



## Општи подаци и протокол истраживања

### Назив Пројекта :

УТИЦАЈ ФОТОХЕМОТЕРАПИЈЕ НА ЕКСПРЕСИЈУ ЦИТОКИНА У ПСОРИЈАТИЧНОМ ПЛАКУ

### Кључне речи :

псоријаза, ПУВА терапија, цитокини

## Предмет, садржај и циљ истраживања

### Сажетак:

У патогенези псоријазе од великог значаја је доминација Th1 сета Т лимфоцита , односно повећана експресија интерферон гама (IFN- $\gamma$ ) коју регулишу интерлеукини и то IL-12, IL-18, и у новије време откривени IL-23, IL-27 и IL-17. Фотохемотерапија има добар клинички ефекат код псоријазе али се не зна много о ефекту ове терапије на нивое цитокина у псоријатичним лезијама *in situ*. У раду планирамо да проучимо ефекат PUVA терапије (псорален + UVA ) на ниво IFN- $\gamma$  и цитокина који индукују продукцију IFN- $\gamma$  . Код 15 пацијената са хроничним, стабилним обликом псоријазе планира се увођење PUVA терапије, а експресија цитокина ће се одређивати пре почетка и после завршетка комплетног PUVA третмана *in situ* имунохистохемијском методом. Очекујемо да клиничко побољшање које настаје у већини случајева након примене PUVA терапије у лечењу псоријазе прате и измењене концентрације цитокина који указују на преминање проинфламаторних цитокина (IL-17 и IL-27) и присуство Th-1 и/или Th-17 индукујућих лимфоцита.

### Циљ истраживања:

1. Proceniti захваћеност коже псоријатичним лезијама и тежину обољења на основу PASI скорa («Psoriasis area and severity index») пре почетка и након завршетка комплетног третмана.
2. Имунохистохемијском методом *in situ* одредити концентрације IL-12, IL-18, IL-23, IL-27, IL-17 и IFN- $\gamma$  пре почетка PUVA и након завршеног третмана PUVA терапијом. Истовремено корелирати ниво тих цитокина у серуму и супернатанту (24h и 48h) култура периферних мононуклеарних ћелија.



### Актуелност истраживања

Псоријаза је Т-лимфоцитима посредован аутоимуни поремећај код кога постоји доминација Th-1 ћелија које продукују IFN- $\gamma$ , а продукција је строго контролисана експресијом других цитокина, пре свих IL-12, IL-18 и скоро откривених IL-23 и IL-27. Иако је псоријаза описана пре више од 2000 година болест још увек спада у групу неизлечивих, хроничних и рецидивантних. У терапији псоријазе користи се локална и општа терапија (избор терапије диктира тежина болести), фототерапија -UVB и UVA терапија у виду PUVA терапије и у новије време биолошка терапија која делује на цитокине за које је утврђено да учествују у патогенези псоријазе. Фотохемотерапија (PUVA) има имуномодулаторни ефекат код псоријазе који се карактерише супресијом Th-1 сета у псоријатичној кожи што се клинички манифестује смањењем захваћености коже псоријатичним променама.

У доступној литератури нема много података о концентрацији поменутих цитокина у псоријатичној кожи након примене фотохемотерапије. Мишљења смо да би боље познавање дешавања на нивоу ћелија код псоријазе омогућило увођење бољих терапијских метода.

### Предмет и опис истраживања, задаци, методологија, очекивани резултати

1. У истраживање ће бити укључено 15 пацијената оболелих од псоријазе. Код испитаника ће се искључити системска терапија четири недеље, а локална терапија две недеље пре њиховог укључивања у студију.
2. На основу PASI скара проценићемо интензитет еритема, степен индурације, јачину десквамације и површину захваћеност коже, а пацијенте ћемо класификовати на основу «seven-point scale»: 0- без промена на кожи, 1- скоро без промена на кожи, 2- блага форма, 3- блага до умерена форма, 4-умерена форма, 5- умерен до тежак облик болести, и 6- тежак облик псоријазе. Клиничку проверу пацијента радићемо пре и након завршетка PUVA третмана.
3. Пре започињања PUVA терапије код свих испитаника урадићемо стандардне лабораторијске анализе, ЕКГ и кардиолошки преглед, рендгенски снимак плућа и преглед офталмолога.
4. Два сата пре излагања UVA зрацима (320-400 nm) пацијенти ће рег ос узимати Psoralen (8 metoksi-psoralen) који представља линеарни изомер фурукумарина и делује као фотосензибилизатор. Узимаће 0,6-0,8 mg/kg ТТ. Општа PUVA терапија примењиваће се у почетној дози од 1 J/cm<sup>2</sup>, са постепеним повећањем дозе за 0,5 J/cm<sup>2</sup>. Сваки ће имати 20 третмана.
5. Пре и након завршеног протокола PUVA терапије узимаћемо биопсију са псоријатичног плака и in situ ћемо одређивати експресију цитокина (IL-12, IL-18, IL-23, IL-27, IL-17 и IFN- $\gamma$ ) уз помоћ имунохистохемијске методе. Истовремено ћемо корелирати ниво тих цитокина у серуму и супернатанту (24h и 48h) култура мононуклеарних ћелија пре и након завршеног PUVA третмана.



Планирана студија је експериментално-клиничка.

### **Очекивани резултати студије**

1. Очекујемо да у биоптираном материјалу добијеног са псоријатичног плака након примене фотохемотерапије буде измењена експресија INF- $\gamma$  и/или IL-17 и IL-23 у односу на експресију у псоријатичном плаку пре примене PUVA терапије.
2. Очекујемо да концентрације свих испитиваних цитокина (IL-12, IL-18, IL-23, IL-27, IL-17 и INF- $\gamma$ ) буде измењена *in situ* након завршетка PUVA терапије.
3. Очекујемо да интензитет кожних лезија након примене PUVA терапије буде смањен.

### **Значај истраживања**

Планирани пројекат има за циљ да да бољи увид у дешавање на нивоу ћелија код оболелих од псоријазе, дешавања која последично доводе до манифестације оболења. О експресији цитокина пре и после PUVA терапије која има имуномодулаторни ефекат нема много података у доступној литератури. Мишљења смо да би боље познавање дешавања на нивоу ћелија код псоријазе омогућило увођење бољих терапијских метода, пре свега терапије цитокинима којом би се деловало на сам узрок оболења, а не као досадашњом терапијом којом се делује на последице интерћелијских дешавања.

### **Руководилац пројекта:**

проф. др Слободан Јанковић

### **Главни истраживач:**

асс. Ана Равић Николић

### **Ангажовани истраживачи:**

асс. Слободанка Митровић

Сузана Поповић, истраживач-сарадник

асс. Гордана Радосављевић