

DOI: 10.13376/j.cblls/2016034

文章编号: 1004-0374(2016)02-0258-10



赖玉平, 华东师范大学生命科学学院上海市调控生物学重点实验室教授, 中组部“万人计划”青年拔尖人才和自然科学基金委优秀青年基金获得者。上海市高校特聘教授“东方学者”、曙光学者和青年科技启明星。主要研究方向为皮肤免疫学。研究组近年来主要研究工作包括: (1) 银屑病致病过程中 IL-1 家族细胞因子调节抗菌蛋白 REG3A 导致角质形成细胞异常增殖的免疫调节机理; (2) 糖尿病皮肤伤口中 REG3A 调节 TLR3- 诱导的炎症应答促进伤口愈合的功能机制; (3) 皮肤共生菌诱导 microRNA 抑制 TLR2 表达调节皮肤炎症的功能机制; (4) 病原微生物在感染过程通过降解 IL-1 家族细胞因子操控宿主固有免疫应答来逃逸宿主抗菌防御的生化机制。研究结果发表在 *Immunity*、*PLoS Pathog*、*J Invest Dermatol* 等刊物上。

## 角质形成细胞与T细胞的crosstalk诱发 银屑病的研究现状及展望

吴叶林, 全艳春, 赖玉平\*

(华东师范大学生命科学学院上海市调控生物学重点实验室, 上海 200241)

**摘要:** 银屑病作为一种常见的慢性炎症性皮肤病, 其在皮肤上的主要特征表现为角质形成细胞过度增殖并伴有炎性细胞浸润。虽然已知 T 细胞通过分泌大量的细胞因子, 如 IL-17、TNF- $\alpha$  等能诱发银屑病, 但对于角质形成细胞如何影响 T 细胞的活化导致皮肤炎症级联放大而恶化银屑病病程仍知之甚少。近年来, 绝大多数的研究集中在证明 IL-23/IL-17/IL-22 轴是银屑病中皮肤炎性细胞浸润和表皮层增生的主要诱因。这些研究将角质形成细胞作为银屑病病发的一个 readout, 而忽略了角质形成细胞对 T 细胞分化和活化的影响在银屑病致病过程中的重要作用以及角质形成细胞、树突状细胞和 T 细胞之间错综复杂的相互作用。因此, 这篇综述将总结角质形成细胞和 T 细胞在银屑病发生、发展中所起的重要作用, 尤其是角质形成细胞、树突状细胞与 T 细胞相互调节、相互制约的网络调控体系在银屑病致病过程中的决定作用, 从而为临床更好地诊治银屑病提供理论指导。

**关键词:** 银屑病; 角质形成细胞; T 细胞; 树突状细胞; crosstalk

**中图分类号:** R392; R758.63 **文献标志码:** A

## The crosstalk between keratinocytes and T cells in the pathogenesis of psoriasis

WU Ye-Lin, QUAN Yan-Chun, LAI Yu-Ping\*

(Shanghai Key Laboratory of Regulatory Biology, School of Life Science, East China Normal University, Shanghai 200241, China)

**Abstract:** Psoriasis is a chronic inflammatory disease accompanied by keratinocyte hyperproliferation and

收稿日期: 2015-01-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(31222021, 31470878, 31170867, 81202327); 教育部新世纪优秀人才项目(NCET-11-0141); 上海市科委项目(13JC1402301); 上海市教委项目(13SG25); 霍英东教育基金会项目(141017)

\*通信作者: E-mail: yplai@bio.ecnu.edu.cn; Tel: 021-54342908

leukocyte infiltration. Although it is known that cytokines such as IL-17 and TNF- $\alpha$  from T cells are strongly linked with psoriasis, how keratinocytes affect the differentiation and expansion of T cells and induce a positive feed-forward mechanism to amplify local inflammatory responses is not fully understood. Accumulating evidence demonstrates that IL-23/IL-17/IL-22 axis plays a crucial role in leukocyte recruitment and epidermal hyperproliferation. In these studies keratinocytes are thought to act as the readout in the pathogenesis of psoriasis, while the influence of keratinocytes on T cell differentiation and expansion and the important role of crosstalk among keratinocytes, dendritic cells and T cells in the pathogenesis of psoriasis are neglected. Here we summarize how keratinocytes and T cells play roles in the pathogenesis of psoriasis, especially how keratinocytes, dendritic cells and T cells form a network to control the development of psoriasis, and provide new insights into the treatment of psoriasis.

**Key words:** psoriasis; keratinocytes; T cells; dendritic cells; crosstalk

银屑病, 俗称“牛皮癣”, 是一种常见的慢性炎症性皮肤病。根据不同的病理特征, 银屑病可分为寻常型、脓疱型、红皮病型。寻常型银屑病表现为皮肤上出现红色的丘疹, 或者成斑片、斑块, 表面有较厚的银白色的鳞屑; 而组织学上表现为角化不全伴角化过度, 颗粒层减少或者消失, 棘层肥厚, 往下延伸。寻常型银屑病又根据其皮疹的形态分为点滴状、钱币状、疔壳状和地图状等。脓疱型银屑病的基本病理与寻常型相同, 其特征还包括在棘层上部出现海绵状脓疱, 脓疱会自行干涸后又重新出现, 反复绵延, 病程顽固。红皮病型银屑病较少见, 患者全身皮肤的70%以上呈弥漫性红色, 主要有毛细血管扩张、真皮水肿等变化。据统计, 全世界银屑病的发病率为2%~3%, 在发达国家银屑病的发病率更高, 能达到4%~6%<sup>[1-3]</sup>。多数银屑病患者为40岁以下年轻人, 儿童的发病率为0.47%。银屑病还常并发关节炎、糖尿病、高脂血症、脂肪肝等疾病。除此之外, 银屑病带来的瘙痒和疼痛对患者的身体健康、精神状况及正常生活都产生巨大影响<sup>[4-5]</sup>。

银屑病在皮肤上的特征表现为角质形成细胞的异常增殖及炎性细胞浸润。但是迄今为止, 银屑病的致病机理还尚未完全明确<sup>[6]</sup>。最初的研究认为, 角质形成细胞的过度增殖导致皮肤角化过度, 产生银白色鳞屑, 是银屑病病发的主要原因。后来发现, 银屑病病灶部位单核细胞、淋巴细胞浸润明显, 特别是T淋巴细胞在真皮层的浸润是银屑病的重要病理特征, 表明银屑病的病发与免疫系统的紊乱有重要关系。由此可见, 银屑病是一种由多种细胞参与的慢性炎症性皮肤病。本文将综述银屑病中角质形成细胞与T细胞之间进行crosstalk, 促使角质形成细胞过度增殖和皮肤炎症级联放大的免疫调节机制, 以期临床更好地诊治银屑病提供理论基础。

## 1 角质形成细胞与银屑病

早在20世纪60-70年代, 科学家就发现“银屑病患者皮损处角质形成细胞过度增殖及终末分化能力下降”这一表型特征, 并且认为是银屑病致病过程中最重要的病理变化<sup>[7-8]</sup>。通常地, 在正常人皮肤中角质形成细胞由基底层向外至角质层的分化成熟周期需要大概28d, 但是在银屑病患者中这一周期缩短至5d。而分化成熟周期变短表现为角质形成细胞主要结构蛋白——角蛋白(keratin)的表达变化导致细胞角化不全<sup>[9]</sup>。研究发现, 银屑病患者皮肤中角蛋白的含量会发生变化, 如在细胞终末分化中起到重要作用的角蛋白K1和K10在银屑病皮肤中的表达量显著降低, 而一些蛋白, 如corneodesmosin本应该在皮肤的角质层上表达, 却在银屑病皮肤的棘层中大量表达<sup>[10-14]</sup>。除此之外, 钙离子通过调节分化基因loricrin和filaggrin的表达在角质形成细胞的分化过程中发挥重要的调控作用。低浓度的钙离子可以促进角质形成细胞的增殖, 而高浓度则可以诱导角质形成细胞的分化。在正常人皮肤表皮中钙离子呈梯度性分布, 由基底层向外至角质层钙离子浓度依次升高, 然而, 在银屑病患者表皮上这个梯度性分布被打破。与正常人表皮相比, 银屑病患者表皮基底上层的钙离子浓度偏高, 基底层的钙离子浓度偏低, 这一现象从另一方面解释了银屑病患者表皮过度增殖的原因<sup>[15]</sup>。而早在1983年, Hosomi等<sup>[16]</sup>研究发现, 类固醇激素1,25-二羟维生素D<sub>3</sub>可以通过上调involucrin和谷氨酰胺转氨酶等分化基因的表达来诱导角质形成细胞的分化。Staberg等<sup>[17]</sup>和Milde等<sup>[18]</sup>的研究也发现, 在银屑病患者血清中1,25-二羟维生素D<sub>3</sub>的含量显著降低, 表皮基底层和基底上层中维生素D<sub>3</sub>受体VDR的表达量明显升高。采用维生素D<sub>3</sub>类似物卡泊三醇等

治疗可以明显减轻银屑病病症,表明维生素 D<sub>3</sub> 及其受体在角质形成细胞上的表达异常也对银屑病的致病过程起重要的调控作用<sup>[16-18]</sup>。2007年, Sabat 等<sup>[9]</sup>的研究还表明,银屑病的致病是由表皮上 3',5'-环腺苷单磷酸(cAMP)的表达量降低导致。因为 cAMP 具有抑制角质形成细胞的增殖并且诱导其分化的能力,而采用 cAMP 的抑制剂锂处理会引发并加剧银屑病样症状<sup>[9, 19-20]</sup>。除此之外,转录因子 Jun B、c-Jun 可以通过调控细胞周期蛋白 Cyclin D1、p21、p53、角质形成细胞生长因子(KGF)及粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的转录来调节细胞的增殖及凋亡。在银屑病患者皮损区的 JunB 和 c-Jun 表达发生明显改变, c-Jun 大量表达于银屑病患者表皮,而与 c-Jun 发挥拮抗作用的 JunB 的表达急剧降低,并且将小鼠皮肤上的 JunB 和 c-Jun 基因进行条件性双敲除后 8~10 d,小鼠就会出现毛发稀少现象,18 d 后所有双敲除小鼠的耳朵、爪子、尾巴和背部皮肤均出现鳞片状斑块。组织学结果也显示,双敲除小鼠受损皮肤呈现表皮增厚、角质层细胞角化过度并伴有角化不全(保留有细胞核的角质层细胞)等银屑病样特征<sup>[21-22]</sup>。由此可见,角质形成细胞的过度增殖及分化异常是导致银屑病表皮异常的原因。因此,早期治疗银屑病的方法主要通过紫外照射、静脉注射水合钙离子以及涂沫维甲酸、维生素 D 类似物等方法来抑制角质形成细胞增殖或者诱导角质形成细胞凋亡<sup>[23-24]</sup>,但是这些方法只能控制新发皮疹,不能消退或治疗已存在的病灶<sup>[25-26]</sup>。

## 2 T细胞与银屑病

到了 20 世纪 70 年代末,一个偶然的免疫抑制剂环孢素被发现能够用于治疗银屑病<sup>[27]</sup>。随后, Ellis 等<sup>[28-29]</sup>在 1986 及 1991 年证明环孢素能通过抑制 T 细胞来治疗银屑病。1995 年, Gottlieb 等<sup>[30]</sup>也发现,可抑制淋巴细胞生长的融合蛋白 DAB-389IL-2 能降低银屑病患者 CD3<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的数量,从而减缓银屑病病症。在环孢素被发现之后,一系列的免疫抑制剂如甲氨蝶呤、霉酚酸酯、硫唑嘌呤等都陆续被发现可用于银屑病的治疗<sup>[31-33]</sup>。也正是从那时开始, T 细胞被认为是导致银屑病病发的主要细胞。而 Christopher Griffiths 认为这一发现奠定了 T 细胞是导致银屑病病发的理论基础,同时也开启了银屑病的生物治疗时代<sup>[34]</sup>。

虽然 T 细胞被认为是导致银屑病的主要细胞,

但是当时并不知道哪一类的 T 细胞在银屑病致病过程中起主要作用。20 世纪 90 年代末,银屑病被认为是 Th1 细胞介导的一种免疫性疾病,因为银屑病患者皮肤中检测到大量的由 Th1 细胞分泌的 IL-2、IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$ , 而 Th2 细胞分泌的 IL-4、IL-5、IL-10 等在银屑病患者皮肤及正常皮肤之间并无显著差异<sup>[35-36]</sup>。另外,在 1998 年, Yawalkar 等<sup>[37]</sup>发现在银屑病患者病灶部位 IL-12 的 p40 亚基 mRNA 高表达,而免疫染色显示 IL-12 p40 在银屑病患者病灶部位的皮肤中也是高表达的。IL-12 能够诱导 Th1 细胞分化,进而分泌 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$ , 所以,当时普遍认为 Th1 是导致银屑病病发的主要 T 细胞<sup>[38]</sup>。而 Janssen 公司制备了 anti-p40 单克隆抗体 Ustekinumab (Stelara) 用于银屑病的治疗并且治疗效果显著<sup>[39]</sup>。然而,这一结论因细胞因子 IL-23 的发现而被推翻。2004 年, Krueger 课题组发现在银屑病患者病灶部位皮肤中 p19 和 p40 亚基高表达,而 IL-12 的 p35 亚基的表达在银屑病患者病灶部位不变<sup>[40]</sup>。由于 IL-23 是由 p19 亚基与 p40 亚基组成,因此,当初发现的 p40 亚基在银屑病中高表达是代表 IL-23 而不是 IL-12<sup>[41-42]</sup>。由此可见,当时针对 p40 亚基所制备的单克隆抗体能够治疗银屑病也是个幸运的错误。

因为 IL-23 能够诱导 naïve T 细胞分化为 Th17 细胞,并刺激 Th17 细胞分泌 IL-17 等细胞因子,因此 Krueger 又重新分析了银屑病患者病灶部位皮肤中 T 细胞的分布<sup>[43-44]</sup>。他们发现在这些患者病灶皮肤中存在着大量的能够分泌 IL-17 和 IFN- $\gamma$  的 Th17 细胞,说明 Th17 细胞可能是导致银屑病病发的主要 T 细胞<sup>[45]</sup>。Th17 细胞可以分泌 IL-17、IL-21 及 IL-22,而大量的研究表明 IL-17、IL-22 在银屑病病灶皮肤或血液中高表达,并且其表达水平与银屑病的病情成正相关,特别是 IL-17 被认为可能是导致银屑病病发的重要细胞因子<sup>[43, 46-49]</sup>。除了 Th17 细胞外,还有多种免疫细胞能够分泌 IL-17,包括  $\gamma\delta$ T 细胞、中性粒细胞、肥大细胞、巨噬细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞<sup>[50-52]</sup>。例如,严俊课题组发现人银屑病患者病灶皮肤真皮层中存在着大量的  $\gamma\delta$ T 细胞,这些  $\gamma\delta$ T 细胞能够分泌大量的 IL-17,说明  $\gamma\delta$ T 细胞也是银屑病患者皮肤中 IL-17 的主要来源<sup>[52]</sup>。另外, Pantelyushin 等<sup>[53]</sup>发现分泌 IL-17 的  $\gamma\delta$ T 细胞及 ROR $\gamma^+$  T 细胞在 Imiquimod 诱导小鼠银屑病病发过程中起到重要作用。鉴于 IL-17 在银屑病致病过程中的重要作用,多个生物公司制备了抗

IL-17 的单克隆抗体用于银屑病的治疗, 并且发现这些抗体的治疗效果甚佳。目前这些抗体已进入 II 期或者 III 期临床试验, 其中由 Novartis 公司制备的抗 IL-17 的特异性单克隆抗体 (Isekizumab) 已被美国 FDA 认证通过, 很快将用于临床银屑病的治疗<sup>[54-56]</sup>。综上所述, 这些结果说明 Th17 细胞或  $\gamma\delta$ T 细胞是导致银屑病的主要 T 细胞。

### 3 银屑病中T细胞与角质形成细胞的crosstalk

虽然对诱导银屑病病发的认识经历了从角质形成细胞到 T 细胞这一复杂的过程 (图 1), 但是关于 T 细胞和角质形成细胞之间是否存在 crosstalk 以及如何进行 crosstalk 来引发银屑病仍未被很好地阐述。接下来将着重分析 T 细胞和角质形成细胞之间的 crosstalk 诱发银屑病的免疫调节机制。

#### 3.1 T细胞作用于角质形成细胞

在 IL-23 以及 Th17 细胞因子 IL-17 和 IL-22 被发现于银屑病患者病灶皮肤中高表达后, 研究者们就将注意力集中在证明 IL-23/IL-17/IL-22 轴是诱发银屑病患者皮肤炎性细胞大量浸润和表皮过度增生的主要诱因。IL-23 主要由树突状细胞 (DC) 分泌。IL-23 诱导 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为 Th17 细胞分泌 IL-17 和 IL-22。IL-23 也能刺激  $\gamma\delta$ T 细胞产生 IL-17 和 IL-22, 而且 IL-17 和 IL-22 的表达在 IL-1 $\beta$  存在的情况下会显著增加<sup>[57]</sup>。在银屑病病灶部位, IL-23

的表达水平、Th17 细胞数量及  $\gamma\delta$ T 细胞的数量都升高<sup>[52, 58]</sup>。基因组研究表明: 与 IL-23 相关的基因序列 *IL23A*、*IL23R* 和 *IL12B* 的单核苷酸多态性, 即 SNP 现象与银屑病得病概率呈正相关<sup>[59-60]</sup>。将 IL-23 皮间注射到小鼠皮肤可以导致红斑、丘疹和毛细血管扩张等银屑病样症状<sup>[61]</sup>。在 Imiquimod 诱导的银屑病样模型中, Imiquimod 可以诱导 IL-23、IL-17A、IL-17F 的增加; 当 IL-23 受体被敲除后, Imiquimod 就失去诱导银屑病样症状产生的能力, 这些结果进一步证明 IL-23 在银屑病发生、发展中的重要作用<sup>[62]</sup>。目前, 针对 IL-23 的中和抗体, 如 Ustekinumab、Briakinumab 已经被美国 FDA 批准用于治疗银屑病<sup>[63-64]</sup>。

更为重要的是, IL-23 诱导 Th17 和  $\gamma\delta$ T 细胞分泌 IL-17, 其靶细胞是角质形成细胞。IL-17 可作用于角质形成细胞使其发挥多种功能。第一, IL-17 能诱导角质形成细胞表达趋化因子, 如 CCL20、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL5 和 CXCL8<sup>[65-69]</sup>。CCL20 可以招募更多的 CCR6<sup>+</sup> 的细胞, 包括 Th17 细胞及树突状细胞, 而 CXCL 趋化因子可以招募更多的炎症细胞如中性粒细胞等, 到银屑病患者皮肤的病灶部位。这些炎症细胞或者角质形成细胞产生 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等细胞因子刺激树突状细胞产生 IL-23, 因此, 形成了一个炎症应答级联放大的循环体系<sup>[46]</sup>。第二, IL-17 可以通过诱导角质形成

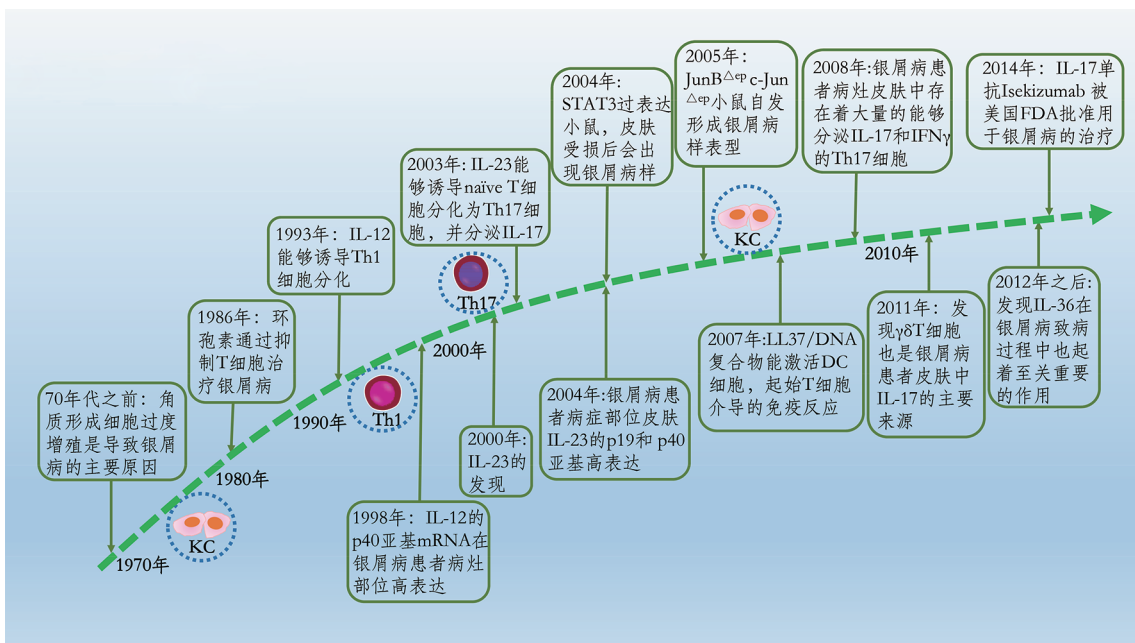


图1 银屑病病理学研究中的重要节点

细胞产生多种抗菌肽, 如  $\beta$ -defensins 和 S100A 家族蛋白。IL-17A 刺激人角质形成细胞后, 用基因芯片分析方法检测其基因表达图谱, 发现 IL-17A 不仅能诱导角质形成细胞表达细胞因子和趋化因子, 还能诱导多种抗菌肽 (AMP), 如  $\beta$ -defensins 和 S100A7 的表达, 而这些抗菌肽也被发现在银屑病患者皮肤中高表达<sup>[68, 70]</sup>。抗菌肽的产生不仅作为机体固有免疫的重要组成部分行使抗菌功能, 而且还具有重要的免疫调节功能, 如 S100A7 能激活中性粒细胞表达炎症因子和趋化因子, 如 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8/CXCL8、MIP-1 $\alpha$ /CCL3、MIP-1 $\beta$ /CCL4 和 MIP-3 $\alpha$ /CCL20, 使炎症反应级联放大<sup>[71]</sup>。抗菌肽 LL-37 能够与自身 DNA 形成复合物激活树突状细胞分泌大量的 IFN- $\alpha$ , IFN- $\alpha$  能诱导髓样树突状细胞 (mDC) 分泌 IL-23, 起始 T 细胞介导的免疫反应<sup>[72]</sup>。另外, Hattori 等<sup>[73]</sup> 也报道, 抗菌肽 S100A7 与角质形成细胞的分化相关。S100A7 能诱导分化相关基因如角蛋白 1、角蛋白 10 等的表达。除此之外, IL-17 能促进角质形成细胞的增殖。本课题组研究发现, IL-17 能够诱导角质形成细胞中抗菌蛋白 REG3A 的表达, 而 REG3A 通过激活 EXTL3-PI3K-AKT 信号通路抑制角质形成细胞分化基因 *loricrin* 和 *filaggrin* 的表达来促进角质形成细胞快速增殖, 从而导致表皮异常增生和鳞屑的形成<sup>[74]</sup>。

除 IL-17 以外, IL-22 也在银屑病患者皮肤中高表达。IL-22 主要由 Th22、Th1、Th17、 $\gamma\delta$ T 细胞及 NK 细胞分泌<sup>[75]</sup>。IL-22 属于 IL-10 家庭成员, 其受体为 IL-22RA1/IL-10R2。IL-22 的受体并未在免疫细胞中检测到, 而是在上皮细胞、肝细胞等高表达。在银屑病患者中, IL-22 能刺激皮肤角质形成细胞行使多种不同的生物学功能, 如 IL-22 通过抑制角质形成细胞的分化来诱导其快速增殖。IL-22 抑制角质形成细胞分化基因 *filaggrin*、*keratin1*、*keratin10* 和 *kallikrein7* 的表达; 促进角质形成细胞表达与细胞活力相关的基因 *MMP1*、*MMP3* 和 *desmocollin* 的表达。*MMP1*、*MMP3* 和 *desmocollin* 具有降解胞外基质的能力, 进而促进角质形成细胞的迁移<sup>[76]</sup>。也有报导显示 *MMP3* 与炎症细胞的招募有关。*MMP3* 缺陷型小鼠炎症部位 CD4<sup>+</sup> 的淋巴细胞显著减少, 表明 *MMP3* 能够影响 CD4<sup>+</sup> 淋巴细胞的迁移<sup>[77]</sup>。另外, IL-22 在银屑病患者皮肤中也能诱导多种抗菌蛋白的表达, 包括 *defensin2*、*defensin3*、S100 蛋白和 LL-37 等<sup>[76, 78]</sup>, 这些抗菌蛋白能招募大量的中

性粒细胞和巨噬细胞到皮肤表皮层, 导致皮肤炎症的级联放大<sup>[71, 79]</sup>。

IL-17 和 IL-22 除了各自能够作用于角质形成细胞来抑制细胞分化外, IL-17 和 IL-22 还有协同作用。IL-22 与 IL-17 共同刺激角质形成细胞能产生更多的  $\beta$ -defensins、S100 家庭蛋白和 REG3A<sup>[70, 74]</sup>。除了 IL-22, IL-17 还能与其他炎症因子如 TNF- $\alpha$  或 IFN- $\gamma$  起协同作用。Chiricozzi 等<sup>[65]</sup> 发现 IL-17 与 TNF- $\alpha$  能刺激角质形成细胞产生更多的 TNF- $\alpha$  和其他炎症因子。他们通过基因芯片分析证明, IL-17 与 TNF- $\alpha$  能共同激活 356 个基因的表达。其中, 多个基因包括 S100A7、CCL20、CXCL1 和 IL-8 等都与银屑病相关, TNF- $\alpha$  和 IL-17 被考虑可作为用于治疗银屑病的共同靶点。此外, IL-17 与 IFN- $\gamma$  也被报道有协同作用。IL-17 协同 IFN- $\gamma$  刺激角质形成细胞生成更多的 GM-CSF、IL-6、IL-8、CXCL1、CXCL10、CCL2、CCL5、CCL20、CCL26 和 CCL27 等细胞因子, 这些趋化因子能招募 T 细胞、中性粒细胞和单核细胞到炎症部位, 从而使炎症反应级联放大<sup>[80-81]</sup>。由此可知, 在银屑病患者皮肤中, IL-17 不仅能抑制角质形成细胞分化基因表达, 促进角质形成细胞的增殖, 同时还能诱导角质形成细胞分泌细胞因子、趋化因子来招募更多的炎症细胞。另外, IL-17 也能与其他细胞分泌的 TNF- $\alpha$  或 IFN- $\gamma$  协同作用, 共同诱导银屑病的病发。

综上所述, 在银屑病发生发展过程中, 树突状细胞分泌大量的 IL-23, IL-23 诱导 Th17 或  $\gamma\delta$ T 细胞分化和活化来分泌大量的 IL-17 和 IL-22 作用于皮肤角质形成细胞, 抑制角质形成细胞分化基因的表达来促使角质形成细胞快速增殖。然而, 这些研究认为: 银屑病从根本上说是由免疫细胞功能紊乱, 尤其是 Th17 和  $\gamma\delta$ T 细胞功能紊乱分泌大量的 IL-17 作用于角质形成细胞而引发的疾病, 并认为 T 细胞与角质形成细胞之间的 crosstalk 是单向的, 其中角质形成细胞只是作为 T 细胞诱发银屑病的一个 readout。但是, 在这些研究中对于角质形成细胞是否影响银屑病发生过程中 T 细胞的发育、分化以及病理转化并没有阐述。

### 3.2 角质形成细胞作用于 T 细胞

2005 年, Sano 等<sup>[82]</sup> 发现在角质形成细胞上特异性表达 STAT3 的小鼠, 其皮肤受损后会出现银屑病样表现, 包括出现鳞屑和红斑。随后, Zenz 等<sup>[22]</sup> 将小鼠皮肤角质形成细胞中的 *JunB* 和 *c-Jun* 敲除,

敲除小鼠表现出银屑病样表型, 包括角质形成细胞中 S100A8 和 S100A9 表达急剧升高, 表皮层中性粒细胞和巨噬细胞大量浸润。并且这些条件性敲除的 *JunB<sup>Δep</sup>\*c-Jun<sup>Δep</sup>\** 小鼠还会自发形成关节炎。此外, *JunB<sup>Δep</sup>\*c-Jun<sup>Δep</sup>\** 小鼠与 *Rag2<sup>-/-</sup>* 杂交获得的 *JunB<sup>Δep</sup>\*c-Jun<sup>Δep</sup>\* Rag2<sup>-/-</sup>* 小鼠仍能自发形成银屑病表型。这些结果说明角质形成细胞的病变足以导致银屑病的病发, 而 T 细胞对银屑病的病发并不是必不可少的。因此, 这一研究结果的发现再次引发了人们关于“到底是什么细胞引发银屑病”的争论。究竟是免疫细胞的功能紊乱, 还是角质形成细胞的过度增殖驱动银屑病的病发, 还没有定论。

这一争论使皮肤学家的研究兴趣又回到了角质形成细胞。由角质形成细胞等细胞产生的抗菌肽最初被认为是宿主抵御外来微生物入侵的小分子多肽。然而, Gilliet 课题组在 2007 年发现角质形成细胞所产生的这些抗菌肽不仅在宿主的固有免疫防御中至关重要, 而且参与了银屑病的病发。他们发现: 在皮肤受损后角质形成细胞分泌的抗菌肽 LL-37 能够结合受损细胞释放的 DNA 来激活浆细胞样树突状细胞 (pDC) 上的 TLR9, 使 pDC 分泌大量的 IFN- $\alpha$  来诱导髓样树突细胞 (mDC) 的成熟。成熟的髓样树突细胞分泌 IL-23 与 IL-12, 与 IL-6 和 TGF- $\beta$  共同作用诱导 T 细胞分化并起始 T 细胞介导的免疫反应<sup>[72, 83-84]</sup>。IL-23 诱导 T 细胞分化为 Th17 细胞, Th17 细胞分泌大量的 IL-17、IL-22 等作用于角质形成细胞, 诱导角质形成细胞中 REG3A 等抗菌蛋白的表达来抑制角质形成细胞的分化, 导致表皮的快速增生<sup>[70, 74]</sup>。同时, IL-17 能够诱导角质形成细胞产生更多的 LL-37, 导致银屑病患者局部炎症反应的进一步放大<sup>[72]</sup>。角质形成细胞除了分泌 LL-37, 其分泌的 IL-1 家族细胞因子 IL-36 在银屑病致病过程中也起着至关重要的作用。2007 年, Blumberg 等<sup>[85]</sup> 在小鼠皮肤上超表达 IL-36 $\alpha$ , 发现小鼠出生 7 d 后皮肤就呈现鳞片状表型。组织学切片也显示 IL-36 $\alpha$  转基因小鼠表皮增厚, 角化过度并伴有炎症细胞浸润。2012 年, 有研究发现将小鼠 IL-36R 敲除后, Imiquimod 不能诱导小鼠形成银屑病样病灶。但当 IL-36R 拮抗子 (IL-36Ra) 被敲除后, Imiquimod 能诱导小鼠产生非常明显的银屑病样病灶。另外, 遗传学分析显示, IL-36Ra 基因 (*IL-36RN*) 上的错义突变 (Thr123Arg) 会导致 IL-36Ra 的错误折叠和不稳定性, 从而造成患者出现红斑和鳞屑等

银屑病皮疹<sup>[86]</sup>。这些都说明 IL-36 的异常表达会导致银屑病的病发。进一步研究发现, Imiquimod 可以诱导 CD11c<sup>+</sup> 树突状细胞分泌 IL-36, IL-36 作用于角质形成细胞使其以自分泌的形式诱导角质形成细胞分泌更多的 IL-36; 并且 IL-36 也能诱导角质形成细胞分泌 TNF、IL-6、抗菌肽以及 CCL20、CXCL1 等趋化因子, 进而招募嗜中性粒细胞和  $\gamma\delta$ T 细胞到真皮层, 分泌 IL-17 及 IL-22 作用于角质形成细胞使其过度增生<sup>[87-89]</sup>。2014 年, Aiba 课题组进一步发现 LL-37 可以直接诱导角质形成细胞表达 IL-36 $\gamma$  及 IL-36R。LL-37 通过 IL-36 $\gamma$ /IL-36Rx 信号通路诱导 IL-8、CXCL1、CXCL10 和 CCL20 的表达, 从而募集嗜中性粒细胞、树突状细胞和 T 细胞, 因此, LL-37 可能在银屑病病发中起重要作用<sup>[90]</sup>。此外, 由角质形成细胞分泌的 IL-1 家族新成员白介素 33 (IL-33) 也被发现在银屑病皮损处异常高表达。IL-33 通过其 ST2 受体激活肥大细胞释放炎症因子 IL-6、MCP-1, 招募 Th2 细胞到炎症损伤部位<sup>[91-93]</sup>。因此, 角质形成细胞和树突状细胞、T 细胞之间的 crosstalk 可能决定了银屑病的发生发展 (图 2), 并且这种 crosstalk 需要细胞-细胞间的直接接触诱发炎症因子和趋化因子的大量释放<sup>[94]</sup>。

#### 4 结论及展望

综上所述, 银屑病发生是一个复杂的调控过程。角质形成细胞和 T 细胞及其他免疫细胞的 crosstalk 在银屑病发生、发展中对于角质形成细胞的增殖和皮肤局部炎症发生至关重要 (图 2)。然而, 目前仍有许多的疑问未得到解答: 到底是谁起始了银屑病的发生, 是角质形成细胞、树突状细胞还是 T 细胞; 遗传因素会不会介导或如何介导角质形成细胞与 T 细胞的 crosstalk; 角质形成细胞如何作用于 T 细胞使其向病理状态转化。只有真正弄清银屑病病发的调节机制, 才能做到对症下药。而目前几乎所有的生物制剂都是针对 T 细胞分泌的细胞因子, 而没有针对 KC 分泌的细胞因子或抗菌肽来治疗银屑病。如果 KC 与 T 细胞的 crosstalk 起始了银屑病, 那么只针对 T 细胞分泌的细胞因子进行治疗必然达不到很好的治疗效果, 可能会在患者停药后造成银屑病的复发。然而, 是否联合 T 细胞与 KC 所分泌的因子共同用药就能达到根治银屑病的目的仍不得而知。因此, 仍需进一步探索银屑病的致病机理, 以期对银屑病的治疗提供有效的方法和途径。

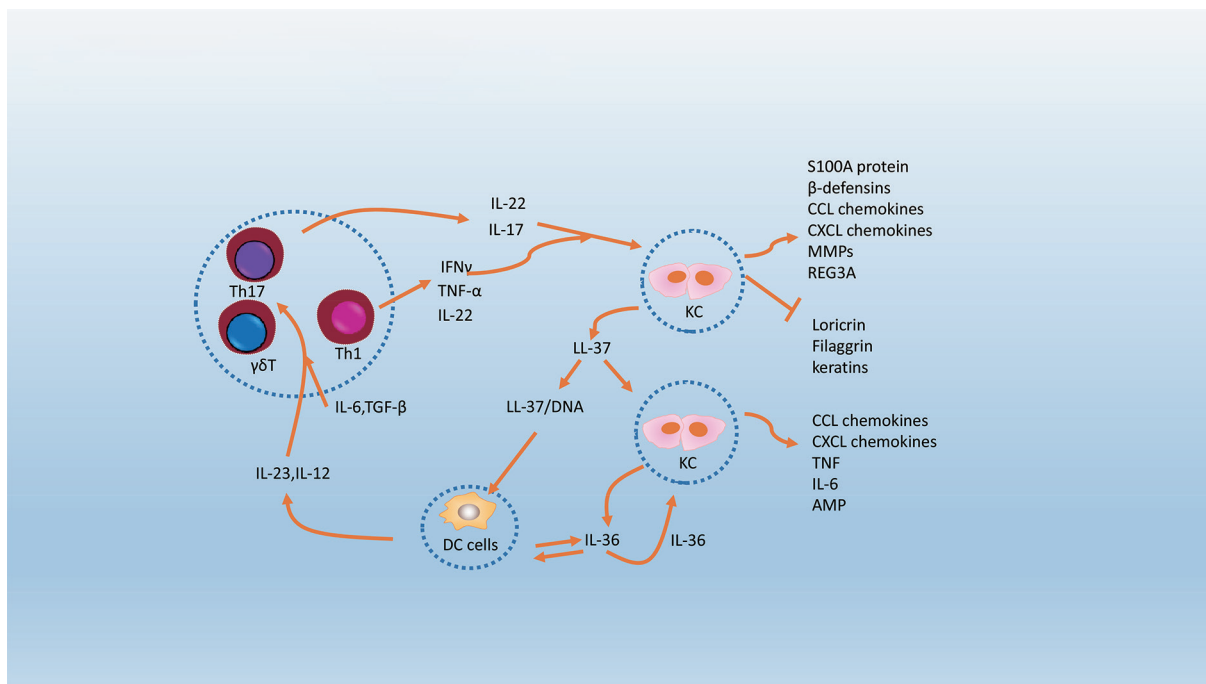


图2 银屑病中T细胞与角质形成细胞(KC)的crosstalk

### [参 考 文 献]

- [1] Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*, 2013, 133: 377-85
- [2] Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol*, 2005, 141: 1537-41
- [3] Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 60: 218-24
- [4] Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *New Eng J Med*, 2009, 361: 496-509
- [5] Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014, 28: 333-7
- [6] Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *New Engl J Med*, 2005, 352: 1899-912
- [7] Weinstein GD, Frost P. Abnormal cell proliferation in psoriasis. *J Invest Dermatol*, 1968, 50: 254-9
- [8] Voorhees JJ. Regulation of epidermal proliferation and differentiation in psoriasis. *J Dermatol*, 1978, 5: 241-55
- [9] Sabat R, Sterry W, Philipp S, et al. Three decades of psoriasis research: where has it led us? *Clin Dermatol*, 2007, 25: 504-9
- [10] Bowden PE, Wood EJ, Cunliffe WJ. Comparison of prekeratin and keratin polypeptides in normal and psoriatic human epidermis. *Biochim Biophys Acta*, 1983, 743: 172-9
- [11] Bernerd F, Magnaldo T, Darmon M. Delayed onset of epidermal differentiation in psoriasis. *J Invest Dermatol*, 1992, 98: 902-10
- [12] McKay IA, Leigh IM. Altered keratinocyte growth and differentiation in psoriasis. *Clin Dermatol*, 1995, 13: 105-14
- [13] Ota T, Takekoshi S, Takagi T, et al. Notch signaling may be involved in the abnormal differentiation of epidermal keratinocytes in psoriasis. *Acta Histochem Cytochem*, 2014, 47(4): 175-83
- [14] Allen M, Ishida-Yamamoto A, McGrath J, et al. Corneodesmosin expression in psoriasis vulgaris differs from normal skin and other inflammatory skin disorders. *Lab Invest*, 2001, 81: 969-76
- [15] Menon GK, Elias PM. Ultrastructural localization of calcium in psoriatic and normal human epidermis. *Arch Dermatol*, 1991, 127: 57-63
- [16] Hosomi J, Hosoi J, Abe E, et al. Regulation of terminal differentiation of cultured mouse epidermal cells by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Endocrinology*, 1983, 113: 1950-7
- [17] Staberg B, Oxholm A, Klemp P, et al. Abnormal vitamin D metabolism in patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol*, 1987, 67: 65-8
- [18] Milde P, Hauser U, Simon T, et al. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in normal and psoriatic skin. *J Invest Dermatol*, 1991, 97: 230-9
- [19] Flaxman BA, Harper RA. *In vitro* analysis of the control of keratinocyte proliferation in human epidermis by physiologic and pharmacologic agents. *J Invest Dermatol*, 1975, 65: 52-9
- [20] Delecluse C, Fukuyama K, Epstein WL. Dibutyl cyclic

- AMP-induced differentiation of epidermal cells in tissue culture. *J Invest Dermatol*, 1976, 66: 8-13
- [21] Shaulian E, Karin M. AP-1 in cell proliferation and survival. *Oncogene*, 2001, 20: 2390-400
- [22] Zenz R, Eferl R, Kenner L, et al. Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature*, 2005, 437: 369-75
- [23] Samorodnyi VZ. Treatment of psoriasis by intravenous injection of hydrated calcium cations. *Vestnik Dermatol Venerol*, 1971, 45: 63-5
- [24] Staberg B, Roed-Petersen J, Menne T. Efficacy of topical treatment in psoriasis with MC903, a new vitamin D analogue. *Acta Derm Venereol*, 1989, 69: 147-50
- [25] Kaidbey KH, Petrozzi JW, Kligman AM. Treatment of psoriasis with topically applied tretinoin and steroid ointment. *Arch Dermatol*, 1975, 111: 1001-3
- [26] Macdonald A, Fry L. Retinoic acid in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*, 1972, 86: 524-7
- [27] Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *New Eng J Med*, 1979, 301: 555
- [28] Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *New Eng J Med*, 1991, 324: 277-84
- [29] Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA*, 1986, 256: 3110-6
- [30] 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
- [31] Weinstein GD, Jeffes E, McCullough JL. Cytotoxic and immunologic effects of methotrexate in psoriasis. *J Invest Dermatol*, 1990, 95: 49S-52S
- [32] Primka EJ 3rd, Camisa C. Psoriasis and bullous pemphigoid treated with azathioprine. *J Am Acad Dermatol*, 1998, 39: 121-3
- [33] Grundmann-Kollmann M, Mooser G, Schraeder P, et al. Treatment of chronic plaque-stage psoriasis and psoriatic arthritis with mycophenolate mofetil. *J Invest Dermatol*, 2000, 42: 835-7
- [34] Garber K. Psoriasis: from bed to bench and back. *Nat Biotechnol*, 2011, 29: 563-6
- [35] Schlaak JF, Buslau M, Jochum W, et al. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J Invest Dermatol*, 1994, 102: 145-9
- [36] Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, et al. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol*, 1993, 101: 701-5
- [37] Yawalkar N, Karlen S, Hunger R, et al. Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J Invest Dermatol*, 1998, 111: 1053-7
- [38] Trinchieri G. Interleukin-12 and its role in the generation of TH1 cells. *Immunol Today*, 1993, 14: 335-8
- [39] Benson JM, Sachs CW, Treacy G, et al. Therapeutic targeting of the IL-12/23 pathways: generation and characterization of ustekinumab. *Nat Biotechnol*, 2011, 29: 615-24
- [40] 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
- [41] 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
- [42] Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*, 2003, 421: 744-8
- [43] Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med*, 2005, 201: 233-40
- [44] McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol*, 2006, 27: 17-23
- [45] Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol*, 2008, 128: 1207-11
- [46] Lynde CW, Poulin Y, Vender R, et al. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71: 141-50
- [47] Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- $\alpha$  levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy. *Br J Dermatol*, 2010, 163: 1282-90
- [48] Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, et al. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol*, 2009, 160: 319-24
- [49] Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, et al. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol*, 2010, 130: 1373-83
- [50] Res PC, Piskin G, de Boer OJ, et al. Overrepresentation of IL-17A and IL-22 producing CD8 T cells in lesional skin suggests their involvement in the pathogenesis of psoriasis. *PLoS One*, 2010, 5: e14108
- [51] Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol*, 2011, 187: 490-500
- [52] Cai Y, Shen X, Ding C, et al. Pivotal role of dermal IL-17-producing gammadelta T cells in skin inflammation. *Immunity*, 2011, 35: 596-610
- [53] Pantelyushin S, Haak S, Ingold B, et al. Rorgammat+ innate lymphocytes and gammadelta T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice. *J Clin Invest*, 2012, 122: 2252-6
- [54] Papp KA, Leonardi C, Menter A, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *New Eng J Med*, 2012, 366: 1181-9
- [55] Reich K. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in psoriasis. *New Eng J Med*, 2012, 367: 274-5
- [56] Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab



- in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *New Eng J Med*, 2014, 371: 326-38
- [57] Sutton CE, Lalor SJ, Sweeney CM, et al. Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gammadelta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity. *Immunity*, 2009, 31: 331-41
- [58] Fitch E, Harper E, Skorcheva I, et al. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep*, 2007, 9: 461-7
- [59] Nair RP, Duffin KC, Helms C, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- $\kappa$ B pathways. *Nat Genet*, 2009, 41: 199-204
- [60] Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, et al. Interleukin-12 p40 gene (IL12B) 3'-untranslated region polymorphism is associated with susceptibility to atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci*, 2002, 30: 161-6
- [61] Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, et al. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med*, 2006, 203: 2577-87
- [62] van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol*, 2009, 182: 5836-45
- [63] Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*, 2008, 371: 1665-74
- [64] Yang XO, Nurieva R, Martinez GJ, et al. Molecular antagonism and plasticity of regulatory and inflammatory T cell programs. *Immunity*, 2008, 29: 44-56
- [65] Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suarez-Farinas M, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF- $\alpha$  in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol*, 2011, 131: 677-87
- [66] Nonaka M, Ogiwara N, Fukumoto A, et al. Synergistic induction of macrophage inflammatory protein-3 $\alpha$ /CCL20 production by interleukin-17A and tumor necrosis factor- $\alpha$ ; in nasal polyp fibroblasts. *World Allergy Organ J*, 2009, 2: 218-23
- [67] Harper EG, Guo C, Rizzo H, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes *in vitro* and *in vivo*: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol*, 2009, 129: 2175-83
- [68] Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol*, 2008, 159: 1092-102
- [69] 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
- [70] Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med*, 2006, 203: 2271-9
- [71] Zheng Y, Niyonsaba F, Ushio H, et al. Microbicidal protein psoriasin is a multifunctional modulator of neutrophil activation. *Immunology*, 2008, 124: 357-67
- [72] Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*, 2007, 449: 564-9
- [73] Hattori F, Kiatsurayanon C, Okumura K, et al. The antimicrobial protein S100A7/psoriasin enhances the expression of keratinocyte differentiation markers and strengthens the skin's tight junction barrier. *Br J Dermatol*, 2014, 171: 742-53
- [74] Lai Y, Li D, Li C, et al. The antimicrobial protein REG3A regulates keratinocyte proliferation and differentiation after skin injury. *Immunity*, 2012, 37: 74-84
- [75] Wolk K, Witte E, Witte K, et al. Biology of interleukin-22. *Semin Immunopathol*, 2010, 32: 17-31
- [76] Wolk K, Witte E, Wallace E, 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
- [77] Li CK, Pender SL, Pickard KM, et al. Impaired immunity to intestinal bacterial infection in stromelysin-1 (matrix metalloproteinase-3)-deficient mice. *J Immunol*, 2004, 173: 5171-9
- [78] Wolk K, Kunz S, Witte E, et al. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity*, 2004, 21: 241-54
- [79] Zheng Y, Niyonsaba F, Ushio H, et al. Cathelicidin LL-37 induces the generation of reactive oxygen species and release of human  $\alpha$  defensins from neutrophils. *Br J Dermatol*, 2007, 157: 1124-31
- [80] Albanesi C, Scarponi C, 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: 81-7
- [81] Nedoszytko B, Sokolowska-Wojdylo M, Ruckemann-Dziurdzinska K, et al. Chemokines and cytokines network in the pathogenesis of the inflammatory skin diseases: atopic dermatitis, psoriasis and skin mastocytosis. *Postepy Dermatol Alergol*, 2014, 31: 84-91
- [82] Sano K, Chan KS, Carbajal S, et al. Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nat Med*, 2005, 11: 43-9
- [83] Diani M, Altomare G, Reali E. T cell responses in psoriasis and psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev*, 2014, 14: 286-92
- [84] Nickoloff BJ. Cracking the cytokine code in psoriasis. *Nat Med*, 2007, 13: 242-4
- [85] Blumberg H, Dinh H, Trueblood ES, et al. Opposing activities of two novel members of the IL-1 ligand family regulate skin inflammation. *J Exp Med*, 2007, 204: 2603-14
- [86] Farooq M, Nakai H, Fujimoto A, et al. Mutation analysis of the *IL36RN* gene in 14 Japanese patients with generalized pustular psoriasis. *Human Mut*, 2013, 34: 176-83
- [87] Tortola L, Rosenwald E, Abel B, et al. Psoriasiform dermatitis is driven by IL-36-mediated DC-keratinocyte

- crosstalk. *J Clin Invest*, 2012, 122: 3965-76
- [88] Lowes MA, Russell CB, Martin DA, et al. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol*, 2013, 34: 174-81
- [89] Towne JE, Sims JE. IL-36 in psoriasis. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, 12: 486-90
- [90] Li N, Yamasaki K, Saito R, et al. Alarmin function of cathelicidin antimicrobial peptide LL37 through IL-36gamma induction in human epidermal keratinocytes. *J Immunol*, 2014, 193: 5140-8
- [91] Balato A, Lembo S, Mattii M, et al. IL-33 is secreted by psoriatic keratinocytes and induces pro-inflammatory cytokines via keratinocyte and mast cell activation. *Exp Dermatol*, 2012, 21: 892-4
- [92] Theoharides TC, Zhang B, Kempuraj D, et al. IL-33 augments substance P-induced VEGF secretion from human mast cells and is increased in psoriatic skin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 4448-53
- [93] Komai-Koma M, Xu D, Li Y, et al. IL-33 is a chemoattractant for human Th2 cells. *Eur J Immunol*, 2007, 37: 2779-86
- [94] Martin G, Guerard S, Fortin MM, et al. Pathological crosstalk *in vitro* between T lymphocytes and lesional keratinocytes in psoriasis: necessity of direct cell-to-cell contact. *Lab Invest*, 2012, 92: 1058-70