



Εθνικό και Καποδιστριακό
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΗΝ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

*«Μελέτη της επίδρασης βιολογικών παραγόντων
στο οξειδωτικό στρες σε ασθενείς με ψωρίαση »*

ΛΟΥΚΕΡΗ ΕΛΕΝΗ

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΑΝΔΡΕΑΔΟΥ ΙΩΑΝΝΑ

Αθήνα, 12-2018

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	1
Abstract.....	2
1. ΨΩΡΙΑΣΗ	3
1.1 Τι είναι η ψωρίαση.....	3
1.2 Κλινικές μορφές ψωρίασης.....	5
1.3 Επιπολασμός της νόσου	7
2. ΑΙΤΙΕΣ ΨΩΡΙΑΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ	9
2.1 Αιτιοπαθογένεια	9
2.2 Κληρονομικοί παράγοντες	9
2.3 Εκλυτικοί παράγοντες	10
2.4 Ανοσοπαθοφυσιολογία της ψωρίασης	11
2.4.1 Ρόλος του TNFα στην ψωρίαση και ενδοκυττάρια σηματοδότηση	13
2.4.2 Ρόλος των IL-12/23 και IL-17 στην ψωρίαση και ενδοκυττάρια σηματοδότηση	16
2.5 Συνοδά νοσήματα	20
2.5.1 Ψωρίαση και καρδιαγγειακή νόσος.....	20
3. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΨΩΡΙΑΣΗ	24
3.1 Επαγόμενη από IL-12/23 και IL-17 αύξηση οξειδωτικού στρες	24
3.2 Επαγόμενη από TNF-α παραγωγή ROS.....	25
3.3 Βιοδείκτες οξειδωτικού στρες.....	28
3.3.1 Πρωτεϊνικά καρβονύλια	28
3.3.2 Μηλονική διαλδεϋδη (MDA).....	28
4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	30
4.1 Τοπικές θεραπείες.....	30
4.2 Φωτοθεραπεία.....	30
4.3 Κλασικές συστηματικές θεραπείες	31
4.4 Νεότεροι βιολογικοί παράγοντες	32
4.4.1 Επιπτώσεις βιολογικών παραγόντων στον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, σε ασθενείς με ψωρίαση.	35
5. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	38

5. 1 Σκοπός εργασίας	38
5.2 Ασθενείς	38
5.3 Μέθοδοι	39
5.3.1 Προσδιορισμός πρωτεϊνικών καρβονυλίων.....	39
5.3.2 Προσδιορισμός μηλονικής διαλδεΰδης (MDA).....	41
6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	44
7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	45
8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	50
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	53

Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία είναι αποτέλεσμα εκτενούς αναζήτησης και έρευνας.

Πρώτα απ' όλα, θέλω να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα της διπλωματικής εργασίας μου, την Αναπλ. Καθηγήτρια του τομέα Φαρμακευτικής Χημείας κ. Ιωάννα Ανδρεάδου, για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή της στην έρευνά μου.

Επίσης, είμαι ευγνώμων στα υπόλοιπα μέλη της εξεταστικής επιτροπής της διπλωματικής εργασίας μου, Καθηγητές κ. Σοφία-Μαρκαντώνη Κυρούδη και κ. Γεωργία Βαλσαμή για την προσεκτική ανάγνωση της εργασίας μου και για τις πολύτιμες υποδείξεις τους.

Οφείλω ευχαριστίες στον Αναπληρωτή Καθηγητή, Καρδιολόγο κ. Ιγνάτιο Γ. Οικονομίδη της Β' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής Νοσοκομείο «Αττικόν», για την συνεργασία του .

Ευχαριστώ ιδιαιτέρως την μεταδιδάκτορα του εργαστηρίου Μαρία Τσουμάνη για την άμεση και ουσιαστική βοήθειά της στην εργασία μου.

Πάνω απ' όλα, ευχαριστώ την μητέρα μου , για την αγάπη και την υποστήριξή της όλα αυτά τα χρόνια και σε αυτήν αφιερώνω την εργασία μου.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η ψωρίαση είναι μία χρόνια μη μεταδοτική φλεγμονώδης δερματοπάθεια που μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, προσβάλλει εξίσου και τα δύο φύλα και χαρακτηρίζεται από έναν ταχύ και ανώμαλο πολλαπλασιασμό των επιδερμικών κερατινοκυττάρων που οδηγεί στην εμφάνιση ψωριασικών πλακών. Σύμφωνα με σύγχρονες έρευνες η ψωρίαση δεν προσβάλλει μόνο το δέρμα αλλά αποτελεί μία συστηματική νόσο που εκδηλώνεται και στο δέρμα. Έχει βρεθεί πως ασθενείς με ψωρίαση έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης και άλλων νοσημάτων που έχουν σαν κοινή βάση τη φλεγμονή όπως η καρδιαγγειακή νόσος. Οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα στην ψωρίαση μπορεί να αποτελέσουν πηγή παραγωγής ελεύθερων ριζών, αυξάνοντας τα επίπεδα του οξειδωτικού στρες. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η μελέτη της επίδρασης βιολογικών παραγόντων στους βιοδείκτες οξειδωτικού στρες, σε ασθενείς με ψωρίαση.

Μέθοδοι: Για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 40 ασθενείς, γυναίκες και άντρες διαφόρων ηλικιών (μέσο όρο ηλικίας 52 ± 14) με διαγνωσμένη κατά πλάκα ψωρίαση. Στους 26 ασθενείς χορηγήθηκε αγωγή με βιολογικό παράγοντα, όπως αναστολέα της IL-12/IL-23, αναστολέα της IL-17 και αναστολέα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων άλφα (TNF α). Στους υπόλοιπους ασθενείς χορηγήθηκε τοπική ή κλασική συστηματική θεραπεία. Σαν δείκτες οξειδωτικού στρες χρησιμοποιήθηκαν τα πρωτεϊνικά καρβονύλια και η μηλονική διαλδεύδη (MDA).

Αποτελέσματα: Η λήψη anti-TNF- α δεν επηρέασε τα επίπεδα των πρωτεϊνικών καρβονυλίων και της MDA στους ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη ($p > 0.5$). Αντίθετα η λήψη αναστολέων IL-12/23 και αναστολέων IL-17 έδειξε μία τάση μείωσης της συγκέντρωσης των πρωτεϊνικών καρβονυλίων ($13,1 \pm 2,7$ στο follow-up vs. $22,71 \pm 5$ στο baseline) ενώ δεν προκάλεσε καμία μεταβολή στα επίπεδα της MDA ($p > 0.5$).

Abstract

Introduction: Psoriasis is a chronic non-transmissible inflammatory dermatopathy that can be manifested at any age, affects both sexes equally and is characterized by a rapid and uneven proliferation of epidermal keratinocytes leading to the appearance of psoriatic plaques. According to modern research, psoriasis does not only affect the skin but is a systemic disease with cutaneous manifestations. It has been found that patients with psoriasis have a higher risk of developing other diseases that share common mechanisms of inflammation, like cardiovascular disease. The inflammatory reactions that occur in psoriasis can become a source of free radical production, increasing oxidative stress levels. The scope of this study was to examine the effect of treatment with biological factors on oxidative stress biomarkers, in patients with psoriasis.

Methods: 40 patients, women and men of various ages (median age 52 ± 14) with diagnosed plaque psoriasis were enrolled in the study. 26 patients were treated with a biological agent, such as IL-12 / IL-23 inhibitor, IL-17 inhibitor and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitor. The remaining patients received topical or classical systemic therapy. Oxidative stress markers as protein carbonyls and malondialdehyde (MDA), were determined.

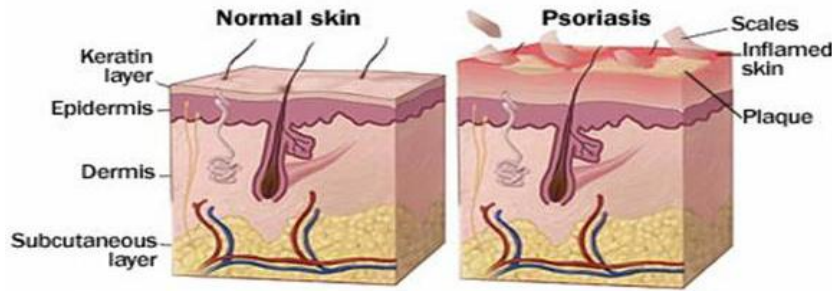
Results: TNF- α inhibition did not significantly affect protein carbonyl and MDA levels in patients who participated in the study ($p > 0.5$). In contrast, after treatment with IL-12/23 inhibitors and IL-17 inhibitors, the concentration of protein carbonyls presented a tendency to reduction (13.1 ± 2.7 in the follow-up vs. 22.71 ± 5 in the baseline) while not affecting MDA levels ($p > 0.5$).

1. ΨΩΡΙΑΣΗ

1.1 Τι είναι η ψωρίαση

Η ψωρίαση είναι μια συχνή, χρόνια φλεγμονώδης πολυσυστημική νόσος που εκδηλώνεται κατά κύριο λόγο στο δέρμα και σε μικρότερη συχνότητα και στις αρθρώσεις (ψωριασική αρθρίτιδα). Η νόσος αφορά περίπου το 2% του πληθυσμού. Η κύρια εκδήλωση της ψωρίασης είναι η χρόνια φλεγμονή του δέρματος (1). Πρόκειται για ένα μη μεταδοτικό νόσημα που προσβάλλει το ίδιο συχνά άντρες και γυναίκες και μπορεί να ξεκινήσει σε οποιαδήποτε ηλικία, αν και η συνήθης ηλικία έναρξης είναι μεταξύ 20-35 ετών.

Η κύρια εκδήλωση της ψωρίασης είναι η χρόνια φλεγμονή του δέρματος (1). Η ψωρίαση χαρακτηρίζεται από υπέρμετρο πολλαπλασιασμό της επιδερμίδας, με αποτέλεσμα τα κύτταρα του δέρματος στις προσβεβλημένες περιοχές να ανανεώνονται κάθε 3 με 6 ημέρες, αντί για κάθε 28. Χαρακτηρίζεται φαινοτυπικά από παραμορφωτικές, απολεπισμένες, και ερυθματώδεις πλάκες που μπορεί να είναι επώδυνες ή συχνά σοβαρά κνησμώδεις και μπορεί να προκαλέσει σημαντικά ζητήματα για την ποιότητα ζωής (εικόνα 1) (2). Ιστολογικά, οι πλάκες προσδιορίζονται από επιδερμική υπερπλασία, επιδερμική και δερματική διείδυση από λευκοκύτταρα και αλλαγές στα δερματικά μικροαγγεία. Στα ψωριασικά κερατινοκύτταρα παρατηρούνται διαταραχές στον πολλαπλασιασμό και στην διαφοροποίησή τους. Οι διαταραχές αυτές συνοδεύονται από αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, μορίων κυτταρικής προσκόλλησης και αντιμικροβιακών πεπτιδίων (1). Η επικοινωνία μεταξύ των κερατινοκυττάρων και των λευκοκυττάρων μέσω των προφλεγμονωδών κυτταροκινών δημιουργεί έναν φαύλο κύκλο χρόνιας φλεγμονής. Αυτό υποδηλώνει ότι η βέλτιστη θεραπεία για την ψωρίαση πρέπει να στοχεύσει παθογόνους οδούς σε αμφότερα λευκοκύτταρα και κερατινοκύτταρα (1).



Εικόνα 1. Διαφορά μεταξύ φυσιολογικού και ψωριασικού δέρματος (2)

Ανάλογα με την ηλικία έναρξης η ψωρίαση διακρίνεται σε δύο τύπους(3).

Τύπος I: αφορά νεαρούς ενήλικες οι οποίοι μπορεί να έχουν κάποιο συγγενή που επίσης να πάσχει από ψωρίαση (θετικό οικογενειακό ιστορικό). Ο τύπος αυτός συνήθως έχει πιο σοβαρή κλινική εκδήλωση της ψωρίασης.

Τύπος II: αφορά κυρίως άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, 50-60 ετών, χωρίς θετικό οικογενειακό ιστορικό με ηπιότερη και λιγότερη εκτεταμένη ψωρίαση.

Ανάλογα με τη βαρύτητα, η ψωρίαση ταξινομείται στις εξής κατηγορίες (Εικόνα 2)(3):

- i. **Ήπια:** μόνο λίγες βλάβες, σε ποσοστό λιγότερο από το 3% της συνολικής επιφάνειας του δέρματος.
- ii. **Μέτρια:** προσβολή στο 3% με 10% της επιφάνειας του δέρματος.
- iii. **Σοβαρή:** προσβολή πάνω από το 10% της επιφάνειας του δέρματος



Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση κάλυψης και βαρύτητας ψωρίασης (3)

1.2 Κλινικές μορφές ψωρίασης

Η κλινική εικόνα της ψωρίασης ποικίλει καθώς παρατηρούνται διαφορές στην φαινοτυπική μορφολογία του δέρματος. Έτσι λοιπόν βάση της κλινικής εικόνας εμφανίζονται οι παρακάτω τύποι ψωρίασης :

- **Κατά πλάκας ψωρίαση (εικόνα 3a)(2):** αποτελεί την πιο συνηθισμένη μορφή ψωρίασης (80%). Χαρακτηρίζεται από πλάκες που δεν είναι ιδιαίτερα κνησμώνειες και αποτελούνται από παχιά, αργυρόχρωα λέπια. Οι πιο συνήθεις περιοχές που προσβάλλονται είναι οι αγκώνες, τα γόνατα ή/και η κεφαλή (4)
-
- **Σταγονοειδής ψωρίαση (εικόνα 3d)(2):** πρόκειται για σπανιότερη μορφή ψωρίασης (<10%). Εμφανίζεται συνήθως σε παιδιά ή νεαρούς ενήλικες και ακολουθεί φαρυγγοαμυγδαλίτιδα (στρεπτοκοκκική λοίμωξη). Οι πλάκες είναι μικρές, με < 2 εκ διάμετρο, σαν σταγόνες, με διάχυτη κατανομή. Ο συγκεκριμένος τύπος ψωρίασης έχει πολύ καλή πρόγνωση και υποχωρεί σύντομα (συνήθως σε λίγους μήνες) με τη χρήση τοπικών θεραπειών ενώ και η φωτοθεραπεία μπορεί να βοηθήσει (4).
- **Η ψωριασική ονυχία (εικόνα 3g)(2):** εμφανίζεται στο 25-50% των ασθενών με ψωρίαση δέρματος και σχετίζεται με ψωριασική αρθρίτιδα. Είναι πιο συχνή σε ηλικίες άνω των 40 ετών ενώ η προσβολή των ονύχων είναι πιο σοβαρή στην ψωρίαση τύπου I. Παρατηρούνται αλλαγές στο χρώμα των νυχιών (λευκονυχία, σταγόνα ελαίου), και δυστροφία των νυχιών (ευθραστότητα, τραχύτητα, ονυχόλυση, υπονύχια υπερκεράτωση). Συνήθως προσβάλλονται περισσότερα από ένα νύχια (4).
- **Η ανάστροφη ψωρίαση (εικόνα 3b)(2):** προσβάλλει τις πτυχές (μεσογλουτιαία, μηροβουβωνικές, υπομαζικές, μασχαλιαίες και οπισθοωτιαία) και είναι συχνότερη σε μεγαλύτερες ηλικίες. Χαρακτηρίζεται από σαφώς αφοριζόμενες ερυθρηματώδεις πλάκες με ελάχιστο ή καθόλου λέπι (4).

- Η **ψωρίαση των γεννητικών οργάνων** μπορεί να προσβάλλει τα γεννητικά όργανα του άνδρα (σώμα του πέους, βάλανο, όσχεο) και της γυναίκας (αιδοίο) (4).
- Η **φλυκταινώδης ψωρίαση (εικόνα 3e)(2)**: χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό φλυκταινών (επάρματα του δέρματος με πύον). Διακρίνεται στην εντοπισμένη και στη γενικευμένη φλυκταινώδη ψωρίαση. Η εντοπισμένη μορφή προσβάλλει τις παλάμες και τα πέλματα (ακροφλυκταίνωση). Η γενικευμένη μορφή χαρακτηρίζεται από γενικευμένη ή και καθολική προσβολή του σώματος, εμφανίζει οξεία, υποξεία ή κεραυνοβόλο πορεία, μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή, και χρειάζεται ο ασθενής να απευθυνθεί αμέσως στο Δερματολόγο (4).
- Η **ερυθροδερμική ψωρίαση (εικόνα 3f)(2)**: αποτελεί την πιο σοβαρή εκδήλωση της ψωρίασης. Χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα όλου του δέρματος, ενώ μπορεί να υπάρχουν και συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετός και κακουχία. Ο ασθενής θα πρέπει να απευθυνθεί αμέσως σε Δερματολόγο, και χρήζει νοσηλείας και υποστήριξης προς αποφυγή επιπλοκών (4).
- Τέλος, η **ψωριασική αρθρίτιδα (εικόνα 3c)(2)** εμφανίζεται στο 10-30% των ψωριασικών ασθενών. Πρόκειται για οροαρνητική αρθρίτιδα που προσβάλλει εξίσου και τα δύο φύλα και εμφανίζεται συχνότερα σε μεγαλύτερες ηλικίες (>40 ετών) και στην ψωρίαση τύπου I. Η ΨΑ είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων, η οποία επηρεάζει πιο συχνά τα χέρια και τα πόδια, αλλά και άλλα μέρη του σώματος, όπως οι τένοντες, οι σύνδεσμοι και η σπονδυλική στήλη. Η ΨΑ οδηγεί σε οίδημα και άλγος των προσβεβλημένων αρθρώσεων και συνήθως τα συμπτώματα εμφανίζονται και εξαφανίζονται σποραδικά, σε διαφορετικές χρονικές περιόδους. Αναπτύσσεται συνηθέστερα, ως αποτέλεσμα της ψωρίασης, όμως είναι επίσης δυνατό να εμφανιστεί και χωρίς να υπάρχουν σημάδια ψωρίασης (5).



Εικόνα 3: Οι διάφοροι τύποι ψωρίασης (2)

1. 3 Επιπολασμός της νόσου

Ο επιπολασμός αναφέρεται στην αναλογία των ατόμων που διαπιστώνεται ότι υποφέρουν από μια πάθηση στον συνολικό αριθμό των ατόμων του υπό μελέτη πληθυσμού.

Η ψωρίαση εμφανίζεται σε όλο τον κόσμο. Εμφανίζεται εξίσου και στα δύο φύλα ανεξαρτήτως εθνικής καταγωγής, σε όλες τις χώρες. Τα δημοσιευμένα δεδομένα για τον επιπολασμό της ψωρίασης στις διάφορες χώρες κυμαίνονται μεταξύ 0,09% και 11,4%. Στις περισσότερες χώρες ο επιπολασμός κυμαίνεται μεταξύ 1,5% και 5%. Υπάρχουν επίσης στοιχεία που δείχνουν ότι επιπολασμός της ψωρίασης ίσως αυξάνεται(6) .

Η ψωρίαση φαίνεται να εκδηλώνεται με τη μεγαλύτερη συχνότητα στους πληθυσμούς της Βόρειας Ευρώπης και με τη μικρότερη στους πληθυσμούς της Ανατολικής Ασίας (6). Η ψωρίαση είναι συχνότερη στην καυκάσια φυλή. Το ποσοστό εμφάνισής της σε Βόρεια Αμερική και Ευρώπη υπολογίζεται 2-3% ενώ στην βόρεια Ευρώπη μπορεί να ανέλθει στο 7%. Στους Ασιάτες η ψωρίαση

εμφανίζεται σε ποσοστό μικρότερο από 1% ενώ στην Αφρική εμφανίζεται συχνότερα στην ανατολική απ' ό τι στη δυτική ακτής (6) .

Η ψωρίαση μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Ενώ ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι η μέση ηλικία έναρξης της ψωρίασης είναι τα 33 έτη και ότι 75% των περιστατικών εμφανίζονται πριν την ηλικία των 46 ετών, άλλες μελέτες έδειξαν ότι η έναρξη της ψωρίασης παρουσιάζει δύο σημεία κορυφής – το πρώτο σε ηλικία μεταξύ 16 και 22 ετών και το δεύτερο μεταξύ 57 και 60 ετών (6) .

Ψωρίαση εμφανίζεται και στα παιδιά. Ωστόσο, υπάρχουν λίγες μελέτες για την επίπτωση ή τον επιπολασμό της ψωρίασης στα παιδιά. Η μεγαλύτερη μελέτη για τον επιπολασμό στα παιδιά πραγματοποιήθηκε στη Γερμανία το 2007. Τα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν από βάση δεδομένων περίπου 1,3 εκατομμυρίων ατόμων μιας ασφαλιστικής εταιρείας, έδειξαν ότι ο επιπολασμός της ψωρίασης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών ήταν 0,40% και ότι αυξανόταν σχεδόν γραμμικά σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Το 2008-2009, μια μελέτη 2. 194 παιδιών στην Αίγυπτο έδειξε ότι ο επιπολασμός της ψωρίασης σε άτομα ηλικίας έως και 18 ετών ήταν 0,05% (6).

2. ΑΙΤΙΕΣ ΨΩΡΙΑΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

2.1 Αιτιοπαθογένεια

Η ακριβής αιτιολογία της ψωρίασης δεν έχει διαλευκανθεί και παραμένει άγνωστη. Πρόκειται για μία πολυπαραγοντική νόσο. Η εκδήλωσή της είναι αποτέλεσμα επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων σε γενετικώς προδιατεθειμένα άτομα γεγονός που οδηγεί σε μία τροποποιημένη ανοσολογική απάντηση (7). Επίσης ο χαρακτήρας της ως φλεγμονώδες νόσημα, την έχει συνδέσει με μια πληθώρα συστηματικών νοσημάτων. Καθώς αυτά εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στους ψωριασικούς ασθενείς, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η σωστότερη προσέγγιση προς την ψωρίαση είναι να την αντιμετωπίσουμε ως τμήμα μιας συστάδας νοσημάτων με κύριο συνδετικό κρίκο τη φλεγμονή (8).

2.2 Κληρονομικοί παράγοντες

Πληθυσμιακές μελέτες δείχνουν σαφώς ότι η συχνότητα εμφάνισης της ψωρίασης είναι μεγαλύτερη μεταξύ των συγγενών πρώτου βαθμού και δεύτερου βαθμού των ασθενών, από ότι στο γενικό πληθυσμό. Η γενετική βάση της νόσου ενισχύεται από μελέτες διδύμων που φανερώνουν δύο έως τρεις φορές υψηλότερο κίνδυνο για ψωρίαση μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων, σε σχέση με τους διζυγωτικούς δίδυμους (9). Σύμφωνα με μελέτες του γονιδιώματος ψωριασικών ασθενών έχουν εντοπιστεί 9 γονιδιακοί τόποι που σχετίζονται με τη νόσο (7). Τα γονίδια αυτά που ονομάζονται PSORS1 έως PSORS9, εμπλέκονται είτε στον πολλαπλασιασμό και τη λειτουργία των κερατινοκυττάρων, είτε στην ανοσολογική απάντηση, την ωρίμανση των T λεμφοκυττάρων και την έκφραση μορίων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC). Το MHC είναι ένα μεγάλο σύμπλεγμα γονιδίων, τα οποία διακρίνονται βάσει των διαφορών στη δομή και στη λειτουργία τους, σε τρεις τάξεις (I, II και III). Δύο από αυτές τις τάξεις, η τάξη I και η τάξη II, αντιστοιχούν στα γονίδια των λευκοκυτταρικών αντιγόνων του ανθρώπου (Human Leukocyte Antigen, HLA). Συγκεκριμένα αλληλόμορφα του HLA έχουν δείξει ισχυρή συσχέτιση με ορισμένα νοσήματα.

Από μελέτες που έγιναν διαπιστώθηκε μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ψωρίασης και του αλληλομόρφου HLA-Cw6. Πιο συγκεκριμένα το HLA-Cw6 έχει συσχετιστεί με την πρώιμη έναρξη της χρόνιας ψωρίασης κατά πλάκας και με τη σταγονοειδή ψωρίαση. Ο γενετικός τόπος PSORS1 που βρίσκεται στο χρωμόσομα 6p εμπλέκεται στην έκφραση μορίων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας κλάσης I, όπως το HLA-Cw6. Θεωρείται ο σημαντικότερος και οι περισσότερες έρευνες εστιάζονται στην ταυτοποίηση του γονιδίου (ή των γονιδίων) που σχετίζονται με την ψωρίαση στην περιοχή αυτή. Το συγκεκριμένο γονίδιο εμφανίζεται σε ποσοστό 35-50% σε άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό και συνδέεται σημαντικά με ορισμένες μορφές ψωρίασης, όπως η σταγονοειδής και η πρώιμης έναρξης κατά πλάκας ψωρίαση.

2.3 Εκλυτικοί παράγοντες

Εκτός από τους γενετικούς, οι εκλυτικοί παράγοντες, οι οποίοι προέρχονται είτε από το περιβάλλον με άμεση επίδραση στο δέρμα, είτε επιδρούν μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας, παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου (7) και παρουσιάζονται παρακάτω.

Στρεπτοκοκκική λοίμωξη: Συνήθης αιτία για πονόλαιμο και φαρυγγοαμυγδαλίτιδες, αποτελεί εκλυτικό παράγοντα εμφάνισης σταγονοειδούς ψωρίασης, σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες (7).

Ορμονικοί παράγοντες: Υπάρχει μια έξαρση της εμφάνισης της ψωρίασης κατά την εμμηναρχή (όταν ξεκινά η περίοδος) και την εμμηνόπαυση (όταν η περίοδος σταματά). Επιπρόσθετα παρατηρείται βελτίωση κατά την εγκυμοσύνη (7).

Φάρμακα: Ορισμένα φάρμακα όπως το λίθιο, οι β αδρενεργικοί αναστολείς, οι αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ανθελονοσιακά αλλά και η απότομη διακοπή των συστηματικών κορτικοστεροειδών μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση της ψωρίασης ή να επιδεινώσουν την ήδη υπάρχουσα ψωρίαση (7).

Ο τραυματισμός: Είναι γνωστό ότι μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ψωριασικών βλαβών μέσω του φαινομένου Koebner.

Ψυχολογικοί παράγοντες (άγχος, stress): Σε ορισμένους ανθρώπους παρατηρείται επιδείνωση της ψωρίασης όταν βρίσκονται υπό συνθήκες έντονου άγχους αλλά και μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία (7).

Αλκοόλ και κάπνισμα: Φαίνεται πως το αλκοόλ και το κάπνισμα συμβάλουν περισσότερο στην επιδείνωση της νόσου (7).

2.4 Ανοσοπαθοφυσιολογία της ψωρίασης

Το δέρμα αποτελείται από 3 στοιβάδες: την εξωτερική στοιβάδα ή επιδερμίδα, την ενδιάμεση στοιβάδα ή χόριο και την εσωτερική στοιβάδα ή υποδερμίδα. Η επιδερμίδα είναι ένα διαστρωματικό πλακώδες επιθήλιο που αποτελείται από κερατινοκύτταρα, τα οποία υποβάλλονται σε αυστηρές ρυθμίσεις προγραμματισμού και διαφοροποίησης ώστε να σχηματίσουν ένα μηχανικό, διαπερατό και αντιμικροβιακό εμπόδιο στο εξωτερικό περιβάλλον. Η σημασία ενός ακέραιου δερματικού φραγμού υποστηρίζεται από στοιχεία που δείχνουν ότι γενετική ανεπάρκεια της λειτουργίας φραγμού του δέρματος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο φλεγμονώδους νόσου του δέρματος. Η ισορροπία μεταξύ πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης στα κύτταρα της επιδερμίδας διαταράσσεται στην ψωρίαση (10). Στην ψωρίαση τα κερατινοκύτταρα έχουν ένα ενεργοποιημένο φαινότυπο που είναι παρόμοιος με την κατάστασή τους κατά τη διάρκεια της επούλωσης τραύματος. Τα κερατινοκύτταρα παράγουν μεσολαβητές που ενεργοποιούν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και των ενδοθηλιακών κυττάρων στο χόριο. Επιπλέον, κυτταροκίνες που προέρχονται από λευκοκύτταρα μπορούν να ενεργοποιήσουν τα κερατινοκύτταρα (1).

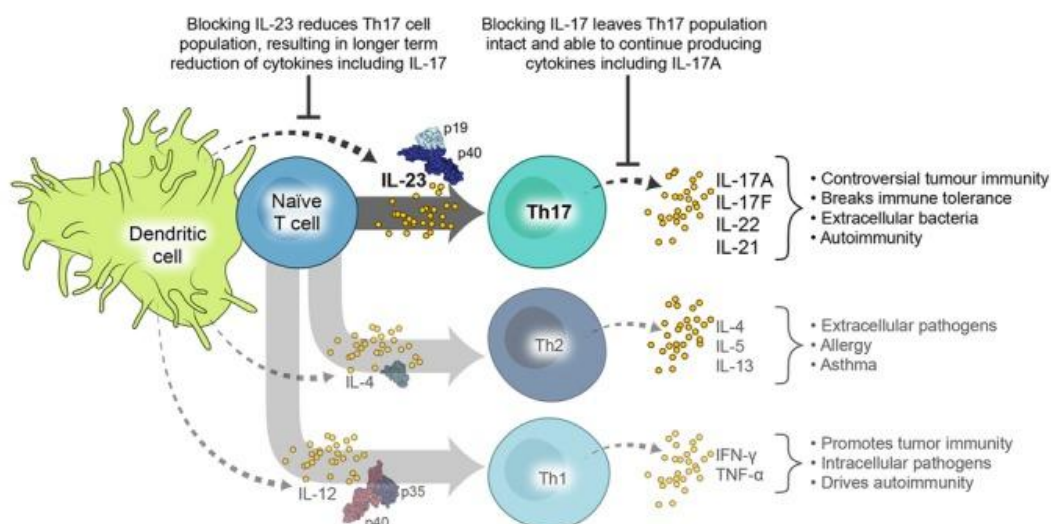
Το ανοσοποιητικό σύστημα εμπλέκεται έντονα στην παθογένεση της ψωρίασης, επάγοντας τόσο την επίκτητη ανοσία μέσω T-κυττάρων όσο και την έμφυτη ανοσία, που περιλαμβάνει αντιγόνο-παρουσιαστικά κύτταρα (antigen-presenting cell ή APCs), ουδετερόφιλα, μαστοκύτταρα και κερατινοκύτταρα. Τα διηθούμενα μακροφάγα σε ψωριασικές πλάκες συσσωρεύονται κατά μήκος της βασικής μεμβράνης της επιδερμίδας. Τα λευκοκύτταρα στρατολογούνται στο δέρμα με μετανάστευση μέσω ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα λευκοκύτταρα του δέρματος μπορεί επίσης να επεκταθούν και να

δημιουργηθούν τα πυκνά διηθήματα που παρατηρούνται σε ψωριασικές βλάβες. Επιπλέον σε φυσιολογικό δέρμα ένας σημαντικός αριθμός των T κυττάρων βρίσκονται στο χόριο αλλά δεν υπάρχουν σχεδόν καθόλου T κύτταρα στην επιδερμίδα. Στις ψωριασικές δερματικές αλλοιώσεις, και τα CD4+ και CD8+ υποσύνολα των T κυττάρων είναι παρόντα, με τα CD8+ κύτταρα να επικρατούν στην επιδερμίδα.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό γνώρισμα της ψωριασικής επιδερμίδας είναι ο μετασχηματισμός του τοπικού μικροαγγειακού συστήματος. Στον μετασχηματισμό αυτό μεγάλο ρόλο παίζει η αυξημένη έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular endothelial growth factor, VEGF). Σε αντίθεση με την μικροαγγείωση του φυσιολογικού δέρματος, η ψωριασική μικροαγγείωση χαρακτηρίζεται από ελικοειδή και διαπερατά αιμοφόρα αγγεία που διευκολύνουν τη μετακίνηση των λευκοκυττάρων στην περιοχή της φλεγμονής του δέρματος με ψωρίαση. Ο VEGF και οι αγγειοποιητίνες είναι μερικοί από τους παράγοντες που θεωρείται ότι είναι υπεύθυνοι για αυτές τις αγγειακές αλλαγές στην ψωρίαση (9).

Η επίδραση των διάφορων περιβαλλοντικών παραγόντων στο δέρμα γενετικώς προδιαθετιμένων ασθενών οδηγεί στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η IL-1, η IL-6 και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων άλφα (Tumor necrosis factor alpha, TNF α), από τα κερατινοκύτταρα της επιδερμίδας (9). Ο TNF α είναι μία προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που παράγεται από τα κερατινοκύτταρα και ενεργοποιεί τα δενδριτικά κύτταρα, τα B και T λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα φυσικούς φονείς (natural killers, NK). Επίσης προάγει την έκφραση μορίων ιστοσυμβατότητας (MHC), την αγγειογένεση ενώ αυξάνει την παραγωγή IL-6 και IL-1(11). Παίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη της φλεγμονώδους απάντησης και στη διαίωνιση της φλεγμονής. Τα διεγερμένα δενδριτικά κύτταρα μεταφέρονται μέσω των λεμφαγγείων στους επιχώριους λεμφαδένες όπου διεγείρουν τα παρθένα T λεμφοκύτταρα. Πιο συγκεκριμένα τα μυελωειδή δερματικά κύτταρα ((CD11c+)DCs) αποκτούν έναν φλεγμονώδη φαινότυπο (TIP-DCs) και παράγουν IL-23, IL-12, IL-4 και TNF- α . Η IL-23 διαμεσολαβεί στην διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των T-βοηθητικών Th(17) κυττάρων ενώ οι IL-4 και IL-12 διαμεσολαβούν στην διαφοροποίηση και

ενεργοποίηση των Th(2) και Th(1) T-βοηθητικών κυττάρων (εικόνα 4)(12) . Τα ενεργά Th (1) και Th (2) και Th (17) κύτταρα επιστρέφουν στο δέρμα μέσω της λεμφικής και αιματικής κυκλοφορίας, όπου εκλύουν κυτταροκίνες, λεμφοκίνες και χημειοκίνες όπως, IL-2, IL-8, IL-17, IL-21, IL-22, TNF α , IFN γ , GM-CSF κ.α. με τις οποίες αλληλεπιδρούν με τα κερατινοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και άλλα δομικά στοιχεία και κύτταρα του χορίου(11). Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι η συσσώρευση στην περιοχή της βλάβης κυτταροκινών, αυξητικών αλλά και χημειοτακτικών παραγόντων που οδηγούν τελικά στην υπερπλασία των τριχοειδών του ανώτερου χορίου και στην προσέλκυση επιπλέον φλεγμονωδών κυττάρων που συμβάλουν στην διαίونيση της φλεγμονής.



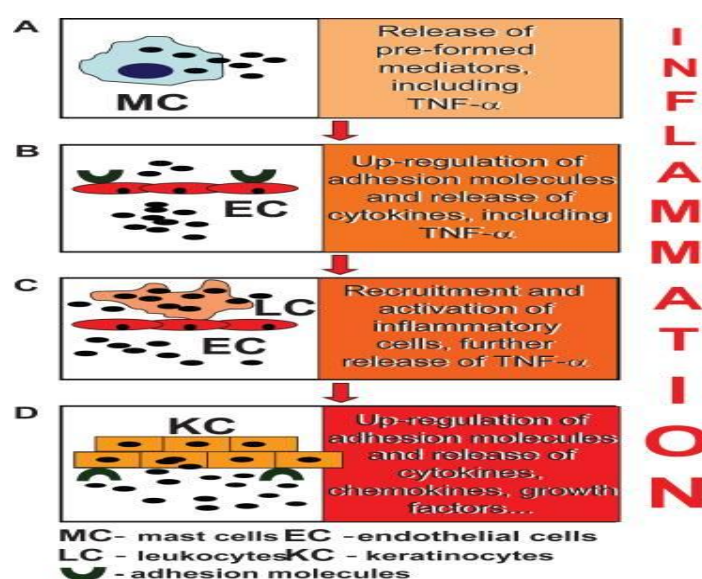
Εικόνα 4. Προφίλ έκκρισης κυτταροκινών από διαφοροποιημένα T κύτταρα (12)

2.4.1 Ρόλος του TNF α στην ψωρίαση και ενδοκυττάρια σηματοδότηση

Ο κεντρικός ρόλος αυτής της κυτταροκίνης στην ψωρίαση ήρθε στο φως ύστερα από μελέτη της αποτελεσματικότητας των βιολογικών θεραπειών κατά του TNF- α (13). Όλοι οι κυτταρικοί τύποι μπορούν να εκφράσουν τον TNF- α , ωστόσο τα ενεργοποιημένα δενδριτικά κύτταρα, τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα και τα T κύτταρα αποτελούν τις πλουσιότερες

πηγές. Ο TNF- α επάγει την λειτουργική ωρίμανση όλων των υποπληθυσμών των T κυττάρων.

Στα πρώτα στάδια της απόκρισης του δέρματος σε φυσικές και χημικές προσβολές, τα περιαγγειακά μαστοκύτταρα αποκοκκίζονται, απελευθερώνοντας μια πληθώρα μεσολαβητών στους οποίους περιλαμβάνεται και ο TNF- α (Εικόνα 5A). Αυτοί οι μεσολαβητές προκαλούν ταχεία ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία ακολούθως εκφράζουν μόρια προσκόλλησης και παράγουν κυτοκίνες (Εικόνα 5B). Αυτή η ρύθμιση ευνοεί την προσκόλληση λευκοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο και την εξαγγείωση (Εικόνα 5C). Τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα που μεταφέρονται στο δέρμα απελευθερώνουν τεράστιες ποσότητες TNF- α . Τα επιδερμικά κερατινοκύτταρα ανταποκρίνονται στον TNF- α απελευθερώνοντας άλλες προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, χημειοκίνες και αυξητικούς παραγόντες (Εικόνα 5D) (13). Οι αυξητικοί παράγοντες περιλαμβάνουν αγγειακούς ενδοθηλιακούς αυξητικούς παράγοντες και τις αγγειοχειρίτινες που είναι υπεύθυνες για τον χαρακτηριστικό ανώμαλο δερματικό αγγειακό πολλαπλασιασμό και αγγειογένεση.

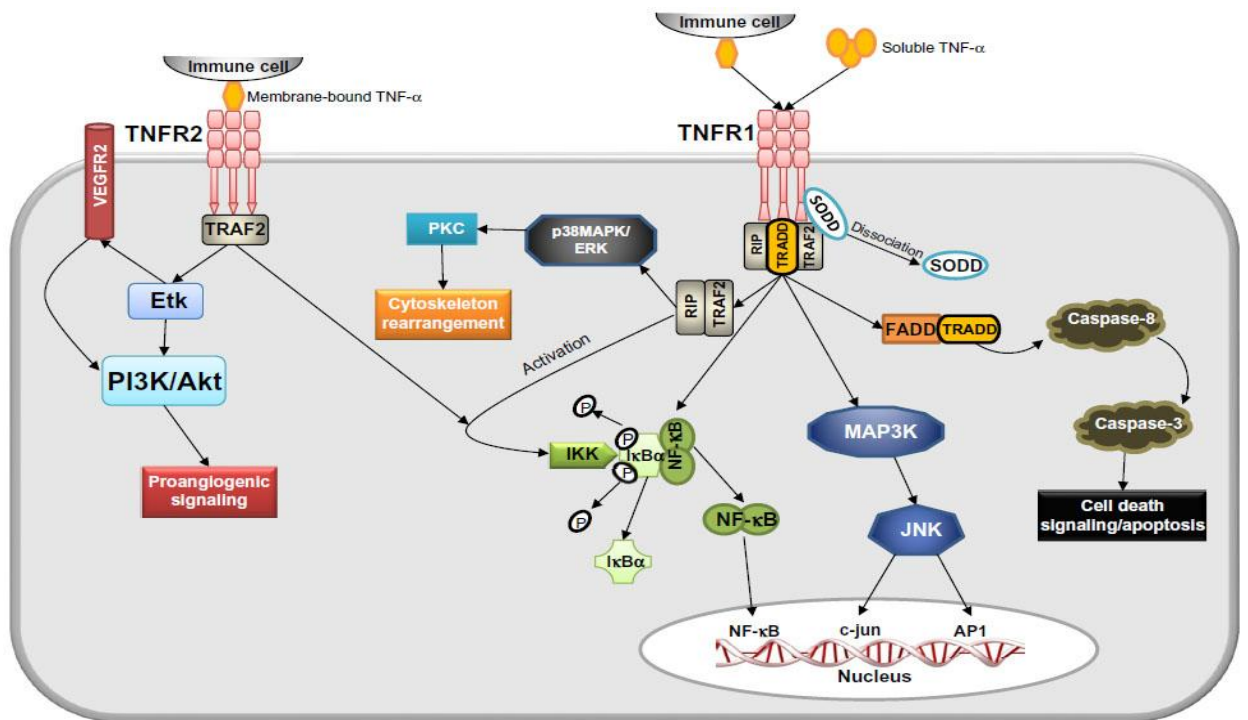


Εικόνα 5. Καταρράκτης διαμεσολαβούμενων από TNF- α φλεγμονωδών αντιδράσεων στο δέρμα. A) Τα περιαγγειακά μαστοκύτταρα αποκοκκίζονται, απελευθερώνοντας μια πληθώρα μεσολαβητών στους οποίους περιλαμβάνεται και ο TNF- α . B) Αυτοί οι μεσολαβητές προκαλούν ταχεία ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία ακολούθως εκφράζουν μόρια προσκόλλησης και παράγουν κυτταροκίνες. C) Αυτή η ρύθμιση ευνοεί την προσκόλληση λευκοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο και την εξαγγείωση. D) Τα επιδερμικά κερατινοκύτταρα ανταποκρίνονται στον TNF- α

απελευθερώνοντας άλλες προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, χημειοκίνες και αυξητικούς παράγοντες.(8)

TNF-α σηματοδότηση

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα (TNF-α) περιγράφηκε το 1975 ως κυκλοφορούσα κυτταροκίνη με δράση κατά των όγκων (14). Αρχικά, ο TNF-α θεωρήθηκε ότι παράγεται από ανοσολογικά κύτταρα, κυρίως από ενεργοποιημένα μακροφάγα και λεμφοκύτταρα, αλλά μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν πως ο TNFα εκφράζεται επίσης σε ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα, κύτταρα λείων μυών, και καρδιομυοκύτταρα (15). Πρόσφατες έρευνες έδειξαν επίσης ότι ο TNF-α είναι μία βασική προφλεγμονώδης κυτταροκίνη με κεντρικό ρόλο στην έμφυτη ανοσία, που αυξάνει την έκφραση των γονιδίων που απαιτούνται για τον έλεγχο της φλεγμονής και του τραυματισμού των ιστών, ύστερα από πρόσδεση σε ειδικούς υποδοχείς (16). Ο TNF- α εκφράζεται ως διαμεμβρανική πρωτεΐνη μήκους 26 kDa διατεταγμένη σε σταθερά ομοτριμερή που είναι βιολογικώς δραστικά. Κατά την πρωτεολυτική διάσπαση από το ένζυμο μεταλλοπρωτεάση TACE, η διαλυτή πλέον κυτταροκίνη απελευθερώνεται στον εξωκυττάριο χώρο και ενεργοποιεί δύο διαφορετικούς υποδοχείς, τον TNFR1(p55) και TNFR2(p75). Ο TNFR1 εκφράζεται σχεδόν σε όλα τα κύτταρα και ενεργοποιείται τόσο από τη διαλυτή όσο και από την μεμβρανική μορφή του TNFα ενώ ο TNFR2 εκφράζεται κυρίως στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και της καρδιάς όπου ενεργοποιείται μόνο από την μεμβρανική μορφή του TNFα. Και οι δύο υποδοχείς του TNFα δεν έχουν ενδογενή ενζυμική δραστηριότητα και απαιτούν την προσέλκυση προσαρμοστικών παραγόντων για την έναρξη της ενδοκυττάριας σηματοδότησης (17). Κατά την πρόσδεση του TNF-α, ο TNFR1 σχηματίζει τριμερή οδηγώντας σε απόσπαση της ανασταλτικής πρωτεΐνης SODD από τον ενδοκυττάριο νεκρό τομέα. Αυτό το γεγονός επιτρέπει στον TRADD προσαρμοστικό παράγοντα να δεσμεύεται στον νεκρό τομέα και να επάγει ακολούθως την ενδοκυττάρια σηματοδότηση από τον πυρηνικό παράγοντα κάπα Β (NP-κΒ), τις ενεργοποιημένες από μιτογόνους παράγοντες πρωτεϊνικές κινάσες (MAPK) και τις κασπάσες (Εικόνα 11)(18)(19).

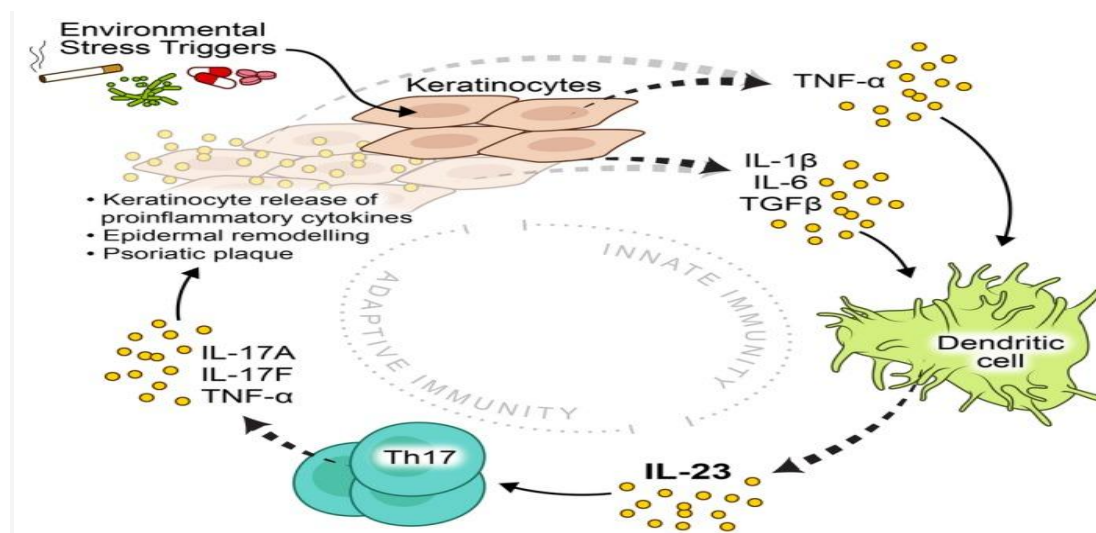


Εικόνα 6. Μεταγωγή σήματος από τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNF- α). Ο TNF- α (διαλυτός ή συνδεδεμένος με μεμβράνη) ενεργοποιεί δύο διαφορετικούς υποδοχείς TNF, δηλ. τους TNFR1 και TNFR2 υποδοχείς. Μετά τη πρόσδεση του TNF- α , ο TNFR1 προσελκύει διακριτούς προσαρμοστικούς παράγοντες (TRAF2, TRADD) στον ενδοκυττάριο νεκρό τομέα, ενεργοποιώντας έτσι τρεις κύριες οδούς σηματοδότησης: το σηματοδοτικό μονοπάτι του NF- κ B, των MAPK / C-Jun και των κασπασών. Η ενεργοποίηση του TNFR2 με τον μεμβρανικό TNF- α οδηγεί στην ενεργοποίηση της οδού PI3K / Akt που προάγει την αγγειογένεση (π.χ., VEGF / VEGFR2) και επιπλέον παρεμβαίνει στην NF- κ B σηματοδότηση (18)

2.4.2 Ρόλος των IL-12/23 και IL-17 στην ψωρίαση και ενδοκυττάρια σηματοδότηση

Η ψωρίαση θεωρήθηκε αρχικά, βάσει των ιστολογικών δεδομένων, μια ασθένεια προερχόμενη από τη δυσλειτουργία του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων. Ωστόσο, νεότερες έρευνες έδειξαν πως πρόκειται για μία ανοσολογικά διαμεσολαβούμενη νόσο (immune-mediated inflammatory disorder, IMID) με δερματικές εκδηλώσεις (20). Κυτταροτοξικά T κύτταρα εντοπίστηκαν στα τριχοειδή αγγεία, στο δέρμα και στην επιδερμίδα ψωριασικών βλαβών, οδηγώντας στην ανάπτυξη θεραπειών που στοχεύουν στα T κύτταρα. Th1 και Th2 κύτταρα που αποτελούν υπερπληθυσμούς T κυττάρων ταχτοποιήθηκαν βάσει του είδους κυτταροκινών που εκκρίνουν. Τα Th1

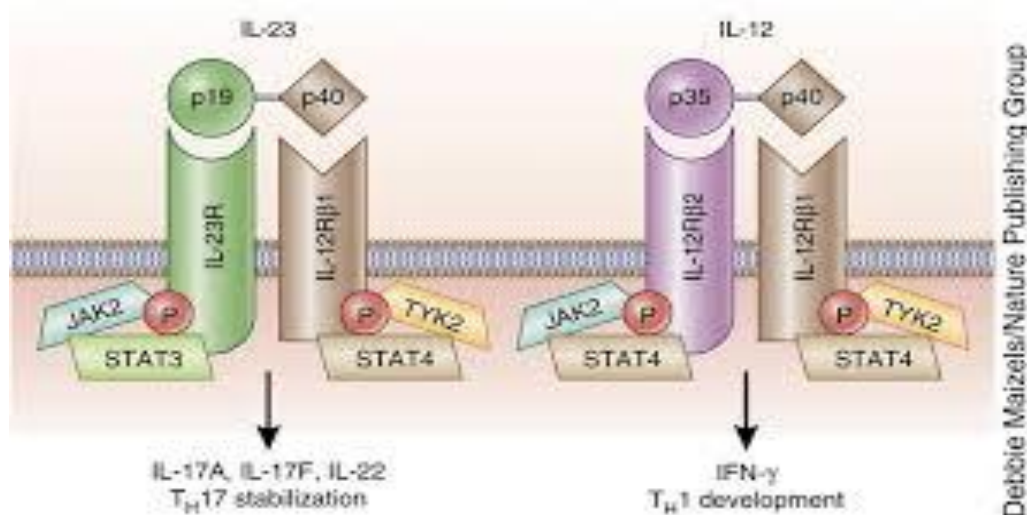
κύτταρα εκκρίνουν IFN γ , TNF α και IL-2 ενώ τα Th2 εκκρίνουν IL-4, -5, -10 και 13. Η διαφοροποίηση των ανώριμων T κυττάρων επάγεται από κυτταροκίνες . Η IL-12 επάγει τη διαφοροποίηση σε Th1 και η IL-4 επάγει τη διαφοροποίηση σε Th2. Θεωρήθηκε λοιπόν πως η ψωρίαση διαμεσολαβείται από Th1 κύτταρα εφόσον στις ψωριασικές αλλοιώσεις εντοπίστηκαν μεγάλες ποσότητες του TNF α και της υπομονάδας p50 της IL-12. Ακολούθως ανακαλύφθηκε η IL-23 αποτελούμενη από μία υπομονάδα p19 και μία υπομονάδα p50 την οποία μοιράζεται με την IL-12. Αυτή η κοινή υπομονάδα οδήγησε τελικά στο συμπέρασμα πως η IL-23 πιθανόν να παίζει σημαντικότερο ρόλο στην παθογένεση της νόσου από την IL-12. Επιπλέον στις διάφορες μορφές ψωρίασης βρέθηκαν αυξημένα τα επίπεδα της υπομονάδας p50 και p19 όχι όμως της υπομονάδας p 35 της IL-12, αναδεικνύοντας κατά αυτόν τον τρόπο το ρόλο της IL-23 στην ψωρίαση (20). Η IL-23 επάγει τη διαφοροποίηση των ανώριμων T κυττάρων σε Th17 κύτταρα που χαρακτηρίζονται από την έκκριση της προφλεγμονώδους κυτταροκίνης, IL-17 που ενισχύει περαιτέρω την ανοσολογική απάντηση (εικόνα 7)(12).



Εικόνα 7. Τρέχον μοντέλο της παθοφυσιολογίας της ψωρίασης. Η IL-23 συνδέει τη φυσική με την επίκτητη ανοσία και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση ανώριμων T κυττάρων σε Th17 κύτταρα. Τα αυξημένα επίπεδα της IL-17 επιτείνουν την παθολογική απόκριση των κερατινοκυττάρων οδηγώντας στο σχηματισμό της ψωριασικής πλάκας. IL, ιντερλευκίνη; Th, T-βοηθητικό κύτταρο; TGF, παράγοντα ανάπτυξης μετασχηματισμού; TNF, παράγοντας νέκρωσης όγκου (12).

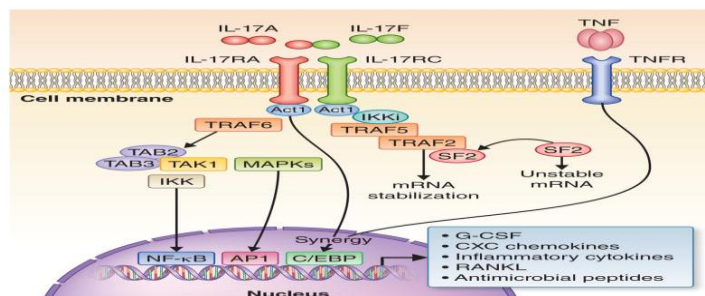
IL12/23 & IL 17 σηματοδότηση

Οι κυτταροκίνες IL-12 και IL-23 εκκρίνονται από τα δενδριτικά κύτταρα και τα ιστικά μακροφάγα (16). Η IL-12 αποτελείται από δύο υπομονάδες, την υπομονάδα p40 ή οποία συνδέεται με την υπομονάδα p35 και ασκεί τη δράση της μέσω πρόσδεσης σε έναν ετεροδιμερή μεμβρανικό υποδοχέα που αποτελείται από τις υπομονάδες IL-12Rβ1 και IL-12 Rβ2. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα, διεγείρει τη δραστηριότητα της τυροσινικής κινάσης 2 (TYK2) και της Janus κινάσης (JAK 2) οδηγώντας σε φωσφορυλίωση και την ενεργοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων STAT1, STAT3, STAT 5 και κυρίως STAT4. Η IL 23 αποτελείται από τις υπομονάδες p19 και p40 (κοινή υπομονάδα με IL-12) και ασκεί τη δράση της μέσω πρόσδεσης με τον ετεροδιμερή μεμβρανικό υποδοχέα που συγκροτείται από τις υπομονάδες IL-23R και IL-12Rβ1. Όμοια με την IL-12, η IL-23 ενεργοποιεί μέσω των τυροσινικών κινάσεων τους μεταγραφικούς παράγοντες STAT, κυρίως όμως τον STAT3 μεταγραφικό παράγοντα. Η IL-12 επάγει τη διαφοροποίηση των παρθένων T βοηθητικών κυττάρων σε Th1 κύτταρα που παράγουν κυρίως ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) ενώ η IL-23 οδηγεί σε διαφοροποίηση των παρθένων T βοηθητικών κυττάρων σε Th17 κύτταρα που παράγουν κυρίως IL-17A, IL-17F και IL-22(εικόνα 8)(12).



Εικόνα 8. Σχηματική απεικόνιση των κυτταροκινών, IL-12 και IL-23, των υποδοχέων τους και των σηματοδοτικών ενδοκυττάρων μονοπατιών.

Η IL-17A και η IL-17F σχηματίζουν ομοδιμερή ή ετεροδιμερή σύμπλοκα (IL17A/7) και προσδένονται σε ένα διαμεμβρανικό υποδοχέα δύο υπομονάδων (IL-17RA/IL-17RC) που εκφράζεται σε όλα τα κύτταρα (εικόνα 9)(21). Με την ενεργοποίηση του υποδοχέα, προσελκύεται ο προσαρμοστικός παράγοντας Act1, που ακολούθως προσελκύει τον προσαρμοστικό παράγοντα TRAF6 (παράγοντας σχετιζόμενος με παράγοντα νέκρωσης των όγκων-6) οδηγώντας στην ενεργοποίηση της NF-κΒ διαμεσολαβούμενης ενδοκυττάριας σηματοδότησης. Πιο συγκεκριμένα ο παράγοντας TRAF6 προσελκύοντας την κινάση TAK1 και τους προσδέτες της, TAB2 και TAB3 οδηγεί στην ενεργοποίηση του αναστολέα του NF-κΒ συμπλόκου συμβάλλοντας έτσι στην μετατόπιση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ στον πυρήνα των κυττάρων. Ο παράγοντας TRAF 6, επιπλέον συμβάλλει στην ενεργοποίηση της σηματοδότησης των MAP κινασών που καταλήγει στην ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα AP1. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα της IL-17 οδηγεί επιπλέον στην προσέλκυση της σχετιζόμενης με IKK κινάσης (IKK γ), στο σύμπλοκο IL-17 υποδοχέα-Act1. Η IKK γ στη συνέχεια, φωσφορυλιώνει τον προσαρμοστικό παράγοντα Act 1, δημιουργώντας έτσι μία θέση πρόσδεσης των παραγόντων TRAF2 και TRAF5. Το σύμπλοκο Act-1-TRAF2-TRAF6 που δημιουργείται προσλαμβάνει τον παράγοντα SF2, οδηγώντας στην σταθεροποίηση γονιδίων στόχων στο Mrna (π.χ χημειοκίνες). Ένα ακόμη σημαντικό σηματοδοτικό μονοπάτι που διεγείρεται από το σύμπλοκο υποδοχέα IL-17-Act1 είναι η πρωτεΐνη C/EBP. Η ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα, της Ap1 πρωτεΐνης και της C/EBP πρωτεΐνης επάγει την έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές και χημειοκίνες εξειδικευμένες στην προσέλκυση ουδετερόφιλων (17).



Εικόνα 9. Σχηματική απεικόνιση των σηματοδοτικών ενδοκυττάρια μονοπατιών που ενεργοποιούνται από την IL-17 (21).

2.5 Συνοδά νοσήματα

Σύμφωνα με σύγχρονες έρευνες η ψωρίαση δεν θεωρείται πλέον μία νόσος που προσβάλει μόνο το δέρμα, αλλά πρόκειται για συστηματική νόσο που εκδηλώνεται και στο δέρμα. Έχει αποδειχθεί πως ασθενείς με ψωρίαση έχουν υψηλότερο κίνδυνο συστηματικών συνοσηροτήτων όπως η καρδιαγγειακή νόσος, το μεταβολικό σύνδρομο, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η νόσος του Chron (εικόνα 10). Η συμμετοχή της φλεγμονής αποτελεί κοινό μηχανισμό που συνδέει την ψωρίαση με αυτά τα νοσήματα.



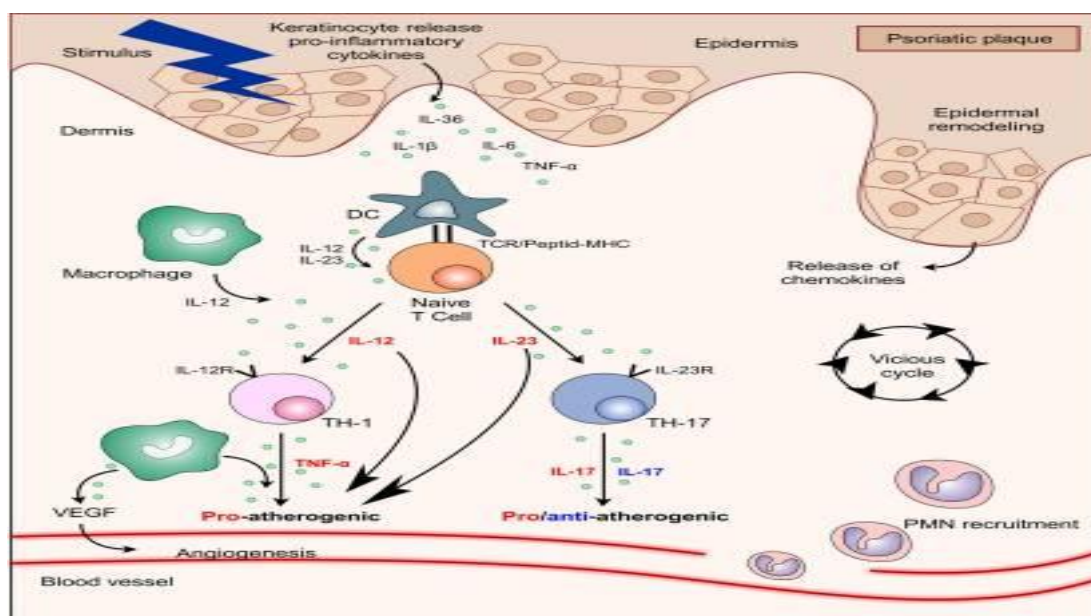
Εικόνα 10. Συνοδά νοσήματα της ψωρίασης

2.5.1 Ψωρίαση και καρδιαγγειακή νόσος

Είναι αποδεκτή πλέον η σύνδεση που υπάρχει μεταξύ της ψωρίασης και της εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων (22). Η σχέση μεταξύ ψωρίασης και αυξημένου κίνδυνου εκδήλωσης σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων μελετήθηκε για δεκαετίες. Ωστόσο οι Mc Donald και Calabresi ήταν οι πρώτοι που απέδειξαν πως ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών διαταραχών ήταν 2.2 φορές μεγαλύτερος σε περισσότερους από 300 νοσηλευόμενους ασθενείς με ψωρίαση συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου που εμφάνιζαν άλλου τύπου δερματικές παθήσεις (23). Από τότε πολλές μελέτες επιβεβαίωσαν αυτά τα ευρήματα, αποδεικνύοντας πως οι ασθενείς με ψωρίαση έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρές καρδιαγγειακές εκδηλώσεις, όπως απόφραξη του μυοκαρδίου και έμφραγμα. Σε μία πρόσφατη μελέτη συγκρίθηκε η

δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου και των αιμοφόρων αγγείων σε ασθενείς με ψωρίαση με αυτή των ασθενών με στεφανιαία νόσο (24). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως ασθενείς με ψωρίαση και ασθενείς με στεφανιαία νόσο εμφάνισαν παρόμοιες ανωμαλίες του αρτηριακού τοιχώματος, δυσλειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας και παρόμοια βλάβη της αριστερής κοιλίας, εξαιτίας όμοιων επιπέδων φλεγμονής και οξειδωτικού στρες, υποδηλώνοντας πως η ψωρίαση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Παράλληλα, από άλλες έρευνες που διεξήχθησαν, η ψωρίαση αναγνωρίστηκε ως ένας πιθανός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και στεφανιαίας νόσου, ιδιαίτερα σε νέους ασθενείς με ψωρίαση. Επιπλέον, ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με σοβαρού τύπου ψωρίαση (25).

Η κύρια υπόθεση, είναι πως η χρόνια φλεγμονή που παρατηρείται στην ψωρίαση, δεν περιορίζεται μόνο στο δέρμα αλλά μοιράζεται κοινούς συστηματικούς μηχανισμούς με άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις όπως είναι η αθηροσκλήρωση, που αποτελεί τον υποκείμενο μηχανισμό ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου (εικόνα 11) (22). Για να κατανοήσουμε για ποιο λόγο η ψωρίαση μπορεί να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης, χρειάζεται να εντοπίσουμε τους κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Και στις δύο περιπτώσεις, το προφίλ των προφλεγμονωδών κυτταροκινών είναι αξιοσημείωτα όμοιο (πχ. IL-17, IL-12, IL-6 και TNFα), με παρόμοια διήθηση T κυττάρων, μακροφάγων και μονοκυττάρων. Επιπλέον και οι δύο παθήσεις παρουσιάζουν ομοιότητες στην ενεργοποίηση T λεμφοκυττάρων, με διαφοροποίηση σε T βοηθητικά κύτταρα Th (1) και Th (17) ενώ παράλληλα και οι δύο χαρακτηρίζονται από αυξημένη τοπική και συστηματική έκφραση μορίων προσκόλλησης και ενδοθηλινών (26). Έτσι, παρατηρούνται μετατοπίσεις φλεγμονωδών κυττάρων μεταξύ ψωριασικού δέρματος, περιφερικής κυκλοφορίας και αθηρωματικών πλακών στεφανιαίας αγγείωσης, προκαλούμενες από την απελευθέρωση κυτταροκινών που προέρχονται από το δέρμα και από φλεγμονώδεις μεσολαβητές που απελευθερώνονται από τις ψωριασιακές δερματικές βλάβες στην κυκλοφορία, ταυτόχρονα με την έκφραση μορίων κυτταρικής προσκόλλησης (26).



Εικόνα 11. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ κύριων κυτταρικών τύπων και κυτταροκινών που υπάρχουν στην ψωριασική πλάκα, δείχνοντας την λειτουργική τους σημασία στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. Συντομογραφίες: DC, δενδριτικό κύτταρο; IL, ιντερλευκίνη; MHC, κύριο σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας; PMN, πολυμορφοπύρρηνο; TCR, υποδοχέας α κυττάρων T; Th, βοηθητικό T κύτταρο; TNF παράγοντας νέκρωσης όγκου; VEGF αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (22).

Συμπερασματικά, η ψωρίαση και η στεφανιαία νόσος μοιράζονται κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς όπως η φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και η γενετική προδιάθεση (27). Και οι δύο νόσοι χαρακτηρίζονται από την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων, την έκφραση μορίων προσκόλλησης, φλεγμονωδών δεικτών (πχ. IL-17, IL-12, IL-6 και TNF-α) όπως και την αγγειογένεση.

Το γεγονός πως η ψωρίαση συνδέεται πλέον με αυξημένα περιστατικά εμφράγματος μυοκαρδίου και καρδιαγγειακών διαταραχών , εγείρει το ερώτημα αν η θεραπεία της δερματικής αυτής νόσου μπορεί να αποτρέψει την καρδιακή προσβολή και να μειώσει τον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών επιπλοκών. Επιπλέον, η υπόθεση πως ο καταρράκτης φλεγμονωδών αντιδράσεων που ενεργοποιείται στην ψωρίαση συμβάλει στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης θέτει τις βάσεις για την υπόθεση ότι η αντιφλεγμονώδης θεραπεία της ψωρίασης θα μπορούσε θεωρητικά να συμβάλει στην αναστολή της αθηροσκλήρωσης και να μειώσει τον κίνδυνο σοβαρών καρδιαγγειακών

επεισοδίων (28). Πρώτοι ο Prodanovich et al. ανέφεραν ότι η θεραπεία με μεθοτρεξάτη (MTX), ειδικά όταν χρησιμοποιήθηκε σε χαμηλές δόσεις και σε συνδυασμό με συμπληρωματική αγωγή με φυλλικό οξύ, κατάφερε να μειώσει το ποσοστό αγγειακής νόσου σε ασθενείς με ψωρίαση ή ρευματοειδή αρθρίτιδα (29). Μία επακόλουθη μετα-ανάλυση 10 μελετών επιβεβαίωσε τα στοιχεία αυτά καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η χρήση MTX είχε ως αποτέλεσμα 21% χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και 18% χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου (30). Σε μεταγενέστερες μελέτες συγκρίθηκε ο κίνδυνος ανάπτυξης σοβαρών καρδιαγγειακών επιπλοκών μεταξύ ασθενών με ψωρίαση που έλαβαν μεθοτρεξάτη και ασθενών που έλαβαν αγωγή με κάποιον άλλο μη βιολογικό θεραπευτικό παράγοντα όπως ρετινοειδή, κυκλοσπορίνη και φωτοθεραπεία. Οι μελέτες έδειξαν σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών καρδιαγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς που έλαβαν μεθοτρεξάτη συγκριτικά με τους υπόλοιπους (28).

Με την εισαγωγή βιολογικών θεραπειών, βελτιώθηκαν σημαντικά οι προσδοκίες για τη θεραπεία της ψωρίασης και το μακροχρόνιο έλεγχο της νόσου καθώς και για καλύτερα αποτελέσματα στη μείωση καρδιαγγειακών επιπλοκών. Σε μία πρόσφατη μελέτη διερευνήθηκε η επίδραση που έχει η αναστολή της IL-12/23 στην λειτουργία της αριστερής κοιλίας και των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν την καρδιά, σε ασθενείς με ψωρίαση. Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη έλαβαν αγωγή είτε με αναστολείς της IL-12/23 (ουστεκινουμάμπη), είτε με αναστολείς του TNF-α (ετανερσέπτη), είτε με κυκλοσπορίνη, με τυχαιοποιημένη διαδικασία και ακολούθως συγκρίθηκαν διάφοροι αντιπροσωπευτικοί δείκτες της δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου και των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν την καρδιά. Η μελέτη έδειξε πως η αυξημένη δραστηριότητα της IL-12 παίζει κεντρικό ρόλο στην μείωση της αρτηριακής ελαστικότητας και της στεφανιαίας αιματικής ροής και στην δυσπλασία του μυοκαρδίου. Η αναστολή της IL-12 οδήγησε σε πιο σημαντική βελτίωση της στεφανιαίας αιματικής ροής, της αρτηριακής και μυοκαρδιακής λειτουργίας συγκριτικά με την αναστολή του TNF-α και της κυκλοσπορίνης, υποδηλώνοντας την ευνοϊκή επίδραση της αγωγής με αναστολείς της IL-12/23 στην καρδιαγγειακή λειτουργία (31).

3. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΨΩΡΙΑΣΗ

3.1 Επαγόμενη από IL-12/23 και IL-17 αύξηση οξειδωτικού στρες

Όπως ήδη αναφέρθηκε, έχει αποδειχθεί πως η αλληλεπίδραση των δενδριτικών κυττάρων (DCs) με τα βοηθητικά T κύτταρα μέσω της IL-12/23, επάγει τη συσσώρευση διαφοροποιημένων Th1 και Th17 κυττάρων που μέσω παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η IL-17 και ο TNF- α , αλληλεπιδρούν με άλλα T κύτταρα, ουδετερόφιλα και δενδριτικά πυροδοτώντας ένα καταρράκτη φλεγμονωδών αντιδράσεων (32). Φαίνεται πως οι κυτταροκίνες που απελευθερώνονται από τα Th1 και Th17 κύτταρα επάγουν την παραγωγή ROS μέσω της ενεργοποίησης λευκοκυττάρων.

Παραγωγή ROS από λευκοκύτταρα

Αυξημένη παραγωγή ROS προκαλείται τόσο από εξωγενείς παράγοντες όπως το κάπνισμα και η ρύπανση, όσο και από ενδογενείς παράγοντες όπως οι φλεγονώδεις αντιδράσεις των λευκοκυττάρων. Τα λευκοκύτταρα επάγουν την παραγωγή ROS μέσω ενεργοποίησης της NADPH οξειδάσης (NOX2), της επαγωγίσιμης συνθάσης του NO (iNOs) και της μυελοπεροξειδάσης (MPO)(33). Η αυξημένη συσσώρευση ROS μπορεί να προκαλέσει οξειδωτικές βλάβες σε βιολογικά μακρομόρια όπως το DNA, τα λιπίδια, τους υδατάνθρακες και τις πρωτεΐνες.

Η MPO εκφράζεται στα κοκκία των περισσότερων λευκοκυττάρων συμπεριλαμβανομένων των ουδετερόφιλων και των μονοκυττάρων ύστερα από ενεργοποίησή τους και καταλύει τον σχηματισμό δραστικών ενώσεων ιδιαίτερα του υποχλωριώδους οξέος (HClO). Το υποχλωριώδες οξύ είτε αντιδράει με το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H₂O₂) σχηματίζοντας έτσι την αρχική ρίζα υδροξυλίου(•OH), η οποία επάγει λιπιδική υπεροξειδωση, είτε αλληλεπιδρά απευθείας με τις πρωτεΐνες. Έχει βρεθεί πως τα ουδετερόφιλα που εντοπίζονται στις ψωριασικές πλάκες παράγουν μεγάλες ποσότητες του ενζύμου

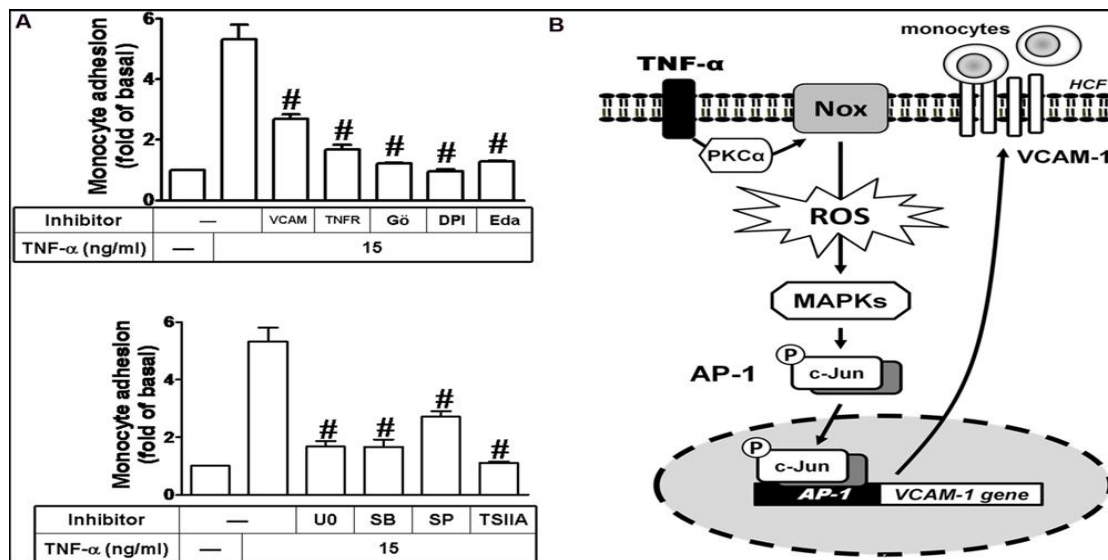
μυελουπεροξειδάση (MPO) (34) ενώ μία πρόσφατη μελέτη έδειξε πως το ένζυμο αυτό, πυροδοτεί επιπλέον την σύνθεση της επαγωγίμης συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (iNOs) στα ουδετερόφιλα. Οι συνθάσες μονοξειδίου του αζώτου είναι αιμοπρωτεΐνες που καταλύουν την οξείδωση της L-αργινίνης σε μονοξείδιο του αζώτου (NO) και L-κιτρουλίνη (35). Το μονοξείδιο του αζώτου είναι μία ελεύθερη ρίζα που παράγεται σε όλα τα κύτταρα και αποτελεί ισχυρό οξειδωτικό παράγοντα που ρυθμίζει τη διαδικασία της φλεγμονής. Η iNOS εκφράζεται μόνο μετά από ενεργοποίηση των κυττάρων από φλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως οι κυτταροκίνες και ακολούθως παράγει NO για σχετικά μεγάλες χρονικές περιόδους (ώρες έως ημέρες) σε αντίθεση με τις υπόλοιπες συνθάσες του NO (36). Η δραστηριότητα της iNOs περιορίζεται στο ένα τρίτο όταν τα επίπεδα του NO αυξάνονται, μέσω ενός μηχανισμού αρνητικής παλινδρόμησης. Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε πως η MPO που παράγεται από τα ουδετερόφιλα στις ψωριασικές πλάκες, ενισχύει τη δραστηριότητα της iNOs, μέσω αναστολής αυτού του μηχανισμού αρνητικής παλινδρόμησης (37).

3.2 Επαγόμενη από TNF-α παραγωγή ROS

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων TNF-α φαίνεται να συμμετέχει στην συσσώρευση ελεύθερων ριζών και την αύξηση του οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με ψωρίαση. Πράγματι σε μία πρόσφατη μελέτη όπου διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ φλεγμονής και πρόκλησης οξειδωτικής βλάβης μετρήθηκαν δείκτες οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με ψωρίαση που έλαβαν θεραπευτική αγωγή με αναστολέα του TNF-α. Σαν δείκτες οξειδωτικού στρες χρησιμοποιήθηκαν δείκτες λιπιδικής υπεροξειδωσης, οι οποίοι φάνηκε να μειώνονται μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (38). Το γεγονός ότι η αναστολή του TNF-α μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του οξειδωτικού στρες, οφείλεται στην πλέον γνωστή σχέση που έχει ο TNFα με τις δραστικές μορφές του οξυγόνου (ROS). Πιο συγκεκριμένα γνωρίζουμε ότι ο TNF-α επάγει την παραγωγή ROS από τα ουδετερόφιλα μέσω ενεργοποίησης του ενζύμου NADPH οξειδάση (νικοτιναμιδική αδενίνη δινουκλεοτιδική φωσφορική οξειδάση)(39). Η οξειδάση NADPH είναι ένα σύμπλοκο ενζύμων που εντοπίζεται κυρίως στην μεμβράνη των φαγοσωμάτων που χρησιμοποιούν τα ουδετερόφιλα για να εξουδετερώσουν μικροοργανισμούς. Αυτό που συμβάλει στην

εξουδετέρωση των φαγοκυτταρωμένων ουσιών είναι η παράγωγή αυξημένων ποσοτήτων ρίζασανιόντων υπεροξειδίου ($O_2 \cdot^-$) από μοριακό οξυγόνο (O_2), μια διαδικασία η οποία καταλύεται από την “NADPH οξειδάση.” Η NADPH οξειδάση απαντάται σε διαφορετικές ισομορφές (NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, duox1 και duox2) και έως τώρα γνωρίζουμε πως οι NOX ισομορφές του ενζύμου απατώνται στη μεμβράνη των φαγοκυττάρων συμβάλλοντας στην παραγωγή ROS που ακολούθως ενεργοποιούν πρωτεάσες για την εξουδετέρωση των ξένων ουσιών. Παράλληλα διάφορες nox ισομορφές εντοπίστηκαν σε μη φαγοκυτταρικά κύτταρα υποδεικνύοντας πως η παραγωγή ROS μέσω αυτών των μη φαγοκυτταρικών NOX ισομορφών συμβάλει στην ρύθμιση ενδοκυττάρων σηματοδοτικών καταρρακτών. Η συγκεκριμένη μελέτη, έδειξε πως η ενδοκυττάρια διείσδυση του υποδοχέα του TNF- α είναι απαραίτητη για την παραγωγή ROS και ακολούθως την ενεργοποίηση ενδοκυττάρων σηματοδοτικών οδών. Μία από τις οδούς που ενεργοποιείται από τις παραγόμενες ROS είναι οι αλυσιδωτές αντιδράσεις πρωτεϊνικών κινασών ενεργοποιούμενες από μιτογόνους παράγοντες (MAPKs)(27).

Σε μία άλλη μελέτη, φάνηκε πως ο TNF α επάγει την έκφραση του μορίου προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων 1 (VCAM-1) στην επιφάνεια καρδιακών ινοβλαστών (HCFs) μέσω της εξαρτώμενης από την πρωτεϊνική κινάση άλφα (PKC α) ενεργοποίησης της NOX οξειδάσης (40). Πιο συγκεκριμένα, με την ενεργοποίηση της PKC α εξαρτώμενης NOX οξειδάσης, ενεργοποιείται ο καταρράκτης αλυσιδωτών αντιδράσεων των MAPKs που καταλήγει στην ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα AP-1, οποίος ρυθμίζει την έκφραση του γονιδίου VCAM-1. Η ενεργοποίηση του VCAM-1 συμβάλλει ενισχύει την προσκόλληση μονοκυττάρων στους HCFs (εικόνα 12) (40).



Εικόνα 12. οδοί σηματοδότησης που εμπλέκονται στην επαγόμενη από TNF-α έκφραση VCAM-1 σε HCFs. Η επαγόμενη από TNF-α έκφραση VCAM-1 προκαλείται από ενεργοποιούμενες από TNF-α / TNFR οδοούς σηματοδότησης. Οι διαμεσολαβούμενες από τον TNF-α ενδοκυττάριας απαντήσεις εξαρτώνται από τον ενεργοποιημένο από την με PKC-α καταρράκτη NOX / ROS / MAPKs που οδηγεί στην μεταγραφική δραστηριότητα c-Jun / AP-1. Η ενεργοποίηση του VCAM-1 συμβάλλει ενίσχυει την προσκόληση μονοκυττάρων στους HCFs (39).

Η έκφραση διαφορετικών υπομονάδων NOX (NOX4 [NOX 4A και 4B], 47 NOX2, NOX548), καθώς και οι ρυθμιστικές πρωτεΐνες που σχετίζονται με NOX, δηλαδή p22rhox, p47rhox και p67rhox, έχουν περιγραφεί επιπλέον σε ανθρώπινα αρτηριακά ενδοθηλιακά κύτταρα (40). Κατά την έκθεση σε TNF-α, αυξάνεται η έκφραση πολλών από αυτές τις πρωτεΐνες (p22rhox, p47rhox και p67rhox) προκαλώντας αυξημένη δραστηριότητα (σχεδόν τριπλάσια) των NOX υπομονάδων. Η ενεργοποίηση των NOX υπομονάδων από τον TNF-α είναι επιπλέον εξαρτώμενη από τον παράγοντα Rac1. Περαιτέρω, μελέτες σε ανθρώπινα μικροαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα έδειξαν ότι ο TNF-α προκαλεί ταχεία φωσφορυλίωση του p47rhox, ο οποίος στη συνέχεια συνδέεται με το προσαρμοστικό παράγοντα TRAF4 και μετατοπίζεται στη μεμβράνη, οδηγώντας σε αυξημένο σχηματισμό συμπλόκου p47rhox-p22rhox και ενεργοποίηση των υπομονάδων NOX. Η δέσμευση του φωσφορυλιωμένου p47rhox από τον TRAF4 συμβαίνει με έναν τρόπο εξαρτώμενο από την πρωτεϊνική κινάση C (41).

3.3 Βιοδείκτες οξειδωτικού στρες

3.3.1 Πρωτεϊνικά καρβονύλια

Οι πρωτεΐνες στον ενδοκυττάριο αλλά και στον εξωκυττάριο χώρο αποτελούν, στόχο για τη δράση των δραστικών ελευθέρων ριζών (42). Το μεγάλο ενδιαφέρον, όμως, για τη μελέτη της οξειδωτικής τροποποίησης των πρωτεϊνών αναπτύχθηκε σχετικά πρόσφατα, όταν έγινε γνωστό ότι οξειδωτικές τροποποιήσεις σε ορισμένες απ' αυτές παίζουν σημαντικό ρόλο στη μεταγωγή του σήματος εντός αλλά και μεταξύ των κυττάρων (redox signaling) (43). Οι περισσότερες πρωτεΐνες είναι δυνατόν να υποστούν σημαντικές οξειδωτικές τροποποιήσεις χωρίς σοβαρές επιπτώσεις στη λειτουργικότητά τους. Μόνο όταν θιγούν απαραίτητα αμινοξέα ή προσθετικές ομάδες στο ενεργό τους κέντρο (ή σε αλλοστερικά κέντρα), επηρεάζεται η γενικότερη λειτουργία τους. Η οξειδωτική βλάβη των πρωτεϊνών οδηγεί στη δημιουργία πλήθους προϊόντων ως αποτέλεσμα βλαβών σε θειούχα, αρωματικά και αλειφατικά αμινοξέα. Τα πρωτεϊνικά καρβονύλια αντιπροσωπεύουν μια μη αναστρέψιμη μορφή πρωτεϊνικής τροποποίησης και θεωρούνται ένας σημαντικός και άμεσος βιοδείκτης οξειδωτικού στρες. Επιπλέον, τα πρωτεϊνικά καρβονύλια σχηματίζονται νωρίς σε συνθήκες οξειδωτικού στρες και δεν είναι αποτέλεσμα ενός συγκεκριμένου οξειδωτικού παράγοντα, έτσι μπορούν να θεωρηθούν δείκτες συνολικής οξείδωσης πρωτεϊνών.

3.3.2 Μηλονική διαλδεϋδη (MDA)

Ο καλύτερα μελετημένος μηχανισμός αντίδρασης των ελευθέρων ριζών με κυτταρικά συστατικά είναι αυτός με τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) που είναι συνδεδεμένα στα φωσφολιπίδια, τα οποία αποτελούν τα βασικά συστατικά των μεμβρανών και των λιποπρωτεϊνών. Το φαινόμενο αυτό καλείται "λιπιδική υπεροξείδωση" και παρατηρείται όταν υπερκεραστούν οι αμυντικοί μηχανισμοί των κυττάρων, με αποτέλεσμα την διαρκή και μη ελεγχόμενη δημιουργία ελευθέρων ριζών. Η ακολουθία των αντιδράσεων στη συγκεκριμένη διαδικασία ήταν γνωστή από πολλές δεκαετίες, κυρίως από μελέτες για την οξείδωση διαφόρων ειδών ελαίων, αλλά η κατανόηση της σχέσης τους με αντίστοιχες αντιδράσεις σε βιολογικά συστήματα έγινε πολύ αργότερα. Η μηλονική διαλδεϋδη (MDA) και η 4-υδροξυ-2-νονενάλη (Σχήμα 3)

έχουν μελετηθεί κατά κόρον ως τελικά προϊόντα της λιπιδιακής υπεροξείδωσης, κυρίως λόγω του ότι αποτελούν σχετικά σταθερά τελικά προϊόντα και είναι εύκολα ανιχνεύσιμες στα βιολογικά υγρά. Η μέτρηση των τελικών προϊόντων της υπεροξείδωσης λιπιδίων είναι ένας από τους πιο ευρέως αποδεκτούς προσδιορισμούς για οξειδωτική βλάβη. Αυτά τα αλδεϋδικά δευτερογενή προϊόντα υπεροξείδωσης λιπιδίων είναι γενικώς αποδεκτοί δείκτες οξειδωτικού στρες.

4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για την αντιμετώπιση της ψωρίασης χρησιμοποιούνται οι παρακάτω θεραπευτικές κατηγορίες:

- ✓ Τοπικές θεραπείες
- ✓ Φωτοθεραπεία
- ✓ Κλασικές συστηματικές θεραπείες
- ✓ Νεώτεροι βιολογικοί παράγοντες

4.1 Τοπικές θεραπείες

Οι κυριότεροι τοπικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της ψωρίασης είναι τα κορτικοστεροειδή, τα ανάλογα της βιταμίνης D₃ (καλσιποτριόλη, καλσιτριόλη, τακαλσιτόλη), τα ρετινοειδή, οι αναστολείς καλσινευρίνης, τα κερατολυτικά και ενυδατικά σκευάσματα. Η τοπική θεραπεία ενδείκνυται ως μονοθεραπεία σε ψωρίαση περιορισμένης έκτασης. Σε περιπτώσεις νόσου μεγαλύτερης έκτασης ή σοβαρότητας γίνεται συνδυασμός είτε με φωτοθεραπεία είτε με συστηματική αγωγή. Τα τοπικά σκευάσματα ασκούν αντιφλεγμονώδη, αγγειοσυσπαστική και αντικνησώδη δράση και είναι διαθέσιμα σε μορφή κρέμας, γέλης, σαμπουάν και επιθεμάτων(7).

4.2 Φωτοθεραπεία

Υπάρχουν δύο τύποι φωτοθεραπείας. Η φωτοχημειοθεραπεία με υπεριώδη ακτινοβολία A (UVA) και η φωτοθεραπεία με υπεριώδη ακτινοβολία B (UVB). Η UVB μπορεί να αφορά σε όλο το φάσμα της UVB, ευρέως φάσματος UVB (290-320nm) σε περιορισμένο μήκος κύματος, στενού φάσματος UVB (311-313nm). Η φωτοχημειοθεραπεία συνίσταται στην από του στόματος λήψη ή στην τοπική εφαρμογή φωτοευαίσθητοποιών ουσιών, γνωστών ως ψωραλενίων και έπειτα στην έκθεση του δέρματος σε υπεριώδης ακτίνες A (320-400nm). Υπό την επίδραση της ακτινοβολίας A προκαλείται μία φωτοχημική αντίδραση μεταξύ των ψωραλενίων και των νουκλεοτιδίων των κερατινοκυττάρων που οδηγεί τελικά σε αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Η υπεριώδης ακτινοβολία B είναι πιο δραστική και συνεπώς χρησιμοποιείται χωρίς τη χορήγηση ψωραλενίων. Η δράση της πιθανόν οφείλεται στην παροδική

ελάττωση της σύνθεσης του DNA, του RNA και των πρωτεϊνών που οδηγεί σε ομαλοποίηση της μιτωτικής δραστηριότητας των κερατινοκυττάρων (1).

4.3 Κλασικές συστηματικές θεραπείες

Μεθοτρεξάτη

Η μεθοτρεξάτη χρησιμοποιείται στη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης. Είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της ερυθροδερμικής, της φλυκταινώδους ψωρίασης καθώς και της ψωριασικής αρθρίτιδας. Συνήθως χρησιμοποιείται για μακροπρόθεσμη θεραπεία συντήρησης της νόσου ενώ αποτελεί βραχυπρόθεσμη επιλογή στην θεραπεία ασταθούς ψωρίασης όπως η φλυκταινώδης και η ερυθροδερμική. Η μεθοτρεξάτη αποτελεί ανάλογο του φυλλικού οξέος και ανταγωνίζεται τη δράση της αναγωγάσης του διυδροφυλλικού οξέος αναστέλλοντας τη σύνθεση του DNA και RNA. Κατ'επέκταση τροποποιεί την κυτταρική αντίδραση μέσω της κυτταροτοξικής δράσης της στα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κερατινοκύτταρα της επιδερμίδας και στα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα του χορίου. Κατά τη διάρκεια θεραπείας με μεθοτρεξάτη απαιτείται στενή παρακολούθηση του ασθενούς καθώς μπορεί να προκαλέσει ηπατοτοξικότητα, καταστολή του μυελού των οστών, έλκη του γαστρεντερικού σωλήνα, καταβολή και αλωπεκία (7).

Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη έχει πολλαπλές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα, οι κυριότερες των οποίων είναι η αναστολή της σύνθεσης της IL-2 και η αναστολή της παραγωγής των Th-17 κυττάρων. Χρησιμοποιείται στην θεραπεία της εκτεταμένης κατά πλάκας ψωρίασης με τη μορφή δύο θεραπευτικών σχημάτων. Είτε χορηγείται ως βραχυπρόθεσμη θεραπεία (διακοπτόμενη) από δύο έως τέσσερις μήνες, είτε ως μακροπρόθεσμη θεραπεία διάρκειας ενός ή δύο ετών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της κυκλοσπορίνης είναι η νεφρική δυσλειτουργία, η ανεπαρκώς ρυθμισμένη αρτηριακή υπέρταση και οι σοβαρές λοιμώξεις (7).

Ρετινοειδή

Τα ρετινοειδή αποτελούν παράγωγα της βιταμίνης Α και συνδέονται στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων με υποδοχείς δημιουργώντας συμπλέγματα που μεταφέρονται στον πυρήνα των κυττάρων και ασκούν ρυθμιστικό ρόλο στη μεταγραφή γονιδίων που ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την έκφραση επιδερμικών κυττάρων. Η ασιτρετίνη είναι το ρετινοειδές που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ψωρίασης. Είναι πολύ αποτελεσματική στη θεραπεία της ερυθροδερμικής και φλυκταινώδους ψωρίασης ενώ στην κατά πλάκα ψωρίαση είναι αποτελεσματική όταν συνδυάζεται με τοπική θεραπεία ή φωτοθεραπεία(7).

4.4 Νεότεροι βιολογικοί παράγοντες

Οι βιολογικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της μέτριας ως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται, έχουν αντένδειξη ή δεν ανέχονται άλλες συστηματικές θεραπείες. Οι βιολογικοί παράγοντες είναι πρωτεΐνες που μπορούν να εξαχθούν από ζωικό ιστό ή παράγονται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA και έχουν φαρμακολογική δραστηριότητα. Έως τώρα οι βιολογικοί παράγοντες που έχουν εγκριθεί από τον οργανισμό ελέγχου φαρμάκων και τροφίμων (FDA) στοχεύουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως TNF α (ετανερσέπτη, ανταλιμουμάμπη, ινφλιξιμάμπη), IL-12/-23 (ουστεκινουμάμπη) και IL-17 (σεκουκινουμάμπη, ιξεκινουμάμπη, βρομαλουμάμπη) (πίνακας 1)(22).

Πίνακας 1. FDA approval biological drugs for psoriasis.

Biological drug	Biological structure	Mechanism of action	FDA approval for psoriasis (year)
Etanercept	Soluble TNFR2 coupled to Fc portion of IgG1	Anti-TNF- α	2004
Infliximab	Human/mouse chimeric IgG1 mAb	Anti-TNF- α	2006
Adalimumab	Human IgG1 mAb	Anti-TNF- α	2008
Ustekinumab	Human IgG1 mAb	Anti-p40 IL-12/23	2009
Σεκουκινουμάμπη	Human IgG1 κ mAb	Anti-IL17A	2015
Adalimumab-atto (biosimilar)	Human IgG1 κ mAb	Anti-TNF- α	2016

Biological drug	Biological structure	Mechanism of action	FDA approval for psoriasis (year)
Etanercept-szszs (biosimilar)	Soluble TNFR2 coupled to Fc portion of IgG1	Anti-TNF- α	2016
Infliximab-dyyb (biosimilar)	Human/mouse chimeric IgG1 mAb	Anti-TNF- α	2016
Ixekizumab	Humanized IgG4 mAb	Anti-IL17A	2016
Adalimumab-adbm (biosimilar)	Human IgG1 mAb	Anti-TNF- α	2017
Infliximab-abda (biosimilar)	Human/mouse chimeric IgG1 mAb	Anti-TNF- α	2017
Brodalumab	Human IgG2 mAb	Anti-IL17RA	2017
Guselkumab	Human IgG1 λ mAb	Anti-p19 IL-23	2017

IgG, immunoglobulin G; IL, interleukin; mAbs, monoclonal antibodies; IL-17RA, interleukin receptor A; p40, subunit 40; p19, subunit 19; TNFR2, tumor necrosis factor receptor 2; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; FDA, Food and Drug Administration.

Ετανερσέπτη

Η ετανερσέπτη είναι πρωτεΐνη σύντηξης του εξωκυττάριου τμήματος του υποδοχέα p75 του παράγοντα νέκρωσης των όγκων με την περιοχή Fc της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG1. Δεσμεύει τον TNF- α και τον καθιστά βιολογικά ανενεργό. Προσδένεται ισχυρότερα στα διαλυτά μόρια TNF- α παρά σε αυτά που είναι συνδεδεμένα με κυτταρικές μεμβράνες. Δεν προκαλεί ενεργοποίηση του συμπληρώματος ή λύση των T-κυττάρων *in vitro* και συνεπώς δεν καταστρέφει τα ανοσολογικά κύτταρα αλλά απενεργοποιεί το τελικό τους προϊόν, τον TNF- α . Η ετανερσέπτη χρησιμοποιείται στην ψωριασική αρθρίτιδα, στη νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα και στην αγγυλοποιητική σπονδυλίτιδα (7).

Ινφλιξιμάμπη

Η ινφλιξιμάμπη είναι ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα (149kDa) ανθρώπου και επίμυος έναντι του TNF- α . Το 25% της πρωτεΐνης προέρχεται από ποντίκια. Η ινφλιξιμάμπη δεσμεύεται και εξουδετερώνει τη διαλυτή μορφή του TNF- α με εξαιρετικά υψηλή συγγένεια. Επίσης δεσμεύει τη συνδεδεμένη με τη μεμβράνη μορφή του TNF α , με χαμηλότερη συγγένεια. Έτσι, με δέσμευση στον TNF α , η ινφλιξιμάμπη πυροδοτεί την απομάκρυνση των κυττάρων που παράγουν TNF- α με κυτταροτοξικούς μηχανισμούς εξαρτώμενους από τα αντισώματα και το

συμπλήρωμα. Η ινφλιξιμάμπη χρησιμοποιείται στην ψωριασική αρθρίτιδα, δρα πολύ γρήγορα και έχει αξιοσημείωτη αποτελεσματικότητα(7).

Ανταλιμουμάμπη

Η ανταλιμουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον του TNF-α. Προσδένεται στον TNF-α και εμποδίζει την πρόσδεση στους υποδοχείς p55 και p75.

Ουστεκινουμάμπη

Η ουστεκινουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης 1k έναντι των IL-12 και IL-23. Συνδέεται με υψηλή συγγένεια πρόσδεσης και ειδικότητα στην πρωτεϊνική υπομονάδα p40 των IL-12 και IL-23 αναστέλλοντας τη δραστηρότητά τους και εμποδίζοντας την πρόσδεσή τους στον πρωτεϊνικό υποδοχέα τους IL-12Rβ1 που εκφράζεται στην επιφάνεια των ανοσοκυττάρων. Εμποδίζει έτσι την διαμεσολαβούμενη από IL-12 και IL-23 ενεργοποίηση των T-κυττάρων (7).

Σεκουκινουμάμπη

Η σεκουκινουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται εκλεκτικά και απενεργοποιεί την προφλεγμονώδη κυτταροκίνη IL-17A. Η σεκουκινουμάμπη δρα στοχεύοντας την IL-17A και εμποδίζοντας την πρόσδεσή της με τον υποδοχέα της IL-17A, ο οποίος εκφράζεται σε διάφορους τύπους κυττάρων συμπεριλαμβανομένων των κερατινικυττάρων. Με αυτό τον τρόπο αναστέλλει την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, χημειοκινών και μεσολαβητών καταστροφής του ιστού και μειώνει την διαμεσολαβούμενη από IL-17A εκδήλωση αυτοάνοσων και φλεγμονωδών παθήσεων. Η χορήγηση σεκουκινουμάμπης φθάνει σε κλινικά θεραπευτικά επίπεδα στο δέρμα και μειώνει τους δείκτες φλεγμονής. Επακολούθως με τη χρήση της σεκουκινουμάμπης μειώνεται το ερύθημα, η σκληρότητα και η απολέπιση που υπάρχουν στις αλλοιώσεις της ψωρίασης του πλάκας(7).

4.4.1 Επιπτώσεις βιολογικών παραγόντων στον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, σε ασθενείς με ψωρίαση.

Αναστολείς TNF-α

Η ψωρίαση θεωρείται μία T-κυτταρική, ανοσομεσολαβούμενη νόσος, σε ένα περιβάλλον από κυτταροκίνες εκκρινόμενες από Th1 και Th17 κύτταρα. Η αλληλεπίδραση αυτών των κυτταροκινών παίζει κεντρικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου, προκαλώντας την εξάπλωση της τοπικής φλεγμονής σε συστηματικά επίπεδα (44). Πιο συγκεκριμένα, αυξημένα επίπεδα TNF-α και διαλυτών υποδοχέων TNF, εντοπίστηκαν στις ψωριασικές πλάκες και στον ορό ασθενών με σοβαρού τύπου ψωρίαση, όμοια με αυτά που εντοπίστηκαν σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Έως το 2004, ο FDA έδωσε έγκριση για τη χρήση αναστολέων του TNF-α, όπως της ετανερσέπτης, της ινφλιξιμάμπης και της ανταλιμουμάμπης για τη θεραπεία της ψωρίασης (πίνακας 1) (45). Το σύστημα ενεργοποίησης του TNF-α μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικά αποτελέσματα: (i) στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης, (ii) σε καρδιακή δυσλειτουργία και (iii) στην αναδιαμόρφωση αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων. Οι αναστολείς TNF-α, έχει βρεθεί πως μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα της CRP, τον αυξητικό ενδοθηλιακό παράγοντα (VEGF), τους χημειοτακτικούς παράγοντες (π. χ σελεκτίνη, IL-8 και MCP-1) καθώς και τον πληθυσμό Th17 κυττάρων στο περιφερικό αίμα ασθενών με ψωρίαση (11). Πράγματι οι αναστολείς του TNF-α, αναστέλλουν τη διαφοροποίηση των παρθένων T κυττάρων σε Th1, Th17 και Th 22 κύτταρα (46). Επιπλέον, έχει αναφερθεί σε βιβλιογραφία πως ψωριασικοί ασθενείς που έλαβαν αναστολείς TNF-α, παρουσίασαν βελτίωση στην εξέλιξη της δερματοπάθειας αλλά και σημαντική μείωση των δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου (π. χ. CRP, VEGF, ρεισιστίνη ορού), ύστερα από θεραπεία 24 εβδομάδων (47).

Αναστολείς της IL-12/23

Το γεγονός που ώθησε στην ανάπτυξη βιολογικών παραγόντων που αναστέλλουν την IL-12/23 ήταν η αντίσταση που παρατηρήθηκε σε επίμυες με έλλειψη της υπομονάδας p40 (κοινή υπομονάδα μεταξύ IL-12 και IL-23) στην πειραματική πρόκληση αυτοάνοσων νοσημάτων, όπως η ψωρίαση (48). Τα

επίπεδα του mRNA της υπομονάδας p40, είναι αρκετά πιο αυξημένα στο ψωριασικό δέρμα συγκριτικά με το υγιές (49). Επιπλέον οι κυτταροκίνες των οποίων η παραγωγή επάγεται από την IL-12 (π. χ IFN- γ) και από την IL-23 (π. χ IL-17, IL-17F και IL-22) είναι αυξημένες στις ψωριασικές πλάκες. Παράλληλα, τις τελευταίες δεκαετίες, αυτοί οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές φάνηκε να συμβάλουν και στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Όντως, διαπιστώθηκε πως τα επίπεδα IL-12 και IL-23 είναι αυξημένα σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο. Οι κυτταροκίνες αυτές, εντοπίζονται στις αθηρωματικές πλάκες των ασθενών αυτών, επιδρώντας στην προφλεγμονώδη κατάσταση που χαρακτηρίζει την καρδιαγγειακή νόσο. Οι παραπάνω τεκμηριώσεις, υποδηλώνουν πως η στόχευση της IL-12/23 θα μπορούσε να αποτελέσει μία ορθή θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση της ψωρίασης, με παράλληλο όφελος σε παράλληλη εκδήλωση καρδιαγγειακής συνοσηρότητας. Σε διάφορες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί ως τώρα, συλλέχθηκαν αποτελέσματα ύστερα από θεραπευτική αγωγή μικρής διάρκειας (12-30 εβδομάδες), γεγονός που οδηγεί σε ελλιπή πληροφόρηση για το αντίκτυπο που μπορεί να έχει η θεραπεία με αναστολέα της IL-12/23 στην πρόκληση καρδιαγγειακών διαταραχών (11). Αυτό αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα, εφόσον έχει αποδειχθεί πως κατά τη διάρκεια αρχικής θεραπείας με ουστεκινουμάμπη, οι φλεγμονώδεις προ-αθηρωματικοί μεσολαβητές όπως η κοινή υπομονάδα p40 των IL-12/23 αυξάνονται παροδικά και μειώνονται δραματικά κατά την 32η εβδομάδα θεραπείας. Για το λόγο αυτό χρειάζεται να διεξαχθούν περισσότερες και μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες για να μπορέσει να γίνει εκτίμηση της επίδρασης των βιολογικών αυτών παραγόντων στην μείωση καρδιαγγειακού κινδύνου, στους ασθενείς με ψωρίαση.

[Αναστολείς της IL-17](#)

Την τελευταία δεκαετία, η έρευνα έχει επικεντρωθεί στα Th17 κύτταρα, που κατά τη διαφοροποίησή τους εκκρίνουν IL-17. Στην «οικογένεια» αυτής της κυτταροκίνης ανήκουν έξι ισομορφές (IL-17A, B, C, D, E και F) από τις οποίες η πιο αυξημένη είναι η IL17-A (50). Η IL-17A εκκρίνεται από Th17 κύτταρα αλλά και από άλλους υποτύπους, συμπεριλαμβανομένων $\gamma\delta$, T, κύτταρα φονείς, κ.α. (51). Ωστόσο ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τη συσχέτιση του Th17 πληθυσμού με

την ψωρίαση παρουσιάστηκε όταν βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα Th17 κυττάρων και έκκρισης της IL-17 στις πλάκες ψωριασικού δέρματος συγκριτικά με το φυσιολογικό (51). Πρόσφατα αναπτύχθηκαν διάφοροι βιολογικοί παράγοντες που στοχεύουν την IL-17A. Τα αποτελέσματα από τις μελέτες που έχουν γίνει για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια αυτών των παραγόντων είναι πολλά υποσχόμενα. Σε σύγκριση με εικονικά φάρμακα οι ανταγωνιστές της IL-17A εμφανίζουν μικρότερο ποσοστό εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, γεγονός που υποδηλώνει πως τα συγκεκριμένα φάρμακα είναι καλώς ανεκτά. Όσον αφορά το αντίκτυπο που έχει η θεραπεία με αυτούς τους βιολογικούς παράγοντες στην μείωση εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς με ψωρίαση, αυτό παραμένει ένα πεδίο που δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί (50). Η IL-17A εμπλέκεται στην διαδικασία της αγγειογένεσης και στη σύνθεση μεταλλοπρωτεϊνών μήτρας (MMPs) και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). Οι προ-αθηρωγενετικές δράσεις της IL-17A απορρέουν από την επαγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών ή χημειοκινών (IL-6, GM-CSF, CCL2 και CXCL1) από ενδοθηλιακά κύτταρα ή μακροφάγα. Έτσι, θεωρητικά, τα Th17 κύτταρα είναι πολύ πιθανό να παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και στην καρδιαγγειακή νόσο. Πράγματι, έχει βρεθεί πως τα επίπεδα της IL-17A είναι αυξημένα στις αθηρωματικές πλάκες και συνδέονται με αυξημένη φλεγμονή και αστάθεια των αθηρωματικών πλακών (27). Επιπλέον έχει αποδειχθεί πως ασθενείς με ψωρίαση έχουν αυξημένα επίπεδα IL-17A ορού και παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών συνοσηροτήτων (49) . Λαμβάνοντας υπόψιν όλες τις μικρής διάρκειας κλινικές μελέτες που έχουν γίνει για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας με αναστολείς της IL-17 σε ασθενείς με ψωρίαση, δεν παρατηρείται αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου συγκριτικά με εικονικά φάρμακα και άλλους βιολογικούς παράγοντες. Είναι πολύ πιθανό η θεραπεία με αυτούς τους βιολογικούς παράγοντες να συμβάλει στην μείωση πρόκλησης καρδιαγγειακής νοσηρότητας. Πρόκειται για φάρμακα που έχουν βελτιώσει σημαντικά την εξέλιξη της ψωρίασης, αλλά η δράση τους στην μείωση ανάπτυξης καρδιαγγειακής συνοσηρότητας θα φανεί σε βάθος χρόνου.

5. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

5.1 Σκοπός εργασίας

Η μελέτη της επίδρασης βιολογικών παραγόντων (αναστολείς της IL-12/IL-23 και αναστολείς TNF-α στο οξειδωτικό στρες σε ασθενείς με ψωρίαση. Δεδομένου ότι οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις οδηγούν σε αύξηση του οξειδωτικού στρες μέσω παραγωγής ελεύθερων ριζών διερευνάται η επίδραση αντιφλεγμονώδους θεραπείας στα επίπεδα του οξειδωτικού στρες.

5.2 Ασθενείς

Για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 40 ασθενείς, γυναίκες (n=19) και άντρες (n=21) διαφόρων ηλικιών (μέσο όρο ηλικίας 52±14) με διαγνωσμένη κατά πλάκα ψωρίαση. Από τους ασθενείς αυτούς οι 26 έλαβαν θεραπευτική αγωγή με βιολογικούς παράγοντες ενώ οι υπόλοιποι έλαβαν αγωγή είτε με φάρμακα τοπικής χρήσης είτε με κλασικές συστηματικές θεραπείες (πίνακας 2).

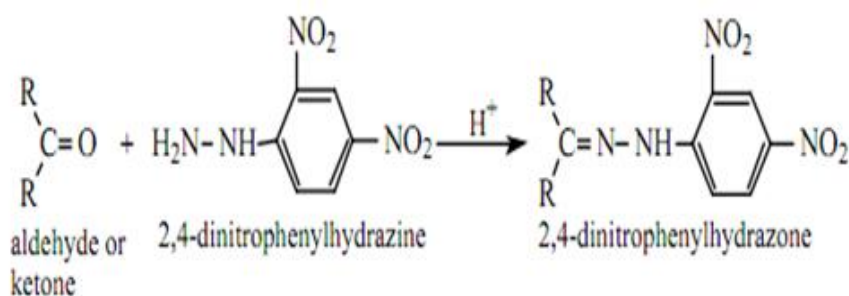
Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη

Παράμετρος	Συχνότητα
Ηλικία (μέση τιμή ± τυπική απόκλιση)	52 ± 14
Φύλο, Άνδρας/Γυναίκα	21/19
Φαρμακευτική αγωγή	
Anti-TNF-α	11
Anti-IL-12/13, Anti-IL-17	15
Τοπικά σκευάσματα, Κλασική συστηματική θεραπεία (Methotrexate, Cyclosporine)	14

5.3 Μέθοδοι

5.3.1 Προσδιορισμός πρωτεϊνικών καρβονυλίων

Αυτή η μέθοδος βασίζεται στην ανίχνευση πρωτεϊνικών καρβονυλίων ύστερα από την αντίδραση αυτών με 2,4-δινιτροφαινυλδραζίνη (DNPH) και την παραγωγή δινιτροφαινυλδραζόνης (DNP-hydrazone) που καταλήγει στην εισαγωγή ανιχνεύσιμων λειτουργικών ομάδων στην οξειδωμένη πρωτεΐνη (Εικόνα 13).



Εικόνα 13. Αντίδραση DNPH με πρωτεϊνικά καρβονύλια.

Δοκιμασίες

Αντιδραστήρια

- ✓ HCL (υδροχλωρικό οξύ)
- ✓ DNPH : 2,4- δινιτροφαινυλδραζίνη 97% (Aldrich)
- ✓ TCA : τριχλωροακετικό οξύ (Applichem panreac)
- ✓ Υδροχλωρική γουανιδίνη (Sigma)
- ✓ Αιθανόλη 96° (Carlo Eiva)
- ✓ Οξικός ακετυλεστέρας (Fisher Company)
- ✓ Ακετονουτρίλιο, HPLC grade (Chem Lab)

Διαλύματα

- ✓ HCL (2M) : Για να παρασκευάσουμε διάλυμα υδροχλωρικού οξέος (HCL) 2M, χρησιμοποιήσαμε 3,34 ml HCL 12N και 16,66 ml απεσταγμένου νερού
- ✓ DNPH: Για να παρασκευάσουμε διάλυμα DNPH, χρησιμοποιήσαμε 0,198 g DNPH και 10 ml HCL 2M. Το διάλυμα που προκύπτει φυλάσσεται στο σκοτάδι.
- ✓ Διάλυμα TCA 20% : Για να παρασκευάσουμε διάλυμα TCA 20% χρησιμοποιήσαμε 2g TCA και 10ml απεσταγμένου νερού.
- ✓ 1:1 διάλυμα αιθανόλης και οξικού ακετυλεστέρα

Πειραματική πορεία

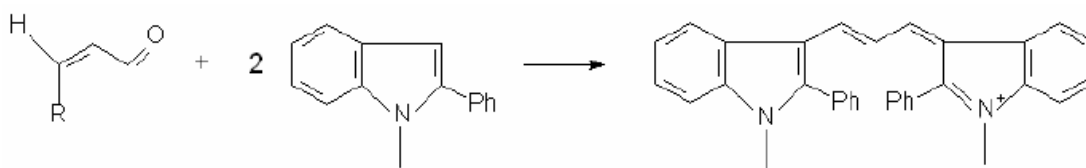
1. Τα δείγματα πλάσματος μεταφέρονται από τους -80°C σε πάγο, ώστε να ξεπαγώσουν ομαλά
2. Μεταφέρουμε 70 μl δείγματος σε δύο σωληνάκια τύπου Eppendorfs, S1 και S2.
3. Προσθέτουμε 350 μl DNPH στο S1 (sample tube) και 350 μl HCL 2M στο S2 (control tube).
4. Επωάζουμε όλα τα δείγματα στο σκοτάδι σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Κάνουμε ανάμιξη (vortex) στα δείγματα ανά 15 λεπτά.
5. Προσθέτουμε 420 μl TCA 20% σε κάθε tube και κάνουμε vortex. Τοποθετούμε τα δείγματα στον πάγο για 5 λεπτά.
6. Φυγοκεντρούμε τα δείγματα στα 11. 000 rpm για 10 λεπτά στους 4°C σε φυγόκεντρο.
7. Απορρίπτουμε το υπερκείμενο και επαναιωρούμε το ίζημα σε 500μl (1:1) μείγματος αιθανόλης/οξικού αιθυλεστέρα. Με τη χρήση σπάτουλας ζύνουμε το ίζημα έως ότου γίνει σωστή ανάμιξη. Κάνουμε vortex και

φυγοκεντρούμε τα δείγματα στα 11. 000rpm για 10 λεπτά στους 4°C σε φυγόκεντρο.

8. Επαναλαμβάνουμε το βήμα 6 δύο ακόμη φορές.
9. Ύστερα από την τελευταία φυγοκέντρηση αφού αποχύσουμε το υπερκείμενο αφήνουμε τα δείγματα για 45 περίπου λεπτά μέχρι να ξεραθεί το ίζημα.
10. Προσθέτουμε 700μl γουανιδίνης και κάνουμε vortex.
11. Τοποθετούμε τα δείγματα σε υδατόλουτρο στους 45 °C για 30λεπτά.
12. Αφήνουμε τα δείγματα στο ψυγείο όλο το βράδυ.
13. Μεταφέρουμε 150 μl από το υπερκείμενο κάθε δείγματος σε πλάκα.
14. Μετράμε την απορρόφηση στα 360nm σε ειδικό φασματοφωτόμετρο (micro-elisa/TECAN). Η συγκέντρωση των πρωτεϊνικών καρβονυλίων (nmol/ml) υπολογίστηκε σύμφωνα με τον τύπο $PC; Protein\ carbonyls\ (nmol/ml) = \frac{Απορρόφηση}{0,022} \cdot \frac{700}{150}$ όπου 0,022 είναι ο συντελεστής γραμμομοριακής απορροφητικότητας του DNPH σε L/(nmol x cm), 700 ο τελικός όγκος του διαλύματος σε μl και 150 μl ο όγκος του δείγματος.

5.3.2 Προσδιορισμός μηλονικής διαλδεΐδης (MDA)

Η MDA είναι αλδεΐδη χαμηλού μοριακού βάρους τριών ατόμων άνθρακα που μπορεί να παραχθεί με διαφορετικούς μηχανισμούς. (Εικόνα 14). Η MDA στο δείγμα αντιδρά με 1-Μεθυλ-2-φαινυλδολόλη για να παράγει ένα παράγωγο MDA-1-Μεθύλ 2-φαινυλδολίου.



Εικόνα 14: Αντίδραση MDA με 1-Μεθυλ-2-φαινυλδολόλη

Δοκιμασίες

Αντιδραστήρια

- ✓ Υδροχλωρικό οξύ 37%
- ✓ 1-Μεθυλ-2-φαινυλδολόλη (Sigma- Aldrich)
- ✓ Ακετονιτρίλιο, HPLC grade (Chem Lab)

Διαλύματα

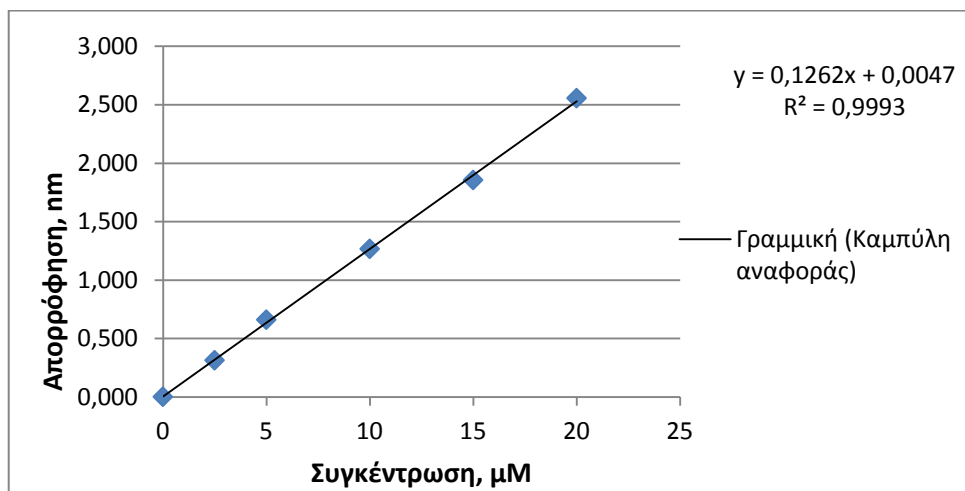
- ✓ Διάλυμα beacker : Σε ποτήρι ζέσεως προσθέτουμε 0,106 g 1-Μεθυλ-2-φαινυλδολόλης σε 50ml ακετονιτριλίου.
- ✓ Διάλυμα HCL (υδροχλωρικού οξέος) 12N

Πειραματική πορεία

1. Τα δείγματα πλάσματος μεταφέρονται από τους -80°C σε πάγο, ώστε να ξεπαγώσουν ομαλά
2. Κάνουμε vortex και μεταφέρουμε 170μl από κάθε δείγμα σε ένα σωληνάκι τύπου erpendorf.
3. Προσθέτουμε 552,5μl από το διάλυμα beacker σε κάθε δείγμα.
4. Προσθέτουμε 127,5μl υδροχλωρικού οξέος 12N.
5. Κάνουμε σύντομο vortex.
6. Τοποθετούμε τα δείγματα στο υδατόλουτρο στους 45°C.
7. Φυγοκεντρούμε για 15 λεπτά στα 3000rpm στους 4°C.
8. Μεταφέρουμε 150μl υπερκείμενου από κάθε δείγμα σε πλάκα καθώς και 150μl beaker (blank).
9. Μετράμε την απορρόφηση στα 586 nm σε φασματοφωτόμετρο πλακών (micro-elisa/ TECAN).

10. Επεξεργαζόμαστε τα αποτελέσματα. Αφαιρούμε την τιμή απορρόφησης του blank από την τιμή απορρόφησης κάθε δείγματος και εκφράζουμε τα αποτελέσματα σε μM . Οι συγκεντρώσεις της MDA σε κάθε δείγμα υπολογίζονται από την ακόλουθη καμπύλη αναφοράς (Διάγραμμα 1).

Διάγραμμα 1. Καμπύλη απορρόφησης συναρτήσει συγκέντρωσης



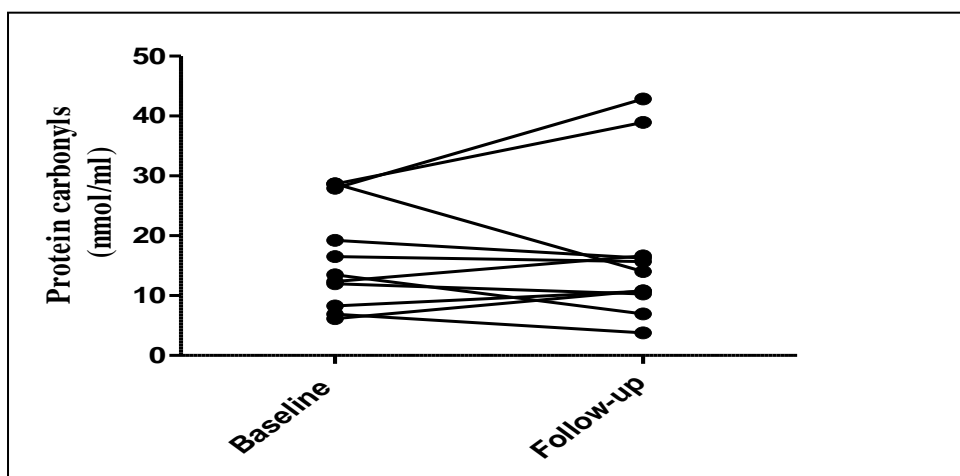
6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

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 ($\text{mean} \pm \text{SEM}$) ή μέσων τιμών και τυπικών αποκλίσεων ($\text{mean} \pm \text{SD}$). Για τη συγκριτική αξιολόγηση των επιπέδων του οξειδωτικού στρες πριν την αγωγή (baseline μετρήσεις) και 16-εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής κατασκευάστηκαν διαγράμματα που απεικονίζουν τις μέσες τιμές και τις τυπικές αποκλίσεις. 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 ζευγαρωτές παρατηρήσεις (paired T-test). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p value) ορίστηκε ίσο με 0,05.

7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

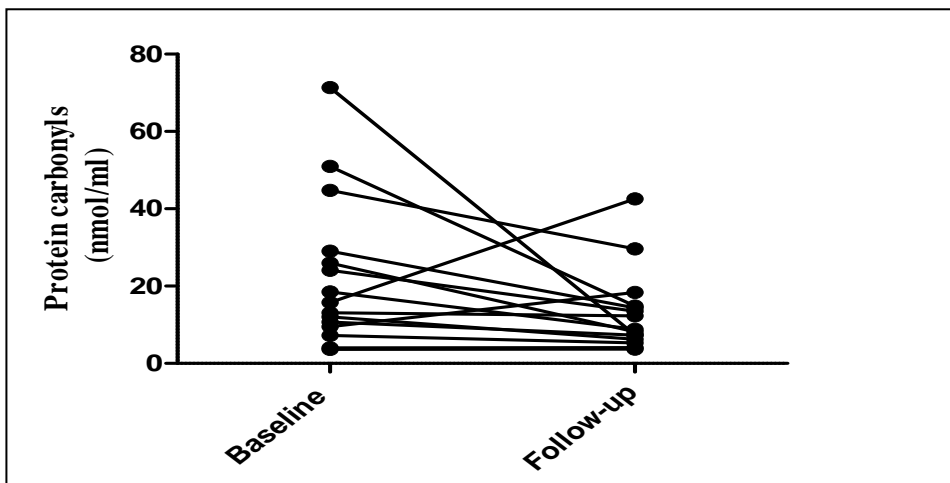
Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τον αναστολέα TNF- α , οι τιμές των πρωτεϊνικών καρβονυλίων δεν μεταβλήθηκαν μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας, 16,99nmol/ml \pm 3,76 στο follow-up vs. 16,38nmol/ml \pm 2.60 στο baseline (Διάγραμμα 2).

Διάγραμμα 2. Συγκέντρωση των πρωτεϊνικών καρβονυλίων στο baseline και μετά απο 16 εβδομάδες θεραπεία με αναστολέα TNF- α



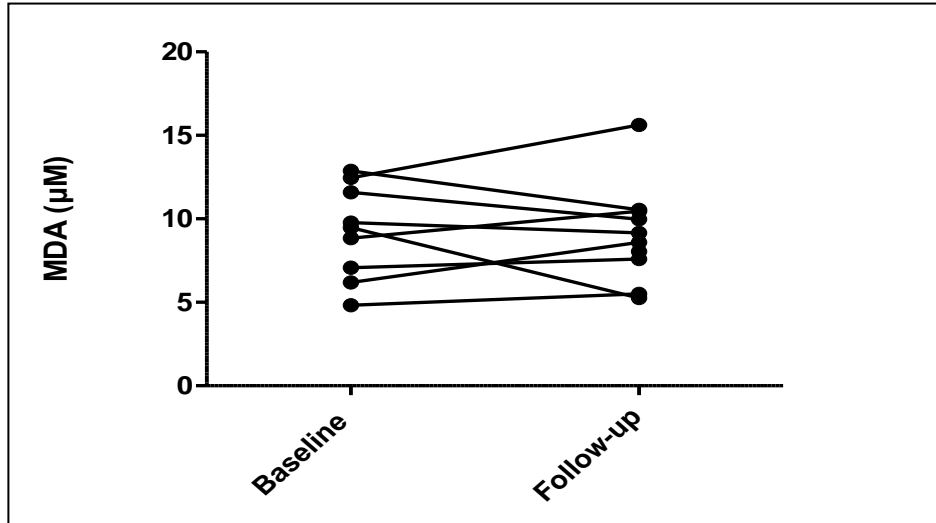
Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τον αναστολέα IL-12/23 ή IL-17, οι τιμές των πρωτεϊνικών καρβονυλίων μειώθηκαν αλλά όχι στατιστικά σημαντικά μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας, 13,1nmol/ml \pm 2,7 στο follow-up vs. 22,71nmol/ml \pm 5 στο baseline (Διάγραμμα 3).

Διάγραμμα 3. Συγκέντρωση των πρωτεϊνικών καρβονυλίων στο baseline και μετά απο 16 εβδομάδες θεραπεία με αναστολέα IL-12/23 ή αναστολέα IL-17



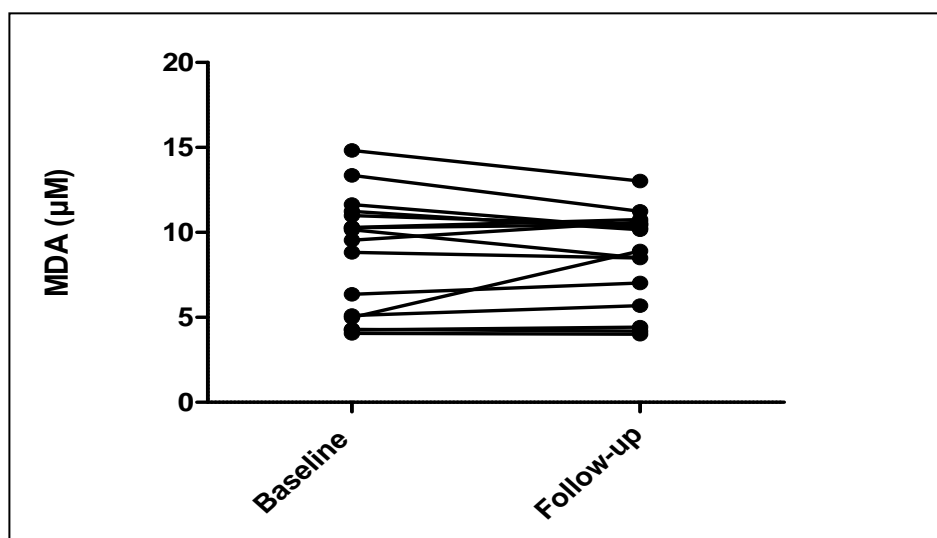
Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τον αναστολέα TNF-α, οι τιμές της MDA δεν μεταβλήθηκαν μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας, $9,059\mu\text{M} \pm 0,8459$ στο follow-up vs. $9,158\mu\text{M} \pm 5$ στο baseline (Διάγραμμα 4).

Διάγραμμα 4. Συγκέντρωση της MDA στο baseline και μετά από 16 εβδομάδες θεραπεία με αναστολέα TNF-α



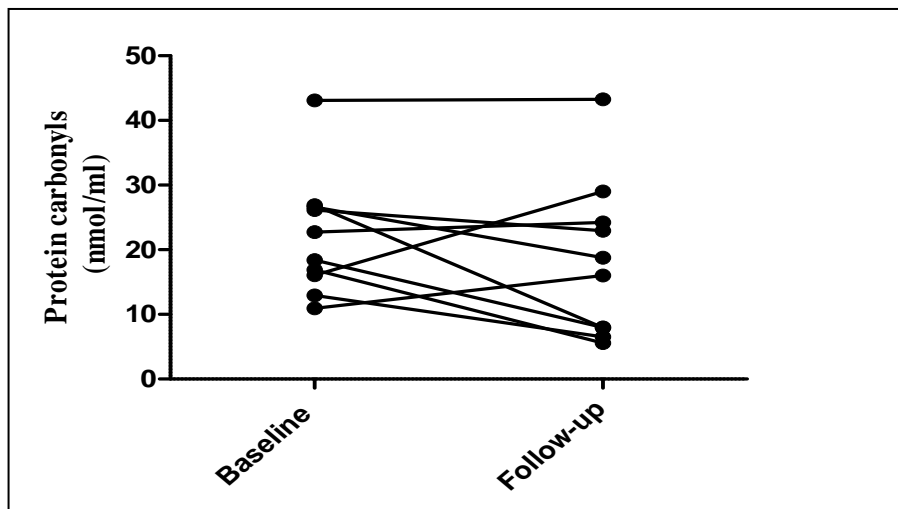
Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τον αναστολέα IL-12/23 ή IL-17, οι τιμές της MDA δεν μεταβλήθηκαν μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας, $8,601\mu\text{M} \pm 0,655$ στο follow-up vs. $8,777\mu\text{M} \pm 0,814$ στο baseline (Διάγραμμα 4).

Διάγραμμα 5. Συγκέντρωση της MDA στο baseline και μετά από 16 εβδομάδες θεραπεία με αναστολέα IL-12/23 ή αναστολέα IL-17

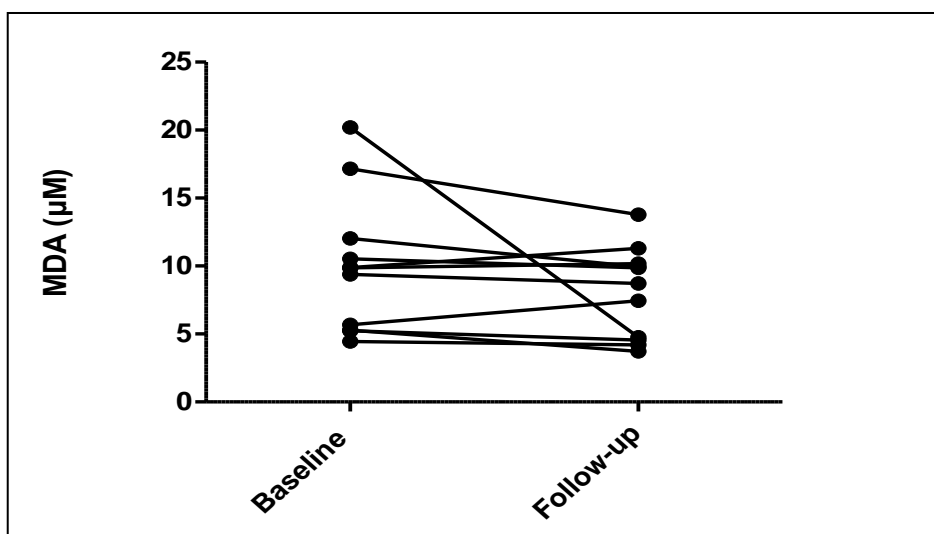


Στους ασθενείς που έλαβαν είτε τοπική είτε κλασική συστηματική θεραπευτική αγωγή (μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη), οι τιμές της MDA δεν μεταβλήθηκαν μετά απο 16 εβδομάδες θεραπείας, $8,041\mu\text{M} \pm 1,01$ στο follow-up vs. $9,974\mu\text{M} \pm 1,521$ στο baseline (Διάγραμμα 7). Ομοίως οι τιμές των πρωτεϊνικών καρβονυλίων δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά μετά απο 16 εβδομάδες θεραπείας $18,23\text{nmol}/\text{mg} \pm 1,01$ στο follow-up vs. $22,07\text{nmol}/\text{mg} \pm 3,823$ στο baseline (Διάγραμμα 6).

Διάγραμμα 6. Συγκέντρωση των πρωτεϊνικών καρβονυλίων στο baseline και μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας με τοπικά φάρμακα ή κλασικά συστηματικά φάρμακα



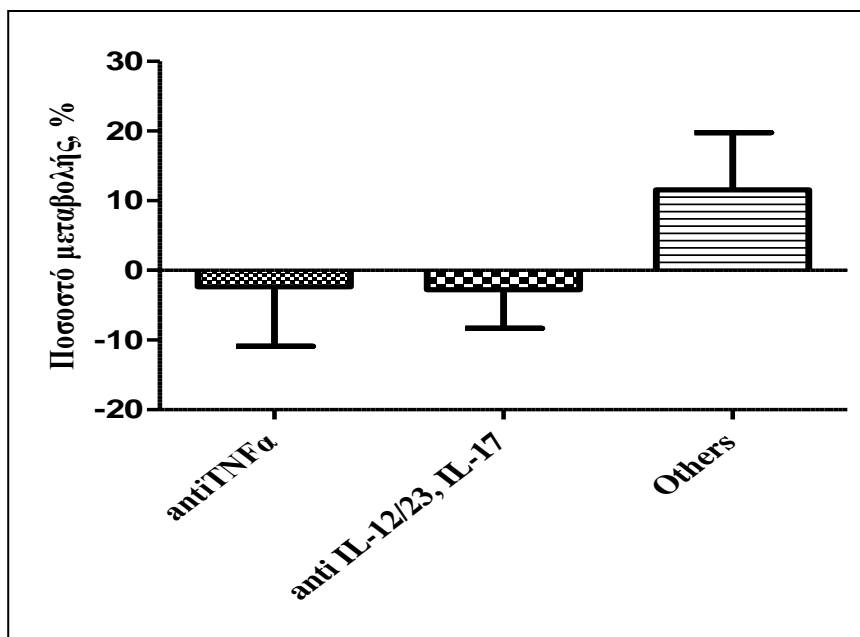
Διάγραμμα 7. Συγκέντρωση της MDA στο baseline και μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας με τοπικά φάρμακα ή κλασικά συστηματικά φάρμακα



Στα διαγράμματα που ακολουθούν απεικονίζεται το ποσοστό μεταβολής των δεικτών του οξειδωτικού στρες (πρωτεϊνικά καρβονύλια και MDA) για κάθε καθεμία από τις τρεις διαφορετικές θεραπευτικές αγωγές (anti-TNFα, anti-IL12/23&anti-IL-17, Others-τοπικά ή κλασικά συστηματικά φάρμακα).

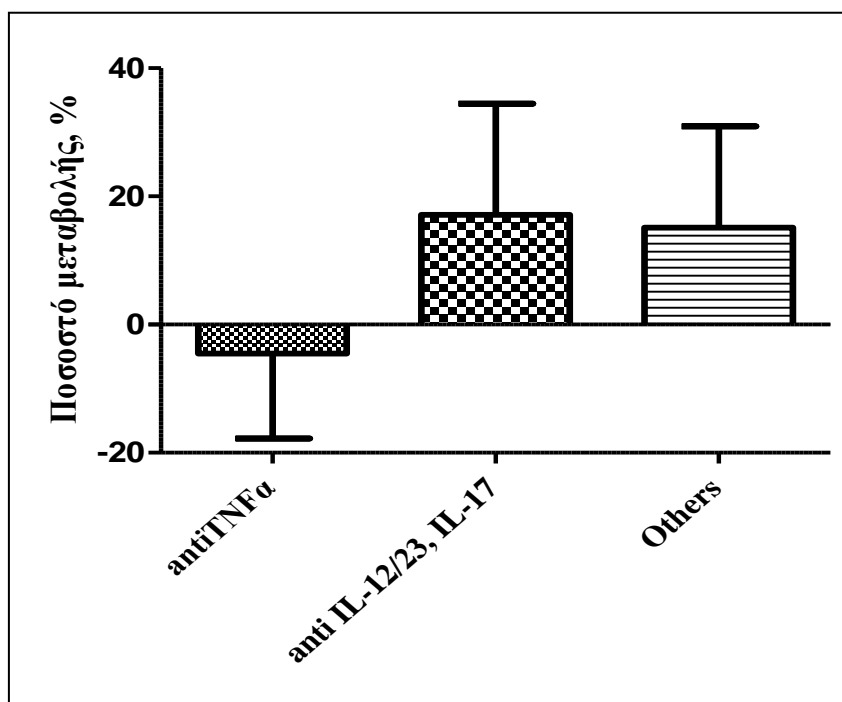
Στο παρακάτω διάγραμμα (Διάγραμμα 8) απεικονίζεται η μέση τιμή του ποσοστού μεταβολής της MDA για κάθε θεραπευτική αγωγή ξεχωριστά (anti TNFα: $-2,364\% \pm 8,535$, anti IL-12/23,IL-17: $-2,754\% \pm 5,565$, Others: $11,56\% \pm 8,203$). Η διαφορά στο ποσοστό μεταβολής της MDA μεταξύ των θεραπευτικών αγωγών δεν βρέθηκε στατικά σημαντική ($p < 0,05$).

Διάγραμμα 8. Ποσοστό μεταβολής της MDA μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας με τρεις διαφορετικές θεραπευτικές αγωγές.



Στο παρακάτω διάγραμμα (Διάγραμμα 9) απεικονίζεται η μέση τιμή του ποσοστού μεταβολής των πρωτεϊνικών καρβονυλίων για κάθε θεραπευτική αγωγή ξεχωριστά (anti TNFα: $-4,502\% \pm 13,26$, anti IL-12/23,IL-17: $-17,1\% \pm 17,37$, Others: $15,1\% \pm 15,85$). Η διαφορά στο ποσοστό μεταβολής των πρωτεϊνικών καρβονυλίων μεταξύ των θεραπευτικών αγωγών δεν βρέθηκε στατικά σημαντική ($p < 0,05$). Ωστόσο όσον αφορά την θεραπευτική αγωγή με τους αναστολείς IL-12/23,IL-17 συγκριτικά με τις άλλες θεραπείες παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό μεταβολής των πρωτεϊνικών καρβονυλίων ύστερα από 16 εβδομάδες θεραπείας, όχι όμως στατικά σημαντικό.

Διάγραμμα 9. Ποσοστό μεταβολής πρωτεϊνικών καρβονυλίων μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας με τρεις διαφορετικές θεραπευτικές αγωγές.



8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια νόσος που εκδηλώνεται μέσω φλεγμονωδών αντιδράσεων που μπορεί να αποτελέσουν πηγή παραγωγής ελεύθερων ριζών συμβάλλοντας έτσι στην αύξηση του οξειδωτικού στρες. Διάφορες επιστημονικές μελέτες έχουν δείξει πως το οξειδωτικό στρες μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της ψωρίασης δεδομένου πως τα επίπεδα δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) είναι αυξημένα σε ασθενείς με ψωρίαση(52). Σε μία πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε πως τα αυξημένα επίπεδα δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS, reactive oxygen species) όπως το νιτρικό οξύ (NO, nitric acid) και η μηλονική διαλδεΐδη (MDA) παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ψωρίασης. Στη μελέτη αυτή, στην οποία συμμετείχαν υγιείς εθελοντές και ασθενείς με ψωρίαση, συγκρίθηκαν τα επίπεδα NO και MDA στο πλάσμα των δύο ομάδων (υγιών-ασθενών) και φάνηκε πως τα επίπεδα NO και MDA στο πλάσμα των ασθενών με ψωρίαση ήταν στατιστικά υψηλότερα συγκριτικά με αυτά των υγιών εθελοντών (53).

Οι ψωριασικές πλάκες στο δέρμα των ασθενών με κατά πλάκα ψωρίαση χαρακτηρίζονται από φλεγμονώδεις διηθήσεις κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως T-λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, μακροφάγα, μαστοκύτταρα και πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα. Ένας μηχανισμός που χρησιμοποιούν τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα προκειμένου να εξουδετερώσουν φαγοκυτταρωμένες ουσίες είναι η παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου από την NADPH οξειδάση. Έχει βρεθεί πως η πρόσδεση του TNF-α σε συγκεκριμένους υποδοχείς αυτών των κυττάρων, ενεργοποιεί την NADPH οξειδάση συμβάλλοντας στην συσσώρευση ROS (29). Επιπλέον, έχει βρεθεί πως στην ψωρίαση τα ουδετερόφιλα, αποκρίνονται στην δράση φλεγμονωδών κυτταροκινών εκφράζοντας την επαγωγίμη συνθάση του NO (μονοξειδίου του αζώτου), iNOS. Σε αντίθεση με τις υπόλοιπες ισομορφές της συνθάσης του NO, η iNOS επάγει την παρατεταμένη παραγωγή NO, το οποίο ρυθμίζει μηχανισμούς φλεγμονής (54). Το NO, παρότι είναι ελεύθερη ρίζα, δεν είναι δραστικό μόριο. Ωστόσο η αντίδραση αυτού με τη ρίζα ανιόντος υπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$) οδηγεί στο

σχηματισμό του υπεροξυνιτρικού ανιόντος (ONOO⁻) που είναι ισχυρός οξειδωτικός παράγοντας και έχει την ικανότητα να προκαλεί τη νίτρωση καταλοίπων τυροσίνης σε πολλές πρωτεΐνες, με επακόλουθες επιπτώσεις στη δομή και τη δράση τους (55).

Επιπλέον σύγχρονες έρευνες έδειξαν πως η ψωρίαση μοιράζεται κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς με άλλα νοσήματα όπως η καρδιαγγειακή νόσος αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο τον κίνδυνο «συστηματικών» συνοσηροτήτων. Έχει αποδειχθεί πως η ψωρίαση και η καρδιαγγειακή νόσος παρουσιάζουν κοινούς μηχανισμούς φλεγμονής και οξειδωτικού στρες. Από τη στιγμή που η συστηματική φλεγμονή θεωρήθηκε η κύρια αιτία πρόκλησης καρδιαγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς με ψωρίαση, ακολούθησε η άποψη πως οι βιολογικές θεραπείες μπορεί όχι μόνο μπορεί να βοηθήσουν στον έλεγχο δερματικών εκδηλώσεων αλλά είναι πιθανό να έχουν θετικές ή αρνητικές καρδιαγγειακές επιπτώσεις ανάλογα με την κυτταροκίνη που στοχεύουν και το μοριακό μηχανισμό δράσης. Ωστόσο, παρόλη την αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα των βιολογικών παραγόντων στην θεραπεία της ψωρίασης, είναι περιορισμένες οι πληροφορίες σχετικά με την επίδρασή τους σε σοβαρές καρδιαγγειακές επιπλοκές σε αυτούς τους ασθενείς. Αποτελέσματα από διάφορες μετά-αναλύσεις, κατέδειξαν πως οι βιολογικές θεραπείες με αναστολείς του TNF-α, αναστολείς της IL-12/23 και αναστολείς IL-17 δεν είχαν σημαντικό αντίκτυπο στον περιορισμό σοβαρών καρδιαγγειακών επιπλοκών σε μικρής διάρκειας θεραπείες (11). Ωστόσο εξαιτίας της μικρής διάρκειας λήψης θεραπευτικής αγωγής, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Συνοψίζοντας η ψωρίαση είναι μία νόσος που εμφανίζει κοινούς μηχανισμούς φλεγμονής με την καρδιαγγειακή νόσο και αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες. Συνεπώς η στοχευόμενη θεραπεία της ψωρίασης με βιολογικούς παράγοντες που καταστέλλουν κοινά «μονοπάτια» φλεγμονής αυτών των δύο νοσημάτων είναι πιθανό να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών σε αυτούς τους ασθενείς.

Στην μελέτη που πραγματοποιήθηκε, οι ασθενείς χρησιμοποιήθηκαν δύο κύριες ομάδες ασθενών που έλαβαν αγωγή με δύο διαφορετικούς βιολογικούς παράγοντες. Στη μία ομάδα ασθενών χορηγήθηκε αναστολέας της IL-12/IL-23 ή

αναστολέας της IL-17 και στην άλλη αναστολέας του παράγοντα νέκρωσης των όγκων άλφα (TNF-α). Μία μικρότερη ομάδα ασθενών έλαβε θεραπεία είτε με συστηματικά είτε με τοπικά φάρμακα. Οι μετρήσεις των δεικτών οξειδωτικού στρες έγιναν σε δείγματα αίματος των ασθενών πριν τη λήψη του φαρμάκου και δεκαέξι εβδομάδες μετά τη λήψη του. Από τα αποτελέσματα της μεθόδου προσδιορισμού των πρωτεϊνικών καρβονυλίων φαίνεται πως η συγκέντρωση των πρωτεϊνικών καρβονυλίων στο δείγμα των ασθενών δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά πριν και μετά τη λήψη του βιολογικού παράγοντα που αναστέλλει τον παράγοντα TNF-α. Ωστόσο παρατηρήθηκε τάση μείωσης της συγκέντρωσης των πρωτεϊνικών καρβονυλίων στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς ιντερλευκινών (αναστολείς IL-12/23, αναστολείς IL-17). Από τα αποτελέσματα της μεθόδου προσδιορισμού της MDA φαίνεται πως η συγκέντρωση της στο δείγμα των ασθενών δεν παρουσιάζει καμία διαφορά πριν και μετά τη λήψη των βιολογικών παραγόντων. Ομοίως στους ασθενείς που έλαβαν τοπική θεραπεία ή κλασική συστηματική θεραπεία με μεθοτρεξάτη ή κυκλοσπορίνη δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα των δύο βιοδεικτών οξειδωτικού στρες.

Συνεπώς σε αυτό δείγμα του πληθυσμού η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες δεν επηρέασε τα επίπεδα του οξειδωτικού στρες. Ως εκ τούτου, χρειάζονται περισσότερες μελέτες, με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και ενδεχομένως μεγαλύτερο follow up (>16 εβδομάδες θεραπείας), προκειμένου να εκτιμηθεί το αντίκτυπο των βιολογικών θεραπειών στα επίπεδα του οξειδωτικού στρες και κατ' επέκταση στον κίνδυνο εμφάνισης συνοσηροτήτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Racz E, Prens EP. Phototherapy and Photochemotherapy for Psoriasis. *Dermatologic Clinics*. Elsevier Inc; 2015;33(1):79–89.
2. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):826–50.
3. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):490–5.
4. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263–71.
5. Chapman A, El Miedany Y. Psoriasis. In: *Comorbidity in Rheumatic Diseases*. 2017; 124–81.
6. World Health Organization. *Global Report on Psoriasis*. 2016.
7. Καραμπίδου Κ, Μπαλαμώτη Ε, Αντωνίου Χ. Ψωρίαση:Βασικές έννοιες. *Ελληνική Δερματολογική & Αφροδισιολογική Εταιρεία*. 2010;21(4):221–34.
8. Παναγάκης, Π., Σουρά, Ε. & Πετρίδης Α. Σχέση ψωρίασης με συστηματικά νοσήματα: Τι νεότερο;. *Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας*. 2012;23(1):22–33.
9. Nestle F, Kaplan D, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;
10. Fuchs E, Horsley V. More than one way to skin . . . *GENES Dev*. 2008;22(8):976–85.
11. Campanati A, Orciani M, Lazzarini R, Ganzetti G, Consales V, Sorgentoni G, et al. F-α inhibitors reduce the pathological Th1 -Th17 /Th2 imbalance in

- Cutaneous Mesenchymal Stem Cells of psoriasis patients. *Exp Dermatol.* 2017;41(3):25–47.
12. Teng MWL, Bowman EP, Mcelwee JJ, Smyth MJ, Casanova J, Cooper AM, et al. IL-12 and IL-23 cytokines : from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med.* 2015;21(7):719–29.
 13. Pastore S, Gubinelli E, Leoni L, Raskovic D, Korkina L. Biological drugs targeting the immune response in the therapy of psoriasis. *Biologics.* 2008;2(4):687–97.
 14. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;72(9):3666–70.
 15. Urschel K, Cicha I. TNF- α in the cardiovascular system : from physiology to therapy. *Int J Interf Cytokine Mediat Res.* 2015;7:9–25.
 16. Doyama K, Fujiwaraa H, Fukumotob M, Tanaka M, Fujiwara Y, Oda T, et al. Tumour necrosis factor is expressed in cardiac tissues of patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 1996;54(3):217–25.
 17. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ, Francisco S, Francisco S. The TNF and TNF Receptor Superfamilies : Integrating Mammalian Biology. *Cell.* 2001;104:487–501.
 18. Abdella E, Ahmed R. Suppression of Doxorubicin Apoptotic, Histopathologic, Mutagenic and Oxidative Stress Effects in Male Mice Bone Marrow and Testis Tissues by Aqueous Rosemary Leaves Extract. *Iran J Cancer Prev.* 2012;2(1):35–49.
 19. Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ.* 2003;10(1):45–65.
 20. Gooderham MJ, Papp KA, Lynde CW. Shifting the Focus: The Primary Role of IL-23 in Psoriasis and other Inflammatory Disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(7):1111–9.
 21. Zenobia C, Hajishengallis G. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontol 2000.* 2000;69(1):142–59.

22. Ludwig RJ, Balato A. Psoriasis , Cardiovascular events , and Biologics : Lights and Shadows. *Front Immunol.* 2018;9:1668.
23. McDonald CJ, Calabresi P. Complication of psoriasis. *J Am Med Assoc.* 1973;224(5):629.
24. Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH. Incidence of Cardiovascular Disease in Individuals with Psoriasis : A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol.* Nature Publishing Group; 2013;133(10):2340–6.
25. Boehncke WH, Katsambas A, Ortonne JP, Puig L. EADV Preceptorship : Advances in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(Suppl 5):2–24.
26. Flammer A, Hermann F, Wiesli P, Schwegler B, Chenevard R, Hurlimann D, et al. Effect of losartan , compared with atenolol , on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Hypertens.* 2007;25(4):785–91.
27. Ikonomidis I, Makavos G, Papadavid E, Varoudi M, Andreadou I, Gravanis K, et al. imilarities in Coronary Function and Myocardial Deformation Between Psoriasis and Coronary Artery Disease: The Role of Oxidative Stress and Inflammation. *Can J Cardiol.* 2015;31(3):287–95.
28. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in Atherosclerosis From Pathophysiology to Practice. *JAC.* Elsevier Inc.; 2009;54(23):2129–38.
29. Prodanowich S, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(2):262–7.
30. Micha R, Imamura F, Wyler Von Ballmoos M, Solomon DH, Hernán MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2011;108(9):1362–70.
31. Ikonomidis I, Papadavid E, Makavos G. Lowering Interleukin-12 Activity Improves Myocardial and Vascular Function Compared With Tumor Necrosis Factor-a Antagonism or Cyclosporine in Psoriasis. *Send to Circ*

- Cardiovasc Imaging. 2017;10(9):e006283.
32. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. 2007;445(7130):866–73.
 33. Glennon-alty L, Hackett AP, Chapman A, Wright HL. Neutrophils and redox stress in the pathogenesis of autoimmune disease. *Free Radic Biol Med*. Elsevier B.V.; 2018;125:25–35.
 34. Paumann-page M, Furtmüller PG, Hofbauer S, Paton LN, Obinger C, Kettle AJ. Inactivation of human myeloperoxidase by hydrogen peroxide. *Send to Arch Biochem Biophys*. Elsevier Inc.; 2013;539(1):51–62.
 35. Griffith OW, Stueh D. NITRIC OXIDE SYNTHASES: Properties and Catalytic Mechanism. *Annu Rev Physiol*. 1995;57:707–36.
 36. Kim DS, Shin D, Lee MS, Kim HJ, Kim DY, Kim SM, et al. Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatology* 2016. 2016;43(3):305–10.
 37. Galijasevic S, Saed GM, Diamond MP, Abu-soud HM. Myeloperoxidase up-regulates the catalytic activity of inducible nitric oxide synthase by preventing nitric oxide feedback inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(25):14766–71.
 38. Bacchetti T, Campanati A, Ferretti G, Simonetti O, Liberati G, Offidani AM. Oxidative stress and psoriasis : the effect of antitumour necrosis factor- a inhibitor treatment. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):984–9.
 39. Woo CH, Kim TH, Choi JA, Ryu HC, Lee JE, You HJ, et al. Inhibition of receptor internalization attenuates the TNF α -induced ROS generation in non-phagocytic cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;351(4):972–8.
 40. Lin CC, Yang CC, Wang CY, Tseng HC, Pan CS, Hsiao L Der, et al. NADPH oxidase/ROS-dependent VCAM-1 induction on TNF- α -challenged human cardiac fibroblasts enhances monocyte adhesion. *Front Pharmacol*. 2016;28(6):310

41. Li J-M, Fan LM, Christie MR, Shah AM. Acute Tumor Necrosis Factor Alpha Signaling via NADPH Oxidase in Microvascular Endothelial Cells: Role of p47phox Phosphorylation and Binding to TRAF4. *Mol Cell Biol.* 2005;25(6):2320–30.
42. Dunlop RA, Brunk UT, Rodgers KJ. Proteins containing oxidized amino acids induce apoptosis in human monocytes. *Biochem J.* 2011;435(1):207–16.
43. Brewer TF, Garcia FJ, Onak CS, Carroll KS, Chang CJ. Chemical Approaches to Discovery and Study of Sources and Targets of Hydrogen Peroxide Redox Signaling Through NADPH Oxidase Proteins. *Annu Rev Biochem.* 2015;84:765–90.;
44. Baliwag J, Barnes DH, Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine.Elsevier Ltd;* 2015;73(2):342–50.
45. Balato A, Scala E, Balato N, Caiazzo G, Di R, Monfrecola G, et al. Expert Opinion on Biological Therapy Biologics that inhibit the Th17 pathway and related cytokines to treat inflammatory disorders. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(11):1363–74.
46. Goldminz AM, Suárez-Fariñas M, Wang AC, Dumont N, Krueger JG, Gottlieb AB. CCL20 and IL22 Messenger RNA Expression After Adalimumab vs Methotrexate Treatment of Psoriasis A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2015;151(8):837–46.
47. Boehncke S, Salgo R, Garbaraviciene J, Beschmann H, Hardt K, Diehl S, et al. Effective continuous systemic therapy of severe plaque-type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk : results of a prospective longitudinal observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(10):1187–93.
48. Mitra A, Fallen RS. Cytokine-Based Therapy in Psoriasis. *Clin Rev Allerg Immunol.* 2013;44(2):173–82.
49. Pinheiro MIS, Haase VG, Del Prette A, Amarante CLD, Del Prette ZAP. Treinamento de Habilidades Sociais Educativas para Pais de Crianças com

- Problemas de Comportamento Training. *Psicol Reflex Crit.* 2006;19(3):407-14.
50. Taleb S, Tedgui A, Mallat Z. IL-17 and Th17 Cells in Atherosclerosis Subtle and Contextual Roles. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2014;35(2):258-64.
51. Wazen RM, Kuroda S, Nishio C, Sellin K, Brunski JB, Nanci A. NIH Public Access. 2014;8(9):1385-95.
52. Lin X, Huang T. Oxidative stress in psoriasis and potential therapeutic use of antioxidants. *Free Radic Res.* 2016;50(6):585-95.
53. Gabr SA, Al-Ghadir AH. Role of cellular oxidative stress and cytochrome c in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2012;304(6):451-7.
54. Dilek N, Dilek AR, Taşkın Y, Erkinüresin T, Yalçın Ö, Saral Y. Contribution of myeloperoxidase and inducible nitric oxide synthase to pathogenesis of psoriasis. *Postep Dermatol Alergol.* 2016;33(6):435-9.
55. Iliodromitis EK, Andreadou I, Prokavas E, Zoga A, Farmakis D, Fotopoulou T, et al. Simvastatin in contrast to postconditioning reduces infarct size in hyperlipidemic rabbits: Possible role of oxidative/nitrosative stress attenuation. *Basic Res Cardiol.* 2010;105(2):193-203.