

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry. Patomechanizm

Prof. dr hab. n. med.
**Marta Kieć-
Świerczyńska**

Instytut Medycyny Pracy im.
prof. J. Nofera

I M M U N O L O G I A

The analysis of selected trees pollen count in 2008.

S U M M A R Y

Allergic contact dermatitis (ACD) is a common inflammatory skin disease. The mechanism of ACD involves a cascade of complex immuno-mediated processes made up of two distinct phases (induction and elicitation phases) in response to chemically reactive small molecular compounds penetrating the skin. The reaction is mostly sustained by specific CD8+ and CD4+ type 1 lymphocytes. In addition to classic T cells, new cell types such as invariant Natural Killer T-cells, even Natural Killer cells and T regulatory cells may play important role. Langerhans cell were though to be the primary antigen-presenting cells (APC) required for the initiation and elicitation phase of ACD, while recent data suggests they are dispensable for contact hypersensitivity responses and may play a role in the development of immune tolerance. Keratinocytes play a role in all phases of ACD.

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (ACD) jest częstą zapalną chorobą skóry. Mechanizm jego powstawania to kaskada złożonych procesów zachodzących w układzie immunologicznym, składającą się z dwóch faz odpowiedzi na substancje chemiczne obecne w środowisku i penetrujące do skóry (fazy indukcji i wyzwalań). W reakcji alergicznej biorą udział specyficzne limfocyty CD8+ i CD4+. Oprócz klasycznych podtypów limfocytów T aktywne są również limfocyty TNK (inwariant Natural killer i Natural killer) i limfocyty T regulatorowe. Komórki Langerhansa były uważane za komórki prezentujące antygen konieczne w fazie inicjacji i wywołania ACD, podczas gdy ostatnie prace sugerują, że nie są one niezbędne w powstawaniu nadwrażliwości kontaktowej i mogą ponadto odgrywać rolę w rozwoju tolerancji immunologicznej. Keratynocyty odgrywają rolę we wszystkich fazach ACD.

Kieć-Świerczyńska M.: Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry. Patomechanizm. *Alergia*, 2009, 1: 33-37

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (allergic contact dermatitis – ACD) to częsta zapalna choroba skóry, która jest komórkową reakcją typu opóźnionego (IV typ reakcji immunologicznej). Objawy kliniczne powstają najwcześniej po 24 godzinach od zetknięcia się skóry z alergenem. ACD jest kaskadą złożonych procesów zachodzących w układzie immunologicznym, składającą się z dwóch faz odpowiedzi na substancje chemiczne obecne w środowisku (hapteny) – fazy indukcji (faza aferentna, faza pierwotna) i fazy wyzwalań reakcji (faza eferentna, efektorowa, wtórna) (ryc.1).

W reakcji alergicznej bierze udział szereg różnego rodzaju komórek immunologicznych aktywnych, tworzących system immunologiczny skóry (1).

Tabela 1 Kluczowe cytokiny i chemokiny dla alergicznego kontaktowego zapalenia skóry (ACD) (14)

Cytokina/ chemokina	Funkcja w ACD
IL-1a	Prozapalna cytokina wydzielana przez keratynocyty (KL); istotna rola w migracji i aktywacji haptenowo swoistych limfocytów T; brak jej u genetycznie modyfikowanych myszy powoduje zmniejszenie odpowiedzi w nadwrażliwości kontaktowej (CHS)
IL-1b	Wytwarzana przez KL; istotna w migracji i dojrzewaniu KL poprzez bezpośrednie oddziaływanie na KL oraz poprzez indukcję wytwarzania TNF-a przez keratynocyty; nieobecność u genetycznie modyfikowanych myszy powoduje zmniejszenie odpowiedzi CHS
IL-2	Czynnik wzrostu limfocytów T; wytwarzana przez limfocyty T CD8+, powoduje proliferację limfocytów regulatorowych (Treg), które zwrótnie hamują dalszą aktywację limfocytów T CD8+
IL-3	Nieznana rola w ACD; udział w rozwoju mastocytów; nieobecność u genetycznie modyfikowanych myszy powoduje zmniejszenie odpowiedzi CHS
IL-4	Wytwarzana przez limfocyty NKT (natural killer T cells), niezbędna do aktywacji limfocytów B-1 i wytwarzania IgM; nieobecność u genetycznie modyfikowanych myszy powoduje zmniejszenie odpowiedzi CHS
IL-5	Niezbędna dla limfocytów B-1 i wytwarzania IgM; nieobecność u genetycznie modyfikowanych myszy powoduje zmniejszenie odpowiedzi CHS
IL-6	Główna prozapalna cytokina wytwarzana przez komórki dendrytyczne, zaangażowana w proliferację limfocytów T w regionalnych węzłach chłonnych w następstwie pierwotnego uczulenia; nieobecność u genetycznie modyfikowanych myszy powoduje zmniejszenie odpowiedzi CHS
IL-8	Chemotaksja limfocytów T; indukowana przez TNF-a
IL-10	Wytwarzana przez limfocyty Treg i keratynocyty; działanie supresyjne na odpowiedź zapalną; nieobecność u genetycznie modyfikowanych myszy powoduje nasilenie odpowiedzi CHS
IL-12	Kluczowa cytokina w ACD; wytwarzana przez KL, powoduje wytwarzanie IFN-g przez limfocyty Th1; działa ochronnie przed indukowaną przez UV immunosupresją
IL-16	Wytwarzana przez keratynocyty po ekspozycji na haptene; zaangażowana w rekrutację limfocytów T CD4+ (Th2 lub Treg); przeciwciała neutralizujące dla IL-16 nasilają odpowiedź CHS
IL-17	Wytwarzana przez limfocyty efektorowe T CD8+; istotna w fazie efektorowej; nieobecność u genetycznie modyfikowanych myszy powoduje zmniejszenie odpowiedzi CHS

IL-18	Zaangażowana w fazę aferentną ACD; właściwości biologiczne zbliżone do IL-12; wytwarzana przez KL, stymuluje wytwarzanie IFN-g; nieobecność u genetycznie modyfikowanych myszy powoduje zmniejszenie odpowiedzi CHS
IL-31	Cytokina limfocytów Th2 o podwyższonej ekspresji w ACD; rola nieznana
TNF-a	Główna prozapalna cytokina; istotna w procesie migracji i dojrzewania KL, wytwarzana przez keratynocyty po ekspozycji na haptenu; nieobecność u genetycznie modyfikowanych myszy powoduje zmniejszenie odpowiedzi CHS
IFN-g	Wytwarzany przez limfocyty T CD8+ (Tc1) i limfocyty T CD4+ (Th1) efektorowe; istotny w patogenezie tworzenia nacieku komórkowego w skórze
TGF-b	Wytwarzany przez subpopulację limfocytów T i zaangażowany w tolerancję; powoduje zmniejszenie ekspresji receptora dla IL-1; podanie rekombinowanego TGF-b podczas fazy eferentnej ACD blokuje odpowiedź CHS
MIP-2	Chemotaksja komórek zapalnych do skóry
GM-CSF	Istotna w procesie dojrzewania KL; zaangażowana we wzrost ekspresji cząsteczek MHC klasy II i cząsteczki B7
MCP-1	Migracja KL i nasilenie proliferacji limfocytów
RANTES	Chemotaksja limfocytów T do skóry; indukowana przez TNF-a
MIF	Zaangażowana w migrację KL i proliferację limfocytów T

Komórki Langerhansa (KL)

Są dendrycznymi komórkami naskórka, pełniącymi rolę komórek prezentujących antygen (antigen-presenting cells - APC). Ostatnie badania wskazują, że mogą one odpowiadać na szereg neurotransmiterów, które wpływają na przebieg odpowiedzi immunologicznej (2). KL wykazują ekspresję cząsteczek MHC klasy II, niezbędnych do interakcji z limfocytami CD4+. Cząsteczki MHC klasy II znajdują się na wszystkich APC pochodzących ze szpiku kostnego.

Niedojrzałe KL wykazują znaczną zdolność do wychwytywania i pochłaniania antygenów, które następnie są przetwarzane i prezentowane limfocytom T, po odbyciu przez KL wędrówki z naskórka do węzłów chłonnych. Podczas inicjacji kontaktowego zapalenia skóry kompleks haptenu-białko (antygen) jest pochłaniany i przetwarzany przez KL. Posiadają one liczne wypustki tworzące sieć (reticuloepithelial network), która zapewnia skuteczny wychwyt antygenów.

Dzięki połączeniu z fluoresceiną łańcucha I-A β cząsteczki MHC klasy II KL, można było prześledzić wędrówkę tych komórek u transgenicznych myszy przy użyciu mikroskopii konfokalnej (3). W stanie równowagi KL są mniej mobilne, natomiast po aplikacji haptenu większość wykazuje rytmiczne wydłużanie i skracanie wypustek w przestrzeniach międzykomórkowych pomiędzy keratynocytami (dla opisu tego zjawiska utworzono termin dSEARCH – dendrite surveillance extension and retraction cycling habitude). Aplikacja haptenu powoduje też nasilenie bocznego ruchu KL (4). Nasilenie dSEARCH jest mediowane przez IL-1 α i czynnik martwicy nowotworu α (TNF α), cytokiny wytwarzane przez keratynocyty (5).

Po ekspozycji na haptenu w ciągu 24 godz. gęstość KL w naskórku zmniejsza się o około 50%. Jest

to spowodowane migracją KL z naskórka do regionalnych węzłów chłonnych drogą naczyń limfatycznych. Tam KL przechodzą proces dojrzewania by stać się efektywnymi APC. Obok zmian morfologicznych i zmniejszonej teraz zdolności do wychwytywania antygenów, KL wykazują zwiększoną ekspresję CD83 (marker dojrzewania KL), cząsteczek adhezyjnych jak ICAM-1 i cząsteczek kostymulujących, w tym CD40, CD80, CD86 (6).

Ekspresja tych markerów jest charakterystyczna dla KL po ekspozycji na hapten. Związki pierwotnie drażniące także powodują nasilenie migracji KL, ale nie wywołują zmian w obrębie ich cząsteczek powierzchniowych (7).

Zwiększona ekspresja powierzchniowych cząsteczek odpowiedzialnych za przekazywanie sygnału jest niezbędna do wywoływania efektywnej aktywacji i proliferacji limfocytów T w regionalnych węzłach chłonnych. Swoiście uczulone (specyficzne dla haptenu) limfocyty T krążą w obrębie organizmu i podczas fazy efektorowej wędrują do nabłonka/naskórka w odpowiedzi na reekspozycję na hapten. A zatem pomimo że uczulenie na hapten jest zjawiskiem lokalnym, powstające limfocyty efektorowe i limfocyty pamięci ulegają rozproszeniu, a pamięć immunologiczna ma charakter układowy.

Mechanizm migracji

Migracja KL z naskórka do regionalnych węzłów chłonnych jest złożonym procesem z zaangażowaniem cytokin i chemokin. Śródskórne podanie TNF- α wywołuje migrację, podczas gdy przeciwciała neutralizujące TNF- α blokują wędrówkę KL w odpowiedzi na ekspozycję na hapten, wskazując że wędrówka ta zależy od TNF- α . KL wykazują ekspresję receptora typu 2 dla tej cytokiny (TNFR2) (8).

IL-1 jest częścią rodziny prozapalnych cytokin łącznie z IL-1 α , IL-1 β i IL-18. Wszystkie te cytokiny są zaangażowane w wędrówkę KL w odpowiedzi na ekspozycję na hapten w fazie uczulenia. Wśród nich szczególne znaczenie posiada IL-1 β . Jest wytwarzana przez KL po ekspozycji na hapten i stymuluje keratynocyty do wytwarzania TNF- α . IL-1 β działa też autokrynnie na komórki, stanowiąc niezbędny sygnał do migracji, zaś TNF- α służy jako drugi sygnał. Myszy, pozbawione ekspresji genów dla IL-1, TNF- α i TNFR2, wykazują zmniejszenie odpowiedzi w przebiegu ACD, co jest potwierdzeniem, że zarówno TNF- α jak i IL-1 β stanowią niezbędne sygnały dla migracji KL w fazie inicjacji ACD (9).

Oprócz chemokin również ich receptory wpływają modulująco na wędrówkę KL ze skóry do naczyń i węzłów chłonnych. Niedojrzałe KL wykazują ekspresję receptorów chemokinowych CCR5 i CCR6. W odpowiedzi na hapten dochodzi do zwiększenia ekspresji CCR7 na KL – receptor chemokinowy, odgrywający ważną rolę w procesie wędrówki KL w kierunku węzłów chłonnych poprzez wiązanie z ligandami CCL19 i CCL21. CCL19 i CCL21 ulegają ekspresji w strefie przykorowej węzłów chłonnych, a CCL21 również w obrębie komórek śródbłonka aferentnych naczyń limfatycznych, w efekcie gradient chemokin steruje wędrówką KL w kierunku węzłów (10, 11).

Faza efektorowa

Podczas fazy efektorowej, hapteny penetrują do naskórka i reagują z endogennymi białkami jak w fazie inicjacji. Kompleksy hapten-białko są wychwytywane przez APC, przetwarzane i prezentowane wcześniej uczulonym limfocytom T (antigen-primed T cells) w naskórku i skórze. Mimo, że KL mogą tu spełniać rolę APC, jednak istnieją przekonujące dowody, że nie są niezbędne w fazie wywołania ACD. U myszy uczulonych na TNCB (trinitrochlorobenzen) stosowanie miejscowe steroidów przez 4 dni na skórę ucha, powodowało znamienne obniżenie (85%) KL w naskórku. Po aplikacji TNCB na pozbawioną KL skórę ucha paradoksalnie uzyskano wzmoczoną odpowiedź alergiczną (CHS) (12). Podobne wyniki uzyskano powodując deplecję KL poprzez naświetlanie UVB. Obserwowany wzrost odpowiedzi na TNCB w skórze po aplikacji steroidów może być związany ze wzmoczoną ekspresją cząsteczek kostymulujących takich jak CD86. Te dane sugerują, że KL nie są niezbędne w fazie efektorowej ACD. Inne populacje komórek mogą działać jako APC, w tym komórki tuczne, makrofagi, keratynocyty (13). Stwierdzono, że keratynocyty wykazują ekspresję cząsteczek MHC klasy II oraz przejawiają właściwości podobne do APC

w odpowiedzi na ekspozycję na hapten. Identyfikacja APC odpowiedzialnych za fazę wywołania ACD i rola KL jest wciąż przedmiotem badań.

Tabela 2 Rodzaje komórek aktywnych w alergicznym kontaktowym zapaleniu skóry (ACD) (14)

Keratynocyty (KC)

Keratynocyty stanowią kluczową populację komórek naskórka ze względu na ich ilościową dominację oraz rolę w tworzeniu anatomicznej bariery naskórkowej. Są również istotnymi czynnikami w układzie immunologicznym skóry i patogenezie ACD. Stanowią źródło skórnego TNF- α po ekspozycji na hapten i w ten sposób modulują dojrzewanie KL i ich migrację z naskórka do węzłów chłonnych. Interakcja KL z KC odbywa się za pośrednictwem cytokin. Dzięki receptorom dla IL-1, KC odpowiadają na wydzielaną przez KL IL-1 β , która indukuje wytwarzanie TNF- α , drugiego sygnału niezbędnego do aktywacji i migracji KL. Interferon γ (IFN- γ) powoduje nasilenie ekspresji ICAM-1 na KC. Limfocyty T wytwarzające IFN- γ posiadają receptor CD11a, który wiąże się z ICAM-1 na KC, ułatwiając w ten sposób infiltrację limfocytów do naskórka. Sugeruje to aktywną rolę KC w patogenezie ACD poprzez wspomaganie tworzenia nacieku limfocytowego (14).

IFN- γ indukuje również ekspresję cząsteczek MHC klasy II na KC, umożliwiając tym komórkom prezentację antygenów limfocytom T CD4+ (15). Jednak w przeciwieństwie do profesjonalnych APC, KC w minimalnym stopniu wykazują ekspresję CD80 i CD86 – cząsteczek kostymulujących, stanowiących drugi sygnał niezbędny do aktywacji antygenowo-swoistej odpowiedzi immunologicznej, po związaniu ich receptorów na limfocytach (CD28/CTLA-4). W przypadku braku CD80/CD86 prezentacja antygenów z udziałem cząsteczek MHC klasy II prowadzi do anergii klonalnej i braku odpowiedzi immunologicznej. KC mogą ograniczać nasilenie i czas trwania ACD poprzez indukcję anergii

Komórki Langerhansa (KL)	Rola w ACD Dotychczas uważane za główne komórki prezentujące antygen (APC); nowe dane sugerują ich regulacyjną rolę
Keratynocyty	Ułatwiają infiltrację limfocytów T do naskórka poprzez ekspresję specyficznych receptorów wiążących cząsteczki zlokalizowane na powierzchni limfocytów T; zaangażowane w fazę inicjacji ACD poprzez wytwarzanie cytokin, które powodują mobilizację i nasilenie migracji KL; zaangażowane w wygaszanie/supresję ACD poprzez prezentację antygenów wiodące do tolerancji oraz wytwarzanie IL-10 i IL-16, które powodują rekrutację limfocytów regulatorowych (Treg)
Limfocyty T CD8+	Główne komórki efektorowe w nadwrażliwości kontaktowej; źródło IFN-g
Limfocyty T CD4+	Pewne dane eksperymentalne potwierdzają rolę limfocytów Th1 jako komórek pamięci i efektorowych w ACD
Limfocyty B-1	Wytwarzają przeciwciała IgM w odpowiedzi na IL-4, co prowadzi do aktywacji dopełniacza i chemotaksji leukocytów
Limfocyty NKT	Odpowiadają na niezidentyfikowane endogenne glikolipidy po ekspozycji na hapten, co powoduje wytwarzanie IL-4 i aktywację limfocytów B-1
Limfocyty Treg	Podtyp limfocytów T działających supresyjnie na T-zależną odpowiedź zapalną w ACD i kluczowe dla tolerancji haptentów
Limfocyty NK	Uczestniczą w mechanizmach nieswoistych odpowiedzi immunologicznej

klonalnej limfocytów CD4+. Mogą one konkurować z profesjonalnymi, pochodzącymi ze szpiku APC w prezentacji limfocytom T haptenu. Jeśli limfocyt napotyka APC z cząsteczkami MHC klasy II, jak np. KL, to ulegnie on aktywacji, proliferacji

Komórki
tuczne

Wytwarzają TNF-a, który stymuluje migrację komórek dendrytycznych; promują tworzenie nacieku z limfocytów T poprzez uwalnianie IL-3; indukują ich proliferację i pobudzenie; uwalniają mediatory pozapalne; mogą uczestniczyć w prezentacji antygenów

i ekspansji klonalnej. Natomiast keratynocyty z cząsteczkami MHC klasy II będą indukować stan anergii klonalnej. W ten sposób stymulowane w kierunku tolerancji limfocyty T wykazują wysoką ekspresję receptora IL-2 i mogą konkurować z aktywowanymi limfocytami T o ten kluczowy czynnik wzrostu. Ten mechanizm może ograniczać rozwój ACD. Dla potwierdzenia hipotezy dotyczącej indukcji tolerancji, wyhodowano transgeniczne myszy wykazujące wysoki poziom ekspresji CD80 i CD86 na KC. Aplikacja haptenu na skórę spowodowała przedłużoną nadwrażliwość, trwającą 8 tygodni, natomiast w grupie kontrolnej - 24 godziny (16).

Obserwacja ta potwierdza hipotezę, że KC tłumią nadwrażliwość kontaktową i pełnią rolę w ustępowaniu ACD.

Ostatnio stwierdzono, że region dla genu CD80 jest aktywowany w keratynocytach w obecności alergenu kontaktowego – chlorku niklu – na poziomie zbliżonym do profesjonalnych APC (17). Dane te sugerują, że u osób, u których nie rozwija się ACD, KC wykazują niską ekspresję CD80/CD86 oraz że poziom ekspresji cząstek kostymulujących na KC może być istotny dla podatności na uczulenie.

Inne odkrycia wspierają wniosek, że KC biorą udział w supresji nadwrażliwości za pośrednictwem IL-10, która tłumia nadwrażliwość (18).

Ponadto KC po ekspozycji na haptenu wytwarzają IL-16, cytokinę zaangażowaną w chemotaksję komórek układu immunologicznego i zaangażowaną w fazę efektorową ACD (19). IL-16 po raz pierwszy pojawia się 6 godz po ekspozycji na haptenu, z maksimum ekspresji w 24 godz.

po ekspozycji w fazie efektorowej. Limfocyty T CD8+ napływające do naskórki w tej fazie, pojawiają się w skórze wcześniej niż po 6 godz od ekspozycji.

IL-16 jest związana z chemotaksją limfocytów T CD4+ i jej ekspresja wykazuje koincydencję z infiltracją limfocytów CD4+ (19, 20). Limfocyty te nie mają właściwości prozapalnych, służą tłumieniu nadwrażliwości kontaktowej, co potwierdza zaangażowane KC w supresję ACD.

Populacje limfocytów zaangażowane w ACD

Limfocyty T - kluczowe komórki efektorowe i regulujące uczulenie kontaktowe

Haptenowo-swoiste limfocyty T ulegają aktywacji wskutek prezentacji antygenów przez APC w węzłach chłonnych i ulegają ekspansji klonalnej podczas uczulenia. Następnie krążą wraz z krwią i są rekrutowane do skóry po reekspozycji na haptenu. Mediowana przez limfocyty T zapalna reakcja typowa dla fazy efektorowej ACD pojawia się 48-72 godz. po ekspozycji na haptenu, klinicznie dając obraz późnej reakcji nadwrażliwości (delayed-type hypersensitivity - DTH). Jednakże w przeciwieństwie do typowej reakcji typu DTH, gdzie komórkami efektorowymi są limfocyty T CD4+, w ACD są nimi limfocyty T CD8+ (21). Transgeniczne myszy pozbawione limfocytów CD8+, nie rozwijają reakcji nadwrażliwości kontaktowej po aplikacji DNFB (2,4-dinitrofluorobenzenu) na skórę. Myszy pozbawione MHC klasy II i limfocytów CD4+, rozwijają silną taką reakcję co sugeruje, że limfocyty T CD8+ ulegają aktywacji w przypadku nieobecności limfocytów T CD4+ i są mediatorami reakcji nadwrażliwości kontaktowej. Jednak w innym badaniu myszy pozbawione limfocytów CD4+ wykazywały obniżenie odpowiedzi na DNFB, być może wiązało się to z równoczesnym upośledzeniem funkcji CD8+ (22, 23)

Większość badań potwierdza, że limfocyty T CD8+ są komórkami efektorowymi podczas fazy eferentnej ACD.

Co ciekawe, trinitrofenyl (TNP), silny haptenu indukujący odpowiedź za pośrednictwem CD8+ u normalnych myszy, wywołuje też odpowiedź u myszy pozbawionych T CD8+. Odpowiedź ta zostaje zablokowana wskutek deplecji T CD4+, wskazując, że w przypadku braku T CD8+, limfocyty

T CD4+ mediują odpowiedź na TNP. TNP może aktywować zarówno limfocyty T CD4+ jak i CD8+, a w badaniach in vitro swoiste T CD8+ indukują zależną od Fas apoptozę T CD4+ (23). Jest możliwe, że podczas uczulenia T CD8+ powodują apoptozę T CD4+, w ten sposób eliminując ekspansję T CD4+ i zapewniając dominację T CD8+ (24).

Chociaż T CD4+ (Th) nie są najważniejszymi komórkami w patogenezie ACD, cytokiny zaangażowane w proliferację/aktywację Th1 są istotne w procesie nadwrażliwości kontaktowej. IL-12 wzmacnia reakcję nadwrażliwości poprzez supresję wytwarzania regulujących cytokin, takich jak IL-4 i IL-10. APC, w tym KL, wytwarzają IL-12 i promują rozwój limfocytów T typu Th1, poprzez nasilenie wydzielania IFN- γ przez limfocyty T. Alergeny kontaktowe stymulują KC do wytwarzania IL-12, co prowadzi do proliferacji limfocytów T w kierunku fenotypu Th1 (25). Badania in vivo wykazały, że zarówno faza inicjacji jak i efektorowa ACD spowodowanego uczuleniem na DNFB były blokowane przez przeciwciała neutralizujące IL-12, co świadczy o jej roli w patogenezie ACD (26, 27).

IFN- γ wytwarzany jest przez limfocyty Th1 CD4+, a w nadwrażliwości kontaktowej również przez CD8+. Cytokina ta jest ważnym elementem odpowiedzi zapalnej, gdyż powoduje indukcję nacieku jednojądrowych komórek, wywołuje wzrost ekspresji ICAM-1, cząsteczki aktywnej w procesie chemotaksji i indukuje wzrost ekspresji cząsteczek MHC klasy I, istotnych w procesie prezentacji antygenów (28). Liczne inne cytokiny zostały ostatnio zidentyfikowane jako potencjalnie zaangażowane w patogenezę ACD (29) (tab.1).

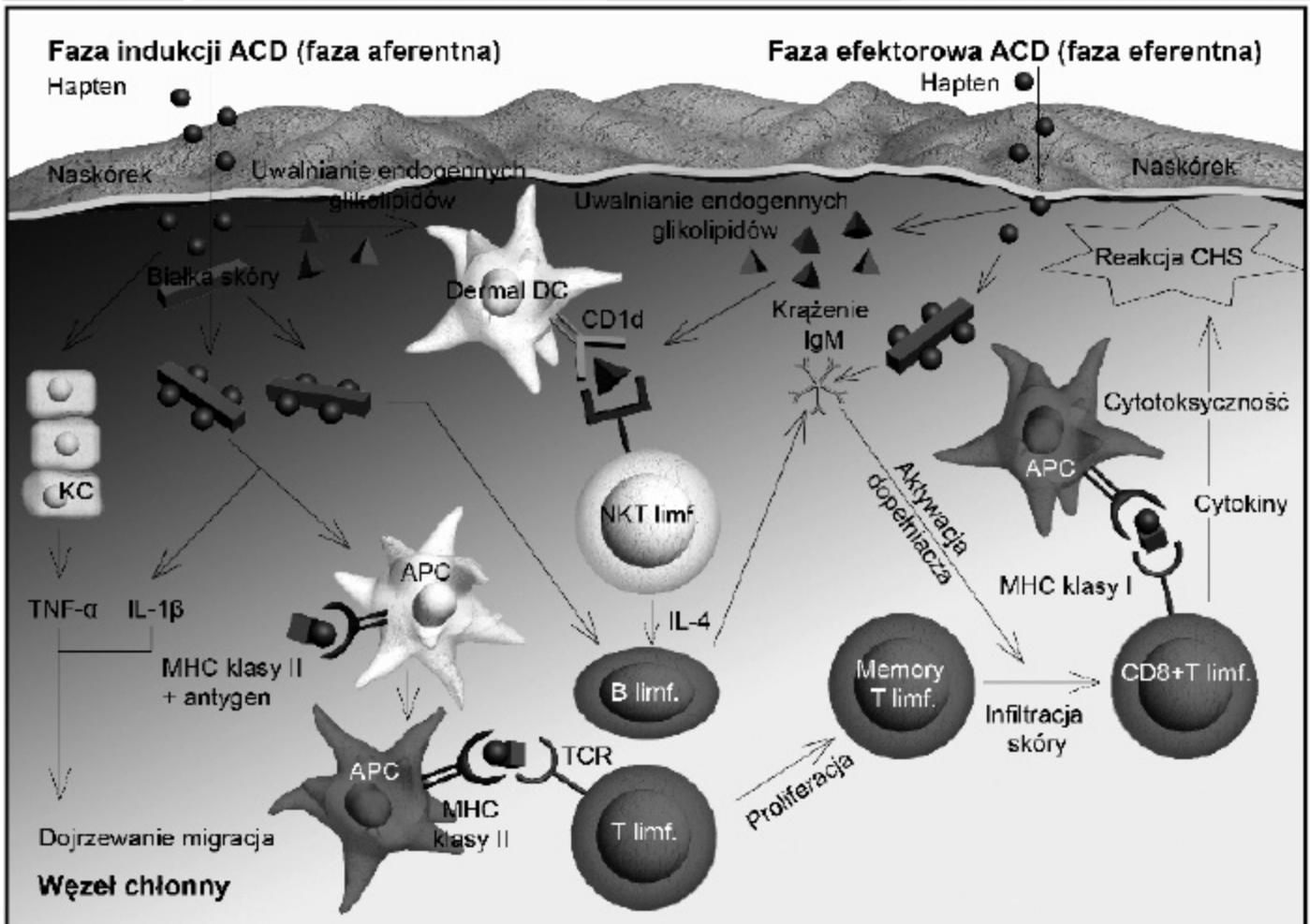
Limfocyty B: niedoceniony uczestnik ACD

Sądzone, że ACD to proces niezależny od limfocytów B i przeciwciał, w którym obecność kompleksów haptenu-białko prezentowanych z udziałem cząsteczek MHC klasy II jest wystarczająca do wywołania wytwarzania cytokin i rekrutacji limfocytów T, prowadząc do rozwoju odpowiedzi zapalnej. Ostatnie badania przeczą temu przekonaniu. Myszy pozbawione C5, składnika dopełniacza, wykazują upośledzenie wytwarzania nadwrażliwości kontaktowej w odpowiedzi na aplikację chlorku pikrylu (PCI). Podobne wyniki uzyskano po użyciu sCR1 – brokera dopełniacza lub przeciwciał anty-C5, podczas gdy reakcja na PCI wracała do normy po podaniu normalnej mysiej surowicy zawierającej C5. Potwierdza to tezę, że C5 jest niezbędny do rozwoju nadwrażliwości kontaktowej. U myszy pozbawionych receptora dla aktywnego C5 (C5a) dochodziło do zmniejszenia nadwrażliwości kontaktowej i zmniejszenia chemotaksji leukocytów (30). Fakty, że C5a jest znanym mediatorem chemotaksji i stymuluje miejscową odpowiedź zapalną oraz że przeciwciała odgrywają ważną rolę w wywoływaniu aktywacji dopełniacza wskazują, że limfocyty B przyczyniają się do powstania nadwrażliwości kontaktowej (31).

Z dwóch podtypów Limfocytów B wytwarzających przeciwciała, limfocyty B-1 są niezależne od limfocytów T, są źródłem IgM surowicy. Limfocyty B-2 są klasycznymi limfocytami B krążącymi w układzie limfatycznym, przechodzą zmianę izotypu zależną od limfocytów T i wytwarzają różne podklasy przeciwciał. Myszy pozbawione limfocytów B-1 wykazują znacząco obniżoną odpowiedź na PCI, która ulega przywróceniu przez swoiste antygenowo-monoklonalne IgM, transfer limfocytów B-1 lub podanie prawidłowej surowicy myszom po uczuleniu. Podczas aferentnej fazy uczulenia limfocyty B-1 szybko (w ciągu 24 godz.) proliferują i wytwarzają IgM, podczas gdy B-2 pozostają nieaktywne, co sugeruje, że IgM wytwarzana przez B-1 jest czynna w przebiegu nadwrażliwości kontaktowej (32). Uczulone krążące limfocyty T są niezdolne do mediowania uczulenia kontaktowego po ekspozycji na antygen, w nieobecności antygenowo-swoistych przeciwciał. Wykazano, że limfocyty B-1 proliferujące w odpowiedzi na haptenu i wytwarzające krążące IgM, aktywują również dopełniacz. C5a wywołuje odczyn zapalny poprzez wiązanie z receptorem C5a na komórkach tłuszczowych i płytkach, (które uwalniają prozapalne cytokiny np. TNF- α), powodując rekrutację efektorowych limfocytów T (33).

1
RYC.

Schematyczne przedstawienie fazy aferentnej i fazy eferentnej alergicznego kontaktowego zapalenia skóry (allergic contact dermatitis – ACD)



Podczas fazy aferentnej ACD hapteny aplikowane na skórę wiążą się z białkami skóry i tworzą kompleksy hapten-białko (cząsteczki antygenowe rozpoznawane przez układ immunologiczny), które są pochłaniane przez komórki prezentujące antygen (APC), np. komórki Langerhansa (KL) oraz prezentowane z udziałem cząsteczek MHC klasy II. Aplikacja haptenu na skórę stanowi bodziec pobudzający keratynocyty (KC) do uwalniania cytokin, takich jak TNF- α , który wraz z pochodzącą z APC IL-1 β stymuluje dojrzewanie APC i ich migrację do regionalnych węzłów chłonnych. W regionalnych węzłach chłonnych KL zapoczątkowują aktywację antygenowo swoistych limfocytów T i ich różnicowanie w kierunku limfocytów pamięci (Memory T cell). Aplikacja haptenu na skórę powoduje również uwalnianie nieokreślonych endogennych glikolipidów, które są prezentowane przez komórki prezentujące antygen posiadające powierzchniową cząsteczkę CD1d, np. skórne komórki dendrytyczne (Dermal DC), limfocytom NKT, powodując uwalnianie IL-4.

Limfocyty B-1 w obecności IL-4 oraz antygeny ulegają aktywacji i uwalniają krążące IgM. Podczas fazy eferentnej następuje interakcja IgM z kompleksem hapten-białko i aktywacja dopełniacza, co prowadzi do uwolnienia prozapalnych cytokin i czynników chemotaktycznych z komórek tłuszczowych i komórek śródbłonna. W konsekwencji antygenowo swoiste limfocyty T CD8+ migrują do miejsca aplikacji haptenu i wchodzi w interakcję z lokalnymi komórkami prezentującymi antygen, powodując kliniczne objawy ACD, jako wynik działania prozapalnych cytokin oraz cytotoksyczności komórkowej.

Limfocyty T NK (NKT komórki) i ich kluczowa rola we wczesnym komórkowym i molekularnym przebiegu nadwrażliwości kontaktowej

Są istotnymi składnikami komórkowej odpowiedzi immunologicznej. Stanowią unikatowy podtyp limfocytów, charakteryzujący się ekspresją CD161 oraz obecnością łańcuchów α/β receptora T (TCR). Mimo że posiadają receptor TCR, większość z nich nie przechodzi przemian w odpowiedzi na antygen, wykazują natomiast ekspresję niezmiennego łańcucha α występującego wraz z łańcuchem β (34). TCR limfocytów NK wiąże pewne sekwencje glikolipidów z udziałem cząsteczki CD1d i MHC klasy I. Identyfikacja glikolipidów prezentowanych limfocytom NK in vivo nie została szczegółowo zbadana (limfocyty invariant iNKT). Pobudzone iNKT wydzielają cytokiny: IL-2, TNF- α , IL-4 i IFN- γ . Niektóre iNKT posiadają też właściwości cytotoksyczne podobne do limfocytów T CD8+. NKT są zaangażowane w obronę przeciw czynnikom zakaźnym oraz w patogenezę wielu chorób, w tym astmy alergicznej, autoimmunologicznego zapalenia wątroby, cukrzycy i toczenia (14, 35).

Limfocyty NK odgrywają też ważną rolę w ACD. Są niezbędne do wywołania nadwrażliwości kontaktowej w odpowiedzi na PCI, jak wykazano w eksperymentach z udziałem modyfikowanych myszy. Aplikacja haptenu na skórę powoduje w ciągu 1 godz. proliferację iNKT w wątrobie. iNKT są zaangażowane w aktywację komórek B-1. Dożylnie podanie IL-4, cytokiny wytwarzanej przez iNKT, która aktywuje limf. B-1, przywraca nadwrażliwość kontaktową u myszy pozbawionych komórek iNKT, co sugeruje, że aktywacja limfocytów B-1 zachodzi za pośrednictwem IL-4 (36-38). Wytwarzanie IL-4 przez iNKT zachodzi zależnie od stymulacji receptorów Toll-podobnych (39).

Rola limfocytów T regulatorowych (Treg) w ograniczaniu ACD

Limfocyty regulatorowe (Treg) są niejednorodną fenotypowo grupą komórek odpowiedzialna za kontrolę funkcji układu immunologicznego. Pełnią ważną rolę w immunologii nowotworów, przeszczepów alogenicznych, zakażeń oraz chorób alergicznych (40-43). Wyodrębniono kilka subpopulacji tych komórek, najważniejsze to limfocyty CD4+CD25+, limfocyty NKT, limfocyty Th1 (regulatory T-cells type 1) i Tr3 (helper T-cells type 3). Komórki regulatorowe hamują proliferację limfocytów efektorowych, jak i wydzielanie przez nie cytokin pozapalnych. Mechanizm ich działania polega na uwalnianiu cytokin o działaniu supresorowym: IL-10 i TGF- β , albo zachodzi na drodze bezpośredniego oddziaływania z komórką docelową (cell-to-cell) poprzez prezentację na ich powierzchni cząstek supresyjnych. Limfocyty T regulatorowe mogą również indukować limfocyty T supresorowe (Tsup), poprzez które oddziałują na wszystkie komórki układu immunologicznego. Zaburzenia działania Treg mają istotne znaczenie w patogenezie licznych chorób, w tym chorób alergicznych. Udowodniono ich działanie w alergii natychmiastowej (44, 45). Są również dane o ich aktywnym działaniu supresyjnym w uczuleniu kontaktowym (1, 46). Badania ostatnich lat wskazują, że w uczuleniu kontaktowym supresyjne działanie Treg polega nie na bezpośrednim kontakcie z limfocytami T efektorowymi ale poprzez sekrecję supresyjnych cytokin, zwłaszcza IL-10 (47). Rolę komórek aktywnych w ACD przedstawiono w tabeli 2.

Podsumowanie

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry stanowi skomplikowany proces, w który zaangażowany jest miejscowy układ immunologiczny skóry, z potencjalną możliwością przejścia zlokalizowanej odpowiedzi immunologicznej w układową. Oprócz limfocytów T ważną rolę w alergicznym zapaleniu skóry odgrywają limfocyty NK i Treg, a rola komórek Langerhansa wydaje się inna niż przypuszczano.

Komórki Langerhansa były uważane za komórki prezentujące antygen, niezbędne w fazie inicjacji i wywołania ACD, podczas gdy ostatnie prace sugerują, że nie są one niezbędne w powstawaniu nadwrażliwości kontaktowej oraz, że mogą odgrywać rolę w rozwoju tolerancji immunologicznej. Wydaje się, że limfocyty B pełnią ważną funkcję podczas inicjacji ACD poprzez wydzielanie IgM w odpowiedzi na IL-4 pochodzącą z NKT, co dalej wiedzie do aktywacji dopełniacza i chemotaksji komórek układu immunologicznego.

Komórki prezentujące antygen czynne w fazie inicjacji i wywołania zapalenia nie są do końca zidentyfikowane. Również rola keratynocytów nie jest do końca poznana. Wydaje się, że pełnią one funkcję w powstawaniu tolerancji immunologicznej i uczestniczą w supresji reakcji nadwrażliwości kontaktowej. Jednak badania nad ekspresją i modulacją cząsteczek kostymulujących, takich jak CD40 i CD80, wskazują, że mogą one również pełnić rolę fakultatywnych APC dla limfocytów T,

wykazujących epidermotropizm oraz że mogą posiadać zdolność do nasilenia przebiegu ACD. Mechanizm ogólnego pobudzenia układu immunologicznego po miejscowej ekspozycji na hapten oraz procesy immunologiczne na poziomie molekularnym wiodące do tolerancji antygenów wymagają dalszych badań.

Piśmiennictwo ze str. 37: 1. Cavani A. Immune regulatory mechanisms in allergic contact dermatitis and contact sensitization. *Chem Immunol Allergy* 2008;94:93-100. 2. Seiffert I, Granstein RD. Neuroendocrine regulation of skin dendritic cells. *Ann NY Acad Sci* 2006;1088:195-206. 3. Vishwanath M, Nishibu A, Saeland S i wsp. Development of intravital inetermittent confocal imaging system for studing Langerhans cell turnover. *J Invest Dermatol* 2006;126:2452-2457. 4. Nishibu A, Ward BR, Jester JV i wsp. Behavioral responses of epidermal Langerhans cells in situ to local pathological stimuli. *J Invest Dermatol* 2006;126:787-796. 5. Nishibu A, Ward BR, Boes M i wsp. Roles for IL-1 and TNF α in dynamic behavioral responses of Langerhans cells to topical hapten application. *J Dermatol Sci* 2007;45:23-30. 6. Lehe CL, Jacobs JLL, Hua CM i wps. Subtoxic concentrations of allergenic haptens induce LC migration and maturation in a human organotypic skin explant culture model: a novel method for identifying potential contact allergens. *Exp Dermatol* 2006;15:421-531. 7. Aiba S, Terunuma A, Manome H i wsp. Dendritic cells differently respond to haptens and irritants by their production of cytokines and expression of co-stimulatory molecules. *Eur J Immunol* 1997;27:3031-3038. 8. Kimber I, Dearman RJ, Cumberbatch M i wsp. Langerhans cells and chemical allergy. *Curr Opin Immunol* 1998;10:614-619. 9. Shornick LP, De Togni P, Mariathasan S i wsp. Mice deficienti IL-1 β manifest impaired contact hypersensitivity to trinitrochlorobensene. *J Exp Med* 1996;183:1427-1436. 10. Boislevé F, Kerdine-Romer S, Rougier-Larzat N i wsp. Nickel and DNCB induce CCR7 expression on human dendritic cells through different signaling pathways: role of TNF α and MAPK. *J Invest Dermatol* 2004;123:494-502. 11. Wang B, Esche C, Mamelak A i wsp. Cytokine knockouts in contact hypersensitivity research. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003;14:381-389. 12. Grabbe S, Steinbrink K, Steinert M i wsp. Removal of the majority of epidermal Langerhans cells by topical or systemic steroid application enhances the effector phase of murine contact hypersensitivity. *J Immunol* 1995;155:4207-4217. 13. Grabbe S, Schwarz T. Immunoregulatory mechanisms involved in elicitation of allergic contact hypersensitivity. *Immunol Today* 1998;19:37-44. 14. Gober MD, Gaspari AA. Allergic contact dermatitis. W: *Dermatologic Immunity*. Nickoloff BJ, Nestle FO (eds). *Curr Dir Autoimmun*. Basel, Karger, 2008, 10:1-26. 15. Albanesi C, Cavani A, Girolomoni G. Interferon- γ -stimulated human keratinocytes express the genes necessary for the production of peptide-loaded MHC class II molecules. *J Invest Dermatol* 1998;110:138-142. 16. Gaspari AA, Burns RP, Kondo S i wsp. Characterization of the altered cutaneous reactivity of transgenic mice whose keratinocytes overexpress B7-1. *Clin Immunol Immunopathol* 1998;86:259-270. 17. Wakem P, Burns RP Jr, Ramirez F i wsp. Allergens and irritants transcriptionally upregulate CD80 gene expression in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2000;114:1085-1092. 18. Burns R, Luzina I, Nasir A i wsp. Keratinocyte-derived, CD80-mediated costimulation is associated with hapten-specific IgE production during contact hypersensitivity to TH1 haptens. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:383-390. 19. Masuda K, Katoh N, Soga F i wsp. The role of Interleukin-16 in murine contact hypersensitivity. *Clin Exp Immunol* 2005;140:213-219. 20. Yoshimoto T, Wang C-R, Yoneto T i wsp. Role of IL-16 in delayed-type hypersensitivity reaction. *Blood* 2000;95:2869-2874. 21. Vocanson M, Hennino A, Cluzel-Tailhard M i wsp. Cd8+ T cells are effector cells of contact dermatitis to common skin allergens in mice. *J Invest Dermatol* 2006;126:815-820. 22. Saint-Mezard P, Chavagnac C, Vocanson M i wsp. Deficient contact hypersensitivity reaction in CD4 $^{-/-}$ mice is because of impaired hapten-specific CD8+ T cell functions. *J Invest Dermatol* 2005;124:562-569. 23. Vocanson M, Hennino A, Chavagnac C i wsp. Contribution of CD8 $^{+}$ and CD8 $^{-}$ T-cells in contact hypersensitivity and allergic contact dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2005;1:75-86. 24. Matrin SF, Dudda JC, Delattre V i wsp. Fas-mediated inhibition of CD4 T cell priming results in dominance of type 1 CD8+ t cells in the immune to the sensitizer Trinitrophenyl. *J Immunol* 2004;173:3178-3185. 25. Banerjee G, Damodaran A, Devi N i wsp. Role of keratinocytes in antigen presentation and polarization of human T lymphocytes. *Scand J Immunol* 2004;59:385-394. 26. Rieman H, Schwarz A, Grabbe S i wsp. Neutralization of IL-12 in vivo prevents induction of contact hypersensitivity and induces haptens-specific tolerance. *J Immunol* 1996;156:1799-1803. 27. Gorbachev AV, Dilulio NA, Fairchild RL. IL-12 augments CD8+ T cell development for contact hypersensitivity responses and circumvents anti-CD154 antibody-mediated inhibition. *J Immunol* 2001;167:156-162. 28. Saulnier M, Huang S, Aguet M i wsp. Role of interferon- γ in contact hypersensitivity assessed in interferon- γ receptor-deficient mice. *Toxicology* 1995;102:301-312. 29. Neis MM, Peters B, Dreuw A i wsp. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-3 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:930-937. 30. Tsuji RF, Kawikova I, Ramabhadran R i wsp. Early local generation of C5a initiates the elicitation of contact sensitivity by leading to early T cell recruitment. *J Immunol* 2000;165:1588-1598. 31. Barrington R, Zhang M, Fischer M i wsp. The role of complement in inflammation and adaptive immunity. *Immunol Rev*. 2001;180:5-15. 32. Tsuji RF, Szczepaniak M, Kawikova I i wsp. B-cell-dependent T cell responses: IgM antibodies are required to elicit contact sensitivity. *J Exp Med* 2002;196:1277-1290. 33. Askenase PW, Szczepaniak M, Itakura A i wsp. Extravascular T-cell recruitment requires initiation begun by V α 14+NKT cells and B-1 B cells. *Trends Immunol* 2004;25:441-449. 34. Mercer JC, Ragin MJ, August A. Natural killer T cells: rapid responders controlling immunity and disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:1337-1343. 35. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG i wsp. CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1117-1129. 36. Campos RA, Szczepaniak M, Itakura A i wsp. Cutaneous immunization rapidly activates liver invariant V α 14 NKT cells stimulating B-1 B cells to initiate T cell recruitment for elicitation of contact sensitivity. *J Exp Med* 2003;198:1785-1796. 37. Campos RA, Szczepaniak M, Itakura A i wsp. Interleukin-4-dependent innate collaboration between iNKT cells and B-1 B cells controls adaptive contact sensitivity. *Immunol* 2006;117:536-547. 38. Campos RA, Szczepaniak M, Lisbonne M i wsp. Invariant NKT cells rapidly activated via immunization with diverse contact antigens collaborate in vitro with B-1 cells initiate contact sensitivity. *J Immunol* 2006;177:3686-3694. 39. Askenase PW, Itakura A, Leite-de-Moraes MC i wsp. TLR-dependent IL-4 production invariant V α 14+Ja18+NKT cells to initiate contact sensitivity in vivo. *J Immunol* 2005;175:6390-6401. 40. Lan RY, Ansari AA, Lian X-Z i wsp. Regulatory T cells: Development, function and role in autoimmunity. *Autoimmunity Rev* 2005;4:351-363. 41. Foley SC, Préfontaine D, D'Antoni M i wsp. Regulatory T cells in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:482-486. 42. Jagla M, Cichočka-Jarosz E. Limfocyty regulatorowe. *Alergia Astma Immunologia* 2007;12:22-29. 43. Lewkowicz P, Lewkowicz N, Tchórzewski H. Postępy Med. Dośw 2005;59:362-370. 44. Taams L, Palmer D, Akbar A i wsp. Regulatory T cells in human disease and their potential for therapeutic manipulation. *Immunology* 2006;118:1-9. 45. Zu Y, Li C, Zeng J i WSP. The role of CD4+CD25+ regulatory cells in the pathogenesis of asthma in children. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2006;86:35-38. 46. Cavani A, Nasorri F, Ottavani C i wsp. Human CD25+ regulatory T cells maintain immune tolerance to nickel in healthy, nonallergic individuals. *J Immunol* 2003;171:5760-5768. 47. Ring S, Schäfer SC, Mahnke K i wsp. CD4+ CD25+ regulatory T cells suppress contact hypersensitivity reactions by blocking influx of effector T cells into inflamed tissue. *Eur J Dermatol* 2006;36:2981-2992. Adres autorki Instytut Medycyny Pracy 91-348 Łódź, ul. Św. Teresy 8

Zamknij

Drukuj