

## IMUNITATEA ÎNNĂSCUTĂ ÎN PSORIAZIS

### INNATE IMMUNITY IN PSORIASIS

MIHAIL ALECU\*,\*\*, GABRIELA COMAN\*, ALINA MUȘETESCU\*,\*\*, IONICĂ RĂDULESCU\*\*,  
OANA ANDREIA COMAN\*,\*\*\*

#### Rezumat

Psoriazisul este considerat în prezent o boală inflamatorie cronică sistemică, în care limfocitul T are rol predominant în patogenie.

Actiunea celulelor sistemului imun adaptativ și într-o oarecare măsură și funcționalitatea lor, este condiționată de imunitatea înnăscută.

Există numeroase structuri ale imunității înnăscute care controlează sau modulează mecanismele normale sau patogene ale imunității adaptative. Dintre acestea, cele mai importante sunt: TLR, secreția de citokine (IL-1, TNF), peptide antimicrobiene care intervin la diverse niveluri ale imunității adaptative. Perturbarea imunității înnăscute are repercursiuni asupra imunității adaptative în numeroase afecțiuni cronice inflamatorii, inclusiv psoriazis. Specificitatea mecanismelor patologice și a manifestărilor clinice este dată de implicarea keratinocitelor, care pot deveni atât inițiatori cât și țintă a mecanismelor patologice din psoriazis.

Astfel, psoriazisul poate fi considerat ca o afecțiune în patogenia căreia intervin atât imunitatea înnăscută cât și imunitatea adaptativă.

Prezentăm cele mai importante mecanisme ale imunității înnăscute, cu rol în patogenia psoriazisului și implicarea lor în imunitatea adaptativă

**Cuvinte cheie:** psoriazis, imunitatea înnăscută, TLR.

#### Summary

Psoriasis is now considered a chronic systemic inflammatory disease, in which T lymphocytes play a predominant role in pathogenesis.

Activation of the cells of the adaptive immune system, and to some extent, their functionality is conditioned by innate immunity.

There are numerous innate immunity structures that control or modulate the normal or pathogenic mechanisms of adaptive immunity. Of these, the most important are: TLR, secretion of cytokines (IL-1, TNF), antimicrobial peptides that intervene at various levels of adaptive immunity. Disorders of innate immunity have repercussions on adaptive immunity in many chronic inflammatory conditions, including psoriasis. The specificity of the pathological mechanisms and the clinical manifestations is given by the involvement of keratinocytes, which can become both initiators and targets of the pathological mechanisms of psoriasis.

Thus, psoriasis can be considered as a disease with participation of both innate and adaptive immunity.

We present the most important mechanisms of innate immunity, with a role in the pathogenesis of psoriasis and their involvement in adaptive immunity.

**Key words:** psoriasis, innate immunity, TLR.

Intrat în redacție: 27.01.2020

Acceptat: 25.02.2020

Received: 27.01.2020

Accepted: 25.02.2020

\* Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” București.

“Dr. Victor Babeș” Clinical Hospital of Infectious and Tropical Diseases, Bucharest.

\*\* Universitatea Titu Maiorescu, Facultatea de Medicină, București.

“Titu Maiorescu University, Faculty of Medicine, Bucharest.

\*\*\* Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București.

“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest.

În sens larg, imunitatea înnăscută reprezintă capacitatea organismelor multicelulare de a-și menține integritatea morfologică și funcțională atunci când asupra lor acționează agenți diverși, biologici și nebiologici.

Prin intermediul mecanismelor imunității, agenții patogeni sunt recunoscuți, neutralizați, distruși și îndepărtați din organism sau se limitează acțiunea acestora. Tot în cadrul imunității se încadrează și capacitatea organismelor superioare de a elimina celulele care apar în cursul dezvoltării tumorale.

La vertebratele superioare, inclusiv omul, se evidențiază două aspecte ale imunității: imunitatea înnăscută și imunitatea adaptativă. O serie de caracteristici diferențiază aceste două aspecte ale imunității generale, dar acțiunea lor este succesivă, uneori complementară dar și sinergică, în final având același scop, de a distruge/neutraliza agentul patogen.

**Imunitatea înnăscută/adaptativă.** Imunitatea înnăscută, prezentă și la organisme pluricelulare inferioare, prezintă la om o serie de caracteristici: este prezentă la naștere, are acțiune imediată, nu are specificitate față de agentul patogen, nu are memorie. Substratul biologic este foarte divers și cuprinde bariera epitelială, complementul seric, celulele NK, monocite, macrofage, eozinofile, bazofile, celule prezentatoare de antigen, citokine, chemokine.

Prin contrast, imunitatea adaptativă nu este prezentă la naștere, prezintă latență, prezintă memorie, răspunsul este adaptat structurii patogenului (antigen). Substratul biologic al imunității adaptative este reprezentat de organele limfoide primare și secundare, limfocite T și B, limfocite de memorie, celule dendritice, anticorpi, citokine [1,2].

Răspunsul la patogeni, realizat de imunitatea înnăscută, constă în eliberarea de proteaze, chemokine, citokine de tipul TNF, IL-1, IFN $\gamma$ , mediatori solubili, specii reactive de oxigen. Are loc o distrugere directă a agentului patogen, se activează mai multe tipuri de celule cu rol în inflamație, se induce remodelarea tisulară, începe mobilizarea celulelor sistemului imun adaptativ. În final în afară de distrugerea agentului patogen, imunitatea adaptativă induce un efect major antiinflamator. Alte sisteme biologice încadrate în imunitatea înnăscută, complement, bariera

Broadly speaking, innate immunity represents the ability of multicellular organisms to maintain their morphological and functional integrity when different agents, biological and nonbiological, act on them.

Through the mechanisms of immunity, pathogens are recognized, neutralized, destroyed and removed from the body or their action is limited.

In the upper vertebrates, including the human, two aspects of immunity are highlighted: innate immunity and adaptive immunity. A number of features differentiate these two aspects of general immunity, but their action is successive, sometimes complementary but also synergistic, ultimately having the same purpose, to destroy / neutralize the pathogen.

**Innate/adaptive immunity.** The innate immunity, present also in the inferior pluricellular organisms, presents in the human being, a series of characteristics: it is present at birth, it has immediate action, it has no specificity with the pathogen, it has no memory. The biological substrate is very diverse and comprises the epithelial barrier, serum complement, NK cells, monocytes, macrophages, eosinophils, basophils, antigen presenting cells, cytokines, chemokines.

By contrast, adaptive immunity is not present at birth, has latency, presents memory, the response is adapted to the structure of the pathogen (antigen). The biological substrate of adaptive immunity is primary and secondary lymphoid organs, T and B lymphocytes, memory lymphocytes, dendritic cells, antibodies, cytokines [1,2].

The response to pathogens, achieved by innate immunity, consists in the release of proteases, chemokines, cytokines such as TNF, IL-1, IFN $\gamma$ , soluble mediators, reactive oxygen species.

There is a direct destruction of the pathogen, several types of cells involved in inflammation are activated, tissue remodeling is induced, the mobilization of the cells of the adaptive immune system begins. Finally, besides the destruction of the pathogen, adaptive immunity induces a major anti-inflammatory effect. Other biological systems within the innate immunity, com-

epidermică, au o acțiune proprie de distrugere sau de limitare a acțiunii agentului patogen. Ca și în cazul imunității adaptative, o importanță deosebită o au celulele participante la acest tip de imunitate (macrofage, celule NK, celulele Langerhans).

În cazul activării imunității adaptative, desfășurarea răspunsului imun cuprinde participarea celulelor prezentatoare de antigen, a limfocitelor T helper/limfocite T, limfocitelor B de memorie, cu formarea de limfocite T citotoxice și limfocite B producătoare de anticorpi (plasmocite) acțiunea principală fiind reprezentată de distrugerea agentului patogen și secundar, apariția răspunsului inflamator [1,2].

Recunoașterea agentului patogen se face prin intermediul receptorilor pentru antigen de pe limfocitele T helper care se cuplează cu complexul antigen CMH II procesat și prezentat de celulele prezentatoare de antigen. În urma acestei cuplări limfocitul T helper se activează, secretă mai multe tipuri de citokine, inițiază răspunsul imun și produce o celulă de memorie [1].

Capacitatea receptorului T pentru antigen de a recunoaște numeroși agenți patogeni este dată de structura variabilă a lanțurilor  $\alpha$  și  $\beta$  care îl compun. Un grup minor de celule prezentatoare de antigen, celulele  $T\gamma\delta$  recunosc antigenul intact, fără să fie procesat și legat de CMH. În cazul limfocitelor B, acestea posedă un receptor specific de recunoaștere a antigenului (B cell receptor) format din imunoglobuline. Cuplarea limfocitelor B cu antigenul și cooperarea cu T helper inițiază formarea plasmocitelor și producția de anticorpi specifici [2,3,4,5].

Recunoașterea în cazul imunității înăscute se realizează prin intermediul unor receptori (TLR, NOD, RIG 1) care sunt dispuși pe principalele celule implicate în imunitatea înăscută [2,3,5].

Acești receptori denumiți PRR (pattern recognition receptor) sunt formați din proteine transmembranale (TLR) sau de la nivelul citosolului (RIG 1 retinoic acid-inducible gene 1) au capacitatea de a recunoaște (se cupla) grupuri de molecule denumite PAMP (pathogen associated molecular pattern) de pe suprafața agentului patogen (bacterie, virus, fung) [3,4,5]. În afară de PAMP receptorii imunității înăscute (TLR; RIG; NOD) pot recunoaște și declanșa un răspuns

plement, the epidermal barrier, have their own action to destroy or limit the action of the pathogen. As with adaptive immunity, the cells involved in this type of immunity (macrophages, NK cells, Langerhans cells) have a special importance.

In the case of activation of adaptive immunity, the progress of the immune response comprises the participation of antigen presenting cells, T helper / T lymphocytes, memory B lymphocytes, with the formation of cytotoxic T lymphocytes and B antibody producing lymphocytes (the plasmocytes), the main action being represented by pathogen destruction and secondary, the inflammatory response [1,2].

Pathogen recognition is via antigen receptors on T helper lymphocytes that are coupled to the MHC II antigen complex processed and presented by antigen presenting cells. Following this coupling, the T helper lymphocyte secretes several types of cytokines, initiates the immune response and produces a memory cell [1].

The ability of the T receptor for antigen to recognize numerous pathogens is given by the variable structure of the  $\beta$  and  $\alpha$  chains that compose it. A minor group of antigen presenting cells,  $T\gamma\delta$  cells recognize the intact antigen without being processed and bound to MHC. In the case of B lymphocytes, they possess a specific antigen recognition receptor (B cell receptor) composed of immuno-globulins. The coupling of B lymphocytes with the antigen and cooperation with T helper initiate the formation of plasmocytes and the production of specific antibodies [2,3,4,5].

Recognition in the case of innate immunity is achieved through receptors (TLR, NOD, RIG 1) that are disposed on the main cells involved in innate immunity [2,3,5].

These receptors called PRR (pattern recognition receptor) are composed of transmembrane proteins (TLRs) or cytosol (RIG 1 retinoic acid-inducible genes 1), have the ability to recognize (couple) groups of molecules called PAMPs (pathogen associated molecular pattern) on the surface of the pathogen (bacterium, virus, fungus) [3,4,5]. In addition to PAMP, innate immunity receptors (TLR; RIG; NOD) can recognize and trigger an inflammatory response

inflamator în absența agenților microbieni, la o serie de substanțe care rezultă din stresul sau distrucția tisulară cum ar fi: proteine, histone, ADN, ARN, heparan sulfat, fibrinogen, tenascină, acid uric. Totodată, substanțele incluse în DAMP (damage-associated molecular pattern) sunt recunoscute de către macrofage și prin citokinele rezultate inițiază și întrețin un răspuns inflamator [6].

*TLR (toll like receptors).* Cei mai cunoscuți receptori implicați în imunitatea înăscută sunt receptorii TLR (toll like receptor), o familie de glicoproteine transmembranale (TLR 1, 2, 4, 5, 6 și 10) sau intracelulare (TLR 3, 7, 8, 9) care pot recunoaște structuri moleculare de pe suprafața agentului patogen. Cuplarea TLR cu PAMP duce la activarea proteinelor adaptor (Myd88), activarea factorului de transcripție Nf-kB cu formarea și eliberarea de forme active ale citokinelor proinflamatorii (IL-1 $\beta$ , IL-18). Porțiunea citoplasmatică a TLR este omologă domeniului intracelular al IL-1. În afară de eliberarea de citokine proinflamatorii TLR induce inhibarea genelor Bcl-xl, a celulelor CD8+, activează genele anti apoptotice Bcl-2, activează celulele CD4+ și au acțiune reglatoare asupra celulelor Treg CD4+CD25+FoxP3, celule implicate în toleranța imună și autoimunitate [7].

În prezent, la om se cunosc în jur de 10 tipuri de TLR notate de la 1 la 10. Fiecare dintre acești receptori poate recunoaște preferențial o serie de molecule de pe suprafața agentului patogen. Astfel TLR 4 recunoaște preferențial lipopolizaharide, TLR5 recunoaște ARN monocatenar și flagelina, TLR9 recunoaște ADN nemetilat și oligodeoxinucleotide și TLR3 recunoaște preferențial ARN dublu catenar [7,8].

Localizarea TLR este esențială pentru înțelegerea importanței imunității înăscute. Astfel, pe celulele imunității înăscute se găsesc toate tipurile de receptori TLR. TLR se pot găsi și pe melanocite (TLR 2, 3, 4, 7, 9) dar și pe celulele hepatice, neuroni, celule endoteliale [1,2,8].

Localizarea TLR pe diverse tipuri celulare care, cel puțin teoretic, nu ar avea contact direct cu agenții patogeni externi (bacterii, virusuri, fungi) pare să fie în legătură cu capacitatea TLR de a recunoaște și substanțe apărute din distrucția celulară (fibronectină, ATP, peptide mitocondriale, proteine tumorale) denumite

in the absence of microbial agents, to a number of substances that result from stress or tissue destruction such as: proteins, histones, DNA, RNA, heparan sulfate, fibrinogen, tenascin, uric acid. At the same time, the substances included in DAMP (damage-associated molecular pattern) are recognized by macrophages and the resulting cytokines initiate and maintain an inflammatory response [6].

*TLR (toll like receptors).* The most popular receptors involved in innate immunity are toll-like receptors, a family of transmembrane (TLR1,2,4,5,6 and 10) or intracellular (TLR3,7,8,9) glycoproteins that can recognize structures, molecules on the surface of the pathogen. Coupling TLR with PAMP results in activation of adapter proteins (Myd88), activation of the transcription factor Nf-kB, and formation and release of active forms of pro inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-18). The cytoplasmic region of TLR is homologous to the intracellular domain of IL-1. In addition to the release of pro-inflammatory cytokines TLR induces inhibition of Bcl-xl genes, CD8 + cells, activates anti-apoptotic Bcl-2 genes, activates CD4 + cells, and has regulatory action on CD4 + CD25 + FoxP3 Treg cells, cells involved in immune tolerance and autoimmunity. [7].

Currently, around 10 types of TLRs, from 1 to 10 are known in humans. Each of these receptors can preferentially recognize a number of molecules on the surface of the pathogen. Thus TLR 4 preferentially recognizes lipopolysaccharides, TLR5 recognizes single-stranded RNA and flagellin, TLR9 recognizes unmethylated DNA and oligodeoxynucleotides, and TLR3 preferentially recognizes double-stranded RNA [7,8].

TLR localization is essential for understanding the importance of innate immunity. Thus, all types of TLR receptors are found on innate immunity cells. TLR can be found on melanocytes (TLR2,3,4,7,9) but also on liver cells, neurons, endothelial cells [1,2,8].

The localization of TLRs on various cell types that, at least theoretically, would not have direct contact with external pathogens (bacteria, viruses, fungi) seems to be related to the ability of TLRs to recognize substances that have also

DAMP (damage associated molecular pattern) [8].

La nivelul limfocitelor T se găsesc exprimate toate tipurile de TLR. Expresia TLR depinde de activarea TCR. Pe de altă parte, liganzii TLR co-stimulează TCR.

Celulele implicate în imunitatea înăscută exprimă TLR. Celulele NK exprimă TLR7 și TLR9, celulele Langerhans implicate atât în imunitatea înăscută cât și în cea adaptativă, exprimă TLR1-6 și TLR10, iar monocitele sau macrofagele ca și celulele  $\gamma\delta$  exprimă diverse tipuri de TLR [1,2].

**Mecanisme patogene în psoriazis.** Psoriazisul este o boală inflamatorie cronică sistemică, cu o bază imunogenetică în care celulele T activate au rolul preponderent în patogenia bolii. Asocierea psoriazisului cu alele HLA-CW, expansiunea clonală a limfocitelor T, răspunsul terapeutic la imunomodulatorii cu acțiune pe limfocitele T (ciclosporina A) ca și inducerea unei inflamații asemănătoare cu cea din psoriazis constituie argumente deja istorice dar perfect valabile pentru a demonstra rolul limfocitelor T în patogenia psoriazisului [9,10].

La nivelul leziunii de psoriazis s-au evidențiat numeroase celule cu funcții imune (limfocite T activate, Th1 în special, dar și T de memorie, Th17, Th22, celule dendritice, neutrofile, monocite). Prin interacțiunea cu keratinocitele se produc numeroase citokine, chemokine care alterează funcțiile keratinocitare. Are loc o alterare a diferențierii și a maturării keratinocitelor cu reducerea stratului granular și persistența nucleilor celulari în stratul cornos. Modificările vasculare de tipul hiperpermeabilității și angioproliferare sunt de asemenea prezente [8,9,10,11].

Aspectul celularității infiltratului din plăcile de psoriazis este de infiltrat inflamator în care se găsesc numeroase citokine proinflamatorii ( $\text{TNF}\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, IL-23, IL-12, IL-21, IL-37) produse de celulele T activate, keratinocite, macrofage/monocite, neutrofile, celule Langerhans. S-a conturat și o asociere de citokine proinflamatorii care formează o „cale” proinflamatorie în psoriazis, foarte importantă în patogenia acestei boli [10,11].

Activarea limfocitelor T reprezintă pasul inițial dar și cel mai important în declanșarea

emerged from cell destruction (fibronectin, ATP, mitochondrial peptide, tumor protein) called DAMP (damage associated molecular pattern) [8].

At the level of T lymphocytes, all types of TLR are expressed. TLR expression depends on TCR activation. On the other hand, TLR ligands co-stimulate TCR.

Cells involved in innate immunity express TLR. NK cells express TLR7 and TLR9, Langerhans cells involved in both innate and adaptive immunity express TLR1-6 and TLR10, and monocytes or macrophages as well as  $\gamma\delta$  cells express various types of TLR [1,2].

**Pathogenic mechanisms in psoriasis.** Psoriasis is a chronic systemic inflammatory disease, with an immunogenetic basis in which activated T cells play a predominant role in the pathogenesis of the disease. The association of psoriasis with HLA-CW alleles, the clonal expansion of T lymphocytes, the therapeutic response to immunomodulators acting on T lymphocytes (cyclosporine A) as well as the induction of inflammation similar to that of psoriasis are already historical but perfectly valid arguments to prove the role of T lymphocytes in the pathogenesis of psoriasis [9,10].

At the level of the psoriasis lesion, numerous cells with immune function were detected (activated T lymphocytes, Th1 in particular, but also memory T, Th17, Th22, dendritic cells, neutrophils, monocytes). Through interaction with keratinocytes, numerous cytokines are produced, chemokines that alter keratinocyte functions. Alteration of keratinocyte differentiation and maturation occurs with reduction of granular layer and persistence of cell nuclei in the stratum corneum. Vascular changes such as hyperpermeability and angioproliferation are also present [8,9,10,11].

The aspect of cellularity of infiltrate in psoriasis plaques is of inflammatory infiltrate with numerous proinflammatory cytokines ( $\text{TNF}\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, IL-23, IL-12, IL-21, IL-37) produced by T activated cells, keratinocytes, macrophages / monocytes, neutrophils, Langerhans cells. An association of proinflammatory cytokines that forms a proinflammatory “pathway” in psoriasis, which

procesului patogen în psoriazis. S-au luat în considerare o serie de factori externi (traumatisme, agenți microbieni, medicamente) fără să se evidențieze o legătură clară între acești agenți și apariția leziunilor de psoriazis.

O a doua posibilitate o reprezintă posibilitatea de activare clonală a limfocitelor T printr-un auto antigen ceea ce conferă psoriazisului caracterul de boală autoimună. Astfel, peptida antimicrobiană produsă de keratinocite LL37 (cathelicidin) legată de propriul ADN sau de o proteină melanocitară ADAMYSL5, poate funcționa ca autoantigen [9,13,14,15].

Activarea limfocitelor T și a keratinocitelor reprezintă principalul mecanism patogen în psoriazis dar există nuanțări în diverse forme și stadii de psoriazis. Astfel, activarea celulelor dendritice are un rol foarte important în stadiile inițiale ale psoriazisului în timp ce axa TNF $\alpha$ -IL-23-Th17 are rol în plăcile cronice de psoriazis. În psoriazisul pustulos, IL-17 are un rol diminuat (relativ comparativ cu psoriazisul în plăci [16,17]

*Expresia TLR pe celulele implicate în imunitatea înăscută.* Expresia crescută a receptorilor Toll pe celulele participante la mecanismele patogene de la nivelul plăcii de psoriazis a sugerat și ulterior a certificat rolul imunității înăscute în psoriazis. Mai mult, keratinocitele exprimă pe suprafața lor, constitutiv sau inductiv, aproape toți receptorii Toll. Totodată celulele imunității înăscute care se găsesc în placa de psoriazis exprimă receptori Toll și participă activ la procesele inflamatorii din leziunile de psoriazis.

Keratinocitele exprimă preferențial diverse tipuri de TLR. Keratinocitele normale exprimă TLR1 și TLR2 pe tot epidermul, iar TLR5 numai în stratul bazal. TLR 3, 4, 9 au o expresie scăzută pe keratinocite.

În psoriazis, keratinocitele au o expresie crescută de TLR1, TLR2, TLR4, TLR9. TLR4 este crescut în special în psoriazisul în picătură dar are și rol de reglator negativ al proliferării keratinocitare. S-au semnalat numeroase mutații de tipul SNP (single nucleotid polimorfism) la nivelul genelor ce codifică TLR4. Polimorfismul TLR4 a fost asociat cu psoriazisul dar și cu boala Crohn sau colita ulcerativă [17,18,19].

Totodată, expresia TLR4 este crescută și la nivelul celulelor mononucleate din sângele periferic al pacienților cu psoriazis [20].

is very important in the pathogenesis of this disease, has also emerged [10,11].

Activation of T lymphocytes represents the initial, but also most important step, in triggering the pathogenic process in psoriasis. A number of external factors (trauma, microbial agents, drugs) were taken into account without a clear link between these agents and the occurrence of psoriasis lesions.

A second possibility is the possibility of clonal activation of T lymphocytes by a self-antigen, which gives psoriasis the character of autoimmune disease. Thus, the antimicrobial peptide produced by keratinocytes LL37 (cathelicidin) bound to its own DNA or to an ADAMYSL5 melanocyte protein may function as an autoantigen [9,13,14,15].

Activation of T lymphocytes and keratinocytes is the main pathogenic mechanism in psoriasis. There are nuances in various forms and stages of psoriasis. Thus, activation of dendritic cells plays a very important role in the early stages of psoriasis, while the TNF $\alpha$ -IL-23-Th17 axis plays a role in chronic psoriasis plaques. In pustular psoriasis IL-17 has a diminished role (relative to plaque psoriasis [16,17].

*TLR expression on cells involved in innate immunity.* Increased expression of Toll receptors on cells involved in the pathogenic mechanisms of psoriasis plaque suggested and subsequently certified the role of innate immunity in psoriasis. Furthermore, keratinocytes express, on their surface, constitutively or inductively, almost all Toll receptors, while innate immunity cells found in the psoriasis plaque express Toll receptors and participate actively in inflammatory processes from psoriasis lesions.

Keratinocytes preferentially express various types of TLR. Normal keratinocytes express TLR1 and TLR2 throughout the epidermis, and TLR5 only in the basal layer. TLR3,4,9 have low expression on keratinocytes.

In psoriasis, keratinocytes have increased expression of TLR1, TLR2, TLR4, TLR9. TLR4 is especially elevated in droplet psoriasis but also acts as a negative regulator of keratinocyte proliferation. Numerous mutations of the SNP type (single nucleotide polymorphism) have been reported in the genes encoding TLR4. TLR4 polymorphism has been associated with psoriasis

Este important de semnalat că agonistul TLR7 utilizat în terapia antitumorală, exacerbează leziunile de psoriazis [21].

De menționat că TLR2, care este puternic exprimat pe keratinocite în cursul psoriazisului, induce atât producerea de citokine proinflamatorii (TNF $\alpha$  și IL-6) cât și exacerbarea funcției de barieră dată de joncțiunile tight [8,19].

Celulele Langerhans sunt celule prezentatoare de antigen, localizate în pielea sănătoasă și pot fi încadrate atât în imunitatea înăscută cât și în cea adaptativă. Aceste celule care iau contact cu antigenul îl procesează și îl prezintă limfocitelor T, posedă și receptori TLR, în principal TLR2 dar și TLR4, TLR3, TLR8. Activarea acestor receptori de pe celulele Langerhans produce citokine, chemokine proinflamatorii și IFN $\beta$ . O fracțiune a celulelor prezentatoare de antigen, celulele pDC (plasmacytoid dendritic cells) care nu sunt prezente în pielea sănătoasă exprimă receptori TLR7 și TLR9. Aceste celule ajung în piele în timpul traumatismelor sau a altor procese patologice inclusiv în placa de psoriazis [8,22].

Celulele NK (natural killer) care sunt considerate ca aparținând imunității înăscute, au un rol puțin cunoscut în psoriazis, dar constituie 5-8% din celulele infiltratului inflamator din psoriazis Totodată, chemokinele secretate de keratinocitele activate atrag celulele NK în infiltratul inflamator [25].

Neutrofilele sunt atrase și ele prin chemokine și citokine (IL-8) în placa de psoriazis de către keratinocitele activate formând microabcesele intracorneene Munro care pot produce perturbări ale evoluției keratinocitelor sau pot potența activitatea limfocitelor T.

Activarea keratinocitelor în primele faze ale psoriazisului prin traumatisme sau pe calea PAMP sau DAMP (de tipul ARNmc, ARNdc sau ADN) are două consecințe majore: în primul rând secreția de către keratinocite a unei multitudini de citokine proinflamatorii (IFN $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IL-36, TNF, IL-6, IL-8, IL-25) și chemokine (CXCL-10) care acționează asupra limfocitelor T și apariția infiltratului inflamator caracteristic psoriazisului. Prin TLR este posibilă și activarea celulelor prezentatoare de antigen [8,22].

but also with Crohn's disease or ulcerative colitis [17,18,19].

At the same time, TLR4 expression is also increased in the mononuclear cells in the peripheral blood of patients with psoriasis [20].

It is important to note that the TLR7 agonist used in antitumor therapy exacerbates psoriasis lesions [21].

It should be noted that TLR2, which is strongly expressed on keratinocytes during psoriasis, induces both the production of pro-inflammatory cytokines (TNF $\alpha$  and IL-6) and exacerbates the barrier function of tight junctions [8,19].

Langerhans cells are antigen-presenting cells, located in healthy skin and can be framed in both innate and adaptive immunity. These cells that contact the antigen, process it, and present it to T lymphocytes, also possess TLR receptors, mainly TLR2 but also TLR4, TLR3, TLR8. Activation of these receptors on Langerhans cells produces cytokines, pro-inflammatory chemokines and IFN $\beta$ . A fraction of antigen presenting cells, plasmacytoid dendritic cells (pDCs) that are not present in healthy skin express TLR7 and TLR9 receptors. These cells reach the skin during trauma or other pathogenic processes including psoriasis plaque [8,22].

Natural killer NK cells that are considered to belong to innate immunity, have little known role in psoriasis, but they represent up 5-8% of the inflammatory infiltrate cells in psoriasis. In the same time, chemokines secreted by activated keratinocytes attract the NK cells in the inflammatory infiltrate [25].

Neutrophils are also attracted to chemokines and cytokines (IL-8) in the psoriasis plaque by activated keratinocytes forming Munro intracorneal microabscesses that may cause keratinocyte evolution disturbance or may potentiate T lymphocyte activity.

Activation of keratinocytes in the early stages of psoriasis by trauma or via the PAMP or DAMP pathway (such as mRNA, cDNA or DNA) has two major consequences: first, the keratinocyte secretion of a multitude of pro-inflammatory cytokines (IFN $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IL-36, TNF, IL-6, IL-8, IL-25) and chemokines (CXCL-10) that act on T lymphocytes and the appearance of inflammatory infiltrate characteristic of psoriasis.

O a doua consecință o constituie producerea și eliberarea de către keratinocite a peptidelor antimicrobiene (cathelicidine, defensine) [23,24].

**Peptidele antimicrobiene.** Peptidele anti microbiene produse de keratinocitele activate, au capacitatea de a distruge direct agenți patogeni dar și de a permite (LL37 în special) ca prin intermediul TLR3 și MAVS (mitochondrial antiviral signalling protein) să crească producția de IFN $\beta$  de către keratinocite și celule dendritice [8,9,24]. Complexul LL37-RNAss poate activa celulele dendritice prin intermediul TLR8 cu creșterea producției de TNF $\alpha$ . De asemenea LL37 se cuplează cu ADN și stimulează prin TLR9 celulele dendritice plasmacitoide (pDCs) cu producția de IFN $\alpha$  și IFN $\beta$ . Celulele migrează în ganglionii limfatici, secretă TNF, IL-23, IL-12 prezintă antigenul prelucrat celulelor T helper care vor iniția răspunsul imun celular și activarea în exces a limfocitelor Th17 [23,24].

Keratinocitele pot fi activate și direct de complexul LL37 ADN cu secreția de IFN, IL-1, IL-6 și TNF $\alpha$ , chemokine și secreția de peptide antimicrobiene. Complexul LL-37-ARN poate stimula și monocitele cu secreția de TNF $\alpha$ , IL-12 și IL-23 [8,9,23,24].

**Inflamazomii.** Un alt element important al imunității înnăscute îl reprezintă inflamazomii. Aceștia sunt un complex multiproteic intracelular format din trei unități: un receptor de recunoaștere PRP, o proteină adaptor și enzima proteolitică caspaza 1.

Activarea inflamazomilor prin PAMP duce la clivarea formelor inactive ale citokinelor proIL-1 $\beta$  și proIL-18 rezultând formele active ale acestor citokine cu un efect puternic proinflamator. Pe de altă parte activarea caspazei 1 poate induce o formă aparte de apoptoză denumită pyroptosis [26,27].

Evidențiați inițial în macrofage, inflamazomii au fost descoperiți și în celulele epiteliale constituind una dintre primele linii de apărare a organismelor față de patogeni. Totodată prin activarea IL-18 și IL-6 se produce un puternic răspuns inflamator în cadrul imunității înnăscute. Keratinocitele participă la funcția de barieră a pielii și prin intermediul inflamazomilor, în principal inflamazomul NLRP3, cu producerea de IL-1 $\beta$  și IL-18. Unul dintre stimulii

By TLR antigen presenting cells activation is also possible [8,22].

A second consequence is the production and release by keratinocytes of antimicrobial peptides (cathelicidins, defensins) [23,24].

**Antimicrobial peptides.** The anti-microbial peptides produced by activated keratinocytes, has the inability to directly destroy pathogens but also allow (LL37 in particular) that through the TLR3 and MAVS (mitochondrial antiviral signaling protein) to increase the production of IFN $\beta$  by keratinocytes and dendritic cells [8,9,24]. The LL37-RNAss complex can activate dendritic cells via TLR8 with increased TNF $\alpha$  production. LL37 also binds to DNA and stimulates by TLR9 plasmacytoid dendritic cells (pDCs) with IFN $\alpha$  and IFN $\beta$  production. Cells migrate into the lymph nodes, secreted TNF, IL-23, IL-12, and present the processed antigen to T helper cells that will initiate cellular immune response and excess activation of Th17 lymphocytes [23,24].

Keratinocytes can also be activated directly by the LL37 DNA complex with secretion of IFN, IL-1, IL-6 and TNF $\alpha$ , chemokines and antimicrobial peptide secretion. The LL-37-RNA complex can also stimulate monocytes with the secretion of TNF $\beta$ , IL-12 and IL-23 [8,9,23,24].

**Inflammasomes.** Another important element of innate immunity is inflammasome. They are an intracellular multi protein complex consisting of three units: a PRP recognition receptor, an adapter protein and the caspase 1 proteolytic enzyme.

Activation of inflammasomes by PAMP results in cleavage of the inactive forms of the proIL-1 $\beta$  and proIL-18 cytokines resulting in the active forms of these cytokines with a strong pro-inflammatory effect. On the other hand, activation of caspase 1 may induce a particular form of apoptosis called pyroptosis [26,27].

Initially highlighted in macrophages, inflammasomes have also been found in epithelial cells as one of the first lines of defense of organisms against pathogens. At the same time, activation of IL-18 and IL-6 produces a strong inflammatory response within innate immunity. Keratinocytes participate in the barrier function of the skin and through the inflammasomes, mainly the inflam-

pentru NLRP3 din keratinocite îl reprezintă ARNdc viral [26,27].

În psoriazis s-a demonstrat că există o creștere a ADN citozolic cu creșterea expresiei inflamazomului AIM2 care cuprinde proteine de recrutare ALR-AIM2-like receptor. Prezența ADN citozolic reprezintă un stimul pentru inflamazomul AIM2 [26,27].

S-a semnalat în psoriazis un polimorfism genetic la nivelul inflamazomilor NLRP1, NLRP3 a domeniului CARD8 [28].

De asemenea în psoriazis s-a evidențiat și o activitate crescută a caspazei 1 în pielea lezională.

Implicarea inflamazomilor exprimați la nivelul keratinocitelor a sugerat ideea că psoriazisul ar fi o afecțiune autoinflamatorie. Totuși, până în prezent nu au fost aduse și alte argumente.

**Citokine.** Perturbarea rețelei de citokine reprezintă un mecanism esențial în patogenia psoriazisului ca și în alte boli inflamatorii sistemice.

Sunt prezente în patogenia psoriazisului aproape toate grupele de citokine cunoscute: tipul I (IL-2, IL-10), tipul II (IFN și IL-10), tipul III (familia TNF), tipul IV (IL-1, IL-18, IL-36, LL-37, IL-38) și tipul V (familia IL-17). Are loc o creștere a producției de citokine cu acțiune proinflamatoare și implicit o creștere a efectului proinflamator produs de aceste citokine. Efectul proinflamator este prezent atât la nivel sistemic cât în special la nivel local, în placa de psoriazis [9,12].

Producția de citokine proinflamatorii este crescută prin activarea celulelor imunității adaptative pe calea celulelor Langerhans/ limfocit T, prin receptor T pentru antigen, cât și prin activarea celulelor implicate în imunitatea înăscută. În cazul psoriazisului are loc și creșterea producției de citokine a keratinocitelor.

În cazul imunității înăscute, activarea celulelor producătoare de citokine proinflamatorii are loc în special prin diverse tipuri de TLR. De observat că receptorii TLR se găsesc exprimați pe aproape toate celulele imunității înăscute, macrofage/monocite, celulele dendritice, celule NK. Activarea acestor celule, în special la nivelul plăcii de psoriazis duce la un exces de citokine proinflamatorii cu consecințe în special asupra keratinocitelor [9,12,18].

masome NLRP3, with production of IL-1 $\beta$  and IL-18. One of the stimuli for keratinocyte NLRP3 is viral dsRNA [26,27].

Psoriasis has been shown to increase cytosolic DNA with increased expression of the AIM2 inflammasome, which includes ALR-AIM2-like receptor recruitment proteins. The presence of cytosolic DNA represents a stimulus for the AIM2 inflammasome [26,27].

A genetic polymorphism in the NLRP1, NLRP3 inflammasome of the CARD8 domain has been reported in psoriasis [28].

Psoriasis also showed increased activity of caspase 1 in the lesional skin.

The involvement of the keratinocyte-expressed inflammasomes suggested the idea that psoriasis would be a self-inflammatory condition. However, no other arguments have been made so far.

**Cytokines.** Disruption of the cytokine network is an essential mechanism in the pathogenesis of psoriasis, as well as in other systemic inflammatory diseases.

In the pathogenesis of psoriasis, almost all known cytokine groups are present: type I (IL-2, IL-10), type II (IFN and IL-10), type III (TNF family), type IV (IL-1, IL-18, IL-36, LL-37, IL-38) and type V (IL-17 family). There is an increase in the production of pro inflammatory cytokines and implicitly an increase in the pro inflammatory effect produced by these cytokines. The pro inflammatory effect is present both at the systemic level and at the local level in the psoriasis plaque [9,12].

Production of pro inflammatory cytokines is enhanced by activation of adaptive immunity cells by Langerhans / T lymphocyte cells, by T receptor for antigen, and by activation of cells involved in innate immunity. In the case of psoriasis there is also an increase in the cytokine production of keratinocytes.

In the case of innate immunity, activation of pro inflammatory cytokine-producing cells occurs mainly through various types of TLR. It should be noted that TLR receptors are expressed on almost all innate immunity cells, macrophages/ monocytes, dendritic cells, NK cells. Activation of these cells, especially at the level of the psoriasis plaque, leads to an excess of

Complexele LL-37-ADN stimulează pDC pe calea TLR9, iar complexul LL-37-ARN stimulează pDC pe calea TLR7 dar și pe calea TLR8. Celulele dendritice migrează în ganglionii limfatici, secretă TNF $\alpha$ , IL-23, IL-12 și modulează diferențierea limfocitelor Th1 și Th17. Se realizează astfel o cuplare a activității imunității înăscute cu imunitatea adaptativă.

Keratinocitele sunt și ele activate prin complexul LL-37-ADN dar și prin TNF $\alpha$ , IL-17 sau TNF $\gamma$  și participă activ la desfășurarea procesului inflamator prin secreția de citokine (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ) chemokine și secreția de peptide antimicrobiene.

Există o grupare de citokine cu rol foarte important în patogenia psoriazisului care datorită acțiunii proinflamatorii în cascadă pot fi considerate ca formând un lanț sau o axă: axa TNF $\alpha$ /IL-23/IL-17.

TNF $\alpha$  este o citokină proinflamatoare întâlnită în numeroase procese inflamatorii, fiind produsă de foarte multe tipuri celulare cu rol în inflamație (monocite/macrofage, mastocite, neutrofile eozinofile, limfocite CD4+ [9,12].

*Interleukina 23* (IL-23) este o citokină proinflamatorie compusă dintr-o subunitate comună cu IL-12B și o subunitate IL-23A. Este secretată de macrofage/monocite, celule dendritice. Liganzii pentru TLR (TLR2; TLR3; TLR4) induc secreția de IL-23. IL-23 este un factor important în activarea și proliferarea limfocitelor Th17. Celulele Th17 activate produc IL-17A, IL-6, IL-22, TNF $\alpha$ . Macrofagele, în cursul inflamației, exprimă receptori pentru IL-23. Această citokină se găsește în pielea pacienților cu psoriazis, în peretele intestinal al pacienților cu boala Crohn, sau în membrana sinovială a pacienților cu artrită reumatoidă [9,16,29,30,31]. Experimental s-a dovedit că proteaza numită cathepsină K, implicată în formarea de leziuni asemănătoare psoriazisului, are acțiune dependentă de activarea IL-17 prin intermediul TLR7 [31].

*Interleukina 17* este de fapt o familie de citokine (IL-17 A,...F) fiind produsă de numeroase tipuri de celule în cursul răspunsului inflamator. Această familie de citokine are o puternică acțiune inflamatorie fiind prezentă în numeroase procese inflamatorii din diverse organe.

pro inflammatory cytokines with consequences especially for keratinocytes [9,12,18].

LL-37-DNA complexes stimulate pDC on the TLR9 pathway, and the LL-37-RNA complex stimulates pDC on the TLR7 pathway but also on the TLR8 pathway. Dendritic cells migrate into the lymph nodes, secrete TNF $\alpha$ , IL-23, IL-12 and modulate the differentiation of Th1 and Th17 lymphocytes. Thus a coupling of the innate immunity activity with the adaptive immunity is achieved.

Keratinocytes are also activated by the LL-37-DNA complex but also by TNF $\alpha$ , IL-17 or TNF $\gamma$  and actively participate in the inflammatory process through the secretion of cytokines (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ) chemokines and antimicrobial peptide secretion.

There is a group of cytokines with a very important role in the pathogenesis of psoriasis due to the cascade pro inflammatory action, that can be considered as forming a chain or axis: the TNF $\alpha$  / IL-23 / IL-17 axis.

TNF $\alpha$  is a pro inflammatory cytokine found in many inflammatory processes, being produced by many cell types that play a role in inflammation (monocytes/macrophages, mast cells, eosinophils, neutrophils, CD4 + lymphocytes [9,12].

*Interleukin 23* (IL-23) is a pro-inflammatory cytokine composed of a subunit common with IL-12B and an IL-23A subunit. It is secreted by macrophages / monocytes, dendritic cells. Ligands for TLR (TLR2; TLR3; TLR4) induce IL-23 secretion. IL-23 is an important factor in the activation and proliferation of Th17 lymphocytes. Activated Th17 cells produce IL-17A, IL-6, IL-22, TNF $\alpha$ . Macrophages, during inflammation, express receptors for IL-23. This cytokine is found in the skin of patients with psoriasis, in the intestinal wall of patients with Crohn's disease, or in the synovial membrane of patients with rheumatoid arthritis [9,16,29,30,31]. Experimentally it has been shown that the protease called cathepsin K, involved in the formation of psoriasis-like lesions, has an action dependent on IL-17 activation by TLR7 [31].

*Interleukin 17* is actually a family of cytokines (IL-17A, ... F) being produced by numerous cell types during the inflammatory response. This family of cytokines has a strong inflammatory

Principala sursă de IL-17 o reprezintă o subpopulație de limfocite Th respectiv Th17. Există un raport între limfocitele Th1 și Th17 care în cazul psoriazisului este deplasat spre Th17 [9,32,33].

De asemenea este perturbat raportul Treg/Th17 cu perturbarea activității limfocitelor Treg. Această familie de citokine are o puternică acțiune inflamatorie fiind prezentă în numeroase procese inflamatorii din diverse organe.

La nivelul pielii crește proliferarea și diferențierea keratinocitelor și amplifică procesele inflamatorii cutanate acționând relativ sinergic cu TNF $\alpha$ . La nivelul pielii pare să fie sintetizată și de mastocite, macrofage sau neutrofilele activate [9,32].

IL-17 reprezintă principala citokină pro-inflamatorie din psoriazis găsindu-se în cantități crescute în placa de psoriazis și nu în ser. IL-17 este produsă prin acțiunea IL23. Scăderea producției de IL23 duce la scăderea IL-17 și implicit a efectului dat de IL-23. Există însă și o producție de IL17 independentă de IL23, dar redusă [9,12,33].

La nivelul plăcii de psoriazis există un exces de IL17 produs de limfocitele Th17 stimulate prin IL-23. Există și căi secundare de activare a limfocitelor Th17 prin limfocite T de memorie sau prin contactul direct cu limfocitele activate [9,12]

Axa TNF/IL-23/IL-17, esențială în mecanismul psoriazisului reprezintă un model de „cooperare” între imunitatea înăscută reprezentată de IL-23, produsă de celulele mieloide și imunitatea adaptativă reprezentată de IL-17, produsă de limfocitele Th1 [9,12,31,32].

*Interleukina 36* reprezintă un subgrup de citokine aparținând familiei IL1 constituit din trei forme agoniste: IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$  și două forme anatoniste. Sunt produse de keratinocite în principal dar și de fibroblaste și celule endoteliale. IL-36 se găsește în exces în placa de psoriazis determinând secreția de citokine proinflamatorii, a peptidelor antimicrobiene activând căile patogene în care sunt implicate celulele rezidente din piele, reglează producția de IL-23 și IL-12, exacerbează producția de IL-17. Participă atât în faza de inițiere a mecanismelor patogene din psoriazis cât și la menținerea acestora. Exacerbarea acțiunii IL-37 se face prin

action being present in many inflammatory processes in various organs.

The main source of IL-17 is a subpopulation of Th lymphocytes, Th17 respectively. There is a relationship between Th1 and Th17 lymphocytes which in the case of psoriasis is shifted to Th17 [9,32,33].

Also, the Treg / Th17 ratio is disrupted and also the Treg lymphocyte activity. This family of cytokines has a strong inflammatory action being present in many inflammatory processes in various organs.

In the skin, proliferation and differentiation of keratinocytes increases, and amplifies the skin inflammatory processes acting relatively synergistically with TNF $\alpha$ . At the skin level it also appears to be synthesized by mast cells, macrophages or activated neutrophils [9,32].

IL-17 is the major pro-inflammatory cytokine in psoriasis found in increased amounts in the psoriasis plaque and not in the serum. IL-17 is produced by the action of IL23. The decrease of the production of IL23 leads to the decrease of IL-17 and implicitly the effect given by IL-23. However, there is also a production of IL17 independent of IL23, but reduced [9,12,33].

At the level of the psoriasis plaque there is an excess of IL17 produced by Th17 lymphocytes, stimulated by IL-23. There are also secondary pathways for activation of Th17 lymphocytes by memory T lymphocytes or by direct contact with activated lymphocytes [9,12]

The TNF / IL-23 / IL-17 axis, essential in the mechanism of psoriasis, represents a model of “cooperation” between innate immunity, represented by IL-23, produced by myeloid cells and adaptive immunity represented by IL-17, produced by Th1 lymphocytes [9,12,31,32].

*Interleukin 36* represents a subgroup of cytokines belonging to the IL1 family consisting of three agonist forms: IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$  and two antagonist forms. They are produced by keratinocytes mainly but also by fibroblasts and endothelial cells. IL-36 is found excessively in the psoriasis plaque causing the secretion of pro-inflammatory cytokines, antimicrobial peptides, activating pathogenic pathways in which the resident skin cells are involved, regulating IL-23 and IL-12 production, exacerbating IL-17 production. It participates both in the initiation

stimuli aparținând atât imunității înăscute cât și imunității adaptative [34].

*Interleukina 22*. Este o citokină care aparține familiei de citokine IL-10, fiind produsă de un subset de limfocite T helper denumit Th22 dar și de către alte tipuri de celule cum ar fi: Th17, celule T $\gamma\delta$  sau celule NK [35]. Limfocitele Th22 mai produc TNF, IL-13 dar nu produc IL-17, IFN $\gamma$  [35,36]. În psoriazis IL-22 este crescută atât în ser cât și în placa de psoriazis unde promovează acantoza, diskeratoza cu producție de peptide antimicrobiene și creșterea neutrofilelor la nivelul infiltratului inflamator. Creșterea nivelului în ser ca și în placa de psoriazis este asociată cu severitatea bolii [35]. Prin acțiunea sa IL-22 cuplează acțiunea imunității înăscute cu cea adaptativă.

**Celulele limfoide ale imunității înăscute (ILC/innate lymphoid cells)**. Reprezintă un grup de celule imune care nu exprimă receptori pentru antigen ca limfocitele T sau B dar exprimă niveluri crescute de receptori NK62D prezenți pe celulele NK. Dacă celulele NK pot fi privite ca un echivalent al limfocitelor TCD8+, celulele ILC3 pot fi privite ca un echivalent al Thelper CD4+. Practic ILC3 reacționează la stimulii care apar în cursul infecțiilor sau agresiunilor tisulare prin secreție de citokine, adaptând răspunsul imun direct la stimulii tisulari. În esență, aceste celule reprezintă un regulator al imunității celulare. În psoriazis, receptorii ILC se pot cupla cu diferiți liganzi, inclusiv cu lanțul A al CMH de clasa I [37].

Cel mai important subgrup al acestor celule îl reprezintă celulele ILC3 care participă la apărarea antimicrobiană prin secreția de IL-17 dar și de IL-22. Creșterea secreției IL-22 este asociată cu creșterea producției de  $\beta$ -defensină. De asemenea s-a evidențiat faptul că celulele ILC3 sunt crescute în sânge, piele lezională și nelezională având capacitatea de a dezvolta și menține psoriazisul [38].

**Keratinocite**. Keratinocitele reprezintă elementul final al proceselor patogene din psoriazis. Pe de altă parte, la nivelul keratinocitelor are loc inițierea prin mecanismele imunității înăscute și adaptative a lanțului patogen din psoriazis.

Leziunile din psoriazis acumulează progresiv, atât în derm cât și în epiderm, limfocite T de memorie activate. Limfocitele T de memorie

phase of the pathogenic mechanisms of psoriasis and in maintaining them. Exacerbation of the IL-37 action is done by stimuli belonging to both innate immunity and adaptive immunity [34].

*Interleukin 22*. It is a cytokine belonging to the IL-10 family of cytokines, being produced by a subset of T helper lymphocytes named Th22 but also by other cell types such as: Th17, T $\gamma\delta$  cells or NK cells [35]. Th22 lymphocytes also produce TNF, IL-13 but do not produce IL-17, IFN $\gamma$  [35,36]. In psoriasis IL-22 is increased both in serum and in the plaque of psoriasis where it promotes acanthosis, dyskeratosis with antimicrobial peptide production and the growth of neutrophils in the inflammatory infiltrate. Increased serum level, as in psoriasis plaque, is associated with disease severity [35]. Through its action IL-22 coupled the action of innate immunity with adaptive immunity.

**Innate lymphoid cells (lymphoid cells)**. It represents a group of immune cells that do not express antigen receptors such as T or B lymphocytes but express increased levels of NK62D receptors present on NK cells. If NK cells can be regarded as an equivalent of TCD8 + lymphocytes, ILC3 cells can be regarded as an equivalent of CD4 + Thelper. Basically, ILC3 reacts to stimuli that appear during tissue infections or aggression by cytokine secretion, adapting the direct immune response to tissue stimuli. In essence, these cells are a regulator of cellular immunity .

In psoriasis, ILC receptors can be coupled to different ligands, including the A chain of class I MHC [37] .

The most important subgroup of these cells is the ILC3 cells that participate in antimicrobial defense by secretion of IL-17 but also of IL-22. Increased IL-22 secretion is associated with increased  $\beta$ -defensin production. It has also been shown that ILC3 cells are raised in blood, lesional and non-lesional skin having the ability to develop and maintain psoriasis [38].

**Keratinocytes**. Keratinocytes represent the final element of the pathogenic processes in psoriasis. On the other hand, at the keratinocyte level the initiation by the mechanisms of innate and adaptive immunity of the pathogen chain from psoriasis takes place.

exprimă antigenul limfocitar cutanat (CLA/ cutaneous lymphocyte antigen). S-au identificat ca posibile antigene fosfolipaza A2 (grup IVD) ADAMTSL5 (prezent în melanocite) inclusiv IL-37 care inițiază mecanismele imunității înnăscute. Activarea și maturarea celulelor dendritice este în contextul proceselor inflamatorii din psoriazis, mediată (inițiată) de citokinele produse de keratinocite în cursul activării mecanismelor imunității înnăscute. Keratinocitele produc IL-36 care poate controla axa IL-23/ IL-17 dar și IL-18 care are rol în răspunsul Th1. IL-1 $\beta$  produs tot de către keratinocite, activează inflamazomul și mediază și activitatea celulelor dendritice.

În forma cronică, keratinocitele sunt sub acțiunea unui mix de citokine (TNF $\alpha$ , IL-17, IFN $\gamma$ , IL22), iar ca răspuns, secretă alte citokine, își cresc rezistența la apoptoză prezintă o perturbare a ciclului celular, dar secretă și alte citokine proinflamatorii susținând persistența leziunii de psoriazis. [18,22].

\*  
\*      \*

În prezent, psoriazisul este considerat o afecțiune inflamatorie sistemică cu evoluție cronică, mediată imunologic, în care limfocitul T are rolul principal.

În patologia psoriazisului se întâlnesc elemente de autoimunitate dar și mecanisme patologice întâlnite în sindromul autoinflamator cu importanță relativ limitată.

Mecanismele patologice din psoriazis, urmează un pattern comun cu alte boli inflamatorii cronice, sistemice. Specificitatea în cazul psoriazisului, este dată de keratinocite care sunt atât ținta mecanismelor patologice cât și inițiatorul acestor procese în special inflamatorii.

Desfășurarea proceselor inflamatorii din psoriazis sugerează că în afară de imunitatea adaptativă este implicată și imunitatea înnăscută, celulele implicate în acest tip de imunitate participând prin secreția de citokine proinflamatorii cu rol foarte important. Elementele de recunoaștere ale imunității înnăscute – TLR, sunt prezente și la nivelul imunității adaptative. Astfel, prin intermediul imunității înnăscute se modulează activitatea răspunsului imun

Psoriasis lesions progressively accumulate in both dermal and epidermal site, activated memory T lymphocytes. Memory T lymphocytes express cutaneous lymphocyte antigen (CLA / cutaneous lymphocyte antigen). Potential antigen phospholipase A2 (IVD group) ADAMTSL5 (present in melanocytes) including IL-37 initiating mechanisms of innate immunity have been identified. Activation and maturation of dendritic cells is in the context of inflammatory processes in psoriasis, mediated (initiated) by cytokines produced by keratinocytes during the activation of innate immunity mechanisms. Keratinocytes produce IL-36 that can control the IL-23 / IL-17 axis but also IL-18 which plays a role in the Th1. IL-1 $\beta$  produced by keratinocytes also, activates the inflamazome and mediates dendritic cell activity.

In chronic form, keratinocytes are under the influence of a cytokine mix (TNF $\alpha$ , IL-17, IFN $\gamma$ , IL22), and in response, they secrete other cytokines, increase their resistance to apoptosis, disrupt the cell cycle, but also secrete other pro-inflammatory cytokines, supporting the persistence of psoriasis injury [18,22].

\*  
\*      \*

Currently, psoriasis is considered to be a systemic inflammatory disease with chronic evolution, immunologically mediated in which the T lymphocyte plays the main role.

In the pathology of psoriasis, elements of autoimmunity are present, but also pathogenic mechanisms encountered in auto inflammatory syndrome with relatively limited importance.

The pathogenic mechanisms of psoriasis follow a common pattern with other chronic, systemic inflammatory diseases. Specificity in the case of psoriasis is given by keratinocytes, which are both the target of pathogenic mechanisms and the initiator of these processes, especially of inflammatory type.

The development of inflammatory processes in psoriasis suggests that in addition to adaptive immunity, innate immunity is also involved, cells involved in this type of immunity participating in the secretion of pro-inflammatory cytokines with a very important role. The elements of recognition of innate immunity - TLR, are also present at the level of adaptive immunity. Thus, via innate immunity, the activity of the adaptive

adaptativ, inclusiv a axei TNF/IL-23/IL-17 care are un rol deosebit de important în psoriazis.

Se consideră în prezent că limfocitul T are un rol crucial în apariția și persistența leziunilor de psoriazis dar acest rol este realizat și printr-o serie de disfuncții care apar în cadrul imunității înăscute. Astfel, psoriazisul poate fi considerat o afecțiune în care există disfuncționalități în cooperarea imunității înăscute cu imunitatea adaptativă.

immune response, including the TNF/IL-23/IL-17 axis, which plays a particularly important role in psoriasis, is modulated.

It is now considered that T lymphocyte plays a crucial role in the occurrence and persistence of psoriasis lesions but this role is also achieved through a series of disturbances that occur within the innate immunity. Thus, psoriasis can be considered a condition in which disturbances exist in the cooperation of innate immunity with adaptive immunity.

## Bibliografie/Bibliography

1. Owen J., Punt J., Steanford D.S. Innate immunity, specific acquired immunity in Kuby Immunology, sixth Ed., ED MC Millan 2009. Cap.1: Overview of the immune system p.2-9; cap.3: Receptors and signaling and T cell receptor p.65-78; cap. 5: Innate immunity 143-174
2. Deves P.J., Martin S.J., Burton D.R., Roitt I.M. Innate immunity in Roitt essential immunology Thirten Ed., ED Willey Blackwell Cap.1 : innate immunology p. 48-51, cap.2: Specific acquired immunology p.55-69
3. Douglas R., McDonalds , Ofer Levy Innate immunity in Clinical immunology, Fifth Edition 2019
4. Steven A. Porcelli Innate immunity in Kelley Forestein's text book of rheumatology. Tenth edition Science Direct 2017, vol.1, p.274-287
5. Moticka E.J., Two effector mechanisms of the Adaptive Immune Response Based Immunology, 2016, 3p., 21-29
6. Jong Seong Roh, Dong Hyun Sohn, Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases, Immune Netw, 2018, 18(4), e27
7. Jimenez-Lazma Rom MJ, Gerswhin M.E., Adamopoulos I.E., The critical role of Toll like receptors -from microbial recognition to autoimmunity: a comprehensive review., *Autoimmune Rev.*, 2016, 15, p 1-8
8. Lixiang Sun, Wenjie Liu, Ling-juan Zhang, The Role of Toll-Like Receptors in Skin Host Defence, Psoriasis, and Atopic Dermatitis., *Journal of Immunol.Res.* 2019, ID 1824624, 13 pages
9. Shon M.P., Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis and Other Inflammatory Disorders, *Frontiers in Immunology* 2019, vol.10, 1764
10. Vlachos C., Gaitanis G., Katsanos K., Psoriasis and inflammatory bowel disease: links and risks. Dovepress, 2016, vol. 6, p. 73-92
11. Benhadou F., Mintoff D., Del Marmol V., Psoriasis: Keratinocytes or Immune Cells - Which Is the Trigger? *Dermatology.* 2019;235(2):91-100. doi: 10.1159/000495291. Epub 2018 Dec 19
12. Reich K., The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management., *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Mar;26 Suppl 2:3-11. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04410.x.
13. Liang Y., Sarkar MK., Tsoi LC., Gudjonsson JE., Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease., *Curr Opin Immunol.* 2017, Dec;49:1-8. doi: 10.1016/j.coi.2017.07.007. Epub 2017 Jul 22
14. Arakawa A., Siewert K., Stöhr J., Besgen P., Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis., *J Exp Med.* 2015 Dec 14;212(13):2203-12. doi: 10.1084/jem.20151093. Epub 2015 Nov 30
15. Fuentes-Duculan J., Bonifacio KM., Hawkes JE., Kunjraiva N. Autoantigens ADAMTSL5 and LL37 are significantly upregulated in active Psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes., *Exp Dermatol.* 2017 Nov;26(11):1075-1082. doi: 10.1111/exd.13378. Epub 2017 Jun 29
16. Michael P. Schön., and Luise Erpenbeck. The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis Links Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis., *Front Immunol.* 2018; 9: 1323.
17. Adriana Rendon and Knut Schäkel., Psoriasis Pathogenesis and Treatment., *Int J Mol Sci.* 2019 Mar; 20(6): 1475
18. Andor Pivarcsi, Istvan Nagy, Lajos Kemeny., Innate Immunity in the Skin: How Keratinocytes Fight Against Pathogens., *Current Immunology Reviews*, Volume 1 , Issue 1 , 2005
19. Aswin Hari., Tracy L. Flach, Yan Shi, Toll-Like Receptors: Role in Dermatological Disease, *Mediators of Inflammation* 2010(2):437246
20. Rh. Ll. Smith, H. L. Hébert, J. Massey, J. Bowes, Association of Toll-like receptor 4 (TLR4) with chronic plaque type psoriasis and psoriatic arthritis, *Arch Dermatol Res.* 2016; 308: 201-205.
21. Reich K., The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management, *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Mar;26 Suppl 2:3-11. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04410.x.

22. Cristina Albanesi, Stefania Madonna, Paolo Gisondi, and Giampiero Girolomoni., The Interplay Between Keratinocytes and Immune Cells in the Pathogenesis of Psoriasis, *Front Immunol.* 2018; 9: 1549.
23. Malgorzata Marcinkiewicz, Slawomir Majewski, The role of antimicrobial peptides in chronic inflammatory skin diseases, February 2016, *Postepy Dermatologii I Alergologii* 33(1):6-12
24. Morizane S1, Gallo RL., Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis., *J Dermatol.* 2012 Mar;39(3):225-30. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01483.x
25. Sinead Dunphy, Clair M. Gardiner, NK Cells and Psoriasis, *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011, Article ID 248317, 10 pages
26. Enno Christophers, Psoriasis: heterogeneity, innate immunity and comorbidities, 2012, *Expert Review of Dermatology*(Vol. 7, Issue 2)
27. Daniel Coehlo de Sa, Cyro Festa Neto, Inflammasomes and dermatology *Anais Brasileiros de Dermatologia* 91(5):566-578. October 2016
28. Carlström M1, Ekman AK, Petersson S, Söderkvist P, Genetic support for the role of the NLRP3 inflammasome in psoriasis susceptibility., *Exp Dermatol.* 2012 Dec;21(12):932-7. doi: 10.1111/exd.12049
29. Tom C. Chan, Jason E. Hawkes, James G. Krueger, Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment., *Ther Adv Chronic Dis.* 2018 May; 9(5): 111-119
30. Fotiadou C., Lazaridou E., Sotiriou E., Ioannides D., Targeting IL-23 in psoriasis: current perspectives., *Psoriasis (Auckl).* 2018 Jan 4;8:1-5.
31. Toshitake Hirai, Takashi Kanda, Kenji Sato, Mikiro Takaishi, Cathepsin K Is Involved in Development of Psoriasis-like Skin Lesions through TLR-Dependent Th17 Activation, *J Immunol* May 1, 2013, 190 (9) 4805-4811;
32. Nicolo Costantino Brembilla, Luisa Senra, Wolf-Henning Boehncke, The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond., *Frontiers in Immunology* 9:1682, August 2018
33. Michelle A. Lowes., Chris B. Russell., David A. Martin., The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses., *Transl Immunol.* 2013, Apr. 34(4), 174-181
34. Stefania Madonna, Giampiero Girolomoni, Charles A. Dinarello, Cristina Albanesi., The Significance of IL-36 Hyperactivation and IL-36R Targeting in Psoriasis, *Int J Mol Sci.* 2019 Jul; 20(13): 3318.
35. Dudakov JA1, Hanash AM, van den Brink MR, Interleukin-22: immunobiology and pathology., *Annual Rev Immunol.* 2015;33:747-85.
36. Mirshafiey A, Simhag A, El Roubay NM, Azizi G , T-helper 22 cells as a new player in chronic inflammatory skin disorders., *Int J Dermatol.* 2015 Aug;54(8):880-8.
37. Eberl G, Colonna M, Di Santo JP, McKenzie AN., Innate lymphoid cells. Innate lymphoid cells: a new paradigm in immunology, *Science.* 2015 May 22;348(6237):aaa6566.

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Coman Gabriela  
e-mail: noime85@yahoo.com

Correspondance address: Coman Gabriela  
e-mail: noime85@yahoo.com