

# Wybrane aspekty apoptozy w łuszczycy

## Selected aspects of apoptosis in psoriasis

Hanna Myśliwiec, Anna Baran, Iwona Flisiak

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Przeł Dermatol 2017, 104, 57–63  
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2017.66223>

---

---

### STRESZCZENIE

**SŁOWA KLUCZOWE:**  
łuszczycy, apoptoza, keratynocyty.

**KEY WORDS:**  
psoriasis, apoptosis, keratinocytes.

Apoptoza jest procesem fizjologicznej, programowanej śmierci komórek, która w odróżnieniu od nekrozy nie powoduje stanu zapalnego. Ma podstawowe znaczenie dla funkcjonowania różnych tkanek i narządów. Równowaga pomiędzy proliferacją a apoptozą keratynocytów jest istotna dla prawidłowej homeostazy naskórka. W schorzeniach skóry może dochodzić do pobudzenia apoptozy, co prowadzi zazwyczaj do chorób o ostrym przebiegu, lub jej zahamowania, co skutkuje częściej rozwojem chorób przewlekłych. Łuszczycy jest przewlekłą chorobą zapalną charakteryzującą się nadmierną proliferacją oraz zaburzeniem różnicowania keratynocytów. Keratynocyty łuszczycowe mają zmniejszoną zdolność do apoptozy, co może mieć duże znaczenie dla przerostu naskórka w łuszczycy. Zaburzenia apoptozy w łuszczycy dotyczą również komórek układu immunologicznego. W pracy omówiono podstawy procesu apoptozy, a także jej wybrane aspekty w patogenezie łuszczycy.

### ABSTRACT

Apoptosis is a physiological mechanism of programmed cell death, in contrast to necrosis, without eliciting an inflammatory response. It plays the key role in the functioning of different tissues and organs. The balance between proliferation and apoptosis of keratinocytes is important for epidermal maintenance of homeostasis. Dysfunctional apoptosis plays an important role in the development of several skin disorders. Diseases with an increase of apoptosis are usually acute, while those with inhibited apoptosis tend to be chronic. Psoriasis is an immune-mediated chronic inflammatory skin disease. It is characterized by keratinocyte hyperproliferation and abnormal differentiation. Psoriatic keratinocytes are resistant to apoptosis and this phenomenon can be the key event in psoriatic hyperplasia. Apoptosis disturbances can also affect immune cells involved in the pathogenesis of psoriasis. In this review, we describe the basic concept of apoptosis and its relevance in psoriatic pathogenesis.

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**  
dr Hanna Myśliwiec  
Klinika Dermatologii i Wenerologii  
Uniwersytet Medyczny  
w Białymstoku  
ul. Żurawia 14  
15-540 Białystok  
tel.: +48 501 154 500  
e-mail: [hanna.mysliwiec@gmail.com](mailto:hanna.mysliwiec@gmail.com)

## WSTĘP

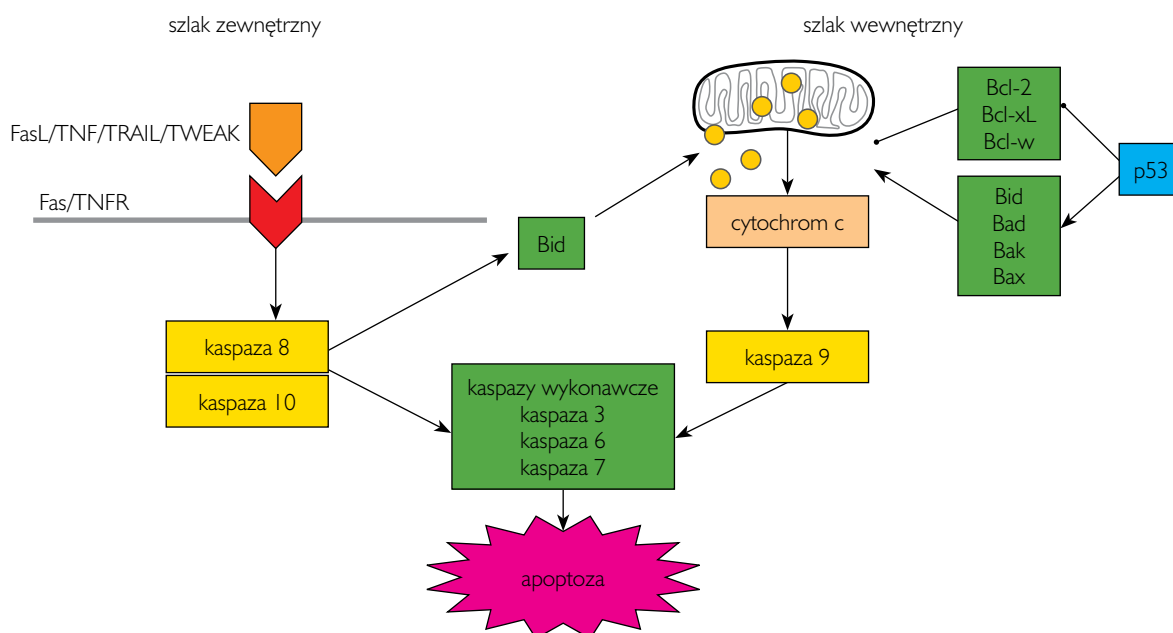
Łuszczyca jest przewlekłą chorobą zapalną dotyczącą 2–3% populacji [1]. Charakteryzuje się złożoną patogenezą, w której ważną rolę odgrywa proces apoptozy. Zjawisko apoptozy, czyli programowanej śmierci komórki, warunkuje utrzymanie homeostazy w obrębie naskórka, a także funkcjonowanie układu immunologicznego. Termin apoptoza został po raz pierwszy wprowadzony w 1972 roku [2]. Jest to fizjologiczny, aktywny proces, podczas którego po zadziałaniu odpowiedniego bodźca dochodzi do uruchomienia jednego ze szlaków indukujących śmierć komórki. Następnie komórka obkurcza się, a materiał genetyczny w obrębie jądra ulega kondensacji. W kolejnym etapie najpierw jądro komórkowe i inne organella, a później cała komórka ulegają fragmentacji do licznych fragmentów otoczonych błoną komórkową (tzw. ciałek apoptotycznych). Ostatnim etapem apoptozy jest ich fagocytoza przez otaczające keratynocyty, komórki dendrytyczne i makrofagi bez wywołania stanu zapalnego [2–4].

## SZLAKI INDUKUJĄCE APOPTOZĘ

Szlak zewnętrzny apoptozy, tzw. szlak receptorowy, rozpoczyna połączenie jednego z błonowych receptorów śmierci z ich ligandami (ryc. 1). Najlicniejszą grupę receptorów śmierci stanowi rodzina receptorów czynnika martwicy guza TNFR (ang. *tumor necrosis factor receptor*). Do rodziny tej należą między innymi receptor Fas, CD40, receptor TWEAK (ang. *TNF-like weak inducer of apoptosis*).

Łączące się z nimi ligandy to: czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ), Fas ligand (FasL), ligand CD40 (CD40L) oraz TRAIL (ang. *TNF-related apoptosis-inducing ligand*) [2]. Po połączeniu z odpowiednim białkiem sygnał śmierci jest przekazywany domenie śmierci, która następnie aktywuje odpowiednią kaspazę. W tym przypadku jest to głównie kaspaza 8 lub kaspaza 10. Prowadzi to do uruchomienia kaskady tak zwanych kaspaz wykonawczych [2]. Szlak receptorowy może się też łączyć ze szlakiem mitochondrialnym poprzez białko Bid [3].

Szlak wewnętrzny apoptozy jest szlakiem mitochondrialnym, aktywowanym między innymi przez wzrost stężenia wolnych rodników tlenowych, jonów wapnia w cytoplazmie oraz uszkodzenie DNA (ryc. 1). W wyniku działania tych czynników mitochondrialne kanały jonowe zostają otwarte i do cytoplazmy komórki uwalniany jest cytochrom c, który aktywując kaspazę 9, uruchamia kaspazy wykonawcze [2]. Szlak mitochondrialny podlega regulacji przez wiele czynników. Do najlepiej poznanych należy rodzina białek Bcl-2. W jej obrębie wyróżnia się inhibitory apoptozy, takie jak: Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, oraz białka pobudzające apoptozę: Bid, Bad, Bak, Bax [3]. Właściwości proapoptotyczne ma też białko p53, które poprzez indukcję białek Bax – APAF-1 (ang. *apoptotic protease activating factor-1*) oraz PUMA (ang. *p53 upregulated modulator of apoptosis*) – zwiększa przepuszczalność błony mitochondrialnej i uwalnianie cytochromu c [1]. Dodatkowo p53 może hamować ekspresję białek antyapoptotycznych (m.in. Bcl-2) [3].



Rycina 1. Główne szlaki apoptozy (objaśnienia w tekście)

Figure 1. Main apoptotic pathways (explanations in the text)

Szlak pseudoreceptorowy dotyczy głównie komórek układu immunologicznego: cytotoksycznych limfocytów T i komórek NK (ang. *natural killer*). W tym przypadku w mechanizm inicjacji apoptozy zaangażowane są perforyna oraz granzym B, a następnie mitochondrium i kaspazy [5].

Szlak sfingomielinowo-ceramidowy jest uruchamiany pod wpływem działania stresu [6]. Może pośredniczyć w uruchomieniu zarówno wewnątrzpochodnego, jak i zewnątrzpochodnego szlaku apoptozy. W wyniku aktywacji poszczególnych TNFR przez odpowiednie ligandy dochodzi do aktywacji sfingomielinazy, a następnie do zwiększenia stężenia ceramidów w komórce. Ceramid jako wtórny przekaźnik śmierci, w zależności od czynników indukujących, może aktywować kaskady kinaz, fosfatazy lub fosfolipazę A2. Dodatkowo ceramidy poprzez zwiększenie przepuszczalności błony mitochondrialnej i uwalnianie cytochromu c mogą aktywować wewnątrzpochodny szlak apoptozy [7].

Kolejnym szlakiem apoptozy jest szlak z udziałem siateczki wewnątrzplazmatycznej pobudzany stresem. Bezpośrednim czynnikiem indukującym jest zaburzenie homeostazy wapnia oraz aktywacja kaspazy 12, która następnie uruchamia kaskadę kolejnych kaspaz wykonawczych [8]. Kiedy po zadziałaniu czynników inicjujących zapadnie nieodwracalna decyzja o śmierci komórki, rozpoczyna się faza wykonawcza. Jest ona kontrolowana przez białka z rodziny Bcl-2 i niezależnie od rodzaju bodźca wyzwalającego wykonywana przez enzymy z grupy

proteaz cysteinowych – kaspazy wykonawcze lub terminalne (kaspaza 3, kaspaza 6, kaspaza 7) [9].

## APOPTOZA A CHOROBY SKÓRY

W skórze apoptoza odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy naskórka, regulacji proliferacji keratynocytów i tworzeniu warstwy rogowej [3]. Rogowacenie keratynocytów jest specyficzną odmianą apoptozy, podczas której typowa zawartość komórki zastępowana jest przez cytoszkielet. Krzyżowo łączące się ze sobą białka na obwodzie komórki tworzą tzw. kopertę rogową, a zmodyfikowane i upakowane ściśle lipidy wypełniają przestrzenie międzykomórkowe, formując barierę [10]. Zarówno czynniki zewnętrzne, jak i wewnętrzne, a także infekcyjne mogą wpływać na proces apoptozy keratynocytów. Czynniki indukujące i hamujące apoptozę zestawiono w tabeli 1.

Choroby przebiegające z nasileniem apoptozy keratynocytów zazwyczaj mają tendencję do ostrego przebiegu. Klasycznymi przykładami są toksyczna nekroliza naskórka oraz choroba przeszczep przeciw gospodarzowi. Z kolei schorzenia związane z zahamowaniem apoptozy mają zazwyczaj charakter przewlekły [3]. W ich przebiegu dochodzi do przerostu naskórka lub jego składowych. Najczęściej wymienianymi chorobami z tej grupy są łuszczycyca i nowotwory skóry, a także rogowacenie słoneczne oraz brodawki wirusowe i brodawki łojotokowe (tab. 2) [3, 5].

Tabela 1. Czynniki pobudzające i hamujące apoptozę

Table 1. Factors inducing or inhibiting apoptosis

Czynniki pobudzające apoptozę	Czynniki hamujące apoptozę
promieniowanie UV	czynniki wzrostu
leki cytotoksyczne	CD40 ligand
glikokortykosteroidy	cynk
retinoidy	białka IAP (ang. <i>inhibitor of apoptosis</i> )
witamina D	
ceramidy	
oddzielenie od środowiska ( <i>anoikis</i> )	
brak lub ograniczenie czynników wzrostu	
wolne rodniki tlenowe	
TGF- $\beta$ 1 (ang. <i>transforming growth factor-<math>\beta</math>1</i> )	
TRAIL (ang. <i>TNF related apoptosis inducing ligand</i> )	
FasL	

Tabela 2. Choroby skóry związane z pobudzeniem lub zahamowaniem apoptozy

Table 2. Skin diseases associated with increased or inhibited apoptosis

Choroby z pobudzeniem apoptozy	Choroby z zahamowaniem apoptozy
toczeń rumieniowaty	łuszczycyca
bielactwo	nowotwory skóry
pęcherzyca	czerniak
toksyczna nekroliza naskórka	chłoniaki z komórek T
zespół Stevensa-Johnsona	brodawki wirusowe
kontaktowe zapalenie skóry	brodawki łojotokowe
	twardzina

Wiele uwagi poświęca się zaburzeniom apoptozy w rozwoju nowotworów skóry. Nieczerniakowe nowotwory skóry cechują się redukcją mechanizmów proapoptotycznych i zwiększoną ekspresją cząsteczek antyapoptotycznych. Wyniki badania Takahashi i wsp. [11] wskazują na utratę zdolności ekspresji proapoptotycznego białka Bcl-2 przez komórki raka podstawokomórkowego (ang. *basal cell carcinoma* – BCC) i jego zmniejszoną ekspresję na komórkach raka kolczystokomórkowego (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC). Relatywnie wyższe wskaźniki apoptozy w BCC niż w SCC mogą wyjaśniać zwykle wolniejszy rozrost BCC [3].

### APOPTOZA W ŁUSZCZYCY

Łuszczyca charakteryzuje się przerostem naskórka oraz zaburzonym różnicowaniem keratynocytów. Laporte i wsp. obserwowali zmniejszony odsetek komórek apoptotycznych w naskórku łuszczykowym w porównaniu z naskórkiem prawidłowym [12]. Ponadto keratynocyty pochodzące z blaszek łuszczykowych według Wrono-Smith i wsp. są bardziej odporne na działanie czynników indukujących apoptozę w porównaniu z prawidłowymi lub hodowanymi keratynocytami [13]. Mimo wieloletnich badań dokładny mechanizm zaburzeń apoptozy w łuszczyce nie został w pełni poznany. Biorą w nim udział liczne cytokiny, białka oraz receptory błonowe.

Keratynocyty łuszczykowe są odporne na sygnały przekazywane przez TNF- $\alpha$ , co prowadzi do paradoksalnego wzrostu stężenia TNF- $\alpha$  w zmianach skórnych oraz surowicy pacjentów z łuszczycą [4]. Stało się to powodem szerokiego stosowania w łuszczyce terapii biologicznej skierowanej przeciw TNF- $\alpha$ . Białkiem hamującym apoptozę keratynocytów, należącym do rodziny IAP (ang. *inhibitor of apoptosis*) jest surwiwina. Jej połączenie z kaspazami hamuje proces apoptozy. Białko to prawie nie występuje w prawidłowym naskórku, a jego nasiloną ekspresję potwierdzono w obrębie zmian łuszczykowych [14]. Również interleukina 15 prawdopodobnie hamuje apoptozę keratynocytów [15].

Istotną rolę w zaburzeniach apoptozy w łuszczyce wydają się odgrywać białka z rodziny Bcl-2. Jak już wcześniej wspomniano, należą do niej zarówno białka proapoptotyczne (Bax, Bak, Bad) jak i antyapoptotyczne (Bcl-2, Bcl-xL). Wyniki dotychczasowych badań nad rolą tych białek w łuszczyce są niejednoznaczne. Część autorów wykazało znacząco mniejszą ekspresję Bcl-2 oraz większą ekspresję Bcl-xL i Bax w naskórku pacjentów z łuszczycą [11, 16]. Inni nie obserwowali istotnych różnic w ekspresji Bcl-2 w naskórku i w stężeniu Bcl-2 w surowicy pacjentów z łuszczycą w porównaniu z osobami zdrowymi [17, 18]. Być może istotna jest nie tylko sama

obecność białek rodziny Bcl-2 w naskórku, lecz także ich wzajemny stosunek i przewaga jednego z nich. O słuszności tej koncepcji świadczą wyniki badań uzyskane przez Tomkovą i wsp. [16]. Autorzy tej pracy obok widocznej ekspresji proapoptotycznego białka Bax w naskórku łuszczykowym stwierdzili jednocześnie znacząco większą ekspresję antyapoptotycznego białka Bcl-xL.

Nie mniej istotne niż zaburzenia procesu apoptozy keratynocytów w naskórku jest zagadnienie apoptozy komórek układu immunologicznego. Dotyczy to komórek zarówno osiadłych w naskórku, jak i krążących. Zahamowanie lub upośledzenie apoptozy limfocytów może prowadzić do rozwoju chorób o podłożu immunologicznym. Yildiz i wsp. obserwowali wzmożoną ekspresję hamującego apoptozę białka Bcl-2 w limfocytach osiadłych w naskórku chorych na łuszczycę [19]. Autorzy sugerują, że wydłużony czas przeżycia limfocytów, spowodowany opornością na apoptozę, jest przyczyną przewlekłego przebiegu, nawrotów i oporności na leczenie.

Białko CD40 jest receptorem należącym do rodziny TNFR i występuje na powierzchni komórek prezentujących antygen, takich jak: komórki dendrytyczne, limfocyty T, makrofagi [20]. Ekspresja tego antygeny może zostać wyindukowana na innych rodzajach komórek. Białko CD40 jest niezbędne do aktywacji limfocytów T mających na powierzchni CD40L (inaczej CD154) [21]. Połączenie CD40 z jego ligandem (CD40L) jest jednym z bodźców stymulujących apoptozę. Obecność układu CD40/CD40L stwierdzono na keratynocytach w skórze zdrowej. W łuszczyce obserwowano wzrost ekspresji obu cząsteczek, a szczególny wzrost ekspresji CD40L odnotowano we wczesnych zmianach łuszczykowych [22]. W surowicy pacjentów z łuszczycą obserwuje się wzrost stężenia zarówno CD40, jak i CD40L [18]. Podobnie w łuszczykowym zapaleniu stawów stwierdzono wzrost ekspresji CD40L na aktywowanych limfocytach T [23]. Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują na ekspresję tych cząsteczek na płytkach krwi i komórkach ścian naczyń oraz ich znaczącą rolę w rozwoju miażdżycy i zakrzepicy [24, 25]. W związku z tym wydaje się prawdopodobne, że wzrost aktywności układu CD40/CD40L u chorych na łuszczycę może wyjaśniać dużą częstość występowania u nich chorób układu krążenia.

Uważa się, że Fas odgrywa ważną rolę w usuwaniu autoreaktywnych limfocytów i utrzymywaniu immunologicznej tolerancji obwodowej [26]. W obrębie zmian łuszczykowych występuje zwiększona ekspresja Fas na keratynocytach, co może mieć związek z działaniem cytokin produkowanych przez limfocyty Th1 [11]. Dane co do ekspresji FasL w obrębie zmian łuszczykowych są rozbieżne. Część autorów podaje jego zwiększoną ekspresję, inni takiego zja-

wiska nie obserwują [27, 28]. Fas występuje również w krążącej formie rozpuszczalnej (ang. *soluble Fas* - sFas), która wydaje się odzwierciedlać aktywność układu Fas/FasL [29]. Dysfunkcje tego układu mogą prowadzić do indukcji reakcji autoimmunologicznej [30]. Krążąca rozpuszczalna odmiana sFas uznawana jest za inhibitora apoptozy, ponieważ wiąże się z FasL. Seishima i wsp. obserwowali znaczny wzrost stężenia sFas u pacjentów z aktywną uogólnioną łuszczycą krostkową [31]. Autorzy sugerują, że wzrost sFas przyczynia się do nagromadzenia granulocytów obojętnochłonnych i limfocytów w skórze tych chorych. Stężenie sFas oraz współczynnik sFas/sFasL mają znacznie wyższe wartości u pacjentów z łuszczycą plackowatą niż u osób zdrowych i wiążą się z występowaniem chorób towarzyszących łuszczycy: nadwagi, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego [32].

Podobny do czynnika martwicy nowotworów induktor apoptozy (TWEAK) jest białkiem błonowym, które po oddzieleniu od komórki może stać się cytokiną o właściwościach proapoptotycznych i prozapalnych. Wyniki dotychczasowych badań nad rolą TWEAK w patogenezie łuszczycy są niejednoznaczne. Wydaje się, że ekspresja TWEAK w naskórku wykazuje odwrotny wzorzec w zmianach łuszczycowych w porównaniu ze zdrowym naskórkiem. Nadmierna ekspresja w warstwie podstawnej oraz jej stopniowa utrata w warstwach leżących powyżej może częściowo wyjaśniać zaburzenia różnicowania keratynocytów łuszczycowych [33, 34]. Zimmermann i wsp. postulują nawet, że leczenie miejscowe przy użyciu TWEAK mogłoby indukować apoptozę keratynocytów i przeciwdziałać łuszczycowej hiperproliferaacji [35]. Badania ostatnich lat wskazują, że pod wpływem stymulacji TWEAK dochodzi do zwiększenia syntezy surwiwiny (inhibitora apoptozy) przez keratynocyty łuszczycowe. Badania te wskazują raczej, że interakcja TWEAK/Fn14 pobudza proliferację, a nie apoptozę keratynocytów w zmianach łuszczycowych [36]. Doniesienia dotyczące stężenia TWEAK w surowicy są również sprzeczne. Część autorów podaje zwiększone stężenie TWEAK u pacjentów z łuszczycą i z łuszczycowym zapaleniem stawów [37–40]. Inni badacze takiej różnicy nie potwierdzają [35, 41].

Ostatnie badania czynników pro- i antyapoptotycznych u pacjentów z łuszczycą i towarzyszącym zespołem metabolicznym wskazują na zaburzenia apoptozy o większym nasileniu niż u chorych na łuszczycę bez zespołu metabolicznego. Korkmaz i Korkmaz wykazali wzrost ekspresji genów proapoptotycznych (BAX, cytochromu C i kaspazy 3) u pacjentów z łuszczycą i zespołem metabolicznym w porównaniu z chorymi bez zespołu metabolicznego. Jednocześnie opisali oni wzrost ekspresji genów antyapoptotycznych (surwiwina, BCL-2) w tej samej

grupie chorych. Autorzy sugerują, że zaburzenia te prowadzą do dysfunkcji mitochondriów, która może być przyczyną rozwoju zespołu metabolicznego u pacjentów z łuszczycą [42].

## APOPTOZA A LECZENIE ŁUSZCZYCY

W ostatnich latach przedmiotem licznych badań jest wpływ różnych metod leczenia stosowanych w łuszczycy na apoptozę keratynocytów oraz limfocytów T. Avramidis i wsp. wykazali istotną statystycznie redukcję ekspresji Bcl-2, a tym samym indukcję apoptozy w komórkach nabłonka w trakcie leczenia etanerceptem [43]. Leczenie infliksymabem powoduje wzrost ekspresji proapoptotycznych p53, Bax i AIF (ang. *apoptosis inducing factor*), która koreluje ze zmniejszeniem grubości naskórka w obrębie zmian [44]. Wykazano również, że promieniowanie UVB oraz metotreksat indukują apoptozę limfocytów T w obrębie zmian łuszczycowych [45, 46]. Odnotowano także znaczne nasilenie ekspresji FasL po naświetlaniach UVB [28] oraz w trakcie leczenia metodą Goeckermana [47]. Leczenie cyklosporyną A w badaniach *in vitro* zmniejsza ekspresję CD40L na limfocytach T [23].

W trakcie miejscowego leczenia łuszczycy preparatami z witaminą D<sub>3</sub> obserwowano zwiększenie ekspresji antyapoptotycznego Bcl-xL, a tym samym nasilenie apoptozy [48]. Stwierdzono również zmniejszenie ekspresji Bcl-2 na limfocytach w obrębie zmian łuszczycowych [49]. Po stosowaniu miejscowych preparatów z cygnoliną odnotowano wzrost stężenia sFasL oraz TWEAK w surowicy, co może mieć związek z nasileniem apoptozy keratynocytów pod wpływem tego leczenia [32, 37, 50]. Leczenie miejscowe cygnoliną nie wpływa jednak na zmniejszenie wartości współczynnika sFas/FasL ani na aktywację układu CD40/CD40L w krążeniu. Obserwacje te wskazują na brak wpływu leczenia miejscowego na utrzymujące się zaburzenia immunologiczne i zwiększone ryzyko rozwoju towarzyszących łuszczycy chorób ogólnoustrojowych [32, 18].

## WNIOSKI

Na podstawie obecnej wiedzy można stwierdzić, że proces apoptozy odgrywa istotną rolę w powstawaniu i utrzymywaniu się zmian skórnych w łuszczycy, a także w patogenezie chorób współistniejących z łuszczycą. Wiadomo również, że dotychczasowe metody leczenia łuszczycy, zarówno te znane od lat, jak i stosowane od niedawna, wpływają na przebieg apoptozy. Jednak mimo licznych, wieloletnich badań, nadal pozostaje wiele niejasności dotyczących tego procesu. Wydaje się, że możliwa w przyszłości

modulacja procesu apoptozy na poszczególnych jej etapach może być przydatna w terapii łuszczycy.

### Konflikt interesów

Autorki deklarują brak konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo

1. **Enamandram M., Kimball A.B.:** Psoriasis epidemiology: the interplay of genes and the environment. *J Invest Dermatol* 2013, 133, 287-289.
2. **Kastelan M., Pripic-Massari L., Brajac I.:** Apoptosis in psoriasis. *Acta Dermatovenereol Croat* 2009, 17, 182-186.
3. **Raj D., Brash D.E., Grossman D.:** Keratinocyte apoptosis in epidermal development and disease. *J Invest Dermatol* 2006, 126, 243-257.
4. **Guo H., Chen L., Cui H., Peng X., Fang J., Zuo Z. i inni:** Research advances on pathways of nickel-induced apoptosis. *Int J Mol Sci* 2016, 17, pii: E10.
5. **Trapani J.A., Smyth M.J.:** Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway. *Nat Rev Immunol* 2002, 2, 735-747.
6. **Patwardhan G.A., Beverly L.J., Siskind L.J.:** Sphingolipids and mitochondrial apoptosis. *J Bioenerg Biomembr* 2016, 48, 153-168.
7. **Siskin L.J.:** Mitochondrial ceramide and the induction of apoptosis. *J Bioenerg Biomembr* 2005, 37, 143-153.
8. **Nagawa T., Zhu H., Morishima N., Li E., Xu J., Yanker B.A. i inni:** Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid beta. *Nature* 2000, 403, 98-103.
9. **Galluzzi L., Lopez-Soto A., Kumar S., Kroemer G.:** Caspases connect cell-death signaling to organismal homeostasis. *Immunity* 2016, 44, 221-231.
10. **Eckhart L., Lippens S., Tschachler E., Declercq W.:** Cell death by cornification. *Biochim Biophys Acta* 2013, 1833, 3471-3480.
11. **Takahashi H., Manabe A., Ishida-Yamamoto A., Hashimoto Y., Izuka H.:** Aberrant expression of apoptosis-related molecules in psoriatic epidermis. *J Dermatol Sci* 2002, 28, 187-197.
12. **Laporte M., Galand P., Fokan D., de Graef C., Heenen M.:** Apoptosis in established and healing psoriasis. *Dermatology* 2000, 200, 314-316.
13. **Wrone-Smith T., Mitra R.S., Thompson C.B., Jasty R., Castle V.P., Nickoloff B.J.:** Keratinocytes derived from psoriatic plaques are resistant to apoptosis compared to normal skin. *Am J Pathol* 1997, 151, 1321-1329.
14. **Bowen A.R., Hanks A.N., Murphy K.J., Florell S.R., Grossman D.:** Proliferation, apoptosis, and survivin expression in keratinocytic neoplasms and hyperplasias. *Am J Dermatopathol* 2004, 26, 177-181.
15. **Ruckert R., Asadullah K., Seifert M., Budagian V.M., Arnold R., Trombotto C. i inni:** Inhibition of keratinocyte apoptosis by IL-15: a new parameter in the pathogenesis of psoriasis? *J Immunol* 2000, 165, 2240-2250.
16. **Tomkova H., Fujimoto W., Arata J.:** Expression of the bcl-2 homologue Bax in normal human skin, psoriasis vulgaris and non-melanoma skin cancers. *Eur J Dermatol* 1998, 8, 256-260.
17. **Moorchung N., Vasudevan B., Dinesh Kumar S., Muralidhar A.:** Expression of apoptosis regulating p53 and bcl-2 in psoriasis. *Indian J Pathol Microbiol* 2015, 58, 423-426.
18. **Myśliwiec H., Flisiak I., Baran A., Górska M., Chodynicka B.:** Evaluation of CD40, its ligand CD40L and Bcl-2 in psoriatic patients. *Folia Histochem Cytobiol* 2012, 24, 75-79.
19. **Yildiz L., Baris S., Senturk N., Kandemir B.:** Overexpression of bcl-2 in lymphocytes of psoriatic skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003, 17, 538-540.
20. **Gordon J., Pound J.D.:** Fortifying B cells with CD154: an engaging tale of many hues. *Immunology* 2000, 100, 269-280.
21. **Toubi E., Schoenfeld Y.:** The role of CD40-CD154 interactions in autoimmunity and the benefit of disrupting this pathway. *Autoimmunity* 2004, 37, 457-464.
22. **Ohta Y., Hamada Y.:** In situ expression of CD40 and CD40 ligand in psoriasis. *Dermatology* 2004, 209, 21-28.
23. **Daoussis D., Antonopoulos I., Andonopoulos A.P., Liossis S.N.C.:** Increased expression of CD154 [CD40L] on stimulated T-cells from patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2007, 46, 227-231.
24. **Tousoulis D., Antaniades C., Koumallos N., Stefanadis C.:** Proinflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006, 17, 225-233.
25. **Anand S.X., Viles-Gonzalez J.F., Badimon J.J., Cavusoglu E., Marmur M.J.:** Membrane-associated CD40L and sCD40L in atherothrombotic disease. *Thromb Haemostasis* 2003, 90, 377-384.
26. **Nagata S.:** Apoptosis by death factor. *Cell* 1997, 88, 355-365.
27. **Lee S.H., Jang J.J., Lee J.Y., Kim S.Y., Park W.S., Shin M.S. i inni:** Fas ligand is expressed in normal skin and some cutaneous malignancies. *Br J Dermatol* 1998, 139, 186-191.
28. **Gutierrez-Steil C., Wrone-Smith T., Sun X., Krueger J.G., Coven T., Nickloff B.J.:** Sunlight-induced basal cell carcinoma tumor cells and ultraviolet-B-irradiated psoriatic plaques express Fas ligand (CD95L). *J Clin Invest* 1998, 101, 33-39.
29. **Iio S., Hayashi N., Mita E., Ueda K., Mochizuki K., Hiramatsu N. i inni:** Serum levels of soluble Fas antigen in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 1998, 29, 517-523.
30. **Peng S.L.:** Fas (CD95)-related apoptosis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006, 45, 26-30.
31. **Seishima M., Seishima M., Takemura M., Saito K., Kitajima Y.:** Increased serum soluble Fas, tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 concentrations in generalized pustular psoriasis. *Dermatology* 1998, 196, 371-372.
32. **Myśliwiec H., Baran A., Myśliwiec P., Górska M., Flisiak I.:** Upregulation of the sFas/sFasL system in psoriatic patients. *Adv Med Sci* 2015, 60, 64-68.
33. **Sabour Alaoui S., Dessirier V., de Araujo E.:** TWEAK affects keratinocyte G2/M growth arrest and induces apoptosis through the translocation of the AIF protein to the nucleus. *PLoS One* 2012, 7, e33609.
34. **Pereternel S., Manestar-Blazic T., Brajac I., Pripic-Massari L., Kastelan M.:** Expression of TWEAK in normal human skin, dermatitis and epidermal neoplasms: association with proliferation and differentiation of keratinocytes. *J Cutan Pathol* 2011, 38, 780-789.
35. **Zimmermann M., Koreck A., Meyer N., Basinski T., Meiler F., Simone B. i inni:** TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and TNF-alpha cooperate in the induction of keratinocyte apoptosis. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127, 200-207.
36. **Cheng H., Xu M., Liu X., Zou X., Zhan N., Xia Y.:** TWEAK/Fn14 activation induces keratinocyte proliferation under psoriatic inflammation. *Exp Dermatol* 2016, 25, 32-37.
37. **Myśliwiec H., Myśliwiec P., Baran A., Flisiak I.:** Dithranol treatment of plaque-type psoriasis increases serum TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK). *Adv Med Sci* 2016, 61, 207-211.
38. **Bilgic O., Sivrikaya A., Toker A., Unlu A., Altinyazar C.:** Serum levels of TWEAK in patients with psoriasis vulgaris. *Cytokine* 2016, 77, 10-13.

39. **Xia L., Shen H., Xiao W., Lu J.:** Increased serum TWEAK levels in psoriatic arthritis: relationship with disease activity and matrix metalloproteinase-3 serum levels. *Cytokine* 2011, 53, 289-291.
40. **Guis S., Berbis P., Stephan D., Bertin D., Amatore F., Balandraud N. i inni:** TWEAK-binding autoantibodies are generated during psoriatic arthritis and are not influenced by anti-TNF therapy. *J Transl Med* 2016, 14, 185.
41. **Chen T., Guo Z.P., Li M.M., Li J.Y., Jiao X.Y., Zhang Y.H. i inni:** Tumor necrosis factor-like inducer of apoptosis (TWEAK), an important mediator of endothelial inflammation, is associated with the pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Immunol* 2011, 166, 64-71.
42. **Korkmaz S., Korkmaz H.:** Effect of alterations in apoptotic pathway on development of metabolic syndrome in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2016, doi: 10.1111/bjd.15185.
43. **Avramidis G., Kruger-Krasagakis S., Krasagakis K., Fragiadaki I., Kokolakis G., Tosca A.:** The role of endothelial cell apoptosis in the effect of etanercept in psoriasis. *Br J Dermatol* 2010, 163, 928-934.
44. **Kokolakis G., Giannikaki E., Stathopoulos E., Avramidis G.G., Tosca A.D., Kruger-Krasagakis C.:** Infliximab restores the balance between pro- and anti-apoptotic proteins in regressing psoriatic lesions. *Br J Dermatol* 2012, 166, 491-497.
45. **Ozawa M., Ferenczi K., Kikuchi T., Cardinale I., Austin L.M., Coven T.R. i inni:** 312-nanometer ultraviolet B-light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med* 1999, 189, 711-718.
46. **Heenen M., Laporte M., Noel J.C., de Graef C.:** Methotrexate induces apoptotic cell death in human keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 1998, 290, 240-245.
47. **Borska L., Andrys C., Krejsek J., Hamakova K., Kremlacek J., Palicka V.:** Genotoxic and apoptotic effects of Goeckerman therapy for psoriasis. *Int J Dermatol* 2010, 49, 289-294.
48. **Fukuya Y., Higaki M., Higaki Y., Kawashima M.:** Effect of vitamin D3 on the increased expression of Bcl-xL in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2002, 293, 620-625.
49. **El-Domvati M., Barakat M., Abdel-Razek R., El-Din Anbar T.:** Apoptosis, P53 and Bcl-2 expression in response to topical calcipotriol therapy for psoriasis. *Int J Dermatol* 2007, 46, 468-474.
50. **Yamamoto T., Nishioka K.:** Alteration of the expression of Bcl-2, Bcl-x, Bax, Fas, and Fas ligand in the involved skin of psoriasis vulgaris following topical anthralin therapy. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003, 16, 50-58.

Otrzymano: 22 XI 2016 r.

Zaakceptowano: 10 II 2017 r.