



Псориаз как реакция кожи на системный псориатический процесс SPP. Y-модель патогенеза.

Презентация теоретического исследования. Версия r2.1.

Михаил Песляк

Презентация основана на е-книгах:

Модель патогенеза псориаза. Часть 1. Системный псориатический процесс. Москва, МУРЕ, 2012, 94 с., ISBN 9785905504013

Модель патогенеза псориаза. Часть 2. Локальные процессы. Москва, МУРЕ, 2012, 116 с., ISBN 9785905504037

Эти книги свободно доступны на www.psorias.info/ru

На слайдах установлены ссылки на соответствующие разделы этих е-книг. Расположите данный pdf-файл и pdf-файлы е-книг в одной директории, чтобы эти ссылки были функциональны.

Разрешается использовать неизмененные материалы презентации для некоммерческих целей с указанием автора, названия презентации, версии и Web-сайта. Презентация распространяется бесплатно.
Лицензия Creative Commons **CC-BY-NC-ND**.

Тезисы

2

В Y-модели решающую роль играют колонизация тонкого кишечника Gram+ псориагенными бактериями PsB и Gram(-) TLR4-активными бактериями и его повышенная проницаемость для бактериальных продуктов.

PsB - это *E. faecalis*, *Str. pyogenes*, VGS, *Str. agalactiae* и некоторые из *Bifidobacterium spp.* PsB имеют PG-Y - пептидогликан A3alpha, содержащий межпептидные мостики IB-Y (т.е. L-Ala(2-3) и/или L-Ala-L-Ser).

Центральным подпроцессом в SPP является PAMP-немия, обеспечивающая хронически повышенную kPAMP-нагрузку на фагоциты крови. Главными kPAMP (ключевыми PAMP) являются LPS и PG (в т.ч. PG-Y).

Эта kPAMP-нагрузка обеспечивает появление в кровотоке фракции толеризованных моноцитов Mo-T и дендритных клеток DC-T. Хемостатус толеризованных Mo-T и DC-T подобен неактивированному. Часть толеризованных Mo-T и DC-T оказывается (PG-Y)-носителями и обозначается как Mo-R и DC-R (reprogrammed and repleted).

Тяжесть SPP определяет суммарный объем kPAMP-носительства Mo-R и DC-R в кровотоке. Тяжесть SPP предопределяет возможность возникновения и поддержки псориаза, поскольку Mo-R и DC-R (наряду с неактивированными Mo и DC) участвуют в гомеостатическом и воспалительном обновлении пула дермальных Mo и DC.

Y-антиген является частью межпептидного мостика IB-Y. Поскольку Mo-R и DC-R содержат Y-антиген, то попадая в воспаленную дерму, они могут трансформироваться в зрелые maDC-Y. maDC-Y презентируют Y-антиген TL-Y (Y-специфическим T-лимфоцитам) и активируют их. Кожная иммунная система может ошибочно интерпретировать презентацию Y-антигена как признак внешней PsB-инфекции и включить один из механизмов защиты - эпидермальную гиперпролиферацию.

Псориатическое пятно может инициироваться только во время дермального воспалительного процесса LP2, вызывающего не только врожденный, но и приобретенный ответ против себя. Уровень Y-примирования (концентрация TL-Y в препсориатической дерме и лимфоузлах) также играет роль.

Тяжесть пятна определяется интенсивностью поступления в дерму Y-антигена (внутри Mo-R и DC-R). Тяжесть конкретного пятна усугубляется LP2-воспалением, если оно сохраняется после инициации пятна. В пятна из кровотока привлекаются новые Mo-R, DC-R и TL-Y, что поддерживает порочные циклы. При снижении тяжести SPP порочные циклы слабеют и происходит ремиссия пятен, вплоть до полного их исчезновения.

Методы и Цель



Был осуществлен поиск и анализ тех публикаций, в которых при псориазе исследовалось состояние ЖКТ, гепатобилиарной системы, кишечной и билиарной микрофлоры, изучался антиэндотоксиновый и антистрептококковый иммунитет.

Был осуществлен поиск и анализ работ, в которых предложены обоснованные модели патогенеза псориаза. Также были изучены экспериментальные работы, на которые опирается обоснование этих моделей.

Внимание также было обращено на публикации, в которых исследовалось состояние препсориазной кожи и события, инициирующие появление псориазного пятна (эффект Кебнера).

Поиск публикаций осуществлялся через **Medline** и **Embase**, русскоязычных публикаций - через **ЦНМБ** и **НЭБ**.

Главная цель – это построение современной системной модели патогенеза псориаза.

Системная **ВF-модель** была предложена исследователями Barbara Baker и Lionel Fry в 2006-7.

Для стрептококкового пептидогликана, находящегося вне кожи (кишечник, миндалины, системный кровоток) и в псориатической коже, была впервые предложена роль ключевого антигена.

Faculty of Medicine, Imperial College, London, UK.

Две современные локальные модели:

[Линк на
раздел
е-книги](#)

N-модель предложена исследователями Frank Nestle с соавторами в 2009-11.

St. John's Institute of Dermatology, King's College London и NIHR Biomedical Research Centre, London, UK.

GK-модель предложена исследователями Emma Guttman и James Krueger с соавторами в 2011.

Laboratory for Investigative Dermatology, The Rockefeller University, New York, USA.

Y-модель – системная модель патогенеза

5

- Y-модель состоит из хорошо известных и новых фрагментов. Новые фрагменты основаны на недавно открытых и исследованных фактах. Некоторые из новых фрагментов являются гипотезами (отмечены знаком **?**).
- Псориаз рассматривается как реакция кожи на системный псориатический процесс (SPP). SPP действует вне кожи (кишечник, гепатобилиарная система, системный кровоток). Тяжесть SPP определяет тяжесть проявления псориаза.
- SPP частично основан на BF-модели. Некоторые локальные фрагменты Y-модели сформулированы аналогично фрагментам N-модели и GK-модели.

Презентация состоит из двух частей:

Часть 1. Системный псориатический процесс и его подпроцессы.

Часть 2. Локальные процессы в коже до, во время и после инициации псориатического пятна.



Y-модель. Часть 1. Системный псориатический процесс и его подпроцессы.



Многие пациенты с псориазом имеют синдром мальабсорбции.

Е.И. Харьков с соавторами (с 2005 по настоящее время).

Красноярский государственный медуниверситет.



Большинство пациентов с псориазом имеют СИБР (синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике).

Н.И. Потатуркина-Нестерова с соавторами (2007-9).

Ульяновский Государственный университет.



Большинство пациентов с псориазом имеют высокий LPS-уровень в крови.

З.Ш. Гараева с соавторами (2005-7).

Казанская медицинская академия.



Толеризация (перепрограммирование) фагоцитов крови и их свойства.

Robert Sabat и Kerstin Wolk с соавторами (2000-2005)

University Hospital Charité, Berlin, Germany.

Jean-Marc Cavaillon с соавторами (с 2004 по настоящее время).

Unit Cytokines & Inflammation, Institut Pasteur, Paris, France.



Системная модель патогенеза. Антигенная роль стрептококкового пептидогликана вне кожи (кишечник, тонзиллы, кровотока) и в псориазической коже. Barbara Baker и Lionel Fry (2006-7).

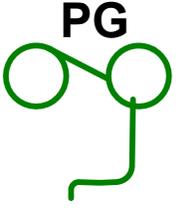
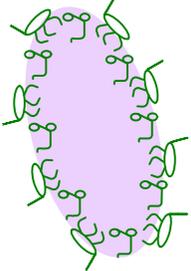
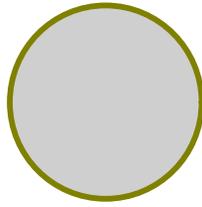
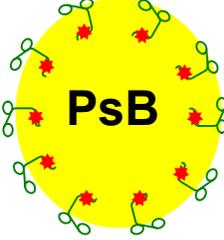
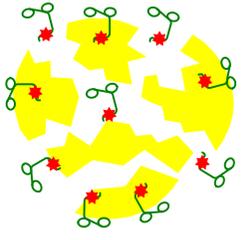
Faculty of Medicine, Imperial College, London, UK.

[Линк на
раздел
е-книги](#)

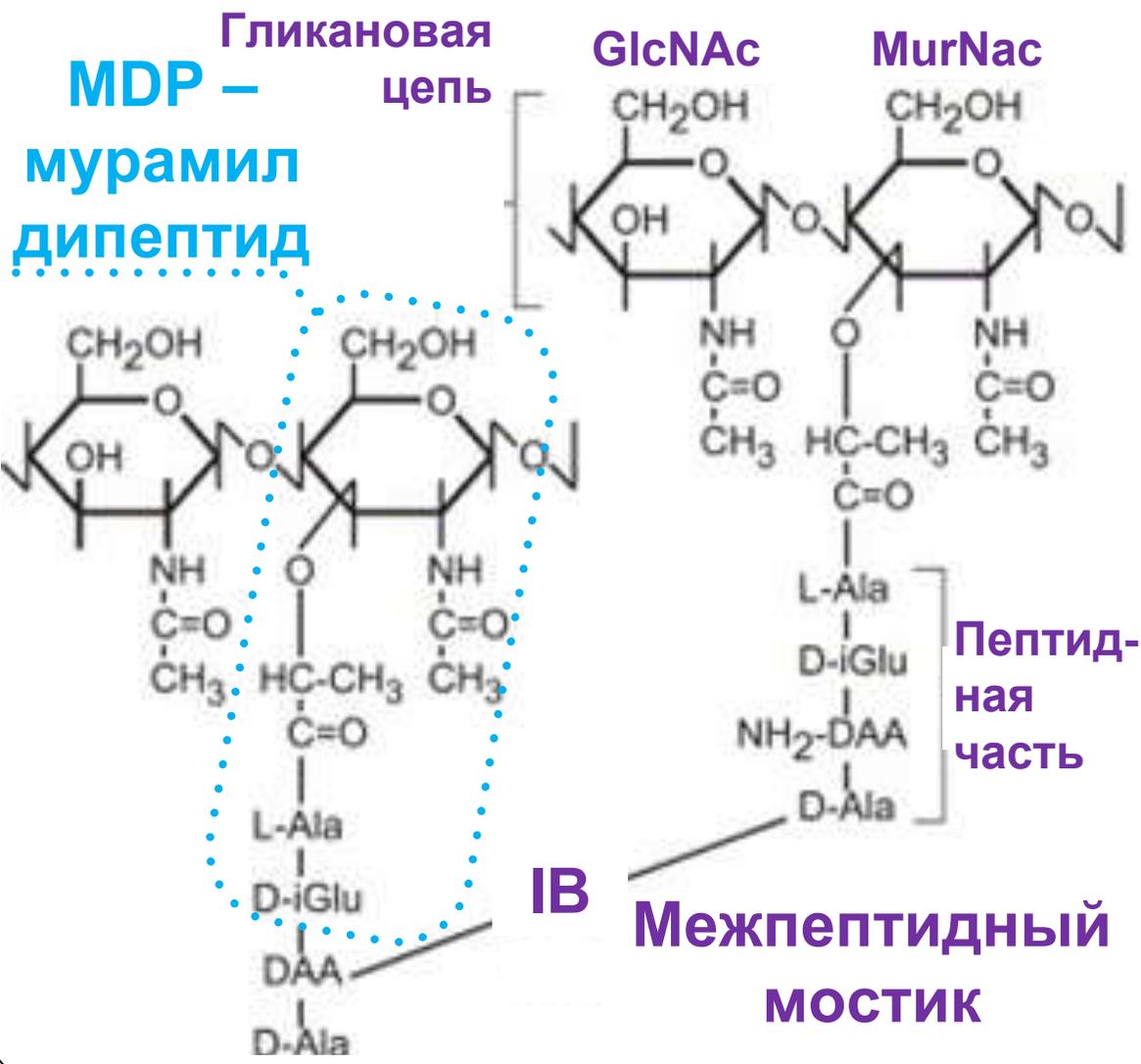
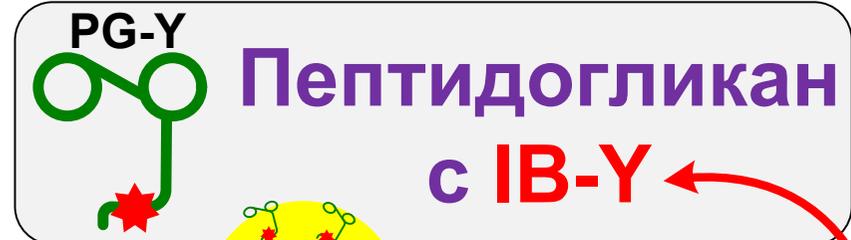
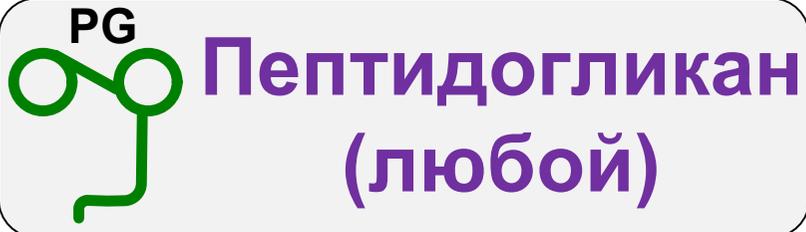
[Линк на
раздел
е-книги](#)

[Линк на
раздел
е-книги](#)

Бактерии и бактериальные продукты (условные обозначения)

 <p>PG</p>	<p>PG = любой пептидогликан (в частности PG-Y)</p>		 <p>LPS</p>	<p>LPS = липополисахарид, свободный или связанный в комплексы с LBP, sCD14 и др.</p>
 <p>Y-antigen</p>	<p>Y-антиген = часть(и) межпептидного мостика IB-Y </p>			<p>Gram(-) TLR4-активные бактерии</p>
 <p>PG-Y</p>	<p>PG-Y = пептидогликан A3alpha с межпептидными мостиками IB-Y (но м.б. и с другими также)</p>			<p>Gram+ и Gram(-) бактерии – кишечные комменсалы</p>
 <p>PsB</p>	<p>PsB = псоррагенные бактерии = Gram+ бактерии с пептидогликаном PG-Y</p>			<p>PsBP = продукты жизнедеятельности и/или распада PsB</p>

Структура пептидогликана и PsV



Псоррагенные бактерии PsV	Межпептидный мостик
Str.pyogenes	L-Ala(2-3) or L-Ala-L-Ser
Str.agalactiae	L-Ala(2) or L-Ala-L-Ser
E.faecalis	L-Ala(2-3)
Некоторые из VGS (viridans group streptococci)	L-Ala(1-3)
Некоторые из Bifidobacterium spp.	L-Ala(2-3) or L-Ala-L-Ser

Тонкий кишечник.

Гиперпроницаемость и измененная микрофлора.

В Y-модели главную роль играют два первопричинных подпроцесса в тонком кишечнике:

SP1. Повышенная проницаемость для бактериальных продуктов.

SP2. Рост популяций Gram+ (вкл. псорагенные PsB) и Gram(-) TLR4-активных бактерий.

Линк на
раздел
е-книги

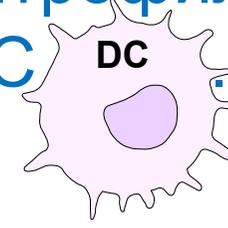
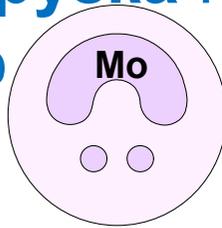
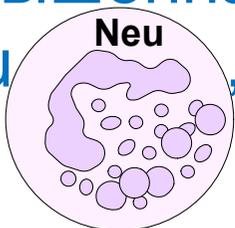
Эти два подпроцесса (вместе с другими) поддерживают подпроцесс

SP4. РАМР-немия = Эндотоксинемия + РG-немия.

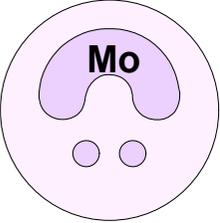
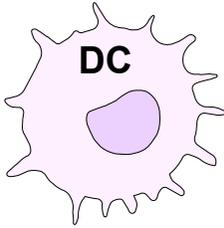
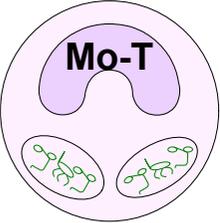
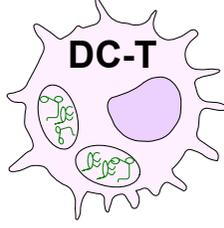
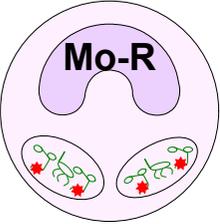
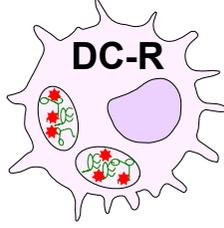
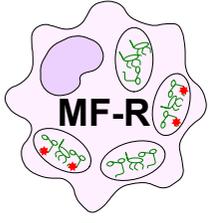
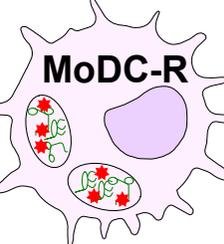
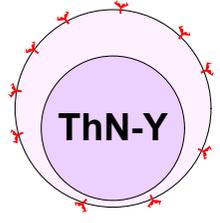
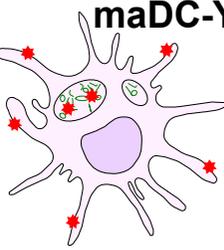
Линк на
раздел
е-книги

 **кРАМР** (ключевыми РАМР) являются **LPS** (липополисахарид) и  **РG** (пептидогликан).

РАМР-немия это повышенный **кРАМР-уровень** в кровотоке и повышенная **кРАМР-нагрузка** на фагоциты крови: нейтрофилы Neu, моноциты Mo, дендритные клетки DC

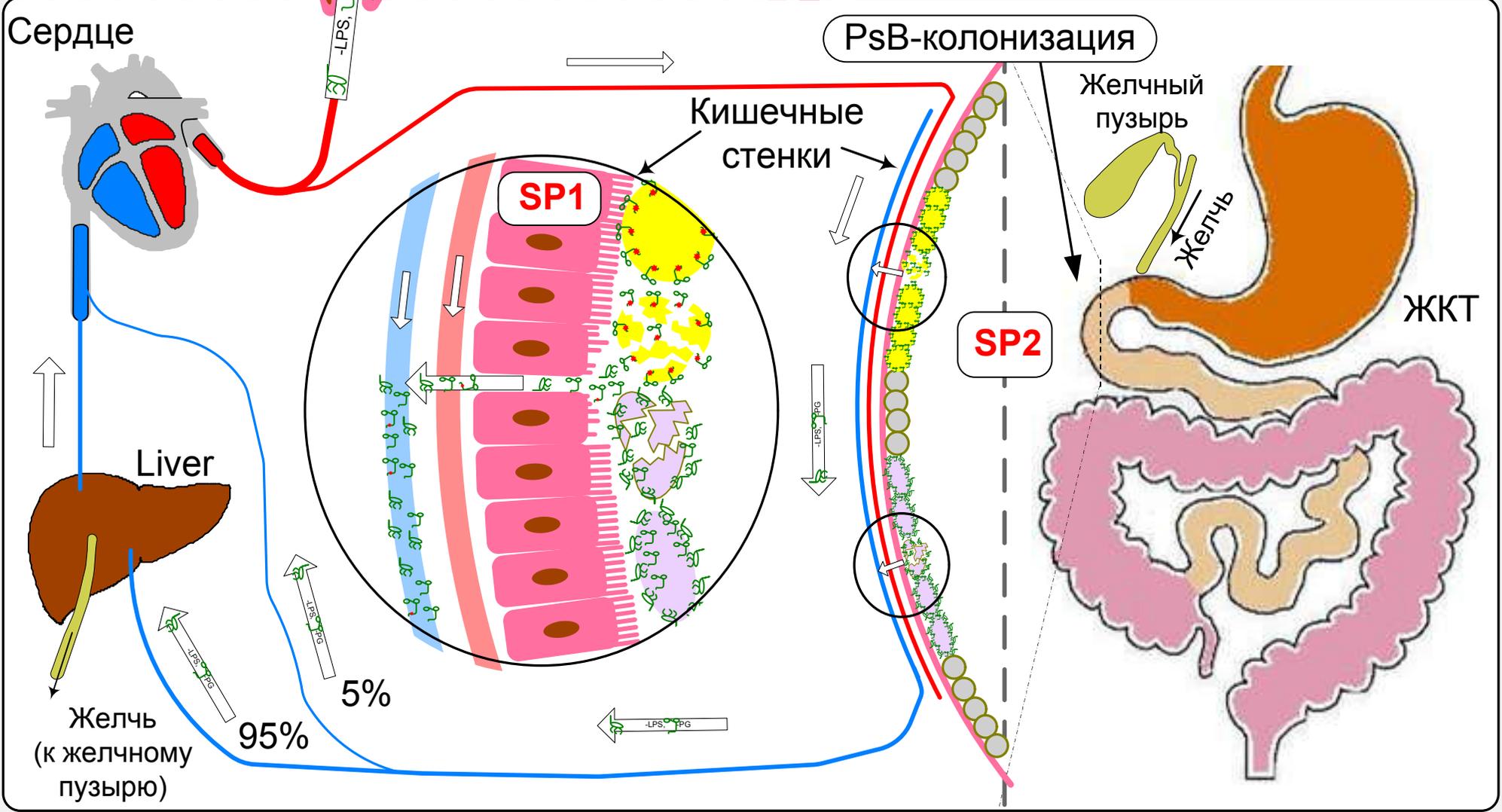
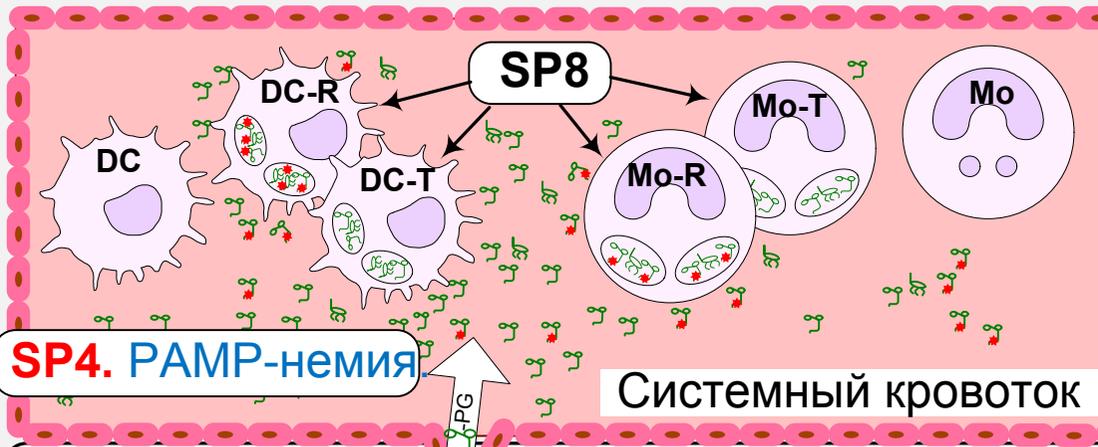


Иммуноциты (условные обозначения)

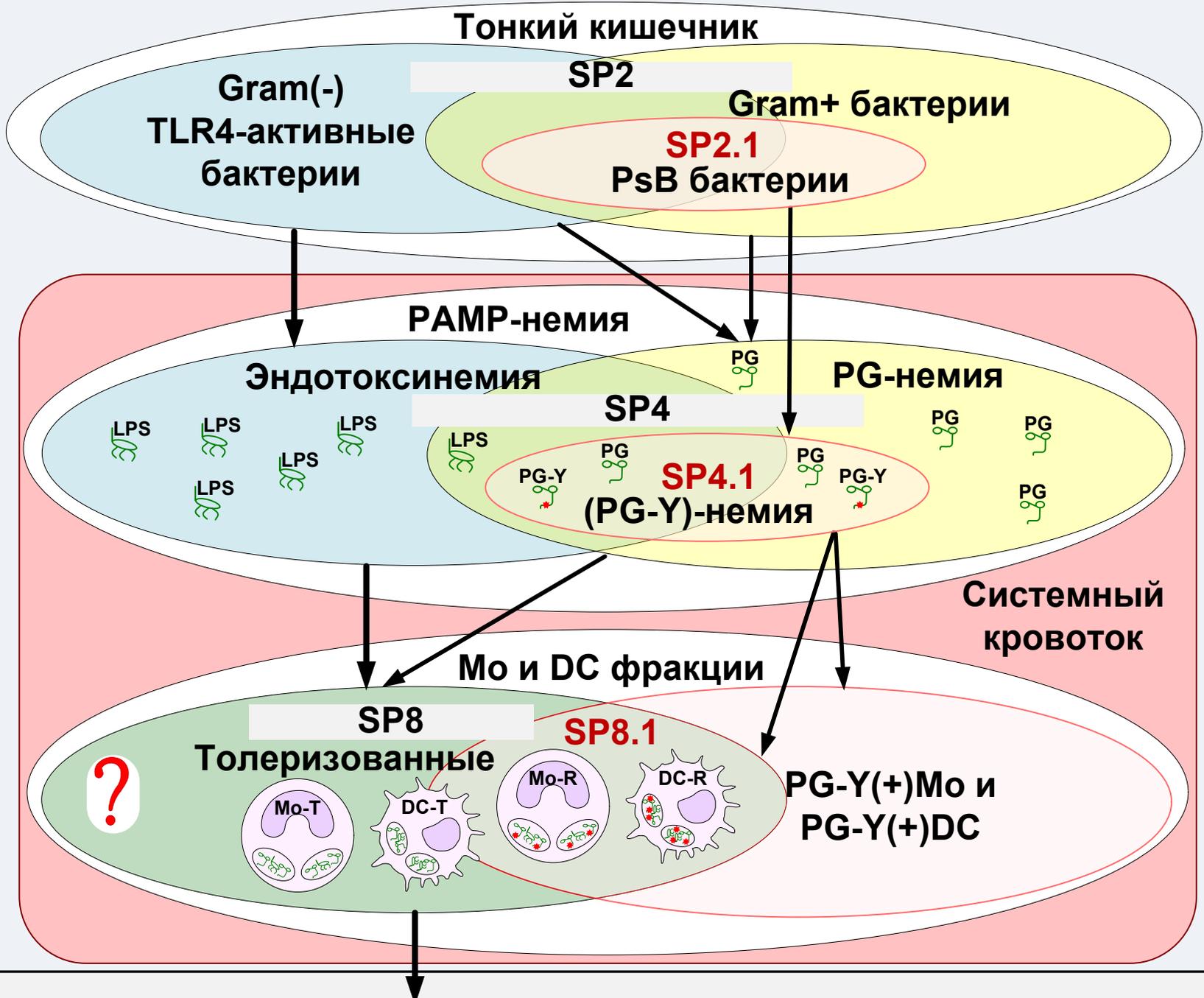
	Mo = моноциты			DC = дендритные клетки
	Mo-T = толеризованные моноциты. Они являются кРАМР-носителями.			DC-T = толеризованные дендритные клетки. Они являются кРАМР-носителями.
	Mo-R = PG-Y(+) Mo-T			DC-R = PG-Y(+) DC-T
	MF-R = макрофаги, происшедшие от Mo-R			MoDC-R = дендритные клетки, происшедшие от Mo-R
	ThN-Y = γ -специфические Th1, Th17 и Th22 Линк на раздел е-книги			maDC-Y = зрелые дендритные клетки, презентирующие γ -антиген

SPP. Первопричинные подпроцессы:

- SP1.** Повышенная проницаемость для бактериальных продуктов.
- SP2.** Рост популяций Gram+ (включая псоррагенные PsB) и Gram(-) TLR4-активных бактерий.



SPP-базис: толеризация+(PG-Y)-носительство



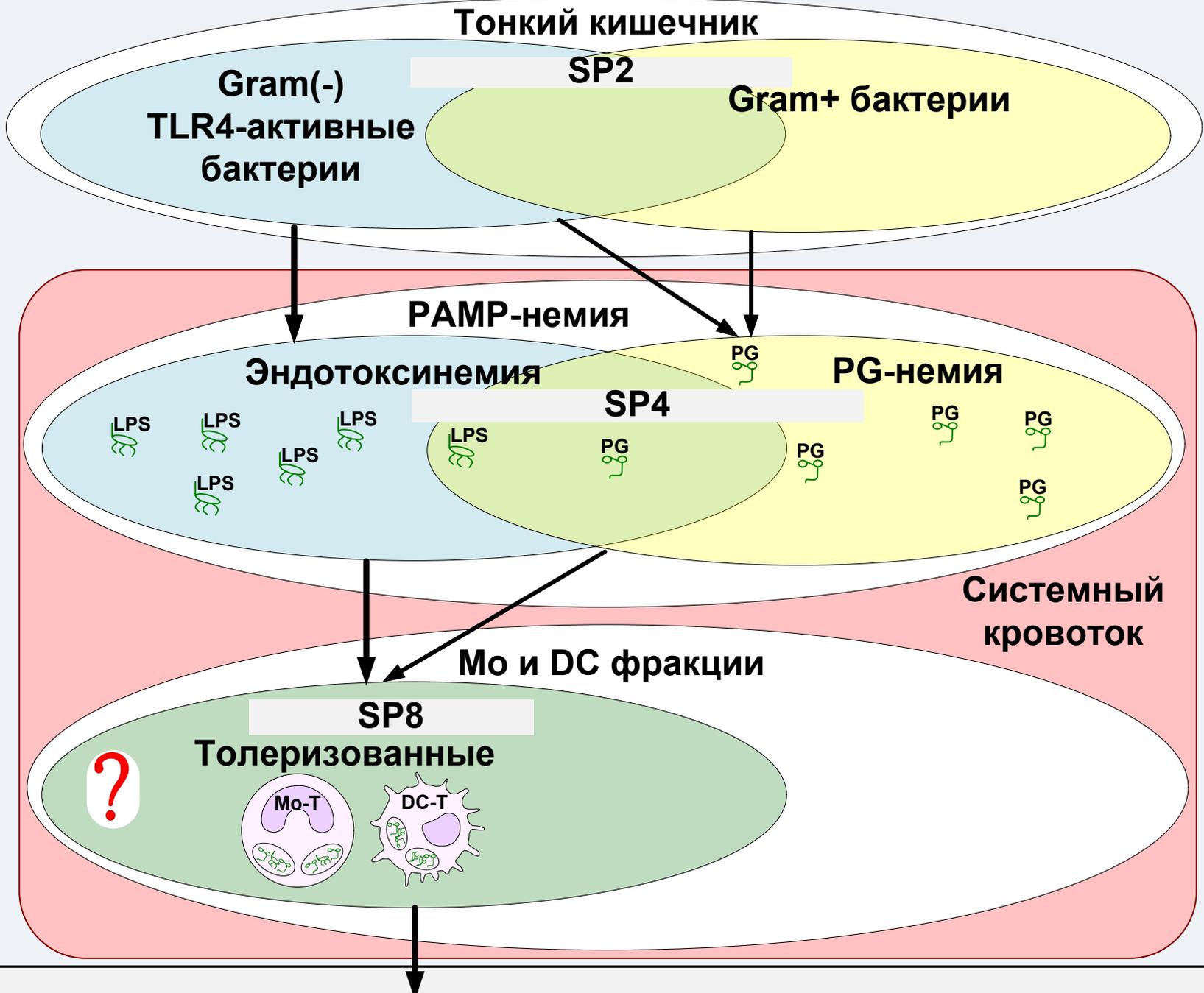
Две
компоненты
SPP-базиса:
толери́зация
фагоцитов
и их (PG-Y)-
носительство.

Mo-R = PG-Y(+)Mo-T
DC-R = PG-Y(+)DC-T

Подфракции
Mo-R и DC-R
могут существовать
(SP8.1) только когда
эти две компоненты
действуют вместе.

SPP действует
только,
если SP8.1
действует.

LP1.1. Привлечение Мо и DC, Мо-Т и DC-Т
(вкл. Mo-R и DC-R) из кровотока.



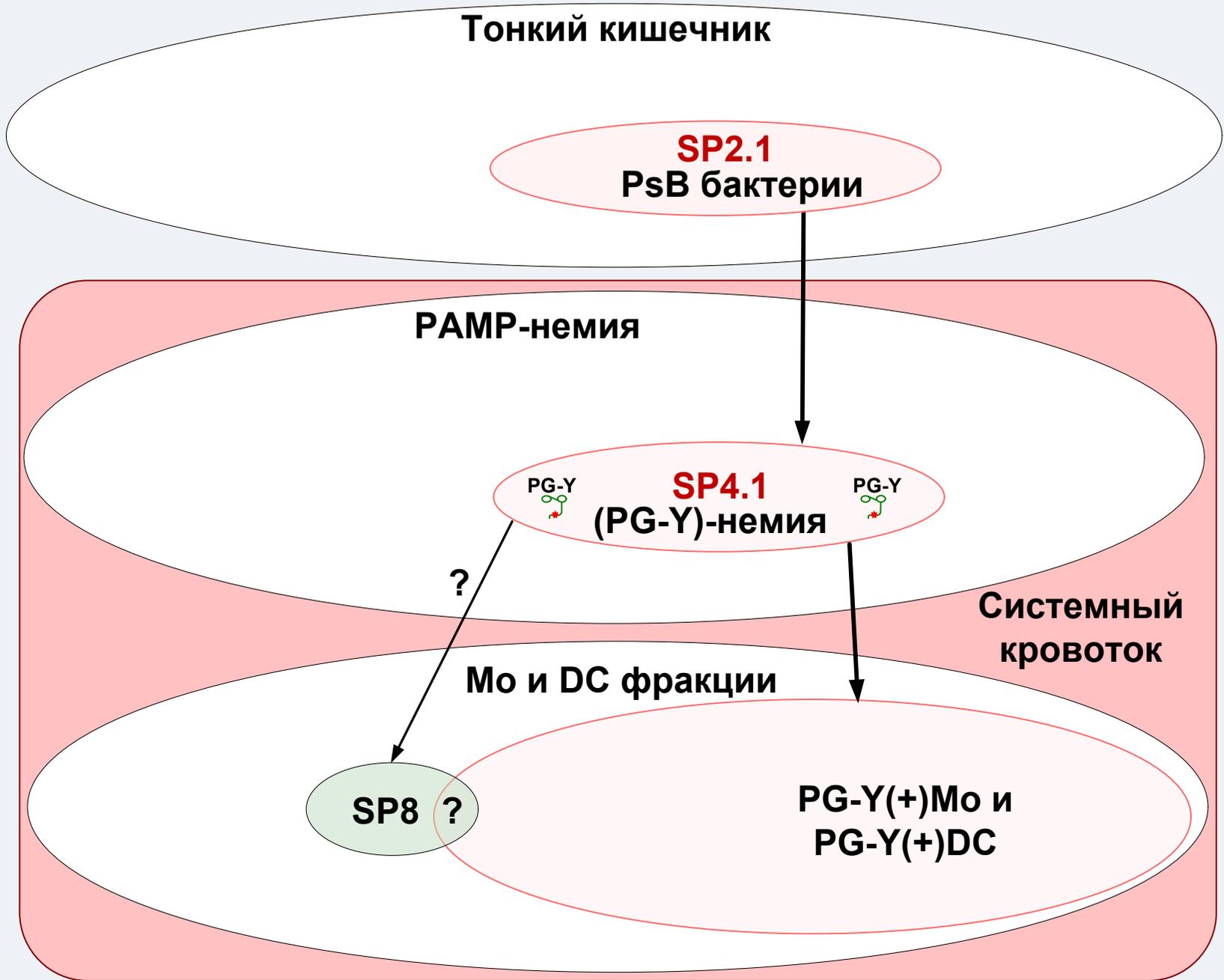
Две компоненты SPP-базиса: толеризация фагоцитов и их (PG-Y)-носительство.

Mo-R = PG-Y(+)Mo-T
DC-R = PG-Y(+)DC-T

Подфракции Mo-R и DC-R могут существовать (SP8.1) только когда эти две компоненты действуют вместе.

SPP действует только, если SP8.1 действует.

LP1.1. Привлечение Мо и DC, Мо-Т и DC-Т из кровотока.



Две компоненты SPP-базиса: толеризация фагоцитов и их (PG-Y)-носительство.

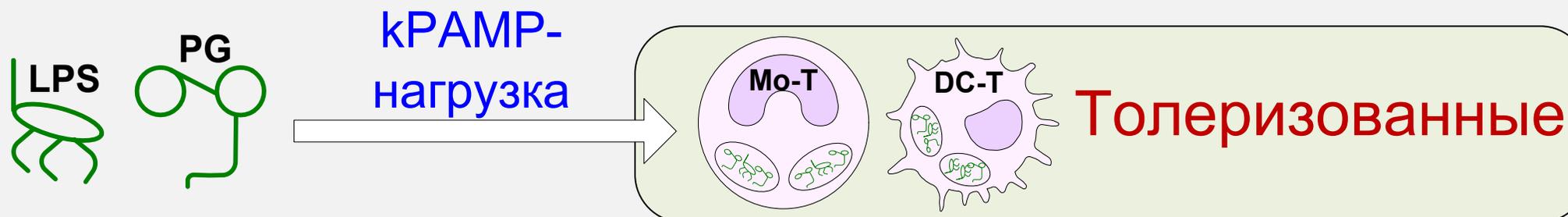
**Mo-R = PG-Y(+)
Mo-T**
**DC-R = PG-Y(+)
DC-T**

Подфракции **Mo-R** и **DC-R** могут существовать (SP8.1) только когда эти две компоненты действуют вместе.

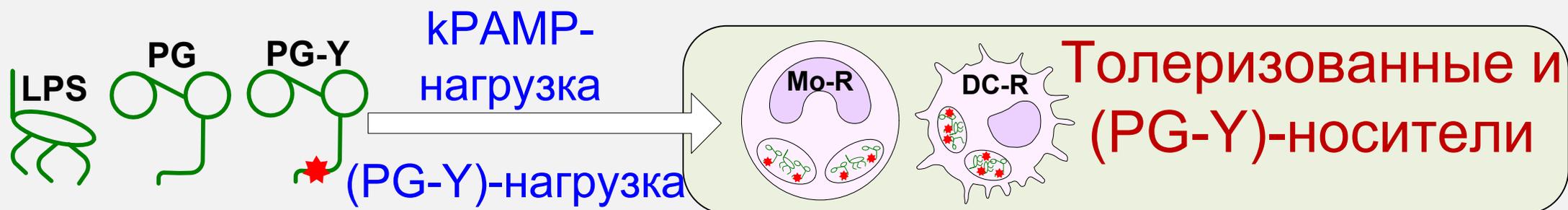
SPP действует только, если SP8.1 действует.

Толеризация + (PG-Y)-носительство.

? Хроническая кРАМР-нагрузка обеспечивает появление в кровотоке фракций толеризованных Мо-Т и DC-Т.



Часть Мо-Т и DC-Т оказываются (PG-Y)-носителями и обозначаются Мо-Р и DC-Р.

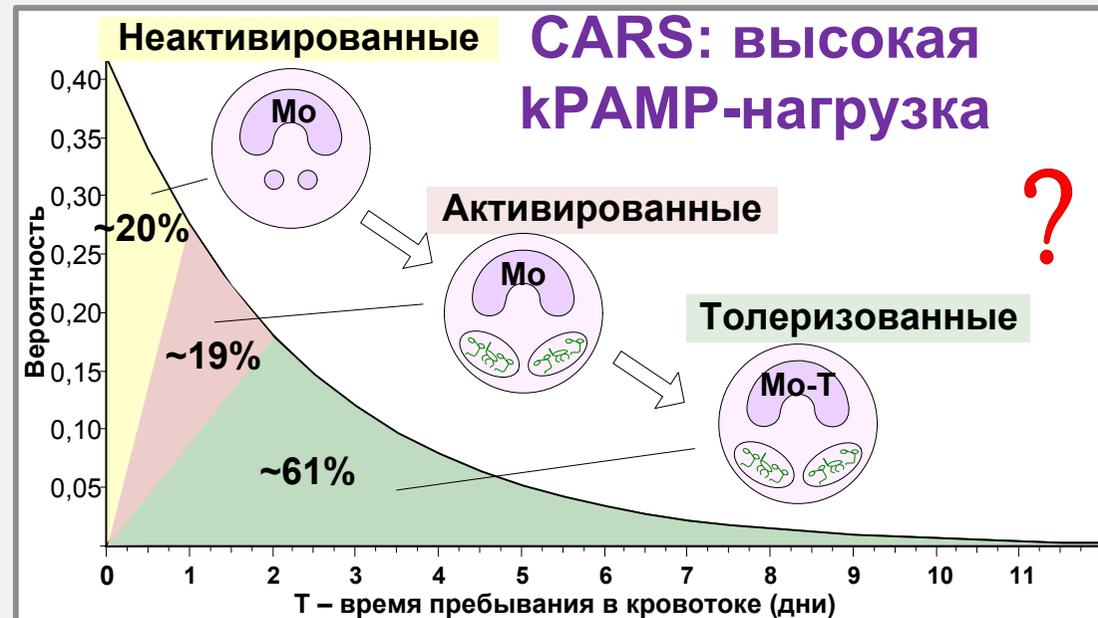
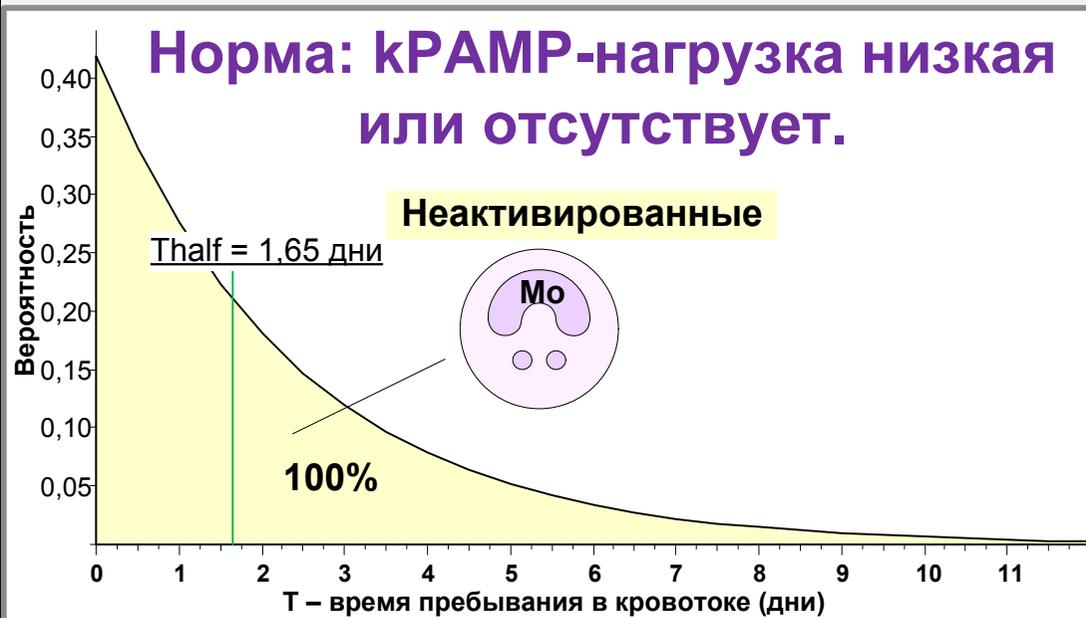
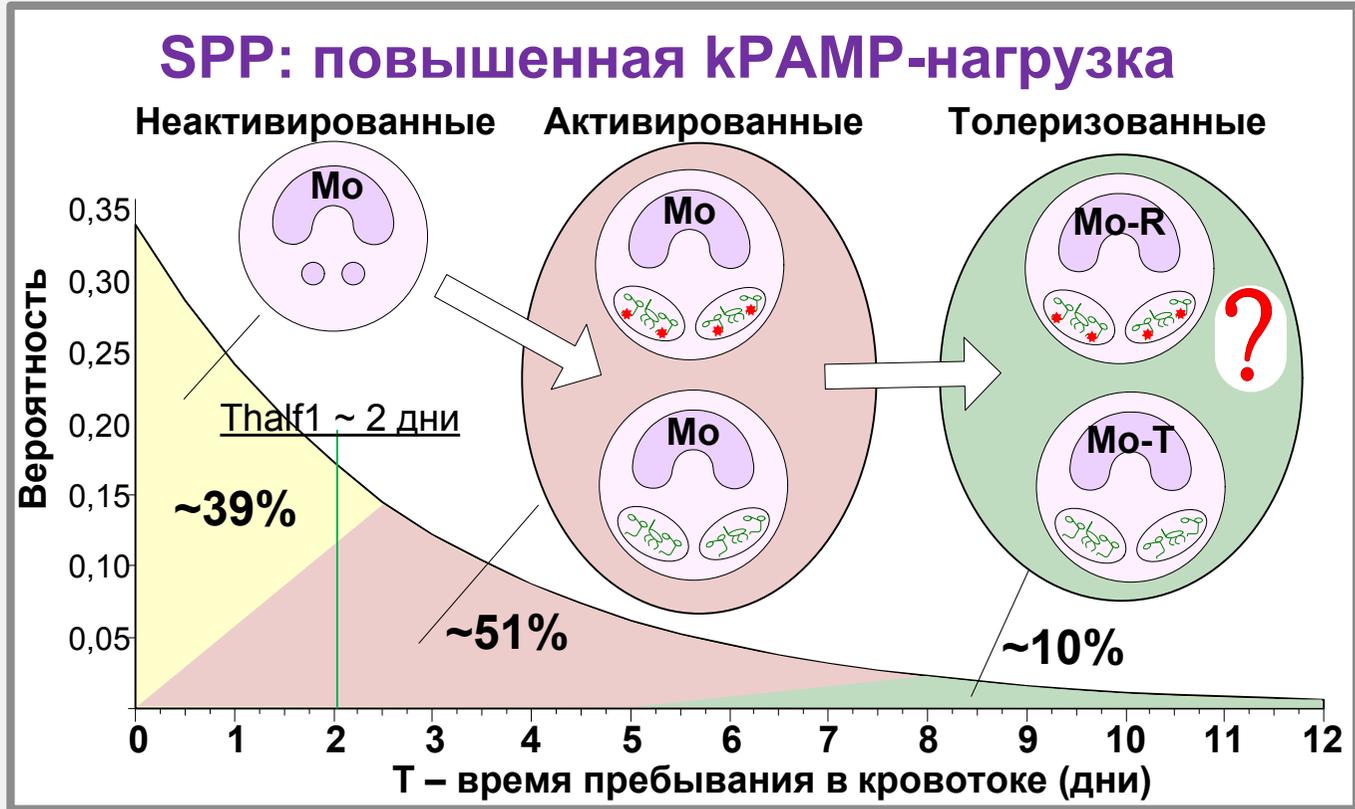


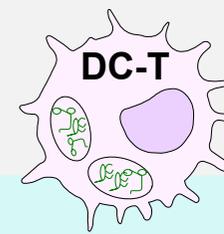
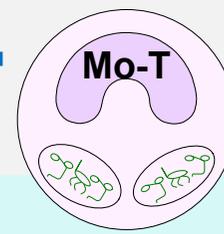
Тяжесть SPP пропорциональна суммарному объему (PG-Y)-носительства Мо-Р и DC-Р в кровотоке.

Как образуется толеризованная фракция?

Возможное фракционирование при SPP и при CARS (компенсаторном противовоспалительном синдроме).

SPP - это слабый CARS?





Понижены

- Секреция провоспалительных цитокинов (TNF-alpha, IL-1beta, IL-12 и др.) после повторной PAMP-нагрузки.
- Экспрессия HLA-DR, CD74, HLA-DM, CD58 (LFA-3) и CD86 и др.
- Производство и уровень внутриклеточных протеинов катепсина S и легумаина, ответственных за **деградацию** и процессирование антигенов.
- Производство, транспорт и экспрессия MHC II
- Способность презентировать антигены и активировать Т-лимфоциты

Повышен уровень внутриклеточного протеина **IRAK-M**, ответственного за толеризацию.

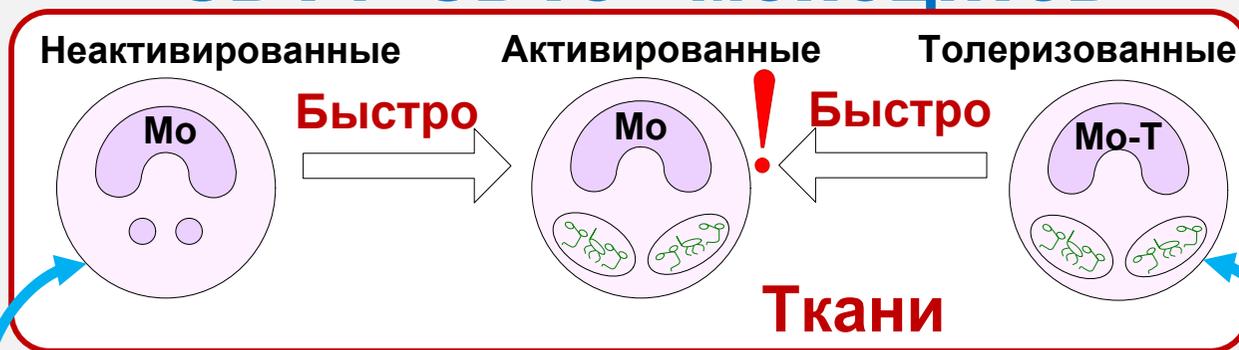
Способность быстро терять толерантность (депрограммироваться) под воздействием цитокинов-депрограммеров IFN-gamma, GM-CSF и (опосредованно) IL-12.

Свойство 2.
Они являются кРАМР-носителями.

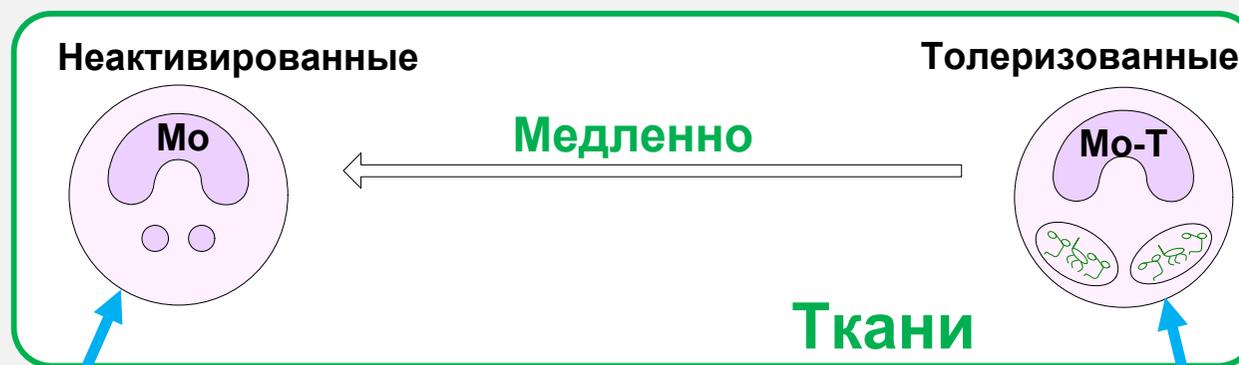
Свойство 1.
Их хемотатусы (ассортимент экспрессированных хемокиновых рецепторов) подобны неактивированным.

DC-T - да
Mo-T - ?

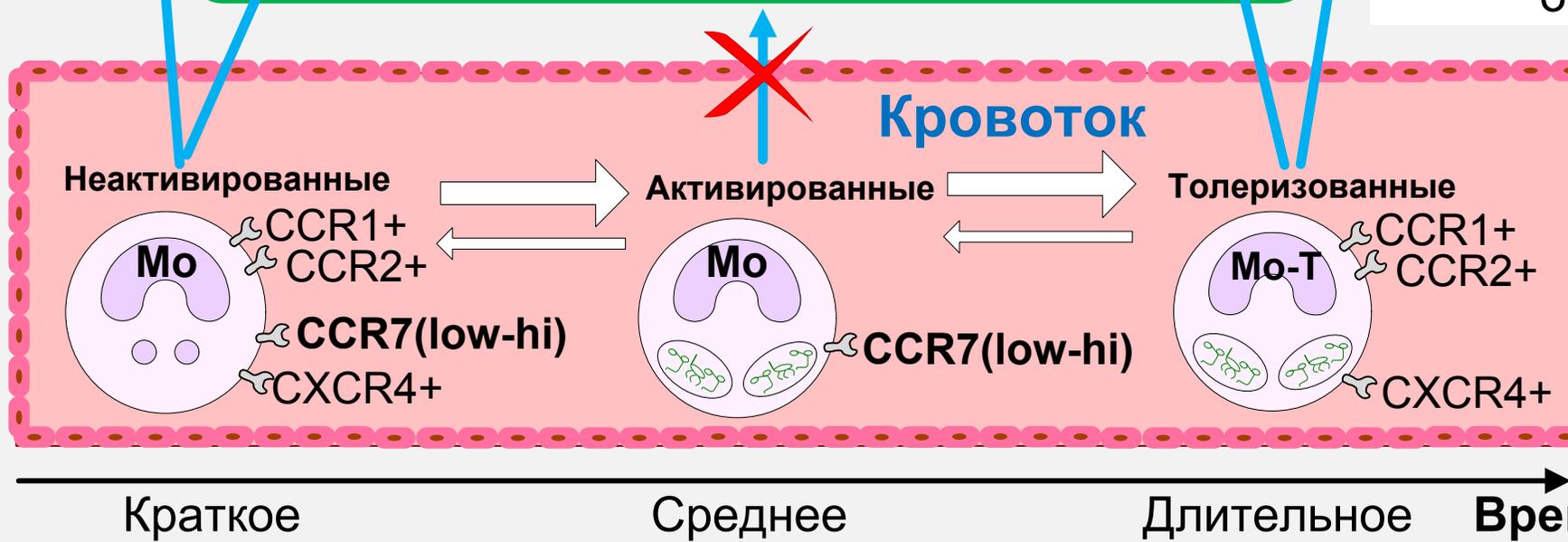
Трансформации и хемотатус CD14+CD16+ моноцитов



Воспаление
 Цитокины-депрограммеры GM-CSF, IFN-гамма в избытке.
 кРАМР-нагрузка возможна.



Гомеостаз
 Цитокины-депрограммеры GM-CSF, IFN-гамма отсутствуют.
 кРАМР-нагрузка отсутствует.

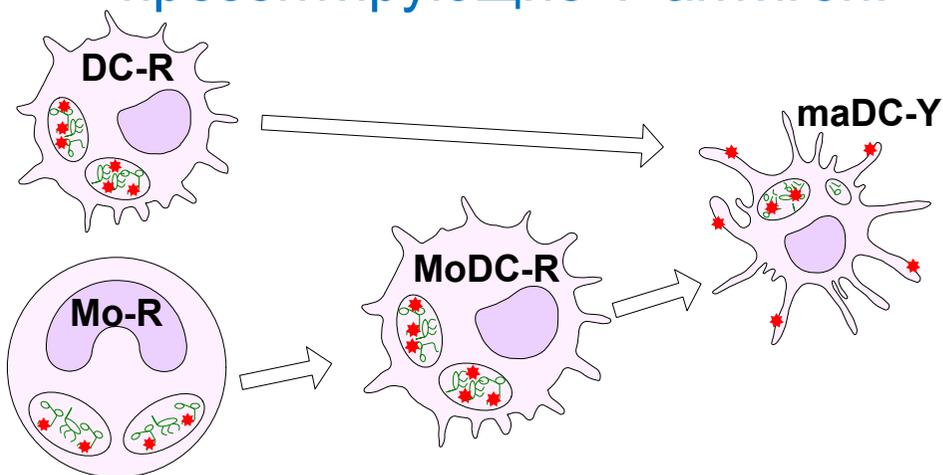


?
Свойство 1.
 Хемотатус Мо-Т подобен неактивированному.

Ожидаемое время пребывания в кровотоке под хронической кРАМР-нагрузкой.

**Y-модель. Часть 2.
Локальные процессы
в коже до, во время
и после инициации
псориазического пятна.**

Если толеризованные Mo-R и DC-R поступают в **воспаленную** дерму – они могут трансформироваться в зрелые maDC-Y, презентующие Y-антиген. ?



Это может произойти из-за их способности быстро терять толерантность (перепрограммироваться).

Условия для этого возникают только во время **воспалительного процесса(ов)**, когда цитокины-депрограммеры IFN-gamma, GM-CSF и IL-12 присутствуют в избытке.

Эти условия есть во время PLS-воспаления (вкл. приобретенный ответ), когда пятно уже существует, но что является причиной возникновения таких условий до появления пятна?

Кебнеризация.

NLS = препсориазная (бессимптомная) кожа

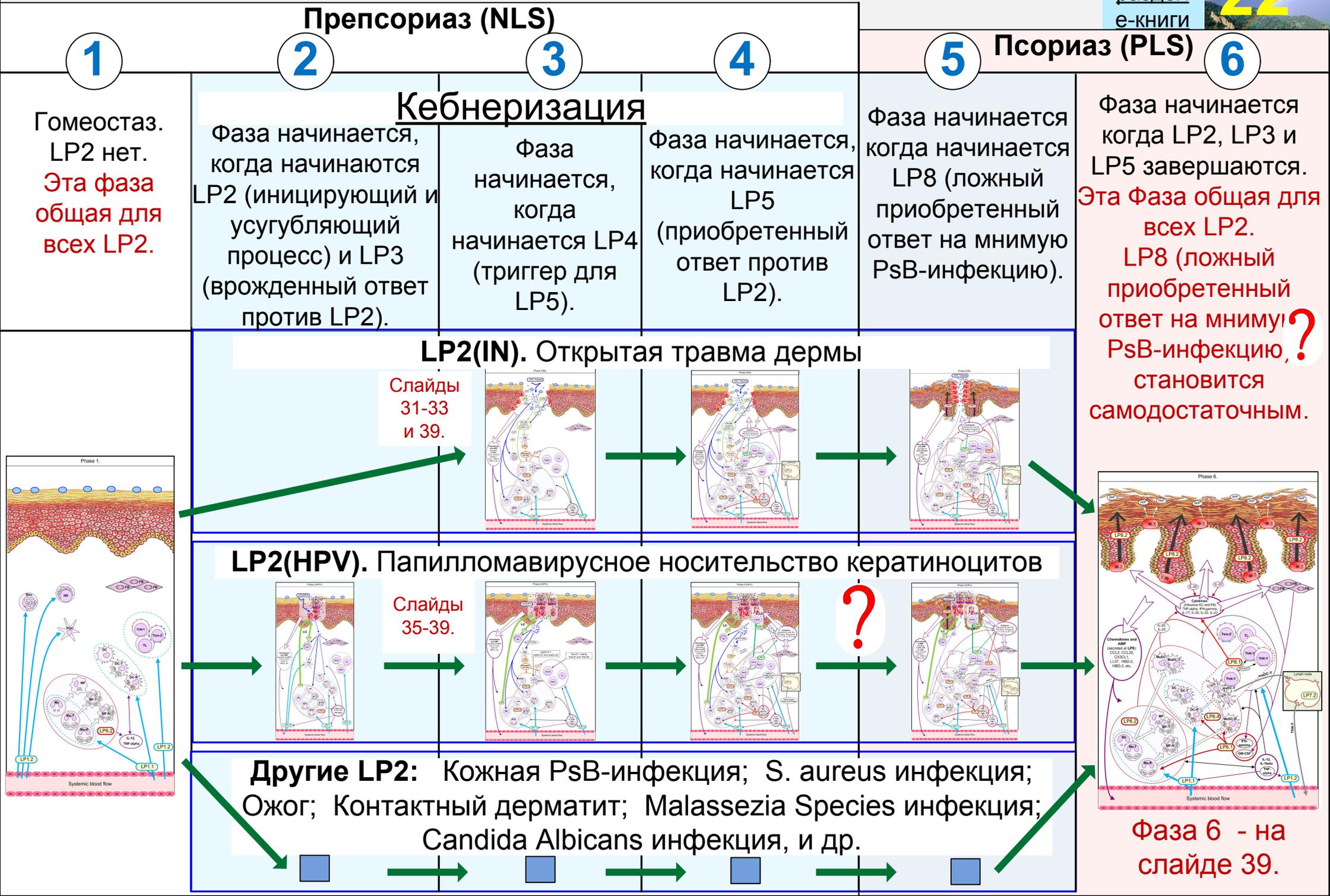
PLS = псориазная кожа

LP2 = дермальный иницирующий и усугубляющий процесс – причина кебнеризации

Воспаления в NLS или в PLS

- LP2-воспаление только в NLS (LP2 действует, но пятна еще нет).
- LP2- и PLS-воспаления сосуществуют (LP2 действует и пятно существует).
- PLS-воспаление только (LP2 завершился, но пятно существует).

Фазы развития псориазического пятна



Фаза 6 - на слайде 39.

SPP. Повышенное кРАМР-носительство толеризованных фагоцитов. Повышенное (PG-Y)-носительство R-фагоцитов.

LP2-воспаление

PLS-воспаление

LP1. Привлечение иммунцитов из кровотока.
LP1.1. Мо и DC, Мо-Т и DC-Т (вкл. Мо-R и DC-R).
LP1.2. PDC, NK, Neu, TL и др.

LP2. Иницирующий и усугубляющий процесс.

LP3. Врожденный ответ против LP2.

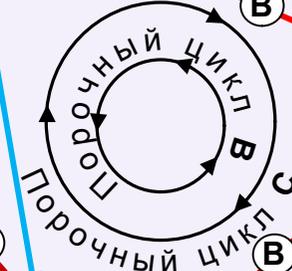
LP5. Приобретенный ответ против LP2.

LP7. Лимфоузлы. Клональная пролиферация
LP7.1. TL-Z **LP7.2.** TL-Y

LP4. Триггер приобретенного ответа против LP2.

LP6. Трансформации Мо и DC
LP6.1. Потеря толерантности к кРАМР.
LP6.2. Образование MF и МоDC
LP6.3. Образование maDC-Z **LP6.4.** Образование maDC-Y?

LP8. Ложный приобретенный ответ на мнимую PsB-инфекцию.
LP8.1. Презентация Y-антигена maDC-Y эффекторным ThN-Y.
LP8.2. Гиперпролиферация КС. Изменение архитектуры кожи. Рост васкуляриности и площади базальной мембраны.



Y-модель. Взаимодействие локальных процессов.

Наиболее важные зависимости обозначены цветными стрелками. Цвет стрелки определяется цветом причинного процесса.

Фаза 1. Препсориаз.

SPP. Повышенное кРАМР-носительство толеризованных фагоцитов. Повышенное (PG-Y)-носительство R-фагоцитов.

LP1. Привлечение иммуноцитов из кровотока.
LP1.1. Мо и DC, Мо-Т и DC-Т (вкл. Мо-R и DC-R).
LP1.2. PDC, NK, Neu, TL и др.

LP6. Трансформации Мо и DC
LP6.2. Образование MF и МоDC

Гомеостаз.
LP2 нет.
Эта фаза общая для всех LP2.

[Линк на раздел е-книги](#)



24

Y-модель. Взаимодействие локальных процессов.

Фазы развития псориатического пятна.

Пунктир – супрессия.
Интенсивность воспаления:
белый – слабая;
бежевый – средняя;
розовый – высокая;

Фаза 2. Препсориаз. Кебнеризация.

SPP. Повышенное кРАМР-носительство толеризованных фагоцитов. Повышенное (PG-Y)-носительство R-фагоцитов.

LP2-воспаление

LP1. Привлечение иммуноцитов из кровотока.

LP1.1. Мо и DC, Мо-Т и DC-Т (вкл. Мо-R и DC-R).

LP1.2. PDC, NK, Neu, TL и др.

LP2. Иницирующий и усугубляющий процесс.

LP3. Врожденный ответ против LP2.

LP6. Трансформации Мо и DC

LP6.2. Образование MF и МоDC

Фаза начинается, когда начинаются LP2 и LP3.

[Линк на раздел е-книги](#)

Y-модель. Взаимодействие локальных процессов.

Фазы развития псориатического пятна.

Пунктир – супрессия.
Интенсивность воспаления:
белый – слабая;
бежевый – средняя;
розовый – высокая;

Фаза 3. Препсориаз. Кебнеризация.

SPP. Повышенное кРАМР-носительство толеризованных фагоцитов. Повышенное (PG-Y)-носительство R-фагоцитов.

LP2-воспаление

LP1. Привлечение иммуноцитов из кровотока.

LP1.1. Мо и DC, Мо-Т и DC-Т (вкл. Мо-R и DC-R).

LP1.2. PDC, NK, Neu, TL и др.

LP2. Иницирующий и усугубляющий процесс.

LP3. Врожденный ответ против LP2.

LP4. Триггер приобретенного ответа против LP2.

LP6. Трансформации Мо и DC

LP6.2. Образование MF и МоDC

LP6.3. Образование maDC-Z

Фаза начинается, когда начинается LP4.

Y-модель. Взаимодействие локальных процессов.

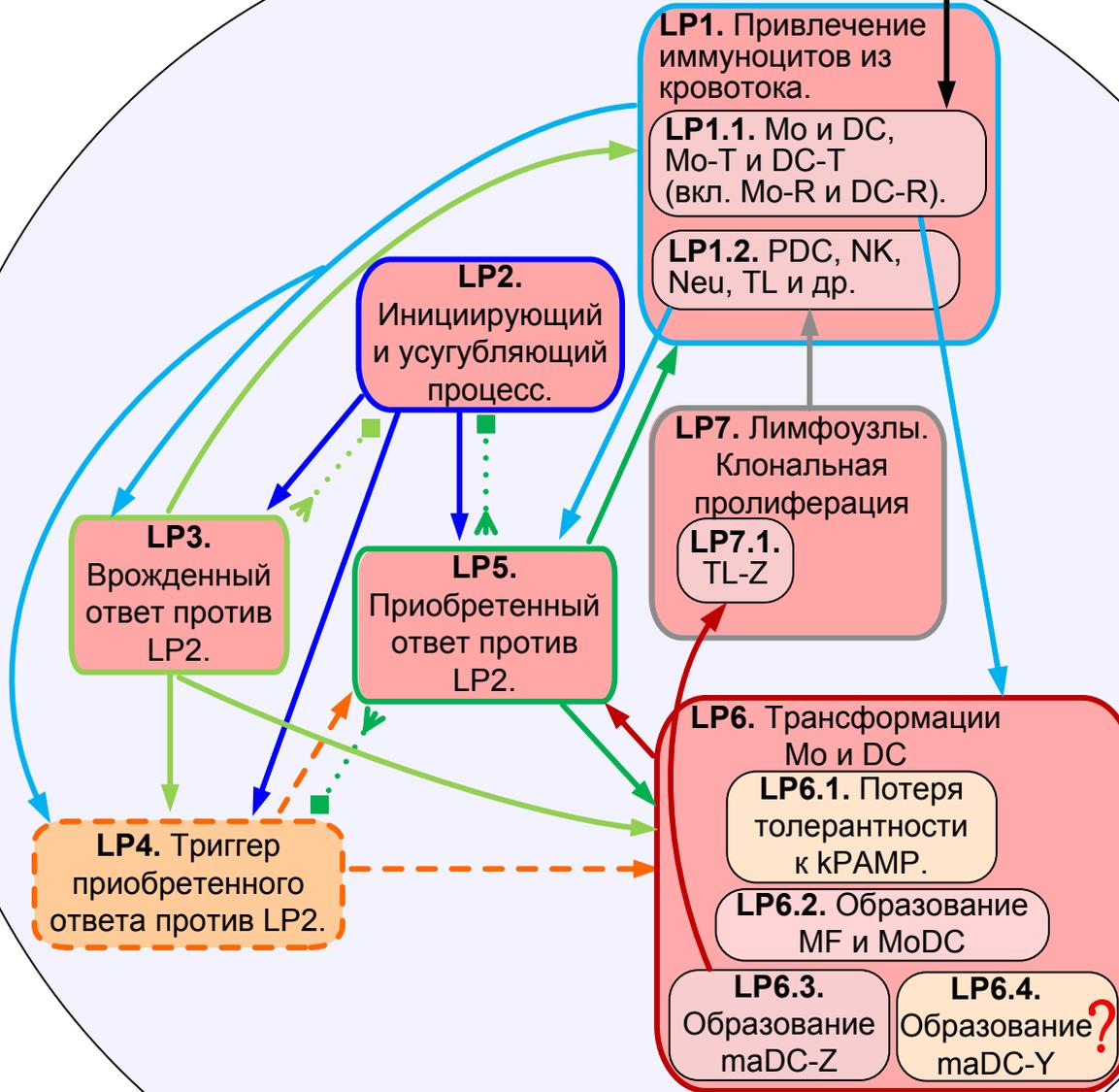
Фазы развития псориатического пятна.

Пунктир – супрессия.
Интенсивность воспаления:
белый – слабая;
бежевый – средняя;
розовый – высокая;

Фаза 4. Препсориаз. Кебнеризация.

SPP. Повышенное кРАМР-носительство толеризованных фагоцитов. Повышенное (PG-Y)-носительство R-фагоцитов.

LP2-воспаление



Фаза начинается, когда начинается LP5.

Y-модель. Взаимодействие локальных процессов.

Фазы развития псориатического пятна.

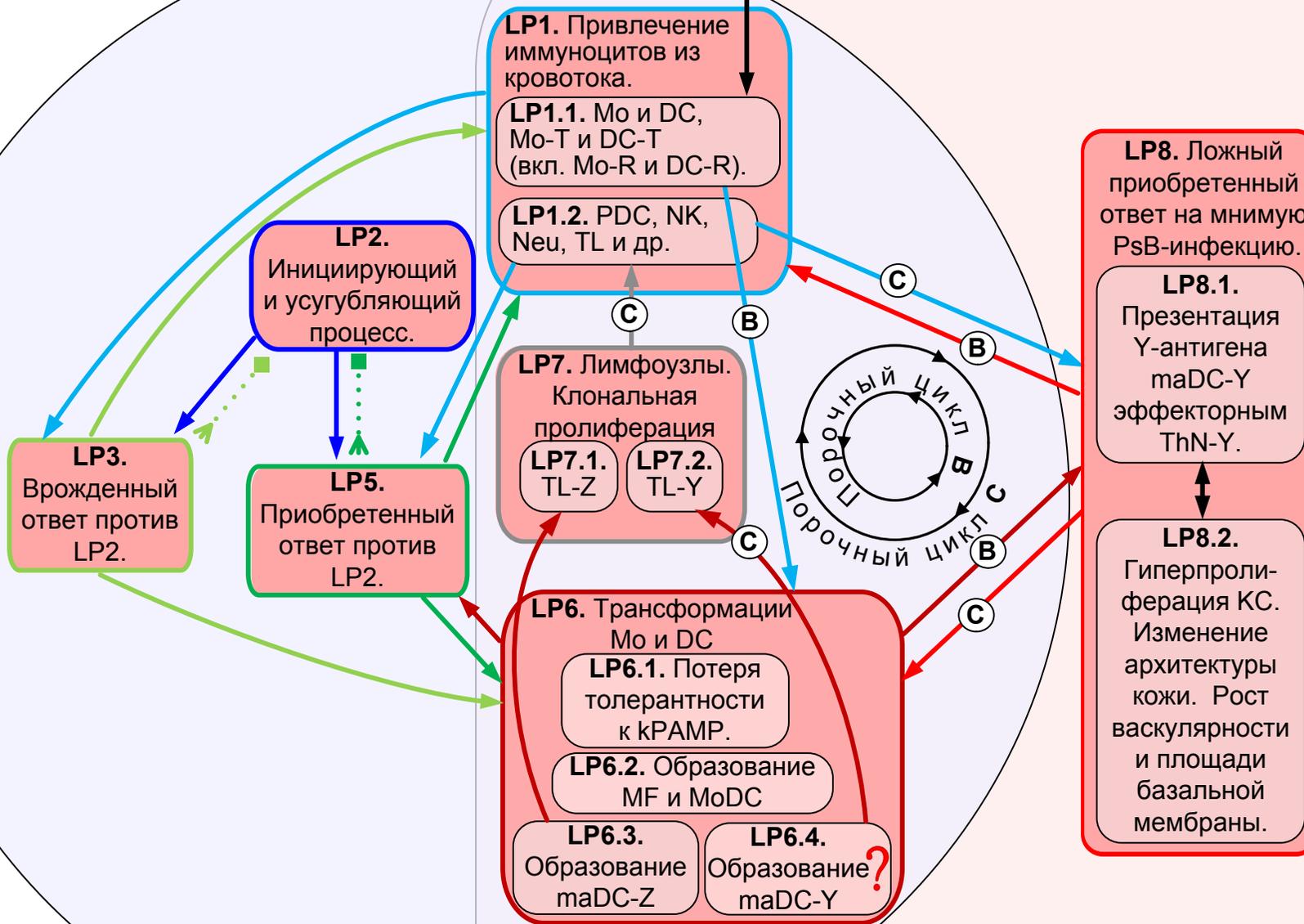
Пунктир – супрессия. Интенсивность воспаления: белый – слабая; бежевый – средняя; розовый – высокая;

Фаза 5. Псориаз.

SPP. Повышенное кРАМР-носительство толеризованных фагоцитов. Повышенное (PG-Y)-носительство R-фагоцитов.

LP2-воспаление

PLS-воспаление



Фаза начинается когда начинается LP8.

Y-модель. Взаимодействие локальных процессов.

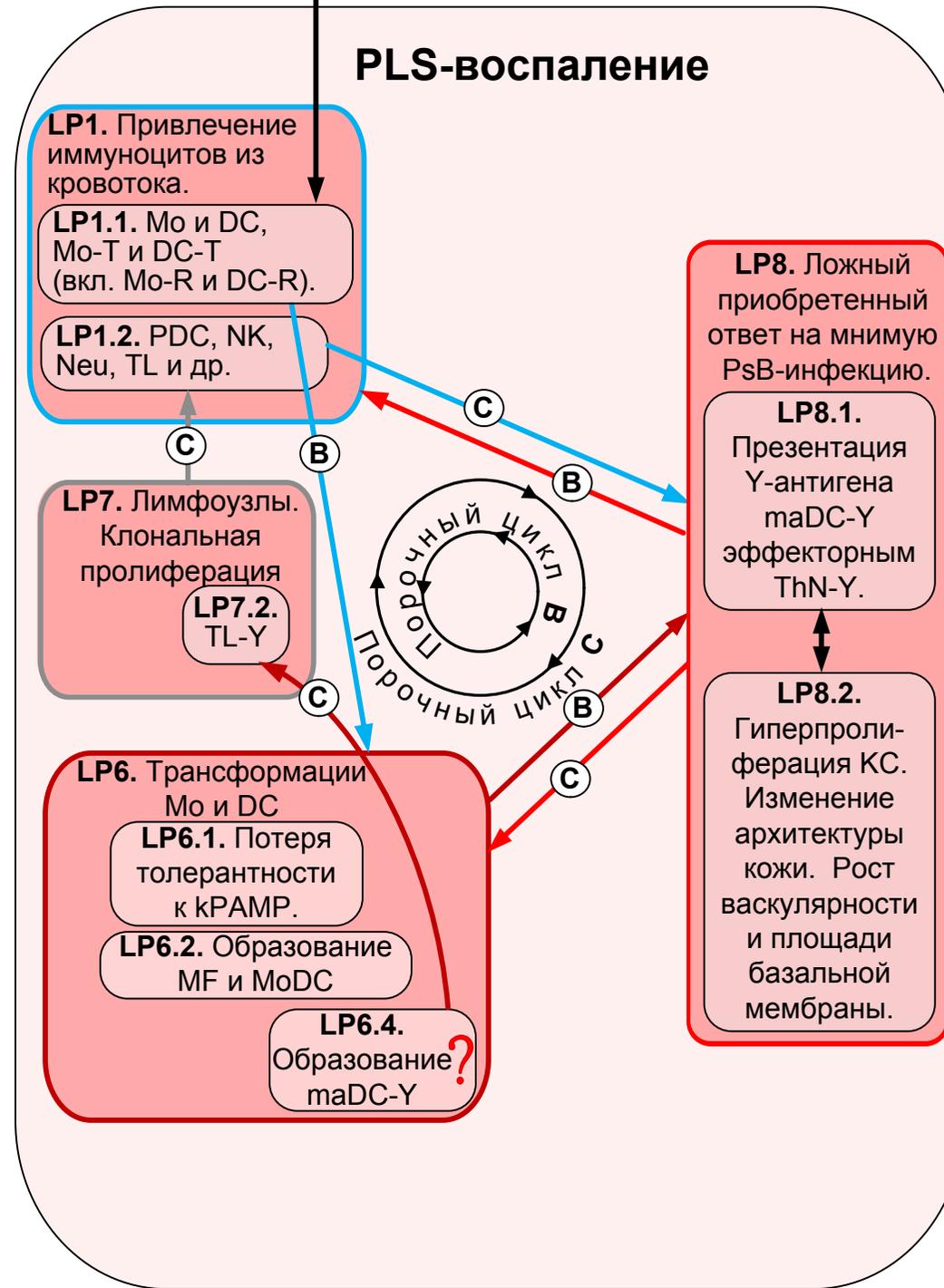
Фазы развития псориазического пятна.

Литеры В и С – порочные циклы.

Пунктир – супрессия. Интенсивность воспаления: белый – слабая; бежевый – средняя; розовый – высокая;

Фаза 6. Псориаз.

SPP. Повышенное кРАМР-носительство толеризованных фагоцитов. Повышенное (PG-Y)-носительство R-фагоцитов.



Фаза начинается когда LP2, LP3 и LP5 завершаются.
 Эта фаза общая для всех LP2.
 LP8 становится самодостаточным. ?

Y-модель. Взаимодействие локальных процессов.

Фазы развития псориазического пятна.

Литеры В и С – порочные циклы.

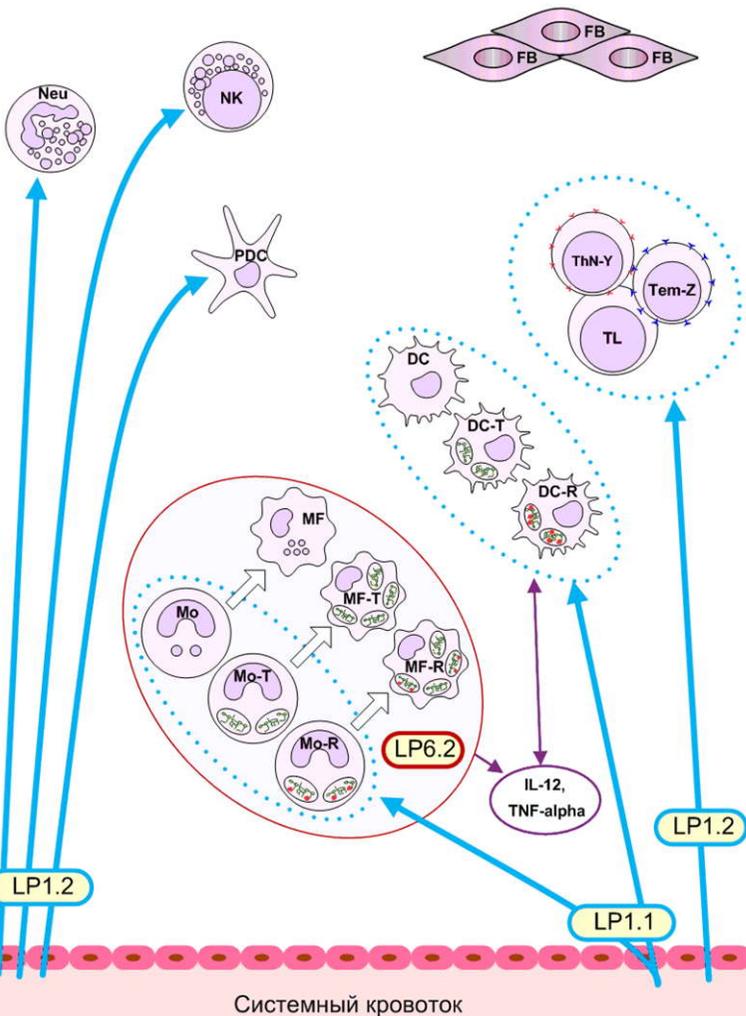
Пунктир – супрессия.
 Интенсивность воспаления:
 белый – слабая;
 бежевый – средняя;
 розовый – высокая;

Развитие псориатического пятна при LP2(IN). Открытая травма дермы.

Фазы 1 - 6: слайды 31-33 и 39.

Фаза 1.

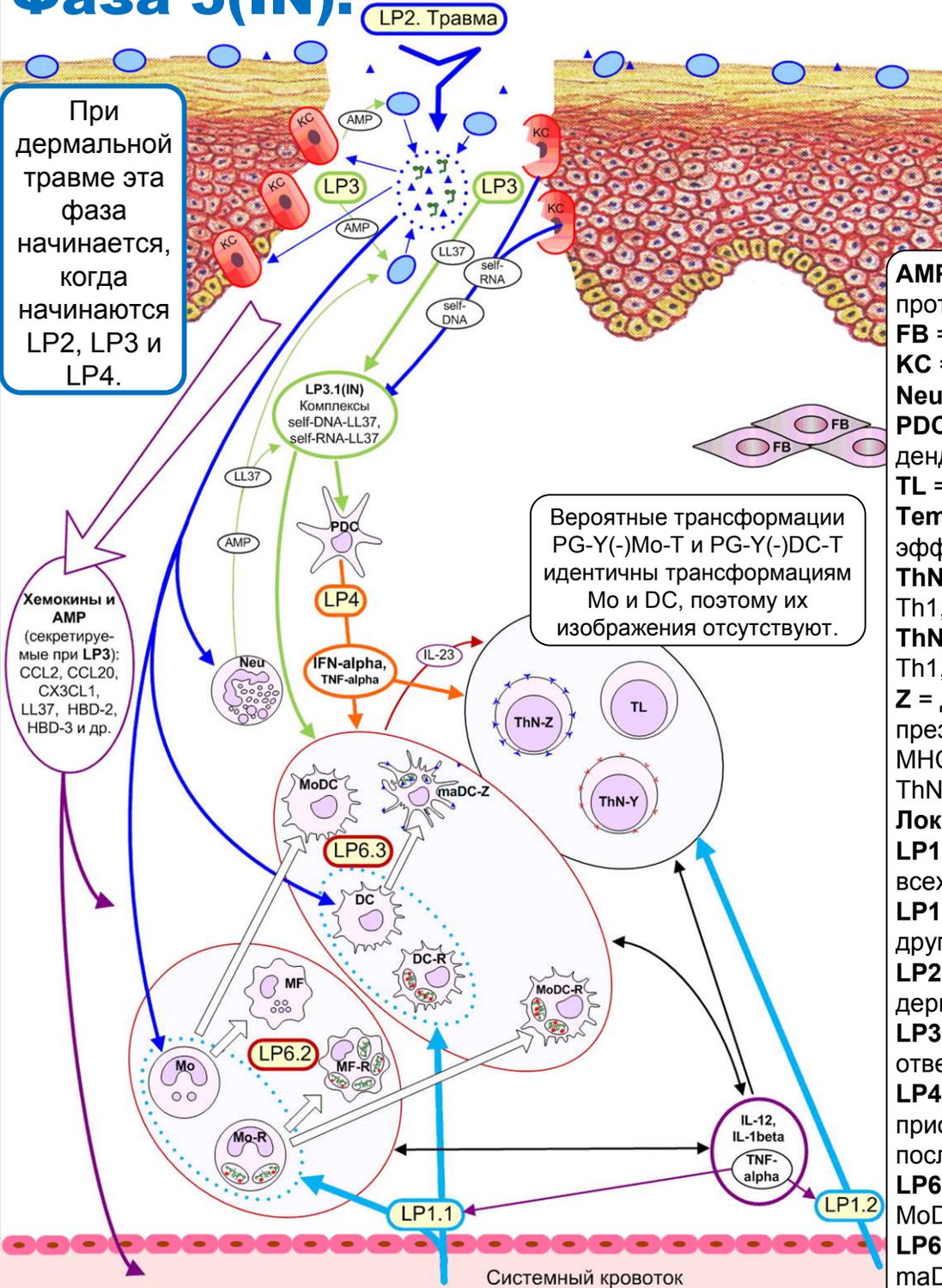
Гомеостаз.
LP2 нет.
Эта фаза
общая для
всех LP2.



Системный кровоток

Фаза 3(IN).

При
дермальной
травме эта
фаза
начинается,
когда
начинаются
LP2, LP3 и
LP4.



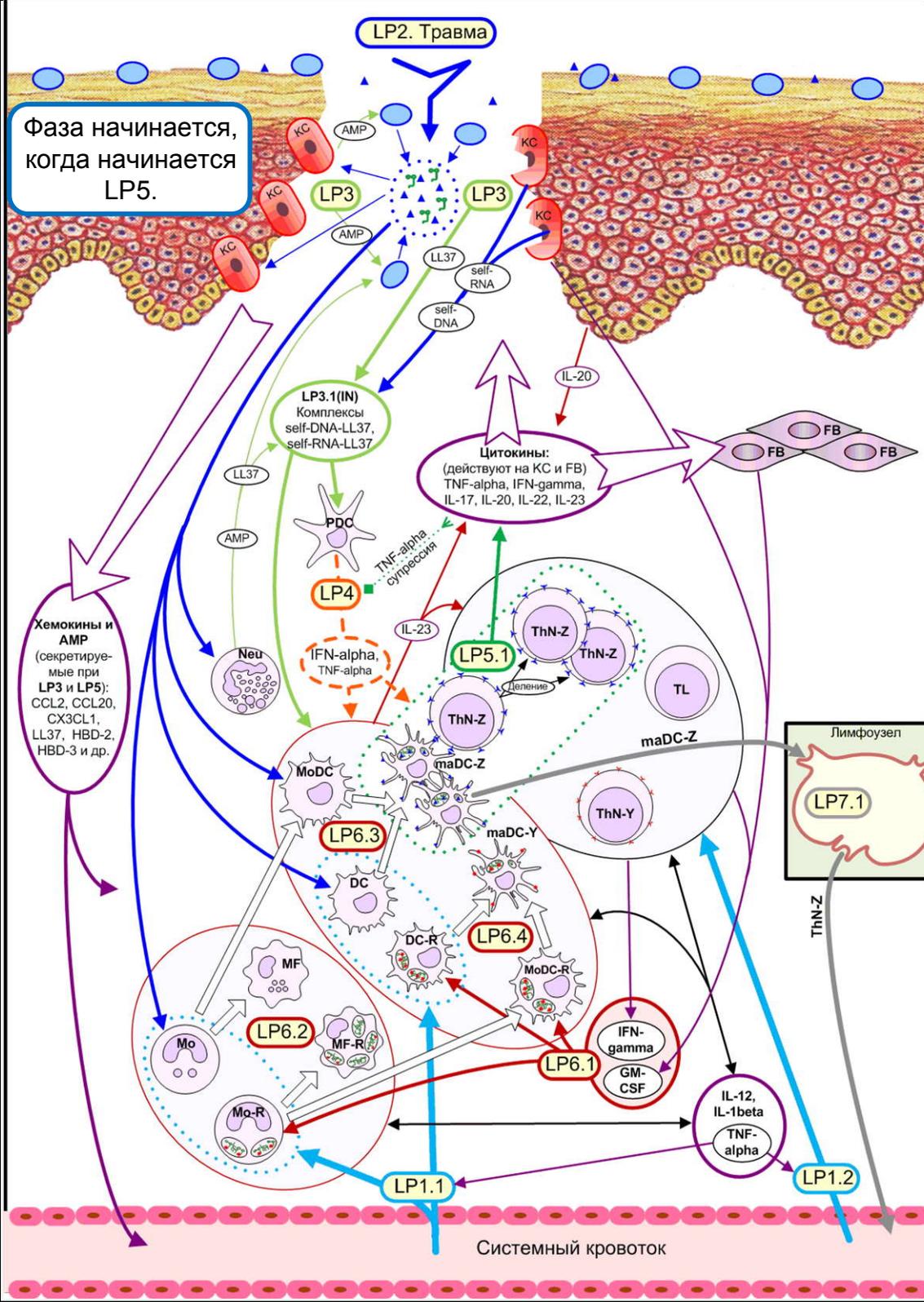
Системный кровоток

Хемокины и
AMP
(секретируе-
мые при LP3):
CCL2, CCL20,
CX3CL1,
LL37, HBD-2,
HBD-3 и др.

Вероятные трансформации
PG-Y(-)Mo-T и PG-Y(-)DC-T
идентичны трансформациям
Mo и DC, поэтому их
изображения отсутствуют.

AMP = Антимикробные протеины
FB = Фибробласты
KC = Кератиноциты
Neu = Нейтрофилы
PDC = Плазмацитоподобные дендритные клетки
TL = любые Т-лимфоциты
Tem-Z = Z-специфические эффекторные TL
ThN-Y = Y-специфические Th1, Th17 и Th22
ThN-Z = Z-специфические Th1, Th17 и Th22
Z = Доминантный антиген, презентруемый через MHC II эффекторным ThN-Z
Локальные процессы:
LP1.1. Привлечение всех Mo и DC
LP1.2. Привлечение других иммунных клеток
LP2(IN). Открытая травма дермы
LP3(IN). Врожденный ответ после травмы
LP4(IN). Триггер приобретенного ответа после травмы
LP6.2. Образование MF и MoDC
LP6.3. Образование maDC-Z

Фаза 4(IN).



Фаза начинается, когда начинается LP5.

LP2. Травма

Хемокины и AMP (секретируемые при LP3 и LP5): CCL2, CCL20, CX3CL1, LL37, HBD-2, HBD-3 и др.

Цитокины: (действуют на KC и FB) TNF-alpha, IFN-gamma, IL-17, IL-20, IL-22, IL-23

LP3.1(IN) Комплексы self-DNA-LL37, self-RNA-LL37

LP4(IN) TNF-alpha, TNF-alpha супрессия

LP5.1(IN) IFN-alpha, TNF-alpha

LP6.2 MF, MF-R

LP6.3 maDC-Z

LP6.4 maDC-Y

LP6.1 IFN-gamma, GM-CSF

LP1.1 Mo, Mo-R

LP1.2 IL-12, IL-1beta, TNF-alpha

Лимфоузел LP7.1

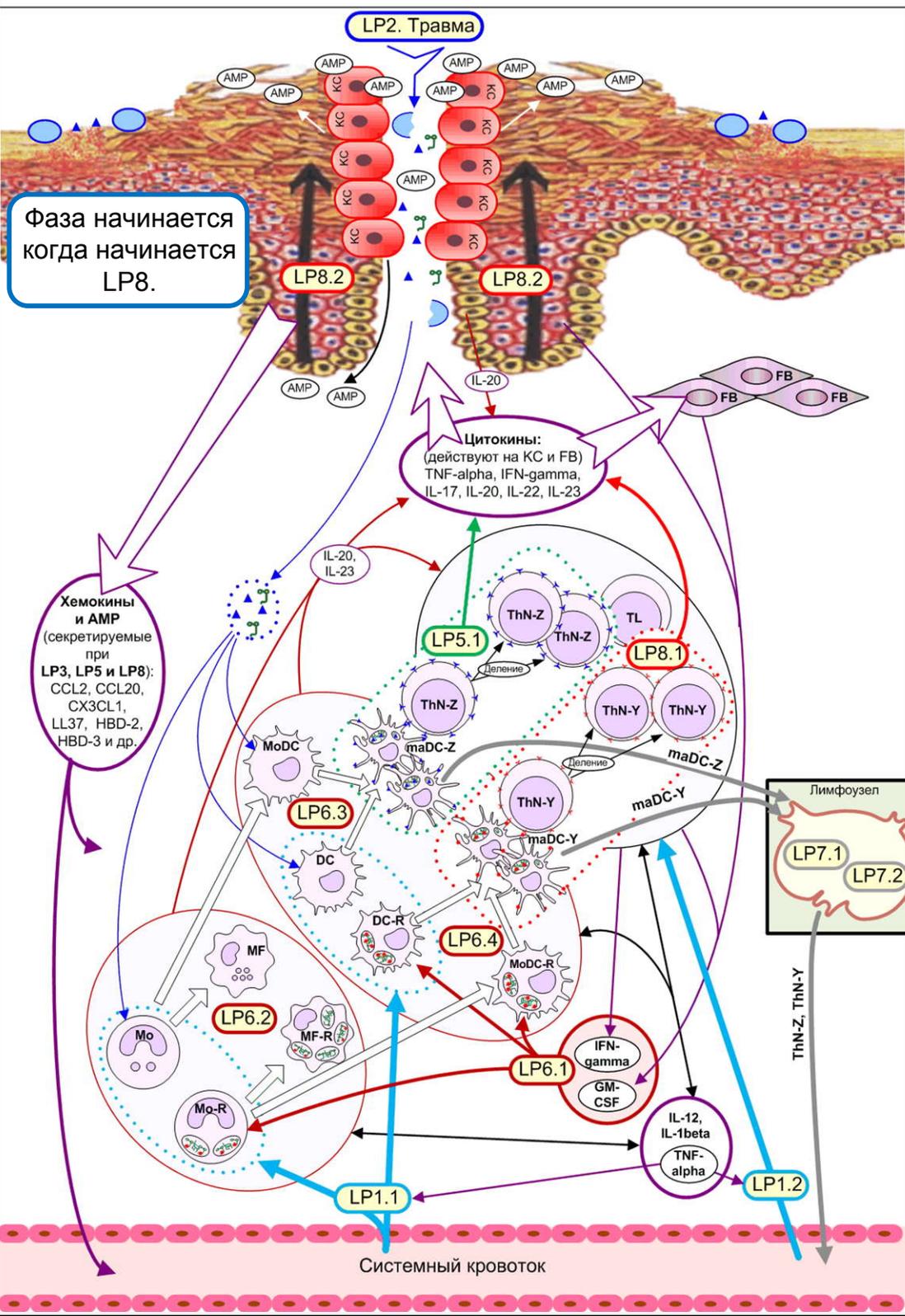
Системный кровоток

- AMP = Антимикробные протеины
- FB = Фибробласты
- KC = Кератиноциты
- maDC-Y = зрелые DC, происшедшие от DC-R и MoDC-R и презентрующие Y-антиген
- maDC-Z = зрелые DC, презентрующие Z-антиген
- Neu = Нейтрофилы
- PDC = Плазмацитоподобные дендритные клетки
- TL = Любые Т-лимфоциты
- Tem-Z = Z-специфические эффекторные TL
- ThN-Y = Y-специфические Th1, Th17 и Th22
- ThN-Z = Z-специфические Th1, Th17 и Th22
- Z = Доминантный антиген, презентруемый через MHC II эффекторным ThN-Z

- Локальные процессы:**
- LP1.1. Привлечение всех Мо и DC
 - LP1.2. Привлечение других иммунных клеток
 - LP2(IN). Открытая травма дермы
 - LP3(IN). Врожденный ответ после травмы
 - LP3.1(IN). Формирование комплексов self-DNA-LL37 и self-RNA-LL37
 - LP4(IN). Триггер приобретенного ответа после травмы
 - LP5.1(IN). Приобретенный ответ после травмы
 - LP6.1. Потеря толерантности к кPAMP
 - LP6.2. Образование MF и MoDC
 - LP6.3. Образование maDC-Z
 - LP6.4. Образование maDC-Y
 - LP7.1. Клональная пролиферация Tem-Z

Вероятные трансформации PG-Y(-)Mo-T и PG-Y(-)DC-T идентичны трансформациям Мо и DC, поэтому их изображения отсутствуют.

Фаза 5(IN).



Фаза начинается когда начинается LP8.

AMP = Антимикробные протеины
FB = Фибробласты
КC = Кератиноциты
maDC-Y = зрелые DC, происшедшие от DC-R и MoDC-R и презентующие Y-антиген
maDC-Z = зрелые DC, презентующие Z-антиген
TL = Любые Т-лимфоциты
Tem-Z = Z-специфические эффекторные TL
ThN-Y = Y-специфические Th1, Th17 и Th22
ThN-Z = Z-специфические Th1, Th17 и Th22
Z = Доминантный антиген, презентуемый через MHC II эффекторным ThN-Z

Локальные процессы:
LP1.1. Привлечение всех Мо и DC
LP1.2. Привлечение других иммунцитов
LP2(IN). Открытая травма дермы
LP5.1(IN). Приобретенный ответ после травмы
LP6.1. Потеря толерантности к кРАМР
LP6.2. Образование MF и MoDC
LP6.3. Образование maDC-Z
LP6.4. Образование maDC-Y
LP7.1. Клональная пролиферация Tem-Z
LP7.2. Клональная пролиферация ThN-Y
LP8.1. Презентация Y-антигена maDC-Y эффекторным ThN-Y.
LP8.2. Гиперпролиферация KC. Изменение архитектуры кожи. Рост васкуляриности и площади базальной мембраны.

Вероятные трансформации PG-Y(-)Mo-T и PG-Y(-)DC-T идентичны трансформациям Мо и DC, поэтому их изображения отсутствуют.

Развитие псориазического пятна при LP2(HPV). HPV-носительство кератиноцитов.

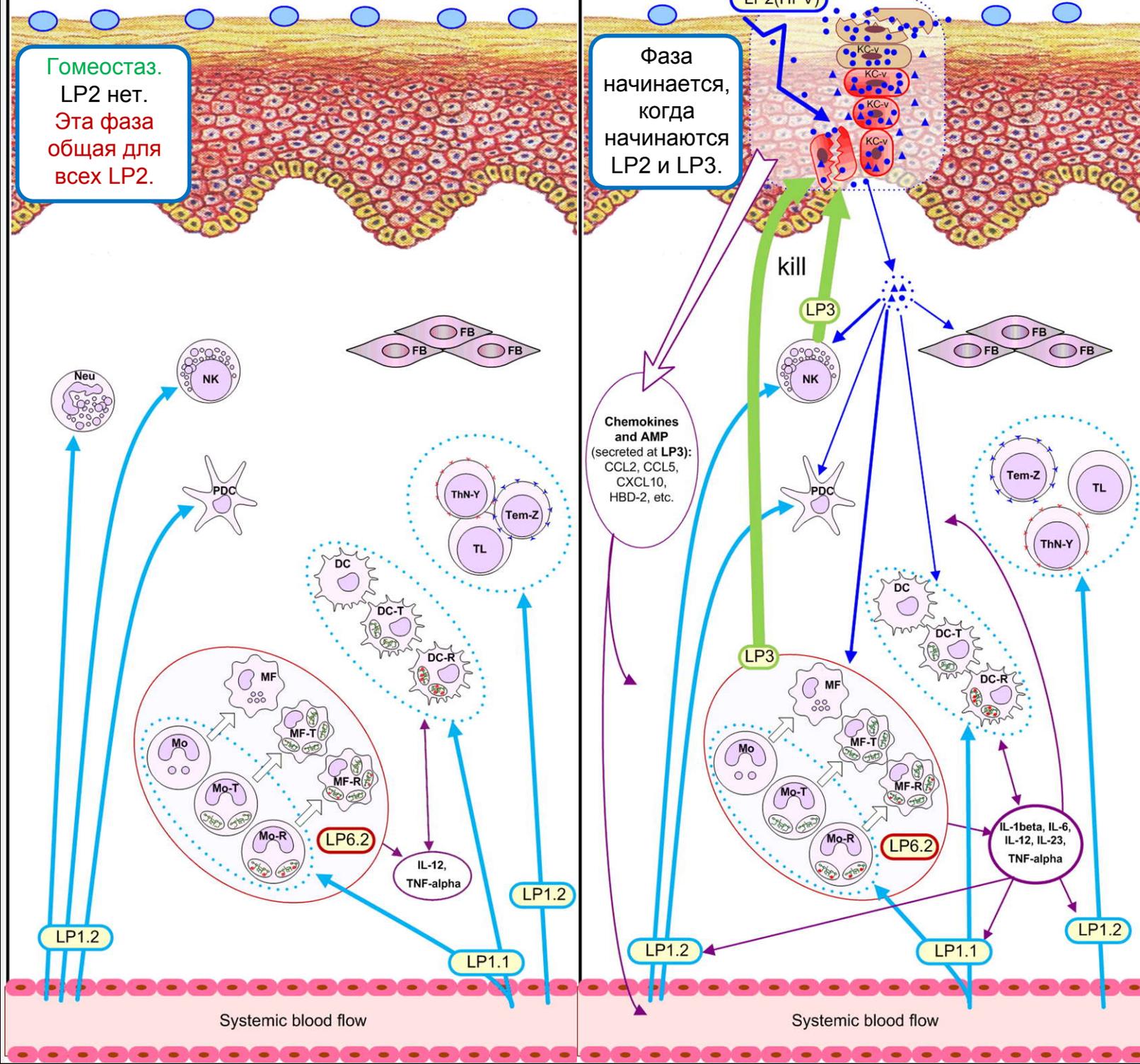
Фазы 1 - 6: слайды 35-39.

Фаза 1.

Гомеостаз.
LP2 нет.
Эта фаза
общая для
всех LP2.

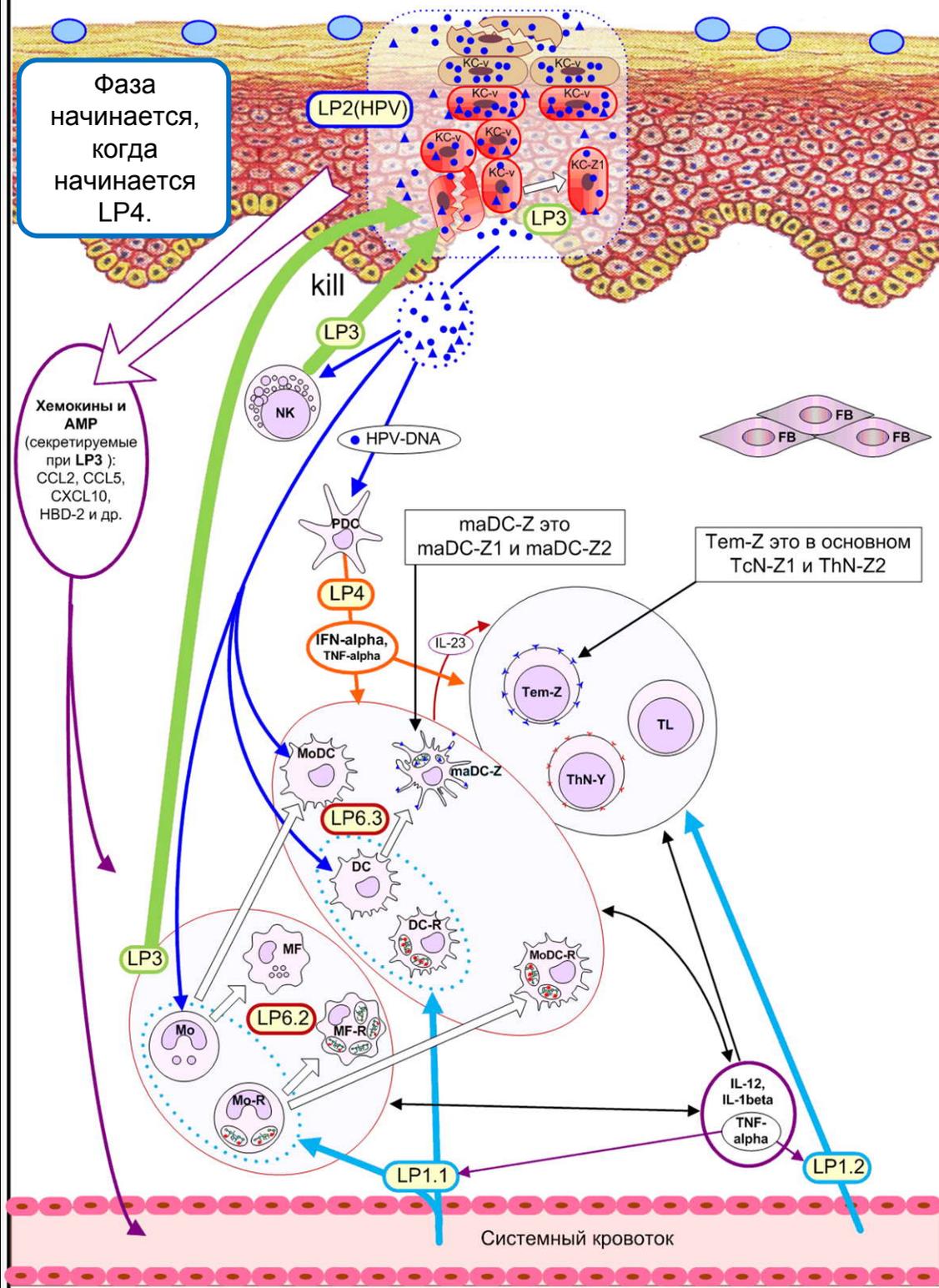
Фаза 2(HPV).

Фаза
начинается,
когда
начинаются
LP2 и LP3.



- AMP** = Антимикробные протеины
 - FB** = Фибробласты
 - KC** = Кератиноциты
 - KC-v** = Кератиноциты, зараженные HPV
 - NK** = Натуральные киллеры
 - PDC** = Плазмацитодные дендритные клетки
 - TL** = любые Т-лимфоциты
 - Tem-Z** = Z-специфические эффекторные TL
 - ThN-Y** = Y-специфические Th1, Th17 и Th22
- Локальные процессы:**
- LP1.1.** Привлечение всех Мо и DC
 - LP1.2.** Привлечение других иммунцитов
 - LP2(HPV).** HPV-носительство кератиноцитов
 - LP3(HPV).** Врожденный ответ против HPV
 - LP6.2.** Образование MF и MoDC

Фаза 3(HPV).



- AMP** = Антимикробные протеины
- FB** = Фибробласты
- КC** = Кератиноциты
- КC-v** = Кератиноциты, зараженные HPV
- КC-Z1** = Кератиноциты, зараженные HPV, презентирующие Z1-антиген
- maDC-Z** = зрелые DC, презентирующие Z-антиген
- NK** = Натуральные киллеры
- PDC** = Плазмацитодные дендритные клетки
- TL** = любые Т-лимфоциты
- TcN-Z1** = Z1-специфические TcN
- TcN** = Tc1, Tc17 and Tc22
- Tem-Z** = Z-специфические эффекторные TL
- ThN-Y** = Y-специфические Th1, Th17 и Th22
- Z** = Z1 или Z2
- Z1** = Доминантный антиген, презентирруемый через MHC класса I эффекторным TcN-Z1.
- Z2** = Доминантный антиген, презентирруемый через MHC класса II эффекторным ThN-Z2.

Локальные процессы:

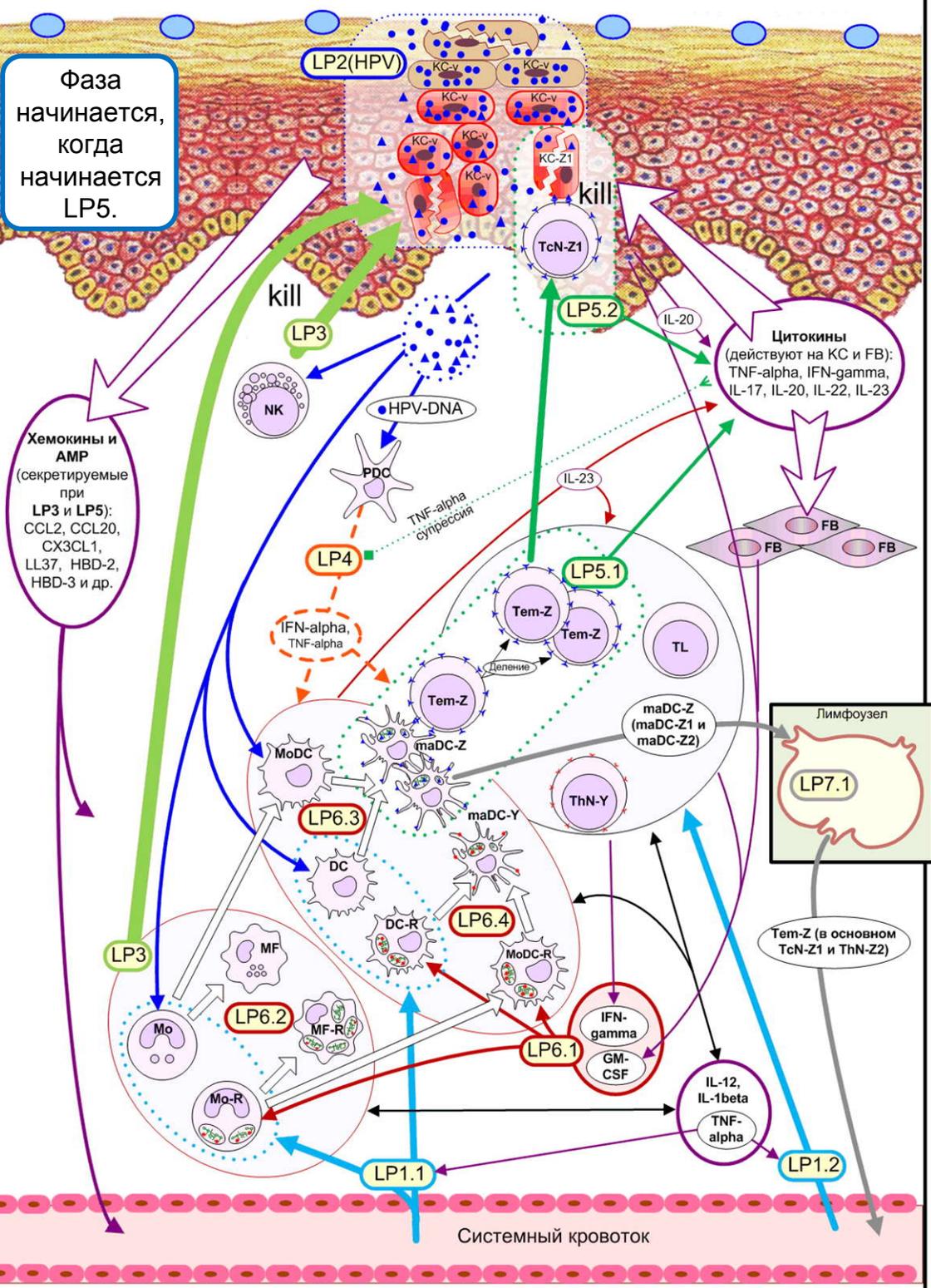
- LP1.1.** Привлечение всех Mo и DC
- LP1.2.** Привлечение других иммунцитов
- LP2(HPV).** HPV-носительство кератиноцитов
- LP3(HPV).** Врожденный ответ против HPV
- LP4(HPV).** Триггер приобретенного ответа против HPV
- LP6.2.** Образование MF и MoDC
- LP6.3.** Образование maDC-Z

Вероятные трансформации PG-Y(-)Mo-T и PG-Y(-)DC-T идентичны трансформациям Mo и DC, поэтому их изображения отсутствуют.

Фаза 4(HPV).

Фаза начинается, когда начинается LP5.

Хемокины и АМР (секретируемые при LP3 и LP5): CCL2, CCL20, CX3CL1, LL37, HBD-2, HBD-3 и др.

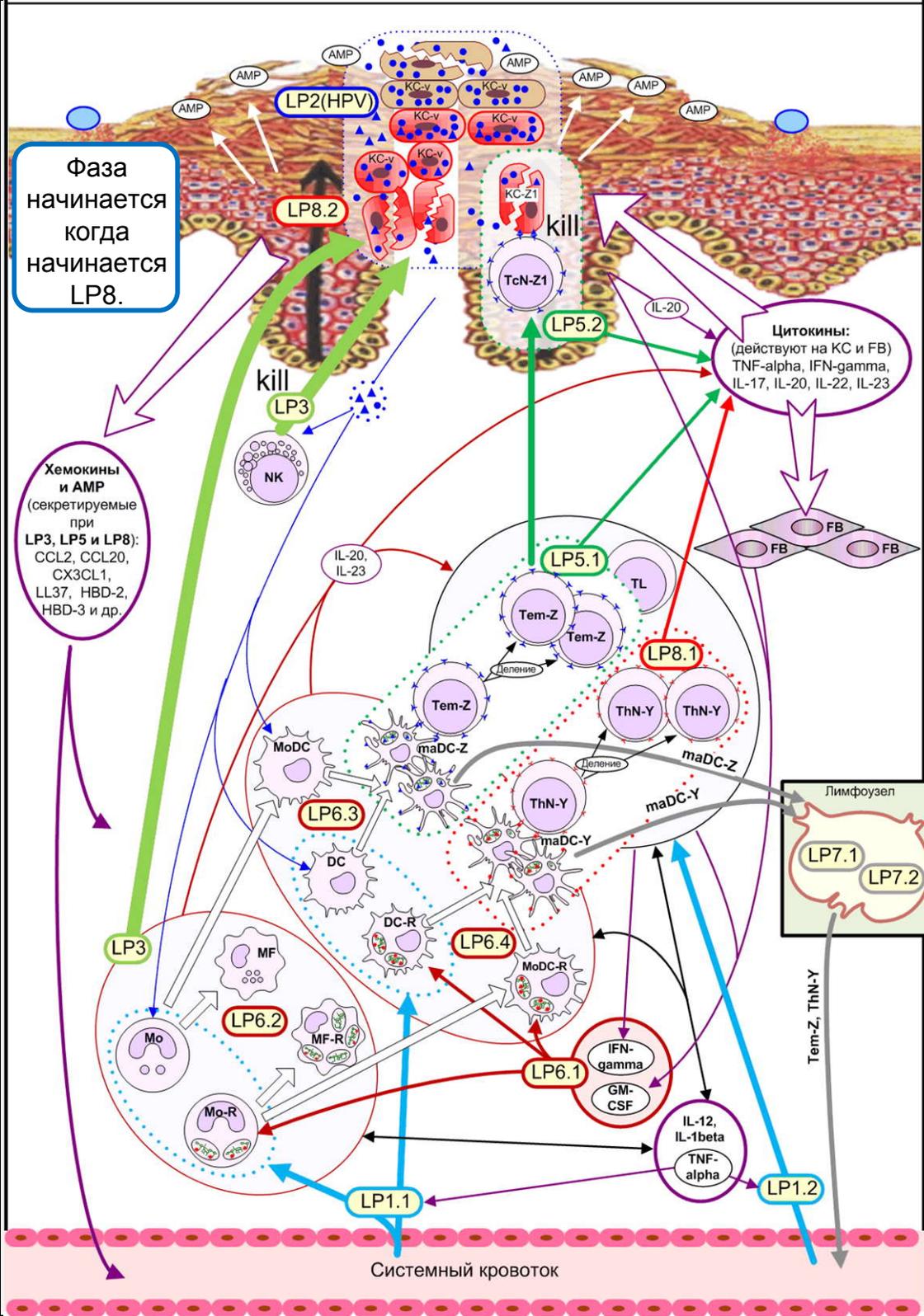


- AMP = Антимикробные протеины
- FB = Фибробласты
- KC = Кератиноциты
- KC-v = Кератиноциты, зараженные HPV
- KC-Z1 = Кератиноциты, зараженные HPV, презентующие Z1-антиген
- maDC-Y = зрелые DC, происшедшие от DC-R и MoDC-R и презентующие Y-антиген
- maDC-Z = зрелые DC, презентующие Z-антиген
- NK = Натуральные киллеры
- PDC = Плазмацитоидные дендритные клетки
- TL = любые Т-лимфоциты
- TcN-Z1 = Z1-специфические TcN
- TcN = Tc1, Tc17 and Tc22
- Tem-Z = Z-специфические эффекторные TL
- ThN-Y = Y-специфические Th1, Th17 и Th22
- Z = Z1 или Z2
- Z1 = Доминантный антиген, презентуемый через MHC класса I эффекторным TcN-Z1.
- Z2 = Доминантный антиген, презентуемый через MHC класса II эффекторным ThN-Z2.

- Локальные процессы:**
- LP1.1. Привлечение всех Мо и DC
 - LP1.2. Привлечение других иммунцитов
 - LP2(HPV). HPV-носительство кератиноцитов
 - LP3(HPV). Врожденный ответ против HPV
 - LP4(HPV). Триггер приобретенного ответа против HPV
 - LP5.1(HPV). Приобретенный ответ против HPV (дерма)
 - LP5.2(HPV). Приобретенный ответ против HPV (эпидермис)
 - LP6.1. Потеря толерантности к kPAMP
 - LP6.2. Образование MF и MoDC
 - LP6.3. Образование maDC-Z
 - LP6.4. Образование maDC-Y
 - LP7.1. Клональная пролиферация Tem-Z

Вероятные трансформации PG-Y(-)Mo-T и PG-Y(-)DC-T идентичны трансформациям Мо и DC, поэтому их изображения отсутствуют.

Фаза 5(HPV).



Фаза начинается когда начинается LP8.

Хемокины и AMP (секретируемые при LP3, LP5 и LP8): CCL2, CCL20, CX3CL1, LL37, HBD-2, HBD-3 и др.

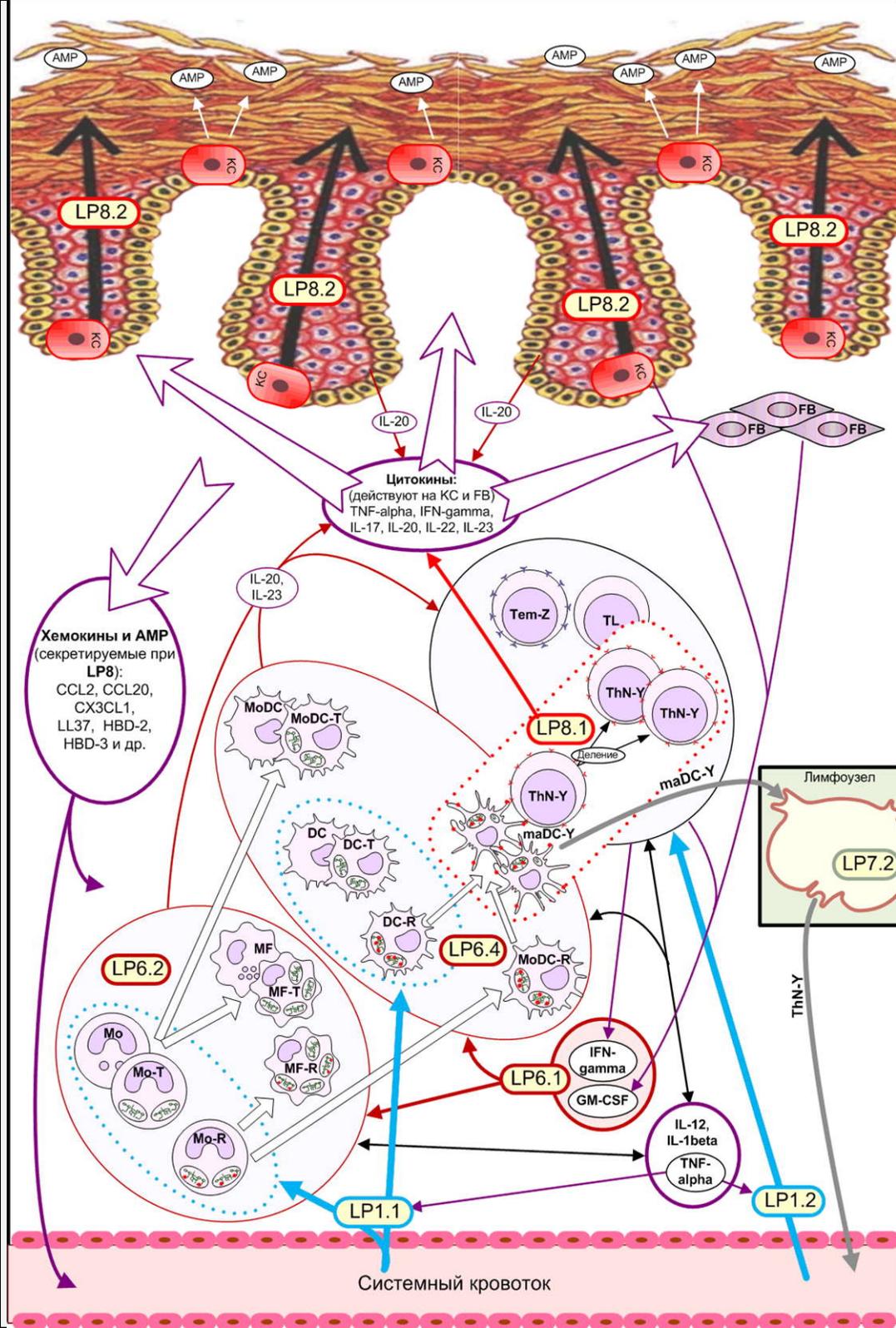
Цитокины: (действуют на KC и FB) TNF-alpha, IFN-gamma, IL-17, IL-20, IL-22, IL-23

- AMP = Антимикробные протеины
- FB = Фибробласты
- KC = Кератиноциты
- KC-v = Кератиноциты, зараженные HPV
- KC-Z1 = Кератиноциты, зараженные HPV, презентирющие Z1-антиген
- maDC-Y = зрелые DC, происшедшие от DC-R и MoDC-R и презентирющие Y-антиген
- maDC-Z = зрелые DC, презентирющие Z-антиген
- NK = Натуральные киллеры
- TL = любые Т-лимфоциты
- TcN-Z1 = Z1-специфические ТсN
- TcN = Tc1, Tc17 and Tc22
- Tem-Z = Z-специфические эффекторные TL
- ThN-Y = Y-специфические Th1, Th17 и Th22
- Z = Z1 или Z2
- Z1 = Доминантный антиген, презентиремый через MHC класса I эффекторным ТсN-Z1.
- Z2 = Доминантный антиген, презентиремый через MHC класса II эффекторным ThN-Z2.

- Локальные процессы:**
- LP1.1. Привлечение всех Мо и DC
 - LP1.2. Привлечение других иммуноцитов
 - LP2(HPV). HPV-носительство кератиноцитов
 - LP3(HPV). Врожденный ответ против HPV
 - LP4(HPV). Триггер приобретенного ответа против HPV
 - LP5.1(HPV). Приобретенный ответ против HPV (дерма)
 - LP5.2(HPV). Приобретенный ответ против HPV (эпидермис)
 - LP6.1. Потеря толерантности к kPAMP
 - LP6.2. Образование MF и MoDC
 - LP6.3. Образование maDC-Z
 - LP6.4. Образование maDC-Y
 - LP7.1. Клональная пролиферация Tem-Z
 - LP7.2. Клональная пролиферация ThN-Y
 - LP8.1. Презентация Y-антигена maDC-Y эффекторным ThN-Y.
 - LP8.2. Гиперпролиферация KC. Изменение архитектуры кожи. Рост васкуляриности и площади базальной мембраны.

Вероятные трансформации PG-Y(-)Mo-T и PG-Y(-)DC-T идентичны трансформациям Мо и DC, поэтому их изображения отсутствуют.

Фаза 6.



AMP = Антимикробные протеины

FB = Фибробласты

KC = Кератиноциты

maDC-Y = зрелые DC, происшедшие от DC-R и MoDC-R и презентующие Y-антиген

TL = любые Т-лимфоциты

Tem-Z = Z-специфические эффекторные TL

ThN-Y = Y-специфические Th1, Th17 и Th22

Локальные процессы:

LP1.1. Привлечение всех Mo и DC

LP1.2. Привлечение других иммунцитов

LP6.1. Потеря толерантности к kPAMP

LP6.2. Образование MF и MoDC

LP6.4. Образование maDC-Y

LP7.1. Клональная пролиферация Tem-Z

LP7.2. Клональная пролиферация ThN-Y

LP8.1. Презентация Y-антигена maDC-Y эффекторным ThN-Y.

LP8.2. Гиперпролиферация KC. Изменение архитектуры кожи. Рост васкуляриности и площади базальной мембраны.

Фаза начинается когда

LP2, LP3 и LP5

завершаются.

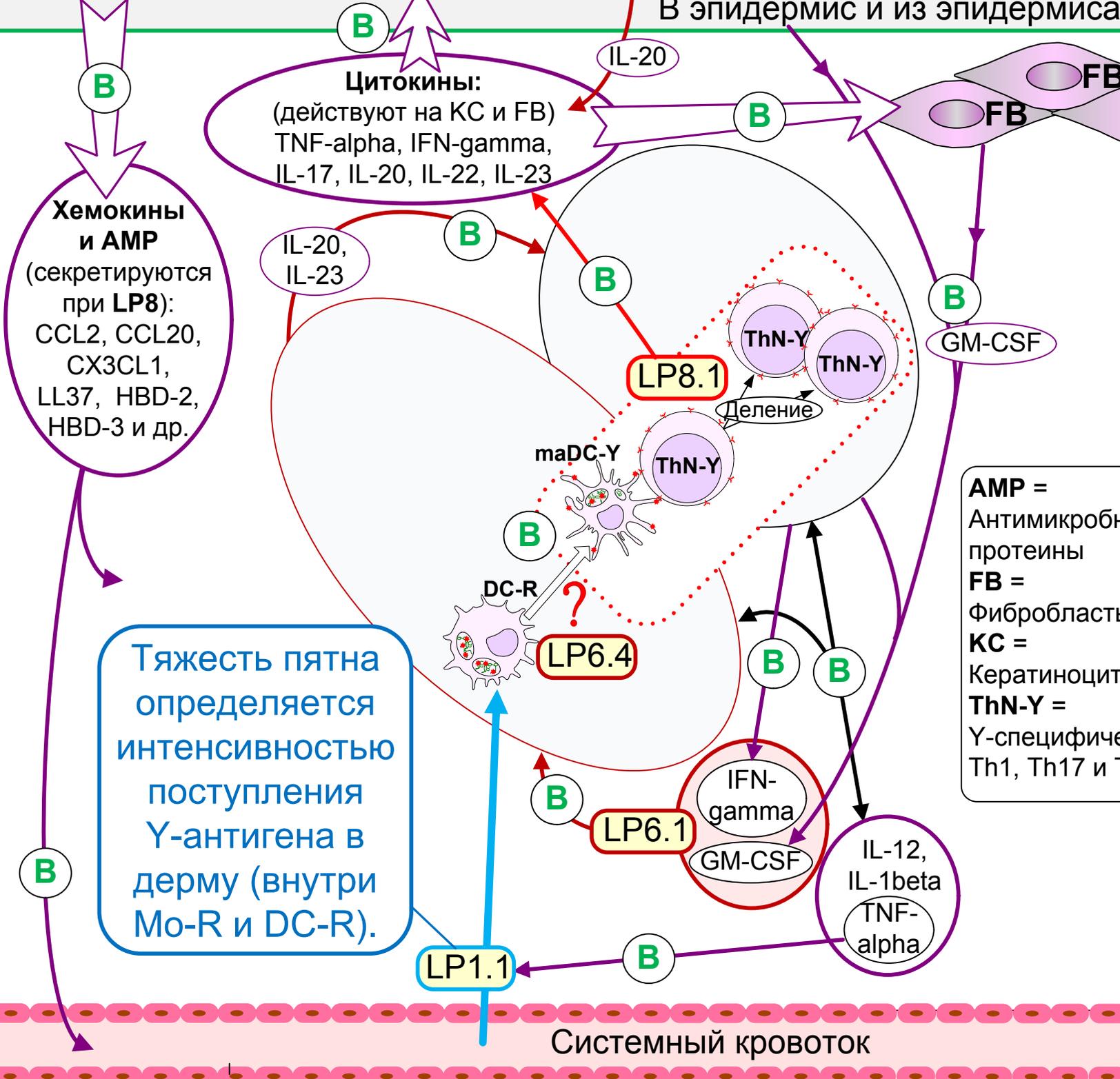
Эта фаза общая

для всех LP2.

LP8 становится
самодостаточным. ?

Порочный цикл В. (для DC-R)

В эпидермис и из эпидермиса

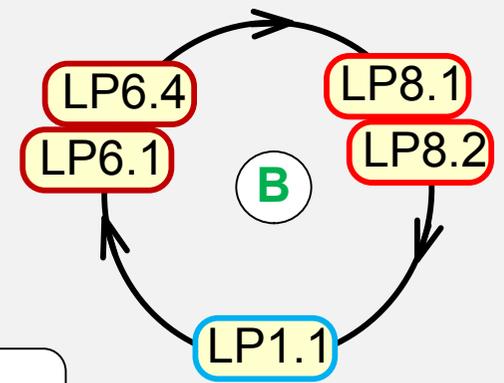


AMP =
 Антимикробные протеины

FB =
 Фибробласты

КС =
 Кератиноциты

ThN-Y =
 Y-специфические Th1, Th17 и Th22

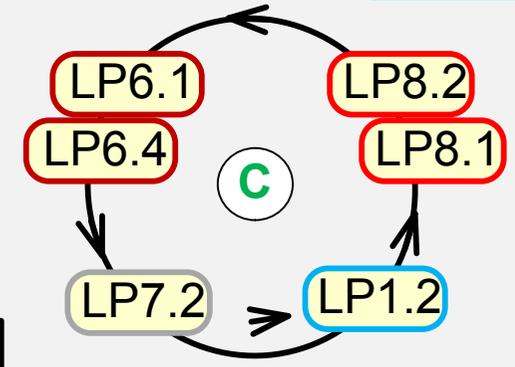
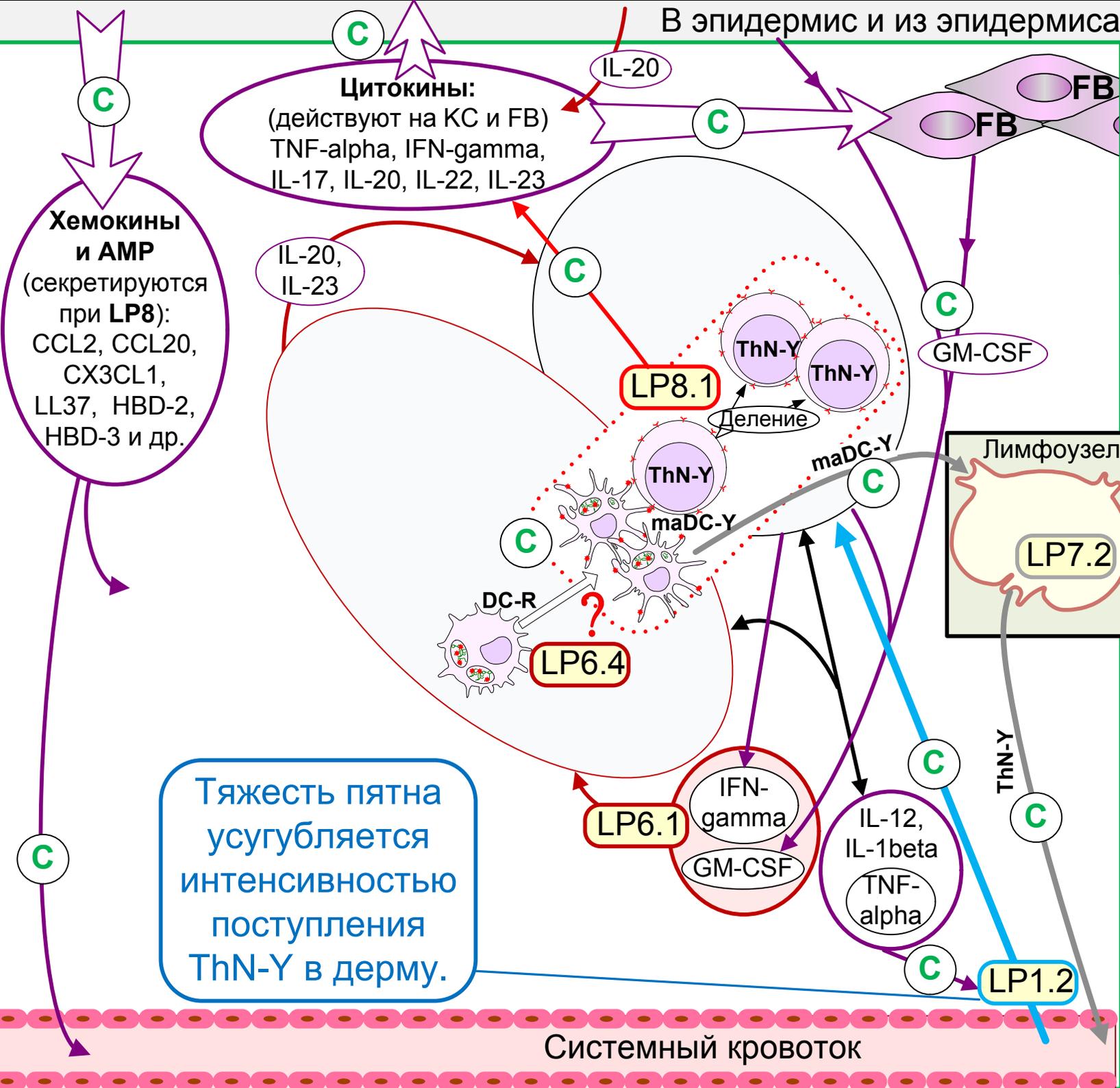


Локальные процессы:

- LP1.1.** Привлечение всех Мо и DC
- LP6.1.** Потеря толерантности к кРАМП
- LP6.4.** Образование maDC-Y
- LP8.1.** Презентация Y-антигена maDC-Y эффекторным ThN-Y.
- LP8.2.** Гиперпролиферация КС. Изменение архитектуры кожи. Рост васкуляриности и площади базальной мембраны.

Порочный цикл С. (для DC-R)

[Линк на раздел е-книги](#)



AMP = Антимикробные протеины
FB = Фибробласты
TL = любые Т-лимфоциты
ThN-Y = Y-специфические Th1, Th17 и Th22

Локальные процессы:
LP1.2. Привлечение других иммунцитов
LP6.1. Потеря толерантности к кPAMP
LP6.4. Образование maDC-Y
LP7.2. Клональная пролиферация ThN-Y
LP8.1. Презентация Y-антигена maDC-Y эффекторным ThN-Y.

Тяжесть пятна усугубляется интенсивностью поступления ThN-Y в дерму.

Системный кровоток

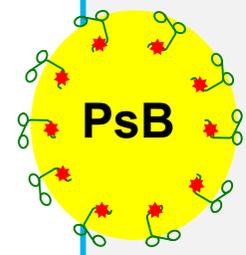


SPP. Гипотезы.



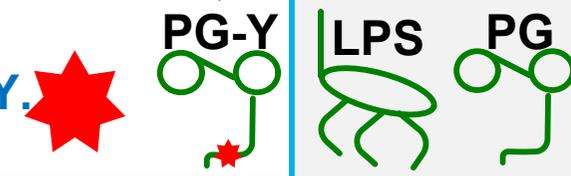
H1

Главными причинами SPP являются колонизация тонкого кишечника Gram+ псоррагенными PsB и Gram(-) TLR4-активными бактериями, а также его повышенная проницаемость для бактериальных продуктов. PsB - это E.faecalis, Str.pyogenes, Str.agalactiae, VGS и некоторые др.



H2

PsB имеют PG-Y - пептидогликан с межпептидными мостиками IB-Y, т.е. L-Ala(2-3) и-или L-Ala-L-Ser. Y-антиген это часть(и) межпептидного мостика IB-Y.

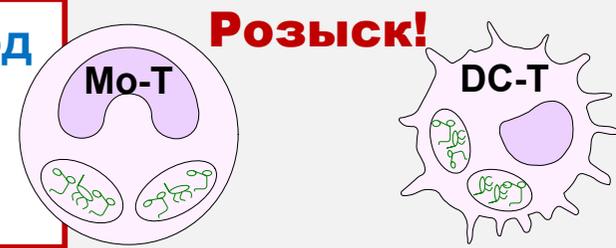


H3

PAMP-немия и (PG-Y)-немия это главные процессы. kPAMP это LPS и PG.

H4

Рост фракций толеризованных Mo-T и DC-T в кровотоке под хронической kPAMP-нагрузкой. Их повышенное kPAMP-носительство. Они формируются в результате долгосрочного пребывания в кровотоке.



H5

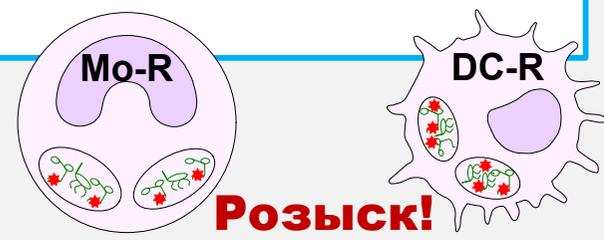
Хеомстатусы толеризованных Mo-T и DC-T подобны неактивированным.

H6

Рост подфракций Mo-R и DC-R в кровотоке под хроническими kPAMP-нагрузкой и (PG-Y)-нагрузкой. Тяжесть SPP пропорциональна их суммарному (PG-Y)-носительству.

H7

SPP – это слабый CARS (компенсаторный противовоспалительный синдром).





Локальные процессы. Гипотезы.



H8

Кебнеризация – это комплекс: LP2 (инициирующий и усугубляющий процесс); LP3 (врожденный ответ против LP2); LP4 (триггер приобретенного ответа); LP5 (приобретенный ответ против LP2). LP5 необходим для инициации псориатического пятна.

H9

HPV-носительство кератиноцитов – это возможный LP2.

H10

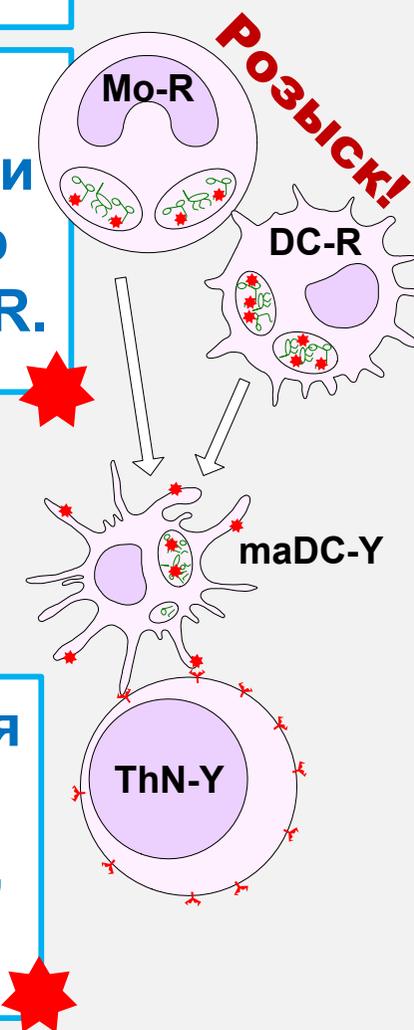
Привлечение Mo-R и DC-R в дерму из кровотока – необходимое звено порочного цикла. Существование и тяжесть любого пятна определяется интенсивностью поступления в дерму Y-антигена, несомого Mo-R и DC-R.

H11

Потеря толерантности DC-R и Mo-R и их последующая трансформация в maDC-Y - необходимые звенья порочных циклов.

H12

Псориатическое воспаление (в т.ч. гиперпролиферация KC) это реакция SIS (кожной иммунной системы) на мнимую PsV-инфекцию. SIS определяет ложную цель, основываясь на презентации Y-антигена.



Гипотезы, которые нужно проверить первыми.

H4

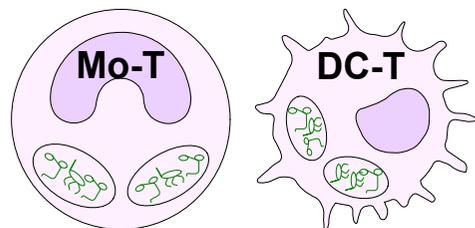
Рост фракций толеризованных Mo-T и DC-T в кровотоке под хронической kPAMP-нагрузкой. Их повышенное kPAMP-носительство. Они формируются в результате долгосрочного пребывания в кровотоке.

H5

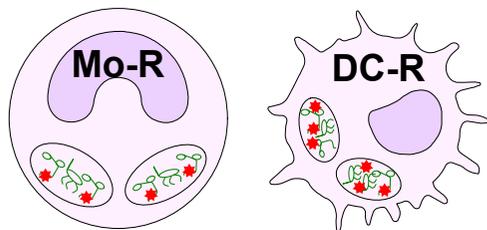
Хемотатусы толеризованных Mo-T и DC-T подобны неактивированным.

H6

Рост подфракций Mo-R и DC-R в кровотоке под хроническими kPAMP-нагрузкой и (PG-Y)-нагрузкой. Тяжесть SPP пропорциональна их суммарному (PG-Y)-носительству.



Розыск!



Преступление:	Повреждения человеческого тела
Время:	Во время и после повреждений, сделанных другими преступниками
Место:	Кожа и суставы
Клички:	Mo-T, DC-T (вкл. Mo-R, DC-R)
Место обитания:	Кровоток пациентов с псориазом
Особые приметы:	Толеризованные; kPAMP-носители; Повышенный уровень внутриклеточного протеина IRAK-M; (PG-Y)-носители (только Mo-R, DC-R);

Можете помочь найти эти фагоциты – сообщите полиции IFRA!