

Immunological abnormalities in lichen planus

Zaburzenia immunologiczne w liszaju płaskim

Aleksandra Ostrowska^{1,2}, Anna Susło^{1,3}

¹Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

²Wolski Hospital Dr Anna Gostyńska, Warsaw, Poland

³Central Clinical Hospital of the Ministry of the Interior and Administration, Warsaw, Poland

¹Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

²Szpital Wolski im. dr Anny Gostyńskiej, Warszawa, Polska

³Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2022, 109, 217–228

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.120179>

**CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:**
Aleksandra Ostrowska
Szpital Wolski
im. dr Anny Gostyńskiej
Warszawa, Polska
e-mail: ostrowska.aleksandra.sylwia@gmail.com

ABSTRACT

Lichen planus is a chronic disease associated with the occurrence of characteristic papular pruritic lesions. The most significant immunological markers of lichen planus are cytokines. Numerous publications showed changes in the serum level of tumor necrosis factor, interferon γ , interleukins 2, 4, 6, 8, 10, 17 and 22. Early lichen planus is associated with a high number of macrophages, T cells, and dendritic cells, while advanced lichen planus with a high number of Treg cells. There is no single specific marker for lichen planus, but certain cytokine levels can be used as a prognostic factor for disease progression and as an indicator of treatment response. Analysis of the immune markers can help to define the disease stage and lichen planus subtype, but histopathology still remains a standard in lichen planus diagnosis.

Key words: cytokines, biomarkers, lichen planus, immunologic factors.

STRESZCZENIE

Liszaj płaski jest przewlekłą chorobą, która cechuje się występowaniem charakterystycznych grudkowych zmian skórnych z towarzyszącym świądem. Do najważniejszych markerów immunologicznych liszaja płaskiego należą cytokiny. W licznych badaniach wykazano zmiany w stężeniu czynnika martwicy skóry, interferonu γ , interleukin 2, 4, 6, 8, 10, 17 oraz 22 w surowicy pacjentów z liszajem płaskim. We wczesnych stadiach choroby występuje związek z podwyższoną liczbą makrofagów, limfocytów T i komórek dendrytycznych, natomiast w zaawansowanym liszaju płaskim obserwowana jest bardzo duża liczba limfocytów T regulatorowych. Nie ma jednego swoistego markera dla liszaja płaskiego, ale stężenie niektórych cytokin może służyć jako czynnik prognostyczny progresji choroby oraz wskaźnik odpowiedzi na leczenie. Choć analiza markerów immunologicznych może być przydatna przy określeniu stadium choroby i podtypu schorzenia, badanie histopatologiczne nadal jest standardem w diagnostyce liszaja płaskiego.

Słowa kluczowe: cytokiny, biomarkery, liszaj płaski, czynniki immunologiczne.

INTRODUCTION

Lichen planus is an immune-mediated disease, which causes chronic inflammation. It affects the skin, oral mucosa, scalp, nails and genital mucosa [1]. This disease is associated with the occurrence of characteristic polygonal pruritic papules and plaques that are shiny and firm on palpation, which affect the flexor surfaces of the wrists, forearms and legs [1]. Its prevalence in the population ranges between 0.4% and 4% and it could appear at any age, however most often between 30 and 60 years of age, especially in perimenopausal women [1, 2].

Despite many studies, the etiology of lichen planus is still unknown [1–3]. The participation of drugs (e.g. antimalarials, cardiovascular agents, gold salts, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, hypoglycemics) and viral infections, especially the human papillomavirus (HPV) and the hepatitis C virus (HCV) in pathogenesis is proposed [4].

Among lichen planus four forms are distinguished: erosive, atrophic, bullous, and the most common – reticular [1]. Histopathological features of lichen planus comprise liquefaction degeneration of basal epithelial cells and inflammatory cells infiltrating lamina propria of the oral mucosa, which differ at different stages of the disease: in early lichen planus, macrophages and CD4+ dominate, while in later stages, CD8 + T cells [5]. Lichen planus is often a chronic condition resistant to treatment or with frequent relapses despite treatment [1]. In the same patient, more than one lichen planus subtype may be present at the same time [6].

Chronic inflammation changes the microenvironment and the release of many factors associated with cancer initiation, progression and invasion make lichen planus a condition with an increased risk of neoplastic transformation [7]. Furthermore, it is considered that genetic factors, nutritional disorders, toxic substances, microorganisms, and immunosuppression may be involved in LP-mediated oncogenesis [4]. The greatest risk of neoplastic transformation occurs with the erosive subtype [3]. It is estimated that the probability of oral carcinogenesis in the case of lichen planus is 1% [8].

The diagnosis of lichen planus based on clinical presentation is often challenging and due to that, histopathological confirmation is the gold standard [9]. Recently, many studies have indicated the existence of immunological markers of lichen planus. Moreover, many of them are commonly present in body fluids, which gives hope for increasing the role of non-invasive diagnostic techniques for this disease. The following is a summary of the most recent immune markers of lichen planus.

WPROWADZENIE

Liszaj płaski jest chorobą o podłożu immunologicznym, która powoduje przewlekły stan zapalny. Może zajmować skórę, błonę śluzową jamy ustnej, a także owłosioną skórę głowy, paznokcie i błony śluzowe narządów płciowych [1]. Wykwity w przebiegu liszaja płaskiego mają postać charakterystycznych wielobocznych grudek i blaszek o błyszczącej powierzchni, spoistych w badaniu palpacyjnym, którym towarzyszy świąd. Zmiany skórne są zwykle umiejscowione na powierzchniach zgięciowych nadgarstków, przedramion i kończyn dolnych [1]. Częstość występowania liszaja płaskiego w populacji wynosi od 0,4% do 4%. Choroba może pojawić się w każdym wieku, ale najczęściej występuje między 30. a 60. rokiem życia, zwłaszcza u kobiet w okresie okołomenopauzalnym [1, 2].

Pomimo licznych badań etiologia liszaja płaskiego nadal jest nieznana [1–3]. Jako możliwe czynniki patogenetyczne wymienia się stosowanie leków (m.in. przeciwmalarycznych, sercowo-naczyniowych, soli złota, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, hipoglikemizujących) oraz zakażenia wirusowe, zwłaszcza wirusem brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus* – HPV) i wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV).

Istnieją różne postacie morfologiczne liszaja płaskiego błony śluzowej jamy ustnej: nadżerkowa, zanikowa, pęcherzowa oraz najczęściej występująca siateczkowata [1]. Wśród cech histopatologicznych liszaja płaskiego należy wymienić zwyrodnienie wodniczkowe komórek warstwy podstawnej oraz obecność komórek zapalnych naciekających blaszkę właściwą błony śluzowej jamy ustnej. We wczesnych stadiach liszaja płaskiego przeważają makrofagi i limfocyty CD4+, natomiast w stadiach późniejszych stwierdza się głównie limfocyty T CD8+ [5]. Liszaj płaski ma nierzadko charakter przewlekły i oporny na leczenie lub przebiega z częstymi nawrotami pomimo prowadzonego leczenia [1]. U jednego pacjenta może współistnieć więcej niż jeden podtyp liszaja płaskiego [6].

Ze względu na obecność przewlekłego stanu zapalnego, który prowadzi do zmian mikrośrodowiska i uwolnienia wielu czynników powiązanych z powstawaniem, progresją i inwazją nowotworów, liszaj płaski jest uznawany za stan o potencjalnie zwiększonym ryzyku transformacji nowotworowej [7]. Ponadto uważa się, że w procesie onkogenezy związanej z liszajem płaskim mogą brać udział czynniki genetyczne, zaburzenia odżywiania, substancje toksyczne, mikroorganizmy oraz stan immunosupresji [4]. Największe ryzyko transformacji nowotworowej występuje w przypadku podtypu nadżerkowego [3]. Szacuje się, że prawdopodobieństwo procesu nowo-

CELLULAR MARKERS

In lichen planus, it is observed that there is an increased expression of markers like CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ and CD83+, which are characteristic for T and B cells [10]. Nearly 85% of CD27+ cells are predominating cells of lesions. They are located deep in the lamina propria rather than the subepithelial zone, so they probably do not affect directly the disease process, but they are connected with the autoimmune process. Similarly, CD38 expression in B cells was found in 55% of lesions [11] and memory T cells in 53.3% of lesions [12]. Research also revealed an increased level of Th9 cells. This lymphocyte aggravates disease severity by rising Th17 levels or indirectly through a synergistic role with Th17 [13]. The proportion of Th1 and Th17 cells in the lesion is significantly greater than in controls. This fact suggests that Th17 cells and their cytokine Th17 might play an important role in the pathogenesis of lichen planus [14]. In contrast, a high proportion of CD8+ lymphocytes is associated with a high remission rate [15].

Macrophages are usually present in chronic inflammatory infiltrates near the epithelial basal cells. This is a location where cell damage occurs. Macrophage products could induce malignant transformation in this place [16]. When the transformation is done, M1 macrophages switch to the M2 phenotype [17].

Mast cells are another type of cells, which is found in infiltration [18]. Approximately 60% of them were degranulated. Consequently, they can also be contributing to malignant transformation [16].

Increased infiltration of CD11c+/CD123+ dendritic cells occurs mostly in the T-cell infiltration. Its role is to process and presentation of antigens of keratinocytes and also induce T-cell immunity [19]. Dendritic cells with factor XIIIa+ were distributed in the epithelium and deep dermis. Below the T-cell infiltration CD34+ dendritic cells could be found, usually in the deep dermis [20].

Counts of the helper-T lymphocyte, the macrophages and the dendritic cells are much higher in the early stages of lichen planus. These cells are antigen-presenting cells and induce an inflammatory response. The number of defense cells increases in the advanced stage and leads to apoptosis of the keratinocyte, which could be also activated. After that keratinocytes secrete chemokines, which attract lymphocytes and other immune cells to induce transformation in lichen planus lesions [14].

The analysis of protein concentration revealed that the level of Toll-like receptor 7 (TLR7), TLR8 and TLR9 is high [19]. TLR2 receptor is deactivated, which means that there are no stimulation of the nuclear factor κ B (NF- κ B) or Jun N-terminal kinase (JNK)/p38 pathways [20]. Some research showed that

tworzenia związanego z liszajem płaskim w jamie ustnej wynosi ok. 1% [8].

Rozpoznanie liszaja płaskiego na podstawie obrazu klinicznego często stanowi wyzwanie. Z tego względu istotne w diagnostyce jest badanie histologiczne [9]. Ostatnio wiele badań wskazuje na istnienie markerów immunologicznych liszaja płaskiego. Wiele z nich jest powszechnie obecnych w płynach ustrojowych. Daje to nadzieję na zwiększenie roli technik nieinwazyjnych w diagnostyce tej choroby. Poniżej przedstawiono zestawienie najnowszych markerów immunologicznych liszaja płaskiego.

MARKERY KOMÓRKOWE

W przebiegu liszaja płaskiego obserwuje się wzmożoną ekspresję szeregu markerów, takich jak CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ i CD83+, które są charakterystyczne dla limfocytów T i B [10]. Prawie 85% komórek dominujących w zmianach chorobowych stanowią komórki CD27+. Są one obecne głęboko w blaszce właściwej, a nie w strefie podnabłonkowej, a zatem prawdopodobnie nie wpływają bezpośrednio na proces chorobowy, natomiast wykazują zależność z procesem autoimmunologicznym. Ekspresję CD38 w limfocytach B stwierdzono w 55% zmian [11], a limfocyty T pamięci w 53,3% zmian [12]. W badaniach wykazano również podwyższone stężenie limfocytów Th9. Limfocyty tego typu zwiększają nasilenie choroby wskutek wzrostu stężenia limfocytów Th17 lub pośrednio, poprzez synergistyczne działanie z Th17 [13]. Udział limfocytów Th1 i Th17 w zmianie chorobowej jest znamienne większy niż w grupie kontrolnej. Wskazuje to, że limfocyty Th17 oraz wytwarzana przez nie cytokina Th17 mogą mieć istotne znaczenie w patogenezie liszaja płaskiego [14]. Wysoka liczba limfocytów CD8+ wiąże się natomiast z wysokim wskaźnikiem remisji [15].

Makrofagi są zwykle obecne w przewlekłych naciekach zapalnych przy komórkach podstawnych nabłonka. Jest to miejsce, w którym dochodzi do uszkodzenia komórek, a produkty makrofagów mogą wywoływać transformację złośliwą [16]. Po zakończeniu transformacji makrofagi M1 przechodzą w fenotyp M2 [17].

W naciekach występują także komórki tuczne [18]. Stwierdzono, że około 60% z nich to komórki tuczne zdegranulowane. W związku z tym one również mogą przyczyniać się do procesu transformacji złośliwej [16].

Zwiększona infiltracja komórek dendrytycznych CD11c+/CD123+ obserwowana jest głównie w naciekach z limfocytów T. Ich rola polega na przetwarzaniu i prezentacji antygenów keratynocytów, a także indukowaniu odporności limfocytów T [19]. Wykazano, że komórki dendrytyczne z czynnikiem XIIIa+

the level of TLR4 is low in the epidermis and high in the dermis of patients, which was sustained by intense cellular infiltration [21]. This receptor induces the expression of programmed death-ligand 1 (PD-L1) on keratinocytes and inhibition of the proliferation of CD4+ T cells and CD8+ T cells and simultaneously prompted their apoptosis [22].

The main role in subsequent signaling pathways is played by interferon α (IFN- α). It is a potential inducer of the occurrence and exacerbation of the disease [19].

Some scientists noticed that anti-basal cell antibodies (anti-BCA) were detected in 54% of patients with lichen planus and they persist longer in their sera. This situation is a result of the fact that it may be the autoantibody that is raised against altered basal cell-specific antigens [23].

Another research showed high levels of C-X-C motif chemokine ligand 10 (CXCL10) and interferon γ (IFN- γ). These cytokines influence T cell migration into the developing lesion [10].

T-cell antigen receptors showed a specific foreign antigen by major histocompatibility complex (MHC) class I and II on the basal keratinocytes. After that CD4+ T-cell release interleukin 2 (IL-2) and IFN- γ to induce CD8+ T-cells to initiate apoptosis of keratinocytes by tumor necrosis factor (TNF). This chemokine could be also released by macrophages and mast cells. It leads to the production of matrix metalloproteinases (MMPs), which initiate apoptosis of keratinocytes, disrupt the membrane and also promote epithelial carcinogenesis [16].

Heat shock proteins are considered to be an antigenic stimulus in LP. The study revealed an elevated level of heat-shock proteins 27 (Hsp27) in keratinocytes and Hsp60 in keratinocytes and infiltrating lymphocytes. Anti-Hsp90 staining was increased only in the basement membrane in the gingiva and palate. Instead, the level of Hsp70 was decreased [24].

CYTOKINES

Nowadays, interleukins play the most important role in the non-invasive diagnostics of lichen planus. Their concentration in the plasma or saliva of patients is measured most often. They are of the greatest importance in the diagnosis of erosive and reticular lichen planus, while their usefulness in the assessment stage and activity of the disease has been demonstrated (table 1).

INTERLEUKINS

In lichen planus elevated levels of IL-1, IL-4, IL-6 and IL-8 are observed [6, 8]. In the literature, most

są rozmieszczone w nabłonku i głębokiej warstwie skóry właściwej. Poniżej nacieku z limfocytów T występowały komórki dendrytyczne CD34+, głównie w warstwie głębokiej skóry właściwej [20].

Liczba pomocniczych limfocytów T, makrofagów i komórek dendrytycznych jest znacząco wyższa we wczesnych stadiach liszaja płaskiego. Są to komórki prezentujące antygen, które wywołują odpowiedź zapalną. W zaawansowanym stadium choroby wzrasta liczba komórek obronnych, co prowadzi do apoptozy keratynocytów, które również mogą ulegać aktywacji. Następnie keratynocyty wydzielają chemokiny, które przyciągają limfocyty i inne komórki odpornościowe, aby wywołać proces transformacji w zmianach liszaja płaskiego [14].

Analiza stężeń białek wykazała wysokie stężenie receptora Toll-like 7 (TLR7), TLR8 i TLR9 [19]. Receptor TLR2 ulega dezaktywacji. Oznacza to, że nie dochodzi do pobudzenia szlaku jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (NF- κ B) i kinazy N-końcowej Jun (JNK)/p38 [10]. Niektóre badania wykazały, że stężenie TLR4 jest niskie w naskórku, a wysokie w skórze właściwej pacjentów, u których utrzymywał się nasilony naciek komórkowy [21]. Receptor ten indukuje ekspresję liganda receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1) na keratynocytach i hamuje proliferację limfocytów T CD4+ oraz limfocytów T CD8+, jednocześnie indukując ich apoptozę [22].

Główną rolę w kolejnych szlakach sygnałowych odgrywa interferon α (IFN- α). Jest to potencjalny czynnik stymulujący rozwój choroby oraz występowanie zaostreń [19].

Niektórzy badacze wykryli przeciwciała przeciw komórkom podstawnym (anty-BCA) u 54% chorych z liszajem płaskim i potwierdzili, że utrzymują się w ich surowicy przez dłuższy czas. Być może dzieje się tak dlatego, że autoprzeciwciała są kierowane przeciwko zmienionym antygenom swoistym dla komórek podstawnych [23].

W innym badaniu stwierdzono wysokie stężenie liganda 10 chemokiny o motywie C-X-C (CXCL10) i interferonu γ (IFN- γ). Cytokiny te wpływają na przemieszczanie się limfocytów T do rozwijającej się zmiany [10].

Receptory antygenowe limfocytów T rozpoznają swoisty obcy antygen dzięki cząsteczkom głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy I i II na keratynocytach podstawnych. Następnie limfocyty T CD4+ uwalniają interleukinę 2 (IL-2) i IFN- γ , aby aktywować limfocyty T CD8+ w celu wzbudzenia apoptozy keratynocytów przez czynnik martwicy nowotworów (TNF). Chemokina ta może być również uwalniana przez makrofagi i komórki tłuszczne. Pobudza wytwarzanie metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMPs), które aktywują apoptozę keratynocytów, wywołują zaburzenia w obrębie błon, a także sprzyjają procesowi kancerogenezy w nabłonku [16].

Table 1. List of immunological markers in particular subtypes of lichen planus with their diagnostic significance**Tabela 1.** Wykaz markerów immunologicznych w poszczególnych podtypach liszaja płaskiego wraz z ich znaczeniem diagnostycznym

Subtype/Podtyp	Marker/Marker	Clinical significance/Znaczenie kliniczne
Erosive LP/Postać nadżerkowa LP	IFN- γ	Plasma level lower than the non-erosive subtype [3]/Stężenie w osoczu niższe niż w podtypie bez nadżerek [3]
	IL-4	Salivary IL-4 level statistically higher in erosive than reticular OLP [9, 26]/Stężenie IL-4 w ślinie statystycznie znamienne wyższe w postaci nadżerkowej niż siateczkowatej OLP [9, 26]
	IL-17	High plasma concentration [9]/Wysokie stężenie w osoczu [9]
	Th17	High lesional level is associated with a more aggressive course of disease [9]/Wyższe stężenie w zmianie wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby [9]
	TNF	Increased plasma level [27]/Podwyższone stężenie w osoczu [27]
	IL-22	Increased plasma level [27]/Podwyższone stężenie w osoczu [27]
	IL-6	Increased salivary level [6]/Podwyższone stężenie w ślinie [6]
Reticular LP/Postać siateczkowata LP	IL-25	Higher level than in erosive OLP, high correlation with disease activity [28]/Wyższe stężenie niż w postaci nadżerkowej OLP, wysoka zależność ze stopniem aktywności choroby [28]
	IL-10	Higher level in reticular than erosive type, no statistically significant difference [5]/Wyższe stężenie w postaci siateczkowatej niż nadżerkowej, brak statystycznie znamiennej różnicy [5]
	IFN- γ	Higher in reticular lichen planus than in controls [9]/Wyższe stężenie u osób z postacią siateczkowatą liszaja płaskiego niż w grupie kontrolnej [9]

data concern the role of IL-6 as a potential marker for lichen planus. IL-6 is a proinflammatory cytokine involved in angiogenesis, tumor growth, invasion and metastasis [7]. It was found statistically significantly higher plasma and salivary concentrations of IL-6 in patients with lichen planus compared to healthy patients [25]. Moreover, this marker may help differentiate the form of reticular from erosive lichen planus as its concentration in saliva was significantly higher among patients with erosive lichen planus than in patients with reticular lichen planus [6]. Some research indicates that both plasma and salivary levels of IL-6 do not differ statistically significantly in the above lichen planus subtypes [7]. Increased IL-6 concentration is also a prognostic marker for lichen planus (severity and wound marker) and could be used for monitoring the treatment response [8].

IL-4 plays an important role in the pathogenesis of LP, especially Th2-dependent because it stimulates the production of other cytokines, antibody synthesis and the formation of the Th2-dependent humoral response [26]. The concentration of this interleukin is higher in the saliva of people with lichen planus compared to controls [6, 8]. The results of most studies indicate that plasma or saliva levels of IL-4 are higher in erosive forms than in reticular lichen planus [9, 26–31]. Moreover, the salivary concentration of IL-4 can be used as a biomarker of disease severity course [5, 26]. In contrast to IL-1, IL-6 and IL-8, the role of IL-4 in the formation of cancer of squamous cell carcinoma (SCC) on the ground lichen planus is not significant [26].

A higher level of IL-25 and IL-4 has been detected in reticular than erosive lichen planus lesions. More-

Za bodziec antygenowy w liszaju płaskim uznaje się białka szoku cieplnego. W przeprowadzonym badaniu stwierdzono podwyższone stężenie białka szoku cieplnego 27 (Hsp27) w keratynocytach oraz Hsp60 w keratynocytach i naciekających limfocytach. Stopień wybarwienia anty-Hsp90 wzrósł jedynie w błonie podstawnej dziąseł i podniebienia. Stężenie Hsp70 uległo natomiast zmniejszeniu [24].

CY TOKINY

Główną rolę w nieinwazyjnej diagnostyce liszaja płaskiego odgrywają dziś interleukiny. Najczęściej ich stężenie oznaczane jest w osoczu lub ślinie pacjentów. Mają największe znaczenie w diagnostyce nadżerkowej i siateczkowatej postaci liszaja płaskiego, gdzie wykazano ich przydatność w ocenie stadium i stopnia aktywności choroby (tab. 1).

INTERLEUKINY

W przebiegu liszaja płaskiego obserwuje się podwyższone stężenie interleukin (IL) 1 (IL-1), IL-4, IL-6 i IL-8 [6, 8]. W dostępnym piśmiennictwie najczęściej danych dotyczy roli IL-6 jako potencjalnego markera w liszaju płaskim. IL-6 jest cytokiną prozapalną, która uczestniczy w procesach angiogenezy, wzrostu guza, inwazji i powstawania przerzutów [7]. Stwierdzono statystycznie znamienne wyższe stężenia IL-6 w osoczu i ślinie pacjentów z liszajem płaskim w porównaniu z osobami zdrowymi [25]. Marker ten może być również przydatny w różnicowaniu postaci siateczkowatej od postaci nadżerkowej liszaja płaskiego, ponieważ wykazano, że jego stężenie w ślinie jest zna-

over, IL-25 and salivary concentration of IL-8 correlate with the disease severity of lichen planus [8, 28].

In patients with lichen planus a statistically significant decreased level of IL-2 and increased serum concentration of IL-10 were observed compared to controls ($p < 0.05$) [5]. Moreover, serum IL-10 levels were elevated both in erosive and reticular lichen planus, but there were no statistically significant differences in concentration of this interleukin between both groups [5]. These findings indicate that there is a domination of Th2 response in lichen planus. However, the meaning of an elevated level of IL-10 in diagnostics of lichen planus is still unclear, because it is considered that increased concentration of this interleukin is associated with host-defensive response to protect the damaged tissue from further trauma [32].

In lichen planus a statistically significant higher mean serum level of IL-18 was found compared to healthy controls [33]. Moreover, it was observed that in a group of erosive lichen planus compared to non-erosive lichen planus an elevated level of IL-18 is present, but it is unclear whether these findings are statistically significant and could help to base the diagnosis the erosive subtype of lichen planus [33, 34].

An increased expression of IL-17 in oral and cutaneous lichen planus lesions and a significantly elevated serum level of IL-17 are observed in patients with lichen planus [9, 29]. Moreover, serum levels of IL-17 and expression in lesions of this cytokine can help differentiate between erosive and reticular subtypes [9]. A high plasma concentration of IL-17 and its increased expression are observed in patients with an erosive subtype of lichen planus [9]. Furthermore, a link between IL-17 genic expression and a more aggressive course of the disease have been shown [9].

Based on serum IL-22 concentration a relapse of lichen planus could be also proposed. During relapse of erosive LP, the level of IL-22 was found to 9 times increased compared to the control group [27]. Moreover, IL-22 can be used as a tool that helps to differentiate a chronic erosive and chronic non-erosive LP. Increased IL-22 suggests the presence of erosive LP, while in chronic non-erosive lichen planus a statistically significant ($p < 0.05$) decreased IL-22 level is observed [27]. Decreased IL-17 in combination with reduced IL-21 and IL-22 is considered a remission marker [35].

CHEMOKINES

Chemokines are pro-inflammatory proteins involved in promoting leukocytes to the influx to the site of inflammation. Many studies were performed to determine the role of chemokines in the pathogenesis of lichen planus; however, their detailed analysis is far beyond the scope of this study.

miennie wyższe u pacjentów z nadżerkową odmianą liszaja płaskiego niż z odmianą siateczkowatą [6]. Inne badania wskazują natomiast, że stężenie IL-6 w osoczu i w ślinie nie różni się statystycznie istotnie w powyższych podtypach liszaja płaskiego [7]. Podwyższone stężenie IL-6 jest również markerem prognostycznym w liszaju płaskim (powiązany ze stopniem nasilenia i przebiegiem gojenia ran) i może być przydatne przy monitorowaniu odpowiedzi na leczenie [8].

IL-4 odgrywa ważną rolę w patogenezie liszaja płaskiego, zwłaszcza w mechanizmie Th2-zależnym, pobudzając wytwarzanie innych cytokin, syntezę przeciwciał i przebieg Th2-zależnej odpowiedzi humoralnej [26]. Stężenie tej interleukiny jest podwyższone w ślinie chorych z liszajem płaskim w porównaniu z grupą kontrolną [6, 8]. Wyniki większości badań wskazują, że stężenie IL-4 w osoczu lub ślinie jest wyższe w postaci nadżerkowej niż siateczkowatej liszaja płaskiego [9, 26–31]. Stężenie IL-4 w ślinie może również służyć jako biomarker ciężkości przebiegu choroby [5, 26]. W przeciwieństwie do IL-1, IL-6 i IL-8, IL-4 nie odgrywa istotnej roli w rozwoju raka kolczystokomórkowego (*squamous cell carcinoma* – SCC) na podłożu liszaja płaskiego [26].

Wyższe stężenie IL-25 i IL-4 wykryto w zmianach w przebiegu postaci siateczkowatej liszaja płaskiego w porównaniu z postacią nadżerkową. Ponadto stężenia IL-25 i IL-8 w ślinie wykazują zależność z nasileniem liszaja płaskiego [8, 28].

U pacjentów z liszajem płaskim obserwowano statystycznie znamienne obniżone stężenie IL-2 oraz podwyższone stężenie IL-10 w surowicy w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$) [5]. Stężenie IL-10 w surowicy było podwyższone zarówno u pacjentów z nadżerkową, jak i siateczkowatą postacią liszaja płaskiego, ale nie stwierdzono statystycznie znamienych różnic w stężeniu tej interleukiny pomiędzy tymi dwiema grupami [5]. Wyniki te wskazują na dominację odpowiedzi Th2 u pacjentów z liszajem płaskim. Znaczenie podwyższonego stężenia IL-10 w diagnostyce liszaja płaskiego jest jednak niejasne, ponieważ uważa się, że wzrost stężenia tej interleukiny ma związek z odpowiedzią obronną gospodarza, której celem jest ochrona uszkodzonej tkanki przed dalszym urazem [32].

U chorych z liszajem płaskim odnotowano statystycznie znamienne wzrost średniego stężenia IL-18 w porównaniu z osobami zdrowymi z grupy kontrolnej [33]. Zaobserwowano ponadto, że w grupie pacjentów z postacią nadżerkową liszaja płaskiego (w porównaniu z postacią nienadżerkową) występuje podwyższone stężenie IL-18. Nie ma jednak pewności, czy różnica ta jest znamienna statystycznie i może być podstawą do rozpoznania podtypu nadżerkowego liszaja płaskiego [33, 34].

U pacjentów z liszajem płaskim obserwuje się zwiększoną ekspresję IL-17 w zmianach w obrębie

A significantly increased level of CXCL9/10/11 and C-X-C motif chemokine receptor 3 (CXCR3) was found in tissues [36, 37]. Moreover, significantly higher serum levels of CCL17 and CCR4, as well as serum and tissue expression of the CCL5-CCR5, were elevated in lichen planus patients compared to the control group [2, 38]. The results are promising as they allow the development of new drugs for lichen planus targeting these axes.

OTHER CYTOKINES

TNF

For many years researchers have assessed the fluid concentration of TNF in the group of patients with LP. A significantly higher salivary level was found compared to healthy controls [5]. Moreover, a correlation between the elevated salivary concentration of TNF was found – it can be used as a marker of progression and commencement of disease [8]. Besides, three studies showed an association between salivary concentration and the clinical form of LP: higher levels of TNF were present in erosive compared to reticular lichen planus lesions. Some studies revealed a significantly higher serum level of TNF compared to healthy controls [6, 39]. Furthermore, an increased serum level of TNF in the case of erosive lichen planus can be used as a prognostic marker of relapse [27].

IFN- γ

Higher salivary IFN- γ levels and overexpression of IFN- γ in lichen planus lesions were observed compared to the control group [6, 9]. However, Liu *et al.* study revealed lower salivary and serum concentrations of IFN- γ [31].

IFN- γ can be used to differentiate subtypes of lichen planus. A significantly lower serum concentration was found in erosive compared to the non-erosive subtype [40, 41]. Furthermore, a salivary IFN- γ level was higher in the reticular lichen planus subtype than in the healthy controls [30]. This finding suggests the participation of Th1-dependent inflammatory reactions in the pathogenesis.

Transforming growth factor β (TGF- β)

The role of TGF- β in the context of carcinogenesis is dual: in early stages, it can inhibit tumor growth, while in more advanced stages it can promote the development of neoplasm by inducing angiogenesis and MMP-9 [4]. According to this knowledge and WHO position that lichen planus is a potentially malignant disorder, some studies, whose aim was to study the expression of TGF- β , were performed. A significantly decreased serum concentration of TGF- β was found

in the oral cavity and on the skin as well as significantly elevated IL-17 in serum [9, 29]. Additionally, IL-17 in serum and expression of this cytokine in changes of the disease may be helpful in differentiating the subtype of lichen planus and leukoplakia [9]. High IL-17 in serum and increased expression of this interleukin is observed in patients with the oral subtype of lichen planus [9]. Additionally, a dependence between the expression of the IL-17 gene and a more aggressive course of the disease [9].

On the basis of IL-22 in serum, one can also predict the relapse of lichen planus: at the relapse of the disease, it was confirmed 9-fold higher IL-22 in serum compared to the control group [27]. IL-22 expression can be a helpful tool in differentiating the oral and non-oral subtypes of lichen planus. Elevated IL-22 indicates the oral subtype, while in patients with the non-oral subtype, a statistically significant ($p < 0,05$) decrease in IL-22 [27]. Decreased IL-17 in saliva with a decreased IL-21 and IL-22 is considered a marker of remission [35].

CHEMOKINES

Chemokines are proinflammatory proteins that play a role in the activation of leukocytes to the site of inflammation. Numerous studies analyzing the role of chemokines in the pathogenesis of lichen planus. A detailed analysis goes beyond the scope of this review.

In tissues, it was confirmed significantly elevated IL-17 in serum and expression of this cytokine in changes of the disease may be helpful in differentiating the subtype of lichen planus and leukoplakia [9]. High IL-17 in serum and increased expression of this interleukin is observed in patients with the oral subtype of lichen planus [9]. Additionally, a dependence between the expression of the IL-17 gene and a more aggressive course of the disease [9].

OTHER CYTOKINES

TNF

For many years researchers have assessed the fluid concentration of TNF in the group of patients with LP. A significantly higher salivary level was found compared to healthy controls [5]. Moreover, a correlation between the elevated salivary concentration of TNF was found – it can be used as a marker of progression and commencement of disease [8]. Besides, three studies showed an association between salivary concentration and the clinical form of LP: higher levels of TNF were present in erosive compared to reticular lichen planus lesions. Some studies revealed a significantly higher serum level of TNF compared to healthy controls [6, 39]. Furthermore, an increased serum level of TNF in the case of erosive lichen planus can be used as a prognostic marker of relapse [27].

[39]. Moreover, immunohistochemical assessment of TGF- β 1 revealed its moderately positive expression in the epithelium of lichen planus patients [42]. Furthermore, a significantly increased expression in lichen planus compared to normal oral mucosa and a positive correlation between TGF- β 1 expression and epithelial cell apoptosis was found [42]. These results suggest an important role of TGF- β in the pathogenesis of lichen planus and development of SCC based on lichen planus lesions.

OTHER MARKERS

MMP 2, 9, 4, 7

Matrix metalloproteinases (MMPs) trigger basement membrane damage and keratinocyte apoptosis [7]. Their high expression has been found in lichen planus [7]. Rubaci *et al.* studied higher MMP-2 and MMP-7 expression in epithelium and connective tissue in patients with lichen planus than in the control group [4]. Moreover, other researchers found significant differences in MMPs concentrations between erosive and non-erosive forms of LP. Higher levels of MMP-1, MMP-2, MMP-3 and MMP-4 were present in an erosive subtype of lichen planus [4]. In Wang *et al.* study, local lesional expression of MMP-9 was elevated in patients with lichen planus compared to the control group [13]. Furthermore, other investigators found significantly increased MMP-9 levels in periodontal tissues in this group of patients [13].

Due to the destructive properties of MMPs, a relationship between their lesional expression and malignant transformation was studied. As a result, MMP-2 and MMP-9 have been indicated as possible markers of the malignant transformation of lichen planus [4, 7].

MHC

Overexpression of MHC class I and II in lichen planus lesions was found. Moreover, it has been observed that only HLA-DR or HLA-DP and DQ blocking protect keratinocytes from death [43]. In the case of MHC class I blocking, greater inhibitory effects on T-cell-mediated keratinocytes death was observed suggesting the participation of MHC class I in antigen presentation in lichen planus [43].

Mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1 (MAdCAM-1)

The MAdCAM-1 concentration was significantly decreased in the lichen planus subpopulation. It might play a role as an inflammation indicator, but cannot be a marker of disease activity [44].

to w trzech badaniach wykazano związek między stężeniem TNF w ślinie a postacią kliniczną liszaja płaskiego: stężenie TNF w zmianach w postaci nadżerkowej było wyższe niż w postaci siateczkowatej. W niektórych badaniach zaobserwowano znamienne podwyższone stężenie TNF w surowicy w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej [6, 39]. Podwyższone stężenie TNF w surowicy w przypadku liszaja płaskiego nadżerkowego może także służyć jako wskaźnik prognostyczny nawrotu choroby [27].

IFN- γ

W badaniach obserwowano podwyższone stężenie IFN- γ w ślinie oraz nadekspresję IFN- γ w zmianach liszaja płaskiego w porównaniu z grupą kontrolną [6, 9]. W badaniu Liu i wsp. odnotowano niższe stężenia IFN- γ zarówno w ślinie, jak i surowicy [31].

Stężenie IFN- γ może być wykorzystywane do różnicowania podtypów liszaja płaskiego. Znamienne niższe stężenie IFN- γ w surowicy stwierdzano w podtypie nadżerkowym w porównaniu z postacią nienadżerkową choroby [40, 41]. Ponadto stężenie IFN- γ w ślinie było wyższe u chorych z podtypem siateczkowatym niż u zdrowych osób z grupy kontrolnej [30]. Obserwacja ta wskazuje na udział Th1-zależnych reakcji zapalnych w procesie patogenezy.

Transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β)

Rola TGF- β w zakresie kancerogenezy jest dwójaka: we wczesnych stadiach może hamować wzrost guza, natomiast w stadiach bardziej zaawansowanych może sprzyjać rozwojowi nowotworu poprzez indukcję angiogenezy i aktywację MMP-9 [4]. Na podstawie tych ustaleń oraz zgodnie ze stanowiskiem WHO, że liszaj płaski jest schorzeniem o potencjalnie złośliwym charakterze, przeprowadzono kilka badań, których celem była analiza ekspresji TGF- β . Stwierdzono znamienne obniżone stężenie TGF- β w surowicy [39]. Ocena immunohistochemiczna TGF- β 1 wykazała także umiarkowanie dodatnią ekspresję w nabłonku chorych z liszajem płaskim [42]. Obserwowano ponadto znamienne zwiększoną ekspresję TGF- β u chorych z liszajem płaskim w porównaniu z prawidłową błoną śluzową jamy ustnej oraz dodatnią zależność pomiędzy ekspresją TGF- β 1 a apoptozą komórek nabłonka [42]. Wyniki te wskazują na istotną rolę TGF- β w patogenezie liszaja płaskiego i rozwoju SCC na podłożu zmian liszaja płaskiego.

INNE MARKERY

MMP 2, 9, 4, 7

Metalloproteinazy macierzy pozakomórkowej (MMPs) powodują uszkodzenia błony podstawnej i apoptozę keratynocytów [7]. Wysoki poziom eks-

CONCLUSIONS

Lichen planus is a heterogeneous disease. Its causative agent has not been known so far, however, its pathogenesis is closely related to immunological disorders. The immunological abnormalities comprise a different population of immune cells, which may indicate the existence of a common molecule initiating this process. Interestingly, the number of antigen-presenting cells increases in the stages preceding the full-blown disease development.

The knowledge of deviation in immunological markers such as cytokines in salivary levels?? and serum can help make a precise diagnosis without the use of invasive techniques such as biopsy. Increased levels of IL-25, IL-10 and IFN- γ are observed in reticular LP, whereas in erosive lichen planus elevated levels of IL-4, IL-6, IL-6, IL-17, IL-22 and TNF are present. Analysis of salivary concentration of IL-6 can be useful in the assessment of the severity of disease and in monitoring the treatment response. Increased serum IL-22 concentration could be used as a marker of relapse. In case of remission, reduced levels of IL-17, IL-21 and IL-22 are observed.

It should be remembered that due to chronic inflammation, lichen planus is a premalignant condition. Findings such as increased MMP-2 and MMP-9 and decreased TGF- β should be a signal of the higher potential risk of neoplastic transformation.

These findings may help develop an effective causal treatment, especially in cases refractory to standard therapy.

Diagnosis of lichen planus based on immunological markers is a new branch of dermatology, therefore due to the limited number of studies its use as the only tool is not recommended. It requires further research and observations, though promising results cannot eliminate a gold diagnostic standard - histopathology.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

presji MMPs stwierdza się u pacjentów z liszajem płaskim [7]. Rubaci i wsp. wykazali podwyższoną ekspresję MMP-2 i MMP-7 w nabłonku i tkance łącznej u pacjentów z liszajem płaskim w porównaniu z grupą kontrolną [4]. Inni badacze obserwowali znamienne różnice w stężeniu MMPs pomiędzy postacią nadżerkową a nienadżerkową. Podwyższone stężenia MMP-1, MMP-2, MMP-3 i MMP-4 były obecne w podtypie nadżerkowym liszaja płaskiego [4]. W badaniu Wang i wsp. miejscowa ekspresja MMP-9 była podwyższona u pacjentów z liszajem płaskim w porównaniu z grupą kontrolną [13]. Inni badacze stwierdzili znamienne podwyższone stężenie MMP-9 w tkankach przyzębia w tej grupie pacjentów [13].

Ze względu na destrukcyjne właściwości MMP badano zależność między ich ekspresją w zmianach chorobowych a procesem transformacji złośliwej. Na podstawie uzyskanych wyników ustalono, że MMP-2 i MMP-9 stanowią potencjalne markery złośliwej transformacji liszaja płaskiego [4, 7].

MHC

W zmianach wywołanych przez liszaj płaski stwierdzano nadekspresję MHC klasy I i II. Ponadto obserwowano, że blokowanie wyłącznie HLA-DR, w przeciwieństwie do HLA-DP i DQ, chroni przed śmiercią keratynocytów [43]. W przypadku blokowania MHC klasy I odnotowywano bardziej nasilone oddziaływanie hamujące na śmierć keratynocytów indukowaną przez limfocyty T, co wskazuje na udział MHC klasy I w prezentacji antygenów w liszaju płaskim [43].

Cząsteczka adhezji komórkowej będąca adresyną białek błon śluzowych I (MAdCAM-1)

Stężenie MAdCAM-1 było w sposób znamienno obniżone w subpopulacji pacjentów z liszajem płaskim. Stwierdzono, że MAdCAM-1 może mieć znaczenie jako wskaźnik stanu zapalnego, ale nie jako marker aktywności choroby [44].

WNIOSKI

W liszaju płaskim nie ustalono dotąd czynnika patogenetycznego odpowiadającego za rozwój tej choroby, jednak patogenezę schorzenia jest ściśle związana z zaburzeniami immunologicznymi. Nieprawidłowości immunologiczne obejmują zróżnicowaną populację komórek odpornościowych, co może wskazywać na istnienie wspólnej cząsteczki inicjującej ten proces. Interesująca jest obserwacja, że liczba komórek prezentujących antygen wzrasta w stadiach poprzedzających rozwój pełnoobjawowej choroby.

Znajomość odchyleń w stężeniach markerów immunologicznych, m.in. cytokiny w ślinie i surowicy, może być przydatna w precyzyjnej diagnostyce bez

użycia metod inwazyjnych, takich jak biopsja. W postaci siateczkowatej liszaja płaskiego obserwowane jest podwyższone stężenie IL-25, IL-10 i IFN- γ , natomiast w postaci nadżerkowej występuje zwiększone stężenie IL-4, IL-6, IL-6, IL-17, IL-22 i TNF. Analiza stężenia IL-6 w ślinie może być przydatna w ocenie stopnia zaawansowania choroby i monitorowaniu odpowiedzi na leczenie. Podwyższone stężenie IL-22 w surowicy może służyć jako marker nawrotu choroby. W przypadku remisji obserwowane są obniżone stężenia IL-17, IL-21 i IL-22.

Należy zawsze pamiętać, że z powodu przewlekłego stanu zapalnego liszaja płaska jest stanem przednowotworowym. Wyniki, takie jak podwyższone stężenie MMP-2 i MMP-9 oraz zmniejszone stężenie TGF- β , sygnalizują wzrost potencjalnego ryzyka transformacji nowotworowej.

Przedstawione powyżej ustalenia mogą być przydatne w opracowaniu skutecznego leczenia przyczynowego, szczególnie w przypadkach opornych na standardową terapię.

Diagnostyka liszaja płaskiego na podstawie markerów immunologicznych jest nowym obszarem dermatologii. Ze względu na ograniczoną dotąd liczbę badań w tym zakresie nie zaleca się stosowania tej metody jako jedyne narzędzia diagnostycznego. Potrzebne są dalsze badania i obserwacje, a pomimo obiecujących wyników nie można póki co wyeliminować złotego standardu diagnostycznego – badania histopatologicznego.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorki nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. Usatine R.P., Tinitigan M.: Diagnosis and treatment of lichen planus. *Am Fam Physician* 2011, 84, 53-60.
2. Shan J., Shen C., Fang J., Li S., Fan Y.: Potential roles of the CCL17-CCR4 axis in the immunopathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2020, 49, 328-334.
3. Mozaffari H.R., Sharifi R., Hayati M., Imani M.M., Lopez-Jornet P., Golshah A., et al.: Evaluation of serum and salivary interferon- γ levels in patients with oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019, 127, 210-217.
4. Payeras M.R., Cherubini K., Figueiredo M.A., Salum F.G.: Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis. *Arch Oral Biol* 2013, 58, 1057-1069.
5. Pekiner F.N., Demirel G.Y., Borahan M.O., Ozbayrak S.: Cytokine profiles in serum of patients with oral lichen planus. *Cytokine* 2012, 60, 701-706.
6. Humberto J.S.M., Pavanin J.V., Rocha M., Motta A.C.F.: Cytokines, cortisol, and nitric oxide as salivary biomarkers in oral lichen planus: a systematic review. *Braz Oral Res* 2018, 32, e82.
7. Mignogna M.D., Fedele S., Lo Russo L., Lo Muzio L., Bucci E.: Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence? *Oral Oncol* 2004, 40, 120-130.
8. Melguizo-Rodriguez L., Costela-Ruiz V.J., Manzano-Moreno F.J., Ruiz C., Illescas-Montes R.: Salivary biomarkers and their application in the diagnosis and monitoring of the most common oral pathologies. *Int J Mol Sci* 2020, 21, 5173.
9. Carvalho M., Cavalieri D., Do Nascimento S., Lourenço T.G.B., Ramos D.V.R., Pasqualin D.D.C., et al.: Cytokines levels and salivary microbiome play a potential role in oral lichen planus diagnosis. *Sci Rep* 2019, 9, 18137.

10. **Sinon S.H., Rich A.M., Firth N.A., Seymour G.J.:** Does the toll-like receptor 2 (TLR2) play a role in oral mucosal lichen planus (OMLP)? *Pathology* 2011, 43, S65.
11. **Mattila R., Ahlfors E., Syrjänen S.:** CD27 and CD38 lymphocytes are detected in oral lichen planus lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011, 111, 211-217.
12. **Devi M., Vijayalakshmi D., Dhivya K., Janane M.:** Memory T cells (CD45RO) role and evaluation in pathogenesis of lichen planus and lichenoid mucositis. *J Clin Diagn Res* 2017, 11, ZC84-ZC6.
13. **Wang H., Guan X., Luo Z., Liu Y., Ren Q., Zhao X.:** The association and potentially destructive role of Th9/IL-9 is synergistic with Th17 cells by elevating MMP9 production in local lesions of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2018, 47, 425-433.
14. **Payeras M.R., Cherubini K., Figueiredo M.A., Salum F.G.:** Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis. *Arch Oral Biol* 2013, 58, 1057-1069.
15. **Enomoto A., Sato E., Yasuda T., Isomura T., Nagao T., Chikazu D.:** Intraepithelial CD8+ lymphocytes as a predictive diagnostic biomarker for the remission of oral lichen planus. *Human Pathol* 2018, 74, 43-53.
16. **Mignogna M.D., Fedele S., Lo Russo L., Lo Muzio L., Bucci E.:** Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence? *Oral Oncol* 2004, 40, 120-130.
17. **Jablonska E., Garley M., Surazynski A., Grubczak K., Iwaniuk A., Borys J., et al.:** Neutrophil extracellular traps (NETs) formation induced by TGF-beta in oral lichen planus – possible implications for the development of oral cancer. *Immunobiology* 2020, 225, 151901.
18. **Ramalingam S., Malathi N., Thamizhchelvan H., Sangeetha N., Rajan S.T.:** Role of mast cells in oral lichen planus and oral lichenoid reactions. *Autoimm Dis* 2018, 2018, 7936564.
19. **Wang Y., Shang S., Sun Q., Chen J., Du G., Nie H., et al.:** Increased infiltration of CD11c(+)/CD123(+) dendritic cell subsets and upregulation of TLR/IFN-α signaling participate in pathogenesis of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018, 125, 459-467.e2.
20. **Cardozo A.L., Moura-Castro C., Figueiredo M., Cuzzi T., Ramos-e-Silva M.:** Oral lichen planus and dermal dendrocytes. *Actas Dermosifiliogr* 2009, 100, 46-52.
21. **de Carvalho G.C., Hirata F.Y.A., Domingues R., Figueiredo C.A., Zaniboni M.C., Pereira N.V., et al.:** Up-regulation of HMGB1 and TLR4 in skin lesions of lichen planus. *Arch Dermatol Res* 2018, 310, 523-528.
22. **Zhang J., Tan Y.Q., Wei M.H., Ye X.J., Chen G.Y., Lu R., et al.:** TLR4-induced B7-H1 on keratinocytes negatively regulates CD4(+) T cells and CD8(+) T cells responses in oral lichen planus. *Exp Dermatol* 2017, 26, 409-415.
23. **Lin S.C., Sun A., Wu Y.C., Chiang C.P.:** Presence of anti-basal cell antibodies in oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1992, 26, 943-947.
24. **Bramanti T.E., Dekker N.P., Lozada-Nur F., Sauk J.J., Regezi J.A.:** Heat shock (stress) proteins and γδ T lymphocytes in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontol* 1995, 80, 698-704.
25. **Liu J., Shi Q., Yang S., Wang Q., Xu J., Guo B.:** The relationship between levels of salivary and serum interleukin-6 and oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Dental Assoc* 2017, 148, 743-749.e9.
26. **Mehrbbani S.P., Motahari P., Azar F.P., Ahari M.A.:** Role of interleukin-4 in pathogenesis of oral lichen planus: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal* 2020, 25, e410-e415.
27. **Kurchenko A., Drannik G., Rehuretska R., duBuske L.:** Assessment of select serum cytokines TNF-a and IL-22 in oral lichen planus patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018, 121, 5 Suppl, S50.
28. **Wang H., Jiang Y., Wang H., Luo Z., Wang Y., Guan X.:** IL-25 promotes Th2-type reactions and correlates with disease severity in the pathogenesis of oral lichen planus. *Arch Oral Biol* 2019, 98, 115-121.
29. **Zychowska M., Batycka-Baran A., Baran W.:** Increased serum level and high tissue immunorexpression of interleukin 17 in cutaneous lichen planus: a novel therapeutic target for recalcitrant cases? *Dis Markers* 2020, 2020, 6521274.
30. **Mozaffari H.R., Zavattaro E., Saeedi M., Lopez-Jornet P., Sadeghi M., Safaei M., et al.:** Serum and salivary interleukin-4 levels in patients with oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019, 128, 123-131.
31. **Liu W.Z., He M.J., Long L., Mu D.L., Xu M.S., Xing X., et al.:** Interferon-γ and interleukin-4 detected in serum and saliva from patients with oral lichen planus. *Int J Oral Sci* 2014, 6, 22-26.
32. **Dan H., Liu W., Wang J., Wang Z., Wu R., Chen Q., et al.:** Elevated IL-10 concentrations in serum and saliva from patients with oral lichen planus. *Quintessence Int* 2011, 42, 157-163.
33. **Negi D., Urs A.B., Kumar P., Mahajan B., Singh H., Polipalli S.K., et al.:** Assessment of interleukin-18 gene polymorphism and serum levels in oral lichen planus in an Indian population. *J Oral Pathol Med* 2019, 48, 244-250.
34. **Zhang Y., Liu W., Zhang S., Dan H., Lu R., Wang F., et al.:** Salivary and serum interleukin-18 in patients with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese population. *Inflammation* 2012, 35, 399-404.
35. **Drannik G.N., Kurchenko A.I., Rehuretska R.A., Drannik A.G., DuBuske L.M.:** Th-17 cytokines in oral lichen planus. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 133, AB186.
36. **Marshall A., Celentano A., Cirillo N., McCullough M., Porter S.:** Tissue-specific regulation of CXCL9/10/11 chemokines in keratinocytes: implications for oral inflammatory disease. *PLoS One* 2017, 12, e0172821.
37. **Fang J., Wang C., Shen C., Shan J., Wang X., Liu L., et al.:** The expression of CXCL10/CXCR3 and effect of the axis on the function of T lymphocyte involved in oral lichen planus. *Inflammation* 2019, 42, 799-810.
38. **Shan J., Li S., Wang C., Liu L., Wang X., Zhu D., et al.:** Expression and biological functions of the CCL5-CCR5 axis in oral lichen planus. *Exp Dermatol* 2019, 28, 816-821.
39. **Taghavi Zenouz A., Pouralibaba F., Babaloo Z., Mehdipour M., Jamali Z.:** Evaluation of serum TNF-α and TGF-β in patients with oral lichen planus. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* 2012, 6, 143-147.
40. **Ding M., Zeng J., Sroussi H., Yu J., Xu J., Cheng X., et al.:** Interactions between Golli-MBP and Th1/Th2 cytokines in patients with oral lichen planus. *Oral Dis* 2014, 20, 205-211.
41. **Xie S., Ding L., Xiong Z., Zhu S.:** Implications of Th1 and Th17 cells in pathogenesis of oral lichen planus. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2012, 32, 451-457.

42. **Chen Z.L., Deng G.H., Chen H.B., Cheng J.:** Expression of TGF-beta1, Smad7 and cell apoptosis in epithelium of oral lichen planus. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2008, 43, 95-98.
43. **Shao S., Tsoi L.C., Sarkar M.K., Xing X., Xue K., Uppala R., et al.:** IFN- γ enhances cell-mediated cytotoxicity against keratinocytes via JAK2/STAT1 in lichen planus. *Sci Transl Med* 2019, 11, eaav7561.
44. **Baran A., Nowowiejska J., Kamiński T.W., Krahel J.A., Flisiak I.:** Circulating MAdCAM-1 and ITGB7 in patients with plaque psoriasis and eruptive lichen planus-preliminary data. *Biology* 2021, 10, 1129.

Received: 17.03.2022

Accepted: 30.06.2022

Otrzymano: 17.03.2022 r.

Zaakceptowano: 30.06.2022 r.

How to cite this article

Ostrowska A., Susło A.: Immunological abnormalities in lichen planus. *Przeł Dermatol/Dermatol Rev* 2022, 109, 217-228.
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2022.120179>.