



Kutanöz immüntolerans ve otoimmünite

Cutaneous immune tolerance and autoimmunity

Sibel Doğan*, Nilgün Atakan**

*Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Deri vücudun en önemli savunma bariyeri olarak hücrenel aracılı ve humoral immün reaksiyonların hedefi olabilen bir organdır. İmmüntolerans organizmanın kendine ait olan antijenlerine yanıtız kalması, bu antijenlere karşı herhangi bir immün yanıt oluşturmaması olarak tanımlanmaktadır. İmmüntoleransın bozulduğu ve organizmanın kendi antijenlerine karşı yanıt oluşturduğu durumlarda otoimmünite gelişmektedir. Kutanöz otoimmünite otoantikörler ve otoreaktif T hücrelerin varlığı ile karakterizedir. Konağın kendisine karşı immüntoleransının kaybını engellemek için çeşitli mekanizmalar gelişmiştir. Bu derlemede kutanöz otoimmün hastalıkların gelişiminde ve kutanöz toleransta önemli rol oynadığı düşünülen yeni immünolojik öğeler ve mekanizmalardan ve en sık görülen kutanöz otoimmün hastalıklardan bahsedilecektir. (Türkderm 2013; 47: Özel Sayı 1: 41-5)

Anahtar Kelime: Otoimmünite, immüntolerans, otoantikör, otoimmün deri hastalığı

Summary

As the most important defense barrier of the body, skin is an organ which can be a target for both cellular and humoral immune reactions. Immune tolerance is defined as the unresponsiveness of organism to antigens belonging to itself, immuntolerant organism does not show an immunologic reaction to its self antigens. When immune tolerance is corrupted, organism begins to show immunologic response to autolog antigens generating autoimmunity. Cutaneous autoimmunity is characterized by the presence of autoantibodies and autoreactive T cells. There are mechanisms to avoid the loss of immune tolerance of the host to itself. In this review, new immunologic elements and mechanisms proposed to participate in the development of cutaneous autoimmunity diseases and cutaneous tolerance are discussed along with common autoimmune skin diseases. (Turkderm 2013; 47: Suppl 1: 41-5)

Key Words: Autoimmunity, immune tolerance, autoantibody, autoimmune skin disease

Giriş

Kutanöz immüntolerans ve otoimmünite

Vücudun en büyük organı olarak deri dış ortamla konak arasında en önemli bariyeri oluşturmaktadır. Derimiz konağın bütünlüğünü koruma işlevini sağlar iken aynı zamanda dış dünya ile iletişimde olmasını da sağlamak zorundadır.¹ Dış ortamda bulunan çevresel ajanlar ve zararlı patojenler ilk olarak deri ile temasa geçerler. Deri bariyeri kimyasal, hücrenel ve moleküler olarak çeşitli bileşenlerden oluşan çift taraflı selektif bir yapı göstermesi gereken kompleks bir sistemdir, organizmanın devamı için işlevlerinin en önemlisi olan savunma fonksiyonunu bünyesinde bulundurduğu immünolojik

sistem elemanları ile yerine getirmektedir.^{1,2} İmmünolojik sistemin tehlike anında savunma reaksiyonu oluşturması ve zararlı organizmaların yok edilerek vücuda girişinin engellenmesini sağlaması beklenir, aynı şiddetli reaksiyonun zararsız maddelere ve konağa ait olan antijenlere karşı oluşması ise organizmanın zararlıdır. Bu nedenle eldeki bu çok önemli savunma mekanizmasının kontrol altında tutulması ve organizmanın kendine yönelen bir silah haline gelmemesi oldukça önemlidir. Deride immün yanıtın kontrolünün kaybedildiği ve organizmanın kendisine ait antijenlerine karşı yönelen bir immün sistem yanıtı bozukluğu geliştiğinde derinin otoimmün hastalıkları başlığı altında incelenen çok çeşitli bir hastalık grubu ile karşılaşmaktadır¹⁻⁶.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sibel Doğan, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 508 40 00 E-posta: sibel.dogan@hacettepe.edu.tr

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



Deri hücrel aracılı ve humoral immün reaksiyonların hedefi olabilen bir organdır. SALT (skin-associated lymphoid tissues) terimi ile de derinin bölgesel olarak kendine özgü ve zengin immünolojik bileşenlere sahip bir lenfoid doku olarak algılanması sağlanmaya çalışılmaktadır^{1,5}. Buna göre SALT, deri yerleşimli dendritik antijen sunucu hücre (APC), keratinositler, drenajı sağlayan lenf nodları ve sensitize olmuş T lenfositlerden oluşur⁵. Deride gelişen immün yanıtlar hem doğal ve hem de adaptif (akkiz) immün sistem elemanları tarafından oluşturulmaktadır. Kısaca immün yanıtın iki ana bileşeni olan doğal ve akkiz immün yanıtın özelliklerine bakacak olursak, doğal immün yanıt reaksiyonlarının tipik olarak hızlı, ayırt edici özelliği zayıf ve hafıza göstermeyen tipte reaksiyonlar olduğunu görmekteyiz. Tersine akkiz immün sistem reaksiyonları ise çok yüksek derecede spesifite gösterirler, hafıza özellikleri bulunur ancak oluşmaları için belli bir süre gerekir^{7,8}. Sonuç olarak doğal ve akkiz immün yanıt birbirini izleyen ardışık iki süreç olarak kabul edilir^{1,2,7,8}. Her iki sistemin de kutanöz otoimmün hastalıkların gelişiminde ve kütanöz toleransta önemli rol oynadığı düşünülse de bu derlemede daha çok kanıtlanmış ve üzerinde çalışılmaya devam edilen somut bilgiler ışığında kutanöz immüntolerans ve otoimmünitedeki yeni bilgilerden bahsedilecektir^{1,8}.

Kutanöz immüntolerans

İmmüntolerans veya kendine karşı tolerans (self-tolerance) organizmanın kendine ait olan antijenlerine yanıtızsız kalması, bu antijenlere karşı herhangi bir immün yanıt oluşturmaması olarak tanımlanmaktadır^{7,8}. İmmüntoleransın bozulduğu ve organizmanın otolog antijenlerine karşı yanıt oluşturduğu durumlarda otoimmünite gelişmektedir^{2,7-9}. Kutanöz otoimmünite otoantikorlar ve otoreaktif T hücrelerin varlığı ile karakterizedir. Konağın kendisine karşı immuntoleransının kaybını engellemek için çeşitli mekanizmalar gelişmiştir. İmmüntolerans mekanizmalarına örnek olarak aktivasyon ile indüklenen hücre ölümü, delesyon, yanıtızsız kalma (ignorance) ve otoreaktivitenin aktif supresyonu olarak tanımlanmış çeşitli immünolojik yanıtlar gösterilebilir^{1,2,8-10}.

Santral immüntolerans fetal hayatla başlar ve postnatal olarak periferik tolerans gelişmeye devam eder. Santral tolerans primer lenfoid organlar olan timus ve kemik iliğinde başlar^{2,8}. Burada immatür ancak organizmaya karşı reaktif olduğu saptanan lenfositler apoptoz ile yok edilir. Bu mekanizmaya delesyon adı verilmektedir^{2,8-10}. Santral toleransın immuntoleransa uygun olmayan lenfosit popülasyonunu elimine etmede ana rolü oynadığı düşünülmektedir. Matür lenfosit repertuarında yer alması uygun olmayan, kendi MHC (major histokompatibilite) antijenlerine TCR (T hücre reseptörü) aracılığı ile reaksiyon gösteren lenfosit popülasyonu negatif seleksiyon ile yok edilir^{2,8,9}. T hücreleri için santral tolerans timusta gelişirken, B hücreleri için santral toleransın geliştiği lenfoid organ kemik iliğidir. Burada otoreaktif B lenfositler negatif seleksiyon ile apoptoza uğratılarak yok edilirler^{8,10}. Yine de otoreaktif olan ve yok edilemeyen lenfositlerin primer lenfoid organlardan dolanımına çıkmaları söz konusudur. Bu durumda ise periferik immüntolerans mekanizmaları çalıştırılır. Periferik dolanımına çıkmayı başarabilen matür otoreaktif lenfositler inaktive edilirler. Bu yolla inaktivasyona enerji de denilmektedir. Periferik tolerans ayrıca otoreaktif hücrelerin öldürülerek yok edilmesi yani delesyonu ve suprese edilmesi ile de sağlanabilmektedir^{2,8-10}.

Kutanöz otoimmünitede T hücrelerin rolü

Otoimmün hastalıklardan elde edilen deneysel veriler ışığında organ

spesifik otoimmün hastalıkların IFN- γ (interferon gama) üreten CD4+ yardımcı Th1 (T hücre 1) fenotipindeki hücreler ile oluştuğu bilinmektedir¹¹. Alerjik ensefalomyelit, otoimmün diabetes mellitus, otoimmün artrit, deneysel kolit ve kutanöz gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu deneysel ortamda bu hücrelerin kullanılarak hastalık oluştuğunun gösterildiği önemli immünolojik klinik antiteler olarak literatürde yer almaktadır¹¹⁻¹⁶. Benzer olarak baskın Th1 sitokin profili psoriasisde de görülmektedir^{1,2,11,17}. Psoriasis immünpatogenezinde Th1 profile ek olarak interlökin-17 (IL17) üretimi ile benzer etkiler oluşturduğu gözlenen farklı bir lenfosit subgrubu olan Th17 hücrelerin rol oynadığı gösterilmiştir^{11,18}. In vivo ortamda, Th1 hücrelerin indüksiyonu IL-12 bağımlı iken, Th17 hücrelerin indüksiyonu için gerekli sitokinler IL-6 ve IL-23 olarak tanımlanmıştır^{11,18,19}. IL-6, IL-12 ve IL-23'ün deneysel ortamda farelerde organ spesifik otoimmün hastalıkların gelişiminde önemli rol oynadıkları kanıtlanmıştır^{11,19}. Psoriasisin diğer önemli otoimmün hastalıklardan multipl skleroz, otoimmün diabetes mellitus ve inflamatuvar barsak hastalıkları ile ortak yönleri ve sık birliklik göstermesi göz önüne alındığında, oligoklonal olarak benzer yapıdaki sitokin profili ile indüklenen lenfositlerin hedef organlarda infiltrasyonu ile otoimmün etyopatogenezin geliştiği desteklenmiş olmaktadır^{11,20}. Psoriasis son yıllarda Th1/Th17 ile indüklenen inflamatuvar otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir. IL12/IL-23 blokajı sağlayan monoklonal antikorlar ile etyopatogenezde aydınlanan bu yolağın blokajının tedavide yüz güldürücü sonuçlar verdiği gözlemlenmektedir^{11,18-20}. Th1/Th17 yanıtının baskılanması için gündemdeki bir diğer yöntem ise bu yanıtın Th2 sitokin profiline kaydırılması yönündedir. Bunun için kullanılan IL-4 ile faz I/II çalışması yürütülen ciddi psoriasisli hastalarda da 6 hafta sonunda psoriasis de belirgin iyileşme elde edildiğine dair veriler elde edilmiştir²¹. IL-4 kullanımı sonrasında psoriatik plaklar içerisinde dermiste predomine olan CCR5 eksprese eden Th1 hücrelerin yerine CCR-5 negatif T hücrelerin geldiği gösterilebilmiştir^{11,21-23}.

Kutanöz otoimmünitede bir diğer önemli hücre grubu regülatör (supresör) T hücrelerdir^{10,11}. Regülatör T hücreleri, efektör T hücrelerin aktivasyonu ve fonksiyonunun inhibisyonunda kilit rol oynarlar. T regülatör hücrelerin bir alt grubu olarak tanımlanan CD4+ CD25+ T hücrelerin farelerde organ spesifik otoimmünite oluşumunun supresyonunda rol oynadığı gösterilmiştir^{10,24}. İnsan regülatör T hücreleri ile ilgili son görüş, inflamatuvar ve otoimmün büllöz hastalıkların patogenezinde bu hücrelerin rol oynadığı yönündedir. T regülatör hücrelerin modülasyonuna yönelik yapılacak girişimlerin yeni tedavi modaliteleri açısından umut verici olabileceği düşünülmektedir^{8,10,24}. Tip 1 diabetes mellituslu hastaların hastalık başlangıcında humanize anti-CD3 antikor tedavisi ile hastalık progresyonu engellenebilmiştir²⁵. Bu tedavi ile otoreaktif T hücrelerinin aktivasyonu ile indüklenen hücre ölümünün sağlanmasının yanı sıra anti-CD3 antikor enjeksiyonları ile regülatör T hücrelerin aktivasyonunun sağlandığı ve böylece regülatör T hücrelerinin de faydalı tedavi edici etkinlik oluşturdukları düşünülmektedir^{10,25}.

Regülatör T hücre popülasyonunun azaldığı gösterilmiş olan önemli bir hastalık ise psoriasisdir. Psoriasisli hastalarda periferik regülatör T hücre sayısı azalmıştır ve psoriatik lezyonlarda azalmış supresör hücre fonksiyonu olduğu gösterilmiştir^{10,26}. Bu nedenle psoriasisli hastaların da anti-CD3 antikor tedavisinden fayda görebileceği düşünülmektedir. PV (pemfigus vulgaris) keratinosit aderansını sağlayan dezmozomal

protein Dsg-3'e (desmoglein-3) karşı otoantikor oluşumu ile karakterize nadir bir otoimmün deri hastalığıdır^{1,6,10,27}. Her ne kadar patogeneze sorumlu ana mekanizmanın otoantikorlar ve bunları oluşturan B lenfositler olduğu bilinse de, Dsg-3 otoreaktif T hücre klonları pemfiguslu hastalarda tanımlanmıştır^{10,27,28}. Pemfiguslu hastalarda T hücrelerin, B hücrelere otoantikor oluşturan plazma hücrelerine dönüşmede yardımcı oldukları düşünülmektedir^{27,28}. Dsg-3'e spesifik olan tip 1 regülatör T hücrelerin ise pemfiguslu hastalarda az sayıda buldukları gösterilmiştir. Bu hücrelerin supresör fonksiyonlarının da pemfiguslu hastalarda sağlıklı kontrol grubundaki bireylere göre azalmış olduğu saptanmıştır^{10,26-28}. Bu nedenle ileride regülatör T hücrelerin aktivasyon ve ekspansiyonunu sağlayan tedaviler ile insanlarda organ spesifik otoimmün hastalıklara örnek teşkil eden diabetes mellitus ve pemfigus gibi hastalıklarda ilerleme kaydedilebileceği düşünülmektedir^{10,28}.

Otoimmün hastalıkların engellenmesinde son dönemlerde tartışılan yeni bir yolak ise T hücre kostimülatör sinyal blokajıdır²⁹. Bilindiği gibi naif T hücreleri ilk proliferatif sikluslarını başlatabilmek ve antijen spesifik yanıt oluşturabilmek için TCR aracılığı ile MHC moleküllerini tanımaya ihtiyaç duyarlar, T hücrelerin G1 hücre fazına girerek hücre siklusunun progresyonu ve IL-2 ekspresyonu yapabilmesi için ise ikinci bir sinyale ihtiyaç duyulmaktadır^{29,30}. Bu ikinci sinyal, ortamdaki IL-2 gibi çözünen maddelere ve bazı hücre yüzey moleküllerinin TCR aracılı antijen prezentasyonunun tamamlayıcı özellikte ve elzem olan diğer kostimülatör sinyalleri oluşturmasına bağlıdır^{29,31,32}. En iyi bilinen ikinci sinyalden sorumlu kostimülatör yollar arasında antijen sunucu hücre ve T lenfosit üzerinde karşılıklı etkileşim gösteren hücre yüzey moleküllerinin tanımlanması ile ortaya konan B7-CD28/CTLA-4 ve CD40-CD40L molekül etkileşimleri bulunmaktadır^{31,32}. Yapılan hayvan çalışmalarında SLE (sistemik lupus eritematozus) geliştirmiş olan farelerde CTLA-4-ig enjeksiyonları ile tedavinin ertelendiği durumlarda dahi anti-DNA antikorların oluşumunun blokajı sağlanabilmektedir^{29,33}. CD40-CD40L sinyal etkileşiminin blokajı ile farelerde Th1 ile tanınan haptene karşı uzun süreli yanıtızlık elde edilerek, gelişen alerjik kontakt dermatit tablosunun engellenebileceği gösterilmiştir^{29,34}.

Kutanöz otoimmünitede otoantikorların rolü

PV antikor ile ilişkili otoimmün deri hastalıklarının prototipidir^{1,6,27}. Dezmozomal adezyon molekülü Dsg-3'e karşı gelişen otoantikor nedeni ile keratinosit adezyonun bozulması hastalık patogenezindeki en önemli immün basamak olarak tanımlanmaktadır^{27,35}. PV'de otoantikor oluşumu poliklonaldır ve aktif hastalığı olan PV'li hastalarda daha çok bulunan Ig alt grubu IgG4'tür^{27,35}. Pemfiguslu hastaların serumlarında pemfigus foliaseus'ta görülen Dsg-1'e karşı olduğu gibi, dezmozolin ve diğer transmembranöz dezmozom komponentlerine karşı da otoantikorlar saptanabilmektedir^{27,35}. İnterselüler antikorların patojenik özellik göstererek hastalık gelişimi ve şiddetinden sorumlu olduğunu kanıtlayan net immünojenik veriler günümüzde literatürde açık bir şekilde yer almaktadır^{27,35-38}. Deneysel çalışmalarda antikorların in vitro olarak normal insan derisi kültürlerinde kompleman yokluğunda dahi akantolize neden olduğu gösterilmiştir^{27,39}. In vivo ortamda yenidoğan farelerin peritonuna interselüler antikor enjeksiyonu sonrasında insanda gelişen pemfigusa klinik, histolojik ve immunolojik yönlerden oldukça benzer olan bir tablo geliştiği kanıtlanmıştır³⁶. Klinikte transplental olarak yenidoğana geçmiş olan interselüler antikorlar nedeni ile doğum sonrası antikorlar yıkılana kadara geçen

bir süre devam eden geçici neonatal pemfigus tablosu aktif pemfiguslu annelerin yenidoğan bebeklerinde tanımlanmış olan bir antidedir^{27,37}. Yine tedavi amaçlı kullanılan plazmaferez gibi yöntemler ile de dolanımda fazla miktardaki interselüler antikorların temizlenmesi ile pemfiguslu hastalarda kısmi klinik remisyonlar elde edilebilmektedir^{27,38}. İnterselüler antikorlar keratinosit membranına bağlanarak apoptotik mekanizmaları tetiklerler ve bazal hücrelerde apoptoza neden olurlar. Bunu takip eden basamaklarda ekstraselüler desmozomlar internalize olur ve tam bir hücreler arası ayrılmayla pemfigus vulgaris için klasik görünüm olan ilerlemiş akantoliz gelişir. Bu mekanizmada apoptotik enzimlerin akantoliz ile sonuçlanan süreçteki etkinliğini vurgulamak için apoptoliz terimi de kullanılabilmektedir^{27,40}.

Kutanöz otoimmünite ile ilişkili diğer hastalıklar

Kutanöz otoimmünite ile ilişkili bir diğer önemli ve kronik deri hastalığı vitiligidir. Vitiligo kompleks bir patogeneze sahiptir. Etiyolojide melanositlerin otoimmün mekanizmalar ile yok edilmesinin yanı sıra melanositlere ait intrinsik defektler, antioksidan sistemlere ait yetersizlikler nedeni ile melanositlerin progresif kaybı, melanositlerin hayatta kalma kapasitelerinde azalma, transepidermal melanositörleri olarak tanımlanan melanositlerin transepidermal kaybı ve diğer nöral hipotezlerin desteklenmesi vitiligonun multifaktöryel poligenik bir hastalık olduğunu göstermektedir⁴¹⁻⁴⁵. Yine de vitiligo için kuvvetli bir etyopatogenetik mekanizma olarak otoimmüniteye dair kuvvetli kanıtlar bulunmaktadır⁴¹⁻⁴³. Tiroid hastalıkları özellikle Hashimoto tiroiditi ve Graves Hastalığı, diabetes mellitus, Addison hastalığı gibi endokrinopatiler, pernisiyöz anemi, psoriasis klinikte sıklıkla vitiligoya eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar arasında sayılmaktadır^{41,43}. Vitiligoda melanosit hasarından hücrel ve humoral immünitinin her ikisinin birlikte sorumlu olduğu düşünülmektedir. Melanositlere direkt sitotoksik etki göstererek zarar veren otoreaktif CD8+ T hücrelerin aktive olarak vitiligolu hastalarda perilezyonal olarak yerleştiği gösterilmiştir⁴⁴. Vitiligolu hastaların serumlarında tirozinaz, TYRP1 ve TYRP2 (tirozinaz ilişkili protein) gibi melanositlere ait olan antijenlere karşı otoantikorların varlığı gösterilmiştir⁴¹⁻⁴³. Deneysel bir çalışma modelinde ise vitiligolu hastaların dolanımda bulunan otoantikorların farelere enjeksiyonu ile de sağlıklı deride vitiligo geliştiği gösterilebilmiştir^{41,43}.

AA (alopesi areata) göreceli olarak dermatoloji pratiğinde sık olarak karşılaşılabildiğimiz otoimmün bir başka deri hastalığıdır. Folliküler antijenlere karşı T hücrelerin oluşturduğu yanıt sonrası klinikte yamalar halinde saç dökülmesi ile karşımıza çıkan AA konusunda yapılan birçok araştırma ile T hücrelerinin hastalık patogenezinde önemli rol oynadığını desteklenmiştir⁴⁶⁻⁵¹. Kıl follikülüne ait komponentleri de içeren CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin farelere enjeksiyonu ile AA'nın deneysel olarak immün yetmezlikli farelere greftlenmiş olan insan derisinde indüklenebildiği gösterilmiştir⁵². Ağırlıklı olarak T hücrelerce kıl follikülünün harabiyete uğratıldığı AA'lı hastaların serumlarında otoantikorlar da saptanmıştır⁴⁸⁻⁵¹. Antikor yanıtının anagen kıl follikülüne ait çok çeşitli yapılara karşı da gelişebildiği gösterilmiş olsa da bu antikorların patojenisitelerine ait yeterli veriye henüz ulaşılamamıştır^{51,54}. Histopatolojik olarak AA anagen kıl follikülü çevresinde yoğun perifolliküler lenfosit infiltrasyonunun görüldüğü bir tabloya sahiptir. İnfiltratta çoğunlukla CD4+ ve CD8+ T hücreler, daha az miktarda ise supresör T hücreler yer almaktadır. T hücrelerden salınan IFN- γ 'nın anagen kıl follikülü üzerinde destrüktif etki gösterdiği

bilinmektedir^{46,55}. T hücre subtiplerinin azalmasını sağlayan tedavi yöntemleri ile (örn. topikal ve intralezyonel steroidler) saç çıkımının tekrar elde edilmesi, otoantikörlerin varlığı, etkilenmiş hayvan modellerinden etkilenmemiş olanlara deneysel ortamda AA transfer edilebilmiş olması ve immunsuprese hayvanlarda greftlenen alanlarda remisyonun indüklenebilmesi gibi hayvan deneyleri bulguları ile de AA'nın otoimmün mekanizmaları ile tetiklendiği açıkça desteklenmiştir⁴⁶⁻⁵⁵. Bu otoimmün reaksiyonu başlatan antijen henüz tanımlanamamış olsa da bazı araştırmacılar AA hedef antijenin kıl follikülünde bulunan melanositik bir komponent olabileceğini önermişlerdir^{46,53}.

Kaynaklar

- Bangert C, Brunner PM, Stingl G. Immune functions of the skin. *Clin Dermatol* 2011;29:360-76.
- Debenedictis C, Joubert S, Zhang G, Barria M, Ghohestani RF. Immune functions of the skin. *Clin Dermatol* 2001;19:573-85.
- Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol* 2005;125:183-200.
- Gasque P. Complement: a unique innate immune sensor for danger signals. *Mol Immunol* 2004;41:1089-98.
- Streilein JW. Skin-associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions. *J Invest Dermatol*. 1983; 80:12-6.
- Champion RH, Burton L, Burns DA, Breathnach SM. *Textbook of dermatology*. 6th ed. New York: Blackwell Science, 1998.
- Shwarz T. Overview of basic science. Immunology. In Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP eds. *Dermatology*. Vol 1. 1st ed., Spain: Elsevier; 2003;65-81.
- Abbas AK, Litchman AH, Pober JS. *Cellular and molecular immunology*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.
- Mackay IR. Science, medicine, and the future of tolerance and autoimmunity. *BMJ* 2000;321:93-96.
- Loser K, Beissert S. Therapeutic modulation of cutaneous autoimmunity by regulatory T cells. *Rheumatology* 2006;45:20-2.
- Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:574-80.
- Racke MK, Bonomo A, Scott DE, et al. Cytokine-induced immune deviation as a therapy for inflammatory autoimmune disease. *J Exp Med* 1994;180:1961-6.
- Katz JD, Benoist C, Mathis D. T helper cell subsets in insulin-dependent diabetes. *Science* 1995;268:1185-8.
- Mauri C, Williams RO, Walmsley M, Feldmann M. Relationship between Th1/Th2 cytokine patterns and the arthritogenic response in collagen-induced arthritis. *Eur J Immunol* 1996;26:1511-8.
- Powrie F, Leach MW, Mauze S, Menon S, Caddle LB, Coffman RL. Inhibition of Th1 responses prevents inflammatory bowel disease in scid mice reconstituted with CD45RBhi CD4+ T cells. *Immunity* 1994;1:553-62.
- Biedermann T, Mailhammer R, Mai A, et al. Reversal of established delayed type hypersensitivity reactions following therapy with IL-4 or antigen-specific Th2 cells. *Eur J Immunol* 2001;31:1582-91.
- Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JG. The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999;113:752-9.
- Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2006;177:566-73.
- Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005;201:233-40.
- Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 2005;202:135-43.
- Ghoreschi K, Thomas P, Breit S, et al. Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. *Nat Med* 2003;9:40-6.
- Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005;6:1123-32.
- Ghoreschi K, Mrowietz U, Röcken M. A molecule solves psoriasis? Systemic therapies for psoriasis inducing interleukin 4 and Th2 responses. *J Mol Med* 2003;81:471-80.
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995;155:1151-64.
- Herold KC, Hagopian W, Auger JA et al. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002;346:1692-8.
- Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+ CD25 high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005;174:164-73.
- Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A et al. Pemphigus: Etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31:374-81.
- Veldman C, Höhne A, Dieckmann D et al. Type I regulatory T cells specific for desmoglein 3 are more frequently detected in healthy individuals than in patients with pemphigus vulgaris. *J Immunol* 2004;172:6468-75.
- Najafian N, Khoury SJ, Sayegh MH. T cell costimulatory blockade as a novel immune intervention in autoimmune diseases. *Clin Dermatol* 2001;19:586-91.
- Schwartz RH. A cell culture model for T lymphocyte clonal anergy. *Science* 1990;248:1349-56.
- Reiser H, Stadecker MJ. Costimulatory B7 molecules in the pathogenesis of infectious and autoimmune diseases. *N Engl J Med* 1996;335:1369-77.
- Sayegh MH, Turka LA. The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. *N Engl J Med* 1998;338:1813-21.
- Finck BK, Linsley PS, Wofsy D. Treatment of murine lupus with CTLA4Ig. *Science* 1994;265:1225-7.
- Tang A, Judge TA, Turka LA. Blockade of CD40-CD40 ligand pathway induces tolerance in murine contact hypersensitivity. *Eur J Immunol* 1997;27:3143-50.
- Hertl M, Riechers R. Autoreactive T cells as potential targets for immunotherapy of autoimmune bullous skin diseases. *Clin Dermatol* 2001;19:592-7.
- Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ et al. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with disease. *N Engl J Med* 1982;306:1189-96.
- Merlob P, Metzker A, Hazaz B et al. Neonatal pemphigus vulgaris. *Pediatrics* 1986;78:1102-5.
- Bystryjn JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol* 1996;132:203-12.
- Rock B, Labib RS, Diaz LA. Monovalent Fab immunoglobulin fragments from endemic pemphigus foliaceus autoantibodies reproduce the human disease in neonatal Balb/c mice. *J Clin Invest* 1990;85:296-9.
- Grando SA, Bystryjn JC, Chernyavsky AI, et al. Apoptolysis: a novel mechanism of skin blistering in pemphigus vulgaris linking apoptotic pathways to basal cell shrinkage and suprabasal acantholysis. *Exp Dermatol* 2009;18:764-70.
- Ortonne J. Vitiligo and other disorders of Hypopigmentation. In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, eds. *Dermatology*. Vol 1. 2nd. Spain: Elsevier; 2008:913-20.
- Le Poole IC, Luiten RM. Autoimmune etiology of generalized vitiligo. *Curr Dir Autoimmun* 2008;10:227-43.
- Ongenaes K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res*. Apr 2003;16:90-100.
- Zhang BX, Lin M, Qi XY, Zhang RX, et al. Characterization of circulating CD8+T cells expressing skin homing and cytotoxic molecules in active non-segmental vitiligo. *Eur J Dermatol*. Jun 19 2013.
- Van den Wijngaard RM, Aten J, Scheepmaker A, et al. Expression and modulation of apoptosis regulatory molecules in human melanocytes: significance in vitiligo. *Br J Dermatol* 2000;143:573-81.
- Sperling LC. Alopecias. In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, eds. *Dermatology*. Vol 1. 2nd. Spain: Elsevier; 2008: 992-5.

47. Huang KP, Mullangi S, Guo Y, et al. Autoimmune, Atopic, and Mental Health Comorbid Conditions Associated With Alopecia Areata in the United States. *JAMA Dermatol* 2013;149:789-94.
48. Puavilai S, Puavilai G, Charuwichitratana S, Sakuntabhai A, Sriprachya-Anunt S. Prevalence of thyroid diseases in patients with alopecia areata. *Int J Dermatol* 1994;33:632-3.
49. Werth VP, White WL, Sanchez MR, et al. Incidence of alopecia areata in lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1992;128:368-71.
50. Wang SJ, Shohat T, Vadheim C, Shellow W, Edwards J, Rotter JJ. Increased risk for type I (insulin-dependent) diabetes in relatives of patients with alopecia areata (AA). *Am J Med Genet* 1994;51:234-9.
51. McElwee KJ, Tobin DJ, Bystryn JC, et al. Alopecia areata: an autoimmune disease? *Exp Dermatol* 1999;8:371-9.
52. Gilhar A, Landau M, Assy B, et al. Mediation of alopecia areata by cooperation between CD4+ and CD8+ T lymphocytes: transfer to human scalp explants on Prkdc(scid) mice. *Arch Dermatol* 2002;138:916-22.
53. Gilhar A, Landau M, Assy B, et al. Melanocyte-associated T cell epitopes can function as autoantigens for transfer of alopecia areata to human scalp explants on Prkdc(scid) mice. *J Invest Dermatol* 2001;117:1357-62.
54. Hedstrand H, Perheentupa J, Ekwall O, et al. Antibodies against hair follicles are associated with alopecia totalis in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Invest Dermatol* 1999;113:1054-8.
55. Gilhar A, Kam Y, Assy B, et al. Alopecia areata induced in C3H/HeJ mice by interferon-gamma: evidence for loss of immune privilege. *J Invest Dermatol* 2005;124:288-9.