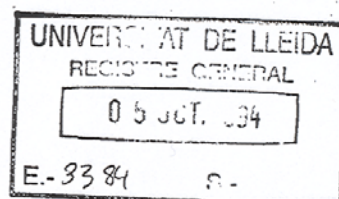


(043) "1994" Cas

UNIVERSITAT DE LLEIDA

Facultat de Medicina



Tesis doctoral:

**"MOLECULAS DE ADHESION Y MARCADORES DE ESTIRPE, PROLIFERACION
Y ACTIVACION CELULAR EN LA PSORIASIS.**

Comparación con el liquen plano y la neurodermitis."



Tesis presentada por Josep M Casanova i Seuma para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía

Lleida, Septiembre de 1994.



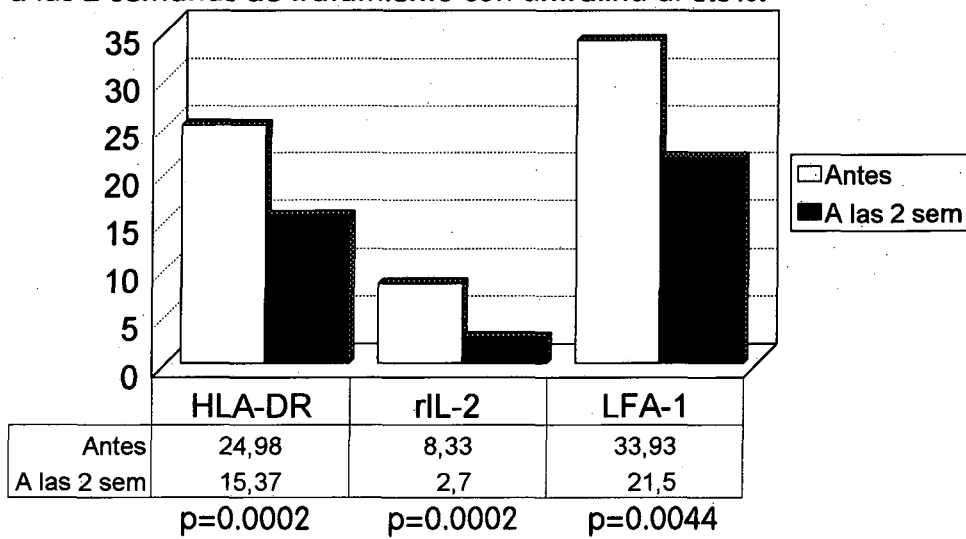
1

0117-65060

Tabla XXXIb. Moléculas de adhesión y activación celular en la psoriasis, antes y al cabo de 2 semanas de tratamiento con antralina

	HLA-DR	rIL-2	LFA-1
Antes	24.98±9.40	8.33±8.20	33.93±14.68
A las 2 s	15.37±5.35	2.7±1.7	21.5±5.21
	p=0.0002	p=0.0002	p=0.0044

Fig 58. Moléculas de adhesión y activación epidérmica en la psoriasis, antes y a las 2 semanas de tratamiento con antralina al 0.5%.



e2. En el liquen plano (tabla XXXII y fig 59).

HLA-DR. En el liquen plano el HLA-DR es expresado, como promedio por 22.96 ± 8.08 células por campo, con un rango entre 4 y 39 células, observándose marcaje tanto de células redondas como de células dendríticas. En 9 de las biopsias se tiñeron 20 o menos células y en las 15 restantes se tiñen entre 20 y 40 células.

rIL-2 (CD25). En el liquen plano se tiñen como promedio 13.92 ± 3.65 células que infiltran la epidermis, con un rango entre 7 y 21 células. En 23 de las biopsias se tiñeron 20 o menos células y únicamente en 1 se tiñeron más de 20.

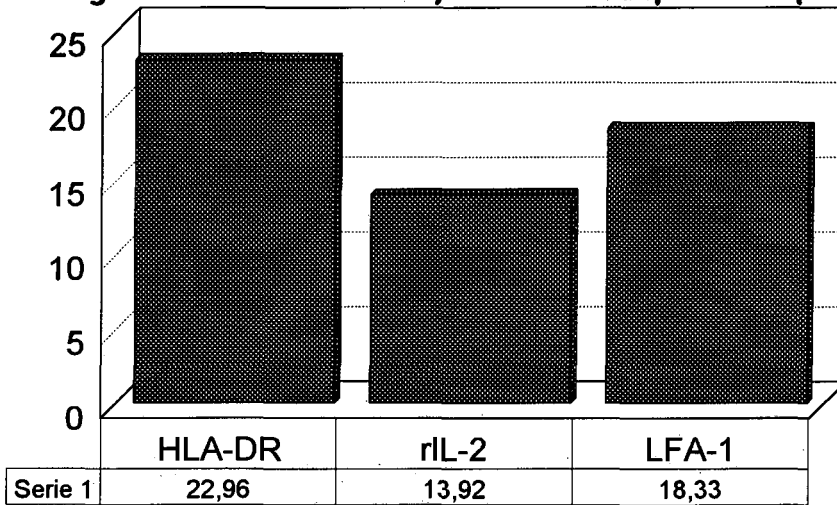
LFA-1/CD11a (Fig 52 y 53). El nº de células que se tiñeron con LFA-1 a nivel de la epidermis, en el liquen plano, como promedio fue de 18.33 ± 4.32 , con un rango entre 10 y 26 células. En 16 de los casos se tiñeron con LFA-1 20 o menos células y en las 8 restantes más de 20.

ICAM-1/CD54. (Fig 51) En 12 casos hemos detectado imagen en panal de abeja en múltiples focos intraepidérmicos. En 5 hemos detectado focos aislados formando dicha imagen, en 2 la presencia de células positivas aisladas y en las 5 biopsias restantes no hemos detectado tinción ICAM-1.

TABLA XXXII. LIQUEN PLANO. MOLECULAS DE ADHESION Y MARCADORES DE ACTIVACION CELULAR A NIVEL DE LA EPIDERMIS.

Pac n°	HLA-DR	r-IL2	LFA-1	ICAM-1
5	22	9	18	0
8	16	16	16	0
12	21	18	22	3
26	18	13	12	3
32	19	10	14	3
46	12	11	18	3
47	27	11	16	3
53	23	21	15	1
54	29	7	19	1
55	14	14	23	3
57	27	17	15	2
66	4	8	21	2
71	25	12	19	3
74	22	15	11	3
80	17	14	10	0
99	15	18	16	0
102	31	16	17	3
127	35	11	19	3
129	27	20	20	3
132	39	14	23	2
134	18	12	25	2
135	30	15	26	3
143	27	16	23	0
146	33	16	22	2

Fig 59. Moléculas de adhesión y activación en la epidermis. Liquen plano.



e3. En la neurodermitis (tabla XXXIII y fig 60)

HLA-DR. En la neurodermitis el HLA-DR es expresado, como promedio por 25.86 ± 11.24 células del infiltrado epidérmico, con un rango entre 7 y 48 células por campo, observándose marcaje tanto de células redondas como de células dendríticas. En 3 de las biopsias se tiñeron 20 o menos células, en 9 entre 21 y 40 y en las 2 restantes se tiñeron entre 20 y 40 células.

rIL-2 (CD25). En la neurodermitis son rIL-2+ como promedio 20.71 ± 10.36 células por campo, a nivel de la epidermis, con un rango entre 4 y 36 células. En 6 de las biopsias se tiñeron 20 o menos células y en las 8 restantes se tiñeron entre 20 y 40.

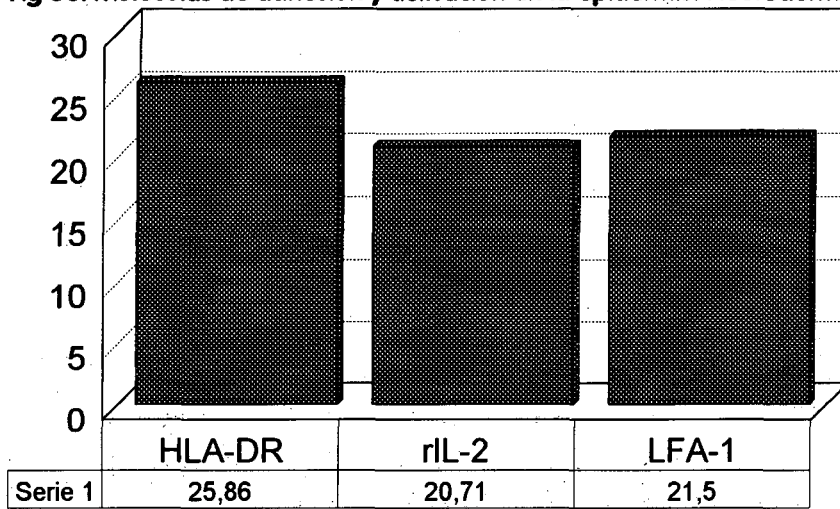
LFA-1/CD11a. El nº de células que se tiñeron con LFA-1 a nivel de la epidermis, en la neurodermitis, como promedio fue de 21.5 ± 4.65 por campo, con un rango entre 12 y 30 células. En 6 de los casos se tiñeron con LFA-1 20 o menos células y en las 8 restantes entre 20 y 40.

ICAM-1/CD54. (Fig 55). Únicamente en 1 biopsia detectamos múltiples focos de células ICAM-1+ formando imagen en panal de abeja, en 5 detectamos focos aislados formando dicha imagen, en 2 observamos la presencia de células positivas aisladas y en las 6 biopsias restantes no detectamos tinción ICAM-1.

TABLA XXXIII. NEURODERMITIS. MOLECULAS DE ADHESION Y MARCADORES DE ACTIVACION CELULAR A NIVEL DE LA EPIDERMIS

Pac nº	HLA-DR	r-IL2	LFA-1	ICAM-1
11	48	23	28	1
15	28	25	24	2
24	22	12	20	2
67	23	16	16	0
69	7	34	20	3
95	31	21	23	0
98	30	29	21	2
104	31	14	24	2
105	43	36	23	1
120	22	11	12	0
133	7	31	20	0
141	25	28	17	0
147	25	4	23	0
148	20	6	30	2

Fig 60. Moléculas de adhesión y activación en la epidermis. Neurodermitis.



e4. Comparación de resultados (tabla XXXIV y fig 61)

Muchas de las células que invaden la epidermis expresan HLA-DR en las 3 enfermedades. Ahora bien, existen diferencias estadísticas respecto a la expresión de rIL-2, que se da especialmente en las células que invaden la epidermis en la neurodermitis y es escasa en la psoriasis y respecto a las que expresan LFA-1, que lo expresan como promedio 34 células por campo entre las que invaden la epidermis en la psoriasis y únicamente 18 en el liquen plano.

Fig 61. Moléculas de adhesión y activación en la epidermis. Comparación de resultados.

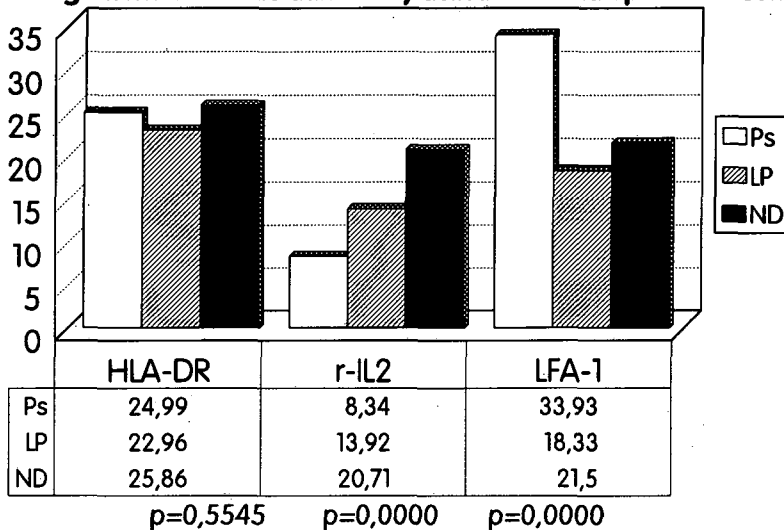


TABLA XXXIV. INFILTRADO EPIDERMICO. ANTIGENOS DE ACTIVACION Y MOLECULAS DE ADHESION. COMPARACION ENTRE LA PSORIASIS, EL LIQUEN PLANO Y LA NEURODERMITIS.

	HLA-DR	rIL-2	LFA-1
Ps	24.99±9.41	8.34±8.21	33.93±14.69
LRP	22.96±8.08	13.92±3.65	18.33±4.32
ND	25.86±11.24	20.71±10.36	21.5±4.65
	$p=0.5545$	$p=0.0000$	$p=0.0000$

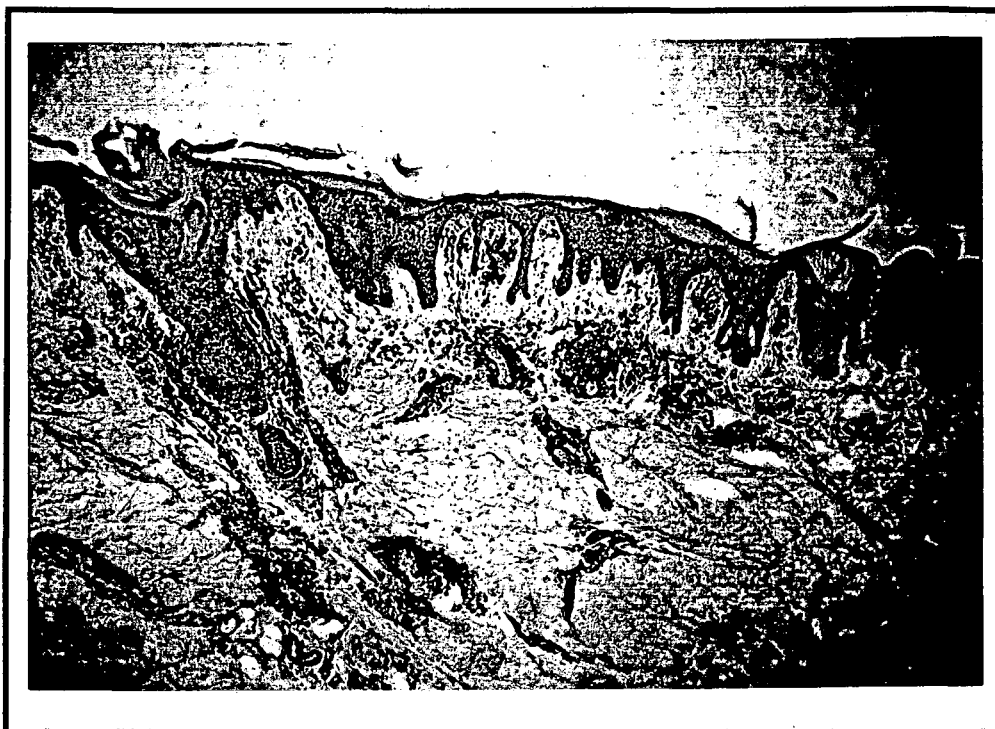


Fig 20. Psoriasis. Intenso infiltrado OMT-11+ a nivel de la dermis, donde representa más del 75% del total. H-E (x40).

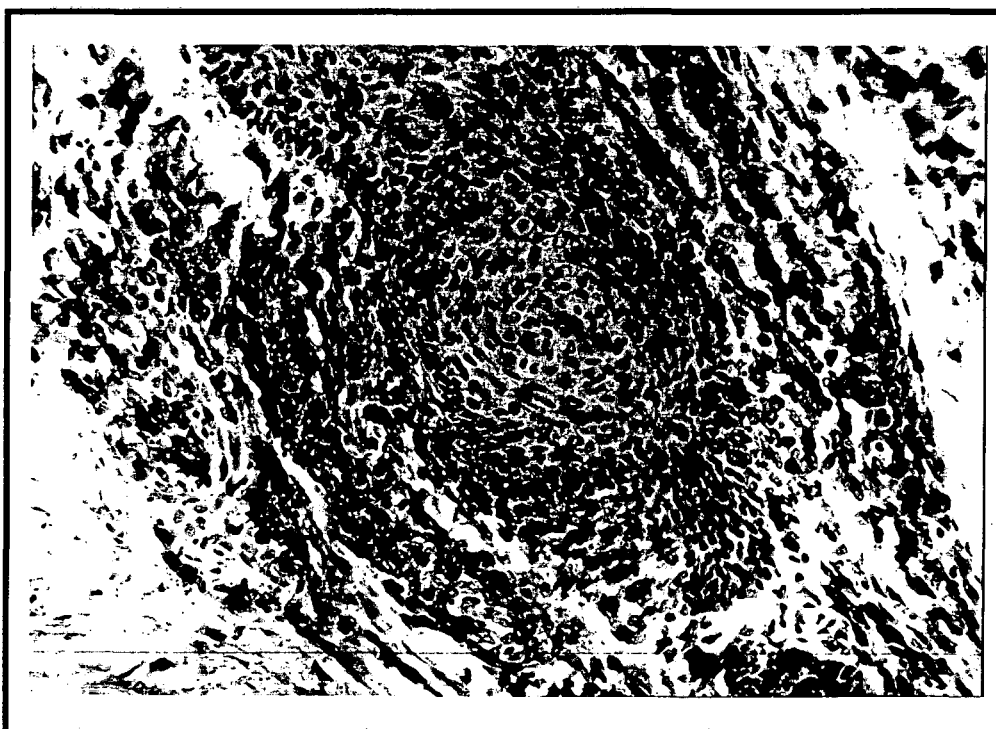


Fig 21. Psoriasis. Múltiples células OMT-11+ en el infiltrado dérmico y epidérmico. H-E. (x200)

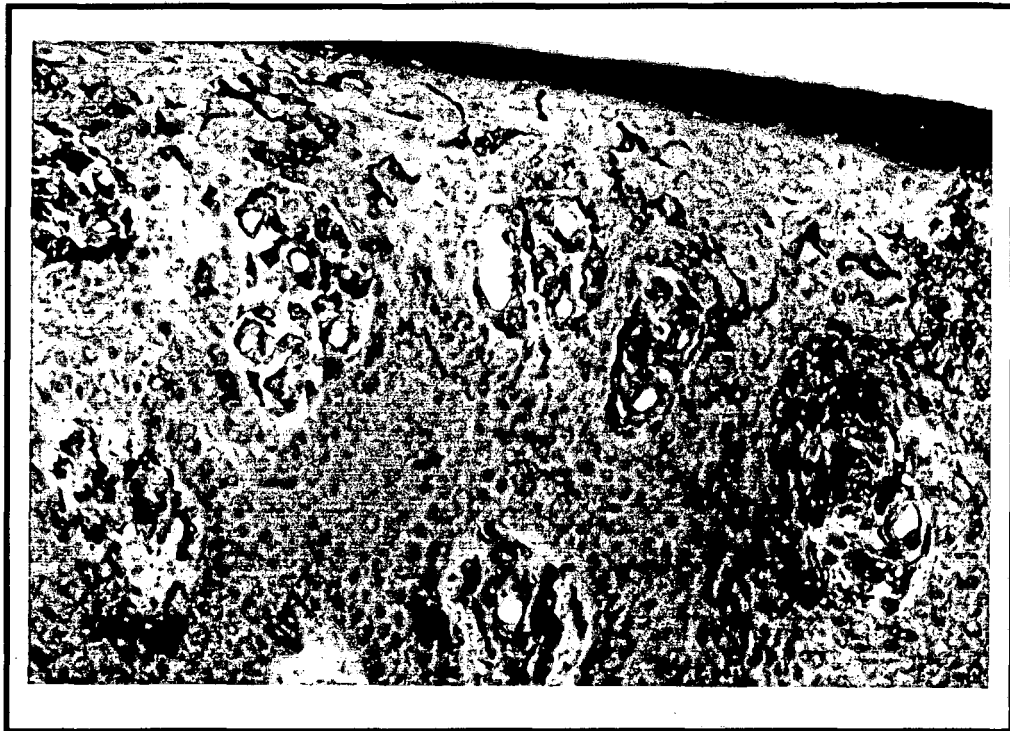


Fig 22. Psoriasis. Múltiples células Leu-3a a nivel del infiltrado dérmico y epidérmico. En la epidermis se produce tinción tanto de células mononucleares como de células dendríticas. HE (x200).



Fig 23. Psoriasis. Entre un 25 y un 50% de las células del infiltrado en este caso se marcan con Leu-2a/CD8. Infiltración moderada de la epidermis. H-E (x200).

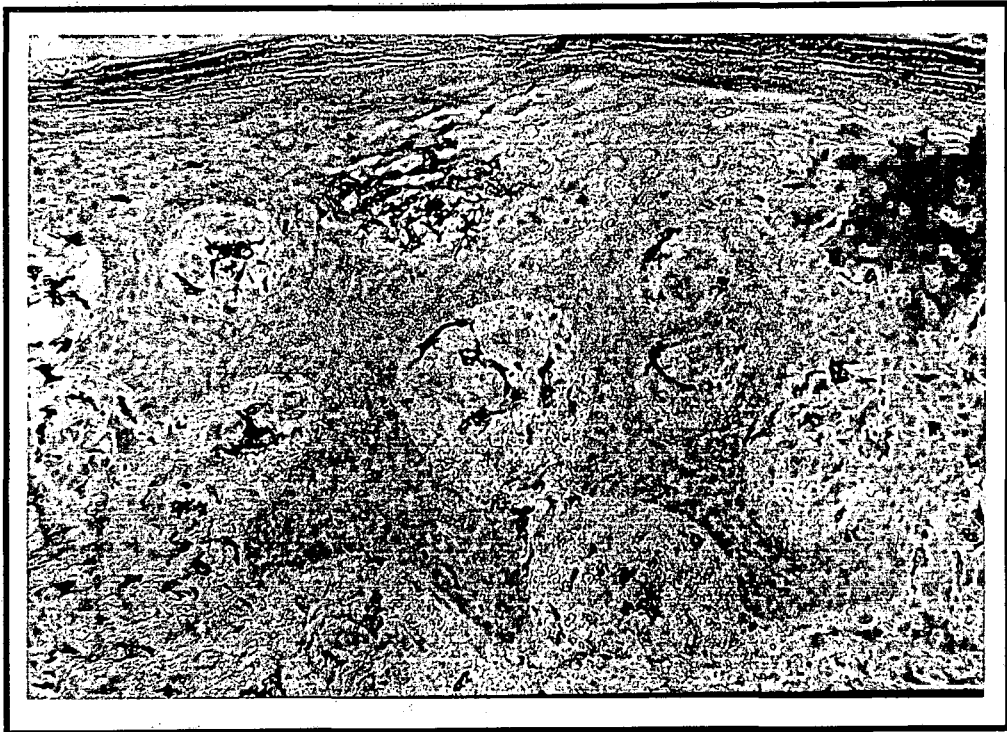


Fig 24. Psoriasis. CD68/EMBI1. Psoriasis, moderada tinción a nivel de la dermis, donde marca células redondas, fusiformes y dendríticas. Las células adoptan morfología dendrítica a medida que se acercan a la epidermis. HE (x200).

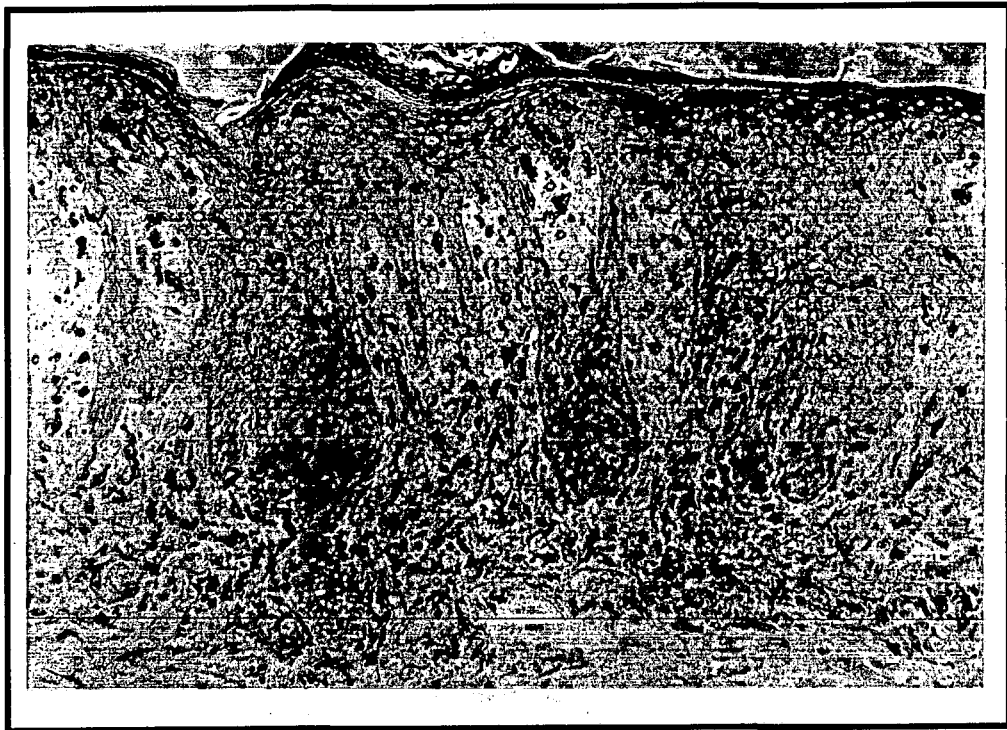


Fig 25. Psoriasis. CD68/EMBI1. Tinción moderada/intensa a nivel de la dermis. Exocitosis epidérmica con tinción de células dendríticas. (x200).

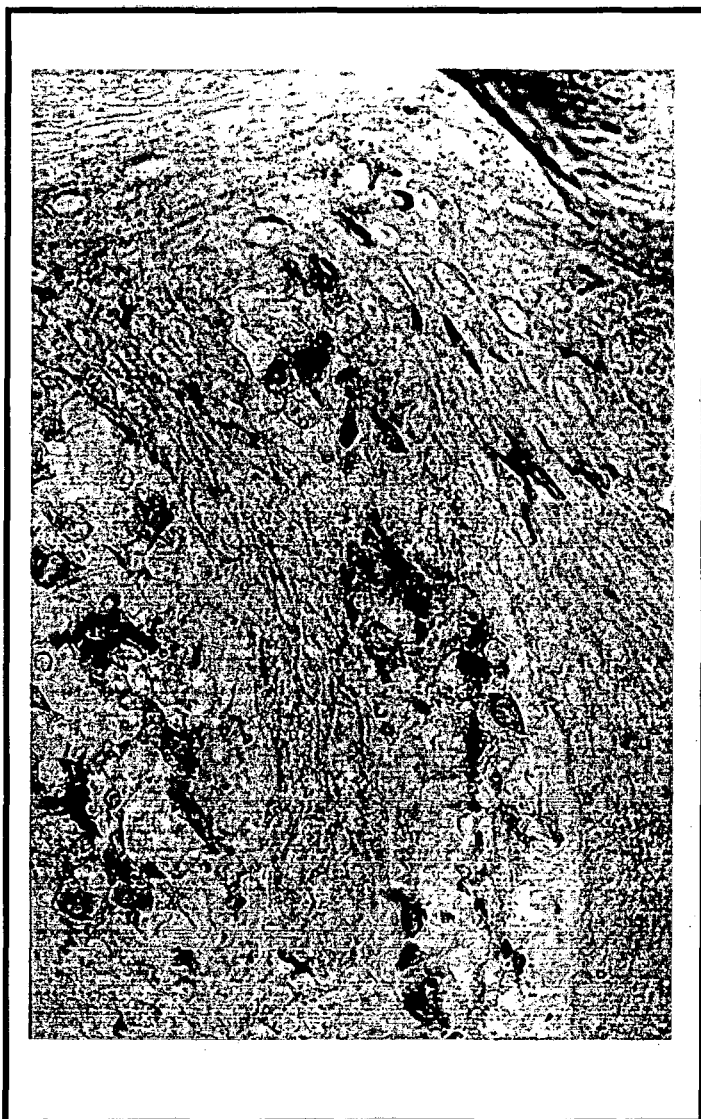


Fig 26. Psoriasis. Células dendríticas CD68+en dermis y epidermis. (x400).

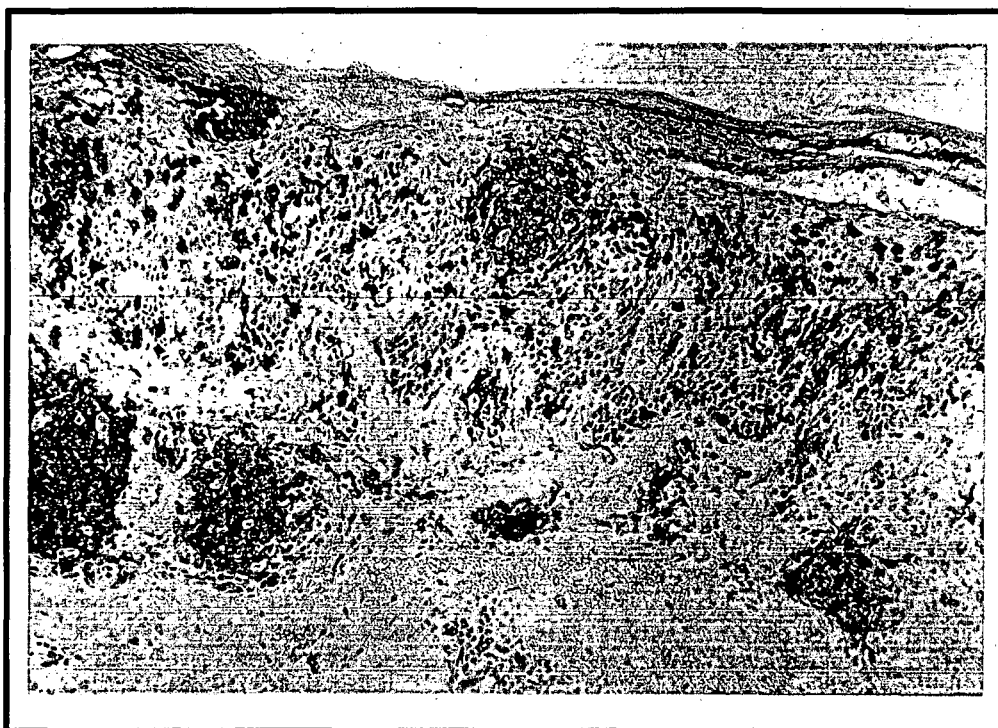


Fig 27. Psoriasis. CD1/OKT6. Las células se agrupan en dermis formando "nódulos". H&E (x100)

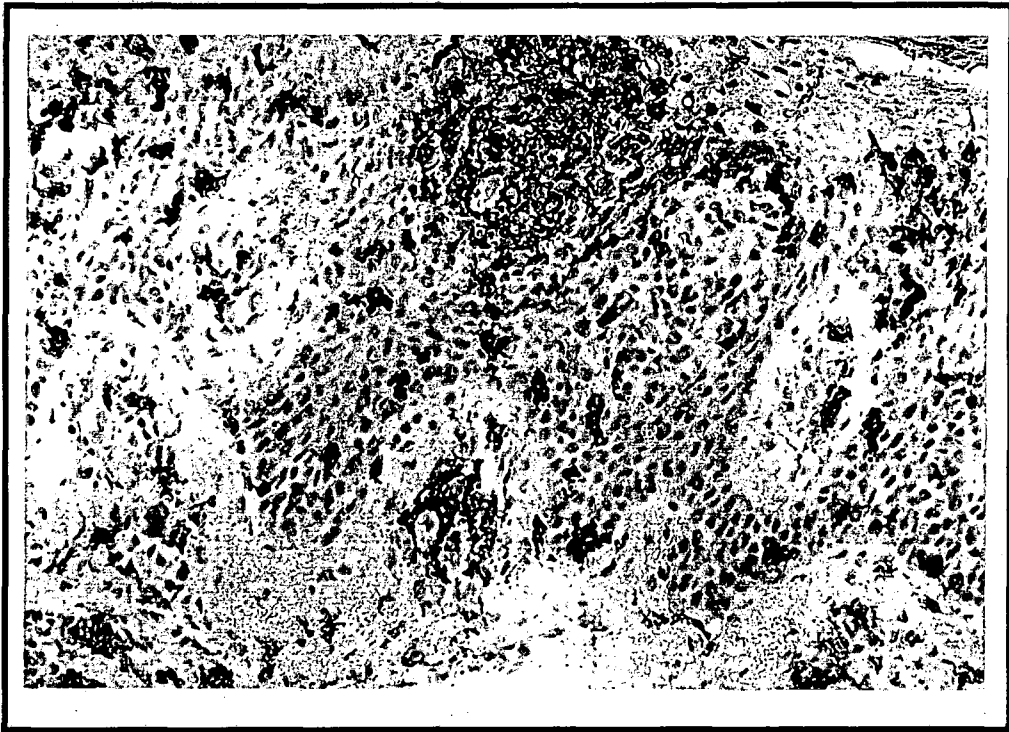


Fig 28. CD1/OKT-6. Psoriasis. Detalle del infiltrado dérmico y epidérmico. H&E (X200).

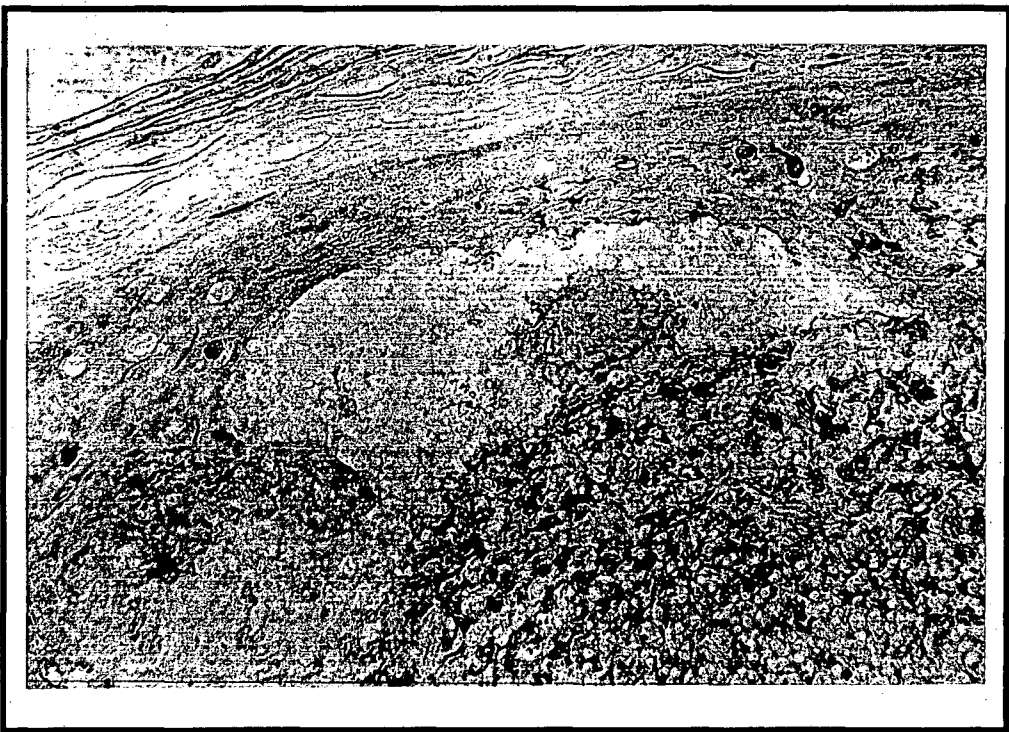


Fig 31. Liquen plano. CD68/EMB11. Tinción moderada/intensa a nivel de la dermis, donde marca células dendríticas. H&E (x200).

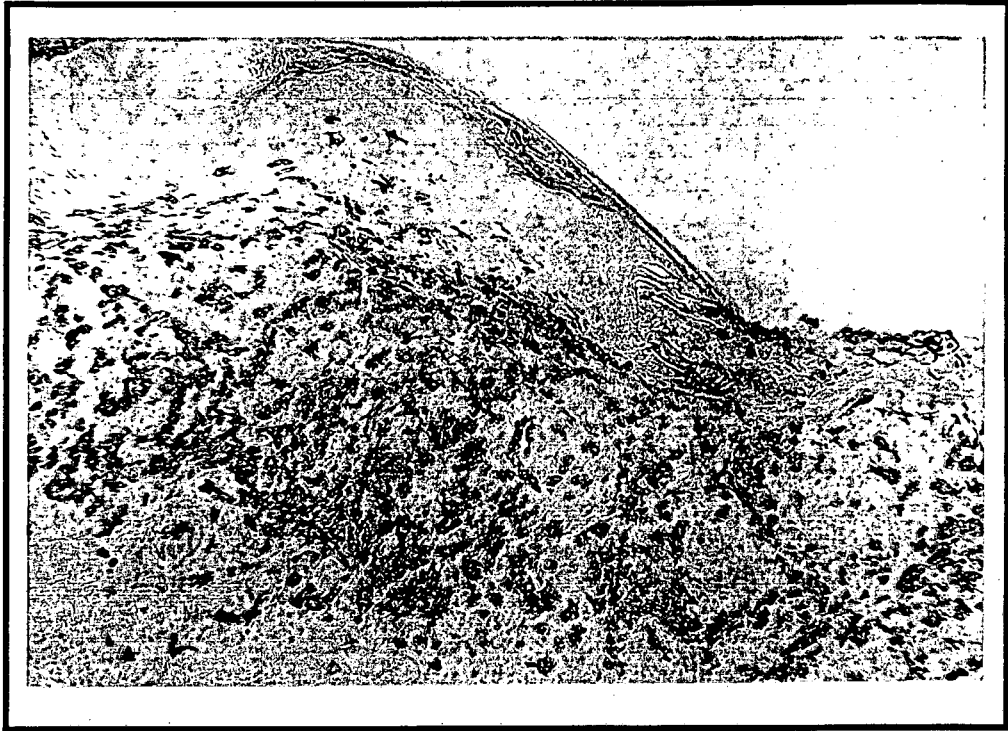


Fig 32. Liquen plano. OKT-6. Tinción moderada a nivel de la dermis. H&E (x100).

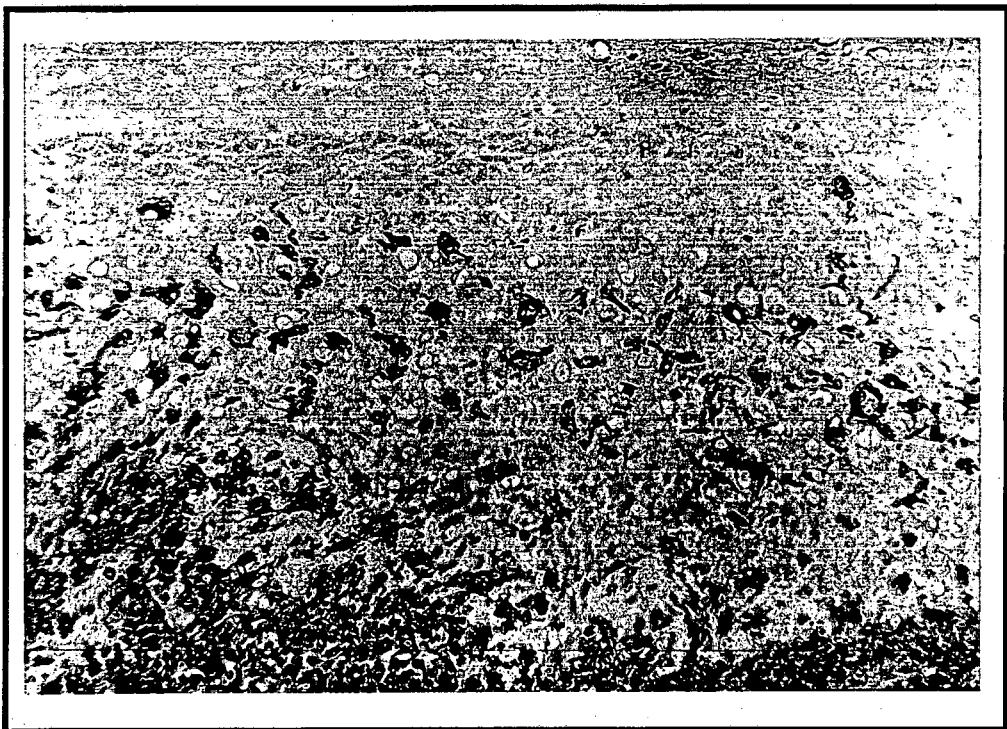


Fig 33. Liquen plano. OKT6/CD1. Exocitosis importante a nivel de la epidermis. H&E. (x200).

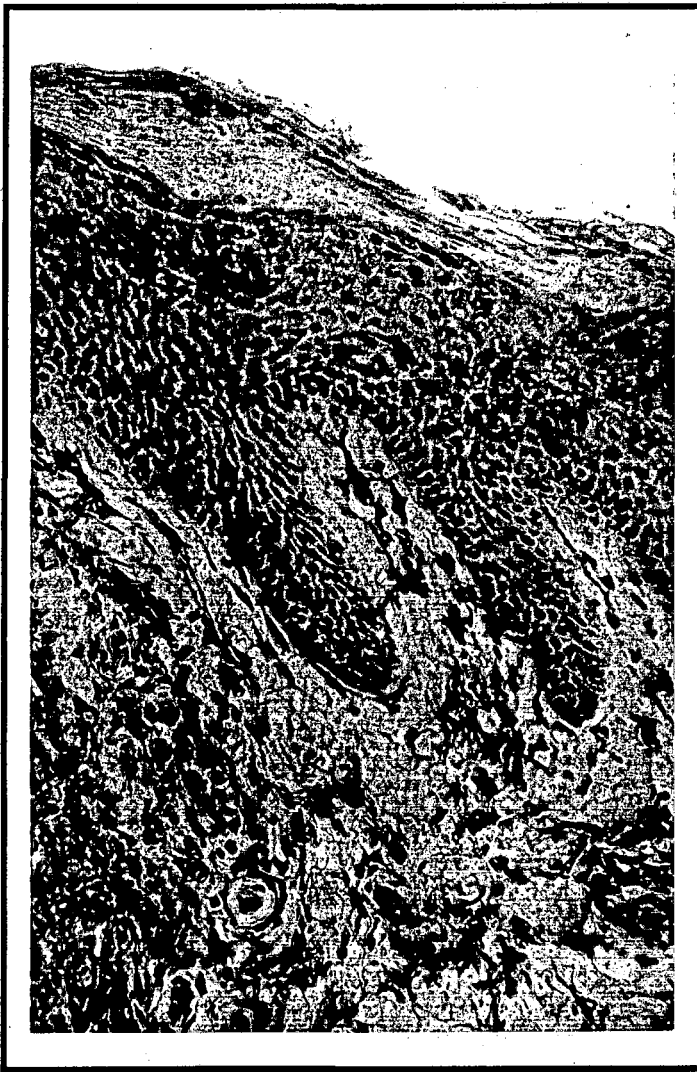


Fig 42. Psoriasis en placas. Intensa tinción HLA-DR+ en dermis. Células dendríticas en dermis superior y epidermis H&E (x200).

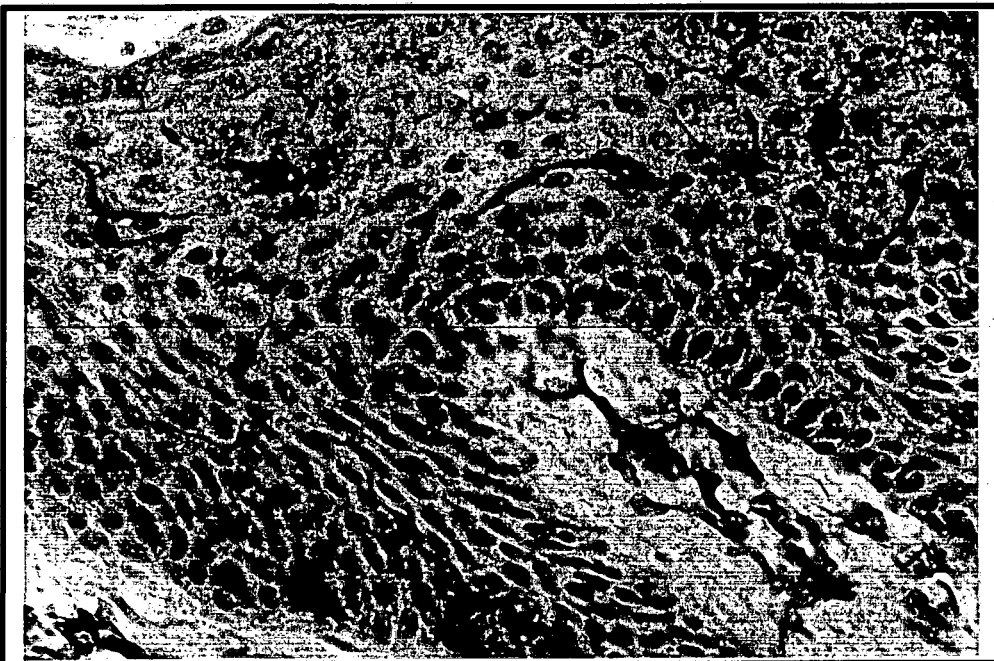


Fig 43. Psoriasis. HLA-DR. Detalle de la anterior. Epidermis. x400.

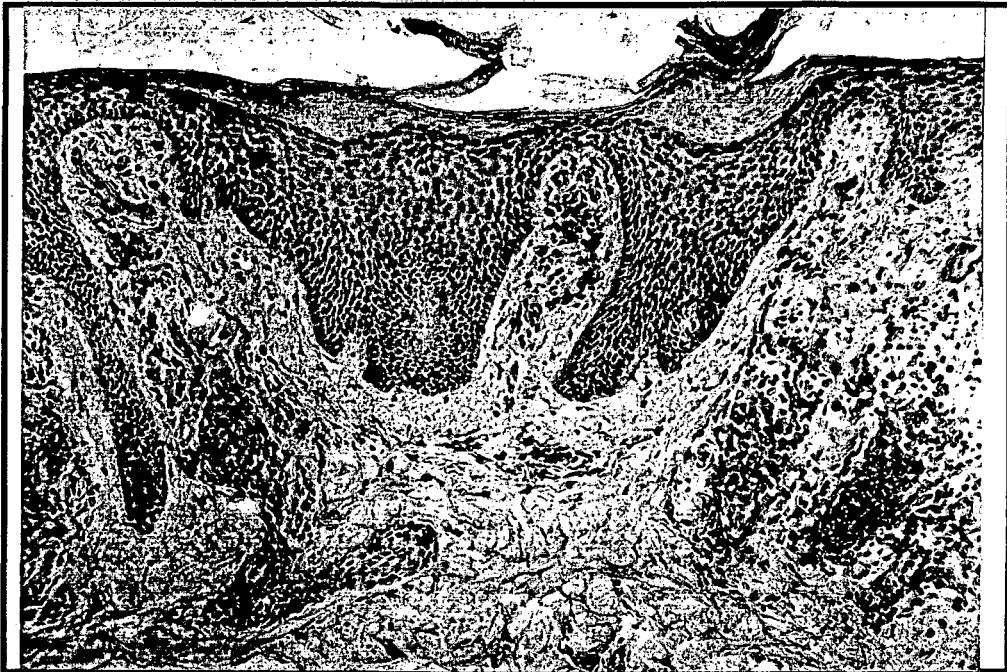


Fig 44. Psoriasis. rIL-2/CD25 que tiñe algo más del 25% del infiltrado dérmico. Discreta excitosis hacia la epidermis. H&E. x100.

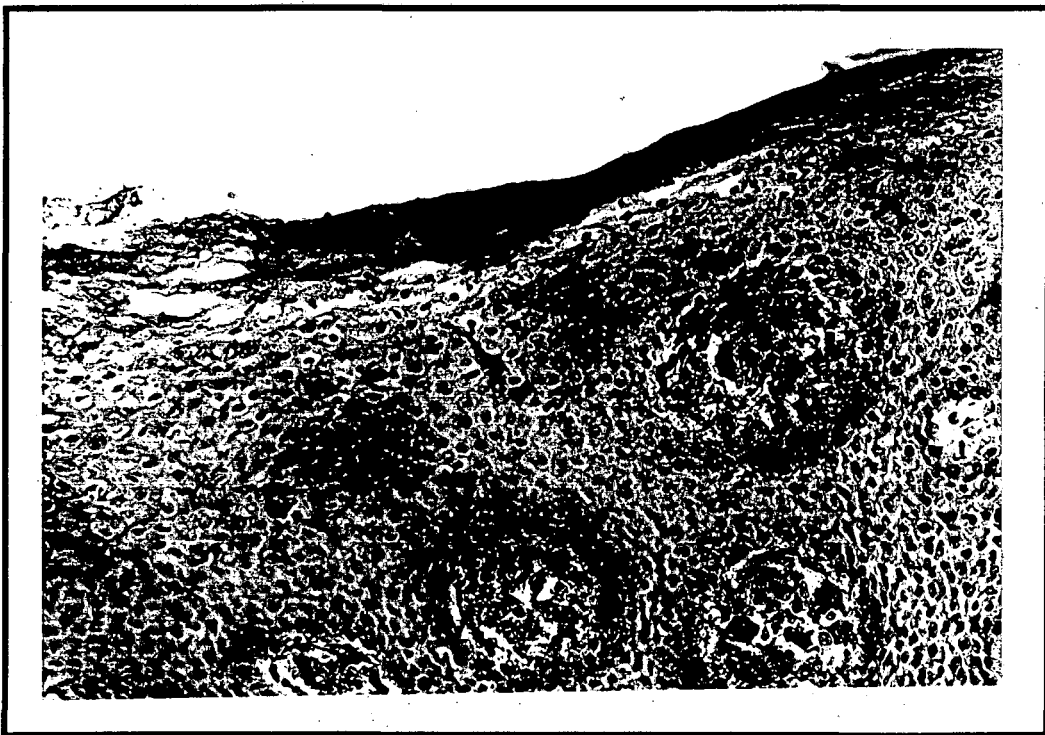


Fig 45. Psoriasis. ICAM-1/CD54. Intensa tinción a nivel de papilas dérmicas. En la epidermis se aprecian focos de imagen en "panal de abeja" así como tinción de células dendríticas. H&E (x200).



Fig 46. Psoriasis. ICAM-1 (CD54). En dermis tinción de células redondas del infiltrado y de células endoteliales. En epidermis tinción de células dendríticas, de queratinocitos basales e imagen en "panal de abeja" suprapapilar. (x100).

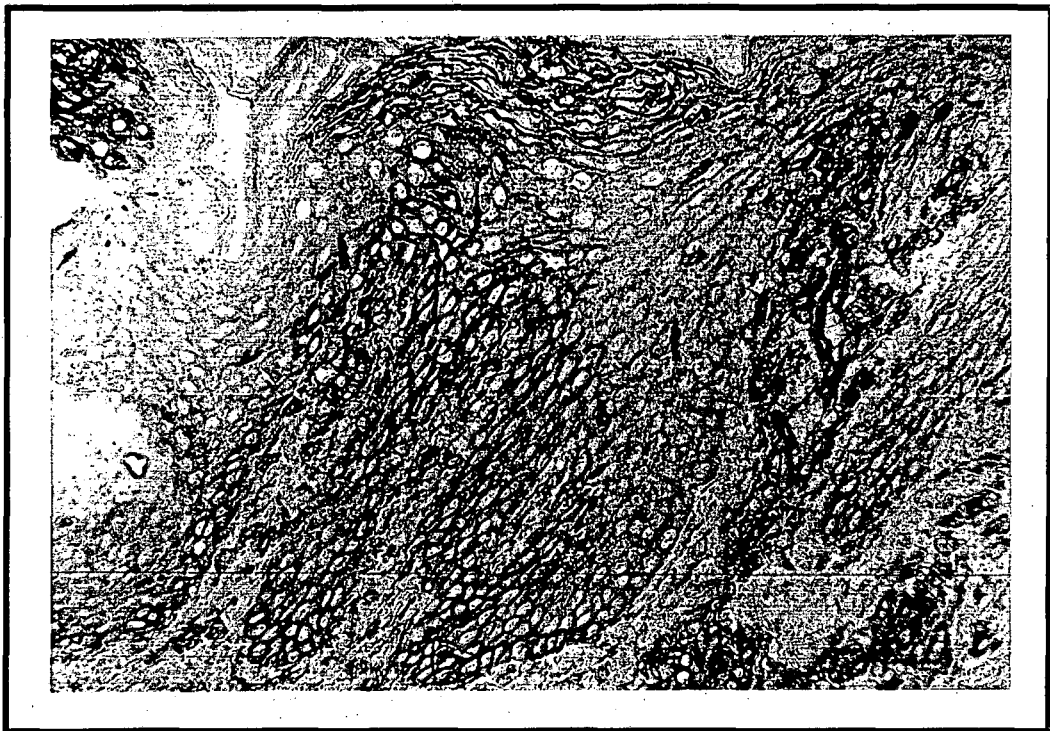


Fig 47. Psoriasis. ICAM-1. En dermis tinción de células endoteliales y redondas. En epidermis son ICAM-1+ algunas células dendríticas, los queratinocitos basales y algunos suprapapilares, donde se aprecia imagen "en panal de abeja"

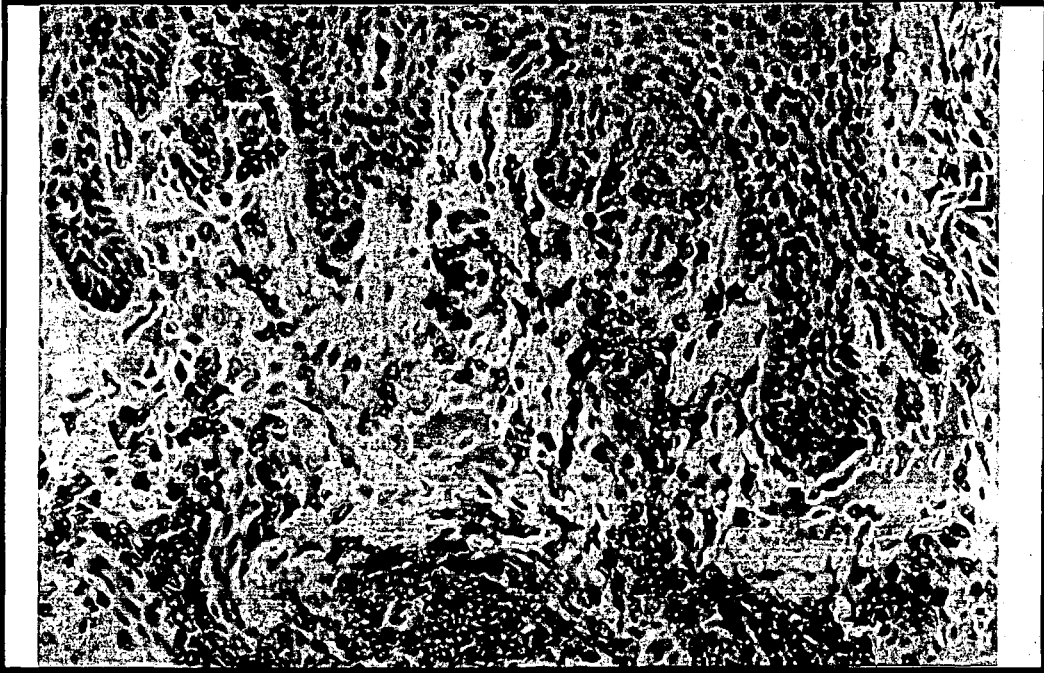


Fig 48. Psoriasis. Anti-LFA-1/CD11. Tinción muy intensa en dermis y excitosis epidérmica. H&E (X200)

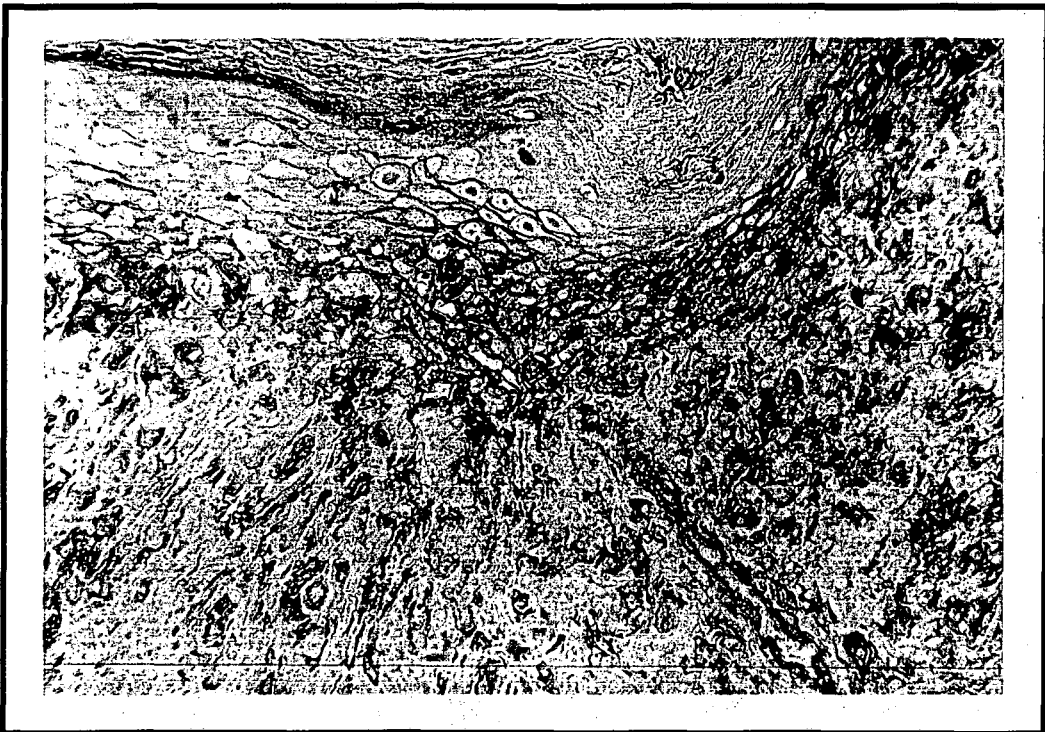


Fig 51. Liquen plano. anti-ICAM-1/CD54. En dermis tinción de células endoteliales y redondas. En epidermis marca algunas células dendríticas y se aprecia en un foco la imagen "en panal de abeja"



Fig 52. Liquen plano. anti-LFA-1/CD11. Tinción muy intensa en dermis. H&E (X200)

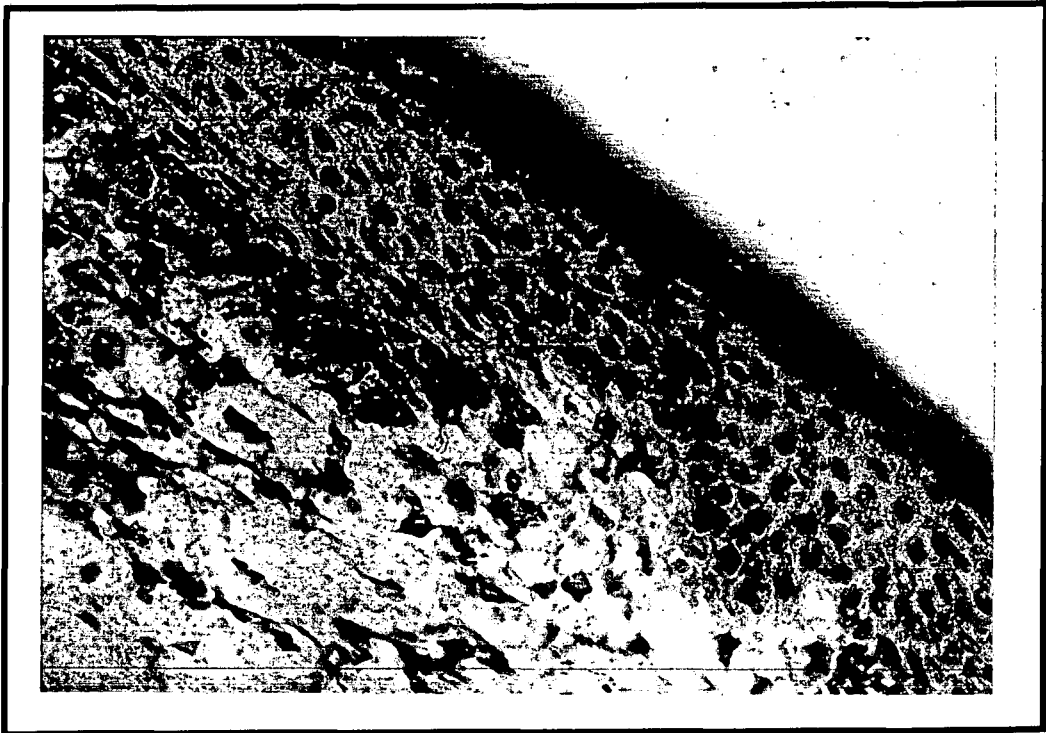


Fig 53. Liquen plano. anti-LFA-1/CD11. Exocitosis epidérmica. H&E (X200)

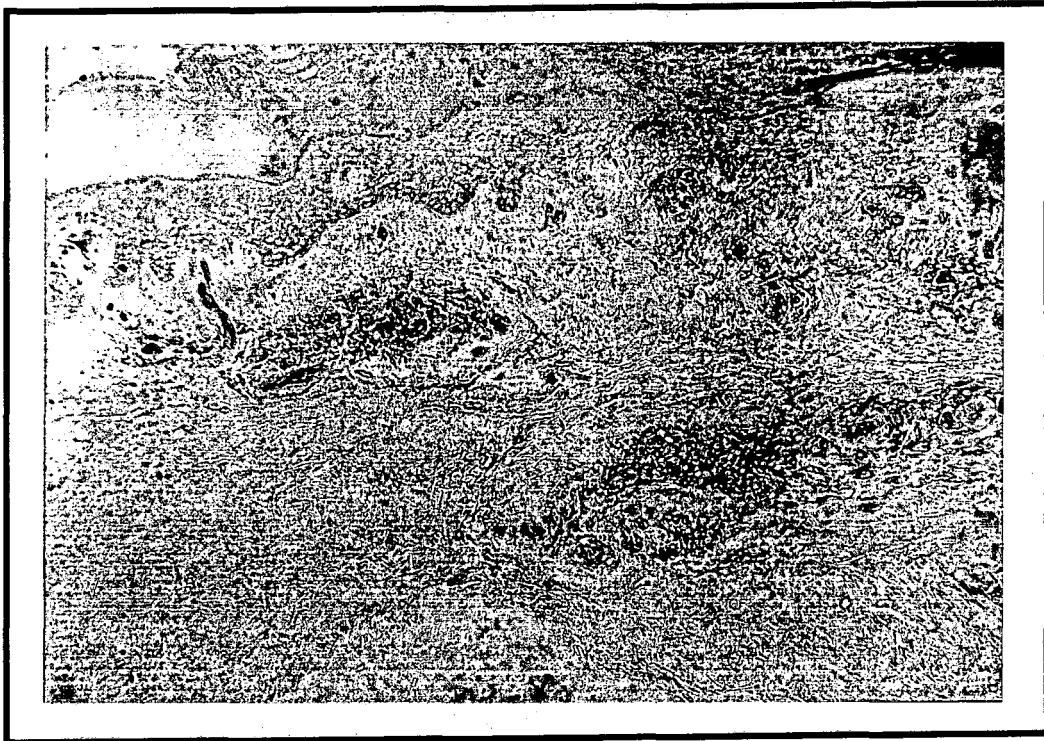


Fig 55. Neurodermitis. anti-ICAM-1/CD54. Tinción ligera del infiltrado, tinción evidente de células endoteliales en dermis. Epidermis con ligera tinción de queratinocitos basales, sin observarse imagen en panel de abeja. (x40).

f. DOBLE TINCION SECUENCIAL INMUNOHISTOQUIMICA

Tal como hemos comentado, es técnica que consta de 2 fases. En la primera se aplica un Ac monoclonal, el cual es sometido a una técnica inmunohistoquímica de estreptavidina-biotina-peroxidasa y se revela con diaminobencidina. Seguidamente se aplica un segundo Ac monoclonal, dirigido frente a diferentes moléculas de superficie, el cual es sometido a una técnica de fosfatasa alcalina-antifosfatasa alcalina (FAAFA) el cual es revelado con neofucsina. El primer Ac monoclonal que se aplica en la mayoría de las muestras es el Ki-67 -que marca los núcleos de las células en fase de proliferación-; aunque en algunos casos es la ICAM-1, con el fin de observar la relación de la mismo con la LFA-1.

Con esta técnica se pretende objetivar: 1) el subtipo celular que en la dermis está proliferando, 2) si se observa una clara relación espacial entre los queratinocitos proliferantes (Ki-67+) y los inmunocitos que infiltran la epidermis, 3) si alguno de los inmunocitos que invaden la epidermis están en fase de proliferación y 4) si existe relación espacial entre los queratinocitos que expresan ICAM-1 y las células que expresan LFA-1.

Como hemos dicho en material y métodos, para evaluar el tipo de células proliferantes se determinó en 2 campos significativos de 1000 aumentos la cantidad de células dérmicas que expresaban Ki-67 y uno de los Ac monoclonales de superficie anteriormente citados. El resultado se expresó en porcentaje. No contrateñimos con hematoxilina dado que dificultaba la interpretación de los resultados.

Asimismo intentamos valorar si el infiltrado dérmico se iniciaba antes o después que la acantosis epidérmica, sin que hayamos podido determinar claramente el inicio de la misma. Por ello definimos un área o zona de transición, que correspondía a la zona de inicio de la acantosis, entre el borde de piel sana y la zona de psoriasis preestablecida. En la mayoría de casos existía un discreto infiltrado perivascular en dermis

superficial en la zona de piel sana. El aumento en la intensidad de dicho infiltrado coincidía con el de la acantosis en casi todas las biopsias, aunque en 12 casos, utilizando esta técnica, detectamos exocitosis mononuclear a nivel de la piel sana perilesional.

1) Naturaleza de las células dérmicas Ki-67+

En la mayoría de los casos se detectó expresión simultánea de Ki-67 y otro de los antígenos estudiados, lo que indica que las células proliferantes son tanto de estirpe linfoide como de la línea monocito-macrofágica/célula de Langerhans.

El 45% de las células Ki-67+ expresaban en superficie Leu-3a/CD4 (Fig 62), el 44% LFA-1/CD11a (Fig 63), el 35% HLA-DR (Figs 64), el 30% EMB-11/CD68 (Fig 65), el 30% OKT6/CD1, el 21% rIL-2/CD25 y el 11% Leu-2a/CD8.

En la doble tinción Ki-67/ICAM-1, a nivel de la dermis la ICAM-1 marcaba principalmente los vasos y apenas marcaba el infiltrado. El Ki-67 en la dermis era de predominio perivascular aunque existía varios vasos con células endoteliales cuyo núcleo era Ki-67+ (Fig 66). Esto se producía con mayor frecuencia en las zonas de transición. No se evidenció ICAM-1 en la epidermis, probablemente por bloqueo o destrucción del mismo por parte de la DAB, lo cual impidió valorar si las células ICAM-1+ eran proliferantes o no. La tinción ICAM-1 endotelial se iba haciendo más intensa a medida que nos íbamos acercando al centro de la biopsia donde también algunas células endoteliales eran ICAM-1+. Habían células mononucleares del infiltrado ICAM-1+ especialmente a nivel de las papilas dérmicas.

2) Relación queratinocitos Ki-67+ e inmunocitos

El contacto se apreció prácticamente con todos los antígenos estudiados.

Existe contacto intraepidérmico, en 1 o varios campos, entre querati-

nocitos Ki-67+ e inmunocitos en 13/22 biopsias teñidas con EMB-11/CD68 (Fig 67), en 12/22 marcadas con LFA-1/CD11a, en 12/22 marcadas con HLA-DR (Fig 64 y 68), en 10/22 marcadas con OKT6/CD1 (fig 69), en 10/22 marcadas con Leu-3a/CD4 (fig 70), en 10/22 marcadas con rIL-2/CD25 y en 5/22 marcadas con Leu-2a/CD8. El OKT6 en 15 de los casos es más intenso, en la epidermis, en la zona de transición y en el borde que en el centro de la placa y se sitúa por lo general en la mitad superior de la epidermis, a diferencia de los queratinocitos proliferantes, Ki-67+, que se sitúan en la mitad inferior (fig 71). De todos modos existen muchas biopsias en las que vemos relación espacial entre ambas células (10/22 como hemos comentado) y zonas en las que existe 1 célula de Langerhans rodeada por varios queratinocitos proliferantes.

3) Proliferación de inmunocitos intraepidérmicos

Existe doble tinción intraepidérmica (inmunocitos en fase de proliferación), en 1 o varios campos, en 11/22 biopsias marcadas con OKT6/CD1 (Fig 72), en 11/22 marcadas con LFA-1/CD11a, en 11/22 marcadas con rIL-2/CD25, en 9/22 marcadas con HLA-DR (Fig 73), en 7/22 teñidas con EMB-11/CD68, en 7/22 marcadas con Leu-3a/CD4, y en 5/22 marcadas con Leu-2a/CD8.

4) Relación ICAM-1/LFA-1.

Para esta valoración dispusimos de 7 biopsias y en 5 de ellas detectamos una relación clara entre queratinocitos ICAM-1+ y células inmunitarias LFA-1+ que invadían la epidermis, especialmente en áreas suprapapilares (figs 74 y 75), aunque también en las mismas biopsias existían áreas de expresión de ICAM-1 sin que se evidencie la presencia de LFA-1 en la vecindad.



Fig 62. Doble tinción secuencial inmunohistoquímica Ki-67/Leu-3a. Linfocitos CD4+ dérmicos en fase de proliferación (El Ki-67 marca el núcleo y es revelado con DAB, color marrón, mientras que el Leu-3a es revelado con neofucsina, color fucsia). x1000.

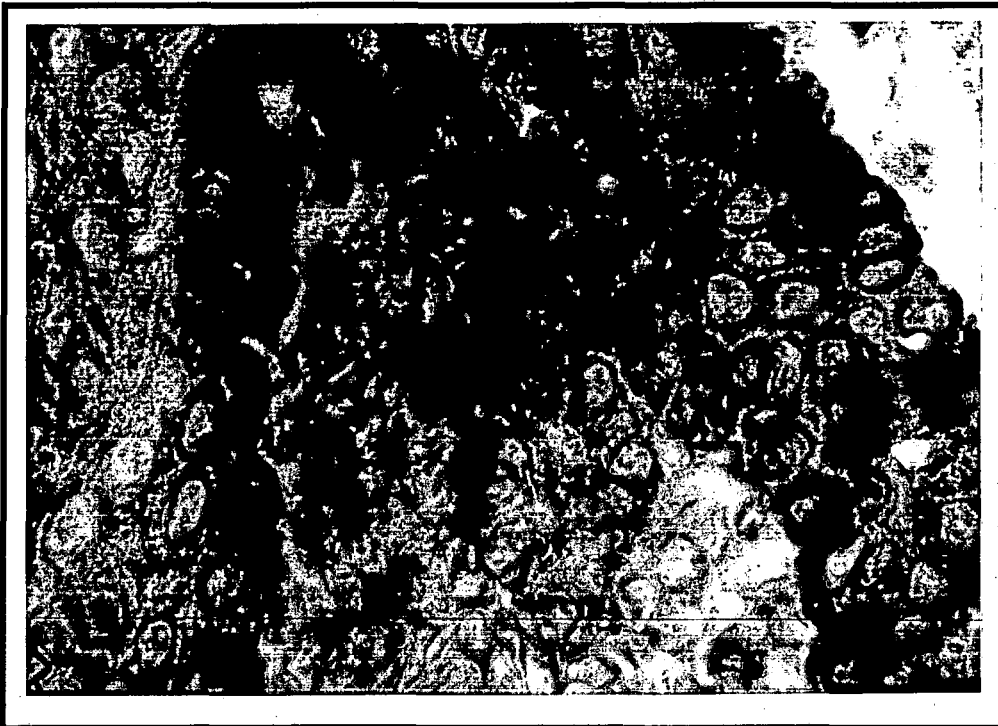


Fig 63. Linfocito T activado LFA-1+ en fase de proliferación. Dermis. x1000.

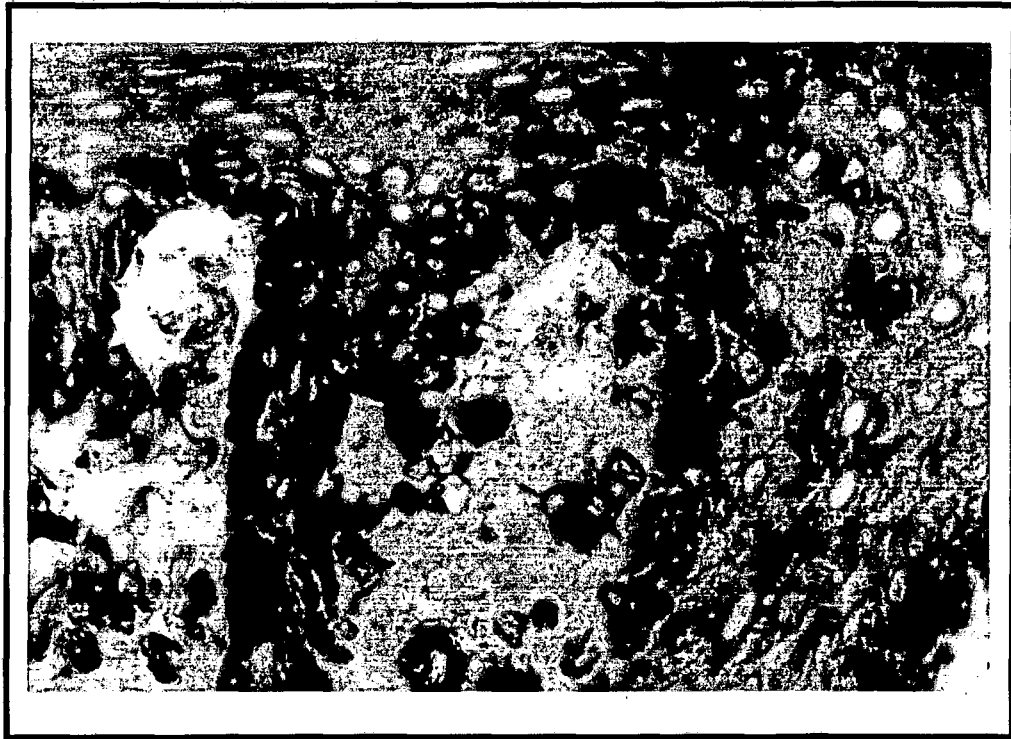


Fig 64. Células HLA-DR+ en fase de proliferación en dermis y epidermis (→). Algunas de las células HLA-DR+ están en contacto con queratinocitos en fase de proliferación (⇒). x400.



Fig 65. Macrófagos dérmicos CD68+ en fase de proliferación. Dermis. x600.

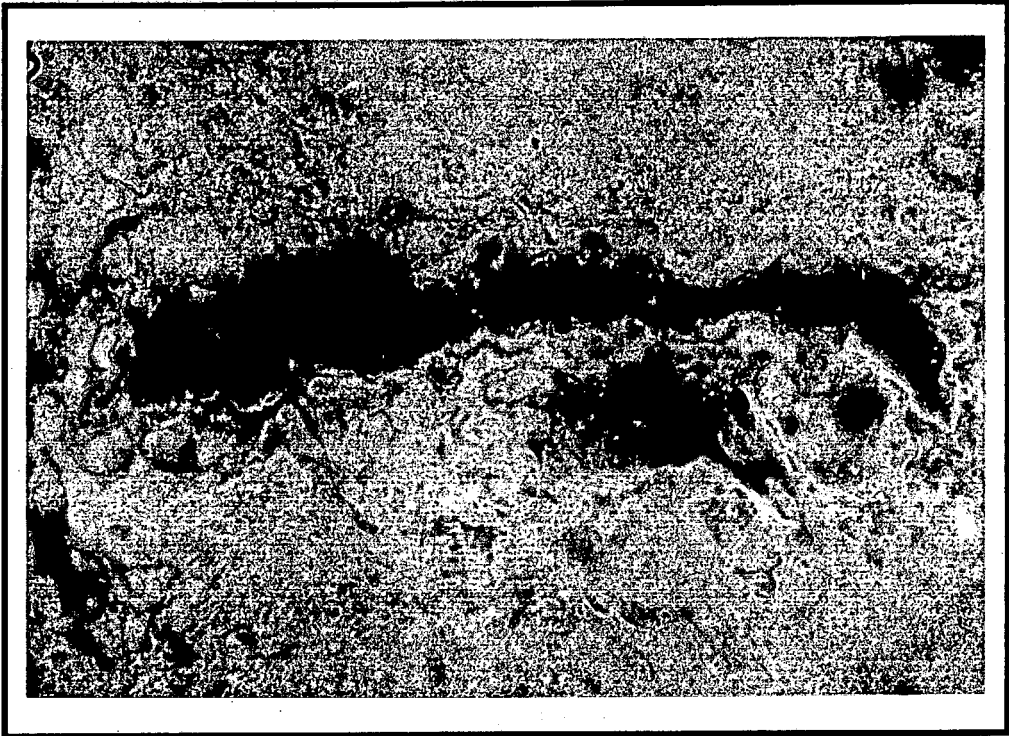


Fig 66. Células endoteliales ICAM-1+ en fase de multiplicación.



Fig 67. Doble tinción Ki-67/EMB-11. Visión de conjunto. Se aprecia exocitosis de macrófagos que en determinadas áreas coinciden con zonas de proliferación de queratinocitos (→). x100.

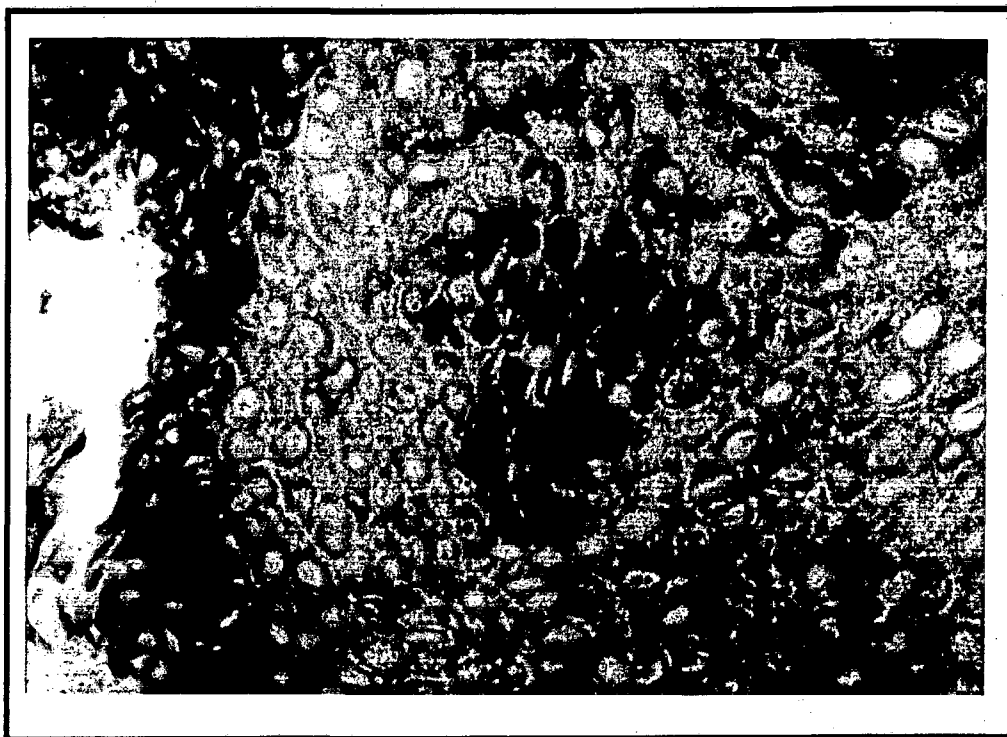


Fig 68. Células HLA-DR+ en un área donde se aprecia proliferación de varios queratinocitos. x400.

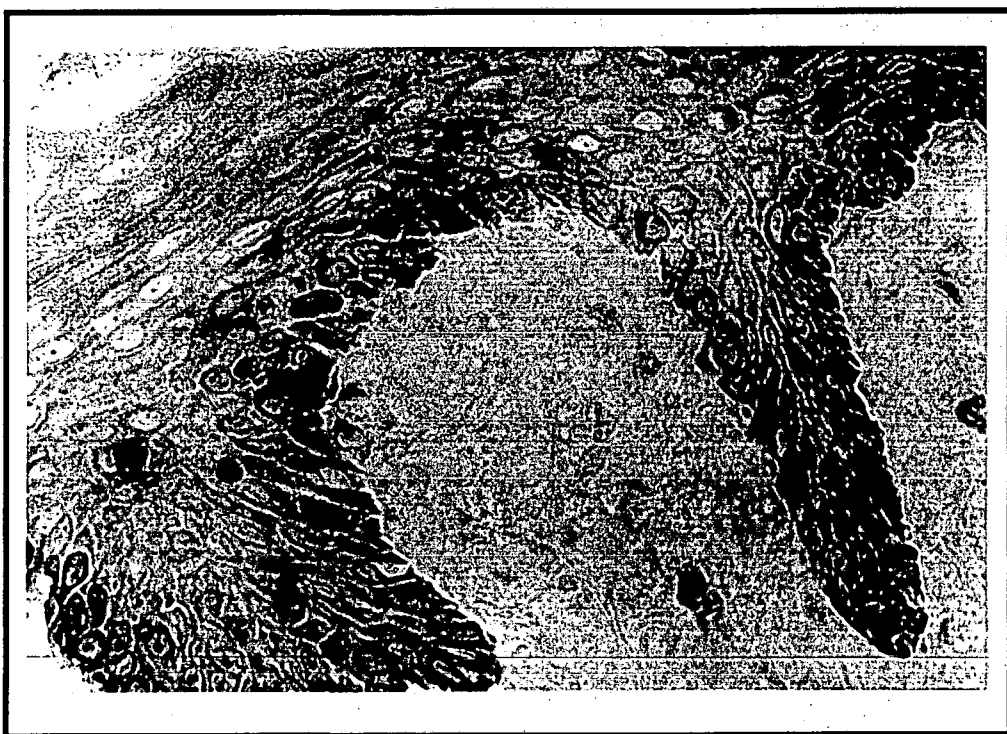


Fig 69. Células OKT6+ junto a queratinocitos proliferantes. x400.

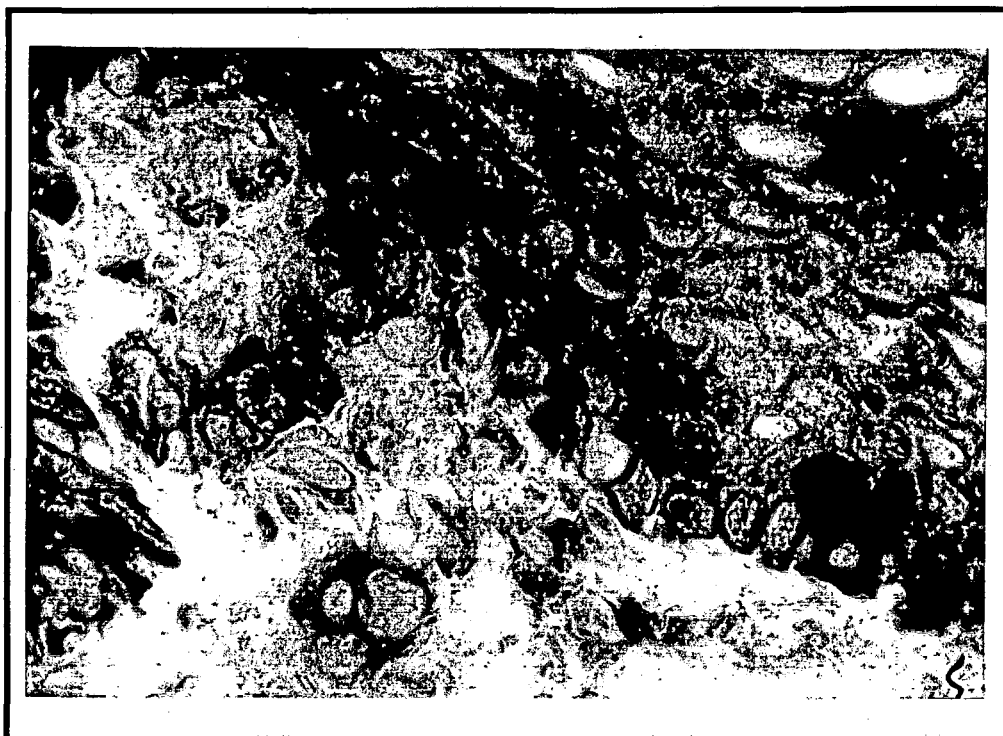


Fig 70. Células Leu-3a+ en fase proliferativa a nivel de la dermis (→). Yuxtaposición de linfocitos CD4+ y queratinocitos proliferantes (⇒).



Fig 71. Doble tinción Ki-67/OKT-6. Los queratinocitos proliferantes se sitúan especialmente en la mitad inferior de la muestra, mientras que las células de Langerhans ocupan preferentemente la mitad superior. x200.

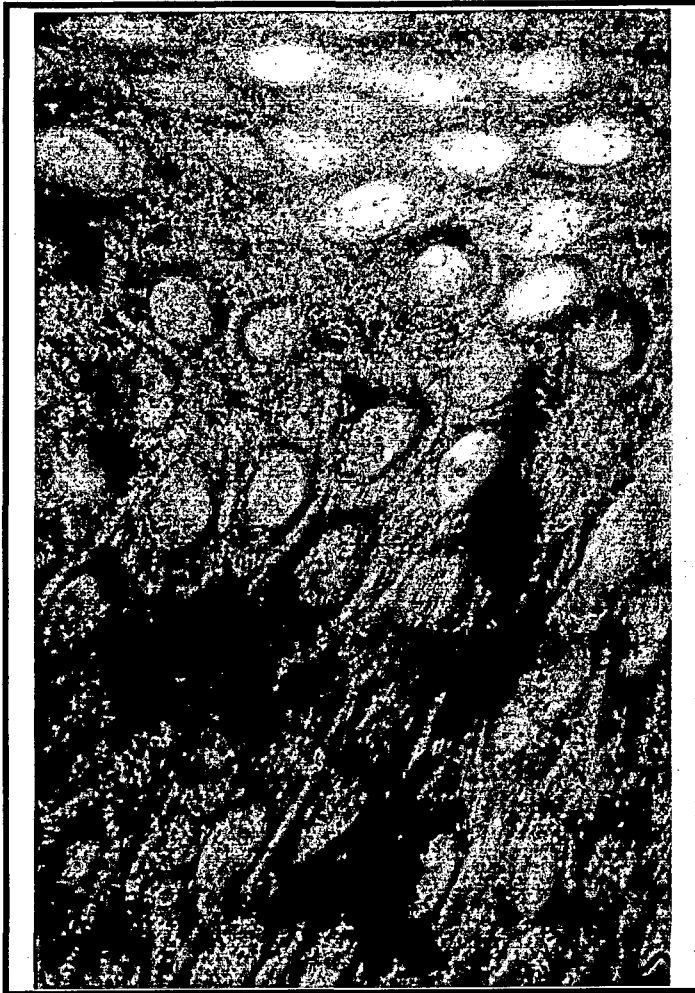


Fig 72. 3 células dendríticas intraepidérmicas OKT6+ en fase de proliferación (Ki-67+).

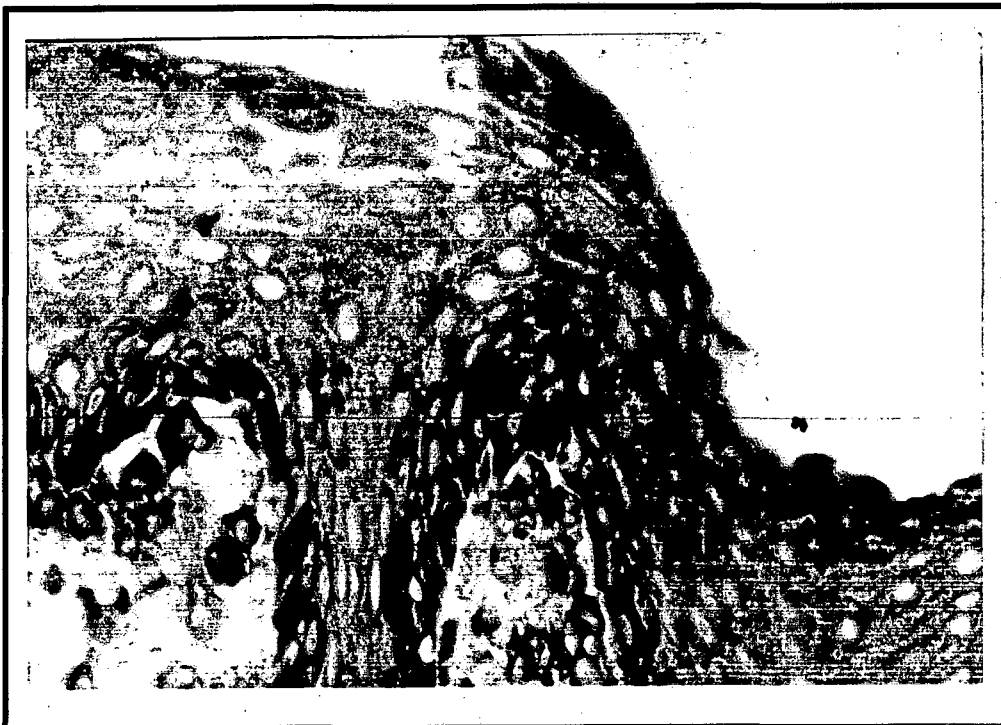


Fig 73. Célula HLA-DR+ intraepidérmica en fase de proliferación.

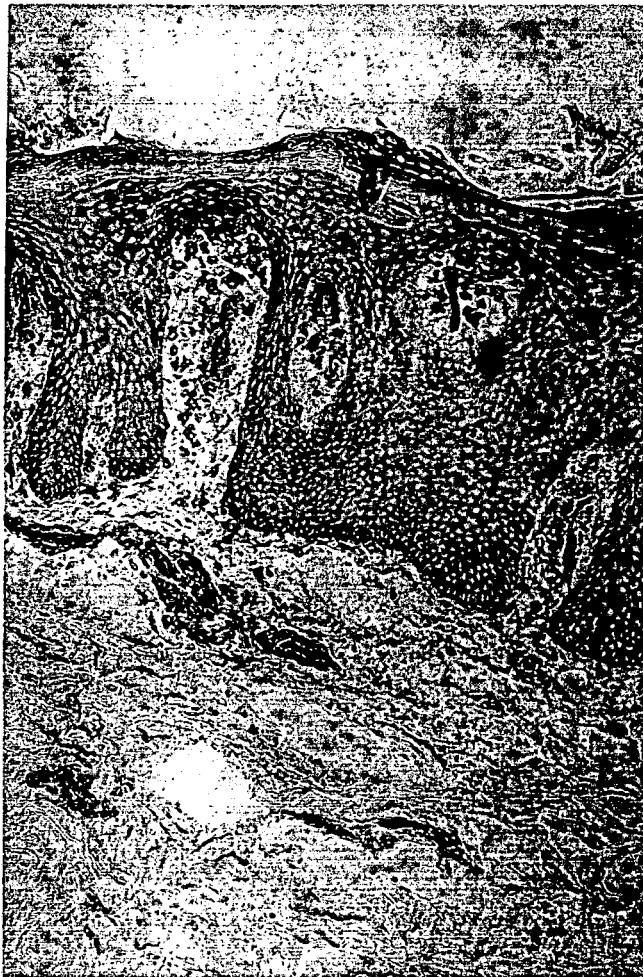


Fig 74. Doble tinción ICAM-1/LFA-1. Las células LFA-1+ se disponen alrededor de los vasos ICAM-1+ e infiltran la epidermis en la zona de máxima expresión de dicha molécula. (x100).

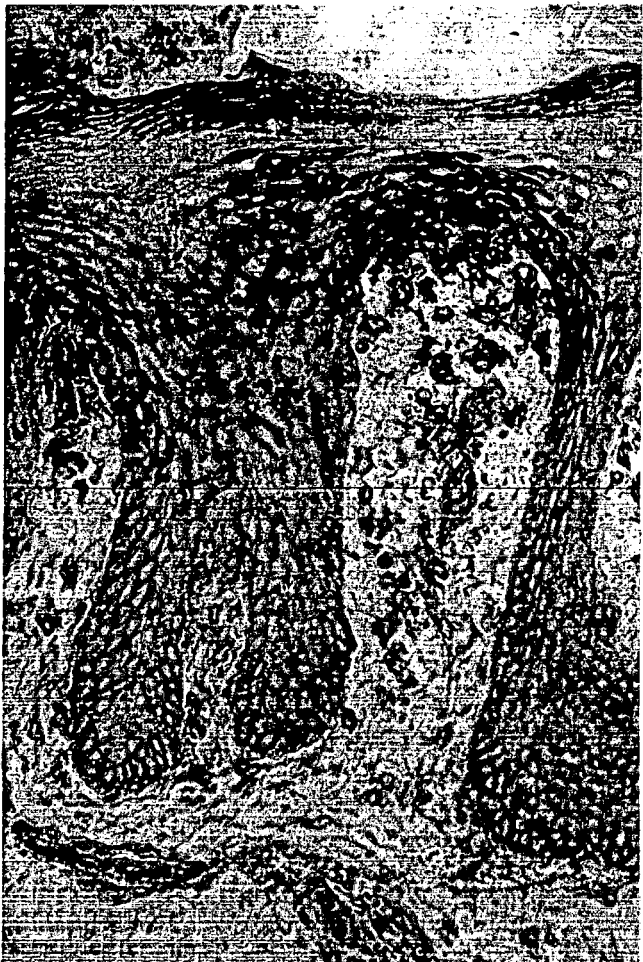


Fig 75. Detalle de la anterior. (x200).

VI. COMENTARIO

COMENTARIO

Tal como hemos dicho, el sustrato histopatológico fundamental en la psoriasis consiste en una hiperplasia epidérmica y un infiltrado linfomononuclear a nivel de la dermis, con exocitosis de dichas células hacia la epidermis. También se observan cambios vasculares, que probablemente sean secundarios a la liberación de factores angiogénicos por células del propio infiltrado o bien por los queratinocitos y un infiltrado por polimorfonucleares cuya importancia en la etiopatogenia de la enfermedad no está bien dilucidada. Parece claro que se trata de una enfermedad hereditaria, de base genética, dado el elevado número de casos familiares, la coexistencia en gemelos y la asociación a determinados HLA, en especial el Cw6. Sobre esta base genética actúan como desencadenantes mecanismos inmunológicos (brote de psoriasis en gotas después de una amigdalitis estreptocócicas) y mejora con inmunomoduladores como la ciclosporina A. Asimismo puede ser desencadenada por traumatismos (fenómeno de Koebner) y por la ingesta de determinados fármacos.

Quedan muchos interrogantes por responder aunque probablemente uno de los principales sea si la alteración genética que causa la enfermedad se localiza a nivel de los genes que controlan la proliferación del queratinocito (teoría clásica) -en cuyo caso los cambios dérmicos (infiltrado y vascularización) serían secundarios a la liberación de mediadores por el queratinocito, la exocitosis a factores quimiotácticos y moléculas de adhesión derivadas de los mismos y los tratamientos actuarían frenando la actividad mitótica de las células epidérmicas (Cormane RH, 1981; Krueger G, 1984; Nickoloff BJ, 1991)-, o bien si el defecto básico reside en el sistema inmune (teoría inmune) -según la cual la hiperplasia epidérmica sería secundaria a la liberación de citocinas hiperproliferativas por parte de la propia células CD4+ o por otros inmunocitos y los tratamientos actuarían como inmunomoduladores (Valdimarsson H, 1986; Gottlieb AB, 1988; Bos JD, 1988; Baadsgaard O, 1990)-. Esta última teoría ha cobrado un gran

interés en los últimos años, especialmente por el papel de la ciclosporina A en el tratamiento de la psoriasis.

La teoría inmune se fundamenta en los siguientes hallazgos: **1)** la detección de linfocitos T activados, linfocinas y factores de crecimiento en las placas de psoriasis, (Cormane RH, 1981; Gottlieb AB, 1986; Grossman RM, 1989), **2)** el hallazgo de inmunocitos (linfocitos T, monocitos-macrófagos y dendrocitos dérmicos) yuxtapuestos a los queratinocitos proliferantes, lo que permitiría un intercambio de citocinas entre ambas células, unidas por sus moléculas de adhesión LFA-1 e ICAM-1 (Nickoloff BJ, 1991), **3)** la aparición de un brote de psoriasis en gotas tras una infección estreptocócica (Swerlick RA, 1986), (como la fiebre reumática o la glomerulonefritis, de probable origen autoinmune), **4)** el aumento de frecuencia de los HLA anteriormente citados (Russell TJ, 1972; White SH, 1972) y, **5)** el efecto inmunomodulador de la mayoría de antipsoriásicos, en especial la ciclosporina A (Ellis CN, 1986). Podrían actuar como inmunógenos, activando a los linfocitos T, antígenos ocultos en el estrato córneo (Beutner EH, 1982), proteínas no histonas (Ashgar SS, 1984), el estreptococo, que actuaría como un superantígeno o bien otros agentes infecciosos (micobacterianos y proteínas retrovirales) (Guilhou JJ, 1987; Duvic M, 1987).

Para determinar si se produce en primer lugar la activación y proliferación del queratinocito o bien la de las células del infiltrado, se han estudiado lesiones incipientes, en fase de mácula y los bordes de lesiones de psoriasis en crecimiento, aunque los resultados han sido contradictorios. En las lesiones incipientes unos han detectado que los cambios más precoces se detectan en la epidermis (Christophers E, 1970), mientras otros afirman que el aumento del infiltrado y la exocitosis se produce antes del inicio de la acantosis epidérmica (Chowaniec O, 1982; Braun-Falco O, 1984; Heng MCY, 1985; Placek W, 1988; Haftek M, 1989). Tampoco hay acuerdo respecto a los bordes de las lesiones de psoriasis en crecimiento. Mientras unos han detectado que el cambio más periférico es el infiltrado

mononuclear (van de Kerkhof PCM, 1983; de Mare S, 1990), por fuera del inicio de la acantosis, otros han comprobado que los cambios morfológicos epidérmicos son más periféricos que el infiltrado dérmico (Braun-Falco O, 1971).

La presente tesis consta de 3 partes bien definidas en relación con los objetivos planteados al inicio de la misma: 1) La valoración de la proliferación en la psoriasis con Ki-67, 2) La determinación de las subpoblaciones celulares y de moléculas de adhesión y activación característicos del infiltrado dérmico y epidérmico de las lesiones y 3) la aplicación de una técnica inmunohistoquímica de doble tinción con el fin de valorar las características de las células proliferantes dérmicas y epidérmicas, la yuxtaposición de inmunocitos a queratinocitos proliferantes y la relación ICAM-1/LFA-1.

Los resultados de los 2 primeros apartados del párrafo anterior se comparan con los de biopsias obtenidas en pacientes con una dermatosis clínica e histológicamente similar como es la neurodermitis (dentro de la esfera de la dermatitis atópica) y con otra de muy probable causa inmune como es el liquen plano.

1. Proliferación celular

1a. La hiperproliferación del queratinocito psoriásico

Desde 1963 (van Scott, 1963) se conoce que uno de los hallazgos básicos de la epidermis psoriásica es la hiperplasia, la cual es secundaria a la hiperproliferación del queratinocito. Esta se caracteriza por una reducción del ciclo celular a una octava parte del tiempo normal (36 vs 311 horas), un aumento del nº de células germinativas en fase de proliferación (100% vs 60% según una técnica de timidina tritiada) y de la fracción de crecimiento ($56.1 \pm 18.6\%$ vs $5.2 \pm 1\%$) (Rijzewijk JJ, 1989). También se ha detectado un aumento en el índice de captación de la ^3H -timidina, en el nº de mitosis, un aumento del nº de células en fase cíclica, especialmente en fase S (Hell E, 1966; Marks R, 1978; Rowe L, 1978; Beurskens T, 1989; Bauer FW, 1981; Bauer FW, 1986), una respuesta regenerativa acelerada tras la prueba del celo y la evidencia en el ratón afímico de que la proliferación epidérmica de trasplantes de piel de pacientes con psoriasis es más elevada que la de la piel normal (Krueger CG, 1981; Fraki JE, 1983), aunque no aparecen lesiones clínicas de psoriasis.

Uno de los principales datos que apoyan que la alteración básica de la psoriasis se halla en el queratinocito es el hecho de que la piel sana de pacientes con psoriasis también presenta características hiperproliferativas, cerca del doble de lo normal (Hell E, 1966; Weinstein GD, 1983). Por otra parte, algunos autores han detectado que la hiperproliferación aparece antes de que se detecte el infiltrado dérmico (Beurskens T, 1989).

En los últimos años se ha puesto en duda la validez del test de la timidina tritiada para valorar la proliferación epidérmica ya que los queratinocitos son capaces de catabolizarla (Davison P, 1979; Schwartz PM, 1988; Schwartz PM, 1988) y la radioactividad observada podría derivarse de dicho catabolismo. Además la timidina exógena puede estimular la síntesis de DNA (los medios de cultivo para queratinocitos contienen timidina) y falsear los resultados (Schaer J-C, 1978) y, por otra parte, la síntesis de DNA también

puede originarse *de novo* a partir de bases libres, azúcares y fosfato, sin integrar timidina exógena.

Anteriormente se creía que la producción celular epidérmica se regulaba principalmente por variaciones en la duración del ciclo celular y que la mayoría de células germinativas estaban en fase cíclica. Gelfant (Gelfant S, 1976) comprobó que una elevada proporción de células basales epidérmicas no se marcaban con ^3H -timidina y por tanto estaban en fase G_0 y que la hiperproliferación epidérmica en la psoriasis se conseguía gracias a la entrada de células en fase latente (G_0) a fase cíclica (Gelfant S, 1976; Bauer FW, 1983; van Erp PEJ, 1989). La mayoría de células cíclicas se identifican mediante la tinción con Ki-67, Ac monoclonal que reacciona con un Ag nuclear que se expresa en las células en fase G_1 tardía, S, M y G_2 (Gerdes J, 1983; Gerdes J, 1984; Gerdes J, 1986). La naturaleza exacta del Ag se desconoce aunque parece consistir en un doblete proteico grande de Mr 345 y 395 kD que interactúa con la cromatina durante el ciclo celular. El uso de este anticuerpo permite diferenciar las células en fase de división activa de las células en reposo y tiene la ventaja respecto a la timidina tritiada que se trata de un método no radioactivo y más rápido para cuantificar la proliferación epidérmica. Además marca todas las células en fase de multiplicación no sólo aquellas implicadas en la síntesis de DNA y no hay problemas con el catabolismo del marcador (Knaggs HE, 1994). El Ki-67 se ha utilizado principalmente en la valoración de la proliferación en diferentes tumores (Gerdes J, 1986; Moretti S, 1990; Zehr RJ, 1990). En dermatología se ha aplicado en la valoración de la proliferación de la piel normal, la de las vainas del pelo (Miyachi S, 1990), la del conducto sebáceo en el acné (Knaggs HE, 1994) y la de los queratinocitos psoriásicos (van Erp PEJ, 1987; Beurskens T, 1989; Rijzewijk JJ, 1989; de Mare S, 1990). Los resultados obtenidos son superponibles a los obtenidos con la timidina (Miyachi S, 1990; Knaggs HE, 1994).

En la epidermis normal se marcan con Ki-67 12.8 ± 1.5 núcleos/mm

(Rijzewijk JJ, 1989) y la fracción de crecimiento (porcentaje de población germinativa en fase cíclica) es de $5.2 \pm 1\%$. En el centro de una placa crónica de psoriasis estable se marcan 340.3 ± 112.9 núcleos/mm por lo que la fracción de crecimiento calculada es de $56.1 \pm 18.6\%$, más de 10 veces superior a la de la piel normal. En la piel normal, el Ki-67 da lugar a una tinción citoplásmica, mientras que en la psoriasis se produce una tinción exclusivamente nuclear, tanto a nivel de los queratinocitos basales como de los suprabasales (de Mare S, 1990). Las capas suprabasales también captan marcadores que indican aumento del crecimiento epidérmico como el anticuerpo monoclonal Ks8.12 que se une a la keratina 16 (de Mare S, 1989).

Según la teoría inmune sobre la patogénesis de la psoriasis, el inicio de la hiperproliferación del queratinocito se produciría por acción de citocinas liberadas por células inmunes (linfocitos-dendrocitos-células de Langerhans), sobre los receptores de membrana de los queratinocitos. Se ha demostrado *in vitro* que distintas clonas de linfocitos T psoriásicos poseen la capacidad de aumentar la proliferación de los queratinocitos (Baadsgaard O, 1989), lo que apoya que la interacción entre ambas células puede dar lugar a la hiperplasia epidérmica característica de la psoriasis. Esto daría lugar a cambios del citoesqueleto celular que llevarían la señal al núcleo y se iniciaría la multiplicación celular. En resumen, el EGF se uniría a su receptor, el receptor se uniría luego al complejo Grb2-mSos1, que a su vez activa el Ras. El Ras activa la Raf-1cinasa y ésta al resto de la cascada de las MAPcinasa, culminando finalmente en la fosforilación de factores de transcripción y otras proteínas celulares que dan lugar a la proliferación celular. A partir de este momento podría producirse una multiplicación en cadena.

Con el fin de reevaluar la proliferación del queratinocito psoriásico hemos escogido una serie de 74 pacientes (54 con psoriasis en placas y 20 con psoriasis en gotas) a los que se ha practicado una biopsia en cuña que se ha sometido a tinción inmunohistoquímica con Ki-67, el cual se ha

procesado con una técnica de estreptavidina-biotina-peroxidasa que se ha revelado con DAB. No hemos realizada contrateñido con hematoxilina ni otros colorantes dado que habíamos comprobado que dificultaban la valoración de los resultados. En un campo significativo de 400 aumentos hemos contabilizado el nº de queratinocitos suprabasales que se teñían con Ki-67. También hemos contabilizado cuantos queratinocitos en la capa basal se teñían por cada 20 queratinocitos basales.

En 13 de los pacientes anteriormente citados hemos practicado una biopsia en cuña que comprendía un 50% de piel sana perilesional con el fin de comparar los resultados del centro de la lesión con los de la zona de transición y el borde de la misma.

También hemos obtenido biopsias de 16 pacientes al cabo de 2 semanas de tratamiento con antralina, con mejoría clínica variable, con el fin de comparar la proliferación de estos casos con los anteriores.

Los resultados del centro de las placas de psoriasis se han comparado con los obtenidos en 24 pacientes con liquen plano y en 14 con neurodermitis.

En las 74 biopsias estudiadas, de cada 20 queratinocitos basales se tiñen con Ki-67 4.12 ± 3.31 por campo como promedio. En cuanto a los queratinocitos suprabasales, como promedio se tiñen con Ki-67 61.18 ± 33.46 por campo, con un rango entre 16 y 222 (tablas IXa y b, figs 4-8). La mayor proliferación se da en las áreas donde confluyen varias crestas interpapilares para formar una cresta de base ancha y allí podemos detectar en varios casos 5 y 6 hileras de núcleos positivos.

Tomando el subgrupo de 13 pacientes en los que se practicó biopsia en cuña que incluía un 50% de piel sana, de cada 20 queratinocitos basales, se tiñeron como promedio 4.62 ± 4.96 por campo en el centro, 3.38 ± 3.40 en la zona de transición y 1.08 ± 0.76 en el borde perilesional. Respecto a los queratinocitos suprabasales, captaron Ki-67 82.38 ± 53.34 por campo a nivel del centro de la placa de psoriasis, 47.38 ± 32.98 en la zona de

transición y 7.69 ± 3.84 en la piel sana perilesional (tablas Xa y b, fig 9). En la mayoría de los casos la proliferación es mayor en el centro que en la zona de transición, excepto en los casos 3, 6 y 13 (pacientes 56, 6 y 145 de la serie). Existen diferencias significativas ($p < 0.05$) entre las 3 áreas estudiadas (centro, zona de transición y borde) respecto al nº de células en fase de proliferación tanto respecto a los queratinocitos basales como a los suprabasales (tabla Xb).

Al cabo de 2 semanas de tratamiento con antralina se ha reducido la cantidad de células basales que se tiñen con Ki-67, que en este caso son 2.56 ± 1.78 por campo como promedio y también la de queratinocitos suprabasales, ya que captan Ki-67 36.93 ± 27.32 por campo. Existen diferencias estadísticas ($p < 0.05$) en cuanto a la proliferación de queratinocitos suprabasales proliferantes, si comparamos dichos parámetros con los de antes de iniciar el tratamiento (tablas Xla y b, fig 10).

En resumen, en la psoriasis la hiperproliferación epidérmica se da principalmente a expensas de los queratinocitos suprabasales, que en áreas de máxima multiplicación da lugar a la formación de crestas interpapilares anchas. Si comparamos estos datos con los de la zona de transición, la proliferación es prácticamente el doble en la zona central, mientras que la piel sana perilesional tiene un índice de proliferación mucho más bajo, aproximadamente una décima parte de la zona central en nuestra serie. Al cabo de 2 semanas de tratamiento con antralina al 0.5% aplicada durante 30 minutos, hemos observado una reducción significativa de los queratinocitos basales y suprabasales proliferantes, aproximadamente en un 40% de los valores pretratamiento.

En las 24 biopsias de liquen plano, como promedio se tiñeron con Ki-67 5 ± 2.36 de cada 20 queratinocitos basales. Por su morfología, muchas de estas células parecen queratinocitos necróticos (Fig 12-14, tabla XII) por lo que creemos que este dato no es comparable. A nivel de la epidermis, la tinción con Ki-67 es escasa y se tiñen 13.63 ± 7.93 queratinocitos

suprabasales por campo.

En las 14 biopsias de neurodermitis (tabla XIII, fig 15-17), de cada 20 queratinocitos basales se tiñen con Ki-67 2.64 ± 2.10 como promedio, mientras que el nº de queratinocitos suprabasales positivos es de 15.79 ± 10.27 .

Como conclusión podemos decir que en la psoriasis existe una elevada captación de Ki-67 a nivel de la epidermis, especialmente a expensas de los queratinocitos suprabasales y que existen diferencias estadísticas ($p < 0.05$) entre las 3 enfermedades (tabla XIV y fig 18), respecto al número de células Ki-67+ a nivel de los queratinocitos basales y de los suprabasales (en la psoriasis la tinción es mayor). En la psoriasis, la tinción con Ki-67 es mayor en el centro de la placa que en la zona de transición y que en el borde, con diferencias estadísticas significativas, y dicha tinción se reduce al 60% de los valores iniciales al cabo de 2 semanas de tratamiento con antralina al 0.5%. Estos datos apoyan que el trastorno fundamental en la psoriasis es la hiperproliferación del queratinocito. En la neurodermitis, a pesar de que se caracteriza también por una acantosis epidérmica, el número de queratinocitos proliferantes es mucho menor, aunque nuestra serie comprende un nº reducido de enfermos.

1b. La proliferación de las células del infiltrado

Varios autores han afirmado que en la psoriasis los linfocitos T dérmicos están en fase G_0 o de descanso (son Ki67-) (Turbitt ML, 1986; Ralfkiaer E, 1986) y que únicamente son + los que infiltran la epidermis. Esto significaría que los linfocitos T proliferarían en los ganglios linfáticos, pasarían posteriormente a la circulación general y finalmente llegarían a la epidermis donde se activarían. En la psoriasis sólo se marcan con Ki-67, según dichos autores, los linfocitos T intraepidérmicos, y no los dérmicos ni las células endoteliales (Turbitt ML, 1986; Ralfkiaer E, 1986; Nickoloff BJ, 1990). Según estos mismo autores, también son Ki-67 negativos los linfocitos T

dérmicos en otras dermatosis inflamatorias benignas como la infiltración linfocítica de Jessner, "dermatitis", erupciones por fármacos o el lupus mientras que en la micosis fungoide son positivos un nº muy reducido de células del mismo (Nickoloff BJ, 1990). Los trabajos referidos indican que estos linfocitos T intraepidérmicos Ki-67+ coinciden con la zona de mayor expresión de ICAM-1 por los queratinocitos y además se sitúan encima de las papilas dérmicas que exudan células inflamatorias.

En nuestra serie hemos detectado una proporción no despreciable de células Ki-67+ en el infiltrado dérmico en las 3 dermatosis (tablas IX a XIV y figs 4-18)

En la psoriasis hemos detectado proliferación de las células del infiltrado dérmico en 72 de los 74 casos. Como promedio se tiñen con Ki-67 17.19 ± 11.83 células, en un campo de 400 aumentos. En el subgrupo de 13 pacientes en los que la cuña cutánea incluía un 50% de piel sana se tiñeron con Ki-67 26.85 ± 16.60 de las células del infiltrado en el centro de la lesión, 10.15 ± 6.34 en la zona de transición y 1.62 ± 1.85 a nivel del borde perilesional. Al cabo de 2 semanas de tratamiento con antralina la proliferación de las células del infiltrado dérmico se había reducido a 6.68 ± 5.75 como promedio.

De los datos anteriormente referidos podemos afirmar que en la psoriasis existe una determinada cantidad de células del infiltrado dérmico en fase de proliferación. No podemos establecer con exactitud el porcentaje de las mismas respecto al total del infiltrado dado que no realizamos contratiñición con hematoxilina. De todos modos estimamos que el porcentaje debe situarse entre un 10 y 20% lo cual consideramos que no es un dato despreciable.

En el liquen plano el número absoluto de células dérmicos en fase proliferativa es mayor y como promedio se tiñeron con Ki-67 52.83 ± 30.97 células, tomando un campo de 400 aumentos. Si tomamos como referencia la epidermis, en el liquen plano existe una proliferación mucho mayor en

las células del infiltrado dérmico, lo que en principio indicaría que el defecto básico de esta dermatosis se localizaría a este nivel. Dado que no hemos practicado contratinción, no podemos determinar tampoco el porcentaje de células proliferantes respecto al total del infiltrado aunque dado que éste es mucho mayor que en la psoriasis, no podemos descartar que el porcentaje sea similar.

En las 14 biopsias de pacientes con neurodermitis, como promedio se tiñeron con Ki-67 11 ± 9.72 células del infiltrado dérmico, tomando un campo significativo de 400 aumentos. Nos ha sorprendido el reducido número de inmunocitos proliferantes en esta dermatosis, dado que si la consideramos como una forma localizada o frustrada de dermatitis atópica, sería de esperar una mayor actividad proliferativa de los mismos. Quizá expliquen estos resultados la cronicidad de las lesiones biopsiadas, que como promedio tenían unos 2 años de evolución.

Como conclusión podemos decir que en la psoriasis existe una moderada captación de Ki-67 a nivel de la dermis, mientras que en el liquen plano la cantidad de núcleos Ki-67+ es mayor y en la neurodermitis es bajo. Existen diferencias estadísticas ($p < 0.05$) entre las 3 enfermedades (tabla), a favor del liquen plano, lo que apoyaría que en la etiopatogenia de esta dermatosis el papel de los inmunocitos es más relevante.

2. Las características del infiltrado dérmico y epidérmico. Subpoblaciones celulares y moléculas de adhesión y activación.

2a. Subpoblaciones celulares

En estudios previos se había comprobado que el infiltrado dérmico de una lesión de psoriasis estaba compuesto por linfocitos T, dendrocitos dérmicos/macrófagos y células de Langerhans. Los **linfocitos T** predominantes son los de tipo *helper* CD4+ (Baker BS, 1984; Gottlieb AB, 1986; Placek W, 1988; Nikaein A, 1991), que representan un 75% de los linfocitos del infiltrado, y el resto son CD8+ (Schlaak JF, 1994). También se ha detectado un elevado número de **dendrocitos** y **macrófagos** (Bjerke JR, 1982; Bos JD, 1983) y **neutrófilos**, que se acumulan formando las pústulas de Kogoj y los microabscesos de Munro (Bjerke JR, 1978; Baker BS, 1984). En las placas activas, en fase de crecimiento, hay un aumento de la proporción linfocitos T CD4+/CD8+ (Baker BS, 1985), variable según el tipo de psoriasis estudiado (Ramirez-Bosca A, 1988). Estos linfocitos Th se encuentran activados y expresan en superficie HLA-DR y receptor para IL-2 (Gottlieb AB, 1986).

Se había afirmado que cuando las lesiones de psoriasis involucionan, ya sea espontáneamente o por la acción del tratamiento, predominaban los linfocitos Ts (Baker BS, 1984; Baker BS, 1985; Ramirez-Bosca A, 1988), mientras que se observa una reducción de los mismos en las placas crónicas (Bos JD, 1985). Según estos autores, la erupción y cronicidad de las lesiones de psoriasis estaría relacionada con el influjo y activación intraepidérmica de linfocitos Th (CD4+, HLA-DR+, rIL-2+), mientras que la resolución de las mismas coincidiría con la penetración y activación epidérmica de linfocitos Ts (CD8+).

A nivel del infiltrado se han detectado las citocinas proinflamatorias IL-2 e IFN- γ , mientras que están ausentes las citocinas antiinflamatorias IL-4 e IL-10 (Uyemura K, 1993; Schlaak JF, 1994). Este perfil corresponde al secretado por los linfocitos Th1, que al parecer son los que predominan en el in-

filtrado de la psoriasis. Esto podría ser uno de los motivos por los cuales los linfocitos T intraepidérmicos y los queratinocitos no son capaces de interrumpir el proceso hiperqueratósico autoperpetuante que da lugar a esta dermatosis.

También se ha afirmado que los linfocitos no proliferan a nivel de la dermis. La proliferación tendría lugar en el ganglio linfático y alcanzarían las zonas de inflamación de la dermis al ser atrapados por moléculas de adhesión del endotelio vascular, de las cuales la más importante por ser específica de la piel parece ser la selectina-E. Esta molécula es la responsable de la atracción hacia la piel de un subtipo de linfocitos T de memoria que se caracterizan por expresar en superficie los marcadores CD4, VLA-4, LFA-1 y CLA. Este subtipo de leucocitos posteriormente se desplazarán hacia la epidermis bajo la influencia de factores quimiotácticos, como la IL-8, y se fijarían al queratinocito al unirse a la molécula de adhesión del mismo, la ICAM-1. Esta molécula, a su vez, es expresada en la superficie del queratinocito bajo el estímulo del IFN- γ o del TNF- α liberado por los propios linfocitos T activados (Griffiths CEM, 1989) y es el ligando específico de la molécula de adhesión linfocitaria LFA-1 (Nickoloff BJ, 1988; Nickoloff BJ, 1990). Una vez unidas ambas células se podría producir la presentación del Ag, situado sobre la molécula HLA-DR del queratinocito, lo que mantendrá al linfocito permanentemente activado. Los linfocitos activados también secretan otras linfoquinas y factores de crecimiento autocrino como el TGF- α el cual se ha comprobado que es capaz de inducir la proliferación de los queratinocitos.

También hay estudios que remarcan la importancia de **la célula de Langerhans** en la etiopatogenia de la psoriasis ya que presenta cambios similares a los que sufre en las reacciones de inmunidad celular (Platt JL, 1983) y se ha comprobado que hay un incremento de las mismas en la fase inicial de las lesiones de psoriasis (Hafttek M, 1989), aunque en fases más avanzadas su número es más reducido que en la piel normal.

Otros autores proponen que la célula central en la etiopatogenia de

la psoriasis es el **DD-macrófago** (Nickoloff BJ, 1991), ya que tiene capacidad para procesar una gran variedad de antígenos (bacterias, virus, inmunocomplejos) (es una potente CPA), sintetiza más de un centenar de potentes mediadores de la inflamación incluyendo el TNF- α (Nathan C, 1987) y se localiza en un lugar estratégico, alrededor de los vasos de la dermis superior, entre los estímulos que llegan de la epidermis y los que llegan por la sangre (Nickoloff BJ, 1990). En la psoriasis se ha comprobado la presencia de células dendríticas en la dermis con características inmunofenotípicas de DD (Bos JD, 1983; Poulter LW, 1984; Bos JD, 1985; Bos JD, 1986) y su papel en la psoriasis se ha reforzado al conocerse recientemente la importancia de los superantígenos como el estreptococo en la patogénesis de la misma (Leung DYM, 1993). Tras una faringitis estreptocócica, los DD residentes, por su capacidad de captar superantígenos transportados por la sangre y de presentarlos a las células T, podrían iniciar la red de citocinas psoriásicas que dan lugar a la hiperproliferación de los queratinocitos en el compartimento epidérmico, probablemente al combinarse con un defecto genético en la puesta en marcha de dicha señal hiperproliferativa.

El **CD68** es una glucoproteína de 110 kD expresada precozmente en las células mielomonocíticas, retenido durante la diferenciación del monocito (Kreipe H, 1987; Radzun HJ, 1988). Es expresada por los fagocitos del sistema mononuclear fagocítico y se considera un buen marcador para distinguir a los macrófagos de las células accesorias/dendríticas CD68- (Kreipe H, 1987; Radzun HJ, 1988; Weber-Matthiesen K, 1990). En la piel es expresado por los macrófagos de la dermis (Weber-Matthiesen K, 1990) y no por las células de Langerhans *in vivo* (Kreipe H, 1987; Radzun HJ, 1988; Weber-Matthiesen K, 1990), ni en cultivo (Teunissen MBM, 1990), aunque el CD68 sí es expresado por algunas células de Langerhans aberrantes en la histiocitosis de células de Langerhans (Groh V, 1988; Ornvold K, 1990). En la epidermis normal sólo se ven células CD68 aisladas. Según la información de que disponemos, a nivel de la epidermis, únicamente se han detectado

gran cantidad de células dendríticas CD68+ en el pénfigo foliáceo (Petzelbauer P, 1993). Casi ninguna presentaba gránulos de Birbeck ni CD1a.

Con el fin de reevaluar la composición del infiltrado dérmico y epidérmico en una serie numerosa de pacientes, hemos sometido las 74 biopsias de psoriasis a la tinción inmunohistoquímica con 5 Ac monoclonales: 3 dirigidos frente a linfocitos (OKT-11/CD2, Leu-3a/CD4 y Leu-2a/CD8), 1 frente a células de Langerhans (OKT6/CD1) y 1 frente a macrófagos (EMB-11/CD68). La tinción con dichos Ac monoclonales se puso de manifiesto con una técnica de estreptavidina-biotina-peroxidasa que fue revelada con DAB. La valoración de los resultados se hizo de forma semicuantitativa dando los siguientes valores: "0"=ausencia de infiltrado; "1"=0-25% del infiltrado, "2"=25-50%, "3"=50-75% y "4" más del 75%.

2a1. Infiltrado dérmico:

En la **psoriasis** (tablas XV y XVI y figs 19-28) a nivel de la dermis se tiñen con OKT11/CD2 del 50 al 75% (2.99 ± 0.69) de las células del infiltrado. Este es un marcador pan-T y curiosamente el nº de células detectadas con este Ac monoclonal es algo inferior al de las células Leu-3a+, que corresponden a los linfocitos T *helper* o colaboradores. Esto podría estar causado por el hecho de que, en ocasiones, las células de Langerhans pueden expresar Leu-3a. Con Leu-3a/CD4 se tiñen un nº de células ligeramente superior (3.15 ± 0.72). La tinción con Leu-2a/CD8 (linfocitos T supresores) fue alrededor del 25% de las células del infiltrado dérmico (1.46 ± 0.58). Con EMB-11/CD68 se tiñeron entre un 25 y un 50% de las células inflamatorias dérmicas (2.32 ± 0.78). La tinción fue difusa por todo el espesor de la dermis, incluyendo células fusiformes situadas entre los haces de colágeno, aunque era más pronunciada a nivel de los vasos de la dermis superior y media y las células adoptaban morfología dendrítica a medida que se iban acercando a la epidermis. Con OKT-6/CD1 se marcaron

alrededor del 25% de las células del infiltrado. Este es un marcador característico de las células de Langerhans y el nº de las mismas fue diferente del de células EMB-11+ (como promedio 1.65 ± 0.63 frente a 2.32 ± 0.78 de las células CD68), lo que indica que dicho Ac monoclonal no marca el mismo tipo de célula. En 23 de los pacientes el infiltrado detectado a nivel de la dermis formaba un patrón nodular.

A las 2 semanas de tratamiento con antralina al 0.5%, aunque se redujo la cantidad de infiltrado en la mayoría de los casos, se mantenía el porcentaje de subpoblaciones que componían el mismo. Hubo diferencias estadísticas en la composición de OKT-11 ($p=0.0373$) y de células OKT-6/CD1 (células de Langerhans) ($p=0.0188$).

Como resumen podemos decir que en la composición del infiltrado dérmico de la psoriasis predominaban los linfocitos T de tipo CD4+, las células CD68+ (macrófagos) y las células de Langerhans, las cuales con frecuencia adoptaban un patrón nodular. Dichos resultados coinciden en términos generales con los expresados en la literatura. A las 2 semanas de tratamiento con antralina se mantiene la proporción de células Leu-3a, Leu-2a y CD68, y se reduce el porcentaje de células CD2 y CD1.

En **el liquen plano** a nivel de la dermis se tiñeron con OKT11/CD2 del 50% al 75% de las células del infiltrado dérmico (3.37 ± 0.65 como promedio). Con Leu-3a/CD4 el promedio de células que se tiñeron fue entre un 50 y un 75% de las células del infiltrado (2.96 ± 0.86). Con Leu-2a/CD8 se marcaron un nº reducido de células, alrededor de un 25% de las que componían el infiltrado (1.75 ± 0.61). Con EMB-11/CD68 se tiñeron del 50 al 75% de las células del infiltrado como promedio (3.08 ± 0.50) y con OKT-6/CD1 se tiñeron, como promedio, del 25 al 50% del infiltrado (2.58 ± 0.5).

En **la neurodermitis** se marcaron con OKT11/CD2 como promedio del 50 al 75% de las células del infiltrado dérmico (3.14 ± 0.66), valor similar al obtenido con Leu-3a/CD4 (también entre un 50 y un 75% o sea 3 ± 0.68). El Leu-2a/CD8 también fue, en la neurodermitis, el Ac monoclonal menos

detectado, ya que teñía únicamente alrededor del 25% de las células (1.71 ± 0.47). Con EMB-11/CD68 se tiñeron del 25 al 50% de las células del infiltrado (2.64 ± 0.63) y con OKT-6/CD1 una cifra muy similar (del 25 al 50%, o sea 2.58 ± 0.5).

En resumen podemos decir que en la psoriasis la célula predominante es la que expresa Leu-3a/CD4 (linfocitos T *helper*) mientras que las células Leu-2a/CD8 (linfocitos T supresores) son las más escasas. En el liquen plano la célula predominante es la OKT-11/CD2 (marcador pan-T), siendo también las células Leu-2a/CD8 las menos detectadas. En la neurodermitis los hallazgos son similares al liquen plano. Las diferencias entre las 3 enfermedades respecto a la composición celular del infiltrado dérmico son estadísticamente significativas ($p < 0.05$), tanto si nos referimos a la expresión de Leu-3a/CD4 como de Leu-2a/CD8 aunque la diferencia es mucho mayor respecto al EMB-11/CD68 (macrófagos), que predominan en el infiltrado del liquen plano, y las que expresan OKT-6/CD1 (célula de Langerhans), cuya expresión es mayor en la neurodermitis. Estos datos, junto con las diferencias en cuanto al grado de expresión de dichos marcadores en una misma enfermedad apoyan el concepto de que la información que nosotros obtenemos al aplicar estos marcadores del inmunofenotipo celular para el estudio de dermatosis inflamatorias es de difícil evaluación, ya que probablemente algunos de estos marcadores no son exclusivos de un sólo tipo celular o bien el cuadro que observamos corresponde a diferentes estadios de evolución (activación, maduración) de una misma CPA.

2a2. Infiltrado epidérmico:

Como hemos comentado el nº de células que infiltraban la epidermis se contabilizó de forma cuantitativa tomando un campo significativo de 400 aumentos para cada uno de los Ac monoclonales estudiados.

En la **psoriasis** (tablas XXa, b y fig 20-28) el promedio de células por

campo que se tiñeron con OKT11/CD2 (Figs 20 y 21) fue de 36.15 ± 26.02 , siendo las más abundantes. Con Leu-3a/CD4 (Fig 22) se tiñeron 22.16 ± 18.18 por campo, como promedio. Este Ac monoclonal también marcaba algunas de las células dendríticas intraepidérmicas (Fig 22). Con Leu-2a/CD8 (Fig 23) se tiñeron como promedio 17.91 ± 15.54 células del infiltrado, número ligeramente superior al de células CD68+. En 25 de los casos la cantidad de células Leu-2a/CD8 que infiltraba la epidermis era mayor que el de Leu-3a/CD4, a pesar de que en el infiltrado dérmico el número de células T CD4+ era muy superior y el promedio de éstas es prácticamente el doble. Con EMB-11/CD68 (Figs 24 y 25) se tiñeron 16.53 ± 10.26 células, lo que representa el menor nº de células entre las que componen el infiltrado epidérmico. Muchas de las células CD68+ adoptaban morfología dendrítica (fig 25 y 26). No hemos hallado información de estudios previos con este marcador en la psoriasis. A nivel de la epidermis se tiñeron con OKT-6, como promedio 23.8 ± 8.58 células por campo (Figs 27 y 28).

Es decir: en la psoriasis la célula predominante a nivel de la epidermis es la que expresa en superficie OKT-11/CD2 (marcador pan-T). En segundo lugar se situaría las células OKT-6/CD1 (células de Langerhans). Existe además una moderada cantidad del linfocitos CD4+ (linfocitos T colaboradores), siendo más escasas las células EMB-11/CD68 (macrófagos) y las células Leu-2a/CD8. Estos resultados coinciden en líneas generales con los reflejados en la literatura.

Queremos resaltar la presencia intraepidérmica de células CD68+, las cuales, que nosotros sepamos, no habían sido evaluado previamente en la psoriasis. Como hemos comentado, el CD68 es un marcador específico del monocito-macrófago y que se había afirmado que no teñía las células de Langerhans ni los dendrocitos dérmicos. Su presencia en la epidermis psoriásica, marcando células dendríticas indica la existencia de dichos macrófagos a nivel intraepidérmico o, más probablemente, el marcaje de una célula en fase de transición entre el macrófago, el

dendrocito dérmico y la propia célula de Langerhans, en lo que podríamos considerar un continuo entre el monocito y dicha célula intraepidérmica. La existencia de diferencias significativas en cuanto al nº de células de Langerhans y células CD68+ que infiltran la epidermis reafirma la idea que no son la misma célula. Mediante estudios de doble tinción con OKT-6 y EMB-11 hemos comprobado que dichos Ac monoclonales no marcan las mismas células aunque existe coincidencia de marcador en algunas de ellas.

A las 2 semanas de tratamiento con antralina al 0.5% se habían reducido en números absolutos todas las subpoblaciones de células que infiltraban la epidermis (tablas XXIa y b y fig 37), aunque de forma significativa la de linfocitos T totales (OKT-11) y muy especialmente la de células Leu-2a (CD8), dato que es contrario a lo reflejado en la literatura (Baker BS, 1984; Baker BS, 1985; Ramirez-Bosca A, 1988).

En la epidermis del **liquen plano** (tablas XXII y fig 38) se marcan con OKT11/CD2 como promedio 25.08 ± 11.18 células por campo, con Leu-3a/CD4 17.33 ± 5.88 , con Leu-2a/CD8 como promedio 13.63 ± 6.21 células por campo, número ligeramente superior al de células EMB-11/CD68+, que fue de 13.38 ± 4.24 células por campo lo que representa también el número más bajo en el total del infiltrado epidérmico. La mayoría de las células CD68+ intraepidérmicas adoptaban morfología dendrítica (fig 31). Según nuestra información, este Ac monoclonal tampoco había sido evaluado previamente en la epidermis del liquen plano. Finalmente se tiñen con OKT-6/CD1 como promedio 31.71 ± 8.00 células por campo, lo que significa la célula OKT6+ es la que se encuentra en mayor número entre las que infiltran la epidermis de los pacientes con liquen plano.

En la **neurodermitis** (tabla XXIII) el promedio de células que se tiñeron con OKT11/CD2 fue de 18.79 ± 6.90 por campo, con Leu-3a/CD4 17 ± 10.96 , con Leu-2a/CD8, como promedio 9.93 ± 7.11 , con EMB-11/CD68 9.79 ± 4.92 células por campo, lo que representa también el menor nº de células,

entre las que nosotros hemos comprobado, en el total del infiltrado epidérmico, mientras que con OKT-6/CD1 se tiñeron 17.07 ± 7.23 células por campo.

Como resumen comparativo podemos afirmar que en la psoriasis, la célula predominante entre las que infiltran la epidermis es la que expresa OKT-11/CD2 y la menos detectada la EMB-11/CD68. En el liquen plano en la epidermis predominan las células OKT6/CD1 y las Leu-2a/CD8 son las menos detectadas. La exocitosis en la neurodermitis es menor, predominando las células OKT-11/CD2. Las Leu-2a/CD8 son las menos detectadas. Existen diferencias estadísticas entre las 3 enfermedades ($p < 0.05$) en cuanto a la cantidad de células intraepidérmicas que expresan OKT-11/CD2 y EMB-11/CD68, pero especialmente en las OKT-6/CD1, que predominan claramente en el liquen plano. Las diferencias en la cantidad de células OKT-11, mucho más abundantes en la psoriasis, podría justificarse por un mayor grosor de la epidermis en esta dermatosis y por tanto una mayor área de posible infiltración. No podemos decir lo mismo de las células OKT-6/CD1+ (células de Langerhans) en el liquen plano, cuya diferencia hace pensar que esta célula debe intervenir activamente en la patogenia de esta dermatosis. Destacaremos asimismo la presencia de células CD68 intraepidérmicas, más abundantes en la psoriasis y el liquen, aunque con un número escaso de células expresando este marcador. Como hemos dicho creemos que marca una célula en tránsito entre el dendrocito y la célula de Langerhans, dado que el nº de células que expresan ambos marcadores es muy diferente.

2b. Moléculas de adhesión y activación

Las moléculas **HLA-DR** son glucoproteínas de membrana que pertenecen al CMH y a nivel de la dermis son expresadas por los linfocitos T activados, los dendrocitos macrófagos y las células endoteliales activadas. En la respuesta inmune normal, la activación de los linfocitos T se consigue

tras el reconocimiento del Ag, situado sobre las moléculas HLA-DR de una CPA (Babbitt BP, 1985). En la epidermis normal, la única célula HLA-DR + es la célula de Langerhans CD1+ (Murphy GF, 1983), aunque, en varias dermatosis inflamatorias como la psoriasis o el liquen plano (Aiba S, 1984; Auböck J, 1986; Gottlieb AB, 1986; Terui T, 1987), los queratinocitos también expresan HLA-DR. Se ha comprobado recientemente que estos queratinocitos HLA-DR+ pueden actuar como célula accesoria en la presentación de superantígenos (Leung DYM, 1993) y de esta forma activarían a las células T (Baadsgaard O, 1988). El responsable de la expresión de dicho HLA-DR sería el IFN- γ secretado a su vez por los linfocitos T activados.

La **ICAM-1** es una molécula de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas. En la piel normal se expresa constitutivamente en las células endoteliales (Griffiths CEM, 1989; Vejlsgaard GL, 1989) y su expresión a nivel de las mismas aumenta bajo el estímulo de la IL-1, el TNF- α o el IFN- γ al tiempo que puede ser expresada por otras células como los queratinocitos o los fibroblastos. Si añadimos TNF- α e IFN- γ a queratinocitos humanos en cultivo, induciremos en ellos la expresión de ICAM-1 (Griffiths CEM, 1989; Norris DA, 1990). En varias dermatosis inflamatorias, como la psoriasis, el liquen plano y la dermatitis atópica, se ha comprobado un aumento de la expresión de ICAM-1 a nivel de los queratinocitos y de las células endoteliales (Griffiths CEM, 1989; Vejlsgaard GL, 1989), lo que proporciona una evidencia indirecta de la presencia de citocinas primarias (IFN- γ , TNF- α e IL-1) en dichas dermatosis. Su principal ligando es la integrina leucocitaria LFA-1. La ICAM-1 es fundamental en la adhesión del leucocito al endotelio y también en la atracción y unión del leucocito al queratinocito (Hynes RO, 1987). El responsable de la expresión de ICAM-1 por los queratinocitos parece ser el IFN- γ liberado por los linfocitos T activados (Griffiths CEM, 1989). La interacción entre la ICAM-1 de los queratinocitos y la LFA-1 de los linfocitos T proporcionaría una unión estable entre ambas

Comentario: Características del infiltrado dérmico y epidérmico

células lo que permitiría a un superAg asociado al HLA-DR del queratinocito estimulase al receptor CD3 del linfocito T (Messadi DV, 1988).

La **LFA-1**, ligando de la ICAM-1, es una molécula de adhesión que pertenece a la familia de las integrinas y se expresa en la superficie de todos los leucocitos, especialmente en los linfocitos T memoria (Shimizu Y, 1990).

2b1. Moléculas de adhesión y activación en el infiltrado dérmico.

Resultados de nuestra serie.

Con el fin de valorar la expresión en superficie de moléculas de adhesión (ICAM-1 y LFA-1) y de marcadores de activación celular (HLA-DR y rIL-2), a nivel de la dermis, en una serie larga de pacientes con psoriasis, las 74 biopsias de los mismos fueron sometidas a tinción inmunohistoquímica con los Ac monoclonales correspondientes. Estos Ac fueron incubados en un kit de estreptavidina-biotina-peroxidasa y finalmente revelados con DAB. La valoración de los resultados se hizo de forma semicuantitativa según el siguiente esquema: "0"=ausencia de tinción en el infiltrado; "1"=0-25% del infiltrado, "2"=25-50%, "3"=50-75% y "4" más del 75%.

En la **psoriasis** (tablas XXVa y b y fig 41) se tiñeron con HLA-DR (Figs 42 y 43) como promedio alrededor del 75% de las células del infiltrado (3.18 ± 0.63). Tal como hemos dicho, este marcador es expresado, a nivel de la dermis, por los linfocitos y los macrófagos activados y por las células endoteliales. Con rIL-2 (CD25) (marcador de linfocitos y macrófagos activados) (Fig 44) se tiñeron alrededor del 25% de las células del infiltrado como promedio (1.20 ± 0.55). Con ICAM-1/CD54 (Fig 45-47) en nuestra serie hemos detectado una infiltración difusa de toda la dermis, marcándose células redondas, fusiformes y dendríticas, además de las células endoteliales. Se han marcado, como promedio, cerca de un 50% de las células del infiltrado (2.42 ± 0.66), siendo más intensa la tinción de las células endoteliales. Con LFA-1/CD11a (Figs 48) se tiñeron más del 50% de las células del infiltrado



dérmico (3.01 ± 0.65). En 12 de las biopsias se observó un infiltrado epidérmico por células LFA-1+ en la zona del borde de piel sana perilesional, antes del inicio de la acantosis psoriásica.

A las 2 semanas de tratamiento (tablas XXVIa y b y fig 49), a nivel de la dermis psoriásica, a pesar de haberse reducido el número total de células del infiltrado, se mantenía el porcentaje de las mismas que expresaba HLA-DR y LFA-1, aunque había aumentado de forma significativa la expresión de rIL-2 y de ICAM-1 por las células del infiltrado. El aumento del Ac anti-rIL-2 y de anti-ICAM-1 significarían una mayor actividad inmunológica/proliferativa de dichas células y no tenemos una explicación satisfactoria para este hallazgo.

En resumen, en nuestra serie las células del infiltrado dérmico de la psoriasis expresan en superficie HLA-DR y LFA-1 alrededor del 75% de las células de dicho infiltrado. La expresión de rIL-2 fue escasa, ligeramente superior al 25% de las células como promedio, mientras que el ICAM-1 marcaba alrededor de un 50% de las células del infiltrado además de marcar las células fusiformes y dendríticas y, con mayor intensidad, las endoteliales. Estos resultados coinciden también con los expresados previamente en artículos, e indican que en la dermis psoriásica existe una elevada actividad inmunológica, con numerosas células expresando en superficie HLA-DR, con capacidad de presentación antigénica y LFA-1. A las 2 semanas de tratamiento detectamos un aumento en el porcentaje de expresión de rIL-2 e ICAM-1 para el que no encontramos explicación lógica.

En **el liquen plano** (tabla XXVII y fig 50), expresan HLA-DR en superficie como promedio alrededor del 75% de las células del infiltrado (3.50 ± 0.59). Con rIL-2/CD25 entre el 25 y el 50% de dichas células (2.21 ± 0.72), con ICAM-1/CD54 (fig 51) del 50 al 75% de las células del infiltrado (3.00 ± 0.66) además de marcar con mayor intensidad las células endoteliales, algo menos que con LFA-1/CD11a (Figs 52 y 53) (3.29 ± 0.46)

que también captaron del 50 al 75% de las células del infiltrado dérmico como promedio.

En la **neurodermitis** (tabla XXVIII y fig 54) captan HLA-DR, como promedio alrededor del 75% de las células del infiltrado dérmico (3.79 ± 0.43), con rIL-2 (CD25) se tiñeron alrededor del 25% de las mismas (1.36 ± 0.5), con ICAM-1/CD54 (fig 55) en la neurodermitis también se apreció una tinción difusa de la dermis, y marcaba tanto las células fusiformes como las células redondas, además de las células endoteliales. Se marcaron, como promedio, entre un 25 y un 50% de las células (2.43 ± 0.51), siendo la tinción más intensa a nivel de las células endoteliales. Con LFA-1/CD11a se tiñeron un promedio de 3.43 ± 0.51 de las células, lo que representa alrededor del 75% del infiltrado.

A modo de resumen comparativo (tabla XXIX y fig 56) podemos decir que en la psoriasis más del 75% de las células del infiltrado, como promedio, expresaban HLA-DR, mientras que la expresión de rIL-2 era mucho más baja. Dichos hallazgos coincidían en el liquen plano y en la neurodermitis. Entre las 3 enfermedades encontramos diferencias estadísticas: la neurodermitis era la que presentaba mayor expresión de HLA-DR y de LFA-1 y el liquen plano de rIL-2 y de ICAM-1. La existencia de una mayor tinción con HLA-DR en la neurodermitis podría corresponder a una mayor participación de alergenios, expresados en la superficie de esta molécula, como agentes implicados en la patogenia de esta enfermedad. Para el resto de hallazgos no tenemos una explicación racional, aunque la mayor presencia proporcional de Ac anti-rIL-2 en el liquen plano y la mayor proliferación de las células del infiltrado en el mismo, sugieren una mayor actividad linfocitaria en esta dermatosis.

2b2. Moléculas de adhesión y de activación en el infiltrado epidérmico.

Como hemos comentado el número de células del infiltrado

epidérmico que expresaban en superficie los marcadores de activación celular (HLA-DR y rIL-2) o bien la molécula de adhesión LFA-1 se valoraron de forma cuantitativa en un campo de 400 aumentos. La expresión de ICAM-1 en la epidermis valoró de forma semicuantitativa de la siguiente forma: 0=ausencia de células intraepidérmicas ICAM-1+; "1"=expresión por células aisladas; "2"=expresión en focos aislados formando la típica imagen en "panal de abeja" y "3"=expresión multifocal y muy evidente.

En **la psoriasis** (tablas XXXa y b y fig 57) el HLA-DR (Figs 42 y 43) era expresado por 24.99 ± 9.41 células por campo como promedio, observándose marcaje tanto de células redondas como de células dendríticas, y en menor medida los queratinocitos, en cuyo caso se apreciaba imagen en "panal de abeja" (no contabilizado) lo que se producía especialmente en áreas suprapapilares, coincidiendo con las de mayor infiltración. Con rIL-2/CD25 (Fig 44) el promedio de células que se tiñeron con este marcador de superficie fue de 8.34 ± 8.21 por campo. En 17 casos pudimos apreciar una exocitosis de células rIL-2 + en la zona correspondiente al borde de la biopsia, en la zona de piel sana perilesional, por fuera del inicio de la acantosis. Con LFA-1/CD11a (Fig 48) el número de células que se tiñeron como promedio de 33.93 ± 14.69 por campo, mientras que con ICAM-1/CD54 (figs 45-47) observamos tinción alrededor de las células basales prácticamente en todas nuestras biopsias. Además en 33 casos detectamos imagen en panal de abeja en múltiples focos intraepidérmicos, en 21 en focos aislados, en 8 células positivas aisladas y en las 12 biopsias restantes no detectamos tinción ICAM-1 intraepidérmica. La imagen en panal de abeja se situaba en 45 casos predominantemente a nivel suprapapilar, en 21 predominantemente a nivel del fondo de las crestas y en los 8 restantes el patrón es mixto. Cuando se situaba a nivel suprapapilar solía coincidir con las áreas de "exudación" papilar (de donde parte el infiltrado y donde se produce la exocitosis).

A las 2 semanas de tratamiento (tablas XXXIa y b y fig 58), se había

reducido el número de células que expresaban HLA-DR, rIL-2 y LFA-1 en la epidermis psoriásica, y de forma especialmente significativa en las 2 primeras ($p=0.0002$), lo que está en relación con una reducción en la actividad inmunitaria en la epidermis psoriásica a medida que se produce una mejoría clínica y una disminución de la actividad proliferativa del queratinocito. Habría una reducción de la actividad de presentación de Ag y/o superAg, y de linfocitos expresando moléculas de activación como la rIL-2 o la LFA-1, con la consiguiente disminución de la capacidad de unión de los mismos a la ICAM-1 del queratinocito, que también se había reducido.

En el **liquen plano** (tabla XXXIIa y fig 59) el HLA-DR es expresado, como promedio por 22.96 ± 8.08 células, con rIL-2 (CD25) se tiñen como promedio 13.92 ± 3.65 células, con LFA-1/CD11a (Fig 52 y 53) 18.33 ± 4.32 y con ICAM1/CD54 (fig 51) en 12 casos hemos detectado imagen en panal de abeja en múltiples focos intraepidérmicos, en 5 hemos focos aislados, en 2 células positivas aisladas y en las 5 biopsias restantes no hemos detectado tinción ICAM-1.

En la **neurodermitis** (tabla XXXIII y fig 60) el HLA-DR es expresado, como promedio por 25.86 ± 11.24 células, observándose marcaje tanto de células redondas como de células dendríticas. Con rIL-2 (CD25) se tiñen como promedio 20.71 ± 10.36 células, con LFA-1/CD11a como promedio 21.5 ± 4.65 , y con ICAM-1/CD54 únicamente en 1 biopsia hemos detectado múltiples focos de células ICAM-1+ formando imagen en panal de abeja, en 5 hemos detectado focos aislados, en 2 células positivas aisladas y en las 6 biopsias restantes no hemos detectado tinción ICAM-1.

Como resumen (tabla XXXIV y fig 61) podemos decir que la mayoría de las células que invaden la epidermis expresan HLA-DR en las 3 enfermedades. Ahora bien, existen diferencias estadísticas respecto a la expresión de rIL-2/CD25, que se da especialmente en la neurodermitis y es escasa en la psoriasis y respecto a las que expresan LFA-1, que lo expresan

como promedio 34 células por campo entre las que invaden la epidermis en la psoriasis y únicamente 18 en el liquen plano. Estas diferencias probablemente reflejen una red de citocinas y una patogenia en las 3 dermatosis. No hemos realizado estudio estadístico respecto a la expresión de ICAM-1 dado el tipo de valoración en forma de patrones. La unión queratinocito ICAM-1/linfocito LFA-1 probablemente sea más importante en el intercambio de citocinas en la psoriasis.

f. DOBLE TINCION SECUENCIAL INMUNOHISTOQUIMICA

Tal como hemos comentado se trata de una técnica que consta de 2 fases. En primer lugar las biopsias se incubaron con Ki-67, marcador de los núcleos de las células en proliferación, el cual fue procesado mediante una técnica inmunohistoquímica de estreptavidina-biotina-peroxidasa que se reveló con DAB. Seguidamente se aplicó un segundo Ac monoclonal, dirigido frente a diferentes moléculas de superficie, el cual fué sometido a una técnica de fosfatasa alcalina-antifosfatasa alcalina que fue revelada con neofucsina. No hicimos contrateñido con hematoxilina dado que dificultaba aún más la interpretación de los resultados.

La técnica en sí tiene 2 dificultades en su valoración. En primer lugar existe una dificultad teórica debida a que se utilizan anticuerpos monoclonales de ratón en los 2 pasos, para teñir los Ag problema, y dado que el anticuerpo secundario es en ambos de conejo anti-ratón, tanto al usar la estreptavidina-biotina-peroxidasa como la FAAFA, se podrían obtener resultados cruzados. Este problema queda en parte solventado al quedar bloqueados los anticuerpos primarios con la diaminobencidina y también porque en la mayoría de ocasiones se usa en primer lugar un anticuerpo anti-Ag nuclear (Ki-67) y en 2º lugar un Ac anti-molécula de superficie. El 2º problema es que los resultados no son superponibles a las técnicas de un sólo paso ya que hemos comprobado que con la técnica utilizada en 2º lugar (la FAAFA) se obtiene mucha menor tinción sobre todo a nivel de la epidermis (Fig 23 y 27), aunque también a nivel de la dermis. Ello puede ser consecuencia del bloqueo y/o destrucción de antígenos por la DAB. De todos modos, los resultados, han sido valorados con espíritu crítico, descartando la existencia de artefactos, por lo que creemos que deben ser considerados válidos, aunque por debajo de su probable valor real, y como tal tenemos en cuenta esta técnica.

proliferantes y los inmunocitos que infiltraban la epidermis; y si alguno de los inmunocitos intraepidérmicos estaba en fase de proliferación. Con el fin de comprobar si realmente existía relación espacial entre los queratinocitos que expresaban ICAM-1 y las células que expresaban LFA-1, 7 de las biopsias fueron incubadas en primer lugar con ICAM-1 y posteriormente con LFA-1.

Asimismo intentamos determinar si el infiltrado dérmico se iniciaba antes (más periféricamente) o después del inicio de la acantosis. No pudimos determinar exactamente el inicio de dicha acantosis y por ello definimos un área o zona de transición, que correspondía a la región de inicio de la acantosis, entre el borde de piel sana perilesional y la zona de psoriasis establecida. En la mayoría de casos existía un discreto infiltrado perivascular en dermis superficial en la zona de piel sana perilesional. El aumento en la intensidad de dicho infiltrado coincidía con el de la acantosis en casi todas las biopsias, aunque en 12 de ellas, utilizando esta técnica, se detectó exocitosis mononuclear a nivel de la piel sana perilesional.

1) Naturaleza de las células dérmicas Ki-67+

Para determinar el tipo de células proliferantes en la dermis se tomaron 2 campos significativos de 1000 aumentos y se contaron las células que expresaban Ki-67 y uno de los monoclonales de superficie anteriormente citados, respecto al total de células Ki-67 en dicho campo. Se sumaron los cocientes, se calculó la media y el resultado se expresó en porcentaje.

En la mayoría de los casos se detectó expresión simultánea de Ki-67 y otro de los antígenos estudiados, lo que indica que las células proliferantes eran tanto de estirpe linfocítica como de la línea monocito-macrofágica/célula de Langerhans.

El 45% de las células Ki-67+ expresaban en superficie Leu-3a/CD4 (Fig 62), el 44% LFA-1/CD11a (Fig 63), el 35% HLA-DR (Figs 64), el 30% EMB-

11/CD68 (Fig 65), el 30% OKT6/CD1, el 21% rIL-2/CD25 y el 11% Leu-2a/CD8.

En la doble tinción Ki-67/ICAM-1, a nivel de la dermis, el ICAM-1 marcaba principalmente los vasos y apenas marcaba el infiltrado. El Ki-67 era de predominio perivascular aunque existían varios vasos con células endoteliales cuyo núcleo era Ki-67+ (Fig 66). Esto se producía con mayor frecuencia en las zonas de transición. La tinción ICAM-1 endotelial se iba haciendo más intensa a medida que nos íbamos acercando al centro de la biopsia. Habían células mononucleares del infiltrado ICAM-1+ especialmente a nivel de las papilas dérmicas. No se evidenció ICAM-1 en la epidermis, probablemente por bloqueo o destrucción de la misma por parte de la DAB, lo cual nos impidió evaluar si las células ICAM-1+ eran proliferantes o no.

2) Relación queratinocitos Ki-67+ e inmunocitos

El contacto entre queratinocitos proliferantes e inmunocitos que invadían la epidermis se apreció prácticamente con todos los antígenos estudiados.

Existía contacto intraepidérmico, en 1 o varios campos, entre queratinocitos Ki-67+ e inmunocitos en 13/22 biopsias teñidas con EMB-11/CD68, en 12/22 marcadas con LFA-1/CD11a, en 12/22 marcadas con HLA-DR (Fig 68), en 10/22 marcadas con OKT6/CD1 (fig 69), en 10/22 marcadas con Leu-3a/CD4 (fig 70), en 10/22 marcadas con rIL-2/CD25 y en 5/22 marcadas con Leu-2a/CD8. El OKT6 en 15 de los casos fué más intenso, en la epidermis, en la zona de transición y en el borde que en el centro de la placa y se situaba por lo general en la mitad superior de la epidermis, a diferencia de los queratinocitos proliferantes, Ki-67+, que se situaban en la mitad inferior (fig 71). De todos modos existían muchas biopsias en las que observamos relación espacial entre ambas células (10/22 como hemos comentado) y zonas en las que existía 1 célula de Langerhans rodeada por varios queratinocitos proliferantes.

3) Proliferación de inmunocitos intraepidérmicos

Detectamos doble tinción intraepidérmica (inmunocitos exocíticos en fase de proliferación), en 1 o varios campos; en 11/22 biopsias marcadas con OKT6/CD1 (Fig 72), en 11/22 marcadas con LFA-1/CD11a, en 11/22 marcadas con rIL-2/CD25, en 9/22 marcadas con HLA-DR (Fig 73), en 7/22 teñidas con EMB-11/CD68, en 7/22 marcadas con Leu-3a/CD4, y en 5/22 marcadas con Leu-2a/CD8.

4) Relación ICAM-1/LFA-1.

Para esta valoración dispusimos de 7 biopsias y en 5 de ellas hemos detectado una relación clara entre queratinocitos ICAM-1+ y el LFA-1 expresado por células inmunitarias que invadían la epidermis, especialmente en áreas suprapapilares (figs 74 y 75), aunque también en las mismas biopsias existían áreas de expresión de ICAM-1 sin que se evidencie la presencia de LFA-1 en la vecindad.

Como comentario final, de los datos extraídos de la literatura y los resultados obtenidos en la presente tesis, proponemos una teoría etiopatogénica de la psoriasis. Como muchos otros autores, creemos que la célula en la que se halla la alteración básica de la psoriasis, donde reside la alteración genética, debe ser el queratinocito. Existen múltiples datos que apoyan esta opinión, como el hecho de que existe hiperproliferación epidérmica en la piel sana psoriásica sin que allí exista apenas infiltrado. Ahora bien, la lesión psoriásica no se produce hasta que no aparecen los fenómenos inflamatorios, ya sean de origen inmune o no inmune. En los mecanismos de activación inmune, los antígenos podrían llegar por vía sanguínea, unidos a células accesorias circulantes y contactar en la piel con los linfocitos residentes, o bien podría tratarse de antígenos/superantígenos locales que situados sobre una célula presentadora, como los dendrocitos

dérmicos o las células de Langerhans o, en determinadas circunstancias, sobre las moléculas HLA-DR de los queratinocitos activados, activarían de esta forma a los linfocitos T. Por otra parte, los queratinocitos pueden jugar un importante papel en el inicio y mantenimiento de la inflamación cutánea, ya que son capaces de secretar múltiples citocinas quimiotácticas y proinflamatorias, las cuales pueden activar el endotelio. Esto dará lugar a la captación de linfocitos T memoria CD4+, VLA-4+, LFA-1+ y, probablemente, CLA+, los cuales, a su vez, secretarán citocinas proinflamatorias como el IFN- γ , la IL-1 y el TNF- α . El transporte de dichas moléculas se realizaría a través del vértice de las papilas dérmicas siguiendo la red queratinocito-dendrocito-célula endotelial-linfocito T y viceversa. Es probable que la IL-8 secretada por el queratinocito sea una de las citocinas que inicien la señal ya que es quimiotáctica para los neutrófilos *in vivo* y para los linfocitos *in vitro* y se ha detectado un aumento de la misma y de su mRNA en las lesiones de psoriasis. El IFN- γ secretado por los linfocitos activados provocará la expresión de ICAM-1 y HLA-DR por el queratinocito. La ICAM-1 facilitará la unión entre ambas células -permitiendo un intercambio de citocinas-, y al mismo tiempo permitirá un tipo de activación del linfocito -la derivada de la interacción con la LFA-1-, mientras que el HLA-DR permitirá la presentación de Ag/superantígenos que mantendrá activado al linfocito por su molécula CD3. Dicha interacción dará lugar a un intercambio de citocinas que darán lugar por una parte a una hiperproliferación continuada del queratinocito y por otra parte a una activación mantenida del linfocito. Las citocinas psoriásicas, (detectadas en el "medio" donde se produce la psoriasis) son la IL-1, la IL-6, la IL-8, el TNF- α , el IFN- γ y el TGF- α . La activación de las células endoteliales provendría, en determinados casos de citocinas derivadas de los linfocitos circulantes y en otros de citocinas derivadas del propio queratinocito. Probablemente éste no sea el único mecanismo que mantenga la proliferación del queratinocito ya que estímulos no inmunitarios es probable que también puedan interactuar con

receptores de membrana del queratinocito que pongan en marcha las reacciones intracitoplásmicas que lleven al núcleo la señal proliferativa, por la vía de las cinasas. Entre dichos estímulos cabe destacar los traumatismos, que probablemente faciliten también la secreción por parte del queratinocito de sustancias quimiotácticas y den lugar de esta forma a la atracción de células inflamatorias. Determinados fármacos como los AINE, el litio, algunos β -bloqueantes, etc, también pudieran desencadenar una psoriasis por mecanismos similares. Los fármacos predominantemente inmunomoduladores, como la ciclosporina o los corticoides tópicos, actuarán frenando la actividad de los linfocitos, (quizá por ello el fenómeno de rebote, al suspenderlos, sea más precoz) mientras que los de predominio inmunosupresor (metotrexate, PUVA) y los reductores (alquitranes, antralina) probablemente actúen más a nivel de la proliferación de los queratinocitos.

VII. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

CONCLUSIONES

1. En la epidermis psoriásica existe un incremento muy importante en la proliferación de queratinocitos, especialmente los suprabasales. La proliferación de los mismos en el centro de las placas es un 30% mayor que en la zona de transición y casi nueve veces superior al de la piel sana perilesional. También es unas 4 veces mayor que en el liquen plano y que en la neurodermitis, enfermedad histológicamente similar, incluso en el grado de acantosis. Estos datos apoyan la hipótesis de que el trastorno fundamental en la psoriasis se localiza a nivel del queratinocito. En todos los casos las diferencias son significativas desde el punto de vista estadístico.

2. En la dermis de las 3 dermatosis estudiadas se observa un número considerable de inmunocitos en fase de replicación, lo que desmiente la hipótesis de que en las dermatosis inflamatorias los linfocitos proliferan en el ganglio y posteriormente migran a la piel. El número de células Ki-67+ en el infiltrado dérmico es mucho mayor en el liquen plano que en la psoriasis y que en la neurodermitis, con diferencias significativas.

3. En la psoriasis existe un infiltrado dérmico rico en células T, especialmente CD4+, y macrófagos (células CD68+). El CD68 se considera un marcador para distinguir los macrófagos de las células dendríticas y con él se marcaron entre un 25 y un 50% de las células del infiltrado, incluyendo células fusiformes, situadas entre los haces de colágeno. La tinción era más pronunciada en las células situadas alrededor de los vasos de la dermis superior donde algunas adoptaban morfología dendrítica. Por otra parte, eran escasas las células T supresoras y las células de Langerhans, que en muchas ocasiones adoptaban un patrón nodular.

3a. A las 2 semanas de tratamiento con antralina se mantiene la

proporción de células Leu-3a, Leu-2a y CD68, y se reduce el porcentaje de células CD2 y CD1.

3b. Existen diferencias significativas en la composición celular del infiltrado dérmico entre la psoriasis, el liquen plano y la neurodermitis. En el liquen plano hay mayor número de macrófagos y de células 2a mientras que en la neurodermitis hay mayor número de células de Langerhans.

4. En la psoriasis existe un infiltrado epidérmico rico en células T, especialmente CD4+, y células de Langerhans. Son escasas las células T CD8+ y los macrófagos CD68+. Queremos resaltar la presencia intraepidérmica de células CD68+ marcando células dendríticas, lo que indica la existencia de macrófagos a nivel intraepidérmico o, más probablemente, el marcaje de una célula en fase de transición entre el macrófago, el dendrocito dérmico y la propia célula de Langerhans.

4a. Existen diferencias estadísticas en la composición del infiltrado epidérmico entre la psoriasis, el liquen plano y la neurodermitis. En la psoriasis hay mayor número de células CD2+ (linfocitos T) y CD68+ (macrófagos) y en el liquen plano hay un mayor número de células OKT6+ (células de Langerhans). Las células CD68+ intraepidérmicas del liquen plano también eran dendríticas.

5. En la dermis psoriásica alrededor del 75% de las células del infiltrado expresaban en superficie HLA-DR y LFA-1/CD11a mientras que la expresión de rIL-2/CD25 era escasa, ligeramente superior al 25% de las células y ICAM-1/CD54 marcaba alrededor del 50% de las células del infiltrado (incluyendo células fusiformes y dendríticas) además de teñir, con mayor intensidad, las células endoteliales.

5a. A las 2 semanas de tratamiento detectamos un aumento en el porcentaje de expresión de rIL-2/CD25 e ICAM-1/CD54.

5b. Detectamos diferencias estadísticas entre la psoriasis, el liquen plano y la neurodermitis respecto a la expresión en dermis de marcadores de activación y moléculas de adhesión. La neurodermitis era la que presentaba mayor expresión de HLA-DR y de LFA-1/CD11a y el liquen plano de rIL-2/CD25 y de ICAM-1/CD54.

6. En la psoriasis existe un infiltrado epidérmico en que las células expresan HLA-DR y LFA-1/CD11a, y es menor el número de células intraepidérmicas con rIL-2 +/CD25.

6a. Existen diferencias estadísticas entre la psoriasis, el liquen plano y la neurodermitis respecto a la expresión de rIL-2/CD25, que se da especialmente en la neurodermitis y es escasa en la psoriasis y respecto a la de LFA-1, con mayor expresión en la psoriasis y más escasa en el liquen plano. Estas diferencias probablemente reflejen una red de citocinas y una patogenia diferente en las 3 dermatosis.

7. Mediante la doble tinción hemos comprobado que:

7a. En la psoriasis, alrededor del 45% de las células proliferantes del infiltrado dérmico son linfocitos T helper activados que expresan en superficie LFA-1. También hemos detectado actividad proliferativa en los macrófagos dérmicos y en las células de Langerhans.

7b. Los inmunocitos intraepidérmicos que muestran mayor actividad proliferativa son aquellos que expresan OKT6, LFA-1, rIL-2 y HLA-DR y la menor aquellos marcados con Leu-2a.

7c. Existe yuxtaposición intraepidérmica de varios inmunocitos y queratinocitos en fase de proliferación.

8. Las características del infiltrado dérmico y epidérmico en la psoriasis, con presencia de inmunocitos que expresan HLA-DR, ICAM-1 y rIL2, y la

yuxtaposición de los mismos a queratinocitos en fase de proliferación, apoyan la teoría inmune en la patogénesis de la psoriasis.

PERSPECTIVAS

1. Si realmente la alteración básica de la psoriasis reside en el queratinocitos, creemos que parte de los esfuerzos investigadores deben ir encaminados a la determinación del gen que da lugar a la psoriasis, estudiando principalmente familias afectas de esta dermatosis. También queda por esclarecer qué nivel del camino de la señal proliferativa, desde los factores de crecimiento hasta la vía de las cinasas, pasando por los receptores celulares, se encuentra alterado en la enfermedad.

2. Se ha estudiado con bastante profundidad el papel de los linfocitos T en la psoriasis y se conoce el mecanismo por el que llegan a la piel y las posibles citocinas que interaccionan con el queratinocito para inducir su proliferación. No se conoce con tanta precisión el papel del sistema monocito-macrófago-dendrocito-célula de Langerhans. Si realmente se trata de la célula presentadora de antígenos/superantígenos en la psoriasis y su interacción con el linfocito en esta dermatosis no está bien aclarado. Pretendemos profundizar en este campo.

3. La psoriasis, aunque incapacitante desde el punto de vista de la función de la piel, es una dermatosis que por lo general no afecta la salud general del paciente. Además de seguir en la búsqueda de nuevos fármacos inmunomoduladores de aplicación tópica efectivos, también se deben dirigir los esfuerzos en encontrar un fármaco tópico antiproliferativo eficaz.

BIBLIOGRAFIA

Ackerman AB. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. Philadelphia, Lea & Febiger, 1978.

Ackerman AB, Ragaz A. The lives of lesions. Chronology in dermatopathology. New York, Masson Publishing, 1984.

Ackerman AB, Jacobson M, Vitale PA. Clues to diagnosis in dermatopathology. Chicago ASCP Press, 1991.

Adany R, Muszbek L. Cells containing factor XIII subunit a in benign and soft tissue tumours. *Histopathol* 1987; 11:1341-6.

Aiba S, Tagami H. HLA-DR antigen expression on the keratinocyte surface in dermatoses characterized by lymphocyte exocytosis (e.g. pityriasis rosea). *Br J Dermatol* 1984; 111:285-94.

Anderson DC, Springer TA. Leucocyte adhesion deficiency: an inherited defect in Mac-1, LFA-1 and p150,95 glycoproteins. *Ann Rev Med* 1987; 38:175-94.

Arnaout MA. Structure and function of the leukocyte adhesion molecules CD11/CD18. *Blood* 1990; 5:1037-50.

Arrese-Estrada J, Pierard GE. Factor-XIIIa-positive dendrocytes and the dermal microvascular unit. *Dermatologica* 1990; 180:51-5.

Asahina A, Akazaki S, Nakagawa H, Kuwata S, Tokunaga K, Ishibashi Y, Juji T. Specific nucleotide sequence of HLA-C is strongly associated with psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 1991; 97:254-8.

Ashgar SS, Ali-Briggs EF, Reimer G, Cormane RH. Interaction of psoriasis scale non-histone proteins with the antibodies eluted from lymphocytes of psoriasis patients reactive with basal cell nuclei. *Acta Dermato-Venereol (Stockh)* 1984 (Supl); 113:50-4.

Ashworth J, Turner M, Hitch G, Feldmann M, Breathnach SM. Epidermal cytokine mRNA expression in lesional and uninvolved skin in psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 1989; 92:397.

Auböck J, Romani N, Grubauer G, Fritsch P. HLA-DR expression on keratinocytes is a common feature of diseased skin. *Br J Dermatol* 1986; 114:465-72.

Ayernik DG, Ul-Haq A, Rinehart JJ. Differentiation-associated alteration in human monocyte-macrophage accessory cell function. *J Immunol* 1983; 130:2156-60.

Baadsgaard O, Gupta AK, Ellis CN, Voorhees JJ, Cooper KD. Psoriasis epidermal cells demonstrate increased numbers and function of non Langerhans cell antigen

presenting cells. *J Invest Dermatol* 1988; 91:142-6.

Baadsgaard O, Hansen E, Chan L, Tong P, Wantzin GL, Voorhees JJ, Fox DA, Cooper KD. Lesional psoriasis T cell cultures reflect the in situ subset distribution and demonstrate autorreactivity. *J Invest Dermatol* 1988; 90:544-50.

Baadsgaard O, Fisher G, Fox DA, Salvo B, Carey T, Marcelo C, Voorhees JJ, Cooper KD. Conditioned media from lesional psoriatic T-cell clones induced keratinocyte proliferation and expression of the surface activation molecule UM4D4. *J Invest Dermatol* 1989; 92:398A (Abst).

Baadsgaard O, Tong P, Elder JT, et al. UM4D4+ (CDw60) T-cells are compartmentalized into psoriatic skin and release lymphokines that induce a keratinocyte phenotype expressed in psoriatic lesions. *J Invest Dermatol* 1990; 95:275-87.

Baadsgaard O, Fisher G, Voorhees JJ, Cooper KD. The role of the immune system in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990 (Supl); 95:32s-4s.

Babbitt BP, Allen PM, Matsueda G, Haber E, Unanue ER. Binding of immunogenic peptides to Ia histocompatibility molecules. *Nature* 1985; 317:359-61.

Bahn AK, Harrist TJ, Murphy GF, et al. T cell subsets and Langerhans cells in lichen planus: in situ characterization using monoclonal antibodies. *Br J Dermatol* 1981; 105:617-22.

Baker BS, Swain AF, Valdimarsson H, Fry L. T-cell subpopulation in the blood and skin of patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1984; 110:37-44.

Baker BS, Swain AF, Fry L, Valdimarsson H. Epidermal T lymphocytes and HLA-DR expression in psoriasis. *Br J Dermatol* 1984; 110:555-64.

Baker BS, Swain AF, Griffiths CEM, Leonard L, Fry L, Valdimarsson H. The effects of topical treatment with steroids or dithranol on epidermal T lymphocytes and dendritic cells in psoriasis. *Scand J Immunol* 1985; 22:471-7.

Balkwill FR, Burke F. The cytokine network. *Immunol Today* 1990; 10:299-304.

Bani D, Moretti S. Are Langerhans cells usual components of the dermal infiltrate of mycosis fungoides? *Arch Dermatol Res* 1987; 279:561-3.

Bani D, Gianotti B. Differentiation of interdigitating reticulum cells and Langerhans cells in the human skin with T-lymphoid infiltrate. An immunocytochemical and ultrastructural study. *Arch Histol Cytol* 1989; 52:361-7.

Barker JNWN, Ophir J, MacDonald D. Keratinocyte HLA-DR expression: the relationship to dermal lymphocytic infiltration. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12:397-9.

Barker JNWN, Sarma V, Mitra RS, Dixit VM, Nickoloff BJ. Marked synergism between tumor necrosis factor- α and interferon- γ in regulation of keratinocyte-

derived adhesion molecules and chemotactic factors. *J Clin Invest* 1990; 85:605-8.

Barker JNWN, Jones ML, Mitra RS, Crockett Torabe E, Fantone JC, Kunkel SL, Warren JS, Dixit VM, Nickoloff BJ. Modulation of keratinocyte-derived interleukin-8 which is chemotactic for neutrophils and T lymphocytes. *Am J Pathol* 1991; 139:869-76.

Barker JNWN, Karabin GD, Stoof TJ, Sarma VJ, Dixit VM, Nickoloff N. Detection of interferon-gamma mRNA in psoriatic epidermis by polymerase chain reaction. *J Dermatol Sci* 1991; 2:106.

Barker JNWN, Growes RW, Allen MH, MacDonald DM. Preferential adherence of T lymphocytes and neutrophils to psoriatic epidermis. *Br J Dermatol* 1992; 127:205-11.

Basham TY, Nickoloff BJ, Merigan TC, Morhenn VB. Recombinant gamma interferon induces HLA-DR expression on cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1984; 83:88-90.

Bauer FW, Crombach NHCNM, Boezeman JBM, et al. Flow cytometry as a tool for the study of cell kinetics in skin. 2. Cell kinetic data in psoriasis. *Br J Dermatol* 1981; 104:271-6.

Bauer FW, Boezeman JBM. Flow cytometric methods in human skin with respect to cell cycle kinetics. En Wright NA, Camplejohn RS, ed. "Psoriasis: cell proliferation". Edinburgh 1983; Pags 104-16.

Bauer FW. Cell kinetics. En: PD Maier, PCM van de Kerkhof eds: "Textbook of psoriasis". Edinburgh, Churchill Livingstone, 1986, pags 100-12.

Bergdoll MS. The staphylococcal enterotoxins: an update. En: J Jeljaszewicz (ed). "The Staphylococci". Gustav Fisher Verlag, New York, pp 247-54, 1985.

Bergstresser PR, Tigelaar RE, Dees JH, Streilen JW. Thy-1 antigen bearing dendritic cells populate murine epidermis. *J Invest Dermatol* 1983; 81:286-8.

Berendt AR, Simmons DE, Tansey J, et al. Intercellular adhesion molecule-1 is an endothelial cell adhesion receptor for *Plasmodium falciparum*. *Nature* 1989; 341:57-9.

Bernerd F, Magnaldo T, Darmon M. Delayed onset of epidermal differentiation in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1992; 98:902-10.

Bernard BA, Robinson SM, Vandaele S, Mansbridge JN, et al. Abnormal maturation pathway of keratinocytes in psoriatic skin. *Br J Dermatol* 1985; 112:647-53.

Beurskens T, Chang A, van Erp PEJ, van de Kerkhof PCM. Epidermal proliferation and accumulation of polymorphonuclear leukocytes in the psoriatic lesion. *Dermatologica* 1989; 178:67-72.

Beutner EH, Binder WL, Jablonska S, Kumar V. Immunofluorescence findings on stratum corneum antibodies, antigens and their reaction in vitro and in vivo as related to repair and psoriasis. En: Beutner EH, ed. Autoimmunity in psoriasis. CRC Press, Florida, 1982; pags 51-79.

Bevilacqua MP, Stengelin S, Gimbrone MA, Seed B. Endothelial leukocyte adhesion molecule-1: an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. *Science* 1989; 243:1160-5.

Bigler CF, Norris DA, Weston WL. Interleukin-1 receptor antagonist production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1992; 98:38-43.

Biondi A, Rossing TH, Bennett J, Todd RF. Surface membrane heterogeneity among human mononuclear phagocytes. *J Immunol* 1984; 132:1237-43.

Bjerke JR, Krogh HK, Matre R. Characterisation of mononuclear cell infiltrates in psoriatic lesions. *J Invest Dermatol* 1978; 71:340-3.

Bjerke JR. Subpopulations of mononuclear cells in lesions of psoriasis, lichen planus and discoid lupus erythematosus studied using monoclonal antibodies. *Acta Dermato-Venereol (Stock)* 1982; 62:477-82.

Bjerke JR, Livden JK, Degre M, Matre R. Interferon in suction blister fluid from psoriatic lesions. *Br J Dermatol* 1983; 108:295-9.

Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:593-619

Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stachelin H. Biological effects of Cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 1976; 6:468-72.

Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Bakker PM, Cormane RH. Immunocompetent cells in psoriasis; in situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol Res* 1983; 275:181-8.

Bos JD, Krieg SR. Psoriasis infiltrating cell immunophenotype: changes induced by PUVA or corticosteroid treatment in T-cell subsets, Langerhans cells and interdigitating cells. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985; 65:390-7.

Bos JD, van Garderen ID, Krieg SR, Poulter LW. Different in situ distribution patterns of dendritic cells having Langerhans (T6+) and interdigitating (RFD1+) cell immunophenotype in psoriasis, atopic dermatitis and other inflammatory dermatoses. *J Invest Dermatol* 1986; 87:358-62.

Bos JD. The pathomechanisms of psoriasis; the skin immune system and cyclosporin. *Br J Dermatol* 1988; 118:141-5.

Bos JD, Wierenga EA, Smitt JHS, van der Heijden FL, Kapsenberg ML. Immune dysregulation in atopic eczema. *Arch Dermatol* 1992; 128:1509-12.

Bos JD, deBoer OJ, Tibosch E, Das PK, Pals ST. Skin homing T lymphocytes: detection of cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA) by HECA-452 in normal human skin. *Arch Dermatol Res* 1993; 285:179-83.

Brandley BK, Swiedler SJ, Robbins PW. Carbohydrate ligands of the LEC cell adhesion molecules. *Cell* 1990; 63:861-3.

Braun-Falco O. Dynamics of growth and regression in psoriatic lesions: alterations in the skin from normal into psoriatic lesion and during regression of psoriatic lesion. En: Farber EM, Cox AJ, ed. *Psoriasis*. Stanford University Press, Stanford, California 1971; pags 215-37.

Braun-Falco O. The initial psoriatic lesion. En: Farber E, Cox A, eds. *Psoriasis*. Proceedings of 2nd symposium. New York, Yorke Medical Books 1977; pags 1-11.

Braun-Falco O, Scherer R. Immunoinflammatory phenomena in psoriasis. En: Beutner EH, ed. *Autoimmunity in psoriasis*. Boca Raton: CRC Press 1982; pags

Braun-Falco O, Kaudevitz P, Rieber P. Characterization of lymphocyte subpopulations in initial and chronic psoriatic lesions by monoclonal antibodies. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1984; (Supl); 113:9-11.

Braverman IM, Yen A. Ultrastructure of the capillary loops in the dermal papillae of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1977; 68:53-7.

Braverman IM, Sibley J. Role of the microcirculation in the treatment and pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1982; 78:12-8.

Breathnach SM, Shimada S, Kovac Z, Katz SI. Immunologic aspects of acute cutaneous GVHD: decreased density and antigen presenting function of Ia+ LC and absent antigen presenting function of Ia+ keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1986; 86:226-34.

Brice SL, Barr RJ, Rattet JP. Childhood lichen planus -a question of therapy. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3:370-6.

Brody I. Mast cell degranulation in the evolution of acute eruptive guttate psoriasis. *J Invest Dermatol* 1984; 82:460-4.

Brody I. Dermal and epidermal involvement in the evolution of acute eruptive psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol* 1984; 82:465-70.

Bruynzeel-Koomen C, van Wichen DF, Toonstra J, Berrens L, Bruynzeel PBR. The presence of IgE molecules on epidermal Langerhan's cells in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1986; 278:199-205.

Cai J-P, Falanga V, Chin Y-H. Transforming Growth Factor-Q regulates the adhesive interactions between mononuclear cells and microvascular endothelium. *J Invest Dermatol* 1991; 97:169-74.

Callahan JE, Herman H, Kappler JW, Marrack P. Stimulation of B10.BR T cells with superantigenic staphylococcal toxins. *J Immunol* 1990; 144:2473-9.

Camp RDR, Fincham NJ, Cunningham FM, Greaves MW, Morris J, Chua A. Psoriatic skin lesions contain biologically active amounts of an interleukin 1-like compound. *J Immunol* 1986; 137:3469-74.

Camp RDR, Bacon KB, Ross JS. Leukocyte chemoattractant cytokines of the epidermis: characterization and relevance. *J Invest Dermatol* 1989; 93:545A (Abstr).

Carlos TM, Harlan JM. Membrane proteins involved in phagocyte adherence to endothelium. *Immunol Rev* 1990; 114:6-28.

Casanova JM. Encuesta clínica a pacientes con psoriasis. XV Congreso Nacional de Dermatología. Málaga, mayo de 1985. Comunicación personal.

Casanova JM. Encuesta sobre la terapéutica recibida por pacientes con psoriasis. XV Congreso Nacional de Dermatología. Málaga, mayo de 1985. Comunicación personal.

Casanova JM. Diagnóstico y tratamiento de la psoriasis. *Piel* 1987; 2:416-24.

Casanova JM, Martí RM. Inmunopatogénesis de la psoriasis. *Piel* 1992; 7:486-95.

Cerio R, Griffiths CEM, Cooper KD, et al. Characterization of factor XIIIa positive dermal dendritic cells in normal and inflamed skin. *Br J Dermatol* 1989; 121:421-5.

Claas FHJ, Rothert M, Havinga I, Schothorst AA, Vermeer BJ, van Rood JJ. Influence of ultraviolet radiation treatment on the survival of heterotopic skin grafts in the mouse. *J Invest Dermatol* 1985; 84:31-2.

Clayberger C, Wright A, Medeiros LJ, et al. Absence of cell surface LFA-1 as a mechanism of escape from immunosurveillance. *Lancet* 1987; ii:533-6.

Cline MJ. Monocytes, macrophages and their diseases in man. *J Invest Dermatol* 1978; 71:56-61.

Cole BC, Atkin CL. The mycoplasma arthritis mitogen, MAM: a model superantigen. *Immunol Today* 1991; 12:271-6.

Cooper KD, Hammerberg G, Baadsgaard O, Elderm JT, Chan LS, Taylor RS, Voorhees JJ, Fisher G. Interleukin-1 in human skin: dysregulation in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990 (Supl); 95:24s-6s.

Cormane RH, Hunyadi J, Hamerlink F. The role of lymphoid cells and polymorphonuclear leukocytes in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol* 1976; 3:247-53.

- Cormane RH. Immunopathology of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1981; 270:201-15.
- Coulton BL. Outcome in patients hospitalised for psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 1989; 8:261-6.
- Curtis B, Gallis B, Overell R. T cell interleukin 1 receptor cDNA expressed in Chinese hamster ovary cells regulates functional responses to IL-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:3045-9.
- Czernilewski JM, Vaigot P, Asselineau D, Prunieras M. In vitro effect of UV radiation on immune function and membrane markers of human Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 1984; 83:62-5.
- Chin YH, Falanga V, Streinlein JW, Sackstein R. Lymphocyte recognition of psoriatic endothelium: evidence for a tissue-specific receptor/ligand interaction. *J Invest Dermatol* 1989 (Supl); 93:82s-7s.
- Chin YH, Falanga V, Taylor JR, Cai JP, Bax J. Adhesion of human helper/memory T cell subsets to psoriatic dermal endothelium. *J Invest Dermatol* 1990; 94:413-8.
- Chin YH, Falanga V, Cai JP. Lymphocyte adhesion to psoriatic dermal endothelium: mechanism and modulation. *J Invest Dermatol* 1990 (Supl); 95:29s-31s.
- Chin YH, Johnson KJ. Lymphocyte adhesion to cultured rat Peyer's patch high endothelial venule cells. II. Selective enhancement of adhesiveness by tumor necrosis factor. *J Immunol* 1990; 148: 1024-30.
- Chin YH, Falanga V, Taylor JR, Cai J-P, Bax J. Adhesion of human helper/memory T-cell subsets to psoriatic dermal endothelium. *J Invest Dermatol* 1990; 94:413-7.
- Choi Y, Lafferty JA, Clements JR, Todd JK, Gelfant EW, Kappler J, Marrack P, Kotzin BL. Selective expansion of T cells expressing V β 2 in toxic shock syndrome. *J Exp Med* 1990; 172:981-4.
- Chowaniec O, Jablonska S, Beutner EH, Proniewska M, Jarzabek-Chorzelska M, Rzeska G. Earliest clinical and histological changes in psoriasis. *Dermatologica* 1982; 163:42-51.
- Christophers E, Braun-Falco O. Psoriatic hyperplasia: some measurements. *Br J Dermatol* 1970; 83:63-8.
- Dai R, Grammer SF, Streinlein JW. Fresh and cultured Langerhans cells display differential capacities to activate hapten specific T cells. *J Immunol* 1993; 150:52-66.
- Dalloul A, Laroche L, Bagot M. Interleukin-7 is a growth factor for Sézary lymphoma cells. *J Clin Invest* 1992; 90:1054-9.
- Davison P, Liu S, Karasek M. Limitations in the use of ^3H -thymidine incorporation

into DNA as an indicator of epidermal keratinocytes proliferation *in vitro*. Cell Tissue Kinet 1979; 12:605-14.

DeLuca M, Tamura RN, Kajiji S, Bondanza S, et al. Polarized integrin mediate human keratinocyte adhesion to basal lamina. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87:6888-92.

Del Prete GF, De Carli M, Mastromauro C, Biagiotti R, Macchia D, Falagiani P, Ricci M, Romagnani S. Purified protein derivative of Mycobacterium tuberculosis and excretory-secretory antigen(s) of Toxocara canis expand *in vitro* human T cells with stable and opposite (type 1 T helper or type 2 T helper) profile of cytokine production. J Clin Invest 1991; 88:346-50.

Del Prete GF, De Carli M, Ricci M, Romagnani S. Helper activity for immunoglobulin synthesis of T helper type 1 (Th1) and Th2 human T cell clones: the help of Th1 clones is limited by their cytolytic capacity. J Exp Med 1991; 809-13.

Demarchez M, Dellanegra A, Czernielowski J. Le système immunitaire de l'épiderme. Ann Dermatol Venereol 1991; 118:151- 61.

de Mare S, van Erp PEJ, van de Kerkhof PCM. Epidermal hyperproliferation assessed by the monoclonal antibody Ks8.12 on frozen sections. J Invest Dermatol 1989; 92:130-1.

de Mare S, de Jong E, van Erp PEJ, van de Kerkhof PCM. Markers for proliferation and keratinization in the margin of the active psoriatic lesion. Br J Dermatol 1990; 122:469-75.

Demidem A, Faure M, Micholas JF, Thivolet J. Keratinocytes induce *in vitro* allo-specific T suppressor cells inhibiting mixed epidermal cell lymphocyte reaction. J Invest Dermatol 1987; 88:484-7.

De Panfilis G, Manara G, Sansoni P, et al. T-cell infiltrate in lichen planus. Demonstration of activated lymphocytes using monoclonal antibodies. J Cutan Pathol 1983; 10:52-8.

De Panfilis G, Soligo D, Manara GC, Ferrari C, Torresani C. Adhesion molecules on the plasma membrane of epidermal cells. I. Human resting Langerhans cells express two members of the adherence-promoting CD11/CD18 family, namely H-Mac-1 (CD11b/CD18) and gp 150/95 (CD11c/CD18). J Invest Dermatol 1989; 93:60-9.

De Panfilis G, Manara GC, Ferrari C, Torresani C. Adhesion molecules on the plasma membrane of epidermal cells. II. The intercellular adhesion molecule-1 is constitutively present on the cell surface of human resting Langerhans cells. J Invest Dermatol 1990; 94:317-21.

Diamanstein T, Eckert R, Volk HD, Kupier Weglinski JW. Reversal by interferon-gamma of inhibition of delayed-type hypersensitivity induction by anti-CD4 or anti-interleukin 2 receptor (CD25) monoclonal antibodies. Evidence for the physiological

role of the CD4+ TH1+ subset in mice. *Eur J Immunol* 1988; 18:2101-3.

Didierjean L, Salomon D, Merot Y, Siegenthaler G, Shaw A, Dayer JM, Saurat JH. Localization and characterisation of IL1 immunoreactive pool (IL1 alpha, IL1 beta forms) in normal human epidermis. *J Invest Dermatol* 1989; 92:809-16.

Dobrina A, Menegazzi R, Carlos TM, et al. Mechanisms of eosinophil adherence to cultured vascular endothelial cells: eosinophils bind to the cytokine-induced endothelial ligand vascular cell adhesion molecule-1 via the very late activation antigen-4 integrin receptor. *J Clin Invest* 1991; 88:20-6.

Dowd PM, Camp RDR, Greaves MW. In vivo effects of human recombinant interleukin-1-P (IL-1-P) in normal human skin. *J Invest Dermatol* 1987; 88:485-9.

Drake CG, Kotzin BL. Superantigens: biology, immunology and potential role in disease. *J Clin Immunol* 1992; 12:149-62.

Duijvestijn A, Hamann A. Mechanisms and regulation of lymphocyte migration. *Immunol Today* 1989; 10:23-8.

Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA. Induction by IL-1 and interferon, tissue distribution, biochemistry and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J Immunol* 1986; 137:245-54.

Dustin ML, Singer KH, Tuck DK, Springer TA. Adhesion of T lymphoblasts to epidermal keratinocytes is regulated by interferon W and is mediated by intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1). *J Exp Med* 1988; 167:1323-40.

Dustin ML, Staunton DE, Springer TA. Supergene families meet in the immune system. *Immunol Today* 1988; 9:213-5.

Dustin ML, Springer TA. T-cell receptor cross-linking transiently stimulates adhesiveness through LFA-1. *Nature* 1989; 341:619-24.

Dustin ML, Springer TA. Role of lymphocyte adhesion receptors in transient interactions and cell locomotion. *Annu Rev Immunol* 1991; 9:27-66.

Duvic M, Johnson T, Rapini R, Freese T, Brewton G, Rios A. Acquired immunodeficiency syndrome-associated psoriasis and Reiter's syndrome. *Arch Dermatol* 1987; 123:1622-32.

Elder JT, Tavakkol A, Klein SB, Zeigler ME, Wicha M, Voorhees JJ. Protooncogene expression in normal and psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1990; 94:19-25.

Elder JT, Fisher GH, Lindquist PB. Overexpression of transforming growth factor alpha in psoriatic epidermis. *Science* 1989; 243:811-4.

Elder JT, Nair RP, Guo S-W, Henseler T, Christophers E, Voorhees JJ. The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol* 1994; 130:216-24.

Elias PM, Fritsch P, Epstein EH. Staphylococcal scalded skin syndrome: clinical features, pathogenesis, and recent microbiological and biochemical developments. *Arch Dermatol* 1977; 113:207-19.

Elices MJ, Osborn L, Takada Y, et al. VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. *Cell* 1990; 60: 577-84.

Enk A, Saloga J, Knop J. Expression of ICAM-1, CD18, and IFN- γ in the early induction phase of contact sensitivity. *Arch Dermatol Res* 1990; 281:549.

Ellis FA. Histopathology of lichen planus based on one hundred biopsy specimens. *J Invest Dermatol* 1967; 48:143-8.

Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, et al. Cyclosporin improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA* 1986; 256: 3110-3116.

Epstein WL. Immunological factors in psoriasis. En: Farber EM, Cox AJ, eds. *Psoriasis. Proceedings of the International Symposium. Stanford University. Vol 33, 1971; Pags 297-301.*

Farber EM, Roth RJ, Ascheim E, Eddy DD, Epinette WW. Role of trauma in isomorphic response in psoriasis. *Arch Dermatol* 1965; 91:246-51.

Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol* 1974; 109:207-11.

Farber EM, Nickoloff BJ, Recht B, Fraki JE. Stress, symmetry and psoriasis. Possible role of neuropeptides. *J Am Acad Dermatol*. 1986; 14:305-11.

Farmer ER, Hood AF. *Pathology of the skin*. East Norwalk, Appleton & Lange, 1990.

Fast DJ, Schlievert PM, Nelson RD. Nonpurulent response to toxic shock syndrome toxin 1-producing *Staphylococcus Aureus*: relationship to toxin-stimulated production of tumor necrosis factor. *J Immunol* 1988; 140:949-53.

Fast DJ, Schlievert PM, Nelson RD. Toxic shock syndrome-associated staphylococcal and streptococcal pyrogenic toxins are potent inducers of tumor necrosis factor production. *Infect Immunol* 1989; 57:291-6.

Fawcett J, Holness CLL, Needham LA. Molecular cloning of ICAM-3, a third ligand for LFA-1, constitutively expressed on resting leucocytes. *Nature* 1992; 360:481-4.

Fergusson AG, Fraser NG, Gran PW. Napkin dermatitis with psoriasiform IDE: a review of 52 cases. *Br J Dermatol* 1990; 78:289-96.

Fernandez-Figueras MT. Aspectos histológicos de la psoriasis. *Piel* 1993; 8:133-137.

Fierlbeck G, Rassner G, Müller C. Psoriasis induced at the injection site of recombinant interferon gamma. *Arch Dermatol* 1990; 126:351-5.

Finkelman FD, Katoma IM, Urban JF, Holmes J, Ohara J, Tung AS, Sample JV, Paul WE. IL4 is required to generate and sustain in vivo IgE responses. *J Immunol* 1988; 141:2335-41.

Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cells. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med* 1989; 170:2081-95.

Fisher GJ, Duell ES, Nickoloff BJ, et al. Levels of cyclosporine in epidermis of treated psoriasis patients differentially inhibit growth of keratinocytes cultured in serum free versus serum containing media. *J Invest Dermatol* 1988; 92:190-5.

Fong TA, Mosmann TR. The role of IFN-gamma in delayed-type hypersensitivity mediated by Th1 clones. *J Immunol* 1989; 143:2887-93.

Fraki JE. Transplantation of psoriatic skin onto nude mice. *J Invest Dermatol* 1983; 80:31-6.

Freudenthal PS, Steinman RM. The distinct surface of human blood dendritic cells, as observed after an improved isolation method. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:7968-73.

Furie M, Katz SI. The effects of cyclosporin on epidermal cells. I. Cyclosporin inhibits accessory cell functions of epidermal Langerhans cells in vitro. *J Immunol* 1988; 140:4139-43.

Furie M, Gaspari AA, Katz SI. The effect of cyclosporin A on epidermal cells. II. Cyclosporin A inhibits proliferation of normal and transformed keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 796-800.

Furley AJ, Morton SB, Manalo D, et al. The axonal glycoprotein TAG-1 is an immunoglobulin superfamily member with neurite outgrowth-promoting activity. *Cell* 1990; 61:157-70.

Furukawa F, Miyachi Y, Wakai Y, Imamura S. Localization of cadherin cell-adhesion molecules in the skin lesions of Darier disease. *Int J Dermatol* 1991; 30:599-600.

Gaspari AA, Katz SI. Induction and functional characterization of class II antigens on murine keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1987; 88:490-4.

Gaspari AA, Katz SI. Induction and functional characterization of class II MHC (Ia) antigens on murine keratinocytes. *J Immunol* 1988; 140:2956-63.

Gazzinelli RT, Oswald IP, James SL, Sher A. IL-10 inhibits parasite killing and nitrogen oxide production by IFN-gamma-activated macrophages. *J Immunol*

1992; 148:1792-6.

Gearing AJH, Fincham NJ, Bird CR. Cytokines in skin lesions of psoriasis. *Cytokine* 1990; 2:68-75.

Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated cell proliferation. *Int J Cancer* 1983; 31:13-20.

Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol* 1984; 133: 1710-8.

Gerdes J. Growth fraction in breast cancer determined *in situ* with monoclonal antibody Ki-67. *J Clin Pathol* 1986; 39:977-80.

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* 1991; 97:73-9.

Gimbrone MA, Obin MS, Brock AF, et al. Endothelial interleukin-8: a novel inhibitor of leukocyte-endothelial interactions. *Science* 1989; 246:1601-3.

Glinski W, Obalek S, Langner A, Jablonska S, Haftek M. Defective function of T lymphocytes in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1978; 70:105-10.

Goiman-Yahr M, Essenfled-Yahr E, Rojas-Martinez G, et al. Erosive lichen planus and fibroxanthosarcoma (malignant fibrohistiocitoma): coincidence or association. *Cutis* 1980; 26:506-8.

Gomi T, Shiohara T, Munakata T, Imanish K, Nagashima M. Interleukin-1P, tumor necrosis factor-P, and interferon-W in psoriasis. *Arch Dermatol* 1991; 127:827-30.

Gottlieb AB, Lifshitz B, Fu SM, Staiano-Coico L, Wang CY, Carter DM. Expression of HLA-DR molecules by keratinocytes and presence of Langerhans cells in the dermal infiltrate of active psoriatic plaques. *J Exp Med* 1986; 164:1013-28.

Gottlieb AB, Chang CK, Posnett DN, Fanelli B, Tam JP. Detection of transforming growth factor alpha in normal, malignant, and hyperproliferative human keratinocytes. *J Exp Med* 1988; 167: 670-5.

Gottlieb AB, Luster AD, Posnett DN, Carter DM. Detection of a gamma-interferon-induced protein (IP-10) in psoriatic plaques. *J Exp Med* 1988; 168:941-8.

Gottlieb AB. Immunologic mechanisms in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18:1376-80.

Gottlieb AB. Immunologic mechanisms in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990; 95 (suppl): 18s-9s.

Granstein RD, Lowy A, Greene MI. Epidermal antigen-presenting cells in activation of suppression: Identification of a new functional type of ultraviolet radiation-resistant epidermal cell. *J Immunol* 1984; 132:563-5.

Granstein RD, Margolis R, Mizel SB, Sauder DN. In vivo inflammatory activity of epidermal cell derived thymocyte activating factor and recombinant interleukin 1 in the mouse. *J Clin Invest* 1986; 77:1020-7.

Granstein RD, Rook A, Flotte TJ. A controlled trial of intralesional recombinant interferon-R in the treatment of keloidal scarring. *Arch Dermatol* 1990; 126:1295-302.

Gregory CD, Murray RJ, Edwards CF, et al. Downregulation of cell adhesion molecules LFA-3 and ICAM-1 in Epstein-Barr virus-positive Burkitt's lymphoma underlies tumor cell escape from virus-specific T cell surveillance. *J Exp Med* 1988; 167:1811-24.

Greve JM, Davis G, Meyer AM, et al. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell* 1989; 56:839-47.

Griffiths CEM, Voorhees JJ, Nickoloff BJ. Characterization of intercellular adhesion molecule-1 and HLA-DR expression in normal and inflamed skin: modulation by recombinant gamma interferon and tumor necrosis factor. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20:617-29.

Griffiths CEM, Nickoloff BJ. Keratinocyte intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression precedes dermal T lymphocyte infiltration in allergic contact dermatitis (rhus dermatitis). *Am J Pathol* 1989; 135:1045-53.

Griffiths CEM, Barker JNWN, Kunkel S, Nickoloff BJ. Modulation of leukocyte adhesion molecules, a T cell chemotoxin and a regulatory cytokine in allergic contact dermatitis (rhus dermatitis). *Br J Dermatol* 1991; 124:519-26.

Griffiths CEM. Cutaneous leukocyte trafficking and psoriasis. *Arch Dermatol* 1994; 130:494-9.

Groh V, Tani M, Harrer A, Wolff K, Stingl G. Leu-3/T4 expression on epidermal Langerhans cells in normal and diseased skin. *J Invest Dermatol* 1986; 86:115-20.

Groh V, Gardner H, Radaszkiewicz T, Rappersberger K, Konrad K, Wolff K, Stingl G. The phenotypic spectrum of Histiocytosis X cells. *J Invest Dermatol* 1988; 90:441-7.

Grossman D, Cook RG, Sparrow JT, Mollick CK, Rich RR. Dissociation of the stimulatory activities of staphylococcal enterotoxins for T cells and monocytes. *J Exp Med* 1990; 172:1831-41.

Grossman RM, Krueger J, Yourish D, et al. Interleukin-6 (IL-6) is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratino-

cytes. Proc Natl Sci USA 1989; 86:6367-71.

Groves RW, Allen MH, Barker JNWN, Haskard DO, Macdonald DM. Endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) expression in cutaneous inflammation. Br J Dermatol 1991; 124:117-23.

Groves RW, Ross EL, Barker JNWN, MacDonald DM. Vascular cell adhesion molecule-1: expression in normal and diseased skin and regulation in vivo by interferon gamma. J Am Acad Dermatol 1993; 29:67-72.

Guilhou JJ, Meynadier J, Clot J. New concepts in the pathogenesis of psoriasis. Br J Dermatol 1978; 98:585-8.

Gupta AK, Baadsgaard O, Ellis CN, Voorhees JJ, Cooper KD. Cyclosporine A therapy selectively reduces epidermal and dermal immune cells in psoriasis. Arch Dermatol Res 1989; 281:219-26.

Haanen JBAG, De Waal Malefijt R, Res PCM, Kraakman EM, Ottenhoff THM, De Vries RRP, Spits S. Selection of a human T helper type 1-like T cell subset by microbacteria. J Exp Med 1991; 174:583-92.

Haftek M, Placek W, Thivolet J. Modifications of immunocompetent cells precede altered expression of epidermal differentiation antigens in psoriatic epidermis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1989 (Supl); 146:20-5.

Hancock GE, Kaplan G, Colin ZA. Keratinocyte growth regulation by the products of immune cells. J Exp Med 1988; 168:1395-402.

Hauser C, Katz SI. Activation and expansion of hapten and protein antigen-specific T helper cells from nonsensitized mice. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85:5625-8.

Haurper JJ, Keat AC, Staughton RC. Cyclosporin for psoriasis. Lancet 1984; ii:981-2

Headington JT. The dermal dendrocyte. Adv Dermatol 1986; 1:256-63.

Hell E, Hidgson C. The uptake of ³H-thymidine by epidermal cells in normal and psoriatic subjects. Br J Dermatol 1966; 78:262-8.

Hellgren L. Association between rheumatoid arthritis and psoriasis in total populations. Acta Rheumatol Scand 1969; 15:316-22.

Heng MCY, Kloss SG, Kuehn CS, Chase DG. The sequence of events in psoriatic plaque formation after tape-stripping. Br J Dermatol 1985; 112:517-32.

Heng MCY, Allen SG, Haberhelde G, Song MK. Electron microscopic and immunocytochemical studies of the sequence of events in psoriatic plaque formation following tape-stripping. Br J Dermatol 1991; 125:556-61.

Henney CS. Interleukin 7: effects on early events in lymphopoiesis. Immunol Today

1989; 10:170-4.

Hercend T, Ritz J, Schlossman SF, Reinherz EL. Comparative expression of T9, T10, and Ia antigen on activated human T cell subsets. *Hum Immunol* 1981; 3:247-59.

Herman A, Croteau G, Sekaly R-P, Kappler J, Marrack P. HLA-DR alleles differ in their ability to present staphylococcal enterotoxins to T cells. *J Exp Med* 1990; 172:709-17.

Heuffer C, Topar G, Koch F, et al. Cytokine gene expression in murine epidermal cell suspensions: Interleukin 1 β and macrophage inflammatory protein 1 α are selectively expressed in Langerhans cells but are differentially regulated in culture. *J Exp Med* 1992; 176:1221-7.

Hogg M. The leucocyte integrins. *Immunol Today* 1989; 10:111-4.

Holland DB, Wood EJ, Bladon PT, Cunliffe WJ, et al. Correlation of variability of keratin polypeptides in psoriatic epidermis with plaque regression. *J Invest Dermatol* 1986; 87:145-51.

Howard M, O'Garra A. Biological properties of interleukin 10. *Immunol Today* 1992; 13:198-203.

Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* 1981; 29:577-80.

Hull SM, Goodfield M, Wood EJ, Cunliffe WJ. Active and inactive edges of psoriatic plaques: identification by tracing and investigation by laser-doppler flow-metry and immunochemical techniques. *J Invest Dermatol* 1989; 92:782-5.

Hynes RO. Integrins: a family of cell surface receptors. *Cell* 1987; 48:549-54.

Ikejima T, Okusawa S, van der Meer WM, Dinarello CA. Induction by toxic-shock-syndrome toxin-1 of a circulating tumor necrosis factor-like substance in rabbits and of immunoreactive tumor necrosis factor and interleukin-1 from human mononuclear cells. *J Infect Dis* 1988; 158:1017-25.

Isberg RR, Leong JM. Multiple beta 1 chain integrins are receptors for invasin, a protein that promotes bacterial penetration into mammalian cells. *Cell* 1990; 60:861-71.

Ishii T. Immunohistochemical demonstration of T cell subsets and accessory cells in oral lichen planus. *J Oral Pathol* 1987; 16:356-61.

Jablonska S, Chowaniec O, Maciejowska E. Histology of psoriasis: the role of polymorphonuclear neutrophils. En: Beutner EH, ed. *Autoimmunity in psoriasis*. Boca Raton: CRC Press 1982; pags 21- 36.

Janeway CA Jr. Selective elements for the V β region of the T cell receptor: MIs and the bacterial toxic mitogens. *Adv Immunol* 1991; 50:51-3.

Janossy G. Separate ontogeny of two macrophage-like accessory cell populations in the human fetus. *J Immunol* 1986; 136:4354-9.

Johnson E, Hetland G. Mononuclear phagocytes have the potential to synthesize the complete functional complement system. *Scand J Immunol* 1988; 27:489-93.

Johnston RB. Current concepts: immunology/monocytes and macrophages. *N Engl J Med* 1988; 318:747-52.

Johnston GI, Cook RG, McEver RP. Cloning of GMP-140, a granule membrane protein of platelets and endothelium: sequence similarity to proteins involved in cell adhesion and inflammation. *Cell* 1989; 56:1033-44.

June CH, Ledbetter JA, Linsley PS, et al. Role of the CD28 receptor in T-cell activation. *Immunol Today* 1990; 11:211-4.

Jupin C, Anderson S, Damais C, Alouf JE, Parant M. Toxic shock syndrome toxin 1 is an inducer of human necrosis factors and γ interferon. *J Exp Med* 1988; 167:752-61.

Jutila MA, Rott L, Berg EL, Butcher EC. Function and regulation of the neutrophil MEL-14 antigen in vivo: comparison with LFA-1 and MAC-1. *J Immunol* 1989; 143:3318-24.

Kajiji S, Tamura RN, Quaranta V. A novel integrin (A α B4) from human epithelial cells suggests a fourth family of integrin adhesion receptors. *EMBO J* 1989; 8:673-80.

Kaminski M, Szmurlo A, Pawinska M, Jablonska S. Decreased natural killer cell activity in generalized pustular psoriasis (von Zumbush type). *Br J Dermatol* 1984; 110: 565-568.

Kaplan G, Witmer MD, Nath I, Steinman RM, Laal S, Prasad HK, Sarno EN, Elvers U, Cohn ZA. Influence of delayed immune reactions on human epidermal keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:3469-73.

Kaplan G, Nusrat A, Sarno EN, Job CK, McElrath J, Porto JA, Nathan CF, Cohn ZA. Cellular responses to the intradermal injection of recombinant human gamma interferon in lepromatous leprosy patients. *Am J Pathol* 1987; 128:345-53.

Kapsenberg ML, Wierenga EA, Stiekema FE, Tiggeleman AM, Bos JD. Th1 lymphokine production profiles of nickel-specific CD4⁺T-lymphocyte clones from nickel contact allergic and non-allergic individuals. *J Invest Dermatol* 1992; 98:59-63.

Kato N, Halprin KM, Taylor JR. Cyclosporin A does not inhibit epidermal cell growth at therapeutic levels. *J Invest Dermatol* 1987; 88:52-5.

Katz AM, Rosenthal D, Sauder DN. Cell adhesion molecules. Structure, function and implication in a variety of cutaneous and other pathologic conditions. *Int J Dermatol* 1991; 30:153-60.

Kellner I, Konter U, Sterry W. Upregulation of adhesion molecules in inflammatory skin diseases. *Arch Dermatol Res* 1990; 281:550.

Kellner I, Konter U, Sterry W. Overexpression of extracellular matrix receptors (VLA-3, 5 and 6) on psoriatic keratinocytes. *Br J Dermatol* 1991; 125:211-6.

Kemler R, Ozawa M, Ringwald M. Calcium-dependent cell adhesion molecules. *Curr Op Cell Biol* 1989; 1:639-56.

Kerdel-Vegas F. The challenge of tropical dermatology. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc* 1974; 59:1-8.

Khandke L, Krane JF, Ashinoff R, Staiano Coico L, Granelli Piperno A, Luster AD, Carter DM, Krueger JG, Gottlieb AB. Cyclosporin in psoriasis treatment. Inhibition of keratinocyte cell-cycle progression in G1 independent of effects on transforming growth factor alfa/epidermal growth factor receptor pathways. *Arch Dermatol* 1991; 127:1172-9.

Kharazmi A, Svenson M, Nielsen H, Birgens HS. Effects of cyclosporin A on human neutrophil and monocyte function. *Scan J Immunol* 1985; 21:585-9.

Kinney JA. Psoriasis in the american black. In *Psoriasis: Preceedings of the International Symposium Stanford University*. EM Farber ed, AJ Cox ed. Stanford University Press, Stanford, 1971, pag 49.

Kishimoto TK, Jutila MA, Berg EL, Butcher EC. Neutrophil Mac-1 and MEL-14 adhesion proteins inversely regulated by chemotactic factors. *Science* 1989; 245:1238-41.

Knaggs HE, Holland DB, Morris C, Wood EJ, Cunliffe WJ. Quantification of cellular proliferation in acne using the monoclonal antibody Ki-67. *J Invest Dermatol* 1994; 102:89-92.

Knop J, Enk A, Heremans H. Release of gamma interferon by epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 1988; 90:246.

Köck A, Schwarz T, Kirnbauer R, Urbanski A, Prry P, Ansel JC, Luger TA. Human keratinocytes are a source for tumor necrosis factor alpha: evidence of synthesis and release upon stimulation with endotoxin or ultraviolet light. *J Exp Med* 1990; 172:1609-14.

Konnikov N, Ree HJ, Dinarello CA, Pincus SH. Interleukin-1 (IL-1) is present in psoriatic plaques. *J Invest Dermatol* 1987; 88: 499-502.

Korszun A-K, Wilton JM, Johnson NW. The in vivo effects of lymphokines on mitotic

activity and keratinization in guinea pig epidermis. *J Invest Dermatol* 1981; 76:433-6.

Kreipe H, Radzun HJ, Parwaresch MR, Haislip A, Hansmann ML. Ki-M7 monoclonal antibody specific for myelomonocytic cell lineage and macrophages in human. *J Histochem Cytochem* 1987; 35:1117-26.

Krogh HK. Antibodies to stratum corneum in man. En: Beutner EH, Chorzelski TP, Bean SF, Jordan RE, eds. *Immunopathology of the skin*. Stroudsburg, PA. Dowden, Hutchinson y Ross, 1973. Pags 402-14.

Krueger GG, Jederberg WW, Ogden BE, Reese DL. Inflammatory and immune cell function in psoriasis -a subtle disorder. I. In vivo and in vitro survey. *J Invest Dermatol* 1978; 71:189-94.

Krueger GG, Jederberg W. Alteration of HeLa cell growth equilibrium by supernatants of peripheral blood mononuclear cells from normal and psoriatic subjects. *J Invest Dermatol* 1980; 74:148-52.

Krueger CG. Involved and uninvolved skin from psoriatic subjects: Are they equally diseased?. Assesment by skin transplanted to congenitally athymic (nude) mice. *J Clin Invest* 1981; 68:1548-57.

Krueger GG, Bergstresser P, Lowe N, Voorhees JJ, Weinstein G. Psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11:937-47.

Krueger GG, Krane JF, Carter DM, Gottlieb AB. Role of growth factors, cytokines, and their receptors in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990 (Suppl); 94:135s-40s.

Kupper TS, Lee F, Birchall N, Clark S, Dower S. Interleukin-1 binds to specific receptors on human keratinocytes and induces granulocyte macrophage colony-stimulating factor mRNA and protein. A potential autocrine role for interleukin-1 in epidermis. *J Clin Invest* 1988; 82:1787-92.

Kupper TS. Interleukin 1 and other immunologically active cytokines produced by human keratinocytes: functional and molecular characterization. *Adv Dermatol* 1988; 3:293-307.

Kupper TS. Production of cytokines by epithelial tissues; a new model for cutaneous inflammation. *Am J Dermatopathol* 1989; 11:69-73.

Kupper TS, Lee F, Coleman D, Chodakewitz J, Flood P, Horowitz M. KTGF is identical to GM-CSF. *J Invest Dermatol* 1989; 91:185-8.

Larsen CG, Anderson AO, Oppenheim JJ, Matsushima K. Production of interleukin-8 by human dermal fibroblasts and keratinocytes in response to interleukin-1 or tumour necrosis factor. *Immunology* 1989; 68:31-6.

Kupper TS. Immune and inflammatory processes in cutaneous tissues. *J Clin Invest* 1990; 86:1789-94.

Lacy MF, Reade PC, Hay KD. Lichen planus: a theory of pathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 56:521-6.

Larsen E, Celi A, Gilbert GE, et al. PADGEM protein: a receptor that mediates the interaction of activated platelets with neutrophils and monocytes. *Cell* 1989; 59:305-12.

Larsen CG, Anderson AO, Appella E, Matsushima K. The neutrophil-activating protein (NAP-1) is also chemotactic for T-lymphocytes. *Science* 1989; 243:1464-6.

Larsen CG, Anderson AO, Oppenheim JJ, Matsushima K. Production of interleukin-8 by human dermal fibroblasts and keratinocytes in response to interleukin-1 or tumor necrosis factor. *Immunol* 1989; 68:31-6.

Lasser A. The mononuclear phagocytic system: A review. *Human Pathol* 1985; 104:108-13.

Leczinsky CG. The incidence of arthropathy in a ten-year series of psoriasis cases. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1948; 28:483-8.

Lee SW, Morhenn VB, Ilnicka M, Eugui EM, Allison AC. Autocrine stimulation of interleukin-1 alfa and transforming growth factor alfa production in human keratinocytes and its antagonism by glucocorticoids. *J Invest Dermatol* 1991; 97:106-10.

Leonard EJ, Yoshimura T, Tanaka S, Raffeld M. Neutrophil recruitment by intradermally injected neutrophil attractant/activation protein-1. *J Invest Dermatol* 1991; 96:690-4.

LeRoy F, Brown KA, Greaves MW, et al. Blood mononuclear cells from patients with psoriasis exhibit an enhanced adherence to cultured vascular endothelium. *J Invest Dermatol* 1991; 97:511-6.

Leung DYM, Walsh P, Giorno R, et al. A potential role for superantigens in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1993; 100:225-31.

Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin*. 7th ed. Philadelphia, Lippincott Co, 1990.

Lewis RE, Buchsbaum M, Whitaker D, Murphy GF. Intercellular adhesion molecule expression in the evolving human cutaneous delayed hypersensitivity reaction. *J Invest Dermatol* 1989; 93:672-7.

Lisby S, Ralfkiaer E, Rothlein R, et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression correlated to inflammation. *Br J Dermatol* 1989; 120:479-84.

Lomholt G. Psoriasis: Prevalence, spontaneous course and genetics. A census

study on the prevalence of skin diseases on the Faroe Islands. Copenhagen, GEC Gad, 1963.

Lomholt G. Psoriasis in Uganda. A comparative study with other parts of Africa. In Psoriasis: Preceedings of the International Symposium Stanford University. EM Farber ed, AJ Cox ed. Stanford University Press, Stanford, 1971, pag 41.

Luger TA, Stadler BM, Luger BM, Mathieson BJ, Mage M, Schmidt JA, Oppenheim JJ. Murine epidermal cell derived thymocyte activating factor resembles to murine interleukin 1. J Immunol 1982; 128:2147-51.

Luger TA, Wirth U, Kock A. Epidermal cells synthesize a cytokine with IL3 like properties. J Immunol 1985; 134:914-9.

Mackay CR, Marston WL, Dudler L. Naive and memory T cells show distinct pathways of lymphocyte recirculation. J Exp Med 1990; 171:810-7.

Magee AI, Buxton RS. Transmembrane molecular assemblies regulated by the greater cadherin family. Curr Op Cell Biol 1991; 3:854-61.

Majewski S, Tigalonowa M, Jablonska S, Polakowski I, Janczura E. Serum samples from patients with active psoriasis enhance lymphocyte-induced angiogenesis and modulate endothelial cell proliferation. Arch Dermatol 1987; 123:221-4.

Mantovani A, Dejana E. Cytokines as communication signals between leukocytes and endothelial cells. Immunol Today 1989; 10:370-375.

Marks JM. Cyclosporin A treatment for severe psoriasis. Br J Dermatol 1986; 115:745-9.

Marks JG, Zaino RJ, Bressler MF, Williams JV. Changes in lymphocyte and Langerhans cell population in allergic and irritant contact dermatitis. Int J Immunol 1987; 26:354-7.

Marks R. Epidermal activity in the involved and uninvolved skin of patients with psoriasis. Br J Dermatol 1978; 98:399-403.

Marlin SD, Springer TA. Purified intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function-associated antigen 1(LFA-1). Cell 1987; 51:813-9.

Marples RR, Heaton CL, Kligman AM. *Staphylococcus Aureus* in psoriasis. Arch Dermatol 1973; 107:568-70.

Marrack P, Kappler J. The staphylococcal enterotoxins and their relatives. Science 1990; 248:705-11.

Marx J. Forging a path to the nucleus. Science 1993; 260:1588-90.

Mason DY, Woolston RE. Double immunoenzymatic labelling. En: GR Bullock.

Techniques in immunocytochemistry. Vol I. Academic Press. London 1982, pages 135-53

McCormick F. How receptors turn Ras on. *Nature* 1993; 363:15-6.

McKinney EC, Streilein JW. On the extraordinary capacity of allogeneic epidermal Langerhans cells to prime cytotoxic T cells. *J Immunol* 1989; 143:1560-4.

Mehregan A, Hashimoto K. *Pinku's Guide to Dermatohistopathology*. 5th ed. East Norwalk, Appleton & Lange, 1991.

Meinardi MMHM, Westerhoff W, Bos JD. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) responding to cyclosporin A. *Br J Dermatol* 1987; 116:269-73.

Melski JW, Stern RS. The separation of susceptibility to psoriasis from age of onset. *J Invest Dermatol* 1981; 77:474-8.

Messadi DV, Pober JS, Murphy GF. Effects of recombinant V - interferon on HLA-DR and DQ expression by skin cells in short-term organ culture. *Lab Invest* 1988; 58:61-7.

Mizel SB. The interleukines. *Faseb J* 1989; 3:2379-88.

Miyauchi S, Hashimoto K, Miki Y. The innermost cell layer of the outer root sheath is positive with Ki-67. *J Invest Dermatol* 1990; 95:393-6.

Moeller J, Hultner L, Schmitt E. Purification of MEA, a mast cell growth-enhancing activity, to apparent homogeneity and its partial amino acid sequencing. *J Immunol* 1990; 144:4231-5.

Moore KW, Vieira P, Fiorentino DF. Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the Epstein Barr-virus gene BCRF1. *Science* 1990; 248:1230-3.

Moretti S, Massobrio R, Brogelli L, Novelli M, Gianotti B, Bernengo MG. Ki67 antigen expression correlates with tumor progression and HLA-DR antigen expression in melanocytic lesions. *J Invest Dermatol* 1990; 95:320-4.

Morhenn VB, Abel EA, Mahrle G. Expression of HLA-DR antigen in skin from patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 1982; 78:165-9.

Morhenn VB, Orenberg EIK, Kaplan J, Pfendt E, Terrell C, Engleman EG. Inhibition of a Langerhans cell-mediated immune response by treatment modalities useful in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1983; 81:23-7.

Morhenn VB. Etiology of lichen planus. *Am J Dermatopathol* 1986; 8:154-6.

Morhenn VB, Nickoloff BJ. Interleukin-2 stimulates resting T lymphocyte response to allogeneic gamma interferon treated keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1987; 89:464-8.

Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine T cell clones. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136:2348-55.

Mrowietz U, Sticherling M, Mielke V, Schroder JM, Christophers E. Neutrophil-activating peptide 1/interleukin-8 mRNA expression and protein secretion by human monocytes: effects of cyclosporin A. *Cytokine* 1991; 3:322-6.

Murphy GF, Shepard RS, Harrist TJ, Bronstein BR, Bhan AK. Ultrastructural documentation of HLA-DR antigen reactivity in normal human acrosyringial epithelium. *J Invest Dermatol* 1983; 81:181-3.

Nathan CF, Kaplan G, Lewis WR. Local and systemic effects of intradermal recombinant interferon-gamma in patients with lepromatous leprosy. *N Eng J Med* 1986; 315:6-15.

Nathan C. Secretory products of macrophages. *J Clin Invest* 1987; 79:316-26.

Nemes Z, Thomazy V. Factor XIIIa and the classic histiocytic markers in malignant fibrous histiocytoma: A comparative immunohistochemical study. *Human Pathol* 1988; 19:822-6.

Nestle FO, Nickoloff BJ. Role of dendritic cells in benign and malignant lymphocytic infiltrates of the skin. En "Cutaneous Lymphomas" de la serie "Dermatologic Clinics". Vol 12, n° 2, abril 1994. WB Saunders Co, Philadelphia, 1994. Pags 271-82.

Nickoloff BJ, Basham TY, Torseth J, Merigan TC, Morhenn VB. Human keratinocyte-lymphocyte reactions in-vitro. *J Invest Dermatol* 1986; 87:11-8.

Nickoloff BJ, Lewinsohn DM, Butcher EC. Enhanced binding of peripheral blood mononuclear leukocytes to gamma interferon treated cultured keratinocytes. *Am J Dermatopathol* 1987; 9:413-8.

Nickoloff BJ, Mitra RS. Phorbol treatment enhances binding of mononuclear leukocytes to autologous and allogenic gamma interferon treated keratinocytes wich is blocked by anti-LFA-1 monoclonal antibody. *J Invest Dermatol* 1988; 90:684-9.

Nickoloff BJ, Griffiths CEM, Baadsgaard O, et al. Markedly diminished epidermal keratinocyte expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in Sezary syndrome. *JAMA* 1989; 261: 2217-21.

Nickoloff BJ. Role of interferon- γ in cutaneous trafficking of lymphocytes with emphasis on molecular and cellular adhesion events. *Arch Dermatol* 1988; 124:1835-42.

Nickoloff BJ, Griffiths CEM. The spindle-shaped cells in cutaneous Kaposi's sarcomas. Histologic stimulators include factor XIIIa dermal dendrocytes. *Am J Pathol* 1989; 135:793-9.

Nickoloff BJ, Griffiths CEM. Factor XIIIa expressing dermal dendrocytes are increased in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1989; 243:1736-9.

Nickoloff BJ, Griffiths CEM, Barker JNWN. The role of adhesion molecules, chemotactic factors, and cytokines in inflammatory and neoplastic skin diseases -1990 update. *J Invest Dermatol* 1990; 94:151-7.

Nickoloff BJ, Griffiths CEM. Lymphocyte trafficking in psoriasis: a new perspective emphasizing the dermal dendrocyte with active dermal recruitment mediated via endothelial cells followed by intra-epidermal T cell activation. *J Invest Dermatol* 1990; (Supl); 95:35s-7s.

Nickoloff BJ, Griffiths CEM, Barker JNWN, Kunkel S. Primary role for activated keratinocytes in rhus dermatitis. *Clin Res* 1990; 38:525 (Abstr).

Nickoloff BJ, Griffiths CEM. Intraepidermal but not dermal T cells are positive for a cell-cycle associated antigen (Ki-67) in mycosis fungoides. *Am J Pathol* 1990; 136:261-6.

Nickoloff BJ. The human progenitor cell antigen (CD34) is localized on endothelial cells, dermal dendritic cells and perifollicular cells in formalin-fixed normal skin, and on proliferating endothelial cells and stromal spindle-shaped cells in Kaposi's sarcoma. *Arch Dermatol* 1991; 127:523-7.

Nickoloff BJ. The cytokine network in psoriasis. *Arch Dermatol* 1991; 127:871-84.

Nickoloff BJ. The human progenitor cell antigen (CD34) is localized on endothelial cells, dermal dendritic cells and perifollicular cells in formalin-fixed normal skin, and stromal spindle-shaped cells in Kaposi sarcoma. *Arch Dermatol* 1991; 127:523-9.

Nickoloff BJ, Karabin GD, Barker JNWN, Griffiths CEM, 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* 1991; 138:129-40.

Nickoloff BJ, Fivenson DP, Griffiths C, Modin R. Preferential but not unique cutaneous endothelial cell expression of ELAM-1. *Clin Res* 1991; 39:153A.

Nickoloff BJ, Mitra RS, Green J, Zheng X-G, Shimizu Y, Thompson C, Turka LA. Accessory cell function of keratinocytes for superantigens: dependence on lymphocyte function-associated antigen-1/intercellular adhesion molecule-1 interaction. *J Immunol* 1993; 150:2148-59.

Nicolas JF, Kaiserlian D, Dardenne M, Faure M, Thivolet J. ELDIF inhibits in vitro lymphoproliferative responses and IL2 production. *J Invest Dermatol* 1987; 88:161-6.

Nikaien A, Phillips C, Gilbert SC, et al. Characterization of skin-infiltrating lymphocytes in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 1991; 96:3-9.

Nixon-Fulton JL, Bergstresser PR, Tigelaar RE. Thy-1+ epidermal cells proliferate in response to concavalin A and interleukin 2. *J Immunol* 1986; 136:2776-86.

Noesel C, Meidema F, Brouwer M, Rie M, Aarden LA, Lier RAW. Regulatory properties of LFA-1 P and Q chains in human T-lymphocyte activation. *Nature* 1988; 333:850-2.

Norris DA. Cytokine modulation of adhesion molecules in the regulation of immunologic cytotoxicity of epidermal targets. *J Invest Dermatol* 1990; 95:111-20.

Norris P, Poston RN, Thomas DJ, Thornhill M, Hawk J, Haskard DO. Expression of ELAM-1 and VCAM-1 in experimentally induced cutaneous inflammation: a comparison of ultraviolet B erythema and delayed hypersensitivity. *J Invest Dermatol* 1991; 96:763-70.

Nose A, Tsuji K, Takiechi M. Localization of specificity determining sites in cadherin cell adhesion molecules. *Cell* 1990; 61:147-55.

Ohta Y, Katayama I, Funato T, Yokozeki H, Nishiyama S, Hirano T, Kishimoto T, Nishioka K. In situ expression of messenger RNA of interleukin-1 and interleukin-6 in psoriasis: interleukin-6 involved in formation of psoriatic lesions. *Arch Dermatol Res* 1991; 283:351-6.

Oppenheim JJ, Zachariae COC, Mukaida N, Matsushima K. Properties of the novel proinflammatory supergene "intercrine" cytokine family. *Annu Rev Immunol* 1991; 9:617-648.

Ornvold K, Ralfkiaer E, Karstensen H. Immunohistochemical study of the abnormal cells in Langerhans cells histiocytosis (Histiocytosis X). *Virchows Arch Pathol* 1990; 415:403-10.

Osborn L, Hession C, Tizard R, et al. Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule 1, a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes. *Cell* 1989; 59:1203-11.

Pardi R, Bender JR, Dettori G, Gianuzzi E, Engleman EG. Induction by IL 1 and interferon gamma: tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). *J Immunol* 1989; 143:3157-66.

Parsonnet J, Gillis ZA. Production of necrosis factor alpha by human monocytes in response to toxic-shock syndrome toxin-1. *J Infect Dis* 1988; 158:1026-33.

Paul WE. Interleukin-4: one lymphokine, many functions. *FASEB* 1987; 9:366-71.

Pene J, Rousset F, Briere F, et al. IgE production by normal human lymphocytes is induced by interleukin 4 and suppressed by interferons W and P and prostaglandin E2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:6880-4.

Petzelbauer P, Stingl G, Wolff K, et al. Cyclosporin A suppresses ICAM-1 expression by papillary endothelium in healing psoriatic plaques. *Arch Dermatol Res* 1990; 281:551.

Petzelbauer P, Stingl G, Wolff K, Volc-Platzer B. Cyclosporin A suppresses ICAM-1 expression by papillary endothelium in healing psoriatic plaques. *J Invest Dermatol* 1991; 96:362-9.

Picker LJ, Michie SA, Rott L, Butcher EC. A unique phenotype of skin associated lymphocytes in man: preferential expression of the HECA-452 epitope by benign and malignant T cells at cutaneous sites. *Am J Pathol* 1990; 136:1053-68.

Picker LJ, Terstappen LWMM, Rott LS, Streeter PR, Stein H, Butcher EC. Differential expression of homing-associated adhesion molecules by T cell subsets in man. *J Immunol* 1990; 145:3247-55.

Picker LJ, Kishimoto TK, Smith CW, Warnock RA, Butcher EC. ELAM-1 is an adhesion molecule for skin-homing T cells. *Nature* 1991; 349:796-9.

Picker LJ, Treer JR, Ferguson-Darnell B, Collins PA, Bergstresser PR, Terstappen LWMM. Control of lymphocyte recirculation in man. II: differential regulation of the cutaneous lymphocyte-associated antigen, a tissue-selective homing receptor for skin-homing T cells. *J Immunol* 1993; 150:1122-36.

Pimpinelli M, Santucci M, Romagnoli P, Gianotti B. Dendritic cells in T- and B- cell proliferation in the skin. En "Cutaneous Lymphomas" de la serie "Dermatologic Clinics". Vol 12, n° 2, abril 1994. WB Saunders Co, Philadelphia, 1994. Pags 255-70.

Piquet PF, Gran GE, Vasalli P. Subcutaneous perfusion of tumor necrosis factor induces local proliferation of fibroblasts, capillaries, and epidermal cells, or massive tissue necrosis. *Am J Pathol* 1990; 136:103-10.

Pizarro A, Gamallo C. Expresión de cadherinas en la epidermis. *Piel* 1993; 8:147-53.

Platt JL, Grant BW, Eddy AA, Michael AF. Immune cell populations in cutaneous delayed-type hypersensitivity. *J Exp Med* 1983; 158:1227-42.

Placek W, Haftek M, Thivolet J. Sequence of changes in psoriatic epidermis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1988; 68:369-77.

Pober JS, Cotran RS. Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol Rev* 1990; 70:427-451.

Poo W, Conrad L, Janeway CJ Jr. Receptor-directed focusing of lymphokine release by T-helper cells. *Nature* 1988; 332:378-80.

Poulter LW, Russell Jones R, Hobbs S. The significance of antigen presenting cells in psoriasis vulgaris. En: MacDonald DM, ed. *Immunodermatology*. Butterworth, Kent

1984; pags 185-188.

Puig L, Fernández-Figueras MT. Moléculas de adhesión. Implicaciones en fisiología y fisiopatología cutáneas. *Piel* 1993; 8:122-32.

Radzun HJ, Kreipe H, Zavazava N, Hansmann ML, Parwaresch MR. Diversity of the human monocyte/macrophage system as detected by monoclonal antibodies. *J Leukocyte Biology* 1988; 43:41-50.

Ragaz A, Ackerman AB. Evolution, maturation and regression of lesions of psoriasis. *Am J Dermatopathol* 1979; 1:199-214.

Ralfkiaer E, Stein H, Bosq J, Gatter KC, Ralfkiaer N, Wantzin CL, Mason DY. Expression of a cell cycle-associated nuclear antigen (Ki-67) in cutaneous lymphoid infiltrates. *Am J Dermatopathol* 1986; 8:37-48

Ramirez-Bosca A, Martinez-Ojeda L, Valcuende-Cavero F, Castells-Rodellas A. A study of local immunity in psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 119:587-95.

Reeves WH, Fisher DE, Wisniewolski R, Gottlieb AB, Chiorazzi N. Psoriasis and Raynaud's phenomenon associated with unusual U1 and U2 small nuclear ribonucleoprotein reactivity. *N Engl J Med* 1986; 315:105-11.

Reid MB, Gray C, Fear JD, et al. Immunohistological demonstration of factor XIIIa and XIIIb in reactive and neoplastic fibroblastic and fibrohistiocytic lesions. *Histopathology* 1986; 10:1171-7.

Reusch MK, Studtmann M, Schroeder J-M, Sticherling M, Christophers E. NAP/interleukin 8 is a potent mitogen for human keratinocytes *in vitro* (abstr). *J Invest Dermatol* 1990; 95:460.

Rijzewijk JJ, van Erp PEJ, Bauer FW. Two binding sites related to quiescent and cycling cells in human epidermis. *Acta Derm Venereol* 1989; 69:512-5.

Ristow HJ. A major factor contribution to epidermal proliferation in inflammatory skin diseases appears to be interleukin 1 or a related protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:1940-4.

Rohde D, Schlüter-Wigger W, Mielke V, von den Driesch P, von Gaudecker B, Sterry W. Infiltration of both T cells and neutrophils in the skin is accompanied by the expression of endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1): an immunohistochemical and ultrastructural study. *J Invest Dermatol* 1992; 98:794-9.

Rook A, Wilkinson DS. The prevalence, incidence and ecology of diseases of the skin. In *Textbook of Dermatology*. A Rook eds. Blackwell Scientific, London, 1979. Pag 31.

Rook AH, Vowels BR, Jaworsky C, Singh A, Lessin SR. The immunopathogenesis of cutaneous T-Cell Lymphoma. Abnormal cytokine production by Sézary T cells.

Arch Dermatol 1993; 129:486-9.

Rosenberg EW, Belew PW. Microbial factors in psoriasis. Arch Dermatol 1982; 118:143-4.

Rosenberg EW, Noah PW, Zanolli MD, Skinner RB, Bond MJ, Crutcher N. Use of rifampin with penicillin and erythromycin in the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1986; 14:761-4.

Rothermel AL, Gilbert KM, Weigle WO. Differential abilities of Th1 and Th2 to induce polyclonal B cell proliferation. Cell Immunol 1991; 135:1-15.

Roushlahti E, Pierschbacher MD. New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins. Science 1987; 238:491-7.

Rousset F, Garcia E, Defrance T, Peronne C, Vezzio N, Hsu DH, Kastelein R, Moore KW, Banchereau J. Interleukin-10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89:1890-3.

Rowe L, Dixon WJ, Forsythe A. Mitoses in normal and psoriatic epidermis. Br J Dermatol 1978; 98:293-9

Russell TJ, Schultes LM, Kuban D. Histocompatibility (HLA) antigens associated with psoriasis. N Eng J Med 1972; 287:738-40.

Sanders ME, Makgoba MW, Shaw S. Human naive and memory T cells. Immunol Today 1989; 9:195-9.

Sauder DN, Stanulis-Praeger BM, Gilchrist BA. Autocrine growth stimulation of human keratinocytes by epidermal cell-derived thymocyte-activating factor: implications for skin aging. Arch Dermatol Res 1988; 280:71-6.

Schaer J-C, Maurer V, Schindler R. Determination of thymidine in serum used for cell culture media. Exp Cell Biol 1978; 46:1-10.

Schaumburg-Lever G, Orfanos C, Lever WF. Histopathology and electron microscopy. En: Roenigk HH, Maibach HI, eds. Psoriasis. New York, Marcel Dekker, 1985; pags 299-307.

Schlaak JF, Hermann E, Ringhoffer M, Probst P, Gallati H, Meyer zum Buschenfelde KH, Fleischer B. Predominance of Th1-type T cells in synovial fluid of patients with Yersinia-induced reactive arthritis. Eur J Immunol 1992; 22:2771-6.

Schlaak JF, Buslau M, Jochum W, Hermann E, Girndt M, Gallati H, Meyer zum Buschenfelde K-H, Fleischer B. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. J Invest Dermatol 1994; 102:145-9.

Schmidt H. Frequency, duration and localization of lichen planus. Acta Derm Venereol (Stockh) 1961; 41:164-7.

Schmied C, Saurat JH. Pneumoallergenes et Dermatite atopique: nouveaux concepts. *Rev Eur Dermatol MST* 1989; 1:393-401.

Schmitt A, Hauser C, Jaunin F, Dayer JM, Saurat JH. Normal rat epidermis contains high amounts of natural tissue IL1. Biochemical analysis by HPLC identified a m.w. 17 kDa form with p.I 5.7 and a m.w. 30 kDa form. *Lymphokines Res* 1986; 5:1050-8.

Schreiber S, Kiligus O, Payer E, et al. Cytokine pattern of Langerhans cell isolated from murine epidermal cell cultures. *J Immunol* 1992; 149:3525-31.

Schroeder J, Christophers E. Identification of C5a des arg and an anionic neutrophil activating peptide (ANAP) in psoriatic scales. *J Invest Dermatol* 1986; 87:53-8.

Schubert C, Christophers E. Mast cells and macrophages in early relapsing psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1985; 277:352-8.

Schwartz PM, Milstone LM. Thymidine phosphorylase in human keratinocytes. *Biochem Pharmacol* 1988; 37:353-5.

Schwartz PM, Kugelman LC, Coifman Y, Hough LM, Milstone LM. Human keratinocytes catabolise thymidine. *J Invest Dermatol* 1988; 90:8-12.

Schwartz MA, Owaribe K, Kartenbeck J, Franke WW. Desmosomes and hemidesmosomes: constitutive molecular components. *Ann Rev Cell Biol* 1990; 6:461-91.

Sehgal PB, Greninger G, Tosato G. Regulation of the acute phase and immune responses: interleukin-6. *Ann NY Acad Sci* 1989; 5:571-83.

Shands KN, Schmid GP, Dan BB, Blum D, Guidotti RJ, Hargrett NT, Anderson RL, Hill DL, Broome CV, Band JD, Fraser DW. Toxic-shock syndrome in menstruating women: association with tampon use and staphylococcus aureus and clinical features in 52 cases. *N Eng J Med* 1980; 303:1436-42.

Sherbany A, Gottlieb AB, Carter DM. Inhibition of human in vitro cellular immune function by retinoids. *Clin Res* 1987; 35:717A.

Shevach EM. The effects of cyclosporin A on the immune system. *Ann Rev Immunol* 1985; 3:397-423.

Shimada S, Katz SI. The skin as an immunologic organ. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112:231-4.

Shimizu Y, van Seventer GA, Horgan KT, Shaw S. Roles of adhesion molecules in T-cell recognition: fundamental similarities between four integrins on resting human T cells (LFA-1, VLA-4, VLA-5, VLA-6) in expression, binding, and costimulation. *Immunol Rev* 1990; 114:109-43.

Shimizu Y, van Seventer GA, Horgan KJ, Shaw S. Regulated expression and

binding of three VLA (beta 1) integrin receptors on T cells. *Nature* 1990; 345:250-3.

Shimizu Y, Shaw S, Graver N. Activation independent binding of human memory T cells to adhesion molecule ELAM-1. *Nature* 1991; 349:799-802.

Shiohara T, Kobayashi M, Abe K, Nagashima M. Psoriasis occurring predominantly on warts: possible involvement of interferon-alpha. *Arch Dermatol* 1988; 124:1816-21.

Shiohara T, Nickoloff BJ, Moriya N, Gotoh C, Nagashima M. In vivo effects of interferon gamma and anti-interferon gamma antibody on the experimentally induced lichenoid tissue reaction. *Br J Dermatol* 1988; 119:199-206.

Shiohara T, Moriya N, Nagashima M. The lichenoid tissue reaction. *Int J Dermatol* 1988; 27:365-74.

Siegelman MH, van de Rijn M, Weissman IL. Mouse lymph node homing receptor cDNA clone encodes a glycoprotein revealing tandem interaction domains. *Science* 1989; 243:1165-72.

Silberberg I, Baer RL, Rosenthal SA. The role of Langerhans cells in allergic contact hypersensitivity. A review of findings in man and guinea pigs. *J Invest Dermatol* 1976; 66:210-6.

Simon JC, Cruz PDJ, Bergstresser PR, Tigelaar RE. Low dose ultraviolet B-irradiated Langerhans cells preferentially activate CD4+ cells of the T helper type 2 subset. *J Immunol* 1990; 145:2087-91.

Singer K, Tuck DT, Sampson HA, Hall RP. Epidermal keratinocytes express the adhesion molecule intercellular adhesion molecule-1 in inflammatory dermatoses. *J Invest Dermatol* 1989; 92:746-50.

Springer TA, Dustin ML, Kishimoto TK, et al. The lymphocyte function-associated LFA-1, CD2 and LFA-3 molecules: cell adhesion receptors of the immune system. *Ann Rev Immunol* 1987; 5:223-52.

Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346:425-34.

Staunton DE, Dustin ML, Springer TA. Function cloning of ICAM-2, a cell adhesion ligand for LFA-1 homologous to ICAM-1. *Nature* 1989; 339:61-4.

Staunton DE, Dustin ML, Erickson HP, et al. The arrangement of the immunoglobulin-like domains of ICAM-1 and binding sites for LFA-1 and rhinovirus. *Cell* 1990; 61:243-54.

Steiner G, Wolff K, Pehamberger H, Stingl G. Epidermal cells as accessory cells in the generation of allo-reactive and hapten-specific cytotoxic T lymphocyte (CTL) responses. *J Immunol* 1985; 134:736-41.

Steiner G, Koning F, Elbe A, Tschachler E, Yokohama WM, Schevach EM, Stingl G, Coligan JE. Characterization of T cell receptors on resident murine dendritic epidermal T cells. *Eur J Immunol* 1988; 18:1323-8.

Steinman RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol* 1991; 9:271-8.

Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swartz R, Ries KM, Schlievert PM, Kaplan E. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Eng J Med* 1989; 321:1-7.

Stevens TL, Bossie A, Sanders UM, Fernandez-Botran R, Coffman RL, Mossman TR, Vitetta ES. Regulation of antibody isotype secretion by subsets of antigen-specific helper T cells. *Nature* 1988; 334:255-8.

Stevenson BR, Paul DL. The molecular constituents of intercellular junctions. *Curr Op Cell Biol* 1989; 1:884-91.

Sticherling M, Bornscheuer E, Schroder JM, Christophers E. Localization of neutrophil-activating peptide-1/interleukin-8-immunoreactivity in normal and psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1991; 96:26-30.

Stoeckle MY, Barker KA. Two burgeoning families of platelet factor 4-related proteins: mediators of the inflammatory response. *New Biologist* 1990; 2:313-23.

Stoof TJ, Mitra RS, Sarma V, Dixit VM, Nickoloff BJ. Keratinocyte activation following -T lymphocyte binding. *J Invest Dermatol* 1992; 99:294-8.

Streilein JW. Skin associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions. *J Invest Dermatol* 1983; 80:125-9.

Streinlein JW. Antigen-presenting cells in the induction of contact hypersensitivity in mice: evidence that Langerhans cells are sufficient but not required. *J Invest Dermatol* 1989; 93:443-7.

Streinlein JW. Skin-associated lymphoid tissue. En DA Norris ed: "Immune mechanisms in cutaneous disease". Marcel Dekker Inc., New York 1989, pags 73-94.

Sullivan SS, Bergstresser PR, Tigelaar RE, Streilin JW. Induction and regulation of contact hypersensitivity by resident bone marrow derived, dendritic epidermal cells: Langerhans cells and Thy-1+ epidermal cells. *J Immunol* 1986; 137:2460-7.

Swensson O, Schubert C, Christophers E, Schroeder J-M. Inflammatory properties of neutrophil-activating protein-1/interleukin-8 (NAP-1/IL-8) in human skin: a light and electronmicroscopic study. *J Invest Dermatol* 1991; 96:682-9.

Swerlick RA, Cunningham MW, Hall NK. Monoclonal antibodies cross-reactive with Group-A Streptococci and normal and psoriatic human skin. *J Invest Dermatol*

1986; 87:367-71.

Swerlick RA, Lawley TJ. Role of microvascular endothelial cells in inflammation. *J Invest Dermatol* 1993; 100:111S-115S.

Symington FW, Brady W, Linsely PS. Expression and function of B7 on human epidermal Langerhans cells. *J Immunol* 1993; 150:1286-92.

Taaffe A. Current concepts in lichen planus. *Int J Dermatol* 1979; 18:533-8.

Tadini G, Cerri A, Crosti L, Berti E. p53 and oncogenes expression in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1989 (Suppl); 146:33-5.

Takada Y, Strominger JL, Hemler ME. The very late antigen family of heterodimers is part of a superfamily of molecules involved in adhesion and embryogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:3239-43.

Takeichi M. The cadherins: cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis. *Development* 1988; 102:639-56.

Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991; 251:1451-5.

Terui T, Aiba S, Tanaka T, Tagami H. HLA-DR antigen expression on keratinocytes in highly inflamed parts of psoriatic lesions. *Br J Dermatol* 1987; 116: 87-93.

Teunissen MBM, Wormmeester J, Krieg SR, Peters PJ, Vogels IMC, Kapsenberg ML, Bos JD. Human epidermal Langerhans cells undergo profound morphological and phenotypical changes during in vitro culture. *J Invest Dermatol* 1990; 94:166-73.

Tigelaar RE, Lewis JM, Bergstresser PR. TCR $\gamma\delta$ + dendritic epidermal T cells as constituents of skin-associated lymphoid-tissue. *J Invest Dermatol* 1990; 94(suppl):58s.

Tjernlund U, Juhlin L. Effects of UV-irradiation on immunological and histochemical markers of Langerhans cells in normal appearing skin of psoriatic patients. *Arch Dermatol Res* 1982; 272:171-6.

Tokura Y, Yagi J, O'Malley M, Lewis JM, Takigawa M, Edelson RL, Tigelaar RE. Superantigenic staphylococcal exotoxins induce T-cell proliferation in the presence of Langerhans cells or class II-bearing keratinocytes and stimulate keratinocytes to produce T-cell-activating cytokines. *J Invest Dermatol* 1994; 102:31-8.

Tschachler E, Schuler G, Hutterer J, Leibl H, Wolff K, Stingl G. Expression of Thy-1+ antigen by murine epidermal cells. *J Invest Dermatol* 1983; 81:282-5.

Tse H, Cooper KD. Cutaneous dermal Ia+ cells are capable of initiating delayed type hypersensitivity responses. *J Invest Dermatol* 1990; 94:267-72.

Turbitt ML, Mackie RM. An assessment of the diagnostic value of the monoclonal antibodies Leu 8, OKT9, OKT10 and Ki 67 in cutaneous lymphocytic infiltrates. *Br J Dermatol* 1986; 115:151-8.

Unanue ER, Allen PM. The basis for the immunoregulatory role of macrophages and other accessory cells. *Science* 1987; 236:551-7.

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* 1993; 101:701-5.

Uytenhove C, Simpson RJ, van Snick J. Functional and structural characterization of P40, a mouse glycoprotein with T-cell growth factor activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:6934-8.

van de Kerkhof PCM, van Rennes H, de Grood R. Metabolic changes at the margin of the growing psoriatic lesion. *Br J Dermatol* 1983; 108:647-52.

van de Kerkhof PCM, Lammers AM. Intraepidermal accumulation of polymorphonuclear leukocytes in chronic stable plaque psoriasis. *Dermatologica* 1987; 174:224-7.

van Erp PEJ, Groenendaal H, Bauer FW. Growth fraction in epidermal skin disorders determined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Invest Dermatol* 1987; 89:313-5.

van Erp PEJ, de Mare S, Rijzewijk JJ. A sequential double immunoenzymatic staining procedure to obtain cell kinetic information in normal and hyperproliferative epidermis. *Histochem J* 1989; 21:343-70.

van Joost T, Box JD, Heule F, Meinardi MM. Low dose cyclosporin A in severe psoriasis. A double-blind study. *Br J Dermatol* 1988; 118:183-90.

van Scott EJ, Ekel TM. Kinetics of hyperplasia in psoriasis. *Arch Dermatol* 1963; 88:373-83.

Valdimarsson H, Baker BS, Jonsdottir I, Fry L. Psoriasis: a disease of abnormal keratinocyte proliferation induced by T- lymphocytes. *Immunol Today* 1986; 7:256-9.

Valvy Nagy I, Jensen PJ, Albelda SM, Rodeck U. Cytokine-induced expression of transforming growth factor- α and the epidermal growth factor receptor in neonatal skin explants. *J Invest Dermatol* 1992; 99:350-6.

Vejlsgaard GL, Ralfkiaer E, Avnstorp C, et al. Kinetics and characterization of intercellular adhesion molecule-1 expression on keratinocytes in various inflammatory skin lesions and malignant cutaneous lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20:782-90.

Volc-Platzer B, Majdix O, Knapp K, Wolff K, Hinterberger W, Lechner K, Stingl G. Evidence of HLA-DR antigen biosynthesis by human keratinocytes in disease. *J Exp Med* 1984; 159:1784-9.

Vowels BR, Cassin M, Vonderheid E, Rook AH. Aberrant cytokine production by Sézary syndrome patients: cytokine secretion pattern resembles murine Th2 cells. *J Invest Dermatol* 1992; 99:90-4.

Wakita H, Takigawa M. E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 are critical for initial trafficking of helper-inducer/memory T cells in psoriatic plaques. *Arch Dermatol* 1994; 130:457-63.

Weber-Matthiesen K, Sterry W. Organisation of the monocyte/macrophage system of normal human skin. *J Invest Dermatol* 1990; 95:83-9.

Weinstein GD. Proliferative defects in psoriasis. En *Psoriasis: Cell proliferation*. NA Wright, RS Compejohn. Churchill Livingstone, New York, 1983, pag 189.

Wellicome SM, Thornhill MH, Pitzalis C, et al. A monoclonal antibody that detects a novel antigen on endothelial cells that is induced by tumor necrosis factor, IL-1, or lipopolysaccharide. *J Immunol* 1990; 144:2558-65.

Wentzell JM, Baughman RD, O'Connor GT, Bernier GM. Cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1987; 123:163-9.

White J, Herman A, Pullen AM, Kubo R, Kappler JW, Marrack P. The V β -specific superantigen staphylococcal enterotoxin B: stimulation of mature T cells and clonal deletion in neonate mice. *Cell* 1989; 56:27-35.

White SH, Newcomer VD, Mickey MR, Terasaki PI. Disturbance of HL-A antigen frequency in psoriasis. *N Eng J Med* 1972; 287:740-3.

Whyte JH, Baughman RD. Acute guttate psoriasis and streptococcal infection. *Arch Dermatol* 1964; 89:350-6.

Wierenga EA, Snoek M, Bos JD, Jansen HM, van Lier RAW, Kapsenberg ML. Human atopen-specific types 1 and 2 helper cell clones. *J Immunol* 1991; 147:2942-9.

Witmer-Pack MD, Wendy O, Valinsky J, Schuler G, Steinman RM. GM-CSF is essential for the viability and function of cultured murine epidermal Langerhans cells. *J Exp Med* 1987; 166:1484-98.

Wong R, Winslow C, Cooper KD. Mechanisms of cyclosporin action in psoriasis. *Immunol Today* 1993; 14:69-74.

Woodruff JJ, Clarke LM, Chin YH. Specific cell adhesion mechanisms determining migration pathways of recirculating lymphocytes. *Ann Rev Immunol* 1987; 5:202-22.



Yagi J, Baron J, Buxser S, Janeway C Jr. Bacterial proteins that mediate the association of a defined subset of T cell receptor: CD4 complexes with class II MHC. *J Immunol* 1990; 144:892-901.

Yednock TA, Rosen SD. Lymphocyte homing. *Adv Immunol* 1989; 44:313-78.

Yssel H, Shanafelt M-C, Soderberg C, Scheneider PV, Anzola J, Peltz G. *Borrelia burgdorferi* activates a T helper type 1-like T cell subset in Lyme arthritis. *J Exp Med* 1991; 174:593-601.

Zehr RJ, Bauer TW, Marks KE, Weltevreden A. Ki-67 and grading of malignant fibrous histiocytomas. *Cancer* 1990; 66:1984-90.

Zetter BR. The cellular basis of the site-specific tumor metastasis. *N Eng J Med* 1990; 322:605-12.

Zipfel PF, Bialonski A, Skerka C. Induction of members of the IL-8/NAP-1 gene family in human T lymphocytes is suppressed by ciclosporin A. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181:179-83.

Zwaldo G, Voegeli R, Schulze Osthoff K, Sorg C. A monoclonal antibody to a novel differentiation antigen on human macrophages associated with the down-regulation phase of the inflammatory process. *Exp Cell Biol* 1987; 55:295-304.

