



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
—ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837—

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΠΡΕΜΙΑΑΣΤΗΣ ΚΙ ΑΛΛΩΝ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΑΝΤΙΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟ
ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΨΩΡΙΑΣΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Παναγόπουλος Ραφαήλ – Μάριος

A.M. 180601

Αθήνα 2020



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
—ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837—

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΠΡΕΜΙΛΑΣΤΗΣ ΚΙ ΑΛΛΩΝ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΑΝΤΙΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟ
ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΨΩΡΙΑΣΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Παναγόπουλος Ραφαήλ – Μάριος

A.M. 180601

Αθήνα 2020

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ανδρεάδου Ιωάννα (επιβλέπουσα καθηγήτρια)

Καθηγήτρια, Τμήμα Φαρμακευτικής,

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Μαρκαντώνη – Κυρούδη Σοφία

Καθηγήτρια, Τμήμα Φαρμακευτικής,

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Οικονομίδης Ιγνάτιος

Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε κατά τα έτη 2019 – 2020 στον Τομέα Φαρμακευτικής Χημείας του Τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών υπό την επίβλεψη της Καθηγήτριας Κα Ανδρεάδου Ιωάννας.

Θα ήθελα πρωτίστως να ευχαριστήσω σε προσωπικό επίπεδο την Κα Ανδρεάδου για τη δυνατότητα που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα. Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω πάλι την Κα Ανδρεάδου αλλά και την Κα Τσουμάνη Μαρία για την αгаστή συνεργασία που είχαμε στα πλαίσια της οποίας μου μεταλαμπάδευσαν πολλές γνώσεις, και με τις καίριες παρατηρήσεις και νουθεσίες τους με βοήθησαν στο εκάστοτε πρόβλημα με το οποίο ήμουν αντιμέτωπος. Δεν θα ήτο υπερβολή να πω ότι χωρίς την υπομονή κι επιμονή τους δεν θα ήταν εφικτή η διεκπεραίωση της εργασίας αυτής.

Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής, Κο Οικονομίδη Ιγνάτιο και Κα Μαρκαντώνη – Κυρούδη Σοφία για τη μελέτη κι αξιολόγηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Νοέμβριος 2020

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

BMI: Δείκτης μάζας σώματος (Body mass index)

cAMP: Κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (Cyclic adenosine monophosphate)

CCL20: Chemokine (C – C motif) ligand 20

CXCL: Chemokine (C – X – C motif) ligand

DNPH: 2, 4 δινιτροφαινυλδραζίνη (2, 4 – Dinitrophenylhydrazine)

HCL: Υδροχλωρικό οξύ (Hydrochloric acid)

HDL: Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (High density lipoproteins)

HOCl: Υποχλωριώδες οξύ (Hypochlorous acid)

IFN: Ιντερφερόνη (Interferon)

IL: Ιντερλευκίνη (Interleukin)

JAK: Janus κινάση (Janus kinase)

MAPKs: Ενεργοποιημένες από μιτογόνα πρωτεϊνικές κινάσες (Mitogen – activated protein kinases)

MCP – 1: Χημειοτακτική πρωτεΐνη μονοκυττάρων – 1 (Monocyte chemoattractant protein – 1)

MDA: Μηλονική διαλδεϋδη (Malondialdehyde)

MPO: Μυελοπεροξειδάση (Myeloperoxidase)

NADPH: Ανηγμένο φωσφορικό νικοτινάμιδο – αδένινο – δινουκλεοτίδιο (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)

NF – κB: Πυρηνικός παράγοντας ελαφράς – αλύσου – ενισχυτής ενεργοποιημένων B κυττάρων (Nuclear factor kappa – light – chain – enhancer of activated B cells)

NO: Οξείδιο του αζώτου (Nitric oxide)

PASI: Δείκτης έκτασης και βαρύτητας ψωρίασης (Psoriasis area severity index)

PCS: Πρωτεϊνικά καρβονύλια (Protein Carbonyls)

PDE4: Φωσφοδιεστεράση 4 (Phosphodiesterase – 4)

PKA: Πρωτεϊνική κινάση A (Protein kinase A)

REG3A: Regenerating islet – derived protein 3 alpha

ROS: Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (Reactive oxygen species)

STAT: Μεταφορείς σήματος κι ενεργοποίησης μεταγραφής (Signal transducer and activator of transcription)

TCA: Τριχλωροοξικό οξύ (Trichloroacetic acid)

TGFβ: Αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β (Transforming growth factor beta)

T_H: Τ βοηθητικό λεμφοκύτταρο (T helper cell)

TLR4: Υποδοχέας 4 τύπου Toll (Toll – like receptor 4)

TNF: Παράγοντας νέκρωσης όγκων (Tumor necrosis factor)

T_{REG}: Ρυθμιστικά Τ λεμφοκύτταρα (Regulatory T cells)

VEGF: Αγγειακός επιθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Vascular endothelial growth factor)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια νόσος στην οποία εμφανίζονται αργυρόχρωα λέπια κι ερυθρηματώδεις πλάκες στο δέρμα. Έχει γενετικό υπόβαθρο, ωστόσο ενδέχεται να είναι κι απόρροια άλλων παραγόντων, όπως ο ανθυγιεινός τρόπος ζωής.

Η παθογένεση της ψωρίασης που σχετίζεται με αυξημένη αγγειογένεση, διήθηση διαφόρων ανοσολογικών κυττάρων (ουδετερόφιλα, μακροφάγα, T – λεμφοκύτταρα) στο δέρμα και τον επακόλουθο ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων, είναι αρκετά περίπλοκη. Πρόσφατα αποδείχτηκε πως το αυξημένο οξειδωτικό στρες κι η δυσλειτουργία ορισμένων T – λεμφοκυττάρων, διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο σε αυτή. Ειδικότερα, οι αυξημένες ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) έχει φανεί ότι προάγουν τον πολλαπλασιασμό των T_H1, T_H17, T_H22, την ενεργοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων MAPK, NF – κB, STAT, JAK στα ίδια κύτταρα και πως αναστέλλουν τις αντιφλεγμονώδεις δραστηριότητες των T_{REG}. Έτσι, αυξάνεται η απελευθέρωση πολλών φλεγμονωδών κυτταροκινών, οι βασικότερες εκ των οποίων είναι οι IL – 17, IL – 22, IL – 23, TNF – α, IFN – γ, VEGF που σε συνδυασμό και με άλλες κυτταροκίνες, χημειοκίνες οδηγούν στα προαναφερθέντα ιστολογικά σημεία.

Η συντριπτική πλειονότητα των υπαιτίων κυττάρων (ουδετερόφιλα, μακροφάγα, δενδριτικά, T_{REG}, T_H1, T_H17) για την πρόκληση της ασθένειας που εξετάζεται από την παρούσα διπλωματική με τις εκκρινόμενες φλεγμονώδεις ουσίες τους, ευθύνεται γενικά και για την εδραίωση της καρδιαγγειακής νόσου, εξηγώντας γιατί η τελευταία αποτελεί μια πολύ συχνή συννοσηρότητα σε ψωριασικούς ασθενείς.

Στις μέρες μας έχουν λάβει ένδειξη διάφορα φάρμακα για τον έλεγχο των κλινικών συμπτωμάτων της ψωρίασης. Ένας πρόσφατα εγκεκριμένος τέτοιος παράγοντας, με αξιοσημείωτα μάλιστα ασφαλές προφίλ παρενεργειών, είναι η απρεμιλάστη. Πρόκειται για έναν αναστολέα του ενζύμου PDE4, το οποίο εκφράζεται σε αρκετά από τα δυσλειτουργικά κύτταρα της συγκεκριμένης πάθησης κι οδηγεί σε αύξηση των επίπεδων cAMP. Η απρεμιλάστη ελαττώνει την έκφραση πολλών φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών, υπεύθυνων για τη διαμόρφωση της ψωρίασης, γεγονός που οδηγεί σε ύφεση των συμπτωμάτων της. Άλλα φάρμακα που επίσης αποτέλεσαν αντικείμενο μελέτης της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν: η

μεθοτρεξάτη, η κυκλοσπορίνη, η ετανερσέπτη, η αδαλιμουμάμπη, η ινφλιξιμάμπη και η ουστεκινουμάμπη. Στη συνέχεια, κατανεμήθηκαν σε δύο κατηγορίες, με τη μεθοτρεξάτη και την κυκλοσπορίνη να απαρτίζουν αυτήν της κλασικής θεραπείας, ενώ τα υπόλοιπα τέσσερα εκείνη των βιολογικών παραγόντων.

Στη παρούσα διπλωματική εργασία βρέθηκε η επίδραση που έχουν σε δύο χρόνια τα τρία προαναφερθέντα είδη αγωγής σε δείκτες οξειδωτικού στρες και συγκεκριμένα στην μηλονική διαλδεϋδη (MDA) και στα πρωτεϊνικά καρβονύλια (PCS) πλάσματος 55 ασθενών με ψωρίαση.

Το αποτέλεσμα της παρούσας διπλωματικής αναφορικά με τα επίπεδα της MDA πλάσματος ψωριασικών ασθενών ήταν πως δε μεταβλήθηκαν στατιστικά σημαντικά με οποιαδήποτε εκ των τριών θεραπευτικών προσεγγίσεων. Το ίδιο ακριβώς αποδείχτηκε να ισχύει και για τα PCS πλάσματος όσων εξ αυτών λάμβαναν κλασική θεραπεία ή βιολογικούς παράγοντες. Η απρεμιλάστη αντίθετα αποτέλεσε τη μοναδική κατηγορία θεραπείας που συνέβαλε στην μείωση των επιπέδων των PCS. Φαίνεται ότι η απρεμιλάστη με το διαφορετικό μηχανισμό δράσης της επηρεάζει την έκκριση πλειάδας κυτταροκινών, κάποιες από τις οποίες σχετίζονται με την πρωτεϊνική υπεροξείδωση.

Λέξεις – κλειδιά: απρεμιλάστη, καρδιαγγειακή νόσος, οξειδωτικό στρες, ψωρίαση

ABSTRACT

Psoriasis is a common inflammatory chronic skin disease characterized by inflamed, scaly patches and erythematous plaques on the skin. Risk factors for the onset and exacerbation of psoriasis include genetic background, unhealthy lifestyle, metabolic syndrome, obesity and dyslipidemia.

Pathogenesis of psoriasis is complicated and involves increased angiogenesis, infiltration of various immune cells (neutrophils, macrophages, T – cells) on the skin and the consequent excessive proliferation of keratinocytes. Recently, it has been proven that increased oxidative stress and malfunction of certain T – cells play a key role on the pathogenesis of psoriasis. Specifically, the increased levels of reactive oxygen species seem to induce the proliferation of T_H1, T_H17, T_H22 and the activation of the transcription factors MAPK, NF – kB, STAT, JAK in these cells, while they inhibit the anti – inflammatory properties of T_{REG} cells. As a result, there is a substantial increase in the secretion of several inflammatory cytokines such as IL – 17, IL – 22, IL – 23, TNF – α , IFN – γ , VEGF that, in conjunction with other cytokines and chemokines, lead to the clinical signs of psoriasis mentioned above.

The vast majority of the cells (neutrophils, macrophages, dendritic, T_{REG}, T_H1, T_H17) that are responsible for the pathogenesis of psoriasis contribute to the pathogenesis of cardiovascular disease as well, highlighting the fact that cardiovascular disease is a common comorbidity to psoriatic patients.

Nowadays, various drugs have been developed for the treatment of psoriasis. A recently approved drug, with a remarkably safe and effectiveness profile, is apremilast. Apremilast is an inhibitor of the enzyme PDE4, which is overexpressed in many inflammatory cells in psoriasis and leads to an increase of the cAMP levels. Consequently, there is a significant reduction in the expression of many inflammatory cytokines and chemokines responsible for causing psoriasis, leading inevitably to a remission of the psoriasis symptoms.

The aim of this study was to identify the effect of standard therapy (methotrexate, cyclosporine), biological agents (etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab) and apremilast, on oxidative stress and specifically on plasma MDA and PCS. Fifty

five psoriatic patients participated in the study and their levels of MDA and PCS were measured after 2 years of treatment.

The results of the present study showed that plasma MDA levels in psoriatic patients remained similar independent of the three therapeutic approaches. Also, similar plasma PCS were observed for patients who received standard therapy or biological agents. Apremilast, on the other hand, was the only treatment that contributed to the reduction of plasma PCS levels. It seems like apremilast, thanks to its unique mechanism of action, inhibits the release of several cytokines, some of which are related to protein peroxidation.

Key words: apremilast, cardiovascular disease, oxidative stress, psoriasis

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1 ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	1
1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΨΩΡΙΑΣΗΣ	1
1.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΨΩΡΙΑΣΗΣ.....	1
1.3 ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΥΠΟΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΨΩΡΙΑΣΗΣ	1
1.4 ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ	3
1.5 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΨΩΡΙΑΣΗΣ	4
1.6 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΨΩΡΙΑΣΗΣ	5
1.7 ΨΩΡΙΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ	9
1.8 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΨΩΡΙΑΣΗΣ.....	16
1.9 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ	31
1.10 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΨΩΡΙΑΣΗ	32
1.10.1 ΛΙΠΙΔΙΚΗ ΥΠΕΡΟΞΕΙΔΩΣΗ ΚΑΙ ΨΩΡΙΑΣΗ	36
1.10.2 ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΗ ΥΠΕΡΟΞΕΙΔΩΣΗ ΚΑΙ ΨΩΡΙΑΣΗ	39
1.11 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	40
2 ΥΛΙΚΑ, ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ	41
2.1 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΜΗΛΟΝΙΚΗΣ ΔΙΑΛΔΕΥΔΗΣ.....	41
2.1.1 ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	42
2.1.2 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ.....	42
2.1.3 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ	42
2.2 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΩΝ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΩΝ	43
2.2.1 ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	45
2.2.2 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ.....	45
2.2.3 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ	46
2.3 ΑΣΘΕΝΕΙΣ	46
3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	47
3.1 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	47
3.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ MDA	47
3.2.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ MDA ΑΠΡΕΜΙΛΑΣΤΗΣ	47
3.2.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ MDA ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ.....	48
3.2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ MDA ΚΛΑΣΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	49
3.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ PCS.....	50
3.3.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ PCS ΑΠΡΕΜΙΛΑΣΤΗΣ	50

3.3.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ PCS ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ	51
3.3.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ PCS ΚΛΑΣΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	52
4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ	54
5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	58
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	59

1 ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΨΩΡΙΑΣΗΣ

Η ψωρίαση αποτελεί μια χρόνια, μη μεταδοτική, δερματική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από ανώμαλο πολλαπλασιασμό κι ωρίμανση κυττάρων της επιδερμίδας.^{1,2} Πλέον όμως έχει εγκαταλειφθεί η παρωχημένη αντίληψη ότι πρόκειται για ένα αμιγώς δερματικό νόσημα, εξαιτίας της χρόνιας φλεγμονής κι υπερενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος που παρουσιάζει.² Εμφανίζεται περίπου σε 125 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως.^{1,2} Η επικράτησή της ανά περιοχή εμφανίζει διακυμάνσεις που ποικίλλουν από 0,5 % σε τμήματα της Ασίας έως και 8 % στη Νορβηγία, ενώ στη χώρα μας τα ποσοστά της ανέρχονται στο 2 – 3%.^{1,2} Στις περισσότερες περιοχές τα δύο φύλα προσβάλλονται εξίσου αλλά στις γυναίκες εμφανίζεται σε νεαρότερη ηλικία.² Η συχνότητά της στους ενήλικες είναι δραματικά μεγαλύτερη από αυτή στα παιδιά και στο 75 % των περιπτώσεων ξεκινά πριν τα 40.^{1,2}

1.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΨΩΡΙΑΣΗΣ

Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ψωρίασης είναι γενετικοί, περιβαλλοντικοί και συμπεριφορές, με το γενετικό υπόβαθρο να έχει την μεγαλύτερη συμβολή και σημασία.¹ Σε μια ευρωπαϊκή μελέτη βρέθηκε ότι η πιθανότητα προσβολής από τη συγκεκριμένη ασθένεια με 2 νοσούντες γονείς είναι 40%, με 1 νοσούντα 14 % και 6% αν πρωτοπαρουσιαστεί στην οικογένεια σε αδερφικό μέλος.¹ Στα άτομα με γενετική προδιάθεση ενδέχεται να υπάρξει υποτροπή της νόσου από τον ανθυγιεινό τρόπο ζωής και διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως ο τραυματισμός του δέρματος, η λοίμωξη αναπνευστικού από στρεπτόκοκκο, το κάπνισμα, το αλκοόλ, η υπέρμετρη έκθεση στον ήλιο, ορισμένα φάρμακα και το στρες.^{1,2}

1.3 ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΥΠΟΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΨΩΡΙΑΣΗΣ

Η ψωρίαση μπορεί να εμφανιστεί σε 4 παραλλαγές.¹ Τα κοινά χαρακτηριστικά που διέπουν τις περισσότερες είναι οι ερυθρηματώδεις πλάκες, η πύκνωση και τα αργυρόχροα λέπια στο δέρμα.¹ Μολονότι δεν είναι απίθανο σε ένα άτομο να

συνυπάρχουν περισσότερες της μίας σε δεδομένες χρονικές στιγμές, ωστόσο πάντα κάποια εξ' αυτών θα συνιστά την προεξέχουσα μορφή.¹ Οι υποκατηγορίες της είναι:

1. Ψωρίαση κατά πλάκας

Υφίσταται στο 80 – 90 % των ατόμων με κλινικά εκδηλωμένη ψωρίαση.¹ Εν προκειμένω, οι βλάβες μπορεί να πάρουν τη μορφή μικρών, ερυθριματωδών βλατίδων έως και μεγάλων, πυκνών πλακών.^{1,2} Παρόλο που εμφανίζεται κυρίως στο τριχωτό της κεφαλής, στο κορμό, στους γλουτούς, στα γόνατα και στους αγκώνες, σπανιότερα επηρεάζει κι άλλα σημεία του σώματος, με δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής του εκάστοτε πάσχοντα.^{1,2} Αυτά μπορεί να είναι στο πρόσωπο, στις παλάμες, στα πέλματα, στα νύχια, στις μασχάλες, στην περιοχή κάτω από το μαστό και τα γεννητικά όργανα.¹ Να σημειωθεί μάλιστα πως η διαφοροδιάγνωσή της από μυκητιασική λοίμωξη δεν είναι εύκολη όταν είναι κοντά στις μασχάλες ή στα γεννητικά όργανα εξαιτίας της αυξημένης υγρασίας που έχει το δέρμα εκεί, με αποτέλεσμα να μην καθίστανται ευδιάκριτα τα χαρακτηριστικά αργυρόχροα λέπια.¹

2. Σταγονοειδής ψωρίαση

Συνιστά το 2% των περιπτώσεων και χαρακτηριστικό της γνώρισμα αποτελούν πολλαπλές, διάσπαρτες 3 – 5 χιλιοστών ροζ σταγονοειδείς βλατίδες σε όλο το σώμα δίχως να προσβάλλουν συνήθως τα πέλματα και τις παλάμες.^{1,2} Στο 66% των περιπτώσεων οι βλατίδες παρουσιάζονται σαν αποτέλεσμα προηγηθείσας λοίμωξης ανώτερου αναπνευστικού, ως επί το πλείστον στρεπτοκοκκικής αιτιολογίας και αντί να φύγουν μετά την ίαση της λοίμωξης, παραδόξως, παραμένουν και χρονίζουν.¹ Δείχνει να είναι συχνότερη σε παιδιά και νέους ενήλικες.²

3. Ερυθροδερμική ψωρίαση

Συμβαίνει στο 2 – 3 % των περιπτώσεων κι αποτελεί κατάσταση έκτακτης ανάγκης.^{1,2} Αυτό γιατί το ερύθημα κι η απολέπιση που εμφανίζεται ξεπερνά το 75% της επιφάνειας του σώματος και δυνητικά προκαλούνται ακόμα κι

ηλεκτρολυτικές διαταραχές που μπορεί να αποδειχθούν απειλητικές για τη ζωή.^{1,2} Ορισμένες φορές συνοδεύεται κι από γριπώδη συμπτώματα (πυρετός, κακουχία, ρίγος).²

4. Φλυκταινώδης ψωρίαση

Άλλη μια σπάνια μορφή στην οποία υπάρχουν ερυθρότητα και στείρες φλύκταινες εξαιτίας συνάθροισης πολυμορφοπύρηνων στην επιδερμίδα.^{1,2} Οφείλεται σε γονιδιακή μετάλλαξη και μερικά μόνο από τα εφελθήρια για την πυροδότησή της είναι ο λανθασμένος χειρισμός της προοδευτικής μείωσης δόσης κορτικοστεροειδών κατά τη διακοπή τους, η υπασβεστιαμία, η εγκυμοσύνη κι οι λοιμώξεις.¹ Μπορεί να είναι γενικευμένη ή τοπική (κυρίως πέλματα, παλάμες).^{1,2}

1.4 ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ

Η κατάταξη γίνεται με τη βοήθεια των ειδικών παραμέτρων: έκταση επιφάνειας σώματος που έχει προσβληθεί (BSA), επίδραση στην ποιότητα ζωής του ασθενούς (DLQI), έκταση και βαρύτητα της νόσου (PASI), καθολική εκτίμηση θεραπείας (PGA).²

Ήπια, σύμφωνα με τα ελληνικά πρωτόκολλα, θεωρείται η νόσος που παρουσιάζει $PASI \leq 10$ ή $PGA < 3$ ή $BSA \leq 10\%$ και $DLQI \leq 10$.² Στην ήπια κατηγορία επίσης συγκατατάσσεται η ασθένεια με $PASI > 10$ ή $PGA \geq 3$ ή $BSA > 10\%$ αρκεί να ισχύει $DLQI < 10$.²

Μέτρια/Σοβαρή, κατά τα ελληνικά δεδομένα, θεωρείται η νόσος η οποία παρουσιάζει $PASI > 10$ ή $PGA \geq 3$ ή $BSA > 10\%$ και $DLQI > 10$.² Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν κι οι περιπτώσεις ασθενών που εμφανίζουν $PASI \leq 10$ ή $PGA < 3$ ή $BSA \leq 10\%$ αρκεί να είναι $DLQI > 10$.² Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως οι ασθενείς με συμπτώματα ψωρίασης στο τριχωτό κεφαλής ή προσώπου, στα γεννητικά όργανα, στις παλάμες ή στα πέλματα, στα νύχια, ανεξάρτητα από PASI, PGA, BSA, DLQI υπάγονται σε αυτή την κατηγορία.² Τέλος, εδώ εντάσσονται κι οι μορφές

ερυθροδερμικής, φλυκταινώδους ψωρίασης καθώς επίσης κι αυτής με συνοδό αρθρίτιδα.²

Τα 2/3 των ασθενών εμφανίζουν την ήπια μορφή και το 1/3 από μέτρια ως σοβαρή.²

1.5 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΨΩΡΙΑΣΗΣ

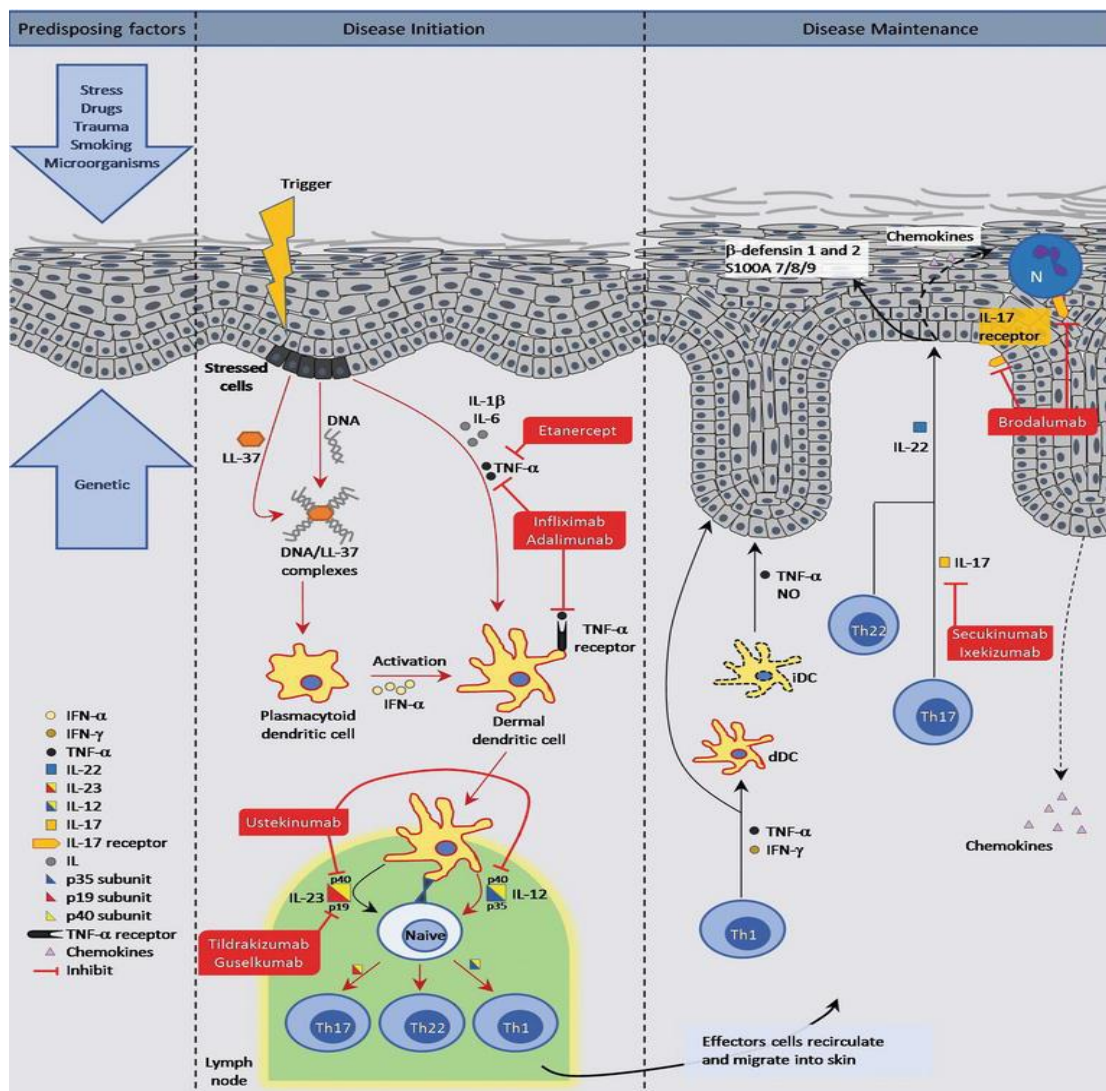
Το δέρμα απαρτίζεται από 3 στοιβάδες: την επιδερμίδα (εξωτερική), το χορίο (ενδιάμεση) και τον υποδόριο ιστό (εσωτερική).³ Η επιδερμίδα με τη σειρά της αποτελείται από 4 υποστοιβάδες: την βασική, την ακανθωτή, την κοκκώδη και την κεράτινη.³ Το χορίο περιλαμβάνει κολλαγόνο (ελαστικότητα δέρματος), υαλουρονικό οξύ, ινοβλάστες (συνθέτουν κολλαγόνο και υαλουρονικό), αγγεία, νεύρα, θύλακες τριχών, ιδρωτοποιούς και σμηγματογόνους αδένες.³

Κατά την ιστολογική εξέταση ψωριασικού δέρματος παρατηρείται υπερκεράτωση, παρακεράτωση και ακάνθωση της επιδερμίδας.² Ακόμα, υπάρχει μεγάλη συλλογή πολυμορφοπύρηνων στην κεράτινη στοιβάδα και σπάνια και στην ακανθωτή οδηγώντας στην φλυκταινώδη εκδοχή της ψωρίασης.² Στο χορίο, λεμφοκύτταρα και μονοπύρηνια (πρόδρομοι μακροφάγων) υφίστανται φλεγμονώδη διήθηση, πραγματοποιούνται αυξημένες μιτώσεις ινοβλαστών κι ενδοθηλιακών κυττάρων, ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται αγγειοδιαστολή κι υπερπλασία των φλεβιδίων του.²

Φυσιολογικά ο χρόνος αντικατάστασης των κυττάρων της επιδερμίδας ήτοι, η ωρίμανση κι η προώθηση ενός κυττάρου από τη βασική στοιβάδα στην κεράτινη, είναι περίπου 30 μέρες.³ Στην ψωρίαση εξαιτίας της εξόδου διαφόρων κυττάρων του ανοσοποιητικού από τα αγγεία του χορίου και της έκκρισης από αυτά ορισμένων κυτταροκινών (αναλύονται σε άλλο κεφάλαιο) αυξάνεται δραματικά ο ρυθμός πολλαπλασιασμού των επιδερμικών κυττάρων.³ Αυτά μάλιστα μεταφέρονται εντός 4 ημερών στην επιφάνεια του δέρματος, χωρίς προφανώς να έχουν προλάβει να ωριμάσουν.^{2,3} Ο οργανισμός δεν δύναται να ανταποκριθεί επαρκώς στην ανάγκη αποβολής των πλεοναζόντων και μη λειτουργικών αυτών κύτταρων, με αποτέλεσμα να προκύπτει υπερπλασία της επιδερμίδας και να σχηματίζονται σωροί κυττάρων που αποτελούν τις χαρακτηριστικές δερματικές «βλάβες» της ψωρίασης.^{2,3}

1.6 ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΨΩΡΙΑΣΗΣ

Στα αρχικά στάδια δημιουργίας της ψωρίασης συντελούν διάφορα κύτταρα όπως τα πλασμακυτοειδή δενδριτικά, τα κερατινοκύτταρα, οι φυσικοί φονείς και τα μακροφάγα εκκρίνοντας κυτταροκίνες (π.χ. IFN – α, TNF – α) που ενεργοποιούν τα μυελικά δενδριτικά κύτταρα.^{1,4,5} Κατά την ενεργοποίησή τους αυτά παράγουν τις IL – 12 και IL – 23.^{1,4,6} Η μεν IL – 12 επάγει τη διαφοροποίηση T – κυττάρων σε T_H1, ενώ η δε IL – 23 διαδραματίζει καίριο ρόλο στην επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των T_H17 και T_H22.^{1,4,6} Με τη σειρά τους τα T_H1 κύτταρα εκκρίνουν IFN – γ και TNF – α, τα T_H22 παράγουν IL – 22 και τα T_H17 φτιάχνουν IL – 17, IL – 22, TNF – α και δευτερευόντως IL – 6, IL – 21, IL – 23, IL – 26.^{1,4,7} Η IL – 17 κι ο TNF – α είναι οι σημαντικότερες κυτταροκίνες για τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων, την υπερπλασία της επιδερμίδας, την διήθηση περισσότερων φλεγμονωδών κυττάρων (ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα) από το αίμα στο δέρμα και την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων (AMP), σαν το LL – 37 που ενεργοποιεί τα μυελικά δενδριτικά κύτταρα.^{4,5} Η μη φυσιολογική απάντηση του ανοσοποιητικού δε σταματά εδώ καθώς κι ο TNF – α ενεργοποιεί εκ νέου τα δενδριτικά κύτταρα, σχηματίζοντας έναν αέναο κύκλο.^{4,5} Μπορεί λοιπόν να γίνει πλέον εμφανές ότι μεταξύ των προαναφερθέντων μονοπατιών μείζονα σημασία έχει αυτό της διαμεσολαβούμενης από την IL – 23 ενεργοποίησης των T_H17 κυττάρων στη διαμόρφωση της ψωρίασης.¹ Εντούτοις, όλες οι κυτταροκίνες συμβάλλουν στην ενδοκυττάρια ενεργοποίηση σηματοδοτικών μονοπατιών για τη μεταγραφή γονιδίων φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών.¹ Τελικά, αυτές είναι που οδηγούν σε υπερπολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων, αυξημένη έκφραση τόσο μορίων αγγειογένεσης (π.χ. VEGF) όσο και μορίων που προσκολλούνται στο ενδοθήλιο, καθώς επίσης υποβοηθούν τη διείσδυση κυττάρων του ανοσοποιητικού σε επιρρεπείς σε αλλοιώσεις περιοχές του δέρματος.^{1,5} Ο μηχανισμός παθογένεσης που περιγράφηκε παραπάνω απεικονίζεται στο σχήμα που ακολουθεί:



Σχήμα 1 Σχηματική απεικόνιση μηχανισμού παθογένεσης της ψωρίασης⁸

Ακολούθως, θα αναφερθούν οι σημαντικότερες από τις κυτταροκίνες που αναφέρθηκαν επιγραμματικά προηγουμένως και τα σηματοδοτικά μονοπάτια με τα οποία επιτελούν τις δράσεις τους.

1. IFN

Οι IFN – α, β δεν εκφράζονται στο φυσιολογικό δέρμα. Συντίθενται κυρίως από πλασμακυτοειδή δενδριτικά κύτταρα, μετά από προσβολή από ιό ή μετά από μηχανικό τραυματισμό, διότι διεγείρεται η διήθηση των συγκεκριμένων κυττάρων ή επίσης όταν υφίστανται ψωριασικές πλάκες στο δέρμα.⁸ Οδηγούν στην ωρίμανση και ενεργοποίηση των μυελικών δενδριτικών κυττάρων που είναι απαραίτητα για την

ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των T κυττάρων σε κυρίως T_H1 .⁸ Τα T_H1 είναι η κυριότερη πηγή δημιουργίας $IFN - \gamma$.⁸

Η $IFN - \gamma$ δρα στα ψωριασικά κερατινοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα οδηγώντας στην παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων (π.χ. LL – 37, καθελικιδίνη, β ντεφενσίνες).⁸ Επάγει τη φωσφορυλίωση από τις JAK1 και JAK3, διαδικασία που οδηγεί σε ενεργοποίηση του STAT3, ενός μεταγραφικού παράγοντα σημαντικού για τη κυτταρική ανάπτυξη κι έκφραση διαφόρων γονιδίων που παίζουν ρόλο στην ψωρίαση.⁸ Ακόμα, προάγει την παραγωγή των κυτταροκινών IL – 23 και IL – 1, των χημειοκινών CXCL10 και CXCL11, διαφόρων προσκολλητικών μορίων, από δενδρτικά κύτταρα, T λεμφοκύτταρα, κερατινοκύτταρα κι ενδοθηλιακά κύτταρα, με τελικό αποτέλεσμα την προσέλκυση έτι περαιτέρω φλεγμονωδών κυττάρων στις ψωριασικές περιοχές.⁸

2. $TNF - \alpha$

Στο πλαίσιο των δερματικών φλεγμονών που συναντιούνται σε διάφορες νόσους συμπεριλαμβανομένης της ψωρίασης, πολλά κύτταρα, όπως τα κερατινοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα T_H1 , T_H17 και τα δενδρτικά κύτταρα παράγουν $TNF - \alpha$.⁸ Οι λειτουργίες κλειδιά που επιτελεί η συγκεκριμένη κυτταροκίνη στην παθογένεση της παρούσας νόσου είναι αφενός η ενεργοποίηση μαζί με την $IFN - \alpha$ των μυελικών δενδριτικών κυττάρων κι αφετέρου η διήθηση T λεμφοκυττάρων.⁸ Επιπρόσθετα, διαθέτει και προφλεγμονώδεις ιδιότητες, καθώς ενεργοποιεί την έκφραση των κυτταροκινών IL – 6 (επάγει πολλαπλασιασμό κερατινοκυττάρων και T λεμφοκυττάρων) και IL – 23 από τα μυελικά δενδριτικά κύτταρα.⁸ Ο $TNF - \alpha$ επίσης συμβάλλει στο να πραγματοποιηθεί η έκφραση των χημειοκινών CXCL8/IL – 8 από τα κερατινοκύτταρα (προάγουν διήθηση ουδετερόφιλων) και CCL20 (στρατολογεί μυελικά δενδριτικά και T_H17 κύτταρα).^{4,8} Τέλος, συμμετέχει και στην παραγωγή προσκολλητικών μορίων (π.χ. ε – σελεκτίνη, VCAM), υπεύθυνα για την μετανάστευση λευκοκυττάρων στη φλεγμαίνουσα περιοχή.⁸ Όλα τα παραπάνω επιτυγχάνονται χάρη στην ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF – κ B από τον $TNF - \alpha$.⁴

3. IL – 12/23

Οι IL – 12 και IL – 23 είναι ετεροδιμερείς πλειοτροπικές πρωτεΐνες στον σκελετό των οποίων υπάρχει η υπομονάδα p40. Η δομική τους διαφορά έγκειται στο ότι η μεν IL – 12 απαρτίζεται κι από τη διακριτή υπομονάδα p35, ενώ η δε IL – 23 από την p19.⁸ Η διαπίστωση ότι στις ψωριασικές περιοχές του δέρματος η έκφραση των υπομονάδων p19 και p40 είναι δραματικά αυξημένη και της p35 φυσιολογική, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η IL – 23 είναι πολύ σημαντική στην παθογένεση της ψωρίασης.⁸ Από μοριακή άποψη αυτό που συμβαίνει είναι με το που προσδεθεί με τον υποδοχέα της IL – 23R ενεργοποιούνται η τυροσινική κινάση 2 κι η Janus κινάση 2 που με τη σειρά τους θέτουν σε δράση το μεταγραφικό παράγοντα STAT3.⁸ Οι IL – 12 και IL – 23 εκκρίνονται ως επί το πλείστον από τα δενδριτικά κύτταρα και τα μακροφάγα.⁸ Είναι υπεύθυνες για τη διαφοροποίηση των T κυττάρων σε T_H1 και T_H17 αντίστοιχα, την διέγερση των κερατινοκυττάρων και την αύξηση έκφρασης του TNF – α στις ψωριασικές πλάκες.⁸

4. IL – 17

Παράγεται περισσότερο από τα T_H17, αλλά δευτερευόντως κι από ουδετερόφιλα, φυσικούς φονείς και σιτευτικά κύτταρα.⁸ Η IL – 17 είναι μια οικογένεια κυτταροκινών με 6 υποκατηγορίες: IL – 17A, IL – 17B, IL – 17C, IL – D, IL – 17E και IL – 17F.⁸ Από αυτές μόνο οι υποτύποι IL – 17A και IL – 17F σχετίζονται με την ψωρίαση.⁸

Τα κερατινοκύτταρα αποτελούν τον κυριότερο στόχο της IL – 17A, η επίδραση της οποίας προάγει άμεσα, διαμέσου της αντιμικροβιακής πρωτεΐνης REG3A, τον πολλαπλασιασμό τους κι αποτελεί τροχοπέδη στην σωστή ωρίμανση/διαφοροποίησή τους.⁸ Πέραν όμως της επιφάνειας των κερατινοκυττάρων της επιδερμίδας, υποδοχείς της IL – 17A βρίσκονται και στις μεμβράνες ινοβλαστών, δενδριτικών κι ενδοθηλιακών κυττάρων.⁸ Η αλληλεπίδραση της συγκεκριμένης κυτταροκίνης με τον υποδοχέα της στον εκάστοτε κυτταρικό τύπο οδηγεί στην παραγωγή από αυτόν αντιμικροβιακών πεπτιδίων, άλλων προφλεγμονωδών κυτταροκινών καθώς επίσης και ορισμένων χημειοκινών.⁸

Στα αντιμικροβιακά αυτά πεπτίδια ανήκουν η β – ντεφενσίνη και μέλη της οικογένειας S100A.⁸ Στις χημειοκίνες περιλαμβάνονται οι CCL20, CXCL1, CXCL2,

CXCL3, CXCL5 και CXCL8/IL – 8.⁸ Η IL – 8 πέραν της ενεργοποίησης και διήθησης ουδετερόφιλων, λειτουργεί κι ως χημειοτακτικός παράγοντας για τα T κύτταρα και τους φυσικούς φονείς.⁸ Η CCL20 των κερατινοκυττάρων και μόνο προσελκύει CCR6 – θετικά κύτταρα, όπως τα T_H17, τα οποία παράγουν, όπως έχει αναφερθεί, κυρίως IL – 17.⁸ Κατά αυτό το τρόπο λοιπόν δημιουργείται ένα σύστημα ανατροφοδότησης που συντηρεί τη φλεγμονώδη νόσο.⁸ Η CCL20 τέλος φαίνεται να συμβάλλει και στην προσέλκυση μυελικών δενδριτικών κυττάρων.⁸

5. IL – 22

Συντίθεται από τα T_H17 και T_H2, ανήκει στην οικογένεια κυτταροκινών της IL – 10 κι ο υποδοχέας της εκφράζεται αποκλειστικά σε επιθηλιακά κύτταρα (π.χ. κερατινοκύτταρα).⁸ Μέσω ενεργοποίησης του STAT3 προάγει τον υπερπολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των κερατινοκυττάρων με παράλληλη παρεμπόδιση της διαφοροποίησής τους, καθοριστικοί παράγοντες για να προκύψει η παρακεράτωση κι ακάνθωση του ψωριασικού δέρματος.⁸ Ο συγκεκρισμός της δράσης της μάλιστα με αυτή της IL – 17, συνεισφέρει και στην δημιουργία αντιμικροβιακών πεπτιδίων από τα κερατινοκύτταρα.⁸

6. IL – 9

Στο δέρμα ατόμων που νοσούν με ψωρίαση πιο πρόσφατα παρατηρήθηκε υπερέκφραση της IL – 9.⁸ Η IL – 9 είναι μέλος της οικογένειας κυτταροκινών της IL – 2 και πηγές έκκρισής της αποτελούν τα κύτταρα T_H17 και T_H9.⁸ Χαρακτηρίζεται από προφλεγμονώδεις ιδιότητες, εφόσον διεγείρει την σύνθεση των IL – 13, IL – 17, IFN – γ και TNF – α.⁸

1.7 ΨΩΡΙΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Η ψωρίαση έχει συνδεθεί με διάφορες συννοσηρότητες, εξαιτίας της χρόνιας αγγειακής, υποδόριας, ηπατικής φλεγμονής που τη συνοδεύει αλλά και των ανεπιθύμητων ενεργειών της φαρμακοθεραπείας της.^{9,10} Η φλεγμονή πιστοποιείται από τα ανεβασμένα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) πλάσματος, την υψηλή

ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων και την αυξημένη P – σελεκτίνη (δείκτης ενεργοποίησης αιμοπεταλίων).⁹⁻¹²

1. Η βασικότερη συννοσηρότητα εξ' αυτών είναι η καρδιαγγειακή νόσος, δεδομένου ότι εκτιμάται πως μειώνει το προσδόκιμο ζωής σε ασθενείς με σοβαρή ψωρίαση κατά 5 περίπου χρόνια.^{10,13} Από πολύ παλιά ήταν γνωστό αφ' ενός πως η συχνότητα εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ψωριασικούς ασθενείς που δε λαμβάνουν αγωγή είναι αυξημένη κι αφ' ετέρου ότι κι οι δύο ασθένειες σχετίζονται με τη φλεγμονή, οδηγώντας αναπόφευκτα σε ύπαρξη κάποιας συσχέτισης μεταξύ τους.^{12,13} Η εύρεση αυξημένης αθηρωμάτωσης, ασβεστοποίησης πολλών αρτηριών, μείωσης της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής της κοινής καρωτίδας αρτηρίας κι αυξημένου πάχους του έσω – μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας στους ψωριασικούς ασθενείς ενίσχυσε τη συγκεκριμένη υποψία περαιτέρω.¹⁰ Να σημειωθεί ότι οι προαναφερθέντες δείκτες απεικονίζουν την πιθανότητα ανάπτυξης εγκεφαλικού επεισοδίου ή/κι εμφράγματος μυοκαρδίου.¹⁰ Τέλος, είχε παρατηρηθεί πως ύφεση των συμπτωμάτων της ψωρίασης συνοδευόταν κι από βελτιωμένη εικόνα των αθηρωματικών βλαβών στα στεφανιαία αγγεία.¹⁰

Στους ασθενείς με ψωρίαση αποτελεί συνηθισμένο φαινόμενο η επικράτηση παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο όπως είναι ο διαβήτης, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία κá.^{10,13} Δεύτερον, άτομα με ψωρίαση πάσχουν συχνά κι από διαταραχές ύπνου, κατάθλιψη, άγχος που έχει αποδειχθεί επίσης ότι αυξάνουν την πιθανότητα εγκεφαλικού/εμφράγματος.^{10,13} Τρίτον και σημαντικότερο, η συχνή συνύπαρξη των δύο αυτών ασθενειών στο ίδιο άτομο οφείλεται στο ότι οι μηχανισμοί παθογένεσής τους αλληλεπικαλύπτονται σε μεγάλο βαθμό.^{10,11,14} Δηλαδή, πολλά από τα υπαίτια κύτταρα για την ανάπτυξή τους είναι κοινά.¹⁰ Ανάμεσά τους συγκαταλέγονται τα:

- T_H1: Στην ψωρίαση διαφοροποιούνται από τα T λεμφοκύτταρα υπό την επίδραση των IL – 12, IL – 18 και εκκρίνουν TNF – α, IFN – γ, IL – 2.¹⁵ Αυτές αφ' ενός ενεργοποιούν τα ουδετερόφιλα, μακροφάγα κι αφ' ετέρου δρουν στα κερατινοκύτταρα επάγοντας τον υπερπολλαπλασιασμό τους και την παραγωγή από αυτά αντιμικροβιακών πεπτιδίων που συνεχίζουν το φλεγμονώδη καταρράκτη.¹⁵ Σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και στεφανιαίο

σύνδρομο έχουν βρεθεί όμοια με την ψωρίαση αυξημένα επίπεδα T_H1 κυττάρων που συνθέτουν IFN – γ, βασικό υπεύθυνο για την εδραίωση αθηρωμάτωσης.^{11,12,15} Δευτερευόντως, φαίνεται πως κι οι απαραίτητες κυτταροκίνες, για την διαφοροποίηση των T_H1 κυττάρων, IL – 12 και IL – 18 συμβάλλουν στην δημιουργία αθηρωματικών πλακών.¹⁵

- T_H17: Στην ψωρίαση κυμαίνονται πάνω από τα φυσιολογικά τους όρια κι ως εκ τούτου απελευθερώνουν μεγαλύτερες του κανονικού ποσότητες IL – 17, IL – 22, TNF – α.^{11,14,15} Επίσης, εμπλέκονται στην μακροφαγοεξαρτώμενη και μη διέγερση των δενδριτικών κυττάρων που διαδίδουν τη φλεγμονώδη απάντηση.^{11,15} Μπορεί ακόμα να συμβάλλουν στην παραγωγή μεσολαβητών αγγειογένεσης όπως ο VEGF, το NO κι η χημειοτακτική πρωτεΐνη μονοκυττάρων 1 (MCP– 1) με τους οποίους βρίθει το αίμα κι οι πλάκες των πάσχοντων.^{10,15} Αναφορικά με την καρδιαγγειακή νόσο τα δεδομένα για το ρόλο που επιτελούν είναι διφορούμενα.^{12,15} Ορισμένες έρευνες διατείνονται πως έχουν προαθηρωματικές ιδιότητες εξαιτίας των αυξημένων επιπέδων IL – 17, IL – 6 (προβλέπει το κίνδυνο για OEM), IL – 8 που προκαλούν αγγειακή φλεγμονή και ανάπτυξη αθηρωματικών πλακών.^{6,10,12,14,15} Ειδικότερα, η IL – 17 επάγει την απελευθέρωση χημειοκινών απαραίτητων για την προσέλκυση μονοκυττάρων στις αθηροσκληρωτικές βλάβες και τη μετατροπή τους εν πρώτοις σε μακροφάγα και κατόπιν αντίδρασης με οξειδωμένη LDL σε αφρώδη κύτταρα.¹³ Επιπλέον, διεγείρει τα μακροφάγα να συνθέσουν τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL – 6, TNF – α, IL – 1β, τους ινοβλάστες, επιθηλιακά κύτταρα να παράξουν μεταλλοπρωτεϊνάσες θεμέλιας ουσίας (MMP) και ωθεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε απόπτωση.^{12,13} Επιπρόσθετα, η αυξημένη έκκριση στο αίμα του παράγοντα von-Willebrand από το ενδοθήλιο προάγει την προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων.¹³ Άλλες μελέτες βασιζόμενες στο γεγονός πως η IL – 17 επάγει τον πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών κυττάρων, την παραγωγή κολλαγόνου και αναστέλλει την έκφραση προσκολλητικών μορίων, ισχυρίζονται ότι τα αυξημένα επίπεδα T_H17 οδηγούν σε επιβράδυνση ανάπτυξης αν όχι ύφεση της νόσου.^{12,13,15} Πράγματι, μια μελέτη σε μύες αποκάλυψε πως ο ανταγωνισμός της δράσης της IL – 17 μειώνει σημαντικά το μέγεθος των αθηροσκληρωτικών τους πλακών.¹²

- **T_{REG}:** Φυσιολογικά παρεμποδίζουν την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των T λεμφοκυττάρων μέσω των αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών TGFβ και IL – 10.¹⁵ Στην ψωρίαση ωστόσο παρατηρείται ελαττωμένη λειτουργικότητα των T_{REG}.¹⁵ Κάτι παρόμοιο συμβαίνει και στη καρδιαγγειακή νόσο με το επιπλέον χαρακτηριστικό της αυξημένης απόπτωσης.¹⁵ Εν προκειμένω, τα T_{REG} επιδεικνύουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες χάρη στην ικανότητά τους πρώτον να σταθεροποιούν την αθηρωματική πλάκα μέσω μείωσης του αριθμού των μακροφάγων, ελάττωσης των κυκλοφορούντων λιπιδίων, αύξησης του κολλαγόνου και των λειών μυϊκών κυττάρων.¹⁵ Δεύτερον, να αναστέλλουν την έκκριση κάποιων προφλεγμονωδών κυτταροκινών και τρίτον, να συμβάλλουν στην σύνθεση κι απελευθέρωση διαφόρων αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών ανάμεσα στις οποίες είναι οι TGFβ, IL – 10, IL – 35.¹⁵
- **Μακροφάγα:** Διακρίνονται στα προφλεγμονώδη (M1) και στα αντιφλεγμονώδη μακροφάγα (M2).¹⁵ Έχουν την μοναδική ικανότητα να προσαρμόζονται στις παθοφυσιολογικές συνθήκες του περιβάλλοντα χώρου.¹⁵ Στην ψωρίαση λοιπόν εξαιτίας της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής, απόρροια της δερματικής, επικρατούν τα M1.¹⁵ Αυτή η υποκατηγορία μακροφάγων εμπλέκεται στην ανάπτυξη αθηρωματικών πλακών και κατ' επέκταση στην εδραίωση καρδιαγγειακής νόσου εξαιτίας της παραγωγής MCP – 1, IFN – γ, IL – 6, TNF – α.^{11,13,15} Επίσης, τα μακροφάγα στη ψωρίαση δείχνουν να έχουν περιορισμένη ικανότητα αποβολής χοληστερόλης πράγμα που διευκολύνει τη μετατροπή τους σε αφρώδη κύτταρα.¹⁰ Η λειτουργική αυτή τους αδυναμία οφείλεται στις μεταβολές στην σύνθεση των σωματιδίων της HDL που καταλύουν τη συγκεκριμένη διαδικασία.¹⁰
- **Ουδετερόφιλα:** Στην ψωρίαση συναποτελούν με τα T_H17, τα μαστοκύτταρα και τα γδ T λεμφοκύτταρα την κύρια πηγή παραγωγής IL – 17 που είναι εκ των ων ουκ άνευ για τον υπερπολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων.¹⁵ Επίσης, είναι πιο ενεργά από το κανονικό κι εκκρίνουν αυξημένες ποσότητες πρωτεϊνών όπως η S100A8/A9 η οποία εμφανίζει αποδεδειγμένα ισχυρή συσχέτιση με τη σοβαρότητα της νόσου.¹⁵ Τελευταία ανακαλύφθηκε ένας νέος υπότυπος ουδετερόφιλων, τα λεγόμενα χαμηλής πυκνότητας κοκκιοκύτταρα (LGD).¹⁵ Τα LGD διέπονται από υψηλή προφλεγμονώδη δραστηριότητα,

αυξημένη παραγωγή ιντερφερονών τύπου 1 (α , β), τροποποιημένη λειτουργία φαγοκυττάρωσης κι υπάρχουν σε αφθονία στις αθηρωματικές πλάκες και στο πλάσμα ασθενών με ψωρίαση.¹⁵ Η πιο σημαντική λειτουργική διαφορά τους σε σχέση με τα υπόλοιπα ουδετερόφιλα είναι η ικανότητά τους να σχηματίζουν τα εξωκυττάρια ουδετεροφιλικά δίκτυα χρωματίνης (NETs).¹⁵ Μολονότι, αυτά τα δίκτυα είναι ευεργετικά για την άμυνα του οργανισμού σε λοιμώξεις βακτηριακής αιτιολογίας, μπορούν να δράσουν και σαν πηγές αυτοαντιγόνων οδηγώντας σε ανάπτυξη αυτοάνοσων ασθενειών.¹⁵ Στην καρδιαγγειακή νόσο αυτό που συμβαίνει είναι οι κρύσταλλοι χοληστερόλης να πυροδοτούν τα NETs κι αυτά με τη σειρά τους να συμβάλλουν στην ωρίμανση των μακροφάγων, την ενεργοποίηση των T_H17 και την προσέλκυση κυττάρων του ανοσοποιητικού στις πλάκες, επιδεινώνοντας την αθηρωματική νόσο.¹⁵ Συν τοις άλλοις, τα NETs ενδέχεται να εμπλέκονται και στον αρχικό τραυματισμό του ενδοθηλίου κατά την αθηρογένεση.¹⁵

- **Λιποκύτταρα:** Η συστηματική φλεγμονή στην ψωρίαση ενδέχεται να οδηγήσει σε φλεγμονή του σπλαχνικού, περικαρδικού και σχετικά αυξημένου επικαρδικού λιπώδους ιστού προάγοντας την απελευθέρωση φλεγμονωδών λιποκινών στο αίμα.^{10,15} Δύο από αυτές είναι η λεπτίνη κι η ρεξιστίνη των οποίων τα επίπεδα στο πλάσμα αντικατοπτρίζουν τη σοβαρότητα της νόσου.^{10,15} Οι συγκεκριμένες λιποκίνες βοηθούν στην έκκριση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών TNF- α , IL - 2, IL - 6, MCP - 1 οδηγώντας στην παρόξυνση της ψωρίασης και παράλληλα στην εγκαθίδρυση αγγειακής νόσου στον οργανισμό.¹⁵ Το τελευταίο διότι έχουν προθρομβωτικές ιδιότητες ενώ είναι και σημαντικές για την ενεργοποίηση και μετανάστευση των μακροφάγων στις αθηρωματικές πλάκες.¹⁵ Η συσχέτιση της λεπτίνης και ρεξιστίνης με την καρδιαγγειακή νόσο επιβεβαιώνεται από τα υψηλά επίπεδα τους στο πλάσμα ασθενών με αυξημένο πάχος του έσω - μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας.^{10,13} Αντιθέτως, τα επίπεδα μιας αντιφλεγμονώδους λιποκίνης που λέγεται αδιπονεκτίνη έχουν βρεθεί χαμηλά πράγμα που ενδεχομένως συμβάλλει στην επιδείνωση της συστηματικής φλεγμονής στην ψωρίαση και στην καρδιαγγειακή νόσο.^{10,13}
- **Δενδριτικά κύτταρα:** Στην ψωρίαση είδαμε πως τα δενδριτικά κύτταρα του δέρματος εκκρίνουν IL - 12 και IL - 23, οι οποίες ενεργοποιούν τα T_H1 και

T_H17 κύτταρα αντίστοιχα.⁶ Στην στεφανιαία νόσο και την καρδιακή ανεπάρκεια τα δενδριτικά κύτταρα του μυοκαρδίου απελευθερώνουν αυξημένες ποσότητες IL – 12 και IL – 6.⁶ Η μεν IL – 12 συμμετέχει στην καρδιακή αναδιαμόρφωση κι εδραίωση αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων ενώ έχει συνδεθεί και με την πρόκληση αγγειακής ακαμψίας.⁶ Η δε IL – 6 πέραν των προαναφερθέντων επιδεικνύει κι αρνητική ινóτροπη δράση και θεωρείται πως συσχετίζεται με την ισχαιμία του μυοκαρδίου.⁶

Άλλοι μηχανισμοί που πιθανώς να ευθύνονται για τη συσχέτιση ψωρίασης και καρδιαγγειακής νόσου είναι:

- Τα αυξημένα μικροσωματίδια: Πρόκειται για κυστίδια από την κυτταροπλασματική μεμβράνη ενδοθηλιακών κυττάρων, αιμοπεταλίων και μακροφάγων τα οποία απελευθερώνονται κατά την ενεργοποίησή ή την απόπτωση αυτών των κυττάρων.¹⁰ Στο εσωτερικό τους περιλαμβάνουν νουκλεϊκά οξέα και διάφορους φλεγμονώδεις μεσολαβητές που συμμετέχουν στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης.¹⁰
- Η υπερπηκτικότητα: Οι ασθενείς με ψωρίαση επιδεικνύουν παραπάνω του φυσιολογικού ενεργοποίηση και συσσώρευση αιμοπεταλίων.¹⁰ Παράλληλα, φαίνονται να υπάρχουν αυξημένα επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή 1 του πλασμινογόνου με αποτέλεσμα να μην παράγεται αρκετή πλασμίνη που διαλύει του θρόμβους.¹⁰ Όλα αυτά συντελούν στη διαμόρφωση μιας κατάστασης υπερπηκτικότητας με υψηλό κίνδυνο θρομβοεμβολικού επεισοδίου.¹⁰ Πέραν αυτής όμως τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια θεωρούνται επίσης πως διευκολύνουν την εξαγγείωση των διαφόρων λευκοκυττάρων στις ψωριασικές και αθηρωματικές πλάκες.¹²
- Η αυξημένη ομοκυστεΐνη: Είναι ένα αμινοξύ που παράγεται στο ήπαρ μετά το μεταβολισμό της μεθειονίνης και διαδραματίζει κομβικό ρόλο στη μεθυλίωση του DNA.¹⁶ Τα επίπεδά της στο αίμα σχετίζονται άμεσα με τη σοβαρότητα της ψωρίασης, όπως αυτή μετράται από το δείκτη PASI.^{10,16} Διαθέτει μια εξαιρετικά δραστική σουλφυδρυλική ομάδα εξαιτίας της οποίας δύναται να επάγει οξειδωτικό στρες και φλεγμονή.^{10,16} Έχει ενοχοποιηθεί επίσης πως προξενεί στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο των ενδοθηλιακών κυττάρων, οδηγώντας τα σε απόπτωση.¹⁶ Οι παραπάνω μηχανισμοί λοιπόν δικαιολογούν

επαρκώς γιατί το συγκεκριμένο αμινοξύ πέραν της άρρηκτης σχέσης που έχει με την ψωρίαση θεωρείται κι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης αθηρωματικής νόσου.^{10,16} Συχνά μάλιστα τα υψηλά του επίπεδα συνοδεύονται κι από έλλειψη φυλλικού οξέος γεγονός που επιτείνει την κατάσταση.¹⁰

- Η αυξημένη C – αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP): Φαίνεται να σχετίζεται με τα υψηλά επίπεδα IL – 17.^{11,12}
- Τα υψηλά επίπεδα διαλυτού ενδοκυττάριου προσκολλητικού μορίου 1 (sICAM).¹¹

Άλλες επαγόμενες από την ψωρίαση συννοσηρότητες είναι:

2. Το μεταβολικό σύνδρομο που ορίζεται ως ο συνδυασμός παχυσαρκίας, αυξημένων τριγλυκεριδίων, μειωμένης HDL, υψηλής γλυκόζης νηστείας κι υπέρτασης και αποδίδεται σε μεγάλο ποσοστό στα αυξημένα επίπεδα του οργανισμού σε TNF – α.⁹

Στους παχύσαρκους συμβαίνει μια μετατόπιση της ισορροπίας των μακροφάγων από τα αντιφλεγμονώδη M2 (υπεύθυνα για παραγωγή IL – 4, IL – 10) προς τα προφλεγμονώδη M1 (υπεύθυνα για σύνθεση IFN – γ, IL – 6, TNF – α).¹³

Η μειωμένη HDL ισοδυναμεί με περιορισμένη αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη ικανότητα του οργανισμού.¹⁰

Η υψηλή γλυκόζη αίματος στην ψωρίαση οφείλεται στη πλειονότητα των περιπτώσεων σε αυξημένη περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη κι αποτελεί έναν από τους συνδετικούς κρίκους με την καρδιαγγειακή νόσο όπως έχει αναφερθεί.^{10,11} Η τελευταία είναι απότοκος των ανεβασμένων επιπέδων ορισμένων λιποκινών και κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένου των ρεξιστίνη, λεπτίνη, IL – 6, IL – 17, TNF – α καθώς επιδεικνύουν ανταγωνιστικές δράσεις ως προς την ινσουλίνη.^{12,13} Αυτό συμβαίνει επειδή ενεργοποιούν κάποιες κινάσες, όπως η JNK, με αποτέλεσμα να φωσφορυλιώνονται τα υποστρώματα 1, 2 των υποδοχέων ινσουλίνης (IRS – 1,2) γεγονός που τους αδρανοποιεί σε μεγάλο βαθμό.¹³ Πέραν από τις γνωστές τοις πάσι επιδράσεις της στο μεταβολισμό η ινσουλίνη επηρεάζει και τα αγγεία.¹² Κατά την αναστολή του IRS – 1 μειώνεται κι η παραγωγή NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, οδηγώντας σε αγγειοσύσπαση.¹²

3. Η ψωριασική αρθρίτιδα εξαιτίας των αυξημένων συγκεντρώσεων TNF – α στον αρθρικό υμένα.⁹
4. Η κατάθλιψη στις οποίας την παθογένεση διαδραματίζουν καίριο ρόλο αντίστοιχες με την ψωρίαση προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως ο TNF – α κι η IL – 6.⁹
5. Οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (Crohn, ελκώδη κολίτιδα), οι οποίες σε πολλές περιπτώσεις είναι απόρροια δυσλειτουργίας του σηματοδοτικού μονοπατιού IL – 12/23, εξαιτίας γενετικού πολυμορφισμού στο γονίδιο IL – 23R.⁹
6. Η νεφρική ανεπάρκεια, λόγω ενδεχόμενης λήψης νεφροτοξικών φαρμάκων (μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη) ή/και επειδή συνηθισμένες συννοσηρότητες της ψωρίασης σαν το διαβήτη, την υπέρταση, την υπερλιπιδαιμία, την παχυσαρκία είναι συν τοις άλλοις και παράγοντες κινδύνου ανάπτυξής της.⁹
7. Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, η οποία πυροδοτείται από την αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη που υπάρχει συχνά σε ψωριασικούς ασθενείς κι οδηγεί σε συσσώρευση λιπιδίων στο ήπαρ.⁹

1.8 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΨΩΡΙΑΣΗΣ

Σήμερα διαθέτουμε μεγάλη γκάμα φαρμάκων στη φαρέτρα μας για τη θεραπεία της ψωρίασης. Ακολουθώς παρατίθενται κι αναλύονται ορισμένα μόνο από αυτά καθώς αποτελούν το αντικείμενο μελέτης της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

➤ ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ

Σχετίζεται δομικά με το φυλλικό οξύ και δρα ως ανταγωνιστής του επί της διϋδροφυλλικής αναγωγής, του ενζύμου δηλαδή που καταλύει τη μετατροπή του φυλλικού οξέος σε τετραϋδροφυλλικό οξύ.⁹ Χρησιμοποιείται για πάνω από 50 χρόνια στη θεραπεία της ψωρίασης όμως ακόμα και μέχρι σήμερα ο μηχανισμός με τον οποίο συμβάλλει στην ύφεσή της δεν είναι πλήρως εξακριβωμένος.¹⁷ Θεωρείται ότι χάρη στην αναστολή σύνθεσης DNA που επιτυγχάνει επιδεικνύει αντιπολλαπλασιαστικές δράσεις στα επιδερμικά κύτταρα.¹⁷ Νεότερες έρευνες έχουν αποφανθεί πως πρέπει να παίζουν ρόλο κι οι ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες που

εμφανίζει στα ενεργοποιημένα T – λεμφοκύτταρα.¹⁷ Δηλαδή, χάρη στην ικανότητά της να επάγει την εξωκυττάρια μετατροπή του νουκλεοτιδίου αδερίνη σε αδενοσίνη, αυξάνονται τα ενδοκυττάρια επίπεδα cAMP τα οποία με τη σειρά τους έχει δειχτεί πως αφ' ενός παρεμποδίζουν την απελευθέρωση των φλεγμονωδών κυτταροκινών IL – 6, IL – 12, TNF – α κι αφ' ετέρου αυξάνουν την έκκριση της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL – 10.¹⁸

Οι πιο συνηθισμένες ή σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες της αποτελούν η στοματίτιδα (αίρεται με τη ταυτόχρονη λήψη φυλλικού οξέος 1 mg/μέρα), η ηπατοτοξικότητα, η πνευμονοτοξικότητα, η νεφροτοξικότητα κι η μυελοκαταστολή.¹⁷

Για αυτό η παρακολούθηση των τρανσαμινασών του ήπατος, της κρεατινίνης των νεφρών και του αριθμού των αιμοπεταλίων, ερυθρών, λευκοκυττάρων είναι απαραίτητη για την ασφαλή κι απρόσκοπτη συνέχιση της θεραπείας.^{9,17} Σε ασθενείς μάλιστα με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο η μεθοτρεξάτη καλό είναι να αποφεύγεται.^{9,17} Τέλος, η συγχορήγηση με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και κοτριμοξαζόλη/αμινογλυκοσίδες αυξάνει την πιθανότητα τοξικότητάς της.¹⁷

Χορηγείται στοματικά/ενδοφλέβια/ενδομυϊκά κι η συνηθισμένη δόση είναι από 7,5 – 25 mg εβδομαδιαίως και εν αντιθέσει με την κυκλοσπορίνη, δύναται να χορηγηθεί μακροχρόνια.¹⁷ Ωστόσο, είναι αποδεδειγμένα λιγότερο αποτελεσματική από την πλειονότητα των βιολογικών παραγόντων όπως η αδαλιμουμάμπη.¹⁷ Έχει δράση και στην ψωρίαση των νυχιών.¹⁷

Μεθοτρεξάτη και επίδραση σε συννοσηρότητες

1. Καρδιαγγειακό: Μειώνει τον κίνδυνο εγκεφαλικού, οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και μειώνει πιθανότητα εμφάνισης αθηρωματικής νόσου.^{9,11}
2. Μεταβολικό σύνδρομο: Αμελητέα επίδραση.⁹
3. Ψωριασική αρθρίτιδα: Βοηθά στην ύφεση της.^{9,17}
4. Νόσος Crohn: Βοηθά στην ύφεση της.⁹
5. Νεφρική λειτουργία: Ενδέχεται να επιδεινωθεί και να οδηγήσει ακόμα και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.⁹

6. Ηπατική λειτουργία: Ενδέχεται να επιδεινωθεί και να οδηγήσει σε οξεία ή χρόνια ηπατική ανεπάρκεια.⁹
7. Κατάθλιψη: Δεν έχει μελετηθεί.⁹

➤ ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ

Αφού εισέλθει εντός των T – κυττάρων που αποτελούν τον στόχο της, συνδέεται με την κυκλοφιλίνη και το παραγόμενο σύμπλοκο δεσμεύει την καλσινευρίνη.^{4,19} Αυτή φυσιολογικά επιτελεί την αντίδραση αποφωσφορυλίωσης του κυτταροπλασματικού πυρηνικού παράγοντα των ενεργοποιημένων T κυττάρων (NFATc).^{4,19} Επειδή αυτή η αντίδραση δε γίνεται ο NFATc δεν δύναται να εισέλθει στον πυρήνα του κυττάρου που είναι απαραίτητος για τη σύνθεση της IL – 2.^{4,19} Η μείωση των επιπέδων της τελικά οδηγεί σε ελαττωμένη ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό T λεμφοκυττάρων, φυσικών φονέων και μακροφάγων στο χόριο και σε μειωμένα επίπεδα IFN-γ που αποτελούν ορισμένες από τις γενεσιουργές αιτίες υπερπαραγωγής κερατινοκυττάρων.^{6,19}

Η νεφροτοξικότητα κι η αύξηση της πίεσης είναι οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειές της, χρήζουν διαρκούς παρακολούθησης και δυστυχώς περιορίζουν την διάρκεια θεραπείας μέχρι μέγιστο τα 2 έτη.^{2,4,9,11,17} Ακόμα, εμφανίζει πληθώρα φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων.¹⁷

Η συνηθισμένη δόση της είναι 3 – 5 mg/κιλό από το στόμα καθημερινά με την κλινική βελτίωση των συμπτωμάτων να φαίνεται εντός του πρώτου μήνα της αγωγής.¹⁷ Οι μέχρι στιγμής συγκριτικές μελέτες αποτελεσματικότητας κυκλοσπορίνης και μεθοτρεξάτης είναι αντιφατικές και δε μπορούν να αποφανθούν με βεβαιότητα για το ποια υπερτερεί.¹⁷

Κυκλοσπορίνη και επίδραση σε συννοσηρότητες

1. Καρδιαγγειακό: Καμία επίδραση.^{9,11,14} Σε δύο πολύ πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες ωστόσο βρέθηκε ότι μειώνει την ελαστικότητα των αρτηριών.^{6,14} Αυτό αιτιολογείται από την αύξηση του οξειδωτικού στρες, την έλλειψη δράσης επί της IL – 12 και την ελάττωση των επιπέδων της φετουίνης – α (γλυκοπρωτεΐνη που

- μειώνει την ασβεστοποίηση των αγγείων) οι οποίες προκαλούνται με το συγκεκριμένο φάρμακο.⁶
2. Μεταβολικό σύνδρομο: Αυξάνει τριγλυκερίδια και το κίνδυνο εμφάνισης υπερχοληστερολαιμίας, διαβήτη και υπέρτασης.^{9,11}
 3. Ψωριασική αρθρίτιδα: Βοηθά στην ύφεσή της.^{9,17}
 4. Νόσος Crohn: Επέρχεται κλινική βελτίωση.⁹
 5. Νεφρική λειτουργία: Την επιδεινώνει και για αυτό αντενδείκνυται η χορήγησή της σε νεφρική δυσλειτουργία.^{9,11}
 6. Ηπατική λειτουργία: Ενδέχεται σπάνια να επιφέρει ηπατοτοξικότητα ή μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος εξαιτίας της γενικευμένης αύξησης των λιπιδίων.⁹
 7. Κατάθλιψη: Δεν έχει μελετηθεί.⁹

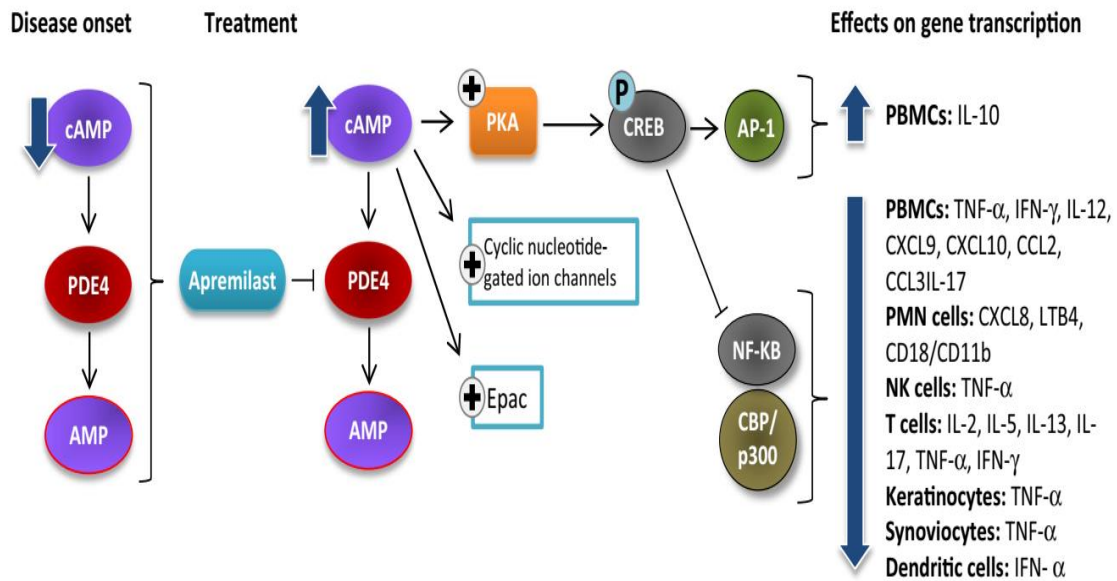
➤ ΑΠΡΕΜΙΛΑΣΤΗ

Πρόκειται για ένα αναστολέα του ενζύμου PDE4, του οποίου ο ρόλος είναι η υδρόλυση της cAMP σε μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMP).^{4,18,20,21} Το cAMP είναι ένας σημαντικός δευτερεύων αγγελιοφόρος που εμπλέκεται στη ρύθμιση της φλεγμονώδους απάντησης.^{4,20} Οι δράσεις του στην ενδοκυττάρια σηματοδότηση επιτελούνται από την εξαρτώμενη από το cAMP πρωτεϊνική κινάση A (PKA), την πρωτεΐνη ανταλλαγής που ενεργοποιείται άμεσα από το cAMP (Eras), καθώς και από ιοντικά κανάλια που ενεργοποιούνται από κυκλικά νουκλεοτίδια.^{18,20}

Τα αυξημένα ενδοκυττάρια επίπεδα cAMP τα οποία προκύπτουν μετά την αναστολή της PDE4 από την απρεμιλάστη έχουν ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της PKA.^{18,20,21} Αυτή με τη σειρά της οδηγεί στη φωσφορυλίωση των μεταγραφικών παραγόντων, που συνδέονται στα ανταποκρινόμενα στο cAMP στοιχεία (CRE) εντός διαφόρων γονιδίων, επιφέροντας αύξηση της έκφρασής τους, όπως γίνεται για παράδειγμα με αυτό που κωδικοποιεί την αντιφλεγμονώδη κυτταροκίνη IL – 10.^{18,20} Η ενεργοποίηση της επαγόμενης από τα CRE μεταγραφής αναχαιτίζει επιπλέον τη μεταγραφική δραστηριότητα του πυρηνικού παράγοντα kB.^{4,18,20} Απόρροια της τελευταίας είναι η ελάττωση της έκφρασης γονιδίων και παραγωγής κατ' επέκταση διαφόρων προφλεγμονωδών μεσολαβητών μεταξύ των οποίων είναι ο TNF – α, η IL – 12, η IL – 23 κι η IFN – γ.^{18,20–24} Χαρακτηριστική είναι και μια έρευνα που εντόπισε

πως αναστολή που επιτυγχάνει το συγκεκριμένο φάρμακο στην έκφραση του TNF – α είναι πανομοιότυπη με αυτή στην PDE4 στα διεγερμένα μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος (PBMCs).¹⁸ Τέλος, η δράση της απρεμιλάστης έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των Erac 1, 2 και των ιοντικών καναλιών που τίθενται σε λειτουργία από κυκλικά νουκλεοτίδια.²⁰

Η PDE4 αποτελεί ένα ένζυμο που υπάρχει σε πολλούς κυτταρικούς τύπους.²⁰ Είναι λογικό επόμενο άρα η απρεμιλάστη να δύναται να επιδρά στην έκφραση πληθώρας φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών του οργανισμού.^{18,20} Για παράδειγμα η έκφραση και παραγωγή των κυτταροκινών TNF – α, IFN – γ, IL – 12, IL – 23 και των χημειοκινών CXCL9, CXCL10, CCL2, CCL3 των PBMCs παρεμποδίζεται από το συγκεκριμένο φάρμακο.²⁰ Ακόμα, υπάρχει αναστολή της σύνθεσης TNF – α στους φυσικούς φονείς (NK), τα κερατινοκύτταρα και τα κύτταρα των αρθρώσεων.²⁰ Επίσης, δεν επιτρέπει να συνεχιστεί η δημιουργία αφ' ενός των IL – 2, IL – 5, IL – 13, IL – 17, TNF – α, IFN – γ στα διεγερμένα T_H17, T_H1 κι αφ' ετέρου της IFN – α στα δένδριτικά.^{20,22-24} Εξαιτίας της δράσης της απρεμιλάστης και η έκκριση της CXCL8, των μορίων προσκόλλησης CD18, CD11b και του χημειοτακτικού παράγοντα λευκοτριενίων B4 από τα πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα (PMN) μειώνεται σημαντικά.²⁰ Βέβαια όπως ήδη έχει ειπωθεί, τα επίπεδα της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL – 10 που παράγεται από τα PBMCs αυξάνονται.²⁰ Επιπρόσθετα, το συγκεκριμένο φάρμακο συνδέεται με τον υποδοχέα TLR4 των μονοκυττάρων του περιφερικού αίματος, ελαττώνοντας κι άλλο την σύνθεση προφλεγμονωδών κυτταροκινών.²² Τέλος, έχει βρεθεί πως δυσχεραίνει την εύρυθμη λειτουργία της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου, η οποία είναι υπεύθυνη για την παραγωγή NO.²² Ως εκ τούτου περιορίζεται η αθρόα προσέλκυση μακροφάγων και μυελικών δένδριτικών κυττάρων στην επιδερμίδα και στο χορίο.²² Ακολουθεί σχηματική απεικόνιση του μηχανισμού δράσης της απρεμιλάστης:



Σχήμα 2 Σχηματική απεικόνιση αναλυτικού μηχανισμού δράσης απρεμιλάστης²⁰

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών της απρεμιλάστης είναι ήπιας έως μέτριας μορφής και υποχωρεί είτε μετά τη πάροδο δύο εβδομάδων συνεχούς χορήγησης της είτε με τιτλοποίηση της δόσης.^{20,21} Συγκεκριμένα, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης διάρροιας (περίπου 20% ασθενών) κυρίως κατά την έναρξη της αγωγής.¹⁷ Για να ξεπεραστεί αυτό το πρόβλημα και να βελτιωθεί η πιθανότητα να είναι καλά ανεκτή από τον οργανισμό, πραγματοποιείται σταδιακή αύξηση της δόσης σε διάρκεια 6 ημερών μέχρι να επιτευχθεί η επιθυμητή θεραπευτική δόση.¹⁷ Συνήθως αυτή είναι 30 mg δύο φορές τη μέρα από το στόμα, ανεξαρτήτως γευμάτων.^{17,20} Άλλες παρενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι η ναυτία, οι λοιμώξεις αναπνευστικού, ο πονοκέφαλος κι η απώλεια βάρους.^{17,20} Μάλιστα, το βάρος αποτελεί τη μοναδική παράμετρο που είναι απαραίτητο να παρακολουθείται όταν κάποιος ασθενής λαμβάνει το συγκεκριμένο φάρμακο.^{20,21} Επιπρόσθετα, η μακροχρόνια λήψη της δεν εμφανίζεται να αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης είτε νέων σοβαρών παρενεργειών είτε επίτασης των πιθανών ήδη υφιστάμενων.²⁰ Νεότερα ευρήματα μελετών ωστόσο διατείνονται πως ελλοχεύει ο κίνδυνος πρόκλησης κατάθλιψης, κάτι το οποίο πρέπει να πληροφορηθούν οι ασθενείς κι οι οικογένειές τους ούτως ώστε να έχουν το νου τους για τυχούσες μεταβολές στη συμπεριφορά και να ενημερώσουν το θεράποντα ιατρό.^{17,20}

Η απώλεια βάρους που προκαλεί την διακρίνει από τα άλλα αντιψωριασικά φάρμακα τόσο για τους παχύσαρκους ασθενείς όσο και για τους ασθενείς στους οποίους συνυπάρχει το μεταβολικό σύνδρομο, αφού μπορεί να έχει άμεση κι ευεργετική επίδραση σε αυτούς τους ασθενείς.²¹ Ένα ακόμα συγκριτικό πλεονέκτημα που διαθέτει έναντι όλων των υπολοίπων αντιψωριασικών αγωγών είναι ότι δεν προϋποθέτει τη διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων αίματος για την αξιολόγηση παραδείγματος χάρι της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας.^{20,21} Τέλος, η απρεμιλάστη μπορεί να αποτελέσει μια πολύ ελκυστική επιλογή για ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων όπως είναι οι ηλικιωμένοι, οι καπνιστές, οι πρώην καρκινοπαθείς, άτομα με υποβόσκουσες συννοσηρότητες (διαβήτης, άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ηπατική/νεφρική/καρδιακή ανεπάρκεια).²¹

Πέραν της πλέον αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητάς της για τη μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, δείχνει να βελτιώνει και τα συμπτώματα δύσκολων στη θεραπεία ψωριασικών περιοχών του δέρματος π.χ. κάτω από τα νύχια, τριχωτό της κεφαλής, πέλματα, παλάμες, πρόσωπο, γεννητικά όργανα.^{20,21} Η κνίδωση μάλιστα που αποτελεί ένα εκ των ενοχλητικότερων συμπτωμάτων της νόσου εμφανίζει αξιοσημείωτη ύφεση κατόπιν αγωγής με απρεμιλάστη.²⁰

Αναφορικά με την αποτελεσματικότητά της ως προς την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ψωρίασης τα δεδομένα είναι ελλιπή.²⁰ Αποτελέσματα κάποιων έμμεσων συγκρίσεων της με τη μεθοτρεξάτη υποδηλώνουν πως τα δύο φάρμακα είναι εφάμιλλα.^{20,21} Άλλες έμμεσες συγκρίσεις της με διάφορους βιολογικούς παράγοντες συνηγορούν υπέρ της ανωτερότητας των τελευταίων.^{17,20,21} Φαίνεται ακόμα να ισχύει πως η απρεμιλάστη είναι ισοδύναμη με την ουστεκινουμάμπη και την σεκουκινουμάμπη σε άτομα με ψωριασική αρθρίτιδα που δεν εμφάνισαν ικανοποιητική απάντηση σε αντί- TNF – α παράγοντες.²⁰

Αξιοσημείωτο είναι και το πόρισμα μελετών, ότι η συγχορήγησή της με βιολογικούς παράγοντες σε ανθεκτικές μορφές ψωρίασης όχι μόνο είναι ασφαλής αλλά παρουσιάζει δυνητικά και συνεργιστική δράση.²¹ Αντίθετα, ο συνδυασμός της με μεθοτρεξάτη δε φαίνεται να σχετίζεται ναι μεν με κάποιο παραπάνω κίνδυνο αλλά ούτε και με επιπλέον όφελος.¹⁸

Απρεμιλάστη και επίδραση σε συννοσηρότητες

1. Καρδιαγγειακό: Δεν φαίνεται να το επηρεάζει, αλλά χρειάζεται περαιτέρω έρευνα.⁹
2. Μεταβολικό σύνδρομο: Δεν έχει μελετηθεί.⁹
3. Ψωριασική αρθρίτιδα: Εξαιρετικά αποτελεσματική στην ύφεσή της.^{9,17}
4. Νόσος Crohn: Δεν έχει μελετηθεί.⁹
5. Νεφρική λειτουργία: Δεν την επιβαρύνει, όμως χρειάζεται τροποποίηση δόσης σε 30mg άπαξ ημερησίως όταν υπάρχει εγκατεστημένη σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια.^{9,21}
6. Ηπατική λειτουργία: Δεν παρατηρήθηκε καμία επιβάρυνση ούτε τροποποίηση των επιπέδων των τρανσαμινασών.^{9,21}
7. Κατάθλιψη: Εξαιρετικά πιθανό να την προκαλεί ή και να επιδεινώνει προϋπάρχουσα.^{17,20}

➤ **ΕΤΑΝΕΡΣΕΠΤΗ**

Είναι μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης του ανθρώπινου υποδοχέα του TNF, που προσδένεται στους μη δεσμευμένους TNF – α και TNF – β, εμποδίζοντας την αλληλεπίδρασή τους με τους φυσιολογικούς υποδοχείς τους στην επιφάνεια των κυττάρων.^{8,17} Η αδρανοποίηση του TNF – β, μειώνει την απελευθέρωση IL – 23.⁸ Η αδρανοποίηση του TNF – α, σχετίζεται με την καταστολή έκφρασης γονιδίων σημαντικών για την δημιουργία και λειτουργία των T_H17.⁸ Στη λειτουργία τους περιλαμβάνεται η σύνθεση των φλεγμονωδών μορίων IL – 17, IL – 22, CCL20 και β – ντεφενσίνη 4.⁸ Συν τοις άλλοις έχει βρεθεί πως η επιτυχία της φαρμακοθεραπείας με ετανερσέπτη οφείλεται μερικώς και στο περιορισμό έκφρασης, από τα δενδριτικά κύτταρα, μορίων που διεγείρουν την αλληλεπίδρασή τους με τα T λεμφοκύτταρα και την συνεπακόλουθη ενεργοποίηση των δεύτερων.⁸

Όπως συμβαίνει με όλους τους αναστολείς TNF – α, μπορεί να αυξήσει το κίνδυνο λοιμώξεων, ενώ σε συγχορήγηση με μεθοτρεξάτη να προκληθεί έρπης ζωστήρας.¹⁷

Το συνηθέστερο δοσολογικό σχήμα που χρησιμοποιείται για ενήλικες είναι υποδόρια έγχυση 50mg δύο φορές την εβδομάδα τους 3 πρώτους μήνες της θεραπείας

ακολουθούμενη από 50mg άπαξ εβδομαδιαίως ως αγωγή συντήρησης.¹⁷ Η μακροχρόνια χορήγηση επιτρέπεται και θεωρείται ασφαλής.¹⁷

Στο 0 – 18 % των ασθενών που λαμβάνουν το συγκεκριμένο φάρμακο, ο οργανισμός τους παράγει αντισώματα κατά της ετανερσέπτης.¹⁷ Σε αντιπαράβολή όμως με άλλους βιολογικούς παράγοντες οι οποίοι θα αναλυθούν ακολούθως, τα αντισώματα κατά της ετανερσέπτης είναι τα μόνα που φαίνεται να έχουν την ιδιαιτερότητα να μην επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της δράσης της.¹⁷

Ετανερσέπτη και επίδραση σε συννοσηρότητες

1. Καρδιαγγειακό: Διφορούμενα αποτελέσματα για την πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικού κι οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου, για αυτό χρειάζεται περισσότερη διερεύνηση.^{9,11} Σε πρόσφατα δημοσιευμένη έρευνα βρέθηκε αφ' ενός πως έχει ουδέτερη επίδραση στην αρτηριακή ακαμψία εξαιτίας της έλλειψης δράσης στις IL – 6 και IL – 12 κι αφ' ετέρου μικρή βελτίωση στη λειτουργία των στεφανιαίων αγγείων.⁶
2. Μεταβολικό σύνδρομο: Μειώνει την περιφέρεια του σώματος, τα τριγλυκερίδια, τη γλυκόζη αίματος κι αυξάνει τα επίπεδα HDL.⁹
3. Ψωριασική αρθρίτιδα: Βοηθά στην ύφεσή της.^{9,17}
4. Νόσος Crohn: Καμία επίδραση.⁹
5. Νεφρική λειτουργία: Καμία επιβάρυνση.⁹
6. Ηπατική λειτουργία: Ελαττώνει τα επίπεδα των τρανσαμινασών. Επιπλέον μειώνει τον κίνδυνο κίρρωσης του ήπατος κι εμφάνισης της αλκοολικής λιπώδους νόσου του.⁹
7. Κατάθλιψη: Βελτιώνει τη διάθεση και μειώνει την κούραση.^{9,17}

➤ **ΑΔΑΛΙΜΟΥΜΑΜΠΗ**

Είναι ένα εξανθρωπισμένο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο πρωτοχρησιμοποιήθηκε για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.^{8,17} Η δράση της οφείλεται στην ειδική και υψηλής συγγένεια σύνδεση που επιτυγχάνει με τον TNF – α (ελεύθερο και δεσμευμένο στην κυτταρική μεμβράνη).⁸ Αφότου γίνει, ο TNF – α αδρανοποιείται και δεν αλληλεπιδρά με τις υπομονάδες p55 και p75 του υποδοχέα του.⁸ Αποτελεσματική θεραπεία με το συγκεκριμένο βιολογικό παράγοντα επιφέρει

μείωση του αριθμού των δενδριτικών και T λεμφοκυττάρων, με παράλληλη ελάττωση των κυτταροκινών που απελευθερώνουν.⁸

Έχει τις ακριβώς ίδιες ανεπιθύμητες ενέργειες με την ετανερσέπτη.¹⁷

Το συνηθισμένο δοσολογικό της σχήμα περιλαμβάνει την υποδόρια χορήγηση μια δόσης εφόδου 80mg ακολουθούμενη από 40 mg ανά 2 βδομάδες.¹⁷ Είναι καλύτερο φάρμακο από τη μεθοτρεξάτη και μπορεί να χορηγηθεί σε άτομα που δεν ανταποκρίνονται στην ετανερσέπτη.¹⁷ Χρησιμοποιείται και για την ψωρίαση που εμφανίζεται σε παλάμες και πέλματα.¹⁷

Ο σχηματισμός αντισωμάτων κατά της αδαλιμουμάμπης λαμβάνει χώρα στο 6 – 50% των θεραπευόμενων και την καθιστά λιγότερο αποτελεσματική.¹⁷

Αδαλιμουμάμπη και επίδραση σε συννοσηρότητες

1. Καρδιαγγειακό: Αντιφατικά ευρήματα τόσο για πιθανή μείωση της πιθανότητας καρδιαγγειακού συμβάντος αλλά και καμίας επίδρασης σε αυτό.^{9,11}
2. Μεταβολικό σύνδρομο: Το βελτιώνει συνολικά.⁹
3. Ψωριασική αρθρίτιδα: Βοηθά στην ύφεσή της.^{9,17}
4. Νόσος Crohn: Βοηθά στην ύφεση της.⁹
5. Νεφρική λειτουργία: Καμία επιβάρυνση.⁹
6. Ηπατική λειτουργία: Ανεξάρτητα από το αν υπάρχει ηπατική ανεπάρκεια ή αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, δεν έχει παρατηρηθεί επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας κατά την διάρκεια της αγωγής.⁹
7. Κατάθλιψη: Αξιοσημείωτη κλινική βελτίωση κι υποχώρηση συμπτωμάτων.⁹

➤ **ΙΝΦΛΙΞΙΜΑΜΠΗ**

Είναι ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1κ που απαρτίζεται από τμήματα ανθρώπινης πρωτεΐνης και πρωτεΐνης ποντικού.¹⁷ Όμοια με την αδαλιμουμάμπη δεσμεύεται τόσο στον ελεύθερο όσο και στον ήδη δεσμευμένο στην κυτταρική μεμβράνη TNF – α παρεμποδίζοντας την πρόσδεσή του στον υποδοχέα του.^{4,17} Έτσι, τα σηματοδοτικά μονοπάτια που πυροδοτεί μέσω του NF – κB παύουν να συμβαίνουν, με αποτέλεσμα να μειώνεται η έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών

(IL – 17, IL – 23, IL – 6, IL – 22), να ομαλοποιείται ο ρυθμός πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων, Τ λεμφοκυττάρων και να περιορίζεται η διήθηση Τ λεμφοκυττάρων, ουδετερόφιλων στην επιδερμίδα.^{4,8}

Ο κίνδυνος προσβολής από σοβαρή λοίμωξη υφίσταται κι εδώ και μάλιστα είναι ο υψηλότερος σε σχέση τους υπόλοιπους βιολογικούς παράγοντες που αναλύονται στην παρούσα εργασία.¹⁷ Μετά έπεται η αδαλιμουμάμπη.¹⁷ Στην περίπτωση συγχρόνησης με μεθοτρεξάτη έχει αναφερθεί πως μπορεί να προκληθεί έρπης ζωστήρας.¹⁷ Υπάρχει υπόνοια ακόμα, για δυνητική πρόκληση ακανθοκυτταρικού καρκίνου (πλακωδών κυττάρων), πυελονεφρίτιδας, εκκολπωματίτιδας και χολοκυστίτιδας με σήψη, εξαιτίας εμφάνισης μεμονωμένων περιστατικών σε πρόσφατη μελέτη.¹⁷

Επιφέρει μεγαλύτερη βελτίωση κι ύφεση ψωριασικών συμπτωμάτων από τη μεθοτρεξάτη και έχει την ταχύτερη έναρξη δράσης από τους περισσότερους βιολογικούς παράγοντες.¹⁷ Το συνηθισμένο δοσολογικό σχήμα προβλέπει την ενδοφλέβια έγχυση 5mg/κίλό τις βδομάδες 0, 2, 6 και μετά είτε την ίδια δόση ανά 8 βδομάδες (θεραπεία συντήρησης) είτε την ίδια δόση, όποτε η βελτίωση με βάση το PASI σταματά να ξεπερνά το 75 %, αρκεί να μεσολαβούν τουλάχιστον 4 βδομάδες (θεραπεία «όποτε χρειάζεται»)¹⁷ Πάντως η θεραπεία συντήρησης φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική ενώ χαρακτηρίζεται κι από χαμηλότερη πιθανότητα αντίδρασης στο σημείο της έγχυσης.¹⁷

Η παραγωγή αντισωμάτων κατά της ινφλιξιμάμπης γίνεται στο 5 – 44 % των ασθενών και μπορεί να καταστήσει την αγωγή ατελέσφορη.¹⁷

Ινφλιξιμάμπη και επίδραση σε συννοσηρότητες

1. Καρδιαγγειακό: Καμία επίδραση στην πιθανότητα εμφάνισης συμβάντος.⁹
2. Μεταβολικό σύνδρομο: Αυξάνει το BMI, την HDL και τη λεπτίνη.⁹
3. Ψωριασική αρθρίτιδα: Βοηθά στην ύφεσή της.^{9,17}
4. Νόσος Crohn και Ελκώδης κολίτιδα: Βοηθά και διατηρεί την ύφεσή τους.⁹
5. Νεφρική λειτουργία: Καμία επιδείνωση.⁹
6. Ηπατική λειτουργία: Εξαιρετικά σπάνια η επιβάρυνσή της.⁹
7. Κατάθλιψη: Έρευνες δείχνουν ότι ίσως συμβάλλει στην βελτίωσή της αλλά τα συμπεράσματα τους διέπονται από πολύ χαμηλό επίπεδο εμπιστοσύνης.⁹

➤ ΣΕΚΟΥΚΙΝΟΥΜΑΜΠΗ

Είναι ένας νέος βιολογικός παράγοντας που προστέθηκε στις επιλογές των θεραπόντων κατόπιν έγκρισης κυκλοφορίας της το 2015.⁸ Αποτελεί ένα αμιγώς ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1κ, το οποίο δεσμεύεται εκλεκτικά και εξουδετερώνει την προφλεγμονώδη κυτταροκίνη IL – 17A.^{8,9,17} Συνεπώς, παύει να γίνεται υπερπαραγωγή από τα κερατινοκύτταρα, τους ινοβλάστες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα κάποιων αντιμικροβιακών πεπτιδίων, των κυτταροκινών IL – 1, IL – 6, IL – 23, IL – 19 και των χημειοκινών CCL20, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5 και CXCL8/IL – 8.^{8,17}

Πέρα από τον πονοκέφαλο, τη ρινοφαρυγγίτιδα και τις βακτηριακές λοιμώξεις αναπνευστικού συστήματος που είναι κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες με όλους τους προαναφερθέντες βιολογικούς παράγοντες, η σεκουκινουμάμπη έχει συσχετιστεί και με ελαφρά αυξημένη πιθανότητα για μυκητιασικές λοιμώξεις.^{8,17}

Συνήθως δίνονται υποδόρια 300 mg μια φορά τη βδομάδα για τις βδομάδες 0, 1, 2, 3, 4 κι από εκεί και μετά 300 mg μια φορά το μήνα.¹⁷ Είναι ανώτερη τόσο από την ετανερσέπτη όσο και από την ουστεκινουμάμπη, ως προς την αποτελεσματικότητα, με παρόμοιο βαθμό ασφάλειας.¹⁷

Σεκουκινουμάμπη και επίδραση σε συννοσηρότητες

1. Καρδιαγγειακό: Επισήμως θεωρείται πως δεν έχει καμία επίδραση.⁹ Παρόλα αυτά πολύ πρόσφατα δημοσιευμένη έρευνα απεφάνθη ότι μετά από ένα χρόνο αγωγής υπήρξαν βελτίωση της αναδιαμόρφωσης του μυοκαρδίου, της λειτουργίας των στεφανιαίων αγγείων κι αύξηση της ελαστικότητας των αρτηριών.¹⁴ Τα ευρήματα αυτά αποδόθηκαν στη μείωση των επιπέδων της IL – 6 και του οξειδωτικού στρες των ασθενών.¹⁴ Ειδικότερα, η IL – 17, η οποία υπενθυμίζεται πως έχει συσχετιστεί από την πλειονότητα των ερευνών με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, αγγειακή φλεγμονή κι αθηροσκλήρωση, επάγει την έκφραση της IL – 6 στους ινοβλάστες.^{6,14} Αυτή με τη σειρά της βοηθά στη διαφοροποίηση των TH17 κυττάρων που αποτελούν τη βασικότερη πηγή παραγωγής IL – 17, δημιουργώντας έναν αυτοσυντηρούμενο κύκλο.¹⁴ Η αυξημένη IL – 6, που είναι

συχνό φαινόμενο στη ψωρίαση, έχει αναφερθεί πως συμβάλλει στην αρτηριακή ακαμψία, στην ισχαιμία του μυοκαρδίου ενώ εμφανίζει κι αρνητική ινότροπη δράση.^{6,14} Αρνητική ινότροπη δράση προκαλεί επίσης και το αυξημένο στην ψωρίαση οξειδωτικό στρες το οποίο σχετίζεται και με την καρδιακή αναδιαμόρφωση.¹⁴ Επομένως, η θεραπεία με σεκουκινουμάμπη έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση τόσο του οξειδωτικού στρες όσο και της IL – 6, οδηγώντας στη βελτίωση της καρδιαγγειακής λειτουργίας.¹⁴

2. Μεταβολικό σύνδρομο: Προκαλεί υπερχοληστερολαιμία.⁹
3. Ψωριασική αρθρίτιδα: Αποτελεσματική για την βελτίωση των συμπτωμάτων της.^{9,17}
4. Νόσος Crohn και Ελκώδης κολίτιδα: Μπορεί να τις επιδεινώνει και γι' αυτό χρειάζεται προσοχή όταν χορηγείται σε αυτά τα άτομα, αν και το ιδεατό θα ήταν να αποφεύγεται η χορήγησή της.⁹
5. Νεφρική λειτουργία: Δεν έχει μελετηθεί επαρκώς ακόμα.⁹
6. Ηπατική λειτουργία: Δεν έχει μελετηθεί επαρκώς ακόμα.⁹
7. Κατάθλιψη: Δεν έχει μελετηθεί επαρκώς ακόμα.⁹

ΦΑΡΜΑΚΑ	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ	ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ/ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ
ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ	Αναστολέας διϋδροφυλλικής αναγωγής	Στοματίτιδα, Ηπατοτοξικότητα, Νεφροτοξικότητα, Μυелоκαταστολή, Πνευμονοτοξικότητα	POS/IV/IM, συνηθισμένη δόση από 7,5 – 25 mg εβδομαδιαίως	↓ πιθανότητα εμφάνισης αθηρωματικής νόσου, ↓ κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού κι οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου	Καμία
ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ	Αναστολέας καλσινευρίνης	Νεφροτοξικότητα, Αύξηση πίεσης	POS, συνηθισμένη δόση 3 – 5 mg/κιλό καθημερινά	Καμία	↑ τα τριγλυκερίδια, ↑ κίνδυνο εμφάνισης υπερχοληστερολαιμίας, διαβήτη, υπέρτασης
ΑΠΡΕΜΙΛΑΣΤΗ	Αναστολέας PDE4	Διάρροια, Ναυτία, Λοιμώξεις αναπνευστικού, Πονοκέφαλος, Απώλεια βάρους, Κατάθλιψη	POS, 30 mg δύο φορές τη μέρα, απαιτείται όμως αρχικό σχήμα τιτλοποίησης	Καμία	Δεν έχει μελετηθεί ακόμα
ΕΤΑΝΕΡΣΕΠΤΗ	Ανταγωνιστής TNF – α + TNF – β	Αυξημένη πιθανότητα λοιμώξεων, Έρπης ζωστήρας	SC, 50mg δύο φορές την εβδομάδα τους 3 πρώτους μήνες της θεραπείας ακολουθούμενη από 50mg άπαξ εβδομαδιαίως	Διφορούμενα αποτελέσματα σχετικά με την πιθανότητα εμφάνισης εγκεφαλικού κι οξέος εμφράγματος	↓ την περιφέρεια σώματος, ↓ τα τριγλυκερίδια, ↓ τη γλυκόζη αίματος, ↑ τα επίπεδα HDL

				μυοκαρδίου	
ΑΔΑΛΙΜΟΥΜΑΠΗ	Ανταγωνιστής TNF – α	Αυξημένη πιθανότητα λοιμώξεων, Έρπης ζωστήρας	SC, 80mg δόση εφόδου ακολουθούμενη από 40 mg κάθε 2 βδομάδες.	Είτε ↓ την πιθανότητα καρδιαγγειακού συμβάντος είτε δεν έχει καμία επίδραση σε αυτή	Το βελτιώνει
ΙΝΦΛΙΞΙΜΑΠΗ	Ανταγωνιστής TNF – α	Αυξημένη πιθανότητα λοιμώξεων, Έρπης ζωστήρας, Ακανθοκυτταρικός καρκίνος, Πνευμονεφρίτιδα, Εκκολπωματίτιδα, Χολοκυστίτιδα με σήψη	IV, συνήθως 5 mg/κιλό τις βδομάδες 0, 2, 6 και μετά την ίδια δόση κάθε 8 βδομάδες	Καμία	↑ BMI, HDL, λεπτίνη
ΣΕΚΟΥΚΙΝΟΥΜΑΠΗ	Ανταγωνιστής IL – 17A	Πονοκέφαλος, ΡΙνοφαρυγγίτιδα, Βακτηριακές λοιμώξεις, Μυκητιασικές λοιμώξεις	SC, 300 mg μια φορά τη βδομάδα τις βδομάδες 0, 1, 2, 3 και μετά 300 mg μια φορά το μήνα	Καμία	Προκαλεί Υπερχοληστερολαιμία

Πίνακας 1 Συνοπτική παρουσίαση μηχανισμού δράσης, ανεπιθύμητων ενεργειών, τρόπου χορήγησης – δοσολογίας, επιδράσεων στο καρδιαγγειακό και στο μεταβολικό σύνδρομο των προαναφερθέντων φαρμάκων

1.9 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Τα κύτταρα διαρκώς επιτελούν μεταβολικές διαδικασίες απόρροια των οποίων είναι η παραγωγή ROS. Πιο συγκεκριμένα, οι βασικότερες πηγές ενδογενούς παραγωγής ROS είναι τα μιτοχόνδρια, το ενδοπλασματικό δίκτυο και οι κυτταροπλασματικές μεμβράνες. Παραδείγματα ROS αποτελούν: η ρίζα ανιόντος υπεροξειδίου ($\cdot\text{O}_2^-$), η ρίζα υδροξυλίου ($\text{HO}\cdot$), η ρίζα υδροξυπεροξειδίου ($\text{HO}\cdot_2$), το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), το υπεροξυνιτρώδες ανιόν (ONOO^-) και το μονοξείδιο του αζώτου (NO). Το H_2O_2 και το ONOO^- δεν είναι ρίζες αλλά μπορούν πολύ εύκολα να μετατραπούν σε ROS στον οργανισμό. Οι ρίζες αυτές αντιδρούν εύκολα με διάφορα κυτταρικά στοιχεία προκαλώντας δυνητικά πληθώρα βλαβών σε ιστούς και κύτταρα και κατ' επέκταση στον οργανισμό.^{5,25-27}

Φυσιολογικά υπάρχουν επαρκείς ποσότητες από αντιοξειδωτικά συστήματα που αδρανοποιούν την πλειονότητα των ROS.²⁵⁻³⁰ Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν τόσο ένζυμα όπως η υπεροξειδάση κι η αναγωγή της γλουταθειόνης, ηθειοριδοξίνη, η δισμουτάση του υπεροξειδίου, η καταλάση, όσο και μικρές, μη πρωτεϊνικές, αντιοξειδωτικές ουσίες σαν τη γλουταθειόνη, τα καροτενοειδή, τις πολυφαινόλες, το ουρικό οξύ, το συνένζυμο Q_{10} και τις βιταμίνες C, E.^{5,29-31} Όταν σε έναν οργανισμό συμβαίνει υπερπαραγωγή ROS, η οποία υπερβαίνει τις μέγιστες επιδιορθωτικές ικανότητές του ή/και ταυτόχρονα υπολειτουργούν τα αντιοξειδωτικά συστήματα τότε προκύπτει μια ανισορροπία κι η κατάσταση αυτή ορίζεται ως οξειδωτικό στρες.^{5,25-30} Σε αυτή την περίπτωση λοιπόν η περίσσεια των ROS προξενεί βλάβες σε κυτταρικά συστατικά όπως λιπίδια, πρωτεΐνες, DNA με αποτέλεσμα να επάγεται απόπτωση.²⁵⁻²⁹ Το οξειδωτικό στρες να σημειωθεί είναι συνυφασμένο με την αυξημένη ηλικία, εξαιτίας της προοδευτικής απώλειας στην λειτουργικότητα και στα επίπεδα των ενζύμων.²⁹

Σήμερα φαίνεται πως οι συγκεκριμένες βλάβες από το οξειδωτικό στρες διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην παθογένεση διαφόρων νόσων μεταξύ των οποίων συγκαταλέγεται κι η ψωρίαση.^{5,11} Άλλες τέτοιες νόσοι είναι ο διαβήτης, η αθηρωματική νόσος, ο καρκίνος, το Alzheimer, το Parkinson, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, το άσθμα, η κυστική ίνωση, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η

οστεοαρθρίτιδα, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, η νεφρική ανεπάρκεια, η ηπατίτιδα, η παγκρεατίτιδα, ο καταρράκτης, η μυατροφική πλευρική σκλήρυνση κ.ά.²⁵⁻²⁹ Αν και σε ορισμένες νόσους δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρο ότι το οξειδωτικό στρες αποτελεί τη γενεσιουργό αιτία, με βεβαιότητα αποτελεί τουλάχιστον ένα παράγοντα που συμβάλλει στην εδραίωση ή/και την επιδείνωσή τους.²⁵⁻²⁹

Εφόσον ο άμεσος προσδιορισμός των επιπέδων των ελευθέρων ριζών *in vivo* είναι αρκετά πολύπλοκος, είναι επιτακτική η εύρεση εναλλακτικού τρόπου για τη μέτρησή τους.²⁵ Η λύση προκύπτει μέσω της ποσοτικοποίησης των παραπροϊόντων που παράγονται από την αντίδραση των ελεύθερων ριζών με τα λιπίδια, τις πρωτεΐνες και το DNA.²⁵

1.10 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΨΩΡΙΑΣΗ

Σημαντικά αυξημένα επίπεδα δεικτών οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με ψωρίαση έχουν αναφερθεί σε αρκετές μελέτες.^{5,14,30,32-34} Στους δείκτες αυτούς περιλαμβάνονται: τα λιπιδικά υδροξυπεροξειδία, η ρίζα ανιόντος υπεροξειδίου ($\cdot\text{O}_2^-$), ενώσεις που αντιδρούν με το θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBARS), τα PCS, το NO, η επαγόμενη συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (iNOS), η MDA πλάσματος, ορού κι ερυθροκυττάρων.^{5,7,30} Μάλιστα, ιστολογικές εξετάσεις σε περιοχές δέρματος με ψωρίαση αποκάλυψαν πολύ υψηλότερα επίπεδα MDA σε σχέση με υγιείς.^{5,14} Οι μελέτες επιπλέον, εντόπισαν χαμηλότερα του φυσιολογικού επίπεδα αντιοξειδωτικών ουσιών όπως οι θειόλες κι η βιταμίνη E του ορού, καθώς επίσης και μειωμένη δραστηριότητα διαφόρων αντιοξειδωτικών ενζύμων.^{5,7} Σε αυτά συγκαταλέγονται η δισμουτάση του υπεροξειδίου σε ορό, πλάσμα, ερυθροκύτταρα, η καταλάση ορού, ερυθροκυττάρων κι η ερυθροκυτταρική υπεροξειδάση της γλουταθειόνης.^{5,7,30} Τέλος, έχει διαπιστωθεί ότι το συνολικό περιεχόμενο ROS και προϊόντων λιπιδικής υπεροξειδωσης είναι αισθητά αυξημένο στα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα και κοκκιοκύτταρα τα οποία, διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην ανάπτυξη της ψωρίασης.⁵

Προτού αναλυθούν τα μονοπάτια μέσω των οποίων το οξειδωτικό στρες οδηγεί στην ανάπτυξη της ψωρίασης κρίνεται σκόπιμο να παρουσιαστούν 3 σημαντικοί μεταγραφικοί παράγοντες που συμμετέχουν σε αυτά:

1. MAPKs

Πρόκειται για εξειδικευμένες κινάσες που απαρτίζονται από τα αμινοξέα σερίνη και θρεονίνη.^{5,30} Παίζουν κεντρικό ρόλο στη μεταγωγή σημάτων από την κυτταρική μεμβράνη στον πυρήνα τόσο για πολύπλοκες λειτουργίες όπως η διαφοροποίηση, ο πολλαπλασιασμός, η απόπτωση όσο και για διαδικασίες που εμπλέκονται στην απάντηση του ανοσοποιητικού.^{5,30} Διαιρούνται σε 3 υποκατηγορίες: τις εξωκυττάρια ρυθμιζόμενες κινάσες (ERKs), τις p38 MAPKs και τις JNKs (c – JunN – terminal kinases).^{5,30} Έχει αναφερθεί ότι οι ROS συντελούν στην ενεργοποίηση και των τριών, οδηγώντας έτσι στον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και την ατελή διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων της επιδερμίδας των ασθενών που νοσούν από ψωρίαση.^{5,7,30}

2. NF – kB

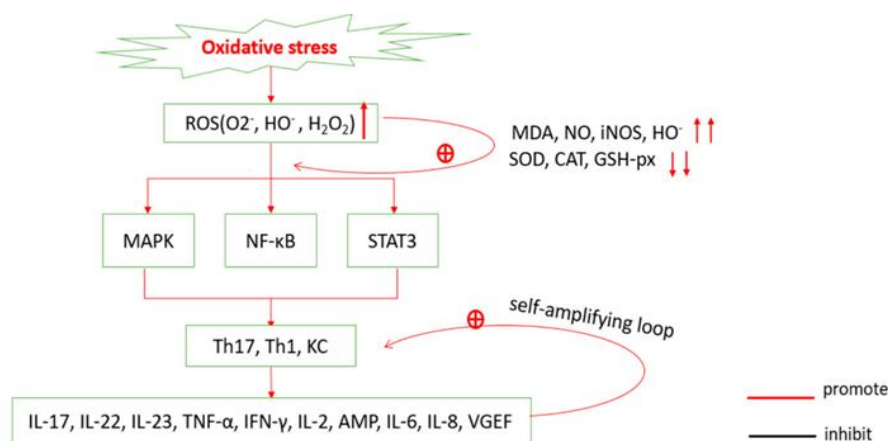
Μεταγραφικός παράγοντας που εντοπίζεται στο κυτταρόπλασμα, αδρανοποιημένος λόγω σύμπλεξης με τον αναστολέα του IκB, όταν το κύτταρο είναι σε ηρεμία.^{5,30} Ποικίλα ερεθίσματα όμως μπορούν να διεγείρουν το κύτταρο στη φάση της ηρεμίας οδηγώντας στην φωσφορυλίωση και συνεπακόλουθη αποικοδόμηση του IκB.⁵ Έτσι, επιτρέπεται στον NF – kB να μεταφερθεί στον πυρήνα όπου επιτελεί τη δράση του ως μεταγραφικός παράγοντας πολλών προφλεγμονωδών γονιδίων (αύξηση έκκρισης IL – 17, TNF – α) και γονιδίων αποτροπής απόπτωσης (όπως πχ αύξηση ενδοκυττάρων επιπέδων κυκλινών).^{5,30} Γενικά υπάρχουν αναφορές πως οι ROS ενδέχεται και να ενεργοποιούν αλλά και να παρεμποδίζουν τη δράση του συγκεκριμένου μεταγραφικού παράγοντα.⁵ Η αυξημένη δραστηριότητα που εμφανίζει, καθώς και τα υψηλά επίπεδα δεικτών οξειδωτικού στρες που παρατηρούνται, στη ψωρίαση, συνηγορούν υπέρ του συμπεράσματος ότι οι ROS εν προκειμένω μάλλον ενεργοποιούν τον NF – kB, παρά τον αναστέλλουν.^{5,7}

3. JAK και STAT

Οι JAK είναι μια οικογένεια 4 κινασών (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) που φωσφορυλιώνουν τυροσινικά υπολείμματα πρωτεϊνών.⁵ Σε αυτά ακολούθως προσδένονται οι μεταγραφικοί παράγοντες STAT, διμερίζονται και έπειτα μεταφέρονται στο πυρήνα όπου ενεργοποιούν ή καταστέλλουν την έκφραση γονιδίων.⁵ Μέχρι στιγμής έχουν ταυτοποιηθεί 7 μεταγραφικοί παράγοντες STAT: οι STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B και STAT6, με την STAT3 να είναι υπερδραστήρια στις ψωριασικές περιοχές του δέρματος.⁵ Έχει αποδειχθεί πως οι ROS συμβάλλουν στην ενεργοποίηση της σηματοδοτικής ακολουθίας JAK/STAT, η οποία είναι κλειδί για την παθογένεση της ψωρίασης.^{5,7} Συγκεκριμένα, ο παράγοντας STAT3 του κυτταροπλάσματος αφού διεγερθεί από τις ROS, φωσφορυλιώνεται στην τυροσίνη 705, συνήθως από την κινάση του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα και κάποια κινάση της οικογένειας JAK, εισέρχεται στο πυρήνα και ρυθμίζει τη γονιδιακή έκφραση.³⁰ Απόρροια της δράσης της είναι η αυξημένη παραγωγή των κυτταροκινών IL – 6, IL – 8, IL – 17, IL – 23 και παράλληλα να προάγεται ο υπερβολικός πολλαπλασιασμός των κερατινοκυττάρων στις ψωριασικές πλάκες.³⁰

Το οξειδωτικό στρες προκαλείται από ενδογενείς ή/και εξωγενείς παράγοντες, συμβάλλοντας στην αύξηση των επιπέδων ROS του οργανισμού.⁷ Στα T_H1, T_H17, τους ινοβλάστες και τα κερατινοκύτταρα οι ROS είναι συνυπεύθυνες για την ενεργοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων STAT, NF – κB και των MAPK μαζί με το σήμα που αυτοί έχουν λάβει προηγουμένως από συγκεκριμένες κυτταροκίνες/χημειοκίνες/αντιμικροβιακά πεπτίδια.^{5,7,35} Έτσι, προκύπτει ο καταρράκτης με τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL – 2, IL – 6, IL – 8, IL – 17, IL – 22, IL – 23, TNF – α, IFN – γ κ.ά. αποτέλεσμα του οποίου είναι ο υπερπολλαπλασιασμός των κερατινοκυττάρων κι η διήθηση των ανοσοκυττάρων (ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα) στην επιδερμίδα.^{5,7,30,35} Πέραν αυτού ξαναπροάγεται ο πολλαπλασιασμός κι η διαφοροποίηση των T_H1, T_H17 και των κερατινοκυττάρων δημιουργώντας έναν αυτοσυντηρούμενο κύκλο που διακονίζει τη φλεγμονή αν αφεθεί δίχως θεραπεία.^{7,30} Ταυτόχρονα, οι ROS έχουν ενοχοποιηθεί πως διεγείρουν και την έκφραση του VEGF στα κερατινοκύτταρα, στα μακροφάγα, στα ενδοθηλιακά και στα λεία μυϊκά κύτταρα.^{5,7,30} Ο παράγοντας VEGF χάρη στη ικανότητά του να προάγει τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και με

τη βοήθεια των TNF – α, IL – 8, IL – 17, είναι υπεύθυνος για την αυξημένη αγγειογένεση που παρατηρείται στις ψωριασικές πλάκες.^{5,30} Αυτή είναι απαραίτητη αφ’ ενός για την επαρκή αιμάτωση των πλεοναζόντων κερατινοκυττάρων της επιδερμίδας κι αφ’ ετέρου για την διήθηση στις φλεγμαίνουσες ψωριασικές περιοχές λεμφοκυττάρων της γενικής κυκλοφορίας.⁵



Σχήμα 3 Απεικόνιση της μηχανιστικής πορείας με την οποία οι ROS οδηγούν στην ψωρίαση³⁰

Επιπρόσθετα, τα αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με ψωρίαση ενεργοποιούν τη φωσφολιπάση A_2 ώστε να γίνει παραγωγή μεσολαβητών από το αραχιδονικό οξύ, απενεργοποιούν την αδενυλική κυκλάση κι ενεργοποιούν την γουανυλική κυκλάση οδηγώντας σε μείωση του λόγου $cGMP/cAMP$.³⁴ Οι προαναφερθείσες δράσεις είναι υπεύθυνες για τον υπερπολλαπλασιασμό κυττάρων της επιδερμίδας.³⁴

Επιπλέον, το οξειδωτικό στρες φαίνεται να επιδεινώνεται μετά από την εδραίωσή της ψωρίασης.³⁵ Πράγματι, αρκετές μελέτες έχουν βρει σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ROS στο ψωριασικό δέρμα σε σχέση με άλλους υγιείς ιστούς στον ίδιο ασθενή.^{35,36} Επιπλέον, κατόπιν χορήγησης διαφόρων αντιψωριασικών φαρμάκων έχει παρατηρηθεί πέραν της ύφεσης των κλινικών συμπτωμάτων της ασθένειας και μείωση των επιπέδων συγκεκριμένων δεικτών οξειδωτικού στρες.³⁵ Συνεπώς, φαίνεται ότι σε έξαρση της νόσου αυξάνονται οι ROS.³⁵ Τέλος, η σοβαρότητα της

νόσου, όπως αυτή αποτυπώνεται από το δείκτη PASI, έχει βρεθεί να έχει θετική συσχέτιση με πολλούς δείκτες οξειδωτικού στρες.^{36,37}

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως.³⁵ Ένας από αυτούς φαίνεται να είναι ο TNF – α, ο οποίος ναι μεν είναι βασικότατος παράγοντας της παθοφυσιολογίας της ψωρίασης, ταυτόχρονα όμως δείχνει πως προάγει με άγνωστο τρόπο το σχηματισμό ROS στα ψωριασικά κερατινοκύτταρα.³⁵ Άλλος παράγοντας είναι η NADPH οξειδάση που εμφανίζεται να αυξάνει τα εξωκυττάρια επίπεδα ROS στους ψωριασικούς ινοβλάστες ακόμα και πριν την κλινική εμφάνιση των συμπτωμάτων της νόσου με τη μορφή πλακών.^{35,36} Ο σημαντικότερος ωστόσο παράγοντας είναι το επιρρεπές στην ηλιακή ακτινοβολία και περιβαλλοντικούς παράγοντες δέρμα των ψωριασικών πλακών.³⁵ Ειδικότερα, η παρατεταμένη επίδραση των αρχικών ROS (της παθογένεσης) στο δέρμα έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή διαφόρων συστατικών του (λιπίδια, πρωτεΐνες, νουκλεϊκά οξέα).³⁵ Έτσι, περιορίζεται η λειτουργικότητα και δυσχεραίνεται η ικανότητά του να αυτοπροστατεύεται από επιβλαβείς παράγοντες που επάγουν την απελευθέρωση ακόμα περισσότερων ROS.³⁵

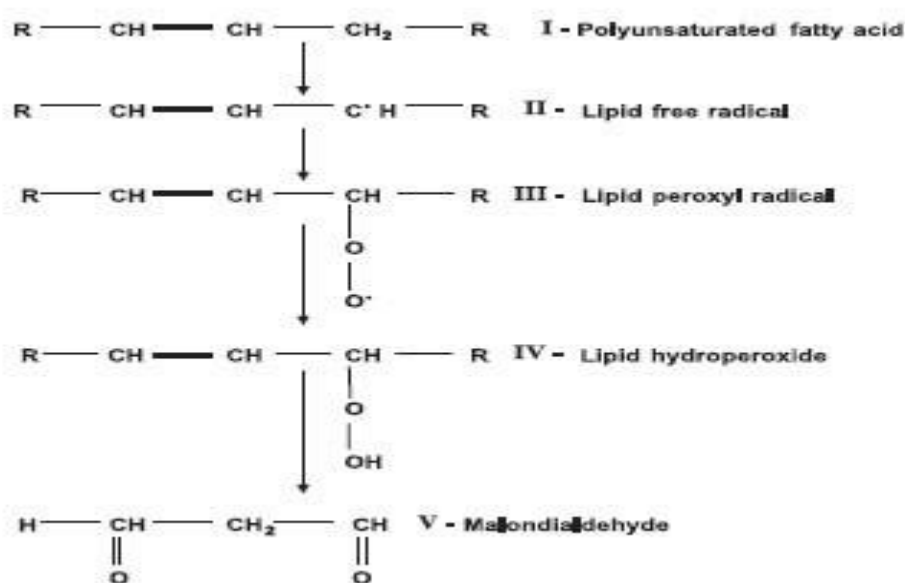
1.10.1 ΛΙΠΙΔΙΚΗ ΥΠΕΡΟΞΕΙΔΩΣΗ ΚΑΙ ΨΩΡΙΑΣΗ

Η λιπιδική υπεροξείδωση μπορεί να περιγραφεί ως μια διαδικασία κατά την οποία παρατηρείται οξειδωτική διάσπαση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μέσω μια αλληλουχίας αντιδράσεων κι οι οποίες οδηγούν στην παραγωγή τοξικών ενδιάμεσων.^{25,26} Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα είναι ως επί το πλείστον φωσφολιπίδια στις κυτταρικές μεμβράνες, αλλά μπορεί να είναι και γλυκολιπίδια ή χοληστερόλη.^{25,26} Εναλλακτικά η λιπιδική υπεροξείδωση μπορεί να συμβεί και μέσω ενζύμων π.χ. κυκλοξυγενάση, λιποξυγενάση, CYP450.^{25,26}

Η MDA, η 4 – υδροξυνονενάλη (4 – HNE) κι η 15(S) – 8 – ισο – προσταγλανδίνη F_{2a} (είδος ισοπροστανίου F₂) αποτελούν τα πιο ευρέως γνωστά τοξικά ενδιάμεσα της λιπιδικής υπεροξείδωσης.^{25,27} Ως εκ τούτου είναι κατάλληλα να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες οξειδωτικού στρες.^{25,27} Έχει βρεθεί πως οι συγκεντρώσεις πλάσματος και ούρων των MDA και 4 – HNE είναι περίπου τριπλάσιες σε σχέση με αυτή της 15(S) – 8 – ισο – προσταγλανδίνη F_{2a} σε διάφορες νόσους.^{25,27} Κατά αντιστοιχία όπως θα αναλυθεί αργότερα υπάρχουν και δείκτες που προκύπτουν από την αντίδραση των

ριζών με τις πρωτεΐνες και το DNA.^{25,27} Ωστόσο, η μέτρηση της MDA παραμένει έως σήμερα η δημοφιλέστερη για τον αντικατοπτρισμό της οξειδωτικής βλάβης των κυττάρων και των ιστών.^{25,27}

Παρακάτω παρουσιάζεται η αλληλουχία αντιδράσεων για τη δημιουργία της MDA:



Σχήμα 4 Αναπαράσταση των βημάτων σχηματισμού MDA από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα²⁵

Στα αρχικά στάδια ανάπτυξης ψωριασικών πλακών εντός της επιδερμίδας διηθούνται εν πρώτοις τα μακροφάγα και μετά τα λεμφοκύτταρα.³⁸ Όταν η νόσος έχει πλέον εδραιωθεί τα ουδετερόφιλα αποτελούν τα κύρια ανοσοποιητικά κύτταρα που μεταναστεύουν στην επιδερμίδα.^{34,38} Τα διηθημένα κι ενεργοποιημένα αυτά πολυμορφοπύρρηνα σε συνδυασμό με τους ινοβλάστες και τα κερατινοκύτταρα έχουν την ικανότητα να απελευθερώνουν ROS όπως για παράδειγμα το $\cdot\text{O}_2^-$ που παράγεται μέσω της MPO και της NADPH οξειδάσης.^{34,38,39} Το $\cdot\text{O}_2^-$ οδηγεί σε ενεργοποίηση κι άλλων ελευθέρων ριζών με το τελικό αποτέλεσμα να είναι η εκτεταμένη πρόκληση λιπιδικής υπεροξειδωσης διαφόρων κυτταρικών PUFAs, η οποία αιτιολογεί τα αυξημένα επίπεδα MDA πλάσματος και δέρματος των ψωριασικών ασθενών που εντοπίζονται από πληθώρα μελετών σήμερα.^{38,39}

Πράγματι, πολλές μελέτες σε ασθενείς με ψωρίαση έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα MDA στους ιστούς, τα ερυθροκύτταρα και το πλάσμα τους συγκριτικά με τα αντίστοιχα υγιών.³⁸⁻⁴² Κάτι αντίστοιχο έχει επιβεβαιωθεί και για καρδιαγγειακές παθήσεις όπως ο διαβήτης, η υπέρταση κ.ά.⁴² Πρόσφατα αναφέρθηκε πως οι τιμές MDA ψωριασικών ασθενών είναι παραπλήσιες με τις αντίστοιχες ατόμων με στεφανιαία νόσο.⁴⁰ Η άποψη αυτή ενισχύεται περαιτέρω από το γεγονός ότι κατόπιν φαρμακοθεραπείας και επακόλουθης κλινικής βελτίωσης των συμπτωμάτων παρατηρήθηκε πτώση των επιπέδων της MDA που υποδηλώνει ελάττωση του οξειδωτικού στρες του οργανισμού.⁴² Τα επίπεδα της MDA φαίνονται να είναι άρρηκτα συνδεδεμένα και με τη σοβαρότητα της νόσου όπως αυτή προσδιορίζεται από τον PASI.^{38,40,41} Ακόμα, είναι αρκετά πιθανό να συσχετίζονται και με τη διάρκεια της νόσου.^{40,42,43} Οι υποψίες για την συσχέτιση των επιπέδων MDA με τη διάρκεια της νόσου πυροδοτήθηκαν κι από μια έρευνα που συνέκρινε δύο ομάδες ασθενών, η μια με PASI > 6 κι άλλη με PASI < 6.⁴⁰ Σε αυτή τη μελέτη βρέθηκε πως δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην MDA πλάσματος των δύο ομάδων κατά την οξεία φάση.⁴⁰ Όμως, κατά την φάση της ύφεσης, η ομάδα με PASI > 6 εμφάνισε, μολονότι μειωμένα συγκριτικά με τα αρχικά, στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα επίπεδα MDA πλάσματος σε σχέση με τα αντίστοιχα της άλλης ομάδας, υπονοώντας ότι υφίσταται μια διαρκώς επιδεινούμενη κατάσταση οξειδωτικού στρες στον οργανισμό προϊόντος του χρόνου, ανάλογη της σοβαρότητας της νόσου.⁴⁰

Ωστόσο, υπάρχουν και αρκετές μελέτες που έδειξαν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της MDA πλάσματος κι ιστών ούτε μεταξύ φυσιολογικών και ψωριασικών ασθενών ούτε μεταξύ νοσούντων με ήπια, μέτρια, σοβαρή ψωρίαση.^{38,40,42} Τα συμπεράσματα αυτά μπορούν εν μέρει να αποδοθούν στο ότι οι περισσότεροι ασθενείς που συμμετείχαν στις συγκεκριμένες έρευνες είχαν από ήπια έως μέτρια ψωρίαση κι ήταν σε φάση ύφεσης έχοντας λάβει διάφορες αγωγές στο παρελθόν που δυστυχώς σε πολλές περιπτώσεις δεν ήταν εφικτό καν να ταυτοποιηθούν.⁴²

Η MDA πέραν από τον κυριότερο και πιο καλά μελετημένο έμμεσο δείκτη λιπιδικής υπεροξειδωσης κι οξειδωτικού στρες αποτελεί κι ένα μόριο με δράσεις επί του ανθρωπίνου οργανισμού.³⁹ Χάρη στην ιδιότητα που έχει να αντιδρά με μόρια όπως το DNA κι οι πρωτεΐνες είναι ικανή να παρεμποδίζει διάφορους φυσιολογικούς

μηχανισμούς.³⁹ Τέλος, υψηλά επίπεδά της στο πλάσμα έχουν συνδεθεί με περιορισμένη λειτουργία των στεφανιαίων αγγείων και με καρδιακή αναδιαμόρφωση.^{6,14}

1.10.2 ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΗ ΥΠΕΡΟΞΕΙΔΩΣΗ ΚΑΙ ΨΩΡΙΑΣΗ

Ο ρυθμός της αντίδρασης ενός οποιουδήποτε οξειδωτικού μέσου με ένα βιολογικό υπόστρωμα εξαρτάται από τη συγκέντρωση του υποστρώματος και τη σταθερά που έχει η συγκεκριμένη αντίδραση.²⁹ Οι πρωτεΐνες είναι μεταξύ των κύριων στόχων των οξειδωτικών παραγόντων αφού παρουσιάζουν υψηλές συγκεντρώσεις σε πλάσμα (1 – 3 mM) και κύτταρα (5 – 10 mM), ενώ παράλληλα η σταθερά της αντίδρασής τους είναι αρκετά μεγάλη.²⁹

Το οξειδωτικό στρες επάγει πέραν της λιπιδικής και την πρωτεϊνική υπεροξειδωση.²⁸ Η οξειδωτική τροποποίηση πρωτεϊνικών δομών μπορεί να λάβει διάφορες μορφές ανάμεσα στις οποίες περιλαμβάνονται η νίτρωση υπολοίπων τυροσίνης, η καρβονυλίωση, η οξείδωση της μεθειονίνης, η δημιουργία θειολών με ποικίλους τρόπους κι η δημιουργία δισουλφιδίων.²⁸

Τα PCS αποτελούν τον πιο ευρέως αποδεκτό δείκτη απεικόνισης οξειδωτικής βλάβης πρωτεϊνικών μορίων.^{43,44} Τα φυσιολογικά τους επίπεδα στο πλάσμα κυμαίνονται μεταξύ των 0,5 – 4 nmol/mg πρωτεΐνης, στον ορό στα 0,1 – 1 nmol/mg πρωτεΐνης και στο φλοιό του εγκεφάλου ανάμεσα σε 1,5 – 6,4 nmol/mg πρωτεΐνης.²⁸ Μπορεί να προκύψουν από την οξειδωτική διάσπαση πρωτεϊνικών σκελετών, την απευθείας οξείδωση συγκεκριμένων αμινοξέων (λυσίνη, αργινίνη, ιστιδίνη, προλίνη, θρεονίνη, γλουταμικό οξύ) μιας πρωτεϊνικής αλυσίδας ή την σύζευξή τους με αλδεϋδες (MDA, 4 – HNE, ακρολεΐνη) που παράγονται από τη λιπιδική υπεροξειδωση.^{28,31,45} Επιπλέον, πρωτεϊνικά καρβονύλια εισάγονται σε πρωτεΐνες κατά την αντίδρασή τους με καρβονυλικές ομάδες που έχουν δημιουργηθεί από αντιδράσεις γλυκοζυλίωσης, αποικοδόμησης ή οξείδωσης σακχάρων.^{28,31,45}

Έχουν γίνει ελάχιστες έρευνες για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ PCS και ψωρίασης.⁴⁴ Σε αυτές πάντως έχουν παρατηρηθεί υψηλότερα του φυσιολογικού επίπεδα PCS σε πλάσμα, ινοβλάστες, ψωριασικές δερματικές πλάκες καθώς και σε μη

ψωριασικές περιοχές του δέρματος νοσούντων ατόμων.^{43,44,46} Έχει αναφερθεί ότι η εμφάνιση των αυξημένων επιπέδων PCS και κατ' επέκταση η οξειδωτική βλάβη των πρωτεϊνών προηγείται της εκδήλωσης των κλινικών συμπτωμάτων.⁴⁴ Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις των PCS πλάσματος εμφανίζονται σημαντικά χαμηλότερες σε ψωριασικούς ασθενείς υπό αγωγή με έναν anti TNF – α παράγοντα από ότι σε πάσχοντες δίχως καμία φαρμακοθεραπεία.⁴⁶ Τα υψηλά επίπεδα TNF – α πλάσματος στην ψωρίαση προάγουν την παραγωγή ROS σε πολλά κύτταρα του οργανισμού με εξαίρεση τα φαγοκύτταρα.⁴⁶

Γενικά τα PCS προκύπτουν με διάφορους μηχανισμούς.⁴⁴ Στην ψωρίαση πάντως ο βασικός ένοχος φαίνεται να είναι το HOCl.⁴⁴ Ειδικότερα, το HOCl είναι μια ROS που προάγει σχεδόν αποκλειστικά την υπεροξείδωση πρωτεϊνών επηρεάζοντας ελάχιστα το DNA και τα λιπίδια.⁴⁴ Η μοναδική του πηγή in vivo είναι η MPO των ενεργοποιημένων ουδετερόφιλων και μονοκυττάρων.⁴⁴ Είναι λογικό επόμενο συνεπώς τα προϊόντα πρωτεϊνικής υπεροξείδωσης όπως τα PCS να συνιστούν ιδανικούς βιοδείκτες.⁴⁴

1.11 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Στόχοι της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν:

- Να βρεθεί η επίδραση που έχουν 3 διαφορετικές φαρμακολογικές προσεγγίσεις (απρεμιλάστη, κλασική θεραπεία, βιολογικοί παράγοντες) ελέγχου των κλινικών σημείων ψωριασικών ασθενών, στην MDA και τα PCS που αποτελούν τους κλασικότερους δείκτες λιπιδικής και πρωτεϊνικής οξείδωσης αντίστοιχα.
- Να γίνει αντιπαραβολή των αποτελεσμάτων επίδρασης στην MDA και τα PCS της απρεμιλάστης με αυτά των άλλων δύο φαρμακολογικών προσεγγίσεων.

2 ΥΛΙΚΑ, ΜΕΘΟΔΟΙ ΚΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

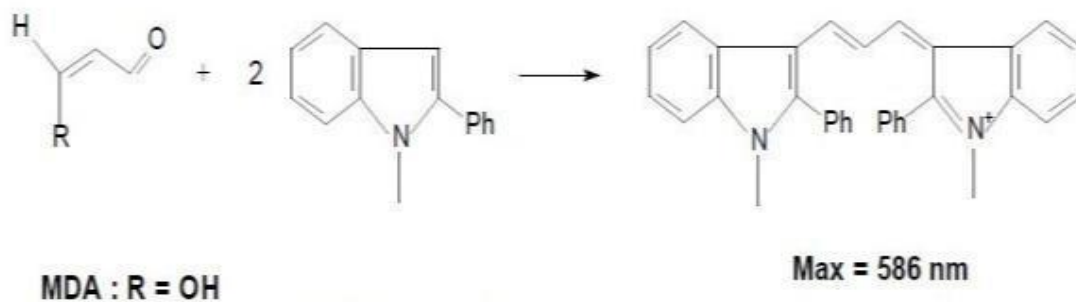
2.1 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΜΗΛΟΝΙΚΗΣ ΔΙΑΛΔΕΨΔΗΣ

Η λιπιδική υπεροξειδωση, όπως προαναφέρθηκε, αποτελεί έναν εκ των δεικτών βλάβης του οξειδωτικού στρες στους ιστούς και στα κύτταρα. Τα πρώτα προϊόντα της οξειδωσης αυτής είναι ασταθή και για αυτό πολύ γρήγορα μετασχηματίζονται σε μια σειρά πολύπλοκων συστατικών με τα βασικότερα να αποτελούν δραστικές ενώσεις καρβονυλίων (MDA, 4 – HNE).⁴⁷

Το εργαστηριακό πρωτόκολλο που εφαρμόστηκε για τη ποσοτικοποίηση της MDA βασίστηκε στην αντίδραση που προκύπτει, εντός διαλύματος ακετονιτριλίου (ACN), μεταξύ αυτής και του 1 – Μέθυλο – 2 Φαινυλ – ινδολίου σε όξινες συνθήκες υπό θέρμανση και την επακόλουθη μέτρηση της απορρόφησης που έχει το χρωμοφόρο προϊόν της στα 586 nm.⁴⁸

Καθοριστική σημασία για την ειδικότητα της τεχνικής αυτής έχει η επιλογή του αντιδραστηρίου που θα διαμορφώσει το όξινο περιβάλλον κι η χρήση ή μη καταλύτη για την αντίδραση.⁴⁸ Ειδικότερα, αν χρησιμοποιηθεί HCl τότε επιτυγχάνεται η μέγιστη ειδικότητα για την MDA.⁴⁸ Αν αντιθέτως χρησιμοποιηθεί μεθανοσουλφονικό οξύ ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$) καθώς επίσης και ως καταλύτης κάποιο άλας τρισθενούς σιδήρου (π.χ. FeCl_3), τότε αυτή χάνεται.⁴⁸ Αυτό συμβαίνει διότι παρουσία των παραπάνω αντιδραστηρίων συμπλοκοποιείται κι η 4 – HNE με το 1 – Μέθυλο – 2 Φαινυλ – ινδόλιο, δίνοντας χρωμοφόρο προϊόν που απορροφά στα 586 nm.⁴⁸

Η αντίδραση που λαμβάνει χώρα φαίνεται στο παρακάτω σχήμα:



Σχήμα 5 Σχηματική απεικόνιση της αντίδρασης της MDA με το 1 – Μέθυλο – 2 Φαινυλ – ινδολίο⁴⁸

2.1.1 ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

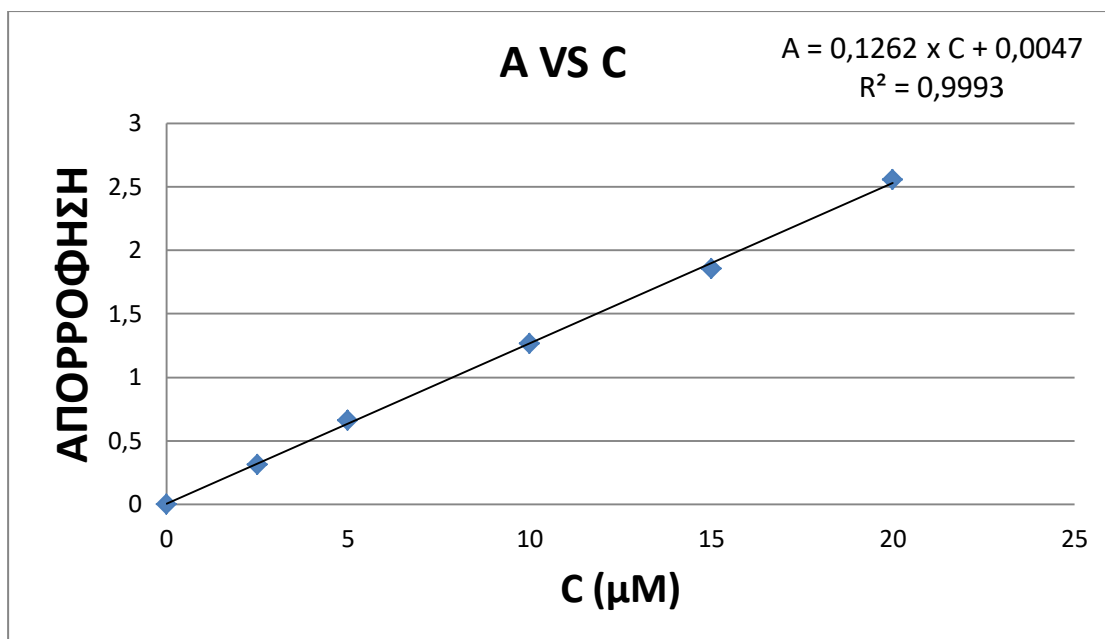
1. Διάλυμα Beaker 0.01M που προκύπτει από τη διάλυση 0,106 gr 1 – Μέθυλο – 2 Φαινυλ – ινδολίου σε 50 ml ACN.
2. Διάλυμα HCl 12N, 37%.

2.1.2 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

1. Σε 400 μ L δείγματος πλάσματος προσθέτουμε 1300 μ L διαλύματος Beaker σε Eppendorfs.
2. Προσθέτουμε σε κάθε δείγμα 300 μ L HCl 12N, 37%.
3. Θερμαίνουμε όλα τα δείγματα για 1 ώρα στους 45°C.
4. Έπειτα τα τοποθετούμε για 5 λεπτά στο πάγο.
5. Φυγοκεντρούμε για 15 λεπτά στους 4°C σε 3500 rpm.
6. Μεταφέρουμε με τη βοήθεια πιπέτας 150 μ L από το υπερκείμενο κάθε δείγματος σε ειδική πλάκα, καθώς επίσης και 150 μ L διαλύματος Beaker, που θα χρησιμοποιηθεί ως τυφλό.
7. Μετράμε την απορρόφηση στα 586 nm.

2.1.3 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ

Με τη βοήθεια πρότυπων δειγμάτων MDA, κατασκευάστηκε η πρότυπη καμπύλη όπως φαίνεται ακολούθως:



Σχήμα 6 Διάγραμμα πραγματικής απορρόφησης – συγκέντρωσης MDA γνωστών δειγμάτων

Από τη μετρούμενη απορρόφηση αφαιρέθηκε η απορρόφηση του τυφλού διαλύματος Beaker για την εύρεση της πραγματικής απορρόφησης κάθε δείγματος (A). Βάση αυτής και της εξίσωσης της πρότυπης καμπύλης υπολογίζονται εν τέλει οι συγκεντρώσεις (C) της MDA των αγνώστων δειγμάτων πλάσματος των ασθενών με ψωρίαση.

2.2 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΩΝ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΩΝ

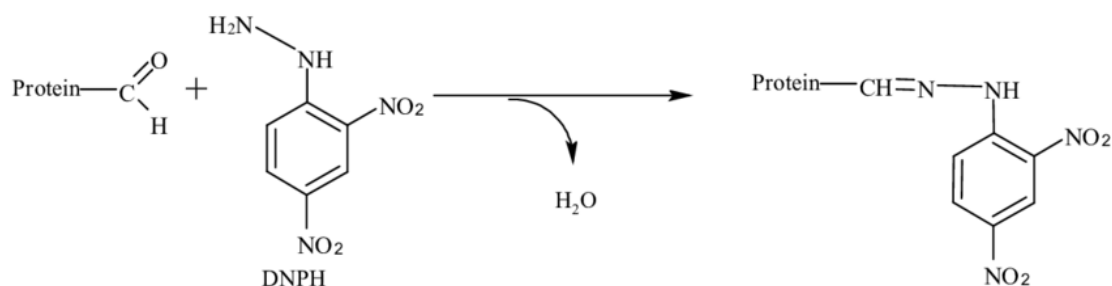
Όπως στη λιπιδική υπεροξείδωση υπάρχουν διάφοροι δείκτες για την αξιολόγησή της (MDA, 4 – HNE, F₂ ισοπροστάνια, ακρολεΐνη), έτσι κατά αντιστοιχία υπάρχουν βιοδείκτες εκτίμησης της οξειδωτικής βλάβης και για τις πρωτεΐνες.²⁸ Τέτοιοι είναι οι πρωτεϊνικές θειόλες, οι γλουταθειονυλιωμένες πρωτεΐνες κι άλλοι πολλοί.²⁸

Ο σημαντικότερος από αυτούς ωστόσο όπως αναφέρθηκε είναι τα PCS, χάρη στις ιδιότητες που έχουν.^{31,45} Πρωτίστως, παράγονται από τα αρχικά κιάλας στάδια παθογένεσης μιας νόσου που συσχετίζεται με την υπερπαραγωγή ROS.^{14,28,44,45} Δεύτερον, δεν αποτελούν προϊόντα αντίδρασης ενός συγκεκριμένου οξειδωτικού με

συγκεκριμένα πρωτεϊνικά μόρια ή αμινοξέα, καθιστώντας τα αξιόπιστους δείκτες απεικόνισης της συνολικής πρωτεϊνικής υπεροξειδωσης.¹⁴ Τρίτον, είναι σταθερά (έως 3 μήνες) και συντηρούνται σε $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.²⁸ Τέταρτον, εφόσον η καρβονυλίωση είναι μια μη αντιστρεπτή διαδικασία παραμένουν σταθερά στην κυκλοφορία για εκτενέστερο χρονικό διάστημα ακόμα κι από άλλους ευρέως χρησιμοποιούμενους δείκτες όπως π.χ. οι γλουταθειονυλιωμένες πρωτεΐνες, η MDA, η 4 – HNE.^{28,44,45} Αυτό αποτελεί και το βασικότερο συγκριτικό πλεονέκτημα που διαθέτουν τα PCS κι έχουν επικρατήσει ως δείκτες εκλογής για την πρωτεϊνική υπεροξειδωση, αφού για παράδειγμα οι γλουταθειονυλιωμένες πρωτεΐνες μπορούν και επανέρχονται στην αρχική τους κατάσταση με τη δράση των ενζύμων γλουταρεδοξίνη και θειορεδοξίνη.⁴⁹

Παράλληλα, τα PCS πληρούν και τις 4 προϋποθέσεις για έναν ιδανικό βιοδείκτη οξειδωτικού στρες.²⁸ Φανερώνουν με ακρίβεια τα επίπεδα της συνολικής οξειδωτικής βλάβης στους ιστούς – κύτταρα, αξιολογούν την αποτελεσματικότητα τόσο αντιοξειδωτικών ουσιών όσο και φαρμάκων, καθώς επίσης αποτελούν ένδειξη μιας παθολογικής διαδικασίας ακόμα κι αν βρίσκεται σε πρώιμα στάδια.²⁸

Μία εκ των τεχνικών που χρησιμοποιείται πολύ συχνά για την ανίχνευση των πρωτεϊνικών καρβονυλίων είναι η αντίδρασή τους με τη 2, 4 δινιτροφαινυλδραζίνη (DNPH) και τη μετατροπή τους σε 2, 4 δινιτροφαινυλδραζόνη, όπως φαίνεται και στο παρακάτω σχήμα, η οποία απορροφά στα 360 - 390 nm.³¹



Σχήμα 7 Σχηματική αναπαράσταση της αντίδρασης των πρωτεϊνικών καρβονυλίων με τη DNPH²⁸

2.2.1 ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

1. Υδατικό διάλυμα HCL 2N.
2. Διάλυμα DNPH 0,01 M, με διαλύτη HCL 2N με τη βοήθεια λουτρού υπερήχων ή vortex. Προσοχή επειδή είναι φωτοευαίσθητο.
3. Υδατικό διάλυμα TCA 20%
4. Διάλυμα οξικού αιθυλεστέρα – αιθανόλης 1 – 1.
5. Διάλυμα γουανιδίνης 6M με διαλύτη ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικού καλίου (K_3PO_4) – HCL με pH 2,3.

2.2.2 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

1. Φτιάχνουμε 2 σειρές Eppendorfs, όπου στη μία βάζουμε 100 μ L δείγματος με 500 μ L διαλύματος DNPH 0,01 M και στην άλλη 100 μ L του ίδιου δείγματος με 500 μ L διαλύματος HCL 2N.
2. Επωάζουμε στο σκοτάδι για 1 ώρα και ανά 15 λεπτά πραγματοποιούμε σε όλα τα Eppendorfs ανάδευση σε vortex.
3. Μετά το πέρας της επώασης προστίθενται 600 μ L υδατικού διαλύματος TCA 20% και ξαναγίνεται ανάδευση σε vortex.
4. Τοποθετούμε όλα τα δείγματα σε πάγο για 5 λεπτά.
5. Τα φυγοκεντρούμε για 10 λεπτά στους 4°C σε 12000 rpm.
6. Αποχύνουμε το υπερκείμενο και κρατάμε το ίζημα.
7. Προσθέτουμε σε κάθε Eppendorf 1 mL διαλύματος οξικού αιθυλεστέρα – αιθανόλης 1 – 1.
8. Ξύνουμε το ίζημα σε κάθε Eppendorf με πιπέτα έως ότου αναμιχθεί εντελώς.
9. Επαναλαμβάνουμε τα βήματα 5 – 8 τρεις φορές, δηλαδή μέχρι να διενεργηθούν συνολικά 4 φυγοκεντρήσεις και 3 ξυσίματα.
10. Ύστερα από την τελευταία φυγοκέντρωση κι αφού απορριφθεί πάλι το υπερκείμενο, όλα τα δείγματα αφήνονται στον πάγο μέχρι να ξηρανθεί εντελώς το ίζημά τους (είθισται να χρησιμοποιείται ρεύμα αέρα για την επιτάχυνση της διαδικασίας).
11. Προσθέτουμε 1 mL διαλύματος γουανιδίνης 6M σε κάθε Eppendorf και έπειτα τα αναδεύουμε σε vortex.
12. Θερμαίνουμε τα δείγματα για μισή ώρα στους 45°C.

13. Βάζουμε τα δείγματα στο ψυγείο overnight.
14. Μεταφέρουμε με τη βοήθεια πιπέτας 150 μL από κάθε δείγμα σε ειδική πλάκα, καθώς επίσης και 150 μL διαλύματος γουανιδίνης 6M, που θα χρησιμοποιηθεί ως τυφλό.
15. Μετράμε απορρόφηση στα 360 nm.

2.2.3 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΙ

Από την ευρεθείσα απορρόφηση κάθε δείγματος με DNPH αφαιρέθηκε η μετρούμενη απορρόφηση του ιδίου δείγματος με HCL και η απορρόφηση του τυφλού διαλύματος γουανιδίνης 6M. Έτσι, προέκυψε η πραγματική απορρόφηση των πρωτεϊνικών καρβονυλίων κάθε αγνώστου δείγματος (A). Εν συνεχεία, για τον υπολογισμό της συγκέντρωσης τους χρησιμοποιήθηκε ο τύπος:

$$\text{Πρωτεϊνικά καρβονύλια (nmol/ml)} = A \times 1000 / 150 / 0,022$$

Ο συντελεστής μοριακής απόσβεσης (ϵ) του DNPH στα 360 nm είναι $22 \text{ mM} \cdot \text{cm}^{-1}$.

2.3 ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Για την παρούσα διπλωματική χρησιμοποιήθηκαν δείγματα πλάσματος 55 ασθενών με ψωρίαση από τους οποίους οι 34 ήταν άντρες κι οι 21 γυναίκες. Στην συντριπτική πλειονότητα αυτών διεξήχθησαν δύο δειγματοληψίες πλάσματος, μια αρχική (baseline) και μια επαναληπτική (follow up) μετά από περίπου 2 χρόνια θεραπείας, ώστε να υπάρχει η δυνατότητα πληρέστερης αξιολόγησης της επίδρασης που έχει η φαρμακοθεραπεία που λαμβάνουν στους δείκτες οξειδωτικού στρες (MDA, PCS).

3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

3.1 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με χρήση του στατιστικού πακέτου GraphPad Prism έκδοση 5.0. Χρησιμοποιήθηκαν μέθοδοι περιγραφικής στατιστικής για την παρουσίαση των ποσοτικών μεταβλητών με υπολογισμό μέσων τιμών και τυπικών σφαλμάτων ($\text{mean} \pm \text{SEM}$). Για τη συγκριτική αξιολόγηση των επιπέδων του οξειδωτικού στρες στο πλάσμα των ψωριασικών ασθενών κατασκευάστηκαν διαγράμματα που απεικονίζουν τις μέσες τιμές και τα τυπικά σφάλματα. Οι ποσοτικές μεταβλητές ακολουθούσαν την κανονική κατανομή, έπειτα από την πραγματοποίηση του ελέγχου Kolmogorov – Smirnov. Συνεπώς, πραγματοποιήθηκε το παραμετρικό κριτήριο t – test για τον έλεγχο της διαφοράς των μέσων για παρατηρήσεις ανά ζεύγη (paired T – test). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p value) ορίστηκε ίσο με 0,05.

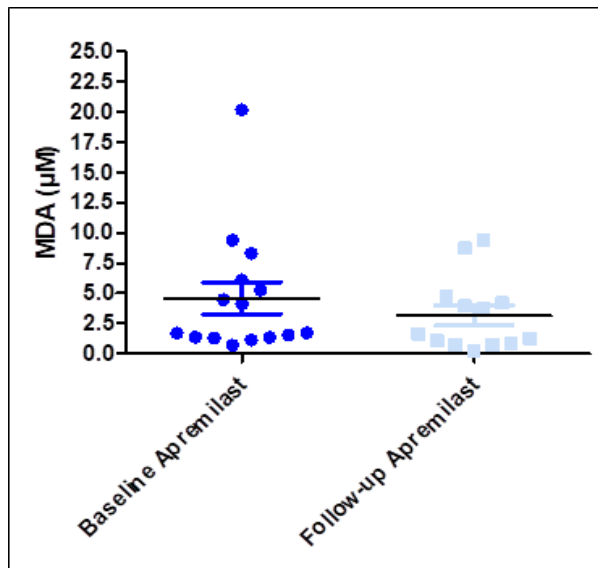
3.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ MDA

Η υπεροξείδωση των λιπιδίων που υπολογίστηκε από τα επίπεδα της MDA, τόσο της baseline δειγματοληψίας πλάσματος όσο και της follow up και για τις 3 ομάδες ασθενών που ακολουθούν διαφορετική φαρμακοθεραπεία, φαίνεται στα επόμενα υποκεφάλαια.

3.2.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ MDA ΑΠΡΕΜΙΛΑΣΤΗΣ

Η ομάδα των ασθενών που λάμβαναν ως αντιψωριασική αγωγή την απρεμιλάστη απαρτιζόταν από 17 άτομα. Ήταν εφικτό να πραγματοποιηθούν baseline μετρήσεις της MDA πλάσματος στα 15 από αυτά, ενώ follow up μετρήσεις σε 13/15.

Η συγκέντρωση της MDA ελαττώθηκε από $4,58 \pm 1,32 \mu\text{M}$ που ήταν στη baseline μέτρηση σε $3,18 \pm 0,84 \mu\text{M}$ στη follow up, μεταβολή ωστόσο στατιστικά μη σημαντική (Γράφημα 1).

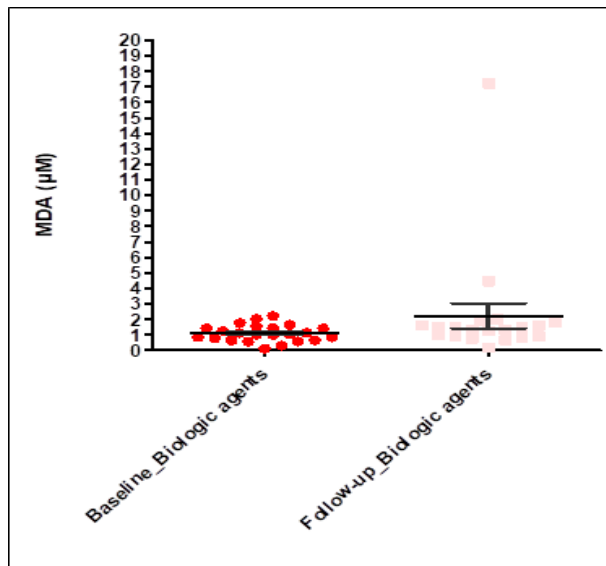


Γράφημα 1: Απεικόνιση των baseline και follow up επιπέδων της MDA πλάσματος ασθενών υπό αγωγή με απρεμιλάστη

3.2.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ MDA ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Οι βιολογικοί παράγοντες που λάμβαναν οι ασθενείς που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη ήταν η ετανερσέπτη, η αδαλιμουμάμπη, η ινφλιξιμάμπη και η σεκουκινουμάμπη. Η ομάδα των ασθενών που λάμβαναν ως αντιψωριασική αγωγή κάποιο από τα παραπάνω φάρμακα αποτελούνταν από 25 άτομα. Ήταν δυνατόν να πραγματοποιηθούν baseline μετρήσεις της MDA πλάσματος στα 23 από αυτά, ενώ follow up μετρήσεις σε 20/23.

Τα επίπεδα της MDA διπλασιάστηκαν, καθώς μετέβησαν από $1,10 \pm 0,11 \mu\text{M}$ στη baseline μέτρηση σε $2,21 \pm 0,81 \mu\text{M}$ στη follow up, μεταβολή παρόλα αυτά επίσης στατιστικά μη σημαντική (Γράφημα 2).

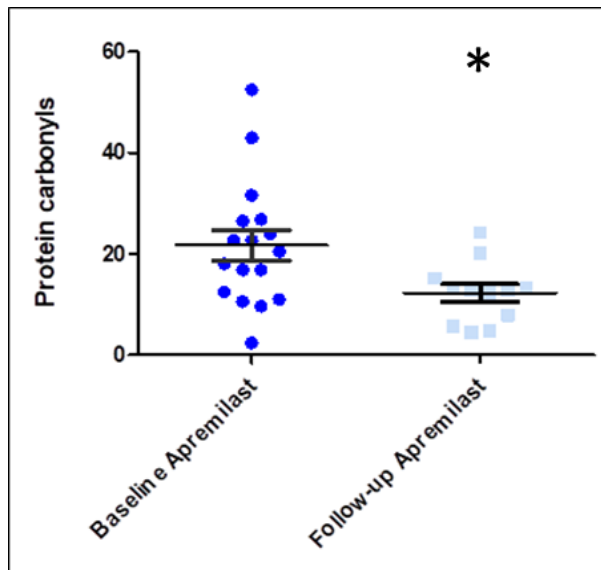


Γράφημα 2: Απεικόνιση των baseline και follow up επιπέδων της MDA πλάσματος ασθενών υπό αγωγή με βιολογικούς παράγοντες

3.2.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ MDA ΚΛΑΣΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η ομάδα των ασθενών που λάμβαναν ως αντιψωριασική αγωγή κλασική θεραπεία (μεθοτρεξάτη ή κυκλοσπορίνη) αποτελούταν από 13 άτομα. Ήταν εφικτό να γίνουν baseline μετρήσεις της MDA πλάσματος σε 11 από αυτά, ενώ follow up μετρήσεις και στα 13.

Η MDA εν προκειμένω παρέμεινε πρακτικά αμετάβλητη, εφόσον από $4,09 \pm 1,39 \mu\text{M}$ στη baseline μέτρηση έφτασε τα $4,00 \pm 1,09 \mu\text{M}$ στη follow up (Γράφημα 3).

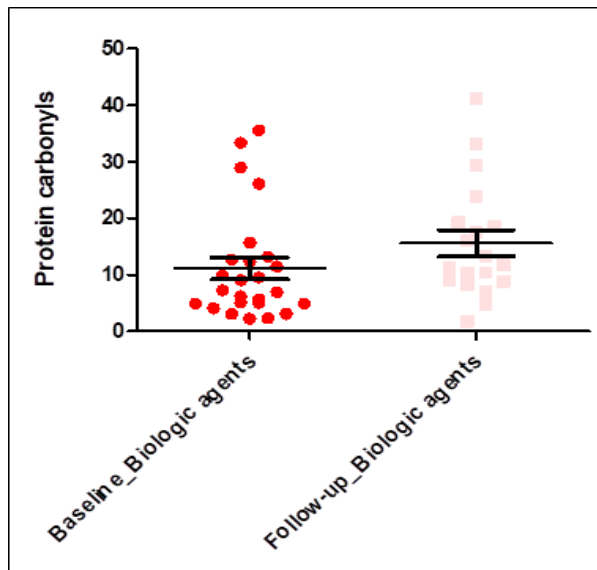


Γράφημα 4: Απεικόνιση των baseline και follow up επιπέδων των PCS πλάσματος ασθενών υπό αγωγή με απρεμιλάστη (* $p < 0.05$ σε σύγκριση με της baseline)

3.3.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ PCS ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Η ομάδα των ασθενών που λάμβαναν ως αντιψωριασική αγωγή βιολογικούς παράγοντες (ετανερσέπτη ή αδαλιμουμάμπη ή ινφλιξιμάμπη ή σεκουκινουμάμπη) αποτελούταν από 25 άτομα. Ήταν εφικτό να γίνουν baseline μετρήσεις των PCS πλάσματος και στα 25, ενώ follow up μετρήσεις σε 19 από αυτά.

Τα PCS παρουσίασαν μια μετατόπιση στη τιμή τους από $11,18 \pm 1,94 \mu\text{M}$ (baseline μέτρηση) σε $15,61 \pm 2,34 \mu\text{M}$ (follow up μέτρηση), δίχως αυτή να είναι στατιστικά σημαντική (Γράφημα 5).

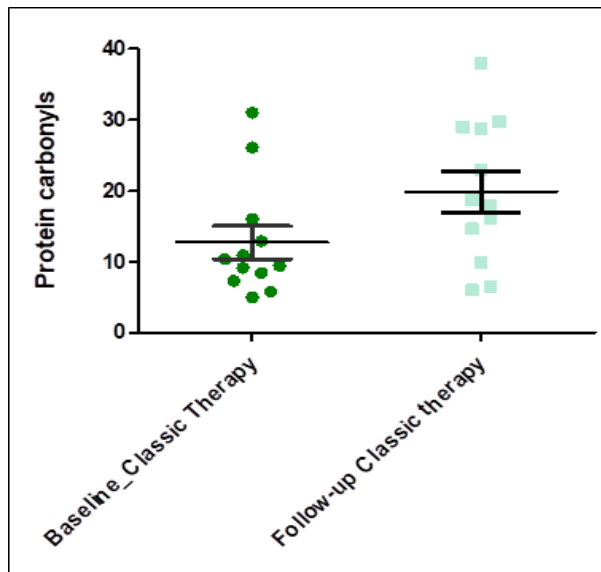


Γράφημα 5: Απεικόνιση των baseline και follow up επιπέδων των PCS πλάσματος ασθενών υπό αγωγή με βιολογικούς παράγοντες

3.3.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ PCS ΚΛΑΣΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η ομάδα των ασθενών που λάμβαναν κλασική θεραπεία (μεθοτρεξάτη ή κυκλοσπορίνη) ως αντιψωριασική αγωγή αποτελούταν από 13 άτομα. Ήταν δυνατόν να πραγματοποιηθούν baseline μετρήσεις των PCS πλάσματος στα 12 από αυτά και follow up μετρήσεις στα ίδια 12 άτομα.

Η συγκέντρωση των PCS εμφάνισε επίσης στατιστικά μη σημαντική διαφοροποίηση και κυμάνθηκε μεταξύ των επιπέδων $12,74 \pm 2,32 \mu\text{M}$ στη baseline μέτρηση και $19,88 \pm 2,91 \mu\text{M}$ στη follow up (Γράφημα 6).



Γράφημα 6: Απεικόνιση των baseline και follow up επιπέδων των PCS πλάσματος ασθενών υπό αγωγή με κλασική θεραπεία

4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι ROS σε φυσιολογικές ποσότητες έχουν ευεργετική δράση για τον οργανισμό καθώς συμμετέχουν στην προστασία των κυττάρων από παθογόνους μικροοργανισμούς ή σε σηματοδοτικά ενδοκυττάρια μονοπάτια που αποτρέπουν την απόπτωση ή στην αποδόμηση ιστών με βλάβη.^{35,36} Παρόλα αυτά, όταν σε έναν οργανισμό γίνεται αθρόα παραγωγή τους και παράλληλα υπολειτουργούν τα αντιοξειδωτικά του συστήματα, τότε προκαλούνται βλάβες σε διάφορα κυτταρικά συστατικά, π.χ. λιπίδια, πρωτεΐνες, νουκλεϊκά οξέα.^{35,36} Βιοδείκτες όπως η MDA και τα PCS αντικατοπτρίζουν τα επίπεδα των ROS και κατ' επέκταση του οξειδωτικού στρες του οργανισμού.³⁵

Αν και η αιτιοπαθογένεση της ψωρίασης εξακολουθεί να είναι μερικώς άγνωστη ακόμα μέχρι και σήμερα, εντούτοις τις τελευταίες δεκαετίες έχει διαπιστωθεί ότι το οξειδωτικό στρες εμπλέκεται σε αυτή χάρη σε έρευνες που εντόπισαν υψηλά επίπεδα διαφόρων δεικτών οξειδωτικού στρες, μεταξύ των οποίων ανήκουν η MDA και τα PCS, στους ασθενείς με ψωρίαση.^{32-34,36} Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί πως η ψωρίαση οδηγεί στην ενεργοποίηση πολλών σηματοδοτικών μονοπατιών (που περιλαμβάνουν τους παράγοντες NF – kB, MAPK), απόρροια των οποίων είναι η ενεργοποίηση των T_H1, T_H17, T_H22 κι η έκκριση από αυτά προφλεγμονωδών κυτταροκινών.³⁵ Οι τελευταίες είναι απαραίτητες για τον υπερπολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων, την υπέρμετρη διήθηση ανοσοκυττάρων στην επιδερμίδα και την αλλαγή της διαπερατότητας των αγγείων (μέσω της λιπιδικής υπεροξειδωσης) που παρατηρούνται στην ψωρίαση.³⁵ Εκτός όμως από τη σχέση αιτίου αιτιατού, η οποία συνδέει το οξειδωτικό στρες με την ψωρίαση, φαίνεται να ισχύει και το ανάποδο, δηλαδή το ψωριασικό δέρμα να παράγει ROS επιδεινώνοντας την κατάσταση και δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο.³⁶ Αυτό ερείδεται στο γεγονός ότι το δέρμα έχει πάψει να είναι πλήρως λειτουργικό κι υγιές, με αποτέλεσμα να είναι ευάλωτο σε εξωτερικούς παράγοντες που επάγουν τη δημιουργία ROS.^{35,36}

Η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες, μολονότι είναι αποδεδειγμένα η αποτελεσματικότερη, υπόκειται σε πολλούς περιορισμούς.²¹ Εξαιτίας της ανοσοκαταστολής που τα φάρμακα αυτά προκαλούν ως ένα βαθμό ενδέχεται να

καταστήσουν τον ασθενή πιο επιρρεπή σε λοιμώξεις.²¹ Είναι απαραίτητο λοιπόν πάντα να ζυγίζεται το πιθανό όφελος ως προς τον κίνδυνο και πολύ περισσότερο όταν πρόκειται για ασθενείς ήδη ανοσοκατεσταλμένους όπως είναι οι ηλικιωμένοι, οι καπνιστές, οι πρώην καρκινοπαθείς, τα άτομα με υποβόσκουσες συννοσηρότητες (διαβήτης, άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ηπατική/νεφρική/καρδιακή ανεπάρκεια).²¹

Οι κλασικοί συστηματικοί παράγοντες μεθοτρεξάτη και κυκλοσπορίνη συγκατατάσσονται στα φάρμακα πρώτης γραμμής για τη μέτρια – σοβαρή ψωρίαση.² Αυτό δε σημαίνει όμως πως είναι απαλλαγμένοι κινδύνων, καθώς συνοδεύονται κι αυτοί από μια σειρά ανεπιθύμητων ενεργειών. Η μεθοτρεξάτη δυνητικά προκαλεί βλάβες στο ήπαρ, τους νεφρούς, τους πνεύμονες, ενώ έχει ενοχοποιηθεί και για μυελοκαταστολή.^{9,17} Για αυτό αντενδείκνυται σε ασθενείς με προϋπάρχουσες αιματολογικές δυσκρασίες ή χρόνιες παθήσεις του ήπατος.^{9,17} Η κυκλοσπορίνη είναι ένας παράγοντας πολύ τοξικός για τους νεφρούς, κι επίσης μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση.^{2,4,9,11,17} Ως εκ τούτου, συνίσταται η διάρκεια συνεχούς χορήγησής της να μη υπερβαίνει τα 2 έτη.^{2,4,9,11,17}

Η απρεμιλάστη όντας σχετικά πρόσφατα εγκεκριμένη, ανήκει μαζί με τους βιολογικούς παράγοντες προς το παρόν στα φάρμακα 2^η γραμμής αντιμετώπισης της μέτριας – σοβαρής ψωρίασης.² Δείχνει να είναι εξίσου αποτελεσματική με τη μεθοτρεξάτη στην ύφεση των συμπτωμάτων κι υποδεέστερη από τους βιολογικούς παράγοντες.^{17,20,21} Το σημαντικότερο πλεονέκτημα που διαθέτει, έναντι των άλλων δύο ειδών φαρμακοθεραπείας είναι η απουσία σοβαρών παρενεργειών κι αντενδείξεων. Οι βασικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι μια αυτοπεριοριζόμενη εντός δύο βδομάδων διάρροια, η ναυτία, η κατάθλιψη, ο πονοκέφαλος κι η απώλεια βάρους.^{17,20} Άρα, αφ' ενός υπάρχει αξιοσημείωτη ασφάλεια κι αφ' ετέρου δεν είναι απαραίτητο να διενεργούνται εργαστηριακές εξετάσεις αίματος.^{20,21} Επιπλέον, η απρεμιλάστη έχει χαμηλότερο κόστος και είναι πιο εύκολο να χορηγηθεί (POS) από τους βιολογικούς παράγοντες, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα συμμόρφωσης στο θεραπευτικό σχήμα.^{17,20} Τα παραπάνω στοιχεία την καθιστούν ένα εξαιρετικά ενδιαφέρον κι ελπιδοφόρο φάρμακο που θα μπορούσε στο μέλλον να εδραιωθεί ως αγωγή πρώτης γραμμής. Ακόμα, δεδομένου ότι η

ψωρίαση εμφανίζεται να έχει ισχυρή συσχέτιση με το οξειδωτικό στρες, θα ήταν χρήσιμη και μια αξιολόγηση της επίδρασης που έχει σε αυτό.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας η συγκέντρωση της MDA πλάσματος των ασθενών των οποίων η φαρμακοθεραπεία ήταν ο αναστολέας PDE4, απρεμιλάστη, μειώθηκε κατά περίπου 30% στο διετές διάστημα μεταξύ των δύο δειγματοληψιών. Αντιθέτως, για εκείνους υπό αγωγή με οποιοδήποτε από τους βιολογικούς παράγοντες διπλασιάστηκε, ενώ παρέμεινε σχεδόν στα ίδια επίπεδα για όσους έπαιρναν μεθοτρεξάτη ή κυκλοσπορίνη, δηλαδή κλασική θεραπεία. Ωστόσο, καμία από τις προαναφερθείσες μεταβολές δεν προέκυψε να είναι στατιστικά σημαντική

Αναφορικά με τα PCS πλάσματος σε ασθενείς με ψωρίαση οι οποίοι λάμβαναν απρεμιλάστη βρέθηκε πως τα επίπεδα τους κατά τη follow up δειγματοληψία μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά κατά 43% σε σχέση με αυτά της baseline δειγματοληψίας. Τα άλλα δύο είδη αγωγής οδήγησαν σε αύξηση, συγκεκριμένα για τους βιολογικούς παράγοντες τα επίπεδα PCS αυξήθηκαν κατά 40%, και για την κλασική θεραπεία κατά 56%, ωστόσο δεν υπήρχε στατιστική σημαντικότητα.

Συνολικά από αυτή την εργασία επομένως προέκυψε ότι οι βιολογικοί παράγοντες κι η κλασική θεραπεία δεν μεταβάλουν κανέναν από τους δύο δείκτες οξειδωτικού στρες, ενώ η απρεμιλάστη οδηγεί σε μείωση των επιπέδων των PCS του πλάσματος.

Για το γεγονός ότι μόνο η απρεμιλάστη βρέθηκε να έχει επίδραση στο οξειδωτικό στρες, η πλέον πιθανή εξήγηση είναι το ότι με το μηχανισμό δράσης της επηρεάζει την έκφραση πληθώρας κυτταροκινών και χημειοκινών. Εν αντιθέσει με τους βιολογικούς παράγοντες και τη κλασική θεραπεία που ανταγωνίζονται μεμονωμένα την δράση ή την παραγωγή αντίστοιχα συγκεκριμένων κυτταροκινών, η απρεμιλάστη όπως έχει προαναφερθεί αυξάνει την δημιουργία της αντιφλεγμονώδους IL – 10, αναστέλλει με έμμεσο τρόπο την έκκριση των TNF – α , IFN – α , IFN – γ , IL – 2, IL – 5, IL – 12, IL – 13, IL – 17, IL – 23 και των CCL2, CCL3, CXCL8, CXCL9, CXCL10, των μορίων προσκόλλησης CD18, CD11b.²⁰ Η αναστολή των παραπάνω κυτταροκινών και χημειοκινών μειώνει την παραγωγή ROS. .

Το γεγονός ότι από τους δύο δείκτες οξειδωτικού στρες που υπολογίστηκαν, μόνο τα PCS επέδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση στη τιμή τους, θα μπορούσε να αποδοθεί σε διάφορους λόγους μεμονωμένα ή και συνδυαστικά. Ένας από αυτούς πιθανώς να είναι η πρόκληση, με άγνωστο τρόπο, ελάττωσης στην έκκριση HOCl από τα ουδετερόφιλα, το οποίο αποτελεί την κύρια ROS που υπεροξειδώνει εκλεκτικά πρωτεϊνικά μόρια στη ψωρίαση.⁴⁴ Άλλος λόγος ίσως να είναι η πως η απρεμιλάστη έχει επίδραση στη λειτουργία του ενζύμου MPO των ουδετερόφιλων, των κερατινοκυττάρων και των ινοβλαστών. Έχει αναφερθεί σε μια *in vitro* μελέτη πως η αναστολή της PDE4, οδηγεί σε αναστολή του ενζύμου MPO.⁵⁰ Η μέτρηση της MPO θα μπορούσε να αποτελέσει έναν μελλοντικό στόχο για την μελέτη της αντιοξειδωτικής δράσης σε ασθενείς με ψωρίαση.

5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η απρεμιλάστη, χάρη στο πολύ ευνοϊκό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της, την ευκολία της οδού χορήγησής της, το όχι ιδιαίτερα ασύμφορο κόστος της και την παραπλήσια αποτελεσματικότητα που έχει με ορισμένα από τα υφιστάμενα αντιψωριασικά φάρμακα, αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη, σχετικά πρόσφατη προσθήκη στην θεραπευτική φαρέτρα αντιμετώπισης της ψωρίασης.

Η απρεμιλάστη, βάσει των αποτελεσμάτων της παρούσας διπλωματικής εργασίας, αποτελεί το μοναδικό είδος φαρμακοθεραπείας που φαίνεται να οδηγεί σε πτώση των επιπέδων δεικτών του οξειδωτικού στρες σε άτομα με ψωρίαση, αφού η συγκέντρωση των PCS πλάσματος τους μειώθηκαν κατόπιν αγωγής με αυτή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(19):1945-1960. doi:10.1001/jama.2020.4006
2. ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ, ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ
<https://www.moh.gov.gr/articles/health/domes-kai-driseis-gia-thn-ygeia/kwdikopoihseis/therapeytika-prwtokolla-syntagografhs/diagnwtika-kai-therapeytika-prwtokolla-syntagografhs/5235-diagnwtika-kai-therapeytika-prwtokolla-pswriashs>
3. Γεώργιος Θ. Παπαϊωάννου, Κοσμητολογία Ε έκδοση, ΕΚΠΑ, Αθήνα (2010)
4. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *J Dermatol.* 2018;45(3):264-272. doi:10.1111/1346-8138.14139
5. Lin X, Huang T. Oxidative stress in psoriasis and potential therapeutic use of antioxidants. *Free Radic Res.* 2016;50(6):585-595. doi:10.3109/10715762.2016.1162301
6. Ikonmidis I, Papadavid E, Makavos G, et al. Lowering interleukin-12 activity improves myocardial and vascular function compared with tumor necrosis factor-α antagonism or cyclosporine in psoriasis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(9):1-14. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.006283
7. Lai R, Xian D, Xiong X, Yang L, Song J, Zhong J. Proanthocyanidins: Novel treatment for psoriasis that reduces oxidative stress and modulates Th17 and Treg cells. *Redox Rep.* 2018;23(1):130-135. doi:10.1080/13510002.2018.1462027
8. Meephansan J, Subpayasarn U, Komine M, Ohtsuki M. Pathogenic Role of Cytokines and Effect of Their Inhibition in Psoriasis. *An Interdiscip Approach to Psoriasis.* Published online 2017. doi:10.5772/intechopen.68421
9. Mikhaylov D, Hashim PW, Nektalova T, Goldenberg G. Systemic psoriasis therapies and comorbid disease in patients with psoriasis: A review of potential risks and benefits. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(6):46-54.
10. Hu SCS, Lan CCE. Psoriasis and cardiovascular comorbidities: Focusing on severe vascular events, cardiovascular risk factors and implications for treatment. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10). doi:10.3390/ijms18102211
11. Caiazza G, Fabbrocini G, Di Caprio R, et al. Psoriasis, cardiovascular events, and biologics: Lights and shadows. *Front Immunol.* 2018;9(AUG). doi:10.3389/fimmu.2018.01668
12. Boehncke WH. Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in psoriasis patients: Causes and consequences. *Front Immunol.* 2018;9(APR). doi:10.3389/fimmu.2018.00579

13. von Stebut E, Boehncke WH, Ghoreschi K, et al. IL-17A in Psoriasis and Beyond: Cardiovascular and Metabolic Implications. *Front Immunol.* 2020;10(January):1-15. doi:10.3389/fimmu.2019.03096
14. Makavos G, Ikonomidis I, Andreadou I, et al. Effects of Interleukin 17A Inhibition on Myocardial Deformation and Vascular Function in Psoriasis. *Can J Cardiol.* 2020;36(1):100-111. doi:10.1016/j.cjca.2019.06.021
15. Sajja AP, Joshi AA, Teague HL, Dey AK, Mehta NN. Potential immunological links between psoriasis and cardiovascular disease. *Front Immunol.* 2018;9(JUN):1-10. doi:10.3389/fimmu.2018.01234
16. Wang WM, Jin HZ. Homocysteine: A potential common route for cardiovascular risk and DNA methylation in psoriasis. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(16):1980-1986. doi:10.4103/0366-6999.211895
17. Treatment of psoriasis in adults - UpToDate. Accessed November 12, 2020. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis-in-adults>
18. Perez-Aso M, Montesinos MC, Mediero A, Wilder T, Schafer PH, Cronstein B. Apremilast, a novel phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, regulates inflammation through multiple cAMP downstream effectors. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):1-13. doi:10.1186/s13075-015-0771-6
19. Colombo D, Di Pietro A. Chapter 14: Systemic cyclosporin in the treatment of psoriasis. *Psoriasis.* 2012;(February 2012):287-304. doi:10.5772/27484
20. Keating GM. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs.* 2017;77(4):459-472. doi:10.1007/s40265-017-0709-1
21. Torres T, Puig L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(1):23-32. doi:10.1007/s40257-017-0302-0
22. Bubna A. Apremilast: A dermatologic perspective. *Indian J Drugs Dermatology.* 2016;2(2):75. doi:10.4103/2455-3972.196166
23. Strober B, Alikhan A, Lockshin B, Shi R, Cirulli J, Schafer P. Apremilast mechanism of efficacy in systemic-naïve patients with moderate plaque psoriasis: Pharmacodynamic results from the UNVEIL study. *J Dermatol Sci.* 2019;96(3):126-133. doi:10.1016/j.jdermsci.2019.09.003
24. Augustin M, Krueger G. Mechanisms Underlying the. 2018;17(8):835-840.
25. Grotto D, Maria LS, Valentini J, Paniz C, Schmitt G, Garcia C. Revisão. 2009;32(1):169-174.
26. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/360438
27. Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Anal Biochem.* 2017;524:13-30. doi:10.1016/j.ab.2016.10.021

28. Purdel N. Current Methods Used in the Protein Carbonyl Assay. *Annu Res Rev Biol.* 2014;4(12):2015-2026. doi:10.9734/arrb/2014/8763
29. Hawkins CL, Davies MJ. Detection, identification, and quantification of oxidative protein modifications. *J Biol Chem.* 2019;294(51):19683-19708. doi:10.1074/jbc.REV119.006217
30. Xu F, Xu J, Xiong X, Deng Y. Salidroside inhibits MAPK, NF- κ B, and STAT3 pathways in psoriasis-associated oxidative stress via SIRT1 activation. *Redox Rep.* 2019;24(1):70-74. doi:10.1080/13510002.2019.1658377
31. Hensley K, Floyd RA, Castegna A, Drake J, Pocernich C, Butterfield DA. Protein Carbonyl Levels– An Assessment of Protein Oxidation. *Methods Biol Oxidative Stress.* Published online 2003:161-168. doi:10.1385/1-59259-424-7:161
32. Ahmed JH, Kadhim SN, Al-Hamdi KI. The effectiveness of Nigella sativa, methotrexate and their combination in the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Clin Exp Investig.* 2015;5(4). doi:10.5799/ahinjs.01.2014.04.0450
33. Cristian BĂLĂLĂU. ASSESSMENT OF SOME OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN METHOTREXATE TREATED PSORIASIS PATIENTS
Introduction The specialty literature indicates that oxidative changes determined by the imbalance between production of reactive oxygen species (ROS) in enzymatic. 2014;62:704-710.
34. Elango T, Dayalan H, Gnanaraj P, Malligarjunan H, Subramanian S. Impact of methotrexate on oxidative stress and apoptosis markers in psoriatic patients. *Clin Exp Med.* 2014;14(4):431-437. doi:10.1007/s10238-013-0252-7
35. Pleńkowska J, Gabig-Cimińska M, Mozolewski P. Oxidative stress as an important contributor to the pathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):1-15. doi:10.3390/ijms21176206
36. Cannavò SP, Riso G, Casciaro M, Di Salvo E, Gangemi S. Oxidative stress involvement in psoriasis: a systematic review. *Free Radic Res.* 2019;53(8):829-840. doi:10.1080/10715762.2019.1648800
37. Gabr SA, Al-Ghadir AH. Role of cellular oxidative stress and cytochrome c in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2012;304(6):451-457. doi:10.1007/s00403-012-1230-8
38. pujari VKM. The Serum Levels of Malondialdehyde, Vitamin E and Erythrocyte Catalase Activity in Psoriasis Patients. *J Clin Diagnostic Res.* Published online 2014:20-22. doi:10.7860/jcdr/2014/10912.5085
39. Keerthana BL, Kumar TA. Serum biomarkers for diagnosis and assessment of severity in psoriasis. *Int J Biomed Adv Res.* 2016;7(1):17. doi:10.7439/ijbar.v7i1.2868
40. Peluso I, Cavaliere A, Palmery M. Plasma total antioxidant capacity and peroxidation biomarkers in psoriasis. *J Biomed Sci.* 2016;23(1):1-13. doi:10.1186/s12929-016-0268-x

41. V A. a Study of Correlation Between Serum Malondialdehyde and the Clinical Severity of Psoriasis. *J Evid Based Med Healthc.* 2016;3(24):1086-1088. doi:10.18410/jebmh/2016/250
42. Wadhwa D, Mahajan VK, Mehta KS, et al. Malondialdehyde, lipoprotein-a, lipoprotein ratios, comprehensive lipid tetrad index and atherogenic index as surrogate markers for cardiovascular disease in patients with psoriasis: a case–control study. *Arch Dermatol Res.* 2019;311(4):287-297. doi:10.1007/s00403-019-01896-y
43. Vanangamudi A, Ramanathan D. Evaluation of Oxidative Stress and Stress Induced Serum Protein Changes in Psoriasis Evaluation of Oxidative Stress and Stress Induced Serum Protein Evaluation of Oxidative Stress and Stress Induced Serum Protein Changes in Psoriasis. 2019;(June).
44. Yazici C, Köse K, Utaş S, Tanrikulu E, Taşlıdere N. A novel approach in psoriasis: first usage of known protein oxidation markers to prove oxidative stress. *Arch Dermatol Res.* 2016;308(3):207-212. doi:10.1007/s00403-016-1624-0
45. Weber D, Davies MJ, Grune T. Determination of protein carbonyls in plasma, cell extracts, tissue homogenates, isolated proteins: Focus on sample preparation and derivatization conditions. *Redox Biol.* 2015;5:367-380. doi:10.1016/j.redox.2015.06.005
46. Barygina V V., Becatti M, Soldi G, et al. Altered redox status in the blood of psoriatic patients: Involvement of NADPH oxidase and role of anti-TNF- α therapy. *Redox Rep.* 2013;18(3):100-106. doi:10.1179/1351000213Y.00000000045
47. Peroxidation L, Assay M. Lipid Peroxidation Product No . FR 22.
48. Erdelmeier I, Gérard-Monnier D, Régnard K, Moze-Henry N, Yadan JC, Chaudière J. Reactions of 1-methyl-2-phenylindole with malondialdehyde and 4- hydroxyalkenals. Analytical applications to a colorimetric assay of lipid peroxidation. *Chem Res Toxicol.* 1998;11(10):1176-1183. doi:10.1021/tx9701790
49. H1. https://Repository.Kallipos.Gr/Bitstream/11419/5116/1/04_Chapter_3.Pdf. [Ttps://Repository.Kallipos.Gr/Bitstream/11419/5116/1/04_Chapter_3.Pdf](https://Repository.Kallipos.Gr/Bitstream/11419/5116/1/04_Chapter_3.Pdf). :1-26.
50. Jones NA, Boswell-Smith V, Lever R, Page CP. The effect of selective phosphodiesterase isoenzyme inhibition on neutrophil function in vitro. *Pulm Pharmacol Ther.* 2005;18(2):93-101. doi:10.1016/j.pupt.2004.10.001