
ACTUALIZACIONES

Chalone Epidérmico y Psoriasis

En los últimos años se han logrado importantes avances en el conocimiento de los mecanismos que permiten a una célula reconocer y responder a un estímulo específico. Esos hallazgos comprometen diferentes disciplinas, incluyendo estudios bioquímicos y morfológicos sobre membrana plasmática, receptores de membrana, síntesis hormonal, metabolismo intracelular y sus posibles correlaciones con varios desórdenes clínicos tratando de explicar su fisiopatología.

Aquí trataré de revisar aquellos aspectos concernientes a la célula epidérmica y su regulación metabólica en el estado normal y patológico, escogiendo la Psoriasis como prototipo de enfermedad proliferativa epidérmica.

Generalidades

Se sabe que las hormonas inducen cambios rápidos y profundos sobre el balance metabólico celular (regulación homeostática) siendo de notar su forma de actuar a bajas concentraciones y el hecho de que varias de ellas son incapaces de penetrar la superficie celular (1). Esta acción hormonal se ha considerado como el primer mensajero y su mecanismo de acción fue aclarado con el descubrimiento de la adenosina 3',5' monofosfato (AMP_c) por Sutherland y Raif en 1958 (2), la cual se llegó a considerar como el segundo mensajero, capaz de llevar dentro de la célula el estímulo hormonal; posteriormente, en 1970 se demostró la adenilciclase (ADC), receptor de membrana, mediador entre el estímulo externo y la respuesta interna, cuya actividad fue descrita en homogenizados de piel de cobayo (3), luego su estímulo por las catecolaminas in vitro en 1971 (4,5) y posteriormente que el AMP_c inducía proliferación celular asignándole una función fisiológica (6 - 8).

El AMP_c y las proteínas quinasas, dependientes de éste, fueron investigadas en piel humana en 1971 por Kumar, Taar y Solomón y en piel de rata en 1972 por Mier y Van de Hurk(9,10).

La enzima responsable de degradar los niveles de la AMP_c después de que cesa la estimulación hormonal fué demostrada por Mier y Urselmann en 1972 en piel de rata y se conoce con el nombre de Fosfodiesterasa (FDE); ésta hidroliza la AMP_c convirtiéndola en 5' adenosina monofosfato (5'AMP) y limita en parte la actividad de aquel (11). Tanto la ADC como la FDE están ampliamente distribuidas en todos los tejidos estudiados (12),

siendo la actividad de la FDE mucho más alta. La observación de que la AMP_c se acumula a pesar de la presencia de grandes cantidades de FDE en el mismo tejido, ha sugerido que la FDE puede existir en un estado parcialmente inhibido o que pueden encontrarse en diferentes fracciones subcelulares (13).

Por último, Seifert y Rudland (14) en 1974 demostraron in vitro la acción de la Guanosina monofosfato cíclico (GMP_c) sobre el crecimiento celular en relación directa; es decir que a mayor concentración del GMP_c mayor crecimiento celular. En el mismo año, Rudland y colaboradores (15) dedujeron la relación entre los dos nucleótidos, la cual es antagónica (AMP_c / GMP_c) siendo sus concentraciones indicadoras del crecimiento y diferenciación celular.

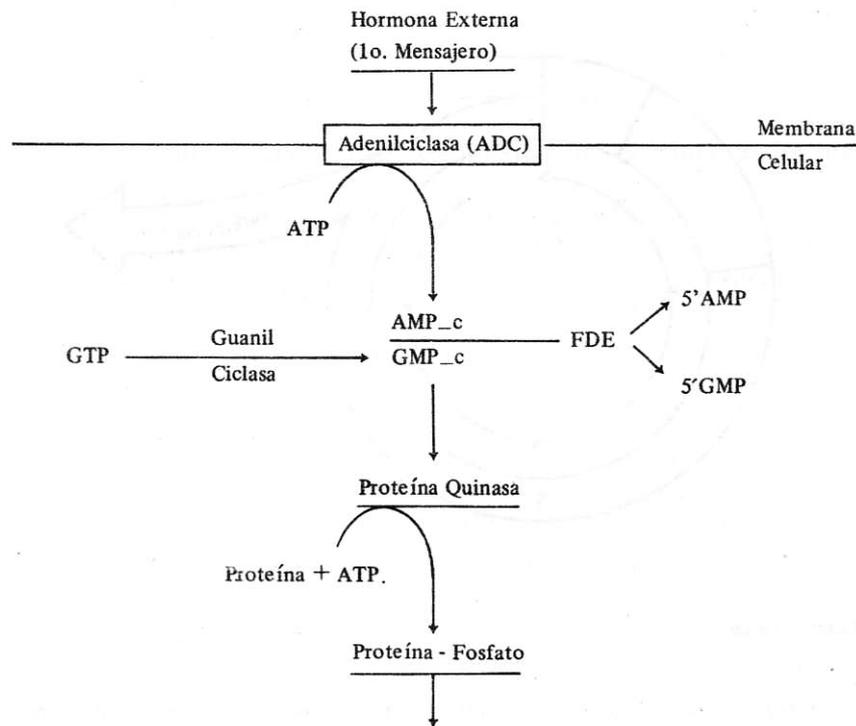
Chalone Epidérmico

Resumiendo hasta aquí, hay evidencia de actividad hormonal en muchos tipos de células, esta actividad es producida por las Catecolaminas en las células epidérmicas y es debida a su acción sobre una enzima sensible localizada en la membrana celular, la ADC (16), luego a la formación de la AMP_c y del GMP_c a partir del ATP (12); la mediación intracelular de la acción hormonal por éstos nucleótidos y por último la existencia de la FDE que hidroliza al AMP-c a 5' AMP (11).

Cuando se activa la relación AMP_c/GMP_c, las proteínas quinasas dependientes de ella pueden fosforilizar diferentes proteínas activándolas o inactivándolas. Esto conlleva a un control coordinado sobre diferentes vías, y la ampliación del estímulo hormonal inicial, por reacciones enzimáticas eslabonadas en cascada; así se observa como una célula puede responder a muy pocas moléculas de la hormona externa y cumplir con la función homeostática de regulación, lo cual condujo a Bullough (17) y más tarde a Iversen (8) a introducir el nuevo término Chalone Epidérmico.

La actividad de muchos tejidos, entre ellos la piel, está vinculada minuto a minuto a las necesidades del cuerpo como un todo; sin embargo como la epidermis no secreta metabolitos vitales para otros órganos, es más difícil entender la necesidad de tal supervisión hormonal continua; pero la epidermis provee una barrera altamente especializada entre el interior y el exterior. Además, uno puede presumir la existencia de un dispositivo homeostático de balance en la proliferación de las células basales con la descamación correspondiente.

Por lo tanto, aunque la piel no se ha considerado usualmente como un órgano de respuesta hormonal, se ha sugerido que posee un sistema sensible a hormonas mediadas por el AMP_c/GMP_c (4,18), relación que a su vez ha sido propuesta como un



Mantenimiento de la Rata de Ciclo Celular Epidérmico Normal. Mantenimiento de Niveles Normales de Glicógeno Intraepidérmico

Figura 1- *Chalone Epidérmico*.

importante regulador de la división celular, del crecimiento celular y del metabolismo intermediario de muchos sistemas biológicos (4, 14- 16, 19). Figura 1.

Nucleótidos y Ciclo Celular

Recordemos brevemente que toda población celular funcionalmente se subdivide en compartimientos de células proliferantes, diferenciadas y maduras; la población de células proliferantes corresponde a la llamada población celular cinética, la cual denota la secuencia de tiempo en cambios de composición o tamaño debido a procesos de crecimiento, diferenciación, movimiento y edad; todo esto conduce a hablar del tiempo del ciclo celular o reproductivo que se define como el tiempo que separa la terminación de mitosis en una célula, de la terminación de la siguiente mitosis en una célula hija.

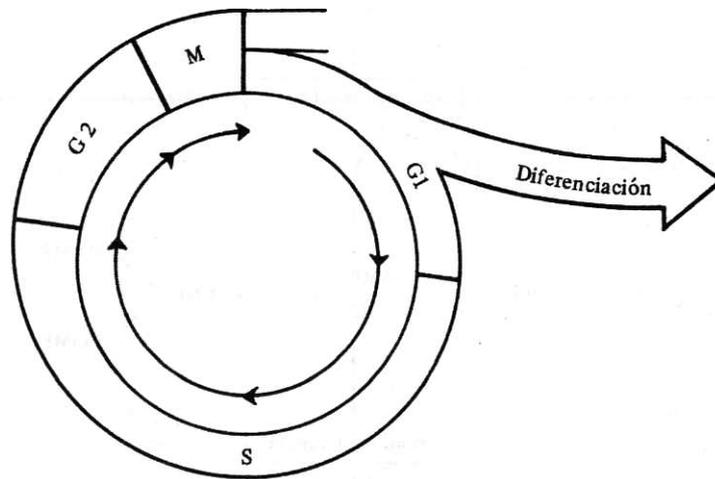


Figura 2— Fases del Ciclo Celular.

G 1: Tiempo que se extiende de la terminación de la mitosis a la iniciación de una replicación cromosómica.

S : Síntesis del DNA (replicación).

G 2: Tiempo que separa el fin de la replicación cromosómica del comienzo de la división celular (profase).

M : Período de mitosis.

Dicho ciclo de división celular se compone de cuatro fases a saber: G1, es el tiempo que se extiende entre la terminación de la mitosis y la iniciación de una replicación cromosómica; S, período de síntesis del DNA; G2, el tiempo que separa el fin de la replicación cromosómica del comienzo de la división celular (profase); y M, el período de mitosis. La síntesis protéica ocurre en todo el ciclo, con un máximo durante la fase S (Figura 2).

Una vez recordado el ciclo de división celular, volvamos a la importancia de la correlación de los dos nucleótidos sobre la proliferación y diferenciación celular, la cual fué sugerida por Goldberg y colaboradores (20). Las relaciones antagónicas de los dos nucleótidos dió lugar a la hipótesis del dualismo de regulación biológica (20). Básicamente esta hipótesis propuso que en sistemas bidireccionales, son necesarios incrementos del AMP_c para que ocurra una función e incremento del GMP—c para que opere en sentido opuesto.

Recientes evidencias sugieren que en varios organismos (células y tejidos), los niveles de los nucleótidos inducen una respuesta dualística y bioquímicamente pleiótica (multifocal), la cual puede ser eje en el control de proliferación y diferenciación celular (21). Aquí el término respuesta pleiótica se usa para describir una serie constante de reacciones metabólicas correlacionadas bioquímicamente que responden cuando se alteran las condiciones, in vitro de las células de los mamíferos (22).

Los trabajos de Seifert y Rudlan (14) han demostrado un incremento en la síntesis del DNA después de adicionarse GMP—c al cultivo de células quiescentes; también observaron que los niveles intracelulares del GMP_c se elevaban de 8 a 11 veces después de agregar suero a los cultivos en reposo, mientras que los niveles del AMP_c disminuían de 2 a 3 veces durante el mismo período.

De lo anterior dedujeron que el GMP_c es el activador intracelular mitogénico pleiótico (14), y sus concentraciones así como la relación del AMP_c / GMP_c son indicadores del crecimiento celular (15).

Los efectos de las fluctuaciones del AMP_c sobre el ciclo celular son importantes; numerosos autores han demostrado que los niveles aumentados inhiben la fase temprana de G1, retardan la transición de G2 a M y estimulan la terminación de la metafase M; en tanto que no ejerce ninguna acción sobre la fase S (23).

Estas evidencias han establecido que: 1— las alteraciones en los niveles intracelulares del GMP—c pueden comprometer los eventos iniciales que conducen a la proliferación celular; 2— El AMP—c puede ejercer influencias reguladoras a través del ciclo celular por prolongación e inhibición de la fase G1 (22). Esta observación es importante porque en G1 la rata de proliferación celular es probablemente regulada fisiológicamente. 3— Las relaciones AMP_c/GMP_c están alteradas en las células proliferantes (24).

Las fluctuaciones del AMP_c y del GMP_c y sus relaciones en la iniciación del crecimiento celular desde G2 parece un ejemplo de efecto dualístico dada por sus relaciones antagónicas (20).

El metabolismo acelerado en la Psoriasis y en la cicatrización, parecen análogos a la respuesta pleiótica o sea que los tejidos responden en un foco bioquímico aparentemente no relacionado con aumento de la proliferación, disminución de la diferenciación, acumulación de glicógeno, etc., en respuesta a algunos factores aún desconocidos, posiblemente mediados por esos dos nucleótidos (25). Recordemos que la luz solar mejora las placas de Psoriasis y la luz visible puede interactuar con el AMP_c, GMP_c, FDE, etc. (25,26). La luz solar puede tener los mismos efectos sobre el GMP_c

en lesiones de Psoriasis y puede causar una caída de los niveles altos del GMP—c, presumiblemente normalizando la relación AMP_c/GMP—c y regresando la lesión a su normalidad. La placa psoriásica por su vasodilatación, adelgazamiento y permeabilidad de las paredes vasculares (27), expone a las células basales de la epidermis lesionada a cantidades aumentadas de proteínas plasmáticas (28), en forma análoga que al agregar suero a cultivos de células quiescentes con aumento del GMP_c y baja del AMP—c (14) concomitantemente con estimulación de la proliferación celular.

Chalone Epidérmico en Psoriasis

Los diferentes informes del compromiso del AMP_c en el control de la ploriferación, diferenciación y niveles de glicógeno celular, han sugerido que la Psoriasis puede resultar de un defecto en el sistema de los nucleótidos (18).

La Psoriásis es el prototipo de enfermedad proliferativa epidérmica y se caracteriza por una excesiva proliferación celular (29), diferenciación terminal incompleta (30), acumulación de glicógeno (31) y la ausencia casi completa de células ricas en glicoproteínas en la capa espinosa (32).

En 1970 J.J. Voorhees y colaboradores estudiando los resultados experimentales de Bullough y Laurence del efecto inhibitorio de la epinefrina sobre la proliferación celular en epidermis de ratón, y las observaciones de Iversen sobre el papel del AMP_c en el control de la proliferación celular epidérmica; el conocimiento de la elevación en la mitosis y el glicógeno en la Psoriasis, y la reciente evidencia en hígado y músculo del control del AMP—c sobre el metabolismo del glicógeno, concluyeron que tanto la multiplicación rápida celular y el contenido de glicógeno incremento podría deberse a una pérdida del AMP—c dentro de la lesión de Psoriasis. Esta tesis implica como corolario que el incremento del AMP—c lleva a una disminución en la actividad mitótica y el contenido del glicógeno y a curar la lesión; todo ésto fué reportado en el año de 1971 (18).

Esta hipótesis de Voorhees y colaboradores se apoya en los siguientes hechos dilucidados hasta el momento:

1— Las catecolaminas (isoproterenol, epinefrina, norepinefrina) estimulan la producción del AMP_c en epidermis de rata (5, 33, 34), y ésta estimulación puede ser bloqueada por el propanolol, un bloqueador beta-adrenérgico (4).

2- El Dibutiril AMP_c derivado del AMP_c (7) y el Isoproterenol inhiben la mitosis en G2 del ciclo celular en la epidermis de oreja de ratón in vitro. Este efecto puede ser mejorado

incluyendo inhibidores de la Fosfodiesterasa del tipo de las teofilinas en el medio de incubación, lo que presumiblemente eleva los niveles de AMP_c por prevención de su degradación.

3— La epidermis de lesiones de Psoriasis contienen menos AMP_c que la piel normal y aún de la piel no afectada por la enfermedad (35, 36).

4— Los niveles disminuidos del AMP_c en la lesión no se explican por una baja en la actividad de la ADC ni a un incremento de la FDE.

5— Numerosos reportes indican que las Prostaglandinas (PGs) frecuentemente incrementan los niveles intracelulares del AMP_c por estimulación a través de la ADC o por inhibición de la FDE (37). Se ha demostrado que las PGE (PGE1 y PGE2) son liberadas por las catecolaminas y estimulan la ADC, jugando algún papel sobre el control intracelular del AMP_c (38, 39).

Otros sugieren que los niveles bajos del AMP_c en un punto específico del ciclo celular son los que inician la división celular (40), con niveles reducidos de prostaglandinas.

J.J. Voorhees y colaboradores en 1974 informaron que las PGs elevan ligeramente los niveles del AMP_c dentro de la epidermis de Psoriasis (24). Burger y colaboradores encontraron activación de la ADC por las PGs en piel de Psoriasis (41), lo mismo que Adachi en piel humana y de cerdo (42). Esta acción no es bloqueada por el Propanolol, siendo completamente separable del sitio de acción de las catecolaminas. Por último, recientes coincidencias sugieren (43) que las PGs están reducidas en las lesiones de Psoriasis.

6— El GMP_c se encuentra elevado en la lesión psoriásica así como en la piel circunvecina aparentemente normal en su aspecto (36). Parece que éste aumento del GMP_c estimula la actividad de la FDE la cual degrada la AMP_c lo que explicaría sus niveles bajos. Este hallazgo ha llevado a la hipótesis de Ying - Yang (36), de que el mecanismo de control real puede depender de una relativa elevación del uno (GMP_c) y relativa depresión del otro (AMP_c).

Las concentraciones y relaciones intracelulares de los dos nucleótidos cíclicos en una forma coordinada parece explicar la serie de constantes reacciones bioquímicas no relacionadas metabólicamente (44), el estado de transformación celular en cultivos (22), así como la relación antagónica del AMP_c/GMP_c como signos indicadores del estado de crecimiento de las células (45) Figura 3.

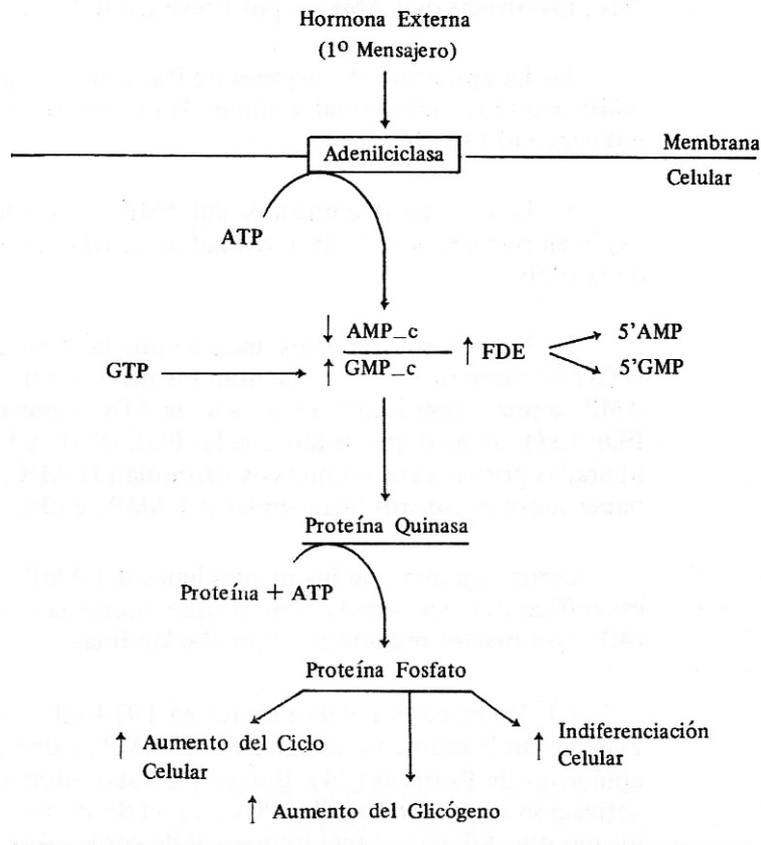


Figura 3- *Chalone Epidérmico en Psoriasis.*

Drogas que exacerbaban la psoriasis

La importancia del metabolismo nucleótido cíclico alterado en la patogénesis de la Psoriasis, es confirmado por el hecho de la exacerbación o desencadenamiento de nuevas lesiones con el uso de drogas que producen disminución de la acumulación del AMP_c en ciertos tejidos. Estas drogas son:

1— El Carbonato de Litio, utilizado para controlar la Psicosis Maníaco-Depresiva (46). El litio afecta el sistema de transporte iónico e interfiere con la acumulación del AMP_c en una amplia variedad de tejidos (47).

2— Ioduros: Shelley describió dos pacientes en quienes los ioduros precipitaron una psoriasis generalizada (48) y Rapaport et al. han demostrado que los ioduros reducen la habilidad de la hormona tiroestimulante (TSH) a promover la acumulación del AMP_c inducida por hormonas en la tiroides (49).

3— Los Antimaláricos pueden exacerbar la Psoriasis e inhibir la ADC (50), así como la acumulación del AMP_c inducida por hormonas en células grasas (51). De estas drogas la más estudiada ha sido la Cloroquina.

4— Bloqueadores Beta-adrenérgicos: Tres publicaciones inglesas reportan erupciones psoriasiformes en pacientes tratados con éstas drogas; quizás la Psoriasis estaba latente, llegando a ser activada por reducción de los niveles del AMP_c por el bloqueador (52-54).

El conocimiento de cuatro diferentes drogas que pueden desencadenar o exacerbar una erupción psoriasiforme por el mecanismo de alteración de los nucleótidos, sugiere una vez más su importancia en la fisiopatología de la enfermedad.

Drogas que actúan sobre el eje AMP_c / GMP_c

Partiendo del principio de que el AMP_c está disminuido en la epidermis del psoriásico, su elevación farmacológica puede ser de interés con insospechables potenciales terapéuticos.

Entre tales estudios tenemos los siguientes:

1— Estudio doble ciego con crema de papaverina al 1% con un resultado estadísticamente significante, aunque inferior clínicamente al alcanzado por muchos corticoides tópicos (55).

2— Teofilina tópica y AMP_c en lesiones con alguna mejoría clínica según Langier y colaboradores (56).

3— El uso tópico del Dibutiril AMP_c y de la Teofilina con relativo éxito (57).

4— El Dibutiril AMP_c en aplicación intramuscular en una serie de 25 pacientes con buenos resultados y sin efectos colaterales en 22 de ellos (58).

5— Voorhees ha demostrado que la Adenosina eleva al AMP_c en epidermis enferma in vitro y que éste efecto es bloqueado con la Teofilina (59).

6— Un reciente estudio no publicado pero discutido trata 50 pacientes con 5'AMP intramuscular con resultados beneficiosos en un 75%, de los cuales curaron casi completamente el 25%.

7— Recientemente con el Dr. G. Gutiérrez presentamos resultados satisfactorios en un 50% en 14 pacientes tratados con Orciprenalina (60) y posteriormente aceptables resultados con la combinación de Orciprenalina y Aminofilina en 10 pacientes (61). Estos estudios requieren un control por mayor tiempo.

En ninguno de los estudios atrás mencionados, excepto el de la papaverina, fue usado un doble ciego y la demostración de la elevación del AMP_c intraepidérmico en la lesión in vivo no se cumplió; todas las demostraciones bioquímicas se hicieron in vitro.

8— Sobre otra droga de amplio uso actual en la Psoriasis, parece que el AMP_c puede estar comprometido en la explicación del efecto beneficioso del Methotrexate (MTX) sobre la enfermedad, explicado por niveles intracelulares bajos del AMP_c que favorecen el transporte del MTX hacia las células mientras que los altos niveles de nucleótido lo bloquean (62), y esto explica su uso a dosis relativamente bajas. Esto parece confirmarlo el hallazgo de Smith y Gelfaut (21) de células epidérmicas prematuramente queratinizadas en lesiones de pacientes tratados con el Methotrexate.

Estos ensayos terapéuticos beneficiosos son un campo promisorio, ya que el uso de drogas que elevan el AMP_c es inocuo con pocas contradicciones y efectos colaterales, lo cual las colocaría preferencialmente sobre los citostáticos cuyos efectos adversos son conocidos por todos.

El conocimiento y entendimiento de que muchas enfermedades pueden explicarse en términos de alteraciones moleculares y que conlleva a una mejor terapia, será objeto de futuras investigaciones.

Marlio Campos

Bibliografía

- 1.- Iversen, O.H. and Eversen, A.: Experimental skin carcinogenesis in mice. Acta Path. Microb. Scand. (Supp.) 156: 182, 1962.
- 2.- Sutherland, E.W. and Earl, T.W.: Fractionation and characterization of a cyclic adenine ribonucleotide formed by tissue particles. J. Biol. Chem. 232: 1077, 1958
- 3.- Mier, P.D. and Ursemann, E.: The adenylyl cyclase of skin. I. Measurements and properties. Brit. J. Derm. 83: 359, 1970.
- 4.- Duell, E.A. et al.: Isoproterenol sensitive adenylyl cyclase in a particulate fraction of epidermis. Arch. Derm. 104: 601, 1971.
- 5.- Marks, F. and Rebien, W.: Cyclic 3',5'AMP and theophylline inhibit epidermal mitosis in G2-phase. Naturwissenschaften 59: 141, 1972.
- 6.- Voorhees, J.J. et al.: Beta-adrenergic stimulation of endogenous epidermal cyclic AMP formation. Arch. Derm. 104: 359, 1971.
- 7.- Voorhees, J.J. et al.: Dibutyryl cyclic AMP inhibition of epidermal cell division. Arch. Derm. 105: 384, 1972.
- 8.- Iversen, O.H.: Chalone of the skin. Homeostatic regulators. Edited by Gewolstenholme, Knight, J. London, pp. 29-56, 1969.
- 9.- Kumar, R. et al.: Cyclic 3',5' Adenosine Monophosphate stimulated protein kinase from human skin. J. Inv. Derm. 57: 312, 1971.

- 10.- Mier, P.D. and Van de Hurk, J.: Cyclic 3'5' Adenosine Monophosphate-dependent protein kinase of skin. *Brit. J. Derm.* 87: 571, 1972.
- 11."/ Mier, P.D. and Urselmann, E.: Adenosine 3',5' cyclic monophosphate phosphodiesterase in skin. *Brit. J. Derm.* 86: 141, 1972.
- 12.- Voorhees, J.J.: The epidermis and cyclic AMP. *Brit. J. Derm.* 90: 223, 1974.
- 13.- Kjell, E.: Epidermal chalone and cyclic AMP: An in vivo study. *J. Inv. Derm.* 64: 14, 1975.
- 14.- Seifert, W. and Rudland, P.S.: Possible involvement of cyclic GMP in growth control of cultured mouse cells. *Nature.* 248: 138, 1974.
- 15.- Rudland, P.S. et al.: Cyclic GMP and cyclic AMP levels in normal and transformed fibroblast. *Nature* 252: 417, 1974.
- 16.- Kenneth, M. et al.: Cyclic AMP and psoriasis. *J. Inv. Derm.* 65: 170, 1975.
- 17.- Bullough, W.: The control of mitotic activity in adult mammalian tissues. *Biol. Rev.* 37: 307, 1962.
- 18.- Mier, P.D. and Urselmann, E.: The adenyl cyclase of skin. Adenyl cyclase levels in atopic dermatitis. *Brit. J. Derm.* 83: 364, 1970.
- 19"/ Voohees, J.J. and Duell, E.: Psoriasis as a possible defect of the adenyl cyclase cyclic AMP cascade. *Arch. Derm.* 104: 352, 1971.
- 20"/ Golberg, N.D. et al.: Evidence of a dualism between AMP_c and GMP_c in the regulation of cell proliferation and other cellular processes. Edited by Braun, W. New York. pp. 247 - 262, 1974.
- 21"/ Smith, C. and Gelfant, S.: Effects of MTX and hydroxyurea on psoriasis epidermis. *Arch. Derm.* 110: 70, 1974.
- 22.- Herhko, A. et al.: Pleiotypic response. *Naure* 232: 206, 1971.
- 23.- Froehlich, J.E. and Rochmeler, M.: Inhibition of cell growth in the G1 phase by AMP_c. *J. Cell. Biol.* 60: 249, 1974.
- 24.- Voorhees, J.J. et al.: Cyclic nucleotide metabolism in normal and proliferating epidermis. *Advances in cyclic nucleotide research*, New York, Raven. 4: 117,1974.
- 25.- Pannbacker, R.G.: Control of guanylate cyclase activity in the rod cuter segment. *Science* 182: 1138, 1973.
- 26.- Bensinger, R.E. et al.: Guanylate cyclase: inhibition by lighth in retinal photoreceptors. *Science* 183: 86, 1974.
- 27.- Braverman, I.M. and You, A.: Microcirculation in psoriatic skin. *J. Inv. Derm.* 62: 493, 1974.
- 28.- Fisher, J.P.: Soluble substances of human stratum comeum. *J. Inv. Derm.* 44: 43,1965.
- 29.- Halla, S.W.J, et al.: Adenosine 3',5' cyclic monophosphate phosphodiesterase in skin. II. Levels in atopic dermatitis. *Brit. J. Derm.* 86: 147, 1972.
- 30.- Voorhees, J.J. et al.: Decreased cyclic AMP.in the epidermis of lesions of psoriasis. *Arch. Derm.* 105: 695, 1972.
- 31.- Mahrle, G. and Orfanos, C.E: Decreased membrane bound ATP hydrolytic activity in psoriatic epidermis. *Brit. J. Derm.* 91: 529, 1974.

- 32.- Yoshikava, K. et al.: Microdetermination of cyclic AMP levels in human epidermis, dermis and hair follicles. *Brit. J. Derm.* 92: 241, 1975.
- 33.- Yoshikava, K. et al.: Cyclic AMP in skin: Effect of acute ischaemia. *Brit. J. Derm.* 92: 249, 1975.
- 34.- Goodwin, P. et al.: The cell cyclic in psoriasis. *Brit. J. Derm.* 90: 517, 1974.
- 35.- Haper, R.A. et al.: Mitotic response of normal and psoriatic keratinocytes in vitro to compound known to affect intracellular cyclic AMP. *J. Inv. Derm.* 62: 384, 1974.
- 36.- Wiley, C.L. et al.: The effects of the epidermal chalone on DNA synthesis in mammalian epidermal cell. *J. Inv. Derm.* 60: 160, 1973.
- 37.- Kindo, S. et al.: Phosphofructokinase regulation of glycolysis in psoriatic epidermis. *J. Inv. Derm.* 62: 503, 1974.
- 38.- King, L.E, et al.: Cyclic 3',5' nucleotide phosphodiesterase. I. Histochemical localization in rat skin. *J. Inv. Derm.* 62: 485, 1974.
- 39.- Sheppard, J.R.: Difference in the cyclic AMP levels in normal and transformed cells. *Nature* 236: 14, 1972.
- 40.- Heidrich, M.L. and Ryan, W.L.: Cyclic nucleotides on cell growth in vitro. *Cancer* 30: 376, 1970.
- 41.- Burger, M.M. et al.: Growth control and cyclic alterations of AMP in the psoriasis. *Nature* 239: 161, 1972.
- 42.- Adachi, K. et al.: Prostaglandins and cyclic AMP in epidermis. *Brit. J. Derm.* 92: 318, 1975.
- 43.- Mui, M.M. et al.: Further studies on adenyl cyclase in psoriasis. *Brit. J. Derm.* 92: 255, 1975.
- 44.- Aso, K. et al.: The reduced levels of prostaglandins and the effect of prostaglandin stimulation on AMP accumulation in psoriatic epidermis. *J. Inv. Derm.* 62: 544, 1974.
- 45.- Voorhees, J.J. et al.: Cyclic AMP, cyclic GMP and glucocorticoids as potential metabolic regulators of epidermal proliferation and differentiation. *J. Inv. Derm.* 65: 179, 1975.
- 46.- Carter, T.N.: The relationship of lithium carbonate to psoriasis. *Psychosomatics* 13: 325, 1972.
- 47.- Singer, I. and Rotemberg, D.: Mechanisms of lithium action. *New Engl. J. Med.* 289: 254, 1973.
- 48.- Shelley, W.B.: Generalized pustular psoriasis induced by potassium iodide. *J.A.M.A.* 201: 1009, 1967.
- 49.- Rapaport, B. et al.: Inhibition by iodine of the thyroid adenylate cyclase response to thyrotropin. *Clin. Res.* 22: 347, 1974.
- 50.- Dechvanne, M. et Lagrde, M.: Effets de la chloroquine sur les activités adénylate cyclasique et phosphodiésterasique des plaquettes humaines. *Experientia* 15: 34, 1974.
- 51.- Pointer, R.H. and Fain, J.N.: Response of isolated white fat cells to anti-malarial drugs. *Bioch. Pharm.* 22: 30, 1973.

- 52.- Félix, R.H. et al.: Cutaneous and ocular reactions to practolol. Brit. Med. J. 4: 321, 1974.
- 53.- Wright, P.: Skin reactions to practolol. Brit. Med. J. 2: 560, 1974.
- 54.- Cumberbatch, J.B.: Skin reactions to beta blockers. Brit. Med. J. 4: 528, 1974.
- 55.- Stawiski, M. et al.: Papaverine: its effects'on cyclic AMP in vitro and psoriasis in vivo. J. Inv. Derm. 64: 124, 1975.
- 56.- Langier, M.P. et al.: Essais de traitement du psoriasis par L'cyclique et un de ses dérivés. Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 80: 632, 1973.
- 57.- Belman, S. et al.: Phorbol-12 myristate 13-acetate effect on AMP_c levels in mouse skin and inhibition of phorbol-myristate acetate promoted tumorigenesis by the teophylline. Cancer Res. 34: 3446, 1974.
- 58.- Anonymous: Clinical observations on dibutyryl cyclic AMP in treatment of psoriasis. Chin. Med. J. 4: 301, 1974.
- 59.- Voorhees, J.J. and Duell, E.A.: Imbalanced cyclic AMP_cyclic GMP levels in psoriasis. Advances in Cyclic Nucleotide Research 5: 735, 1975.
- 60.- Campos, M. y Gutiérrez, G.: Orciprenalina en psoriasis. Trib. Med. LIII: 45, 1976.
- 61.- Campos, M. y Gutiérrez, G.: Orciprenalina y aminofilina en psoriasis. Trib. Med. LIV: 25, 1976.
- 62.- Holffbrand, A.V. et al.: Transport of MTX in to normal haemopoietic cells and in to leukaemic cells and its effects on DNA synthesis. Brit. J. Haemat. 25: 497, 1973.