

ANNA PITUCH-NOWOROLSKA

IMMUNOLOGICZNE CHOROBY SKÓRY

IMMUNOLOGICZNE CHOROBY SKÓRY

ANNA PITUCH-NOWOROLSKA

Wszelkie prawa zastrzeżone, zwłaszcza prawo do przedruku i tłumaczenia na inne języki. Żadna część tej książki nie może być w jakiegokolwiek formie publikowana bez uprzedniej pisemnej zgody Wydawnictwa.

Ze względu na stały postęp w naukach medycznych oraz odmienne nieraz opinie na temat leczenia i diagnozowania, jak również możliwość wystąpienia błędu, prosimy, aby w trakcie podejmowania decyzji uważnie oceniać zamieszczone w książce informacje, zwłaszcza dotyczące podawania leków nowych lub rzadko stosowanych. Radzimy zapoznać się również z informacjami producenta leku, opisywanych narzędzi i sprzętu. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości należy niezwłocznie zasięgnąć porady lekarskiej. Wydawnictwo nie ponosi odpowiedzialności za ewentualne błędne decyzje podejmowane przez Czytelników, które mogłyby wyniknąć z udzielanych w książce rad i wskazówek.

© Copyright by Edra Urban & Partner, Wrocław 2021.

Autorka:
prof. dr hab. n. med. Anna Pituch-Noworolska,
Uniwersytecki Szpital Dzieciocy w Krakowie, Oddział Immunologii

Prezes Zarządu: Giorgio Albonetti
Dyrektor wydawniczy: lek. med. Edyta Błażejewska
Redaktor prowadzący: Dorota Lis-Olszewska
Redaktor tekstu: Jolanta Kardela
Projekt okładki: Beata Poźniak
Opracowanie skorowidza: Zofia Szamrowicz

ISBN 978-83-66548-43-5

Edra Urban & Partner
ul. Kościuszki 29, 50-011 Wrocław
tel. +48 71 726 38 35
biuro@edraurban.pl

www.edraurban.pl

Łamanie i przygotowanie do druku: Andrzej Kuriata
Druk i oprawa: Zakład Poligraficzny Moś i Łuczak Sp. J.

SPIS TREŚCI

Skróty	ix
Przedmowa	xi

ROZDZIAŁ 1 Histologia skóry z uwzględnieniem zmian związanych z wiekiem 1

Warstwy skóry	2
Naskórek	2
Warstwa łącząca i skóra właściwa	3
Tkanka podskórna	3
Unerwienie i unaczynienie skóry	3
Przydatki skórne	4
Zmiany skóry związane z wiekiem	5
Skóra płodu, noworodka i dziecka	5
Skóra dojrzała	6
Starzenie się skóry – wewnętrzne czynniki starzenia	7
Zewnętrzne czynniki starzenia się skóry – promieniowanie	7
Zewnętrzne czynniki starzenia się skóry – środowisko, zanieczyszczenie, tryb życia	8
Szczególne cechy skóry starej	9
Wiotkość jako cecha skóry starej	10

ROZDZIAŁ 2 Układ immunologiczny skóry zdrowej 11

Komórki Langerhansa	12
Komórki dendrytyczne skóry (DC)	13
Komórki dendrytyczne w zapaleniu	16
Funkcja komórek obecnych w skórze	17
Komórki odporności wrodzonej	19
TLR receptory	19
Granulocyty	19
Monocyty i makrofagi	19
Mastocyty	20
Limfoidalne komórki odporności wrodzonej	21
Limfocyty T	21
Limfocyty T i subpopulacje	23
Limfocyty T regulatorowe	24
Limfocyty T pamięci	26

Limfocyty B	27
Komórki NK w skórze	28
Miejscowa produkcja cytokin	30
Unikalne cechy skóry	31
Gojenie ran skóry – rola granulocytów	32

ROZDZIAŁ 3 Skóra w schorzeniach o mechanizmach immunologicznych 35

Zespoły autozapalne	36
Patomechanizm	36
Choroba Leśniowskiego-Crohna	37
Reumatoidalne zapalenie stawów i choroba Still'a	39
Łuszczyca	41
Limfocyty T wspomagające (T <i>helper</i>) i cytotoksyczne (T <i>cytotoxic</i>) w łuszczycy	41
Limfocyty T TCR γ/δ	43
Przebieg łuszczycy i aktualne sposoby leczenia	47
Zespoły gorączkowe z objawami skórnymi	48
Schorzenia autoimmunizacyjne – patomechanizm i role autoprzeciwciał	50
Produkcja autoprzeciwciał	51
Cytokiny prozapalne i ich rola w procesie autozapalnym i autoimmunizacyjnym	52
Twardzina skórna i układowa	52
Wrodzony układ odporności w procesach włóknienia	52
Limfocyty T w procesach włóknienia	54
Rola limfocytów B w rozwoju procesu włóknienia w twardzinie	54
Rola autoprzeciwciał w patomechanizmie twardziny	56
Młodzieńcze postacie twardziny	57
Szczególne postacie twardziny skórnej	57
Choroba Shulmana	58
Toczeń rumieniowaty układowy i toczeń skórny	58

ROZDZIAŁ 4 Schorzenia skórne związane z mechanizmami immunologicznymi 61

Mastocytoza skórna	62
Atopowe zapalenie skóry	63
Nadwrażliwość kontaktowa	65
Nadwrażliwość na ukłucia komarów (HMB)	66
Mięczak zakaźny	67
Choroba Dühringa (<i>dermatitis herpetiformis</i>)	68
Choroby pęcherzowe	69
Pęcherzyca (pęcherzyca zwyczajna)	70
Pemfigoid pęcherzowy	71

Zespół hiper-IgE	72
Zaburzenia pigmentacji – bielactwo	74
Objawy skórne związane z zespołem zależnym od IgG4	77

ROZDZIAŁ 5 Zmiany skórne w pierwotnych niedoborach odporności 79

Zespół Wiskotta-Aldricha	80
Zespół Omenna i Comel-Nethertona	81
Kandidiaza skórno-śluzówkowa	82
Anhydrotyczna dysplazja ektodermalna	83
Defekty produkcji IFN γ i jego receptora	86
Defekt molekuł adhezyjnych – LAD-1, LAD-2	87
Wrodzona dyskeratoza (<i>Hoyeraal-Hreidarsson syndrome</i>)	87

ROZDZIAŁ 6 Leczenie zmian skórnych 89

Skóra jako cel działania leków	90
Nanotechnologie w terapii chorób skóry	90
Nanoemulsje	93
Liposomy	93
Transferosomy	93
Etosomy	94
Fytosomy	94
Leki przeciwzapalne i przeciwalergiczne	94
Leki immunosupresyjne	95
Leki biologiczne w leczeniu chorób skóry	97
Eliminacja TNF jako leczenie schorzeń skóry	97
Immunoglobuliny w leczeniu schorzeń skóry	101
Mezenchymalne komórki macierzyste	102
Inne leki	105
Literatura	109
Skorowidz	115

PRZEDMOWA

Pomysł napisania publikacji na temat immunologicznych mechanizmów odgrywających istotną rolę w schorzeniach skóry powstał w trakcie obserwacji zmian skórnych u dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności. Nasunęło się pytanie, czy zmiany skórne u tych pacjentów przebiegają inaczej ze względu na podstawowe schorzenie, jakim jest zaburzenie układu odporności. Odpowiedź wymagała opisu mechanizmów immunologicznych zaangażowanych w schorzenia skóry u osób bez niedoborów odporności i porównania ich z tymi, które występują u pacjentów obciążonych tymi schorzeniami. To był początek. W trakcie gromadzenia materiałów okazało się, że zagadnienie jest poważne, wiedza obszerna i stale uzupełniana nowymi doniesieniami. Jej znaczenie kliniczne jest istotne, bo stosowane w tych schorzeniach leczenie najczęściej jest kierowane na modyfikowanie

aktywności układu odporności, głównie hamowanie w sytuacji przewlekłych procesów zapalnych lub autoimmunizacyjnych.

Przedstawiam Państwu aktualny stan wiedzy na temat układu odporności w wybranych schorzeniach skóry, w których mechanizmy immunologiczne są podstawą patomechanizmu objawów i czynnikiem istotnym dla przebiegu klinicznego. Mam nadzieję, że ta wiedza będzie przydatna dla lekarzy dermatologów, immunologów, a także wszystkich innych osób zajmujących się skórą człowieka, np. kosmetologów, chirurgów dermatologicznych. Mam również nadzieję, że choć temat nie jest łatwy, to lektura tego podręcznika pozwoli na poszerzenie wiedzy, a także jej usystematyzowanie.

prof. Anna Pituch-Noworolska

Układ immunologiczny skóry zdrowej

Komórki Langerhansa

2

Komórki Langerhansa (LC) należą do rodziny komórek dendrytycznych, a tym samym do rodziny komórek rozpoznających antygen (APC), do której należą również monocyty i makrofagi. Komórki Langerhansa są zlokalizowane w warstwie naskórkowej, tworząc gęstą sieć „czuwających” komórek obronnych skóry. Zasadniczą rolą skóry jest ochrona przed niekorzystnymi wpływami środowiska, w tym zakażeniami bakteryjnymi, wirusowymi i grzybiczymi. Funkcja ochronna skóry jest związana zarówno z nieswoistym, jak i swoistym układem odporności, a komórki Langerhansa pełnią podwójną rolę zależnie od stopnia dojrzałości i funkcji. Zlokalizowane w naskórku sięgają swoimi wypustkami aż do powierzchni warstwy naskórkowej, oceniając środowisko. Zależnie od rodzaju sygnału pochodzącego od patogenu uruchamiają właściwą odpowiedź immunologiczną. W sytuacji bez sygnału „niebezpieczeństwo” (*danger*) LC selektywnie aktywują i wspomagają proliferację limfocytów T, regulatorowych komórek swoistego układu odporności. Natomiast jeśli składniki błony bakteryjnej patogenu zostają rozpoznane jako sygnał „niebezpieczeństwo”, LC uruchamiają natychmiastową odpowiedź wrodzonego układu odporności. Równoległe z przekazaniem sygnału aktywującego nieswoisty (wrodzony) układ odporności zostają aktywowane limfocyty T, co zapoczątkowuje swoistą odpowiedź na patogen. Funkcja LC jest modyfikowana wieloma czynnikami, w tym również sygnałami cytokinowymi wysyłanymi m.in. przez komórki naskórka – keratynocyty. Poza sygnałami przekazywanymi komórka–komórka istotny jest efekt wywierany przez cytokiny, np. TNF, który inicjuje i podtrzymuje stan zapalny w różnych schorzeniach skóry, może również stymulować LC i podtrzymywać ich stan aktywacji, zwiększając „wrażliwość” na patogeny. Aktywowane LC rozwijają charakterystyczny program transkrypcyjny prowadzący do produkcji mediatorów stanu zapalnego, łącznie z kontrolowanym niskim poziomem IL-1 β i IL-12p70. LC odgrywają istotną rolę w zapoczątkowaniu i podtrzymywaniu od-

powiedzi poprzez limfocyty T CD8. Migracja LC do wewnętrznej strefy przykorowej węzła chłonnego jest zasadnicza dla wykonania funkcji przekazania sygnału przez LC w kontekście determinant MHC klasy I limfocytom T CD8. Wykazano, że LC działają szybciej i bardziej selektywnie w porównaniu z DC w zakresie prezentacji antygenów wirusowych limfocytom CD8 produkującym IFN γ . Potwierdza to sugestie, że LC są pierwotnymi komórkami prezentującymi antygeny patogenów skóry, w tym również wirusowe. Zakażenia wirusami papilloma, herpes i HIV, wywołując silną cytotoksyczną odpowiedź komórkową, we wczesnej fazie zakażają LC, które przechodzą proces aktywacji. Wykazano, że wirus herpes (HSV), który zakaża głównie keratynocyty, powoduje, że podlegają one zwiększonej apoptozie. LC wychwytyują antygen z apoptotycznych keratynocytów i indukują silną odpowiedź anty-HSV (Clayton, Atmatzidis).

W atopowym zapaleniu skóry keratynocyty uwalniają m.in. czynnik podścieliska grasicy (TSLP – *thymic stromal lymphopoietin*), który „przetwarza” aktywność LC i ogranicza stymulację tylko do swoistej odpowiedzi immunologicznej, w przeciwieństwie do takich cytokin, jak TGF- β , który hamuje dojrzewanie LC i unieruchamia je w obrębie naskórka.

LC ze względu na ich morfologię zostały pierwotnie opisane jako komórki wywodzące się z tkanki nerwowej (Paul Langerhans w 1868 roku). Dziś wiadomo, że pierwsza grupa komórek Langerhansa pochodzących z CD16+ prekursorów mieloidalnych obecnych w woreczku żółtkowym (*yolk-sac*) wchodzi do skóry jeszcze przed rozpoczęciem procesu hematopoezy wątrobowej. Podczas embriogenezy prekursorzy LC pochodzące z prekursorów komórek mieloidalnych zostają zastąpione przez monocyty CD14+ pochodzenia wątrobowego. Ostatecznie populacja LC w znacznej większości pochodzi z monocytów, z niewielką pozostałością LC pochodzących z prekursorów mieloidalnych wczesnej fazy rozwoju płodowego. Podczas swojego rozwoju LC osiadają w naskórku i stopniowo wykazują ekspresję molekuł, m.in. CD45, Langerin/CD207, ATP-azy, a w cytopla-

zmie pojawiają się charakterystyczne ziarnistości Birbecka (Atmatzidis).

Wykazanie ścisłych kontaktów LC z układem immunologicznym, w tym limfocytami, zapoczątkowało dyskusję nad charakterystyką funkcjonalną tych komórek. Biorąc pod uwagę zdolności samoodtwarzania populacji, stałą lokalizację w naskórku przez całe życie osobnicze, należałoby myśleć o wyspecjalizowanej subpopulacji pokrewnej populacji makrofagów. Jednocześnie zdolności funkcjonalne tych komórek, ich migracja do węzłów chłonnych i prezentacja antygenów wyspecjalizowanym limfocytom T jest bardzo podobna do funkcji komórek dendrytycznych (Clayton). Ocena immunofenotypu zarówno LC, jak i DC oraz makrofagów pozwala na charakterystykę poszczególnych populacji komórek prezentujących antygen, a zlokalizowanych w skórze. W tab. 1 zestawiono poszczególne subpopulacje komórek prezentujących antygen. LC odtwarzają swoją populację w miejscu lokalizacji jako własną, typową dla danego organizmu. Po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych LC biorcy są podmieniane przez LC pochodzące od dawcy, prawdopodobnie dlatego, że LC biorcy są nieodwracalnie uszkodzone na skutek chemioterapii wykorzystywanej do leczenia nowotworu i przygotowawczej ablacji komórek szpikowych przed przeszczepieniem. Do pewnego stopnia LC są w stanie naprawić uszkodzenie DNA z wykorzystaniem inhibitora kinazy zależnej od cyklin (zob. ryc. 2, 3).

Komórki dendrytyczne skóry (DC)

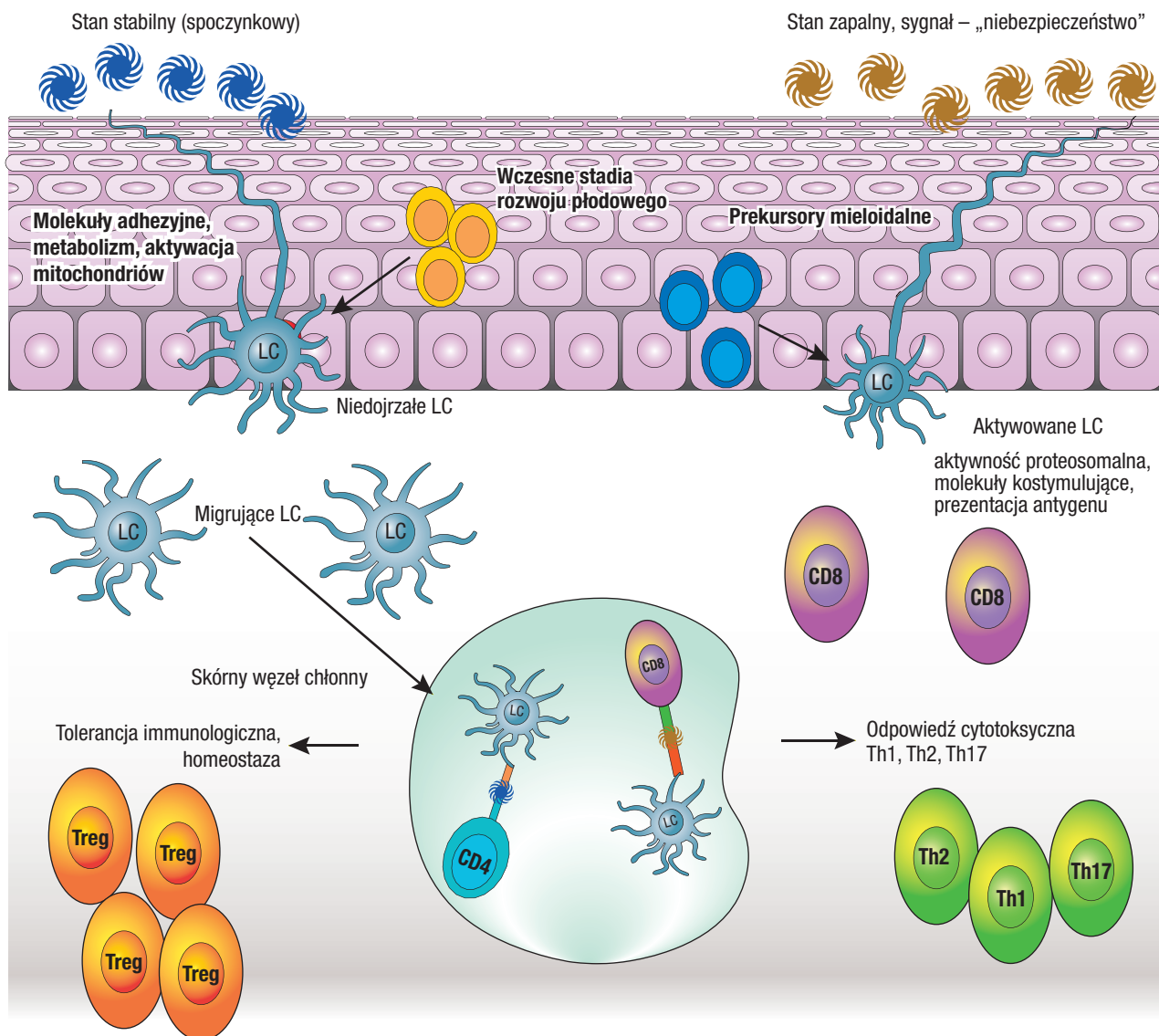
Komórki Langerhansa stanowią najbardziej powierzchniową linię obrony skóry, ponieważ zlokalizowane w naskórku dotykają powierzchni skóry. Skóra właściwa jest miejscem lokalizacji komórek dendrytycznych, które ze względu na różnice w fenotypie stanowią kilka subpopulacji: konwencjonalne komórki dendrytyczne – cDC dzielące się na podtypy cDC1 i cDC2, plazmacytoidalne komórki dendrytyczne – pDC, podwójnie ujemne komórki dendrytyczne – dnDC, komórki dendrytyczne pochodzenia monocytoidalnego – mo-DC

oraz komórki dendrytyczne stanu zapalnego – iDC.

Izolowane ze skóry, świeże, nie hodowane komórki dendrytyczne wykazują silną ekspresję HLA-DR i CD1a, nie mają ekspresji CD14, co pozwala odróżnić je od makrofagów. Słabą ekspresję CD14 obserwuje się na migrujących komórkach dendrytycznych, ale jest to niewielka subpopulacja wszystkich komórek dendrytycznych. Aktywne i migrujące komórki dendrytyczne skóry wykazują ekspresję CD83 i CMRF-44 (antygeny różnicowania i aktywacji) o różnym nasileniu. Migrujące komórki dendrytyczne charakteryzują się ekspresją CD83 i CD86 oraz wysoką ekspresją (*upregulation*) CMRF-44 i CD80. Na komórkach o wysokiej ekspresji HLA-DR ekspresja CD1a może być średnio nasiloną lub nieobecna. Ekspresja CMRF-44, CD83 i CD86 jest niezależna od braku lub obecnej ekspresji CD1a.

Subpopulacja cDC1 jest względnie niewielką populacją komórek, które wykazują ekspresję XCR1 (receptor dla chemokiny XCL1 obecnej na limfocytach T), XCLEC9A (receptor dla F-aktyny), CADM, TLR3, CD141 i czynnik transkrypcyjny IRF8. Do rozwoju komórki te wymagają obecności czynnika wzrostowego CDFLT3L oraz CSF28. Populacja cDC1 charakteryzuje się wysokim wskaźnikiem proliferacyjnym (*high turnover*) (Kashem). Mają one również zdolność migracji do najbliższych węzłów chłonnych i stanowią tam 20–40% populacji komórek dendrytycznych na stałe obecnych w węzle chłonnym (*node-resident cells*).

Populacją komórek dendrytycznych liczniejszą od cDC1 są komórki cDC2 charakteryzujące się ekspresją IRF4, CD11b oraz CD1c. Ich obecność stwierdza się w skórze i wśród komórek limfoidalnej i nielimfoidalnej tkanki podścieliska. W swoim fenotypie poza determinantami pozwalającymi na wyodrębnienie ich populacji wykazują obecność CX3CR1, SIRPα, CCR2 oraz CD11c, co powoduje, że są trudne do odróżnienia od populacji monocytów, które mają te same determinanty na powierzchni. To, co pozwala na jednoznaczne określenie tych komórek jako cDC2, to brak eks-



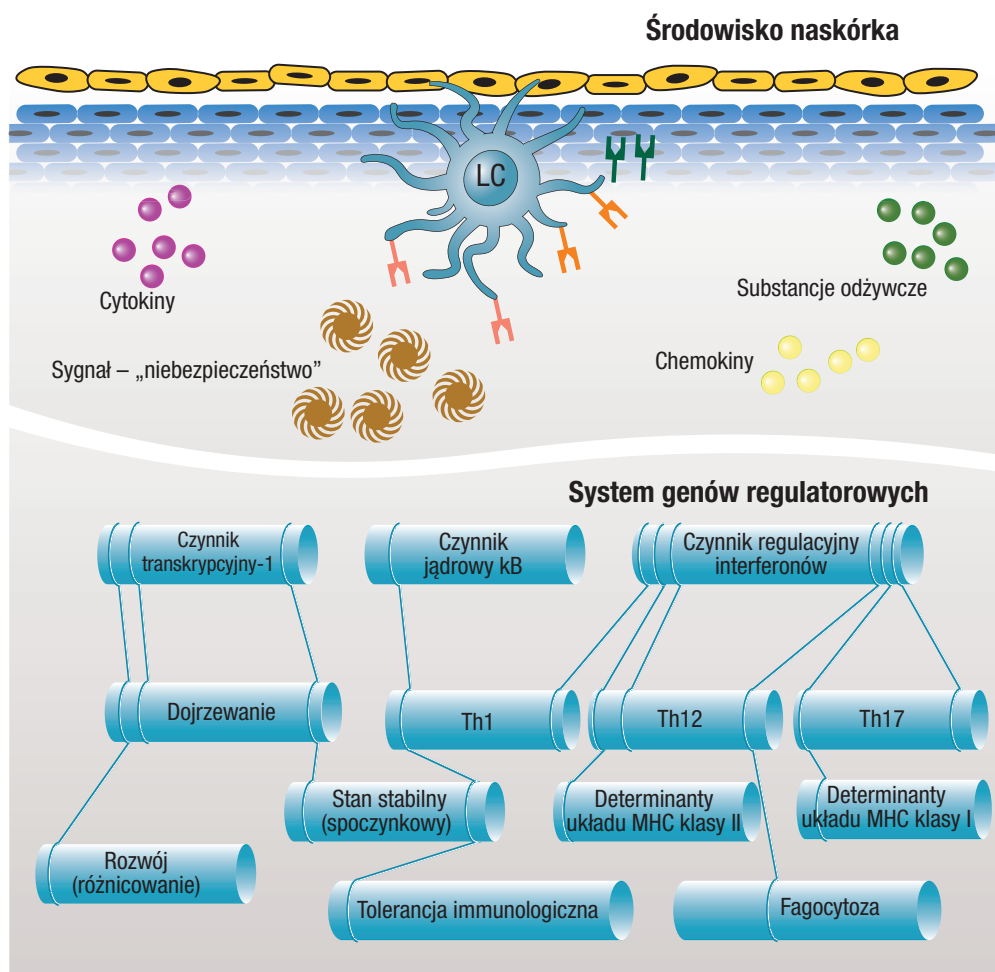
Ryc. 2 Różnicowanie komórek Langerhansa (LC) i ich rola w aktywacji komórek odporności swojej.

Komórki LC w rozwoju płodowym znajdują się w warstwie, która rozwinie się w skórę już od wczesnego stadium płodowego i te komórki odpowiadają za reakcję na patogen. W sytuacji ciężkiego zakażenia LC mogą powstawać z prekursorów mieloidalnych krążących we krwi. LC „spoczynkowe” (*in steady state*) wykazują wysoką ekspresję molekuł adhezyjnych oraz białek związanych z metabolizmem i aktywacją mitochondrialną. W trakcie migracji do lokalnego węzła chłonnego wzrasta ekspresja molekuł kostymulujących, aktywność proteosomalna i aktywność molekuł związanych z prezentacją antygeny. Zarówno LC spoczynkowe, jak i aktywowane migrują do węzła chłonnego, przekazując antygen. Stymulacja odpowiednich limfocytów oraz kombinacja przekazywanych sygnałów prowadzi do tolerancji lub aktywnej odpowiedzi na antygen prezentowany przez LC.

presji CD14. Dojrzewanie komórek o fenotypach cDC2 skóry i cDC2 rezydujących w ścisłym związku z tkanką limfoidalną (LT) wymaga obecności czynników wzrostowych FLT3L oraz CSF2 i ich receptorów. Ponadto ta populacja komórek dendrytycznych wykazuje koekspresję genów wspólnych z komórkami dendrytycznymi pochodzenia monocytoidalnego (mo-DC). Wskazuje to na niewy-

jaśnioną, jak dotąd, heterogenność populacji komórek dendrytycznych rozumianej całościowo. Komórki cDC2 mają zdolność migracji do węzłów chłonnych, ale lokalizują się głównie w rejonach przykorowych obwodowych oraz rejonach śródbłonka zatok limfatycznych.

Plazmacytoidalne komórki dendrytyczne (pDC) stanowią wyspecjalizowaną populację produkują-



Ryc. 3 Wpływ sieci genów regulatorowych na rozwój i różnicowanie LC. Komórki naskórka inicjują w LC program rozwoju i różnicowania. Jest to kontrolowane przez system genów regulatorowych (GRN).

cą interferon alfa ($IFN\alpha$). Ich morfologia jest plazmacytoidalna (stąd nazwa), a w immunofenotypie stwierdza się ekspresję CD4, CD123, HLA-DR, antygen komórek dendrytycznych typu 2 (BDCA-2 – *blood-derived dendritic cell antigen-2*) oraz endosomalną obecność *toll-like* receptorów typu 7 i typu 9 (TLR7, TLR9) (Saadeh). Wykazano, że pDC pochodzą z populacji prekursorowej obecnej w szpiku. Do listy czynników kontrolujących dojrzewanie i różnicowanie tych komórek należą m.in. E2-2, SPIB, IRF7 oraz IRF8 (Kashem). W związku z morfologią tych komórek, łączącą w sobie cechy limfocytu B i plazmacytów, powstaje pytanie, czy jest to związane ze wspólną ontogenezą limfocytów B i tych komórek dendrytycznych. Jak do tego nie zostało to wyjaśnione (Kashem). pDC są komórkami dendrytycznymi krążącymi we krwi

i wtórnie zasiedlającymi luźną tkankę limfoidalną (LT). W warunkach zapalenia znajduje się je w skórze, tkance łącznej i limfoidalnej różnych narządów. W związku z właściwościami pDC jako profesjonalnych komórek produkujących $IFN\alpha$ w odpowiedzi na obecność wirusowego DNA lub RNA ich zasadniczą rolą jest odporność przeciwwirusowa. Równocześnie pDC mają zdolność do internalizacji, przetworzenia i prezentacji antygenów komórkom swojej odpowiedzi immunologicznej zarówno limfocytom T CD8 poprzez molekuły MHC klasy I, jak i limfocytom T CD4 przez molekuły MHC klasy II (Saadeh). pDC pełnią podwójną rolę jako komórki nieswoistej, ale i swojej odpowiedzi immunologicznej. W sytuacji zmian zapalnych pDC migrują do miejsca uszkodzenia, pełnią swoją rolę komórek prezentujących anty-

gen. Ich los po migracji do tkanek, w których toczy się proces zapalny, nie jest znany (Kashem).

Monocytoidalne komórki dendrytyczne (mo-DC) różnią się od cDC2 wymaganiem sygnałowania poprzez CCR2 do rozwoju w obrębie skóry. W hodowli *in vitro* do różnicowania tej populacji DC konieczna jest obecność IRF4. Zdolność do migracji i aktywowania limfocytów przez komórki mo-DC jest słabsza w porównaniu z komórkami cDC2, aczkolwiek w odpowiedzi na bodziec zapalny mo-DC również potrafią reagować i odpowiadać zgodnie z ich potencjalnymi możliwościami.

Komórki dendrytyczne w zapaleniu

iDC stanowią populację przejściową, która pojawia się w odpowiedzi na bodziec zapalny i zanika

po ustąpieniu stanu zapalnego. Komórki iDC mają immunofenotyp zawierający markery typowe dla cDC2 i mo-DC. Przejściowy charakter i brak stałego immunofenotypu rodzą dwa problemy – trudność wyizolowania tej populacji od innych komórek dendrytycznych cDC i mo-DC oraz trudność badania zdolności mobilizacyjnej i funkcjonalnej tych komórek obecnych jedynie w okresie zakażenia. Podobnie jak inne komórki aktywowane przez sygnał zapalny, iDC wykazują ekspresję MHC klasy II oraz CD11c. Jeśli stymulacja jest związana z obecnością lipopolisacharydów, to na iDC pojawia się ekspresja Zbtb46, a migracja prowadzi do gromadzenia w węzle chłonnym. Wydaje się, że iDC pochodzą od monocytów ze względu na zależność od sygnału poprzez CCR2 (tab. 1).

Tabela 1

Charakterystyka ludzkich komórek prezentujących antygen (APC), zlokalizowanych w różnych warstwach skóry

Charakterystyka	LC	CD14+ DC cDC1	cDC1+ DC cDC2	pDC	CD14+
Lokalizacja	naskórek	skóra/węzeł chłonny/ krew			skóra
HLA-DR	+	+	+	+	+
CD11c	niska	niska	+	–	+
CD1a	++	–	+	–	–
CD14	–	–	–	–	+
CD1c (BDCA1)	+	–	+	–	–/+
CD303 (BDCA2)	–	–	–	+	–
CD304 (BDCA3)	–	+	+/-	+	–
CD141 (BDCA4)	–	++	–/+	–/+	–
XCR1	–	+	–	–	–
CD370 (CLEC9A)	–	–	–	–	–
CD207 (langerin)	++	–	–/+ (migrujące)	–	–
CD326 (EpCAM)	+	–	–	–	–
CD324 (E-cadherin)	+	–	–	–	–
CD11b	niska	–	+	–	+
CX3CR1	+	–	+	–	+
CD172 alfa (SIRP)	+	–	+	–	+

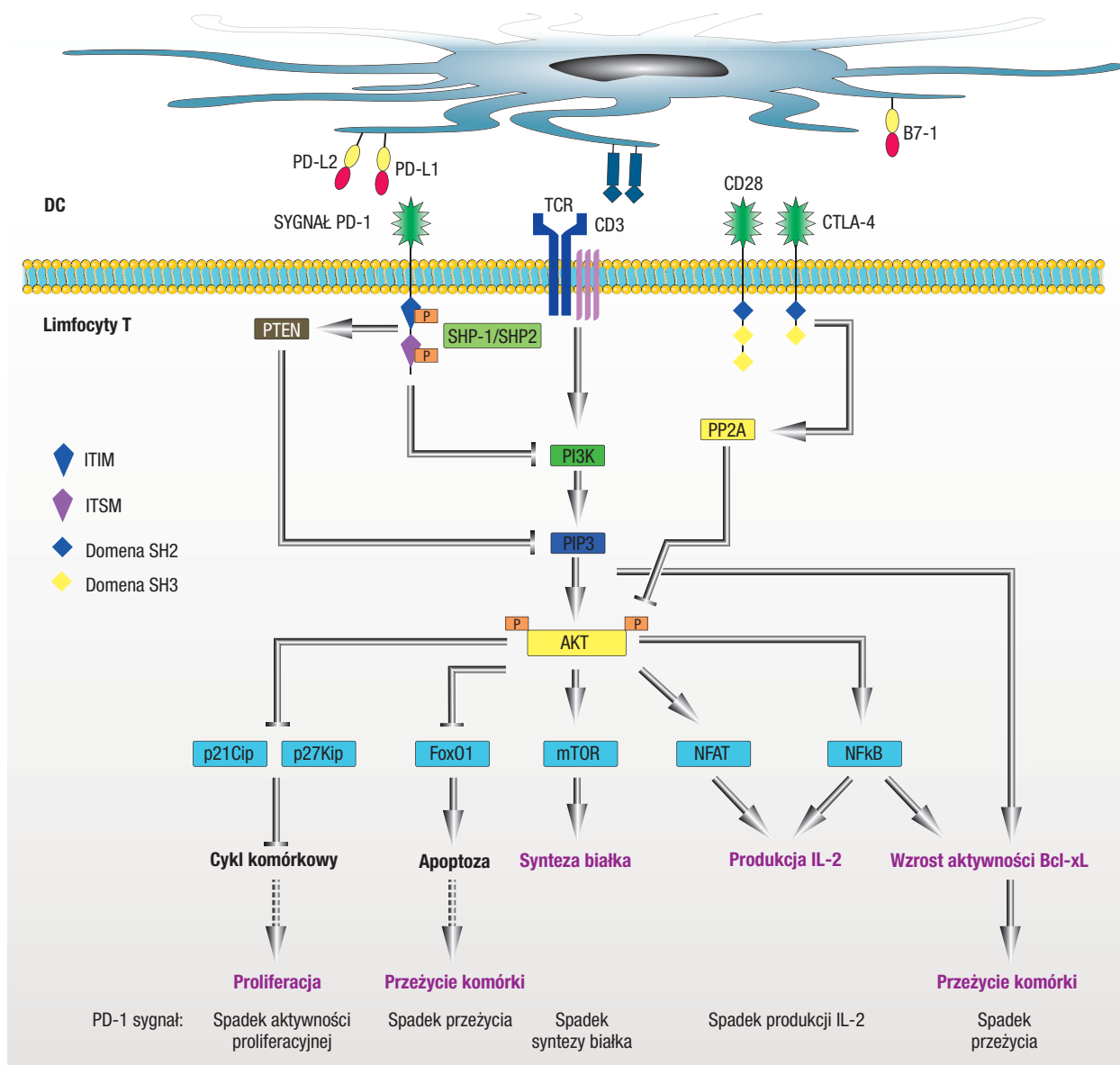
Skróty: LC – komórki Langerhansa, DC – komórki dendrytyczne, pDC – plazmacytoidalne komórki dendrytyczne, CD14+ – makrofagi CD14

Funkcja komórek obecnych w skórze

Migrujące komórki DC mają zasadnicze zadanie: przekazać sygnał do regionalnych węzłów chłonnych i aktywować naiwne (dziewicze) limfocyty T. DC przekazują trzy sygnały limfocytom T w czasie procedury aktywacji: aktywacja receptora limfocyty T (TCR), kostymulująca aktywacja i sygnał poprzez kombinację uwalnianych cytokin. Przekazywanie sygnałów jest modyfikowane przez czynniki środowiskowe, rodzaj bodźca stymulującego oraz czynniki aktywujące DC. Uważa się, że proces aktywacji DC i przekazywania sygnału jest fazowy: DC obecne w tkance są niedojrzałe z niską zdolnością do migracji i niskim poziomom czynników stymulujących – różnych molekuł, w tym cytokin. W obecności procesu zapalnego DC przechodzą proces dojrzewania, co powoduje, że wzrasta zdolność do migracji, wzrasta ekspresja molekuł kostymulujących, jak MHC klasy II, CD40, CD80, CD86 i CCR7, oraz pojawia się ekspresja CMRF-44 i CD83 (McLellan). Dojrzałe DC migrują łatwo do węzłów chłonnych, w których stymulują różne subpopulacje limfocytów T zależnie od profilu cytokin i aktywności molekuł kostymulujących (Kashem, McLellan).

Proces regulacji odpowiedzi limfocytów T na sygnał przekazywany przez komórki prezentujące antygen jest złożony, a podstawowy układ dwóch koniecznych sygnałów dziś zostaje uzupełniony o dodatkowe mechanizmy kontrolne i regulacyjne. Sygnał z kompleksu PD-1/PD-L1 ligandy przekazywany limfocytowi T wpływa na przesunięcie funkcji tych komórek w stronę aktywacji lub tolerancji. PD-1 jest już obecne na komórkach w trakcie rozwoju grasicznego, ponadto może być indukowane na innych komórkach hematopoetycznych już na obwodzie przez sygnał biegnący z receptora dla antygeny i receptorów dla cytokin. W grasicy jest obecne na prekursorach limfocytarnych podwójnie ujemnych CD4⁻CD8⁻, a następnie na wyselekcjonowanych limfocytach T o pojedynczych determinantach CD4⁺ lub CD8⁺. Jako indukowane, PD-1 jest obecne na komórkach NK, zwłaszcza NKT, limfocytach B, monocytach i niektórych DC aktywowanych. Wysoką ekspresję PD-1

stwierdza się na limfocytach T wyczerpanych, niefunkcjonujących w sytuacji np. przewlekłej infekcji wirusowej. Indukcja PD-1 na limfocytach T jest mediowana przez te cytokiny, które posiadają łańcuch γ – IL-2, IL-7, IL-15, natomiast IL-21 stymuluje PD-1 na limfocytach B, nie na limfocytach T. Obniżenie ekspresji PD-1 jest jednym z działań leków z grupy inhibitorów calcyneuryny, np. cyklosporyny A. Obecność ligandu PD-L1 jest częściej obserwowana aniżeli PD-L2, aczkolwiek siła wiązania (*affinity*) PD-L2 do PD-1 jest wyższa niż PD-L1. Ekspresja ligandów dla PD-1 jest regulowana m.in. przez stan zapalny. Stymulatorem są cytokiny prozapalne, takie jak IFN, TNF, które indukują obecność PD-L1 na limfocytach T, limfocytach B, komórkach nabłonka i śródbłonek. Reakcja PD-1/PD-L na powierzchni limfocytów T w trakcie aktywacji tej komórki i przekazywania sygnałów prowadzi do zahamowania proliferacji, produkcji cytokin, aktywowania funkcji cytolitycznej oraz przeżywania tych komórek (zob. ryc. 4). Oceniając efekt PD-1, można sądzić, że hamowanie produkcji i uwalniania cytokin jest silniej zaznaczone aniżeli blokowanie proliferacji, co więcej – sygnał poprzez CD28 czy IL-2 może znieść blokadę spowodowaną przez PD-1. PD-1 wpływa również na poszczególne elementy drogi sygnałowej przez hamowanie indukcji kinazy fosfatydylinozytolowej (PI3K) oraz obniżenie aktywacji AKT istotnej dla transportu glukozy i procesu glikolizy. Efekt PD-1 na aktywację AKT jest też wyjaśnieniem, dlaczego aktywność IL-2 może „uratować” limfocyty T spod hamowania przez PD-1. Interakcja PD-1/PD-L może również hamować różnicowanie dziewiczych limfocytów T do funkcjonalnie dojrzałych efektorowych limfocytów T. Ligandy zarówno PD-L1, jak i PD-L2 są obecne na DC, co oznacza, że ich interakcja z PD-1 ma znaczenie dla przekazywania sygnałów pomiędzy tymi dwoma komórkami. Szczególnie istotna jest interakcja DC i limfocytów Treg z udziałem kompleksu PD-1/PD-L. Wykazano, że ta interakcja jest dwukierunkowa, a iTreg obniżają ekspresję molekuł kostymulujących CD86 i CD80, co osłabia aktywność stymulującą komórek DC. Być może jest



Ryc. 4 Rola PD-1 w sygnałowaniu w obrębie limfocyty T i przekazywaniu sygnału z DC. Konsekwencją przekazywania sygnału z udziałem molekuly PD-1 jest hamowanie proliferacji limfocytów T, syntezy białka i produkcji oraz wydzielania IL-2, co skutkuje skróconym przeżyciem limfocytów T.

to jeden z mechanizmów supresyjnego działania iTreg (Francisco).

Prezentacja antygeny w sytuacji braku molekuł kostymulujących czy cytokin prowadzi do indukcji limfocytów T immunosupresyjnych lub tolerantnych. Ponadto wykazano, że FLT3L – zależne migrujące skórne DC – są konieczne do wywołania tolerancji. Tolerancja związana z DC nie jest jedynie wynikiem braku czynników stymulujących, ale jest aktywnym procesem medionym przez wiele me-

chanizmów, takich jak aktywacja adhezji DC medioną przez E-kadherynę. Poza indukcją tolerancji limfocytów T, komórki DC mają zdolność wpływania na limfocyty T regulatorowe poprzez produkcję odpowiedniego profilu cytokin i TGF- β oraz kwasu retinowego. Na limfocyty T regulatorowe wpływają również komórki Langerhansa, stymulując proliferację T regulatorowych (Treg) osiadłych w skórze. W obecności patogenu LC indukują głównie efektorowe limfocyty T pamięci (Kashem).

ANNA PITUCH-NOWOROLSKA

IMMUNOLOGICZNE CHOROBY SKÓRY

Pomysł napisania publikacji na temat immunologicznych mechanizmów odgrywających istotną rolę w schorzeniach skóry powstał w trakcie obserwacji zmian skórnych u dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności. Nasunęło się pytanie, czy zmiany skórne u tych pacjentów przebiegają inaczej ze względu na podstawowe schorzenie, jakim jest zaburzenie układu odporności. Odpowiedź wymagała opisu mechanizmów immunologicznych zaangażowanych w schorzenia skóry u osób bez niedoborów odporności i porównania ich z tymi, które występują u pacjentów obciążonych tymi schorzeniami. To był początek. W trakcie gromadzenia materiałów okazało się, że zagadnienie jest poważne, wiedza obszerna i stale uzupełniana nowymi doniesieniami. Jej znaczenie kliniczne jest istotne, bo stosowane w tych schorzeniach leczenie najczęściej jest kierowane na modyfikowanie aktywności układu odporno-

ści, głównie hamowanie w sytuacji przewlekłych procesów zapalnych lub autoimmunizacyjnych.

Przedstawiam Państwu aktualny stan wiedzy na temat układu odporności w wybranych schorzeniach skóry, w których mechanizmy immunologiczne są podstawą patomechanizmu objawów i czynnikiem istotnym dla przebiegu klinicznego.

Mam nadzieję, że ta wiedza będzie przydatna dla lekarzy dermatologów, immunologów, a także wszystkich innych osób zajmujących się skórą człowieka, np. kosmetologów, chirurgów dermatologicznych. Mam również nadzieję, że choć temat nie jest łatwy, to lektura tego podręcznika pozwoli na poszerzenie wiedzy, a także jej usystematyzowanie.

Przedmowa
prof. Anna Pituch-Noworolska