

Received: 2008.12.11
Accepted: 2009.03.10
Published: 2009.03.23

Dendrytyczne epidermalne limfocyty T – strażnicy skóry*

Dendritic epidermal T cells: Sentinels of the skin

Małgorzata Gieryńska¹, Ada Schollenberger¹, Irma Spohr Cespedes¹,
Ewelina Pawlak²

¹ Zakład Immunologii, Katedra Nauk Przedklinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, SGGW

² Magistrantka dziennych studiów magisterskich Wydziału Rolnictwa i Biologii, SGGW

Streszczenie

Dendrytyczne epidermalne limfocyty T (DETC) mające na swojej powierzchni niezmienny receptor $\gamma\delta$, tworzą sieć w dolnej warstwie skóry myszy. Podstawową różnicą między nimi a limfocytami T $\alpha\beta$ jest to, że do swojej stymulacji nie wymagają prezentacji antygeny w kontekście MHC I lub II. Chociaż do tej pory nie określono ligandów dla łańcucha V γ 3 TCR DETC rozpoznają i odpowiadają na autoantygeny prezentowane na komórkach indukowanych w warunkach stresu, uszkodzonych lub transformowanych keratynocytach. Dzięki swojej lokalizacji są w ciągłym kontakcie z sąsiadującymi komórkami i mogą w sposób natychmiastowy reagować na różne bodźce. Wydzielając cytokiny, chemokiny i czynniki wzrostowe odgrywają ważną rolę w naprawie tkanek oraz w przeżywaniu, proliferacji i migracji komórek. Są główną populacją komórek odpowiedzialną za utrzymanie homeostazy skóry poprzez mechanizmy związane ze stymulacją i wyhamowaniem stanu zapalnego, a to ma zasadnicze znaczenie w utrzymaniu integralności skóry.

Słowa kluczowe:

dendrytyczne epidermalne limfocyty T • naprawa tkanek • immunoregulacja

Summary

Dendritic epidermal T cells (DETCs) are T lymphocytes that express a canonical $\gamma\delta$ TCR and form a dense network in murine skin. The major difference between $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells is that the latter do not require antigen presentation in the context of MHC I or II for stimulation. Using their $\gamma\delta$ TCR they recognize so far unknown ligands expressed by stressed, infected, or transformed keratinocytes. Since DETCs are located only in the skin, they provide the front line of defense against invasion, but also take part in immune regulation. These cells are in intimate contact with neighboring cells and, through their unique antigen recognition, can immediately react to incoming signals and secrete a variety of cytokines, growth factors, and chemokines that have been implicated in tissue repair and cell survival, proliferation, migration, and recruitment. They play a large role in maintaining skin homeostasis by rapid induction of immune response and at the same time they can release immunoregulatory mediators that inhibit inflammation and consequently maintain integrity of the skin.

Key words:

Dendritic epidermal T cells • immunoregulation • tissue repair

* Praca finansowana przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego grant nr 2 P06K 034 28, kierownik projektu dr Małgorzata Gieryńska.



Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=881076>

Word count: 3865

Tables: –

Figures: 4

References: 65

Adres autorki: dr Małgorzata Gieryńska, Zakład Immunologii, Katedra Nauk Przedklinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Ciszewskiego 8, 02-786 Warszawa; e-mail: małgorzata_gierynska@sggw.pl

1. WSTĘP

Skóra jest największym narządem, stanowiącym anatomiczną i fizjologiczną barierę między organizmem i środowiskiem zewnętrznym. Zbudowana jest z licznych warstw naskórka oraz skóry właściwej [48]. Pod skórą właściwą znajduje się tkanka podskórna zbudowana z luźnej tkanki łącznej, zawierającej tkankę tłuszczową o różnej grubości (ryc. 1). Tkanka podskórna jest odpowiedzialna za połączenie skóry ze strukturami niżej leżącymi, takimi jak np: mięśnie czy okostna. Skóra jest tak ważnym narządem, że uszkodzenie ponad 60% jej powierzchni może prowadzić do śmierci. Główną rolą tego narządu jest ochrona przed fizycznymi i chemicznymi uszkodzeniami oraz wnikaniem drobnoustrojów do organizmu. Bierze udział w regulacji gospodarki wodnej i elektrolitowej organizmu. Skórze można także przypisać miano narządu wydzielniczego, ze względu na obecność i czynność gruczołów potowych i łojowych. Bywa także zaliczana do narządów zmysłu, dzięki obecności licznych, wyspecjalizowanych zakończeń nerwowych, a także stanowi narząd biorący udział w odporności [48]. W skład układu odpornościowego skóry wchodzi rozmaite komórki zlokalizowane w naskórku i skórze właściwej, które określa się tkanką limfatyczną związaną z skórą (skin associated lymphoid tissue – SALT) lub układem odpornościowym skóry (skin immune system – SIS). Do SIS należą komórki dendrytyczne, keratynocyty, limfocyty T, makrofagi, granulocyty, komórki tuczne, melanocyty oraz komórki śródbłonna naczyńniowego.

Jednymi z ważniejszych komórek SIS są komórki dendrytyczne, a przede wszystkim komórki Langerhansa. Ich głównym zadaniem jest, dzięki obecności długich wypustek, wychwytywanie czynników zakaźnych oraz wszelkich przenikających w głąb skóry substancji i stymulowanie odpowiedzi immunologicznej poprzez ich prezentację w kontekście MHC klasy I i II, limfocytom T. Kolejną, istotną składową SIS są keratynocyty, stanowiące prawie 95%

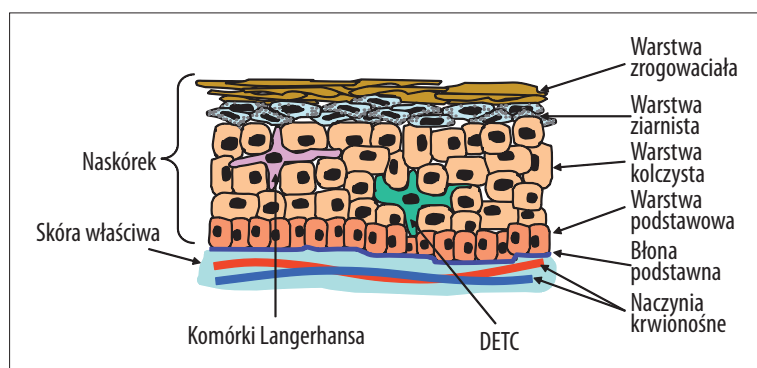
masy komórkowej naskórka. Dzięki wytwarzaniu czynników wzrostu i cytokin są ściśle powiązane z układem immunologicznym skóry, a więc czynnie uczestniczą w stymulacji odpowiedzi immunologicznej. Przez wydzielane cytokiny, chemokiny i czynniki wzrostu ściśle współpracują z komórkami Langerhansa i innymi komórkami SIS. Najciekawszą i najmniej poznaną populacją SIS są limfocyty mające na swej powierzchni receptor $T\gamma\delta$ (T cell receptor – TCR).

2. POCZĄTEK I CHARAKTERYSTYKA LIMFOCYTÓW $T\gamma\delta$

Ponad 20 lat temu odkryto subpopulację limfocytów T prezentujących na swojej powierzchni receptor dla antygeny TCR, zbudowany z łańcuchów γ i δ [20, 41]. Ponieważ stanowią one mniej niż 5% limfocytów T w obwodowych narządach limfatycznych przez wiele lat niewiele było wiadomo o funkcji tych komórek. Większa liczba limfocytów $T\gamma\delta$ znajduje się w narządach, takich jak: skóra, płuca, przewód pokarmowy i układ moczowo-płciowy, czyli w miejscach, które stale pozostają w kontakcie ze środowiskiem zewnętrznym, a co za tym idzie są narażone na ciągły kontakt z patogenami, toksynami i substancjami potencjalnie szkodliwymi oraz są podatne na rozwój stanu zapalnego. Dlatego też muszą istnieć w tych rejonach sprawne mechanizmy zdolne zarówno do stymulacji, jak i wyciszenia odpowiedzi immunologicznej.

2.1. Subpopulacje limfocytów $T\gamma\delta$

Limfocyty $T\gamma\delta$ zasiedlające różne narządy dojrzewają podobnie jak limfocyty $T\alpha\beta$ w grasicy. Ich początkowe etapy rozwoju są wspólne, wytwarzane we wczesnym etapie życia płodowego z komórek prekursorowych u myszy, pochodzących z komórek macierzystych szpiku kostnego, a następnie przechodzą pozytywną selekcję [38]. Jako pierwsze powstają tymocyty prezentujące na swojej powierzchni łańcuchy $\gamma\delta$ receptora limfocytów T. Poszczególne popu-



Ryc. 1. Schemat budowy skóry (opracowanie własne)

lacje limfocytów $T\gamma\delta$ migrują falami do różnych narządów w trakcie różnicowania w grasicy, podczas życia płodowego. Każda fala migrujących komórek ma ściśle określone budowę TCR o bardzo ograniczonej różnorodności. Limfocyty $T\gamma\delta$ wykorzystują inne segmenty zmiennej łańcucha γ do budowy receptorów, a to warunkuje ich powinowactwo do różnych tkanek organizmu. Jako pierwsze – w 14 dniu życia płodowego myszy – powstają limfocyty $V\gamma3/V\delta1$. Szczególnie ważny jest łańcuch $V\delta1$ determinujący zasiedlanie skóry [12,37]. Następnie komórki z TCR $V\gamma4/V\delta1$ migrują do błony śluzowej układu rozrodczego i języka [23]. Są one wykrywane około 16 dnia życia płodowego. Płuca są zasiedlane w życiu płodowym przez dwa rodzaje limfocytów $T\gamma\delta$ przez dojrzałe limfocyty T o profilu $V\gamma6/V\delta1$ oraz prekursorów limfocytów $\gamma\delta$, które dopiero u noworodków dojrzewają i tworzą limfocyty $T\gamma\delta$ $V\gamma4$ zastępujące limfocyty $V\gamma6/V\delta1$ [22,57]. W życiu płodowym błonę śluzową przewodu pokarmowego zasiedlają prekursorów limfocytów $V\gamma5$, których dojrzewanie jest uzależnione od środowiska krypt jelitowych [44,47]. Limfocyty zawierające w TCR segmenty $V\gamma4$, $V\gamma1$ i $V\gamma7$ połączone z różnymi segmentami $V\delta$ migrują do krwi, obwodowych narządów limfatycznych i do błony śluzowej przewodu pokarmowego. Prekursorów limfocytów o profilu TCR $V\gamma3/V\delta1$ migrujące do skóry, rozwijają się w dendrytyczne epidermalne limfocyty T (dendritic epidermal T cells – DETC). U ludzi we krwi obwodowej znajduje się populacja limfocytów $T\gamma\delta$ z TCR $V\gamma9/V\delta2$. Komórki te rozpoznają niebiałkowe związki o małej masie cząsteczkowej, które mogą być uznawane za molekularne wzorce związane z patogenami [19,43].

2.2. Rozwój dendrytycznych epidermalnych limfocytów T

Jak już wspomniano, prekursorów DETC są obecne w grasicy u myszy od 14 dnia życia płodowego. Niedojrzałe $V\gamma3$ tymocyty prezentujące wysoki poziom ekspresji ciepłostabilnego antygeny (heat-stable antigen – HAS^{high}), przekształcają się w dojrzałe komórki prezentujące HAS^{med/low}, migrujące do skóry. Od 16 dnia życia płodowego całkowita liczba komórek $V\gamma3$ w grasicy płodowej sukcesywnie maleje i w późniejszym okresie życia płodowego nie są już tam wykrywane. DETC w płodowym naskórku, wykrywane między 17 i 19 dniem życia płodowego, mają kształt kulisty. Charakterystyczną morfologię, przypominającą w wyglądzie komórki dendrytyczne, DETC uzyskują dopiero po urodzeniu [63]. Rozwój i różnicowanie DETC jest ściśle uzależnione od interakcji między IL-7 i jej receptorem. Przesłanie sygnału wewnątrzkomórkowego jest koniecznym czynnikiem do rozpoczęcia rearanżacji mysich genów łańcucha γ TCR [34,36,39]. Proliferacja dojrzałych DETC jest zależna od obecności IL-2 i IL-15 rozpoznających ten sam łańcuch receptora IL-2R β prezentowanego na tymocytach $V\gamma3$ [63]. U zwierząt typu knock-out IL-15^{-/-} i IL-2R β ^{-/-}, liczba dojrzałych tymocytów $V\gamma3$ jest zredukowana, a w skórze nie są wykrywane DETC. Czynnikiem warunkującym ekspresję IL-2R β , a co za tym idzie prawidłowe przesyłanie sygnału umożliwiającego proliferację komórek jest czynnik transkrypcyjny Runx3. Runx3 reguluje w rozwijających się DETC ekspresję zarówno CD103 (integryny $\alpha E\beta7$), jak i IL-2R β . U zwierząt z obniżoną ekspresją IL-2R β stwierdzono upośledzenie proliferacji tymocytów $\gamma3$ zależnej od IL-2 i IL-15, natomiast

brak CD103 negatywnie wpływał na migrację i utrzymanie DETC w skórze. Zwierzęta Runx3^{-/-} były całkowicie pozbawione DETC w skórze [50,63].

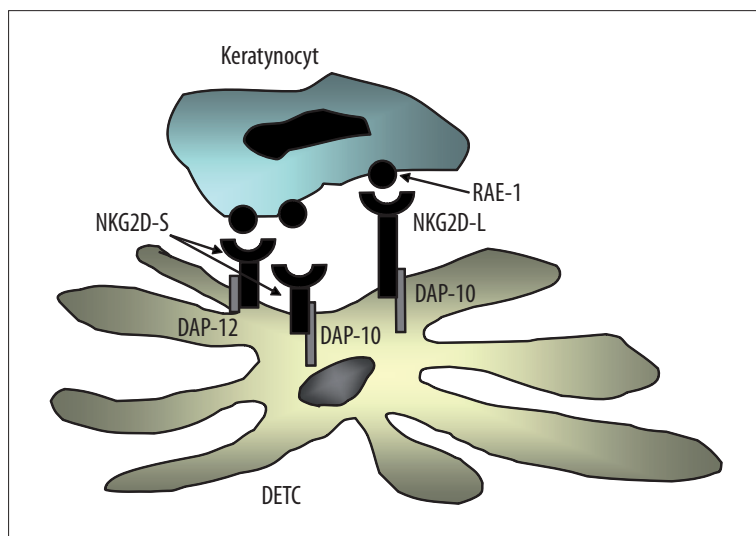
3. CHARAKTERYSTYKA DENDRYTYCZNYCH EPIDERMALNYCH LIMFOCYTÓW T

DETC przez swoją budowę i funkcje, a także przez to, iż na powierzchni mają niezmiennie łańcuchy $V\gamma3J\gamma1C\gamma1$ i $V\delta1D\delta2J\delta2C\delta$ należą do tzw. niekonwencjonalnych komórek układu immunologicznego [1,12,13,21]. Początkowo były identyfikowane na podstawie ekspresji markera Thy-1⁺ i CD3⁺. Swoją nazwę zawdzięczają charakterystycznej budowie oraz lokalizacji, ponieważ komórki te tworzą sieć w dolnej warstwie keratynocytów [5,12,21,59,61]. DETC występują w skórze u myszy i bydła, natomiast nie wykazano ich obecności u człowieka. Prawdopodobnie u ludzi funkcje DETC pełnią limfocyty $V\gamma9/V\delta2$ [43]. DETC odnajdowane w skórze u dorosłych osobników nie mogą być zastąpione przez komórki prekursorowe prezentujące takie same łańcuchy $\gamma\delta$ receptora limfocytu T, gdyż powstawanie tych komórek jest ograniczone do określonych etapów życia płodowego. Zwierzęta $T\gamma\delta$ ^{-/-} można rekonstruować podając nowo narodzone myszom płodowe limfocyty $T\gamma\delta$ ($V\gamma3V\delta1$). Rekonstrukcja limfocytami uzyskanymi od zwierząt dorosłych, prowadzi wyłącznie do rozwoju limfocytów $T\gamma\delta$ systemowych, a nie skórnych, w związku z tym w przyszłości nie rozwijają się u tych zwierząt mechanizmy kontrolujące nabytą odpowiedź immunologiczną związaną ze stymulacją antygenami wnikałymi przez skórę [15,17]. U zwierząt z wrodzonym niedoborem DETC, skóra jest zasiedlona przez prekursorów DETC pochodzenia szpikowego o profilu TCR $\alpha\beta$ CD8⁺ [55].

Chociaż do tej pory nie określono ligandów łańcucha $V\gamma3$ TCR, w badaniach *in vitro* stwierdzono, że DETC poprzez kompleks TCR rozpoznają i odpowiadają na autoantygeny prezentowane na komórkach poddanych działaniu stresorów i uszkodzonych lub transformowanych keratynocytach [18,28,60]. W związku z tym mogą reagować w sposób natychmiastowy dając zróżnicowaną odpowiedź immunologiczną, mimo niezmiennego TCR. Ma to duże implikacje jeśli chodzi o rolę DETC *in vivo*, ponieważ są one odpowiedzialne za wyciszenie stanów zapalnych w skórze, za gojenie się ran, za utrzymanie homeostazy w skórze, obronę przeciwbakteryjną i nadzór w stosunku do komórek podlegających transformacji nowotworowej [15,16,25,27,42,53,56]. DETC prezentują na swojej powierzchni receptory zarówno hamujące jak i aktywujące. Poza TCR $\gamma\delta$, głównym receptorem aktywującym, na powierzchni DETC prezentowane są 2B4 (CD244), receptor Toll-podobny 4 (Toll-like receptor; TLR) i NKG2D [16,29,51,52,54]. Natomiast za przekazywanie sygnałów hamujących DETC, odpowiedzialne są receptory Ly49E i CD94 – NKG2A [62].

Limocyty $T\gamma\delta$ nie wymagają do swojej aktywacji prezentacji antygeny w kontekście MHC klasy I lub II, bowiem odpowiadają na autoantygeny i są aktywowane, podobnie jak komórki NK, przez receptor NKG2D. NKG2D należący do rodziny receptorów lektynowych, rozpoznający białko podobne do MHC I – MICA lub MICB (MHC class I-chain-related protein A or B) prezentowane na komórkach ludzkich w warunkach stresu (wysoka tempera-





Ryc. 2. Aktywacja DETC poprzez receptor NKG2D (opracowanie własne)

tura, zakażenie bakteryjne lub wirusowe, transformacja nowotworowa) lub białko wczesnego genu indukowanego kwasem retinowym podobne do MHC I – RAE 1 (retinoic acid early inducible 1 protein) i obecne na komórkach myszy [3,21].

Podczas gdy u ludzi NKG2D znajduje się na większości komórek NK, limfocytów T CD8 $\alpha\beta$ i limfocytów T $\gamma\delta$, u myszy jego obecność jest ograniczona do dziewiczych i aktywowanych komórek NK, aktywowanych limfocytów T CD8 $^+$, subpopulacji limfocytów NKT i DETC [46,49].

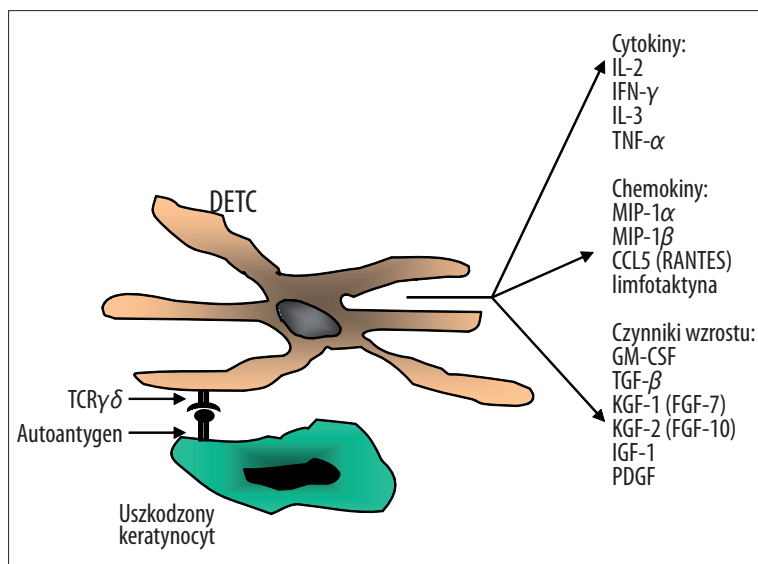
W przekazywanie sygnału wewnątrzkomórkowego zaangażowane są białka adaptorowe DAP-10 i DAP-12 związane z odpowiednimi izoformami receptora NKG2D. U myszy występują jego dwie izoformy: NKG2D-S (short) związana z białkiem adaptorowym DAP-10 i DAP-12 oraz NKG2D-L (long) związana wyłącznie z białkiem adaptorowym DAP-10. Połączenie receptora z ligandem jest bezpośrednim stimulatorem cytotoxyczności ludzkich i mysich komórek NK. Jest także sygnałem do wydzielania cytokin w aktywowanych komórkach NK myszy. Natomiast połączenie liganda z tym receptorem na mysich i ludzkich limfocytach T CD8 $^+$ jest wyłącznie sygnałem kostymulującym [46,49]. DETC prezentują konstytutywnie na swojej powierzchni obie izoformy receptora: NKG2D-S i NKG2D-L, a także potwierdzono w nich obecność obu rodzajów białek adaptorowych DAP, co wskazuje iż jest to główny szlak uruchamiania cytotoxyczności (ryc. 2). Aktywność cytotoxyczna i wytwarzanie cytokin jest u DETC ściśle uzależniona od związania liganda z NKG2D i niezależna od TCR. Zablockowanie NKG2D za pomocą przeciwciał swoistych dla tego receptora, całkowicie zniżyło zdolność DETC do zabijania komórek docelowych. Receptor NKG2D działa jako receptor aktywujący, co wskazuje na udział tych komórek w nadzorze immunologicznym w skórze [46].

4. ROLA DETC W TWORZENIU MIKROŚRODOWISKA SKÓRY

W związku z tym, że DETC mają niezmienny łańcuch $\gamma\delta$ i nie wymagają prezentacji antygeny w kontekście białek MHC, mogą odpowiadać na różne czynniki stresogenne. Sama obecność DETC nie będzie gwarantowała utrzymania

homeostazy skóry. Pewnym jest, że stworzenie odpowiedniego mikrośrodowiska jest konieczne do utrzymania prawidłowego funkcjonowania SIS. Pobudzone DETC wytwarzają wiele cytokin, czynników wzrostu i chemokin działających auto- i parakrywnie. Są to m.in. czynnik wzrostu keratynocytów 1 (keratinocyte growth factor-1; KGF-1) i KGF-2, IL-2, IFN- γ , limfotaktyna i wiele innych. Białka te są konieczne w procesach naprawy tkanek, przeżywania, proliferacji, migracji i rekrutacji komórek w skórze [6,7,8,53]. Zwiększone wydzielanie GM-CSF, IFN- γ i TNF- α przez pobudzone DETC wskazuje na polaryzację odpowiedzi immunologicznej w skórze, w kierunku Th1 [28]. Interakcje międzykomórkowe są uzależnione od wydzielanych i tworzących mikrośrodowisko cytokin. Niewiele wiadomo na temat czynników koniecznych do utrzymania homeostazy limfocytów T $\gamma\delta$ skóry. Jak już wspomniano rozwój, różnicowanie i lokalizacja DETC są ściśle zależne od IL-7, IL-15 i czynnika transkrypcyjnego Runx3. IL-7 jest konieczna do rearanżacji genów kodujących TCR $\gamma\delta$ i u myszy IL-7 $^{-/-}$, niemających receptora tej cytokiny, nie wykrywa się w ogóle limfocytów T $\gamma\delta$ zasiedlających skórę. Badania *in vitro* wykazały, że interakcja IL-7 – IL7R jest sygnałem warunkującym rozpoczęcie rearanżacji mysich genów łańcucha γ TCR [34,36,39]. Natomiast lokalizacja DETC jest zależna od obecności IL-15 [10]. Głównym źródłem obu cytokin w skórze są keratynocyty [24,28]. Z kolei GM-CSF wytwarzany przez DETC warunkuje przeżywanie i dojrzewanie komórek Langerhansa i prawdopodobnie jest zaangażowany w naprawę keratynocytów. Wytwarzany przez DETC IFN- γ pobudza komórki Langerhansa i wpływa na ekspresję cząsteczek adhezyjnych na ich powierzchni [28]. Konstytutywnie wydzielany przez DETC TGF- β jest odpowiedzialny za utrzymanie komórek w prawidłowej, nieuszkodzonej skórze. W przeciwieństwie do GM-CSF, TGF- β hamuje proliferację wielu rodzajów komórek, włączając keratynocyty, ale jednocześnie może stymulować migrację tych komórek i jest niezbędny podczas rozwoju komórek Langerhansa [9,40].

Wykrywane w skórze myszy DETC są w stałym kontakcie z sąsiadującymi komórkami, z keratynocytami i komórkami Langerhansa. Wprawdzie skóra podlega ciągłemu odnawianiu (prolifерacja i różnicowanie keratynocytów), licz-



Ryc. 3. Główne mediatory wytwarzane przez DETC w odpowiedzi na stresory molekularne (opracowanie własne)

ba DETC jest utrzymywana na stałym poziomie. DETC są konieczne do sprawnej naprawy uszkodzeń, a funkcje keratynocytów są silnie upośledzone gdy ich nie ma. Ma to dalsze konsekwencje związane z prawidłowym gojeniem ran i funkcjonowaniem skóry, jako bariery chroniącej organizm przed środowiskiem zewnętrznym.

Jednym z kandydatów, odpowiedzialnych za utrzymanie homeostazy skóry, jest insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (insulin-like growth factor-1; IGF-1 [dawniej somatomedyna C]), należący do tej samej rodziny hormonów co insulina. Receptor IFG-1 (IFG-1R), znajdujący się na wielu rodzajach komórek, po związaniu z IFG-1 jest zaangażowany w regulację wielkości (rozmiaru) komórek, ich proliferację, czas przeżycia i apoptozę [53]. Głównym źródłem IGF-1 w skórze są DETC, wytwarzające ten czynnik nie tylko w trakcie aktywacji, ale również konstytutywnie w czasie spoczynku. Receptory IFG-1 znajdują się na powierzchni zarówno DETC, jak i keratynocytów co wskazuje na para- i autokrynne działanie tego mediatora. W badaniach prowadzonych na zwierzętach $TCR\delta^{-/-}$, czyli pozbawionych IGF-1, obserwowano wydłużenie czasu gojenia ran, a w eksplantach skóry tych zwierząt hodowanych *in vitro* wykazano nasilenie apoptozy keratynocytów. Zjawisko to było hamowane po dodaniu egzogennej IGF-1 lub samych DETC, co wskazuje na zaangażowanie IGF-1R w procesy odnowy w skórze [53]. Potwierdzają to badania wykazujące zahamowanie indukowanej deksametazonem apoptozy w DETC, pod wpływem egzogennej IGF-1 [24].

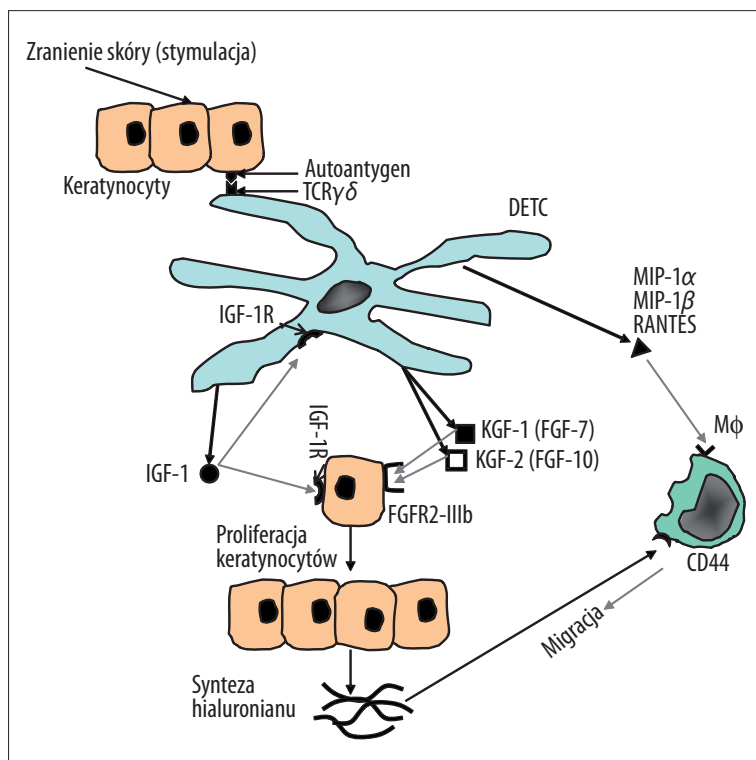
Niezależnie od konstytutywnie wytwarzanego IGF-1, aktywowane DETC syntetyzują wiele cytokin, chemokin i czynników wzrostu biorących udział w procesach naprawy. Należy do nich KGF-1 (inaczej fibroblast growth factor-7 – FGF-7), wytwarzany miejscowo zarówno przez aktywowane DETC, jak i śród nabłonkowe limfocyty $T\gamma\delta$ przewodu pokarmowego, ale nie przez limfocyty $T\gamma\delta$ krwi obwodowej [7]. KGF-1 stymuluje proliferację keratynocytów i bierze udział w gojeniu ran. Brak tego czynnika może być kompensowany przez KGF-2 (inaczej FGF-10), również wytwarzany przez DETC. KGF-2 jest zdolny do wią-

zania się z tym samym receptorem co KGF-1, FGF2-IIIb [4,58]. Wprawdzie u myszy z niedoborem KGF-1 nie obserwowano opóźnień w gojeniu się ran, jednak stwierdzono u tych zwierząt problemy w odnowie nabłonka przewodu pokarmowego. Jelitowe śród nabłonkowe limfocyty $T\gamma\delta$ wytwarzają KGF-1, ale w przeciwieństwie do DETC nie wydzielają KGF-2 [4].

Chemokiny są kolejną grupą mediatorów umożliwiającą dialog między komórkami skóry. Są one odpowiedzialne za rekrutację limfocytów do miejsca uszkodzenia. W chorobach związanych z zapaleniem skóry oraz w urazach następuje szybka rekrutacja limfocytów z krwi obwodowej. Miejscowe wytwarzanie chemokin jest jednym z mechanizmów ukierunkowujących migrację i gromadzenie się komórek zapalenia. Aktywowane DETC wytwarzają limfotaktynę, białko zapalne makrofagów (macrophage inflammatory protein) MIP-1α, MIP-1β i α-chemokinę CCL5 (RANTES) [6]. W badaniach *in vitro* stwierdzono chemotaksję limfocytów $TCD8^+\alpha\beta$ pod wpływem limfotaktyny wydzielanej przez DETC, co może sugerować tę samą funkcję DETC *in vivo* po uszkodzeniu lub w trakcie zapalenia, tym bardziej że nieobecność DETC powoduje opóźnienie przechodzenia limfocytów $T\gamma\delta$ do ogniska zapalenia [26] (ryc. 3). Tak więc znaczenie mikrośrodowiska wytworzonego przez cytokiny, chemokiny i czynniki wzrostu wydzielane przez DETC i inne komórki dla prawidłowej czynności skóry nie podlega dyskusji. Dlatego też limfocyty $T\gamma\delta$ stanowią pierwszą linię obrony skierowaną przeciw antygenom czynników zakaźnych wnikających przez skórę [2,19,30]. To stawia je na równi z innymi komórkami odporności nieswoistej. Jest to szczególnie ważne u noworodków, u których układ immunologiczny nie jest jeszcze w pełni sprawny. Limfocyty $T\gamma\delta$ należą do najważniejszych strażników organizmu, a ponadto są uważane za komórki immunoregulatorowe [19].

5. ZNACZENIE DETC W GOJENIU RAN

Rola DETC w gojeniu ran i procesach naprawy jest niepodważalna. Dzięki swojej morfologii, za pomocą długich wypustek, mają jednoczesny, stały kontakt z wieloma ke-



Ryc. 4. Udział DETC w procesach naprawczych skóry (opracowanie własne)

ratynocytami, które stanowią nawet do 95% komórek naskórka. Uszkodzone keratynocyty prezentują autoantygeny, rozpoznawane przez DETC za pośrednictwem $TCR\gamma\delta$. W odpowiedzi, aktywowane DETC rozpoczynają proliferację i wydzielanie cytokin i czynników wzrostu, zaangażowanych w aktywację i proliferację keratynocytów, co prowadzi do naprawy uszkodzenia [27]. Mediatorzy, takie jak KGF-1 i KGF-2, IGF-1, transformujący czynnik wzrostu (transforming growth factor – TGF) β , i płytkopochodny czynnik wzrostu (platelet-derived growth factor – PDGF), są wydzielane w celu regulacji odpowiedzi związanej z naprawą tkanek. Żaden z tych czynników nie jest wydzielany przez keratynocyty, jednak KGF-1, KGF-2 i IGF-1 są syntetyzowane przez aktywowane DETC rozpoznające pobudzone lub zniszczone keratynocyty. Głównym kandydatem odpowiedzialnym za stymulację proliferacji keratynocytów jest KGF-1 (FGF-7), wiążący się z receptorem KGF, białkiem – FGFR2-IIIb [31]. Wykazano, że u myszy $TCR\delta^{-/-}$ gojenie się ran było opóźnione w porównaniu z procesem gojenia u myszy szczepów dzikich. W hodowli *in vitro* eksplantów skóry pochodzących od tych zwierząt stwierdzono, że opóźnienie procesów naprawczych można zlikwidować przez dodanie do hodowli aktywowanych DETC albo rekombinowanego KGF-1. Receptor FGFR2-IIIb jest prezentowany na keratynocytach, a jego brak na DETC wskazuje na parakrynnie działanie KGF [24,25,27].

Gojenie się ran i procesy naprawcze bardzo często zależą od tego, które komórki i w jakim czasie infiltrują uszkodzone miejsce. Komórki zapalenia, takie jak makrofagi i neutrofile są integralnym składnikiem procesów naprawczych. U zwierząt niezdolnych do syntezy MIP-1 α , pierwszorzędnego czynnika rekrutującego makrofagi, występują trudności z gojeniem się ran [11]. Tak więc pojawienie się makrofagów w odpowiednim momencie w miejscu

uszkodzenia ma decydujące znaczenie dla przebiegu procesu gojenia. U myszy $TCR\delta^{-/-}$ naciekanie neutrofilów jest takie samo jak u myszy $TCR\delta^{+/+}$, natomiast makrofagi migrują do rany z opóźnieniem [26]. Jedną z ważniejszych cząsteczek odnajdowaną w miejscu gojenia ran jest hialuronian. Hialuronian (HA) jest glikozaminoglikanem będącym głównym składnikiem macierzy zewnątrzkomórkowej. Jest biopolimerem o liniowej, nierozgałęzionej cząsteczce, zbudowanym z powtarzających się podjednostek dwucukrowych, wytwarzanym przez wiele typów komórek. W skład pojedynczej podjednostki wchodzi: N-acetylo-D-glukozamina i kwas D-glukuronowy. Związek ten nie jest syntetyzowany we wnętrzu komórki, lecz na wewnętrznej powierzchni błony komórkowej z udziałem enzymów – syntaz hialuronianowych HAS1, HAS2 i HAS3, a powstająca *de novo* cząsteczka ulega translokacji do przestrzeni zewnątrzkomórkowej w miarę wydłużania łańcucha [24,35]. Hialuronian występuje fizjologicznie jako polimer o dużej masie cząsteczkowej. HAS 1 i HAS 2 syntetyzują polisacharydy o wielkości 200–2000 kDa, a HAS 3 odpowiada za syntezę mniejszego polimeru o wielkości 40–100 kDa. Wiąże się on z wieloma receptorami, m.in. z CD44 prezentowanym na makrofagach i niektórych limfocytach T. Wykazano, że oligomery hialuronianu aktywują komórki śródbłonna i komórki dendrytyczne za pośrednictwem TLR 4, co ma ogromne znaczenie dla stymulacji procesu zapalnego [32,35]. Keratynocyty pochodzące od zwierząt $TCR\delta^{-/-}$, nie wykazywały zaburzeń w ekspresji HAS1, 2, i 3. Jednak brak KGF-1 (FGF-7), wytwarzanego przez aktywowane DETC, powodował zaburzenia w wydzielaniu hialuronianu odpowiedzialnego za prawidłową migrację makrofagów [32]. Keratynocyty, pochodzące od myszy $TCR\delta^{-/-}$, współhodowane z aktywowanymi DETC z dodatkiem lub bez antagonisty receptora FGFR2-IIIb, odpowiednio nie syntetyzowały lub syntetyzowały hialu-

ronian z udziałem syntazy HAS2 i HAS3, co wskazuje na zaangażowanie KGF-1 i jego receptora w przekazywaniu sygnału. Podanie myszom TCR $\delta^{-/-}$ w okolice uszkodzenia albo egzogenego hialuronianu, albo KGF-1 umożliwiło migrację makrofagów do miejsca zranienia.

Rola DETC w utrzymaniu właściwego stanu i czynności skóry jest ogromna. Dzięki interakcjom międzykomórkowym wydzielane przez nie cytokiny, chemokiny i czynniki wzrostu uruchamiają kaskadę wydarzeń, warunkującą prawidłowe gojenie się uszkodzeń. Poprzez wydzielanie IGF-1 hamują apoptozę keratynocytów, a dzięki wytwarzaniu KGF-1 i KGF-2 warunkują proliferację tych komórek. Zapewnienie odpowiedniego mikrośrodowiska w skórze pozwala keratynocytom na syntezę hialuronianu warunkującego migrację makrofagów po uszkodzeniu tkanki, a to z kolei jest warunkiem prawidłowego gojenia się ran (ryc. 4). Zasadlają skórę limfocyty T $\gamma\delta$ poprzez swoje wypustki stale monitorują integralność narządu. Ich brak może mieć bezpośredni związek z powstawaniem ciężko gojących się owrzodzeń skóry [24].

6. ROLA DETC W UTRZYMANIU HOMEOSTAZY SKÓRY

Obserwowana aktywność cytolityczna zarówno DETC, jak i innych subpopulacji limfocytów T $\gamma\delta$ już dawno została potwierdzona [19]. Niedawno zidentyfikowano niskozęszczkowe, niepeptydowe cząstki, funkcjonujące jako stymulujące ligandy największej populacji ludzkich, krążących limfocytów T $\gamma\delta$ – V γ 9V δ 2. Aktywowane limfocyty T V γ 9V δ 2 są zdolne *in vitro* do lizy komórek nowotworowych o charakterze złośliwym i udowodniono ich rolę w odpowiedzi przeciwko niektórym ludzkim białaczkom [43, 65]. Badania *in vitro* potwierdziły rolę DETC w niszczeniu komórek nowotworowych [33]. Wiadomo, że u myszy, którym podano śródskórnie komórki nowotworowe lub których skórę potraktowano czynnikami kancerogennymi, rozwój guza obserwowano jedynie w przypadku braku limfocytów T $\gamma\delta$ [16].

Dotąd nie określono jeszcze ligandów charakterystycznych dla DETC. Komórki te rozpoznają i odpowiadają na autoantygeny prezentowane przez komórki indukowane stresorami molekularnymi i czynnikami karcynogennymi. W takich warunkach komórki prezentują antygen RAE-1, rozpoznawany przez receptor NKG2D, obecny na DETC. Białko to nie występuje na nieuszkodzonych komórkach. Interakcja między ligandem i receptorem jest dla limfocytów T $\gamma\delta$ sygnałem o zagrożeniu w tkance kontrolowanej przez te komórki [28]. Badania dotyczące roli DETC w obronie przeciwnowotworowej wykazują, że przeciwnowotworowy nadzór immunologiczny w skórze ma charakter bezpośredni i pośredni. Jak już wspomniano, u zwierząt pozbawionych limfocytów T $\gamma\delta$ odnotowano częstsze występowanie brodawek i nowotworów skóry w porównaniu ze zwierzętami mającymi prawidłowo funkcjonujące DETC. Ponadto, prawidłowo działające DETC aktywnie hamują migrację limfocytów T $\alpha\beta$, co zabezpiecza skórę przed rozwojem stanu zapalnego indukowanego infiltracją tych komórek i chroni przed dodatkowymi uszkodzeniami [14,15]. Co więcej, wykazano, że to odpowiedź limfocytów T na pewne chemiczne czynniki karcynogenne, może stymulować rozwój nowotworu. Uniemożliwiając infiltrację skóry przez limfocyty T $\alpha\beta$, DETC w sposób pośredni chronią skórę przed rozwojem nowotworów [14].

Główną rolą limfocytów T $\gamma\delta$ zasiedlających skórę jest ochrona i odbudowa tej naturalnej bariery chroniącej organizm. Na podstawie profilu wydzielanych cytokin, chemokin i czynników wzrostu można przyjąć, że stymulowana odpowiedź jest polaryzowana w kierunku Th1. W skórze muszą również działać mechanizmy regulatorowe, zdolne do sprawnego wygaszania odpowiedzi immunologicznej. Mechanizmy, które są zaangażowane w regulację odpowiedzi immunologicznej przez DETC są znacznie mniej poznane niż mechanizmy związane z regulatorowymi limfocytami T CD4⁺CD25^{hi}. Badanie tych mechanizmów jest trudne i najczęściej sprowadza się do analizy dwóch populacji limfocytów T $\gamma\delta$: jelitowych, intraepitelialnych limfocytów T $\gamma\delta$ (intestinal intraepithelial lymphocyte – IEL) i DETC. Mimo niewątpliwej roli limfocytów T $\gamma\delta$ w utrzymaniu homeostazy skóry, u zwierząt pozbawionych tych komórek nie obserwuje się ciężkich chorób skóry o charakterze zapalnym. Badania prowadzone nad wywołaniem choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (graft-versus host disease – GVHD), potwierdziły udział DETC w ograniczeniu stanu zapalnego stymulowanego autoreaktywnymi limfocytami T. Prawdopodobnie DETC są zaangażowane w bezpośrednie zabijanie nie tylko wprowadzonych autoreaktywnych limfocytów T, ale także miejscowych komórek Langerhansa prezentujących alloantygeny I-A^b. Innym wyjaśnieniem oporności na GVHD może być stosunek ilościowy DETC i komórek Langerhansa rezydujących w naskórku. Tylko wysoki stosunek DETC/komórek Langerhansa w skórze może prowadzić do zahamowania stanu zapalnego [45].

Jednak mechanizmy chroniące integralność skóry i błon śluzowych mogą być znacznie bardziej złożone. Regulacja odpowiedzi immunologicznej odbywa się przede wszystkim za pomocą immunosupresyjnych cytokin, takich jak IL-10, TGF- β czy IL-13 [21]. Nie ustalono jednoznacznie czy po aktywacji IEL wydzielają te cytokiny, ale w aktywowanych DETC potwierdzono obecność mRNA dla IL-10 i TGF- β [59]. Innym czynnikiem, który bierze udział w supresji odpowiedzi immunologicznej jest tymozyna- β 4 (T β 4), odkryta pod koniec lat 90. XX w. Białko to jest obecne w cytosolu limfocytów T $\gamma\delta$, ale mechanizmy stymulujące wydzielanie go z komórki oraz uczestniczące w supresji odpowiedzi immunologicznej nie są jeszcze poznane [64]. Wiadomo tylko, że obie populacje limfocytów T, IEL i DETC wykazują wysoki poziom T β 4 [64]. Rozpatrując wymienione wyżej mechanizmy należy przyjąć, że DETC i prawdopodobnie IEL pełnią funkcję wartowniczą reakcji obronnej nie pozwalając na niekontrolowany rozwój miejscowej odpowiedzi immunologicznej i hamując napływ aktywowanych limfocytów T $\alpha\beta$ [15]. Hamowanie odpowiedzi pozornie może się wydawać szkodliwe, ponieważ ogranicza zwalczanie czynnika zakaźnego. Jednak dopuszczenie wielkiej liczby antygenoswoistych komórek T do ogniska zapalenia niesie niebezpieczeństwo pogłębienia uszkodzenia w przebiegu odpowiedzi immunologicznej, a co za tym idzie naruszenia ciągłości powłok i/lub błony śluzowej. Rozwój przewlekłego stanu zapalnego skóry powoduje upośledzenie jej sprawności jako narządu zapewniającego integralność organizmu. Zarówno odporność nieswoista, jak i swoista wymagają sprawnych mechanizmów regulatorowych i wiele wskazuje na to, że w skórze u myszy rolę tę pełnią DETC.



7. PODSUMOWANIE

Skóra stanowiąca anatomiczną i fizjologiczną barierę organizmu jest w ciągłym kontakcie ze środowiskiem, narażona na uszkodzenia przez czynniki fizyczne i chemiczne stanowi główne miejsce wnikania czynników zakaźnych. Ochronę organizmu zapewnia wiele mechanizmów, pozwalających na zachowanie ciągłości powłok skórnych. DETC

zlokalizowane w dolnej warstwie keratynocytów stanowią pierwszą linię obrony skóry. Dzięki swojemu położeniu i ciągłemu kontaktowi z keratynocytami są zdolne do natychmiastowej reakcji na antygeny prezentowane przez komórki w warunkach stresu, uszkodzenia lub transformacji nowotworowej. Ich niewątpliwym udziałem w gojeniu ran i hamowaniu stanu zapalnego ma zasadnicze znaczenie w utrzymaniu integralności skóry.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Allison J.P., Havran W.L.: The immunobiology of T cells with invariant gamma delta antigen receptors. *Annu. Rev. Immunol.*, 1991; 9: 679–705
- [2] Asarnow D.M., Kuziel W.A., Bonyhadi M., Tigelaar R.E., Tucker P.W., Allison J.P.: Limited diversity of $\gamma\delta$ antigen-receptor genes of Thy-1+ dendritic epidermal cells. *Cell*, 1988; 55: 837–847
- [3] Bauer S., Groh V., Wu J., Steinle A., Phillips J.H., Lanier L.L., Spies T.: Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA. *Science*, 1999; 285: 727–729
- [4] Beer H.D., Florence C., Dammeier J., McGuire L., Werner S., Duan D.R.: Mouse fibroblast growth factor 10: cDNA cloning, protein characterization, and regulation of mRNA expression. *Oncogene*, 1997; 15: 2211–2218
- [5] Bergstresser P.R., Tigelaar R.E., Dees J.H., Streilein J.W.: Thy-1 antigen-bearing dendritic cells populate murine epidermis. *J. Invest. Dermatol.*, 1983; 81: 286–288
- [6] Boismenu R., Feng L., Xia Y.Y., Chang J.C., Havran W.L.: Chemokine expression by intraepithelial gamma delta T cells. Implications for the recruitment of inflammatory cells to damaged epithelia. *J. Immunol.*, 1996; 157: 985–992
- [7] Boismenu R., Havran W.L.: Modulation of epithelial cell growth by intraepithelial $\gamma\delta$ T cells. *Science*, 1994; 266: 1253–1255
- [8] Boismenu R., Hobbs M.V., Boullier S., Havran W.L.: Molecular and cellular biology of dendritic epidermal T cells. *Semin. Immunol.*, 1996; 8: 323–331
- [9] Borkowski T.A., Letterio J.J., Farr A.G., Udey M.C.: A role for endogenous transforming growth factor β 1 in Langerhans cell biology: the skin of transforming growth factor β 1 null mice is devoid of epidermal Langerhans cells. *J. Exp. Med.*, 1996; 184: 2417–2422
- [10] De Creus A., Van Beneden K., Stevenaert F., Debacker V., Plum J., Leclercq G.: Developmental and functional defects of thymic and epidermal V gamma 3 cells in IL-15-deficient and IFN regulatory factor-1-deficient mice. *J. Immunol.*, 2002; 168: 6486–6493
- [11] DiPietro L.A., Burdick M., Low Q.E., Kunkel S.L., Strieter R.M.: MIP-1 α as a critical macrophage chemoattractant in murine wound repair. *J. Clin. Invest.*, 1998; 101: 1693–1698
- [12] Ferrero I., Wilson A., Beermann F., Held W., MacDonald H.R.: T cell receptor specificity is critical for the development of epidermal $\gamma\delta$ T cells. *J. Exp. Med.*, 2001; 194: 1473–1483
- [13] Garman R.D., Doherty P.J., Raulet D.H.: Diversity, rearrangement, and expression of murine T cell γ genes. *Cell*, 1986; 45: 733–742
- [14] Girardi M., Glusac E., Filler R.B., Roberts S.J., Propperova I., Lewis J., Tigelaar R.E., Hayday A.C.: The distinct contributions of murine T cell receptor TCR $\gamma\delta$ + and TCR $\alpha\beta$ + T cells to different stages of chemically induced skin cancer. *J. Exp. Med.*, 2003; 198: 747–755
- [15] Girardi M., Lewis J., Glusac E., Filler R.B., Geng L., Hayday A.C., Tigelaar R.E.: Resident skin-specific $\gamma\delta$ T cells provide local, nonredundant regulation of cutaneous inflammation. *J. Exp. Med.*, 2002; 195: 855–867
- [16] Girardi M., Oppenheim D.E., Steele C.R., Lewis J.M., Glusac E., Filler R., Hobby P., Sutton B., Tigelaar R.E., Hayday A.C.: Regulation of cutaneous malignancy by $\gamma\delta$ T cells. *Science*, 2001; 294: 605–609
- [17] Havran W.L., Allison J.P.: Developmentally ordered appearance of thymocytes expressing different T-cell antigen receptors. *Nature*, 1988; 335: 443–445
- [18] Havran W.L., Chien Y.H., Allison J.P.: Recognition of self antigens by skin-derived T cells with invariant gamma delta antigen receptors. *Science*, 1991; 252: 1430–1432
- [19] Hayday A.C.: $\gamma\delta$ cells: a right time and a right place for a conserved third way of protection. *Annu. Rev. Immunol.*, 2000; 18: 975–1026
- [20] Hayday A.C., Saito H., Gillies S.D., Kranz D.M., Tanigawa G., Eisen H.N., Tonegawa S.: Structure, organization, and somatic rearrangement of T cell gamma genes. *Cell*, 1985; 40: 259–269
- [21] Hayday A., Tigelaar R.: Immunoregulation in the tissues by $\gamma\delta$ T cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2003; 3: 233–242
- [22] Hayes S.M., Sirtt A., Jacob S., Sim G.K., Augustin A.: Role of IL-7 in the shaping of the pulmonary $\gamma\delta$ T cell repertoire. *J. Immunol.*, 1996; 156: 2723–2729
- [23] Itohara S., Farr A.G., Lafaille J.J., Bonneville M., Takagaki Y., Haas W., Tonegawa S.: Homing of a $\gamma\delta$ thymocyte subset with homogeneous T cell receptors to mucosal epithelia. *Nature*, 1990; 343: 754–757
- [24] Jameson J., Havran W.L.: Skin $\gamma\delta$ T-cell functions in homeostasis and wound healing. *Immunol. Rev.*, 2007; 215: 114–122
- [25] Jameson J., Ugarte K., Chen N., Yachi P., Fuchs E., Boismenu R., Havran W.L.: A role for skin $\gamma\delta$ T cells in wound repair. *Science*, 2002; 296: 747–749
- [26] Jameson J.M., Cauvi G., Sharp L.L., Witherden D.A., Havran W.L.: $\gamma\delta$ T cell-induced hyaluronan production by epithelial cells regulates inflammation. *J. Exp. Med.*, 2005; 201: 1269–1279
- [27] Jameson J.M., Cauvi G., Witherden D.A., Havran W.L.: A keratinocyte-responsive $\gamma\delta$ TCR is necessary for dendritic epidermal T cell activation by damaged keratinocytes and maintenance in the epidermis. *J. Immunol.*, 2004; 172: 3573–3579
- [28] Jameson J.M., Sharp L.L., Witherden D.A., Havran W.L.: Regulation of skin cell homeostasis by gamma delta T cells. *Front. Biosci.*, 2004; 9: 2640–2651
- [29] Jamieson A.M., Diefenbach A., McMahon C.W., Xiong N., Carlyle J.R., Raulet D.H.: The role of the NKG2D immunoreceptor in immune cell activation and natural killing. *Immunity*, 2002; 17: 19–29
- [30] Janeway C.A. Jr., Jones B., Hayday A.: Specificity and function of T cells bearing $\gamma\delta$ receptors. *Immunol. Today*, 1988; 9: 73–76
- [31] Johnson D.E., Williams L.T.: Structural and functional diversity in the FGF receptor multigene family. *Adv. Cancer Res.*, 1993; 60: 1–41
- [32] Jokela T.A., Lindgren A., Rilla K., Maytin E., Hascall V.C., Tammi R.H., Tammi M.: Induction of hyaluronan cables and monocytes adherence in epidermal keratinocytes. *Connect Tissue Res.*, 2008; 49: 115–119
- [33] Kaminski M.J., Cruz P.D.Jr., Bergstresser P.R., Takashima A.: Killing of skin-derived tumor cells by mouse dendritic epidermal T-cells. *Cancer Res.*, 1993; 53: 4014–4019
- [34] Kang J., Coles M., Raulet D.H.: Defective development of $\gamma\delta$ T cells in interleukin 7 receptor-deficient mice is due to impaired expression of T cell receptor γ genes. *J. Exp. Med.*, 1999; 190: 973–982
- [35] Krasieński R., Tehórzewski H.: Hialuronian jako czynnik regulujący proces zapalenia. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2007; 61: 683–689
- [36] Laky K., Lewis J.M., Tigelaar R.E., Puddington L.: Distinct requirements for IL-7 in development of TCR $\gamma\delta$ cells during fetal and adult life. *J. Immunol.*, 2003; 170: 4087–4094
- [37] Leclercq G., Plum J.: Thymic development of V gamma 3 vcells. *Semin. Immunol.*, 1996; 8: 315–321
- [38] Lewis J.M., Girardi M., Roberts S.J., Barbee S.D., Hayday A.C., Tigelaar R.E.: Selection of the cutaneous intraepithelial $\gamma\delta$ + T cell repertoire by a thymic stromal determinant. *Nat. Immunol.*, 2006; 7: 843–850
- [39] Maki K., Sunaga S., Komagata Y., Kodaira Y., Mabuchi A., Karasuyama H., Yokomuro K., Miyazaki J.I., Ikuta K.: Interleukin 7 receptor-deficient mice lack gammadelta T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93: 7172–7177
- [40] Massagué J.: The transforming growth factor-beta family. *Annu. Rev. Cell Biol.*, 1990; 6: 597–641

- [41] Moingeon P., Ythier A., Goubin G., Faure F., Nowill A., Delmon L., Rainaud M., Forestier F., Daffos F., Bohuon C., Hercend T.: A unique T-cell receptor complex expressed on human fetal lymphocytes displaying natural-killer-like activity. *Nature*, 1986; 323: 638–640
- [42] Mölne L., Corthay A., Holmdahl R., Tarkowski A.: Role of gamma/delta T cell receptor-expressing lymphocytes in cutaneous infection caused by *Staphylococcus aureus*. *Clin. Exp. Immunol.*, 2003; 132: 209–215
- [43] Moser B., Eberl M.: $\gamma\delta$ T cells: novel initiators of adaptive immunity. *Immunol. Rev.*, 2007; 215: 89–102
- [44] Nanno M., Kanamori Y., Saito H., Kawaguchi-Miyashita M., Shimada S., Ishikawa H.: Intestinal intraepithelial T lymphocytes. Our T cell horizons are expanding. *Immunol. Res.*, 1998; 18: 41–53
- [45] Nanno M., Shiohara T., Yamamoto H., Kawakami K., Ishikawa H.: $\gamma\delta$ T cells: firefighters or fire boosters in the front lines of inflammatory responses. *Immunol. Rev.*, 2007; 215: 103–113
- [46] Nitahara A., Shimura H., Ito A., Tomiyama K., Ito M., Kawai K.: NKG2D ligation without T cell receptor engagement triggers both cytotoxicity and cytokine production in dendritic epidermal T cells. *J. Invest. Dermatol.*, 2006; 126: 1052–1058
- [47] Oida T., Suzuki K., Nanno M., Kanamori Y., Saito H., Kubota E., Kato S., Itoh M., Kaminogawa S., Ishikawa H.: Role of gut cryptopatches in early extrathymic maturation of intestinal intraepithelial T cells. *J. Immunol.*, 2000; 164: 3616–3626
- [48] Ostrowski K.: Skóra. W: *Histologia*, red. K. Ostrowski, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 1995, 790–814
- [49] Raulet D.H.: Roles of the NKG2D immunoreceptor and its ligands. *Nat. Rev. Immunol.*, 2003; 3: 781–790
- [50] Schön M.P., Schön M., Parker C.M., Williams I.R.: Dendritic epidermal T cells (DETC) are diminished in integrin αE (CD103)-deficient mice. *J. Invest. Dermatol.*, 2002; 119: 190–193
- [51] Schuhmachers G., Ariizumi K., Mathew P.A., Bennett M., Kumar V., Takashima A.: Activation of murine epidermal gamma delta T cells through surface 2B4. *Eur. J. Immunol.*, 1995; 25: 1117–1120
- [52] Schuhmachers G., Ariizumi K., Mathew P.A., Bennett M., Kumar V., Takashima A.: 2B4, a new member of the immunoglobulin gene superfamily, is expressed on murine dendritic epidermal T cells and plays a functional role in their killing of skin tumors. *J. Invest. Dermatol.*, 1995; 105: 592–596
- [53] Sharp L.L., Jameson J.M., Cauvi G., Havran W.L.: Dendritic epidermal T cells regulate skin homeostasis through local production of insulin-like growth factor 1. *Nat. Immunol.*, 2005; 6: 73–79
- [54] Shimura H., Nitahara A., Ito A., Tomiyama K., Ito M., Kawai K.: Up-regulation of cell surface Toll-like receptor 4-MD2 expression on dendritic epidermal T cells after the emigration from epidermis during cutaneous inflammation. *J. Dermatol. Sci.*, 2005; 37: 101–110
- [55] Shiohara T., Moriya N.: Epidermal T cells: their functional role and disease relevance for dermatologists. *J. Invest. Dermatol.*, 1997; 109: 271–275
- [56] Shiohara T., Moriya N., Hayakawa J., Itohara S., Ishikawa H.: Resistance to cutaneous graft-vs.-host disease is not induced in T cell receptor δ gene-mutant mice. *J. Exp. Med.*, 1996; 183: 1483–1489
- [57] Sim G.K., Rajaserkar R., Dessing M., Augustin A.: Homing and *in situ* differentiation of resident pulmonary lymphocytes. *Int. Immunol.*, 1994; 6: 1287–1295
- [58] Tagashira S., Harada H., Katsumata T., Itoh N., Nakatsuka M.: Cloning of mouse FGF10 and up-regulation of its gene expression during wound healing. *Gene*, 1997; 197: 399–404
- [59] Tamaki K., Sugaya M., Tada Y., Yasaka N., Uehira M., Nishimoto H., Nakamura K.: Epidermal and dermal gamma-delta T cells. W: *Gamma-Delta T cells*, red.: P.R. Bergstresser, A. Takashima. Karger, 2001; 43–52
- [60] Tigelaar R.E., Lewis J.M.: Factors involved in the localization and activation of murine gammadelta positive dendritic epidermal T cells. W: *Basic mechanisms of physiologic and aberrant lymphoproliferation in the skin*, red.: W.C. Lambert, B. Giannotti, W.A. van Vloten. New York: Plenum Press, 1994; 39–55
- [61] Tschachler E., Schuler G., Hutterer J., Leibl H., Wolff K., Stingl G.: Expression of Thy-1 antigen by murine epidermal cells. *J. Invest. Dermatol.*, 1983; 81: 282–285
- [62] Van Beneden K., De Creus A., Stevenaert F., Debacker V., Plum J., Leclercq G.: Expression of inhibitory receptors Ly49E and CD94/NKG2 on fetal thymic and adult epidermal TCR V gamma 3 lymphocytes. *J. Immunol.*, 2002; 168: 3295–3302
- [63] Woolf E., Brenner O., Goldenberg D., Levanon D., Groner Y.: Runx3 regulates dendritic epidermal T cell development. *Dev. Biol.*, 2007; 303: 703–714
- [64] Young J.D., Lawrence A.J., MacLean A.G., Leung B.P., McInnes I.B., Canas B., Pappin D.J., Stevenson R.D.: Thymosin β 4 sulfoxide is an anti-inflammatory agent generated by monocytes in the presence of glucocorticoids. *Nat. Med.*, 1999; 12: 1424–1427
- [65] Zocchi M.R., Poggi A.: Role of gammadelta T lymphocytes in tumor defense. *Front. Biosci.*, 2004; 9: 2588–2604

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.

