

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

4. Optimering af arbejdsgangene, så et akut kejsersnit kan foretages inden for 30 minutter.

Korrespondance: *Lars Dahlggaard Hove*, Anæstesiologisk Afdeling, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: larshove@dadlnet.dk

Antaget: 23. juni 2008

Interessekonflikter: Ingen

This article is based on a study first reported in *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2008;87:72-75.

Litteratur

1. Eyben B, Pedersen J, Noergaard J. Karnovs Lovsamling. Sundhedslove. København: Thomson, 2001:4623-36.
2. Ranck JB, Windle WF. Brain damage in the monkey, *Macaca mulatto*, by asphyxia neonatorum. *Exp Neurol*. 1959;1:130-54.
3. Mallard EC, Gunn AJ, Williams CE et al. Transient umbilical cord occlusion causes hippocampal damage in the fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 167:1423-30.
4. Williams CE, Gunn AJ, Mallard C et al. Outcome after ischemia in the developing sheep brain: an electroencephalographic and histological study. *Ann Neurol*. 1992;31:14-21.
5. Myers RE. Four patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence in primates. *Adv Neurol*. 1975;10:223-34.
6. Ikeda T, Murata Y, Quilligan FJ et al. Physiologic and histologic changes in near-term fetal lambs exposed to asphyxia by partial umbilical cord occlusion. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:24-32.
7. Mallard EC, Williams CF, Gunn AJ et al. Frequent episodes of brief ischemia sensitize the fetal sheep brain to neuronal loss and induce striatal injury. *Pediatr Res*. 1993;33:61-5.
8. De Haan HH, Gunn AJ, Williams CE et al. Brief repeated umbilical cord occlusions cause sustained cytotoxic cerebral edema and focal infarcts in near-term fetal lambs. *Pediatr Res*. 1997;41:96-104.
9. Westgate J, Harris M, Curnow J. Plymouth randomized trial of cardiotocogram only versus ST waveform plus cardiotocogram for intrapartum monitoring in 2400 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:1151-60.
10. Amer-Wahlin I, Hellsten C, Noren H. Cardiotocography only versus cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram for intrapartum fetal monitoring: a Swedish randomised controlled trial. *Lancet*. 2001;358:534-8.

Interleukin 20 – et nyt mål for psoriasisbehandling

Ph.d. Karin Stenderup, ph.d. Cecilia Rosada & overlæge Tomas Norman Dam

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Dermatologisk Afdeling, og
Roskilde Sygehus, Dermatologisk Afdeling

Resume

Interleukin 20 (IL-20) er blevet foreslået som et nyt behandlingsmål for psoriasis. Det blev første gang beskrevet i 2001, hvor mus udviklet til at overudtrykke IL-20 viste sig at udvikle en psoriasislignende hud. Den efterfølgende forskning har yderligere vist, at IL-20 er overudtrykt i psoriasis hud, og at niveauet normaliseres, når psoriasis behandles. I en psoriasisxenograft-transplantationsmodel, hvor hud transplanteres fra psoriasispatienter til immundeficiente mus, er det vist, at når IL-20 tilføres ikkelæsiøn psoriasis hud, induceres psoriasis, mens en blokering af IL-20s funktion fører til ophealing af psoriasis.

Psoriasis er en hudsygdom karakteriseret ved øget keratinocytproliferering og en ukontrolleret immunreaktion. Cirka 1-3%, hvilket svarer til op mod 160.000 personer, af den danske befolkning lider af psoriasis, hvoraf mange har væsentlig forringet livskvalitet til følge [1, 2]. Topikal behandling er for disse patienter ofte utilstrækkelig, og systemisk behandling er dermed nødvendig. Blandt de traditionelle systemiske behandlinger tilbydes bl.a. psoralen og UVA-stråling (PUVA), ciclosporin og methotrexat, som alle er effektive, men også behæftet med risiko for alvorlige bivirkninger. PUVA har været anvendt mod psoriasis siden sidst i 1970'erne, og er en kombineret behandling med det kemiske stof psoralen, som

gør huden mere lysfølsom, og efterfølgende UVA-lysbehandling. Ciclosporin har været anvendt mod psoriasis siden 1979 og deaktiverer calcineurin, hvorved bl.a. T-cellers produktion af IL-2 og IFN γ hindres [3]. Methotrexat har været anvendt til behandling af psoriasis siden 1960'erne. Methotrexat hindrer DNA-syntesen og udøver derfor sin effekt på hurtigt delende celler. De almindeligste bivirkninger ved de nævnte behandlinger er øget risiko for hudcancer og nyre- og levertoksicitet, hvilket bevirker, at længere tids behandling, specielt med PUVA og ciclosporin, frarådes, og patienter i metotrexatbehandling følges nøje [4].

Inden for det seneste årti er viften af systemiske behandlingstilbud udvidet med biologiske behandlingsmidler. Biologisk betyder, at behandlingen består af proteiner, som produceres af levende celler, samt at disse proteiner inaktiverer eller

Faktaboks

Interleukin 20 (IL-20) findes hovedsageligt i huden.

IL-20's funktion udøves hovedsageligt i huden.

IL-20 er overudtrykt i psoriasis hud.

IL-20-udtryksniveauet normaliseres ved psoriasisbehandling.

IL-20 er med til at inducere psoriasis i psoriasisxenograft-transplantationsmodellen.

IL-20-inaktivering fører til ophealing af psoriasis i psoriasisxenograft-transplantationsmodellen.

efterligner kroppens egne proteins funktion [5]. De biologiske behandlingsmidler, der i dag anvendes mod psoriasis, er fusionsproteiner eller antistoffer rettet direkte imod T-cellerne (efalizumab [Raptiva]) eller cytokinet *tumor necrosis factor* α (TNF α (eternacept [Enbrel] og infliximab [Remicade]). Efalizumab er et fusionsprotein, som binder til CD11a-molekylet på T-cellernes overflade, hvorved T-cellernes interaktion med de antigenpræsenterende celler (APC) og endotelcellerne hindres [6]. Eternacept er et fusionsprotein af to naturligt forekommende TNF α -receptorer hæftet til Fc-delen af et immunglobulin G (IgG)-1-molekyle [7]. Det binder selv sagt TNF α og inaktiverer herved dets proinflammatoriske virkning. Infliximab er et kimært monoklonalt antistof, som ligeledes binder og inaktiverer TNF α [8]. Til trods for at de to TNF α -hæmmere er rettet mod samme mål, er der dog store forskelle i deres virkningsmekanisme. Infliximab har således en ti-fold højere bindingsaffinitet for TNF α og binder både frit og receptorbundet TNF α . Desuden findes også adalimumab [Humira], der er et humant monoklonalt antistof, som hindrer binding af TNF α til p55- og p75-TNF-receptorerne. Adalimumab anvendes i dag til behandling af psoriasis arthritis. Fæles for de biologiske psoriasisbehandlinger er, at de ud over at behandle psoriasis samtidig påvirker immunsystemet med potentielt alvorlige bivirkninger til følge, og studier har antydnet forhøjet risiko for infektioner samt udvikling af cancer [9]. Særlig opmærksomhed har anti-TNF α -behandlingerne påkaldt sig ved at øge risikoen for reaktivering af latent tuberkulose [10]. I sammenligning med andre immunsuppressive behandlinger er de biologiske behandlingstilbud mod psoriasis dog generelt forbundet med færre bivirkninger.

Viften af behandlingstilbud mod psoriasis består således i dag af traditionelle immunmodulerende behandlinger samt biologiske behandlinger, som rammer mere specifikke mål i psoriasispatogenesen. Det er velkendt, at psoriasispatienter responderer forskelligt ved en given behandling, og at ikke alle patienter oplever en suffiient bedring. Rotationsregimer imellem forskellige behandlinger har derfor traditionelt været anvendt for at optimere behandlingen for den enkelte patient. I takt med at forskningen afdækker psoriasispatogenesen, udvides også valgmulighederne blandt behandlingstilbuddene, hvormed muligheden for udvikling af mere effektive behandlinger med forbedret sikkerhedsprofil forbedres.

Metoder

I denne oversigtsartikel gives en introduktion til cytokinet interleukin 20 (IL-20), som er baseret på en gennemgang af litteraturen samt egen forskning i IL-20 og dets rolle i forbindelse med psoriasis. Der er søgt med søgeordet *interleukin-20* i PubMed i årene 2001-2007 (cytokinet blev første gang publiceret i 2001), og der fremkom 42 artikler med relevans for denne oversigtsartikel, hvoraf 24 er påført litteraturlisten. Der fandtes intet Cochrane-review.

Cytokinet har udvist spændende karakteristika i forbin-

delse med psoriasis og findes overudtrykt i psoriasisishud [11, 12]. Ydermere forsvinder det, når psoriasis behandles [11-13]. Derudover fører en blokering af IL-20-signalen til opheling af psoriasis i psoriasisxenograft-transplantationsmodellen, hvor psoriasisishud transplanteres til immundeficiente mus [14].

Samlet set tyder forskningen altså på, at IL-20 er et væsentligt led i psoriasispatogenesen. Det har vist sig, at IL-20 hovedsageligt findes i huden, og IL-20 foreslås derfor som et nyt potentielt vævsspecifikt behandlingsmål for psoriasis.

Interleukin 20 (IL-20)

IL-20 blev første gang beskrevet i 2001 og blev opdaget på baggrund af en strukturbaseret søgning efter cytokiner med helixstruktur i et humant keratinocyt genbibliotek. Genet er lokaliseret til kromosom 1q31-32. Proteinet består af 176 aminosyrer, og strukturen har placeret IL-20 som medlem af IL-10-cytokinfamilien [15]. De første indikationer på IL-20's funktion kom efter udviklingen af IL-20-transgene mus, hvor alle eller dele af musenes celler overudtrykker IL-20. Disse mus udviste hudforandringer, som ved nærmere undersøgelse havde mange ligheder med læsionel psoriasisishud [15].

Interleukin 20's rolle i psoriasis

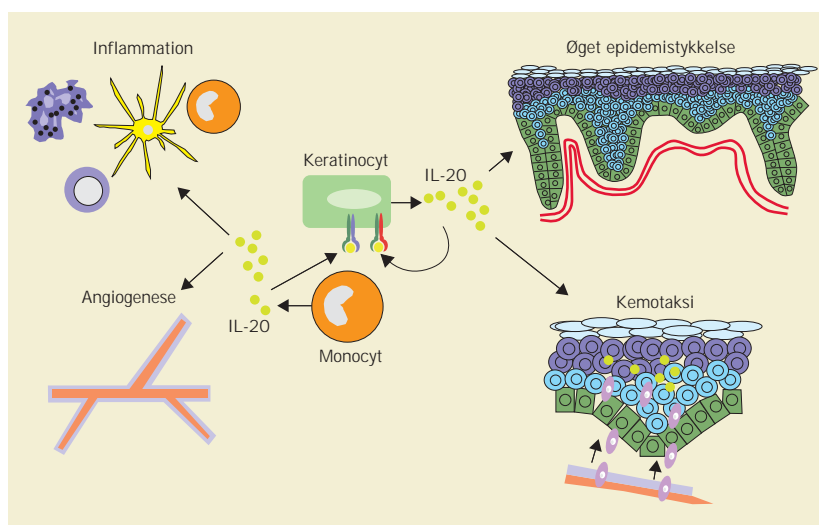
IL-20's mulige rolle i psoriasispatogenesen har således inspireret til megen forskning inden for dette område verden over. Flere forskningsgrupper har påvist øget udtryk af IL-20-mRNA og -protein i læsionel psoriasisishud sammenlignet med ikkælæsionel og normal hud [11, 12]. Derudover er det vist, at det øgede IL-20-udtryksniveau falder i takt med kliniske bedring af psoriasis ved forskellige behandlinger. F.eks. faldt IL-20-udtryksniveauet i en gruppe psoriasispatienter, der blev behandlet med ciclosporin eller calcipotriol. Effekten var størst ved behandling med ciclosporin, som er et mere potent middel end calcipotriol [11, 12]. Tilsvarende fald i IL-20-udtryk fandt man både efter behandling med alefacept (et fusionsprotein med to lymfocyt-funktionsassocierede antigen 3 (LFA-3) proteiner, der er hæftet til Fc-delen af et humant IgG1-molekyle, som inhiberer T-celle aktivering ved at binde til CD2-overflademolekylet på T-celler) [16] og efter behandling med infliximab [17]. Til trods for klinisk bedring førte behandling med IL-4 dog ikke til ændret udtryksniveau af IL-20 [13].

I psoriasisxenograft-transplantationsmodellen, hvor human hud transplanteres til immundeficiente mus, blev det vist, at administration af rekombinant IL-20 alene forøgede epidermistykkelsen i transplanteret ikkælæsionel hud fra psoriasispatienter, og at IL-20 i et sammenspil med intradermal tilførsel af autologe leukocytter inducerede psoriasis [14]. I samme model blev det desuden vist, at behandling med antistoffer rettet imod IL-20 for at inaktivere dets virkning forårsagede en bedring af psoriasis i transplanteret psoriasisishud, svarende til behandling med ciclosporin.

Ud over øget epidermistykkelse er psoriasis også karakte-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Figur 1. Produktion og biologisk funktion af interleukin 20 (IL-20). Keratinocytter og monocytter udtrykker IL-20, og cytokinet synes impliceret i inflammation, angiogenese, epidermal proliferering og kemotaksi (modificeret fra Stenderup K, Rosada C, Dam TN. Interleukin 20 – a potential new biologic treatment candidate in psoriasis. Forum for Nord Derm Ven 2007;12:75-7).



riseret ved øget karvækst og øget influks af immunceller til huden. I den forbindelse har flere forskningsgrupper vist, at IL-20 spiller en rolle i angiogenese og ved kemotaksi (Figur 1) [15, 16, 18-20]. En vigtig rolle for IL-20 i psoriasispatogenesis støttes desuden af IL-20-polymorfiundersøgelser, hvor enkeltnukleotidpolymorfier (SNP'er) fundet i IL-20-genet er associeret med risikoen for at udvikle psoriasis [21-23].

Interleukin 20's virkningsmekanisme

Udtryksmønster

IL-20 findes som nævnt i huden, men derudover også i lungerne, de reproduktive organer og i forskellige kirtler [24]. På celleniveau er der ud over i keratinocytter og monocytter i huden påvist IL-20 i myoepitelceller, endotelceller, makrofager, skeletmuskelceller og celler i den føtale membran [25, 26]. Hovedkilden til IL-20-produktionen er dog stadig meget omdiskuteret. I psoriasis-hud er IL-20-mRNA blevet påvist fokalt i de basale og suprabasale keratinocytter i den suprapapillære del af epidermis, men ikke i makrofager, endotelceller, melanocytter, langerhanske celler og T-celler [12]. Man har der- imod fundet, at IL-20-proteinet er mere jævnt fordelt i de epidermale keratinocytter, monocytter i epidermis og monocytter i de dermale papiller langs den epidermale-dermale overgang og langs det dermale endotel [16]. På baggrund af dette udtryksmønster undersøges det fortsat, om keratinocytterne er hovedkilden til IL-20-produktionen, og om andre celler, heriblandt monocytterne, optager proteinet til videre forarbejdning.

Receptorer og signalering

Det er vist, at IL-20 binder til to forskellige receptorkomplekser, der består af en type I- og en type II-receptor (R): IL-20R1/IL-20R2-komplekset [15] eller IL-22R/IL-20R2-komplekset [27]. IL-20R1/IL-20R2-komplekset binder foruden IL-20 også IL-19 (spiller en rolle i astmapatogenesis) og IL-24, (virker som suppressor ved tumurvækst) og IL-22R/

IL-20R2-komplekset binder desuden IL-24 [28]. Alle tre receptorer er påvist i huden: IL-20R1 lokaliseret lige over de basale keratinocytter, IL-20R2 jævnt fordelt i alle epidermale lag og IL-22R i de mest superficielle epidermale lag lige under stratum corneum [12]. Udtryksmønsteret af IL-20-receptorerne i huden leder overvejelserne i retning af, at IL-20 måske virker autokrint, hvilket vil sige, at keratinocytten både virker som producent- og målcelle for IL-20.

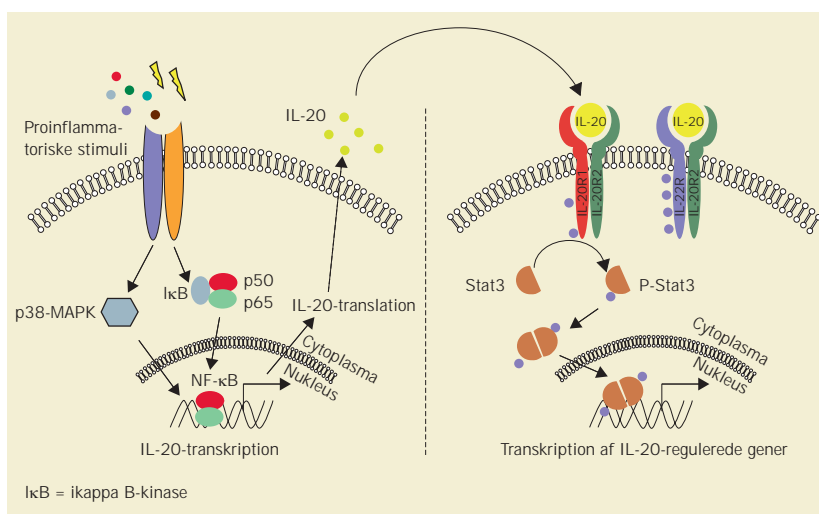
Man ved, at type I-receptorerne IL-20R1 og IL-22R besidder hhv. to og fire *signal transducer and activator of transcription* (Stat)-3-rekrutteringssites og muligvis et januskinase (Jak)-1-associeringssite i deres intracellulære domæne, og det er ligeledes foreslået, at IL-20R2 indeholder et tyrosinkinase 2 (Tyk2)-associeringssite. Det er stadig uvist, hvordan disse receptorer ellers overfører deres signal. Stat3-aktivering er påvist som følge af IL-20-stimulering [15, 27], en aktivering som øges af *epidermal growth factor* (EGF), IL-1 β og TNF α . I denne forbindelse er det interessant, at mus, som overudtrykker aktiveret Stat3, i høj grad ligner mus, som overudtrykker IL-20, og at begge typer mus udvikler psoriasislignende hud [29].

Målceller

IL-20 udøver sandsynligvis sin effekt på celler, som udtrykker en eller begge receptorkomplekser (Figur 2). Ud over keratinocytterne, som udtrykker begge receptorkomplekser, har man også undersøgt de perifere mononukleare blodceller. Kun IL-20R2, og altså ikke et fuldstændigt receptorkompleks, er blevet rapporteret i perifere blodmononukleare celler (PBMC), monocytter, *natural killer* (NK)-celler, B-celler, T-celler, makrofager, mastceller, umodne og modne dendritceller [24, 30-33]. Fraværet af et fuldstændigt receptorkompleks i blodbanens celler udelukker dog ikke tilstedeværelsen af et fuldstændigt receptorkompleks i de residente leukocytter i huden. Man kan således ikke afvise overvejslen om, at leukocytterne i huden optager og forarbejder IL-20.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Figur 2. Stimulering og effekt af interleukin 20 (IL-20). Proinflammatoriske stimuli stimulerer IL-20-produktionen, som intracellulært reguleres af p38-MAPK-signalvejen og nukleær faktor (NF)- κ B. IL-20 binder til forskellige receptorkomplekser, hvorved Stat3 fosforyleres, og transkriptionen af IL-20-regulerede gener påvirkes. κ B = ikappa B-kinase. (Modificeret fra Stenderup K, Rosada C, Dam TN. Interleukin 20 – a potential new biologic treatment candidate in psoriasis. Forum for Nord Derm Ven 2007;12:75-7.



Regulering

I keratinocyt cellekultur er det påvist, at proinflammatoriske stimuli såsom IL-1 α , IL-1 β , IL-6 og IL-8 kan inducere IL-20 udtrykket (Figur 2). TNF α , IFN γ , calcium og lipopolysaccharid (LPS) har derimod ingen effekt, og hydrokortison nedregulerer udtrykket [34, 35]. Foruden ekstracellulær regulering af IL-20 har man påvist, at IL-20 ydermere reguleres intracellulært af p38-MAPK-signalvejen og NF- κ B, da deres inhibering nedregulerer IL-20-udtrykket (Figur 2) [34, 35]. Keratinocyt-kulturer har også været anvendt til at vise, at når først IL-20-mRNA-udtrykket er induceret, translateres det hurtigt til protein og secerneret med det samme til cellernes supernatant. Den hurtige forarbejdning sammenholdt med effekten af de pro-inflammatoriske stimuli synes at give IL-20 rollen som et tidligt proinflammatorisk cytokin, hvilket er modsat f.eks. IL-10, som almindeligvis er kendt for sine antiinflammatoriske effekter.

Modsat keratinocytter har man for monocytter fra blodbanen fundet, at IL-20-udtrykket opreguleres af TNF α og LPS, men nedreguleres af IFN γ og IL-10 [16, 30, 36]. Denne pleiotropiske effekt af IL-20 i de forskellige celletyper er endnu ikke kortlagt. Her er det nødvendigt med yderligere forsøg for at identificere de nøgleproteiner, som måtte være involveret i kontrollen af IL-20-reguleringen.

Effekt

De første informationer om IL-20's effekt opstod ud fra observationer af de IL-20-transgene mus. Disse mus udviste øget epidermalykkelse, og man sluttede, at IL-20 derfor måtte være enten direkte eller indirekte involveret i keratinocytproliferering. Dette blev bekræftet ved forsøg, hvor IL-20 administreret til mus med transplanteret ikke-læsionel psoriasis hud på ryggen forårsagede en fortykkelse af den humane hud. IL-20 inducerede således keratinocytproliferering in vivo. I keratinocytcellekulturer har det derimod ikke været muligt at gen-

finde denne effekt af IL-20 [37]. Andre forskningsgrupper har vist en moderat prolifereringseffekt efter blokering af EGF-receptorerne og for keratinocytter, der blev dyrket i et tredimensionelt opsæt [32].

Ud over effekter i huden er der påvist effekter af IL-20 på de hæmatopoietiske celler. Blandt andet har IL-20-transgene mus udvist et øget antal multipotentielle hæmatopoietiske progenitorceller [38]. Derudover er det blevet vist, at IL-20 stimulerer CD8⁺ (men ikke CD4⁺) T-cellers produktion af keratinocytvækstfaktor og at IL-20 øger kemotaksien af neutrofile celler [19]. Både tilstedeværelsen af CD8⁺-T-celler og neutrofile celler er karakteristisk for psoriasis, og det er derfor nærliggende at overveje, om disse celler er involveret i IL-20's indirekte effekt på keratinocytters proliferering in vivo.

IL-20 og andre sygdomme hvor inflammation spiller en rolle

Det forhøjede udtryk af IL-20 er ikke kun observeret i psoriasis, men også i atopisk dermatitis og anden spongiotisk dermatitis, som det ses ved kontakteksem [24]. IL-20's rolle og funktion i disse sygdomme er dog stadig ukendt. Foruden i huden, er IL-20 overudtrykt i *rheumatoid arthritis synovial fibroblaster* (RASf), endotelceller og makrofagkumceller, som ses i de små blodkar ved artherosclerose [39]. På baggrund af disse iagttagelser er det nærliggende at overveje, om IL-20 mon spiller en generel rolle ved inflammation (Figur 1).

Konklusion

IL-20 spiller en vigtig rolle i psoriasispatogenesen og er foreslået som nyt behandlingsmål for psoriasis. Dets udtryksniveau er øget i psoriasis hud og normaliseres med behandling af psoriasis i takt med klinisk bedring. Desuden fører en inaktivering af IL-20-funktionen til opheling af psoriasis i psoriasisxenograft-transplantationsmodellen. IL-20 udtrykkes lokalt i huden, hvor begge IL-20-receptorkomplekser findes, hvilket

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

er modsat leukocyterne i blodbanen, hvor tilstedeværelsen af et fuldstændigt receptorkompleks ikke er påvist. Samlet set tyder dette på, at IL-20 er et vævsspecifikt mål, som med fordel kan udnyttes i psoriasisbehandling, da det kun påvirker det overordnede immunsystem i mindre grad. At IL-20 udøver sin effekt lokalt i huden understøttes desuden af målte IL-20-serumniveauer, som modsat niveauerne i huden, har vist sig at være lavere for psoriasispatienter end for raske, og ydermere ikke korrelerede med psoriasisværdhedsgraden. Keratinocytterne er højst sandsynlig hovedkilde til IL-20-produktionen i huden, men det er uvist, om cytokinet udøver sin effekt via keratinocytterne, monocytterne eller andre celletyper i huden.

Korrespondance: Karin Stenderup, Dermatologisk Afdeling, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus, E-mail: karin_stenderup@email.dk

Antaget: 2. januar 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Brandrup F, Green A. The prevalence of psoriasis in Denmark. *Acta Derm Venereol* 1981;61:344-6.
- Zachariae R, Zachariae H, Blomqvist K et al. Self-reported stress reactivity and psoriasis-related stress of Nordic psoriasis sufferers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:27-36.
- Halloran PF, Kung L, Noujaim J. Calcineurin and the biological effect of cyclosporine and tacrolimus. *Transplant Proc* 1998;30:2167-70.
- Van de Kerkhof PC. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:356-61.
- Villadsen L, Baadsgaard O. [Biotechnological pharmaceuticals and their potential use in inflammatory skin diseases]. *Ugeskr Laeger* 2000;162:6820-4.
- Kragballe K. Efalizumab in the treatment of chronic plaque psoriasis: experiences from the largest psoriasis treatment centre in Denmark. *Br J Dermatol* 2007;156 Suppl 2:7-11.
- Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2014-22.
- Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1842-7.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
- Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
- Otkjaer K, Kragballe K, Funding AT et al. The dynamics of gene expression of interleukin-19 and interleukin-20 and their receptors in psoriasis. *Br J Dermatol* 2005;153:911-8.
- Rømer J, Hasselager E, Norby PL et al. Epidermal overexpression of interleukin-19 and -20 mRNA in psoriatic skin disappears after short-term treatment with cyclosporine a or calcipotriol. *J Invest Dermatol* 2003;121:1306-11.
- Ghoreschi K, Thomas P, Breit S et al. Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. *Nat Med* 2003;9:40-6.
- Kjeldsen CR, Stenderup K, Dagnaes-Hansen F et al. Interleukin 20 controls psoriasis induction and maintenance in a human xenograft mouse model. *J Invest Dermatol* 2005;124:suppl-053.
- Blumberg H, Conklin D, Xu WF et al. Interleukin 20: discovery, receptor identification, and role in epidermal function. *Cell* 2001;104:9-19.
- Wang F, Lee E, Lowes MA et al. Prominent production of IL-20 by CD68(+)/CD11c(+) myeloid-derived cells in psoriasis: Gene regulation and cellular effects. *J Invest Dermatol* 2006;126:1590-9.
- Ogilvie AL, Luftl M, Antoni C et al. Leukocyte infiltration and mRNA expression of IL-20, IL-8 and TNF-R P60 in psoriatic skin is driven by TNF-alpha. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006;19:271-8.
- Heuze-Vourc'h N, Liu M, Dalwadi H et al. IL-20, an anti-angiogenic cytokine that inhibits COX-2 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;333:470-5.
- Hsieh MY, Chen WY, Jiang MJ et al. Interleukin-20 promotes angiogenesis in a direct and indirect manner. *Genes Immun* 2006;7:234-42.
- Hsu YH, Li HH, Hsieh MY et al. Function of interleukin-20 as a proinflammatory molecule in rheumatoid and experimental arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2722-33.
- Kingo K, Koks S, Nikopensius T et al. Polymorphisms in the interleukin-20 gene: relationships to plaque-type psoriasis. *Genes Immun* 2004;5:117-21.
- Koks S, Kingo K, Ratsep R et al. Combined haplotype analysis of the interleukin-19 and -20 genes: relationship to plaque-type psoriasis. *Genes Immun* 2004;5:662-7.
- Koks S, Kingo K, Vabrit K et al. Possible relations between the polymorphisms of the cytokines IL-19, IL-20 and IL-24 and plaque-type psoriasis. *Genes Immun* 2005;6:407-15.
- Kunz S, Wolk K, Witte E et al. Interleukin (IL)-19, IL-20 and IL-24 are produced by and act on keratinocytes and are distinct from classical ILs. *Exp Dermatol* 2006;15:991-1004.
- Hsing CH, Ho CL, Chang LY et al. Tissue microarray analysis of interleukin-20 expression. *Cytokine* 2006;35:44-52.
- Menon R, Ismail L, Ismail D et al. Human fetal membrane expression of IL-19 and IL-20 and its differential effect on inflammatory cytokine production. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:209-14.
- Dumoutier L, Leemans C, Lejeune D et al. Cutting edge: STAT activation by IL-19, IL-20 and mda-7 through IL-20 receptor complexes of two types. *J Immunol* 2001;167:3545-9.
- Kotenko SV. The family of IL-10-related cytokines and their receptors: related, but to what extent? *Cytokine Growth Factor Rev* 2002;13:223-40.
- Sano S, Chan KS, Carbajal S et al. Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nat Med* 2005;11:43-9.
- Nagalakshmi ML, Murphy E, McClanahan T et al. Expression patterns of IL-10 ligand and receptor gene families provide leads for biological characterization. *Int Immunopharmacol* 2004;4:577-92.
- Parrish-Novak J, Xu W, Brender T et al. Interleukins 19, 20, and 24 signal through two distinct receptor complexes. Differences in receptor-ligand interactions mediate unique biological functions. *J Biol Chem* 2002;277:47517-23.
- Sa SM, Valdez PA, Wu J et al. The effects of IL-20 subfamily cytokines on reconstituted human epidermis suggest potential roles in cutaneous innate defense and pathogenic adaptive immunity in psoriasis. *J Immunol* 2007;178:2229-40.
- Wolk K, Kunz S, Asadullah K et al. Cutting edge: Immune cells as sources and targets of the IL-10 family members? *J Immunol* 2002;168:5397-402.
- Hunt DW, Boivin WA, Fairley LA et al. Ultraviolet B light stimulates interleukin-20 expression by human epithelial keratinocytes. *Photochem Photobiol* 2006;82:1292-300.
- Otkjaer K, Kragballe K, Johansen C et al. IL-20 gene expression is induced by IL-1beta through mitogen-activated protein kinase and NF-kappaB-dependent mechanisms. *J Invest Dermatol* 2007;127:1326-36.
- Hosoi T, Wada S, Suzuki S et al. Bacterial endotoxin induces IL-20 expression in the glial cells. *Brain Res Mol Brain Res* 2004;130:23-9.
- Stenderup K, Rosada C, Worsaae A et al. Interleukin-20 as a target in psoriasis treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1110:368-81.
- Liu L, Ding C, Zeng W et al. Selective enhancement of multipotential hematopoietic progenitors in vitro and in vivo by IL-20. *Blood* 2003;102:3206-9.
- Chen WY, Cheng BC, Jiang MJ et al. IL-20 is expressed in atherosclerosis plaques and promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2090-5.