

Atopik Dermatit'in Patogenezinde İmmünojik Mekanizmalar

Mübeccel Akdiş, MD, PhD, Cezmi A. Akdiş, MD, PhD

Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF), Davos, Switzerland.

Özet

Aktive T-hücreleri ve ürünleri, psöriasis ve atopik dermatit (AD) gibi birçok cilt hastalığının patogenezinde önemli bir rol oynarlar. Aktivasyonu takiben, periferik kandaki T hücrelerinin derideki selektif yerleşimi ve efektör işlevleri, patogenezdeki immünojik olaylar dizinini temsil eder. Kutanöz lenfosit ile ilişkili antijen (CLA), bellek/efektör T hücresinin deriye migrasyonunda rol oynayan bir yerleşim reseptörüdür. CLA, farklılaşma sürecinde Th1 hücreleri üzerinde belirir ve Th2 hücreleri üzerinde de bakteriyel super antijen ve/veya IL-12 uyarısıyla indüklenebilir. Muhtemelen, deriye özgü yerleşim, işlevsel ve fenotipik T hücre subsetleri ile sınırlı değildir. Bazı T hücre reseptörlerinde değişken β zinciri ekspresyonu veya IL-12R β ekspresyonu ile karakterize IL-12 ve/veya süperantijen yanıtı, T hücreleri üzerindeki CLA ekspresyonunu kontrol eden faktörlerdir. CLA taşıyan CD4 ve CD8 T hücreleri, AD hastalarının periferik kanındaki aktive bellek/efektör T hücre subsetlerini temsil eder. Bunlar, IgE'yi IL-13 aracılığıyla uyarırlar ve eosinofil yaşam süresini de IL-5 aracılığıyla uzatırlar. Atopik hastalıklardaki periferik Th2 yanıtının bir mekanizması olarak, dolaşımdaki aktive bellek/efektör Th1 hücreleri selektif olarak aktivasyon ile indüklenen hücre ölümüne uğrayarak, immün yanıtı hayatta kalan Th2 hücrelerinden yana kaydırır. Atopik dermatitte, T hücreleri, dendritik hücreler ve keratinositlerden oluşan bir kemokin ağı, inflamatuvar hücrelerin deriye infiltrasyonunu kontrol eder. Aktive olan bu T hücreleri, Fas bağımlı bir yol ile keratinosit apoptozisini indükler ki bu spongiosis ve ekzematöz lezyonların oluşumunda önemli bir patogenetik faktördür.

Kısaltmalar

CLA: kutanöz lenfosit ile ilişkili antijen
AD: atopik dermatit
SEB: stafilokokal enterotoksin B
PSGL: P-selektin glikoprotein ligand
FucT-VII, α -(1,3)-flukozil transferaz
EAD: Ekstresek AD
IAD: İntrasek (non allerjik) AD

T Hücrelerinin Deriye Seçici Yerleşimi

CD4+ Th1 ve Th2 hücrelerin organa özgü trafiğinin farklı inflamatuvar reaksiyonlara neden olduğu öne sürülmektedir. Deri, işlevsel olarak farklı bir immün kompartmanı temsil etmektedir ve derinin kronik inflamasyonu genellikle T hücrelerinin doku infiltrasyonu ile birliktedir (1-3). Deriye yerleşen bu T hücrelerinin büyük çoğunluğu CD45RO+ bellek/efektör fenotipindedir ve deriye seçici yerleşim reseptörü olan CLA ekspresyone etmektedirler (4). CLA epitopu bir sialil-lewis karbonhidratından oluşur ve p-selektin glikoprotein ligand 1'in (PSGL-1) translyasyon sonrası bir modifikasyonuna tekabül eder. Monoklonal anti-kor (mAb) HECA-452'ye özgül olarak bağlanması ile karakterizedir (4). CLA, vasküler karışit-reseptörü olan E-selektin (CD62E)'ye bağlanır ve bu molekülde inflamasyon görülen yüzeysel dermal postkapiller venüller ve endotelial hücrelerde ekspresyon gösterir (7,8). CLA+CD45RO+ T hücreleri, CLA/E-selektin, VLA-4/VCAM-1 ve LFA-1/ICAM-1 etkileşimlerini kullanarak aktive endotelden geçerler (9). Deriyi drene eden lenf nodlarında naifden bellek hücreye geçiş gösteren T hücrelerinde CLA üretimi için α -(1,3)-fukosiltransferaz (FucT-VII) aktivitesine ihtiyaç gösterir (5,6). Bu nedenle, CLA ekspresyonu, glikoziltransferaz, FucT-VII'nin aktivitesini yansıtır. CLA, aynı zamanda FucT-VII ekspresyonunu da uyaran IL-12 tarafından "upregulasyon"a uğrar.

Address for correspondence: Mübeccel Akdiş, MD, PhD, Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF)
Obere Strasse 22, CH-7270 Davos, Switzerland, Phone:+41 81 4100848 Fax: +41 81 4100840 e-mail: akdis@siaf.unizh.ch

CLA ekspresyonunun süper antijenler tarafından indüksiyonu atopik dermatit (AD) gibi süper antijen üreten stafilkokok ile birliktelik gösteren hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynayabilir (11,15,16). Deri yüzeyinde salgılanan stafilkokokal süper antijenler penetrasyonla inflamasyonlu deriyi geçerek epidermal makrofajları veya langerhans hücrelerini aktive ederek IL-1, TNF ve IL-2 üretimini uyarırlar. Süper antijenlerle uyarılan langerhans hücreleri deri ile ilişkili lenf nodlarına göç ederek antijen sunan hücre (APC) olarak görev yaparlar. Bu hücreler IL-12 üretimi ile CLA ekspresyonunun "upregulasyonu"nu sağlayabilirler (17) ve naif T hücrelerinin işlevsel profilini etkileyebilirler. Ayrıca, keratinositler, langerhans hücreleri ve makrofajlar tarafından sunulan süper antijenler derideki T hücrelerini uyarabilir ve bu ikinci uyarı T hücrelerinin CLA ekspresyonunu indükleyebilir (12). IL-1 ve TNF'nin lokal üretimi E-selektinin vasküler endotel üzerindeki ekspresyonunu indükleyebilir (18) ve böylece CLA+ bellek/efektör hücrelerin ilk migrasyonu kolaylaşabilir. Bu yolla deriye tekrar sirkülasyonun verimliliği artar. Bu mekanizmaların birlikte çalışması, ilk kutanöz inflamasyonu belirgin olarak artırır. Ayrıca, inflamasyona uğrayan deri, stafilkokokal deri kolonizasyonunu kolaylaştırabilir.

Aynı zamanda, CLA, kronik faz kutanöz T hücre lenfomasının (mikozis fungoides ve Sezary sendromu) malign T hücreleri tarafından da ifade edilebilir, fakat deri tutulumu olmayan T hücre lenfomalarında bu durum görülmez (4,19). E-selektin, endotel üzerinde belirgin ekspresyon gösterse bile, primer bilier sirozda ve akut allograft rejeksiyonunda karaciğeri infiltre eden lenfositlerin % 10'undan azında CLA ekspresyonu görülür (20). Ayrıca psöriasis, cildi infiltre eden lenfositler içinde CLA+ T hücreleri artarken psöriatik artritte, eklem içindeki lenfositlerde bu durum görülmez (21). AD'de, dolaşımdaki CLA ekspresyonu gösteren, allerjene özgü, bellek/efektör T hücrelerinin aktive olduğu ve IL-13'ten zengin bir sitokin sekresyonu ile IgE'yi regüle ettiği ve IL-5 ile eosinofil apoptozisini geciktirdiği gösterilmiştir (22-24). AD'de deriye homing yapan hücrelerin çoğunluğunun CLA+ T hücreleri olduğu ve daha fazla IFN- γ ve daha az IL4 salgıladığı, fakat yüksek IL-5 ve IL-13 ürettiği görülmüştür (25-28).

İnsan Hücrelerinde Kutanöz Lenfositlerle İlişkili Antijenlerin (CLA) Ekspresyon Mekanizmaları

Enfeksiyon veya diğer patolojiler, doku hücrelerini ve antijen sunan hücrelerin özel sitokinler salgılayarak, T lenfositlerin tip 1 veya tip 2 hücrelerine farklılaşmasını sağlarlar (29). IL-12, naif T hücre farklılaş-

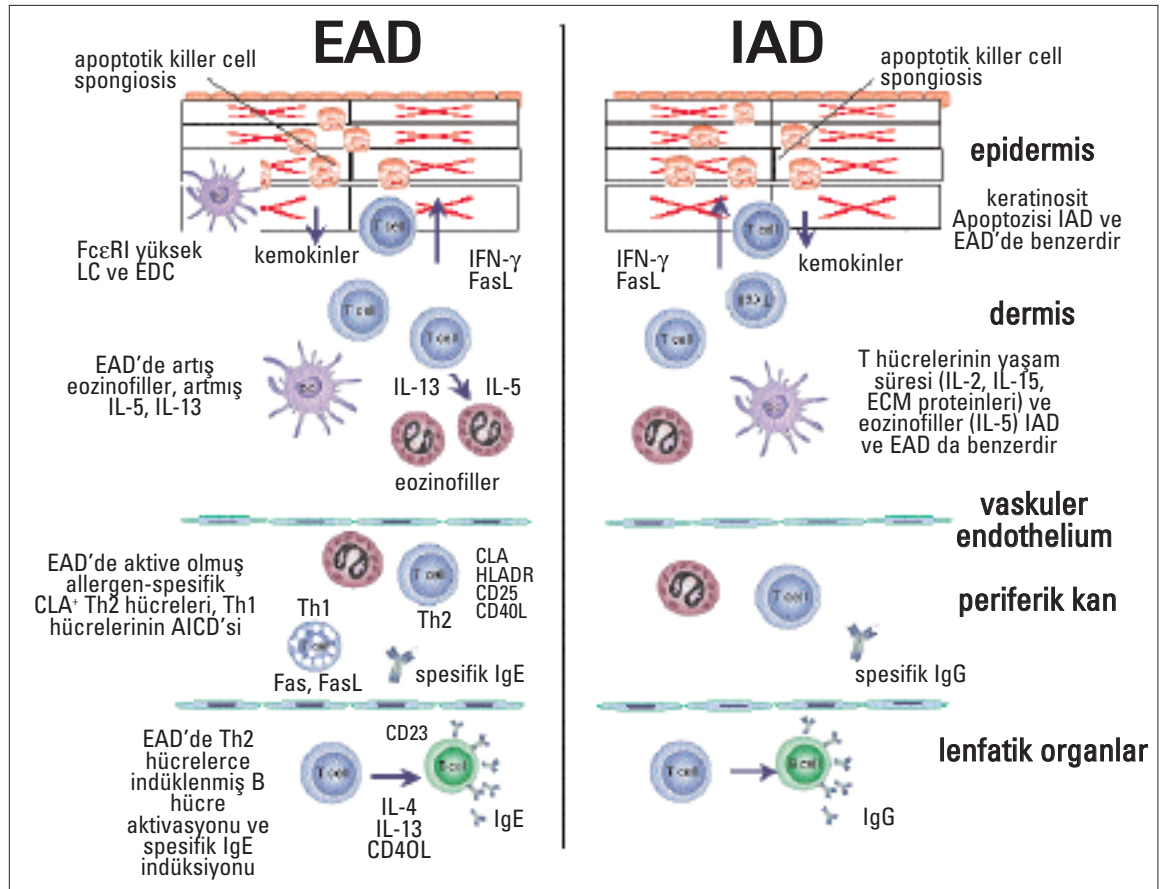
masını tip 1 fenotipine yönlendirirken, IL-4 tip 2 fenotipine yönlendirir (29-30). Th1 hücreleri, hücreyel inflamatuvar reaksiyonlarda rol oynar. Bu hücrelerin sitokinleri, sitotoksik ve inflamatuvar işlevleri aktive ederek gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonlarını uyarır. Th2 sitokinleri antikor üretimini ve özellikle IgE yanıtını ve eosinofil farklılaşması ve işlevlerine bağlı allerjik yanıtları destekler (29). CD8+ T hücre işlevlerinin heterojenliği ile ilgili açık deliller vardır. CD8+ T hücreleri, sadece viral ve diğer hücre içi patojenlerin eliminasyonu ile ilgili efektör hücreler değildir (Tc1). Aynı zamanda Th2 sitokinleri salgılayabilir ve B hücrelerinin antikor üretimine yardımcı olabilir (TC2) (31,32). Derinin allerjik inflamasyonlarında, CD4+ T hücrelerine ek olarak önemli miktarlarda CD8+ T hücrelerinin deriyi infiltre etmesi her iki tip T hücrelerinin de önemini göstermektedir (24,25).

Bu bulgulara paralel olarak, "priming" işleminde geçirilmiş insan CD4+ Th1 ve Th2 tipi hücrelerle CD8+ Tc1 ve Tc2 hücreleri araştırılmıştır (33). Safaştırılmış CD45RA+ CD4+ ve CD8+ hücreler, IL-12 ve IL-4'ün varlığında, IL-2 ile inkübe edilmiştir. Hem CD4+ ve hem de CD8+ hücrelerdeki CLA ekspresyonu IL-12 ile uyarılırken IL-4'ün etkisinin olmadığı saptanmıştır. Sonuç olarak, farklılaşmadan sonra, Th1 ve Tc1 hücreleri CLA ekspresyonu gösterirken Th2 ve Tc2 hücrelerinin yüzeyinde CLA ekspresyonu görülmemiştir. Serumsuz kültür ortamında, anti-CD3 uyarısı Th2 hücrelerindeki CLA'yı indüklemekte yeterli olmuştur. Biz, serum bulunan ortamda CLA ekspresyonunu regüle eden diğer faktörleri araştırdık. IL-4'ün CLA'yı ve onunla ilgili a-fukoziltransferaz mRNA ekspresyonunu inhibe ettiğini gördük. IL-12 ve/veya stafilkokokal enterotoksin B (SEB) uyarısı hem CD4+ ve hem de CD8+ Th2 ve Tc2 hücrelerindeki CLA ekspresyonunda "upregulasyon"a neden oldu. Oto-log, ışınlanmış PBMC varlığında, hücrelerin SEB ile stimülasyonu Th1 ve Th2 hücrelerindeki CLA ekspresyonunu indükledi. Bu kültürlerde, IL-12'nin nötralizasyonu ise Th1 ve Th2 hücrelerindeki yüzey CLA ekspresyonunda "downregulasyon"a yol açtı. Bu sonuç, süper antijen ile indüklenmiş IL-12'nin deriye özgü yerleşim ligandının indüklenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Deriye özgü yerleşim ligandının ekspresyonunda T hücrelerinin sınırlayıcı rolü olup olmadığı, CD45RO+ T hücre kültürlerinde araştırılmıştır (33). Bu amaçla, periferik kandan CD45RO+ CD4+ ve CD8+ hücrelerinin CLA+ ve CLA- alt tipleri saflaştırıldı. Hücreler, düşük miktarda IL-2 içeren kültürlerde, istirahat koşullarında, 14 gün süreyle inkübe edildi. İstirahatteki T hücrelerinde CLA iki hafta içinde

"downregulasyon" a uğradı. Daha sonra, 4 tip T hücre anti CD2, anti CD3 ve anti CD28 mAb ile, IL-2 ve IL-12 varlığında, tekrar stimule edildi. Yedi gün sonra CLA, hem CLA+ ve hem de CLA- hücrelerde, önemli derecede indüklendi. Hücreler tekrar 14 gün süreyle istirahate alındı. CLA'nın bir kez daha bütün hücrelerde "downregulasyon" a uğradığı görüldü. Bu deneyler, T hücre tiplerinde CLA ekspresyonunda herhangi bir kısıtlama olmadığını gösterdi. CLA, istirahatteki T hücrelerinde "downregulasyon" a uğrarken CLA- T hücrelerinde tekrar indüklenebilmektedir.

Ayrıca, önemli bir soru da, deri ile ilişkili olmayan antijene özgü T hücre klonları kullanarak insan T hücreleri üzerinde CLA ekspresyonunda sınırlama olup olmadığıydı. CLA ekspresyonunun sitokinlerle regülasyonu arı venomu fosfolipaz A2'ye özgü T hücre klonlarında araştırıldı. CLA ekspresyonu yönünden beş farklı T hücre klonu Th1, Th2, Th0, Tr1 fenotipleri incelendi. Hücreler, otolog ışınlanmış PBMC, APC ve IL-2 varlığında, fosfolipaz A2 antijeni ile uyarıldı. Kültürlere IL-4 eklenmesi, Th2, TH0 ve Tr1 fenotiplerindeki T hücre klonlarında CLA ekspresyonunu belirgin



Şekil 1: Ekstresek Atopik Dermatit (EAD) ve İntrensek Atopik Dermatit (IAD)'deki immün efektör mekanizmalar. EAD hastalarının periferik kanında CLA+ CD45RO+ T hücrelerinin hem CD4+ ve hem de CD8+ türleri aktif durumdadır (CD25+, CD40-ligand (L)+, HLADR+). Bunların Th1 kompartmanı, Fas ile regüle edilen aktivasyonla indüklenmiş hücre ölümüne (AICD) uğrarlar. Buna karşın, AD hastalarının cildini infiltre eden T hücreleri hem Fas ve hem de FasL-ekspresyonu göstermelerine rağmen apoptozis göstermezler, çünkü apoptozisten sitokinler ve ECM proteinleri ile korunurlar. Bu T hücreleri, keratinositlerdeki Fas'ta "upregulasyon" a neden olan derideki hücreleri apoptozise duyarlı kılan IFN-γ salgırlarlar. Spongiozise neden olan keratinosit apoptozisi, aktive T hücreleri tarafından ifade edilen FasL aracılığıyla indüklenir. Akut ekzematöz lezyonlarda apoptozise uğrayan keratinositler IFN-γ ile indüklenen kemokinler (IP-10, Mig ve ITAC) salgırlarlar ve bu moleküller de daha fazla sayıda CXCR3+ T hücrelerini epidermise cezbederek inflamasyon ve keratinosit apoptozisini artırabilir. EAD'de, derideki veya periferik kandaki CLA+ CD45RO+ T hücreleri yüksek miktarda IL-5 ve IL-13 salgırlarlar ve bu nedenle eozinofil yaşam süresini uzatarak B hücrelerini CD23 ekspresyonu için aktive ederler ve IgE üretimini indüklerler. IAD'de, dolaşımda, allerjenlere karşı IgE değil IgG bulunur. EAD'de, epidermal dendritik hücreler (EDC) ve Langerhans hücreleri (LC) yüksek düzeyde FcεRI ekspresyonu gösterirler.

olarak azalttı. Th1 klonları üzerinde önemli bir etki oluşmadı. IL-12, Th2 klonunda daha az olmakla birlikte, bütün klonlarda CLA ekspresyonunu artırdı.

Sonuç olarak, bu araştırmalar, deriye yerleşim ligandının ekspresyonunun naive T hücrelerinden farklılaşan T hücre popülasyonlarında değişkenlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Muhtemelen, bu durum, eksojen sitokinler ve super antijenlerin bu T hücre grupları üzerindeki regülatör etkilerine bağlıdır. T hücreleri üzerindeki CLA ekspresyonu üzerinde hiçbir sınırlama görülmemiştir. CLA, IL-12 tarafından Th2 ve Tc2 hücreleri ile CLA- T hücreleri ve deri ile ilişkili olmayan antijene özgü T hücre klonları üzerinde indüklenmektedir. T hücrelerinin, T hücre reseptörü aracılığıyla uyarılması yeterlidir, fakat bu uyarı serum faktörlerinin kontrolü altındadır. Serum faktörleri varlığında Th2 hücrelerinin IL-12'ye duyarlılığı CLA ekspresyonu için önemli bir izin verici faktördür.

Atopik Dermatitte T Hücre Kemotaksisi

Kemokinler, lökositler için önemli kimyasal çekiciler, hücresele aktive edici faktörler ve histamin salgılatıcı faktörlerdir. Bu özellikler, onları allerjik inflamasyonun patogenezinde önemli kılmaktadır. Bütün kemokin reseptörleri G protein ilişkili reseptör ailesine mensuptur ve yedi transmembran domeni, NH₂ terminal glikozilasyon bölgeleri ve protein kinazlar için fosforilasyon bölgelerinden oluşur. Yedi transmembran protein içeren G protein ilişkili reseptörlerin mensup olduğu reseptör ailesi (superfamily), transmembran reseptörler içinde en büyük ve en değişken gruptur (34). Belirlenen bütün insan genleri içinde aşağı yukarı 1000 kadarı G proteinle eşli reseptörleri kodlar. Birçok G proteinle eşli reseptör sistemi, farmasotik endüstri tarafından halen kullanılan ilaçların %40'ının geliştirilmesi için değerlendirilmiştir (34). Klasik bir G proteinle eşli reseptör modelleri reseptörün bir agonist molekülle bağlanarak sinyal ileti sisteminin aktivasyonuna dayanır. Yeni bir araştırma, rekombinan sitemlerde G proteinle eşli reseptörlerin ekspresyonunun, reseptörün bir agonistle bağlanmasından bağımsız olarak spontan bir aktiviteye sahip olduğunu gösterdi (35). Reseptörün aktif durumuna afinitesi daha yüksek olan bir agonist, reseptörü aktif konumda stabilize ederek sürekli aktivasyon sinyaline neden olabilir. Ters agonist (veya antagonist ise) inaktif konum için daha yüksek afiniteye sahiptir ve bu konumdaki konformasyon inaktif durumu, dolayısıyla da sinyal iletiminin engellemesine yol açar (36).

Kemokinlerin eotaksin alt ailesi ve onların resep-

törü olan CC kemokin reseptörü 3, allerjik yanıtın önemli bir regülatörü olarak ortaya çıkmıştır. Glukokortikoidlerin etkilerinden biri kemokin mRNA'sının transkripsiyon ve/veya stabilitesini inhibe etmesidir. İdeal bir farmasötik ajan astım patofizyolojisinde rol oynayan kritik kemokin ve /veya reseptörün özgül işlevini inhibe ederken koruyucu immün yanıtları bozmamalıdır. Antikor nötralizasyonu ve gen "targeting" gibi deneyler, allerjik hastalıklarda araştırılan kemokinlerin rollerinin özgül olmadığını göstermiştir. Örneğin, eotaksin 1 geninin eksik olduğu sıçanlarda, deneysel astım modellerinde, akciğerin geç faz yanıtının erken döneminde eosinofillerin toplanmasının bozulduğu görülmüştür (37). Ayrıca, RANTES, makrofaj inflamatuvar protein MIP-1a, MCP-1, MCP-5 ve eotaksin-1'e karşı nötralizan antikorların kullanımı, bu kemokinlerin, allerjene indüklenmiş pulmoner infiltrasyon ve AHR sırasında inflamatuvar hücrelerin oluşumu ve bölgesel lokalizasyonundaki önemini göstermektedir (38). Örneğin, eotaksin 1'in nötralizasyonu, allerjene maruz kalındığında görülen eosinofil infiltrasyonu ve AHR'yi geçici olarak azaltmaktadır. Buna karşın, MCP-5'in nötralizasyonu, akciğer interstisyumu içindeki eosinofil trafiğini değiştirerek AHR'yi durdurmaktadır. Allerjenle yapılan endobronşial uyarı, bronkoalveolar lavaj sıvısındaki kemokin düzeyinde artmaya neden olmaktadır. Astım hastalarının lavaj sıvısının kemoatraktan aktivitesi ise RANTES, MCP-3, MCP-4 ve eotaksin-1'e karşı antikorlar ile kısmen inhibe edilmektedir.

Yeni bir araştırma, kutanöz T hücre atraksiyonu yapan kemokin CTACK/CCL27 ve onun reseptörü CRP-2/CCR10'un, CLA içeren T hücrelerinin deriye göçünde özel bir rol oynadığını göstermiştir (39,40). CTACK, en fazla deride ekspresyon göstermekte ve bellek lenfositlerin dokuya özgü bir subpopulasyonunu özel olarak cezbetmektedir. Aynı zamanda, sıçanda ALP olarak bildirilmiştir. Aynı kemokin için "eskine" ve "ILC" terimleri de kullanılmaktadır (39). Yeni sistematik kemokin sınıflandırmasında CCL27 olarak isimlendirilmektedir. CTACK'nın sıçan derisinde spontan ekspresyonu, AD alevlenmelerinde başka kimyasal çekim mekanizmaları olduğunu düşündürmektedir. Bir sıçan AD modelinde, Th2'ye özgül kemokin ve timus ile aktivasyon "regulated" kemokin (TARC) mekanik travma ile özgül olarak indüklenmiştir. NC/Nga sıçanları spontan olarak AD benzeri lezyonlar geliştirirler ve TARC lezyonların bazal epidermisinde yüksek miktarda ekspresyon gösterirken lezyonsuz deride göstermez (41). Benzer şekilde, AD benzeri lezyonlar görülen sıçan derisinde, makrofajdan oluşan kemokin (MDC) ekspresyonu birkaç kat artmıştır (41). IL-16, CD4+ T hücreleri için özgül

kemotaktik aktiviteye sahip bir sitokindir. IL-16 mRNA'sı için yapılan bir insitu hibridizasyon deneyi, AD deri örneklerinde, hem epidermin bazal tabakalarında ve hem de dermiste IL-16 için pozitif sinyaller göstermiştir (42). Ayrıca epidermal ve dermal IL-16 mRNA+ hücre sayısı akut AD lezyonlarında kronik lezyonlara göre daha yüksek bulunmuştur (42). Dahası, aynı çalışma, akut AD'de görülen IL-16 ekspresyonunun "upregulasyonu" ile CD4+ hücre sayısındaki artışın birlikte olduğunu göstermiştir.

İnflamatuvar hücrelerin transendotelial migrasyonunu takiben kemotaksisin ikinci basamağı allerjik inflamatuvar doku içinde gerçekleşir (43). IFN- γ stimülasyonu sonucunda, IFN- γ ile indüklenebilen protein 10 (IP-10), IFN- γ tarafından indüklenebilen monokin (Mig) ve interferon- γ ile indüklenebilen kemotaktik (iTac) gibi kemokinler, keratinositler içinde güçlü biçimde "upregulasyon"a uğrarlar. Bu kemokinler, AD hastalarının deri biyopsilerinden izole edilen T hücrelerinde ekspresyonu görülen özgül reseptör CXCR3 taşıyan T hücrelerini cezbeder. Bununla uyumlu olarak, IFN- γ ile muamele edilen keratinositlere doğru T hücre kemotaksisinin arttığı görülmüştür. Yine bunu destekleyen bir bulgu da, immunohistokimyasal boyamalarla, AD deri lezyonlarında IP-10, Mig ve iTAC ekspresyonunun artmasıdır. Bütün bu bulgular, çalışmalarda allerjik inflamasyonda rol oynayan kemokin ve/veya kemokin reseptörlerinin hedef alınmasının tedavi stratejisinde umut verici olabileceğini göstermektedir.

Atopik Dermatit'te IL-5 ve IL-13'ün Rolü

Atopik dermatit hastalarının çoğunda kanda ve deride total ve allerjene özgü IgE konsantrasyonu artsa da (ekstrems AD:EAD), bazı hastalarda IgE düzeyi normaldir ve allerjene özgü IgE saptanamaz. Hanifin ve Rajka (44)'nın atopik dermatit için tanı kriterleri, yüksek total IgE ve besin ya da çevresel allerjenlere karşı özgül IgE bulunmasa da sağlanabilir. Bu durum, hastalığın patogenezinde yüksek IgE düzeyleri ve IgE sensitizasyonunun şart olmadığını göstermektedir. Normal Ig E'ye sahip ve özgül IgE sensitizasyonu olmayan atopik dermatit grubu, non allerjik AD, non atopik ekzema veya intrinsek tip AD (IAD) gibi terimlerle tanımlanmaktadır (25,45). Son veriler, T lenfositlerin AD ve NAD'nin patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir (Şekil 1). Deriyi infiltre eden T hücrelerinin CD4+ ve CD8+ tipleri ile periferik kandan deriye yerleşen CLA+ T hücreleri, superantijen ve SEB'ye eşit yanıt vermişler ve hastalığın her iki türünde de IL-2, IL-5,

IL-13 ve IFN- γ salgılamışlardır (24,25). İlginç olarak AD hastalarından derideki T hücreleri, IAD hastalarına göre daha yüksek IL-5 ve IL-13 düzeyleri göstermektedir. Bununla uyumlu olarak AD'li deri biyopsilerinden izole edilen T hücreleri, IAD'ye kıyasla, IL-13 ile regüle edilen normal B hücreleriyle yapılan kültürlerde daha yüksek IgE üretimine neden olmuştur. Ayrıca, AD hastalarının periferik kanında yüksek CD23 ekspresyonu ile B hücre aktivasyonu gözlenirken, bu durum IAD hastalarında görülmez (25). Bu bulgular, her iki türde de deri lezyonunda fazla sayıda T hücresi bulunmasına karşın IAD'de IL-13'e bağlı B hücre aktivasyonu ve Ig E üretimi olmadığını düşündürmektedir (25). Daha önemlisi, periferik kandan elde edilen CLA taşıyan deriye yerleşen ve deriyi infiltre eden T hücrelerinin B hücreleri ile birlikte yapılan kültürlerinin IL-4 ve IL-13 ile nötralizasyonu, IL-13'ün AD'de görülen hiper IgE üretiminin indüksiyonunda major sitokin olduğunu göstermiştir (23-25).

AD hastalarının periferik kan CLA+ T hücreleri ve deri biyopsilerindeki sitokin ölçümleri IL-5 ekspresyonunun arttığını göstermektedir (24,25). Buna paralel olarak, hem CD4+ ve hem de CD8+ hücrelerden elde edilen CLA+ T hücre süpernatanı, eosinofillerin invitro yaşam süresini uzatırken CLA- T hücre süpernatanı eosinofil yaşam süresini etkilememektedir. Sitokinlerin nötralizasyonu, AD'de uzun eosinofil yaşamından, CLA+ T hücrelerinden salgılanan IL-5'in sorumlu olduğunu göstermiştir (24).

Allerjik İnflamasyonda Apoptozisin Rolü

Son araştırmalar, allerjik hastalıklarda 3 patogenetik olayın önemli rol oynadığını, bunların efektör hücre ve/veya hedef hücrelerin yaşam süresi ya da apoptozisin regülasyon bozukluğu olduğunu göstermiştir (Şekil 1). Bu olaylar: subepitelial dokuda eosinofiller ve T hücrelerinin ömürlerinin uzaması (24,46,47); astmada bronşial epitel hücrelerinde, AD'de ise deri keratinositlerinde apoptozisin artması (48,49) ve atopik hastalıklarda Th1 hücrelerinin ölümünün artmasıyla dolaşımdaki Th2 hücrelerinin baskın hale gelmesidir (47).

İmmün yanıt sırasında "self-tolerans" ve "down-regulasyon"u sağlamak amacıyla, T hücreleri periferde apoptozis yoluyla elimine edilir (50). Apoptozis ile hücre ölümü, gereksiz, yaşlı ve hasarlı hücrelerin ekarte edilmesini sağlayan ve sıkı bir biçimde regüle edilen bir işlemdir. Apoptozisi indüklemenin bir yolu ölüm reseptörleri denen bir transmembran proteinler ailesinin tetiklenmesidir ve bu aile içindeki en

önemli molekül de Fas (CD95) olarak adlandırılır. İmmün yanıtın gelişimi sırasında, APC tarafından sunulan antijenlerin uyardığı T lenfositler aktivasyon ve klonal çoğalmaya uğrarlar. Aktive olan T hücrelerin bazıları, belli koşullarda aktivasyon ile indüklenmiş T hücre ölümü (AICD) sonucunda ölürlür (51). AICD'nin immün yanıtın homeostazinin sağlanmasında ve aşırı immün reaktivitenin önlenmesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Aktive T hücreleri kendilerini (intihar) ve çevredeki diğer hücreleri öldürebilirler.

Atopideki "T helper" (Th2) baskınlığı dolaşımdaki bellek/efektör Th1 hücrelerinin tercihi apoptozisine bağlıdır. Atopik ve non-atopik hastalıkların ekzema lezyonlarını infiltre eden T hücreleri ile periferik kan aktive bellek/efektör T hücrelerinin yaşam sürelerinin farklı olduğu gözlenmiştir. AD hastalarının periferik kanında hem CD4+ ve hem de CD8+ aktive bellek/efektör T hücreleri "upregülasyon" gösteren Fas ve Fas-ligand ekspresyonu ile spontan olarak aktivasyon ile indüklenmiş hücre ölümüne uğrarlar (47). Atopik hastalardan saflaştırılan bellek/efektör T hücreleri, prokaspaz degradasyonu ve aktif kaspaz-8 oluşumu gibi in vivo olarak tetiklenmiş apoptozisin özelliklerini gösterir. Özellikle, aktive bellek/efektör T hücrelerinin Th1 kompartmanı seçici olarak AICD'ye uğrayarak, AD hastalarındaki immün yanıtı, hayatta kalan Th2 hücrelerine yönlendirir. Atopik hastalarda dolaşımdaki bellek/efektör T hücreleri apoptize uğrarken, psöriasis, intrinsik tip astma, kontakt dermatit, intrinsik tip AD, arı sokmasına karşı allerjisi olan hastalar ve sağlıklı kontroller gibi non-atopik kişilerde in vivo olarak apoptozisin arttığına dair bir bulgu yoktur. Bu bulgular, atopik hastalıklarda periferik Th2 yanıtının özel mekanizmasını tanımlamaktadır.

Deriyi infiltre eden T hücrelerinin apoptozisi IL-2, IL-4, IL-15 tarafından inhibe edilirken eosinofiller IL-5 ve GM-CSF gibi sitokinler ile fibronektin, tenasin, laminin ve kollagen IV gibi ekstraselüler matrik (ECM) proteinleri tarafından inhibe edilirler (47,52). İnflamatuvar hücreler, dokularda ECM denilen bir protein ağı içinde yerleşim gösterirler. ECM, inflamatuvar hücreleri integrinler aracılığıyla matrikse bağlayarak ve mekanik ve kimyasal sinyalleri regüle ederek kontrol altında tutar. Integrinler, birçok ECM proteinini tanıyabilir; buna karşın her bir ECM proteinini birçok integrinle bağlanabilir (53). İnflamasyon sırasında, lökositler dokulara göç ederler ve ECM proteinleri ile etkileşirler. ECM'ye hücre adhezyonu, "anchorage" mekanizmasına bağımlı hücre türlerinin apoptozisten korunmasından sorumlu tutulmaktadır (54). Muhtemelen, ECM proteinleri tarafından üretilen

integrin sinyalleri, T hücreleri ve eosinofiller için (bu hücrelerin dokularda "anchorage" a gereksinimi olmasa da) önemli yaşam sinyalleridir.

Ayrıca IL-2, IL-4 ve IL-15 deride yerleşen T hücrelerinde AICD'yi önlemektedir. IL-2, IL-4 ve IL-15 reseptörleri tarafından paylaşılan g zincirleri ve bilinen diğer T hücre büyüme faktörü reseptörleri önemli sinyal öğeleridir. IL-15, IL-2 ile birçok biyolojik aktiviteyi paylaşmakta ve IL-2 reseptörünün β ve γ zincirleri aracılığıyla etkisini göstermektedir. Buna karşın, IL-15 ve IL-2, ekspresyon ve sekresyonlarının kontrolü, hedef hücre kitleleri ve işlevsel etkinlikleri açısından farklılık göstermektedir. IL-2, T hücre apoptozisini, aktivasyon derecesine bağlı olarak, in vitro indükleyebilir veya inhibe edebilir; IL-15 ise aktive T hücrelerinde sitokin deprivasyonunun indüklediği apoptozisi inhibe eder (55). Ayrıca, sıçanlarda g zincirinin bloke edilmesi, T hücre proliferasyonunu inhibe etmekte ve T hücre apoptozisini indükleyerek stabil allograft yaşamını sağlamaktadır (56).

T hücreleri ekzematöz dermatiti indükler

Ekzematöz hastalıkların ana histolojik özelliği belirgin bir keratinosit patolojisi ile karakterizedir. KC ve dermisteki sıvı arasındaki kohezyonun kaybı bazan vezikül oluşumuna neden olabilir ve kendini epidermiste spongiosis ile gösterir. Trautmann ve ark. tarafından yapılan bir çalışma, deriyi infiltre eden aktive T hücrelerinin indüklediği epidermal keratinosit apoptozisinin ekzematöz hastalıklarda önemli bir patogenetik olay olduğunu göstermiştir (48). Aktive T hücrelerinden salgılanan IFN- γ , keratinleri apoptozise duyarlı kılan ve bu hücrelerin üzerinde bulunan Fas (CD95)'in "upregülasyon"una neden olmaktadır. Keratinosit üzerindeki Fas molekülü sayısı ortalama 40.000 gibi kritik bir eşiğe ulaştığında, hücreler apoptozise duyarlı hale gelmektedir. Keratinositler, IFN- γ ile indüklenmiş Fas ekspresyonu için göreceli olarak düşük bir eşiğe sahiptir (0.1-1 ng/ml). Az miktarda IFN- γ salgılayan T hücreleri, bu eşiğe kolayca ulaşırken aynı zamanda yüksek miktarda IL-5 ve IL-13 salgılayarak eosinofili ve IgE üretimine katkıda bulunur (48). Keratinosite öldürücü darbe, T hücrelerinin salgıladığı çözünebilir Fas ligandı ve epidermisi işgal eden T hücrelerinin yüzeyindeki Fas ligandı tarafından vurulur. Bu çalışmalarda, IFN-g dışındaki sitokinler, farklı sitokinler ve anti-sitokin nötralizan antikorlar kullanılarak ekarte edilmiştir. Ayrıca, Fas yolu dışındaki apoptozis yolları, T hücre ile indüklenmiş keratinosit apoptozisinin kaspaz inhibitörleri ve çözünebilir Fas-Fc protein ile inhibe edilerek ekarte edilmiştir. Keratinosit apoptozisi, hem AD'de ve hem de allerjik kontakt dermatitteki "patch test" deri lez-

yonlarında ve insitu ekzematöz deri lezyonlarında gösterilmiştir. Normal insan derisi ve kültür deri hücrelerinin aktive T hücreleri ile karşılaşmasının sebep olduğu keratinosit apoptozisinin ekzematöz dermatit patogenezinde önemli bir olay olduğunu göstermiştir (48). Bağlı olarak bu çalışmalar, hem CD4+ ve hem de CD8+ T hücrelerinin, aktivasyon durumuna keratinosit hasarında rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. T hücrelerinin keratinosit ile doğrudan teması her zaman şart değildir ve aktive T hücrelerinden salgılanan çözünebilir Fas ligandı da, eğer keratinosit duyarlı ise, apoptozisini indükleyebilir. IFN- γ , keratinosit apoptozise duyarlı kılan ana sitokindir.

Spongiozis, ekzematöz dermatinin karakteristik histopatolojik görüntüsüdür. Dokunun süngere benzer görüntüsü, hücrelerin yoğunlaşması, interselüler aralığın genişlemesi ve hücreler arasındaki temas noktalarının gerilmesine bağlıdır. Kaderin süper ailesinin homofilik etkileşimleri, epidermisteki interkeratinosit adhezivitesini sağlar. İlginç olarak, keratinosit apoptozisinin erken evresinde, bu kaderin süper ailesinin bir bireyi olan E-kaderin hızla parçalanırken desmosomal kaderinler (desmolein ve desmoglein) sağlam kalırlar. Bununla uyumlu olarak, E-kaderin temaslarının kaybı ve keratinositler arasındaki desmosomal kaderin temasının korunması, epidermin spongiform morfolojisine neden olur (57-59). Ayrıca, epidermal keratinositlerin apoptozisinin hedef alınması, astma ve AD tedavisi için ilaç geliştirilmesinde yeni bir ufuk açabilir. Kortikosteroidler, siklosporin A, rapamisin ve FK506 gibi mevcut tedaviler asıl olarak T hücrelerinin aktivasyonunu ve T hücrelerinin indüklediği keratinosit apoptozisini inhibe etmektedir (59). Astmada da bronşial epitel hücre ölümüne neden olan benzer apoptotik mekanizmalar gösterilmiştir (49).

Sonuç

Deriyi infiltre eden T hücreleri, endoteli tanımak ve onu geçmek için CLA ve diğer reseptörleri kullanır. AD'de dermis, T hücreleri ve dendritik hücrelerle immünojik bir organa benzer ve hücreler organizasyonla T hücrelerinin antijenler ve süperantijenlerle ikinci basamak aktivasyonuna olanak sağlar. İnflamatuvar hücrelerin transendotelial migrasyonundan sonra, AD lezyonlarında dermis içinde ikinci bir kemotaksis basamağı gerçekleşir. IFN- γ stimülasyonu ile, IFN- γ ile indüklenen protein 10 (IP-10), IFN- γ ile indüklenen monokin (Mig) ve interferon- γ ile indüklenen α kemoatraktan (iTac) gibi kemokinler, keratinositler içinde kuvvetle "up-

regülasyon" a uğrarlar. Bu kemokinler, AD hastalarının deri biyopsilerinden izole edilen T hücrelerinin üzerinde ekspresyon gösteren CXCR3 özgül reseptörünü taşıyan T hücrelerini cezbederler. Deriyi infiltre eden T hücrelerinde apoptozis azalır, çünkü sitokinler ve dermisteki ECM proteinleri ile apoptozisten korunurlar. IL-2, IL-4 ve IL-15 T hücreleri için, IL-5 eosinofiller için yaşam faktörleridir. T hücreleri, keratinosit apoptozisinin indüksiyonu için önemli bir rol oynarlar. IFN- γ , Fas-ligand ve TNF- α apoptozisi indükleyen ajanlar olarak belirlenmiştir. Özellikle, dolaşımdaki aktive bellek/efektör T hücrelerinin Th1 kompartmanı aktivasyonla indüklenen hücre ölümüne uğrayarak atopik hastalıklardaki immün yanıtı hayatta kalan Th2 hücrelerine doğru kaydırır. Th2 hücreleri yüksek miktarda IL-5 ve IL-13 salgılayabilir ve bu nedenle eosinofil yaşam süresini uzatarak IgE üretimini indükleyebilir ve VCAM-1 gibi yerleşim ligandlarının "upregülasyonu" nunu sağlayabilir.

Gelecekte, AD'nin tedavisi ile ilgili araştırmalar, T hücrelerinin aktivasyon yollarının inhibisyonu, deride yerleşimin inhibisyonu ve apoptozis sağkalım regülasyonu bozulmuş T hücreleri, eosinofiller ve keratinositler üzerinde etkili olan efektör moleküllerin modülasyonu üzerine odaklanmalıdır.

Teşekkür

Yazarların laboratuvarları İsviçre Ulusal Fonu tarafından desteklenmektedir [(Grant Numaraları: 32-100266/1 (MA) ve 32-65661.01 (CAA)].

Kaynaklar

1. CA Akdis, M Akdis, A Trautmann, & K Blaser. Immune regulation in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 641-46.
2. JD Bos & ML Kapsenberg. The skin immune system: Progress in cutaneous biology. *Immunol Today* 1993; 14: 75-9.
3. DYM Leung, AK Bhan, EE Schneeberger, & RS Geha. Characterization of the mononuclear cell infiltrate in atopic dermatitis using monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 47-55.
4. LJ Picker, SA Michie, LS Rott, & EC Butcher. 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. K Sasaki, K Kurata, K Funayama, M Nagata, E Watanabe, S Ohta, N Hanai, & T Nishi. Expression cloning of a novel α 1,3-fucosyltransferase that is involved in biosynthesis of the sialyl lewis X carbohydrate determinants in leukocytes. *J Biol Chem* 1994; 269: 14730-37.
6. RC Fuhlbrigge, JD Kieffer, D Armerding, & TS Kupper. Cu-

- taneous lymphocyte antigen is a specialized form of PSGL-1 expressed on skin homing T cells. *Nature* 1997; 389: 978-81.
7. LJ Picker, TK Kishimoto, CW Smith, RA Warnock, & EC Butcher. ELAM-1 is an adhesion molecule for skin homing T cells. *Nature* 1991; 349: 796-99.
 8. H Rossiter, GC Mudde, F van Reijssen, F Kalthoff, CAFM Bruijnzeel-Komen, LJ Picker, & TS Kupper. 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. LF Santamaria Babi, R Moser, MT Perez Soler, LJ Picker, K Blaser, & C Hauser. 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. LJ Picker, JR Treer, B Ferguson-Darnell, PA Collins, PR Bergstresser, & LWMM Terstappen. Control of lymphocyte recirculation in man. III. Differential regulation of the cutaneous lymphocyte-associated antigen, a tissue selective homing receptor for skin-homing T cells. *J Immunol* 1993; 150: 1122-36.
 11. DYM Leung, M Gatley, A Trumble, B Ferguson-Darnell, PM Schlievert, & LJ Picker. 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.
 12. Y-C Lim, L Henault, AJ Wagers, GS Kansas, FW Lusinkas, & AH Lichtman. Expression of functional selectin ligands on Th cells is differentially regulated by IL-12 and IL-4. *J Immunol* 1999; 162: 3193-201.
 13. AJ Wagers, CM Waters, LM Stoolman, & GS Kansas. Interleukin 12 and interleukin 4 control T cell adhesion to endothelial selectins through opposite effects on a1,3-fucosyltransferase VII gene expression. *J Exp Med* 1998; 188: 2225-31.
 14. JM Blander, I Visintin, CA Janeway Jr., & R Medzhitov. a(1,3)-Fucosyltransferase VII and a(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.
 15. JE Leyden, RR Marpies, & AM Kligman. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974; 90: 525-30.
 16. U Herz, N Schnoy, S Borelli, L Weigl, U Käsbohrer, A Daser, U Wahn, R Köttgen, & H Renz. 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.
 17. AH Rook, K Kang, M Kubin, M Cassin, G Trinchieri, SR Lessin, & KD Cooper. Interleukin 12 mRNA and protein production by epidermal Langerhans cells. *ClinRes* 1994; 42: 231.
 18. DYM Leung, RS Cotran, & JS Pober. Expression of an endothelial leukocyte adhesion molecule (ELAM-1) in elicited late phase allergic skin reactions. *J Clin Invest* 1991; 87: 1805-10.
 19. PW Heald, SL Yan, RL Edelson, R Tigelaar, & LJ Picker. Skin-selective lymphocyte homing mechanisms in the pathogenesis of leukemic cutaneous T-cell lymphoma. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 222-26.
 20. DH Adams, SG Hubscher, NC Fisher, A Williams, & M Robinson. Expression of E-selectin and E-selectin ligands in human liver inflammation. *Hepatology* 1996; 24: 533-38.
 21. SM Jones, J Dixey, ND Hall, & NJ McHugh. Expression of cutaneous lymphocyte antigen and its counter-receptor E-selectin in the skin and joints of patients with psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 748-57.
 22. LF Santamaria Babi, LJ Picker, MT Perez Soler, K Drzimala, P Flohr, K Blaser, & C Hauser. 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.
 23. M Akdis, CA Akdis, L Weigl, R Disch, & K Blaser. Skin-homing, CLA+ memory T cells are activated in atopic dermatitis and regulate IgE by an IL-13-dominated cytokine pattern. IgG4 counter-regulation by CLA- memory T cells. *J Immunol* 1997; 159: 4611-19.
 24. M Akdis, H-U Simon, L Weigl, O Kreyden, K Blaser, & CA Akdis. Skin homing (Cutaneous Lymphocyte-Associated Antigen-positive) CD8+ T cells respond to superantigen and contribute to eosinophilia and IgE production in atopic dermatitis. *J Immunol* 1999; 163: 466-75.
 25. CA Akdis, M Akdis, D Simon, B Dibbert, M Weber, S Gratzl, O Kreyden, R Disch, B Wüthrich, K Blaser, & H-U Simon. T cells and T cell-derived cytokines as pathogenic factors in the nonallergic form of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 628-34.
 26. J Grewe, K Gyufko, K Schöpf, & J Krutmann. Lesional expression of interferon-gamma in atopic eczema. *Lancet* 1994; 343: 25-6.
 27. Q Hamid, M Boguniewicz, & DYM Leung. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1994; 94: 870-76.
 28. T Thepen, EG Langeveld-Wildschut, IC Bihari, DF van Vichen, FC Van Reijssen, GC Mudde, & CAFM Bruijnzeel-Koomen. 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. TR Mosmann & S Sad. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996; 17: 142-46.
 30. F Sallusto, CR Mackay, & A Lanzavecchia. Selective expression of the eotaxin receptor CCR3 by human T helper 2 cells. *Science* 1997; 277: 2005-7.
 31. K Conlon, J Osborne, C Morimoto, JR Ortaldo, & HA Young. Comparison of lymphokine secretion and mRNA expression in the CD45RA+ and CD45RO+ subsets of human peripheral blood CD4+ and CD8+ lymphocytes. *Eur J Immunol* 1995; 25: 644-8.
 32. DM Kemeny, A Noble, BJ Holmes, & D Diaz Sanches. Immune regulation: a new role for CD8+ T cell. *Immunol Today* 1994; 15: 107-10.
 33. M Akdis, S Klunker, M Schliz, K Blaser, & CA Akdis. Expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen on human CD4+ and CD8+ Th2 cells. *Eur J Immunol* 2000; 30: 3533-41.
 34. S Wilson & DJ Bergsma. Orphan G-protein-coupled receptors: novel drug targets for the pharmaceutical industry. *Drug Des Discov* 2000; 17: 105-14.

35. G Milligan, R Bond, & M Lee. Inverse agonism: pharmacological curiosity or potential therapeutic strategy? *Trends Pharmacol Sci*, 16: 10-13, 1995.
36. R Leurs, MK Church, & M Tagliabatella. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 489-98.
37. ME Rothenberg, JA MacLean, E Pearlman, AD Luster, & P Leder. Targeted disruption of the chemokine eotaxin partially reduces antigen-induced tissue eosinophilia. *J Exp Med* 1997; 185: 785-90.
38. JA Gonzalo, CM Lloyd, D Wen, JP Albar, TN Wells, A Proudfoot, AC Martinez, M Dorf, T Bjerke, AJ Coyle, & JC Gutierrez-Ramos. The coordinated action of CC chemokines in the lung orchestrates allergic inflammation and airway hyperresponsiveness. *J Exp Med* 1998; 188: 157-67.
39. J Morales, B Horney, AP Vicari, S Hudak, E Oldham, J Hedrick, R Orosco, NG Copeland, NA Jenkins, L McEvoy, & A Zlotnik. CTACK, a skin-associated chemokine that preferentially attracts skin-homing memory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 14470-75.
40. B Horney, W Wang, H Soto, ME Buchanan, A Wiesnborn, D Catron, A Müller, TK McClanahan, M-C Dieu-Nosjean, R Orozco, T Ruzicka, P Lehmann, E Oldham, & A Zlotnik. The orphan chemokine receptor G protein-coupled receptor-2 (CRP-2,CCR10) binds the skin-associated chemokine CCL27 (CTACK/ALP/ILC). *J Immunol* 2000; 164: 3465-70.
41. C Vestergaard, H Yoneyama, M Murai, K Nakamura, K Tamaki, Y Terashima, T Imai, O Yoshie, T Irimura, H Mizutani, & K Matsushima. Overproduction of Th2-specific chemokines in NC/Nga mice exhibiting atopic dermatitis-like lesions. *J Clin Invest* 1999; 104: 1097-105.
42. S Laberge, O Ghaffar, M Boguniewicz, A Luster, & QA Hamid. Association of increased CD4+ T cell infiltration with increased IL-16 gene expression in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 645-50.
43. S Klunker, A Trautmann, M Akdis, J Verhagen, P Schmid-Grendelmeier, K Blaser, & CA Akdis. A second step of chemotaxis after transendothelial migration: Keratinocytes undergoing apoptosis release IP-10, Mig and iTac for T cell chemotaxis towards epidermis in atopic dermatitis. *J Immunol* 2003; 171: 1078-84.
44. JM Hanifin & G Rajka. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta DermVenerol* 1980; 92: 44-7.
45. B Wüthrich. Serum IgE in atopic dermatitis. *Clinical Allergy* 1978; 8: 241-48.
46. H-U Simon & K Blaser. Inhibition of programmed eosinophil death: A key pathogenic event for eosinophilia. *Immunol Today* 1995; 16: 53-5.
47. M Akdis, A Trautmann, S Klunker, I Daigle, UC Küçüksezer, W Deglmann, R Disch, K Blaser, & CA Akdis. T helper (Th) 2 predominance in atopic disease is due to preferential apoptosis of circulating memory/effector Th1 cells. *Faseb J* 2003; 17: 1026-35.
48. A Trautmann, M Akdis, D Kleeman, F Altnauer, H-U Simon, T Graeve, M Noll, K Blaser, & CA Akdis. T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest* 2000; 106: 25-35.
49. A Trautmann, P Schmid-Grendelmeier, K Krüger, R Cramer, M Akdis, A Akkaya, E-B Bröcker, K Blaser, & CA Akdis. T cells and eosinophils cooperate in the induction of bronchial epithelial apoptosis in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 329-37.
50. CB Thompson. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267: 1456-62.
51. DR Green & DW Scott. Activation-induced apoptosis in lymphocytes. *Curr Opin Immunol* 1994; 6: 476-87.
52. H-U Simon, S Yousefi, C Schranz, A Schapowal, C Bachert, & K Blaser. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol* 1997; 158: 3902-08.
53. E Rouslahti & MD Pierschbacher. New perspectives in cell adhesion: RDG and integrins. *Science* 1987; 238: 491-7.
54. EA Clöark & SJ Brugge. Integrins and signal transduction pathways: The road taken. *Science* 1995; 268: 233-38.
55. C Scaffidi, S Kirchhof, PH Krammer, & ME Peter. Apoptosis signaling in lymphocytes. *Curr Opin Immunol* 1999; 11: 277-285.
56. WC Li, A Ima, Y Li, XX Zheng, TR Malek, & TB Strom. Blocking the common γ -chain of cytokine receptors induces T cell apoptosis and long term islet allograft survival. *J Immunol* 2000; 164: 1193-99.
57. A Trautmann, F Altnauer, M Akdis, H-U Simon, R Disch, E-B Bröcker, K Blaser, & CA Akdis. The differential fate of cadherins during T cell-induced keratinocyte apoptosis leads to spongiosis in eczematous dermatitis. *J Invest Derm* 2001; 117: 927-34.
58. A Trautmann, M Akdis, P Schmid-Grendelmeier, R Disch, E-B Bröcker, K Blaser, & CA Akdis. Targeting keratinocyte apoptosis in the treatment of atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 839-46.
59. A Trautmann, M Akdis, EB Brocker, K Blaser, & CA Akdis. New insights into the role of T cells in atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *Trends Immunol* 2001; 22: 530-2.