

Kis molekulású gyógyszerek pikkelysömör kezelésében

Small-molecule therapies in the treatment of psoriasis

PIROS ÉVA ANNA DR.^{*}, HON-BALLA BERNADETT DR.^{*},
LUKÁCS ANDREA DR., GALAJDA NOÉMI ÁGNES DR., HOLLÓ PÉTER DR.
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS

A 2000-es évek eleje óta a biológiai terápiák a közép- és súlyos pikkelysömör kezelésében drámai javulást eredményeznek. A legújabb biológiai terápiák hatékonyságát és biztonságosságát nehéz felülmúlni, ugyanakkor sok páciens számára fontos előnynek számít az öninjekciózás elkerülése, az orális adagolás lehetősége. A legújabb kutatások célja olyan orális terápiák kifejlesztése, amelyek hatékonyságukban és biztonságosságukban elérik, vagy akár felülmúlják a jelenleg elérhető biológiai terápiákat. A pikkelysömör patogenezisének legújabb ismeretei még célzottabb, szisztémásan és helyileg alkalmazható molekulák kifejlesztéséhez vezettek. A kis molekulású terápiák főként az intracelluláris jelátviteli útvonalakat célozzák, mint például a JAK/STAT, a PDE-4 és az AhR útvonalakat. Példaként említhető a deucravacitinib, az első orális, alloszterikus Tyk2 gátló, amelyet 2022-ben engedélyeztek közép- és súlyos pikkelysömör kezelésére. 2022-ben engedélyezték a PDE-4 gátló roflumilast és az AhR modulátor tapinarof helyi alkalmazását enyhe, közép- és súlyos plakkos pikkelysömörben. Jelen közleményben a szerzők ismertetik a pikkelysömör kezelésére alkalmazható engedélyezett, illetve fejlesztés alatt álló kis molekulású orális és helyi terápiákat.

Kulcsszavak:

pikkelysömör – kis molekulású terápiák – Janus kináz – foszfodiészteráz-4 – interleukin

SUMMARY

Biological therapies have led to dramatic improvements in the treatment of moderate-to-severe psoriasis. The efficacy and safety of the biological therapies are difficult to surpass, the possibility of avoiding self-injection and opting for oral administration is considered as an important advantage. Research aims to develop oral therapies that exceed the effectiveness and safety of available biological treatments. The latest understanding of psoriasis pathogenesis has led to the development of targeted molecules, both for systemic and topical application. The novel small-molecule therapies primarily target intracellular signaling pathways, like the JAK/STAT, PDE-4, and AhR pathways. Deucravacitinib, the first oral allosteric Tyk2 inhibitor, was approved for the treatment of moderate-to-severe psoriasis. The topical application of the PDE-4 inhibitor roflumilast and the AhR modulator tapinarof was approved for mild, moderate, and severe plaque psoriasis. This article presents the latest approved and under-development small-molecule oral and topical therapies for the treatment of psoriasis.

Key words:

psoriasis – small-molecule therapies – Janus kinase – phosphodiesterase-4 – interleukin

Az extracelluláris citokinekre ható biológiai terápiák sikere a közép- és súlyos pikkelysömör kezelésében számos jelenleg elérhető alternatíva kifejlesztéséhez vezetett, azonban a szubkután adagolás egyes páciensek számára kényelmetlen lehet. A pikkelysömör kezelésében egyre inkább az orális terápiák kifejlesztése kerül előtérbe. Különösen a kis molekulású terápiák állnak a legújabb kutatások középpontjában; ezek az alacsony molekulatömegű (<1 kDa) vegyületek képesek áthaladni a sejtmembránon, és közvetlenül gátolják a sejten belüli

jelátviteli folyamatokat. Biológiai terápiákkal összehasonlítva ezek a készítmények könnyebben és olcsóbban előállíthatók, továbbá orális vagy helyi alkalmazásukkal növelhető a páciensek kényelme és életminősége (1). A foszfodiészteráz (PDE)-4 gátló kis molekulású apremilastot 2014-ben engedélyezte az FDA közép- és súlyos pikkelysömör kezelésére (2). Az új kis molekulású terápiák kifejlesztése kiváló példája az alkalmazott transzlációs medicinának, amely a pikkelysömör immunpatomechanizmusának pontosabb megismerésével széles

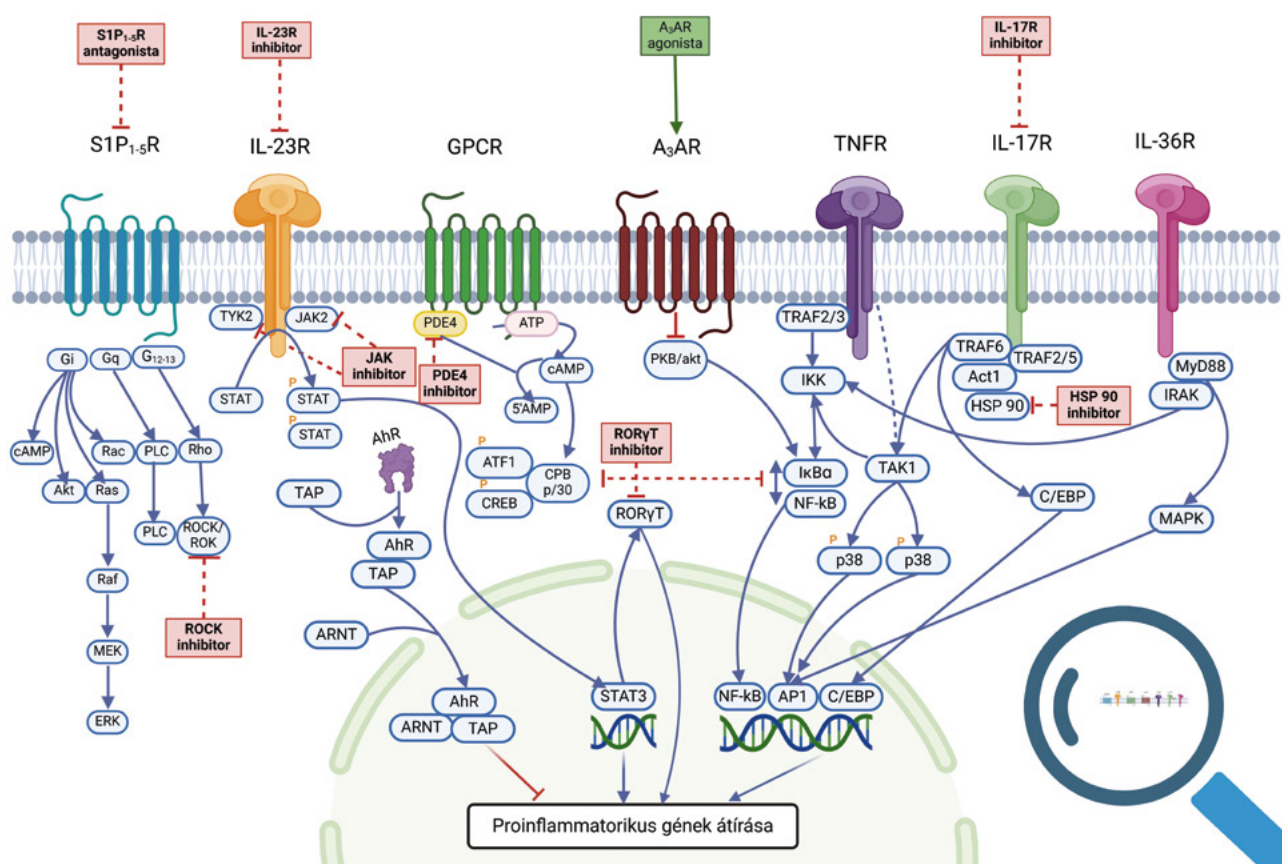
terápiás fegyvertárat eredményezhet különböző hatásmechanizmusokkal.

Jelen közlemény célja, hogy a nemzetközi szakirodalmat áttanulmányozva összefoglaljuk a pikkelysömör kezelésére szolgáló engedélyezett, illetve fejlesztés alatt álló legújabb kis molekulású orális és helyi terápiákat (1. és 2. táblázat). Ide tartoznak többek között a Janus kináz (JAK) gátlók, az orális TNF α (tumor nekrozis faktor alfa) gátlók, az interleukin (IL)-17 és IL-23 gátlók, a retinsavval kapcsolatos árva receptor (ROR) γ T gátlók, a szfingozin-1-foszfát receptor 1 (S1PR1) gátlók, az A3 adenosin receptor (A3AR) agonisták, a hőszokk fehérje (HSP) 90 gátlók, a Rho-asszociált protein kináz (ROCK) 2 gátlók és a PDE-4 gátlók (1. ábra).

Orális kis molekulású terápiák pikkelysömör kezelésében

JAK-gátlók

A Janus kináz–jelátvivő és aktivátor transzkripció (JAK-STAT) útvonal egy sejten belüli jelátviteli mechanizmus, amely számos gyulladásos citokin és egyéb effektor molekula jelátvitelében játszik szerepet. A JAK kinázok családjába tartozik a JAK1, JAK2, JAK3, valamint a tirozin-kináz 2 (TYK2). A JAK/STAT útvonal jelentős szerepet tölt be az immun-mediált betegségek patomechanizmusában, így az utóbbi években számos, terápiás potenciállal rendelkező molekulát fejlesztettek ki, melyek



1. ábra:

A pikkelysömör patogenezisében érintett fő inflammatorikus útvonalak, valamint a jelenlegi és potenciális terápiás célpontok. (Az ábra Carmona-Rocha és mtsai. által 2024-ben publikált cikk 1. ábrája nyomán készült (3))

Rövidítések: JAK: Janus kináz; PDE4: foszfodiészteráz-4; TNF α : tumor nekrozis faktor alfa; IL-17: interleukin-17; IL-23: interleukin-23; ROR γ T: retinsavval kapcsolatos árva receptor receptor; S1P1-5R: szfingozin-1-foszfát receptor 1-5; A3AR: A3 adenosin receptor; HSP90: Hőszokk fehérje 90; ROCK-2: Rho-asszociált protein kináz 2; AhR: aril-hidrokarbon receptor; PKB: Protein kináz B; ARNT: AhR nukleáris transzlokátor; AP1: aktivátor protein 1; ATP, adenosin trifoszfát; cAMP: ciklikus adenosin-monofoszfát; CBP: CREB-kötő fehérje; C/EBPs: CCAAT/enhancer-régió kötő fehérje; CREB: cAMP-válaszelem kötő fehérje; ERK: extracelluláris szignál-regulált kináz; GPCR: G-protein-kapcsolt receptor; GTP: guanosin trifoszfát; IKK: κ B inhibitor (I κ B) kináz komplex; JNK: c-JUN N-terminális kináz; MAPK: mitogén-aktivált protein kináz; MEK: mitogén-aktivált protein kináz kináz; MyD88: veleszületett immunitás jelátviteli adapter fehérje; NF- κ B: az aktivált B-sejtek nukleáris faktor kappa-könnyűlánc-fokozója; PKA: protein kináz A; PKC: protein kináz C; RAS: Rat-szarkóma vírus; Raf: gyorsan gyorsuló fibroszarkóma; TAK1: transzformáló növekedési faktor-beta (TGF β)-aktivált kináz 1; TNFR: tumor nekrozis faktor receptor; TRAF: TNF-receptorhoz asszociált faktor; TYK2: tirozin kináz 2; STAT: jelátviteli és transzkripció aktivátor

Család	Hatóanyag	Hatásmechanizmus	Mellékhatás
JAK-gátló	Deucravacitinib	Tyk2 gátló	Nasopharyngitis
PDE4 gátló	Mufemilast (Hemay 005)	PDE4 gátló	Nem jelentettek komolyabb mellékhatást
	Apremilast		
TNFα gátló	SAR441566	TNF α gátló	Nincs még adat
IL-17 gátló	DC-806	IL-17 gátló	Nincs még adat
IL-23 gátló	JNJ-77242113	receptor antagonista	Nem jelentettek
RORγT gátló	AUR1 γ 01	ROR γ T gátló	Nem jelentettek
S1P₁R gátló	Ponesimod	S1P ₁ R modulátor	Dyspnoe, májenzim eltérések és zavartság
A3AR gátló	Piclidenoson	A3AR agonista	Nem jelentettek komolyabb mellékhatást
HSP90 gátló	RGRN-305	HSP90 gátlás	Bőrexanthémák
ROCK-2 gátló	Belumosudil (KD025)	ROCK2>ROCK1 gátló	Hasmenés

1. táblázat

Orális kis molekulású terápia pikkelysömör kezelésében (3)

Rövidítések: JAK: Janus kináz; Tyk2: tirozin kináz 2; PDE4: foszfodiészteráz-4, TNF α ; tumor nekrosis faktor alfa; IL-17: interleukin-17; IL-23: interleukin-23; ROR γ T: retinsavval kapcsolatos árva receptor receptor; S1P₁R: szfingozin-1-foszfát receptor; A3AR: A3 adenosin receptor; HSP90: hősokk fehérje 90; ROCK-2: Rho-asszociált protein kináz 2

kis molekulásújuknak köszönhetően orálisan és helyileg alkalmazhatók (1. táblázat) (4).

Deucravacitinib

A deucravacitinib egy orális alloszterikus TYK2-gátló, amely a pszeudokináz vagy a regulátoros (JH2) doménhez kötődve konformációs változást okoz, megakadályozva a kináz (JH1) domén katalitikus aktivitását. A deucravacitinib kiváló szelektivitást mutat a TYK2 iránt, összehasonlítva a JAK1/3-mal (1000-szeres) és a JAK2-vel (2000-szeres) (5).

A POETYK-PSO-1 fázis III kettős-vak 52 hétig tartó vizsgálatban a deucravacitinib hatékonyságát vizsgálták placeboval és apremilasttal szemben. A 16. héten a deucravacitinib szignifikánsan magasabb PASI75 válaszarányt mutatott (58,4%), mint a placebo (12,7%) és az apremilast (35,1%). Mindezeket felül a deucravacitinib hatékonysága a 16. héten túl is tovább javult, és az 52. hétig megmaradt (68,3%) (6).

Egy másik tanulmányban *Armstrong és mtsai.* a deucravacitinibet közvetetten hasonlították össze más szisztémás biológiai és nem biológiai terápiákkal (7). A deucravacitinib PASI75 válaszaránya a rövid távú (10–16 hetes) kezelés során 54,1% (46,5–61,6) volt. Ezek az eredmények hasonlóak voltak az első generációs biológiai terápia eredményeihez: etanercept 39,7% (31,6–48,3) és infliximab 79,0% (74,0–83,5). A hosszú távú követés során (44–60 hét) a deucravacitinib PASI75 válaszaránya 65,9% (58,0–73,4) volt, ami szintén közel állt az első generációs biológiai terápia, például az adalimumab 62,8% (55,3–69,6) és az ustekinumab 68,0% (64,6–71,5) által elért PASI75 arányokhoz. Továbbá, nemrégiben publikáltak egy összehangolt, illesztett

indirekt összehasonlítást (matching-adjusted indirect comparison-MAIC) a deucravacitinib és az adalimumab hosszú távú hatékonyságáról közép- és súlyos pikkelysömörben szenvedő betegeknél. Ez a MAIC arra a következtetésre jutott, hogy a deucravacitinibvel kezelt betegek magasabb hosszú távú válaszarányt mutattak 2 évnél, mint az adalimumabbal kezelték. Az adalimumab válaszarányai a második évre csökkentek, míg a deucravacitinib válaszarányai stabilak maradtak (8).

Jelenleg világszerte több fázis III és IV vizsgálat zajlik a deucravacitinib hatékonyságának és biztonságosságának pontosítására közép- és súlyos pikkelysömörös felnőtt pácienseknél (NCT04036435), fejbőr (NCT05478499), köröm (NCT05124080) érintettségben való effektivitást is meghatározzák. Közép- és súlyos pikkelysömörben szenvedő gyermekeknél (NCT04772079) is vizsgálják.

A deucravacitinibet közép- és súlyos pikkelysömör kezelésére 2022-ben engedélyezte az FDA, 2023-ban pedig az EMA. (9) Fejlesztés alatt álló orális JAK-gátlók közé tartozik még a Zasocitinib (TAK-279), a BMS-986202 és a SAR-20347.

Orális PDE4 gátlók

Az immunsejtek és a keratinociták által termelt PDE4 mediálja a gyulladásos válaszokat azáltal, hogy hidrolizálja a 3'-5'-ciklusos adenosin-monofoszfátot (cAMP), amely egy fontos másodlagos hírvivő molekula, adenosin-monofoszfáttá (AMP). A PDE4 enzim inhibitorai terápiás előnye, hogy növelik a sejteken belül cAMP szintet, és aktiválják azokat az utakat, amelyek támogatják a gyul-

ladáscsökkentő választ, gátolják a proinflammatorikus citokinek termelődését, és elősegítik a gyulladáscsökkentő mediátorok termelését (10).

Az *apremilast* volt az első PDE4 inhibitor, amelyet 2014-ben engedélyeztek pikkelysömör kezelésére. (2) Jelenleg számos új PDE4 inhibitor áll fejlesztés alatt (1. táblázat).

Hemay 005 (Mufemilast)

A Hemay 005 (mufemilast) egy rendkívül potens PDE4 inhibitor, amely fázis III fejlesztés alatt áll. Középsúlyos-súlyos psoriasisban szenvedő páciensek körében vizsgálták 60 mg-os napi kétszeri adagban. A résztvevők PASI75-ös válaszarányát 16 hét elteltével a vizsgálat elsődleges végpontjaként határozták meg. A mufemilasttal végzett, már komplettált fázis I és II vizsgálatok eredményei még nem kerültek publikálásra (11). Fejlesztés alatt álló orális PDE4 gátló még az Orismislat és a ME3183.

Orális TNF α gátló

A TNF α egy pleiotropikus citokin, amely számos autoimmun és gyulladásos betegség patogenezisében játszik szerepet. Két biológiailag aktív formában létezik: egy membránhoz kötött formában (mTNF) és egy oldható fehérje (szolubilis) formában (sTNF). Az utóbbi a TNF konvertáló enzim által végzett proteolitikus hasítás révén keletkezik. Az mTNF és az sTNF is trimerikus formájukban aktív, a TNFR1 és a TNFR2 receptorokon fejtik ki hatásukat. A TNFR1 mindenhol kifejeződik, és a TNF α biológiai hatásainak nagy részéért felelős, aktiválva a nukleáris faktor kappa B (NF- κ B) és a mitogén-aktivált protein kináz (MAPK) jelátviteli utakat, ezáltal elősegítve a proinflammatorikus választ. (12) A TNFR2 az immunsejteken, az endothel sejteken és a glia sejteken expresszálódik, és csak az mTNF-re reagál. Aktiválása elősegíti a sejtek proliferációját, túlélését és stabilitását (13).

A pikkelysömör patomechanizmusában jelentős szerepet játszik TNF α overexpressziója. A TNF α aktiválja a dermális dendritikus sejteket és makrofágokat, valamint az IL-17 citokinnel együtt elősegíti a keratinociták differenciálódását és proliferációját, ezzel serkentve a pikkelysömörös plakkok kialakulását. A jelenleg alkalmazott biológiai terápiák gátolják mind az mTNF-t, mind az sTNF-t, és továbbra is fontos szerepet töltenek be a betegség kezelésében. (14) Jelenleg orális kis molekulák állnak fejlesztés alatt, amelyek hasonló hatásmechanizmussal rendelkeznek (1. táblázat).

SAR441566

A SAR441566 (Sanofi) egy kis molekulájú TNF α inhibitor, amely korai fázisú fejlesztés alatt áll a pikkelysömör kezelésére. A gyógyszer azzal fejt ki hatást, hogy stabilizálja a szolubilis TNF trimerek aszimmetrikus formáját, megakadályozva ezzel a TNFR1-gyel való kölcsönhatását, és gátolja a proinflammatorikus citokinek ter-

lődését (15). Harmincnégy fő részvételével 4 hétig tartó fázis I vizsgálatban a SAR441566 készítménnyel kezelt páciensek a placebo csoporthoz képest javulást mutattak. A kezelési csoport résztvevőinek 58%-a elérte az Investigator Global Assessment (IGA) pontszám egy ponttal való csökkenését a placebo csoporthoz képest (0%, $p = 0,003$). A gyógyszer jól tolerálható volt, komoly nemkívánatos eseményeket nem jelentettek. A SAR441566 készítménnyel jelenleg egy fázis II vizsgálat zajlik, ahol a vizsgálat elsődleges végpontja a PASI75 válasz elérése a 12. héten (16).

Orális IL-17 gátlók

Az IL-17 egy kulcsfontosságú citokin a pikkelysömör patomechanizmusában. A Th17 sejtek termelik elősegítve keratinociták proliferációját, valamint az antimikrobiális peptidek, citokinek és kemokinek termelődését, amelyek hozzájárulnak a pikkelysömörös plakkok kialakulásához (17). Szerkezetileg az IL-17 család hat alegységből áll (IL-17A–IL-17F). Az IL-17A és IL-17F különösen érintettek a pikkelysömörös jelátviteli folyamatokban, két homodimer és az IL-17A/F heterodimer képezve (17). Ezen alegységek gátlására szolgáló antitestek terápiás hatékonysága jól ismert, az orális formulák jelenleg vizsgálat alatt állnak (1. táblázat) (18).

DC-806

A DC-806 (Eli Lilly and Company) egy kis molekulájú IL-17A alegység gátló. Negyven fő részvételével 4 hétig tartó fázis I vizsgálatban a DC-806 készítménnyel napi kétszer 800 mg dózissal kezelt páciensek a placebo csoporthoz képest szignifikánsan nagyobb PASI javulást mutattak (–43,7% vs. –13,3%; exploratív $p = 0,0008$). A leggyakoribb mellékhatások közé tartoztak a fejfájás, hasi diszkomfort érzés és COVID-19 fertőzés. Nem számoltak be mellékhatásokhoz köthető vizsgálat leállításokról vagy klinikailag jelentős laboratóriumi eltérésekről. A DC-806 készítménnyel jelenleg egy fázis IIb dóziskereső vizsgálat folyik, amelynek elsődleges végpontját a PASI75 válasz elérése jelenti a kezelés 12. hetén. Korai fázisú fejlesztés alatt álló orális IL-17 gátlók közé tartozik a LEO 153339.

Orális IL-23 gátlók

Az IL-23 a Th17 jelátviteli útvonal fő szabályozója. Myeloid dendritikus sejtek és makrofágok termelik elősegítve a naív T helper sejtek Th17 limfocitákká való differenciálódását, stimulálva e sejteket proinflammatorikus citokinek például IL-12, IL-23, IL-17 és TNF termelésére. Hagyományosan azok az ágensek, amelyek gátolják ezt az útvonalat, a citokin egyik alegységére (p19 vagy p40) hatnak, intravénás vagy szubkután alkalmazást igényelnek. (19) Jelenleg olyan orális kis molekulák vizsgálata folyik, amelyek hasonló hatásmechanizmussal rendelkeznek (1. táblázat).

JNJ-77242113

A Protagonist Therapeutics, a Janssen Biotech, Inc.-kel együttműködve, a JNJ-77242113 nevű orális IL-23 receptor gátló peptid fejlesztésén dolgozik. A fázis I vizsgálat eredményei ígéretesek voltak, és két fázis II vizsgálatot indítottak.

A FRONTIER 1 egy multicentrikus, randomizált, placebo-kontrollált, dóziskereső fázis IIb vizsgálat volt, amely 255 résztvevőt vont be, és a JNJ-77242113 hatékonyságát és biztonságosságát értékelte középsúlyos-súlyos plakkos pikkelysömörben szenvedő betegeknél. A 16. héten a PASI75 válaszarányok (elsődleges végpont) a következőképpen alakultak: 37,2% 25 mg naponta egyszer (QD), 51,2% 25 mg naponta kétszer (BID), 58,1% 50 mg QD, 65,1% 100 mg QD, 78,6% 100 mg BID, és placebo csoportban 9,3% (nominal $p \leq 0,002$ minden összehasonlítás esetén); a megfelelő PASI90 válaszarányok 25,6%, 26,8%, 51,2%, 46,5%, 59,5% és 2,3% voltak, míg a PASI100 válaszarányok 11,6%, 9,8%, 25,6%, 23,3%, 40,5% és 0% voltak. A mellékhatások között nem volt lényeges különbség a placebo és az öt kezelési csoport között. Amennyiben a fázis III vizsgálatokban megerősítést nyernek, ezek a válaszerőtekek új hatékonysági standardot állíthatnak fel a középsúlyos-súlyos pikkelysömör orális kezelése számára (16).

ROR γ T gátlók

A retinsavval kapcsolatos árva receptorok (ROR, beleértve a ROR α -t, ROR β -t és ROR γ -t) ligánsaikkal való kötődéskor transzkripció faktorokként működnek. Az IL-23 citokin receptorához való kötődése során aktiválja a STAT3-at, és indukálja a ROR γ T, a ROR γ izoformájának expresszióját, amely Th17 választ generál az IL-17A, IL-17F, IL-22 és IL-23R transzkripciójával. A Th17 differenciálódásának gátlása elősegíti a funkcionális reguláló T sejtek expanzióját, gyulladáscsökkentő citokineket, például IL-10-et szabadítanak fel, ezáltal csökkentve az immunválaszt. (20) Ennek következtében a ROR γ potenciális célpont a Th17 válasz modulálásához (1. táblázat).

Az AUR1701 készítménnyel végzett placebo kontrollált fázis IIb vizsgálat csalódást keltő eredményekkel zárult, így további fejlesztését az Aurigene Oncology leállította.

Szfingozin-1-foszfát receptor 1 antagonisták

A szfingozin-1-foszfát (S1P) egy bioaktív lipid, amely öt G-fehérje-kapcsolt receptorhoz kötődik, és alapvető sejt-funkciókat szabályoz, beleértve a proliferációt, a túlélést, a migrációt és a kitapadást. Az S1P1 receptor (S1P1R) főleg a bőrben, a nyirokszövetekben és a szív- és érrendszerben expresszálódik (21). A pikkelysömör kezelésére kifejlesztett orális S1P1R gátlót az 1. táblázat tartalmazza.

Ponesimod

Egy randomizált, multicentrikus, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálatban 326 beteget osztottak három kezelési csoportba: 20 mg napi egyszeri (QD), 40 mg napi

kétszeri (BID) vagy placebo. A 16 hétig tartó kezelés során a PASI75-ös válaszarányt (elsődleges végpont) az egyes csoportokban a betegek 46%, 48,1% és 13,4%-a érte el, ami szignifikáns volt a placebo csoporthoz képest ($p < 0,0001$ mindkét aktív kezelési csoport esetében). Ezt követően a betegek a fenntartási időszakban újra randomizálásra kerültek, és 20 mg, 40 mg vagy placebo kezelést kaptak. A nyomonkövetési időszak 28. hetére a 20 mg-os adagot fenntartó betegek 71,4%-a, míg a 40 mg-os adagot folytató betegek 77,4%-a ért el PASI75-ös választ. Ezzel szemben azok a betegek, akik a 20 mg és 40 mg csoportból placebo kezelésre lettek újrarandomizálva, gyors csökkenést mutattak a hatékonyságban, a PASI75 elérését 42,2%-os és 40,4%-os arányban regisztrálták a 20 mg-os és 40 mg-os ponesimod kezelést korábban kapott betegek esetében. A leggyakrabban jelentett mellékhatások között szerepelt a légszomj, májenzim eltérések, és szédülés (22). Plakk-típusú pikkelysömör indikációban jelenleg fázis II vizsgálatok zajlanak, a jelzett mellékhatások miatt fázis 3 vizsgálatok még nem kezdődtek el (23). Fejlesztés alatt álló orális S1P1R modulátor az SCD-044.

A3 adenosin receptor agonisták

Az A3 adenosin receptor (A3AR) egy Gi-fehérjéhez kapcsolt receptor, amely a perifériás vér mononukleáris sejtjeinek felszínén található. Ez a receptor túlexpresszálódik a pikkelysömörben szenvedő betegeknél, és aktivációja révén olyan útvonalakat közvetít, amelyek csökkentik az NF- κ B jelátvitelt, csökkentve a TNF α expresszióját, és elősegítve egy gyulladáscsökkentő válasz kialakulását. (24) A pikkelysömör kezelésére kifejlesztett orális A3AR gátlót az 1. táblázat tartalmazza.

Piclidenoson

A Piclidenoson (korábban CF101 néven ismert) egy orális, vízben nem oldódó A3 adenosin receptor (A3AR) agonista. Az A3AR aktiválása révén csökkenti az NF- κ B jelátviteli útvonal aktivitását, ami gyulladásos citokinek, például TNF, IL-12, IL-17 és IL-23 expressziójának csökkenéséhez vezet. Ennek következtében a piclidenoson gyulladáscsökkentő hatást vált ki, és gátolja a keratinociták proliferációját (25). Valójában az A3AR aktiválása az egyik fő hatásmechanizmus a methotrexát esetében is az immun-mediált gyulladásos betegségek (IMIDs) kezelésénél. A piclidenosont már értékelték fázis II és III klinikai vizsgálatokban is, ahol kielégítő eredményeket mutatott (26).

Heat shock protein 90 (Hősokk fehérje 90)

A Heat shock protein 90 (HSP90) az egyik leggyakrabban chaperon fehérje, amely részt vesz az alábbi folyamatokban: fehérjék stabilizálása, valamint olyan szubsztát fehérjék aktiválása, mint például a transzkripció faktorok és az intracelluláris jelátviteli molekulák, amelyek a gyulladás közvetítésében játszanak szerepet (27). A pikkelysö-

mör kezelésére kifejlesztett orális HSP90 gátlót az 1. táblázat tartalmazza.

RGRN-305

Egy nyílt, egykarú, dózis-választásos, egyközpontú fázis Ib vizsgálatban 11 pikkelysömörös beteget kezeltek RGRN-305-tel 250 mg vagy 500 mg napi dózisban. A kezelés 12 hete után a tizenegy beteg közül hat $\geq 50\%$ -os javulást mutatott a PASI értékben a kiindulási értékhez képest. Noha az 500 mg dózissal kezelt hét betegből négy esetében bőrexanthemák jelentek meg, nem jelentettek súlyos mellékhatásokat (28).

ROCK-2 inhibitor

A Rho-asszociált protein kinázok (ROCK) 1 és 2 a GTP-kötő fehérjék családjába tartozó Rho fehérjék downstream mediátorai. Ezek a kinázok számos sejtes folyamatban kulcsszerepet játszanak, beleértve a sejtváándorlást, adhéziót, proliferációt és apoptózist. A ROCK2 inhibitorok gyulladáscsökkentő hatását a T-sejt válasz gátlása közvetíti. Ennek révén a ROCK2-gátlók csökkentik a gyulladásos citokinek termelését és a gyulladásos válasz intenzitását, ami különösen releváns az autoimmun és gyulladásos betegségek, például a pikkelysömör kezelésében (1. táblázat) (29).

KD025 (belumosudil)

A Belumosudil (KD025, Rezurock®) egy szelektív ROCK-2 inhibitor, amelyet a Kadmon Pharmaceuticals fejlesztett ki. (30) Kiemelkedő tulajdonsága, hogy 100-szoros specificitással rendelkezik a ROCK-2 fehérje iránt a ROCK-1-hez képest, ami célzottabb hatásmechanizmust biztosít. A kettős ROCK-gátlókkal összehasonlítva a belumosudil jelentős biztonságossági profilt kínál, csökkentve a nemkívánatos mellékhatások kockázatát, mely ígéretes jelölté teszi pikkelysömör kezelésére (29).

Szisztémás nanotest terápiák

Az antitest-alapú terápiákat széles körben alkalmazzák a klinikai ellátásban, ugyanakkor hatékonyságuk jelentős

fejlesztést igényel. Az antitestek korlátai elsősorban nagy méretükből és a szilárd szövetekben való gyenge penetrációjukból erednek. A nanotestek egy új és egyedi antigénkötő fragmentum osztályt képviselnek, amelyek természetes módon előforduló, csak nehézláncból álló antitestekből származnak. Kiváló tulajdonságaik – például kis méret, nagy stabilitás, erős antigénkötő affinitás, vízdékonyság és természetes eredet – alkalmassá teszik őket arra, hogy a következő generációs 'biogógyszerek' fejlődjenek (31). A sonelokimab (M1095) a psoriasis és arthritis psoriatica patomechanizmusában kulcsfontosságú IL-17A és IL-17 F ellen hat, fázis II vizsgálatokban kedvező eredményeket mutatott. A nanotest-alapú IL-17 gátlás képes lehet felvenni a versenyt, sőt akár felül is múlhatja a pikkelysömör kezelésében alkalmazott hagyományos antitest-terápiákat. A legújabb tanulmányok kimutatták, hogy a sonelokimab 30-szor erősebben gátolja az IL-17A kötődését az IL-17 receptor A láncához, mint a secukinumab (32).

Helyi kis molekulású terápiai pikkelysömör kezelésében

Helyi Aril Hidrokarbon Receptor (AhR) Modulátorok

Az aril-hidrokarbon receptor (AhR) egy ligandum-függő transzkripciós faktor, amely szabályozza a génexpressziót az immun- és epithel sejtekben, beleértve a keratinocitákat is (33). Az AhR részt vesz számos sejtfunkcióban az egészséges bőrben, mint például a keratinociták differenciálódása, a bőr barrier funkciója és pigmentációja, az oxidatív stresszre adott válaszok, valamint a bőr immunhálózatának működése, segítve a Th17 és Th22 limfociták terminális differenciálódását (34). A pikkelysömör kezelésére kifejlesztett helyi AhR modulátor terápiákat a 2. táblázat tartalmazza.

Helyi Tapinarof/Benvitimod

A Tapinarof, más néven WBI-1001/benvitimod, illetve GSK-2894512 néven is említene, egy non-szteroid gyulladáscsökkentő lokális készítmény, amely gátolja a Th17 sejtek differenciálódását, valamint csökkenteni az IL-17,

Család	Hatóanyag	Hatásmechanizmus	Mellékhatás
Aril Hidrokarbon Receptor (AhR) Modulátorok	Tapinarof 1% krém QD	Th17 és Th22 differenciáció gátlása az AhR aktiváción keresztül	Folliculitis, kontakt dermatitisz, felső légúti infekció
	Benvitimod 1% krém BID		Pruritus, folliculitis, kontakt dermatitisz
PDE4 gátló	Roflumilast 0,3 %-os krém QD	PDE4 gátláson keresztül növeli a cAMP szintet	Hasmenés, hipertensio, fejfájás, nasopharyngitis

2. táblázat

Helyi kis molekulású terápiai pikkelysömör kezelésében (3)

Rövidítések: Th: T helper; QD: naponta 1 alkalommal (quaque die); BID: naponta két alkalommal (bis in die); PDE4: foszfodiészteráz-4; cAMP: ciklikus adenosin-monofoszfát; JAK: Janus kináz; Tyk2: tirozin kináz 2

IL-22 és IL-23 citokinek kifejeződését az AhR aktiválása révén. Emellett szabályozza a fehérjék expresszióját a bőrbarrier normalizálása érdekében (35). A Tapinarof hatását fázis II és fázis III klinikai vizsgálatokban értékelték. Egy fázis IIa vizsgálatban, a kezelt betegek majdnem 80%-a érte el a teljesen tünetmentes bőrt a kezelés 12. hetére (36). Az 1%-os tapinarof krémmel kezelt egyének nagyobb mértékű javulást mutattak, mint 0,5%-os tapinarof krémmel kezelték. A napi kétszeri alkalmazás csak kismértékben növelte a hatékonyságot, ebből kifolyólag a napi egyszeri alkalmazás is ugyanolyan hatékony lehet, ami javíthatja a betegek terápiához való adherenciáját. A leggyakrabban jelentett mellékhatások a folliculitis és a kontakt dermatitisz voltak. Az 1%-os tapinarof krémet 2022 májusában engedélyezte az FDA pikkelysömör indikációban (37).

Helyi PDE-4 gátlók

Helyi Roflumilast

A roflumilast 0,3%-os krém napi egyszeri alkalmazása hatékonyan és jól tolerálhatónak bizonyult pikkelysömörös páciensek körében végzett fázis IIb klinikai vizsgálatban (2. táblázat). (38) Egy 52 hetes vizsgálat során tartós hatékonyságot figyeltek meg krónikus plakkos pikkelysömör kezelésében, miközben nem merültek fel új biztonságossági aggályok a hosszú távú kezeléssel kapcsolatban (39). Az FDA 2022 júliusában engedélyezte 12 éves és idősebb betegek számára a 0,3%-os roflumilast krém (Zoryve®) alkalmazását a plakkos pikkelysömörben, beleértve az intertriginózus területeket is. Nemrégiben, 2023 októberében engedélyezte az FDA a roflumilast krémet 6 és 11 év közötti gyermekek számára is (40).

Helyi JAK-gátlók

A tofacitinib és a ruxolitinib helyi formuláit több fázis II klinikai vizsgálatban is tesztelték, ugyanakkor mindez idáig nem történt meg a készítmények törzskönyvezése pikkelysömör indikációban (41).

Egyéb fejlesztés alatt álló helyi kis molekulású gátlószerek

Preklinikai vizsgálatokban ígéretes eredményeket mutatott a helyileg alkalmazott ROR γ inverz agonista (GSK2981278, S18-000003), az IL-2 inhibitor (BMS-509744), és az RNS modulációval előállított mikro-RNS-210 antiszensz tartalmú gél (42, 43).

Összefoglalás

A pikkelysömör patomechanizmusának pontosabb megismerésével megjelent egy új gyógyszercsoport, a szintetikus úton előállított kis molekulású gyulladáscsökkentő szerek. Per os és helyben alkalmazható for-

mában mára már több támadásponton ható formájuk törzskönyvezéssel rendelkezik számos bőrgyógyászati körképben.

További nagy elemszámú és hosszú távú prospektív vizsgálatokra van szükség, hogy értékelni lehessen ezeknek az új kis molekulású készítményeknek a hosszú távú hatékonyságát, tolerálhatóságát és biztonságosságát. Ugyanakkor fontos megvizsgálni a költség/haszon arányukat és a valós alkalmazhatóságukat is. A jövőbeli kutatásoknak prioritást kell adniuk ezen kezeléseknek a már meglévő, és széles körben alkalmazott alternatívákkal való közvetlen összehasonlításának, hogy meghatározzák az új terápiák helyét a pikkelysömör helyi kezelésében.

IRODALOM

1. Chen, WJ., Peng, C., Lu JJ. és mtsai.: Advances in small molecule inhibitors for treatment of psoriasis. Chin Med J (Engl). (2021) 134(11), 1364-1366. DOI: 10.1097/cm9.0000000000001351
2. Fala, L.: Otezla (Apremilast), an Oral PDE-4 Inhibitor, Receives FDA Approval for the Treatment of Patients with Active Psoriatic Arthritis and Plaque Psoriasis. Am Health Drug Benefits. (2015) 8(Spec Feature), 105-110.
3. Carmona-Rocha, E., Rusiñol, L., Puig, L.: New and Emerging Oral/Topical Small-Molecule Treatments for Psoriasis. Pharmaceutics. (2024) 16(2), 239. DOI: 10.3390/pharmaceutics16020239
4. Garcia-Melendo, C., Cubiró, X., Puig L.: Janus Kinase Inhibitors in Dermatology: Part 2: Applications in Psoriasis, Atopic Dermatitis, and Other Dermatoses. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). (2021) 112(7), 586-600. DOI: 10.1016/j.adengl.2021.05.008
5. Chimalakonda, A., Burke, J., Cheng, L. és mtsai.: Selectivity Profile of the Tyrosine Kinase 2 Inhibitor Deucravacitinib Compared with Janus Kinase 1/2/3 Inhibitors. Dermatol Ther (Heidelb). (2021) 11(5), 1763-1776. DOI: 10.1007/s13555-021-00596-8
6. Armstrong, AW., Gooderham, M., Warren, RB. és mtsai.: Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. J Am Acad Dermatol. (2023) 88(1), 29-39. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.07.002
7. Armstrong, AW., Warren, RB., Zhong, Y. és mtsai.: Short-, Mid-, and Long-Term Efficacy of Deucravacitinib Versus Biologics and Nonbiologics for Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis. Dermatol Ther (Heidelb). (2023) 13(11), 2839-2857. DOI: 10.1007/s13555-023-01034-7
8. Armstrong, AW., Park, SH., Patel, V. és mtsai.: Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Long-Term Efficacy of Deucravacitinib Versus Adalimumab for Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Dermatol Ther (Heidelb). (2023) 13(11), 2589-2603. DOI: 10.1007/s13555-023-00977-1
9. Hoy, SM.: Deucravacitinib: First Approval. Drugs. (2022) 82(17), 1671-1679. DOI: 10.1007/s40265-022-01796-y
10. Milakovic, M., Gooderham, MJ.: Phosphodiesterase-4 Inhibition in Psoriasis. Psoriasis (Auckl). (2021) 11, 21-29. DOI: 10.2147/ptt.S303634
11. Liu, X., Chen, R., Zeng, G. és mtsai.: Determination of a PDE4 inhibitor Hemay005 in human plasma and urine by UPLC-MS/MS and its application to a PK study. Bioanalysis. (2018) 10(11), 863-875. DOI: 10.4155/bio-2018-0004
12. Chédotal, H., Narayanan, D., Povlsen, K. és mtsai.: Small-molecule modulators of tumor necrosis factor signaling. Drug Discov Today. (2023) 28(6), 103575. DOI: 10.1016/j.drudis.2023.103575

13. Medler, J., Wajant, H.: Tumor necrosis factor receptor-2 (TNFR2): an overview of an emerging drug target. *Expert Opin Ther Targets.* (2019) 23(4), 295-307. DOI: 10.1080/14728222.2019.1586886
14. Campanati, A., Paolinelli, M., Diotallevi, F. és mtsai.: Pharmacodynamics OF TNF α inhibitors for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* (2019) 15(11), 913-925. DOI: 10.1080/17425255.2019.1681969
15. Vugler, A., O'Connell, J., Nguyen, MA. és mtsai.: An orally available small molecule that targets soluble TNF to deliver anti-TNF biologic-like efficacy in rheumatoid arthritis. *Front Pharmacol.* (2022) 13, 1037983. DOI: 10.3389/fphar.2022.1037983
16. Drakos, A., Torres, T., Vender, R.: Emerging Oral Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Review of Pipeline Agents. *Pharmaceutics.* (2024) 16(1), 111. DOI: 10.3390/pharmaceutics16010111
17. Ghoreschi, K., Balato, A., Enerbäck, C. és mtsai.: Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet.* (2021) 397(10275), 754-766. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00184-7
18. Ly, K., Smith, MP., Thibodeaux, Q. és mtsai.: Anti IL-17 in psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* (2019) 15(11), 1185-1194. DOI: 10.1080/1744666x.2020.1679625
19. Papp, K., Gordon, K., Thaçi, D. és mtsai.: Phase 2 Trial of Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition in Psoriasis. *N Engl J Med.* (2018) 379(14), 1313-1321. DOI: 10.1056/NEJMoa1806382
20. Lee, GR.: The Balance of Th17 versus Treg Cells in Autoimmunity. *Int J Mol Sci.* (2018) 19(3), 730. DOI: 10.3390/ijms19030730
21. Herzinger, T., Kleuser, B., Schäfer-Korting, M. és mtsai.: Sphingosine-1-phosphate signaling and the skin. *Am J Clin Dermatol.* (2007) 8(6), 329-336. DOI: 10.2165/00128071-200708060-00002
22. Vachlavkova, A., Chimenti, S., Arenberger, P. és mtsai.: Oral ponesimod in patients with chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet.* (2014) 384(9959), 2036-2045. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60803-5
23. Tokuyama, M., Mabuchi, T.: New Treatment Addressing the Pathogenesis of Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences.* (2020) 21(20), 7488. DOI: 10.3390/ijms21207488
24. Bellinato, F., Gisondi, P., Girolomoni, G.: Latest Advances for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis with Biologics and Oral Small Molecules. *Biologics.* (2021) 15, 247-253. DOI: 10.2147/btt.S290309
25. Cohen, S., Barer, F., Itzhak, I. és mtsai.: Inhibition of IL-17 and IL-23 in Human Keratinocytes by the A(3) Adenosine Receptor Agonist Piclidenoson. *J Immunol Res.* (2018) 2018, 2310970. DOI: 10.1155/2018/2310970
26. David, M., Gospodinov, DK., Gheorghe, N. és mtsai.: Treatment of Plaque-Type Psoriasis With Oral CF101: Data from a Phase II/III Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *J Drugs Dermatol.* (2016) 15(8), 931-938.
27. Ben Abdallah, H., Johansen, C., Iversen, L.: Key Signaling Pathways in Psoriasis: Recent Insights from Antipsoriatic Therapeutics. *Psoriasis (Auckl).* (2021) 11, 83-97. DOI: 10.2147/ptt.S294173
28. Bregnhøj, A., Thuesen, KKH., Emmanuel, T. és mtsai.: HSP90 inhibitor RGRN-305 for oral treatment of plaque-type psoriasis: efficacy, safety and biomarker results in an open-label proof-of-concept study. *Br J Dermatol.* (2022) 186(5), 861-874. DOI: 10.1111/bjd.20880
29. Yoon, JH., Nguyen, TT., Duong, VA. és mtsai.: Determination of KD025 (SLx-2119), a Selective ROCK2 Inhibitor, in Rat Plasma by High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry and its Pharmacokinetic Application. *Molecules.* (2020) 25(6), 1369. DOI: 10.3390/molecules25061369
30. Blair, HA.: Belumosudil: First Approval. *Drugs.* (2021) 81(14), 1677-1682. DOI: 10.1007/s40265-021-01593-z
31. Jovčevska, I., Muyldermans, S.: The Therapeutic Potential of Nanobodies. *BioDrugs.* (2020) 34(1), 11-26. DOI: 10.1007/s40259-019-00392-z
32. Rubel, D.: Nanobody cytokine blockers in psoriasis. *The Lancet.* (2021) 397(10284), 1523-1524. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00873-4
33. Esser, C., Rannug, A.: The aryl hydrocarbon receptor in barrier organ physiology, immunology, and toxicology. *Pharmacol Rev.* (2015) 67(2), 259-279. DOI: 10.1124/pr.114.009001
34. Furue, M., Hashimoto-Hachiya, A., Tsuji, G.: Aryl Hydrocarbon Receptor in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Int J Mol Sci.* (2019) 20(21), 5424. DOI: 10.3390/ijms20215424
35. Bissonnette, R., Stein Gold, L., Rubenstein, DS. és mtsai.: Tapinarof in the treatment of psoriasis: A review of the unique mechanism of action of a novel therapeutic aryl hydrocarbon receptor-modulating agent. *J Am Acad Dermatol.* (2021) 84(4), 1059-1067. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.10.085
36. Bissonnette, R., Bolduc, C., Maari, C. és mtsai.: Efficacy and safety of topical WBI-1001 in patients with mild to moderate psoriasis: results from a randomized double-blind placebo-controlled, phase II trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2012) 26(12), 1516-1521. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04332.x
37. Keam, SJ.: Tapinarof Cream 1%: First Approval. *Drugs.* (2022) 82(11), 1221-1228. DOI: 10.1007/s40265-022-01748-6
38. Lebwohl, MG., Papp, KA., Stein Gold, L. és mtsai.: Trial of Roflumilast Cream for Chronic Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* (2020) 383(3), 229-239. DOI: 10.1056/NEJMoa2000073
39. Lebwohl, MG., Kircik, LH., Moore, AY. és mtsai.: Effect of Roflumilast Cream vs Vehicle Cream on Chronic Plaque Psoriasis: The DERMIS-1 and DERMIS-2 Randomized Clinical Trials. *Jama.* (2022) 328(11), 1073-1084. DOI: 10.1001/jama.2022.15632
40. Nicolas, SE., Bear, MD., Kanaan, AO. és mtsai.: Roflumilast 0.3% Cream: a Phosphodiesterase 4 Inhibitor for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis. *Am J Ther.* (2023) 30 (6), e535-e542. DOI: 10.1097/mjt.0000000000001678
41. Kvist-Hansen, A., Hansen, PR., Skov, L.: Systemic Treatment of Psoriasis with JAK Inhibitors: A Review. *Dermatology and Therapy.* (2020) 10(1), 29-42. DOI: 10.1007/s13555-019-00347-w
42. Wu, R., Zeng, J., Yuan, J. és mtsai.: MicroRNA-210 overexpression promotes psoriasis-like inflammation by inducing Th1 and Th17 cell differentiation. *J Clin Invest.* (2018) 128(6), 2551-2568. DOI: 10.1172/jci97426
43. Smith, SH., Peredo, CE., Takeda, Y. és mtsai.: Development of a Topical Treatment for Psoriasis Targeting ROR γ : From Bench to Skin. *PLoS One.* (2016) 11(2), e0147979. DOI: 10.1371/journal.pone.0147979

Érkezett: 2025.03.05.

Közlésre elfogadva: 2025.03.10.