

Dendritik Hücreler ve Deri

DENDRITIC CELLS AND SKIN

Murat Orhan ÖZTAŞ*, Pınar ÖZTAŞ**

* Yrd.Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Uz.Dr., Ankara Numune Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, ANKARA

Özet

Dendritik hücreler, primer immün yanıtta antijen sunucu hücreler arasında en etkili olanlardır. Bu derlemede immün sistemde çok önemli bir organ olan derideki dendritik hücrelerin yapıları, fonksiyonları ve önemleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Dendritik hücre, Langerhans hücresi, Deri

T Klin Dermatoloji 2003, 13:179-182

Summary

Dendritic cells constitute a family of antigen presenting cells defined by their morphology and their capacity to initiate primary immune response. In this article, structures and functions of dendritic cells in the skin are reviewed.

Key Words: Dendritic cell, Langerhans cell, skin

T Klin J Dermatol 2003, 13:179-182

Dendritik Hücreler ve Deri

Dendritik hücre (DH) ler, primer immün yanıtta antijen sunucu hücre (ASH)'ler arasında en etkili olanlardır (1). Lenfoid olmayan organlarda yerleşen DH' ler antijenleri, ya özelleşmiş endositik reseptörler ya da sıvı fazlı makropinositoz yoluyla yakalayan immatür hücrelerdir (2). DH'ler ilk kez 1973 yılında dalak ve lenf nodlarında ışık ve elektron mikroskopisi ile çok sayıda sitoplazmik uzantısı olan yuvarlak nükleuslu hücreler olarak Steinmann ve Cohn tarafından tanımlanmışlardır (1, 3). Bu tarihten kısa bir süre sonra benzer hücreler deri (4), Peyer plakları (5) ve karaciğerde de (6) bulunmuştur.

Uzun araştırmalara rağmen DH'lerin yüzey belirleyicileri ile ilgili çalışmalar kısmen başarılı olmuş ve insan DH' leri CD1a⁺CD3⁺CD4⁺CD8⁻CD20⁻CD40⁺CD80⁺CD86⁺ hücreler olarak tanımlanmıştır. Fare DH' leri ise CD3⁺CD4⁺CD8⁻B220⁻CD40⁺CD80⁺CD86⁺ olarak tanımlanmıştır. Hala, herhangi bir yüzey belirleyicisi tek başına DH' leri tanımlayabilmek için kullanılamamaktadır (1, 7). Çok sayıda araştırmacı direkt olarak DH'lerde sunulan yüzey belirleyicilerine karşı yönlendirilmiş

monoklonal antikorları izole etmeye çalışmışlardır. Bu konuda üzerinde en çok durulmakta olan antikorlar, 33D1, anti interdigitating antijen NLDC 145 ve anti CD11c integrin N418'dir (1).

Dendritik Hücrelerin Fonksiyonları

DH'lerin keşfinden hemen sonra, bu hücrelerin allojenik mikst lökosit reaksiyonunun en güçlü stimülatörü olduğu bulunmuştur. Bu gözlem, DH'lerin ASH' ler olduklarını düşündürmüştü, bundan hemen sonra da DH'lerin T ve B hücrelere antijenleri sundukları gösterilmiştir (8).

DH'ler eksojen antikorları fagosite edebilecek yeteneğine sahip hücrelerdir. Daha sonra bu antijenler küçük peptidlere ayrılır ve Major Histocompatibility Complex (MHC) sınıf I ve sınıf II moleküllerinin montaj zincirine katılır. T hücreleri tarafından tanınabilen peptidler DH'lerin yüzeyinde MHC moleküllerinde sunulur. Ek olarak DH yüzeyinde native T hücrelerini stimüle etmek için CD80, CD86 ve CD40 molekülleri de eksprese edilir (9, 10). Lenfositler, bu yardımcı moleküllerin varlığında uyarılabilir ve bu sayede otoimmüniteye karşı önlem alınmış olur. Bu yardımcı molekülleri

çok düşük oranda ihtiva eden profesyonel olmayan ASH'lere bağlı olarak gelişen reaksiyon da oldukça zayıftır (1).

Bir antijene karşı gelişen immün cevap, ağırlıklı olarak ya hücresel tiptedir (Th1 cevabı) ya da yine ağırlıklı olarak humoral tiptedir (Th2 cevabı). İmmün cevabın Th1 ya da Th2 şablonunda olacağına karar verilmesinde hangi ASH'nin aracı olduğu çok önemlidir (1,11).

DH'ler birçok organda bulunmaktadır. Derideki (Langerhans hücreleri) ve mukozadaki DH'ler, eksojen antijenleri işleme yeteneğine sahip hücrelerdir ve "immatür" DH'ler olarak adlandırılırlar. DH'ler, antijen alımından hemen sonra muhtemelen Tümör Nekrosis Faktör- α (TNF- α) etkisiyle antijen işlemenin azalmasının da içinde bulunduğu bir dizi değişime uğrar ve "matür" DH'ler adını alırlar. Bu değişiklikten sonra da antijeni T hücrelerine sunacakları bölgesel lenf bezine göç ederler (12, 13).

Derideki Dendritik Hücreler

İnsan derisinde Langerhans hücreleri (LH) ve Dermal Dendritik Hücreler (DDH) olmak üzere iki tip Dendritik hücre bulunmaktadır.

Langerhans hücreleri: LH, ilk kez 1868 yılında bir tıp öğrencisi olan Paul Langerhans tarafından gösterilmiştir. Bu hücreler üzerine yapılan çalışmalar, immün reaksiyonlarda aktif olarak rol oynadıklarını göstermiştir. Silberberg ve arkadaşları 1970'li yıllarda LH'lerinin kontakt hipersensitizasyondaki rolünü göstermişlerdir (14). Daha sonra da bu hücrelerin antijen işlenmesi ve sunumunda çok önemli olan yüzey belirleyicileri taşıdığı ve kemik iliği kökenli oldukları gösterilmiştir. Bugün LH'leri için spesifik olan ATPase pozitifliği ve Birbeck granülleri gibi spesifik belirleyiciler gösterilmiştir (15). Yapılan çalışmalar LH'lerinin kemik iliği kökenli lökositler olduğunu göstermektedir (2).

Dermal Dendritik Hücreler: Dermiste bulunan endotelial hücreler, fibroblastlar, mast hücreleri ve dendritik hücreler gibi hücrelerin immüno-fizyolojik ve immüno-patolojik önemleriyle ilgili bilgiler giderek artmaktadır. Dermal immün sistemin komponentlerinin anlaşılması, hem inflamatuvar ve

neoplastik hastalıkların anlaşılmasında hem de antitümör aşuların mekanizmalarının anlaşılmasında önemlidir. Perivasküler lokalizasyonda DDH'lerin varlığı bugün bilinmektedir (16-20). Bugün artık DDH'lerin psoriasis, kutanöz lenfoproliferatif hastalıklar, dermatofibroma ve Kaposi sarkomundaki rolü bilinmektedir (21).

Dendritik Hücrelerin Deri Hastalıklarındaki Rolü *İnflamatuvar Deri Hastalıkları ve Dendritik Hücreler*

Kontakt Hipersensitivite, Dendritik hücreler üzerindeki MHC I ve MHC II molekülleri tarafından sunulan haptlenmiş peptidleri tanıyan T hücreleri tarafından aracılık edilen, kendini sınırlayan inflamatuvar bir deri hastalığıdır (14). Kontakt hipersensitivite, DH'lerin inflamasyondaki rolünü açıklamak için oldukça iyi bir örnektir. Silberberg'in ilk bulgularından itibaren yapılan çalışmalar kontakt hipersensitizasyonda efektör ve sensitizasyon fazlarında DH'erin rolleri kanıtlanmıştır. İlk zamanlarda yapılan çalışmalar DH'ler tarafından CD4+ T helper hücreler üzerine yoğunlaşmışken, son zamanlarda kontakt hipersensitizasyonun indüksiyon fazında MHC sınıf I antijenleri taşıyan DH'lerce uyarılmış CD8+ T hücrelerinin aktivasyonunun da zorunlu olduğu gösterilmiştir. Hatta CD4+ T hücrelerinin aktivasyonu kontakt hipersensitizasyonun baskılanmasına bile sebep olabilir (22).

Psoriasis, antijenik stimulusu belli olmayan, T hücre aracılı kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Son zamanlarda psoriasisde T hücreleri ile ilgili çalışmalar yoğunlaşmıştır (23). Psoriasisde T hücre infiltratının büyük kısmı dermiste perivasküler lokalizasyondadır. Bu yerleşim immünohistokimyasal olarak DDH'lerin lokalizasyonuna uymaktadır. Bu da antijen sunucu özelliği olan bu hücrelerin psoriasisdeki çok önemli rollerini akla getirmektedir. Psoriasisli hastaların derilerindeki DH'ler, başka bir antijenin bulunmadığı bir ortamda, aynı hastanın T hücreleri ile inkübe edildiğinde ancak DDH'lerin varlığında T hücrelerinde çok güçlü bir proliferasyon görülür. Ek olarak bu T hücrelerinde yüksek düzeylerde İnterferon gama üretimi saptanırken IL-4 seviyelerinde bu artış saptanmamıştır (24).

Neoplastik Deri Hastalıkları ve Dendritik Hücreler

Kanser oluşmasının muhtemel sebeplerinden biri, malign hücrelerin immünojenik gözetim sisteminden kaçmaları olarak düşünülmektedir. İnsan vücudunun immün sisteminin önemli hücrelerinden biri de DH'lerdir. Tümör savunmasında DH'lerin rolü olduğunu gösteren çalışmalar ya hayvan çalışmalarına ya da tümör bölgesindeki DH sayısının hastanın klinik durumu ile bağlantısını kurmaya çalışan araştırmalar şeklindedir. Çeşitli histolojik çalışmalar, özefagus skuamöz hücreli karsinomu, kolorektal adenokarsinom, papiller tiroid karsinomu ve gastrik karsinomlarda eğer DH sayısı tümör bölgesinde fazlaysa, bu hastaların yaşam süresinin DH sayısı az olan hastalara göre daha uzun olduğunu göstermiştir. İnsanlarda, kronik güneş hasarı ve fotoyaşlanma gibi deri kanseri riskinin artmış olarak bulunduğu durumlarda LH sayısının azalmış olduğu gösterilmiştir. Derinin melanositik tümörlerinde, invazive melanomanın üzerinde yer alan epidermiste LH sayısının azalmış olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, melanomayı çevreleyen dokuda, LH fenotipindeki hücrelerin sayısının artmış olduğu ve bunun da olası bir immün cevabı başlatmada rolü olabileceği düşünülmektedir. Skuamöz hücreli karsinom ve bazal hücreli karsinom gibi nonmelanositik deri tümörlerinde ise LH sayısının artmış olduğunu gösteren yayınlar olduğu gibi azalmış olduğunu gösteren yayınlar da vardır (15, 25). İnsanlarda tümör asosiy DH'lerin yokluğu hem melanom hem de basal hücreli karsinom için gösterilmiştir (25, 26).

Tedavi Uygulamaları

Aşılama

Konvansiyonel yöntemlerle yapılan kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları ne yazık ki kanser tedavisinde çok başarılı olmamıştır. Son 20-25 yıl içinde gerçekleştirilen in-vitro ve hayvan modeli immünojenik tedaviler insan tümörlerinde de uygulanabilir hale gelmeye başlamıştır. Melanoma immunoterapisi ve aşılama bu konuda en çok üzerinde durulan kavramlardır (15, 27). Kanser aşılması, immün sistemin daha önce karşılaşmış olduğu tümör antijenlerine karşı aktive edilmesini amaçlamaktadır (28). Burada, infeksiyöz ajanlara

karşı uygulanan profilaktik aşılamanın aksine, tedavi başlangıcında hastanın immün sisteminin kanser hücrelerini kontrol altına almada yetersiz oldukları bilinmektedir (29). Uygulanan bir aşının hedefine ulaşmasında DH'lerin aracı doğal bir adjuvan olarak kullanılması çok yeni ve akılcı bir buluştur. DH'lerin in-vitro yöntemlerle antijenik uyarımlarla yüklenmesi ve yine in-vitro olarak DH'lerin çoğaltılabilmesi bu konuda çok önemli gelişmelerin sağlanmasına yol açmıştır (30-32). Bu buluşlar eşliğinde çeşitli peptidlerin ve immünojenlerin antijen ve DH'lerin adjuvan olduğu modeller planlanabilir.

Tolerans

Tolerans, immün sistemin bir bütün olarak belli bir antijene aktif bir cevap vermemesi durumudur (33). Kanser hastalarındaki durumun tersine, birçok inflamatuvar otoimmün dermatozda ve organ transplantasyonunda var olan immün cevabın azaltılması istenmektedir. DH'ler yalnızca efektör T hücrelerini aktive etmekte değil, bazen de onları anerjize ya da tolerize etme işinde de önemlidirler. DH'lerin timik toleransın indüksiyonu, neonatal tolerans ve transplant toleransı üzerindeki rolüne yönelik çalışmalar, DH'lerin ex vivo manuplasyonunun ve daha sonra hastaya yeniden uygulanmasının antijen spesifik toleransı indüklemesinin etkili bir yöntemi olabileceğini desteklemektedir (15, 34).

Fare modellerinde, DH'lerce toleransın indüksiyonu gösterilmiştir (35, 36). Devam etmekte olan çalışmalar sonucunda tolerojenik subtiplerin saptanması ve bunun sonucunda bu tolerojenik subtiplerin ex-vivo olarak çoğaltılıp yeniden hastalara injekte edilebilmesi mümkün olabilecektir (15).

KAYNAKLAR

1. Mayordomo JI, Zorina T, Storkus WJ, Zitvogel L, Garcia-Prats MD, DeLeo AB, Lotze MT. Bone marrow-derived dendritic cells serve as potent adjuvants for peptide-based antitumor vaccines. *Stem Cells* 1997;15:94-103.
2. Nakagawa S, Bos J. Role of Langerhans cells in the skin. What's new? *JEADV* 2001; 15: 399-401.
3. Steinmann RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantification, tissue distribution. *J Exp Med* 1973; 137: 1142-62.
4. Romani N, Schule G. The immunologic properties of epidermal Langerhans cells as a part of the dendritic cell system. *Semin Immunopathol* 1992; 13: 265-79.

5. Kersall BL, Strober W. Distinct populations of dendritic cells are present in the subepithelial dome and T cell regions of the murine Peyer's patch. *J Exp Med* 1996; 183: 237-47.
6. Lu L, Woo J, Rao AS, Li Y, Watkins SC, Qian S, Starzl TE, Demetris AJ, Thomson AW. Propagation of dendritic cell progenitors from normal mouse liver using granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and their maturational development in the presence of type I collagen. *J Exp Med* 1994; 179: 1823-34.
7. Aager R, Crowley MT, Witmer-Pack MD. The surface of dendritic cells in the mouse as studied with monoclonal antibodies. *Int Rev Immunol* 1990; 6: 89-101.
8. Steinman RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol* 1991; 9: 271-96.
9. Caux C, Vanbervliet B, Massacrier C et al. B70/B7-2 is identical to CD86 and is the major functional ligand for CD28 expressed on human dendritic cells. *J Exp Med* 1994; 180: 1841-7.
10. Inaba K, Witmer-Pack M, Inaba M et al. The tissue distribution of the B7-2 costimulator in mice: abundant expression on dendritic cells in situ and during maturation in vitro. *J Exp Med* 1994; 180: 1849-60.
11. Maldonado-Lopez R, Moser M. Dendritic cell subsets and the regulation of TH1/Th2 responses. *Semin Immunol* 2001; 13: 275-82.
12. Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin-4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med* 1994; 179: 1109-18.
13. Koch F, Trockenbacher B, Schuler G et al. Antigen processing capacity of dendritic cells from mice of different MHC backgrounds: down-regulation upon culture and evidence for heterogeneity of dendritic cell populations. *Adv Exp Med* 1995; 378: 203-6.
14. Silberberg I, Baer RL, Rosenthal SA. The role of Langerhans cells in allergic contact hypersensitivity. A review of findings in man and guinea pigs. *J Invest Dermatol* 1976; 66: 210-7.
15. Nestle FO, Burg G. Dendritic cells: role in skin diseases and therapeutic applications. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24(3): 204-7.
16. Nestle FO, Zheng XG, Thompson CB, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells obtained from normal human skin reveals phenotypic and functionally distinct subsets. *J Immunol* 1993; 151: 6535-45.
17. Lenz A, Heine M, Schuler G, Romani N. Human and murine dermis contain dendritic cells. *J Clin Invest* 1993; 92: 2587-96.
18. Meunier L, Gonzales-Ramos A, Cooper KD. Heterogeneous populations of class II MHCp cells in human dermal cellsuspensions. *J Immunol* 1993; 151: 4067-80.
19. Headington JT. The dermal dendrocyte. In: Callen JP, Dahl HV, Golitz LE et al., eds. *Advances in Dermatology*. Chicago: Yearbook Medical Publishers, Inc., 1986: 159-70.
20. Sepulveda-Merrill C, Mayall S, Hamblin AS, Breathnach SM. Antigen-presenting capacity in normal human dermis is mainly subserved by CD1a+ cells. *Br J Dermatol* 1994; 131: 15-22.
21. Nestle FO, Nickoloff BJ. A fresh morphological and functional look at dermal dendritic cells. *J Cutan Pathol* 1995; 22: 385-93. *Immunol Today* 1999; 20: 5-7.
22. Krasteva M, Kehren J, Choquet G et al. The role of dendritic cells in contact hypersensitivity. *Immunol Today* 1998; 6: 289.
23. Christophers E. The immunopathology of psoriasis. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 110: 199-206.
24. Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest* 1994; 94: 202-9.
25. Grabbe S, Beissert S, Schwarz T, Granstein RD. Dendritic cells as initiators of tumor immune response – a possible strategy for immunotherapy? *Immunol Today* 1995; 16: 117-21.
26. Nestle FO, Burg G, Fa'eh J et al. Human sunlight-induced basal-cell-carcinoma-associated dendritic cells are deficient in T cell co-stimulatory molecules and are impaired as antigen-presenting cells. *Am J Pathol* 1997; 150: 641-51.
27. Nestle FO, Burg G, Dummer R. New perspectives on immunobiology and immunotherapy of melanoma. *Immunol Today* 1999; 20: 5-7.
28. Sprinzl GM, Kacani L, Schrott-Fischer A, Romani N, Thumfart WF. Dendritic cells vaccines for cancer therapy. *Cancer Treatment Reviews* 2001; 27: 247-55.
29. Gunzer M, Janich S, Varga G, Grabbe S. Dendritic cells and tumor immunity. *Semin Immunol* 2001; 13: 291-302.
30. Boon T, Gajewski TF, Coulie PG. From defined human tumor antigens to effective immunization? *Immunol Today* 1995; 16: 334-6.
31. Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin-4 and downregulated by tumor necrosis factor-alpha. *J Exp Med* 1994; 179: 1109-18.
32. Romani N, Gruner S, Kampgen E et al. Proliferating dendritic cell progenitors in human blood. *J Exp Med* 1994; 80: 83-93.
33. Fazekas de Groth B. DCs and peripheral T cell tolerance. *Semin Immunol* 2001; 13: 311-22.
34. Morelli AE, Hackstein H, Thomson AW. Potential of tolerogenic dendritic cells for transplantation. *Semin Immunol* 2001; 13: 323-35.
35. Steinbrink K, Wolf M, Jonuleit H, Enk AH. Induction of tolerance by IL-10 treated dendritic cells. *J Immunol* 1997; 159: 4772-80.
36. Finkelman FD, Lees A, Birnbaum R et al. Dendritic cells can present antigen in vivo in a tolerogenic or immunogenic fashion. *J Immunol* 1996; 157: 1406-25.

Geliş Tarihi: 04.03.2002

Yazışma Adresi: Dr. Murat Orhan ÖZTAŞ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD
Beşevler, ANKARA
moztas@med.gazi.edu.tr