

T 세포 매개 면역질환으로서의 건선

연세대학교 의과대학 피부과학교실, 피부생물학연구소

유

욱

Psoriasis as a T-cell-mediated Immunologic Disease

Wook Lew

Department of Dermatology and Cutaneous Biology Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Although the exact mechanism responsible for the pathogenesis of psoriasis is unclear, interferon- γ producing type 1 T cells have been reported to play a significant role. Infiltrating activated type 1 T cells in the lesions are believed to be responsible for stimulating keratinocytes, which produce many cytokines and growth factors. The hyperproliferative epidermis is understood to be the result of either the cytokines produced by the intraepidermal T cells or the reactive phenomenon after keratinocyte damage. The microenvironment in psoriatic lesions deviates toward the type 1 status, because of the increased type 1 cytokines and either the decreased or unchanged type 2 cytokines observed in psoriatic lesions. Therefore, this review focused on a T-cell-mediated immunological basis for the current hypothesis of the psoriasis pathogenesis. (*Immune Network* 2002;2(4):189-194)

Key Words: Psoriasis, type 1 T cells, pathogenesis

서론

건선은 염증반응과 표피의 증식 및 상부 진피 내 혈관의 변형이 동반된 염증성 피부질환으로 아직껏 정확한 병인이 밝혀지지 않고 있다. 최근 T 세포에 의한 면역학적 질환이라는 가설이 일반적으로 받아들여지고 있는데, 그 이유로 T 세포가 병변에 침윤되고 있으며, T 세포를 표적(target)으로 하는 치료에 건선병변이 호전된다는 점을 들 수 있다. 건선 병변에는 활성화된 피부 귀가 기억 T 세포인 cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA)+ CD45RO+ T 세포가 주로 침윤되는데(1), 건선 병변 표피에는 주로 활성화된 CD8+ T 세포가 주로 침윤되며, 진피층에는 CD4+ T 세포가 침윤된다(2,3). T 세포 이외에도 중성백혈구, 단구/거식세포 및 수지상 돌기 세포들이 건선 병변 내에 침윤된다(4). 테이프를 이용한 인위적인 각질층 제거로 건선 병변 유발 시 표피와 진피에 CD4+ T 세포가 맨 먼저 나타나며 그 뒤 CD11c+ 거식

세포와 CD8+ T 세포가 실제 건선 병변이 유발된 부위에만 나타나며(5), 표피의 과증식은 염증세포의 침윤이 일어난 뒤에 일어나는 것으로 알려진 바 있다(4). 따라서 건선 병변의 초기 과정에 T 세포의 침윤이 중요하며 표피증식은 이차적인 것으로 생각된다. 본 종설에서는 건선에서 침윤되는 염증세포 중 T 세포와 건선 병변에서 변화되는 사이토카인(cytokine)을 표적으로 하는 치료의 면역학적 근거에 대해 논하고자 한다.

본론

건선의 병인에 T 세포가 관여한다는 근거. Cyclosporine이 T 세포의 활성을 억제하지만 T 세포 이외의 다른 세포에도 영향을 미칠 수 있는 반면(6), 항CD3 항체 치료나 DAB389가 부착된 IL-2와 같은 면역독소 (immunotoxin)는 각질형성세포에는 영향을 미치지 않고 T 세포에만 선택적으로 작용하며 병변을 호전시키는 것으로 보아 T 세포가 병인에 관여하는 직접적인 근거라고 할 수 있다(7,8). T 세포를 표적으로 하는 치료는 최근 개발된 항체공학기술과 접목되어 많은 표적치료 항체가 개발되었는데 cytotoxic T lymphocyte-associated antigen

책임저자 : 유 욱, 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 피부과
☎ 135-720, 서울특별시 강남구 도곡동 146-92
Tel: 02-3497-3362, Fax: 02-3463-6136
E-mail: wlewderm@yumc.yonsei.ac.kr

4-immunoglobulin (CTLA4-Ig), 항CD2 항체, leukocyte function-associated antigen (LFA)-3-Ig, 항CD25 항체, 항CD11a 항체 등은 활성화된 T 세포를 감소시키거나 T 세포의 활성화를 억제시키는 치료제로 사용된다(9).

T 세포의 건선 병변 내 침윤과 연관된 세포유착분자 및 케모카인(chemokine). 활성화된 T 세포의 건선 병변 내 침윤은 혈관 내의 T 세포와 병변 내 혈관내피세포에 각각 존재하는 LFA-1과 intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) 부착에 의해 진피 내로 침윤된 후 활성화된 각질형성세포에서 발현된 ICAM-1과 cadherin에 T 세포의 LFA-1과 $\alpha E\beta 7$ integrin과 각각 반응하여 표피 내로 이동하게 된다(9-11). P- 혹은 E-selectin은 보조 T (Th1) 세포와 주로 부착되는 것으로 알려져 있어 건선 병변 내 진피 혈관 세포에서 증가된 P- 혹은 E-selectin은 건선 병변 내에 type 1 T 세포의 침윤이 증가되는 것과 연관이 있을 것으로 생각된다(12,13). ICAM-1/LFA-1 부착은 T 세포의 초기 활성화 과정에서 중요한 공동자극분자(co-stimulatory molecule)로 작용하기도 한다. T 세포의 침윤에는 이러한 세포유착 분자 이외에도 케모카인에 의한 유도가 중요한데 건선 병변에서 interferon- γ (IFN- γ)에 의해 유도되는 monokine induced by IFN- γ (Mig)와 interferon- γ inducible protein (IP-10)이 증가되며 이에 반응하는 CXCR3+ T 세포가 혈액 내에서보다 건선 병변에서 상대적으로 증가되어 있어, 이러한 T 세포의 표피 내 침윤에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다(11). Macrophage inflammatory protein-3 α (MIP-3 α)와 그 수용체인 CCR6는 건선 병변에서 그 발현이 증가되어 있을 뿐만 아니라 건선 환자의 CLA+ 피부귀가 기억 T 세포가 MIP-3 α 에 민감하게 반응하므로 MIP-3 α 는 CLA+ 피부귀가 기억 T 세포의 병변 내 침윤에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다(14). Thymus and activation regulated chemokine (TARC)와 macrophage-derived chemokine (MDC)에 반응하는 CCR4는 건선 병변 내 피부귀가 기억 T 세포에 그 발현이 증가되어 있어 이러한 세포들의 건선 병변 내 침윤에 TARC와 MDC는 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다(10). MDC는 T 세포와 수지상돌기세포가 염증피부나 2차 림프기관에서 뭉치도록 하며(15), TARC는 피부귀가 기억 T 세포가 ICAM-1/LFA-1을 통해 혈관 내피세포에 강하게 부착되도록 하는 것으로 보아(16), 이들 케모카인은 T 세포의 침윤뿐만 아니라 T 세포의 활성화에도 관여할 것으로 생각된다. 이외에도 건선 병변에서 증가된 regulated upon activation, normal T expressed and secreted (RANTES)과 monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)도 활성화된 T 세포의 병변 내 침윤에 관여할 것으로 생각된다(17,18). Cutaneous T cell attracting chemokine (CTACK) 수용체는 건선 병변에서 증가되며, 피부귀가 T 세포에 발현되어 이들 세포의 피부귀가에 중

요하리라 생각되지만 건선 병변에서는 CTACK이 증가되지 않으므로 건선 병변을 일으키는 데 대한 연관성을 예측하기는 어렵다고 생각된다(19).

건선 병변에서 T 세포의 활성화와 연관된 면역학적 변화. 건선병변에 침윤된 T 세포는 T 세포 활성화 표식자인 CD69, CD25, CD122, human leukocyte antigen (HLA)-DR 등의 발현이 증가되어 있으며, 공동자극분자인 CD28도 발현이 증가되어 있다(3). 건선 환자 병변의 T 세포에서 B7-1이 증가된다고 알려진 바 있는데 이는 아마도 지속적인 T 세포 활성화와 연관이 있을 것으로 생각된다(3,20). 건선 병변의 랑거한스세포나 수상돌기세포에서 발현이 증가된 B7-1, B7-2, HLA-DR이 건선 치료 후 감소되므로 이들 세포가 병변 내 T 세포의 활성화에 중요할 것으로 생각된다(12). HLA-G는 거식세포/활성화된 단구에서 증가되어 Th2 반응을 증가시키는 것으로 알려져 있고, 건선 병변에서도 CD68+ CD11c+ 거식세포에서 증가되며(21), 활성화된 CD8+ T 세포의 고사를 촉진하는 것으로 알려졌다(22). 그러나 건선 병변에는 활성화된 CD8+ T 세포가 지속적으로 존재하는 것으로 보아 CD8+ T 세포들이 고사가 일어나는 과정에 이상이 있거나 고사가 일어나는 것보다 많이 유입되는 가능성을 생각할 수 있다. 건선 병변의 각질형성세포에 발현이 증가된 ICAM-1, HLA-DR, CD40은 건선 치료 후 표피 내에 침윤된 T 세포의 감소와 더불어 감소되므로 T 세포와 밀접한 연관이 있으며 건선 병변의 각질형성세포에서 발현이 증가된 keratin 17 (K17)과 마찬가지로 이들의 발현은 활성화된 type 1 T 세포에서 분비된 IFN- γ 에 의한 것으로 설명될 수 있다(12,23). 건선 병변의 각질형성세포에서는 FAS의 발현은 증가되는 반면 FAS-L의 발현은 증가되지 않으며, 세포고사도 억제된다(24). IFN- γ 는 FAS와 FAS-L 모두 증가시키는 것으로 알려져 있으므로(25), 이러한 FAS의 증가는 건선 병변 내에 증가된 활성화된 type 1 T 세포에 의해 분비된 IFN- γ 에 의한 것으로 설명되어질 수 있다. 그러나 FAS-L가 증가하지 않는 이유는 앞으로 밝혀져야 할 것으로 생각된다. 따라서 건선 병변의 각질형성세포의 증가는 각질형성세포의 고사 감소도 일부 작용할 것으로 생각된다. 건선 병변의 혈관내피세포에 증가된 vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)은 병변에 침윤된 T 세포에서 분비된 IFN- γ 의 증가와 연관되어 있는 것으로 생각된다(26). 그러나 건선 병변에서 혈관내피세포의 많은 유착분자의 발현은 tumor necrosis factor- α (TNF- α)에 의해 유도되는 것으로 생각된다(27).

건선 병변 내의 사이토카인 미세환경 변화. 건선 병변 내의 사이토카인 미세환경은 IFN- γ , interleukin (IL)-2, IL-12, TNF- α 등의 염증유발성(type 1) 사이토카인은 증가하는 반면, IL-4, IL-10, IL-13 등의 염증억제성(type 2)

Table I. Changes in inflammatory versus inhibitory cytokines in psoriatic lesions

Cytokines		Reference
Inflammatory cytokines		
IL-1 α	+, -, \pm	[57-60]
IL-1 β	+, -	[57-60]
IL-2	+	[28,29]
IL-6	+	[61-63]
IL-7	+	[64]
IL-8	+	[37,46,62,65]
IL-12	+(p40, p70)/ \pm (p35)	[32,33]
IL-15	+	[67]
IL-17	+	[68]
IL-18	+	[69,70]
TNF- α	+	[37,38]
IFN- γ	+	[28-31]
Inhibitory cytokines		
IL-4	-	[28,34]
IL-5	+, \pm	[28,34]
IL-10	\pm /-	[28,33,35]
IL-11	+	[62]
IL-13	\pm	[36]
TGF- β	+, -, \pm	[53,71,72]

+, increase; -, decrease; \pm , no change.

사이토카인은 감소하거나 별 변화가 없는 것으로 알려진 바 있다(28-38). 건선 병변에서 변화되는 염증유발성 사이토카인과 염증억제성 사이토카인은 Table 1에 요약하였다. 건선 환자에서 병변 내 IL-10이 감소된 것은 유전적 다형성(genetic polymorphism)과 연관되어 생각할 수 있으며(39), IL-8은 IL-10 수용체의 발현을 감소시키는 것으로 알려져 있어 건선 병변 내 IL-10 수용체의 감소는 IL-8의 증가에 기인한다고 생각할 수 있다(40). 따라서 IL-10이나 IL-4 등을 치료제로 사용하거나 항IFN- γ 항체를 표적치료로 사용하여 효과를 보기도 한다(6,9). 이외에도 염증 유발성 사이토카인인 TNF- α 는 혈관생성을 촉진시키는 작용이 있는 IL-8, vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF) 등의 생성을 증가시키는 것으로 알려져(41,42), TNF- α 나 IL-8을 표적으로 하는 건선 치료제는 염증반응의 감소뿐만 아니라 혈관생성의 감소를 유도함으로써 좋은 치료효과를 나타내리라 기대되며, 실제 TNF- α 를 표적으로 하는 치료는 탁월한 치료효과를 보이는 것으로 알려진 바 있다(6). 건선 병변에서는 VEGF, angiopoietin, endothelin-1 (ET-1) 등의 혈관생성인자는 증가된 반면 thrombospondin-1과 IL-10 같은 혈관생성억제인자는 감소되어 있어 혈관생성에 이상을 초래하는 것으로 생각된다(33,43-46). 건선 병변 내에서는 IL-3, granulocyte-

macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), leukemia inhibitory factor (LIF), oncostatin M (OSM) 등의 조혈성 사이토카인이 증가되며(28,34,47,48), transforming growth factor- α (TGF- α), amphiregulin, keratinocyte growth factor (KGF), nerve growth factor (NGF), bFGF 등의 각질형성세포/조각 증식인자들이 증가되어 있다(42,49-56).

결론

건선은 활성화된 type 1 T 세포에 의한 면역학적 질환으로 생각할 수 있는 많은 실험적 근거가 알려지면서 활성화된 T 세포를 표적으로 하는 항체치료가 최근 비약적인 발전을 이루고 있으며, 이러한 type 1 T 세포가 분비하는 IFN- γ 를 비롯한 type 1 반응과 관련된 여러 사이토카인들을 표적으로 하는 여러 치료가 개발되어 실험적인 치료가 진행되고 있다. 그러나 건선 병변에서 활성화된 type 1 T 세포가 증가되는 기전과 type 1과 type 2 사이토카인의 불균형을 이루는 기전을 밝히는 연구가 앞으로 진행되어야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Ellis CN, Krueger GG: Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 345:248-255, 2001
2. Austin LM, Coven TR, Bhardwaj N, Steinman R, Krueger JG: Intraepidermal lymphocytes in psoriatic lesions are activated GMP-17(TIA-1)+CD8+CD3+ CTLs as determined by phenotypic analysis. *J Cutan Pathol* 25:79-88, 1998
3. Ferenczi K, Burack L, Pope M, Krueger JG, Austin LM: CD69, HLA-DR and the IL-2R identify persistently activated T cells in psoriasis vulgaris lesional skin: blood and skin comparisons by flow cytometry. *J Autoimmun* 14: 63-78, 2000
4. Christophers E, Mrowietz U: The inflammatory infiltrate in psoriasis. *Clin Dermatol* 13:131-135, 1995
5. Paukkonen K, Naukkarinen A, Horsmanheimo M: The development of manifest psoriatic lesions is linked with the invasion of CD8 + T cells and CD11c + macrophages into the epidermis. *Arch Dermatol Res* 284: 375-379, 1992
6. Asadullah K, Volk HD, Sterry W: Novel immunotherapies for psoriasis. *Trends Immunol* 23:47-53, 2002
7. Weinshenker BG, Bass BH, Ebers GC, Rice GP: Remission of psoriatic lesions with muromonab-CD3 (orthoclone OKT3) treatment. *J Am Acad Dermatol* 20:1132-1133, 1989
8. Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, Estes L, Woodworth TG, Gottlieb AB, Krueger JG: Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1:442-447, 1995
9. Krueger JG: The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 46:1-23, 2002
10. Rottman JB, Smith TL, Ganley KG, Kikuchi T, Krueger JG: Potential role of the chemokine receptors CXCR3,

- CCR4, and the integrin α E β 7 in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Lab Invest* 81;335-347, 2001
11. Pauls K, Schon M, Kubitz A, Homey B, Wiesenborn A, Lehmann P, Ruzicka T, Parker CM, Schon MP: Role of integrin α E(CD103) β 7 for tissue-specific epidermal localization of CD8⁺ T lymphocytes. *J Invest Dermatol* 117;569-575, 2001
 12. Abrams JR, Kelley SL, Hayes E, Kikuchi T, Brown MJ, Kang S, Lebowitz MG, Guzzo CA, Jegasothy BV, Linsley PS, Krueger JG: Blockade of T lymphocyte costimulation with cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin (CTLA4Ig) reverses the cellular pathology of psoriatic plaques, including the activation of keratinocytes, dendritic cells, and endothelial cells. *J Exp Med* 192;681-694, 2000
 13. Austrup F, Vestweber D, Borges E, Lohning M, Brauer R, Herz U, Renz H, Hallmann R, Scheffold A, Radbruch A, Hamann A: P- and E-selectin mediate recruitment of T-helper-1 but not T-helper-2 cells into inflamed tissues. *Nature* 385;81-83, 1997
 14. Homey B, Dieu-Nosjean MC, Wiesenborn A, Massacrier C, Pin JJ, Oldham E, Catron D, Buchanan ME, Muller A, deWaal Malefyt R, Deng G, Orozco R, Ruzicka T, Lehmann P, Lebecque S, Caux C, Zlotnik A: Up-regulation of macrophage inflammatory protein-3 α /CCL20 and CC chemokine receptor 6 in psoriasis. *J Immunol* 164;6621-6632, 2000
 15. Katou F, Ohtani H, Nakayama T, Ono K, Matsushima K, Saaristo A, Nagura H, Yoshie O, Motegi K: Macrophage-derived chemokine (MDC/CCL22) and CCR4 are involved in the formation of T lymphocyte-dendritic cell clusters in human inflamed skin and secondary lymphoid tissue. *Am J Pathol* 158;1263-1270, 2001
 16. Campbell JJ, Haraldsen G, Pan J, Rottman J, Qin S, Ponath P, Andrew DP, Warnke R, Ruffing N, Kassam N, Wu L, Butcher EC: The chemokine receptor CCR4 in vascular recognition by cutaneous but not intestinal memory T cells. *Nature* 400;776-780, 1999
 17. Raychaudhuri SP, Jiang WY, Farber EM, Schall TJ, Ruff MR, Pert CB: Upregulation of RANTES in psoriatic keratinocytes: a possible pathogenic mechanism for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 79;9-11, 1999
 18. Ross EL, D'Cruz D, Morrow WJ: Localized monocyte chemotactic protein-1 production correlates with T cell infiltration of synovium in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 27;2432-2443, 2000
 19. Homey B, Alenius H, Muller A, Soto H, Bowman EP, Yuan W, McEvoy L, Lauerma AI, Assmann T, Bunemann E, Lehto M, Wolff H, Yen D, Marxhausen H, To W, Sedgwick J, Ruzicka T, Lehmann P, Zlotnik A: CCL27-CCR10 interactions regulate T cell-mediated skin inflammation. *Nat Med* 8;157-165, 2002
 20. Nickoloff BJ, Nestle FO, Zheng XG, Turka LA: T lymphocytes in skin lesions of psoriasis and mycosis fungoides express B7-1: a ligand for CD28. *Blood* 83;2580-2586, 1994
 21. Aractingi S, Briand N, Le Danff C, Viguier M, Bachelez H, Michel L, Dubertret L, Carosella ED: HLA-G and NK receptor are expressed in psoriatic skin: a possible pathway for regulating infiltrating T cells? *Am J Pathol* 159;71-77, 2001
 22. Carosella ED, Moreau P, Aractingi S, Rouas-Freiss N: HLA-G: a shield against inflammatory aggression. *Trends Immunol* 22;553-555, 2001
 23. Komine M, Freedberg IM, Blumenberg M: Regulation of epidermal expression of keratin K17 in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 107;569-575, 1996
 24. Takahashi H, Manabe A, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto Y, Iizuka H: Aberrant expression of apoptosis-related molecules in psoriatic epidermis. *J Dermatol Sci* 28;187-197, 2002
 25. Martins GA, Vieira LQ, Cunha FQ, Silva JS: Gamma interferon modulates CD95 (Fas) and CD95 ligand (Fas-L) expression and nitric oxide-induced apoptosis during the acute phase of *Trypanosoma cruzi* infection: a possible role in immune response control. *Infect Immun* 67;3864-3871, 1999
 26. Groves RW, Ross EL, Barker JN, MacDonald DM: Vascular cell adhesion molecule-1: expression in normal and diseased skin and regulation in vivo by interferon gamma. *J Am Acad Dermatol* 29;67-72, 1993
 27. Terajima S, Higaki M, Igarashi Y, Nogita T, Kawashima M: An important role of tumor necrosis factor- α in the induction of adhesion molecules in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 290;246-252, 1998
 28. Uyemura K, Yamamura M, Fivenson DF, Modlin RL, Nickoloff BJ: The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol* 101;701-705, 1993
 29. Schlaak JF, Buslau M, Jochum W, Hermann E, Girndt M, Gallati H, Meyer zum Buschenfelde KH, Fleischer B: T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J Invest Dermatol* 102;145-149, 1994
 30. Nickoloff BJ: Role of interferon-gamma in cutaneous trafficking of lymphocytes with emphasis on molecular and cellular adhesion events. *Arch Dermatol* 124;1835-1843, 1988
 31. Szabo SK, Hammerberg C, Yoshida Y, Bata-Csorgo Z, Cooper KD: Identification and quantitation of interferon-gamma producing T cells in psoriatic lesions: localization to both CD4⁺ and CD8⁺ subsets. *J Invest Dermatol* 111;1072-1078, 1998
 32. Yawalkar N, Karlen S, Hunger R, Brand CU, Braathen LR: Expression of interleukin-12 is increased in psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 111;1053-1057, 1998
 33. Cheng J, Tu Y, Li J, Huang C, Liu Z, Liu D: A study on the expression of interleukin (IL)-10 and IL-12 P35, P40 mRNA in the psoriatic lesions. *J Tongji Med Univ* 21;86-88, 2001
 34. Vollmer S, Menssen A, Trommler P, Schendel D, Prinz JC: T lymphocytes derived from skin lesions of patients with psoriasis vulgaris express a novel cytokine pattern that is distinct from that of T helper type 1 and T helper type 2 cells. *Eur J Immunol* 24;2377-2382, 1994
 35. Nickoloff BJ, Fivenson DP, Kunkel SL, Strieter RM, Turka LA: Keratinocyte interleukin-10 expression is upregulated in tape-stripped skin, poison ivy dermatitis, and Sezary syndrome, but not in psoriatic plaques. *Clin Immunol Immunopathol* 73;63-68, 1994
 36. Van der Ploeg I, Jeddi Tehrani M, Matuseviciene G, Wahlgren CF, Fransson J, Scheynius A: IL-13 overexpression in skin is not confined to IgE-mediated skin inflammation. *Clin Exp Immunol* 109;526-532, 1997
 37. Nickoloff BJ, Karabin GD, Barker JN, Griffiths CE, Sarma V, Mitra RS, Elder JT, Kunkel SL, Dixit VM:

- Cellular localization of interleukin-8 and its inducer, tumor necrosis factor- α in psoriasis. *Am J Pathol* 138;129-140, 1991
38. Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD: Elevated tumour necrosis factor- α (TNF- α) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 96;146-151, 1994
39. Asadullah K, Eskdale J, Wiese A, Gallagher G, Friedrich M, Sterry W: Interleukin-10 promoter polymorphism in psoriasis. *J Invest Dermatol* 116;975-978, 2001
40. Michel G, Mirmohammadsadegh A, Olasz E, Jarzebska-Deussen B, Muschen A, Kemeny L, Abts HF, Ruzicka T: Demonstration and functional analysis of IL-10 receptors in human epidermal cells: decreased expression in psoriatic skin, down-modulation by IL-8, and up-regulation by an antipsoriatic glucocorticosteroid in normal cultured keratinocytes. *J Immunol* 159;6291-6297, 1997
41. Yoshida S, Ono M, Shono T, Izumi H, Ishibashi T, Suzuki H, Kuwano M: Involvement of interleukin-8, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in tumor necrosis factor α -dependent angiogenesis. *Mol Cell Biol* 17;4015-4023, 1997
42. Yaguchi H, Tsuboi R, Ueki R, Ogawa H: Immunohistochemical localization of basic fibroblast growth factor in skin diseases. *Acta Derm Venereol* 73;81-83, 1993
43. Detmar M, Brown LF, Claffey KP, Yeo KT, Kocher O, Jackman RW, Berse B, Dvorak HF: Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med* 180;1141-1146, 1994
44. Kuroda K, Sapadin A, Shoji T, Fleischmajer R, Lebwohl M: Altered expression of angiopoietins and Tie2 endothelium receptor in psoriasis. *J Invest Dermatol* 116;713-720, 2001
45. Bonifati C, Mussi A, Carducci M, Pittarello A, D'Auria L, Venuti A, Bagnato A, Salani D, Fazio M, Ameglio F: Endothelin-1 levels are increased in sera and lesional skin extracts of psoriatic patients and correlate with disease severity. *Acta Derm Venereol* 78;22-26, 1998
46. Nickoloff BJ, Mitra RS, Varani J, Dixit VM, Polverini PJ: Aberrant production of interleukin-8 and thrombospondin-1 by psoriatic keratinocytes mediates angiogenesis. *Am J Pathol* 144;820-828, 1994
47. Takematsu H, Tagami H: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in psoriasis. *Dermatologica* 181;16-20, 1990
48. Bonifati C, Mussi A, D'Auria L, Carducci M, Trento E, Cordiali-Fei P, Ameglio F: Spontaneous release of leukemia inhibitory factor and oncostatin-M is increased in supernatants of short-term organ cultures from lesional psoriatic skin. *Arch Dermatol Res* 290;9-13, 1998
49. Gottlieb AB, Chang CK, Posnett DN, Fanelli B, Tam JP: Detection of transforming growth factor α in normal, malignant, and hyperproliferative human keratinocytes. *J Exp Med* 167(2);670-675, 1988
50. Elder JT, Fisher GJ, Lindquist PB, Bennett GL, Pittelkow MR, Coffey RJ Jr, Ellingsworth L, Derynck R, Voorhees JJ: Overexpression of transforming growth factor α in psoriatic epidermis. *Science* 243;811-814, 1989
51. King LE Jr, Gates RE, Stoscheck CM, Nanney LB: Epidermal growth factor/transforming growth factor α receptors and psoriasis. *J Invest Dermatol* 95;10S-12S, 1990
52. Piepkorn M: Overexpression of amphiregulin, a major autocrine growth factor for cultured human keratinocytes, in hyperproliferative skin diseases. *Am J Dermatopathol* 18;165-171, 1996
53. Elder JT, Klein SB, Tavakkol A, Fisher GJ, Nickoloff BJ, Voorhees JJ: Growth factor and proto-oncogene expression in psoriasis. *J Invest Dermatol* 95;7S-9S, 1990
54. Finch PW, Murphy F, Cardinale I, Krueger JG: Altered expression of keratinocyte growth factor and its receptor in psoriasis. *Am J Pathol* 151(6);1619-1628, 1997
55. Fantini F, Magnoni C, Bracci-Laudiero L, Pincelli C TE: Nerve growth factor is increased in psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 105;854-855, 1995
56. Raychaudhuri SP, Jiang WY, Farber EM: Psoriatic keratinocytes express high levels of nerve growth factor. *Acta Derm Venereol* 78;84-86, 1998
57. Takematsu H, Ohmoto Y, Tagami H: Decreased levels of IL-1 α and β in psoriatic lesional skin. *Tohoku J Exp Med* 161;159-169, 1990
58. Cooper KD, Hammerberg C, Baadsgaard O, Elder JT, Chan LS, Sauder DN, Voorhees JJ, Fisher G: IL-1 activity is reduced in psoriatic skin. Decreased IL-1 α and increased nonfunctional IL-1 β . *J Immunol* 144;4593-4603, 1990
59. Debets R, Hegmans JP, Troost RJ, Benner R, Prens EP: Enhanced production of biologically active interleukin-1 α and interleukin-1 β by psoriatic epidermal cells ex vivo: evidence of increased cytosolic interleukin-1 β levels and facilitated interleukin-1 release. *Eur J Immunol* 25;1624-1630, 1995
60. Bonifati C, Carducci M, Mussi A, D'Auria L, Ameglio F: IL-1 α , IL-1 β and psoriasis: conflicting results in the literature. Opposite behaviour of the two cytokines in lesional or non-lesional extracts of whole skin. *J Biol Regul Homeost Agents* 11;133-136, 1997
61. Grossman RM, Krueger J, Yourish D, Granelli-Piperno A, Murphy DP, May LT, Kupper TS, Sehgal PB, Gottlieb AB: Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 86;6367-6371, 1989
62. Ameglio F, Bonifati C, Fazio M, Mussi A, Trento E, Cordiali Fei P, Donati P, Pimpinelli F, D'Auria L, Carducci M: Interleukin-11 production is increased in organ cultures of lesional skin of patients with active plaque-type psoriasis as compared with nonlesional and normal skin. Similarity to interleukin-1 β , interleukin-6 and interleukin-8. *Arch Dermatol Res* 289;399-403, 1997
63. Oxholm A, Oxholm P, Staberg B, Bendtzen K: Interleukin-6 in the epidermis of patients with psoriasis before and during PUVA treatment. *Acta Derm Venereol* 69;195-199, 1989
64. Neuner P, Urbanski A, Trautinger F, Moller A, Kimbauer R, Kapp A, Schopf E, Schwarz T, Luger TA: Increased IL-6 production by monocytes and keratinocytes in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 97;27-33, 1991
65. Gillitzer R, Berger R, Mielke V, Muller C, Wolff K, Stingl G: Upper keratinocytes of psoriatic skin lesions express high levels of NAP-1/IL-8 mRNA in situ. *J Invest Dermatol* 97;73-79, 1991
66. Bonifati C, Trento E, Cordiali-Fei P, Carducci M, Mussi A, D'Auria L, Pimpinelli F, Fazio M, Ameglio F: Increased interleukin-7 concentrations in lesional skin and in

- the sera of patients with plaque-type psoriasis. *Clin Immunol Immunopathol* 83;41-44, 1997
67. Ruckert R, Asadullah K, Seifert M, Budagian VM, Arnold R, Trombotto C, Paus R, Bulfone-Paus S: Inhibition of keratinocyte apoptosis by IL-15: a new parameter in the pathogenesis of psoriasis? *J Immunol* 165;2240-2250, 2000
 68. Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R, Wierenga EA, Bos JD: Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 111;645-649, 1998
 69. Naik SM, Cannon G, Burbach GJ, Singh SR, Swerlick RA, Wilcox JN, Ansel JC, Caughman SW: Human keratinocytes constitutively express interleukin-18 and secrete biologically active interleukin-18 after treatment with pro-inflammatory mediators and dinitrochlorobenzene. *J Invest Dermatol* 113;766-772, 1999
 70. Ohta Y, Hamada Y, Katsuoka K: Expression of IL-18 in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 293;334-342, 2001
 71. Kane CJ, Knapp AM, Mansbridge JN, Hanawalt PC: Transforming growth factor-beta 1 localization in normal and psoriatic epidermal keratinocytes in situ. *J Cell Physiol* 144;144-150, 1990
 72. Wataya-Kaneda M, Hashimoto K, Kato M, Miyazono K, Yoshikawa K: Differential localization of TGF-beta-precursor isotypes in psoriatic human skin. *J Dermatol Sci* 11;183-188, 1996
-