

## Ο ρόλος του P. Acnes στην ακμή Ανοσολογικοί μηχανισμοί

Π. ΒΕΡΡΑ

Ειδικευμένη Α΄ Κλινικής Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Ανδρέας Συγγρός»

1

### Κοινή Ακμή

Η πιο κοινή δερματική πάθηση

- 80% των ανθρώπων παγκοσμίως, 50 εκ. στην Αμερική

Ιδιαίτερα σημαντική νόσος

- υψηλό κόστος θεραπείας
- οργανικές και ψυχολογικές επιπτώσεις στους ασθενείς

Η παθογένεια πολυπαραγοντική, μη πλήρως διευκρινισμένη

- παράγοντες που συμβάλλουν: θυλακική υπερκερατινοποίηση, υπερβολική παραγωγή σμήγματος, παρουσία του P. Acnes, φλεγμονή

Έντονη ανάγκη για νέες, καλύτερες θεραπείες

- ανάπτυξη αντοχής του P. Acnes μετά μακροχρόνια λήψη αντιβιοτικών
- δυνατότητα του P. Acnes να αντιστέκεται στη φαγοκυττάρωση και να επιβιώνει στα μικροφάγα
- περιορισμοί στη χρήση ισοτρετινοΐνης
- υποτροπή νόσου μετά διακοπή θεραπείας

4

### Ανοσολογικοί Μηχανισμοί

- Χυμική και κυτταρική ανοσία ενεργοποιείται έναντι του P. Acnes
- Τα κερατινοκύτταρα, επιθηλιακά κύτταρα και μονοκύτταρα, σε απάντηση στο P. Acnes, παράγουν:
  - αντιμικροβιακά πεπτίδια (human-β-defensin-2) έναντι του βακτηριδίου
  - φλεγμονώδεις μεσολαβητές που προκαλούν άμεση τοπική φλεγμονή και ιστική καταστροφή

5

### Ανοσολογική δράση του P. Acnes

Το P. Acnes παράγει:

- εξωκυττάρια ένζυμα και μεταβολίτες που επιδρούν άμεσα τοξικά στα κύτταρα του ξενιστή
- προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IL-1β, IL-8, IL-12, TNF-α), με κύριους μεσολαβητές τους TLR-2

2

### Propionibacterium Acnes

- Gram (+) αναερόβιο βακτήριο
- Αποτελεί μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας
- Αποικεί κυρίως τον τριχοσμηγματογόνο θύλακο
- Παίζει ιδιαίτερο ρόλο στην πρόκληση φλεγμονώδους ακμής

6

### TLRs

- Είναι διαμεμβρανικοί υποδοχείς
- Σε κύτταρα μη ειδικής ανοσίας (κυρίως μονοκύτταρα, μακροφάγα, PMN)
- Υπάρχουν 11 διαφορετικοί τύποι στον άνθρωπο
- Διηγείρονται κυρίως από λοιμογόνους παράγοντες:
  - TLR2 από μύκητες, κυτ. τοίχωμα G (+) βακτηριδίων, μυκοβακτηρίδια
  - TLR4 από λιποπολυσακχαρίτες κυτ. μεμβράνης G (-) βακτηρίων
  - TLR8,9 από φαρμακευτικούς παράγοντες (π.χ. ιμικουΐμωδη)
- Ακμή: σε PMN που περιβάλλουν τον τριχικό θύλακο
- Η διέγερση PMN από P. Acnes οδηγεί σε παραγωγή κυτοκινών
- Είναι γνωστό ότι το ρετινοϊκό οξύ καταστέλλει την έκφραση και λειτουργία των TLR2!
- Ακμή, ψωρίαση, άλλες δερματολογικές διαταραχές

7

### Προβληματισμοί στη θεραπεία

- Συνδυασμός θεραπειών (υπεροξειδίου του βενζοϋλίου με ρετινοειδή και τοπικά αντιβιοτικά: προσπάθεια μείωσης της αντοχής του P. Acnes στα αντιβιοτικά)
- Χαμηλές δόσεις αντιβιοτικών (αντιφλεγμονώδης δράση)
- Χαμηλές δόσεις ρετινοειδών (ρύθμιση παραγωγής σμήγματος, αντιφλεγμονώδης και αντιμικροβιακή δράση)
- Εμβόλιο κατά της ακμής που θα ρυθμίζει την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού στο P. Acnes (όχι ακόμα διαθέσιμο)

3

### Ο ρόλος του P. Acnes στην ακμή

- Το P. Acnes είναι σίγουρα σημαντικό στην παθογένεια της ακμής (μείωση του πληθυσμού του βακτηριδίου μετά αντιβιοτική αγωγή βελτιώνει την κλινική εικόνα)
- Ο αριθμός των βακτηριδίων στις βλάβες δε σχετίζεται πάντα με την ένταση των κλινικών συμπτωμάτων
- Είναι όμως το P. Acnes ο αληθινός παθογόνος παράγοντας της ακμής ή η ανοσολογική αντίδραση των ανθρώπινων κυττάρων έναντι του P. Acnes που καθορίζει την εξέλιξη της νόσου;

8

### Propionibacterium Acnes-Ακμή

- Είναι η ισορροπία των ανοσολογικών αντιδράσεων που θα παίξει αποφασιστικό ρόλο στην εκδήλωση ή όχι, σοβαρών ή μη, κλινικών βλαβών ακμής

9

### Σκοπός πειραματικής μελέτης

- Η ευεργετική επίδραση του εμβολιασμού με αδρανοποιημένο P. Acnes στην εξέλιξη της φλεγμονώδους διεργασίας της ακμής

10

### Υλικό και μέθοδος πειραματικής μελέτης I

- Ενήθηκε αποικία ζωντανών οργανισμών P. Acnes ενδοδερμικά στο αριστερό αυτί και καθαρό έκδοχο στο δεξί αυτί των ίδιων ποτυτικών
- 24 ώρες αργότερα, κλινικά υπήρχε έντονη φλεγμονώδης αντίδραση (οίδημα, ερύθημα, σχηματισμός κοκκιώματος) στην πλευρά της ένεσης με το βακτηρίδιο
- Ιστολογικά παρατηρήθηκε έντονη φλεγμονώδης διήθηση στην ομώνυμη πλευρά
- Καθλιεργήθηκε P. Acnes σε άγαρ Βρουκέλλας, υπό αναερόβιες συνθήκες
- Τα βακτηρίδια αδρανοποιήθηκαν στους 600 για 30΄

11 **Υλικό και μέθοδος πειραματικής μελέτης II**

- Το παρασκεύασμα ενέθηκε στο ρινικό βλεννογόνο ποντικών σε 3 δόσεις ανά 3 εβδομάδες
- Στους μάρτυρες ενέθηκε μόνο το έκδοχο ή αντίστοιχο υλικό από *S. epidermidis*
- Στον ορό εμβολιασμένων ποντικών, μετά τον 3ο εμβολιασμό, βρέθηκαν αντισώματα έναντι 2 κύριων στοιχείων του βακτηριδίου (64 και 250 kDa).
- Σε ποντίκια που είχαν εμβολιαστεί και σε μη εμβολιασμένα έγινε πρόκληση με ζωντανά *P. Acnes* (ενδοδερμική ένεση στο αυτί). Συγκρίθηκε το πάχος του αυτιού:
  - Στα μη εμβολιασμένα ποντίκια η αντίδραση ήταν διφασική: 1η ημέρα: 2x, 2η ημέρα: μείωση, 7η ημέρα: 2x, πλήρης υποχώρηση 78 ημέρες αργότερα
  - Στα εμβολιασμένα ποντίκια η αντίδραση ήταν ηπιότερη και παρατηρήθηκε πλήρης υποχώρηση της βλάβης 22 ημέρες αργότερα.
- Είναι γνωστό ότι σε φλεγμονώδη ακμή, σε κύτταρα σημηματογόνων αδένων με *P. Acnes*, ενεργοποιείται η έκφραση των TLR2 υποδοχέων, αυξάνεται η έκφραση γονιδίου και τα επίπεδα IL-8, καθώς και άλλων κυτοκινών



14



*Οξιδιοκυστική ακμή. Πρόκειται για μία μορφή ακμής καταστροφικού τύπου. Τα βαθιά, επώδυνα οζίδια, όταν υποχωρήσουν, καταλείπουν αντισθητικές ουλές.*



*Χηλοειδή από ακμή. Οι βλάβες της ακμής καταλήγουν σε ουλές ενώ άλλες φορές και σε σχηματισμό χηλοειδούς, ειδικά όταν εντοπίζονται στους ώμους και στο πρόσθιο τμήμα του θώρακα. Τα χηλοειδή προκύπτουν και σε περιπτώσεις ακμής ήπιης μορφής.*

12 **Υλικό και μέθοδος πειραματικής μελέτης III**

- Σε μία σειρά θάνατων κυττάρων σημηματογόνων αδένων, «αποικισμένα» με *P. Acnes*, μετρήθηκε ο τίτλος της IL-8 όταν δεν είχε προστεθεί ορός αντισωμάτων έναντι του *P. Acnes* συγκριτικά με παρασκευάσματα που είχαν τον ανωτέρω ορό
- Η IL-8 που παρήγαγαν τα σημηματογόνα κύτταρα ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη όταν είχε προστεθεί ορός αντισωμάτων έναντι του *P. Acnes*
- Η κυτταροτοξική δραστηριότητα του *P. Acnes* μειώθηκε
- Ο πληθυσμός και η επιβίωση του *P. Acnes* δεν επηρεάστηκε
- Άρα ο ορός είχε αντιφλεγμονώδη, αλλά όχι αντιμικροβιακή δράση

13 **Συμπεράσματα μελέτης**

- Θεραπευτικό όφελος θα έχει η προσπάθεια μείωσης της φλεγμονώδους διαδικασίας της ακμής!
- Η παραγωγή φλεγμονωδών παραγόντων (κυτοκινών και μεταλλοπρωτεασών) από το *P. Acnes* γίνεται μέσω ενεργοποίησης των TLR2!
- Το αδρανοποιημένο εμβόλιο κατά του *P. Acnes* ελαχιστοποιεί τη φλεγμονή μέσω αποκλεισμού ενεργοποίησης των TLR2 στα σημηματογόνα κύτταρα. (Αποδείχθηκε in vivo και in vitro)

15 **Περιορισμοί πειραματικής μελέτης**

- Το αδρανοποιημένο εμβόλιο στόχευε όλο το βακτήριο, ίσως είχε χαμηλή ειδικότητα!
- Αναγνώριση συγκεκριμένων αντιγόνων του βακτηριδίου (με γονιδιακές τεχνικές), προσδιορισμός του ρόλου τους στη φλεγμονώδη διαδικασία και σύνθεση εμβολίου έναντι των συγκεκριμένων αυτών αντιγόνων
- Πολλές φορές παρατηρούνται αντισώματα έναντι του *P. Acnes* (σε εξωκυττάρια ένζυμα, κλάσματα κυτταρικού τοιχώματος, κυτταρικής μεμβράνης, διαμεμβρανικές πρωτεΐνες του βακτηριδίου) σε άτομα με σοβαρή ακμή
- Υπάρχουν αντισώματα έναντι του *P. Acnes* που προάγουν την παραγωγή μεσοθαβητών φλεγμονής, έχουν κυτταροτοξική δράση και επιδεινώνουν την κλινική εικόνα!
- Αναγνώριση και χρήση των ωφέλιμων μόνο αντισωμάτων
- Ίσως ορισμένα άτομα δεν παράγουν ικανοποιητικό τίτλο αντισωμάτων στον ορό τους, ή
- Δεν παράγουν τα δύο συγκεκριμένα δραστικά αντισώματα που παρήχθησαν στα ποντίκια
- Τα ποντίκια δεν αποτελούν τέλειο πειραματικό μοντέλο!
- Παράγουν λίγα ή καθόλου τριγλυκερίδια! (είναι γνωστό ότι στον άνθρωπο, λιπίδια του σμήγματος παίζουν ρόλο στη φλεγμονή, ανάπτυξη του *P. Acnes*, γενικά στην παθογένεια της ακμής). Η αντίδραση στο *P. Acnes* είναι αντίστοιχη, αλλά δεν είναι «ακμή»!
- Ποντίκια δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για παραγωγή μαζικών εμβολιασμών

16 **Συμπέρασμα**

- Στη θεραπεία της κοινής ακμής, ικανοποιητική κλινική βελτίωση θα προσφέρουν αντισώματα, ίσως χωρίς αντιμικροβιακό χαρακτήρα, αλλά με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες
- Η ανακάλυψη και χρήση ανοσοολογικών θεραπειών έναντι των TLR2 ή άλλων TLR, θα προσφέρει εναλλακτική, βελτιωμένη θεραπεία στην ακμή!
- Ιδιαίτερα η ανακάλυψη του εμβολίου κατά του *P. Acnes* θα αποτελέσει επανάσταση στη θεραπεία της πιο συχνής δερματικής νόσου!