



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



ΨΩΡΙΑΣΗ ΚΑΙ ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

ΦΑΝΗ Α. ΣΟΥΡΛΗ - ΧΑΣΙΩΤΗ

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΟΣ – ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

2012

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

1^{ος} Εξεταστής

(Επιβλέπων)

Αναπλ. Καθηγήτρια κ.Ρουσσάκη Αγγελική
Βικτώρια

2^{ος} Εξεταστής

Καθηγητής κ. Αρβανίτης Δημήτριος

3^{ος} Εξεταστής

Επικ. Καθηγήτρια κ. Ιωάννου Μαρία

4^{ος} Εξεταστής

Καθηγητής κ. Κουκούλης Γεώργιος

5^{ος} Εξεταστής

Καθηγητής κ. Μελέκος Μιχαήλ

6^{ος} Εξεταστής

Ομ. Καθηγητής κ. Σταθάκης Νικόλαος

7^{ος} Εξεταστής

Αναπλ. Καθηγητής κ. Στεφανίδης Ιωάννης

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1.** *Αναπλ. Καθηγήτρια κ.Ρουσσάκη Αγγελική Βικτώρια*
- 2.** *Καθηγητής κ. Κουκούλης Γεώργιος*
- 3.** *Ομ. Καθηγητής κ. Σταθάκης Νικόλαος*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

**Ευχαριστώ πολύ την κ. Ρουσάκη Αγγελική-Βικτώρια ,
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δερματολογίας-Αφροδισιολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας ,
για τη συνεργασία μας στη συγγραφή αυτής της εργασίας.**

Ευχαριστώ επίσης ,

**Τον κ. Κουκούλη Γεώργιο ,
Καθηγητή Παθολογικής Ανατομικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,**

**Την κ Ιωάννου Μαρία,
Επίκουρο Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας ,
για την πολύτιμη συμβολή τους στην εκπόνηση αυτής της διατριβής.**

***Στο σύζυγο μου ,
στον ακούραστο σύντροφό μου.
Και σ' αυτή μου την προσπάθεια...***

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

2. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

3. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

3.2. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

3.3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΨΩΡΙΑΣΗ

3.4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΨΩΡΙΑΣΗΣ

3.5. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΨΩΡΙΑΣΗΣ

3.6. ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

3.7. HIF 1

4. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

4.1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ

4.2. PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

4.3. ΜΕΘΟΔΟΙ

4.3.1. ΜΕΤΡΗΣΗ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ

4.3.2. ΑΝΟΣΟΙΣΤΟΧΗΜΕΙΑ ΣΕ ΤΟΜΕΙΣ ΠΑΡΑΦΙΝΗΣ ΜΕ ΜΟΝΟΚΛΟΝΙΚΟ ΑΝΤΙΣΩΜΑ HIF1-A

4.3.3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

9. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

9.1. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

9.2. ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ

9.3. ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

- 1976 Αποφοίτηση από το 2^ο γυμνάσιο Τρικάλων με Άριστα .
- 1976 Εισαγωγή, με εξετάσεις ΙΑΤΡΙΚΗ Θεσσαλονίκης .
- 1983 Πτυχίο Ιατρικής Θεσσαλονίκης Α.Π.Θ.
- 1983-1984 Ειδικότητα Παθολογία Νοσοκομείο Σάμου .
- 1984-1986 Αγροτικό Ιατρείο Διάβας Καλαμπάκας .
- 1986-1989 Ειδικότητα Δερματολογία –Αφροδισιολογία ΝΑΔΝΘ .
- 1989 Λήψη τίτλου ειδικότητας Δερματολογίας – Αφροδισιολογίας.
- 1989-2011 Άσκηση της Δερματολογίας - Αφροδισιολογίας Τρίκαλα .

Μέλος :

- Ελληνικής Εταιρίας Δερματολογίας- Αφροδισιολογίας (ΕΔΑΕ)
- Ελληνικής Εταιρίας Δερματοχειρουργικής
- Ευρωπαϊκής Εταιρίας Δερματολογίας- Αφροδισιολογία (EADV)
- Επαγγελματικής Ένωσης Ελλήνων Δερματολόγων - Αφροδισιολόγων
- Ιατρικού Συλλόγου Τρικάλων

- Επίσης μέλος του Διοικητικού Συμβουλίου της Ελληνικής Εταιρίας Δερματοχειρουργικής από 15/12/2002 έως 19/12/2004.

ΕΛΕΥΘΕΡΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

ΟΔΙΑΤΙΤΡΑΙΝΟΝ ΔΑΚΤΥΛΟΕΙΔΕΣ ΚΟΚΚΙΩΜΑ Ή ΔΙΑΤΙΤΡΑΙΝΟΥΣΑ ΛΙΠΟΕΙΔΙΚΗ ΝΕΚΡΟΒΙΩΣΗ.

Ε.ΚΑΠΕΤΗΣ, Ι.ΜΑΝΤΕΚΟΥ-ΛΕΦΑΚΗ, Ο.ΜΟΥΡΕΛΟΥ-ΤΣΑΤΣΟΥ, Β.ΣΑΜΑΡΑΣ,
Φ.ΣΟΥΡΛΗ

ΕΔΑΕ, ΙΟΥΝΙΟΣ 1988.

ΕΠΙΚΤΗΤΟ ΧΑΛΑΡΟ ΔΕΡΜΑ.

Ι. ΛΕΦΑΚΗ, Γ. ΚΑΡΑΚΑΤΣΑΝΗΣ, Α. ΟΡΦΑΝΙΔΟΥ, Φ.ΣΟΥΡΛΗ, Α. ΤΕΡΖΗ, Ε.
ΚΑΠΕΤΗΣ

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΡΑΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Ν.Α.Δ.Ν.Θ. ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

5^Ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ,

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ,

14-16 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 1989. ΠΕΡΙΛ. ΣΕΛ. 134.

ΠΟΜΦΟΥΛΥΓΩΔΗΣ ΣΚΛΗΡΟΔΕΡΜΙΑ ΚΑΤΑ ΠΛΑΚΑΣ, ΜΕ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΚΛΗΡΟΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΛΕΙΧΗΝΑ.

Ι. ΛΕΦΑΚΗ, Κ. ΠΑΛΑΣΚΑΣ, Α. ΟΡΦΑΝΙΔΟΥ, Φ. ΣΟΥΡΛΗ,

Ε. ΚΑΠΕΤΗΣ

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΡΑΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ Ν.Α.Ν.Δ. ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

5^Ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ , ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ.

14-16 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 1989. ΠΕΡΙΛ. ΣΕΛ. 143.

**29ον ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΙΑ
ΔΕΡΜΑΤΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ - ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ.**

Φ. ΣΟΥΡΛΗ 14-6-1998 .

ΛΑΡΙΣΑ.

**ΤΟΠΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗ ΨΩΡΙΑΣΗ. ΑΞΙΖΕΙ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΟΥΝ ΚΑΙ
ΠΟΤΕ.**

7^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ,

ΑΘΗΝΑ 3-6-1999.

**ΟΖΩΔΕΣ ΕΡΥΘΗΜΑ ΣΕ ΠΑΙΔΙ ΣΥΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΑ ΜΕ ΕΠΙΠΟΛΗΣ
ΔΕΡΜΑΤΟΦΥΤΙΑ.**

Ε. ΚΛΗΜΗ, Φ. ΣΟΥΡΛΗ, Ρ. ΣΙΩΜΟΥ, Α.ΡΟΥΣΣΑΚΗ

30^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ,

**ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΦΛΥΚΤΑΙΝΩΔΗΣ ΨΩΡΙΑΣΗ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΑ: ΑΝΑΦΟΡΑ ΔΥΟ
ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ .**

Ε. ΚΛΗΜΗ, Φ. ΣΟΥΡΛΗ

28ο ΕΤΗΣΙΟ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

21-25 ΜΑΙΟΥ 2002 .

LEUCEMIA CUTIS - ΠΡΩΤΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΙΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΛΕΜΦΟΓΕΝΟΥΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ .

Ε. ΚΛΗΜΗ, Φ. ΣΟΥΡΛΗ, Α. ΡΟΥΣΣΑΚΗ .

28ο ΕΤΗΣΙΟ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ

21-25 ΜΑΙΟΥ 2002 .

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΞΑΝΘΗΜΑΤΑ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ . ΑΝΑΦΟΡΑ

ΔΥΟ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ .

Ε. ΚΛΗΜΗ, Φ. ΣΟΥΡΛΗ, ΖΑΦΕΙΡΙΟΥ Ε., Α.ΡΟΥΣΣΑΚΗ

40 ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

21-23 ΙΟΥΝΙΟΥ 2002 .

ΜΙΑ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ BEAN (BLUE RUBBER BLED NEVUS SYNDROME) .

ΚΟΥΤΕ Β., ΣΟΥΡΛΗ Φ., ΖΑΦΕΙΡΙΟΥ Ε., ΡΟΥΣΣΑΚΗ

41 ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΡΟΔΟΣ

13-15 ΙΟΥΝΙΟΥ

2003 ΡΟΔΟΣ .

ΕΞΑΝΘΗΜΑ ΠΡΟΣΟΜΟΙΑΖΟΝ ΜΕ ΓΑΓΓΡΑΙΝΩΔΕΣ ΠΥΟΔΕΡΜΑ ΑΠΟΚΑΛΥΠΤΕΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ.

8 ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ.

ΣΟΥΡΛΗ Φ. , ΚΛΗΜΗ Ε. , ΔΕΣΙΜΟΝΑΣ Ν. , ΖΑΦΕΡΙΟΥ Ε. ΑΡΧΟΝΤΗ Ε. ,
ΡΟΥΣΣΑΚΗ Α.

26-29 ΙΟΥΝΙΟΥ 2003 ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ .

**ΔΑΚΤΥΛΙΟΕΙΔΕΣ ΚΟΚΚΙΩΜΑ ΣΕ ΠΑΙΔΙ, ΕΠΙΤΥΧΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕ
ΑΛΟΙΦΗ ΠΙΜΕΚΡΟΛΙΜΟΥΣ 1%.**

(ΚΛΗΜΗ Ε., ΚΑΥΤΕ Β., ΣΟΥΡΛΗ Φ., ΣΙΩΜΟΥ Π., ΡΟΥΣΣΑΚΗ Α.)

42^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΚΡΗΤΗ

28-30 ΜΑΙΟΥ 2004 .

**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΙΑ «ΗΛΙΟΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ
ΔΕΡΜΑΤΟΣ >>, ΤΟ LASER ΣΤΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑ , ΑΠΟΤΡΙΧΩΣΗ ΜΕ LASER.**

(Φ. ΣΟΥΡΛΗ 26/6/2004 ΛΑΡΙΣΑ) .

**ΤΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΩ ΣΑΝ ΙΔΙΩΤΗΣ ΜΕ ΤΟΥΣ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΟΥ, ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΑΚΜΗ**

(ΑΚΜΗ ΑΠΟ ΤΟ Α ΕΩΣ ΤΟ Ω ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ) . ΕΔΑΕΕ

29. 01. 2011 ΚΑΡΠΕΝΗΣΙ - ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ ΜΟΝΤΑΝΑ .

**ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ
ΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΟ AUREUS ΚΑΙ ΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΟ MRSA ΚΑΤΑ ΤΗ
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΕΝΟΣ ΕΤΟΥΣ ΣΕ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΓΕΝΙΚΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΕ ΦΟΥΣΙΔΙΚΟ ΟΞΥ ΚΑΙ
ΣΙΠΡΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ.**

(Ε. ΚΛΗΜΗ, Ε. ΣΦΑΚΙΩΤΑΚΗΣ, Θ. ΑΘΑΝΑΣΟΠΟΥΛΟΣ, ΑΙΚ. ΕΞΑΡΧΟΥ, Γ. ΚΑΜΠΟΥΡΟΠΟΥΛΟΥ, Φ. ΣΟΥΡΛΗ ,

Β. ΧΑΣΙΩΤΗ)

10ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ (23-26 ΙΟΥΝΙΟΥ 2011 ΚΑΒΟΥΡΙ ΑΤΤΙΚΗΣ .DIVANI APOLLON PALACE)

ΗIF-1Α ΠΑΡΑΓΩΝ ΚΑΙ ΨΩΡΙΑΣΗ

Φ. ΣΟΥΡΛΗ – ΧΑΣΙΩΤΗ , Α-Β ΡΟΥΣΣΑΚΗ – ΣΟΥΛΤΣΕ

2ο ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΣΑΒΒΑΤΟ 28 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2012.

ΛΑΡΙΣΑ.

ΠΛΗΡΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

ΨΕΥΔΟΓΥΡΟΕΙΔΗΣ ΑΛΩΠΕΚΙΑ ΤΟΥ Brocq , ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ.

(Γ.Χ. ΧΑΪΔΕΜΕΝΟΣ, Ο. ΜΟΥΡΕΛΟΥ, Κ. ΚΟΥΣΚΟΥΚΗΣ,

Φ. ΣΟΥΡΛΗ, Β.ΜΟΥΡΤΖΟΥ, Μ. ΣΜΙΑΡΗ).

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΜΟΣ 12 ΤΕΥΧΟΣ 2 ΑΠΡΙΛΙΟΣ - ΙΟΥΝΙΟΣ 2001 .

ΠΟΡΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΑΣΗΝΗΘΟΥΣ ΕΝΤΟΠΙΣΗΣ .

(ΚΛΗΜΗ Ε., ΣΟΥΡΛΗ Φ., ΡΟΥΣΑΚΗ Α.)

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ , ΜΕΖΟΥΡΛΟ ΛΑΡΙΣΑΣ.

(ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ - ΜΑΡΤΙΟΣ 2005 ΤΟΜΟΣ 16, ΤΕΥΧΟΣ 1) .

ΤΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΩ ΣΑΝ ΙΔΙΩΤΗΣ ΜΕ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΟΥ, ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΑΚΜΗ .

(ΑΚΜΗ ΑΠΟ ΤΟ Α ΕΩΣ ΤΟ Ω ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ).
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΣΤΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ INFO DERMA (ΤΕΥΧΟΣ 94 ΜΑΙΟΣ
ΙΟΥΝΙΟΣ 2011).

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

INCREASED HIF-1ALPHA IMMUNOSTAINING IN PSORIASIS COMPARED TO PSORIASIFORM DERMATITIDES (JOURNAL OF CUTANEOUS PATHOLOGY).

ΙΟΑΝΝΟΥ Μ, ΣΟΥΡΛΙ F, ΜΥΛΟΝΙΣ Ι, ΒΑΡΒΑΝΙΣ S, ΠΑΠΑΜΙΧΑΛΙ R,
ΚΟΥΒΑΡΑΣ Ε, ΖΑΦΙΡΙΟΥ Ε, ΣΙΟΜΟΥ Ρ, ΚΛΙΜΙ Ε, ΣΙΜΟΣ G, ΡΟΥΣΣΑΚΙ-
SCHULZE AV, ΚΟΥΚΟΥΛΙΣ G.

Department of Pathology, Medical School, University of Thessaly, Larissa, Greece,
2009 Jun 26

1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

<< Η Ιατρική για να προαγάγει την υγεία πρέπει να ερευνήσει την αρρώστια,

όπως η μουσική για να δημιουργήσει την αρμονία πρέπει να ερευνήσει την δυσαρμονία. >>

Πλούταρχος

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια, φλεγμονώδης νόσος του δέρματος, μη μεταδοτική, η οποία χαρακτηρίζεται από σαφώς αφοριζόμενες ερυθρηματώδεις πλάκες, καλυπτόμενες από αργυρόχροα λέπια.

Σε ορισμένες μορφές ψωρίασης οι πλάκες μπορεί να γίνουν φλυκταινώδεις.

Η επίπτωση της ψωρίασης στο γενικό πληθυσμό εξαρτάται από τη χώρα. Γενικά έχει βρεθεί ότι, η επίπτωση ανέρχεται στο 1-3 % και θεωρείται περισσότερο συχνή στην Ευρώπη και τη Βόρειο Αμερική και λιγότερο συχνή στην κίτρινη και στη μαύρη φυλή.

Η ηλικία έναρξης της νόσου είναι συνήθως μεταξύ 15-40 ετών, αν και μπορεί να εμφανιστεί σε κάθε ηλικία. Οι γυναίκες και τα άτομα με βεβαρυμμένο οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης τείνουν να εμφανίσουν τη νόσο νωρίτερα. Πάντως η έναρξη της νόσου κάτω της ηλικίας των 10 ετών είναι πιο σπάνια. Η επίπτωση της νόσου στα δυο φύλα είναι ίση.

Η πορεία της ψωρίασης είναι δύσκολο να προσδιοριστεί. Συνήθως ακολουθεί χρόνια πορεία με εξάρσεις και υφέσεις. Από πλευράς βαρύτητας η νόσος μπορεί να είναι ελαφρά, μέτρια ή βαριά, έτσι ώστε ορισμένα άτομα να τα οδηγεί ακόμη και στο θάνατο.³

Το ψωριασικό δέρμα παρουσιάζει μια βασική ανωμαλία:

Η επιδερμίδα ανανεώνεται υπερβολικά γρήγορα (τέσσερις με έξι φορές πιο γρήγορα συγκριτικά με το υγιές δέρμα).

Το γεγονός αυτό οφείλεται στο μη φυσιολογικό πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων της επιδερμίδας, με αποτέλεσμα την εμφάνιση λεπιών.

Εκτός από τον ταχύ ρυθμό ανανέωσης των κερατινοκυττάρων, η ψωρίαση είναι και αποτέλεσμα φλεγμονωδών αντιδράσεων του δέρματος. Η φλεγμονώδης αντίδραση οφείλεται σε δυο τύπους κυττάρων: τα πολυμορφοπύρρηνα

ουδετερόφιλα και τα Τ λεμφοκύτταρα, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανοσοαπάντηση.

Τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα κατευθύνονται προς την κεράτινη στιβάδα. Αποκολλώνται από την επιφανειακή στιβάδα του δέρματος και προκαλούν συνεχή ερεθισμό, σοβαρότερης μορφής από τον ερεθισμό που προκαλείται με τον ξεσμό. Έτσι, το δέρμα ξεκινά μία συνεχή διαδικασία επούλωσης. Με αυτόν τον τρόπο, τα συγκεκριμένα κύτταρα συμβάλλουν στη διατήρηση της φλεγμονής στην επιδερμίδα.

Παράλληλα, τα Τ κύτταρα επιτίθενται στο δέρμα και διατηρούν ενεργοποιημένη τη φλεγμονώδη αντίδραση. Η ψωρίαση χαρακτηρίζεται από τη χρόνια εμμένουσα αντίδραση στα Τ κύτταρα .

Τα Τ κύτταρα εμπλέκονται στην εκδήλωση και τη διατήρηση της φλεγμονής του δέρματος μέσω της απελευθέρωσης ορισμένων κυτταροκινών με προφλεγμονώδη δράση.^{48,49}

Τα Τ λεμφοκύτταρα, εξέρχονται των αγγείων στο χόριο και προκαλούν διαταραχές λειτουργίας στα κύτταρα της επιδερμίδας και, επομένως, ανάπτυξη των βλαβών της ψωρίασης. Προκειμένου τα Τ λεμφοκύτταρα να ασκήσουν αυτές τις επιδράσεις στα κύτταρα της επιδερμίδας ενεργοποιούνται από τα κύτταρα του Langerhans, τα οποία βρίσκονται στην επιδερμίδα και διεγείρονται με τη σειρά τους από άγνωστα αντιγόνα, μηχανικούς ερεθισμούς, εκκριτικές ουσίες των νευρικών απολήξεων στο δέρμα και άλλους παράγοντες υπό διερεύνηση. Τα ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα ασκούν τις δράσεις τους απελευθερώνοντας ορισμένες ουσίες, όπως ο παράγοντας νεκρώσης των όγκων α (TNF-α), η ιντερφερόνη γ (IFN-γ) και οι ιντερλευκίνες^{1, 2, 6, 8, 12, 15, 17 ,23.}

Οι ουσίες που συμμετέχουν σε μεγάλο βαθμό στις μεταβολές εκείνες που οδηγούν στην εμφάνιση των βλαβών της ψωρίασης είναι οι ιντερλευκίνες 1 και 2 και ο παράγοντας νεκρώσης των όγκων α (TNF-α).⁵⁰

Ο παράγων 1 που προκαλείται από την υποξία (HIF-1) είναι ένα ετεροδιμερές σύμπλεγμα μεταγραφής με τις υπομονάδες του παράγοντα που προκαλούν την υποξία 1α και 1β (HIF-1αHIF-1β), οι οποίες έχουν αναγνωριστεί για τον πρωταρχικό τους ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του οξυγόνου και της ενέργειας .^{1, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26}

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει, ότι ο παράγων, που προκαλείται από την υποξία (HIF-1) παίζει ένα κεντρικό ρόλο στην απόκριση σε στρες πέρα από την υποξία.

Ένας αριθμός διαβιβαστών της φλεγμονής μπορεί να ενεργοποιήσει τον παράγοντα που προκαλείται από την υποξία (HIF-1),^{27, 28} και ο παράγοντας 1 που προκαλείται από την υποξία (HIF-1) διεγείρει την έκφραση αρκετών γονιδίων, που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, οι οποίες προάγουν τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις .

Επιπρόσθετα η υποξία εμπλέκεται στην παθογένεση διαφόρων τύπων φλεγμονής. Ο ρόλος της υποξίας στην κολίτιδα έχει μελετηθεί σε πειραματόζωα καθώς επίσης και σε ανθρώπους^{33,34,35,36,37} παρέχοντας μία ευκαιρία να ερευνηθεί για δυνητικά θεραπευτικές παρεμβάσεις .^{29, 30}

Πρόσφατα οι Rosenberg et al. μελέτησαν το ρόλο της υποξίας και της επακόλουθης ενεργοποίησης του παράγοντα που προκαλείται από την υποξία (HIF) στην αγγειογένεση που εμφανίζεται στο ψωριασικό δέρμα .³¹

2. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.

Η Ψωρίαση είναι μια χρόνια ,υποτροπιάζουσα, φλεγμονώδης δερματοπάθεια ,η οποία εξαρτάται από παράγοντες γενετικούς , που πυροδοτούνται από διάφορους περιβαλλοντολογικούς παράγοντες και προσβάλλει περίπου το 2% του πληθυσμού .

Η νόσος χαρακτηρίζεται κλινικά από ερυθηματολεπιδώδεις, πλάκες ,διαφόρων μεγεθών, που καλύπτονται από αργυρόχρωα λέπια .Το εξάνθημα είναι συνήθως συμμετρικό και μπορεί να ποικίλει από μια μονήρη βλάβη, μέχρι πολλαπλές πλάκες.

Η βλάβη συνδυάζει ανωμαλίες του κερατινοκυττάρου (έντονα αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα και ανώμαλη διαφοροποίηση), με φλεγμονώδεις εκδηλώσεις του χορίου και της επιδερμίδας.

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η σύγκριση των επιπέδων IL2,IL6, IL10,IL12 και TNFα ασθενών με ψωρίαση δέρματος , χωρίς ψωριασική αρθρίτιδα , με τις αντίστοιχες τιμές των μαρτύρων, καθώς και η σύγκριση της έκφρασης του HIF1α σε ασθενείς με ψωρίαση , σε ασθενείς με ψωριασιόμορφη δερματίτιδα και υγιή άτομα .

Επίσης σκοπός της μελέτης ήταν η συσχέτιση των αποτελεσμάτων της βιοψίας με τις ιντερλευκίνες των συμμετεχόντων .

Στη μελέτη μας συνολικά εξετάστηκαν :

Βιοψίες και ορός από 20 ασθενείς με ψωρίαση. 20 Βιοψίες από ψωριασιόμορφο εξάνθημα .10 Βιοψίες από υγιείς ανθρώπους . Επίσης εξετάστηκε και ορός 45 ατόμων χωρίς εξάνθημα .

- ✓ Στη μελέτη μας διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ψωρίαση δέρματος, χωρίς ψωριασική αρθρίτιδα, έχουν σημαντικά υψηλότερες τιμές IL2, IL10,IL12 και TNFα συγκριτικά με τους μάρτυρες .
- ✓ Καθώς επίσης διαπιστώθηκε και υπερέκφραση του HIF 1α στις βιοψίες ασθενών με ψωρίαση, συγκριτικά με ασθενείς με ψωριασιόμορφη δερματίτιδα και υγιή άτομα.
- ✓ Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του PAB2 και της IL6 των ασθενών. Επομένως, όσο αυξάνονται οι τιμές της IL6 των ασθενών τόσο αυξάνονται και οι τιμές του PAB2 .
- ✓ Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του MAB1 και της IL6 των ασθενών. Επομένως, όσο αυξάνονται οι τιμές της IL6 των ασθενών τόσο αυξάνονται και οι τιμές του MAB1.
- ✓ Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του PAB1 και της IL10 των ασθενών. Όσο αυξάνονται οι τιμές της IL10 των ασθενών τόσο αυξάνονται και οι τιμές του PAB1.
- ✓ Επίσης, υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του PAB1 και των IL12 και IFNγ των μαρτύρων. Όσο αυξάνονται οι τιμές των IL12 και IFNγ των μαρτύρων τόσο αυξάνονται και οι τιμές του PAB1.

SUMMARY

Psoriasis is a common, chronic, recurrent, inflammatory skin disease which is dependent on genetic factors triggered by environmental factors and affects about 2% of the population.

The disease is characterized by erythematous, dry, scaling patches of various sizes, covered by grayish white or silvery white, imbricated, and lamellar scales. The eruption is usually symmetrical and may vary from a solitary macule to countless patches.

The lesion combines keratinocyte abnormalities (greatly increased mitotic activity and abnormal differentiation) with inflammation of the dermis and epidermis.

The purpose of this study was to compare IL2, IL10, IL12 and TNF levels in patients with psoriatic skin without psoriatic arthritis, with those of the controls and also to compare the expression of HIF1a in patients with psoriatic skin, patients with psoriasiform dermatitis and healthy subjects.

In the present study we examined biopsies and serum from 20 patients with psoriasis, biopsies from 20 psoriasiform rash and 10 biopsies from healthy people.

We also examined serum and 45 individuals without rash.

- ✓ According to our findings, the levels of IL2, IL10, IL12 and TNF were significantly elevated in patients with psoriatic skin without psoriatic arthritis compared to those of the controls.
- ✓ We also found a statistically significant HIF-1 α overexpression in biopsies of patients with psoriasis, compared to the patients with psoriasiform dermatitis and the controls.

- ✓ There has been an important positive correlation between PAB2 and IL6 levels of patients. So, the more IL6 levels augment the more PAB2 levels augment as well.
- ✓ There has been an important positive correlation between MAB1 and IL6 levels of patients. So, the more IL6 levels augment the more MAB1 levels augment as well.
- ✓ There has been an important positive correlation between PAB1 and IL10 levels of patients. So, the more IL10 levels augment the more PAB1 levels augment as well.
- ✓ There has also been an important positive correlation between PAB1 levels and IL12 and IFN γ levels of the controls. So, the more IL12 and IFN γ levels of controls augment the more PAB1 levels augment as well.

3. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

3.1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη. Συχνά διαπιστώνεται η ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης, καθώς και η σύνδεση με ορισμένα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας ανάλογα με τη χώρα (B13 και B17 σε πολλές χώρες, B 16 στη Γαλλία και USA, B37 στη Δανία, B27 και DR7).

Στο έδαφος αυτό ,ή και ανεξάρτητα ,δρουν διάφοροι προδιαθεσικοί παράγοντες, οι οποίοι έχουν σαν αποτέλεσμα την έκλυση της ψωρίασης, καθώς και τον προσδιορισμό της ποικίλης κλινικής έκφρασης της νόσου.

Η κληρονομικότητα στην ψωρίαση μπορεί να είναι πολυγονιδιακή ή του τύπου της αυτοσωματικής επικρατούσης. Όταν υπάρχει η ψωρίαση στον έναν από τους γονείς, η πιθανότητα να αναπτυχθεί η νόσος στο παιδί ανέρχεται στο 25 %, ενώ όταν πάσχουν και οι δυο γονείς η πιθανότητα ανέρχεται στο 60 %. Στην περίπτωση που οι γονείς είναι υγιείς και το παιδί τους πάσχει από ψωρίαση, το επόμενο παιδί έχει 20% πιθανότητα να εκδηλώσει τη νόσο.³

3.2. ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι:

A) Τραύμα

Ο τραυματισμός του κλινικά υγιούς δέρματος, κατά τον ξεσμό ή σε χειρουργικά τραύματα ή από άλλη αιτία ,προκαλεί στη θέση του τραυματισμού τη δημιουργία ψωρίασης σε πάσχοντες , ή σε άτομα που έχουν την προδιάθεση ανάπτυξης ψωρίασης (φαινόμενο του Köebner). Το φαινόμενο αυτό αποτελεί ένα κλινικό διαγνωστικό σημείο. Με την ευρεία έννοια του φαινομένου του Köebner ,είναι δυνατόν η ψωρίαση να εμφανιστεί σε θέσεις άλλων δερματοπαθειών και μάλιστα μετά την αποδρομή αυτών, όπως λ.χ. ηλιακού εγκαύματος, δερματίτιδας, φαρμακευτικών εξανθημάτων, κλπ. ³

B) Λοίμωξη

Η λοίμωξη από β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο των αμυγδαλών (ή γενικά στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις του αναπνευστικού) προκαλεί συχνά ανάπτυξη σταγονοειδούς ψωρίασης.

Γ) Φάρμακα

Η ψωρίαση μπορεί να επιδεινώνεται από τη συστηματική λήψη ορισμένων φαρμάκων, όπως ανθελνοσιακών, κορτικοστεροειδών, β- αδρενεργικών αναστολέων, κινιδίνης, λιθίου και Glibenclamide. Στα κορτικοστεροειδή η επιδείνωση της ψωρίασης (Rebound φαινόμενο), εμφανίζεται μετά τη διακοπή της συστηματικής χορήγησης ή της τοπικής εφαρμογής σε μεγάλη έκταση και μάλιστα της κατηγορίας των ισχυρών κορτικοστεροειδών.

Το αλκοόλ σε μεγάλες ποσότητες φαίνεται ότι επιδεινώνει επίσης την ψωρίαση.

Τελευταία η ιντερφερόνη έχει περιγραφεί να εκλύει ψωρίαση. ³

Δ) Ψυχολογικοί παράγοντες

Το ψυχολογικό stress σε ορισμένους ασθενείς προκαλεί επιδείνωση της νόσου.

3

Ε) Ενδοκρινικοί παράγοντες

Παρατηρείται ότι η κορυφή της επίπτωσης συμβαίνει κατά την εφηβεία και κατά την εμμηνόπαυση. Η ψωρίαση συνήθως τείνει να βελτιωθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και να υποτροπιάζει μετά τον τοκετό, καθώς επίσης να είναι ανθιστάμενη στη θεραπεία. Μερικές φορές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να αναπτυχθεί γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση, ή μετά από υψηλές δόσεις προγεστερόνης.³

Στ) Εποχή

Οι εποχές παίζουν επίσης ρόλο στην κατάσταση της ψωρίασης. Το καλοκαίρι ή νόσος βελτιώνεται λόγω της αυξημένης θερμοκρασίας του περιβάλλοντος και της δράσης άμεσα στο δέρμα, της υπεριώδους ακτινοβολίας του ήλιου. Αλλά στο 10 % των ασθενών η ηλιοθεραπεία μπορεί να επιδεινώσει τη νόσο. Παρόμοια δράση μπορεί να έχει, για τους ασθενείς αυτούς και η εφαρμογή PUVA. Το χειμώνα λόγω της χαμηλής θερμοκρασίας, η νόσος επιδεινώνεται.³

Ζ) Μεταβολικές διαταραχές

Η υπασβεστιαϊμία προκαλεί επιδείνωση της ψωρίασης.

(π.χ. μετά από παραθυρεοειδεκτομή).

Η) Διάφοροι άλλοι παράγοντες

Η αιμοδιάλυση μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της ψωρίασης.³

3.3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΨΩΡΙΑΣΗ

Παρατηρείται μεγαλύτερη συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ψωρίαση , σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό και ως εκ τούτου και οι συνέπειες της αθηροσκλήρωσης .

Σε αυτούς τους ασθενείς , εκτός από τη διαχείριση των ψωριασικών πλακών, πρέπει να διαχειριστούμε και τις αθηροσκληρωτικές πλάκες επίσης .

Από καιρό, έχει αναγνωριστεί η επιδημιολογική σύνδεση της ψωρίασης , κυρίως οι σοβαρότερες μορφές της , με αρκετές ασθένειες , οι οποίες έχουν ένα κοινό παθογόνο υπόστρωμα , που αφορά τον TNF-άλφα και διάφορα όργανα-στόχους (αρθρίτιδα και νόσο του Crohn, για παράδειγμα), καθώς και σε αυξημένο κίνδυνο της στεφανιαίας νόσου και αποφρακτικής καρδιαγγειακής νόσου .

Πρόσφατα έχει διαπιστωθεί (ορισθεί) το λεγόμενο μεταβολικό σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από τον συνδυασμό της κοιλιακής παχυσαρκίας, αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας, υπέρτασης, ινσουλινοαντοχής, με ή χωρίς δυσανεξία στη γλυκόζη.

Το μεταβολικό σύνδρομο έχει υπολογιστεί , ότι αφορά στο 24% των ενηλίκων στις ΗΠΑ, με μεγαλύτερη συχνότητα σε άτομα 60 με 69 ετών (44%).

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί σημαντικό παράγοντα εμφάνισης καρδιαγγειακών προβλημάτων.

Επίσης οι ασθενείς αυτοί φαίνεται να παρουσιάζουν και αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας .

Τα άτομα με ψωρίαση διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση , ινσουλινοαντοχή, με ή χωρίς δυσανεξία στη γλυκόζη-στοιχεία που χαρακτηρίζουν το μεταβολικό σύνδρομο.

Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-[α]), καθώς και άλλοι παράγοντες ,που είναι σε υπερπαραγωγή σε ασθενείς με ψωρίαση, μπορούν να συμβάλουν στην αύξηση του κινδύνου για την ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου. ^{2, 4, 5}

Η περαιτέρω αύξηση του κινδύνου σε ασθενείς με ψωρίαση επηρεάζεται από τον τρόπο ζωής, όπως ο αλκοολισμός, το κάπνισμα και η παχυσαρκία, τα οποία είναι γνωστά για την αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας.

Σημαντικό ρόλο παίζει η χρόνια φλεγμονή .

Ο δερματολόγος θα πρέπει να αναγνωρίζει τα στοιχεία του μεταβολικού συνδρόμου και να προτείνει στον ασθενή με ψωρίαση, πέρα από τη βέλτιστη θεραπεία του δερματολογικού προβλήματος, αλλαγές στις συνήθειες της ζωής και την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή ,για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής θνησιμότητας. ⁵¹

ΛΙΠΟΣ-TNF

Η κυτταροκίνη TNF-α (Tumor Necrosis Factor-α) παράγεται από τα λιποκύτταρα και τα κύτταρα του στρώματος του λιπώδους ιστού (περισσότερο στο υποδόριο και

λιγότερο στο σπλαχνικό λίπος). Η δράση εξασκείται μέσω των υποδοχέων της, τύπου 1 και 2 ,που υπάρχουν στα λιποκύτταρα.

Στα παχύσαρκα άτομα το mRNA του TNF-α εκφράζεται κατά 2.5 φορές περισσότερο, συγκριτικά με τα φυσιολογικού βάρους άτομα, χωρίς να υπάρχει διαφορά παραγωγής μεταξύ σπλαχνικού και υποδόριου λιπώδους ιστού.

Τα υψηλά επίπεδα TNF-α στο αίμα μειώνονται σημαντικά με την απώλεια βάρους.

Ο TNF-α αποτελεί έναν ανορεξιογόνο παράγοντα που δρα μέσω λεπτίνης, αφού διεγείρει *in vitro* την έκκριση της ορμόνης. Στο λιπώδη ιστό, με τοπική παρακρινική δράση, καταστέλλει γονίδια, που ενέχονται στην πρόσληψη και αποθήκευση ελεύθερων λιπαρών οξέων και γλυκόζης. Καταστέλλει τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (ΛΛ) (καταστολή της λιπογένεσης), αυξάνει τη δραστηριότητα της ορμονο-ευαίσθητης λιπάσης (ΟΕΛ) (αύξηση λιπόλυσης) και μειώνει την έκφραση των μεταφορέων γλυκόζης GLUT-4. Επίσης, τροποποιεί την έκφραση της αδιπονεκτίνης και της ιντερλευκίνης-6.

Αυτές οι δράσεις του προσδίδουν τον ρόλο του τοπικού «λιποστάτη», που εμποδίζει την αύξηση του μεγέθους των λιποκυττάρων. Εξάλλου η παραγωγή του TNF-α από τον λιπώδη ιστό, με βάση πειραματικά και κλινικά δεδομένα, έχει σχετισθεί αιτιολογικά με την παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Ο TNF-α επηρεάζει αρνητικά τη μετάδοση του σήματος της ινσουλίνης στα κύτταρα-στόχους, μέσω ενεργοποίησης των κινασών της σερίνης.

Πρόσφατα δεδομένα από Ινδιάνους Pima υποστηρίζουν ότι, όταν τα λιποκύτταρα του υποδόριου κοιλιακού λίπους έχουν αυξημένο μέγεθος , (έκκριση μεγάλων ποσών λεπτίνης και TNF-α), υπάρχει ισχυρή προδιάθεση για την εκδήλωση Σακχαρώδη Διαβήτη 2.

Επιπλέον, στο ήπαρ ο TNF-α καταστέλλει γονίδια που ενέχονται στην πρόσληψη και το μεταβολισμό της γλυκόζης και στην οξείδωση των λιπαρών οξέων και διεγείρει την έκφραση γονιδίων, που ευνοούν τη *de novo* σύνθεση χοληστερόλης και λιπαρών οξέων.

Έχειδειχθεί ότι η αυξημένη παραγωγή λιπαρών οξέων προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη σε διάφορους ιστούς.

Ο λιπώδης ιστός είναι πλέον ένας ενδοκρινής αδένας, πού παράγει πολλά πεπτίδια με ορμονική δράση. Παρά το γεγονός ότι έχουν περιγραφεί οι δράσεις αρκετών από αυτά, ο ρόλος τους στη φυσιολογία δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Η κατανόηση της ενδοκρινικής λειτουργίας του λιπώδους ιστού θα επιτρέψει την αιτιολογική θεραπεία των μεταβολικών διαταραχών που προκύπτουν είτε σε περίσσεια ή σε έλλειψη του ιστού αυτού.⁶

3.4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΨΩΡΙΑΣΗΣ

ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

Τύπος βλαβών: χαρακτηρίζεται κλινικά από ερυθηματώδεις βλατίδες που συνενώνονται σε πλάκες και καλύπτονται από αργυρόχροα λέπια. Οι ψωριακές πλάκες είναι καλά περιγεγραμμένες, χροιάς ρόδινης ή έντονα ερυθρές, σχήματος στρογγυλού, ωοειδούς ή πολυκυκλικού και ποικίλου μεγέθους από μικρές και διάσπαρτες έως καλύπτουσες ολόκληρη την επιφάνεια του σώματος (ψωριασική ερυθροδερμία). Μερικές φορές περιβάλλονται από υπόλευκη άλω (άλως του Woronoff). Τα λέπια είναι ξηρά, αργυρόχροα ή λευκωπά, λεπτά ή παχέα και συνήθως αποτίπτουν και συνεχώς ανανεώνονται.⁷

ΠΑΘΟΓΝΩΜΟΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η μεθοδική απόξεση με το ειδικό ξέστρο του Brocq των βλαβών της ψωρίασης επιτρέπει τη διαπίστωση ορισμένων κλινικών σημείων:

1. Λεύκανση των βλαβών : Με την απόξεση σκουρότερες βλάβες γίνονται λευκότερες ή δυσδιάκριτες βλάβες γίνονται εμφανείς.
2. Σημείο του στεατοκηρίου: με την απόξεση τα επιφανειακά λέπια αποπύπτουν σαν σκόνη ενώ τα βαθύτερα παραμένουν λόγω μεγαλύτερης συνοχής.
3. Σημείο του αποκολλημένου υμενίου: μετά την απόπτωση των λεπίων αποσπάται ολόκληρη ή υπό μορφή ρακών, η επιδερμική μεμβράνη.
4. Σημείο της αιματηράς δρόσου ή σημείο του Auspitz: μετά την απομάκρυνση της μεμβράνης παραμένει λεία , ερυθρή και υγρή επιφάνεια με μικρά στικτά σταγονίδια αίματος. Αυτά αντιστοιχούν στα διευρυμένα στόμια των τριχοειδών του χορίου.⁷

Κατανομή: οι ψωριασικές βλάβες μπορεί να είναι μονήρεις, εντοπισμένες σε μια μόνο περιοχή ,να καταλαμβάνουν την έκταση μιας περιοχής ,ή να επεκτείνονται σε όλο το σώμα (γενικευμένη ψωρίαση). Συνήθως είναι αμφοτερόπλευρες και συμμετρικές.⁷

Εντόπιση: εντοπίζονται εκλεκτικά στους αγκώνες, στα γόνατα,την οσφύ, στο τριχωτό της κεφαλής και στις πτυχές(ανάστροφη ψωρίαση), αλλά μπορούν να προσβάλλουν οποιαδήποτε περιοχή του σώματος. Η εμφάνιση βλαβών στο πρόσωπο είναι ασυνήθης και όταν συμβαίνει, σχετίζεται συνήθως με ανθεκτικές μορφές της νόσου.⁷

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Επιδερμίδα

α) Παρακεράτωση : Αύξηση του πάχους της κερατίνης στιβάδας με διατήρηση όμως των πυρήνων των κυττάρων .

β) Απουσία της κοκκώδους στιβάδας : Εκεί όπου υπάρχει παρακεράτωση απουσιάζει η κοκκώδης στιβάδα , στοιχείο που υποδηλώνει διαταραχή στη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων.

γ) Υπερακάνθωση : Αύξηση του πάχους της επιδερμίδας , κυρίως της ακανθωτής στιβάδας , στο ύψος των επιδερμιδικών καταδύσεων , το μήκος των οποίων είναι αυξημένο . Αντίθετα , αντίστοιχα με τις κορυφές του χορίου υπάρχει λέπτυνση της ακανθωτής στιβάδας .

δ) Μετανάστευση πολυμορφοπύρηνων και λεμφοκυττάρων από το χόριο : Τα πολυμορφοπύρηννα μπορεί να σχηματίζουν εντοπισμένες συλλογές στην κερατίνη στιβάδα , γνωστές ως αποστημάτια των Munro-Sabouraud .

ε) Μιτωτική δραστηριότητα των κερατινοκυττάρων εστιακά.

Χόριο

α) Φλεγμονώδης διήθηση που αποτελείται κυρίως από λεμφοκύτταρα και εντοπίζεται κυρίως περιαγγειακά .

β) Διαστολή των αγγείων και οίδημα .

γ) Αύξηση του μήκους των θηλών του χορίου.⁷

3.5. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΨΩΡΙΑΣΗΣ

Η ψωρίαση παρουσιάζει μια ευρεία ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων. Ανάλογα με το είδος και τη μορφολογία των δερματικών βλαβών, την εντόπιση , την έκταση και τη συμμετοχή των αρθρώσεων , η ψωρίαση διακρίνεται στις ακόλουθες μορφές .

1.Σταγονοειδής ψωρίαση : είναι σχετικά σπάνια (< 2 % όλων των περιπτώσεων ψωρίασης) και χαρακτηρίζεται από την απότομη εμφάνιση πολλαπλών και διάσπαρτων, ερυθρών μικρών βλατίδων, διαμέτρου 1-10 mm, με μικρή συνήθως απολέπιση, οι οποίες εντοπίζονται κυρίως στον κορμό και τις ρίζες των άκρων, ενώ αφήνουν ελεύθερα τα πέλματα και τις παλάμες. Η μορφή αυτή παρατηρείται σε μεγάλο ποσοστό σε παιδιά και νέα άτομα, μετά από οξεία στρεπτοκοκκική λοίμωξη, ειδικά του ανώτερου αναπνευστικού. Η θεραπεία περιλαμβάνει και τη χορήγηση αντιβιοτικών κατά του στρεπτόκοκκου.⁷

2. Ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής. Χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη πλακών με παχιά, καλά προσκολλημένα λέπια που καλύπτουν μέρος ή ολόκληρο το τριχωτό της κεφαλής. Μπορεί να συνυπάρχουν ραγάδες και ορόρροια στις οπισθοωτιαίες περιοχές. Η πρόκληση αλωπεκίας είναι σπάνια, ακόμη και στις χρόνιες περιπτώσεις.⁷

3.Ψωρίαση των ονύχων. Παρατηρείται στο 25 % των ασθενών με ψωρίαση και χαρακτηρίζεται από την παρουσία βοθρίων, ονυχόλυσης, δυσχρωμίας και υπονύχιας υπερκεράτωσης ενός ή περισσότερων ονύχων. Παθογενωμική είναι η ύπαρξη κίτρινης ή κιτρινοπράσινης δυσχρωμικής κηλίδας, που ονομάζεται κηλίδα ελαίου. Η προσβολή των ονύχων σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης ψωριασικής αρθρίτιδος.

4.Ανάστροφη ψωρίαση. Έτσι καλείται η ψωρίαση όταν οι βλάβες εντοπίζονται στις πτυχές, τις καμπτικές επιφάνειες των άκρων. Χαρακτηρίζεται από ερυθρηματώδεις, καλά περιγεγραμμένες πλάκες χωρίς λέπια, με στίλβουσα επιφάνεια.⁷

5.Ψωριασική ερυθροδερμία. Καταλαμβάνει ολόκληρο, ή το μεγαλύτερο μέρος του δέρματος και χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα και από λέπια ξηρά και λεπτά, με ενδιάμεσες περιοχές υγιούς δέρματος.

6.Φλυκταίνωση παλαμών – πελμάτων (εντοπισμένη φλυκταινώδης ψωρίαση). Είναι χρόνια και υποτροπιάζουσα, περιορίζεται στις παλάμες και στα

πέλματα, χαρακτηρίζεται δε από πολλαπλά άσηπτα φλυκταινίδια, που εδράζονται σε ερυθηματολεπιδώδη βάση και εξελίσσονται σε σκούρες ερυθρές κηλίδες.

7. Γενικευμένη φλυκταινώδης ψωρίαση (Von Zumbusch). Είναι σπάνια και εμφανίζεται αιφνίδια σε πάσχοντες από κοινή ψωρίαση, πολλές φορές μετά από τη διακοπή δραστηκής αντιψωριασικής αγωγής. Αποτελεί επείγουσα, απειλητική για τη ζωή κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από πολυάριθμα φλυκταινίδια, τα οποία εμφανίζονται σε σωρούς και συρρέουν σχηματίζοντας λίμνες από άσηπτο πύον, επάνω σε έντονα ερυθρό και θερμό δέρμα. Το εξάνθημα συνοδεύεται από υψηλό πυρετό, κακή γενική κατάσταση, αδυναμία και λευκοκυττάρωση και καταλαμβάνει γρήγορα τη μεγαλύτερη επιφάνεια του δέρματος.⁷

3.6. ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος επικοινωνούν μεταξύ τους κατά τη διάρκεια της ανοσολογικής απάντησης , εκκρίνοντας διάφορους διαβιβαστές πρωτεϊνικής ,ή γλυκοπρωτεϊνικής φύσης , που ονομάζονται κυτταροκίνες. Χαρακτηριστικά των κυτταροκινών είναι το ευρύ φάσμα δράσεων , και η αποτελεσματικότητά τους σε πάρα πολύ μικρές συγκεντρώσεις .

Οι περισσότερες δρουν μόνο τοπικά, σε γειτονικούς ιστούς (παρακρινής δράση). Μερικές κυτταροκίνες, ωστόσο, μπορούν να δράσουν σε απομακρυσμένους στόχους, μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Η διάκριση μεταξύ κυτταροκινών (που εκκρίνονται από τα μακροφάγα) και λεμφοκινών (που εκκρίνονται από τα λεμφοκύτταρα) δεν είναι απόλυτα σαφής, καθώς έχει βρεθεί ότι μια κυτταροκίνη μπορεί να εκκρίνεται από διαφορετικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Αλλά και οι δράσεις τους εμφανίζουν σημαντική αλληλοεπικάλυψη.

Ο όρος «ιντερλευκίνες» αναφέρεται σε μια κατηγορία κυτταροκινών που παράγονται από τα λευκοκύτταρα και δρουν κυρίως σε αυτά. Στις κυτταροκίνες συμπεριλαμβάνονται και οι ιντερφερόνες (IFNs, Interferons), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF, Tumor Necrosis Factor), ο τροποποιητικός αυξητικός παράγοντας (TGF, Transforming Growth Factor) και οι παράγοντες πολλαπλασιασμού των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (CSFs, Colony Stimulation Factors).

Στην ευρύτερη έννοια των χημικών μεσολαβητών της φλεγμονώδους απάντησης, θα έπρεπε να συμπεριληφθούν οι αγγειοδραστικές αμίνες (ισταμίνη και σεροτονίνη), το σύστημα του συμπληρώματος, το σύστημα της πήξης, το σύστημα των κινινών (βραδυκινίνη) και τα παράγωγα του αραχιδονικού οξέος (προσταγλανδίνες, θρομβοξάνες και λευκοτριένια).¹⁹

Οι προάγουσες την φλεγμονή κυτταροκίνες κυριότερα ιντερλευκίνη-2 (IL2), ιντερλευκίνη-8 (IL8), ιντερλευκίνη-12 (IL12) παραγόμενες από ένα είδος κυττάρου ,μπορεί να επιδράσουν στο ίδιο το κύτταρο (αυτοκρινική δράση) ή σε παρακείμενα κύτταρα (παρακρινική δράση) ή σε απομακρυσμένα κύτταρα (ενδοκρινική δράση) επιτυγχάνοντας έτσι διατήρηση της φλεγμονής.

IL2.

Η ιντερλευκίνη 2 αποτελεί τον κύριο παράγοντα αύξησης και πολλαπλασιασμού των Τ-Λεμφοκυττάρων και κυρίως των ειδικών κυτταροτοξικών κυττάρων των όγκων .

Η συσχέτιση της με την ψωρίαση διαπιστώθηκε για πρώτη φορά όταν χορηγήθηκε σε ασθενή που έπασχε από νεφροβλάστωμα. Στο ιστορικό του ασθενούς υπήρχε ψωρίαση η οποία επανεμφανίσθηκε με την χορήγηση της IL2-ιντερλευκίνης 2. ^{2, 8}

Η IL2 είναι η κατ' εξοχήν κυτταροκίνη που ευθύνεται για την μετάπτωση των Τ-κυττάρων από την G₁ στην 5 φάση του κυτταρικού κύκλου. Παράγεται κυρίως από τα ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα και σε μικρότερη ποσότητα από τα Β κύτταρα, επάγει την παραγωγή άλλων κυτταροκινών κυρίως IFN-γ από τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα και συνεργεί στη διαφοροποίηση των Β κυττάρων προς κύτταρα εκκρίνοντα ανοσοσφαιρίνη. ^{2, 8, 9}

IL 6 .

Τα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα ,τα ενδοθηλιακά κύτταρα και οι ινοβλάστες παράγουν την IL6 με την επίδραση της IL1.Τα ηπατοκύτταρα παράγουν

πρωτείνες οξείας φάσης με την διέγερση που προκαλείται από την IL6. Η IL6 συμβάλλει κύρια στη διαφοροποίηση των Β-λεμφοκυττάρων σε κύτταρα που παράγουν ανοσοσφαιρίνες και στη διαφοροποίηση των Β-λεμφοκυττάρων και των μαστοκυττάρων.^{2,8}

Οι μεταστάσεις και οι υποτροπές σε μελανώματα ,που παράγουν μεγάλες ποσότητες IL6 είναι λιγότερο πιθανές.

Εάν χορηγηθεί υποδόρια IL6 επί τοπικής υποτροπής μελανώματος, και όχι σε γενικευμένες μεταστάσεις, έχουμε υποχώρηση . Μετά από έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία η IL6 αυξάνεται .

Η IL6 ,σε περιπτώσεις νοσημάτων του κολλαγόνου όπως στον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο ,όπου έχουμε υπερδραστηριότητα των Β λεμφοκυττάρων, αυξάνεται.

Στον ορό πειραματόζων με δερματική νόσο ,με τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της ψωρίασης (υπερκεράτωση, θηλωμάτωση, υπερπλασία της επιδερμίδας, και λεμφοκυτταρική διήθηση) ,η IL6 έχει ανευρεθεί αυξημένη . Δεν συμβαίνει όμως αυτό σε περιπτώσεις γενικευμένου ατοπικού εκζέματος .^{2,8}

IL10.

Η IL10 έχει στο μόριο της κάποιες ομόλογες περιοχές με εκείνες του μορίου ιού Ebstein Barr. Η κύρια δράση της συνίσταται στον ανταγωνισμό της IL2-και της IFN-γ. Ως εκ τούτου η IL10 αποτελεί τον κυριότερο αναστολέα της ενεργοποίησης των μακροφάγων. Αποτελεί TH2 κυτταροκίνη αλλά η δράση της είναι λιγότερο ισχυρή της κυριότερης TH2 κυτταροκίνης της IL4.

Η IL10 αναστέλλει τη σύνθεση και δράση των TH1 κυτταροκινών IL2 , IFN-γ, TNFa. Αυξάνεται μετά την έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία και η δράση της προκαλεί ανοσοκαταστολή. Επομένως χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις , όπου

επιδιώκουμε ανοσοκαταστολή , όπως σε απόρριψη μοσχεύματος και σαν βοηθητικό (adjuvant) εμβολίων όπου χρειαζόμαστε μεγάλη ποσότητα αντισωμάτων, όχι όμως εκεί που έχουμε ανάγκη TH1 κυτταροκινών όπως στις λοιμώξεις , που σχετίζονται με ενεργοποίηση της ενδοκυττάριας φαγοκυττάρωσης.
2, 8

Κατ' άλλους , η δράση της κατά της ψωρίασης , ασκείται στα περιφερικά αιματικά κύτταρα και όχι σε απευθείας δράση στο κερατινοκύτταρο.

IL12.

Η IL12 διεγείρει τα T- λεμφοκύτταρα προς παραγωγή IFN-γ και αυξάνεται σε παρασιτικές λοιμώξεις από *Leishmania*, *Toxoplasma Gondii* κ.α. Επίσης είναι αυξημένη σε ιογενείς λοιμώξεις όπως HIV₁ και HIV₂, λοίμωξη από τον ιό της λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδος, όπου αυξημένες ποσότητες είναι καταστροφικές για τον ξενιστή ενώ μέτριες ή μικρές ποσότητες έχουν ευεργετική επίδραση. Η IL12 είναι ελαττωμένη, στο ατοπικό έκζεμα, όπου αντίθετα αυξάνεται η IgE, την δράση της οποίας ανταγωνίζεται η IL12. Επίσης η IL12 ανταγωνίζεται την δράση της IL10. Εάν σε πειραματόζωο, που έχει δεχτεί την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας και του οποίου το δέρμα έχει τοπική ανοσοκαταστολή ,λόγω αύξησης της IL10, ενέσουμε υποδόρια IL12, αποκαθίσταται η ανοσολογική ικανότητα. Τελευταία έχει αποδειχθεί ότι η IL12 ανεξάρτητα από την IFN-γ μπορεί να προκαλέσει εμφάνιση ψωρίασης σε πειραματόζωα. Η IL12 αποτελεί τον ισχυρότερο διεγέρτη των NK κυττάρων ενώ παράγει την διαφοροποίηση των CD4 και CD8 κυττάρων . 2,8,10,11

IFN-γ .

Η IFN-γ είναι υπεύθυνη για την ενεργοποίηση των μακροφάγων, των οποίων είναι ο κυριότερος ενεργοποιητής. Κάτω από την επίδραση της IFN τα μακροφάγα

παράγουν πρωτεάσεις , σεροτονίνη, μελατονίνη ενώ η IFN- γ προάγει την προσκόλληση των μακροφάγων στις μεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες. Επίσης η IFN- γ προάγει την προσκόλληση των CD4⁺ T-λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο και επιφέρει μορφολογικές αλλοιώσεις ,που επιτρέπουν την εξαγγείωση των λεμφοκυττάρων. Επίσης επάγει τη σύνθεση από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, παραγόντων της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος . Επίσης η IFN- γ παράγεται από τα NK cells (κύτταρα φυσικοί φονείς) και κατά συνέπεια τα NK cells αντιπροσωπεύουν μια ανεξάρτητη από T- κύτταρα οδό ενεργοποίησης των μακροφάγων. Επίσης η IFN- γ έχει αντιική δράση λόγω αναστολής της μεταγραφής των ενζύμων των ιών και παράγεται σε μεγάλες ποσότητες σε ιογενείς προσβολές ^{2, 8}

TNF- α .

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων- α (TNF- α) παράγεται από τα B και T-λεμφοκύτταρα, τα κερατινοκύτταρα, τους ινοβλάστες τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα κύτταρα της αστρογλοίας .

Αποτελείται από δύο υπομονάδες με μοριακό βάρος 75KD και 55KD αντίστοιχα. Η υπομονάδα μοριακού βάρους 75 KD παράγεται από όλα τα προαναφερθέντα κύτταρα, ενώ η υπομονάδα με μοριακό βάρος 55KD παράγεται αποκλειστικά από τα β ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα.

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων- α προκαλεί αύξηση της έκφρασης του ICAM (Intracellular adhesion molecule) μορίου προσκόλλησης της επιφάνειας των κερατινοκυττάρων και έλκει πολυμορφοπύρρηνα και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα στην εστία της φλεγμονής.

Ο TNF- α έχει αντιογενή δράση και δράση έναντι ενδοκυτταρικών παρασίτων. Είναι πάρα πολύ αυξημένος στο σηπτικό σοκ και προκαλεί παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης από τα ηπατοκύτταρα. Διεγείρει την παραγωγή κυτταροκινών όπως

IL1, της IL6 αλλά και του ίδιου του TNF-α από τα μονοκύτταρα. Είναι υπεύθυνος για τον πυρετό, την μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και την ελάττωση της αιματικής άρδευσης των ιστών κατά το σηπτικό σοκ. Συσχετίζεται με τις αλλεργικές αντιδράσεις διότι ακινητοποιεί τα κύτταρα του Langerhans στην επιδερμίδα και εμποδίζει την μετάβαση των αντιγόνων προς τους επιχώριους λεμφοαδένες. Έτσι αυξάνει την φλεγμονώδη επεξεργασία. Οι περισσότεροι ερευνητές βρήκαν αυξημένο τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων στην ψωρίαση, ενώ βιολογικές θεραπείες που έχουν σαν στόχο τον TNF-α ή τους υποδοχείς του, έχουν πολύ βελτιώσει την κλινική εικόνα ασθενών με ψωρίαση.^{2, 8}

Ο TNF-α θεωρείται από τους κυριότερους ανοσολογικούς παράγοντες που σχετίζονται με την αιτιοπαθογένεια της ψωρίασης.^{2, 8}

Αν και υπάρχει αναμφισβήτητα κάποια ετερογένεια ως προς τις παρατηρούμενες ανοσολογικές μεταβολές στην ψωριασική βλάβη των διαφόρων ασθενών, το σημαντικότερο γεγονός κλειδί για το δερματικό φαινότυπο, που αποκαλούμε ψωρίαση, είναι η ενεργοποίηση του T λεμφοκυττάρου. Η διέγερση του T λεμφοκυττάρου προκαλεί την παραγωγή από αυτό ιντερλευκίνης-2 (IL2), TNFα και ιντερφερόνης γ (interferon- γ). Οι κυτταροκίνες αυτές δρουν επί των κερατινοκυττάρων, προκαλώντας, την από αυτά παραγωγή ιντερλευκίνης-6 (IL6), ιντερλευκίνης-12 (IL12) και παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNFα). Οι τελευταίες κυτταροκίνες επιδρούν στο ίδιο το λεμφοκύτταρο, που προκάλεσε την παραγωγή τους, καθώς και στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα – δένδριτικά κύτταρα, μακροφάγα, -δημιουργώντας έναν φαύλο κύκλο που ενισχύει την φλεγμονή και παράγει τελικά το ψωριασικό κερατινοκύτταρο.^{2, 8}

Το σύνολο των κυτταροκινών που υπεισέρχονται στην παθοφυσιολογία της ψωρίασης ανήκει στις τύπου 1 από τα βοηθητικά (helper) κύτταρα Τύπου 1 – T –

Helper type 1- επαγόμενες κυτταροκίνες, που είναι οι ακόλουθες : ιντερλευκίνη-2 (IL2), ιντερλευκίνη-6 (IL6) , ιντερλευκίνη-12 (IL12), IFN ινερφερόνη-γ, TNFα (παράγων νέκρωσης των όγκων-α) υπεύθυνες για την επιδερμική υπερπλασία και την ψωριασική φλεγμονή . ^{12,13,14,15}

Όταν για κάποιο λόγο έχουμε εξαφάνιση του αρχικού αντιγονικού παράγοντα , π.χ. στρεπτοκοκκικού ,μετά από επιτυχή αντιμικροβιακή θεραπεία, είτε εφαρμογή άλλης αντιψωριασικής αγωγής, επέρχεται μετατροπή (Switch) προς την παραγωγή TH2 helper- βοηθητικών T2 κυτάρων και παραγωγή ιντερλευκίνης-10 , που αναστέλλει την περαιτέρω φλεγμονώδη επεξεργασία , τότε υποχωρούν οι ψωριασικές βλάβες . ^{2,12,13,14,15}

Πίνακας 1. Κυτταροκίνες ενισχυτικές της φλεγμονής

ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΕΝΙΣΧΥΤΙΚΕΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ
--

ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-2 (IL 2),

ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-6 (IL 6),

ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-8 (IL 8)

ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-12 (IL 12)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΝΕΚΡΩΣΗΣ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ α (TNFα),

ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗ-γ (IFN-γ)

Πίνακας 2. Κυτταροκίνες κατασταλτικές της φλεγμονής

ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΕΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ-10 (IL 10),

3.7. HIF-1

Hypoxia Inducible Factor 1-HF1

1, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο HIF-1 παίζει ένα κεντρικό ρόλο και στην ανταπόκριση στο στρες εκτός από την υποξεία.

Ένα σύνολο από διαμεσολαβητές (διαβιβαστές) της φλεγμονής μπορούν να ενεργοποιήσουν τον HIF -1 ,^{27,28} και ο HIF-1 προκαλεί την έκφραση πολλών γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες , που προάγουν φλεγμονώδεις αντιδράσεις .²³

Επιπρόσθετα η υποξία έχει ενοχοποιηθεί στην παθογένεση πολλών τύπων φλεγμονών. Ο ρόλος της υποξίας στην κολίτιδα έχει μελετηθεί σε πειραματόζωα και ανθρώπους^{33, 34, 35, 36, 37} παρέχοντας μια ευκαιρία για έρευνα για ενδεχόμενες θεραπευτικές παρεμβάσεις (δράσεις) .^{29, 30}

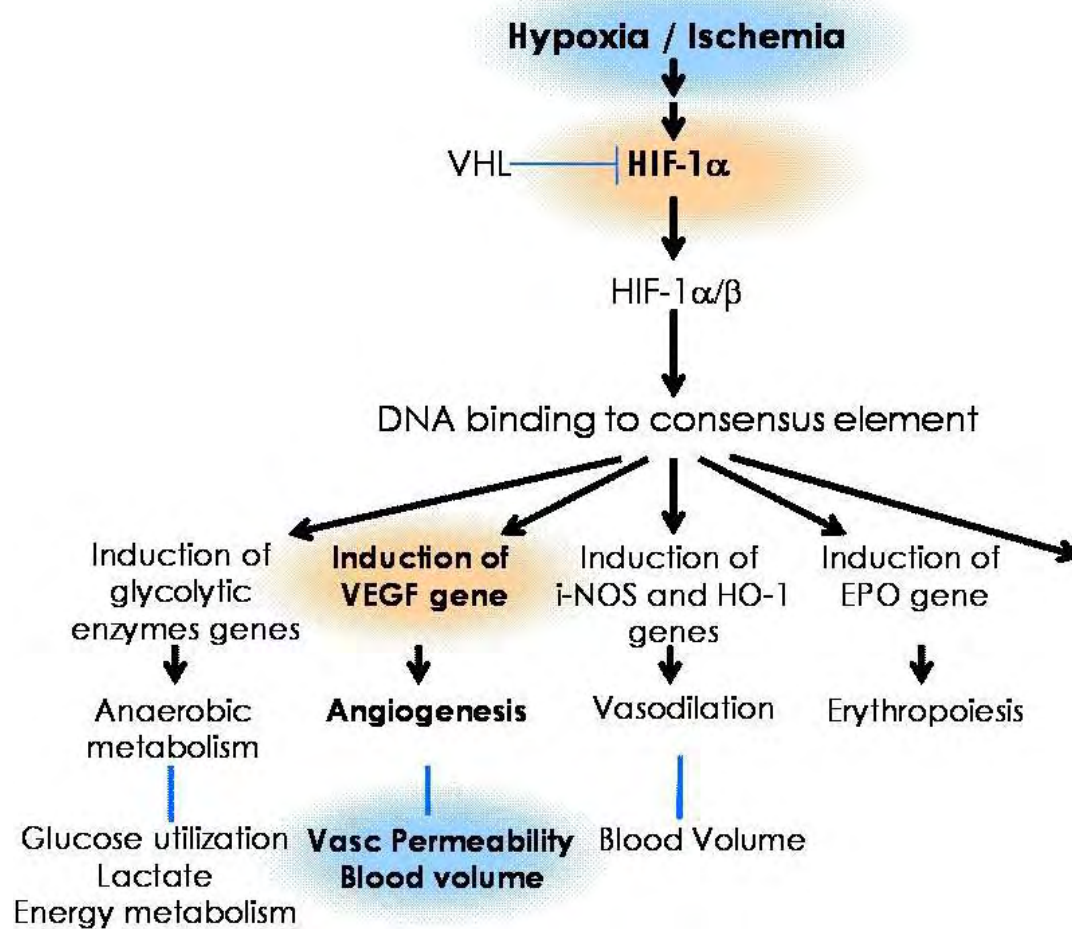
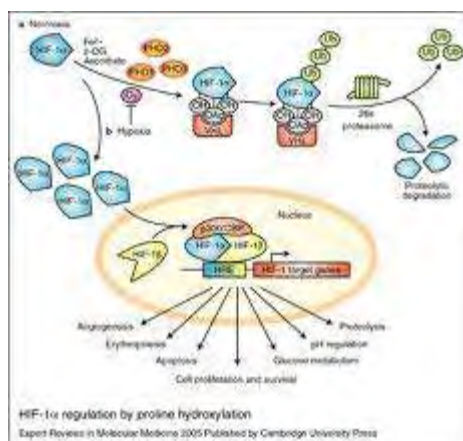
Πρόσφατα οι Rosenberg et al. μελέτησαν το ρόλο της υποξίας και την επακόλουθη ενεργοποίηση του HIF στην αγγειογένεση που αναπτύσσεται σε δέρμα με ψωρίαση .³¹

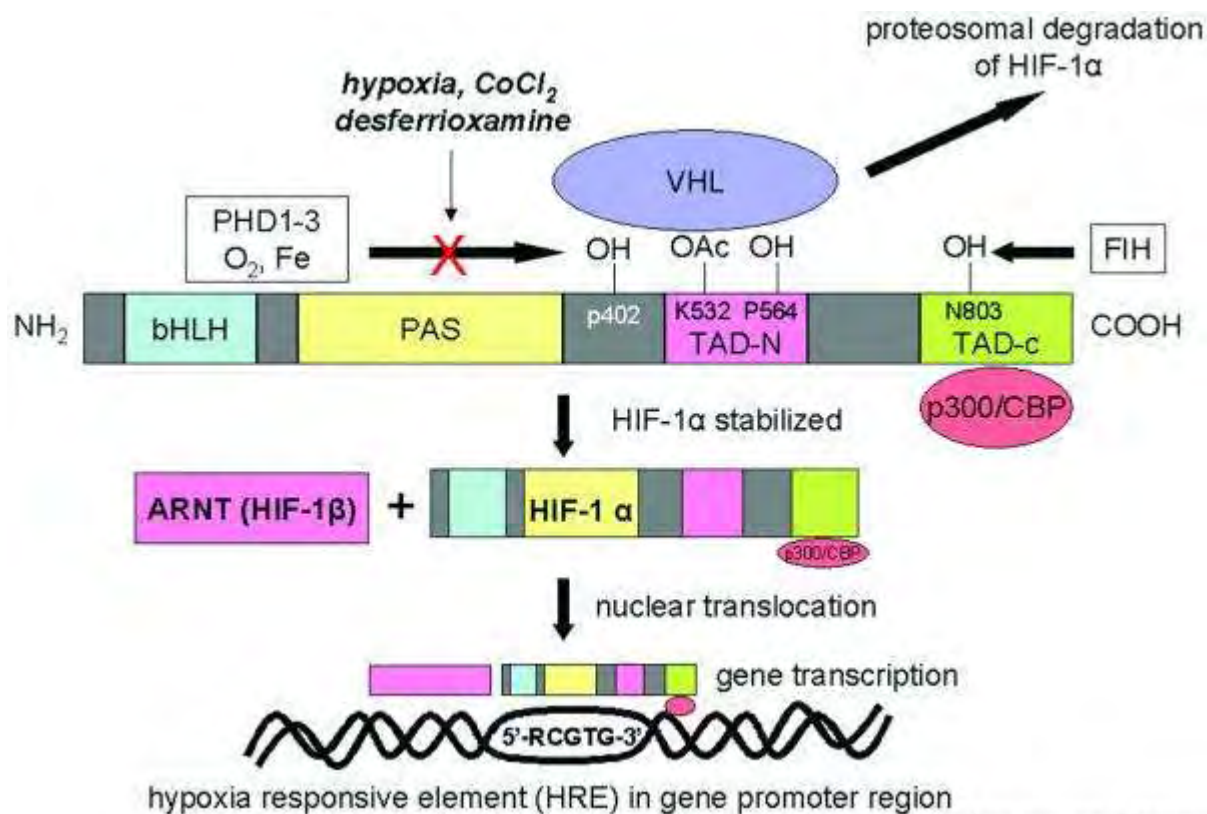
Αυτός ο παράγοντας μεταγραφής ενεργοποιείται από μια σειρά άλλων ερεθισμάτων . Αυτά περιλαμβάνουν την ινσουλίνη, τον Ινσουλινοειδή αυξητικό παράγοντα 1 και 2 (IGF1, IGF2) την ιντερλευκίνη-1, τον παράγοντα νέκρωσης όγκων, και την προσταγλανδίνη E2.

Επιπλέον, φαίνεται να έχει, ιδιαίτερα μεγάλη επίδραση στα μακροφάγα κύτταρα. Είναι ήδη γνωστό ότι HIF-1 διαδραματίζει καίριο ρόλο στη βιολογία μακροφάγων, μεσολαβώντας στην ενίσχυση της αναερόβιας γλυκόλυσης, που είναι κρίσιμης σημασίας για την κυτταρική λειτουργία. Επιπλέον, ο HIF-1 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κινητικότητα των μακροφάγων και την περικύκλωση τους (engulfment) από μικροοργανισμούς.

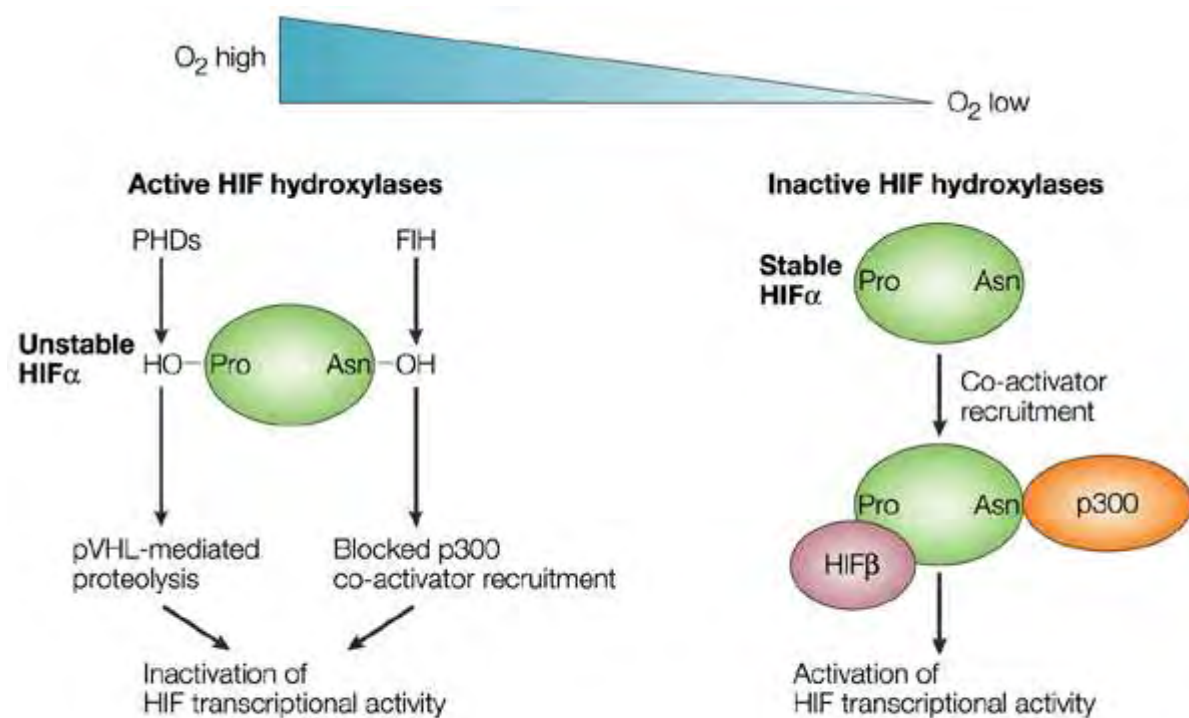
Η διέγερση του HIF παράγοντα από τον LPS (λιποπολυσακχαρίτη) , όπως μπορεί να συμβεί κατά την πέψη των κυττάρων από βακτηριδία, παρέχει επίσης μια πρόσθετη ώθηση στην ενεργοποίηση του HIF και τη βελτίωση της λειτουργίας των μακροφάγων .

Έτσι, υπάρχουν πολλαπλοί μηχανισμοί που λειτουργούν ανεξάρτητα ή σε συνδυασμό με τη ρύθμιση αυτού του εξαιρετικά σημαντικού παράγοντα μεταγραφής.





Arthritis Research & Therapy



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

4.ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

4.1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Εξετάσθηκαν βιοψίες και ορός από 20 ασθενείς με ψωρίαση και 45 οροί από μάρτυρες , χωρίς δερματικό εξάνθημα (υγιείς).

Από τους ασθενείς με ψωρίαση 17 ήταν άνδρες και 3 γυναίκες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 47,7 έτη (SD=17,2 έτη).. Οι ασθενείς είχαν κατά μέσο όρο 4,1 μονάδες PASI score (SD=3,3). Όλοι οι ασθενείς δεν έπασχαν από ψωριασική αρθρίτιδα.

Εξετάσθηκαν βιοψίες από 20 ασθενείς με ψωριασιόμορφο δερματίτιδα .

Όλες οι περιπτώσεις των ψωριασιόμορφων δερματιτίδων έδειξαν επιδερμική υπερπλασία με συνολικό ακανόνιστο “ψωριασιόμορφο” πρότυπο Σε γενικές γραμμές , η χαρακτηριστική λέπτυνση της επιδερμίδας πάνω από τις θηλές του χορίου δεν παρατηρήθηκε. Επίσης, ανιχνεύτηκαν εστίες ήπιας σπογγίωσης και σπάνια ηωσινόφιλα. .

Δείγματα ιστού από ιστολογικά φυσιολογικό δέρμα (χειρουργικά όρια) έχουν ληφθεί από 10 ασθενείς, στους οποίους έγινε χειρουργική αφαίρεση μελαγχρωματικών σπύλων.

Όλες οι βιοψίες μονιμοποιήθηκαν σε 10% διάλυμα ουδέτερης φορμόλης και εμπεδώθηκαν σε κύβους παραφίνης.

Όλες οι βιοψίες προέρχονται από το αρχειακό υλικό βιοψιών δέρματος του εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής του Π.Π.Γ.Ν.Λ.

Το δείγμα αποτελείται από 20 ασθενείς και 45 μάρτυρες.

Συνολικά εξετάστηκαν :

Βιοψίες και ορός από 20 ασθενείς με ψωρίαση. 20 Βιοψίες από ψωρισιόμορφο εξάνθημα . 10 Βιοψίες από υγιείς ανθρώπους . Επίσης εξετάστηκε και ορός 45 ατόμων χωρίς εξάνθημα .

4.2. PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

Η αξιολόγηση της έκτασης και της βαρύτητας της ψωρίασης έγινε με το δείκτη PASI (Psoriasis Area and Severity Index).^{2, 16}

Υπολογισμός του PASI.

Η κεφαλή, ο κορμός, τα άνω και κάτω άκρα βαθμολογούνται χωριστά για το ερύθημα, τη διήθηση (πάχυνση) και την απολέπιση. Ο μέσος βαθμός της βαρύτητας κάθε κλινικού σημείου σε κάθε ένα από τα τέσσερα τμήματα του σώματος βαθμολογείται από 0 έως 4. Η έκταση που καλύπτεται από βλάβες σε κάθε τμήμα του σώματος ,υπολογίζεται σαν ποσοστό της συνολικής έκτασης αυτού του συγκεκριμένου τμήματος και βαθμολογείται από 0 έως 6.^{2, 16}

Στον υπολογισμό αυτό:

1. Οι γλουτοί θεωρούνται τμήμα των κάτω άκρων,
2. Η μασχάλη και η μηροβουβωνική πτυχή θεωρούνται τμήμα του κορμού.
3. Ο τράχηλος θεωρείται τμήμα της κεφαλής.
4. Όταν υπολογίζεται η βαρύτης του ερυθήματος, τα λέπια δεν πρέπει να αφαιρούνται.

Το ερύθημα, η απολέπιση και η διήθηση για τα τέσσερα τμήματα του σώματος χωριστά βαθμολογούνται και αθροίζονται. Το άθροισμα πολλαπλασιάζεται με την πραγματική έκταση. Το γινόμενο πολλαπλασιάζεται με διαφορετικό συντελεστή που είναι για την κεφαλή 0,1 , για τον κορμό 0,3 , για τα άνω άκρα 0,2 και για τα κάτω άκρα 0,4.

Ο αριθμός που προκύπτει από το άθροισμα των 4 γινομένων αποτελεί το συνολικό PASI και κυμαίνεται από 0-72 . ^{2,16}

4.3. ΜΕΘΟΔΟΙ

4.3.1. ΜΕΤΡΗΣΗ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ

Οι IL2, IL6, IL12, , IL10, TNFα και η IFN γ μετρήθηκαν με την μέθοδο EASIA , η οποία είναι παραλλαγή της ELISA- ανοσοενζυμομετρική διαδικασία για την ποσοτική μέτρηση των ανθρώπινων κυτταροκινών, στον ορό, καλλιέργεια κυττάρων ή σε απλά βιολογικά υγρά. Εδώ χρησιμοποιήθηκε το kit EASIA της Biosource.

Από τη στιγμή της λήψης μέχρι την εξέταση οι όροι είχαν διατηρηθεί στους -80°C.

Το, έναντι της μετρούμενης στον ορό ιντερλευκίνης , αντίσωμα, είναι στερεά συνδεδεμένο στον πυθμένα μικρής οπής, η οποία είναι τοποθετημένη μαζί με τις άλλες παρόμοιες στην επιφάνεια δίσκου. Το υπό εξέταση δείγμα ορού προστίθεται, μετά προστίθεται διάλυμα με δεύτερο αντίσωμα κατά της μετρούμενης ιντερλευκίνης συνδεδεμένο με το ένζυμο υπεροξειδάση. Μετά από 1-2 ώρες σχηματίζεται το παρακάτω σύμπλοκο εν είδη σάντουιτς.

Αντίσωμα 1 κατά της ιντερλευκίνης + ιντερλευκίνη στον ορό + αντίσωμα 2 κατά της ιντερλευκίνης + υπεροξειδάση.

Το σύμπλοκο αντιδρά με μια χρωμογόνο ουσία συνήθως αρωματική ένωση. Το χρώμα του διαλύματος μεταβάλλεται από την ενζυμική αντίδραση μεταξύ υπεροξειδάσης και του χρωμογόνου .

Φωτόμετρο μετράει την μεταβολή του χρώματος και είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της ιντερλευκίνης στον εξεταζόμενο ορό .^{2,17}

Αναλυτικότερα:

1. Προστίθεται 100ml ρυθμιστικού διαλύματος με συντηρητικά σε κάθε μία οπή από τις 96 του δίσκου kit.
2. Προστίθενται 100ml της σταθερής συγκέντρωσης ελέγχου και του δείγματος στις προοριζόμενες γι' αυτά οπές του δίσκου.
3. Προστίθενται 50ml του αντισώματος , κατά της μετρούμενης ιντερλευκίνης , συνδεδεμένου με τη υπεροξυδάση σε κάθε μια οπή.
4. Για 2 ώρες ο δίσκος επωάζεται σε θερμοκρασία δωματίου επί ανακινούμενης επιφάνειας.
5. Αναρροφάται το υγρό από κάθε οπή . Ακολουθούν 3 διαδοχικές πλύσεις με ειδικό διάλυμα ώστε να απορροφηθούν τα μη ειδικά αντισώματα ,που θα μπορούσαν να προκαλέσουν μη ειδική αντίδραση.
6. Προστίθενται 100 ml της χρωμογόνου ουσίας εντός 15 λεπτών.
7. Ο δίσκος επωάζεται για 15 λεπτά σε ανακινούμενη επιφάνεια αποφεύγοντας την έκθεση σε ηλιακό φως.
8. Προστίθενται 200 ml ρυθμιστικού διαλύματος με συντηρητικό ειδικό για διακοπή της αντίδρασης.
9. Η απορρόφηση στο φωτόμετρο μετράται στα 45nm και 490nm (φίλτρο αναφοράς 630nm 650nm).
10. Με βάση μια καμπύλη αναφοράς, που φτιάχνεται με τις (standard) σταθερές συγκεντρώσεις και τις συγκεντρώσεις ελέγχου (control) ,υπολογίζονται τα αποτελέσματα.

Ευαισθησία της μεθόδου

Ιντερφερόνη γάμμα ευαισθησία 0,02 IU/ml

Εύρος δοκιμασίας 0,1- 1,2 IU/ml

Ιντερλευκίνη-6 ευαισθησία 2μgr/ml

Εύρος δοκιμασίας 3- 8.5 μgr/ml

Ιντερλευκίνη-12 ευαισθησία 1,6 μgr/ml

Εύρος δοκιμασίας 6-72 μgr/ml

Ιντερλευκίνη-2 ευαισθησία 0.1 IU/ml

Εύρος δοκιμασίας 0-1.6 IU/ml

Ιντερλευκίνη-10 ευαισθησία 1μgr/ml

Εύρος δοκιμασίας 0-1,12 pgr/ml

Παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α ευαισθησίας 3 pgr/ml

Εύρος δοκιμασίας 0-20 pgr/ml

Περιορισμοί ως προς τη μέτρηση και τη χρήση των κυτταροκινών.

Ανεξάρτητα από τη μέθοδο προσδιορισμού , η βιολογική αξιολόγηση της συγκέντρωσης των κυτταροκινών στον ορό , είτε αλλού , προσκρούει σε σημαντικά προβλήματα λόγω των ιδιοτήτων αυτών των μορίων.

Πρόκειται για βραχύβια μόρια – ο χρόνος ημιζωής τους στον ορό είναι βραχύτατος (λεπτά), η δράση τους ασκείται στον τόπο παραγωγής τους , ενώ η ανίχνευσή τους εξαρτάται από τη χρονική στιγμή της μέτρησης. Έτσι δεν ανιχνεύονται στον ορό των φυσιολογικών , ενώ το ίδιο μπορεί να συμβεί και σε παθολογικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών. Το τελευταίο φαινόμενο μπορεί εξάλλου να εξηγηθεί και από το γεγονός ότι πολλές φορές αυξάνονται οι επί των κυτταρικών μεμβρανών υποδοχείς των κυτταροκινών , με αποτέλεσμα μείωση της τιμής των τελευταίων στον ορό. Άλλοτε μόρια ομόλογα των υποδοχέων συνδέονται με τις κυκλοφορούσες στον ορό κυτταροκίνες και επηρεάζουν τα αποτελέσματα των μετρήσεων.

Η μέθοδος που χρησιμοποιήσαμε ,η ELISA είναι εύχρηστη, γρήγορη και σχετικά χαμηλού κόστους. Η ευαισθησία της όμως καθώς και η ειδικότητα της ποικίλλουν , ανάλογα με τα αντισώματα που χρησιμοποιούνται στα διάφορα εμπορικά kits. Σημαντικό όμως της ELISA πρόβλημα είναι , ότι εκτός από τις βιολογικά δραστικές μορφές των κυτταροκινών , ανιχνεύει και προϊόντα διάσπασής τους. Επίσης τα αντισώματα δεν συνδέονται με τα ελεύθερα μόρια των κυτταροκινών στον ορό , αλλά και με εκείνα , που κυκλοφορούν συνδεδεμένα με διαλυτούς ή μεμβρανικούς υποδοχείς , είτε με παράγοντες πλάσματος όπως λευκωματίνη , λιπίδια. Αυτό αποτελεί σοβαρό περιορισμό της ELISA. ^{2, 18}

4.3.2. ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ ΣΕ ΤΟΜΕΣ ΠΑΡΑΦΙΝΗΣ ΜΕ ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΟ ΑΝΤΙΣΩΜΑ HIF1-ALPHA.

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε είναι ανοσοϊστοχημεία σε τομές παραφίνης με μονοκλωνικό αντίσωμα HIF1a της εταιρείας NOVUS. Το kit της εταιρείας DakoCytomation Denmark A/S, ειδικότερα το «ChemMate™ DAKO EnVision™ Detection Kit , Peroxidase /DAB , Rabbit/Mouse , αρ. κωδικού K 5007 ».

Εξετάσθηκαν βιοψίες από 20 ασθενείς με ψωρίαση, 20 από ασθενείς με ψωριασιόμορφο εξάνθημα και 10 από φυσιολογικό δέρμα. Ως θετικοί μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν τομές παραφίνης καρκινώματος με γνωστή θετικότητα στο HIF 1 alpha .

Αρχικά οι τομές τίθενται σε διάλυμα κιτρικού οξέος pH 6 και τοποθετούνται σε φούρνο μικροκυμάτων (880 W) για 25 λεπτά. Στη συνέχεια επωάζονται με το πρωτογενές αντίσωμα (βλ. πίνακα 1) σε αραιώση 1:200 ολονυκτίως στους 4°C. Στη συνέχεια εφαρμόζεται το σύμπλεγμα πολυμερούς Envision για 30 λεπτά (βλ. αναλυτικό πρωτόκολλο κάτωθι)

Ως θετικοί μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν τομές παραφίνης από καρκίνωμα Νεφρού .

Ως αρνητικοί μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν τομές από τα δείγματα δέρματος παραλείποντας το πρωτογενές αντίσωμα.

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΑΝΟΣΟΙΣΤΟΧΗΜΕΙΑΣ HIF-1α

1. Αποπαράφινωση των τομών σε κλίβανο (60 min overnight στους 60° C)
2. Αποπαράφινωση των τομών σε με εμβάπτιση σε ξυλολή για 2x15 min .
3. Ενυδάτωση των τομών σε κατιούσα αλκοολών .
 - a. 100% αιθανόλη για 10 min .
 - b. 100% αιθανόλη για 20 min .
 - c. 96% αιθανόλη για 1 λεπτό .
 - d. 96% αιθανόλη για 1 λεπτό .
4. Έκπλυση των τομών σε απεσταγμένο νερό για 5 λεπτά .
5. Αποκάλυψη αντιγόνων : Οι τομές τοποθετούνται σε διάλυμα κιτρικού οξέως και στη συνέχεια επωάζονται σε φούρνο μικροκυμάτων στα 850 W για 30 min .
6. Αφήνουμε τις τομές να κρυώσουν για 5 λεπτά .
7. Έκπλυση των τομών με νερό βρύσης για 5 λεπτά .
8. Επώαση των τομών με διάλυμα H₂O₂ 3% για την κατανάλωση της ενδογενούς υπεροξειδάσης για 10 λεπτά .
9. Έκπλυση των τομών με νερό βρύσης και απεσταγμένο για 10 λεπτά .
10. Τοποθετούμε τις τομές σε διάλυμα TBST για 5 λεπτά .
11. Σκουπίζουμε το διάλυμα με προσοχή γύρω από τον ιστό και μαρκάρουμε με PAP-pen την περιοχή γύρω από αυτόν .
12. Τοποθετούμε στις τομές 200 μl από το διάλυμα του πρωτογενούς αντισώματος αραίωσης 1:200 . Επωάζουμε τις τομές overnight στους 4° C .
13. Έκπλυση των τομών επί 5 λεπτά με διάλυμα TBST επί 3 φορές .
14. Τοποθετούμε στις τομές 200 μl από το αντιδραστήριο Envision (DAKO) (πολυμερές συζευγμένο με υπεροξειδάση που φέρει επίσης αντισώματα έναντι

- των ανοσοσφαιρινών κουνελιού και ποντικιού) . Επωάζουμε τις τομές για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου) .
15. Έκπλυση των τομών επί 5 λεπτά με διάλυμα TBST επί 3 φορές .
 16. Τοποθετούμε στις τομές 200 μl από το διάλυμα χρωμογόνου DAB (3.3 τετραυδροχλωρική διαμινοβενζιδίνη) για 5 min . (Στα 5 ml substrate buffer που περιέχει υπεροξείδιο του υδρογόνου προσθέτουμε 100 ml DAB)
 17. Έκπλυση με νερό βρύσης για 1 λεπτό .
 18. Έκπλυση με απεσταγμένο νερό για 5 λεπτά .
 19. Χρώση υποστρώματος με αιματοξυλίνη Harris 10% για 2 λεπτά .
 20. Έκπλυση με νερό βρύσης .
 21. Αφυδάτωση των τομών σε ανιούσα σειρά αλκοολών : 96% 1 λεπτό , 96% 1 λεπτό , 100% 1 λεπτό . 100% 1 λεπτό .
 22. Εμβάπτιση των τομών σε ξυλόλη 2 φορές από 1 λεπτό .
 23. Επικόλληση των καλυπτρίδων με Entellan

Πίνακας 1. Αντισώματα έναντι του επαγόμενου από την υποξία παράγοντα- HIF-1α που χρησιμοποιούνται στην παρούσα μελέτη

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ	ΔΙΑΛΥΜΑ	ΕΠΩΑΣΗ , ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ	ΠΗΓΗ
MAb1 (54/HIF-1 alpha, aa 610–727, IgG1)	1:20	Ολονυχτίως 4°C	BD Transduction Laboratories
PAb1 (Rabbit polyclonal, aa 575–780)	1:200	Ολονυχτίως 4°C	Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz CA
Pab2 (rabbit polyclonal)	1:200	Ολονυχτίως 4°C	Τμήμα Βιοχημείας , Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

MAb : μονοκλωνικά αντισώματα

PAb : πολυκλωνικά αντισώματα

aa : αμινοξέα

Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Το χρωμογόνο (DAB), που περιέχει διαμινοβενζιδίνη ,δίνει καφέ χρώμα στη θέση του αντιγόνου – στόχου που αναγνωρίζεται από το πρωτογενές αντίσωμα .

Δεδομένου ότι η ενεργοποιημένη μορφή του HIF1alpha ανευρίσκεται στον πυρήνα, ως θετικά θεωρούνται τα δείγματα στα οποία παρατηρείται καφέ πυρηνική χρώση.

Αξιολόγηση των «τελικών» ανοσοϊστοχημικών αποτελεσμάτων

Τα πλακίδια αξιολογήθηκαν από κοινού από 2 παθολογοανατόμους (ΜΙ , GK)
Τρία ημιποσοτικά σκορ ανοσοαντίδρασης για τον HIF-1alpha ορίζονταν για κάθε μια περίπτωση (ένα τελικό σκορ ανά αντίσωμα).

Η βαθμολόγηση βασιζόταν στην ένταση της πυρηνικής ανοσοϊστοχημικής χρώσης των επιδερμικών κερατινοκυττάρων .

Το τελικό σκορ ,που χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση ,προέκυπτε μέσω πολλαπλασιασμού των σκορ της έκτασης και της έντασης, τα οποία καθορίζονταν όπως περιγράφεται στη συνέχεια.

Πολυεστιακή ή διάχυτη χρώση των κερατινοκυττάρων σε όλη την επιδερμίδα του δείγματος βαθμολογούταν με σκορ 100. Πολυεστιακή χρώση των κερατινοκυττάρων στο ήμισυ της επιδερμίδας του δείγματος έπαιρνε σκορ 50, ενώ χρώση στο ένα πέμπτο αυτής έπαιρνε 20, και ούτω καθεξής .

Η ένταση της ανοσοαντίδρασης αξιολογούταν σε σύγκριση με εσωτερικούς μάρτυρες, και συγκεκριμένα με την έντονη (βαθμού 3) πυρηνική ανοσιϊστοχημική χρώση των θυλακικών κερατινοκυττάρων .

Πολύ ασθενής χρώση, μόλις υποσημεινόμενη στη μεγάλη μεγέθυνση έπαιρνε σκορ 1, ενώ η ενδιάμεσες εντάσεις ανοσοαντίδρασης βαθμολογούταν με 2.

4.3.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Μετά τη συλλογή των αποτελεσμάτων ακολούθησε η στατιστική επεξεργασία αυτών .

Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται με τη μέση τιμή και την τυπική απόκλιση (SD) αλλά και με τη διάμεση τιμή με το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (median (interquartile range)). Ελέγχθηκε αν οι μεταβλητές ακολουθούν κανονική κατανομή με το Kolmogorov-Smirnov κριτήριο. Για τη σύγκριση των ιντερλευκινών και των αυξητικών παραγόντων μεταξύ ασθενών και μαρτύρων χρησιμοποιήθηκε ο μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney test λόγω της μη κανονικής κατανομής τους (Kolmogorov-Smirnov τεστ, $p < 0,05$). Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 test.

Για τον έλεγχο της σχέσης δυο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman (r). Η συσχέτιση θεωρείται χαμηλή όταν ο συντελεστής συσχέτισης (r) κυμαίνεται από 0,1 έως 0,3, μέτρια όταν ο συντελεστής συσχέτισης κυμαίνεται από 0,31 έως 0,5 και υψηλή όταν ο συντελεστής είναι μεγαλύτερος από 0,5.

Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 18.0.

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα αποτελείται από 20 ασθενείς και 45 μάρτυρες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 47,7 έτη (SD=17,2 έτη). Το 85% των ασθενών (N=17) ήταν άνδρες. Οι ασθενείς είχαν 4,1 μονάδες PASI score κατά μέσο όρο (SD=3,3).

Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται με τη μέση τιμή και την τυπική απόκλιση (SD) αλλά και με τη διάμεση τιμή με το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (median interquartile range)). Ελέγχθηκε αν οι μεταβλητές ακολουθούν κανονική κατανομή με το Kolmogorov-Smirnov κριτήριο. Για τη σύγκριση των ιντερλευκινών και των αυξητικών παραγόντων μεταξύ ασθενών και μαρτύρων χρησιμοποιήθηκε ο μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney test λόγω της μη κανονικής κατανομής τους (Kolmogorov-Smirnov τεστ, $p < 0,05$). Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 test.

Για τον έλεγχο της σχέσης δυο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman (r). Η συσχέτιση θεωρείται χαμηλή όταν ο συντελεστής συσχέτισης (r) κυμαίνεται από 0,1 έως 0,3, μέτρια όταν ο συντελεστής συσχέτισης κυμαίνεται από 0,31 έως 0,5 και υψηλή όταν ο συντελεστής είναι μεγαλύτερος από 0,5.

Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 18.0.

Οι ασθενείς έχουν σημαντικά υψηλότερες τιμές IL2, IL10, IL12 και TNFα συγκριτικά με τους μάρτυρες.

Επίσης, οι ασθενείς έχουν σημαντικά χαμηλότερες τιμές IFNγ συγκριτικά με τους μάρτυρες.

Οι ασθενείς έχουν σημαντικά υψηλότερες τιμές PAB2, MAB συγκριτικά με τους μάρτυρες.

Μια στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ των αποτελεσμάτων ανοσοαντίδρασης που εκτιμήθηκε για την ψωρίαση και τις ψωριασιόμορφες δερματίτιδες .Οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές ανεξάρτητα από τον τύπο του αρχικού αντισώματος που χρησιμοποιήθηκε όπου MAb1

$P = 0.002$, PAb 1: $P < 0.001$, PAb2: $P < 0.001$) .

Εντούτοις τα διαφορετικά αντισώματα απέδωσαν διαφορετικά « πρότυπα ανοσοχρώσης » .Συγκεκριμένα το μονοκλωνικό αντίσωμα της μελέτης έδειξε αυστηρά πυρηνική ανοσοαντίδραση . Με τὰ πολυκλωνικά αντισώματα παρατηρήθηκε επιπλέον κυτταροπλασματική χρώση η οποία ήταν έντονη για το Pab 1 .

Στην μελέτη μας βρήκαμε σημαντική υπερεκφραση του HIF-1 alpha στην ψωρίαση . Παρατηρήσαμε προτίμηση της εντόπισης των ανοσοαντιδραστικών κερατινοκυττάρων στην άμεση γειτνίαση με τις επιμήκεις θηλές. Η συγκεκριμένη εντόπιση δεν παρατηρήθηκε στις ψωριασιόμορφες δερματίτιδες .

A/A	ΑΡΧΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΦΥΛΟ	ΗΛΙΚΙΑ	PAB2	MAB1	PAB1
1	AB	Γ	54	200	0	300
2	BA	A	38	200	0	300

3	ΓΔ	Γ	52	300	10	300
4	ΔΘ	A	55	200	200	300
5	ΖΓ	A	25	100	100	300
6	ΘΓ	A	29	300	200	300
7	ΚΑ	A	51	200	0	300
8	ΚΠ	A	56	300	200	300
9	ΚΣ	A	57	200	100	300
10	ΚΚ	A	73	300	200	300
11	ΛΜ	Γ	49	300	100	300
12	ΜΑ	A	66	300	200	300
13	ΜΑ	A	70	300	300	300
14	ΜΠ	A	20	200	200	300
15	ΜΓ	A	46	100	0	30
16	ΠΓ	A	55	200	100	300
17	ΠΚ	A	5	100	100	300
18	ΦΔ	A	56	300	200	300
19	ΤΝ	A	39	300	100	30
20	ΠΝ	A	57	200	200	300

A/A	ΑΡΧΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΦΥΛΟ	ΗΛΙΚΙΑ	PASI (1)	IL2	IL6	IL10	IL12	IFN γ	TNF α
1	AB	Γ	54	2,4	0,6	1	1	123	0.02	16
2	BA	A	38	3,6	0,59	1	3,2	485	0.02	37
3	ΓΔ	Γ	52	12	0,12	1,3	20	84	0.05	18

4	ΔΘ	A	55	2,1	0,05	6	0,5	60	0,11	16
5	ΖΓ	A	25	1	0,82	0	10	52	0,11	18
6	ΘΓ	A	29	1,5	0,05	9	6	85	0,42	16
7	ΚΑ	A	51	5,4	0,61	1	0,5	154	0,05	1,5
8	ΚΠ	A	56	6,4	0,05	20	0,5	176	0,02	1,5
9	ΚΣ	A	57	1,8	0,05	1	0,5	141	0,02	16
10	ΚΚ	A	73	1,5	0,05	1	3,2	147	0,02	7
11	ΛΜ	Γ	49	0,8	0,61	1	0,5	140	0,02	1,5
12	ΜΑ	A	66	8,1	0,05	17	25	85	0,02	52
13	ΜΑ	A	70	7,6	0,93	6	1,8	70	0,08	19
14	ΜΠ	A	20	1	0,05	1	10	138	0,07	19
15	ΜΓ	A	46	0,6	0,05	1	0,5	116	0,02	10
16	ΠΓ	A	55	6	2,8	1	20	550	0,03	48
17	ΠΚ	A	5	1,7	0,05	1	51	48	0,13	52
18	ΦΔ	A	56	6,1	0,05	8	0,5	98	0,19	16
19	ΤΝ	A	39	2,4		0	0	140	0	0
20	ΠΝ	A	57	9,6	0,05	15	22	212	0,12	18

Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται οι μέσες τιμές των ιντερλευκινών σε ασθενείς και μάρτυρες:

	Μάρτυρες			Ασθενείς			
	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	P*

			(int.range)			(int.range)	
IL2	0,1	0,0	0,1(0-0,1)	0,4	0,7	0,1(0,1-0,6)	0,027
IL6	4,9	3,8	4,1(2,4-6,3)	4,6	6,1	1(1-7)	0,056
IL10	0,8	0,4	0,7(0,6-0,9)	8,8	13,0	2,5(0,5-15)	0,046
IL12	60,9	29,8	62,5(37,5-76,5)	155,2	131,5	130,5(84,5-150,5)	<0,001
IFN γ	0,5	0,1	0,5(0,5-0,5)	0,1	0,1	0(0-0,1)	<0,001
TNF α	1,3	0,6	1,2(1,1-1,6)	19,1	16,1	16(8,5-19)	<0,001

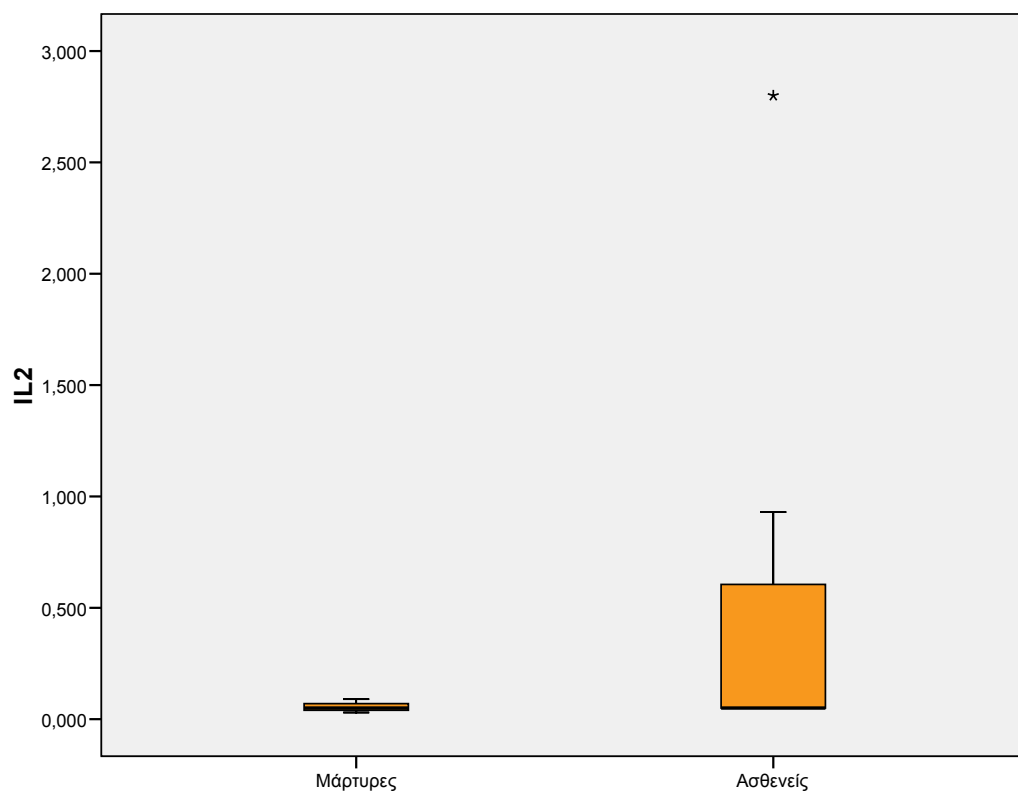
*Mann-Whitney test

Οι ασθενείς έχουν σημαντικά υψηλότερες τιμές IL2, IL10, IL12 και TNF α συγκριτικά με τους μάρτυρες.

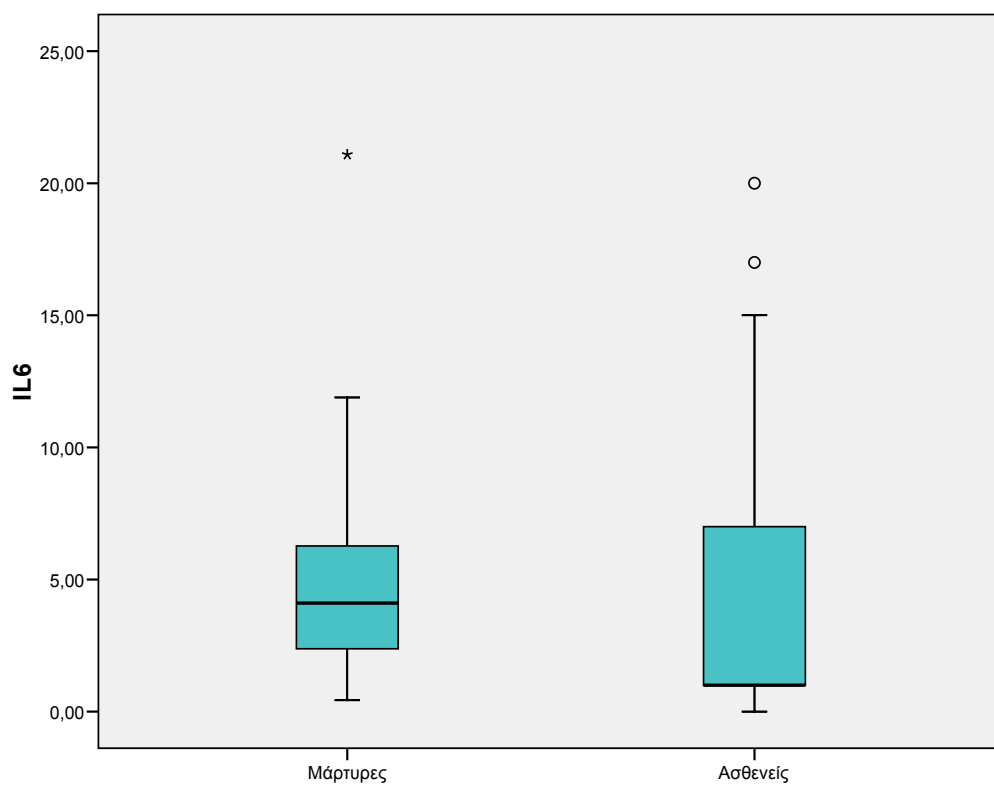
Επίσης, οι ασθενείς έχουν σημαντικά χαμηλότερες τιμές IFN γ συγκριτικά με τους μάρτυρες.

Σε ενδεικτικά σημαντικό βαθμό οι ασθενείς έχουν σημαντικά χαμηλότερες τιμές IL6 συγκριτικά με τους μάρτυρες.

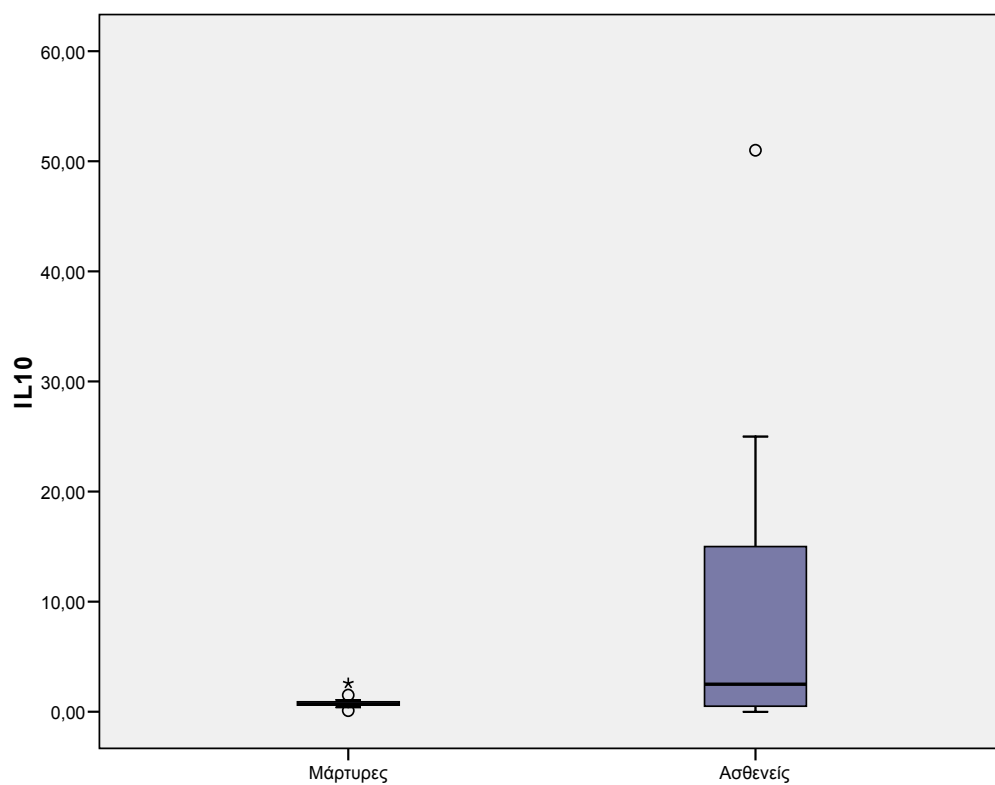
Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζονται οι τιμές IL2 σε ασθενείς και μάρτυρες:



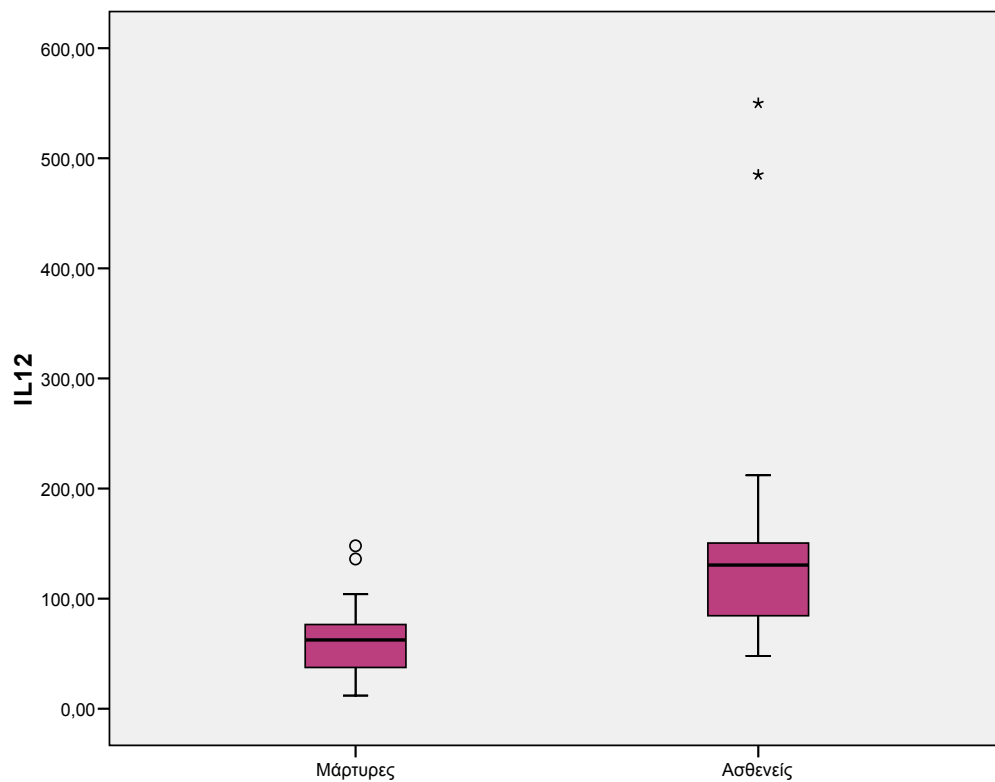
Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζονται οι τιμές IL6 σε ασθενείς και μάρτυρες:



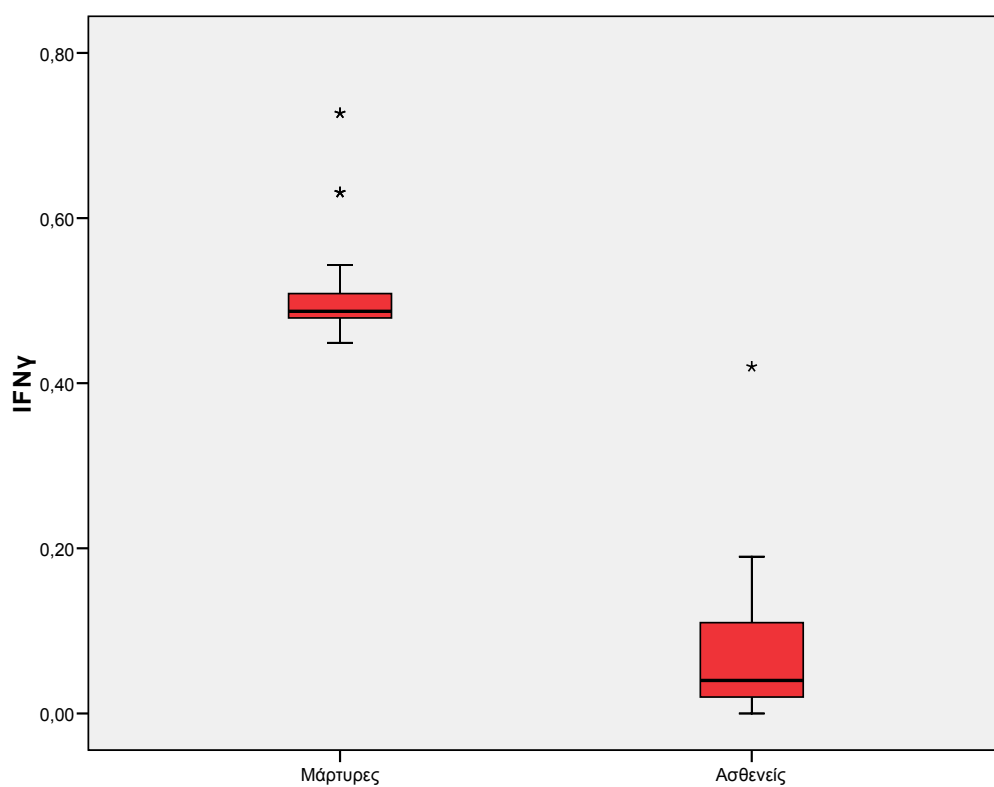
Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζονται οι τιμές IL10 σε ασθενείς και μάρτυρες:



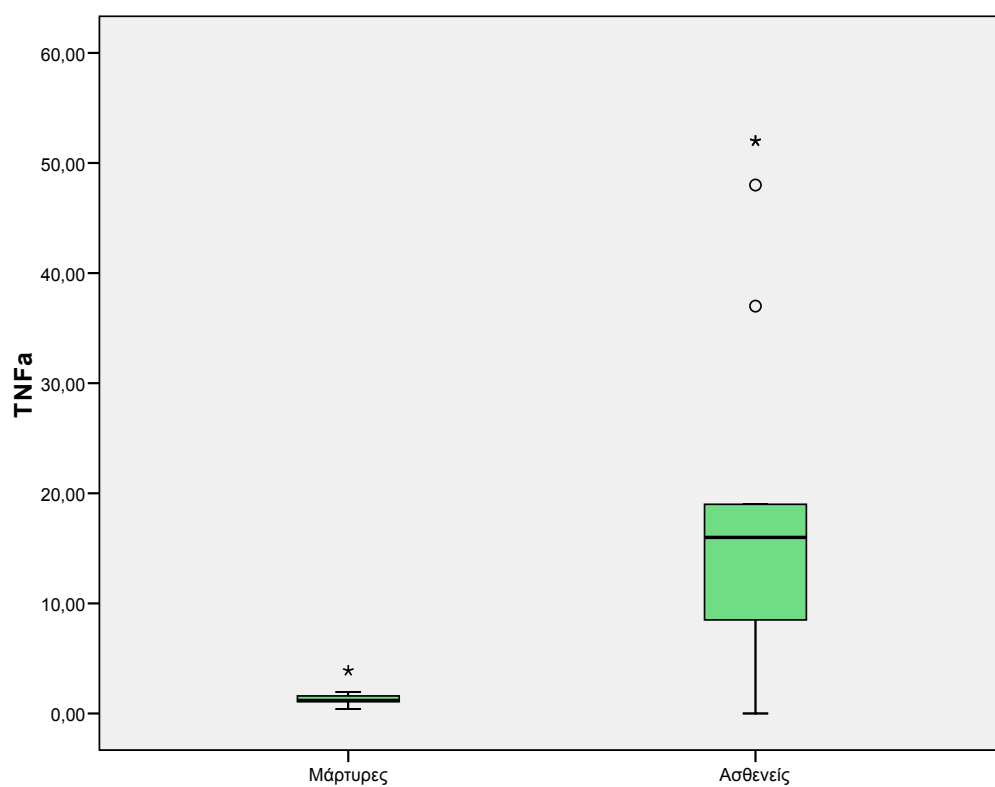
Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζονται οι τιμές IL12 σε ασθενείς και μάρτυρες:



Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζονται οι τιμές IFN γ σε ασθενείς και μάρτυρες:



Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζονται οι τιμές TNFa σε ασθενείς και μάρτυρες:



Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της βιοψίας σε ασθενείς και μάρτυρες:

	Μάρτυρες (N=20)			Ασθενείς (N=20)			
	Mean	SD	Median (int.range)	Mean	SD	Median (int.range)	P*
PAB2	33,0	31,3	30(0-60)	230,0	73,3	200(200-300)	<0,001
MAB1	47,5	40,0	40(5-80)	125,5	90,4	100(55-200)	0,004
PAB1	178,0	108,1	200(100-270)	273,0	83,1	300(300-300)	

*Mann-Whitney test

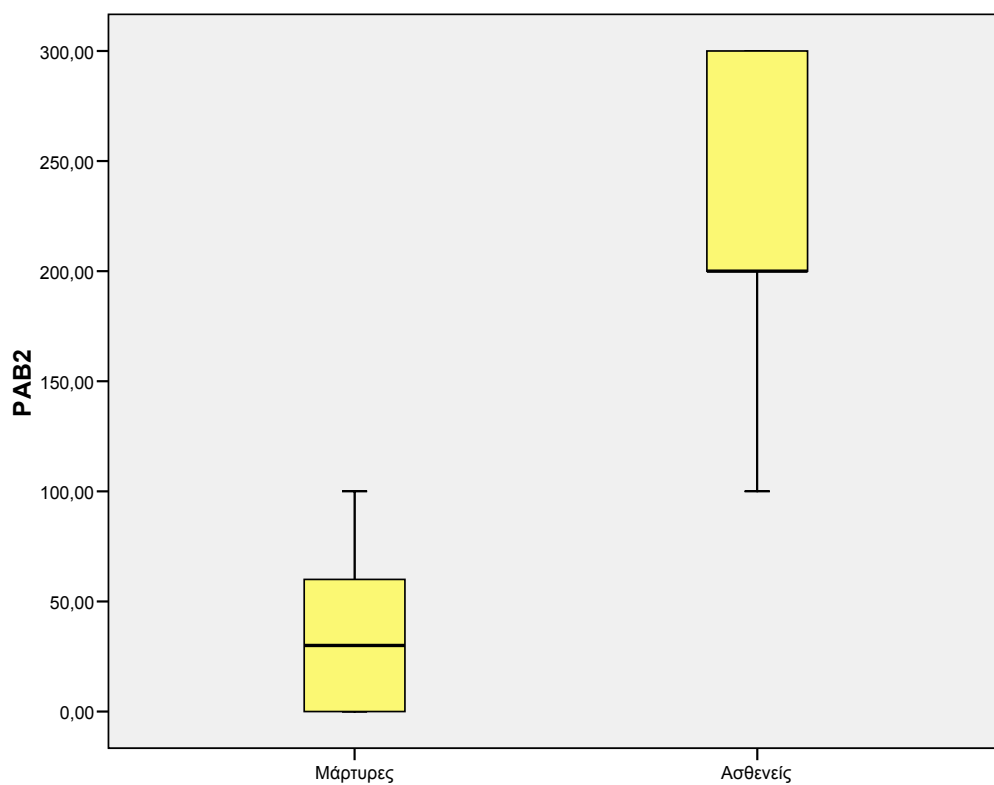
Οι ασθενείς έχουν σημαντικά υψηλότερες τιμές PAB2, MAB συγκριτικά με τους μάρτυρες.

Επειδή οι τιμές PAB1 ήταν σχεδόν σταθερές για τους ασθενείς και ίσες με 300 αναλύθηκαν ως ακολούθως:

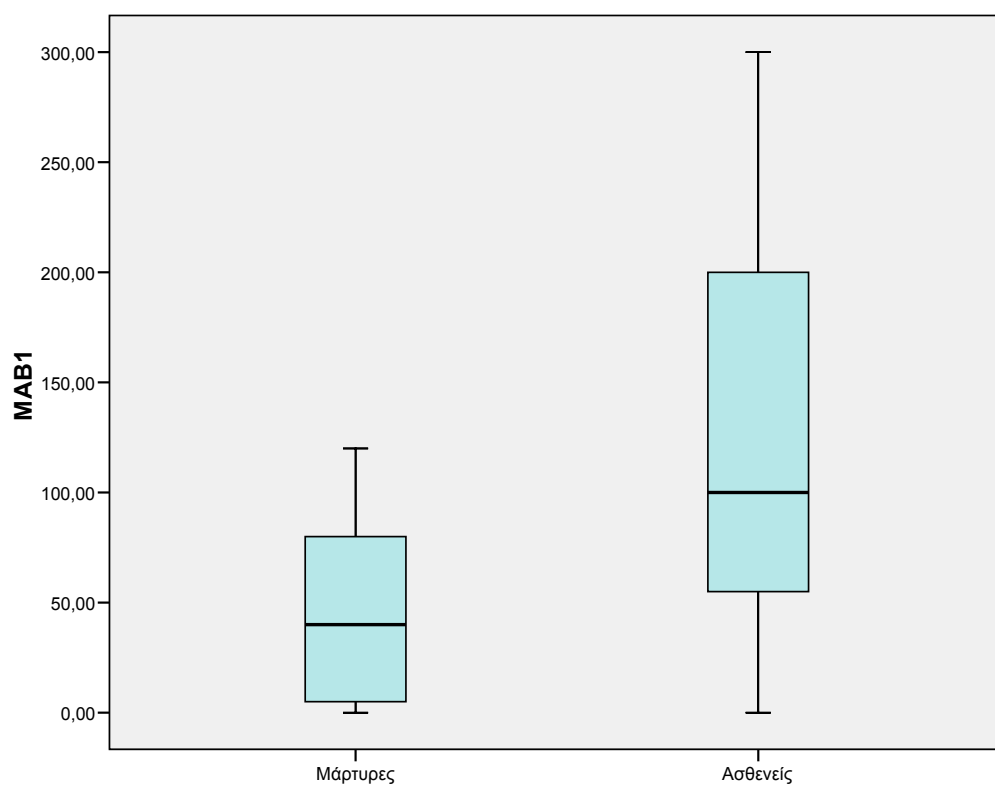
		Μάρτυρες		Ασθενείς		P χ^2 test
		N	%	N	%	
PAB1	<300	15	75	2	10	<0,001
	300	5	25	18	90	
Συνολικά		20	100	20	100	

Οι ασθενείς είχαν σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό τιμές PAB1 ίσο με 300 συγκριτικά με τους μάρτυρες.

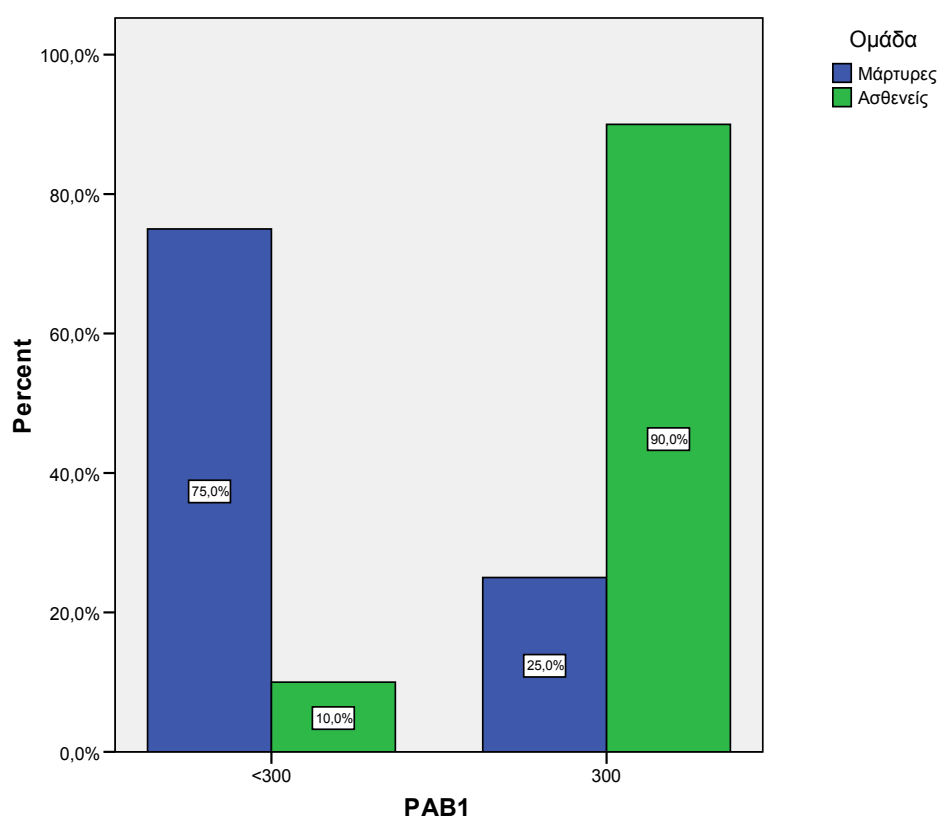
Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζονται οι τιμές PAB2 σε ασθενείς και μάρτυρες:



Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζονται οι τιμές MAB1 σε ασθενείς και μάρτυρες:



Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζονται τα ποσοστά των ασθενών με τιμές PAB1=300 σε ασθενείς και μάρτυρες:



Πίνακας

Αντισώματα	ψωρίαση (N=20)	δερματίτιδα (N=20)	κανονική επιδερμίδα (N=10)
MAb1	133.3 + 18.5	47.5 + 8.9	-
PAb1	297.7 + 2.2	191.5+ 23.5	-
PAb2	229.6 + 15.8	36.0 + 8.2	-

HIF-1α Immunoreactivity scores (Mean Values + S.E.M)

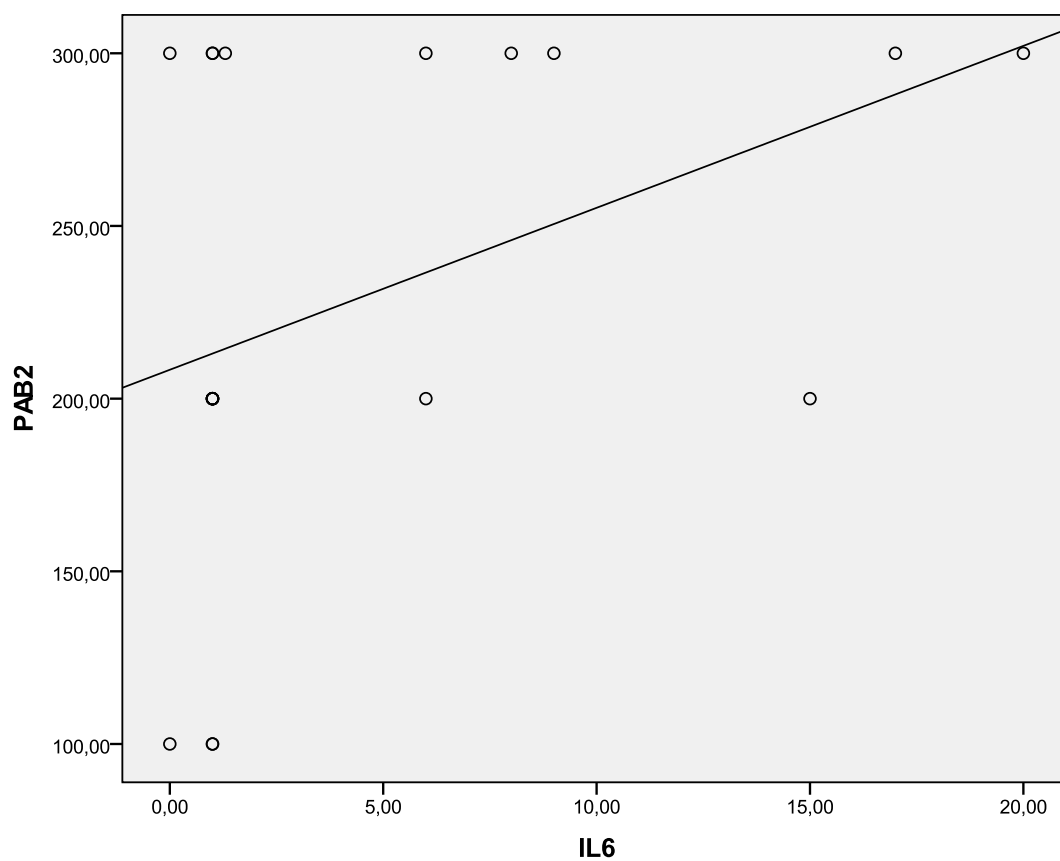
Συσχέτιση των αποτελεσμάτων της βιοψίας με τις ιντερλευκίνες των συμμετεχόντων.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Spearman μεταξύ του PAB2 και των ιντερλευκίνων, χωριστά για ασθενείς και μάρτυρες.

		PAB2	
		Μάρτυρες	Ασθενείς
IL2	R	-0,03	-0,06
	P	0,908	0,793
IL6	R	0,00	0,46
	P	0,986	0,039
IL10	r	-0,03	-0,19
	P	0,892	0,411
IL12	r	0,27	0,07
	P	0,259	0,765
IFNγ	r	0,31	-0,17
	P	0,203	0,472
TNFα	r	-0,11	-0,30
	P	0,641	0,205

Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του PAB2 και της IL6 των ασθενών. Οπότε, όσο αυξάνονται οι τιμές της IL6 των ασθενών τόσο αυξάνονται και οι τιμές του PAB2.

Στο ακόλουθο γράφημα δίνεται η συσχέτιση των τιμών των PAB2 και IL6 των ασθενών.

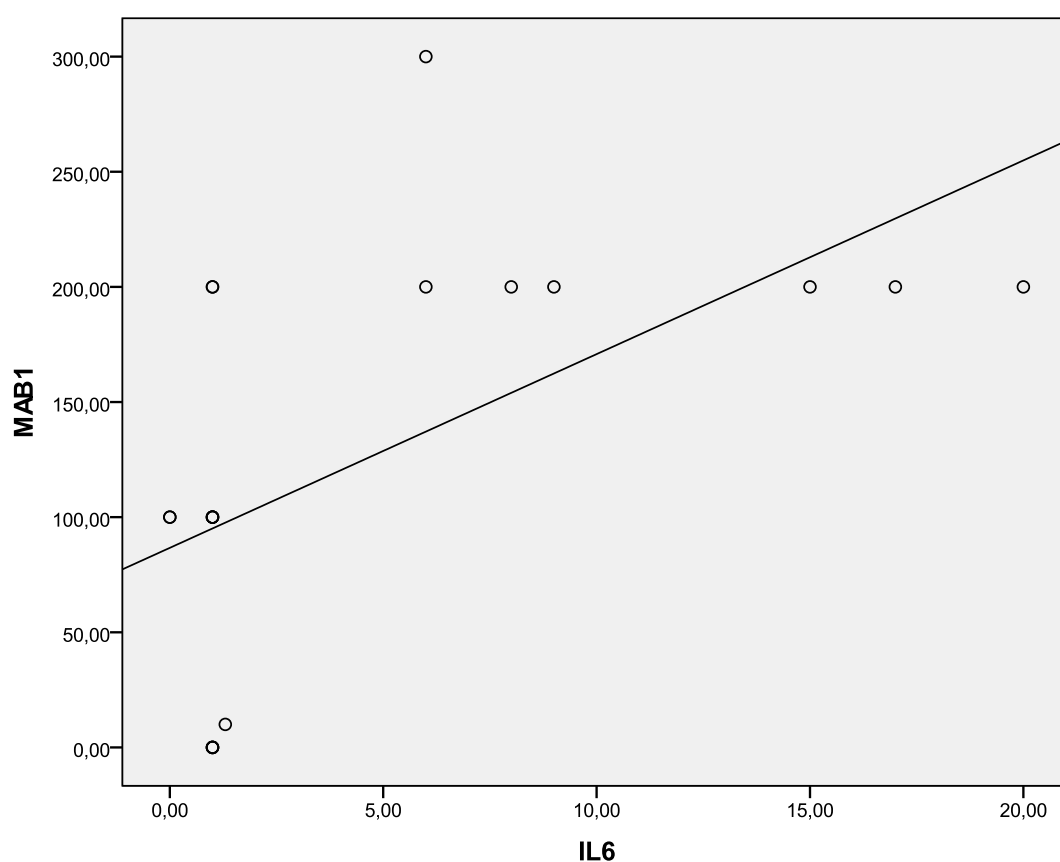


Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Spearman μεταξύ του MAB1 και των ιντερλευκίνων, χωριστά για ασθενείς και μάρτυρες.

		MAB1	
		Μάρτυρες	Ασθενείς
IL2	r	-0,19	-0,36
	P	0,421	0,135
IL6	r	-0,15	0,61
	P	0,541	0,005
IL10	r	0,00	0,15
	P	0,988	0,534
IL12	r	0,29	-0,19
	P	0,234	0,420
IFN γ	r	0,37	0,39
	P	0,121	0,087
TNF α	r	0,12	0,13
	P	0,617	0,573

Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του MAB1 και της IL6 των ασθενών. Οπότε, όσο αυξάνονται οι τιμές της IL6 των ασθενών τόσο αυξάνονται και οι τιμές του MAB1.

Στο ακόλουθο γράφημα δίνεται η συσχέτιση των τιμών των MAB1 και IL6 των ασθενών.

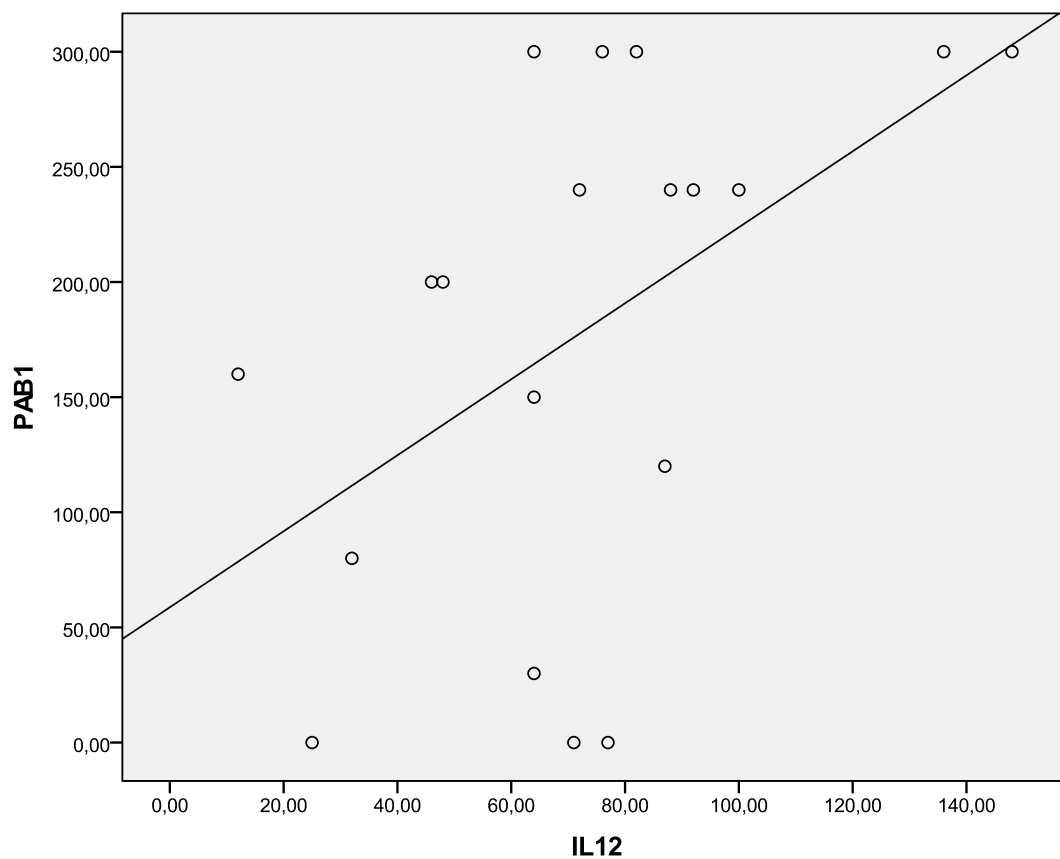


Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Spearman μεταξύ του PAB1 και των ιντερλευκίνων, χωριστά για ασθενείς και μάρτυρες.

		PAB1	
		Μάρτυρες	Ασθενείς
IL2	r	-0,03	0,19
	P	0,903	0,432
IL6	r	0,00	0,37
	P	0,994	0,107
IL10	r	-0,09	0,44
	P	0,729	0,050
IL12	r	0,53	-0,01
	P	0,020	0,952
IFN γ	r	0,61	0,43
	P	0,006	0,056
TNF α	r	0,10	0,41
	P	0,675	0,073

Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του PAB1 και της IL10 των ασθενών. Οπότε, όσο αυξάνονται οι τιμές της IL10 των ασθενών τόσο αυξάνονται και οι τιμές του PAB1. Επίσης, υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του PAB1 και των IL12 και IFN γ των μαρτύρων. Οπότε, όσο αυξάνονται οι τιμές των IL12 και IFN γ των μαρτύρων τόσο αυξάνονται και οι τιμές του PAB1.

Στο ακόλουθο γράφημα δίνεται η συσχέτιση των τιμών των PAB1 και IL12 των μαρτύρων.



6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη μελέτη μας εξετάσθηκαν βιοψίες και ορός από 20 ασθενείς με ψωρίαση.

Επίσης εξετάσθηκαν 45 οροί από υγιείς μάρτυρες , (άτομα χωρίς δερματικό εξάνθημα).

Από τους ασθενείς με ψωρίαση 17 ήταν άνδρες και 3 γυναίκες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 47,7 έτη (SD=17,2 έτη).. Οι ασθενείς είχαν κατά μέσο όρο 4,1 μονάδες PASI score (SD=3,3). Όλοι οι ασθενείς που εξετάσθηκαν ,δεν έπασχαν από ψωριασική αρθρίτιδα.

Στη μελέτη μας, επίσης εξετάσθηκαν βιοψίες από 20 ασθενείς με ψωριασιόμορφο δερματίτιδα και 10 δείγματα από ιστολογικά φυσιολογικό δέρμα.

Συνολικά εξετάστηκαν :

- Βιοψίες και ορός από 20 ασθενείς με ψωρίαση.
- 20 Βιοψίες από ψωριασιόμορφο εξάνθημα .
- 10 Βιοψίες από υγιείς ανθρώπους .
- 45 οροί από άτομα χωρίς εξάνθημα.

Σκοπός αυτής της μελέτης μας ήταν η σύγκριση τιμών IL2, IL10, IL12 και TNFα ασθενών με ψωρίαση δέρματος, οι οποίοι δεν είχαν ψωριασική αρθρίτιδα, με τις αντίστοιχες τιμές IL2, IL10, IL12 και TNFα των μαρτύρων.

Επίσης η σύγκριση της έκφρασης του HIF 1α στις βιοψίες ασθενών με ψωρίαση, με ασθενείς με ψωριασιόμορφη δερματίτιδα και υγιή άτομα.

Σκοπός της μελέτης επίσης ήταν η συσχέτιση των αποτελεσμάτων της βιοψίας με τις ιντερλευκίνες των συμμετεχόντων.

Στη μελέτη μας οι ασθενείς με ψωρίαση δέρματος, χωρίς ψωριασική αρθρίτιδα, έχουν σημαντικά υψηλότερες τιμές IL2, IL10, IL12 και TNFα συγκριτικά με τους μάρτυρες.

Καθώς επίσης διαπιστώθηκε και υπερέκφραση του HIF 1α στις βιοψίες ασθενών με ψωρίαση συγκριτικά με ασθενείς με ψωριασιόμορφη δερματίτιδα και υγιή άτομα.

Οι ασθενείς με ψωρίαση έχουν σημαντικά χαμηλότερες τιμές IFN γ συγκριτικά με τους μάρτυρες.

Οι ασθενείς έχουν σημαντικά υψηλότερες τιμές PAB2, MAB συγκριτικά με τους μάρτυρες.

Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του PAB2 και της IL6 των ασθενών. Οπότε, όσο αυξάνονται οι τιμές της IL6 των ασθενών τόσο αυξάνονται και οι τιμές του PAB2

Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του MAB1 και της IL6 των ασθενών. Οπότε, όσο αυξάνονται οι τιμές της IL6 των ασθενών τόσο αυξάνονται και οι τιμές του MAB1.

Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του PAB1 και της IL10 των ασθενών. Οπότε, όσο αυξάνονται οι τιμές της IL10 των ασθενών τόσο αυξάνονται και οι τιμές του PAB1.

Επίσης, υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του PAB1 και των IL12 και IFN γ των μαρτύρων. Οπότε, όσο αυξάνονται οι τιμές των IL12 και IFN γ των μαρτύρων τόσο αυξάνονται και οι τιμές του PAB1.

IL2

Στη μελέτη μας η IL2 ήταν αυξημένη σε όλους τους ασθενείς σε σχέση με τους μάρτυρες. Τα ανωτέρω ευρήματα μας συμφωνούν με τη διεθνή βιβλιογραφία. Η IL2 είναι από τις κυριότερες ιντερλευκίνες που υπεισέρχονται στην παθογένεια της ψωρίασης. Η IL2 θεωρείται ο κυριότερος παράγοντας αύξησης και διαφοροποίησης των Τ-λεμφοκυττάρων^{2, 3}

IL6

Στη μελέτη μας δεν βρέθηκε διαφορά στις τιμές της IL6 ανάμεσα στους ασθενείς και στους μάρτυρες. Τα ευρήματα μας, δηλαδή η μη διαφορά στα επίπεδα IL6 ανάμεσα σε ασθενείς με ψωρίαση, (χωρίς ψωριασική αρθρίτιδα), και μάρτυρες, συμφωνούν με την άποψη ερευνητών όπως ο Luger.

Αξιοσημείωτη αύξηση των επιπέδων IL6, IL10, στον ορό, έχουν βρεθεί σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα συγκριτικά με υγιείς εθελοντές.⁵³

Στη μελέτη μας Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του PAB2 και της IL6 των ασθενών. Οπότε, όσο αυξάνονται οι τιμές της IL6 των ασθενών τόσο αυξάνονται και οι τιμές του PAB2

Επίσης υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του MAB1 και της IL6 των ασθενών. Οπότε, όσο αυξάνονται οι τιμές της IL6 των ασθενών τόσο αυξάνονται και οι τιμές του MAB1

Η IL6 παραγόμενη από τα Β κύτταρα φυσικούς φονείς, είναι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες της φλεγμονής και προάγει την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης⁽²⁹⁾.

IL10

Έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς με ψωρίαση έχουν χαμηλότερα επίπεδα IL10 στον ορό από τους υγιείς.^{43, 44} Στη μελέτη μας οι ασθενείς με ψωρίαση εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές IL10 και δεν είχαν έκδηλα συμπτώματα ψωριασικής αρθρίτιδας. Ερευνητές^{43, 45} παρατήρησαν υψηλότερα επίπεδα IL10 σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα. Οι δερματικές βλάβες της ψωρίασης προηγούνται της ψωριασικής αρθρίτιδας κατά 6 μήνες. Ίσως αυτό εξηγεί τα υψηλά επίπεδα IL10 των ασθενών με ψωρίαση στη μελέτη μας.

Επίσης στη μελέτη μας υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του PAB1 και της IL10 των ασθενών. Οπότε, όσο αυξάνονται οι τιμές της IL10 των ασθενών τόσο αυξάνονται και οι τιμές του PAB1.

Η IL10 παράγεται από τα Β μονοκύτταρα καθώς και από τα κερατινοκύτταρα. Προκαλεί στο δέρμα ελάττωση της ανοσολογικής απάντησης στα διάφορα αντιγόνα. Η IL10 είναι TH2 κυτταροκίνη, είναι λιγότερο ισχυρής δράσης από την IL4 και αναστέλλει τη δράση των μακροφάγων δια της αναστολής της παραγωγής IL2 και ιντερφερόνης γάμμα.^{2, 43, 41}

IL12

Η IL12 παρουσιάζεται αυξημένη στους ασθενείς με ψωρίαση της μελέτης μας σε σχέση με τους μάρτυρες.

Επίσης, υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του PAB1 και της IL12 των μαρτύρων. Οπότε, όσο αυξάνονται οι τιμές της IL12 των μαρτύρων τόσο αυξάνονται και οι τιμές του PAB1.

Η IL12 παράγεται κύρια από τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα. Στη βιβλιογραφία ^{43, 46} αναφέρεται, ότι η δράση της στην έναρξη και συντήρηση των βλαβών της ψωρίασης είναι σημαντική και είναι ανεξάρτητη από την IFN- γ -ιντερφερόνη γάμμα.

IFN- γ

Στη μελέτη μας η IFN- γ ήταν ελαττωμένη στον ορό των ασθενών με ψωρίαση σε σχέση με τους μάρτυρες.

Επίσης, υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του PAB1 και της IFN γ των μαρτύρων. Οπότε, όσο αυξάνονται οι τιμές της IFN γ των μαρτύρων τόσο αυξάνονται και οι τιμές του PAB1.

Η IFN- γ παράγεται από τα εκκρίνοντα IL2 CD4⁺ κύτταρα, μερικώς από CD8⁺ κύτταρα και φυσικούς φονείς-κύτταρα (natural killer cells). Αντιπροσωπεύει τον κυριότερο παράγοντα ενεργοποίησης των μακροφάγων, έχει αντιογκογόνο και αντιφλεγμονώδη δράση . ^{43,47}

TNF-α

Ο TNF-α είναι από τις κυριότερες κυτταροκίνες που υπεισέρχονται στη φλεγμονή και τη σήψη. Τα επίπεδά του αυξάνονται σημαντικά στον ορό ⁴⁷ αυτών των ασθενών.

Παράγεται από τα T και B λεμφοκύτταρα και από τα κερατινοκύτταρα, τα οποία έχουν υποδοχείς έναντι του TNF-α και αντιδρούν σ' αυτόν αυξάνοντας το CD₅₄ (ICAM)- ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης- αντιγόνο σημαντικό για τις μεταξύ κερατινοκυττάρων- T λεμφοκυττάρων αλληλεπιδράσεις. ^{1, 43, 47} Τούτο είναι συμβατό με το εύρημα της μελέτης μας όπου τα επίπεδα της TNF-α στον ορό των ασθενών με ψωρίαση είναι στατιστικά υψηλότερα σε σχέση με εκείνα των υγιών μαρτύρων.

HIF-1

Ένα σύνολο από διαμεσολαβητές (διαβιβαστές) της φλεγμονής μπορούν να ενεργοποιήσουν τον HIF-1, ^{1,27,28} και ο HIF-1 προκαλεί την έκφραση πολλών γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες, που προάγουν φλεγμονώδεις αντιδράσεις. ^{1, 23}

Επιπρόσθετα η υποξία έχει ενοχοποιηθεί στην παθογένεση πολλών τύπων φλεγμονών.

Πρόσφατα οι Rosenberg et al. μελέτησαν το ρόλο της υποξίας και την επακόλουθη ενεργοποίηση του HIF στην αγγειογένεση που αναπτύσσεται σε δέρμα με ψωρίαση. ^{1, 31}

Στην μελέτη μας βρήκαμε σημαντική υπερέκφραση του HIF-1 alpha στην ψωρίαση . Παρατηρήσαμε μη ανακοινωθείσα προτίμηση της εντόπισης των ανοσοαντιδραστικών κερατοκυττάρων στην άμεση γειτνίαση στις επιμήκεις θηλές. Ο HIF 1 μπορεί να αυξηθεί από τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες .

Ο έκφραση του HIF-1 μπορεί να ενισχυθεί από φλεγμονώδεις κυτταροκίνες , είτε μέσω αύξησης στη μετάφραση του HIF-1, είτε από άμεση σταθεροποίηση της υπομονάδας HIF-1. Κυτταροκίνες όπως η IFN-α μπορεί να αυξήσουν την μετάφραση της HIF-1 υπομονάδας, οδηγώντας σε αύξηση της HIF -1 πρωτεΐνης.

Επιπρόσθετα, οι κυτταροκίνες αυξάνουν την προσδετική ικανότητα του HIF-1 DNA, οδηγώντας σε αύξηση της ,εξαρτώμενης από το HIF-1, πυροδότησης σήματος.⁵⁴

Οι χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, όπως η αρθρίτιδα , το άσθμα, και η ψωρίαση, συχνά χαρακτηρίζονται από αυξημένη αγγειογένεση και αυξημένη έκφραση του HIF -1.

Δεδομένου αυτού του παραδείγματος, η θεραπευτική για την αναστολή της πυροδότησης του HIF-1 και την καταστολή της διαδικασίας μετάφρασης, μπορεί να αποδειχθεί αποτελεσματική στη αντιμετώπιση εκτενούς φάσματος χρόνιων φλεγμονωδών παθήσεων .⁵⁴ Αρκετές αναφορές πρωτοτύπων (πατεντών), προτείνουν ότι η αναστολή της πυροδότησης σήματος του HIF-1 μπορεί να αποδειχθεί αποτελεσματική στη θεραπεία της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. Ωστόσο, από τα βιβλιογραφικά δεδομένα προκύπτει πως ο HIF-1 ασκεί προστατευτικό ρόλο στο γαστρεντερικό σωλήνα, δια της διατήρησης ισορροπίας μεταξύ της λειτουργίας του γαστρεντερικού φραγμού και της κολικής φλεγμονής.⁵⁴

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Στη μελέτη μας οι ασθενείς με ψωρίαση δέρματος, χωρίς ψωριασική αρθρίτιδα έχουν σημαντικά υψηλότερες τιμές IL2, IL10, IL12 και TNFα συγκριτικά με τους μάρτυρες .

Καθώς επίσης διαπιστώθηκε και υπερέκφραση του HIF 1α στις βιοψίες ασθενών με ψωρίαση συγκριτικά με ασθενείς με ψωριασιόμορφη δερματίτιδα και υγιή άτομα

Επίσης, οι ασθενείς έχουν σημαντικά χαμηλότερες τιμές IFNγ συγκριτικά με τους μάρτυρες.

Οι ασθενείς έχουν σημαντικά υψηλότερες τιμές PAB2, MAB συγκριτικά με τους μάρτυρες.

Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του PAB2 και της IL6 των ασθενών. Οπότε, όσο αυξάνονται οι τιμές της IL6 των ασθενών τόσο αυξάνονται και οι τιμές του PAB2

Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του MAB1 και της IL6 των ασθενών. Οπότε, όσο αυξάνονται οι τιμές της IL6 των ασθενών τόσο αυξάνονται και οι τιμές του MAB1.

Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του PAB1 και της IL10 των ασθενών. Οπότε, όσο αυξάνονται οι τιμές της IL10 των ασθενών τόσο αυξάνονται και οι τιμές του PAB1.

Επίσης, υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των τιμών του PAB1 και των IL12 και IFN γ των μαρτύρων. Οπότε, όσο αυξάνονται οι τιμές των IL12 και IFN γ των μαρτύρων τόσο αυξάνονται και οι τιμές του PAB1.

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ioannou M, Sourli F, Mylonis I, Barbanis S, Papamichali R, Kouvaras E, Zafiriou E, Siomou P, Klimi E, Simos G, Roussaki-Schulze AV, Koukoulis G.

Increased hif-1alpha immunostaining in psoriasis compared to psoriasiform dermatitides (journal of cutaneous pathology). Department of Pathology, Medical School, University of Thessaly, Larissa, Greece, 2009 Jun 26.

2. Ελένη Α. Κλήμη , Δερματολόγος-Αφροδισιολόγος . Τοπική θεραπεία της Ψωρίασης : Με Καλσιποτριόλη , Καλσιποτριόλη και UVA1 , Καλσιποτριόλη και στενού φάσματος UVB , έλεγχος κυτταροκινών . Διδακτορική Διατριβή . Πανεπιστήμιο

Θεσσαλίας. Σχολή Επιστημών Υγείας . Τμήμα Ιατρικής . Τομέας Παθολογίας 2006.

3. Χατζής Ι. Βασική Δερματολογία – Αφροδισιολογία. Εκδόσεις Λίτσας. Αθήνα 1994. σελ285 .

4. Alan Menter, Cathrine Smith, Jonathan Barker. Fast Facts – Psoriasis. Εκδόσεις Βαγιονάκη. Αθήνα 2006. σελ: 60 .

5. Lowe J Nicholas, Lowe S.P and Wasioiwich e. Psoriasis Ambulatory Treatment Centers:Unoted states Experience in psoriasis Roenigk JR HH and

Maiback HJ (eds) Marsel Dekker Ink New York Baser Hong Kong 1991 2nd edition 547-552 .

6. Βαρβάρα Βλασοπούλου Ενδοκρινολόγος, Επιμελήτρια Α΄ ΠΓΝΑ “Ο Ευαγγελισμός” (17^ο Σεμινάριο ΕΕΚΧ-ΚΒ).

7. Χρυσομάλλης Φ. Δερματολογία – Αφροδισιολογία. University Studio Press. Θεσσαλονίκη 2005.

8. Luger TA Beissert S, Schwartz T

The epidermal cytokine network in Skin Immune System (SIS) Bos JD editor CRC Press Raton Boca, New York 2nd edition 1997: 271-310 .

9. Kroemer G and Wick G

The role of interleukin 2 in aytoimmunity Immunology today 10 7 1989 : 246-251 .

10. Trinchieri G and Scott p.

The role of interleukin 12 in the immune response, disease and therapy Immunology today 12 (10) 1994: 460-463 κλημη .

11. Yawalkar N, KarlenS, Hunger R, Brand CU, Braathen LR. Expression of interleukin 12 is increased in psoriatic skin. J invest Dermatol1998 111(6): 1053-1057 .

12. Austin ML Ozawa M, Kituci T, Walters B and Krueger GJ

The majority of epidermal T cells in Psoriasis Vulgaris Lesions can produce Type I cytokines Interferon- γ , interleukin 2 and Tumor Necrosis Factor- α , Defining TCI (cytokine T Lymphocyte) and TH1, effector populations: a type 1 differentiation Bias is also measured in circulating Blood T cells in Psoriatic Patients Journal of Investigative Dermatology Vol 115 No 5 Nov 1999 752-758.

13. Kapp A. The role of cytokines in the psoriatic inflammation. Journal of Dermatological Science 1993 ;5 :133-142 .

14. Mozzanica N, Kataneo A, Trabattoni D, Finzi AF, Schmitt E, Ferrarro E, Clerici M, Viguati G, Villa MF.

Production of type 1 and type 2 cytokines by peripheral blood mononuclear cells of psoriatic patients.

Immunology 1995 (86): 422-426.

15. Uyemura K, Yamamura M, Fiverson DF, Modlin RL, Niskkoloff BJ. The cytokine network in lesionl and lesion free psoriatic skin is characterized by a T – helper type 1 cell – mediated response. J Invest Dermatol 1993 Nov 101 (5): 701-705 .

16. Fredriksson T, Petterson U: Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid Dermatologica 1978:157:238 244 .

17. Whiteside TL. Assays for human cytokines and their interpretation Clin Immunol Newloft 1998 (18) 69-77 .

18. Γερμενής Ιατρική Ανοσολογία Κυτταροκίνες. Εκδόσεις Παπαζήση 200: 125-142 .

19. Γρίβας Δημήτριος, Ιατρός Εργαστήριο Μικροβιολογίας
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών Τελευταία αναθεώρηση : 10/5/2006 .

20. Maxwell PH. HIF-1's relationship to oxygen: simple yet sophisticated. Cell Cycle
2004; 3:156-159.

21. Maxwell P, Salnikow K. HIF-1: an oxygen and metal responsive transcriptionfactor. Cancer Biol Ther 2004; 3:29-35.

22. Lee JW, Bae SH , Jeong JW, Kim SH, Kim KW. Hypoxia-inducible factor (HIF1- α): its protein stability and biological functions. Exp Mol Med 2004; 36:1-12.

23. Bracken CP, Whitelaw ML, Peet DJ. The hypoxia-inducible factors: key transcriptional regulators of hypoxic responses. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60:1376-1393.

24. Berra E, Roux D, Richard DE, Pouyssegur J. Hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) escapes O₂ –driven proteasomal degradation irrespective of its subcellular localization: nucleus or cytoplasm. *EMBO Rep* 2001; 2:615-620.

25. Wiener CM, Booth G, Semenza GL. In vivo expression of mRNAs encoding hypoxia-inducible factor 1. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 225:485-488.

26. Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol* 2000; 88:1474-1480.

27. Hellwig-Buergel T, Stiehl DP, Jelkmann W. Hypoxia-inducible factor-1. In: *Oxygen Sensing*. S. Lahiri, GL Semenza, NR Prabhakar (eds) NewYork: Marcel Decker, Inc., 2003, pp 95-108.

28. Bilton RL, Booker GW. The subtle side to hypoxia-inducible factor (HIF-1 α) regulation. *Eur J Biochem* 2003;270, 791-798.

29. Karhausen J, Haase VH, Colgan SP. Inflammatory Hypoxia.Role of Hypoxia Inducible Factor. *Cell Cycle* 2005;4: 256-268.

30. Cramer T, Johnson RS.A novel role for the hypoxia inducible transcription factor HIF-1 α .Critical regulation of inflammatory cell function. *Cell Cycle* 2003; 2:192-193.

31. Rosenberger C, Solovan C, Rosenberger A, Jinping L, Treudler R, Frei U, Eckardt KU, Brown L. Upregulation of Hypoxia-Inducible Factors in normal and psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 2007; 127:2445-2452.

32. Chimenti Sergio Psoriasis SEE Feb 2005:9-1-791.

33. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445:866-873.

34. Schoen MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005; 352:1899-1912.

35. Hauser CJ, Locke RR, Kao HW, Patterson J, Zipser RD. Visceral surface oxygen tension in experimental colitis in the rabbit. *J Lab Clin Med* 1988; 112:68-71.

36. Hatoum OA, Binion DG, Otterson MF, Gutterman DD. Acquired microvascular dysfunction in inflammatory bowel disease: Loss of nitric oxide – mediated vasodilation. *Gastroenterology* 2003; 125:58-69.

37. Lyberopoulou A, Venieris E, Mylonis I, Chachami G, Pappas I, Simos G, Bonanou S, Georgatsou E. MgcRacGAP interacts with HIF-1alpha and regulates its transcriptional activity. *Cell Physiol Biochem* 2007; 20: 995-1006.

38. Morgan DA, Rusceth FW and Gallo R Selective in Vitro Growth of T lymphocytes from normal human bone marrow. *Science* 1976 (193): 1007.

39. Elkayam O, Yaron I, Shirazi I, Yaron M, Capsi D.
Serum levels of IL10, IL6, IL-1ra and sIL-2R in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2000;19 (3): 101-105.

40. Hong K, Chu A, Ludviksson BR, Berg LE and Ehrhardt.
IL12, independently of INF- γ plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis – like skin disorder.
Journal of immunology, 1999; (162):7480-7491.

41. Moore KW O, Garra A de Waal Malefyt R, Viera P and Mossman TR. Interleukin -10. *Annual Rev Immunol* 1993 11: 165-90.

42. Seifert M, Sterry W, Effenberger E, Rexin A, Friedrich M, Haeussler-Quade A, Volk HD, Asadullah K.

43. Assadullah K, Sterry W, Voek HD Interleukin 10 therapy review of a new approach . Pharmacol Rev 2003 Jun 55(2) 241-69.

44. Schubert B. Goudrons.

In Dubertret L. herapeutique Dermatologique editions Flammarion Medecine. Science 1st edition 1991: 767 - 772.

45. Ramsay B, O' Reagan M.

A survey of the social and psychological effects of psoriasis.

Br J Dermatol 1988; 118(2): 195-201.

46. Saunders N, Dahler A, Jones J, Smith R, Jeffen A

Interferon - gamma as a regulator of squamous differentiation J Dermatol. Su 1996 Nov: 13 (2) 98-106.

47. Chodorowska G. Plasma concentrations of IFN gamma and TNF alpha in psoriatic patients before and after local treatment with dithranol ointment. J Eur Acad Dermatol venereol 1998 10(2):147-151.

48. Schon, N Engl J Med, 2005.

49. Bowcock & Krueger, Nat Rev Immunol, 2005 .

50. Δημήτριος Ιωαννίδης

Αναπληρωτής Καθηγητής Δερματολογίας, ΑΠΘ 125 σελ.

51. Nisa N, Qazi MA. Department of Dermatology, STD and Leprosy, S. M. H. S. Hospital, Srinagar, Jammu and Kashmir, India. nuzhatdass@gmail.com PMID: 21079309 [PubMed - in process] Free Article

Acta Dermatovenereol Croat. 2010 Dec;18(4):297-304.

52. H. Franklin Bunn Harvard Medical School.

Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92: 5510-5514 .

53. Significantly higher serum levels of IL-6, sIL-2R, IL-1ra, and IL-10 were found in patients with PsA in comparison with healthy volunteers.(Serum levels of IL-10, IL-6, IL-1ra, and sIL-2R in patients with psoriatic arthritis .

O. Elkayam, I. Yaron, I. Shirazi, M. Yaron and D. Caspi.

54. Simon A. Hirota^{1,2}, Paul L. Beck² and Justin A. MacDonald¹

Targeting Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) Signaling in Therapeutics:

Implications for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease .

9. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

9.1. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ – Π.Σ.Υ.Π. ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΡΙΣΑΣ

ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Δ/ΝΤΗΣ: Αναπλ. Καθηγήτρια Αγγελική Βικτωρία Ρουσσάκη

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:	
Α.Μ.:	
ΔΙΑΓΝΩΣΗ:	
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ	

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΨΩΡΙΑΣΗΣ: ΝΑΙ ☐ ΟΧΙ ☐

ΕΑΝ ΝΑΙ: Ο ΠΑΤΕΡΑΣ ☐

Η ΜΗΤΕΡΑ ☐

ΟΙ ΑΔΕΡΦΟΙ ☐ (.....ΑΠΟ.....ΑΔΕΡΦΟΥΣ)

ΟΙ ΑΔΕΡΦΕΣ ☐ (.....ΑΠΟ.....ΑΔΕΡΦΕΣ)

Ο ΠΑΤΕΡΑΣ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ☐

Η ΜΗΤΕΡΑ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ☐

Ο ΠΑΤΕΡΑΣ ΤΟΥ ΠΑΤΕΡΑ ☐

Ο ΜΗΤΕΡΑ ΤΟΥ ΠΑΤΕΡΑ ☐

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΑΛΛΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ:

ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ☐,

ΔΕΛ ☐,

ΛΕΥΚΗ ☐,

ΣΥΣΤ. ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗΣ ΛΥΚΟΣ ☐,

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ☐,

ΑΡΤ. ΥΠΕΡΤΑΣΗ ☐,

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ☐,

ΑΛΛΕΣ

ΠΑΘΗΣΕΙΣ:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΨΩΡΙΑΣΗΣ:.....ΜΗΝΕΣ / ΧΡΟΝΙΑ,

ΣΥΝΕΧΗΣ ☐

ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ☐

ΧΕΙΡΟΤΕΡΕΥΕΙ: ΤΟ ΚΑΛΟΚΑΙΡΙ ☐, ΤΟΝ ΧΕΙΜΩΝΑ ☐

ΕΞΑΝΘΗΜΑ: ΤΟ ΕΞΑΝΘΗΜΑ ΕΙΝΑΙ ΣΧΕΔΟΝ ΣΥΝΕΧΩΣ ΠΑΡΩΝ:

- ΣΤΟ ΤΡΙΧΩΤΟ ΤΗΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ☐
- ΑΓΚΩΝΕΣ ☐
- ΓΟΝΑΤΑ ☐
- ΠΕΡΙΠΡΩΚΤΙΚΗ ΧΩΡΑ ☐
- ΠΕΡΙΓΕΝΝΕΤΙΚΗ ΧΩΡΑ ☐

ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ:

- ΤΟΠΙΚΑ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ☐,
- ΤΟΠΙΚΑ ΡΕΤΙΝΟΕΙΔΗ ☐,
- ΤΟΠΙΚΑ ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ ☐,
- ΚΑΛΣΙΠΟΤΡΙΟΛΗ ☐,
- ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ ☐,
- ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΚΙΤΡΕΤΙΝΗ ☐,
- ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ☐,
- ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ ☐,
- UVA ☐,

- UVB ☐.
- ΑΛΛΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

- ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΙΝ: ΕΤΗ / ΜΗΝΕΣ .

ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

- ΝΑΙ ☐ ,
- ΟΧΙ ☐ .
- ΕΑΝ ΝΑΙ ΑΠΟ ΕΤΗ / ΜΗΝΕΣ .

ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ:

ΑΡΤ. ΥΠΕΡΤΑΣΗ ☐ ,

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ☐ ,

ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΙΝΗ ☐

ΣΤΗΘΑΓΧΗ ☐ ,

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ☐ ,

ΑΛΛΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΑ:

.....

.....

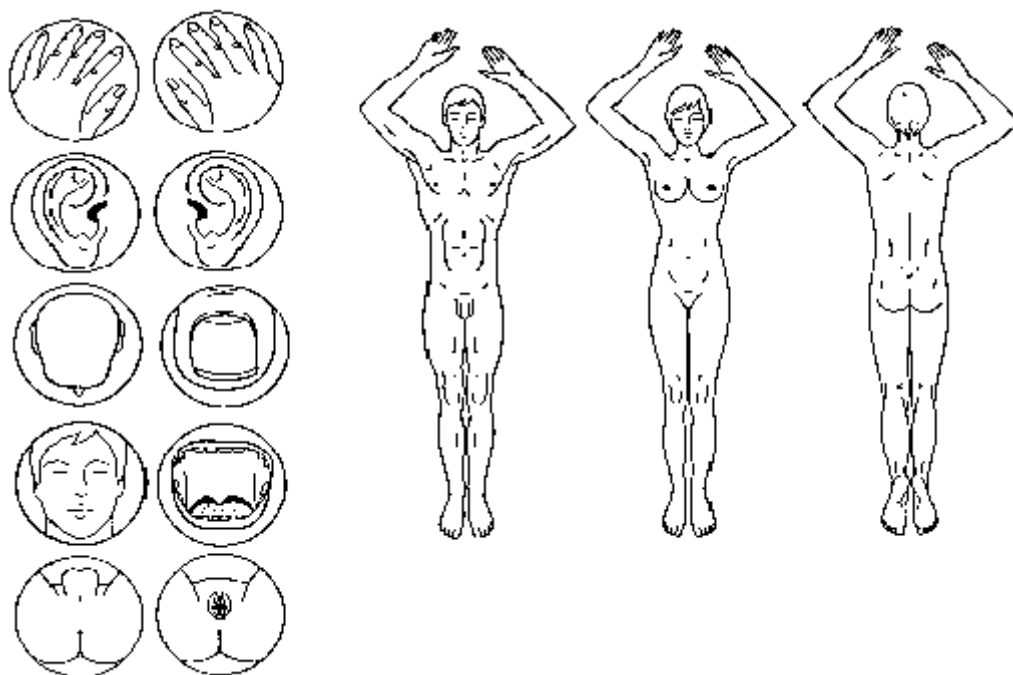
.....

.....

.....

.....

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ



ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ PASI

PASI=

0,1(ΕΡΥΘΗΜΑ ΚΕΦΑΛΗΣ + ΔΙΗΘΗΣΗ ΚΕΦΑΛΗΣ+ΑΠΟΛΕΠΙΣΗ ΚΕΦΑΛΗΣ) ΕΚΤΑΣΗ ΠΑΘΗΣΗΣ ΚΕΦΑΛΗΣ+

0,2(ΕΡΥΘΗΜΑ ΑΝΩ ΑΚΡΩΝ + ΔΙΗΘΗΣΗ ΑΝΩ ΑΚΡΩΝ+ΑΠΟΛΕΠΙΣΗ ΑΝΩ ΑΚΡΩΝ) ΕΚΤΑΣΗ ΠΑΘΗΣΗΣ ΑΝΩ ΑΚΡΩΝ +

0,3(ΕΡΥΘΗΜΑ ΚΟΡΜΟΥ + ΔΙΗΘΗΣΗ ΚΟΡΜΟΥ+ΑΠΟΛΕΠΙΣΗ ΚΟΡΜΟΥ)ΕΚΤΑΣΗ ΠΑΘΗΣΗΣ ΚΟΡΜΟΥ +

0,4(ΕΡΥΘΗΜΑ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ + ΔΙΗΘΗΣΗ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ+ΑΠΟΛΕΠΙΣΗ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ) ΕΚΤΑΣΗ ΠΑΘΗΣΗΣ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ

**ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ ΕΚΤΑΣΗΣ ΔΕΡΜ.
ΒΛΑΒΗΣ**

ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ	ΕΚΤΑΣΗ	ΕΡΥΘΗΜΑ, ΔΙΗΘΗΣΗ (ΠΑΧΟΣ ΠΛΑΚΑΣ) ΚΑΙ ΑΠΟΛΕΠΙΣΗ	ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ
0	0	ΚΑΘΟΛΟΥ	ΚΑΘΑΡΟΣ (ΕΛΕΥΘΕΡΟΣ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ)
1	<10%	ΕΛΑΦΡΑ	ΕΛΑΦΡΑ
2	11-30%	ΜΕΤΡΙΑ	ΜΕΤΡΙΑ
3	31-50%	ΣΟΒΑΡΟ (ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟ)	ΣΟΒΑΡΑ
4	51-70%	ΑΣΥΝΗΘΙΣΤΑ ΣΟΒΑΡΟ (ΠΟΛΥ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟ)	ΑΣΥΝΗΘΙΣΤΑ ΣΟΒΑΡΑ

5	71- 90%		
6	91- 100%		

ΚΕΦΑΛΙ (Κ)	ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ
ΕΡΥΘΗΜΑ	
ΔΙΗΘΗΣΗ	
ΑΠΟΛΕΠΙΣΗ	
ΑΘΡΟΙΣΜΑ	
Χ ΕΚΤΑΣΗ ΠΑΘΗΣΗΣ	
ΙΣΟ	
Χ 0,1	(Κ)

ΚΟΡΜΟΣ (ΚΟ)	ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ
ΕΡΥΘΗΜΑ	
ΔΙΗΘΗΣΗ	

ΑΠΟΛΕΠΙΣΗ	
ΑΘΡΟΙΣΜΑ	
Χ ΕΚΤΑΣΗ ΠΑΘΗΣΗΣ	
ΙΣΟ	
Χ 0,3	(ΚΟ)

ΑΝΩ ΑΚΡΑ (ΑΑ)	ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ
ΕΡΥΘΗΜΑ	
ΔΙΗΘΗΣΗ	
ΑΠΟΛΕΠΙΣΗ	
ΑΘΡΟΙΣΜΑ	
Χ ΕΚΤΑΣΗ ΠΑΘΗΣΗΣ	
ΙΣΟ	
Χ 0,2	(ΑΑ)

ΚΑΤΩ ΑΚΡΑ (ΚΑ)	ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ
ΕΡΥΘΗΜΑ	
ΔΙΗΘΗΣΗ	
ΑΠΟΛΕΠΙΣΗ	

ΑΘΡΟΙΣΜΑ	
Χ ΕΚΤΑΣΗ ΠΑΘΗΣΗΣ	
ΙΣΟ	
Χ 0,4	(ΚΑ)

PASI=(Κ).....+(ΚΟ).....+(ΑΑ).....+ΚΑ.....=.....

ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΑ ☐

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

ΒΙΟΨΙΑ ΣΕ ΦΟΡΜΟΛΗ ☐

ΒΙΟΨΙΑ ΣΕ ΚΑΤΑΨΥΞΗ ☐

ΟΡΟΣ ΣΤΗ ΚΑΤΑΨΥΞΗ $\uparrow \square$

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ:

ΟΥΡΙΑ $\uparrow \square$

ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ $\uparrow \uparrow \square$

γ GT $\uparrow \square \quad \uparrow$

SGOT $\uparrow \square \quad \uparrow$

SGPT $\uparrow \square$

ALP $\uparrow \square \quad \uparrow$

ΧΟΛΗΣΤΕΡΙΝΗ $\uparrow \square$

ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ $\uparrow \square \uparrow$

ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ ΟΛΙΚΗ $\uparrow \square \uparrow$

ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ ΑΜΕΣΟΣ $\uparrow \square$

NATRIO $\uparrow \square$

ΚΑΛΙΟ $\uparrow \square \uparrow$

ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ:CEA ☐ ☐ α FP ☐ ☐CA 19,9 ☐ ☐CA 125 ☐ ☐CA 15.3 ☐ ☐PSA ☐ ☐☐FPSA ☐ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ:HBS-AG ☐ ☐ANTI-HBS ☐ ☐ANTI-HBC ☐ ☐ANTI-HCV ☐ ☐ANTI- HIV ☐ ☐

RPR ☐

ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΕΛ. ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ ☐

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ:

RF ☐

CRP ☐

ANA ☐

ASTO ☐

ΟΛΙΚΟ ΙGE ☐

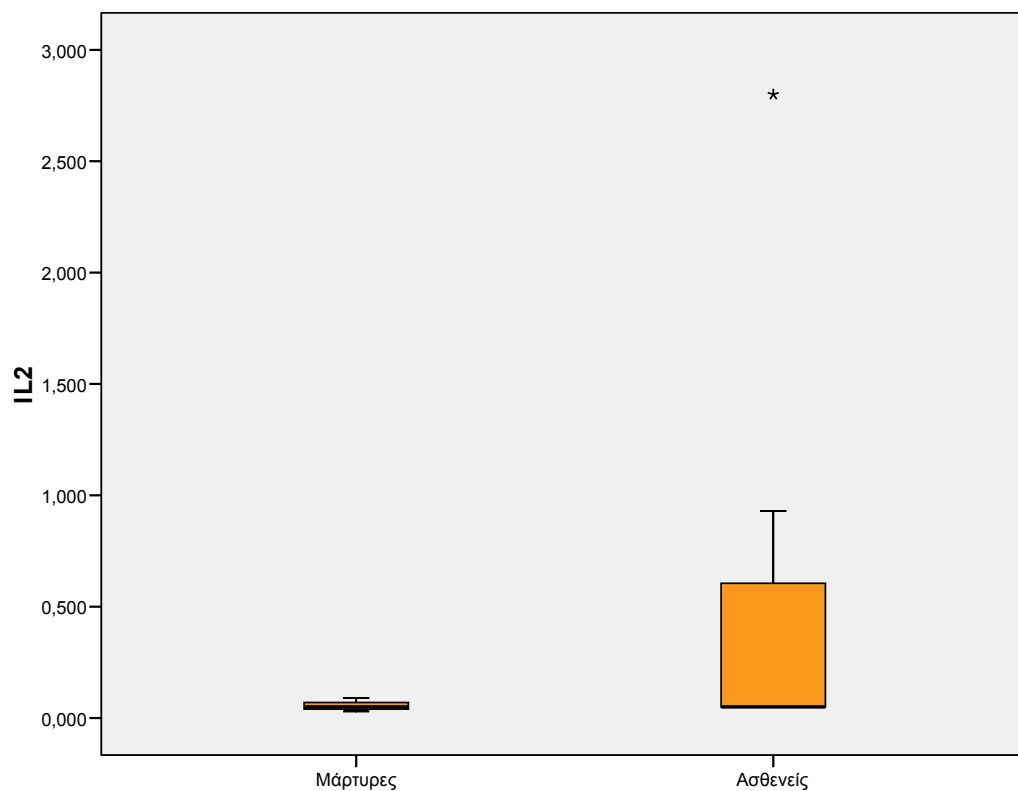
ΓΝΩΜΑΤΕΥΣΕΙΣ ΑΠΟ ΙΑΤΡΟΥΣ ΑΛΛΩΝ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΩΝ

ΩΡΛ ☐

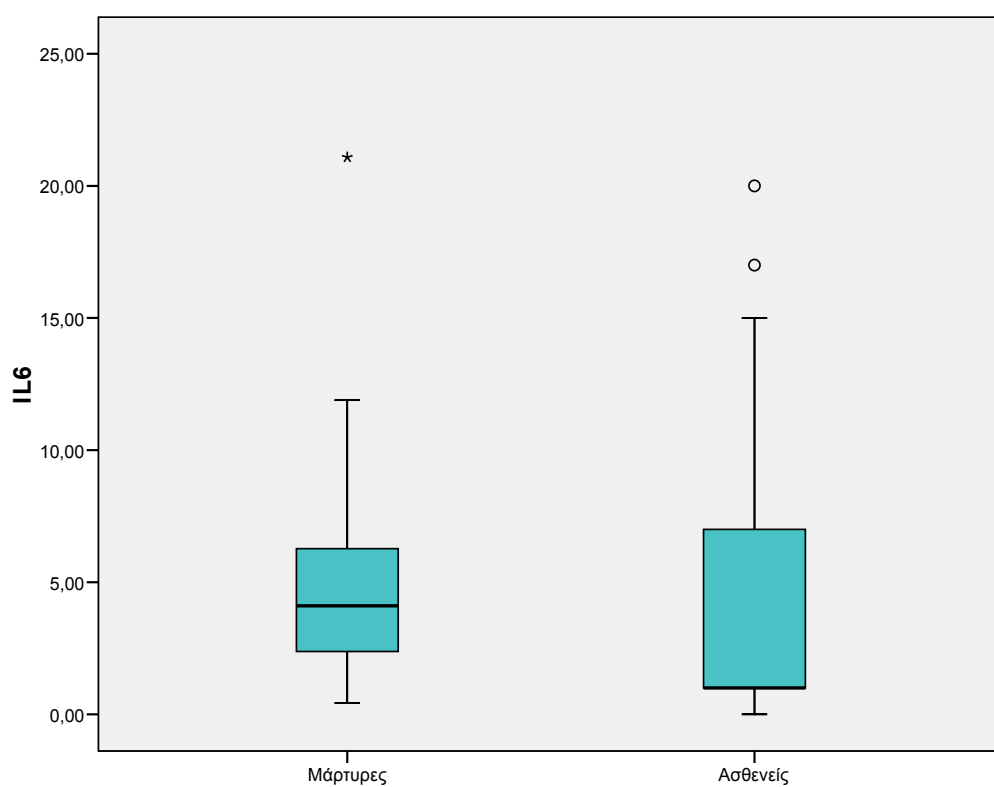
ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΟΣ ☐

9.2. ΣΧΕΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ

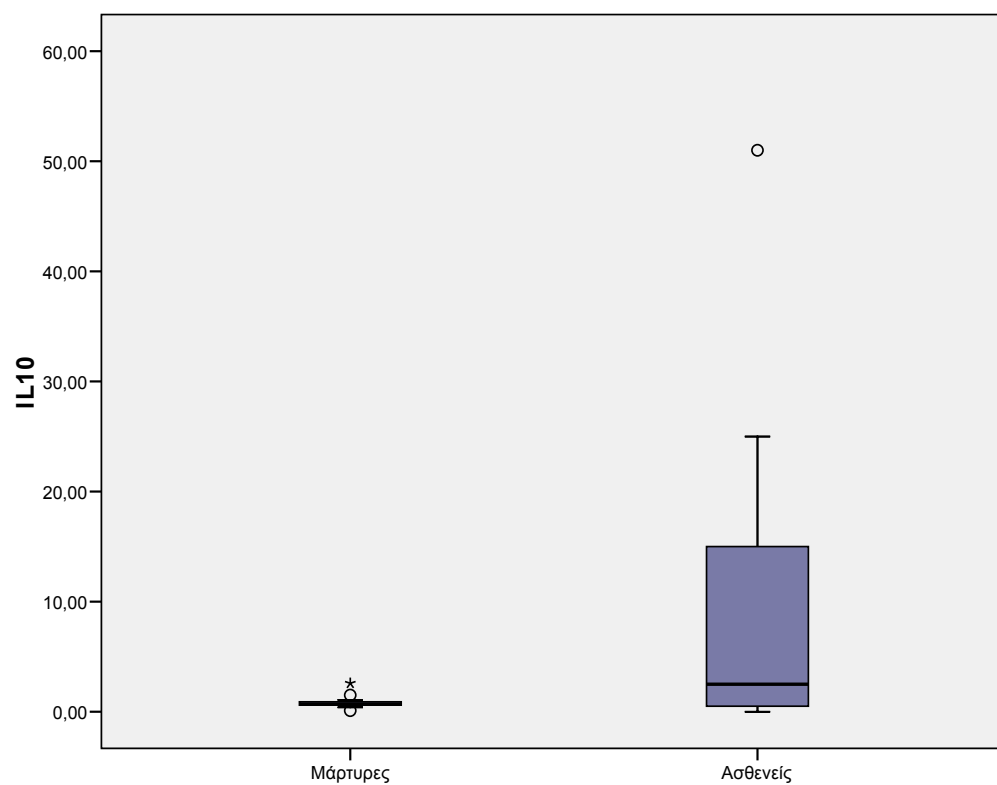
Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζονται οι τιμές IL2 σε ασθενείς και μάρτυρες:



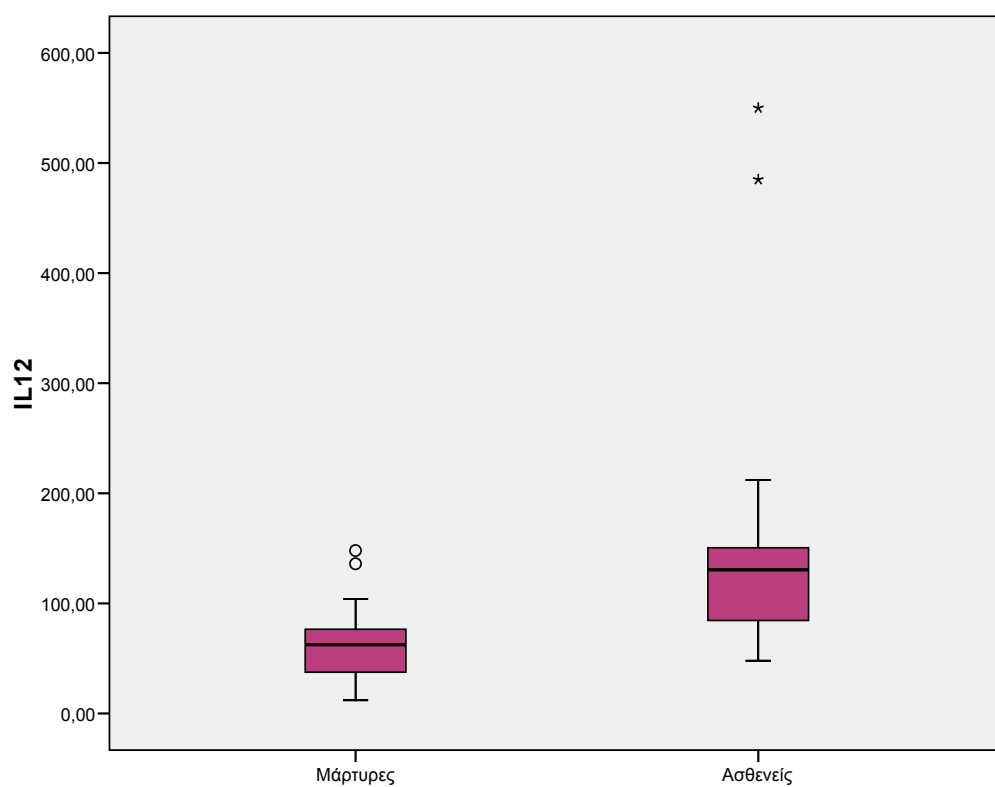
Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζονται οι τιμές IL6 σε ασθενείς και μάρτυρες:



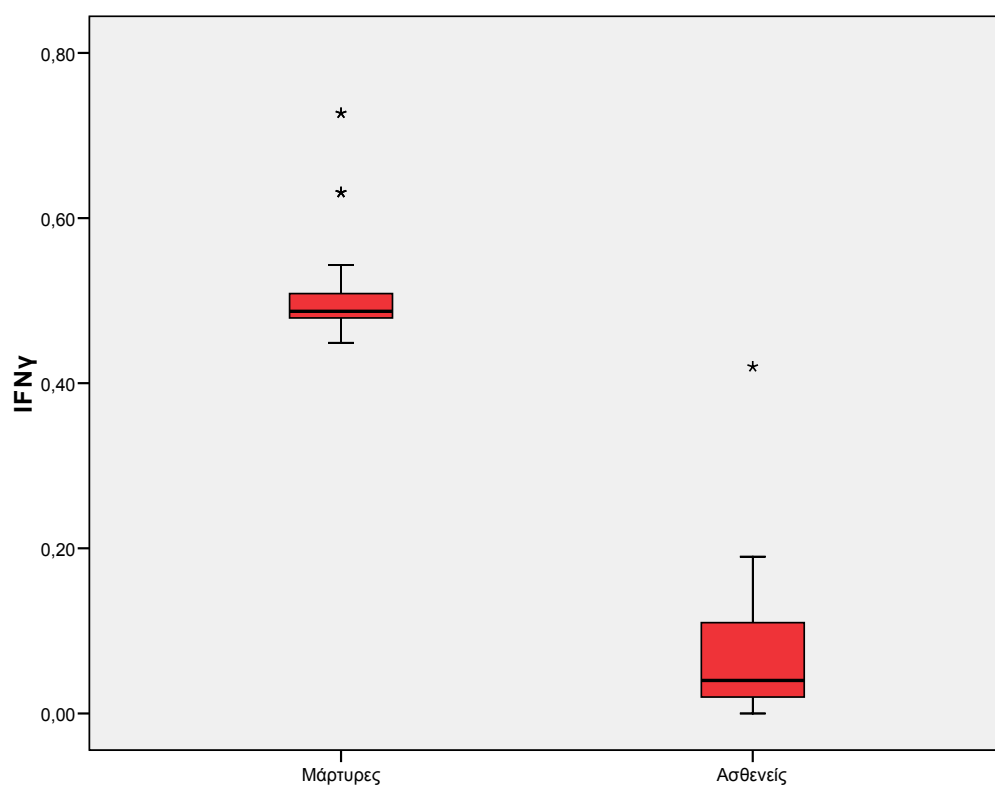
Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζονται οι τιμές IL10 σε ασθενείς και μάρτυρες:



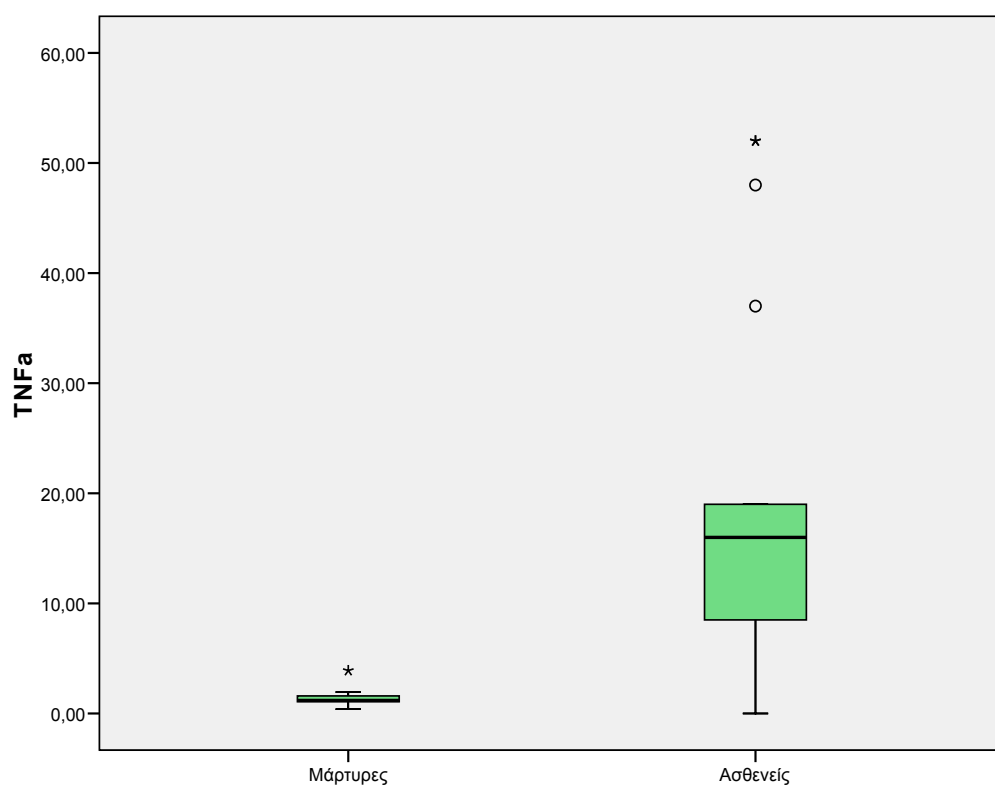
Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζονται οι τιμές IL12 σε ασθενείς και μάρτυρες:



Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζονται οι τιμές IFN γ σε ασθενείς και μάρτυρες:



Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζονται οι τιμές TNFa σε ασθενείς και μάρτυρες:



Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της βιοψίας σε ασθενείς και μάρτυρες:

	Μάρτυρες (N=20)			Ασθενείς (N=20)			
	Mean	SD	Median (int.range)	Mean	SD	Median (int.range)	P*
PAB2	33,0	31,3	30(0-60)	230,0	73,3	200(200-300)	<0,001
MAB1	47,5	40,0	40(5-80)	125,5	90,4	100(55-200)	0,004
PAB1	178,0	108,1	200(100-270)	273,0	83,1	300(300-300)	

*Mann-Whitney test

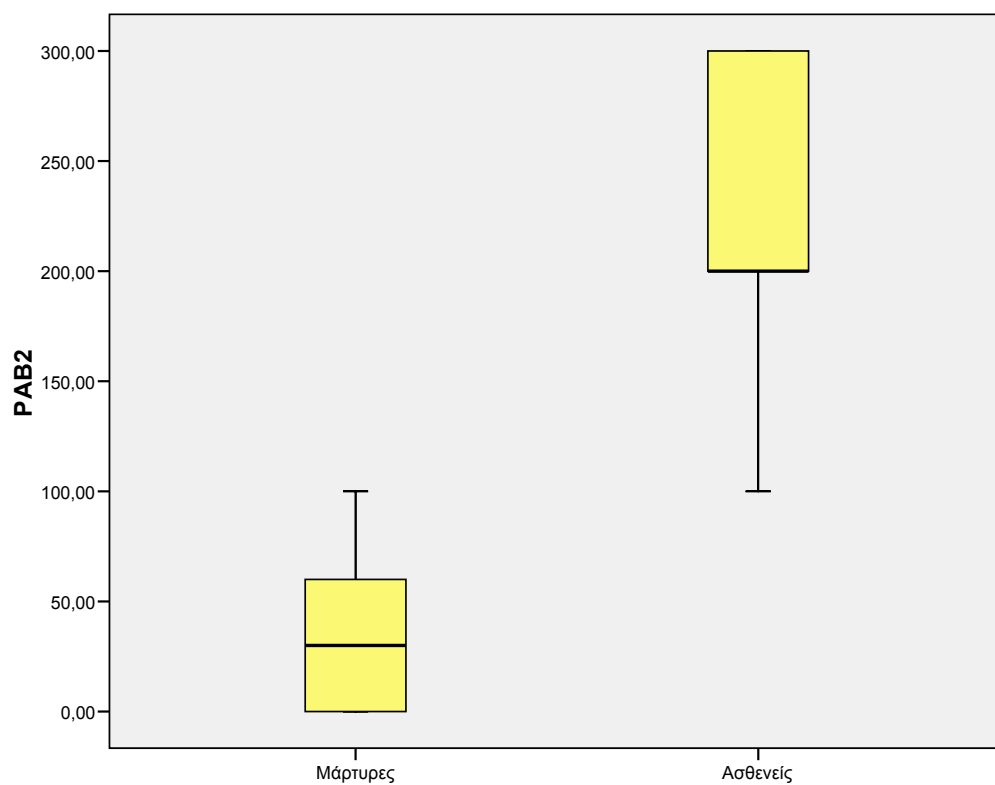
Οι ασθενείς έχουν σημαντικά υψηλότερες τιμές PAB2, MAB συγκριτικά με τους μάρτυρες.

Επειδή οι τιμές PAB1 ήταν σχεδόν σταθερές για τους ασθενείς και ίσες με 300 αναλύθηκαν ως ακολούθως:

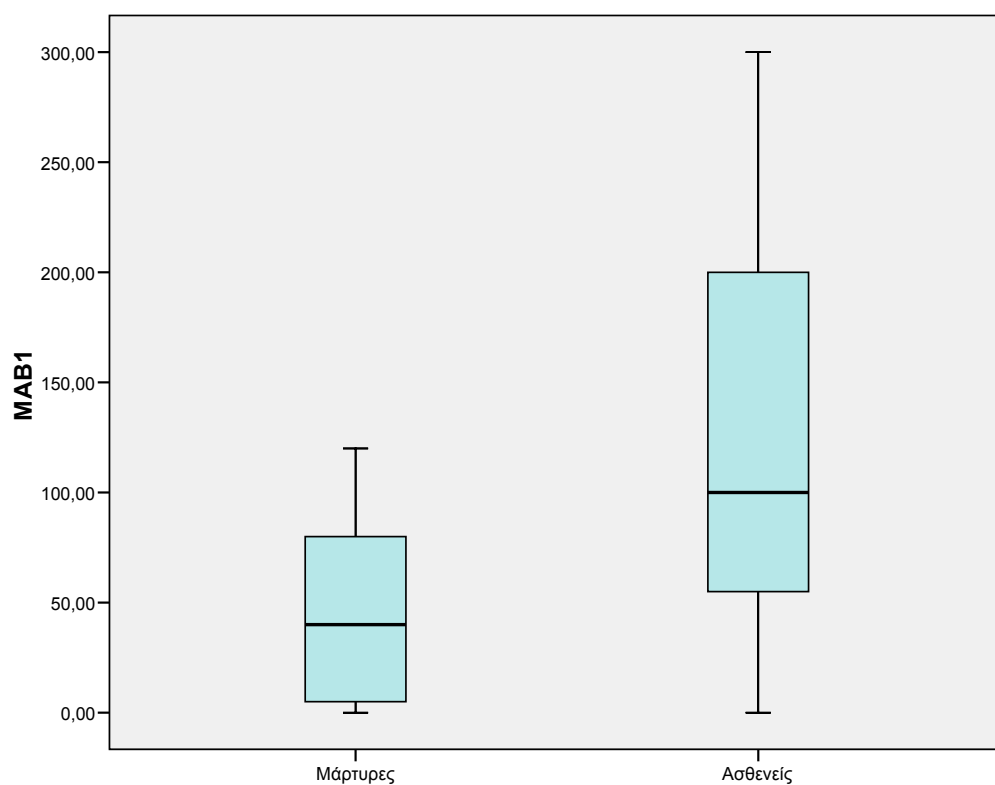
		Μάρτυρες		Ασθενείς		P χ^2 test
		N	%	N	%	
PAB1	<300	15	75	2	10	<0,001
	300	5	25	18	90	

Οι ασθενείς είχαν σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό τιμές PAB1 ίσο με 300 συγκριτικά με τους μάρτυρες.

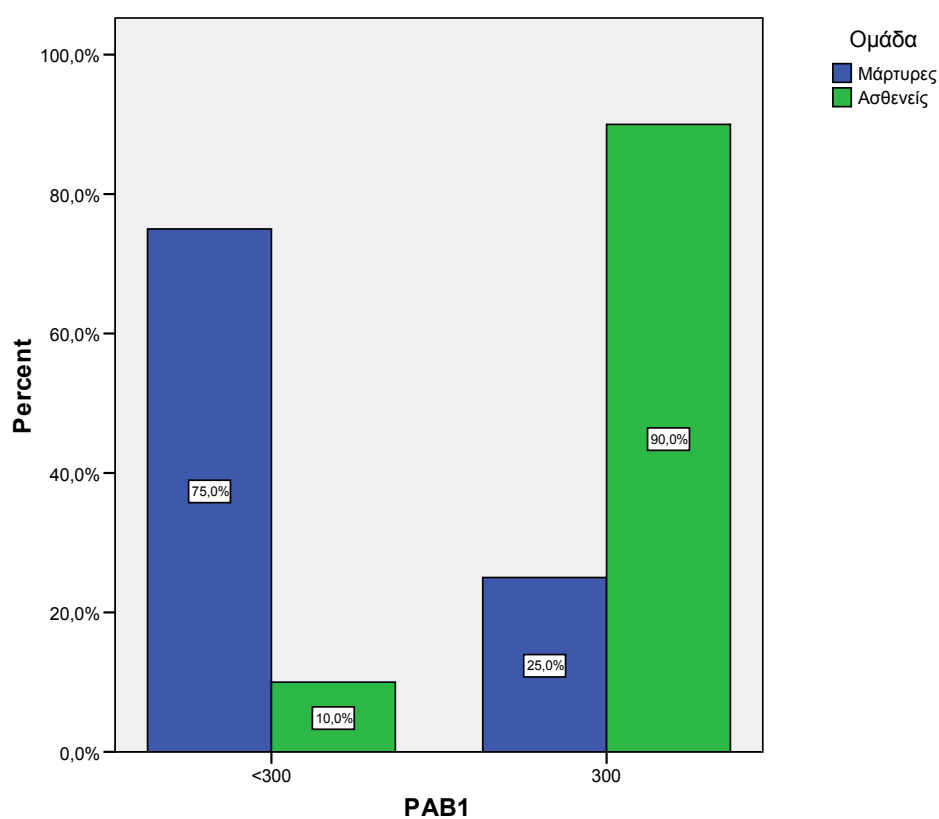
Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζονται οι τιμές PAB2 σε ασθενείς και μάρτυρες:



Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζονται οι τιμές MAB1 σε ασθενείς και μάρτυρες:



Στο ακόλουθο γράφημα παρουσιάζονται τα ποσοστά των ασθενών με τιμές PAB1=300 σε ασθενείς και μάρτυρες:

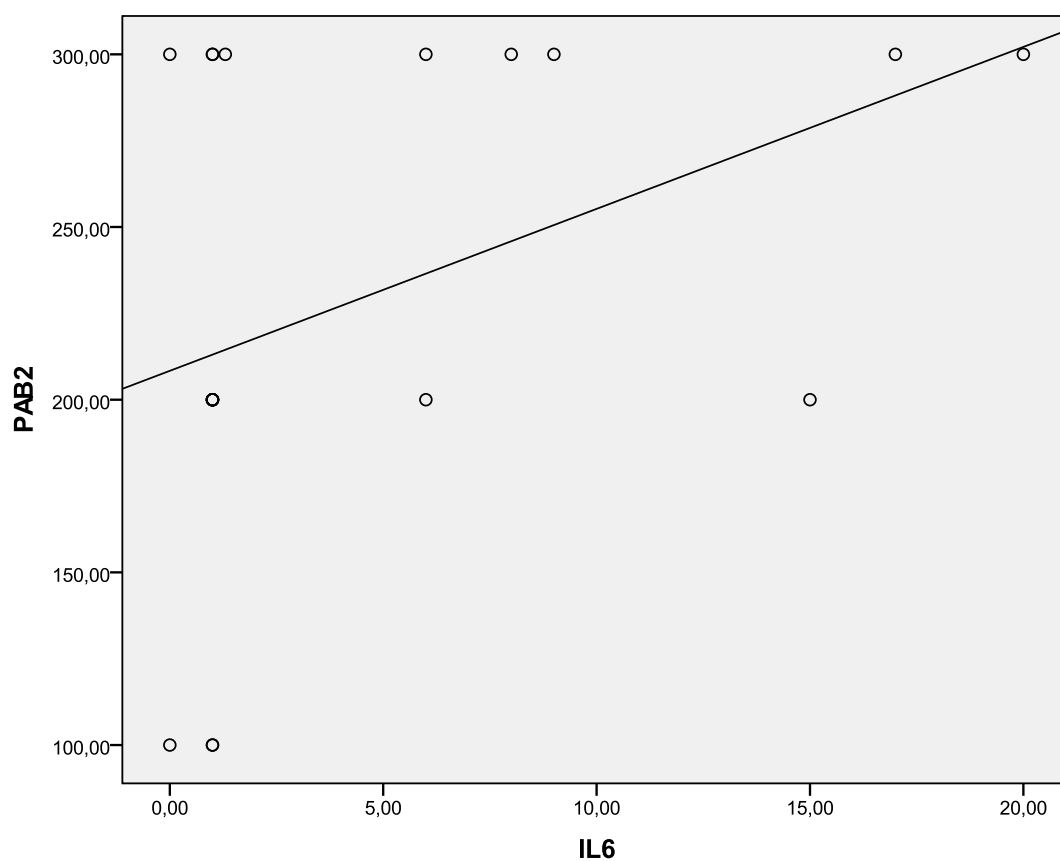


Αντισώματα	ψωρίαση (N=20)	δερματίτιδα (N=20)	κανονική επιδερμίδα (N=10)
MAb1	133.3 + 18.5	47.5 + 8.9	-
PAb1	297.7 + 2.2	191.5+ 23.5	-
PAb2	229.6 + 15.8	36.0 + 8.2	-

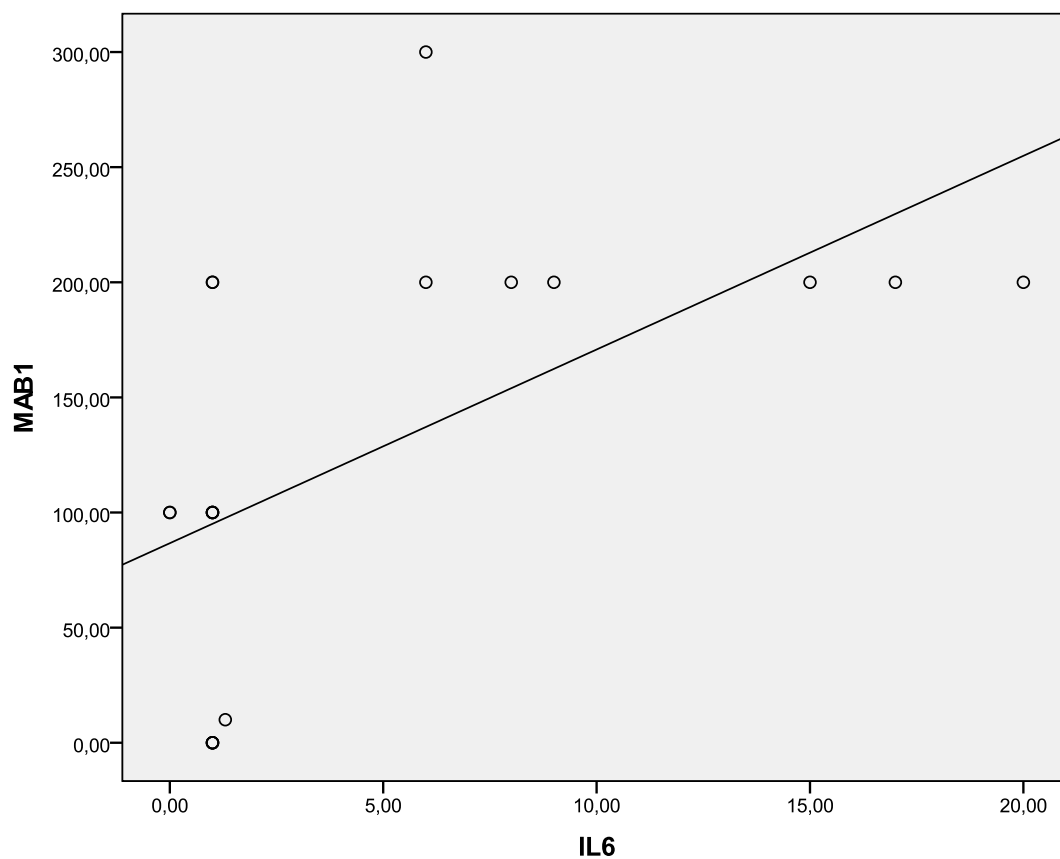
Πίνακας

HIF-1α Immunoreactivity scores (Mean Values + S.E.M)

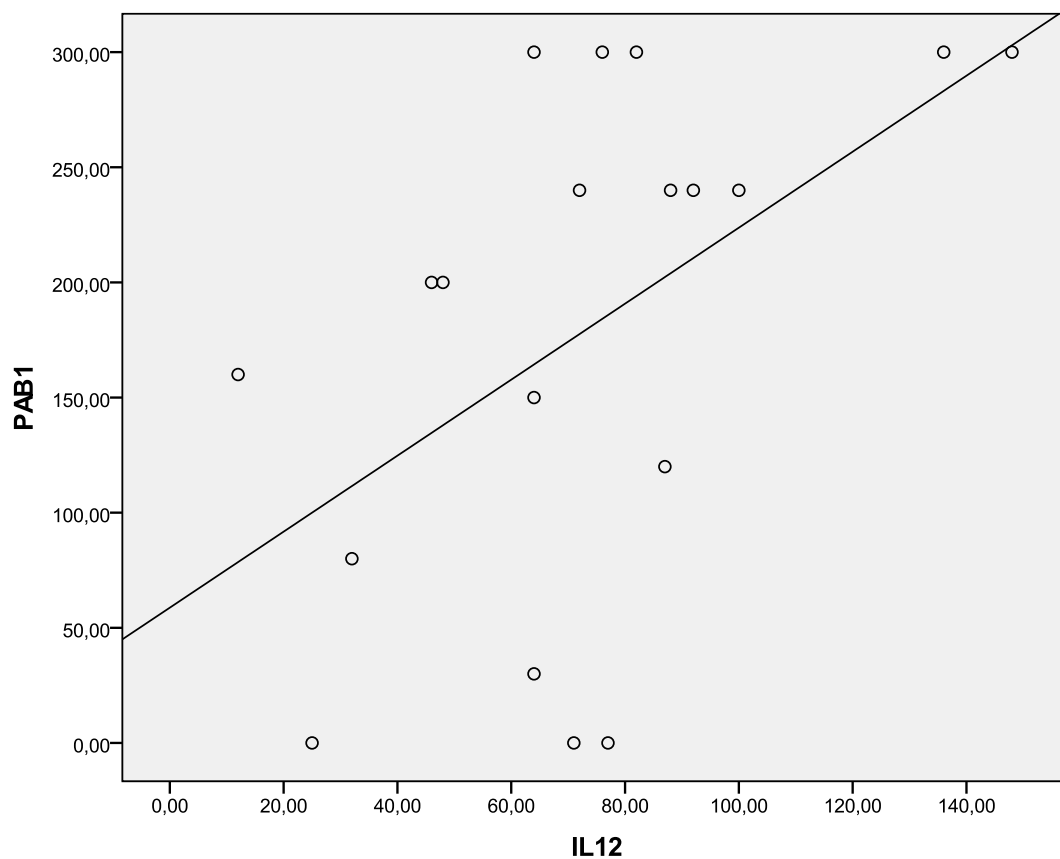
Στο ακόλουθο γράφημα δίνεται η συσχέτιση των τιμών των PAB2 και IL6 των ασθενών.



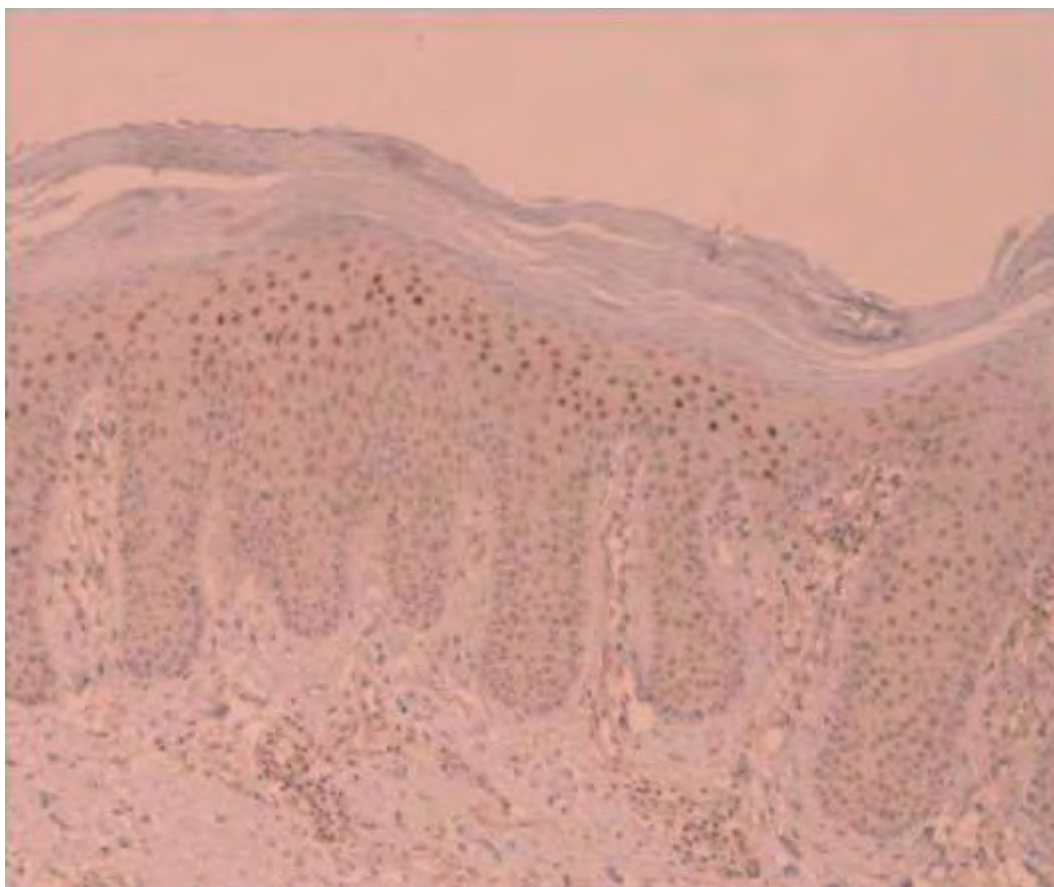
Στο ακόλουθο γράφημα δίνεται η συσχέτιση των τιμών των MAB1 και IL6 των ασθενών.



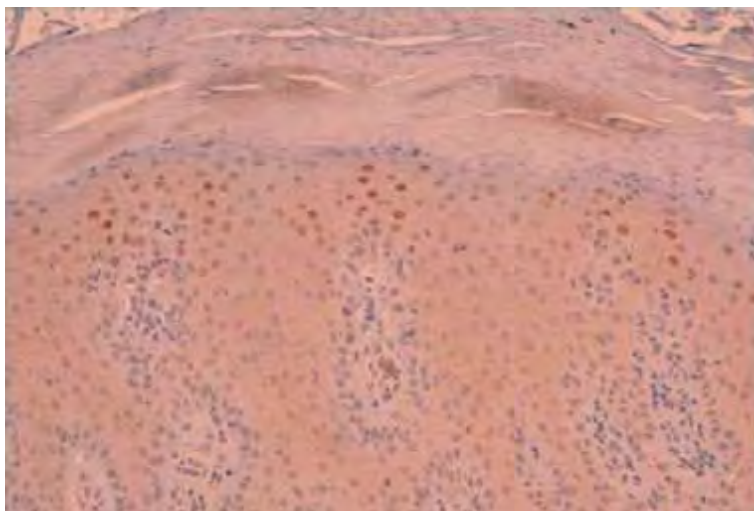
Στο ακόλουθο γράφημα δίνεται η συσχέτιση των τιμών των PAB1 και IL12 των μαρτύρων.



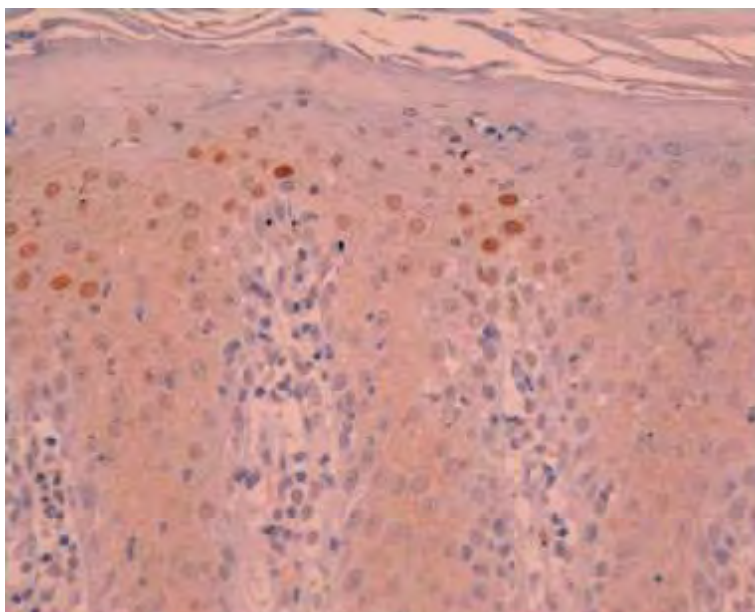
9.3. ΦΩΤΟΓΡΑΦΙΕΣ



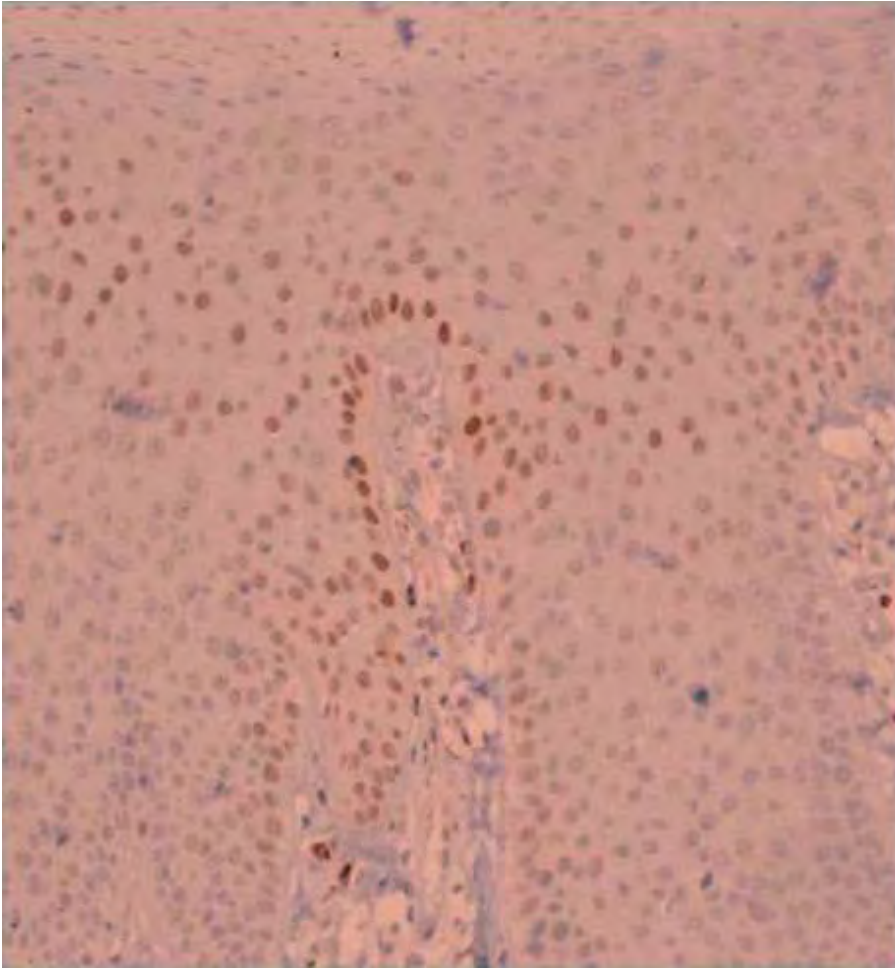
Βλάβη ψωρίασης θετικά χρωματισμένη με αντίσωμα PAb2 (Rabbit polyclonal, University of Thessaly) για τον HIF-1 alpha. Υπάρχει πυρηνική θετική ανοσοϊστοχημική χρώση των κερατινοκυτάρων, εκλεκτικά εκείνων που βρίσκονται πάνω από τις κορυφές των θηλών του χορίου (αρχική μεγέθυνση X200).



Ψωρίαση χρωματισμένη με αντίσωμα MAb1 (clone 54/HIF-1 alpha, BD) για τον HIF-1 alpha. Υπάρχει πιο έντονη ανοσοϊστοχημική χρώση των κερατινοκυττάρων που πρόσκεινται σε μια επιμηκυμένη θηλή (αρχική μεγέθυνση 100x).

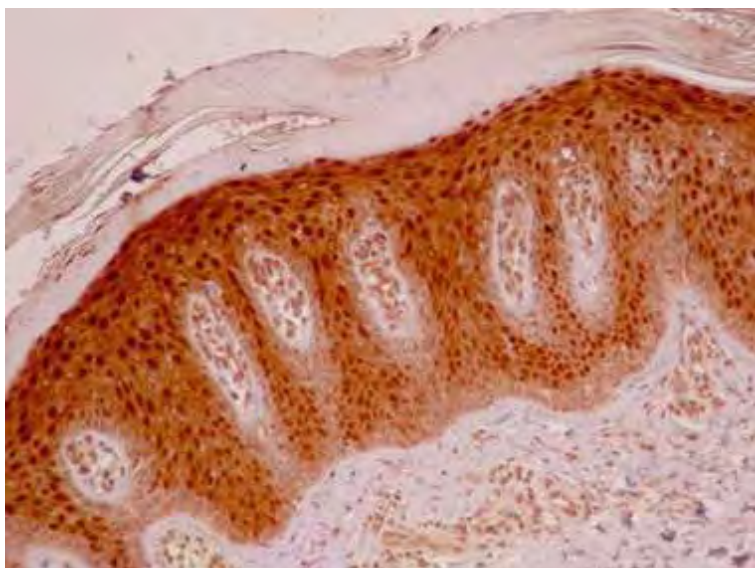


Στην ένθετη εικόνα προσέξτε τη θετική ανοσοϊστοχημική χρώση των κυττάρων που βρίσκονται στην κορυφή μιας φλεγμαίνουσας θηλής. Αυτό το πρότυπο ανοσοϊστοχημικής αντίδρασης ήταν πολύ σπάνιο στην ψωριασιοειδή δερματίτιδα σε αντίθεση με την ψωρίαση; Συγκρίνετε τις εικόνες 3, 4 και 5 (μεγέθυνση 100×, ένθετη 200×).

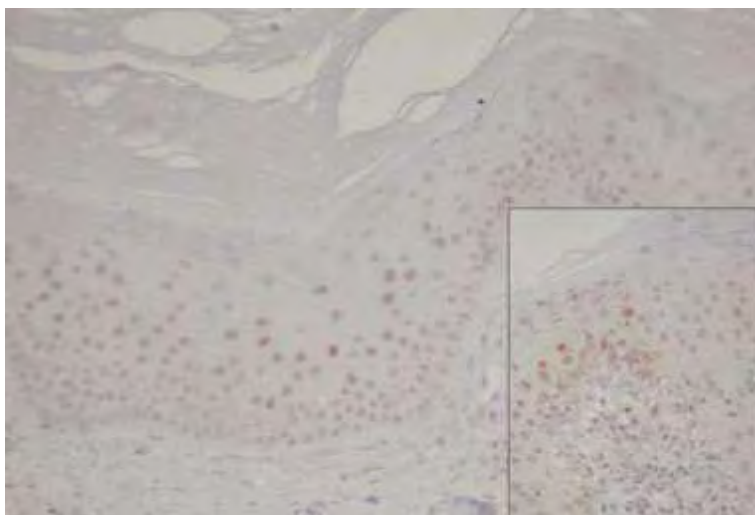


Βλάβη ψωρίασης θετικά χρωματισμένη με αντίσωμα MAb1 (clone 54/HIF-1 alpha, BD) για τον HIF-1 alpha. Υπάρχει εκλεκτική και έντονη θετικότητα στην ανοσοϊστοχημική χρώση των κερατινοκυτάρων που υπέρκεινται κάποιων φλεγμαινουσών θηλών (μεγέθυνση 100x).

ation 100x).



Ψωρίαση χρωματισμένη με αντίσωμα PAb1 (Rabbit polyclonal, Santa Cruz) για τον HIF-1 alpha. Υπάρχει διάχυτη ανοσοϊστοχημική χρώση των κερατινοκυττάρων. Προσέξτε την κυτταροπλασματική ανοσοθετικότητα. Επίσης, προσέξτε ότι η πιο έντονη πυρηνική χρώση εντοπίζεται κοντά στις κορυφές των θηλών (αρχική μεγέθυνση 100x).



Ψωριασιόμορφη δερματίτιδα χρωματισμένη με αντίσωμα PAb2 (Rabbit polyclonal, University of Thessaly) για τον HIF-1 alpha. Προσέξτε τη φτωχή και περιορισμένη ανοσοϊστοχημική θετικότητα λίγων κερατινοκυττάρων στην υπερπλαστική μαλπιγγιανή στιβάδα και όχι απαραίτητα υπέρθεν των θηλών. Συγκρίνετε με την εικόνα 2.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΨΩΡΙΑΣΗΣ

