

Dr. MIHAIL ALECU

PATOLOGIA MOLECULARĂ A PIELII

- CELULE -



EDITURA MEDICALĂ
Bucureşti, 2006

Cuprins

VII. CELULELE KERATINOCITARE	411
7.1. Celiile keratinocite	411
7.2. MELANOZILE	415
7.2.1. ASPECTE GENERALE	415
7.2.2. Celiile melanocite	416
7.2.3. Celiile de spuma și celulele limfoidice	417
7.2.4. Celiile de creștere și celulele fibroblastice	417
7.2.5. Celiile de cerasină și celulele adipocite	417
7.2.6. Celiile de cerasină și celulele adipocite	417
PREFĂTĂ	5
Cuprins în limba română	7
Cuprins în limba engleză	11
I. PRIVIRE GENERALĂ ASUPRA PIELII	17
I.1. MEMBRANA CELULARĂ ȘI ÎNVELIȘUL CUTANAT	17
I.2. STRUCTURA PIELII	19
I.2.1. Epidermul	20
I.2.2. Dermul	26
I.2.3. Hipodermul	29
I.3. FUNCȚIILE PIELII	29
I.3.1. Funcția de barieră	30
I.3.2. Funcția de termoreglare	32
I.3.3. Funcția de protecție mecanică	33
I.3.4. Funcția imunologică	33
I.3.5. Funcția senzorială	34
I.3.6. Funcția de comunicare socio-sexuală	35
II. KERATINOCITELE	39
II.1. ASPECTE GENERALE	39
II.2. MORFOLOGIE	40
II.2.1. Organite	40
II.2.2. Citoscheletul	46
II.2.3. Canale ionice	52
II.3. METABOLISM	56
II.3.1. Metabolismul glucidelor (glucoza; glicogenul; mucopolizaharidele; glicoproteinele; acidul hialuronic; proteoglicanii; glicolipidele)	56
II.3.2. Metabolismul lipidelor (aspekte generale; acizii grași și trigliceridele; fosfolipidele; ceramidele; steroli; lipidele stratului cornos)	65
II.3.3. Metabolismul proteinelor (aspekte generale; involucrina; cistatina A; elafina; descuamina; transglutaminazele; oligonucleotidele antisens)	76
II.3.4. Metabolismul microelementelor (calcii, cupru, zinc)	93
II.3.5. Metabolismul vitaminelor (vitamina A, vitamina B ₆ , vitamina C, vitamina D)	105
II.3.6. Metabolismul hormonal (metabolismul hormonilor sexuali: hormoni androgeni; hormoni estrogeni; progesteronul; hormonul eliberator de corticotrofină)	125
II.4. ADEZIUNEA KERATINOCITELOR	140
II.4.1. Molecule de adeziune (cadherine; integrine; selectine; superfamilya de imunoglobuline)	141

II.4.2. Joncționi celulare (joncțunea tight, joncțunile de ancorare - desmozomi; hemidesmozomi -; joncțunea gap)	157
II.5. CITOKINE ȘI FACTORI DE CREȘTERE	179
II.5.1. Aspecte generale	179
II.5.2. Citokine cu spectru larg de acțiune (IL-1; IL-6; TNF)	181
II.5.3. Citokine cu activitate biologică specializată (IL-2; IL-4; IL-5; IL-7; IL-8; IL-12; IL-13; IL-18)	188
II.5.4. Citokine cu acțiune imunosupresoare (IL-10; TGF-β; MSH)	193
II.5.5. Factori de creștere (EGF; TGFα; KGF; FGF; NGF; PDGF; CSF; GM-CSF; amfiregulina; VEGF; IGF-1; serotonina și melatonina)	198
II.5.6. Chemokine	211
II.6. RECEPTORII ȘI LIGANZII KERATINOCITARI	222
II.6.1. Aspecte generale	222
II.6.2. Receptorii keratinocitari	224
II.6.3. Componente celulară cu posibil rol de receptor	235
II.7. PROLIFERAREA ȘI DIFERENȚIEREA KERATINOCITELOR	239
II.7.1. Proliferarea keratinocitelor	239
II.7.2. Diferențierea keratinocitelor	246
II.7.3. Factori reglatori ai diferențierii terminale	252
II.7.4. Diferențierea keratinocitelor și apoptoza	257
II.7.5. Celula stem epidermică	264
II.8. KERATINIZAREA	289
II.8.1. Filamentele intermediare	289
II.8.2. Keratinele	291
II.8.3. Keratinizarea și procesul de diferențiere terminală	295
II.8.4. Alterări genetice ale keratinelor	298
II.9. CICLUL DE ACTIVARE AL KERATINOCITELOR	305
II.10. PROCESE GENETICE KERATINOCITARE	310
II.10.1. Noțiuni introductive	310
II.10.2. Structuri și procese genetice la nivelul keratinocitelor (mutația, deleția/aditia, mutația missens, transmiterea poligenică, oncogene și protooncogene)	320
II.10.3. Cromozomii	334
II.10.4. Telomeraza	338
II.10.5. Transcripția (factori de transcripție: Nf-kb, ap-1, ap-2, hskn-1a, foxn-1, familia de proteine mad-1, slug-2, interleukina 1)	340
II.10.6. Refacerea ADN	350
II.10.7. Reglarea genetică a diferențierii keratinocitelor	353
III. CELULA MERKEL	366
IV. CELULELE LANGERHANS	374
V. CELULA ENDOTELIALĂ	386
VI. FIBROBLASTUL	397

VII. CELULELE T DENDRITICE EPIDERMICE	411
VIII. MELANOCITELE	415
VIII.1. ASPECTE GENERALE	415
VIII.1.1. Morfologie	416
VIII.1.2. Melanozomii	417
VIII.1.3. Citoschelet și dendrite	419
VIII.1.4. Dezvoltarea embrionară a melanocitelor	420
VIII.1.5. Nevomelanocitele	422
VIII.2. MELANOCITELE ȘI VITAMINA D ₃	425
VIII.3. ADEZIUNEA MELANOCITELOR	427
VIII.3.1. Molecule de adeziune (cadherine; integrine; selectine; superfamilia de imunoglobuline)	427
VIII.3.2. Joncțiuni celulare (joncțiunile gap și tight)	435
VIII.4. CITOKINE ȘI FACTORI DE CREȘTERE	440
VIII.4.1. Hormonul stimulator al melanocitelor	440
VIII.4.2. Endotelinele	442
VIII.4.3. Citokine (GM-CSF; βFGF; Lif; SCF; HGF; IL-6)	443
VIII.4.4. Chemokine (IL-8; factorul MGSA; RANTES; IL-10)	445
VIII.4.5. Citokine diverse	446
VIII.4.6. Melanocitele în sistemele neuroendocrine cutanate	448
VIII.5. RECEPTORI MELANOCITARI	452
VIII.6. MELANOGENEZA	459
VIII.6.1. Melanina	460
VIII.6.2. Melanozomii	463
VIII.6.3. Reglarea melanogenezei	465
VIII.6.4. Proprietăți și funcții ale melaninei	466
VIII.7. PROCESE GENETICE MELANOCITARE	471
VIII.7.1. Aspecte generale	471
VIII.7.2. Tulburări genetice ale procesului de pigmentare	471
VIII.7.3. Afecțiuni datorate scăderii numărului de melanocite vitiligo	476
VIII.7.4. Tulburări genetice în cursul proliferării tumorale a melanocitelor	477
VIII.7.5. Factori de transcripție	484
VIII.7.6. Instabilitatea genetică	488
II.3.3. Proteine metalo-înmormane (metallo-enzymes; involucrine; cyclinase A; elastine; desmoglicina; transglutaminase; antisense oligoribonucleotides)	78
II.3.4. Microelemente metabolism (calcium; copper; zinc)	83
II.3.5. Vitamine metabolism (vitamine A; vitamine B ₆ ; vitamine C; vitamine D)	105
II.3.6. Hormone metabolism (sexual hormones metabolism; androgens; estrogens; progesterone; corticotrophin-releasing factor)	125
II.4. KERATINOCYTES ADHESION	149
II.4.1. Adhesion molecules (cadherins; integrins; selectins; immunoglobulins superfamily)	141

PRIVIRE GENERALĂ ASUPRA PIELII

I.1. MEMBRANA CELULARĂ ȘI ÎNVELIȘUL CUTANAT

Existența și funcționarea sistemelor biologice - ca sisteme parțial deschise - a necesitat apariția unei structuri capabile să separe eficient sistemul biologic de mediul extern, să permită schimburi selective din și înspre mediu celular și să se poată autoregenera.

La nivelul organismelor unicelulare și al celulelor din organismele pluricelulare acest rol este îndeplinit de membrana celulară sau membrana plasmatică. Ca structură, se consideră că mareea majoritate a membranelor biologice au o organizare asemănătoare fiind formate din lipide și proteine în care lipidele sunt organizate sub forma unui bistrat fosfolipidic, iar proteinele - fie că sunt proteine transmembranare, proteine legate prin lipide, sau proteine periferice - contribuie la realizarea structurii membranei plasmaticice.

Evoluția organismelor unicelulare spre organisme pluricelulare, trecând prin faza coloniilor pluricelulare, a necesitat o specializare accentuată a celulelor și o diviziune a funcțiilor lor, păstrându-se însă o anumită plurivalență de dezvoltare la nivelul codului genetic al fiecărui grup de celule specializate. Apar, astfel, la mamiferele inferioare și la om, unele tipuri de țesuturi (respectiv celule) cu aceeași structură și funcție ca țesutul epitelial, țesutul conjunctiv, țesutul muscular sau sângele.

Țesutul epitelial este format din celule la care există o bună legătură între celule cu substanță intercelulară redusă. Acest țesut formează o serie de structuri care acoperă în întregime suprafața corpului, dar căptușește și cavitatea și conductele organelor interne. Celulele țesutului epitelial s-au specializat la rândul lor, realizând o funcție anume: funcția de protecție și acoperire a corpului realizate de epitelium tegumentar (pielea); funcția de absorbție (celulele care căptușesc intestinul subțire) și funcțiile de secreție (celule glandulare).

Existența unui organism pluricelular superior, cu numeroase țesuturi și structuri supraspecializate care funcționează ca un sistem

biologic complex, necesită apariția unei structuri specialize complexe, dar tot cu aceleași caracteristici: separarea eficientă de mediul extern, schimb selectiv de substanțe și energie cu mediul. Structura trebuie să fie autoregenerabilă și să îndeplinească și alte funcții legate de activitățile complexe ale acestui tip de sistem.

Epiteliul de acoperire simplu nu putea îndeplini această funcție complexă. Astfel, pe parcursul evoluției apare un nou organ – pielea – sau tegumentul, cu o structură adecvată unei funcționalități complexe adaptate unor noi cerințe în cadrul unui sistem biologic complex. Funcțiile principale ale acestei noi structuri de protecție care necesită un schimb selectiv cu mediul și autoregenerare (pe care le presupunea membrana unui organism unicelular) sunt în mare aceleași, dar modul de realizare este complex, specializat, și adecvat unor cerințe superioare.

Ca structură de organ, pielea păstrează matricea de bistratalitate, dar cele două straturi sunt formate din două țesuturi distincte: epidermul și dermul (țesut conjunctiv), separate printr-o membrană bazală. La rândul său, în cadrul fiecărui țesut, există celule cu funcții diferite care contribuie direct sau indirect la realizarea funcțiilor pielii. Mai mult, au apărut structuri derivate din piele (foliculul pilos, glande) care, de asemenea, contribuie la realizarea funcțiilor pielii.

Vertebralele - în totalitate - prezintă această structură binară a organului de înveliș, respectiv prezintă un strat extern pluristratificat denumit epiderm, care se poate reînnoi permanent plecând de la celulele bazale, strat care prezintă o serie de modificări metabolice care îi permit să acumuleze keratină, devenind aproape impenetrabil pentru apă și un strat intern, respectiv dermul și hipodermul, format din țesut conjunctiv despărțit de epiderm prin membrana bazală. O excepție o constituie epidermul animalului marin *Amphioxus*, component al planctonului, care prezintă notocord în loc de coloană vertebrală. La *amphioxus* epidermul este format dintr-un singur strat de celule epidermale, atașat de o membrană bazală subiacentă formată din două straturi de colagen între care se găsește o zonă gelatinoasă [2].

Trecerea vertebratelor la viața terestră a dus la apariția unor structuri anexe ale pielii, cum ar fi glandele, părul, unghiile, unele cu origine epidermală sau mai rar cu origine mixtă.

Mamiferele și-au dezvoltat tegumentul care a câștigat în flexibilitate, a devenit mai impenetrabil, fiind mai adaptat deplasării terestre. De asemenea, tegumentul mamiferelor a preluat atribuții

importante în termoreglare și în funcție de senzor pentru transmiterea de semnale spre scoarța cerebrală prin intermediul unor structuri mai mult sau mai puțin specializate [1, 3].

Tegumentul la om este similar cu cel de la gorilă și cimpanzeu. Cea mai importantă diferență este căderea părului de pe toată suprafața corporală cu excepția scalpului, a axilei și zonei genitale. Căderea părului, progresivă cu vârsta la bărbați, întâlnită în zona scalpului, se întâlnește sub diverse forme și la cimpanzei și la gorile. La om glandele apocrine dispar de pe suprafața corpului cu excepția axilei, areolei, și perineului. Uneori se mai întâlnesc sub formă vestigială. În schimb, glandele ecrine se întâlnesc pe toată suprafața corpului [1, 3].

Tendința la nuditate, prin absența părului la om de pe cea mai mare suprafață a corpului, a fost diferit interpretată, generând numeroase controverse. Se consideră că Australopitecus prezintă un păr lung pe tot corpul, omul de Neanderthal prezintă păr pe piept, zonele genitale și mai puțin la nivelul membrelor și al scalpului, în timp ce omul de Cro-Magnon ar fi avut tot corpul acoperit cu păr [1].

S-au exprimat o serie de opinii care au căutat să explice căderea părului de pe corp la omul modern, dintre acestea cităm: selecție naturală, schimbarea metabolismului, mersul biped cu modificarea expunerii la soare, creșterea rezistenței la ectoparaziți, creșterea rolului pielii în semnalizare, creșterea capacitații termoregulatorii etc. Până în prezent, nu s-au adus argumente certe pentru vreuna din ipoteze [1, 2, 4].

I.2. STRUCTURA PIELII

Cunoștințele despre structura pielii s-au accentuat, urmând calea clasică a acumulării de cunoștinte de la aspectele histologice până la noțiuni de biologie moleculară cutanată, acumulând pe parcurs cunoștințele de biochimie, imunologie, fiziologie și biofizică cutanată. Pe baza acestor cunoștințe se poate considera în prezent că pielea este un organ complex, format din mai multe tipuri de celule și componente extracelulare, grupate în mai multe straturi: epiderm, derm și hipoderm și care formează o serie de structuri derivate, denumite anexele pielii (foliculul pilos, unghiile și glande ecrine și apocrine) [3]. Straturile pielii sunt bine individualizate: în cazul epidermului și dermului au origine embrionară diferită, cu funcționalitate diferită, și sunt

delimitate de o structură bine individualizată, denumită membrană bazală.

În cazul dermului și hipodermului nu există o structură de demarcație între ele, limita fiind greu de identificat, fiind apreciată cu aproximație pe preparatele histologice prin schimbarea imaginii histologice. Deși cu funcții și structuri diferite, cum este cazul epidermului și dermului, sau asemănătoare, cum este cazul dermului și hipodermului, straturile pielii sunt interdependente între ele, realizând o unitate funcțională. Astfel, fiecare regiune a pielii sau strat al pielii este integrat cu țesutul sau stratul subiacent pentru modularea funcției și structurii sale, la nivel celular sau molecular de organizare [3]. Deși există o strânsă interdependentă între straturile pielii, atât din punct de vedere structural cât și funcțional, prezentăm pe scurt straturile pielii într-o ordine clasică: epiderm, derm, hipoderm.

I.2.1. Epidermul

Epidermul reprezintă stratul exterior al pielii în contact direct cu mediul extern. Ca structură, epidermul este un epiteliu stratificat, continuu autoregenerativ ce se diferențiază progresiv de la membrana bazală pe care se sprijină, către structurile superficiale. Termenul de epiteliu a fost dat de Ruysch în secolul XVIII-lea, desemnând un țesut care crește deasupra altui țesut. Apartinând țesutului epitelial, epidermul prezintă caracteristicile principale ale acestui tip de țesut fundamental: celule strâns legate între ele, în contact direct și substanța fundamentală redusă [5]. La aceste două caracteristici se adaugă în cazul epidermului capacitatea de a forma keratina, ca substanță protectoare, fiind deci un epiteliu keratinizat.

Din punctul de vedere al celularității, epidermul este format din mai multe tipuri de celule cu origini embrionare diferite. Keratinocitele, melanocitele, celulele Langerhans, celulele Merkel, la care se adaugă în mod tranzitoriu și în mare măsură accidental limfocitele sau alte celule sanguine. Principalele celule care formează epidermul sunt keratinocitele care constituie 90-95% din celulele epidermului. Keratinocitele au o dinamică proprie, dar care se întâlnesc și la alte epitelii pluristratificate, respectiv migrarea de la stratul basal spre exterior. Această migrare este asociată cu o diferențiere de tip terminal, pe baza unui adevărat program de diferențiere. Datorită acestei

diferențieri progresive, keratinocitele vor forma mai multe straturi de celule cu diferențieri asemănătoare mai mult sau mai puțin individualizate. Straturile epidermului vor desemna atât caracteristicile individuale ale keratinocitelor, cât și poziția și stadiul de diferențiere al acestor celule. Astfel au fost individualizate următoarele straturi: stratul bazal, stratul spinos, stratul granulos și stratul cornos.

Procesul de diferențiere terminală a keratinocitelor este cuplat cu procesul de producere și acumulare de keratină, ceea ce face ca sfârșitul procesului de keratinizare să coincidă cu terminarea diferențierii și moartea celulei, dar cu persistența keratinei care formează prima barieră de protecție a organismului. Practic se poate considera un singur proces de diferențiere terminală sau keratinizare. Prin descuamare o parte din stratul de keratină este îndepărtată, iar stratul de keratină este menținut constant prin formarea de noi cantități de keratină. Procesul de diferențiere terminală și de keratinizare este un proces controlat genetic, dar care poate fi perturbat în diverse faze de diferențiere și keratinizare, de evenimente metabolice, morfologice sau de cauze diverse, inclusiv de agenți externi. Perturbarea acestui proces constituie cauza principală sau asociată a numeroase boli cutanate.

Procesul de keratinizare a celulelor epidermului presupune o serie de modificări morfologice și metabolice care apar progresiv imediat după mitoză. Cele mai importante sunt:

- pierderea capacitatea de proliferare;
- creșterea în dimensiuni;
- apariția de noi organite, reorganizarea celor existente și eventual pierderea altor organite;
- schimbări metabolice centrate pe sinteza de noi molecule de proteine și lipide;
- schimbarea (alterarea) proprietăților membranelor citoplasmatic, membranei celulare, precum și a receptorilor;
- degradarea organitelor celulare și în special fragmentarea cromatinei nucleare într-un mod asemănător apoptozei;
- deshidratarea [1, 9].

Procesul de diferențiere terminală sau keratinizare este un proces complex, nu o simplă acumulare pasivă de keratină, proces care cuprinde keratinocitul în totalitate, dar și structurile de adeziune celulară sau lipidele intercelulare. Apar în final celulele cornoase anucleate care protejează de mediul extern celulele viabile din straturile subiacente ale epidermului și odată cu acestea întregul organism [3].