

Katedra i Klinika Dermatologii Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Barbara Lecewicz-Toruń

II Oddział Kliniczny Katedry i Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: dr hab. Krzysztof Przesmycki

ALDONA PIETRZAK, IWONA JAZIENICKA,
BOGUSŁAW PIETRZAK

Lipidy naskórka w łuszczycy

Epidermal lipids in psoriasis

Skóra ssaków jest jedną z najbardziej aktywnych tkanek uczestniczących w syntezie lipidów (13). Całkowita ilość syntetyzowanych w zdrowym ludzkim naskórku lipidów wynosi od 50 do 100 mg lipidów na dobę. Klingman (1964) stwierdził, że dobową utratę warstwy rogowej wynosi od 0,5 do 1,0 grama, a zawartość lipidów w powierzchniowych komórkach warstwy rogowej sięga 10% (13). W ciągu doby przez skórę wydzielane jest około 85 mg cholesterolu (17). W łuszczycy ma miejsce znacznie większa dobową utratę lipidów. Melczer i Bodzay podali, że poprzez odpadające z powierzchni ciała łuski chore na łuszczycę traci dziennie około 1 – 2 gramów lipidów (13). Według Nicolaidesa i Rothmana (13) cholesterol ten pochodzi głównie z naskórka, a tylko częściowo z gruczołów łojowych. Cholesterol wydzielany jest przez skórę w dwóch postaciach: jako cholesterol wolny i zestryfikowany (17).

Prawidłowy naskórek jest niesłychanie trudnym obiektem do prowadzenia badań lipidowych (20). W licznych pracach stwierdzono, że naskórek jest bardziej aktywny niż skóra właściwa (13). Naskórek różni się od skóry również tym, że produkuje lipidy o innym składzie (13).

Naskórek wykazuje wysoki stopień endogennego oddychania (wewnątrzkomórkowego utleniania), co połączone z niskim ilorazem oddychania (zużyciem tlenu) sugeruje, że endogennym substratem są kwasy tłuszczowe (13).

Skład lipidów zmienia się w trakcie procesu keratynizacji. Tak więc analiza lipidów dotycząca całego naskórka ma wartość ograniczoną. Kooyman (13) porównywał skład lipidów żywego naskórka i warstwy rogowej i stwierdził w tej drugiej uderzający spadek ilości fosfolipidów. Zmienia się również skład lipidów komórek ulegających keratynizacji, częściowo w wyniku przemiany kwasów tłuszczowych uwalnianych w procesach katabolicznych, ale głównie dzięki syntezie lipidów *de novo*, szczególnie cholesterolu i ceramidu.

Wolny cholesterol, znajdujący w zdolnych do życia błonach komórkowych, ulega estryfikacji w miarę, jak zanika aktywność metaboliczna komórki i zanikają błony wewnętrzne. Badania Brady i wsp. naskórka w mikroskopie elektronowym (13) wykazały dezintegrację struktury organelli komórkowych w górnych warstwach naskórka. Estryfikacja cholesterolu zachodzi w całym naskórku, przede wszystkim w jego warstwie rogowej, ale głównie w powierzchniowej warstwie lipidów.

W łuszczycy przeprowadzono badania: struktury lipidów pochodzących z powierzchni skóry – kwasy tłuszczowe i estryfikacja cholesterolu – (2,13,19) oraz lipidów naskórka – w tym lipidy warstwy rogowej i fosfolipidy naskórka (13,19).

W roku 1968 Mercer i wsp. (13) w badaniach ultrastrukturalnych stwierdzili, że w naskórku łuszczycowym występuje uszkodzenie błon plazmatycznych, zaburzone przyleganie komórek i poszerzenie przestrzeni międzykomórkowych. Sugerowali oni, że prawidłowe przyleganie komórek jest warunkiem ich prawidłowego wzrostu i różnicowania. W tym samym roku Fry i McMinn udowodnili, że błony komórkowe warstwy ziarnistej mogą wpływać na aktywność mitotyczną komórek warstwy podstawnej (13). Dane z piśmiennictwa pozwalają przypuszczać, że w łuszczycy na skutek zaburzenia metabolizmu lipidów w tej warstwie następuje rozregulowanie wzajemnej adhezji komórek w naskórku.

Badania te zostały potwierdzone prawie 30 lat później. F a r t a s c h (1) badał dystrybucję i organizację lipidów naskórka, mechanizmy zaangażowane w złuszczenie i funkcję barier w normalnym ludzkim naskórku i w chorobach przebiegających ze złuszczeniem, w tym łuszczycy. Autor ten zaobserwował poważne zmiany struktury lipidów, prowadzące do nieprawidłowych interakcji z jednostkami desmosomalnymi.

Y a r d l e y (20) uważa, że w łuszczycy w wyniku niedoboru niezbędnych kwasów tłuszczowych dochodzi do nieprawidłowości warstwy rogowej i uszkodzenia bariery wodnej.

V o n J a c o b i G r i m m e r (5) badali u chorych na łuszczycę lipidy powierzchni „skóry pozornie zdrowej”, bez zmian chorobowych i łusek łuszczycowych. Analiza kwasów tłuszczowych wykazała, że kwasy na powierzchni skóry pochodzą z łożu, natomiast kwasy tłuszczowe otrzymane z ekstraktów z łusek pochodzą z lipidowych części błon komórkowych.

M o t t a i w s p. (12) analizowali wolne kwasy tłuszczowe, cholesterol i ceramidy w warstwie rogowej zdrowego naskórka i w łuskach łuszczycowych. Autorzy stwierdzili względne obniżenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych (46%) w łuskach łuszczycowych w porównaniu z prawidłowym naskórkiem. Stężenie cholesterolu i ceramidów było nieznacznie podwyższone w stosunku do kontroli. Dowżański i wsp. (13) zauważyli zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w łuskach parakeratocytynych i w grudkach łuszczycowych, w czasie gdy w surowicy krwi ich poziom spadał. Zjawisko to tłumaczyli ich przejściem z krwi do skóry.

M a d s e n i w s p. (7) sklonowali i podali sekwencję DNA dla białka, które nazwali PA-FABP (psoriasis-associated fatty acid-binding protein), odgrywającego rolę w magazynowaniu i transporcie kwasów tłuszczowych w skórze. Autorzy uważają, że skóra musi importować z krwi produkowane przez wątrobę kwasy, gamma linolowy i kwas arachidonowy, a w łuszczycy obserwowane podwyższenie stężenia FABP prowadzi do zmiany transportu i/ lub metabolizmu kwasów tłuszczowych.

M a s o u y e i w s p. (8) opisali niskocząsteczkowe białko o masie 15 kD, wiążące z dużą specyficznością kwasy tłuszczowe w naskórku. Ustalali oni jego lokalizację za pomocą badań immuno-histochemicznych w naskórku pozornie zdrowym i ze zmianami łuszczycowymi. Stwierdzili,

że w normalnym i pozornie zdrowym naskórku białko wiążące kwasy tłuszczowe – epidermal fatty acid-binding protein (E-FABP) zlokalizowane było w górnej części warstwy kolczystej i w warstwie ziarnistej, natomiast w aktywnych zmianach łuszczycowych E-FABP wykazywało silną ekspresję we wszystkich warstwach ponadpodstawnych, podobnie jak nierogowacząca błona śluzowa jamy ustnej. Autorzy wnioskują, że u chorych na łuszczycę zarówno skóra zmieniona, jak i bez wykwitów chorobowych oraz błona śluzowa jamy ustnej wykazują zwiększenie metabolizmu i transportu kwasów tłuszczowych w porównaniu ze skórą ludzi zdrowych.

Watanabe i wsp. (18) badali ekspresję białka wiążącego kwasy tłuszczowe w naskórku łuszczycowym (psoriasis-associated fatty acid-binding protein PA-FABP), widoczną w warstwie ponadpodstawnej, nasiloną w bardziej zróżnicowanych keratynocytach. Autorzy zauważyli, że zaburzony metabolizm lipidów może dotyczyć proliferacji i/lub różnicowania keratynocytów.

Schmidt i wsp. (13) stwierdzili, że w łuszczycy i w blaszkowej rybiej łusce występuje podwyższenie stężenia wolnego cholesterolu i obniżenie stężenia estrów cholesterolu. Obserwowali oni również, że w przypadku obu wymienionych chorób w łuskach występowała nieprawidłowa agregacja tonofilamentów, której towarzyszyło wytrącanie się kryształów cholesterolu i fosfolipidów. Badacze ci zaobserwowali w warstwie rogowej w zmianach łuszczycowych oraz w blaszkowych postaciach rybiej łuski podwyższenie poziomu wolnego cholesterolu i obniżenie stężenia cholesterolu zestryfikowanego w porównaniu z odpowiednią grupą kontrolną.

Brenner i wsp. (13) uważają, że intensywne złuszczenie może doprowadzić do znacznej, selektywnej utraty cholesterolu i kwasu linoleinowego, a jeśli jest to zjawisko przedłużone w czasie, może w efekcie odbić się na stężeniu lipidów surowicy.

Wilkinson (13,19) zaobserwował pięciokrotny wzrost stężenia cholesterolu w łuskach łuszczycowych w porównaniu z lipidami powierzchni naskórka. Ponadto stwierdził, że lipidy łusek zawierają więcej nienasyconych kwasów tłuszczowych aniżeli lipidy powierzchniowe. Obserwacje te potwierdzone zostały również oprócz Schmidta i wsp. (13) przez Vignale i Lasalvia (13), którzy zaobserwowali podwyższenie stężenia cholesterolu całkowitego i obniżenie stopnia jego estryfikacji w ogniskach chorobowo zmienionej skóry.

Cooper i wsp. (13) donieśli o wzroście syntezy wolnego sterolu w stosunku do innych lipidów w zmianach łuszczycowych. Obserwacja ta została potwierdzona przez Summerly i wsp. (13), którzy wykazali również nieprawidłowy metabolizm fosfolipidów zarówno w zmianach łuszczycowych, jak i w obszarze nie objętej wykwitami skóry. Interpretując wyniki swoich badań, autorzy wysunęli przypuszczenie że w łuszczycy następuje spadek szybkości przemiany kwasów tłuszczowych, w molekułach fosfolipidów, szczególnie zawierających fosfatydylocholinę.

Tsambaos i Mahrle (13) badali naskórek łuszczycowy otaczającej skóry, a także zdrowy i stwierdzili niewielkie, ale statystycznie istotne zmiany dla kilku fosfolipidów.

Ansiedi i wsp. (13) obserwowali w wykwitach łuszczycowych istotny wzrost stężenia fosfolipidów oraz spadek fosfolipidowego kwasu arachidonowego.

W r. 1983 stwierdzono, że regulacja syntezy cholesterolu w hodowlach keratynocytów jest kontrolowana przez unikalny mechanizm, różny od tego, który znajdowano w większości innych typów komórek. Ponoc i wsp. (17) porównali regulację syntezy cholesterolu w hodowlach tkankowych fibroblastów i keratynocytów pochodzących z ludzkiej skóry. Wykazali oni, że keratynocyty produkowały dziesięć razy więcej cholesterolu niż fibroblasty i zatrzymywały większe ilości syntetyzowanego *de novo* cholesterolu wewnątrz komórki, podczas gdy fibroblasty uwalniały go w znacznie większym stopniu do podłoża hodowli. Stwierdzili ponadto, że lipoproteiny o niskiej gę-

stości (LDL), które wnikają do komórki na drodze receptorowej endocytozy, są następnie rozkładane w lizosomach i uwalniają cholesterol, a ten hamuje zwrótnie wewnątrzkomórkową syntezę cholesterolu. Wykazali także, że ilość znakowanego [125 I] LDL wiązana przez specyficzne receptory błony komórkowej, a szczególnie ilość wchłaniana i rozkładana przez komórkę, jest znacznie niższa w keratynocytach niż w fibroblastach. W badaniach ultrastrukturalnych nie wykazano wiązania LDL z keratynocytami.

Ponec i wsp. (17) wykazali, że zmiany zawartości cholesterolu mają ogromny wpływ na wzajemne przyleganie komórek i na przyleganie komórek do podłoża w hodowlach komórkowych.

Różnicujące się komórki wymagają prawdopodobnie mniej cholesterolu niż komórki proliferujące – dane z hodowli tkankowych (17). Być może, w łuszczycy istnieje inna niż w zdrowym naskórku droga regulacji syntezy cholesterolu. Znaczny wzrost podziałów mitotycznych komórek naskórka, skrócenie cyklu komórkowego i naskórkowego z 200 do 40 godzin może zwiększać zapotrzebowanie na cholesterol. Dojrzewanie naskórka zostaje zaburzone i prawidłowy proces keratynizacji zmienia się jakościowo w proces regeneracyjny (3,4). Procesy regulujące syntezę cholesterolu w keratynocytach i fibroblastach skóry ludzi chorych na łuszczycę nie zostały do chwili obecnej ostatecznie poznane. Nie wiadomo, jakie związki przyczynowo-skutkowe mogą zachodzić pomiędzy lipidami naskórka a lipidami krwi, różne też mogą być procesy w poszczególnych fazach rozwoju procesu łuszczycowego, stąd tak różne wyniki autorów. Niektórzy uważają, że zmiany metabolizmu lipidów są pierwotną przyczyną łuszczycy, inni zaś sądzą, że są to zmiany wtórne. W badaniach naszych stwierdzono liczne zaburzenia przemiany lipidów we krwi (13-16). Nie ma jednak pracy jednocześnie badającej lipidy naskórka i lipidy krwi. Wiadomo, że w łuszczycy dochodzi do uszkodzenia granicy pomiędzy skórą właściwą a naskórkiem. Występuje również podwyższenie aktywności enzymów gromadzących się w warstwie rogowej w obrębie wykwitów łuszczycowych. Zaburzać to może również transport lipidów w łuszczycy pomiędzy naskórkiem a skórą.

Ilość receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej jest dostosowana do aktualnych potrzeb metabolicznych komórki (9). Ilość LDL wiązana i metabolizowana w keratynocytach jest stosunkowo mała. Zjawisko to stwierdzono nie tylko w keratynocytach, ale również w komórkach epidermoidalnych raka szyjki macicy, co sugeruje, że metabolizm LDL w różnicujących się komórkach epiteloidalnych może być nieprawidłowy (17).

Ishikawa i Sato (13) w badaniach immunofluorescencyjnych zauważyli kumulację lipidów o niskiej gęstości (LDL) w przestrzeniach międzykomórkowych naskórka łuszczycowego (z wyłączeniem warstwy rogowej) i wokół lub na naczyniach krwionośnych we wszystkich warstwach skóry właściwej. Natomiast w obszarze pozornie nie zmienionej skóry utrzymywała się we wszystkich warstwach skóry właściwej fluorescencja okołonaczyniowa, pomimo znacznego jej zmniejszenia w naskórku. Autorzy przypuszczają, że lipoproteiny mogą pochodzić z surowicy krwi lub ze śródbłonna naczyń

Ci sami autorzy (13) w badaniu wstępnym opisali wychwytywanie znakowanych jodem (131 J) β -lipoprotein przez zmieniony łuszczycowo naskórek.

Leren i wsp. (6) oceniali aktywność receptora dla LDL na fibroblastach skóry 20 pacjentów „łuszczycowych”, znajdując statystycznie istotne obniżenie jego aktywności. Nie znaleziono natomiast różnicy pomiędzy aktywnością receptora LDL w skórze zmienionej chorobowo i wolnej od zmian chorobowych. Dane te mogą sugerować, że u chorych na łuszczycę istnieją niepra-

widłości błony komórkowej fibroblastów, a niska aktywność receptora LDL może być ograniczona do naskórka zmian chorobowych.

Również M o m m a a s – K i e n h i u s i wsp. (10) określali ekspresję receptora dla LDL na keratynocytach w zdrowym i łuszczycowym naskórku. Stwierdzili oni, że w zdrowej skórze tylko komórki warstwy podstawnej posiadają te receptory, natomiast w naskórku łuszczycowym aktywność receptora LDL mają nie tylko komórki warstwy podstawnej, lecz także warstwy kolczystej.

Proces różnicowania keratynocytów jest związany ze znacznymi zmianami zdolności wiązania receptorów lipidów o niskiej gęstości (LDL) i naskórkowego czynnika wzrostu (EGF-epidermal growth factor). Wykazano, że w trakcie różnicowania lipoproteiny o niskiej gęstości tracą zdolność do regulacji syntezy cholesterolu w naskórku, pomimo wysokiego zapotrzebowania na cholesterol w zróżnicowanych hodowlach. W różnicujących się keratynocytach zmniejszenie zdolności wiązania LDL związane jest zarówno ze spadkiem całkowitej ilości receptorów LDL, jak i z przemieszczaniem się ich z powierzchni do wnętrza komórki.

W r. 1990 ukazała się praca Mommaasa i wsp., w której autorzy obserwowali zwiększoną ekspresję receptorów LDL w łuszczycowych komórkach ponadpodstawnych (11). W komórkach podstawnych zarówno zdrowego, jak i łuszczycowego naskórka receptory LDL były rozmieszczone równomiernie na powierzchni komórki i w jej cytoplazmie. Jednakże komórki z warstwy ponadpodstawnej naskórka wykazywały dwie uderzające różnice w rozmieszczeniu receptorów LDL. Pierwsza z nich polegała na tym, że prawidłowy naskórek wykazywał mniej molekuł receptorów LDL, podczas gdy w naskórku łuszczycowym ich liczba w stosunku do warstwy podstawnej wzrastała. Druga – że w prawidłowych komórkach ponadpodstawnych większość receptorów LDL zlokalizowana była wewnątrz komórek, a w łuszczycowych większość receptorów LDL znajdowano na powierzchni komórki. Zjawisko to autorzy wiązali ze stanem hiperprolifracji, występującym w tej chorobie.

PIŚMIENNICTWO

1. F a r t a s c h M.: Epidermal barrier in disorders of the skin. *Microsc. Res. Tech.*, 38, 361, 1997.
2. G a r a A. i wsp.: Deficient cholesterol esterifying ability of lesion-free skin surfaces in psoriatic individuals. *J. Invest. Dermatol.*, 43, 559, 1990.
3. G l i ń s k a - F e r e n z M.: Czynniki powodujące odpowiedź zapalną skóry w łuszczycy. Praca doktorska, AM, Warszawa 1990.
4. G l i ń s k i W. i wsp.: Zaburzenia układu proteinazy-inhibitory proteinaz w patogenezie chorób skóry. *Przegl. Dermatol.*, 1, 4, 1989.
5. V o n J a c o b J. i wsp.: Lipididzusammensetzung gesunder und pathologischer Hautbezirke bei *Psoriasis vulgaris* (The lipid composition of healthy and pathological skin areas in *Psoriasis vulgaris*). *Z Klin. Chełm. Klin. Biochem.*, 11, 297, 1973.
6. L e r e n T. P. i wsp.: Low density lipoprotein receptors in cultured skin fibroblasts from psoriasis patients. *Clin. Genet.*, 25, 230, 1984.

7. Madsen i wsp.: Molecular cloning and expression of a novel keratinocyte protein (Psoriasis-associated fatty acid-binding protein [PA-FABP] that is highly up-regulated in psoriatic skin and that shares similarity to fatty acid-binding proteins. *J. Invest. Dermatol.*, 3, 299, 1992.
 8. Masouye I. I i wsp.: Epidermal fatty-acid-binding protein in psoriasis, basal and squamous cell carcinomas: an immunohistological study. *Dermatol.*, 192, 208, 1996.
 9. Michajlik A i wsp.: Lipidy i lipoproteiny osocza. PZWL, Warszawa 1986.
 10. Mommaas-Kienhuis A. M. i wsp.: Low density receptor expression on keratinocytes in normal and psoriatic epidermis. *J. Invest. Dermatol.*, 89, 5, 1987.
 11. Mommaas M. i wsp.: Differences in low density lipoprotein expression in the suprabasal layer of normal and psoriatic epidermis. *J. Dermatol. Sci.*, 1,15, 1990.
 12. Motta S. i wsp.: Interlamellar lipid differences between normal and psoriatic stratum corneum. *Acta Derm. Venereol. (Stockh.) Supp.*, 186, 131, 1994.
 13. Pietrzak A.: Ocena wybranych wskaźników lipidowo-lipoproteinowych u chorych na łuszczycę. Praca doktorska, AM Lublin 1992.
 14. Pietrzak A. i wsp.: Post-heparin activity disturbances lipoprotein lipases in serum of normolipidemic and hyperlipidemic psoriatic males [w:] *Book of Abstracts Dermatology 2000*, Vienna 18-21 May, 138, 1993.
 15. Pietrzak A. i wsp.: Activity of serum lipase EC 3.1.1.3 in males suffering from psoriasis. *Book of Abstracts Dermatology 2000*, Vienna 18-21 May, 138, 1993.
 16. Pietrzak A. i wsp.: Activity of serum lipase EC 3. 1. 1.3 in psoriatics suffering from psoriasis. *JAEDV*, 2, 158, 1997.
 17. Ponec M. i wsp.: Cultured human skin fibroblasts and keratinocytes: differences in the regulation of cholesterol synthesis. *J. Invest. Dermatol.*, 81, 125, 1983.
 18. Watanabe R. i wsp.: Immunohistochemical distribution of cutaneous fatty acid-binding protein in human skin. *J. Dermatol. Sci.*, 16,17, 1997.
 19. Wilkinson D. I: Lipid metabolism in psoriasis [w:] *Psoriasis. Proceedings of the International Symposium*, Stanford University 971, Red. Faber E. M., Cox A. J., Stanford University Press, Stanford (California) 1971.
 20. Yardley H. J.: *Epidermal lipids* [w:] *Biochemistry and Physiology of the Skin*. Red. Lowell A., Golsmith, Oxford University Press, New York 1983.
- Otrz.: 1998.12.21

SUMMARY

The authors have reviewed the bibliography on the behaviour of epidermis lipids in the course of psoriasis. In individual papers the researchers have reported numerous irregularities concerning epidermal lipids in psoriasis.