

Psorijaza - patogeneza i liječenje

Jalšovec, Tena

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:193:232694>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-05**

Repository / Repozitorij:



[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
FAKULTET BIOTEHNOLOGIJE I RAZVOJA LIJEKOVA
Sveučilišni preddiplomski studij
„Biotehnologija i istraživanje lijekova“

Tena Jašovec
Psorijaza – patogeneza i liječenje
Završni rad

Rijeka, 2024. godina

SVEUČILIŠTE U RIJECI
FAKULTET BIOTEHNOLOGIJE I RAZVOJA LIJEKOVA
Sveučilišni preddiplomski studij
„Biotehnologija i istraživanje lijekova“

Tena Jalšovec
Psorijaza – patogeneza i liječenje
Završni rad

Rijeka, 2024. godina

Mentor rada: prof. dr. sc. Miranda Mladinić Pejatović

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF BIOTECHNOLOGY AND DRUG RESEARCH
Undergraduate studies
„Biotechnology and Drug Research “

Tena Jalšovec
Psoriasis – pathogenesis and treatment
Final thesis

Rijeka, 2024 year

Mentor of thesis: prof. dr. sc. Miranda Mladinić Pejatović

Završni rad obranjen je dana 11. rujna 2024.

pred povjerenstvom:

1. Prof. dr. sc. Miranda Mladinić Pejatović
2. Doc. Dr. sc. Željka Maglica
3. Izv. prof. dr. sc. Nicholas Bradshaw

Rad ima 33 stranica, 14 slika, 0 tablica i 29 stručnih navoda.

SAŽETAK

Psorijaza je kronična upalna bolest kože, karakterizirana abnormalnom proliferacijom keratinocita u gornjem sloju kože. Ona je multigenetska i imunološki posredovana bolest koja uključuje složene interakcije između prirođenog i stečenog imunološkog sustava, a u kojoj glavnu ulogu ima osovina interleukina (IL)-23/Th17 stanica. Genetski čimbenici u kombinaciji s okolišnim čimbenicima kao što su pretilost, stres, pušenje i infekcije, također doprinose razvoju i pogoršanju bolesti. Postoji nekoliko tipova psorijaze, od kojih je najčešći tip plak psorijaza koja je karakterizirana crvenkastim plakovima popraćenim srebrnastobijelim ljuskicama. Dijagnoza psorijaze temelji se na kliničkoj slici i povijesti bolesti u obitelji, no u rijetkim slučajevima može se provesti i biopsija. Za procjenu ozbiljnosti bolesti i utjecaja na kvalitetu života pacijenata koriste se Indeks područja i težine psorijaze (PASI) i Dermatološki indeks kvalitete života (DLQI). Osim procjene, ovi kriteriji također omogućuju i praćenje napretka bolesti te prilagodbu terapije prema potrebama pacijenata. Liječenje psorijaze razlikuje se ovisno o težini bolesti. Blagi oblici bolesti tretiraju se topikalnim terapijama i fototerapijom, dok se teži oblici, između ostalog, tretiraju biološkim agensima koji su pokazali velik napredak u liječenju psorijaze. Iako su postojeće terapije učinkovite, one uzrokuju niz nuspojava zbog čega postoji stalna potreba za razvojem novih i poboljšanih metoda liječenja. Budući pristupi bolesti uključuju razvoj biomarkera i primjenu Multi-Omics tehnologije za bolje razumijevanje i praćenje bolesti te inovacije u administraciji lijekova kao što su mikroigle i topikalni nanonosai. Psorijaza ima značajan utjecaj na kvalitetu života pacijenata te je povezana s komorbiditetima kao što su depresija, psorijatični artritis i kardiovaskularne bolesti zbog čega se zahtijeva holistički i multidisciplinarni pristup liječenja pacijenata te nove učinkovitije terapije.

KLJUČNE RIJEČI: psorijaza, keratinociti, osovina IL-23/Th17, citokini, komorbiditeti, biološki agensi, nanočestice

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease, characterised by abnormal proliferation of keratinocytes in the upper layer of the skin. It is a multigenic and immune-mediated disease that involves complex interactions between the innate and adaptive immune systems, in which the IL-23/Th17 axis plays a major role. Genetic factors combined with environmental factors such as obesity, stress, smoking and infections also contribute to the development and worsening of the disease. There are several types of psoriasis, but the most common type is plaque psoriasis, characterised by reddish plaques accompanied by silvery-white scales. The diagnosis of psoriasis is based on the clinical picture and family history of the disease, but in rare cases, a biopsy can also be performed. The Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and the Dermatological Quality of Life Index (DQLI) are used to assess the severity of the disease and its impact on the patient's quality of life. These criteria are also used for monitoring the progress of the disease and adjusting the therapy according to the needs of the patients. Treatment of psoriasis varies depending on the severity of the disease. Mild forms of the disease are treated with topical therapies and phototherapy, while more severe forms are treated with biological agents that have shown great progress in the treatment of psoriasis. Although existing therapies are effective, they cause several side effects, which is why there is a constant need to develop new and improved treatment methods. Future approaches include the development of biomarkers and the application of Multi-Omics technology for better understanding and monitoring of the disease. Drug delivery innovations such as microneedles and topical nanocarriers are also being introduced. Psoriasis has a significant impact on the quality of life of patients and is associated with comorbidities such as depression, psoriatic arthritis and cardiovascular diseases, which require a holistic and multidisciplinary approach to the treatment of patients and new more effective treatments.

KEYWORDS: psoriasis, keratinocytes, axis IL-23/Th17, cytokines, comorbidities, biologic agents, nanoparticles

SADRŽAJ

1. Uvod
 - 1.1. Povijest bolesti
 - 1.2. Učestalost i izložene populacije
2. Svrha rada
3. Klinička slika
 - 3.1. Tipovi psorijaze
 - 3.1.1. Plak psorijaza
 - 3.1.2. Pustularna psorijaza
 - 3.1.3. Gutatna psorijaza
 - 3.1.4. Fleksuralna (inverzna) psorijaza
 - 3.1.5. Eritrodermijska psorijaza
 - 3.1.6. Psorijazna bolest noktiju
 - 3.2. Simptomi
 - 3.3. Ishod ili prognoza bolesti
4. Molekularni mehanizam bolesti
 - 4.1. Genetska pozadina
5. Dijagnoza i liječenje
 - 5.1. Tretmani za liječenje blage do umjerene psorijaze
 - 5.2. Tretmani za liječenje umjerene do teške psorijaze
 - 5.2.1. Biološki agensi
 - 5.2.2. Oralni lijekovi
 - 5.2.3. Fototerapija
 - 5.2.4. Oralni mikrobi
 - 5.3. Izazovi u liječenju psorijaze
6. Budući pristupi liječenju
 - 6.1. Biološki agensi
 - 6.2. Razvoj biomarkera i primjena Multi-Omicso
 - 6.3. Mikroigle

- 6.4. Topikalni nanonosači
- 6.5. Heat shock protein 90 (HSP90)
- 7. Zaključak
- 8. Literatura
- 9. Životopis

1. UVOD

Psorijaza je jedna od najčešćih kroničnih upalnih bolesti kože, karakterizirana kliničkim kožnim manifestacijama, nastale abnormalnom proliferacijom keratinocita, stanica koje sačinjavaju gornji sloj kože. Ona je multigenetska, imunološki posredovana bolest koja uključuje složenu interakciju između prirodnog i stečenog imunološkog sustava.[1][2] Pritom se sugerira da je mehanizam imunološke aktivacije, kronične upale i proliferacije keratinocita, povezan putem interleukina (IL-) 23 i pomoćničkih T (Th17) stanica. U etiologiju psorijaze, uključeni su različiti genetski i okolišni čimbenici poput pretilosti, stresa, pušenja i infekcija koje mogu imati važnu ulogu u pogoršanju bolesti. Postoje različiti oblici kožnih manifestacija na temelju kojih se postavlja dijagnoza, a od kojih su najznačajnije kronične, simetrične, eritematozne, ljuskave lezije kože s dodatnim manifestacijama na noktima i zglobovima te plakovi.[3][4] Plakovi su obavijeni bijelom vazokonstrikcijom kožicom koja je posljedica prekomjerne lokalne proizvodnje prostaglandina, tj. nezasićenih masnih kiselina, te je najčešća manifestacija ove bolesti.[6] S obzirom da se radi o kroničnoj, imunološki posredovanoj upalnoj bolesti kože, psorijaza je također povezana s ostalim komorbiditetima kao što su psorijatični artritis, kardiovaskularne bolesti i depresija. Upravo zbog toga može imati negativan utjecaj na fizičko, emocionalno i psihičko stanje pacijenata, zbog čega je nužan holistički i multidisciplinarni pristup liječenju bolesti.[4][5]



Slika 1 Kronična psorijaza.
Simetrično raspoređeni, eritematozni i ljuskavi
plakovi. Tipično zahvaćeni laktovi i koljena.
Izvor: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34001566/>

1.1. Povijest bolesti

Vjeruje se da je psorijaza stara koliko i čovječanstvo, no usprkos njezinoj učestalosti i kroničnosti, vrlo je teško pronaći njezin točno definiran opis u dijelima starih liječnika. Danas je to dobro definirana kožna bolest koja se razvijala postepeno pojavom prvih „protodermatologa“, odnosno liječnika koji su se bavili kožnim bolestima, a kasnije i pojavom prvih dermatologa početkom 19. stoljeća kada je dermatologija proglašena zasebnom disciplinom. Međutim, sve do prošlog stoljeća, opisi kožnih bolesti, bili su prilično nejasni, nazivi im nisu bili standardizirani, a sami prijevodi s jednog jezika na drugi nisu bili sukladni. Različiti autori nazivali bi istu bolest različitim imenima, a različite bolesti nosile bi ista imena. Upravo zbog toga je stoljećima postojala zbrka u terminologiji i opisu psorijaze.

Korijeni detekcije psorijaze leže u staroj Grčkoj, poznatoj kao Zlatno doba grčke znanosti. Hipokrat, poznat kao otac zapadne medicine, bio je jedan od prvih autora koji je opisao kožne poremećaje. Pritom je koristio termin *lopoi* kojim je opisao suhe, ljuskave, izobličene pojave psorijaze, gube i drugih upalnih poremećaja. U Rimskom Carstvu nastao je prvi opis psorijaze kao papuloskvamozne bolesti koja se očituje ljuskama i papulama te se javlja na

koži i noktima, a koju je opisao A. Cornelius Celsus. Nedugo nakon Celsusa, po prvi se puta upotrijebio termin psorijaza. Tadašnji opis psorijaze odnosio se na svrbež i ljuskavu kožu kapaka i skrotuma. Takav opis bolesti nije bio u skladu s današnjim opisom psorijaze, zbog čega se smatra da takav opis bolesti predstavlja seboreični dermatitis.

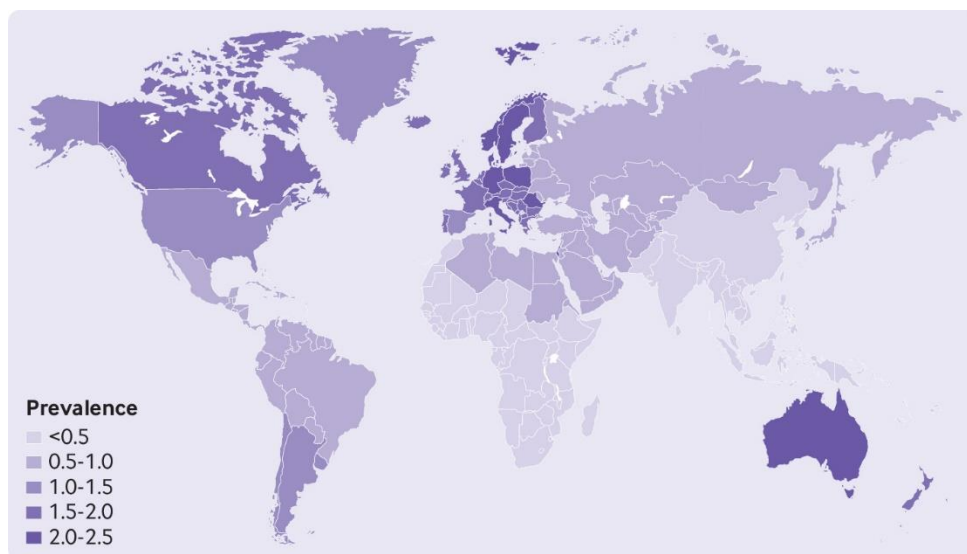
U 19. stoljeću, na temelju Celsusova opisa papuloskvamoznih bolesti, liječnik Robert Willan detaljno je opisao značajke bolesti koja je danas poznata pod nazivom psorijaza. Opisao je psorijazu pod pojmom *lepra vulgaris* kojom je diferencirao psorijazu od gube. *Lepru vulgaris* opisao je kao proširujuće, eritematozne plakove sa srebrnastobijelim ljuskicama koje se prvo javljaju na koljenima i laktovima, a također napada tjeme te prste i nokte. Daljnjim razvitkom dermatologije, a samim time i psorijaze, otkrila se povezanost bolesti s deformacijama zglobova, gihtom i reumatskim bolestima zbog čega se razvio naziv *arthritis psoriatica*. Heinrich Koebner opisao je pojavu psorijatične lezije na mjestu fizičke ili druge ozljede, poznatu još i kao Koebnerov fenomen, a koji je kasnije korišten za proučavanje ranih promjena koje se pojavljuju u bolesti.

U 20. stoljeću, velik broj autora proučavao je genetske promjene uzrokovane psorijazom. Dokazano je da je psorijaza multigenska bolest, odnosno bolest uzrokovana promjenom više gena na različitim kromosomima. Također je dokazano da psorijatični epidermis sadrži puno više mitozu po jedinici nego epidermis zdravih osoba, a samim time je uočeno skraćenje staničnog ciklusa i vrijeme izmjene epidermisa. Osim toga, dokazana su i nakupljanja aktiviranih limfocita, najvećim dijelom pomagačkih CD4+ limfocita u dermisu i citotoksičnih CD8+ limfocita u epidermisu. Time se ukazalo na primarnu neregulaciju imunološkog sustava čime se omogućilo bolje razumijevanje i uvid u patogenezu bolesti, a samim time i nove mogućnosti liječenja psorijaze.[7][8]

1.2. Učestalost i izložene populacije

Psorijaza je rasprostranjena diljem svijeta, zbog čega njezina prevalencija znatno varira među državama. Procjenjuje se da otprilike 1-3% ljudske populacije boluje od psorijaze [10], dok u Hrvatskoj od psorijaze boluje 2% stanovništva.[11] Psorijaza je najvećim dijelom prisutna u državama s visokim prihodima i onima sa starijom populacijom. Kao iznimno rijetka bolest javlja se u etničkim populacijama Afrikanaca, Afroamerikanaca, Japanaca, Australaca i Norvežana. (Slika 2) Psorijaza se može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi te jednako pogađa oba spola, no ranija dijagnoza i povećana ozbiljnost bolesti vezana je uz ženski spol. S obzirom na bimodalnu dob početka psorijaze, razlikujemo tip I i tip II. Tip I javlja se u dobi do 40 godina s vrhuncem od 20-te do 30-te godine i čini većinu slučajeva, dok se tip II javlja s vrhuncem između 55-te i 60-te godine života. Osobe s ranim razvitkom psorijaze najčešće imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu psorijaze i razvijaju težu bolest, za razliku od osoba s kasnijim razvitkom bolesti.[4][5] Time je dokazano da genetsko podrijetlo, etnička pripadnost te ujedno i okolišni čimbenici utječu na razvitak psorijaze. Psorijaza je multigenetska bolest s glavnim lokusom osjetljivosti na psorijazu PSORS1 koji je smješten unutar segmenta, veličine 220 kb, glavnog histokompatibilnog kompleksa HLA-Cw6, a koji je smješten na kromosomu 6p21.3. Ujedno je HLA-C*06:02 alel povezan s ranim početkom te istovremeno teškom i nestabilnom bolesti.[2][9] Osim što je multigenetska bolest, psorijaza je također multifaktorijalna nasljedna bolest. Smatra se da su mnogi stresni fiziološki i psihološki događaji te okolišni čimbenici povezani s pojavom i pogoršanjem bolesti. Pritom, čimbenike rizika dijelimo na vanjske i unutarnje čimbenike. U vanjske čimbenike spadaju mehanički stres, zagađenost zraka, lijekovi, infekcije, pušenje i pretjerana konzumacija alkohola. Dok u unutarnje čimbenike spadaju metabolički sindrom, pretilost, dijabetes, hipertenzija, mentalni stres.

(Slika 3) Ukoliko su osobe podložne vanjskim i unutarnjim čimbenicima, povećava se njihov rizik za razvoj psorijaze.[1]



Slika 2 Prevalencija psorijaze u svijetu

Izvor: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1590>

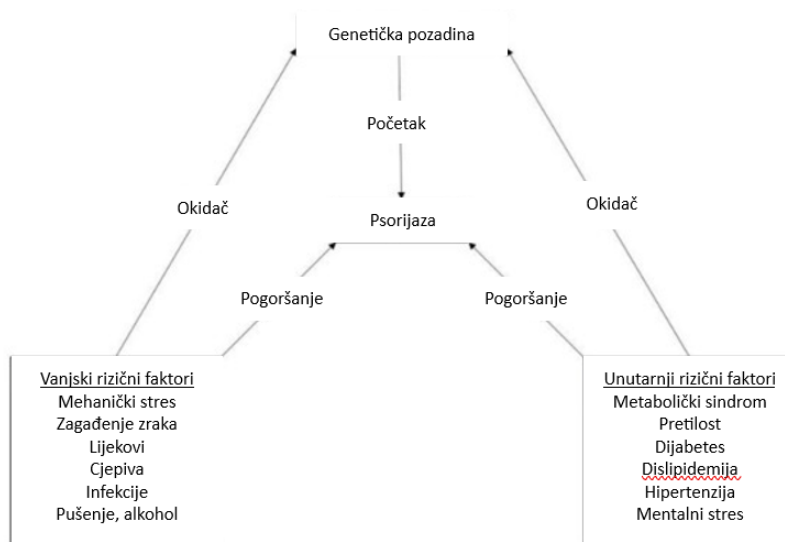
2. Svrha rada

Svrha ovog završnog rada je pružiti sveobuhvatan pregled psorijaze, kronične upalne bolesti kože. Kroz analizu najnovijih i nešto starijih literatura, cilj ovog rada je objasniti ključne aspekte psorijaze i njene povezanosti s drugim komorbiditetima. Rad će se prvenstveno fokusirati na genetske predispozicije i rizične čimbenike koji doprinose razvoju psorijaze. Uz to, pokušat će se objasniti genetski markeri te će se obraditi imunološki mehanizam koji dovodi do kronične upale. Također će se spomenuti razni terapijski pristupi, njihova učinkovitost i nuspojave. Ovaj rad će se osvrnuti i na buduća istraživanja novih strategija u liječenju psorijaze. Sveobuhvatno, glavni cilj ovog rada je doprinijeti boljem i jednostavnijem razumijevanju psorijaze i pružiti korisne informacije s nadom unapređenja kvalitete života osoba koje se svakodnevno suočavaju s ovom neugodnom bolesti.

3. Klinička slika

Psorijaza je prisutna u bilo kojoj dobi, a incidencija je vezana za etničku pripadnost, genetsko podrijetlo i okolišne čimbenike koji utječu na pojavu i razvoj psorijaze. U genetski predisponiranih osoba različiti čimbenici izazivaju razvoj psorijaze. Pojava kožnih lezija može biti posljedica mehaničkog stresa, odnosno kožne lezije se mogu pojaviti nakon raznih ozljeda kože što je poznato kao Koebnerov fenomen. Vrsta, mjesto, dubina i stupanj traume ozljede mogu utjecati na patogenezu Koebnerovog fenomena. Porast onečišćenja zraka također uvelike utječe na ljudsku kožu, dok različiti zagađivači zraka poput hlapljivih organskih spojeva, policikličkih aromatskih ugljikovodika, oksida, teških metala i UV zračenja dodatno oštećuju kožu izazivajući oksidativni stres. Kadmij je također prepoznat kao jedan od zagađivača zraka koji utječe na patogenezu psorijaze. Određeni lijekovi također mogu utjecati na pojavu i pogoršanje bolesti, no često je teško identificirati lijek koji je uzrok nastanka bolesti. To se događa upravo zbog razdoblja latencije između početka uzimanja lijeka i pojave psorijatičnih kožnih lezija koja može značajno varirati. Bolesnici s psorijazom imaju povećan rizik od infekcija zbog čega se preporučuje cijepljenje radi sprječavanja određenih infekcija. Naime, uspostavilo se da i cijepljenje može dodatno izazvati ili pogoršati psorijazu. Uz navedene vanjske čimbenike, životni stil također ima važan doprinos u razvitku psorijaze. Pušenje i alkohol povezani su s povećanim rizikom za razvoj psorijaze i njenim pustularnim lezijama. Dokazana je korelacija njihove konzumacije s ozbiljnošću, ali također i sa smanjenom učinkovitošću liječenja psorijaze. Pretilost, kao unutarnji rizični čimbenik, vrlo je čest u bolesnika s psorijazom te je ujedno povezan s nastankom i daljnjim pogoršanjem bolesti. Pretilost također izravno doprinosi nastanku dijabetesa tipa 2 koji je također značajan kod osoba oboljelih psorijazom. S obzirom da je psorijaza povezana s pretilošću, višak masnog tkiva kod bolesnika može pridonijeti dislipidemiji, povećanoj koncentraciji

lipoproteina (nastali kombinacijom kolesterola, triglicerida s proteinima) u krvi. Osim toga, dobro utvrđenim okidačem psorijaze smatra se mentalni stres. Smatra se da su kognitivni i bihevioralni obrasci brige i češkanja neovisno povezani s ozbiljnošću bolesti i svrbeža, osobito pri visokim razinama dnevnih stresora. Češkanje kao odgovor na svrbež dovodi do ciklusa svrbež-češkanje-svrbež čime se uzrokuje dodatno pogoršanje i napredovanje psorijaze.[1][5]



Slika 3 Čimbenici rizika za nastanak i pogoršanje psorijaze. Prikazani su vanjski i unutarnji čimbenici, povezani s nastankom i pogoršanjem psorijaze. Izvor: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/18/4347>

3.1. Tipovi psorijaze

Ozbiljnost, izgled i mjesto psorijaze razlikuju se ovisno o vrsti psorijaze koja je zahvatila bolesnika. Može se manifestirati na nekoliko načina kao što su plak, pustularna, gutatna, fleksuralna (inverzna) i eritrodermijska psorijaza. Uz navedene oblike, postoji i psorijazna bolest noktiju koja se svrstava u nedermatološke manifestacije bolesti.[4][6] U nastavku će se ukratko opisati svaki oblik psorijaze.

3.1.1. Plak psorijaza

Plak psorijaza najčešći je oblik psorijaze u bolesnika, a karakterizirana je oštro ograničenim, okruglim ili ovalnim crvenim plakovima sa srebrnastobijelim ljuskicama različitih veličina. Lezije prvenstveno zahvaćaju tjeme i vlasište, lice te ekstenzorne površine laktova i koljena. Lezije u početku mogu biti promjera svega nekoliko milimetara, nakon čega se počinju periferno širiti i spajati u plakove promjera nekoliko centimetara. Postupnim proširenjem plakova mogu se razviti različite konfiguracije kao što su psorijaza girata, anularna psorijaza i psorijaza folikularis. Psorijazu giratu karakteriziraju zakrivljeni, linearni uzorci, dok su kod anularne psorijaze prisutne prstenaste lezije. Kod psorijaze folikularis, prisutne su sitne ljuskave papule na otvorima pilosebaceoznih folikula koji su nužni za lučenje sebuma koji služi kao prirodna zaštita kože.[2-4][9]



Slika 4 Plak psorijaza.

Prikaz ljuskave plak psorijaze sa srebrnastobijelim ljuskicama koje zahvaćaju vrat.

Izvor: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23668525/>

3.1.2. Pustularna psorijaza

Drugi najčešći tip psorijaze je pustularna psorijaza karakterizirana lokaliziranim ili generaliziranim površinskim sterilnim pustulama. Sterilne pustule popraćene difuznim crvenilom najčešće zahvaćaju dlanove i tabane, a

jednako kao i plakovi, mogu se međusobno spajati te formirati pustule nalik listovima. Kod pustularne psorijaze ne dolazi do stvaranja plaka, a često je popraćena sistemskim simptomima kao što su vrućica, malaksalost i bolovi u zglobovima.[2-4][9]



Slika 5 Pustularna psorijaza.
Prikaz pustularne psorijaze koja zahvaća stopalo. Vidljive su lokalizirane pustule popraćene crvenilom. Izvor: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/6/1475>

3.1.3. Gutatna psorijaza

Akutni početak malih ružičastih lezija psorijaze, nalik na kapljice, promjera nekoliko milimetara opisuje gutatna psorijaza. Lezije gutatne psorijaze uglavnom su simetrično raspoređene po trupu, a mogu zahvatiti i glavu i udove te se najčešće javlja u djece i tinejdžera. Gutatnoj psorijazi prethodi, u većini slučajeva, no ne nužno i uvijek, akutna streptokokna infekcija. Veći dio bolesnika, koji obole od gutatne psorijaze, kasnije razviju plak psorijazu.[2-4][9]



Slika 6 Gutatna psorijaza.
Prikaz gutatne psorijaze koja je simetrično raspoređena po trupu.
Izvor: <https://www.sciencephoto.com/media/678169/view/guttate-psoriasis>

3.1.4. Fleksuralna (inverzna) psorijaza

Inverzna psorijaza javlja se u naborima kože na fleksornim površinama, područjima tijela koji se pregibaju i/ili savijaju pri pokretu tijela, zbog čega nosi naziv kao fleksuralna psorijaza. Od fleksornih površina, najviše zahvaća inframamarna (ispod dojke), aksilarna (ispod pazuha) i perinealna (između genitalija i anusa) područja. Osim što se morfološki razlikuje od uobičajenih plakova na drugim mjestima trupa i udova, javlja se u obliku crvenih, sjajnih, ograničenih plakova sa smanjenim ili gotovo nikakvim ljuštenjem.[2-4][9]



Slika 7 Fleksuralna (inverzna) psorijaza.
Inverzna psorijaza zahvaćena na naborima kože, u ovom slučaju ispod pazuha.
Izvor: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/6/1475>

3.1.5. Eritrodermijska psorijaza

Najtežim tipom psorijaze smatra se eritrodermijska psorijaza, stanje u kojem je velik dio kože eritematozan i upaljen. Ovaj tip psorijaze razlikuje se u dva oblika. Može se postepeno razviti iz dugotrajne plak psorijaze kako dolazi do širenja plakova koji postaju sve više konfluentni i opsežni. Drugi način na koji može doći do razvoja eritrodermije je utjecajem psorijaze koja je izazvana infekcijom, lijekovima ili nekim drugim čimbenikom. Eritrodermija je povezana sa sustavnim simptomima kao što su hipotermija, hipoalbuminemija i anemija, srčani zastoj te se upravo zbog toga smatra najtežim tipom psorijaze.[2-4][9]



Slika 8 Eritrodermijska psorijaza.
Prikaz eritrodermijske psorijaze s raširenim, konfluirajućim ljuskavim plakovima.

Izvor: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23668525/>

3.1.6. Psorijazna bolest noktiju

Psorijazna bolest noktiju može se pojaviti tijekom života bolesnika s većom vjerojatnosti da će zahvaćeni biti nokti na rukama nego na nožnim prstima. Bolest noktiju manifestirana je promjenama ploče i ležišta nokta. Karakteriziraju je male udubine u ploči nokta koje nastaju kao posljedica

neispravnog oblikovanja nokta. Osim abnormalnog rasta, nokat se može odvojiti od ležišta nokta koje je poznato kao oniholiza. Također mogu biti prisutna narančasto-žuta područja ispod ploče nokta koja se nazivaju uljnim mrljama te ploča nokta može promijeniti boju, postati zadebljana i distrofična. Ispod ploče nokta može se nakupiti i žuti keratinozni materijal poznat kao subungualna hiperkeratoza.[2-4][9]



Slika 9 Psorijazna bolest noktiju.
Prikaz udubljenja nokta kod bolesnika koji boluje od psorijazne bolesti noktiju.
Izvor: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23668525/>

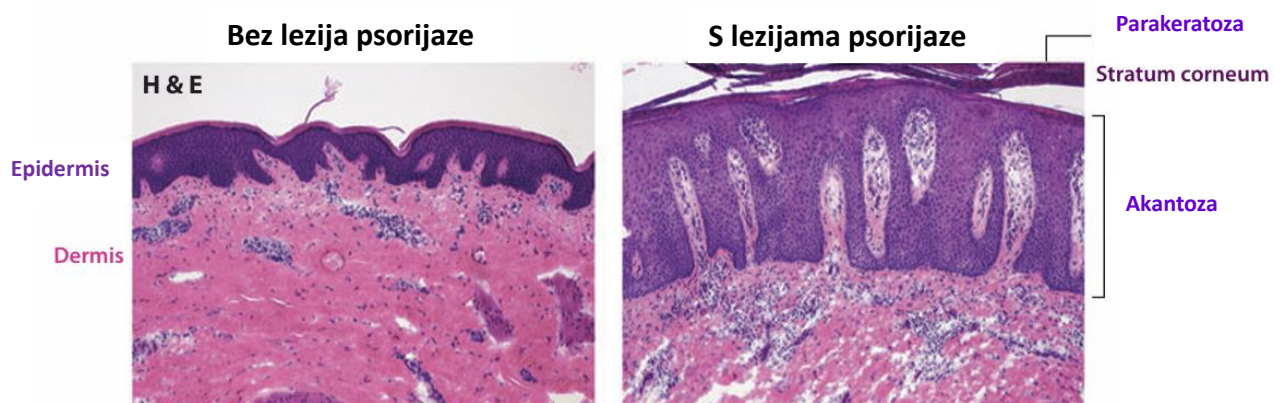


Slika 10 Psorijazna bolest noktiju.
Prikaz ploče nokta. Vidljivo je da su nokti zadebljani, distrofični i vidljive su uljne mrlje.
Izvor: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15708928/>

3.2. Simptomi bolesti

Psorijaza je definirana kao papuloskvamozna bolest koju karakteriziraju ljuskave papule i plakovi kroničnog relapsnog i remitirajućeg tijeka. Lezije psorijaze mogu varirati, no najčešće su to ograničene, crvene papule ili plakovi sa srebrnastobijelim, suhim ljuskicama. Lezije su također tipično simetrično raspoređene na tjemenu, laktovima, koljenima, lumbosakralnom području te u pregibima tijela. Kao što je već spomenuto, morfologija lezija može varirati od malih papula u obliku suza, pustula ili čak generaliziranog eritema i ljuskica. Najčešći simptomi vezani uz psorijazu jesu svrbež i peckanje na mjestu razvitka lezija.[2][9] Osim toga, psorijazu karakteriziraju vaskularne

promjene kod kojih kapilarne krvne žile postaju krivudave i proširene što rezultira crvenilom ili razvitkom eritema. Također dolazi do nastanka upale nakupljanjem prouplanih imunoloških stanica u sloju epidermisa te dolazi do hiperproliferacije keratinocita u epidermisu što rezultira akantozom (zadebljanjem epidermisa). Uz navedeno, može doći i do pogrešne diferencijacije keratinocita tako da keratinociti zadržavaju svoje jezgre u rožnatom sloju, dok je granularni sloj izgubljen što posljedično rezultira promjenama u epidermisu i dolazi do ljuškanja.[12]



Slika 11 Histologija biopsije kože bez lezija i s lezijama psorijaze.

Stanice kože objane su bojom hematoksilinom i eozinom (H&E) gdje su stanične jezgre obojene u plavo. Epidermis se vidi kao tamni sloj zbog keratinocitnih jezgri i tvori valovitu granicu s ružičastim dermisom ispod. U dermisu se vide jezgre rezidentnih strukturalnih i imunoloških stanica. Koža s lezijama psorijaze pokazuje jako zadebljanu epidermu (akantozna) s izduženjima u dermis. U zadebljalom stratum corneumu vidi se zadržavanje jezgri (parakeratoza). Postoji dramatičan porast broja stanica u dermisu, sastavljenih pretežno od DC i T stanica.

Izvor: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24655295/>

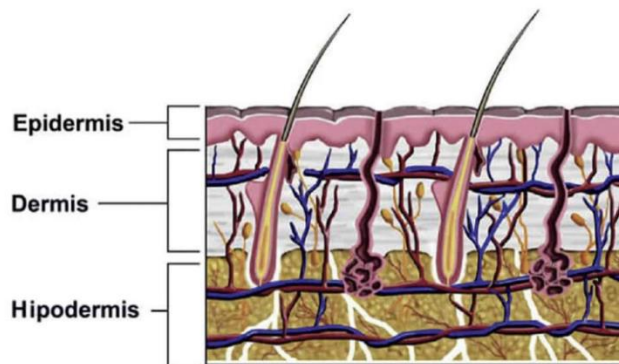
3.3. Ishod ili prognoza bolesti

Različiti čimbenici koji doprinose razvoju psorijaze mogu imati velik utjecaj na kvalitetu života bolesnika. Velikim teretom bolesti smatraju se simptomi bolesti koji uključuju bolne kožne lezije koje svrbe, peckaju i povremeno krvare. Takvo stanje potiče negativan učinak na dobrobit pacijenta, narušavajući psihološke kvalitete života te dovodi do razvoja tjeskobe, emocionalne boli, osjećaja srama i niskog samopoštovanja. Osim toga

bolesnici se osjećaju stigmatiziranima čime se dovodi do socijalne isključenosti i razvitka depresije i suicidalnih misli. Uz navedeno, psorijaza je povezana s određenim komorbidnim stanjima kao što su psorijatični artritis, kardiovaskularne bolesti, metabolički sindrom i mnogi drugi. Upravo je zbog toga nužno razmatrati različite holističke i multidisciplinarne pristupe liječenja.[13-18]

4. Molekularni mehanizam psorijaze

Koža se smatra najvećim organom ljudskog tijela, a sastoji se od tri glavna sloja. Površni sloj, poznat kao epidermis, sastoji se od specijaliziranih stanica zvanih keratinociti, a koje tvore četiri sloja: *stratum basale*, *stratum spinosum*, *stratum granulosum* i *stratum corneum*. Nakon toga slijedi dermis koji se sastoji od vlaknastog izvanstaničnog matriksa (ECM) kojeg proizvode obližnji fibroblasti zajedno s imunološkim stanicama koje su raspršene po njemu. Najdublji i posljednji sloj je hipodermis, kojeg čini masno tkivo. [22] Sva tri sloja zajedno čine primarnu obranu tijela od patogena, ultraljubičastog (UV) zračenja, kemikalija i fizičkih oštećenja. Pritom se kožna barijera sastoji od fizičke barijere smještene u epidermisu te imunološke barijere smještene u dermisu i epidermisu. Zajedno doprinose očuvanju ljudskog zdravlja i homeostaze kože, no ukoliko se mehanizmi poremete, dolazi do oštećenja kože te potencijalnog razvoja psorijaze.[20]



Slika 12 Građa kože.

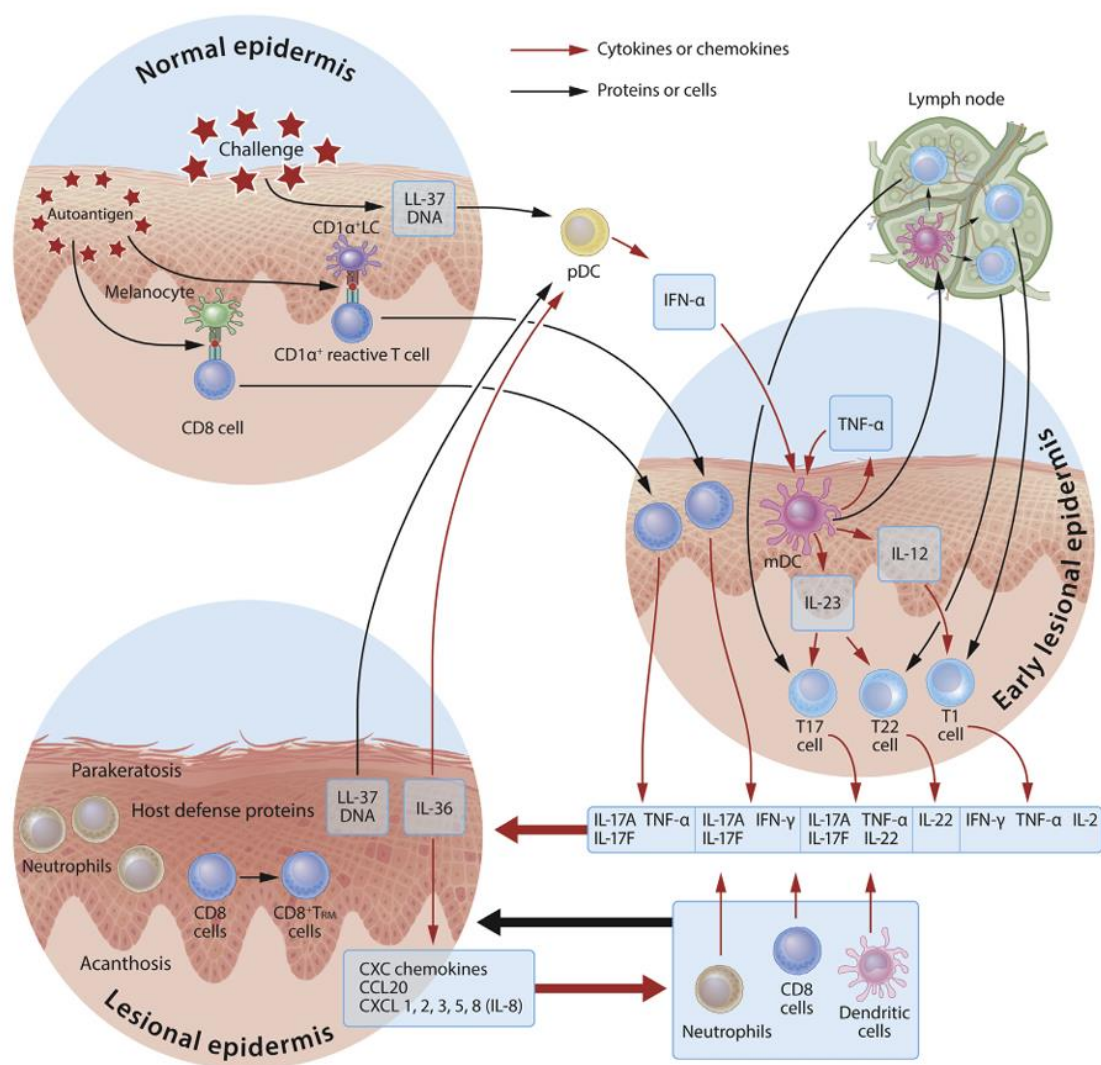
Prikaz tri glavna strukturalna sloja kože: epidermis, dermis i hipodermis.

Izvor: <https://inpharma.hr/njega-suhe-i-atopiji-sklone-koze-lica-i-tijela/>

Patogeneza psorijaze može biti potaknuta traumom kože (Koebnerov fenomen), infekcijom ili lijekovima te je posredovana dendritičkim i T stanicama. Oštećenjem epidermalnog sloja kože, dolazi do oštećenja keratinocita koji kao odgovor na ozljedu otpušta antimikrobne peptide (LL-37,

S100 proteine i β -defenzine). Najizraženiji antimikrobni peptid, LL-37, djeluje kao autoantigen zbog čega dolazi do poticanja autoimunskog odgovora. Do poticanja autoimunskog odgovora dolazi tako da se LL-37 spaja na DNA i/ili RNA oštećenih stanica i međusobno tvore kompleks. Prepoznavanjem nastalog kompleksa dolazi do aktivacije plazmocitoidnih dendritičkih stanica (pDC) pomoću Toll-like receptora (TLR7, TLR8 i TLR9) koji prepoznaje nukleinske kiseline.[15] Aktivirane pDC potiču proizvodnju i lučenje interferona tipa I (IFN- α) koji je zaslužan za sazrijevanje i aktivaciju mijeloidnih dendritičkih stanica (mDC). Osim što mogu biti aktivirane IFN- α nastalog iz pDC, mDC mogu također biti aktivirane različitim proupalnim citokinima koje izlučuju urođene imunološke stanice (keratinociti, makrofagi i prirodne stanice ubojice (NK)) na podražaj prepoznavanja obrazaca opasnosti (PAMP i DAMP), a od kojih su najznačajniji INF- γ , IL-1 β i IL-6.[21] Tako aktivirane mDC sazrijevaju u antigen prezentirajuće stanice (APC) i migriraju u okolne limfne čvorove gdje aktiviraju naivne T stanice prezentacijom antigena pomoću glavnog histokompatibilnog kompleksa (MHC). DC i T stanice međusobno djeluju na antigen-specifičan način, predstavljajući aktivaciju samo sa specifično određenim antigenom.[19] Uz to, zrele DC počinju izlučivati velike količine citokina kao što su TNF- α , IL-23, IL-12 i IL-6 koji aktiviraju kaskade upalnih odgovora, samim time potičući proliferaciju keratinocita i regrutaciju neutrofila na mjesto upale. Regrutacija proupalnih stanica na mjesto upale dovodi do razvoja crvenila i otekline, dok povećan broj prisutnih imunoloških stanica u koži doprinosi nastanku plakova i lezija karakterističnih za psorijazu. Osim što potiču niz kaskada upalnih odgovora, navedeni citokini imaju ulogu i u diferencijaciji i proliferaciji zrelih T stanica u pomoćničke T stanice. Postoji nekoliko tipova pomoćničkih T stanica, a smatra se da je u psorijazi najistaknutiji Th17 tip pomoćničkih stanica. Dokazano je da je citokin IL-23 ključan za osovinu IL-23/Th17, na način da uz proupalne citokine (IL-6, IL-1 β i TGF- β) stimulira diferencijaciju Th17 stanica.[21] Th17 stanice ulaze u krv i

kožu te otpuštaju IL-17 i IL-22 koji su zaslužni za dodatnu regrutaciju neutrofila i monocita na mjesto upale, kao i održavanje funkcije epitelnih barijera pri čemu luče antimikrobne peptide i potiču proliferaciju i diferencijaciju keratinocita. Samim time, potiče se pozitivna povratna sprega kojom se širi upala unutar psorijatičnih plakova karakterističnih za bolest.[20]



Slika 13 Molekularni mehanizam psorijaze.

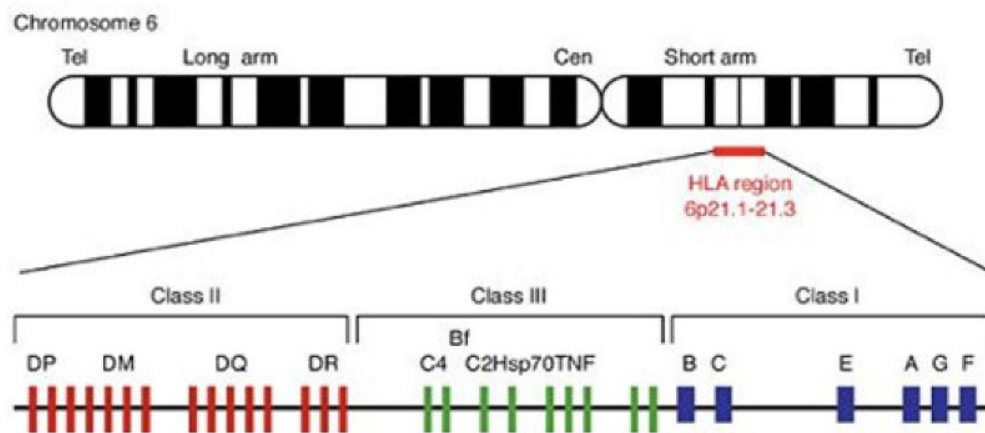
Prikaz međusobne povezanosti prirođenog i stečenog imunološkog sustava.

Izvor:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X22000823>

4.1. Genetska pozadina

Osim imunoloških i okolišnih čimbenika, genetski čimbenici također imaju značajnu ulogu u patogenezi psorijaze. Psorijaza je multigenetska bolest, a u posljednjih nekoliko godina zabilježeno je 80 lokusa rizika psorijaze.[19] Područja koja sadrže gene povezane s osjetljivošću na psorijazu nazivaju se PSORS lokusima. Otkriveno je najmanje 12 PSORS lokusa, a prvi otkriveni lokus te ujedno i najznačajniji lokus za psorijazu je PSORS1.[24] PSORS1 smješten je na kratkom kraku šestog kromosoma na poziciji 21.3 (6p21.3), unutar regije ljudskog leukocitnog antigena (HLA) Cw6. Najznačajniji rizični alel na PSORS1 lokusu je HLA-C*06:02, koji ima ulogu u patogenezi psorijaze tijekom prezentacije antigena T stanicama. Samim time, uključen je u autoimunosti odgovor kože posredovan T stanicama.[23] Također je utvrđeno da definira rani početak i obiteljsku nasljednost bolesti te u konačnici definira težinu bolesti. Uz to, utvrđeno je da geni koji su povezani s psorijazom pripadaju putevima kožne barijere, urođenom imunološkom sustavu te stečenom imunološkom sustavu posredovanim Th17 stanicama.[24]



Slika 14 Lokus osjetljivosti na psorijazu (PSORS1)

Prikaz šestog kromosoma i smještaja PSORS1.

Izvor: <https://www.semanticscholar.org/paper/Genetic-and-Environmental-Risk-Factors-for-among/dc36a785072f669763ef09d60b41b35912607d1c>

5. Dijagnoza i liječenje

Dijagnoza psorijaze temelji se na kliničkoj slici bolesnika, odnosno na prisutnosti tipičnih eritematoznih ljuskavih lezija, papula i plakova. Uz kliničku sliku, psorijaza se može dijagnosticirati i na temelju povijesti bolesti u obitelji, a u rijetkim slučajevima dijagnoza se može potvrditi biopsijom.[12] Poznato je da postoje različiti tipovi i stupnjevi psorijaze koji se mogu mjeriti raznim čimbenicima kao što su postotak zahvaćene površine tijela i ozbiljnost nastalih lezija te sama kvaliteta života pacijenta. Najčešće korišten kriterij je indeks područja i težine psorijaze (PASI, eng. The Psoriasis Area and Severity Index) koji prikazuje dobro definirane dermatološke parametre kao što su crvenilo kože i infiltracija koja odgovara upalnoj karakteristici bolesti te se pomoću PASI rezultata može procijeniti zahvaćenost područja kože. Pritom, PASI nije koristan za procjenu kvalitete života pacijenta, pa se koristi dermatološki indeks kvalitete života (DLQI, eng. Dermatology Life Quality Index). DLQI sadrži desetak pitanja koja se odnose na simptome i osjećaje, svakodnevne aktivnosti, slobodno vrijeme, posao ili školu te osobne odnose i liječenje. Pomoću dobivenih rezultata, moguće je procijeniti utjecaj psorijaze na kvalitetu života pacijenata.[13] Uz navedeno, vrlo je važno pratiti tijek bolesti u pacijenata radi mogućeg razvoja psorijatičnog artritisa i kardiovaskularnih bolesti te sličnih komorbiditeta povezanih s psorijazom.

Poboljšano razumijevanje patogeneze psorijaze dovelo je do razvitka višestrukih novih terapijskih ciljeva koji revolucionarno omogućavaju liječenje psorijaze. Trenutni ciljevi primijenjenih strategija liječenja psorijaze je ublažiti simptome i time poboljšati kvalitetu života bolesnika te spriječiti napredovanje bolesti. Strategije koje se koriste u liječenju jesu topikalne terapije, fototerapija, sistemski lijekovi te biološki agensi koji ciljaju specifične imunološke puteve.[25] Trenutno postoje četiri klase bioloških agensa odobrenih od Američke agencije za hranu i lijekove (FDA), za upotrebu u liječenju psorijaze, uključujući inhibitore faktora tumor nekroze (TNF) - α ,

inhibitore interleukina (IL) -12/23, interleukina (IL) -17 i interleukina (IL) -23. Unatoč napretku u liječenju psorijaze, javlja se nekoliko izazova i prepreka, u koje spadaju štetni učinci lijekova, otpornost na liječenje i visoki troškovi pojedinih terapija koje ograničavaju široku upotrebu i učinkovitost. Uz navedeno, komorbiditeti povezani s psorijazom mogu dodatno komplicirati izbor terapije za liječenje psorijaze. S obzirom na varijabilnosti odgovora na liječenje među pojedincima, naglašava se potreba za personaliziranim i prilagođenim pristupom u liječenju psorijaze.[26] U nastavku će se opisati različiti pristupi liječenju prema stupnjevima psorijaze te će se detaljnije opisati izazovi u liječenju psorijaze.

5.1. Tretmani za liječenje blage do umjerene psorijaze

Dostupno je nekoliko opcija za liječenje blage psorijaze, uključujući lokalne kortikosteroide, analoge vitamina D, inhibitore kalcineurina, keratolitike i ciljanu fototerapiju. Odabir liječenja primarno ovisi o čimbenicima kao što su ozbiljnost i mjesto lezija, prisutnost komorbiditeta te individualna želja bolesnika.[25] Kao primarna terapija za bolesnike s blagom do umjerenom psorijazom primjenjuju se lokalni kortikosteroidi i analozi vitamina D. Lokalni kortikosteroidi djeluju na način da smanjuju upalu, inhibiraju proliferaciju stanica i potiču vazokonstrikciju potiskivanjem gena koji kodiraju proupalne citokine, dok analozi vitamina D inhibiraju proliferaciju keratinocita i potiču njihovu diferencijaciju te reguliraju humoralni i stanični imunološki odgovor inhibicijom proupalnih citokina izlučenih iz T stanica. Najčešći štetni učinci analoga vitamina D jesu osjećaj peckanja i iritacija koja je popraćena svrbežom, no zabilježeno je kako se s vremenom primjene ti učinci smanjuju. Također je dokazana veća učinkovitost i manja pojava nuspojava primjenom kombinirane formulacije kortikosteroida s analogima vitamina D u usporedbi s primjenom u monoterapiji.[27] Nadalje, lokalni inhibitori kalcineurina poput takrolimusa i pimekrolimusa, koriste se za psorijatske lezije na licu i u predjelima kožnih nabora blokirajući aktivaciju T stanica i inhibirajući sintezu

interleukina (IL) -2 i interferona (IFN) - α . Nuspojave inhibitora kalcineurina jednake su nuspojavama analogima vitamina D, a one mogu biti smanjene kombinacijom s kortikosteridima. Lokalni keratolitici kao što su tazaroten i salicilna kiselina, pomažu pri razgradnji ljuskica kod plak psorijaze. Pri tome, tazaroten inhibira proliferaciju keratinocita, dok salicilna kiselina smanjuje nastale ljuskanje. Uz navedene lokalne terapije, koristi se i ciljana fototerapija, terapija excimer svjetlom koja koristi specifične valne duljine svjetlosti za liječenje lokalizirane plak psorijaze. Njezin potencijal karcinogenosti je vrlo nizak i može dovesti do znatnog poboljšanja nakon dva mjeseca liječenja. Nuspojave mogu uključivati osjećaj peckanja i stvaranja mjehura, no to se može spriječiti odgovarajućim rasporedom liječenja. [25]

5.2. Tretmani za liječenje umjerene do teške psorijaze

Primarni pristup za liječenje umjerene do teške psorijaze je sustavno liječenje koje se može također koristiti i za lokaliziranu bolest ili kada lokalne terapije nisu učinkovite. Radi boljih rezultata, preporučuje se kombinacija bioloških agensa, oralnih lijekova i fototerapije. Pritom su biološki lijekovi pokazali bolju učinkovitost u usporedbi s oralnim lijekovima ili fototerapijom, dok se topikalne terapije mogu koristiti kao dodatni tretmani, no ne i kao zasebna terapija. Uz navedeno, posljednjih godina oralni mikrobi su također pokazali znatan napredak u liječenju psorijaze.[25]

5.2.1. Biološki agensi

Biološki agensi predstavljaju značajan napredak u liječenju umjerene do teške psorijaze. Ciljano djeluju na proupalne citokine koji reguliraju upalu te samim time i na stanice imunološkog sustava koje potiču njihovo lučenje. Postoje četiri klase bioloških agensa u koje spadaju TNF inhibitori, inhibitori IL-12/23, inhibitori IL-17 i IL-23.

Tumor nekroza faktor (TNF) - α prekomjerno je izražen u bolesnika s psorijazom, pojačavanjem upale psorijaze. TNF - α regrutira limfocite na

mjesto upale i olakšava njihov ulazak u kožu s lezijom. Također aktivira dendritične stanice i makrofage te djeluje na promicanju diferencijacije i proliferacije keratinocita, potičući stvaranje plakova. [28] Klasa lijekova koji ciljano djeluju na TNF - α , blokirajući njegovu aktivnost, jesu TNF inhibitori. Tri najčešća korištena inhibitora TNF - α jesu etanercept, infliksimab i adalimumab. Etanercept se sastoji od fuzijskih proteina koji se vežu na molekule TNF - α i samim time ih sprječavaju i neutraliziraju da se vežu na vlastite receptore na stanicama. S druge strane, infliksimab i adalimumab su monoklonska protutijela koja se vežu direktno na molekule TNF - α i time sprječavaju interakciju s TNF receptorima na stanicama. Iako su pokazali dugoročni sigurnosni profil i učinkovitost, zabilježene su i ozbiljne nuspojave poput infekcija, reaktivacije hepatitisa B i C, demijelinizirajućih poremećaja središnjeg živčanog sustava poput multiple skleroze i mnogih drugih.[25]

Interleukin (IL) -23 glavni je regulator diferencijacije i sazrijevanja Th17 stanica. Mijeloidne dendritične stanice i makrofagi luče IL-23, koji potiče diferencijaciju zrelih T stanica u pomoćničke stanice, Th17 stanice. Samim time dalje potiču Th17 stanice na lučenje proupalnih citokina kao što su IL-17 i IL-22. IL-23 sastoji se od dvije podjedinice, p19 i p40, koje su glavna meta inhibitora IL-23 u liječenju psorijaze.[28] Najčešći korišteni inhibitori IL-23 jesu guselkumab, risankizumab i tildrakizumab. Sva tri navedena inhibitora su podrijetlom monoklonska protutijela i djeluju na način da se vežu na p19 podjedinicu IL-23 te time sprječavaju interakciju IL-23 s vlastitim receptorima na stanici. Osim navedenih, koristi se i ustekinumab, monoklonsko protutijelo koje inhibira p40 podjedinicu, zajedničku IL-23 i IL-12 čime se smanjuje proliferacija Th17 stanica i lučenje proupalnih citokina. Svi navedeni inhibitori prikazuju sigurnosni profil, snažnu učinkovitost te smanjen rizik od ozbiljnih infekcija ili zloćudnih bolesti.[25]

Interleukin (IL) -17 glavni je efektorski citokin u psorijazi. Th17 stanice izlučuju IL-17 koji zatim djeluje na proliferaciju keratinocita i proizvodnju

antimikrobnih peptida, citokina i kemokina koji doprinose stvaranju plakova. Inhibitori IL-17 imaju brz početak djelovanja, snažan odgovor te održivu učinkovitost u plak psorijazi.[28] Inhibitori mogu ciljati ili ligand ili receptor IL-17. Osim što su odobreni za plak psorijazu, koriste se i kod psorijatičnog artritisa te su učinkoviti i u liječenju psorijaze noktiju. Najznačajni inhibitori IL-17 jesu secukinumab i ixekizumab koja su podrijetlom monoklonska protutijela. Iako je sigurnosni profil inhibitora prihvatljiv, bez povećanog rizika od ozbiljnih infekcija, svejedno su prijavljene nuspojave poput infekcija gornjih dišnih puteva i reakcija na mjestu iniciranja.[25]

5.2.2. Oralni lijekovi

Oralni lijekovi prethodno su se najčešće koristili za liječenje blage do umjerene psorijaze zbog toga što naspram bioloških agensa, učinkovitost liječenja je općenito niska. Danas se oralni lijekovi uzimaju u obzir, izuzetno kod pacijenata koji imaju ograničen pristup biološkim agensima ili koji preferiraju tretman bez injektiranja. Dostupni lijekovi uključuju metotreksat, apremilast, acitretin i ciklosporin. Metotreksat djeluje kao antimetabolit, dakle inhibira enzim dihidrofolat reduktazu koji je nužan za sintezu DNA te samim time smanjuje proliferaciju keratinocita i inhibira imunološki sustav. Apremilast djeluje kao inhibitor fosfodiesteraze 4 (PDE4) zbog čega dolazi do smanjene proizvodnje proupalnih citokina kao što su TNF- α , IL-17 i IL-23. Nadalje, acitretin je derivat vitamina A i djeluje kao retinoid koji normalizira rast stanica kože i potiče normalnu keratinizaciju. Posljednji, ciklosporin djeluje kao imunosupresiv koji inhibira proizvodnju i djelovanje citokina te samim time inhibira aktivaciju T stanica. Kao i svaki lijek, moguće su nuspojave, a neke najčešće zabilježene jesu gastrointestinalne smetnje, hepatotoksičnost i nefrotoksičnost, hipertenzija, povećan rizik od infekcija, suhoća kože i sluznica te čak gubitak kose, no i mnogi drugi.[25]

5.2.3. Fototerapija

Fototerapija je još jedan tretman koji se koristi u liječenju umjerene do teške psorijaze. Fototerapija uključuje uskopojasno (311-313 nm) i širokopojasno (280-320 nm) UV-B zračenje. UV-B fototerapija djeluje na način da smanjuje sintezu DNA, što dovodi do apoptoze keratinocita i smanjene proizvodnje proupalnih citokina. Uskopojasno UV-B zračenje koristi se češće za razliku od širokopojasnog UV-B zračenja, upravo zbog veće učinkovitosti, duljeg trajanja remisije, manjeg potencijala za rak kože i smanjenog eritema. Usprkos tome, tijekom terapije mogu se razviti i štetni učinci od kojih su najčešće zabilježeni eritem, svrbež, stvaranje mjehura, fotostarenje i fotokarcinogeneza. Smatra se da kombinacija uskopojasnog UV-B zračenja sa sistemskim retinoidima može povećati učinkovitost liječenja i smanjiti mogućnost raka kože.[25]

5.2.4. Oralni mikrobi

Neravnoteža određenih komenzalnih bakterija, zvana crijevna disbioza, može potaknuti razne sustavne upalne reakcije što dovodi do poremećaja kožne homeostaze. Novu, obećavajuću terapiju u liječenju psorijaze predstavljaju oralni mikroorganizmi jer je dokazana veza između sistemske upale i integriteta crijevnog mikrobioma.[22] Prvi primjer ovakvog liječenja je EDP1815 (Evelo Biosciences) koji je neživi pripravak iz jednog soja bakterije *Prevotella histicola*. Ograničen je na crijeva čime ne kolonizira i pritom ne mijenja crijevni mikrobiom. Upravo naprotiv, smatra se da stupa u interakciju s imunološkim stanicama u tankom crijevu, time uzrokujući njihovu aktivaciju i migraciju u obližnje mezenterične limfne čvorove gdje stupaju u interakciju s T stanicama i potiču protuupalni odgovor.[28] Drugi primjer, još uvijek u fazi ispitivanja je KBL697 (KoBio Labs). KBL697 je probiotički soj bakterije *Lactobacillus gasseri* koji je, za razliku od EDP1815, živ i mijenja crijevni mikrobiom.[28]

5.3. Izazovi u liječenju psorijaze

Određeni tipovi psorijaze koji su prethodno objašnjeni, predstavljaju jedinstvene izazove u liječenju i u smislu efikasnosti liječenja.[25] Smatra se da bi jedan od razloga neuspješnosti liječenja psorijaze kod nekih pacijenata mogao biti razvoj protutijela na lijekove (ADA, eng. antidrug antibodies).[26] Imunološki odgovor može se generirati i na monoklonska antitijela, osobito kod bioloških tretmana, što dovodi do smanjene razine lijeka u krvi, smanjene učinkovitosti lijeka te štetnih učinaka kao što su reakcije na infuziju. Drugi mogući razlog jesu genetski polimorfizmi. S obzirom na to da je odgovor na biološke agense specifično heterogen, postoji mogućnost da takav odgovor odražava genetsku varijaciju između pacijenata ili genetski različitih podskupina bolesti s različitim patogenezama. Zbog toga je potrebno više istraživanja kako bi se pouzdano odredili učinci polimorfizama, identificiranih kao uzrok modulirajućih odgovora na liječenje psorijaze.[29] Uz navedene, kao glavni izazov u liječenju psorijaze s biološkim tretmanima je njihova visoka cijena. Biološki agensi su često skupi čime se stavlja financijski teret na pacijente, ali i na zdravstvene sustave.[25]

6. Budući pristupi liječenju

Iako je postignut značajan napredak u liječenju psorijaze, trenutni tretmani liječenja imaju nekoliko ograničenja. Naime, trenutna istraživanja i klinička ispitivanja, otkrila su obećavajuće tvari i inovativne terapijske pristupe koji predstavljaju potencijal za revoluciju u liječenju psorijaze. Tretmani u nastajanju i budući smjerovi u liječenju psorijaze uključuju razvoj novih bioloških agensa, kombiniranih terapija radi povećanja učinkovitosti i smanjenja nuspojava, kao i korištenje biomarkera i primjenu Multi-Omicsa u dijagnostici bolesti. Osim toga, istražuje se i primjena mikroigla i topikalnih nanonosača te se istražuje uloga heat shock proteina 90 (HSP90) u patogenezi psorijaze.[25] Neki od tih tretmana i budući pristupi u liječenju psorijaze biti će objašnjeni dalje u nastavku.

6.1. Biološki agensi

Kao što je prethodno navedeno, biološki agensi jedni su od najučinkovitijih tretmana u liječenju psorijaze, no dolaze sa nekoliko izazova i ograničenja prilikom korištenja. Upravo zbog toga dolazi do razvijanja novih bioloških agensa kao što su inhibitori tumor nekroza faktora (TNF) i interleukina (IL) - 2 koji ciljaju nove puteve liječenja. S obzirom na to da TNF sudjeluje u patogenezi psorijaze, nova istraživanja su usmjerena na razvoj oralnih lijekova koji inhibiraju ovaj citokin bitan kod upalnih puteva. Takav lijek čine male molekule koje potiču stabilizaciju asimetrične konfiguracije topljivog TNF-a i time dovode do slabljenja TNF signalizacije što posljedično inhibira TNF funkciju. Takav oralni TNF inhibitor, SAR441566, prošao je prvu fazu kliničkog ispitivanja, no rezultati nisu još objavljeni. IL-2 bitan je u regulaciji aktivacije i proliferacije T stanica djelujući kroz inducibilnu T staničnu kinazu. Mala molekula koja inhibira inducibilnu T staničnu kinazu je BMS-509744 koja je prošla pretkliničku fazu istraživanja. U provedenom istraživanju, pokazao se topikalni učinak BMS-509744 s obećavajućim rezultatima, uključujući

smanjenju debljinu lezije i infiltraciju upalnih stanica te niže razine citokina IL-17 i IL-22.[27]

6.2. Razvoj biomarkera i primjena Multi-Omicsa

Ključ za optimizaciju liječenja psorijaze jesu identifikacija i validacija pouzdanih biomarkera. Biomarkeri mogu pomoći u dijagnozi bolesti, predvidjeti odgovor na liječenje i mogu pomoći u donošenju terapijskih odluka. Trenutna istraživanja usmjerena su na identificiranje biomarkera koji su povezani s aktivnošću psorijaze, terapijskim odgovorom i razvojem komorbiditeta, pritom omogućujući personaliziranije i učinkovitije tretmane liječenja. Velik potencijal za razotkrivanje složenih molekularnih mehanizama koji leže u osnovi psorijaze ima integracija multi-omičkih tehnologija. Multi-omičke tehnologije uključuju genomiku, transkriptomiku, proteomiku i metabolomiku zbog čega primjena takvog multidimenzionalnog pristupa može dovesti do razvoja učinkovitijih terapija i personaliziranih strategija liječenja.[25]

6.3. Mikroigle

Unazad nekoliko godina mikroigle (MN, eng. microneedles) postale su popularne za transdermalnu primjenu lijekova. Postoje različite vrste mikroigala, no sve se sastoje od temeljne ploče s nizom igala mikroveličine koje stvaraju mikrokanale na način da probuše kožu. Kao što je spomenuto, postoje različite vrste mikroigala kao što su čvrste mikroigle (SMN, eng. solid microneedles), obložene mikroigle (CMN, eng. coated microneedles), rastvarajuće mikroigle (DMN, eng. dissolving microneedles) i šuplje mikroigle (HMN, eng. hollow microneedles). Provedena predklinička i klinička istraživanja pokazala su učinkovitost u poboljšanju prodiranja lijekova i bolje terapijske ishode koristeći mikroigle. Samim time, provedena ispitivanja upućuju na potencijal mikroigala kao novog i učinkovitog pristupa liječenju psorijaze, pri tome nudeći ciljanu isporuku lijeka i smanjenje nuspojava.[25]

6.4. Topikalni nanonosači

Nanočestice (NP, eng. nanoparticles) opsežno su proučavane zbog potencijala u transdermalnoj isporuci lijekova. Neke od prednosti nanočestica jesu velik omjer površine i volumena čime se omogućuje prodiranje lijeka kroz folikule dlake i različite puteve kože, a na propusnost također utječu i karakteristike nanočestica kao što su veličina, molekularna težina, površinski naboj i pH. Pri tome je prilagodba karakteristika nanočestica ključna za poboljšanje prodiranja lijeka kod izmijenjenog stanja kože u liječenju psorijaze. Za liječenje psorijaze, naširoko su istraživane nanočestice na bazi lipida koje uključuju čvrste lipidne nanočestice (SLN, eng. solid lipid nanoparticles), nanostrukturirane lipidne nosače (NLC, eng. nanostructured lipid nanocarriers), liposome, transfersome, etosome i niosome. Nanočestice koje se temelje na lipidima imaju prednost za transdermalnu isporuku lijekova zbog svoje fleksibilnosti koja im omogućava prolaz kroz izvanstanični matriks u rožnatom sloju kože. NLC napunjeni lijekom za liječenje psorijaze kao što je metotreksat, pokazali su obećavajuće rezultate u poboljšanju prodiranja lijeka i terapijskih učinaka. Osim NLC, metalne nanočestice, poput nanočestica zlata i srebra, također su istraživane za isporuku lijekova u liječenju psorijaze. Tako su zlatne nanočestice pokazale poboljšanu dostavu lijeka i imunomodulatorni učinak na psorijatičnu kožu. Osim navedenih, sintetske polimerne nanočestice sadrže definirane karakteristike za kapsuliranje i oslobađanje lijeka. Također kao potencijalna sredstva za liječenje psorijaze, predstavljaju se nanovlakna. Nanovlakna proizvedena su elektropredenjem i drugim metodama, a njihov sustav za isporuku korišten je za punjenje antipsorijatičnih sredstava za kontrolirano otpuštanje i poboljšanu učinkovitost liječenja psorijaze.[25-26]

6.5. Heat shock protein 90 (HSP90)

Jedan od najprisutnijih proteina šaperona koji sudjeluju u savijanju, stabilizaciji i aktivaciji supstratnih proteina kao što su transkripcijski faktori i

unutarstanične signalne molekule koje potiču upalu je heat shock protein 90 (HSP90). Smatra se da HSP90 ima ulogu u patogenezi psorijaze preko različitih slojeva kože te da je izbijanje psorijaze u korelaciji s ekspresijom HSP90. Inovativnom terapijskom strategijom za liječenje psorijaze, ali i raznih drugih imunološki posredovanih poremećaja kože smatra se inhibicija HSP90. Jedan takav inhibitor, RGRN-305 (CUDC-305) pokazao je obećavajuće rezultate u modelu psorijatičnog miša kojemu su transplantirane ljudske stanice kože. Osim toga, in vitro studije su pokazale smanjenje ekspresije gena koji kodiraju upalne citokine kao što su TNF- α i IL-23. Što se tiče kliničkih ispitivanja, većina pacijenata koji su primili RGRN-305 razvili su osip, no ozbiljnije nuspojave nisu zabilježene. Također se provela i analiza transkriptoma kože kojom se otkrilo brzo i stabilno smanjenje prisutnih upalnih citokina koji su potaknuti pomoću TNF- α i IL-23, odnosno koje luče Th17 stanice kao što su IL-17 i IL-22. [27]

7. Zaključak

Psorijaza kao kronična, imunološki posredovana bolest predstavlja značajan izazov liječenju, upravo zbog svoje kompleksne patogeneze, varijabilne kliničke slike i utjecaja na kvalitetu života pacijenata. U ovome radu, posvetila se pažnja svim aspektima bolesti, s posebnim naglaskom na patogenezu bolesti i njenom liječenju čime se nastoji pružiti sveobuhvatan pregled trenutnog stanja, ali i budućih smjernica u liječenju psorijaze. Iako su postojeće terapije za psorijazu značajno napredovale, s obzirom na sve izazove koje psorijaza donosi, stalna istraživanja i razvoj novih metoda liječenja su neophodni za razvitak još učinkovitijih i sigurnijih terapijskih pristupa, poboljšanje ishoda za pacijente, ali ujedno i za bolje razumijevanje psorijaze u budućnosti. Liječenje psorijaze ne bi se trebalo fokusirati samo na ublažavanje kožnih simptoma, već i na sveukupno zdravlje pacijenata, uključujući fizičko, emocionalno i psihičko stanje. Stoga, personalizirani pristupi liječenju, koji uzimaju u obzir individualne karakteristike pacijenata, genetske predispozicije i specifične uzročnike bolesti, te koji uključuje liječenje fizičkih simptoma, kao i psihološku podršku, predstavljaju budućnost u liječenju psorijaze. Osim toga, edukacija pacijenata o bolesti, dostupnim terapijama i načinima upravljanja simptomima ključna je za uspješno liječenje i poboljšanje kvalitete života.

8. Literatura

- [1] Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. **International Journal of Molecular Sciences** 2019; 20*: 4347.
- [2] Langley RGB, Krueger RR, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. **Annals of the Rheumatic Diseases** 2005; 64*: 18-23.
- [3] Weigle N, McBane S. Psoriasis. **American Academy of Family Physicians** 2013; 87*: 626-633.
- [4] Raharja A, Mahil SK, Baker JN. Psoriasis; a brief overview. **Clinical Medicine** 2021; 21*: 170-173.
- [5] Basko-Plluska JL, Petronic-Rosic V. Psoriasis: epidemiology, natural history, and differential diagnosis. **Psoriasis: Targets and Therapy** 2012; -*: 67.
- [6] Singh A, Bedi N. Psoriasis: History, Present and Future Prospects. **Current Trend sin Biotechnology and Pharmacy** 2013; 7*: 808-824.
- [7] Cowden A, van Voorhees AS. Introduction: History of psoriasis and psoriasis therapy. **Treatment of Psoriasis** 2008; -*: 1-9.
- [8] Brajac I, Gruber F. History of Psoriasis. **Psoriasis – A Systemic Disease** 2012; -*: 57-68.
- [9] Bronckers IMGJ, Paller AS, van Geel MJ, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. **Pediatric Drugs** 2015; 17*: 373-384.
- [10] Shellard EM, Rane SS, Eyre S, Warren RB. Functional Genomics and Insights into the Pathogenesis and Treatment of Psoriasis. **Biomolecules** 2024; 14*: 548.

- [11] Čabrijan L, Kehler T. Udruženost psorijaze s drugim bolestima. **Acta Med Croatica** 2015; 69* : 59-63.
- [12] Alshobaili HA, Shahzad M, Al-Marshood A, Khalil A, Settin A, Barrimah I. Genetic background of psoriasis. **International Journal of Health Sciences** 2010; 4* : 23-29.
- [13] Oji V, Luger TA. The skin in psoriasis: assessment and challenges. **Clinical and Experimental Rheumatology** 2015; 33* : 14-19.
- [14] Petit RG, Cano A, Ortiz A, Espina M, Prat J, Muñoz M, Severino P, Souto EB, García ML, Pujol M, Sánchez-López E. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. **International Journal of Molecular Sciences** 2021; 22* : 4983.
- [15] Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. **International Journal of Molecular Science** 2019; 20* : 1475.
- [16] González-Parra S, Daudén E. Psoriasis and Depression: The Role of Inflammation. **Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)** 2019; 110* : 12-19.
- [17] Jiang Y, Chen Y, Yu Q, Shi Y. Biologic and Small-Molecule Therapies for Moderate-to-Severe Psoriasis: Focus on Psoriasis Comorbidities. **BioDrugs** 2023; 37* : 35-55.
- [18] Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? **British Journal of Dermatology** 2020; 182* : 840-848.
- [19] Van De Kerkhof P. From Empirical to Pathogenesis-Based Treatments for Psoriasis. **Journal of Investigative Dermatology** 2022; 142* : 1778-1785.
- [20] Bodnár K, Fehér P, Ujhelyi Z, Bácskay I, Józsa L. Recent Approaches for the Topical Treatment of Psoriasis Using Nanoparticles. **Pharmaceutics** 2024; 16* : 449.

- [21] Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current Development in the Immunology of Psoriasis. **The Yale Journal of Biology and Medicine** 2020; 93* : 97-110.
- [22] Sancin SL. Topikalni pripravci za prekrivanje dermatoloških problema kože. **Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb** 2023; -* : 11-60
- [23] Ran D, Cai M, Zhang X. Genetics of psoriasis: a basis for precision medicine. **Precision Clinical Medicine** 2019; 2* : 120-130.
- [24] Mateu-Arrom L, Puig L. Genetic and Epigenetic Mechanisms of Psoriasis. **Genes** 2023; 14* : 1619.
- [25] Lee H, Kim M. Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis. **International Journal of Molecular Sciences** 2023; 24* : 13313.
- [26] Jiang Y, Chen Y, Yu Q, Shi Y. Biologic and Small-Molecule Therapies for Moderate-to-Severe Psoriasis: Focus on Psoriasis Comorbidities. **BioDrugs** 2023; 37* : 35-55.
- [27] Caramona-Rocha E, Rusiñol L, Puig L. New and Emerging Oral/Topical Small-Molecule Treatments for Psoriasis. **Pharmaceutics** 2024; 16* : 239.
- [28] Drakos A, Torres T, Vender R. Emerging Oral Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Review of Pipeline Agents. **Pharmaceutics** 2024; 16* : 111.
- [29] Shellard EM, Rane SS, Eyre S, Warren RB. Functional Genomics and Insights into the Pathogenesis and Treatment of Psoriasis. **Biomolecules** 2024; 14* : 548.