proLékaře.cz | 21.11.2026

Zánětlivá jizva u nemocných s psoriázou

Krejsek J.[1], Čelakovská J.[2]
[1]Ústav klinické imunologie a alergologie, LF UK a FN Hradec Králové
přednosta prof. RNDr. Ctirad Andrýs, Ph.D.
[2]Klinika nemocí kožních a pohlavních, LF UK a FN Hradec Králové
přednostka doc. MUDr. Jarmila Čelakovská, Ph.D.

SOUHRN

Psoriáza je systémové zánětlivé onemocnění s převahou projevů na kůži. Je charakterizována komplexní patofyziologií určenou genovou predispozicí s výrazným podílem faktorů vnitřního i vnějšího prostředí, které se uplatňují epigenetickými mechanismy. Podstatnou součástí je poškozující zánět, na který cílí různé léčebné modality. U většiny nemocných jimi lze dosáhnout zhojení kožních projevů, následované ale obvykle exacerbací onemocnění. Jednou z příčin exacerbace by mohla být tzv. zánětlivá jizva charakterizovaná abnormálním nastavením buněčných složek vrozené a specifické imunity i kůže. Na jejím vzniku a udržování se podílejí epigenetické procesy, které bude možné v blízké budoucnosti léčebně modulovat.
Klíčová slova: psoriáza – poškozující zánět – zánětlivá jizva

SUMMARY
Inflammatory Scar in Patients with Psoriasis

Psoriasis is a systemic inflammatory disease with clinical presentation on skin. Pathophysiology of psoriasis is complex with genetic predisposition and substantial contribution of variable factors of both internal and external origins which is mediated by epigenetic mechanisms. Immunopathological mechanisms are the target of the most effective therapeutical modalities with the ultimate goal „clean skin". However, the therapeutical efficacy is lost in time in majority of patients. Exacerbation of skin presentation could be caused by so called „inflammatory scar" characterized by abnormal setting of both innate and specific immunity cellular substrate together with participation of skin cells. Inflammatory scar initiation and duration is regulated largely by epigenetic mechanisms, which could be therapeuticaly modulated in near future.
Key words: psoriasis – harm inflammation – inflammatory scar

Čes-slov Derm, 100, 2025, No. 2, p. 67–74

ÚVOD

Psoriáza je imunopatologické onemocnění s relativně vysokou prevalencí v lidské populaci. Je charakterizována poškozujícím zánětem s dominantními projevy na kůži, postihujícím v různé míře i další tělní systémy. Poškozující zánět u nemocných s psoriázou je výsledkem ztráty homeostatických regulací imunitního systému. Významně v něm jsou zapojeny i složky kožního systému a systému neuroendokrinních regulací. Patofyziologie psoriázy je dlouhodobě zkoumána. Díky pokroku v řadě oblastí biomedicíny je již získán podstatný vhled, který ukazuje na komplexnost a komplikovanost patofyziologie psoriázy. Ta se propisuje do unikátních klinických charakteristik každého pacienta s psoriázou, včetně míry odpovědi na zvolené léčebné zásahy, schopnosti navodit klinickou remisi onemocnění i její udržení. Fakt, že poškozující zánět je podstatnou a zřejmě nejlépe prozkoumanou součástí patofyziologie psoriázy, je doložen výsledky mnoha studií, včetně experimentů se zvířecími modely psoriázy. Nejpádnější důkazy však přináší klinická praxe. Pozitivní klinické odpovědi je u nemocných s psoriázou již po desetiletí dosahováno různými postupy, především farmakologickými, které modulují poškozující zánět. Zde je zřetelný posun od nespecifických protizánětlivých léčiv, např. Goeckermanovy terapie, kortikosteroidů, k léčivům ovlivňujících aktivaci specifické imunity, biologikům cílícím na efektorové cytokiny, regulační cytokiny a nitrobuněčné signální dráhy. S moderními léčivy ovlivňujícími nemoc je u většiny nemocných dosaženo dobré klinické odezvy s přijatelnými nežádoucími vlivy na pacienta. Rostoucí spektrum léčebných modalit je velkou výzvou pro dermatology, kteří musí léčbu nemocných s psoriázou maximálně individualizovat s cílem dosažení a udržení remise. Podobná obtížná rozhodnutí musí provést i při selhání terapie před volbou nové léčebné strategie [23].

proLékaře.cz | 21.11.2026

Klinicky je známo, že lokalizace kožních projevů při relapsu onemocnění je stálá. To oprávněně vedlo k úvahám o existenci „kožní jizvy", ze které je iniciován poškozující zánět při relapsu onemocnění. Díky obrovskému pokroku poznání obranného i poškozujícího zánětu na genové, molekulové, buněčné, orgánové i systémové úrovni lze, alespoň částečně, původně zcela hypotetický koncept „kožní jizvy" u nemocných s psoriázou popsat. Jedná se nepochybně o systémový pohled, ve kterém vedle dlouhodobě detailně popisované specifické imunitní paměti sehrávají podstatnou úlohu i adaptační procesy v buněčném substrátu vrozené imunity označované jako její „trénink". K podobným adaptačním změnám dochází u nemocných s psoriázou i v integrálních buněčných složkách kůže a podkoží a v jiných tkáních. Tyto adaptační procesy reflektují změny lokálního mikroprostředí i proměnné vnějšího světa. Tyto proměnné faktory vedou k epigenetickým a metabolickým proměnám jak v buněčném substrátu imunitní odpovědi, tak v buněčném substrátu kůže. Psoriáza je současnými postupy nevyléčitelná, proto je vysoce perspektivní se mechanismy „kožní jizvy" zabývat. Hlubší pochopení by mohlo přinést poznatky, jak „kožní jizvu" u nemocných s psoriázou léčebně ovlivnit, aby bylo zabráněno relapsu nemoci. Její zhodnocení by mohlo být i základem pro rozhodnutí, zda je třeba pokračovat v terapeutických zásazích, které jsou společensky finančně náročné a pro pacienta s psoriázou zatěžující [14].

MIKROBIOTA V PATOFYZIOLOGII PSORIÁZY

Kůže, stejně jako jiné tělní soustavy, je osídlena vysoce strukturovaným a dynamicky se proměňujícím mikrobiálním společenstvím označovaným jako mikrobiota [30]. Je individuálně unikátní, ontogeneticky proměnlivá a výrazně odráží životní podmínky. Fyziologická mikrobiota je součástí přirozených obranných mechanismů kůže. Brání invazi patogenních mikroorganismů. Stimuluje bariérové funkce kůže, procesy vedoucí k její integritě a zapojení keratinocytů do obranné reakce např. produkcí antibakteriálních α defenzinů. Určuje složení přirozeného hydratačního komplexu epidermis (natural moisturizing factor). Podstatnou měrou určuje fungování složek imunitní soustavy kůže. Poskytuje signály MAMP (Microbe Associated Molecular Pattern) nutné pro udržení „připravenosti" buněčných složek vrozené imunity kůže, tj. heterogenní populace dendritických buněk a Langerhansových buněk. Jejich prostřednictvím přímo ovlivňuje T lymfocyty, nepřímo B lymfocyty. Tak je kožní mikrobiota provázána i s imunitou systémovou. Normální mikrobiota kůže je součástí obranného zánětu. Dysbióza kožní mikrobioty je součástí poškozujícího zánětu typického pro imunopatologická onemocnění kůže, psoriázu nebo atopickou dermatitidu [20].

Znalosti kožní mikrobioty zásadně proměňuje použití molekulárně biologických metod detekce mikroorganismů. Ty řádově rozšířily počet bakteriálních taxonů osídlujících člověka, protože pouze zhruba 3000 mikrobiálních species člověka je kultivovatelných. Prokázaly přítomnost evolučně starých archebakterií, přítomnost bakteriofágů, z nichž některé mají schopnost horizontálního transferu genetické informace a virů. Podstatně rozšířily naše znalosti kožního „mykobiomu". Složky kožní mikrobioty představují společenství biologických jednotek, které vzájemně vstupují do interakcí na celé škále, na jejímž jednom pólu je antagonismus a na druhé symbióza. Podobnou škálu interakcí vykazují i k hostiteli [28]. Z těchto důvodů je nezbytné, abychom kožní mikrobiotu zavzali do našich úvah o „kožní jizvě" nemocných s psoriázou. Obtížnost těchto úvah ještě zesiluje fakt, že kožní mikrobiotu ovlivňují mikrobiální společenství jiných soustav. Zde máme dostatek informací o mikrobiotě trávicí trubice ve smyslu ovlivnění kožní mikrobioty, že můžeme hovořit o regulační ose střevo-kůže. Lze očekávat, že popis podobných vazeb mezi kožní mikrobiotou a mikrobiotou jiných soustav, bude následovat [31].

EPIGENETICKÉ MECHANISMY V PATOFYZIOLOGII PSORIÁZY

Popis základních principů genetiky vedl až do jisté míry k přeceňování genové podstaty fyziologických i patofyziologických procesů v lidském těle. Soustředil zájem na strukturální geny, jejichž produkty jsou odpovědné za fenotyp jedince. Tento přístup vedl k popisu tisíců dědičných onemocnění, které mají základ v poruše genů. Pro psoriázu takové geny nebyly nalezeny. Postupně bylo doloženo, že lidský genom zahrnuje v násobně větší velikosti sekvence, jejich přepis nemusí vést k tvorbě funkčního proteinu, a přesto mají pro životní funkce zásadní význam. Mimo jiné zprostředkují tzv. epigenetické regulace. Ty lze charakterizovat jako molekulárně rozmanité procesy, které řídí procesy exprese genů. Obrazně řečeno, mohou takto „umlčovat" nežádoucí a nechat „mluvit" žádoucí geny. Je třeba zdůraznit, že epigenetické mechanismy zajišťují dynamické propojení rigidního genového aparátu člověka s permanentně se proměňujícími faktory vnějšího i vnitřního prostředí [18].

Základním epigenetickým mechanismem působícím i v psoriáze je metylace DNA. Spočívá v enzymatickém přenosu metylové skupiny na cytosin v dinukleotidu CpG. Oblasti genomu s vysokým výskytem těchto sekvencí se označují jako CpG ostrovy. Evolučně jsou nahloučeny v promotorech mnoha genů. Hypermetylace oblastí CpG vede k represi transkripce dotčeného genu, zatímco hypometylace má opačný účinek. Hypometylačním epigenetickým mechanismem je regulována exprese genu CYP2SI zapojeného do proliferace keratinocytů a tvorby spektra prozánětlivých cytokinů IL-1β,

proLékaře.cz | 21.11.2026

IL-8, IL-33, chemokinů, alarminů LL-37 a kalgranulinu b [22]. Metylace DNA je ovlivnitelná např. terapií UVB. Změny metylace jsou asociovány s exacerbací a remisí psoriázy [6].

Vlákno DNA vytváří nadmolekulární strukturu s histony. Jejich základní strukturní jednotkou je nukleosom tvořený oktamerem histonových proteinů, které obalují úsek DNA s délkou cca 147 párů bazí. Histony jsou bohatě posttranslačně modifikovány, např. metylací, acetylací, ubikvitinací, fosforylací. Právě lokalizace a míra posttranslačních modifikací histonů určuje mírou rozvolnění komplexů DNA – histony. Jejich rozvolnění zjednodušeně umožní sestavení transkripčního aparátu a přepis genu.

Míra metylace a demetylace histonů funguje analogicky se situací v DNA. Hypometylace na 9. lysinovém zbytku histonu H3 (H3K9) koreluje s vyšší tvorbou IL-23 nutného pro úplnou funkční aktivitu subsetu Th17 [13]. Acetylace na lysinovém zbytku histonových proteinů histonacetyltransferázou otvírá chromatin a umožňuje transkripci. V psoriatické lézi je zvýšená exprese tohoto enzymu spojena se zvýšenou proliferací a přežíváním keratinocytů a novotvorbou cév. Byla také prokázána zvýšená acetylace histonu H3 na různých pozicích v promotorové oblasti genu po IL-17, odpovědná za zesílenou polarizaci do subsetu Th17 a TcRγδ/IL-17 T lymfocytů spojená s progresí nemoci [29].

Genom člověka je v detailu popsán. Současné metody umožňují za přijatelnou cenu i velmi podrobnou analýzu individuálních genomů. Exony, které představují úseky genomu, jejichž transkripty do mRNA jsou na ribozómech informačními podklady pro syntézu proteinů, tvoří méně než 2 % kódovací kapacity lidského genomu. Jejich úlohy jsou detailně zkoumány. Zbývajících 98 % genomu bylo považováno za genetický „odpad" bez biologického významu. Tyto představy byly naprosto mylné. I tyto genové sekvence jsou přepisovány a dávají vznik několika formám RNA. Jejich úlohy jsou postupně popisovány. Zaujímají významné pozice ve fyziologických i patofyziologických procesech, včetně regulací obranného a poškozujícího zánětu, svým vlivem na expresi genů, buněčnou proliferaci, diferenciaci i buněčné smrti.

Podle délky transkriptu se nekódující RNA (ncRNA) dělí na dlouhé nekódující RNA (lncRNA), na intermediární, cirkulární RNA (circRNA) a na krátké RNA: mikroRNA (miRNA), malé interferující RNA (short interfering RNA, siRNA) a na tzv. piRNA (PIWI-interacting RNA). Tyto nekódující RNA mají zásadní vliv na regulaci genové exprese na transkripční, posttranskripční a translační úrovni. Dlouhé lncRNA, jejichž počet je odhadován na 100 000, lze dále klasifikovat do tří typů [18]. Tyto lncRNA se fyziologicky uplatňují při růstu kůže, vlasů a hojení ran [24]. V kůži nemocných s psoriázou bylo objevena zvýšená přítomnost lncRNA označená jako PRINS (Psoriasis-associated RNA/Induced by Stress). Tato lncRNA PRINS reguluje expresi nukleofosminu, multifunkčního proteinu zapojeného do tvorby ribozomů, regulujícího proliferaci keratinocytů [5]. Jeho přítomnost je zesílena v bazální vrstvě kůže nemocných s psoriázou a dosahuje vysokých koncentrací i v nepostižené či zhojené kůži (epigenetická analogie „zánětlivé jizvy"). Dlouhé RNA (lncRNA) a cirkulární RNA (circRNA) mají u psoriázy vitální regulační roli, působí nejen na buněčný cyklus, ale i na zánětlivý proces. Kromě toho mohou potlačovat funkci miRNA [24].

Současný výzkum patogeneze psoriázy se proto soustředí na roli nekódujících RNA a jejich využití v léčbě, zejména siRNA a miRNA, a to i v zevním podání jako cílená lokální léčba [21].

O úloze siRNA dvoušroubovicové RNA o velikosti 20–24 párů bazí, schopných po vazbě na specifické transkripty RNA zahájit jejich rozklad, jsme měli u psoriázy dosud pouze kusé informace. Výzkum postupně rozplétá složitou regulaci genů v patogenezi psoriázy na molekulární úrovni [12]. Více je známo o microRNA (miRNA). Tyto miRNA jsou tvořeny jednořetězcovou RNA o délce cca 22 nukleotidů. Stejně jako siRNA vazbou na specifické úseky transkriptů miRNA iniciují jejich rozklad, a brání tak jejich překladu v proteiny na ribozomech. Je popsáno okolo 1 900 miRNA. Pro naše úvahy jsou relevantní miRNA, které ovlivňují biologii keratinocytů a miRNA spojené se zánětlivou odpovědí, které dále ovlivňují také funkce T lymfocytů, dendritických a Langerhansových buněk, diferenciaci Th17 lymfocytů, a signálovou dráhu JAK/STAT. U psoriázy je popsáno přes 100 dysregulovaných miRNA [9]. V keratinocytech psoriatické kůže byla např. prokázána zvýšená exprese miR-203, která zasahuje do regulací proliferace a diferenciace keratinocytů [25]. Prokázána byla zvýšená exprese miR-21, která brání programované smrti aktivovaných T lymfocytů, a přispívá tak k perzistenci poškozujícího zánětu v psoriatické kůži. Souvisí i s hyperproliferací a abnormální diferenciací keratinocytů.

ZÁNĚTLIVÁ JIZVA U NEMOCNÝCH S PSORIÁZOU

Úvod

Již jsme zmínili, že psoriáza je současně dostupnými léčebnými postupy nevyléčitelná. Dostupné léčebné modality jsou však natolik účinné, že u většiny nemocných lze léčbou dosáhnout „čisté" kůže. Účinnost terapie však v čase slábne, což se projevuje exacerbací klinických projevů, které jsou pravidlem, pokud je terapie z nějakého důvodu přerušena. Koncept „molekulové jizvy" u nemocných s psoriázou poprvé formuloval Suarez-Farinas [27]. Tento koncept je mimořádně komplexní. Do úvah o něm musíme zahrnout genetické predispozice, mikrobiotu, všechny složky poškozujícího zánětu, komorbidity, nutrici i faktory vnějšího prostředí [2]. Některé z těchto proměnných podílejících se na vzniku a perzistenci „molekulové jizvy" nemocných s psoriázou budeme stručně diskutovat.

proLékaře.cz | 21.11.2026

S ohledem na zapojení buněčných struktur termín „molekulová jizva" nepovažujeme za vhodný. Za lépe vystihující patofyziologii psoriázy navrhujeme označení „zánětlivá jizva". Ten budeme používat dále.

Genetické predispozice u nemocných s psoriázou

Genetické predispozice psoriázy jsou určeny výsledky podrobných genomových analýz různými molekulárněbiologickými metodami. Zahrnují vedle imunitní soustavy i složky bariérových funkcí kůže a některé metabolické dráhy. V současnosti je určeno vazebnými studiemi 15 genových lokusů určujících citlivost pro psoriázu (PSORS-1 až PSORS-15). Část lokusů PSORS je lokalizována v oblasti genů HLA na 6. chromozomu. Nejlepším příkladem je PSORS-1, který odpovídá HLA-Cw6, konkrétně alele HLA-Cw*0602, jejímž prostřednictvím jsou T lymfocytům prezentovány peptidy odvozené od autoantigenů, např. kathelicidinu LL37 a proteinu ADAMTS5. Pro HLAB27, který je asociován s rozvojem spondyloartritidy a psoriatické artritidy, bylo identifikováno 132 alel, z nichž nejvyšší riziko pro bílou populaci představuje HLA-B*27:01. Z PSORS lokalizovaných mimo 6. chromozom uvádíme PSORS-2, kódující protein CARD14 s vysokou expresí v keratinocytech. Stimulací signální dráhy NFκB zvyšuje produkce prozánětlivých cytokinů [1].

Podíl genetické predispozice na „molekulové jizvě" nemocných s psoriázou nelze ovlivnit, protože se jedná o výsledek spolupůsobení mnoha genů, jak zvyšujících riziko, tak ochranných. Individuální posouzení genových rizik, či dokonce sledování dynamiky genové exprese, by mohlo významně napomoci v identifikaci nemocných s psoriázou v riziku exacerbace onemocnění [1].

Buněčné elementy kůže neimunitního původu

Tyto elementy jsou integrální součástí obranného i poškozujícího zánětu. Jsou vybaveny receptory PRR (Pattern Recognition Receptor) k identifikaci signálů mikrobiální invaze PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern) anebo vzorů vnitřního poškození DAMP (Damage Associated Molecular Pattern). Nitrobuněčné signální dráhy aktivované po interakcích PRR s odpovídajícími ligandy stimulují přepis genů odpovědných za tvorbu prozánětlivých působků, buněčnou aktivaci a proliferaci. Buněčné struktury kůže a cévního řečiště zajišťují cílovou migraci buněk imunity do kůže, její bariérové funkce, reparaci a hojení [3].

Získaná paměť je udržována v kmenových buňkách epitelu prostřednictvím epigenetických modifikací. Je dobře doložena v experimentálním myším modelu, ve kterém byly myši vystaveny imiquimodu, látce, která stimuluje nitrobuněčný PRR receptor TLR-7. Výsledkem byla zvýšená pohotovost přepisu cca 1000 genů spojených s proliferací epitelových buněk a prozánětlivou aktivitou buněčného substrátu zánětu, která dlouhodobě přetrvávala v kůži [4]. Tato signální pohotovost epitelových buněk je zprostředkována signálním komplexem AP-1, heterodimerem tvořeným podjednotkou Fos/Jun, který je aktivován prostřednictvím transkripčního faktoru STAT-3. Údajů o zapojení fibroblastů v „molekulové paměti" je zatím málo, přestože jejich zapojení v patogenezi psoriázy je studováno již cca 40 let. Prozánětlivé aktivity, např. zvýšenou produkci prozánětlivých cytokinů CXCL-8 a IL-6 si *in vitro* fibroblasty z kožních biopsií psoriatické kůže udržují po několik pasáží. Děje se tak prostřednictvím epigenetických modifikací koaktivátorů transkripce z rodiny p300/CBP. Ty jsou zapojeny v signálních drahách proteinové kinázy A a jí aktivovaných transkripčních faktorů CREB. Jmenovaná nitrobuněčná signální „dálnice" spojuje početné buněčné receptory různých rodin s přepisem podstatné části lidského genomu. Je významně ovlivněna epigenetickými regulacemi, jak je dokládáno blokádou koaktivátorů p300/CBP vedoucí ke snížení prozánětlivých aktivit a klinické remisi v myším modelu psoriázy [10]. Z uvedených důvodů se tato oblast jeví jako perspektivní v léčebném ovlivnění psoriázy.

Poškozující zánět dominující imunopatologickým nemocem, včetně psoriázy, je charakterizovaný ztrátou homeostatických regulací. Jedním z negativních výsledků je remodelace postižených tkání, spojená obvykle se ztrátou fyziologických funkcí. I v tomto komplexním procesu s významným podílem buněk a tkání neimunitní povahy, lze nalézt součást „zánětlivé jizvy". V psoriatické kůži i v remisi přetrvává mikrovaskulární remodelace a dysfunkce lymfatických cév. Endotelové buňky vykazují známky dysfunkce [26].

Buňky imunity v „zánětlivé jizvě"

Lokální i systémový poškozující zánět je u nemocných popsán v takové míře, že léčebné zásahy do poškozujícího zánětu představují většinu léčiv, u kterých byla v klinických studiích potvrzena účinnost. Ta je následně dokládána úspěšným užitím těchto léčiv v široké klinické praxi. V poškozujícím zánětu u nemocných s psoriázou bylo prokázáno ve větší či menší míře zapojení buněk vrozené i specifické imunity. Jsou nalézány jejich vztahy k buněčným strukturám kůže, substrátu neuroendokrinních regulací, metabolismu, kosternímu a svalovému aparátu. Výsledkem je informační síť, ve které se vytrácejí jednoduché kauzální souvislosti. Veškeré aktivity jsou určeny „kontextem", kde je možné „vše", záleží pouze na kontextu [23]. Toto paradigma platí i ve fungování „zánětlivé jizvy".

Je zásadní rozdíl v podstatě zapojení buněčných složek do „molekulové jizvy", pokud porovnáme specifickou a vrozenou imunitu. Až donedávna jsme imunitní paměť spojovali pouze se specifickou T a B lymfocytární odpovědí v rámci obranného zánětu vyvolanou buď přirozenou expozicí patogenům, nebo uměle indukovanou aktivní imunizací. Tvorba specifické T a B lymfocytární paměti je výsledkem rozpoznání antigenních podnětů prostřednictvím specifických receptorů TcR na T lymfocytech a BcR na B lymfocytech. Po splnění mnoha dalších podmínek, které zjednodušeně může-

proLékaře.cz | 21.11.2026

me označit jako dosažení dostatečné úrovně kostimulačních interakcí, dochází k aktivaci a klonální expanzi daného T nebo B lymfocytu. V B lymfocytech se při vyzrávání do stadia plazmatické buňky tvořící protilátky uskutečňuje proces izotypového přepnutí, který zajistí tvorbu určité třídy (podtřídy) imunoglobulinů a proces afinitní maturace, který vede k tvorbě vysoce afinních protilátek dané specificity. Tyto získané vlastnosti jsou „uloženy" v paměťových B lymfocytech, které lze identifikovat i na základě jejich membránových molekul. Protože současné znalosti o podílu B lymfocytů v patofyziologii psoriázy jsou omezené, nebudeme se jejich rolí v „zánětlivé jizvě" hlouběji zabývat.

Klíčové postavení v poškozujícím zánětu u nemocných s psoriázou zaujímají T lymfocyty s regulačními i efektorovými úlohami. V průběhu klonální expanze se T lymfocyty v obranném zánětu funkčně polarizují s cílem maximální efektivity. Polarizace je nejlépe poznána pro subpopulaci pomocných CD4+ T lymfocytů, v rámci které definujeme subsety Th1, Th2, Th17 a Treg. Uskutečňuje se ale i v rámci např. CD8+ cytotoxických T lymfocytů a buněk vrozené imunity. V rámci polarizovaných subsetů T lymfocytů jsou nastaveny mnohočetné homeostatické regulace s cílem udržení obranného zánětu. V poškozujícím zánětu u nemocných s psoriázou jsou homeostatické regulace ztraceny s výslednou abnormální převahou subsetů Th1 a Th17. Problematická je i tzv. plasticita polarizovaných subsetů, která určuje jejich schopnost změnit v určitém kontextu svoji polarizaci [11].

Paměťové T lymfocyty uplatňují své dozorové aktivity ve všech tělních kompartmentech. V tomto ohledu se rozdělují do subsetů, z nichž některé cirkulují v cévním a lymfatickém řečišti. Jsou schopny řízeně vstupovat a vystupovat ze sekundárních orgánů imunity, kde projevují většinu svých aktivit. Dalším subsetem jsou tkáňové rezidentní paměťové T lymfocyty (Trm). Ty nejsou schopny recirkulace a jsou trvale lokalizovány v epitelových bariérách. V tomto strategickém rozhraní mohou být bezprostředně reaktivovány a poskytnou rozmanité efektorové i regulační funkce. Kožní Trm exprimují integrinový heterodimer αEβ7, který vazbou na E- kadherin zajišťuje jejich tkáňovou retenci. K té přispívá i molekula CD69 tlumící buněčnou migraci v gradientu sfingosinfostátu (S1P). Lymfocyty Trm jsou ve zvýšené míře přítomny v lézionální kůži a přetrvávají v ní i po vyhojení. Jsou prokazovány v CD8+ i CD4+ subpopulacích T lymfocytů a nesou ve zvýšené míře receptor pro IL-23. Produkují IL-12, IL-22, interferon gamma, IL-23 i IL17A/F. Perzistují v různé míře v závislosti na typu použité biologické terapie i ve zhojené kůži (přehledně 4). T lymfocyty subsetu Trm jsou v současnosti identifikovány jako klíčový prvek „zánětlivé jizvy" v kůži nemocných s psoriázou.

Specifická imunita a s ní související imunitní paměť se evolučně vytvořila až u obratlovců, kteří představují jednotky procent živočichů žijících na Zemi. Drtivé většině živočichů postačují pro evoluční úspěšnost bariérové a nespecifické imunitní mechanismy. Je tedy zřejmé, že i evolučně staré obranné mechanismy musí zahrnovat adaptační procesy, které zajistí efektivnější obrannou reakci při následném kontaktu s noxou PAMP (DAMP). Nyní je poměrně ucelená představa, že tyto adaptační změny, podmíněné dlouhodobým epigenetickým a metabolickým reprogramováním, můžeme oprávněně označit za „trénovanou" imunitu. Trénovaná imunita má několik základních charakteristik. Je nespecifická (absence specifických receptorů BcR, TcR) a v různé míře zahrnuje vedle buněčného substrátu vrozené imunity i buněčné elementy neimunitního původu. Je neselektivní, působí plošně, protože její základy jsou položeny v kmenových buňkách. Je uložena v epigenetických a také metabolických mechanismech. V porovnání s imunitní pamětí (často celoživotní) má omezený časový dosah (měsíce, roky) [16].

Nejvíce informací je dostupných pro trénování heterogenní populace makrofágů v infekčních modelech. Jejich studiem byly získány základní charakteristiky trénované imunity [17]. Jsou přítomny ve všech tělních kompartmentech. Jsou bohatě vybaveny receptory PRR a po identifikaci vzorů PAMP/DAMP vytvářejí prozánětlivé mikroprostředí. Za určitých okolností schopnosti zpracovat a prezentovat antigeny T lymfocytům představují spojení mezi nespecifickou a specifickou imunitou. V kůži jsou tyto schopnosti dány Langerhansovým buňkám epidermis a dermálním dendritickým buňkám. V kůži nemocných s psoriázou zhojené buď terapií UVB, nebo biologickou terapií, přetrvávají v blízkosti T lymfocytů subsetu Trm Langerhansovy buňky se zvýšenou schopností po stimulaci prostřednictvím TLR produkovat IL-23 a chemokiny nutné pro akumulaci a funkční polarizaci T lymfocytů subsetu Th17 [15]. Ve zhojené kůži nemocných s psoriázou přetrvává v dermis násobně vyšší počet dermálních dendritických buněk v porovnání se zdravou kůží. Stejně jako v případě Langerhansových buněk mají zvýšenou připravenost tvořit podjednotku p19 IL-23 a TNFα a udržují si zvýšený potenciál prezentovat antigenní peptidy Trm lymfocytům [15].

Další faktory s možným zapojením v zánětlivé jizvě nemocných s psoriázou

V úvahu přichází mikrobiální podněty, jak invaze patogenů, tak dysbióza mikrobioty kůže a dalších tělních oddílů. Infekce *Streptococcus pyogenes* pacientů s definovanou predispozicí v HLA I. třídy může být spouštěčem psoriázy a je asociována s její exacerbací. Pravděpodobným mechanismem jsou molekulové mimikry, které vedou ke zvýšené tvorbě IL-12 a IL-17. Patogenní bakterie, např. *Porphyromonas gingivalis* a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, podílející se na zánětu parodontu, mají podobný vztah k psoriáze [14]. Všechny buněčné elementy přítomné v kůži jsou vybaveny receptory z rodin RLR, TLR a NLR pro identifikaci různých forem virových nukleových kyselin. Jejich identifikace vede k produkci interferonů α, δ, interferonu γ

proLékaře.cz | 21.11.2026

a IL-13 s rozsáhlými imunomodulačními účinky prozánětlivého charakteru. Infekce viry HSV, SARS-CoV-2, ale i HPV je spojena s vyšší incidencí psoriázy.

Kožní mikrobiota v postižených okrscích kůže nemocných s psoriázou vykazuje znaky dysbiózy. Zvyšuje se počet mikroorganismů, a snižuje se jejich druhová diverzita. To je zřetelné ve dvou hlavních bakteriálních kmenech osídlujících kůži. Psoriatická léze je charakterizována zvýšeným zastoupením bakterií kmene *Firmicutes* se současným snížením zastoupení kmene *Actinobacteria* [19]. Vše je opět s prozánětlivými aktivitami doloženými ve zvířecích modelech. Podobné platí pro střevní mikrobiotu, ve které je dysbióza charakterizována zvýšeným poměrem kmenů *Firmicutes/Bacteroides*, korelujícím s PASI [8]. Důsledkem je snížená tvorba mastných kyselin s krátkým řetězcem (SCFA) vedoucí ke zvýšené střevní propustnosti se systémovými prozánětlivými dopady. Je snížená polarizace Treg, která vyžaduje CSFA butyrátu k epigenetické acetylaci histonu H3 v promotoru genu FoxP3, který je klíčovým transkripčním faktorem polarizace Treg.

Dyslipidemie, obezita a další metabolické komorbidity jsou jednoznačnými rizikovými faktory vzniku i exacerbace psoriázy. Adipocyty tukové tkáně nemocných s obezitou jsou významným zdrojem adipokinů, cytokinů s obecně prozánětlivými účinky. V patologické tukové tkáni jsou masivně lokalizovány makrofágy polarizované do subsetu M1, rovněž produkující prozánětlivé působky. Nově jsou popisovány důsledky zvýšené přítomnosti volných mastných kyselin, především nasycených. Ty jsou transportovány do kůže, kde stimulací myeloidních dendritických buněk a aktivací inflamasomů stimulují produkci prozánětlivých cytokinů a anormální funkční polarizaci T lymfocytů do subsetů Th1/Th17 [7].

Proměnných, které bychom měli mít na paměti v úvahách o zánětlivé jizvě nemocných s psoriázou, je mnoho a nemůžeme je všechny diskutovat hlouběji. Zahrnují neuroendokrinní regulace, fyzikální ovlivnění kůže, vliv léčby jiných nemocí, psychický i fyzický stres a obecně životní styl jako součást socioekonomických podmínek [14].

ZÁVĚR

Koncept „zánětlivé jizvy“ u nemocných s psoriázou vyžaduje použití metod systémové biologie. Podílí se na ní ve všech úrovních regulací 56 buněčných typů přítomných v kůži, které jsou ovlivňovány dynamicky se proměňujícím vnitřním i vnějším prostředím. Rychlý technologický pokrok přinese ohromné množství nových dat, které bude třeba vyhodnotit s pomocí bioinformatiky a umělé inteligence. Se značnou mírou optimismu lze očekávat rychlou translaci výsledků základních bádání do klinického výzkumu a klinické praxe s cílem zlepšit život nemocných s psoriázou.

LITERATURA

1. ANTONATOS, CH., KOSKERIDIS, F., RALLIOU, CH. M. et al. A polygenic risk score model for psoriasis based on the protein interactions of psoriasis susceptibility loci. *Front Genet*, 2024, 15, p. 145–679.
2. DACCACHE, J. A., NAIK, S. Inflammatory memory in chronic skin disease. *JID Innovations*, 2024, 4, p. 100–277.
3. DASCALU, R. C., BARBULESCU, A. L., STOICA, L. E. et al. Review: A contemporary, multifaced insight into psoriasis pathogenesis. *J Pers Med*, 2024, 14, p. 535.
4. FRANCIS, L., CAPON, F., SMITH, CH. et al. Inflammatory memory in psoriasis: From remission to recurrence. *J Allergy Clin Immunol*, 2024, 154, p. 42–50.
5. FUCHS, O. Nukleofosmin s aktivitou stimulující proliferaci nebo naopak potlačující růst nádoru. *Klinická onkologie*, 2007, 20(6), s. 390–398.
6. GU, X., NYLANDER, E., COATES, P. J. et al. Correlation between reversal of DNA methylation and clinical symptoms in psoriatic epidermis following narrow-band UVB phototherapy. *J Investig Dermatol*, 2015, 135, p. 2077–2083.
7. HAO, Y., ZHU, Y., ZOU, S. et al. Metabolic syndrome and psoriasis: mechanisms and future directions. *Front Immunol*, 2021, 12, p. 71–106.
8. HUANG, L., GAO, R., YU, N. et al. Dysbiosis of gut microbiota was closely associated with psoriasis. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(6), p. 807–815.
9. JIANG, X. et al. The role of microRNA in psoriasis: A review. *Exp Dermatol*, 2023, 32(10), p. 1598–1612.
10. KIM, J., HE, Y., TORMEN, S. et al. The p300/CBP inhibitor A485 normalizes psoriatic fibroblast gene expression in vitro and reduces psoriasis-like skin inflammation in vivo. *J Invest Dermatol*, 2023, 143, p. 431–43.e19.
11. KREJSEK, J., ANDRÝS, C., KRČMOVÁ, I. *Imunologie člověka*. 1. vyd. Hradec Králové: Garamon, 2016. 495 s. ISBN: 978-80-86472-74-4.
12. LAHA, S., DAS, S., BANERJEE, U. et al. Genome-wide RNA-seq, DNA methylation and small RNA-seq analysis unraveled complex gene regulatory networks in psoriasis pathogenesis. *Gene*, 2025, 933, p. 148903.
13. LI, H., YAO, Q., MARISCAL, A. G. et al. Epigenetic control of IL-23 expression in keratinocytes is important for chronic skin inflammation. *Nat Commun*, 2018, 9, p. 1420.
14. LIU, S., HE, M., JIANG, J. et al. Triggers for the onset and recurrence of psoriasis: a review and update. *Cell Communication Signaling*, 2024, 22, p. 108.
15. MARTINI, E., WIKEN, M., CHEUK, S. et al. Dynamic changes in resident and infiltrating epidermal dendritic cells in active and resolved psoriasis. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(4), p. 865–873.
16. NETEA, M. G., JOOSTEN, L. A. B. Trained innate immunity: Concept, nomenclature, and future perspectives. *J Allergy Clin Immunol*, 2024, 154, p. 1079–1084.

proLékaře.cz | 21.11.2026

17. OCHANDO, J., MULDER, WJM., MADSEN, JC. et al. Trained immunity – basic concepts and contributions to immunopathology. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19, p. 23–37.
18. OLEJNIK-WOJCIECHOWSKA, J., BOBORYKO, D., BRATBORSKA, A. W. et al. The role of epigenetic factors in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci*, 2024, 25, p. 3831.
19. RADASCHIN, D. S., IANCU, A. V., IONESCU, A. M. et al. Comparative analysis of the cutaneous microbiome in psoriasis patients and healthy individuals – insights into microbial dysbiosis: final results. *Int J Mol Sci*, 2024, 25, p. 10583.
20. RADASCHIN, D. S., TATU, A., IANCU, A. V. et al. The contribution of the skin microbiome to psoriasis pathogenesis and its implications for therapeutic strategies. *Medicina*, 2024, 60, p. 1619.
21. SARGAZZI, S., ARSHAD, R., GHAMARI, R. et al. siRNA-based nanotherapeutics as emerging modalities for immune-mediated diseases: A preliminary review. *Cell Biol Int*, 2022, 46(9), p. 1320–1344.
22. SHENG, Y., WEN, L., ZHENG, X. et al. CYP2S1 might regulate proliferation and immune response of keratinocyte in psoriasis. *Epigenetics*, 2021, 16, p. 618–628.
23. SIEMINSKA, I., PIENIAWSKA, M., GRZYWA, T. M. The immunology of psoriasis – current concepts in pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2024, 66, p. 164–191.
24. SONG, J. K. et al. An update on the role of log non-coding RNA in psoriasis. *Chin Med J (Engl),* 2020, 134 (4), p. 379–389.
25. SONKOLY, E., WEI, T., PAVEZ LORIE, E. et al. Protein kinase C-dependent upregulation of miR-203 induces the differentiation of human keratinocytes. *J Investig Dermatol*, 2010, 130, p. 124–134.
26. STINCO, G., BULIGAN, C., MAIONE, V. et al. Videocapillaroscopic findings in the microcirculation of the psoriatic plaque during etanercept therapy. *Clin Exp Dermatol*, 2013, 38(6), p. 633–637.
27. SUAREZ-FARINAS, M., FUENTES-DUCULAN, J., LOWES, M. A. et al. Resolved psoriasis lesions retain expression of a subset of disease-related genes. *J Investig Dermatol*, 2011, 131, p. 391–400.
28. WOO, Y. R., KIM, H. S. Interaction between the microbiota and the skin barrier in aging skin: a comprehensive review. *Front Physiol*, 2024, 15, 1322205.
29. XIA, X., CAO, G., SUN, G. et al. GLS1-Mediated glutaminolysis unbridled by MALT1 protease promotes psoriasis pathogenesis. *J Clin Investig*, 2020, 130, p. 5180– 5196.
30. ZHU, Y., YU, X., CHENG, G. Human skin bacterial microbiota homeostasis: A delicate balance between health and disease. *mLife*, 2023, 2(2), p. 107–120.
31. ZOU, X., ZOU, X., GAO, L. et al. Gut microbiota and psoriasis: pathogenesis, targeted therapy, and future directions. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14, 1430586.

Dedikace

Tento výstup vznikl v rámci programu Cooperatio, vědní oblast IMMU.

Prohlášení

Prohlašuji, že rukopis práce není ovlivněn předchozí spoluprací s některými farmaceutickými firmami.

Do redakce došlo dne 13. 2. 2025.

Adresa pro korespondenci:
prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.
Ústav klinické imunologie a alergologie
Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská tř. 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: jan.krejsek@fnhk.cz

proLékaře.cz | 21.11.2026

KONTROLNÍ TEST

1. Zánětlivá jizva u nemocných s psoriázou
a) zahrnuje pouze epidermis;
b) zahrnuje pouze dermis;
c) zahrnuje pouze kůži jako celek;
d) zahrnuje kožní struktury, imunitní soustavu, metabolické a epigenetické adaptace na změny vnějšího i vnitřního prostředí.

2. Vzory MAMP (Microbe Associated Molecules Patterns)
a) jsou mikrobiální vzory spojené s invazí patogenních virů;
b) jsou mikrobiální vzory spojené s invazí patogenních bakterií;
c) jsou mikrobiální vzory spojené s invazí patogenních mikroorganismů;
d) jsou mikrobiální vzory spojené s mikrobiotou, nutné pro „připravenost" k obrannému zánětu.

3. Epigenetické mechanismy
a) jsou mechanismy, které regulují genovou transkripci;
b) jsou mechanismy, které regulují proteosyntézu přímo na ribozomech;
c) jsou mechanismy, které regulují posttranslační modifikace proteinů;
d) jsou mechanismy, které regulují pretranslační modifikace proteinů.

4. Základním epigenetickým mechanismem v psoriáze
a) je acetylace DNA;
b) je metylace DNA;
c) je glykosylace DNA;
d) je izomerizace DNA.

5. Základním epigenetickým mechanismem v psoriáze
a) je acetylace histonů;
b) je izomerizace histonů;
c) je glykosylace histonů;
d) je depolymerace histonů.

6. V lidském genomu zaujímají sekvence, jejichž transkripty do mRNA, které jsou na ribozomech překládány do proteinů, tj. exony
a) 98 % kódovací kapacity;
b) 78 % kódovací kapacity;
c) 18 % kódovací kapacity;
d) 2 % kódovací kapacity.

7. Genetická informace genomu mimo exony
a) nemá žádný biologický význam;
b) se nepřepisuje;
c) se přepisuje do různých forem RNA s významnou biologickou relevanc;í
d) se přepisuje do různých forem RNA bez významné biologické relevanc.e

8. miRNA
a) iniciují po vazbě na odpovídající transkript mRNA jeho degradaci;
b) iniciují po vazbě na odpovídající transkript mRNA jeho přepis na ribozomech;
c) stéricky blokují interakci transkriptu mRNA s ribozomem;
d) stéricky blokují posttranslační modifikace proteinů.

9. Imunitní paměť v zánětlivé jizvě nemocných s psoriázou
a) je fenomén určený nespecifickou imunitou;
b) je fenomén určený specifickou imunitou;
c) je fenomén určený buněčnými strukturami kůže;
d) je fenomén určený buněčnými strukturami kůže a buněčným substrátem vrozené imunity.

10. Trénovaná imunita
a) jsou adaptační procesy ve specifické imunitě;
b) jsou adaptační procesy omezené na buněčné struktury kůže;
c) jsou adaptační procesy zahrnující především nespecifickou imunitu a metabolické adaptace po expozici změnám vnějšího i vnitřního prostředí;
d) jsou adaptační procesy omezené pouze na systém neuroendokrinních regulací.

Správným zodpovězením otázek kontrolního testu získáte 2 kredity kontinuálního vzdělávání lékařů ČLK. Správné odpovědi na otázky kontrolního testu budou uveřejněny v příštím čísle časopisu.

Odpovědi posílejte na e-mailovou adresu: **kozni@lf1.cuni.cz** vždy nejpozději do jednoho měsíce od vydání daného čísla a společně s odpověďmi uveďte svoje **evidenční číslo ČLK, SLK (ID).**

Odpovědi na otázky kontrolního testu v č. 1/2025: Nemšovská J.: **Alergia na jed blanokrídleho hmyzu**
Správné odpovědi: 1) a, b, c, d, 2) c, 3) b, 4) b, c, d, 5) a, c, d, 6) d, 7) a, d, 8) b, c, 9) a, c, 10) a, b