



Fotoimmünoloji

Photoimmunology

Melih Akyol, Sibel Berksoy Hayta

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Özet

İnsan derisi dışarıdan gelen toksik maddelere, mikroorganizmalara ve zararlı ışımalara karşı fiziksel ve immünolojik bir bariyer olarak görev yapar. Güneşten gelen ultraviyole ışınları bazı biyolojik olayların düzenlenmesinde potansiyel olarak aktif bir rol oynayabilir. Özellikle 280-320 nm dalga boyunda ultraviyole ışınlarına (UV) maruz kalmak hem spesifik hem de nonspesifik immün yanıtları etkileyebilir. Langerhans hücreleri, T regülâtör hücreler, aktif B hücreleri, mast hücreleri, NKT hücreleri ve cis-ürokanik asit, serotonin, platelet aktive edici faktör (PAF) ve nitrik oksit (NO) gibi bazı mediatörlerin UV'ye bağlı immünsupresyonun uyarılmasında önemli bir rol oynadıkları görülmektedir. Keratinositlerden, mast hücrelerinden ve supresör B hücrelerinden salgılanan IL-10, immünsupresyonun gelişiminden sorumlu en önemli sitokin olarak dikkat çekmektedir. UV ile uyarılan immünsupresyon deride antijenik uyarıları engelleyebilir ve dengeli bir apoptozis ve DNA onarımına ortam hazırlayabilir. (Türkderm 2013; 47: Özel Sayı 1: 52-7)

Anahtar Kelime: Ultraviyole, deri, immünsupresyon, immünoloji

Summary

The human skin acts as a physical and immunological barrier to outside toxicants, microorganisms and harmful irradiations. Ultraviolet radiation (UV) from the sun might potentially play an active role in regulating several biological events. It has become clear that UV exposure (especially 280-320 nm) can also affect specific and nonspecific immun responses. Langerhans cells, regulatory T cells, active B cells, mast cells, NKT cells and some mediators, including cis-urocanic acid, serotonin, platelet activating factor (PAF), and nitric oxide (NO) seem to play a crucial role in the induction of UVB-induced immunosuppression. IL-10 from keratinocytes, mast cells and suppressor B cells is noteworthy as a most important cytokine in the development of immunosuppression. UV-induced immunosuppression may block antigenic stimulus on the skin, and allow of a balanced apoptosis and DNA repair. (Turkderm 2013; 47: Suppl 1: 52-7)

Key Words: Ultraviolet, skin, immunosuppression, immunology

Giriş

Ultraviyole ışınları pek çok dermatolojik hastalığın tedavisi için bir seçenek olmasının yanı sıra, hem farklı dermatozlar hem de deri kansinomları için tetikleyici de olabilir¹. Ultraviyole ışınları güneşin elektromanyetik ışınlarının dar bir kısmını (100-400 nm) oluşturur. Ozon tabakasının incelmesine rağmen tüm iyonize ve UVC ışınlarıyla birlikte UVB ışınlarının büyük bir bölümü dünya yüzeyine ulaşmaz. Maruz kaldığımız güneş ışığının bir kısmını UVB, biraz daha fazlasını UVA ve görünür ışık, çoğunluğunu ise infrared ışına (>800 nm) oluşturur¹.

UVB ve UVC ışınları DNA tarafından kolayca absorbe edilir ve mutajeniktirler. Dünya yüzeyine ulaşan UVB olduğu için pratikte en karsinogenik olan da UVB'dir¹⁻³. Bu nedenle çalışmalar genellikle UVB (290-320 nm) ışınlarının uyardığı deri karsinogenezisi mekanizmalarını anlamak için tasarlanmaktadır². Bununla birlikte UVA'nın iki ayrı formda incelenmeye başlandığını biliyoruz. Bunlardan UVA2 için dalga boyu 320-340 nm arasındadır ve UVB'ye (290-320 nm) yakındır³. Fotoimmünoloji, fotobiyoloji ve immünoloji arasında dinamik bir geçiş oluşturur ve 100-400 nm dalga

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Melih Akyol, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye
E-posta: melakyol@gmail.com

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.



boyları arasındaki ultraviyole ışımalarının immün sistem üzerine etkilerini inceler¹⁻³. Bu yazıda fotoimmünolojinin mekanizmaları biyokimyasal ve hücresele düzeyde tartışılarak dermatoloji açısından önemi vurgulanmaya çalışılacaktır.

Fotobiyolojik ve fotokimyasal değişimler

Kromoforlar (fotoresptörler) deride UV'yi absorbe eden moleküllerdir ve oldukça karakteristik absorpsiyon spektrumları vardır⁴. Deride aromatik aminoasitler (proteinler), ürokanik asit, lipidler, nükleik asitler, melanin ve bunların prekürsörleri UV ışımalarını absorbe edebilirler. Her bir fotoresptörün maximum bir absorpsiyon (λ_{max}) değeri vardır. Bu değerler kromoforların optimal olarak absorbe edebilecekleri dalga boylarıdır (örneğin; DNA için $\lambda_{max} = 260$ nm, ürokanik asit için $\lambda_{max} = 280$ nm, porfirin için $\lambda_{max} = 400-420$ nm)^{3,4}.

Solar ışımaya maruz kalındığında fotokimyasal değişikliklere neden olan kromoforlar deride biyolojik bir dozimetre özelliği taşırlar. Örneğin 260 nm dalga boyunda ışımaya yalnızca suprabazal hücre tabakalarında hasar oluşturur. Oysa yalnızca %3'ü bazal tabakaya ulaşabilen 300 nm dalga boyunda ışımaya ise epiderminin tüm tabakalarında hasar oluşturur. Çünkü 260 nm dalga boyundaki ışımaya DNA ve ürokanik asit tarafından kolayca absorbe edilir⁴.

Fotonların absorpsiyonundan sonra kimyasal reaksiyonları tetikleyecek şekilde uyarılmış bir durum ortaya çıkar ki bunlar spesifik fotoürünlere (örneğin; DNA primidin dimer ve okside membran lipidleri) dönüşür. Fotoürünlere protein sentezine yol açan fosforilasyon, sinyal transdüksiyonu ve transkripsiyon faktör aktivasyonu gibi olaylar kaskadını çalıştırır ve inflamasyon (güneş yanığı), melanogenezis (bronzlaşma), karsinogenezis ya da otoimmüniteyle sonuçlanan apoptozis, mitoz, diferansiyasyon ya da transformasyon gibi hücresele değişiklikler gelişir³.

Ultraviyole ışımaya ve immünitede genel değişiklikler

Temelde UVB ışımaya maruz kalan farelerde deri kansinomlarının geliştiği bilinmektedir³. Ultraviyoleye maruz kalarak kansinoma geliştiren farelerden alınan tümörler, genetik olarak özdeş ama immün sistemleri sorunlu farelere nakledildiklerinde gelişimlerini devam ettirebilirler. Bu bulgu, UV ışımaya maruz kalan deri tümörlerinin yüksek derecede antijenik karakter taşıdıkları düşüncesini ortaya çıkarmaktadır. Bu durumda konağın immün sisteminin baskılanması halinde bu tümörlerin büyümesi mümkün olabilir^{2,3}.

Bununla birlikte bu tümörlerin immün sistemi normal olan ve ışımaya maruz kalmış alıcılarda ortaya çıkmasının nedeni T regülatör hücrelerin immünsupresyonu uyarabilmeleridir². Bu antijen spesifik T regülatör hücrelerin normal farelere transferiyle immünsupresyon geliştirilebilmesi bu bilgiyi desteklemektedir³.

Yine kutanöz UV maruziyeti, antijen sunucu hücre fonksiyonunu etkilemek yoluyla da immün fonksiyonları etkiler. UV ışımaya maruz olduğu bölgeler boyunca haptent sensitizasyonu yalnızca kontakt hipersensitivitenin uyarılmasını engellemez aynı zamanda T regülatör hücrelerin uyarılması yoluyla immün tolerans da uyarılır².

Düşük dozda (suberitemojenik) UVB'ye maruz kalan (günlük hayattakine benzer) deri alanına haptent uygulanmasını takiben hayvanlarda ve insanlarda kontakt hipersensitivitenin baskılandığı gösterilmiştir (Lokal etki). Yüksek doz UVB'ye (deri kanserini uyaracak

dozda) maruz kalma durumunda ise haptentin uygulandığı deri alanı UVB'ye maruz kalsın ya da kalmayın kontakt hipersensitivite baskılanabilir (Sistemik etki). Yine de antijenin spesifitesine bağlı olarak düşük doz UVB de sistemik immünsupresyon oluşabilir³. Tekrarlayan düşük dozda UVB uygulandığında difenilsiklopropenona (DPCP) bağlı kontakt hipersensitivite yanıtında anlamlı derecede azalma geliştiği gösterilirken, kutanöz IL-1beta, IL-6, IL-10, TNF-alfa mRNAs, COX-1, COX-2 ve timin dimerlerinde ise artış olur. Tek doz düşük doz UVB uygulamasında ise bu sitokin düzeylerinde hafifçe bir azalma ortaya çıkmaktadır⁵. Düşük dozda UVA'nın kontakt hipersensitivite üzerine bir etkisi yoktur⁶. Tespit edilebilir bir güneş yanığı oluşturabilmek için gerekli UV dozunun %30-50'sine maruz kalmak, insanlarda immüniteyi baskılayabilir. Bu da demektir ki insanların büyük çoğunluğunda dışarıda geçen aktiviteler bir dereceye kadar immünsupresyona neden olabilir. Özellikle düşük dozlardaki bu UV maruziyeti, oldukça belirgin bir şekilde T hücreleriyle ilişkili immün reaksiyonları baskılar. Deri bir organdır ve potansiyel olarak çok sayıda alerjene maruz kalır. Ayrıca otoimmün hastalıklar da deriyi etkiler. T hücreleri bu açıdan bakıldığında deri için yarardan çok zarar getirir. Bu nedenle belirli miktarda immünsupresyon bu tip immün hastalıkların önlenmesi açısından gereklidir⁷. Öte yandan Polimorf ışık erupsiyonunda kontakt hipersensitivite UV ışımaya daha az baskılanabilmektedir ve kontakt alerjenlere karşı UV ışımaya bağlı tolerans gelişimi de bozuktur⁸.

Antimikrobiyal peptidler ve UV ışımaya

İnsan derisinde ilk izole edilen antimikrobiyal peptid (AMP), beta defensindir (HBD-2). Bundan başka HBD-3, RNase 7, psoriasin, cathelicidin LL37, dermcidin gibi AMP'ler de izole edilmişlerdir. HBD-2, HBD-3, RNase 7 ve psoriasin'in majör kaynağı keratinositlerdir. LL 37'nin majör kaynağı lökositlerdir ama keratinositlerde de bulunur. Dermcidin, ter bezi kökenli bir AMP'dir. HBD-2 Gram negatif bakteriler için, psoriasin E. Coli için bakterisidaldir. HBD-3 ve RNase 7 ise metisilen dirençli stafilokok ve vankomisine dirençli enterokoklar da dahil olmak üzere geniş spektrumlu bir etkiye sahiptir⁷.

UV ışımaya AMP'leri uyarır. Totali dikkate alındığında UV ışımaya antimikrobiyal peptidleri de içeren doğuştan (innate) immüniteyi uyarırken, edinsel (adaptif) immüniteyi ise baskılar⁷.

Cis-urokanik asit (cis-UCA) ve UV ışımaya

Trans-UCA Stratum corneumda bulunur ve UV maruziyetiyle cis izoformuna izomerize olur. cis-UCA'nın potent immünsupresif özellikleri vardır. cis-UCA, serotonin reseptörüne (5HT-2A) bağlanarak immün supresyon gelişimine katkıda bulunur. cis-UCA'ya karşı geliştirilen bir monoklonal antikor ile UV ışımaya yapılmış farelerde deri kanserlerinin sayısının anlamlı derecede azaltılması sağlanabilmiştir^{9,10}.

cis-UCA'nın derideki sinir sonlanmalarında nöropeptidlerin salınmasını aktive eder¹⁰. Nöropeptidlerin aktivasyonu ise mast hücre degranülasyonu ve göçünü etkiler^{9,11,12}. Böylece UV ile uyarılmış bir immünsupresyon gerçekleşebilir⁹.

İn vitro olarak melanoma hücrelerine cis-UCA uygulaması apoptozise neden olur. Ayrıca, melanoma tümör xenograflarına cis-UCA injekte edilmesi in vivo olarak tümör büyümesini baskılar. cis-UCA'nın bu şekilde doğrudan antikanser etki özelliği taşır¹³.

UCA, histidaz enzimi tarafından üretilir ve stratum korneumda birikir. Histidaz geni mutasyonu olan farelerin stratum korneumunda UCA bulunmaz ve bu farelerin UVB absorpsiyonu azalır ve derisine UVB ışınması uygulandığında primidin dimer formasyonu ve apoptozis artar. Aynı farelerin derisine cis-UCA uygulanması ise UVB ile uyarılan primidin dimer formasyonunu azaltır. Bu bulgular cis-UCA'nın deride UVB ışınmasıyla gelişebilecek hasara karşı epiderminin korunmasına yardımcı olduğunu göstermektedir¹⁴. Cis-UCA keratinositlerde doza bağımlı olarak apoptozisi uyarabilir. Bunu yaparken hücre reaktif oksijen ürünlerini kullanır. Reaktif oksijen ürünleri (ROS), cis-UCA tarafından uyarılır ve bunlar EGRF'yi geçici olarak aktive eder. Daha sonra ekstraselüler sinyal regüle edici kinaz (ERK) ve p38 mitojenle aktive protein kinazları (MAPK) ve PGE2 salınımını uyararak COX-2 transkripsiyonunu artırır. Yüksek dozlarda cis-UCA, intraselüler ROS aracılığıyla kaspaz 3'ü aktive eder ve bu da apoptozisle sonuçlanacak şekilde EGRF'yi azaltır⁹.

Langerhans hücreleri ve UV ışınması

Langerhans hücreleri, dendritik hücre ailesindedir. Epiderminin ortasına yakın yerleşirler ve antijen sunumundan sorumludurlar (15). Bununla birlikte deride Langerhans hücreleri olmaksızın da immün yanıt oluşturulabildiği için dermisteki dendritik hücrelerin, Langerhans hücrelerinden daha fazla sorumlu oldukları, Langerhans hücrelerinin ise daha ziyade immün yanıtın ılımlı hale gelmesinden sorumlu oldukları son zamanlarda düşünülmektedir¹⁶⁻¹⁸.

Langerhans hücreleri, deride UV ışınmasını takiben morfolojik, immünofenotipik ve migratuar değişiklikler gösterirler¹⁹. UV ışınması olunca epidermisten süratle bölgesel lenf bezlerine göç eden Langerhans hücrelerinde fonksiyonel değişiklikler de olur. Bu değişiklikler, UV ışınmasına bağlı olarak keratinositlerden IL-10, TNF-alfa gibi sitokinlerin salgılanması, UV ışınmasına bağlı IL-4 salgılanması, platelet aktive edici faktör (PAF), CGRP, melanosit uyarıcı hormon (MSH) ve nitrik oksitle ilişkilendirilebilir. UV ışınmasını takiben Langerhans hücrelerinde MHCII ekspresyonu ve ATPaz aktivitesi azalır. Böylece Langerhans hücrelerinin antijen sunma kapasitesi ve özelliği bozulur. Aynı zamanda UV ışınması Langerhans hücreleri üzerinde bulunan CD80/86 molekül ekspresyonunu da azalttığı için allojenik T hücreleri uyarılamaz³. Yoshiki ve arkadaşları²⁰, UVB'ye bağlı immüno-supresyonda IL-10 üreten ve OX40L ekspresyon eden Langerhans hücrelerinin, antijen spesifik regülatör T hücrelerinin uyarılması açısından zorunlu olduğunu bildirmişlerdir.

Regülatör T hücreleri ve UV ışınması

Regülatör T hücreleri periferik toleransla ilişkili bir T hücre alt tipidir. Uyarılmış T regülatör hücreler, periferde T hücrelerinden gelişirler. Başta UVB olmak üzere ultraviyole ışınmasına maruz kaldıktan sonra CD4, CD25, CTLA-4, CD62L ve Foxp3 ekspresyon eden potent bir alt tipe dönüşürler. Ultraviyoleye maruz kalmış deride kontakt alerjenlere duyarlılık oluşmaması UV ile uyarılmış T regülatör hücrelerle ilişkilidir. UV ile uyarılmış T regülatör hücreler naive farelere intravenöz olarak uygulandıklarında spesifik antijenlere karşı duyarlılık baskılanırken diğer immün reaksiyonlar etkilenmez. Oysa aynı hücreler zaten uyarılması olan farelere enjekte edildiklerinde kontakt reaksiyonun ortaya çıkışı

baskılamazlar. Bununla birlikte duyarlılığı olan farelerde T regülatör hücreler haptene maruz kalınan alana enjekte edilirse, kontakt yanıt baskılanabilir. Yani T regülatör hücreler, kontakt reaksiyonun efektör fazını periferde baskılayabilirler. Bu açıdan bakıldığında T regülatör hücreler sadece önleyici tedavi seçeneği sunmaktadır ama eğer T regülatör hücreler derideki dendritik hücrelerle enjekte edilerek, lenf bezlerinde kalmalarını sağlayan CD62L ekspresyonları azaltılıp bunun yerine E ve P selektin ekspresyonları sağlanırsa, duyarlandırılmış farelerde de kontakt yanıtın ortaya çıkışı kontrol edilebilirler^{16,21}.

Mast hücreleri ve UV ışınması

Mast hücreleri sitokinler ve diğer immünomodülatör faktörleri salgılamak yoluyla kazanılmış immün yanıtları düzenleyebilirler. Niizeki ve arkadaşları²², CGRP'nin mast hücrelerini TNF-alfa salgılamak üzere uyardığını bulmuşlar ve CGRP ya da UV ışınmasının mast hücreleri üzerinde etki oluşturmak yoluyla kontakt hipersensitiviteyi bozduğu sonucunu çıkarmışlardır. Yine Alard ve arkadaşları²³ mast hücrelerinden salgılanan TNF-alfa düzeylerinin UVB'ye karşı sensitivitede belirleyici olduğunu ifade etmişlerdir.

Mast hücreleri bulunmayan c-Kit mutant Wf/Wf farelerde deriye kontakt alerjen uygulandığında güçlü bir kontakt hipersensitivite reaksiyonu oluşturabilir. Bu fareler önce UV ışınmasına maruz kalır ve sonra haptene sensitize edilirse immüno-supresyon gelişmez. Aynı fareler kemik iliği kökenli mast hücreleriyle donatıldıklarında ise UV ışınmasıyla immüno-supresif etki ortaya çıkabilir²⁴.

Mast hücrelerinin alerjik yanıtlardaki rolleri çok iyi bilinmekle beraber, UV ışınmasına maruz kalmamış insan derisinde mast hücre yoğunluğu melanoma ve bazal hücreli karsinom riskiyle pozitif korelasyon gösterirken UV'ye maruz kalmış deride ise antitümör etkinlikleri gösterilmiştir²⁵⁻²⁷.

Deride UVB'ye bağlı immüno-supresyonda mast hücre göçünün rolü olabilir. UV maruziyetini takiben, derideki mast hücre yoğunluğu öncelikle hızla artar ve 6 saat içinde en üst düzeye ulaşır. Bu arada deriye direne olan lenf bezlerinde de mast hücre sayısı 24 saat içinde anlamlı derecede artar. UV ile uyarılan mast hücre göçü CXCR4+CXCL12 kemokin yoluna bağımlıdır, çünkü CXCL12 direne lenf bezlerinde anlamlı derecede artar ve CXCR4+ mast hücrelerinin, bir CXCR4 antagonisti olan AMD3100 mevcudiyetinde in vivo olarak göçleri bloke edilebilmiştir. Bu şekilde UV ile uyarılan immüno-supresyon da önlenmiş olur²⁸.

Mast hücrelerinin in vivo olarak antikor oluşumunu baskılamada belirgin bir rolleri vardır. Bir mast hücre fonksiyon inhibitörü olan kromolin, UV ışınması yapılan farelere enjekte edildiğinde antikor oluşumunun baskılanması sağlanabilir. Antikor oluşumunun baskılanmasında mast hücre kökenli IL-10 önemli role sahiptir²⁴.

Düşük doz histaminin subkutan olarak fare derisine enjekte edilmesiyle, UVB'nin etkisine benzer şekilde kontakt hipersensitivitenin indüksiyonunda baskılanma sağlanabilmiştir²⁹.

Supresör B hücreleri ve UV ışınması

B hücreleri antikor oluşturmak üzere sekonder immün yanıtları oluşturabilirler ve Th1 hücrelerini baskılayabilirler. UV ışınmasının B hücreleri üzerine etkileri gösterilmiştir. UV maruziyeti sonucunda B

hücreleri IL-10 aracılığıyla kontakt hipersensitivite baskılayabilir³. UV ışınması yapılmış farelerin direne lenf nodlarında dendritik hücrelerin ve B hücrelerinin arttığı gözlemlenmiştir. Lenf bezlerinde bulunan B hücreleri, artmış MHC Class II ekspresyonu yapan, CD19 (+), B220 (+) ve artmış IL-10 sekresyonu ile karakterize aktif bir fenotipe sahiptirler. UV ışınması yapılmış farelerden normal alıcılara lenf bezi hücrelerinin transferi, alıcı farelerde kontakt hipersensitivitenin uyarılmasını baskılar ve uzun süreli immün toleransı uyarır. Burada sorumlu sitokin, B hücrelerinde sekrete edilen IL-10'dur².

NKT hücreleri ve UV ışınması

NKT hücreleri hem T hücrelerinin hem de Natural Killer (NK) hücrelerinin yüzey belirteçlerini eksprese edebilir. Diğer T hücrelerinden farklı olarak NKT hücreleri, MHC tarafından sunulan peptid yapıları değil CD1 tarafından sunulan glikolipit antijenleri tanırlar ve edinsel immün yanıtı etkileyen IFN-gamma ve IL-4 ekspresyonlarıyla immünregülasyonda rol oynarlar³⁰. Moodycliffe ve arkadaşları³¹. UV ışınması yapılmış farelerin dalaklarından izole edilen CD3+, CD5+, DX5+, orta derecede T hücre reseptörü eksprese eden ve IL-4 sekresyonu yapabilen NKT hücrelerini, ışınma yapılmamış farelere transfer ettiklerinde tümör rejeksiyonunu ve gecikmiş tipte hipersensitiviteyi baskılayabildiklerini tespit etmişlerdir. Böylece UV ile uyarılan ve IL-4 sekresyonu yapan NKT hücreleri, doğrudan efektör hücre fonksiyonunu baskılayabilir.

Langerhans hücreleri lenf bezlerinde NKT hücreleriyle birlikte ve yakınında yer alırlar. UV ışınmasını takiben lenf bezlerine göç eden CD1d+ Langerhans hücreleri orada, IL-4 sekresyonu yapmaları için NKT hücrelerini uyarırlar³². UV ışınması yapılmış farelerden alınan haptenle konjuge Langerhans hücreleri NKT hücreleri olmayan hayvanlara (CD1d-/- ya da α 18-/- fareler) injekte edildiğinde immüsupresyon oluşturulabilir².

Keratinositler ve UV ışınması

UVB ışınması, epidermiste immünolojik moleküller eksprese etmeleri açısından keratinositleri de etkilemektedir. Keratinosit kültüründe UV ışınmasını takiben sitokinlerin, nöropeptidlerin ve prostanoitlerin salgılandığı gösterilmiştir³³. Keratinositlerden salgılanan bu solubl faktörler IL-10, TNF alfa, IL-4, IL-33, platelet aktive edici faktör (PAF), ürokanik asit, CGRP ve alfa-MSH'dur. Keratinosit kökenli IL-10, UV ışınmasına bağlı immüsupresyonda önemli rol oynar^{2,33,34}. Keratinosit kökenli IL-33 de immüsupresyona neden olabilir³⁵. UV ışınması ile keratinositler PAF sekresyonu yapabilirler ve PAF, UV ile uyarılan immüsupresyonla ilişkili bulunmuştur^{36,37}. Yine UVB ışınması, keratinositler tarafından C3 üretimini aktive edebilir ve UVB'ye bağlı immüsupresyon için C3 gereklidir³.

UV ışınmasına bağlı immüsupresyonda diğer kutanöz mediatörler PAF ve serotonin

Deride UV ile uyarılan iki önemli mediatör platelet aktive edici faktör (PAF) ve serotonindir^{38,39}. PAF reseptörleri plateletlerde ve nötrofil, makrofaj, eozinofil, mast hücreleri, T ve B hücreleri gibi çok sayıda immün hücrede bulunurlar. UV ışınmasıyla keratinositlerden PAF salgılanır ve PAF, UV ile uyarılan immüsupresyonla ilişkilidir². PAF, IL-33 sekresyonunu uyararak yoluyla da immüsupresyona neden olabilir⁴⁰. Farelere PAF injekte edilmesiyle UV ışınmasına bağlı immüsupresyon

taklit edilebilir. PAF gibi inflamatuvar mediatörler DNA onarımını baskılayabilir ve inflamasyon, immüsupresyon ve kanserin indüksiyonu arasında mekanik bir bağ oluşturabilirler².

IL-12 ve IL-23

IL-12 ve IL-23 heterodimerik sitokinlerdir ve her ikisi de immünmodülasyondan sorumludur⁴¹. UV ile uyarılan immüsupresyon, T regülatör hücrelerin indüksiyonu ve immüntoleransın indüksiyonu rekombinant IL-12 ile tersine çevrelenir. Öte yandan IL-12 dual bir etkiye sahiptir ve UV-ışınması yapılmış keratinositler IL-12 ile muamele edildiklerinde UV ile uyarılan apoptosise inhiye olur. IL-12 nükleotid ekzisyona onarımını aktive edebilir. IL-23, IL-12'ye benzer ve her iki sitokin de DNA hasar miktarını azaltarak ve UV ile uyarılan immüsupresyonu önleyerek fotokarsinogenez riskini azaltabilir⁴².

IL-33

Alarminler antijen sunucu hücreleri aktive ederler ve genellikle immün yanıtı uyarırlar. IL-33 de bir alarmindir ve deri UVB ışınmasına maruz kaldığında IL-33 ekspresyonu artar².

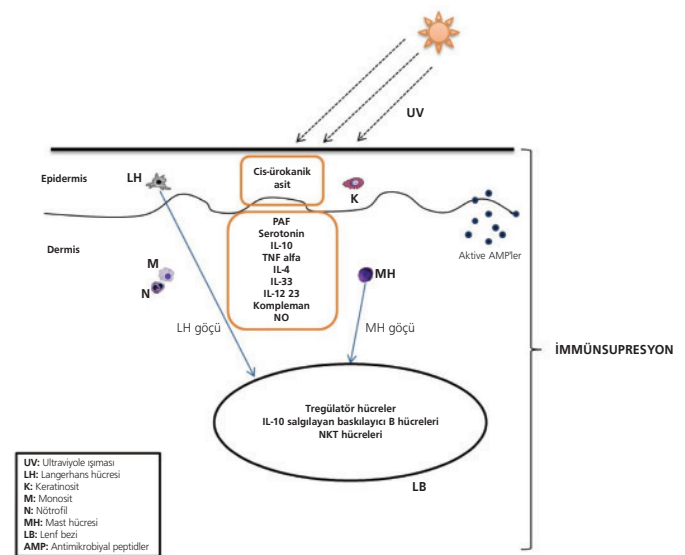
Rekombinant IL-33'ün farelere injekte edilmesi ile tip I kontakt hipersensitivitenin uyarılması baskılanabilir. UV ışınması yapılmış farelere IL-33'e karşı antikorlar uygulandığında ise UV ile uyarılan immüsupresyon bloke edilebilir. IL-33 ekspresyonunda PAF'ın da rolü vardır⁴⁰.

Kompleman

Deride kompleman komponentlerinin aktivasyonu UV ile uyarılan immüsupresyona katkıda bulunur^{43,44}. UV ışınmasıyla birlikte kompleman aktivasyon ürünleri, IL-12'nin baskılanmasıyla birlikte IL-10 sekresyonunda artışa neden olur. Bu da immüsupresyon gelişimine katkıda bulunur⁴⁵.

Nitrik oksit

Nitrik oksit, UV ışınmasına bağlı immüsupresyonun bir mediatörü olabilir çünkü hem UVA ile hem de UVB ile kutanöz nitrik oksit üretimi uyarılır. Nitrik oksit üretiminin inhibisyonuyla UV ile uyarılan kontakt hipersensitivitenin baskılanması önlenir. Yine nitrik oksit, Langerhans



Şekil 1. UV ışınmasına bağlı immüsupresyonda ana hücre ve moleküller

hücrelerinin göçüyle de ilişkili bulunmuştur^{46,47}. Ultraviyole ışınması ile oluşan immün değişikliklerde rol oynayan ana hücre ve moleküller şekil 1'de yer almaktadır. Şekil 1. UV ışınmasına bağlı immünsupresyonda ana hücre ve moleküller.

D vitamini

D vitamini (vitamin D3) ultraviyoleyle uyarılan potansiyel bir immünregülatördür^{1,25}. (OH)₂D₃'ün lokal olarak deriye uygulanmasıyla, derinin ultraviyoleyle uyarılmasına benzer şekilde dendritik hücrelerin T regülatör hücreleri kontrol etmek üzere direne lenf bezine göç ettiği gösterilmiştir. Rodent modellerinde diyette D vitamininin kısıtlanmasıyla diyabet, kolit ve artrit gibi immüniteyle ilişkili hastalıkların ortaya çıkabilmesi de dikkate alındığında UV ile uyarılan immünsupresyonda D vitamininin katkısı olabileceği düşünülmüştür⁴⁸. Öte yandan Becklund ve arkadaşları'nın⁴⁹ yaptıkları bir çalışmada, farelerde deneysel otoimmün ensefalomyelit UV ile baskılanmış ve bu farelerde serumda 25(OH)D₃ seviyelerinde minimal bir değişiklik kaydedildiği için D vitamininin ultraviyoleyle bağlı immünsupresyonda merkezi bir rol oynamadığı ifade edilmiştir. Yine Gorman ve arkadaşlarının⁴⁸ genetik olarak D vitamini eksikliği olan farelerde yaptıkları bir çalışmada, eritem oluşturacak düzeyde UV uygulanmasından sonra immünsupresyon gelişimi için D vitamini sentezinin gerekli olmadığı ve D vitamininin, ultraviyolenin immünsupresif etkileriyle esas olarak ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır.

Sonuç

UV'nin deride oluşturduğu immünolojik değişiklikler, immünolojik olaylarda görev alan hücreler ve mediatörler açısından önemli farklılıklar göstermekle birlikte ortaya çıkan yanıtlarda iki temel kazanım kendini göstermektedir: Birincisi UV ile uyarılan immünsupresyonun, UV'ye maruziyetten sonra deride oluşabilecek yeni antijenlere karşı otoimmün reaksiyon gelişimini önlemesi. Diğeri ise oluşan DNA hasarının onarımının bir denge içinde gerçekleşmesidir. Böylece sürekli UV ışınmasına maruz kalan deride bir yandan antijenik uyarılar engellenirken bir yandan da hücresel bütünlüğün sağlanması mümkün olabilmektedir.

Kaynaklar

- Hansen C, Leitenberger JJ, Jacobe HT, Cruz PD: Photoimmunology. Clinical and Basic Immunodermatology. Gaspari AA, Tyring SK (ed). London, Springer-Verlag London Limited, 2008; 146-155.
- Ullrich SE, Byrne SN: The immunologic revolution: Photoimmunology. J Invest Dermatol 2012; 132: 896-905.
- Leitenberger J, Jacobe HT, Cruz PD: Photoimmunology-illuminating the immune system through photobiology. Semin Immunopathol 2007; 29: 65-70.
- Young AR: Chromophores in human skin. Phys Med Biol 1997; 42: 789-802.
- Narbutt J, Lesiak A, Sysa-Jedrzejowska A, et al: Repeated low-dose ultraviolet (UV) B exposures of humans induce limited photoprotection against the immune effects of erythematous UVB radiation. Br J Dermatol 2007; 156: 539-47.
- Reeve VE: Ultraviolet radiation and the contact hypersensitivity reaction in mice. Methods 2002; 28: 20-4.
- Schwartz T: The dark and the sunny sides of UVR-induced immunosuppression: photoimmunology revisited. J Invest Dermatol 2010; 130: 49-54.
- Palmer RA, Friedmann PS: Ultraviolet radiation causes less immunosuppression in patients with polymorphic light eruption than in controls. J Invest Dermatol 2004; 122: 291-94.
- Kaneko K, Walker SL, Lai-Cheong J, ve ark: cis-Urocanic acid enhances prostaglandin E2 release and apoptotic cell death via reactive oxygen species in human keratinocytes. J Invest Dermatol 2011; 131: 1262-71.
- Macve JC, Norval M: The effects of UV waveband and cis-urocanic acid on tumour outgrowth in mice. Photochem Photobiol Sci 2002; 1: 1006-1011.
- Khalil Z, Townley SL, Grimbaldston MA, et al: cis-Urocanic acid stimulates neuropeptide release from peripheral sensory nerves. J Invest Dermatol 2001; 117: 886-91.
- Townley SL, Grimbaldston MA, Ferguson I et al: Nerve growth factor, neuropeptides, and mast cells in ultraviolet-B-induced systemic suppression of contact hypersensitivity responses in mice. J Invest Dermatol 2002; 118: 396-401.
- Laihia JK, Kallio JP, Taimen P et al: Protodynamic intracellular acidification by cis-urocanic acid promotes apoptosis of melanoma cells in vitro and in vivo. J Invest Dermatol 2010; 130: 2431-2439.
- Barresi C, Stremnitzer C, Mlitz V, et al: Increased sensitivity of histidinemic mice to UVB radiation suggests a crucial role of endogenous urocanic acid in photoprotection. J Invest Dermatol 2011; 131: 188-194.
- Lee CH, Wu SB, Hong CH, ve ark: Molecular Mechanisms of UV-Induced Apoptosis and Its Effects on Skin Residential Cell vs: The Implication in UV-Based Phototherapy. Int J Mol Sci 2013; 14: 6414-6464.
- Schwartz A, Noordegraaf M, Maeda A, et al: Langerhans Cells Are Required for UVR-Induced Immunosuppression. J Invest dermatol 2010; 130: 1419-27.
- Bennett CL, van Rijn E, Jung S, et al: Inducible ablation of Mouse Langerhans cells diminishes but fails to abrogate contact hypersensitivity. J Cell Biol 2005; 169: 569-76.
- Kaplan DH, Jenison MC, Saeland S, et al: Epidermal langerhans cell-deficient mice develop enhanced contact hypersensitivity. Immunity 2005; 23: 611-20.
- Koch S, Kohl K, Klein E, et al: Skin homing of Langerhans cell precursors: Adhesion, chemotaxis, and migration. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 163-8.
- Yoshiki R, Kabashima K, Sakabe J, et al: The Mandatory Role of IL-10-Producing and OX40 Ligand-Expressing Mature Langerhans Cells in Local UVB-Induced Immunosuppression. J Immunol 2010; 184: 5670-7.
- Schwartz A, Navid F, Sparwasser T, et al: In vivo reprogramming of UV radiation-induced regulatory T-cell migration to inhibit the elicitation of contact hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 826-33.
- Niizeki H, Alard P, Streilein JW: Calcitonin gene-related peptide is necessary for ultraviolet B-impaired induction of contact hypersensitivity. J Immunol 1997; 159: 5183-6.
- Alard P, Niizeki H, Hanninen L, ve ark: W. Local ultraviolet B irradiation impairs contact hypersensitivity induction by triggering release of tumor necrosis factor-alpha from mast cells. Involvement of mast cells and Langerhans cells in susceptibility to ultraviolet B. J Invest Dermatol 1999; 113: 983-90.
- Chacón-Salinas R, Limón-Flores AY, Chávez-Blanco AD et al: Mast cell-derived IL-10 suppresses germinal center formation by affecting T follicular helper cell function. J Immunol 2011; 186: 25-31.
- Sarchio SN, Kok LF, O'Sullivan C et al: Dermal mast cells affect the development of sunlight-induced skin tumours. Exp Dermatol 2012; 21: 241-8.
- Ribatti D, Ennas MG, Vacca A, et al: Tumor vascularity and tryptase-positive mast cells correlate with a poor prognosis in melanoma. Eur J Clin Invest 2003; 33: 420-425.
- Grimbaldston MA, Green A, Darlington S, et al: Susceptibility to basal cell carcinoma is associated with high dermal mast cell prevalence in non-sun-exposed skin for an Australian populations. Photochem Photobiol 2003; 78: 633-9.
- Byrne SN, Limón-Flores AY, Ullrich SE: Mast cell migration from the skin to the draining lymph nodes upon ultraviolet irradiation represents a key step in the induction of immune suppression. J Immunol 2008; 180: 4648-55.
- Hart PH, Jaksic A, Swift G, et al: Histamine involvement in UVB- and cis-urocanic acid-induced systemic suppression of contact hypersensitivity responses. Immunology 1997; 91: 601-8.
- Tarazona R, DelaRosa O, Peralbo E, et al: Human NKT cells in health and disease. Immunologia 2003; 22: 359-370.
- Moodycliffe AM, Nghiem D, Clydesdale G, et al: Immune suppression and skin cancer development: regulation by NKT cells. Nat Immunol 2000; 1: 521-5.



32. Fukunaga A, Khaskhely NM, Ma Y, et al: Langerhans cells serve as immunoregulatory cells by activating NKT cells. *J Immunol* 2010; 185: 4633-40.
33. Matz H: UV light and its interaction with cutaneous receptors. *Dermatol Clin* 2007; 25: 633-41.
34. Kripke ML: Reflections on the field of photoimmunology. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 27-30.
35. Byrne SN, Beaugie C, O'Sullivan C, et al: The immune-modulating cytokine and endogenous alarmin interleukin-33 is upregulated in skin exposed to inflammatory UVB radiation. *Am J Pathol* 2011; 179: 211-22.
36. Travers JB, Edenberg HJ, Zhang Q, et al: Augmentation of UVB radiation-mediated early gene expression by the epidermal platelet-activating factor receptor. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 455-60.
37. Walterscheid JP, Ullrich SE, Nghiem DX: Platelet-activating factor, a molecular sensor for cellular damage, activates systemic immune suppression. *J Exp Med* 2002; 195: 171-9.
38. Slominski A, Wortsman J, Tobin DJ: The cutaneous serotonergic/melatonergic system: securing a place under the sun. *FASEB J* 2005; 19: 176-94.
39. Marathe GK, Johnson C, Billings SD ve ark.: Ultraviolet B radiation generates platelet-activating factor-like phospholipids underlying cutaneous damage. *J Biol Chem* 2005; 280: 35448-57.
40. Byrne SN, Beaugie C, O'Sullivan C, et al: The immune-modulating cytokine and endogenous Alarmin interleukin-33 is upregulated in skin exposed to inflammatory UVB radiation. *Am J Pathol* 2011; 179: 211-22.
41. Jantschitsch C, Weichenthal M, Proksch E et al: IL-12 and IL-23 affect photocarcinogenesis differently. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 1479-86.
42. Majewski S, Jantschitsch C, Maeda A et al: IL-23 Antagonizes UVR-Induced Immunosuppression through Two Mechanisms: Reduction of UVR-Induced DNA Damage and Inhibition of UVR-Induced Regulatory T Cells. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 554-62.
43. Stapelberg MP, Williams RB, Byrne SN et al: The alternative complement pathway seems to be a UVA sensor that leads to systemic immunosuppression. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2694-701.
44. Hammerberg C, Katiyar SK, Carroll MC ve ark.: Activated complement component 3 (C3) is required for ultraviolet induction of immunosuppression and antigenic tolerance. *J Exp Med* 1998; 187: 1133-1138.
45. Yoshida Y, Kang K, Berger M ve ark.: Monocyte induction of IL-10 and down-regulation of IL-12 by iC3b deposited in ultraviolet-exposed human skin. *J Immunol* 1998; 161: 5873-5879.
46. Gillardon F, Moll I, Michel S ve ark: Calcitonin gene-related peptide and nitric oxide are involved in ultraviolet radiation-induced immunosuppression. *Eur J Pharmacol* 1995; 293: 395-400.
47. Yuen KS, Nearn MR, Halliday GM: Nitric oxide-mediated depletion of Langerhans cells from the epidermis may be involved in UVA radiation-induced immunosuppression. *Nitric Oxide* 2002; 6: 313-318.
48. Gorman S, Scott NM, Tan DHW, ve ark: Acute Erythematous Ultraviolet Radiation Causes Systemic Immunosuppression in the Absence of Increased 25-Hydroxyvitamin D3 Levels in Male Mice. *PLoS One*. 2012; 7: e46006.
49. Becklund BR, Severson KS, Vang SV ve ark: UV radiation suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis independent of vitamin D production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 6418-6423.