

# Psoriasisste Gelecek Tedaviler

## Future Therapies of Psoriasis

Nilgün Atakan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

Psoriasis uzun yıllar keratinositlerin aşırı ve kontrolsüz proliferasyonu ile ortaya çıkan epidermal bir hastalık olarak düşünülmüştür. T hücrelerini hedef alan immünsüpresif ajanların bulunması ve bunların psoriasisste etkili olması sonrasında T hücre yönetimli otoimmün bir hastalık olduğu kabul edilmiştir. Hastalığın tedavisinde yaklaşık 30 yıldır metotreksat, tretinoin, siklosporin gibi sistemik ajanlar kullanılmaktadır. Psoriasisin T hücre yönetimli bir hastalık olduğunun anlaşılması, patolojik süreçte anahtar molekülleri hedef alan biyolojik ajanların geliştirilmesini sağlamıştır. Biyolojikler olarak bilinen bu yeni ajanlar klasik tedavi ajanlarından daha güvenli görülmektedirler. Ancak tedavide yeni olmaları ve uzun dönem güvenilirlikleri tam olarak kanıtlanamadığı için araştırmacılar yeni tedavi hedefleri belirlemeye çalışmaktadırlar. Anjiogenez inhibitörleri, immünmodülatör bileşikler, hücre içi ileti molekülleri, antiinflamatuvar moleküller ve antiintegrin gibi yeni moleküller gelecekte psoriasis için muhtemel tedavi ajanları olabilirler. (*Turkderm 2008; 42 Özel Sayı 2: 56-9*)

**Anahtar Kelimeler:** Psoriasis, tedavi, gelecek tedavi

### Summary

For many years psoriasis was thought to be an epidermal disorder resulting from uncontrolled hyperproliferation of keratinocytes. After the discovery of T cell targeted immunosuppressive agents improving psoriasis, it has been considered as a T cell mediated autoimmune disease. Systemic agents including methotrexate, tretinoin, cyclosporin have been used to treat psoriasis for over 30 years. The understanding of psoriasis as a T-cell-mediated disease has led to the development of biologic agents which target key molecules in the pathologic process. These new agents named biologicals appear to be safer than the agents in traditional therapies. Because they are so new and their long term safety is not established well; scientists are exploring several new therapeutic targets. Several new molecules such as angiogenesis inhibitors, immunomodulatory compounds, intracellular messenger targets, anti-inflammatory molecules, anti-integrins can be possible future treatment agent of psoriasis. (*Turkderm 2008; 42 Suppl 2: 56-9*)

**Key Words:** Psoriasis, treatment, future treatment

### Giriş

Psoriasis yaşam kalitesine belirgin olumsuz etkileri olan kronik seyirli bir hastalıktır. Başta deri olmak üzere tırnak ve eklem tutulumunun yanı sıra yaşamı tehdit eden bazı hastalıklarla anlamlı şekilde birlikte olması bu hastalığın giderek öneminin artmasına neden olmaktadır. Komorbidite olarak bilinen bu durum özellikle şiddetli psoriasisle birlikte gündeme gelmektedir. Bu nedenle psoriasis için son günlerde önem kazanan bir diğer ko-

nu da hastalık şiddetinin doğru belirlenmesidir. Şiddetli psoriasisste sistemik tedavilerin uygulanması hem hasta yaşam kalitesini artırmakta, hem de inflamatuvar sürecin ilerlemesini durdurarak hastalığın daha da şiddetlenmesini engellemektedir.

Günümüzde psoriasisste kullanılan sistemik tedavilere baktığımızda kullanılan ajanların yaklaşık 40 yıl önce 1970'lerde metotreksat ile başladığını 1980'lerde retinoidler, 1990'larda siklosporin ile devam ettiğini ve 2000'lerde biyolojik ajanların gündeme geldiğini görü-

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Nilgün Atakan, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Gsm: 0532 651 73 42 E-posta: nilguna@hacettepe.edu.tr

*Turkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.  
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*

rüz. 20. yüzyılın geleneksel sistemik tedavilerini oluşturan metotreksat, retinoidler ve siklosporin etkinliklerinin yanısıra çeşitli organ toksisitelerine yol açmaları nedeni ile kısıtlı kullanılmaktadır. Belirli bir süre sonunda kullanımlarına ara vermek veya hiç kullanmamak gibi durumlarla sık karşılaşıldığından ardışık tedavi yöntemleri ile tedaviler sürdürülmektedir.

Psoriasis patogenezine yönelik gelişmeler doğrultusunda 21. yüzyılda tedavisel moleküler hedefler belirlenmeye ve hızla bu hedeflere yönelik ajanlar geliştirilmeye başlanmıştır. Bu ajanlarla gerçekleştirilen biyolojik tedaviler son 10-15 yıldır romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi birçok kronik inflamatuvar hastalıkta kullanılmaktadır. Yaklaşık son 5 yıldır da psoriasis tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde psoriasis tedavisinde kullanımı onaylanan biyolojik ajanlar alefacept, efalizumab, etanercept, infliksimab ve adalimumab'dır. Geleneksel sistemik tedavi ajanlarına göre etkinlik ve yan etki açısından belirgin üstünlükleri olan bu ajanlarla tedaviler giderek yaygınlaşmaktadır. Psoriasis tedavisinde uzun dönem güvenilirliklerinin iyice kanıtlanması ve ileride maliyetlerinde düşme olması bu ajanların kullanımının daha da yaygınlaşmasını sağlayacaktır.

Psoriasisde gelecekteki tedavilerin neler olabileceğini düşündüğümüzde bunların mutlaka patogenezde rol oynayan moleküllere karşı geliştirilecek yeni biyolojik ajanlar olacağını söyleyebiliriz. Bu moleküller psoriasisde inflamasyonu başlatacak uyarının hemen ardından başlayıp T hücre aktivasyonuna, T hücrelerin çoğalarak polarizasyonuna ve dolaşımdan inflamasyon bölgesine göçüne kadar olan her safhada rol oynayabilirler. Ayrıca inflamasyon bölgesinde T lenfositlerin reaktivasyonu ve sonrasında gelişen inflamasyonda önemli rolü olan sitokinler ve hücre içi sinyal ileti yollarındaki moleküller de hedef oluşturabilirler (Tablo 1). Bu moleküllerden bazılarını hedefleyen ajanların geliştirilmesine başlanmış, ancak klinik çalışmalar henüz sonlandırılmamıştır.

**Anti-IL-1 (Anakinra)** rekombinan glikozillenmemiş sentetik insan IL-1 reseptör antagonistidir. Romatoid artrit (RA) tedavisinde kullanılmaktadır<sup>1</sup>. RA ve psoriasis patogenezindeki büyük benzerlikler ve tedavide bazı ajanların ortak kullanımı olması nedeni ile ileride psoriasis tedavisinde de potansiyel bir ajan olabileceği düşünülebilir.

**AMG 108 MAB** insan monoklonal antikoru olup, IL-1 in IL-1RI'e bağlanmasını engeller. RA tedavisinde faz II klinik çalışma aşamasındadır<sup>2</sup>. Aynı şekilde psoriasis tedavisi için potansiyel bir ajan olarak düşünülebilir.

**Anti-IL-6 (Tocilizumab)** bir anti IL-6 reseptör monoklonal antikordur. Romatoid artrit tedavisinde faz III klinik çalışmaları sürdürülmektedir<sup>2</sup>. Gelecekte psoriasis için potansiyel bir ajan niteliği taşımaktadır.

Tip I interferonlar da psoriatik plaklarda yüksek düzeyde bulunurlar ve inflamasyonun hem başlangıç hem de ileri aşamalarında son derece önemli rolleri vardır. Özellikle gelecekteki psoriasis tedavilerinde tip I interferonlar önemli hedef molekülleri oluşturacaklardır<sup>3</sup>.

**Tablo 1.** Psoriasisde gelecekteki tedavi ajanları

Anti-IL 12/23
Anti IL-1
Anti-IFN $\gamma$
Anti-CD28
Yeni anti-T hücre ajanları
Anti-selektinler
Anjiyoenez inhibitörleri
Anti-IL-17, IL-20, IL-22

Psoriasis tedavisinde günümüzde kullanılan T hücrelerine yönelik iki biyolojik ajan vardır. Alefacept ve efalizumab T lenfositlerinin aktivasyon ve migrasyonunu engelleyerek etki gösterirler. Öncelikle patogenezdeki inflamasyonun başlangıç aşamasında bölgesel lenf nodlarında aktive olarak çoğalan T lenfositleri çok önemli rol oynamaktadırlar. Bilinmeyen bir antijenin antijen sunucu hücrelerce (ASH) T lenfositlerine sunumu sonrasında T lenfositler aktive olurlar. Bu aktivasyon ASH'nin antijeni T hücresine doğru ve yeterli bir şekilde sunması ile gerçekleşir. Önce MHC-TCR kompleksi ile başlayan ilk tanışma sonra her iki hücre yüzeyinde beliren moleküllerin karşılıklı etkileşimi ile devam eder ve tamamlanır. Bu tanışmayı mümkün kılan bu moleküller kostimülatör moleküller olarak bilinir. Bunların devre dışı bırakılması T hücre aktivasyonunu engeller<sup>4</sup>. Alefacept ve efalizumab bu moleküllere karşı geliştirilen biyolojik ajanlardır (Şekil 1). Alefacept LFA-3/IgG füzyon proteini olup CD2 ye bağlanır, efalizumab ise LFA-1 in alt ünitesi CD11a ya bağlanarak ASH ve T lenfosit arasındaki ilişkiyi bozar, antijen sunumunu yeterli yapamayan ASH T lenfositini tam olarak aktive edemez ve patojenik T lenfositleri çoğalamaz.

**Anti-CD28 MAB FR255734** psoriasis tedavisinde CD28 kostimülatör molekülü hedef alan humanize bir monoklonal antikordur. CD28'e bağlanarak bu molekülün B7 ile bağlantısını engeller. Şiddetli kombine immün yetmezliği olan farelerde geliştirilen psoriasis modelinin tedavisinde etkili bulunmuştur. Klinik çalışmalar henüz faz I aşamasındadır<sup>5</sup>.

Psoriasis patogenezinde en önemli basamaklardan bir diğeri de lenf nodunda proliferasyon alan lenfositlerin hızla dolaşıma çıkıp daha sonra hızla dolaşımdan inflamasyon bölgesine göç etmesidir. Bu safhada da en önemli rol oynayan moleküller selektinlerdir. Endotel hücreler ile lenfosit ve lökositler üzerindeki bu adezyon molekülleri arasındaki bağlantı dolaşımdaki hücrelerin dokuya geçebilmelerini sağlar. Dolayısıyla selektinler de inflamatuvar hastalıkların tedavisinde en önemli hedef molekülleri oluştururlar.

**Selektin antagonistleri** özellikle PSGL-1 (musin P-selektin glikoprotein ligand-1) gibi L, P, E-selektinlerin tümünü bağlayan ligandlara karşı geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu ajanların hayvan modellerinde inflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir<sup>6</sup>. Astım ve psoriasis ile ilgili faz I klinik çalışmalar devam etmektedir.

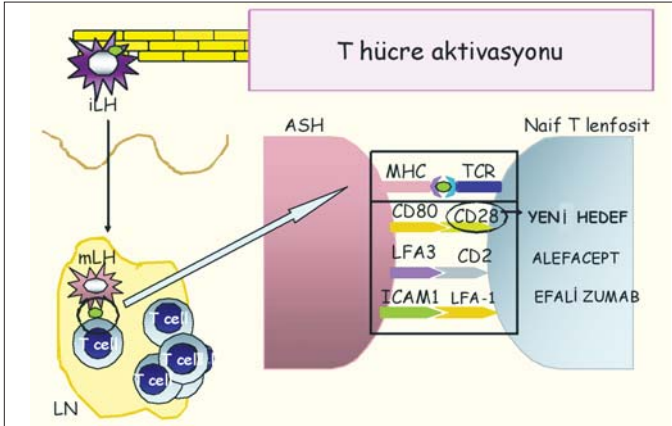
**Natalizumab: AN 100226** humanize bir monoklonal antikoru olup, alfa4beta1 integrin yönetimindeki lökosit migrasyonunu bloke eder<sup>7</sup>. Önce romatoid artrit, daha sonra Crohn hastalığı ve multiple sklerozda kullanım endikasyonu olan ilaç, diğer otoimmün inflamatuvar hastalıkların tedavisinde de potansiyel bir ajan olabilir (Şekil 2).

Diğer taraftan anjiyoenez psoriasis gibi kronik inflamatuvar hastalıkların gelişiminde önemli rolü olan aşamalardan biridir. Vasküler endotelial büyüme faktörü, hipoksi indükleyen faktör, IL-8 ve anjiopoetinler psoriasisde yeni ve güçlü damar oluşumunda önemli rolü olan medyatörlerdir. Dolayısıyla bu moleküller gelecekte psoriasis tedavisinde yeni hedefleri oluşturacaklardır<sup>8</sup>.

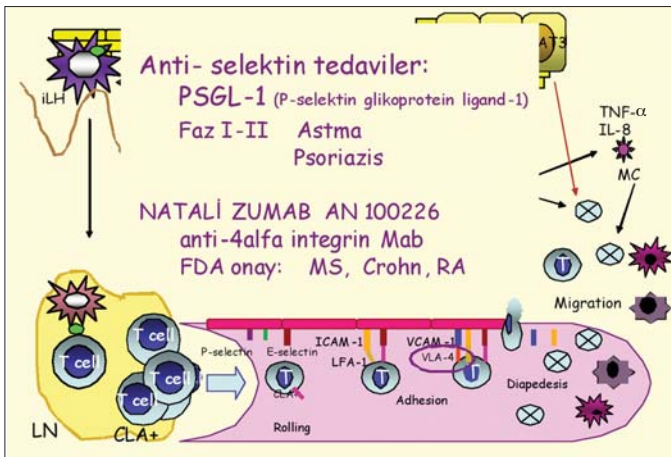
**Anti-IL-8 mAb (HuMab 10F8)** inflamasyonun en önemli sitokini olan IL-8 in reseptörüne bağlanmasını engelleyen bir insan monoklonal antikordur. Henüz faz I klinik çalışma aşamasında olan ajan özellikle palmoplantar psoriasis tedavisinde iyi yanıtlar oluşturmuştur<sup>9</sup>.

IL-23 psoriasis patogenezinde önemli rolü olduğu gösterilen yeni bir sitokindir. İki alt ünitesi (p19 ve p40) bir medyatör olan IL-23, p40 molekülünü IL-12 ile birlikte kullanır<sup>10</sup>. T lenfositlerin Th17 ye yönlendirilmesini sağlayan IL-23 bu hücrelerden salgılanan IL-17 ve IL-22 etkisi ile keratinosit proliferasyonuna neden olur (Şekil 3).

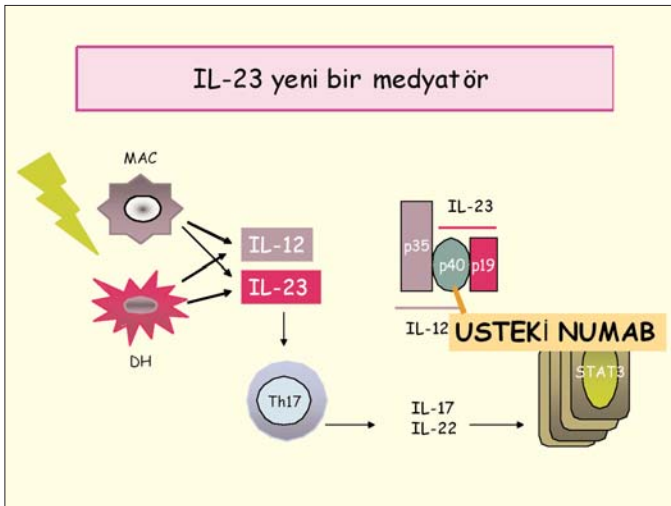
**USTEKİNUMAB (CNTO 1275)** bir insan anti-IL-12/23 monoklonal antikorudur olup her iki sitokinin ortak molekülüne bağlanarak bu molekülün IL12Rβ1 reseptöre bağlanmasını engeller. Psoriasisde muhtemelen 2009 yılında kullanabileceğimiz bir tedavi ajanı olacaktır. Yapılan bir Faz III çalışmada 766 psoriasisli hastada kullanılmıştır<sup>11</sup>. İki yüz elli beş hasta 0 ve 4. haftalarda ve daha son-



Şekil 1. Anti-T hücre ajanlar



Şekil 2. Anti-selektin tedaviler



Şekil 3. IL-12, IL-23 ve anti-IL-12/23 insan monoklonal antikorunun mekanizması

ra her 12 haftada bir SC 45 mg, aynı şekilde diğer 256 hasta 90 mg ustekinumab kullanmışlardır. Yan etki profili çok iyi olan ilaç iyi tolere edilmiştir. On ikinci haftada PASI 75 değerine 45 mg kullanan hastalarda %67,90 mg kullanan hastalarda ise %66 oranında ulaşılmıştır, 28. haftada ise PASI 75 değeri yine sırası ile %71 ve %79 oranında sağlanmıştır (Tablo 2).

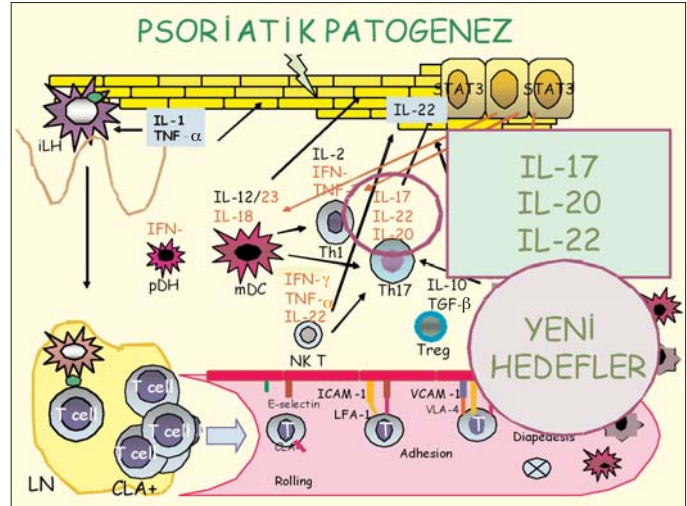
**ABT-874** bir insan anti-IL-12/23 monoklonal antikorudur olup her iki sitokinin ortak molekülüne bağlanarak bu molekülün IL12Rβ1 reseptöre bağlanmasını engeller. Psoriasis tedavisinde Faz III klinik çalışma aşamasındadır<sup>12</sup>.

**Apilimod** ise bir IL-12 ve IL-23 inhibitörü olan küçük moleküldür. C-Rel. Nükleer translokasyon inhibisyonu yaparak etki eden ilaç oral kullanım üstünlüğüne sahiptir.

Psoriasis tedavisinde gelecekte yeni hedef sitokinlerin başında IL-17, IL-20 ve IL-22 gelmektedir (Şekil 4). Psoriasis patogenezinde belirgin rolleri olan bu sitokinelere karşı yeni moleküller geliştirilmektedir<sup>13</sup>. Ayrıca gelecekte katelisinidin başta olmak üzere diğer antimikrobiyal peptidlere karşı geliştirilen ajanlar da psoriasis tedavisinde yerini alacaktır<sup>14</sup>. Diğer yandan Xtoll olarak bilinen bir rekombinan şaperonin 10 formu geliştirilmektedir. İlaç romatoid artrit ve psoriasis için Faz IIa klinik çalışma aşamasındadır<sup>15</sup>. Sistemik Kalsinörin inhibitörleri, ISA247 (Voclosporin) ve Nikotinik asit reseptör agonisti olan FUMADERM (monometil fumarate) ise önümüzdeki yıllarda kullanabileceğimiz diğer tedavi ajanlarıdır<sup>16,17</sup>. Ancak görünen odur ki pek çok yeni hedef belirlenmesine ve yeni moleküller geliştirilmesine karşın psoriasis tedavisi daha uzun yıllar yeni arayışlar içerisinde olacaktır.

Tablo 2. USTEKİNUMAB Faz III çalışma sonuçları

		12. Hafta	28. Hafta
45 mg	PASI 50	%84	%91
	PASI 75	%67	%71
	PASI 90	%42	%49
90 mg	PASI 50	%86	%96
	PASI 75	%66	%79
	PASI 90	%37	%50
	PASI 100	%11	%21



Şekil 4. Yeni hedef sitokinler

## Kaynaklar

1. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1062-8.
2. Tincani A, Andreoli L, Bazzani C, et al. Inflammatory molecules: A target for treatment of systemic autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews* 2007;7:1-7.
3. Yao Y, Richman L, Morehouse C, et al. Type I Interferon: Potential therapeutic target for psoriasis ?. *Plos ONE* 2008;3:2737.
4. Chong BF, Wong HK. Immunobiologics in the treatment of psoriasis. *Clin. Immunol* 2007;123:129-38.
5. Raychaudhuri SP, Kundu-Raychaudhuri S, Tamura K, et al. FR255734, a humanized, Fc-Silent, Anti-CD28 antibody, improves psoriasis in the SCID Mouse-psoriasis xenograft model. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1969-76.
6. Rossi B, Constantin G. Anti-selectin therapy for the treatment of inflammatory diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2008; 7: 85-93.
7. No author listed. *Drugs R D.* 2004;5:102-7.
8. Heidenreich R, Röcken M, Ghoreschi K. Angiogenesis: the new potential target for the therapy of psoriasis?. *Drug News Perspect.* 2008;21:97-105.
9. Skov L, Beurskens FJ, Zachariae COC, et al. IL-8 as antibody therapeutic target in inflammatory diseases: reduction of clinical activity in palmoplantar pustulosis. *The Journal of Immunology* 2008;181:669-79.
10. Torti DC, Feldman SR. Interleukin-12, interleukin 23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:1059-68.
11. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665-74.
12. Ding C, Xu J, Li J. ABT-874, a fully human monoclonal anti-IL-12/IL-23 antibody fort he potential treatment of autoimmune diseases. *Curr Opin Investig Drugs.* 2008; 9:515-22.
13. Stenderup K, Rosada C, Worsaae A, et al. Interleukin-20 as a target in psoriasis treatment. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1110:368-81.
14. Schaubert J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:261-6.
15. Eden WV. XToll, a recombinant chaperonin 10 as an anti-inflammatory immunomodulator. *Curr Opin Investig Drugs.* 2008;9:523-33.
16. Bissonnette R, Papp K, Poulin Y, et al. A randomised, multicenter, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial os ISA247 in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:472-78.
17. Warren RB, Griffiths CEM. The potential of pharmacogenetics in optimising the use of methotrexate for psoriasis. *Br J Dermatol* 2005;153:869-73.