

Βιβλιογραφική Ενημέρωση

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

Επιπρόσθετες ενδείξεις για τη συμμετοχή του ανοσολογικού συστήματος στην παθολογία της ψωρίασης

Τα πλασμοειδή δενδριτικά κύτταρα (PDCs, plasmacytoid dendritic cells) αποτελούν έναν υποπληθυσμό των δενδριτικών κυττάρων και συνιστούν το 0,1% περίπου, όλων των μονοκυρήνων κυττάρων που κυκλοφορούν στο αίμα. Τα κύτταρα αυτά διακρίνονται από την ικανότητά τους να παράγουν μεγάλες ποσότητες ιντερφερόνης τύπου 1, όταν έρχονται σε επαφή με νουκλεϊνικά οξέα ιών και μικροβίων, ενώ δεν ενεργοποιούνται υπό κανονικές συνθήκες από το ομόλογο DNA.

Τα PDCs ανευρίσκονται στο φυσιολογικό δέρμα σε πολύ μικρές ποσότητες, αλλά έχουν ανιχνευθεί στο χόριο και στην επιδερμίδα ασθενών με δερματικό ερυθρηματώδη λύκο, εξ επαφής δερματίτιδα, ομαλό λειχήνα, ανεμευλογιά και ψωρίαση, κατά την εξέλιξη της οποίας φαίνεται ότι διευκολύνουν την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων. Επειδή τα PDCs δεν ενεργοποιούνται από το ομόλογο DNA, η παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων ιντερφερόνης στην ψωρίαση παραμένει ανεξήγητη.

Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης εντόπισαν μεγάλες ποσότητες του αντιμικροβιακού πεπτιδίου LL37 (CAMP) στις ψωριασικές πλάκες, και όχι στο φυσιολογικό δέρμα και υγιούς ατόμου και ασθενούς με ψωρίαση. Σε καλλιέργειες, το πεπτίδιο αυτό σχημάτιζε ένα σύμπλοκο με το ομόλογο DNA, το οποίο του επέτρεπε να εισέρχεται στο ενδοσωματικό χώρο των PDCs. Στο χώρο αυτό το πεπτίδιο LL37 συνδέεται με τον υποδοχέα 9 (toll-like receptor 9, TLR9), η ενεργοποίηση του οποίου οδηγεί στην παραγωγή ιντερφερόνης τύπου α από τα κύτταρα αυτά. Το φαινόμενο αυτό ήταν πολύ ειδικό, δηλαδή άλλα αντιμικροβιακά πεπτίδια εκτός του LL37 δεν οδηγούσαν στην παραγωγή ιντερφερόνης τύπου 1, ούτε ήταν δυνατή η παραγωγή της ιντερφερόνης

με τη σύνδεση του πεπτιδίου στον TLR7 αντί του TLR9.

Land r, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007; 449:564-70.

Σχόλιο (Craig A. Elmetts MD)

Παρ' όλο που έχουμε γνωρίσει πολλά για το ρόλο του ανοσιακού συστήματος στην παθολογία της ψωρίασης, δεν έχουμε ακόμη εξακριβώσει τον τρόπο και την αιτία της ενεργοποίησής του στη νόσο. Η μελέτη αυτή προτείνει ότι η συσσώρευση του πεπτιδίου LL37 στις ψωριασικές βλάβες αποτελεί σημαντικό παράγοντα της ενεργοποίησης των Τ λεμφοκυττάρων και ότι ο υποδοχέας TLR9 συμμετέχει σ' αυτήν τη διαδικασία. Φαρμακευτικές, επομένως, ουσίες που αδρανοποιούν ή εξουδετερώνουν το πεπτίδιο LL37 μπορεί να αποτελούν αποτελεσματικές θεραπείες στην αντιμετώπιση της ψωρίασης. Οι δερματολόγοι ήδη γνωρίζουν την ικανότητα των υποδοχέων αυτών (toll-like) να επηρεάζουν την πορεία διάφορων παθήσεων του δέρματος. Παραδείγματος χάριν, η ιμικουϊμόδη, η οποία αποτελεί αποτελεσματικό θεραπευτικό παράγοντα για τα κονδυλώματα, τα βασικοκυτταρικά επιθηλώματα και τις ακτινικές κερατιώσεις, συνδέεται με δύο άλλους παρόμοιους υποδοχείς, τους TLR7 και TLR8. Όπως σχολιάζουν οι συγγραφείς, η παρατήρηση ότι ο TLR9 σχετίζεται με την ψωρίαση πιθανόν να αποτελεί μία εξήγηση του φαινομένου Koebner, δηλαδή όταν ομόλογο DNA απελευθερώνεται από τα τραυματισμένα κύτταρα σχηματίζει ένα σύμπλοκο με το πεπτίδιο LL37, το οποίο συνδεδεμένο με τον υποδοχέα TLR9 οδηγεί στην παραγωγή ιντερφερόνης, η οποία με τη σειρά της διευκολύνει την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων στην ψωρίαση.

Journal Watch, *Dermatology*. From the publishers of the *N Engl J Med*. November 2007;15(11):81-2.

Τα δεύτερης γενιάς βιοτεχνολογικά φάρμακα στην ψωρίαση

Οι ιντερλευκίνες (IL) 12 και 23 είναι δύο αλληλοσχετιζόμενες κυτταροκίνες, οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων. Και οι δύο εκφράζονται σε μεγάλες ποσότητες στις ψωριασικές πλάκες και η IL 12, ιδιαίτερα, έχει ενοχοποιηθεί για της παθογένεση της ψωρίασης σε συστήματα πειραματοζώων.

Οι ερευνητές σχεδίασαν μία μελέτη φάσης II, η οποία αφορούσε στην αποτελεσματικότητα του ανθρωπίνου εξουδετερωτικού μονοκλωνικού αντισώματος έναντι και των δύο ιντερλευκινών 12 και 23, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν 4 δοσολογίες, μία δόση των 45 mg, μία δόση των 90 mg, 4 εβδομαδιαίες δόσεις των 45 mg και 4 εβδομαδιαίες δόσεις των 90 mg, ή εικονικό φάρμακο. Δε χορηγήθηκε καμία άλλη θεραπεία και η παρακολούθηση διήρκεσε 32 εβδομάδες. Οι ασθενείς ανταποκρίθηκαν ικανοποιητικά σε όλες τις ομάδες θεραπείας. Από όσους έλαβαν τη δόση των 90 mg 4 φορές εβδομαδιαίως, περισσότεροι από 80% επέτυχαν βελτίωση τουλάχιστον 75% και 52% επέτυχαν βελτίωση τουλάχιστον 90% στο σύστημα βαθμολόγησης PASI, μετά από 12 εβδομάδες αγωγής. Οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με αυτές τις υψηλότερες δόσεις διατήρησαν το ικανοποιητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα το λιγότερο μέχρι την 20^η εβδομάδα. Ανάλογος ήταν και ο βαθμός βελτίωσης και στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Δεν παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανεπιθύμητες ενέργειες περισσότερες από όσες καταγράφηκαν στους ασθενείς με εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα, όμως, των καρδιακών νοσημάτων αυξήθηκε ελαφρά, αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο.

Krueger GG, et al. A human interleukin 12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Eng J Med* 2007; 356:580-92.

Σχόλιο (Craig A. Elmetts MD)

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με το αντίσωμα έναντι των IL 12/23 έχει παρόμοια αποτελέσματα με τις αποτελεσματικότερες θεραπείες για την ψωρίαση που είναι διαθέσιμες σήμερα, χωρίς να συνοδεύεται από σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η χορήγηση, το πολύ, τεσσάρων ενέσεων σε περίοδο 3 μηνών καθιστά το φάρμακο αυτό ιδιαίτερα ελκυστικό για τους ασθενείς. Η αποτελεσματικότητα αυτής της

αγωγής θα πρέπει να επιβεβαιωθεί σε μεγάλης κλίμακας, φάσης III μελέτες και η αποδοχή της στη θεραπεία της ψωρίασης θα εξαρτηθεί, επίσης, από τις βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ιδιαίτερα θα πρέπει να καταγραφούν προσεκτικά οι σοβαρές λοιμώξεις, τα λεμφώματα και οι νεοπλασίες εσωτερικών οργάνων, τα καρκινώματα πλυν μελανώματος και οι καρδιοπάθειες.

Journal Watch, Dermatology. From the publishers of the *N Engl J Med.* November 2007; 15(3):19-20.

Εκτός του δέρματος και των αρθρώσεων: Ψωρίαση και το μεταβολικό σύνδρομο

Πρόσφατες μελέτες έχουν συνδέσει την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα με γενικότερη επιδείνωση της υγείας, εκτός του δέρματος και των αρθρώσεων. Σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, οι ασθενείς με ψωρίαση είναι πιθανότερο να καπνίζουν και να είναι παχύσαρκοι, ενώ τα καρδιαγγειακά νοσήματα και η αυξημένη θνησιμότητα έχουν συσχετισθεί με την ψωρίαση. Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί ένα σημαντικό δείκτη του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Προκειμένου να εξακριβωθεί η συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ψωρίαση, οι συγγραφείς εξέτασαν 338 ασθενείς με ψωρίαση και 334 ασθενείς με άλλες δερματοπάθειες. Παρ' όλο που ο τίτλος του άρθρου υποδηλώνει ότι η εξέταση έγινε στο νοσοκομείο, εν τούτοις πραγματοποιήθηκε σε εξωτερικούς ασθενείς σε 3 ιταλικά πανεπιστημιακά νοσοκομεία. Οι ασθενείς ήταν τουλάχιστον 18 ετών, έπασχαν από ψωρίαση το λιγότερο από 6 μηνών και δεν είχαν λάβει συστηματική θεραπεία για διάστημα τουλάχιστον ενός μηνός. Οι ερευνητές κατέγραψαν το βάρος, το δείκτη μάζας σώματος, την υπέρταση, τη γλυκόζη αίματος και τα επίπεδα της χοληστερόλης. Το μεταβολικό σύνδρομο ορίστηκε από την παρουσία τουλάχιστον τριών από τα παρακάτω κριτήρια: περίμετρος μέσης >102 cm στους άνδρες ή 88 cm στις γυναίκες, υπετριγλυκεριδαιμία >1,7 mmol/L, HDL <1 mmol/L στους άνδρες ή <1,3 mmol/L στις γυναίκες, αρτηριακή πίεση >135/85 mm Hg και γλυκόζη αίματος >6,1 mmol/L. Οι συγγραφείς δεν αναφέρουν εάν οι ασθενείς ελάμβαναν αγωγή για την υπέρταση ή την υπερλιπιδαιμία, ούτε αναφέρουν τον τρόπο διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς υπό θεραπεία.

Μεταβολικό σύνδρομο διαγνώστηκε σε 102 ασθενείς με ψωρίαση και σε 69 ασθενείς με άλλες δερματοπάθειες (30,1% vs 20,6%, P<0,0001). Επι-

πλέον, οι ασθενείς με ψωρίαση είχαν σημαντικά μεγαλύτερη μέση τιμή δείκτη μάζας σώματος και περίμετρο μέσης, υψηλότερη συχνότητα υπερλιπιδαιμίας και ήταν πιθανότερο να καπνίζουν από ότι οι ασθενείς με άλλες δερματοπάθειες. Οι διαφορές ήταν διακριτές σε όλες τις ηλικίες των ασθενών.

Gisondi P, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. A hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157:68-73.

Σχόλιο (Jeffrey P. Callen)

Το μεταβολικό σύνδρομο έχει συσχετισθεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, αυξημένη θνητότητα από καρκίνο του ορθού, αλλά και άλλων εντοπίσεων, και από αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι συγγραφείς παρατηρούν ότι οι ανταγωνιστές του TNF βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και, επομένως, μπορεί

να ελαττώνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακού νοσήματος και την υψηλή θνησιμότητα. Οι ίδιοι σημειώνουν, επίσης, ότι επειδή οι ασθενείς τους προέρχονται από κέντρα τριτοβάθμιας περίθαλψης, τα συμπεράσματά τους μπορεί να είναι δύσκολο να γενικευθούν. Παρ' όλα αυτά οι παρατηρήσεις που διατυπώνουν συμφωνούν με άλλες μελέτες στο γενικό πληθυσμό. Εάν, βέβαια, οι θεραπείες που βελτιώνουν τις εκδηλώσεις του μεταβολικού συνδρόμου βοηθούν και στον έλεγχο της ψωρίασης δεν είναι γνωστό. Εμείς, όμως, που ασχολούμεθα με τη θεραπεία της ψωρίασης δεν πρέπει να εγκαταλείψουμε το ρόλο του ιατρού και πρέπει να προσπαθούμε να αναγνωρίσουμε τις διαταραχές του μεταβολικού συνδρόμου και να ενημερώνουμε τους ασθενείς μας για αυτές.

Journal Watch, Dermatology. From the publishers of the *N Engl J Med*. November 2007; 15(8):60.

Αθήνηγογραφία: Δ. Ιωαννίδης

Δερματολόγος - Αφροδισιολόγος

Αναπηρωτής Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Α΄ Παν/κή Δερματολογική Κλινική ΑΠΘ. Νοσοκομείο

Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης

Δεληφών 124, 546 43 Θεσ/κη

E-mail: dem@auth.gr

RAPTIVA®

Μ. ΠΙΤΣΙΛΙΔΗΣ Α.Ε.
RAP/AD 6/02-07

 **MERCK**
SERONO

Κηφισίας 41-45, 151 23 Μαρούσι, Αθήνα, Τηλ.: 210 6165100

ΑΠΕΞ ΕΒΔΟΜΑΔΙΑΙΩΣ
RAPTIVA®
efalizumab

ΑΛΩΠΕΚΙΕΣ



**Τοπική αναστολή
των ανδρογόνων και ρύθμιση
του ανοσιακού συστήματος**
Μοναδικά για αλωπεκίες γυναικών



ΕΟΦ: 68352



Κλινικά δοκιμασμένα
στο Νοσοκομείο Συγγρός

WORLD PATENT



Αποκλειστική Διάθεση: INPA Α.Ε.

17ης Νοεμβρίου 73, Βι.Πα. Πυθαίας, Τ.Κ. 54352 Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310 951710, Κηφισίας 154, Τ.Κ. 15126, Αθήνα, Τηλ.: 210 8025014, Πληροφορίες: 2310 951709, e-mail: info@inpa-gr.com, www.inpa-gr.com