

DYNAMICZNY MODEL PRZEWIDYWANIA LECZENIA ŁUSZCZYCY PRZY UŻYCIU ŚWIATŁA NIEBIESKIEGO

Omówienie artykułu:

A Dynamic Model for Prediction of Psoriasis Management by Blue Light Irradiation

Zandra C. Félix Garza*, Joerg Liebmann**, Matthias Born**, Peter A.J. Hilbers*,
Natal A.W. van Riel*

*Department of Biomedical Engineering, Eindhoven University of Technology,
Eindhoven, Netherlands

**Philips Technologie GmbH, Innovative Technologies, Aachen, Germany
Frontiers in Physiology, 2017, 8: 28.

WSTĘP

Łuszczyca zwyczajna jest chroniczną dermatozą zapalną, która dotyka około 2–3% światowej populacji. Badania sugerują, że światło niebieskie (blue light – BL) może zmniejszać nasilenie tej choroby. Łuszczycę charakteryzują hiperproliferacja i zmniejszone zróżnicowanie keratynocytów skóry, co widoczne jest w obrębie obszarów zajętych zmianami. Na obszarach tych występuje również długotrwałe zapalenie wywołane przez komórki układu odpornościowego, takie jak limfocyty T i komórki dendrytyczne. Przy odpowiedniej dawce i długości fali światło niebieskie zmniejsza proliferację keratynocytów i hamuje ich różnicowanie. Dodatkowo, naświetlanie światłem niebieskim zmniejsza także aktywność komórek dendrytycznych. Te działania tłumaczą pozabiegowy spadek nasilenia zmian i zmniejszenie grubości naskórka łuszczycowego. Nadal jednak mechanizmy leżące u podstaw zabiegu nie są w pełni poznane. Przypuszcza się, że wpływa on korzystnie na zmiany łuszczycowe poprzez zmniejszenie zdolności proliferacyjnej keratynocytów.

W wynikach dostępnych badań klinicznych obserwuje się duże wahania. Mogą być one spowodowane różnicami w głównych parametrach leczenia, takich

jak jego długość (dni), zastosowana dawka (J/cm^2) oraz intensywność (mW/cm^2). Dodatkowo według różnych badań zabieg może być wykonywany z różną intensywnością. Pomimo wszystkich potencjalnych kombinacji parametrów leczenia i ich wpływu na jego skuteczność znaczenie zmian parametrów napromieniowania BL na dynamikę keratynocytów wciąż nie jest poznane. Ponadto w literaturze nie zdefiniowano jasnych wytycznych dotyczących leczenia łuszczycy z użyciem światła niebieskiego.

Obecnie w leczeniu łuszczycy wykorzystuje się fototerapię z użyciem światła UV. Jest ona efektywna, jednak niesie ze sobą ryzyko uszkodzeń DNA, a co za tym idzie: powstania nowotworu skóry. W porównaniu z tą metodą fototerapia z użyciem BL nie jest toksyczna dla komórek. Światło UV absorbowane jest przez DNA, powoduje jego uszkodzenia, śmierć komórek i w efekcie remisję zmian łuszczycowych. Światło niebieskie absorbują natomiast flawonoidy i porfiryny, co powoduje zmniejszenie zdolności proliferacyjnych i tym samym korzystne efekty leczenia łuszczycy. Ze względu na nietoksyczność i korzystne efekty działania użycie BL zamiast światła UV wydaje się atrakcyjną alternatywą. Nadal jednak potrzebne jest określenie konkretnych wy-

tycznych leczenia łuszczycy metodą fototerapii światłem niebieskim.

Biorąc pod uwagę fakt, że szczegóły mechanizmu fototerapii BL w leczeniu łuszczycy nadal nie są w pełni wyjaśnione, wydaje się, że odpowiednie do ich analizy jest zastosowanie metod obliczeniowych (używano ich już wcześniej do przewidywania zachowań komórkowych i efektów fototerapii UV). Podejście to może pomóc zrozumieć procesy zachodzące w naskórku po napromieniowaniu światłem niebieskim i poszerzyć wiedzę specjalistów dotyczącą efektów regulacyjnych wywołanych przez BL na dynamikę keratynocytów.

W opisywanym badaniu wykorzystano podejście *in silico* (wykonane czynności – badania – zostały przeprowadzone za pomocą komputera). W celu oceny, czy czasowe zmniejszenie hiperprolifracji keratynocytów może wyjaśnić wynik fototerapii światłem niebieskim, użyto modelu, który dokładnie opisywał odpowiedź komórek na terapię. Symulacje te zasugerowały, że obserwowany spadek proliferacji keratynocytów był wystarczający, aby zmniejszyć grubość naskórka i nasilenie zmian łuszczycowych. Terapia nie powodowała jednak remisji choroby, niezależnie od parametrów leczenia, a jedynie pozabiegową poprawę. W badaniu, przy różnych zmiennych, wykazano, że metoda jest najskuteczniejsza przy zastosowaniu długiego czasu leczenia i wysokich dawek promieniowania.

MATERIAŁ I METODY

W celu opisanego leczenia łuszczycy przy użyciu światła niebieskiego wdrożono model obliczeniowy (BLISS). Definiuje go zestaw 12 równań różniczkowych zwyczajnych. BLISS opracowano w oparciu o obserwacje fenomenologiczne dotyczące zmniejszonej proliferacji i zwiększonego zróżnicowania keratynocytów pod wpływem BL, konkretnie przy długości fali 453 nm.

Model obliczeniowy

W przeciwieństwie do światła UV światło niebieskie nie powoduje apoptozy komórek podawane w dawkach poniżej 500 J/cm². W zamian wpływa ono na proliferację i różnicowanie się keratynocytów, co wydaje się kluczowym procesem. Model BLISS został stworzony na podstawie pracy Zhang i wsp. (2015), opisują-

cej efekty terapii łuszczycy światłem UV. Główną różnicą między modelami są mechanizmy wpływające na kinetykę keratynocytów.

Model BLISS zakłada, że łuszczycę można określić w modelu binarnym, gdzie keratynocyty wykazują tylko 2 rodzaje fenotypów: zdrowy lub chory. Zakłada również, że obydwa typy współlistnieją i oddziałują na siebie w naskórku. Dzięki takiemu podziałowi możliwe jest zastosowanie 12 równań różniczkowych zwyczajnych wobec keratynocytów. Zestaw tych równań opisuje kinetykę keratynocytów w 6 fazach podziałów zarówno w fenotypie zdrowym, jak i chorym. Fazy obejmują komórki macierzyste, komórki progenitorowe, komórki hamujące wzrost, komórki warstwy kolczystej, komórki warstwy ziarnistej oraz korneocyty. Równania natomiast obejmują procesy komórkowe takie jak proliferacja, różnicowanie, apoptoza i łuszczenie. W obrębie proliferacji wyróżniono także 3 różne podziały komórkowe: samoproliferacja, w której powstają 2 identyczne siostrzane komórki, podział asymetryczny, w którym powstaje jedna komórka siostrzana i druga na kolejnym etapie proliferacji, oraz podział symetryczny, w którym obydwie powstałe komórki są na kolejnym poziomie różnicowania.

Wdrożenie modelu i analiza wyników

Model stworzony został w Matlab (The Mathworks INC.). Do rozwiązania równań różniczkowych użyto algorytmów pakietu ODE typu ode15s. Model BLISS pozwalał na stosowanie promieniowania światłem niebieskim w sposób pulsacyjny i ciągły.

Model BLISS obliczał gęstość komórek w trakcie zabiegu oraz po nim dla obydwu populacji keratynocytów. Wyniki można było porównać bezpośrednio do wyników badań *in vitro*. Większość wyników podana została jako wskaźniki PASI lub LPSI (Local Psoriasis Severity Index; LPSI opisuje względną zmianę całkowitej gęstości keratynocytów).

WYNIKI

Regulacja proliferacji keratynocytów jako kluczowy element mechanizmu fototerapii światłem niebieskim

Najpierw przeanalizowano (*in silico*) wszystkie możliwe zmiany wywołane proliferacją i różnicowaniem

keratynocytów. Z analizy wynikało, że przesunięcie wyłączenie parametrów związanych z symetrycznym i asymetrycznym podziałem keratynocytów proliferacyjnych nie powodowało spadku w przestrzeni proliferacyjnej. Ponadto zmiana parametrów podziału powodowała znaczne zwiększenie szybkości różnicowania, co odbijało się w zwiększonej gęstości komórek progenitorowych w przedziale proliferacyjnym i wszystkich komórkach poza przedziałem. Modyfikacja szybkości samoproliferacji keratynocytów prowadzi do spadku proliferacji i wzrostu różnicowania komórek w przedziale proliferacyjnym, bez nierealistycznego wzrostu zdolności różnicowania keratynocytów.

Czasowy spadek zdolności proliferacyjnej keratynocytów zmniejsza nasilenie zmian zapalnych w łuszczycy

Wyniki opisane w poprzedniej sekcji sugerowały, że obserwacje keratynocytów najlepiej opisane były przez model, w momencie gdy pod wpływem światła niebieskiego zmniejszona była szybkość samoproliferacji wszystkich komórek macierzystych i progenitorowych. Symulacje przeprowadzone w tych samych warunkach *in vitro* pokazały podobny efekt przy zastosowaniu światła niebieskiego w dawkach 33, 66 i 100 J/cm². Przeprowadzone symulacje porównywano z badaniem klinicznym Pfaff i wsp., w którym mierzono u pacjentów z łuszczycą LPSI, po naświetlaniu zmian światłem pulsacyjnym niebieskim [dawka 90 J/cm² przez 12 tygodni z niską (100 mW/cm²) lub wysoką (200 mW/cm²) intensywnością]. Podczas 4 pierwszych tygodni pacjenci poddawani byli leczeniu codziennie, a przez kolejne 8 tygodni – 3 razy tygodniowo. Wyniki symulacji z użyciem modelu BLISS pokazały podobne wyniki na skali LPSI do wyników badań klinicznych. W odniesieniu do wyników symulacji przeprowadzonych dla badań eksperymentalnych i klinicznych udowodniono, że spadek proliferacji odgrywa kluczową rolę w zabiegach z użyciem światła niebieskiego.

Aby ocenić wpływ zmian proliferacji i innych parametrów modelu na wynik leczenia, zastosowano analizę wielu parametrów wrażliwości. Jednak zmiany tych parametrów nie wpływały równomiernie na wszystkie populacje keratynocytów. Niektóre dotyczyły tylko zdrowych populacji, podczas gdy inne miały

wpływ na populacje chore. Na gęstość keratynocytów w zmianach łuszczycowych wpływ ma przede wszystkim szybkość proliferacji zdrowych i chorych komórek progenitorowych. Skala LPSI użyta do oceny wspomnianych wyżej 12 parametrów wykazała, że chore komórki progenitorowe są bardzo wrażliwe na zmiany szybkości proliferacji tych samych, zdrowych komórek. Ten parametr, wraz z szybkością proliferacji chorych komórek macierzystych i progenitorowych, bezpośrednio wiązał się z dawką, intensywnością i czasem naświetlania zastosowanego leczenia.

Na podstawie analizy wrażliwości potwierdzono, że zmniejszenie zdolności proliferacji pod wpływem światła niebieskiego bezpośrednio wpływa na wszystkie populacje keratynocytów. Przeprowadzono również symulację zabiegu z podziałem na 2 sekcje, z której pierwsza stanowiła zabiegi przeprowadzane codziennie, a druga – 3 razy tygodniowo. Model obliczył, że gęstość wszystkich populacji keratynocytów spadła po powtarzających się zabiegach z użyciem BL. Jednak gęstość chorych populacji keratynocytów pozostała na stosunkowo wysokim poziomie po całkowitym czasie leczenia w porównaniu z gęstością populacji zdrowych keratynocytów. Z tego powodu nie przewidziano znaczącej poprawy zmian łuszczycowych.

Metoda terapii światłem niebieskim z długim czasem trwania leczenia i wysokimi dawkami

Model przewidział, że regulowanie populacji hiperproliferacyjnych keratynocytów przejściowo przyczynia się do leczenia łuszczycy. Pokazał również, że schematy leczenia używane w symulacjach mają bezpośredni wpływ na przewidywany efekt. Obserwacja ta pokrywała się z dużymi odchyleniami wyników dostępnych badań klinicznych. W związku z tym Félix Garza i wsp. przebadali wpływ każdego parametru leczenia na skuteczność podejścia terapeutycznego. Wyniki pokazały znaczne zmniejszenie gęstości chorych keratynocytów podczas ciągłego naświetlania BL w porównaniu z rzadszą częstotliwością napromieniowywania. Co więcej wydaje się, że im dłuższy jest czas naświetlania podczas jednego zabiegu, tym niższe są finalne wartości na skali LPSI. Ponadto model BLISS obliczył, że większą skuteczność leczenia osiągnięto, zwiększając liczbę zabiegów wykonywanych codziennie.

Zbadano również, czy ten sam trend odnosi się do trybu napromieniania (tryb ciągły lub pulsacyjny). Średnia intensywności jest w obydwu przypadkach taka sama, natomiast intensywność szczytowa różni się. Pfaff i wsp. zbadali *in vivo* wpływ niskich i wysokich pików intensywności przy zastosowaniu pulsacyjnego światła niebieskiego na skórze ze zmianami łuszczycowymi. Zaobserwowali oni niewielkie różnice pomiędzy grupami o niskim i wysokim pikie intensywności. W modelu BLISS zarówno wysokie, jak i niskie piki zachowywały się podobnie. W związku z tym przeprowadzono symulację dla małej i dużej gęstości mocy w trybach ciągłym i pulsacyjnym, biorąc pod uwagę 12-tygodniową terapię i 4-tygodniową pozabiegową obserwację przy średniej dawce 90 J/cm^2 i średniej intensywności 50 mW/cm^2 (dla obu trybów napromieniania). Nie zaobserwowano różnic między trybami naświetlania ani między różnymi szczytowymi wartościami gęstości mocy. W związku z tym model sugerował, że nie intensywność, a czas trwania decydował o skuteczności leczenia.

Oprócz czasu i intensywności naświetlania dawka jest kolejnym ważnym parametrem mającym wpływ na leczenie. Symulacje przeprowadzone dla dawek od 0 do 750 J/cm^2 , przy leczeniu trwającym 12 tygodni, przewidywały, że dawki wynoszące zaledwie 45 J/cm^2 będą prowadziły do obniżenia wartości LPSI. Co więcej, przy dawkach między 200 a 500 J/cm^2 obserwowano punkt wysycenia. Przy dawkach równych lub większych niż 500 J/cm^2 spadek na skali LPSI był jeszcze większy, co wiązało się z cytotoksycznością światła niebieskiego przy tak wysokich dawkach. Całkowite wyleczenie łuszczycy nie zostało osiągnięte przy użyciu niecytotoksycznego światła niebieskiego. Jedynie przy dawkach powyżej 500 J/cm^2 osiągnano wynik, w którym większość komórek macierzystych była zdrowa.

DYSKUSJA

Światło niebieskie o długości fali 420 i 453 nm stanowi skuteczną terapię łuszczycy bez powodowania efektów ubocznych. Model BLISS sugeruje, że zmniejszenie zdolności keratynocytów do proliferacji skutecznie wywołuje przejściowe zmniejszenie nasilenia łuszczycy. Co więcej model przewiduje, że systemy leczenia o długim czasie trwania i wysokiej dawce dają najbar-

ziej optymalny wynik. Stanowi on szybkie i elastyczne narzędzie, które uwzględnia wiele parametrów leczenia. Opisywana metoda stanowi ramy dla dalszych badań nad mechanizmem leżącym u podstaw fototerapii BL i leczeniem łuszczycy. Jest to pierwszy model, który analizuje zmiany spowodowane napromieniowaniem światłem niebieskim na dynamikę keratynocytów.

Z badań eksperymentalnych wiadomo, że BL zmniejsza zdolność proliferacji keratynocytów i innych typów komórek w mechanizmie hamowania ich różnicowania. Nie jest jednak jasne, jak dokładnie te zmiany są wywierane na procesy komórkowe keratynocytów.

Mogłoby się wydawać, że w celu jak najlepszego opisu efektu fototerapii BL na proliferację i różnicowanie zwiększenie wskaźników asymetrycznego i symetrycznego podziału powinno wystarczyć, aby osiągnąć podobne obserwacje jak te opisane w badaniach *in vitro*. Jednak bezpośrednie zwiększenie częstotliwości podziału komórek proliferacyjnych powinno wiązać się ze zmniejszeniem szybkości samoproliferacji wszystkich keratynocytów w przedziale proliferacyjnym. W ten sposób uwzględniony zostaje zarówno wzrost różnicowania, jak i spadek proliferacji keratynocytów poddanych fototerapii. Analizy opisywane w badaniu pokazały, że modyfikacja szybkości podziału nie odzwierciedla w sposób właściwy zdolności proliferacyjnej komórek. Dodatkowo przekłada się na wysokie piki gęstości komórkowej komórek progenitorowych i komórek niedzielących się, co jest biologicznie nieprawdopodobne. Jednak zmniejszenie wyłącznie szybkości proliferacji wpływa na różnicowanie i zdolność proliferacyjną keratynocytów obserwowanych doświadczalnie. Wynikiem tego podejścia jest przejściowy spadek szybkości proliferacji komórek, a co za tym idzie: wyższe różnicowanie, co przekłada się na miejscowy spadek nasilenia choroby. Z analizy wrażliwości jasno wynikało, że parametry proliferacji miały największy wpływ na końcową gęstość komórek i poprawę łuszczycy leczonej fototerapią BL.

Poprzednie modele fototerapii, w szczególności podejścia oparte na promieniowaniu UV, dawały efekt terapeutyczny, wywołując silną apoptozę keratynocytów. Ten czasowy wzrost częstotliwości apoptozy prowadzi do fazy remisji, charakteryzującej się niższą całkowitą gęstością komórek po zabiegu w porównaniu do gęstości początkowej. W modelu BLISS apoptoza nastę-

powołała dopiero w dawkach cytotoksycznych. Kluczową różnicą w podejściu do fototerapii UV i BL (*in silico*) są mechanizmy zachodzące u ich podłoża takie jak różnice między długością absorbowanego światła i fotoakceptorami. W przeciwieństwie do światła UV, BL nie powoduje uszkodzeń DNA, a prowadzi do uwolnienia tlenu azotu i reaktywnych form tlenu, które modyfikują proliferację i różnicowanie komórek. Klinicznie objawia się to zmniejszeniem nasilenia zmian łuszczykowych.

Model BLISS jest stabilny, dzięki czemu może posłużyć do badań nad zdrowymi i chorymi stanami skóry. W opisywanym badaniu Féliz Garza i wsp. wykazano, że pomimo iż blaszka łuszczykowa jest podczas zabiegu wyleczona, efekt nie utrzymuje się na stałe. Po zabiegu stan skóry wracał z czasem do stanu początkowego (*in silico*). Wydaje się, że brak remisji choroby spowodowany był mechanizmem leżącym u podstaw zabiegu. Zwiększenie apoptozy keratynocytów niesie ze sobą zmniejszenie gęstości komórkowej bez względu na ich proliferację i szybkość różnicowania. Efekt ten powoduje zmianę gęstości komórek macierzystych ze stanu chorobowego do stanu zdrowego. Zmiana szybkości proliferacji i zróżnicowania keratynocytów pod wpływem napromieniowania BL wpływa jedynie na szybkość ich apoptozy (przy wysokich dawkach promieniowania). Tak więc efekt fototerapii BL jest mniej widoczny w porównaniu z efektem leczenia promieniowaniem UV. Niemniej jednak możliwe jest, że w mechanizm leżący u podstaw zabiegu fototerapii BL w leczeniu łuszczycy zaangażowane mogą być inne czynniki, związane z układem immunologicznym. Uwzględnienie ich w modelu mogłoby potencjalnie wpłynąć na poprawę wyglądu skóry i całkowitą remisję choroby.

Model BLISS obejmuje odpowiednie parametry leczenia, takie jak dawka, czas, intensywność i tryb promieniowania. Pozwala to na dokładne zbadanie wpływu tych parametrów na leczenie łuszczycy. Nie ma wielu badań klinicznych, które koncentrują się na ocenie skuteczności leczenia przy użyciu określonych kombinacji parametrów. Istnieją tylko dwie prace uwzględniające porównanie długości fali (Weinstabl i wsp. 2011 oraz Kleinpenning i wsp. 2012) i wyłącznie jedna skupiająca się na ocenie wysokiej oraz niskiej intensywności promieniowania pulsacyjnego (Pfaff i wsp. 2015). Podsumowując, nadal nie powstały globalne wy-

tyczne dotyczące przebiegu leczenia łuszczycy za pomocą światła niebieskiego.

Jednym z celów badania z użyciem modelu BLISS było określenie wpływu parametrów leczenia BL na regulację keratynocytów w łuszczycy. Uzyskane wyniki sugerują, że długość terapii i zastosowana dawka, a nie intensywność napromieniowania, może potencjalnie determinować skuteczność leczenia. Symulacje dla różnych czasów trwania leczenia pokazały, że algorytmy o długim okresie leczenia i powtarzanie zabiegów wydają się najskuteczniejsze w leczeniu łuszczycy. Symulacje zastosowane w szerokim zakresie dawek promieniowania wykazują ujemną korelację między dawką a końcową wartością LPSI. Pomimo tego nadal nie określono jeszcze wartości progowej promieniowania. W tym celu powinno się przeprowadzić kolejne badania *in vitro* oraz *in vivo*. Jeżeli chodzi o metodę promieniowania, istnieje jedno badanie, w którym użyto metody pulsacyjnej (Pfaff i wsp. 2015), oraz szereg badań, w których użyto metody ciągłej (Maari i wsp. 2003, Weinstabl i wsp. 2011, Kleinpenning i wsp. 2012). Porównanie efektów badań pozwala sądzić, że obydwie metody są jednakowo skuteczne w leczeniu tej dermatozy.

Powinno się wykonać kolejne badania na modelu BLISS w celu określenia, czy fototerapia BL działa tak samo na prawidłowo i nieprawidłowo proliferujące keratynocyty. Jedynym potencjalnie niosącym efekty podejściem jest izolowanie keratynocytów ze skóry łuszczykowej (Aasen i Belmonte, 2010) po napromieniowaniu jej BL. W przyszłości można uzyskać bardziej precyzyjne zalecenia z modelu BLISS poprzez wdrożenie analizy optymalizacji leczenia. Wyniki badania wykazały, że długość leczenia ma zasadnicze znaczenie w zmniejszeniu nasilenia zmian łuszczykowych, jednak w literaturze nadal brakuje informacji opisujących bezpośredni wpływ długości naświetlania i ekspozycji komórek na światło niebieskie. Temat ten wymaga dalszych badań. Powinno się również ocenić wpływ światła niebieskiego na długotrwałe leczenie zmian i ich nawrót.

PODSUMOWANIE

Podsumowując, badanie pokazuje, że regulacja zdolności proliferacji keratynocytów jest kluczowym procesem determinującym leczenie łuszczycy z użyciem

BL. Biorąc pod uwagę rosnące zainteresowanie zastosowaniem światła niebieskiego w leczeniu zapalnych stanów skóry, ustalenie wytycznych dotyczących napromieniowania wydaje się mieć duże znaczenie. Model BLISS stanowi elastyczne narzędzie do badania mecha-

nizmu leżącego u podstaw fototerapii BL, formułowania cennych zaleceń i opracowywania skutecznych wytycznych dla fototerapii BL.

opracowanie: Agnieszka Szmurło

Piśmiennictwo

dostępne w redakcji

KOMENTARZ

lek. med. Aleksandra Znajewska-Pander, prof. dr hab. n. med. Waldemar Placek
Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii
Klinicznej, Wydział Nauk Medycznych, Miejski Szpital Zespolony, Uniwersytet
Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Łuszczyca jest przewlekłą chorobą zapalną skóry, na którą choruje około 1–3% ogólnej populacji. Pierwotnym wykwitem w łuszczycy jest czerwona grudka pokryta srebrną łuską. Grudki mogą zlewać się w tarczki. Zmiany chorobowe mają kształt monetowaty lub plackowaty, a wraz z postępem choroby zlewają się, przypominając geograficzne kształty na skórze. Wykwity zlokalizowane są najczęściej w okolicy łokci, kolan, skóry w odcinku krzyżowo-lędźwiowym kręgosłupa, szpary międzypośladowej i owłosionej skóry głowy. Łuszczyca jest schorzeniem o złożonym patomechanizmie, podstawową rolę w powstawaniu choroby odgrywają zjawiska immunologiczne. Należy wspomnieć, że wśród skomplikowanych procesów istotne znaczenie mają m.in. nadmierna proliferacja oraz zaburzenia różnicowania się keratynocytów. Postępowanie w łuszczycy obejmuje leczenie miejscowe, ogólne oraz fototerapię. Zawsze należy stosować terapię, która powoduje jak najmniej efektów niepożądanych przy maksymalnej skuteczności. Dotychczas za najbezpieczniejszą metodę leczenia uważało się naświetlanie UV. Natomiast w monografii autorstwa Zandra i wsp. przedstawiono obiecującą terapię zmian łuszczycowych światłem niebieskim.

Badacze w swojej pracy podjęli próbę usystematyzowania wiedzy wykorzystywanej w terapii łuszczycy światłem niebieskim (BL) o długości fali 453 nm. Dodatkowo porównali mechanizm działania terapii światłem niebieskim z dotychczas powszechnie stosowaną fototerapią UV. Do potwierdzenia wyższości BL nad fototerapią UV wykorzystali model obliczeniowy BLISS.

Autorzy, co nie pozostaje bez znaczenia, przeanalizowali patomechanizm działania światła niebieskiego w leczeniu łuszczycy. Zaznaczyli, że fototerapia z wykorzystaniem UV może powodować szybki efekt terapeutyczny w połączeniu z uszkodzeniem DNA i w efekcie skutkować powstaniem nowotworów skóry. Jednocześnie potwierdzono, że BL nie powoduje apoptozy komórek w dawkach poniżej 500 J/cm² w przeciwieństwie do światła ultrafioletowego. W tym przypadku ustępowanie zmian łuszczycowych związane jest z takimi procesami, jak malejąca pod wpływem naświetlania zdolność do proliferacji keratynocytów, pochłanianie BL przez flawonoidy i porfiryny znajdujące się w skórze oraz obserwowany podczas naświetlania wzrost wytwarzania tlenku azotu (NO). Wspomniane procesy wpływają na różnicowanie keratynocytów, pro-

wadząc jedynie do zmniejszenia proliferacji keratynocytów, a nie do ich obumierania.

Pomijając zalety fototerapii światłem niebieskim, można zadać pytanie dotyczące konkretnych wytycznych, którymi moglibyśmy się posługiwać, planując leczenie BL. Niestety nadal nie określono wartości progowej promieniowania ani ostatecznego wpływu długości naświetlania i ekspozycji komórek na światło niebieskie. Wiadomo natomiast, że nie intensywność, a czas trwania i dawka decydują o skuteczności leczenia; udowodniono też pozytywny wpływ zastosowania kombinacji światła LED 453 nm i 635 nm (światło czerwone) lub 590 nm (światło żółte) w leczeniu łuszczycy. Takie połączenie powoduje głębszą penetrację światła w głąb skóry oraz lepsze działanie przeciwzapalne, powodując widoczną poprawę w zakresie zmian skórnych i brak skutków ubocznych terapii.

W Klinice Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej w Ol-

sztywnie często proponujemy pacjentom chorującym na łuszczycę naświetlanie lampami LED emitującymi światło niebieskie. Stosujemy od 2 do 3 naświetlań zmian chorobowych w tygodniu po 30 minut światłem niebieskim o długości 453 nm. Często łączymy terapię lampami LED z fototerapią UV oraz z lekami zewnętrznymi. Wówczas istotnie skraca się czas leczenia preparatami zewnętrznymi i zredukowana jest dawka naświetlań UV. Pacjenci szybciej obserwują ustępowanie zmian oraz uzyskuje się dłuższy okres remisji choroby.

Podsumowując, w oparciu o wnioski wynikające z pracy naukowców z Holandii, jak również doświadczenia własne w stosowaniu fototerapii do leczenia łuszczycy, uważamy, że wykorzystanie terapii LED jest bezpieczną, nieinwazyjną, pozbawioną efektów ubocznych metodą fototerapii łuszczycy, która według naszej opinii wymaga dalszych badań oraz obserwacji klinicznych.

Adres do korespondencji:

Aleksandra Znajewska-Pander
e-mail: a.znajewska@wp.pl