typ buněk z neuronální lišty a diferencované (zjištěno RNA sekvenováním). Buňky mezenchymálního typu jsou pak vždy detekovány v lymfatických uzlinách i ve vzdálených metastázách melanomu.

*Prof. Dummer (Zürich)* se zabýval principy fungování imunoterapie melanomu. Transformované buňky v nádoru je potřeba eliminovat. V imunoreaktivitě se uplatňují i složky supresivní: PD1-L, IL-10, TGF $\beta$ . IFN $\gamma$  je důležitou pomocnou složkou při blokaci PD1. Léčba metastazujícího melanomu dosáhla velkého úspěchu v minulých letech – kombinací nivolumabu a ipilimumabu bylo dosaženo 5letého přežití u 52 % pacientů. K zábraně rezistence na léčbu je nyní nutné zajistit efektivní

blokaci BRAF mutace (vemurafenib, dabrafenib) a MEK aktivace (trametinib), čehož lze dosáhnout kombinací preparátů. Slibná je studie COLUMBUS s kombinací encorafenibu (proti BRAF) a binimetinibu. Cílená terapie melanomu ještě počítá s rozdělením nemocných do 4 skupin podle T-lymfocytární infiltrace a exprese antigenních determinantů.

## Firemní profily

*Dr. Smithová (Abbvie)* seznámila s výsledky výzkumu patogeneze psoriázy, kde se uplatňuje zvýšení IL-17 a IL-23 v postižené tkáni. Zejména analyzovali kůži v perzistujících placích po jinak úspěšné biologické léčbě. Zjistili, že sice došlo k poklesu epidermálních CD3+ a CD11c+ T lymfocytů, nikoliv však v dermis, což si vysvětlují příliš silnou zánětlivou náloží. U AD hraje klíčovou roli poškození kožní bariéry (ztráta funkce filaggrinu), Th2 zánětlivá aktivita a pruritus. Cestou JAK inhibitorů (upadacitinib) lze blokovat IL-4/IL-13 a také svědění (inhibovat IL-31, TSLP). U hidradenitidy jsou zapojeny zejména cytokiny spojené s infiltrací myeloidními buňkami a cílený výzkum je teprve na začátku.

*Dr. Feeneyová (Pfizer)* představila zejména možnosti selektivity blokace JAK kináz (1, 2, 3, TYK) u kožních nemocí: AD, psoriázy, ložiskové alopecie, hidradenitidy. U AD nyní probíhá klinická studie JADE s cebrocitinibem (blokuje JAK1). Za použití dávky 200 mg/den je ve 12. týdnu dosaženo EASI 75 u 63 %. Mimo jiné u 20 % nemocných zvyšuje lipidy. U AD také probíhá studie s 2% crisaborolem (inhibice PDE4 v masti).

*Dr. Nygardasová (Sanofi)* informovala o rozšíření indikace dupilumabu, který blokuje IL-4Ra. Lze nyní použít také u dětí nad 12 let trpících AD, která je indikována k systémové léčbě. Stojí za tím četné klinické studie: CHRONOS, SOLO1, SOLO2, CAFÉ, prospektivní OLE, ADOL. Ve světě již fungují registry AD léčených dupilumabem, kde se jako nežádoucí účinek až ve 20 % objevuje konjunktivitida, někdy také rinitida. Dupilumab získal také indikaci k léčbě alergického (eozinofilního) astmatu u starších 12 let, přičemž se zde kupodivu neobjevuje konjunktivitida. Další schválenou indikací je chronická rinosinitida s nosními polypy – až 50 % těchto pacientů má také astma. Dupilumab nyní čeká na další indikace, jako chronická spontánní kopřivka, prurigo nodularis, bulózní pemfigoid a atopická dermatitida rukou a nohou.

## Závěr

EDF má nový web na adrese [www.edf.one](http://www.edf.one), v září 2019 poprvé vyšly EDF News. EDF má kontakt se sesterskými organizacemi, nadále udržuje spolupráci s EADV, ESDR, UEMS, ILDS, ESRF. Příští výroční setkání je naplánováno na 21.–23. 1. 2021 v hotelu Radisson Blu v Luzernu.

*doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.*

*Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK,*

*Hradec Králové*