

Huden som immunologisk organ

Bakgrunn. Huden er vår fremste og største forsvarslinje mot infeksjoner. En rekke nyere funn viser at huden har høyt spesialiserte immunologiske funksjoner med T-lymfocytter, epidermale langerhansceller og keratinocytter som viktigste immunologisk aktive celler.

Materiale og metode. Basert på tilgjengelige forskningspublikasjoner gis her en oversikt over huden som immunologisk organ.

Resultater og fortolkning. Etter antigensensibilisering vil hukommelses-T-celler gjenkjenne huden som sitt organ og resirkulere mellom blod, huddrene-rende lymfeknuter og hud. Langerhansceller fanger opp antigener i epidermis og presenterer dem for T-lymfocytter. Keratinocytene produserer et vidt spekter av cytokiner, særlig interleukin-1, som har en nøkkelrolle i hudens immunfunksjon. T-lymfocytter medierer de vanligste kronisk inflammatoriske hudsykdommene slik som Th1-cellene ved psoriasis og Th2-celle-ene ved atopisk dermatitt.

Systemisk behandling med ciklosporin hemmer T-lymfocytter og gir svært god effekt ved flere kronisk inflammatoriske hudsykdommer, spesielt psoriasis og atopisk dermatitt. Nye ciklosporinanaloger, tacrolimus og pimecrolimus, vil snart være tilgjengelige til utvendig bruk.

Immunapparatet er utviklet som svar på organismens behov for beskyttelse mot ødeleggende infeksjon. Som kroppens største kontakflate mot omgivelsene er huden sammen med slimhinner i tarm og luftveier, vår fremste forsvarslinje mot infeksjøs agenser og andre fremmede stoffer. Huden er høyt spesialisert til denne oppgaven. For det første er epidermis en effektiv *passiv* fysisk og kjemisk barriere, som ytterst er forhornet med kondenserte keratiniserte cellemembraner som er sammenlimt av lipider med lav pH. Dernest gir huden en *aktiv* immunologisk beskyttelse som er langt mer kompleks enn tidligere antatt.

Hudens immunsystem

På bakgrunn av mange nyere funn definerer man gjerne et *hudens immunsystem*, analogt til immunsystemer i andre organer som tarm

Jens Roar Bjerke

Hudavdelingen

Ullevål universitetssykehus

0407 Oslo

Bjerke JR.

The skin as an immunological organ.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 793–6.

Background. The skin is our largest organ. Its physico-chemical properties are adapted to its function as a non-specific general defense line against infections and injury from the environment. Through evolution the skin has developed a second line of highly specific immune defense comprising epidermal Langerhans cells, T lymphocytes and keratinocytes as the most distinct cellular elements.

Material and methods. On the basis of available research data and reviews, an overview on the skin as an immunological organ is presented.

Results and interpretation. Antigens penetrating into the epidermis are bound to dendritic Langerhans cells, processed and presented to T lymphocytes. Certain memory T cells are able to remember where they first encountered antigen. Skin homing T cells are CLA+ and circulate between the skin, peripheral blood and skin draining lymph nodes. Keratinocytes produce a wide spectre of cytokines, in particular interleukin-1, which has a key role in the skin immune function. The most common inflammatory skin disorders are mediated by T lymphocytes, usually Th1 cells, as in psoriasis, or Th2 cells, as in atopic dermatitis. Systemic treatment with T cell specific suppressive drugs, such as cyclosporine, has been successful in certain dermatoses. Promising cyclosporine analogues for topical treatment (tacrolimus and pimecrolimus) have been developed and may soon be introduced.

og bronkier (1). Hudens immunsystem inkluderer både celler tilhørende det *spesifikke*, ervervede immunforsvaret og det *fylogenetisk gamle naturlige*, medfødte immunforsvaret (2).

Det er to grupper CD4-positive T-hjelpe-celler: Th1 og Th2. Th1-cellene produserer bl.a. interleukin-2 og gammainterferon og inngår i den klassiske cellemedierte immunreaksjon. Th2 produserer interleukin-4, som støtter B-lymfocytters IgE-produksjon og kjemotaktisk påvirker eosinofile granulocytter (1).

Det ervervede immunforsvaret utvikles hovedsakelig i løpet av menneskets første leveår. Det har T- og B-lymfocytene som effektorceller, er spesifikt rettet mot antigen peptidfragmenter som bindes til HLA-molekyler på overflaten av antigenpresenterende celler, og har overvekt av Th1-celler og type 1-cytokiner. Hudens spesifikke im-

munsystem omfatter resirkulerende T-lymfocytter med særlig tilhørighet til huden, antigenpresenterende epidermale langerhansceller og dermale makrofager, endotelceller i postkapillære venyler, keratinocytter og regionale lymfeknuter (fig 1).

Det naturlige immunforsvaret er viktig i fosterlivet, er relativt uspesifikt og reagerer mot molekylgrupper. Denne delen av immunforsvaret kan spores tilbake til ganske lavtstående dyrearter. Mastceller, granulocytter og makrofager har en sentral plass i det naturlige immunforsvaret, i tillegg til antimikrobielle peptider, komplement, opsoniner og reseptorer for endocytose (3). Antimikrobielle peptider som kalles defensiner, finnes særlig ytterst i epidermis. Humane defensiner ansees å være av stor betydning for uspesifikk infeksjonsbeskyttelse mot floraen av bakterier og sopp, ikke minst stafylokokker og gjæringsopp, som koloniserer hudoverflaten (4).

Langerhanscellene

I 1868 oppdaget Paul Langerhans dendritiske epidermale celler hvis funksjon var ukjent i mer enn 100 år. I dag regnes langerhanscellene som de viktigste og mest hudspesifikke immuncellene. De utgjør ca. 2 % av epidermalcellene og ligger suprabasalt. Langerhanscellene er antigenpresenterende, derivert fra beinmargen og tilhører samme cellerekke som monocytene. De har både HLA-klasse II-molekyler på overflaten, samt reseptorer for komplementfragmentet C3b og Fc-delen av IgG.

Langerhanscellene danner med sine lange og forgrenede dendritiske utløpere et finmasket epidermalt nett som kan fange opp fremmede antigener som har trengt gjennom den passive hudbarrieren. Langerhanscellene endocytterer, bearbeider og presenterer antigenene for T-lymfocytter. Ved første gangs sensibilisering vandrer langerhanscellene med antigen til regional lymfeknute. Der presenteres antigenet for naive T-celler med utvikling av antigen-spesifikke aktiverte T-celler og T-hukommelsesceller som vandrer til huden og utøver sin funksjon enten via løselige mediatører (cytokiner) eller ved direkte cytotoxicitet (fig 1). Det tar 10–14 dager før denne cellemedierte immunresponsen er fullt utviklet. Senere finnes det Ag-spesifikke T-hukommelsesceller både i hud og i regional lymfeknute. Den spesifikke cellemedierte immunreaksjonen kan da bli maksimal allerede i løpet av 1–2 døgn (1).

I normal hud er det flest T-lymfocytter i dermis, men også noen i epidermis. En sub-

populasjon av T-lymfocytene resirkulerer mellom hud og regionale lymfeknuter (5). Ved kronisk inflammatoriske hudsykdommer som psoriasis, atopisk dermatitt og andre eksemmer er det vanlig å finne perivaskulære dermale ansamlinger av CD4-positive T-lymfocytter og makrofager. Både i inflammet og i frisk hud er det typisk med overvekt av CD4-positive hjelpe-T-celler i dermis og CD8-positive cytotoxiske T-celler i epidermis (1).

En del hukommelses-T-celler «husker» det anatomiske stedet der de første gang møtte antigenet. Mekanismen som gjør at en populasjon av T-cellene styres til sirkulasjon mellom blod, lymfeknute og hud er nær knyttet til membranmarkøren kutant lymfocytantigen (CLA) (5). Etter antigensensibilisering i hud-drenerende lymfeknuter vil noen hukommelses-T-celler uttrykke CLA, som er et adhesjonsmolekyl og medierer binding av sirkulerende T-celler til endotel i postkapillære venyler. CLA-positive T-celler utgjør en tredel av hukommelses-T-cellene og 10–15 % av alle T-cellene i perifert blod. CLA-positive T-celler kan være CD4-positive og produsere type 1 eller type 2 T-celleytokiner, eller CD8-positive. Både i patogenesen ved psoriasis og atopisk dermatitt er CLA-positive T-celler viktige.

Ved bestemte signaler stopper CLA-positive T-celler opp i postkapillære venyler og vandrer ut i huden (2).

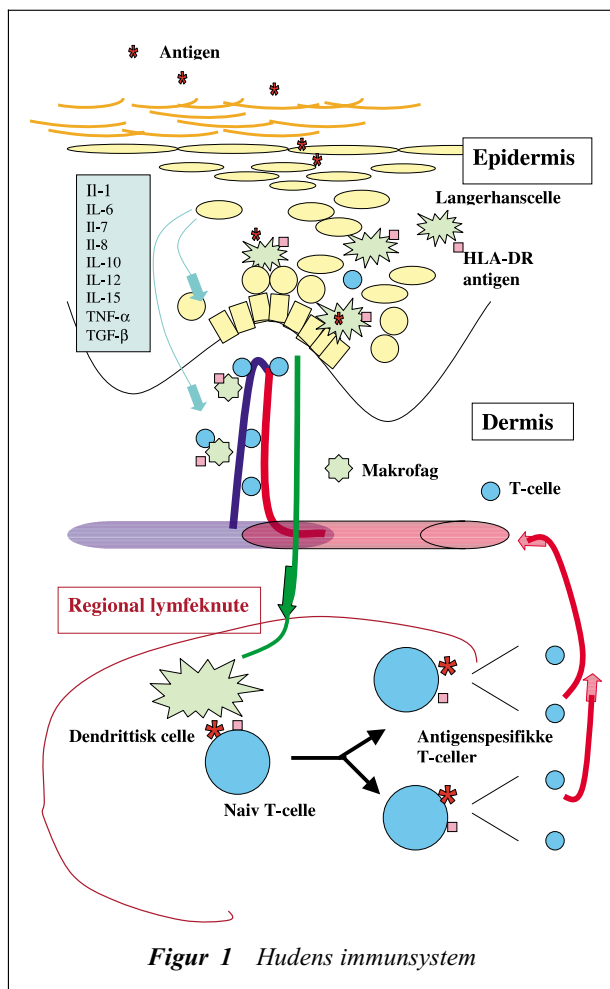
Proessen har tre trinn som forenklet er (fig 2):

- Selektin, som er et adhesjonsmolekyl, bremser en sirkulerende CLA-positiv T-celle slik at den ruller.
- Intercellulært adhesjonsmolekyl (ICAM)-1 binder via lymfocytfunksjonsassosiert antigen (LFA)-1 T-cellen fastere, og den stopper opp.
- Kjemokiner som er dannet etter påvirkning av interleukin-1 tidlig i inflammasjonsprosessen, styrer T-cellen til vandring ut i vevet.

Makrofager

I huden finnes makrofagene særlig perivaskulært i den papillære dermis. Makrofagene deriveres fra blodmonocytter som stammer fra celler i beinmargen. Når monocytene forlater blodbanen, transformeres de til vevsmakrofager. De har kapasitet både til endocytose, fagocytose og antigenpresentasjon til T-lymfocytter, og er involvert i den afferente så vel som den efferente fasen ved en cellemidert immunreaksjon.

I dermis er det dessuten påvist en dendritisk makrofagliknende celle, kalt dermal dendrocytt, som også er en mononukleær fagocyt (6). Dermal dendrocytter har som



Figur 1 Hudens immunsystem

makrofager MHC-klasse II-molekyler, samt C3b- og Fc-IgG-reseptorer på overflaten, men i tillegg har de koagulasjonsfaktor XIIIa i cytoplasmaet. Det har vært antatt at den faktor XIIIa-positive dermale dendrocytt er forstadium til langerhanscelle og representerer en dermal stamcelle.

Endotelceller

Tidlig i en kutan immunreaksjon har endotelcellene i postkapillære venyler en sentral rolle ved at de via Fc-IgG-reseptorer og adhesjonsmolekyler (selektin, ICAM-1) binder immunkomplekser og velger ut sirkulerende T-lymfocytter til å stoppe opp og vandre ut i huden for å delta i en betennelsesprosess (7) (fig 2).

Keratinocytene

Keratinocytene ender sitt ca. fire uker lange liv med å dø nyttig som forhornede celler: korneocytter. At de som levende celler er immunologisk særdeles aktive, er man først i de senere år blitt klar over. Keratinocytene kan fagocyttere antigener. Via sin produksjon av mange immunmodulerende cytokiner og kjemokiner samarbeider keratinocytene tett med andre immunkompetente celler i huden (8, 9).

MHC-klasse II-molekyler (viktigst HLA-DR), som i normal epidermis bare finnes på langerhansceller, er viktige ved antigenpre-

sentasjon. Er det mange gammainterferon-produkerende T-lymfocytter øverst i dermis, i tett kontakt med epidermis, kan også keratinocytter uttrykke MHC-klasse II-molekyler. Men keratinocytter kan ikke alene bearbeide større proteinantigener på samme måte som langerhansceller og makrofager. In vitro-undersøkelser har vist at keratinocytter bare kan presentere antigener som på forhånd foreligger som små peptider, for T-lymfocytter (10).

Det er et nødvendig samarbeid mellom keratinocytter og langerhansceller. For induksjon av kontaktallergi mot f.eks. nikkel påvirker haptenet keratinocytter til produksjon av cytokiner, som så aktiverer langerhansceller til binding og opp-tak av antigenet.

Keratinocytter og cytokiner

Keratinocytter kan produsere en lang rekke cytokiner og andre inflammatoriske mediatorer bl.a. prostaglandiner og beslektede stoffer. Listen over cytokiner som keratinocytter kan produsere, er etter hver blitt lang (8, 9). Den omfatter en rekke interleukiner: interleukin-1, -6, -7, -8, -10, -12 og -15. Videre er det tumornekrosefaktor (TNF)-α, transformerende vekstfaktor (TGF)-α og -β, granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor (GM-CSF) samt

noen vekstregulerende faktorer for epiteliale og mesenkymale celler. Mulighetene for keratinocytters immunpåvirkning er åpenbart omfattende, og fortsatt bare delvis kjent (fig 3).

De fleste mediatorene dannes imidlertid av keratinocytter først etter at de har vært utsatt for visse skadelige stimuli (11). Etter applikasjon av kontaktallergener kan keratinocytter induseres til produksjon av interleukin-1α, GM-CSF og TNF-α som i neste omgang påvirker langerhanscellenes funksjon. Det er data som klart indikerer at keratinocytter gjennom sin sekretoriske kapasitet for cytokiner, funksjonelt kan påvirke T-lymfocytene i antigenspesifikk retning (10).

Det er påvist IgG-Fc-reseptorer på keratinocytter, men den funksjonelle betydning av funnet er ikke klarlagt (12). Generelt vet vi at Fc-reseptorene kan være involvert i binding av immunkomplekser, endocytose og fagocytose, frigjøring av cytotoxiske og inflammatoriske mediatorer, transport av IgG og immunregulering.

I lys av det store antall cytokiner som frigjøres ved en skade av keratinocytter, er det foreslått at selv den minst skade av epidermalbarrieren umiddelbart vil føre til en cytokinstyrt antigenavhengig oppstart av inflammasjon i huden (11). Deretter kan antigenavhengige forsterkermekanismer som involverer T-celler og langerhansceller,

eller T-celler og makrofager, overta og videreføre reaksjonen. Som eksempel: Irriterende kjemikalier stimulerer keratinocytter til produksjon av TNF- α , interleukin-1 α , -6 og -8, som igjen fører til aktivering av T-celler.

Mastceller

Mastceller er rikelig til stede i papillære dermis og er viktige i førstelinjeforsvaret. De er sentrale i utviklingen av straksallergiske reaksjoner. Når antigen kryssbindes til IgE-molekyler på mastcellenes cellemembran, skiller cellene ut histamin, og vi kan få urticaria som er den typiske straksallergiske reaksjonen i hud. Vanligvis føres antigenene til huden via blodbanen, men iblant kan antigener også penetrere hudbarrieren og utløse kontakturticaria. Det er mest matvarer, særlig grønnsaker, som gir allergisk kontakturticaria. En viktig form av kontakturticaria er IgE-mediert lateksallergi. Det oppstår urticaria tilsvarende hanskeområdet kort tid etter at hanskene er tatt på, typisk etter ca. en halv time.

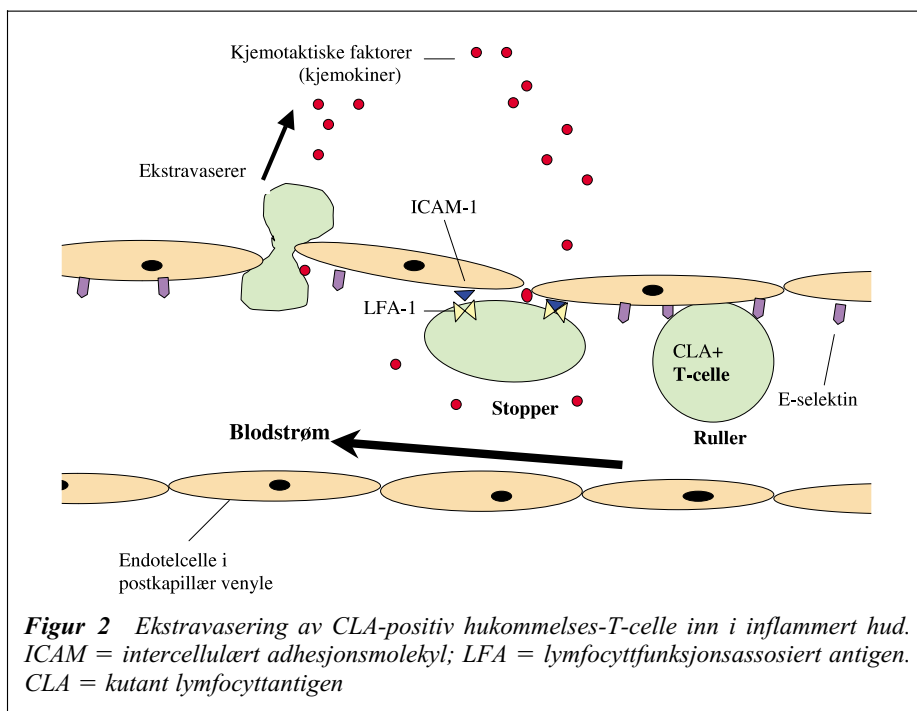
Granulocytene

De nøytrofile granulocytene utgjør normalt 50–70 % av sirkulerende leukocytter, og er tallmessig sterkt dominerende i forhold til de eosinofile (1–3%) og de basofile (0,5–1%). De er mobile og raskt til stede på et betennelsessted. Granulocytene som produserer hydrolytiske enzymer, hydrogenperoksid og reaktive oksygenforbindelser, tilhører de gamle forsvarscellene som finnes hos lavtstående dyrearter, altså tidlig i utviklingsrekken. På samme måte som kroppens indre og ytre overflater utgjør vår første forsvarslinje, kan vi si at de primitive forsvarscellene, dvs. granulocytene og makrofagene/monocytene, utgjør en forsvarslinje nummer to.

Hudens cytokinskjold

Interleukin-1 inntar en særstilling i hudens komplekse nettverk av regulatoriske cytokiner (13). I epiteliale celler finnes i hovedsak interleukin-1 α , mens i monocytter, makrofager, langerhansceller og dendritiske celler er interleukin-1 β den dominerende formen. Hudens særdeles store lager av preformert interleukin-1 α omgir oss som et cytokinskjold, klart til å tre i aksjon straks keratinocytene påvirkes av infeksiose og andre skadelige eksterne agenser, som ved mekaniske og kjemiske skader, forbrenning og stråleskade. Interne stimuli kan via cytokinfrigjøring fra stimulerte leukocytter også utløse frigjøring av interleukin-1 fra hudens reservoar. Interleukin-1 som kan aktivere svært mange gener i huden, påvirker adhesjonsmolekyler, kjemokiner, cytokiner, proteolytiske enzymer og matriksproteiner.

Når cytokiner og mikrobielle produkter bindes til reseptorer på cellemembranen, utløses et signal som overføres til det intracellulære miljø. Der skjer det endring i de gener som cellen uttrykker og med dette endring

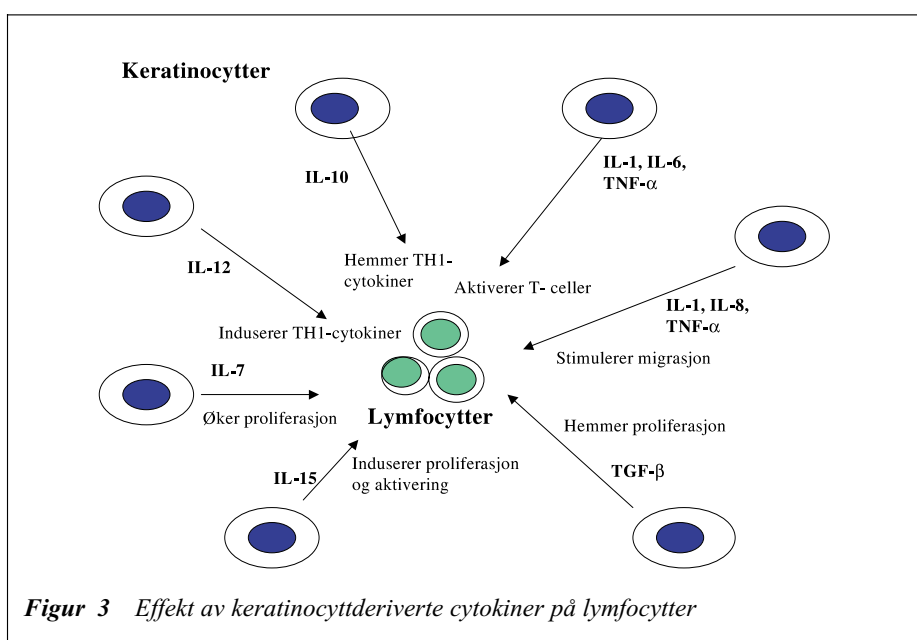


av det intracellulære miljø. Både for uspesifikke immunreaksjoner og for interleukin-1 har nyere undersøkelser avdekket likhetstrekk i signaloverføringen blant mennesker, dyr, insekter og sågar planter. Det gjelder signaloverføringsveien NF- κ B (nukleær faktor-kappa B), som ikke bare aktiveres av cytokiner, men også når mikrobielle molekyler grupper bindes til såkalte toll-liknende reseptorer (reseptorer som likner Drosophila toll-protein) på cellemembranen. Det er holdpunkter for at når uspesifikke traumer utløser inflammasjon, benyttes det umodne immunsystemets NF- κ B som en felles signaloverføringsvei (13).

Med kraftig solforbrenning følger feber fordi huden frigjør mye interleukin-1 som er et viktig pyrogen. Det er vist at ultrafiolette stråler kan inducere reseptorer for interleukin-1 og TNF- α samt en NF- κ B-medierte inflammasjon (14).

T-cellemedierte hudsykdommer

Mange kronisk inflammatoriske hudsykdommers etiologi og patogenese må forstås ut fra samspillet mellom hudens nærkontakt med mikroorganismer og de genetisk bestemte varierende reaksjoner som utløses. At det i huden er vanligst å finne celleinfiltrater med T-lymfocytter og makrofager,



taler for at cellulære immunreaksjoner (type IV-allergi i henhold til Coombs & Gell) er involvert. Men i de fleste tilfeller vet vi ikke om immunreaksjonen er patogenetisk primær eller sekundær, rettet mot et fremmed agens eller et autoantigen. Til forskjell fra slimhinner hvor humorale immunreaksjoner har en sentral plass, er det få B-lymfocytter og plasmaceller i huden.

Cellulære immunreaksjoner er ansvarlige for vevsskaden ved forskjellige tilstander som kontakteksem, psoriasis, atopisk dermatitt, lichen planus, forkastelse av transplantater, transplantat-mot-vert-reaksjon og autoimmune sykdommer. De er også avgjørende involvert ved soppinfeksjoner og ved granulomatøse hudsykdommer som sarkoidose, hudtuberkulose og granuloma annulare.

Kroniske hudsykdommer som psoriasis og atopisk dermatitt kan være knyttet til dysfunksjon i det ervervede immunsystem. Selv minimale skader i huden vil medføre frigjøring av interleukin-1 α (13), som starter en kjedereaksjon som fører til at CLA-positive T-celler stopper opp og vandrer ut i huden. Hudskaden og den første rekruttering av CLA-positive T-celler kan være uavhengig av antigenet, mens den videre aktivering og forsterking av inflammasjonen er avhengig av antigenstimulering med et inflammasjonsmønster som er karakteristisk for sykdommen hos disponerte individer.

Noen av de CLA-positive T-celler som stopper og vandrer ut av blodåren, kan «finne» sitt antigen i huden, bli aktivert in situ, og klinisk hudsykdom kan utløses. Ved psoriasis kan det være epidermal innvandring av CD8-positive cytotoxiske T-celler som kjenner igjen sitt antigen i epidermis, eller CD4-positive Th1-celler som finner sitt antigen i dermis. Foreløpig har det imidlertid ikke lyktes å definere noe(n) psoriasisantigen(er). Ved atopisk dermatitt kan disse CLA-positive T-cellene være CD4-positive Th2-celler som f.eks. kan ha antigenspesifisitet mot husstøvmidd (15). Ved psoriasis er det vist at T-celleinfiltrasjonen gir lokal produksjon av Th1-cytokiner (16). I tidlig fase ved atopisk dermatitt er det dominans av Th2-cytokiner (15).

Det er også mulig at de medfødte, uspesifikke immunmekanismene er av betydning for oppstart av inflammatoriske hudsykdommer. Det har lenge vært kjent at *Staphylococcus aureus* kan forverre og vedlikeholde både atopisk dermatitt og psoriasis. β -hemolytiske streptokokker utløser særlig guttatt psoriasis. Teorien om at stafylokokk-superantigener har en nøkkelrolle er stadig aktuell (17). Superantigener bindes mindre spesifikt til T-cellenes antigenreseptorer og kan reagere med langt flere T-celler enn tradisjonelle antigener. Stafylokokkenterotoksin B er det best undersøkte superantigen. Dessuten kan det primitive forsvarssystemet være involvert ved at mikrobielle produkter fra stafylokokker og streptokokker samt cy-

tokiner som interleukin-1 α og TNF- α bindes ekstracellulært til cellemembranen, og utløser den fylogenetisk gamle NK- κ B-mediatede inflammasjonsreaksjonen.

Hvorfor haptener/allergener fremkaller immunrespons hos enkelte, men ikke hos andre, er ikke sikkert klarlagt. Årsaken(e) kan bl.a. være knyttet til gentiske faktorer og MHC-klasse II-molekyler, lokale forhold i huden ved allergeneksposisjonen, samtidig annen sykdom som påvirker immunapparatet og individets alder. Hos mus, men fortsatt ikke sikkert hos menneske, er det i epidermis påvist dendritiske celler som nedregulerer kontaktallergi: Thy-1-positive celler (18).

Terapeutiske perspektiver

Dermale celleinfiltrater bestående hovedsakelig av T-hjelpeceller er vanlig ved inflammatoriske hudsykdommer. At T-lymfocytene spiller en sentral patogenetisk rolle, understrekes ved den særdeles gode effekten spesielt T-cellehemmende medikamenter har. Det gjelder særlig peroral behandling med ciklosporin ved uttalte og ellers terapiresistente tilfeller av psoriasis og atopisk dermatitt. Det samme gjelder behandling med nye ciklosporinanaloger til utvendig bruk: tacrolimus (19) og pimecrolimus (20) som formodentlig blir tilgjengelige på det norske marked i løpet av kommende år. Virkestoffet i disse nye kremene, som foreløpig har vist best effekt ved atopisk dermatitt, går i svært liten grad over i blodbanen og gir heller ikke risiko for hudatrofi. Blant andre nye immundepende medikamenter har formodentlig TNF- α inhibitorene infliximab (21) og etanercept (22) samt CD2-blokkeren alefacept, som hemmer T-celleaktivering (23), størst potensial mot hudsykdommer. Både TNF- α -inhibitorene og alefacept må imidlertid gis parenteralt, og risikoen for bivirkninger ved lengre tids bruk er foreløpig ikke avklart.

Forfatteren har deltatt i utprøvingen av pimecrolimus krem og har mottatt reisestøtte for kongresser fra Novartis Norge AS.

Litteratur

1. Parish WE, Breathnach SM. Clinical immunology and allergy. I: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, red. Rook/Wilkinson/Ebling. Textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Science, 1998: 277–336.
2. Robert C, Kupper TS. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *N Engl J Med* 1999; 341: 1817–28.
3. Fearon DT, Locksley RM. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science* 1996; 272: 50–3.
4. Ali RS, Falconer A, Ikram M, Bissett CE, Cerio R, Quinn AG. Expression of the peptide antibiotics human β defensin-1 and human β defensin-2 in normal human skin. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 106–11.
5. Picker LJ, Treer JR, Ferguson-Darnell B, Collins PA, Bergstresser P, Terstappen LW. Control of lymphocyte recirculation in man. II. Differential regulation of the cutaneous lymphocyte-associated antigen, a tissue selective homing receptor

for skin-homing cells. *J Immunol* 1991; 150: 1122–36.

6. Foster CA. Heterogeneity among CD36+ cells in normal and diseased human skin. I: Nickoloff BJ, red. Dermal immune system. Boca Raton, FL: CRC Press, 1993: 245–74.
7. Rossiter H, Alon R, Kupper TS. Selectins, T cell rolling and inflammation. *Mol Med Today* 1997; 3: 214–22.
8. Parish WE. Inflammation. I: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, red. Rook/Wilkinson/Ebling. Textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Science, 1998: 229–76.
9. Kondo S. The roles of keratinocyte-derived cytokines in the epidermis and their possible responses to UVA-irradiation. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4: 177–83.
10. Chu TC, Morris JF, McLelland J. Keratinocyte. I: Bos JD, red. Skin immune system (SIS). Boca Raton, FL: CRC Press, 1990: 75–87.
11. Nickoloff BJ, Naidu Y. Perturbation of epidermal barrier function correlates with initiation of cytokine cascade in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 535–46.
12. Bjerke JR, Tigalnova M, Matre R. Fc γ -receptors in stratum granulosum: an immune defense in normal human skin? *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994; 74: 429–32.
13. Murphy J-E, Robert C, Kupper TS. Interleukin-1 and cutaneous inflammation: a crucial link between innate and acquired immunity. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 602–8.
14. Rosette C, Karin M. Ultraviolet light and osmotic stress: activation of the JNK cascade through multiple growth factor and cytokine receptors. *Science* 1996; 274: 1194–7.
15. Van Reijssen FC, Bruijnzeel-Koomen CA, Kalthoff FS, Maggi E, Romagnani S, Westland JK et al. Skin-derived aeroallergen specific T-cell clones of Th2 phenotype in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 183–93.
16. Schlaak JF, Buslau M, Jochum W, Hermann E, Girndt H, Gallati H et al. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 145–49.
17. Nickoloff BJ, Wrone-Smith T. Superantigens, autoantigens, and pathogenetic T cells in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 459–60.
18. Cooper KD, Breathnach SM, Caughman SW. Fluorescence microscopic and flow cytometric analysis of bone marrow-derived cells in human epidermis: a search for the human analogue of the murine dendritic Thy-1+ epidermal cell. *J Invest Dermatol* 1985; 85: 546–52.
19. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol* 2000; 136: 999–1006.
20. Van Leent EJ, Graeber M, Thurston M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos JD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 805–9.
21. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1842–7.
22. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356 (9227): 385–90.
23. Ellis CN, Krueger G. Alefacept Clinical Study Group. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001; 345: 248–55.