

# Diferencias de frecuencia y estado de activación en linfocitos T CLA<sup>+</sup> circulantes de pacientes con psoriasis aguda y crónica

M. Ferran\*, A. Giménez-Arnau\*, M. Pont-Giralt#, RM. Pujol\*, LF. Santamaría-Babí#.

\* Servicio de Dermatología, Hospital del Mar, IMAS. Barcelona (España). #Almirall Prodesfarma. Research Center. Barcelona (España)

## Introducción

El antígeno cutáneo asociado a los linfocitos (CLA) distingue las células T memoria humanas circulantes con tropismo cutáneo. Estos linfocitos efectores CLA<sup>+</sup> participan en la mayoría de las enfermedades cutáneas mediadas por células T<sup>1</sup>, entre las que se encuentra la psoriasis<sup>2,3</sup>. Aunque es sabido que las células T CLA<sup>+</sup> tienen un papel

importante en las fases iniciales de la psoriasis, no se han realizado estudios que comparan la frecuencia y el fenotipo de estas células circulantes con tropismo cutáneo en psoriasis aguda y crónica.

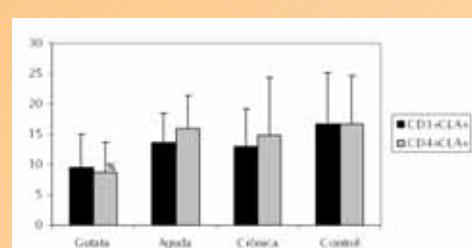
## Material y métodos

Se estudiaron 31 pacientes adultos con psoriasis aguda y crónica, y 11 controles sanos. La psoriasis aguda definía a los pacientes con lesiones de menos de 6 semanas de evolución e incluía psoriasis gutata (7 pacientes) y psoriasis en placa agudizada (8 pacientes). La psoriasis crónica (16 pacientes) definía pacientes con lesiones estables, de más de 6 semanas de evolución. Se les realizó una extracción sanguínea

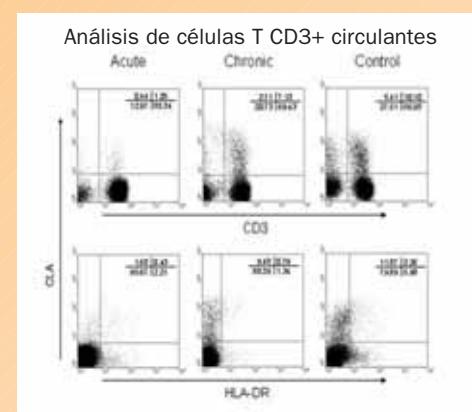
y se analizó, por citometría de flujo, el porcentaje y el estado de activación de diversas subpoblaciones de linfocitos CLA<sup>+</sup> y CLA<sup>-</sup>. Los datos se analizaron mediante la prueba estadística no paramétrica de Mann-Whitney. Los resultados obtenidos se relacionaron con el índice de severidad y área de psoriasis (PASI) y la superficie corporal afectada (BSA), utilizándose el coeficiente de correlación de Pearson.

## Resultados

Los pacientes con psoriasis gutata mostraron unos porcentajes significativamente más bajos de células circulantes CLA<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup>, en comparación con la psoriasis en placa aguda y los controles sanos ( $8,8 \pm 4,9$  vs.  $16,0 \pm 5,4$  ( $p=0,009$ ) y  $16,7 \pm 8,0$  ( $p=0,03$ ), respectivamente)(Figura 1 y 2).



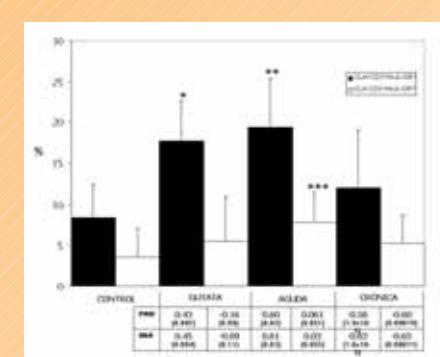
**Fig.1. Porcentaje de células T circulantes CD3<sup>+</sup>CLA<sup>+</sup> y CD4<sup>+</sup>CLA<sup>+</sup> en psoriasis gutata, psoriasis en placa aguda, psoriasis crónica y controles.** Porcentaje de células T circulantes CD3<sup>+</sup>CLA<sup>+</sup> (barras negras) y CD4<sup>+</sup>CLA<sup>+</sup> (barras grises). Los análisis de citometría de flujo se realizaron a partir de las células mononucleares de sangre periférica aisladas de pacientes con psoriasis gutata ( $n=7$ ), psoriasis en placa aguda ( $n=8$ ), y psoriasis crónica ( $n=16$ ), así como de controles sanos ( $n=11$ ). Los valores se expresan en forma de media  $\pm$  DE (\*  $p=0,009$ ).



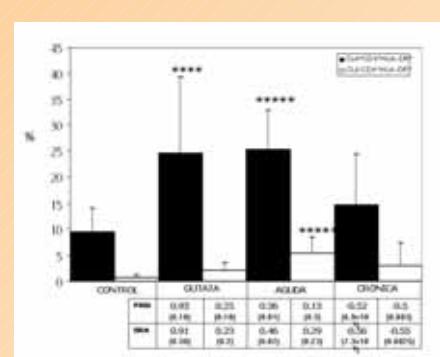
**Fig. 2A/2B. Análisis de FACS de un individuo representativo.** Las células mononucleares de sangre periférica de los individuos estudiados se tiñeron con HECA-452-FITC, anti-CD3-PerCP y anti-HLA-DR , ambos conjugados a PE. Las mismas tinciones se realizaron con el anticuerpo anti-CD4-PerCP, en vez de anti-CD3-PerCP. Se determinaron tinciones especiales para cada marcador utilizando anticuerpos control de isotypio apropiados. Los análisis se realizaron mediante un citómetro de flujo FACScalibur (Becton Dickinson, San Jose, CA).

Analizando la frecuencia de células T circulantes CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, en los subgrupos de CLA<sup>+</sup> y CLA<sup>-</sup> (Figura 3), se objetivó que las células T CLA<sup>+</sup> de pacientes con psoriasis gutata y en placa aguda presentaban una frecuencia significativamente más elevada de células positivas para HLA-DR ( $p=0,002$  y  $p=0,0005$ ), en comparación con el grupo de psoriasis crónica y los controles. Además, encontramos una correlación directa entre este porcentaje de células circulantes CLA<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> y el PASI y el BSA en psoriasis en placa aguda ( $0,60$  ( $p=0,02$ ), y  $0,61$  ( $p=0,03$ )), pero no para las células CLA<sup>-</sup>CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>. Contrariamente, se observó una correlación inversa entre el porcentaje de células circulantes CLA<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> y el PASI y BSA en psoriasis crónica ( $-0,58$  ( $p=1,9 \times 10^{-5}$ ), y  $-0,63$  ( $p=1,6 \times 10^{-5}$ )).

Respecto al porcentaje de células T CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> (Figura 4), los pacientes con psoriasis gutata y aguda también presentaban un porcentaje más elevado de CLA<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> ( $p=0,007$ ,  $p=0,0006$ ), en comparación con los grupos de psoriasis crónica y los controles. Sin embargo, la correlación de estos porcentajes con el PASI y el BSA era menor. Finalmente, en pacientes con psoriasis crónica, las células T CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>, tanto CLA<sup>+</sup> como CLA<sup>-</sup>, se correlacionaban inversamente con el PASI y el BSA.



**Fig3. Frecuencia de los subgrupos de células T circulantes CLA<sup>+</sup> y CLA<sup>-</sup> CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> en las diferentes formas de psoriasis y controles, y correlación con el PASI y el BSA.** Los valores se expresan en forma de media  $\pm$  DE (\*  $p=0,002$ , \*\* $p=0,0005$ , \*\*\* $p=0,0005$ ).



**Fig4. Frecuencia de los subgrupos de células T circulantes CLA<sup>+</sup> y CLA<sup>-</sup> CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> en las diferentes formas de psoriasis y en controles, y correlación con el PASI y el BSA.** Los valores se expresan en forma de media  $\pm$  DE (\*\*\*\* $p=0,007$ , \*\*\*\*\*  $p=0,0006$ , \*\*\*\*\*  $p=0,0003$ ).

## Discusión

Las células CLA<sup>+</sup> constituyen un grupo de células T circulantes con un papel importante en la fisiopatogenia de la psoriasis. Según nuestros resultados, los pacientes con psoriasis gutata presentan una menor frecuencia de células T circulantes CLA<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, sugiriendo que en la fase más aguda de la psoriasis podría existir un secuestro de células T circulantes CLA<sup>+</sup> hacia la piel. Estos datos apoyarían otros estudios en los que se evidencia una infiltración precoz de células T CLA<sup>+</sup> en la piel sana perilesional, previo a una proliferación epidérmica evidente<sup>4,5</sup>.

La aumentada frecuencia de células T HLA-DR<sup>+</sup>CLA<sup>+</sup>, tanto CD3 y CD4, objetivada en psoriasis aguda y gutata, sugiere que estas células podrían corresponder a células T memoria efectoras que se activarían en la piel y que estarían presentes en la periferia durante la fase aguda de la psoriasis. El modelo actual de psoriasis, según el cual las células T infiltrantes que han llegado a la piel en la fase aguda se mantienen en la lesión durante la fase crónica de la psoriasis, podría explicar el hecho que ni la psoriasis crónica ni los controles presenten niveles similares de células circulantes activadas.

## Conclusión

Nuestros datos completan la caracterización fenotípica de las células T circulantes CLA<sup>+</sup> en los grupos de psoriasis gutata y aguda. Estos resultados apoyarían la hipótesis del papel precoz que las células T CLA<sup>+</sup> circulantes tienen en el desarrollo de la psoriasis.

## Bibliografía

1. Santamaria-Babi LF: CLA (+) T cells in cutaneous diseases: Eur J Dermatol 14:13-18, 2004
2. Schon MP and Boehncke W-H: Psoriasis: New England Journal of Medicine 352: 1899-1912, 2005
3. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, et al: Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis: Nat Med 1:442-447, 1995
4. Davison SC, Ballsdon A, Allen MH, et al: Early migration of cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA) positive T cells into evolving psoriatic plaques: Exp Dermatol 10:280-285, 2001
5. Vissers WHP, Arndtz CHM, Muys L, et al: Memory effector (CD45RO<sup>+</sup>) and cytotoxic (CD8<sup>+</sup>) T cells appear early in the marginal zone of spreading psoriatic lesions in contrast to cells expressing natural killer receptors, which appear late: Br J Dermatol 150:852-859, 2004

Artículo en prensa para el JID