

Znaczenie subpopulacji komórek dendrytycznych w patogenezie łuszczycy

The role of the subpopulations of dendritic cells in psoriasis

Bogusław Nedoszytko, Jadwiga Roszkiewicz

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 6: 263–270

Streszczenie

Jedną z cech łuszczycy jest wzrost liczby oraz zaburzenia funkcji komórek dendrytycznych. W zmianach łuszczycowych dominują 3 patologiczne subpopulacje komórek dendrytycznych (KD) – limfoidalne KD, zapalne KD (ang. *inflammatory dendritic epidermal cells* – IDEC) i komórki wytwarzające TNF- α oraz indukowalną syntetazę tlenu azotu, zwane komórkami TIP (ang. *TNF- and iNOS-producing DC*). Komórki limfoidalne KD, wytwarzając znaczne ilości interferonu α , mogą być czynnikiem sprawczym zmian łuszczycowych. Komórki IDEC przez wytwarzanie IL-12 i IL-23 stymulują powstawanie limfocytów typu Th1/Tc1 i Th17. Komórki TIP, wydzielając TNF- α , indukują i podtrzymują stan zapalny skóry. Cechą łuszczycy jest upośledzenie migracji komórek Langerhansa. Powoduje to zatrzymywanie ich w naskórku oraz prowadzi do aktywacji efektorowych limfocytów T i komórek NK/NKT bezpośrednio w skórze. W aktywacji KD w łuszczycy odgrywają rolę związki wytwarzane przez mikroorganizmy oraz białka szoku termicznego, produkowane przez keratynocyty po uszkodzeniach termicznym, chemicznym lub mechanicznym skóry, które KD rozpoznają za pomocą specyficznych receptorów. Zaburzenie funkcji regulatorowych KD może pełnić funkcję w obserwowanym w łuszczycy zaburzeniu funkcji limfocytów supresorowych.

Słowa kluczowe: łuszczycyca, komórki dendrytyczne, patogeneza.

Abstract

One of the characteristic features of psoriasis is an increase in the amount of dendritic cells (DC) present in the skin and disturbances in their functions. Three pathological subpopulations of DCs can be distinguished in psoriatic skin: lymphoidal DCs, inflammatory dendritic epidermal cells (IDEC) and TNF/iNOS-producing dendritic cells (TIP DC). Lymphoidal DCs are capable of producing significant amounts of IFN- α and can be a major factor causing psoriatic changes. By producing IL-12 and IL-23 IDEC cells stimulate lymphocytes to Th1/Tc1 and Th17 differentiation. TIP DC, by production of TNF- α , induce and sustain inflammation of the skin. Impaired migration of Langerhans cells (LC) is also one of the characteristics of psoriasis. This dysfunction causes LC retention in the skin and leads to activation of effector T and NK/NKT lymphocytes. DC activation is caused by substances produced by microorganisms or heat shock proteins – produced by keratinocytes after heat, chemical and mechanical lesions of the skin. DCs recognize these substances utilizing specific receptors. Deviation of regulatory DC function can play a role in suppressor lymphocyte function aberration, which is observed in psoriasis.

Key words: psoriasis, dendritic cells, pathogenesis.

Komórki dendrytyczne (KD) w zależności od stopnia dojrzałości i miejsca powstawania odgrywają różnorodną rolę w układzie obronnym organizmu człowieka. Początkowo uważano, że pełnią one funkcję komórek transportujących antygeny z miejsc infekcji do regional-

nych węzłów chłonnych, gdzie następnie dochodzi do prezentacji peptydów antygenowych limfocytom i następuje ich aktywacja oraz różnicowanie. Obecnie uważa się, iż KD pobudzają nie tylko mechanizmy swoistej odpowiedzi immunologicznej, ale także mechanizmy odporności nie-

Adres do korespondencji: dr n. med. Bogusław Nedoszytko, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, tel./faks +48 58 349 25 86, e-mail: bned@amg.gda.pl

Tab. 1. Funkcje komórek dendrytycznych w łuszczycy

Stymulacja mechanizmów odporności nabytej
<ul style="list-style-type: none"> • rozpoznawanie, endocytoza i transport alloantygenów ze skóry do lokalnych węzłów chłonnych • prezentacja antygenów i aktywacja swoistych limfocytów T w węzłach chłonnych • aktywacja limfocytów pamięci immunologicznej w skórze • przenoszenie antygenów paciorkowców i gronkowców z migdałków do skóry • różnicowanie limfocytów Th1 i Tc1 • różnicowanie limfocytów Th17 • wydzielanie cytokin i chemokin rekrutujących limfocyty do skóry
Stymulacja mechanizmów odporności nieswoistej
<ul style="list-style-type: none"> • rozpoznawanie za pomocą TLR antygenów bakteryjnych i wydzielanie cytokin • rozpoznawanie za pomocą receptorów Cd1 lipopolisacharydów bakteryjnych • rozpoznawanie białek szoku termicznego za pomocą receptora CD91 i TLR • indukcja odpowiedzi zapalnej – wydzielanie TNF-α, IFN-α, iNOS • wydzielanie cytokin i chemokin rekrutujących neutrofile i komórki dendrytyczne do skóry
Funkcje supresorowe komórek dendrytycznych
<ul style="list-style-type: none"> • hamowanie stanu zapalnego • udział w powstawaniu populacji limfocytów regulatorowych • wytwarzanie tolerancji wobec własnych antygenów

swoistej. Komórki dendrytyczne są szczególnym łącznikiem między mechanizmami wrodzonej, nieswoistej odporności immunologicznej a nabytej, swoistej odpowiedzi immunologicznej. Komórkom tym przypisuje się także funkcje supresorowe oraz udział w tworzeniu mechanizmów tolerancji immunologicznej. Są zatem komórkami wielofunkcyjnymi, które mogą zarówno indukować, regulować, jak i wygaszać stan zapalny skóry (tab. 1). Ostatnio odkryto subpopulację KD skóry, które specjalizują się w wykrywaniu odmiennych czynników infekcyjnych i na drodze różnorodnych mechanizmów sterują układem odpornościowym skóry [1–15].

W zależności od miejsca powstawania, komórki dendrytyczne dzieli się na 2 zasadnicze grupy – **mieloidalne** (mKD, DC1) i **limfoidalne** (plazmocytoidalne, pKD, DC2) (tab. 2.) [3, 5–7].

Mieloidalne KD (mKD, DC1) powstają w szpiku z komórek macierzystej CD34+. Są podobne do monocytów, z których różnicują się *in vitro* pod wpływem IL-4 i GM-CSF. Opuszczają szpik jako komórki niedojrzałe i zasiedlają różne narządy, gdzie dojrzewają oraz ulegają aktywacji. Czynnikiem dojrzewania KD są cytokiny (IL-1, TNF) i związki charakterystyczne dla mikroorganizmów (lipopolisacharydy, niemetylowane cytozyny, dwuniciowy wirusowy RNA), które określa się jako wzorce molekularne związane z patogenami PAMP (ang. *pathogen associated molecular patterns*). Cząsteczki te rozpoznawane są przez występujące w błonie mKD receptory rozpoznające wzorce (ang. *pattern recogni-*

tion receptors – PPR) bądź receptory odporności nieswoistej TLR (ang. *toll like receptors*) [5–7, 27, 28]. Komórki mKD mogą wykazywać ekspresję 8 z 10 wyróżnianych receptorów TLR – 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 i 8 [16, 28]. Charakterystyczną ich cechą jest także ekspresja antygenów BDCA1 i BDCA3 (ang. *blood dendritic cell antigen*) [28, 31].

Funkcja mKD zależy od stopnia ich dojrzałości. Dojrzałe mKD typu DC1 wytwarzają IL-12 i IL-23, przyczyniając się do powstawania limfocytów Th1 i wyróżnionej niedawno populacji limfocytów wytwarzającej IL-17, zwanych limfocytami Th17 (ryc. 1). Natomiast niedojrzałe DC1 mają zdolność do indukowania komórek Th2 i limfocytów pomocniczych typu supresorowego, wydzielających IL-10 i TGFB1 [5–7].

Do mieloidalnych KD występujących w skórze zalicza się:

- komórki Langerhansa (KL, CD1a+),
- skórne komórki dendrytyczne (ang. *dermal dendritic cells* – DDC), zwane także komórkami śródmiąższowymi (interstycjalnymi) KD (CD11c+),
- zapalne komórki dendrytyczne IDEC (ang. *inflammatory dendritic epidermal cells*, CD206+Fc ϵ RI+),
- TIP (ang. *TNF- and iNOS-producing DC*) KD, wytwarzające TNF- α i indukowaną syntetazę tlenu azotu (CD11c+).

Limfoidalne KD (zwane komórkami DC2 lub plazmocytoidalnymi – pKD) powstają w szpiku i tkance limfatycznej z komórek prekursorowych limfocytów. Wykazują ekspresję antygenów BDCA-2 i BDCA-4, mają receptor dla IL-3 (CD123) i antygen zasiedlania skóry (CLA). Po pobudzeniu wydzielają IFN- α , IL-1, IL-6, IL-8 i TNF- α . W obecności IL-3 promują wytwarzanie komórek Th2, natomiast aktywowane przez wirusy stymulują naiwne limfocyty T do wydzielania IFN- γ [5–7, 14–21]. Komórki DC2 mają na swojej powierzchni receptory TLR-7 i TLR-9, za pomocą których rozpoznają sekwencje jednoniciowego RNA wirusów (np. HIV, influenza) oraz DNA wirusów i bakterii, zawierające – w odróżnieniu od organizmów eukariota – niemetylowane cytozyny w sekwencjach CpG. Po aktywacji receptorów TLR komórki pKD wydzielają IFN- α , prozapalne cytokiny IL-8 i TNF- α (ryc. 1) [5–7, 16]. W migracji pKD do skóry odgrywają rolę posiadane przez nie receptory chemokin. Podobnie jak komórki Langerhansa, pKD wytwarzają receptor CCR6, którego ligand – chemokina CCL20 – jest wydzielany m.in. przez aktywowane keratynocyty i odpowiada za migrację mKD do skóry. Ponadto komórki te wytwarzają receptor CXCR3, którego ligandy – CXCL8 (IL-8), CXCL9 (MIG), CXCL12 (SDF-1) – wydzielane są podczas reakcji zapalnej w skórze i migdałkach. Po aktywacji przez patogeny lub oligonukleotydy CpG, mKD wydzielają wiele chemokin, które przyczyniają się do migracji limfocytów i KD do skóry. Dla przykładu, wytwarzane przez pKD chemokiny CCL3 (MIP-1 α) i CCL5 (RANTES) powodują napływ do skóry mieloidalnych KD, z kolei CXCL10 (IP-10) jest chemoatraktantem dla limfocytów Th1 z receptorem (CXCR3), a CCL4 (MIP-1 β) rekrutuje komórki NK. Mają one także receptor Chem R23, który wiąże się z chemeryną obecną w zmienionych zapalnie naczyniach skóry [5–7, 16].

Tab. 2. Rodzaje komórek dendrytycznych i ich udział w patogenezie łuszczycy (opracowane na podstawie [5–7, 10, 11, 41])

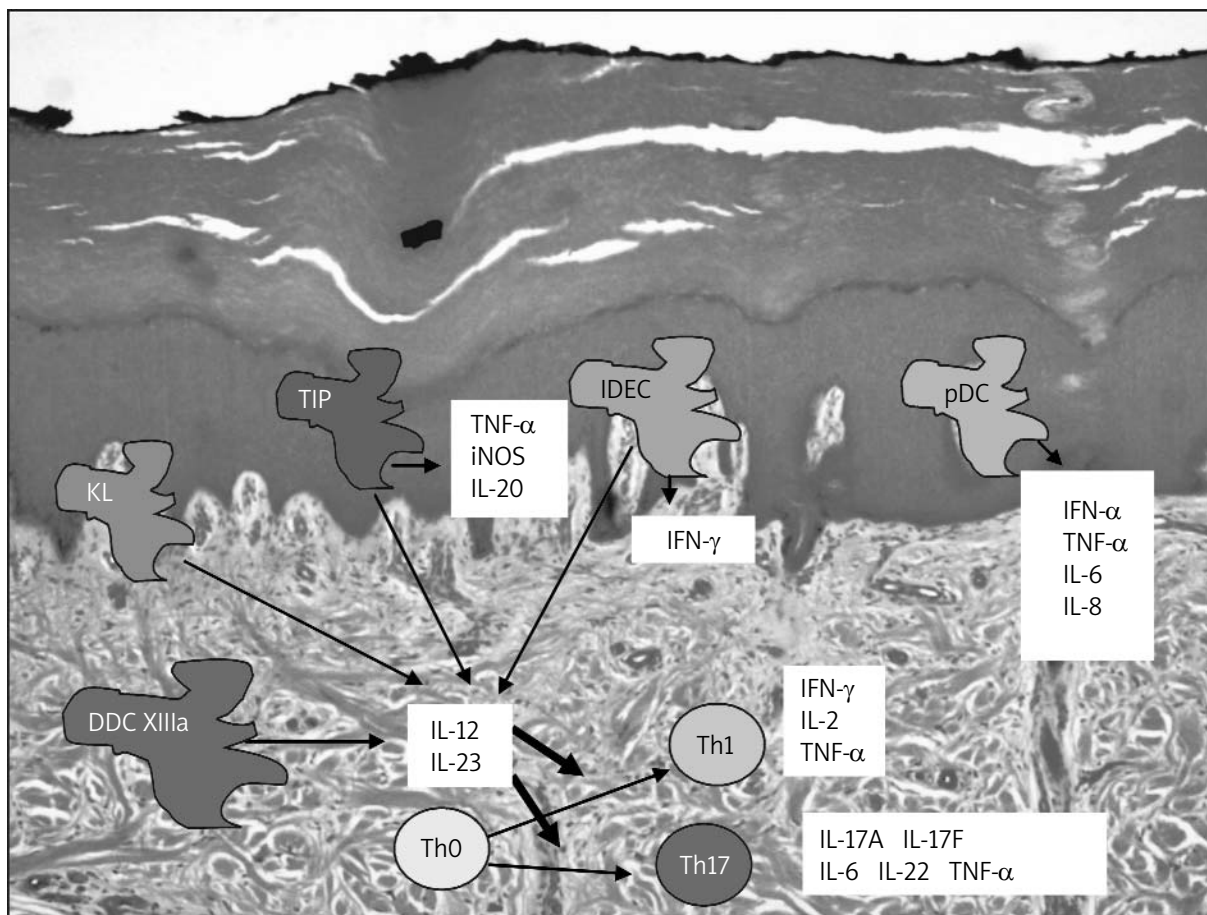
Rodzaj komórek dendrytycznych	Fenotyp	Rola w łuszczycy
Mieloidalne komórki dendrytyczne (mKD, DC1)		
komórki Langerhansa	CD1a+++ CD205 (+) CD206 (rec mannozy) CD207+ (langeryna) E-kadhedryna BDCA1 CCR6+ CCR7+ TLR1, TLR 2	pochłanianie i prezentacja Ag wydzielanie IL-12 i IL-23 różnicowanie limfocytów Th1, Tc1 i Th17 (dojrzałe KL) indukowanie powstawania limfocytów Th2 (niedojrzałe KL) powstawanie limfocytów T-regulatorowych wygaszanie zmian łuszczycowych?
skórne mKD	CD36+ CD205+ CD209/DC-SIGN++ czynnik XIIIa+ E-kadhedryna (-) CCR7+ CCR2+ TLR1-6, 8, 10 CD91 (receptor HSP)	pochłanianie i prezentacja Ag wydzielanie IL-12 i IL-23 różnicowanie limfocytów Th1, Tc1
IDEC	CD1a+ CD206++ CD207- FcεRII	pochłanianie i prezentacja Ag wydzielanie IL-12, IL-18 i IL-23 różnicowanie limfocytów Th1, Tc1
TIP	TNF-α i-NOS CD11c (+) CD207 (-) XIIIa (-) CD91 (+)	pochłanianie i prezentacja Ag wydzielanie IL-12, IL-23 różnicowanie limfocytów Th1, Tc1 różnicowanie limfocytów Th17? wytwarzanie TNF-α, NO, indukcja stanu zapalnego dojrzewanie KL i pobudzanie migracji ze skóry do węzłów chłonnych (TNF-α) obrona przeciwbakteryjna
Limfoidalne komórki dendrytyczne (plazmocytoidalne, pDC, DC2)		
pDC	CD123 + (IL3-R) CD11c- CD303+ BDCA2+ czynnik XIIIa – MHCI+ TLR-7, TLR-9 CCR6 CXCR3	pochłanianie i prezentacja Ag synteza IFN-α, TNF-α, IL-6, IL-8 różnicowanie limfocytów Th1, Tc1 indukcja zmian łuszczycowych? hamowanie migracji KD ze skóry i utrzymywanie stanu zapalnego obrona przeciwwirusowa

Limfoidalne KD nie występują w zdrowej skórze, natomiast pojawiają się w różnych stanach zapalnych skóry, takich jak atopowe zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry i łuszczycy [1–8, 10–18, 21–26, 37, 38].

W zdrowej skórze dominującymi KD są przede wszystkim niedojrzałe komórki Langerhansa (KL), obecne w naskórku i niedojrzałe skórne KD, występujące w skórze właściwej. W stanach patologicznych pojawiają się także inne rodzaje mieloidalnych KD w skórze [5–8, 11–16, 18–26, 30, 35–40].

Komórki Langerhansa (KL) stanowią 3–8% komórek naskórka. Są zlokalizowane głównie w warstwie podstaw-

nej i kolczystej naskórka. Ich gęstość waha się 200–1000 komórek na mm² w zależności od okolicy ciała. Komórki Langerhansa charakteryzują się swoistą ekspresją langeryny (lecytyny typu C, antygeny CD207) i antygeny CD1a. Mają charakterystyczne struktury, zwane ziarnami Birbecka. Ziarnistości te prawdopodobnie biorą udział w procesach endocytozy lub transportu receptorów z aparatu Golgiego do błony komórkowej [6, 7, 19, 23, 27]. Komórki Langerhansa mają ogromną różnorodność markerów powierzchniowych i receptorów. Wykazują obecność antygeny CD4, co czyni je wrażliwymi na infekcję wirusem HIV. Ekspresja E-kadhedryn powoduje ich powinowactwo do keratynocy-



Ryc. 1. Subpopulacje komórek dendrytycznych oraz ich rola w patogenezie tuszczycy (KL – komórki Langerhansa, DDC – skórne komórki dendrytyczne, pDC – plazmacytoidalne (limfoidalne) komórki dendrytyczne, IDEC – zapalne komórki dendrytyczne, TIP – komórki dendrytyczne wytwarzające TNF- α i indukowaną syntezą tlenu azotu (iNOS), Th0 – limfocyty nieodróżnicowane, Th17 – limfocyty wydzielające IL-17, Th1 – limfocyty wydzielające IL-2, IFN- γ i TNF- α)

tów. Mają na swojej powierzchni receptory immunoglobulinowe dla IgG (Fc γ R1), czym przypominają makrofagi, oraz dla IgE (Fc ϵ R1, Fc ϵ R2), które odgrywają zasadniczą rolę w reakcjach alergicznych. Komórki Langerhansa wykazują obecność receptorów odpowiedzi nieswoistej TLR-1 i TLR-2 oraz receptora CD1a, za pomocą których dochodzi głównie do endocytozy niebiałkowych alloantygenów (RNA, DNA, peptydoglikanów, lipopolisacharydów) wirusów i bakterii [6, 7, 28]. Obecność receptorów dla IL-1, IL-2, GM-CSF, TNF- α czyni je wrażliwymi na te cytokiny. Mają receptory CCR6 i CCR7, odpowiednio dla chemokin CCL19 (MIP-3 β) i CCL20 (MIP-3 α). Wykazują także obecność cząsteczek adhezyjnych i kostymulujących – CD54 (ICAM-1), CD58 (LFA3), CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD40, co ułatwia im aktywację limfocytów [6, 7, 16, 19, 23, 27–29].

Jako profesjonalne komórki prezentujące antygeny limfocytom, co jest zasadniczą ich funkcją, KL wykazują na powierzchni błony komórkowej ekspresję dużej liczby cząsteczek MHC klasy I i II. Proces prezentacji antygenów

przez KL przebiega w kilku etapach. Niedojrzałe KL w przypadku infekcji bakteryjnej lub wirusowej skóry wychwytyują na drodze endocytozy antygeny i ulegają aktywacji. Aktywowane KL stają się komórkami dojrzałymi, które są odpowiedzialne za pobudzenie proliferacji i różnicowanie limfocytów T [5–9, 17]. Aktywowane KL wędrują ze skóry do regionalnego węzła chłonnego, gdzie prezentują antygeny limfocytom, prowadząc do proliferacji swoistych klonów komórkowych limfocytów T efektorowych. W węzłach chłonnych ulegają przekształceniu w komórki *welonowate* i następnie *splatujące się*, które występują w skórze tylko w stanach patologicznych. Do aktywacji limfocytów może także dochodzić w wyniku ich kontaktu z KL bezpośrednio w skórze. Dojrzewanie KL, ich wędrówka do węzłów chłonnych wiąże się ze zmianą ich właściwości oraz ze zmianą ekspresji białek receptorowych. Niedojrzałe KL wykazują ekspresję receptora CCR6, który wiąże się z 3 chemokinami MIP-1 α (ang. *macrophage inflammatory protein*, CCL3), MIP-3 α (CCL20) i RANTES (ang. *regulated*

on activation, normal cell expressed and secreted, CCL5), wydzielanymi przez keratynocyty, monocyty, fibroblasty i komórki śródbłonka po indukcji procesu zapalnego pod wpływem TNF- α lub lipopolisacharydów bakteryjnych. Powoduje to napływ KD do miejsc infekcji w skórze.

Na dojrzających KL ekspresja CCR6 ulega zmniejszeniu i komórki te tracą powinowactwo do wymienionych 3 cytokin. Pojawia się natomiast pod wpływem aktywacji receptora TNFR przez TNF- α receptor CCR7. Receptor ten rozpoznaje chemokinę MIP-3 β (CCL19), wydzielaną przez tkankę limfoidalną, co powoduje migrację KL ze skóry do regionalnych węzłów chłonnych [5–9, 32, 33]. Czynniki stymulującymi wędrówkę KL ze skóry do węzłów jest oprócz TNF- α interleukina IL-1 β . Iniekcja tych 2 cytokin do skóry osób zdrowych powoduje 20–30-procentową redukcję liczby KL w miejscu iniekcji [32, 33].

Dojrzewanie KL wiąże się także z przeprogramowaniem molekularnym komórek, w których oprócz spadku ekspresji receptora CCR6 zmniejsza się ekspresja receptorów związanych z pochłanianiem antygenów (receptorów Fc, receptorów mannozy, lektyn) oraz powinowactwo do keratynocytów przez spadek ekspresji E-kadhedryny. Z kolei na dojrzających KL wzrasta ekspresja białek związanych z prezentacją antygenów (MHC klasy II, proteaz i ich inhibitorów, DC-LAMP) oraz z procesem kostymulacji (CD80, CD86), a także cytokin (IL-12, IL-23), co powoduje, że komórki te przygotowują się do pełnienia funkcji komórek prezentujących antygeny limfocytom [9].

Skórne mieloidalne komórki dendrytyczne (DDC) penetrują skórę właściwą w poszukiwaniu wirusów i bakterii, aby zaalarmować układ immunologiczny. Cechą tych komórek jest obecność lektyny DC-SIGN/CD209, ekspresja MHC klasy II, receptora CD36 (ang. *scavenger receptor*). Wykazują także obecność czynnika XIIIa układu krzepnięcia (tab. 2.). Wszystkie te cząsteczki nie są swoiste dla DDC; mogą także występować na makrofagach [6–7, 11]. W odróżnieniu od KL, które mają receptor immunoglobulinowy (Fc γ RII), skórne KD mają dodatkowo receptor Fc γ RI, nie wykazują ekspresji CD1a, kadhedryny i mają receptor CCR2, którego ligandem są chemokiny MCP (CCL2, CCL7, CCL12 i CCL13) wytwarzane m. in. przez keratynocyty, komórki śródbłonka, fibroblasty i makrofagi. Komórki dendrytyczne wykazujące ekspresję czynnika XIIIa lokalizują się głównie w okolicach naczyń krwionośnych. Uważa się, że komórki te biorą udział w prezentacji antygenów docierających naczyniami krwionośnymi do skóry [6, 7, 11, 23].

W zmianach łuszczycowych dochodzi do wzrostu liczby wszystkich rodzajów KD, ale przede wszystkim pojawiają się 3 rodzaje patologicznych komórek, tj. IDEC, TIP-KD i pKD (ryc. 1.). Obserwuje się także wzrost liczby skórnych KD z ekspresją receptora dla czynnika XIIIa [8, 11, 18, 24, 25, 30, 34, 35, 40–44]. Natomiast we krwi chorych odnotowuje się obniżenie liczby zarówno mKD, jak i pKD. Fakt ten tłumaczy się migracją tych komórek do skóry [30, 31, 44].

Cumberbatch i wsp. [32] wykazali u chorych z łuszczycą zaburzenia migracji KL zarówno tych, które występowały w zmianach chorobowych, jak i w skórze niezmienionej chorobowo. W odróżnieniu od osób zdrowych, KL u chorych nie wykazywały migracji pod wpływem alergenów chemicznych, TNF- α i interleukiny 1 β . Zdaniem cytowanych autorów [32] zaburzenie migracji KL prowadzi do prezentacji antygenów w skórze i sprzyja powstawaniu reakcji zapalnej. Cecha ta może być dziedzicznym wyróżnikiem łuszczycy oraz innych chorób przebiegających z miejscowym zapaleniem skóry.

Zapalne komórki dendrytyczne (IDEC) wykazują znaczną ekspresję HLA-DR, CD11b oraz receptora dla mannozy (CD206). W odróżnieniu od KL nie mają ciątek Birbecka. Główną funkcją tych komórek w łuszczycy wydaje się być wydzielanie IL-12 i IL-23 oraz stymulowanie różnicowania limfocytów w kierunku Th1 i Tc1. Ponieważ IDEC wykazują ekspresję CD1a, obecnego zwykle na KL, uważa się, że mogą być one subpopulacją tych komórek [25]. Komórki IDEC odgrywają szczególną rolę w patogenezie atopowego zapalenia skóry (AZS), przyczyniając się do przetłaczania odpowiedzi immunologicznej z typu Th2, który dominuje w fazie ostrej tej choroby, na Th1 dominujący w fazie przewlekłej i utrzymywania stanu zapalnego skóry [12, 22, 34–37]. W odróżnieniu od AZS, w którym KL wykazują obecność receptora Fc ϵ RI o wysokim powinowactwie, obecne w zmianach łuszczycowych IDEC mają receptor Fc ϵ RII (CD23) [35].

Druga grupa patologicznych KD, która wydaje się być swoistą dla łuszczycy, to mieloidalne KD, wykazujące ekspresję antygeny CD11c, wytwarzające TNF- α i indukowaną syntetazę tlenu azotu (iNOS). Komórki te nazywane są **TIP DC**. Komórki TIP DC w zmianach łuszczycowych lokalizują się głównie w skórze właściwej, jednak część ich przechodzi także do dolnej warstwy naskórka. Liczba tych komórek jest prawie równa liczbie limfocytów T naciekających skórę łuszczycową [8, 11, 25]. Wykazano, iż komórki TIP odgrywają zasadniczą rolę w pobudzaniu mechanizmów nieswoistej odpowiedzi przeciwbakteryjnej [25, 39]. Zastosowanie efalizumabu, zawierającego monoklonalne przeciwciała przeciwko cząsteczce adhezyjnej CD11c, powoduje u osób pozytywnie odpowiadających na lek znaczącą redukcję liczby tych komórek w skórze. Komórki TIP DC wydzielają także IL-20 i IL-23, cytokiny, które aktywują keratynocyty oraz powodują proliferację limfocytów Th17 wytwarzających IL-17 (ryc. 1.) [25].

Ostatnio ukazują się prace wskazujące na rolę białek szoku termicznego w aktywacji i dojrzewaniu KD oraz indukcji powstawania zmian łuszczycowych [28, 41]. W badaniach Boymana i wsp. [41] wykazano, że podczas powstawania zmian łuszczycowych dochodzi do znacznego wzrostu ekspresji na KD receptora CD91 białek szoku termicznego oraz wytwarzania przez komórki naskórka białka szoku termicznego HSP70 (ang. *heat shock protein*). Białka tego nie obserwowano w naskórku osób zdrowych oraz w skórze chorych na łuszczycę pobranej z miejsc niezmienionych chorobowo. Wzrost ekspresji HSP70 powodował aktywację KD i wydzielanie przez nie *in vitro* TNF- α .

Zdaniem autorów [41] wskazuje to na zasadniczą rolę KD i białek szoku termicznego w indukowaniu wczesnych zmian tłuszczycowych oraz powstawaniu komórek TIP KD.

Podobnie w badaniach Curry'ego i wsp. [28] wykazano w zmianach tłuszczycowych znaczną ekspresję HSP70 i receptora CD91. Dodatkowo obserwowano także znaczną ekspresję innych białek szoku termicznego – HSP27 i HSP60. Ekspresji receptora CD91 nie wykazywały KL i keratynocyty, natomiast obserwowano ją w przypadku skórnych KD występujących w górnej warstwie skóry właściwej na styku z naskórkiem. W badaniach *in vitro* [28] wykazano, iż białka HSP indukowały dojrzewanie KD i powodowały wydzielanie przez nie IL-12, która jest jednym z zasadniczych czynników powodujących powstawanie limfocytów Th1. Cytowane prace [28, 41] wskazują na rolę białek szoku termicznego oraz KD w różnicowaniu limfocytów i indukowaniu stanu zapalnego skóry. Interesującym faktem jest, iż aktywacja KD może odbywać się także przez połączenie się białek szoku termicznego HSP60 lub HSP70 z TLR2 i TLR4, dla których to receptorów wymienione białka są endogennym ligandem [29].

Trzecia grupa patologicznych KD, występujących w skórze tłuszczycowej, to **limfoidalne (plazmocytoidalne) komórki dendrytyczne – pKD**. Komórki te są bardzo nieliczne w prawidłowej skórze, natomiast ulegają znacznemu pomnożeniu u chorych zarówno w zmianach tłuszczycowych, jak i skórze niezmięnionej chorobowo [1–8, 10, 11, 14, 42–45]. Uważa się, iż wzrost liczby tych komórek w tłuszczycy może wynikać z podwyższenia poziomu w skórze IFN- γ , cytokiny wydzielanej przez dominujące w tej chorobie limfocyty Th1. Wykazano, iż IFN- γ chroni pKD przed apoptozą, podczas gdy IL-4 – główna cytokina wydzielana przez limfocyty Th2, których brak jest w skórze tłuszczycowej – indukuje ten proces [17]. Limfoidalne (plazmocytoidalne) komórki dendrytyczne uważa się za komórki wyspecjalizowane w detekcji infekcji wirusowej [6, 7, 11, 14]. Po rozpoznaniu przez receptory TLR materiału genetycznego wirusów ulegają stymulacji i produkują ogromne liczby przeciwwirusowych interferonów typu I (IFN- α i IFN- β). Szacuje się, że komórki te wydzielają 1000-krotnie więcej IFN- α niż inne komórki [54]. Konsekwencją wydzielania IFN- α jest pobudzenie ekspresji na limfocytach receptora dla interleukiny 12, co prowadzi w konsekwencji do powstawania limfocytów Th1 i Tc1 [42, 45]. Komórki te, zdaniem niektórych autorów, mogą odgrywać pierwotną rolę w indukowaniu zmian tłuszczycowych [11, 20, 30].

Wydzielany przez pKD IFN- α może być także odpowiedzialny za zahamowanie dojrzewania i upośledzenie migracji KL ze skóry do węzłów chłonnych pod wpływem CCL21, co sprzyja zatrzymywaniu KL w skórze i utrzymywaniu się stanu zapalnego [32, 33]. Cechą pKD jest ekspresja TLR7 i TLR9. Agonistą receptora TLR7 jest imikwimod. Wykazano, iż miejscowe stosowanie tego leku u chorych na tłuszczycę może indukować powstawanie zmian tłuszczycowych [46, 47]. Interesujący jest fakt, iż u chorych na tłuszczycę nie tylko skórne pKD, ale także obecne w migdałkach pKD wykazują obecność antygeny zasiedlania skóry (CLA) [16].

Wysiew tłuszczycy pojawia się często po infekcji paciorkowcowej gardła [1–4, 49]. Wiadomo, iż toksyny streptokoków mogą indukować syntezę CLA [48]. Na podstawie tych danych Gudjonsson i wsp. [49] wysunęli hipotezę, iż pKD mogą przenosić z migdałków do skóry antygeny paciorkowców, gdzie mogą stymulować powstawanie populacji autoaktywnych limfocytów Th1 i Tc1. Limfocyty te reagują z keratynami 14, 16 i 17, których brak jest w skórze zdrowej, natomiast występują w dużej liczbie w skórze tłuszczycowej [49].

Guttman-Yassky i wsp. [8] porównywali występowanie oraz własności mieloidalnych i limfoidalnych KD w tłuszczycy oraz atopowym zapaleniu skóry (AZS). Stwierdzono, iż w tłuszczycy dominują komórki CD11c+, wykazujące ekspresję iNOS i TNF (TIP). Nie wykryto tych komórek w skórze chorych na AZS. Natomiast cechą skóry chorych na AZS była dominacja zapalnych komórek IDEC, których znacznie mniej występowało w skórze tłuszczycowej. Zdaniem Guttmana-Yassky'ego i wsp. [8] podstawowa różnica między tymi 2 dermatozami – tłuszczycą i AZS – może dotyczyć aktywacji odmiennych populacji KD, które przez wydzielane cytokiny i chemokiny stwarzają środowisko sprzyjające polaryzacji limfocytów w kierunku Th1 lub Th2. Wykazano także w obu tych schorzeniach obecność znacznej liczby dojrzałych KD (DC-LAMP+ lub CD83+), które tworzyły w skórze agregaty z limfocytami T, co zdaniem autorów [8] wskazuje na to, iż aktywacja efektorowych limfocytów T może zachodzić bezpośrednio już w skórze, a nie dopiero po migracji KD do peryferyjnych węzłów chłonnych.

Komórki dendrytyczne skóry oprócz aktywowania układu immunologicznego i wpływania na powstawanie specyficznych antygenowo efektorowych limfocytów T pełnią także funkcje supresorowe. Przypisuje się im udział w wygaszaniu odpowiedzi immunologicznej oraz tworzeniu mechanizmów tolerancji immunologicznej. Powstawanie tolerogennych KD i limfocytów regulatorowych zachodzi w wyniku wzajemnych interakcji limfocytów supresorowych z KD. Dla przykładu, limfocyty T-supresorowe (CD8+CD28-, Ts) działają bezpośrednio na KD, aktywując hamujące receptory ILT-3 i ILT-4. Z kolei limfocyty regulatorowe Treg, Tr1 i Th3 działają pośrednio przez wydzielanie IL-10 i TGF- β 1. Wynikiem tych oddziaływań jest powstanie tolerogennych KD, które mają obniżoną ekspresję MHC i cząsteczek kostymulujących B7 i CD40. Tak zmodyfikowane KD nie przekazują limfocytom wystarczająco silnego sygnału kostymulacyjnego i w efekcie limfocyty przechodzą w stan anergii, co może powodować powstawanie limfocytów regulatorowych Tr1 i Th3. Stanowi to istotę samonapędzającego się mechanizmu, w którym tolerogenne KD stymulują wytwarzanie limfocytów supresorowych, a komórki te powodują przekształcanie się prekursorów KD w tolerogenne KD [5, 17, 42, 51, 53]. Własności regulacyjne KD zależą od stopnia ich dojrzałości. Wykazano, iż niedojrzałe KD typu DC1 mogą indukować powstawanie komórek Treg wydzielających IL-10 i TGF- β 1 (Tr1) oraz limfocytów Th2, podczas gdy dojrzałe komórki DC1 stymulują wytwarzanie

limfocytów Th1 i Tc1. W ten sposób KD mogą regulować odpowiedź immunologiczną [5, 6, 11, 15].

Ważnym odkryciem, dotyczącym mechanizmów regulacji odpowiedzi immunologicznej w łuszczycy, jest wykazanie przez Sugiyama i wsp. [52], że limfocyty Treg u pacjentów z łuszczycą mają defekt funkcjonalny. Wykazano, że limfocyty Treg o fenotypie CD4+CD25^{high}Foxp3+CTLA-4+ izolowane z krwi obwodowej i skóry chorych mają obniżoną zdolność do supresji limfocytów efektorowych Th1, co wyraża się brakiem zdolności do hamowania proliferacji tych komórek w bezpośrednim kontakcie. Wykazano również, że komórki Treg mają także upośledzoną zdolność do proliferacji po stymulacji antygenowej. Wyniki tych badań wskazują, iż defekt funkcjonalny limfocytów Treg może być jednym z mechanizmów, które należy brać pod uwagę w patomechanizmie łuszczycy, który może prowadzić zwrótnie do braku hamowania aktywności KD. Ta ciekawa hipoteza wymaga jednak potwierdzenia przez innych autorów.

Interesujące z punktu widzenia patogeny i leczenia łuszczycy są prace, w których wskazuje się na rolę witaminy D₃ w powstawaniu tolerogennych KD. Wykazano, iż pochodna witaminy D₃ (1,25 (OH) 2D3) stymuluje u chorych na łuszczycę syntezę przez KD (zarówno mKD, jak i pKD) hamującego receptora, zwanego ILT3. Ekspresja ILT3 hamuje aktywację KD przez zablokowanie czynnika jądrowego NF-κB, w wyniku czego następuje zmniejszenie ekspresji IL-12 i wzrost IL-10, co z kolei stymuluje powstawanie limfocytów T-regulatorowych (CD4+Foxp3+) [13, 53].

Komórki dendrytyczne skóry tworzą heterogenną populację, która pełni kluczową funkcję w zainicjowaniu odpowiedzi immunologicznej, regulacji wytwarzania efektorowych limfocytów Th1/Th2, ale także w wygaszaniu odpowiedzi immunologicznej i powstawaniu limfocytów supresorowych. Wyposażone w specyficzne receptory KD są łącznikiem między mechanizmami wrodzonej i nieswoistej odpowiedzi (TLR, CD1, CD91) a nabytej, swoistej antygenowo odpowiedzi immunologicznej (MHC klasy II). Istotną rolę w patogenie odgrywa upośledzenie migracji KL oraz wzrost liczby 2 patologicznych rodzajów KD – limfoidalnych KD, które przez wytwarzanie interferonu α mogą indukować powstawanie zmian łuszczycowych, oraz mieloidalnych KD, zwanych komórkami TIP, które przez wytwarzanie TNF-α oraz indukowalnej syntetazy tlenu azotu (iNOS) wywołują i podtrzymują stan zapalny skóry.

Piśmiennictwo

1. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1098-107.
2. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54 (Suppl. 2): S67-80.
3. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445: 866-73.
4. Van der Kerkhof PC. The evolution of psoriatic lesion. *Br J Dermatol* 2007; 157: 4-15.
5. Rutella S, Lemoli RM. Regulatory T cells and tolerogenic dendritic cells: from basic biology to clinical applications. *Immunol Lett* 2004; 94: 11-26.
6. Romani N, Ebner S, Tripp CH, et al. Epidermal langerhans cells – changing views on their function in vivo. *Immunol Lett* 2006; 106: 119-25.
7. Valadeau J, Saeland S. Cutaneous dendritic cells. *Semin Immunol* 2005; 17: 273-83.
8. Guttman-Yassky E, Lowes M, Fuentes-Duculan J, et al. Major differences in inflammatory dendritic cells and their products distinguish atopic dermatitis from psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1210-7.
9. Dieu MC, Vanbervliet B, Vicari A, et al. Selective recruitment of immature and mature dendritic cells by distinct chemokines expressed in different anatomic sites. *J Ex Med* 1998; 188: 373-86.
10. Liu Y, Krueger JG, Bowcock AM. Psoriasis: genetic associations and immune system changes. *Genes Immun* 2007; 8: 1-12.
11. Nickoloff BJ, Bonish BK, Marble DJ, et al. Lessons learned from psoriatic plaques concerning mechanisms of tissue repair, remodeling, and inflammation. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2006; 11: 16-29.
12. Allam JP, Nowak N. The pathology of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 2005; 31: 89-93.
13. Beissert S, Schwartz A, Schwartz T. Regulatory T-cells. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 15-24.
14. Wollenberg A, Wagner M, Günther S, et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1096-102.
15. Dzionek A, Inagaki Y, Okawa K, et al. Plasmacytoid dendritic cells: from specific surface markers to specific cellular functions. *Hum Immunol* 2002; 63: 1133-48.
16. McKenna K, Beignon AS, Bhardway N. Plasmacytoid dendritic cells: linking innate and adoptive immunity. *J Virol* 2005; 79: 17-27.
17. Rissoan MC, Soumelis V, Kadowaki N, et al. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. *Science* 1999; 283: 1183-6.
18. Nestle FO, Zheng XG, Thompson CB, et al. Characterization of dermal dendritic cells obtained from normal human skin reveals phenotypic and functionally distinctive subsets. *J Immunol* 1993; 151: 6535-45.
19. Pogorzelska-Dyrbuś J, Pogorzelska-Antkowiak A, Hadas E. Rola komórek Langerhansa w układzie immunologicznym skóry. *Przegląd Dermatol* 2004; 91: 147-52.
20. Nickoloff BJ. Cutaneous dendritic cells in the crossfire between innate and adaptive immunity. *J Dermatol Sci* 2002; 29: 159-65.
21. Blomberg S, Eloranta ML, Magnusson M, et al. Expression of the marker BDCA-2 and BDCA-4 and production of interferon-alpha by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2524-32.
22. Hashizume H, Horibe T, Yagi H, et al. Compartmental imbalance and aberrant immune function of blood CD123+ (plasmacytoid) and CD11c+ (myeloid) dendritic cells in atopic dermatitis. *J Immunol* 2005; 174: 2396-403.
23. Majewski S. Układ odpornościowy skóry. W: *Immunologia*. Gołąb J, Jakubisiak M, Lasek W (red.). PWN, Warszawa 2002; 303-13.
24. Deguchi M, Aiba S, Ohtani H, et al. Comparison of the distribution and numbers of antigen-presenting cells among T-lymphocyte-mediated dermatoses: CD1a+, factor XIIIa+, and CD68+ cells in eczematous dermatitis, psoriasis, lichen

- planus and graft-versus-host disease. *Arch Dermatol Res* 2002; 294: 297-302.
25. Lowes MA, Chamian F, Abello MV, et al. Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 27: 19057-62.
 26. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insight into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004; 113: 1664-75.
 27. *Immunologia*. Gołąb J, Jakubisiak M, Lasek W (red.). PWN, Warszawa 2002.
 28. Curry JL, Qin JZ, Bonish B, et al. Innate immune related receptors in normal and psoriatic skin. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 178-86.
 29. Kang SS, Kauls LS, Gaspari AA. Toll-like receptors: applications to dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 951-83.
 30. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 2005; 202: 135-43.
 31. Pietrzak A, Janowski K, Chodorowska G, et al. Plasma interleukin-18 and dendritic cells in males with psoriasis vulgaris. *Mediators Inflamm* 2007; 61254.
 32. Cumberbatch M, Singh M, Dearman RJ, et al. Impaired Langerhans cell migration in psoriasis. *J Exp Med* 2006; 203: 953-60.
 33. Cumberbatch M, Bhushan M, Dearman RJ, et al. IL-1beta-induced Langerhans' cell migration and TNF-alpha production in human skin: regulation by lactoferrin. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 352-9.
 34. Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, Bieber T. Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 446-53.
 35. Wollenberg A, Haberstok J, Teichmann B, et al. Demonstration of the low-affinity IgE receptor Fc epsilonRII/CD23 in psoriatic epidermis: inflammatory dendritic epidermal cells (IDEC) but not Langerhans cells are the relevant CD1a-positive cell population. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 517-21.
 36. Novak N, Allam JP, Hagemann T, et al. Characterization of Fc epsilonRI-bearing CD123 blood dendritic cell antigen-2 plasmacytoid dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 364-70.
 37. Novak N, Bieber T. The role of dendritic cell subtypes in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53 (Suppl 2): S171-6.
 38. Robinson SP, Patterson S, English N, et al. Human peripheral blood contains two distinct lineages of dendritic cells. *Eur J Immunol* 1999; 29: 2769-78.
 39. Serbina NV, Salazar-Mather TP, Biron CA, et al. TNF/iNOS-producing dendritic cells mediate innate immune defence against bacterial infection. *Immunity* 2003; 19: 59-70.
 40. Komine M, Karakawa M, Takekoshi T, et al. Early inflammatory changes in the "perilesional skin" of psoriatic plaques: is there interaction between dendritic cells and keratinocytes? *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1915-22.
 41. Boyman O, Conrad C, Dudli C, et al. Activation of dendritic antigen-presenting cells expressing common heat shock protein receptor CD91 during induction of psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1211-8.
 42. Chen J, Tan Z, Liu H, et al. Expression of plasmacytoid dendritic cells, IRF-7, IFN-alpha m-RNA in the lesions of psoriasis vulgaris. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2006; 26: 747-9.
 43. Nestle FO, Gillet M. Defining upstream elements of psoriasis pathogenesis: an emerging role for interferon alpha. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 14-5.
 44. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 2005; 202: 135-43.
 45. Krug A, Towarowski A, Britsch S, et al. Toll-like receptor expression reveals CpG DNA as a unique microbial stimulus for plasmacytoid dendritic cells which synergizes with CD40 ligand to induce high amounts of IL-12. *Eur J Immunol* 2001; 31: 3026.
 46. Gillet M, Conrad C, Geiges M, et al. Psoriasis triggered by toll-like receptor 7 agonist imiquimod in the presence of dermal plasmacytoid dendritic cell precursors. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1490-5.
 47. Wu JK, Siller G, Strutton G. Psoriasis induced by topical imiquimod. *Australas J Dermatol* 2004; 45: 47-50.
 48. Leung DY, et al. Bacterial superantigens induce T cell expression of the skin-selection homing receptor: the cutaneous lymphocyte-associated antigen via stimulation of interleukin 12 production. *J Exp Med* 1995; 181: 747-53.
 49. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenetic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 1-8.
 50. Watanabe N, Hanabuchi S, Marloie-Provost MA, et al. Human TSLP promotes CD40 ligand induced IL-12 production by myeloid dendritic cells but maintains their Th2 priming potential. *Blood* 2005; 105: 4749-51.
 51. Żylicz M, Bocian K, Korczak-Kowalska G. Komórki regulatorowe: powstawanie, mechanizmy i efekty działania oraz możliwe wykorzystanie w transplantologii. *Post Hig Med Dośw* 2005; 59: 160-71.
 52. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+ CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005; 174, 164-73.
 53. Penna G, Roncari A, Amuchastegui S, et al. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4+Foxp3+ regulatory T cells by 1,25-dihydroxy-vitamin D₃. *Blood* 2005; 106: 3490-7.
 54. Liu YJ. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 275-306.
 55. Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, Leung DY. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 178-89.
 56. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002; 3: 673-80.