

DISTRUCȚIA MELANOCITARĂ MEDIATĂ IMUNOLOGIC – AUTOIMUNITATE, AUTOINFLAMAȚIE, IMUNITATE ANTITUMORALĂ. PARTEA I – INTRODUCERE, STRUCTURA ȘI FUNCȚIA SISTEMULUI IMUN TEGUMENTAR

*Immune-mediated melanocyte destruction – autoimmunity,
autoinflammation, antitumor immune response. Part I –
introduction, structure and function of the skin's immune system*

Dr. R.I. Nedelcu¹, Asist. Univ. Dr. G. Turcu¹, Prof. Dr. D. Forsea²

¹Clinica I Dermatologie, Spitalul Clinic Colentina,

Facultatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București;

²Facultatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

REZUMAT

Distrucția melanocitară mediată imun reprezintă un subiect ce ocupă în prezent un loc foarte important în cercetare. În acest articol am realizat o prezentare actualizată a structurii sistemului imun cutanat și a principalelor funcții ale acestuia. Am rezumat elementele esențiale descrise în literatura de specialitate cu privire la mecanismele prezente în autoimunitate, autoinflamație și imunitatea antitumorală. Înțelegerea mecanismelor imune implicate în distrugerea melanocitelor este esențială pentru dezvoltarea de noi terapii promițătoare atât în melanom, cât și în vitiligo.

Cuvinte cheie: distrucție melanocitară, sistem imun, autoimunitate, autoinflamație, imunitate antitumorală

ABSTRACT

Immune-mediated destruction of melanocytes is an important subject for the current research. In this paper we present an update of the structure and of the main functions of the skin's immune system. We reviewed the main characteristics of mechanisms involved in autoimmunity, autoinflammation and antitumor immune response. Insights into immune reactions against melanocytes is essential for the development of new promising therapies for melanoma and for vitiligo.

Key words: melanocyte destruction, immune system, autoimmunity, autoinflammation, antitumor immune response

INTRODUCERE

Imunitatea și inflamația, răspunsurile îndreptate împotriva moleculelor și celulelor proprii organismului (*self*) și străine (*non-self*), ca și relația dintre ele, reprezintă de peste un secol subiecte intens cercetate în numeroase domenii clinice și de laborator.

Deși de atunci importante progrese au fost făcute, în prezent există întrebări asupra cărora trebuie îndreptate noi studii pentru a oferi răspunsurile așteptate. Începând cu cea mai puțin sofisticată sarcină, aceea de a defini ce înseamnă „propriu“ și până la detalii privind semnificația unor aspecte

Adresa de corespondență:

Dr. Gabriela Turcu, Spitalul Clinic Colentina, București

e-mail: dr.gabriela.turcu@gmail.com

clinice, histopatologice, fiziopatologice și moleculare, este nevoie de rezultate care să aducă informații noi asupra reacțiilor imune îndreptate împotriva melanocitelor.

Microbiologul rus Elie Metchnikoff, laureat al Premiului Nobel pentru Medicină, împreună cu Paul Ehrlich, au scris în 1892 „Leçons sur la pathologie comparée de l’inflammation“. Paul Ehrlich a folosit expresia „horror autotoxicus“ pentru a descrie răspunsul imun îndreptat împotriva structurilor proprii, pe care îl numim astăzi „autoimunitate“. În 1957, Burnet și colaboratorii au demonstrat existența autoanticorpilor și au discutat despre auto-reactivitate. Conceptul de autoinflamație a fost introdus în literatură în 1999, când au fost descoperite mutații asociate cu febra periodică ereditară, de către McDermott și colegii (1).

Autoimunitatea reprezintă răspunsul sistemului imun dobândit îndreptat împotriva antigenelor proprii, datorat unui defect ce poate afecta atât limfocitele T, cât și limfocitele B, putând conduce la distrucția tisulară în cadrul bolilor autoimune. Maladiile autoimune pot fi sistemice, ca în cazul LES, sau specifice pentru un anumit țesut, cum se întâmplă în vitiligo.

Deși autoinflamația și autoimunitatea acționează prin intermediul inflamației la nivelul structurilor proprii, la nivel molecular există diferențe semnificative între mecanismele de acțiune ale celor două fenomene. În primul rând, fenomenele autoinflamatorii au la bază activarea sistemului imun în-născut, în timp ce autoimunitatea implică activarea sistemului imun dobândit. Principalele celule implicate în autoinflamație fac parte din sistemul imun în-născut, incluzând neutrofilele și macrofagele (2).

Imunitatea antitumorală a fost, de asemenea, intens studiată, înțelegerea și elucidarea mecanismelor ce stau la baza ei reprezentând extrem de valoroasa promisiune a elaborării unor tratamente imunologice eficiente împotriva cancerului. În 1970, Burnet a elaborat teoria supravegherii imune anti-tumorale (3), care a fost completată în ultimii ani cu alte etape ce fac parte din activitatea sistemului imun desfășurată în lupta împotriva cancerului.

Au fost descrise următoarele faze: eliminarea, echivalentă a teoriei clasice a supravegherii imune, care presupune recunoașterea și eliminarea celulelor canceroase de către sistemul imun, prevenind astfel dezvoltarea în continuare a unor tumori; faza de echilibru, tumorile putând avea una dintre următoarele evoluții: să fie total eliminate de către sistemul imun sau să intre într-o perioadă nedeterminată de latență sau să progreseze spre ultima etapă – faza de evadare (4).

În această ultimă fază, tumorile își scad imunogenicitatea, reușind practic să nu mai fie ținute sub control de sistemul imun și să devină aparente clinic. Au fost propuse mai multe teorii care să explice această fază de evadare a celulelor tumorale de sub controlul sistemului imun. Astfel, s-a considerat că celulele tumorale pot suferi mutații, ceea ce le va oferi abilitatea de a se sustrage atacului imunologic (5). Celulele tumorale pot prolifera din cauza supresiei pe care o exercită asupra sistemului imun (6) prin producția de citokine inhibitorii, precum TGF β și IL-10 (7). S-a observat, de asemenea, că în cazul unor pacienți cu cancer, există niveluri crescute de limfocite T regulatorii cu acțiune imunosupresoare (8).

STRUCTURA ȘI FUNCȚIA SISTEMULUI IMUN TEGUMENTAR

Pielea, cel mai întins și expus organ al corpului uman, îndeplinește un important rol imunologic susținut prin mecanisme particulare ale imunității în-născute și dobândite. La indivizii sănătoși, mecanismele imune acționează prin activarea unor reacții puternice de apărare în cazul identificării unor factori potențial periculoși pentru gazdă, dar și prin prevenirea unor astfel de reacții împotriva unor structuri inofensive.

IMUNITATEA ÎNNĂSCUTĂ

Reacțiile imunității în-născute sunt în general rapide, puțin diferențiate și nu prezintă memorie imunologică. Printre componentele care fac parte din sistemul imun în-născut, se numără: celule rezidente (keratinocite, fibroblaste), ce pot sintetiza factori solubili ca citokine, chemokine, peptide antimicrobiene, factori ai complementului; leucocite polimorfonucleare, celule dendritice, celule natural killer, monocite/macrofage (9); mediatorii importanți ai răspunsurilor imune în-născute, ca eicosanoide și specii reactive de oxigen; receptori cheie implicați în recunoașterea structurilor patogene, din care face parte familia receptorilor TLR (toll like receptors); inflamazomii, complexe citoplasmice asociate cu anumite afecțiuni autoinflamatorii (10).

Keratinocitele au capacitatea de a participa în mod activ la reacțiile imune în-născute, pe lângă rolul structural de menținere a barierei cutanate. Keratinocitele pot produce citokine imuno-regulatoare, chemokine, componente ale complementului, metaboliți ai acidului arahidonic și peptide antimicrobiene (10).

Printre citokinele cu activitate imună reglatoare produse de keratinocite se numără: interferon (IFN)- α , IFN- β , factorul de necroză tumorală (TNF)- α , interleukinele (IL)-1, IL-6, IL-10, IL-12, factorul de stimulare a coloniilor de macrofage (M-CSF), factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage (GM-CSF), factorul de stimulare a coloniilor de granulocite, factorul de creștere și transformare tumorală (TGF)- β , β -defensin (11).

Celulele NK (natural killer) reprezintă un tip de limfocite citotoxice ce aparțin sistemului imun înnăscut, cu un fenotip CD3-, CD16+, CD56+, CD94+, CD161+, cu capacitatea de a recunoaște și a elimina celulele alterate, transformate malign sau infectate. Celulele transformate malign suferă adesea pierderea moleculelor complexului major de histocompatibilitate de tip I, ceea ce conduce la distrugerea lor mediată prin eliberarea de citokine, cum ar fi IFN- γ (12). Celulele NK joacă, de asemenea, un rol important în apărarea antitumorală prin activarea unor receptori de tipul NKG2D (13).

Mastocitele sunt celule cu originea la nivelul măduvei hematopoetice, prezente în numeroase țesuturi printre care și tegumentul, localizate în apropierea vaselor sanguine și a nervilor. Mastocitele îndeplinesc un rol complex la nivelul sistemului imun înnăscut și dobândit, pe lângă binecunoscutele activități antiparazitare, de apărare împotriva diferiților patogeni și de implicare în reacțiile alergice (14). Implicarea mastocitelor în răspunsul imun înnăscut este sugerată de expresia unor receptori, cum ar fi receptorii Toll-like (TLR) cu rol în recunoașterea factorilor patogeni (15).

Receptorii Toll-like (TLR) reprezintă o clasă de proteine cu rol esențial în răspunsul imun înnăscut și un ligand între imunitatea înnăscută și cea dobândită, datorită prezenței lor la nivelul celulelor dendritice. Familia receptorilor de tip TLR este importantă în fiziopatologia afecțiunilor cutanate neoplazice și inflamatorii. Prezența acestor receptori a fost demonstrată la nivelul mai multor celule localizate cutanat: keratinocite, limfocite T, celule dendritice, celule Langerhans, eozinofile, neutrofile, mastocite, monocite, celule endoteliale vasculare, adipocite și fibroblaste. La nivelul acestor celule, prin intermediul receptorilor TLR este activat factorul nuclear NF- κ B, cu rol esențial în declanșarea răspunsurilor imune, stimulând secreția de citokine, chemokine, molecule de adeziune intercelulară și vasculară, peptide antimicrobiene, oxid nitric și metaloproteinaze (16).

IMUNITATEA DOBÂNDITĂ

Imunitatea dobândită se caracterizează prin specificitate și prin memorie, răspunsurile imune devenind mai eficiente pe măsură ce același antigen a fost întâlnit de mai multe ori. Timpul pentru ca reacțiile imune dobândite să se activeze este mai prelungit decât în cazul reacțiilor imune înnăscute, cele două tipuri de răspunsuri imune reprezentând evenimente consecutive ce se influențează reciproc. Elementele esențiale ce iau parte la reacțiile imune dobândite sunt celulele prezentatoare de antigen și limfocitele T (17).

Celulele dendritice sunt celule prezentatoare de antigen „profesionale”, care au capacitatea de a migra și a stimula răspunsuri imune specifice la nivelul limfocitelor T (LT) din ganglionii limfatici regionali. Astfel, celulele dendritice reprezintă o punte de legătură între sistemul imun înnăscut și cel dobândit (18). Principalele tipuri de celule dendritice localizate la nivelul țesutului cutanat sănătos sunt celulele Langerhans epidermice și celulele dendritice dermice (19). Subtipuri noi de celule dendritice cu rol extrem de important în ceea ce privește imunitatea tumorală și toleranța față de self au fost definite recent (20), noi studii urmând să conducă la progrese ale imunoterapiei. În timpul proceselor inflamatorii, participă, de asemenea, subtipuri de celule dendritice care nu fac parte din mediul normal tegumentar.

Celulele Langerhans sunt celule dendritice rezidente ale epidermului, cu originea la nivelul măduvei osoase, caracterizate prin expresia langerinei (CD 207), antigenelor complexului major de histocompatibilitate II (MHCII) HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP și CD39 (ATPaza) (10). Langerina reprezintă un tip de lectină responsabilă pentru formarea granulelor Birbeck, organite celulare caracteristice celulelor Langerhans care ajută la identificarea acestora (21). Adeziunea celulelor Langerhans de keratinocitele epidermului este mediată de caderina E (22).

Pe parcursul întregului proces la care participă, începând cu preluarea antigenelor străine sistemului imunitar, până la activarea și migrarea la nivelul ganglionilor limfatici regionali, unde antigenele vor fi prezentate limfocitelor T, celulele Langerhans își modifică fenotipul și își adaptează comportamentul în funcție de etapa în care se află. Succesiunea fazelor care caracterizează stadiul de maturitate al acestor celule a fost denumită „paradigma celulelor Langerhans” (11). Rolul celulelor Langerhans în inducerea răspunsului imun este crucial. Prezentarea antigenelor prin intermediul complexului de histocompatibilitate de tip II (MHC II) este suficientă

pentru a determina proliferarea limfocitelor T naive, urmând ca stimularea ulterioară de către moleculele reglatoare să conducă la activarea eficientă a limfocitelor, modulând magnitudinea și calitatea răspunsurilor imune (10). A fost descris și un proces de prezentare încrucișată, în care celulele Langerhans pot prezenta antigenele limfocitelor T CD8+ prin intermediul complexului de histocompatibilitate de tip I (MHC I) (23). Acest proces s-a dovedit extrem de important în apărarea imunologică antitumorală, aspect evidențiat prin studiul pe modele murine, sugerându-se că țintirea antigenelor tumorale de către celulele Langerhans ar putea constitui o strategie eficientă în terapia antitumorală (24).

Celulele dendritice dermice (CDd) reprezintă o altă populație de celule dendritice rezidente la nivel cutanat, în pielea sănătoasă și în condiții inflamatorii (25). A fost demonstrat că aceste celule posedă caracteristici funcționale, atât ale macrofagelor, cât și ale celulelor dendritice, având capacitatea de fagocitoză, dar și de prezentare a antigenelor, migrare și stimulare a activității limfocitelor T (26). Celulele Langerhans și celulele dendritice dermice au mai fost denumite și „paznici cutanați”, datorită rolului pe care îl joacă în elicitarea reacțiilor imunologice prin „semnalizarea semnalelor periculoase” (27).

Limfocitele T (LT) sunt celule efectoare ale sistemului imun dobândit, derivate din celule stem de la nivelul măduvei osoase. LT ajung în sistemul circulator într-un stadiu imatur, urmând să-și continue maturația la nivel timic, apoi să se localizeze ca LT naive la nivelul țesutului limfoid periferic. Limfocitele T nu sunt capabile să recunoască antigene întregi, ci numai fragmente peptidice legate de moleculele complexului de histocompatibilitate (MHC) de la nivelul celulelor prezentatoare de antigen, așa cum este explicat anterior. În mod normal, la nivelul timusului au loc procese de selecție complexe care vor permite limfocitelor T să poată diferenția între moleculele MHC proprii și fragmentele peptidice străine, evitându-se astfel autoimunitatea (9).

Receptorii limfocitelor T (T cell antigen receptor, TCR) reprezintă un complex de molecule situate pe suprafața limfocitelor T ce au proprietatea de a recunoaște și a lega fragmentele antigenice. TCR sunt la rândul lor legați de membrana limfocitară prin intermediul CD3, împreună cu care vor forma astfel un complex (28). În timpul procesului de maturare a limfocitelor, unitatea de recunoaștere a antigenelor se caracterizează prin heterogenitate și diversitate crescute, caracteristici ce promovează mecanisme de apărare eficiente. Complexul TCR-CD3 este asociat cu receptorul ITAM (immuno-

receptor tyrosine activation motif), acesta din urmă putând conduce la inițierea unei cascade intracelulare, răspunzătoare la rândul ei de inițierea reacțiilor esențiale ale imunității dobândite (10). Interacțiunea dintre TCR și complexul peptide antigenice-MHC va determina specificitatea răspunsului imun. Stimularea secundară ce implică molecule de suprafață și citokine va conduce la expansiunea clonală și diferențierea limfocitelor T în limfocite efectoare sau limfocite cu memorie. Doar activarea TCR, în lipsa acestor semnale costimulatorii, va determina anergie (lipsa reactivității). Această stimulare secundară este realizată de interacțiunea dintre moleculele accesorii cu liganzii lor specifici și de citokinele inflamatorii (29).

CD4 și CD8 sunt molecule accesorii ale limfocitelor T care stabilizează interacțiunea dintre TCR și complexul fragment antigenic-MHC (30). S-a considerat că limfocitele CD4+ îndeplinesc predominant funcția de limfocite T helper (LTh) și sunt implicate mai ales în răspunsurile imune îndreptate împotriva antigenelor străine, în timp ce limfocitele CD8+ acționează mai ales ca limfocite T citotoxice (LTc) care participă în special la răspunsurile antitumorale și antivirale (31). Studii mai recente au demonstrat că există o importantă heterogenitate la nivelul limfocitelor T și că există populații limfocitare CD4+ care pot acționa ca limfocite helper sau efectoare în funcție de contextul imunologic. Limfocitele CD4+ și CD8+ posedă funcții regulatorii, producând multiple citokine și conducând la clasificarea lor în diferite subseturi de limfocite T: LTreg, LT1, LT2, LT17, LT22. Identificarea noilor subtipuri limfocitare a determinat progrese cu privire la înțelegerea patogenезei a numeroase afecțiuni inflamatorii și neoplazice (10).

Limfocitele B sunt celule derivate din măduva hematogenă care mediază răspunsurile imune umorale, producând anticorpi care recunosc și fixează specific antigenele. După ce interacționează cu antigenul corespunzător, limfocitele B se diferențiază în plasmocite, care vor produce și secreta imunoglobuline cu rolul de a neutraliza agenții patogeni sau a facilita distrucția acestora. În pielea sănătoasă nu se găsesc limfocite B, ci doar în anumite condiții patologice a fost descrisă prezența acestor limfocite sau a anticorpilor produși de ele (10).

Melanocitele sunt celule cu originea la nivelul crestei neurale, derivate din melanoblaști, localizate preponderent la nivelul stratului bazal al epidermului, bulbului firului de păr, coroidelor (32) și urechii interne. Melanocitele reprezintă 3-5% din totalul celulelor epidermice și produc pigment pe care îl transferă keratinocitelor din jur (33). Au fost

descrise și localizări unde rolul melanocitelor este mai puțin cunoscut, cum ar fi în țesutul cardiac și țesutul cerebral. De asemenea, o parte din melanoblaști se vor diferenția în celule stem melanocitare localizate la nivelul foliculului pilos (34).

Cea mai evidentă funcție a melanocitelor este producerea de pigment la nivelul organitelor celulare denumite melanozomi, având rol în colorarea pielii, părului și ochilor. Melanozomii conțin atât enzime specializate în fabricarea pigmentului, cum ar fi tirozinaza, dar și proteine structurale (35) și receptorul asociat melanozomului (36). Pigmentul cutanat acționează în primul rând prin protejerea ADN-ului celular de agresiunea UV și a speciilor înalt reactive de oxigen (32). Astfel, principala potențială funcție atribuită melanocitelor devine protecția împotriva cancerului. Melanocitul, având o structură dendritică, este considerat, de asemenea, o componentă importantă a sistemului imun cutanat, fiind capabil să exprime molecule implicate în mecanismele imunologice, precum și să îndeplinească rolul de celulă prezentatoare de antigen pentru limfocitele T (33).

CONCLUZII

Fenomenele ce stau la baza distrucției melanocitare mediate imunologic reprezintă mecanismele fiziopatologice ale unor afecțiuni dermatologice precum melanomul și vitiligo. Lipsa unor terapii

eficiente în numeroase stadii evolutive ale acestor entități clinice reprezintă probleme foarte importante cu care se confruntă programele de sănătate publică, medicul clinician dermatolog, oncologul, cercetătorii din domenii clinice și de laborator. În ultimii ani, a devenit tot mai evident că înțelegerea fenomenelor imune implicate în etiologia melanomului și a vitiligo este esențială pentru elaborarea unor tratamente cu potențial promițător.

Nivelul cunoștințelor cu privire la autoimunitate, autoinflamație și imunitatea antitumorală s-a îmbunătățit semnificativ datorită numeroaselor studii îndreptate recent spre înțelegerea acestor mecanisme imune. În această lucrare am rezumat elementele esențiale descrise în literatură referitor la aceste mecanisme. Am realizat, de asemenea, o prezentare actualizată a structurii sistemului imun cutanat și a funcției principalelor componente ale acestuia.

Progresele realizate cu privire la elucidarea proceselor imune implicate în etiologia patologiei autoimune și tumorale maligne sunt esențiale pentru dezvoltarea de noi terapii eficiente în controlul acestor afecțiuni.

Mențiuni

Această lucrare a fost efectuată în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU) 2007-2013, finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POS DRU/107/1.5/S/82839.

BIBLIOGRAFIE

1. **Mc Dermott M.F. and al.** – Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. 97(1), 1999, *Cell*, Vol. Apr 2, pp. 133-44.
2. **Fukumi F. and Kanazawa N.** – Autoimmunity versus autoinflammation. 2011, *J Dermatol Sci*, pg. 132-137.
3. **Burnet F.M.** – The concept of immunological surveillance. 1970, *Prog Exp Tumor Res*, Vol. 13, pp. 1-27.
4. **Dunn G.P., Old L.J. and Schreiber R.D.** – The Three Es of Cancer Immunoediting. 2004, *Annual Review of Immunology*, vol. 22, pp. 329-360.
5. **Dunn G.P., Old L. and Schreiber R.D.** – The Immunobiology Review of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting. 2004, *Immunity*, vol. 21, pp. 137-148.
6. **Salazar-Onfray F., Lopez M.N. and Mendoza-Naranjo A.** – Paradoxical effects of cytokines in tumor immune surveillance and tumor immune escape. 2007, *Cytokine and Growth Factor Reviews*, vol. 18, pp. 171-182.
7. **Khong H.T. and Restifo N.P.** – Natural selection of tumor variants in the generation of „tumor escape” phenotypes. *Nat Immunol*, Vol. 3, pp. 999-1005.
8. **Shimizu J., Yamazaki S. and Sakaguchi S.** – Induction of tumor immunity by removing CD25+CD4+ T cells: a common basis between tumor immunity and autoimmunity. 1999, *J Immunol*, Vol. 163, pp. 5211-5218.
9. **Schwarz T.** – Skin immunity. 2003, *Br J Dermatol*, Vol. 149, pp. 2-4.
10. **Bangert C, Brunner P. and Stingl G.** – Immune functions of the skin. 2011, *Clin Dermatol*, Vol. 29, pp. 360-376.
11. **Speckaert R., et al.** – Immune reactions in benign and malignant melanocytic lesions: lessons for immunotherapy. 2011, *Pigment Cell Melanoma Res*, Vol. 24, pp. 334-4.
12. **Raulet D.H.** – Interplay of natural killer cells and their receptors with the adaptive immune response. 2004, *Nat Immunol*, Vol. 5, pp. 996-1002.
13. **Groh V. et al.** – Broad tumor-associated expression and recognition by tumor-derived gamma delta T cells of MICA and MICB. 1999, *Proc Natl Acad Sci USA*, Vol. 96, pp. 6879-6884.
14. **Prussin C. and Metcalfe D.D.** – IgE, mast cells, basophils and eosinophils. 2003, *J Allergy Clin Immunol*, Vol. 111, pp. 486-494.
15. **Herschko A.Y. and Rivera J.** – Mast cell and T cell communication: amplification and control of adaptive immunity. 2010, *Immunol Lett*, Vol. 182, pp. 98-104.
16. **Miller L.S. and Modlin R.L.** – Toll-like receptors in the skin. 2007, *Semin Immunopathol*, Vol. 29, pp. 15-26.
17. **Parkin J. and Cohen B.** – An overview of the immune system. 2001, *Lancet*, Vol. 357, pp. 1777-1789.
18. **Bos J.D. and Luiten R.M.** – Skin immune system. 2009, *Cancer Treat Res*, Vol. 146, pp. 45-62.
19. **Cerio, R. et al.** – Characterization of factor XIIIa positive dermal dendritic cells in normal and inflamed skin. 1989, *Br J Dermatol*, Vol. 121, pp. 421-431.

20. **Haniffa, M. and al.** – Human Tissues Contain CD141(hi) Cross-Presenting Dendritic Cells with Functional Homology to Mouse CD103(+) Nonlymphoid Dendritic Cells. 2012, *Immunity*, Vol. 37, pp. 60-73.
21. **Kaplan D.H.** – Langerhans cells: not your average dendritic cell. 2010, *Trends Immunol*, p. 437.
22. **Tang A., et al.** – Adhesion of epidermal Langerhans cells to keratinocytes mediated by E-cadherin. 1993, *Nature*, Vol. 361, pp. 82-85.
23. **Stoitzner P. et al.** – Langerhans cells crosspresent antigen derived from skin. 2006, *Proc Natl Acad Sci USA*, Vol. 103, pp. 7783-7788.
24. **Stoitzner P. et al.** – Tumor immunotherapy by epicutaneous immunization requires langerhans cells. 2008, *J Immunol*, Vol. 180, pp. 1991-1998.
25. **Nestle F.O.** – Characterization of dermal dendritic cells obtained from normal human skin reveals phenotypic and functionally distinctive subsets, et al. 1993, *J Immunol*, Vol. 151, pp. 6535-6545.
26. **Zaba L.C., Krueger J.G. and Lowes, M.A.** – Resident and „inflammatory“ dendritic cells in human skin. 2009, *J Invest Dermatol*, Vol. 129, pp. 302-308.
27. **Girardi M.** – Cutaneous perspectives on adaptive immunity. 2007, *Clin Rev Allergy Immunol*, Vol. 33, pp. 4-14.
28. **von Boehmer H.** – Selection of the T-cell repertoire: receptor-controlled checkpoints in T-cell development. 2004, *Adv Immunol*, Vol. 84, pp. 201-238.
29. **Tamada K. and Chen L.** – T lymphocyte costimulatory molecules in host defense and immunologic diseases. 2000, *Ann Allergy Asthma Immunol*, Vol. 85, pp. 164-175.
30. **Takahama Y.** – Journey through the thymus: stromal guides for T-cell development and selection. 2006, *Nat Rev Immunol*, Vol. 6, pp. 127-135.
31. **Delves P.J. and Roitt, I.M.** – The immune system. Second of two parts. 2000, *N Engl J Med*, Vol. 343, pp. 108-117.
32. **Goding C.R.** – Melanocytes: the new Black. 2007, *Int J Biochem Cell Biol*, Vol. 39, pp. 275-279.
33. **Wankowicz-Kalinska A.** – Melanocyte-specific immune response in melanoma and vitiligo: two faces of the same coin? et al. 2003, *Pigment Cell Res*, Vol. 16, pp. 254-260.
34. **Nishimura E.K., et al.** – Dominant role of the niche in melanocyte stem-cell fate determination. 2002, *Nature*, Vol. 416, pp. 854-860.
35. **Theos A.C., et al.** – The Silver locus product Pmel17/gp100/Silv/ME20: controversial in name and in function. 2005, *Pigment Cell Research*, Vol. 18, pp. 322-336.
36. **Schiaffino M.V. and Tacchetti C.** – The ocular albinism type 1 (OA1) protein and the evidence for an intracellular signal transduction system involved in melanosome biogenesis. 2005, *Pigment Cell Research*, Vol. 18, pp. 227-233.