Imunološki sustav kože

Gubaš, Andrea

Undergraduate thesis / Završni rad

2011

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:428916

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

BIOLOŠKI ODSJEK

IMUNOLOŠKI SUSTAV KOŽE

SKIN IMMUNE SYSTEM

SEMINARSKI RAD

Andrea Gubaš

Preddiplomski studij molekularne biologije

(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentor: prof. dr. sc. Nada Oršolić

Zagreb, 2011.

1. UVOD....2
2. STANIČNE KOMPONENTE IMUNOLOŠKOG SUSTAVA KOŽE....4
2.1 KERATINOCITI....4
2.2 DENDRITIČKE STANICE....5
2.3 T - LIMFOCITI....6
2.4 MONOCITI I MAKROFAGI....7
2.5 GRANULOCITI....7
3. HUMORALNE KOMPONENTE IMUNOLOŠKOG SUSTAVA KOŽE....9
3.1 SUSTAV KOMPLEMENTA....9
3.2 CITOKINI....10
3.3 KEMOKINI....11
3.4 ANTIMIKROBNI PEPTIDI....11
4. PUTEVI PRIJENOSA SIGNALA U KOŽI....13
4.1 OBITELJ RECEPTORA IL-1....13
4.2 OBITELJ RECEPTORA TNF....14
4.3 OBITELJ RECEPTORA IFN/IL-10....14
5. IMUNOLOŠKI ODGOVORI U EPIDERMI....15
6. KOŽNE BOLESTI....17
6.1 AKNE....17
6.2 ATOPIČKI DERMATITIS....18
6.3 ALERGIJSKI KONTAKTNI DERMATITIS....19
6.4 PSORIJAZA....21
6.5 TUMORI....22
7. ZAKLJUČAK....24
8. LITERATURA....25
9. SAŽETAK....32
10. SUMMARY....33

1. UVOD

Koža je najveći organ ljudskog tijela. Njena glavna uloga jest mehanička zapreka. Nepropusna je za vodu i tvari topive u vodi, nepogodna je za potencijalno patogene mikroorganizme zbog svojih tipičnih karakteristika (npr. pH 5,5), te je relativno neosjetljiva na potencijalnu štetu nakon izlaganja suncu.

Otpornost na vanjske utjecaje, koža je stekla zbog fizičko-kemijskih karakteristika svojeg prvog vanjskog, rožnatog sloja epiderme, poznat kao stratum corneum (Elias, 2004). Pretpostavlja se da tvari veće od 500 Da ne mogu s lakoćom prodirati u stratum corneum (Bos i Meinardi, 2000).

Uz samu ulogu zapreke za potencijalno štetne vanjske utjecaje, koža također ima ulogu održavanja homeostaze unutrašnjeg okoliša spriječavajući sušenje. Njena fizička snaga najviše ovisi o vezivnom tkivu – dermisu, koje se sastoji uglavnom od jako isprepletenih vlakana kolagena i elastina. Bitne fiziološke uloge kože su također održavanje tjelesne temperature i nošenje perifernih neuralnih receptora kao i živčanih završetaka. Stoga se za kožu može reći da je jedan veliki osjetni organ. Ipak je najvažnije spomenuti da koža ima vrlo kompliciranu obrambenu, imunološku funkciju.

Organi imunološkog sustava podijeljeni su u dvije skupine – primarni i sekundarni. Od samog početka istraživanja kože kao imunološkog organa postoji više spekulacija je li koža primarni ili sekundarni limfoidni organ. Jedno od prvih takvih istraživanja je predlagalo da bi koža bila limfoidni organ prve razine, slično timusu (Fichtelius i sur. 1970). Također, postoji i pretpostavka da bi koža mogla biti i limfoidni organ druge razine, no to nikada nije bilo potvrđeno jer se nikako ne smije isključiti primarna lifmatička uloga kože u embrionalnom ili fetalnom razdoblju. U svakom slučaju, ni dan danas nije utvrđeno je li koža primarni ili sekundarni limfoidni organ, te bi svakako trebalo daljnje istraživanje navedenih prijedloga i pretpostavki.

Godine 1978., Streilein je među prvima iznio teoriju o imunološkoj ulozi kože. On je uveo pojam limfoidna tkiva pridružena koži (engl. s*kin associated lymphoid tissues,* SALT), definiran kao integrirani sustav u kojem keratinociti i Langerhansove stanice, s epidermalnim T-limfocitima i pripadnim limfnim čvorovima, omogućuju koži imunološku zaštitu protiv vanjskih štetnih čimbenika, raznih toksina, infekcija, te razvoja kožnih tumora.

Daljnjim istraživanjem otkrivena je još veća kompleksnost imunoloških odgovora stanica kože, te je iznesena nova teorija i uveden pojam imunološki sustav kože (engl. s*kin immune system*, SIS) (Bos i Kapsenberg, 1986). Tri godine kasnije definiran je pojam DMU –

Dermal Microvascular Unit koji opisuje međureakcije između endotelnih stanica, fibroblasta, glatkih mišićnih stanica, perivaskularnih mastocita i kožnih dendritičkih stanica s imunološkim stanicama kožne vaskulature (Sontheimer, 1989).

Istražena je i druga strana SALT-a, nazvana imunološki sustav dermisa (engl. *dermal immune system*, DIS*)*, koja ukazuje na staničnu i humoralnu obranu dermisa, a uključuje i fibroblaste, najviše iz razloga što su povezani s homeostazom drugih komponenata kože (Nickoloff, 1993).

Imunološki sustav kože čini velik broj stanica, od kojih su neke od njih i spomenute kod definicije SALT-a. Postoje stanična i humoralna komponenta imunološkog sustava kože. Staničnu komponentu čine keratinociti, Langerhansove stanice, dendritičke stanice zrelog tkiva, monociti, makrofagi, granulociti, mastociti, vaskularne i limfatičke endotelne stanice i T-limfociti, dok humoralnu komponentu čine defenzini, katelicidini, komplementi i njihovi regulatori, lektini koji vežu manozu, imunoglobulini, citokini, kemokini, neuropeptidi, eikozanoidi, prostaglandini i slobodni radikali.

Stanice imunološkog sustava se mogu podijeliti u dvije skupine – stanice prirođene i stanice stečene imunosti, a svaka od tih skupina se još može podijeliti na specijalizirane, unovačene, te recirkulirajuće stanice. Naravno, između navedene tri skupine može doći i do preklapanja, no podjela je prikladna jer na neki način prikazuje i pojedine ključne korake u razvoju imunološkog odgovora.

2. STANIČNE KOMPONENTE IMUNOLOŠKOG SUSTAVA KOŽE

Kao što to vrijedi i u ostalim djelovima imunološkog sustava, tako i u imunološkom sustavu kože vrijedi da su imunološke stanice nositelji stanične imunosti. Stanične komponente imunološkog sustava kože čine keratinociti, Langerhansove i ostale dendritičke stanice, limfociti, monociti, makrofagi, mastociti, granulociti (eozinofili, bazofili i neutrofili), te vaskularne i limfatičke endotelne stanice.

2.1 KERATINOCITI

Keratinociti su važna komponenta epiderme kože, te se kao komponenta epitela smatraju strukturnim dijelom urođene imunosti. Čine oko 95% svih stanica vanjskog sloja kože.

U procesu diferencijacije, keratinociti podliježu diobama, te se transformiraju u kornealne stanice, koje potom čine vanjski sloj kože – stratum corneum. Dakle, njihova primarna uloga je formiranje zapreke protiv vanjskih utjecaja (raznih patogena, zračenja, itd.).

Isto tako, keratinociti su izvor antimikrobnih peptida (npr. β-defenzini i katelicidini LL-37). Oni mogu izražavati receptore za prepoznavanje obrazaca (engl. *pattern recognition receptor*, PRR), uključujući i receptore čija građa sliči proteinu Tollu (engl. *Toll-like receptors*, TLR). Zbog toga oni služe kao inicijatori urođenih imunoloških odgovora, a pošto mogu služiti i kao antigen-predočavajuće stanice, te proizvoditi antagoniste receptora IL-1 (IL1-Ra) i stimulirajući hormon α-melanocita, imaju bitnu ulogu i u stečenoj imunosti. Uz sve navedeno, keratinociti također mogu konstitutivno lučiti velik broj citokina, što uvelike može utjecati na imunološki odgovor.

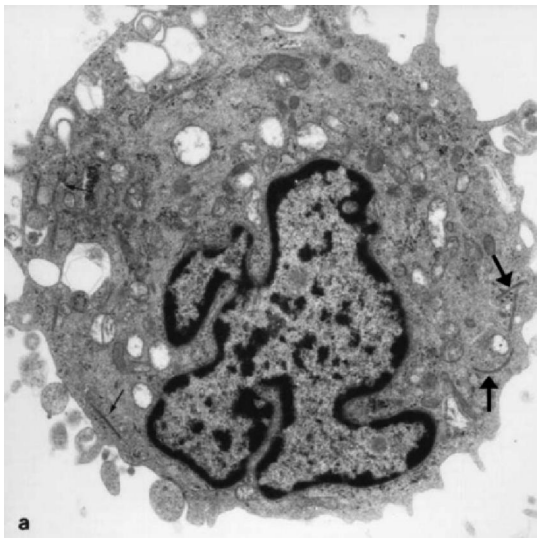
Također, keratinociti mogu izražavati velik broj površinskih antigena, kao na primjer komplekse gena tkivne snošljivosti skupine II (engl. *major histocompatibility complex II*, MHC-II), HLA-DR, zatim međustanične adhezijske molekule (engl. *intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1) (CD54) i kostimulatorne molekule B7-H1. Zbog toga je postala zanimljiva uloga keratinocita kao pomoćnih stanica u alogenskom odgovoru, kao i u odgovoru T-stanica specifičnih antigena.

2.2 DENDRITIČKE STANICE

Dendritičke stanice (engl. *dendritic cells*, DC), kao dio imunološkog sustava, pripadaju obitelji antigen-predočavajućim stanicama (engl. *antigen presenting cells*, APC). Kao takvima im je glavna uloga obrada antigenskog materijala, te njegovo površinsko predočavanje drugim stanicama imunološkog sustava. To ih čini posrednicima između urođene i stečene imunosti.

Prvi put ih je opisao Paul Langerhans promatrajući uzorke kože. Naziv su dobile zbog svojeg razgranatog oblika kojim podsjećaju na drvo (grč. *dendron* – drvo) i živčane stanice. Nalaze se u svim tkivima čovjeka, gdje čine mrežu za hvatanje patogena (Andreis, 2010.). Nastaju u koštanoj srži iz mijelopoezne prastanice. One se prvo transformiraju u nezrele dendritičke stanice s visokom endocitotičkom aktivnošću i niskim potencijalom aktivacije T-stanica. Kada jednom dođu u kontakt s antigenom, transformiraju se u zrele dendritičke stanice i migriraju u limfne čvorove.

Važno je spomenuti i receptore koji se nalaze na površini dendritičkih stanica, pošto sadrže stvarno različite obitelji receptora. DC izražavaju receptore imunoglobulina i komplemenata, uključujući IgG receptore FcγRI (CD64) i FcγRII (CD32) (Fanger i sur. 1996), IgE receptore s visokim i niskim afinitetom FcεRI (Maurer i sur. 1996) i FcεRII (CD23) (Bieber i sur. 1989), IgA receptor FcαR (CD89) (Geissmann i sur. 2001), te receptore komplemenata, CD11b i CD11c (Thomas i Lipsky, 1994, O' Doherty i sur. 1993) koji vežu C3b i CD88 koji veže C5a. Zbog ovih receptora, DC mogu lako vezati patogene mikroorganizme ili dijelove antigena obrađenih antitijelima ili komplementom.



Slika 1 Elektronsko mikroskopska snimka LC stanice s Birbeckovim granulama pokazanih strelicom (*Preuzeto iz Bos JD, 2005*)

DC igraju važnu ulogu u imunološkom sustavu kože, te u nepatološkim uvjetima raspoznajemo dvije skupine, epidermalne DC, poznate kao Langerhansove stanice (engl. *Langerhans cells*, LC) i dermalne DC.

Langerhansove stanice su ime dobile po već spomenutom Paulu Langerhansu koji ih je prvi učio davne 1868. godine. Ono što ih razlikuje od ostalih DC su jedinstveni unutarstanični organeli, Birbeckove granule (engl. *Birbeck granules*, BG) (Slika 1). Također postoje i molekule specifične za LC – Lag i Langerin. Lag

je glikoprotein veličine 40 kDa koji se nalazi na membranama BG, a Langerin je lektin prisutan na površini LC koji je povezan s nastankom BG (Valladeau i sur. 2000). Također, na LC su izraženi MHC-II i CD1a.

Iako su LC epidermalne stanice, nerijetko ih se može naći i u dermisu zbog migrirajućeg svojstva DC.

Kod patološkog stanja kože (npr. psorijaza, atopički dermatitis, mikoze, alergijski dermatitis, itd.) mogu se naći dvije fenotipski različite vrste DC – klasične LC s fenotipom $CD1a^{bright}CD1b^{neg}Fc\varepsilon RI^{dim}CD36^{dim}$, uz jako izraženu aktivnost s Lag protutijelom, te $CD1a^{dim}CD1b^{dim}Fc\varepsilon RI^{bright}CD36^{bright}$, uz nedostatak aktivnosti s Lag protutijelom (Wollenberg i sur. 1999).

2.3 T - LIMFOCITI

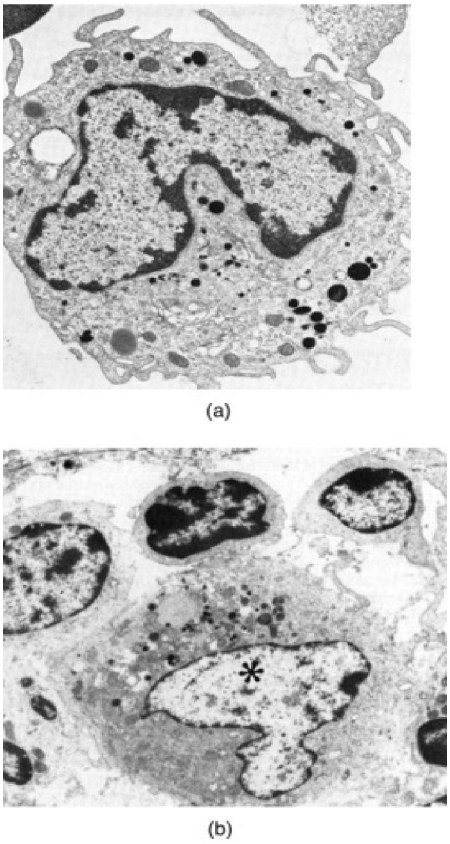
T – limfociti su efektorske stanice stečene imunosti za koje je poznato da su nositelji stanične imunosti s karakteristikom imunološkog pamćenja.

Kao i u svim drugim organima, T – limfociti se nalaze i po cijeloj koži. Aktiviraju se kad im je predočen antigen s antigen – predočavajućih stanica. T stanice općenito trebaju dva signala za aktivaciju. Prvi signal je vezanje peptida i MHC kompleksa na receptor T stanica (engl. *T cell receptor*, TCR) (Pieters, 2000). Drugi signal je kostimulatoran i vrijedi za većinu T stanica. On uključuje vezanje molekula poput B7-1 (CD80) i B7-2 (CD86) s površine APC (npr. dendritičke stanice, makrofazi) na receptor T stanica, CD28 (Carreno i Collins, 2002, Coyle i Gutierrez – Ramos, 2001, Schwartz i sur. 2002).

Naivne T stanice kruže organizmom, te iz cirkulacijskog sustava kroz endotelne venule (engl. *high endothelial venules*, HEV) ulaze u limfni čvor (Butcher i Picker, 1996, Warnock i sur. 1998), gdje migriraju dok ne naiđu na specifičan antigen. Kada do toga dođe (npr. naiđu na antigen koji predočuju DC koje su migrirale iz kože u limfni čvor), zbog signala proširenih preko TCR i CD28 receptora, dolazi do vrlo brze diferencijacije i širenja, ali i do izražavanja mnogih drugih površinskih molekula na T stanici. Jedna od ključnih površinskih molekula jest kožni limfocitni antigen (engl. *cutaneous lymphocyte antigen*, CLA). CLA je oligosaharidni ligand za E – selektin endotelnih stanica (Picker i sur. 1993). Uz CLA, na većini aktiviranih T stanica su izraženi i kemokinski receptori – CCR4 za kemokine CCL17/CCL22 (Campbell i sur. 1999), CCR6 za kemokine CCL20 (Homey i sur. 2000), CCR8 i CCR10 za kemokine CCL27 (Homey i sur. 2002).

U koži, kao i u ostalim organima, razlikujemo više vrsta T stanica – pomoćničke T – limfocite (T_H), koje na površini izražavaju CD4 biljeg i proteine MHC-II, zatim citotoksične T – limfocite (T_C), koje izražavaju biljeg CD8 i proteine MHC-I, te regulacijske T – limfocite (T_R), s izraženim CD4 biljegom i receptorom za IL-2, i NK stanice.

2.4MONOCITI I MAKROFAGI



Slika 2 (a) Monocit iz periferne krvi čovjeka (originalno povećanje x 7000). (b) Marginalni sinus limfnog čvora čovjeka s makrofagom (označen *) i ostalim mononuklearnim stanicama (originalno povećanje x 5000) (*Preuzeto iz Bos JD, 2005*).

Makrofagi su bijele krvne stanice nastale diferencijacijom monocita u tkivima (Slika 2). I monociti i makrofagi su bitni u imunološkom sustavu kože jer su modulatori imunosti. To su efektorske stanice koje povezuju specifičnu i nespecifičnu imunost.

Kao odgovor na infekciju stvaraju upale. Djeluju i kao antigen – predočavajuće stanice, kao i dendritičke stanice, ali u koži u manjoj mjeri, te se smatraju alternativnim APC. Funkciju APC imaju najčešće nakon djelovanja UV zračenja na kožu ili za održavanje upala kod bolesti poput psorijaze i borbe s infekcijom.

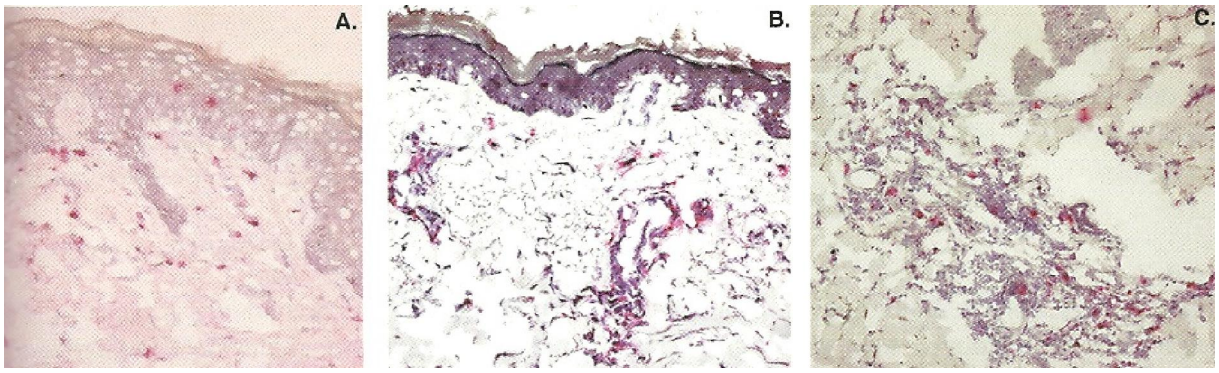
Osim navedenih funkcija, najvažnija je ta da sudjeluju u nizu obrambenih mehanizama protiv mikroba, jer sami po sebi imaju sposobnost fagocitiranja raznih mikroorganizama, ali i apoptotičkih i oštećenih stanica.

2.5 GRANULOCITI

Uz makrofage, granulociti sačinjavaju nespecifičnu staničnu obranu protiv mikroorganizama i parazita. Kao i makrofagi imaju ulogu fagocitoze, te tako uklanjaju stare stanice, zaražene stanice domaćina i druge štetne tvari.

Tri su tipa granulocita: neutrofili, eozinofili i bazofili. Neutrofili i eozinofili fagocitiraju određene čestice i koriste sadržaj svojih granula za ubijanje „ugrabljenih“ mikroorganizama i vanstaničnu lizu parazita. No, bazofili nemaju tu sposobnost. Oni u citoplazmi imaju granule koje sadrže histamin, te ukoliko ih se oslobodi, uzrokuju dilataciju krvnih žila u lokalnim upalnim reakcijama. Osim toga, uz eozinofile su uključeni u efektornu fazu alergijskih upala (Densen i sur. 1994).

Kod nepatoloških stanja kože, granulocita u samoj koži je jako malo. No, kod kožnih bolesti, neutrofili imaju bitnu ulogu. Ima ih kod većine bolesti, ali nisu nađeni kod alergijskih poremećaja niti kod atopičkog dermatitisa (Langeveld-Wildschut i sur. 1996).



Slika 3 Otkrivanje granulocita u koži imunohistokemijom. (a) Prisutnost neutrofila u koži 18 sati nakon izlaganja UV zračenju normalne, zdrave kože. Neutrofili (crveno) su označeni zbog elastaze u svojem sadržaju. Osim prisutnosti neutrofila u dermisu, nađena je i infiltracija neutrofila u epidermu. (b) Infiltracija eozinofila u koži pacijenta s AD 24 sata nakon testiranja atopičnog dijela kože. Eozinofili (crveno) su označeni s EG2 protutijelom koji se veže na eozinofilski kationski protein. Prisutnost eozinofila je uglavnom okožilna. (c) Infiltracija bazofila u kožu pacijenta s alergijom 18 sati nakon unutarkožnog testiranja. Bazofili (crveno) su označeni s BB1 protutijelom koji se veže na bazogranulin, te se nalazi u okožilnom infiltratu (*Preuzeto iz Bos JD, 2005*).

Za atopički dermatitis su specifični eozinofili i bazofili, ali ne i kod kronične upale iste bolesti. Kod kronične upale atopičkog dermatitisa više nisu nađeni bazofili, a intaktnih eozinofila je bilo jako jako malo. Međutim, nađeni su proteini koji su potekli iz eozinofila što bi se moglo objasniti potpuno degranulacijom eozinofila i bazofila jednom kada te stanice dođu u kožu.

Malen broj eozinofila u koži kod kronične upale atopičkog dermatitisa se može objasniti njihovom migracijom iz tkiva i aktivacijom (npr. stanice limfnog čvora) (Slika 3).

3. HUMORALNE KOMPONENTE IMUNOLOŠKOG SUSTAVA KOŽE

Humoralna imunost je zaštita vanstaničnog prostora humoralnim tvarima, ponajprije protutijelima. Ta se protutijela (imunoglobulini, koji su glikoproteini po svome sastavu) stvaraju nakon što neki antigeni uđu u organizam, tako da ih sintetiziraju plazma-stanice, te ih izlučuju u vanstaničnu tekućinu.

Posrednici humoralne imunosti nisu samo imunoglobulini, već razne molekule poput komplementa, citokina, kemokina, antimikrobnih proteina, neuropeptida, itd.

3.1 SUSTAV KOMPLEMENTA

Sustav komplementa se sastoji od četrdesetak proteina koji se nalaze u tkivima i plazmi. Postoje tri puta njihove aktivacije.

Klasični put aktivacije uključuje ubijanje patogena u prisustvu protutijela.

Alternativni put aktivacije uključuje ubijanje patogena u odsustvu protutijela.

Lektinskim putem aktivacije komponente komplementa prepoznaju patogene zbog njihovih površinskih ugljikohidrata, te ih ubijaju u odsustvu protutijela.

Poznato je da komplementi posreduju u više funkcija stanice na kojoj su izraženi, npr. kemotaksija, fagocitoza, degranulacija mastocita, te aktivacija B i T stanica. Cijeli sustav komplementa je sposoban uništiti širok raspon patogena.

U slučaju kože, problem je što u dermis (ili epidermu) ne mogu dospjeti veliki plazma proteini (veći od 40 kDa) iz krvi, zbog endotelnih stanica i bazalne membrane (Malik i sur. 1989). Iz tog razloga, u normalnim uvjetima do dermisa će dospjeti malo ili nimalo plazmatskog komplementa, te će u tim djelovima nedostajati jedan od sustava imunološke obrane. No, kada je potrebno, tijekom mikrobne infekcije i upale, dolazi do sinteze komplementa koju obavljaju keratinociti, melanociti, fibroblasti i Langerhansove stanice. Keratinociti također luče i citokine koji mogu na neki način pospješiti sintezu komplementa iz keratinocita koji bi onda mogao ubiti neke patogene. Isto tako, citokine mogu lučiti i fibroblasti koji bi uz upalne stanice mogli inducirati fibroblaste da također luče komponente komplementa.

Dakle, citokini imaju sposobnost indukcije nekih stanica kože da proizvode komponentne komplementa.

3.2 CITOKINI

Citokini, kao nužan dio imunološkog sustava, sudjeluju u nizu obrambenih mehanizama. To su uglavnom glikoproteini ili polipeptidi čija je glavna uloga kontroliranje upala, obrane domaćina i ozljede tkiva. Oni određuju smjer, ali i ishod imunološkog odgovora. Količinom i vrstom citokina unutar ozlijeđenog tkiva, može se odrediti radi li se o humoralnom, citotoksičnom, staničnom ili alergijskom imunološkom odgovoru.

Također mogu odrediti kada je imunološki sustav prešao iz proupalnog u protuupalno stanje. Citokini koji potiču upalu induciraju odgovor organizma na vanjsku ili unutrašnju opasnost, dok su protuupalni citokini sposobni povratiti homeostazu tkiva na način da suprimiraju upalne procese.

U koži nalazimo puno citokina, te su jako bitni u samom imunološkom sustavu kože. Interleukin-1 je jedan od najpoznatijih citokina, a njega koriste keratinociti za komunikaciju s ostalim stanicama kože tijekom upale (Luger i sur. 1982).

Citokini posreduju većim brojem mehanizama tijekom infekcije. Na primjer, IL-1, IL-2 ili IL-4 svoju funkciju obavljaju nakon što se vežu na stanične površinske receptore. Transformirajući čimbenik rasta-β (engl. *transforming growth factor-β*, TGF-β) ili IL-6 mogu biti u međureakciji s komponentama izvanstaničnog matriksa za prilagođavanje funkcija kože tijekom upale. Citokine u koži izlučuju keratinociti, Langerhansove stanice, melanociti, fibroblasti, endotelne stanice, monociti, dendritičke stanice, T stanice, B stanice, mastociti, granulociti, itd.

Još jedan od važnih citokina u imunološkom sustavu kože je čimbenik tumorske nekroze (engl. *Tumor necrosis factor*, TNF). To je protein (17 kDa) koji, nakon što je izlučen, tvori dimere ili trimere (Balkwill, 1989). Luče ga monociti i makrofagi, mastociti, fibroblasti, glatke mišićne stanice, endotelne stanice, keratinociti, T stanice i NK stanice. Važan je u regulaciji upale, te služi i kao čimbenik rasta kod fiziološke regeneracija i zacjeljivanja rana (Tracey i sur. 1989). Također djeluje i protutumorski.

3.3 KEMOKINI

Kemokini su skupina citokina, te pripadaju obitelji malih proteina (6-14 kDa) koji reguliraju kretanje različitih tipova leukocita, uključujući limfocite, dendritičke stanice, neutrofile, eozinofile i monocite (Sallusto i sur. 2000). Podijeljeni su u četiri podobitelji po smještaju aminokiseline cisteina na N-kraju molekule.

Nakon što su izlučeni, vežu se na membranske proteoglikane i izvanstanični matrik, te formiraju gradijent od mjesta njihovog stvaranja.

Osim što reguliraju kretanje stanica, kemokini također sudjeluju u aktivaciji leukocita, kao i u njihovoj diferencijaciji (Sallusto i sur. 1999, Luther i Cyster, 2001).

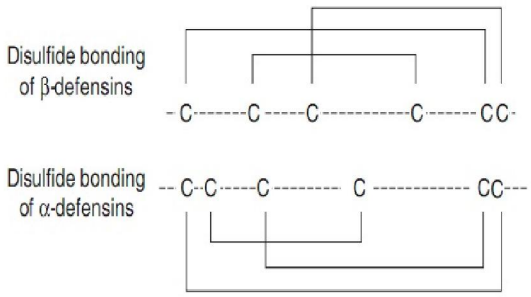
Kemokini se mogu svrstati u dvije skupine – upalne i limfoidne ili homeostatske, ovisno o njihovom mjestu nastanka, funkciji i regulaciji. Upalni kemokini su izraženi na specijaliziranim ili unovačenim stanicama u upaljenim tkivima, dok su homeostatski kemokini, na primjer CCL19/ELC/MIP3-β i CXCL13/BCA1, primarno nastali u limfoidnim tkivima, te sudjeluju u regulaciji kretanja limfocita (Moser i Loetscher, 2001).

CCL21(SLC)/CCR7 kemokini imaju homeostatsku funkciju, kontrolirajući migraciju neaktivnih T stanica do perifernih limfnih organa (Sallusto i sur. 2000). Ovi kemokini su pozitivno regulirani kod kožnih bolesti posredovanih T stanicama, poput atopičkog dermatitisa, s preinduciranim CCL21 u endotelnim stanicama i jako izraženim CCR7 receptorom na infiltrirajućim stanicama, memorijskim T stanicama i dendritičkim stanicama (Christopherson i sur. 2003).

3.4 ANTIMIKROBNI PEPTIDI

Kao dio urođenog imunološkog sustava, u koži se nalazi nekoliko obitelji manjih peptida s antimikrobnom aktivnošću. Oni su nužni za borbu protiv kolonizacije mikroba, te onda i njihov prodor kroz kožu. Zbog antimikrobne aktivnosti koja im je prva otkrivena dobili su simboličan naziv antimikrobni peptidi (AMP).

U koži čovjeka su nađeni klasični AMP-i, defenzini, katelicidini i dermicidini. Katelicidini i dermicidini su linerani peptidi, dok se defenzini od njih razlikuju po primarnoj strukturi i karakterističnom stabilizacijom strukture disulfidnim vezama (Lehrer i Ganz, 2002).



Slika 4 Karakteristični uzorci disulfidnog vezanja α- i β-defenzina (*Preuzeto iz Bos JD, 2005*).

Defenzini su podijeljeni u tri skupine – α-, β- i Θ-defenzini (Ganz i sur. 1985). Kod α- i β-defenzina, primarnu strukturu stabiliziraju po tri karakteristično spojene disulfidne veze (Slika 4). U svakoj od te dvije skupine prevladava različit uzorak spajanja tih veza. Θ-defenzini se razlikuju od α- i β-defenzina po tome što su kružne molekule sa samo jednom disulfidnom vezom koja stabilizira strukturu (Tran i sur. 2002). Također, nisu nastali kodiranjem genoma, već od proteolitičkih fragmenata dvaju neeksprimiranih α-defenzina (Wang i sur. 2003).

Ljudski antimikrobni peptid LL37/hCAP18 (engl. *human cationic antimicrobal peptide*) je jedan od najpoznatijih katelicidina. Struktura mu nije stabilizirana disulfidnim vezama, no bogata je prolinom (Oren i sur. 1999).

Srodni katelicidin, porcin protegrin (PG-1), ima konformaciju koja je stabilizirana dvijema disulfidnim vezama, kojih nema kod LL37.

Dermicidini su peptidi koji nastaju u znojnim žlijezdama, iz velikog peptidnog prekursora proteolitičkom obradom, te ne sadrže disulfidne veze (Schittek i sur. 2001). Dermicidin ne dijeli nikakvu homologiju ni sa LL37 ni sa defenzinima. Najjača im je antimikrobna aktivnost protiv bakterija i gljivica, dok aktivnost protiv virusa još nije ustanovljena.

Što se tiče bolesti povezanih s nedostatkom AMP-a, spomenut ću dvije. Kod psorijaze, funkcija epiderme kao zapreke je oslabljena, te dolazi do nagomilavanja Th1 citokina, uključujući TNF i IFN-γ (Barker, 1998). Povećana razina ovih citokina kod psorijaze stimulira stvaranje LL37, hBD2 i hBD3 (Harder i sur. 1997). No, usprkos oslabljenosti funkcije epiderme kao zapreke, mikrobne infekcije kod psorijaze su rijetke. Nasuprot psorijazi, kod atopičkog dermatitisa, kod kojeg je također oslabljena funkcija epiderme kao zapreke (Abe i sur. 1978), povećano je lučenje citokina Th2 u koži, uključujući IL-4, IL-10 i IL-13 (Reinhold i sur. 1991). Pokazano je da izlaganje keratinocita tim citokinima inhibira stimulaciju ekspresije defenzina kao odgovor na IFN-γ i TNF. Pacijenti s atopičkim dermatitisom su skloni mikrobnim infekcijama kože, i to i bakterijama i gljivicama i virusima (Leung, 2003).

4. PUTEVI PRIJENOSA SIGNALA U KOŽI

Stanice s okolišem komuniciraju prijenosom signala. Putevi prijenosa signala kontroliraju velik broj staničnih procesa, od staničnog ciklusa, preko proliferacije i diferencijacije, sve do apoptoze. Prijenos signala je bitan za funkcioniranje cijelog organizma, pa tako i kože. Pogrešnim prijenosom signala dolazi do poremećaja u homeostazi, što vodi prema razvoju kožnih bolesti i tumora.

Signal se može prenositi pomožu dva mehanizma. Prvo, vezanjem na receptor na vanjskoj površini stanične membrane i naknadnom aktivacijom signalnih puteva, i drugo, vezanjem na jezgrene receptore i naknadnom regulacijom transkripcijskih čimbenika.

Stanice na svojoj površini sadrže stanične receptore, na koje se potom vežu signalne molekule. Svi stanični receptori imaju tri zajedničke domene – vanstaničnu domenu na koju se veže ligand, središnju, transmembransku, hidrofobnu domenu i unutarstaničnu domenu koja je odgovorna za inicijaciju prijenosa signala unutar stanice. Na stanične receptore se uglavnom vežu citokini ili peptidni hormoni. Receptori citokina specifični su zbog svojeg velikog afiniteta za ligandom, te stoga nije potrebna velika količina citokina za postizanje biološkog odgovora.

Kod signalnih puteva u koži, važne su obitelji receptora IL-1, TNF, IFN-10, TGF-β, i tako dalje (Bos, 2005).

4.1 OBITELJ RECEPTORA IL-1

IL-1α i IL-1β su posrednici u upalnom odgovoru na infekcije i druge poticaje. Vežu se na stanični receptor IL-1R1 koji se nalazi na svim stanicama i bitan je za sve imunološke odgovore u kojima sudjeluje IL-1. Nakon što se IL-1α i IL-1β vežu na IL-1R1, receptor asocira s proteinom pridruženim IL-1R (IL-1RAcP) koji je homologan tom repectoru. I IL-1R i IL-1RAcP su nužni za signalizaciju (Cullinan i sur. 1998).

Vezanje IL-1 na IL-1R1, te formiranje kompleksa s IL-1RAcP vodi do promjene citoplazmatskog dijela IL-1R1 receptora, obnavljanja adapterskog proteina MyD88 i serin-treonin kinaze nazvane kinaza pridružena IL-1 receptoru (engl. *IL-1 receptor-associated kinase*, IRAK), nakon čega slijedi udruživanje s proteinom čimbenikom pridruženim TNF receptoru, TRAF-6 (engl. *TNF receptor-associated factor*). Formiranjem tog kompleksa dolazi do aktivacije NF-κB i transkripcijskih čimbenika AP1 (Cao i sur. 1996).

Na keratinocitima je izražen jedan od antagonista IL-1 receptora, IL-1Ra, no kod njega ne dolazi do formiranja kompleksa s IL-2RAcP, te nema prijenosa signala (Hannum i sur. 1990). Sličan mehanizam prijenosa signala nađen je i kod citokina IL-18, jer postoji homologija između citoplazmatskih dijelova IL-1R1 i IL-18R (Sims, 2002).

4.2 OBITELJ RECEPTORA TNF

TNF je važan posrednik odgovora na akutne upale. Kod kožnih upala je vrlo bitan TNF-α, koji se sintetizira u ljudskim keratinocitima (Kock i sur. 1990). Uz njega, bitni su i TNF-β, limfotoksini α i β, Fas ligand (FASL), ligand koji potiče apoptozu povezan s TNF (TRAIL), citokin koji potiče aktivaciju povezan s TNF (TRANCE) i CD40 ligand (CD40L).

Za indukciju prijenosa signala kod obitelji TNF receptora, potreban je TNF-α u svojoj formi homotrimera, kao i trimerizacija ostalih članova obitelji TNF receptora. Razlikujemo dva TNF receptora – TNF-RI, molekulske mase 55 kDa, te TNF-RII koji je nešto veći, molekulske mase 75 kDa. Iako je prijenos signala moguć kroz oba receptora, većina bioloških funkcija TNF-α ide putem TNF-RI. Kada se citokin veže na jedan od TNF receptora, dolazi do obnavljanja TRAF proteina na citoplazmatskom dijelu receptora i aktivacije transkripsijskih čimbenika, ponajviše NF-κB i AP1.

Prijenos signala kroz TNF receptore je veoma važan kod velikog broja upalnih kožnih bolesti, a izazivanje ciljanih TNF-α je veoma učinkovito kod liječenja upalnih bolesti poput psorijaze.

4.3 OBITELJ RECEPTORA IFN/IL-10

IL-10 se veže na tetramerni kompleks receptora sastavljen od dva IL-10Rα i dva IL-10Rβ lanca, koji pripadaju skupini II obitelji citokinskih receptora, zajedno s receptorima za IFNα i IFNγ (Asadullah i sur. 2002). Vanstanične domene ove skupine receptora se sastoje od uzastopno posloženih poddomena fibronektina s karakterističnim uzorkom prolinskih i cisteinskih ostataka. Tu postoji niska stopa homologije, dok u unutarstaničnoj i transmembranskoj domeni nema apsolutno nikakve homologije.

Receptori interferona α i γ, IFN-αR1, IFN-αR2, IFN-γR1 i IFN-γR2, imaju protutumorske, antiviralne i imunomodulatorske karakteristike, a nalaze se na površini većina stanica koje obitavaju u koži. Iz tog razloga se pretpostavlja važna uloga IFN-α u liječenju melanoma, kožnih karcinoma i sarkoma, pa i atopičkog dermatitisa (Asadullah i sur. 2002).

5. IMUNOLOŠKI ODGOVORI U EPIDERMI

Unutar same epiderme, ključnu ulogu u imunološkim odgovorima imaju keratinociti. Poznato je da posjeduju mogućnost izlučivanja velikog broja citokina (interleukini, interferoni, kemokini, čimbenici rasta, angiogeni čimbenici,...).

Godine 1991. je zaključeno da neki alergeni, iritansi, UV zračenje (najviše UVB) i razni mikrobni patogeni mogu izravno aktivirati keratinocite. Posljedice aktivacije su modulacija nakupljanja leukocita, predočavanja antigena unutar kože, stvaranje antimikrobnih peptida i indukcija urođenih imunoloških mehanizama, te modulacija rasta samih keratinocita, njihove pokretljivosti, kao i apoptoze.

Nakon što se na kožu djeluje raznim iritansima, dolazi do promjena unutar kože, što uključuje i nagomilavanje neutrofila i nekih podskupina limfocita T. Biopsija kože na koju se neposredno prije djelovalo takvim antigenima pokazala je indukciju E-selektina i VCAM-1, kao i pozitivnu regulaciju VCAM-1 na endotelu krvnih žila u koži (Griffiths i sur. 1991). Uz indukciju tih adhezijskih molekula došlo je i do nakupljanja neutrofila i memorijskih T stanica u okožilnom prostoru. Leukociti migriraju kroz dermis prema epidermi, gdje dolaze u međureakciju s Langerhansovim stanicama. No, do istih ovih učinaka je došlo i ukoliko se na kožu nije djelovalo antigenom, već i kod upala induciranih UVB zračenjem ili kod iritantnog dermatitisa (Norris i sur. 1991). To pokazuje da postoje zajednički mehanizmi kontrole ovih početnih koraka i kod bolesti izazvanih antigenom, i kod onih izazvanih na drugi način.

Uz keratinocite, u epidermi su važni i leukociti. Njihov dolazak u kožu je složen proces. Leukociti cirkuliraju krvnim žilama, te dolaze u međureakciju s adhezijskim molekulama endotela. Procesom dijapedeze leukociti dospjevaju u okožilni prostor. Do upalnog tkiva dolaze uz pomoć kemotaksina, što su najčešće kemokini (Schon i sur. 2003).

Od citokina u koži su, kod upalnih reakcija, najbitniji IL-1 i TNF-α, nazvani „primarnim citokinima“ (Kupper, 1990). Normalna epiderma čovjeka sadrži već izlučene IL-1, a njenim uznemiravanjem dolazi do njihovog dodatnog izlučivanja, skupa s transkripcijom gena i za IL-1 i za TNF-α (Groves i sur. 1992).

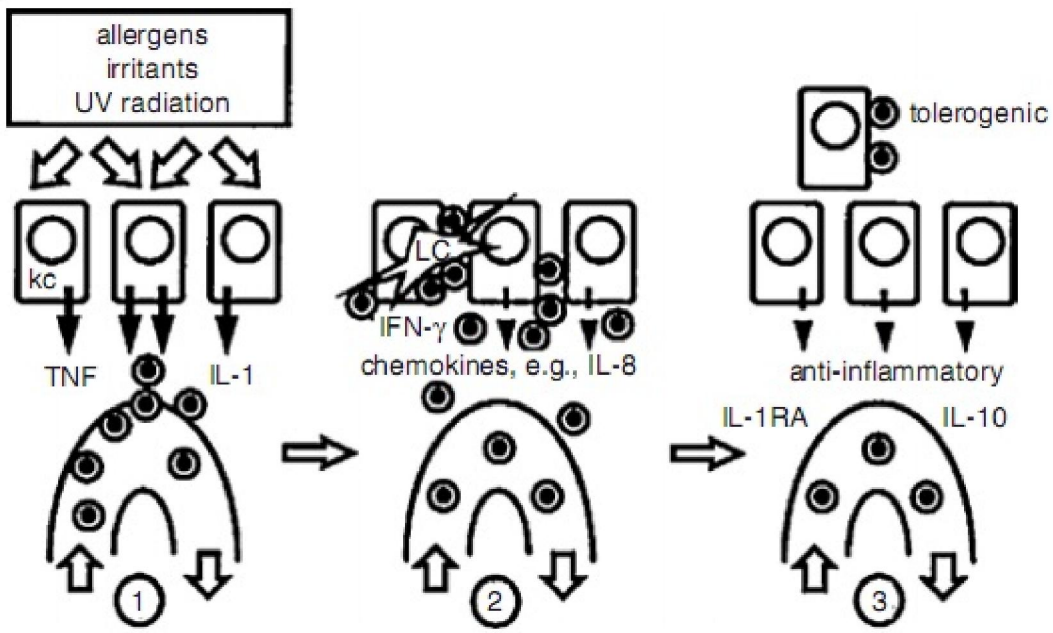
Kožna upala se sastoji od tri faze, inicijacije, pojačavanja i rješavanja. U prvoj fazi koža dolazi u kontakt s raznim okolišnim čimbenicima što vodi do izravne aktivacije keratinocita i otpuštanja IL-1 i TNF-α. Oni iz epiderme prodiru u dermis, gdje dolazi do njihovog međudjelovanja s receptorima na krvožilnim endotelnim stanicama. To dovodi do aktivacije i indukcije određenih adhezijskih molekula. Ovisno o okolišnom poticaju, u

okožilnom prostoru se počinju nakupljati neutrofili i limfociti T iz kože. Zahvaljujući autokrinom djelovanju IL-1 i TNF-α, keratinociti izlučuju kemoatraktante koji potiču migraciju leukocita prema epidermi.

Druga faza kožne upale, pojačavanje, omogućuje recipročne međureakcije između Langerhansovih stanica i keratinocita, uz pomoć citokina kako bi došlo do pojačanog imunološkog odgovora. To dovodi do daljnjeg nakupljanja leukocita, njihove aktivacije, proliferacije i stvaranja citokina.

Treća faza označava supresiju kožne upale stvaranjem protuupalnih citokina (npr. antagonist IL-1 receptora) i tolerogeničnih signala za limfocite kada se keratinociti ponašaju kao antigen-predočavajuće stanice (Bos, 2005) (Slika 5).

Važnost keratinocita u epidermi leži u tome što sama homeostaza epiderme kritično ovisi o njihovoj funkciji.



Slika 5 Shematski prikaz sva tri koraka modela u kojem su keratinociti voditelji kožne upale (*Preuzeto iz Bos JD, 2005*).

6. KOŽNE BOLESTI

6.1 AKNE

Akne nastaju zajedničkim djelovanjem patogenetskih čimbenika kako bi razvili bolest (Kligman, 1974). *Propionibacterium acnes*, anaerobni difteroid, nalazi se u folikularnoj mikroflori, tamo dominira tijekom puberteta čovjeka, te je glavni aktivator za upalne akne.

U početku su objašnjenja za upalne akne bila temeljena na istraživanjima sastava sebuma u pacijenata s aknama. Nađene su povećane količine slobodnih masnih kiselina među lipidima s površine kože. Oni su dobiveni lipolizom triglicerida, te je bilo predloženo da bi oni mogli pokretati nastanak upalnih akni.

Kasnije je pokazano da frakcije lipida mikrokomedona ne djeluju upalno, te da jedino frakcije koje u sebi sadrže *P. acnes* mogu potaknuti upalu nakon što su unešene intradermalno. Slobodne masne kiseline su nađene kao proizvodi metabolizma *P. acnes* (McKingley i sur. 1980).

P. acnes je predominirajući organizam koji živi u lojnim regijama kože. Ovaj aerotolerantni anaerob raste u lijnim folikulima, te je na kožu prenesen sebumom. Živi od metaboliziranja triglicerida na slobnodne masne kiseline (Marples i McKingley, 1974).

Proučavanjem sastava komedona *in vitro*, nađeno je da komedonalni sastojci privlače neutrofile (Puhvel i Sakamoto, 1978).

Lee i sur. su našli da *P. acnes* također izlučuje kemotaktične čimbenike, od kojih je jedan i lipaza. Uz to, daljnjim proučavanjem je otkrivena velika aktivnost kemotaksije neutrofila u kulturi *P. acnes* (Lee i sur. 1982).

U nadtalogu frakcije s *P. acnes* također su nađene tvari s aktivnošću poput histamina (Allaker i sur. 1987), kao i one s aktivnošću poput prostaglandina (Hellgren i Vincent, 1983). Nađena je značajna razina tvari s aktivnošću poput IL-1 i TNF (Ingham i sur. 1992).

Kad neutrofili dospiju u komedone, može doći do pucanja folikularnog epitela enzimatskom razgradnjom. Pokazano je da neutrofili luče razgradne enzime ukoliko dođu u dodir s *P. acnes* koja je opsonizirana s C3b komponentom komplementa ili imunoglobulinom. Nakon što se sastav komedona izloži imunološkom sustavu, može doći do upale. Komplement se aktivira klasičnim ili alternativnim putem. Alternativni put je potaknut ugljikohidratima stanične stijenke *P. acnes*, a klasični kompleksom *P. acnes* – protutijelo, te se aktivira proporcionalno titru protutijela (Webster i sur. 1981, Webster i McArthur, 1982).

P. acnes može inducirati proces upale i aktivacijom makrofaga. Pokazano je da može potaknuti lučenje proupalnih citokina iz makrofaga (Vowels, 1995). Kim i sur. su uspjeli dokazati da *P. acnes* sadrži TLR2 ligand, te da aktivira makrofage za izlučivanje upalnih citokina (IL-2, IL-8) preko mehanizma ovisnog o TLR2. Izlučivanje IL-8 je bitno u patogenezi akni jer je to poznati kemoatraktant za neutrofile, koji su važni za razvoj upalnih lezija. Važno je i lučenje IL-12 koji je glavni regulator stečene imunosti u koži, a i stečenog imunološkog odgovora na *P. acnes*.

Rađeno je i istraživanje staničnih odgovora na akne s pacijentima koji su skloni dobivanju ožiljaka nakon upalnih akni, i onih koji nisu. Istraživanjem je pokazano da pacijenti koji nemaju ožiljke imaju veći protok limfocita kroz upaljeno tkivo, no oni koji imaju ožiljke imaju više memorijskih stanica, što znači da pacijenti s težim oblikom akni imaju imunološku sklonost za ozbiljnost upale.

6.2 ATOPIČKI DERMATITIS

Atopički dermatitis (AD) je kronična bolest, vrlo česta kod ljudi, a javlja se već u ranom djetinjstvu. AD je zapravo genetička bolest nastala gen-gen ili gen-okoliš međureakcijom. Samo bolest je bifazna, odnosno sastoji se od dvije faze, od kojih je inicijalna, akutna faza posredovana T_H2 stanicama, dok je kronična faza posredovana modelom stanica T_H0/T_H1 (Bieber, 2010).

U akutnoj fazi AD, kod kože sa i bez lezija, na Langerhansovim stanicama postoje površinski vezane molekule IgE u IgE-asociranom obliku. U dermisu, tijekom akutne faze, dolazi do okožilnog nagomilavanja T stanica i monocita/makrofaga. Ti limfociti T su uglavnom memorijske T stanice koje na sebi nose CD3, CD4, HLA-DR, CD25 i CD45RO biljege. Kod akutnih lezija nađeni su eozinofili, ali rijetko neutrofili i bazofili. Nađeni su i mastociti u različitim stadijima degranulacije. Što se tiče T_H2 stanica, njihov nastanak je posredovan IL-4, IL-5 i IL-13 citokinima, te ih nalazimo u akutnoj fazi AD kod kože s lezijama i bez njih. IL-4 i IL-13 su važni u inicijalnoj fazi upale i pozitivnoj regulaciji izražavanja adhezijskih molekula na stanicama endotela. IL-5 pomaže u preživljavanja eozinofila (Ong i Leung, 2006).

Kod kronične faze AD, u epidermi je nađen veći broj dendritičkih stanica s površinski vezanim IgE, a prodorom mononuklearnih stanica počinju dominirati makrofagi. Iako je povećan i broj mastocita, oni su općenito potpuno granulirane. Od citokina, pojačano je lučenje IFN-γ i IL-12, a i IL-5 i GM-CSF, što je karakteristično za dominaciju T_H0/T_H1

stanica. U održavanju kronične faze AD pomažu citokini IL-12 i IL-18, kao i IL-11 i TGF-β1 (Bieber, 2010).

Osim navedenog, koža atopičkog dermatitisa ima smanjenu količinu antimikrobnih proteina, što objašnjava podložnost pacijenata s atopičkim dermatitisom bakterijskim infekcijama. Također, urođeni imunološki odgovor može biti reduciran zbog nedostatka dermicidina u znoju, što može izazvati dodatne komplikacije.

Zbog pojačanog nastajanja IgE, mogu se povezati autoimuni odgovori s atopičkim dermatitisom. Pacijenti s težim oblikom AD pokazuju pojačan IgE odgovor na takozvane autoalergene (Mittermann i sur. 2004).

Kod liječenja AD bitno je održavanje hidratacije kože, kako bi se očuvala njena struktura, pa tako i njena glavna funkcija mehaničke zapreke. Koriste se i kortikalni antiseptici zbog podložnosti kože s AD bakterijskim infekcijama. Pomaže i izloženost prirodnom UVA/UVB zračenju, a ukoliko se koriste u sigurnim i propisanim količinama, za protuupalnu terapiju koriste se i topički glukokortikosteroidi.

6.3 ALERGIJSKI KONTAKTNI DERMATITIS

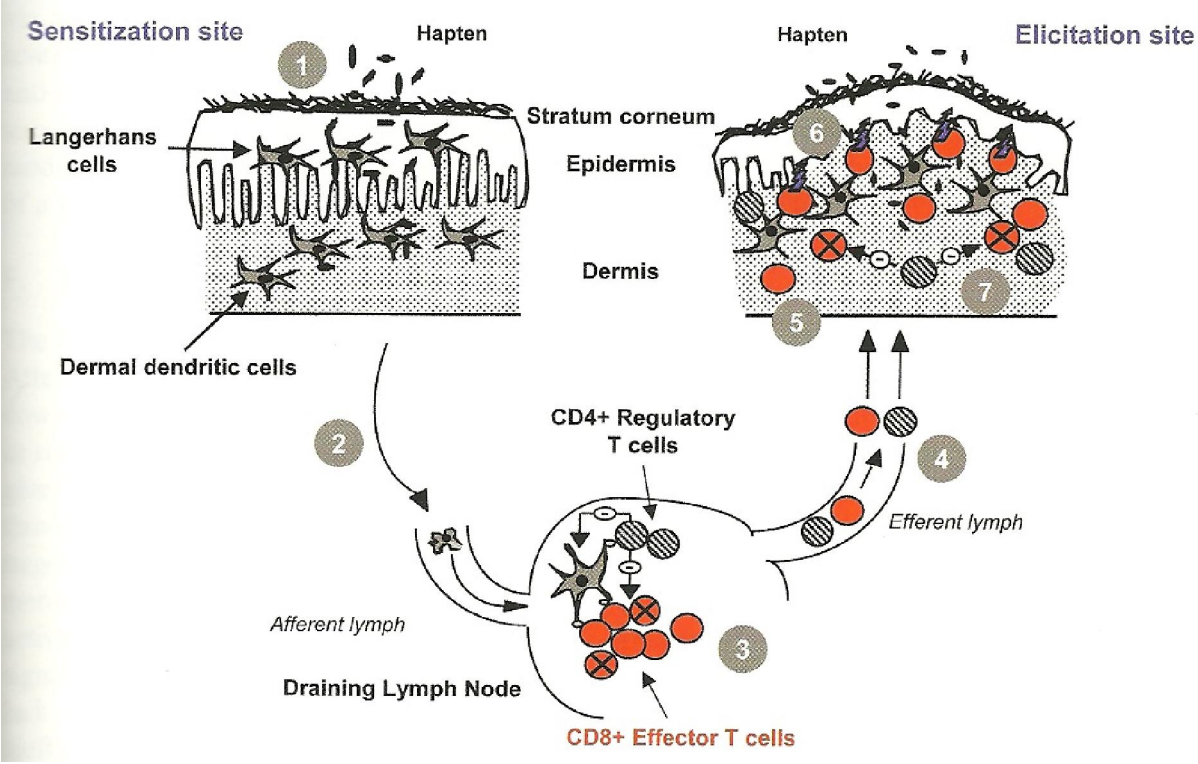
Alergijski kontaktni dermatitis (ACD) zahtjeva aktivaciju stečene antigen-specifične imunosti, što vodi do razvoja efektorskih T-stanica koje posreduju kožnom upalom. Do upalne reakcije dolazi na mjestu kontakta alergena i kože. Obilježavaju ju crvenilo, bubuljice i mjehurići popraćeni suhom kožom i ljušetnjem.

Drugi naziv alergijskog kontaktnog dermatitisa jest i kontaktna hiperosjetljivost (eng. *Contact hypersensitivity*, CHS), te se definira kao hapten-specifična upala kože posredovana T stanicama (Krasteva, 1999). Glavnu ulogu u kontaktne hiperosjetljivosti imaju koža i limfni čvorovi, a za razvoj CHS reakcije potrebne su dendritičke stanice, hapten – specifične T stanice i sam hapten.

Patofiziologija CHS-a se sastoji od dvije faze. Prva faza je senzibilizacijska faza, tijekom koje hapetni prodiru u kožu kroz stratum corneum. Hapteni se vežu za kožne dendridičke stanice, što aktivira dendritičke stanice koje potom aferentnim limfnim žilama migriraju do limfnih čvorova. Te su dendritičke stanice zatim smještene u parakortikalnoj zoni limfnog čvora gdje haptenske peptide mogu predočavati na svojim MHC –I i MHC – II molekulama $CD8^+$ i $CD4^+$ T stanicama.

T- stanice zatim poliferiraju i eferentnom limfnom žilom izađu iz limfnog čvora u krv, gdje recirkuliraju između limfoidnih organa i kože. Ovaj korak u ljudi nema kliničkih posljedica, a traje od 10 do 15 dana.

Druga faza CHS, izazvana, odnosno eferentna faza se javlja kada je koža drugi put izložena istim haptenima koji potom difundiraju kroz epidermu i vežu se na Langerhansove ili neke druge stanice kože koje izražavaju MHC-molekule, kao keratinociti ili kožne dendritičke stanice. Time se aktiviraju specifični T-limfociti dermisa i pokreću upalni proces zbog kojeg dolazi do nastanka kožnih lezija. Ova faza u ljudi traje oko 72 sata, dok upalna reakcija traje par dana, kad se brzo obuzda mehanizmima negativne regulacije (Bos, 2005) (Slika 6).



Slika 6 Senzibilizacijska i efektorska faza patofiziologije CHS-a (*Preuzeto iz Bos JD, 2005*).

Jedina etiološka terapija za CHS je eliminacija kontaktnog alergena. U akutnoj fazi bolesti se koriste topikalni steroidi koji se s vremenom, kako se kožne lezije povlače, zamjene mastima i hladnim kremama. No, ukoliko je ACD rasprostranjena na više mjesta po tijelu, te ukoliko se radi o ozbiljnijem obliku, potrebno je korištenje sistemskih kortikosteroida.

6.4 PSORIJAZA

Psorijaza je benigna, neletalna kronička upala kože od koje boluje otprilike 2% bijele ljudske rase. 90% oboljelih imaju oblik bolesti „psoriasis vulgaris“.

Psorijatičnu kožu obilježava povećana proliferacija keratinocita, što rezlutira zadebljanjem epiderme. Također je uočena izmjenjena diferencijacija i ubrzan razvoj keratinocita, kao i parakeratoza. Parakeratoza je proces u kojem keratinociti zadržavaju svoju jezgru kada prelaze u stratum corneum.

Keratinociti izlučuju proupalne citokine (IL-1, IL-6, TNF–α), kao i antimikrobne peptide i kemokine koji mogu potaknuti migraciju imunih stanica u kožu (Bos i sur. 2005). Te imune stanice također izlučuju citokine koji mogu djelovati na razvoj psorijatičkih karakteristika (Lowes i sur. 2007), potaknuti izražavanje adhezivnih molekula za migraciju njih samih, ili potaknuti keratinocite na lučenje upalnih citokina (Liu i sur. 2007) i doprinijeti održavanju stanja bolesti. Endotelne stanice psorijatične kože imaju izražene adhezijske molekule ICAM-1, VCAM-1 i E-selektin (Lowes i sur. 2007, Liu i sur. 2007)

Uz povećan broj keratinocita, u psorijatičkoj koži su nađeni i neutrofili u stratum corneumu, a pošto oni kratko žive pretpostavlja se da u stratum corneum dolaze kontinuirano. Uz to, povećan je i broj dendritičkih stanica, te se vjeruje da one doprinose odgovoru T stanica (Nestle i sur. 2009, Lowes i sur. 2007)

Glavni citokin u pokretanju razvoja lezija kod psorijaze je IFN-α. Vjeruje se da ga u psorijatičkoj koži izlučuju plazmacitoidne dendritičke stanice, dok mijeloidne dendritičke stanice izlučuju TNF-a, koji je isto važan kod razvoja lezja.

Istražujući imunopatogenezu psorijaze fokusirajući se samo na T stanice, uočeno je da se i $CD4^+$ i $CD8^+$ stanice nalaze u psorijatičnoj koži, s time da su $CD4^+$ nađene u dermisu, a $CD8^+$ u epidermi. Smatra se da su T stanice glavna funkcionalna poveznica između genetičke predispozicije i okolišnog čimbenika u psorijazi.

Također je bilo predloženo i da psorijaza može biti inducirana kao autoimuna bolest streptokokalnim superantigenom (Valdimarsson i sur. 1995), no psorijaza ne liči osipu na koži koji je karakterističan za šarlah induciran streptokokalnim antigenom, te općenito ne reagira na liječenje antibioticima. Alternativa tome je povezana s konceptom molekularne mimikrije, koji se bazira na prepoznavanju infekcijskog sredstva i vlastitog antigena istim klonom T - limfocita. U ovom slučaju je predloženo da, T-stanice koje reagiraju sa streptokokalnim M

proteinom, križno reagiraju s keratinom iz epiderme, što vodi do upale (Gudmundsdottir i sur. 1999).

6.5 TUMORI

Tumori imunokompetentnih stanica uključuju širok spektar benignih i malignih neoplazmi koje potječu od limfocita, Langerhansovih stanica, kožnih dendritičkih stanica, endotelnih stanica, epitelnih stanica, i tako dalje. Imunološki sustav kože je važan kod razvijanja tih tumora zbog lokalnog izlučivanja TNF, a kod nekih tumora razvija izvršan protutumorski odgovor.

Maligni limfomi se mogu početi razvijati u različitim tkivima, te se smatra da nastaju klonskim proliferacijama različitih populacija limfocita u tkivima (Willemze i sur. 1997). Zbog toga, primarni kožni limfomi nastaju iz podskupine limfocita koji imaju mogućnost infiltracije direktno u kožu (kožni limfociti), dok limfomi koji nastaju u drugim organima (na primjer limfni čvorovi), potiču od limfocita s drugačijim karakteristikama (Drillenburg i Pals, 2000). Istraživanja su pokazala da CLA, kožni receptor izražen na T-stanicama u normalnoj i upaljenoj koži (Picker i sur. 1990, Bos i sur. 1993), je također izražen na većini primarnih limfoma kožnih T-stanica (CTCL)

Najčešći tip CTCL je Mycosis fungoides (MF). Razvija se kroz tri stadija – stadij ekcema, stadij plaka i tumorska faza. Pacijenti u stadiju ekcema mogu biti godinama, čak i desetljećima prije nego što razviju plakove.

Stadij plaka je karakteriziran prisutnošću srednjih do velikih atipičnih limfoidnih stanica s uvučenom jezgrom, koje općenito infiltriraju u epidermu i stvaraju male unutarepidermalne nakupine.

U tim ranim stadijima dolazi do povećane upalne infiltracije $CD4^+$ i $CD8^+$ stanica, Langerhansovih i dedritičkih stanica, te makrofaga (Preesman i sur. 1993, Hoppe i sur. 1995). Kako nastaje više plakova i tumora, tako se infiltrati stanica šire, te sadrže rastući broj tumorskih stanica, uključujući i blastocite. To također pokazuje stabilan pad broja upalnih stanica.

Nedavno je istraženo da bi $CD8^+$ T stanice mogle imati glavnu ulogu u protutumorskom odgovoru (Hoppe i sur. 1995, Vermeer i sur. 2001). *In vitro* je pokazano da maligne stanice MF predstavljaju tumor – specifične antigene koje mogu prepoznati $CD8^+$ stanice. Pokazana je veza između postotka CD8+ stanica u dermalnim infiltratima i šansi preživljavanja. (Hoppe i sur. 1995, Vermeer i sur. 2001) Te $CD8^+$ stanice izražavaju svoj

antitumorski učinak direktnim citokoksičnim djelovanjem i stvaranjem citokina, najviše IFN–γ oni mogu posredovati lizom tumorskih stanica egzocitozom citotoksičnih granula koje sadrže perforin, grazime i unutarstanični antigen ograničen T-stanicama (engl. *T-cell restricted intracellular antigen*, TIA-1), izražavanjem Fas liganda (FasL) koji reagira sa Fas (CD95, APO-1) na neoplazmatskim stanicama (Vermeer i sur. 2001). Oba puta vode od aktivacije kaspaze 3 i smrti tumorskih stanica.

7. ZAKLJUČAK

Kao što je imunološki sustav cijelog organizma jedan od najkompliciranijih organskih sustava sisavaca, tako je i sam imunološki sustav kože. Koža je najveći organ i prva zapreka na koju naiđu razni okolišni čimbenici ili patogeni. Upravo je to razlog zbog kojeg je važno sačuvati primarnu strukturu kože, jer njenim narušavanjem može doći do različitih posljedica, kako vanjskih, tako i unutrašnjih.

Ukoliko neki od okolišnih čimbenika uspije prodrijeti kroz kožu, te na taj način prebrodi tu mehaničku zapreku, dolazi do međudjelovanja velikog broja stanica što potiče nastanak imunološkog odgovora u koži.

Uz sve to, zanimljivo je zaključiti da neki čimbenici, koji mogu oštetiti kožu, također mogu i povoljno djelovati ukoliko se radi o liječenju nekih kožnih bolesti (na primjer djelovanje UV zračenja na liječenje atopičkog dermatitisa)

Koža je kao imunološki organ zaista podcijenjena i većina mehanizama koji u njoj djeluju nisu dovoljno istraženi.

8. LITERATURA

Abe T, Ohkido M, Yamamoto K, 1978. Studies on skin surface barrier functions: skin surface lipids and transepidermal water loss in atopic skin during childhood. J Dermatol 5, 223-229

Allaker RP, Greenman J, Osborne RH, 1987. The production of inflammatory compounds by Propionibacterium acnes and other skin organisms. Br J Dermatol 117(2), 175-183

Andreis I, Batinić D, Čulo F, Grčević D, Lukinović-Škudar V, Marušić M, Taradi M, Višnjić D, 2010. Imunologija. Medicinska Naklada Zagreb Hrvatska

Asadullah K, Sterry W, Trezer U, 2002. Cytokines: interleukin and interferon therapy in dermatology. Clin Exp Dermatol 27, 578-584

Balkwill FR, 1989. Tumour necrosis factor. Br Med Bull 45, 389–400

Barker JN, 1998. Psoriasis as a T cell-mediated autoimmune disease. Hosp Med 59, 530-533

Bieber T, 2010. Atopic Dermatitis. Ann Dermatol 22**,** 125-137

Bieber T, Rieger A, Neuchrist C, Prinz JC, Rieber EP, Boltz-Nitulescu G, Scheiner O, Kraft D, Ring J, Stingl G, 1989. Induction of FcεR2/CD23 on human epidermal Langerhans cells by human recombinant interleukin 4 and γ interferon. J Exp Med 170, 309-314

Bos JD, 2005. Skin immune system. CRC Press USA

Bos JD, Meinardi MMHM, 2000. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. Exp Dermatol 9, 224–228

Bos JD, Boer OJ, Tibosch E, Das PK, Pals ST, 1993. Skin-homing T-lymphocytes: detection of cutaneous lymphocyte associated antigen (CLA) by HECA-452 in normal human skin. Arch Dermatol Res 285, 179-183

Bos JD, Kapsenberg ML,1986. The skin immune system (SIS): its cellular constituents and their interactions. Immunol Today 7, 235-240

Butcher EC, Picker LJ, 1996. Lymphocyte homing and homeostasis Science 272, 60-6

Campbell JJ, Haraldsen G, Pan J, Rottman J, Qin S, Ponath P, Andrew DP, Warnke R, Ruffing N, Kassam N, Wu L, Butcher EC, 1999. The chemokine receptor CCR4 in vascular recognition by cutaneous but not intestinal memory T cells. Nature 400, 776-780

Cao Z, Xiong J, Takeuchi M, Kurama T, Goeddel DV, 1996. TRAF6 is a signal transducer for interleukin-1. Nature 383, 443-446

Carreno BM, Collins M, 2002. The B7 family of ligands and its receptors: new pathways for costimulation and inhibition of immune responses. Annu Rev Immunol 20, 29-53.

Christopherson KW, Hood AF, Travers JB, Ramsey H, Hromas RA, 2003. Endothelial induction of the T-cell chemokine CCL21 in T-cell autoimmune diseases. Blood 101, 801-806

Coyle AJ, Gutierrez-Ramos JC, 2001. The expanding B7 superfamily: increasing complexity in costimulatory signals regulating T cell function. Nat Immunol 2, 203-209

Cullinan EB, Kwee L, Nunes P, Shuster DJ, Ju G, McIntyre KW, Chizzonite RA, Labow MA, 1998. IL-1 receptor accessory protein is an essential component of the IL-1 receptor. J Immunol 161, 5614-5620

Densen P, Clark RA, Nauseef WM, 1994. Granulocytic phagocytes in Principles on Practice of Infectious Diseases (Mandell GL, Bennett JE and Dolin R). Eds Churchill Livingstone New York

Drillenburg P, Pals ST, 2000. Cell adhesion receptors in lymphoma dissemination. Blood 95, 1900-1910

Dunphy S, Gardiner CM, 2011. NK cells and psoriasis. Journal of Biomedicine and Biotechnology 2011, 1-10

Elias PM, 2004. The epidermal permeability barrier: from the early days at Harvard to emerging concepts. J Invest Dermatol 122, 306-309

Fanger NA, Wardwell K, Shen L, Tedder TF, Guyre PM, 1996. Type I (CD64) and type II (CD32) Fcγ receptor-mediated phagocytosis by human blood dendritic cells J Immunol 157, 541-548

Fichtelius KE, Groth O, Liden S, 1970. The skin a first level lymphoid organ?. Int Arch Allergy 37, 607-620

Ganz T, Selsted ME, Szklarek D, Harwig SS, Daher K, Bainton DF, Lehrer RI, 1985. Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils. J Clin Invest 76, 1427-1435

Geissmann F, Geissmann F, Launay P, Pasquier B, Lepelletier Y, Leborgne M, Lehuen A, Brousse N, Monteiro RC, 2001. A subset of human dendritic cells expresses IgA Fc receptor (CD89) which mediates internalization and activation upon cross-linking by IgA complexes. J Immunol 166, 346-352

Griffiths CE, Barker JN, Kunkel S, Nickoloff BJ, 1991. Modulation of leukocyte adhesion molecules a T-cell chemotaxin (IL-8) and a regulatory cytokine (TNF-alpha) in allergic contact dermatitis (rhus dermatitis). Br J Dermatol 124, 519–526

Groves RW, Ross E, Barker JN, Ross JS, Camp RD, MacDonald DM, 1992. Effect of in vivo interleukin-1 on adhesion molecule expression in normal human skin. J Invest Dermatol 98, 384–387

Gudmundsdottir AS, Sigmundsdottir H, Sigurgeirsson B, Good MF, Valdimarsson H, Jonsdottir I, 1999. Is an epitope on keratin 17 a major target for autoreactive T lymphocytes in psoriasis? Clin Exp Immunol 117, 580–586

Hannum CH, Wilcox CJ, Arend WP, Joslin FG, Dripps DJ, Heimdal PL, Armes LG, Sommer A, Eisenberg SP, Thompson RC, 1990. Interleukin-1 receptor antagonist activity of a human interleukin-1 inhibitor. Nature 343, 336-340

Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM, 1997. A peptide antibiotic from human skin. Nature 387, 861-862

Hellgren L, Vincent J, 1983. New group of prostaglandin-like compounds in *P. acnes*. Gen Pharmacol 14(1), 207–208

Homey B, Alenius H, Müller A, Soto H, Bowman EP, Yuan W, McEvoy L, Lauerma AI, Assmann T, Bünemann E, Lehto M, Wolff H, Yen D, Marxhausen H, To W, Sedgwick J, Ruzicka T, Lehmann P, Zlotnik A, 2002. CCL27-CCR10 interactions regulate T cell-mediated skin inflammation. Nat Med 8, 157-165

Homey B, Dieu-Nosjean MC, Wiesenborn A, Massacrier C, Pin JJ, Oldham E, Catron D, Buchanan ME, Müller A, deWaal Malefyt R, Deng G, Orozco R, Ruzicka T, Lehmann P, Lebecque S, Caux C, Zlotnik A, 2000. Up-regulation of macrophage inflammatory protein-3α/CCL20and CC chemokine receptor 6 in psoriasis. J Immunol 164, 6621-6632

Hoppe RT, Medeiros LJ, Warnke RA, Wood GS, 1995. CD8-positive tumor-infiltrating lymphocytes influence the long-term survival of patients with mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 32, 448-453

Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ, 1992. Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. J Invest Dermatol 98(6), 895–901

Kligman AM, 1974. An overview of acne. J invest Dermatol 62, 268-287

Kock A, Schwarz T, Kirnbauer R, Urbanski A, Perry P, Ansel JC, Luger TA, 1009. Human keratinocytes are a source for tumor necrosis factor alpha: evidence for synthesis and release upon stimulation with endotoxin or ultraviolet light. J Exp Med 172, 1609-1614

Krasteva M, Kehren J, Sayag M, Duclezeau MT, Dupuis M, Kanitakis J, Nicolas JF, 1999. Contact dermatitis II. Clinical aspects and diagnosis. Eur J Dermatol 9, 144-159

Kupper TS, 1990. Immune and inflammatory processes in cutaneous tissues. J Clin Invest 86, 1783–1789

Langeveld-Wildschut EG, Thepen T, Bihari IC, can Reijsen FC, de Vries IJM, Bruijnzeel PLB, Bruijnzeel-Koomen CAFM, 1996. Evaluation of the atopy patch test and the cutaneous late- phase reaction as relevant models for the study of allergic inflammation in patients with atopic eczema. J Allergy Clin Immunol 98, 1019-1027

Lehrer RI, Ganz T, 2002. Defensins of vertebrate animals. Curr Opin Immunol 14, 96-102

Leung DY, 2003. Infection in atopic dermatitis. Curr Opin Pediatr 15, 399-404

Liu Y, Krueger JG, Bowcock AM, 2007. Psoriasis: genetic associations and immune system changes. Genes and Immunity 8, 1-12

Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG, 2007. Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature 445, 866–873

Luger TA, Stadler BM, Luger BM, Mathieson BJ, Mage M, Schmidt JA, Oppenheim JJ, 1982. Murine epidermal cell-derived thymocyte-activating factor resembles murine interleukin 1. J Immunol 128, 2147-2152

Luther SA, Cyster JG, 2001. Chemokines as regulators of T cell differentiation. Nat Immunol 2, 102-107

Moser B, Loetscher P, 2001. Lymphocyte traffic control by chemokines. Nat Immunol 2, 123-128

Malik AB, Lynch JJ, Cooper JA, 1989. Endothelial barrier function. J Invest Dermatol 93, 62-67

Marples RR, McGinley KJ, 1974. *Corynebacterium acnes* and other anaerobic diphteroids from human skin. J Med Microbiol 7, 349-361

Maurer D, Fiebiger E, Ebner C, Reininger B, Fischer GF, Wichlas S, Jouvin MH, Schmitt-Egenolf M, Kraft D, Kinet JP, Stingl G, 1996. Peripheral blood dendritic cells express FcεRI as a complex composed of FcεRIα-and FcεRI γ-chains and can use this receptor for IgE-mediated allergen presentation. J Immunol 157, 607-616

McKingley KJ, Webster GF, Ruggieri MR, Leyden JJ, 1980. Regional variations of cutaneous propionibacteria correlation of *Propionibacterium acnes* populations with sebaceous secretion. J Clin Microbiol 12, 672-675

Mittermann I, Aichberger KJ, Bunder R, Mothes N, Renz H, Valenta R, 2004. Autoimmunity and atopic dermatitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 4, 367-371

Nestle FO, Kaplan DH, Barker J, 2009. Mechanisms of disease: psoriasis. The New England Journal of Medicine 361, 444–509

Nickoloff BJ, 1993. Dermal Immune System. CRC Press Boca Raton Florida

Norris P, Poston RN, Thomas DS, Thornhill M, Hawk J, Haskard DO, 1991. The expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in experimental cutaneous inflammation: a comparison of ultraviolet B erythema and delayed hypersensitivity. J Invest Dermatol 96, 763-770

O'Doherty U, Steinman RM, Peng M, Cameron PU, Gezelter S, Kopeloff I, Swiggard WJ, Pope M, Bhardwaj N, 1993. Dendritic cells freshly isolated from human blood express CD4 and mature into typical immunostimulatory dendritic cells after culture in monocyte-conditioned medium. J Exp Med 178, 1067-1076

Ong PY, Leung DY, 2006. Immune dysregulation in atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep 6, 384-389

Oren Z, Lerman JC, Gudmundsson GH, Agerberth B, Shai Y, 1999. Structure and organization of the human antimicrobial peptide LL-37 in phospholipid membranes: relevance to the molecular basis for its non-cell-selective activity. BioChem J 341 (Pt 3), 501-513

Picker LJ, Treer JR, Ferguson-Darnell B, Collins PA, Bergstresser PR, Terstappen LW, 1993. Control of leukocyte recirculation in man: II. Differential regulation of the cutaneous lymphocyte-associated antigen a tissue-selective homing receptor for skin-homing T cells. J Immunol 150, 1122-1136

Picker LJ, Michie SA, Rott LS, Butcher EC, 1990. A unique phenotype of skin-associated lymphocytes in human. Preferential expression of the HECA-452 epitope by benign and malignant T-cells at cutaneous sites. Am J Pathol 136, 1053-1068

Pieters J, 2000. MHC class II-restricted antigen processing and presentation. Adv Immunol 75, 159-208

Preesman AH, Toonstra J, van der Putte SC, van Vloten W, 1993. Immunophenotyping on simultaneously occurring plaques and tumors in mycosis fungoides and Sézary syndrome. Br J Dermatol 129, 660-666

Puhvel SM, Sakamoto M, 1978. Cytotaxin production by comedonal bacteria. J Invest Dermatol 71, 324-329

Reinhold U, Kukel S, Goeden B, Neumann U, Kreysel HW, 1991. Functional characterization of skin-infiltrating lymphocytes in atopic dermatitis. Clin Exp Immunol 86, 444-448

Sallusto F, Mackay CF, Lanzavecchia A, 2000. The role of chemokine receptors in primary effector and memory immune responses. Annu Rev Immunol 18, 593-620

Sallusto F, Kremmer E, Palermo B, Hoy A, Ponath P, Qin S, Förster R, Lipp M, Lanzavecchia A, 1999. Switch in chemokine receptor expression upon TCR stimulation reveals novel homing potential for recently activated T cells. Eur J Immunol 29, 2037-2045

Salmon JK, Armstrong CA, Ansel JC, 1994. The skin as immune organ. West J Med 160, 146-152

Schittek B, Hipfel R, Sauer B, Bauer J, Kalbacher H, Stevanovic S, Schirle M, Schroeder K, Blin N, Meier F, Rassner G, Garbe C, 2001. Dermcidin: a novel human antibiotic peptide secreted by sweat glands. Nat Immunol 2, 1133-1137

Schon MP, Zollner TM, Boehncke WH, 2003. The molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin: clues for pathogenesis and selective therapies of inflammatory disorders. J Invest Dermatol 121(5), 951–962

Schwartz J-CD, Zhang X, Nathenson SG, Almo SC, 2002. Structural mechanisms of costimulation Nat Immunol 3, 427-434

Sims JE, 2002. IL-1 and IL-18 receptors and their extended family. Curr Opin Immunol 14, 117-122

Sontheimer RD, 1989. Perivascular dendritic macrophages as immunobiological constituents of the human dermal perivascular unit. J Invest Dermatol 93, 96-101

Streilein JW, 1978. Lymphocyte traffic T cell malignancies and the skin. J Invest Dermatol 71, 167-171

Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A, 1989. Cachetin/tumour necrosis factor. Lancet 1989, 1122-1126

Tran D, Tran PA, Tang YQ, Yuan J, Cole T, Selsted ME, 2002. Homodimeric theta-defensins from rhesus macaque leukocytes: isolation synthesis antimicrobial activities and bacterial binding properties of the cyclic peptides. J Biol Chem 277, 3079-3084

Thomas R, Lipsky PE, 1994. Human peripheral blood dendritic cell subsets. Isolation and characterization of precursor and mature antigen-presenting cells. J Immunol 153, 4016-4028

Valdimarsson H, Baker BS, Jonsdottir I, Powles A, Fry L, 1995. Psoriasis: a T-cell-mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens?. Immunol Today 16, 145–149

Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C, Moore K, Kleijmeer M, Liu Y, Duver-Frances V, Vincent C, Schmitt D, Davoust J, Caux C, Lebecque S, Saeland S, 2000. Langerin a novel C-type lectin specific to Langerhans cells is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. Immunity 12, 71-81

Vermeer MH, van Doorn R, Dukers D, Bekkenk MW, Meijer CJ, Willemze R 2001. CD8+ T-cells in cutaneous T-cell lymphoma: expression of cytotoxic proteins FAS ligand and killing inhibitory receptors and relationship with clinical behaviour. J Clin Oncol 19, 4322-4329

Vowels BR, Yang S, Leyden JJ, 1995. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: implications for chronic inflammatory acne. Infect Immun 63, 3158–3165

Wang W, Cole AM, Hong T, Waring AJ, Lehrer RI, 2003. Retrocyclin an antiretroviral theta-defensin is a lectin. J Immunol 170, 4708-4716

Warnock RA, Askari S, Butcher EC, von Andrian UH, 1998. Molecular mechanisms of lymphocyte homing to peripheral lymph nodes. J Exp Med 187, 205-216

Webster GF, McArthur WR, 1982. Activation of components of the alternative pathway of complement by *Propionibacterium acnes* cell wall carbohydrate. J Invest Dermatol 79, 137–140

Webster GF, Nilsson UR, McArthur WR, 1981. Activation of the alternative pathway of complement by *Propionibacterium acnes* cell fractions. Inflammation 5, 165–176

Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Geerts ML, Goos M, Knobler R, Ralfkiaer E, Santucci M, Smith N, Wechsler J, van Vloten WA, Meijer CJ, 1997. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. A proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Blood 90, 354-371

Wollenberg A, Wen S, Bieber T, 1999. Phenotyping of epidermal dendritic cells: clinical applications of a flow cytometric micromethod. Cytometry 37, 147-155

9. SAŽETAK

Primarna uloga kože jest mehanička zapreka, te je kao takva ključan organ kod urođene, nespecifične imunosti. No, ukoliko patogen ili neki drugi okolišni čimbenik prebrodi tu zapreku, u koži se aktivira niz različitih mehanizama koji mogu pokrenuti specifičan imunološki odgovor. U koži može doći do staničnog imunološkog odgovora, čiji su posrednici stanice imunološkog sustava, ali i neke druge stanice karakteristične za kožu, te može doći i do humoralnog imunološkog odgovora, posredovanog topljivim tvarima poput protutijela, citokina, kemokina, antimikrobnih peptida i ostalih.

Kožne bolesti poput atopičkog dermatitisa, psorijaze, akni ili tumora zahvaćaju velik postotak ljudske populacije, te nastaju kako zbog genetičkih, tako i zbog imunoloških poremećaja.

10. SUMMARY

Primary function of the skin is a mechanical barrier, which makes it a key organ of native, unspecific immune system. But, if some patogen or any other enviromental factor enters through that barrier, a series of different mechanisms in skin are activated and therefore can be induced a specific immunological response. Immunological responses in skin can be cellular, in which mediators are immunological or other skin cells, or they can be humoral, in which mediators are soluble substances like antibodies, cytokines, chemokines, antimicrobial peptides, complements and other.

Skin diseases like atopic dermatitis, psoriasis, acne or tumors affect high percentage of human population, and their origin could be a concequence after some genetical or immunological disorder.