

Els limfòcits i la pell: una relació d'amor i odi

Discurs de presentació de María Teresa Estrach
i Panella com a membre numerària de la Secció
de Ciències Biològiques, llegit el dia 19 de
desembre de 2016



Institut
d'Estudis
Catalans

SECCIÓ
DE CIÈNCIES
BIOLÒGIQUES

Els limfòcits i la pell:
una relació d'amor i odi

Els limfòcits i la pell: una relació d'amor i odi

Discurs de presentació de María Teresa Estrach
i Panella com a membre numerària de la Secció
de Ciències Biològiques, llegit el dia 19 de
desembre de 2016

Barcelona, 2016



Institut
d'Estudis
Catalans

SECCIÓ
DE CIÈNCIES
BIOLÒGIQUES

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP

Estrach Panella, Ma. Teresa (María Teresa)

Els Limfòcits i la pell, una relació d'amor i odi: discurs de presentació de María Teresa Estrach i Panella com a membre numerària de la Secció de Ciències Biològiques, llegit el dia 19 de desembre de 2016

Bibliografia

ISBN 9788499653327

I. Institut d'Estudis Catalans. Secció de Ciències Biològiques II. Títol

1. Limfòcits — Immunologia 2. Pell — Malalties — Aspectes immunològics
612.112:616.5-097

Il·lustració de la coberta: Carmen Marcos. *Cactus* (aquarella i tinta sobre paper, 36,5 × 25,5 cm)

© María Teresa Estrach i Panella

© 2016, Institut d'Estudis Catalans, per a aquesta edició

Carrer del Carme, 47. 08001 Barcelona

Primera edició: desembre del 2016

Text revisat lingüísticament per la Unitat de Correcció del Servei Editorial de l'IEC

Disseny de la coberta: Azcunce | Ventura

Compost per fotocomposició gama, s. l.

Imprès a Open Print, SL

ISBN: 978-84-9965-332-7

Dipòsit Legal: B 24364-2016

Són rigorosament prohibides, sense l'autorització escrita dels titulars del *copyright*, la reproducció total o parcial d'aquesta obra per qualsevol procediment i suport, incloent-hi la reprografia i el tractament informàtic, la distribució d'exemplars mitjançant lloguer o préstec comercial, la inclusió total o parcial en bases de dades i la consulta a través de xarxa telemàtica o d'Internet. Les infraccions d'aquests drets estan sotmeses a les sancions establertes per les lleis.

Les reserves excessives o el desànim paralitzant no han
ajudat mai, ni ajudaran, la ciència a l'hora d'avançar; més
aviat un optimisme alegre que cerqui noves formes
d'entendre, tot convençut de poder trobar-les.

ALOIS ALZHEIMER, 1913

Agraeixo molt sincerament als membres de la Secció de Ciències Biològiques de l'Institut d'Estudis Catalans (IEC) l'elecció com a membre numerària de la institució. És per a mi un honor immens i una responsabilitat que procuraré correspondre en la mesura de les meves possibilitats. Sé que en la proposta com a membre vaig tenir el suport de companys i amics de la Facultat, entre ells el doctor Josep Carreras i Barnés, que ens va deixar sobtadament uns mesos abans de concloure el procés de la meva admissió. Moltes gràcies, Josep! M'hauria fet molta il·lusió poder compartir amb tu les sessions de la Secció de Ciències Biològiques i seguir aprenent al teu costat.

Arribat el moment d'escollir un tema per al discurs de recepció, no m'ha resultat gens fàcil trobar-lo dins la dermatologia, que és l'especialitat mèdica a la qual m'he dedicat, tant en la vessant assistencial com en la docent i de recerca. He cercat un aspecte de la dermatologia que m'ha semblat prou interessant per a presentar el meu discurs, davant dels membres tan qualificats d'aquesta institució. Espero haver aconseguit el meu propòsit.

MOTIVACIÓ

Potser la primera motivació que em ve al cap és de tipus sentimental. Des de l'inici de la meva formació, l'any 1974, va ser el professor Joaquim Piñol i Agudé, una de les grans personalitats de la dermatologia catalana i internacional, en aquell moment catedràtic de dermatologia i professor de l'assignatura, qui, amb les seves classes magistrals a sisè curs de carrera, em va transmetre la passió per la que seria la meva futura especialitat. Als seus coneixements afegia una gran

humanitat i un esperit de treball, constància i superació que contagiava a tots els qui vam tenir la sort de poder estar al seu costat; i va ser ell qui, amb una visió extraordinària del que seria un pilar molt important en el futur de l'especialitat, em va iniciar en l'aprenentatge de la immunologia dins la dermatologia (Estrach, Castells i Piñol, 1974; Estrach, Castells i Piñol, 1975; Piñol *et al.*, 1977). Per aquest motiu, la meua tesi doctoral, de l'any 1978, va tractar sobre la *Determinación de linfocitos T y B en sangre circulante e infiltrados cutáneos en diversas dermatosis*, i fou dirigida pel professor Antoni Castells Rodellas (Estrach, 1978). Malauradament, la seva prematura desaparició va fer que no la pogués veure finalitzada.

Avui, trenta-sis anys després, la meua tesi està totalment obsoleta en molts i molts aspectes, però no pel que fa a reflectir la importància i la relació que té la immunologia en moltes patologies dermatològiques, i aquesta relació ens ha permès entendre moltes altres vessants de la medicina. L'estudi dels fonaments de la immunologia, en els quals sóc una aprenent, m'ha servit per a entendre i tractar altres malalties dermatològiques (Estrach, 1986).

En la meua professió com a metgessa dermatòloga, he continuat aquesta «passió» i, a banda de dedicar-me en la meua pràctica diària a diversos aspectes de la dermatologia, sempre he mantingut la curiositat per les relacions dels limfòcits i la pell, i potser això m'ha portat a dedicar una part de la meua activitat als limfomes cutanis, que són neoplàsies limfoides que s'originen a la pell (Estrach *et al.*, 1981; Estrach i López, 2009; Estrach, 2015).

INTRODUCCIÓ

La immunologia com a branca de la medicina és relativament moderna, però no com a concepte. Es tenen referències de fenòmens immunitaris descrits per Tucídides, historiador de la guerra del Peloponès, l'any 430 aC. En un text descriu que, durant una plaga a Atenes, només els que s'havien recuperat de la malaltia podien cuidar els malalts, perquè no es contagiaven per segona vegada.

Posteriorment, han estat molts els qui han contribuït amb les seves descripcions a assenyalar el camí gràcies al qual la medicina i, sobretot, els pacients s'han vist directament beneficiats. Només cal recordar Edward Jenner, amb la primera vacuna de la verola l'any 1796, gràcies al qual Louis Pasteur i els seus assistents Chamberland i Roux van fer els primers experiments controlats el 1880. Van aconseguir cultivar per primera vegada el bacteri que ocasionava el còlera de les gallines: fent servir per primera vegada una soca atenuada, van comprovar que l'aplicació a les gallines evitava la malaltia. La van anomenar *vacuna* en honor als treballs d'Edward Jenner. Aquest es considera l'inici real de la immunologia moderna (Paque, 1990).

A principis del segle xx, la investigació immunològica es va dividir en dos corrents que han constituït la base de la immunologia dels nostres dies. Els immunòlegs

humorals, els més prominents dels quals van ser Emil Adolf von Behring (Premi Nobel de Medicina i Fisiologia del 1901) i Paul Ehrlich, donaven suport a la teoria que calia cercar les bases de la immunitat en substàncies del sèrum que denominaven *antitoxines*. L'altre corrent era el dels immunòlegs «cellulars», que es fonamentava en investigacions sobre l'efecte dels leucòcits sobre els bacteris. Ilià Métxnikov, un dels seus representants, va poder demostrar la importància dels processos cel·lulars en la defensa contra els patògens. L'any 1908 va compartir el Premi Nobel de Medicina amb Paul Ehrlich pels seus treballs sobre el sistema immunitari. L'any 1957, el britànic Alick Isaacs i el suís Jean Lindenmann van descobrir que les infeccions víriques sobre cultius de cèl·lules eren menys intenses en segones infeccions amb un altre virus i van aïllar una proteïna d'aquests cultius, que van anomenar *interferó*.

Els principis de la immunologia moderna es van iniciar els anys seixanta; es descobrí el factor inhibidor de migració de macròfags (MIF, '*migration inhibitory factor*') i es van diferenciar i descriure els subtipus de limfòcits T i B, així com les seves funcions. Finalment, es va imposar la divisió de la defensa immunitària en una part humoral i una de cel·lular. L'any 1975, Niels Kaj Jerne, Georges Jean Franz Köhler i César Milstein van desenvolupar la tècnica d'hibridomes per a produir anticossos monoclonals, fet de gran importància per a la recerca bàsica, així com per al diagnòstic i la teràpia de moltes malalties, i per aquest motiu van aconseguir el Premi Nobel de Medicina i Fisiologia l'any 1984. Stanley Cohen i Rita Levi-Montalcini el van aconseguir l'any 1986 pel descobriment del factor de creixement nerviós (NGF, '*nerve growth factor*') i del factor de creixement epidermic (EGF, '*epidermal growth factor*') (James, 2010).

Com es pot veure, han estat molts els científics que han posat els fonaments del que avui és la immunologia moderna i han facilitat l'aplicació de la recerca en el que actualment es coneix com a *investigació translacional*, que ha donat resposta al perquè de moltes malalties, premissa per a poder trobar un tractament per a moltes d'aquestes.

ELS LIMFÒCITS

Si avui en dia és ben coneguda la gran quantitat d'elements cel·lulars i moleculars que intervenen en els fenòmens immunològics, per raons d'extensió d'aquest discurs em centraré en les relacions d'una petita part del sistema immunitari: els limfòcits i la relació que tenen amb la pell.

Quan pensem en el terme *limfòcit*, el relacionem de ben segur amb un tipus de cèl·lules de la sèrie blanca que s'originen al moll de l'os, que maduren al mateix moll de l'os i al tim i que trobem a la sang i en altres òrgans limfoides: ganglis, melsa, tim, amígdales, plaques de Peyer i també a la pell, amb una funció directa de defensa i amb una estreta relació amb el sistema immunitari (Steinhoff, 2016).

La pell és l'òrgan més gran dels humans i constitueix aproximadament el 16 % del pes corporal. Té nombroses funcions ben conegudes: manté l'homeòstasi; regula la temperatura corporal; té una funció sensorial, una funció endocrina i una funció secretora, i és una barrera de defensa permanent i una extensa superfície exposada de manera constant a elements potencialment perillosos: microorganismes, agents químics o físics, dels quals s'ha de defensar, fet que requereix que realitzi nombroses tasques per tal de mantenir la màxima integritat en tot moment. Això no sempre és possible i, en conseqüència, és l'origen de nombroses malalties (Di Meglio, Perera i Nestle, 2011).

Des de fa ja unes quantes dècades no es pot parlar d'«el limfòcit» en singular, sinó que s'ha de fer en plural; hi ha molts tipus de limfòcits, el coneixement de les seves funcions permet entendre una mica millor el complex món dels fenòmens immunitaris i les relacions entre els limfòcits circulants i els que resideixen a la pell (Mosmann *et al.*, 1986).

S'han descrit diverses subpoblacions limfocitàries:

Limfòcits B

Els limfòcits B (o cèl·lules B) representen un 15 % del total de limfòcits, adquireixen la immunocompetència a la medul·la òssia o bé a la bossa de Fabrici, en el cas dels ocells. Són els responsables dels fenòmens de la immunitat humoral, mitjançant la secreció d'anticossos. Cada limfòcit B està programat per a presentar un tipus de receptor específic per a un antigen determinat. En contacte amb un antigen concret es poden convertir en cèl·lules efectores, els plasmòcits, o bé en cèl·lules de memòria, que responen davant de les exposicions següents a l'antigen.

Limfòcits T

Els limfòcits T constitueixen el 85 % del total de limfòcits, adquireixen la immunocompetència al tim mitjançant un fenomen de selecció negativa i són els responsables dels fenòmens d'immunitat cel·lular. Tenen un paper cabdal en moltes dermatosis inflamatòries, com la dermatitis atòpica, la dermatitis de contacte, la psoriasi, el líquen pla o la malaltia de l'empelt contra l'hoste.

Se subdivideixen en diversos subtipus segons el desenvolupament, el perfil de secreció de citocines i la funció: limfòcits T col·laboradors precursors, limfòcits T col·laboradors (o *limfòcits T efectors*), limfòcits T_h1, limfòcits T_h2, limfòcits T_h17, limfòcits T reguladors, limfòcits T citotòxics, limfòcits T de memòria, limfòcits T NK, limfòcits nuls i limfòcits $\gamma\delta$.

Limfòcits T col·laboradors precursors

Els limfòcits T col·laboradors (T_h ; *helper*, en anglès) precursors, anomenats també *limfòcits* T_h0 («naïfs»), secreten una gran quantitat de citocines: interleucina 2 (IL-2), interferó alfa (IFN- α , '*interferon alfa*'), factor de necrosi tumoral (TNF, '*tumor necrosis factor*') —alfa o beta—, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 i factor estimulant de colònies de granulòcits i macròfags (GM-CSF, '*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*').

Quan es produeix un determinat estímul, un microambient favorable, que depèn de les citocines secretades, els limfòcits T_h0 es diferencien en diversos subtipus: limfòcits T_h1 , limfòcits T_h2 , limfòcits T_h17 i limfòcits T_h reguladors (T_{hreg}).

Limfòcits T col·laboradors

Els limfòcits T_h s'anomenen també *cèl·lules* o *limfòcits* $CD4^+$, pel fet que expressen en la seva superfície la glicoproteïna CD4 (*cluster of differentiation 4*, 'grup de diferenciació 4'). Intervenien en la maduració de cèl·lules B a cèl·lules plasmàtiques o de memòria i en l'activació de les cèl·lules citotòxiques i dels macròfags. Per a activar-se, requereixen la presentació d'antígens per part de les cèl·lules presentadores d'antigen (CPA; en anglès, APC, '*antigen-presenting cells*'), que expressen a la superfície molècules de complex d'histocompatibilitat principal (MHC, '*major histocompatibility complex*') de classe II. Una vegada activats, es divideixen ràpidament i secreten les citocines que regulen o col·laboren en la diferenciació dels subtipus de limfòcits col·laboradors T_h1 i T_h2 (Mosmann *et al.*, 1986).

L'any 1995 es va demostrar que existia un altre subgrup de limfòcits T col·laboradors que no podien ser classificats ni com a T_h1 ni com a T_h2 i els van anomenar T_h17 . Des d'aleshores es consideren tres tipus de limfòcits T col·laboradors o efectors: T_h1 , T_h2 i T_h17 (Yao *et al.*, 1995; Park *et al.*, 2005; Miossec, Korn i Kuchroo, 2009).

Limfòcits T_h1

Els limfòcits T_h1 produeixen grans quantitats d'interferó gamma (IFN- γ), de factor de necrosi tumoral alfa i beta (TNF- α , TNF- β) i d'interleucina 2 (IL-2). Per a diferenciar-se, necessiten la IL-12 i el factor de transcripció t beta (Wang, Collins i Kuchroo, 2015). Indueixen fenòmens d'hipersensibilitat retardada, activen els macròfags i són indispensables per a la defensa contra els organismes patògens intracel·lulars, com ara micobacteris, fongs i protozous. Sembla que les citocines alliberades pels limfòcits T_h1 són les responsables d'induir la resposta inflamatòria

cel·lular; per exemple, les lesions granulomatoses de la lepra o de la tuberculosi. D'altra banda, també poden contribuir a la patogènia d'algunes malalties autoimmunitàries, com l'artritis reumatoide o l'esclerosi múltiple, a més d'estar implicades en la patogènia de la psoriasi (Di Cesare, Di Meglio i Nestle, 2009).

Limfòcits T_h2

Els limfòcits T_h2 produeixen IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 i IL-13. Són importants per a induir la producció de la immunoglobulina E (IgE). La IL-5 estimula la producció d'eosinòfils i ajuda a resoldre les infeccions per paràsits. Per a diferenciar-se, requereixen la IL-4 i el factor de transcripció GATA-3 (Zhong *et al.*, 2016). Les respostes mediades pels limfòcits T_h2 s'associen a malalties al·lèrgiques com la dermatitis atòpica o l'asma (Di Cesare, Di Meglio i Nestle, 2008).

Limfòcits T_h17

Els limfòcits T_h17 s'anomenen així per la producció de la interleucina 17 (IL-17), a més de la IL-21, la IL-22 i el factor de necrosi tumoral (TNF), però no de l'interferó γ (IFN- γ) o la IL-4. Per a diferenciar-se, necessiten la IL-6, el factor de creixement transformador beta (TGF- β , '*transforming growth factor beta*') i el factor de transcripció ROR gamma t (ROR- γ t, '*receptor orfe relacionat*'), el transductor de senyal i activador de la transcripció (STAT, '*signal transducer and activator of transcription*')³ i les proteïnes SMAD¹ (Wang, Collins i Kuchroo, 2015). Els limfòcits T_h17 tenen un paper de protecció davant de patògens extracel·lulars, i s'ha demostrat la seva relació amb malalties inflamatòries i autoimmunitàries (Park *et al.*, 2005). En la darrera dècada s'ha descrit que els limfòcits T_h17 podrien tenir un paper important tant en la psoriasi com en la dermatitis atòpica (Carretero *et al.*, 2016) i, d'altra banda, constitueixen un mecanisme de defensa de primera línia. La pèrdua de la resposta mediada per la IL-17 secundària a un defecte genètic ocasiona la síndrome hiper-IgE autosòmica dominant o, en la forma recessiva, una susceptibilitat davant de les infeccions per micobacteris (Beaucoudrey *et al.*, 2008; Milner *et al.*, 2008) i per cànides (candidiasi mucocutània crònica) (Eyerich *et al.*, 2008).

Els limfòcits T reconeixen els antígens mitjançant un receptor específic (el TCR, '*T cell receptor*'). Existeixen dos tipus de receptors de cèl·lules T: els alfa/beta

1. Aquest acrònim prové de la fusió del símbol sma (que designa diversos gens de *Caenorhabditis elegans*, els quals presenten un tipus de fenotip *small*, 'petit') i la sigla MAD (*mothers against decapentaplegic*, 'mares contra decapentaplègic', un gen de *Drosophila melanogaster*).

(que es troben en el 90 % dels limfòcits T circulants) i els gamma/delta (que només es troben en un 5-10 %). Les cèl·lules T gamma/delta es troben també com a residents a la pell en circumstàncies determinades.

Limfòcits T reguladors

Els limfòcits T_hreg comprenen un subgrup de limfòcits T CD4⁺ capaços d'inhibir les respostes immunològiques davant d'un gran nombre d'antígens, incloent-hi alguns antígens de cèl·lules neoplàstiques. Inicialment es consideraven limfòcits T supressors. Sakaguchi *et al.* (1995) van identificar un subgrup de limfòcits T que podien controlar les respostes immunològiques d'antígens no propis mitjançant la supressió de la resposta dels limfòcits T convencionals, que van anomenar limfòcits T reguladors. Es desenvolupen fisiològicament al tim (limfòcits T reguladors tímics *naturals*) o a la perifèria (limfòcits T reguladors *perifèrics*).

Aquestes cèl·lules col·laboradores especialitzades tenen com a característica la presència del receptor de la cadena alfa de la IL-2, anomenat CD25⁺, així com el factor de transcripció FOXP3 (*'forkhead box P3'*), que és estable en les T_hreg naturals i més transitori en les T_hreg perifèriques, fet que reflecteix l'estat de metilació diferent del DNA, però els mecanismes exactes d'inducció i diferenciació de les T_hreg no són del tot coneguts (Lal *et al.*, 2009). S'ha demostrat que la depleció de limfòcits T CD25⁺ dona lloc a una sèrie de malalties autoimmunitàries; per contra, la restitució de limfòcits T CD25⁺ pot millorar aquestes malalties (Setoguchi *et al.*, 2005).

Els limfòcits T_hreg actuen com a mediadors en la resolució de fenòmens d'autoimmunitat específics d'òrgan. Els limfòcits T_hreg activats persisteixen en els teixits diana i suprimeixen les respostes d'autoimmunitat degudes a exposicions repetides amb autoantígens tissulars. Aquest fenomen s'anomena *memòria reguladora*. Rosenblum *et al.* (2011) van demostrar l'existència de limfòcits T de memòria residents a la pell que protegeixen del dany potencial dels fenòmens d'autoimmunitat tissular, fet que demostra que són fonamentals per a mantenir la tolerància immunològica.

Les mutacions del gen FOXP3 donen lloc a la síndrome d'immunodeficiència poliendocrinopatia i enteropatia lligada al cromosoma X (IPEX, *'immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome'*), trastorn immunitari greu degut a una disfunció de les cèl·lules T_hreg (Baron *et al.*, 2007) (figura 1).

També formen part del grup de limfòcits T reguladors els limfòcits T col·laboradors fol·liculars (T_hf), que es troben a la perifèria dels fol·licles dels òrgans limfoides secundaris, com ara els ganglis, la melsa o les plaques de Peyer. Produïxen IL-21. Tenen una funció fonamental en la generació i el manteniment de les respostes dels centres germinals.

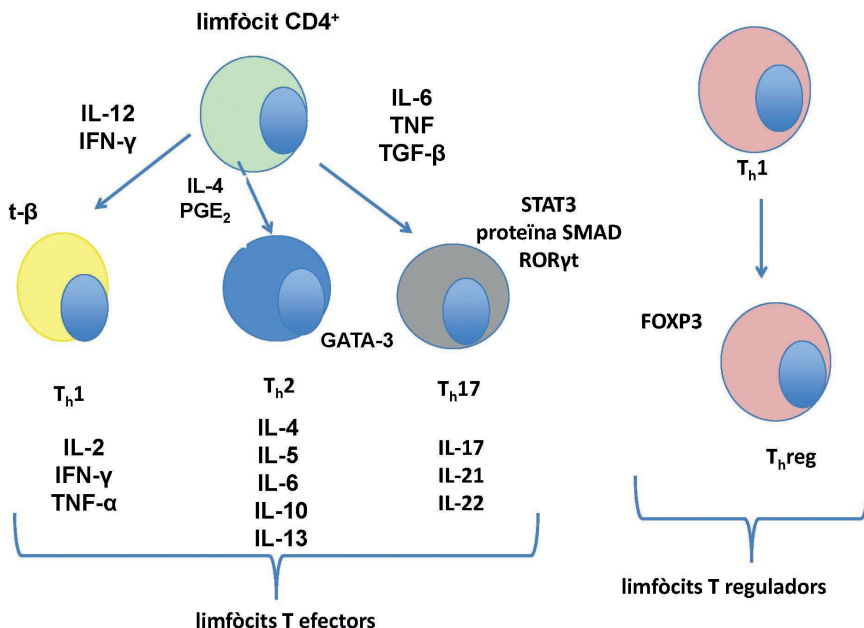


FIGURA 1. Diferenciació dels limfòcits $CD4^+$ col·laboradors (*helper*). El limfòcit precursor T_h0 es diferencia en els limfòcits T_h1 , T_h2 i T_h17 segons els senyals que rep durant la interacció amb les cèl·lules presentadores d'antígens (CPA). La IL-12 és fonamental per a la diferenciació dels limfòcits T_h1 mitjançant el factor de transcripció $t-\beta$; la IL-4, per a la dels limfòcits T_h2 mitjançant el factor de transcripció GATA-3, i la IL-6 i el TGF- β per a la dels T_h17 mitjançant els factors de transcripció STAT3, SMAD i ROR γ t. El limfòcits T precursors tímics es poden activar com a limfòcits T_{hreg} mitjançant el factor de transcripció FOXP3.

Limfòcits T citotòxics

Els limfòcits T citotòxics s'anomenen també $CD8^+$, perquè expressen glicoproteïna CD8 a la superfície. Reconeixen les seves dianes mitjançant els antígens associats a les molècules MHC de classe I presents a la superfície de les cèl·lules nucleades. Tenen funcions antivíriques i antitumorals i estan implicats en el fenomen de rebuig dels trasplantaments.

Limfòcits T de memòria

Els limfòcits T de memòria poden ser tant $CD4^+$ com $CD8^+$. Expressen a la superfície la proteïna CD45RO, són capaços d'expandir-se i proliferar ràpidament després de la reexposició a un antigen. Són especialment útils al sistema immunològic quan l'organisme s'ha d'enfrontar de nou a una infecció prèvia.

Limfòcits T NK

Els limfòcits T citocides naturals (NK, '*natural killer*') expressen a la vegada receptors de cèl·lules T (TCR) i NK. Presenten molècules CD1d a la superfície. Es poden considerar comunicadors entre el sistema d'immunitat innata i adaptativa. Poden secretar citocines T_h1 (IFN- γ) i citocines T_h2 (IL-4). Es relacionen amb les cèl·lules dendrítiques perquè actuen tant en la immunitat innata com en l'adaptativa.

Limfòcits nuls

Els limfòcits nuls només representen un 5 % dels limfòcits i, com el nom indica, no contenen marcadors. Poden eliminar cèl·lules alterades pels virus. No se'ls sol considerar limfòcits, malgrat que tenen una forma semblant.

Limfòcits $\gamma\delta$

Els limfòcits gamma delta ($\gamma\delta$) constitueixen la major part de les cèl·lules T *innate-like* ('del tipus innat') o no convencionals. En la pell i les mucoses humanes representen una mínima quantitat del total de limfòcits T: un 2 % a la dermis i un 1 % a l'epidermis. Es coneix poc el seu paper en la pell humana, però s'ha vist que n'augmenta el nombre quan hi ha una exposició a certs perills, com ara la radiació ultraviolada (UV), alguns patògens (lepra), algunes tumoracions (melanoma, histiocitosi) o processos inflamatoris (psoriasi). Probablement, tenen un paper tant en la regulació de la inflamació com en la carcinogènesi.

Limfòcits CLA^+

A part dels subtipus que acabem de veure, hi ha altres limfòcits que tenen un paper molt important a nivell cutani: són els anomenats *limfòcits CLA^+* . Són limfòcits efectors de memòria de la pell que expressen l'antigen de superfície anomenat *antigen de limfòcit cutani* (CLA, '*cutaneous lymphocyte antigen*') (Picker *et al.*, 1990; Picker *et al.*, 1993). Aquest antigen és un carbohidrat conegut per la sigla PSGL-1 (*P-selectin glycoprotein ligand-1*, 'l·ligand 1 de glicoproteïna P-selectina'), que interacciona amb la E-selectina de les cèl·lules endotelials. La seva inducció té lloc als ganglis limfàtics regionals. Una vegada activats, prolifereixen i expressen marcadors de superfície, que els permeten migrar per convertir-se en limfòcits T de memòria.

Les cèl·lules CLA^+ estan implicades en nombrosos processos dermatològics, com la dermatitis atòpica, la psoriasi, l'eczema de contacte, l'alopecàcia areata, el

vítiligen, reaccions adverses a fàrmacs, el líquen pla, la reacció de l'empelt contra l'hoste (en el cas dels trasplantaments al·logènics) o els limfomes cutanis de cèl·lules T (Ferran *et al.*, 2013).

ELS LIMFÒCITS I LA RELACIÓ QUE TENEN AMB LA PELL

Per a comprendre millor el paper dels limfòcits, cal fer un recordatori breu de l'anatomia de la pell i dels elements que inclou (Bos *et al.*, 1987).

L'epidermis està formada per una sèrie de capes de cèl·lules —els queratinòcits—, disposades de manera estratificada: la capa basal, l'espínosa, la granulosa i l'externa (la còrnia). A l'epidermis, a part dels queratinòcits, hi trobem els melanòcits (responsables de la producció de melanina), les cèl·lules immunitàries (com les cèl·lules de Langerhans), els limfòcits i les cèl·lules de Merkel. A la capa basal i a l'espínosa hi trobem una quantitat escassa de limfòcits.

La dermis és composta per col·lagen, fibres elàstiques i de reticulina i conté la major part de les cèl·lules amb funcions especialitzades: les cèl·lules dendrítiques dèrmiques (CDD), les plasmocitoides i les diferents subpoblacions de limfòcits T. A més, hi són presents els macròfags, els fibroblasts, els vasos sanguinis i limfàtics i la xarxa nerviosa (figura 2).

Els neutròfils, els macròfags, les cèl·lules dendrítiques dèrmiques i els queratinòcits formen la primera línia de defensa de la pell.

QUINS LIMFÒCITS TROBEM A LA PELL? PAPER FUNCIONAL DE LES CÈL·LULES T «RESIDENTS» A LA PELL

La pell normal conté més de 2×10^{10} limfòcits, fet que suposa el doble que el nombre de limfòcits T circulants. Tot i que ja se sospitava, des de l'any 1949 (Andrew i Andrew), la presència de limfòcits a la pell normal, no va ser fins a l'any 1980 que es demostrà l'existència de limfòcits T a l'epidermis, la major part de fenotip CD8⁺ alfa/beta (Foster *et al.*, 1990), distribuïts a les capes basal i suprabasal i propers a les cèl·lules de Langerhans.

A la dermis s'hi troben la major part de les subpoblacions de limfòcits T CD4⁺ col·laboradors, T_h1, T_h2, T_h17, alfa/beta, gamma/delta i NK. Es localitzen preferentment al voltant de les vènules postcapil·lars, a prop de la unió dermoepidèrmica o al voltant dels annexos. Els limfòcits T CD4⁺ i CD8⁺ hi són presents en el mateix nombre, i la major part de les cèl·lules són limfòcits T de memòria CLA⁺ (Clark *et al.*, 2006; Bos *et al.*, 1987).

S'ha demostrat que els limfòcits T residents a la pell tenen un paper important en l'homeòstasi del sistema immunològic cutani (Boyman *et al.*, 2007). Aquests limfòcits específics de memòria adquireixen una sèrie de capacitats com a limfòcits

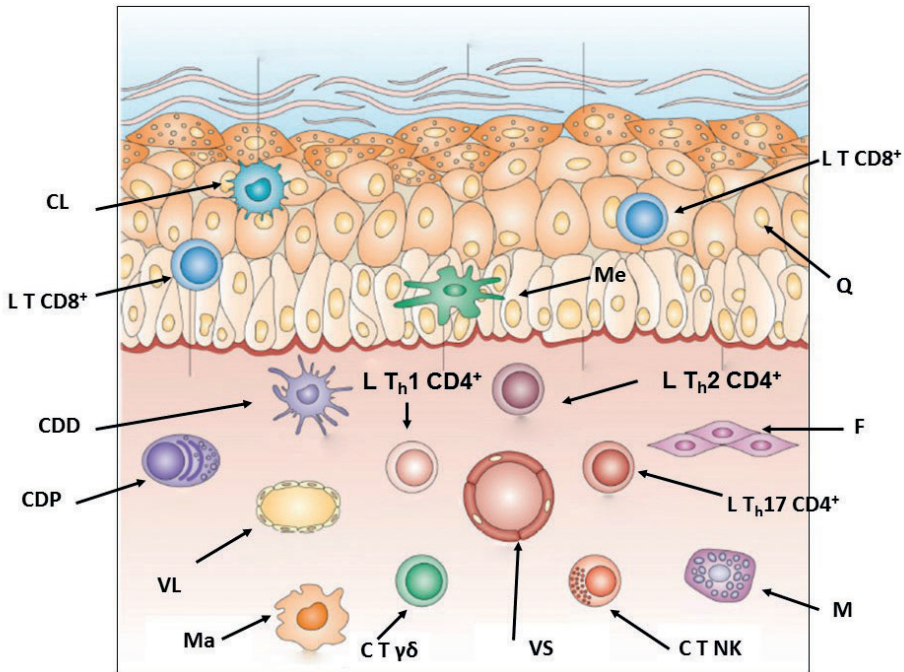


FIGURA 2. Anatomia de la pell. Cèl·lules efectores. *Epidermis*: queratinòcit (Q), cèl·lula de Langerhans (CL), limfòcit T $CD8^+$ (L T $CD8^+$) i melanòcit (Me). *Dermis*: cèl·lula dendrítica dèrmica (CDD), cèl·lula dendrítica plasmocitoide (CDP), vas limfàtic (VL), vas sanguini (VS), macròfag (Ma), cèl·lules T $\gamma\delta$ (C T $\gamma\delta$), limfòcit T_h1 $CD4^+$ (L T_h1 $CD4^+$), limfòcit T_h2 $CD4^+$ (L T_h2 $CD4^+$), limfòcit T_h17 $CD4^+$ (L T_h17 $CD4^+$), fibroblast (F), mastòcit (M), cèl·lula T NK (C T NK).

residents, probablement a causa del contacte amb les cèl·lules dendrítiques (Mora *et al.*, 2005; Edele *et al.*, 2008; Sigmundsdottir i Butcher, 2008). Els limfòcits T de memòria estan situats estratègicament com a primera línia de defensa contra antígens i es consideren cèl·lules efectores en moltes malalties.

Es considerava que, en els fenòmens d'immunovigilància, era especialment important la recirculació de les cèl·lules immunitàries entre els ganglis limfàtics de drenatge i els teixits perifèrics, i que aquestes podien reaccionar ràpidament davant de la presència d'antígens (Luster, Alon i Von Andrian, 2005; Kupper i Fuhlbrigge, 2004); però en treballs sobre fenòmens d'inflamació cutània s'ha demostrat el paper específic dels limfòcits T de memòria residents a la pell. Si es trasplanta pell sana de pacients amb psoriasi a rates immunodeficients —manca des del regulador genètic accessori (AGR, 'accessory gene regulator')— per al tipus I i II de receptors d'IFN i de gens activadors de recombinació (RAG, 'recombination-activating genes') 2, les rates presenten lesions de psoriasi, fet que indica que

l'empelt és suficient per a originar la malaltia. Estudis posteriors han demostrat que hi ha un augment de limfòcits T dèrmics, que precedeixen l'aparició de les plaques típiques de psoriasi. La progressió dels canvis de psoriasi apareix només quan les cèl·lules T penetren l'epidermis, la qual cosa implica l'activació i proliferació d'aquestes. Aquest fet requereix la interacció entre l'antigen alfa1 i beta1 integrina, expressat per les cèl·lules T i el col·lagen IV de la membrana basal (Conrad *et al.*, 2007). Els limfòcits T són els efectors més importants de la immunitat cutània (Mueller, Zaid i Carbone, 2014).

Els limfòcits de la pell tenen un paper fonamental, tant vetllant pels fenòmens d'immunitat «positius» (o sigui, participant en els mecanismes de defensa per a prevenir malalties), com participant en el desenvolupament i l'evolució de moltes patologies dermatològiques, bé siguin inflamatòries, autoimmunitàries o neoplàstiques. De manera metafòrica, la relació d'amor dels limfòcits i la pell seria positiva i derivada de la seva participació en tot el conjunt de reaccions i mecanismes necessaris per a mantenir una homeòstasi correcta i vetllar per l'equilibri en les respostes immunitàries, tant de la immunitat innata com de la immunitat adaptativa.

COM INTERVENEN ELS LIMFÒCITS A LA PELL PER VETLLAR EN ELS MECANISMES D'IMMUNITAT?

Hi ha dos tipus de resposta immunitària: una resposta immunitària innata i una resposta immunitària adaptativa; en totes dues intervenen els limfòcits i ambdues es poden generar a la pell (Yazdi, Röcken i Goreschi, 2016).

Resposta immunitària innata

La resposta immunitària innata és un sistema de defensa ràpid però poc específic; es caracteritza per la manca de memòria immunològica i es basa en reaccions immunitàries poc complicades, en les quals intervenen l'activació de la via del complement i fenòmens de fagocitosi. Hi participen macròfags, neutròfils, cèl·lules dendrítiques i a la pell, de manera rellevant, els queratinòcits.

Totes aquestes cèl·lules tenen uns receptors de reconeixement de patrons (PRR, '*patern recognition receptors*'), localitzats a la superfície de la cèl·lula, als endosomes o al citoplasma, capaços de detectar patrons moleculars associats amb patògens (PAMP, '*pathogen-associated molecular patterns*') o amb senyals de perill (DAMP, '*damage-associated —o danger-associated— molecular patterns*'). La interacció d'aquests elements i els receptors respectius PRR provoca l'inici de respostes immunitàries de manera precoç.

Els PRR se subdivideixen en tres grans grups: les helicases induïbles pel retinol o

helicases del tipus RIG-I (RLH, '*RIG-I-like helicase*'), que clàssicament intervenen en la producció d'interferó del tipus 1; els receptors del tipus Toll (TLR, '*Toll-like receptors*'), i els receptors del tipus NOD (NLR, '*NOD-like receptors*').

És un fet ben conegut que, si fallen aquestes respostes immunitàries «primitives», l'organisme rep certs senyals de perill que poden donar lloc a una sèrie de malalties que a vegades poden ser fatals.

Resposta immunitària adaptativa

D'altra banda, existeix una resposta immunitària clàssica, també anomenada *resposta immunitària adaptativa*, que es caracteritza per l'especificitat i és deguda a la memòria immunològica (immunitat específica). És la resposta davant la presència d'un antigen i requereix l'actuació prèvia de les cèl·lules presentadores d'antígens (CPA) i dels limfòcits T.

No es pot entendre bé el paper dels limfòcits a la pell i els fenòmens immunitaris adaptatius sense conèixer el paper de les CPA. Les CPA agrupen diverses poblacions cel·lulars que difereixen per l'expressió dels antígens de superfície.

Les poblacions principals de CPA a la pell són de tipus diferents. A l'epidermis la major part corresponen a cèl·lules de Langerhans (CL), que expressen a la superfície les molècules presentadores d'antígens CD1a i/o CD207, emigren durant l'embriogènesi i resideixen a l'epidermis, amb un recanvi lent i estable. La capacitat que tenen d'emigrar de l'epidermis i interaccionar amb les cèl·lules T en els ganglis de drenatge posa en qüestió quina és realment la seva funció biològica. Treballs recents (Igyarto i Kaplan, 2013) indiquen que, sota condicions fisiològiques estables, tenen un paper important perquè indueixen fenòmens de tolerància a través de les cèl·lules T reguladores.

A la dermis trobem les cèl·lules dendrítiques dèrmiques, les cèl·lules dendrítiques monocitoides els i macròfags dèrmics (figura 3).

Per a una homeòstasi correcta de la immunitat cutània és necessari que funcionin els dos mecanismes de forma conjunta; un tipus de resposta no pot suplir l'altre. Així, en el cas de la pell, la resposta immediata enfront d'una agressió es tradueix en una sèrie de fenòmens d'inflamació cutània (immunitat innata) i, d'altra banda, en el reclutament dels limfòcits T de memòria, que s'expandeixen de forma clonal com a resposta enfront d'un antigen determinat (immunitat adquirida).

LA PELL COM A SISTEMA IMMUNITARI

En el sistema immunitari intervenen diverses cèl·lules, entre les quals els limfòcits tenen un paper estel·lar. Podríem dir que són uns dels solistes de l'orquestra,

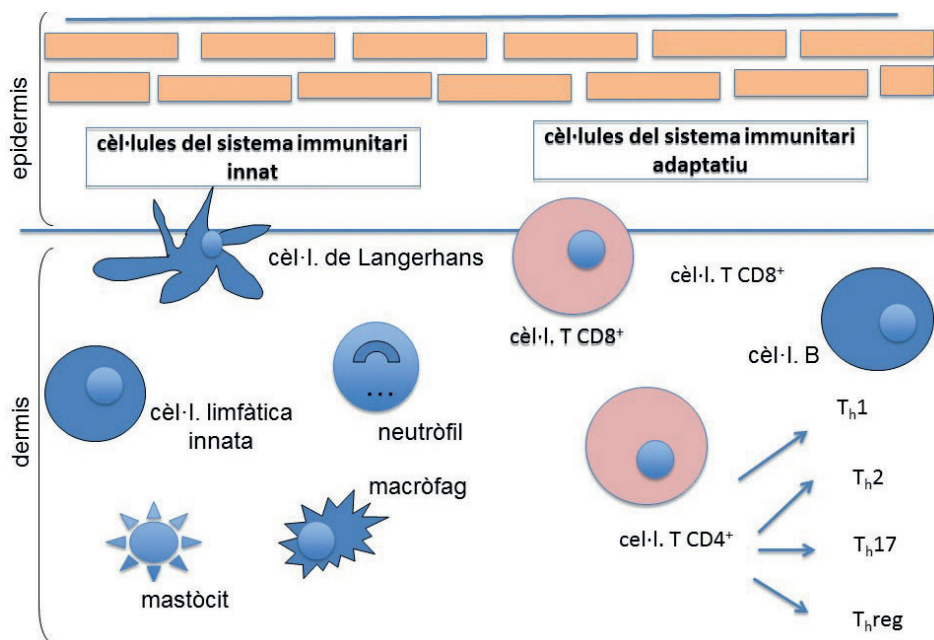


FIGURA 3. Relació del sistema cutani immunitari innat amb el sistema cutani immunitari adaptatiu.

sense oblidar les altres cèl·lules i elements que fan que, en condicions normals de salut, l'orquestra soni d'allò més afinada.

L'estreta relació del sistema immunitari i la pell, i la intervenció directa o indirecta d'un grup de cèl·lules —entre les quals es troben els limfòcits—, formen part d'un enreixat complex, que és el sistema immunitari. Avui en dia s'ha demostrat que els limfòcits tenen un paper protagonista en moltes patologies dermatològiques.

Ja l'any 1971 Fichtelius, Lidén i Groth van proposar que la pell es podria considerar un òrgan limfoide de primer nivell, comparable al tim, i van suggerir que els microorganismes de la pell podrien induir, a través d'aquesta, una resposta immunitària sistèmica davant d'antígens exògens. Posteriorment, l'any 1978 Streilein va proposar el terme *skin-associated lymphoid tissue* (SALT, sigla anglesa de *teixit limfoide associat a la pell*) per definir la capacitat que té la pell de desenvolupar una resposta immunitària com qualsevol altre òrgan limfoide; es comporta, podríem dir-ne, com un «sistema immunitari» semblant als ganglis o la melsa. Aquest fet estaria avalat per una sèrie de dades objectives:

a) La pell representa un microambient capaç d'acceptar, presentar i processar antígens externs.

b) El drenatge dels ganglis limfàtics regionals serveix per a integrar i dirigir la resposta immunitària cutània.

c) Existeixen uns tipus de subpoblacions de limfòcits T amb afinitat especial per la pell.

d) L'adquisició d'aquesta afinitat de les cèl·lules T per la pell és determinada, en part, per una sèrie de senyals rebuts per elements des de dins la pell mateixa.

Aquest anomenat «sistema SALT» estaria integrat per una sèrie d'elements estretament relacionats entre si, entre els quals trobem els queratinòcits, les cèl·lules de Langerhans i els limfòcits immunocompetents; i s'ha demostrat que és capaç d'actuar contra el desenvolupament de neoplàsies cutànies i infeccions persistents de patògens intracel·lulars. Per posar-ne un exemple: els pacients sotmesos a tractaments immunosupressors de llarga durada presenten un augment del nombre de neoplàsies cutànies que apareixen a la pell abans que en altres teixits. Aquestes dades suggereixen algun tipus d'immunovigilància per part de la pell, amb una funció especialitzada i mediada pel SALT (Clark *et al.*, 2006; Berg i Otley, 2002).

Posteriorment Bos i Kapsenberg (1986) van donar un pas més i van proposar el terme *skin immune system* ('sistema immunitari de la pell') per agrupar el concepte del conjunt d'elements de la pell relacionats amb la immunitat. A més, Nestle *et al.* (2009) van descriure el paper de funció sentinella del conjunt de cèl·lules residents a la pell. Aquesta funció la durien a terme els queratinòcits (que reaccionarien davant l'arribada de patògens enviant senyals d'alarma), les cèl·lules dendrítiques dèrmiques (que iniciarien diverses reaccions immunitàries) i els limfòcits T de memòria residents a la pell (TRM, '*tissue-resident memory T cells*'), amb unes funcions efectores fonamentals.

Aquest concepte de la pell com a part integrant del sistema immunitari ha estat la base per a comprendre el comportament de moltes malalties dermatològiques; entendre'n, en part, l'etiopatogènia, i, en darrer terme, però no menys important, poder trobar els tractaments adients (Di Meglio, Perera i Nestle, 2011).

ELS LIMFÒCITS I LA RELACIÓ D'ODI QUE TENEN AMB LA PELL

Com es pot deduir fàcilment quan parlem, de manera metafòrica, d'una relació d'odi, en termes biomèdics ens referim a una relació que donarà lloc a una patologia determinada; depenent de com sigui d'odiosa aquesta relació ocasionarà una malaltia que serà més o menys greu. En el cas de la patologia dermatològica pot anar des de reaccions inflamatòries (com la dermatitis al·lèrgica de contacte, la dermatitis atòpica o el líquen pla) fins a processos més greus en els quals els limfòcits perdin la seva identitat per a convertir-se en cèl·lules neoplàstiques (tal com trobem en el cas dels limfomes cutanis).

Són moltes les patologies cutànies en les quals els limfòcits i, més concretament, els limfòcits T tenen un paper rellevant, perquè intervenen en la desregulació del sistema immunitari. Aquest fet i la seva intervenció en la patogènia són factors molt importants per a poder desenvolupar dianes terapèutiques.

ALGUNS EXEMPLES DE MALALTIES CUTÀNIES MEDIATEDES PER LES CÈL·LULES T

Dermatitis al·lèrgica de contacte

La dermatitis al·lèrgica de contacte (DAC) és una patologia dermatològica molt freqüent, que afecta un 15-20 % de la població (Peiser *et al.*, 2012). Es considera un exemple clàssic de reacció d'hipersensibilitat retardada del tipus IV.

Es produeix pel contacte de la pell amb diferents substàncies de pes molecular baix (haptens), les més freqüents de les quals són el sulfat de níquel, el bàlsam del Perú i una mescla de fragàncies, que s'uneixen a una proteïna transportadora i actuen com a antígens. Aquest complex és capturat per les cèl·lules presentadores d'antígens (CPA), que emigren als ganglis limfàtics i presenten l'antigen als limfòcits T_H0 , que proliferen i es diferencien en limfòcits T_H1 i limfòcits $CD8^+$ citotò-



FOTOGRAFIA 1. Dermatitis al·lèrgica de contacte.

xics. Aquest procés és la fase de la sensibilització. Quan el mateix haptè torna a tenir contacte amb la pell, els limfòcits específics T_h1 i $CD8^+$ s'activen mitjançant les CPA, produeixen citocines com l'interferó alfa (que estimula els queratinòcits propers) i donen lloc a la fase de provocació de la reacció. Aquests fets es tradueixen, en el cas de la pell, en una reacció de dermatitis del tipus èczema, més o menys agut, a les 48-72 hores (fotografia 1).

La DAC és un model de reacció mediada pels limfòcits T_h1 .

Dermatitis atòpica

La dermatitis atòpica (DA) és la malaltia dermatològica inflamatòria més freqüent dins la població general. La seva prevalença s'ha triplicat en els països industrialitzats en les darreres dècades; afecta un 15-30 % dels infants i un 2-10 % dels adults. En la patogènia que la caracteritza hi ha implicats factors genètics, immunològics i ambientals.

Les lesions cutànies se solen manifestar al voltant dels sis mesos d'edat en forma de lesions eczematoses pruriginoses localitzades a les galtes i al cuir cabellut. Durant la infantesa les lesions afecten més els plecs, la cara i el coll, i poden continuar durant l'edat adulta (fotografia 2).



FOTOGRAFIA 2. Dermatitis atòpica.

Tot i que les lesions solen ser bastant homogènies, els factors desencadenants dels brots en els pacients són molt diversos i els mecanismes patofisiològics implicats constitueixen un entramat força complex (Peng i Novak, 2015).

La inflamació de la pell ocasiona una alteració de la barrera epidèrmica, que és acompanyada de sequedat i una facilitat especial per a reaccions de sensibilització a aliments i al·lèrgens ambientals mediades per la IgE. La pruija és un símptoma cabdal i, en molts casos, dificulta el son, fet que incideix directament en la qualitat de vida dels pacients. La malaltia evoluciona a brots i se sol acompanyar d'altres manifestacions d'atòpia, com ara l'asma i altres processos al·lèrgics (Bieber, 2008).

La DA té una base genètica ben demostrada i s'han identificat mutacions en el gen localitzat en el cromosoma 1q21 (que codifica la filagrina, una proteïna clau en la diferenciació epidèrmica), fet que ocasiona un defecte en la funció de barrera de l'epidermis i facilita la penetració transepidèrmica d'al·lèrgens ambientals (Samuelov i Sprecher, 2014). La disfunció de la barrera epidèrmica és un prerrequisit per a la penetració a través de la pell de diversos al·lèrgens amb un pes molecular elevat, com els que es troben als pòllens, la pols, els microorganismes i els aliments. Aquests al·lèrgens són «captats» per les CPA, que els presenten als limfòcits T_H2 (Shreffler *et al.*, 2006). L'elevada proporció de cèl·lules T_H2 sembla un factor determinant en la inflamació de tipus al·lèrgic.

D'altra banda, els queratinòcits en la pell atòpica produeixen grans quantitats d'una limfopoetina, una citocina del tipus IL-7, que facilita el contacte de les cèl·lules dendrítiques amb els limfòcits T_H2 . Actualment és un fet demostrat que l'activació de citocines dels tipus IL-4, IL-13, IL-22, IL-25 i IL-33 per part dels limfòcits T_H2 pot inhibir la funció de barrera de la pell i interferir directament en els mecanismes de diferenciació epidèrmica (Werfel, 2009). No obstant això, el paradigma clàssic de cèl·lules T_H2 - cèl·lules T específiques d'al·lèrgens queda qüestionat, ja que s'ha descrit la presència de poblacions de cèl·lules T_H17 i T_H22 en la DA (Roesner *et al.*, 2015).

En qualsevol cas, la DA se segueix considerant un model de reacció mediada pels limfòcits T_H2 .

Psoriasi

La psoriasi és una malaltia inflamatòria crònica que es caracteritza, en la versió clàssica, per l'aparició de lesions eritematoses i escatoses en forma de plaques, localitzades al cuir cabellut, els colzes, els genolls, el tronc i les ungles, i a vegades associades a fenòmens d'artritis. La malaltia evoluciona a brots i pot arribar a ser molt invalidant i ocasionar l'aïllament social i l'estigmatització per les lesions cutànies (fotografia 3).

Té un origen multifactorial i, tot i que la causa continua sent desconeguda, en l'aparició poden intervenir, com a desencadenants, agents infecciosos (com



FOTOGRAFIA 3. Psoriasi.

l'estreptococ), factors relacionats amb l'estrès, traumatismes i certs fàrmacs. Avui en dia es relaciona molt directament amb l'obesitat, el tabac, els factors cardiovasculars i l'anomenada *síndrome metabòlica* (factors de risc de presentar malaltia cardiovascular o diabetis) com a causes de comorbiditat en la psoriasi, especialment en les formes extenses.

S'han identificat més de vint-i-tres gens implicats en la susceptibilitat a presentar psoriasi, la major part dels quals pertanyen a la IL-23/T_H17; al factor nuclear potenciador de les cadenes lleugeres kappa de les cèl·lules B activades (NF- κ B, '*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*'), un complex proteic que controla la transcripció del DNA, i al complex de diferenciació epidèrmica (EDC, '*epidermal differentiation complex*'), gens implicats en processos de diferenciació i queratinització (Nair *et al.*, 2009; Strange *et al.*, 2010).

S'ha debatut durant molt de temps si la psoriasi era una malaltia epidèrmica o immunomediada. Les evidències actuals permeten afirmar que és immunomediada. El mecanisme de l'activació immunitària en la psoriasi no és ben conegut, tot i que actualment hi ha diverses teories; es tractaria d'una resposta immunològica

clàssica de citocines per activació dels limfòcits T_h1 i dels T_h17 , juntament amb una disminució dels T_h2 , amb presència de cèl·lules $CD8^+$ com a resposta inflamatòria, deguda a una activació persistent.

S'ha demostrat que a les plaques de psoriasi hi ha nivells augmentats de IL-2, IL-8, IFN- γ , TNF- α , IL-15, IL-17, IL-22 i IL-23, i una disminució de citocines T_h2 , com la IL-4 i la IL-10 (Lowes *et al.*, 2013). L'activació de les cèl·lules T és oligoclonal, fet que suggereix una activació antigènica específica, però avui en dia la naturalesa de l'antigen continua sent desconeguda (Baron *et al.*, 2007).

El coneixement dels mecanismes etiopatogènics és una de les fites de la recerca en psoriasi, com en moltes altres malalties. Un punt molt rellevant seria conèixer si existeix un únic mediador responsable de desencadenar tota la sèrie d'interaccions que se succeeixen entre les citocines i el sistema immunitari. Tot i els grans avenços de les darreres dècades en aquesta malaltia, no s'ha trobat un model experimental que n'expliqui la multifactorialitat. Se sap que hi estan relacionats elements tant de la immunitat innata com de l'adaptativa, que les cèl·lules presentadores d'antígens i els limfòcits T hi tenen un paper cabdal i que la desregulació de les cèl·lules T col·laboradores T_h1 , T_h2 i $T_h17/23$ estan directament implicades en el desenvolupament de la malaltia (Ayroldi *et al.*, 2011). De fet, avui en dia es fa servir la immunopatogènesi de la psoriasi com a model per a explicar molts processos immunològics cutanis (Nestle, Kaplan i Barker, 2009).

Els tractaments farmacològics de la psoriasi han evolucionat paral·lelament al coneixement de la patogènia de la malaltia. Els primer fàrmacs anaven dirigits a inhibir directament l'activació de les cèl·lules T (metotrexat i ciclosporina); posteriorment, a mesura que ha avançat el coneixement, es disposa de molècules dirigides específicament a inhibir algunes de les citocines, com els anti-TNF, i, més recentment, s'ha descobert el paper de les cèl·lules T_h17 , de les anti-IL-23 (ustekinumab) i de les anti-IL-17 (ixekizumab) a la psoriasi, que aporten nous arsenals terapèutics per a aquesta malaltia. De totes maneres, les opcions de tractament no són completes.

Probablement, durant els propers anys assistirem a l'aparició de nous fàrmacs, dirigits directament contra les cèl·lules etiopatogèniques o les citocines responsables, d'una manera més selectiva, que preservaran la integritat del sistema immunitari, amb l'objectiu final de trobar «el fàrmac perfecte».

Malaltia de l'empelt contra l'hoste

La malaltia de l'empelt contra l'hoste (MECH) és una complicació, moltes vegades greu, dels trasplantaments hematopoètics al·logènics, bé siguin de sang perifèrica o de moll d'os, i, de manera excepcional, per l'administració d'hemoderivats no irradiats, pels trasplantaments d'òrgans sòlids o per la transfusió maternofetal. Es produeix una afectació de la pell, el fetge i l'aparell digestiu.

Aquesta reacció es pot presentar de manera aguda (MECHa) durant els cent primers dies posttrasplantament o de manera crònica (MECHc) a partir dels tres mesos. Segons els factors de risc associats, la seva freqüència pot ser del 10-80 % dels casos (Flowers *et al.*, 2011).

A la pell la forma aguda es manifesta en lesions del tipus líquen pla, malaltia inflamatòria que cursa amb lesions en forma de màcules, pàpules o plaques eritematoescatoses (fotografia 4). D'altra banda, la MECHc cursa amb lesions del tipus esclerodèrmia, amb una induració que pot ser generalitzada (fotografia 5) (Dignan *et al.*, 2012).

La forma aguda té tres fases (Collin i Jardine, 2014; Mavin *et al.*, 2012):

a) La primera fase, que depèn del règim de condicionament pretrasplantament, bé sigui quimioteràpia o radioteràpia, i que suposa un dany important, amb l'alliberació d'una veritable tempesta de citocines.

b) La segona fase, en la qual els limfòcits del donant, enfrontats amb les citocines, s'activen i proliferen en contacte amb l'hoste, i les CPA expressen diversos antígens del complex d'histocompatibilitat menor (MiHC, '*minor histocompatibility complex*').



FOTOGRAFIA 4. Malaltia de l'empelt contra l'hoste aguda.



FOTOGRAFIA 5. Malaltia de l'empelt contra l'hoste crònica.

c) La tercera fase, en què els limfòcits T al·loreactius s'expandeixen en forma de limfòcits T citotòxics ($CD8^+$), que indueixen un dany tissular posterior i alliberen més citocines.

La reacció de l'empelt contra l'hoste crònica (MECHc) té una patogènia no del tot ben establerta (Hymes, Alousi i Cowen, 2012). La seva complexitat fa que no s'hagi pogut reproduir en models animals. Se n'han proposat dues teories. La primera podria ser autoimmunitària (Shimada *et al.*, 2007), atesa la similitud amb altres malalties autoimmunitàries, com l'esclerodèrmia, amb la presència d'anticossos anti-DNA i antinuclears. Hi hauria una disminució de la immunotolerància, que permetria l'activació i la proliferació de les cèl·lules T del donant, les quals actuarien com a autoantígens.

Models murins suggereixen que els limfòcits T del donant madurarien en el tim danyat del receptor (a causa de règims terapèutics o de l'edat del receptor), i s'escaparien d'una selecció negativa dels mecanismes de tolerància immunològica, mediats pels limfòcits T reguladors (T_{hreg}). A favor d'aquesta teoria hi ha el fet que, en models animals, s'han trobat clons de limfòcits T al·loreactius, que s'escaparien dels mecanismes de tolerància del tim.

D'altra banda, el segon model postula que la presència de múltiples antígens podria donar lloc a un estímul crònic de les cèl·lules T del donant, que seria la causa dels danys tissulars en la MECHc. Aquesta teoria suggereix que, mentre que en malalties autoimmunitàries (Patriarca *et al.*, 2006) els antígens implicats són autoantígens, en el cas de la MECHc serien els antígens d'histocompatibilitat. A més, existeixen evidències que els limfòcits B, així com els T, tindrien un paper en la patogènia de la MECHc, sobretot per les similituds amb l'esclerodèrmia, malaltia autoimmunitària mediada pels limfòcits B.

La malaltia de l'empelt contra l'hoste és un model de malaltia mediada per cèl·lules T immunocompetents del donant al receptor.

Linfomes cutanis primaris

Potser és en el cas dels limfomes cutanis on es pot veure millor la relació, quan els limfòcits ja no són «normals»: es tornen atípics, proliferen dins de la pell i donen lloc a les anomenades *neoplàsies limfoides*.

Els limfomes cutanis primaris són un grup heterogeni de processos limfoproliferatius malignes (cèl·lules T, B o NK) que afecten la pell amb unes manifestacions clíniques, evolutives i pronòstiques molt variades.

No va ser fins a l'any 1975 (Lutzner *et al.*) que es va demostrar que la gran major part dels limfomes que s'inicien a la pell deriva de les cèl·lules T (fins al 75 %), a diferència del que passa amb els limfomes ganglionars no-Hodgkin, les cèl·lules proliferants dels quals són, amb més freqüència, limfòcits B. Això s'explica pel tropisme especial que tenen les cèl·lules T per a la pell. Des d'aleshores fins ara s'ha avançat molt en el terreny dels limfomes cutanis: de ser entitats desconegudes i no reconegudes, s'ha passat, en les darreres classificacions de l'Organització Mundial de la Salut - Organització Europea per a la Recerca i el Tractament del Càncer (WHO-EORTC, World Health Organization - European Organization for Research and Treatment of Cancer) (Willemze *et al.*, 2005; Swerdlow *et al.*, 2008; Swerdlow *et al.*, 2016), a ser considerades aquestes malalties com a síndromes limfoproliferatives independents (Olsen *et al.*, 2007).

Hi ha diferents tipus de limfomes cutanis; la forma més freqüent s'anomena *micosi fungoide* (MF). Fou descrita el 1806 per Jean Louis Alibert. El nom d'aquest limfoma, una mica peculiar, ha acabat persistint durant el temps. És un terme descriptiu que indica un dels tipus de lesions, que recorden a fongs (bolets), que poden presentar els malalts durant l'evolució de la malaltia.

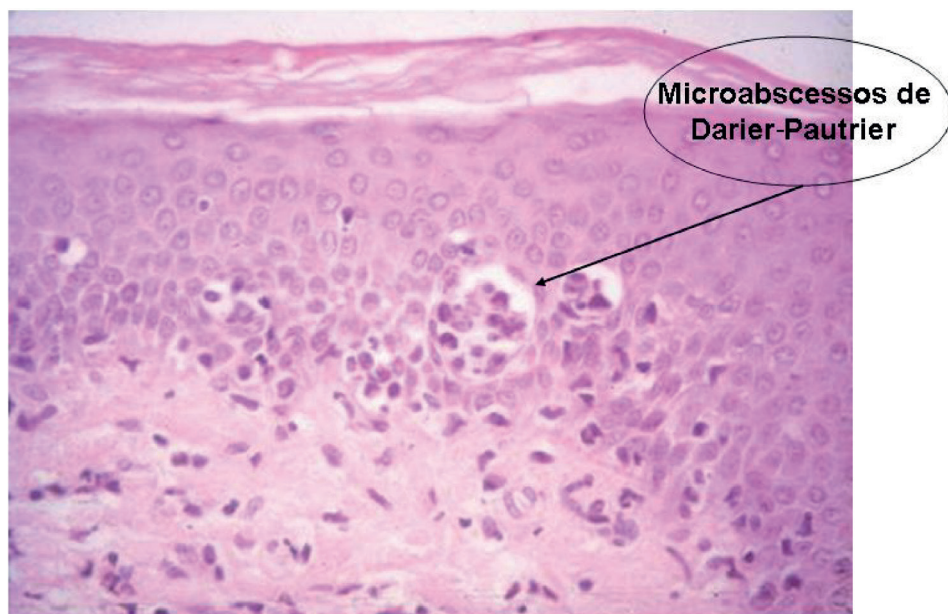
La MF és una malaltia de causa desconeguda, d'evolució llarga, amb tres fases clàssiques. La primera fase presenta lesions inespecífiques pruriginoses localitzades, sobretot, a zones no fotoexposades, que pot durar molts anys i que recorda moltes malalties cutànies, com la psoriasi, el líquen pla, els èczemes, etc. La



FOTOGRAFIA 6. Micosis fungoides. Lesions amb plaques.

segueix una fase de lesions infiltratives (fotografia 6) i posteriorment una de lesions tumorals. En la fase inicial, el diagnòstic histopatològic és molt difícil i a vegades és només de sospita. Hi trobem un infiltrat limfocitari subepidèrmic, que, a mesura que la malaltia avança, a la fase amb plaques les lesions es tornen més infiltrades; a la biòpsia es veu la imatge característica de limfòcits de nucli irregular i envoltats d'un halo clar, que penetren dins de l'epidermis (epidermotropisme), s'agrupen i donen lloc a la imatge característica de la micosi fungoide, que són els microabscessos de Darier-Pautrier (fotografia 7). A mesura que avança la malaltia i apareixen els tumors, es perd l'epidermotropisme i l'infiltrat ocupa la dermis i, fins i tot, el teixit subcutani (Whittaker i Child, 2016).

Els limfòcits T responsables de la MF tenen un fenotipus de limfòcits T_h madurs de memòria efectors; molts d'aquests són CLA^+ i presenten una expressió de



FOTOGRAFIA 7. Micosi fungoide. Imatge histopatològica. Microabscessos de Darier-Pautrier.

receptors de citocines CCR4 i CCR10 que contribueix a l'epidermotropisme dels limfòcits. Aquests cúmuls de cèl·lules que «transiten» per la pell constitueixen un exemple més del concepte de SALT, que en aquest cas dona lloc a una neoplàsia limfoide.

També hi pot haver una subpoblació de cèl·lules $T_h\text{reg}$ $CD4^+$ i $CD25^+$, que expressen el factor de transcripció FOXP3 amb capacitat supressora, que actuarien contra l'antigen de les cèl·lules T tumorals. Estudis que analitzen l'expressió de FOXP3 en la MF han demostrat que una proporció de cèl·lules T intraepidèrmiques i dèrmiques en les fases inicials de la MF són FOXP3⁺, i que aquesta proporció disminuiria en avançar la malaltia paral·lelament a la pèrdua de l'epidermotropisme i a l'aparició de lesions tumorals. Això suggeriria que la presència de cèl·lules $T_h\text{reg}$ seria un factor de bon pronòstic que suprimiria l'expansió de les cèl·lules tumorals (Abraham *et al.*, 2011). La identificació dels clons de cèl·lules T a la pell mitjançant l'anàlisi dels receptors de les cèl·lules T (RCT) permet establir la naturalesa neoplàstica d'aquests limfòcits.

La MF és un model de malaltia deguda a limfòcits atípics amb un fenotip T col·laborador de memòria efector.

EPÍLEG

He intentat donar unes quantes pinzellades d'algunes de les relacions dels limfòcits amb la pell, tant en la condició d'amics (en què s'estableix una relació d'amistat o d'amor) com en la condició d'enemics (en què s'estableix una relació d'odi més o menys profund). M'ha semblat que podia ser una manera senzilla de demostrar la importància del sistema immunitari en la patogènia de moltes malalties de la pell i intentar donar una visió de com de variades poden arribar a ser les respostes cutànies. Com va dir Paul Valéry, «la pell és el més profund que hi ha en l'home».

Tot i que és a la superfície, la pell es veu, i aquesta fàcil accessibilitat fa que sigui un model d'estudi. Probablement, a la velocitat que avança el coneixement, molt del que he escrit en aquest discurs quedarà obsolet en poc temps, però així és la ciència.

Voldria acabar amb unes paraules que poden definir les conclusions d'aquest discurs: «Quan pensàvem que teníem totes les respostes, de sobte, van canviar totes les preguntes» (Mario Benedetti).

REFERÈNCIES

- ABRAHAM, R. A.; ZHANG, Q.; ODUM, N.; WASIK, M. A. «The role of cytokine signaling in the pathogenesis of cutaneous T-cell lymphoma». *Cancer Biology & Therapy*, vol. 12 (2011), p. 1019-1022.
- ALIBERT, Jean-Louis-Marc. *Descriptions des maladies de la peau observées a l'Hôpital Saint-Louis, et exposition des meilleures méthodes suivies pour leur traitement*. Paris: Barrois, 1806, p. 286.
- ANDREW, W.; ANDREW, N. «Lymphocytes in the normal epidermis of the rat and of man». *Anat. Rec.*, vol. 104 (1949), p. 217-241.
- AYROLDI, E.; BASTIANELLI, A.; CANNARILE, L.; PETRILLO, M. G.; DELFINO, D. V.; FIERABRACCI, A. «A pathogenetic approach to autoimmune skin disease therapy: psoriasis and biological drugs, unresolved issues, and future directions». *Curr. Pharm. Des.*, vol. 17 (2011), p. 3176-3190.
- BARON, U.; FLOESS, S.; WIECZOREK, G.; BAUMANN, K.; GRÜTZKAU, A.; DONG, J.; THIEL, A.; BOELD, T. J.; HOFFMAN, N.; PEDINGER, M.; TÜRBACHOVA, I.; HAMANN, A.; OLEK, S.; HUEHN, J. «DNA demethylation in the human FOXP3 locus discriminates regulatory T cells from activated FOXP3⁽⁺⁾ conventional T cells». *Eur. J. Immunol.*, vol. 37 (2007), p. 2378-2389.
- BEAUCOUDREY, L. de; PUEL, A.; FILIPE-SANTOS, O.; COBAT, A.; GHANDIL, P.; CHRABIEH, M.; FEINBERG, J.; VON BERNUTH, H.; SAMARINA, A.; JANNIÈRE, L.; FIESCHI, C.; STÉPHAN, J. L.; BOILEAU, C.; LYONNET, S.; JONDEAU, G.; CORMIER-DAIRE, V.; LE MERRER, M.; HOARAU, C.; LEBRANCHU, Y.; LORTHOLARY, O.; CHANDESIS, M. O.; TRON, F.; GAMBINERI, E.; BIANCHI, L.; RODRIGUEZ-GALLEGO, C.; ZITNIK, S. E.; VASCONCELOS, J.; GUEDES, M.; VITOR, A. B.; MARODI, L.; CHAPEL, H.; REID, B.; ROIFMAN, C.; NADAL, D.; REICHENBACH, J.; CARAGOL, I.; GARTY, B. Z.; DOGU, F.; CAMCIOGLU, Y.; GÜLLE, S.; SANAL, O.; FISCHER, A.; ABEL, L.; STOCKINGER, B.; PICARD, C.; CASANOVA, J. L. «Mutations in STAT3 and IL12RB1 impair the development of human IL-17-producing T cells». *J. Exp. Med.*, vol. 205 (2008), p. 1543-1550.
- BERG, D.; OTLEY, C. C. «Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis, and management». *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 47 (2002), p. 1-17.
- BIEBER, T. «Atopic Dermatitis». *N. Engl. J. Med.*, vol. 308 (2008), p. 1483-1494.
- BOS, J. D.; KAPSENBERG, M. L. «The skin immune system: its cellular constituents and their interactions». *Immunol. Today*, vol. 7 (1986), p. 235-240.
- «The skin immune system: progress in cutaneous biology». *Immunol. Today*, vol. 14 (1993), p. 75-78.
- BOS, J. D.; ZONNEVELD, I.; DAS, P. K.; KRIEG, S. R.; VAN DER LOOS, C. M.; KAPSENBERG, M. L. «The skin immune system (SIS): distribution and immunophenotype of lymphocyte subpopulations in normal human skin». *J. Invest. Dermatol.*, vol. 88 (1987), p. 569-573.
- BOYMAN, O.; CONRAD, C.; TONEL, G.; GILLIET, M.; NESTLE, F. O. «The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis». *Trends Immunol.*, vol. 28 (2007), p. 51-57.
- CARRETERO, C.; GUERRERO-ASPIZUA, S.; ILLERA, N.; GALVEZ, V.; NAVARRO, M.; GARCÍA-GARCÍA, F.; DOPAZO, J.; JORCANO, J. L.; LARCHER, F.; RIO, M. del. «Differential features between chronic skin inflammatory diseases revealed in skin-humanized psoriasis and atopic dermatitis mouse models». *J. Invest. Dermatology*, vol. 136 (2016), p. 136-145.

- CLARK, R. A.; CHONG, B.; MIRCHANDANI, N.; BRINSTER, N. K.; YAMANAKA, K.; DOWGIERT, R. K.; KUPPER, T. S. «The vast majority of CLA⁺ T cells are resident in normal skin». *J. Immunol.*, vol. 176 (2006), p. 4431-4439.
- COLLIN, M.; JARDINE, L. «A question of persistence: Langerhans cells and graft-versus-host disease». *Exp. Dermatol.*, vol. 23 (2014), p. 234-235.
- CONRAD, C.; BOYMAN, O.; TONEL, G.; TUN-KYI, A.; LAGGNER, U.; DE FOUGEROLLES, A.; KOTELIANSKI, V.; NESTLE, F. O. « $\alpha_1\beta_1$ integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis». *Nature Med.*, vol. 13 (2007), p. 836-842.
- DI CESARE, A.; DI MEGLIO, P.; NESTLE, F. O. «A role for T_h17 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis?». *J. Invest. Dermatol.*, vol. 128 (2008), p. 2569-2571.
- «The IL-23/T_h17 axis in immunopathogenesis of psoriasis». *J. Invest. Dermatol.*, vol. 129 (2009), p. 1339-1350.
- DI MEGLIO, P.; PERERA, G. K.; NESTLE, F. O. «The multitasking organ: recent insights into skin immune function». *Immunity*, vol. 35 (2011), p. 857-869.
- DIGNAN, F. L. M.; CLARK, A.; AMROLIA, P.; CORNISH, J.; JACKSON, G.; MAHENDRA, P.; SCARISBRICK, J. J.; TAYLOR, P. C.; HADZIC, N.; SHAW, B. E.; POTTER, M. N. [En nom de la Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology i de la British Society for Blood and Marrow Transplantation] «Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease». *Br. J. Haematol.*, vol. 158 (2012), p. 30-45.
- EDELE, F.; MOLENNAR, R.; GÜTLE, D.; DUDDA, J. C.; JAKOB, T.; HOMEY, B.; MEBIUS, R.; HORNEF, M.; MARTIN, S. F. «Cutting edge: instructive role of peripheral tissue cells in the imprinting of T cell homing receptor patterns». *J. Immunol.*, vol. 181 (2008), p. 3745-3749.
- ESTRACH, M. T. *Determinación de linfocitos T y B en sangre circulante e infiltrados cutáneos en diversas dermatosis*. Tesi doctoral. Barcelona: Universitat de Barcelona, 1978.
- *Bases inmunológicas: inmunidad celular, inmunidad humoral*. Madrid: Jaypro, 1986, p. 11-17.
- «Linfomas cutáneos». A: SANZ, Miguel Á.; CARRERAS, Enric (ed.). *Manual práctico de hematología clínica*. Molins de Rei: Antares, 2015, p. 371-380. ISBN 978-84-88825-16-2.
- ESTRACH, M. T.; CASTELLS, A.; PIÑOL, J. «Determinación de linfocitos T en sangre circulante e infiltrados cutáneos en diversas dermatosis». *Med. Cut. ILA*, vol. 3 (1974), p. 213-220.
- «Determinación de linfocitos B: inmunofluorescencia y tinción de peroxidasas». *Med. Cut. ILA*, vol. 5 (1975), p. 399-402.
- ESTRACH, M. T.; LECHA, M.; MASCARÓ, J. M.; MONTSERRAT, E.; ROZMAN, C. «Cutaneous T-cell lymphomas». *Annals of Intern. Med.*, vol. 94 (1981), p. 413.
- ESTRACH, M. T.; LÓPEZ, I. «Linfomas y pseudolinfomas». A: CONEJO, J.; MORENO, J. C.; CAMACHO, F. M. (ed.). *Manual de dermatología*. Madrid: Grupo Aula Médica, 2009, p. 1247-1268. ISBN-13 978-84-7885-4905.
- EYERICH, K.; FOERSTER, S.; ROMBOLD, S.; SEIDL, H. P.; BEHRENDT, H.; HOFMANN, H.; RING, J.; TRAUHL-HOFFMANN, C. «Patients with chronic mucocutaneous candidiasis exhibit reduced production of T_h17-associated cytokines IL-17 and IL-22». *J. Invest. Dermatol.*, vol. 128 (2008), p. 2640-2645.
- FERRAN, M.; ROMEU, E. R.; RINCÓN, C.; SAGRISTÀ, M.; GIMÉNEZ ARNAU, A. M.; CELADA, A.;

- PUJOL, R. M.; HOLLÓ, P.; JÓKAI, H.; SANTAMARIA-BABÍ, L. F. «Circulating CLA⁺ T lymphocytes as peripheral cell biomarkers in T-cell-mediated skin diseases». *Exper. Dermatol.*, vol. 22 (2013), p. 439-442.
- FICHTELIUS, K. E.; LIDÉN, S.; GROTH, O. «The skin, a first level lymphoid organ?». *Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol.*, vol. 41 (1971), p. 13-15.
- FLOWERS, M. E.; INAMOTO, Y.; CARPENTER, P. A.; LEE, S. J.; KIEM, H. P.; PETERSDORF, E. W.; PEREIRA, S. E.; NASH, R. A.; MIELCAREK, M.; FERO, M. L.; WARREN, E. H.; SANDERS, J. E.; STORB, R. F.; APPELBAUM, F. R.; STORER, B. E.; MARTIN, P. J. «Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria». *Blood*, vol. 117 (2011), p. 3214-3219.
- FOSTER, C. A.; YOKOZEKI, H.; RAPPERSBERGER, K.; KONING, F.; VOLC-PLATZER, B.; RIEGER, A.; COLIGAN, J. E.; WOLFF, K.; STINGL, G. «Human epidermal T cells predominantly belong to the lineage expressing alpha/beta T cell receptor». *J. Exp. Med.*, vol. 171 (1990), p. 997-1013.
- HYMES, S. R.; ALOUSI, A. M.; COWEN, E. W. «Graft-versus-host disease: part I. Pathogenesis and clinical manifestations of graft-versus-host disease». *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 66 (2012), p. 515.e1-515.e18.
- IGYARTO, B. Z.; KAPLAN, D. H. «Antigen presentation by Langerhans cells». *Curr. Opin. Immunol.*, vol. 25 (2013), p. 115-119.
- JAMES, D. G. «Pioneers of Immunology». *J. Med. Biogr.*, vol. 18 (2010), p. 182.
- KUPPER, T. S.; FUHLBRIGGE, R. C. «Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences». *Nature. Rev. Immunol.*, vol. 4 (2004), p. 211-222.
- LAL, G.; ZHANG, N.; VAN DER TOUW, W.; DING, Y.; JU, W.; BOTTINGER, E. P.; REID, S. P.; LEVY, D. E.; BROMBERG, J. S. «Epigenetic regulation of FOXP3 expression in regulatory T cells by DNA methylation». *J. Immunol.*, vol. 182 (2009), p. 259-273.
- LOWES, M. A.; RUSSELL, C. B.; MARTIN, D. A.; TOWNE, J. E.; KRUEGER, J. G. «The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses». *Trends Immunol.*, vol. 34 (2013), p. 174-181.
- LUSTER, A. D.; ALON, R.; VON ANDRIAN, U. H. «Immune cell migration in inflammation: present and future therapeutic targets». *Nature Immunol.*, vol. 6 (2005), p. 1182-1190.
- LUTZNER, M.; EDELSON, R.; SCHEIN, P.; GREEN, I.; KIRKPATRICK, C.; AHMED, A. «Cutaneous T-cell lymphomas: the Sézary syndrome, mycosis fungoides and related disorders». *Ann. Intern. Med.*, vol. 83 (1975), p. 534-552.
- MAVIN, E.; AHMED, S. S.; O'BOYLE, G.; TURNER, B.; DOUGLASS, S.; NORDEN, J.; COLLIN, M.; ALI, S.; DICKINSON, A.; WANG, X. N. «Regulatory T cells inhibit CD8⁺ T-cell tissue invasion in human skin graft-versus-host reactions». *Transplantation*, vol. 94 (2012), p. 456-464.
- MILNER, J. D.; BRENCHELY, J. M.; LAURENCE, A.; FREEMAN, A. F.; HILL, B. J.; ELIAS, K. M.; KANNO, Y.; SPALDING, C.; ELOUMI, H. Z.; PAULSON, M. I.; DAVIS, J.; HSU, A.; ASHER, A. I.; O'SHEA, J.; HOLLAND, S. M.; PAUL, W. E.; DOUEK, D. C. «Impaired T_H17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome». *Nature*, vol. 452 (2008), p. 773-776.
- MIOSSEC, P.; KORN, T.; KUCHROO, V. K. «Interleukin-17 and type 17 helper T cells». *N. Engl. J. Med.*, vol. 361 (2009), p. 888-898.
- MORA, J. R.; CHENG, G.; PICARELLA, D.; BRISKIN, M.; BUCHANAN, N.; VON ANDRIAN, U. H.

- «Reciprocal and dynamic control of CD8 T cell homing by dendritic cells from skin and gut-associated lymphoid tissues». *J. Exp. Med.*, vol. 201 (2005), p. 303-316.
- MOSMANN, T. R.; CHERWINSKI, H.; BOND, M. W.; GIEDLIN, M. A.; COFFMAN, R. L. «Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins». *J. Immunol.*, vol. 136 (1986), p. 2348-2357.
- MUELLER, S. N.; ZAID, A.; CARBONE, F. R. «Tissue-resident T cells: dynamic players in skin immunity». *Front. Immunol.*, vol. 5 (2014), p. 332.
- NAIR, R. P.; DUFFIN, K. C.; HELMS, C.; DING, J.; STUART, P. E.; GOLDBERG, D.; GUDJONSSON, J. E.; LI, Y.; TEJASVI, T.; FENG, B.-J.; COLLABORATIVE ASSOCIATION STUDY OF PSORIASIS. «Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- κ B pathways». *Nat. Genet.*, vol. 41 (2009), p. 199-204.
- NESTLE, F. O.; DI MEGLIO, P.; QIN, J. Z.; NICKOLOFF, B. J. «Skin immune sentinels in health and disease». *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 9 (2009), p. 679-691.
- NESTLE, F. O.; KAPLAN, D. H.; BARKER, J. «Psoriasis». *N. Engl. J. Med.*, vol. 361 (2009), p. 496-509.
- OLSEN, E.; VONDERHEID, E.; PIMPINELLI, N.; WILLEMZE, R.; KIM, Y.; KNOBLER, R.; ZACKHEIM, H.; DUVIC, M.; ESTRACH, M. T.; LAMBERG, S. I.; WOOD, G.; DUMMER, R.; RANKI, A.; BURG, G.; HEALD, P.; PITTELKOW, M.; BERNENGO, M. G.; STERRY, W.; LAROCHE, L.; TRAUTINGER, F.; WHITTAKER, S. «Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC)». *Blood*, vol. 110 (2007), p. 1713-1722.
- PAQUE, R. E. «The history of Immunology». *Immunol. Today*, vol. 11 (1990), p. 303.
- PARK, H.; LI, Z.; YANG, X. O.; CHANG, S. H.; NURIEVA, R.; WANG, Y. H.; WANG, Y.; HOOD, L.; ZHU, Z.; TIAN, Q.; DONG, C. «A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17». *Nat. Immunol.*, vol. 6 (2005), p. 1133-1141.
- PATRIARCA, F.; SKERT, C.; SPEROTTO, A.; ZAJA, F.; FALLETI, E.; MESTRONI, R.; KIKIC, F.; CALISTRI, E.; FILÌ, C.; GEROMIN, A.; CERNO, M.; FANIN, R. «The development of autoantibodies after allogeneic stem cell transplantation is related with chronic graft-vs-host disease and immune recovery». *Exp. Hematol.*, vol. 34 (2006), p. 389-396.
- PEISER, M.; TRALAU, T.; HEIDLER, J.; API, A. M.; ARTS, J. H. E.; BASKETTER, D. A.; ENGLISH, J.; DIEPGEN, T. L.; FUHLBRIGGE, R. C.; GASPARI, A. A.; JOHANSEN, J. D.; KARLBERG, A. T.; KIMBER, I.; LEPOITTEVIN, J. P.; LIEBSCH, M.; MAIBACH, H. I.; MARTIN, S. F.; MERK, H. F.; PLATZEK, T.; RUSTEMEYER, T.; SCHNUCH, A.; VANDEBRIEL, R. J.; WHITE, I. R.; LUCH, A. «Allergic contact dermatitis: epidemiology, molecular mechanisms, in vitro methods and regulatory aspects. Current knowledge assembled at an international workshop at BfR, Germany». *Cell. Mol. Life. Sci.*, vol. 69 (2012), p. 763-781.
- PENG, W.; NOVAK, N. «Pathogenesis of atopic dermatitis». *Clinical Experimental Allergy*, vol. 45 (2015), p. 566-574.
- PICKER, L. J.; MICHIE, S. A.; ROTT, L. S.; BUTCHER, E. C. «A unique phenotype of skin-associated lymphocytes in humans: preferential expression of the HECA-452 epitope by benign and malignant T cells at cutaneous sites». *Am. J. Pathol.*, vol. 136 (1990), p. 1053-1068.
- PICKER, L. J.; TREER, J. R.; FERGUSON-DARNELL, B.; COLLINS, P. A.; BERGSTRESSER, P. R.; TERSTAPPEN, L. W. «Control of lymphocyte recirculation in man. II. Differential regu-

- lation of the cutaneous lymphocyte-associated antigen, a tissue-selective homing receptor for skin-homing T cells». *J. Immunol.*, vol. 150 (1993), p. 1122-1136.
- PIÑOL, J.; FERRÁNDIZ, C.; ESTRACH, M. T.; BOMBÍ, J. A. «Linfomas y pseudolinfomas cutáneos. Un intento de clasificación basado en la revisión de 222 linfomas y 23 pseudolinfomas». *Med. Cut. ILA* (1977), p. 1-182.
- ROESNER, L. M.; HERATIZADEH, A.; BEGEMANN, G.; KIENLIN, P.; HRADETZKY, S.; NIEBUHR, M.; EIZ-VESPER, B.; HENNIG, C. H.; HANSEN, G.; BARON-BODO, V.; MOINGEON, P.; WERFEL, T. «Der p1 and Der p2-specific T cells display a T_h2, T_h17 and T_h2/T_h17 phenotype in atopic dermatitis». *J. Invest. Dermatol.*, vol. 135 (2015), p. 2324-2327.
- ROSENBLUM, M. D.; GRATZ, I. K.; PAW, J. S.; LEE, K.; MARSHAK-ROTHSTEIN, A.; ABBAS, A. K. «Response to self antigen imprints regulatory memory in tissues». *Nature*, vol. 480 (2011), p. 538-542.
- SAKAGUCHI, S.; SAKAGUCHI, N.; ASANO, M.; ITOH, M.; TODA, M. «Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases». *J. Immunol.*, vol. 155 (1995), p. 1151-1164.
- SAMUELOV, I.; SPRECHER, E. «Peeling off the genetics of atopic dermatitis-like congenital disorders». *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 134 (2014), p. 808-815.
- SETOGUCHI, R.; HORI, S.; TAKAHASHI, T.; SAKAGUCHI, S. «Homeostatic maintenance of natural FOXP3⁺ CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells by interleukin (IL)-2 and induction of autoimmune disease by IL-2 neutralization». *J. Exp. Med.*, vol. 201 (2005), p. 723-735.
- SHIMADA, M.; ONIZUKA, M.; MACHIDA, S.; SUZUKI, R.; KOJIMA, M.; MIYAMURA, K.; KODERA, Y.; INOKO, H.; ANDO, K. «Association of autoimmune disease-related gene polymorphisms with chronic graft-versus-host disease». *Br. J. Haematol.*, vol. 139 (2007), p. 458-463.
- SHREFFLER, W. G.; CASTRO, R. R.; KUCUK, Z. Y.; CHARLOP-POWERS, Z.; GRISHINA, G.; YOO, S.; BURKS, A. W.; SAMPSON, H. A. «The major glycoprotein allergen from *Arachis hypogaea*, Ara h 1, is a ligand of dendritic cell-specific ICAM-grabbing nonintegrin and acts as a T_h2 adjuvant in vitro». *J. Immunol.*, vol. 177 (2006), p. 3677-3685.
- SIGMUNDSDOTTIR, H.; BUTCHER, E. C. «Environmental cues, dendritic cells and the programming of tissues elective lymphocyte trafficking». *Nature Immunol.*, vol. 9 (2008), p. 981-987.
- STEINHOFF, M. «Inflammation, immunology and allergy» [cap. 8]. A: GRIFFITHS, C.; BARKER, J.; BLEIKER, T.; CHALMERS, R.; CREAMER, D. (ed.). *Rook's textbook of Dermatology*. 9a ed. Hoboken (Nova Jersey, EUA): Wiley-Blackwell, 2016. ISBN 978-1118441190.
- STRANGE, A.; CAPON, F.; SPENCER, C. C.; KNIGHT, J.; WEALE, M. E.; ALLEN, M. H.; BARTON, A.; BAND, G.; BELLENGUEZ, C.; BERGBOER, J. G.; BLACKWELL, J. M.; BRAMON, E.; BUMPSTEAD, S. J.; CASAS, J. P.; CORK, M. J.; CORVIN, A.; DELOUKAS, P.; DILTHEY, A.; DUNCANSON, A.; EDKINS, S.; ESTIVILL, X.; FITZGERALD, O.; FREEMAN, C.; GIARDINA, E.; GRAY, E.; HOFER, A.; HÜFFMEIER, U.; HUNT, S. E.; IRVINE, A. D.; JANKOWSKI, J.; KIRBY, B.; LANGFORD, C.; LASCORZ, J.; LEMAN, J.; LESLIE, S.; MALLBRIS, L.; MARKUS, H. S.; MATHEW, C. G.; MCLEAN, W. H.; MCMANUS, R.; MÖSSNER, R.; MOUTSIANAS, L.; NALLUAI, A. T.; NESTLE, F. O.; NOVELLI, G.; ONOUFRIADIS, A.; PALMER, C. N.; PERRICONE, C.; PIRINEN, M.; PLOMIN, R.; POTTER, S. C.; PUJOL, R. M.; RAUTANEN, A.; RIVEIRA-MUNOZ, E.; RYAN, A. W.; SALMHOFER, W.; SAMUELSSON, L.; SAWCER, S. J.; SCHALKWIJK, J.;

- SMITH, C. H.; STÄHLE, M.; SU, Z.; TAZI-AHNINI, R.; TRAUPE, H.; VISWANATHAN, A. C.; WARREN, R. B.; WEGER, W.; WOLK, K.; WOOD, N.; WORTHINGTON, J.; YOUNG, H. S.; ZEEUWEN, P. L.; HAYDAY, A.; BURDEN, A. D.; GRIFFITHS, C. E.; KERE, J.; REIS, A.; MCVEAN, G.; EVANS, D. M.; BROWN, M. A.; BARKER, J. N.; PELTONEN, L.; DONNELLY, P.; TREMBATH, R. C.; GENETIC ANALYSIS OF PSORIASIS CONSORTIUM & THE WELLCOME TRUST CASE CONTROL CONSORTIUM. «A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1». *Nat. Genet.*, vol. 42 (2010), p. 985-990.
- STREILEIN, J. W. «Skin-associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions». *J. Invest. Dermatol.*, vol. 80 [suplement] (1983), p. 12s-16s.
- SWEENEY, C. M.; TOBIN, A. M.; KIRBY, B. «Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis». *Arch. Dermatol. Res.*, vol. 303 (2011), p. 691-705.
- SWERDLOW, S. H.; CAMPO, E.; HARRIS, N. L.; JAFFE, E. S.; PILERI, S. A.; STEIN, H.; THIELE, J.; VARDIMAN, J. W. (ed.). «WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues». A: BOSMAN, F.T.; JAFFE, E.S.; LAKHANI, S. R.; OHGAKI, H. (ed.). *WHO Classification of Tumours*, vol. 2. Lió: World Health Organization, 2008.
- SWERDLOW, S. H.; CAMPO, E.; PILERI, S. A.; HARRIS, N. L.; STEIN, H.; SIEBERT, H. R.; ADVANI, R.; GHIELMINI, M.; SALLES, G. A.; ZELENETZ, A. D.; JAFFE, E. S. «The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms». *Blood*, vol. 127 (2016), p. 2375-2390.
- TESHIMA, T.; REDDY, P.; LIU, C.; WILLIAMS, D.; COOKE, K. R.; FERRARA, J. L. «Impaired thymic negative selection causes autoimmune graft-versus-host disease». *Blood*, vol. 15 (2003), p. 429-435.
- WANG, C.; COLLINS, M.; KUCHROO, V. K. «Effector T cell differentiation: are master regulators of effector T cells still the masters?» *Curr. Opin. Immunol.*, vol. 37 (2015), p. 6-10.
- WERFEL, T. «The role of leukocytes, keratinocytes and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis». *J. Invest. Dermatol.*, vol. 129 (2009), p. 1878-1891.
- WHITTAKER, S. J.; CHILD, F. «Cutaneous lymphoma» [cap. 10]. A: GRIFFITHS, C.; BARKER, J.; BLEIKER, T.; CHALMERS, R.; CREAMER, D. (ed.). *Rook's textbook of Dermatology*. 9a ed. Hoboken (Nova Jersey, EUA): Wiley-Blackwell, 2016. ISBN 978-1118441190.
- WILLEMZE, R.; JAFFE, E. S.; BURG, G.; CERRONI, L.; BERTI, E.; SWERDLOW, S. H.; RALFKIAER, E.; CHIMENTI, S.; DIAZ-PEREZ, J. L.; DUNCAN, L. M.; GRANGE, F.; HARRIS, N. L.; KEMPF, W.; KERL, H.; KURRER, M.; KNOBLER, R.; PIMPINELLI, N.; SANDER, C.; SANTUCCI, M.; STERRY, W.; VERMEER, M. H.; WECHSLER, J.; WHITTAKER, S.; MEIJER, C. J. «WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas». *Blood*, vol. 105 (2005), p. 3768-3785.
- YAO, Z.; FANSLAW, W. C.; SELDIN, M. F.; ROUSSEAU, A. M.; PAINTER, S. L.; COMEAU, M. R.; COHEN, J. I.; SPRIGGS, M. K. «Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor». *Immunity*, vol. 3 (1995), p. 811-821.
- YAZDI, A. S.; RÖCKEN, M.; GHORESCHI, K. «Cutaneous immunology: basics and new concepts». *Semin. Immunopathol.*, vol. 38 (2016), p. 3-10.
- ZHONG, C.; CUI, K.; WILHELM, C.; HU, G.; MAO, K.; BELKAID, Y.; ZHAO, K.; ZHU, J. «Group 3 innate lymphoid cells continuously require the transcription factor GATA-3 after commitment». *Nat. Immunol.*, vol. 17 (2016), p. 169-178.

