

ACNE FERRARA 2017

14° MEETING di AGGIORNAMENTO
su ACNE e DERMATOSI CORRELATE

Focus on: Idrosadenite suppurativa Patogenesi News

Simone Garcovich

Istituto di Dermatologia

Università Cattolica del Sacro Cuore

Fondazione Policlinico A. Gemelli

Roma

Gemelli

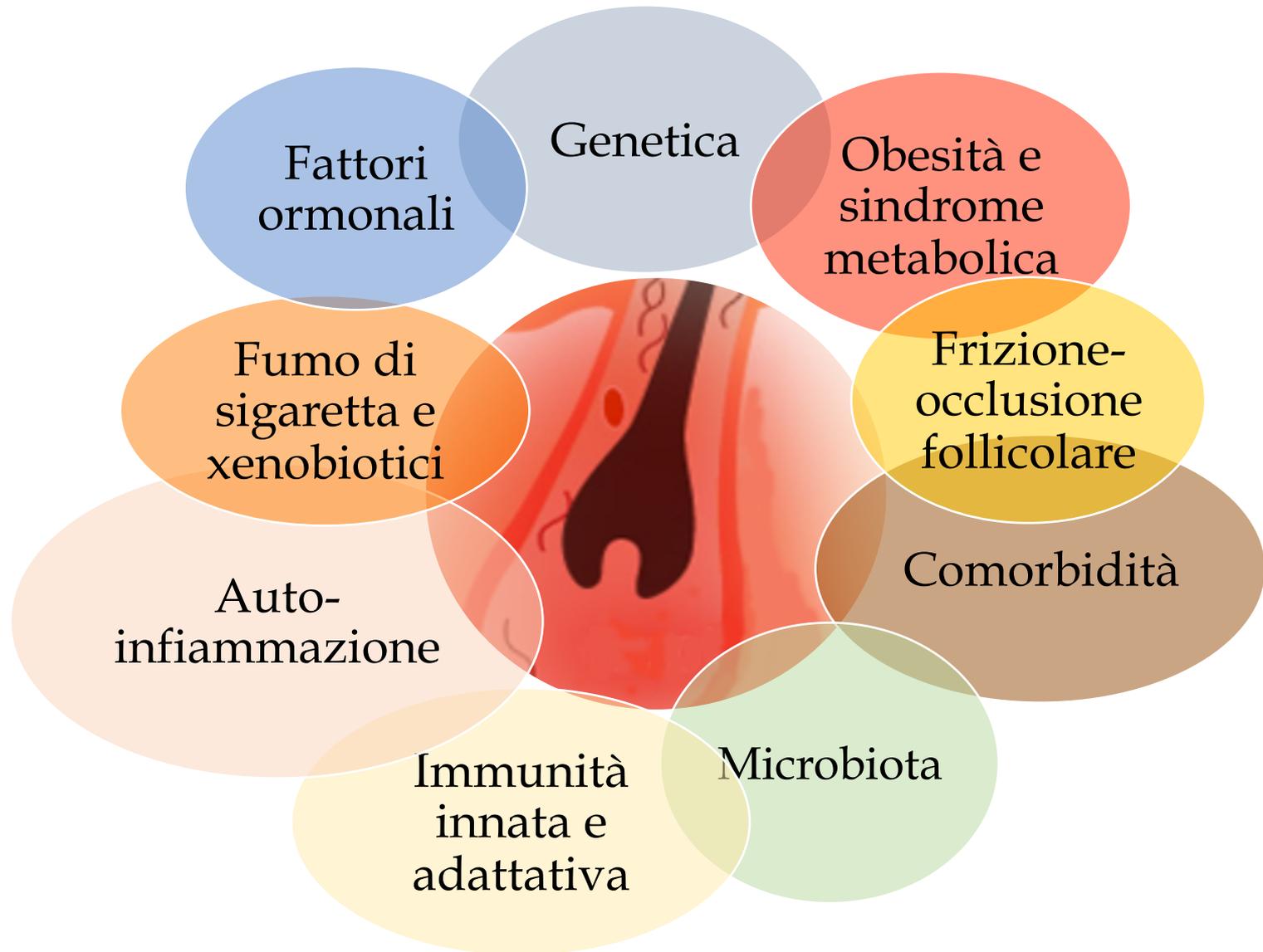


Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore



I have **no** financial disclosures that would be a potential conflict of interest with this presentation

Patogenesi di HS: complessità



HS PATOGENESI: NEWS

Topics emergenti

- Interazioni HS-comorbidità – obesità (BMI) e sindrome metabolica, insulino-resistenza (mTORC-1 signalling)
- HS sindromica e autoinfiammazione
- Fattori genetici – studi di espressione genica in HS sporadica e familiare; ruolo di mutazioni dei geni complesso γ -secretasi – Notch signalling; epigenetica
- Fattori genetici – markers predittivi di decorso di malattia
- Immunopatogenesi – ruolo di IL-17 e famiglie di citochine IL-1 (IL-32, IL-36)
- Immunopatogenesi – ruolo dei cheratinociti follicolari, macrofagi e neutrofili
- Biomarcatori di malattia-mediatori di macrofagi e neutrofili, markers infiammatori (IL-6, IL-17, LCN-2, complemento C3a-C5a, miRNAs)
- Microbiologia – caratterizzazione molecolare del microbiota batterico, biofilm

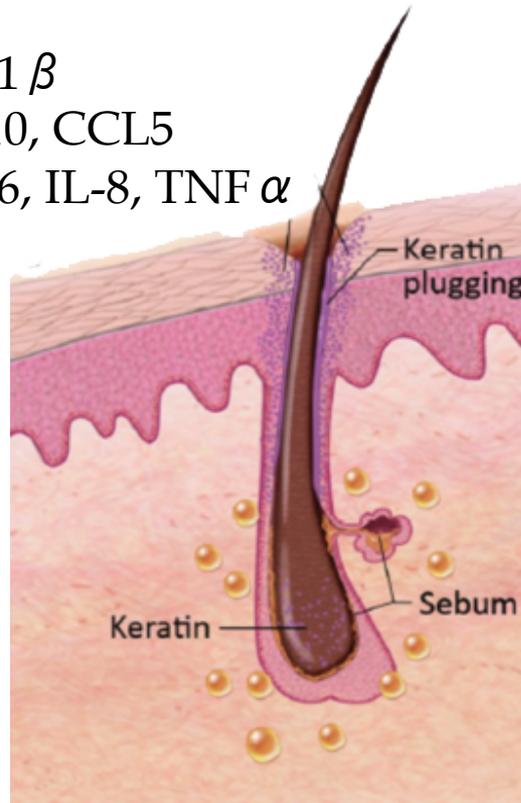
Fattori genetici
Mutazioni della γ -secretasi
↓ Notch signalling
Difetto primario dei
cheratinociti follicolari

Fattori ambientali
Obesità
Fumo di sigaretta
occlusione-frizione-trauma

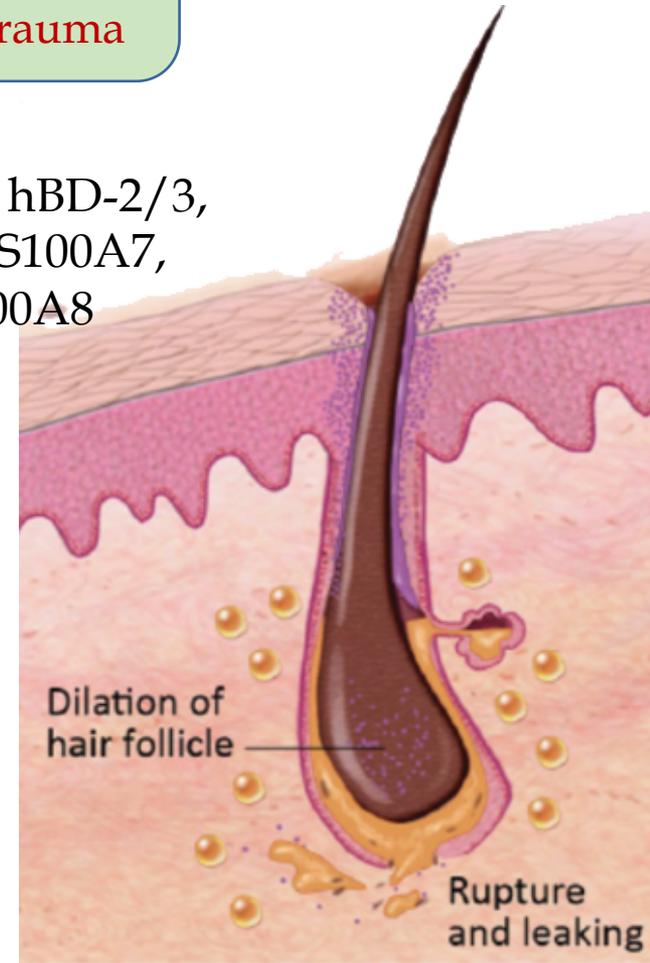
Cute pre-lesionale



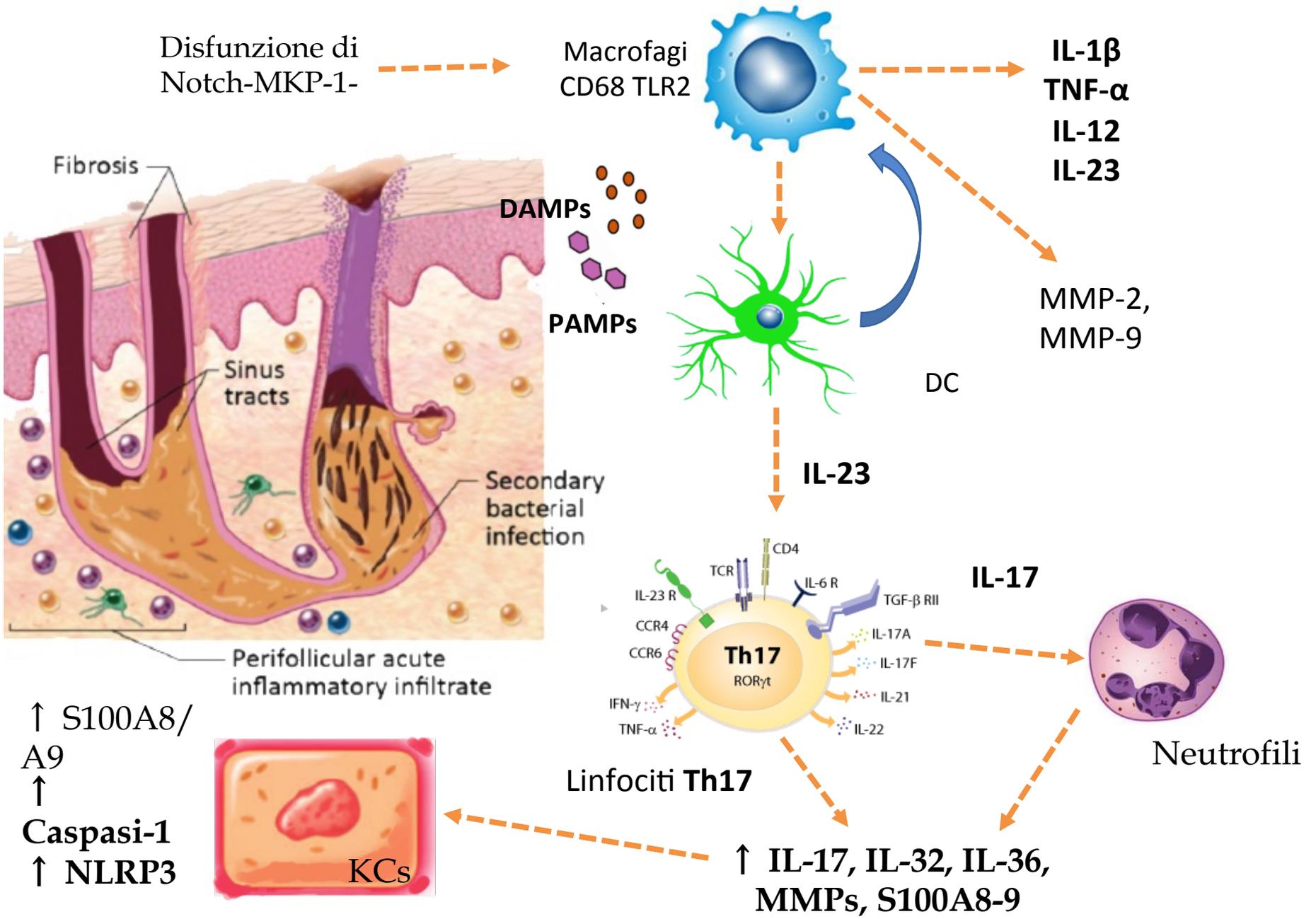
↑ IL-1 β
↑ IP10, CCL5
↑ IL-6, IL-8, TNF α



↑ hBD-2/3,
↑ S100A7,
S100A8



Hotz C, et al. Intrinsic Defect in Keratinocyte Function Leads to Inflammation in Hidradenitis Suppurativa. J Invest Dermatol. 2016





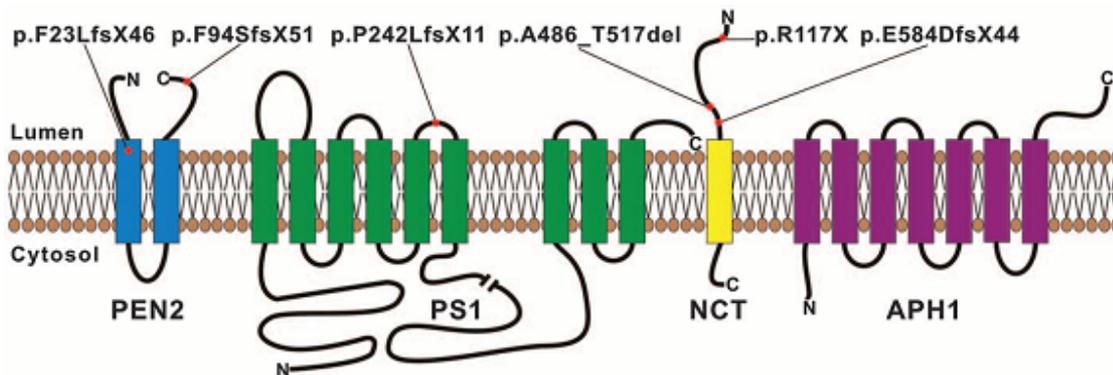
HS PATOGENESI: GENETICA

Casi familiari di HS:

- Età di esordio precoce
- Maggiore severità
- Fenotipi clinici atipici

Mutazioni di geni ad alta penetranza (AD):

- Geni del complesso della gamma-secretasi (GS) cr. 19p13 - PSEN1, PSENEN, NCSTN e APH1 in famiglie cinesi, giapponesi e cinesi
- Mutazioni *Loss of function* del complesso GS implicata nella alterazione del pathway GS-Notch-MKP-1 e sviluppo di HS





HS PATOGENESI: GENETICA

SYSTEMATIC REVIEW

BJD
British Journal of Dermatology

A systematic review and critical evaluation of reported pathogenic sequence variants in hidradenitis suppurativa

J.W. Frew ^{1,2,3} D.A. Vekic,^{1,2,3} J. Woods^{1,2,3} and G.D. Cains^{1,2,3}

41 varianti di sequenza a carico di geni del complesso della gamma-secretasi (GS) e del gene PSTPIP1 in casi familiari (27/41) e sporadici (6/41).

- 83% delle varianti di sequenza a carico della porzione extracellulare di NCTSN (nicastrina)
- 23/41 varianti di sequenza con «possibile» significato patogenetico
- HS con mutazioni NCSTN – prevalenza maschile (7:1), fenotipo clinico «atipico» e interessamento follicolare
- Mancanza di studi proteomici e funzionali sul pathway Notch nei pazienti HS
- Mancata conferma delle mutazioni del complesso GS in coorti di HS sporadica



HS PATOGENESI: GENETICA

Altri fattori genetici associati a HS familiare e sporadica

Gene	Funzione	Associazione	Rif.
IL12RB1	Citochina	Esordio e gravità HS	Cytokine 2013
Promotore TNF SNPs	Citochina	Esordio di HS e risposta a anti-TNF	BJD 2013
DEFB-copy numbers	Beta-defensins	Rischio e decorso di HS	JID 2016
SULT1B1	Metabolismo ormoni, neurotransmettitori	Rischio di HS in pazienti IBD	Inflamm Bowel Dis 2016
SULT1E1	Metabolismo estrogeni	Rischio di HS in pazienti IBD	
ELOVL7	Metabolismo lipidi via PPAR- α	Allele protettivo per HS in pazienti IBD	



HS : ruolo dell'autoinfiammazione?

Evidenza sperimentale e clinica:

- Quadri sindromici di HS (PAPASH, PASH, PAS, FMF)
- Alterazione del pathway gamma-secretasi/Notch
- Ruolo di cellule (macrofagi, neutrofili) e citochine dell'immunità innata
IL-1beta, IL-1R, IL-17, IL-18, IL-32 TNF-alpha - nella cute lesionale e perilesionale
- Amplificazione della risposta auto-infiammatoria vs. frammenti di cheratina (mediata da IL-17, IL-32)
- Risposta clinica a terapie target anti-IL-1 (anakinra), anti-IL17, anti-TNF-alfa, anti-IL12/23

Lima et al. Br J Dermatol 2016

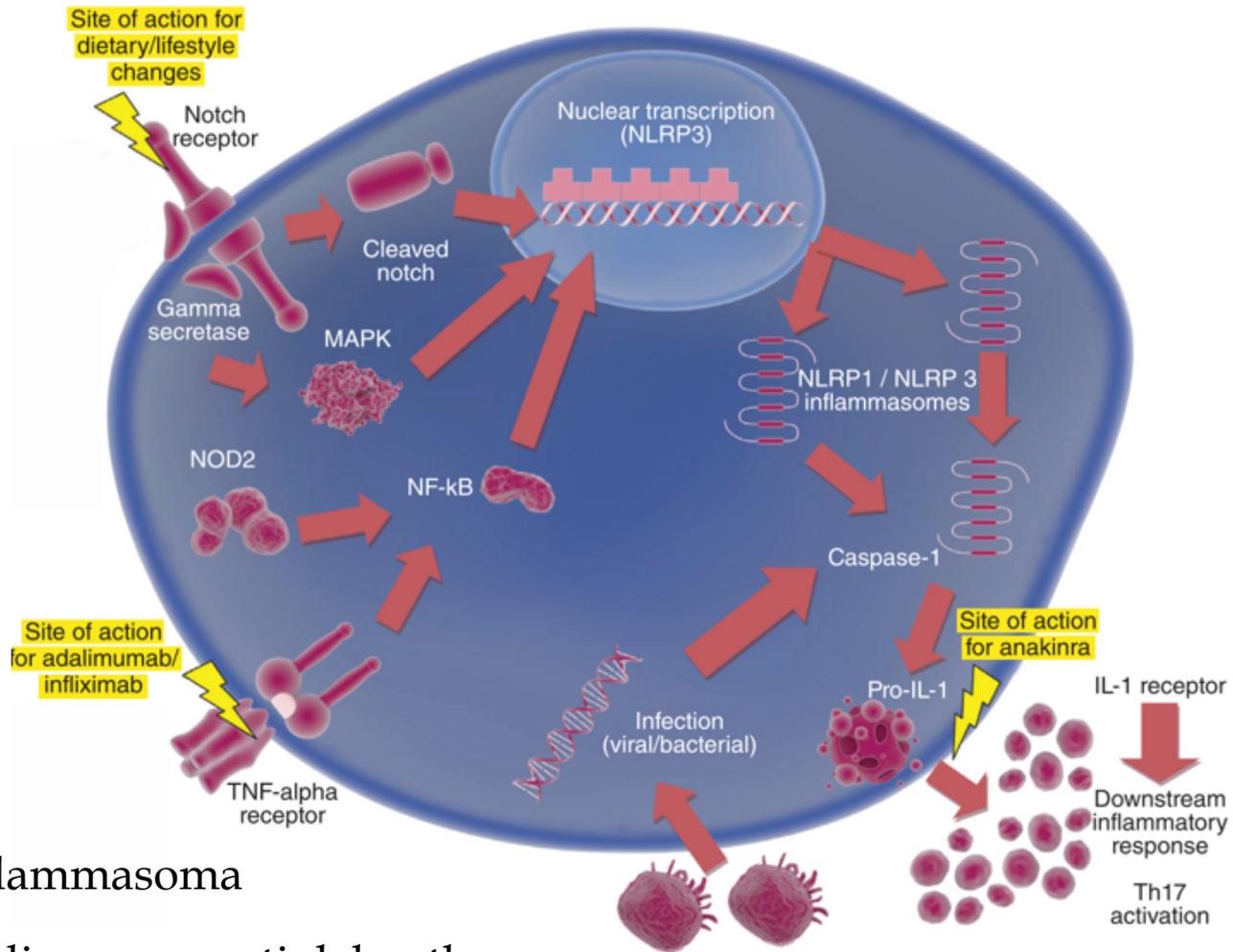
Van der Zee et al. Br J Dermatol 2011

Leslie KS et al J Am Acad Dermatol 2014

Kelly G. Br J Dermatol 2015

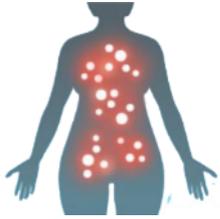


HS : ruolo dell'autoinfiammazione?



- ✓ caspasi 1
- ✓ NRLP3 inflammasoma

Attivazione di componenti del pathway auto-infiammatorio nella cute lesionale

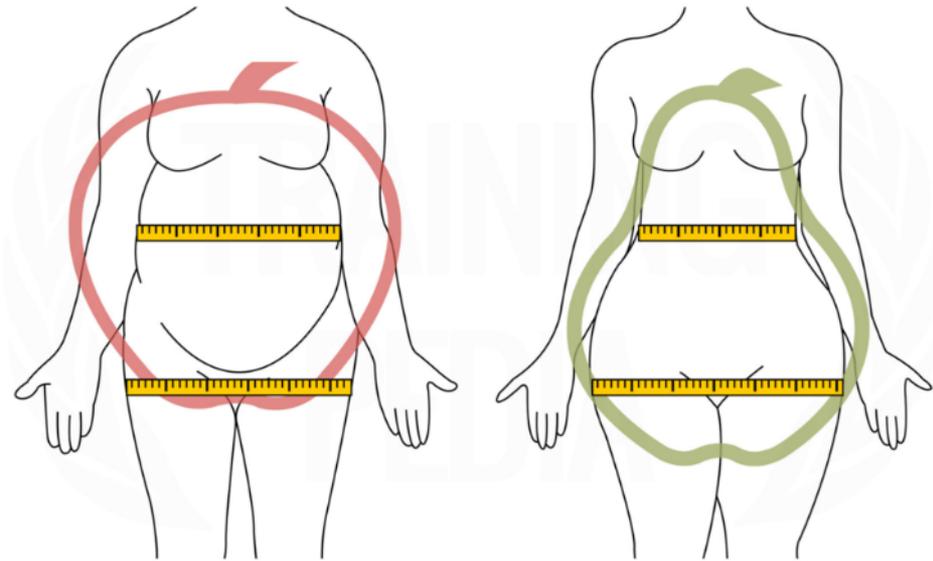


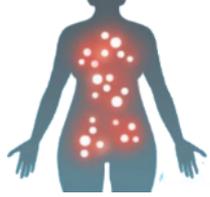
HS E OBESITÀ: NEWS

Obesità (BMI) ha un impatto significativo sulla gravità di malattia di HS

- BMI elevato e rapporto vita:fianchi intermedio nei pazienti vs. controlli
- Obesità di tipo periferico >> centrale
- Aumentata richiesta metabolica basale (MB) (+82.63-154.56 kcal/die)
- Alterazione della composizione corporea: ↑ massa grassa (+3.11-10.12%) e grasso viscerale; ↓ massa magra vs. controlli

↑ ↑ ↑ frizione e stress meccanico

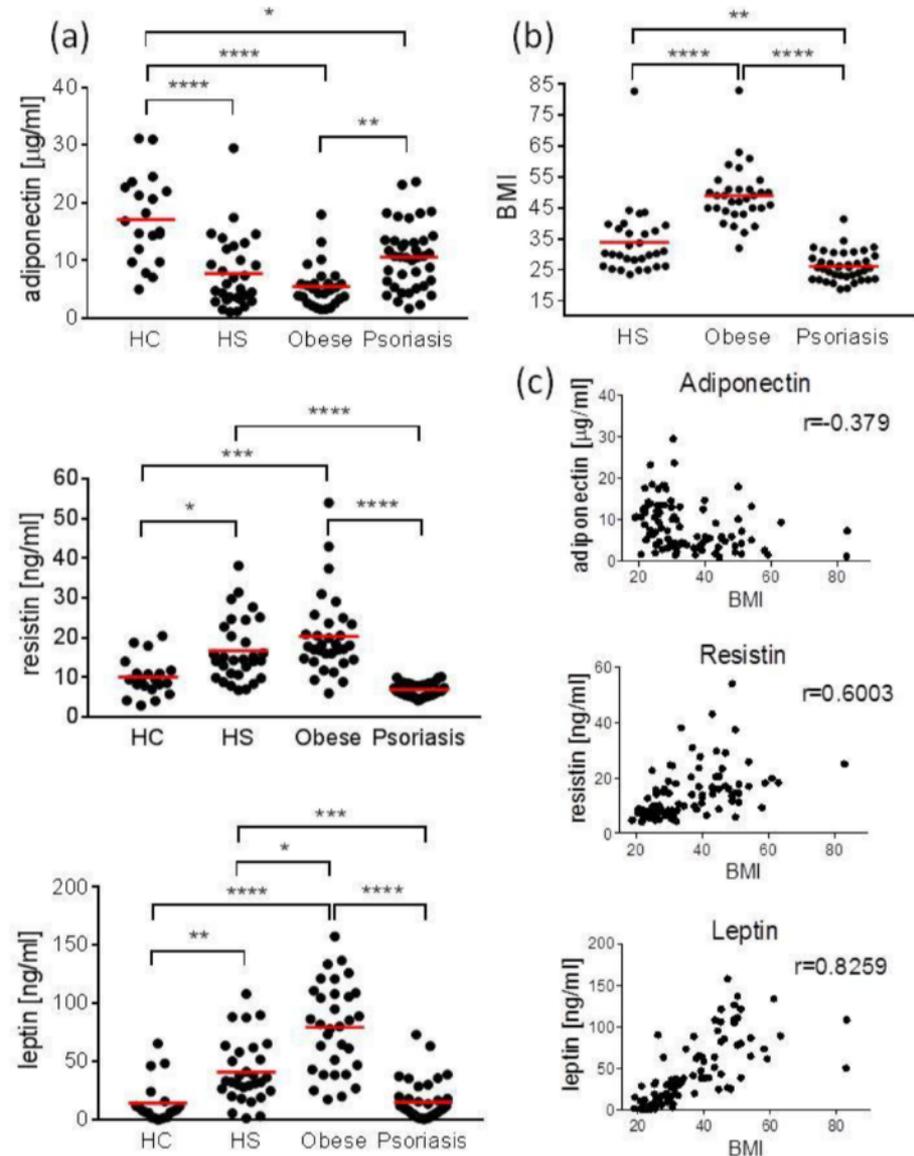


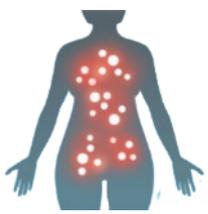


HS E OBESITÀ: NEWS

- Alterazione dei livelli sierici di adipochine nei pazienti HS obesi (BMI>24) vs. psoriasi
 - ↑ resistina e leptina
 - ↓ adiponectina

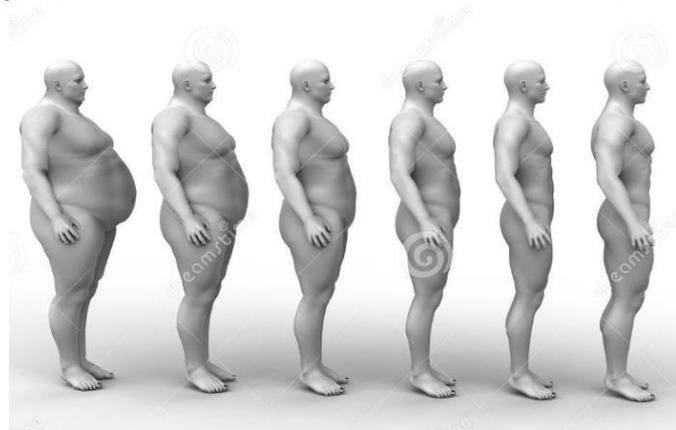
Malara A et al. Br J Dermatol 2017





HS E OBESITA': BMI alto vs. basso

BMI > 35



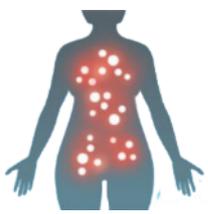
BMI < 25



Hurley
Estensione
Fenotipi clinici



Theut Riis et al. JEADV 2017



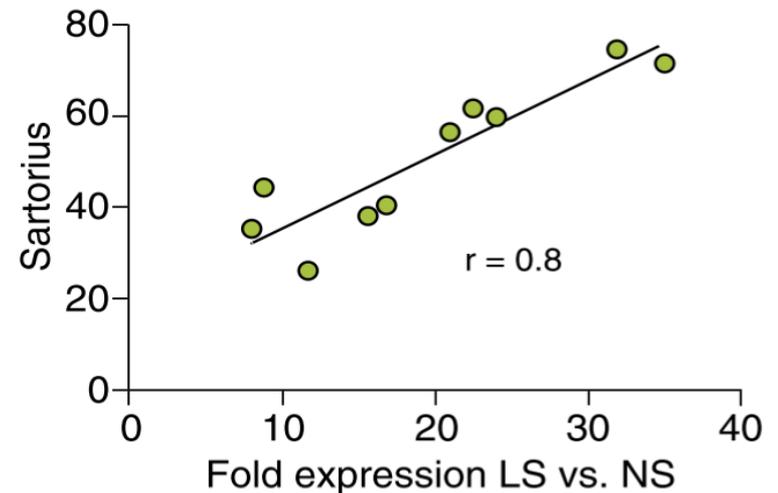
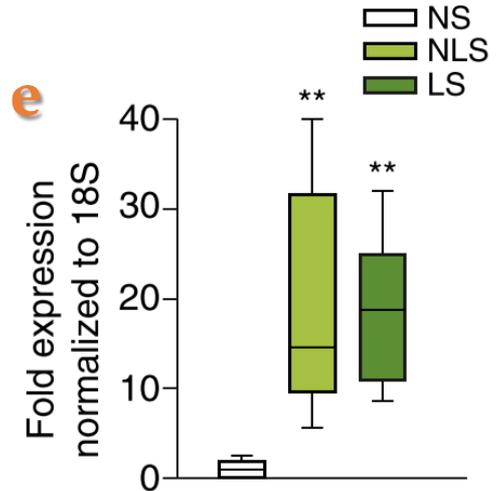
HS e SINDROME METABOLICA: news

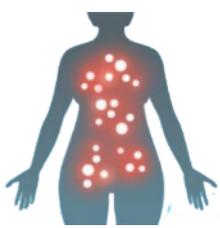
Interazione tra mTOR, infiammazione e insulino-resistenza nei pazienti HS

Iper-espressione genica di mTOR nella cute lesionale e non di HS

Correlazione con:

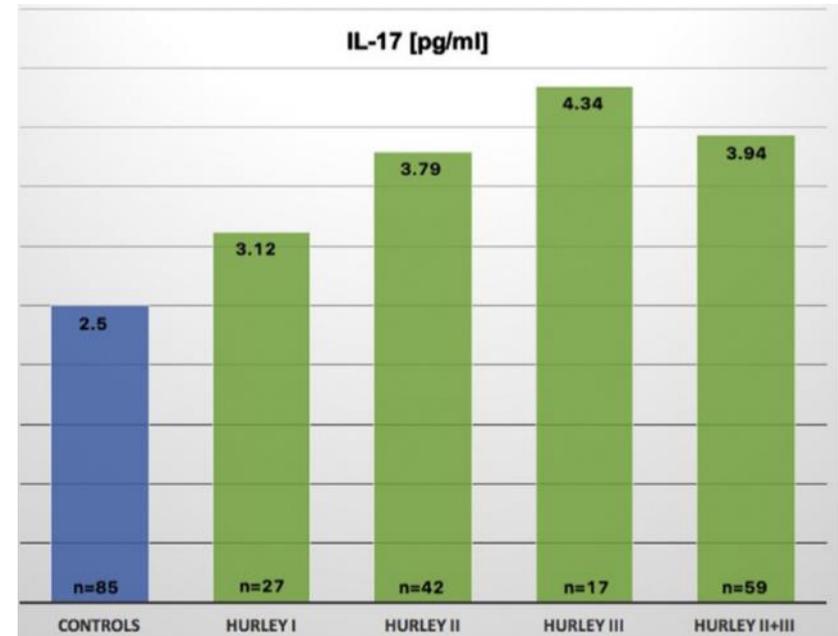
- Attività di malattia
- Indici clinici di insulino-resistenza



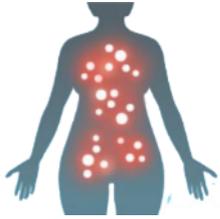


CITOCHINE E BIOMARCATORI DI HS: RUOLO DI IL-17

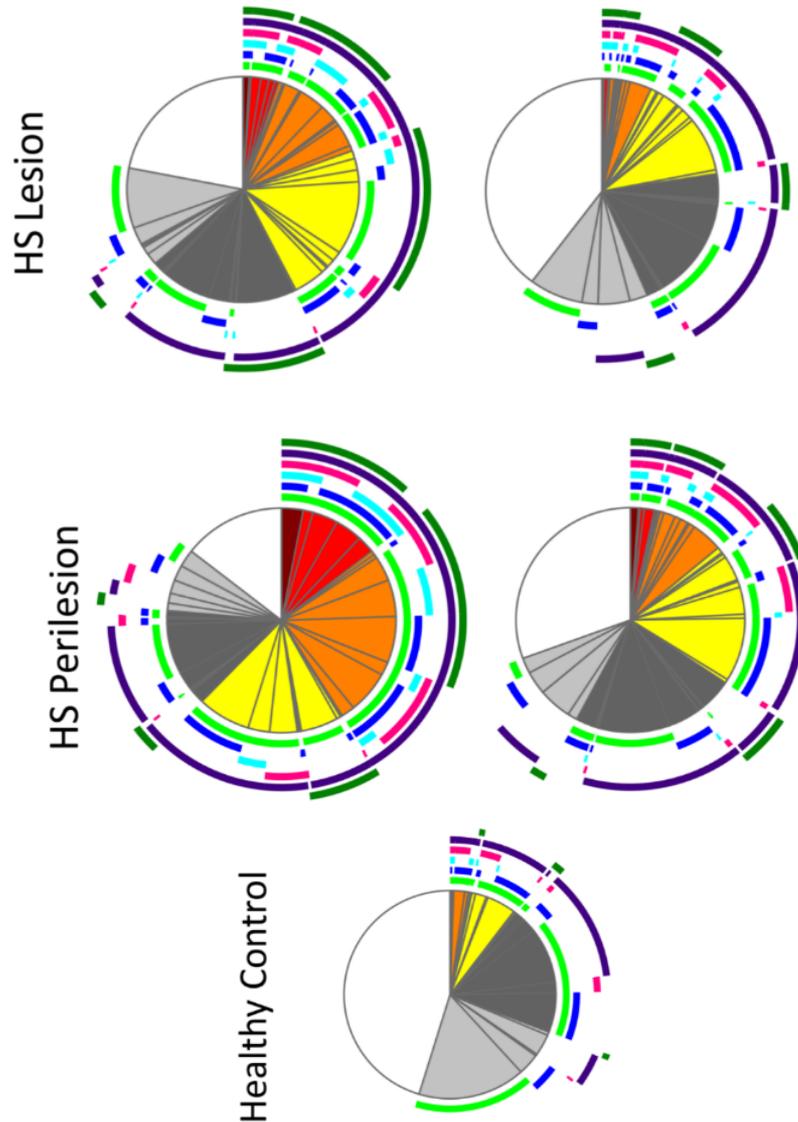
- ↑ IL-17 nella cute lesionale e peri-lesionale
- Iper-espressione (140x) di IL-17 mRNA nella cute lesionale
- Elevata frequenza di linfociti Th17 nell cute l (40%) vs. sangue periferico (1%) e cute sana
- Dis-bilancio asse Treg:Th17
- Profilo citochinico IL-17
TNF- α ^{high} IFN- γ IL-22 ^{low}
nella cute lesionale



↑ IL-17 sierica in HS
Correlazione con stadio di Hurley e indici infiammatori (PCR, GB)



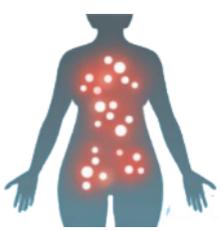
CITOCHINE E BIOMARCATORI: RUOLO DI IL-17



Il trattamento anti-TNF- α

- $\downarrow \downarrow \downarrow$ polifunzionalità citochinica delle popolazioni T-linfocitarie
- $\downarrow \downarrow \downarrow$ frequenza di cellule Th17 nella cute lesionale e peri-lesionale
- Correzione del rapporto Th17:Tregs

SINERGIA DI TNF- A E IL-17 IN HS



CITOCHINE E BIOMARCATORI DI HS: NUOVI ATTORI

IL-36

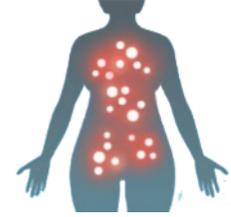
Famiglia di IL-1: IL-36
 α, β, γ e IL-36Ra

Fonte: cheratinociti e monociti

Mutazione di IL36Ra nella
psoriasi pustolosa

- Iper-espressione tissutale di IL-36 α, β, γ nella cute lesionale
- \uparrow IL-36 sierica in HS \ll Pso
- Ratio IL36:IL36Ra non alterata come in psoriasi pustolosa
- IL-36 come driver di IL-8 e potenziale target terapeutico

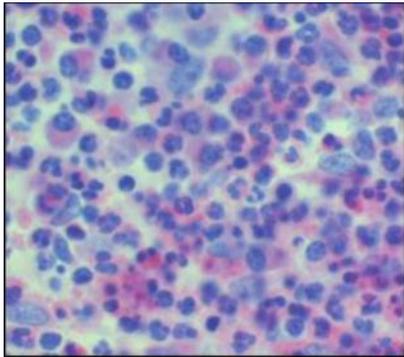




CITOCHINE E BIOMARCATORI DI HS: NUOVI ATTORI

Lipocalin-2 (LCN-2)

(neutrophil gelatinase associated lipocalin NGAL)



- ✓ Iper-espressione nella cute lesionale e perilesionale di HS >> Pso
- ✓ Elevati livelli sierici e correlazione con attività di malattia (lesioni infiammatorie) e alterazioni metaboliche
- ✓ Correlazione con altri marker infiammatori sierici (TNF- α)
- ✓ Induzione in granulociti, cheratinociti e fibroblasti dopo stimolazione con TNF- α e IL-17

MMP-8 (metalloproteinasi-8)

Fonte: macrofagi, granulociti neutrofili e cheratinociti

Wolk K et al. Br J Dermatol 2017

Tsaousi A. et al. Mediators Inflamm 2016

CONCLUSIONI

La patogenesi di HS è di tipo multi-fattoriale e a carattere complesso

- Limitate evidenze su ruolo di fattori genetici e difficile correlazione genotipo-fenotipica
- HS sindromica nello spettro delle malattie auto-infiammatorie con interessamento cutaneo
- Il profilo citochinico di HS è dominato da citochine dell'asse Th1-Th17, indotte da $IL-1\beta$ e $TNF\alpha$, e mantenuto da un loop auto-infiammatorio (IL-36, IL-38)
- Eterogeneità dei fattori patogenetici e dei fenotipi clinici



L'importanza della prospettiva...

Triplix ritratto di Lorenzo Lotto (1530)