

## NOVÉ POZNATKY V PATOGENÉZE PSORIÁZY

ŠVECOVÁ D.

Genetická báza psoriasis vulgaris je všeobecne dobre známa. Niektorí pacienti so psoriatickým genotypom nikdy nemanifestujú ochorenie, u iných môže fenotypová expresia variovať od klinicky mierneho postihnutia až po rozsiahle kožné ochorenie s artritídou. Podľa vrcholu nástupu klinických prejavov ochorenia v závislosti od veku pacientov sa ochorenie delí na dva typy. Typ I má vrchol manifestácie medzi 16. až 22. rokom života so silným rodovým postihnutím a s vysokou incidenciou HLA markerov (85,3 %). Typ II s vrcholom manifestácie medzi 57. až 60. rokom života sa spája s minimálnym, resp. žiadnym rodovým postihnutím a nízkou incidenciou HLA-markerov (14,7 %). Špeciálne gény, ktoré by prenášali toto ochorenie, sa zatiaľ nepotvrdili. Manifestácia ochorenia závisí od spúšťačov klinického fenotypu. Známymi spúšťačmi vonkajšieho prostredia sú fyzikálne, chemické a UV poškodenie. Ochorenie môže byť spustené aj psychickým stresom. V tomto prípade majú dôležitú úlohu neuropeptidy, najmä substancia P, ktorá sa uvoľňuje extraneuronálne v koži, vyvoláva neurogénny zápal a aktivuje imunokompetentné bunky. Spúšťačmi ochorenia bývajú aj niektoré lieky, napríklad betablokátory, angiotenzín konvertujúce enzýmové inhibítory, antimalariká, lítium. Uvažuje sa aj o orálnych kontraceptívach a indometacine, ktoré sa však zatiaľ nepotvrdili príslušnými randomizovanými štúdiami. Častými spúšťačmi fenotypu psoriázy sú akútne vírusové infekcie, bakteriálne infekcie a HIV infekcia. Pri bakteriálnych infekciách majú dôležitú úlohu superantigény, ktoré najvyššie tvoria streptokoky, menej stafylokoky a môžu ich tvoriť aj kvasinkovité mikroorganizmy, ako je *Candida albicans*. Superantigény spôsobujú výraznú expanziu T-buniek s expresiou špecifického receptora TCR V $\beta$ 2+. Superantigén stimuluje T-bunky vždy cez V $\beta$  receptor, a preto indukuje expanziu subsetov CD4+ a CD8+ T-buniek. Keratinocyty sa môžu uplatniť ako neprofesionálne APC (antigén prezentujúce bunky), ktoré predkladajú superantigén T-bunkám.

Ktorá bunka je terčom primárneho defektu u psoriázy, nie je dodnes jasné. Existuje niekoľko teórií, ktoré vysvetľujú vzťah medzi aktiváciou epidermálnych keratinocytov a aktiváciou imunitných buniek. Dnes sa považuje psoriáza za T-bunkami sprostredkované zápalové ochorenie predovšetkým kože. Primárnu úlohu T-buniek potvrdzuje viacero faktov. Je to jednak účinná imunosupresívna liečba cyklosporínom A a FK 506, ktoré inhibujú aktiváciu T-buniek. Psoriáza môže byť spustená po transplantácii kostnej drene od donora psoriatika, a naopak dochádza k „vyčisteniu“ kožných psoriatických lézií po transplantácii kostnej drene od zdravého jedinca, pravdepodobne elimináciou choroby udržiavajúcich imunocytov z cirkulácie. Názor podporuje aj pozitívny účinok anti CD4+ protilátok. K zhoršeniu ochorenia gdochádza po aplikácii IL-2 a INF-gama. Zápalový infiltrát pozostáva prevažne z pomocných T-buniek (s povrchovým antigénom CD4+), ktoré funkčne patria k TH1 subsetu, pretože produkujú IL-2, INF-gama, TNF-alfa, GM-DSF, IL-3, ale netvorí alebo veľmi málo tvoria IL-4 a IL-10. Pri progresii ochorenia sa v zápalovom infiltráte nachádzajú v prevahe CD4+ bunky, kým CD8+ bunky sú v prevahe pri hojení procesu, pretože cytokíny, ktoré sekretujú, sa podieľajú na ukončení chorobného procesu. Aktivované T-bunky produkujú a uvoľňujú predovšetkým IL-2, ale

tiež IL-6 a IL-8. Rôzne stimuly môžu byť spúšťačom zápalovej odpovede. T-bunkám predkladajú antigén jednak profesionálne APC, napr. Langerhansove bunky, ale aj neprofesionálne APC, napr. keratinocyty. Po tomto akte v priebehu niekoľkých hodín dochádza k migrácii T-buniek k epidermálnemu povrchu a do folikulárneho epitelu. T-bunky sa dostávajú do priamej väzby ku keratinocytom a sú zodpovedné za ich aktiváciu indukciou TNF-alfa. Zároveň dochádza k stimulácii priliehajúceho endotelia, na ktorom sa exprimujú adhezívne molekuly (napr. ICAM-1), nevyhnutné na zhlukovanie cirkulujúcich zápalových buniek. Infiltrácia aktivovanými T-bunkami predchádza erupciu psoriatických kožných lézií a pokles hustoty zápalového infiltrátu je citlivým indikátorom rezolúcie ochorenia. V interakcii keratinocytov a T-buniek má dôležitú úlohu IFN-gama. Pri psoriáze je nedostatočná expresia IFN-gama doluregulujúcich faktorov (IL-4, IL-10) a zvýšená expresia IFN-gama indukujúcich faktorov (IL-2, IL-12). Preto nemôžu T-bunky a keratinocyty prerušiť samoudržiavací hyperkeratotický proces, a preto sa psoriáza považuje za imunodysregulačný proces. INF-gama vyvolávaný T-bunkami indukuje na keratinocytoch expresiu intercelulárnej adhezívnej molekuly (ICAM-1) a antigénov MHC triedy II, čo uľahčuje adhéziu T-buniek a umožňuje antigénovú prezentáciu. Aktivované keratinocyty syntetizujú a secerujú interleukíny, najmä IL-8, kolónie stimulujúce faktory, tumornekrotizujúce faktory, rastové a transformujúce faktory. Rozvoj zápalového infiltrátu si vyžaduje zhlukovanie zápalových buniek, najmä leukocytov z periférnej vaskulatúry. Tento proces rozvíja sériu vysoko špecifických interakcií medzi leukocytmi a endotelovými bunkami, čo je regulované expresiou buniek adhezívnych molekúl. Endotelové bunky sú kritickými elementmi v rozvoji všetkých typov kutánneho zápalu. Syntetizujú a secerujú prozápalové cytokíny IL-1, IL-6, IL-8, M-CSF, GM-CSF, GRO-alfa, MCP-1. Presné pricestovanie do miesta zápalu je sprostredkované interakciou medzi zápalovými bunkami a endotelovými bunkami prostredníctvom adhezívnych molekúl ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, ktoré sú exprimované na povrchu endotelových buniek a viažu sa so zápalovými bunkami, napr. T-bunkami prostredníctvom opozičných integrínových receptorov LFA-1, VLA-1. V psoriatickom endoteliu sú vysoko exprimované ICAM-1 a VCAM-1. Kľúčovú úlohu v patogenéze psoriázy má IL-8, ktorý spoločne s INF-gama pôsobí mitogénne na keratinocyty a spúšťa ich hyperproliferáciu a aktiváciu neutrofilných leukocytov aj zápalovú reakciu. V psoriatickej lezionálnej koži je viac ako 100-násobne zvýšená expresia aktívneho IL-8. Jeho najdôležitejším zdrojom sú pravdepodobne keratinocyty, no tvoria ho aj endotelové bunky, T-bunky, polymorfonukleárne leukocyty, fibroblasty, Langerhansove bunky, makrofágy. Biologická aktivita IL-8 je veľmi široká. Pri psoriáze podmieňuje aktiváciu endotelu, čo podporuje neovaskularizáciu, aktivuje chemotaxiu polymorfonukleárných leukocytov aj chemotaxiu T-buniek a aktivuje keratinocyty, ktoré pod jeho vplyvom proliferujú a exprimujú antigény HLA-DR, čo vplyva na epidermálnu hyperproliferáciu. Odhalenie patogenetických súvislostí psoriázy odкрýva nové perspektívne možnosti liečby toho ochorenia.