



Article
scientifique

Revue de la
littérature

2020

Published
version

Open
Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Zytokine der IL-17-Familie bei der Psoriasis

Lauffer, Felix; Eyerich, Kilian; Boehncke, Wolf-Henning; Asadullah, Khusru; Beissert, Stefan;
Ghoreschi, Kamran; Schön, Michael P

How to cite

LAUFFER, Felix et al. Zytokine der IL-17-Familie bei der Psoriasis. In: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2020, vol. 18, n° 7, p. 675–681. doi: 10.1111/ddg.14124_g

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:159868>

Publication DOI: [10.1111/ddg.14124_g](https://doi.org/10.1111/ddg.14124_g)



Zytokine der IL-17-Familie bei der Psoriasis

Cytokines of the IL-17 family in psoriasis

Felix Laufer¹, Kilian Eyerich¹, Wolf-Henning Boehncke², Khusru Asadullah³, Stefan Beissert⁴, Kamran Ghoreschi⁵, Michael P. Schön^{6,7}

(1) Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München

(2) Division of Dermatology and Venereology and Department of Pathology and Immunology, Hôpitaux Universitaires de Genève, University of Geneva, Schweiz

(3) Hautarztpraxis Potsdam

(4) Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Dresden

(5) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin

(6) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Göttingen

(7) Niedersächsisches Institut für Berufsdermatologie, Universitätsmedizin Göttingen

Zusammenfassung

Verschiedene Immunzellen und ihre Botenstoffe beeinflussen die Pathogenese der Psoriasis. Den Zytokinen der IL-17-Familie kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Neben IL-17A, das eine zentrale Rolle bei der Pathogenese der Psoriasis spielt, wirken weitere Mitglieder der IL-17-Familie ebenfalls proinflammatorisch. Diese Arbeit gibt einen kurzen aktuellen Überblick über die Immunpathogenese der Psoriasis im Hinblick auf die sechs IL-17-Subtypen, insbesondere über ihre physiologischen und pathogenen Eigenschaften sowie ihre Bedeutung für die Psoriasis-Therapie.

Summary

Various immune cells and their messenger substances influence the development of psoriasis. Cytokines of the IL-17 family are of particular importance. In addition to IL-17A, which plays a central role in the pathogenesis of psoriasis, other subtypes of the IL-17 family also have a proinflammatory effect. This review provides an up-to-date overview of the immunopathogenesis of psoriasis with regard to the six IL-17 subtypes, in particular their physiological and pathogenic properties, as well as their significance for psoriasis therapy.

Einleitung

Psoriasis kann Menschen aller Altersstufen betreffen und verursacht oft erhebliche körperliche und psychische Einschränkungen [1]. Typische Begleiterkrankungen der Psoriasis sind das metabolische Syndrom, kardiovaskuläre und psychische Erkrankungen [2]. Die WHO sieht die Psoriasis als eine der fünf schweren, nichtinfektiösen Erkrankungen mit besonderem Behandlungs- und Forschungsbedarf [1]. In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von wirksamen Pathogenese-orientierten Therapien entwickelt, die Einzugs in die Psoriasis-Leitlinien gefunden haben [3–6].

In der Vergangenheit standen hauptsächlich die Th17-Zellen des adaptiven Immunsystems und die IL-23/IL-17-Achse im Fokus der Psoriasis-Forschung. Die Zusammenhänge der Immunpathogenese der Psoriasis sind nach neuesten Erkenntnissen jedoch deutlich komplexer. Untersuchungen zeigen, dass verschiedene Zelltypen des angeborenen (innaten) Immunsystems, darunter myeloide Zellen wie neutrophile Granulozyten, Makrophagen und Mastzellen,

IL-17A und IL-23 produzieren können und mit Zellen der adaptiven Immunabwehr wie Th17- und IL-17-produzierenden CD8⁺-T-Lymphozyten interagieren. Von besonderem Interesse sind neben IL-17A die weiteren IL-17-Zytokine und die Frage, inwieweit deren Effekte die psoriatische Entzündung vermitteln können [7–10].

Zytokine der IL-17-Familie in der Immunpathogenese der Psoriasis

Die Interleukin (IL)-17-Familie hat sechs Mitglieder: IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (auch bekannt als IL-25) und IL-17F. IL-17A und IL-17F haben die größte Homologie (55 %) und werden oft gleichzeitig exprimiert. Die Sequenzen von IL-17B, IL-17D und IL-17C überlappen zu 23–29 % mit IL-17A, die von IL-17E lediglich zu 16 % [2]. Die IL-17 Subtypen lösen organspezifisch über insgesamt sechs Rezeptoren pro- oder antiinflammatorische Antworten aus [9] (Abbildung 1). Tabelle 1 fasst die IL-17-Subtypen, ihre Rezeptoren, die produzierenden

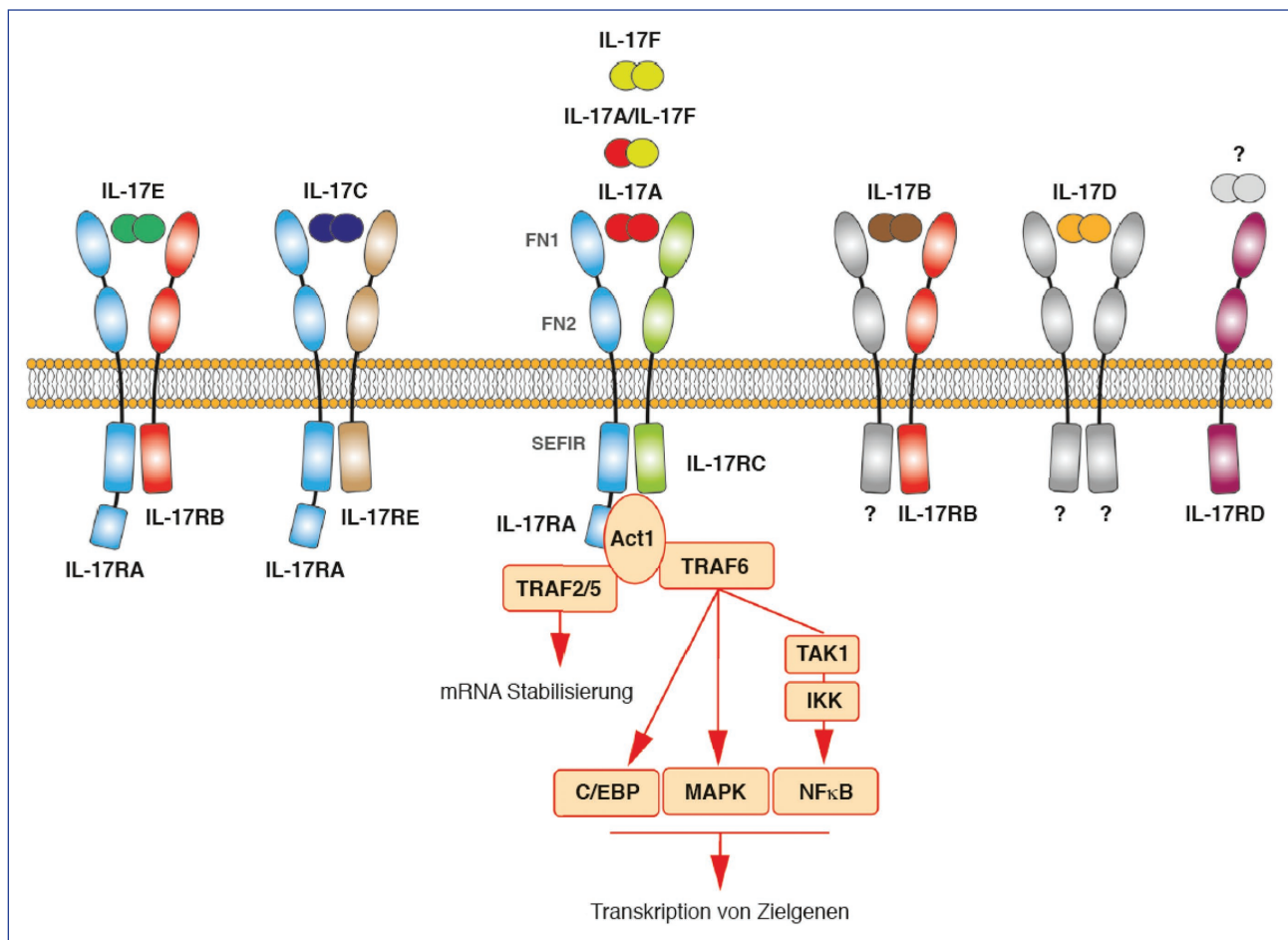


Abbildung 1 Die IL-17-Familie: Liganden und Rezeptoren. Schema der verschiedenen Zytokine und ihrer Rezeptoren. Die intrazelluläre Signalkaskade ist hier exemplarisch am Beispiel der Aktivierung des IL-17A-Rezeptors gezeigt (modifiziert nach [2]).

Tabelle 1 Übersicht der IL-17 Subtypen mit zugehörigen Rezeptoren, produzierenden Zellen, Wirkungen auf andere Zellen sowie Assoziationen mit Erkrankungen.

IL-17 Subtyp	Rezeptor/en	Produzierende Zellen	Wirkung auf andere Zellen	Assoziation mit Erkrankungen
IL-17A	– IL-17-RA – IL-17-RC	– Th17-Zellen – $\gamma\delta$ -T-Zellen – ILC ₃ -Zellen – Neutrophile Granulozyten – Mastzellen	– Proinflammatorische Wirkung auf Epithelzellen – IL-17F wirkt synergistisch mit IL-17A	– Psoriasis – Atopisches Ekzem – Multiple Sklerose – Rheumatoide Arthritis – Psoriasisarthritis – Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen – Inflammation beim akuten Koronarsyndrom
IL-17B	– IL-17-RB – ?	– Neutrophile Granulozyten – B-Lymphozyten, Neuronen	– Verstärkung der TNF α -Produktion in Fibroblasten – Assoziation mit schlechter Prognose bei Brust- und Magenkrebs	– Rheumatoide Arthritis
IL-17C	– IL-17-RA – IL-17-RE	– Hauptsächlich epitheliale Zellen – Seltener Immunzellen	– Autokrine Stimulation von Epithelzellen – Proinflammatorische Wirkung auf Epithelzellen über die Expression von Zytokinen, Chemokinen und antimikrobiellen Peptiden – Synergistische Wirkung mit TNF α	– Psoriasis – Atopisches Ekzem – Rheumatoide Arthritis – Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
IL-17D	– ? – ?	– Schwache Expression in Lymphozyten und Monozyten – Expression in Skelettmuskel, Gehirn, Fettgewebe, Herz, Lunge, Pankreas	– Modulation der Zytokinproduktion von Endothelzellen, – Ausschüttung von IL-6, IL-8 und GM-CSF – Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren wie IL-6, IL-8 und GM-CSF	– Rheumatoide Arthritis
IL-17E (auch bekannt als IL-25)	– IL-17-RA – IL-17-RB	– Epitheliale und endotheliale Zellen – T-Zellen – Makrophagen – Myeloide Zellen Typ 2 – Dendritische Zellen – Eosinophile Granulozyten – ILC2-Zellen	– Begünstigung des Verlusts der zellulären Barrierefunktion bei atopischer Dermatitis – Modulation proinflammatorischer Mediatoren bei Psoriasis wie IL-8, CCL-5 und GM-CSF – Verminderte IL-17E-Expression bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen	– Psoriasis – Atopisches Ekzem – Allergisches Kontaktekzem – Asthma bronchiale – Rheumatoide Arthritis – Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
IL-17F	– IL-17-RA – IL-17-RC	– Th17-Zellen – $\gamma\delta$ -T-Zellen – ILC ₃ -Zellen	– Synergistische Wirkung mit IL-17A – Proinflammatorische Wirkung auf Epithelzellen	– Psoriasis – Atopisches Ekzem – Multiple Sklerose – Rheumatoide Arthritis – Psoriasisarthritis – Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Zellen und ihre Wirkungen auf andere Zellen sowie Assoziationen mit Erkrankungen zusammen [2].

IL-17A

Interleukin-17A spielt in der Pathogenese der Psoriasis eine zentrale Rolle. Dies wurde durch den erfolgreichen Einsatz hemmender Antikörper in mehreren Studien belegt [11]. Es wirkt auf nicht-hämatopoetische Zellen, insbesondere Epithelzellen, und ist bei der Immunabwehr an Grenzorganen essenziell. In der Haut bewirkt IL-17A eine gesteigerte Proliferation und veränderte Differenzierung von Keratinozyten und es induziert antimikrobielle Peptide und Chemokine. Interleukin-17A ist auch an anderen entzündlichen Erkrankungen beteiligt. Bei Patienten mit multipler Sklerose (MS), rheumatoider Arthritis, Psoriasisarthritis oder akutem Koronarsyndrom wurden erhöhte IL-17A-Konzentrationen gemessen, die mit Parametern der systemischen Entzündung korrelierten [2, 7].

IL-17F

Interleukin-17F und IL-17A werden in eng benachbarten Genloci auf Chromosom 6p12 kodiert und ähnlich reguliert. Interleukin-17F kann Heterodimere mit IL-17A bilden. Bei Psoriasis-Patienten lässt sich IL-17F verstärkt in Plaques, im Vergleich zu nicht betroffener Haut, nachweisen. In Studien wurden synergistische Effekte von IL-17F und IL-17A gezeigt: Im Vergleich zur alleinigen IL-17A-Blockade führt die gleichzeitige Hemmung beider Zytokine zu signifikant stärkerer Herabregulation inflammatorischer Mediatoren in Haut- und Gelenk-Fibroblasten [2, 12]. Interleukin-17F und IL-17A haben außerdem ähnliche Funktionen bei Infektionen mit Bakterien oder Pilzen [2, 13, 14].

IL-17B

Die Funktion von IL-17B ist bei der Psoriasis weitgehend unklar, in Psoriasisläsionen wurde nur eine geringe Expression beschrieben [2]. Interleukin-17B wird nicht von aktivierten T-Lymphozyten produziert; es wurde hingegen in neutrophilen Granulozyten, B-Zellen, Neuronen, Stromazellen und kolorektalen Epithelzellen nachgewiesen. Synovial- und Pannusgewebe von Patienten mit rheumatoider Arthritis weist eine erhöhte Expression von IL-17B auf. Interleukin-17B verstärkte die Effekte von TNF α in Fibroblasten. Dies könnte für die Immunpathogenese der rheumatoiden Arthritis bedeutend sein [15].

IL-17D

Interleukin-17D wird in Psoriasisläsionen kaum exprimiert [2], seine Funktion bei der Psoriasis ist unklar. Interleukin-17D wird in vielen Zellen und Organen exprimiert,

in Immunzellen wie Lymphozyten und Monozyten allerdings nur gering. *In vitro* induzierte IL-17D die Produktion von IL-6, IL-8 und GM-CSF in Endothelzellen. Zudem war ein inhibitorischer Effekt auf die Hämatopoese myeloischer Vorläuferzellen zu sehen [16]. Weitere Studien zeigten eine Assoziation von IL-17D mit viralen und onkologischen Erkrankungen, insbesondere durch Rekrutierung von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen). Die Daten zu IL-17D bei der Tumorentstehung sind allerdings widersprüchlich [17]. In Tiermodellen führte IL-17D-Defizienz zu einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber Viren.

IL-17C

Interleukin-17C wird nicht von T-Lymphozyten produziert, sondern vor allem durch Epithelzellen wie Keratinozyten. Eine hohe Konzentration von IL-17C wurde in humanen Psoriasis-Plaques gemessen [18]. Es verstärkt autokrin die epitheliale Entzündung, besonders in Kombination mit TNF α . Überexpression von IL-17C in Keratinozyten führt zu einer psoriasiformen Dermatitis in Mäusen [19]. Interleukin-17C fördert zudem das Wachstum sensorischer Nerven. So wurde in einem Mausmodell von Herpes-simplex-Infektionen der Haut gezeigt, dass IL-17C das neuronale Wachstum im gleichen Maße wie NGF (nerve growth factor) induzieren kann [18, 20, 21]. Außerdem wurde gezeigt, dass IL-17C-Depletion in Mausmodellen der Psoriasis und der atopischen Dermatitis die Entzündungsreaktion signifikant reduziert. Interleukin-17C wirkt also unabhängig von T-Zellen als epithelialer Verstärker von Immunreaktionen [19].

IL-17E (Synonym IL-25)

Interleukin-17E induziert die Proliferation von Keratinozyten und ist in der Lage, Zellen des angeborenen Immunsystems zu aktivieren. Bei der Psoriasis wird IL-17E von Keratinozyten stark exprimiert und aktiviert spezifische Subtypen von Makrophagen (M2- oder auch Gewebsmakrophagen). In psoriatischen Läsionen korreliert die IL-17E-Expression zudem positiv mit der Zahl neutrophiler Granulozyten und negativ mit der Zahl der T-Lymphozyten. Dies war insofern überraschend, als IL-17E lange als Zytokin der Th2-Immunantwort angesehen wurde. Im Tiermodell des allergischen Asthmas führte die Hemmung von IL-17E mittels eines neutralisierenden Antikörpers zu einer signifikanten Reduktion der bronchialen Hyperreagibilität, der Serum-IgE-Konzentration und der histologischen Entzündungszeichen [22]. Einhergehend mit diesem Konzept wird IL-17E auch beim atopischen Ekzem stark exprimiert [23, 24].

In der Haut scheint IL-17E, ähnlich wie IL-17C, unabhängig von Zellen des adaptiven Immunsystems innate Entzündungsvorgänge zu verstärken [25].

Tabelle 2 Übersicht der gegen die IL-23/IL-17-Achse gerichteten Biologika in der Psoriasis-Therapie.

Wirkstoff	Blockierte Zytokine	Indikation	Dosierung und Applikation	Zulassungsstatus EMA
Ustekinumab	IL-23 und IL-12	– Plaque-Psoriasis – Psoriasis-Arthritis – Morbus Crohn – Colitis ulcerosa	– Initial 45 mg, 45 mg in Woche 4, dann alle 12 Wochen. – KG > 100 kg: initial 90 mg, 90 mg in Woche 4, dann alle 12 Wochen. – Kinder- und Jugendliche: gemäß Dosiertabelle in Woche 0 und 4, dann alle 12 Wochen. Die subkutane Injektion kann der Patient nach entsprechender Einweisung selbst übernehmen (FI Stand 09/2019)	Seit 01/2009 zugelassen, 09/2013 Verlängerung der Zulassung
Secukinumab	IL-17A	– Plaque-Psoriasis – Psoriasis-Arthritis – Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)	– Plaque-Psoriasis: 300 mg in Woche 0, 1, 2 und 3, ab Woche 4 monatlich 300 mg – Psoriasis-Arthritis: bei gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder unzureichendem Ansprechen auf anti-TNFα: 300 mg in Woche 0, 1, 2, 3 und 4, danach monatlich; bei allen anderen Patienten: 150 mg 0, 1, 2, 3 und 4, danach monatlich; Dosis kann auf 300 mg erhöht werden – Die subkutane Injektion kann der Patient nach entsprechender Einweisung selbst übernehmen (FI Stand 10/2019)	Seit 01/2015 zugelassen
Ixekizumab	IL-17A	– Plaque-Psoriasis – Psoriasis-Arthritis	– Plaque-Psoriasis: 160 mg in Woche 0, dann 80 mg in Woche 2, 4, 6, 8, 10 und 12; dann 80 mg alle 4 Wochen – Psoriasis-Arthritis: 160 mg in Woche 0, dann 80 mg alle 4 Wochen. Die subkutane Injektion kann der Patient nach entsprechender Einweisung selbst übernehmen (FI Stand 05/2018)	Seit 04/2016 zugelassen
Brodalumab	IL-17 Rezeptor A und damit IL-17A, IL-17C, IL-17E, IL-17F und IL-17A/F Heterodimer	– Plaque-Psoriasis	– 210 mg in Woche 0, 1 und 2, dann 210 mg alle 2 Wochen. Die subkutane Injektion kann der Patient nach entsprechender Einweisung selbst übernehmen (FI Stand 09/2017)	Seit 07/2017 zugelassen
Guselkumab	IL-23	– Plaque-Psoriasis	– 100 mg in Woche 0, Woche 4, dann alle 8 Wochen. Die subkutane Injektion kann der Patient nach entsprechender Einweisung selbst übernehmen (FI Stand 11/2018)	Seit 11/2017 zugelassen
Tildrakizumab	IL-23	– Plaque-Psoriasis	– 100 mg in Woche 0 und 4, dann alle 12 Wochen. Bei Patienten mit bestimmten Merkmalen (z. B. hohe Krankheitslast, KG ≥ 90 kg) könnten 200 mg eine höhere Wirksamkeit aufweisen. Die subkutane Injektion kann der Patient nach sachgemäßer Schulung selbst übernehmen (FI Stand 09/2018)	Seit 09/2018 zugelassen
Risankizumab	IL-23	– Plaque-Psoriasis	– 150 mg in Woche 0 und 4, dann alle 12 Wochen. Die subkutane Injektion kann der Patient nach entsprechender Schulung selbst übernehmen (FI Stand 07/2019)	Seit 04/2019 zugelassen
Bimekizumab	IL-17A und IL-17F	– Plaque-Psoriasis		Noch nicht zugelassen, derzeit in Phase-III-Studien

Abk.: FI, Fachinformation; KG, Körpergewicht.

Klinische Aspekte der IL-17-Subtypen bei der Psoriasis

Im Gegensatz zu früheren Konzepten zur Pathogenese der Psoriasis versteht man immer mehr, dass neben der IL-17A/IL-23-Achse weitere maßgebliche Entzündungskreisläufe existieren. Einerseits verstärken die epithelialen IL-17-Zytokine IL-17C und IL-17E die Einwanderung innater Immunzellen und die Produktion antimikrobieller Peptide. Andererseits bewirkt IL-17F eine deutliche Steigerung der IL-17A-Effekte auf Epithelzellen. Hinweise für die Bedeutung dieser unabhängigen Entzündungskaskaden stammen aus Tierversuchen. So zeigte sich im Mausmodell der Psoriasis, dass beim Ausfall von IL-17C andere Immunmechanismen gestärkt werden, die die Krankheit weiterhin aufrechterhalten können [26]. Dies könnte eine Erklärung für den sekundären Wirkverlust sein. Die Blockade eines Zytokins der IL-17A/IL-23-Achse könnte zur Modulation der Entzündungsreaktion und zur Induktion epithelialer IL-17-Zytokine wie IL-17C und IL-17E führen. Wissenschaftliche Belege beim Menschen fehlen jedoch noch.

Therapeutische Konsequenzen

Aktuell sind verschiedene Biologika zur Therapie der Psoriasis zugelassen. Die Blockade richtet sich gegen TNF α , gegen IL-23, gegen IL-12 (in Kombination mit IL-23-Blockade) und gegen die IL-17-Subtypen IL-17A und IL-17F oder gegen die IL-17-Rezeptor-Untereinheit A. Durch letztere wird die Interaktion von IL-17A, A/F, F, C und E mit dem IL-17-Rezeptor verhindert. In Tabelle 2 sind die derzeit in der EU zugelassenen Biologika dargestellt, die Effekte der IL-17-Subtypen oder der IL-17A/IL-23-Achse blockieren.

Bezüglich der IL-17-Subtypen und der damit einhergehenden Entzündungskreisläufe scheint künftig möglicherweise eine bessere Stratifizierung von Patienten mit Psoriasis möglich zu sein. So ist es denkbar, dass einige Patienten eine vorwiegend adaptiv getriebene Psoriasis haben [7, 26], die sehr gut auf eine IL-23- oder IL-17A-Inhibition anspricht. Aus immunologischer Sicht könnten dies insbesondere die Patienten sein, die erst verhältnismäßig kurz an der Psoriasis erkrankt sind, da hier möglicherweise eine Chronifizierung und die Aktivierung weiterer Entzündungskaskaden, wie der epithelialen IL-17-Zytokine, noch nicht stattgefunden haben. Auch Patienten mit stabiler Psoriasis vulgaris ohne starke Entzündung könnten hierunter fallen. Andere Patienten wiederum könnten stärker von einer Inhibition mehrerer IL-17-Zytokine profitieren. Denkbar ist, dass dies Patienten sind, die bereits länger an der Psoriasis erkrankt sind oder ekzematisierte und stärker entzündliche Formen aufweisen, da bei ihnen eine Aktivierung zusätzlicher IL-17-Zytokine (und

anderer Mediatoren wie IL-36) die Krankheitsaktivität möglicherweise aufrechterhalten [7, 27]. Die fördernde Wirkung von IL-17C auf das Wachstum kutaner Nerven könnte zudem bedeuten, dass Patienten mit stark juckender oder entzündlicher Form der Psoriasis von zusätzlicher IL-17C-Inhibition profitieren. Da IL-17E einerseits die Entzündungsreaktion der Psoriasis fördert, andererseits aber auch TH2-Zytokine induziert, könnte eine Blockade von IL-17E allergische Begleiterkrankungen möglicherweise positiv beeinflussen. Zukünftige Untersuchungen müssen zeigen, ob spezifische Krankheitstypen definiert und therapeutische Entscheidungen auf immunologischer Grundlage für einzelne Psoriasis-Patienten gefällt werden können.

Interessenkonflikt

Felix Lauffer erhielt Zuwendungen/Vortragshonorare von AbbVie, Leo Pharma, Lilly, Novartis, Roche, Sanofi. Kilian Eylich erhielt Referenten- und Beraterhonorare von AbbVie, Almirall, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Hexal, Janssen, Lilly, Novartis, Sanofi, UCB. Wolf-Henning Boehncke erhielt Referenten- und Beraterhonorare von AbbVie, Almirall, Celgene, Janssen, Leo Pharma, Lilly, Novartis, UCB und eine Forschungsbeihilfe von Pfizer. Khusru Asadullah erhielt Zuwendungen/Vortragshonorare von AbbVie, Almirall, Antabio, Bayer, Emeritipharma, Galderma, Janssen-Cilag, Leo Pharma, L'Oréal, Novartis, Pierre Fabre, Sanofi Genzyme und UCB. Stefan Beissert erhielt Zuwendungen/Vortragshonorare von AbbVie, Actelion, Bristol-Myers Squibb, Galderma, GSK, Janssen-Cilag, MSD, Novartis, Roche Posay. Advisory Boards Mitglied: AbbVie, Actelion, Amgen, Celgene, Galderma, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Lilly, Menlo Therapeutics, MSD, Novartis, Pfizer, UCB Pharma. Kamran Ghoreschi erhielt Zuwendungen/Vortragshonorare von AbbVie, Almirall, Biogen IDEC, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche. Michael P. Schön erhielt Referenten- und Beraterhonorare von AbbVie, Celgene, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Lilly, Novartis, UCB.

Die Manuskripterstellung wurde von Heike Hennig, MK+S – Medizin, Kommunikation + Service GmbH unterstützt und von LEO Pharma GmbH finanziell gefördert.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Michael P. Schön
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Universitätsmedizin Göttingen

Robert-Koch-Straße 40
37075 Göttingen

E-Mail: michael.schoen@med.uni-goettingen.de

Literatur

- 1 <https://www.who.int/ncds/management/psoriasis/en/> [Letzter Zugriff 19. Juli 2019].
- 2 Brembilla NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 family of cytokines in psoriasis: IL-17A and beyond. *Front Immunol* 2018; 9: 1682.
- 3 Eisert L, Augustin M, Bach S et al. S2k guidelines for the treatment of psoriasis in children and adolescents – Short version part 1. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17: 856–70.
- 4 Eisert L, Augustin M, Bach S et al. S2k guidelines for the treatment of psoriasis in children and adolescents – Short version part 2. *Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17: 959–73.
- 5 Nast A, Amelunxen L, Augustin M et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – Short version part 1 – Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16: 645–69.
- 6 Nast A, Amelunxen L, Augustin M et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – Short version part 2 – Special patient populations and treatment situations. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16: 806–13.
- 7 Schön MP. Adaptive and innate immunity in psoriasis and other inflammatory disorders. *Front Immunol* 2019; 10: 1764.
- 8 Schön MP, Erpenbeck L. The interleukin-23/interleukin-17 axis links adaptive and innate immunity in psoriasis. *Front Immunol* 2018; 9: 1323.
- 9 Schön M, Denzer D, Kubitz RC et al. Critical role of neutrophils for the generation of psoriasiform skin lesions in flaky skin mice. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 976–83.
- 10 Krueger JG, Brunner PM. Interleukin-17 alters the biology of many cell types involved in the genesis of psoriasis, systemic inflammation and associated comorbidities. *Exp Dermatol* 2018; 27: 115–23.
- 11 Eyerich K, Dimartino V, Cavani A. IL-17 and IL-22 in immunity: driving protection and pathology. *Eur J Immunol* 2017; 47: 607–14.
- 12 Glatt S, Baeten D, Baker T et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 523–32.
- 13 Ishigame H, Kakuta S, Nagai T et al. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucocutaneous bacterial infection and allergic responses. *Immunity* 2009; 30: 108–19.
- 14 Eyerich K, Foerster S, Rombold S et al. Patients with chronic mucocutaneous candidiasis exhibit reduced production of Th17-associated cytokines IL-17 and IL-22. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2640–5.
- 15 Kouri VP, Olkkonen J, Ainola M et al. Neutrophils produce interleukin-17B in rheumatoid synovial tissue. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 39–47.
- 16 Starnes T, Broxmeyer HE, Robertson MJ et al. Cutting edge: IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis. *J Immunol* 2002; 169: 642–6.
- 17 Seeliger R, Washington A Jr, Bui JD. The ancient cytokine IL-17D is regulated by Nrf2 and mediates tumor and virus surveillance. *Cytokine* 2017; 91: 10–2.
- 18 Johnston A, Fritz Y, Dawes SM et al. Keratinocyte overexpression of IL-17C promotes psoriasiform skin inflammation. *J Immunol* 2013; 190: 2252–62.
- 19 Vandeghinste N, Klattig J, Jagerschmidt C et al. Neutralization of IL-17C reduces skin inflammation in mouse models of psoriasis and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2018; 138: 1555–63.
- 20 Peng T, Chanthaphavong RS, Sun S et al. Keratinocytes produce IL-17c to protect peripheral nervous systems during human HSV-2 reactivation. *J Exp Med* 2017; 214: 2315–29.
- 21 Ramirez Carozzi V, Sambandam A, Luis E et al. IL-17C regulates the innate immune function of epithelial cells in an autocrine manner. *Nat Immunol* 2011; 12: 1159–66.
- 22 Ballantyne SJ, Barlow JL, Jolin HE et al. Blocking IL-25 prevents airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1324–31.
- 23 Senra L, Stalder R, Alvarez Martinez D et al. Keratinocyte-derived IL-17E contributes to inflammation in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2016; 136: 1970–80.
- 24 Senra L, Mylonas A, Kavanagh RD et al. IL-17E (IL-25) enhances innate immune responses during skin inflammation. *J Invest Dermatol* 2019; 139: 1732–1742.e17.
- 25 Xu M, Lu H, Lee YH et al. An interleukin-25-mediated autoregulatory circuit in keratinocytes plays a pivotal role in psoriatic skin inflammation. *Immunity* 2018; 48: 787–798.e4.
- 26 Fritz Y, Klenotic PA, Swindell WR et al. Induction of alternative proinflammatory cytokines accounts for sustained psoriasiform skin inflammation in IL-17C+IL-6KO mice. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 696–705.
- 27 Christophers E, van de Kerkhof PCM. Severity, heterogeneity and systemic inflammation in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 643–7.