

# Znaczenie subpopulacji limfocytów T w patogenezie łuszczycy

The role of T-cell subpopulations in psoriasis

**Bogusław Nedoszytko**

Katedra i Klinika Dermatologii, Alergologii i Wenerologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 1: 20–33

## Streszczenie

Etiopatogeneza łuszczycy, mimo wieloletnich intensywnych prac badawczych, pozostaje ciągle nie do końca rozwiązany problemem. Uważa się współcześnie, iż kluczową rolę w indukcji zmian odgrywa zaburzenie regulacji wrodzonych i nabytych mechanizmów obronnych skóry. Zasadniczą rolę w patogenezie łuszczycy przypisuje się limfocytom T, jednak brak jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, jakie rodzaje tych komórek są kluczowe dla indukcji i powstania zmian łuszczycowych oraz jakie są ich wzajemne zależności. Celem niniejszego opracowania jest próba przedstawienia znaczenia subpopulacji limfocytów T-pomocniczych, limfocytów NK i NK-T, limfocytów TCR $\gamma\delta$ , limfocytów regulatorowych Treg, limfocytów supresorowych CD8+ oraz nowo odkrytej populacji limfocytów pomocniczych Th17 w patogenezie łuszczycy.

**Słowa kluczowe:** łuszczycyca, patogeneza, subpopulacje limfocytów T, Th17, NK-T, DETC.

## Abstract

The pathogenesis of psoriasis is still an unresolved problem. The dysregulation of innate and adaptive skin defence mechanisms plays a main role in the induction of psoriatic lesions. There is clear evidence that T-cells have a central role in psoriasis, but the role of subpopulations of such cells is still debated. The aim of this article is to describe the participation in the pathogenesis of psoriasis of T helper lymphocytes, NK and NK-T cells, TCR $\gamma\delta$  lymphocytes, regulatory T cells, CD8+ suppressors cells, and the newly described population of Th17 cells.

**Key words:** psoriasis, pathogenesis, subpopulations of T lymphocytes, Th17, NK-T, DETC.

## Wprowadzenie

Etiopatogeneza łuszczycy, choroby zdefiniowanej i wyróżnionej jako odrębna jednostka dermatologiczna przez brytyjskiego lekarza Roberta Willana już prawie 200 lat temu, pozostaje zagadką ciągle nierozwiązaną do końca [1, 2].

Początkowo uważano, iż centralną rolę w patogenezie łuszczycy odgrywają keratynocyty, których nadmierna proliferacja i nieprawidłowe różnicowanie się w naskórku jest cechą zasadniczą tej choroby. Leczenie łuszczycy z miejscowym stosowaniem dziegci, cygnoliny czy kropli z arsenem miało na celu przede wszystkim zahamowanie proliferacji keratynocytów [3, 4].

W 1978 r. Gilhou [5] zasugerował, iż nadmierna proliferacja naskórka jest wynikiem zaburzenia funkcji limfo-

cytów T. Współcześnie nagromadzono znaczną liczbę dowodów klinicznych i doświadczalnych potwierdzających tę hipotezę. W badaniach immunohistologicznych zmian łuszczycowych wykazano, że dominującą rolę w nacieku zapalnym odgrywają limfocyty T [6–10]. Ocenia się, iż u osoby chorej, u której zmiany łuszczycowe obejmują 20% powierzchni ciała, liczba limfocytów T w blaszkach łuszczycowych 3-krotnie przewyższa liczbę limfocytów krążących we krwi [10]. Występujące w zmianach łuszczycowych limfocyty T można podzielić na 5 funkcjonalnych kategorii, tj. pomocnicze CD4+ (Th), cytotoksyczne CD8+ (Tc), NK i NK-T oraz regulatorowe CD4+CD25+FoxP3+ (Treg) [6, 10, 11]. Limfocyty CD4+ dominują w skórze właściwej, natomiast CD8+, co jest swoistą cechą łuszczycy, gromadzą się głównie w naskórku. Migracja tych komó-

---

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Bogusław Nedoszytko, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel./faks +48 58 349 25 86, e-mail: bned@amg.gda.pl

rek do naskórka wiąże się z ekspresją w błonie komórkowej integryn  $\alpha_5\beta_7$ , które wykazują powinowactwo do obecnej na keratynocytach E-kadheryny [6].

Limfocyty T w zmianach łuszczykowych wykazują ekspresję HLA-DR, receptora dla interleukiny 2 (CD25) oraz antygenu CD2 i CD27, co wskazuje na stan ich aktywacji. Komórki te mają antygen zasiedlania skóry CLA i wykazują receptory CD45RO+, co świadczy, iż są w większości efektorowymi komórkami pamięci immunologicznej [6, 12–14]. Na rolę limfocytów T w łuszczyce wskazują obserwacje kliniczne. Liczba tych komórek w skórze ulega znacznej redukcji po skutecznym leczeniu chorych cyklosporyną A [15, 16], promieniowaniem UV [17], przeciwciałami monoklonalnymi antyCD4 [18] czy toksyną limfocytów T sprzężoną z IL-2 [19]. Dominujące znaczenie limfocytów T w patogenezie łuszczycy potwierdzają także wyniki badań doświadczalnych. Stwierdzono, iż limfocyty T izolowane ze zmian łuszczykowych pobudzały proliferację keratynocytów *in vitro* [20]. Iniekcja patologicznych ludzkich limfocytów T CD4+ myszom SCID (ang. *severe combined immunodeficient mouse*), które w wyniku mutacji nie wytwarzają limfocytów T i B, prowadzi do powstawania zmian łuszczykowych w przeszczepionym uprzednio fragmencie skóry, pobranym od chorego na łuszczycę z miejsca niezmienniego chorobowo [21].

Wymienione powyżej, jak i inne dowody stały się podstawą obowiązującego współcześnie dogmatu o centralnej roli limfocytów T w patogenezie łuszczycy [4, 6, 13, 14, 22, 23]. Brak jednak jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, jakie rodzaje limfocytów T są kluczowe do indukcji i powstania zmian łuszczykowych oraz jakie są ich wzajemne zależności. Trwają dyskusje, czy zasadniczą pierwotną rolę w patogenezie łuszczycy odgrywają limfocyty T-pomocnicze typu Th1, limfocyty T-cytotoksyczne typu Tc1, limfocyty NK-T, limfocyty  $T\gamma\delta$ , limfocyty regulatorowe (supresorowe) Treg, limfocyty supresorowe CD8+ czy może nowo odkryta populacja limfocytów pomocniczych Th17 (tab. 1.) [4, 22–29].

Celem niniejszego opracowania jest próba przedstawienia roli poszczególnych populacji limfocytów T w patogenezie łuszczycy.

### Rola limfocytów T-pomocniczych Th1 i Th17 w łuszczyce

Dominująca rola limfocytów T-pomocniczych w łuszczyce wydaje się niepodważalna. We wczesnych i w pełni rozwiniętych zmianach łuszczykowych dominują limfocyty CD4+ [8, 17, 27]. Uważa się, że łuszczyca jest chorobą spowodowaną

**Tab. 1.** Udział subpopulacji limfocytów T w patogenezie łuszczycy

Rodzaje limfocytów T	Cząsteczka prezentująca	Rozpoznawany antygen	Rola w łuszczyce
limfocyty pomocnicze CD4+, Th1, z receptorem TCR $\alpha/\beta$	MHC klasy II	prezentowane przez APC polipeptydy	produkują cytokiny typu Th1 (IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), stymulują proliferację limfocytów Tc i KC, indukują i podtrzymują stan zapalny
limfocyty Th17, CD4+, ROR $\gamma$ T+, CD23R+, TCR $\alpha/\beta$	MHC klasy II	prezentowane przez APC polipeptydy	wytwarzają cytokiny IL-17, IL-6, IL-22, TNF- $\alpha$ , aktywują KC i neutrofile, stymulują mechanizmy odporności nieswoistej, indukują stan zapalny
limfocyty cytotoksyczne CD8+, Tc1, TCR $\alpha/\beta$	MHC klasy I	prezentowane przez APC polipeptydy	migrują do naskórka, wytwarzają cytokiny typu 1, pobudzają wzrost KC, cytotoksyczność w stosunku do komórek obcych alogenicznych i własnych, pobudzają wzrost KC
limfocyty NKT, z receptorem TCR $\alpha/\beta$ i CD4-CD8- lub CD4+	CD1d MHC klasy I	glikolipidy endogenne i bakteryjne, peptydy	mogą rozpoznawać glikolipidy KC, produkują IFN- $\alpha$ , stymulują limfocyty Th1, indukcja zmian łuszczykowych?
limfocyty T-regulatorowe CD25+, CD4+, Fox3p+, TCR $\alpha/\beta$	MHC klasy II	prezentowane przez APC polipeptydy	wytwarzanie IL-10 i TGF- $\beta$ 1, u chorych na łuszczycę defekt funkcjonalny, brak zdolności do hamowania limfocytów Th1 i Th17
limfocyty regulatorowe Tr1, CD4+, TCR $\alpha/\beta$	MHC klasy II	prezentowane przez APC polipeptydy	wytwarzanie IL-10 i TGF- $\beta$ 1, funkcja w łuszczyce nieznana
limfocyty regulatorowe Th3, CD4+, TCR $\alpha/\beta$	MHC klasy II	prezentowane przez APC polipeptydy	wytwarzanie TGF- $\beta$ , funkcja w łuszczyce nieznana
limfocyty T-regulatorowe CD8+, CD4-, TCR $\alpha/\beta$	MHC klasy I	prezentowane przez APC polipeptydy	cytotoksyczność w stosunku do limfocytów Th i NK, wygaszanie zmian łuszczykowych?
limfocyty T (DETC) CD3+, CD16+, CD4-, CD8-, TCR $\gamma\delta$	CD1	białka szoku termicznego (HSP, MICA i B), peptydy białek i lipopolisacharydy mikobakterii	wydzielają IL-2 i IFN- $\gamma$ , stymulują odpowiedź Th1, wydzielają KGF, stymulują proliferację KC, hamują komórki TCR $\alpha/\beta$ ?

waną aktywacją limfocytów Th1 i uruchomieniem przez wydzielane przez nie cytokiny szlaków molekularnych, prowadzących do indukcji i utrzymania stanu zapalnego skóry oraz proliferacji komórek naskórka [13, 14, 21–26, 28, 29]. Koncepcję występowania 2 rodzajów limfocytów T-pomocniczych – limfocytów Th1 i Th2, zaproponował Mosmann [30] ponad 20 lat temu. Limfocyty te różnią się profilem wytwarzanych cytokin, aktywacją odmiennych czynników transkrypcyjnych i funkcjami efektorowymi. Limfocyty Th1 wytwarzają głównie IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-3, TNF- $\beta$  (limfotoksynę  $\alpha$  – LT- $\alpha$ ) oraz TNF- $\alpha$ . Komórki te wspomagają odporność komórkową, aktywując limfocyty T-cytotoksyczne (IL-2) i makrofagi (IFN- $\gamma$ ). Limfocyty Th2 wytwarzają IL-4, IL-5, IL-13 i IL-10, wspomagają odporność humoralną przez aktywację limfocytów B i wspomaganie wytwarzania przeciwciał oraz biorą udział w wytwarzaniu i aktywacji eozynofili i komórek tucznych. W limfocytach Th1 dochodzi do aktywacji czynników transkrypcyjnych STAT-4 i T-bet, natomiast w limfocytach Th2 aktywowane są czynniki transkrypcyjne GATA3 i STAT-6 [31].

Od czasu odkrycia limfocytów Th1 zebrano wiele dowodów wskazujących na dominującą, chociaż nieostateczną, rolę tych komórek w indukowaniu i podtrzymywaniu zmian tłuszczycowych. Limfocyty CD4+ o profilu Th1 dominują we wczesnych i w pełni rozwiniętych zmianach tłuszczycowych [32]. Wykazano, iż komórki te wzmagają proliferację keratynocytów *in vitro* [20]. Kuracja przeciwciałem monoklonalnym antyCD4 prowadzi do zmniejszenia liczby limfocytów CD4+ w zmianach tłuszczycowych i ustępowania choroby [18, 33, 34].

W doświadczeniach na myszach SCID, którym przeszczepiano niezmienny chorobowo fragment skóry od pacjentów z tłuszczycą, wykazano, że to limfocyty CD4+, a nie CD8+ izolowane od osób chorujących na tłuszczycę, powodują powstawanie w przeszczepie zmian tłuszczycowych [20, 35]. Biorąc powyższe pod uwagę, wydaje się obecnie, że dobrze udowodniona jest teza o podstawowej roli limfocytów CD4+ w patogenezie tłuszczycy. Trwają jednak dyskusje, czy oprócz limfocytów Th1 także inne rodzaje limfocytów pomocniczych, takie jak limfocyty Th17, odgrywają rolę w rozwoju tłuszczycy [4, 5, 13, 14, 23–26].

Limfocyty Th1 różnicują się z limfocytów Th0, głównie pod wpływem IL-12 oraz przy udziale IL-18, IFN- $\gamma$  i IFN- $\alpha$ , jako kostymulatorów. Interleukina 12 (IL-12) jest wytwarzana głównie przez komórki dendrytyczne (KD) i makrofagi (typu 1 – zależne od GM-CSF), ale mogą ją także wytwarzać keratynocyty, komórki tuczne i granulocyty [36–38]. Interleukina 12, oprócz indukcji powstawania limfocytów Th1, wpływa na różnicowanie limfocytów cytotoksycznych CD8+ z receptorem TCR $\alpha\beta$  w kierunku limfocytów Tc1, wytwarzających IFN- $\gamma$  oraz IL-2 i TNF- $\alpha$ . Ma ona także wpływ na aktywację komórek NK (ang. *natural killers*) i wytwarzanie przez nie IFN- $\gamma$  [37].

Interleukina 12 jest heterodimerem i składa się z 2 podjednostek oznaczonych jako p35 i p40. Receptor dla IL-12 składa się z 2 podjednostek IL-12R $\beta$ 1 i IL-12R $\beta$ 2, a jego ekspresję wykazują limfocyty T, NK, makrofagi i KD

[37–39]. Interleukina 12 odgrywa rolę w patogenezie wielu chorób autoimmunologicznych, takich jak choroba Leśniowskiego-Crohna, kłębkowe zapalenie nerek, reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca insulinozależna, stwardnienie rozsiane czy zapalenie opon mózgowych i rdzenia kręgowego [24, 31].

Rola IL-12 w patogenezie tłuszczycy pozostaje niejasna. Z jednej strony – zastosowanie w leczeniu tłuszczycy monoklonalnego przeciwciała przeciwko podjednostce p40 tej cytokiny powodowało znaczącą poprawę stanu skóry chorych z tłuszczycą, a remisja zmian korelowała ze spadkiem ekspresji cytokin typu 1. Ponieważ jednak podjednostka p40 wchodzi także w skład IL-23, nie jest zatem jasne, czy korzystny efekt leczniczy przeciwciała anty-p40 był powodowany przez zablokowanie IL-12 czy być może IL-23 [40–43]. Z drugiej strony – w porównaniu ze skórą niezmienną, w zmianach tłuszczycowych wykazano podwyższenie ekspresji (na poziomie mRNA i białka) podjednostki p40 IL-12, podczas gdy ekspresja swoistej dla IL-12 podjednostki p35 w porównaniu ze zdrową skórą nie ulegała podwyższeniu [24, 43–45], co wskazywałoby na to, iż poziom IL-12 nie ulega podwyższeniu w zmianach tłuszczycowych. Obserwowano natomiast znaczące podwyższenie podjednostki p19, która jest częścią składową IL-23 [46].

Odkryta w 2000 r. IL-23 jest strukturalnie zbliżona do IL-12, składa się z 2 podjednostek – p40, identycznej z występującą w IL-12, oraz p19, swoistej dla tej interleukiny. Podobnie jest w przypadku receptora – składa się on z podjednostki IL-12R $\beta$ 1, identycznej z podjednostką receptora IL-12, oraz podjednostki IL-23R – swoistej dla IL-23. Interleukina 23 wytwarzana jest w zmianach tłuszczycowych głównie przez komórki Langerhansa, skórne KD, makrofagi i keratynocyty, w których jej ekspresja jest znacznie podwyższona w porównaniu ze skórą zdrową [47]. Wykazano także, że ekspresja tej cytokiny ulega zmniejszeniu po zastosowaniu skutecznej terapii przeciwłuszczycowej, w tym także z zastosowaniem cytowanego powyżej monoklonalnego przeciwciała przeciwko podjednostce p40 IL-12 [24, 37, 47].

Współcześnie ukazało się wiele prac, które wykazują, iż IL-23 wydaje się odgrywać zasadniczą rolę w powstawaniu i proliferacji nowo odkrytej populacji limfocytów T-pomocniczych wydzielających IL-17, które nazwano limfocytami Th17. Koncepcja występowania, oprócz Th1 i Th2, trzeciej populacji limfocytów T-pomocniczych, której przypisuje się zasadniczą rolę we wczesnych fazach tłuszczycy, została zaproponowana na podstawie wyników uzyskanych w doświadczeniach na mysich modelach chorób autoimmunizacyjnych. W badaniach tych wykazano, iż w patogenezie autoimmunologicznego zapalenia mózgu (mysi model stwardnienia rozsianego), stawów indukowanego kolagenem (mysi model reumatoidalnego zapalenia stawów), jelit indukowanego przeciwciałem anty-CD40 (mysi model choroby Crohna) czy w przypadku transgenicznych myszy z ludzkim genem transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (ang.

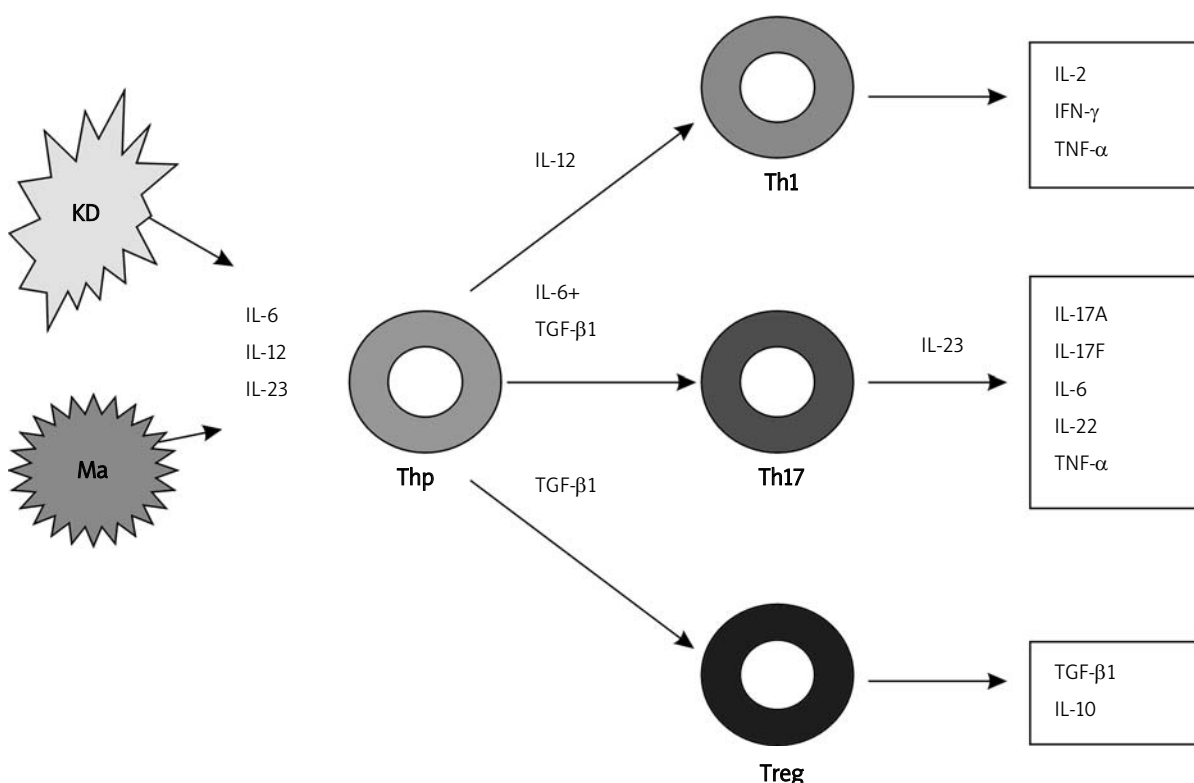
*transforming growth factor* – TGF- $\beta$ 1) włączonym do promotora keratyny 5 (mysi model tuszczycy), zasadniczą rolę odgrywa nie IL-12, lecz IL-23 i/lub IL-17A [24, 38, 48–50].

Komórki Th17 różnicują się z limfocytów dziewiczych Th0 przy jednoczesnej obecności TGF- $\beta$ 1, IL-6 oraz IL-23, która jest czynnikiem stymulującym proliferację tych komórek. Limfocyty Th17 mają receptor dla IL-23, natomiast nie mają go limfocyty Th1. W limfocytach Th17 dochodzi do ekspresji swoistego czynnika transkrypcyjnego ROR $\gamma$ T. [24, 48–50]. Ostatnio wykazano, że do powstawania komórek Th17 niezbędna jest również IL-1 [51, 52].

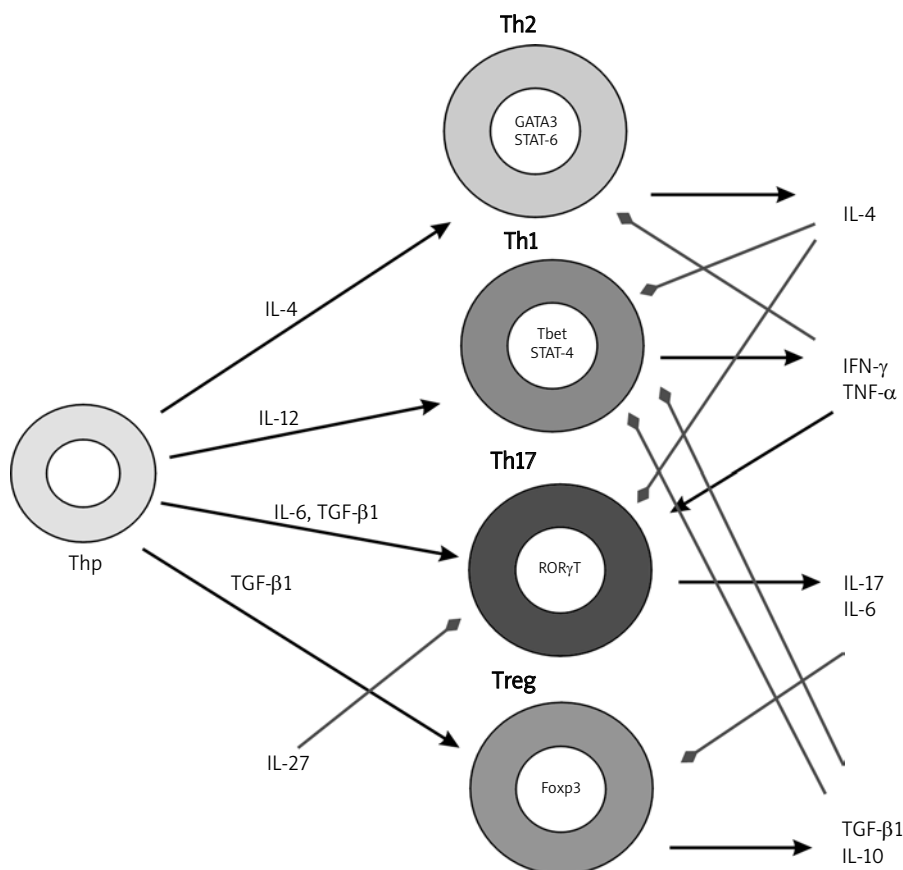
W różnicowaniu dziewiczych limfocytów Th0 w kierunku Th17 zasadniczą rolę odgrywają KD, makrofagi i limfocyty regulatorowe Treg CD4+CD25+Foxp+. Komórki dendrytyczne i/lub makrofagi wydzielają IL-6 i IL-23, natomiast limfocyty regulatorowe TGF- $\beta$ 1. TGF- $\beta$ 1 wykazuje podwójną rolę w różnicowaniu limfocytów T – wspólnie z IL-6 powoduje powstawanie limfocytów Th17, natomiast przy braku IL-6 stymuluje powstawanie limfocytów Treg. Interesujący jest fakt, iż TGF- $\beta$ 1 stymuluje ekspresję na limfocytach Th17 receptora dla IL-23. Aktywowane limfocyty Th17 wydzielają swoisty, różny od limfocytów Th1 i Th2, profil cytokin IL-17A, IL-17F, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-22 i są uważane za komórki wyspecjalizowane do zwalczania bakterii zewnątrzkomórkowych i niektórych grzybów, takich jak *Candida albicans* (ryc. 1) [24, 37, 48–50, 53].

Stwierdzono, iż regulacja wytwarzania limfocytów Th17 zależy także od cytokin wytwarzanych przez limfocyty Th1 i Th2. Wykazano, że zarówno IL-4, jak i IFN- $\gamma$  hamują syntezę IL-17. Hamujący wpływ na limfocyt Th17 ma także nowo odkryta interleukina 27 (IL-27) [24, 38, 48, 54–56]. Interleukina 27 jest wydzielana przez KD oraz makrofagi i wykazuje synergistyczne działanie z IL-12 w indukcji syntezy IFN- $\gamma$  przez komórki NK oraz różnicowania się pierwotnych limfocytów CD4+ w kierunku Th1. Wykazano także, iż IL-17 wpływa hamująco na powstawanie limfocytów Th2 [48, 54, 57, 58]. Z kolei wydzielana przez limfocyty Th17 IL-6 hamuje powstawanie limfocytów Treg, a wydzielany przez Treg czynnik TGF- $\beta$ 1 hamująco wpływa zarówno na komórki Th1, jak i Th2. Zatem system cytokin wydzielanych przez limfocyty Th1, Th2, Th17 i Treg, tworzy złożoną sieć wzajemnie regulujących się powiązań, których zaburzenie może prowadzić do dominacji w zmianach tuszczycowych limfocytów Th1 i/lub Th17 oraz spadku liczebności i/lub funkcji limfocytów Th2 i Treg (ryc. 2).

Dotychczas nie wykazano obecności limfocytów Th17 u człowieka, mimo iż IL-17 uważa się za główny czynnik patogenetyczny w wielu chorobach autoimmunizacyjnych, takich jak choroba Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane. W chorobach skóry wykazano nadmierną ekspresję tej cytokiny w SLE



**Ryc. 1.** Różnicowanie limfocytów Th1, Th17 i Treg (KD – komórka dendrytyczna, Ma – makrofagi, Thp – limfocyty T dziewicze)



Ryc. 2. Regulacja wytwarzania subpopulacji limfocytów T-pomocniczych

(ang. *systemic lupus erythematosus* – toczeń układowy rumieniowaty) oraz w alergicznym kontaktowym zapaleniu skóry. Odgrywa ona także rolę w reakcji odrzucania przeszczepu. Uważa się ją za główny czynnik stymulujący proces zapalny w odpowiedzi przeciwbakteryjnej, w której dominują leukocyty obojętne. Jest cytokiną, która stymuluje procesy ich proliferacji, dojrzewania i chemotaksji [49, 53, 58–60].

Powstaje pytanie, jaka jest rola limfocytów Th17 i wytwarzanych przez nie cytokin w łuszczycy? W badaniach Teunissen i wsp. [61] mRNA IL-17 wykrywano w biopsjach ze zmian łuszczycowych, natomiast nie stwierdzano tej cytokiny w skórze niezmiętej chorobowo. Ekspresję mRNA IL-17 wykazywały zarówno limfocyty CD4+, jak i CD8+. Natomiast w badaniach Li i wsp. [62] odnotowano podwyższoną ekspresję mRNA IL-17A w zmianach łuszczycowych, jednak wykazywano ją także w skórze od zdrowych dawców. Głównymi funkcjami przypisywanymi limfocytom Th17 i wytwarzanym przez nie cytokinom są stymulowanie migracji neutrofilii do naskórka, indukcja syntezy prozapalnych cytokin oraz stymulowanie proliferacji keratynocytów (tab. 1.) [4, 24, 37, 38, 48–50, 58]. Stwierdzono, że wydzielana przez limfocyty Th17 IL-17A

może indukować wytwarzanie przez keratynocyty, komórki śródbłonna, makrofagi i fibroblasty cytokin, chemokin, czynników wzrostu i innych związków, których podwyższenie obserwuje się w łuszczycy. W przypadku keratynocytów wykazano w ich błonach komórkowych konstytutywną ekspresję receptora dla IL-17 [63]. Stwierdzono, iż prawidłowe keratynocyty w hodowli *in vitro* pod wpływem IL-17 wytwarzają IL-8, IL-6, GRO- $\alpha$ , GM-CSF oraz SCF. Interleukina 17 stymuluje ekspresję na keratynocytach ICAM-1 i MHC II [58–63]. Powoduje wzrost wydzielania przez keratynocyty chemokiny CCL20, czynnika chemotaktycznego dla limfocytów T z antygenem zasiedlania skóry CLA [64]. Wykazano także, iż IL-17 wspólnie z wydzielaną przez limfocyty Th17 IL-22 stymuluje wydzielanie przez keratynocyty  $\beta$  – defensyny 2 [14, 24, 53, 58, 61, 65]. Inną ciekawą cechą IL-22 jest jej wpływ na hamowanie procesu różnicowania naskórka oraz indukowanie migracji keratynocytów [65–68].

Interleukiny IL-17A i IL-17F działają także na komórki śródbłonna i fibroblasty, powodując wydzielanie przez śródbłonek czynnika aktywacji neutrofilii (IL-6), GM-CSF i IP-10 (CXCL10), natomiast fibroblasty wydzielają IL-8 i IL-6 [54]. Interesujący jest również fakt, iż IL-17 stymuluje także eks-

presję syntetazy tlenku azotu (iNOs), której wzrost wytwarzania przez napływające do skóry zapalne KD, zwane TIP (wytwarzające TNF- $\alpha$  i iNOS) obserwuje się w zmianach łuszczycowych [10, 66, 67]. Wymienione własności limfocytów Th17 i efekty działania wydzielanych przez nie cytokin powodują, że komórki te budzą wielkie zainteresowanie badaczy patogenezy łuszczycy [10, 13, 14, 24, 34, 48, 58, 64–66].

Badania na myszach wskazują na znaczącą rolę komórek Th17 i szlaku IL-23/IL-17 w mysich modelach patogenezy łuszczycy [50, 69–73]. Zheng i wsp. [50] wykazali, iż po podskórnej iniekcji IL-23 dochodzi u myszy do przerostu naskórka z wytworzeniem akantozy, powstawania nacieków zapalnych złożonych z limfocytów CD4 i CD8 i neutrofilii oraz do wzrostu wydzielania IL-17 i IL-22, natomiast nie obserwowano wzrostu IFN- $\gamma$ . Iniekcja IL-23 wywoływała większe zmiany niż iniekcja IL-12. Podobny efekt stwierdzono w badaniach Chana i wsp. [70]. Sugeruje to – zdaniem niektórych autorów – większą rolę IL-23 niż IL-12 w indukowaniu zmian łuszczycowych [24, 38, 50]. Nie wykazano bezpośredniego wpływu IL-17 na proliferację keratynocytów, uważa się jednak, iż IL-23 wspólnie z TNF- $\alpha$  indukuje syntezę interleukin IL-19, IL-20 i IL-24, które wpływają na ten proces [70]. Interesujące są w tym kontekście prace wskazujące na częste występowanie rzadkiego wariantu receptora IL-23 w chorobie Leśniowskiego-Crohna i łuszczycy, chorobach o zbliżonej patogenezie [71, 72]. Jest to dodatkowy argument, świadczący o roli drogi IL-23/IL-17 w patogenezie łuszczycy [24, 38, 48, 73].

Czy wyniki opublikowanych dotychczas badań w łuszczycy potwierdzają występowanie u człowieka limfocytów Th17? W badaniach Teunissen i wsp. [61] nad klonami limfocytów T izolowanymi ze zmian łuszczycowych wykazano, iż mRNA IL-17 wytwarza zarówno limfocyty Th1 – IFN- $\gamma$ (+) IL4 (–), Th2 – IFN- $\gamma$ (–) IL4 (+), jak i Th0 – IFN- $\gamma$ (+) IL4 (+). Wykryto także klony Th1 i Th0 niewytwarzające IL-17 [72]. Nie wykryto natomiast klonów Th17 – IFN- $\gamma$ (–) IL4 (–) IL-17 (+). Podobnie w badaniach Albanesiego i wsp. [63] nad klonami limfocytów CD4+ izolowanymi ze zmian skórnych i krwi obwodowej osób z alergią kontaktową na nikiel wykazano, iż IL-17 wytwarza zarówno limfocyty Th1, Th2, jak i Th0. Nie można wykluczyć eliminacji limfocytów Th17 podczas selekcji klonalnej *in vitro*, jednak wyniki tych badań przeczą występowaniu limfocytów Th17.

Argumentem zwolenników występowania limfocytów Th17 jest niska ekspresja genu kodującego podjednostkę p35 IL-12 obserwowana w zmianach łuszczycowych w porównaniu ze znacznie podwyższoną ekspresją podjednostki p19 IL-23 i p40 IL-12/23 [24, 45, 46]. Wykazano jednak, iż ekspresja genów p35 i p40 podlega niezależnej regulacji oraz że komórki prawidłowe mają niską ekspresję podjednostki p35 IL-12 i wysoką konstytutywną ekspresję podjednostki p40 [37].

Chociaż nie można wykluczyć wykrycia w przyszłości trzeciej, niezależnej populacji limfocytów pomocniczych

Th17, która otworzyłaby nowe drogi w leczeniu łuszczycy i innych chorób autoimmunizacyjnych, to w świetle obecnie dostępnych danych ich obecność w organizmie człowieka wydaje się być wątpliwa. Znaczenie szlaku IL-17/IL-23 oraz limfocytów Th17 w patogenezie łuszczycy wymaga dalszych badań. Opracowanie leków blokujących selektywnie receptor dla IL-23, obecny wyłącznie na limfocytach Th17, przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko IL-17A, podjednostce p19, swoistej dla receptora dla IL-23 może przyczynić się do wyjaśnienia roli limfocytów Th17 w patogenezie łuszczycy [24, 38].

### Rola limfocytów regulatorowych w łuszczycy

Jednym z zasadniczych elementów mechanizmów regulujących odpowiedź immunologiczną jest populacja limfocytów pomocniczych, zwanych limfocytami T-regulatorowymi. W organizmie człowieka limfocyty te spełniają wiele zadań. Uczestniczą w wytwarzaniu tolerancji na antygeny pokarmowe i antygeny bakterii saprofitycznych występujących w przewodzie pokarmowym, na błonach śluzowych i skórze. Biorą udział w odpowiedzi po szczepieniach ochronnych, powstawaniu tolerancji transplantacyjnej, tolerancji w okresie ciąży, na alergeny. Powodują powstawanie komórek tolerogennych prezentujących antygen (APC), hamują limfocyty autoreaktywne i wygaszają odpowiedź immunologiczną [74–80]. Niedobór i/lub upośledzenie funkcji tych komórek prowadzi do powstawania chorób autoimmunizacyjnych, starzenia się organizmu, alergii. Może być przyczyną bezpłodności i reakcji odrzucania przeszczepu. Z kolei ich nadmierna aktywność przyczynia się do braku rozpoznawania zmienionych autoantygenów i alloantygenów i w konsekwencji do rozwoju nowotworu lub zwiększonej podatności na choroby infekcyjne [76–80].

Wykrycie przez Sugiyamę i wsp. w 2005 r. [11] we krwi obwodowej oraz w zmianach łuszczycowych limfocytów regulatorowych o nieprawidłowej, upośledzonej funkcji każe zwrócić uwagę na rolę tych komórek w patogenezie łuszczycy [4, 6, 11, 13, 14, 36].

Populacja limfocytów o własnościach regulatorowych jest zróżnicowana. Funkcje regulatorowe spełniają w organizmie człowieka limfocyty CD8+CD28–, T $\gamma$  $\delta$ , NK-T i niektóre cytotoksyczne. Limfocytami regulatorowymi są zarówno limfocyty Th1, które hamują aktywność limfocytów Th2, jak i limfocyty Th2, hamujące funkcję Th1, co nazywa się zjawiskiem dewiacji immunologicznej [31, 76–83].

Odrębną grupę stanowią limfocyty T-regulatorowe, zwane dawniej limfocytami supresorowymi. Limfocyty T-regulatorowe (supresorowe) dzieli się na podstawie miejsca powstawania, mechanizmów efektorowych i profilu wytwarzanych cytokin na 2 zasadnicze grupy – pierwotne limfocyty regulatorowe, powstające w grasicy i określane symbolem Treg (ang. *natural occurring Treg*), oraz wtórne (adaptatywne) limfocyty regulatorowe, określane jako Tr1 i Th3, powstające na obwodzie z dojrzających

limfocytów T pod wpływem stymulacji antygenowej i/lub kostymulacji (ang. *adaptative Treg*). W powstawaniu limfocytów Tr1 i Th3 mogą brać udział niedojrzałe KD, a także leki immunosupresyjne, takie jak glikokortykoidy i witamina D<sub>3</sub> [74, 78–84]. Istnieją także sugestie, że mogą się one różnicować także z efektorowych limfocytów Th1 lub Th2 [54]. Wymienione 3 rodzaje limfocytów regulatorowych różnią się profilem wytwarzanych cytokin oraz ekspresją białek powierzchniowych. Limfocyty Treg wytwarzają IL-10 i TGF-β1, Tr1 wydzielają głównie IL-10 i niewielkie ilości TGF-β1, natomiast limfocyty Th3 wytwarzają głównie TGF-β1 (tab. 1) [54, 73–84].

Powstające w grasicy limfocyty Treg wykazują obecność na powierzchni komórki znacznych ilości łańcucha α receptora dla IL-2 (CD25+), znaczną ekspresję cząsteczek HLADR oraz ekspresję swoistego czynnika transkrypcyjnego Foxp3. Ich fenotyp jest określany jako CD4+CD25<sup>high</sup>Foxp3+ i stanowią 5–10% puli limfocytów T-pomocniczych człowieka. Gen Foxp3 koduje czynnik transkrypcyjny – skurfinę. Czynnik ten blokuje promotory genów niektórych cytokin (IL-2, IL-4, IFN) i jest niezbędny do powstawania limfocytów Treg i wytworzenia ich supresyjnego fenotypu. Naturalnie występujące Treg mają cechy anergii, wykazują osłabioną zdolność do proliferacji i nie wytwarzają IL-2, jednak stan ten może być zniesiony, gdy dojdzie do aktywacji ich receptorów TLR przez lipopolisacharydy bakteryjne [73–83]. Mutacja genu Foxp3 (*locus* w chromosomie X) prowadzi u człowieka do braku limfocytów Treg i rozwoju zespołu immunodysregulacji, poliendokrynopatii i enteropatii (OMIM 304790). Interesujący jest fakt, iż cechą tego zespołu chorobowego jest występowanie atopowego zapalenia skóry z podwyższonym poziomem IgE [85].

Aktywacja limfocytów Treg i uruchomienie funkcji regulatorowych wymaga swoistej antygenowo stymulacji przez TCR (ang. *T-cell receptor* – receptor komórek T), jednak raz aktywowane limfocyty Treg mogą wywierać efekt supresorowy przez długi czas także w sposób nieswoisty antygenowo [31].

Limfocyty Treg hamują aktywność limfocytów CD4 i CD8 i powodują zahamowanie wytwarzania przez nie cytokin. Działanie hamujące tych komórek następuje albo przez bezpośredni kontakt z komórką docelową (supresja pierwotna), albo przez wydzielanie przez Treg hamujących cytokin, takich jak IL-10, TGF-β1 (supresja wtórna) [73–83].

Do aktywacji limfocyt potrzebuje 2 sygnałów – pierwszym jest rozpoznanie przez receptor TCR antygenu prezentowanego przez komórki prezentujące (ang. *antigen presenting cells* – APC, np. KD) i związanego na nich z białkami układu MHC, drugim sygnałem jest połączenie cząsteczek kostymulujących obecnych na limfocycie (B7) i APC (CD28). Brak drugiego sygnału prowadzi do anergii limfocytu [31]. W mechanizmie supresji kontaktowej odgrywają rolę cząsteczki, które hamują proces kostymulacji limfocytów, takie jak PD1 (ang. *programmed death 1*), CTLA-4 (ang. *cytotoxic T lymphocyte associated antigen*) oraz związany z błoną Treg TGF-β1 [76–83].

Ligandem dla PD1, obecnym na aktywowanych limfocytach T, jest cząsteczka B7-H1. Interakcja między tymi cząsteczkami prowadzi do hamowania wytwarzania przez limfocyty Th1 i Tc1 cytokin IFN-γ i IL-2 oraz ich proliferacji [31].

Z kolei receptor CTLA-4 (CD152) jest homologiczny z cząsteczką CD28 obecną na komórkach prezentujących antygen (APC), np. na komórkach dendrytycznych (KD). Cząsteczka CD28 wiąże się w procesie kostymulacji z cząsteczką B7 na limfocytach. Ponieważ jednak receptor CTLA-4 limfocytów Treg wykazuje 40–100-krotnie wyższe niż CD28 powinowactwo do cząsteczki B7 na powierzchni limfocytu, limfocyt Treg wiąże się silniej z niezróżnicowanym limfocycem T niż z KD. Powoduje to blokowanie sygnału kostymulacyjnego zależnego od B7. Limfocyty T CD4+CD25–, nie otrzymując drugiego sygnału (kostymulacji), wchodzą w stan anergii, następuje redukcja ich zdolności do wytwarzania IL-2, może to także doprowadzić do apoptozy tych komórek [31, 74].

Dodatkowo, anergiczne limfocyty T CD4+CD25– mogą wydzielać IL-10 i TGF-β1, co powoduje supresję dalszych komórek CD4+CD25–. Stanowi to istotę samonapędzającego się mechanizmu, w którym limfocyty Treg stymulują wytwarzanie limfocytów anergicznymi, a komórki te poprzez wydzielanie cytokin o działaniu supresyjnym wpływają na powstawanie dalszych anergicznymi limfocytów T [74, 86–89].

Wydzielana przez Treg i anergiczne limfocyty T IL-10 hamuje różnicowanie limfocytów Th1 i wydzielanie przez nie IFN i IL-2. Wpływa także na supresję KD i makrofagów poprzez hamowanie na tych komórkach ekspresji MHC II i zmniejszanie ich zdolności do prezentacji antygeny oraz hamuje wydzielanie przez te komórki IL-1, IL-6, IL-12 i TNF. Z kolei TGF-β1 hamuje proliferację limfocytów T i NK, powstawanie limfocytów Tc oraz wpływa na powstawanie limfocytów T-regulatorowych [31, 74, 77, 79].

Wykazano, że na podstawie wydzielanych integryn można zróżnicować Treg na limfocyty Treg z integrynami α<sub>4</sub>β<sub>7</sub> i α<sub>4</sub>β<sub>1</sub>. Limfocyty z integrynami α<sub>4</sub>β<sub>7</sub> powodują powstawanie limfocytów Tr1, wytwarzających IL-10, natomiast limfocyty Treg z integrynami α<sub>4</sub>β<sub>1</sub> stymulują wytwarzanie limfocytów Th3, wydzielających TGF-β1 [88, 89].

Na powstawanie limfocytów Treg mają także wpływ KD. Właściwości te przypisuje się niedojrzałym KD, nazywanym regulatorowymi lub tolerogennymi KD [74]. Wykazano, iż niedojrzałe KD typu DC1 mogą indukować powstawanie komórek Treg, wydzielających IL-10 i TGF-β1 (Tr1), oraz limfocytów Th2, podczas gdy dojrzałe komórki DC1 stymulują wytwarzanie limfocytów Th1 i Tc1. W ten sposób KD mogą regulować odpowiedź immunologiczną [74, 80, 81, 84, 86, 87, 90, 91].

Komórki dendrytyczne wykazują także zdolność do hamowania limfocytów supresorowych za pomocą cząsteczki GITR-L. Cząsteczka ta jest ligandem występującego na powierzchni limfocytów Treg receptora dla TNF, zwanego GITR (ang. *glucocorticoid induced tumour*

*necrosis factor receptor*). W badaniach na myszach oraz w doświadczeniach nad ludzkimi limfocytami *in vitro* wykazano, że zablokowanie receptora GITR i/lub CTLA-4 odpowiednimi przeciwciałami powoduje osłabienie zdolności KD do supresji limfocytów Treg [76, 77, 84].

Powstaje pytanie, jaka jest rola limfocytów T-regulatorowych w łuszczycy? W dostępnej literaturze brak jest publikacji dotyczących występowania i funkcji wtórnych limfocytów regulatorowych Tr1 i Th3 w łuszczycy. Należy zaznaczyć, iż limfocytami regulatorowymi nie są opisane przez Vollmera i wsp. [92] limfocyty Th3, zwane także Th PS, wytwarzające mieszany profil cytokin Th1 (IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ ) i Th2 (IL-5) [92, 93].

Znaczenie pierwotnych limfocytów regulatorowych Treg w patogenezie łuszczycy jest przedmiotem bardzo nielicznych badań, których wyniki są interesujące, chociaż niejednoznaczne. W badaniach Verhagena i wsp. [93] nie wykryto obecności komórek Treg CD4+CD25+<sup>high</sup>Foxp3+ w zmianach łuszczycowych, co sugerowałoby ilościowy defekt tych komórek w łuszczycy. Wyników tych nie potwierdziły jednak badania innych autorów [11, 12, 94, 95]. Limfocyty Treg wykrywano zarówno we krwi obwodowej chorych na łuszczycę, jak i w zmianach łuszczycowych [11, 12, 95]. Fakt, że Verhagen i wsp. [93] nie wykryli tych limfocytów tłumaczony jest różnicami metodycznymi w utrwalaniu tkanek [95].

Wykazano, że liczba limfocytów Treg u chorych na łuszczycę nie różniła się od liczby obserwowanej w skórze osób zdrowych [95]. Limfocyty Treg z krwi obwodowej oraz ze zmian łuszczycowych mają antygen zasiedlania skóry CLA oraz antygen CTLA-4. Większość z tych komórek wykazuje także ekspresję receptora GITR [11, 94–97].

Ważnym odkryciem w kontekście patogenezy łuszczycy jest wykazanie przez Sugiyama i wsp. [11], że limfocyty Treg u pacjentów z łuszczycą mają defekt funkcjonalny. Wykazano, że komórki CD4+CD25+<sup>high</sup>Foxp3+CTLA-4+ izolowane z krwi obwodowej i skóry chorych mają obniżoną zdolność do supresji limfocytów efektorowych Th1, co wyraża się brakiem zdolności do hamowania proliferacji tych komórek w kontakcie bezpośrednim. Stwierdzono także, że komórki te mają również upośledzoną zdolność do proliferacji po stymulacji antygenowej [11]. Wyniki tych badań wskazują, iż w łuszczycy występuje defekt funkcjonalny limfocytów Treg, który może być przyczyną zmian obserwowanych w łuszczycy. Te interesujące obserwacje wymagają jednak potwierdzenia przez innych autorów.

### Rola limfocytów NK-T w patogenezie łuszczycy

Limfocyty NK-T wykazują cechy zarówno limfocytów T (antygen CD3+, receptor TCR) oraz komórek NK (receptory CD94, CD161), w większości mają fenotyp CD4–CD8–, część CD4+CD8–. Komórki te rozpoznają głównie glikolipidy bakteryjne, ale także lipidy endogenne prezentowane przez cząsteczki CD1. W większości są to komórki T z receptorem  $\alpha\beta$ , wykorzystujące bardzo ograniczoną

pulę genów V $\alpha$  i V $\beta$ . W wyniku aktywacji limfocyty NK-T wydzielają duże ilości IFN- $\gamma$  i IL-4, a także IL-13, GM-CSF i LT- $\alpha$  [4, 14, 31, 74, 79–81, 97–103]. Funkcja tych komórek nie jest do końca poznana, oprócz własności cytotoksycznych pełnią również funkcje regulatorowe (tab. 1) [4, 13, 14, 97–108].

Liczba komórek NK-T znacznie wzrasta w zmianach łuszczycowych w porównaniu ze skórą niezmienną chorobowo oraz osób zdrowych. Z kolei liczba limfocytów NK-T we krwi obwodowej pacjentów z łuszczycą ulega zmniejszeniu, co koreluje z aktywnością choroby. Może wynikać z faktu przechodzenia tych komórek z krwi do skóry [105]. Komórki NK-T mogą być aktywowane przez glikolipidy bakteryjne lub uwalniane z warstwy rogowej naskórka prezentowane przez receptor CD1, którego ekspresja znacząco wzrasta na keratynocytach łuszczycowych. Efektem tego jest wydzielanie przez NK-T znacznej liczby IFN- $\gamma$ , co stymuluje rozwój odpowiedzi typu 1 [4, 13, 14, 22, 97–103].

Nickoloff i wsp. [102, 103] w doświadczeniach z użyciem myszy SCID, którym przeszczepiano fragmenty skóry niezmienną chorobowo pobranej od chorych na łuszczycę wykazali, iż komórki NK-T izolowane od pacjentów z łuszczycą są w stanie indukować w przeszczepach zmiany łuszczycowe. Zdaniem tych autorów limfocyty NK-T stanowią łącznik między wrodzoną (receptory NK) a nabytą odpornością (receptory TCR). Komórki te stanowią pierwszą linię obrony przeciwbakteryjnej w skórze, są aktywowane przez glikolipidy uwalniane w miejscu urazu naskórka, wydzielają szybko duże liczby IFN- $\gamma$ , który aktywuje keratynocyty do wytwarzania TNF- $\alpha$  i proliferacji. Aktywowane limfocyty NK-T mogą przenosić się do innych miejsc skóry i indukować w nowych miejscach powstawanie zmian łuszczycowych [102, 103].

W innym modelu doświadczalnym z użyciem myszy SCID typu AGR129, które są pozbawione nie tylko limfocytów T i B, ale także mają niedojrzałe komórki NK, a ich komórki nie wytwarzają receptorów dla IFN, wykazano, iż po transplantacji niezmienną chorobowo skóry od osób z łuszczycą dochodzi do samoistnej, zależnej od patologicznych limfocytów obecnych w przeszczepianym fragmencie skóry, indukcji zmian łuszczycowych. Nie uzyskano takiego efektu, gdy podawano myszom przeciwciała antyCD3, co wskazuje na rolę limfocytów T, ale wskazuje także na udział komórek NK-T w tym procesie [108].

W patogenezie łuszczycy sugerowana jest także rola infekcji wirusowej [3–6, 13, 14, 23–26, 29, 106–113]. Infekcja wirusowa powoduje zmniejszenie w zainfekowanych komórkach ekspresji cząsteczek MHC typu I, co jest bodźcem do lizy tych komórek przez limfocyty NK-T i NK. Wykazano, iż niektóre wirusy mogą powodować wytwarzanie białek homologicznych z białkami MHC typu I [110]. Komórki zainfekowane unikają w ten sposób rozpoznania przez komórki NK-T i NK. Tak tłumaczy się obecność komórek NK-T w skórze łuszczycowej bez widocznej destrukcji tkanek [98, 99].



Na rolę limfocytów NK-T w patogenezie łuszczycy wskazuje także ich wyjątkowa wrażliwość na infekcję wirusem HIV, czym tłumaczy się progresję zmian łuszczycowych u chorych z infekcją wirusową w końcowym okresie rozwoju choroby, który wiąże się ze spadkiem liczby limfocytów CD4+ [13, 109]. Nie jest jednak w pełni jasne, czy komórki NK-T pełnią w łuszczycy funkcję inicjującą zmiany łuszczycowe czy funkcje regulatorowe, prowadząc do stabilizacji zmian łuszczycowych przez wydzielanie IFN- $\gamma$  i podtrzymanie odpowiedzi typu 1 [13, 14, 98, 99, 102, 109].

### Rola limfocytów cytotoksycznych CD8+ w łuszczycy

Limfocyty cytotoksyczne CD-8, podobnie jak limfocyty CD-4, dzieli się na 2 klasy – Tc1 i Tc2. W zmianach łuszczycowych dominują limfocyty Tc1, wydzielające IL-2, IFN- $\gamma$  i TNF- $\beta$ , natomiast nie wydzielają one IL-10 i IL-4. Swoista dla łuszczycy migracja tych komórek do naskórka wiąże się z ekspresją na ich powierzchni integryn  $\alpha_4\beta_7$ , które wiążą się z obecną na keratynocytach E-kadheryną [6]. Limfocyty CD8 mają fenotyp komórek typu *killer* i ich naciek wiąże się z pogorszeniem choroby [26, 32, 36, 91–94, 102, 111–119].

Znaczenie limfocytów CD-8 w patogenezie łuszczycy jest niejasne. Z jednej strony istnieją dowody, iż komórki te pełnią w niej najważniejszą funkcję, z drugiej istnieją dane, które świadczą, iż odgrywają one raczej rolę drugoplanową.

Na rolę pierwszoplanową wskazuje fakt, iż nasilenie objawów choroby, szacowane wg wskaźnika PASI, koreluje z liczbą krążących limfocytów CD8. Swoistą cechą łuszczycy jest naciekanie przez te komórki naskórka, gdzie mogą bezpośrednio wpływać na proliferację keratynocytów, a naciek ten wiąże się z pogorszeniem choroby [111, 112, 114]. Wzrost liczby limfocytów CD8+ obserwuje się u pacjentów z łuszczycą także w skórze niezmienionej chorobowo [115].

Leczenie chorych z zastosowaniem swoistego inhibitora limfocytów T, fuzyjnego białka DAB<sub>389</sub>-IL2 (toksyny sprzężonej z IL-2) wykazało, iż korzystny efekt leczenia korelował z eliminacją z naskórka limfocytów CD8 [19]. Stwierdzono także, iż limfocyty cytotoksyczne CD8+ były eliminowane w strefie granicznej blaszki łuszczycowej, w których dochodziło do procesu gojenia [116].

W 2002 r. Krueger [6] sformułował hipotezę, iż migracja limfocytów T do naskórka powoduje uszkodzenia błony podstawnej, połączeń międzykomórkowych (korneodesmosomów), jak również i błon keratynocytów, co uruchamia w tych komórkach program genetyczny, służący regeneracji naskórka w przypadku zranienia skóry. Efektem jego uruchomienia jest aktywacja i proliferacja keratynocytów [6]. Krążące limfocyty CD8 z antygenem zasiedlania (CLA) wykazują restrykcję receptorów w stosunku do peptydów keratynowych, które mają wspólne sekwencje z białkami M paciorkowców [117, 119]. Interesujący jest fakt, iż antygen HLA $Cw6^*602$ , swoisty dla łuszczycy typu I i rozpoznawany przez limfocyty CD8, jest zdolny do prezentacji sekwencji aminokwasowych obecnych w białkach M paciorkowców i keratinach typu I [24, 117].

Z drugiej strony, w modelach doświadczalnych z myszami SCID wykazano, iż izolowane od chorych z łuszczycą limfocyty Tc nie indukują powstawania zmian łuszczycowych, podczas gdy limfocyty Th i NK-T wykazują tę zdolność. Wskazuje to na dominującą rolę limfocytów T-pomocniczych i NK-T w patogenezie łuszczycy [4, 13, 21, 102, 103].

Jednak obserwowany wzrost liczby limfocytów CD8+ w miarę cofania się powstającej zmiany wskazuje, że w tym procesie wymagana jest proliferacja tych komórek w naskórku, która może być indukowana przez limfocyty CD4+ lub NK-T [4–6, 8, 10, 13, 14, 32, 35, 36, 91, 118]. Interesujący jest fakt, iż wydzielane w dużych ilościach przez keratynocyty cytokiny IL-7 i IL-15 stymulują proliferację limfocytów CD8+, a nie CD4+ [119].

Zdaniem Gudjonssona i wsp. [26], limfocyty CD4+ odgrywają rolę w powstawaniu i utrzymaniu zmian łuszczycowych, natomiast skierowane przeciwko autoantygenom limfocyty CD8+ są głównymi komórkami efektorowymi w łuszczycy przewlekłej oraz są istotne do kontroli polaryzacji limfocytów Th1. Oprócz limfocytów CD8+ cytotoksycznych, w patogenezie łuszczycy odgrywać mogą także rolę limfocyty CD8+ supresorowe, jednak ich rola jest słabo poznana. W łuszczycy krostkowej rozwój zmiany wiąże się w początkowym okresie z napływem i aktywacją limfocytów CD4+, natomiast w późniejszej fazie w spontanicznych cofających się zmianach dominują limfocyty CD8+ [17, 26]. Zdaniem Gudjonssona [26], znaczna część tych limfocytów może mieć własności supresorowe, przyczyniać się do zablokowania powstawania autoreaktywnych limfocytów i cofania się zmiany. Być może w łuszczycy działa podobny mechanizm, jak w przypadku urazu termicznego, w którym limfocytom CD8+ przypisuje się główną rolę w hamowaniu zmian zapalnych [120]. Limfocyty supresorowe o fenotypie CD8+CD28– mogą hamować aktywację KD przez indukcję na tych komórkach hamującego receptora ILT3/ILT4 [79]. Znaczącą rolę w procesie supresji zmian łuszczycowych odgrywać mogą także limfocyty Tc2 i Th2. W pracy Inaokiego i wsp. [121] wykazano, iż w porównaniu z osobami zdrowymi u osób z łuszczycą we krwi obwodowej wzrasta zarówno liczba komórek Tc1, jak i Tc2. Podobnie w badaniach zmianach łuszczycowych obserwowano w porównaniu ze skórą zdrową wzrost liczby komórek Tc1 i Th1, a także prawie taki sam wzrost liczby komórek Tc2 i Th2. Rola komórek Tc2 i Th2 w cofaniu się zmian łuszczycowych potwierdzają prace nad stosowaniem promieniowania UV-B w leczeniu łuszczycy [122].

### Znaczenie limfocytów T z receptorem TCR $\gamma\delta$ w łuszczycy

Występujące w skórze człowieka limfocyty T z receptorem TCR $\gamma\delta$  są odpowiednikiem wykrytych w naskórku myszy dendrytycznych naskórkowych limfocytów Thy-1+ (ang. *dendritic epidermal T-cell* – DETC). U człowieka stanowią one kilka procent limfocytów występujących w naskórku. Limfocyty te powstają w grasicy wcześniej

niż limfocyty z receptorem  $TCR\alpha\beta$ , część różnicuje się poza grasicą. Są populacją komórek o cechach pośrednich między komórkami T i NK. Najczęściej mają fenotyp  $CD3+CD4-CD8-$ , nie mają na powierzchni białek MHC i – podobnie jak limfocyty NK-T – rozpoznają cząsteczki lipidowe związane z receptorami CD1. Komórki te wykazują także obecność receptora  $Fc\gamma RIII$  (CD16) dla fragmentu Fc IgG. Repertuar receptora TCR jest w tych komórkach ograniczony, u człowieka 50–95% krążących limfocytów DETC ma receptor  $TCR V\gamma 9V\delta 2$ , mniejsza populacja zawiera receptor z łańcuchem  $V\delta 1$ . Naciek do skóry limfocytów  $TCR\gamma\delta$  stymulują chemokiny CCL17 (TARC) i CCL27 (CTACK) rozpoznawane przez receptor CCR4, którego ekspresję stymulują fosfoantygeny bakteryjne [123–128].

Funkcja komórek  $TCR\gamma\delta$  w organizmie człowieka i regulacji homeostazy skóry jest wieloraka. Stanowią pierwszą linię w obronie przeciwbakteryjnej i przeciwwirusowej, eliminują uszkodzone komórki naskórka, biorą udział w procesach regeneracji naskórka, rozpoznają i usuwają komórki nowotworowe, a także przez wydzielanie cytokin i chemokin regulują odpowiedź immunologiczną. Komórki te uczestniczą w odpowiedzi przeciw mikobakteriom (*M. tuberculosis*) i wirusom (HIV, cytomegalii). Rozpoznają peptydy białek mikobakterii, wirusów, fosfoantygeny, lipopolisacharydy bakteryjne prezentowane przez receptor CD1, czego efektem jest wydzielanie przez nie prozapalnych cytokin  $TNF-\alpha$  i  $IFN-\gamma$ . Mają także zdolność do wytwarzania peptydów przeciwbakteryjnych, takich jak katelidyna (LL-37) czy defensyna (hBD-2) [123].

Komórki  $TCR\gamma\delta$  rozpoznają i eliminują komórki skóry uszkodzone w wyniku stresu termicznego, chemicznego oraz komórki nowotworowe. Rozpoznają peptydy białek szoku termicznego (HSP) za pomocą receptora CD91 oraz TCR lub cząsteczki  $NKG2D$ ,  $MICA$  i  $MICB$  wydzielane po uszkodzeniu termicznym naskórka oraz pod wpływem stresu chemicznego lub mechanicznego. Eliminacja uszkodzonych lub zmienionych nowotworowo komórek zachodzi pod wpływem wydzielanego przez te komórki granzymu B, perforyny oraz białek indukujących proces apoptozy FAS/FAS-L.

Liczne badania na zwierzętach wykazały, że komórki  $TCR\gamma\delta$  rozpoznają antygeny własne ustroju, prezentowane przez uszkodzone keratynocyty. Ich rola w skórze jest zatem dwójaka, z jednej strony rozpoznają uszkodzone keratynocyty i przy udziale granzymu B i perforyn powodują ich eliminację, z drugiej – po stymulacji wydzielają czynniki wzrostu dla keratynocytów (KGF), fibroblastów (FGF-9), czynnik wzrostu tkanki łącznej (CTGF), przyczyniając się do lokalnej naprawy uszkodzonego naskórka lub przy nadreaktywności do jego rozrostu [120, 123, 124].

Komórki  $TCR\gamma\delta$  pełnią także funkcje immunoregulacyjne. Wykazano, iż w zależności od tego, na jakim etapie zostały aktywowane limfocyty  $TCR\gamma\delta$ , mogą stymulować

lub hamować odpowiedź immunologiczną. Po aktywacji wydzielają głównie IL-2 i  $IFN-\gamma$ , przyczyniając się do stymulacji odpowiedzi typu Th1, ale wykazano także, iż mogą wytwarzać cytokiny typu Th2 (IL-4 i IL-10). U myszy komórki  $TCR\gamma\delta$  (zwane DETC) indukują powstawanie swoistych limfocytów Treg, które hamują limfocyty z receptorem  $TCR\alpha/\beta$ , przyczyniając się do zapobiegania reakcjom autoimmunologicznym [31, 104, 120].

Dotychczas ukazało się niewiele publikacji dotyczących roli tych komórek w łuszczycy. W pracy de Boera i wsp. [125] potowa izolowanych ze zmian skórnych i z krwi chorych na łuszczycę klonów komórkowych wykazywała w hodowli *in vitro* receptor  $TCR\gamma\delta$ . Badania Erguna i wsp. [126] i Grinlinton i wsp. [127] wykazały reaktywność limfocytów  $TCR\gamma\delta$  izolowanych od chorych z łuszczycą wobec antygenów streptokoków, jednak nie wpływało to zasadniczo na pobudzenie tempa proliferacji tych komórek, która nie różniła się od obserwowanej u osób zdrowych. Limfocyty  $TCR\gamma\delta$  odgrywają rolę w innych chorobach z pobudzeniem odpowiedzi typu Th1, takich jak alergiczna nadwrażliwość typu kontaktowego, stwardnienie rozsiane czy choroba Behçeta. Wykazano, że w kontaktowym zapaleniu skóry komórki te mogą hamować dojrzewanie haptenowo swoistych limfocytów  $CD8+$  [104, 120]. W badaniach na zwierzęcym modelu stwardnienia rozsianego stwierdzono, iż limfocyty  $TCR\gamma\delta$  pobudzają komórki prezentujące antygen do syntezy IL-12, przyczyniając się do powstawania limfocytów Th1 [128]. Wydaje się, iż wymagane są intensywniejsze prace nad rolą tej interesującej populacji limfocytów w łuszczycy.

Podsumowując, łuszczycy jest chorobą heterogenną zarówno pod względem uwarunkowań genetycznych, jak i mechanizmów patogenetycznych. Głównymi cechami tej choroby są nadmierna proliferacja komórek naskórka, rozrost naczyń krwionośnych i przewlekły proces zapalny skóry. Obecnie wydaje się być dobrze udokumentowaną hipotezą, iż łuszczycę zaliczyć należy do chorób autoimmunizacyjnych. Choroba jest wynikiem nadreaktywności limfocytów Th1 i Tc1, aktywowanych pierwotnie przez antygeny/superantygeny bakteryjne lub wirusowe, które to komórki wtórnie zostają skierowane przeciwko autoantygenom uwalnianym z uszkodzonego w wyniku urazu mechanicznego naskórka. Dokonane współcześnie obserwacje o upośledzeniu funkcji limfocytów T regulatorowych w łuszczycy wskazują, iż rozwój choroby może być także wynikiem zaburzenia stosunku limfocytów efektorowych do supresorowych. Być może w tym procesie uczestniczyć mogą także mało poznane limfocyty supresorowe  $CD8(+)$  i  $CD4-CD8-$  z receptorem  $TCR\gamma\delta$  oraz tolerogenne KD.

Odkrycie nowej populacji limfocytów Th17 w doświadczalnych, zwierzęcych modelach łuszczycy, sugeruje występowanie nowej drogi molekularnej, zaangażowanej w rozwój wczesnych zmian łuszczycowych, jednak dla pełnego wyjaśnienia roli tych komórek w patogenezie łuszczycy konieczne jest wykonanie dalszych badań.

**Piśmiennictwo**

1. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 529-34.
2. Willan R. *On Cutaneous Diseases*. Vol. 1. J Johnson; St Paul's Church-Yard, London 1808.
3. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insight into the pathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004; 113: 1664-75.
4. Julien D. Psoriasis physiopathology. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006; 20 (Suppl 2): 10-23.
5. Gilhou JJ, Meynadier J, Clot J. New concept in the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 1978; 98: 585-92.
6. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 1-23.
7. Ottaviani C, Nasorri F, Bedini C, et al. CD56brightCD16 (-) NK cells accumulate in psoriatic skin in response to CXCL10 and CCL5 and exacerbate skin inflammation. *Eur J Immunol* 2006; 36: 118-28.
8. Christophers E, Mrowietz U. The inflammatory infiltrates in psoriasis. *Clin Dermatol* 1995; 13: 131-5.
9. Doger FK, Dikicioglu E, Ergin F, et al. Nature of cell kinetics in psoriatic epidermis. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 257-63.
10. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl 2): ii30-6.
11. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005; 174: 164-73.
12. Bovenschen HJ, van Vlijmen-Willems IM, van der Kerkhof PC, et al. Identification of lesional CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in psoriasis. *Dermatology* 2006; 213: 111-7.
13. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1098-107.
14. van de Kerkhof PC. The evolution of the psoriatic lesion. *Br J Dermatol (Clin Res Ed)* 2007; 157: 4-15.
15. Griffiths CE, Powles AV, Leonard JN, et al. Clearance of psoriasis with low dose of cyclosporin. *Br Med J* 1986; 293: 731-2.
16. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA* 1986; 256: 3110-6.
17. Baker BS, Swain AF, Griffiths CE, et al. Epidermal T lymphocytes and dendritic cells in chronic plaque psoriasis: the effects of PUVA treatment. *Clin Exp Immunol* 1986; 61: 526-34.
18. Morel P, Vincent C, Wijdenes J, Revillard JP. Down-regulation of cell surface CD4 molecule expression induced by anti-CD4 antibodies in human T lymphocytes. *Cell Immunol* 1992; 145: 287-98.
19. 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* 1995; 1: 442-7.
20. Bata-Csorgo Z, Hammerberg C, Voorhees JJ, Cooper KD. Kinetics and regulation of human keratinocyte stem cell growth in short-term primary ex vivo culture. Cooperative growth factors from psoriatic lesional T lymphocytes stimulate proliferation among psoriatic uninvolved, but not normal, stem keratinocytes. *J Clin Invest* 1995; 95: 317-27.
21. Wrone-Smith T, Nickoloff BJ. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J Clin Invest* 1996; 98: 1878-87.
22. Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2003; 17: 257-70.
23. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (3 Suppl 2): S67-80.
24. Blauvelt A. New concept in the pathogenesis and treatment of psoriasis: key role for IL-23, IL-17A and TGF-beta1. *Expert Rev Dermatol* 2007; 2: 69-78.
25. Griffiths CE. The immunological basis of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2003; 17: (Suppl 2): 1-5.
26. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenetic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 1-8.
27. Placek W, Haftek M, Thivolet J. Sequence of changes in psoriatic epidermis. Immunocompetent cell redistribution precedes altered expression of keratinocyte differentiation markers. *Acta Derm Venerol (Stokh)* 1988; 68: 369-77.
28. Lew W, Bowcock AM, Krueger JG. Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue support T-cell activation and „type 1” inflammatory gene expression. *Trends Immunol* 2004; 25: 295-305.
29. Wolska H, Langner A. Łuszczycza. Czelej, Lublin 2006.
30. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136: 2348-57.
31. Gotąb J, Jakubisiak M, Lasek W. *Immunologia*. PWN, Warszawa 2002.
32. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, et al. The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 752-9.
33. Bachelez H, Flageul B, Dubertret L, et al. Treatment of recalcitrant plaque psoriasis with a humanized nondepleting antibody to CD4. *J Autoimmun* 1998; 11: 53-62.
34. Bachelez H. Immunopathogenesis of psoriasis: recent insights on the role of adaptive and innate immunity. *J Autoimmun* 2005; 25 (Suppl): 69-73.
35. Nickoloff BJ, Wrone-Smith T. Injection of pre-psoriatic skin with CD4+ T cells induces psoriasis. *Am J Pathol* 1999; 155: 145-58.
36. Nickoloff BJ, Schroeder JM, von den Driesch P, et al. Is psoriasis a T-cell disease? *Exp Dermatol* 2000; 9: 359-75.
37. Langrish CL, Mc Kenzie BS, Wilson NJ, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 201: 233-40.
38. Nickoloff BJ. Cracking the cytokine code in psoriasis. *Nat Med* 2007; 13: 242-4.
39. Oppmann B, Lesley R, Blom B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity* 2000; 13: 715-25.
40. Toichi E, Torres G, Mc Cormick TS, et al. An anti IL-12p40 antibody down regulates type 1 cytokines, chemokines and IL12/IL-23 in psoriasis. *J Immunol* 2006; 177: 4917-26.
41. Benson J, Orlovsky Y, Staquet K, et al. The fully human antibody CNT01275 effectively inhibits human IL-12 and IL-23 mediated Th1 and Th17 cell function and provides clinical benefit to patients with plaque psoriasis. *Clin Immunol* 2007; 123 (Suppl): S63.
42. Kaufman CL, Aria N, Toichi E, et al. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 2004; 123: 1037-44.

43. Shaker OG, Moustafa W, Essmat S, et al. The role of interleukin-12 in the pathogenesis of psoriasis. *Clin Biochem* 2006; 39: 119-25.
44. Yawalkar N, Karlen S, Hunger R, et al. Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 1053-7.
45. Cheng J, Tu Y, Li J, et al. A study on the expression of interleukin (IL)-10 and IL-12 P35, P40 mRNA in the psoriatic lesions. *J Tongji Med Univ* 2001; 21: 86-8.
46. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, et al. Increased expression of interleukin-23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med* 2004; 199: 125-30.
47. Piskin G, Sylva-Steenland RM, Bos JD, Teunissen MB. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol* 2006; 176: 1908-15.
48. Steinman L. A brief history of Th-17, the first major revision in the TH1/Th2 hypothesis of T cell mediated tissue damage. *Nat Med* 2007; 13: 139-45.
49. Afzali B, Lombardi R, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exper Immunol* 2007; 148: 32-46.
50. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a Th17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007; 445: 648-51.
51. Sutton C, Beretom C, Keogh B, et al. A crucial role for interleukin (IL)-1 in the induction of IL-17-producing T cells that mediate autoimmune encephalitis. *J Exp Med* 2006; 203: 1685.
52. Cho ML, Kang JW, Moon YM, et al. STAT3 and NFkappaB signal pathway is required for IL 23-mediated IL-17 production in spontaneous arthritis animal model IL-1 receptor antagonist deficient mice. *J Immunol* 2006; 176: 56-2.
53. Kikly K, Liu L, Na S, et al. The IL23/Th17 axis: therapeutic targets for autoimmune inflammation. *Curr Opin Immunol* 2006; 18: 670-5.
54. Steinke JW, Borish LC. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S442-45.
55. Batten M, Li J, Yi S, et al. Interleukin 27 limits autoimmune encephalomyelitis by suppressing the development of interleukin 17-producing T cells. *Nat Immunol* 2006; 7: 929-36.
56. Stumhofer JS, Laurence A, Wilson EH, et al. Interleukin 27 negatively regulates the development of interleukin 17-producing T helper cells during chronic inflammation of the central nervous system. *Nat Immunol* 2006; 7: 937-45.
57. Villarino AV, Huang E, Hunter CA. Understanding the pro- and anti-inflammatory properties of IL-27. *J Immunol* 2004; 173: 715-20.
58. Witowski J, Ksiazek K, Jörres A. Interleukin-17: a mediator of inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 567-79.
59. Albanesi C, Cavani A, Girolomoni A. IL-17 is produced by nickel-specific T lymphocytes and regulates ICAM-1 expression and chemokine production in human keratinocytes: synergistic or antagonist effects with IFN-gamma and TNF-alpha. *J Immunol* 1999; 162: 494-502.
60. Maertzdorf J, Osterhaus AD, Verjans GM. IL-17 expression in human herpetic stromal keratitis: modulatory effects on chemokine production by corneal fibroblasts. *J Immunol* 2002; 169: 5897-903.
61. Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R, et al. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 645-9.
62. Li J, Li D, Tan Z. The expression of interleukin-17, interferon-gamma, and macrophage inflammatory protein-3 alpha mRNA in patients with psoriasis vulgaris. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2004; 24: 294-6.
63. Albanesi C, Scarponi CS, Cavani A, et al. Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes, and modulates interferon-gamma and interleukin-4-induced activation of human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 1-9.
64. Homey B, Dieu-Nosjean MC, Wiesenborn A, et al. Up-regulation of macrophage inflammatory protein-3 alpha/CCL20 and CC chemokine receptor 6 in psoriasis. *J Immunol* 2000; 164: 6621-32.
65. Wolk K, Witte E, Wallace EK, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol* 2006; 36: 1309-23.
66. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445: 866-73.
67. Miljkovic D, Trajkovic V. Inducible nitric oxide synthase activation by interleukin-17. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15: 21-32.
68. Boniface K, Bernard FX, Garcia M, et al. IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes. *J Immunol* 2005; 174: 3695-702.
69. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* 2003; 278: 1910-4.
70. Chan JR, Blumenschen W, Murphy E, et al. IL-23 stimulation epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med* 2006; 203: 2577-87.
71. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2006; 80: 273-90.
72. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314: 1461-3.
73. Piskin G, Sylva-Steenland RM, Bos JD, Teunissen MB. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol* 2006; 176: 1908-15.
74. Rutella S, Lemoli RM. Regulatory T cells and tolerogenic dendritic cells: from basic biology to clinical applications. *Immunol Lett* 2004; 94: 11-26.
75. Risoan MC, Soumelis V, Kadowaki N, et al. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. *Science* 1999; 283: 1183-6.
76. Krajewska M, Weyde W, Klinger M. Limfocyty regulatorowe CD4+CD25+ – znaczenie w patogenezie i leczeniu chorób nerek. *Postępy Hig Med Dość* 2007; 61: 178-84.
77. Lewkowicz P, Lewkowicz N, Tchórzewski H. Limfocyty regulatorowe CD4+CD25+ w patofizjologii i terapii chorób o podłożu immunologicznym. *Postępy Hig Med Dość* 2005; 59: 371-6.
78. Trzonkowski P, Szmít E, Myśliwska J, Myśliwski A. CD4+CD25+ T regulatory cells inhibit cytotoxic activity of CTL and NK cells in humans-impact of immunosenescence. *Clin Immunol* 2006; 119: 307-16.
79. Beissert S, Schwartz A, Schwartz T. Regulatory T-cells. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 15-24.
80. Roncarolo MG, Levings MK, Traversari C. Differentiation of T regulatory cells by immature dendritic cells. *J Exp Med* 2001; 193: F5-9.

81. Romagnani S. Regulation of the T cell response. *Clin Exper Allergy* 2006; 36: 1357-66.
82. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, et al. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper Type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med* 2002; 195: 603-16.
83. Kopeć-Szlęzak J. Subpopulacje limfocytów T. *Onkol Pol* 2005; 8: 17-20.
84. Nedoszytko B, Roszkiewicz J. Znaczenie subpopulacji komórek dendrytycznych w patogenezie łuszczycy. *Post Dermatol Alergol* 2007; 6: 263-70.
85. Wildin RS, Smyk-Pearson S, Filipovich AH. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *J Med Genet* 2002; 39: 537-45.
86. Penna G, Roncari A, Amuchastegui S, et al. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4+Foxp3+ regulatory T cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Blood* 2005; 106: 3490-7.
87. Żylicz M, Bocian K, Korczak-Kowalska G. Komórki regulatorowe: powstawanie, mechanizmy i efekty działania oraz możliwe wykorzystanie w transplantologii. *Postępy Hig Med Dośw* 2005; 59: 160-71.
88. Stassen M, Fondel S, Bopp T, et al. Human CD25+ regulatory T cells: two subsets defined by the integrins alpha 4 beta 7 or alpha 4 beta 1 confer distinct suppressive properties upon CD4+ T helper cells. *Eur J Immunol* 2004; 34: 1303-11.
89. Stassen M, Schmitt E, Jonuleit H. Human CD4+CD25+ regulatory T cells and infectious tolerance. *Transplantation* 2004; 77: S23-5.
90. Dzionek A, Fuchs A, Schmidt P, et al. BDCA-2, BDCA-3 and BDCA-4: three markers for distinct subsets of dendritic cells in human peripheral blood. *J Immunol* 2000; 165: 6037-46.
91. Bos JD, de Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunol Today* 1999; 20: 40-6.
92. Vollmer S, Menssen A, Trommler P, et al. T lymphocytes derived from skin lesions of patients with psoriasis vulgaris express a novel cytokine pattern that is distinct from that of T helper type 1 and T helper type 2 cells. *Eur J Immunol* 1994; 24: 2377.
93. Verhagen J, Akdis C, Traidl-Hoffmann C, et al. Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 176-83.
94. Bovenschen HJ, Seyger HM, van der Kerkhof PC. Plaque psoriasis vs atopic dermatitis and lichen planus: a comparison for lesional T-cell subset, proliferation and differentiation. *Clin Lab* 2005; 153: 72-8.
95. de Boer OJ, van der Loos CM, Teeling P, et al. Immunohistochemical analysis of regulatory T cell markers FOXP3 and GITR on CD4+CD25+ T cells in normal skin and inflammatory dermatoses. *J Histochem Cytochem* 2007; 55: 891-8.
96. Hirahara K, Liu L, Clark RA, et al. The majority of human peripheral blood CD4+CD25highFoxp3+ regulatory T cells bear functional skin-homing receptors. *J Immunol* 2006; 177: 4488-94.
97. van der Vliet HJ, von Blomberg BM, Nishi N, et al. Circulating V (alpha24+) Vbeta11+ NKT cell numbers are decreased in a wide variety of diseases that are characterized by autoreactive tissue damage. *Clin Immunol* 2001; 100: 144-8.
98. Cameron AL, Kirby B, Fei W, Griffiths CE. Natural killer and natural killer-T cells in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2002; 294: 363-9.
99. Cameron AL, Kirby B, Griffiths CE. Circulating natural killer cells in psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; 149: 160-4.
100. Bonish B, Jullien D, Dutronc Y, et al. Overexpression of CD1d by keratinocytes in psoriasis and CD1d-dependent IFN-gamma production by NK-T cells. *J Immunol* 2000; 165: 4076-85.
101. Gilhar Y, Ullmann H, Kerner B, et al. Psoriasis is mediated by a cutaneous defect triggered by activated immunocytes: induction of psoriasis by cells with natural killer receptors. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 384-91.
102. Nickoloff BJ, Bonish B, Huang BB, Porcelli SA. Characterization of a T cell line bearing natural killer receptors and capable of creating psoriasis in a SCID mouse model system. *J Dermatol Sci* 2000; 24: 212-25.
103. Nickoloff BJ, Wrone-Smith T, Bonish B, Porcelli SA. Response of murine and normal human skin to injection of allogeneic blood derived psoriatic immunocytes: detection of T cells expressing receptors typically present on natural killer cells, including CD94, CD158, and CD161. *Arch Dermatol* 1999; 135: 546-52.
104. Majewski S. Układ odpornościowy skóry. W: Gołąb J, Jakubisiak M, Lasek W (red.). *Immunologia*. PWN, Warszawa 2002; 303-13.
105. Pietrzak A, Janowski K, Chodorowska G, et al. Plasma interleukin-18 and dendritic cells in males with psoriasis vulgaris. *Mediators Inflamm* 2007; 16: 2154.
106. Majewski S, Jablonska S. Possible involvement of epidermodysplasia verruciformis human papillomaviruses in the immunopathogenesis of psoriasis: a proposed hypothesis. *Exp Dermatol* 2003; 12: 721-8.
107. Kirby B, Al-Jiffri O, Cooper RJ, et al. Investigation of cytomegalovirus and human herpes viruses 6 and 7 as possible causative antigens in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 404-6.
108. Boyman O, Hefti HP, Conrad C, et al. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role of resident T cells and tumor necrosis factor-alpha. *J Exp Med* 2004; 199: 731-6.
109. Motsinger A, Haas DW, Stanic AK, et al. CD1d-restricted human natural killer T cells are highly susceptible to human immunodeficiency virus 1 infection. *J Exp Med* 2002; 195: 869-79.
110. Alcamí A, Koszinowski UH. Viral mechanisms of immune evasion. *Mol Med Today* 2000; 6: 365-72.
111. Ovigne JM, Baker BS, Davison SC, et al. Epidermal CD8+ T cells reactive with group A streptococcal antigens in chronic plaque psoriasis. *Exp Dermatol* 2002; 11: 357-64.
112. Sigmundsdottir H, Gudjonsson JE, Jonsdottir I, et al. The frequency of CLA+CD8+ T cells in the blood of psoriasis patients correlates closely with the severity of their disease. *Clin Exp Immunol* 2001; 126: 365-9.
113. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 140 (Suppl 54): 1-7.
114. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, et al. The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 752-9.
115. Onuma S. Immunohistochemical studies of infiltrating cells in early and chronic lesions of psoriasis. *J Dermatol* 1994; 21: 223-32.
116. Vissers WH, Arndt CH, Muys L, et al. Memory effector (CD45RO+) and cytotoxic (CD8+) T cells appear early in the margin zone of spreading psoriatic lesions in contrast to cells expressing natural killer receptors, which appear late. *Br J Dermatol* 2004; 150: 852-9.

117. Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, et al. Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8(+) T cells. *Clin Exp Immunol* 2004; 138: 83-93.
118. Chang JC, Smith LR, Froning KJ, et al. CD8+ T-cells in psoriatic lesions preferentially use T-cell receptor V beta 3 and/or V beta 13.1 genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9282-6.
119. Tan JT, Ernst B, Kieper WC, et al. Interleukin (IL)-15 and IL-7 jointly regulate homeostatic proliferation of memory phenotype CD8+ cells but are not required for memory phenotype CD4+ cells. *J Exp Med* 2002; 195: 1523-32.
120. Gryglewski A, Majcher P, Szczepanec M. Immunologiczne aspekty urazu. *Postępy Hig Med Dośw* 2006; 60: 192-200.
121. Inaoki M, Sato S, Shirasaki F, et al. The frequency of type 2 CD8+ T cells is increased in peripheral blood from patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Immunol* 2003; 23: 269-78.
122. Piskin G, Tursen U, Sylva-Steenland RM, et al. Clinical improvement in chronic plaque-type psoriasis lesions after narrow-band UVB therapy is accompanied by a decrease in the expression of IFN-gamma inducers IL-12, IL-18 and IL-23. *Exp Dermatol* 2004; 13: 764-72.
123. Kabelitz D, Marischen L, Oberg HH, et al. Epithelial defence by gamma delta T cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137: 73-81.
124. Jameson J, Ugarte K, Chen N, et al. A role for skin gammadelta T cells in wound repair. *Science* 2002; 296: 747-9.
125. de Boer OJ, Verhagen CE, Visser A, et al. Cellular interactions and adhesion molecules in psoriatic skin. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994; 186: 15-8.
126. Ergun T, Eksioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, et al. TCR gamma delta (+) T-cell response to streptococcal antigens in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2005; 296: 536-8.
127. Grinlinton FM, Skinner MA, Birchall NM, Tan PL. Gamma delta + T cells from patients with psoriatic and rheumatoid arthritis respond to streptococcal antigen. *J Rheumatol* 1993; 20: 982-7.
128. Odyniec A, Szczepanik M, Mycko MP, et al. Gammadelta T cells enhance the expression of experimental autoimmune encephalomyelitis by promoting antigen presentation and IL-12 production. *J Immunol* 2004; 173: 682-94.