

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI  
PADOVA**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO**

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA**

**TESI DI LAUREA**

**ARTRITE PSORIASICA: MANIFESTAZIONI CLINICHE,  
PATOGENESI E TERAPIE**

**RELATORE: CHIAR.MA PROF.SSA MARIA TERESA  
CONCONI**

**LAUREANDA: VALENTINA CAVALLARO**

**ANNO ACCADEMICO 2022-2023**



# Sommario

INTRODUZIONE .....	3
CAPITOLO 1 .....	6
MANIFESTAZIONI CLINICHE.....	6
1.1 Psoriasi cutanea ed ungueale .....	6
1.2 Manifestazioni muscoloscheletriche: artrite assiale ed artrite periferica .	7
1.3 Manifestazioni periarticolari: dattilite ed entesite.....	9
1.4 Patologie correlate e comorbidità .....	10
1.5 Diagnosi differenziale .....	12
CAPITOLO 2.....	14
PATOGENESI.....	14
2.1 Fenotipi e associazioni genetiche .....	14
2.2 Rimodellamento osseo e cartilagineo nella PsA.....	17
CAPITOLO 3.....	20
TERAPIE FARMACOLOGICHE .....	20
3.1 Criteri di scelta della terapia.....	20
3.2 Antinfiammatori: FANS e glucocorticoidi .....	21
3.3 DMARD convenzionali .....	22
3.4 DMARD innovativi: biologici e sintetici mirati.....	23
3.5 Criticità.....	25
CAPITOLO 4 .....	28
MEDICINA DI PRECISIONE .....	28

4.1 Obiettivi.....	28
4.2 Analisi dello studio condotto da Ippei Miyagawa e Yoshiya Tanaka .....	29
4.3 Limiti dello studio .....	31
4.4 Prospettive per il futuro della medicina di precisione nella PsA.....	32
CONCLUSIONI .....	34
BIBLIOGRAFIA .....	36

# INTRODUZIONE

Tutte le informazioni contenute in questo capitolo sono tratte da Coates et al. (2022), Kishimoto et al. (2021) e Stober (2021).

L'artrite psoriasica (PsA) è una malattia infiammatoria sistemica cronica recidivante caratterizzata da manifestazioni muscoloscheletriche e non muscoloscheletriche eterogenee. Le manifestazioni muscoloscheletriche consistono nell'artrite che può colpire sia le articolazioni periferiche, che lo scheletro assiale. Le manifestazioni non muscoloscheletriche comprendono, oltre alla psoriasi (Ps) cutanea e ungueale, infiammazioni periarticolari, quali dattilite ed entesite. La PsA, inoltre, può correlarsi a delle patologie immunomediate: due sottotipi di IBD (Inflammatory Bowel Disease o malattie croniche intestinali), ossia il morbo di Crohn e la colite ulcerosa, e l'uveite anteriore non infettiva. I pazienti affetti da artrite psoriasica possono, poi, essere affetti da un gran numero di patologie croniche che possono influenzare la scelta della terapia e la conseguente risposta ad essa, la qualità della vita e la mortalità. Le comorbidità particolarmente rilevanti nella PsA comprendono: malattie cardiovascolari (CVD), obesità, sindrome metabolica, malattie del fegato (in particolare il fegato grasso anche detto steatosi epatica), disturbi dell'umore (depressione ed ansia), infezioni croniche (epatite B, epatite C, HIV, tubercolosi e infezioni fungine), manifestazioni genitourinarie (come l'uretrite), neoplasie maligne (ad esempio, il carcinoma cutaneo e il linfoma), osteoporosi e fibromialgia e/o sensibilizzazione centrale. Vista la complessità delle manifestazioni cliniche della PsA si può usare, in alcuni contesti, il termine ombrello di malattia psoriasica (PsD) per sottolineare che l'infiammazione osservata nei pazienti è sistemica e non solamente limitata alle articolazioni.

Esiste una correlazione tra psoriasi e artrite psoriasica: il 10-30% dei pazienti affetti da Ps, patologia che colpisce l'1-3% della popolazione mondiale, presenta anche PsA e fino all'85% dei pazienti con artrite psoriasica presenta psoriasi prima di sviluppare i sintomi muscoloscheletrici. La conoscenza di come può avvenire la transizione dalla psoriasi alla PsA è molto progredita negli ultimi anni. Alcuni fattori di rischio come il tipo di Ps, in particolare psoriasi ungueale, del cuoio capelluto e

inversa, e la sua gravità, definita dalla percentuale di superficie corporea coinvolta, potrebbero indicare quali individui affetti da Ps rischiano di sviluppare PsA, ma l'evidenza attuale suggerisce che una singola variabile non predice adeguatamente questa transizione. Esaminando diverse condizioni di comorbidità, si è notato che potrebbe esistere una correlazione, anche dose-dipendente, con l'obesità perché l'aumento dell'indice di massa corporea (IMC) è associato a un maggior rischio di PsA. Le evidenze rimangono, tuttavia, limitate e resta attualmente impossibile identificare con certezza i pazienti con psoriasi che finiranno per sviluppare PsA. Studi osservazionali hanno dimostrato che il trattamento della psoriasi potrebbe prevenire lo sviluppo dell'artrite psoriasica ma sono necessari ulteriori studi longitudinali per stabilire se un trattamento altamente efficace della psoriasi possa prevenire o attenuare lo sviluppo della PsA.

Un fattore di rischio noto per lo sviluppo di artrite psoriasica è l'associazione familiare. Il rischio relativo di ricorrenza, definito come il rischio di malattia nei fratelli ( $\lambda_s$ ) e nei parenti di primo grado ( $\lambda_1$ ) rispetto alla popolazione generale, è di 30-49 per la PsA, mentre quello per la psoriasi è di 4-19, il che suggerisce l'esistenza di loci genetici specifici per l'artrite psoriasica.

Lo sviluppo della PsD è il risultato dell'interazione tra predisposizione genetica, fattori ambientali scatenanti, come lo stress biomeccanico, fattori locali a seconda della sede della malattia (articolazioni, pelle, colonna vertebrale/entesi) e interazione con le risposte immunitarie innate e adattative che si combinano per creare fenotipi diversi che verranno approfonditi nei capitoli successivi di questa tesi.

Un'analisi trasversale dei pazienti affetti da PsA ha rivelato che gli uomini con PsA hanno maggiore probabilità di sviluppare un coinvolgimento assiale e un danno articolare osservabile tramite radiografia, mentre le donne hanno maggiore probabilità di presentare una limitazione della funzionalità e una compromissione della qualità della vita. Esistono pochi studi sulle differenze etniche nell'espressione dei sintomi della PsA. Studi recenti hanno riportato che i pazienti asiatici hanno un rischio maggiore di progressione dalla psoriasi all'artrite psoriasica, oltre a una maggiore prevalenza di anamnesi familiare rilevante, entesite e peggiore attività di malattia. Sono, però, necessarie ulteriori ricerche per confermare questi risultati e chiarire le ragioni di queste differenze.

L'artrite psoriasica è una patologia molto complessa ed è associata a una riduzione della qualità di vita. È necessario per i pazienti, che spesso sono giovani adulti, ottenere una diagnosi tempestiva per accedere alle cure adeguate nel minor tempo possibile. Infatti, un ritardo nella diagnosi e la conseguente impossibilità di ottenere un trattamento adeguato portano a un peggioramento del danno articolare e, spesso, a una disabilità a lungo termine.

In questa tesi, dopo aver analizzato le manifestazioni cliniche e la patogenesi dell'artrite psoriasica, verranno discusse le terapie, in uso e in via di sviluppo, e l'importanza dello sviluppo e dell'implementazione della medicina di precisione per questa patologia.

# CAPITOLO 1

## MANIFESTAZIONI CLINICHE

Tutte le informazioni contenute in questo capitolo derivano dalle seguenti fonti: Coates et al. (2022) Kishimoto et al. (2021) e Stober C. (2021).

L'artrite psoriasica è una malattia complessa ed eterogenea con un'ampia gamma di manifestazioni cliniche che interessano vari domini, come verrà spiegato in questo capitolo. Le manifestazioni e i domini attivi della Psa possono variare e sovrapporsi nel corso della malattia.

### 1.1 Psoriasi cutanea ed ungueale

La psoriasi (Ps) è una patologia infiammatoria cronica, dovuta all'iperproliferazione dei cheratinociti che colpisce l'1-3% della popolazione mondiale. L'artrite psoriasica è tipicamente associata alla psoriasi, infatti, la Psa è segnalata nel 10-30% dei pazienti affetti da Ps e fino all'80% dei pazienti con PsA presenta la psoriasi prima di sviluppare i sintomi muscoloscheletrici. La forma più comune di psoriasi presente nei pazienti affetti da artrite psoriasica è la psoriasi a placche, nota anche come psoriasi vulgaris, ma si possono riscontrare anche altri tipi di Ps, tra cui la psoriasi pustolosa, la psoriasi guttata, la psoriasi ungueale, la psoriasi eritrodermica e la psoriasi inversa. Alcuni studi, inoltre, suggeriscono che la psoriasi ungueale può essere identificata fino all'85% dei pazienti affetti da PsA. Lesioni psoriasiche clinicamente significative sul tronco o sulle estremità vengono notate facilmente in ambito clinico; tuttavia, c'è il rischio che alcuni tipi di Ps come la psoriasi del cuoio capelluto, delle aree interglutee o ombelicali, che coinvolgono le superfici estensorie dei gomiti o delle ginocchia, o le lesioni delle unghie possano venir trascurate sia dai pazienti che dagli specialisti. Non sorprende, quindi, che circa il 15% dei pazienti affetti da PsA presenti lesioni cutanee psoriasiche identificate all'esame fisico, anche in assenza di una storia nota di psoriasi. Le lesioni del cuoio capelluto (hazard ratio [HR] 3,89, 95% CI 2,18-6,94), la distrofia

ungueale (HR 2,93, 95% CI 1,68-5,12) e le lesioni interglutee/perianali (HR 2,35, 95% CI 1,32-4,19) sono state tutte segnalate in grado di conferire un rischio sostanziale per il successivo sviluppo di artrite psoriasica.

## **1.2 Manifestazioni muscoloscheletriche: artrite assiale ed artrite periferica**

La principale manifestazione muscoloscheletrica della PsA è l'artrite, una condizione infiammatoria cronica che interessa una o più articolazioni. L'artrite si può categorizzare in due tipi principali a seconda della zona interessata: periferica o assiale. Inoltre, Moll e Wright hanno suddiviso la PsA in cinque sottotipi, distale, poliarticolare, oligoarticolare, assiale e artrite mutilante, che evidenziano l'eterogeneità della patologia.

Alcune manifestazioni articolari esclusive della PsA di tipo periferico sono: la distribuzione a raggiera, che coinvolge tutte le articolazioni di un particolare dito; l'artrite asimmetrica, che colpisce più facilmente le articolazioni dello stesso dito piuttosto che l'articolazione controlaterale; ed erosione assieme alla formazione di osso osservate alla radiografia standard, che si verificano nello stesso arto e nello stesso dito. Il sottotipo distale interessa le articolazioni interfalangee distali e spesso colpisce le articolazioni interfalangee delle mani e/o dei piedi, in particolare le porzioni delle dita più vicine alle unghie. Questo sottotipo di PsA è fortemente associato ad alterazioni ungueali. Il sottotipo poliarticolare colpisce cinque, o più, articolazioni, con coinvolgimento simmetrico che può assomigliare all'artrite reumatoide. Il sottotipo oligoarticolare colpisce quattro, o meno, articolazioni e si presenta tipicamente con una distribuzione asimmetrica.

Il sottotipo assiale (PsA assiale), coinvolge principalmente la colonna vertebrale e le articolazioni sacroiliache, con infiammazione che si verifica tra le vertebre ma può interessare anche le articolazioni di braccia, gambe, mani e piedi. Manifestazioni assiali si verificano nel 25-70% dei pazienti affetti da artrite psoriasica, mentre c'è un coinvolgimento assiale esclusivo solo nel 5% dei casi. La PsA assiale riduce significativamente la qualità della vita ed è associata ad un quadro clinico peggiore rispetto alla patologia senza coinvolgimento assiale. È importante sottolineare che non esiste una definizione chiara e univoca di artrite

psoriasica assiale, poiché questo sottotipo ha molte caratteristiche in comune con un altro tipo di artrite, detta spondilite anchilosante (SA). Uno studio recente ha confrontato PsA assiale e SA; mentre l'attività di malattia, la metrologia e la disabilità erano comparabili nelle due patologie, una percentuale significativa di pazienti affetti da PsA assiale presentava spondilite senza sacroileite (39/118; 33,05%) ed era meno frequentemente portatrice di *HLA-B\*27* (OR 0,11; 95% CI 0,04-0,33). Al contrario, l'anchilosi completa dell'articolazione sacroiliaca (OR 2,96; 95% CI 1,42-6,15) e sindesmofiti a ponte (OR 2,78; 95% CI 1,49-5,18) erano più probabili nella SA rispetto che nella PsA assiale. Si nota, quindi, che le manifestazioni assiali osservabili tramite radiografia sono più gravi nella spondilite anchilosante rispetto all'artrite psoriasica assiale. I sintomi del sottotipo assiale consistono in dolore e rigidità che interessano la colonna cervicale, la colonna toracica, la colonna lombare e l'area sacroiliaca. Il mal di schiena meccanico non è un disturbo raro nella popolazione generale, quindi, è necessaria un'anamnesi attenta delle caratteristiche infiammatorie (dolore che migliora con l'attività ma peggiora con il riposo, dolore notturno, rigidità mattutina che dura più di 30 minuti, durata del dolore superiore a 3 mesi) per distinguere la PsA assiale da altre patologie. Tuttavia, un'ampia percentuale di pazienti affetti da artrite psoriasica può presentare una condizione assiale asintomatica e pertanto basarsi solo su questa sintomatologia per formulare una diagnosi è riduttivo. Uno studio di Leung et al. ha riportato che, nella popolazione cinese, fino al 45% dei pazienti affetti da PsA assiale era asintomatica e la condizione era rilevabile solo attraverso esami radiografici. È necessario identificare e trattare il prima possibile i pazienti affetti da questo sottotipo di PsA per evitare danni gravi e permanenti. I pazienti affetti da artrite psoriasica con coinvolgimento assiale vedranno, infatti, una riduzione significativa della mobilità della colonna vertebrale cervicale e della flessione laterale entro 5 anni se non trattati. Inoltre, anche la sacroileite peggiora con il tempo; il 37% e il 52% dei pazienti svilupperà una sacroileite di grado 2 o superiore entro 5 e 10 anni, rispettivamente.

L'artrite mutilante, infine, è un sottotipo particolarmente invalidante di PsA associato a dita telescopiche, distruzione ossea e deformità. Si verifica in meno del 5% dei pazienti; è il sottotipo più grave ma meno comune di artrite psoriasica, ed è tipicamente associato a una profonda disabilità funzionale.

### **1.3 Manifestazioni periarticolari: dattilite ed entesite**

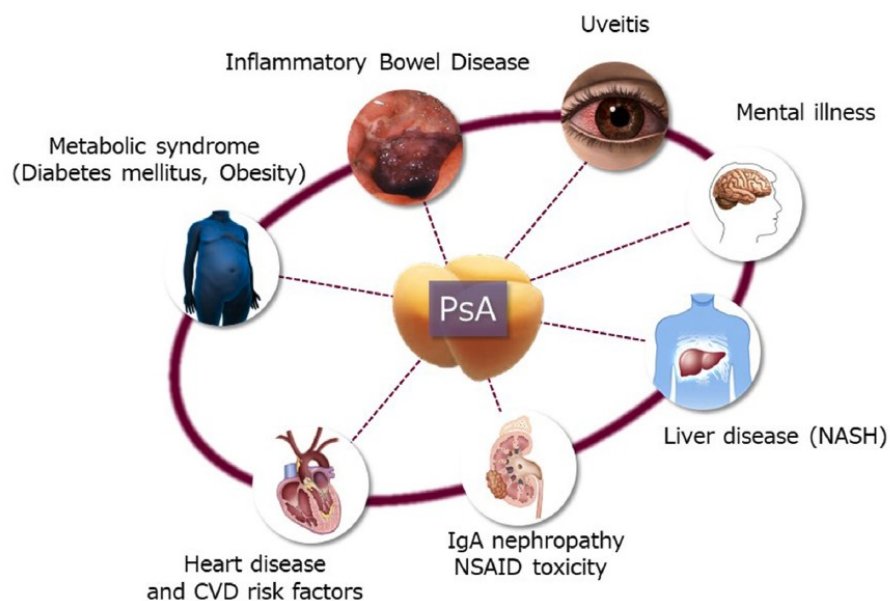
Dattilite ed entesite sono manifestazioni periarticolari comuni che possono colpire i pazienti affetti da PsA. Interessano le zone periferiche del corpo e tendono a cronicizzare.

L'entesite interessa l'entesi, cioè il sito di inserimento dei tendini e dei legamenti nella superficie ossea che è modificata in quel punto per consentire l'apporto di sangue e di sostanze nutritive. Le entesi sono strutture extra-articolari che si inseriscono nell'osso periarticolare o si trovano distanti dall'articolazione sinoviale (ad esempio, il tendine di Achille). La zona di transizione tra il tendine e l'osso comprende tessuto fibroso e cartilagineo che fornisce sia rigidità che elasticità per sostenere la richiesta meccanica; le entesi trasmettono queste forze tra muscoli e ossa, permettendo, così, la mobilità scheletrica. L'entesite può essere innescata da sollecitazioni meccaniche di basso livello e, per questo motivo, si tratta probabilmente di una risposta esagerata allo stress biomeccanico. Si manifesta nel 30-50% dei pazienti e coinvolge più comunemente i siti di inserzione della fascia plantare e del tendine d'Achille, perché si tratta di zone esposte a forze meccaniche più elevate, ma può interessare altre aree, come la rotula, la cresta iliaca, gli epicondili e il sovraspinato.

La dattilite, anche definita "dito a salsicciotto", è caratterizzata da gonfiore generalizzato di un intero dito della mano o del piede ed è osservata nel 40-50% dei pazienti. Il gonfiore solitamente interessa in maniera uniforme i tessuti molli tra le articolazioni metacarpofalangee e interfalangee. La dattilite è spesso presente nel sottotipo poliarticolare e si presenta solo nei piedi nei due terzi dei pazienti.

## 1.4 Patologie correlate e comorbidità

Le patologie correlate alla PsA di particolare importanza sono due sottotipi di IBD (malattie infiammatorie croniche intestinali), ovvero il morbo di Crohn e la colite ulcerosa, e l'uveite anteriore non infettiva (figura 1). I pazienti affetti da artrite psoriasica, soprattutto quelli con coinvolgimento assiale, sembrano avere una maggiore incidenza e prevalenza di queste patologie rispetto alla popolazione generale: un recente studio ha dimostrato che i tassi di incidenza per queste patologie sono maggiori in maniera significativa in pazienti affetti da PsA (IRR 2,5 e 2,3, per IBD e uveite, rispettivamente) rispetto ai controlli. L'IBD è presente nell'11% dei pazienti con artrite psoriasica assiale ed è significativamente più comune nei pazienti con coinvolgimento assiale rispetto a quelli con PsA solo periferica (2%). Due studi retrospettivi hanno analizzato i fenotipi della PsA associata all'uveite: la prevalenza dell'uveite era maggiore nei pazienti con PsA assiale rispetto ai sottotipi oligoarticolare e poliarticolare e le donne avevano maggiori probabilità di contrarre l'uveite rispetto agli uomini.



**Figura 1.** PsA, patologie correlate e comorbidità tratta da Kishimoto et al. (2021)

La PsA, inoltre, può associarsi ad un gran numero di comorbidità: malattie cardiovascolari (CVD), obesità, sindrome metabolica, malattie del fegato (in particolare il fegato grasso anche detto steatosi epatica), disturbi dell'umore

(depressione ed ansia), infezioni croniche (epatite B, epatite C, HIV, tubercolosi e infezioni fungine), manifestazioni genitourinarie (come l'uretrite), neoplasie maligne (ad esempio, il carcinoma cutaneo e il linfoma), osteoporosi e fibromialgia e/o sensibilizzazione centrale. Bisogna, quindi, valutare il quadro clinico complessivo di un individuo affetto da PsA per evitare complicazioni dovute a queste comorbidità. Considerando che il rischio cardiovascolare è maggiore nei pazienti affetti da artrite psoriasica rispetto alla popolazione generale corrispondente per età e sesso, i pazienti vanno sottoposti a screening per fattori di rischio cardiovascolare, e i fattori di rischio modificabili devono essere gestiti per migliorare gli esiti cardiovascolari. I pazienti devono essere incoraggiati a mantenere un peso nella norma perché diversi studi hanno dimostrato una correlazione tra l'obesità e una ridotta capacità funzionale, una maggiore gravità della psoriasi, una maggiore attività della malattia e una ridotta risposta terapeutica. La steatosi epatica non alcolica è spesso correlata all'obesità e/o al diabete mellito e deve essere presa in considerazione nel monitoraggio della funzionalità epatica e nella scelta di eventuali terapie che potrebbero avere un impatto sul fegato. I pazienti devono essere sottoposti a screening per epatite B, epatite C, HIV e tubercolosi prima di iniziare terapie immunomodulanti, che sono frequentemente usate nel trattamento della PsA come vedremo nei capitoli seguenti, poiché l'uso di questi farmaci può peggiorare il decorso di queste patologie. La fibromialgia e/o la sensibilizzazione centrale sono associate a una scarsa qualità di vita e a una minore risposta al trattamento. Infine, depressione e l'ansia sono forti predittori negativi di remissione articolare nei pazienti con PsA.

## 1.5 Diagnosi differenziale

Per ottenere una diagnosi rapida e accurata è necessario stabilire dei criteri per differenziare la PsA da altre patologie artritiche come l'artrite reumatoide, l'artrite gottosa e l'osteoartrite. Nella figura 2 sono elencate le manifestazioni che possono aiutare a distinguere l'artrite psoriasica da queste patologie.

**Table 1**  
Differential diagnosis of psoriatic arthritis.

Variables	Psoriatic Arthritis	Rheumatoid Arthritis	Gouty arthritis	Osteoarthritis
<b>Demographic characteristics</b>	Male = Female; Onset: middle age; Presence of psoriasis and/or nail psoriasis	Female predominant; Onset: 30–40s	Male predominant; Onset: Adult; Metabolic syndrome, obesity	Female predominant; Onset: >50s
<b>Joint distribution at onset</b>	Asymmetric	Symmetric	Asymmetric	Asymmetric
<b>No. of affected joints</b>	Oligoarticular	Polyarticular	Monoarticular or oligoarticular	Monoarticular or oligoarticular
<b>Sites of hands and feet involved</b>	Distal	Proximal	Distal	Distal
<b>Manifestations on plain X-ray</b>	Productive <sup>a</sup> marginal erosion; mouse ear sign; pencil-in cup deformity	Nonproductive marginal erosion	Overhanging edge	Gull-wing appearance
<b>Areas involved</b>	All joints of a digit (ray distribution)	Same joint across digits	Usually monoarticular	Same joints across digits
<b>Purplish discoloration of overlying skin</b>	Yes	No	Yes	No
<b>Spinal involvement</b>	Common	Uncommon (atlanto-axial subluxation)	Absent	Noninflammatory
<b>Sacroiliitis</b>	Common	Absent	Absent	Absent

NA: not assessed.

<sup>a</sup> "Productive" = Juxta-articular new bone formation.

**Figura 2.** Diagnosi differenziale della PsA, tratta da Kishimoto et al. (2021)

I fattori che possono differenziare la PsA dall'artrite reumatoide comprendono: la distribuzione delle articolazioni coinvolte all'esordio, il numero di articolazioni colpite, la sede dell'interessamento di mani e piedi e la presenza di un coinvolgimento spinale. L'osteoartrite può coinvolgere le articolazioni periferiche e la colonna vertebrale in modo simile alla PsA ma, nell'osteoartrite, si nota una minor infiammazione. Caratteristiche uniche dell'artrite psoriasica comprendono la localizzazione precisa del coinvolgimento dell'articolazione digitale e la colorazione violacea della cute che sovrasta l'articolazione infiammata.

Come riportato anche in precedenza, le sintomatologie della spondilite anchilosante e dell'artrite psoriasica sono simili. Per distinguere queste due

patologie si può ricorrere alla diagnostica per immagini, in particolare alla radiografia. Il coinvolgimento asimmetrico bilaterale delle articolazioni sacroiliache e sindesmofiti non marginali/asimmetrici (utilizzando un cutoff con angolo  $> 45^\circ$  sulle viste laterali), l'ossificazione paravertebrale nella colonna vertebrale e il frequente coinvolgimento del tratto cervicale della colonna vertebrale possono indicare PsA assiale e aiutano a differenziarla dalla SA.

Nel corso degli anni sono stati sviluppati diversi semplici questionari di screening per aiutare medici non reumatologi a identificare i pazienti affetti da artrite psoriasica. Uno studio di Gottlieb et al. ha recentemente proposto di utilizzare la sigla mnemonica PsA (dolore articolare (joint Pain), gonfiore (Swelling), rigidità dopo un periodo di inattività (Stiffness), dita a salsicciotto cioè dattilite (Sausage finger), coinvolgimento assiale (Axial involvement)) prima di uno screening formale. La presenza di due di queste manifestazioni suggerisce la presenza PsA, mentre la rigidità e il coinvolgimento assiale suggeriscono anche il sottotipo assiale. Una valutazione positiva giustifica uno screening formale e/o il coinvolgimento di un reumatologo.

# CAPITOLO 2

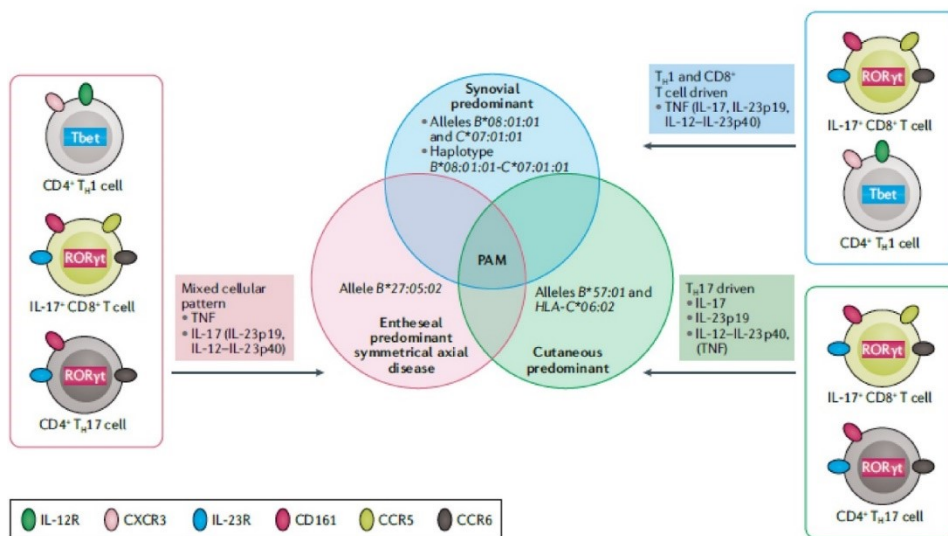
## PATOGENESI

Tutte le informazioni contenute in questo capitolo sono tratte da Stober C. (2021).

Lo sviluppo dell'artrite psoriasica è il risultato dell'interazione tra predisposizione genetica, fattori ambientali scatenanti (per esempio, lo stress biomeccanico), fattori locali che variano a seconda del dominio coinvolto (articolazioni, pelle, colonna vertebrale/entesi) e risposte immunitarie innate e adattative dell'individuo. Tutti questi fattori si combinano tra loro e determinano i fenotipi osservabili. Esiste, inoltre, una complessa interazione tra le cellule del sistema immunitario innato e adattativo, le cellule del tessuto osseo e i sinoviociti simili ai fibroblasti (FLS), che causa osteoproliferazione, osteoporosi e danno osseo e cartilagineo tipico dell'artrite psoriasica.

### **2.1 Fenotipi e associazioni genetiche**

La figura 3 descrive come diversi alleli e/o aplotipi di HLA, sottoinsiemi di cellule T e il conseguente ambiente citochinico sono associati a diversi fenotipi di PsA. Le cellule del sistema immunitario innato, nella cute o nelle entesi, attivate da stimoli ambientali o meccanici in un contesto genetico appropriato, danno luogo all'espansione di cellule T helper (Th1 CD4<sup>+</sup> e Th17 CD4<sup>+</sup>) o T citotossiche (Tc17 CD8<sup>+</sup>).



**Figura 3.** Patobiologia dell'artrite psoriasica in base a suoi fenotipi tratta da Stober C. (2021)

Sono stati proposti quattro fenotipi per l'artrite psoriasica, associati a particolari alleli e aplotipi MHC di classe I e a sottoinsiemi di cellule T effettrici. Si tratta dei sottotipi: "cutaneo predominante", "sinoviale predominante", "entesico predominante con malattia assiale simmetrica" e PAM (artrite psoriasica mutilans) (figura 3).

Il fenotipo "cutaneo predominante" vede l'interazione tra cellule Tc CD8<sup>+</sup> (che esprimono gli alleli *HLA-B\*57:01* e *HLA-C\*06:02*) e le cellule Th17, che producono interleuchina (IL) 17 e sono stimulate da IL-23. Per questi motivi, questo fenotipo è responsivo all'inibizione di IL-17 e IL-23 e non all'inibizione del fattore di necrosi tumorale (TNF- $\alpha$ ).

La PsA a predominanza sinoviale coinvolge le cellule Tc CD8<sup>+</sup> (che esprimono gli alleli *HLA-B\*08:01:01* e *HLA-C\*07:01:01* e l'aplotipo *HLA-B\*08:01:01* - *HLA C\*07:01:01*) che interagiscono con le cellule Th1 stimulate dall'IL-12, dando luogo a un sottotipo responsivo all'inibizione del TNF- $\alpha$ .

Il fenotipo "entesico predominante con malattia assiale simmetrica" riguarda le cellule Tc CD8<sup>+</sup> (che esprimono l'allele *HLA-B\*27:05:02*) che interagiscono sia con le cellule Th1, che producono TNF- $\alpha$ , che con le cellule Th17, che producono IL-17. Quindi, c'è risposta all'inibizione sia del TNF- $\alpha$  che dell'IL-17.

Infine, l'artrite psoriasica mutilans (PAM), che, come detto anche in precedenza, è il sottotipo meno comune e più invalidante di PsA, potrebbe derivare da una complessa interazione delle tre varianti genetiche e delle cellule T. Risulta, quindi, particolarmente importante nell'eziopatogenesi dell'artrite psoriasica il TNF- $\alpha$  e l'asse IL-23-IL-17.

Alcuni studi di associazione genomica e di ereditabilità hanno fornito importanti indicazioni sull'immunopatologia dell'artrite psoriasica: si è scoperto che la PsA è una malattia ereditabile. Infatti, il rapporto di rischio di ricorrenza, definito come il rischio di malattia nei fratelli ( $\lambda_s$ ) e nei parenti di primo grado ( $\lambda_1$ ) rispetto alla popolazione generale, è di 30-49 per la PsA, rispetto a 4-19 per la Ps, il che suggerisce l'esistenza di loci specifici per l'artrite psoriasica. La differenza genetica tra PsA e Ps è stata scoperta confrontando le associazioni con gli alleli MHC HLA di classe I: *HLA-C\*06* presenta un'associazione più forte con la psoriasi, mentre *HLA-B (B\*08, B\*27, B\*38)* conferisce rischio per l'artrite psoriasica. L'allele *HLA-B\*27:05:02* è associato in modo positivo a entesite, dattilite e sacroileite simmetrica, e l'aplotipo *HLA-B\*08:01:01 - HLA-C\*07:01:01* a fusione e deformità articolari, sacroileite asimmetrica e dattilite. A differenza dell'artrite reumatoide, non sono state trovate associazioni ben definite tra PsA e alleli MHC di classe II. Sono stati descritti anche diversi loci non-MHC, con una densa genotipizzazione che ha facilitato l'identificazione di loci di suscettibilità specifici per l'artrite psoriasica. È stata riscontrata una significatività a livello genomico per PsA e Ps in corrispondenza di *TRAF3IP2*, *IL12B*, *IL23R*, *IL23A-STAT2*, *TNIP1* e *TYK2*. Tra questi, di particolare importanza è il locus *IL23R* che ha dimostrato avere una correlazione di rischio specifica per la PsA. È stato, infine, identificato un locus di rischio specifico per l'artrite psoriasica sul cromosoma 5q31 ed è stato proposto il gene candidato *SLC22A5*.



di RANKL da parte delle cellule MSC e delle cellule della linea osteoblastica, e attivano direttamente i precursori degli osteoclasti, determinando un ulteriore aumento dell'osteoclastogenesi. Queste citochine proinfiammatorie inducono anche la produzione di metalloproteinasi della matrice (MMP), come la MMP-3, e di aggreganasi (ADAMTS) da parte di condrociti, FLS e neutrofilii, che degradano in modo enzimatico la matrice extracellulare dell'osso e della cartilagine, contribuendo così all'erosione e al restringimento dello spazio articolare. La citochina IL-17 può interagire con le cellule stromali e i macrofagi perpetuando l'espressione delle citochine proinfiammatorie IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , fornendo un ulteriore circuito di feedback positivo per l'osteoclastogenesi. Inoltre, l'IL-17 può sovraregolare l'espressione di RANK promuovendo la differenziazione degli osteoclasti. I benefici dell'antagonismo dell'IL-17 sono stati dimostrati nei pazienti affetti da PsA, con un effetto positivo sulla perdita ossea.

L'osteoclastogenesi è un meccanismo finemente regolato. Il processo di differenziazione degli osteoclasti è inibito dalle citochine prodotte dalle cellule Th2 (IL-4, IL-10 e IL-13) e dalle cellule Th1 (IFN- $\gamma$  e GM-CSF). Il legame di RANKL con RANK è regolato negativamente dall'osteoprotegerina (OPG) un recettore decoy solubile per RANKL prodotto dagli osteoblasti e dalle cellule stromali. Il ruolo dell'IL-23, invece, pare essere complesso. Questa citochina influenza indirettamente l'osteoclastogenesi attraverso la sua capacità di aumentare la differenziazione delle cellule Th17 e può anche indurre l'espressione di RANK sui precursori degli osteoclasti. Al contrario, altri studi hanno proposto che l'IL-23 inibisca l'osteoclastogenesi attraverso l'induzione di GM-CSF da parte delle cellule Th17. L'effetto netto dell'IL-23 è, tuttavia, probabilmente influenzato dall'espressione di IL-17 e RANKL. Dati clinici dimostrano che l'inibizione dell'IL-23 con ustekinumab nella PsA riduce la progressione radiografica.

L'osteoproliferazione nell'artrite psoriasica è associata principalmente al fenotipo "assiale" che, come detto anche precedentemente, condivide delle caratteristiche con la spondilite anchilosante. A differenza di quest'ultima, nella PsA assiale si osserva un inferiore grado di osteoproliferazione che coinvolge lo scheletro assiale. L'IL-22 prodotta da diverse sottopopolazioni di tipo 17, tra cui le cellule Th17 e Th22, promuove la proliferazione e la migrazione delle cellule MSC e facilita la differenziazione in osteoblasti.

L'osteoblastogenesi è anche legata alle citochine IL-17 e TNF- $\alpha$ , che, però, sembrano avere effetti contrastanti su questo processo. Alcuni dati suggeriscono che l'IL-17 causi una sottoregolazione dei geni della via Wnt, sopprimendo così l'osteoblastogenesi. Tuttavia, le MSC umane esprimono il recettore A dell'interleuchina 17 (IL-17RA) e, quindi, l'IL-17 rilasciata dalle cellule Th17 e da altre cellule innate potrebbe promuovere la loro differenziazione in osteoblasti. Di particolare importanza è lo stadio di differenziazione dei precursori degli osteoblasti, che può determinare l'effetto positivo o negativo dell'IL-17 sull'osteoblastogenesi. Vari studi suggeriscono che anche il TNF- $\alpha$  abbia un ruolo sia positivo che negativo nell'osteoblastogenesi, e, come per IL-17, pare esistere una correlazione tra l'effetto di TNF- $\alpha$  e lo stadio di differenziazione delle cellule che rispondono ad esso. Dickkopf-1 (Dkk-1), è prodotto dagli FLS e regola negativamente la via Wnt che guida l'osteoblastogenesi, ma il suo blocco riduce anche il numero di osteoclasti. Il TNF- $\alpha$  sovraregola il rilascio di Dkk-1 e sclerostina da parte degli osteociti, inibendo successivamente la via Wnt e quindi la formazione di nuovo osso. In uno studio su modello murino le erosioni dell'articolazione ossea si sono risolte con la somministrazione di anticorpi anti-Dkk-1, anche in presenza di un'inflammation articolare attiva. Tuttavia, pare che un legame alterato di Dkk-1 con LRP6 comporti un'inibizione trascurabile della via Wnt mediata da Dkk-1 e un conseguente eccesso di attività delle vie di formazione ossea. La differenziazione degli osteoblasti e la formazione di nuovo osso sono facilitate anche dalle proteine morfogenetiche dell'osso (BMP), oltre che dalle proteine Wnt, e le BMP promuovono la proliferazione dei precursori mesenchimali necessari per formare condrociti ipertrofici. Il TNF- $\alpha$  può attivare NF- $\kappa$ B, un complesso proteico funzionante come fattore di trascrizione, aumentando così i livelli di BMP-2 e, di conseguenza, anche l'osteoblastogenesi.

# CAPITOLO 3

## TERAPIE FARMACOLOGICHE

Tutte le informazioni contenute nel seguente capitolo derivano dalle seguenti fonti: Coates et al. (2022), Stober C. et al. (2021) e Thakur V. et al. (2022).

In questo capitolo si tratterà delle terapie attualmente disponibili, dei criteri di scelta di quest'ultime, e delle criticità emerse a seguito della loro implementazione. Ci si focalizzerà, in particolar modo, sulle linee guida GRAPPA, un'organizzazione non profit situata negli Stati Uniti con membri da tutto il mondo, che si occupa di psoriasi e artrite psoriasica.

### 3.1 Criteri di scelta della terapia

Il GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) ha rilasciato nel 2022 delle linee guida (ricavate da un'analisi della letteratura pubblicata tra il 2017 e il 2021) sul trattamento della PsA aggiornando le precedenti raccomandazioni risalenti al 2015. Queste linee guida si basano su studi di alta qualità, basati sull'evidenza e sono state approvate da medici specialisti e da gruppi di pazienti partner nella ricerca.

Il GRAPPA, nelle sue raccomandazioni, utilizza un approccio basato sui domini; tuttavia, la maggior parte dei pazienti presenta una malattia multidominio. Per questo motivo, le decisioni terapeutiche, devono tener conto di tutti i domini attivi della malattia e di qualsiasi altra condizione correlata. Il trattamento dovrebbe essere guidato dal dominio della malattia più grave o più impattante, in particolare quando esiste una forte evidenza di efficacia differenziale.

La figura 5 combina le raccomandazioni per ciascun dominio in un unico schema di trattamento al fine di facilitare le decisioni terapeutiche. Lo schema evidenzia che l'approccio iniziale dovrebbe essere quello di valutare l'attività della malattia in ciascuno dei domini, oltre a considerare le comorbidity, le terapie precedenti e le

preferenze del paziente. Lo schema incorpora approcci standard "a gradini", a partire dalle terapie topiche per la psoriasi e dai DMARD sintetici convenzionali (csDMARD) per l'artrite, nonché percorsi di trattamento accelerati in cui DMARD biologici (bDMARD) o DMARD sintetici mirati (tsDMARD) possono essere utilizzati come terapia di prima linea, se disponibili. L'ordine di trattamento richiede flessibilità: il GRAPPA fornisce linee guida internazionali; quindi, le raccomandazioni vanno adattate a seconda dal contesto sanitario specifico. Infine, è importante sottolineare che questo schema rappresenta un processo iterativo con una rivalutazione periodica dell'efficacia e della tollerabilità e con l'aggiustamento della terapia, se necessario.

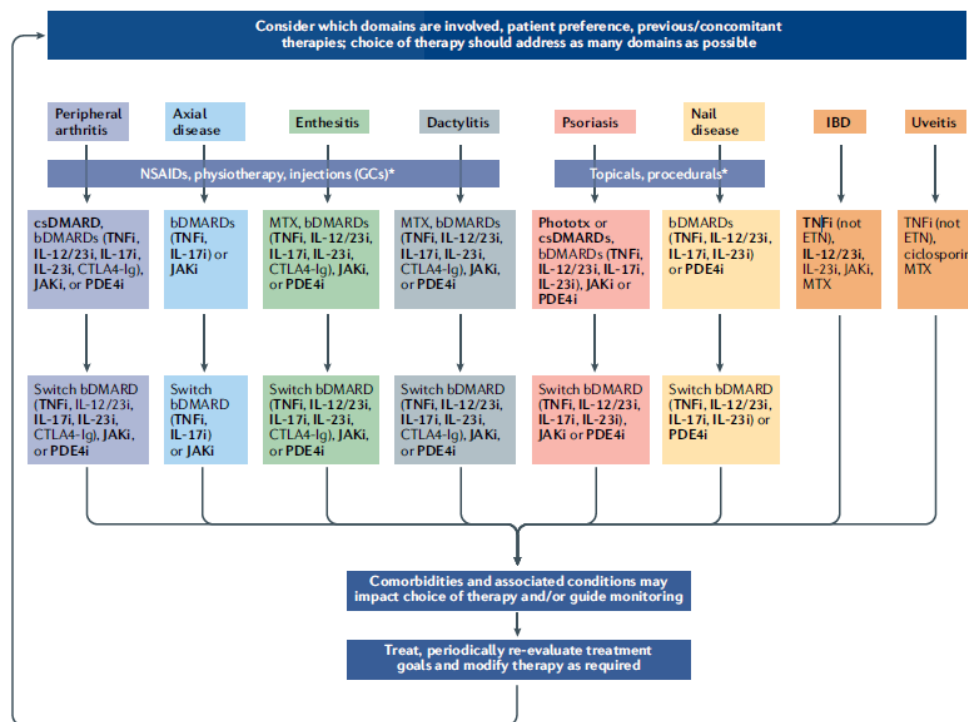


Figura 5. Schema di trattamento basato sui domini per la PsA tratto da Coates et al. (2022)

### 3.2 Antinfiammatori: FANS e glucocorticoidi

I FANS hanno azione antinfiammatoria poiché agiscono sulle prostaglandine, mentre i glucocorticoidi hanno azione sia antinfiammatoria che immunosoppressiva che esplicano agendo come fattori di trascrizione attivanti all'interno del nucleo della cellula.

I FANS e i glucocorticoidi intra-articolari e orali, associati alla fisioterapia, sono raccomandati per alleviare i sintomi assiali della PsA, e, in modo condizionale, per alleviare i sintomi dell'artrite periferica, dell'entesite e della dattilite. Si è scoperto che un mediatore precoce dell'entesite è la prostaglandina E2 (PGE2) e per questo motivo i FANS risultano efficaci nella fase iniziale della malattia. I glucocorticoidi topici sono fortemente raccomandati come trattamento di prima linea per i pazienti con psoriasi che interessa un'area limitata della superficie corporea e vengono consigliati anche per pazienti con psoriasi ungueale.

### **3.3 DMARD convenzionali**

I DMARD (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*) sono farmaci che, come suggerisce il nome, sono capaci di migliorare i sintomi dell'artrite modificando l'attività della malattia grazie al loro effetto immunosoppressivo e immunomodulatorio. Si dividono in tre sottoclassi principali: convenzionali, biologici e sintetici mirati. In questo paragrafo ci concentreremo sui DMARD convenzionali, anche detti csDMARD.

I csDMARD comprendono le seguenti molecole: metotrexato, sulfasalazina, leflunomide e ciclosporina. Sono anche chiamati DMARD tradizionali perché sono tra i primi farmaci utilizzati contro questo tipo di patologie.

Metotrexato, sulfasalazina o leflunomide vengono consigliati come terapia di prima linea per i pazienti con artrite periferica naïve al trattamento. Essi sono raccomandati in base a dati osservazionali e a causa della loro accessibilità universale, anche se rimane basso il livello di evidenza per il loro uso nei pazienti con artrite periferica. Rimane comunque importante valutare la risposta clinica con regolarità (ogni 12-24 settimane) ed eseguire un'escalation precoce della terapia (tra 12 e 24 settimane) se necessario. Il metotrexato ha anche ricevuto raccomandazioni condizionate per il trattamento dell'entesite attiva e della dattilite per cui, invece, vengono sconsigliati altri tipi di csDMARD. Il metotrexato e la ciclosporina vengono fortemente consigliati assieme ad altri farmaci che vedremo più avanti per pazienti con psoriasi cutanea diffusa o non responsiva a prodotti topici. Il metotrexato è anche raccomandato nel trattamento di IBD ed uveite, patologie correlate alla PsA.

### 3.4 DMARD innovativi: biologici e sintetici mirati

I DMARD biologici (bDMARD) e sintetici mirati (tsDMARD), a differenza dei csDMARD, sono agenti terapeutici mirati altamente efficaci. I bDMARD sono anticorpi monoclonali che inibiscono selettivamente varie citochine. I principali bDMARD sono gli inibitori di TNF- $\alpha$  (etanercept, adalimumab), gli inibitori dell'IL-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab, bimekizumab), gli inibitori dell'IL-12/23 (ustekinumab) e gli inibitori dell'IL-23 (guselkumab, risankizumab). I tsDMARD sono piccole molecole somministrabili per os, rappresentate dagli inibitori della fosfodiesterasi 4, o PDE4 (apremilast) e dagli inibitori della Janus chinasi, anche detta JAK (tofacitinib, upadacitinib, filgotinib).

Particolarmente recenti e innovativi sono gli inibitori della JAK e gli inibitori di IL-23. La via della Janus Chinasi-Trasduttore del Segnale e Attivatore della Trascrizione (JAK-STAT) svolge un ruolo importante nella segnalazione intracellulare in vari processi fisiologici e patologici, in particolare nei disturbi infiammatori come la psoriasi. Alcune citochine coinvolte nella patogenesi della psoriasi, principalmente IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-22, IFN- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , sono collegate alla via JAK-STAT. In seguito all'interazione di varie citochine con il loro rispettivo recettore, viene attivata JAK che porta alla fosforilazione delle proteine STAT e a traslocazione nucleare, con conseguente espressione genica. Nella psoriasi, è stato dimostrato l'aumento dell'espressione e della sovraregolazione di STAT1 e STAT3 nella cute lesionata. IL-23, una citochina della famiglia dell'IL-12, è costituita da due subunità: p19 (unica per l'IL-23) e p40 che ha in comune con IL-12. Nelle lesioni psoriasiche è stata riscontrata un'aumentata espressione di p19 e p40, mentre l'espressione di p35, specifica per IL-12, è rimasta entro i valori fisiologici. Questo suggerisce che IL-23, e non IL-12, sia un'importante citochina coinvolta nella patogenesi della psoriasi. IL-23, infine, causa l'attivazione della JAK e la produzione di citochine IL-17 che, come descritto anche in precedenza, hanno un ruolo fondamentale nella patogenesi della PsA.

Nonostante i csDMARD siano consigliati come terapia di prima linea nei pazienti con artrite periferica, nuovi dati di alta qualità sostengono la superiorità degli inibitori del TNF- $\alpha$  rispetto ai csDMARD, in particolare nei pazienti con malattia precoce. Sono stati esaminati diversi RCT per gli inibitori della PDE4, gli inibitori del TNF- $\alpha$ , gli inibitori dell'IL-17, gli inibitori dell'IL-12/23, gli inibitori dell'IL-23 e gli

inibitori della JAK e non sono state riscontrate differenze di efficacia per queste opzioni terapeutiche in sottogruppi di pazienti che assumevano, o meno, csDMARD in contemporanea. Questi risultati supportano la conclusione che la combinazione di csDMARD con bDMARD o tsDMARD potrebbe non essere necessaria per ottenere una risposta a breve termine. Per i pazienti con una risposta inadeguata ai csDMARD vengono raccomandati tutti i bDMARD e tsDMARD sopra citati, perché gli studi esaminati non forniscono prove definitive della superiorità di una classe rispetto ad un'altra. Per i pazienti con precedenti esperienze con bDMARD, sono fortemente consigliati gli inibitori di TNF- $\alpha$ , gli inibitori dell'IL-17, gli inibitori dell'IL-23 e gli inibitori della JAK mentre l'inibizione della PDE4 è raccomandata solo in modo condizionato.

Per i pazienti affetti dal sottotipo assiale che non hanno risposto al trattamento con FANS, fisioterapia e/o iniezioni di glucocorticoidi nell'articolazione sacroiliaca, è fortemente raccomandato l'inizio di una terapia specifica a base di inibitori del TNF- $\alpha$ , dell'IL-17 e di JAK. Queste raccomandazioni si basano su estrapolazione di dati ottenuti da studi sulla spondilite anchilosante che, come anche detto in precedenza, presenta molte similitudini con la PsA assiale.

Gli inibitori del TNF- $\alpha$ , gli inibitori dell'IL-17, gli inibitori dell'IL-12/23, gli inibitori dell'IL-23, gli inibitori della JAK e gli inibitori della PDE4 si sono tutti rivelati efficaci e, quindi, sono tutti fortemente raccomandati come opzioni di trattamento per l'entesite attiva e per la dattilite. Nessuna delle classi di farmaci sopra citate è risultata avere una superiorità chiara e consistente rispetto alle altre.

Per i pazienti con psoriasi cutanea diffusa o non responsiva ai prodotti topici, oltre ai già citati metotrexato e ciclosporina, sono fortemente raccomandati tutti i tsDMARD e i bDMARD. Dagli studi sulla Ps e sulla PsA si è notato che i farmaci più recenti (inibitori dell'IL-17, dell'IL-12/23 e dell'IL-23) mostrano un'efficacia maggiore per il coinvolgimento cutaneo rispetto agli inibitori del TNF- $\alpha$ . Per i pazienti con psoriasi ungueale si raccomandano i bDMARD, data l'evidenza rigorosa ricavata dagli RCT. La scelta di uno di questi agenti rispetto a un altro dovrebbe essere basata sulle comorbidità e sull'attività in altri domini della PsA.

Per quanto riguarda le patologie correlate alla PsA, per pazienti affetti da IBD viene sconsigliato il trattamento con inibitori di IL-17 perché studi RCT hanno dimostrato che secukinumab e brodalumab esacerbano i sintomi del morbo di Crohn. Diversi

RCT di alta qualità hanno dimostrato l'efficacia degli inibitori del TNF- $\alpha$  (con l'eccezione di etanercept, che non ha mostrato efficacia) e degli inibitori dell'IL-12/23 per il morbo di Crohn e la colite ulcerosa; mentre stanno emergendo risultati promettenti da RCT di fase II sull'efficacia e la sicurezza di due inibitori di JAK (upadacitinib e filgotinib) e di inibitori dell'IL-23 per queste patologie. Per il trattamento dell'uveite si consiglia oltre al metrotrexato, csDMARD di prima linea, gli inibitori di TNF- $\alpha$  tranne etanercept che è fortemente sconsigliato a causa della sua efficacia relativamente inferiore e del potenziale di esacerbazione dell'uveite rispetto ad altri anticorpi monoclonali.

### 3.5 Criticità

Nella figura 6 vengono raccolte alcune indicazioni generali per quanto riguarda le comorbidità chiave associate alla PsA.

Comorbidity	NSAIDs	GCs	MTX and/or LEF	TNF inhibitor	IL-17 inhibitor	IL-12/23 inhibitor, IL-23 inhibitor	JAK inhibitor	PDE4 inhibitor
Elevated risk of CVD	Caution	–	–	–	–	–	Caution	–
Congestive heart failure <sup>a</sup>	–	Caution	–	Avoid	–	–	–	–
Elevated risk for VTE	–	–	–	–	–	–	Caution	–
Obesity	–	–	Caution	–	–	–	–	–
Fatty liver disease	–	–	Avoid	–	–	–	–	–
Active hepatitis B or C	–	–	Avoid	Caution	Caution	Caution	Caution	Caution
HIV	–	–	–	Caution	Caution	Caution	Caution	Caution
Tuberculosis	–	–	–	Caution	Caution	Caution	Caution	Caution
History of recent malignancy	–	–	–	Caution	Caution	Caution	Caution	Caution
MS and/or demyelinating disease	–	–	–	Avoid	–	–	–	–
Depression and/or anxiety	–	–	–	–	–	–	–	Caution

CVD, cardiovascular disease; GC, glucocorticoid; JAK, Janus kinase; LEF, leflunomide; MS, multiple sclerosis; MTX, methotrexate; PDE4, phosphodiesterase 4; PsA, psoriatic arthritis; VTE, venous thromboembolism. <sup>a</sup>Severe or advanced; class III or IV according to the New York Heart Association (NYHA) Functional Classification.

**Figura 6.** Sintesi dei consigli per il trattamento della PsA in caso di comorbidità tratta da Coates et al (2022).

Va ricordato, infatti, che l'artrite psoriasica è associata a diverse patologie croniche che possono influenzare la scelta del trattamento e la conseguente risposta allo stesso, la qualità della vita e la mortalità. Il GRAPPA non fornisce vere e proprie raccomandazioni sul trattamento delle comorbidità, ma piuttosto consigli sulla gestione generale di queste condizioni correlate, in quanto non ci sono chiare evidenze sul trattamento differenziale di queste comorbidità nelle persone con PsA rispetto alla popolazione generale. Inoltre, il controllo accurato di queste condizioni è tipicamente al di là della portata del reumatologo o del dermatologo che cura la PsA.

Il GRAPPA ha riscontrato che mancano evidenze per alcuni tipi di coinvolgimento della PsA, tra cui l'artrite periferica oligoarticolare, l'artrite mutilans e i tipi di psoriasi diversi dalla psoriasi a placche, poiché questi sottotipi non sono tipicamente valutati negli studi clinici; quindi, è necessaria una miglior esplorazione di questi tipi di coinvolgimento. Inoltre, gli studi clinici disponibili hanno valutato l'entesite solo come esito secondario; pertanto, sono auspicabili studi che si concentrino sull'entesite come esito primario. Va anche ricordato che manca una definizione unanime di PsA assiale e una misura adeguata degli esiti per valutarla. Un'altra area di interesse per la quale al momento vi è una scarsità di dati è il potenziale della terapia di combinazione con farmaci aventi meccanismi d'azione diversi. Infine, per quei pazienti che raggiungono gli obiettivi terapeutici, sono importanti ulteriori ricerche di alta qualità sulla riduzione del trattamento, che includano studi che tengano conto del punto di vista dei pazienti. Si sottolinea che i dati di efficacia utilizzati dal GRAPPA sono stati ricavati da studi clinici in cui pazienti reclutati non rappresentano l'ampia diversità di persone e sottotipi di PsA che si riscontra nella pratica clinica.

Data l'eterogeneità delle manifestazioni della PsA, l'individualizzazione della terapia è fondamentale; tuttavia, non è possibile fornire raccomandazioni specifiche per la scelta della sequenza di terapie efficaci poiché i dati provenienti da studi head-to-head sono, al momento, non conclusivi. La medicina di precisione, come vedremo nel prossimo capitolo, potrebbe aiutare nella scelta della più efficace terapia da utilizzare per ciascun paziente.

Si sottolinea che la risposta alla terapia può essere influenzata da alcune caratteristiche sia del paziente sia ambientali, tra cui il sesso e/o il genere,

l'obesità, lo stato socioeconomico, l'etnia, il colore della pelle, il sistema sanitario nonché altri fattori. Infine, oltre all'attività della malattia, la PsA ha un impatto sui pazienti causando dolore e affaticamento. Ulteriori ricerche sulla gestione ottimale di questi sintomi potrebbero apportare un miglioramento complessivo della qualità della vita.

# CAPITOLO 4

## MEDICINA DI PRECISIONE

Tutte le informazioni contenute in questo capitolo sono prese da Miyagawa I. et al. (2022).

In questo capitolo ci focalizzeremo sulla medicina di precisione e sulle potenzialità della sua applicazione in patologie autoimmuni eterogenee come l'artrite psoriasica.

### 4.1 Obiettivi

La medicina di precisione è stata sviluppata inizialmente come tipo di terapia innovativa contro il cancro. La medicina di precisione per il trattamento dei tumori prevede la classificazione dei pazienti affetti da cancro in base alle loro mutazioni oncogene driver. Questa stratificazione dei pazienti permette, successivamente, di scegliere per la terapia il farmaco a bersaglio molecolare che meglio si adatta a ciascuna mutazione. La medicina di precisione si basa su due principi fondamentali: la stratificazione dei pazienti e l'uso di farmaci mirati. Quando entrambi questi fattori sono efficaci, è probabile che i pazienti abbiano buoni risultati.

L'istituzione della medicina di precisione è considerata particolarmente importante nelle malattie autoimmuni eterogenee come l'artrite psoriasica, perché si tratta di patologie che presentano elevata eterogeneità clinica e molecolare. La selezione di strategie terapeutiche ottimali personalizzate per il singolo paziente può essere più importante e complessa nelle malattie autoimmuni rispetto ad altre patologie e potrebbe essere facilitata dall'implementazione della medicina di precisione. I progressi nella tecnologia degli anticorpi monoclonali (bDMARD) e la comparsa di tsDMARD, come gli inibitori della Janus chinasi, permetterebbe di utilizzare un approccio terapeutico mirato, che sta alla base della medicina di precisione. Tuttavia, a causa dell'eterogeneità della malattia, le molecole coinvolte in modo

centrale differiscono a seconda del singolo paziente e le differenze nei profili molecolari degli individui affetti da PsA possono rendere inefficace la terapia a bersaglio molecolare. Alcuni pazienti si sono dimostrati, infatti, resistenti ai trattamenti e, come veniva sottolineato anche dal GRAPPA, non si è ancora stabilito un metodo ottimale di selezione dei farmaci da utilizzare. Queste criticità potrebbero essere ovviate con la stratificazione dei pazienti in base alle differenze del loro profilo molecolare al fine di ottenere risultati terapeutici più efficienti in contrapposizione all'approccio *"one-size-fits-all"* ("taglia unica").

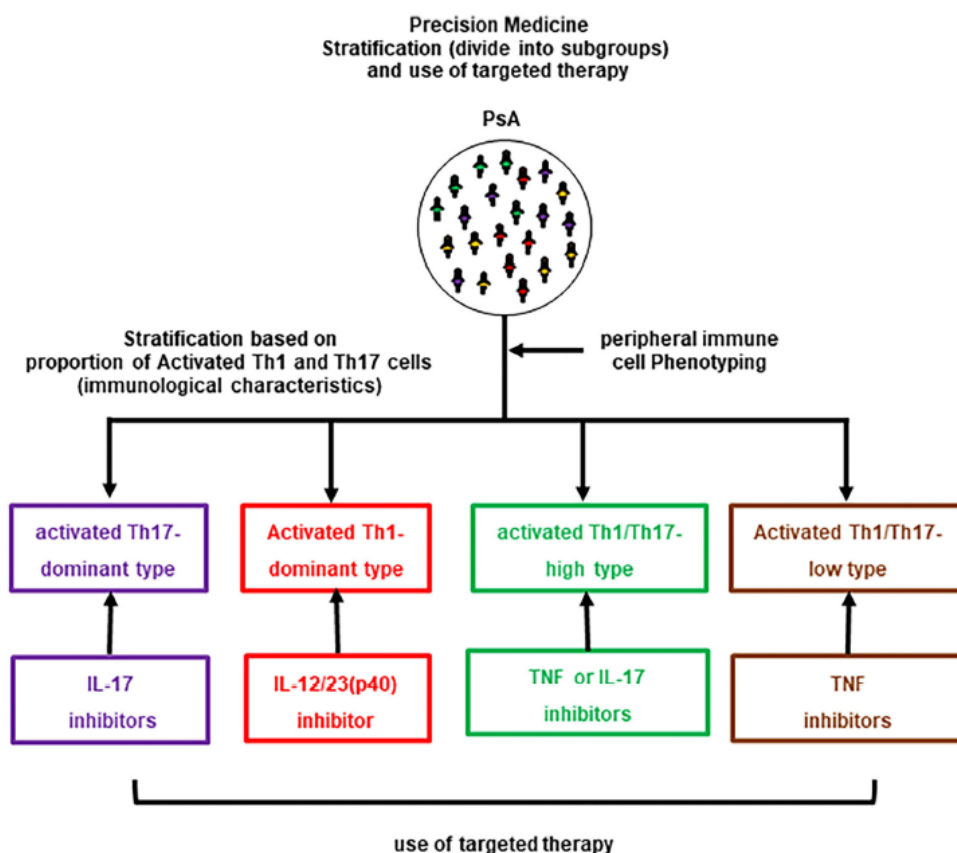
Sebbene la medicina di precisione sia in fase di sviluppo per il cancro e alcune malattie rare, la ricerca sul suo sviluppo e utilizzo nelle malattie autoimmuni e reumatiche sistemiche è ancora carente. Lo studio condotto da Ippei Miyagawa e Yoshiya Tanaka, che commenteremo nei prossimi paragrafi, è attualmente l'unico studio che dimostra il potenziale della medicina di precisione per l'artrite psoriasica in un contesto clinico reale.

## **4.2 Analisi dello studio condotto da Ippei Miyagawa e Yoshiya Tanaka**

Miyagawa e Tanaka, nel loro studio sulla medicina di precisione nella PsA in ambito clinico, hanno deciso di utilizzare bDMARD stratificando i pazienti in base ai loro fenotipi linfocitari periferici. I pazienti (in totale 64) sono stati divisi in due gruppi distinti. Il primo gruppo (bDMARD strategici) comprendeva 26 pazienti trattati con bDMARD e selezionati in base alla fenotipizzazione delle cellule immunitarie tramite citometria a flusso. Il secondo gruppo (bDMARD standard) comprendeva 38 pazienti trattati con inibitori di TFN- $\alpha$  e selezionati in base alle raccomandazioni terapeutiche EULAR o GRAPPA del 2015.

Come riassunto nella figura 7, i pazienti con PsA sono stati classificati in quattro gruppi in base ai fenotipi linfocitari periferici: CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CXCR3<sup>-</sup>CCR6<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> attivato con dominanza Th17, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup>CCR6<sup>-</sup>CD38<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> attivato con dominanza Th1, Th1/Th17-high attivati (modello ibrido) e Th1/Th17-low attivati (modello normale/paragonabile ai controlli sani).

Nella valutazione preliminare che ha preceduto questo studio, sono stati osservati una diminuzione delle cellule Th17 attivate e un miglioramento dell'artrite e delle lesioni cutanee nei pazienti attivati con dominanza Th17 trattati con inibitori di IL-17. Analogamente, sono state osservate una diminuzione delle cellule Th1 attivate e un miglioramento dell'artrite e delle lesioni cutanee nei pazienti attivati-Th1 dominanti trattati con inibitori di IL-12/23, grazie alla loro azione su p40. Infine, si è notata una diminuzione delle cellule Th1/Th17 attivate e un miglioramento dell'artrite e delle lesioni cutanee nei pazienti Th1/Th17-high in trattamento con inibitori di TNF- $\alpha$ . Altre combinazioni di trattamento e fenotipo linfocitario hanno dato luogo a scarsi o nulli cambiamenti nel miglioramento clinico e/o nel fenotipo linfocitario. Pertanto, ai pazienti sono stati somministrati i seguenti trattamenti in base al loro fenotipo linfocitario: ustekinumab, inibitore di IL-12/23, per i pazienti attivati con dominanza Th1, inibitori di IL-17 per i pazienti attivati-Th17 dominanti, inibitori di TNF- $\alpha$  per i pazienti con modello ibrido e disturbi articolari importanti, inibitori di IL-17 per i pazienti con modello ibrido e disturbi cutanei importanti e inibitori di TNF- $\alpha$  per i pazienti con modello paragonabile ai controlli sani (figura 7).



**Figura 7.** uso di bDMARD nella PsA in base ai fenotipi linfocitari dei pazienti tratta da Miyagawa I. et al. (2022)

Sei mesi dopo il trattamento, un confronto intergruppo di efficacia ha evidenziato che la percentuale di pazienti che avevano raggiunto una bassa attività di malattia in base al *Simplified Disease Activity Index (SDAI)* era significativamente più alta nel gruppo di trattamento con bDMARD strategici (92,3%) rispetto al gruppo di trattamento con bDMARD standard (55,2%).

È stata anche valutata la correlazione tra le cellule Th1/Th17 attivate e la gravità clinica, utilizzando gli indici *SDAI* e *PASI* in ciascun gruppo; si è esaminata, ad esempio, l'associazione tra le cellule Th17 attivate e *PASI/SDAI* nel gruppo attivato-Th17 dominante. Tuttavia, non è stata riscontrata una correlazione significativa tra le cellule Th1 o Th17 attivate e la gravità clinica. Si ipotizza, quindi, che i fenotipi delle cellule T helper periferiche possano riflettere la condizione patologica latente nei singoli pazienti piuttosto che l'attività complessiva della malattia.

### **4.3 Limiti dello studio**

Questo studio ha escluso gli inibitori di IL-23 e gli inibitori di JAK poiché erano stati approvati di recente ed erano appena stati resi disponibili in ambito clinico con un'elevata efficacia. In base alla loro modalità d'azione, si presume che gli inibitori di IL-23, che hanno azione su p19, siano più efficaci per pazienti attivati con dominanza Th17. Per quanto riguarda gli inibitori di JAK, esistono diversi inibitori selettivi per le diverse isoforme di JAK ed è, perciò, improbabile che abbiano la stessa efficacia per tutti i pazienti affetti da PsA; quindi, sono necessarie ulteriori valutazioni per stabilire un approccio per la medicina di precisione usando questo tipo di farmaci.

Per motivi pragmatici, si è scelto di eseguire solamente la colorazione di CCR6 e CXCR3 e ciò sembra essere troppo semplicistico. Altri marcatori, come il CD161, che è arricchito nei linfociti Th17, potrebbero consentire un'immunofenotipizzazione più specifica. Inoltre, è stato recentemente segnalato il coinvolgimento di molti tipi di cellule immunitarie, come le cellule T della memoria residenti nel tessuto, le cellule T invariante associate alla mucosa e le ILC (cellule linfocitiche innate). Una valutazione più dettagliata è essenziale per convalidare

questa strategia o valutare i cambiamenti in queste cellule immunitarie, comprese le cellule T CD8<sup>+</sup>.

Altri limiti dello studio riguardano il metodo utilizzato per la stratificazione dei pazienti. La fenotipizzazione delle cellule immunitarie periferiche è un processo complesso e attuabile solo in un numero limitato di strutture. Questo metodo fornisce una grande quantità di informazioni ma presenta dei limiti in termini di versatilità; per questo motivo gli autori dello studio stanno cercando metodi alternativi per la stratificazione dei pazienti come la misurazione delle citochine sieriche. Tuttavia, le analisi a singola cellula delle proteine di superficie e dei profili di espressione genica delle cellule infiltranti il tessuto potrebbero consentire una stratificazione dei pazienti più dettagliata e rigorosa.

Infine, il vantaggio del trattamento con bDMARD strategici è stato osservato solo prendendo in considerazione il raggiungimento di una bassa attività di malattia. Sarebbe preferibile stabilire una strategia che porti a un controllo più efficace della malattia, come il raggiungimento della remissione secondo l'indice *DAPSA*, del valore *PASI* 90 o 0 e dell'attività minima della malattia.

#### **4.4 Prospettive per il futuro della medicina di precisione nella PsA**

Il trattamento delle malattie autoimmuni con un approccio di medicina di precisione presenta delle sfide rispetto all'utilizzo dello stesso approccio per il trattamento del cancro. In primo luogo, lo sviluppo di farmaci mirati per le malattie autoimmuni è stato storicamente più lento di quello per il cancro e attualmente sono disponibili un numero limitato di trattamenti. In secondo luogo, l'acquisizione di biopsie di tessuto da pazienti con malattie autoimmuni è logisticamente più difficile rispetto all'acquisizione di campioni da pazienti affetti da cancro. Nel trattamento di neoplasie maligne, viene eseguita una biopsia per confermare la diagnosi o le caratteristiche patologiche e spesso la biopsia è prontamente disponibile per le indagini di laboratorio. Le malattie autoimmuni, invece, sono di solito trattate senza biopsia rendendo, perciò, difficile identificare le differenze genetiche e biochimiche che contribuiscono alla malattia nei singoli pazienti. Nell'artrite psoriasica può essere relativamente facile ottenere campioni di tessuti cutanei, ma è ancora poco

comune eseguire biopsie articolari della sinovia. L'integrazione delle informazioni provenienti dalle biopsie tissutali e dai fenotipi delle cellule immunitarie periferiche o dai profili delle citochine nel siero può contribuire all'ulteriore sviluppo di nuove strategie di stratificazione dei pazienti per trovare i trattamenti più efficaci per i singoli pazienti affetti da PsA.

A differenza del cancro, le malattie autoimmuni sistemiche hanno un decorso clinico cronico; ci si aspetta, quindi, che il fenotipo immunologico di un paziente possa cambiare rispetto all'esordio. Andrebbe approfondita l'eventuale associazione tra i cambiamenti dei fenotipi dopo il trattamento e le risposte al trattamento perché le informazioni attualmente a disposizione sono insufficienti. Inoltre, non esistono sufficienti valutazioni sui fattori temporali, come il modo in cui i fenotipi cambiano nel tempo nei pazienti con recidiva, se esistono fenotipi che predicono la resistenza al trattamento già al momento dell'esordio o se la resistenza al trattamento viene acquisita durante il decorso della malattia. Chiarire questi punti può fornire importanti indicazioni non solo per la scelta di quale specifico b/tsDMARD utilizzare, ma anche per prevedere se i pazienti devono essere trattati con b/tsDMARD o meno. Se la fenotipizzazione delle cellule immunitarie fosse in grado di rivelare i cambiamenti temporali dei fenotipi, in altre parole la storia naturale immunologica della malattia, questo metodo potrebbe contribuire alla creazione di una medicina di precisione che consideri i fattori temporali unici delle malattie autoimmuni sistemiche con decorso cronico.

# CONCLUSIONI

L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria sistemica cronica recidivante caratterizzata da manifestazioni muscoloscheletriche (artrite assiale e periferica) e non muscoloscheletriche (psoriasi, dattilite, entesite) eterogenee a cui sono associate diverse patologie correlate e comorbidità. Per questi motivi si tratta di una patologia estremamente complessa che intacca notevolmente la qualità della vita dei pazienti, soprattutto se questi non vengono trattati tempestivamente.

Lo studio della patogenesi della malattia, in particolar modo la conoscenza dell'ambiente citochinico e cellulare che è mediatore dell'infiammazione, si è rivelato fondamentale per lo sviluppo farmaci mirati. L'asse IL-23-IL-17 e il TNF- $\alpha$  si sono rivelati particolarmente importanti nell'eziopatogenesi della PsA, ma l'approfondimento del ruolo di altri fattori coinvolti potrebbe aiutare a fare ulteriore chiarezza sui complicati meccanismi biochimici coinvolti nella patogenesi della malattia.

Oltre ai FANS e ai glucocorticoidi, che vengono usati per alleviare i sintomi della patologia, le terapie attualmente più utilizzate sono a base di DMARD. I DMARD si dividono in tre sottoclassi: csDMARD, bDMARD e tsDMARD. I csDMARD rappresentano le prime molecole usate per la terapia dei pazienti affetti da artrite e vengono tuttora usati, in alcuni casi anche come terapia di prima linea. I DMARD più innovativi comprendono i bDMARD (anticorpi monoclonali) e i tsDMARD (piccole molecole sintetiche somministrabili per os) e sono altamente specifici per il loro bersaglio molecolare. I DMARD più recenti comprendono gli inibitori di JAK (tsDMARD) e gli inibitori di IL-23 (bDMARD).

Data l'eterogeneità delle manifestazioni dell'artrite psoriasica, l'individuazione della terapia è fondamentale; tuttavia, al momento non esistono raccomandazioni specifiche per la scelta della sequenza di terapie efficaci da utilizzare. I dati attualmente disponibili, provenienti da studi head-to-head, sono risultati non conclusivi. La medicina di precisione, che si basa sulla stratificazione dei pazienti e sull'uso di farmaci mirati, potrebbe aiutare nella scelta del miglior trattamento per ciascun paziente. La ricerca per questa terapia nelle malattie autoimmuni

eterogenee come la PsA è appena iniziata, ma i risultati finora ottenuti sono promettenti. Vanno cercati modi efficaci per stratificare i pazienti utilizzando, per esempio, la colorazione di marcatori superficiali della popolazione linfocitaria periferica, oppure analizzando le citochine sieriche. Ulteriori studi devono essere eseguiti sui più innovativi DMARD, come gli inibitori di IL-23 e gli inibitori di JAK. Vanno anche monitorati in modo più sistematico i profili fenotipici dei pazienti nel tempo e il loro eventuale cambiamento nel corso dello sviluppo della malattia e in risposta ai trattamenti utilizzati. Rimane anche da chiarire se esistano fenotipi che predicono la resistenza al trattamento già al momento dell'esordio o se la resistenza al trattamento viene acquisita durante il decorso della malattia. La medicina di precisione potrebbe fornire importanti indicazioni non solo per la scelta di quale specifico b/tsDMARD utilizzare, ma anche per prevedere se i pazienti devono essere trattati con b/tsDMARD o meno.

## BIBLIOGRAFIA

[1] Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, Chau J, Eder L, Fernández-Ávila DG, FitzGerald O, Garg A, Gladman DD, Goel N, Helliwell PS, Husni ME, Jadon DR, Katz A, Laheru D, Latella J, Leung YY, Lindsay C, Lubrano E, Mazzuocolo LD, Mease PJ, O'Sullivan D, Ogdie A, Olsder W, Palominos PE, Schick L, Steinkoenig I, de Wit M, van der Windt DA, Kavanaugh A; GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Aug;18(8):465-479. doi: 10.1038/s41584-022-00798-0. Epub 2022 Jun 27. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Dec;18(12):734. PMID: 35761070; PMCID: PMC9244095.

[2] Kishimoto M, Deshpande GA, Fukuoka K, Kawakami T, Ikegaya N, Kawashima S, Komagata Y, Kaname S. Clinical features of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021 Jun;35(2):101670. doi: 10.1016/j.berh.2021.101670. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33744078.

[3] Miyagawa I, Tanaka Y. Dawn of Precision Medicine in Psoriatic Arthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Mar 18;9:851892. doi: 10.3389/fmed.2022.851892. PMID: 35372404; PMCID: PMC8973395

[4] Stober C. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021 Jun;35(2):101694. doi: 10.1016/j.berh.2021.101694. Epub 2021 Jun 6. PMID: 34108102.

[5] Thakur V, Mahajan R. Novel Therapeutic Target(s) for Psoriatic Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Feb 21;9:712313. doi: 10.3389/fmed.2022.712313. PMID: 35265634; PMCID: PMC8898896.