

Lidia RAJZER
Anna WOJAS-PELC

Rola cytokin uwalnianych przez keratynocyty w patogenezie łuszczycy

The role of cytokines released by keratinocytes in psoriasis pathogenesis

Katedra i Klinika Dermatologii w Krakowie
Kierownik:
Dr hab. n. med. *Anna Wojas-Pelc*

Dodatkowe słowa kluczowe:

łuszczycza
patogeneza
keratynocyty
cytokiny pro(anty)zapalne

Additional key words:

psoriasis
pathogenesis
keratinocytes
pro(anti)inflammatory cytokines

W pracy przedstawiono epidemiologię, patogenezę łuszczycy z uwzględnieniem wpływu czynników środowiskowych, typy łuszczycy zależne od okresu pojawienia się pierwszych wykwitów łuszczycowych. Zwrócono uwagę na rolę układu immunologicznego w procesie łuszczycowym oraz wykazano wpływ wybranych cytokin produkowanych przez keratynocyty na przebieg łuszczycy. Kluczową komórką w procesie łuszczycowym jest keratynocyt, a nadmierna proliferacja i nieprawidłowe jej dojrzewanie jest podstawowym zjawiskiem w przebiegu choroby. Pobudzony keratynocyt jest źródłem wielu cytokin, które dodatkowo wywierają wpływ na inne sąsiadujące komórki. Przedstawiona została charakterystyka ogólna i rola pro- i przeciwzapalnych cytokin w procesie łuszczycowym. Przedstawiono wyniki badań klinicznych z zastosowaniem metod blokowania działania pewnych cytokin np. $TNF\alpha$ oraz podawania interleukiny 4 (IL-4), IL-10 w terapii łuszczycy.

The paper presents epidemiology, pathogenesis, environmental triggers and types of psoriasis depending on the first psoriatic lesions. The immunological system by cytokines which source are keratinocytes, plays the important role in psoriatic course. The core feature of the disease is increased number of mitotic figures in the basal lamina of the epidermis and accelerated abnormal maturation of keratinocytes. Keratinocyte is the main cell in psoriasis and source of many cytokines. Proinflammatory cytokines and cytokines with inhibitory effect for psoriasis have been described. The authors show results with use of method of blocking cytokines operation (against interleukin $TNF\alpha$) and using of interleukin 4 and interleukin 10 in therapy of psoriasis.

Łuszczycza jest jedną z najczęstszych chorób skóry; częstość jej występowania szacuje się na około 0,6-4,8% dorosłej populacji na świecie [14], w Europie 1-5% [61]. Najczęściej przypadki łuszczycy stwierdza się wśród populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę Północną, rzadziej u Azjatów i w Afryce [8]. W Stanach Zjednoczonych częstość występowania tej choroby szacuje się na 2,2-2,6% [14]. Nie zanotowano istotnych różnic w częstości zachorowań na łuszczycę wśród kobiet i mężczyzn [8].

Łuszczycza jest zaburzeniem, gdzie istotną procesu jest nadmierna liczba podziałów komórkowych w warstwie podstawnej naskórka oraz przyspieszony nieprawidłowy cykl dojrzewania keratynocytów, któremu niezmiennie towarzyszy różnie nasilony naciek zapalny w obrębie skóry właściwej złożony głównie z limfocytów, monocytów oraz granulocytów, które aktywnie penetrują do naskórka przez rozszerzone pory naczyń włosowatych [29,30].

W zależności od wieku wystąpienia pierwszych objawów choroby wyróżnia się dwa typy łuszczycy: typ wczesny i typ późny. Za wczesny początek łuszczycy uznajemy zmiany pojawiające się zwykle u pacjen-

tów pomiędzy 16-22 rokiem życia, choroba ma nieregularny przebieg z tendencją do zajmowania przez proces zapalny dużej powierzchni skóry. W tym typie łuszczycy obserwuje się rodzinne występowanie schorzenia (model dziedziczenia autosomalny – dominujący z ograniczoną penetracją genu) oraz często obecność wybranych antygenów zgodności tkankowej HLA (*human leukocyte antigen*) [27,32,59]. Uważa się, że antygen HLA-Cw6 jest charakterystyczny dla łuszczycy o ciężkim przebiegu występującej u ludzi młodych (do tego typu zalicza się również łuszczycę dziecięcą) [71]. Drugi typ łuszczycy występuje najczęściej w wieku 57-60 lat, przebiega bardziej łagodnie, a wykwity skórne mają zwykle charakter ograniczony do określonych okolic ciała. Nie udało się wykazać w tym typie łuszczycy silnych i ewidentnych związków z czynnikami genetycznymi [27,32,59]. U około 6-39% pacjentów z łuszczycą rozwija się postać stawowa (PsA), która definiowana jest jako zapalenie stawów towarzyszące łuszczycy skórnej z negatywnym wynikiem serologicznym na obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy [13,54]. Badania antygenów zgodności tkankowej HLA wy-

Adres do korespondencji:
Dr n. med. Lidia Rajzer
Katedra i Klinika Dermatologii CM UJ
31-501 Kraków, ul. Kopernika 19
email: pentagram2@wp.pl

kazały, że u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów stwierdza się częściej obecność antygenów HLA-B13, HLA-B17, HLA-B38, HLA-B39, DR-4, DR-7 [81].

Wykazanie obecności pewnych grup antygenów zgodności tkankowej u chorych odgrywa istotną rolę w rozwoju łuszczycy, ale także szereg czynników środowiskowych może inicjować lub modulować przebieg choroby. Najważniejsze z nich to mechaniczne i termiczne uszkodzenia skóry (objaw *Koebnera*), stres psychiczny, zażywanie niektórych leków (β -blokery) oraz przebyte infekcje (wirusowe, grzybicze, bakteryjne). U osób predysponowanych genetycznie opisano wpływ powyższych czynników na pojawienie się pierwszego wysiewu łuszczycy lub zaostrzenie przebiegu schorzenia [26,68].

W licznych doniesieniach naukowych postuluje się wpływ stresu na wyzwolenie lub zaostrzenie łuszczycy zaliczając tę jednostkę chorobową do grupy psychodermatoz [9,36,45,46,55,62,65].

Infekcje bakteryjne paciorkowcami z grupy A β -hemolizujących mogą pełnić rolę superantygenów i pobudzać układ immunologiczny poprzez aktywację limfocytów T, makrofagów, komórek Langerhansa, keratynocytów [46]. Infekcja wirusem HIV-1 może być również mechanizmem spustowym dla łuszczycy i niejednokrotnie jest pierwszą manifestacją kliniczną choroby [49]. W 89-90% badanych zmian łuszczycowych wykazano obecność DNA wirusa brodawczaka (EVHPV 5). Zdaniem autorów wirus ten może być czynnikiem indukującym proliferację keratynocytów. Badania wskazują, że EV HPV (*epidermodysplasia verruciformis human papillomaviruses*) może odgrywać rolę w immunopatogenezie łuszczycy poprzez stymulowanie autoimmunologicznych reakcji komórkowych i humoralnych przewlekłe pobudzając proces chorobowy [37,68].

Jakkolwiek dokładne mechanizmy i kolejność interakcji pomiędzy keratynocytami i komórkami układu immunologicznego w łuszczycy nie są w pełni poznane, to wydaje się, że aktywowane limfocyty T odgrywają pierwszorzędną rolę w patogenezie tego schorzenia. Zwiększoną liczbę aktywowanych limfocytów opisywano w łuszczycowych zmianach skórnych (zarówno w naskórku jak i w skórze właściwej) oraz we krwi pacjentów chorych na łuszczycę [7]. Przechodzenie ze skóry właściwej do naskórka aktywowanych limfocytów T jest ułatwione dzięki zwiększonej ekspresji cząstek adhezyjnych na powierzchni aktywowanego limfocyta T (LFA-1) i komórki endotelialnej (ICAM-1, E-selectin). Komórki śródbłonna oprócz „pozyskiwania leukocytów” pełnią istotną rolę w procesie prezentacji antygeny, produkcji cytokin, tworzeniu nowych naczyń [24].

Aktywacja limfocytów T odbywa się w kilku etapach. Pierwszą komórką uczestniczącą w tym szeregu procesów jest komórka prezentująca antygen (APC), która w skórze i naskórku wiąże niespecyficzny antygen na swojej powierzchni za pomocą MHC (*major histocompatibility complex*) i wędruje do najbliższego węzła chłonnego, gdzie zachodzi interakcja pomiędzy mole-

kulami zlokalizowanymi na powierzchni komórki APC (MHC, LFA3, B7, ICAM-1) i limfocyta T (T-cell receptor, CD2, CD28, LFA-1). Aktywowane limfocyty T proliferują, przechodzą do naczyń krwionośnych poprzez interakcję z komórkami endotelialnymi, a następnie do skóry objętej procesem zapalnym uwalniając liczne grupy cytokin należące głównie do szeregu określonego jako T-helper typ 1 zależne (Th1) [7,17,34,48].

Mianem cytokin określa się limfokiny, monokiny, interleukiny, interferony, czynniki wzrostu i czynniki chemotaktyczne. Są to hormonopodobne peptydy i drobnocząsteczkowe białka pośredniczące we wzajemnym oddziaływaniu różnych komórek, w tym komórek zaangażowanych w procesach odpornościowych i zapalnych. Głównym ich źródłem w ustroju są limfocyty i monocyty. Mogą być także uwalniane przez inne komórki: keratynocyty, fibroblasty, komórki śródbłonna i komórki nowotworowe. Kluczową komórką w procesie łuszczycowym jest keratynocyt, a nadmierna proliferacja i nieprawidłowe dojrzewanie keratynocytów jest podstawowym zjawiskiem w przebiegu choroby. Pobudzony keratynocyt jest źródłem wielu cytokin, które dodatkowo wywierają wpływ na inne sąsiadujące komórki. Cytokiny oddziałują na wszystkie fazy odpowiedzi immunologicznej. Wpływają na różnicowanie, aktywację i proliferację limfocytów B i T, naturalnych komórek cytotoksycznych (NK), monocytów, makrofagów i granulocytów. Różne cytokiny mogą działać na te same procesy biologiczne synergistycznie lub antagonistycznie. Najczęściej mają one działanie plejotropowe i wpływają stymulująco lub hamująco na różne komórki ustroju. Czynniki te wywierają efekt biologiczny poprzez wpływ na komórki docelowe za pośrednictwem specyficznych receptorów [16,76]. W proces łuszczycowy zaangażowanych jest wiele cytokin [78] zarówno tych o działaniu pobudzającym IL-18 [12,56], IL-6 [3], TNF α [66], IL-12 [47]) jak i hamującym IL-4 [38], IL-10 [25]) proces zapalny Th1 zależny.

Interleukina 18 jest plejotropową cytokiną produkowaną przez różne komórki w tym komórki układu immunologicznego i nerwowego takie jak: makrofagi (szczególnie komórki Kupfera wątroby [19], ale też makrofagi mięśnia sercowego [44] i skóry [64]), keratynocyty, komórki dendrytyczne i nabłonkowe, limfocyty Th1 i B, NK, osteoblasty, chondrocyty, astrocyty, komórki rdzenia nadnerczy [64,65,69]. Zasadnicza funkcja interleukiny 18 związana jest z jej właściwościami prozapalnymi [15,44,64,69].

Interleukina ta działa na różne populacje limfocytów T (CD8+, CD4+) i komórki NK: ma pobudzający wpływ na różnicowanie się limfocytów Th0 w kierunku Th1 i wydzielanie cytokin o profilu Th1 [44,69]. Wykazano również, że IL-18 indukuje wydzielanie IL-4 (cytokiny o profilu Th2) przez limfocyty oraz zwiększa produkcję i uwalnianie histaminy przez komórki tuczne [64,77]. Produkcja IL-18 przez komórki układu immunologicznego jest modyfikowana przez ośrodkowy układ nerwowy [69].

Rola interleukiny 18 w procesie łuszczycowym.

Udział interleukiny 18 w procesie łuszczycowym jest nie do końca poznany. Wi-

liu autorów wykazało u chorych na łuszczycę podwyższone stężenie IL-18 w naskórku i tkance kostnej [51,58,63,64,77]. IL-18 uwalniana przez ludzkie keratynocyty może wywierać regulacyjny wpływ na produkcję IFN- γ w przebiegu skórnej odpowiedzi zapalnej, co sugeruje, że może stanowić obiecujący cel terapii immunomodulacyjnej w Th1-zależnych chorobach zapalnych, a zwłaszcza w łuszczycy [40,63]. Uznano, że ekspresja receptora dla IL-18 jest eksperymentalnym markerem komórki odpowiedzi typu Th1; wysoka ekspresja receptora dla IL-18 w zmianach łuszczycowych potwierdza obecność limfocytów Th1 [63]. Inne badania wskazują na występowanie w skórze zmienionej łuszczycowo zarówno cytokin typu Th1, jak i Th2. Dodatkowo wykazano, że IL-18 może być zarówno koinduktorem uwalniania cytokin typu Th1 i Th2 [39,84]. Tanaka i wsp. [72] wykazali pobudzający wpływ histaminy na indukcję wydzielania IL-18. Histamina jest ważnym związkiem powstającym wskutek aktywacji i degranulacji mastocytów m.in. pod wpływem hormonu kortykotropowego (CRH), ale też neuropeptydów takich jak substancja P i NT (neurotensin) uwalnianych pod wpływem stresu z włókien peptyderygicznych [67]. Wyniki badań eksperymentalnych polegających na zniszczeniu unerwienia czuciowego stawów (w tym włókien peptyderygicznych) dostarczyły dowodów na rolę neuropeptydów w różnych chorobach zapalnych. Zabieg ten redukował zapalenie stawów zarówno o etiologii wirusowej jak i autoimmunizacyjnej. Pokazuje to, że uwalnianie neuroprzebieżników w narządach niefalicyjnych np. w stawach, jest dodatkową drogą, obok unerwienia narządów limfatycznych, którą układ nerwowy wpływa na układ odpornościowy [16]. Znajomość powyższych mechanizmów może mieć ogromne znaczenie w leczeniu takich neuro-immuno-zapalnych chorób jak atopowe zapalenie skóry, prurigo i łuszczycy, w których stres indukuje albo zaostrza chorobę, a aktywacja mastocytów jest ważnym początkowym etapem stanowiąc o przepuszczalności naczyń włosowatych dla komórek nacieku zapalnego [67]. Liczne prace wskazują na znaczącą rolę IL-18 w skórnych procesach łuszczycowych, coraz częściej pojawiają się doniesienia na temat zwiększonego stężenia IL-18 w surowicy krwi w przebiegu łuszczycy [11,12,15,50,56].

Czynnik martwicy nowotworów α (TNF α) jest wytwarzany głównie przez aktywowane makrofagi, ale także przez limfocyty T, aktywowane monocyty, neutrofile, komórki NK, mastocyty, keratynocyty, komórki endotelialne oraz aktywowane komórki dendrytyczne, kardiomiocyty [3,6,50,83]. TNF α wykazuje zarówno właściwości immunomodulacyjne, prozapalne jak i przeciwnowotworowe [2,6,15,60]. Efekty biologiczne działania TNF α zależne są od jego stężenia – w niskich stężeniach działa jako parakrynowy czy autokrynowy regulator funkcji leukocytów i endotelium, powodując wzmocnienie adhezji neutrofilów, a następnie monocytów i limfocytów do śródbłonna, przez co przyczynia się do powstania nacieku zapalnego [6,70]. TNF α indukuje aktywację prozapal-

nego czynnika jądrowego kappa-B (NF- κ B), biorącego udział w regulacji ponad 200 genów głównie związanych z odpowiedzią zapalną (w tym genów kodujących molekuly adhezyjne ICAM-1 i VCAM-1). TNF α stymuluje migrację komórek *Langerhansa* do węzłów chłonnych i indukuje ich różnicowanie w CD83+ komórki dendrytyczne, które są ważnym źródłem tej cytokiny [50].

W warunkach silnej stymulacji, duże ilości TNF α wydzielane są do krążenia warunkując systemowe (endokrynne) działania tej cytokiny [2, 15, 53, 66]. TNF α wraz z IL-6 w ogólnoustrojowym zapaleniu wpływa niekorzystnie na funkcje śródbłonna poprzez zwiększenie przepuszczalności naczyń, redukcję biodostępności tlenu azotu (NO), wpływ na system NF κ B/ I κ B, aktywację układu krzepnięcia [31, 70]. Leczenie preparatami anti-TNF α poprawia funkcję śródbłonna w ogólnoustrojowym zapaleniu naczyń z wysokim poziomem TNF α w surowicy [5].

Rola interleukiny TNF α w procesie łuszczycowym

TNF α jest kluczową cytokiną biorącą udział w zapoczątkowaniu tworzenia się zmian łuszczycowych. In vitro i in vivo nie stwierdza się ekspresji tej cytokiny w zdrowej skórze, natomiast jest ona obecna w zmianach łuszczycowych, szczególnie w warstwie ziarnistej

i wokół mikroropni (produkowana jest głównie przez komórki dendrytyczne skóry i keratynocyty). Istnieje pogląd, że TNF α wytwarzany przez dendryty (makrofagi) skórne ma szczególne znaczenie w łuszczycy, ze względu na ich lokalizację pomiędzy keratynocytami warstwy podstawnej a komórkami śródbłonna [3]. Stwierdzono zwiększoną ekspresję tej cytokiny w skórze [43] jak i wysokie jej stężenia w surowicy zwłaszcza u chorych z ciężkimi postaciami łuszczycy [2, 41, 50], w tym w łuszczycy stawowej (dodatkowo wysoki poziom TNF α w płynie stawowym) [85].

Wykazano korelację pomiędzy obniżaniem się ekspresji TNF α w naskórku a kliniczną poprawą łuszczycy [43]. Dowodem na znaczącą rolę TNF α w patomechanizmie zmian łuszczycowych jest wykazanie dobrych efektów leczenia choroby przy użyciu biologicznych antagonistów TNF α [41, 53, 66].

Interleukina 6 jest wytwarzana przede wszystkim przez monocyty (główne źródło krążącej IL-6), makrofagi, aktywowane limfocyty Th2, fibroblasty, komórki śródbłonna, komórki mięśni gładkich naczyń, limfocyty B, keratynocyty, chondrocyty [16, 43]. Interleukina 6 jest cytokiną prozapalną [22, 60], aktywnie uczestniczy w lokalnych [22, 60] i ogólnoustrojowych procesach zapalnych [22, 28].

IL-6 stymuluje ekspresję tkankowego aktywatora plazminogenu, enzymu degradowującego macierz międzykomórkową, zwiększa agregację płytek krwi i proliferację mięśniówki gładkiej naczyń oraz jest odpowiedzialna za produkcję CRP i fibrynogenu w wątrobie. IL-6 reguluje ekspresję molekulek adhezyjnych i innych czynników m.in. TNF α , który jest ważną interleukiną w reakcji zapalnej [22]. Część efektów biologicznego działania IL-6 jest podobna do wywo-

ływanych przez TNF α [4, 21, 73]. Obie cytokiny indukują dysfunkcję śródbłonna w ogólnoustrojowym zapaleniu [5].

Rola interleukiny 6 w procesie łuszczycowym

Wiele danych sugeruje znaczącą rolę IL-6 w patogenezie zmian zapalnych w łuszczycy. Wykazano, że u chorych na łuszczycę komórki jednojądrowe krwi obwodowej wytwarzają znamienne więcej tej cytokiny niż u ludzi zdrowych [3]. Wysokie stężenie interleukiny 6 stwierdzono również w keratynocytach skóry zmienionej łuszczycowo [3, 31, 60]. W 1989 roku Grossman i wsp. [18] stwierdzili, że interleukina ta wywiera wpływ na procesy zapalne i proliferację keratynocytów w łuszczycy. Podziały keratynocytów mogą być indukowane poprzez pobudzenie receptora dla czynnika wzrostu naskórka EGF (*Epidermal Growth Factor*) przez IL-6 [52] albo poprzez mitogenne działanie insulinowego czynnika wzrostu IGF (*Insulin-like Growth Factor*), którego stężenie jest znacznie wyższe w zmianach łuszczycowych. Wykazano, że IGF poprzez aktywację czynnika transkrypcyjnego NF κ B może pobudzać ekspresję mRNA dla IL-6 w łuszczycy [31]. Pomimo, że u chorych na łuszczycę zwykłą [43] i stawową [10] wykazano znamienne statystycznie wyższe stężenie

IL-6 w surowicy, nie stwierdzono zależności pomiędzy parametrami klinicznymi choroby (np. rozległość zmian łuszczycowych w obrębie skóry, liczba zajętych stawów) [10, 43]. Leczenie przeciwłuszczycowe z zastosowaniem psoralenów w skojarzeniu z UVA zmniejsza ekspresję IL-6 w zmianach łuszczycowych [60]. Interesujące jest, że ekspozycja ludzkiej skóry na promieniowanie UVB powoduje bardzo szybki (po 12 godzinach) wzrost stężenia krążącej IL-6 w surowicy, co może wskazywać, że głównym źródłem tej interleukiny w krążeniu są komórki skóry [28].

Interleukina 12 jest głównie wytwarzana przez komórki prezentujące antygen (APC), ale także przez keratynocyty, granulocyty i komórki tuczne [74, 82]. Uwalnianie IL-12 jest pobudzane przede wszystkim przez składniki ścian komórkowych bakterii (głównie streptokoki) i bezpośredni kontakt limfocytów Th1 z komórkami prezentującymi antygen. Główną funkcją tej interleukiny jest indukcja komórek Th0 i stymulacja ich różnicowania w limfocyty Th1 oraz wzmacnianie ich proliferacji i aktywności w wydzielaniu cytokin o profilu Th1 [33, 42, 74].

Biologicznie aktywna IL-12 jest heterodimerem, składającym się z dwóch różnych podjednostek: p35 i p40 [47, 74]. Podjednostki p40 mogą tworzyć homodimer o właściwościach antagonistycznych do IL-12. Podjęto próby wykorzystania tej podjednostki (p40) w leczeniu niektórych chorób autoimmunologicznych [47].

Rola interleukiny 12 w procesie łuszczycowym

Zwiększoną ekspresję podjednostki p40 IL-12 (IL-12p40) wykazano w zmianach skórnych objętych procesem łuszczycowym [74, 82], natomiast w surowicy chorych na łuszczycę stwierdzono obniżone stężenie tej

interleukiny [23].

Terapia łuszczycy z zastosowaniem promieniowania UVB powodowała miejscową selektywną supresję cytokin prozapalnych typu 1, w tym przede wszystkim IL-12 [75].

Pierwszą próbę leczenia łuszczycy u ludzi za pomocą monoklonalnych przeciwciał przeciwko IL-12p40 przeprowadzono w 1999 roku (badanie I fazy) uzyskując znaczną poprawę stanu miejscowego zależną od stężenia wprowadzonego leku. Mechanizm działania leku polegał na blokowaniu połączenia się IL-12p40 z jej receptorem IL-12R β 1, prowadząc do zahamowania kaskady procesu zapalnego (hamowanie produkcji cytokin prozapalnych przez limfocyty Th1) [47].

Interleukina 10 wytwarzana jest głównie przez makrofagi, ale też przez pobudzone limfocyty T (szczególnie Th2) oraz limfocyty B, monocyty, keratynocyty, mastocyty, komórki endotelialne, komórki mięśniówki gładkiej naczyń oraz eozynofile [16, 76].

IL-10 wzmacnia produkcję cytokin o profilu Th2 poprzez hamowanie wytwarzania IL-12 przez komórki APC, a tym samym osłabia produkcję cytokin prozapalnych przez limfocyty Th1 (głównie TNF α) [20, 25, 76].

IL-10 współstymuluje proliferację i różnicowanie limfocytów B, co jest niezwykle istotne w późniejszym etapie procesu zapalnego np. w neutralizowaniu toksyn bakteryjnych. Do mniej poznanych funkcji tej interleukiny należy hamowanie ekspresji cząsteczek MHC klasy II na monocytach/makrofagach i zmniejszenie zdolności tych komórek do prezentacji antygenów [1, 2, 6]. Stres (poprzez katecholaminy) jak również bakterie zwiększają produkcję IL-10 przez makrofagi, zwłaszcza wątrobowe [1]. Podwyższone stężenie TNF α w surowicy aktywuje IL-10, która z kolei osłabia działanie TNF α [6]. Transkrypcja białek uczestniczących w procesie zapalnym jest kontrolowana przez prozapalny czynnik jądrowy kappa-B (NF κ B). IL-10 może hamować aktywność tego czynnika na drodze dwóch mechanizmów: poprzez hamowanie jądrowej translokacji NF κ B oraz blokowanie łączenia się DNA NF κ B obecnego w jądrze komórkowym. Wiele danych wskazuje, że w modelu mysim IL-10 indukuje oksygenazę-1 hemową (HO-1), białka szoku cieplnego, a w makrofagach kinazę proteinową (degraduje ona hem do tlenu węgla i wolnych rodników). U myszy blokowanie HO-1 przez protoporfirynę cynkową osłabia ochronne działanie IL-10 przeciwko indukowanemu endotoksynami białkom szoku. Sugeruje to, że hemooksygenaza 1 (HO-1) w procesach zapalnych może być ważnym czynnikiem hamującym rozwój zapalenia, będącym pod kontrolą IL-10 [1, 79].

Rola interleukiny 10 w procesie łuszczycowym

Badania przy użyciu metody łańcuchowej reakcji polimerazy (RT-PCR) wykazały niskie stężenia mRNA dla IL-10 w skórze pacjentów chorych na łuszczycę w porównaniu do chorych na atopowe zapalenie skóry czy chłoniaki T komórkowe, nawet wówczas gdy stężenie cytokin prozapalnych, a zwłaszcza TNF α , który jest głównym stymulatorem uwalniania IL-10 był wysoki [2, 76].

Leczenie przeciwluszczycowe natomiast przy pomocy analogów witaminy D3 i promieniowania UV prowadzi do zwiększenia miejscowej ekspresji IL-10 [1]. Część autorów sugeruje, że niedobór tej cytokiny u chorych na łuszczycę może mieć podłoże genetyczne. Badania nad polimorfizmem genu dla IL-10 wyodrębniły dwa allele IL-10G i IL-10R. Wykazano, że nosiciele allelu IL-10G chorujący na łuszczycę mieli pozytywny wywiad rodzinny w kierunku tego schorzenia, zwłaszcza, gdy pierwsze zmiany łuszczycowe pojawiły się w młodym wieku [1]. Inni autorzy prowadząc podobne badania na dużej grupie chorych nie potwierdzili tych wyników [20]. Pierwsze próby zastosowania IL-10 do terapii łuszczycy przeprowadzono u ludzi w 1995 roku. Następnie wykonano kilkanaście badań II fazy z udziałem tej cytokiny w leczeniu okresów zaostrzeń łuszczycy (zarówno łuszczycy zwyczajnej jak i stawowej) oraz w celu przedłużenia (lub utrzymania) remisji. Nie zanotowano poważnych skutków ubocznych w trakcie leczenia IL-10. Cytokina stosowana była w postaci iniekcji podskórnych przez okres od 24 dni do 4 miesięcy. Uzyskano znaczną poprawę stanu miejscowego, także czas trwania remisji w łuszczycy zwyczajnej znacznie się wydłużył. Nie stwierdzono natomiast znaczącej poprawy po leczeniu (IL-10) chorych na łuszczycę stawową (PsA) [1,50]. Część autorów stwierdza wysoki poziom IL-10 w surowicy chorych z PsA [10].

Interleukina 4 wytwarzana jest przez pobudzone antygenem limfocyty Th (głównie Th2), komórki tuczne i bazoofile. Jest jednym z najważniejszych czynników indukujących wytwarzanie IgE przez limfocyty B stymulując ich proliferację (po wcześniejszej aktywacji antygenem), a nawet jest w stanie sama aktywować spoczynkowe limfocyty B. Główną funkcją tej interleukiny jest utrzymanie odpowiedzi Th2 poprzez stymulację różnicowania limfocytów Th0 w kierunku Th2 i hamowanie (razem z IL-10) wydzielania cytokin prozapalnych o profilu Th1. Mniej poznana funkcją IL-4 jest hamowanie wytwarzania przez monocyty/makrofagi prozapalnych cytokin, takich jak TNF α , IL-6, IL-1 oraz prawdopodobnie na drodze hamowania angiogenezy udział tej cytokiny w indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej. IL-4 uczestniczy w regulacji proliferacji fibroblastów i syntezie macierzy międzykomórkowej [6,38].

Rola interleukiny 4 w procesie łuszczycowym

Wykazano, że w skórze zmienionej łuszczycowo poziom IL-4 jest obniżony [15,57], natomiast po zastosowaniu leków przeciwluszczycowych zwiększa się ekspresja tej interleukiny w skórze chorych na łuszczycę [35,38]. Miejscowe zastosowanie analogów witaminy D3 osłabia odpowiedź Th1 zwiększając produkcję cytokin o profilu Th2 (w tym IL-4) [1]. Terapia systemowa kwasem fumarowym redukuje liczbę krążących limfocytów w krwi pacjentów z łuszczycą, zmniejsza produkcję cytokin o profilu Th1 przez krwinki białe zwiększając tym samym poziom cytokin typu 2 (profil Th2), a zwłaszcza IL-4. Kwas fumarowy hamuje proliferację keratynocytów [35]. Zwiększoną ekspre-

sję IL-4 w łuszczycowych zmianach skórnych zaobserwowano także podczas leczenia ultrafioletem B [57]. Obiecujące wyniki terapeutyczne uzyskano po podaniu IL-4 u chorych na łuszczycę [38,50].

Przedstawione interleukiny, których źródłem są m.in. keratynocyty, nie wyczerpują listy czynników odgrywających zasadniczą rolę patogenetyczną w łuszczycy i mogą przyczyniać się do rozwoju szeregu powikłań, z których najważniejsze wydają się być powikłania w zakresie układu sercowo-naczyniowego [80].

Piśmiennictwo

1. Asadullah K., Sabat R., Friedrich M. et al.: Interleukin-10: an important immunoregulatory cytokine with major impact on psoriasis. *Cur. Drug. Targets - Inflamm. Allergy* 2004, 3, 185.
2. Asadullah K., Sterry W., Trefzer U.: Cytokine therapy in dermatology. *Exp. Dermatol.* 2002, 11, 97.
3. Barker C.L., McHale M.T., Gillies A.K. et al.: The development and characterization of an in vitro model of psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 2004, 123, 892.
4. Blake G.J., Ridker P.M.: Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J. Int. Med.* 2002, 252, 283.
5. Booth A.D., Jayne D.R.W., Kharbada R.K. et al.: Infliximab improves endothelial dysfunction in systemic vasculitis. *Circulation* 2004, 109, 1718.
6. Borish L.C., Steinke J.W.: Cytokines and chemokines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003, 111, 460.
7. Bos J.D., De Rie M.A.: The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunol. Today* 1999, 20, 40.
8. Bowcock A.M., Cookson W.O.: The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum. Mol. Genet.* 2004, 14, R43.
9. Buske-Kirschbaum A., Ebrecht M., Kern S. et al.: Endocrine stress responses in Th1-mediated chronic inflammatory skin disease (psoriasis vulgaris)-do they parallel stress-induced endocrine changes in Th2-mediated inflammatory dermatoses (atopic dermatitis)? *Psychoneuroendocrinology* 2006, 31, 439.
10. Elkayam O., Yaron I., Shirazi I. et al.: Serum levels of IL-10, IL-6, IL-1ra, and sIL-2R in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol. Int.* 2000, 19, 101.
11. Flisiak I., Klepacki A., Chodyncka B.: Plasma and scalen levels of interleukin 18 in comparison with other possible clinical and laboratory biomarkers of psoriasis activity. *Biomarkers* 2006, 11, 194.
12. Gangemi S., Merendino R.A., Guarnieri F. et al.: Serum levels of interleukin-18 and s-ICAM-1 in patients affected by psoriasis: preliminary considerations. *JEADV* 2003, 17, 42.
13. Gelfand J.M., Gladman D.D., Mease P.J. et al.: Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005, 53, 573.
14. Gelfand J.M., Stern R.S., Nijsten T. et al.: The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005, 52, 23.
15. Ghoreschi K., Mrovieta U., Rocken M.: A molecule solves psoriasis? Systemic therapies for psoriasis inducing interleukin 4 and Th2 responses. *J. Mol. Med.* 2003, 81, 471.
16. Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W.: *Immunologia*. PWN Warszawa 2002.
17. Griffiths C.E.M.: The immunological basis of psoriasis. *JEADV* 2003, 17, 1.
18. Grossman R.M., Krueger J., Yourish D.: Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1989, 86, 6367.
19. Halpern M.D., Holubec H., Dominguez J.A. et al.: Hepatic inflammatory mediators contribute to intestinal damage in necrotizing enterocolitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2003, 284, 695.
20. Hensen P., Asadullah K., Windemuth C. et al.: Interleukin-10 promoter polymorphism IL10.G and familial early onset psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2003, 149, 381.
21. Hogue M., Mandi Y., Csanady M. et al.: Comparison of circulating levels of interleukin-6 and Tumor

- Necrosis Factor-Alpha in hypertrophic cardiomyopathy and in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2004, 94, 249.
22. Ikeda U.: Inflammation and coronary artery disease. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2003, 1, 65.
 23. Jacob S.E., Nassiri M., Kerdel F.A. et al.: Simultaneous measurement of multiple Th1 and Th2 serum cytokines in psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.* 2003, 12, 309.
 24. Jullien D.: Psoriasis physiopathology. *JEADV* 2006, 20, 10.
 25. Jung M., Sabat R., Kratzschmar J.: Expression profiling of IL-10-regulated genes in human monocytes and peripheral blood mononuclear cells from psoriatic patients during IL-10 therapy. *Eur J Immunol* 2004, 34, 481.
 26. Koo J., Lee E., Lee C.S. et al.: Psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004, 50, 613.
 27. Kormeli T., Lowe N.J., Yamauchi P.S.: Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *Br. J. Dermatol.* 2004, 151, 3.
 28. Krasowska D., Pietrzak A., Kądziołowski J. et al.: Plasma concentration of IL-6 and soluble interleukin-6 receptor versus selected acute phase proteins in patients with stationary psoriasis. *Med. Sci. Monit.* 1998, 4, 628.
 29. Krueger J.G., Bowcock A.: Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64, 30.
 30. Krueger J.G., Ellis C.N.: Psoriasis- recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005, 53, 94.
 31. Kwon Y.W., Jang E.R., Lee Y.M. et al.: Insulin-like growth factor II induces interleukin-6 expression via NF- κ B activation in psoriasis. *Bioch. Biophys. Res. Commun.* 2000, 278, 312.
 32. Langley R.G.B., Krueger G.G., Griffiths C.E.M.: Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64, 18.
 33. Lee E., Trepicchio W.L., Oestreicher J.L. et al.: Increased expression of interleukin-12 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J. Exp. Med.* 2004, 199, 125.
 34. Lew W., Bowcock A.M., Krueger J.G.: Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and "type 1" inflammatory gene expression. *Trends Immunol.* 2004, 25, 295.
 35. Litjens N.H.R., Nibbering P.H., Barrois A.J. et al.: Beneficial effects of fumarate therapy in psoriasis vulgaris patients coincide with downregulation of type 1 cytokines. *Br. J. Dermatol.* 2003, 148, 444.
 36. Maes M., Song C., Lin A. et al.: The effects of psychological stress on humans: increased production of pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine* 1998, 10, 313.
 37. Majewski S., Jabłonska S.: Possible involvement of epidermodysplasia verruciformis human papillomaviruses in the immunopathogenesis of psoriasis: a proposed hypothesis. *Exp. Dermatol.* 2003, 12, 721.
 38. Martin R.: Interleukin 4 treatment of psoriasis: are pleiotropic cytokines suitable therapies for autoimmune diseases? *Trends Pharmacol. Sci.* 2003, 24, 613.
 39. Mc Kenzie R.C., Boyce F., Szepietowski J.C. et al.: Psoriatic epidermis expresses high levels of interleukin 18 (IL-18), IL-18 receptor mRNA and IL-18 protein. *Dermatologia Kliniczna* 2002, 4, 17.
 40. Mee J.B., Alam Y., Groves R.W.: Human keratinocytes constitutively produce but do not process interleukin-18. *Br. J. Dermatol.* 2000, 143, 330.
 41. Mizutani H., Ohmoto Y., Mizutani T. et al.: Role of increased production of monocytes TNF α , IL-1 β and IL-6 in psoriasis: relation to focal infection, disease activity and responses to treatments. *J. Dermatol. Sci.* 1997, 14, 145.
 42. Momiyama Y., Ohmori R., Nagano M. et al.: Polymorphism of the 3'-untranslated region of interleukin-12 p40 gene is not associated with the presence or severity of coronary artery disease. *Circ. J.* 2005, 69, 793.
 43. Mossner R., Beckmann I., Hallermann C. et al.: Granulocyte colony-stimulating-factor-induced psoriasisform dermatitis resembles psoriasis with regard to abnormal cytokine expression and epidermal activation. *Exp. Dermatol.* 2004, 13, 340.

44. Naito Y., Tsujino T., Fujioka Y. et al.: Increased circulating interleukin-18 in patients with congestive heart failure. *Heart* 2002, 88, 296.
45. Naldi L., Chatenoud L., Linder D. et al.: Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J. Invest. Dermatol.* 2005, 125, 61.
46. Naldi L., Peli L., Parazzini F. et al.: Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001, 44, 433.
47. Nestle F.O., Conrad C.: The IL-12 family member p40 chain as a master switch and novel therapeutic target in psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 2004, 122.
48. Nickoloff B.J.: The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch. Dermatol.* 1999, 135, 1104.
49. Nickoloff B.J., Nestle F.O.: Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J. Clin. Invest.* 2004, 113, 1664.
50. Numerof R.P., Asadullah K.: Cytokine and anti-cytokine therapies for psoriasis and atopic dermatitis. *Biodrugs* 2006, 20, 93.
51. Ohta Y., Hamada Y., Katsuoka K.: Expression of IL-18 in psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 2001, 293, 334.
52. Oyama N., Sekimata M., Nicei Y. et al.: Different growth properties in response to epidermal growth factor and interleukin-6 of primary keratinocytes derived from normal and psoriatic lesional skin. *J. Dermatol. Sci.* 1998, 16, 120.
53. Paleolog E.: Anti-TNF α in the treatment of inflammatory diseases. *Centr. Eur. J. Immunol.* 2001, 26, 140.
54. Peters M.J., van der Horst-Bruinsma I.E., Dijkmans B.A. et al.: Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2004, 34, 585.
55. Picardi A., Mazzotti E., Gaetano P. et al.: Stress, social support, emotional regulation, and exacerbation of diffuse plaque psoriasis. *Psychosomatics* 2005, 46, 556.
56. Pietrzak A., Lecewicz-Toruń B., Chodorowska G. et al.: Interleukin-18 levels in the plasma of psoriatic patients correlate with the extent of skin lesions and the PASI Score. *Acta Derm. Venereol.* 2003, 83, 262.
57. Piskin G., Sylva-Steenland R.M.R., Bos J.D. et al.: T cells in psoriatic lesional skin that survive conventional therapy with NB-UVB radiation display reduced IFN- γ expression. *Arch. Dermatol. Res.* 2004, 295, 509.
58. Piskin G., Tursen U., Sylva-Steenland R.M.R. 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- γ inducers- IL-12, IL-18 and IL-23. *J. Exp. Dermatol.* 2004, 13, 764.
59. Rahman P., Elder J.T.: Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64, 37.
60. Reilly D.M., Parslew R., Sharpe G.R. et al.: Inflammatory mediators in normal, sensitive and diseased skin types. *Acta Derm. Venereol.* 2000, 80, 171.
61. Richards H.L., Fortune D.G.: Psychological distress and adherence in patients with psoriasis. *J. EADV* 2006, 20, 33.
62. Richards H.L., Ray D.W., Kirby B. et al.: Response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to psychological stress in patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2005, 153, 1114.
63. Rooney T., Murphy E., Benito M. et al.: Synovial tissue interleukin-18 expression and the response to treatment in patients with inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2004, 63, 1393.
64. Sampathanarak P., Niyonsaba F., Ushio H. et al.: The effect of antibacterial peptide human β -defensin-2 on interleukin-18 secretion by keratinocytes. *J. Dermatol. Sci.* 2005, 37, 1881.
65. Sekiyama A., Ueda H., Kashiwamura S. et al.: A role of the adrenal gland in stress-induced up-regulation of cytokines in plasma. *J. Neuroimmunol.* 2006, 171, 38.
66. Shear N.H.: Fulfilling an unmet need in psoriasis. *Drug Safety* 2006, 29, 49.
67. Singh L.K., Pang X., Alexacos N. et al.: Acute mobilization stress triggers skin mast cell degranulation via corticotropin releasing hormone, neuro-tensin, and substance P: a link to neurogenic skin disorders. *Brain Behav. Immun.* 1999, 13, 225.
68. Sticherling M.: Mechanisms of psoriasis. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 2005, 2, 275.
69. Sugama S., Pihl Cho B., Baker H. et al.: Neurons of the superior nucleus of the medial habenula and ependymal cells express IL-18 in rat CSN. *Brain Research* 2002, 958, 1.
70. Swędzioł-Godyń R., Stańczyk J., Hilt J. i wsp.: Rola czynnika martwicy nowotworów (TNF α) w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Przegl. Lek.* 2004, 2, 90.
71. Szczerkowska-Dobosz A., Rębała K., Szczerkowska Z. et al.: Correlation of HLA-C06 allele frequency with some clinical features of psoriasis vulgaris in the population of northern Poland. *J. Appl Genet* 2004, 45, 473.
72. Tanaka T., Tsutsui H., Yoshimoto T. et al.: Interleukin-18 is elevated in the sera from patients with atopic dermatitis and from atopic dermatitis model mice, NC/Nga. *Int Arch Allergy Immunol* 2001, 125, 236.
73. Trikas A., Papatheaniou S., Tousoulis D. et al.: Left atrial function, cytokines and soluble apoptotic markers in mitral stenosis: effects of valvular replacement. *Int. J. Cardiol.* 2005, 99, 111.
74. Trinchieri G.: Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Immunology* 2003, 3, 133.
75. Walters I.B., Ozawa M., Cardinale I. et al.: Narrowband (312-nm) UV-B suppresses interferon γ and interleukin (IL) 12 and increases IL-4 transcripts. *Arch. Dermatol.* 2003, 139, 155.
76. Weiss E., Mamelak A.J., Morgia S. et al.: The role of interleukin 10 in the pathogenesis and potential treatment of skin diseases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004, 50, 657.
77. Wittman M., Purwar R., Hartmann C. et al.: Human keratinocytes respond to interleukin-18: implication for the course of chronic inflammatory skin diseases. *J. Invest. Dermatol.* 2005, 124, 1225.
78. Wojas-Pelc A., Ciszek M., Kurnyta M. et al.: Cytokine network in psoriasis. Cross-talk between keratinocytes and cells of skin immune system. *Centr. Eur. J. Immunol.* 2006, 31, 111.
79. Wojas-Pelc A., Marcinkiewicz J.: What is a role of haeme oxygenase-1 in psoriasis? Current concepts of pathogenesis. *Int. J. Exp. Pathol.* 2006, 87, 1.
80. Wojas-Pelc A., Rajzer L., Rajzer M.: Łuszczycza a choroby sercowo-naczyniowe. *Przegl. Lek.* 2002, 59, 844.
81. Wolska H., Langner A.: Łuszczycza. Łuszczycowe zapalenie stawów. Lublin 2006 Czelej.
82. Yawalkar N., Karlen S., Hunger R. et al.: Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J. Invest. Dermatol.* 1998, 11, 1053.
83. Yoshida A., Kanda T., Tanaka T. et al.: Interleukin-18 reduces expression of cardiac tumor necrosis- α and atrial natriuretic peptide in a murine model of viral myocarditis. *Life Sci.* 2002, 70, 1225.
84. Yoshimoto T., Takeda K., Tanaka T. et al.: IL-12 up-regulates IL-18 receptor expression on T cells, Th1 cells, and B cells: synergism with IL-18 for IFN- γ production. *J. Immunol.* 1998, 161, 3400.
85. Zhou H.: Clinical pharmacokinetics of Etanercept: a fully humanized soluble recombinant Tumor Necrosis Factor receptor fusion protein. *J. Clin. Pharmacol.* 2005, 45, 490.