

dr n. med. Magdalena Kolanko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Śląska Wyższa Szkoła Medyczna w Katowicach  
Rektor ŚWSM w Katowicach: prof. dr hab. n. med. Jacek Starzewski

<sup>2</sup> CM Angelus Provita w Katowicach

## Etiopatogeneza łuszczycy

**Łuszczycą jest powszechnie występującą, przewlekłą chorobą zapalną, która dotyczy 2-3% dorosłej populacji oraz 0,5-1% populacji dziecięcej. Prowadzi do utrzymującego się stanu zapalnego skóry i przerostu naskórka, powodując zmiany, które najczęściej zlokalizowane są w obrębie skóry owłosionej głowy, na łokciach i kolanach, w obrębie pępka i w okolicy łędźwiowej.**

Charakterystyczne dla choroby są: przyspieszone, niepełne rogowacenie (parakeratoza), zaburzenia dotyczące syntezy DNA i aktywności mitotycznej, 8-krotne skrócenie czasu trwania cyklu komórkowego w naskórku oraz zwiększenie liczby keratynocytów (hiperkeratoza). Histopatologicznie w pełni rozwinięta blaszka łuszczycowa charakteryzuje się wydłużeniem soplí naskórkowych, ścięciem naskórka nad brodawkami skórnymi, znacznym lub całkowitym zanikiem warstwy ziarnistej, parakeratozą, a także nagromadzeniem neutrofilí (tworzących śródnaskórkowe mikroropnie Munro) i limfocytów. W obrębie zmian łuszczycowych stwierdza się także wzmożoną angiogenezę. Badania keratynocytów wykazują obniżoną ilość cAMP, wzrost poziomu leukotrienu B<sub>4</sub>, kwasu 12-hydroksyeikozatetraenowego, interleukiny 8, naskórkowego czynnika wzrostu (EGF) oraz transformowanego czynnika wzrostu TGF- $\alpha$ . Uważa się, że mogą one być odpowiedzialne za stymulację mitozy i podwyższenie wskaźnika mitotycznego. Znaczenie czynników komórkowych podkreśla obecność aktywnych limfocytów T w naciekach łuszczycowych

oraz skuteczność leków blokujących komórki T w terapii łuszczycy<sup>[1-3]</sup>.

W związku z częstotliwością występowania łuszczycy oraz jej dużym wpływem na obniżenie jakości życia pacjentów podejmowane są wciąż nowe badania, które mają na celu poszerzenie wiedzy na temat patogenezy tej choroby i poszukiwanie nowych rozwiązań terapeutycznych. Początkowo uważano, że choroba jest spowodowana pojawieniem się nieprawidłowych keratynocytów, wykazujących zmienioną ekspresję keratyny 16 (wpływających na przyspieszoną i niekontrolowaną proliferację naskórka). Aktualnie większość badaczy podziela pogląd, że łuszczycą należy do grupy chorób autoimmunologicznych, w której patogenezie znaczącą rolę odgrywają limfocyty T. Najnowsze badania koncentrują się na potwierdzeniu bliskiego związku pomiędzy mediatorami oraz komórkami układu odpornościowego a keratynocytami i komórkami endotelialnymi skóry w zapoczątkowaniu szlaku zmian zapalnych, które prowadzą do rozwoju zmian chorobowych<sup>[1,6]</sup>.

Mocnym dowodem na wiodącą rolę komórek układu immunologicznego w patogene-

niezależnie łuszczycy są opisane przypadki pojawienia się zmian skórnych u biorców szpiku (z przyczyn hematologicznych), gdy dawcą była osoba chorująca na łuszczycę. Opisano także przypadki zaniku zmian chorobowych u pacjentów z łuszczycą, którzy otrzymali szpik od osób z ujemnym wywiadem dotyczącym tej choroby. Kolejne obserwacje dotyczą pacjentów po przeszczepach, stosujących długotrwałe leki immunosupresyjne i równocześnie chorujących na łuszczycę. Wykazano stopniowy zanik zmian skórnych w trakcie prowadzonej terapii u tych pacjentów. Pozwoliły one na wprowadzenie do terapii ciężkich postaci łuszczycy dwóch skutecznych i powszechnie stosowanych leków – cyklosporyny i metotreksatu<sup>[6]</sup>.

Następnym dowodem na rolę komórek układu immunologicznego są: zwiększone ryzyko wystąpienia choroby związane z określonym typem układu HLA oraz obecność oligoklonalnych limfocytów T w blaszkach łuszczycowych i ich reaktywność przeciwko antygenom obecnym w skórze. Układ HLA-Cw6 na chromosomie 6 i wariant jego *locus* PSORI (MIM 177900) jest uważany za związany ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się choroby we wczesnym wieku. Rolę antygenów inicjujących reakcję komórek T przypuszczalnie mogą pełnić: keratyny, białka szoku cieplnego, przeciwbakteryjny peptyd LL37 oraz antygen melanocytarny ADAMTSL5. Wydaje się, że najważniejszą rolę autoantygeny może odgrywać właśnie ADAMTSL5. Jest on rozpoznawany przez specyficzne dla niego komórki T CD8+ u pacjentów z genotypem HLA-C\*06:02, a w przypadku stymulacji tych komórek dochodzi do zwiększonego wydzielania IL-17 w skórze<sup>[1,6]</sup>.

Polimorfizm pośród wielu genów odgrywających rolę w predyspozycji do rozwoju łuszczycy, takich jak IL23A, IL23R, STAT3, RUNX3 i TYK2, jest związany z nieprawidłową odpowiedzią mediowaną przez komórki Th17. Te komórki pełnią główną rolę w pa-

togenezie łuszczycy, a reaktywacja komórek pamięci Th17 prawdopodobnie odpowiada za przewlekły przebieg tej choroby. Najważniejszą cytokiną wydzielaną przez Th17 jest interleukina IL-17A, a odpowiedzialna za różnicowanie i aktywację tych komórek jest m.in. cytokina IL-23<sup>[1]</sup>. Drugą grupę cytokin biorących udział w rozwoju choroby stanowią cytokiny Th-1 zależne – TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  oraz IL-2. W badaniach surowicy pacjentów z łuszczycą potwierdzono także zwiększony poziom cytokin IL-23, IL-20 i IL-15<sup>[6]</sup>.

Powszechnie potwierdzona jest kluczowa rola czynnika martwicy nowotworów TNF- $\alpha$ , który jest wytwarzany przez komórki nacieku zapalnego, takie jak makrofagi, monocyty, keratynocyty, komórki Langerhansa, komórki dendrytyczne, mastocyty oraz aktywowane limfocyty T. To jedna z głównych cytokin prozapalnych, a w etiopatogenezie łuszczycy odpowiada m.in. za powstanie wczesnych zmian zapalnych i pobudzenie limfocytów Th1, wzmacnia proliferację i różnicowanie limfocytów B, stymuluje proliferację i cytotoxicność komórek NK, działa chemotaktycznie na monocyty i neutrofile, wzmacnia angiogenezę w skórze oraz aktywuje neutrofile. Ponadto indukuje uwalnianie cytokin, takich jak IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6, czynnik aktywujący płytki (PAF), IFN- $\beta$  oraz hamuje apoptozę keratynocytów. W wielu przeprowadzonych dotychczasowo badaniach wykazano korelację pomiędzy stężeniem TNF- $\alpha$  a aktywnością łuszczycy.

Innymi cytokinami prozapalnymi, które odgrywają znaczącą rolę w rozwoju zmian łuszczycowych, są:

- IL-23 i IL-12, produkowane przez komórki prezentujące antygen, takie jak komórki Langerhansa i makrofagi. Potwierdzono, że polimorfizm genów kodujących białka strukturalne IL-12 i IL-23 ma związek z pojawieniem się objawów klinicznych i przebiegiem łuszczycy. Obie cytokiny, za pośrednictwem podjednostki p40, mają powinowactwo do recepto-

ra przez błonowego IL-12Rβ1, który znajduje się na powierzchni limfocytów Th1 i komórek NK. IL-12 bezpośrednio wpływa na różnicowanie limfocytów T w kierunku Th1 oraz pobudza ich aktywność, co skutkuje zwiększonym wydzielaniem cytokin prozapalnych – INF-γ i TNF-α. IL-23 jest cytokiną zależną od IL-12 i działa podobnie do niej, wykazując jednak również specyficzne dla siebie cechy – stymuluje różnicowanie i proliferację komórek TH17, które wydzielają IL-17 i IL-22,

- IL-27 – u pacjentów z łuszczycą stwierdza się jej podwyższony poziom oraz dodatnią korelację z nasileniem procesu chorobowego i poziomem INF-γ. W biopsjach ze zmian łuszczycowych wykazano nagromadzenie komórek wydzielających IL-27, czego nie stwierdzono w biopsjach ze skóry zdrowej<sup>[7-10]</sup>.

Wskutek stale zwiększającej się wiedzy na temat czynników biorących udział w patogenezie łuszczycy, możliwe stało się opracowanie celowanej terapii. Aktualnie w leczeniu wykorzystywane są 3 inhibitory TNF-α (etanercept, infliksimab i adalimumab), inhibitor IL-12 i IL-23 (ustekinumab), a także, od niedawna, przeciwciało p/IL-17 (secukinumab). W III fazie badań klinicznych stosowane są kolejne substancje, takie jak: fragment przeciwciała monoklonalnego p/TNF-α (certolizumab pegol), inhibitor kinazy JAK-1/3 (tofacitinib) i przeciwciało monoklonalne p/IL-17 (ixekizumab). Najnowsze kierunki badań zajmują się wyjaśnieniem m.in. roli ekspresji różnych receptorów *Toll-like* (TLR) obecnych na keratynocytach. Do tej pory potwierdzono, że keratynocyty wydzielają INF-1 poprzez aktywację receptora TLR9, a antagoniści TLR7 i TLR8 wykazują potencjalne zastosowanie w leczeniu łuszczycy. Potwierdzono także, że keratynocyty, poprzez zwiększenie ilości receptora IL-36R,

aktywują oś IL-23/IL-12, co prowadzi do powstania łuszczycowego fenotypu z dominacją IL-17 i IL-22. Być może celowane leczenie przeciw receptorowi IL-36R będzie skuteczną opcją terapeutyczną, eliminującą skórą manifestację łuszczycy<sup>[6,11]</sup>.

Celowane leczenie biologiczne, wykorzystujące naszą aktualną wiedzę dotyczącą etiopatogenezy łuszczycy, całkowicie odmieniło schematy i efektywność terapii tego schorzenia. Niestety, pomimo tego że dla większości pacjentów stały się lekami znoszącymi całkowicie skórne objawy choroby, zdarzają się przypadki niewielkiej odpowiedzi klinicznej na terapię. Jest to związane zwykle z wytworzonymi przeciwciałami przeciwelektowymi. Dodatkowo, w związku z pojawiającymi się poważnymi niepożądanymi zdarzeniami, bardzo ważne jest oszacowanie bezpieczeństwa długoterminowego stosowania leków biologicznych, gdyż ilość dostępnych danych klinicznych jest wciąż niewystarczająca<sup>[12]</sup>.

#### Piśmiennictwo:

1. Eberle FC, Brück J, Holstein J, Hirahara K, Ghoreschi K. Recent advances in understanding psoriasis. *F1000Res*. 2016 Apr 28;5. pii: F1000 Faculty Rev-770. Published online 2016 Apr 28.
2. Braun-Falco G., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C. *Dermatologia*, Lublin: Czelej; 2002: t. I, str. 557-578.
3. Beek CH, van Reede EC. The nature and frequency of the histological changes found in psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res*. 1977; 257: 255-64.
4. Chowaniec O., Jabłońska S., Beutner EH, Proniewska M, Jarzabek-Chorzelska M, Rzeza G. Earliest clinical and histological changes in psoriasis. *Dermatologica* 1981; 163: 42-51.
5. Heidenreich R, Röcken M, Ghoreschi K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. *Int J Exp Pathol* 2009; 90: 232-48.
6. Coates LC, FitzGerald O, Helliwell PS, Paul C. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: Is all inflammation the same? *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Jun 2. pii: S0049-0172(16)30064-6.
7. Adamski Z, Deja M, Neneman A, Zawirska A. Biologiczne leczenie łuszczycy. *Dermatologica* 2008; 3: 15-23.
8. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445: 866-73.
9. Torti DC, Feldman SR. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 1059-68.
10. Salomon J, Szepietowski J. Ustekinumab w leczeniu łuszczycy. *Derm Klin* 2009; 11: 49-52.
11. Rahmani F, Rezaei N. Therapeutic targeting of Toll-like receptors: a review of Toll-like receptors and their signaling pathways in psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016 Dec;12(12):1289-1298.
12. Cline A, Hill D, Lewallen R, Feldman SR. Current status and future prospects for biologic treatments of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016 Dec;12(12):1273-1287.