



# PID és bőrbetegségek

Bata-Csörgő Zsuzsanna

Salgóháza, 2019. március 30.

# FOXP3 (Treg) deficiencia

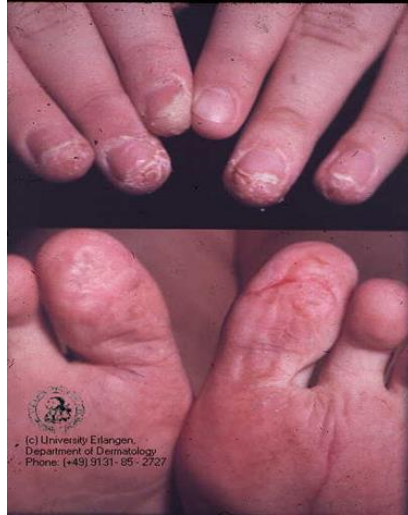


**Immundysreguláció (eosinophilia, hyper IgE, atópiás dermatitisz, fokozott Th2 aktiváció), poliendocrinopathia, entheropathia**

Chatila et al. JACI 2005

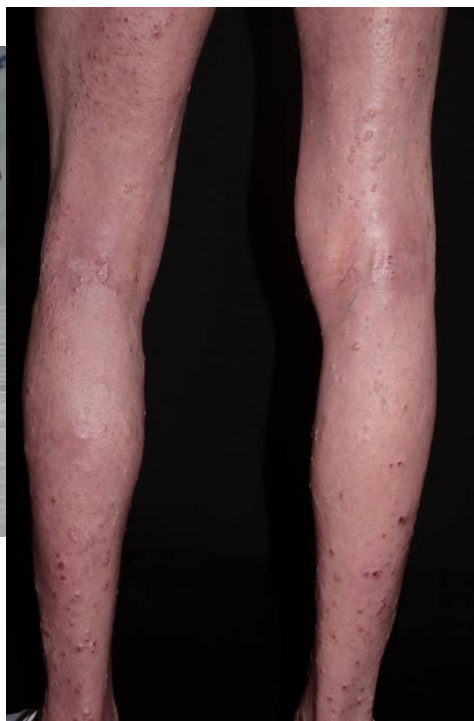
Lin et al. JACI 2005

# Atópiás dermatitis





Terápiás igények: nagyon különbözőek  
lokális kezelés/szisztémás kezelés



Infekciók: baktérium, vírus

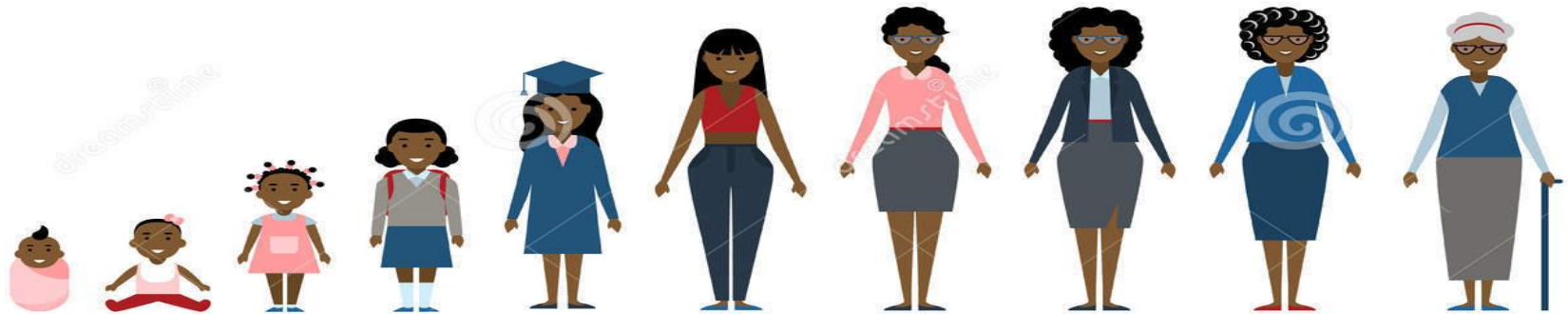


# A környezeti hatások jelentősége



„Hunt for the origin of allergy  
- comparing the Finnish and Russian  
Karelia”

Clinical & Experimental Allergy 2015, 45: 891-901



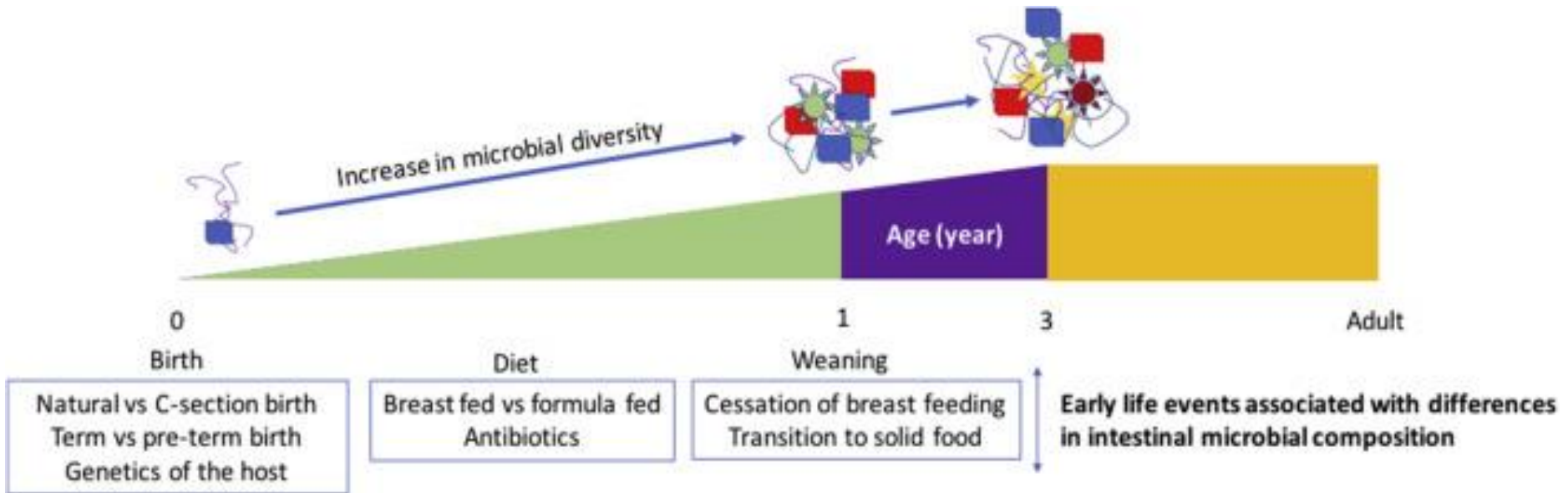
Download from  
Dreamstime.com

This watermarked comp image is for previewing purposes only.



ID

©



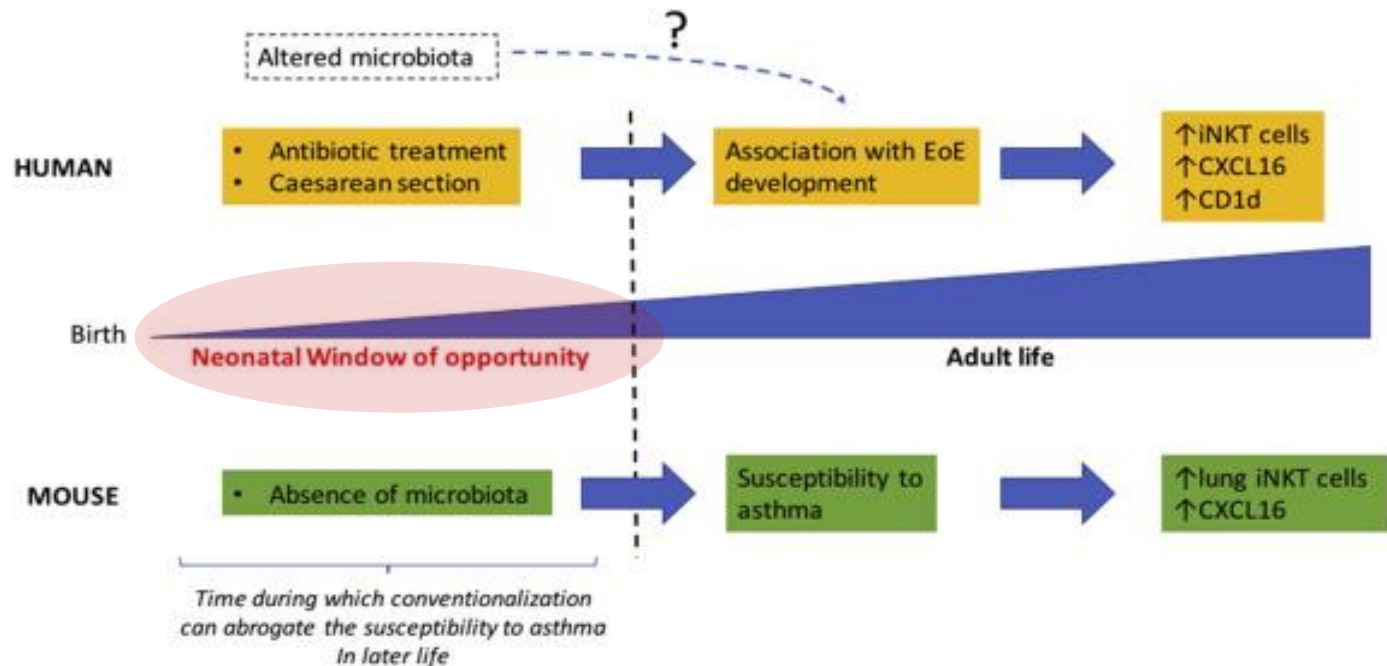
A mikrobiota (bél) evolúciója a születéstől a felnőtt korig  
 Befolyásoló tényezők: genetika, születés típusa (természetes vagy  
 szekció, diéta (antibiotikum expozíció), szolid ételek bevezetése  
**Az immunrendszer érésének, fejlődésének  
 kialakításában a születés utáni periódus lényeges, ezt  
 a mikrobiális kolonizáció erősen befolyásolja.**

**Correlation between early-life regulation of the immune system by  
 microbiota and allergy development**

Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 139, Issue 4, 2017, 1084–1091

**Bizonyos immunológiai funkciók (szövetekhez köthetőek) a születés után stabilizálódnak (első 2 hét), feltehetően epigenetikusan, számos más funkció plasztikus marad.**

Példa:



EoE: eosinophil oesophagitis iNKT: invariant natural killer T cells limitált diverzitás endogén és exogén lipid antigének felismerése CD1d (MHC-I szerű) molekula által prezentálva, CXCL16 kemokin segíti az iNKT sejtek akkumulációját Bacterioides fragilis glycosphingolipidje képes CXCL16 dependens módon csökkenteni az iNKT populációt (a reguláció epigenetikus)

Klinikai  
tünetek  
betegségek

Biodiversitás  
megváltozása

Gyulladásos reakciók  
megváltozása  
(veszélyérzékelés, saját-nem saját érzékelése)

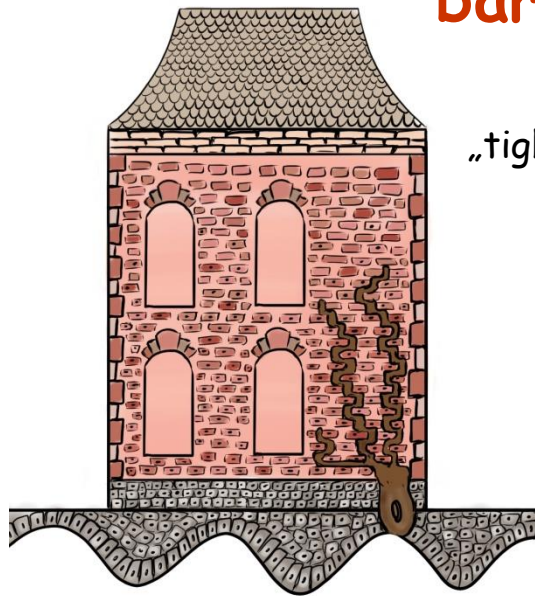
Immundiszfunkció  
(gyenge természetes immunválasz)

Dysbiosis-megváltozott mikrobiom  
(bőr, bél, légutak)

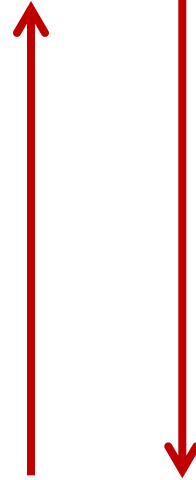
A biodiverzitás csökkenése  
(urbanizáció, táplálkozás, életmód változás)



## barrier problémák



„tight junctions”



## Epidermis:

keratinocita

Melanocita

Merkel sejt

Langerhans sejtek,

innate lymphoid

sejtek, NK Tsejtek

## immunológiai problémák

**Dermis:** fibroblast, dermális dendritikus sejtek,  
plasmacytoid dendritikus sejtek

Rezidens memória T sejtek:

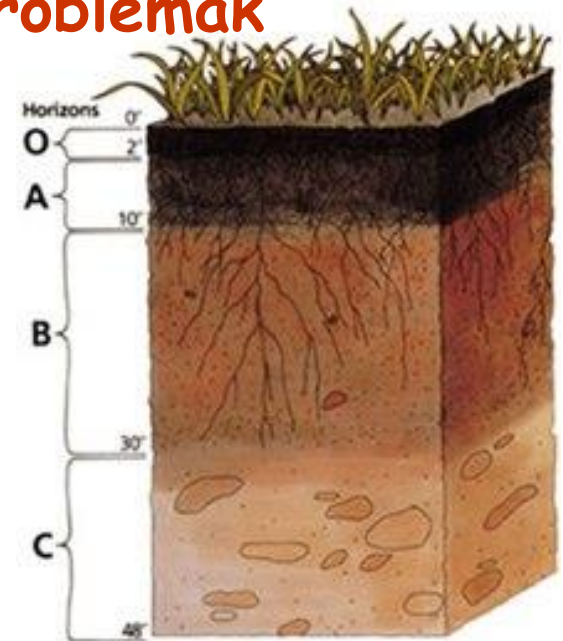
T memória effektor IL-22, INF $\gamma$ , IL-17

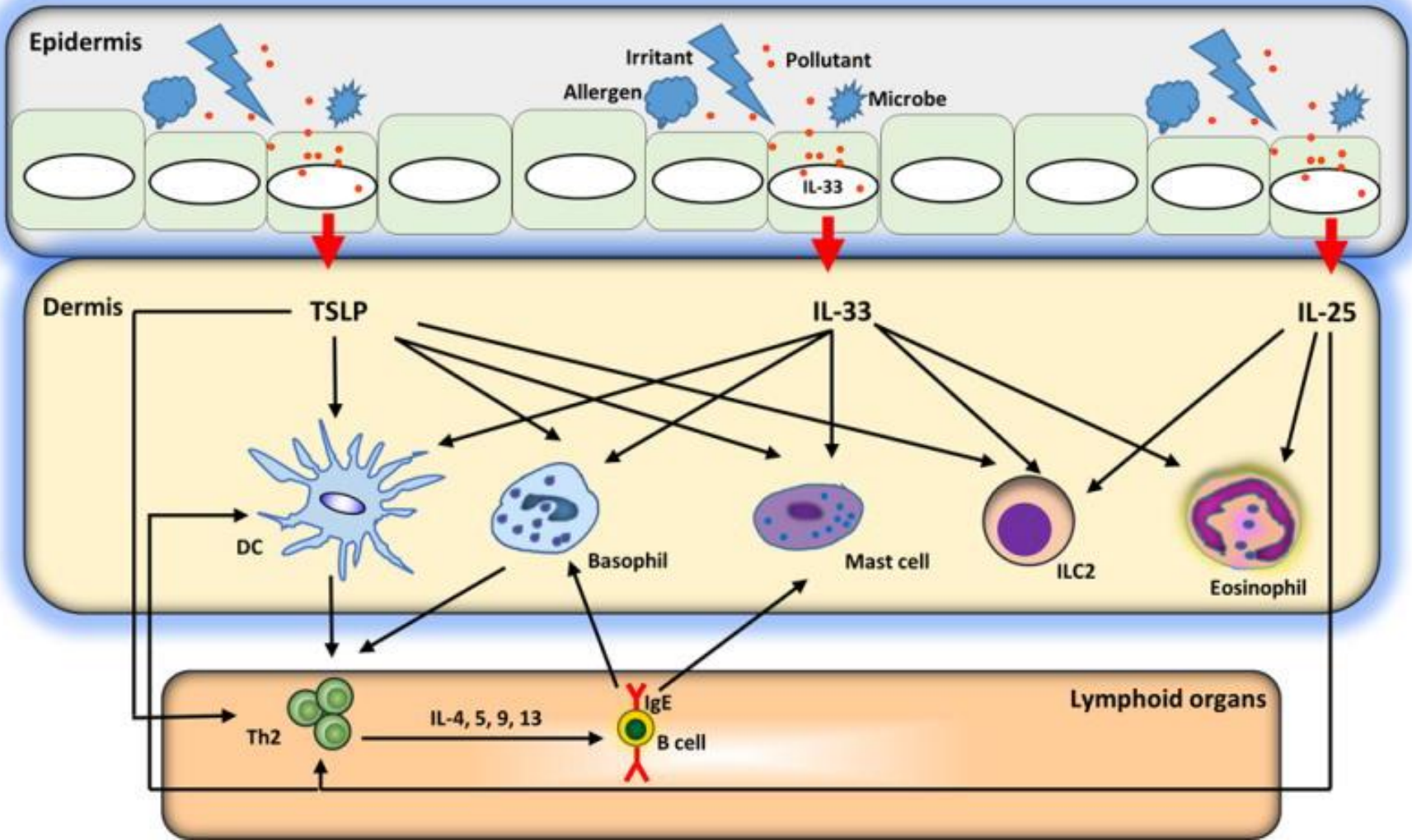
T memória: Th2 IL-2, IL-4, IL-13

T migráló memória

T centrális memória

Hosszú életű, helyben maradó rezidensek: TNFa,  
INF $\gamma$ , IL22





Immunol Rev. 2017 Jul; 278(1): 116–130.



**szarutest**

Kallikrein proteázok regulátora  
 Serine proteáz inhibitor Kazal-type5  
**SPINK5: Netherton syndroma**

Lipid réteg:  
 cholesterol  
 szabad zsírsavak  
 ceramidok

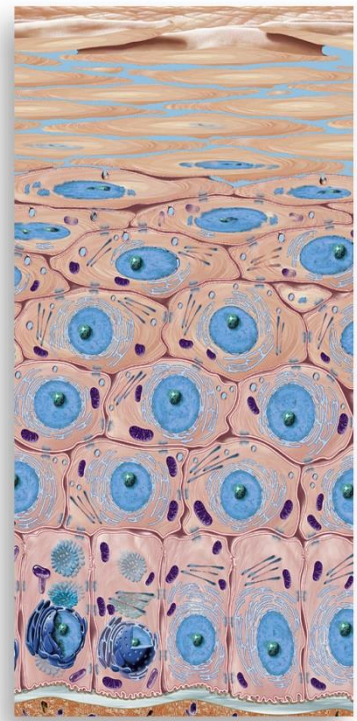


Vázfehérjék:  
 Involukrin  
 Envoplakin  
 Periplakin



Vázat erősítő fehérjék:  
**Fillagrin ATÓPIÁS DERMATITIS**  
 Loricrin  
 SPRR (prolin gazdag kis fehérjék)  
 LEP

keratin filamentumok



Stratum corneum

Stratum lucidum

Stratum granulosum

Stratum spinosum

Stratum basale

Basal membrane

**Desmosome: corneodesmosin (CDSN)  
 desmoplakin (DSP) desmoglein1(Dsg1)**

**Veleszületett immunitás  
 Keratinocyták**

Langerhans sejtek  
 PMN leukocyták

NK-T sejtek  
 Innate lymphoid sejtek

dendritikus sejt

**Szerzett immunitás**

© Eucerin®

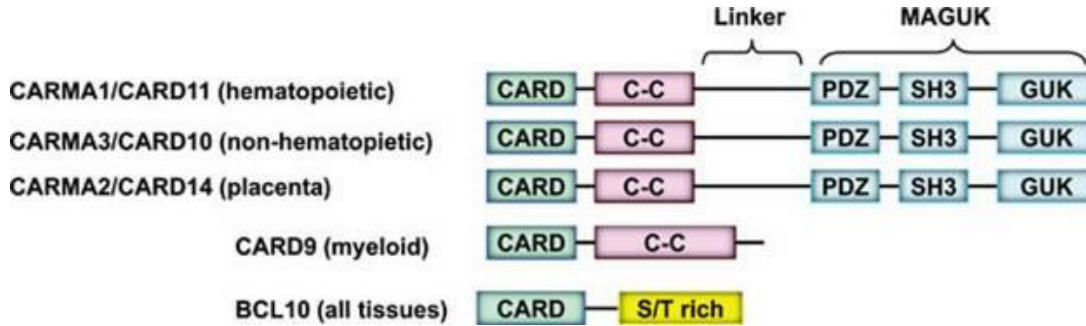
# Genetikai mutációk atópiás betegségekben

Altered process	Genes
Impaired TCR signaling and cytoskeletal remodeling	<i>ZAP70, CARD11, MALT1, WAS, WIPF1, ARPC1B, DOCK8, CARMIL2</i>
Altered cytokine signaling	<i>STAT3<sup>DN</sup>, STAT1<sup>GOF</sup>, STAT5B<sup>LOF</sup>, STAT5B<sup>GOF</sup>, JAK1<sup>GOF</sup>, IL4RA<sup>GOF</sup>, TGFBR1, TGFBR2, ERBB2IP</i>
T cell repertoire restriction	<i>RAG1, RAG2, DCLRE1C, ADA, IL2RG, IL7RA, CHD7, LIG4, ZAP70, 22q11del</i>
Tolerance failure	<i>FOXP3, IL2RA, STAT5B<sup>LOF</sup>, TGFBR1, TGFBR2, WAS, CARD11, STAT1<sup>GOF</sup></i>
Metabolic disturbance	<i>PGM3, CARD11, MALT1</i>
Skin barrier disruption	<i>FLG, CDSN, DSG1, DSP, SPINK5</i>
Mast cell deregulation	<i>KIT, PLCG2, ADGRE2, TPSAB1</i>

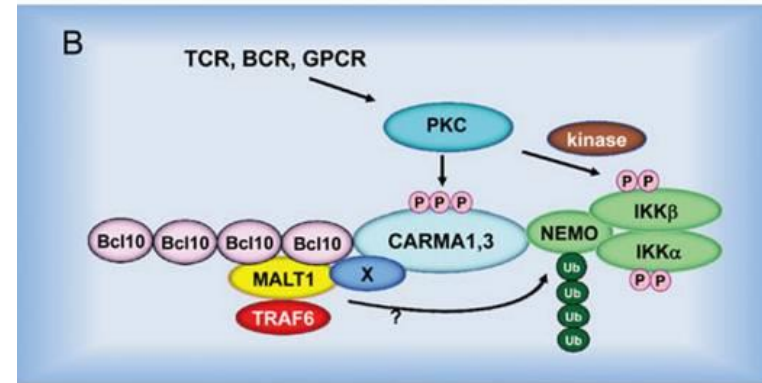
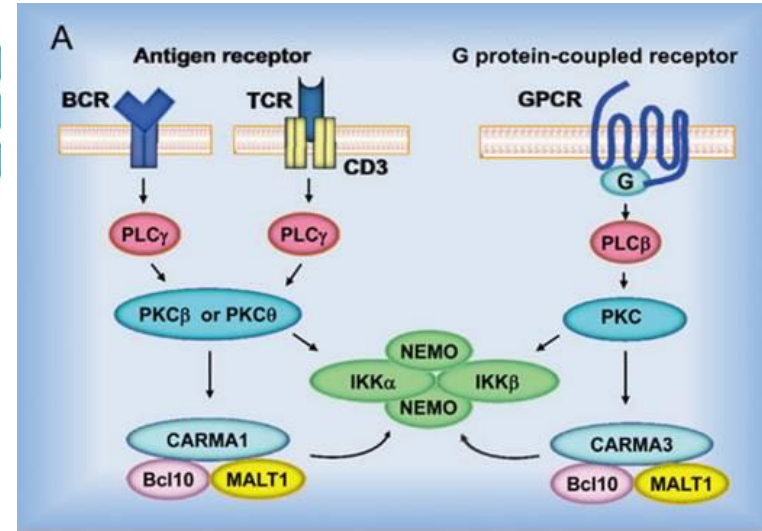
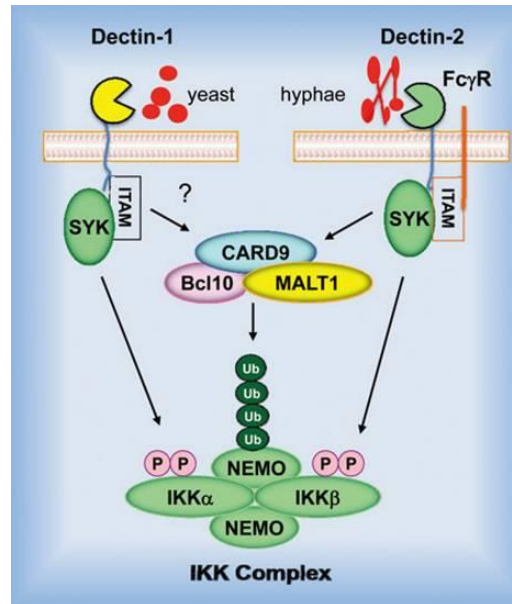
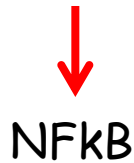
J.Exp.Med. 2018, 215:1009-1022

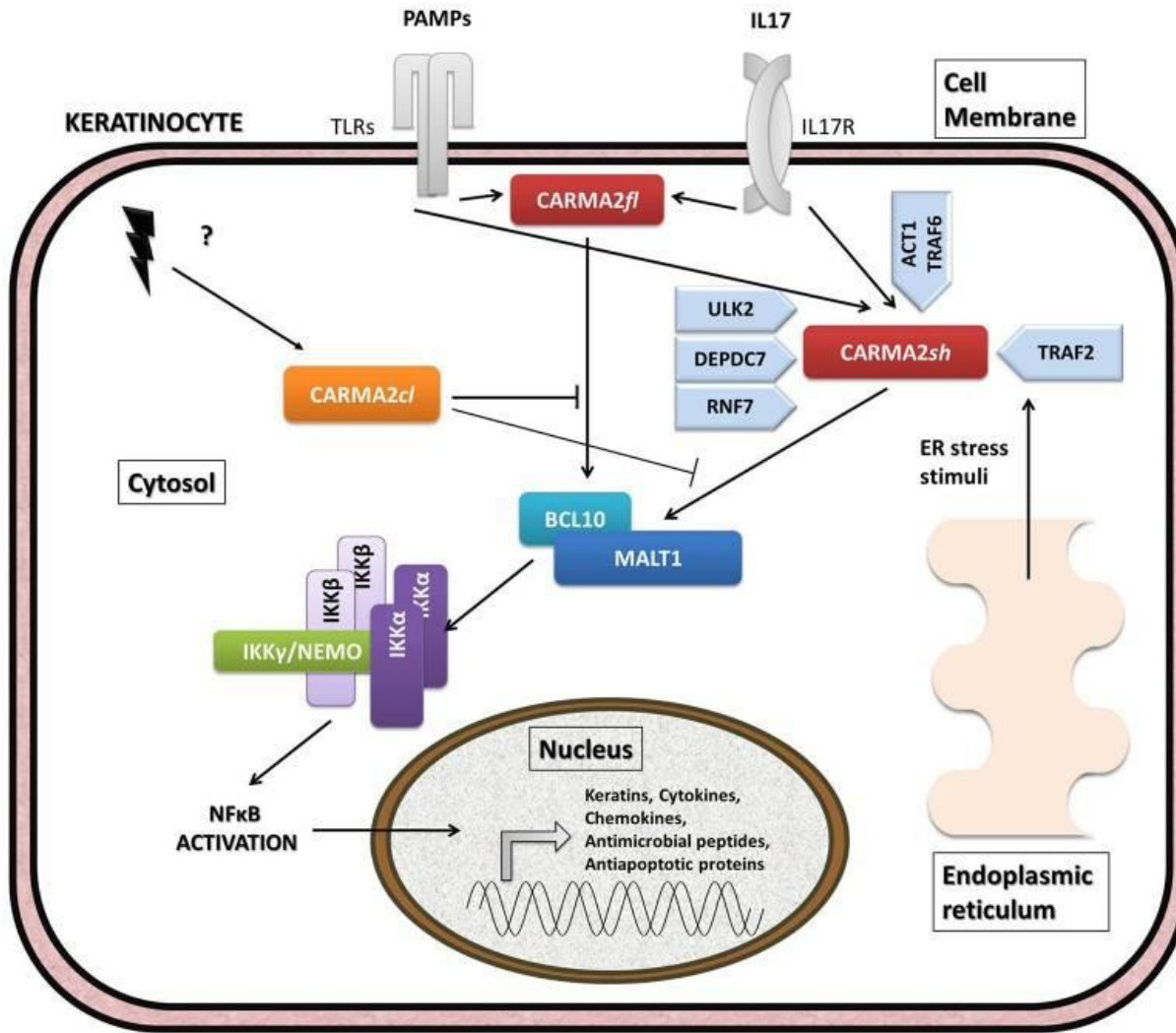


# CARMA: membrane associated guanylate kinase-like domain containing CARD: caspase recruitment domain containing scaffold proteins

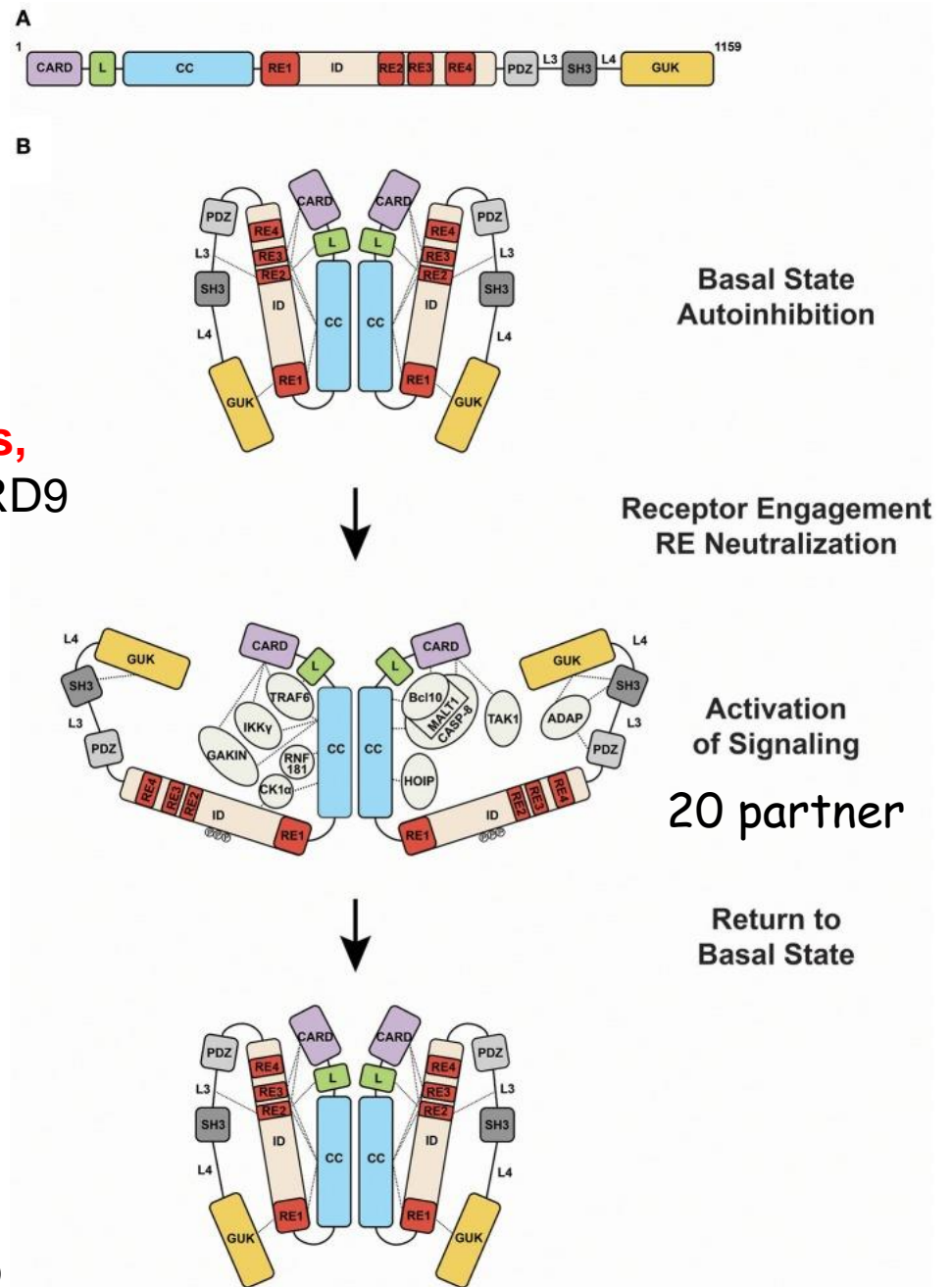
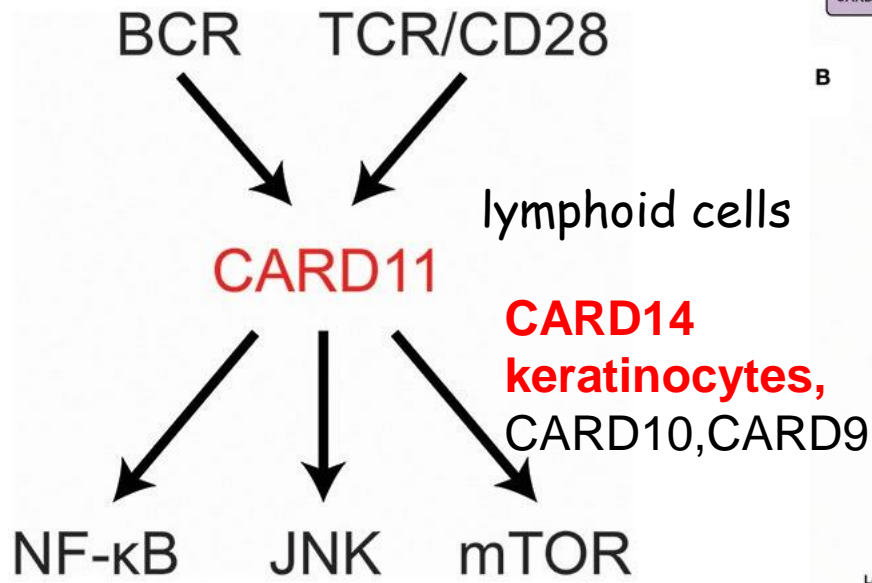


CARD+BCL10+MALT1:CBM komplex





CARD14: keratinociták



## Clinical summary of patients with CARD11 DN mutations

Age (mean  $\pm$  SD) 23.3  $\pm$  19.5

Age of disease onset (mean  $\pm$  SD) 5.2  $\pm$  6.7

Female sex 50%

Clinical phenotype	Patients affected
Atopic disease	89%
AD	73%
Asthma	55%
Food allergies	32%
Eosinophilic esophagitis	7%
Cutaneous viral infections	68%
Respiratory tract infections	68%
Autoimmunity	20%
Neutropenia	14%
Oral ulcers	14%
Hypogammaglobulinemia	11%
Lymphoma	7%

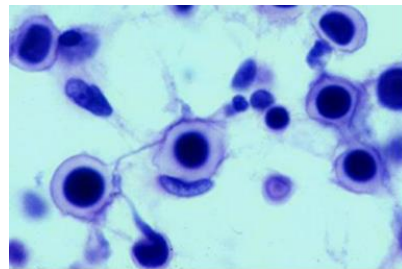
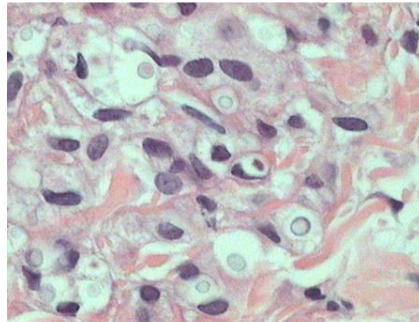


# CARD9 mutációk

- 63 beteg 38 család 14 ország

(homozigóta vagy compound heterozigóta)

változatos fenotípus, de dominál a gombás fertőzésekkel szembeni védtelenség: CMC (krónikus mucocután candidiasis), gomba okozta meningoencephalitis, osteomyelitis, intra-abdominális infekciók (Candida, Trychophyton, Exophiala, Cryptococcus, esetleg Aspergillus)



**Clinical phenotyping:**  
atopy  
cutaneous viral infections  
recurrent respiratory infections  
dominant inheritance

OR

**Genetic sequencing:**  
Rare/novel *CARD11* mutation  
If already validated,  
diagnosis is made.  
If not:



**Lab diagnostic testing:**  
NF- $\kappa$ B defect in patient T cells



consider other defect  
(e.g. *DOCK8* deficiency)  
If suspicion remains  
high, move to **mutant  
functional testing**

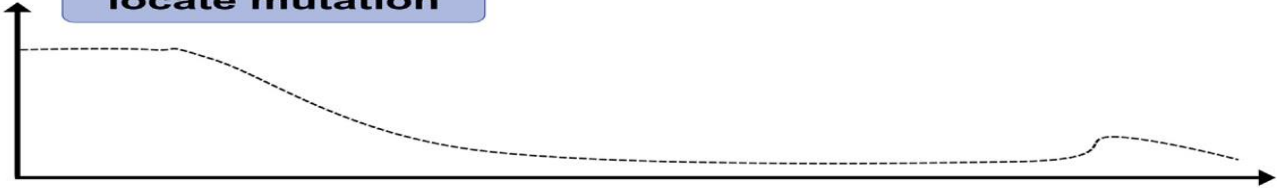
**Genetic sequencing:**  
Rare/novel *CARD11*  
mutation  
If already validated,  
diagnosis is made.  
If not:



consider other defect  
(e.g. *MALT1* mutation,  
*Zap70* deficiency,  
*RLTPR* mutation)

**locate mutation**

DN probability



**Mutant functional testing:**  
(e.g. Jurkat T cell transfection)



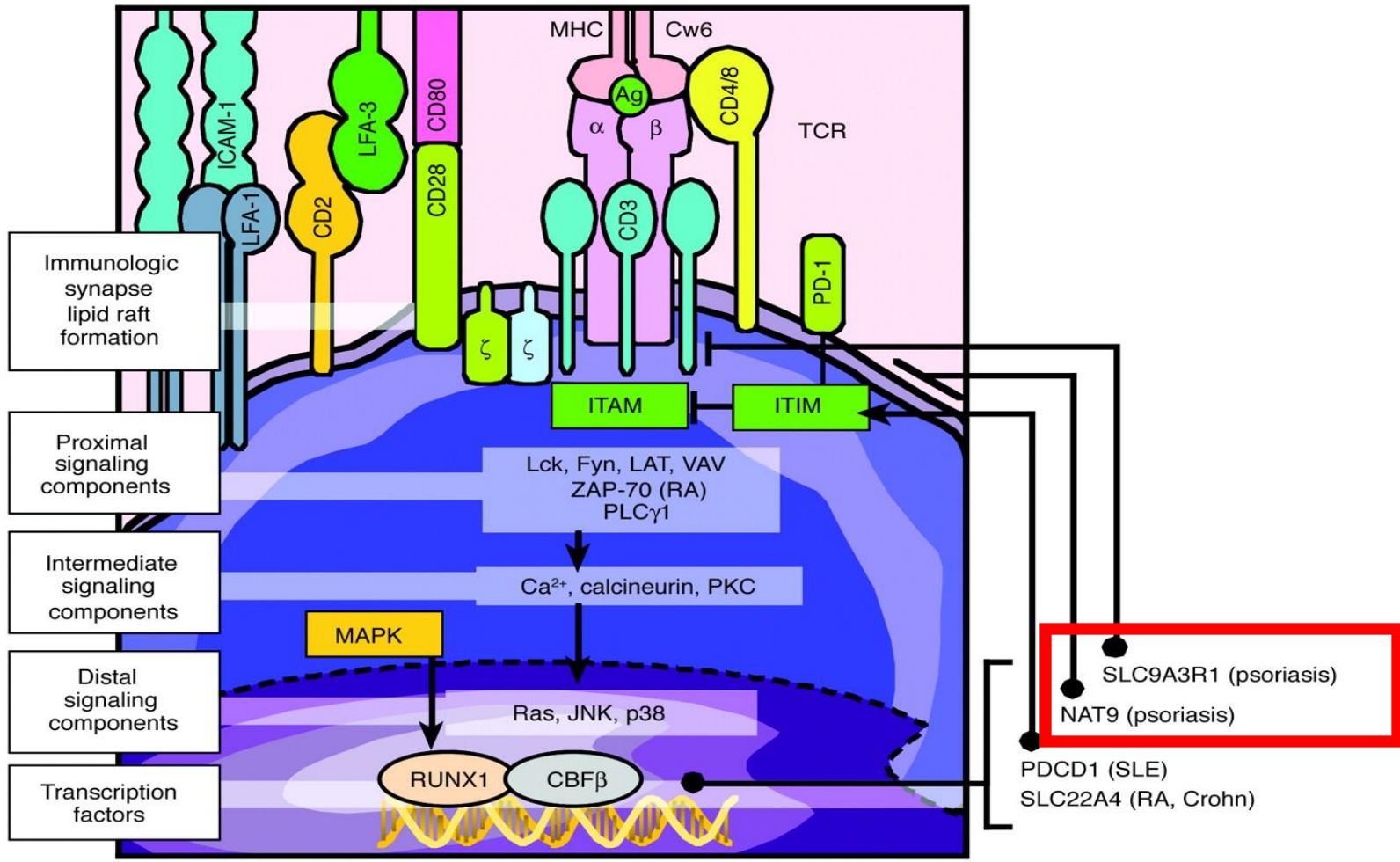


# Psoriasis

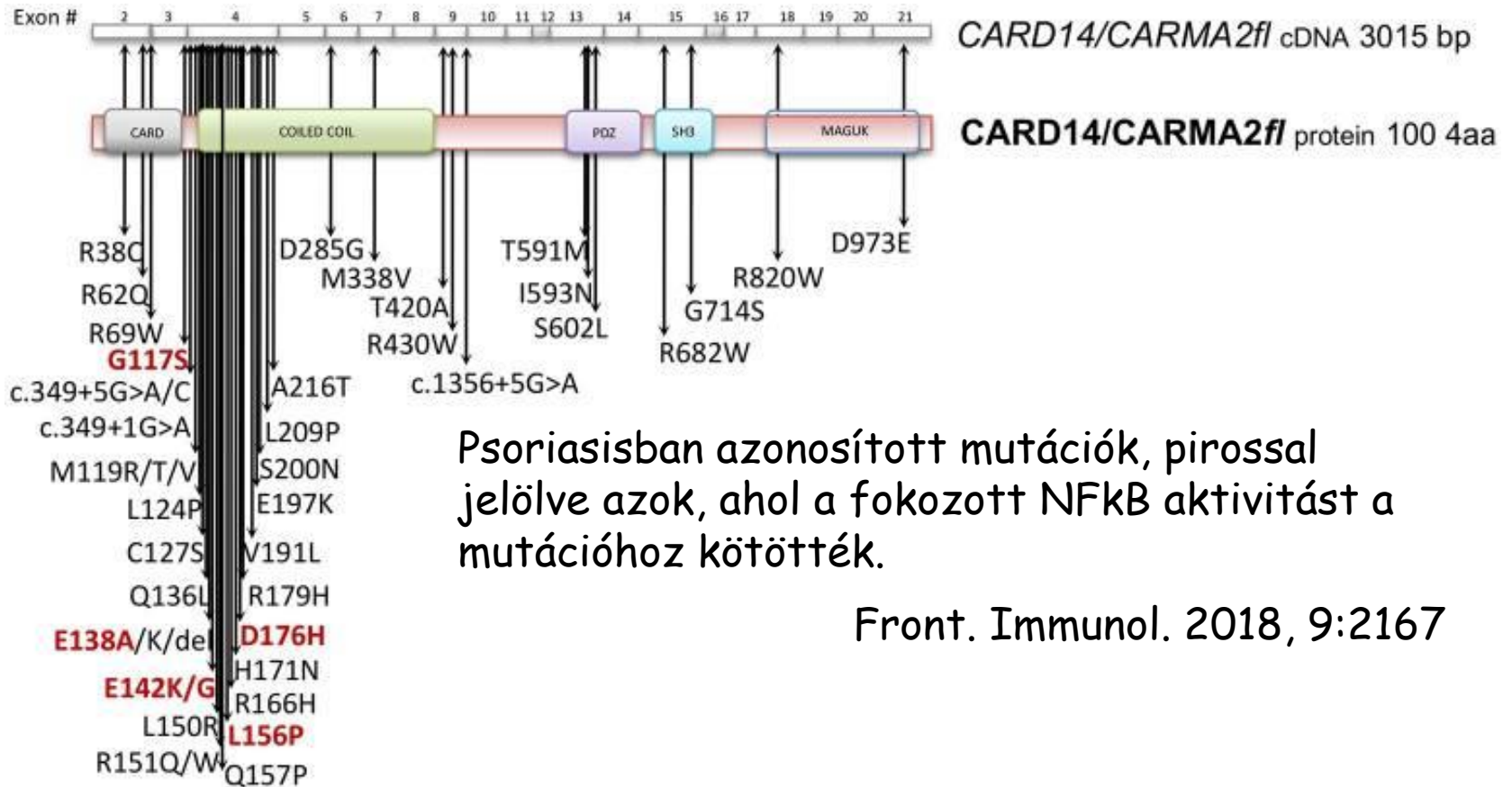
# PRP



# A PSORS2 régióban levő kandidátus gének a T sejtek funkciójában lényegesek







Psoriasisban azonosított mutációk, pirossal jelölve azok, ahol a fokozott NFκB aktivitást a mutációhoz kötték.

Front. Immunol. 2018, 9:2167

„PSORS2 (psoriasis susceptibility locus 2) to chromosomal region 17q25.3-qter after a genome-wide linkage scan in a family of European ancestry with multiple cases of psoriasis and psoriatic arthritis. ”

**PSORS2=CARD14**

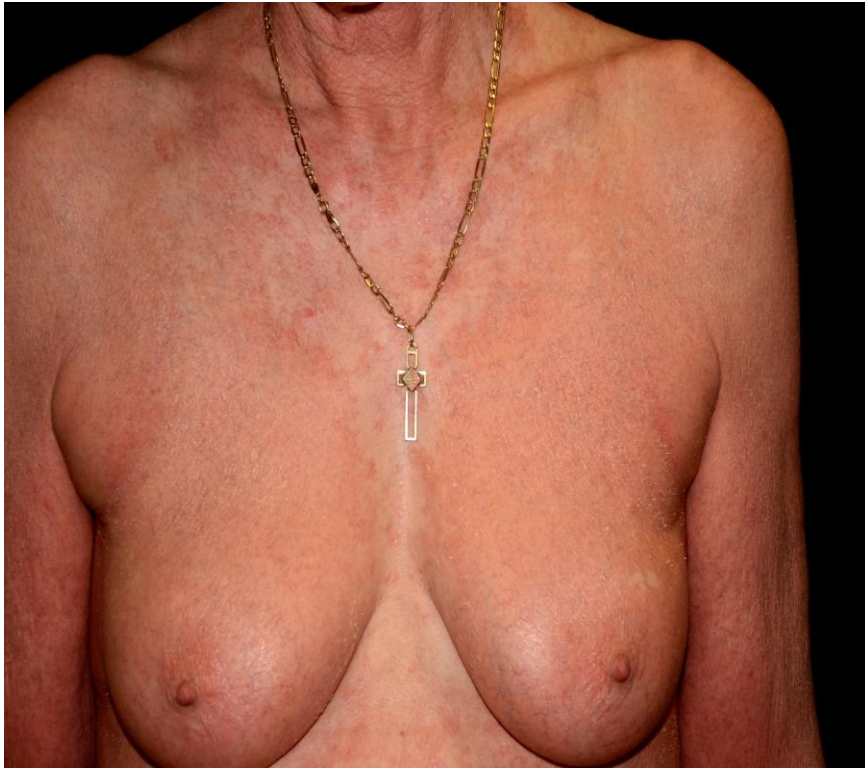
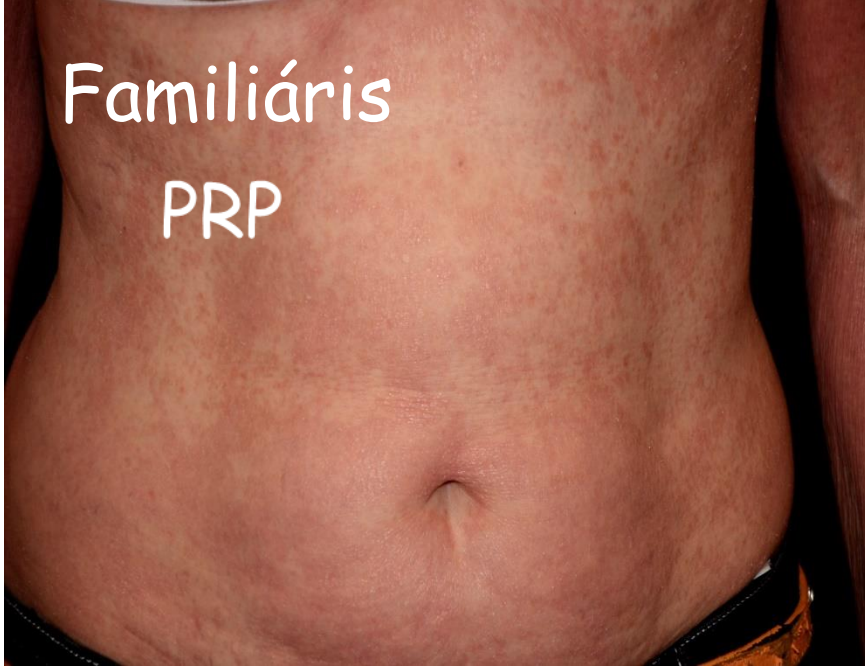
Am.J.Hum.Genet. 2012, 90:784

PRP





Familiáris  
PRP



# Genetic screening of *CARD14* gene in PRP

Our genetic screening of *CARD14* gene on a familial PRP patient (female, age: 60 years, positive family history of psoriasis) revealed three different genetic variants:

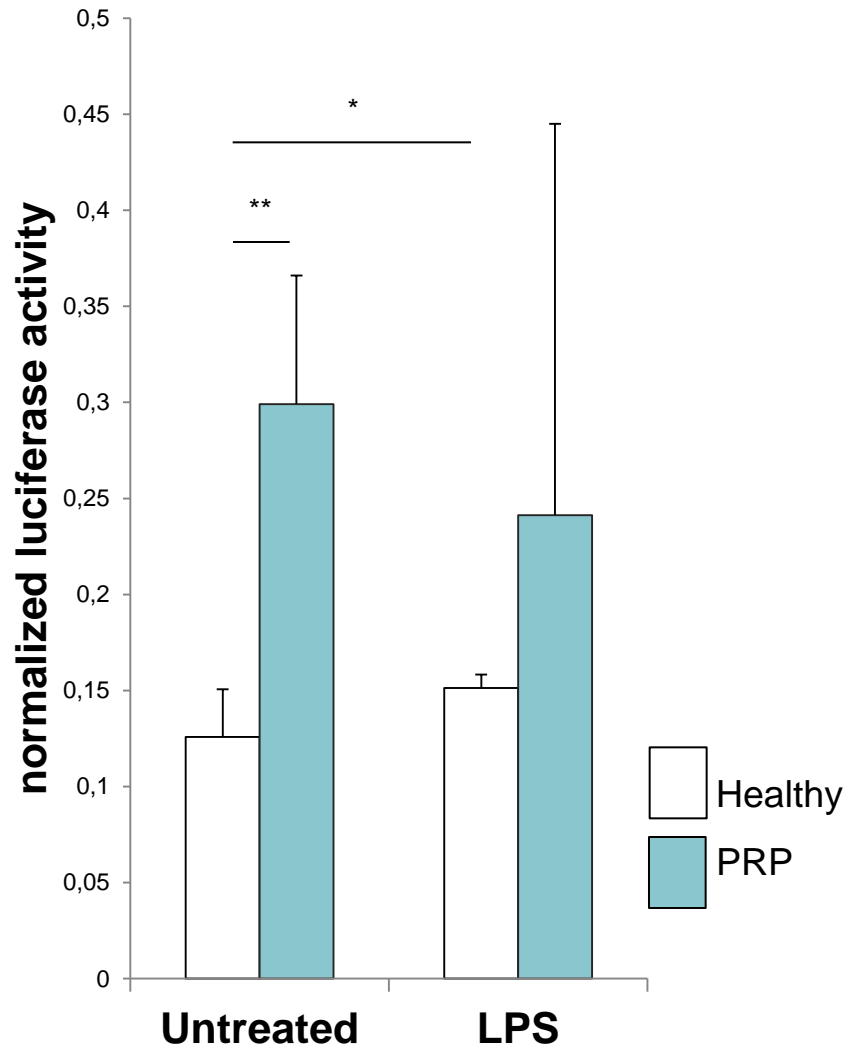
- 2 frequent polymorphisms and 1 rare mutation
- all 3 variants have already been described in PRP (separately)
- rs2066964 and rs117918077 were tested (separately) → no functional effect

(Jordan *et al*, Am J Hum Genet, 2012; Li *et al*, J Invest Dermatol, 2016)

SNP	Location	Variant cDNA	Variant Protein	MAF	Function	Genotype
rs2066964	Exon 14	c.1641G/C	p.Arg547Ser	0,34	missense variant	Heterozygous
rs117918077	Exon 17	c.2044C/T	p.Arg682Trp	0,01	missense mutation	Heterozygous
rs28674001	Intronic	c.676-6G/A	-	0,37	splice site variant	Homozygous



# PRP keratinocytes have increased NFκB-activity (NFκB-luciferase reporter assay)



**NFκB activity of healthy and PRP keratinocytes as determined by NFκB-luciferase reporter assay.** Cells were co-transfected with the NFκB reporter construct pNFκB-luc, Cis-Reporter Plasmid and control plasmid pGL4.75 [hRluc/CMV] and 24 hours later treated with LPS for 6 hours. The luciferase activity derived from NFκB-luc plasmid was normalized to the activity of Renilla luciferase activity from pGL4.75 [hRluc/CMV] plasmid.

\*p<0.05 \*\* p<0.01

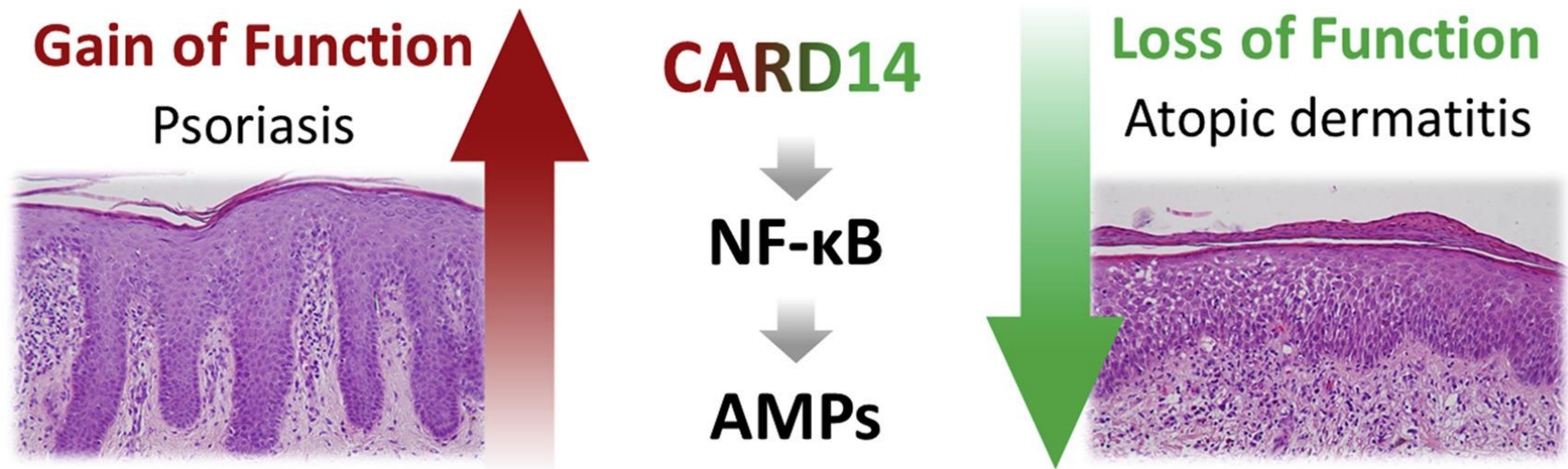
Healthy: n=1, 3 technical replicates  
PRP: n=1, 3 technical replicates

19 PRP beteg 17 felnőtt sporadikus, 1 gyermek, 1 familiáris  
 10 betegnél találtunk genetikai variánst egyedül vagy kombinációban

**Detected CARD14 variants of the PRP patients. MAF: minor allele frequency**

Variant ID	Variant cDNS	Variant prot	Function	MAF	Exon
rs114688446	c.599G/A	p.Ser200Asn	missense	0.01	4
rs28674001	c.676-6G/A	-	splice site	0.34	4-5
rs2066964	c.1641G/C	p.Arg547Ser	missense	0.37	14
rs34367357	c.1753G/A	p.Val585Ile	missense	0.08	15
rs117918077	c.2044C/T	p.Arg682Trp	missense	0.01	17
rs11653893	c.2399-4A>G	-	splice site	0.36	17-18
rs11652075	c.2458C/T	p.Arg820Trp	missense	0.35	20
rs2289541	c.2648G/A	p.Arg883His	missense	0.02	21

# Loss-of-function mutations in *CARD14* are associated with a severe variant of atopic dermatitis

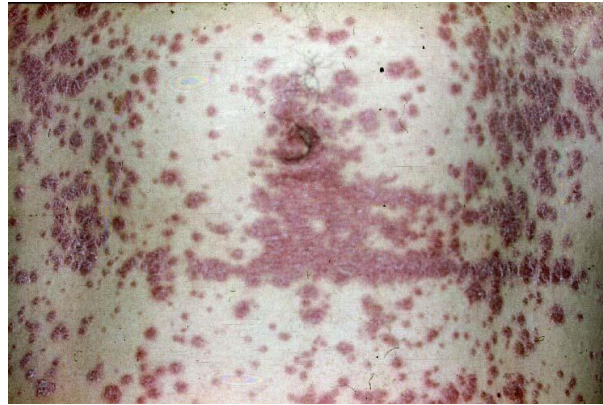


NF-κB - nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; AMPs - Antimicrobial peptides

# Clinical spectrum of the skin involvement



**plaque type**



**guttate**



**inverz**

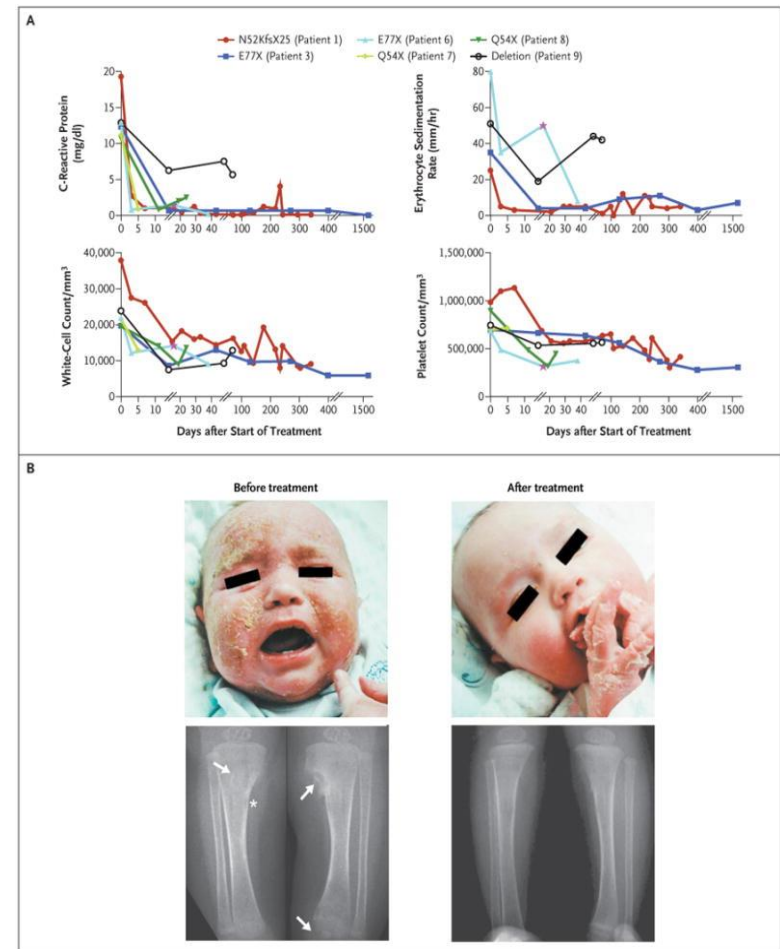
**erythrodermic, pustular**  
(JEADV 2017: European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis)



Mahil SK, ..., Capon F: AP1S3 Mutations Cause Skin Autoinflammation by Disrupting Keratinocyte Autophagy and Up-Regulating IL-36 Production. JID 2016, 136:2251-2259



# DIRA (Deficiency of the IL-1RA)



Jellegzetes pustulosus bőrelváltozások,  
csonteltérések periosteum gyulladása-  
oedema, osteolysis

Terápia: humán IL-1RA  
(Anakinra)

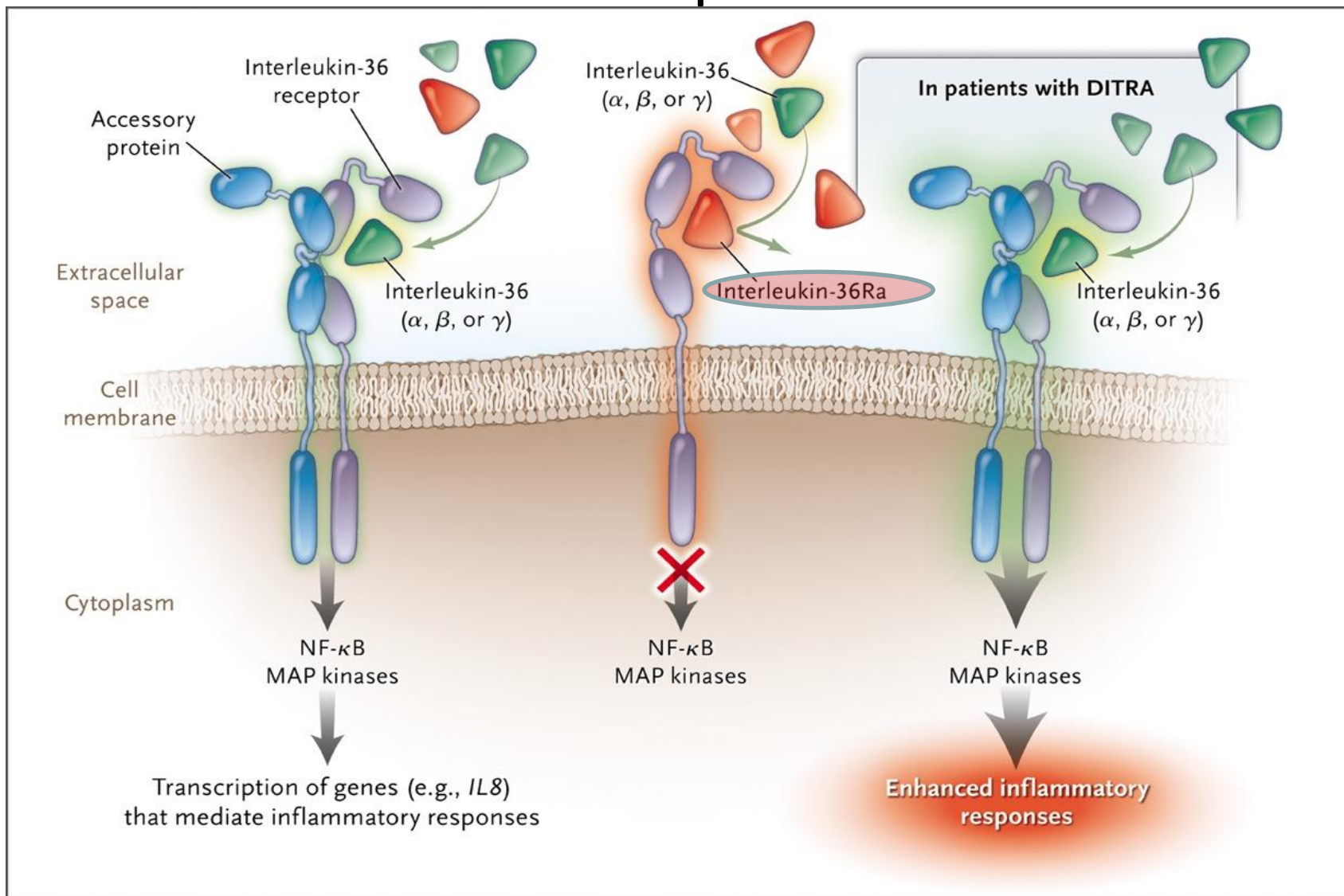
*N Engl J Med.* 2009 June 4; 360(23): 2426-2437.



# IL-1 family

Cytokine	Alternative name	Receptor	Co-receptor	Activity
IL-1 $\alpha$	IL-1F1	IL-1R1 IL-1R2	IL-1RAcP	Alarmin, inflammation, Th17 cell responses
IL-1 $\beta$	IL-1F2	IL-1R1 IL-1R2	IL-1RAcP	Antimicrobial resistance, inflammation, Th17 cell responses
IL-1Ra	IL-1F3	IL-1R1		Inhibition of inflammation
IL-18	IL-1F4	IL-18R $\alpha$	IL-18R $\beta$	Inflammation, Th1 cell responses
IL-33	IL-1F11	ST2	IL-1RAcP	Inflammation, Th2 cell responses
<b>IL-36<math>\alpha</math></b>	<b>IL-1F6</b>	<b>IL-1Rrp2 (IL-36R)</b>	<b>IL-1RAcP</b>	<b>Skin and lung inflammation</b>
<b>IL-36<math>\beta</math></b>	<b>IL-1F7</b>	<b>IL-1Rrp2 (IL-36R)</b>	<b>IL-1RAcP</b>	<b>generalized pustular psoriasis (GPP)</b>
<b>IL-36<math>\gamma</math></b>	<b>IL-1F8</b>	<b>IL-1Rrp2 (IL-36R)</b>	<b>IL-1RAcP</b>	
IL-36Ra	IL-1F5	IL-1Rrp2 (IL-36R)		Inhibition of inflammation
IL-37	IL-1F7	IL-18R $\alpha$		Inhibition of inflammation
IL-38	IL-1F10	IL-1Rrp2 (IL-36R)		Inhibition of inflammation
		TIR8 (SIGIRR)		Inhibition of inflammation
		TIGIRR-1 (IL1RAPL2)		not known
		TIGIRR-2	IL-1R10	not known
		IL-1R1 (?)	IL-1RAcPb	Inhibition of inflammation

# Psoriasis pustulosa



N Engl J Med. 2011 18;365:620-8.

Am J Hum Genet. 2011 9;89:432-7.

# AP1S3 Mutations Cause Skin Autoinflammation by Disrupting Keratinocyte Autophagy and Up-Regulating IL-36 Production

AP1S3 deficiency causes impaired keratinocyte autophagy, enhanced TLR2/6 signaling, abnormal IL-1 signaling and upregulation of baseline IL-36 expression

J Invest Dermatol. 2016, 136:2251-2259.

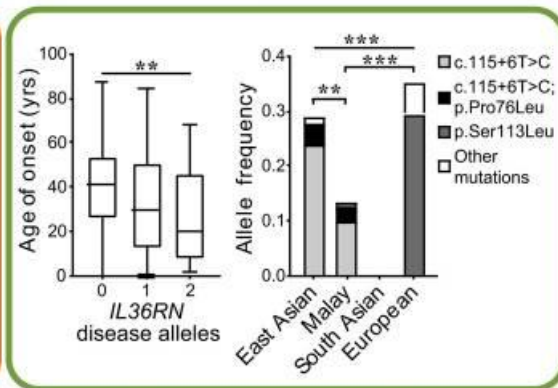
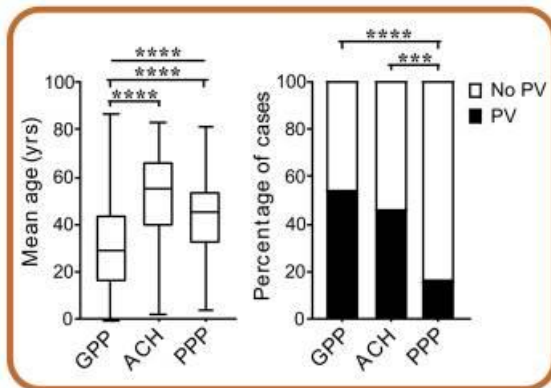
## Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes



**863 pustular psoriasis patients**  
 Generalised Pustular Psoriasis, n=251  
 Acrodermatitis Continua of Hallopeau, n=28  
 PalmoPlantar Pustulosis, n=560  
 Multiple diagnoses, n=24

**Clinical features**  
 whole cohort, n = 863

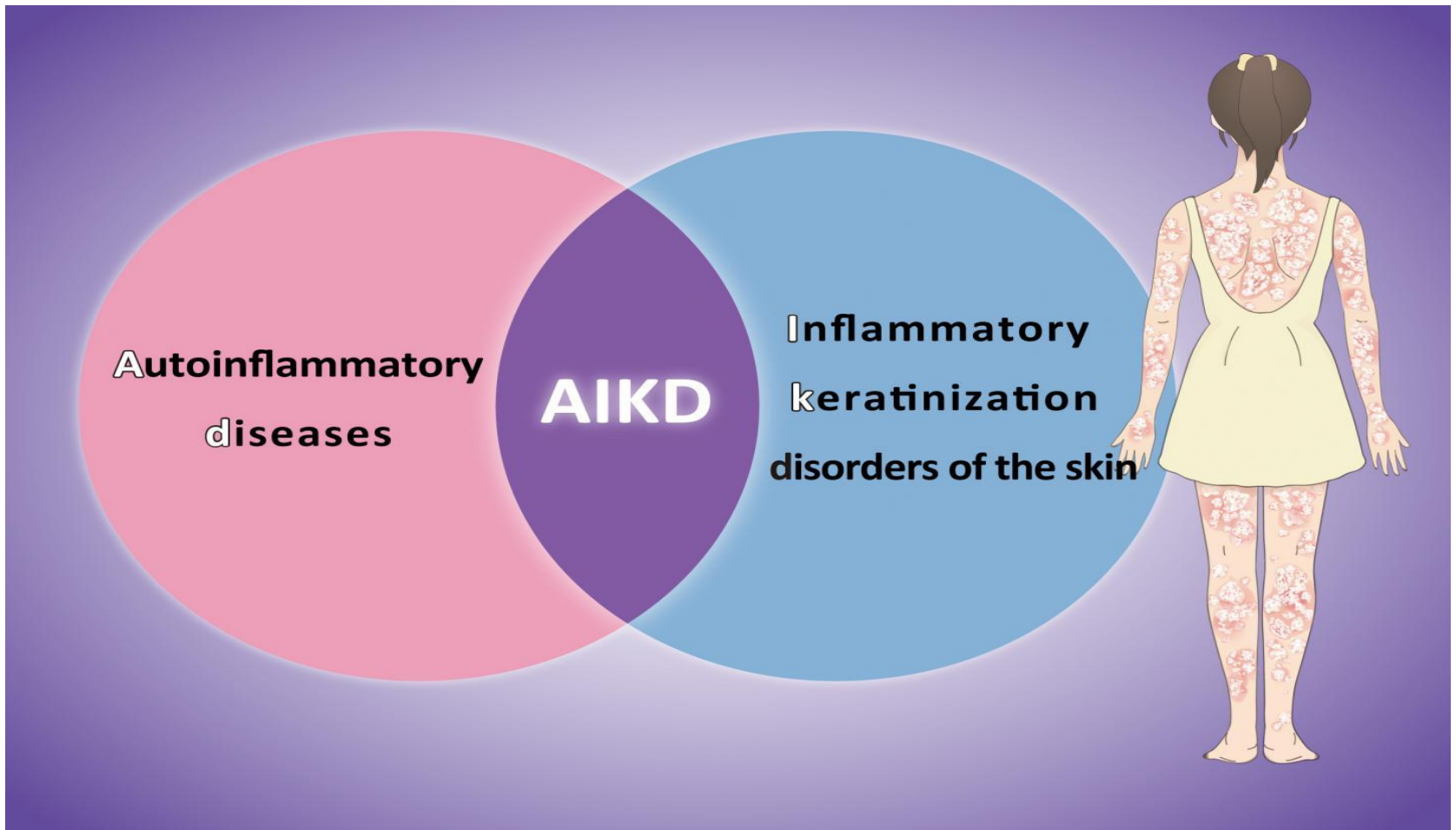
**Genetic features**  
 cohort subset, n = 475



**Klinikai relevancia:**  
 Az IL36RN mutáció a korán kezdődő (30-40 év) GPP, ACH, PPP-re jellemző, szűrés javasolt, mert ezek a betegek reagálhatnak jól az IL-36 inhibitorokra

ACH: acrodermatitis continua of Hallopeau; GPP: generalised pustular psoriasis; PPP: palmoplantar pustulosis; PV: psoriasis vulgaris

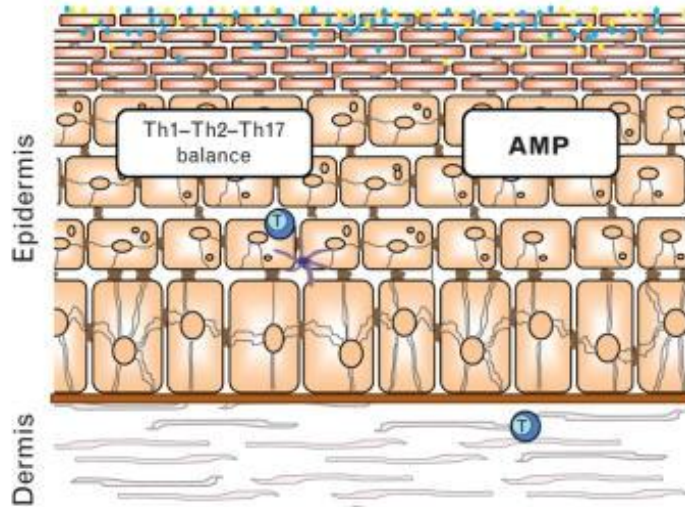
J. Allergy. Clin. Immunol. 2019, 143: 1021-1026



Autoinflammatory keratinization diseases (AIKD), a new class of skin disorders, with a genetic cause rooted in the body's innate immune system.

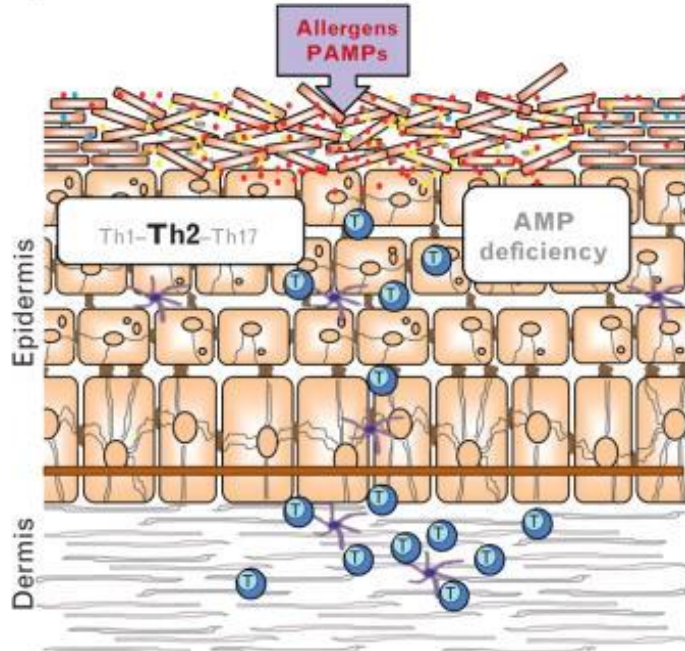


## Homeostasis in normal skin



- Microbiome of healthy normal skin
- Intact epithelial barrier
- Adequate production of antimicrobial peptides
- Adequate response of innate and adaptive immune system (balanced Th1-Th2-Th17 response)

## Dysbiosis and infection in atopic dermatitis



- Colonization by *S. aureus*
- Poor skin barrier
- Penetration of allergens and microbial components
- Inadequate production of antimicrobial peptides
- Th2 cytokine response predominates leading to poor skin barrier and suppression of innate host defense system

A normál bőr microbiota

Firmicutes (mainly  
*Staphylococcus* spp.  
*Staphylococcus*  
*epidermidis*,  
Actinobacteria  
(*Propionibacterium* and  
*Corynebacterium*)

Atópiás dermatitis

*Staphylococcus aureus*  
(depicted in red),

### Microbiome and skin diseases.

Zeeuwen, Patrick; Kleerebezem, Michiel; Timmerman, Harro; Schalkwijk, Joost

Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology.  
13(5):514-520, October 2013.

DOI: 10.1097/ACI.0b013e328364ebeb

## KEY POINTS

- The microbiome of normal human skin was found to have a high diversity and high interpersonal variation.
- Normal skin microbiota supports and modulates the innate immune host response.
- Genetically determined epidermal dysfunction and the disturbance of the symbiosis and interactions between the host and present microbes might be driving factors in inflammatory skin diseases.
- Maintaining a normal and healthy skin microbiome is beneficial for our health.
- Selective modulation of skin microbiota composition by topical therapeutics to restore or optimize the pathogenic-commensal and host–microbe interactions might be future strategies to achieve beneficial effects in patients.

Az egészséges normál humán bőr mikrobiális flórája változatos, nagy interperszonális különbségekkel.

A kommenzális flóra szabályozza a természetes immunfunkciókat.

A bőrszövet genetikusan meghatározott hibái és a mikrobiális flóra eltérései egymásra hatnak, együtt felelősek lehetnek betegségek kialakulásáért.

A symbiosis megbomlása dysbiosis.

A normál bakteriális flóra megléte az egészséges szöveti működéshez kell.

Terápiás konzekvencia!

### Microbiome and skin diseases.

Zeeuwen, Patrick; Kleerebezem, Michiel; Timmerman, Harro; Schalkwijk, Joost

Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology.

13(5):514-520, October 2013.

DOI: 10.1097/ACI.0b013e328364ebeb

# Immunreguláció

- „germ-free” steril körülmények között tartott állatok (egér)



- gnotobiotics=ismert élet

- genetikailag meghatározott versus környezeti hatások által meghatározott immunfunkciók vizsgálata
  - különböző genetikailag modifikált állattörzsek vizsgálata

# Atópiás dermatitis

A betegség súlyosságának megítélése

>40 súlyos, <20 enyhe

Bázisterápia

Allergénkerülés

Lokális gyulladáscsökkentés

Viszketés

Antimikrobiális kezelés

Fototerápia

Szisztémás immunszuppresszív kezelés

Biológiai terápia

Allergén specifikus immunterápia

Kiegészítő, alternatív gyógyászat

Pszichés támogatás

Betegoktatás

Megelőzés

**SCORAD**  
EUROPEAN TASK FORCE  
ON ATOPIC DERMATITIS

INSTITUTION: \_\_\_\_\_  
PHYSICIAN: \_\_\_\_\_

Last Name: \_\_\_\_\_ First Name: \_\_\_\_\_  
Date of Birth: \_\_\_\_\_ DD/MM/YY  
Date of Visit: \_\_\_\_\_

Topical Steroid used:  
Potency (brand name): \_\_\_\_\_  
Amount / Month: \_\_\_\_\_ (g)  
Number of flares / Month: \_\_\_\_\_

Figures in parentheses for children under two years

**A: EXTENT** Please indicate the area involved: \_\_\_\_\_

**B: INTENSITY** \_\_\_\_\_

CRITERIA	INTENSITY	MEANS OF CALCULATION
Erythema	_____	INTENSITY (1-3) (average representative area) 0= absence 1= mild 2= moderate 3= severe * Dryness is evaluated on uninvolved areas.
Edema/ papulation	_____	
Crusting/ oozing	_____	
Excoration	_____	
Lichenification	_____	
Dryness *	_____	

**C: SUBJECTIVE SYMPTOMS**  
PRURITUS+SLEEP LOSS: \_\_\_\_\_

**SCORAD**  $A/5 + 7B/2 + C$  \_\_\_\_\_

Visual analog scale (average for the last 3 days or nights)  
PRURITUS (0 to 10) \_\_\_\_\_  
SLEEP LOSS (0 to 10) \_\_\_\_\_

TREATMENT: \_\_\_\_\_

REMARKS: \_\_\_\_\_



## Szisztémás kezelési lehetőségek atópiás dermatitisben (EDF guideline)

<b>cyclosporin</b>	<b><i>steroid</i></b>	<b>MTX</b>	<b>AZA</b>	<b>dupilumab</b>
akut eset	ne	hosszabb hatás, fenntartó kezelés		
2 hét	1-2 hét	8-12 hét		4-6 hét
2 hét	2 hét	több, mint 12 hét		8 hét, több
4-5mg/kg/nap	0,2-0,5 mg/kg/nap	15 mg/hét	50mg/nap	600 mg sc 1.dózis
2,5-3 mg/kg/nap	fenntartó ne	max 25 mg/hét	2-3 mg/kg	300 mg sc /2 hét
uez gyerekek	0,2-05 mg/kg/nap	10-15 mg/m <sup>2</sup> /hét	25-50 mg/nap	nincs adat még
Terhesség:				
igen	igen	nem	nem	nincs adat

Mycophenolát-mofetil : nálunk nem elérhető ebben az indikációban

Tenyéri-, talpi hyperkeratotikus ekzéma: alitretinoin nálunk csak acitretin

# Új terápiás lehetőségek

**Lokális: foszfodiészteráz inhibitor (PDE) Crisaborole ointment**

- emelkedett PDE aktivitás az AD-s betegek fehérvérsejtjeiben
- csökkentette a basophil hisztamin felszabadulását és a lymphocytá IgE termelést
- Kisebb a hatékonysága, mint a lokális steroidnak, de nincs mellékhatás

**Janus kináz gátlók: 2% tofacitinib ointment**

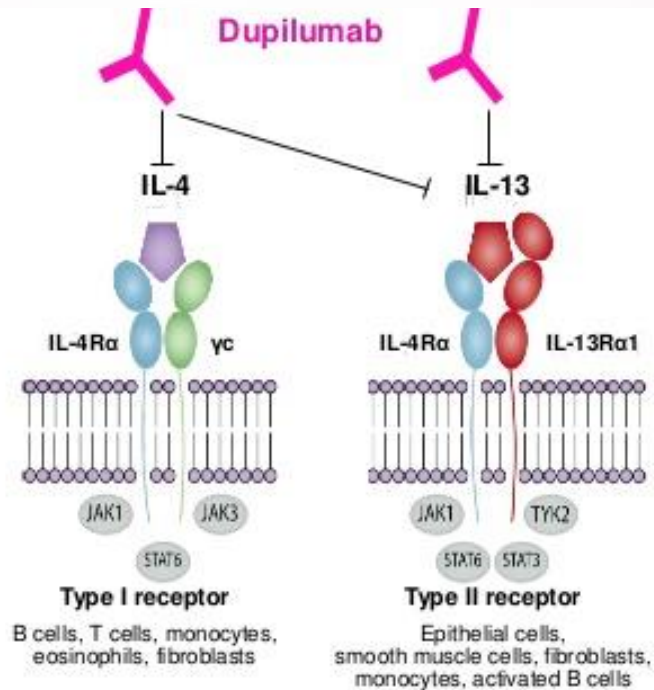
egyelőre klinikai vizsgálat (fázis IIa)



- IL-4 and IL-13 are type 2/Th2 cytokines that are thought to mediate many features of AD

Dupilumab is a fully human monoclonal antibody directed against the IL-4R $\alpha$  subunit of the IL-4 and IL-13 receptors

- Dupilumab is currently under clinical development, and its safety and efficacy have not been fully evaluated by any regulatory authority.



$\gamma$ c, common gamma chain; IL, interleukin; IL-4R $\alpha$ , IL-4 receptor alpha; IL-13R $\alpha$ , IL-13 receptor alpha; JAK, Janus kinase; STAT, signal transducer and activator of transcription; TYK2, tyrosine kinase type 2.

Klinikai vizsgálatok folyamatban AD gyerekeknél,  
asthma, eosinophil oesophagitis

## **IL-13 inhibitors**

IL-13 csökkenti a loricrin és az involucrin kifejeződést, ezáltal rontja a barriert (STAT6)

(Clin immunol 2008, 126:332-337)

## **Lebrikizumab**

## **Tralokinumab**

Mindkét vizsgálatban lehetett lokális steroidot használni-nem világos az effektivitás AD-ban.



**PDE4 inhibitor: Apremilast** használható psoriasisban, arthritis psoriaticában, obstructív tüdőbetegségben

„open label pilot study” AD-ban

A Phase 2 Randomized Trial of Apremilast in Patients With Atopic Dermatitis JID, 2018, December

Nem túl meggyőző az eredmény, 30-40 mg x2/nap, a 40 mg-nál a betegeknél cellulitis kialakulása

**JAK inhibitorok:** nagyon kezdeti eredmények (JAK1/2/3-STAT)

**Nemolizumab IL-31 gátló:** elsősorban a viszketést csökkenti jól, további vizsgálatok szükségesek

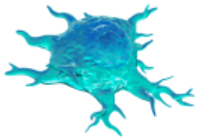
**TSLP gátlók** korai fázisban

**Omalizumab (anti-IgE)** SIT terápiában segít, ami jótékony lehet AD esetében is.

# A pikkelysömör kezelésében alkalmazható terápiák

## TNF Inhibitorok

Etanercept  
Adalimumab  
Infliximab



Aktivált  
dendritikus sejt

## IL-12/IL-23 Inhibitorok

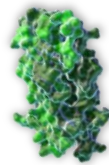
Ustekinumab



Th17 sejtek

## IL-17A Inhibitorok

Secukinumab  
Ixekizumab



IL-17A

## IL-17RA Inhibitorok

Brodalumab



Keratinocyta

## Kinase Inhibitorok

### PDE4 Inhibitorok

Tofacitinib  
Apremilast

Targets	Drug	Mode of Action	Route of Administration
<b>Biologics</b>			
TNF- $\alpha$	Infliximab	Chimeric anti-TNF- $\alpha$ mAb	IV
	Adalimumab	Fully human anti-TNF- $\alpha$ mAb	SC
	Etanercept	Human soluble TNF- $\alpha$ receptor	SC
	Golimumab	Fully human anti-TNF- $\alpha$ mAb	SC
	Certolizumab pegol	Humanized PEGylated antigen binding fragment of anti-TNF- $\alpha$ mAb	SC
IL-12/23	Ustekinumab	Fully human anti-IL-12/23 p40 mAb	SC
IL-23	Tildrakizumab	Fully human IgG1 anti-IL-23 p19 mAb	SC
	Guselkumab	Fully human IgG1 anti-IL-23 p19 mAb	SC
	Risankizumab	Fully human anti-IL-23 p19 mAb	SC
IL-17	Ixekizumab	Humanized IgG4 anti-IL-17 mAb	SC or IV
	Secukinumab	Fully human IgG1 $\kappa$ anti-IL-17 mAb	SC or IV
	Brodalumab	Fully human IgG2 anti-IL-17 receptor mAb	SC
	Ruxolitinib	Selective inhibitor of JAK1 and JAK2	Topical
	Baricitinib	Selective inhibitor of JAK1 and JAK2	Oral
A3AR	CF101	High affinity agonist for A3AR	Oral
I $\kappa$ B kinase	Acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid	I $\kappa$ B kinase inhibitor	Topical
<b>Small molecules</b>			
JAK	Tofacitinib	Selective inhibitor of JAK1 and JAK3	Oral, Topical





*Köszönöm a figyelmet!*

**Szegedi Tudományegyetem**

**Bőrgyógyászati és Allergológiai  
Klinika**

**Szeged, Korányi fasor 6.**

**Igazgató: Prof. Dr. Kemény Lajos**

**36-62-545-277**

**[www.dermall.hu](http://www.dermall.hu)**