

DOI: 10.13376/j.cbls/2016035

文章编号: 1004-0374(2016)02-0268-07



王宏林, 上海交通大学医学院上海市免疫学研究所研究员、博士生导师、皮肤免疫学课题组组长。长期以来一直致力于皮肤免疫性疾病、皮肤干细胞生物学的研究, 在银屑病的免疫病理、免疫调节、免疫遗传和新药研发等领域取得了一系列创新性的研究成果, 为自身免疫性疾病的发病机制与干预性治疗提供了新的理论与实践基础。相关论文发表在 *Nat Med*、*Nat Commun*、*Immunity*、*J Clin Invest*、*Blood*、*EMBO J*、*Stem Cells*、*J Immunol* 等国际学术期刊上。获得国家自然科学基金重点(3133026)和国家重点基础研究计划(2014CB541905)等项目资助。

皮肤免疫系统功能性研究进展

楼方舟, 王宏林*

(上海交通大学医学院上海市免疫学研究所, 上海 200025)

摘要: 皮肤作为人体最大的器官, 也是人体免疫屏障的第一道防线。近期研究表明, 皮肤并不是一个被动的免疫器官, 它具有主动的免疫防御、免疫监视及免疫自稳功能, 为皮肤免疫系统。皮肤共生微生物数量以万亿计, 皮肤中 T 淋巴细胞数量是人体循环 T 细胞总量的 2 倍, 皮肤相关疾病有 1 000 种以上, 而皮肤中细胞成分与体液成分的互作机制十分复杂。现针对皮肤免疫系统功能进行研究成果的概述与待解问题的展望。

关键词: 皮肤免疫系统; 皮肤免疫功能; 角质形成细胞; T_{RM} 细胞

中图分类号: R334.5; R392 **文献标志码:** A

Functional research progression in skin immune system

LOU Fang-Zhou, WANG Hong-Lin*

(Shanghai Institute of Immunology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract: Skin is not only the largest organ of human body, and also the first line of immune barrier against eternal environment. Recent studies have identified that skin is far more than a passive immune organ, as it owns the capacity of immune defense, immune surveillance and immune homeostasis, which leads to a more comprehensive concept: skin immune system. The number of skin flora is more than 1 trillion and T cells residing in normal skin are twice the number of circulating T cells. Furthermore, there are more than 1000 kinds of skin related diseases, while the crosstalk between skin cellular and humoral constituents is extremely complex. This review summarizes the current research progression in the function of skin immune system, and provides outlooks for enigmas remaining to be resolved in this field.

Key words: skin immune system; skin immune function; keratinocytes; T_{RM} cells

收稿日期: 2015-02-05

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31570922)

*通信作者: E-mail: honglin.wang@sjtu.edu.cn

人体皮肤的结构可分为3部分: 表皮、真皮与皮下结缔组织, 这3部分各包含其特异的结构组成细胞和免疫细胞。实际上, 不论是表皮中的角质形成细胞(keratinocytes, KCs), 还是真皮中的成纤维细胞, 它们除开支撑皮肤解剖结构的功能外, 最重要的功能就是将外源及内源性的危险信息向传统意义上的免疫细胞进行传递, 通过各种形式的细胞互作来维持皮肤作为机体第一道防御屏障的根本职能。而皮肤又是一个如此庞大而暴露的器官, 这就使得免疫细胞在行使功能时面临了巨大挑战: 皮肤免疫功能相对薄弱可导致不愈的伤口、难以控制的感染与恶性肿瘤; 而皮肤免疫反应过度又可引起过敏性疾病、慢性炎症及自身免疫性疾病。当皮肤免疫系统无法维持自身平衡时, 这一挑战就成为皮肤免疫学研究者所面临的共同难题。本文将着眼于皮肤免疫系统中各细胞的功能, 对近年来的探索与研究进行综述。

1 朗格汉斯细胞

朗格汉斯细胞(Langerhans cells, LCs)是树突状细胞(dendritic cells, DCs)的特殊亚群, 它们存在于哺乳动物具有复层鳞状上皮结构的黏膜层中, 在皮肤中定位于表皮^[1]。传统观点认为, LCs可以直接吞噬表皮中的病原体与变应原, 并作为抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)迁移到引流淋巴结中, 提呈抗原并活化T淋巴细胞, 从而启动适应性免疫应答。例如, 对于小鼠皮肤白假丝酵母菌(*Candida albicans*)感染模型的研究直接证明, LCs可以始动CD4⁺ naive T(Th0)细胞向Th17细胞分化^[2]。然而, LCs并不仅仅在固有免疫阶段起作用, 如Bennett等^[3]发现在皮肤移植抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)模型当中, LCs对于始动引流淋巴结中CD8⁺T细胞的活化和效应性T细胞向表皮部位的迁移并没有直接作用, 但LCs可以促进表皮中的CD8⁺T细胞分泌干扰素(interferon, IFN)- γ 等关键效应分子, 又如LCs可诱导B细胞分泌IgG^[4]。近10年来, 人们对LCs功能的认识变得越发全面, 许多团队的研究成果证实LCs可起免疫调节作用。2005年, Kaplan等^[5]通过构建表皮LCs缺失的小鼠模型观察到, 原本被认为由LCs介导的接触性皮炎没有减轻反而加重。这种现象的机制可由LCs介导效应性T细胞无能或凋亡^[6-7]与促进调节性T细胞(Treg)的活化和增殖^[8-10]来加以解释。如此说来, LCs对于表皮免疫稳态的维持不可

或缺。此外, Modi等^[11]报道, 在化学物质引发的皮肤癌症中, LCs扮演了促瘤形成的角色, 其机制为: LCs将外源的7,12-二甲基苯并[α]蒽(DMBA)代谢为致癌物DMBA-trans-3,4-diol, 再把代谢产物传递给与之相接触的KCs, 从而导致了鳞状细胞癌的发生。这一发现提示了一种新颖的细胞互作方式及皮肤肿瘤发病机制。

2 角质形成细胞

人体表皮中90%以上的细胞成分是KCs。微观来看, 这些KCs又分为5层, 由浅至深依次为角质层、透明层(仅见于掌跖部位)、颗粒层、棘层与基底层。KCs不仅支撑起了表皮的结构, 还表达多种模式识别受体(如Toll样受体、NOD样受体、RIG样受体)及MHC II类分子(如HLA-DR), 这使它们能够作为内外危险信号的接收者, 起到类似专职APC的作用向T淋巴细胞传递讯息。人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)就是通过阻断KCs模式识别受体下游信号的传递来破坏其固有免疫应答反应^[12]。KCs能分泌抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs), 如 β -防御素、杀微生物肽(cathelicidins)、趋化因子(如CXCL9、CXCL10、CXCL11、CCL20)及促炎因子(如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素(interleukin, IL)-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10、IL-18、IL-33, 同时, 还表达许多促炎因子受体, 这使它们能够积极而广泛地参与到皮肤免疫应答当中。值得一提的是, KCs可通过活化胞内炎症小体(inflammasome)来介导炎症因子的分泌^[13]。TNF及其下游的关键通路NF- κ B在KCs行使免疫学功能过程中起极大作用, 但Kumari等^[14]发现, 在NF- κ B缺陷小鼠模型中, TNF依然可以通过促IL-24分泌来引起皮肤炎症反应, 并且这一通路在正常状况下被NF- κ B所抑制。TNF下游也有致KCs凋亡的信号通路。一项针对凋亡通路中FADD-Caspase-8复合体的研究表明, FADD异常会引起KCs程序性坏死, 从而导致皮肤慢性炎症^[15]。cFLIP可以在此凋亡通路中起保护KCs的作用, 应用ER-Cre在成年小鼠KCs中敲除cFLIP可以诱发严重的皮肤炎症疾病^[16]。Leibold等^[17]发现, KCs特异性敲除模式识别受体RAGE基因会引起KCs活化失灵, 从而导致皮肤急性炎症反应被破坏, 这一现象与KCs分泌的TNF减少关系密切。微小RNA(microRNAs)的转录后调控是影响KCs功能的重要内在因素: miR-31通过靶向

STK40 促进 KCs 分泌炎症因子与趋化因子^[18]；而在银屑病患者皮损部位皮肤异种移植所建立的小鼠模型中，针对 miR-21 进行的靶向治疗可明显缓解 KCs 的过度增殖和角化不全^[19]。KCs 不仅直接参与免疫反应，它们还与 LCs 趋向表皮的迁移和定位有关。KCs 分泌的 IL-34 作用于 LCs 表面的 CSF-1 受体，从而介导 LCs 在胚胎发育过程中的趋化^[20-21]。而当成年小鼠的表皮处于炎症应激状态时，毛囊部位的一群 KCs 可分泌促 LCs 迁移的趋化因子——CCL2 与 CCL20，另一群 KCs 分泌抑制 LCs 迁移的 CCL8^[22]。作为危险信息接收者、固有免疫应答调节者、表达 MHC II 类分子的非专职 APC 及表皮炎症反应始动者的 KCs，其功能是强大而多面的。然而，KCs 亚群分析、KCs 异常改变的机制及 KCs 同其他细胞的互作模式等，值得更加全方位地研究与探讨。

3 树突状细胞

皮肤 DCs 主要定位于真皮，起 APC 作用，被认为是固有免疫与适应性免疫的桥梁^[23]。DCs 的分群十分复杂且界限模糊，现阶段姑且将真皮 DCs 分为髓系传统 DCs (conventional DCs, cDCs)、浆细胞样 DCs (plasmacytoid DCs, pDCs) 及单核细胞来源的 DCs (monocyte-derived DCs, moDCs)。近期研究将 DCs 的作用范围拓展到适应性免疫应答阶段：DCs 可以分泌细胞因子，使 Th0 细胞向 Th1、Th17 及 iTreg 细胞分化^[24]。Langerin⁻ cDCs 分泌的 IL-23 可促进 Th17 细胞参与的皮肤炎症性疾病的发生发展^[25]。小鼠真皮中存在一群特殊的 CD301b⁺ DCs，它们具有诱导 Th0 细胞向 Th2 细胞分化的能力，这依赖于名为干扰素调节因子 4 (interferon regulatory factor 4, IRF4) 的转录因子^[26-28]。可对胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 刺激产生应答反应的皮肤 CCL17⁺ CD11b^{high} DCs 也能始动 Th0 细胞向 Th2 细胞分化^[29]。pDCs 缺乏髓系标记 CD11c、CD33，高表达 HLA-DR、CD123，活化状态下分泌大量 I 型 -IFN (与抗病毒相关)，在炎症状态下迁移至皮肤和黏膜。pDCs 作为较新的一群 DCs，其功能正被日益揭示。pDCs 不具有很强的抗原提呈和始动适应性免疫应答的能力，但它们可以在体外诱导 Th0 细胞向各种效应性 T 细胞亚群分化，包括归巢于皮肤的 Th22 细胞^[30]。针对小鼠机械创伤模型的研究揭示了 pDCs 在伤口愈合中所起的重要作用。pDCs 作为伤口部位早期炎症

浸润细胞，可识别破损细胞释放的自体核酸并通过自身分泌 I 型 -IFN 和 IL-6 及促进 T 细胞分泌 IL-17A 和 IL-22 来激发炎症反应与促进创面的再上皮化^[31-32]。通过识别自体核酸，pDCs 也参与狼疮样皮肤炎症的发病^[33]。此外，pDCs 具有抗皮肤肿瘤作用，如 Toll 样受体 7/8 的配体咪喹莫特 (imiquimod, IMQ) 可治疗多种皮肤肿瘤，其机制为活化给药部位局部的免疫细胞 (如肥大细胞)，使之高表达某些趋化因子 (如 CCL2、CCL20)，从而介导 pDCs 向皮肤迁移并发挥其免疫防御功能^[34-35]。而 pDCs 迁移至病灶部位后可以转化为肿瘤杀伤效应细胞，通过自身表达 TNF 相关的凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 和颗粒酶 B (granzyme B) 直接杀伤肿瘤细胞，并不依赖于 CD8⁺ 杀伤性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocytes, CTL) 的功能。近期针对 DCs 的研究十分重视其免疫调节功能。Guilliams 等^[36]发现，高表达 CD11b 且具有乙醛脱氢酶 (aldehyde dehydrogenase, ALDH) 活性的 DCs 可将视黄醇代谢为维甲酸，从而促进 Th0 细胞向 Treg 细胞分化。真皮中维生素 D3 诱导的原位 CD141⁺ DCs 能分泌抑炎因子 IL-10，也可促进 Treg 的分化^[37]。Abram 等^[38]从另一角度证实了 DCs 的免疫调节作用：非受体酪氨酸蛋白磷酸酶 6 型 (tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 6, PTPN6) 基因全身性突变可致“虫噬样变 (motheaten)”小鼠模型，而条件性敲除 DCs 的 PTPN 基因则会引起 Toll 样受体信号增强、荨麻疹样皮损及肾小球肾炎。

4 巨噬细胞

真皮中的巨噬细胞 (macrophages, M ϕ) 分为 3 大类：经典的促炎 M1 型 M ϕ 、具免疫调节功能的 M2 型 M ϕ 及伤口愈合相关的 M ϕ ^[39]。小鼠 M ϕ 低表达 CCR2，高表达 CD64 与原癌基因酪氨酸蛋白激酶 MER, MERTK)，其相较 DCs 具有更强大的吞噬功能，在对抗皮肤寄生虫与真菌感染过程中作用突出，但抗原提呈能力远不如 DCs。M1 型 M ϕ 通过不同机制对皮肤炎症反应起促进作用：在自发银屑病样皮损的 CD18 减效突变 (CD18^{hyPo} PL/J) 小鼠模型中，M ϕ 是促炎因子 TNF- α 的重要来源^[40]；一群特殊的 CD163⁺ M ϕ 通过分泌 IL-23 等因子来调控皮肤炎症反应进程^[41-42]；炎症小体持续活化引起 M ϕ 高表达 IL-1 β 和 IL-18^[43]；在金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus*

aureus) 感染模型中, Abtin 等^[44] 利用多光子活体显微镜证实了真皮血管周围 M ϕ 可引导中性粒细胞跨血管内皮迁移至皮肤, 从而促进炎症的发生。M2 型 M ϕ 的免疫调节功能主要通过分泌 IL-10、转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)- β 及血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 来实现^[45-48]。Lucas 等^[49] 通过在伤口愈合的 3 个不同阶段分别剔除 M ϕ 详细阐释了伤口愈合相关 M ϕ 的功能。M ϕ 的分类并不是绝对的: 主要由嗜碱性粒细胞分泌的 IL-4 可以使 M1 型 M ϕ 向 M2 型转变, 介导免疫平衡向抑炎方向倾斜^[50]。

5 T淋巴细胞

早在 1983 年, Streilein^[51] 就提出皮肤相关淋巴组织 (skin-associated lymphoid tissues, SALT) 概念。1986 年, 更为全面的皮肤免疫系统 (skin immune system, SIS) 概念又由 Bos 和 Kapsenberg^[52] 首次确立。经历数 10 年的演进与沉淀, 皮肤中 T 淋巴细胞的特殊地位早已被人们所知晓。皮肤中几乎所有的淋巴细胞都是 T 细胞, CD8⁺ T 细胞逡巡于表皮, 而 CD4⁺ T 细胞主要定位于真皮。正常人体皮肤中, 95% 以上的 T 细胞是皮肤淋巴细胞相关抗原 (cutaneous lymphocyte-associated antigen, CLA) 阳性、CD45RO 阳性的记忆性 T 细胞, 并表达皮肤亲和的趋化因子受体, 如 Islam 等^[53] 发现皮肤中高表达的 CCL8 可以招募 CCR8⁺ Th2 细胞。大部分皮肤中的 T 细胞不表达 CCR7 和 CD62L, 这又表明上述记忆性 T 细胞多为效应性记忆 T 细胞 (effector memory T cells, T_{EM} cells)。98% 以上的 CLA⁺ T 细胞即便在非炎症的生理状态下也一直定居于皮肤, 为驻留皮肤的记忆性 T 细胞 (tissue-resident memory T cells)——T_{RM} 细胞。Clark 等^[54] 报道, 每平方厘米皮肤中有 1×10^6 个 T 细胞, 而整个人体皮肤中则有 2×10^{10} 个 T 细胞, 是血液循环中 T 细胞数量的 2 倍。对皮肤 T_{RM} 细胞的量化验证了早前的一项研究成果: Boyman 等^[55] 将症状缓解期的银屑病患者皮肤移植到无 IFN 受体且重组激活基因 2 (recombination activating gene 2, RAG2) 缺陷, 即丧失了淋巴细胞功能的 AGR129 小鼠, 发现 90% 的移植物出现银屑病样皮损, 这表明皮肤 T_{RM} 细胞足以介导完整的适应性免疫应答过程。此后, 皮肤 T_{RM} 细胞的功能受到了人们的极大重视: 单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 与牛痘病毒 (vaccinia virus, VACV) 的小鼠感染模型均表明, 皮肤 CD8⁺ T_{RM} 细胞的

抗病毒作用强于循环状态下的记忆性 T 细胞 (circulating memory T cells, T_{CM} cells), 且能在无抗原刺激的状态下长期生存^[56-57]; Rosenblum 等^[58] 利用转基因小鼠模型首次证明, 皮肤 T_{RM} 细胞中存在能够保护机体不受自身免疫病损伤的 Treg 细胞; Sanchez Rodriguez 等^[59] 报道, 人体的皮肤调节性 T_{RM} 细胞主要定居于毛囊且在毛发多的皮肤部位更为多见; Zaid 等^[60] 证明, 小鼠表皮中 CD8⁺ T_{RM} 细胞会与树突状表皮 $\gamma\delta$ T 细胞 (dendritic epidermal $\gamma\delta$ T cells, DETCs) 竞争原位的生存信号与空间。针对皮肤 CD4⁺ 效应性 T 细胞亚群的研究也有较长的历史。总的来说, Th1 细胞与自身免疫反应及免疫介导病变有关, 如银屑病; 而 Th2 细胞则与过敏及变态反应性疾病关系紧密, 如哮喘与特应性皮炎; 新近发现的 Th17 细胞在银屑病与特应性皮炎发病中均起作用, 兼能介导皮肤对抗多种细菌、真菌感染的防御反应。Th17 细胞相关基因, 如编码 IL-12p40、IL-12Rb1、STAT-3、IL-17RA 及 IL-17F 等分子的基因突变可致严重的免疫缺陷疾病及细菌、真菌的易感性与感染后易复发性, 患者出现 Job 综合征、慢性黏膜皮肤念珠菌感染等^[61-62]。

6 固有类T淋巴细胞

固有类 T 淋巴细胞主要由自然杀伤 T 细胞 (natural killer T cells, NKT cells) 与 $\gamma\delta$ T 细胞构成。 $\gamma\delta$ T 细胞在皮肤免疫监视、伤口愈合及皮肤炎症反应等方面有重要作用^[63-65]。人体皮肤表皮中的 $\gamma\delta$ T 细胞占 T 细胞数量的 1%~10%, 真皮中的占 2%~9%。而小鼠表皮中独有一种 V γ 5V δ 1⁺ $\gamma\delta$ T 细胞, 即 DETCs, 其数量占小鼠表皮 T 细胞的 90% 以上。 $\gamma\delta$ T 细胞主要通过接收 NKG2D 受体激活信号及分泌 IFN- γ 与 IL-17 来实现其对皮肤肿瘤的免疫监视功能^[63,66]。2009 年, Toulon 等^[67] 报道了人体表皮中 V δ 1⁺ $\gamma\delta$ T 细胞在组织损伤时被激活, 并能分泌胰岛素生长因子 -1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 促进创伤愈合, 而慢性不愈伤口处的 $\gamma\delta$ T 细胞丧失了分泌 IGF-1 的能力。而真皮受损时, 小鼠能够再生毛囊但人体不可以, 可能由于人真皮中缺少大量的 $\gamma\delta$ T 细胞, 无法分泌足够的起促毛囊再生作用的成纤维细胞生长因子 9 (fibroblast growth factor 9, Fgf9)^[68]。多个团队证明在 IMQ 诱导的小鼠类银屑病模型中, $\gamma\delta$ T 细胞是 IL-17 的重要来源, 参与皮肤炎症反应的发生发展^[69-70]。V γ 4⁺ $\gamma\delta$ T 细胞中 Sox13 转录因子基因突变的小鼠模型不易发银屑病

样皮肤炎症^[71]。CD18^{lyp0} PL/J 小鼠模型自发银屑病样皮损的机制也与皮肤原位增多的 $\gamma\delta$ T 细胞有关, 且抗 $\gamma\delta$ TCR 抗体治疗有效^[72]。Laggner 等^[73] 在人活体水平证明, 外周血中 CLA⁺ V γ 9V δ 2⁺ $\gamma\delta$ T 细胞在皮肤受到炎症激发 (perturbed) 的状况下被大量招募到皮肤局部。

7 皮肤共生微生物

胚胎时期的皮肤是无菌的, 但出生后, 微生物会立即定居至皮肤。人体的皮肤共生微生物数量级在 10¹², 种类包括细菌、真菌、病毒与寄生虫等, 传统上人们总是将它们与致病相联系。实际上, 这些微生物与人体细胞的互作对于皮肤免疫系统稳态的维持不可或缺, 应该被看作皮肤免疫系统的重要组成部分。可以说, 共生微生物群在后天教育了皮肤免疫细胞。*S. aureus* 作为常见菌种, 对银屑病与特应性皮炎的发病具有贡献^[74-75]。表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 分泌的磷脂壁酸可抑制 TLR3 介导的皮肤炎症反应^[76], 而其释放的 δ -抗菌毒素 (antimicrobial δ -toxin) 可协同宿主分泌的 AMPs 杀伤 A 型溶血性链球菌^[77]。皮肤共生的 *S. epidermidis* 在机体对抗利什曼原虫 (*Leishmania major*) 的免疫应答中十分重要, 并通过 IL-1 受体信号调节皮肤 T_{RM} 细胞的功能。Naik 等^[78] 报道, 饲养在无菌环境中的小鼠无法对 *L. major* 产生有效的 T 细胞免疫应答, 在小鼠皮肤 (而非肠道) 接种单一的 *S. epidermidis* 菌种即可恢复有效的应答反应。

8 展望

累及皮肤的疾病有 1 000 种以上, 而其中的绝大部分都与免疫功能紊乱或失调有关。发病机理上的研究突破对于临床皮肤疾病的治疗有重要意义。近年来, 许多顽固的自身免疫性皮肤病, 如银屑病、特应性皮炎、白癜风、系统性红斑狼疮等, 在临床治疗中能够被有效控制, 这得益于对皮肤免疫系统的互作网络及各种疾病机制的最新研究成果。但其中的许多关键性问题仍亟待解析, 如皮肤自身免疫性疾病的始动机制, 免疫系统、遗传背景及环境因素之间盘根错节的相互关系, 以及皮肤免疫系统的表观调控机制等。同时, 动物模型与人体皮肤在各方面存在的种种差异也会对基础研究向临床应用的转化产生阻碍。人类对皮肤免疫功能的认识才刚刚开始, 研究工作任重道远。

[参 考 文 献]

- [1] Teunissen MB. Dynamic nature and function of epidermal Langerhans cells *in vivo* and *in vitro*: a review, with emphasis on human Langerhans cells. *Histochem J*, 1992, 24: 697-16
- [2] Igyarto BZ, Haley K, Ortner D, et al. Skin-resident murine dendritic cell subsets promote distinct and opposing antigen-specific T helper cell responses. *Immunity*, 2011, 35: 260-72
- [3] Bennett CL, Fallah-Arani F, Conlan T, et al. Langerhans cells regulate cutaneous injury by licensing CD8 effector cells recruited to the skin. *Blood*, 2011, 117: 7063-9
- [4] Ouchi T, Kubo A, Yokouchi M, et al. Langerhans cell antigen capture through tight junctions confers preemptive immunity in experimental staphylococcal scalded skin syndrome. *J Exp Med*, 2011, 208: 2607-13
- [5] Kaplan DH, Jenison MC, Saeland S, et al. Epidermal langerhans cell-deficient mice develop enhanced contact hypersensitivity. *Immunity*, 2005, 23: 611-20
- [6] Shklovskaya E, O'Sullivan BJ, Ng LG, et al. Langerhans cells are precommitted to immune tolerance induction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 18049-54
- [7] Udey MC. Epidermal Langerhans cells tune skin reactivity to contact allergens. *J Clin Invest*, 2012, 122: 1602-5
- [8] Kautz-Neu K, Noordegraaf M, Dinges S, et al. Langerhans cells are negative regulators of the anti-Leishmania response. *J Exp Med*, 2011, 208: 885-91
- [9] Seneschal J, Clark RA, Gehad A, et al. Human epidermal Langerhans cells maintain immune homeostasis in skin by activating skin resident regulatory T cells. *Immunity*, 2012, 36: 873-84
- [10] Gomez de Agüero M, Vocanson M, Hacini-Rachinel F, et al. Langerhans cells protect from allergic contact dermatitis in mice by tolerizing CD8⁺ T cells and activating Foxp3⁺ regulatory T cells. *J Clin Invest*, 2012, 122: 1700-11
- [11] Modi BG, Neustadter J, Binda E, et al. Langerhans cells facilitate epithelial DNA damage and squamous cell carcinoma. *Science*, 2012, 335: 104-8
- [12] Karim R, Tummers B, Meyers C, et al. Human papillomavirus (HPV) upregulates the cellular deubiquitinase UCHL1 to suppress the keratinocyte's innate immune response. *PLoS Pathog*, 2013, 9: e1003384
- [13] Feldmeyer L, Werner S, French LE, et al. Interleukin-1, inflammasomes and the skin. *Eur J Cell Biol*, 2010, 89: 638-44
- [14] Kumari S, Bonnet MC, Ulvmar MH, et al. Tumor necrosis factor receptor signaling in keratinocytes triggers interleukin-24-dependent psoriasis-like skin inflammation in mice. *Immunity*, 2013, 39: 899-911
- [15] Bonnet MC, Preukschat D, Welz PS, et al. The adaptor protein FADD protects epidermal keratinocytes from necroptosis *in vivo* and prevents skin inflammation. *Immunity*, 2011, 35: 572-82
- [16] Panayotova-Dimitrova D, Feoktistova M, Ploesser M, et al. cFLIP regulates skin homeostasis and protects against TNF-induced keratinocyte apoptosis. *Cell Rep*, 2013, 5:

- 397-408
- [17] Leibold JS, Riehl A, Hettinger J, et al. Keratinocyte-specific deletion of the receptor RAGE modulates the kinetics of skin inflammation *in vivo*. *J Invest Dermatol*, 2013, 133: 2400-6
- [18] Xu N, Meisgen F, Butler LM, et al. MicroRNA-31 is overexpressed in psoriasis and modulates inflammatory cytokine and chemokine production in keratinocytes via targeting serine/threonine kinase 40. *J Immunol*, 2013, 190: 678-88
- [19] Guinea-Viniegra J, Jimenez M, Schonthaler HB, et al. Targeting miR-21 to treat psoriasis. *Sci Transl Med*, 2014, 6: 225re1
- [20] Greter M, Lelios I, Pelczar P, et al. Stroma-derived interleukin-34 controls the development and maintenance of langerhans cells and the maintenance of microglia. *Immunity*, 2012, 37: 1050-60
- [21] Wang Y, Szretter KJ, Vermi W, et al. IL-34 is a tissue-restricted ligand of CSF1R required for the development of Langerhans cells and microglia. *Nat Immunol*, 2012, 13: 753-60
- [22] Nagao K, Kobayashi T, Moro K, et al. Stress-induced production of chemokines by hair follicles regulates the trafficking of dendritic cells in skin. *Nat Immunol*, 2012, 13: 744-52
- [23] McLachlan JB, Catron DM, Moon JJ, et al. Dendritic cell antigen presentation drives simultaneous cytokine production by effector and regulatory T cells in inflamed skin. *Immunity*, 2009, 30: 277-88
- [24] O'Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4⁺ T cells. *Science*, 2010, 327: 1098-102
- [25] Wohn C, Ober-Blobaum JL, Haak S, et al. Langerin (neg) conventional dendritic cells produce IL-23 to drive psoriatic plaque formation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 10723-8
- [26] Flutter B, Nestle FO. What on "irf" is this gene 4? Irf4 transcription-factor-dependent dendritic cells are required for T helper 2 cell responses in murine skin. *Immunity*, 2013, 39: 625-7
- [27] Gao Y, Nish SA, Jiang R, et al. Control of T helper 2 responses by transcription factor IRF4-dependent dendritic cells. *Immunity*, 2013, 39: 722-32
- [28] Kumamoto Y, Linehan M, Weinstein JS, et al. CD301b⁺ dermal dendritic cells drive T helper 2 cell-mediated immunity. *Immunity*, 2013, 39: 733-43
- [29] Kitajima M, Ziegler SF. Cutting edge: identification of the thymic stromal lymphopoietin-responsive dendritic cell subset critical for initiation of type 2 contact hypersensitivity. *J Immunol*, 2013, 191: 4903-7
- [30] Duhon T, Geiger R, Jarrossay D, et al. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol*, 2009, 10: 857-63
- [31] Guiducci C, Gong M, Xu Z, et al. TLR recognition of self nucleic acids hampers glucocorticoid activity in lupus. *Nature*, 2010, 465: 937-41
- [32] Gregorio J, Meller S, Conrad C, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense skin injury and promote wound healing through type I interferons. *J Exp Med*, 2010, 207: 2921-30
- [33] Guiducci C, Tripodo C, Gong M, et al. Autoimmune skin inflammation is dependent on plasmacytoid dendritic cell activation by nucleic acids via TLR7 and TLR9. *J Exp Med*, 2010, 207: 2931-42
- [34] Sisirak V, Vey N, Vanbervliet B, et al. CCR6/CCR10-mediated plasmacytoid dendritic cell recruitment to inflamed epithelia after instruction in lymphoid tissues. *Blood*, 2011, 118: 5130-40
- [35] Drobits B, Holcman M, Amberg N, et al. Imiquimod clears tumors in mice independent of adaptive immunity by converting pDCs into tumor-killing effector cells. *J Clin Invest*, 2012, 122: 575-85
- [36] Guilliams M, Crozat K, Henri S, et al. Skin-draining lymph nodes contain dermis-derived CD103⁻ dendritic cells that constitutively produce retinoic acid and induce Foxp3⁺ regulatory T cells. *Blood*, 2010, 115: 1958-68
- [37] Chu CC, Ali N, Karagiannis P, et al. Resident CD141 (BDCA3)⁺ dendritic cells in human skin produce IL-10 and induce regulatory T cells that suppress skin inflammation. *J Exp Med*, 2012, 209: 935-45
- [38] Abram CL, Roberge GL, Pao LI, et al. Distinct roles for neutrophils and dendritic cells in inflammation and autoimmunity in motheaten mice. *Immunity*, 2013, 38: 489-501
- [39] Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 958-69
- [40] Wang H, Peters T, Kess D, et al. Activated macrophages are essential in a murine model for T cell-mediated chronic psoriasiform skin inflammation. *J Clin Invest*, 2006, 116: 2105-14
- [41] Fuentes-Duculan J, Suarez-Farinas M, Zaba LC, et al. A subpopulation of CD163-positive macrophages is classically activated in psoriasis. *J Invest Dermatol*, 2010, 130: 2412-22
- [42] Sugaya M, Miyagaki T, Ohmatsu H, et al. Association of the numbers of CD163⁺ cells in lesional skin and serum levels of soluble CD163 with disease progression of cutaneous T cell lymphoma. *J Dermatol Sci*, 2012, 68: 45-51
- [43] Meng G, Zhang F, Fuss I, et al. A mutation in the *Nlrp3* gene causing inflammasome hyperactivation potentiates Th17 cell-dominant immune responses. *Immunity*, 2009, 30: 860-74
- [44] Abtin A, Jain R, Mitchell AJ, et al. Perivascular macrophages mediate neutrophil recruitment during bacterial skin infection. *Nat Immunol*, 2014, 15: 45-53
- [45] Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, et al. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol*, 1991, 147: 3815-22
- [46] Assoian RK, Fleurdelys BE, Stevenson HC, et al. Expression and secretion of type β transforming growth factor by activated human macrophages. *Proc Natl Acad*

- Sci USA, 1987, 84: 6020-4
- [47] Kataru RP, Jung K, Jang C, et al. Critical role of CD11b⁺ macrophages and VEGF in inflammatory lymphangiogenesis, antigen clearance, and inflammation resolution. *Blood*, 2009, 113: 5650-9
- [48] Tamoutounour S, Guillemins M, Montanana Sanchis F, et al. Origins and functional specialization of macrophages and of conventional and monocyte-derived dendritic cells in mouse skin. *Immunity*, 2013, 39: 925-38
- [49] Lucas T, Waisman A, Ranjan R, et al. Differential roles of macrophages in diverse phases of skin repair. *J Immunol*, 2010, 184: 3964-77
- [50] Egawa M, Mukai K, Yoshikawa S, et al. Inflammatory monocytes recruited to allergic skin acquire an anti-inflammatory M2 phenotype via basophil-derived interleukin-4. *Immunity*, 2013, 38: 570-80
- [51] Streilein JW. Skin-associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions. *J Invest Dermatol*, 1983, 80: 12s-6s
- [52] Bos JD, Kapsenberg ML. The skin immune system Its cellular constituents and their interactions. *Immunol Today*, 1986, 7: 235-40
- [53] Islam SA, Chang DS, Colvin RA, et al. Mouse CCL8, a CCR8 agonist, promotes atopic dermatitis by recruiting IL-5⁺ T_H2 cells. *Nat Immunol*, 2011, 12: 167-77
- [54] Clark RA, Chong B, Mirchandani N, et al. The vast majority of CLA⁺ T cells are resident in normal skin. *J Immunol*, 2006, 176: 4431-9
- [55] Boyman O, Hefti HP, Conrad C, et al. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor- α . *J Exp Med*, 2004, 199: 731-6
- [56] Gebhardt T, Wakim LM, Eidsmo L, et al. Memory T cells in nonlymphoid tissue that provide enhanced local immunity during infection with herpes simplex virus. *Nat Immunol*, 2009, 10: 524-30
- [57] Jiang X, Clark RA, Liu L, et al. Skin infection generates non-migratory memory CD8⁺ T_{RM} cells providing global skin immunity. *Nature*, 2012, 483: 227-31
- [58] Rosenblum MD, Gratz IK, Paw JS, et al. Response to self antigen imprints regulatory memory in tissues. *Nature*, 2011, 480: 538-42
- [59] Sanchez Rodriguez R, Pauli ML, Neuhaus IM, et al. Memory regulatory T cells reside in human skin. *J Clin Invest*, 2014, 124: 1027-36
- [60] Zaid A, Mackay LK, Rahimpour A, et al. Persistence of skin-resident memory T cells within an epidermal niche. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 5307-12
- [61] de Beaucoudrey L, Puel A, Filipe-Santos O, et al. Mutations in STAT3 and IL12RB1 impair the development of human IL-17-producing T cells. *J Exp Med*, 2008, 205: 1543-50
- [62] Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science*, 2011, 332: 65-8
- [63] Girardi M, Oppenheim DE, Steele CR, et al. Regulation of cutaneous malignancy by $\gamma\delta$ T cells. *Science*, 2001, 294: 605-9
- [64] Jameson J, Ugarte K, Chen N, et al. A role for skin $\gamma\delta$ T cells in wound repair. *Science*, 2002, 296: 747-9
- [65] Girardi M, Lewis J, Glusac E, et al. Resident skin-specific $\gamma\delta$ T cells provide local, nonredundant regulation of cutaneous inflammation. *J Exp Med*, 2002, 195: 855-67
- [66] Silva-Santos B. Promoting angiogenesis within the tumor microenvironment: the secret life of murine lymphoid IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells. *Eur J Immunol*, 2010, 40: 1873-6
- [67] Toulon A, Breton L, Taylor KR, et al. A role for human skin-resident T cells in wound healing. *J Exp Med*, 2009, 206: 743-50
- [68] Gay D, Kwon O, Zhang Z, et al. Fgf9 from dermal $\gamma\delta$ T cells induces hair follicle neogenesis after wounding. *Nat Med*, 2013, 19: 916-23
- [69] Cai Y, Shen X, Ding C, et al. Pivotal role of dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in skin inflammation. *Immunity*, 2011, 35: 596-610
- [70] Pantelyushin S, Haak S, Ingold B, et al. Ror γ t⁺ innate lymphocytes and $\gamma\delta$ T cells initiate psoriasiform plaque formation in mice. *J Clin Invest*, 2012, 122: 2252-6
- [71] Gray EE, Ramirez-Valle F, Xu Y, et al. Deficiency in IL-17-committed V γ 4⁺ $\gamma\delta$ T cells in a spontaneous Sox13-mutant CD45.1⁺ congenic mouse substrain provides protection from dermatitis. *Nat Immunol*, 2013, 14: 584-92
- [72] Gatzka M, Hainzl A, Peters T, et al. Reduction of CD18 promotes expansion of inflammatory $\gamma\delta$ T cells collaborating with CD4⁺ T cells in chronic murine psoriasiform dermatitis. *J Immunol*, 2013, 191: 5477-88
- [73] Laggner U, Di Meglio P, Perera GK, et al. Identification of a novel proinflammatory human skin-homing V γ 9V δ 2 T cell subset with a potential role in psoriasis. *J Immunol*, 2011, 187: 2783-93
- [74] Marples RR, Heaton CL, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in psoriasis. *Arch Dermatol*, 1973, 107: 568-70
- [75] Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 1974, 90: 525-30
- [76] Lai Y, Di Nardo A, Nakatsuji T, et al. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nat Med*, 2009, 15: 1377-82
- [77] Cogen AL, Yamasaki K, Muto J, et al. *Staphylococcus epidermidis* antimicrobial delta-toxin (phenol-soluble modulins) cooperates with host antimicrobial peptides to kill group A Streptococcus. *PLoS One*, 2010, 5: e8557
- [78] Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science*, 2012, 337: 1115-9