



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη,
Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων»**

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ
ΤΗΣ ΑΚΜΗΣ**

ΓΕΡΟΝΙΚΟΛΑ ΠΗΝΕΛΟΠΗ

A.M. 202120

Παρουσιάστηκε για τη μερική εκπλήρωση των υποχρεώσεων για την απονομή του
Μεταπτυχιακού Τίτλου Σπουδών στο Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

Επιβλέπων: ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΡΑΛΛΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2023



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA
SCHOOL OF HEALTH AND CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES**

**Master of Science
«Advanced Aesthetics and Cosmetic Science: Development Quality
Control and Safety of new cosmetic products»**

**Master Thesis
NEWER DATA IN PATHOGENESIS OF ACNE**

GERONIKOLA PINELOPI

R.N. 202120

Presented for the partial fulfillment of the obligations for the award of the Master's Degree in the
Department of Biomedical Sciences of the University of West Attica

Supervisor: ASSOCIATE PROF. EFSTATHIOS RALLIS

ATHENS 2023

Τίτλος εργασίας : ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΚΜΗΣ

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

A/A	ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
1	Ράλλης Ευστάθιος	Αναπληρωτής Καθηγητής Επιβλέπων	
2	Κεφαλά Βασιλική	Καθηγήτρια Μέλος	
3	Γκρεκ Ιωάννα	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μέλος	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

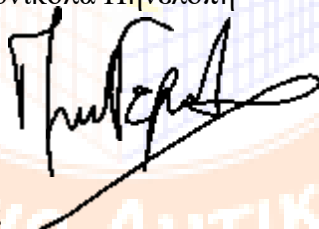
Η κάτωθι υπογεγραμμένη Γερονικόλα Πηνελόπη του Γεωργίου, με αριθμό μητρώου 202120 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία : Ανάπτυξη - Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια Νέων Καλλυντικών Προϊόντων», του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Αισθητικής και Κοσμητολογίας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Γερονικόλα Πηνελόπη



Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα
(Υπογραφή)

Πνευματική ιδιοκτησία © 2023 Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Όλα τα δικαιώματα διατηρούνται

Copyright© 2023 University of West Attica

All rights reserved



Βιβλιογραφικό CV

ΓΕΡΟΝΙΚΟΛΑ ΠΗΝΕΛΟΠΗ

Μεταπτυχιακός Τίτλος Σπουδών
«Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων»

Τίτλος: ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΚΜΗΣ΄

Επιστημονικό Πεδίο: ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑ

Βιογραφικά Στοιχεία: Αισθητικός

Προσωπικά Στοιχεία: Άγαμη

Εκπαίδευση: Πτυχίο Αισθητικής και Κοσμητολογίας, ΠαΔΑ (2020)

Εκπλήρωσε τις απαιτήσεις για το Μεταπτυχιακό Τίτλο Σπουδών «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων» στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, τον Φεβρουάριο του 2023.

ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΟΣ: **ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ ΡΑΛΛΗΣ**

Θα ήθελα να αφιερώσω την παρούσα εργασία στους αγαπημένους μου ανθρώπους που πάντα με στηρίζουν και να ευχαριστήσω τον κύριο Ράλλη Ευστάθιο για την βοήθεια καθ'όλη τη διάρκεια της εργασίας μου, αλλά και για την υπόδειξη του θέματος.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΟ CV	vi
Περίληψη	x
Abstract.....	xi
Ιστορική αναδρομή.....	1
Επιδημιολογία.....	4
1.Μικροβίωμα.....	5
2.Κληρονομικότητα.....	10
• Σύνδρομο Apert.....	12
• Σύνδρομο Πολυκυστικών ωοθηκών.....	13
• Σύνδρομο SAHA.....	13
• Σύνδρομο PAPA.....	14
• Σύνδρομο PASH.....	14
• Σύνδρομο PAPASH.....	15
• Σύνδρομο SARHO.....	15
• Κληρονομικές διαταραχές και συμπεράσματα.....	16
3.Σμηγματογόνοι αδένες και Ακμή.....	17
4.Ακμή και επιβάρυνση ψυχικής υγείας.....	20
5.Ακμή και διατροφή.....	21
• Βιταμίνες B6 και B12.....	22
• Fast food.....	23
• Σοκολάτα.....	23
• Πρόσληψη υδατανθράκων.....	24
• Γάλα.....	24
• Πρωτεΐνη ορού γάλακτος.....	27
• Αναβολικά στεροειδή.....	28
• Ανεπαρκείς μελέτες διατροφής.....	29

6.Ακμή και λιπίδια επιφάνειας δέρματος.....	30
7.Ακμή και κυτοκίνες.....	34
8.Ακμή και σηματοδοτική οδός Janus Kinase.....	38
9.Ακμή και παράγοντας Kruppel τύπου 2.....	41
10.Νεότερα δεδομένα στη θεραπεία.....	43
• Αντιβιοτικά και Ισοτρετινοΐνη.....	43
• Προβιοτικά.....	46
• Αποκατάσταση της ομαλής κερατινοποίησης.....	47
• Στόχοι για σμηγματόρροια.....	47
• Μέταλλα, βιταμίνες και αντιόξινα.....	48
• Τετρακυκλίνες.....	48
• Συστηματική ισοτρετινοΐνη και διαιτητικά λίπη.....	48
• Αιθέρια Έλαια.....	49
• Εκχυλίσματα.....	49
• Συμπεράσματα.....	51
• Βιβλιογραφία.....	54



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΑΚΜΗΣ

ΠΗΝΕΛΟΠΗ ΓΕΡΟΝΙΚΟΛΑ

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, 2023

Η παρούσα εργασία έχει ως θέμα την ακμή και πιο συγκεκριμένα την παθογένειά της. Θεμέλιο λίθο της πραγμάτευσης αυτού του θέματος αποτελεί η ανασκόπηση της πρόσφατης, διαθέσιμης βιβλιογραφίας. Θα ακολουθήσει παρακάτω η παρουσίαση των πολυάριθμων παραγόντων που πυροδοτούν την ακμή αλλά και την καθιστούν πιο σοβαρή όπως αυτοί περιγράφονται σε πρόσφατες ερευνητικές μελέτες. Το γεγονός μάλιστα πως μέχρι και σήμερα παρέχεται χρηματοδότηση για έρευνες σχετικά με την παθογένεια της ακμής δείχνει ότι υπάρχουν ακόμα πάρα πολλά που χρήζουν μελέτης, ανάλυσης και αποσαφήνισης ώστε να αποκαλυφθεί η παθογένεια της ακμής αλλά και να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά η συγκεκριμένη δερματοπάθεια. Για την παρούσα διπλωματική χρησιμοποιήθηκε ξενόγλωσση βιβλιογραφία μόνο των τελευταίων ετών, αφού ο σκοπός ήταν να ερευνηθούν τα νεότερα δεδομένα της ακμής. Όπως είναι γνωστό οι κύριοι παθογενετικοί παράγοντες για την εμφάνιση της θεωρούνται, η υπερπαραγωγή σμήγματος, η διαταραχή της κερατινοποίησης στην είσοδο του τριχικού θυλάκου, το προπιονικό βακτηρίδιο της ακμής και η ανάπτυξη φλεγμονής στο δέρμα. Νεότερες μελέτες ωστόσο, δείχνουν πως το μικροβίωμα του δέρματος, ιδίως η απώλεια μικροβιακής ποικιλότητας παίζει ρόλο στη φλεγμονή όπως και οι ενδοκρινικές διαταραχές. Σχετικά με το ζήτημα της διατροφής, οι απόψεις δίστανται, καθώς ορισμένες μελέτες δείχνουν πως ορισμένες διατροφικές συνήθειες αυξάνουν τα επίπεδα του αυξητικού παράγοντα 1 που μοιάζει με ινσουλίνη (IGF-1), κάτι που δείχνει να σχετίζεται με την ακμή, ενώ από την άλλη μεριά αναφέρεται πως υπάρχει ασυνέπεια και ασάφεια μεταξύ των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, η αλλαγή των επιπέδων της κινάσης Janus (JAK), του παράγοντα 2 τύπου Kruppel (KLF2) και των λιπιδίων του δέρματος είναι άλλος ένας λόγος για την εμφάνιση φλεγμονωδών καταστάσεων. Ωστόσο, θεραπείες στοχευμένες στη σμηγματόρροια και τη διαταραχή της κερατινοποίησης, όπως τα αντιβιοτικά και η ισοτρετινοΐνη είναι οι πλέον αποτελεσματικές, ενώ τα προβιοτικά και κάποια από τις βιταμίνες, αιθέρια έλαια και εκχυλίσματα ενθαρρύνουν για ανασταλτική επίδραση στην εμφάνιση της ακμής.

Λέξεις κλειδιά: ακμή, παθογένεια, σμήγμα, μικροβίωμα, φλεγμονή, θεραπεία

ABSTRACT

NEWER DATA IN THE PATHOGENESIS OF ACNE

PINELOPI GERONIKOLA

Department of Biomedical Sciences

University of West Attica, 2023

The subject of this assignment is acne and more specifically its pathogenesis. A review of the recent available literature is a cornerstone of the discussion of this topic. There will be the presentation of the numerous factors that trigger acne and make it more severe as described in recent studies. The fact that until now, funding is provided for research on the pathogenesis of acne shows that there is still much that needs to be studied, analyzed and clarified to reveal the pathogenesis of acne and to effectively treat this specific skin disease. For this dissertation, the author studied the literature of recent years, since the purpose was to research the newest data on acne. As known, the main pathogenic factors for its appearance are considered, sebum overproduction, keratinization disorder at the entrance of the hair follicle, the propionibacterium of acne and the development of inflammation in the skin. Newer studies, however, showed that the skin microbiome, in particular the loss of microbial diversity, appears to be involved in inflammation as well as endocrine disorders. On the issue of diet, opinions differed, with some studies showing that certain dietary habits increase levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1), which appears to be associated with acne, while other reports suggest that there is inconsistency and ambiguity between results. In addition, altered levels of Janus kinase (JAK), Kruppel-like factor 2 (KLF2) and skin lipids are reasons for the occurrence of inflammatory conditions. However, treatments aimed at seborrhea and hyperkeratinization, such as antibiotics and isotretinoin are the most effective, while probiotics and some of the vitamins, essential oils and extracts encourage an inhibitory effect on the appearance of acne.

Key words: acne, pathogenesis, sebum, microbiome, inflammation, treatment

Η φλεγμονή ήταν γνωστή στους γιατρούς της αρχαιότητας στην Ινδία, η οποία χρονολογείται ήδη από το 1500 π.Χ, καθώς η διαδικασία της φλεγμονής όπως παρουσιάστηκε στο σύστημα ιατρικής της Αγιουβέρδα ερέθισε το επιστημονικό τους ενδιαφέρον. (1) Μετέπειτα, αναφορές στη φλεγμονή παρατηρήθηκαν από τον αιγυπτιακό και τον αρχαιοελληνικό πολιτισμό. Ο Aulus Celsus (30 - 38 μ.Χ.) περιέγραψε τη φλεγμονή παρατηρώντας τα τέσσερα στάδια που τη χαρακτηρίζουν: το ερύθημα (ερυθρότητα), τη θερμίδα (αυξημένη θερμότητα), τον όγκο (οίδημα, πρήξιμο) και την ταλαιπωρία (πόνος), ενώ τα εύσημα για την παρατήρηση του πέμπτου συμπτώματος της φλεγμονής, που είναι η απώλεια της λειτουργίας του προσβεβλημένου ιστού ή/και οργάνου, πιστώνονται στον Γαληνό, τον γιατρό και χειρουργό του Ρωμαίου αυτοκράτορα Μάρκου Αυρήλιου.

Σήμερα, η φλεγμονή αναγνωρίζεται ως μια θεραπευτική απόκριση του σώματος σε οξεία στάδια τραυματισμού ενός ιστού, για παράδειγμα, ως απόκριση σε κυτταρικό τραυματισμό λόγω τραύματος ή μόλυνσης, όπου ένα δίκτυο μοριακών και κυτταρικών αλληλεπιδράσεων

κατευθύνει την αποκατάσταση της ομοιόστασης και την επισκευή των ιστών. Η φλεγμονή του δέρματος παίζει καθοριστικό ρόλο σε διάφορες δερματικές λοιμώξεις όπως, της δερματικής λοίμωξης που προκαλείται από τον *Staphylococcus aureus*, της ατοπικής δερματίτιδας, της ψωρίασης, διαφόρων καρκίνων του δέρματος και φυσικά της ακμής. (1)

Η λέξη «ακμή» εξελίχθηκε από την αρχαία ελληνική λέξη ΑΚΜΕ, που σημαίνει κηλίδα. Η δερματοπάθεια αυτή, θεωρήθηκε ιστορικά ως η εκδήλωση εσωτερικών προβλημάτων και ότι αντιπροσωπεύει την ανάγκη εξισορρόπησης των τεσσάρων σωματικών υγρών που ορίζονταν στην αρχαία ελληνική ιατρική. Τα τέσσερα αυτά υγρά μέσα στο σώμα αναγνωρίζονταν ως αίμα, φλέγμα, μαύρη χολή και κίτρινη χολή. Οι πόροι στο δέρμα θεωρούνταν στόμια μέσα από τα οποία μπορούσαν να περάσουν τα υγρά. (2) Στον πάπυρο Ebers, ένα από τα παλαιότερα ιατρικά έγγραφα στον κόσμο που γράφτηκε γύρω στο 1550 π.Χ. στην Αίγυπτο, αναφέρεται επίσης, πως σε ιερογλυφικά που βρίσκονται σε πυραμίδες, έχει βρεθεί γραμμένος ο όρος *aku-t*, που τον χρησιμοποιούσαν οι αρχαίοι Αιγύπτιοι και σήμαινε, βρασμός, φλεγμονή, πληγή, φλύκταινες ή οποιοδήποτε φλεγμονώδες πρήξιμο.(2) Δεδομένης της φωνητικής του ομοιότητας με τον όρο που χρησιμοποιούμε σήμερα, αυτός πιθανότατα αντιπροσωπεύει τη ρίζα της λέξης της ακμής. Στον ίδιο πάπυρο περιγράφονται φυτικές θεραπείες από τα πάντα, από τον καρκίνο μέχρι τον έλεγχο των γεννήσεων, από τον διαβήτη

μέχρι την ακμή. Για την θεραπεία της ακμής αναφέρεται το μέλι σε περιοχές με φλεγμονή αλλά και η εφαρμογή θείου. Οι Φαραάω γνώριζαν ότι η εφαρμογή θείου είχε ξηραντική επίδραση στο δέρμα και τα αποτελέσματα ήταν ορατά.

Κατά τη διάρκεια του Μεσαίωνα είναι πιθανό να χρησιμοποιούνταν αυτά τα δύο, όμως, η φροντίδα του δέρματος συνολικά έγινε χειρότερη, γιατί εκείνη την εποχή το χλωμό δέρμα ήταν μόδα της εποχής. Τότε κάλυπταν το πρόσωπο τους με βαφή προσώπου, με κύριο συστατικό τον υδράργυρο, στοιχείο που όλοι τώρα γνωρίζουμε, πως μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη εγκεφαλική λειτουργία και τελικά σε θάνατο. Εκείνη την εποχή, ειπώθηκε στους ανθρώπους ότι ο υδράργυρος θα βοηθούσε πραγματικά στη μείωση της φλεγμονής της ακμής, κάτι που όμως μάλλον δεν ίσχυε. Ωστόσο, εκτός από το μέλι και το θείο, οι δημοφιλείς θεραπείες περιλάμβαναν επίσης, ξινόγαλα, μύρο, αλάτι και αλόη βέρα.

Ο όρος *acne vulgaris* (*vulgaris* σημαίνει κοινή) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Fuchs το 1840 και έχει παραμείνει μέχρι σήμερα. (2)

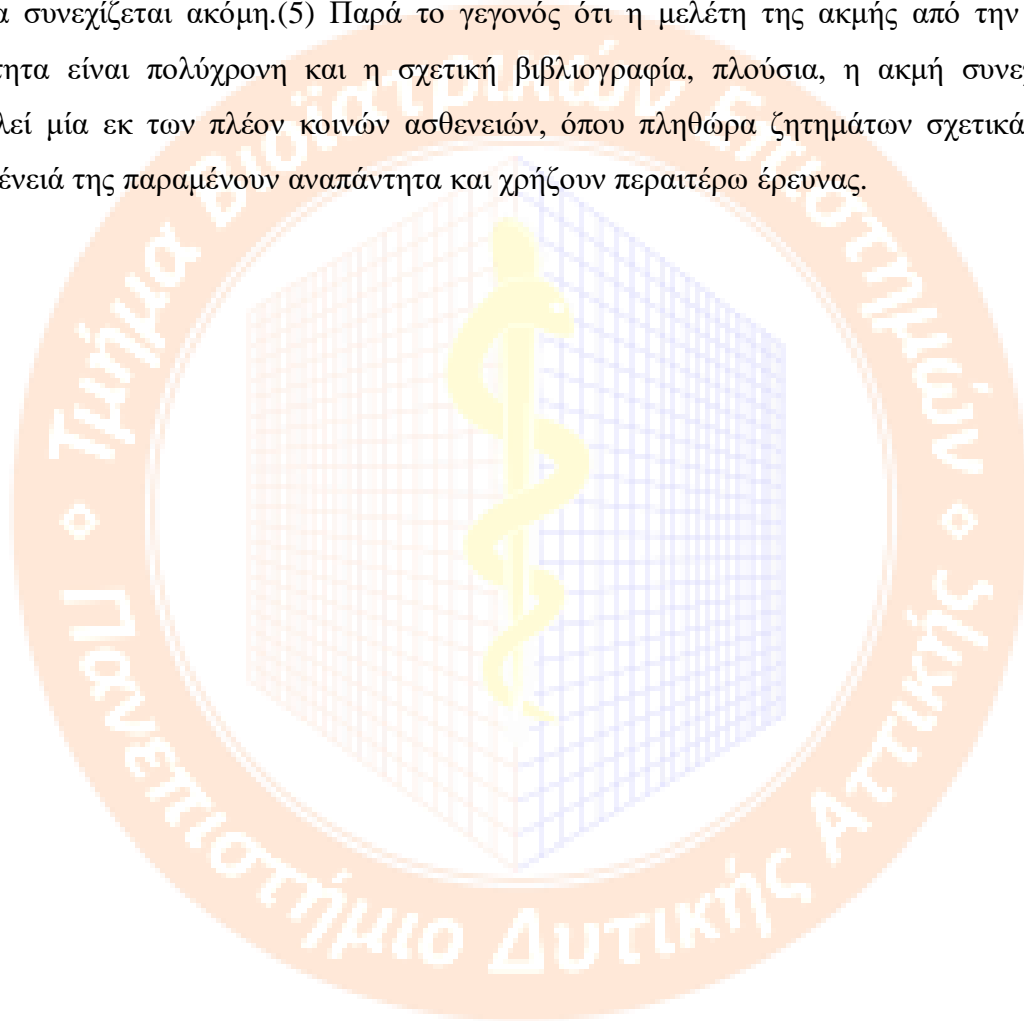
Το 1842 περιγράφηκε πρώτη φορά το άκαρι *Demodex* από τον γιατρό Karl Gustav Theodor Simon, ο οποίος δήλωσε πως είδε ένα ζωντανό, κινούμενο πλάσμα όταν εξέταζε ιστό που είχε προσβληθεί από ακμή. Παρατήρησε ότι: «...η θέσπιση έγινε βεβαιότητα όταν πίεσα το αντικείμενο υπό παρατήρηση πολύ απαλά ανάμεσα σε δύο γυάλινες πλάκες και είδα πολύ καθαρά ότι κινήθηκε». (3) Οι περισσότεροι γιατροί θεώρησαν ότι η ακμή ήταν μια τόσο μικρή πάθηση που αρνήθηκαν να τη θεραπεύσουν. Ωστόσο βρέθηκε ο γιατρός Dr. Jonston, όταν μελέτησε την ακμή κατά την έμμηνο ρύση και τη σεξουαλική δραστηριότητα. Αυτή είναι η πρώτη σύνδεση της παθογένειας της ακμής με τα οιστρογόνα και την διυδροτεστοστερόνη (*Dihydrotestosterone*, DHT), ένα σημαντικό βήμα για την κατανόηση της ακμής όπως αυτή ισχύει σήμερα.

Τον 19ο αιώνα, ο Robert Willan και ο Thomas Bateman, οι οποίοι θεωρούνται από ορισμένους ως οι πατέρες της σύγχρονης δερματολογίας, χώρισαν την ακμή σε τέσσερις τύπους με βάση τις σχετικές βλάβες: απλή, με στίγματα, με βλατίδες και ροδόχρου ακμή. (4)

Οι τρεις πρώτοι τύποι αναγνωρίστηκαν ως τοπικές βλάβες που απαιτούσαν τοπικές θεραπείες. Ωστόσο, η ροδόχρου ακμή θεωρήθηκε ως δερματική εκδήλωση υποκείμενων προβλημάτων στομάχου ή του ήπατος. Το 1903, η αιτιολογία της ακμής παρέμενε αβέβαιη. Με τους αιώνες όμως, η κατανόησή μας για την πολυπαραγοντική παθοφυσιολογία της κοινής ακμής έχει βελτιωθεί.

Αργότερα, η κοινή ακμή θεωρήθηκε ως μια μολυσματική ασθένεια, αλλά σήμερα, αναγνωρίζεται ως μια φλεγμονώδης διαδικασία στην οποία το *Propionibacterium acnes* και η έμφυτη ανοσία πυροδοτούν μια αλληλουχία γεγονότων στο επίπεδο της τριχοσμηγματογόνου μονάδας που διασπούν τα τριγλυκερίδια για να απελευθερώσουν μη λιπαρά οξέα και να παράγουν ουσίες που διεγείρουν το επιθήλιο του πόρου να εκκρίνει προφλεγμονώδεις κυτοκίνες.

Αν και η κατανόηση της νόσου έχει προχωρήσει αρκετά από την εποχή της Αναγέννησης, η έρευνα συνεχίζεται ακόμη.(5) Παρά το γεγονός ότι η μελέτη της ακμής από την ιατρική κοινότητα είναι πολύχρονη και η σχετική βιβλιογραφία, πλούσια, η ακμή συνεχίζει να αποτελεί μία εκ των πλέον κοινών ασθενειών, όπου πληθώρα ζητημάτων σχετικά με την παθογένειά της παραμένουν αναπάντητα και χρήζουν περαιτέρω έρευνας.



ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η κοινή ακμή, είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος του δέρματος, που εκδηλώνεται σε ανθρώπους ανεξαρτήτου φύλου και ηλικίας και ο επιπολασμός της οποίας είναι περίπου 28,9 έως 91,3% μεταξύ των εφήβων. (6)

Η δερματοπάθεια αυτή, χαρακτηρίζεται από την απόφραξη και φλεγμονή των τριχοσμηγματογόνων αδένων, ενώ κλινικά εκδηλώνεται με σμηγματόρροια, ανάπτυξη φαγεσώρων, βλατίδες, κύστες, οζίδια και ουλές κατά περίπτωση. (7)

Κύριοι παθογενετικοί παράγοντες για την εμφάνιση της θεωρούνται, η υπερπαραγωγή σμήγματος (σμηγματόρροια), η διαταραχή της κερατινοποίησης στην είσοδο του τριχικού θυλάκου, ο αποικισμός του θυλάκου από το προπιονικό βακτηρίδιο της ακμής (*Propionibacterium acnes*, *P.acnes*) και η ανάπτυξη φλεγμονής στο δέρμα.

Η ακμή προσκαλεί σημαντική επιβάρυνση της αισθητικής εμφάνισης των ασθενών και είναι συνδεδεμένη με καταθλιπτικό ιδεασμό, απογοήτευση, επιθετικότητα, αίσθημα δυστυχίας με την εμφάνιση, αμηχανία, αγοραφοβία και έχει αρνητικές επιπτώσεις στον εκπαιδευτικό, κοινωνικό αλλά και επαγγελματικό τομέα. Μπορεί να επηρεάσει αρνητικά διάφορες κοινωνικές εκδηλώσεις, αθλήματα αλλά και τη συναισθηματική ζωή του κάθε ασθενούς, καθώς έχουν διαπιστωθεί μειωμένες αλληλεπιδράσεις με το αντίθετο φύλλο, ενώ σχετίζεται και με μειωμένες ακαδημαϊκές επιδόσεις.

Η ακμή είναι μια νόσος η οποία έχει απασχολήσει πολύ την επιστημονική κοινότητα, και γι' αυτόν τον λόγο έχουν δημοσιευθεί πολυάριθμα άρθρα και βιβλία. Στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η εξέταση των δεδομένων που προκύπτουν από την νεότερη βιβλιογραφία και σχετίζονται με την παθογένεια της ακμής, προκειμένου να διαπιστωθεί η εξέλιξη που έχει πραγματοποιηθεί το τελευταίο χρονικό διάστημα στο θέμα αυτό.

Τα ερωτήματα που θα τεθούν στη διπλωματική εργασία είναι τα εξής:

1. Τι είναι η ακμή; Τι είναι γνωστό για την παθογένειά της;
2. Ποιούς επηρεάζει/ Ποιά ομάδα ανθρώπων;
3. Πώς επηρεάζει τον άνθρωπο;
4. Ποια είναι τα νεότερα δεδομένα στην παθογένεια της ακμής;
5. Ποια η θεραπεία της;

1. ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Η κοινή ακμή (ακμή) είναι μια συχνή, πολυπαραγοντική, φλεγμονώδης νόσος του δέρματος. Εκτός από την αυξημένη παραγωγή σμήγματος από τους σμηγματογόνους αδένες και τη διαταραχή της κερατινοποίησης στην είσοδο των τριχοσμηγματογόνων θυλάκων (8-10), σχετικά πρόσφατα αποκαλύφθηκε ένας τρίτος κύριος παράγοντας που παίζει ρόλο στην ανάπτυξη της ακμής: το μικροβίωμα και οι αλληλεπιδράσεις του με τη φυσική ανοσία.

Ο όρος «μικροβίωμα» αναφέρεται στους μικροοργανισμούς (βακτήρια, ιούς και μύκητες) και το περιβάλλον τους. Το μικροβίωμα του δέρματος χωρίζεται σε κοινά μικρόβια του δέρματος, τα οποία ζουν σε ομοιόσταση με τον ξενιστή και σχηματίζουν το μόνιμο μικροβίωμα, και σε παθογόνα μικρόβια από το περιβάλλον, τα οποία ζουν προσωρινά στο δέρμα και σχηματίζουν το παροδικό μικροβίωμα. (11)

Στην ακμή, το μόνιμο μικροβίωμα περιλαμβάνει το *Cutibacterium acnes* (*C.acnes* παλαιότερα ονομαζόταν *Propionibacterium acnes*) και τον *Staphylococcus epidermidis*, ενώ το παροδικό μικροβίωμα περιλαμβάνει τον *Staphylococcus aureus*. (12) Μια μικροβιακή ανισορροπία ή «δυσβίωση», σε σύγκριση με τη φυσιολογική κατανομή σε υγιείς ιστούς, έχει προταθεί ότι εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της φλεγμονώδους ακμής. (13)

Το μικροβίωμα παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην ανθρώπινη υγεία, την ομοιόσταση, το ανοσοποιητικό σύστημα και το ασθενικό σύνδρομο. Το δέρμα μας έχει τον ρόλο της ασπίδας που δρά εναντίον μίας ποικιλίας εξωγενών παραγόντων. Ένας άθικτος δερματολογικός φραγμός είναι βασικός για τη διαφύλαξη της ενυδάτωσης, να αντιμετωπίζει τους κάθε είδους ερεθισμούς, να απορροφά πιέσεις και κραδασμούς και να αλληλεπιδρά με το ανοσοποιητικό σύστημα. Αφορά μια δερματική περιοχή μέσης επιφανείας 2 τετραγωνικών μέτρων, προσφέροντας στους μικροοργανισμούς μία μεγάλη περιοχή για να εποίκισουν. Αυτό, ωστόσο, δεν εκφράζει τη σημασία των διαφόρων στομίων του δέρματος και των εξαρτημάτων του όπως οι τριχοκίθυλακες, οιεκκρινείς και αποκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες και οι σμηγματογόνοι αδένες, οι οποίες μπορούν να αυξήσουν την περιοχή του επιθηλιακού μικροβιώματος.(14-16)

Η μικροχλωρίδα είναι ένας όρος που αναφέρεται στους μικροοργανισμούς που εντοπίζονται στους ανθρώπους, όπως οι ιοί, τα βακτήρια και μύκητες, ενώ το μικροβίωμα είναι η συνολική μικροχλωρίδα, μαζί με το συγκεκριμένο περιβάλλον που κατοικούν. (17) Από τις χιλιάδες μικροχλωρίδες που είναι παρούσες στους ανθρώπους, μόνο αρκετές εκατοντάδες είναι

γνωστό πως είναι παθογόνες, το οποίο υποδεικνύει πως η πλειονότητα του μικροβιώματος αποτελείται από συμβιωτικούς μικροοργανισμούς, ειδικότερα βακτήρια. Το μικροβίωμα είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος και την ομοίωση ενώ η δυσβίωση μπορεί να οδηγήσει σε ανισορροπία του ανοσοποιητικού συστήματος. (15)

Μελέτες παρουσιάζουν μία υψηλή πυκνότητα $10m^7$ μικροχλωρίδα ανά τετραγωνικό εκατοστό, που όμως μπορεί να διαφέρει από άνθρωπο σε άνθρωπο. Διαφορές στην πυκνότητα και τον τύπο των βακτηρίων βασίζονται σε χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, η σεξουαλική ωρίμανση, η ανατομική θέση (πρόσωπο, κορμός, άκρα), το pH του δέρματος, η προσωπική υγιεινή και η τοπογραφία της περιοχής, συμπεριλαμβανομένων των τριχών, των ιδρωτοποιών και σμηγματογόνων αδένων. (18-20) Ενώ τα κύρια βακτηριακά είδη παραμένουν σταθερά με την πάροδο του χρόνου, υπάρχει μία σχετική αύξηση στη βακτηριακή ποικιλομορφία και στην πληθώρα στους ενήλικες. (21,22) Άλλοι εξωγενείς περιβαλλοντικοί παράγοντες που μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε απόκλιση των βακτηρίων μεταξύ ατόμων είναι, προϊόντα περιποίησης του δέρματος, ο ρουχισμός, η υγρασία και η θερμοκρασία του κλίματος, και η έκθεση σε υπεριώδες φως. (20)

Αν και το *C. acnes* είναι ένα σημαντικό συστατικό της φυσιολογικής χλωρίδας του δέρματος, αποτελεί το κυρίαρχο μόνιμο βακτηριακό είδος στα τριχοθυλάκια και βρίσκεται σε περιοχές πλούσιες σε σμήγμα. (23) Ωστόσο, η πυροδότηση της ακμής δεν σχετίζεται με υπερβολικό πολλαπλασιασμό του *C. acnes*, (24-26) αλλά με την απώλεια ισορροπίας μεταξύ των φυλότυπων του. (23) Και αυτό στηρίζεται από το γεγονός ότι, η σχετική αφθονία του *C. acnes* που αναφέρθηκε σε μελέτες βρέθηκε ότι είναι παρόμοια μεταξύ ασθενών με ακμή, (23) ενώ ελαφρώς υψηλότερη σε υγιή άτομα. (27)

Επιπλέον, η απώλεια του μικροβίου αυτή δείχνει να σχετίζεται και με τη βαρύτητα της ακμής, αφού ανιχνεύθηκε σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ακμή, καθώς και στην πλάτη αυτών με σοβαρή ακμή. (28) Η ακμή μπορεί να προκληθεί από μια υποομάδα στελεχών *C. acnes*, συμπεριλαμβανομένου του φυλότυπου IA₁, ο οποίος πιθανώς ενισχύεται από ένα περιβάλλον με αυξημένη σμηγματόρροια. Ο φυλότυπος IA₁ μπορεί επίσης να αναφέρεται ως κλωνικό σύμπλεγμα CC18 ή τύπου A1 SLST (single-locus sequence typing). (29)

Αντίθετα, μια πολύ πρόσφατη μελέτη έδειξε πως η ακμή σε ενήλικες γυναίκες δεν σχετίζεται με συγκεκριμένο τύπο *C. acnes*, (30) και αυτό γιατί βρέθηκε πως η απώλεια της ποικιλομορφίας των φυλότυπων δεν μπορεί να εξηγήσει τις διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ της εφηβικής ακμής και της ακμής των ενηλίκων. Επιπλέον, η συχνότητα της

ανάπτυξης αντίστασης στο *C. acnes* είναι παρόμοια μεταξύ των ενήλικων γυναικών και των εφήβων, υποδηλώνοντας ότι οι διαφορές στην ακμή μεταξύ αυτών των δύο ομάδων σχετίζονται πιθανότερα με μη μικροβιακούς παράγοντες όπως ορμονικές δερματικές αλλαγές ή περιβαλλοντικούς παράγοντες. (30)

Η απώλεια της μικροβιακής ποικιλότητας μπορεί να οδηγήσει σε χρόνιες φλεγμονώδεις δερματικές παθήσεις. (31-32) Πιο συγκεκριμένα, η απώλεια της ποικιλομορφίας του φυλλότυπου του *C. acnes* έχει αποδειχθεί ότι πιθανόν πυροδοτεί τη δερματική φλεγμονή στην ακμή. Πράγματι, η επώαση δέρματος μόνο με φυλλότυπο IA₁ έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε αυξημένη ρύθμιση των ανοσολογικών δεικτών όπως, ιντερλευκίνη-6 (interleukin, IL-6), IL-8, IL-10, και IL-17, σε σύγκριση με τον συνδυασμό των φυλλοτύπων IA₁ + II + III. (33) Επιπλέον, η απελευθέρωση εξωκυτταρικών κυστιδίων από το *C. acnes* μπορεί να προκαλέσει ένα μοτίβο που μοιάζει με ακμή, όπως φάνηκε σε in vitro μελέτη και πράγματι, αποδείχθηκε πως παίζουν προφλεγμονώδη ρόλο σε αρκετές ανθρώπινες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της ακμής. (34) Είναι πιθανόν, η αναστολή της απελευθέρωσης των κυστιδίων αυτών να αποτελέσει έναν εναλλακτικό τρόπο περιορισμού της ανάπτυξης και της σοβαρότητας της ακμής. (35)

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι ο *S. epidermidis* και το *C. acnes* αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, (36) καθώς ο *S. epidermidis* μπορεί να αναστείλει την ανάπτυξη του *C. acnes* όπως επίσης και την φλεγμονή που προκαλείται από αυτό. (37,38) Ο *S. epidermidis* ελέγχει επίσης τον πολλαπλασιασμό του *C. acnes* ευνοώντας τη ζύμωση της γλυκερίνης που παράγεται φυσικά από το δέρμα και απελευθερώνοντας σουκινικό οξύ, ένα προϊόν ζύμωσης λιπαρών οξέων. (39)

Αντίστροφα, το *C. acnes*, που κατοικεί στα τριχοθυλάκια, αναστέλλει την ανάπτυξη του *S. epidermidis* διατηρώντας το όξινο pH, υδρολύοντας τα τριγλυκερίδια του σμήγματος και εκκρίνοντας προπιονικό οξύ. (11,38) Όπως αναφέρθηκε από τους Wangetal., η επώαση του *C. acnes* σε ένα ρυθμιστικό διάλυμα pH 5,5 δεν άλλαξε την επιβίωσή του. (38)

Τέλος, ο *Malassezia*, ο πιο συχνός μύκητας στο δέρμα, θα μπορούσε να εμπλέκεται στην ανθεκτική ακμή, λόγω της λιπάσης που περιέχει καθώς είναι 100 φορές πιο ενεργή από αυτή του *C. acnes*. Ο μύκητας αυτός μέσω της διαδικασίας προσέλκυσης ουδετερόφιλων, προάγει την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών από τα μονοκύτταρα και τα κερατινοκύτταρα. Ωστόσο, ο ρόλος του στην παθοφυσιολογία της ακμής παραμένει ακόμα ασαφής. (12)

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των βακτηρίων που εμπλέκονται στην ακμή εκτείνονται πέρα από το ίδιο το δέρμα, αφού φαίνεται πως η μικροχλωρίδα του εντέρου μεταξύ ανθρώπων με ακμή και χωρίς ακμή, διαφέρει. Και αυτό το απέδειξε μια μελέτη που διέκρινε διαφορετική ποικιλομορφία βακτηρίων με αιτία την δυτική διατροφή, (40) δηλαδή,τηνκατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, επεξεργασμένων υδατανθράκων, σοκολάτας και κορεσμένων λιπαρών. Συμπερασματικά, φαίνεται πως η βακτηριακή δυσβίωση στο έντερο μπορεί να προκαλέσει την απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως οι λιποπολυσακχαριδικές ενδοτοξίνες, (41) κάτι που μπορεί να συνδέεται με την ανάπτυξη της ακμής. Τέλος, η μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση των βλαβών της ακμής είναι άλλη μια επίπτωση των *C.acnes* και *S.epidermidis* αφού φαίνεται ότι ρυθμίζουν τη δραστηριότητα των μελανοκυττάρων. (42)

Οι ασθενείς με ροδόχρου ακμή συχνά παρουσιάζουν υπερανάπτυξη βακτηρίων στο λεπτό έντερο (Small intestinal bacterial overgrowth, SIBO). Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, φαίνεται ότι πυροδοτεί αγγειογένεση και αγγειοδιαστολή σε ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα έξαψης (flushing) στο πρόσωπο μέσω απελευθέρωσης μονοξειδίου του αζώτου, γαστρίνης και TFN- α .90. (43) Ενώ ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού μπορεί να μειώσει τη βαρύτητα της ροδόχρου ακμής, άλλες δεν έχουν βρει συσχέτιση μεταξύ αυτών των δύο.

Μια άλλη άποψη για το μικροβίωμα του δέρματος, είναι πως αποτελείται από βακτήρια που υπάρχουν σε δύο καταστάσεις, μια ελεύθερη πλαγκτονική κατάσταση και μια κατάσταση βιομεμβράνης (biofilm). (44, 45).

Τα biofilms είναι πολύπλοκες πολυμικροβιακές κοινότητες, που καλύπτονται από έναν εξωκυτταρικό πολυσακχαρίτη. Η μήτρα του biofilm προάγει τη βέλτιστη χρήση θρεπτικών συστατικών και προστατεύει τα μικρόβια από την άμυνα του ξενιστή και τα αντιβιοτικά. (46) Μέσα σε αυτή την προστατευτική μήτρα biofilm, το *C. acnes* είναι πιο ανθεκτικό σε σκληρά περιβάλλοντα από ό,τι είναι σαν ελεύθερα πλαγκτονικά κύτταρα *C. acnes*. (47)

Μακροαποικίες του *C. acnes*, εγκλωβισμένες σε μήτρα, που μπορεί να αντιπροσωπεύουν biofilm, έχουν εντοπιστεί με μεγαλύτερη συχνότητα σε τριχοθυλάκια ασθενών με ακμή σε σύγκριση με ανθρώπους χωρίς ακμή. (48, 49)

Μια πρόσφατη μελέτη εντόπισε τη λιπάση, έναν μολυσματικό παράγοντα του *C. acnes* που ανιχνεύεται σε biofilm, εντός φαγεσώρων. (50) Ένα biofilm του *C. acnes* μπορεί επομένως να

συσσωρεύσει τα κερατινοκύτταρα που οδηγούν στο σχηματισμό φαγέσωρα και κατ' επέκταση σε φλεγμονώδη απόκριση. (51) Σε μια μελέτη, εξετάστηκε το δέρμα ατόμων με ακμή για την παρουσία biofilm σε φυσιολογικό δέρμα, φαγέσωρες και φλεγμονώδεις βλατίδες προκειμένου να κατανοηθεί καλύτερα η συσχέτιση μεταξύ του biofilm και της εξέλιξης της ακμής.

Οι φαγέσωρες, αλλά όχι οι φλεγμονώδεις βλάβες, ήταν σημαντικά εμπλουτισμένες από *S.aureus* και αυτό γιατί ο *S.aureus*, όταν αναπτύσσεται αναερόβια in vitro, δρα συνεργικά με το *C.acnes* και σχηματίζουν μια πολυμικροβιακή μάζα biofilm.(52)

Το biofilm της ακμής μπορεί να εμφανιστεί ως πολυμικροβιακή κοινότητα, συμπεριλαμβανομένου του *Cutibacterium*, *Malassezia*, and του *Staphylococcus*.(53-55)

Στην μελέτη αυτή, (52) παρατηρήθηκε ότι το biofilm ανιχνεύθηκε με ίση συχνότητα στο ανεπηρέαστο δέρμα και τις φλεγμονώδεις βλάβες, εύρημα που δείχνει ότι ο φαγέσωρας έχει ξεχωριστό μικροβιακό περιβάλλον. Ωστόσο, στην μελέτη αυτή, ούτε ο αριθμός των εθελοντών στο δείγμα ήταν μεγάλος, ούτε περιλάμβανε έφηβους που ενδεχομένως να άλλαζαν το αποτέλεσμα, μιας και η αυξημένη παραγωγή σμήγματος μπορούσε να οδηγήσει σε διαφορετική συχνότητα σχηματισμού biofilm.

Τα πρεβιοτικά λειτουργούν εισάγοντας στη διατροφή, μη εύπεπτους υδατάνθρακες για την τόνωση της ανάπτυξης των υπαρχόντων βακτηρίων του εντέρου. Τα προβιοτικά από το στόμα, όπως γαλακτοβάκιλλοι και bifidobacterium είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί που μπορούν να βρεθούν σε ορισμένα τρόφιμα ή συμπληρώματα προκειμένου να αυξήσουν τα στελέχη βακτηρίων στο γαστρεντερικό σωλήνα. (56)

Τα πρεβιοτικά και τα προβιοτικά φαίνεται να έχουν ελάχιστες παρενέργειες, που περιορίζονται κυρίως σε ήπια γαστρεντερική δυσφορία τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιατρικούς πληθυσμούς. (57) Σε σύγκριση με τα πρεβιοτικά και τα προβιοτικά, οι διατροφικές αλλαγές έχουν πιο βαθιά επίδραση στο μικροβίωμα του εντέρου καθώς τόσο οι διαιτητικές ίνες όσο και η απώλεια βάρους μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα φλεγμονωδών βακτηρίων.

2.ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

Τη διευκόλυνση της κατανόησης σχετικά με την παθογένεια της ακμής έχουν επιταχύνει οι έρευνες σχετικά με σπάνιες διαταραχές και σύνδρομα στις οποίες αποτυπώνονται συμπτώματα που μοιάζουν με τα χαρακτηριστικά ή τις αλλοιώσεις της ακμής.

Έχει παρατηρηθεί υψηλό ποσοστό συχνότητας της κοινής ακμής. Τα αποτελέσματα συγχρόνων επιδημιολογικών μελετών καταλήγουν στο συμπέρασμα πως, έως και το 95% των εφήβων επηρεάζεται σε κάποιο βαθμό.(58-60) Η πλειοψηφία των ατόμων προσβάλλεται από ήπια έως μέτρια ακμή, ενώ το ποσοστό των εφήβων που προσβάλλονται από σοβαρή ακμή ανέρχεται στο 10%. (60,61)

Η νόσος τείνει να υποχωρεί στην ηλικία των 25 ετών, ωστόσο η συχνότητα με την οποία η ακμή εμφανίζεται στους ενήλικες παραμένει σημαντική. (58-60) Φαίνεται ότι τουλάχιστον το 12% των γυναικών άνω των 25 ετών πάσχουν από ακμή, με τη συχνότητα εμφάνισης σε άνδρες του ίδιου ηλικιακού εύρους να κυμαίνεται σε χαμηλότερα ποσοστά. (60, 62)

Τα πολύ υψηλά ποσοστά επιπολασμού της ακμής, την κατατάσσει στην 8η θέση, σύμφωνα με μία πρόσφατη ταξινόμηση επιβάρυνσης ασθενειών. (62,63) Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως επιδημιολογικά, οι διαφορές που παρατηρούνται ως προς τη συχνότητα εμφάνισης, τη σοβαρότητα και τους τύπους της ακμής σε διαφορετικές εθνότητες είναι μικρές ενώ οι γενετικές συσχετίσεις εμφανίζονται αποκλίνουσες. (64,65)

Με βάση τη διαπίστωση αυτή, οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν για την εμφάνιση της ακμής κατά τα εφηβικά χρόνια, την επιμονή της νόσου κατά το στάδιο της πρωίμου ενηλίκου ζωής αλλά και την ιδιαίτερος ισχυρή σύνδεση που παρατηρείται με το οικογενειακό ιστορικό, υποδηλώνοντας με αυτό τον τρόπο την ύπαρξη κληρονομικότητας. (64,65)

Η εμφάνιση της κοινής ακμής κατά την εφηβική ηλικία, αποδίδεται στην διάταξη των σημηματογόνων αδένων η οποία προκαλείται από ανδρογόνα με επακόλουθη αυξημένη παραγωγή σμήγματος. Όλα αυτά οδηγούν σε σημαντικές αλλαγές στη φυσιολογία του δέρματος.

Εκτός από την υπερπαραγωγή σμήγματος, οι παθογενετικοί μηχανισμοί που έχουν προταθεί περιλαμβάνουν επίσης τη διαταραχή της κερατινοποίησης στον τριχικό θύλακο, τον αποικισμό του θυλάκου από το *C.acnes* και τη χρόνια φλεγμονή. (66,67) Πρόσφατα, έχουν

εμπλακεί στην παθοφυσιολογία της κοινής ακμής, ανωμαλίες στη διαφοροποίηση των σμηγματογόνων αδένων και αναδιαμόρφωση προγονικών κυττάρων και ιστών. (66,67)

Από μελέτες σε οικογένειες και σε δίδυμα αδέρφια έχουν διατυπωθεί η πιθανή ύπαρξη κληρονομικότητας στην ακμή. (68)

Φαίνεται ότι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της ακμής αποτελούν οι συγγενείς πρώτου βαθμού. (68)

Επιπλέον, μελέτες επιπολασμού έχουν δείξει παρόμοια γενετική συνεισφορά, αποδεικνύοντας πως το οικογενειακό ιστορικό παίζει καθοριστικό λόγο στη σοβαρότητα της νόσου.

Οι παρατηρήσεις της ομαδοποίησης των οικογενών ασθενειών και οι μελέτες διδύμων αδερφών υποδεικνύουν σαφή κληρονομικότητα, με τις εκτιμήσεις να ανέρχονται σε ποσοστό άνω του 78% σε πολυάριθμες και μεγάλης κλίμακας μελέτες, τα στοιχεία των οποίων εξάγονται διερευνώντας παραδείγματα από διάφορες εθνότητες. (68-70) Όπως αναμενόταν, η πιθανότητα εμφάνισης ακμής και η βαρύτητα αυτής, είναι υψηλότερη μεταξύ μονοζυγωτικών διδύμων σε σύγκριση με τα διζυγωτικά δίδυμα. (68-70) Πέντε μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος (Genome-Wide Association Studies, GWASs) με την ακμή έχουν γίνει σε Βόρεια Αμερική, Βόρεια Ευρώπη, Κίνα και Αυστραλία. (64, 68, 71-73). Οι 4 εκ των 5 μελετών αφορούσαν καυκάσιους ασθενείς ενώ η πέμπτη, μια ομάδα ασθενών Κινέζων Χαν. Ανεξάρτητα από το σχεδιασμό που είχαν, οι μελέτες έχουν καταλήξει σε συσχετίσεις βιολογικών οδών με αλληλεπικαλυπτόμενες λειτουργίες, όπως για παράδειγμα, ο μεταβολισμός των ανδρογόνων, η φλεγμονή, και η αναδιαμόρφωση ιστού. (64, 68, 71-73)

Στην παθογένεια της ακμής, το DDB2 (DNA-binding protein 2), δηλαδή μια πρωτεΐνη που δεσμεύει το DNA, διαδραματίζει ρόλο στον μεταβολισμό των ανδρογόνων, ενώ το SELL (L-selectin) φαίνεται ότι συμμετέχει όχι μόνο στη φλεγμονή αλλά και την επούλωση πληγών και το σχηματισμό ουλής μέσω λευκοκυττάρων. (64, 68, 71-73) Η ανάλυση της αλληλεπίδρασης γονιδίου-γονιδίου που πραγματοποιήθηκε (12), είχε ως αποτέλεσμα να εντοπιστούν 9 επιπλέον γονίδια τα οποία σχετίζονται με την ακμή. Ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης αυτής, είναι η συσχέτιση με το TP63 (Transformation-related protein 63), δηλαδή πρωτεΐνη p63 λειτουργεί ως παράγοντας μεταγραφής, ουσία που αποτελεί έναν κρίσιμο ρυθμιστή, του πολλαπλασιασμού και της διευθέτησης σε στιβάδες των επιθηλιακών κυττάρων του δέρματος. (74,76)

Μετά από την μελέτη που είχε ως δείγμα τους Κινέζους Χαν στο Ηνωμένο Βασίλειο, αναγνωρίστηκαν 3 επιπλέον γενετικοί τόποι που σχετίζονταν με τη σοβαρή ακμή, στις χρωμοσωμικές θέσεις 11q13 1, 5q11 2 και 1q41. (68) Οι 3 αυτοί γενετικοί τόποι περιείχαν γονίδια από το μονοπάτι σηματοδότησης του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού (TGF)-b (Transforming growth factor B), ο οποίος βρισκόταν σε ανισορροπία σύνδεσης με τα SNP (Single nucleotide polymorphisms). Οι ίδιοι συγγραφείς παρακολούθησαν τα αρχικά ευρήματα με μία μεγαλύτερη μελέτη. Έγινε σύγκριση μεταξύ 3.823 περιπτώσεων σοβαρής ακμής με 16.144 υγιή άτομα. (71) Η μελέτη αυτή μπόρεσε να επιβεβαιώσει τα 3 υπεύθυνα χρωμοσώματα για την ακμή αλλά όχι αυτά που είχαν αναφερθεί στο δείγμα των Κινέζων Χαν, υποδεικνύοντας έτσι τις διαφοροποιήσεις που υφίστανται γενετικά για την ακμή λόγω εθνικότητας. (72)

Είναι πια γνωστό πως υπάρχει συσχέτιση μιας σειράς από ανθρώπινες μονογονιδιακές διαταραχές και συνδρόμων, με σοβαρή ακμή. Μέσω των διαταραχών αυτών, υποδεικνύονται πιθανοί παθογενετικοί μοριακοί μηχανισμοί ενώ προκύπτουν υποθέσεις με υποκείμενες βιολογικές διεργασίες. (76,77)

Σύνδρομο APERT

Το σύνδρομο Apert αποτελεί μια σπάνια κληρονομική διαταραχή η οποία μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1906. Έχει επιπολασμό,1 στις 65.000- 88.000 γεννήσεις.

Η κατάσταση περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Wheaton το 1894 και αργότερα από τον Apert το 1906, ενώ για πρώτη φορά στη δερματολογία το 1971 από τον Solomon μετά από παρατήρηση αρκετών ασθενών που παρουσίασαν σοβαρές ακμοειδείς βλάβες σε ασυνήθιστη κατανομή κατά μήκος των αντιβραχίων.

Για το σύνδρομο Apert είναι υπεύθυνες δύο μεταλλάξεις στο γονίδιο FGFR2 του χρωμοσώματος 10. Οι μεταλλάξεις αυτές ανιχνεύονται στις περισσότερες περιπτώσεις και προκαλούν διαταραχές της διαπλάσεως των οστών και των χόνδρων.

Τα βασικά του κλινικά χαρακτηριστικά είναι η κρανιοσυνοστέωση (η σύγκλειση μία ή περισσοτέρων ραφών του κρανίου του νεογνού νωρίτερα από το φυσιολογικό), οι ανωμαλίες

του προσώπου, η συμμετρική συνδακτυλία των χεριών και των ποδιών και σοβαρή ακμή, η οποία ανταποκρίνεται στη θεραπεία με συστηματικά ρετινοειδή και με αντισυλληπτικά. (78)

Άλλα χαρακτηριστικά κλινικά ευρήματα του συνδρόμου Acne από το δέρμα, είναι η υπεριδρωσία, η απώλεια τριχών στα φρύδια, οι ρυτίδες στο μέτωπο. Λόγω της οστικής σύντηξης των οστών του ταρσού και του μεταταρσίου, το βάρος του ασθενούς μετατοπίζεται στις μεσαίες και πλάγιες πελματιαίες περιοχές, οδηγώντας στην ανάπτυξη πλάγιας πελματιαίας υπερκεράτωσης. Οι ασθενείς μπορεί, επίσης, να εμφανίσουν υπομελάγχρωση του δέρματος και των ματιών λόγω αποτυχίας μετανάστευσης μελανοβλαστών κατά την εμβρυογένεση. Στην εφηβεία παρατηρούνται ιδιαίτερα διευρυμένοι λοβοί των σμηγματογόνων αδένων, σμηγματόρροια, βλατίδες, φλύκταινες και φαγέσωρες, στο πρόσωπο, τον άνω κορμό, τους πήχεις, τους γλουτούς και τους μηρούς.

Σύνδρομο Πολυκυστικών ωοθηκών

Μία από τις πιο τυπικές ενδοκρινικές διαταραχές στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας είναι το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic ovary syndrome, PCOS).

Σε γενικές γραμμές, πρόκειται για την συσσώρευση ατελώς ανεπτυγμένων ωοθυλακίων στις ωοθήκες που έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ακανόνιστης εμμήνου ρύσης και άλλων κλινικών σημείων υπερανδρογονισμού όπως, η ακμή, η σμηγματόρροια, η υπερτρίχωση και η υπογονιμότητα. Γυναίκες που έχουν σοβαρή ακμή αναφέρονται στο 1/3 περίπου των γυναικών με PCOS, ενώ η υπερανδρογοναιμία κυμαίνεται στο 60-80% των ασθενών. Επιπροσθέτως, η αλλοιωμένη έκκριση γοναδοτροπινών, καθώς και η αντίσταση στην ινσουλίνη εμπλέκονται στην παθογένεια του PCOS.(78)

Σύνδρομο SAHA

Ο συνδυασμός σμηγματόρροιας, ακμής, υπερτρίχωσης και αλωπεκίας στις γυναίκες αποτελούν το σύνδρομο SAHA (Seborrhoea, Acne, Hirsutism and Alopecia in women), το οποίο περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1982. Μπορεί να συνδέεται με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, κυστική μαστίτιδα, παχυσαρκία και υπογονιμότητα.

Το σύνδρομο SAHA εκδηλώνεται με υπερανδρογοναιμία, η οποία μπορεί να αυξήσει το μέγεθος και τον αριθμό των λοβών ανά σμηγματογόνο αδένιο καθώς και την απέκκριση σμήγματος. Παθογενετικά η εμφάνιση της ακμής αποδίδεται είτε σε αύξηση των ανδρογόνων συστηματικά είτε σε τοπική υπερπαραγωγή τους στο δέρμα.

Το συγκεκριμένο σύνδρομο μπορεί να ποικίλλει σημαντικά όσον αφορά την εκφραστικότητα και τη σοβαρότητα των κλινικών σημείων. Η μεταβολή του τρόπου ζωής των ασθενών με σύνδρομο SAHA, τα από του στόματος αντισυλληπτικά, τα αντι-ανδρογόνα και τα φάρμακα που ευαισθητοποιούν την ινσουλίνη μπορούν να αποτελέσουν πιθανές θεραπευτικές επιλογές. (78)

Σύνδρομο PAPA

Το σύνδρομο PAPA (Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne) είναι και αυτό ακρωνύμιο από την τριάδα του γαγγραινώδους πυοδέρματος, της ακμής και της πυώδους, στείρας μικροβίων, αρθρίτιδας.

Η γενετική μεταβολή του γονιδίου *PSTPIP1* (γονίδιο πρωτεΐνης 1 που αλληλεπιδρά με φωσφατάση προλίνης-σερίνης-θρεονίνης) στο χρωμόσωμα 15 (15q24-q25.1) είναι η πιο συχνά αναφερόμενη αιτία του συνδρόμου.

Οι δερματολογικές εκδηλώσεις του συνδρόμου PAPA περιλαμβάνουν την εμφάνιση ανώδυνων βλαβών ακμής που εξελίσσονται σε επίμονα έλκη συνήθως στο κάτω μέρος του σώματος. Οι βλάβες αυτές εμφανίζονται κατά την εφηβεία και τα δερματικά σημεία και επιμένουν μέχρι την ενηλικίωση.

Η διάγνωση μπορεί να επιβεβαιωθεί με την ταυτοποίηση μιας μετάλλαξης στο *PSTPIP1* . Για τη θεραπεία των κλινικών συμπτωμάτων του PAPA, οι αναστολείς της IL-1 και του TNF-α είναι συνήθως η πιο επιτυχής αντιμετώπιση.(78)

Σύνδρομο PASH

Το PASH (Pyoderma gangrenosum, Acne, and Suppurativa Hidradenitis) είναι ένα ακρωνύμιο που περιλαμβάνει την τριάδα του γαγγραινώδους πυοδέρματος, της ακμής και της πυώδους ιδραδενίτιδας και περιγράφηκε για πρώτη φορά το 2012. Πρόκειται για ένα

πρόσφατο σύνδρομο που μεταβιβάζεται κληρονομικά και αποτελείται από πολυάριθμες ουδετεροφιλικές δερματοπάθειες με κυριότερους εκπροσώπους την τριάδα που αναφέρθηκε παραπάνω.

Στην παθογένεια του αναφέρεται μια αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-1 και TNF-α στο δέρμα των ασθενών με PASH, λόγω του αυξημένου αριθμού επαναλήψεων CCTG στον προαγωγέα PSTPIP1. Έχουν αναφερθεί διάφοροι τύποι δερματικών βλαβών όπως τα ελκώδη οζίδια, φλύκταινες, αποστήματα και συρίγγια που μοιάζουν με διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (hidradenitis suppurativa, HS) και ακμή του προσώπου.

Οι θεραπευτικές επιλογές για το PASH είναι περιορισμένες λόγω της ασαφούς παθογένειας. Η ινφλιξιμάμπη ως μονοθεραπεία έχει επιτύχει αντικρουόμενα αποτελέσματα μεταξύ των ασθενών, μερικές φορές οδηγώντας σε ύφεση και άλλες φορές αποτυγχάνοντας. Ωστόσο, σε συνδυασμό με την κυκλοσπορίνη και τη δαψόνη, υπάρχει βελτίωση όλων των δερματικών συμπτωμάτων και μακροχρόνια ύφεση. (78)

Σύνδρομο PAPASH

Η ταυτόχρονη παρουσία της πυώδους αρθρίτιδας, του γαγγραινώδους πυοδέρματος, της ακμής και της πυώδους ιδραδενίτιδας έχει περιγραφεί ως σύνδρομο PAPASH (Pyogenic Arthritis, Pyoderma gangrenosum, Acne vulgaris, and Suppurativa Hidradenitis).

Γενετικές μελέτες έχουν αποκαλύψει μια εσφαλμένη μετάλλαξη στο γονίδιο *PSTPIP1*, που ενοχοποιείται για την εκδήλωση αυτού του σπάνιου συνδρόμου. Η αποτελεσματικότητα της αναστολής της IL-1 έχει επιτευχθεί με μια φαρμακευτική ουσία που εξουδετερώνει την δραστηριότητα της ιντερλευκίνης-1α και της ιντερλευκίνης 1β ή με την κανακινουμάμπη (canakinumab), που εξουδετερώνει την ιντερλευκίνη IL-1β. (78)

Σύνδρομο SAPHO

Το σύνδρομο SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, and Osteitis) είναι ένα ακρωνύμιο που χαρακτηρίζεται από έναν συνδυασμό, υμενίτιδας, ακμής, φλυκταίνωσης, υπερόστωσης και οστεΐτιδας. Πρόκειται για μια σπάνια φλεγμονώδη διαταραχή των οστών, των αρθρώσεων και του δέρματος που περιγράφηκε για πρώτη φορά, το 1987.

Παρόλο που η παθογένεια του συνδρόμου δεν είναι ακόμα σαφής φαίνεται ότι η νόσος αυτή εκδηλώνεται με πόνο, οίδημα και ευαισθησία σε οστά και αρθρώσεις.

Το 50-75% των δερματολογικών εκδηλώσεων εντοπίζονται στις παλάμες και στο πέλμα, ενώ ψωρίαση έχει αναφερθεί στο 1/3 των ασθενών. Η ακμή επηρεάζει περίπου το 1/4 των ασθενών με σύνδρομο SAPHO.

Για την θεραπεία της νόσου φαίνεται να προτιμώνται στη βιβλιογραφία οι αναστολείς της ιντερλευκίνης-1α και της ιντερλευκίνης 1β, αφού το σύνδρομο SAPHO μπορεί να σχετίζεται με γενετικές παραλλαγές του *IL1RA* ή άλλα συγγενή γονίδια. (78)

Κληρονομικές διαταραχές και Συμπεράσματα

Η δυστροφία του αμφιβληστροειδούς, το κολόβωμα της ίριδας και το σύνδρομο της φαγεσωρογόνου ακμής, φαίνεται να έχουν σχέση με την σοβαρή ακμή.

Η δυστροφία του αμφιβληστροειδούς φαίνεται πως σχετίζεται με περίπου 150 γονίδια, ωστόσο, μόνο οι μεταλλάξεις στο γονίδιο RBP4 συνδέονται με την εμφάνιση φαγεσώρων. Το γονίδιο RBP4 κωδικοποιεί την δέσμευση της ρετινόλης από τους υποδοχείς των ρετινοειδών, με αποτέλεσμα οι μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό να δημιουργούν την έλλειψη της.

Η ανάπτυξη και η ωρίμανση της τριχοσημηματογόνου μονάδας και η σχέση της με την εμφάνιση της ακμής, έχει μελετηθεί σε μεγάλο βαθμό. Έχουν συσχετιστεί τα μονοπάτια TGF-β, TP63, WNT (Wingless-related integration site), δηλαδή παράγοντες που ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη και η φωσφοϊνοσιτόλη-3κινάση αλλά και η οδός FGF (Fibroblast Growth Factors), το NEK9 (NIMA related Kinase 9), ρυθμιστές που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων και γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες αντίστοιχα και τη σηματοδότηση Notch, έναν υποδοχέα που επιτρέπει την επικοινωνία μεταξύ κυττάρων αλλά και ελέγχει την συντήρηση και τον πολλαπλασιασμό των βλαστοκυττάρων. (79)

Το γονίδιο c-MYC, που παίζει τον κύριο ρόλο στον πολλαπλασιασμό και στην διαφοροποίηση των σημηματογόνων αδένων, μαζί με την σηματοδότηση Notch είναι ιδιαίτερα σημαντικά στην ωρίμανση των σημηματογόνων αδένων και στην ομοίωση δηλαδή τη διατήρηση και τον πολλαπλασιασμό των βλαστοκυττάρων. Τα γονίδια που σχετίζονται με τον TGF-β βρέθηκαν να σχετίζονται και με τον πολλαπλασιασμό των

επιδερμικών κυττάρων, την απόφραξη των τριχοθυλακίων, την παραγωγή λιπιδίων και την έμφυτη ανοσία. Τα γονίδια που σχετίζονται με το rodosome (δομές πλούσιες σε ακτίνη που υπάρχουν στην επιφάνεια των κυττάρων), η σηματοδότηση FGF και η ρετινόλη (μορφή βιταμίνης A) παίζουν ρόλο στην αναδιαμόρφωση των ιστών και τη διαφοροποίηση των σμηγματογόνων αδένων.

Τα προγονικά κύτταρα των σμηγματογόνων κυττάρων μπορούν να δημιουργήσουν έναν ολόκληρο σμηγματογόνο αδένα. Η δυσλειτουργία τους, όπως προκύπτει από γενετικές μελέτες, είτε λόγω αδυναμίας μετανάστευσης, ανώμαλης κυτταρικής διαίρεσης ή έλλειψης διαφοροποίησης, θα έχει ως αποτέλεσμα την παραμονή των κυττάρων σε μια ορμονοεξαρτώμενη περιοχή, προκαλώντας την εμφάνιση φαγέσωρων. (80,81)

3. ΣΜΗΓΜΑΤΟΓΟΝΟΙ ΑΔΕΝΕΣ ΚΑΙ ΑΚΜΗ

Η παθογένεια της ακμής των 4 παραγόντων που έχουν αναφερθεί παραπάνω, είναι πλέον τροποποιημένη μέσω της συνεχούς έρευνας τα τελευταία χρόνια. Οι διαταραχές της λειτουργίας των σμηγματογόνων αδένων αφορούν την υπερπαραγωγή σμήγματος με μεταβολές στη σύνθεση λιπαρών οξέων, αλληλεπίδραση με νευροπεπτίδια, ανωμαλίες και υπερκεράτωση του επιθηλίου του τριχικού θυλάκου, πρόκληση φλεγμονής και δυσλειτουργία της έμφυτης και της επίκτητης ανοσίας. Οι διαταραχές αυτές έχουν βλαπτικές συνέπειες στην ομαλή λειτουργία της τριχοσμηγματογόνου μονάδας, η οποία οδηγεί στον σχηματισμό φαγέσωρα και ακολούθως σε φλεγμονή, εμφάνιση βλατίδας, φλύκταινας, κύστης ή οζιδίου και τελικά, ουλής. (82)

Σε μελέτη που εξέταζε την παθοφυσιολογία της ακμής, αναφέρθηκε ένα πιο περίπλοκο υπόβαθρο σε σχέση με την αιτιολογία των τεσσάρων παραγόντων. Τα κύτταρα της τριχοσμηγματογόνου μονάδας φαίνεται ότι επηρεάζονται τόσο από ενδοκρινολογικούς ή μεταβολικούς παράγοντες όσο και από φλεγμονώδεις και ανοσολογικούς παράγοντες που συμμετέχουν στη διαφοροποίηση και την ανάπτυξη των κυττάρων των σμηγματογόνων αδένων και στην παραγωγή λιπιδίων. Είναι γεγονός πως η διαφοροποίηση των κυττάρων των σμηγματογόνων αδένων, η ρήξη τους, η έγχυση εντός του αδένου του σμήγματος και η καταστροφή τους αποτελούν μια μοναδική διαδικασία, που ονομάζεται ολοκρινή έκκριση. Η

διαδικασία αυτή επηρεάζεται όχι μόνο από τη φλεγμονή αλλά και από τον μεταβολισμό που σηματοδοτεί την επιλεκτική ρύθμιση των υποδοχέων, οι οποίοι ενεργοποιούνται από τα υπεροξισώματα. Τα υπεροξισώματα είναι μικρά οξειδωτικά οργανίδια με λεπτή, κοκκώδη μήτρα, περιβάλλονται από μια ενιαία βιομεμβράνη και βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα, σχεδόν όλων των ευκαριωτικών κυττάρων. Μέσω της ολοκρινής αυτής έκκρισης επιτυγχάνεται ένας προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος με τη μεσολάβηση του λυσοσωμικού DNase2 (deoxyribonuclease 2, δεοξυριβονουκλεάση 2) σε πολλαπλά στάδια. (83,84)

Η σύνθεση του σμήγματος ελέγχεται μεταξύ άλλων από, τον αποικισμό του θυλάκου από το *C.acnes* και από άλλα βακτήρια, από τις γεννητικές ορμόνες, τα νευροπεπτίδια, τα ενδογενή οπιοειδή και τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, οι οποίοι έχουν την ικανότητα να μεταβάλλουν τις λειτουργίες του ενδοκρινικού συστήματος. (80,82) Επιπλέον, μία ακόμα σημαντική πηγή για την σύνθεση προφλεγμονωδών και φλεγμονωδών λιπιδίων στο σμήγμα, εντοπίζεται στις διατροφικές συνήθειες των ασθενών με ακμή. Οι αλλαγές του σμήγματος είναι ικανές να προκαλέσουν φλεγμονή και να πυροδοτήσουν διάφορους ανοσολογικούς μηχανισμούς που με τη σειρά τους οδηγούν σε βλάβες ακμής. (80,82)

Ο σμηγματογόνο αδένας είναι ένα εξωκρινές όργανο. Η δομή του από την από την περιφέρειά του προς το κέντρο, περιλαμβάνει αδιαφοροποίητα και ώριμα, διαφοροποιημένα κύτταρα, τα οποία ρήγνυνται απελευθερώνοντας το περιεχόμενό τους στον σμηγματογόνο αδένα και από εκεί, μέσω του εκφορητικού πόρου, στην επιφάνεια του δέρματος. Υπάρχουν διαφοροποιήσεις σχετικά με τον μέσο χρόνο που πραγματοποιούνται οι διεργασίες αυτές. Ο μέσος χρόνος από το σχηματισμό έως την ρήξη των κυττάρων των αδένων είναι περίπου 3-4 εβδομάδες, 4-7 ημέρες για τα αδιαφοροποίητα και 14-25 ημέρες για τα διαφοροποιημένα στάδια παραγωγής λιπιδίων.(80,82) Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι ο θάνατος των ώριμων σμηγματογόνων κυττάρων στους σμηγματογόνους αδένες ζώων και ανθρώπων, ακολουθείται από ενεργή αυτοφαγία (διαδικασία καθαρισμού των άχρηστων ουσιών εντός των κυττάρων). Με τον τρόπο αυτό δημιουργείται το κατάλληλο υπόστρωμα για την παραγωγή ενέργειας και τη βιοσύνθεση πρωτεϊνών νέων κυττάρων και κατ' επέκταση τη φυσιολογική λειτουργία του σμηγματογόνου αδένα. Έχει παρατηρηθεί μείωση της αναλογίας των μη λιπαρών οξέων (free fat acids, FA) σε ποσοστό 40% αλλά και πενταπλάσια αύξηση της αναλογίας των μεθυλεστέρων FA, μεταβολές οι οποίες προκλήθηκαν εξαιτίας της αναστολής της αυτοφαγίας στα κύτταρα σμηγματογόνων αδένων σε ζώα. Τέτοιες μεταβολές έχουν καταγραφεί στη σύνθεση του σμήγματος ασθενών με ακμή. (85)

Η λειτουργία του υποδοχέα των ανδρογόνων στους σμηγματογόνους αδένες φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο για την εμφάνιση της σοβαρής ακμής. Ειδικότερα, στις γυναίκες, η μη κλασική υπερπλασία των επινεφριδίων μπορεί να προκαλέσει υπερανδρογοναιμία και εμφάνιση, σοβαρής ακμής ανθεκτική στη θεραπεία, υπερτρίχωσης, ανδρογενετικής αλωπεκίας, σμηγματόρροιας, διαταραχές του καταμήνιου κύκλου και πολυκυστικές ωθήκες. Τα γλυκοκορτικοειδή ρυθμίζουν επίσης την παραγωγή του σμήγματος, ενώ τα ένζυμα που καταλύουν τη μετατροπή της κορτιζόνης σε ενεργή κορτιζόλη, εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό στα κερατινοκύτταρα, τους ινοβλάστες και τους σμηγματογόνους αδένες και μπορούν να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν προϋπάρχουσα ακμή. (86,87)

Τα νευροπεπίδια, οι ορμόνες και οι κυτοκίνες, δρουν ως μόρια σηματοδότησης τα οποία μεσολαβούν στην επικοινωνία μεταξύ των 3 συστημάτων που αλληλεπιδρούν. Ανάλογα με τις κεντρικές αποκρίσεις στο stress, οι οποίες περιλαμβάνουν κυρίως τον άξονα υποθαλάμου υπόφυσης επινεφριδίων (Hypothalamic Pituitary Adrenalaxis, HPA), το δέρμα ενδεχομένως να επηρεάζεται από παρόμοιους μεσολαβητές. Μια από τις επιβεβαιωμένες παθογενετικές πτυχές της κοινής ακμής είναι η τριχοσμηγματογόνος μονάδα, ενώ η ενεργοποίηση του άξονα HPA με απελευθέρωση νευροπεπτιδίων του stress είναι σημαντική όχι μόνο για τη βιολογική ομοίωση αλλά και για τις απαντήσεις σε εξωτερικά και εσωτερικά ερεθίσματα.

Η νεύρωση του σμηγματογόνου αδένου δεν έχει ακόμα πλήρως αποσαφηνιστεί. Πολυάριθμες είναι οι ανοσοαντιδραστικές νευρικές ίνες και τα ιστιοκύτταρα της ουσίας P, που ανιχνεύθηκαν σε στενή σχέση με τους σμηγματογόνους αδένες του προσώπου ασθενών με ακμή. Σε μελέτες invitro διαπιστώθηκε ότι η ουσία P προκάλεσε την έκφραση της ουδέτερης ενδοπεπτιδάσης (neutral endopeptidase) στους σμηγματογόνους αδένες με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Η ουδέτερη ενδοπεπτιδάση ανήκει στην ομάδα των εκτοπεπτιδασών, οι οποίες εκφράζονται στους σμηγματογόνους αδένες και έχουν την ικανότητα να εκκινήσουν μια φλεγμονώδη σηματοδότηση, συμβατή με την έναρξη του σχηματισμού φαγεσώρων. Η ουσία P είναι ένα κύριο νευροπεπίδιο του δέρματος που ρυθμίζεται από τον πόνο, το στρες και τη μόλυνση και εμπλέκεται στην παθογένεια πολλών δερματικών παθήσεων. Πιο συγκεκριμένα, αυξάνει τη λοιμογόνο δράση των σταφυλόκοκκων, αφού επάγει την έκκριση εντεροτοξίνης C2 από τον *Staphylococcus aureus* και τον σχηματισμό biofilm από το *S. epidermis* και προάγει την προσκόλληση και των δύο βακτηρίων στα κερατινοκύτταρα. (8,85-87)

Οι σμηγματογόνοι αδένες εκφράζουν υποδοχείς για αρκετές νευροορμόνες, για την παραγωγή λιπιδίων και για τον μεταβολισμό ανδρογόνων που εμπλέκονται στην ακμή. Μέσω των

αυτοκρινών, παρακρινών και ενδοκρινών δράσεων τους, αυτοί οι νευροενδοκρινικοί παράγοντες φαίνεται να είναι υπεύθυνοι για την πρόκληση κεντρικού και τοπικού επαγόμενου stress στο σμηγματογόνο αδένα, που τελικά ασκεί σημαντική επίδραση στην κλινική πορεία της ακμής.

4. ΑΚΜΗ ΚΑΙ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ ΤΗΣ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

Ο ψυχολογικός και κοινωνικός αντίκτυπος της ακμής, μελετάται και περιγράφεται ήδη από το 1948. (85-87)

Σε μελέτη αξιολογήθηκε η επίδραση της ακμής στην ψυχική υγεία, όπως προέκυψε από τις απαντήσεις των ίδιων των ασθενών που ερωτήθηκαν. Διαπιστώθηκε ότι η ψυχική επιβάρυνση που προκαλεί η ακμή είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς το πρόβλημα της ακμής χαρακτηρίστηκε ως ένα «πολύ κακό» ή «τρομερό» πρόβλημα και συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα αυτοκτονικού ιδεασμού (33,9%) και απόπειρες αυτοκτονίας (12,9%) σε σύγκριση με τους συνομήλικους των ερωτηθέντων που δεν έπασχαν από ακμή. (1,6, 85-89) Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός πως η ακμή εξακολουθούσε να συσχετίζεται με απόπειρες αυτοκτονίας, ακόμη και μετά τον έλεγχο των καταθλιπτικών συμπτωμάτων και των αγχωδών εκδηλώσεων των ασθενών. Επιπλέον, η ακμή φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην αυτοπεποίθηση των νέων δεδομένου ότι εκδηλώνεται σε περιοχές του δέρματος, όπως το πρόσωπο και ο λαιμός που είναι κλινικά εμφανή. (85-91)

Ασθενείς με μετακνειακές ουλές θεώρησαν ότι οι βλάβες αυτές τους καθιστούν λιγότερο «ελκυστικούς» και πίστευαν ότι μπορεί να αποτελέσουν ανασταλτικό στοιχείο στις διαπροσωπικές τους σχέσεις αλλά και στην επαγγελματική τους κατάρτιση και εξέλιξη. Έτσι, η πρόληψη της δημιουργίας μετακνειακών ουλών θα πρέπει να αποτελεί βασικό στόχο στη θεραπεία της φλεγμονώδους ακμής. (89-91)

Όσον αφορά την επίδραση της ακμής στις γυναίκες φαίνεται ότι τις επηρεάζει περισσότερο από τους άνδρες λόγω της συνεχούς προβολής από τα μέσα επικοινωνίας και το διαδίκτυο του «τέλειου δέρματος», του stress από την μεταβολή του σώματος τους κατά την εγκυμοσύνη, των απαιτήσεων σταδιοδρομίας και της γήρανσης. (89-91)

Έχει αναφερθεί χαρακτηριστικά ότι: «Πιθανόν δεν υπάρχει μεμονωμένη ασθένεια που να προκαλεί περισσότερα ψυχικά τραύματα, περισσότερες κακές προσαρμογές μεταξύ γονέων και παιδιών, πιο γενική ανασφάλεια και αισθήματα κατωτερότητας με μεγαλύτερη επιβάρυνση της ψυχικής υγείας από την ακμή». (85-87)

5. ΑΚΜΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Σε πολλές μελέτες διατυπώνεται η άποψη πως η διατροφή αποτελεί έναν από τους βασικότερους παράγοντες που συμμετέχουν στην παθογένεια της ακμής. (92-95) Οι επιδράσεις της δίαιτας στην ακμή έχουν εξεταστεί με έμφαση στη διαχείριση των διατροφικών συνηθειών του «δυτικού πολιτισμού», με μείωση της κατανάλωσης υδατανθράκων, πρωτεΐνης ορού γάλακτος και μείωση της συσσώρευσης ενώσεων που προάγουν την ακμή. Σύμφωνα λοιπόν με τις μελέτες αυτές, (92-95) δίαιτες με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη, μπορεί να σχετίζονται με την εμφάνιση ακμής ενώ τρόφιμα όπως, το γάλα και η σοκολάτα ίσως παίζουν ρόλο στην έξαρση της. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην πρόκληση υπερινσουλιναϊμίας από τη λήψη τροφών με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη, η οποία ακολούθως προκαλεί αύξηση της παραγωγής ανδρογόνων, IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1), IGF-3 (Insulin-like Growth Factor 3), οι οποίοι ευνοούν την εμφάνιση ή/και την επιδείνωση της ακμής. (96, 97)

Έχουν επίσης συσχετιστεί ο πολυμορφισμός του γονιδίου IGF-1, τα υψηλά επίπεδα IGF-1 και η βαρύτητα της ακμής. (98) Ο IGF-1 φαίνεται να παίζει διπλό ρόλο διεγείροντας την μεταγραφική δραστηριότητα των υποδοχέων ανδρογόνων και αναστέλλοντας τον πυρηνικό συν-ρυθμιστή του υποδοχέα ανδρογόνων της οικογένειας γονιδίων forkhead box O1 (FoxO1). Το FoxO1 κωδικοποιεί πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τη μεταγραφή γονιδίων που συμμετέχουν σε μια σειρά από λειτουργίες συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης οργάνων, της ρύθμισης της γήρανσης ή του πολλαπλασιασμού και της μεταβολικής ομοιόστασης. (98)

ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ Β6 και Β12

Συμπλήρωμα με υψηλές δόσεις βιταμινών Β6 και Β12 έχει αναφερθεί ότι επιδεινώνει την υπάρχουσα ακμή, με περισσότερες αναφορές στις γυναίκες παρά στους άνδρες. Η υψηλή δόση βιταμίνης Β12 (πάνω από 5-10mg την εβδομάδα) ή η χρήση για μεγάλα χρονικά διαστήματα έχει περιγραφεί ότι συμβάλλει σε εξάρσεις ακμής, (96-99) ενώ στην έξαρση συμβάλλει και ο συνδυασμός της βιταμίνης Β12 με τις βιταμίνες Β1, Β2 ή Β6 ειδικότερα. (96-99).

Κλινικά, σε αυτές τις περιπτώσεις, η ακμή τείνει να εμφανίζεται με βλατίδες στο πρόσωπο, κυρίως στο πηγούνι και το μέτωπο, στο λαιμό, τους ώμους, τα χέρια, το στήθος αλλά και την πλάτη. (96) Σε μια περίπτωση, μια γυναίκα ασθενής παρουσίασε οίδημα στα μάγουλα, κεντρικό ερύθημα του προσώπου και φλεγμονώδεις φλύκταινες και βλατίδες, χωρίς φαγέσωρες. Διαπιστώθηκε ότι η ασθενής έπαιρνε συμπληρώματα βιταμινών, που περιείχαν 100 mg βιταμίνης Β6 και 100 mg βιταμίνης Β12, που ισοδυναμούσαν με το 5.000% και το 1.666% της ημερήσιας συνιστώμενης δόσης (Recommended Dietary Allowance, RDA), αντίστοιχα. Η ακμή βελτιώθηκε 3 εβδομάδες μετά τη διακοπή της χρήσης των συγκεκριμένων συμπληρωμάτων και υποτροπίασε μόλις ο ασθενής πήρε ξανά το συμπλήρωμα. Παρόμοιες περιπτώσεις αναφέρουν την εμφάνιση ακμής μετά την έναρξη της λήψης συμπληρωμάτων βιταμίνης Β, τα περισσότερα από τα οποία υποχώρησαν εντός 2 έως 3 εβδομάδων μετά τη διακοπή της θεραπείας. (96)

Σε άλλη περίπτωση, μια γυναίκα ασθενής ανέπτυξε ένα βλατιδώδες εξάνθημα στο πρόσωπο, την πλάτη και το στήθος, χωρίς κύστεις. Η εμφάνιση του εξανθήματος ξεκίνησε 12 ώρες αφότου ο ασθενής έλαβε ενδομυϊκές ενέσεις βιταμίνης Β12. Σε μια σειρά 5 γυναικών ασθενών, εμφανίστηκαν εξανθήματα ακμής μετά τη χρήση της βιταμίνης Β12. Οι περισσότεροι ασθενείς ανέπτυξαν φλύκταινες και βλατίδες στο πρόσωπο, ενώ 3 ασθενείς εμφάνισαν επίσης βλάβες στην πλάτη, τους ώμους, το στήθος και τον αυχένα. (96)

Σε ένα άλλο περιστατικό αναφέρθηκε η εμφάνιση βλατίδων και φλυκταινών στο πρόσωπο και τον λαιμό μιας 44χρονης γυναίκας που υποβαλλόταν σε ενδομυϊκή χορήγηση βιταμίνης Β12. (100) Μέχρι στιγμής, ο λόγος που προκαλείται η ακμή από τις βιταμίνες Β6 και Β12 δεν έχει αποσαφηνιστεί. (96)

Μια άλλη μελέτη συνέκρινε τα επίπεδα της βιταμίνης Β12 πριν και μετά από 4 μήνες θεραπείας με ισοτρετινοΐνη, συστηματικά. Μετά τη θεραπεία, οι ασθενείς είχαν μειωμένα

επίπεδα βιταμίνης B12 στον ορό, καθώς και μείωση στο σύστημα μεταφοράς που εμπλέκεται στην απορρόφηση της βιταμίνης B12. Μια υπόθεση για το λόγο που συνδέονται αυτά τα δύο, είναι επειδή ο αναερόβιος μεταβολισμός του *C. acnes* εξαρτάται από τη B12 και ότι με την προσθήκη B12 σε καλλιέργειες του *C. acnes* αυξάνεται η σύνθεση πορφυρίνης, η οποία προκαλεί φλεγμονή στην ακμή. (96) Γενικότερα, η συνεχής απέκκριση της B12 θα μπορούσε να ερεθίσει το επιθήλιο του τριχικού θυλάκου, με αποτέλεσμα τη φλεγμονή. Η έρευνα για τη βιταμίνη B6 και την ακμή είναι ελλιπής, καθώς η επίδραση της B6 στην ακμή είναι αβέβαιη και η σχέση δόσης B6 και ακμής είναι άγνωστη. (96)

FASTFOOD

Σε μελέτη, αξιολογήθηκε η επίδραση των διατροφικών συνηθειών στην ανάπτυξη ακμής σε Κορεάτες ασθενείς. Διαπίστωσαν πως η συχνή κατανάλωση γρήγορου φαγητού (fast food) σχετιζόταν με την εμφάνιση ακμής, σε σχέση με άτομα, η διαίτα των οποίων περιλάμβανε περισσότερο υγιεινές επιλογές. (103, 104)

ΣΟΚΟΛΑΤΑ

Οι μελέτες που συσχετίζουν την εμφάνιση ακμής με την πρόσληψη σοκολάτας δεν είναι πολλές.

Σε μελέτη, ασθενείς ηλικίας 13-18 ετών με ακμή ανέφεραν ότι θεωρούν τη σοκολάτα επιβαρυντικό παράγοντα της νόσου τους. Οι συγγραφείς απέδωσαν την άποψη αυτή στην αύξηση του γλυκαιμικού επιπέδου που προκαλείται στο αίμα από την κατανάλωση της σοκολάτας.

Σε άλλη μελέτη, 10 άνδρες, ασθενείς με ακμή κατανάλωσαν σοκολάτα, σε καθημερινή βάση, για διάστημα 1 εβδομάδας. Στους άντρες αυτούς παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στον μέσο αριθμό βλαβών ακμής κατά την 4^η- 7^η ημέρα σε σχέση με τις αρχικές βλάβες, ενώ η ποσότητα της σοκολάτας που καταναλώθηκε συνδέθηκε με τον αριθμό των βλαβών που εμφανίστηκαν στους άνδρες αυτούς. Ωστόσο, το ποσοστό κακάο που περιέχεται, φαίνεται να έχει λιγότερα φαγεσωρογόνα αποτελέσματα, καθώς η μαύρη σοκολάτα είναι περισσότερο αντιοξειδωτική, όμως σπάνια αναφέρεται σε επιστημονικές εργασίες. Τα ευρήματα αυτά χρήζουν περαιτέρω έρευνας στο μέλλον. (103, 104)

ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ

Οι δίαιτες πλούσιες σε υδατάνθρακες, όπως για παράδειγμα η διαίτα «δυτικού πολιτισμού», σχετίζονται με υπεργλυκαιμία, αντιδραστική υπερινσουλιναμία και αυξημένα επίπεδα IGF-1, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Όσον αφορά στο παράδειγμα της δυτικής διαίτας και τις επιπτώσεις που αυτή έχει στην παθογένεια της ακμής, χαρακτηριστικές είναι οι περιπτώσεις των Ινουίτ, των κατοίκων της Οκινάουα και των κατοίκων της Κίνας, οι οποίοι κατανάλωναν ημερησίως μεγάλες μερίδες γάλακτος, καθώς και ποσότητα κορεσμένων λιπαρών και τρανς λιπαρών οξέων. Οι συγκεκριμένοι πληθυσμοί λοιπόν, όσο ακολουθούσαν το οικείο διατροφικό πρότυπο παρουσίαζαν ανοσία στην ακμή, ενώ μόλις υιοθέτησαν το δυτικό διατροφικό πρότυπο παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα στην εκδήλωση ακμής.

Πολυάριθμες είναι οι μελέτες φαρμάκων placebo αλλά και ελεγχόμενων περιπτώσεων, μέσω των οποίων έχει επιβεβαιωθεί ο ρόλος των διατροφών υψηλού γλυκαιμικού φορτίου στην πρόκληση και την επιδείνωση της ακμής. Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η καθημερινή κατανάλωση προβιοτικών, ειδικά εκείνων που περιέχουν στελέχη γαλακτοβάκιλλων για 12 εβδομάδες, μείωσε τις φλεγμονώδεις βλάβες της ακμής κατά 30 έως 67% καθώς και τα επίπεδα IGF-1 κατά 32%. (101)

ΓΑΛΑ

Η επίπτωση που μπορεί να έχει η κατανάλωση γάλακτος στην παθογένεια της ακμής, εξαρτάται από το ρόλο του στην σηματοδότηση της mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex 1), σύμπλεγμα πρωτεϊνών που ρυθμίζει τη σύνθεση άλλων πρωτεϊνών.

Το γάλα είναι ικανό να διεγείρει τη σύνθεση του IGF-1 στο ήπαρ, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του στον ορό. Η πρωτεΐνη του γάλακτος περιέχει υψηλά επίπεδα γλουταμίνης η οποία φαίνεται να παίζει ρόλο στην ενεργοποίηση του mTORC1, στη παραγωγή λιπιδίων και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων των σμηγματογόνων αδένων. (92,94)

Όσον αφορά στο αγελαδινό γάλα, είναι γνωστό πως μεταφέρει εξωσωματικά βιοενεργά μικρο-RNA-28 που περικλείονται από μεμβρανώδη μικροκυτίδια (εξωσώματα). Ακόμη, το βόειο microRNA-21 το οποίο είναι πανομοιότυπο με το ανθρώπινο μικροRNA, που είναι υπεύθυνο για την αναστολή της έκφρασης mRNA της φωσφατάσης και του ομόλογου τενσίνης PTEN (phosphatase and tensin homolog), προάγει κατ'αυτό τον τρόπο τη

σηματοδοτική οδό κινάσης φωσφατιδυλινοσιτόλης 3 κινάση πρωτεΐνης B (PI3K/AKT) και μειώνει την πυρηνική FoxO1. (92,94)

Μάλιστα, πρόσφατα στοιχεία οδηγούν στο συμπέρασμα ότι το microRNA-21 ενδέχεται επίσης να στοχεύσει άμεσα το mRNA του FoxO1, το οποίο με τη σειρά του προκαλεί εμφάνιση και επιδείνωση της ακμής. Φαίνεται λοιπόν ότι η διατροφή αποτελεί σημαντικό υπόστρωμα για την σύνθεση λιπιδίων στους σμηγματογόνους αδένες. Άλλες μελέτες έχουν αποδείξει πως η αυξημένη κατανάλωση διαιτητικών λιπών ή υδατανθράκων, έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή σμήγματος και την μεταβολή στη σύνθεση των σμηγματογόνων λιπιδίων. Η δίαιτα του δυτικού κόσμου, όπως προαναφέρθηκε, που αποτελείται από γάλα και υπεργλυκαιμικά τρόφιμα, μπορεί να ενισχύει τα επίπεδα της ινσουλίνης του ορού και του IGF-1 και θεωρείται ότι προάγει την ανάπτυξη ακμής, δεδομένου ότι η «υγιεινή» διατροφή δεν οδηγεί σε ασυνήθιστα υψηλά επίπεδα IGF-1 στον ορό. (92,94)

Ένα επιπλέον χαρακτηριστικό γνώρισμα του σμήγματος σε ασθενείς με ακμή είναι η περιεκτικότητα του σμήγματος σε λιποϋπεροξειδία, κυρίως εξαιτίας της υπεροξειδωσής του σκουαλενίου (λιπιδίου του σμηγματογόνου αδένος από τα κερατινοκύτταρα) και η μείωση του επιπέδου της βιταμίνης E, ενός αντιοξειδωτικού συστατικού του σμήγματος. Ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων επηρεάζονται άμεσα από τα λιποϋπεροξειδία και τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (fat acids, FA). Τα αυξημένα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών στους ασθενείς με ακμή αλλά και η ενεργοποίηση των υποδοχέων α (peroxisome proliferator activate dreceptor- α , PPAR) και γ οφείλεται στα λιποπεροξειδία. Τα συμπλέγματα πρωτεϊνών και υποδοχέων που προκύπτουν, ενεργοποιούν μονοπάτια τα οποία περιλαμβάνουν, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων των σμηγματογόνων αδένων, τη διαφοροποίησή τους, την παραγωγή λιπιδίων, τον μεταβολισμό ορμονών και την απελευθέρωση κυτοκινών. Δεδομένου ότι τα μη λιπαρά οξέα αποτελούν επίσης ένα κύριο συστατικό του σμήγματος, είναι πιθανόν οι μεταβολές στη συγκέντρωσή τους να είναι ικανές να επηρεάσουν τόσο τη σύνθεση του σμήγματος όσο και τη φλεγμονώδη απόκριση στους σμηγματογόνους αδένες. Όπως το αραχιδονικό οξύ (arachidonic acid, AA) έτσιοτο λινολεϊκό οξύ (linoleic acid, LA) και το παλμιτικό οξύ οδηγούν σε αύξηση των επιπέδων των λιπιδίων του σμήγματος τα οποία περιέχονται στο σμήγμα *in vitro* και *in vivo*. (102) Τα μη λιπαρά οξέα ενσωματώνονται σε εστέρες και άλλα ουδέτερα λιπίδια, τα οποία συντίθενται αποκλειστικά από τον σμηγματογόνο αδένος. (102)

Παρατηρήθηκε επίσης σημαντική αύξηση των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτοκινών στα κύτταρα των σμηγματογόνων αδένων εξαιτίας των μη FA, ενώ η αυξημένη έκκριση IL-6 και IL-8 που παρατηρούνται κατόπιν θεραπείας, ενδεχομένως να αποτελεί έναν αποφασιστικό και σημαντικό σύνδεσμο για την ακμή, καθώς αμφότερες οι κυτοκίνες αυτές αποδεδειγμένα συμβάλλουν στον σχηματισμό των δερματικών βλαβών της ακμής. (102) Τόσο οι επεξεργασμένοι υδατάνθρακες όσο και τα γαλακτοκομικά προϊόντα έχουν ως αποτέλεσμα την αναστολή του FoxO1 αλλά και την ενεργοποίηση του συμπλέγματος ραπαμυκίνης 1 (mTORC1) μέσω της αύξησης των επιπέδων της ινσουλίνης και του IGF-1. Το mTORC1 ενεργοποιείται άμεσα από τα κορεσμένα λίπη, έχοντας ως αποτέλεσμα τη διέγερση του SREBP-1c, (Sterol Regulatory Element Binding Protein 1), παράγοντα ο οποίος είναι σημαντικός για τη διαδικασία της παραγωγής των λιπαρών οξέων στο σμήγμα. (102)

Οι ποσοτικές και ποιοτικές μεταβολές που συμβαίνουν στη σύνθεση του σμήγματος εξαιτίας της διατροφής, προάγουν υπερανάπτυξη τόσο της ακμής όσο και του σχηματισμού του μικροβιώματος. (103) Η ακμή έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή τριγλυκεριδικής λιπάσης, η οποία με τη σειρά της αυξάνει τα επίπεδα του ελεύθερου παλμιτικού και ελαϊκού οξέος. Το παλμιτικό οξύ, σε συνδυασμό με μοριακά μοτίβα από ακνεϊκές βλάβες, διεγείρει τον υποδοχέα 2 (Toll like receptor 2, TLR2), πυροδοτώντας την ενεργοποίηση της φλεγμονής και της παραγωγής IL-1β. Το ελαϊκό οξύ διεγείρει την προσκόλληση του *C.acnes*, τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων και την απελευθέρωση IL-1α. Επιπλέον, το ελαϊκό οξύ μπορεί να προκαλέσει τον σχηματισμό φαγесώρων. (103, 104)

Η ακμή επηρεάζεται από την φυσική ανοσία μέσω πολλαπλών οδών, ενεργοποιώντας το TLR2 στα μονοκύτταρα, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών, IL-12 και IL-8. Τέλος, προάγεται η έκκριση των κυτοκινών IL-1β και IL-18 μέσω μιας οδού, η οποία περιλαμβάνει την κασπάση-1 και την πρωτεΐνη υποδοχέα παρόμοιας περιοχής ολιγομερισμού νουκλεοτιδίων (Nod like receptor protein, NLRP). (105, 106) Πρόκειται για μια ομάδα ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών που όχι μόνο παίζουν ρόλο στη ρύθμιση της ανοσοαπόκρισης του ξενιστή αλλά μετατρέπουν την προκασπάση-1 σε κασπάση-1. Η κασπάση-1 μετατρέπει το ανενεργό πρόδρομο της IL-1β στην ενεργή του μορφή. Επιπροσθέτως, το *C. acnes* επάγει την παραγωγή μονοκυττάρων μεταλλοπρωτεϊνών μήτρας. (104, 107) Τα ένζυμα αυτά σχετίζονται με πολυάριθμες φλεγμονώδεις παθήσεις και ενδέχεται να παίζουν ρόλο στο σχηματισμό μετακνεϊκών ουλών.

Σε πρόσφατες μελέτες, αποδείχθηκε πως οι φυλλότυποι που σχετίζονται με το υγιές δέρμα προκάλεσαν υψηλότερα επίπεδα IL-10. Τα νεότερα αυτά δεδομένα που αφορούν τους FoxO1, mTORC1, TLR2, NLRP3, της κασπάσης-1 και της IL-1β, αποτελούν στόχους για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων στο μέλλον. (108)

Τέλος θα πρέπει να γίνει αναφορά στην πρωτεΐνη γάλακτος, τον ορό γάλακτος και την καζεΐνη, ουσίες που χρησιμοποιούνται για την επίτευξη καλύτερης φυσικής κατάστασης και στο bodybuilding. Οι ουσίες αυτές έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση ακμής και τις εξάρσεις της, σε όσους τις χρησιμοποιούν. (93)

Πρωτεΐνη ορού γάλακτος

Ο ορός του γάλακτος προέρχεται από το γάλα, αποτελείται από σφαιρικές πρωτεΐνες και προκύπτει κατά την παραγωγή τυριού. (109) Πιστεύεται ότι υποστηρίζει την ανάπτυξη των μυών επειδή είναι πλούσιος σε αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας, τα οποία παρέχουν υποστρώματα για τη σύνθεση πρωτεϊνών. Πρόσφατες αναφορές συσχετίζουν τα συμπληρώματα πρωτεΐνης ορού γάλακτος με την ακμή. (109)

Σε μια μελέτη, 30 ασθενείς στο γυμναστήριο και σε δερματολογική κλινική εξετάστηκαν πριν, μετά από 30 ημέρες και μετά από 60 ημέρες από τη χρήση συμπληρωμάτων πρωτεϊνών-θερμίδων. Η πρωτεΐνη ορού γάλακτος ήταν το πιο κοινό συμπλήρωμα (που ελήφθη από 22 από τα 30 άτομα), αν και ο αριθμός των βλαβών της ακμής δεν επηρεάστηκε από αυτόν τον τύπο του συμπληρώματος πρωτεΐνης. Οι συγγραφείς ανέφεραν ισχυρή θετική συσχέτιση της ακμής και των συμπληρωμάτων πρωτεϊνών - θερμίδων, με μόνο το 56,7% των ατόμων να εμφανίζουν ακμή στην αρχή, σε σύγκριση με το 100% των ατόμων μετά από 2 μήνες. Τα αποτελέσματα έδειξαν μια στατιστικά σημαντική αύξηση στον αριθμό των φλυκταινών ακμής, των βλατίδων και των φαγεσώρων μεταξύ των χρηστών συμπληρωμάτων πρωτεΐνης κατά την περίοδο της μελέτης.

Σε μια άλλη αναφορά, 6 άνδρες, ηλικίας μεταξύ 16 και 18 ετών, εμφάνισαν ακμή στον κορμό μετά τη λήψη συμπληρωμάτων πρωτεΐνης ορού γάλακτος για bodybuilding. Τις ίδιες υποτροπές ανέφεραν και μελέτες για 5 ενήλικες άνδρες bodybuilders και για 5 εφήβους μετά από τη χρήση συμπληρώματος πρωτεΐνης ορού γάλακτος για αύξηση βάρους και βελτίωση των μυών τους. Μετά τη διακοπή του συμπληρώματος, το αποτέλεσμα σε όλους ήταν η

ύφεση των βλαβών της ακμής, ενώ ένας εμφάνισε ξανά ακμή μετά την επανέναρξη της λήψης συμπληρωμάτων. (95,105)

Αν και η παθογένεια δεν είναι γνωστή, υποθέσεις έχουν επικεντρωθεί στις ορμονικές επιδράσεις που σχετίζονται με τα γαλακτοκομικά, καθώς τα συμπυκνωμένα συμπληρώματα που χρησιμοποιούνται συνήθως από τους bodybuilders έχουν την ίδια περιεκτικότητα σε ορό γάλακτος με 6 έως 12 λίτρα γάλακτος. (109) Το γάλα όπως έχει ήδη αναφερθεί, αυξάνει τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης-1 (IGF-1), η οποία έχει συσχετιστεί με τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων, τη σύνθεση οιστρογόνων, την παραγωγή ανδρογόνων, την προώθηση σήματος στον υποδοχέα των ανδρογόνων (109) και την δημιουργία φαγεσώρων.

Αναβολικά στεροειδή

Έχει αναφερθεί η εμφάνιση ακμής μετά από χρήση αναβολικών ανδρογόνων στεροειδών (Anabolic and androgenic steroids, AAS), συνήθως από bodybuilders. Δυστυχώς, ακόμα κι αν οι bodybuilders δεν κάνουν συνειδητή χρήση στεροειδών, αυτά μπορεί να υπάρχουν σε ορισμένα συμπληρώματα διατροφής που λαμβάνουν για τη βελτίωση της εμφάνισης των μυών τους. (93)

Σε μια μελέτη 776 συμπληρωμάτων διατροφής από τη βάση δεδομένων Tainted Supplements του Οργανισμού Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration, FDA), βρέθηκε ότι το 89,1% των «συμπληρωμάτων μυϊκής ενίσχυσης» ήταν νοθευμένα με συστατικά που μοιάζουν με στεροειδή ή συνθετικά στεροειδή. (105)

Κλινικά, η ακμή από AAS εμφανίζει βλατίδες. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η χορήγηση βιταμινών B2, B6 και B12 μπορεί να προκαλέσει ακμή από AAS, ενώ η δεύτερη να επιδεινώσει την ήδη υπάρχουσα. Μπορεί επίσης να συνοδεύεται από υπερτρίχωση στον κορμό αλλά και μοτίβο ανδρογενετικής αλωπεκίας.

Τα αναβολικά-ανδρογόνα στεροειδή πιστεύεται ότι προάγουν την ακμή αυξάνοντας τα λιπίδια της επιφάνειας του δέρματος, την περιεκτικότητα σε μη λιπαρά οξέα και χοληστερόλη και την πυκνότητα του *C. acnes* στο δέρμα. Η παθολογοανατομική εξέταση δέρματος με ακμή από AAS δείχνει υπερτροφία των σμηγματογόνων αδένων. Οι δερματολόγοι που θεραπεύουν την ακμή θα πρέπει επομένως να ρωτήσουν για τη χρήση οποιωνδήποτε συμπληρωμάτων μυϊκής ανάπτυξης, όχι μόνο για τη χρήση AAS.

Ανεπαρκείς μελέτες διατροφής

Σύμφωνα με μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι η κατανάλωση τυριού, γιαουρτιού και παγωτού δεν επηρεάζει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ακμής. Όμως, σε ότι αφορά την πρόσληψη γάλακτος με κίνδυνο την ακμή, οι απόψεις στη βιβλιογραφία δίστανται. Για παράδειγμα, οι Ismail NH και συν. (110) διαπίστωσαν ότι η κατανάλωση γάλακτος τουλάχιστον 1 φορά την εβδομάδα συνδέθηκε με αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης ακμής σε σχέση με εκείνους που έπιναν γάλα λιγότερο από 1 φορά την εβδομάδα.

Οι Adebamowo και συν. (111) διαπίστωσαν ότι η πρόσληψη πλήρους γάλακτος και γάλακτος χαμηλών λιπαρών δεν επηρέασε σημαντικά τις πιθανότητες εμφάνισης ακμής. Ωστόσο, σε μια ανασκόπηση - μεταανάλυση διαπιστώθηκε ότι η πρόσληψη οποιασδήποτε ποσότητας γαλακτοκομικών γενικά ή οποιουδήποτε είδους γάλακτος, ανεξάρτητα από την περιεκτικότητα σε λιπαρά (πλήρες, χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, άπαχο) συνδέθηκε με αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης ακμής, (95) υποδηλώνοντας ότι η πρόσληψη γαλακτοκομικών και γάλακτος είναι πιθανό να επηρεάσει την εμφάνιση ακμής.

Μια υπόθεση προτείνει ότι τα σάκχαρα στα γαλακτοκομικά προϊόντα και η σοκολάτα πυροδοτούν την έκκριση ινσουλίνης αλλά και των φλεγμονωδών κυτοκινών, με αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό κερατινοκυττάρων, που οδηγεί στο σχηματισμό βλαβών ακμής. (92,94) Αυτό μπορεί να εξηγήσει γιατί ορισμένες μελέτες εξέτασαν τη συνδυασμένη επίδραση γλυκών και σοκολάτας στην εμφάνιση ακμής. Ωστόσο, οι μεταanalύσεις χρησιμοποίησαν «χαλαρά κριτήρια» για τη διερεύνηση της συσχέτισης της ακμής με την πρόσληψη σοκολάτας και μπορεί να έδειξαν πιθανότητα εμφάνισης ακμής, όμως αυτό το αποτέλεσμα δεν θα πρέπει να παρερμηνευτεί.

Η υψηλή πρόσληψη λίπους μπορεί επίσης να είναι ένας πιθανός διατροφικός παράγοντας κινδύνου για ακμή. Σε αρκετές μελέτες διαπιστώθηκε ότι η υψηλή πρόσληψη λίπους αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης ακμής, όμως τα αποτελέσματα είναι και πάλι ανεπαρκή. Επιπλέον, ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι η υψηλή πρόσληψη ψαριών, φρούτων και λαχανικών μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης ακμής, καθώς τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και στην υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες που περιέχουν αντίστοιχα, έδειξαν ότι μειώνουν τα επίπεδα του αυξητικού παράγοντα 1 που μοιάζει με ινσουλίνη (IGF-1), μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο της ακμής.

Γενικά, πολλές μελέτες ανέφεραν ότι ο επιπολασμός της ακμής δεν δείχνει καμία σχέση με την πρόσληψη ανθρακούχων ποτών, γρήγορου φαγητού, κρέατος, βιταμινών και μετάλλων, ξηρών καρπών και ρυζιού, ζυμαρικών και σιμιγδαλιού, όπως και οι ακανόνιστες ώρες γευμάτων. (112) Δεδομένου ότι αυτοί οι παράγοντες αξιολογήθηκαν μόνο σε λίγες μελέτες, αυτά τα αποτελέσματα χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης στο μέλλον.

Επιπλέον, μελέτες έδειξαν πως και το κάπνισμα μπορεί να επηρεάσει το δέρμα, αφού εξετάστηκαν ο αριθμός των τσιγάρων και η διάρκεια του καπνίσματος. Φάνηκε πως η νικοτίνη ενεργοποιεί υποδοχείς σε κύτταρα, όπως τα κερατινοκύτταρα, επιβραδύνοντας τη διαδικασία επούλωσης πληγών και επηρεάζοντας ανοσολογικές αποκρίσεις και φλεγμονές. Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη στοιχείων που να υποστηρίζουν αυτόν τον ισχυρισμό. (112)

6. ΑΚΜΗ ΚΑΙ ΛΙΠΙΔΙΑ ΤΗΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Εκτός από τις μεταβολές στη σύσταση των λιπιδίων του σμήγματος, αλλαγές στα λιπίδια της επιφάνειας του δέρματος θεωρούνται ότι συμμετέχουν στην παθογένεια της ακμής. Οι σχετικές μελέτες όμως, δεν είναι πολλές. Η καταγραφή των λιπιδίων του δέρματος ασθενών με ακμή διαφόρων ηλικιακών ομάδων, οδήγησε στο συμπέρασμα πως, 7 διαφορετικοί δείκτες λιπιδίων παίζουν σημαντικό ρόλο παθογενετικά στην ακμή. (111)

Η αναλογία μεταξύ οξειδωτικού και αντιοξειδωτικού μηχανισμού καθώς και οι διακυμάνσεις της λιπιδικής σύνθεσης που παρατηρείται στην επιφάνεια του δέρματος (Skin Surface Lipid, SSL) θεωρούνται ως, κύριοι παράγοντες που προκαλούν τη φλεγμονή.

Οι ελεύθερες ρίζες δημιουργούνται από περιβαλλοντικούς παράγοντες αλλά και από τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού. Σε έναν βαθμό ο οργανισμός τις χρησιμοποιεί για την άμυνά του, π.χ. για να καταστρέψει κάποιο βακτηρίδιο. Η άμυνα του οργανισμού εναντίον των σχηματιζόμενων ριζών περιλαμβάνει μία σειρά ουσιών, οι οποίες καλούνται αντιοξειδωτικά. Το οξειδωτικό στρες απεικονίζει με έναν τρόπο την ανισορροπία μεταξύ «δημιουργίας» και «καταστροφής» των ελεύθερων ριζών. Έτσι, όταν οι οξειδωτικοί μηχανισμοί υπερτερούν των αντίστοιχων αντιοξειδωτικών του οργανισμού τότε, τα επίπεδα των ελευθέρων ριζών υπερβαίνουν τα φυσιολογικά όρια και βρισκόμαστε μπροστά στο λεγόμενο οξειδωτικό στρες, φαινόμενο καταστρεπτικό για τους ιστούς.

Το SSL, το οποίο παράγεται στα κύτταρα των σμηγματογόνων αδένων, στα κερατινοκύτταρα αλλά και στο μικροβίωμα του δέρματος, διαθέτει πολυάριθμες και σημαντικές κυτταρικές λειτουργίες όπως, η διαμεμβρανική μεταφορά, η ενεργοποίηση ενζύμων, κ.α. Μεταξύ αυτών, παρατηρήθηκε πως η αναλογία των λιπιδίων από τα κύτταρα του σμήγματος αποτελούσε το 75-90% του συνόλου των λιπιδίων της επιφανείας του δέρματος. Τα κύρια συστατικά τους είναι, τριγλυκερίδια σε ποσοστό 41%, εστέρες 26%, λιπαρά οξέα 17%, σκουαλένιο 12% και άλλα, 4%. (108)

Όπως έχει αναφερθεί, σε πρόσφατες μελέτες, η αυξημένη έκκριση σμήγματος αποτελεί βασικό παράγοντα για την εκδήλωση της ακμής. Φαίνεται ότι, οι μεταβολές στη σύνθεση του σμήγματος, ενδεχομένως να είναι μεγαλύτερης σημασίας από την συνολική έκκριση σμήγματος σχετικά με την ανάπτυξη βλαβών ακμής. Για παράδειγμα, οι μεταβολές στην αναλογία των κορεσμένων αλλά και ακόρεστων λιπαρών οξέων στο σμήγμα, θεωρούνται υπεύθυνες για τη φλεγμονή των τριχοσμηγματογόνων μονάδων και την τοπική ανοσολογική απόκριση και παίζουν καθοριστικό ρόλο στην πρόιμη ανάπτυξη των φλεγμονωδών βλαβών της ακμής. (114)

Η ανάπτυξη της τεχνολογίας δικτύου των κυτταρικών λιπιδίων χρησιμοποιήθηκε εκτενώς τα τελευταία χρόνια, όχι μόνο στην μελέτη των μεταβολών του SSL σε διάφορες δερματικές παθήσεις, αλλά και στη σύγκριση των μεταβολών του SSL σε ένα μεγάλο ηλικιακό φάσμα ασθενών με ακμή όπως, σε βρέφη, εφήβους αλλά και νεαρούς άνδρες. Διαπιστώθηκε λοιπόν πως, ακόμη και σε διαφορετικές ηλικιακές αλλά και φυλετικές ομάδες, εντοπίζονται ορισμένα κοινά σημεία στις μεταβολές του σμήγματος στην ακμή. (113-116)

Σε μελέτη που περιελάμβανε 117 βρέφη με ακμή, αξιολογήθηκε το SSL. Συμμετείχαν 55 βρέφη από την Ασία με σοβαρή ακμή, ηλικίας $2,49 \pm 1,61$ μηνών και 62 βρέφη υγιείς μάρτυρες, ηλικίας $5,12 \pm 3,31$ μηνών. Τα ευρήματα της μελέτης έδειξαν ότι, η περιεκτικότητα σε ολικά λιπίδια (total lipids, TL) των ασθενών με ακμή, ήταν σημαντικά υψηλότερη από τους μάρτυρες. Αξιολογήθηκαν 8 κατηγοριών λιπιδίων, τα γλυκερολιπίδια (glycerolipids, GLs), τα γλυκεροφολιπίδια (glyceropholipids, GPs), τα σφιγγολιπίδια (sphingolipids, SPs), τα λιπαρά οξέα (fattyacids, FAs), τα λιπίδια πρενόλης (prenollipids, PRs), τα πολυκετίδια (polyketides, PKs), τα λιπίδια στερόλης (sterollipids, STs) και τα σακχαρολιπίδια (saccharolipids, SLs). Στα βρέφη με ακμή, βρέθηκαν 5 τύποι λιπιδίων σημαντικά αυξημένοι τα, FAs, GPs, SPs, STs και SLs, τα PRs ήταν σημαντικά μειωμένα και δύο τύποι, τα PKs και GLs, δεν είχαν στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο

ομάδων. Μεταξύ των υποκατηγοριών των λιπιδίων, τα τριγλυκερίδια (triglycerides, TG), τα κεραμίδια (ceramides, CERs) και το σκουαλένιο παρατηρήθηκε πως ήταν αυξημένα στα βρέφη με ακμή. Επιπλέον, η περιεκτικότητα σε ακόρεστα λιπαρά οξέα (unsaturated fat acids, UFAs) στην ακμή, είχε σημαντική αύξηση καθώς και η περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά οξέα (saturated fat acids, SFAs) σε αντίθεση με το μήκος της κεραμιδικής ανθρακικής αλυσίδας (ceramide chain length, CCL) που μειώθηκε σημαντικά. (114, 117)

Σε μία άλλη μελέτη αξιολογήθηκαν 30 ασθενείς (αγόρια και κορίτσια) με ακμή. Ταξινομήθηκαν σε 2 ομάδες, η πρώτη με 19 άτομα, ηλικίας $15,89 \pm 0,72$ ετών με πρωτογενείς βλάβες ακμής, δηλαδή αυξημένη σημηγατόρροια και μαύρα στίγματα και η δεύτερη, με 11 άτομα ηλικίας $15,91 \pm 0,30$ ετών, με δευτερογενείς βλάβες, δηλαδή βλατίδες και οξίδια και αξιολογήθηκε η συσχέτιση μεταξύ των λιποδομικών χαρακτηριστικών στους εφήβους.

Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η διαταραχές των λιπιδίων στη σύνθεση του σμήγματος σχετίζονταν με την βαρύτητα της ακμής. Ανιχνεύθηκαν 4 λιπίδια, τα διγλυκερίδια (diglycerides, DG), τα μη λιπαρά οξέα (FFAs), τα TG και τα CERs, τα οποία φάνηκε να συμβάλλουν στις μεταβολές της σύνθεσης του σμήγματος. Επιπλέον, σε ασθενείς με δευτερογενείς βλάβες ακμής, παρατηρήθηκε αύξηση της περιεκτικότητας σε ακόρεστα λιπαρά οξέα αλλά μείωση του μήκους της ανθρακικής αλυσίδας κεραμιδίου. (117)

Οι Camera και συν. (117) μελέτησαν λιπίδια από την επιφάνεια του δέρματος σε 61 ασθενείς, 13 ασθενείς με ήπια ακμή, 19 ασθενείς με μέτρια ακμή, 12 ασθενείς με σοβαρή ακμή, 17 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου ηλικίας 13-15 ετών, ανεξαρτήτως φύλου. Τα αποτελέσματα οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η μεταβολή της σύστασης του σμήγματος βρέθηκε να είναι σε άμεση συσχέτιση με το βαθμό της σοβαρότητας της ακμής. Ωστόσο, δεν έγινε αναφορά στον τρόπο με τον οποίο μεταβάλλεται η περιεκτικότητα σε λιπίδια των 8 τάξεων. Παρατηρήθηκε όμως, ότι σε ακνεϊκούς ασθενείς, εντοπίστηκαν 6 δείκτες λιπιδίων και πιο συγκεκριμένα σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε στα FFAs, TG, DG, σκουαλένιο, εστέρας λιπαρού οξέος ενώ σημαντική μείωση παρατηρήθηκε στο λινολεϊκό οξύ.

Το αραχιδονικό οξύ (arachidonic acid, AA), είναι ένα ακόρεστο λιπαρό οξύ το οποίο δρα ως μια ουσία που προκαλεί φυσιολογική απόκριση με τον υποδοχέα-α PPAR α (peroxisome proliferator activated receptor- α) που συνδυάζεται για να ενεργοποιήσει την οξειδωση των λιπιδίων, να ρυθμίσει το μεταβολισμό τους, να επηρεάσει τη διαπερατότητα του φραγμού του δέρματος, να προκαλέσει φλεγμονώδεις αποκρίσεις και να επάγει την έκφραση της IL-6 και

της IL-8. Φαίνεται λοιπόν ότι η αύξηση της περιεκτικότητας σε ακόρεστα λιπαρά οξέα στο σμήγμα των ασθενών με ακμή παίζει ρόλο κατά την αποδρομή της φλεγμονής. (119,120,122) Επιπλέον, έχει επισημανθεί πως τα μη λιπαρά οξέα μπορούν εύκολα να μετατραπούν σε εστέρες λιπαρού οξέος υπό την κατάλυση ενζύμων και αυτό δείχνει πως η περιεκτικότητα του εστέρα λιπαρού οξέος και του μη λιπαρού οξέος έχει μια σχέση με την ακμή σε κάποιο βαθμό. (120,122)

Ωστόσο, το σκουαλενίου μπορεί εύκολα να μετατραπεί σε υπεροξειδία σκουαλενίου, τα οποία έχουν αποδειχθεί ότι ενεργοποιούν τη λιποξυγενάση (lipoxygenase, LOX) και αυξάνουν την προφλεγμονώδη κυτοκίνη IL-6 για να επάγουν φλεγμονώδεις αποκρίσεις στα κερατινοκύτταρα. Ο μηχανισμός αυτός σχετίζεται με τη φλεγμονή του δέρματος σε ασθενείς με ακμή, αφού τα υπεροξειδία σκουαλενίου μπορούν να συμμετάσχουν στη φλεγμονή μέσω ενεργοποίησης του PPARα.

Στις υποκατηγορίες λιπιδίων που έχουν μελετηθεί, εξετάστηκαν μεταξύ άλλων η βιταμίνη D και τα παράγωγά της σε εφήβους και σε νεαρούς άνδρες με ακμή. Η βιταμίνη D3 είναι υπεύθυνη για την αύξηση της έκφρασης PPARα της κυτταρικής σειράς του ανθρώπινου σμηγματογόνου αδένου sz95. Τα κύτταρα των σμηγματογόνων αδένων sz95 διατηρούν τα κύρια χαρακτηριστικά τους, όπως είναι η διαφοροποίηση και η σύνθεση λιπιδίων. Σε σχέση με τη βιταμίνη D3, φαίνεται πως η εμφάνιση φλεγμονής στο δέρμα σε ασθενείς με ακμή, πυροδοτείται από μία σειρά ρυθμιστών, οι οποίοι μπορεί να είναι περίπλοκοι και χρήζουν περαιτέρω έρευνας. Ο ρόλος που διαδραματίζεται από την μειωμένη περιεκτικότητα σε λινολεϊκό οξύ στο δέρμα ακνειακών ασθενών, έχει αναφερθεί σε μελέτες. (117,119) Αυτή η μειωμένη περιεκτικότητα μπορεί να επηρεάζει την σύνθεση των σφιγγολιπιδίων, και αυτή με τη σειρά της να οδηγεί στην υπερκεράτωση των τριχοθυλακίων. Όταν το λινολεϊκό οξύ και οι μεταβολίτες του μειωθούν, προκαλείται αύξηση της διαδερμικής απώλειας νερού, διαταραχή της ομαλής λειτουργίας του δερμο-επιδερμικού φραγμού, και αύξηση της διαπερατότητας του δέρματος σε παράγοντες που προκαλούν φλεγμονή.

Φαίνεται λοιπόν ότι, η μείωση της περιεκτικότητας σε λινολεϊκό οξύ στο σμήγμα ασθενών με ακμή, όχι μόνο επηρεάζει τη λειτουργία του δερμο-επιδερμικού φραγμού, αλλά είναι και ένας σοβαρός παράγοντας πρώιμου σχηματισμού βλαβών ακμής. Επιπλέον, και το μήκος της αλυσίδας κεραμιδίου (CCL) φαίνεται επίσης να έχει άμεση σχέση με τη λειτουργία του δερματικού φραγμού. Αναφέρεται επίσης ότι το κεραμίδιο μικρής αλυσίδας έχει τη δυνατότητα να αυξήσει τη διαπερατότητα του δέρματος περισσότερο από 10 φορές, γεγονός

που δείχνει ότι η αύξηση της περιεκτικότητας σε κεραμίδιο μικρής αλυσίδας στο σμήγμα σε ασθενείς με ακμή έχει αρνητική επίδραση στη λειτουργία του δερματικού φραγμού. (116)

7. ΑΚΜΗ ΚΑΙ ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ

Ο ρόλος των κυτοκινών στην παθογένεια της ακμής δεν είναι πλήρως γνωστός. Όμως, οι υποδοχείς TLR2 φαίνεται ότι σχετίζονται με την παραγωγή των κυτοκινών σε ασθενείς με ακμή. Η διέγερση του TLR2 από το *C. acnes* αυξάνει τις συγκεντρώσεις IL-8 και IL-12.

Σε μελέτη προσδιορίστηκαν τα επίπεδα των IL-1β, IL-1α, IL-8 και TNF-α σε ορούς ασθενών με ακμή που λάμβαναν συστηματικά ισοτρετινοΐνη για να αξιολογηθεί ο βαθμός της ανταπόκρισης από τη διέγερση του TLR2. Η μείωση στα επίπεδα αυτών των κυτοκινών μαζί με μείωση στην παραγωγή σμήγματος ορίστηκαν ως ένδειξη αποτελεσματικής θεραπείας με ισοτρετινοΐνη. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων των συγκεντρώσεων των IL-1α, IL-1β και TNF-α θα μπορούσαν να αξιολογηθούν παράλληλα με τη βελτίωση της κλινικής κατάστασης και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ένδειξη της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με ισοτρετινοΐνη. (1)

Οι υποδοχείς τύπου Toll, TLR-2 και TLR-4 στην επιφάνεια των κυττάρων των σμηγματογόνων αδένων ενεργοποιούνται εξαιτίας των εξωγενών FA και έχουν ως συνέπεια τη σύνθεση και απελευθέρωση IL-6 και IL-8. Το παραπάνω υποδεικνύει μια αιτιολογική σχέση ανάμεσα στην αυξημένη παραγωγή σμήγματος και την μεταβολή των λιπιδίων η οποία συμβαίνει κατά τη διάρκεια της έναρξης αλλά και της επιδείνωσης της ακμής.

Όπως τα λιποκύτταρα, έτσι ακριβώς και τα κύτταρα των σμηγματογόνων αδένων παράγουν λιποκίνες, οι οποίες μεταξύ των υπολοίπων λειτουργιών τους έχουν και την ικανότητα να ελέγχουν και την λιπογένεση (παραγωγή λιπιδίων). Τα τελευταία χρόνια έχει ανιχνευθεί μεγάλος αριθμός νέων μορίων, τα οποία είναι ρυθμίζουν τη λιπογένεση στον σμηγματογόνο αδένα σε υγιείς αλλά και σε ακνεϊκούς ασθενείς. Το γεγονός αυτό καθιστά την κατανόηση της παθογένειας της ακμής πιο περίπλοκη από ποτέ, υποδεικνύοντας την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα. (119)

Ο υψηλός επιπολασμός της ακμής σχετίζεται με τους περιβαλλοντικούς ρύπους αλλά και κλιματικούς, επαγγελματικούς, ψυχοκοινωνικούς παράγοντες και τον τρόπο διαβίωσης του

ασθενούς. Ο υποδοχέας του υδρογονάνθρακα αρυλίου (Aryl hydrocarbon receptor, AhR), είναι ένας παράγοντας μεταγραφής που δρα και σαν κυτταροπλασματικός υποδοχέας και το γονίδιο που τον κωδικοποιεί, εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 7p15. (113)

Το AhR παίζει ρόλο στην περιβαλλοντική τοξική δράση. Η έκφραση του AhR και η παραγωγή της IL-36 και IL-38 πιθανώς να συμμετέχουν στην πρόκληση φλεγμονής στην ακμή. (120) Σε αρκετές μελέτες έχει αξιολογηθεί η πιθανή σχέση περιβαλλοντικών, φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών παραγόντων με την παθογένεια της ακμής μέσω των επιπέδων έκφρασης γονιδίου mRNA AhR, IL-36 και IL-38. (120,122)

Πιο συγκεκριμένα, η δραστηριότητα του AhR, μπορεί να επηρεαστεί από παράγοντες όπως οι περιβαλλοντικές ενώσεις, ο διατροφικές συνήθειες αλλά και το μικροβίωμα. Το AhR παίζει σημαντικό ρόλο στην ακεραιότητα του δέρματος, την ομοιόσταση και την ανοσία. Τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα συχνά εκλαμβάνονται από τους μοριακούς μηχανισμούς του AhR ως ρυπογόνα και επηρεάζεται έτσι η φυσική ανοσία στο επίπεδο των σηματογόνων αδένων. (120,122)

Σε μελέτη 100 ασθενών (70 με ακμή, 30 υγιείς μάρτυρες) αξιολογήθηκαν τα AhR, IL-36, και επίπεδα mRNA της IL-38 με τη χρήση της ποσοτικής PCR (Polymerase Chain Reaction) σε πραγματικό χρόνο. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως τα επίπεδα έκφρασης του γονιδίου mRNA, AhR και IL-36 ήταν σημαντικά αυξημένα, ενώ αυτά της IL-38 ήταν μειωμένα στους ασθενείς με ακμή σε σχέση με τα υγιή άτομα. Η καμπύλη ROC (Receiver Operating Characteristics), μια καμπύλη λειτουργικών χαρακτηριστικών του δέκτη, υπέδειξε πως το επίπεδο της έκφρασης του γονιδίου AhR mRNA, διέθετε την καλύτερη AUC (Area Under the Curve) δηλαδή, περιοχή κάτω από την καμπύλη) για τη διάγνωση της ακμής, έχοντας καλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα από ότι είχαν οι IL-36 και IL-38. Διαπιστώθηκε άμεση συσχέτιση μεταξύ της γονιδιακής έκφρασης των ασθενών με ακμή και μάλιστα με σοβαρότερη ακμή, ενώ παρατηρήθηκε πως το AhR παρουσίασε καλύτερη διαγνωστική ικανότητα σε σχέση με το IL-38 και το IL-36. (120,122,123)

Η IL-36 είναι φλεγμονώδης μέλος της υπερ-οικογένειας της IL-1. Περιλαμβάνει 4 μέλη: την IL-36Ra (ανταγωνιστής υποδοχέα) και τις IL-36α, IL-36β και IL-36γ, που εκφράζονται στο χρωμόσωμα 2q13. Η επαγωγή των κερατινοκυττάρων λαμβάνει χώρα από την ίδια την IL-36, την IL-17, την IL-22 και τον TNF-α. Η IL-36 παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στους αμυντικούς μηχανισμούς όσο και στη διατήρηση της ομοιόστασης του δέρματος. (121,123)

Η IL-1 ανιχνεύεται στο δέρμα ακνεϊκών ασθενών πριν τον υπερπολλαπλασιασμό των κυττάρων γύρω από τους τριχικούς θυλάκους και επικρατεί η άποψη πως είναι υπεύθυνη για την πυροδότηση του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων. Η IL-1 ευθύνεται επίσης για την αναδιαμόρφωση της τριχοσημηματογόνου μονάδας αλλά και προάγει την δημιουργία φαγεσώρων.(120,122,123)

Σε μελέτη που περιελάβανε 70 ασθενείς με ακμή (29 άνδρες και 41 γυναίκες) με μέση ηλικία $22,14 \pm 4,60$ έτη, και 30 υγιείς μάρτυρες (13 άνδρες και 17 γυναίκες) με μέση ηλικία $23,15 \pm 5,31$ έτη, αξιολογήθηκαν η ηλικία έναρξης, η διάρκεια, η πορεία της ακμής και άλλοι παθογενετικοί παράγοντες. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι η μέση ηλικία εμφάνισης της ακμής ήταν τα 17,47 έτη, ενώ η μέση χρονική διάρκεια της νόσου τα 4,63 έτη. Επιπλέον το 48,6% των ασθενών είχε διαλείπουσα πορεία, το 51,4% προοδευτική πορεία ενώ το 62,9% των ασθενών ανέφερε οικογενειακό ιστορικό ακμής. (120)

Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε την άποψη ότι, η κοινή ακμή είναι μία πολύ συχνή φλεγμονώδης νόσος η οποία διαθέτει περίπλοκη παθοφυσιολογία. Κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι, το περιβάλλον, η φυσική και η επίκτητη ανοσία και κύτταρα όπως, τα κύτταρα των σημηματογόνων αδένων, τα κερατινοκύτταρα και οι ινοβλάστες, αποτελούν παράγοντες που συμμετέχουν στην παθογένεια της ακμής. Οι κυτοκίνες (IL-1, 6, 8, 17 και TNF- α) είναι υπεύθυνες για την ενεργοποίηση φλεγμονώδους αντίδρασης στην ακμή, ενώ το AhR, παίζει ρόλο στην ομοίωση των κυττάρων των σημηματογόνων αδένων τόσο σε φυσιολογική όσο και φλεγμονώδη κατάσταση.

Η σχέση ανάμεσα στους σημηματογόνους αδένες και στο AhR χαρακτηρίζεται ως μοναδική, καθώς το AhR και το κυτόχρωμα p450 1A1 (CYP1A1) επικοινωνούν με άμεσο τρόπο στα κύτταρα των σημηματογόνων αδένων. Αυτό σημαίνει ότι η διέγερση του AhR, οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα του CYP1A1, παράγοντας ο οποίος θεωρείται πως μπορεί να εκκινήσει την δημιουργία φαγεσώρων. Η AhR διοξίνη αυξάνει την παραγωγή TNF- α και IL-8 στα παραγόμενα κύτταρα των σημηματογόνων αδένων με πεπτιδογλυκάνη. Τα αντιγόνα του *C.acnes* που εντοπίζονται στα κύτταρα CD4+, επάγουν ανοσολογική αντίδραση μέσω TLR2-4 και πυροδοτούν την ενεργοποίηση του άξονα Th17. (122,123)

Η ανομοιόμορφη έκφραση των επιπέδων της IL-36/IL-38 μπορεί να είναι η αιτία της διαταραχής της ανοσολογικής απάντησης που πυροδοτήθηκε από την IL-36. Η ανισορροπία των λειτουργιών μεταξύ αγωνιστών και ανταγωνιστών στην οικογένεια της IL-1, πιθανολογείται πως είναι ικανή να παίζει ρόλο στη φλεγμονή του δέρματος. Ενδεχομένως να

υπάρχει άμεση και στενή συσχέτιση της IL-38 με φλεγμονώδεις καταστάσεις, υπεύθυνη για την πρόκληση των οποίων είναι η IL-36. Μέχρι στιγμής, ο ανταγωνιστής του υποδοχέα IL-1 έχει επιβεβαιωθεί ότι μπορεί να στοχεύσει στην IL-1 για την αντιμετώπιση φλεγμονωδών ασθενειών. (123) Σχετικά με το ρόλο του AhR στην παθογένεια της ακμής, οι Furue και συν. (124) ανέφεραν ότι η υπερενεργοποίηση του AhR συμμετέχει στην παθογένεια της νόσου. Δεδομένου ότι ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο πραγματοποιείται αυτή η συμμετοχή δεν είναι κατανοητός, απαιτούνται περισσότερες μελέτες στο μέλλον.

Το σύνολο των μελετών φαίνεται να καταλήγει επί του παρόντος στον συμπέρασμα ότι, η ανομοιόμορφη έκφραση της IL-36/ IL-38 πιθανόν είναι υπεύθυνη για τις φλεγμονώδεις διεργασίες που σχετίζονται με την παθογένεια της ακμής, οι οποίες με τη σειρά τους μπορεί να προκληθούν από περιβαλλοντικούς παράγοντες. (47)

Τα υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του γονιδίου AhR, της IL-36 και της IL-38 πιθανολογούνται πως είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για τη σοβαρότερη ακμή. (135) Παρατηρήθηκαν επίσης υψηλότερα επίπεδα γονιδιακής έκφρασης AhR, IL-36 και μειωμένα επίπεδα IL-38, σε ασθενείς με ακμή. Τέλος, έχει αναφερθεί σημαντική αύξηση των επιπέδων AhR, IL-36 αλλά και σημαντική μείωση των επιπέδων IL-38 αναλογικά με την βαρύτητα της ακμής. (120,122,123,125)

Η αυξημένη ποσότητα σμήγματος, αλλά κυρίως η μεταβολή της σύνθεσής του, οδηγεί στη διέγερση της ανάπτυξης του *C. acnes* στα τριχοθυλάκια, η οποία απαιτεί την επιπλέον ανάπτυξη biofilm για τον πολλαπλασιασμό του. (126) Στην πλειονότητα των ασθενών με ακμή, οι θύλακες των τριχών αποικίζονται από μακροαποικίες (biofilm) *C. acnes*, αλλά η φλεγμονή των τριχοθυλακίων δεν είναι άμεσα συνδεδεμένη με την κυτταρική ανοσολογική απάντηση. Πράγματι, το *C. acnes* επάγει τη φλεγμονώδη απόκριση γύρω από την τριχοσμηγματογόνο μονάδα μέσω της έκκρισης προφλεγμονωδών λιπιδίων και διαφόρων κυτοκινών, που έχουν ως αποτέλεσμα, κυρίως, την επιδείνωση της νόσου. (53-55, 126)

Το *C. acnes* υπό τις κατάλληλες περιβαλλοντικές συνθήκες παράγει λιπαρά οξέα μικρής αλυσίδας, τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν στην έκφραση φλεγμονώδους γονιδίου στα κύτταρα των σμηγματογόνων αδένων in vitro. (127) Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως η έκθεση των κύτταρων των σμηγματογόνων αδένων στις κατεχολαμίνες διεγείρει την επίδραση του *C. acnes* στη λιπογένεση στους σμηγματογόνους αδένες, αλλά δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στην κυτταροτοξική ή φλεγμονώδη ιδιότητα του. (128)

Σε ένα *in vitro* μοντέλο που προσομοιάζει με ακμή, το *C. acnes* προκάλεσε επίσης αύξηση στην έκφραση πολλών πρωτεϊνών όπως, η προφλεγμονώδης κυτοκίνη, η πρωτεΐνη-2, το ινωδογόνο, το α -πολυπεπτιδίο, το ινωδογόνο β , το γονίδιο S100A9 (S100 calcium-binding protein) και ο αναστολέας πρωτεάσης σερίνης A3K. (6)

8. ΑΚΜΗ ΚΑΙ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΙΚΗ ΟΔΟΣ JANUS KINASE

Η αλληλεπίδραση πολυάριθμων παθογενετικών παραγόντων συμπεριλαμβανομένων, της διαταραχής της παραγωγής σμήγματος, της αυξημένης κερατινοποίησης των τριχοθυλακίων, του αποικισμού των τριχοθυλακίων από το *C. acnes* και της διαταραχής της ανοσολογικής απάντησης, έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση μεταβολών στο δερματικό μικροπεριβάλλον και στην εξέλιξη των φλεγμονωδών αντιδράσεων. Οι ανοσολογικοί μηχανισμοί παρατηρήθηκε πως συμμετέχουν στη φλεγμονώδη απόκριση στην ακμή.

Η κινάση Janus (Janus kinase, JAK), αποτελεί μια οικογένεια ενδοκυττάρων, χωρίς υποδοχείς, κινάσεων τυροσίνης που μεταφέρουν σηματοδότηση μέσω της οδού JAK-STAT. Η JAK, ο μετατροπέας σήματος και ο ενεργοποιητής της μεταγραφής STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription proteins) κρίνονται ως, απαραίτητοι, για ένα ευρύ φάσμα κυτοκινών οι οποίες συνεπικουρούν σε ποικίλες φλεγμονώδεις καταστάσεις. Η οικογένεια JAK αποτελείται από 4 μέλη: τις JAK1, JAK2, JAK3 και την κινάση τυροσίνης 2 (Tyrosinekinase 2, TYK2). Οι JAK κινάσες έχουν τη δυνατότητα να ρυθμίζουν τη φλεγμονώδη διαδικασία μέσω της ενεργοποίησης των ενδοκυτταροπλασματικών παραγόντων μεταγραφής που φέρουν την ονομασία STAT. Μόλις ενεργοποιηθούν, αυτές οι πρωτεΐνες σχηματίζουν διμερή και μετατοπίζονται στον πυρήνα για να ρυθμίσουν τη γονιδιακή μεταγραφή. (130) Η οδός σηματοδότησης κινάσης/μετατροπέα σήματος Janus και ο ενεργοποιητής μεταγραφής (JAK/STAT) έχουν συνδεθεί με την παθογένεια πολυάριθμων φλεγμονωδών δερματικών παθήσεων, ωστόσο, ο ρόλος που διαδραματίζουν τα JAKs στην παθογένεια της ακμής δεν έχει ακόμα πλήρως αποσαφηνιστεί. (130,131) Από την άλλη μεριά, η αναστολή των JAKs έχει δείξει αποτελεσματικότητα σε δερματοπάθειες όπως, για παράδειγμα, η ατοπική δερματίτιδα, η γυροειδής αλωπεκία, η ψωρίαση και η λεύκη.

Σε μελέτη που περιλάμβανε 28 ασθενείς με φλεγμονώδη κοινή ακμή και 20 υγιείς εθελοντές ίδιας ηλικίας και φύλου αξιολογήθηκε ο ρόλος που παίζει η σηματοδότηση JAK στην

παθογένεια της νόσου. Για την αξιολόγηση της σοβαρότητας των περιστατικών ακμής της μελέτης, χρησιμοποιήθηκε το παγκόσμιο σύστημα βαθμολόγησης βαρύτητας της ακμής (Global Acne Grading System, GAGS). Πραγματοποιήθηκε συλλογή βιοψιών από ακνεϊκό και φυσιολογικό δέρμα ασθενών και από την ομάδα ελέγχου. Η εξέταση της έκφρασης των πρωτεϊνών JAK1, JAK2, JAK3 πραγματοποιήθηκε με ποσοτική PCR σε πραγματικό χρόνο. Διαπιστώθηκε υπερ-έκφραση των JAK1 και JAK3 σε βλάβες ακμής σε σχέση με το φυσιολογικό δέρμα ακνεϊκών ασθενών και την ομάδα ελέγχου, ενώ σχετικά με την έκφραση του JAK2 δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων. Επιπλέον, ίσως σε αντίθεση με αυτό που αρκετοί μελετητές υπέθεταν, δεν παρατηρήθηκε σημαντική σχέση των JAK1 και JAK3 με την ηλικία, το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό, τη διάρκεια της ακμής ή τη βαθμολογία GAGS των ασθενών. (130,131)

Σε άλλη μελέτη εξετάστηκε ο ρόλος της σηματοδότησης JAK στην παθογένεια της ακμής μέσω της έκφρασης JAK1, JAK2, JAK3 στο δέρμα ασθενών με ακμή και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με το φυσιολογικό δέρμα υγιών εθελοντών. Η μελέτη αυτή διενεργήθηκε σε ασθενείς με ενεργή κοινή ακμή στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Assiut, στην Αίγυπτο, κατά το χρονικό διάστημα Ιανουαρίου του 2018 έως τον Ιούνιο του 2018. Στην μελέτη εξετάστηκαν συνολικά 28 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή φλεγμονώδη ακμή. Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 20 υγιείς εθελοντές αντίστοιχης ηλικίας και φύλου που δεν είχαν νοσήσει ποτέ από ακμή. Η αξιολόγηση της σοβαρότητας της ακμής πραγματοποιήθηκε με το σύστημα GAGS. (130,131)

Για τη διεξαγωγή της μελέτης ελήφθησαν βιοψίες με punch διαμέτρου 3 mm από φυσιολογικό δέρμα και από φλεγμονώδεις βλάβες της ακμής όπως, για παράδειγμα, βλατίδες ή φλύκταινες, ηλικίας <48 ωρών, καθώς και βιοψίες φυσιολογικού δέρματος από την πλάτη 20 υγιών εθελοντών. Τα δείγματα δέρματος βυθίστηκαν αμέσως σε διάλυμα σταθεροποίησης RNA (Qiagen) στους -20 C και πραγματοποιήθηκε ποσοτική PCR σε πραγματικό χρόνο για τη μέτρηση της δερματικής έκφρασης JAK1, JAK2. Πραγματοποιήθηκε επίσης ποσοτική ανάλυση PCR σε πραγματικό χρόνο (Realtime PCR, RT-PCR) στο πλαίσιο της οποίας το συνολικό RNA εξήχθη από δείγματα δέρματος χρησιμοποιώντας το RNA easy Mini Kit σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Το συμπληρωματικό DNA, (complementary DNA, cDNA) ελήφθη με ποσοτική μετατροπή του RNA σε cDNA χρησιμοποιώντας το kit αντίστροφης μεταγραφής cDNA υψηλής χωρητικότητας. (130)

Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν σημαντικά για την καλύτερη κατανόηση της παθογένειας της ακμής. Ειδικότερα, διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά στην ηλικία και στο φύλο συγκριτικά με τις δύο εξεταζόμενες ομάδες, ενώ αποδείχθηκε πως το επίπεδο έκφρασης mRNA τόσο του JAK1 όσο και του JAK3 ήταν σημαντικά αυξημένο στις βλάβες της ακμής σε σχέση με το φυσιολογικό δέρμα των ακνεϊκών ασθενών και με το φυσιολογικό δέρμα των εθελοντών. Όσον αφορά στην έκφραση του JAK2, ούτε οι ασθενείς με ακμή αλλά ούτε και το υγιές δείγμα παρουσίασαν σημαντική αύξηση σε σχέση με τους εθελοντές, ενώ δεν καταδείχθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων έκφρασης JAK1 ή JAK3 στο προσβεβλημένο δέρμα που εμφάνιζε βλάβες ακμής και της ηλικίας των ασθενών, της διάρκειας της ακμής ή της βαθμολογίας GAGS. Επίσης, δεν υπήρχε σχέση μεταξύ του φύλου ή του οικογενειακού ιστορικού ακμής των ασθενών και του επιπέδου JAK1 ή JAK3. (129-131)

Στην ίδια μελέτη, μια πιθανή εξήγηση για την έλλειψη συσχέτισης μεταξύ της έκφρασης JAK1 και JAK3 και των κλινικών χαρακτηριστικών της ακμής, θα μπορούσε να είναι ότι, η σχέση μεταξύ της φλεγμονώδους κατάστασης, των κυτοκινών και της έκφρασης JAK δεν πρέπει να είναι πάντα ευθέως ανάλογη, καθώς οι εναλλακτικές οδοί σηματοδότησης μπορούν να συμβάλλουν στη φλεγμονώδη διαδικασία.

Συμπερασματικά, τα ευρήματα της μελέτης αυτής απέδειξαν πως είναι πιθανόν οι JAK1 και JAK3 να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των ανοσολογικών απαντήσεων που εμπλέκονται στην παθογένεια της ακμής, πιθανώς με τη μεσολάβηση σημάτων που ξεκινούν από κυτοκίνες. Επομένως, η επιλεκτική αναστολή των JAK1 και JAK3 θα μπορούσε να είναι μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση στην ακμή. (129-131)

Με βάση το γεγονός ότι οι εξαρτώμενες από τις JAK, κυτοκίνες, που εμπλέκονται στην παθογένεια της ακμής είναι πολλές, προτείνεται ότι η αναστολή του JAK μπορεί να είναι μια πιο ισχυρή θεραπεία από ένα μόνο μονοκλωνικό αντίσωμα. (129-131)

Οι βιολογικοί παράγοντες που βρίσκονται υπό διερεύνηση για τη θεραπεία της ακμής περιλαμβάνουν κυρίως μονοκλωνικά αντισώματα κατά της IL-1 και της IL-17. (131)

9.ΑΚΜΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ KRUPPEL ΤΥΠΟΥ 2

Ο παράγοντας 2 τύπου Kruppel (KLF2) οδηγεί σε ταχεία έκκριση πολλών κυτοκινών οι οποίες εμπλέκονται στην παθογένεια της ακμής.(132)

Σε μελέτη που περιλάμβανε 100 ασθενείς με ακμή και 50 υγιείς εθελοντές μετρήθηκε το επίπεδο του KLF2 mRNA με PCR-RT. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, η τιμή του mRNA του KLF2 ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς με φλεγμονώδη ακμή σε σχέση με την μη φλεγμονώδη ακμή. Επιπλέον, το mRNA του KLF2 ήταν χαμηλότερο στα περιστατικά με μετακνειακές ουλές σε σχέση με εκείνα που είχαν μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι το μειωμένο επίπεδο του KLF2 στον ορό, αποτελεί έναν προγνωστικό παράγοντα του βαθμού βαρύτητας της ακμής και της πιθανής έκβασής της. (133)

Ένας επιπρόσθετος παράγοντας στην παθογένεια της ακμής είναι η προφλεγμονώδης δραστηριότητα του μικροβιώματος του δέρματος. Όπως προαναφέραμε, η δυσβίωση οδηγεί σε διαταραγμένο φραγμό και ανισορροπία του μικροβιώματος του δέρματος. (10)

Σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της ακμής παίζει το *C.acnes*. Ο μικροοργανισμός αυτός ενεργοποιεί τη φυσική ανοσία μέσω της έκφρασης των υποδοχέων που ενεργοποιούνται από πρωτεάση (protease activate dreceptors, PARs), του TNF-α, των υποδοχέων TLRs, της παραγωγής ιντερφερόνης (Interferone, INF), των ιντερλευκινών (IL-8, IL-12, IL-1) και των μεταλλοπρωτεϊνών (matrixmetalloproetinases, MMPs), έχοντας ως αποτέλεσμα την αύξηση της κερατινοποίησης της τριχοσημηματογόνου μονάδας. Το μειωμένο KLF2 οδηγεί σε ταχεία έκκριση κυτοκινών όπως IL-1β, IL-8, TNF-α, μονοκυτταρική χημειοτακτική πρωτεΐνη-1 (monocytechemotactic protein-1, MCP-1), IL-6 και MMP, γεγονός που υποδεικνύει την συμμετοχή του στηνπαθογένεια της κοινής ακμής. (133)

Σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες, η μέση τιμή του KLF2 ήταν χαμηλότερη στις περιπτώσεις δίαιτας με λιγότερα λιπαρά ωστόσο η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ο πυρηνικός παράγοντας κάπα Β (NF-κΒ) είναι ένας σημαντικός επαγωγέας φλεγμονής μέσω της μεταγραφής αρκετών προφλεγμονωδών κυτοκινών, χημειοκινών και μορίων προσκόλλησης. Το KLF2 είναι ένας αρνητικός ρυθμιστής της φλεγμονής, ο οποίος έχει την ικανότητα να μειώνει την προφλεγμονώδη δραστηριότητα του NF-κΒ. Έχει αναφερθεί ότι τα κυτταρικά επίπεδα του KLF2 μειώνονται σε χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις. (133,134)

Τα κύτταρα των σμηγματογόνων αδένων, εκτός από το ότι παράγουν σμήγμα, συνδέουν τον μεταβολισμό των λιπιδίων με τη φλεγμονή, σε κυτταρικό επίπεδο, και ως εκ τούτου μοιάζουν πολύ με λιποκύτταρα. Τα κύτταρα των σμηγματογόνων αδένων και τα λιποκύτταρα εκφράζουν λιπογόνους παράγοντες κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησής τους. Έτσι, το KLF2 ενδεχομένως να παίζει ρόλο στη διαφοροποίηση τους, ο οποίος ενδεχομένως να μπορεί να επηρεάσει την παθογένεια της ακμής.

Οι Holland και συν. (135) κατέληξαν στη διαπίστωση πως η φλεγμονώδης απόκριση εμπλέκεται σε σημαντικό βαθμό στην ανάπτυξη μετακνειακών ουλών.

Οι Saint-Jean και συν.(133) ανέφεραν ότι η απουσία ουλών σχετίζεται με χαμηλή έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως TLR2, IL-2, TNF-α και MMPs.

Οι Das και συν. (131) δημοσίευσαν ότι η υπερέκφραση του KLF2 αναστέλλει την επαγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως, η IL-2 και ο TNF-α.

Η παθογένεια της ακμής περιλαμβάνει πολλούς παράγοντες που προκαλούν φλεγμονή και σχηματισμό διαφορετικών τύπων βλαβών με διαφορετικούς βαθμούς βαρύτητας, παράγοντες οι οποίες σχετίζονται με την αλλαγή του επιπέδου KLF2. Έχει αποδειχθεί επίσης ότι το KLF2 ήταν μειωμένο σε ασθενείς με ακμή, εύρημα το οποίο πιθανόν υποδεικνύει αρνητική σχέση μεταξύ του επιπέδου KLF2, της σοβαρότητας της ακμής και του σχηματισμού ουλής. Τα παραπάνω οδηγούν στο συμπέρασμα πως το KLF2 ενδεχομένως να έχει την ικανότητα να χρησιμεύσει ως δείκτης ανάπτυξης φλεγμονής και ουλών στη νόσο αυτή.

10. ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αντιβιοτικά και ισοτρετινοΐνη

Η πλέον επιτυχής, στοχευμένη θεραπεία για την ακμή περιλαμβάνει επί του παρόντος τοπικά ρετινοειδή που ομαλοποιούν την κερατινοποίηση και νέα τοπικά ρετινοειδή με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. (84, 136)

Τα τοπικά και από του στόματος αντιμικροβιακά αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των βακτηρίων και μειώνουν τη φλεγμονή που σχετίζεται με τις κυτοκίνες και τα εξωκυτταρικά ένζυμα. Το τοπικό υπεροξειδίο του βενζοϋλίου (benzoyl peroxide, BPO) είναι εξαιρετικά αποτελεσματικό στη μείωση τόσο των ευαίσθητων όσο και των ανθεκτικών στελεχών του *C. acnes* και παίζει ρόλο και στη βελτίωση της κερατινοποίησης. Επιπλέον, τα αντι-ανδρογόνα μπορούν να ρυθμίσουν το μεταβολισμό των ανδρογόνων, με αποτέλεσμα την καταστολή της απέκκρισης σμήγματος.

Η, από του στόματος, χορηγούμενη ισοτρετινοΐνη είναι επί του παρόντος η μόνη αγωγή που μπορεί να επηρεάσει και τους 4 κύριους παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια της ακμής, (84) αν και θεραπείες που τροποποιούν το μικροβίωμα εκτός από τα αντιβιοτικά μπορεί να παρέχουν μια νέα γενιά αντιφλεγμονώδους θεραπείας. Όπως γνωρίζουμε, τα αντιβιοτικά και η ισοτρετινοΐνη είναι από καιρό οι κύριες θεραπείες για την ακμή. Η ισοτρετινοΐνη εκτός του ότι ομαλοποιεί τις ανώμαλες αποκρίσεις της φυσικής ανοσίας που προκαλούνται από το TLR-2 έναντι του *C. acnes*, (137) επιφέρει και αλλαγές στο μικροβίωμα του εντέρου και σε αυτό του δέρματος, με σημαντική αύξηση στο *S. aureus*.

Οι βασικοί άξονες θεραπείας για τη φλεγμονώδη ακμή στην οξεία φάση είναι το υπεροξειδίο του βενζοϋλίου, η ανταπαλένη και τα αντιμικροβιακά. Τα τοπικά αντιβιοτικά προκαλούν μια «πίεση» στα βακτήρια του μικροβιώματος του δέρματος, οδηγώντας στην επιλογή ανθεκτικών στελεχών *C. acnes*, *Streptococcus* και *Staphylococcus*, (137,138) γι' αυτό και χρειάζεται περιορισμένη χρήση εφόσον χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία.

Το BPO χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία της ακμής, καθώς θεωρείται επί του παρόντος ο ισχυρότερος αντιμικροβιακός παράγοντας. Έχει διάφορους μηχανισμούς δράσης και μπορεί να δράσει σε πολλές, διαφορετικές θέσεις, όπως το κυτταρικό τοίχωμα, το ριβόσωμα και η γυράση του DNA στα βακτήρια, με αποτέλεσμα την αναστολή της βακτηριακής ανάπτυξης και της φλεγμονής στην ακμή. (138,139) Επιπλέον, έχει και

φαγεσωρολυτική δράση. Πρόσφατα, το BPO έδειξε ότι αναστέλλει την παραγωγή βιομεμβρανών του *C. acnes*. (138,139)

Άλλες θεραπείες που μπορούν να αναστείλλουν τη φλεγμονή στην ακμή είναι οι βιολογικοί παράγοντες. Οι αναστολείς του TNF-α χρησιμοποιούνται για την ανάστροφη ακμή και είναι αποτελεσματικοί σε σοβαρή ακμή, όπως η ακμή conglobata (AC) όπου κλινικά αναπτύσσονται οξιδιοκυστικές βλάβες. Τα αντισώματα έναντι της IL-17 μπορεί επίσης να μειώσουν τη φλεγμονή που προκαλείται από την κυτοκίνη IL-17 και να αποτρέψουν το σχηματισμό ουλής. (138,139)

Οι νέες κινολόνες, οι τετρακυκλίνες και οι μακρολίδες, που αναστέλλουν τη γυράση του DNA και τη σύνθεση πρωτεϊνών, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (Hidradenitis suppurativa, HS) αλλά και την σοβαρή ακμή conglobate καθώς δείχνουν να έχουν αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα. Μπορούν να αναστείλουν τις κυτοκίνες, όπως η IL-6 και η IL-8. Η IL-17 είναι μια βασική κυτοκίνη που στρατολογεί και προσελκύει τη διήθηση ουδετερόφιλων και μπορεί να στοχεύσει κερατινοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, μονοκύτταρα και ινοβλάστες για να προκαλέσει την παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών. Τα συστατικά της μεμβράνης του *C. acnes* ενεργοποιούν το φλεγμονώδες NLRP3 στα μονοκύτταρα, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκκριση της IL-1β, η οποία ενεργοποιεί την απόκριση Th17 με την παραγωγή της IL-17 και την ενδεχόμενη εμφάνιση ακμής. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω κλινικές μελέτες για να εξεταστεί αυτή η προσέγγιση στην ακμή. (138,139)

Παρά τις μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω, μία από τις ισχυρές συστάσεις για τη θεραπεία της ακμής, είναι η αποφυγή χρήσης τοπικών και συστηματικών αντιβιοτικών ως μονοθεραπεία. Θεωρείται πολύ σημαντική η αποφυγή ανάπτυξης αντοχής όχι μόνο έναντι του *C. acnes* αλλά και έναντι του *S. aureus*. Οι Gollnick και συν. (140) μελέτησαν το ζήτημα της διαχείρισης της μέτριας έως σοβαρής ακμής με τον τοπικό συνδυασμό του ρετινοειδούς ανταπαλένη και του βενζοϊκού υπεροξειδίου με καθημερινή εφαρμογή. Οι συγγραφείς παρουσίασαν δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, αλλά και αποτελέσματα συμμόρφωσης και ποιότητας ζωής από μια ανοιχτή μελέτη στην οποία συμμετείχαν περισσότεροι από 5000 ασθενείς με ακμή. (138,140) Αναφέρθηκε ότι ο βαθμός κλινικής βελτίωσης των ασθενών με ακμής την κλίμακα Leed συσχετίστηκε σημαντικά με τη βαρύτητα της ακμής κατά την έναρξη του συνδυασμού αυτών των δύο προϊόντων. Συγκεκριμένα, οι πιο σοβαρές περιπτώσεις ακμής είναι αυτές που έδειξαν και το μεγαλύτερο

βαθμό βελτίωσης. Επιπλέον, βελτιώθηκε σημαντικά η ποιότητα ζωής των ασθενών μετά από 9 μήνες θεραπείας ενώ, και η μακροχρόνια συμμόρφωση ήταν περίπου 84%. (130)

Σε πρόσφατες μελέτες αποδείχθηκε πως οι φυλλότυποι που σχετίζονται με το υγιές δέρμα προκάλεσαν υψηλότερα επίπεδα παραγωγής IL-10, μιας αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης. (139)

Μελλοντικές μελέτες έχουν τη δυνατότητα να καθορίσουν εάν τα στελέχη *C.acnes* τα οποία ανιχνεύονται σε υγιές δέρμα έχουν την ικανότητα να μειώσουν τη φλεγμονή Th1 ή Th17. Είναι πιθανό να αποτελέσουν νέους στόχους για θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των FoxO1, mTORC1, TLR2, του φλεγμονώδους σώματος NLRP3, της κασπάσης-1 και της IL-1-βήτα. Η κατανάλωση τροφών που αυξάνουν το FoxO1 ή αναστέλλουν το mTORC1 και την ενεργοποίηση του φλεγμονής είναι πολύ πιθανό να μπορεί να συμβάλλει στην βελτίωση των συμπτωμάτων της ακμής. Μια δίαιτα, από την οποία έχουν εξαλειφθεί οι υπεργλυκαιμικοί υδατάνθρακες και τα γαλακτοκομικά προϊόντα και έχει τονωθεί η συστηματική κατανάλωση λαχανικών, μούρων, θαλασσινών ψαριών και πράσινου τσαγιού είναι πιθανό να αποτελέσει μια διατροφική λύση για την ακμή. (94)

Είναι πιθανό, σε μελλοντικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της ακμής, το μικροβίωμα του δέρματος να μπορούσε να επανεποικιστεί από στελέχη του *C.acnes*, τα οποία προάγουν αντιφλεγμονώδες προφίλ. Η παραγωγή σμήγματος και η μεταβολή της περιεκτικότητας σε φλεγμονώδη λιπίδια, αποτελούν πρόσθετους στόχους σχετικά με πιθανές θεραπείες ακμής. (138,139)

Σε μεταανάλυση κλινικών μελετών διαπιστώθηκε ότι η μείωση της παραγωγής σμήγματος σχετίζεται άμεσα με τη βελτίωση της ακμής. Το ακετυλο-συνένζυμο Α καρβοξυλάση (Acetyl-Co Acarboxylase, ACC) καταλύει τη σύνθεση λιπαρών οξέων, από όπου προέρχονται τα συστατικά των λιπιδίων που παράγονται από τους σμηγματογόνους αδένες. Η αναστολή του ACC έχει δείξει ότι αυξάνει σημαντικά την οξειδωση των λιπαρών οξέων και ότι μειώνει τη σύνθεση των τριγλυκεριδίων. Οι ερευνητικές θεραπείες για την ακμή περιλαμβάνουν την εφαρμογή ενός τοπικού αντιανδρογόνου φαρμάκου και έναν τοπικό αναστολέα του ACC, ενώ μια άλλη πιθανή παρέμβαση περιλαμβάνει το μονοξείδιο του αζώτου. (138-140)

Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί και μία ακόμα συστηματική θεραπεία η οποία βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο, φαίνεται όμως να είναι πολλά υποσχόμενη. Πιο συγκεκριμένα, η ανακάλυψη των TLRs έχει φέρει επανάσταση στον τομέα της ανοσολογίας, της μικροβιακής παθογένειας, και της επούλωσης ελκών, μαζί με την αναπτυξιακή βιολογία. Η ανακάλυψή τους και οι

περαιτέρω εφαρμογές τους σε πολυάριθμες ασθένειες, είχαν ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών και ανοσο-θεραπευτικών προϊόντων, τα οποία βασίζονται σε εμβόλια για την αντιμετώπιση αρκετών λοιμώξεων, φλεγμονωδών ασθενειών και τύπων καρκίνου. Έτσι, ανάλογα με τις φλεγμονώδεις καταστάσεις του δέρματος, αυτοί οι ενδογενείς αρνητικοί ρυθμιστές της σηματοδότησης των TLR μπορεί να παίξουν ιδιαίτερα καθοριστικό ρόλο και να έχουν μεγάλες δυνατότητες σε φλεγμονώδεις παθήσεις του δέρματος. Ωστόσο, επιτακτική είναι η ανάγκη να διερευνηθούν οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές μελέτες μέσω διαφορετικών οδών. (138-140)

Υπό μελέτη βρίσκονται επιπλέον πολυάριθμες μέθοδοι αντιμετώπισης της ακμής όπως για παράδειγμα η θεραπεία με τοπική χρήση κρέμας κορτεξολόνης, η χρήση αναστολέων ακετυλοσυνένζυμου α-καρβοξυλάσης και ταλαροζόλης. Επίσης, ρόλο είναι πιθανό να παίξουν οι εξής παράγοντες: μονοκλωνικά αντισώματα κατά ιντερλευκινών που συνδέονται με την παθογένεια της ακμής, νεότερα αντιβιοτικά, αντιοξειδωτικά, εμβόλια, αντιμικροβιακά πεπτίδια, βακτηριοφάγοι και τέλος, ένα βακτήριο που απελευθερώνει διοξειδίο του αζώτου. (1,6,9,138-140)

Ο στόχος της θεραπείας στην ακμή δεν είναι να εξουδετερώσει το *C. acnes* αλλά να αποτρέψει ή να θεραπεύσει τη δυσβίωση είτε με αύξηση της ζύμωσης του *S. epidermidis* έναντι αυτής του *C. acnes*, ή τη συμπλήρωση της μικροχλωρίδας του δέρματος με προβιοτικά. Επιπλέον, σημαντική θα ήταν και η τροποποίηση της εντερικής μικροχλωρίδας μέσω της χορήγησης από το στόμα προβιοτικών. (138-140)

Προβιοτικά

Ένα άλλο θέμα που δείχνει να έχει ενδιαφέρον είναι η επίδραση των προβιοτικών στην ακμή καθώς φαίνεται να περιέχουν μια ουσία που μοιάζει με βακτηριοκίνη που παράγεται από τον *Streptococcus salivarius*, και η οποία δείχνει να έχει ανασταλτικό ρόλο στην ανάπτυξη του *C.acnes* in vitro. Επίσης, το προβιοτικό *Bifidobacterium lactis*, χορηγούμενο από το στόμα, μπορεί να βελτιώσει το μεταβολισμό της γλυκόζης και τα επίπεδα ινσουλίνης σε ποντίκια με σακχαρώδη διαβήτη. Ο συνδυασμός των προβιοτικών *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus* και *Streptococcus thermophilus*, μαζί με λιπαρά οξέα, φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδα των αντιφλεγμονωδών λιπαρών οξέων στο αίμα. Αν και υπάρχουν κάποιες in vitro μελέτες που δείχνουν πως η χορήγηση των προβιοτικών δείχνει πολλά υποσχόμενη στη μείωση των βλαβών της ακμής, απαιτούνται περαιτέρω in vivo μελέτες. (138-140)

Η μικρογλωρίδα του εντέρου έχει επίσης εμπλακεί στην παθοφυσιολογία της ακμής, αφού οι μεταβολίτες της δείχνουν να αλληλεπιδρούν με τις οδούς σηματοδότησης mTOR, έχοντας επιπτώσεις στην παθογένεια της ακμής. Επιπλέον, τόσο στην ακμή όσο και στην εντερική δυσβίωση, έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση της ουσίας P, η οποία μπορεί να προκαλέσει αύξηση της IL-6 και του TNF-α. Και τα δύο αυτά έχουν συνδεθεί με την παθογένεια της ακμής. (138-140)

Αποκατάσταση της ομαλής κερατινοποίησης

Υπάρχουν πολλές φαρμακευτικές ουσίες που ρυθμίζουν ή βελτιώνουν την ανώμαλη κερατινοποίηση στον τριχικό θύλακο.

Από τις μελέτες φαίνεται ότι η IL-1α προάγει την διαταραχή της κερατινοποίησης και την υπερκεράτωση στην ακμή. Ένας ανταγωνιστής της IL-1α είναι διαθέσιμος στην αγορά και έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας (HS) ενώ και οι ανταγωνιστές IL-1β είναι επίσης αποτελεσματικοί για την HS. (138-140)

Η ανταπαλένη, είναι γνωστό ότι μπορεί να ρυθμίσει την ανώμαλη κερατινοποίηση στις βλάβες της ακμής. Ο συνδυασμός ανταπαλένης και BPO μειώνουν την έκφραση του TLR2 in vivo. Η, από το στόματος, ισοτρετινοΐνη μπορεί επίσης να αναστείλει την υπερκεράτωση και να μπλοκάρει τους TLRs. Τέλος, έχει αναπτυχθεί ένα νέο τοπικό ρετινοειδές τέταρτης γενιάς (Trifarotene, τριφαροτένη) που στοχεύει ειδικά τον γ υποδοχέα του ρετινοϊκού οξέος. Αυτό το φάρμακο πρόσφατα έλαβε άδεια για την ακμή του προσώπου και του κορμού και φαίνεται να εμφανίζει υψηλή αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και ανεκτικότητα. (138-140)

Στόχοι για σμηγματόρροια

Τα κύρια φάρμακα για τη μείωση του σμήγματος είναι η συστηματική ισοτρετινοΐνη που χορηγείται σε άνδρες και γυναίκες και οι ορμονικές θεραπείες σε γυναίκες. Η ισοτρετινοΐνη μπορεί επίσης να μειώσει και το μέγεθος των σμηγματογόνων αδένων.

Ένας νέος τοπικός παράγοντας κατά των ανδρογόνων, η κλασκοτερόνη (clascoterone), έλαβε πρόσφατα άδεια για ασθενείς με ακμή, ηλικίας 9 ετών και άνω. Είναι πιθανόν να αποτελεί τον πρώτο τοπικό παράγοντα που μπορεί να μειώσει το σμήγμα.

Το τοπικό λινολεϊκό οξύ έχει δείξει κάποια αποτελεσματικότητα στην ακμή, αλλά δεν επιτυγχάνει σημαντική μείωση του σμήγματος. Οι ρυθμιστές του IGF-1 έχουν επίσης αναφερθεί ως αποτελεσματικές θεραπείες για την ακμή όμως απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να επιβεβαιωθούν αυτά τα ευρήματα. (138-140)

Μέταλλα, βιταμίνες και αντιόξινα

Μέταλλα όπως το ασβέστιο, το μαγνήσιο, ο ψευδάργυρος, ο σίδηρος και το αλουμίνιο μπορούν να μειώσουν τη δράση των τετρακυκλινών, με αποτέλεσμα την κακή απορρόφηση και την μείωση της αποτελεσματικότητας. Για το λόγο αυτό, συνιστάται να αποφεύγονται τα συμπληρώματα 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση των τετρακυκλινών.

Μελέτες έχουν δείξει πως ο ψευδάργυρος από το στόμα αλλά και με τοπική χρήση είχε κάποιο θεραπευτικό αποτέλεσμα για την ακμή, αφού μετά από χρήση του, διαπιστώθηκε ένας ελαφρώς μειωμένος αριθμός αλλοιώσεων ακμής σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo). (138-140) Παρόλα αυτά τα συγκεκριμένα ευρήματα χρήζουν περισσότερης έρευνας προκειμένου να αποδειχθεί αν όντως ο ψευδάργυρος είναι αποτελεσματικός για την ακμή.

Τετρακυκλίνες

Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης των τετρακυκλινών στην ακμή φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά από τη διατροφή. Συγκεκριμένα, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι η μέγιστη απορρόφηση συμβαίνει σε κατάσταση νηστείας, δηλαδή 3-4 ώρες μετά το τελευταίο γεύμα όπου η ινσουλίνη έχει έρθει στο βασικό της επίπεδο, χωρίς την παράλληλη χορήγηση γαλακτοκομικών. (138-140)

Συστηματική ισοτρετινοΐνη και διαιτητικά λίπη

Η βιοδιαθεσιμότητα της ισοτρετινοΐνης κατά τη συστηματική χορήγηση αυξάνεται με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Αν και υπάρχουν μελέτες που αφορούν στη χορήγηση του φαρμάκου με γεύμα υψηλών λιπαρών, δεν υπάρχει συγκριτική μελέτη με γεύμα χαμηλών λιπαρών. Σε μελέτη, η λιδόζη-ισοτρετινοΐνη (Lidose-isotretinoin) χορηγήθηκε σε ασθενείς σε

κατάσταση νηστείας, και διαπιστώθηκε ότι η αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια με ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο με γεύμα λιπαρό. (131,138-140)

Αιθέρια έλαια

Τα αιθέρια έλαια είναι άλλη μια κατηγορία που θα μπορούσε να έχει θεραπευτική δράση στην ακμή. Το κορεάτικο *Citrus obonooides* και το *Citrus natsudadaï*, φαίνεται ότι μπορεί να επηρεάσει την έκκριση της IL-8 και του TNF-α σε ανθρώπινα μονοκύτταρα. Το έλαιο δέντρου τσαγιού (Tea Tree Oil) έχει δείξει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με το υπεροξειδίο του βενζοϋλίου σε αρκετές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, με ανεπιθύμητη ενέργεια, τον ερεθισμό του δέρματος. Φυσικά, όλα τα παραπάνω υποδηλώνουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. (138-140)

Εκχυλίσματα

Τα φαρμακευτικά φυτά χρησιμοποιούνται από καιρό και φαίνεται πως θα μπορούσαν να προσφέρουν ασφαλέστερες εναλλακτικές λύσεις σε σύγκριση με τις υπάρχουσες συμβατικές θεραπείες, επειδή έχουν χαμηλότερο ποσοστό παρενεργειών σε σύγκριση με τα συμβατικά φάρμακα. Το *Buddleja davidii* είναι ένα πολυετές ποώδες φυτό που ανήκει στην οικογένεια *Scrophulariaceae* με παντροπική κατανομή στη Νότια Ασία, την Αφρική και την Αμερική. Οι ρίζες, τα φύλλα και τα άνθη του χρησιμοποιούνται στη λαϊκή ιατρική για αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντικές και αντιμυκητιακές επιδράσεις.

Σε μελέτη αξιολογήθηκε η αντιφλεγμονώδης δράση του *B. davidii* έναντι της μόλυνσης από *C. acnes* και να διευκρινιστεί ο μηχανισμός δράσης του σε ανθρώπινη κυτταρική σειρά κερατινοκυττάρων. Οι κύριες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, που παίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή είναι οι IL-1 β , IL-6, IL-8 και TNF- α. (138-140) Τα κύτταρα HaCaT (Cultured Human Keratinocyte), τα οποία είναι μια σειρά ανθρώπινων κερατινοκυττάρων, που έχουν την ικανότητα να πολλαπλασιάζονται και να διαφοροποιούνται *in vitro*, υποβλήθηκαν σε προ-επεξεργασία με ενδεικνυόμενες συγκεντρώσεις (5, 12, 25, 50 και 100 μg /ml) υδατικού εκχυλίσματος *B. davidii* για 1 ώρα πριν από την προσθήκη *C. acnes*, που ακολούθως επώασθη για 24 ώρες. Τα κύτταρα αυτά που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με *C. acnes* αύξησε την έκφραση της IL-1 β , IL-6, IL-8 και TNF- α. Ωστόσο, η έκφραση της IL-1 β , IL-6, IL-8

και TNF- α μειώθηκε ανάλογα, μετά από επεξεργασία με υδατικό εκχύλισμα *B. davidii*. Ως εκ τούτου, φάνηκε πως τα 50 $\mu\text{g/ml}$ υδατικού εκχυλίσματος *B. davidii* είναι η υψηλότερη συγκέντρωση του εκχυλίσματος που δείχνει το πιο ενδιαφέρον αποτέλεσμα.

Πρόσφατα, έχει αναφερθεί ότι η οδός σηματοδότησης MAPK (Mitogen activated protein kinase) παίζει κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης και στο συντονισμό της επαγωγής πολλών γονιδίων που κωδικοποιούν φλεγμονώδεις μεσολαβητές. (138-140) Το υδατικό εκχύλισμα *B. davidii* κατέστειλε την πρωτεϊνική κινάση ενεργοποιημένη από την MAPK, η οποία με τη μεσολάβηση TLR-2 φαίνεται να είναι υπεύθυνη για την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών. Η ενεργοποίηση της MAPK έχει βρεθεί σε κλινικές βλάβες ακμής, υποδεικνύοντας ότι η αναστολή της είναι σημαντική για την παθογένεια της κοινής ακμής γενικά. (138-140) Η χρήση αναστολέων MAPK αναδύεται ως ελκυστική εναλλακτική λύση στα αντιφλεγμονώδη φάρμακα επειδή μειώνουν τη σύνθεση των προφλεγμονωδών κυτοκινών. (131,138-140) Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν ότι το υδατικό εκχύλισμα *B. Davidii* ρυθμίζει την έκφραση των προφλεγμονωδών κυτοκινών (TNF- α , IL-1 β , IL-6 και IL-8) στη διαδικασία της φλεγμονής μέσω της αναστολής του NF- κ B. και της κινάσης MAPK. Ως εκ τούτου, το υδατικό εκχύλισμα *B. davidii* μπορεί να είναι ένας πιθανός αναστολέας MAPK για τη θεραπεία της φλεγμονής που προκαλείται από βακτηριακές λοιμώξεις.

Συμπερασματικά, αυτή η μελέτη παρέχει τις πρώτες ενδείξεις ότι το *B. davidii* έχει την αντιφλεγμονώδη ιδιότητα μέσω της αναστολής δύο οδών που είναι η NF- κ B και η MAPK κινάση, οδηγώντας στη μειωμένη έκφραση της προφλεγμονώδους κυτοκίνης. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι το *B. davidii* είναι ένας πιθανός αποτελεσματικός θεραπευτικός παράγοντας για τη θεραπεία της κοινής ακμής. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την πλήρη κατανόηση του μηχανισμού δράσης του καθώς και για την αναγνώριση των ενεργών συστατικών του *B. davidii* σε αντιφλεγμονώδεις δραστηριότητες όπως η λουτεολίνη, η κερεντίνη, η εσπερετίνη και η κολχικίνη. Επιπλέον, αξιολόγηση των *in vivo* επιδράσεων του *B. davidii* απαιτείται για χρήση σε κλινικές εφαρμογές. (138-140)

Επιχειρήθηκε στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας μια σφαιρική αναφορά των νεότερων δεδομένων στην παθογένεια της ακμής. Πιο χαρακτηριστικά, αναφέρθηκε πως το μικροβίωμα παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην ανθρώπινη υγεία, την ομοιόσταση, το ανοσοποιητικό σύστημα, γι' αυτό και η μικροβιακή ανισορροπία έχει προταθεί ότι εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της φλεγμονώδους ακμής. Συγκεκριμένα, φάνηκε ότι *C. acnes* αποτελεί το κυρίαρχο μόνιμο βακτηριακό είδος στα τριχοθυλάκια, που όμως ο πολλαπλασιασμός του δεν σχετίζεται με την πυροδότηση της ακμής αλλά με την απώλεια ισορροπίας μεταξύ των φυλότυπων του. Όσον αφορά την κληρονομικότητα τα αποτελέσματα συγχρόνων επιδημιολογικών μελετών καταλήγουν στο συμπέρασμα πως, έως και το 95% των εφήβων επηρεάζεται σε κάποιο βαθμό, αποδεικνύοντας πως το οικογενειακό ιστορικό παίζει καθοριστικό λόγο στη σοβαρότητα της νόσου, ιδίως από συγγενείς πρώτου βαθμού. Άλλες έρευνες που πλαισίωσαν την άποψη περί κληρονομικότητας, είναι το DDB2, πρωτεΐνη που διαδραματίζει ρόλο στον μεταβολισμό των ανδρογόνων και το SELL που συμμετέχει στη φλεγμονή και το σχηματισμό ουλής μέσω λευκοκυττάρων καθώς και άλλα 9 επιπλέον γονίδια τα οποία σχετίστηκαν με την ακμή. Αξίζει να αναφερθεί πως το σύνδρομο Apert, μια σπάνια κληρονομική διαταραχή, γυναίκες με PCOS, και τα υπόλοιπα σύνδρομα SAHA, PASH, PAPA, PAPASH, SAPHO είναι σύνδρομα που μεταβιβάζονται κληρονομικά λόγω εσφαλμένης μετάλλαξης, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν υπερανδρογοναιμία και σοβαρή ακμή. Πολυσυζητημένο θέμα είναι και αυτό της διατροφής, αφού φαίνεται πως δίαιτες με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη, που προκαλούν αύξηση της παραγωγής ανδρογόνων, του IGF-1 και IGF-3 μπορεί να σχετίζονται με την εμφάνιση ακμής ενώ τρόφιμα όπως, το γάλα και η σοκολάτα ίσως παίζουν ρόλο στην έξαρση της. Συμπληρώματα με υψηλές δόσεις βιταμινών B6 και B12, το γάλα, η πρωτεΐνη γάλακτος έχει αναφερθεί ότι επιδεινώνουν την υπάρχουσα ακμή, αφού όπως προαναφέρθηκε εξαιτίας αυτών, αυξάνονται τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης-1, η οποία έχει συσχετιστεί με τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων, τη σύνθεση οιστρογόνων, την παραγωγή ανδρογόνων και την δημιουργία φαγεσώρων. Ωστόσο, πολλές μελέτες ανέφεραν ότι ο επιπολασμός της ακμής δεν δείχνει καμία σχέση με την πρόσληψη ανθρακούχων ποτών, γρήγορου φαγητού, κρέατος, βιταμινών και μετάλλων, ξηρών καρπών και ρυζιού, ζυμαρικών και σιμιγδαλιού, όπως και οι ακανόνιστες ώρες γευμάτων, που όμως κρίνονται ανεπαρκείς γι' αυτό και χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης στο μέλλον. Πρόσφατες έρευνες έδειξαν επίσης οι μεταβολές στην αναλογία των κορεσμένων αλλά και ακόρεστων λιπαρών οξέων στο σμήγμα, θεωρούνται υπεύθυνες για τη

φλεγμονή των τριχοσμηγματογόνων μονάδων, αλλά και πως ο ρόλος των κυτοκινών στην παθογένεια της ακμής είναι φανερός αλλά όχι πλήρως γνωστός. Συγκεκριμένα, οι υποδοχείς TLR2 φαίνεται ότι σχετίζονται με την παραγωγή των κυτοκινών σε ασθενείς με ακμή και πως η διέγερση τους εξαιτίας των εξωγενών FA αυξάνει τις συγκεντρώσεις IL-6, IL-8 και IL-12, δείχνοντας έτσι μια μεταβολή των λιπιδίων η οποία συμβαίνει κατά τη διάρκεια της έναρξης αλλά και της επιδείνωσης της ακμής. Επιπλέον, η ανομοιόμορφη έκφραση της IL-36/ IL-38 πιθανόν είναι υπεύθυνη για τις φλεγμονώδεις διεργασίες που σχετίζονται με την παθογένεια της ακμής, καθώς η αύξηση και μείωση των επιπέδων αντίστοιχα σχετίζεται με την βαρύτητα της νόσου. Πρόσφατες μελέτες επίσης, αναφέρουν την κινάση Janus, που μαζί με τον μετατροπέα σήματος και ενεργοποιητή της μεταγραφής STAT συνεπικουρούν σε ποικίλες φλεγμονώδεις καταστάσεις. Έτσι, διαπιστώθηκε πως η υπερ-έκφραση των JAK1 και JAK3 υπήρχε σε βλάβες ακμής, ενώ σχετικά με την έκφραση του JAK2 δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών. Ομοίως πρόσφατη ήταν και η αναφορά του KLF2, που οδηγεί σε ταχεία έκκριση πολλών κυτοκινών οι οποίες εμπλέκονται στην παθογένεια της ακμής, παίζοντας ρόλο στη διαφοροποίηση των λιπογόνων παραγόντων. Το συμπέρασμα ήταν πως το μειωμένο επίπεδο του KLF2 στον ορό, αποτελεί έναν προγνωστικό παράγοντα του βαθμού βαρύτητας της ακμής και της πιθανής έκβασής της. Όλα τα παραπάνω ευρήματα είναι λογικό να προκαλούν ψυχικές επιβαρύνσεις στους ανθρώπους με ακμή αφού το χαρακτηρίζουν ως «τρομερό» πρόβλημα που επιδρά στην αυτοπεποίθηση δεδομένου ότι εκδηλώνεται σε περιοχές του δέρματος, όπως το πρόσωπο και ο λαιμός που είναι κλινικά εμφανή. Ωστόσο, δεν είναι μικρά τα ποσοστά των καταθλιπτικών συμπτωμάτων και των αγχωδών εκδηλώσεων που πλαισίωσαν τα παραπάνω, αλλά και οι σκέψεις αυτοκτονικού ιδεασμού, που είχαν οι ασθενείς σε σύγκριση με τους ερωτηθέντες που δεν έπασχαν από ακμή. Ολοκληρώνοντας, η θεραπεία της ακμής δείχνει να έχει αρκετές εναλλακτικές λύσεις με την πιο σημαντική, την από του στόματος, χορηγούμενη ισοτρετινοΐνη, που είναι η μόνη αγωγή που μπορεί να επηρεάσει και τους 4 κύριους παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια της ακμής. Επιπλέον, αναφέρθηκε το BPO, ένα αντιβιοτικό με ισχυρό αντιμικροβιακό παράγοντα που έχει φαγεσωρολυτική δράση και σε συνδυασμό με την ανταπαλένη έδειξε βελτίωση των βλαβών. Πολλά υποσχόμενη είναι και η χορήγηση των προβιοτικών στη μείωση των βλαβών της ακμής, καθώς δείχνει έναν ανασταλτικό ρόλο στην ανάπτυξη του *C.acnes*, που όμως απαιτούνται περαιτέρω *in vivo* μελέτες. Τέλος, τα αιθέρια έλαια είναι άλλη μια κατηγορία που θα μπορούσε να έχει θεραπευτική δράση στην ακμή αλλά φαρμακευτικά φυτά φαίνεται πως θα μπορούσαν να προσφέρουν ασφαλέστερες εναλλακτικές λύσεις σε σύγκριση με τις υπάρχουσες συμβατικές

θεραπείες, επειδή έχουν χαμηλότερο ποσοστό παρενεργειών σε σύγκριση με τα συμβατικά φάρμακα. Το γεγονός πως η ακμή επηρεάζει σε τόσο σημαντικό και πολυδιάστατο βαθμό τον ασθενή, καθιστά επιτακτική την ανάγκη να ανακύπτουν συνεχώς νεότερα δεδομένα σχετικά με την παθογένεια της ακμής και κατ'επέκταση της θεραπείας της, μέχρι την πλήρη ίασή της.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kumar V. Going, Toll-like receptors in skin inflammation and inflammatory diseases. *EXCLI J.* 2021; 20: 52-79. doi: 10.17179/excli2020-3114.
2. Grant RN. The history of acne. *Proc R Soc Med.* 1951; 44:647-652. PMID: PMC2081863, PMID: 14864561.
3. Plewig G, Kligman AM (Eds). *Acne and rosacea.* Springer-Verlag, 3rd ed. Berlin, 2012.
4. McCaw IH. A synopsis of the history of dermatology. *Ulster Med J.* 1944;13:109-122. PMID: 20476317, PMID: PMC2479232.
5. Mahmood NF, Shipman AR. The age-old problem of acne. *Int J Womens Dermatol.* 2016; 3(2):71-76. doi:10.1016/j.ijwd.2016.11.002.
6. Mohamed El Esawy F, Ali Mohammed S, Nasar Zargon Nasar E, Hemdan Mostafa S, Elhabak DM. Environmental, inflammatory, and anti-inflammatory squad in acne vulgaris pathogenesis: AhR, IL-36, and IL-38. *J Cosmet Dermatol.* 2022; 21 (7) : 3038-3045. doi: 10.1111/jocd.14542.
7. Dreno B, Tan J, Kang S, Rueda MJ, Torres Lozada V, Bettoli V, Layton AM. How People with Facial Acne Scars are Perceived in Society: an Online Survey. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016; 6(2): 207-218. doi: 10.1007/s13555-016-0113-x.
8. Dreno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21(Suppl 1): 18-24. doi: 10.1007/s40257-020-00531-1.
9. Suh DH, Kwon HH. What's new in the physiopathology of acne? *Br J Dermatol.* 2015; 172 Suppl 1: 13-19. doi: 10.1111/bjd.13634.
10. Dreno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31 Suppl 5: 8-12. doi: 10.1111/jdv.14374.
11. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011; 9(4): 244-253. doi: 10.1038/nrmicro2537. Erratum in: *Nat Rev Microbiol.* 2011; 9(8): 626.
12. Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J ClinMed.* 2019; 8 (7) : 987. doi: 10.3390/jcm8070987.
13. Ramasamy S, Barnard E, Dawson TL Jr, Li H. The role of the skin microbiota in acne pathophysiology. *Br J Dermatol.* 2019; 181(4): 691-699. doi: 10.1111/bjd.18230.
14. Sinha S, Lin G, Ferenczi K. The skin microbiome and the gut-skin axis. *Clin Dermatol.* 2021; 39(5): 829-839. doi: 10.1016/j.clindermatol.2021.08.021.
15. Gallo RL. Human Skin Is the Largest Epithelial Surface for Interaction with Microbes. *J Invest Dermatol.* 2017; 137 (6) : 1213-1214. doi: 10.1016/j.jid.2016.11.045.
16. Cui L, Jia Y, Cheng ZW, Gao Y, Zhang GL, Li JY, He CF. Advancements in the maintenance of skin barrier/skin lipid composition and the involvement of metabolic enzymes. *J Cosmet Dermatol.* 2016 ; 15(4):549-558. doi: 10.1111/jocd.12245.
17. Lederberg J. Infectious history. *Science.* 2000; 288(5464): 287-293. doi: 10.1126/science.288.5464.287.

18. Bay L, Barnes CJ, Fritz BG, Thorsen J, Restrup MEM, Rasmussen L, Sørensen JK, Hesselvig AB, Odgaard A, Hansen AJ, Bjarnsholt T. Universal Dermal Microbiome in Human Skin. *mBio*.2020; 11 (1): e 02945-19. doi: 10.1128/mBio.02945-19.
19. Mukherjee S, Mitra R, Maitra A, Gupta S, Kumaran S, Chakraborty A, Majumder PP. Sebum and Hydration Levels in Specific Regions of Human Face Significantly Predict the Nature and Diversity of Facial Skin Microbiome. *Sci Rep*. 2016; 6: 36062. doi: 10.1038/srep36062.
20. Oh J, Conlan S, Polley EC, Segre JA, Kong HH. Shifts in human skin and nares microbiota of healthy children and adults. *Genome Med*. 2012; 4(10): 77. doi: 10.1186/gm378.
21. Agans R, Rigsbee L, Kenche H, Michail S, Khamis HJ, Paliy O. Distal gut microbiota of adolescent children is different from that of adults. *FEMS Microbiol Ecol*. 2011; 77(2): 404-412. doi: 10.1111/j.1574-6941.2011.01120.x.
22. Rajilić-Stojanović M, Heilig HG, Tims S, Zoetendal EG, de Vos WM. Long-term monitoring of the human intestinal microbiota composition. *Environ Microbiol*. 2012 Oct 15. doi: 10.1111/1462-2920.12023.
23. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, Nguyen L, Du C, Liu M, Elashoff D, Erfe MC, Loncaric A, Kim J, Modlin RL, Miller JF, Sodergren E, Craft N, Weinstock GM, Li H. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol*. 2013; 133(9): 2152-2160. doi: 10.1038/jid.2013.21.
24. Dessinioti C, Katsambas A. Propionibacterium acnes and antimicrobial resistance in acne. *Clin Dermatol*. 2017; 35(2): 163-167. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.10.008.
25. Miura Y, Ishige I, Soejima N, Suzuki Y, Uchida K, Kawana S, Eishi Y. Quantitative PCR of Propionibacterium acnes DNA in samples aspirated from sebaceous follicles on the normal skin of subjects with or without acne. *J Med Dent Sci*. 2010; 57(1): 65-74. PMID: 20437767.
26. Omer H, McDowell A, Alexeyev OA. Understanding the role of Propionibacterium acnes in acne vulgaris: The critical importance of skin sampling methodologies. *Clin Dermatol*. 2017; 35 (2) : 118-129. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.10.003.
27. Barnard E, Shi B, Kang D, Craft N, Li H. The balance of metagenomic elements shapes the skin microbiome in acne and health. *Sci Rep*. 2016; 6: 39491. doi: 10.1038/srep39491.
28. Dagnelie MA, Montassier E, Khammari A, Mounier C, Corvec S, Dreno B. Inflammatory skin is associated with changes in the skin microbiota composition on the back of severe acne patients. *Exp Dermatol*. 2019; 28(8): 961-967. doi: 10.1111/exd.13988.
29. Dreno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32 Suppl 2: 5-14. doi: 10.1111/jdv.15043.
30. Saint-Jean M, Corvec S, Nguyen JM, Le Moigne M, Boisrobert A, Khammari A, Dreno B. Adult acne in women is not associated with a specific type of Cutibacterium acnes. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 81(3): 851-852. doi: 10.1016/j.jaad.2019.03.040.
31. Szabó K, Erdei L, Bolla BS, Tax G, Bíró T, Kemény L. Factors shaping the composition of the cutaneous microbiota. *Br J Dermatol*. 2017; 176(2): 344-351. doi: 10.1111/bjd.14967.

32. Sanchez DA, Nosanchuk JD, Friedman AJ. The skin microbiome: is there a role in the pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis? *J Drugs Dermatol.* 2015; 14 (2) : 127-130. PMID: 25689807.
33. Dagnelie MA, Corvec S, Saint-Jean M, Nguyen JM, Khammari A, Dreno B. Cutibacterium acnes phylotypes diversity loss: a trigger for skin inflammatory process. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 33(12): 2340-2348. doi: 10.1111/jdv.15795.
34. Dagnelie MA, Corvec S, Khammari A, Dreno B. Bacterial extracellular vesicles: A new way to decipher host-microbiota communications in inflammatory dermatoses. *Exp Dermatol.* 2020 ; 29 (1): 22-28.doi: 10.1111/exd.14050.
35. Choi EJ, Lee HG, Bae IH, Kim W, Park J, Lee TR, Cho EG. Propionibacterium acnes-Derived Extracellular Vesicles Promote Acne-Like Phenotypes in Human Epidermis. *J Invest Dermatol.* 2018 ; 138 (6) : 1371-1379. doi: 10.1016/j.jid.2018.01.007.
36. Christensen GJ, Scholz CF, Enghild J, Rohde H, Kilian M, Thürmer A, Brzuszkiewicz E, Lomholt HB, Brüggemann H. Antagonism between Staphylococcus epidermidis and Propionibacterium acnes and its genomic basis. *BMC Genomics.* 2016; 17: 152. doi: 10.1186/s12864-016-2489-5.
37. Dreno B, Martin R, Moyal D, Henley JB, Khammari A, Seité S. Skin microbiome and acne vulgaris: Staphylococcus, a new actor in acne. *Exp Dermatol.* 2017; 26(9): 798-803. doi: 10.1111/exd.13296.
38. Wang Y, Kuo S, Shu M, Yu J, Huang S, Dai A, Two A, Gallo RL, Huang CM. Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: implications of probiotics in acne vulgaris. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2014; 98(1): 411-424. doi: 10.1007/s00253-013-5394-8.
39. Claudel JP, Auffret N, Leccia MT, Poli F, Corvec S, Dreno B. Staphylococcus epidermidis: A Potential New Player in the Physiopathology of Acne? *Dermatology.* 2019; 235 (4) : 287-294.doi: 10.1159/000499858.
40. Deng Y, Wang H, Zhou J, Mou Y, Wang G, Xiong X. Patients with Acne Vulgaris Have a Distinct Gut Microbiota in Comparison with Healthy Controls. *Acta Derm Venereol.* 2018; 98 (8) : 783-790.doi: 10.2340/00015555-2968.
41. Clark AK, Haas KN, Sivamani RK. Edible Plants and Their Influence on the Gut Microbiome and Acne. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(5): 1070. doi: 10.3390/ijms18051070.
42. Wang Z, Choi JE, Wu CC, Di Nardo A. Skin commensal bacteria Staphylococcus epidermidis promote survival of melanocytes bearing UVB-induced DNA damage, while bacteria Propionibacterium acnes inhibit survival of melanocytes by increasing apoptosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2018; 34 (6) : 405-414.doi: 10.1111/phpp.12411.
43. Parodi A, Paolino S, Greco A, Drago F, Mansi C, Rebora A, Parodi A, Savarino V. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(7):759-764. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.054.
44. Loss M, Thompson KG, Agostinho-Hunt A, James GA, Mongodin EF, Rosenthal I, Cheng N, Leung S, Chien AL, Kang S. Noninflammatory comedones have greater diversity in microbiome and are more prone to biofilm formation than inflammatory lesions of acne vulgaris. *Int J Dermatol.* 2021; 60 (5) : 589-596. doi: 10.1111/ijd.15308.

45. Vlassova N, Han A, Zenilman JM, James G, Lazarus GS. New horizons for cutaneous microbiology: the role of biofilms in dermatological disease. *Br J Dermatol*. 2011; 165(4): 751-759. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10458.x.
46. Burkhart CN, Burkhart CG. Microbiology's principle of biofilms as a major factor in the pathogenesis of acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 2003; 42(12): 925-927. doi: 10.1111/j.1365-4632.2003.01588.x.
47. Alexeyev OA, Lundskog B, Ganceviciene R, Palmer RH, McDowell A, Patrick S, Zouboulis C, Golovleva I. Pattern of tissue invasion by *Propionibacterium acnes* in acne vulgaris. *J Dermatol Sci*. 2012; 67(1): 63-66. doi: 10.1016/j.jdermsci.2012.03.004.
48. Jahns AC, Lundskog B, Ganceviciene R, Palmer RH, Golovleva I, Zouboulis CC, McDowell A, Patrick S, Alexeyev OA. An increased incidence of *Propionibacterium acnes* biofilms in acne vulgaris: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2012; 167(1): 50-58. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10897.x.
49. Josse G, Mias C, Le Digabel J, Filiol J, Ipinazar C, Villaret A, Gomiero C, Bevilacqua M, Redoules D, Nocera T, Saurat JH, Gontier E. High bacterial colonization and lipase activity in microcomedones. *Exp Dermatol*. 2020; 29 (2): 168-176. doi: 10.1111/exd.14069.
50. Burkhart CG, Burkhart CN. Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: *Propionibacterium acnes* biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57(4): 722-724. doi: 10.1016/j.jaad.2007.05.013.
51. Tyner H, Patel R. *Propionibacterium acnes* biofilm - A sanctuary for *Staphylococcus aureus*? *Anaerobe*. 2016; 40: 63-67. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.05.014.
52. Jahns AC, Alexeyev OA. Threedimensional distribution of *Propionibacterium acnes* biofilms in human skin. *Exp Dermatol*. 2014; 23(9): 687-689. doi: 10.1111/exd.12482.
53. Jahns AC, Oprica C, Vassilaki I, Golovleva I, Palmer RH, Alexeyev OA. Simultaneous visualization of *Propionibacterium acnes* and *Propionibacterium granulosum* with immunofluorescence and fluorescence in situ hybridization. *Anaerobe*. 2013; 23: 48-54. doi: 10.1016/j.anaerobe.2013.07.002.
54. Saising J, Singdam S, Ongsakul M, Voravuthikunchai SP. Lipase, protease, and biofilm as the major virulence factors in staphylococci isolated from acne lesions. *Biosci Trends*. 2012; 6 (4): 160-164. doi: 10.5582/bst.2012.v6.4.160.
55. Lee ES, Song EJ, Nam YD, Lee SY. Probiotics in human health and disease: from nutribiotics to pharmabiotics. *J Microbiol*. 2018; 56 (11): 773-782. doi: 10.1007/s12275-018-8293-y.
56. Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, Murrell DF, Tang ML, Roberts A, Boyle RJ. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 11(11): CD006135. doi: 10.1002/14651858.CD006135.pub3.
57. Cunliffe WJ, Gould DJ. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J*. 1979; 1(6171): 1109-1110. doi: 10.1136/bmj.1.6171.1109.
58. Chen F, Hu X, Dong K. Consistency changes of potential lipid markers in acne patients of different ages and their role in acne pathogenesis. *J Cosmet Dermatol*. 2021; 20 (7): 2031-2035. doi: 10.1111/jocd.14009.

59. Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol.*1999; 41(4): 577-580. PMID: 10495379.
60. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, Marks R, Naldi L, Weinstock MA, Wulf SK, Michaud C, J L Murray C, Naghavi M. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014; 134 (6): 1527-1534. doi: 10.1038/jid.2013.446.
61. He L, Wu WJ, Yang JK, Cheng H, Zuo XB, Lai W, Gao TW, Ma CL, Luo N, Huang JQ, Lu FY, Liu YQ, Huang YJ, Lu QJ, Zhang HL, Wang L, Wang WZ, Wang MM, Xiao SX, Sun Q, Li CY, Bai YP, Li H, Zhou ZC, Zhou FS, Chen G, Liang B, Qi J, Yang XY, Yang T, Zheng X, Sun LD, Zhang XJ, Zhang YP. Two new susceptibility loci 1q24.2 and 11p11.2 confer risk to severe acne. *Nat Commun.* 2014; 5: 2870. doi: 10.1038/ncomms3870.
62. Perkins AC, Cheng CE, Hillebrand GG, Miyamoto K, Kimball AB. Comparison of the epidemiology of acne vulgaris among Caucasian, Asian, Continental Indian and African American women. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(9): 1054-1060. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03919.x.
63. Gollnick HP. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29 Suppl 5:1-7. doi: 10.1111/jdv.13186.
64. Dreno B, Gollnick HP, Kang S, Thiboutot D, Bettoli V, Torres V, Leyden J. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29 Suppl 4: 3-11. doi: 10.1111/jdv.13190.
65. Mina-Vargas A, Colodro-Conde L, Grasby K, Zhu G, Gordon S, Medland SE, Martin NG. Heritability and GWAS Analyses of Acne in Australian Adolescent Twins. *Twin Res Hum Genet.*2017; 20(6): 541-549. doi: 10.1017/thg.2017.58.
66. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L, Cutrì FT, Musumeci ML, Zinetti C, Pezzarossa E, Bettoli V, Caproni M, Lo Scocco G, Bonci A, Bencini P, Naldi L; GISED Acne Study Group. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67(6): 1129-1135. doi: 10.1016/j.jaad.2012.02.018.
67. Wei B, Pang Y, Zhu H, Qu L, Xiao T, Wei HC, Chen HD, He CD. The epidemiology of adolescent acne in North East China. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24 (8): 953-957. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03590.x.
68. Petridis C, Navarini AA, Dand N, Saklatvala J, Baudry D, Duckworth M, Allen MH, Curtis CJ, Lee SH, Burden AD, Layton A, Bataille V, Pink AE; Acne Genetic Study Group, Carlavan I, Voegel JJ, Spector TD, Trembath RC, McGrath JA, Smith CH, Barker JN, Simpson MA. Genome-wide meta-analysis implicates mediators of hair follicle development and morphogenesis in risk for severe acne. *Nat Commun.* 2018; 9 (1): 5075.doi: 10.1038/s41467-018-07459-5.
69. Navarini AA, Simpson MA, Weale M, Knight J, Carlavan I, Reiniche P, Burden DA, Layton A, Bataille V, Allen M, Pleass R, Pink A, Creamer D, English J, Munn S, Walton S; Acne Genetic Study Group, Willis C, Déret S, Voegel JJ, Spector T, Smith CH, Trembath RC, Barker JN. Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe Acne vulgaris. *Nat Commun.* 2014; 5: 4020. doi: 10.1038/ncomms 5020.

70. Zhang M, Qureshi AA, Hunter DJ, Han J. A genome-wide association study of severe teenage acne in European Americans. *Hum Genet.* 2014; 133(3): 259-264. doi: 10.1007/s00439-013-1374-4.
71. Koster MI, Kim S, Mills AA, DeMayo FJ, Roop DR. p63 is the molecular switch for initiation of an epithelial stratification program. *Genes Dev.* 2004; 18(2): 126-31. doi: 10.1101/gad.1165104.
72. Honeycutt KA, Koster MI, Roop DR. Genes involved in stem cell fate decisions and commitment to differentiation play a role in skin disease. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004; 9 (3): 261-268. doi: 10.1111/j.1087-0024.2004.09312.x.
73. Higgins R, Pink A, Hunger R, Yawalkar N, Navarini AA. Generalized Comedones, Acne, and Hidradenitis Suppurativa in a Patient with an *FGFR2* Missense Mutation. *Front Med (Lausanne).* 2017; 4: 16. doi: 10.3389/fmed.2017.00016.
74. Common JEA, Barker JN, van Steensel MAM. What does acne genetics teach us about disease pathogenesis? *Br J Dermatol.* 2019; 181 (4): 665-676. doi: 10.1111/bjd.17721.
75. Baroud S, Wu J, Zouboulis CC. Acne Syndromes and Mosaicism. *Biomedicines.* 2021; 9 (11): 1735. doi: 10.3390/biomedicines9111735.
76. González-Villanueva I, Gutiérrez M, Hispán P, Betloch I, Pascual JC. Novel POFUT1 mutation associated with hidradenitis suppurativa-Dowling-Degos disease firm up a role for Notch signalling in the pathogenesis of this disorder. *Br J Dermatol.* 2018; 178 (4): 984-986. doi: 10.1111/bjd.16264.
77. Saini P, Courtneidge SA. Tks adaptor proteins at a glance. *J Cell Sci.* 2018; 131(1): jcs203661. doi: 10.1242/jcs.203661.
78. de Vos IJHM, Tao EY, Ong SLM, Goggi JL, Scerri T, Wilson GR, Low CGM, Wong ASW, Grussu D, Stegmann APA, van Geel M, Janssen R, Amor DJ, Bahlo M, Dunn NR, Carney TJ, Lockhart PJ, Coull BJ, van Steensel MAM. Functional analysis of a hypomorphic allele shows that MMP14 catalytic activity is the prime determinant of the Winchester syndrome phenotype. *Hum Mol Genet.* 2018; 27(16): 2775-2788. doi: 10.1093/hmg/ddy168.
79. Mattii M, Lovászi M, Garzorz N, Atenhan A, Quaranta M, Lauffer F, Konstantinow A, Küpper M, Zouboulis CC, Kemeny L, Eyerich K, Schmidt-Weber CB, Töröcsik D, Eyerich S. Sebocytes contribute to skin inflammation by promoting the differentiation of T helper 17 cells. *Br J Dermatol.* 2018; 178(3): 722-730. doi: 10.1111/bjd.15879.
80. Zouboulis CC. Endocrinology and immunology of acne: Two sides of the same coin. *Exp Dermatol.* 2020; 29(9): 840-859. doi: 10.1111/exd.14172.
81. Zouboulis CC. Further Evidence of Sebaceous Differentiation Uniqueness: Holocrine Secretion of Sebocytes Is a Multistep, Cell-Specific Lysosomal DNase2-Mediated Mode of Programmed Cell Death. *J Invest Dermatol.* 2017; 137(3): 537-539. doi: 10.1016/j.jid.2016.12.009.
82. N'Diaye A, Mijouin L, Hillion M, Diaz S, Konto-Ghiorghi Y, Percoco G, Chevalier S, Lefeuvre L, Harmer NJ, Lesouhaitier O, Feuilleley MG. Effect of Substance P in *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* Virulence: Implication for Skin Homeostasis. *Front Microbiol.* 2016; 7: 506. doi: 10.3389/fmicb.2016.00506.

83. Choudhary V, Griffith S, Chen X, Bollag WB. Pathogen-Associated Molecular Pattern-Induced TLR2 and TLR4 Activation Increases Keratinocyte Production of Inflammatory Mediators and is Inhibited by Phosphatidylglycerol. *Mol Pharmacol*. 2020; 97 (5): 324-335. doi: 10.1124/mol.119.118166.
84. Cui L, He CF, Fan LN, Jia Y. Application of lipidomics to reveal differences in facial skin surface lipids between males and females. *J Cosmet Dermatol*. 2018; 17(6): 1254-1261. doi: 10.1111/jocd.12474.
85. Davern J, O'Donnell AT. Stigma predicts health-related quality of life impairment, psychological distress, and somatic symptoms in acne sufferers. *PLoSOne*. 2018; 13 (9): e0205009. doi: 10.1371/journal.pone.0205009.
86. Liasides J, Apergi F. Predictors of QOL for adults with acne: The Contribution of perceived stigma. In Z. Bekirogullari, MY Minas (Eds.), *Cognitive - Social, and Behavioural Sciences – icCSBs 2015 January, vol 2. European Proceedings of Social and Behavioural Sciences*. 2015; 145-155. <https://doi.org/10.15405/epsbs.2015.01.17> Accessed July 24, 2020.
87. Sood S, Jafferany M, Vinaya Kumar S. Depression, psychiatric comorbidities, and psychosocial implications associated with acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol*. 2020; 19(12): 3177-3182. doi: 10.1111/jocd.13753.
88. Ashton R, Weinstein M. Acne Vulgaris in the Pediatric Patient. *Pediatr Rev*. 2019; 40(11): 577-589. doi: 10.1542/pir.2018-0137.
89. Chiang A, Hafeez F, Maibach H. In: Humbert P, Fanian F, Maibach HI, Agache P, (Eds). *Photography in Acne: Skin Metrics, Agache's Measuring the Skin*, Springer, 2017; 1425-1436.
90. Petukhova TA, Foolad N, Prakash N, Shi VY, Sharon VR, O'Brecht L, Ali IA, Feldstein S, Halls J, Wang Q, Li CS, Sivamani RK. Objective volumetric grading of postacne scarring. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75(1): 229-231. doi: 10.1016/j.jaad.2016.03.002.
91. Seite S, Khammari A, Benzaquen M, Moyal D, Dreno B. Development and accuracy of an artificial intelligence algorithm for acne grading from smartphone photographs. *Exp Dermatol*. 2019; 28(11): 1252-1257. doi: 10.1111/exd.14022.
92. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015; 8: 371-388. doi: 10.2147/CCID.S69135.
93. Conforti C, Agozzino M, Emendato G, Fai A, Fichera F, Marangi GF, Neagu N, Pellacani G, Persichetti P, Segreto F, Zalaudek I, Dianzani C. Acne and diet: a review. *Int J Dermatol*. 2022; 61(8): 930-934. doi: 10.1111/ijd.15862.
94. Melnik BC, John SM, Schmitz G. Milk is not just food but most likely a genetic transfection system activating mTORC1 signaling for postnatal growth. *Nutr J*. 2013; 25: 103.
95. Veraldi S, Benardon S, Diani M, Barbareschi M. Acneiform eruptions caused by vitamin B12: A report of five cases and review of the literature. *J Cosmet Dermatol*. 2018; 17(1): 112-115. doi: 10.1111/jocd.12360.
96. Martínez de Espronceda Ezquerro I, Oscoz Jaime S, Yanguas Bayona JI. Vitamin B12-induced acne. *Med Clin (Barc)*. 2018; 151(3): e15. doi: 10.1016/j.medcli.2018.01.002.

97. Kim H, Moon SY, Sohn MY, Lee WJ. Insulin-Like Growth Factor-1 Increases the Expression of Inflammatory Biomarkers and Sebum Production in Cultured Sebocytes. *Ann Dermatol.* 2017; 29(1): 20-25. doi: 10.5021/ad.2017.29.1.20.
98. Choi CW, Kim Y, Kim JE, Seo EY, Zouboulis CC, Kang JS, Youn SW, Chung JH. Enhancement of lipid content and inflammatory cytokine secretion in SZ95 sebocytes by palmitic acid suggests a potential link between free fatty acids and acne aggravation. *Exp Dermatol.* 2019; 28 (2) :207-210. doi: 10.1111/exd.13855.
99. Thiboutot DM, Dreno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI, Bettoli V, Casintahan F, Chow S, da Costa A, El Ouazzani T, Goh CL, Gollnick HPM, Gomez M, Hayashi N, Herane MI, Honeyman J, Kang S, Kemeny L, Kubba R, Lambert J, Layton AM, Leyden JJ, López-Estebarez JL, Noppakun N, Ochsendorf F, Oprica C, Orozco B, Perez M, Piquero-Martin J, See JA, Suh DH, Tan J, Lozada VT, Troielli P, Xiang LF. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78(2 Suppl 1): S1-S23.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.
100. Tan JKL, Stein Gold LF, Alexis AF, Harper JC. Current Concepts in Acne Pathogenesis: Pathways to Inflammation. *Semin Cutan Med Surg.* 2018; 37(3S): S60-S62. doi: 10.12788/j.sder.2018.024.
101. Leyden JJ, Sniukiene V, Berk DR, Kaoukhov A. Efficacy and Safety of Sarecycline, a Novel, Once-Daily, Narrow Spectrum Antibiotic for the Treatment of Moderate to Severe Facial Acne Vulgaris: Results of a Phase 2, Dose-Ranging Study. *J Drugs Dermatol.* 2018; 17(3): 333-338. PMID: 29537451.
102. Baldwin H, Blanco D, McKeever C, Paz N, Vasquez YN, Quiring J, Enloe C, De León E, Stasko N. Results of a Phase 2 Efficacy and Safety Study with SB204, an Investigational Topical Nitric Oxide-releasing Drug for the Treatment of Acne Vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016; 9(8): 12-18. PMID: 27672413;
103. Eichenfield LF, Gold LS, Nahm WK, Cook-Bolden FE, Pariser DM. Results of a Phase 2, Randomized, Vehicle-Controlled Study Evaluating the Efficacy, Tolerability, and Safety of Daily or Twice Daily SB204 for the Treatment of Acne Vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2016; 15(12): 1496-1502. PMID: 28095573.
104. Cengiz FP, Cevirgen Cemil B, Emiroglu N, Gulsel Bahali A, Onsun N. Acne located on the trunk, whey protein supplementation: Is there any association? *Health Promot Perspect.* 2017; 7(2): 106-108. doi: 10.15171/hpp.2017.19.
105. Tucker J, Fischer T, Upjohn L, Mazzera D, Kumar M. Unapproved Pharmaceutical Ingredients Included in Dietary Supplements Associated With US Food and Drug Administration Warnings. *JAMA Netw Open.* 2018; 1(6): e183337. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3337.
106. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 5754. doi: 10.1038/s41598-020-62715-3.
107. Juhl CR, Bergholdt HKM, Miller IM, Jemec GBE, Kanters JK, Ellervik C. Dairy Intake and Acne Vulgaris: A Systematic Review and Meta-Analysis of 78,529 Children, Adolescents, and Young Adults. *Nutrients.* 2018; 10 (8): 1049. doi: 10.3390/nu10081049.

108. Pontes TDC, Fernandes Filho GMC, Trindade AdSP, SobralFilho JF. Incidence of acne vulgaris in young adult users of protein-calorie supplements in the city of Joao Pessoa - PB. *An Bras Dermatol*. 2013; 88: 907-912. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132024.
109. Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther*. 2016; 7: 13-25. doi: 10.2147/AHMT.S55832.
110. Ismail NH, Manaf ZA, Azizan NZ. High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study. *BMC Dermatology*. 2012; 12 (1): 13. doi: 10.1186/1471-5945-12-13.
111. Adebamowo C, Spiegelman D, Danby F, Frazier A, Willett W, Holmes M. High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52: 207-14. doi: 10.1016/j.jaad.2004.08.007.
112. Park SY, Kwon HH, Min S, Yoon JY, Suh DH. Epidemiology and risk factors of childhood acne in Korea: a cross-sectional community based study. *Clin Exp Dermatol*. 2015; 40 (8) :844-850. doi: 10.1111/ced.12686.
113. Zhou M, Wang H, Yang M, He C, Yang M, Gao Y, Jia Y. Lipidomic analysis of facial skin surface lipids reveals an altered lipid profile in infant acne. *Br J Dermatol*. 2020; 182(3): 817-818. doi: 10.1111/bjd.18474.
114. Zhou M, Yang M, Zheng Y, Dong K, Song L, He C, Liu W, Wang Y, Jia Y. Skin surface lipidomics revealed the correlation between lipidomic profile and grade in adolescent acne. *J Cosmet Dermatol*. 2020; 19(12): 3349-3356. doi: 10.1111/jocd.13374.
115. Zhou M, Gan Y, He C, Chen Z, Jia Y. Lipidomics reveals skin surface lipid abnormality in acne in young men. *Br J Dermatol*. 2018; 179(3): 732-740. doi: 10.1111/bjd.16655.
116. Yang M, Zhou M, Wang H, Yang M, Gao Y, Jia Y. Lipidomics reveals the role of glycosphingolipids and phosphatidylethanolamine in infantile acne. *J Cosmet Dermatol*. 2021; 20(3): 947-954. doi: 10.1111/jocd.13823.
117. Camera E, Ludovici M, Tortorella S, Sinagra JL, Capitanio B, Goracci L, Picardo M. Use of lipidomics to investigate sebum dysfunction in juvenile acne. *J Lipid Res*. 2016; 57(6): 1051-1058. doi: 10.1194/jlr.M067942.
118. Buhl AL, Wenzel J. Interleukin-36 in Infectious and Inflammatory Skin Diseases. *Front Immunol*. 2019; 10: 1162. doi: 10.3389/fimmu.2019.01162.
119. Hou XX, Chen G, Hossini AM, Hu T, Wang L, Pan Z, Lu L, Cao K, Ma Y, Zouboulis CC, Xia L, Ju Q. Aryl Hydrocarbon Receptor Modulates the Expression of TNF- α and IL-8 in Human Sebocytes via the MyD88-p65NF- κ B/p38MAPK Signaling Pathways. *J Innate Immun*. 2019; 11(1): 41-51. doi: 10.1159/000491029.
120. Hu T, Wang D, Yu Q, Li L, Mo X, Pan Z, Zouboulis CC, Peng L, Xia L, Ju Q. Aryl hydrocarbon receptor negatively regulates lipid synthesis and involves in cell differentiation of SZ95 sebocytes in vitro. *Chem Biol Interact*. 2016; 258: 52-58. doi: 10.1016/j.cbi.2016.08.012.
121. Ganzetti G, Campanati A, Molinelli E, Offidani A. Biologic Therapy in Inflammatory and Immunomediated Skin Diseases: Safety Profile. *Curr Drug Saf*. 2016; 11(1): 12-21. doi: 10.2174/1574886310666151014121732.

122. Bock KW. Aryl hydrocarbon receptor (AHR)-mediated inflammation and resolution: Non-genomic and genomic signaling. *Biochem Pharmacol.* 2020; 182: 114220. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114220.
123. Di Caprio R, Balato A, Caiazza G, Lembo S, Raimondo A, Fabbrocini G, Monfrecola G. IL-36 cytokines are increased in acne and hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol Res.* 2017; 309 (8): 673-678. doi: 10.1007/s00403-017-1769-5.
124. Furue M, Takahara M, Nakahara T, Uchi H. Role of AhR/ARNT system in skin homeostasis. *Arch Dermatol Res.* 2014; 306 (9): 769-779. doi: 10.1007/s00403-014-1481-7.
125. Sanford JA, O'Neill AM, Zouboulis CC, Gallo RL. Short-Chain Fatty Acids from *Cutibacterium acnes* Activate Both a Canonical and Epigenetic Inflammatory Response in Human Sebocytes. *J Immunol.* 2019; 202(6): 1767-1776. doi: 10.4049/jimmunol.1800893.
126. Borrel V, Thomas P, Catovic C, Racine PJ, Konto-Ghiorghi Y, Lefevre L, Duclairoir-Poc C, Zouboulis CC, Feuilloley MGJ. Acne and Stress: Impact of Catecholamines on *Cutibacterium acnes*. *Front Med (Lausanne).* 2019; 6: 155. doi: 10.3389/fmed.2019.00155.
127. Awad SM, Tawfik YM, El-Mokhtar MA, El-Gazzar AF, Abdel Motaleb AA. Activation of Janus kinase signaling pathway in acne lesions. *Dermatol Ther.* 2021; 34(1): e14563. doi: 10.1111/dth.14563.
128. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12(1): 25-36. doi: 10.1038/nrrheum.2015.167.
129. Zouboulis CC, Dessinioti C, Tsatsou F, Gollnick HPM. Anti-acne drugs in phase 1 and 2 clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017; 26(7): 813-823. doi: 10.1080/13543784.2017.1337745.
130. Ibrahim MA, Mohammed SA, Elhabak DM. Role of KLF2: New insight in inflammatory acne pathogenesis. *J Cosmet Dermatol.* 2021; 20(3): 964-970. doi: 10.1111/jocd.13595.
131. Das M, Deb M, Laha D, Joseph M, Kanji S, Aggarwal R, Iwenofu OH, Pompili VJ, Jarjour W, Das H. Myeloid Krüppel-Like Factor 2 Critically Regulates K/BxN Serum-Induced Arthritis. *Cells.* 2019; 8(8): 908. doi: 10.3390/cells8080908.
132. Nayak L, Goduni L, Takami Y, Sharma N, Kapil P, Jain MK, Mahabeleshwar GH. Kruppel-like factor 2 is a transcriptional regulator of chronic and acute inflammation. *Am J Pathol.* 2013;182(5):1696-1704. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.01.029.
133. Saint-Jean M, Khammari A, Jasson F, Nguyen JM, Dreno B. Different cutaneous innate immunity profiles in acne patients with and without atrophic scars. *Eur J Dermatol.* 2016; 26(1): 68-74. doi: 10.1684/ejd.2015.2713.
134. Baldwin H, Tan J. Effects of Diet on Acne and Its Response to Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2021; 22(1): 55-65. doi: 10.1007/s40257-020-00542-y.
135. Holland DB, Jeremy AH, Roberts SG, Seukeran DC, Layton AM, Cunliffe WJ. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar. *Br J Dermatol.* 2004;150 (1): 72-81. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05749.x.

136. Dreno B. Bacteriological resistance in acne: A call to action. *Eur J Dermatol.* 2016; 26 (2): 127-132. doi: 10.1684/ejd.2015.2685.
137. Sardana K, Gupta T, Kumar B, Gautam HK, Garg VK. Cross-sectional Pilot Study of Antibiotic Resistance in Propionibacterium Acnes Strains in Indian Acne Patients Using 16S-RNA Polymerase Chain Reaction: A Comparison Among Treatment Modalities Including Antibiotics, Benzoyl Peroxide, and Isotretinoin. *Indian J Dermatol.* 2016; 61(1): 45-52. doi: 10.4103/0019-5154.174025.
138. Kurokawa I, Layton AM, Ogawa R. Updated Treatment for Acne: Targeted Therapy Based on Pathogenesis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021; 11(4) :1129-1139. doi: 10.1007/s13555-021-00552-6.
139. Nguyen AT, Kim KY. Inhibition of Proinflammatory Cytokines in *Cutibacterium acnes*-Induced Inflammation in HaCaT Cells by Using *Buddlejadavidii* Aqueous Extract. *Int J Inflam.* 2020; 2020: 8063289. doi: 10.1155/2020/8063289.
140. Gollnick HP, Dreno B. Pathophysiology and management of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29 Suppl 4:1-2. doi: 10.1111/jdv.13182.

