

# Βιβλιογραφική Ενημέρωση

Ιωαννίδης Δ. | *Α' Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσ/κης*

## 1. Ερευνώντας το μυστήριο της ροδοχρόου νόσου

Οι καθελσιδίνες (cathelicidines), αντιμικροβιακά πεπτίδια που παράγονται στην επιδερμίδα και σε άλλα όργανα, προστατεύουν το δέρμα από τις μολύνσεις με gram-θετικά και gram-αρνητικά βακτηρίδια. Τα πεπτίδια αυτά αποτελούν σημαντικούς παράγοντες του ανοσολογικού συστήματος και έχουν, επίσης, τη δυνατότητα να κινητοποιήσουν φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Παράγονται ως ανενεργές ουσίες, οι οποίες υφίστανται ενζυματική διάσπαση, προκειμένου να ενεργοποιηθούν. Στη μελέτη αυτή ερευνήθηκε ο ρόλος των καθελσιδινών στην παθογένεση της ροδοχρόου νόσου.

Σε βιοψίες δέρματος προσώπου ασθενών με ροδόχρου νόσου, τα επίπεδα των καθελσιδινών ήταν πολύ αυξημένα σε σχέση με αυτά φυσιολογικών ατόμων. Επιπλέον, οι καθελσιδίνες στη ροδόχρου ήταν διαφορετικού τύπου από αυτές των μαρτύρων. Ήταν, δηλαδή, περισσότερο ενεργοποιημένες, με αποτέλεσμα την έντονη διέγερση των κυττάρων της επιδερμίδας, και την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων κυτταροκινών.

Επιπλέον, σε όλες τις στοιβάδες της επιδερμίδας ασθενών με ροδόχρου νόσο, ανευρέθησαν αυξημένα επίπεδα του ενζύμου SCTE (stratum corneum tryptic enzyme, ή καλλικρεΐνη-5), το οποίο προάγει τη μετατροπή του ανενεργού προδρόμου μορίου της καθελσιδίνης σε ενεργό λειτουργικά μόριο. Αντίθετα, το δέρμα υγιών μαρτύρων περιείχε μικρότερες ποσότητες του ενζύμου αυτού, οι οποίες ήταν εντοπισμένες μόνο στην κερατίνη και την κοκκώδη στοιβάδα.

Οι ερευνητές ήταν σε θέση να αναπαράγουν τη νόσο σε ποντικούς εγχύοντας ενεργά πεπτίδια καθελσιδίνης, ή προσθέτοντας το ένζυμο SCTE. Η ανάπτυξη της νόσου δεν παρατηρούνταν σε ποντικούς, στους οποίους είχε αδρανοποιηθεί το γονίδιο που κωδικοποιεί τα πεπτίδια των καθελσιδινών.

## Σχόλιο (Craig A. Elms, MD)

Τα αποτελέσματα αυτά προσφέρουν σημαντικές ενδείξεις ότι αυξημένη παραγωγή του ενζύμου που προάγει τις καθελσιδίνες οδηγεί στην ανάπτυξη ροδοχρόου νόσου στον ασθενή. Όσο ανακαλύπτουμε περισσότερες πτυχές του ανοσολογικού μας συστήματος, τόσο αντιλαμβανόμαστε την αιτιολογία πολλών περιπεπλεγμένων δερματοπαθειών. Π.χ. οι ρυθμιστικοί υποδοχείς των βακτηριδίων (toll-like receptors) έχει αποδειχθεί ότι ενεργοποιούνται από το προπονικό βακτηρίδιο της ακμής, ενώ η κοκκιολυσίνη (granulysin), ένα άλλο αντιμικροβιακό πεπτίδιο του ανοσολογικού μας συστήματος, έχει ενοχοποιηθεί για την παθογένεση της ακμής. Επομένως, η μελέτη αυτή δείχνει αδιαμφισβήτητα ότι η πρόοδος στη βασική έρευνα προάγει την κατανόηση της φύσης πολλών νόσων του ανθρώπινου οργανισμού.

Yamasaki K, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 2007; 13:975.

## 2. Ρετινοειδή και T-λεμφοκύτταρα στην ψωρίαση

Ο έντονος πολλαπλασιασμός των κυττάρων της επιδερμίδας στην ψωρίαση συνοδεύεται από διήθηση του χορίου από T λεμφοκύτταρα. Τα T λεμφοκύτταρα διακρίνονται σε τέσσερις, κυρίως, ομάδες: T βοηθητικά τύπου 1 (Th1), T βοηθητικά τύπου 2 (Th2), T ρυθμιστικά (Tregs) και T βοηθητικά τύπου 17 (Th17). Η δράση των Th1/Th2 στην ψωρίαση, η οποία παρατηρήθηκε και εξετάστηκε πριν να αναγνωρισθούν οι δύο επόμενες ομάδες από τους ανοσολόγους και τις φαρμακευτικές εταιρείες, ήταν δυνατόν να ερμηνευθεί μόνο με την παρουσία κάποιου υποτιθέμενου, αλλά άγνωστου αντιγόνου που θα αποτελούσε την αφορμή εκκίνησης της ανοσιακής αντίδρασης στην επιδερμίδα και στο χόριο.

Η προσοχή, το τελευταίο διάστημα, έχει στραφεί στη δράση των Tregs/Th17 κυττάρων. Τα Tregs προλαμβάνουν την ανάπτυξη αυτοανοσίας, ενώ τα Th17 ευνοούν τη φλεγμονή και τις αυτοανοσιακές αντιδράσεις, διηθώντας το χόριο των ασθενών με ψωρίαση. Τα κύτταρα Th17 παράγουν ιντερλευκίνες (IL) 22 και 23, οι οποίες προάγουν τη φλεγμονή και την ακάνθωση στην επιδερμίδα. Μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης 23 και τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης 12B που συνδέεται με αυτόν προστατεύουν από την ψωρίαση.<sup>1</sup> Στην πραγματικότητα, οι Cargill και συν. παρατήρησαν ότι ομοζυγωτικά άτομα και για τους δύο απλότυπους (IL23R και IL 12B) διέθεταν έντονη προδιάθεση ανάπτυξης της νόσου ( $p=0.000000013$ ).<sup>2</sup> Η επίδραση της ιντερλευκίνης 23<sup>3</sup> στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της επιδερμίδας παρατηρείται μόνον με την ταυτόχρονη παρουσία και δράση του TNF-α (περισσότερες λεπτομέρειες στην ανασκόπηση του Nickoloff.<sup>4</sup>

Οι Mucida και συν. κατέδειξαν ότι τα ρετινοειδή είναι σε θέση να μεταβάλλουν την ισορροπία μεταξύ των Tregs και Th17 κυττάρων.<sup>5</sup> Η προσθήκη ρετινοϊκού οξέος σε καλλιέργειες λευκοκυττάρων ανέστειλε τη διαφοροποίηση των Th17 κυττάρων από τα δενδριτικά κύτταρα σπληνός και προήγαγε την εξαρτώμενη από τον TGF-β (Transforming Growth Factor-β) διαφοροποίηση των Tregs. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι το ρετινοϊκό οξύ ελέγχει την αμοιβαία διαφοροποίηση των εξαρτωμένων από τον TGF-β T ρυθμιστικών και T17 βοηθητικών κυττάρων.

### Σχόλιο (Mark V. Dahl, M.D.)

Τα νεότερα αυτά ευρήματα για την παραγωγή και δράση των Th17 κυττάρων και των ιντερλευκινών 12, 22 και 23 φαίνεται να ταιριάζουν μεταξύ τους και να ερμηνεύουν, έως ένα σημείο, τους παθολογικούς μηχανισμούς της ψωρίασης. Οι κυτταροκίνες και τα κύτταρα αυτά, τα οποία πολύ πρόσφατα ανιχνεύθηκαν και προσδιορίστηκαν, πιθανόν να αποτελούν στόχους για μελλοντικές θεραπευτικές προσπάθειες με φάρμακα βιοτεχνολογίας. Πραγματικά, σε μία μελέτη φάσεως I<sup>6</sup> φάνηκε ήδη ότι η ψωρίαση βελτιώνεται σημαντικά μετά από μία μόνο υποδόρια χορήγηση μονοκλωνικού αντισώματος έναντι των ιντερλευκινών 12/23. Η αρχική σκέψη ήταν ότι τα ρετινοειδή βελτιώναν την ψωρίαση, λόγω της δράσεώς τους στη διαφοροποίηση των κυττάρων της επιδερμίδας και του χορίου. Πολύ πιθανόν να είναι έτσι, αλλά όπως έχει αποδειχθεί ελαττώνουν και την παραγωγή των Th17 κυττάρων

και, επομένως, και των κυτταροκινών που παράγονται από αυτά.

1. Capon F, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet* 2007; 122:201.
2. Cargill M, et al. A large scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genetics* 2007; 80:273.
3. Zbeng Y, et al. Interleukin-22, a Th17 cytokine, mediates IL23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007; 445:648.
4. Nickoloff BJ. Cracking the cytokine code in psoriasis. *Nat Med* 2007;13:242.
5. Mucisa D, et al. Reciprocal Th17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007; 317:256.
6. Gottlieb AB, et al. A phase I, double-blind, placebo-controlled study evaluating single subcutaneous administration of a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in subjects with plaque psoriasis. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:1081.

### 3. Αποτρίχωση με λέιζερ για οικιακή χρήση

Η αποτρίχωση με λέιζερ έχει ήδη αρχίσει να μετακινείται από το γραφείο του ιατρού σε οργανωμένους χώρους αισθητικής θεραπείας (Medi-spas), οι οποίοι λειτουργούν υπό ιατρική επίβλεψη. Η εξέλιξη, όμως, συνοδεύεται από την περαιτέρω μετακίνησή τους στην οικία του χρήστη. Σ' αυτήν την προοπτική, ελεγχόμενη μελέτη, 121 άτομα με ανεπιθύμητη υπερτρίχωση επέλεξαν τους εαυτούς τους ως κατάλληλους ή ακατάλληλους προς θεραπεία, με βάση την ανασκόπηση υλικού οδηγίων που τους χορηγήθηκε από τον κατασκευαστή ενός διοδικού λέιζερ στα 810 nm, σχεδιασμένου για οικιακή χρήση. Τα χαρακτηριστικά ασφαλείας του μηχανήματος ήταν τέτοια, ώστε τού επέτρεψαν να ταξινομηθεί ως κλάσης I μηχανήμα λέιζερ (ασφαλέστερο και από ένα δείκτη λέιζερ). Η μεγαλύτερη πυκνότητα ενέργειας που παράγονταν από το μηχανήμα ήταν 22 J/cm<sup>2</sup>, με διάμετρο φωτεινής εξόδου 10 mm. Συνολικά 77 ασθενείς θεώρησαν ότι ήταν κατάλληλοι για να συμπεριληφθούν στη μελέτη, είχαν δηλαδή ανοιχτόφαιες έως μαύρες τρίχες και φωτότυπο δέρματος I έως IV.

Τα άτομα που έλαβαν μέρος στη μελέτη επέλεξαν μία περιοχή εφαρμογής της θεραπείας, διαστάσεων 3X3 cm, καθόρισαν μόνοι τους την πυκνότητα ενέργειας, η οποία κυμαίνονταν μεταξύ των 13 και 22 J/cm<sup>2</sup> και προχώρησαν στη θεραπεία σε 3 συνεδρίες με χρονική απόσταση 3 εβδομάδων μεταξύ τους. Οι 44 ασθενείς, οι οποίοι θεώρησαν ότι δεν ήταν κατάλλη-

λπλοι για θεραπεία, είτε διότι είχαν σκουρότερο δέρμα, είτε ανοιχτόχρωμες τρίχες υπεβλήθησαν σε μία θεραπεία από το προσωπικό του κέντρου με μεγαλύτερη πυκνότητα ενέργειας στα 22 J/cm<sup>2</sup>.

Στην ομάδα που εφάρμοσε μόνη της τη θεραπεία, ο αριθμός των τριχών μειώθηκε κατά 60% - 70%, 3 έως 4 εβδομάδες μετά από κάθε συνεδρία. Μετά τη θεραπεία με λέιζερ, η μείωση ήταν 24% στους 2 μήνες, 6% στους 3 μήνες, 41% στους 6 μήνες, 31% στους 9 μήνες και 33% ένα χρόνο μετά το τέλος της θεραπείας. Όλα τα αποτελέσματα, εκτός από αυτά των 3 μηνών, ήταν στατιστικώς σημαντικά σε σχέση με τα αρχικά. Το χρώμα των τριχών και ο φωτότυπος του δέρματος δεν είχαν σημαντική επίδραση στο αποτέλεσμα. Ήπιο ερύθημα παρατηρήθηκε σε ορισμένα άτομα, το οποίο όμως ήταν παροδικό. Ένα άτομο εγκατέλειψε την αγωγή, εξ αιτίας του άλγους κατά την εφαρμογή της. Μετά από ένα χρόνο ο μισός αριθμός των συμμετεχόντων ήταν πολύ, ή ιδιαίτερα πολύ ικανοποιημένος από το αποτέλεσμα. Στα άτομα, στα οποία εφαρμόστηκε η θεραπεία από το προσωπικό αναπτύχθηκαν φυσαλίδες στο 5% αυτών με τύπο δέρματος V και στο 33% αυτών με τύπο δέρματος VI, οι οποίες υποχώρησαν καταλείποντας ήπια παροδικό οίδημα ή δυσχρωμία ή και τα δύο.

### Σχόλιο (George J. Hruza, MD)

Αυτό το μικρό, φορητό λέιζερ αποτρίχωσης απέδωσε μέτρια μακροπρόθεσμα αποτελέσματα σε ένα περιβάλλον, το οποίο προσπαθούσε να μιμηθεί τις συνθήκες οικιακής χρήσης. Η πτώση στην αποτελεσματικότητα στους 3 μήνες μπορεί να αποδοθεί στο στάδιο εξέλιξης των τριχών, δηλαδή σε τρίχες στις οποίες καθυστέρησε να φανεί η επίδραση του λέιζερ, λόγω του σταδίου ανάπτυξής των. Η πιθανότητα η ανάπτυξη των τριχών να έχει ευνοηθεί από χαμηλότερες από τις απαιτούμενες για τη θεραπεία πυκνότητες ενέργειας δεν εξετάστηκε στη μελέτη αυτή, αλλά έχουν απαιτηθεί χιλιάδες συνεδριών στο παραδοσιακό περιβάλλον θεραπείας, ώστε μία τέτοια συσχέτιση να αποκαλυφθεί και να αναγνωρισθεί. Η μέτρια απόδοση αυτού και άλλων συστημάτων οικιακής χρήσης αναμένεται να αυξήσει το ενδιαφέρον των ανθρώπων για την αποτρίχωση με λέιζερ γενικότερα, και να τους ωθήσει να αναζητούν την αποτελεσματικότερη δυνατή αποτρίχωση στο ιατρείο του δερματολόγου.

Wheeland RG. Simulated consumer use of a battery-powered, hand-held, portable diode laser (810 nm) for hair removal. *Lasers Surg Med* 2007; 39:476.

### Αθήνηλογραφία: Ιωαννίδης Δ.

Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο  
Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης  
Δεληφών 124, 54643 Θεσσαλονίκη  
E-mail: [dem@auth.gr](mailto:dem@auth.gr)

# NCTF 135HA

## Η ΠΡΩΤΗ ΕΠΙΛΟΓΗ ΣΤΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΜΕΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- 54 + 1 Ενεργά συστατικά
- Πιστοποίηση CE 0297
- Μεγάλη συγκέντρωση Υ.Ο. υψηλής καθαρότητας (έως 5mg/g)
- Ολοκληρωμένο κιτ με βελόνες και σύριγγες για 5 συνεδρίες

- Διάλυμα χαμηλού ιξώδους για ιδανική διάχυση και ενσωμάτωση στους ιστούς χωρίς πόνο
- Συνδυαστικά, χωρίς αντενδείξεις με όλα τα κλασικά αντιγηραντικά πρωτόκολλα (τοξίνη, εμφυτεύματα, peelings, lasers)



LABORATOIRES  
**FILORGA**  
PARIS

30 χρόνια συνεχούς έρευνας

 **Pharmaplace®**  
Pharmaceutical Division

Πληροφορίες: Επιστημονικό Τμήμα  
τηλ.: 210 92 31 232, e-mail: info@pharmaplace.gr