

Etiopatogeneza skóry pergaminowej. Objawy i leczenie.

Koło Naukowe Biochemików URCELL,
Kolegium Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski
KACPER ROGÓŻ, IGA SERAFIN, AGNIESZKA PRZYGÓRZEWSKA, PAWEŁ WOŹNICKI,
DOROTA BARTUSIK-AEBISHER, prof. UR, DAVID AEBISHER, prof. UR

Charakterystyka choroby

Xeroderma pigmentosum (XP), znana też pod nazwą "skóra pergaminowa" jest rzadką chorobą genetyczną dziedziczną w sposób autosomalny recesywny [1, 2]. W tej chorobie pojawia się mutacja, która może dotyczyć jednego z 8 genów znajdujących się na chromosomach 2, 3, 6, 9, 11, 13, 16 i 19 [3, 4]. Schorzenie hamuje powstawanie enzymów, odpowiedzialnych za naprawę uszkodzeń w DNA spowodowanych promieniowaniem UV. Mutacja może dotyczyć genów, kodujących białka, które uczestniczą w procesie naprawy DNA przez wycinanie nukleotydów - wariant XPA-XPG oraz genu DNAPol, który odpowiada za syntezę polimerazy DNA η , która bierze udział w syntezie DNA po uszkodzeniu spowodowanym promieniowaniem UV [3]. Pierwszy przypadek został opisany przez dermatologa Moriza Kaposiego w 1874 roku, a obecnie schorzenie rejestruje się u 1 na milion osób w Stanach Zjednoczonych, 2,3 na milion w Europie Zachodniej i 45 na milion w Japonii [5].

Grupa komplementacji XP	Zmutowany gen	Lokalizacja genu	Funkcja kodowanego białka
XP-A	XPA	9q22.33	Weryfikacja uszkodzeń
XP-B	ERCC3/XPB	2q14.3	Helikaza
XP-C	XPC	3p25.1	Rozpoznawanie uszkodzeń
XP-D	ERCC2/XPD	19q13.32	Helikaza
XP-E	DDB2/XPE	11p11.2	Rozpoznawanie uszkodzeń
XP-F	ERCC4/XPF	16p13.12	Nukleaza
XP-G	XPG	13q33.1	Nukleaza
XP-V	DNAPol	6p21.1	Polimeraza

Tabela 1. Grupy komplementacji XP, odpowiadające im geny, ich lokalizacje na chromosomach oraz funkcje kodowanych przez nich białek [3, 4]



Mechanizm molekularny

Proces naprawy DNA przez wycinanie nukleotydów jest jednym z głównych szlaków biorących udział w usuwaniu uszkodzeń DNA wywołanych przez promieniowanie UV, a jego skuteczność zapewnia znaczną ochronę przed mutacjami i indukcją raka skóry po ekspozycji na słońce [1, 3, 5]. U ssaków proces ten obejmuje dwie odrębne ścieżki, które działają w zależności od systemu rozpoznawania uszkodzeń nukleotydów:

- uszkodzone DNA jest rozpoznawane w aktywnie transkrybowanych genach poprzez szlak naprawy sprzężonej z transkrypcją (TCR)
- DNA jest rozpoznawane w pozostałej części genomu poprzez wolniejszy szlak globalnej naprawy genomu (GGR).

W szlaku GGR biorą udział m.in. produkty genów XPE, XPC. Z kolei w obu tych mechanizmach biorą udział helikazy ERCC3 i ERCC2 kodowane przez XPB i XPD oraz dodatkowe białka, produkty genów XPA, XPG. ERCC5, produkt genu XPG oraz ERCC4, produkt XPF działają jako endonukleazy, wycinając małe fragmenty genomu. Następnie defekt jest naprawiany przy pomocy polimerazy DNA i ligazy. Mutacje w którymkolwiek z siedmiu genów kodujących białka zaangażowane w NER prowadzą do nieprawidłowej naprawy DNA, co zwykle obserwuje się u pacjentów z XP. W konsekwencji komórki stopniowo gromadzą fotoprodukty DNA, które są potencjalnie rakotwórcze [5]. Najczęstszymi fotoproduktami są dimery cyklobutanu pirymidyny (CPD) oraz fotoprodukty pirymidyno-(6-4)-pirymidonowe (6-4PPs). CPD wywołują minimalne zniekształcenie podwójnej helisy, natomiast 6-4PPs powodują znaczne zginanie szkieletu DNA. Dlatego CPD są zwykle wycinane dużo wolniej i wykazują wyższy potencjał mutageny. CPD powstają w przeciągu kilku pikosekund (w melanocytach do 3 godzin) po ekspozycji na promieniowanie i dłużej utrzymują się w tkance skóry, co prowadzi do błędów polimerazy DNA z powodu zniekształcenia helisy i akumulacji mutacji [3, 6].

Skutki powstawania CPD:

- przejściowe - oddziaływanie na odpowiedź immunologiczną; powstanie środowiska immunosupresyjnego poprzez regulację cytokin,
- ostre - przez zwiększony stres oksydacyjny powstają czynniki martwicy nowotworu TNF α , interleukiny IL1 β , IL6, co wywołuje procesy zapalne skóry,
- przewlekłe - uszkodzenie DNA prowadzi do aktywacji apoptotycznych kaskad sygnałowych poprzez specyficzne czynniki transkrypcyjne (np. p53, c-FOS, NF- κ B)

Kiedy naprawa DNA jest niewystarczająca powstaje tkanka łączna włóknista (konsekwencja: przedwczesne starzenie się skóry) oraz może rozwinąć się nowotwór skóry. Dodatkowo, wyczerpywanie się cząsteczek antyoksydantów, między innymi glutationu, który gwarantuje ochronę przed wolnymi rodnikami, pogłębia złożony proces prowadzący do uszkodzeń skóry pod wpływem UV. Ponadto, przez translokację jądrową białka AP-1 dochodzi do wyciszenia syntezy de novo prokolagenu typu I i III oraz indukcji aktywacji metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMP), co wpływa na degradację włókien kolagenowych [3].

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny pacjentów chorych na Xeroderma pigmentosum jest niejednorodny, aczkolwiek stosunkowo charakterystyczny i pierwsze objawy można zauważyć już w pierwszych tygodniach życia. U około 60% zbadanych przypadków występuje patologiczna nadwrażliwość na światło słoneczne, która prowadzi do poparzeń, powstania rumienia, pęcherzy i obrzęków. U 40% chorych na XP pierwszym charakterystycznym objawem są charakterystyczne zmiany pigmentacyjne na skórze, powstające w wyniku zwiększonej liczby melanocytów. Objaw ten występuje u wszystkich chorujących na skórę pergaminową i pojawia się przed 2 rokiem życia lub później w miejscach narażonych na promieniowanie słoneczne - głównie na twarzy i bokach szyi. W 3-4 roku życia skóra staje się szorstka, sucha i zaczyna się złuszczać. Ponadto, charakterystycznym objawem jest pojawienie się światłowstrętu [1]. U osób chorujących na skórę pergaminową znacznie wzrasta ryzyko pojawienia się nowotworów - szczególnie nowotworów złośliwych melanocytów i keratynocytów, a także raków podstawnokomórkowych, płaskonabłonkowych i czerniaków. Ryzyko rozwinienia się niemelanocytarnego raka skóry jest 10.000 razy wyższe niż u osób zdrowych, a średni wiek zachorowania na ten typ nowotworu wynosi 9 lat, natomiast zachorowalność na czerniaka jest 2000 razy wyższa niż u osób nie chorujących na XP i średni wiek rozwinienia się tego nowotworu wynosi 22 lata. Ponadto, zauważa się około 50-krotnie częstsze występowanie nowotworów narządów wewnętrznych, a szczególnie związanych z OUN, takich jak rdzeniak, glejak, gwiaździak rdzenia kręgowego i nerwiak osłonkowy [1, 5, 7]. Kolejnym objawem dotyczącym cierpiących na Xeroderma pigmentosum są choroby narządu wzroku, a szczególnie neowaskularyzacja, bliznowacenie, zmętnienie, wywiniecie lub zapalenie rogówki, melanoza oraz zapalenie spojówki, choroby powiek, suchość oczu a także zaćma [2, 5, 8]. U około 25-30% pacjentów ze skórą pergaminową w Europie i Ameryce Północnej pojawiają się problemy wynikające z neurodegradacji i zaburzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zaburzenia świadomości, funkcji intelektualnych i poznawczych, upośledzenie słuchu, mowy, ataksja, neuropatia obwodowa i problemy z poruszaniem się [7]. Ze względu na zaburzenia ze strony układu nerwowego wyróżniamy chorobę neurologiczną związaną z XP, XP z trichotiodystrofią (XP-TTD), a także zespół Xeroderma pigmentosum-Cockayne (XP-CS) [3]. Co ciekawe, zaburzeń ze strony układu nerwowego nie stwierdza się u chorych z wariantem XP-V, którzy wykazują również zróżnicowane nasilenie występowania zmian skórnych. Pacjenci z zaburzeniami neurodegeneracyjnymi żyją statystycznie krócej - średnio 29 lat w porównaniu do pozostałych - 37 lat [5, 7]. Ogólny obraz kliniczny chorych na XP różni się w zależności od warunków środowiska (stopień nasłonecznienia), trybu życia (ilość czasu spędzanego na zewnątrz, palenie tytoniu), cech osobniczych jak rodzaj karnacji i dostępności do opieki medycznej, warunkującej szybszą diagnozę i wdrożenie odpowiednich działań. U osób o jasnej karnacji nie dbających o ochronę przeciw promieniowaniu UV czy palących tytoń szybciej dojdzie do niekorzystnych zmian chorobowych, łącznie z nowotworami. [1].



Leczenie, zapobieganie i łagodzenie objawów

Obecnie nie ma potwierdzonego sposobu leczenia Xeroderma pigmentosum, jednak trwają badania nad różnorodnymi terapiami. Do tej pory skupiano się przede wszystkim na łagodzeniu objawów i zapobieganiu postępowi choroby poprzez ochronę pacjenta przed ekspozycją na promienie słoneczne. Zaleca się stosowanie filtrów chroniących przed UVA oraz UVB, balsamów do ust, a także bezwzględne zakrywanie skóry przy przebywaniu na zewnątrz, poprzez stosowanie ubrań z długimi rękawami, nakrycie głowy, rękawiczek, maseczek, czy specjalnych okularów przeciwsłonecznych [1, 3]. Korzystne w chorobie są różne zabiegi kosmetyczne, takie jak dermabrazja, peeling chemiczny, fototerapia, czy laserowy resurfacing. Ze względu na wiele efektów ubocznych odchodzi się od stosowania terapii leczenia retinoidami oraz lekami chemioterapeutycznymi. Obiecujące wydają się terapie genowe oraz użycie preparatów liposomalnych jako nanonośników enzymów naprawy DNA, jednak wiele wątpliwości może budzić ingerencja w ludzki genom [3].

Podsumowanie

W niniejszej pracy zgromadzono dotychczasową wiedzę na temat rzadkiej choroby, jaką jest skóra pergaminowa. Przy użyciu wyszukiwarki PubMed odnaleziono i wybrano najważniejsze informacje, ze szczególnym zwróceniem uwagi na obraz kliniczny. Wczesne rozpoznanie schorzenia umożliwiłoby szybkie wdrożenie odpowiednich działań, co w konsekwencji zmniejszyłoby ryzyko rozwinienia się nowotworu i wydłużyłoby czas przeżycia pacjentów cierpiących na XP [1].

BIBLIOGRAFIA

- [1] Lehmann, Alan R et al. "Xeroderma pigmentosum." Orphanet Journal of rare diseases vol. 6 (2011): 70
- [2] Natale, Valerie, and Hayley Raquer. "Xeroderma pigmentosum-Cockayne syndrome complex." Orphanet Journal of rare diseases vol. 12,1 (2017): 65
- [3] Piccione, Monica et al. "Xeroderma Pigmentosum: General Aspects and Management." Journal of personalized medicine vol. 11,11 (2021): 1146
- [4] Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Tamura D. Xeroderma Pigmentosum. 2003 Jun 20 [Updated 2022 Mar 24]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.

- [5] Black, Jennifer O. "Xeroderma Pigmentosum." Head and neck pathology vol. 10,2 (2016): 139-44.
- [6] de Lima-Bessa, Keronninn Moreno et al. "CPDs and 6-4PPs play different roles in UV-induced cell death in normal and NER-deficient human cells." DNA repair vol. 7,2 (2008): 303-12.
- [7] Abeti, Rosella et al. "Xeroderma pigmentosum: overview of pharmacology and novel therapeutic strategies for neurological symptoms." British journal of pharmacology vol. 176,22 (2019): 4293-4301.
- [8] Councilman, W T, and G B Magrath. "The Lesions of the Skin and the tumor formations in Xeroderma Pigmentosum." The Journal of medical research vol. 21,3 (1909): 331-356.5.