

## Derleme

# Atopik Dermatitin İmmünopatogenezi

M. AKDIŞ\*, C.A. AKDIŞ\*

\* İsviçre Allerji ve Astım Araştırma Enstitüsü (SIAF), Davos/İSVİÇRE

Aktive olmuş T-h hücreleri ve ürünlerinin artan allerji prevalansı ile ilişkili olarak psoriasis ve atopik dermatit gibi bazı deri hastalıklarının patogenezi için önemli rol oynadıkları bilinmektedir. Periferik kan T-h hücrelerinin aktivasyonunu takiben özellikle deriye göç eden hücreler (skin selective homing) ve efektör fonksiyonları patogenezi için önemli olayların bir göstergesidir. "Cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA)" bellek/efektör T-h hücrelerinin deriye seçici yerleşiminde gerekli bir homing reseptörünü temsil eder. CLA, diferansiyasyon sırasında Th1 hücrelerinde ekspresyon edilir ve bakteriyel stres perantijen ve/veya IL-12 ile uyarıldığında Th2 hücrelerinde de indüklenebilir. Deride bulunan seçici yerleşim menin fonksiyonel ve fenotipik T-h hücre alt gruplarıyla sınırlı olmadığıdır. Belirli T-h hücre reseptörüne bağımlı zincir ekspresyonu veya IL-12Rβ gibi IL-12 ve/veya stres perantijen cevabı T-lenfositlerindeki CLA ekspresyonunda etki eden faktörlerdir.

Atopik dermatit (AD)'li hastaların periferik kanında CLA taşıyan CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> hücreleri aktive olmuş bellek/efektör T-h hücre alt grubunu oluştururlar. Bu her iki T-h hücre alt grubu da IL-13 ile IgE yapımını uyarırken, IL-5 ile de eozinofil yaşamını uzatırlar. Deriye yerleşen T-h hücreler, dendritik hücreler ve keratinositlerden kaynaklı bir kemokin ailesiyle inflamatuvar hücrelerin AD'li deriye infiltrasyonunu kontrol ederler. Aktive olan bu T-h hücrelerin Fas-bağımlı yol aracılığıyla keratinosit apoptozisini indüklemesi ekzamatöz lezyonların gelişiminde anahtar bir patogenetik faktördür. Bu nedenle, gelecekte AD tedavisine yönelik araştırmalar etkili T-h hücre aktivasyon modellerinin ve deride yerleşimlerinin yanı sıra patogenezi de etkileyen bazı sitokin/kemokinlerin inhibisyonunu yönlendirmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Atopik dermatit, Stafilokok enterotoksin B, Patogenezi.

### Immune Pathogenesis of Atopic Dermatitis

Although their relationship to increased allergy prevalence is not clearly demonstrated, activated T-cells and their products play a major role in the pathogenesis of several skin diseases such as psoriasis and atopic dermatitis. Following activation, skin-selective homing of peripheral blood T-cells, and effector func-

tions in the skin represent sequential immunological events in the pathogenesis. The cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA) molecule represents a homing receptor involved in selective migration of memory/effector T-cells to the skin. CLA is expressed on Th1 cells during the differentiation process and can be

Yazışma Adresi: M. AKDIŞ, MD

Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF) Obere Strasse 22, CH-7270 Davos, SWITZERLAND  
e-posta: akdism@siaf.unizh.ch

induced on Th2 cells by stimulation with bacterial superantigen and/or IL-12. Apparently, skin-selective homing is not restricted to functional and phenotypic T-cell subsets. IL-12 and/or superantigen responsiveness such as certain T-cell receptor variable  $\beta$  chain expression or IL-12R $\beta$  expression act as factors that control CLA expression on T-cells. Both CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cells bearing CLA represent activated memory/effector T-cell subsets in peripheral blood of atopic dermatitis (AD) patients. They induce IgE mainly by IL-13 and prolong eosinophil life span mainly by IL-5. A chemokine network involving T-cells, dendri-

tic cells and keratinocytes control infiltration of inflammatory cells into AD skin. These activated T-cells induce keratinocyte apoptosis via the Fas-dependent pathway representing a key pathogenetic factor in the formation of eczematous lesions. In this context, future studies for treatment of AD should be directed to T-cells by inhibition of various modes of activation, inhibition of skin-homing and inhibition of certain cytokines/chemokines that play a role in the pathogenesis.

**Key Words:** Atopic dermatitis, Pathogenesis, Staphylococcus enterotoxin B.

### T-hücrelerin Deride Yerleşimi

CD4<sup>+</sup> Th1 ve Th2 hücrelerinin organ-spesifik trafiğinin farklı inflamatuvar reaksiyonları başlattığı düşünülmektedir. Atopik dermatitte deri fonksiyonel olarak farklı bir immünolojik organ gibi davranır ve derinin kronik inflamasyonu T-hücreler tarafından infiltrasyonu sonucu olur<sup>[1-3]</sup>. Deride yerleşen bu T-hücrelerin büyük çoğunluğu CD45RO<sup>+</sup> bellek/efektör hücre tipindedir ve "Cutaneous-Lymphocyte-Associated Antigen (CLA)" molekülü taşırlar<sup>[4]</sup>. CLA epitopu sialyl Lewis<sup>x</sup> karbohidratından ibaretir ve P-selektin glikoprotein ligand 1 (PSGL-1)'in posttranslasyonel modifikasyonu ile oluşur<sup>[5,6]</sup>. Spesifik olarak bağlandığı monoklonal antikor HECA-452 ile karakterizedir<sup>[4]</sup>. CLA vasküler endotel üzerinde kendi zıt reseptörü olan ve inflamasyonlu deride yüzeyel postkapiller venüllerde eksprese edilen E-selektin'e (CD62E) bağlanır<sup>[7,8]</sup>. CLA<sup>+</sup> CD45RO<sup>+</sup>T-hücreler CLA/E-selektin, VLA-4/VCAM-1 ve LFA-1/ICAM-1 interaksiyonlarını kullanarak aktif endotel üzerinden geç ederler<sup>[9]</sup>. CLA molekülünün T-hücre üzerinde eksprese edilmesi T-hücrenin derideki lenf düğümlerinde naive'den bellek T-hücreye dönüşümü sırasında (1,3)-fukosiltransferaz (FucT-VII) enziminin aktivasyonunu gerektirir<sup>[5,6,10]</sup>. Böylece CLA ekspresyonu öncelikle glikosiltransferaz, FucT-VII'nin aktivasyonu ile olur. CLA FucT-VII ekspresyonunu arttıran IL-12 tarafından da üretilir<sup>[11-14]</sup>.

Süperantijenlerle CLA ekspresyonunun artması, atopik dermatit gibi süperantijen-yapan stafilokoklarla ilişkili hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır<sup>[12,15,16]</sup>. Deri yüzeyindeki stafilokokal süperantijenler infla-

masyonlu deriden penetre olarak epidermal makrofajlar veya langerhans hücrelerinin IL-1, tümör nekrozis faktör (TNF) ve IL-12 yapımını uyarırlar. Süperantijenle uyarılan bu langerhans hücreleri derideki lenf düğümlerine geç ederek antijen sunan hücre (APC) gibi davranırlar. IL-12 yapımı aracılığıyla CLA'nın ekspresyonunu arttırlar ve naive T-hücrelerin fonksiyonel profilini etkilerler<sup>[17]</sup>. Bunun yanı sıra keratinositler, langerhans hücreleri ve makrofajlar tarafından sunulan süperantijenler derideki T-hücrelerini uyarırlar ve bu ikinci uyarı CLA yapımını indükler<sup>[13]</sup>. IL-1 ve TNF'nin lokal olarak yapılması başlangıçtaki CLA<sup>+</sup> bellek/efektör hücrelerin göçüne neden olarak damar endotelinde E-selektin ekspresyonunu arttırmaktadır<sup>[18]</sup>. IL-12, antijen veya süperantijenle aktive olmuş her iki T-hücre alt grubundaki CLA ekspresyonunu artırır. Böylece deriye dönüş etkilerini artırır. Bu mekanizmalar mevcut kütanöz inflamasyonu da belirgin olarak güçlendirmektedir. Öte yandan inflamasyonlu deri stafilokokal kolonizasyonun ilerlemesine de yardımcı olur.

CLA molekülü kronik-faz kütanöz T-hücreli lenfomada (mikozis fungoides ve Sezary sendromu) malign T-hücreleri tarafından eksprese edilirken, diğer T-hücre lenfomalarda bu görülmemektedir<sup>[4,19]</sup>. CLA, E-selektin'in endoteldeki artmış ekspresyonuna karşın, akut allograft rejeksiyonda ve primer biliyer siroz hastalarında karaciğeri infiltre eden hücrelerin %10'undan azında eksprese edilir<sup>[20]</sup>. Deriye infiltre lenfositler CLA<sup>+</sup> T-hücreler açısından zenginken, psoriatik artritli hastaların eklemelerindeki lenfositlerde bulunmaz<sup>[21]</sup>. Atopik dermatitte dolaşımdaki CLA<sup>+</sup> allerjen-spesifik bellek/efektör T-hücreleri aktive olur ve salgi-

ladıkları IL-13 ağırlıklı bir sitokin paterniyle bir yandan IgE yapımını tetiklerken, IL-5 ile de eozinofillerin apoptozisini geciktirirler<sup>[22-24]</sup>. Atopik dermatitte CLA eksprese eden derideki çoğu T-hücrelerin intralezyonel sitokin paternlerine yönelik araştırmalarda en fazla miktarda interferon (IFN)- $\gamma$ , daha az IL-4 bulunmasının yanı sıra, yine yüksek miktarlarda IL-5 ve IL-13 yapımının olduğu gösterilmiştir<sup>[25-28]</sup>.

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda Th2 hücreleriyle karşılaştırıldığında, kütanöz geç tip hipersensitivite (DTH) reaksiyonlarında transfer Th1 hücrelerinin daha fazla toplandığı gösterilmiştir<sup>[29]</sup>. Ayrıca, Th1 hücrelerin E-selektin'i in vitro bağladığı ve fonksiyonel selektin ligand ekspresyonunun ise IL-12 ile upregüle olurken, farelerdeki FucT-VII gen ekspresyonu üzerindeki zıt etkisi nedeniyle IL-4 tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir<sup>[11,13,14]</sup>. CLA ekspresyonu hem CD4<sup>+</sup> hem de CD8<sup>+</sup> T-hücrelerinde aynı mekanizmalarla regüle olmaktadır. CLA molekülü daha önce gösterildiği gibi diferansiyasyon sırasında Th1 hücreler üzerinde eksprese edilir. CLA molekülü T-lenfositlerin bakteriyel süperantijen ve/veya IL-12 ile stimülasyonu ile Th2 hücrelerinde de indüklenir. Bu Th2 hücreler, atopik dermatitli hastaların deri biyopsilerinde ve perifer kan T-hücrelerindeki benzer sitokin profili göstermektedirler<sup>[30]</sup>.

#### **İnsan T-hücrelerinde CLA Antijen Ekspresyonu**

İnfeksiyon ve çeşitli diğer hasarlar, doku hücreleri veya antijen-sunan hücreler tarafından belirli bazı sitokinlerin lokal yapımını uyularak, antijene cevap olarak T-hücrelerin tip 1 veya tip 2 hücrelere diferansiyasyonunu başlatır<sup>[31]</sup>. IL-12 naive T-hücrelerini tip 1 fenotipe, IL-4 ise tip 2'ye doğru yönlendirir<sup>[31,32]</sup>. CD4<sup>+</sup> Th1 hücreleri hücre aracılı inflamatuvar reaksiyonlarda yer alır. Bunlardan salgılanan sitokinler, sitotoksik ve inflamatuvar fonksiyonlarını başlatırlar. Th2 kaynaklı sitokinler özellikle IgE gibi antikor yapımında, eozinofil diferansiyasyon ve fonksiyonları üzerinde ve bunlarla ilişkili allerjik cevaplarda yer alırlar<sup>[31]</sup>. Allerjik hastalıkların patogenezi üzerinde yapılan araştırmalarda CD8<sup>+</sup> T-hücrelerinin rolü çoğunlukla göz ardı edilmiş olmakla birlikte, yakın zaman önce bu hücrelerin çeşitli fonksiyonlarının olduğu gösterilmiştir. CD8<sup>+</sup> T-hücreler

yalnızca viral ve diğer intraselüler patojenlerin (Tc1) eliminasyonunda görevli efektör hücreler gibi davranmakla kalmazlar, Th2 sitokinlerini salgırlar ve Ab yapımı (Tc2) için B-lenfositlere yardım ederler<sup>[33,34]</sup>. Derinin allerjik inflamasyonlarında CD4<sup>+</sup> T-lenfositlerin yanı sıra önemli miktarda CD8<sup>+</sup> hücrelerinin deriye infiltrasyonu olduğu bulunması, T-hücrelerin bu her iki alt grubunun da önemli rol oynadığını düşündürmektedir<sup>[23,25]</sup>.

Buna göre, insanlarda CD4<sup>+</sup> alt grubunun Th1 ve Th2, CD8<sup>+</sup> alt grubunun Tc1 ve Tc2 hücrelerindeki CLA regülasyonunu araştırdık<sup>[30]</sup>. CD45RO<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T-hücrelerinin, IL-12 veya IL-4 varlığında IL-2 ile kültürleri yapıldı. IL-12 hem CD4<sup>+</sup> hem de CD8<sup>+</sup> T-hücrelerde CLA ekspresyonunu uyarırken, IL-4 ile böyle bir etki görülmedi. Hücre ayırımı takiben Th1 ve Tc1 yüzeyinde CLA'nın eksprese edildiği görüldü. Th2 ve Tc2 hücrelerde ise böyle bir etki bulunmadı. Kültür ortamında serum olmadan anti-CD3 stimülasyonu Th2 hücrelerde CLA indüksiyonu için yeterli bulundu. Daha sonra CLA'nın serum içeren ortamdaki ekspresyonunu düzenleyen faktörleri araştırdık. IL-4, CLA ve bununla ilişkili fukosiltransferaz mRNA ekspresyonunu inhibe ettiği görüldü. IL-12 ve/veya stafilokokal enterotoksin B (SEB) stimülasyonu, CD4<sup>+</sup> veya CD8<sup>+</sup> alt gruplarının Th2 ve Tc2 hücrelerindeki CLA ekspresyonunu arttırdı. Otolog ışınlanmış PBMC'lerde hücrelerin SEB ile uyarılması, hem Th1 hem Th2 hücrelerinde CLA ekspresyonunu uyardı. IL-12 nötralizasyonu hem Th1 hem de Th2 hücre yüzeylerinde CLA ekspresyonunu belirgin olarak azaltmaktadır. Bu durum, süperantijenle uyarılan IL-12'nin deriye yerleşen ligandların uyarılmasında esas rolü oynadığını göstermektedir<sup>[30]</sup>.

Ayrıca T-hücrelerin deriye seçici ligandların CD45RO<sup>+</sup> T-hücre kültürlerindeki ekspresyonunu sınırlayıp sınırlamadığını araştırdık<sup>[30]</sup>. Bu nedenle periferik kandan CLA<sup>+</sup> ve CLA CD45RO<sup>+</sup> ile CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T-hücre alt grupları elde edildi. Bu hücreler az miktarda IL-2 içeren kültürlerde 14 gün süreyle inkübe edildi. CLA, dinlenme fazında olan T-hücrelerde iki hafta içinde azaldı. Takiben, tüm bu T-hücre alt grupları IL-2 ve IL-12 ile anti-CD2, anti-CD3, anti-CD28 monoklonal antikorlarla tekrar uyarıldı. Yedi gün sonra CLA'nın hem CLA<sup>+</sup> hem CLA hücrelerde çok arttığı görüldü. Hücreler 14 gün daha bekletildiğinde CLA bütün alt

gruplarda ikinci defa azaldı. Bu deneyler T-hücre alt gruplarındaki CLA ekspresyonunda hiçbir kısıtlamanın olmadığını göstermektedir. CLA, istirahat halindeki T-hücrelerde azalmakta ve CLAT-hücrelerde giderek artmaktadır.

Daha sonra bu kez deriyle ilişkisiz antijen-spesifik T-hücre klonları kullanılarak insan T-hücrelerinde CLA ekspresyonunda bir kısıtlanma olup olmadığını inceledik. CLA ekspresyonunun sitokinler tarafından kontrolü arı ve nom fosfolipaz A2-spesifik T-hücre klonlarında araştırıldı. Th1, Th2, Th0, Tr1 fenotiplerinin beş farklı T-hücre klonları incelendi. Hücreler APC ve IL-2 gibi otolog ışınlanmış PBMC ortamında fosfolipaz A2 antijeni ile uyarıldı. Kültürlere IL-4 ilavesi T-hücre klonlarının Th2, Th0 ve Tr1 fenotiplerinde CLA ekspresyonu anlamlı olarak azalttığı görülürken, Th1 klonları üzerinde belirgin bir etkisi olmadı. IL-12 Th2 klonunda daha az olmak üzere, tüm klonlarda CLA ekspresyonunu arttırmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmalar derideki ligandların T-hücre gruplarındaki ekspresyonunun naive T-hücrelerin diferansiasyonundan sonra değiştiğini ortaya koymaktadır. Bunun gerek süperantijenler gerekse ekzojen sitokinlerin T-hücre alt gruplarındaki kontrol edici etkilerinin bir sonucu olduğu açıktır. T-hücreler üzerindeki CLA ekspresyonunda ise belirgin bir kısıtlanma bulunmamaktadır. CLA Th2 ve Tc2 hücrelerinde, CLA T-hücrelerinde ve deriyle ilişkisiz antijen spesifik T-hücre klonlarında artabilir. T-hücre reseptörleri yoluyla T-hücrelerin uyarılması yeterli olmakta, ancak serum faktörleri tarafından sıkıca kontrol edilmektedir. Th2 hücrelerin IL-12 cevaplılığı CLA'nın serumdaki ekspresyonu için önemli bir faktördür.

#### **Atopik Dermatitte T-hücre Aracılı Efektör Mekanizmalar**

**Atopik dermatitte IL-5 ve IL-13'ün rolü:** AD'li çoğu hastada kanda ve deride yüksek miktarda total ve allerjen-spesifik IgE değerleri olsa da, bazılarında IgE düzeyleri normal bulunabileceği gibi, bir kısım hastada da allerjen-spesifik IgE antikörleri görülmeyebilir. Hanifin ve Rajka tarafından yapılan AD'nin tanısal kriterlerinde de total ve besin veya çevresel allerjenlere karşı spesifik IgE değerlerinin normal olabileceği kabul edilmiştir<sup>[35]</sup>. Bu da hastalığın patogenezinde yüksek IgE düzeylerinin ve IgE duyarlılığının gerekli olmadığını düşündürmektedir. Normal IgE düzeylerine sa-

hip ve spesifik IgE duyarlılığı bulunmayan AD'li hastaların bir grubu nonallerjik AD (NAD), nonatopik ekzama, non-AD veya intrinsek-tip AD olarak adlandırılmaktadır<sup>[23,36]</sup>. Son verilere göre T-lenfositler, AD ve NAD patogenezinde yer almaktadırlar. Deride bulunan T-hücre CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> alt grupları, aynı zamanda perifer kandan deriye yerleşen CLA<sup>+</sup> T-hücreleri süperantijen, SEB'ye aynı şekilde cevap verirler ve hastalığın her iki formunda da IL-2, IL-5, IL-13 ve IFN- $\gamma$  yaparlar<sup>[23,25]</sup>. AD'li hastalardan elde edilen T-hücrelerin NAD'lilere göre daha fazla IL-5 ve IL-13 eksprese etmesi ilginçtir. AD'lilerin deri biyopsilerinden izole edilen T-hücreleri, normal B hücre kültürlerinde IL-13 aracılığıyla IgE yapımını artırır. Yine aynı şekilde AD'lilerin perifer kanında fazla miktardaki CD23 ekspresyonuyla B hücrelerin aktivasyonu görülürken, NAD'de bu olmamaktadır<sup>[23]</sup>. Bu bulgular, her ne kadar her iki tipin deri lezyonlarında fazla sayıda T-hücreler bulunsa da, nonatopik ekzamada IL-13 ile uyarılan B hücre aktivasyonu ve bunu takiben IgE yapımının olmadığını göstermektedir<sup>[23]</sup>. Daha da önemlisi, perifer kanda deriye yerleşen CLA<sup>+</sup> veya infiltre olan T-hücreler ile yapılan B lenfosit kültürlerindeki IL-4 ve IL-13 nötralizasyonu IL-13'ün AD'deki hiper-IgE yapımında asıl sitokin olduğunu göstermektedir<sup>[22,23,25]</sup>.

AD'li hastaların perifer kan CLA<sup>+</sup> T-hücrelerinde ve deri biyopsi örneklerinde incelenen sitokinlerde IL-5 ekspresyonunun artmış olduğu görülmektedir<sup>[23,25]</sup>. Buna göre, hem CD4<sup>+</sup> hem CD8<sup>+</sup> CLA<sup>+</sup> T-hücrelerin süperantijenleri yeni saf eozinofillerin in vitro yaşam sürelerini uzatırken, CLA T-hücre süperantijenlerinin eozinofil sürvisini etkilememektedir. Sitokinlerin nötralizasyonu CLA<sup>+</sup> T-hücrelerden salınan IL-5'in AD'deki uzamış eozinofil sürvisinde bas-  
kın rol oynadığını göstermiştir<sup>[25]</sup>.

#### **Keratinosit Apoptozisi Atopik Dermatitte Anahtar Bir Patogenetik Faktördür**

Histolojik olarak ekzamalı hastaların karakteristik özelliği keratinosit patolojisidir. Epidermiste görülen süngersi yapı (spongiozis) keratinositlerde kohezyonun kaybı veya bozukluğu ve bazen vezikül yapımına yol açacak derecede dermisten buraya sıvının sızması ile olur. Trautmann ve arkadaşlarının son çalışmasında, ekzamatöz hastalıklarda deriye infiltre olan aktif T-hücre-uyarılı epidermal keratinosit apoptozisinin anahtar patogenetik olay olduğu orta-

ya konmuştur<sup>[37]</sup>. Aktive olmuş T-hücrelerinin salgıladığı IFN- keratinositler üzerindeki Fas reseptörünün (CD95) ekspresyonunu arttırarak bunları apoptozise duyarlı hale getirir. Keratinosit üzerinde sınır değer olan yaklaşık 40.000 Fas molekülüne ulaşıldığında hücreler apoptozise yatkın hale gelirler. Keratinositler IFN- aracılı Fas ekspresyonuna oldukça düşük bir eşik gösterirler (0.1-1 ng/mL). Çoğunlukla düşük IFN- salgılayan T-hücreler aynı zamanda fazla miktarda IL-5 ve IL-13 yaparak eozinofili ve IgE yapımına katkıda bulunurlar<sup>[37]</sup>. Keratinositlere öldürücü darbeyi epidermisteki T-hücre yüzeyinde eksprese olduktan sonra serbestleşen solubl Fas ligandı yapar. IFN- 'dan başka sitokinlerin de keratinosit apoptozunda rolü olabileceği farklı sitokinlerle, bunların antititokin nötralizan antikoları ile yapılan çalışmalarda elimine edilmiştir. Fas dışındaki diğer apoptozis yolları kaspaz inhibitörleri ve solubl Fas-Fc protein ile T-hücre-aracılı keratinosit apoptozisin blokajıyla devre dışı bırakılmıştır. Keratinosit apoptozisi atopik dermatit ve allerjik kontakt dermatitli hastaların ekzematöz deri lezyonları ve yama test lezyonlarında in situ olarak gösterilmiştir. Sağlıklı insan derisi ve yapay olarak elde edilmiş derilerin aktive T-hücreler ile kültürleri yapıldığında, deriye infiltre olan T-hücrelerin neden olduğu keratinosit apoptozisinin atopik dermatitteki esas olay olduğu görülmektedir<sup>[37]</sup>. Bu çalışmalar, aktivasyon durumlarına bağlı olarak CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T-hücrelerin keratinosit hasarında rol oynayabileceğini göstermektedir. T-hücresinin keratinositlerle her zaman doğrudan teması gerekmemekte ve aktive T-hücrelerden serbestleşen solubl Fas ligandı eğer keratinositler apoptozise duyarlıysa bunların apoptozisini başlatabilmektedir. IFN- keratinositlerin apoptozise doğru gidişine karar veren bir sitokin gibi durmaktadır.

Ekzematöz dermatitte süngersi yapı histopatolojik olarak karakteristiktir. Hücrelerin yoğunlaşması, interselüler mesafenin genişlemesi ve interselüler temasların uzaması ile karakterizedir, bu da dokunun süngerimsi bir görünüm kazanmasıyla sonlanır. Kaderin süper ailesinin homofilik interaksyonu epidermiste keratinositler arası yapışmayı sağlar. Keratinosit apoptozisin erken döneminde bu kaderin süper aile moleküllerinden biri olan, E-kaderin hızla yıkılırken, desmozomal kaderinler (desmoglein ve desmoglein) sıkıca bağlı kalırlar. E-kaderin te-

masının kaybı ve keratinositler arasında desmozomal kaderin bağlantılarının devam etmesi epidermiste süngerimsi morfolojiyle sonlanır<sup>[38-40]</sup>. Epidermal keratinositlerin apoptozisini hedef alarak astım ve atopik dermatit tedavisinde geliştirilecek ilaçlar gelecekte yeni ufuklar açacak gibi durmaktadır. Kortikosteroidler, siklosporin A, rapamisin ve FK506 gibi halen kullanılan tedaviler başlıca T-hücrelerin aktivasyonunu ve T-hücre uyarılmasıyla keratinosit apoptozisini inhibe etmektedirler<sup>[39]</sup>. Astımda da bronş epitel hücre ölümüne yol açan benzer apoptotik mekanizmalar gösterilmiştir<sup>[41]</sup>.

\* *Yazarların laboratuvarı İsviçre Ulusal Kuruluşu Burs No: 32.65661.01 ile desteklenmektedir.*

#### KAYNAKLAR

1. Akdis CA, Akdis M, Trautmann A, Blaser K. Immune regulation in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2000;12:641-6.
2. Bos JD, Kapsenberg ML. The skin immune system: Progress in cutaneous biology. *Immunol Today* 1993;14:75-9.
3. Leung DYM, Bhan AK, Schneeberger EE, Geha RS. Characterization of the mononuclear cell infiltrate in atopic dermatitis using monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:47-55.
4. Picker LJ, Michie SA, Rott LS, Butcher EC. A unique phenotype of skin associated lymphocytes in humans: Preferential expression of the HECA-452 epitope by benign and malignant T-cells at cutaneous sites. *Am J Pathol* 1990;136:1053-61.
5. Fuhlbrigge RC, Kieffer JD, Armerding D, Kupper TS. Cutaneous lymphocyte antigen is a specialized form of PSGL-1 expressed on skin homing T cells. *Nature* 1997;389:978-81.
6. Sasaki K, Kurata K, Funayama K. Expression cloning of a novel 1,3-fucosyltransferase that is involved in biosynthesis of the sialyl Lewis X carbohydrate determinants in leukocytes. *J Biological Chem* 1994;269:14730-7.
7. Picker LJ, Kishimoto TK, Smith CW ve ark. ELAM-1 is an adhesion molecule for skin homing T cells. *Nature* 1991;349:796-9.
8. Rossiter H, Mudde GC, van Reijssen F ve ark. Disease-related T cells from atopic skin express cutaneous lymphocyte antigen and sialyl Lewis X determinants, and bind to both E-selectin and P-selectin. *Eur J Immunol* 1994;24:205-10.
9. Santamaria Babi LF, Moser R, Perez Soler MT ve ark. The migration of skin-homing T cells across cytokine-activated human endothelial cell layers involves interaction of the cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA), the very late antigen-4 (VLA-4) and the lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1). *J Immunol* 1995;154:1543-50.
10. Picker LJ, Treer JR, Ferguson-Darnell B ve ark. Control of lymphocyte recirculation in man. III. Differential regulation of the cutaneous lymphocy-

- te-associated antigen, a tissue selective homing receptor for skin-homing T cells. *J Immunol* 1993; 150:1122-36.
11. Blander JM, Visintin I, Janeway Jr. CA, Medzhitov R. (1,3)-fucosyltransferase VII and (2,3)-sialyltransferase IV are up-regulated in activated CD4 T cells and maintained after their differentiation into Th1 and migration into inflammatory sites. *J Immunol* 1999;163:3746-52.
  12. Leung DYM, Gately M, Trumble A ve ark. Bacterial superantigens induce T cell expression of the skin-selective homing receptor; the cutaneous lymphocyte-associated antigen, via stimulation of interleukin 12 production. *J Exp Med* 1995;181: 747-53.
  13. Lim YC, Henault L, Wagers AJ ve ark. Expression of functional selectin ligands on Th cells is differentially regulated by IL-12 and IL-4. *J Immunol* 1999; 162:3193-201.
  14. Wagers AJ, Waters CM, Stoolman LM, Kansas GS. Interleukin 12 and interleukin 4 control T cell adhesion to endothelial selectins through opposite effects on 1,3-fucosyltransferase VII gene expression. *J Exp Med* 1998;188:2225-31.
  15. Herz U, Schnoy N, Borelli S ve ark. A hu-SCID mouse model for allergic immune responses: Bacterial superantigen enhances skin inflammation and suppresses IgE production. *J Invest Dermatol* 1998;110: 224-31.
  16. Leyden JE, Marpies RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *British J Dermatol* 1974;90:525-30.
  17. Rook AH, Kang K, Kubin M ve ark. Interleukin 12 mRNA and protein production by epidermal Langerhans cells. *Clin Res* 1994;42:231a-(abstr).
  18. Leung DYM, Cotran RS, Pober JS. Expression of an endothelial leukocyte adhesion molecule (ELAM-1) in elicited late phase allergic skin reactions. *J Clin Invest* 1991;87:1805-10.
  19. Heald PW, Yan SL, Edelson RL ve ark. Skin-selective lymphocyte homing mechanisms in the pathogenesis of leukemic cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1993;101:222-6.
  20. Adams DH, Hubscher SG, Fisher NC ve ark. Expression of E-selectin and E-selectin ligands in human liver inflammation. *Hepatology* 1996;24:533-8.
  21. Jones SM, Dixey J, Hall ND, McHugh NJ. Expression of cutaneous lymphocyte antigen and its counter-receptor E-selectin in the skin and joints of patients with psoriatic arthritis. *British J Rheum* 1997;36:748-57.
  22. Akdis M, Akdis CA, Weigl L ve ark. Skin-homing, CLA<sup>+</sup> memory T cells are activated in atopic dermatitis and regulate IgE by an IL-13-dominated cytokine pattern. IgG4 counter-regulation by CLA<sup>+</sup> memory T cells. *J Immunol* 1997;159:4611-9.
  23. Akdis CA, Akdis M, Simon D ve ark. T cells and T cell-derived cytokines as pathogenic factors in the nonallergic form of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999;113:628-34.
  24. Santamaria Babi LF, Picker LJ, Perez Soler MT ve ark. Circulating allergen-reactive T cells from patients with atopic dermatitis and allergic contact dermatitis express the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen. *J Exp Med* 1995;181:1935-40.
  25. Akdis M, Simon HU, Weigl L ve ark. Skin homing (Cutaneous Lymphocyte-Associated Antigen-positive) CD8<sup>+</sup> T cells respond to superantigen and contribute to eosinophilia and IgE production in atopic dermatitis. *J Immunol* 1999;163:466-75.
  26. Grewe J, Gyufko K, Schöpf K, Krutmann J. Lesional expression of interferon- $\gamma$  in atopic eczema. *Lancet* 1994;343:25-6.
  27. Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DYM. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1994;94: 870-6.
  28. Thepen T, Langeveld-Wildschut EG, Bihari IC ve ark. Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a switch from an initial Th2 response to a Th1 response in situ: An immunohistochemical study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97: 828-37.
  29. Austrup F, Vestweber D, Borges EL ve ark. P- and E-selectin mediate recruitment of T helper 1 but not of T helper 2 cells into inflamed tissues. *Nature* 1997;385:81-4.
  30. Akdis M, Klunker S, Schliz M ve ark. Expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen on human CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> Th2 cells. *Eur J Immunol* 2000;30:3533-41.
  31. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996;17:142-6.
  32. Sallusto F, Mackay CR, Lanzavecchia A. Selective expression of the eotaxin receptor CCR3 by human T helper 2 cells. *Science* 1997;277:2005-7.
  33. Conlon K, Osborne J, Morimoto C ve ark. Comparison of lymphokine secretion and mRNA expression in the CD45RA<sup>+</sup> and CD45RO<sup>+</sup> subsets of human peripheral blood CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> lymphocytes. *Eur J Immunol* 1995;25:644-8.
  34. Kemeny DM, Noble A, Holmes BJ, Diaz Sanches D. Immune regulation: A new role for CD8<sup>+</sup> T cell. *Immunol Today* 1994;15:107-10.
  35. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol* 1980;92:44-7.
  36. Wüthrich B. Serum IgE in atopic dermatitis. *Clinical Allergy* 1978;8:241-8.
  37. Trautmann A, Akdis M, Kleeman D ve ark. T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest* 2000;106:25-35.
  38. Trautmann A, Akdis M, Schmid-Grendelmeier P ve ark. Targeting keratinocyte apoptosis in the treatment of atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:839-46.
  39. Trautmann A, Akdis M, Brocker EB ve ark. New insights into the role of T cells in atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *Trends Immunol* 2001;22:530-2.
  40. Trautmann A, Altnauer F, Akdis M ve ark. The differential fate of cadherins during T cell-induced keratinocyte apoptosis leads to spongiosis in eczematous dermatitis. *J Invest Derm* 2001;117:927-34.
  41. Trautmann A, Schmid-Grendelmeier P, Krüger K ve ark. T cells and eosinophils cooperate in the induction of bronchial epithelial apoptosis in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:329-37.