

ULOGA STANIČNE CITOTOKSIČNOSTI POSREDOVANE PERFORINOM U PSORIJAZI

THE ROLE OF PERFORIN MEDIATED CELL CYTOTOXICITY IN PSORIASIS

MARIJA KAŠTELAN, LARISA PRPIĆ MASSARI, SANDRA PETERNEL*

Deskriptori: Psorijaza – imunologija, patologija; Citotoksični t-limfociti – imunologija, metabolizam; Prirodno ubilačke stanice – imunologija, metabolizam; Perforin – imunologija; Citotoksični proteini koji stvaraju pore – imunologija; Keratinociti – patologija; Apoptoza; Imunološka citotoksičnost

Sažetak. Psorijaza je kronično-recidivirajuća upalna bolest kože obilježena poremećajem diferencijacije i proliferacije keratinocita te upalnim infiltratom, mahom T-limfocita u dermisu i epidermisu. Dosadašnje spoznaje upućuju da je psorijaza genski poremećaj proliferacije keratinocita posredovan T-limfocitima koji nastaje zbog poremećene aktivacije čimbenika stečene, ali i prirodne imunosti. Glavne populacije izvršnih stanica u psorijatičnom imunosnom odgovoru su pomagački CD4⁺ i citotoksični CD8⁺ T-limfociti. Obje vrste izvršnih T-limfocita djeluju na ciljane stanice, bilo putem lučenja citotoksičina (perforina i granzima) ili pak putem molekula vezanih na membranu citotoksičnih stanica poput liganda za molekulu Fas (FasL). Za sada, uloga mehanizama stanične citotoksičnosti u patogenezi psorijaze, napose onih posredovanih perforinom, još nije dovoljno istražena. Perforin je citolitički protein pohranjen u citoplazmatskim granulama citotoksičnih T-limfocita i prirodno ubilačkih stanica s osnovnom ulogom stvaranja perforinskih pora čime se otvara prolaz za ulaz granzima i drugih proapoptotskih molekula u ciljnu stanicu i izaziva njezina smrt apoptozom. Povećana ekspresija molekula perforina utvrđena je u oboljelih od nekih autoimunskih bolesti kao što su multipla skleroza, autoimunski tireoiditis te reumatoidni artritis. Novija istraživanja govore u prilog uključenosti ovih mehanizama i u imunopatogenezu psorijaze. Nakupljanje perforin-pozitivnih (P⁺) stanica u psorijatičnom epidermisu tik do apoptotski promijenjenih keratinocita upućuje da upravo T-limfociti oslobađanjem citolitičkih molekula uništavaju psorijatične keratinocite. S druge strane, apoptotski keratinociti mogli bi aktivirati regenerativni program cijeljenja uzrokujući hiperplaziju keratinocita, što je ujedno i glavno obilježje psorijaze. Napredak u poznavanju izvršnog dijela stanične citotoksičnosti u psorijatičnom plaku možda će u budućnosti omogućiti da se odabirno zaustave određeni citolitički mehanizmi i molekule čime se uspostavlja potpuno nov i specifičniji pristup u liječenju psorijaze.

Descriptors: Psoriasis – immunology, pathology; t-lymphocytes, cytotoxic – immunology, metabolism; Killer cells, natural – immunology, metabolism; Perforin – immunology; Pore forming cytotoxic proteins – immunology; Keratinocytes – pathology; Apoptosis; Cytotoxicity, immunologic

Summary. Psoriasis is a common chronic inflammatory skin disease characterized by hyperproliferation and incomplete differentiation of epidermal keratinocytes as well as by inflammatory infiltrate of T-lymphocytes in dermis and epidermis. Psoriasis is nowadays also recognized as a T cell mediated disease resulting from aberrant activation of both innate and adaptive immunity. The main effector cells in mediating psoriatic phenotype are helper CD4⁺ T cells and cytotoxic CD8⁺ T cells. Both, CD4⁺ and CD8⁺ T cells, mediate apoptosis via the release of cell granules, perforin and granzymes or by binding of ligands to their death receptors on target cells. The role of cell cytotoxicity mechanisms, particularly those mediated by perforin, in psoriasis is as yet unclear. Perforin is a pore forming molecule, located within the cytoplasm of cytotoxic T cells and natural killer cells, which enables entry of granzymes and other apoptotic molecules into the target cell in order to mediate programmed cell death. The importance of perforin-mediated cytotoxicity has been demonstrated in several autoimmune diseases and in some inflammatory skin diseases. Recent studies claimed its role in the immunopathogenesis of psoriasis as well. Accumulation of perforin-positive cells in psoriatic epidermis close to damaged keratinocytes suggests that T lymphocytes induce damage to keratinocytes by releasing cytolytic molecules. On the other hand, apoptotic keratinocytes might trigger an injury response program causing regenerative hyperplasia of epidermal keratinocytes, a hallmark of psoriasis. Progress in understanding of effector part of cell cytotoxicity in psoriatic plaque might in future enable more specific treatment of psoriatic patients by blocking selectively each of proposed cytolytic mechanisms and molecules as potential new therapeutic targets.

Liječ Vjesn 2010;132:361–364

Psorijaza je kronično-recidivirajuća upalna bolest kože klinički obilježena pojavom upalnih, oštro ograničenih ploča različite veličine, prekrivenih srebrno-bijelim ljuskama. Histološki je označena poremećajem diferencijacije i proliferacije keratinocita, nakupljanjem neutrofila u epidermisu te upalnim promjenama na krvnim žilama.¹ Imunološki, riječ je o upalnom infiltratu, mahom T-limfocita, i to pomagačkih

* **Klinika za kožne i spolne bolesti, Medicinski fakultet i KBC Rijeka** (prof. dr. sc. Marija Kaštelan, dr. med.; doc. dr. sc. Larisa Prpić Massari, dr. med.; Sandra Peternel, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Marija Kaštelan, dr. med., Klinika za kožne i spolne bolesti Medicinskog fakulteta i KBC-a Rijeka; Krešimirova 42, 51000 Rijeka, e-mail: marijakastelan@yahoo.com

Primljeno 28. prosinca 2009., prihvaćeno 3. rujna 2010.

CD4+ T-limfocita u dermisu, a citotoksičnih CD8+ T-stanica u epidermisu. Dosadašnje spoznaje upućuju da je psorijaza genski poremećaj proliferacije keratinocita posredovan T-limfocitima koji nastaje zbog poremećene aktivacije čimbenika stečene, ali i prirodne imunosti.²⁻⁴ Naime, u nastanak psorijatičnog žarišta uključeni su proupalni CD4+ T-limfociti koji luče interferon γ (Th1-stanice) ili pak interleukin 17 (Th17-stanice) te citotoksični CD8+ T-limfociti (CTL) koji također luče citokine tipa 1 (Tc1-stanice).^{2,5} Aktivnu ulogu u razvoju psorijaze imaju i keratinociti predočavanjem bakterijskih ili virusnih antigena, kao i autoantigena podrijetla iz keratina. Nadalje, lučenjem citokina interleukina 6 (IL-6) i IL-8 keratinociti potiču aktivaciju i kemo-taksiju T-limfocita te ujedno pojačavaju izražavanje pojedinih adhezijskih molekula važnih za usmjerenje T-limfocita u kožu.⁵ Stoga središnju ulogu u započinjanju i održavanju psorijatičnih lezija ima interakcija T-limfocita i keratinocita posredovana citokinima. Naime, u psorijatičnom epidermisu T-limfociti uzrokuju kroničnu hiperplaziju keratinocita na dva načina, lučenjem proupalnih citokina te probijanjem bazalne membrane i kidanjem keratinocitnih sveza čime potiču regenerativni program cijeljenja epidermisa, što također u konačnici uzrokuje hiperproliferaciju keratinocita, temeljno obilježje psorijatične lezije.⁶

Nova istraživanja upućuju i na važnu ulogu prirodno ubilačkih stanica (NK, od engl. natural killer cells) i NK-T (od engl. natural killer-like T cells) stanica, glavnih nositelja prirodne imunosti.^{3,7} Osim T-limfocita, važnu ulogu u razvoju psorijatičnog procesa imaju dendritične stanice (DC, od engl. dendritic cells), napose proupalne CD11+ DC koje potiču proliferaciju autoreaktivnih T-limfocita i lučenje Th1-citokina, interferona γ i IL-2.⁸ Dakle, sastavnice urođenog imuniteta, poput NK, NK-T i dendritičnih stanica, kao i stečenog imuniteta, poput T-limfocita, podjednako pridonose imunosnom odgovoru u psorijatičnim kožnim promjenama.

Glavne populacije izvršnih stanica u psorijatičnom imunosnom odgovoru pomagački su CD4+ (Th1) i citotoksični CD8+ (Tc1) limfociti. Aktivirani Th1-limfociti prelaze iz cirkulacije u kožu i nakupljaju se u dermisu, dok Tc1 većinom infiltriraju epidermis.^{2,3} Obje vrste izvršnih T-limfocita djeluju na ciljane stanice, bilo lučenjem citotoksina (perforina i granzima) ili pak putem molekula vezanih na membranu citotoksičnih stanica poput liganda za molekulu Fas (FasL).^{9,10} Međutim, za sada uloga mehanizama stanične citotoksičnosti, napose onih posredovanih perforinom, u patogenezi psorijaze još nije dovoljno istražena.

Poznato je da je stanična citotoksičnost neizostavni dio obrane od virusnog i unutarstaničnoga bakterijskog napada, antitumorskog odgovora, odbacivanja transplantata, a brojna istraživanja upućuju i na važnu ulogu stanične citotoksičnosti u pojedinim autoimunskim bolestima.¹¹⁻¹³ Najsvježiji nalazi upućuju na postojanje dvaju putova s brzim citolitičkim učinkom, a posredovani su perforinom odnosno sustavom Fas ligand-Fas-molekulama.¹⁴

FasL ili CD95L je membranski protein izražen na limfocitima T i NK-stanicama te stanicama trofoblasta testisa i oka. Receptor za FasL je membranski protein Fas (poznat i kao APO-1 ili CD95) koji je konstitutivno izražen na većini tjelesnih stanica. Vežanje FasL-a za Fas ili unakrsno vežanje Fasa s agonističnim protutijelima potiče apoptozu stanica koje nose Fas.¹⁰

Perforin (od engl. pore forming protein), poznat i kao citolizin, citoplazmatski je granularni citolitički protein pohranjen u citoplazmatskim granulama CTL-a i NK-stanica. Sposoban je utisnuti se u biološke membrane i umjetne li-

pidne dvosloje te se zato svrstava u porodicu proteina koji stvaraju pore.¹⁵ U nestimuliranim limfocitima periferne krvi perforin je konstitutivno nazočan u NK-stanicama i $\gamma\delta$ TCR+ T-limfocitima. Perforin je nazočan i u subpopulaciji CD8+ T-limfocita, koji su istodobno i CD11b+, a može se inducirati i u CD11b-subpopulaciji.^{15,16} Manje je nazočan u CD4+ stanicama, ali se postotak perforin-pozitivnih CD4+ stanica može povećati u brojnim fiziološkim i patološkim stanjima. CD8+ CTL i NK-stanice uglavnom rabe oba citolitička puta, perforin/granzim i Fas/FasL-put, dok CD4+ T-limfociti posreduju citolizu većinom putem Fas/FasL-mehanizma.¹⁷

Mehanizam citolize posredovane perforinom

Perforinski mehanizam citolize započinje dodiranjem prepoznavanjem ubilačke i ciljane stanice. To se zbiva vezanjem TCR/CD3-kompleksa i koreceptora na ubilačkoj stanici s antigenima HLA, koji predočavaju peptid i koreceptorima na ciljnoj stanici.¹⁸ Tako nastaje aktivacijski signal, koji dovodi do utoka iona kalcija (Ca²⁺) u CTL i NK-stanice te preorijentacije njihova sekretornog aparata prema membrani ciljane stanice. Zatim slijedi egzocitoza granula bogatih perforinom, granzimima i drugim serinskim esterazama, u zonu dodira s ciljnom stanicom.¹⁸ Nakon oslobađanja iz granula i u nazočnosti iona kalcija, perforinski se monomeri vežu na fosforilkolinolinske nastavke na membrani ciljane stanice te zatim polimeriziraju čineći cilindrične kanale građene od lipofilne vanjske i hidrofilne unutarnje površine.¹⁹ Oko 20 udruženih monomera stvara tubularnu strukturu, unutrašnjeg promjera od 5 do 20 nm, koja je izravno utisnuta u lipidni dvosloj. Perforinski kanali služe kao visokovodljivi, neselektivni ionski kanali, kroz koje voda i molekule niske molekularne mase mogu slobodno ući u ciljnu stanicu.^{20,21} Na taj način nastaje poremećaj koloidno-osmotskog gradijenta i smrt stanice nekrozom. Dakle, perforin može sam izazvati smrt ciljane stanice. Međutim, postoji opće mišljenje da je osnovna uloga perforinskih pora stvoriti prolaz granzimima i drugim apoptotskim molekulama u ciljnu stanicu.^{18,20,22}

Mehanizmi putem kojih granzimi izazivaju DNA-fragmentaciju i apoptozu nisu dovoljno poznati. Smatra se da nakon ulaska u ciljnu stanicu, granzimi potiču apoptozu posredno u citoplazmi, aktivirajući citoplazmatske proteaze, kao što su kaspaza 3, 7, 8 i 10 ili izravno u jezgri cijepajući neki još nedovoljno istraženi supstrat smrti.^{18,20,22}

Uloga citolize posredovane perforinom u psorijazi

Uloga mehanizama stanične citotoksičnosti posredovanih perforinom dokazana je u odbacivanju stranog tkiva, autoimunosti, kontroli tumorskog rasta i kontroli virusnih infekcija te infekcija intracelularnim patogenima. Povećana ekspresija molekule perforina utvrđena je u limfocitima periferne krvi oboljelih od nekih autoimunskih bolesti kao što su multipla skleroza, autoimunosti tireoiditis te reumatoidni artritis.^{12,13,23} Novija istraživanja govore u prilog uključivosti ovih mehanizama i u imunopatogenezi psorijaze.²⁴⁻²⁷ Danas se sa sigurnošću zna da CTL rabe najmanje dva puta za uništavanje ciljnih stanica: egzocitozu granula posredovanu perforinom i granzimima te Fas/FasL-put. Iako su ispitivanja na miševima dokazala da mišji CD8+ T-limfociti mahom rabe citotoksični put posredovan perforinom, a mišji CD4+ T-limfociti većinom Fas/FasL-put, istraživanja mehanizama stanične citotoksičnosti u ljudi poka-

zuju da je egzocitoza granula glavni put citotoksičnosti i CD4+ i CD8+ T-limfocita.²⁸ Također je dokazano da je i u pojedinim upalnim kožnim bolestima citotoksičnost T-limfocita usmjerena protiv keratinocita posredovana upravo perforinskim mehanizmom.²⁹

Rezultati naših ranijih istraživanja upućuju na porast ukupnog broja perforin+ (P+) stanica među limfocitima periferne krvi u stadiju egzacerbacije psorijaze u usporedbi s remisijom, što upućuje na postepeni pad broja tih citotoksičnih stanica usporedno s evolucijom bolesti.^{24,30} Taj se porast osobito odnosi na CD3+P+ stanice, odnosno riječ je mahom o povećanoj nazočnosti CD8+P+ subpopulacije stanica. CD8+P+ stanice su populacija CD8+ T-limfocita s citotoksičnim potencijalom sposobne da perforinskim putem brzo unište ciljnu stanicu koja nosi HLA-molekulu razreda I i odgovarajući antigen. Budući da je psorijaza bolest povezana napose s genima HLA-razreda I, poput HLA-Cw*0602, CD8+P+ stanice mogle bi sudjelovati u smanjivanju upalnog procesa prepoznavanjem psorijatičnih epitopa vezanih za HLA-molekulu razreda I.^{24,30,31}

Udio CD8+ T-limfocita među perforin+ limfocitima periferne krvi najveći je u stadiju egzacerbacije bolesti, dok se u remisiji i u zdravih osoba progresivno smanjuje. Stoga se čini da citotoksičnost posredovana perforinom ima važnu ulogu tijekom pogoršanja kliničke slike bolesti.^{24,30,32}

Yawalkar i suradnici uočili su pojačano izražavanje perforina i granzima B u psorijatičnom žarištu u odnosu na nepromijenjenu kožu psorijatičara te kožu zdravih osoba.^{33,34} Ti proteini većinom su nazočni u CD4+ i CD8+ stanicama, dok imunoreaktivnost za CD56+ stanice nije nađena. Histološki, perforin je većinom bio nazočan u citoplazmi stanica smještenih u dermisu te na epidermodermalnoj granici. Iako je epidermis psorijatičnih kožnih žarišta visoko infiltriran CD8+ stanicama, Yawalkar i suradnici gotovo da i nisu našli perforin-pozitivne stanice u epidermisu psorijatičnih žarišta.^{33,34} Pozitivno obojene stanice većinom su nađene na mjestu jake spongioze i često u uskoj vezi s keratinocitima, od kojih su neki pokazivali znakove staničnog oštećenja.

U svojim smo radovima uočili povećanu nazočnost P+ stanica u epidermisu psorijatičnih žarišta, što upućuje na značajno nakupljanje tih stanica u epidermalnom sloju psorijatične lezije.^{25,30} Naime, P+ stanice većinom su nađene suprabazalno tik do apoptotski promijenjenih keratinocita, što upućuje da upravo T-limfociti oslobađanjem citolitičkih molekula uništavaju psorijatične keratinocite. Čini se da takvi apoptotski keratinociti aktiviraju regenerativni program cijeljenja čime uzrokuju hiperplaziju keratinocita, što je ujedno i glavno obilježje psorijaze.²⁶ Austin i suradnici upozorili su na pojačano izražavanje jednoga drugog citolitičkog proteina u epidermalnim CD8+ T-stanicama psorijatičnih lezija, i to TIA-1 (od engl. T-cell-restricted intracellular antigen) molekule.³⁵ Stoga su zaključili da su upravo CD8+ T-limfociti ključne stanice koje posreduju razvoj psorijatičnog fenotipa.

Na temelju navedenih spoznaja o imunopatogenezi psorijaze jasno je da je riječ o vrlo složenom i dinamičnom procesu u kojem citolitički mehanizmi nedvojbeno imaju važnu ulogu. Porast broja citotoksičnih CD8+ T-limfocita bogatih perforinom u perifernoj krvi te u psorijatičnim lezijama upućuje na važnost citolize posredovane perforinom u nastanku psorijaze. Napredak u poznavanju izvršnog dijela stanične citotoksičnosti u psorijatičnom plaku možda će u budućnosti omogućiti da se odabirno zaustave određeni citolitički mehanizmi i molekule, čime se uspostavlja potpuno nov i specifičiji pristup u liječenju psorijaze.

LITERATURA

- Schön WP, Boencke WH. Psoriasis. N Engl J Med 2005;352:1899–912.
- Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. Clin Dermatol 2007;25:574–80.
- Bos JD, de Rie MA, Teunissen MBM, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. Br J Dermatol 2005;152:1098–107.
- Kaštelan M, Prpić Massari L, Pašić A, Gruber F. New trends in the immunopathogenesis of psoriasis. Acta Dermatovenereol Croat 2004;12: 26–29.
- Nogales KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte response pathways. Br J Dermatol 2008;159:1092–102.
- Tonel G, Conrad C. Interplay between keratinocytes and immune cells – Recent insights into psoriasis pathogenesis. Int J Biochem Cell Biol 2009;41:963–8.
- Peternel S, Kaštelan M. Immunopathogenesis of psoriasis: focus on natural killer T cells. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23:1123–7.
- Boymann O, Conrad C, Tonel G, Gilliet M, Nestle FO. The pathogenic role of tissue-resident immune cells in psoriasis. Trends Immunol 2007; 28:51–7.
- Raj D, Brash DE, Grossman D. Keratinocyte apoptosis in epidermal development and disease. J Invest Dermatol 2006;126:243–57.
- Curtin JF, Cotter TG. Live or let die: regulatory mechanisms in Fas-mediated apoptosis. Cell Signal 2003;15:983–992.
- Bolitho P, Voskoboink I, Trapani JA, Smyth MJ. Apoptosis induced by the lymphocyte effector molecule perforin. Curr Opin Immunol 2007; 19:339–47.
- Rubeša G, Podack ER, Sepčić J, Rukavina D. Increased perforin expression in peripheral blood lymphocytes in multiple sclerosis patients in exacerbation of disease. J Neuroimmunol 1997;74:198–204.
- Gulan G, Ravlić-Gulan J, Štrbo N, Sotošek V, Nemeč B, Matovinović D. Systemic and local expression of perforin in lymphocyte subsets in acute and chronic rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003;30:660–70.
- Ashton-Rickardt PG. The granule pathway of programmed cell death. Crit Rev Immunol 2005;25:161–82.
- Pipkin ME, Lieberman J. Delivering the kiss of death: progress on understanding how perforin works. Curr Opin Immunol 2007;19:301–8.
- Liu CC, Persechini PM, Young JDE. Perforin and lymphocyte-mediated cytotoxicity. Immunol Rev 1995;146:145–175.
- Teraki Y, Shiohara T. Apoptosis and the skin. Eur J Dermatol 1999;9: 413–426.
- Pores-Fernando AT, Zweifach A. Calcium influx and signaling in cytotoxic T-lymphocyte lytic granule exocytosis. Immunol Rev 2009;231: 160–73.
- Yanelli JR, Sullivan JA, Mandell GL, Engelhard VH. Reorientation and fusion of cytotoxic T lymphocyte granules after interaction with target cell as determined by high resolution cinemicrography. J Immunol 1986;136:377–82.
- Chávez-Galán L, Arenas-Del Angel MC, Zenteno E, Chávez R, Lascu-urain R. Cell death mechanisms induced by cytotoxic lymphocytes. Cell Mol Immunol 2009;6:15–25.
- Young JD, Nathan CF, Podack ER, Palladino MA, Cohn ZA. Functional channel formation associated with cytotoxic T-cell granules. Proc Natl Acad Sci USA 1986;83:150–4.
- Boivin WA, Cooper DM, Hiebert PR, Granville DJ. Intracellular versus extracellular granzyme B in immunity and disease: challenging the dogma. Lab Invest 2009;89:1195–220.
- Tidball JG, Wehling-Henricks M. Damage and inflammation in muscular dystrophy: potential implications and relationships with autoimmune myositis. Curr Opin Rheumatol 2005;17:707–13.
- Prpić L, Štrbo N, Sotošek V, Gruber F, Podack ER, Rukavina D. Assessment of perforin expression in peripheral blood lymphocytes in psoriatic patients during exacerbation of disease. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 2000;suppl. 211:14–6.
- Kaštelan M, Prpić-Massari L, Gruber F i sur. Perforin expression is up-regulated in the epidermis of psoriatic lesions. Br J Dermatology 2004;151:831–6.
- Kaštelan M, Prpić-Massari L, Brajac I. Apoptosis mediated by cytolytic molecules might be responsible for maintenance of psoriatic plaques. Med Hypotheses 2006;67:336–7.
- Kaštelan M, Prpić Massari L, Brajac I. Apoptosis in psoriasis. Acta Dermatovenereol Croat 2009;17:182–6.
- Yasukawa M, Ohminami H, Arai J, Kasahara Y, Ishida Y, Fujita S. Granule exocytosis and not the fas/fas ligand system, is the main pathway of cytotoxicity mediated by alloantigen-specific CD4(+) as well as CD8(+) cytotoxic T lymphocytes in humans. Blood 2000;95:2352–5.
- Schnyder B, Frutig K, Yawalkar N, Limat A, Pichler WJ. T cell cytotoxicity in sulfamethoxazole induced skin reaction. Clin Exp Allergy 1998;28:1412–7.

30. Prpić Massari L, Kaštelan M, Laškarin G, Zamolo G, Massari D, Ru-kavina D. Analysis of perforin expression in peripheral blood and lesions in severe and mild psoriasis. *J Dermatol Sci* 2007;47:29–36.
31. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:1–23.
32. Behrendt C, Gollnick H, Bonnekoh B. Up-regulated perforin expression of CD8+ blood lymphocytes in generalized non-anaphylactic drug eruptions and exacerbated psoriasis. *Eur J Dermatol* 2000;10:365–9.
33. Yawalkar N, Hunger RE, Burl C i sur. A comparative study of the expression of cytotoxic proteins in allergic contact dermatitis and psoriasis. Spongiotic skin lesions in allergic contact dermatitis are highly infiltrated by T cells expressing perforin and granzyme B. *Am J Pathol* 2001;158:803–8.
34. Yawalkar N, Schmid S, Braathen LR, Pichler WJ. Perforin and granzyme B may contribute to skin inflammation in atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 2001;144:1133–9.
35. Austin LM, Coven TR, Bhardway N, Steinman R, Krueger JG. Intraepidermal lymphocytes in psoriatic lesions are activated GMP-17 (TIA-1)+CD8+CD3+ CTLs as determined by phenotypic analysis. *J Cutan Pathol* 1998;25:79–88.

* * *

Vijesti

News



UDK 611061.2311-862-20

COOEN LIVJAS ISSN 0024-3477

LIJEČNIČKI VJESNIK
 GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

ČITAJTE NAS NA WEB STRANICAMA:
<http://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr>