

# PSORİASİS TEDAVİSİNDE BİREYSEL TEDAVİ

**Prof. Dr. Burhan Engin**

**İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa**

**Cerrahpaşa Tıp Fakültesi**

**Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı**

# PSORİASİSTE HASSAS TIP

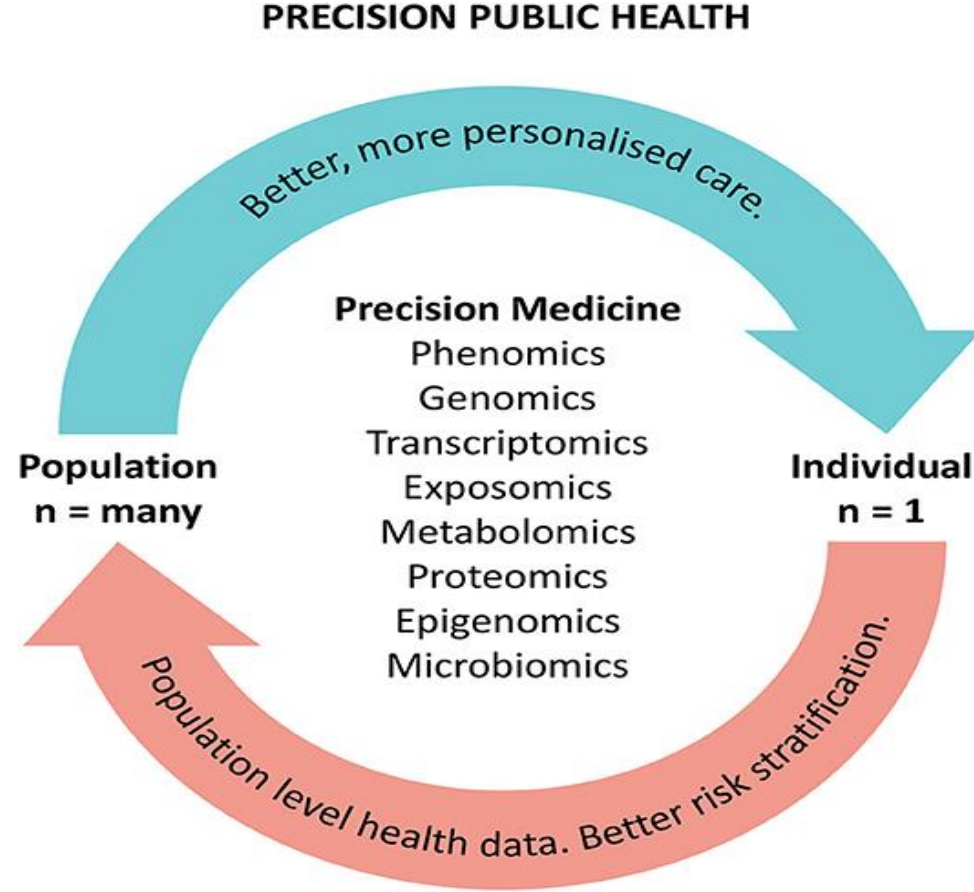
- Bireysel hastanın genetik, epigenetik, hücresel ve/veya moleküler fenotipine göre uyarlanmış “kişiselleştirilmiş” ve “kesin” yaklaşımı benimsemelidir
- Dünya Sağlık Örgütü **2016 psoriasis raporu**, hastaların esasen kişiselleştirilmiş veya hassas ilaçlar olan “kapsamlı, bireysel olarak uyarlanmış tedaviye” erişmeleri gerektiğini tavsiye etti

## Global report on PSORIASIS



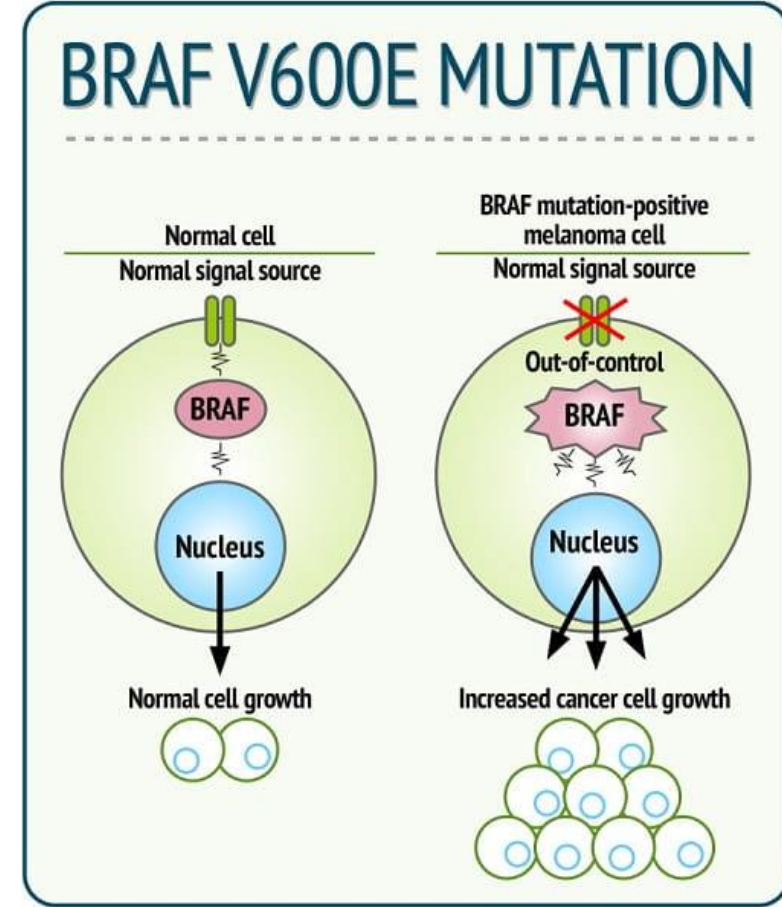
# GİRİŞ

- Hassas tıp, genlerde, çevrede ve yaşam tarzındaki bireysel değişkenliği dikkate alan
- **Hastalık tedavisi ve önlenmesine** yönelik gelişmekte olan bir yaklaşımdır.
- Genomik tarafından üretilen verileri proteomik ve metabolomik dahil olmak üzere diğer omiklerle birleştiren psoriatik hastalıkta hasta sonuçlarını iyileştirmek için yeni bir sınırı temsil eder.



# GİRİŞ

- Bazı hastalık alanlarında (**özellikle onkoloji**) önemli ve etkileyici ilerlemeler kaydedilmektedir.
- Bugüne kadar, hassas tıbbın uygulanması büyük ölçüde **genomik verilere** dayanmıştır.
- Bu kuşkusuz önemli olmakla birlikte, bireyin klinik durumuna ve terapötik müdahalelere tepkisine katkıda bulunan genler ve çevre arasındaki karmaşık etkileşimin sadece bir bileşenini temsil eder



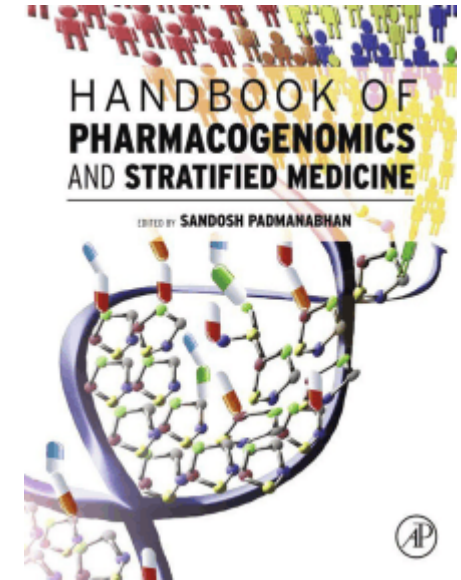
> J Dermatolog Treat. 2019 Jun;30(4):410-413. doi: 10.1080/09546634.2018.1527434.

Epub 2018 Nov 5.

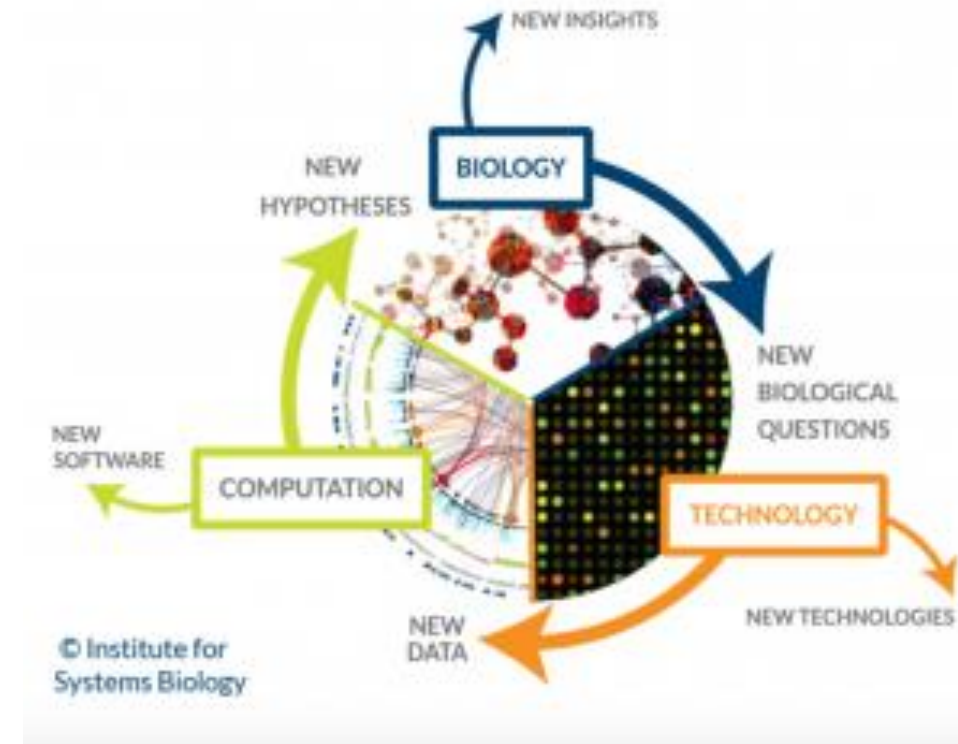
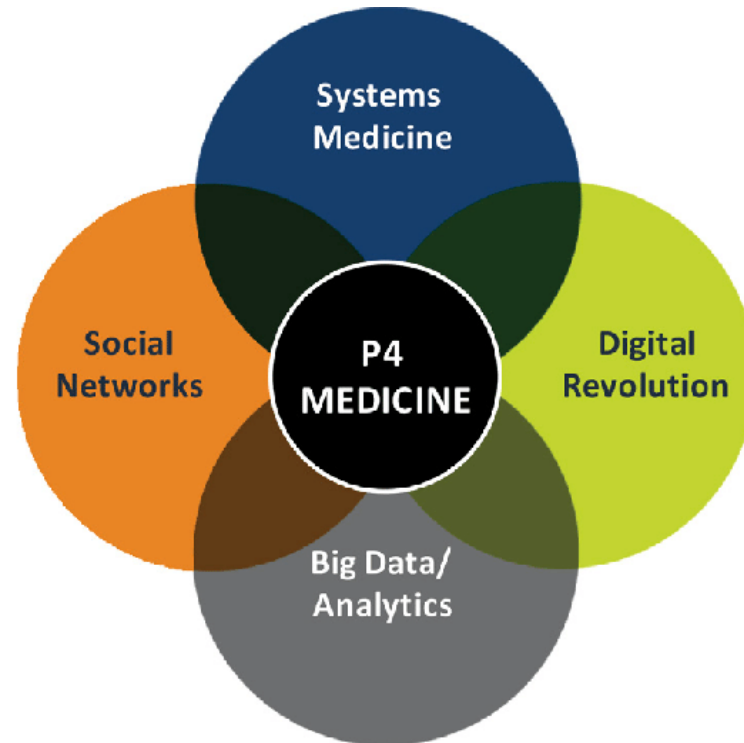
## Pharmacogenomics/updated for precision medicine in dermatology

Le Hanh Dung Do <sup>1</sup>, Howard Maibach <sup>2</sup>

- Farmakogenomik, çeşitli kaynak ve düzenlemelerin desteğiyle geleceğin tıbbının anahtarıdır.
- Son zamanlarda dermatolojide farmakogenomiklerden, V600E mutasyonlu melanom hastalarında vemurafenib kullanılması ve anti-aging terapötiklerinde farmakogenomiklerin uygulanmasını önermek dahil olmak üzere geniş bir şekilde bahsedilmektedir.



# Leroy Hood Diagram

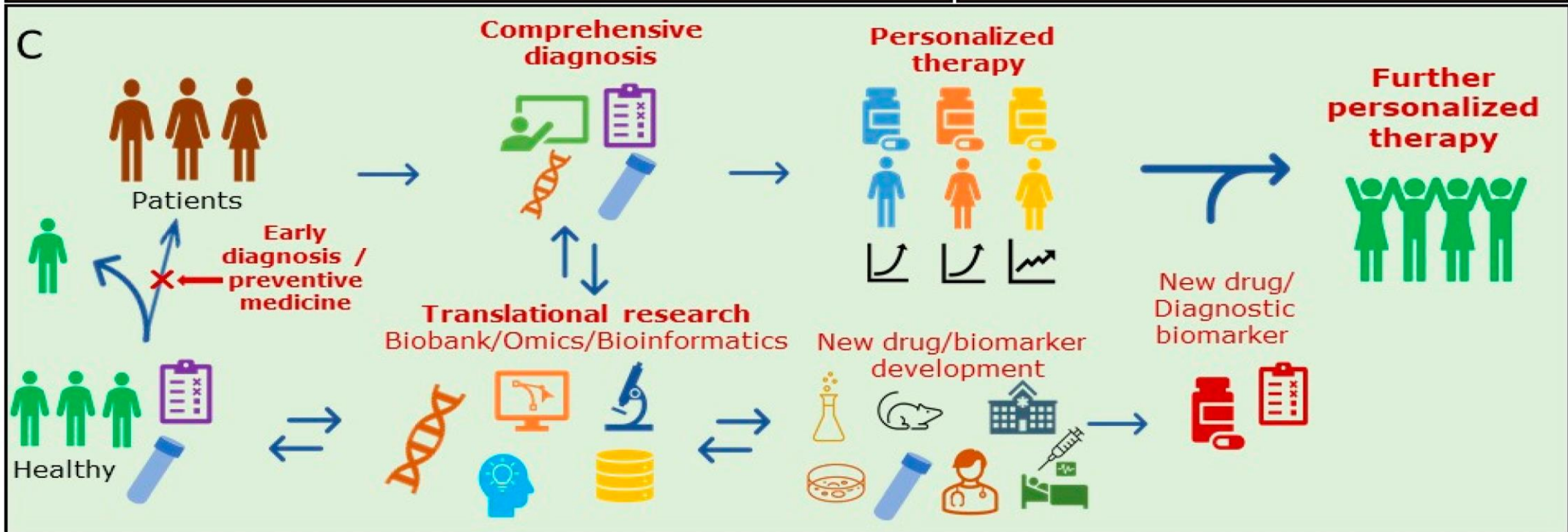
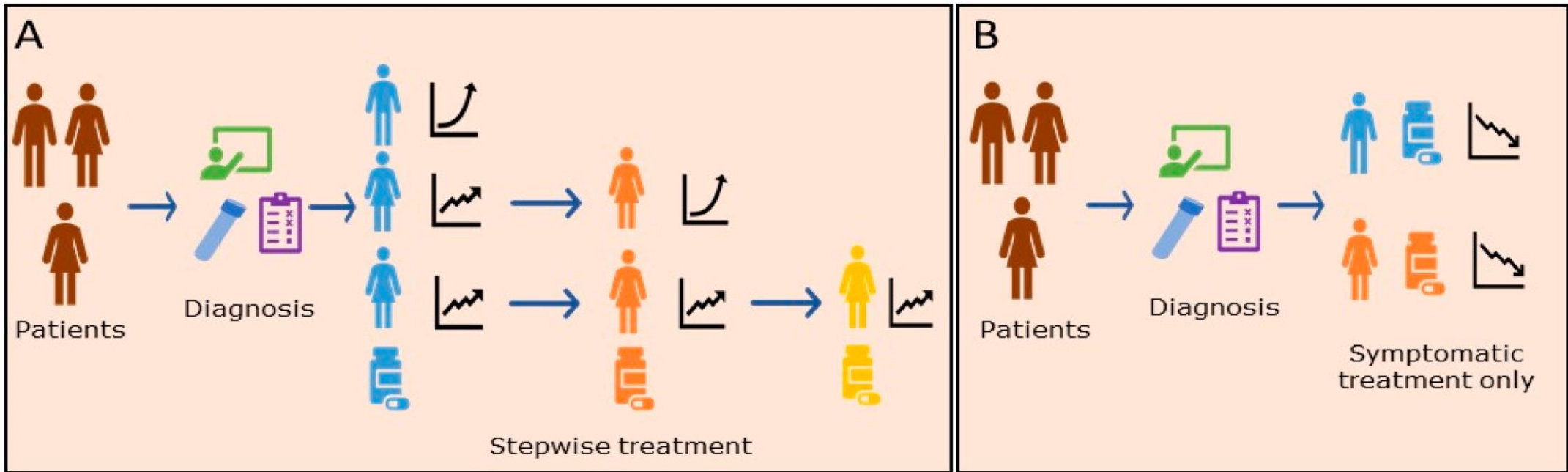


## Tek beden herkese uyar, geleneksel tıbbın paradigması

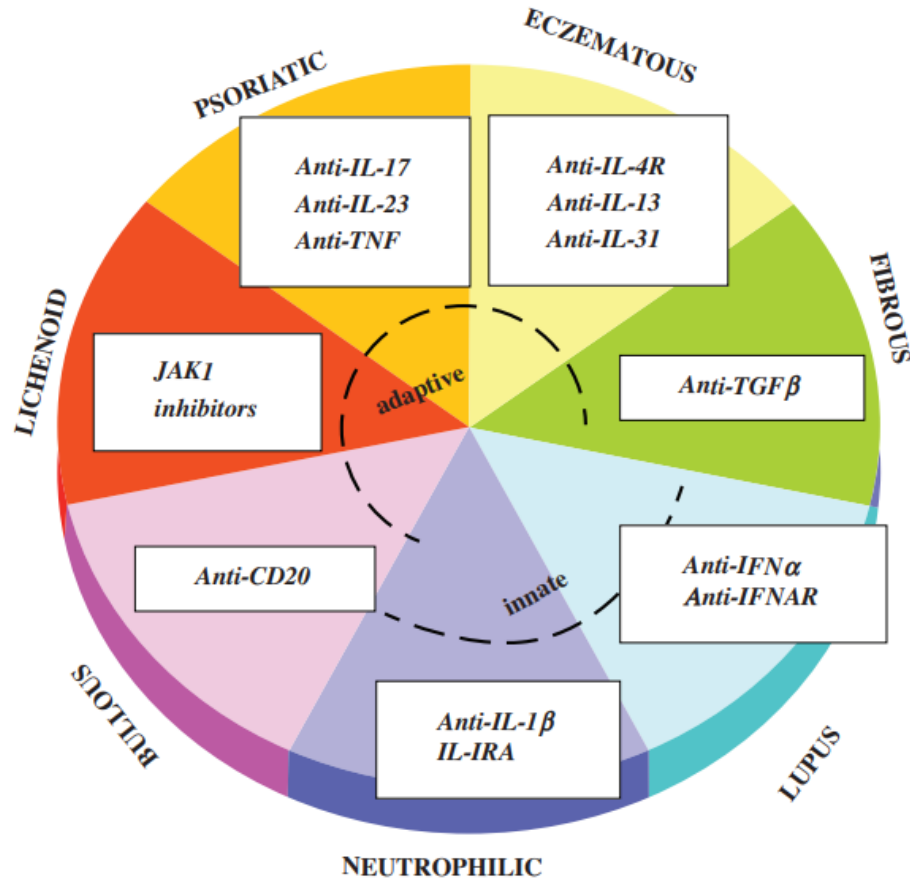
- **Tek beden herkese uymuyor!**
- 'Dođru hastaya doğru zamanda doğru endikasyon için doğru ilacın doğru dozunu' sağlamak kişiselleştirilmiş tıbbın ana hedefidir
- Yukarıdaki ilkelerin bir varyantı, "doğru hedef, doğru doku, doğru güvenlik, doğru hastalar ve doğru ticari potansiyel"e odaklanarak ilaç endüstrisinde araştırma ve geliştirme üretkenliğini artırmak için "**5R çerçevesinde**" bulunabilir









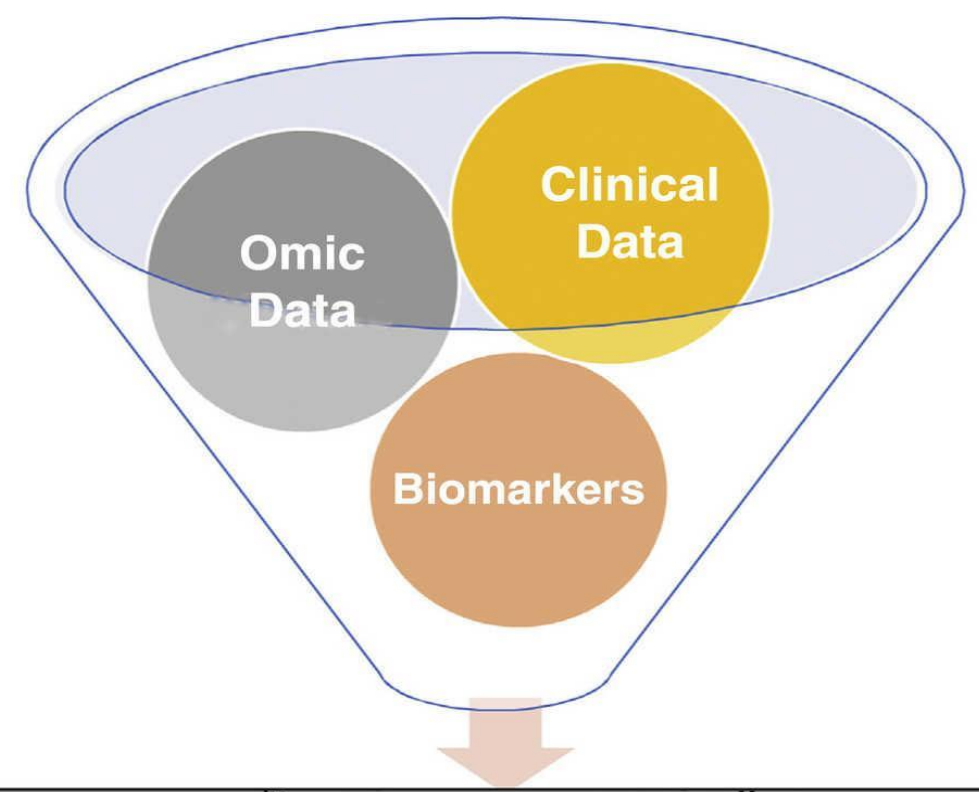


İnflamatuvar hastalıklarda hedefe yönelik tedaviler sayesinde **daha az yan etki profili ile tedavi başarısı** sağlanmaktadır

# Hassas tıp

Hassas tıp, proteomik ve metabolomik dahil olmak üzere diğer omiklerle genomik tarafından üretilen verileri birleştiren psöriatik hastalıkta hasta sonuçlarını iyileştirmek için yeni bir tedavi seçeneğini temsil eder

Makine öğrenimi ve yapay zeka yaklaşımlarıyla "büyük veri" analitiği kullanılarak, bir bireyin moleküler ve klinik verileri, popülasyon düzeyindeki verilerin arka planına karşı analiz edilebilir.



"Artificial Intelligence"

Patient Stratification  
(molecular phenotypes)

Personalized Therapy

Complete and Sustained Response

# Psoriasis. bireysel yaklaşım

Bireysel hastalar arasında birçok fark vardır

Tırnak değişiklikleri hastaların %30'unda meydana gelir ve artrit ile ilişkili olabilir

Hastalığın seyri ve komorbiditelerin gelişip gelişmeyeceği tahmin edilemez

Bazı hastalarda yıllarca stabil psoriatik plaklar kalabilir, diğerlerinde ise remisyon ve alevlenmeler görülebilir

Bazı hastalarda deri yaralanmalarının olduğu bölgelerde psoriasis (Koebner pozitif hastalar) gelişirken diğerlerinde gelişmez

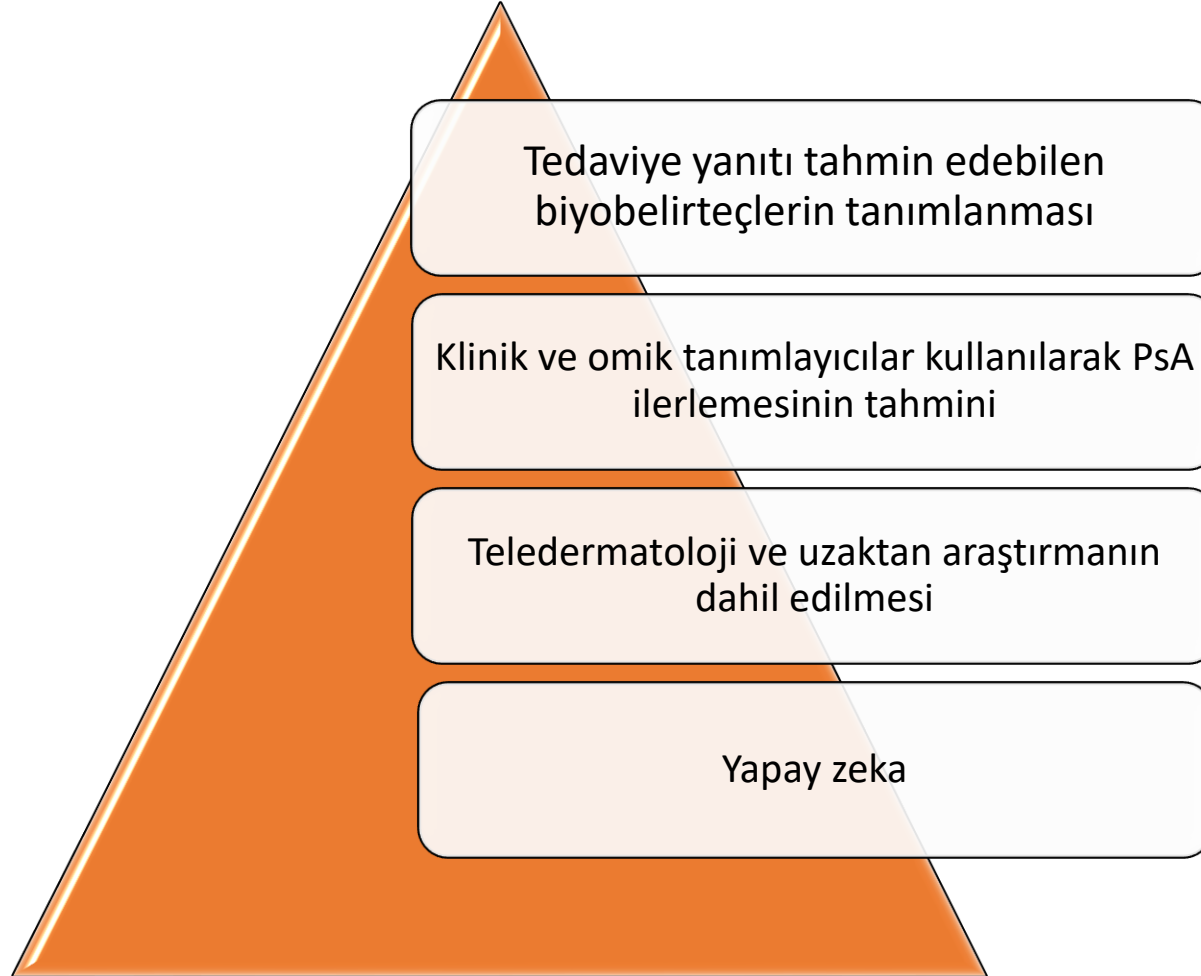
# Psoriasis. bireysel yaklaşıım

Bazı hastalar sistemik tetikleyici faktörlerle alevlenmeler yaşarken diğersleri yaşamaz

Bir kısım hastalar topikallere iyi yanıt verebilirken, diğersleri sistemik tedavilere veya biyolojik ilaçlara ihtiyaç duyabilir

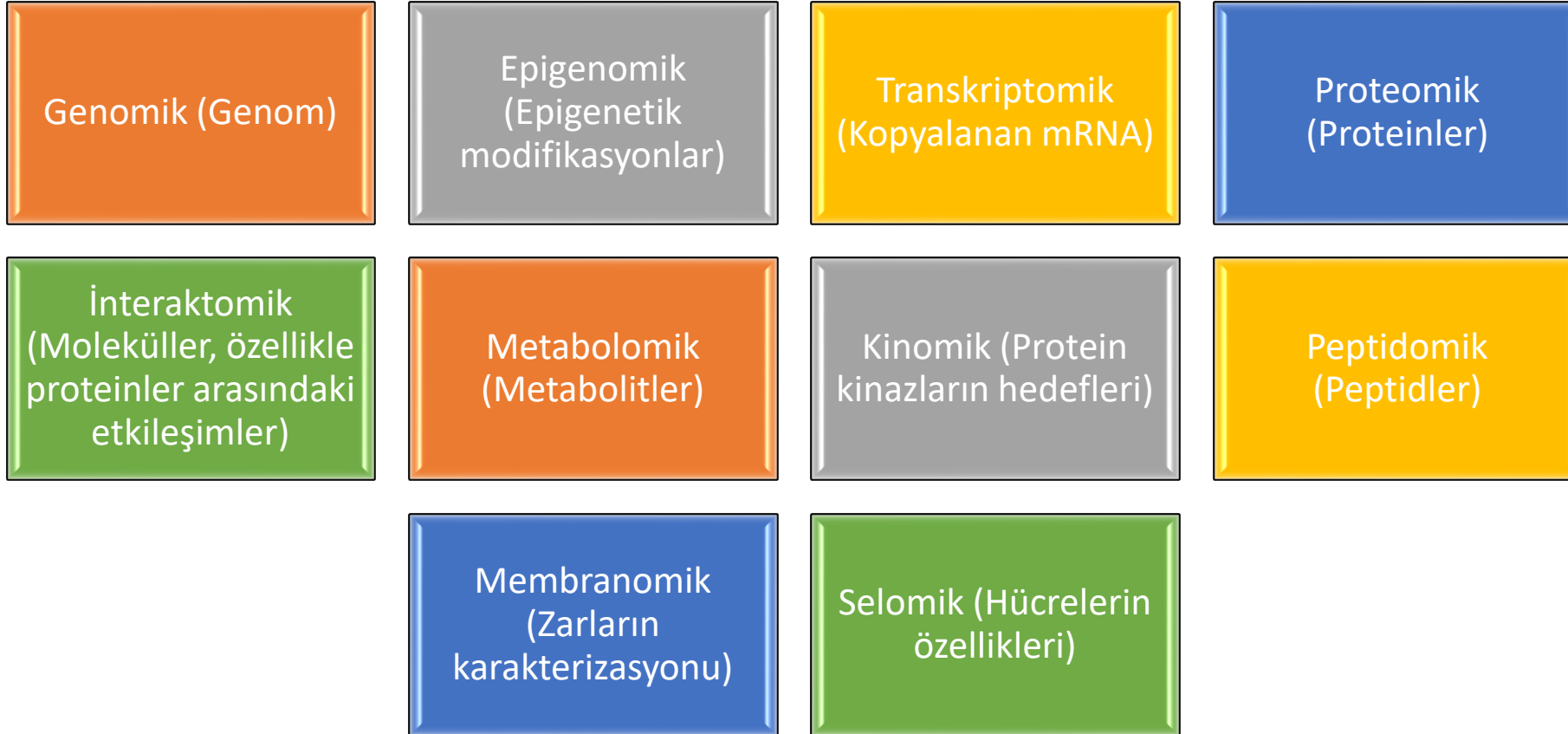
Tedaviye yanıt verme ve psoriatik sürecin stabilitesi, bireysel bir hastada zamanla değışebilir

# Hassas tıp. Psoriasis ve komorbiditelerinin yönetiminde uygulanma şekilleri





# OMİK TABAN sınıflandırılması



# Genomik (DNA)

**Psoriasis hastalığının gelişiminde genetik risk faktörlerinin rolü iyi incelenmiştir ve çok sayıda kromozomal lokus ve alel tanımlanmıştır**

Çalışmalar, HLA-C\*06:02'nin beyaz ırk ve Çinli popülasyonlarda, özellikle **erken başlangıçlı** ve daha **şiddetli hastalıkla** güçlü bir şekilde bağlantılı olduğunu belirlemiştir

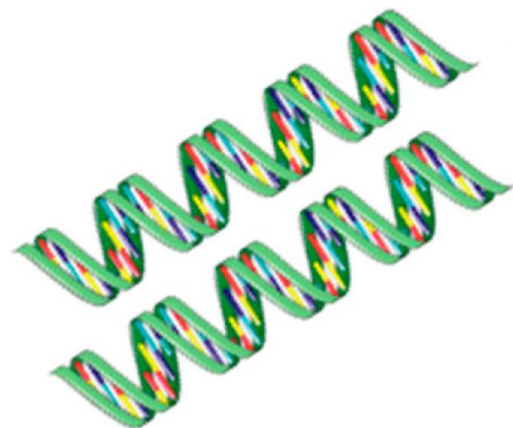
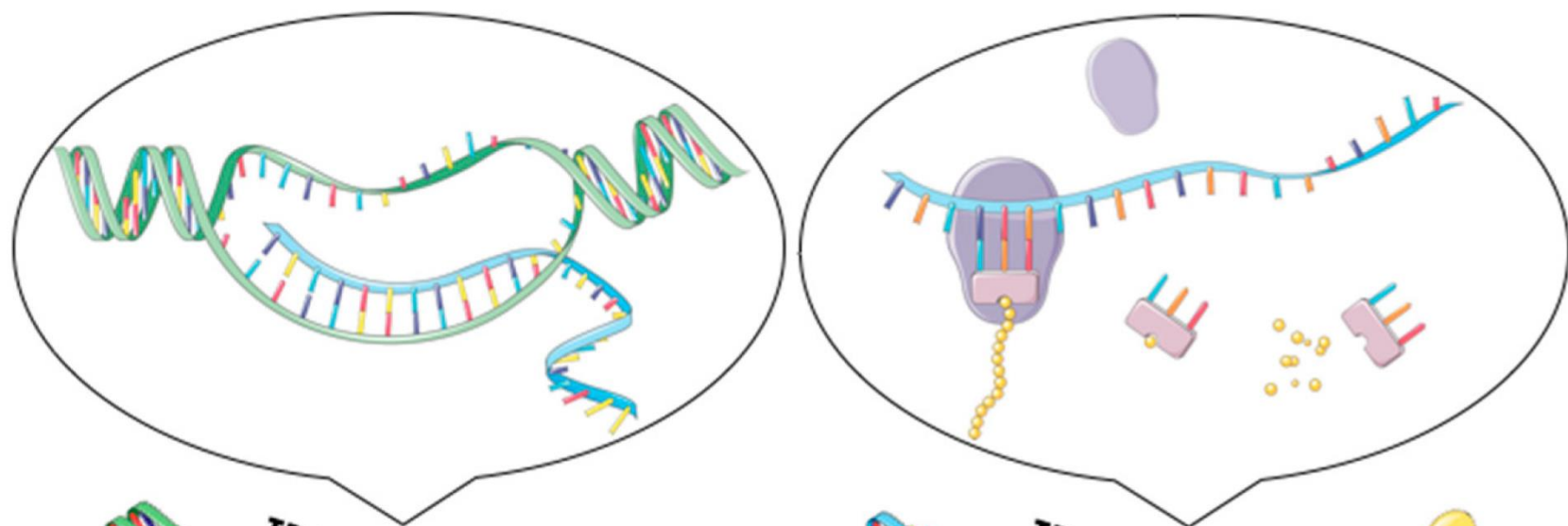
HLA-C\*06:02 sadece psoriasis hastalığına yatkınlıkla bağlantılı olmayıp, sırasıyla ustekinumab ve adalimumab'a verilen yanıtın pozitif ve negatif bir belirleyicisi olduğu bulunmuştur

- Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. Am J Hum Genet. 2006;78(5):827-851.
- Fan X, Yang S, Huang W, et al. Fine mapping of the psoriasis susceptibility locus PSORS1 supports HLA-C as the susceptibility gene in the Han Chinese population. PLOS Genet. 2008;4(3):e1000038.
- Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Strange A, Capon F, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. Nat Genet. 2010;42(11): 985-990.

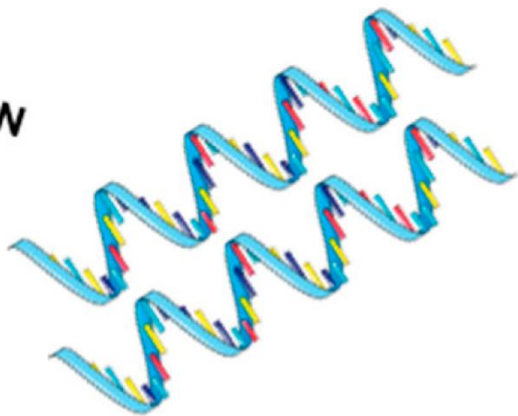
# Polimorfizmler ve Tedaviye Yanıt Arasındaki İlişki Türlerini Gösteren Psoriasis Yönelik Sistemik Tedaviler Üzerine Farmakogenetik Çalışmalar

Drug	Authors, Year	Type of Study	Duration	No of Subjects	Biomarker	Association	Outcome Measure
Methotrexate	Campalani et al <sup>21</sup> 2007	Retrospective study	12 weeks	203	MTHFR	No association	PASI75
	Warren et al <sup>22</sup> 2008	Pharmacogenetic study	12 weeks	374	rs35592 (ABCC1)	Positive	/
					rs2238476 (ABCC1)	Positive	
					rs28364006 (ABCC1)	Positive	
					rs17731538 (ABCG2)	Positive	
	rs13120400 (ABCG2)	Positive					
	Warren et al <sup>20</sup> 2009	Pharmacogenetic study	12 weeks	374	MTHFR	No association	PASI75
	Ando et al <sup>17</sup> 2013	Prospective study	12 weeks	142	MTX-PG <sub>5</sub>	Positive	DAS28-3
Indhumathi et al <sup>24</sup> 2017	Case-control study	12 weeks	189	HLA-C*06:02 POS	Positive	PASI75	
				rs3761548 (FOXP3)	Positive		
West et al <sup>29</sup> 2017	Case-control study	1 year	70	HLA-Cw6 POS	Positive	Treatment duration beyond 12 months;	

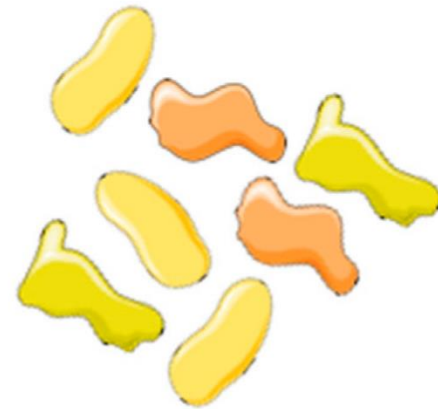
Drug	Authors, Year	Type of Study	Duration	No of Subjects	Biomarker	Association	Outcome Measure
					Corf72	Positive	
					TNFRSF1A	Negative	
					HTR2A	Negative	
					NFKBIA	Negative	
					ADAM33	Negative	
					IL13	Negative	
	Loft et al <sup>80</sup> 2018	Prospective study	12 weeks	230	rs1143623 (IL1B)	Positive	PASI50, PASI75
					rs1143627 (IL1B)	Positive	
					rs8177374 (TIRAP)	Positive	
					rs5744174 (TLR5)	Positive	
Connel et al <sup>81</sup> 2021	Genome-wide association study (GWAS)	40 weeks	439	rs35569429 (Chromosome 4) deletion	Negative	PASI50, PASI75 PASI90, PASI100	
Adalimumab and ustekinumab	Dand et al <sup>86</sup> 2019	Observational study	48 weeks	487	HLA-C	No association in case of HLA-C06 positivity. In case of HLA-C06 negativity association with adalimumab	PASI75, PASI90, PASI100
Ustekinumab	Van Der Reek <sup>82</sup> 2017	Observational study	12 weeks	234	rs3213094 (IL12b)	Positive	PASI75
rs610604 (TNFAIP3)					Positive		
rs6427528 (CD84)					Positive		
CD84 (the heterozygosity, GA)					Positive		
Etanercept							
Adalimumab and ustekinumab							
Secukinumab	Costanzo et al <sup>89</sup> 2018	Phase III clinical trial (The SUPREME study)	24 weeks	434	HLA-C*06:02 POS	No association	PASI50, PASI75, PASI90, PASI100
	Anzengruber et al <sup>91</sup> 2018	Real-life retrospective study	12 weeks	18	HLA-C*06:02 POS	No association	PASI50, PASI75, PASI90
	Papini et al <sup>90</sup>	An extension	72 weeks	434	HLA-C*06:02 POS	No association	PASI75, PASI90, PASI100



**TRANSCRIPTION**



**TRANSLATION**



**GENOMICS (DNA)**

genetic tests  
gene panel sequencing  
whole exome sequencing

**TRANSCRIPTOMICS (RNA)**

RNA sequencing  
RNA microarrays

**PROTEOMICS (PROTEINS)**

protein arrays



# Transkriptomikler (RNA)

- RNA dizilimi (RNA-seq)
- Transkriptomik analiz psoriatik hastaları **belirli tedavilere yanıt için potansiyel biyobelirteçler olarak hizmet edebilen farklı hastalık endotiplerine göre** sınıflandırabilir.



# Proteomik

Protein ekspresyonunu incelemek önemlidir, çünkü gen ekspresyonunu ölçmek bazen sadece protein seviyelerini tahmin edebilir

Örneğin, mikroRNA'lar hedef genlere bağlanabileceğinden ve onların ekspresyonunu değişik orada etkileyebileceğinden, tüm mRNA'ların translasyonu gerçekleşmez

# Mikrobiyom



Deri mikrobiyotası psoriasis gelişiminde tetikleyici olarak katkıda bulunabileceğinden, çeşitli mikrobiyal popülasyonların rolü psoriasisde giderek daha fazla araştırılmaktadır

Bir çalışma, psoriatik lezyonlarda antimikrobiyal peptidlerde bir artış olduğunu bulmuştur

*Diğer çalışmalar, deri komensalleri olarak kabul edilen Propionobacterium türlerinin psoriatik lezyonlarda daha az belirgin olduğunu bulmuştur.*

Ancak deri mikrobiyomu ile psoriasis arasındaki kesin ilişkiyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

1. Langan EA, Griffiths CEM, Solbach W, Knobloch JK, Zillikens D, Taçi D. The role of the microbiome in psoriasis: moving from disease description to treatment selection? Br J Dermatol. 2018;178(5): 1020-1027
2. Morizane S, Gallo RL. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis. J Dermatol. 2012;39(3):225-230
3. Fahlén A, Engstrand L, Baker BS, Powles A, Fry L. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. Arch Dermatol Res. 2012;304(1):15-22
4. Jagielski T, Rup E, Ziółkowska A, Roeske K, Macura AB, Bielecki J. Distribution of Malassezia species on the skin of patients with atopic dermatitis, psoriasis, and healthy volunteers assessed by conventional and molecular identification methods. BMC Dermatol. 2014; 14:3

# Psoriasisde Hassas Tıp. MOBİL UYGULAMALAR VE TELEDERMATOLOJİ

Tıbbi ziyaretleri bir hastanın kişisel koşullarına göre uyarlamak, bir tür hassas tıp olarak kabul edilebilir

Çoğu hasta, en belirgin şekilde kırsal kesimde ve yetersiz hizmet alan topluluklarda olmak üzere, **dermatologlara erişmekte hala zorluk yaşıyor**

COVID-19 salgını, dermatologları acil vakalara yönelik yüz yüze ayakta tedavi ziyaretlerini azaltmaya ve kronik hastalıklardan etkilenen hastalar için dermatoloji konsültasyonu ve sürekliliğini sürdürmek için teledermatolojiyi kullanmaya sevk etti

# Psoriasisde Hassas Tıp.

## MOBİL UYGULAMALAR VE TELEDERMATOLOJİ

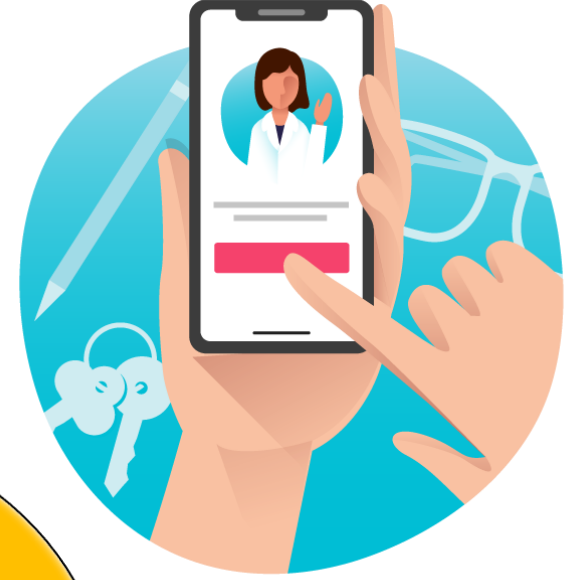
Hasta ve hekimin bir görüntülü arama yoluyla gerçek zamanlı olarak etkileşime girdiği senkronize, canlı bir konsültasyon



Asenkron bir sakla ve ilet sistemidir



Teledermatolojik uygulama tipleri





# Psoriasisde Hassas Tıp. MOBİL UYGULAMALAR VE TELEDERMATOLOJİ

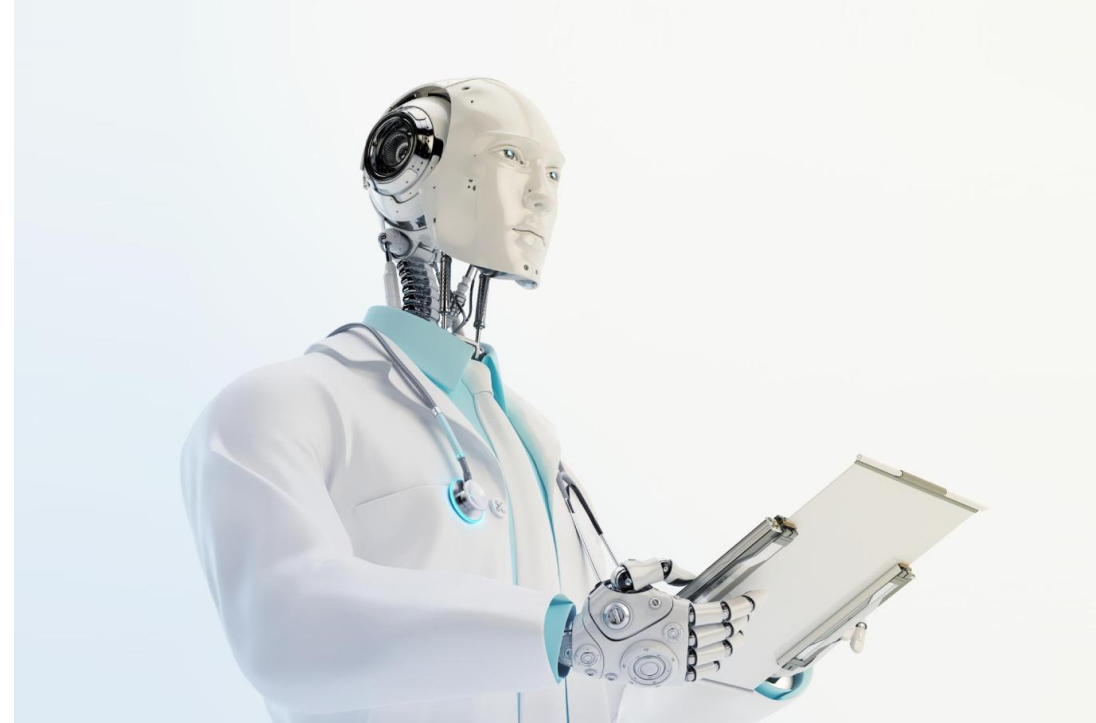
2018'de yapılan bir çalışmada 296 katılımcı, Kaliforniya ve Kolorado'daki ayakta tedavi kliniklerinden ve genel yetişkin popülasyonundan alındı.

Çalışmanın birincil ve ikincil sonlanım noktaları, çevrimiçi ve yüz yüze gruplar arasında başlangıçtan itibaren ortalama PASI skoru ve psoriasisden etkilenen vücut yüzey alanı (BSA) ortalamasındaki sapmayı araştırmaktı

Sonuçlar, iki grup arasında PASI iyileşmesinde (-0,27; %95 güven aralığı [CI] [-0,85, 0,31]) ve BSA'da (-%0,05; %95 GA [-1,58, 1,48]) minimal fark olduğunu gösterdi. Bu çalışmalar, teledermatolojinin psoriasis gibi kronik deri durumlarını yönetmede yüz yüze ziyaretler kadar etkili olduğu sonucuna varmıştır.

# Psoriasisiste Hassas Tıp. Yapay Zeka

- Dermatolojide yapay zeka öğrenimi alanı, artan **büyük ölçekli omik veri kümelerinin** yanı sıra **dijitalleştirilmiş sağlık kayıtlarının** kullanımıyla giderek daha önemli hale geliyor.
- **Hastalık seyrini veya**
- **Belirli tedavilere yanıtı tahmin edebilme**
- Sonuç olarak, yapay zeka öğrenimi, **linik karar verme kılavuzları ve kişiselleştirilmiş öneriler** sunabilecektir



# HASSAS TIPTA BİYOBELİRTEÇLERİN ROLÜ

- Hassas veya tabakalı tıp, bir hastalık kategorisinde biyobelirteçler kullanılarak
- **Tedavinin erken aşamalarında tanımlanabilen alt popülasyonlar olduğu fikrine dayanır.**
- Bu tür biyobelirteçler, **belirli ilaçlara verilen klinik yanıtı tahmin etmek** ve böylece belirli denekler için en uygun terapötik maddenin seçimine rehberlik etmek için kullanılabilir.
- Bu kavramlar öncelikle kanser alanında geliştirilmiştir
- Ancak, BADBIR ve PSORT'ta gösterildiği gibi, şimdilerde bir dizi inflamatuvar bozukluğa uygulanmaktadır.



*Stuart, P. E. et al. Genome-wide association analysis of psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis reveals differences in their genetic architecture. Am. J. Hum. Genet. 97, 816–836 (2015).*

# BİYOBELİRTEÇ GELİŞTİRİLMESİ

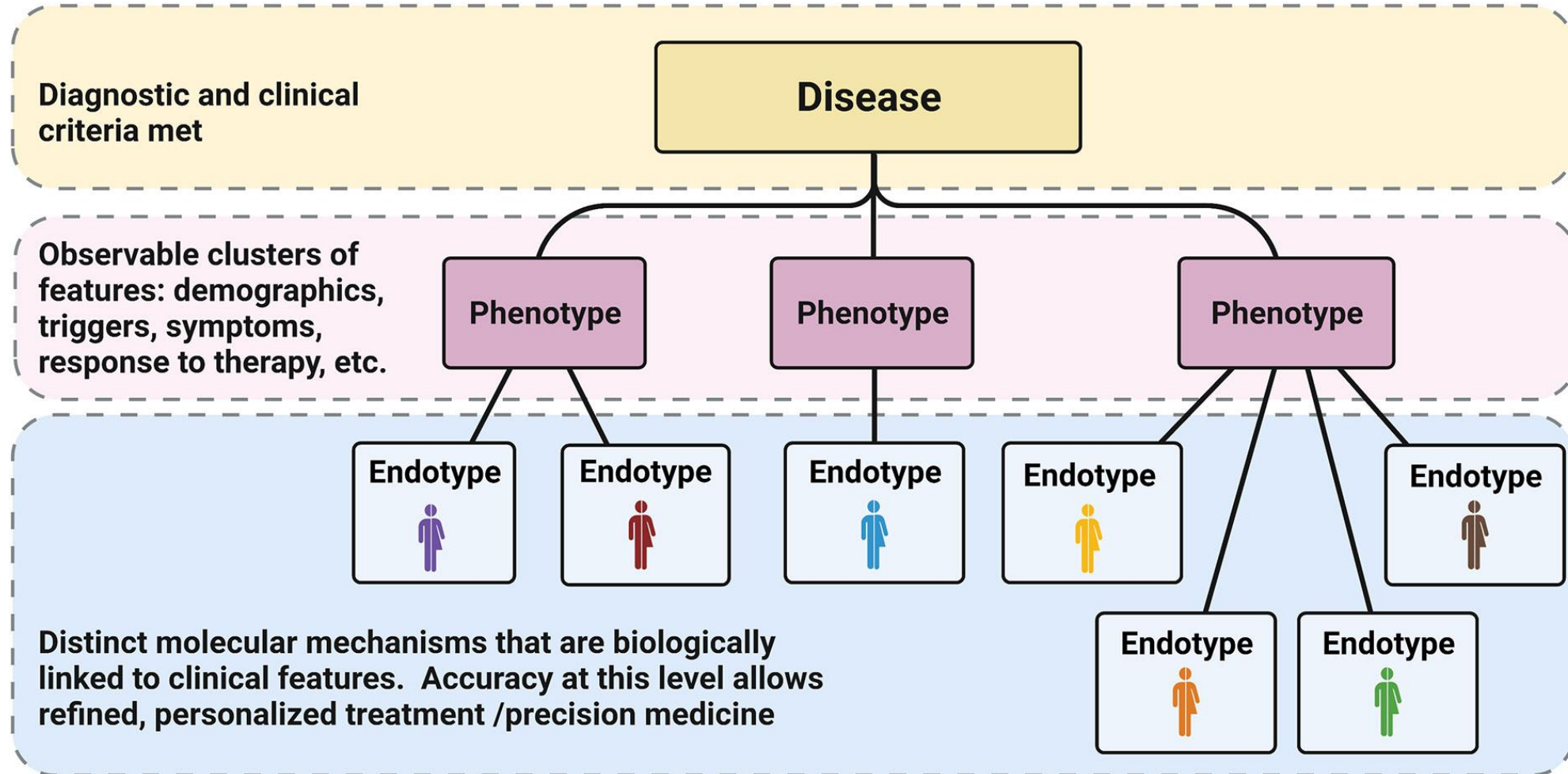
- Hastalığın ortaya çıkışını etkileyen veya öngörebilen ölçülebilir yapı ve maddeler
- Objektif olarak ölçülebilir
- Tanısal, prognostik veya prediktif özelliği olmalı

# PSORIATİK ARTRİTTE BİYOBELİRTEÇLER

Protein	Study design	Association with damage	<i>Collagen-related proteins</i>		
<b><i>Bone-related proteins</i></b>					
OPG	Cross-sectional	OPG was associated with axial radiographic total severity (erosion, osteoproliferation, shiny corners, syndesmophytes, ankylosis) and osteoproliferation severity	Serum type II collagen	Longitudinal	Serum type II collagen was associated with radiographic progression at 1 year after biologic therapy
	Cross-sectional	OPG was not associated with peripheral radiographic damage (count or erosion) or radiographic sacroiliitis		Cross-sectional	Serum type II collagen was not associated with peripheral radiographic damage (count or erosion) or radiographic sacroiliitis
MMP-3	Cross-sectional	MMP-3 was not associated with peripheral radiographic damage (count or erosion) or radiographic sacroiliitis	COMP	Cross-sectional	COMP was not associated with peripheral radiographic damage (count or erosion) or radiographic sacroiliitis
	Cross-sectional	MMP-3 was not associated with axial radiographic total severity (erosion, osteoproliferation, shiny corners, syndesmophytes, ankylosis) or osteoproliferation severity	<b><i>Acute-phase proteins</i></b>		
RANKL	Cross-sectional	RANKL correlated positively with radiographic erosion, joint-space narrowing and osteolysis scores	A-SAA	Longitudinal <sup>a</sup>	Baseline level of A-SAA independently associated with 1-year radiographic progression
	Cross-sectional	RANKL was not associated with peripheral radiographic damage (count or erosion) or radiographic sacroiliitis	Serum calprotectin <sup>b</sup>	Cross-sectional	Serum concentration of calprotectin associated with presence of peripheral radiographic damage
M-CSF	Cross-sectional	M-CSF positively correlated with radiographic erosion, joint-space narrowing and osteolysis scores	Protein S100-A12	Cross-sectional	Serum concentration of S100-A12 associated with presence of peripheral radiographic damage
	Cross-sectional	M-CSF was not associated with radiographic axial disease severity or osteoproliferation severity	hsCRP	Cross-sectional	hsCRP measurement not associated with peripheral radiographic damage (count or erosion) or radiographic sacroiliitis
Dkk-1	Cross-sectional	Dkk-1 was not associated with radiographic axial disease severity or osteoproliferation severity	CRP	Longitudinal	Elevated CRP concentration at baseline was a strong independent predictor of radiographic progression
				Longitudinal <sup>a</sup>	Serum CRP concentration at baseline was not independently associated with 1-year radiographic progression
			ESR	Longitudinal <sup>a</sup>	ESR at baseline was not independently associated with 1-year radiographic progression

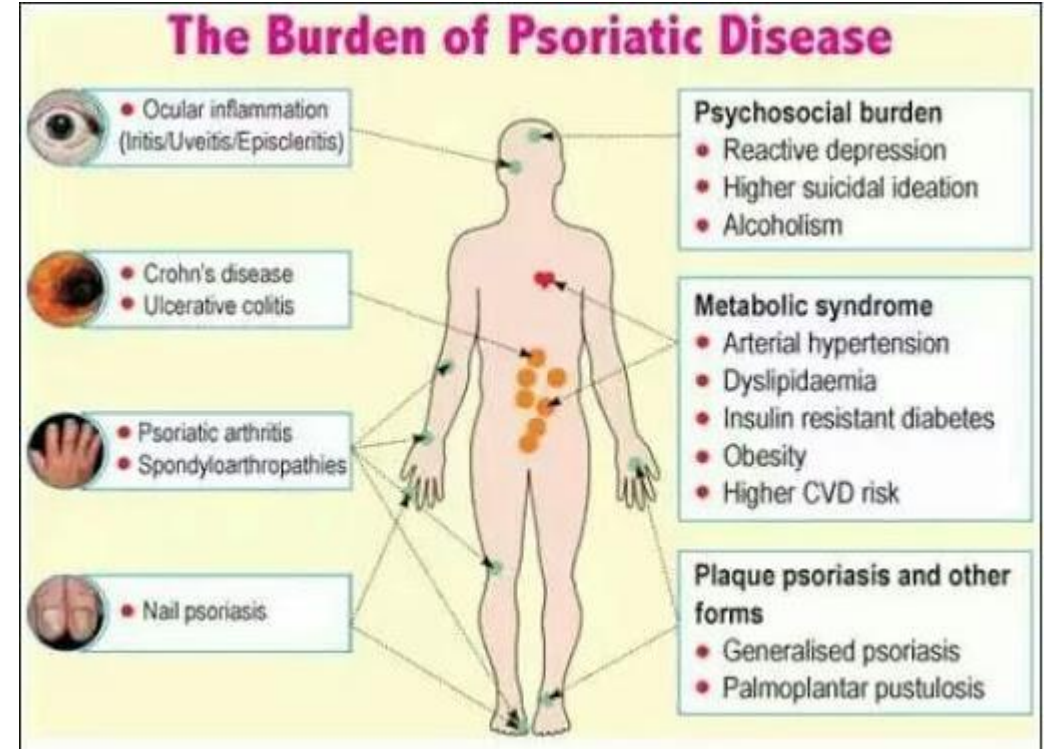


# FENOTİP VE ENDOTİP KAVRAMLARI



# PSORİASİSTE HASSAS TIP

- Hastalık endotipi kavramı, *psoriatik hastalık* gibi klinik bir etiket anlamına gelir
- PsH (PSOriatik hastalık) teriminin kullanımı, çeşitli doku ve hücrelerde **ortak inflamatuvar ve metabolik yolların** aktive edilebileceği gerçeğini pekiştirir

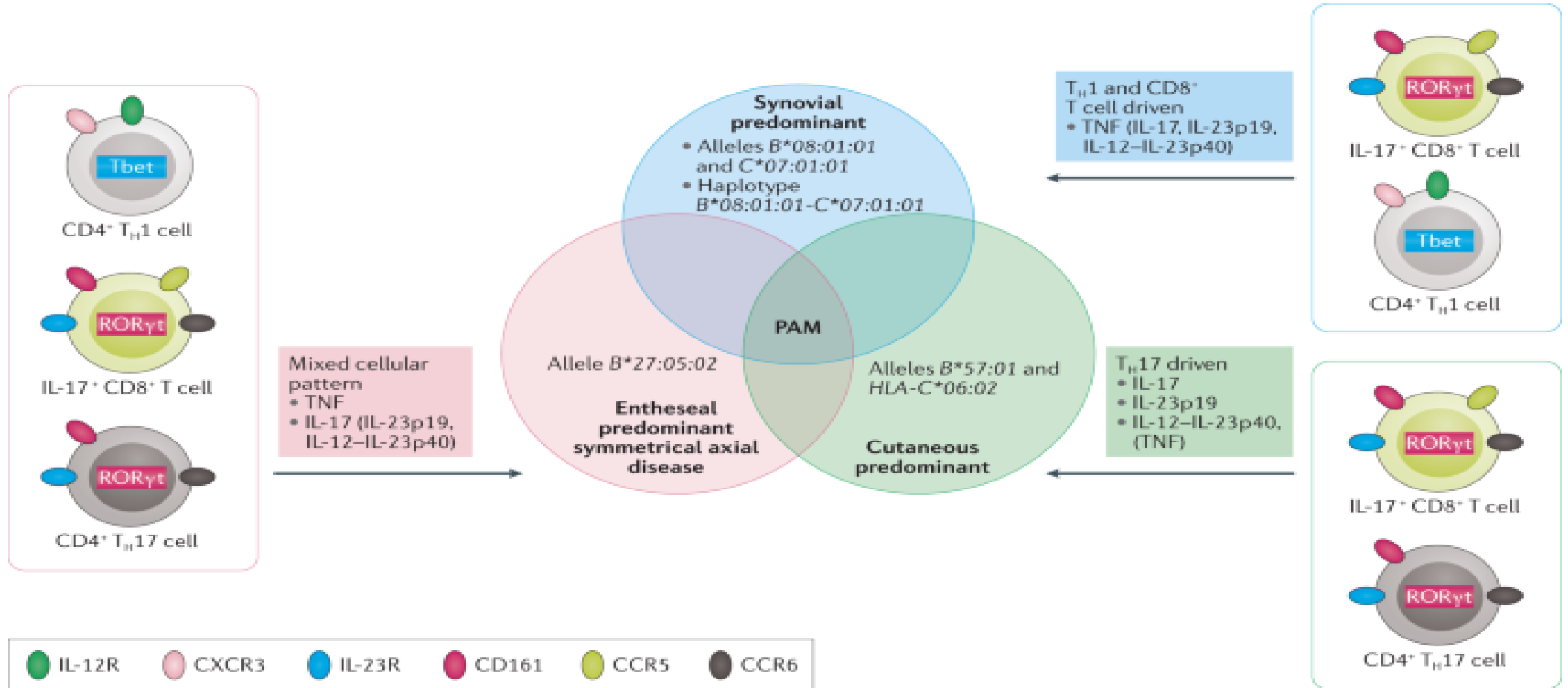


# PSORIATİK HASTALIK

- PsH'de bireysel bir hasta veya hastalık alanı için hangi tedavinin etkili olacağını tahmin etmek hem hastalar hem de doktorlar için son derece değerli olacaktır.
- **Hasta patotipini** tedavi yanıtına bağlamak, etkilenen bir bireyde hastalık etyopatogenezinin daha iyi anlaşılmasına da yol açabilir.



# HASTALIK FENOTİPLERİNE GÖRE PSORIATİK HASTALIĞIN PATOBİYOLOJİ MODELİ



# HASTALIK FENOTİPLERİNE GÖRE PSORIATİK HASTALIĞIN PATOBİYOLOJİ MODELİ

- Deri predominant PsH'de **CD8+T hücreleri (HLA-B\*57:01 ve HLA-C\*06:02 eksprese eden) dominant iken;**
- Sinovyal predominant PsH'de **HLA-B\*08:01:01 ve HLA-C\*07:01:01 eksprese eden CD8+ T hücreleri baskındır**
- IL-23–IL-17 aksının amplifikasyonu deri, tendonlar ve gastrointestinal sistemdeki doğal hücrelerin aktivasyonu yoluyla başlatılır
- Sonuçta CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T helper 1 (T<sub>TH</sub> 1) ve T<sub>TH</sub> 17'nin oluşumuyla sonuçlanır

# HASTALIK FENOTİPLERİNE GÖRE PSORIATİK HASTALIĞIN PATOBİYOLOJİ MODELİ

- PsA'da birkaç hassas tıp yaklaşımı örneği mevcuttur.
- Bir 2019 çalışması hastaları dört farklı gruba sınıflandırmak için periferik CD4 + T hücrelerinin immünofenotiplemesini kullanarak
- **PsA'da bDMARD'lar ile tedavi sınıflandırmasına yönelik ilk hassas tıp yaklaşımını sundu**

1. Aktive  $T_H$  1-dominant
2. Aktive  $T_H$  17-dominant
3. Aktive  $T_H$  1/ $T_H$  17-yüksek
4. Aktive  $T_H$  1/ $T_H$  17-düşük

# HASTALIK FENOTİPLERİNE GÖRE PSORİATİK HASTALIĞIN PATOBİYOLOJİ MODELİ

• Ustekinumab →  $_{TH} 1$ -baskın hastalara

• Sekukinumab →  $_{TH} 17$  baskın hastalara

• TNF inhibitörleri veya sekukinumab →  $_{TH} 1/_{TH} 17$ -yüksek hastalara  
(Majör deri ve eklem şikayeti olan)

• TNF inhibitörleri →  $_{TH} 1/_{TH} 17$ -düşük hastalara

• 6.ayın sonunda bu şekilde hassas tıp yaklaşımıyla tedavi alan hastalarda standart biyolojik tedavi alan hastalara göre daha düşük hastalık aktivitesi gözlemlendi.

# PSORİATİK ARTRİT

- Kanada'da 292 PsA hastası üzerinden yapılan bir çalışmada *HLA-B27* varlığında, *HLA-DR7* , ve *HLA-DQw3* alleleri yokluğunda **eklem hasarı gelişimi riskinin arttığı** belirtilmiştir

*Prieto-Perez, R. et al. New polymorphisms associated with response to anti-TNF drugs in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Pharmacogenomics J. 18, 70–75 (2018).*



# PSORİATİK ARTRİT

- **Periferik radyografik erozyonların varlığı;**

1. *IL23R* polimorfizmi
2. *HLA-C\*01:02:01* aleli
3. *HLA-B\*27:05:02-HLA-C\*01:02:01* haplotipleri
4. IL-4 reseptör geni ( *IL4R* ) I50V varyant
5. Hem TNF hem de lenfotoksin-a'yı (önceden TNF-beta olarak bilinir) kodlayan genler ile ilişkilendirilmiştir

Haroon, M., Winchester, R., Giles, J. T., Heffernan, E. & FitzGerald, O. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype. *Ann. Rheum. Dis.* 74, 155–162 (2016).

# TEDAVİDE DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER

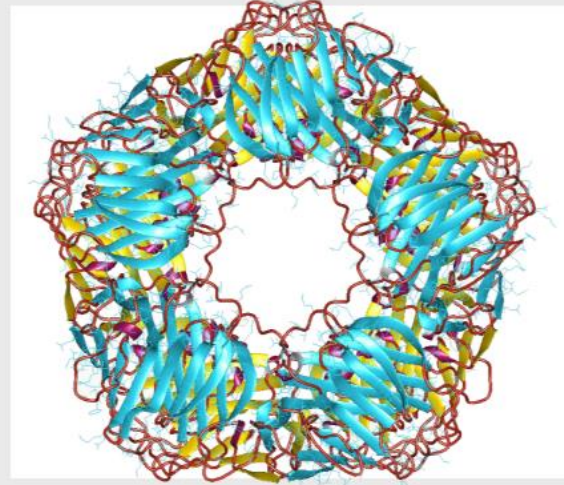
- PsO'da 1.326 hastanın değerlendirilmesiyle, *HLA-C \* 06* durumu ile tedavi yanıtı arasında bir ilişki belirlemiştir
- ***HLA-C \* 06:02* negatif hastaların** TNF inhibitörü adalimumaba
- IL-12-IL-23 inhibitörü Ustekinumabdan daha fazla yanıt verme olasılığının (sonuç ölçüsü olarak PASI90'ı kullanarak) olduğunu ortaya koydu.
- Tersine, ustekinumab tedavisi ile 6 ayda PASI75 yanıtına ulaşan 1.048 hastanın meta-analizinde, ***HLA-C \* 06:02 -pozitif hastaların*** %92'si bu sonuca ulaştı,

Dand, N. et al. *HLA-C\*06:02* genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 143, 2120–2130 (2019).

# TEDAVİDE DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER

- CRP, tedaviye yanıtın en iyi karakterize edilmiş serum belirleyicisidir.
- Birkaç çalışmada CRP, PsA'da tedavi yanıtı veya bDMARD kalıcılığı ile ilişkili iken psoriasisde doğrudan ilişki saptanamamıştır.
- Psoriasisde, başlangıç CRP konsantrasyonları, JAK inhibitörü tofasitinib , adalimumab veya etanercepte verilen PASI yanıtlarının öngörücüsü değildi
- Ancak CRP konsantrasyonundaki başlangıca göre değişiklik, adalimumab veya etanercept ile tedaviyi takiben PASI'deki yüzde değişiklikle korele bulundu

**C-reactive protein**



Kanelleas, A. et al. The role of inflammatory markers in assessing disease severity and response to treatment in patients with psoriasis treated with etanercept. *Clin. Exp. Dermatol.* 36, 845–850 (2011).

# Sonuç Psoriasisste hassas tıp

- Çok geniş olarak düşünöldüğünde, psoriasisste hassas tıp birkaç alanı kapsar:
  - Hastalık biyobelirteçlerini belirlemek ve tedavi sonuçlarını tahmin etmek için genomik, transkriptomik, proteomik ve mikrobiyomik veya diğerklinik parametreler gibi -omik teknolojilerinin uygulanması;
  - PsA veya diğerklinik psoriasis komorbiditelerinin gelişimini öngören faktörlerin tanımlanması;
  - Mobil uygulamalar ve teletıp kullanılarak klinik ortamın dışında kişiselleştirilmiş bir bakım modelinin uygulanması ve;
  - Hekimler ve hastalar için yukarıda belirtilen konuların otomatik önerilerini sağlayan makine öğrenimi algoritmalarının geliştirilmesi.

# GEÇMİŞ, ŞİMDİ, GELECEK

PAST	PRESENT	FUTURE
Intuition Medicine	Evidence-based Medicine	Precision Medicine
Signs and Symptoms	Clinical Trials	Algorithms

**TEŞEKKÜRLER**