

DATE DESPRE ROLUL ANGIOGENEZEI ÎN PATOGENIA PSORIAZISULUI

C. SOLOVAN*

Timișoara

Rezumat

Psoriazisul este o boală inflamatorie cronică caracterizată de proliferarea proeminentă epidermică. Din perspectivă clinică, angiogeneza este o componentă importantă în leziunile plăcii psoriazice, eritematoase, expuse la tendințe de sângerare după îndepărtarea superficială a scuamei.

Keratinocitele sunt importante „conspiratoare” cu celulele T și celulele dendritice și pot chiar funcționa ca celule prezentatoare de antigen.

Două din cele mai importante citokine din placa psoriazică, sunt gama-interferonul și TNF- α ; aceste citokine pot influența keratinocitele să producă alte citokine cu activitate angiogenetică: TGF- α , VEGF, IL-8 și TNF- α . Pe lângă aceste citokine proangiogenice, keratinocitele psoriazice produc molecule angioinhibitorii numite trombospondine.

Urmărind profilul net proangiogenic al citokinelor este clar că, keratinocitele activate de celulele T pot promova proliferarea vasculară în zonele plăcii psoriazice marcate.

S-a demonstrat că hipoxia există și în tegumentul normal. Adaptările hipoxice sunt conferite prin factorii de transcripție induși de hipoxie (HIFs).

S-a demonstrat că izoformele HIF oxigen-dependente, cele mai importante, sunt puternic exprimate în tegumentul psoriazic: HIF-1 α în special în epiderm, unde este colocalizat cu VEGF mRNA; HIF-2 α în special în derm și asociat cu Flt-1 mRNA.

O altă explicație atractivă pentru activarea HIF în psoriazis, este psoriazinul, o proteină calciu-dependență exprimată în mod normal în tegument și a cărei expresie este marcată în psoriazis, și în numeroase tumori, ca și carcinomul intraductal mamar.

Psoriazinul poate astfel forma o punte între mecanismele imunologice și conceptul angiogenezei din fiziopatologia psoriazisului.

Cuvinte cheie: angiogeneză, factori de creștere, epidermopoeză, citokine, hipoxia.

Summary

Angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor (VEGF) plays an important role in psoriasis. Hypoxic adaptation is conferred through hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). VEGF and its receptor Flt-1 are HIF target genes. Growth factors and inflammatory cytokines activate the phosphoinositol-3 kinase pathway, and via activated protein kinase B (phospho-Akt) augment HIF activity. Here, we demonstrate that the major oxygen-dependent HIF isoforms are strongly upregulated in psoriatic skin: HIF-1 α mainly in the epidermis, in an expression pattern similar to VEGF mRNA; HIF-2 α in both the epidermis and in capillary endothelial cells of the dermis. In contrast, normal human skin shows low expression of HIF- α proteins, with the exception of hair follicles, and glands, which strongly express HIF-1 α . In normal human skin, phospho-Akt appeared in the basal epidermal layer, in hair follicles, and in dermal glands. In contrast, in psoriasis, phospho-Akt expression was low in the epidermis, but markedly enhanced in the dermal capillaries and in surrounding interstitial/inflammatory cells. Our data suggest that hypoxia initiates a potentially self-perpetuating cycle involving HIF, VEGF, and Akt activation, which could drive physiologic growth of hair follicles and skin glands.

Furthermore, such a cycle may exist in psoriasis in dermal capillaries and contribute to disease progression.

Key words: angiogenesis, growth factors, epidermopoesis, cytokine, hypoxia.

DermatoVenerol. (Buc.), 52: 177-181

* Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Dermatologie, Timișoara.

Introducere

Psoriazisul este o afecțiune cronică care afectează 3-4% din populație, cu efecte majore asupra calității vieții. Pacienții cu psoriazis au o reducere a calității vieții (QoL) ca pacienții cu cancer, diabet sau depresii.

La 1/4-1/3 dintre pacienți se asociază artrita psoriazică; o majoritate dintre pacienți au comorbidități majore asociate: afecțiuni cardiovasculare (hipertensiune, cardiopatie ischemică - terapiile biologice cu anti-TNF alfa previn cu 50% accidentele ischemice miocardice), diabet zaharat sau sindromul dismetabolic (dislipidemii, hiperuricemii, test de toleranță la glucoză modificat).

Psoriazisul este o boală inflamatorie cronică, cu patogenie autoimun, caracterizată de proliferare epidermică, dar definiția nu este încă completă.

Clinic psoriazisul se manifestă prin plăci eritemato-scuamoase pe corp. Eritemul este expresia inflamației determinate autoimun (după unii autori) fără însă a se cunoaște autoantigenul, cel puțin până la ora actuală.

Eritemul, eritrodermiile sunt obișnuit însoțite sau urmate de descuamări, eliminare de scuame. Există o unitate dermo-epidermică prin care un epiderm hiperproliferativ atrage ca o necesitate un derm cu o hipervascularizație, neoangiogeneza crescută (prin deschiderea unor noi șunturi arterio-venoase sau chiar neoangiogeneza) tot așa cum o hipervascularizație (eritem) determină o hiperproliferare.

Fluxul sanguin determinat prin laser-Doppler-flowmetrie în jurul plăcii psoriatică este de 4 ori mai mare decât în placă [1]. S-a evidențiat faptul că structura vascularizației este deviată către o structură de tip venos/venular cu spații mai mari interendoteliale; în urma ameliorării clinice doar în cazul tratamentului cu PUVA se demonstrează o normalizare a microvascularizației către structura arteriolă-rețea capilară-venulă, în echilibru așa cum se regăsește în tegumentul normal.

Cercetătorii americani au observat în cursul tratamentului cu antiangiogenice (pentru diverse neoplazii ca parte a strategiei terapeutice anticanceroase) cu inhibitor de VEGF-receptor-tirozinkinaza că leziunile psoriatică asociate s-au ameliorat [2].

Cu ocazia ultimului Congres Mondial de Dermatologie, Buenos Aires, Argentina, 2007, Griffith et al. au subliniat că aspectele și implicația angiogenezei în patogenia psoriazisului au fost subestimate.

Caracterizarea angiogenezei dependentă de limfocite

Din perspectiva clinică, angiogeneza este o componentă importantă în leziunile plăcii psoriazice acute sau cronice, eritematoase, expuse la tendințe de sângerare după îndepărtarea superficială a scuamei (clasicul semn **Auspitz**).

Tratamentul cu PUVA versus methotrexat, corticosteroizi produc ameliorare clinică dar ultimele două nu au efect de normalizare a angiogenezei.

Din punct de vedere histologic sunt prezente numeroase anomalii vasculare microscopice. Extinderea structurală a capilarelor, și activarea distinctivă a fenotipului celulelor endoteliale lezionale sunt nu numai semne de boală, clinice și patologice, dar joacă și un rol principal în patogeneza psoriazisului [3].

Investigații precedente au observat că celulele mononucleare din sângele periferic al pacienților cu psoriazis, sau serul acestora, poate induce angiogeneza. Cu toate acestea tipul exact de celule sau molecule responsabile pentru răspunsul angiogenic nu au fost suficient descrise.

Când zonele de tegument prepsoriatică marcate, sunt injectate cu ser, vascularizația dermului uman, conține vase de sânge relativ discrete.

Dar în mai puțin de 2 săptămâni după injectarea de imunocite activate, dermul uman conține numeroase vase de sânge reprezentând o reacție angiogenică în țesut [3].

Într-o mulțime de zone injectate placa psoriatică este întotdeauna acompaniată de o reacție proeminentă de angiogeneza în țesut.

Apar numeroase modificări în vasele de sânge, din placa psoriazică cronică, bine stabilite: dilatația patului capilar, creșterea permeabilității capilare, proliferare intensă a celulelor endoteliale, și formarea de anse capilare tortuoase, ce duc la creșterea fluxului de sânge în tegument. Recent, au fost făcute încercări pentru

a defini rețeaua de citokine din psoriazis și de a identifica citokinele răspunzătoare de angiogeneză cât și de inhibarea acestora, care ar putea contribui la modificările vasculare prezente în placa psoriazică.

Citokine inflamatorii (TNF-alfa) sau factori de creștere keratinocitari (TGF-alfa) singure nu induc fenotipul complet al plăcii psoriazice, fapt demonstrat de variate modele pe șoareci transgenici (revizuit, Xia et al., 2003).

Folosind un nou model de șoarece numit SCID (crearea himerică de tegument uman pe un model animal), s-a stabilit că imunocitele activate sunt responsabile de producerea hiperplaziei keratinocitelor, cu apariția unui epiderm gros cu alterarea acestuia și producerea, de, scuame.

Pe lângă activarea celulelor T și a celor natural killer, implicate în provocarea rapidă și substanțială a hiperplaziei keratinocitelor, pe porțiunile marcate de tegument, injectate inițial cu imunocite activate, s-a constatat formarea rapidă de noi vase de sânge (proces de neoangiogeneză).

Șoareci transgenici, ce prezintă o creștere a VEGF-ului cutanat este singurul model animal capabil să reproducă fenotipul complet psoriatic (Xiu et al., 2003).

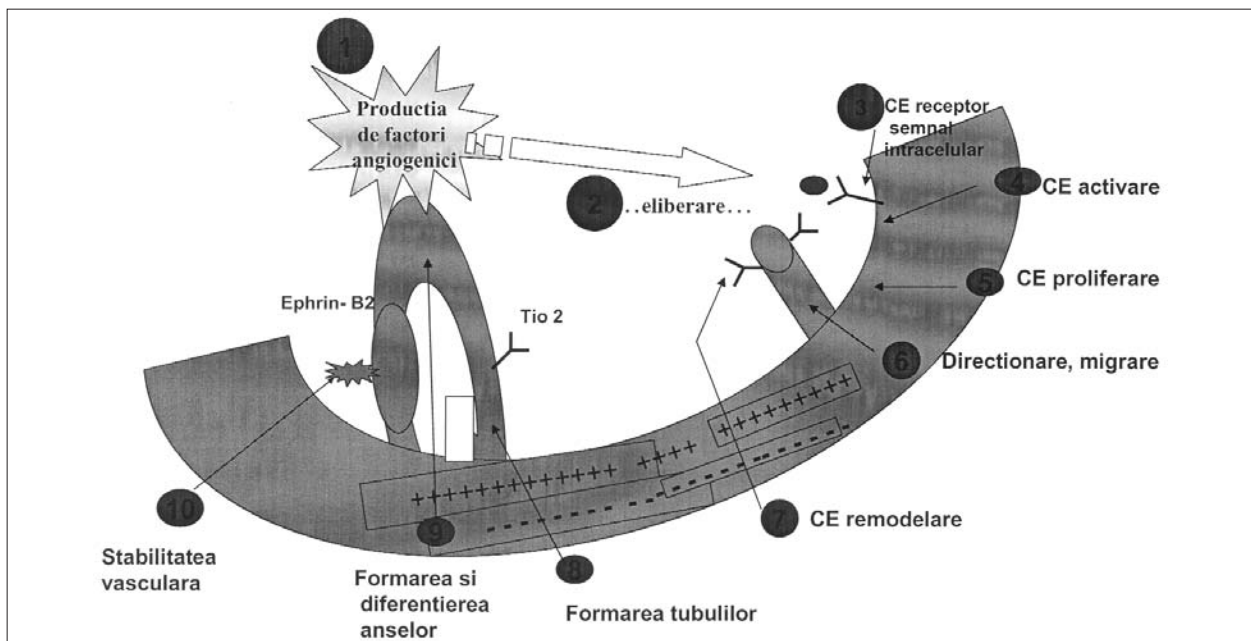
Dirijarea de scurtă durată de VEGF către piele nu produce leziuni psoriatică (Sundberg et al., 2001). Datele sugerează că activarea de lungă durată a VEGF este necesară și suficientă pentru a induce psoriazisul.

VEGF circulant crescut, determinat de un polimorfism genetic distinct (Young et al., 2004) ar sugera o „constituție angiogenică”, ce ar determina o susceptibilitate pentru psoriazis.

Descrierea fenotipului celulelor endoteliale activate în placa psoriazică cronică

Pentru a descrie fenotipul celulelor endoteliale activate, investigatorii au folosit colorații imunohistochimice, și au comparat antigenele variate exprimate de către celulele endoteliale ale tegumentului normal, obținut de la indivizi sănătoși (NN), cu mostre de tegument care erau fără simptomatologie clinică, obținute de la pacienții cu psoriazis cu alte manifestări decât cele tegumentare (PN), și de asemenea cu placă psoriazică cronică (PP), [5, 6].

Deoarece acest proces de angiogeneză, prin care celulele endoteliale tinere „înmuguresc” și se extind către părți vasculare lungi, implică interacțiuni cu proteinele matricei celulare, mai multe întregine au fost studiate (Schema 1).



Schema 1. Etapele precizate în cascada angiogenezei

Integrinele sunt molecule de suprafață ale celulei care joacă un rol în angiogeneză, pentru că mediază interacțiunile matrice-celulă și demarează semnalul intracelular producând activarea celulelor endoteliale și proliferare.

În tegumentul NN și în cel PN s-au evidențiat expresii scăzute până la absențe ale integrinelor $\alpha\beta3$, dar în placa psoriazică au fost exprimări difuze și puternice ale acestora.

Există o expresie scăzută a integrinelor $\alpha\beta4$, în placa psoriazică, în comparație cu PN cu alte manifestări decât cele tegumentare. Alte antigene de suprafață exprimate de celulele endoteliale în NN și în PN includ: ELAM-1, ICAM-1, VCAM-1 și antigene MS-1 [6, 7].

Citokinele induc angiogeneza, definindu-se două căi diferite de producere a angiogenezei, prin exprimarea integrinelor $\alpha\beta3$ versus celor $\alpha\beta5$ în celulele endoteliale.

Angiogeneza $\alpha\beta3$ -dependentă, observată într-un grup de șase biopsii, a fost indusă de către bFGF (factorul basic de creștere a fibroblaștilor) sau TNF- α (factorul de necroză tumorală alfa), iar angiogeneza dependentă de $\alpha\beta5$ a fost declanșată fie de VEGF, fie de TGF- α .

Mediatori direct implicați în activarea celulelor T ce pot modula angiogeneza

Probabil că o impresie simplistă a cum poate produce injectarea de imunocite activate declanșarea psoriazisului este aceea de a considera că interacțiunea directă a celulelor T însele, poate servi ca sursă de stimuli pro-angiogenici.

În afara citokinelor proangiogenice trebuie amintite de asemenea efectele direct angiogenice, cum sunt cele ale gama interferonului IFN- γ , și proteina 10 inductoare de interferon. Gama interferonului are efecte pleiotropice pentru că este de asemenea un inductor a oxidului nitric ce poate avea efecte profunde asupra micro-vascularizației, incluzând vasodilatația proeminentă [7].

Celulele T activate pot influența celulele endoteliale indirect prin intermediul keratinocitelor epidermale

Keratinocitele sunt importante „conspiratoare” cu celulele T și celulele dendritice (tip

plasmacitoid, TIP) și pot chiar funcționa ca APC (celule prezentatoare de antigen) nespecializate.

Abilitatea keratinocitelor de a produce variate citokine, și molecule de adeziune a condus la recunoașterea că ele pot influența evenimente în derm ce include activarea celulelor endoteliale. Două din cele mai importante citokine din placa psoriazică, sunt gamainterferonul și TNF- α ; aceste citokine pot influența keratinocitele să producă cantități considerabile de alte citokine care au activitate angiogenică. Exemple de reglatori proangiogenici sunt: TGF- α , VEGF, IL-8 și TNF- α . Pe lângă aceste citokine proangiogenice, keratinocitele psoriazice produc molecule angiointhibitorii numite, trombospondine [7].

Urmărind profilul net proangiogenic al citokinelor este clar că, keratinocitele activate de celulele T pot promova proliferarea vasculară în zonele plăcii psoriazice marcate.

Reglarea factorilor ce induc hipoxia în tegumentul psoriatic: dovezi ale rolului lor în activitatea bolii

S-a demonstrat că hipoxia există și în tegumentul normal. Adaptările hipoxice sunt conferite prin factorii de transcripție ce induc hipoxia (HIFs). VEGF și receptorii săi Flt-1, sunt cunoscuți ca factori de transcripție genici pentru HIF. S-a demonstrat că izoformele HIF oxigen-dependente, cele mai importante, sunt puternic exprimate în tegumentul psoriazic: HIF-1 α în special în epiderm, unde este colocalizat cu VEGF mRNA; HIF-2 α în derm și asociat cu Flt-1 mRNA.

În mod contrar, tegumentul normal exprimă cantități reduse a proteinelor HIF- α , cu excepția foliculilor de păr, glandele sebacee, și de perspirație, puternic reglate prin HIF-1 α [9].

Prin expunerea șobolanilor la 0.1% de monoxid de carbon, s-au evidențiat semne intense de pimonidazol, HIF-1 α , și câteva celule dermale au devenit pozitive pentru HIF-2 α . Dimpotrivă în psoriazis, expresia de phospho-Akt a fost scăzută în epiderm, dar marcat intensificată în derm.

Astfel s-a constatat că HIF- α și pimonidazolul sunt complementări nu doar marcheri hipoxici în exces.

În concepția actuală, activarea VEGF este un prim pas în producerea întregului mecanism fiziopatologic din psoriazis.

De când s-a evidențiat că HIFs sunt factori de transcripție implicați în reglarea VEGF/Flt-1, se poate presupune că activarea HIF precede inducerea VEGF. Cu toate acestea VEGF activează Akt și Akt poate intensifica activitatea HIF, și astfel VEGF poate precede activarea HIF. Imunocolorațiile pentru Akt activat în psoriazis au arătat semne reduse în epiderm, dar cantități crescute în derm. Prin urmare cel puțin în derm, acest cerc vicios VEGF/HIF/Akt poate să accelereze modul de derulare al bolii [7, 9].

O altă explicație atractivă pentru activarea HIF în psoriazis, este **psoriazinul** (proteina S100A), o proteină care se leagă de calciu, exprimată în mod normal în tegument și a cărei expresie este marcată în psoriazis, și în numeroase tumori, ca și carcinomul intraductal mamar. Psoriazinul este un puternic chemoatractant pentru celulele T și de asemenea un inductor a Jab-1.

Jab-1 s-a demonstrat că interacționează cu HIF- α , și cu p53 ce conduce la creșterea stabilității proteinelor HIF-1 α numai sub hipoxie.

Psoriazinul poate astfel forma o punte între mecanismele imunologice și conceptul angiogenezei din fiziopatologia psoriazisului.

Studiul lui Rosenberger et al., 2007, demonstrează prezența proteinelor HIF-1 α în epidermul normal. Este primul studiu care arată activarea HIF-1 α în foliculii de păr și în glandele sebacee. Epidermal Growth Factor (EGF) stimulează Hipoxia Inducible Factor (HIF).

În contrast cu studiile lui Bedogni care nu au evidențiat phospho-Akt în epidermul normal de șoarece, Rosenberger et al. au demonstrat puternice expresii de phospho-Akt în straturile bazale ale epidermului uman normal.

În tegumentul psoriatic, hipoxia este intensă iar adaptările la hipoxie prin HIFs accelerează angiogeneza din psoriazis.

Declarăm că materialul/manuscrisul nu a fost trimis spre publicare unei alte reviste și că nu există nici un conflict de interese cu o terță parte.

Intrat în redacție: 15.10.2007

Bibliografie

1. Irwin M. Braverman – The cutaneous microcirculation, *J Invest Dermatol*, 2000 Vol 5/Number 1; 3-9.
2. Amy S. Paller – Responses to anti-angiogenic therapies, *J Invest Dermatol*, 2000, Vol 5/Number 1; 79-82.
3. Brian J. Nickoloff – Characterization of lymphocyte-dependent angiogenesis using a SCID mouse: human skin model of psoriasis *J Invest Dermatol*, 2000 Vol 5/Number 1; 67-73.
4. Xia Y.P., Li B., Hylton D., Delmar M., Yancopoulos G.D., Rudge G.S. – Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis, *Blood*, 2003, 102: 161-8.
5. Young H.S., Summers A.M., Bhushan M., Brenchley P.E., Griffiths C.E. – Single-nucleotide polymorphisms of vascular endothelial growth factor in psoriasis of early onset. *J Invest Dermatol*, 2004, 122: 209-15.
6. Detmar M. – The role of VEGF and thrombospondins in skin angiogenesis. *J Dermatol Sci*, 2000, 24 (suppl 1): S 78-84.
7. Detmar M., Brown L.F., Klaffey K.P., Yeo K.T., Kocher O., Jackman R.W. et al. – Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med*, 1994, 180: 1141-6.
8. Detmar M. – Evidence for vascular endothelial growth factor (VEGF) as a modifier gene in psoriasis, *J Invest Dermatol*, 2000, 122: xiv-v.
9. Christian Rosenberger, Caius Solovan, Alina D. Rosenberger, Li Jinping, Regina Treudler, Ulrich Frei, Kai-Uwe Eckardt and Lawrence F. Brown – Unregulation of Hypoxi-Inducible Factors in Normal and Psoriatic Skin, *Journal of Investigative Dermatology*, 2007, 127, 2445-2452.