

OSUCH, Magdalena, GAIK, Magdalena, BOGACZ, Rafał, URAM, Ewa, WOŹNIAK, Justyna, WOMPERSKI, Karol and MAGDA, Inga. Understanding the molecular basis of vitiligo - a systematic review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;44(1):300-311. eISSN 2391-8306. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.44.01.019>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45297>
<https://zenodo.org/record/8263891>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 22.07.2023. Revised:10.08.2023. Accepted: 18.08.2023. Published: 22.08.2023.

Understanding the molecular basis of vitiligo - a systematic review

Magdalena Osuch MD

J. Dietl Specialist Hospital, Skarbowska 4, 31-121 Kraków

<https://orcid.org/0000-0002-9837-3723>

magdalena.osuch17@gmail.com

Magdalena Gaik MD

Lower Silesian Oncology Center in Wrocław, Plac Ludwika Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław

<https://orcid.org/0000-0003-3922-9016>

gaikmag@gmail.com

Rafał Bogacz MD

Lower Silesian Oncology Center in Wrocław, Plac Ludwika Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław

<https://orcid.org/0000-0002-4010-8943>

rafalbogacz.rb@gmail.com

Ewa Uram MD

Lower Silesian Oncology Center in Wrocław, Plac Ludwika Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław

<https://orcid.org/0009-0008-6460-8150>

ewa.uran@gmail.com

Justyna Woźniak MD

Wrocław Medical University

Wybrzeże L. Pasteura 1, 50-367 Wrocław

<https://orcid.org/0000-0003-1386-6009>

justyna.joanna.wozniak@gmail.com

Karol Womperski MD
Wrocław Medical University
Wybrzeże L. Pasteura 1, 50-367 Wrocław
<https://orcid.org/0000-0001-9612-2974>
karol.womperski@gmail.com

Inga Magda MD
5 Military Clinical Hospital SPZOZ, Wrocławska 1-3, 30-901 Kraków
<https://orcid.org/0009-0004-5413-6656>
inga.magda21@gmail.com

Abstrakt

Wstęp: Bielactwo nabyte jest ogólnoustrojową, przewlekłą, hipopigmentacyjną dermatozą o niejasnym podłożu. Choroba charakteryzuje się selektywną utratą melanocytów, czego wynikiem są typowe liczne, dobrze ograniczone, nieluskowate ogniska depigmentacyjne o różnych rozmiarach i kształtach. Patogeneza bielactwa nabytego nie jest do końca poznana, jednak obecnie panuje pogląd o złożonej etiopatologii tego schorzenia.

Cel badania: Obecne modele leczenia są często niespecyficzne dlatego tak ważne jest zrozumienie patomechanizmu powstawania zmian bielaczych, co może doprowadzić do pojawienia się bardziej ukierunkowanych, skutecznych i bezpiecznych metod leczenia pacjentów cierpiących na tę chorobę. Uwrażliwi również badaczy na poszukiwanie nowych opcji terapeutycznych.

Materiały i metody: Zgromadzone artykuły naukowe i wytyczne dostępne online o dużej wartości merytorycznej. Wyrażenia, które zostały wyszukane w bazach danych: bielactwo nabyte, etiologia, leptyna, patogeneza, reaktywne formy tlenu, stres oksydacyjny.

Wnioski: Artykuły oraz badania naukowe, którymi wspomagaliśmy się w tym artykule wskazują, że główną rolę w patogenezie bielactwa nabytego odgrywa stres komórkowy i reaktywne formy tlenu, drugorzędowo stan zapalny czy czynniki środowiskowe.

Stres komórkowy aktywuje mechanizmy autoimmunologiczne i autozapalne niszczące komórki barwnikowe. Wobec powyższego prawdopodobnie istnieje jeszcze więcej mechanizmów przyczyniających się do rozwoju bielactwa.

Choroba może mieć znaczący wpływ na jakość życia pacjentów. W ostatnich latach nastąpił znaczny postęp w zrozumieniu jej patogenezy.

Skuteczne leczenie bielactwa pozostaje trudnym wyzwaniem zarówno dla naukowców, jak i dermatologów.

Słowa kluczowe: nrf2, bielactwo, etiologia, leptyna, patogeneza, reaktywne formy tlenu, stres oksydacyjny

Abstract

Introduction: Vitiligo is a systemic, chronic, hypopigmented dermatosis of unclear background. The disease is characterized by the selective loss or dysfunction of melanocytes. As a result we can observe various, well and non-squamous depigmentation areas of different size and shape. The pathogenesis of vitiligo is not fully understood, however, the current view is that the etiopathology of this disease is complex

Purpose of the study: Current treatment models are often nonspecific, so it is important to understand the pathomechanism that can help with vitiligo lesions. It will also sensitize researchers to the search for new therapeutic options

Material and methods: Collected scientific articles and guidelines available online of high substantive value. Expressions that were searched in databases: vitiligo, etiology, leptin, pathogenesis, reactive oxygen species, oxidative stress

Results and conclusions: The scientific papers and researches cited in the article show that the major role is played by cellular stress and reactive oxygen forms, secondary inflammation or environmental factors. Cellular stress activates autoimmune and autoinflammatory mechanisms that destroy pigment cells. Therefore, there are probably even more mechanisms contributing to the development of vitiligo

Illness can affect the patient's quality of life. In recent years, there has been significant progress in understanding the pathogenesis of vitiligo.

Effective treatment of vitiligo remains a difficult challenge for both scientists and dermatologists.

Keywords: nrf2, vitiligo, etiology, leptin, pathogenesis, reactive oxygen species, oxidative stress

Bielactwo nabyte

Bielactwo nabyte jest ogólnoustrojową, przewlekłą, hipopigmentacyjną dermatozą o niejasnym podłożu.

Szacuje się, że dotyczy 0,5-4% populacji ogólnej z równą częstością u obu płci i stanowi najpowszechniejszą przyczynę odbarwienia skóry.¹

Zaburzenie pigmentacji może także dotyczyć owłosionej skóry głowy (leukotrichia) i aparatu paznokciowego (leukonychia).

Etiologia jest często związana z czynnikami genetycznymi, współistnieniem chorób autoimmunologicznych czy stresem oksydacyjnym. Powstało także kilkanaście innych teorii w tym cytotoksyczna czy też neurogenna. Jednak związek bielactwa z czynnikami środowiskowymi, stresem psychicznym, chorobami współistniejącymi oraz elementami określającymi indywidualną podatność na chorobę stanowi wyzwanie dla integracji teorii związanych z jej patogenezą.²

Choroba zwykle rozpoczyna się między 10. a 30. rokiem życia. W połowie przypadków występuje przed 20. rokiem życia. U części pacjentów jest ono rodzinne.³

Bielactwo może objawiać się zasadniczo jako dwa fenotypy: jako bielactwo segmentowe (SV) i bielactwo niesegmentalne (NSV)

Klinicznie charakteryzuje się ostro odgraniczonymi, mlecznobiałymi, odbarwionymi plamkami, z siatkową obwódką, zmiennymi wymiarami i często symetrycznym rozmieszczeniem wokół otworów ciała.⁴

U osób z segmentowym bielactwem zmiany lokalizują się tylko w jednym segmencie ciała, takim jak ramię, noga, szyja itp. Z drugiej strony bielactwo niesegmentowe powoduje niesymetryczne odbarwione plamy rozmieszczone na całym ciele.⁵

Plamy bielacze pojawiają się w miejscach urazów (objaw Koebnera), szczególnie obserwowane jest to w typie niesegmentalnym bielactwa.

Czasem odbarwienia pojawiają się wokół istniejących znamion barwnikowych tworząc halo nevus. U takich pacjentów rzadziej stwierdza się koebneryzację i rodzinne występowanie choroby.

Bielactwo często pojawia u chorych cierpiących na choroby autoimmunologiczne jak na przykład cukrzyca, łuszczyca, choroba Hashimoto, Gravesa-Basedowa czy zapalne choroby jelit.⁶

Patogeneza

Zaproponowano teorię konwergencji, łączącą wszystkie istniejące teorie w jedną kompleksową, w której kilka mechanizmów przyczynia się do zmniejszenia żywotności melanocytów⁷

Znaczący postęp w zrozumieniu patogenezy choroby otworzył nowe perspektywy rozwoju celowanych podejść terapeutycznych. Obecnie koncentruje się nie tylko na szlakach immunologicznych bielactwa, ale także na stresie oksydacyjnym i stymulowaniu regeneracji komórek barwnikowych⁴.

Reaktywne formy tlenu (RFT) odgrywają jedną z kluczowych ról w inicjacji bielactwa

Według przeprowadzonych badań, w wyniku niskiej ekspresji katalazy, melanocyty pacjentów cierpiących na bielactwo nabyte wykazywały upośledzony potencjał redukcyjny.

Katalaza jest enzymem, który chroni komórki przed reaktywnymi formami tlenu (RFT) poprzez redukcję nadtlenu wodoru do tlenu i wody. Melanocyty wytwarzają wysokie poziomy ROS jako produkt uboczny produkcji melaniny.⁸

Nagromadzenie nadtlenu wodoru powoduje zmiany w maszynarii antyoksydacyjnej, takie jak spadek poziomu katalazy i wzrost poziomu dysmutazy ponadtlenkowej i innych

enzymów antyoksydacyjnych . Glutation (GSH) działa jako pierwsza linia obrony w celu wyeliminowania ROS. Kiedy GSH jest wyczerpany, reduktaza glutationu 4 (GPX4) jest inaktywowana, co powoduje brak równowagi oksydacyjno-przeciwutleniającej⁵.

Uszkodzenie oksydacyjne wywołane przez H₂O₂ zwiększa uwalnianie ATP z keratynocytów. Wysokie stężenie pozakomórkowego ATP indukuje zarówno wytwarzanie ROS, jak i śmierć komórek w melanocytach. Stres oksydacyjny sprzyja wydzielaniu CXCL16, który indukuje migrację limfocytów T CXCR6+CD8+ do skóry.⁹

Produkcja ROS w zmienionej chorobowo skórze pacjentów z bielactwem została powiązana z aktywacją odporności nabytej, w szczególności limfocytów T CD8+. Wykazano zwiększoną ekspresję IL-15 w skórze zmienionej bielactwem. Jest ona indukowana przez ROS i prowadzi do aktywacji komórek T poprzez szlak JAK-STAT (Chen i in., 2019). Keratynocyty wykazują również wzrost produkcji CXCL16, który jest kluczowy w regulacji przemieszczania się komórek T do warstwy podstawnej poprzez generowanie odpowiedzi niezwinętego białka (UPR)⁴.

Częstość występowania cytozolowych limfocytów T CD8+ w surowicy jest wyższa u pacjentów z bielactwem w porównaniu ze zdrowymi kontrolami, a częstość ta jest związana z ciężkością choroby. Komórki T CD8+ wytwarzają kilka cytokin, takich jak TNF- α i IFN- γ , które są głównie zaangażowane w niszczenie melanocytów. Po związaniu prozapalnej cytokiny IFN- γ z jej receptorem aktywowany jest szlak kinazy janusowej (JAK)/przetworników sygnału i aktywatorów transkrypcji (STAT), który stymuluje transkrypcję ligandów chemokinowych CXCL9 i CXCL10

Chemokiny to grupa białek o funkcji chemotaktycznej, naprowadzają migrację limfocytów T do właściwego miejsca. Receptory CXCR3 dla chemokiny CXCL10 znajdują się na autoreaktywnych limfocytach CD8+. Chemokina CXCL10 łączy się z receptorem CXCR3 ulegającym zwiększonej ekspresji w obrębie autoreaktywnych limfocytów CD8+. Skutkuje to migracją limfocytów CD8+ do naskórka, powodując niszczenie melanocytów oraz nasilenie stanu zapalnego¹⁰

Co ważne, podobna frakcja specyficznych dla melanocytów komórek CD8+ TRM występuje zarówno w aktywnych, jak i stabilnych chorobach, wzmacniając ich rolę w nawrocie choroby. Komórki CD8+ TRM charakteryzują się funkcjonalnie podwyższoną produkcją cytokin typu 1 IFN- γ i TNF α , które będą bezpośrednio wpływać na odpowiedź komórek naskórka, w tym melanocytów, prowadząc do produkcji CXCL9 i CXCL10, ważnych dla rekrutacji pamięci krążącej T komórki do objętej stanem zapalnym skóry⁴.

W praktyce klinicznej surowica CXCL10 jest reprezentatywna dla określonego biomarkera, za pomocą którego można monitorować aktywność i nasilenie bielactwa .

Wobec powyżej przedstawionych informacji można przyjąć, że leki hamujące szlak JAK/STAT są również skuteczne w chorobie. inhibitory JAK-STAT stymulują sygnalizację

Sonic Hedgehog i Wnt, która jest zaangażowana w pigmentację naskórka, a zwłaszcza w migrację, proliferację i różnicowanie melanocytów. Ruksolitynib jest pierwszym inhibitorem JAK zatwierdzonym przez FDA do leczenia zmian repigmentacyjnych u pacjentów z bielactwem: jest nakładany dwa razy dziennie na dotknięte obszary do 10% powierzchni ciała. Doustna forma leku byłaby znacznie dogodniejsza wśród pacjentów cierpiących na uogólnione bielactwo niesegmentalne ⁷.

Zmiany w wydzielaniu cytokin przez limfocyty pomocnicze Th1, Th2, Th17 i T regulatorowe (Treg), posiadających na swojej powierzchni cząsteczki CD4+ prowadzą do rozwoju choroby

Komórki Treg są subpopulacją limfocytów T z tolerancją na własne antygeny, a równowaga limfocytów Treg wiąże się z zaburzeniem tolerancji autoimmunologicznej w bielactwie nabytym.

W bielactwie występuje dysfunkcja Treg, chociaż nie wiadomo dokładnie, czy z powodu braku możliwości migracji do skóry, zmniejszonej liczby, czy też zahamowania aktywności¹¹

Na podstawie aktualnych badań z sekwencjonowania RNA pojedynczych komórek ludzkiego bielactwa, badacze ujawnili, że sygnalizacja cytokin CCL5-CCR5 służy jako obwód chemokinowy między komórkami Treg a efektorowymi komórkami T CD8+. Wiadomo, że czynnik transkrypcyjny Forkhead box p3 (FoxP3) jest wyrażany przez komórki Treg i jest związany z tłumieniem funkcji komórek T poprzez regulację w dół aktywacji komórek T i genów cytokin, podczas gdy regulacja w górę immunosupresyjnych cząsteczek powierzchniowych komórek, takich jak CTLA-4 i CD25+. Stężenie FoxP3 jest znacznie obniżone w skórze zmienionej chorobowo w bielactwie. Podsumowując, nadmiar ROS może nasilać ataki na komórki barwnikowe zarówno poprzez odporność wrodzoną, jak i nabytą.

Wykazano również, że melanocyty bez zmian chorobowych wykazują ekspresję izoformy CXCR3B, wzmacniając pogląd, że komórki te wykazują wewnętrzne nieprawidłowości u pacjentów z bielactwem, a wiązanie z CXCL10 jest odpowiedzialne za aktywację szlaku w dół, który prowadzi do apoptozy melanocytów (Tulic i in. al., 2019). Następnie, pod wpływem stymulacji IFN- γ i CXCL10, melanocyty bielactwa wykazują ekspresję CD40, CD80, HLA-DR (MHC-II) i ICAM-1 na swojej powierzchni i prezentują własne antygeny, wyzwalając proliferację limfocytów T i początek adaptacyjnego odpowiedź limfocytów ⁵.

Jednak w porównaniu z innymi chorobami zapalnymi, takimi jak łuszczyca i liszaj płaski, takie zmiany są również zgłaszane, co sugeruje, że szlak stresu oksydacyjnego nie jest specyficzny dla choroby. W przeciwieństwie do tego, gdy ocenia się skórę bez zmian chorobowych, w skórze pacjentów z bielactwem występuje więcej zmian szlaków oksydacyjnych niż u pacjentów z innymi zapalnymi chorobami skóry, co sugeruje, że odbarwione obszary są fenotypowo zmienioną częścią skóry poddaną redukującym tlen brak równowagi¹²

Antygen różnicowania komórkowego (CD)8⁺ limfocytów T ma kluczowe znaczenie dla niszczenia melanocytów w zmianach bielactwych. Komórki te wyizolowano w większej liczbie we krwi oraz u pacjentów z bielactwem chorobowym i okołozmianowym. Ponadto ich liczba wydaje się korelować z aktywnością choroby. Antygeny, na które ukierunkowane są te autoreaktywne cytotoksyczne limfocyty specyficzne dla melanocytów, pochodzące z białek szlaku melanogenego, takich jak gp100, (antygen czerniaka rozpoznawany przez limfocyty T1), MART1, tyrozynaza i białka związane z tyrozynazą 1 i 2, pośredniczą w ten sposób w niszczeniu melanocytów.

Stres oksydacyjny, który występuje w melanocytach, jak wspomniano wcześniej, jest prawdopodobnie wyzwalaczem autoimmunologicznym bielactwa. Wydaje się, że komunikacja między melanocytem a wrodzonym układem odpornościowym zachodzi poprzez wydzielanie egzosomów, które zawierają specyficzne dla melanocytów antygeny, miRNA, białka szoku cieplnego i DAMP (wzorce molekularne związane z uszkodzeniami). Te egzosomy dostarczają autoantygeny do komórek dendrytycznych, które przechodzą dojrzewanie do komórek prezentujących antygen.

DAMP o najwyższym do tej pory dowodzie związku z bielactwem to HSP70 (białko szoku cieplnego 70)¹³

Białko szoku cieplnego HSP70i jest znane jako główny DAMP zaangażowany w patogenezę tej choroby. Wiążąc się z białkami/peptydami melanosomalnymi specyficznymi dla melanocytów, pomaga w fałdowaniu i transporcie białek oraz potencjalnie ładowaniu MHCII. Ekspozycja na HSP70i zwiększa aktywację komórek dendrytycznych poprzez przetwarzanie i prezentację antygenów mierzonych przez ekspresję markerów dojrzewania komórek dendrytycznych, takich jak CD80 i CD83. Wywołany chemicznie stres komórkowy nasila również syntezę receptora NLRP3 uczestniczącego bezpośrednio w aktywacji inflamasomu lub cytokiny IL-1 β . Następnie następuje pobudzana przez cytokiny i chemokiny aktywacja komórek T pomocniczych 17 i dysfunkcja komórek T regulatorowych. Nadekspresja genu kodującego receptor NLRP1 (komórki Langerhansa) prowadzi do aktywacji inflamasomu i indukuje konwersję pro-IL-1 β w aktywną IL-1 β , która bierze udział w patogenezie i progresji bielactwa ⁸

Nrf2 (nuclearerythroid2-related factor)

Melanocyty bielactwa wykazują upośledzenie czynnika jądrowego związanego z erytroidem2 (Nrf2). W warunkach stresu oksydacyjnego szlak sygnałowy Nrf2 reaguje jako pierwszy, działając jako przeciwutleniacz. Nrf2 jest czynnikiem transkrypcyjnym, który może być pobudzony przez zwiększoną aktywację ROS i przemieszcza się do jąder komórkowych aby regulować ekspresję grup genów detoksykujących i antyoksydacyjnych¹⁴

Stwierdzono, że aktywność transkrypcyjna Nrf2 jest znacznie niższa w linii komórkowej melanocytów bielactwa niż w normalnych ludzkich melanocytach. Znanymi aktywatorami Nrf2 są fumaran dimetylu (DMT) i afamelanotyd. DMT aktywuje Nrf2 poprzez zwiększenie lokalizacji Nrf2 w jądrze. Afamelanotyd, naśladując hormon stymulujący α -melanocyty (MSH), który z kolei może zwiększać Nrf2, gen zaangażowany w ochronę komórki przed stresem oksydacyjnym. Wykorzystanie jego właściwości daje optymistyczne perspektywy na wykorzystanie tej wiedzy w terapiach celowanych.

Udowodniono także, że Afamelanotyd, działa synergistycznie z wąskopasmowym promieniowaniem UVB, używanym w dotychczasowym leczeniu bielactwa, w promowaniu repigmentacji.¹⁵

Teoria związana z leptyną

Co ciekawe, w ostatnich latach pojawiła się także teza iż, wysoki poziom leptyny, która jest adipocytokiną z rodziny IL-6 i mediatorem stanu zapalnego, może wyzwać zmiany charakterystyczne dla bielactwa nabytego.

Interleukina 6 (IL-6) wykazuje wielokierunkowy profil działania – uczestniczy m.in. w regulacji odpowiedzi immunologicznej, hematopoezy oraz reakcji fazy ostrej. IL-6 wytwarzana jest głównie przez monocyty, makrofagi oraz limfocyty Th17. IL-6 powoduje zwiększenie ekspresji ICAM-1 i VCAM-1, cząsteczek adhezyjnych działających jak inhibitory wzrostu melanocytów. Są one również niezbędne do adhezji limfocytów i indukcji uszkodzenia melanocytów. W bielactwie odnotowano wzrost stężenia IL-6, który ostatecznie prowadził do nasilenia migracji i adhezji limfocytów T do melanocytów. Ponadto, IL-6 jest odpowiedzialna za poliklonalną aktywację limfocytów B. Następuje zwiększona produkcja autoprzeciwciał przeciwko melanocytom, które w efekcie są niszczone¹⁰.

Celem przytoczonego przeze mnie badania była ocena poziomu leptyny w surowicy pacjentów z bielactwem w porównaniu z grupą kontrolną.

Wykazało ono, że pacjenci z SV i NSV łącznie wykazywali znacząco wyższą częstość występowania zwiększonego poziomu leptyny w surowicy niż ich grupa kontrolna (41,4% vs. 22,9%, P: 0,019).¹⁶

Według innego badania próbowano dokładniej zbadać specyficzny mechanizm, za pomocą którego LEP(leptyna) wpływa na limfocyty T CD8 + w bielactwie. Jako wolna cząsteczka, ekspresja LEP w skórze jest trudna do wyraźnego wykazania w barwieniu immunofluorescencyjnym. Potrzebna jest bardziej skuteczna technika eksperymentalna, aby dalej badać lokalizację LEP w tkance skóry. Alternatywnie, LEPR (receptor leptyny) zlokalizowano za pomocą barwienia immunofluorescencyjnego. Potwierdzono, że limfocyty

T CD8⁺ wykazują ekspresję LEPR przez podwójne barwienie LEPR i CD8. LEPR w tkankach skóry pacjentów z bielactwem był istotnie wyższy niż u osób zdrowych ($p < 0,05$). Według danych pozyskanych w tym badaniu LEP lub LEPR mogą stać się nowym, obiecującym celem w leczeniu bielactwa.

Leptyna jest głównie syntetyzowana i wydzielana przez białą tkankę tłuszczową, wytwarzana proporcjonalnie do masy białej tkanki tłuszczowej. Ma ona kluczowe znaczenie dla homeostazy metabolicznej i może wpływać na różnicowanie i funkcję komórek T. LEP może wzmacniać funkcję limfocytów T CD8⁺ poprzez zwiększanie poziomu ekspresji IFN- γ , co sugeruje znaczący związek z chorobami autoimmunologicznymi.

Z drugiej strony, istnieje jednak niewiele badań dotyczących związku między leptyną a bielactwem. Niektórzy badacze¹⁷ zasugerowali, że bielactwo nie wydaje się być związane z wysokim wskaźnikiem masy ciała (BMI), a podwyższone poziomy leptyny w surowicy nie wydają się być charakterystyczne dla bielactwa, w przeciwieństwie do chorób autoimmunologicznych, które są istotnie związane z otyłością. Wobec tego wpływ leptyny na występowanie i rozwój bielactwa pozostaje niejasny¹⁸ oraz wymaga dalszych badań.

Podsumowanie

Dotychczas powstało wiele metod terapii bielactwa, jednak żadna prowadzi do całkowitego i trwałego uzyskania repigmentacji plam bielaczych.

Bielactwo można leczyć za pomocą różnych metod fototerapii, zabiegów chirurgicznych i terapii miejscowych, takich jak glikokortykosteroidy, środki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny i witamina D. Metody te nie są równie skuteczne u wszystkich pacjentów z bielactwem i często wiążą się z logistycznymi problemami takimi jak na przykład dojazd do placówki wykonującej naświetlanie. Dlatego też zrozumienie szczegółowego mechanizmu molekularnego choroby jest niezbędne do wprowadzenia bardziej precyzyjnego leczenia bielactwa.¹⁹

Ostatnio coraz częściej rozpoznaje się rolę cytokin i szlaków sygnałowych w patogenezie bielactwa, co znacznie poszerzyło horyzonty i prawdopodobne strategie leczenia.

Trzy pojawiające się klasy terapeutyczne bielactwa, które są na najbardziej zaawansowanym etapie rozwoju i są związane z najważniejszymi szlakami patogennymi, to inhibitory kinazy tyrozynowej (JAK), anty-IL15 i zmutowany HSP70 i to właśnie one w przyszłości mogą stanowić optymalne i skuteczne leczenie²⁰ pacjentów cierpiących na bielactwo nabyte.

Dyskusja

Aby dobrać właściwe leczenie należy zebrać dokładny wywiad z chorym gdyż leczymy pacjenta, nie chorobę. Należy zwrócić uwagę na choroby współistniejące, czynniki

genetyczne czy też interakcje lekowe, wiek rekonwalescencji, czas trwania choroby, aktywność, typ kliniczny, przeciwwskazania do terapii.

Z opublikowanej niedawno metaanalizy dotyczącej skutków ubocznych leczenia osób z czerniakiem, przedstawione dane wskazują, że bielactwo jest jednym z najczęstszych skutków ubocznych u osób leczonych inhibitorami punktów kontrolnych i inhibitorami PD-1. Monoterapia niwolumabem lub pembrolizumabem wiązała się z możliwością wystąpienia bielactwa.²¹ Istnieją również doniesienia o pojawieniu się nowych zmian hipopigmentacyjnych u pacjentów z trądzikiem odwróconym leczonych adalimumabem²² Dlatego ważne jest wykluczenie potencjalnych przyczyn powstawania bielactwa na wczesnym etapie leczenia schorzenia.

Nowe nadzieje na skuteczną poprawę w leczeniu pacjentów z bielactwem dają doustne leki jak ritlecitinib, który jest inhibitorem kinazy JAK. Przeprowadzono randomizowane badanie, w którym brały udział 364 osoby. Zaobserwowano istotne różnice w porównaniu z placebo w procentowej zmianie od wartości wyjściowej we wskaźniku oceny powierzchni bielactwa twarzy dla grup otrzymujących ritlecitinib w dawce 50 mg z (-21,2 vs 2,1; $p < 0,001$) lub bez (-18,5 vs 2,1; $p < 0,001$) a dawka nasycająca i grupa ritlecitinib 30 mg (-14,6 vs 2,1; $p = 0,01$). Przyspieszoną poprawę zaobserwowano po leczeniu ritlecitinibem 200/50 mg w okresie przedłużenia ($n = 187$). W trakcie 48-tygodniowego leczenia nie zaobserwowano zależnych od dawki tendencji w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem lub poważnych zdarzeń niepożądanych.²³

Jak wspomnieliśmy powyżej w artykule, wykazano, że melanocyty u pacjentów z bielactwem nabytym mają upośledzoną sygnalizację Nrf2-ARE. Szereg leków, w tym te znane jako aktywatory Nrf2 i te, o których wiadomo, że mają działanie aktywujące Nrf2, stosowano w leczeniu bielactwa z dobrymi efektami terapeutycznymi. Ponadto badania wykazały, że wiele związków może wpływać protekcyjnie na komórki barwnikowe przed stresem komórkowym poprzez aktywację Nrf2. Związki te mogą być w przyszłości rozważane jako kandydaci do opracowania nowych leków.²⁴

Potencjalne cele terapeutyczne obejmują także komórki NK i limfocyty T CD8+ przy użyciu przeciwciał integralnego białka błonowego anty-NKG2-D typu II, białek HSP70 i komórek TRM przy użyciu przeciwciała przeciwko IL-15. Inne strategie obejmują zapobieganie początkowej apoptozie melanocytów za pomocą przeciwciał anty-CXCR3B.¹⁵

Póki co opcje leczenia na podstawie patofizjologii choroby na poziomie molekularnym są w fazie badań klinicznych, niemniej jednak uzyskane dotychczas wyniki takich badań napawają nadzieją na powodzenie w pozyskaniu nowych terapii.

Badania nie otrzymały żadnego zewnętrznego finansowania.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Autorskie wkłady:

1. Magdalena Osuch – project supervision, manuscript, revision – 16%
2. Inga Magda- analysis and interpretation of data- 14%
3. Ewa Uram- work integrity and coherence – 14%
4. Magdalena Gaik- data research- 14%
5. Rafał Bogacz- intellectual content and data research- 14%
6. Justyna Woźniak- writing of manuscript and first revision- 14%
7. Karol Womperski- concept & design – 14%

Odwołania

- ¹ Rafal Czajkowski , Waldemar Placek , Iwona Flisiak , Dorota Krasowska , Joanna Maj , Mariola Marchlewicz , Adam Reich , Hanna Wolska , Lidia Rudnicka, Bielactwo nabyte. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dostęp: 06.06.2023r
- ² Marchioro HZ, Silva de Castro CC, Fava VM, Sakiyama PH, Dellatorre G, Miot HA. Update on the pathogenesis of vitiligo. *An Bras Dermatol.* 2022 Jul-Aug;97(4):478-490. doi: 10.1016/j.abd.2021.09.008. Epub 2022 May 25. PMID: 35643735; PMCID: PMC9263675. dostęp 1.07.2023r
- ³ <https://www.mp.pl/pacjent/dermatologia/choroby/chorobyskory/167718,bielactwo-nabyte> dostęp 29.06.2023r
- ⁴ Julien Seneschal, Katia Boniface, Andrea D'Arino, Mauro Picardo, An update on Vitiligo pathogenesis, First published: 05 December 2020 doi.org/10.1111/pcmr.12949 dostęp 1.07.2023r
- ⁵ Chang, W.-L.; Ko, C.-H. The Role of Oxidative Stress in Vitiligo: An Update on Its Pathogenesis and Therapeutic Implications. *Cells* **2023**, *12*, 936. <https://doi.org/10.3390/cells12060936> dostęp 9.07.2023r
- ⁶ <https://podyplomie.pl/dermatologia/29638,bielactwo-od-teorii-do-praktyki-klinicznej> dostęp: 2.07.2023r
- ⁷ Diotallevi, F.; Gioacchini, H.; De Simoni, E.; Marani, A.; Candelora, M.; Paolinelli, M.; Molinelli, E.; Offidani, A.; Simonetti, O. Vitiligo, from Pathogenesis to Therapeutic Advances: State of the Art. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 4910. <https://doi.org/10.3390/ijms24054910>
- ⁸ Iwanowski T, Kołkowski K, Nowicki RJ, Sokołowska-Wojdyło M. Etiopathogenesis and Emerging Methods for Treatment of Vitiligo. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 5;24(11):9749. doi: 10.3390/ijms24119749. PMID: 37298700; PMCID: PMC10253679. dostęp: 3.07.2023r
- ⁹ Iwanowski T, Kołkowski K, Nowicki RJ, Sokołowska-Wojdyło M. Etiopathogenesis and Emerging Methods for Treatment of Vitiligo. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 5;24(11):9749. doi: 10.3390/ijms24119749. PMID: 37298700; PMCID: PMC10253679. dostęp: 3.07.2023r
- ¹⁰ Alicja Konieczna , Andrzej Winnicki , Jerzy Krysiński, Nowe perspektywy leczenia bielactwa nabytego 1 Katedra Technologii Postaci Leku, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska Farmacja Polska, ISSN 2544-8552, dostęp: 30.06.2023
- ¹¹ Ben Ahmed M, Zarea I, Rekić R, Elbeldi-Ferchiou A, Kourda N, Belhadj Hmida N, Abdeladhim M, Karoui O, Ben Osman A, Mokni M, Louzir H. Functional defects of peripheral regulatory T lymphocytes in patients with progressive vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012 Jan;25(1):99-109. doi: 10.1111/j.1755-148X.2011.00920.x. Epub 2011 Oct 25. PMID: 21985183. dostęp: 3.07.2023r
- ¹² Helena Zenedin Marchioro, Caio César Silva de Castro, Vinicius Medeiros Fava, Paula Hitomi Sakiyama, Gerson Dellatorre, Hélio Amante Miot, Update on the pathogenesis of vitiligo, *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Volume 97, Issue 4, 2022, Pages 478-490, ISSN 0365-0596, <https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.09.008> dostęp: 7.07.2023r
- ¹³ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0365059622000654?via%3Dihub#bib0455>
- ¹⁴ Baird, L.; Yamamoto, M. The Molecular Mechanisms Regulating the KEAP1-NRF2 Pathway. *Mol. Cell. Biol.* **2020**, *40*, e00099-20 dostęp: 8.07.2023r
- ¹⁵ Bergqvist, C., & Ezzedine, K. (2021). *Vitiligo: A focus on pathogenesis and its therapeutic implications. The Journal of Dermatology*, *48*(3), 252–270. doi:10.1111/1346-8138.15743 dostęp: 15.07.2023r
- ¹⁶ El-Hawary M, El-Tahlawi S, Ibrahim S, El Ansary M, Mogawer RM. Possible enigmatic link between serum leptin and vitiligo with its metabolic derangements: A comparative controlled study. *J Cosmet Dermatol.* 2022 Jul;21(7):2971-2976. doi: 10.1111/jocd.14490. Epub 2021 Oct 3. PMID: 34601796. dostęp: 7.07.2023r
- ¹⁷ Dragoni F, Conti R, Cazzaniga S, Colucci R, Pisaneschi L, Naldi L, et al. No association between vitiligo and obesity: a case-control study. *Med principles Pract* (2017) *26*(5):421–6. doi: 10.1159/000481436
- ¹⁸ <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1158883/full>

¹⁹ Feng Y, Lu Y. Advances in vitiligo: Update on therapeutic targets. *Front Immunol.* 2022 Aug 31;13:986918. doi: 10.3389/fimmu.2022.986918. PMID: 36119071; PMCID: PMC9471423. Dostęp 09.07.2023r

²¹ Mineiro dos Santos Garrett, N.F.; Carvalho da Costa, A.C.; Barros Ferreira, E.; Damiani, G.; Diniz dos Reis, P.E.; Inocência Vasques, C. Prevalence of dermatological toxicities in patients with melanoma undergoing immunotherapy: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* **2021**,dostęp 12.07.2023r

²² Frączek A, Kasproicz-Furmańczyk M, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. Surgical Treatment of Vitiligo. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2022; 19(8):4812. <https://doi.org/10.3390/ijerph19084812>

²³ Ezzedine K, Peeva E, Yamaguchi Y, Cox LA, Banerjee A, Han G, Hamzavi I, Ganesan AK, Picardo M, Thaçi D, Harris JE, Bae JM, Tsukamoto K, Sinclair R, Pandya AG, Sloan A, Yu D, Gandhi K, Vincent MS, King B. Efficacy and safety of oral ritlecitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo: A randomized phase 2b clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2023 Feb;88(2):395-403. doi: 10.1016/j.jaad.2022.11.005. Epub 2022 Nov 9. Erratum in: *J Am Acad Dermatol.* 2023 Apr 6;; PMID: 36370907. Dostęp 12.07.2023r

²⁴ Lin X, Meng X, Song Z, Lin J. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) as a potential therapeutic target for vitiligo. *Arch Biochem Biophys.* 2020 Dec 15;696:108670. doi: 10.1016/j.abb.2020.108670. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33186606. Dostęp 12.07.2023r