

IMUNOPATOGÉNESE DA PSORÍASE

Filipa Osório¹, Sofia Magina^{1,2}, Filomena Azevedo¹

¹Serviço de Dermatologia e Venereologia, Hospital de São João EPE; ²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

RESUMO – A psoríase é uma doença comum, cujo tratamento tem evoluído a par de novas descobertas sobre a sua patogénese. Assim torna-se importante o estudo dos mecanismos moleculares e imunológicos envolvidos com vista à melhor compreensão do tratamento actual e de potenciais alvos terapêuticos.

Nesta publicação pretendemos rever o estado actual do conhecimento relativamente à patogénese da psoríase. Descreve-se o papel proposto para o sistema imunológico, os queratinócitos e a microvasculatura. O sistema imunológico é presentemente considerado o modulador patogénico primário, descrevendo-se a função de linfócitos T e outros tipos celulares, citocinas, quimiocinas e mecanismos contra-reguladores. Tratando-se de um distúrbio de etiologia genética e ambiental, fazemos referência aos polimorfismos genéticos associados e à relação com a expressão de microRNAs.

PALAVRAS-CHAVE – Psoríase; Imunopatogénese; Polimorfismo genético.

PSORIASIS IMMUNOPATHOGENESIS

ABSTRACT – Psoriasis is a common disease, whose treatment has evolved with new discoveries on its pathogenesis. Thus it becomes important to study the involved molecular and immune mechanisms to best understand current treatment and potential therapeutic targets.

In this paper we aim to review current knowledge on psoriasis pathogenesis. We describe the proposed role for the immune system, the keratinocytes and the microvasculature. The immune system is currently considered the primary pathogenic modulator and we describe T lymphocytes and other cell types role, cytokines, chemokines and counter-regulatory mechanisms. Known as a genetic and environmental disorder, we refer to associated genetic polymorphisms and the relation to the expression of microRNAs.

KEY-WORDS – Psoriasis; Immunopathogenesis; Genetic polymorphism.

Correspondência:

Dr.ª Filipa Osório

Serviço de Dermatologia e Venereologia

Hospital de São João

Alameda Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

Tel.: 225512100

E-mail: filipaosorio@gmail.com

Educação Médica Contínua

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença cutânea crónica comum que afecta 2% da população, com a prevalência variando de acordo com a raça e a localização geográfica¹. A psoríase está associada a um elevado grau de morbilidade, relacionada com a imagem corporal, implicações sistémicas da doença e efeitos laterais da terapêutica, condicionando a qualidade de vida dos indivíduos afectados.

Estudos em gémeos mostram 67% de concordância da doença em gémeos monozigóticos contra 18% nos gémeos dizigóticos². Esta falta de total concordância em gémeos monozigóticos sugere hereditariedade multifactorial e interacção entre a predisposição genética e o ambiente na etiopatogénese da doença.

CORRELAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA

Clinicamente, a psoríase manifesta-se tipicamente por lesões em placa eritematosas e descamativas, mais ou menos infiltradas (Fig. 1). A taxa mitótica dos queratinócitos basais está aumentada relativamente à pele normal. Consequentemente observa-se acantose, o que em associação ao infiltrado inflamatório dérmico contribui para a espessura global das lesões. O infiltrado inflamatório é composto principalmente por células dendríticas, macrófagos e células T na derme, e neutrófilos com algumas células T na epiderme³. Os microabcessos de Munro reflectem a acumulação de neutrófilos na epi-



Fig. 1 - Psoríase em placas.

derme. As escamas são o resultado da hiperproliferação epidérmica com maturação prematura de queratinócitos e queratinização incompleta com retenção dos núcleos no estrato córneo (paraqueratose). O eritema das lesões deve-se a um número aumentado de capilares tortuosos, que atingem a superfície cutânea através de um epitélio suprapapilar adelgado (Fig. 2).

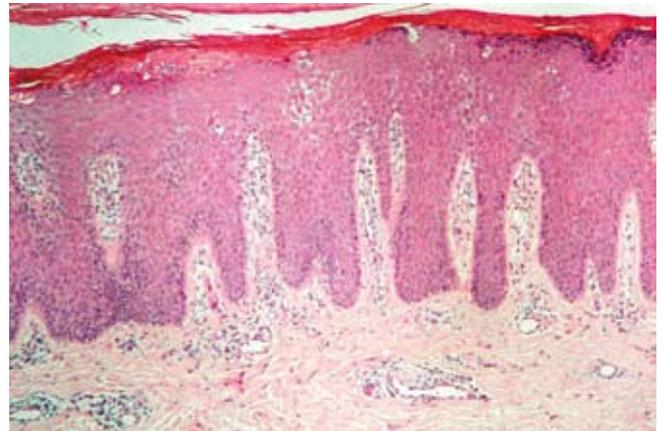


Fig. 2 - Histologia de lesão psoriática.

PATÓGENESE MULTIFACTORIAL

A patogénese da doença não se encontra completamente esclarecida mas parece haver uma contribuição multifactorial de sistema imunológico, queratinócitos e microvasculatura, tal como as alterações histológicas acima descritas fariam prever.

No passado a psoríase foi considerada um distúrbio primariamente queratinocitário, mas actualmente há evidência crescente de que as células imunológicas, particularmente as células T activadas, têm um papel primário na patogénese da doença⁴ (Quadro I).

Doença auto-imune é qualquer síndrome causada pela activação de células T ou B, na ausência de infecção corrente ou de outra causa evidente⁵. A psoríase enquadra-se nesta definição e há mesmo evidência de reactividade contra auto-antígenos como as queratinas 13 e 17 e a ribonucleoproteína nuclear heterogénea^{6,7}, mas actualmente prefere-se considerá-la um distúrbio inflamatório³.

MODELOS ANIMAIS DE PSORÍASE

Com excepção de alguns casos esporádicos em primatas, a psoríase atinge unicamente os humanos.

Quadro I

**EVIDÊNCIA DO PAPEL PATOGENÉTICO
PRIMÁRIO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO
NA PSORÍASE**

- Actividade de fármacos anti-psoriáticos sobre o sistema imunológico
- Associação com outras doenças inflamatórias imunologicamente mediadas (artrite psoriática, doenças intestinais inflamatórias)
- Transplante de medula óssea: aparecimento de psoríase em receptores saudáveis quando os dadores têm psoríase e resolução da psoríase dos receptores quando os dadores são saudáveis
- Expressão aumentada de células do sistema imunológico, citocinas e quimiocinas na pele dos doentes psoriáticos
- Expansão clonal de células T nas lesões de psoríase
- Modelos animais

Assim, os modelos não humanos disponíveis fornecem apenas uma aproximação da doença. Os três tipos de modelos animais *in vivo* dependem habitualmente da utilização de ratos como hospedeiros e são baseados nos seguintes tipos experimentais: mutação espontânea, engenharia genética e xenotransplante⁸ (Quadro II).

Quadro II

MODELOS ANIMAIS DE PSORÍASE
Mutação espontânea
Engenharia genética

- Transgénicos
- Hipomórficos
- Knockout

Xenotransplante

A mutação espontânea em modelos de ratos tem resultado em fenótipos cutâneos inflamatórios e desca-mativos, mas que representam um conjunto limitado de características psoriáticas.

Há 2 grandes categorias de ratos geneticamente modificados: aqueles em que um elemento genético foi introduzido (ratos transgénicos) e aqueles em que um elemento genético foi removido (ratos *knockout*) ou atenuado (ratos hipomórficos). Na maioria dos casos, a modificação genética é direccionada para a epiderme através de promotores específicos. Estes modelos testam a hipótese de que a sobre-expressão de uma determinada citocina, factor de crescimento, molécula de adesão ou elemento de sinalização contribui para a doença cutânea inflamatória. A vantagem destes

modelos é a de que um determinado mediador ou via de sinalização podem ser estudados isoladamente. No entanto, não reflectem a rede patogénica complexa da psoríase, em parte devido às diferenças entre a pele humana e dos ratos. Estas diferenças incluem a espessura da epiderme, a extensão da epiderme interfolicular, a densidade de folículos pilosos, a diferente programação dos queratinócitos e a presença de células imunológicas não humanas⁹.

Na tentativa de ultrapassar estes problemas e desenvolver modelos de ratos humanizados, tem sido realizado o transplante de pele de doentes com psoríase para ratos imunodeprimidos. Os transplantes podem ser obtidos a partir de pele assintomática ou com lesões. Estes modelos podem ser usados na investigação de factores desencadeantes e de manutenção da doença, mecanismos de actuação de fármacos anti-psoriáticos conhecidos ou na validação do potencial de novos alvos terapêuticos.

A evidência da participação do sistema imunológico, particularmente das células T, na patogénese da psoríase provém da investigação realizada em modelos de xenotransplante como o SCID (imunodeficiência severa combinada) e o AGR 129 (ratos deficientes em receptores de IFN tipo I (A) e tipo II (G), *RAG-2^{-/-}*).

No modelo SCID, a injeção de linfócitos T activados de doentes psoriáticos, particularmente T CD4, em ratos transplantados com pele sã desses doentes induz o aparecimento de lesões psoriasiformes¹⁰. O modelo AGR 129 evidencia o papel dos linfócitos residentes cutâneos na patogénese da doença: os ratos imunodeficientes transplantados com pele sã de doentes psoriáticos desenvolvem lesões psoriasiformes de forma espontânea sem ser necessária a injeção de células T¹¹.

SISTEMA IMUNOLÓGICO INATO E ADAPTATIVO

O sistema imunológico é classicamente dividido em inato e adaptativo.

O sistema inato é aquele que responde de forma rápida à agressão mas tem um leque de respostas limitado e não tem memória. Depende da actividade de células dendríticas, macrófagos, neutrófilos e células T *Natural Killer* (NK).

O sistema adaptativo depende das células T e é responsável pela resposta a longo prazo, diversificada e com memória.

Ambos estão envolvidos na imunopatogénese da psoríase¹².

Educação Médica Contínua

ACTIVAÇÃO DE CÉLULAS T

De acordo com o paradigma actual, determinados antígenos (endógenos ou exógenos, de natureza ainda não esclarecida) são incorporados pelas células dendríticas cutâneas (apresentadoras de antígeno), que migram até aos gânglios linfáticos e interagem com células T *naive*. A apresentação antigénica depende primariamente da interacção do receptor do complexo major de histocompatibilidade, que contém o antígeno à superfície da célula dendrítica, com o receptor da célula T. No entanto, a activação T depende ainda de um processo de co-estimulação ou sinapse imunológica, de que são exemplos as interacções ICAM-1 (célula dendrítica) / LFA-1 (célula T), LFA-3 (célula dendrítica) / CD2 (célula T) e CD80 (célula dendrítica) / CD28 (célula T)¹²⁻¹⁴ (Fig. 3). O efalizumab e o alefacept são agentes anti-psoriáticos que bloqueiam este processo de co-estimulação. O efalizumab (que foi retirado do mercado) é um anticorpo monoclonal quimérico anti-LFA1¹⁵. O alefacept é uma proteína recombinante anti-CD2¹⁶.

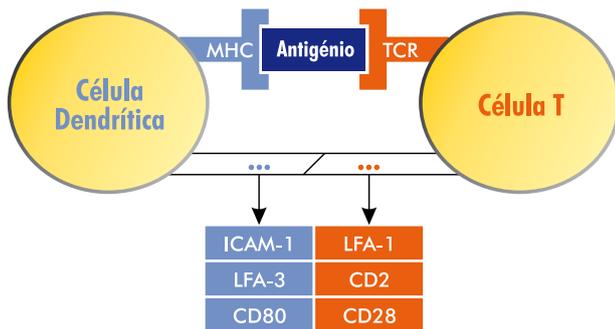


Fig. 3 - Apresentação antigénica e sinapse imunológica. CD: Cluster of differentiation; ICAM-1: Inter-cellular adhesion molecule-1; LFA-1: Lymphocyte function-associated antigen-1; LFA-3: Lymphocyte function-associated antigen-3; MHC: Major histocompatibility complex; TCR: T-cell receptor.

A análise dos receptores de células T de lesões de psoríase e artrite psoriática de diferentes localizações permite concluir que há expansão oligoclonal de células T, sugerindo estimulação antigénica específica^{7,18}. Entre os antígenos potencialmente envolvidos na activação T, salienta-se o papel do estreptococos beta-hemolítico do grupo A. A psoríase do tipo I é frequentemente precedida por uma infecção estreptocócica e as células T encontradas nas amígdalas e nas lesões de psoríase dos doentes infectados têm receptores anti-estreptococos

idênticos¹⁹. Neste contexto surgiu a hipótese de mimetismo molecular, baseada na existência de sequências homólogas entre Proteínas M estreptocócicas e queratinas da epiderme humana⁷.

Após activação pelas células apresentadoras de antígeno, as células T *naive* dão origem a células T memória efectoras, que proliferam e migram para a pele, desencadeando uma cascata de citocinas e quimiocinas e activação de outros tipos celulares. Uma vez desenvolvida a primeira lesão psoriática, a pele sã pode ser reactivada de uma forma muito mais rápida devido ao posicionamento estratégico destas células residentes, sem ser necessário o recrutamento de células em circulação²⁰.

ACTIVAÇÃO TH1 E TH17

Relativamente aos tipos de células T envolvidas no processo, até há alguns anos considerava-se que os linfócitos de tipo T *helper* 1 (Th1) eram as células chave, mas mais recentemente tem sido atribuído um papel crescente aos linfócitos de tipo T *helper* 17 (Th17)^{4,9}.

A produção de IL-12 pelas células dendríticas activadas é a principal responsável pela diferenciação Th1 enquanto que a produção de IL-23 induz à diferenciação Th17^{4,13,20} (Fig. 4). O ustecinumab é um anticorpo monoclonal humano cujo alvo é a subunidade p40 das interleucinas 12 e 23, explicando a sua actividade anti-psoriática²¹. A injeção intra-epidérmica de IL-23 leva ao desenvolvimento de acantose nos ratos, superior àquela que é provocada pela injeção de IL-12²². Atribui-se por isso uma importância crescente às células Th17 no desenvolvimento de lesões de psoríase.

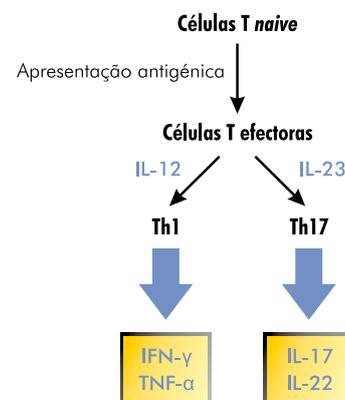


Fig. 4 - Activação das células T e diferenciação Th1 e Th17.

Globalmente, as células Th17 exercem os seus efeitos pela produção de IL-17 e IL-22, enquanto as células Th1 produzem IFN- γ e TNF- α ^{4,20}. A IL-22 actua fundamentalmente nos queratinócitos, promovendo a sua hiperproliferação bem como a expressão de peptídeos anti-microbianos, citocinas e quimiocinas^{23,24}. A IL-17 é mais pró-inflamatória e actua numa multiplicidade de células envolvidas no processo, promovendo a produção de citocinas e quimiocinas, fazendo com que mais linfócitos T, células dendríticas e macrófagos sejam recrutados²³. O IFN- γ partilha as funções das interleucinas 17 e 22. O TNF- α é produzido por uma grande variedade de células, nomeadamente células dendríticas e macrófagos, pelo que discutiremos a sua função mais à frente neste artigo. Quer o TNF- α quer o IFN- γ também têm propriedades anti-inflamatórias, o que pode explicar a indução de psoríase pelo tratamento com anti-TNF- α numa minoria de doentes²⁵.

MIGRAÇÃO DE CÉLULAS T EFECTORAS

Observam-se células T citotóxicas (CD8+) e células T *helper* (CD4+) nas lesões psoriáticas, estando a maioria das primeiras presentes na epiderme e a maioria das segundas na derme²⁶. As células T *helper* têm um papel preponderante na patogénese da doença e os modelos de xenotransplante em ratos demonstram que a injeção de células CD4⁺ (mas não de CD8⁺) induz psoríase nos enxertos de pele saudável de doentes psoriáticos²⁷.

A migração das células T memória efectoras (CD4+ ou CD8+) para a pele depende da presença de receptores de superfície específicos (Quadro III).

O *Cutaneous Lymphocyte Antigen* (CLA) e o *Lymphocyte Function Antigen-1* (LFA-1) são observados na maioria das células T que infiltram lesões psoriáticas¹³.

Quadro III

ALGUNS RECEPTORES DE SUPERFÍCIE DAS CÉLULAS T DE LESÕES PSORIÁTICAS E RESPECTIVOS LIGANDOS

Receptor da Célula T	Ligando	Localização do ligando
LFA-1	ICAM-1	Células dendríticas, Endotélio
VLA-1	Colagénio IV	Membrana basal
CD103	E-Caderina	Queratinócitos

CD, Cluster of differentiation; ICAM-1, Inter-cellular adhesion molecule-1; LFA-1, Lymphocyte function-associated antigen-1; VLA-1, Very late antigen-1

O CLA é tido como marcador cutâneo linfocitário. O LFA-1 (alvo terapêutico do efalizumab) interage com o *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) presente nas células endoteliais, facilitando a migração dos linfócitos para fora dos vasos¹⁵.

O *Very Late Antigen-1* (VLA-1, integrina $\alpha 1\beta 1$) controla a migração de linfócitos T para a epiderme interagindo com o colagénio IV da membrana basal²⁸ e o CD103 (integrina $\alpha E\beta 7$) permite a sua retenção na epiderme ao ligar-se à E-caderina nos queratinócitos²⁹. O VLA-1 é expresso pelas células efectoras 4 a 6 semanas após a sua activação (daí a sua designação) e os anti-TNF- α diminuem a percentagem de células T circulantes VLA-1⁺²⁰.

QUIMIOCINAS

As quimiocinas são uma família de pequenas citocinas que induzem a quimiotaxia de células adjacentes que exprimem determinados receptores.

A expressão dos receptores CCR4 e CCR6 em simultâneo identifica as células Th17. Por outro lado, a expressão de CCR6 e CXCR3 identifica as células Th1 (bem como as células T *helper* que produzem simultaneamente IFN- γ e IL-17)³⁰.

A IL-17, produzida pelas células Th17, induz a produção pelos queratinócitos de quimiocinas como: CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL8 (IL-8) que atraem neutrófilos para as placas psoriáticas (formando micro-abstractos de Munro); CCL20 (MIP3- α) que atrai células dendríticas e células T memória dotadas de receptores CCR6, incluindo mais células Th17²³.

O IFN- γ , produzido pelas células Th1, aumenta a expressão de quimiocinas CXCL9, CXCL10 (IP-10) e CXCL11 pelos queratinócitos, quimiocinas estas que atraem células com receptores CXCR3, por exemplo células Th1²³. As quimiocinas CCL2 (MCP1) e CCL5 (RANTES) também são ligandos CXCR3, atraindo predominantemente monócitos e células Th1³¹.

MECANISMOS IMUNOLÓGICOS CONTRA-REGULADORES

As células T reguladoras (Tregs) têm normalmente uma actividade inibitória sobre a função imunológica (Quadro IV). A sua actividade supressora é exercida de uma forma não antigénio específica, quer por contacto celular quer pela produção de citocinas inibidoras como a IL-10 e o *Transforming Growth Factor β 1* (TGF- β 1)¹².

Educação Médica Contínua

Quadro IV

CÉLULAS T REGULADORAS

- Defeito na actividade supressora: IL-10, TGF-beta1
- Modelos de psoríase em ratos CD18^{hypo}
- Actividade dependente de macrófagos e TNF-α

Nos indivíduos com psoríase não há alteração significativa da contagem destas células no plasma e há expressão aumentada nas lesões psoriáticas. No entanto, há um defeito na sua actividade supressora efectiva³². A disfuncionalidade das células T reguladoras leva a activação descontrolada das células T patogénicas e macrófagos com produção de TNF-α^{33,34}.

O CD18 é uma molécula co-estimuladora das Tregs. O hipomorfismo (baixa expressão) do CD18 em modelos de ratos está associado ao desenvolvimento de lesões psoriasiformes, ao provocar ausência de contacto efectivo entre a célula dendrítica e a células T reguladora e conseqüente ausência de produção TGF-β1³⁵. A depleção de macrófagos e/ou TNF-α leva à melhoria da inflamação psoriasiforme nos modelos animais^{33,36}.

A IL-10 (tipicamente associada à actividade T helper 2) está diminuída na psoríase mas a sua eficácia terapêutica em modelos animais tem sido moderada. A actividade anti-psoriática da IL-10 é mediada por efeitos nas células dendríticas e nas células T mas não nos queratinócitos³⁷.

CÉLULAS DENDRÍTICAS

A principal função das células dendríticas é a apresentação antigénica às células T.

As células dendríticas mais relevantes na patogénese da psoríase são as células de Langerhans, as células dendríticas plasmocitóides e as células dendríticas mielóides dérmicas^{13,38} (Quadro V).

As células dendríticas plasmocitóides parecem ser importantes no *triggering* inicial das lesões, produzindo quantidades importantes de IFN-α³⁹. Elas são activadas por complexos de catelicidina LL-37 (peptídeo antimicrobiano) e DNA autólogo através do receptor TLR9, o que pode explicar o mecanismo pelo qual o DNA autólogo se transforma num estímulo pró-inflamatório, quebrando a tolerância imunológica na psoríase⁴⁰.

Relativamente às células dendríticas mielóides dérmicas, parecem induzir a proliferação e diferenciação T (por exemplo, produzindo IL-23), bem como a prolifera-

Quadro V

TIPOS DE CÉLULAS DENDRÍTICAS E RESPECTIVAS FUNÇÕES

Células de Langerhans

Células Dendríticas Plasmocitóides (BDCA+)

- *Triggering* das lesões
- Produção de IFN-α

Células Dendríticas Mielóides Dérmicas (CD11c+)

- Proliferação de células T e queratinócitos
- Produção de IL-12 e IL-23: Diferenciação Th1 e Th17
- Subgrupo pró-inflamatório TIP-DC (TNF and iNOS producing DCs)

ção de queratinócitos (produzindo IL-20)³⁸. Também têm uma actividade pró-inflamatória e subgrupos especializados (*TIP-dendritic cells*) produzem TNF-α e síntese do óxido nítrico induzível³.

RECEPTORES TOLL-LIKE

Os receptores *Toll-like* (*Toll-like receptors*, TLRs) são importantes na função do sistema imunológico inato e podem ser encontrados no plasma ou ligados à membrana celular¹², nomeadamente de células dendríticas ou queratinócitos⁴¹. São *pattern recognition receptors* capazes de reconhecer antígenos exógenos como produtos microbianos ou antígenos endógenos como as Proteínas de Choque Térmico (*Heat Shock Proteins*, HSPs) e a fibronectina. Quer as HSPs, quer a fibronectina actuam via TLR4. As HSPs são sobre-expressas pelos queratinócitos de lesões psoriáticas, levando à maturação das células apresentadoras de antígeno. A fibronectina está presente na membrana basal da pele de doentes psoriáticos mas não na de indivíduos saudáveis e poderá estar envolvida na hiperproliferação dos queratinócitos¹².

Na pele de indivíduos normais são expressos os TLRs 1, 2 e 5, enquanto os TLRs 3 e 4 estão quase ausentes. Na pele psoriática há aumento dos TLRs 1 e 2 e diminuição do TLR5, enquanto os TLRs 3 e 4 se mantêm pouco expressos. O objectivo funcional desta alteração continua por esclarecer⁴².

A aplicação tópica do imiquimod (agonista TLR7 e TLR8) induz inflamação psoriasiforme da pele dependente do eixo IL-23/IL-17⁴³. O mRNA derivado do HIV e de outros vírus é um ligando natural do TLR7, corroborando o agravamento da psoríase no contexto da infecção HIV⁴⁴.

Os retinóides inibem os receptores TLR2, cuja expressão se encontra aumentada na pele psoriática¹².

TNF- α

O TNF- α é o alvo terapêutico de agentes anti-TNF- α como o adalimumab, o etanercept e o infliximab. O uso de anti-TNF- α no modelo de xenotransplante AGR previne o aparecimento de lesões psoriáticas¹¹.

É produzido por uma grande variedade de células nomeadamente células dendríticas, macrófagos, células Th1, células T NK, queratinócitos e células endoteliais¹².

Os seus efeitos são ubiqüitários¹² (Quadro VI). Assim se pode explicar a elevada eficácia dos fármacos anti-TNF- α .

Quadro VI

TNF- α : ALGUMAS DAS SUAS FUNÇÕES

- Produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias pelos linfócitos T, células dendríticas e macrófagos
- Hiperproliferação de queratinócitos
- Angiogénese
- Expressão de moléculas de adesão no endotélio (ICAM-1, E-selectina)

VIAS DE SINALIZAÇÃO INTRACELULAR

As citocinas exercem os seus efeitos activando determinadas vias de sinalização intra-celular (Quadro VII).

O IFN- α (produzido pelas células dendríticas plasmocitoides), o IFN- γ (linfócitos Th1, células T NK), a IL-12 e a IL-23 (células dendríticas dérmicas) activam a via dos JAK-STATs (*Janus Kinases and Signal Transducers and Activators of Transcription*)³.

O TNF- α (via receptores p55 e p75) bem como os TLRs activam a via do Nuclear Factor-kappaB (NF-k β)³.

Quadro VII

VIAS DE SINALIZAÇÃO INTRACELULAR

Citocina	Via de sinalização intracelular
IFN- α	JAK-STATs
IFN- γ	
IL-12	
IL-23	
TNF- α	NF-k β

JAK-STATs, *Janus Kinases and Signal Transducers and Activators of Transcription*; NF-k β , *Nuclear Factor-kappaB*

OUTRAS CÉLULAS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Além dos linfócitos T e das células dendríticas, os macrófagos também são considerados fundamentais na patogénese da psoríase, como demonstram os modelos animais^{33,45}. São uma fonte importante de TNF- α . No entanto, a sua função exacta ainda permanece por esclarecer uma vez que a investigação científica não os tem distinguido das células dendríticas dérmicas, por partilharem muitas semelhanças¹³.

As células T NK são células T não convencionais ou linfócitos inatos. Têm uma diversidade limitada de receptores T e reconhecem glicolipídicos (em vez de polipeptídeos) no contexto da proteína CD1d do complexo major de histocompatibilidade (MHC não polimorfo classe I-like). Esta proteína é sobre-expressa pelos queratinócitos psoriáticos⁴⁶.

Relativamente aos mastócitos, sabe-se que infiltram as placas psoriáticas em desenvolvimento antes mesmo de macrófagos, linfócitos T ou neutrófilos, libertando grandes quantidades de TNF e outros mediadores pré-formados em minutos⁴⁷. Assim, a estabilização dos mastócitos com anti-histamínicos ou cromoglicato dissódico pode ser útil na prevenção das lesões psoriáticas⁴⁸.

Os neutrófilos são atraídos para os locais de lesão por quimiocinas como a IL-8, produzida em grande parte pelos queratinócitos, e produzem espécies reactivas de oxigénio e enzimas proteolíticas, envolvidas na destruição tecidual local e desregulação do crescimento e diferenciação dos queratinócitos²³. No entanto, a depleção de neutrófilos usando anticorpos neutralizantes não leva à diminuição significativa do PASI, sugerindo que o papel dos neutrófilos na manutenção da inflamação cutânea não é causal^{33,45}.

DOENÇA INFLAMATÓRIA LOCAL OU SISTÉMICA

Não há consenso sobre uma natureza predominantemente local ou predominantemente sistémica para a psoríase. No Quadro VIII são apresentados argumentos a favor de uma e de outra⁴⁹.

QUERATINÓCITOS

A par do sistema imunológico, os queratinócitos parecem ter um papel na patogénese da doença, o que é mais uma vez corroborado pelos modelos em ratos. No modelo de xenotransplante SCID a injeção de células imunológicas de doentes com psoríase in-

Educação Médica Contínua

Quadro VIII

ARGUMENTOS A FAVOR DE UMA DOENÇA DE NATUREZA PREDOMINANTEMENTE LOCAL OU SISTÊMICA

Local	Sistémica
98% das células T memória CLA+ estão presentes na pele normal.	As células T CLA+ têm de ser recrutadas da circulação.
Cerca de 2×10^{10} células T estão presentes na pele normal (o dobro das células T em circulação).	Cerca de 10^{10} células T estão presentes em circulação.
As células T residentes são suficientes para o desenvolvimento da doença no modelo animal AGR.	A injeção de linfócitos do sangue periférico é necessária para induzir lesões no modelo animal SCID.
Há um número aumentado de células dendríticas plasmocitóides na pele sã de doentes psoriáticos.	As células dendríticas plasmocitóides são recrutadas da circulação.
O efeito de terapêuticas dirigidas à recirculação é pequeno ou ausente nos ensaios clínicos.	Os inibidores pan-selectina são eficazes no modelo animal SCID.
A reacção inflamatória é restricta aos locais de traumatismo (fenómeno de Koebner).	A artrite é uma manifestação à distância de psoríase.
A imunossupressão local (p.e. corticoterapia) é uma terapêutica eficiente.	O transplante de medula óssea pode levar à resolução da psoríase.
Há persistência de placas inflamatórias estritamente localizadas durante semanas a meses.	Há exacerbações da doença, com disseminação das lesões inflamatórias.
A maioria dos doentes não apresenta outros distúrbios inflamatórios imunologicamente mediados ou comorbilidades inflamatórias.	Há associação estatisticamente significativa com outros distúrbios inflamatórios imunologicamente mediados (doença de Crohn, colite ulcerosa) e comorbilidades inflamatórias (doença cardiovascular, HTA, DM, obesidade e tabagismo).

AGR, ratos deficientes em receptores de IFN tipo I (A) e tipo II (G), RAG-2^{-/-}. CLA, *Cutaneous Lymphocyte Antigen*. SCID, *Severe Combined Immunodeficiency*

duz psoríase nos ratos transplantados com pele sã de psoriáticos mas não quando a pele provém de voluntários saudáveis¹⁰. Quando se suprime a expressão de genes que controlam a proliferação e a diferenciação de queratinócitos como os genes JunB e c-Jun (factores de transcrição da família AP-1 ou *Activator Protein 1*), os ratos desenvolvem lesões psoriasiformes e artrite destrutiva⁵⁰. A sobre-expressão de genes activadores da transcrição como o STAT 3 desencadeia acantose epidérmica⁵¹.

Os queratinócitos sofrem a influência de uma multiplicidade de citocinas, derivadas deles próprios ou de células do sistema imunológico: *Transforming Growth Factor-α* (TGF-α), *Keratinocyte Growth Factor* (KGF), anfirregulina, *Granulocyte Monocyte-Colony Stimulating Factor* (GM-CSF), *Fibroblast Growth Factor-10* (FGF-10), IL-6, IL-8, IL-15, IL-19, IL-20, entre outros³¹. O IFN-γ é uma citocina anti-proliferativa potente mas os queratinócitos exibem uma diminuição de sensibilidade ao IFN, resultando numa activação reduzida do STAT-1 e do *Interferon regulatory factor-1* (IRF-1), factores de transcrição que controlam o crescimento e a diferenciação⁵².

Os queratinócitos respondem produzindo uma grande diversidade de substâncias, algumas das quais são enumeradas no Quadro IX^{31,41}.

Quadro IX

SUBSTÂNCIAS PRODUZIDAS PELOS QUERATINÓCITOS

- Citocinas pro-inflamatórias: TNF-α, IL-1β e IL-6
- Quimiocinas: CXCL8 ou IL-8 (atrai neutrófilos)
- Indutores da proliferação queratinocitária: TGF-α, anfirregulina
- Factores angiogénicos
- Factores de crescimento do tecido conjuntivo
- Peptídeos antimicrobianos: proteínas S100 (S100A7 - psoríase, S100A8 - calgranulina A, S100A9 - calgranulina B, S100A12 e S100A15), beta-defensinas (hBD-2 e hBD-3), catelicidina LL37

Os peptídeos antimicrobianos constituem a primeira linha de defesa contra bactérias, fungos e vírus, participando no sistema imunológico inato. Têm também uma função quimiotática, imuno-reguladora, proliferativa de queratinócitos e angiogénica. São produzidas não só por queratinócitos como por células imunológicas residentes e estão aumentadas na psoríase podendo explicar a maior resistência da pele psoriática a infecções cutâneas. Aumentam em caso de traumatismo, podendo explicar o fenómeno de Koebner⁴¹.

MICROVASCULATURA

Além das alterações epidérmicas e de infiltrado inflamatório que se observam histologicamente na psoríase, há ainda alterações da microvasculatura. Os capilares estão dilatados e tortuosos, mais permeáveis. Há formação de novos capilares e de *high endothelial venules* e aumento da expressão do *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) – factor de crescimento angiogénico – e do ICAM-1 no endotélio – ligando do LFA-1 nos linfócitos T¹⁴.

A microvasculatura parece ter também um papel patogénico³ (Quadro X).

Quadro X

EVIDÊNCIA DO PAPEL PATOGENICO DA MICROVASCULATURA

- A sobre-expressão do gene VEGF induz lesões psoriasiformes em ratos
- Associação da psoríase com variantes do gene VEGF
- Eficácia de drogas anti-angiogénicas no tratamento da psoríase

VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*

ETIOLOGIA MULTIFACTORIAL: GENÉTICA

Como já referimos, quer factores genéticos, quer factores ambientais assumem um papel na etiopatogénese da psoríase.

Inicialmente, estudos de *linkage* permitiram descobrir locus de susceptibilidade para a psoríase (*Psoriasis Susceptibility Locus*, PSORS), pela análise de marcadores genéticos comuns a familiares com a doença^{53,54}. Estão descritos pelo menos 12 locus de susceptibilidade, onde se encontram de uma forma geral genes que codificam activadores ou reguladores do sistema imunológico e genes cujos produtos estão envolvidos na proliferação e diferenciação epidérmica.

O PSORS1 está localizado no cromossoma 6p21⁵⁵. Há evidência significativa da associação da doença ao HLA-Cw6, que se situa no locus do PSORS1, dando credibilidade à imunopatogénese mediada por células T^{56,57}. A psoríase gutata está fortemente associada ao PSORS1, enquanto a psoríase vulgar (casos em indivíduos com idade superior a 50 anos) e a psoríase palmo-plantar não estão associadas ao PSORS1^{58,59}.

O PSORS3 está localizado no cromossoma 4q34 e contém um gene que regula a produção de IFN tipo 1. O PSORS4 está situado no complexo de diferenciação

epidérmica no cromossoma 1q21. O PSORS6 localiza-se no cromossoma 19p13 e contém o gene JunB, factor de transcrição que controla a diferenciação queratinocitária. O PSORS9 situa-se no cromossoma 4q31 e contém diversas proteínas relevantes imunologicamente, por exemplo a IL-15. Outras *linkages* estão menos bem caracterizadas⁵⁴.

Mais recentemente, o mapeamento do genoma humano providenciou marcadores que representam diferenças subtis no código genético entre indivíduos, os chamados *Single Nucleotide Polymorphisms* ou SNPs^{53,54}. Existe evidência significativa da associação à psoríase do HLA-Cw6 (PSORS1)^{56,57}, da IL-12B e do receptor da IL-23^{57,60,61}. O HLA está envolvido na apresentação antigénica às células T e as interleucinas 12 e 23 à diferenciação Th1 e Th17, respectivamente. Outros polimorfismos têm sido associados à psoríase, quer de outros genes envolvidos na função imunológica, quer de genes envolvidos na função queratinocitária: TNFAIP3 e TNIP1^{57,62} (envolvidos na regulação da activação pelo TNF), IL4 e IL13^{57,61,63} (diferenciação Th2), ZNF313 ou RNF114⁵⁷ (via da ubiquitina - regulação da activação T), PTPN22^{64,65} (sinalização T), LCE3B/3C^{66,67} (diferenciação dos queratinócitos), DEFB4⁶⁸ (codifica a beta-defensina 2, peptídeo anti-microbiano produzido pelos queratinócitos), CDKAL1^{64,69} (função desconhecida).

Ainda que o risco de doença atribuído pela genética seja substancial, apenas 35% da variação fenotípica da psoríase se deve a efeitos genéticos⁵⁵. Assim, a psoríase é tida como uma doença originada pela interacção entre factores genéticos e ambientais.

MICRORNAS

Verificou-se ainda que a psoríase apresenta um perfil específico de expressão de microRNAs (miRNAs)^{70,71} (Quadro XI). Os miRNAs são reguladores da expressão genética pós-transcrição, tratando-se de RNAs não codificantes que inibem a translação do RNA codificante em proteínas. Entre os miRNAs de expressão aumentada, o miR-203 e o miR-146a estão especificamente aumentados na psoríase, o primeiro sendo específico dos queratinócitos e o segundo derivado de leucócitos. O miR-21 está aumentado na psoríase e no eczema atópico e é observado tanto em células estruturais como em células inflamatórias. A expressão do miR-125b observado em órgãos de origem ectodérmica está diminuída quer na psoríase, quer no eczema atópico. Na psoríase a alteração da regulação genética mediada

Educação Médica Contínua

Quadro XI

PERFIL DE EXPRESSÃO DE MICRORNAS ASSOCIADOS À PSORÍASE

miRNA	Órgãos	Tipo de células	Psoríase	Eczema atópico
miR-203	Pele	Queratinócitos	↑	=
miR-146a	Todos	Imunológicas	↑	=
miR-125b	Todos	Estruturais	↓	↓
miR-21	Todos	Estruturais e Inflamatórias	↑	↑

pelos miRNAs pode contribuir para uma alteração do diálogo entre queratinócitos e células imunológicas da pele. Por exemplo, o miR-146a parece inibir a expressão de proteínas reguladoras da via de sinalização do TNF- α .

ETIOLOGIA MULTIFACTORIAL: AMBIENTE

A determinação ambiental é evidenciada pela associação da doença ao stress, a infecções como a infecção HIV e a infecção estreptocócica, ao traumatismo (fenómeno de Koebner), a hábitos tabágicos e ao tratamento com determinados fármacos, como o IFN- α , os bloqueadores- β , os anti-maláricos e o lítio^{3,20}.

Os mecanismos de agravamento por fármacos estão mal esclarecidos, à excepção do IFN- α , citocina naturalmente produzida pelas células dendríticas plasmocitóides durante o processo de activação dos linfócitos T. Relativamente aos bloqueadores- β , pensa-se que agravam a psoríase por activarem mastócitos, responsáveis pela libertação imediata de mediadores como o TNF- α . Os anti-maláricos parecem estar associados à activação de receptores *Toll-like*, envolvidos no reconhecimento antigénico (imunidade inata). O mecanismo de actuação do lítio é desconhecido¹³.

CONCLUSÃO

A psoríase é uma doença em cuja patogénese intervem factores genéticos e ambientais. A determinação genética é documentada pela associação a polimorfismos genéticos: HLA-Cw6, IL-12B, IL-23R. A componente ambiental é evidenciada pela associação da psoríase ao stress, a infecções, ao traumatismo, ao tabagismo e a fármacos.

Acredita-se que a doença se inicia pela estimulação por antigénios de natureza ainda desconhecida, endó-

genos e/ou exógenos. As células dendríticas cutâneas, apresentadoras de antigénio, migram até aos gânglios linfáticos, estimulando células T *naive* que se diferenciam em células T efectoras, com memória antigénica. As células T efectoras integram o *pool* de células imunológicas residentes da pele e são capazes de reconhecer o antigénio primário de uma forma mais rápida, desencadeando o aparecimento de lesões psoriáticas. São predominantemente células com uma diferenciação T1 ou T17, T1 se foram estimuladas pela citocina IL-12 e T17 se estimuladas pela IL-23. O anticorpo monoclonal ustecinumab exerce os seus efeitos inibindo estas citocinas. O mediador principal das células Th1 é o IFN- γ , enquanto que a IL-17 e a IL-22 são as principais responsáveis pelos efeitos das células Th17; IFN- γ , IL-17 e IL-22, entre muitas outras citocinas, desencadeiam efeitos quer ao nível do próprio sistema imunológico recrutando mais células inflamatórias, quer ao nível da epiderme, provocando alterações morfológicas de hiperplasia e diferenciação anormal e levando à produção de mais citocinas e quimiocinas pelos próprios queratinócitos que resultam num *feedback* positivo sobre o sistema imunológico. Os queratinócitos produzem ainda peptídeos antimicrobianos como as beta-defensinas, proteínas S100 e catelicidina LL37 que podem explicar a maior resistência dos doentes psoriáticos a infecções cutâneas. O TNF- α é um mediador produzido por uma multiplicidade de células envolvidas no processo, com a plêiade de efeitos referidos, explicando a eficácia conhecida da terapêutica anti-TNF- α (adalimumab, etanercept e infliximab).

Mas o tema da etiopatogénese da psoríase está longe de estar completamente esclarecido³. Qual é o peso relativo de factores genéticos e ambientais no desenvolvimento da doença? Queratinócitos e células imunológicas interagem na patogénese da doença, mas qual é o defeito primário? A psoríase preenche a definição de doença auto-imune já citada e são encontrados auto-anticorpos contra antigénios endógenos, mas será que o processo inflamatório tem uma causa auto-imune?

Qual é a relevância relativa de factores cutâneos e sistémicos na doença?

Prevê-se que estas e outras questões continuem a ser investigadas nos próximos anos e esperamos que essa investigação se traduza em avanços significativos no tratamento da doença.

BIBLIOGRAFIA

1. Christopher E: Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 26: 314-20 (2001).
2. Duffy DL, Spelman LS, Martin NG: Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad of Dermatol* 29: 428-34 (1993).
3. Nestle F, Kaplan D, Barker J: Psoriasis. *N Engl J Med* 361: 496-509 (2009).
4. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO: The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 129(6): 1339-50 (2009).
5. Davidson A, Diamond B: Autoimmune Diseases. *N Engl J Med* 345(5): 340-50 (2001).
6. Jones DA, Yawalkar N, Suh KY, et al: Identification of autoantigens in psoriatic plaques using expression cloning. *J Invest Dermatol* 123(1): 93-100 (2004).
7. Gudmundsdottir AS, Sigmundsdottir H, Sigurgeirsson B, et al: Is an epitope on keratin 17 a major target for autoreactive T lymphocytes in psoriasis? *Clin Exp Immunol* 117(3): 580-6 (1999).
8. Gudjonsson JE, Johnston A, Dyson M, et al: Mouse models of psoriasis. *J Invest Dermatol* 127: 1292-308 (2007).
9. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al: Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* 128(5): 1207-11 (2008).
10. Wron-Smith T, Nickoloff BJ: Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J Clin Invest* 98: 1878-87 (1996).
11. Boyman O, Hefti HP, Conrad C, et al: Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-(alpha). *J Exp Med* 199: 731-6 (2004).
12. Gaspari A: Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 54 (3 Suppl 2): S67-80 (2006).
13. Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M: Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin Dermatol* 25(6): 574-80 (2007).
14. Krueger G, Ellis C: Psoriasis – recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 53(1 Suppl 1): S94-100 (2005).
15. Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, et al: A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 349: 2004-13 (2003).
16. Ellis CN, Krueger GG: Alefacept Clinical Study Group: Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 345(4): 248-55 (2001).
17. Lin WJ, Norris DA, Achziger M, et al: Oligoclonal expansion of intraepidermal T cells in psoriasis skin lesion. *J Invest Dermatol* 117: 1546-53 (2001).
18. Costello PJ, Winchester RJ, Curran SA, et al: Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions appear antigen driven. *J Immunol* 117: 1296-301 (2001).
19. Diluvio L, Vollmer S, Besgen P, et al: Identical TCR beta-chain rearrangements in streptococcal angina and skin lesion of patients in psoriasis vulgaris. *J Immunol* 176: 7104-11 (2006).
20. Tonel G, Conrad C: Interplay between keratinocytes and immune cells - recent insights into psoriasis pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 41(5): 963-8 (2009).
21. Krueger GG, Langley RF, Leonardi C, et al: A human interleukin 12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 356(6): 580-92 (2007).
22. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al: Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 445(7128): 648-51 (2007).
23. Nogales KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, et al: Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol* 159(5): 1092-102 (2008).
24. Wolk K, Witte E, Wallace E, et al: IL-22 regulates the expression of genes responsible for anti-microbial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol* 36: 1309-23 (2006).
25. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, et al: Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 59: 996-1001 (2008).
26. Prinz JC: Which T cells cause psoriasis? *Clin Exp Dermatol* 24: 291-5 (1999).
27. Nickoloff BJ, Wron-Smith T: Injection of pre-psoriatic skin with CD4+ T cells induces psoriasis. *Am J*

Educação Médica Contínua

- Patohol 155: 145-8 (1999).
28. Conrad C, Boyman O, Tonel G, et al: Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med* 13(7): 836-42 (2007).
 29. Pauls K, Schon M, Kubitz RC, et al: Role of integrin alphaE(CD103)beta7 for tissue-specific epidermal localization of CD8+ T lymphocytes. *J Invest Dermatol* 117: 569-75 (2001).
 30. Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, et al: Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol* 8(6): 639-46 (2007).
 31. Albanesi C, De Pittà O, Girolomoni G: Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. *Clin Dermatol* 25(6): 581-8 (2007).
 32. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, et al: Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25+ high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cells proliferation. *J Immunol* 174: 164-73 (2005).
 33. Wang H, Peters T, Kess D, et al: Activated macrophages are essential in a murine model for T cell-mediated chronic psoriasiform skin inflammation. *J Clin Invest* 116(8): 2105-14 (2006).
 34. Clark RA, Kupper TS: Misbehaving macrophages in the pathogenesis of psoriasis. *J Clin Invest* 116: 2084-7 (2006).
 35. Wang H, Peters T, Sindrilariu A, et al: TGF-beta-dependent suppressive function of Tregs requires wild-type levels of CD18 in a mouse model of psoriasis. *J Clin Invest* 118(7): 2629-39 (2008).
 36. Wang H, Peters T, Sindrilariu A, et al: Key role of macrophages in the pathogenesis of CD18 hypomorphic murine model of psoriasis. *J Invest Dermatol* 129(5): 1100-14 (2009).
 37. Asadullah K, Sabat R, Friedrich M, et al: Interleukin-10: an important immunoregulatory cytokine with major impact on psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 3(2): 185-92 (2004).
 38. Lowes M, Bowcock A, Krueger J: Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 445: 866-73 (2007).
 39. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al: Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *J Exp Med* 202: 135-43 (2005).
 40. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al: Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 449: 564-9 (2007).
 41. Büchau AS, Gallo RL: Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol* 25(6): 616-24 (2007).
 42. Baker BS, Ovigine JM, Powles AV, et al: Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 e 5: modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 148: 670-9 (2003).
 43. Van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, et al: Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol*: 182(9): 5836-45 (2009).
 44. Heil F, Hemmi H, Hochrein H, et al: Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science* 303: 1529-31 (2004).
 45. Stratis A, Pasparakis M, Rupec RA, et al: Pathogenic role for skin macrophages in a mouse model of keratinocyte-induced psoriasis-like skin inflammation. *J Clin Invest* 116(8): 2094-104 (2006).
 46. Bonish B, Jullien D, Dutronc Y, et al: Over-expression of CD1d by keratinocytes in psoriasis and CD1d-dependent IFN-gama production by NKT cells. *J Immunol* 165: 4076-85 (2000).
 47. Schubert C, Christophers E: Mast cells and macrophages in early relapsing psoriasis. *Arch Dermatol Res* 277(5): 352-8 (1985).
 48. Pestelli E, Caproni M, Giomi B, et al: Cetirizine reduces the number of tryptase-positive mast cells in psoriatic patients: a double-blind controlled study. *Int J Tissue React* 23: 97-103 (2001).
 49. Boyman O, Conrad C, Tonel G, et al: The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis. *Trends Immunol* 28(2): 51-7 (2007).
 50. Zenz R, Eferl R, Kenner L, et al: Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature* 437: 369-75 (2005).
 51. Sano S, Chan KS, Carbajal S, et al: Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nat Med* 11(1): 43-9 (2005).
 52. Jackson M, Howie SE, Weller R, et al: Psoriatic keratinocytes show reduced IRF-1 and STAT-1 α activation in response to gamma-IFN. *FASEB J* 13: 495-502 (1999).
 53. Nair RP, Ding J, Duffin KC, et al: Psoriasis bench to bedside: genetics meets immunology. *Arch Dermatol* 145(4): 462-4 (2009).
 54. Zippin JH: The genetics of psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 8(4): 414-7 (2009).
 55. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, et al: Identification of a major susceptibility locus on

- chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 6(5): 813-20 (1997).
56. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al: Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 78(5): 827-51 (2006).
 57. Nair RP, Duffin KC, Helms C, et al: Collaborative Association Study of Psoriasis: Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* 41(2): 199-204 (2009).
 58. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, et al: Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 120(4): 627-32 (2003).
 59. Allen MH, Ameen H, Veal C, et al: The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis. *J Invest Dermatol* 124(1): 103-6 (2005).
 60. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, et al: A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 80(2): 273-90 (2007).
 61. Duffin KC, Krueger GG: Genetic variations in cytokines and cytokine receptors associated with psoriasis found by genome-wide association. *J Invest Dermatol* 129(4): 827-33 (2009).
 62. Vereecke L, Beyaert R, van Loo G: The ubiquitin-editing enzyme A20 (TNFAIP3) is a central regulator of immunopathology. *Trends Immunol* 30(8): 383-91 (2009).
 63. Li Y, Chang M, Schrodi SJ, et al: The 5q31 variants associated with psoriasis and Crohn's disease are distinct. *Hum Mol Genet* 17(19): 2978-85 (2008).
 64. Li Y, Liao W, Chang M, et al: Further genetic evidence for three psoriasis-risk genes: ADAM33, CDKAL1, and PTPN22. *J Invest Dermatol* 129(3): 629-34 (2009).
 65. Smith RL, Warren RB, Eyre S, et al: Polymorphisms in the PTPN22 region are associated with psoriasis of early onset. *Br J Dermatol* 158(5): 962-8 (2008).
 66. De Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PL, et al: Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nat Genet* 41(2): 211-5 (2009).
 67. Zhang XJ, Huang W, Yang S, et al: Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. *Nat Genet* 41(2): 205-10 (2009).
 68. Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PL, et al: Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet* 40(1): 23-5 (2008).
 69. Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, et al: Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. *J Med Genet* 45(2): 114-6 (2008).
 70. Sonkoly E, Wei T, Janson PC, et al: MicroRNAs: novel regulators involved in the pathogenesis of Psoriasis? *PLoS One* 2(7): e610 (2007).
 71. Bostjancic E, Glavac D: Importance of microRNAs in skin morphogenesis and diseases. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 17(3): 95-102 (2008).

Educação Médica Contínua

VERIFIQUE O QUE APRENDEU

- Que tipos de modelos animais são usados no estudo da psoríase?
- Descreva o paradigma actual de activação inicial das células T.
- Indique os principais tipos de células T envolvidas e as citocinas por eles produzidas bem como as citocinas que levam à sua diferenciação.
- Quais os principais mecanismos imunológicos de contra-regulação?
- Descreva os tipos de células dendríticas envolvidas e as funções que lhes são associadas.
- Enumere alguns dos inúmeros efeitos da citocina TNF- α .
- Reconheça a função imunológica inata dos queratinócitos e lembre alguns dos mediadores produzidos e seus respectivos efeitos. Qual o papel dos peptídeos anti-microbianos?
- Indique alguns dos polimorfismos genéticos associados à psoríase.
- Qual a função dos MicroRNAs?

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

1. Albanesi C, De Pittà O, Girolomoni G: Resident skin cells in psoriasis: a special look at the pathogenetic functions of keratinocytes. *Clin Dermatol* 25(6): 581-8 (2007).
2. Büchau AS, Gallo RL: Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol* 25(6): 616-24 (2007).
3. Gaspari A: Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 54(3 Suppl 2): S67-80 (2006).
4. Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M: Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin Dermatol* 25(6): 574-80 (2007).
5. Nair RP, Ding J, Duffin KC, et al: Psoriasis bench to bedside: genetics meets immunology. *Arch Dermatol* 145(4): 462-4 (2009).
6. Nestle F, Kaplan D, Barker J: Psoriasis. *N Eng J Med* 361: 496-509 (2009).
7. Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, et al: Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol* 159(5): 1092-102 (2008).
8. Sonkoly E, Wei T, Janson PC, et al: MicroRNAs: novel regulators involved in the pathogenesis of Psoriasis? *PLoS One* 2(7): e610 (2007).
9. Tonel G, Conrad C: Interplay between keratinocytes and immune cells - recent insights into psoriasis pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 41(5): 963-8 (2009).
10. Wang H, Peters T, Kess D, et al: Activated macrophages are essential in a murine model for T cell-mediated chronic psoriasiform skin inflammation. *J Clin Invest* 116(8): 2105-14 (2006).