

# Аутовоспалительные механизмы, связанные с кератиноцитами, и их роль в патогенезе пустулезных поражений кожи. Аутовоспалительные болезни кератинизации (обзор литературы)

А. П. Белозоров

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

## Резюме

Анализируется патогенез аутовоспалительных синдромов, проявляющихся пустулезными кожными высыпаниями, связанных с наследственной патологией – дефицитом ингибитора рецептора интерлейкина-36 (IL-36Ra), мутациями CARD14, инфламмосомы NLRP1 и компонента AP1S3 внутриклеточного транспортного комплекса. Обсуждается концепция аутовоспалительных болезней кератинизации, объединяющая все заболевания, связанные с этими мутациями: генерализованный пустулезный псориаз, герпетиформное импетиго, акродерматит стойкий, ладонно-подошвенный пустулез, пилириаз красной волосяной, хронический лихеноидный кератоз, а также прогресс в терапии этих заболеваний, связанный с более глубоким пониманием их патогенеза.

**Ключевые слова:** дефицит IL-36Ra, CARD14, NLRP1, AP1S3, генерализованный пустулезный псориаз.

За последние десятилетия показана важная роль врожденных механизмов иммунитета в патогенезе многих заболеваний кожи [1, 2, 14]. Установлено, что целый ряд тяжелых воспалительных дерматозов непосредственно связан с мутациями, активирующими провоспалительные механизмы в кожных покровах и нарушающими процессы кератинизации. К ним относятся дефицит ингибитора рецептора интерлейкина-36 (IL-36Ra), а также мутации генов CARD14 и NLRP1. Основываясь на сходстве

патогенеза и клиники указанных синдромов, Akiyama M. et al. [4, 5] предлагают выделить их в самостоятельную группу и обозначить как «аутовоспалительные болезни кератинизации» (АВБК). В настоящее время многим носителям этих мутаций ставится диагноз «псориаз», однако Akiyama M. et al. считают, что АВБК – это группа отдельных нозологических единиц, указывая, что «псориаз – это группа чрезвычайно гетерогенных заболеваний» (psoriasis is a group of highly heterogeneous diseases).

Основные критерии включения нозологических единиц в АББК:

- 1) первичной и основной локализацией воспаления является эпидермис и верхние слои дермы;
- 2) к наиболее характерным симптомам АББК относятся гиперкератоз, связанный с воспалением;
- 3) в основе развития заболевания (синдрома) лежит генетическая причина, приводящая к гиперактивности аутовоспалительных механизмов;
- 4) наряду с аутовоспалительными механизмами в патогенезе АББК могут участвовать и другие механизмы, однако их роль второстепенна.

При АББК на первый план выходит воспаление, связанное с активацией врожденных провоспалительных процессов в эпидермисе и дерме с непосредственным вовлечением в патологический процесс кератиноцитов, следствием чего является гиперкератоз, часто сочетающийся с папулезом. При АББК могут также наблюдаться артрит, холангит, лихорадка, однако выраженность внекожных проявлений, как правило, значительно меньше, чем при других аутовоспалительных заболеваниях.

Синдром дефицита IL-36Ra описан в 2011 г. у больных тяжелым семейным псориазом с генерализованными пустулезными высыпаниями, обострения заболевания провоцировались инфекцией или стрессом и проявлялись внезапными приступами лихорадки с кожными высыпаниями [12]. В настоящее время для обозначения данного синдрома используется акроним DITRA, известно уже более 11 различных мутаций, их клинические проявления зависят от степени нарушения способности IL-36Ra ингибировать провоспалительное действие IL-36 на рецепторы, расположенные преимущественно в коже и бронхиальном эпителии [19].

К системе IL-36 относятся провоспалительные IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$  и обладающие противовоспалительной активностью IL-36Ra и IL-38. Имеются отличия в спектре экспрессии этих интерлейкинов, IL-36 $\alpha$  и IL-36 $\beta$  экспрессируются моноцитами и Т/В-лимфоцитами, тогда как экспрессия IL-36 $\gamma$  отмечается почти исключительно в кератиноцитах. Постоянная экспрессия IL-36R отмечается на дендритных клетках костномозгового происхождения и CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитах, которые являются главными мишенями действия интерлейкинов, он также может экспрессироваться кератиноцитами и моноцитами. Активация IL-36R приводит к стимуляции продукции провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-12, IL-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-23, IL-17. При этом активируются механизмы врожденного иммунитета и стимулируется формирование адаптивного иммунного ответа по Th1-типу [11]. IL-36Ra экспрессируется кератиноцитами и моноцитами.

В целом ряде работ показано, что значительная часть случаев генерализованного первичного пустулезного псориаза (не являющегося осложнением

бляшечного псориаза) связана с мутациями, нарушающими функцию IL-36Ra. Такие же мутации являются причиной многих случаев тяжелого острого генерализованного экзантематозного пустулеза и герпетического импетиго [19]. При частичном нарушении функции IL-36Ra клинические проявления часто имеют локальный характер, проявляясь ладонно-подошвенным псориазом или акродерматитом стойким Аллопо. При всех этих формах патологии причиной развития хронического кожного воспаления является неспособность IL-36Ra блокировать провоспалительное действие IL-36, образование которого стимулируется каким-либо внешним фактором.

Вторая из описанных выше групп мутаций связана с геном CARD14 (caspase recruitment domain-containing protein 14), первая из них была описана в 2012 г. при секвенировании генетического локуса PSOR2, ассоциирующегося с предрасположенностью к псориазу [13]. В настоящее время описано несколько активирующих мутаций данного внутриклеточного каркасного белка, который экспрессируется кератиноцитами и участвует в передаче сигнала с клеточных рецепторов на транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B. Основные этапы передачи сигнала включают:

- 1) активацию CARD14 протеазами;
- 2) образование сигнального комплекса из CARD14 и клеточных белков BCL10 и MALT1;
- 3) активацию протеолитической активности MALT1, приводящую к активации NF- $\kappa$ B [17].

Группа АББК, связанная с мутациями CARD14, характеризуется значительной гетерогенностью, описан целый ряд активирующих мутаций этого белка, отличающихся своими проявлениями. В большинстве случаев мутации приводят к развитию классических проявлений псориаза, часто с пустулезом и артритом. В европейской популяции активирующие мутации CARD14 часто проявляются ладонно-подошвенным пустулезом [3, 7, 16]. С мутацией CARD14 связан также V-тип пситириза красного волосяного (атипический ювенильный тип), имеющий семейный характер и наследуемый по доминантному типу [8, 9].

Еще одним вариантом АББК является семейный хронический лихеноидный кератоз, в опубликованных недавно работах показано, что он может быть связан с мутацией инфламмосомы NLRP1 [4, 5]. По результатам ряда исследований, NLRP1 в наибольшей степени экспрессируется в кератиноцитах, за счет этого повышение функции NLRP1, связанное с мутацией, приводит к локальному повышению концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-18 и других [4, 5]. Заболевание гистологически проявляется интерфейсным дерматитом с паракератозом и некротически измененными кератиноцитами, клинически для него характерны многочисленные папулы, сливающиеся в очаги сетчатой или линейной конфигурации.

Заболевание	Генетическая причина
Пустулез, связанный с IL-36Ra: 1) Генерализованный пустулезный псориаз 2) Герпетиформное импетиго 3) Акродерматит стойкий	Матация IL-36Ra (преобладающая) Матация IL-36Ra (преобладающая) Матация IL-36Ra (изредка)
Пустулезный псориаз, связанный с мутацией CARD14. Ладонно-подошвенный пустулезный псориаз (ладонно-подошвенный пустулез)	Варианты CARD14 (активирующие) Варианты CARD14 (активирующие)
<i>Pythiriasis rubra pilaris</i> (PRP) PRP тип V Другие типы PRP	Варианты CARD14 (преобладающая) Варианты CARD14 (изредка)
Хронический лишеноидный кератоз (семейная форма)	Мутация NLRP1 (частота неизвестна)

Классификация АВБК по Akiyama M. et al. приводится в таблице. Кроме АВБК Akiyama M. et al. выделяют также воспалительные болезни кератинизации (ВБК), в основном представленные псориазом и плоским лишаем. По Akiyama M. et al., основное отличие этих двух групп болезней кератинизации состоит в том, что при ВБК меньше выражена роль наследственных факторов, а патогенез связан преимущественно с механизмами адаптивного иммунитета и повышенным образованием Th-17. Одним из таких механизмов при псориазе может быть аутоиммунная реакция клеточного типа на антигены меланоцитов [15].

Концепция АВБК позволяет в ряде случаев предложить эффективные методы терапии, направленные непосредственно на нарушенное звено патогенеза. В частности, при дефиците IL36Ra высоким эффектом обладает антагонист рецептора IL-1 анакинра. По-видимому, это связано со сходством структуры рецепторов IL-1R и IL-36R [10].

У многих больных с мутацией CARD14 клиника часто сходна как с псориазом, так и семейным красным волосатым пситириазом. Характерно раннее начало заболевания, значительное вовлечение в процесс щек, подбородка и ушных раковин, семейная история заболевания. У таких больных традиционная терапия метотрексатом, ретиноидами и ингибиторами TNF- $\alpha$  неэффективна, хорошие результаты удается получить при использовании устекинумаба [8].

При большинстве АВБК отмечается высокая эффективность избирательной сорбции из крови методом афереза нейтрофилов и моноцитов, которые потенцируют эффекты первичного образования медиаторов в очаге воспаления [20].

Концепция АВБК не имеет законченного характера, это, скорее, ориентир, указывающий на направление дальнейших исследований. Можно прогнозировать, что в процессе изучения ВБК будут выявлены и переведены в АВБК новые

формы заболеваний, развитие которых обусловлено неизвестными в настоящее время мутациями. Примером такого дополнения может быть недавно описанная мутация гена AP1S3, приводящая к развитию пустулезных форм псориаза.

AP1S3 кодирует субъединицу внутриклеточного комплекса AP-1, необходимого для трансмембранного переноса из пост-Гольджи сети в эндосомы. Миссенс-мутации гена AP1S3 приводят к нарушению формирования эндофагосом – специализированных везикул, опосредующих разрушение клеточных компонентов аутофагией. Активация провоспалительных механизмов при мутации AP1S3 определяется воздействием аутофагии на концентрацию адапторного белка p62, регулирующего активацию провоспалительного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B. При нарушении процессов аутофагии концентрация p62 повышается, и образование провоспалительных цитокинов активируется [5, 6].

Данная система регуляции характерна именно для кератиноцитов, в других клетках – нейтрофилах и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитах – AP1S3 практически не экспрессируется. При нарушении функции AP1S3 в кератиноцитах повышается базальный уровень образования IL-36, а затем вторично, за счет действия IL-36 на IL36-R – образования IL-1 $\beta$  и IL-8 [17].

Ассоциация АВБК с миссенс-мутацией AP1S3 была обнаружена в ряде исследований. Показано, что в европейском регионе она выявляется у 9,4% больных пустулезным псориазом, при этом достаточно часто наблюдается сочетание мутаций AP1S3 и IL-36Ra у одних и тех же больных [17]. При обследовании 85 пациентов мутации AP1S3 были найдены у 3 больных пустулезным и 2 – ладонно-подошвенным пустулезным псориазом, у 2 из 3 больных пустулезным псориазом наблюдалось сочетание миссенс-мутаций AP1S3 и IL-36Ra [22]. Особенно большое значение такое сочетание имеет у гетерозиготных носителей миссенс-мутации IL-36Ra [21]. Биаллельные и моноаллельные мутации IL-36Ra были выявлены у 15 и 5 больных из 67, у 15% носителей мутации IL-36Ra выявлялись дополнительно мутации CARD14 или AP1S3, что подтверждает данные о сложном характере предрасполагающих генетических факторов при данном заболевании, которое включает участие нескольких генов предрасположенности [21].

Несмотря на значительные достижения в изучении генетики пустулезных поражений кожи, необходимо признать, что у большинства больных причина развития данной патологии остается неизвестной. Можно полагать, что широкое использование современных методов секвенирования будет способствовать дальнейшему прогрессу в изучении данной проблемы.

## Список литературы

1. Белозоров А.П. Инфламмосомы и их роль в патологии. Вісник ХДНУ ім. В.Н.Каразіна. 2014. Т.21. №1112. С. 25-30.
2. Белозоров А.П. Аутовоспалительные механизмы, связанные с инфламмосомопатиями, в патогенезе некоторых заболеваний кожи. Дерматология и венерология. 2017. №2(76). С.8-11.
3. Activating CARD14 Mutations Are Associated with Generalized Pustular Psoriasis but Rarely Account for Familial Recurrence in Psoriasis Vulgaris / D.M. Berki et al. J.Invest.Dermatol. 2015. V.135.№12.P.2964-2970. doi: 10.1038/jid.2015.288.
4. Autoinflammatory keratinization diseases: An emerging concept encompassing various inflammatory keratinization disorders of the skin / M. Akiyama et al. J.Dermatol.Sci. 2018. https:// doi.org/10.1016/j.jdermsci.2018.01.012
5. Autoinflammatory keratinization diseases/M. Akiyama et al. J.AllergyClin. Immunol. 2017. V.140. №6. P.1545–1547.
6. Autophagy negatively regulates keratinocyte inflammatory responses via scaffolding protein p62 / SQSTM1 / H.M. Lee et al. J Immunol. 2011. V.186. №2. P.1248-1258. doi: 10.4049/jimmunol.1001954. Epub 2010 Dec 15.
7. Autosomal dominant familial generalized pustular psoriasis caused by a CARD14 mutation / T. Takeichi et al. Br.J.Dermatol. 2017. V.177. e133–e135.
8. CARD14 - Associated Paposquamous Eruption (CAPE): A Spectrum Including Features of Psoriasis and Pityriasis Rubra Pilaris / B.G. Craiglow et al. J.Am.Acad.Dermatol. 2018. 1. pii: S0190-9622 (18)30319-0. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.034. [Epub ahead of print]
9. Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14 / D. Fuchs-Telem et al. Am. J. Hum. Genet. 2012. V.91. P.163-170.
10. First clinical description of an infant with interleukin-36-receptor antagonist deficiency successfully treated with Anakinra / L. Rossi-Semerano et al. Pediatrics. 2013. V.132. P.E1043-E1047.
11. Furue K., K. Yamamura, G. Tsuji, Highlighting Interleukin-36 Signalling in Plaque Psoriasis and Pustular Psoriasis. ActaDermVenereol. 2018. 98. P. 5-13

## References

1. Belozorov AP. Inflammosomy i ih rol' v patologii (Inflammosomes and their role in pathology). Visnik HDNU im. V.N. Karazina,2014;21(112):25–30.
2. Belozorov AP. Autovospalitel'nye mekhanizmy, svyazannye s inflammasomopatijami, v patogeneze nekotoryh zabojevanij kozhi (Auto-inflammatory mechanisms associated with inflammasomopathies, in the pathogenesis of certain skin diseases). Dermatologiya i venerologiya. 2017;2(76):8–11.
3. Berki DM, et al. Activating CARD14 Mutations Are Associated with Generalized Pustular Psoriasis but Rarely Account for Familial Recurrence in Psoriasis Vulgaris. J. Invest. Dermatol., 2015;135(12):2964–2970. doi: 10.1038/jid.2015.288.
4. Akiyama M, et al. Autoinflammatory keratinization diseases: An emerging concept encompassing various inflammatory keratinization disorders of the skin J. Dermatol. Sci., 2018. https:// doi.org/10.1016/j.jdermsci.2018.01.012
5. Akiyama M, et al. Autoinflammatory keratinization diseases. J. Allergy Clin. Immunol. 2017;140(6):1545–1547.
6. Lee HM, et al. Autophagy negatively regulates keratinocyte inflammatory responses via scaffolding protein p62 / SQSTM1. J Immunol. 2011;186(2):1248–1258. doi: 10.4049/jimmunol.1001954. Epub 2010 Dec 15.
7. Takeichi T, et al. Autosomal dominant familial generalized pustular psoriasis caused by a CARD14 mutation. Br.J. Dermatol. 2017;177:e133-e135.
8. Craiglow BG, et al. CARD14 – Associated Paposquamous Eruption (CAPE): A Spectrum Including Features of Psoriasis and Pityriasis Rubra Pilaris. J. Am. Acad.Dermatol. 2018;1:S0190–9622 (18)30319–0. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.034.[Epub ahead of print]
9. Fuchs-Telem D, et al. Familial pityriasis rubra pilaris is caused by mutations in CARD14. Am.J. Hum. Genet. 2012;91:163–170.
10. Rossi-Semerano L, et al. First clinical description of an infant with interleukin-36-receptor antagonist deficiency successfully treated with Anakinra. Pediatrics. 2013;132:E1043-E1047.
11. Furue K, Yamamura K, Tsuji G. Highlighting Interleukin-36 Signalling in Plaque Psoriasis and Pustular Psoriasis Acta DermVenereol. 2018;98:5–13.

## АВТОЗАПАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ, ПОВ'ЯЗАНІ З КЕРАТИНОЦИТАМИ, І ЇХ РОЛЬ У ПАТОГЕНЕЗІ ПУСТУЛЬОЗНИХ УРАЖЕНЬ ШКІРИ. АВТОЗАПАЛЬНІ ХВОРОБИ КЕРАТИНІЗАЦІЇ

О.П. Білозоров

ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

### Резюме

Аналізується патогенез автозапальних синдромів, що проявляються пустульозними шкірними висипаннями і пов'язані зі спадковою патологією – дефіцитом інгібітора рецептора ІЛ-36, мутаціями CARD14, інфламасом NLRP1 і компоненту AP1S3 внутрішньоклітинного транспортного комплексу. Обговорюється концепція автозапальних захворювань кератинізації, що об'єднує всі захворювання, пов'язані з цими мутаціями: генералізований пустульозний псоріаз, герпетиформне імпетиго, акродерматит стійкий, долонно-підшовний пустульоз, пітиріаз червоний волосяний і хронічний ліхеноїдний кератоз - і можливий прогрес у терапії цих захворювань, пов'язаний з більш глибоким розумінням їх патогенезу.

**Ключові слова:** дефіцит IL-36Ra, CARD14, NLRP1, AP1S3, генералізований пустульозний псоріаз.

## AUTOINFLAMMATORY MECHANISMS ASSOCIATED WITH KERATINOCYTES, AND THEIR ROLE IN THE PATHOGENESIS OF PUSTULAR SKIN LESIONS. AUTOINFLAMMATORY KERATINIZATION DISEASES

A.P. Belozorov

SE «Institute of Dermatology and Venerology of NAMS of Ukraine»

### Abstract

The pathogenesis of autoinflammatory syndromes manifested by pustular skin rashes and associated with hereditary pathology-deficiency of IL-36 receptor inhibitor, mutations of CARD14, NLRP1 inflammasome and AP1S3 component of intracellular transport complex, is analyzed. The concept of autoinflammatory keratinization diseases, which unites all the diseases associated with these mutations – generalized pustular psoriasis, impetigo herpetiformis, acrodermatitis continua, palmoplantar pustulosis, pityriasis rubra pilaris, keratosis lichenoides chronica and possible progress in their therapy are discussed.

**Key words:** IL-36Ra deficiency, CARD14, NLRP1, AP1S3, generalized pustular psoriasis.

Сведения об авторе: