

# Znaczenie wybranych czynników zapalnych w chorobach metabolicznych w powiązaniu z łuszczycą

## Significance of selected inflammatory factors in metabolic disorders in association with psoriasis

Paulina Kiluk, Anna Baran, Iwona Flisiak

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Przegl Dermatol 2017, 104, 50–56  
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2017.66222>

### STRESZCZENIE

#### SŁOWA KLUCZOWE:

łuszczycyca, zespół metaboliczny, galektyny, paraoksonaza, pentraksyny.

#### KEY WORDS:

psoriasis, metabolic syndrome, galectin, paraoxonase, pentraxins.

Łuszczycyca jest częstą chorobą ogólnoustrojową, w której przewlekły stan zapalny predysponuje do rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych oraz metabolicznych. Zależność tę określa się mianem marszu łuszczycowego. W pracy przedstawiono charakterystykę wybranych czynników zapalnych: paraoksonazy 1, galektyny 3 oraz pentraksyny 3, biorących udział w procesach zapalnych, w rozwoju insulinooporności oraz chorób sercowo-naczyniowych. Zwrócono uwagę na ich potencjalny udział w patogenezie łuszczycy oraz możliwość ich wykorzystania jako wczesnych markerów rozwoju zaburzeń metabolicznych. Wczesna diagnostyka oraz profilaktyka rozwoju powikłań metabolicznych u pacjentów z łuszczycą mogą się przyczynić do wydłużenia oraz poprawy komfortu ich życia.

### ABSTRACT

Psoriasis is a systemic disease in which chronic inflammation predisposes to the development of cardiovascular and metabolic disorders. This relationship is determined by the concept of psoriatic march. We present the characteristics of selected inflammatory factors – paraoxonase 1, galectin 3 and pentraxin 3 – involved in inflammatory processes, in the development of insulin resistance and cardiovascular diseases. Attention is drawn to their potential role in the pathogenesis of psoriasis and the possibility of their use as markers of early development of metabolic disorders. Early diagnosis and prevention of the development of metabolic complications in patients with psoriasis can help to extend and improve the comfort of their living.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. med. Paulina Kiluk  
Klinika Dermatologii  
i Wenerologii  
Uniwersytet Medyczny  
w Białymstoku  
ul. Żurawia 14  
15-540 Białystok  
tel.: +48 694 259 734  
e-mail: paulinakiluk@o2.pl

### WPROWADZENIE

Łuszczycyca jest przewlekłą chorobą zapalną skóry, uwarunkowaną genetycznie, cechującą się wzmożoną proliferacją keratynocytów, zaburzonym różnicowaniem komórek naskórka, wzmożoną angiogenezą

oraz zaburzeniami immunologicznymi z przewagą aktywności limfocytów Th1 i Th17. Stanowi jedną z najczęstszych dermatoz, dotyczy 2–4% populacji rasy kaukaskiej [1].

Za istotny czynnik w patogenezie łuszczycy uznaje się interakcję pomiędzy aktywowanymi limfocy-

tami T i keratynocytami, która prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego i może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia chorób narządów wewnętrznych, szczególnie dotyczących układu krążenia i przemiany materii. W celu opisanego tej zależności zastosowano pojęcie marszu łuszczycowego. Ogólnoustrojowy stan zapalny obecny w łuszczycy wraz z produkowanymi przez tkankę tłuszczową cytokinami prozapalnymi przyczynia się do rozwoju insulinooporności, uszkodzenia śródbłonna, miażdżycy i w konsekwencji szybszego występowania chorób sercowo-naczyniowych (ang. *cardiovascular disease* - CVD) [2].

W piśmiennictwie coraz częściej podkreśla się, że łuszczycę należy traktować jako schorzenie ogólnoustrojowe, które znacząco wpływa na jakość życia. Stwierdzono zależność pomiędzy łuszczycą a otyłością, zespołem metabolicznym (ang. *metabolic syndrome* - MS), chorobami sercowo-naczyniowymi, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i reumatoidalnym zapaleniem stawów. Potwierdzono, że łuszczycy, zwłaszcza o ciężkim przebiegu oraz z początkiem w młodym wieku, predysponuje do zwiększonej śmiertelności z powodu schorzeń sercowo-naczyniowych [3]. Łuszczycy jest również niezależnym czynnikiem ryzyka zawału mięśnia sercowego oraz żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych. Uzasadnione jest więc poszukiwanie wspólnych szlaków patogenetycznych prowadzących do rozwoju łuszczycy i innych chorób zapalnych oraz biomarkerów zapalenia pomocnych we wczesnej identyfikacji zaburzeń metabolicznych.

W niniejszej pracy przedstawiono znaczenie wybranych czynników zapalnych w chorobach ogólnoustrojowych oraz ich potencjalną rolę w łuszczycy, a także możliwość ich wykorzystania jako wczesnych markerów zaburzeń metabolicznych.

## PARAOKSONAZA I

Paraoksonaza (PON) występuje w organizmie ludzkim w trzech izoformach: PON 1, PON 2, PON 3, z których aktywność PON 1 jest dominująca. Geny kodujące wszystkie izoformy znajdują się w obrębie przyległych regionów na długim ramieniu chromosomu 7 oraz wykazują znaczną, sięgającą 70%, homologię w sekwencji nukleotydów [4]. Paraoksonaza 1 (PON 1, aryloalkilfosfataza) jest esterazą zależną od stężenia jonów wapnia. Najwyższą aktywność PON 1 ma w wątrobie, gdzie jest syntetyzowana, oraz w surowicy, do której jest uwalniana, a następnie dostarczana wraz z krwią do różnych tkanek i narządów. W surowicy PON 1 wiąże się głównie z frakcją HDL cholesterolu (lipoprotein o dużej gęstości, ang. *high-density lipoproteins* - HDL) za pomocą hydrofobowego końca N [5]. Istotną funkcją

PON 1 jest jej działanie antyoksydacyjne, chroniące lipoproteiny o małej gęstości (ang. *low density lipoproteins* - LDL) przed utlenieniem i tym samym tworzeniem utlenionych form LDL (ang. *oxidized low density lipoproteins* - oxLDL), biorących udział w patogenezie miażdżycy. Utlenione cząsteczki LDL są łatwo wychwytywane przez makrofagi, co prowadzi do gromadzenia się cholesterolu i wytworzenia komórek piankowatych [6]. Utlenione formy LDL obecne w ścianach naczyń krwionośnych zwiększają ekspresję cząsteczek adhezyjnych i białek chemotaktycznych na komórkach śródbłonna, co przyczynia się do przyspieszenia rozwoju zmian miażdżycowych. Ponadto oxLDL mają działanie prokoagulacyjne oraz destabilizujące blaszkę miażdżycową [7]. Wykazano ochronny wpływ PON 1 na cząsteczki HDL, zapobiegający ich utlenianiu, jak również jej zdolność do hydrolizy nadtlenu wodoru powstającego podczas stresu oksydacyjnego [8]. Dodatkową funkcją protekcyjną PON 1 jest jej zdolność do hydrolizy tiolaktonu homocysteiny, potencjalnego czynnika miażdżycorodnego [9]. Paraoksonaza poza działaniem ochronnym w stosunku do lipoprotein uczestniczy w metabolizmie toksyn oraz leków. Stwierdzono ponad 160 wariantów genu PON 1, co przyczynia się do polimorfizmu cząsteczek enzymu oraz wpływa na jego aktywność i stężenie. Oprócz czynników genetycznych, na aktywność PON 1 mają wpływ czynniki endogenne, na przykład główna apolipoproteina HDL - A-I (apo A-I), stabilizująca aktywność PON 1, oraz czynniki środowiskowe [10]. Wykazano, że na zwiększenie stężenia PON 1 w surowicy mogą mieć wpływ zażywane leki, takie jak statyny czy eplerenon, oraz niektóre leki przeciwcukrzycowe, np. rozyglitazon, pochodne sulfonilomocznika [11]. Z przeprowadzonych badań nad wpływem diety na aktywność i stężenie PON 1 wynika, że dieta bogata w witaminy antyoksydacyjne A i E oraz regularne spożywanie soku z owocu granatu zawierającego flawonoidy mogą się przyczyniać do ich wzrostu [12]. W trakcie badań dotyczących wpływu alkoholu na PON 1 zauważono, że umiarkowane spożycie alkoholu może zwiększać aktywność enzymu, podczas gdy nadużywanie prowadzi do zahamowania ekspresji genu PON 1. Styl życia również wpływa na aktywność enzymu - aktywny tryb życia i regularne ćwiczenia fizyczne uznano za czynnik korzystnie wpływający na aktywność PON 1 [13]. Palenie tytoniu upośledza enzymatyczne mechanizmy antyoksydacyjne związane z paraoksonazą. Prawdopodobnie wiąże się to z powstawaniem reaktywnych aldehydów i węglowodorów aromatycznych [14]. Kolejnym czynnikiem zaburzającym funkcję PON 1, poprzez jej utlenienie, jest mieloperoksydaza (MPO). Ten enzym jest obecny w ziarnistościach granulocytów obojętnochłonnych, z których jest wydzielany w cza-

się reakcji zapalnych. Ponadto MPO odgrywa rolę w rozwoju miażdżycy poprzez utlenienie LDL [15]. Ze względu na działanie antyoksydacyjne PON 1 wzbudza coraz większe zainteresowanie różnych dziedzin medycyny. Mała aktywność enzymu jest uważana za czynnik ryzyka CVD. Zaobserwowano mniejszą aktywność PON 1 w surowicy pacjentów z przebyłym zawałem mięśnia sercowego w porównaniu z osobami bez tego rozpoznania [16]. Niską aktywność enzymu, związaną prawdopodobnie ze zwiększeniem stresu oksydacyjnego, stwierdzono również u osób otyłych [17]. Wykazano, że obniżenie aktywności PON 1 dodatkowo koreluje ze wzrostem wskaźnika masy ciała (ang. *body mass index* – BMI). Zwrócono uwagę na związek polimorfizmu genu PON 1 ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia toczenia rumieniowatego układowego [18]. Zmniejszone stężenie PON 1 stwierdzono ponadto w cukrzycy, zespole metabolicznym i w przewlekłej chorobie nerek [12].

Ramadan i wsp. badali aktywność PON 1 w łuszczycy i zasugerowali udział stresu oksydacyjnego w jej patogenezie. Badacze wykazali istotne statystycznie zmniejszenie stężenia PON 1 w surowicy chorych na łuszczycę w porównaniu ze stężeniem w grupie kontrolnej [19]. Prathibha i wsp. stwierdzili u 50 chorych na łuszczycę statystycznie znamienne mniejsze stężenia PON 1 niż u osób zdrowych ( $p < 0,001$ ). Autorzy podkreślili, że pacjenci z łuszczycą stanowią grupę zwiększonego ryzyka rozwoju miażdżycy [20]. Khoshnoodi i Hashemi nie odnotowali istotnej różnicy w stężeniu PON 1 u 32 pacjentów z łuszczycą w porównaniu ze stężeniem w grupie kontrolnej ani żadnych korelacji z profilem lipidowym jako wskaźnikiem zaburzeń metabolicznych, natomiast Toker i wsp. stwierdzili znamienne wzrost stężenia PON 1 u chorych na łuszczycę w porównaniu ze stężeniem w grupie kontrolnej [21, 22]. Paraoksonaza 1 jest jednym z podstawowych enzymów biorących udział w procesach antyoksydacyjnych, które mają również znaczenie w patogenezie łuszczycy. Asefi i wsp. odnotowali prawie dwukrotnie większy odsetek występowania allele PON 1 55M u pacjentów z łuszczycą i podkreślili powiązania paraoksonazy z zaburzeniami antyoksydacyjnymi, lipidowymi oraz rozwojem CVD w łuszczycy [23]. Interesujące wyniki przedstawili Usta i wsp., którzy badali stężenie PON 1 u chorych na łuszczycę w odniesieniu nie tylko do statusu oksydacyjnego, lecz także do zespołu metabolicznego. Autorzy stwierdzili zmniejszenie aktywności PON 1 u pacjentów z łuszczycą o łagodnym i umiarkowanym nasileniu (odpowiednio 35% i 29%), niezależnie od obecności zespołu metabolicznego [24]. Pektas i wsp. oceniali wpływ fototerapii UVB o wąskim spektrum (ang. *narrow-band ultraviolet phototherapy* – NB-UVB) na parametry stresu oksydacyjnego

i stężenie PON 1 u chorych na łuszczycę. Autorzy nie stwierdzili istotnego wpływu terapii NB-UVB na aktywność PON 1, jak również zależności pomiędzy aktywnością PON 1 i wskaźnikiem nasilenia łuszczycy mierzonego skalą PASI [25]. Kilic i wsp. badali status oksydacyjny pacjentów z łuszczycą i stężenie PON 1 po 8 tygodniach terapii metotreksatem. Badacze nie zaobserwowali istotnych zmian w zakresie stężenia PON ani w wartościach wskaźników stresu oksydacyjnego [26]. Bacchetti i wsp. odnotowali u pacjentów z łuszczycą po 24 tygodniach leczenia etanerceptem zwiększenie aktywności PON 1 i odwrotną korelację pomiędzy aktywnością enzymu i stężeniem białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein* – CRP) [27]. Badacze podkreślili związek paraoksonazy ze stanem zapalnym oraz wpływ etanerceptu na redukcję peroksydacji lipidów. Powyższe, często niespójne, doniesienia z piśmiennictwa wskazują na pewną rolę PON w patogenezie łuszczycy. Zagadnienie to wymaga jednak dalszych badań.

### GALEKTYNA 3

Galektyny to rodzina 15 białek należących do grupy lektyn, charakteryzująca się wiązaniem  $\beta$ -galaktozydów przez domenę rozpoznającą węglowodany (ang. *carbohydrate recognition domain* – CRD). Domena ta składa się ze stałej sekwencji 130 aminokwasów. Na podstawie budowy wyróżnia się trzy grupy: galektyny klasyczne (zawierają jedną domenę CRD, mogą tworzyć dimery), galektyny tandemowe (zawierają dwie domeny CRD) i galektyny chimeryczne, do której należy galektyna 3. Galektyny mogą tworzyć pentamery poprzez domenę N-końcową, zawierającą miejsce fosforylacji [28].

Najlepiej poznana galektyna to galektyna 3 (gal-3). Ludzka gal-3 jest białkiem o masie cząsteczkowej 35 kDa, kodowanym przez gen zlokalizowany na chromosomie 14 w pozycji q21-q22 [29]. Poprzez CRD gal-3 wchodzi w interakcje z wieloma ligandami, co determinuje różnorodność jej funkcji, oddziałuje z białkami macierzy zewnątrzkomórkowej (m.in. tenascyną, lamininą, fibronektyną), węglowodanami (N-acetylo-D-laktozaminą, LacNac), nieglikozylowanymi cząsteczkami, np. receptorami na powierzchni komórek (antygeny makrofagów CD11b/Cd18) i zewnątrzkomórkowymi receptorami (kolagen typu IV) [30, 31]. Galektynę 3 wykryto m.in. w aktywowanych makrofagach, mastocytach, fibroblastach, osteoklastach, komórkach nabłonka przewodu pokarmowego, nabłonka układu oddechowego oraz w mniejszych ilościach w nerkach, sercu, wątrobie i trzustce [32]. Lektyna ta znajduje się głównie w cytoplazmie, natomiast sporadycznie w jądrze komórkowym, mitochondriach i na powierzchni komórek [33, 34].

Galektyna 3 bierze udział w adhezji komórek do macierzy zewnątrzkomórkowej, uporządkowaniu macierzy, przebudowie tkanek oraz kontroli cyklu komórkowego, uczestnicząc w procesach wzrostu, apoptozy i proliferacji [35]. Poprzez wpływ na procesy włóknienia uczestniczy w przebudowie niewydolnego mięśnia sercowego. W wyniku uszkodzenia mięśnia sercowego dochodzi do aktywacji makrofagów wydzielających gal-3, która z kolei stymuluje uwalnianie m.in. transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (ang. *transforming growth factor  $\beta$*  – TGF- $\beta$ ) oraz interleukin: IL-1, IL-2. Ponadto gal-3 nasila proliferację sercowych fibroblastów i syntezę białek macierzy zewnątrzkomórkowej, szczególnie kolagenu, co prowadzi do zwłóknienia mięśnia sercowego i upośledzenia jego funkcji skurczowej i rozkurczowej. De Boer i wsp. wykazali silną korelację między stężeniem gal-3 i powszechnymi czynnikami ryzyka wystąpienia CVD, m.in.: cukrzycą, paleniem tytoniu, BMI, zaburzeniami lipidowymi, funkcją nerek i NT-proBNP (ang. *N-terminal of the prohormone brain natriuretic peptide*) [36]. W badaniu przeprowadzonym przez Shah i wsp. u pacjentów z niewydolnością serca stwierdzono wzrost stężenia gal-3 korelujący z zaawansowaniem zaburzeń czynności skurczowej i rozkurczowej [37].

Galektyna 3 odgrywa także znaczącą rolę w wielu procesach związanych z nowotworzeniem. Poprzez wpływ na proliferację komórkową, apoptozę, adhezję i angiogenezę bierze udział w transformacji nowotworowej i tworzeniu przerzutów. Ocena stężenia gal-3 może się okazać pomocna w diagnostyce nowotworów [38].

Ostatnie badania wskazują na możliwy udział gal-3 w rozwoju otyłości i cukrzycy typu 2. Weigert i wsp. stwierdzili większe stężenie gal-3 u osób otyłych oraz u chorych na cukrzycę w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. Stężenie gal-3 dodatnio korelowało z BMI [39]. Według Yilmaz i wsp. gal-3 może brać udział w progresji stanu przedcukrzycowego do cukrzycy i w związku z tym może stać się obiecującym markerem zaburzeń gospodarki węglowodanowej i ryzyka rozwoju cukrzycy wykorzystywanym we wczesnej diagnostyce [40].

Zaburzenia procesu apoptozy, odpowiedzialnego m.in. za utrzymanie prawidłowej homeostazy komórkowej, odgrywają ważną rolę w patogenezie chorób autoimmunologicznych [41]. Zaangażowanie gal-3 w procesy adhezji komórkowej, apoptozy oraz jej wpływ na komórki odpowiedzi zapalnej sugerują możliwy udział tej lektyny w patogenezie chorób wynikających z autoagresji. Galektyna 3 charakteryzuje się złożonym wpływem na przeżycie komórek, może ochraniać komórki przed apoptozą lub stymulować śmierć komórek w zależności od działania zewnątrzkomórkowego bądź wewnątrzkomórkowego

[42]. Zewnątrzkomórkowa gal-3 indukuje apoptozę w aktywnych komórkach T, a uczestnicząc w odpowiedzi immunologicznej, powoduje degranulację mastocytów i wydzielanie cytokin prozapalnych, co przyczynia się do podtrzymania stanu zapalnego [43, 44]. Z kolei wewnątrzkomórkowa gal-3 chroni komórki przed apoptozą i promuje proliferację komórek T [45].

Obecność gal-3 stwierdzono w keratynocytach, mieszkach włosowych, gruczołach łojowych i potowych, jak również w monocytach, fibroblastach, melanocytach i komórkach dendrytycznych, a zatem uczestniczy ona w patogenezie zapalnych chorób skóry [46]. W badaniu dotyczącym udziału gal-3 w łuszczycy stwierdzono zmniejszoną ekspresję tej lektyny w zmianach chorobowych w stosunku do zdrowego naskórka. Co ciekawe, wysoką ekspresję gal-3 i jej receptora wykazano w nabłonku kapilar skórnych w obrębie blaszek łuszczycowych, co sugeruje ich udział w przebudowie siatki naczyń skóry właściwej oraz chemotaksji komórek zapalnych, a tym samym w rozwoju zmian skórnych [47]. Özden i wsp. stwierdzili istotnie statystycznie zmniejszone stężenie gal-3 u pacjentów z łuszczycą w stosunku do grupy kontrolnej. Badacze nie zauważyli korelacji między stężeniem gal-3 a nasileniem łuszczycy ocenianym skalą PASI [48].

### PENTRAKSYNA 3

Pentraksyny należą do białek ostrej fazy i odgrywają ważną rolę w odpowiedzi immunologicznej. Ich wydzielanie wzrasta podczas infekcji i uszkodzenia tkanek pod wpływem działania cytokin prozapalnych [49]. Pentraksyny są glikoproteinami złożonymi z pięciu identycznych podjednostek. Ze względu na strukturę wyróżnia się dwie grupy pentraksyn. Krótkie, do których należą CRP oraz osoczowe białko amyloidowe A (SAP), wytwarzane są w wątrobie, głównie pod wpływem stymulacji przez IL-6. Długa pentraksyna 3 (PTX3), złożona z 381 aminokwasów jest wytwarzana lokalnie w odpowiedzi na IL-1 $\beta$ , czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  oraz po stymulacji przez lipopolisacharydy przez różne komórki: makrofagi, neutrofile, komórki śródbrzońki, fibroblasty, adipocyty, komórki mięśni gładkich naczyń [50]. Pentraksyny w organizmie biorą udział w rozpoznawaniu patogenów i uszkodzonych komórek własnych, aktywowaniu klasycznej drogi dopełniacza poprzez wiązanie C1q składowej komplementu oraz pobudzaniu fagocytozy [51]. Proces apoptozy jest jednym z podstawowych mechanizmów regulacji odpowiedzi immunologicznej. Pentraksyna 3, wiążąc się z materiałem apoptotycznym, ukrywa antygeny i utrudnia ich prezentowanie przez komórki dendrytyczne, co prowadzi

do zmniejszenia aktywacji autoreaktywnych limfocytów T CD8+ i ograniczenia uszkodzenia tkanek [52]. Ukrywanie antygenów przed układem immunologicznym i przyspieszenie ich usuwania przez pentraksyny zapobiega autoimmunizacji. Uważa się, że niedobór CRP, SAP i PTX3 w toczeniu rumieniowatym układowym odgrywa rolę w rozwoju i progresji choroby [53, 54]. W związku z tym, że PTX3 jest syntetyzowana lokalnie w miejscu uszkodzenia i stanu zapalnego, szczególnie w obrębie naczyń, pojawiają się doniesienia o możliwości jej wykorzystania jako markera ich uszkodzenia [55]. Wykazano wzrost stężenia PTX3 wraz z zaawansowaniem procesu miażdżycowego spowodowanego odkładaniem się złogów frakcji LDL cholesterolu w blaszce miażdżycowej [56]. Ponadto w piśmiennictwie wskazuje się na związek PTX3 z chorobą wieńcową. Do zwiększonego wydzielania PTX3 dochodzi pod wpływem uszkodzenia kardiomiocytów w przebiegu zawału mięśnia sercowego, w zależności od stopnia ich uszkodzenia [57]. Stwierdzono również, że PTX3 może stać się obiecującym wskaźnikiem prognostycznym i jest silniejszym niż CRP wskaźnikiem śmiertelności w przebiegu CVD [58]. Zwiększone stężenie PTX3 odnotowano także u chorych z niewydolnością serca, podkreślając jego wartość rokowniczą [59].

Okan i wsp. stwierdzili zwiększone stężenie PTX3 u osób z łuszczycą i sugerują, że może to odzwierciedlać obecny w łuszczycy stan zapalny i insulinooporność [60]. Podobnych spostrzeżeń dokonali także Ctirad i wsp., badając stężenie PTX3 u pacjentów z łuszczycą leczonych miejscowo dziegciem w połączeniu z naświetlaniami UV [61]. Autorzy wykazali zwiększone stężenie PTX3 u chorych na łuszczycę w stosunku do zdrowej grupy kontrolnej i jednocześnie zaobserwowali znaczne zmniejszenie tego stężenia po leczeniu. Bevelacqua i wsp. odnotowali zwiększone stężenie PTX3 w osoczu osób z łuszczycą. Ponadto stwierdzili zwiększoną produkcję PTX3 w supernatancie z hodowli monocytów wyizolowanych z krwi chorych oraz wzmożoną ekspresję PTX3 w fibroblastach, komórkach śródbłonna oraz monocytach lub makrofagach w biopsjach pobranych z nasilonych zmian skórnych. Obserwacje te podkreślają istotny udział PTX3 jako elementu wrodzonej odpowiedzi immunologicznej w rozwoju miejscowego stanu zapalnego w łuszczycy, co stymuluje proliferację keratynocytów i komórek śródbłonna. Ponadto Bevelacqua i wsp. wykazali pozytywną korelację pomiędzy stężeniem PTX3 i nasileniem łuszczycy wyrażonym wskaźnikiem PASI. Powyższe spostrzeżenia sugerują, że PTX3 w zmianach skórnych może pełnić podobne funkcje jak CRP w krążeniu i może stać się nowym markerem w monitorowaniu progresji łuszczycy [62].

## PODSUMOWANIE

Łuszczycę należy traktować jako schorzenie ogólnoustrojowe, które predysponuje do rozwoju licznych zaburzeń metabolicznych i powikłań sercowo-naczyniowych. U pacjentów z łuszczycą konieczne jest regularne wykonywanie badań dodatkowych pozwalających na wczesne wykrycie pierwszych objawów chorób układu sercowo-naczyniowego i odpowiednio wczesne wdrożenie profilaktyki. Przedstawione w niniejszej pracy czynniki zapalne mogą być pomocne w wyjaśnieniu powiązań łuszczycy i chorób współwystępujących. Niezbędne są jednak dalsze badania nad możliwością wykorzystania oznaczeń PON 1, gal-3 oraz PTX3 nie tylko jako potencjalnych wczesnych markerów rozwoju insulinooporności, chorób układu krążenia, lecz także jako niezależnych wskaźników nasilenia łuszczycy, ryzyka wystąpienia powikłań choroby lub skuteczności stosowanych metod terapeutycznych.

## Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. **Naldi L.**: Epidemiology of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004, 3, 121-128.
2. **Boehncke W.H., Boehncke S., Tobin A.M., Kirby B.**: The "psoriatic march": a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol* 2011, 20, 303-307.
3. **Mallbris L., Akre O., Granath F., Yin L., Lindelof B., Ek-bom A. i inni**: Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004, 19, 225-230.
4. **Primo-Parmo S.L., Sorenson R.C., Teibner J., La Du B.N.**: The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics* 1996, 33, 498-507.
5. **Gugliucci A., Menini T.**: Paraonase 1 and HDL maturation. *Clin Chim Acta* 2015, 439, 5-7.
6. **Zielaskowska J., Olszewska-Słoninad D.**: Polimorfizm paraoksonazy a procesy fizjologiczne i patologiczne. *Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 1073-1078.
7. **La Du B.N., Billecke S., Hsu C., Haley R.W., Broomfield C.A.**: Serum paraoxonase (PON 1) isozymes: the quantitative analysis of isozymes affecting individual sensitivity to environmental chemicals. *Drug Metab Dispos* 2001, 29, 566-569.
8. **Aviram M., Rosenbalt M., Bisgaier C.L., Newton R.S., Primo-Parmo S.L., La Du B.N.**: Paraonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. *J Clin Invest* 1998, 101, 1581-90.
9. **Litvinov D., Mahini H., Garelnabi M.**: Antioxidant and anti-inflammatory role of paraoxonase 1: implication in arteriosclerosis diseases. *N Am J Med Sci* 2012, 11, 523-532.
10. **Grdic Rajkovic M., Rumora L., Barisic K.**: The paraoxonase 1, 2 and 3 in humans. *Biochem Med* 2011, 21, 122-130.
11. **Costa L.G., Giordano G., Furlong C.E.**: Pharmacological and dietary modulators of paraoxonase 1 (PON 1) activity and expression: the hunt goes on. *Biochem Pharmacol* 2011, 81, 337-344.

12. **Deakin S.P., James R.W.:** Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci* 2004, 107, 435-447.
13. **Otocka-Kmieciak A., Irlowska-Majdak M.:** The role of genetic (PON 1 polymorphism) and environment factors, especially physical activity in antioxidant function of paraoxonase. *Post Hig Med Dośw* 2009, 63, 668-677.
14. **Ciumarnean L., Milaciu M.V., Macarie A.E., Sampelean D.P., Achimas-Cadariu A.:** Non-genetic factors influencing serum PON 1 levels. *Hum Vet Med* 2014, 6, 20-24.
15. **Gugliucci A., Menini T.:** Paraoxonase 1 and HDL maturation. *Clin Chim Acta* 2015, 439, 5-7.
16. **Ayub A., Mackness M.I., Arrol S., Mackness B., Patel J., Durrington P.N.:** Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19, 330-335.
17. **Aslan M., Horoz M., Sabuncu T., Celik H., Selek S.:** Serum paraoxonase enzyme activity and oxidative stress in obese subjects. *Pol Arch Med Wewn* 2011, 121, 181-186.
18. **Bahrehand F., Vaisi-Raygani A., Rahimi Z., Ahmadi R., Kiania A., Tavilani H. i inni:** Synergistic effects of BuChE non-UU phenotype and paraoxonase (PON 1) 55 M allele on the risk of systemic lupus erythematosus: influence on lipid and lipoprotein metabolism and oxidative stress, preliminary report. *Lupus* 2014, 23, 263-272.
19. **Ramadan S., Tawdy A., Abdel Hay R., Rashed L., Tawfik D.:** The antioxidant role of paraoxonase 1 and vitamin E in three autoimmune diseases. *Skin Pharmacol Physiol* 2013, 26, 2-7.
20. **Prathibha K., Nusrath A., Rajeshwari A.:** Evaluation of serum paraoxonase level and dyslipidemia in psoriasis. *Int J Res Med Sci* 2016, 4, 4001-4004.
21. **Khoshnoodi M., Hashemi M.:** Evaluation of serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with psoriasis and its relationship with serum lipid profile. *Clin Biochem* 2011, 44, 288-292.
22. **Toker A., Kadi M., Yildirim A.K., Aksoy H., Akçay F.:** Serum lipid profile paraoxonase and arylesterase activities in psoriasis. *Cell Biochem Funct* 2009, 27, 176-180.
23. **Asefi M., Vaisi-Raygani A., Bahrehand F., Kiani A., Rahimi Z., Nomani H. i inni:** Paraoxonase 1 (PON1) 55 polymorphism, lipid profiles and psoriasis. *Br J Dermatol* 2012, 167, 1279-1286.
24. **Usta M., Turan E., Aral H., Inal B.B., Gurel M.S., Guvenen G.:** Serum paraoxonase-1 activities and oxidative status in patients with plaque-type psoriasis with/without metabolic syndrome. *J Clin Lab Anal* 2011, 25, 289-295.
25. **Pektas S., Akoglu G., Metin A., Neselioglu S., Erel O.:** Evaluation of systemic oxidant/antioxidant status and paraoxonase 1 enzyme activities in psoriatic patients treated by narrow band ultraviolet B phototherapy. *Redox Rep* 2013, 18, 200-204.
26. **Kilic S., Emre S., Metin A., Isikoglu S., Erel O.:** Effect of the systemic use of methotrexate on the oxidative stress and paraoxonase enzyme in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res* 2013, 305, 495-500.
27. **Bacchetti T., Campanati A., Ferretti G., Simonetti O., Liberati G., Offidani A.M.:** Oxidative stress and psoriasis: the effect of antitumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment. *Br J Dermatol* 2013, 168, 984-989.
28. **Houzelstein D., Goncalves I.R., Fadden A.J., Sidhu S.S., Cooper D.N., Drickamer K. i inni:** Phylogenetic analysis of the vertebrate galectin family. *Mol Biol Evol* 2004, 21, 1177-1187.
29. **Argueso P., Panjwani N.:** Focus on molecules: galectin-3. *Exp Eye Res* 2011, 92, 2-3.
30. **Krześlak A., Lipińska A.A.:** Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cell Moll Biol Let* 2004, 9, 305-328.
31. **Yu L., de Boer R.A.:** Role of galectin-3 pathways in the pathogenesis of cardiac remodeling and heart failure. *Adv Biochem Health Dis* 2013, 5, 97-111.
32. **de Boer R.A., Yu L., van Veldhuisen D.J.:** Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010, 7, 1-8.
33. **de Boer R.A., Voors A.A., Muntendam P., van Gilst W.H., van Veldhuisen D.J.:** Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail* 2009, 11, 811-817.
34. **Ochieng J., Furtak V., Luyanov P.:** Extracellular functions of galectin-3. *Glycoconj J* 2004, 19, 527-535.
35. **Wang L., Friess H., Zhu Z., Frigeri L., Zimmermann A., Korc M. i inni:** Galectin-1 and galectin-3 in chronic pancreatitis. *Lab Invest* 2000, 80, 1233-1241.
36. **de Boer R.A., van Veldhuisen D.J., Gansevoort R.T., Muller Kobold A.C., van Gilst W.H., Hillege H.L. i inni:** The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med* 2012, 272, 55-64.
37. **Shah R.V., Chen-Tournoux A.A., Picard M.H., van Kimmenade R.R., Januzzi J.L.:** Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010, 12, 826-832.
38. **Balan V., Nangia-Makker P., Raz A.:** Galectins as cancer biomarkers. *Cancer* 2010, 2, 592-610.
39. **Weigert J., Neumeier M., Wanninger J., Bauer S., Farkas S., Scherer M.N. i inni:** Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol* 2010, 95, 1404-1411.
40. **Yilmaz H., Cakmak M., Inan O., Darcin T., Akcay A.:** Increased levels of galectin-3 were associated with prediabetes and diabetes: new risk factor? *J Endocrinol Invest* 2015, 38, 527-533.
41. **Green D.R.:** Apoptotic pathways: the roads to ruin. *Cell* 1998, 94, 695-698.
42. **Fukumori T., Takenaka Y., Yoshii T., Kim H.R., Hogan V., Inohara H. i inni:** CD29 and CD7 mediate galectin-3-induced type II T-cell apoptosis. *Cancer Res* 2003, 63, 8302-8311.
43. **Stillman B.N., Hsu D.K., Pang M., Brewer C.F., Johnson P., Liu F.T. i inni:** Galectin-3 nad galectin-1 bind distinct cell surface glycoprotein receptors to induce T cell death. *J Immunol* 2006, 176, 778-789.
44. **Chen H.Y., Sharma B.B., Yu L., Zuberi R., Weng I.C., Kawakami Y. i inni:** Role of galectin-3 in mast cell functions: galectin-3 deficient mast cell exhibit impaired mediator release and defective JNK expression. *J Immunol* 2006, 177, 49991-49997.
45. **Yang R.Y., Hsu D.K., Liu F.T.:** Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93, 6737-6742.
46. **Konstantinov K.N., Shames B., Izuno G., Liu F.T.:** Expression of epsilon BP, a beta-galactoside-binding soluble lectin, in normal and neoplastic epidermis. *Exp Dermatol* 1994, 3, 9-16.
47. **Lacina L., Plzakova Z., Smetana Jr K., Stork J., Kaltner H., Andre S.:** Glycophenotype of psoriatic skin. *Folia Biol* 2006, 52, 5-10.
48. **Özden M.G., Denizli H., Çaycı Y.T., Çoban A.Y., Aydın F., Şentürk N. i inni:** Correlation between serum galectin-3 levels and disease severity in psoriasis vulgaris. *Türk Derm* 2011, 45, 152-154.
49. **Gewurz H., Zhang X.H., Lint T.F.:** Structure and function of the pentraxins. *Curr Opin Immunol* 1995, 7, 54-64.
50. **Manfredi A.A., Rovere-Querini P., Bottazzi B., Garlanda C., Mantovani A.:** Pentraxins, humoral innate immunity and tissue injury. *Curr Opin Immunol* 2008, 20, 538-544.

51. **Marnell L., Mold C., Du Clos T.W.:** C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol* 2005, 117, 104-111.
52. **Baruah P., Propato A., Dumitriu I.E., Rovere-Querini P., Russo V., Fontana R. i inni:** The pattern recognition receptor PTX3 is recruited at the synapse between dying and dendritic cells, and edits the cross-presentation of self, viral, and tumor antigens. *Blood* 2006, 107, 151-158.
53. **Augusto J.F., Onno C., Blanchard S., Dubuquoi S., Mantovani A., Chevailler A. i inni:** Detection of anti-PTX3 autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2009, 48, 442-444.
54. **Gaitonde S., Amols D., Kushner I.:** C-reactive protein and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008, 59, 1814-1820.
55. **Mantovani A., Garlanda C., Bottazzi B., Peri G., Doni A., Martinez de la Torre Y. i inni:** The long pentraxin PTX 3 in vascular pathology. *Vascul Pharmacol* 2006, 45, 326-330.
56. **Savchenko A., Imamura M., Ohashi R., Jiang S., Kawasaki T., Hasegawa G. i inni:** Expression of pentraxin 3 (PTX3) in human atherosclerotic lesions. *J Pathol* 2008, 215, 48-55.
57. **Mallat Z., Tedgui A.:** HDL, PTX3 and vascular protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008, 28, 809-811.
58. **Peri G., Introna M., Corradi D., Iacuitti G., Signorini S., Avanzini F. i inni:** PTX3, a prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* 2000, 102, 636-641.
59. **Matsubara J., Sugiyama S., Nozaki T., Sugamura K., Konishi M., Ohba K. i inni:** Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2011, 57, 861-869.
60. **Okan G., Baki A.M., Yorulmaz E., Dogru-Abbasoglu S., Vural P.:** Serum visfatin, fetuin-A and pentraxin -3 levels in patients with psoriasis and their relation to disease severity. *J Clin Lab Anal* 2016, 30, 284-289.
61. **Čtírad A., Lenka B., David P., Zdenek F., Kveta H., Karel E. i inni:** Goeckerman's therapy for psoriasis with special reference to serum pentraxin 3 level. *Int J Dermatol* 2008, 47, 1011-1014.
62. **Bevelacqua V., Libra M., Mazzarino M.C., Gangemi P., Nicotra G., Curatolo S. i inni:** Long pentraxin 3: a marker of inflammation in untreated psoriatic patients. *Int J Mol Med* 2006, 18, 415-423.

**Otrzymano:** 26 IX 2016 r.

**Zaakceptowano:** 7 XII 2016 r.