

Cuprins

Prefață	7
Capitolul I. Pielea – organ imunologic.....	9
1.1. Introducere	11
1.2. Imunitatea înăscută.....	13
1.3. Imunitatea dobândită	21
Capitolul al II-lea. Melanocitul – componentă a sistemului imun cutanat	37
2.1. Melanocitul și imunitatea mediată celular	40
2.2. Melanocitul și imunitatea umorală.....	42
2.3. Melanocitul și sistemul imun cutanat	43
2.4. Melanocitul și moleculele de semnalizare	44
Capitolul al III-lea. Aspecte morfoclinice și fiziopatologice ale mecanismelor imunologice îndreptate împotriva melanocitelor benigne și maligne	47
3.1. Autoimunitatea, autoinflamația, imunitatea antitumorală	49
3.2. Vitiligo – fenomene depigmentante autoimune și autoinflamatorii.....	52
3.3. Melanomul – depigmentări vitiliginoase asociate și regresia tumorală	58
3.4. Nevul Sutton – particularitățile mecanismelor imunologice de distrucție melanocitară	63

Capitolul al IV-lea. Fenomenul haloului depigmentat asociat cu leziuni melanocitare.....	67
4.1. Istoric.....	69
4.2. Nevul melanocitar dobândit cu halou – prototipul leziunii cu halou depigmentat.....	70
4.3. Melanomul cu halou versus nevil Sutton	74
4.4. Nevii congenitali cu halou.....	78
Capitolul al V-lea. Nevii Sutton și relația cu vitiligo	81
Bibliografie	94

Prefață

Înțelegerea mecanismelor imunologice îndreptate împotriva melanocitelor benigne și maligne reprezintă un subiect relevant pentru cercetare în momentul actual, întrucât creează premisa dezvoltării de noi terapii imunologice atât în melanom, cât și în vitiligo, cu rezultate promițătoare.

În practică, reacțiile imunologice antimelanocitare pot fi studiate în diferite situații clinice: în vitiligo, unde procesele imunologice sunt supraexprimate; în nevii Sutton, unde mecanismele imunologice sunt adecvate; în melanom, în care imunosupresia locală împiedică de cele mai multe ori fenomenele antitumorale să acționeze eficient.

Lucrarea prezentă reunește multe dintre studiile autoarei referitoare la aceste mecanisme fiziopatologice, realizate și publicate în ultimii zece ani în teza de doctorat, precum și proiectele postdoctorale și articolele de specialitate. Realizează totodată actualizarea materialelor cu cele mai recente informații din literatura medicală cu privire la: structura sistemului imun cutanat și a funcției principalelor componente ale acestuia; mecanismele prezente în autoimunitate, autoinflamație și imunitatea antitumorală cutanată; reacțiile imunologice îndreptate împotriva melanocitelor benigne și maligne în vitiligo, în melanom (regresie) și în nevii melanocitari (nevii Sutton).

Capitolul I

Pielea – organ imunologic

1.1. Introducere

Pielea, cel mai întins și expus organ al corpului uman, este considerată de peste 25 de ani un organ imunologic activ.¹ Această proprietate este esențială pentru funcția de „barieră” pe care o îndeplinește țesutul cutanat. La indivizii sănătoși, mecanismele imunologice acționează prin activarea unor reacții puternice de apărare în cazul identificării unor factori potențial periculoși pentru gazdă, dar și prin prevenirea unor astfel de reacții împotriva unor structuri inofensive. Răspunsurile imunologice care au loc la nivel cutanat sunt susținute prin mecanisme particulare ale imunității înnăscute și dobândite, evenimente consecutive care se influențează reciproc.

Structura și funcțiile sistemului imun sunt complexe, existând anumite similitudini structurale și funcționale între acesta și sistemul nervos.² Deși este răspândit la nivelul întregului corp, sistemul imun funcționează ca un organ integrat asemănător sistemului nervos, numeroși receptori și mediatori chimici fiind necesari pentru transmiterea informației. Clasic, sistemul imun are două componente: imunitatea **înnăscută**, nespecifică, caracterizată prin reacții rapide, care nu necesită memorie imunologică; imunitatea **dobândită**, caracterizată prin răspunsuri înalt specifice și memorie, dar și un timp mai îndelungat pentru a se declanșa decât în cazul imunității înnăscute.³

Progresele realizate în ultimii ani privind cunoașterea structurii și a funcției sistemului imun cutanat au avut un impact major pentru înțelegerea patologiei autoimune, inflamatorii, tumorale, precum și pentru dezvoltarea unor metode terapeutice imunologice și vaccinuri cu rezultate promițătoare.

Acest capitol cuprinde o prezentare actualizată a structurii sistemului imun cutanat și a principalelor funcții ale acestuia. Este subliniat, în lumina descoperirilor din ultimii ani, rolul esențial pe care componentele sistemului imun tegumentar îl joacă în numeroase procese patologice. Acest capitol reprezintă o parte importantă a studiului realizat de autoare în cadrul tezei sale de doctorat.^{4,5}

Structura anatomică a pielii

Pielea umană este alcătuită dintr-un **epiderm**, cu celule stratificate, și un **derm** subiacent de țesut conjunctiv, separate prin **membrana bazală dermo-epidermică**. Sub derm se găsește un strat de **grăsimi subcutanată**, separată de restul corpului prin musculatura striată.

Epidermul are grosimea de 0,05 – 0,1 mm, fiind format în mare parte din keratinocite ce alcătuiesc câteva straturi, pornind de la keratinocitele bazale care se divid și migrează spre straturile de deasupra: stratul bazal, stratul spinos, stratul granular și stratul cornos/*corneum*. Alte celule importante care se găsesc în număr mai redus la nivel epidermic sunt melanocitele, celulele Langerhans și celulele Merkel. Pielea conține glande sudoripare și foliculi pilosebacei, având elemente localizate la nivelul epidermului și al dermului.

Componentele joncțiunii dermo-epidermice au rol în adeziunea keratinocitelor bazale de dermul superficial, în migrarea celulară și în semnalizarea epitelial-mezenchimală.

Dermul are o grosime cuprinsă între 0,5 și 5 mm, fiind alcătuit predominant din colagen și țesut elastic, substanța fundamentală fiind în cantități mici. Aceste componente ale matricei extracelulare facilitează adeziunea și motilitatea celulară la nivelul matricei dermice. Sunt prezente rețele vasculare, terminații nervoase senzitive și motorii, glande ecrine și apocrine, foliculi piloși.⁶

1.2. Imunitatea înăscută

Reacțiile imunității înăscute sunt în general rapide, puțin diferențiate și nu prezintă memorie imunologică. Mecanismele apărării rapide nespecifice includ factori solubili, celule rezidente și infiltrate inflamatorii, precum și „bariera” fizică și chimică pe care o reprezintă tegumentul. Printre componentele care fac parte din sistemul imun înăscut, se numără: celule rezidente (keratinocite, fibroblaste) ce pot sintetiza factori solubili precum citokine, chemokine, peptide antimicrobiene, factori ai complementului; leucocite polimorfonucleare, celule dendritice, celule *Natural Killer*, monocite/macrofage⁷; mediatori importanți ai răspunsurilor imunologice înăscute, cum ar fi eicosanoizii și speciile reactive de oxigen; receptori-cheie implicați în recunoașterea structurilor patogene, din care face parte familia receptorilor TLR (*Toll-like receptors*); inflamazomii, complexe citoplasmatică asociate cu anumite afecțiuni autoinflamatorii.³

Celulele NK (Natural Killer) reprezintă un tip de limfocite citotoxice care aparțin sistemului imun înăscut, cu un fenotip CD3-, CD16+, CD56+, CD94+, CD161+. Celulele NK sunt limfocite de talie mare, ce prezintă granulații citoplasmatică și se diferențiază din celula stem limfoidă, alături de limfocitele B și T. Aceste celule cunoscute ca „ucigași înăscuți” au capacitatea de a recunoaște și a elimina celulele alterate, transformate malign sau infectate viral, bacterian sau parazitar.³ Rolul celulelor NK în apărarea antitumorală și antiinfecțioasă este esențial. Celulele NK participă în mod activ la răspunsurile imunologice dobândite: au capacitatea de a modula activitatea celulelor dendritice și a limfocitelor T, iar celulele dendritice pot modula funcția celulelor NK.⁸

Celulele NK pot recunoaște în moduri diferite celulele maligne sau infectate, ceea ce conduce la declanșarea unor mecanisme diferite de „ucidere” a celulelor transformate. Deoarece prezintă receptori de tip Fc pe suprafață, celulele NK pot recunoaște celule țintă acoperite de IgG. Acestea vor fi distruse prin procesul de **citotoxicitate celulară anticorp-dependentă**.⁹ O altă metodă de distrugere a celulelor țintă este prin secreția de perforine. Perforinele permit pătrunderea granzimelor în celule, iar acestea vor declanșa o cascadă apoptotică și liza celulelor țintă.⁹ De asemenea, celulele NK prezintă pe suprafață receptori capabili să recunoască moleculele complexului major de histocompatibilitate de tip I (CMH de tip I). Moleculele CMH de tip I, exprimate în mod normal la nivelul tuturor celulelor nucleate, transmit semnale negative celulelor NK, prin intermediul receptorilor de tip KIR (*Killer-cell inhibitory receptors*). Aceste semnale negative împiedică celulele NK să distrugă celulele nemodificate.³ Celulele nucleate transformate malign sau infectate suferă adesea pierderea moleculelor CMH de tip I, ceea ce

conduce la activarea celulelor NK. Celulele alterate vor fi astfel distruse fie în mod direct – prin eliberarea de perforine/granzime sau prin mecanisme Fas/FasL dependente, fie în mod indirect – prin secreția de citokine, cum ar fi IFN- γ .³

Celulele NK joacă un rol important în apărarea antitumorală, prin activarea unor receptori de tipul NKGD2. Receptorul NKGD2 este un receptor transmembranar, exprimat pe suprafața celulelor NK și a anumitor subtipuri de limfocite T. Receptorii NKGD2 au proprietatea de a recunoaște anumite proteine slab exprimate pe suprafața celulelor normale, dar mult mai bine exprimate la nivelul celulelor tumorale și al celor infectate.⁸ Liganzii receptorilor NKGD2 includ molecule cu o structură asemănătoare celor aparținând complexului major de histocompatibilitate de tip I. MICA și MICB (*MHC I chain-related molecules A and B*)¹⁰ reprezintă molecule transmembranare supraexprimate la nivelul carcinoamelor¹¹ și pot activa receptorii NKGD2 de pe suprafața celulelor NK.

Jasper și colaboratorii au publicat recent un studiu în care este sugerat faptul că celulele NK pot căpăta memorie imunologică chiar și pentru țesuturile proprii ale organismului, mai exact pentru melanocite, atunci când vin în contact frecvent cu un alergen specific de contact (monobenzonă).¹² Aprofundarea acestor descoperiri poate fi importantă pentru înțelegerea mecanismului bolilor depigmentante de tipul vitiligo, precum și pentru elaborarea unor tratamente împotriva tumorilor melanocitare maligne.

Keratinocitele sunt celule derivate din ectoderm și reprezintă populația celulară predominantă la nivelul epidermului, constituind peste 80% din numărul total de celule.¹³ Numeroase studii susțin existența