



International Investigative Dermatology Meeting 2013: Новости и перспективы современной дерматологии

Международная конференция исследовательской дерматологии (International Investigative Dermatology Meeting) – одно из наиболее значимых событий в современной медицинской науке, которое проводится раз в пять лет. В этом году мероприятие состоялось в г. Эдинбурге, столице Шотландии. В рамках конференции ученые со всего мира представили результаты исследований и перспективные методики лечения сложных дерматологических патологий: псориаза, экземы, атопического дерматита, болезни Дарье, лимфомы и меланомы кожи.

Президент International Investigative Dermatology Meeting, профессор Александр Энк поздравил участников с началом наиболее престижного форума в сфере дерматологии и пожелал продуктивной работы и приятного общения в кругу коллег. Эти слова были адресованы и делегатам из Украины.

По приглашению Европейского общества дерматологических исследований (European Society of Dermatological Research, ESDR) и благодаря поддержке ПАО «Фитофарм» Украина была представлена на конференции делегацией в составе президента Украинской ассоциации врачей дерматологов, венерологов и косметологов, заведующего кафедрой кожных и венерических болезней Национального медицинского университета (НМУ) им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Виктора Степаненко, профессора кафедры кожных и венерических болезней НМУ им. А.А. Богомольца, доктора медицинских наук Бориса Когана, профессора кафедры дерматовенерологии и косметологии ФПО Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктора медицинских наук Олега Проценко, маркетинг-менеджера рецептурной группы препаратов ПАО «Фитофарм» Сергея Коноваленко.

В ходе работы конференции делегаты из Украины приняли участие в симпозиуме «Кожный канцерогенез», в рамках которого рассматривались генетические аспекты малигнизации клеток кожи. Особый интерес у слушателей вызвал доклад С. Serre и L. Bergeron «Анализ генов и микроРНК, вовлеченных в дифференциацию кератиноцитов», посвященный молекулярно-генетическим механизмам развития и дифференцировки клеток кожи с участием гена TP63. Формированием и функционированием эпидермиса кожи управляют динамические и хорошо скоординированные процессы пролиферации, дифференцирования и самообновления клеток. Эти процессы частично регулируются транскрипционными факторами, которые активируют и подавляют экспрессию отдельных генов. Ген TP63 кодирует транскрипционный белковый фактор p63 – один из ключевых регуляторов эпидермального дифференцирования. При нокауте обоих аллелей гена TP63 наблюдаются резкое уменьшение пула эпителиальных стволовых клеток и пренатальная или постнатальная гибель эмбрионов (мышь) вследствие полного отсутствия кожи и других эпителиальных тканей. Белок p63 экспрессируется исключительно в клетках эпителиального происхождения (эмбриональных и зрелых). В гене p63 очень редко обнаруживаются мутации, гораздо чаще он подвергается амплификации, что вызывает гиперэкспрессию белка p63. Повышенное количество белка p63 детектируется как в базальных клетках, так и в более дифференцированных, иногда по всей толщине эпителия. Если отсутствие p63 при нокауте кодирующего гена приводило к отсутствию развития эпителиальных тканей, то обратный паттерн по типу гиперэкспрессии часто наблюдается в случае предраковых заболеваний. Интересен тот факт, что в воспаленном эпителии экспрессия белка p63 не отличалась от таковой в нормальной ткани. В некоторых исследованиях интенсивность гиперэкспрессии прямо коррелировала с выраженностью дисплазии, при этом в других работах не удавалось выявить подобной закономерности. Таким образом, если разницы в экспрессии p63 при предраковом состоянии и плоскоклеточном раке не выявлено, то сам факт гиперэкспрессии p63 может служить онкомаркером на ранних стадиях канцерогенеза, что представляет бесспорный научный интерес.

В интактном эпителии в основном экспрессируется ΔNp63α, изоформа p63 без N-терминального домена трансактивации. Изоформа p63 с N-терминальным доменом трансактивации (TAp63) функционирует как активатор транскрипции генов-мишеней, а ΔNp63α является его антагонистом – репрессором, то есть может функционировать как онкоген. Гиперэкспрессия ΔNp63α в исследованиях ассоциировалась с увеличенным риском

развития плоскоклеточного рака, особенно в течение первых 3 лет наблюдения. На фоне одновременной экспрессии ΔNp63α, подоплатина и наличия воспалительных клеток у 61% больных с лейкоплакией в течение 5 лет развился рак.

Проведенные исследования также показывают прямую связь между ΔNp63α и регуляторными микроРНК. Так, ΔNp63α является ингибитором микроРНК-138, 181a, 181b, 130b. МикроРНК представляют собой класс эндогенных, не кодирующих белок малых РНК. Это регуляторные молекулы, ингибирующие процессы трансляции с помощью расщепления матричной РНК. В недавних экспериментах было показано, что микроРНК, связываясь с мРНК генов-мишеней и таким образом выключая работу отдельных генов, играют важную роль в регуляции активации генов, контролируя такие ключевые функции клеток, как жизнеспособность, пролиферация и апоптоз, регулируя клеточный цикл. Супрессия микроРНК является одним из механизмов клеточной пролиферации, осуществляемым ΔNp63α, а избыточная супрессия, вызванная гиперэкспрессией p63 и его изоформ (в частности, ΔNp63α), приводит к неконтролируемой клеточной пролиферации. Таким образом, дальнейшее изучение этих процессов представляет огромный интерес, поскольку p63 и микроРНК могут служить маркерами для диагностики рака кожи. Что немаловажно, вышеуказанные механизмы представляют собой потенциальную молекулярную мишень для разработки методов противоопухолевой терапии.

В докладах, посвященных проблеме лечения угревой болезни, внимание аудитории акцентировалось на том, что в стандартах лечения данной патологии в большинстве развитых стран мира в качестве препарата выбора указана азелаиновая кислота. Она оказывает умеренный цитостатический и кератолитический эффекты: тормозит деление эпидермальных клеток и нормализует процессы ороговения в клетках выводного протока сальных желез. Еще одно важное свойство азелаиновой кислоты – антибактериальное действие, выраженное в отношении прежде всего Propionibacterium acnes, которые участвуют в образовании акне, а также Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus и др. Антибактериальное действие препарата реализуется как на поверхности кожи, так и в сальных железах, а длительное применение азелаиновой кислоты не вызывает формирования резистентности микроорганизмов. Противовоспалительное действие азелаиновой кислоты реализуется через ингибирование клеточной оксидоредуктазы, уменьшение метаболизма нейтрофильных гранулоцитов и выработки ими свободных радикалов, которые являются факторами, участвующими в развитии воспалительного процесса. Азелаиновая кислота также угнетает рост и активность аномальных меланоцитов, которые играют роль в развитии гиперпигментации.

! Современные мировые тенденции находят отражение в лекарственных средствах производства ПАО «Фитофарм». В частности, уже сегодня украинские врачи и пациенты могут использовать высокоэффективный и безопасный препарат азелаиновой кислоты для лечения акне и угревой болезни по доступной цене – Азогель.

Продуктивный научный диалог был инициирован докладом L.A. Beck, D. Thaci, J.D. Hamilton «Системное лечение распространенного атопического дерматита с помощью моноклональных антител к интерлейкину 4Rα».

Атопический дерматит сегодня относят к группе иммуноопосредованных дерматозов. Один из главных патогенетических признаков атопического дерматита – повышение уровня общего иммуноглобулина E (IgE) и специфических IgE-антител, которые вырабатываются В-лимфоцитами вследствие стимуляции их интерлейкином-4. Основным источником продукции

интерлейкина-4 являются Т-хелперы 2 типа (Th2). Именно с миграцией активированных Th2 связывают локальное воспаление при атопическом дерматите. Исследование миграции лимфоцитов потребовало более четкого понимания механизмов биохимической регуляции этого процесса. Так, хемокины и их рецепторы – важные компоненты-регуляторы, обеспечивающие миграцию клеток. Хемокин TARC, при активации избирательно влияющий на миграцию Th2 к очагу воспаления, принадлежит к подсемейству CC и играет важную роль в механизме привлечения клеток Th2, несущих CC-хемокиновые рецепторы типа 4 (CCR4), к аллергическим повреждениям. Хемокин TARC наряду с общим иммуноглобулином E в настоящее время служит биомаркером атопического дерматита и прямо коррелирует с тяжестью заболевания.

Человеческие моноклональные антитела к α-цепи рецептора интерлейкина-4 способны блокировать рецепторы интерлейкинов 4 и 13, таким образом угнетая Th2-опосредованное иммунное воспаление, которое служит ключевым фактором в патогенезе атопического дерматита. Эффективность данного метода наблюдалась в двойном слепом плацебо контролируемом исследовании, в которое были включены 37 взрослых пациентов с атопическим дерматитом. Участники получали препарат подкожно в дозе 150 и 300 мг/нед в течение 4 нед. В течение всего срока лечения и 8 нед после последней дозы исследователи наблюдали за уровнем биомаркеров, ассоциированных с активностью атопического дерматита: общего иммуноглобулина E, хемокина TARC, лактатдегидрогеназы. Быстрое снижение уровней TARC (>70% от исходного) наблюдалось у пациентов, получавших препарат в дозе 300 мг; этот эффект сохранялся в течение месяца после введения последней дозы. Уровень общего IgE снижался в группе, участники которой получали исследуемый препарат в дозе 300 мг (23,9%), в то время как у больных в группе плацебо этот показатель возрос (на 41,7%). Снижение общего IgE наблюдалось уже к концу 2-й недели исследования и стойко удерживалось в течение всего периода наблюдения. В основной группе также отмечалось снижение уровня лактатдегидрогеназы на 12%, в то время как в группе плацебо этот показатель возрос на 2,6%. Таким образом, применение в течение 4 нед моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-4 по сравнению с терапией плацебо сопровождалось достоверным снижением основных биомаркеров, ассоциированных с Th2-воспалением и активностью атопического дерматита у взрослых, что открывает новые перспективы в патогенетическом лечении этого заболевания.

К сожалению, несмотря на положительные результаты исследования, роль подобных препаратов в терапии воспалительных заболеваний кожи остается спорной, а широкое применение в Украине – недоступным. Использование топических стероидов, к которым относится и метилпреднизолон ацепонат, по-прежнему является основной терапевтической опцией. Будучи диэфиром, метилпреднизолон ацепонат обладает высокой липофильностью, благодаря чему быстро проникает через роговой слой кожи. Попадая в дерму, под влиянием содержащихся там эстераз препарат подвергается деэтерификации с образованием метилпреднизолон-17-пропионата. Метилпреднизолон-17-пропионат по сравнению с метилпреднизолон ацепонатом и дексаметазоном связывается со стероидными внутриклеточными рецепторами соответственно в 2,4 и 1,4 раза сильнее. Процесс биоактивации метилпреднизолон ацепоната в коже при воспалении происходит значительно быстрее, чем в норме.

! Таким образом, изначально малоактивный препарат, не оказывая существенного антипролиферативного действия на клетки непораженной кожи, начинает проявлять сильное противовоспалительное действие преимущественно в очаге воспаления за счет образования активного метаболита. Проникновение метилпреднизолон ацепоната и его метаболитов из кожи в кровь является несущественным, период полувыведения – непродолжительным, а связывание с транскортином – достаточно значительным, что определяет минимальные системные побочные эффекты при высокой эффективности препарата.

Подготовила Мария Маковецкая

