

Psoriáza je jedna z nejčastějších kožních nemocí, která postihuje okolo 2-3% evropské populace. Její hlavní klinický projev je tvorba charakteristických červených makulózních lézí na kůži. Klíčové patologické znaky psoriatického plaku jsou infiltrace buňkami zánětu, poruchy proliferace a maturace keratinocytů a angiogeneze.

Současné strategie léčby psoriázy se soustředí na navození remise. Jeden z historicky nejstarších, účinných, ačkoliv dodnes pouze empirických léčebných přístupů je Goeckermanova terapie (GT). Ta spočívá v kombinaci topické aplikace uhelného dehtu s následným ozářením UV světlem.

Cílem této práce bylo zkoumat vliv GT na různé ukazatele zánětu a angiogeneze a tak pomoci rozšířit a prohloubit poznatky o jejích mechanismech účinku a terapeutických terčích. Pro monitorování zánětu byly vybrány pentraxiny CRP a PTX3, jako ukazatele angiogeneze pak VEGF, bFGF a endoglin (CD105).

Nemocní a metodiky:

Klinická část práce probíhala na Klinice nemocí kožních a pohlavních FN Hradec Králové. Do souboru pacientů byli zahrnuti jak dospělí, tak dětské psoriatické pacienty. Aktivita nemoci a účinnost léčby byla hodnocena vyšetřujícím dermatologem pomocí PASI skóre. Vzorky venózní krve byly odebrány před terapií a po jejím ukončení při propuštění z oddělení.

Výsledky:

PTX3 a CRP: Cílem první práce bylo zhodnotit vliv GT na hladiny dvou pentraxinů: dlouhého pentraxinu PTX3 a krátkého pentraxinu CRP. Oba pentraxiny jsou považovány za parametry aktivace zánětlivé odpovědi a to jak lokální (PTX3), tak celkové (CRP). Do práce bylo zahrnuto 49 pacientů s chronickou psoriázou. CRP bylo měřeno imunonefelometrií a PTX3 metodou ELISA. Sérové hladiny obou parametrů se po GT významně snížily. Hladiny PTX3 se snížily z $1,92 \pm 0,72$ ng/ml před GT na $1,66 \pm 0,58$ ng/ml po GT ($p = 0,0396$) a hladiny CRP z $4,64 \pm 3,93$ mg/l na $1,66 \pm 0,58$ ($p < 0,0001$). Ve srovnání se zdravými dobrovolníky byly hladiny obou parametrů před GT zvýšené a zůstaly zvýšené i po ukončení terapie. U nemocných psoriázou léčených GT dochází k významnému snížení hodnot PTX3 a CRP.

Chemokiny: Cílem této práce bylo zhodnotit vliv GT na hladiny vybraných proangiogenních chemokinů ENA-78, GRO alfa, IL-8, MCP-1 a RANTES v periferní krvi 22 dětských psoriatických pacientů. Jako kontrolní skupina sloužilo 22 zdravých dětí. Sérové hladiny chemokinů byly stanoveny pomocí techniky membránových proteinových array. Účinnost GT byla vyjádřena jako PASI skóre. GT významně zmenšila aktivitu nemoci. ($p < 0,001$). Sérové hladiny GRO alfa a MCP1 u psoriatických před GT byly významně vyšší než u kontrol. (GRO alfa $p = 0,0128$, MCP1 $p = 0,0003$). Sérové hladiny GRO alfa, MCP1 a RANTES se po GT významně snížily (GRO alfa $p = 0,002$, MCP1 $p = 0,048$, RANTES $p = 0,0131$). Ve srovnání se zdravými dobrovolníky zůstaly hladiny MCP1 zvýšené i po dokončené terapii ($p < 0,0001$). Nalezli jsme tedy významný pokles v některých prozánětlivých, proangiogenních chemokinech po proběhlé GT, zvláště pak MCP1, GRO alfa a RANTES. Tento pokles plazmatických hladin může být odrazem poklesu angiogenní aktivity u psoriázy po GT.

VEGF, bFGF: Cílem této práce bylo zhodnotit vliv GT na angiogenní aktivitu srovnáním sérových hladin VEGF a FGF před a po terapii. VEGF je zásadní proangiogenní faktor. Představuje první krok kaskády angiogenní regulace, je odpovědný za zahájení růstu cév v do

té doby klidové tkáni, tedy zapnutí „angiogenic switch“. bFGF vykazuje synergický účinek s VEGF. Jeho role je však spíše v pozdější fázi již iniciované angiogeneze. Do studie bylo zařazeno 44 pacientů s psoriázou a 40 zdravých dárců krve jako kontrolní skupina. Účinnost GT na aktivitu nemoci byla zhodnocena pomocí PASI skóre. Po terapii došlo k významnému snížení intenzity projevů psoriázy ($p < 0,001$). U pacientů před léčbou byla nalezena významná korelace hladin VEGF a bFGF s PASI skóre. Sérové hladiny VEGF ($329,4 \pm 125,5$ pg/ml) a bFGF ($10,2 \pm 5,04$ pg/ml) u pacientů před léčbou byly významně vyšší než u zdravých dobrovolníků (VEGF $236,4 \pm 55,9$ pg/ml, bFGF $7,3 \pm 3,7$ pg/ml). Sérové hladiny VEGF a bFGF se po GT významně snížily. (VEGF $278,5 \pm 109,9$ pg/ml, FGF $7,78 \pm 4,5$ pg/ml). Hladiny bFGF po terapii se normalizovaly ($p = 0,5723$), naproti tomu hodnoty VEGF zůstaly i po GT vyšší než v kontrolní skupině ($p = 0,0319$). Můžeme říci, že proangiogenní aktivita, která je u angiogeneze výrazná, je významně utlumena po GT terapii.

Endoglin: Cílem poslední práce bylo zhodnotit vliv GT na hladiny solubilního endoglinu (sCD105). Endoglin (CD105) je transmembránový pomocný receptor pro TGF beta, který je exprimován převážně na aktivovaných a proliferujících endotelových buňkách. Je považován za ukazatel neoangiogeneze. Solubilní forma endoglinu, pravděpodobně produkovaná enzymatickým štěpením membránové molekuly, má antagonistickou funkci a její zvýšené hladiny jsou spojeny s rozvojem eklampsie, nemoci těhotných s potenciálně závažnými následky. U psoriatických lézí byla oproti zdravým kontrolám zjištěna zvýšená exprese endoglinu v psoriatických lézích a snižena v kůži psoriatických mimo léze. Hladinami sCD105 u psoriázy se zatím žádná práce nezabývala.

GT výrazně zmírnila tíži probíhající exacerbace nemoci (významný pokles PASI skóre, $p < 0,001$). Sérové hladiny solubilního endoglinu se u pacientů s chronickou psoriázou výrazně snížily po GT. Z $7,85 \pm 2,26$ ng/ml před GT klesly na $7,01 \pm 1,71$ ng/ml ($p = 0,0002$). U nemocných psoriatických lézí byly hladiny sCD105 před GT významně vyšší než u zdravých dobrovolníků ($4,85 \pm 0,95$ ng/ml) ($p < 0,001$) a zůstaly vyšší i po léčbě ($p < 0,001$). Nebyla nalezena žádná korelace mezi hladinami endoglinu (před a po GT) a tíží nemoci (vyjádřené jako PASI skóre).

Závěr:

Ze souhrnu výsledků výše uvedených prací lze dovodit, že GT ovlivňuje patofyziologické mechanismy zapojené v rozvoji psoriázy. Zaznamenali jsme významné změny jak v ukazatelích zánětu, tak angiogeneze. Specifická léčebná modalita, která by cíleně působila na iniciační mechanismy psoriázy a vedla k vyléčení choroby, zatím není známa. Současné terapeutické strategie včetně GT jsou zaměřeny na ovlivnění efektorových mechanismů nemoci, tedy na navození remise a/nebo prevence dalších exacerbací. Zhodnocení vlivu těchto klasických terapií na nově objevené patofyziologické mechanismy může pomoci objasnit společné cesty působení klasických, klinicky účinných terapií a vytipovat možné terapeutické cíle pro vývoj budoucích léčiv.