

Łuszczyca jako choroba autoimmunologiczna

Psoriasis as an autoimmune disease

Agnieszka Owczarczyk-Saczonek, Waldemar Placek

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Przeł Dermatol 2014, 101, 278–287
DOI: 10.5114/dr.2014.45121

SŁOWA KLUCZOWE:

choroby autoimmunologiczne,
łuszczyca, Th17, Th1.

KEY WORDS:

psoriasis, Th17, autoimmune
diseases, Th1.

STRESZCZENIE

Obecnie uważa się, że łuszczyca należy do kręgu schorzeń autoimmunologicznych, współistniejących z innymi chorobami z tej grupy. U pacjentów stwierdza się najczęściej łuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, choroby tkanki łącznej, stwardnienie rozsiane, autoimmunologiczne choroby tarczycy, celiakię, nieswoiste zapalenia jelit. Współwystępowanie tych zaburzeń może stanowić problem diagnostyczny i leczniczy (kontrowersje dotyczące stosowania kortykosteroidów). Wspólna patogenezą pozostaje nadal nie do końca wyjaśniona. Uważa się, że utrata immunotolerancji prowadzi do powstania m.in. autoreaktywnych limfocytów Th1 i Th17, które rozpoznają autoantygeny i prowadzą do ich niszczenia w danym narządzie docelowym. Pewne cechy mechanizmów immunologicznych obserwowanych w łuszczycy sugerują jej autoimmunologiczne tło. Należą do nich uwarunkowania genetyczne, np. PSORS 3 na chromosomie 4q predysponuje do celiakii, cukrzycy typu 1, choroby Gravesa-Basedowa i reumatoidalnego zapalenia stawów. Łuszczyca jest chorobą, w której decydującą rolę odgrywa aktywacja osi IL-12/Th1/IFN- γ i Th17/IL-23. Prawdopodobnie IL-12 działa na naiwne limfocyty T i zapoczątkowuje odpowiedź Th1, a IL-23 podtrzymuje reakcję zapalną medioną przez Th1, pobudza dojrzewanie i aktywność Th17 oraz wpływa na utrzymanie odpowiedniej puli komórek pamięci. Dochodzi również do zaburzenia funkcji limfocytów Treg, odpowiedzialnych za niszczenie limfocytów autoreaktywnych. Ponadto keratynocyty łuszczycowe mają zwiększoną oporność na apoptozę, której zadaniem jest eliminacja uszkodzonych komórek, aby nie zostały rozpoznane jako antygenowo obce. Badacze sugerują jednak, że początkowo następuje poliklonalna aktywacja limfocytów T wywołana przez superantygeny (m.in. paciorkowcowe białka M, peptydoglikan) lub uraz naskórka (objaw Köbnera), natomiast w późniejszej fazie autoreaktywne limfocyty T rozpoznają autoantygeny (keratyna 17, białka kapsydu L1 HPV 5, Pso p27) w naskórku, co prowadzi do reakcji autoimmunologicznej.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Agnieszka Owczarczyk-Saczonek
Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Miejski Szpital Zespolony al. Wojska Polskiego 30 10-959 Olsztyn
tel.: +48 89 6786 617
e-mail: aganek@wp.pl

ABSTRACT

Nowadays it is known that psoriasis belongs to the group of autoimmune diseases and may coexist with other diseases in this group. Most often patients have psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, autoimmune thyroid diseases and multiple sclerosis. The coexistence of these disorders can be a diagnostic and therapeutic problem (there is controversy over the use of corticosteroids). The common pathogenesis is still not explained. We know that the loss of immunotolerance leads to formation of autoreactive Th1 and Th17 lym-

phocytes which recognize self-antigens and lead to their destruction in the target organ. Some features of immune mechanisms, observed in psoriasis, suggest its autoimmune background. In psoriasis the main role is played by the activation of the axis IL-12/Th1/IFN- γ and Th17/IL-23. IL-12 probably acts on naive T cells and the Th1 response is initiated. IL-23 maintains the Th1-mediated inflammatory reaction, stimulates maturation and effects of Th17, and maintains a certain amount of memory cells. We also observe dysfunction of Treg cells, which are responsible for the destruction of autoreactive lymphocytes. In addition, psoriatic keratinocytes have increased resistance to apoptosis, which eliminate damaged cells so that they cannot be recognized as a foreign antigen. However, researchers have suggested that initially the polyclonal activation of T lymphocytes is induced by superantigens (e.g. streptococcal M protein, peptidoglycan) or skin trauma (Koebner phenomenon), whereas in the later phase self-antigens in the epidermis are recognized by autoreactive T cells (keratin K 17, HPV 5 proteins L1, Pso p27), leading to autoimmunity.

WPROWADZENIE

Najnowsze badania sugerują, że łuszczycyca jest chorobą autoimmunologiczną, współistniejącą często z innymi zaburzeniami z tego kręgu [1, 2]. O ile w piśmiennictwie anglojęzycznym termin ten jest powszechnie używany, to w polskiej literaturze stosuje się go bardzo ostrożnie.

Wiadomo, że wystąpienie jednej choroby autoimmunologicznej predysponuje do rozwoju kolejnych. U pacjentów z łuszczycą obserwuje się najczęściej współistnienie łuszczycowego zapalenia stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), nieswoistych zapaleń jelit [3], stwardnienia rozsianego, autoimmunologicznych chorób tarczycy [4] oraz celiakii [5–8]. Silniejszy niż w łuszczycy zwykłej związek z chorobami autoimmunologicznymi występuje w przypadku łuszczycowego zapalenia stawów [9, 10]. Połączenie co najmniej trzech chorób autoimmunologicznych u tego samego pacjenta określa się jako MAS (ang. *multiple autoimmune syndrome*) [11].

ROLA CZYNNIKÓW GENETYCZNYCH I EPIGENETYCZNYCH

Patofizjologiczne związki łuszczycy i różnych schorzeń autoimmunologicznych oraz współwystępowanie niektórych z nich w rodzinach chorych sugerują istnienie wspólnego podłoża genetycznego. Obecnie znanych jest ponad 20 *loci* związanych z podatnością na łuszczycę [12, 13]. Niektóre z nich są obecne na tych samych chromosomach co w innych chorobach autoimmunologicznych, np. 5q31 jest związany z RZS, astmą i atopowym zapaleniem skóry, 16q12 z łuszczycy-

wym zapaleniem stawów, toczeniem rumieniowatym układowym i wrzodziejącym zapaleniem jelit, a 1p13 z cukrzycą typu 1, RZS, toczeniem rumieniowatym i chorobą Gravesa-Basedowa [14, 15].

Oprócz uwarunkowań genetycznych istotną rolę w rozwoju chorób autoimmunologicznych odgrywają czynniki epigenetyczne [16]. Polegają one na zmianach w ekspresji genów i funkcji komórek, bez zmian w pierwotnej sekwencji DNA w wyniku modyfikacji posttranslacyjnej białek histonowych poprzez przyłączenie różnych dodatkowych cząsteczek lub grup funkcyjnych (takich jak grupa metylowa, acetylowa, fosforanowa, białko ubikwityna) do aminokwasów: lizyny i argininy. Modyfikacje takie powodują zmianę ekspresji danych genów i powstawanie białek rozpoznawanych jako antygenowo obce [16].

W łuszczycy zaobserwowano kilka mechanizmów epigenetycznych: m.in. hipermetylację DNA w wykwitach łuszczycowych i polimorfonuklearach skóry, hipocetylację histonu H4, dodatkowo skorelowaną ujemnie z PASI. Wykazano także nieprawidłową ekspresję mikroRNA (jednoniciowych cząsteczek RNA regulujących ekspresję innych genów) [16, 17].

ZABURZENIA IMMUNOLOGICZNE W ŁUSZCZYCY

Zaburzenia odpowiedzi komórkowej

W patogenezie łuszczycy, podobnie jak w innych schorzeniach autoimmunologicznych, istotną rolę odgrywa niekontrolowana aktywacja autoreaktywnych limfocytów T pomocniczych. Różnicują się one z limfocytów T naiwnych, w zależności od odpowiedniego bodźca, kilkoma drogami: IL-12/Th1, IL-23/Th17 i IL-22/Th22 [18, 19].

Inicjacja procesu zapalnego rozpoczyna się od prezentacji nieznanego jeszcze dokładnie autoantygeny na komórkach prezentujących antygen (ang. *antigen presenting cells* – APC). Różne czynniki, w tym infekcje, urazy, leki i stres emocjonalny, mogą również zapoczątkować pierwszą fazę choroby. Stymulują one uwalnianie z keratynocytów cytokin, takich jak IL-1 i TNF- α , aktywujących makrofagi skóry i komórki dendrytyczne (ang. *dendritic cells* – DC). Komórki dendrytyczne migrują do regionalnych węzłów chłonnych, pobudzając aktywację i dojrzewanie limfocytów T w odpowiedzi na bodźce. Jest to model synapsy immunologicznej w łuszczycy [4, 20]. Powiązanie to prowadzi do aktywacji osi IL-12/Th1/IFN- γ [18]. Interleukina 12 ma zasadnicze znaczenie dla różnicowania komórek Th1. Za pośrednictwem receptora STAT4 podwyższa ona stężenie IFN- γ , który z kolei aktywuje STAT1, zwiększający aktywność T-bet. T-bet jest głównym czynnikiem transkrypcyjnym dla Th1, powodującym dalsze zwiększenie ekspresji IFN- γ i spadek produkcji IL-4 i IL-5 [18, 21]. Makrofagi i komórki dendrytyczne są głównymi producentami IL-12 w odpowiedzi na stymulację przez drobnoustroje (zapewnia to odporność wrodzoną i adaptacyjną). Główną funkcją IL-12 jest udział w wyzwalaniu odporności na zakażenia bakteryjne i pasożyty wewnątrzkomórkowe, ale odgrywa ona także ważną rolę w reakcjach autoagresji mediowanych przez Th1 [18, 22].

Należy zaznaczyć, że IFN- γ , produkowany głównie przez limfocyty Th1, również odgrywa rolę w procesach autoimmunologicznych. Podawanie przeciwciał anti-IFN- γ powoduje złagodzenie eksperymentalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia u myszy, a także może mieć korzystny wpływ na przebieg reakcji z autoagresji [23]. Działanie przeciwciał anti-IFN- γ zostało przebadane w kilku schorzeniach związanych z Th1, w tym w RZS, stwardnieniu rozsianym, zapaleniu błony naczyniowej oka, cukrzycy typu 1, schizofrenii (anty-IFN- γ i anty-TNF- α), oraz w chorobach autoimmunologicznych skóry (łysienie plackowate, łuszczycy zwyczajna, bielactwo, pęcherzyca zwykła i nabyte oddzielanie się naskórka). Obserwowano bardzo dobrą odpowiedź terapeutyczną [23]. Z drugiej strony zahamowanie osi IL-12/Th1/IFN- γ może zablokować rolę regulacyjną IFN- γ . Wyjaśnia to fakt, że terapia przeciwciałami anti-TNF- α może być powodem indukcji innych chorób autoimmunologicznych u niektórych pacjentów [18].

Produkcja prozapalnych cytokin: IL-1 β , IL-6, TNF- α oraz wydzielanej przez keratynocyty IL-18, indukuje aktywność Th1 [24, 25]. Ich nieprawidłowa odpowiedź i nadreaktywność może być zahamowana przez IL-4, która jest głównym czynnikiem dojrzewania limfocytów Th2. Ostatnie próby kliniczne zastosowania IL-4 w łuszczycy wykazały, że cytokina ta może

być przydatna do korygowania zaburzonych proporcji limfocytów Th (Th1 : Th2) m.in. w łuszczycy [25, 26].

Do niedawna sądzono, że limfocyty Th1 odgrywają główną rolę w patogenezie łuszczycy. Obecnie uważa się, że duże znaczenie ma także oś Th17/IL-23 [19, 27]. Interleukina 23 jest wytwarzana przez komórki dendrytyczne i inne komórki prezentujące antygen. Jest ona wymagana do rozwoju i dojrzewania efektorowych limfocytów Th17 [28]. Badania genetyczne wykazały, że polimorfizm IL-23p19, IL-12/23p40 i IL-23R jest związany ze zwiększonym ryzykiem rozwoju łuszczycy [29]. Interleukina 23 w obecności transformującego czynnika wzrostu (ang. *transforming growth factor* – TGF- β), IL-1b, IL-6 oraz autokrynnej IL-21 uczestniczy w różnicowaniu i dojrzewaniu limfocytów Th17, podczas gdy TGF- β hamuje produkcję IL-22 [18, 27]. Komórki Th17 wpływają na produkcję chemokin, peptydów przeciwbakteryjnych i innych cytokin prozapalnych oraz pojawienie się neutrofilów, ułatwiając szybki rozwój reakcji zapalnej w miejscu wniknięcia drobnoustrojów [22]. Ich brak powoduje podatność na zakażenie *Candida*, paciorkowcami i gronkowcami, natomiast nadmiar komórek Th17 może wywoływać choroby autoimmunologiczne [27, 28].

Przekonanie, że limfocyty Th1 i IFN- γ , podobnie jak w łuszczycy, decydują o rozwoju zaburzeń autoimmunologicznych, zostało podważone, gdy okazało się, że eksperymentalnie wywołany deficyt tej cytokiny oraz innych czynników istotnych do różnicowania Th1 (STAT 1, IL-12) nie tylko nie zabezpiecza przed rozwojem tych zaburzeń, ale wywołuje cięższy przebieg choroby. Odpowiedzialne za ten stan są limfocyty Th17 [22]. Dowodem na rolę osi IL-23/Th17 w rozwoju chorób autoimmunologicznych była obserwacja myszy z wrodzonymi defektami podjednostek IL-23 (p40/p19) i IL-12 (p40/p35). Zauważono, że myszy z niedoborem IL-12p40 oraz IL-23p19 są odporne na eksperymentalnie wywołane autoimmunologiczne zapalenia mózgu i rdzenia, natomiast myszy z brakiem podjednostki IL-12p35 rozwijają ciężką postać choroby. Jest to bezsprzeczny dowód na rolę Th17 w rozwoju zaburzeń autoimmunologicznych [24, 30].

Również liczne obserwacje kliniczne wskazują, że komórki Th17 są związane z kilkoma chorobami autoimmunologicznymi: RZS, stwardnieniem rozsianym, nieswoistymi zapaleniami jelit, tocznieniem rumieniowatym układowym, autoimmunologicznymi chorobami tarczycy, łuszczycowym zapaleniem stawów, nabytą aplastyczną niedokrwistością i chorobą Behçeta [24, 31]. Komórki te są o wiele bardziej skuteczne w indukowaniu zapalenia niż limfocyty Th1, uznawane do tej pory za „głównego sprawcę” chorób autoimmunologicznych. Limfocyty Th17 są zaangażowane także w patogenezę chorób alergicz-

nych poprzez przyczynianie się do aktywacji i rekrutacji neutrofilów [30, 32].

Główne cytokiny wytwarzane przez nie to IL-6, IL-17, IL-21 i IL-22 [22, 33]. Interleukina 21 może pełnić rolę mechanizmu zwrotnie stymulującego produkcję limfocytów Th17 i jest niezbędnym elementem w reakcjach autoimmunizacji [19]. Natomiast IL-17A indukuje wytwarzanie IL-6, IL-8, G-CSM przez keratynocyty, komórki nabłonkowe i śródbłonkowe, podczas gdy IL-22 pobudza proliferację keratynocytów i produkcję przez nie peptydów przeciwbakteryjnych (β -defensyn) [18, 19, 22, 27]. Wzrost stężenia IL-23 i IL-17 koreluje z nasileniem zmian łuszczycowych [19, 34]. Znaczenie IL-23 w patogenezie łuszczycy potwierdzono eksperymentalnie: podanie śródskórne myszom indukuje zmiany chorobowe [34]. Terapie ukierunkowane na IL-23 redukują zmiany łuszczycowe, a niektórzy autorzy sugerują, że neutralizacja IL-21 za pomocą rozpuszczalnych receptorów lub przeciwciał monoklonalnych może wzmacniać efekt leczenia [35]. Również stężenie IL-22 jest zwiększone u pacjentów z łuszczycą i skorelowane z ciężkością choroby [17, 34]. Interleukina 22 pobudza ekspresję β -defensyn, które zwiększają naturalną odporność keratynocytów. Bierze także udział w wywołanym przez IL-23 zapaleniu w wykwitach łuszczycowych poprzez aktywację STAT3 [17]. Podanie śródskórne IL-22 wpływa na nadmierną proliferację komórek naskórka oraz wzrost ekspresji peptydów przeciwbakteryjnych [19, 34, 36].

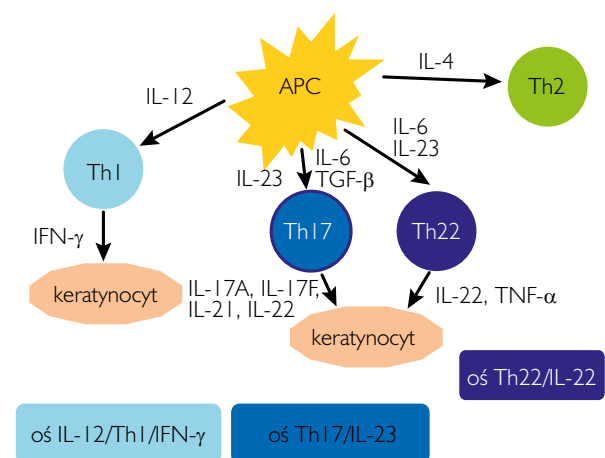
Interleukina 17, oprócz kluczowej roli w obronie przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej, w otyłości i nowotworach, ma znaczenie w patogenezie chorób autoimmunologicznych [30]. Zwiększoną ilość Th17 oraz IL-17 i IL-23 w surowicy stwierdzono u niektórych pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym. Mogą się one przyczyniać do uszkodzenia nerek. Ich obecność wykryto w nerkach u chorych z *lupus nephritis* [33]. U myszy redukcja wytwarzania IL-17 była skorelowana z poprawą kliniczną. Ponadto warianty polimorfizmu genów w regionie 4q27, który koduje IL-2 i IL-21, są związane z toczeniem rumieniowatym układowym, RZS, łuszczycą, wrzodzącym zapaleniem okrężnicy, cukrzycą typu 1 i astmą [33]. Komórki Th17 również wydają się odgrywać istotną rolę w rozwoju RZS. W przypadku myszy i ludzi podwyższone stężenia IL-17 i IL-21 w surowicy i płynie maziowym korelowały z uszkodzeniem stawów. Myszy z deficytem wytwarzania IL-17 nie rozwijają choroby [33]. Obecnie wiadomo, że IL-23 jest najważniejszą cytokiną w rozwoju nieswoistych zapaleń jelit [34].

Podsumowując – IL-12 działa na naiwne komórki T i zapoczątkowuje odpowiedź typu Th1, natomiast IL-23 podtrzymuje reakcję zapalną zapoczątkowaną przez Th1, pobudzając dojrzewanie i aktywność

Th17, oraz wpływa na utrzymanie odpowiedniej puli komórek pamięci [18].

Limfocyty Th22 to nowo poznana subpopulacja limfocytów pomocniczych, które produkują IL-22. Prawdopodobnie IL-6 i TNF- α , wraz z plazmocytoidalnymi komórkami dendrytycznymi, mogą promować fenotyp Th22 [17]. Zwiększoną ich liczbę obserwuje się w RZS, chorobie Crohna, łuszczycy i atopowym zapaleniu skóry, a zmniejszoną w toczeniu układowym i sarkoidozie [17].

W zmianach łuszczycowych dochodzi do preferencyjnego wytwarzania IL-22 przez limfocyty Th22, Th17 i Th1. Wiele modeli zwierzęcych potwierdza rolę IL-22 w łuszczycy [18]. Ponadto obecność zarówno IL-17, jak i IL-22 jest wymagana do prawidłowego działania IL-23 [18]. Interleukina 22 reguluje ekspresję genów odpowiedzialnych za obronę przeciwbakteryjną i różnicowanie keratynocytów. Jej stężenie koreluje z IL-20, produkowaną przez keratynocyty [18]. Wykazano, że IL-22 reguluje funkcję keratynocytów na kilka sposobów, m.in. pozwala uzyskać barierę biologiczną skóry poprzez wytwarzanie białek przeciwdrobnoustrojowych (β -defensyny, białko S100) [17, 37]. Może to być jeden z powodów mniejszej podatności chorych na łuszczycę na infekcje skóry. Interleukina 22 zakłóca proces fizjologicznego złuszczenia się naskórka poprzez hamowanie końcowego różnicowania się keratynocytów. Poprzez stymulację wytwarzania chemokin odgrywa rolę w rekrutacji granulocytów obojętnochłonnych w skórze i w zewnątrzkomórkowej degradacji podścieliska łącznotkankowego (produkcja metaloproteinaz 1 i 3). Indukuje ona wytwarzanie IL-20 z rodziny cytokin IL-10, o podobnym do niej działaniu, co prowadzi do wzmocnienia jej wpływu [17, 37]. Schemat odpowiedzi komórkowej w łuszczycy przedstawiono na rycinie 1. [18].



Rycina 1. Odpowiedź komórkowa w łuszczycy [18]

Figure 1. Cellular immunity in psoriasis [18]

Niszczenie limfocytów autoreaktywnych jest podstawowym mechanizmem, który zapobiega rozwojowi odpowiedzi autoimmunologicznej i prowadzi do tolerancji. Proces ten odbywa się głównie w grasicy i szpiku i jest kontrolowany przez limfocyty regulatorowe Treg. Oprócz pochodzących z grasicy komórek Treg CD4+CD25, populacje limfocytów T mogą się tworzyć na obwodzie jako komórki Tr1 i Th3 [38, 39]. Wydaje się, że są one zależne od produkcji IL-10 i TGF- β . Wykazano, że mają zdolność hamowania patologicznej odpowiedzi na autoantygeny i zapobiegają rozwojowi autoimmunizacji, dlatego określane są jako limfocyty anergiczne [38, 39].

Niedobór i/lub upośledzenie funkcji tych komórek prowadzi do powstawania chorób autoimmunizacyjnych, starzenia się organizmu i alergii. Z kolei ich nadmierna aktywność przyczynia się do braku rozpoznawania zmienionych autoantygenów i alloantygenów i w konsekwencji do rozwoju nowotworu lub zwiększonej podatności na choroby infekcyjne [39]. Treg CD4+CD25 zostały wyizolowane ze zmian łuszczycowych. Nie były one w stanie stłumić efektorowych limfocytów Th1 w skórze osób dotkniętych łuszczycą, natomiast wyizolowane z krwi obwodowej osób bez łuszczycy były zdolne stłumić hiperreaktywne działanie limfocytów łuszczycowych Th1 *in vitro*. Świadczy to o dysfunkcji limfocytów Treg u chorych [38, 39].

Fizjologicznie zewnątrzkomórkowe nukleazy są zdolne do szybkiego rozkładu własnego DNA, uwalnianego z umierających komórek pod wpływem zakażenia wirusowego. Taki mechanizm chroni przed autoagresją. Nieprawidłowa aktywacja plazmocytoidalnych komórek dendrytycznych (pDC), w obecności IFN typu I (IFN- α , β , κ , λ , ω), może doprowadzić do rozpoznawania własnego DNA [40, 41]. Najnowsze badania podkreślają rolę LL37 w inicjacji zapalenia łuszczycowego i innych schorzeń autoimmunologicznych [40, 42]. Fizjologicznie LL37 powstaje z katelicyny hCAP 18 pod wpływem proteazy serynowej 3. Wykazuje on szerokie działanie przeciwbakteryjne, synergistyczne z defensynami, jest czynnikiem chemotaktycznym dla neutrofilów, monocytów i komórek T, a także wspomaga gojenie ran [40]. Udowodniono, że LL37 tworzy kompleksy z własnym DNA, uwalnianym z obumierających komórek [43]. W zdrowej skórze kompleksy DNA-LL37 prawdopodobnie pozostają niewykryte. Obserwowane zwiększenie ilości LL37 w wykwitach łuszczycowych może tłumaczyć małą podatność chorych na infekcje skórne, mimo zaburzonej bariery naskórkowej. Ponadto obserwuje się obniżenie stężenia IFN- κ , który dominuje w prawidłowej skórze (produkowany przez keratynocyty), natomiast wytwarzane są duże ilości IFN- α przez

pDC, które gromadzą się w zmianach chorobowych [40, 42]. Jest to m.in. przyczyną podtrzymywania błędnego koła zapalenia łuszczycowego [43]. Prawdopodobnie to LL37, naturalny endogenne peptyd przeciwbakteryjny, jest odpowiedzialny za złamanie wrodzonej tolerancji na własny DNA, a zjawisko to prowadzi do autoagresji w łuszczycy [43]. Równolegle zwiększona produkcja IFN- α ma także znaczenie w rozwoju zaburzeń autoimmunologicznych [40, 42].

Zaburzenia mechanizmów odpowiedzi humoralnej

Drugim mechanizmem efektorowym biorącym udział w rozwoju chorób autoimmunologicznych jest obecność autoreaktywnych limfocytów B. Są one odpowiedzialne za rozpoznanie autoantygenów bez połączenia z cząsteczką MCH i produkcję autoprzeciwciał [22]. Już w latach 70. ubiegłego wieku prace Jabłońskiej i Beutnera sugerowały istnienie autoprzeciwciał i złogów kompleksów autoimmunologicznych w warstwie rogowej wykwitów łuszczycowych [44, 45]. Poprzez wiązanie dopełniacza i aktywację składowych chemotaktycznych następuje wnikanie polimorfonuklearów i rozwój zjawiska *squirting papillae*. Po raz pierwszy badacze nazwali wtedy łuszczycę chorobą autoantygenową [44, 45]. Obecnie poszukuje się właściwego autoantygeny, prowokującego kaskadę zjawisk immunologicznych (patrz poniżej).

Interesujące są wyniki badań dotyczących występowania autoprzeciwciał w łuszczycy. W badaniach tureckich obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) wykazano u ponad 20% chorych (typ homogeny i jąderkowy) [46]. Dodatkowo stwierdzono przeciwciała IgG anty-IgA, charakterystyczne dla innych schorzeń autoimmunologicznych: toczenia rumieniowatego układowego i idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów [46]. W populacji hinduskiej stwierdzono częstsze występowanie przeciwciał przeciwtrądzicowych i dsDNA, ale bez klinicznych objawów niedoczynności tarczycy lub toczenia [47], natomiast w badaniach tajlandzkich oceniających 300 pacjentów chorych na łuszczycę tylko u pięciu z nich stwierdzono dodatnie miano ANA, a u 10 pozytywny DIF (ale ujemne ANA) [48]. Z kolei inne badanie tureckie wykazało obecność pANCA u 33,3% pacjentów z łuszczycą ze znaczącą różnicą pomiędzy badanymi a grupą kontrolną, ale nie stwierdzono przeciwciał przeciwko mieloperoksydazie u pacjentów pANCA-dodatnich. Ponadto stężenia dopełniacza C3 i C4 okazały się znacznie podwyższone u pacjentów z łuszczycą w porównaniu z grupą kontrolną [47, 49].

Autoantygeny w łuszczycy

Reakcja autoimmunologiczna jest odpowiedzią na autoantygeny. W łuszczycy nadal nie jest on znany, chociaż zaproponowano kilku „kandydatów”.

Obserwacje prowokacji łuszczycy przez superantygeny bakteryjne prowadziły do poszukiwań autoantygenów skóry, które reagują krzyżowo z determinantami antygenów bakteryjnych, np. paciorkowcowe białko M ma pewną homologię z keratynami typu I naskórka [50, 51]. Kandydatami do roli autoantygenów były m.in. keratyna 13, 16, 17 (K13, K16, K17), heterogenne rybonukleoproteiny-A1 (hnRNP-A1) [50, 52, 53]. W zdrowym ludzkim naskórku przypodstawne keratynocyty wykazują ekspresję keratyn K5 i K14, a w ponadpodstawnych warstwach głównie K1 i K10. W wykwitach łuszczycowych stwierdza się obecność K6, K14, K16 i K17 oraz zmniejszenie K1 i K10 [36, 50-52]. Co ciekawe, ekspresja tych związanych z łuszczycą keratyn może być indukowana *in vitro* przez dodanie prozapalnych cytokin IL-1B i IFN- γ [36, 51, 52]. Są dowody, że K17, która nie występuje w zdrowej skórze z wyjątkiem mieszków włosowych, gruczołów potowych i łojowych, ulega nadekspresji w łuszczycowym naskórku i odgrywa główną rolę w patogenezie łuszczycy. Może ona być ważnym celem dla autoreaktywnych limfocytów T [36, 52]. W dodatku IFN- γ , IL-17A i IL-22 przyczyniają się do regulacji mRNA keratyny K17 i stężenia tego białka w keratynocytach poprzez aktywację szlaku JAK-STAT, natomiast po zastosowaniu leczenia ekspresja tego białka zanika [52].

Kolejnym kandydatem do roli autoantygeny łuszczycowego jest białko Pso p27 (ang. *psoriasis-associated antigen*), obecne w zmienionych chorobowo keratynocytach, komórkach ścian naczyń, limfocytach i biorące udział w aktywacji dopełniacza w wykwitach chorobowych [54, 55]. Pso p27 to kilka białek homologicznych do różnych antygenów raka płaskonabłonkowego (*squamous cell carcinoma antigens* - SCCAs), które powstają przez trawienie chymazą cząsteczki SCCA1 w komórkach tucznych [54, 56]. Są one wytwarzane w wykwitach łuszczycowych, natomiast nie spotyka się ich w skórze niezmienionej osób z łuszczycą i u osób zdrowych. Pso p27 odgrywa rolę aktywatora układu dopełniacza, uczestnicząc w tworzeniu kompleksów immunologicznych i utrzymaniu procesu zapalnego poprzez aktywację limfocytów T [54, 57]. Jego ekspresja ulega zmniejszeniu po zastosowaniu leczenia i w trakcie remisji choroby. Dlatego Pso p27 spełnia kryteria kandydata na przyczynowy antygen [54, 57].

Ponadto uważa się, że Pso p27 są prawdopodobnie białkami retrowirusowymi. W łuszczycy najlepiej poznano rolę ludzkich retrowirusów (ang. *human en-*

ogenous retrovirus - HERV). Objaw Köbnera może wynikać z uszkodzenia keratynocytów zawierających cząsteczki wirusów, co pozwala na ich kontakt z komórkami układu odpornościowego w skórze. Za pomocą mikroskopii elektronowej w próbkach ze zmian łuszczycowych zaobserwowano struktury posiadające cechy retrowirusów [55]. Mogą one wpływać także na zahamowanie apoptozy keratynocytów w wykwitach łuszczycowych [55].

Prace Majewskiego i Jabłońskiej nad obecnością HPV5 związanego z *epidermodysplasia verruciformis* (EV) sugerowały jego rolę jako autoantygeny w patogenezie łuszczycy. U chorych w około 90% wykwitów wykryto DNA HPV5 i inne związane z nim genotypy EV-HPV. Dodatkowo *locus* podatności na zakażenia HPV-EV znajduje się na chromosomie 17q w regionie PSORS 2 [58-60]. Badacze sugerują, że na początku w łuszczycy istnieje zjawisko poliklonalnej aktywacji komórek T, najprawdopodobniej wywołanej przez superantygeny lub uraz naskórka (objaw Köbnera), natomiast w późniejszej fazie autoreaktywne limfocyty T rozpoznają autoantygeny (białka kapsydu L1 HPV5) w naskórku, co prowadzi do reakcji autoimmunologicznej [61]. Może to wywołać aktywację dopełniacza, chemotaksję neutrofilów do warstwy rogowej i powstanie mikroropni Munro, co jest unikalną cechą łuszczycy. Inne chemotaktyczne bodźce, takie jak IL-8 i produkty metabolizmu kwasu arachidonowego, mogą się przyczynić do dalszej rekrutacji leukocytów [58, 59].

Niektórzy autorzy postulują jednak, że HPV5 działa bezpośrednio tylko jako superantygen [60]. Przeciwnicy tej teorii spekulują, że IFN- γ lub IL-17 mogą aktywować promotor genu dla EV-HPV i w związku z tym wirus nie bierze aktywnego udziału w patogenezie łuszczycy, ale jest tylko obecny latentnie w keratynocytach [60, 62].

Rola superantygenów w łuszczycy

Poza genetyczną predyspozycją do chorób autoimmunologicznych znane są czynniki środowiskowe zaangażowane w ich inicjowanie i promowanie. Ze względu na zdolność do wywołania silnej odpowiedzi immunologicznej najważniejsze są infekcje wirusowe i bakteryjne [22, 63]. Aktywacja dużej liczby limfocytów T przez superantygeny sugeruje, że mogą one odgrywać rolę w rozwoju tych schorzeń. Dobrze znane jest zjawisko prowokacji zmian łuszczycowych zarówno kolonizacją, jak i infekcją patogenami z grupy *Staphylococcus* czy *Streptococcus* [24, 64]. Superantygen bakteryjny lub wirusowy może zawierać epitop, który jest strukturalnie podobny do autoantygeny i stymulować reakcję autoimmunologiczną w mechanizmie molekularnej mimikry [22, 63]. Inny mechanizm polegałby na parakrynnym

wydzielaniu czynników wzrostu dla autoreaktywnych limfocytów T, powodując ich ekspansję i rozwój reakcji autoimmunologicznej [63].

Superantygeny wiążą się na powierzchni komórki prezentującej antygen, na zewnątrz receptora TCR, tylko z domeną regionu zmiennego V β [22, 64, 65]. Dzięki temu pobudzają nie tylko jeden klon limfocytów swoście rozpoznających antygen, jak klasyczne antygeny, lecz wszystkie limfocyty posiadające daną odmianę łańcucha V β , bez względu na swoistość receptora TCR. Superantygeny powodują więc pobudzenie i proliferację poliklonalną nawet 5–30% wszystkich limfocytów, czyli 10–100 razy więcej niż w przypadku reakcji z klasycznym antygenem [22, 64].

W 2/3 przypadków wysiewnej łuszczycy drobnogrudkowej czynnikiem prowokującym wystąpienie zmian łuszczycowych są infekcje gardła wywołane głównie przez paciorkowce z grupy A, ale także z grupy C i G [36, 65, 66]. Niektóre ich składniki, w tym peptydoglikan i białka M, dostają się do krwiobiegu, gdzie są pochłaniane przez monocyty lub makrofagi, i mogą dalej promować zjawisko autoimmunizacji [36, 66]. U chorych na łuszczycę we krwi stwierdzono również limfocyty T (CD4+ i CD8+), rozpoznające wspólne determinanty antygenowe dla paciorkowcowego białka M i keratyn typu I [53]. Istnieje homologia pomiędzy białkiem M paciorkowców a keratynami, szczególnie typu I (tzw. keratyny kwaśne K9-K20), dotycząca identycznych sekwencji aminokwasowych (aminokwas o sekwencji ALEEAN) [53, 65]. Badania wykazały, że antygeny zgodności tkankowej MHC klasy I (HLA-Cw *0602) i klasy II (HLA-DR B1*04, *07) rozpoznają epitopy keratyny 17, stymulując limfocyty T krwi obwodowej do produkcji IFN- γ [51, 65]. Dlatego też zaproponowano nowe pojęcie – „pętla keratyna 17/IFN- γ ”, które określa zjawiska autoimmunologiczne zachodzące w łuszczycy [50]. Również TNF- α w nadmiarze może wywoływać nadekspresję keratyny 17 [50].

Ponadto składnik ściany komórkowej paciorkowców – peptydoglikan – został wykryty w makrofagach obecnych w wykwitach łuszczycowych. U chorych stwierdza się podwyższone miano przeciwciał IgA przeciwko temu białku [65]. Peptydoglikan ma zdolność m.in. pobudzania receptorów Toll-like 2 (TLR2). Zaproponowano więc, że może on być antygenem w łuszczycy [66].

Ze względu na podobieństwo kliniczne łuszczycy i chorób autoimmunologicznych ważne wnioski dotyczące związków między superantygenami i autoreaktywnymi limfocytami T można uzyskać, analizując określone modele zwierzęce. Istnieją elementy wskazujące na autoimmunologiczne podłoże łuszczycy:

- 1) superantygeny mogą wywoływać poliklonalną aktywację V β określonych limfocytów T CD4+, aktywowanych przez MHC klasy II komórek prezentujących antygen,
- 2) autoreaktywne limfocyty T posiadają receptor zasiedlający CLA, dzięki któremu wędrują do skóry, rozpoznają właściwy autoantygen i mogą zainicjować kaskadę reakcji zapalnych prowadzących do wytworzenia grudki łuszczycowej [36].

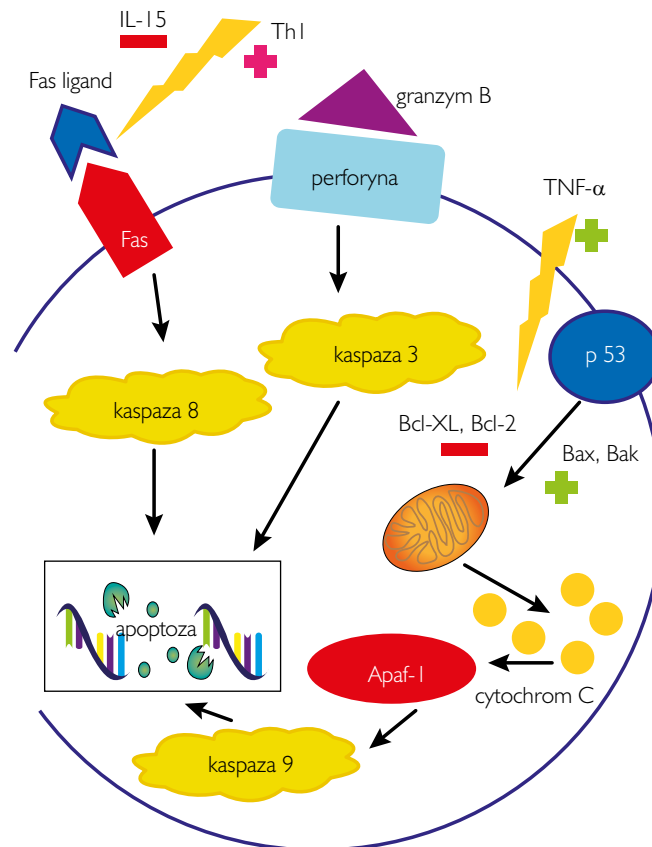
Podsumowując, można zaryzykować stwierdzenie, że łuszczycyca jest chorobą autoimmunologiczną, w której odgrywają rolę efektorowe limfocyty T skierowane przeciwko antygenom paciorkowcowym (białko M), które następnie reagują krzyżowo z keratynami naskórka (K1). Dodatkowo peptydoglikan może być ważnym czynnikiem wzmacniającym tę reakcję, a nawet antygenem bezpośrednio rozpoznawanym przez limfocyty T [66].

Istnieje coraz więcej dowodów, że inne czynniki infekcyjne (*Staphylococcus aureus*, *Pityrosporum ovale*, *Candida albicans*) mogą również wywoływać lub podtrzymywać zmiany łuszczycowe w mechanizmie superantygenów [64, 65].

APOPTOZA W ŁUSZCZYCY

Choroby autoimmunologiczne charakteryzują się brakiem tolerancji układu immunologicznego w stosunku do własnych autoantygenów. Jedną z przyczyn tego zjawiska jest zaburzenie apoptozy autoreaktywnych limfocytów B lub T. Inną możliwością jest pojawienie się nowych antygenów w wyniku nietypowych modyfikacji lub przetwarzania prawidłowych składników komórek, które zostaną rozpoznane przez układ immunologiczny jako obce. Zadaniem apoptozy jest eliminacja tych uszkodzonych komórek [67, 68].

Łuszczycę charakteryzuje hiperprolifерacja keratynocytów z niepełnym różnicowaniem i zmniejszeniem zdolności do apoptozy [69]. Za zjawisko to może odpowiadać kilka mechanizmów. Jeden z nich jest wyzwalany przez wiązanie ligandu Fas (FasL) i TNF- α , co prowadzi do aktywacji kaspazy 8. Interleukina 15 obecna w zmianach łuszczycowych silnie hamuje anty-Fas [69, 70]. Inny mechanizm polega na uwolnieniu cytochromu c w mitochondrium, aktywowaniu kaspazy-9 i blokowaniu inhibitorów apoptozy [69]. Proces ten jest kontrolowany przez białka Bcl-2 i Bcl-XL, które blokują apoptozę, natomiast inne (Bax, Bak, Bid) odpowiadają za jej stymulację [69]. W naskórku łuszczycowym stwierdzono nadekspresję Bcl-XL, dodatkowo stymulowaną przez TNF- α . Wiadomo, że zaburzenia apoptozy odgrywają główną rolę w patogenezie różnych chorób autoimmunologicznych [69]. Zaburzenia apoptozy w łuszczycy przedstawiono na rycinie 2.



Rycina 2. Zaburzenia apoptozy w łuszczycy (objaśnienia w tekście)

Figure 2. Apoptosis disturbances in psoriasis (explanations in text)

MIKROCHIMERYZM W ŁUSZCZYCY

Mikrochimeryzm to obecność małej liczby obcych komórek u danego osobnika. Najczęstszy mikrochimeryzm płodowy jest spowodowany przejściem komórek płodowych do krążenia poprzez łożysko matki. Niektóre badania wykazały, że zjawisko to może być wykryte u 30-50% zdrowych kobiet, zwłaszcza po ciążyach płodów męskich. Obecność komórek płodowych wiele lat po porodzie może wyjaśniać teorię, że mają one charakter pluripotencjalnych komórek macierzystych i mogą różnicować się w różnych tkankach [71]. Są to nie tylko komórki progenitorowe CD34+ i CD34+38+, lecz także należące do podzbioru limfocytów T, B i komórek NK [72]. Uważa się, że mikrochimeryzm może być ważnym elementem w patogenezie chorób autoimmunologicznych (m.in. twardziny, toczenia rumieniowatego układu, liszaja płaskiego, choroby Hashimoto, cukrzyca typu 1), choć wyniki badań nie są jednoznaczne [72]. W badaniach polskich Niepiekło i wsp. zaobserwowano wyższą częstość mikrochimeryzmu u chorych na łuszczycę dotyczącą CD34+, natomiast obecność komórek CD34+38+ nie różniła się od populacji zdrowej [72].

WNIOSKI

Dokładne badanie pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów w kierunku chorób autoimmunologicznych może być uzasadnione w ramach opieki medycznej [9, 10]. Uznanie tych schorzeń za schorzenia z autoagresji spowoduje, że łuszczyca będzie drugą, po reumatoidalnym zapaleniu stawów, najczęstszą chorobą autoimmunologiczną.

Piśmiennictwo

1. Hsu L.N., Armstrong A.W.: Psoriasis and autoimmune disorders: a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2012, 67, 1076-1079.
2. Kim N., Thrash B., Menter A.: Comorbidities in psoriasis patients. *Sem Cutan Med Surg* 2010, 29, 10-15.
3. Augustin M., Reich K., Glaeske G., Schaefer I., Radtke M.: Comorbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010, 90, 147-151.
4. Nickoloff B.J., Xin H., Nestle F.O., Qin J.Z.: The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007, 25, 568-573.
5. Christophers E., Dann F.: Comorbidities in patients with psoriasis. *Am J Med* 2009, 122, 1150-1159.
6. Damasiewicz-Bodzek A., Wielkoszyński T.: Serologic markers of celiac disease in psoriatic patients. *J EADV* 2008, 22, 1055-1061.

7. **Michaelsson G., Gerde'n B., Ottosson M., Parra A., Sjöberg O., Hjelmquist G. i inni:** Patients with psoriasis often have increased serum levels of IgA antibodies to gliadin. *Br J Dermatol* 1993, 129, 667-73.
8. **Sapone A., Lammers K.M., Casolaro V., Cammarota M., Giuliano M.T., De Rosa M.:** Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Medicine* 2011, 9, 23.
9. **Makredes M., Robinson D. Jr., Bala M., Kimball A.B.:** The burden of autoimmune disease: a comparison of prevalence ratios in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009, 61, 405-410.
10. **Wu J.J., Nguyen T.U., Poon K.Y., Herrinton L.J.:** The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol* 2012, 67, 924-930.
11. **Masood S., Sajid S., Jafferani A., Tabassum S., Ansar S.:** Multiple autoimmune syndromes associated with psoriasis: a rare clinical presentation. *Oman Med J* 2014, 29, 130-131.
12. **Rahman P., Elder J.T.:** Genetic epidemiology of psoriasis and psoriasis arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005, 64, 37-39.
13. **Reich A., Szepietowski J.:** Aspekty genetyczne i immunologiczne w patogenezie łuszczycy. *Wiad Lek* 2007, 60, 270-276.
14. **Bowcock A.M.:** The genetics of psoriasis and autoimmunity. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005, 6, 93-122.
15. **Yamada R., Yamamoto K.:** Recent findings on genes associated with inflammatory disease. *Mutat Res* 2005, 573, 136-151.
16. **Lu Q.:** The critical importance of epigenetics in autoimmunity. *J Autoimmun* 2013, 41, 1-5.
17. **Zhang P., Su Y., Chen H., Zhao M., Lu Q.:** Abnormal DNA methylation in skin lesions and PBMCs of patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci* 2010, 60, 40-42.
18. **Fallen R.S., Mitra A., Morrissey L., Lima H.:** Psoriasis as a chess board – an update of psoriasis pathophysiology. [w:] *Psoriasis – types, causes and medication*. H. Lima (red.), InTech, Rijeka, Croatia 2013, 57-90.
19. **Kunz M., Ibrahim S.M.:** Cytokines and cytokine profiles in human autoimmune diseases and animal models of autoimmunity. *Mediators Inflamm* 2009, 2009, 979258.
20. **Nickoloff B.J., Nestle F.O.:** Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004, 11, 1664-1675.
21. **Biedermann T., Röcken M., Carballido J.M.:** Th1 and Th2 lymphocyte development and regulation of Th cell-mediated immune responses of the skin. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004, 9, 5-14.
22. **Gołąb J., Jakóbiśiak M., Lasek W., Stokłosa T.:** *Immunologia*. Wydawnictwo Naukowe PZWL, Warszawa 2013.
23. **Skurkovich B., Skurkovich S.:** Anti-interferon-gamma antibodies in the treatment of autoimmune diseases. *Curr Opin Mol Ther* 2003, 5, 52-57.
24. **Ghoreschi K., Laurence A., Yang X.P., Hirahara K., O'Shea J.J.:** T helper 17 cell heterogeneity and pathogenicity in autoimmune disease. *Trends Immunol* 2011, 32, 395-401.
25. **Ghoreschi K., Mrowietz U., Rocken M.:** A molecule solves psoriasis? Systemic therapies for psoriasis inducing interleukin 4 and Th2 responses. *J Mol Med* 2003, 81, 471-480.
26. **Martin R.:** Interleukin 4 treatment of psoriasis: are pleiotropic cytokines suitable therapies for autoimmune diseases? *Trend Pharmacol Sci* 2003, 24, 613-616.
27. **Murdaca G., Colombo B.M., Puppo F.:** The role of Th17 lymphocytes in the autoimmune and chronic inflammatory diseases. *Intern Emerg Med* 2011, 6, 487-495.
28. **Kagami S.:** IL-23 and Th17 cells in infections and psoriasis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2011, 34, 13-19.
29. **Cargill M., Schrodi S.J., Chang M., Garcia V.E., Brandon R., Callis K.P. i inni:** A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R. *Am J Hum Genet* 2007, 80, 273-290.
30. **Zhu S., Qian Y.:** IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential. *Clin Sci* 2012, 122, 487-511.
31. **Waite J.C., Skokos D.:** Th17 response and inflammatory autoimmune diseases. *Internat J Inflamm* 2012, 2012, 819467.
32. **Paradowska-Gorycka A., Maśliński S.:** Komórki Th17 w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów. *Rheumatology* 2010, 48, 337-344.
33. **Cuesta-Montero L., Belinchón I.:** Connective tissue diseases and psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2011, 102, 487-497.
34. **Yamada R., Yamamoto K.:** Recent findings on genes associated with inflammatory disease. *Mutat Res* 2005, 573, 136-151.
35. **Monteleone G., Pallone F., Macdonald T.T.:** Interleukin-21: a critical regulator of the balance between effector and regulatory T-cell responses. *Trends Immunol* 2008, 29, 290-294.
36. **Valdimarsson H., Thorleifsdottir R.H., Sigurdardottir S.L., Gudjonsson J.E., Johnston A.:** Psoriasis – as an autoimmune disease caused by molecular mimicry. *Trends Immunol* 2009, 30, 494-501.
37. **Sabat R., Wolk K.:** Research in practice: IL-22 and IL-20: significance for epithelial homeostasis and psoriasis pathogenesis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011, 9, 518-523.
38. **Birch K.E., Vukmanovic-Stejic M., Reed J.R., Rustin M.H.A., Akbari A.N.:** The role of regulatory T cells in cutaneous disorders. *Prog Inflamm Res* 2005, 205-219.
39. **Nedoszytko B.:** Znaczenie subpopulacji limfocytów T w patogenezie łuszczycy. *Postep Derm Alergol* 2008, 25, 20-33.
40. **Baumgarth N., Bevins C.L.:** Autoimmune disease: skin deep but complex. *Nature* 2007, 449, 551-553.
41. **Gilliet M., Lande R.:** Antimicrobial peptides and self-DNA in autoimmune skin inflammation. *Curr Opin Immunol* 2008, 20, 401-407.
42. **Kahlenberg J.M., Kaplan M.J.:** Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease. *J Immunol* 2013, 191, 4895-4901.
43. **Lande R., Gregorio J., Facchinetti V., Chatterjee B., Wang Y.H., Homey B. i inni:** Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007, 449, 564-569.
44. **Jabłońska S., Beutner E.H., Jarzabek-Chorzelska M., Gliński W., Chowaniec O., Maciejowska E. i inni:** Is psoriasis an autoimmunologic disease? *Hautarzt* 1979, 30, 634-639.
45. **Placek W.:** Miejscowe zjawiska immunologiczne i zaburzenia procesu rogowacenia naskórka oraz ogólnoustrojowe humoralne zaburzenia immunologiczne w łuszczycy. *Rozprawa habilitacyjna*. Akademia Medyczna, Gdańsk 1989.
46. **Azarsiz E., Ertam I., Karaca N., Aksu G., Alper S., Kutukculer N.:** IgG-anti-IgA antibodies: an autoimmune finding in patients with psoriasis vulgaris. *Minerva Med* 2012, 103, 183-187.
47. **Singh S., Singh U., Singh S.:** Prevalence of autoantibodies in patients of psoriasis. *J Clin Lab Anal* 2010, 24, 44-48.
48. **Janjumsang P., Phainupong D., Chanjanakijskul S., Roongphibulsopit P.:** Positive direct immunofluorescence and autoantibody profiles in psoriasis patients. *J Dermatol* 2008, 35, 508-513.
49. **Kutukculer N., Yuksel S.E., Aksu G., Alper S.:** Autoantibodies other than antineutrophil cytoplasmic antibodies

- are not positive in patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 2005, 32, 179-185.
50. **Bonnekoh B., Böckelmann R.:** Keratin 17/interferon-gamma autoimmune loop as a vicious circle driving psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2007, 56, 162.
 51. **Shen Z., Wang G., Fan J.Y., Li W., Liu Y.F.:** HLA DR B1*04, *07-restricted epitopes on Keratin 17 for autoreactive T cells in psoriasis. *J Dermatol Sci* 2005, 38, 25-39.
 52. **Fu M., Wang G.:** Keratin 17 as a therapeutic target for the treatment of psoriasis. *J Dermatol Sci* 2012, 67, 161-165.
 53. **Kobayashi H., Takahashi M., Takahashi H., Ishida-Yamamoto A., Hashimoto Y.:** CD4+ T-cells from peripheral blood of a patient with psoriasis recognize keratin 14 peptide but not 'homologous' streptococcal M-protein epitope. *J Dermatol Sci* 2002, 30, 240-247.
 54. **Iversen O.J., Lysvand H., Hagen L.:** The autoantigen Pso p27: a post-translational modification of SCCA molecules. *Autoimmunity* 2011, 44, 229-234.
 55. **Rebora A.:** Human endogenous retroviruses and their possible impact on dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2005, 52, 11-19.
 56. **Lysvand H., Hagen L., Klubicka L., Slupphaug G., Iversen O.J.:** Psoriasis pathogenesis – Pso p27 is generated from SCCA1 with chymase. *Biochim Biophys Acta* 2014, 1842, 734-738.
 57. **Song P., Lysvand H., Yuhe Y., Liu W., Iversen O.J.:** Expression of the psoriasis-associated antigen, Pso p27, is inhibited by traditional Chinese medicine. *J Ethnopharmacol* 2010, 127, 171-174.
 58. **Favre M., Orth G., Majewski S., Baloul S., Pura A., Jabłońska S.:** Psoriasis: a possible reservoir for human papillomavirus type 5, the virus associated with skin carcinomas of epidermodysplasia verruciformis. *J Invest Dermatol* 1998, 110, 311-317.
 59. **Majewski S., Favre M., Orth G., Jablonska S.:** Is human papillomavirus type 5 the putative autoantigen involved in psoriasis? *J Invest Dermatol* 1998, 111, 541-542.
 60. **Simeone P., Teson M., Latini A., Carducci M., Venuti A.:** Human papilloma virus type 5 in primary keratinocytes from psoriatic skin. *Exp Dermatol* 2005, 14, 824-829.
 61. **Nickoloff B.J., Wrono-Smith T.:** Superantigens, autoantigens, and pathogenic T cells in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1998, 110, 459-460.
 62. **de Villiers E.M., Ruhland A.:** Do specific human papillomavirus types cause psoriasis? *Arch Dermatol* 2001, 137, 384.
 63. **Delogu L.G., Deidda S., Delitala G., Manetti R.:** Infectious diseases and autoimmunity. *J Infect Dev Ctries* 2011, 5, 679-687.
 64. **Barańska-Rybak W., Sokołowska-Wojdyło M., Trzeciak M., Michajłowski I., Maciejewska-Radomska A., Nowicki R. i inni:** Rola superantygenów bakteryjnych w chorobach skóry. *Przegl Dermatol* 2009, 96, 301-304.
 65. **Fry L., Baker B.S.:** Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007, 25, 606-615.
 66. **Baker B.S., Fry L.:** The immunology of psoriasis. *Br J Dermatol* 1992, 126, 1-9.
 67. **Clemens M.J., van Venrooij W.J., van de Putte L.B.:** Apoptosis and autoimmunity. *Cell Death Differ* 2000, 7, 131-133.
 68. **Eguchi K.:** Apoptosis in autoimmune diseases. *Intern Med* 2001, 40, 275-284.
 69. **Kastelan M., Prpić-Massari L., Brajac I.:** Apoptosis in psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2009, 17, 182-186.
 70. **Rückert R., Asadullah K., Seifert M., Budagian V.M., Arnold R., Trombotto C. i inni:** Inhibition of keratinocyte apoptosis by IL-15: a new parameter in the pathogenesis of psoriasis? *J Immunol* 2000, 165, 2240-2250.
 71. **Miech R.P.:** The role of fetal microchimerism in autoimmune disease. *Int J Clin Exp Med* 2010, 3, 164-168.
 72. **Niepiekło W., Baran W., Nowakowska B., Szepietowski J.C.:** Microchimerism in psoriasis vulgaris: a preliminary report. *J Dermatol Sci* 2010, 59, 149-150.

Otrzymano: 7 V 2014 r.

Zaakceptowano: 2 VIII 2014 r.