

A thymic stromal lymphopoietin szerepe a bőrben és egyéb barrieréken

The role of thymic stromal lymphopoietin in the skin and in other barriers

DAJNOKI ZSOLT^{1,2}, KAPITÁNY ANIKÓ DR.^{1,2}, BÉKE GABRIELLA^{1,2},
SZEDEDI ANDREA DR.^{1,2}
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék¹,
Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék²

ÖSSZEFOGLALÁS

A thymic stromal lymphopoietin (TSLP), a barrierék kiemelkedő fontosságú citokinje a külvilág ingereinek érzékelésében és a megfelelő válasz közvetítésében játszik szerepet. Elsősorban epitheliális sejtek termelik és, mivel fontos epimmunom molekula, feladata a professzionális immunsejtek irányítása. A thymusban és a bélben konstitutívan fejeződik ki, ezzel szemben a légutakban és a bőrben eddig elsősorban gyulladásos állapotokban írták le. Egyre több adat bizonyítja, hogy a homeosztázis fenntartásában is kulcsszereplő, a dendritikus sejtek funkciójának irányítása által toleranciát biztosít a kommenzális mikrobiótával szemben. A TSLP termelődésének és feladatainak jobb megismerése a jövőbeli kutatások fontos célpontja lesz, mivel potenciális terápiás célpont lehet a barrierék működését javítani célzó terápiák kifejlesztése során. Az összefoglaló célja a TSLP-vel kapcsolatos aktuális ismeretek bemutatása különböző barrier felszíneken.

Kulcsszavak:
thymic stromal lymphopoietin – bőr
– barrier – keratinocyt

SUMMARY

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) is a critical factor of barriers in sensing the outside world and linking responses. TSLP is expressed predominantly by epithelial cells and, as an important epimmunome molecule, is used to instruct professional immune cells. TSLP is constitutively produced in the thymus and the gut, while in the skin and in the airways, it was detected predominantly in pathological conditions. Mounting evidence has proven that TSLP is also a key player in maintaining immune homeostasis; it is involved in tolerance to commensal microbiota through modulation of dendritic cell function. Better understanding of TSLP production and its functions will be an important target of future research as it is a potentially important therapeutic target for developing therapies to improve barrier functions. Here we summarize the current knowledge of TSLP in different barrier surfaces.

Key words:
thymic stromal lymphopoietin – skin
– barrier – keratinocyte

Az epimmunom molekulák olyan epitheliális sejtek (EC) által termelt faktorok, melyek a professzionális immunsejtek működését képesek alapvetően befolyásolni. Az irodalom az egyik legfontosabb epimmunom molekulaként tartja számon a thymic stromal lymphopoietint (TSLP). A TSLP egy interleukin (IL)-7-szerű citokin, mely rendkívül kritikus faktora a barrier felszíneknek, azáltal, hogy a külvilág ingereit érzékeli (1, 2). Neve arra utal, hogy egy thymus stróma sejtvonalból, a B sejtekre ható növekedési faktorként azonosították (3-5).

A TSLP thymusban történt első kimutatása után elsősorban mint az allergiás gyulladás egyik fő irányító citokinje került a köztudatba az utóbbi évtizedben. Az allergiás triád betegségeiben (atópiás dermatitis [AD]), asthma, allergiás rhinitis [AR]), valamint eosinophil esophagitis [EoE]) és az allergiás march-ban is ismertté vált patológiás szerepe. Az irodalomban sokáig elfogadott nézet volt, hogy a T helper (Th) 2 típusú gyulladás elősegítése az egyedi szerepe (6-10).

Levelező szerző: Prof. Dr. Szegedi Andrea
e-mail: aszegedi@med.unideb.hu

Az utóbbi években a TSLP-vel kapcsolatos ismereteink jelentős mértékben kibővültek. A közelmúltban más típusú gyulladásban is felmerült funkciója, illetve több egészséges barrier felszínen is kimutatták jelenlétét, rámutatva a TSLP kettős szerepére: a gyulladásban betöltött funkciója mellett a homeosztázis fenntartásában és a tolerancia kiváltásában is kulcsszerepe van (11). Ugyanakkor a TSLP kettős szerepének pontosabb tisztázása rendkívül fontos lesz a jövőben, hiszen ezen ismeretek számos betegség tekintetében terápiás lehetőségekkel is kecsegtetnek.

A TSLP biológiája

A TSLP-t először egy rácsáló thymus stróma sejtvonalból azonosították, mint egy B sejtekre ható növekedési faktort (3-5). Humán formáját 2001-ben mutatták ki az 5q31 atopiás citokin klaszter mellett, az 5q22.1 kromoszómán (12, 13). A TSLP szerkezeti és funkcionális homológiát mutat az IL-7-tel (5); a két fehérje egymással átfedő, de különálló biológiai profillal rendelkezik (13).

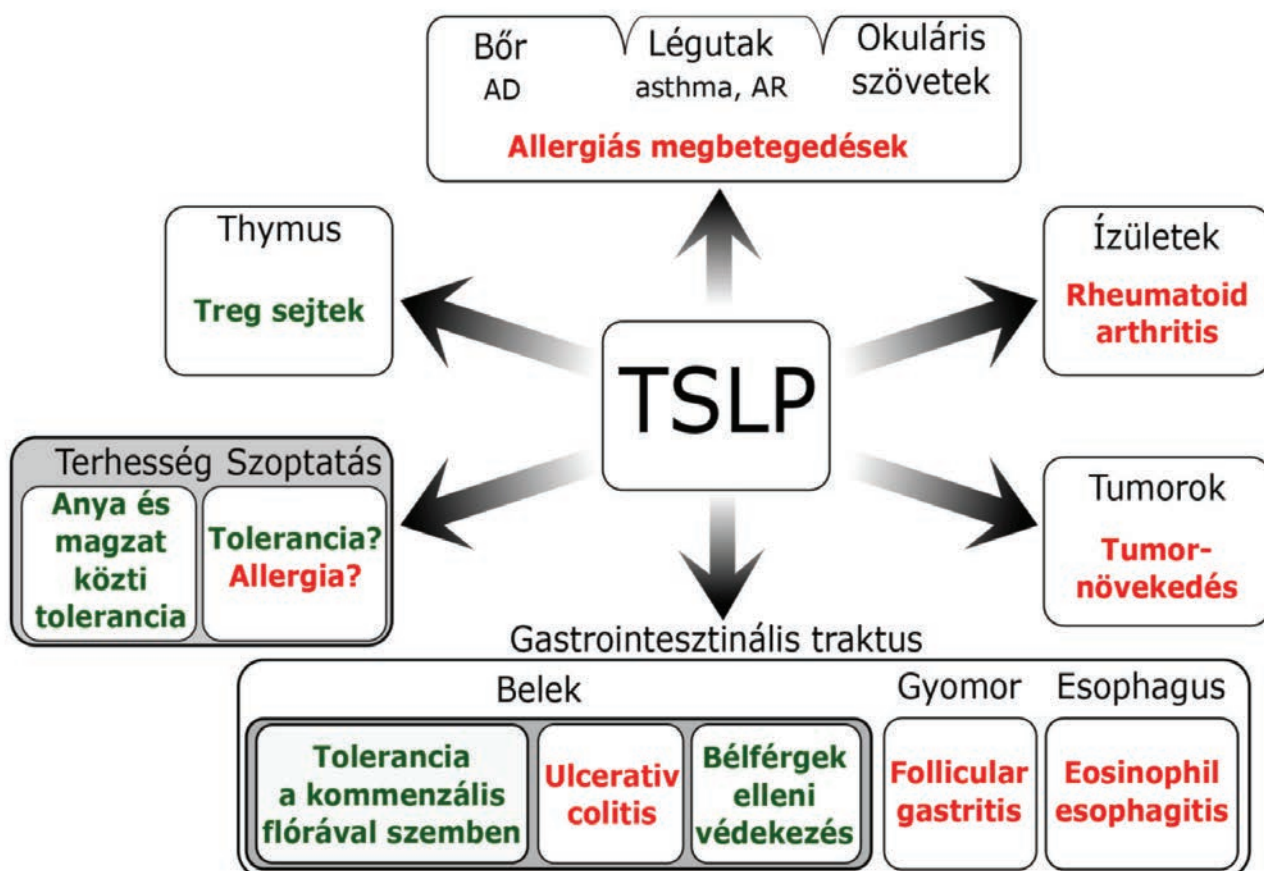
A TSLP termelésében kiemelkedő szerepet játszanak az EC-k, de számos más sejttípusról (fibroblastok, hízósejtek, simaizomsejtek és dendritikus sejtek [DC]) is bebizonyosodott, hogy a TSLP forrása lehet. A TSLP elsődleges célsejtjei emberben a DC-k, de a receptorát más sejteken

(monociták és néhány T sejt klón) is detektálták (12, 14). A TSLP biológiai aktivitását az IL-7 receptor α -lánc és a TSLP receptor (TSLPR) által alkotott heterodimer receptorához történő kötődésével fejt ki (15-18).

A közelmúltban végzett vizsgálatok két funkcionális TSLP izoformát azonosítottak. A TSLP hosszú formája 159 aminosavból áll, míg a rövid TSLP-nek a hosszú formával megegyező az aminosav szekvenciája, de az első 96 aminosav hiányzik. Egyelőre igen kevés adat található az irodalomban a két forma funkcionális karakterisztikáját illetően. *Fornasa és mtsai.* és *Bjerkán és mtsai.* által közölt adatok alapján feltételezhető, hogy a TSLP rövid izoformája antiinflammatorikus és antimikrobiális tulajdonságokkal rendelkezik (homeosztatis), míg a TSLP hosszú izoformája gyulladáskeltő hatással bír (19, 20).

Az elmúlt években, mivel a TSLP szerepét számos homeosztatis és pathológiás állapotban leírták, a fehérje szerepének pontosabb feltárása a kutatások középpontjába került (1. ábra). Számos barrier felületen, mint a bőrben, légutakban és a bélben, valamint az EC-ket is tartalmazó thymusban, leírták a TSLP szerepét, mely a továbbiakban részletesen is bemutatásra kerül.

A fent említettek mellett az elmúlt néhány évben a tumork növekedésében, autoimmun betegségekben, az anya és magzat közötti tolerancia kialakításában és a fertőzések elleni védekezésben is ismertté vált a TSLP jelentősége (21-24).



1. ábra

A TSLP kettős szerepének bemutatása különböző szervekben és szövetekben. A fehérje homeosztatis/tolerogén szerepeit zöld színnel, míg gyulladásos funkcióját piros színnel emeltük ki.

A TSLP szerepe a bőrben

Atópiás dermatitis

Az AD egy krónikus gyulladásozó bőrbetegség, mely gyakran társul más allergiás betegségekkel és súlyos életminőség romlást okoz. Genetikai és környezeti tényezők közötti kölcsönhatások közösen járulnak hozzá kialakulásához (25-30). A túlzott aktivitást mutató szerzett és a szabályozatlanul működő veleszületett immunválaszok, illetve a kórosan megváltozott bőr barrier funkciók együttesen vezetnek a betegség kialakulásához (31).

Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az AD egy alapvetően Th2-mediált betegség, melynek krónikus fázisban a Th2 mellett a Th1 és Th22 sejtek egyidejű jelenléte is megfigyelhető (32). A megváltozott adaptív immunfunkciók kialakulásának okaként AD-ben ma a legfontosabbnak a keratinocyták (KC) kóros citokin és kemokin (pl. TSLP, IL-33 és CCL27) termelését tartják (33-35). Az ADs bőrben a károsodott fizikokémiai barrier KC-ái TSLP-t termelnek, mely képes CD11c+ myeloid DC-eket indukálni és Th2 típusú gyulladásozó választ elősegíteni (34, 36-39). Korábbi vizsgálatok szignifikánsan emelkedett szérumban, epidermis és stratum corneum TSLP szinteket mutattak ki AD-ben a kontrollokhoz képest (40-44) és expressziója a stratum corneumban korrelál a betegség klinikai súlyosságával (44). TSLP elleni monoklonális antitesttel biológiai terápia kifejlesztésére töreksenek az AD kezelése céljából, és gyakorlatilag a bőrgyógyászati irodalomban hosszú ideig a TSLP bőrben való megjelenése egyet jelentett az AD típusú bőrgyulladással.

Netherton-szindróma

A Netherton-szindróma egy autoszómális recesszív bőrbetegség, melyet a SPINK5 gén funkcióvesztéssel járó mutációja okoz, és az általa kódolt LEKTI szerin proteáz inhibitor fehérje hiánya következtében állandó atópiás manifesztációval jellemezhető (45-47). A LEKTI hiánya a sze-

rin proteázok állandó aktiválódását okozza, ennek hatására a kallikrein (KLK) 5 közvetlenül aktiválja a proteáz aktivált receptor-2 (PAR2) fehérjét, mely a TSLP génexpressziójának fokozódásához és a KC-k TSLP termeléséhez vezet (48).

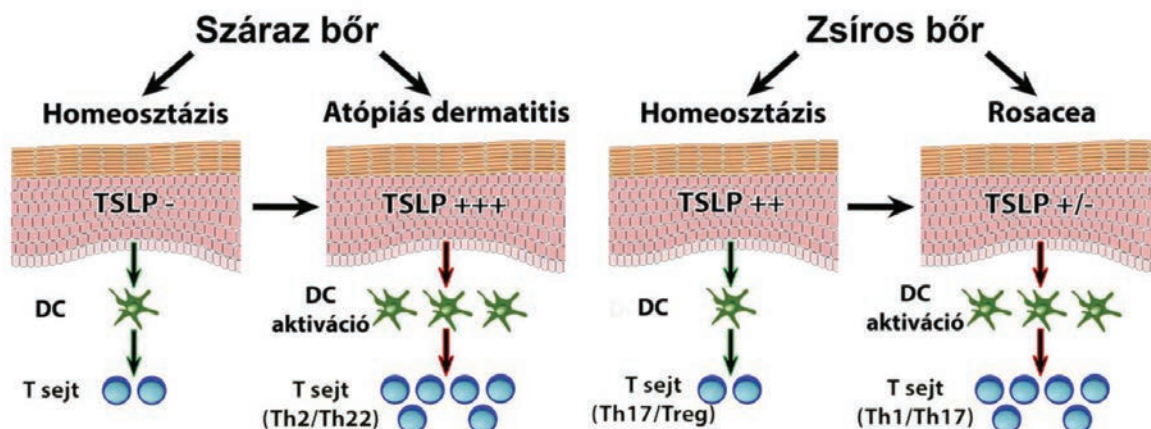
A PAR2-vel párhuzamosan más proteázok is aktiválódnak, amely elősegíti a diszfunkcionális bőr barrier kialakulását. A kóros változások következtében a mikrobák és allergének könnyen átjuthatnak a barrieren, amely az IL-1 β termelődéséhez vezet, tovább fokozva a gyulladást (11, 49).

Psoriasis

Egy közelmúltbeli vizsgálatban a TSLP magas szintjét mutatták ki psoriasisban szenvedő betegek epidermiszében is. Ezek az eredmények váratlanok voltak, mivel korábban a TSLP szerepét csak a Th2 betegségek pathogenezisében írták le, azonban psoriasisban, a viszonylag jól ismert, Th1/Th17 karakterisztikát mutató autoimmun betegségben nem. *Volpe és mtsai.* közölték, hogy a TSLP és az OX40 ligandok szinergisztikusan képesek hozzájárulni a DC-k IL-23-termeléséhez. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a TSLP a gyulladás típusától függően különböző módon működhet és a psoriasis kezelésében is felmerülhet, mint potenciális terápiás target (50).

Egészséges bőr

Bár a TSLP mRNS kifejeződését már detektálták egészséges bőrben, annak fehérje szintű kifejeződéséről és pontos szerepéről egyelőre igen kevés információ áll rendelkezésre. Mivel a bőr mikrobióta közössége figyelemre méltó különbségeket mutat a zsíros, száraz és nedves területeken, egy friss közleményben munkacsoportunk felvetette, hogy a bélhez hasonlóan, ahol a mikrobióta fontos szerepet játszik a szöveti homeosztázis fenntartásában és a helyi immunitásban, az egészséges bőr immunrendszer működésében is előfordulhatnak topográfiai eltérések. Kimutattuk, hogy a bélhez hasonlóan topográfiailag eltérő bőrterületek



2. ábra

A TSLP kettős szerepe a bőr barrier eltérő régióiban

Homeosztatis körülmények között a száraz régiókban nem fejeződik ki a TSLP fehérje, míg zsíros területeken jelen van, valószínűleg tolerogén szignált biztosítva a kommenzálisokkal szemben. A száraz bőrterületeken a TSLP fehérje megjelenése AD-re jellemző Th2/Th22 gyulladás kialakulásához vezet. Ezzel szemben a zsíros bőrterületeken a TSLP homeosztatis szintjének csökkenése a rosaceára jellemző Th1/Th17 gyulladást kialakításában lehet szerepe

jelentős különbséget mutatnak a TSLP fehérje kifejeződésében: egészséges zsíros területek epidermális KC-iban, fagygyűrűgyeiben és stratum corneum rétegében kimutatták a TSLP fehérje jelenlétét, mely nem érte el az AD bőrben található mennyiséget, míg száraz bőrterületeken, hasonlóan a korábbi kutatásokhoz, nem volt detektálható a fehérje. A TSLP fehérje jelenléte mellett alacsony aktivitással rendelkező DC-k, illetve homeosztatisz IL17/IL10 citokin miliót termelő regulatórikus (Treg) és nem gyulladásos Th17 sejtek voltak kimutathatók (51).

Papulopustulosus rosacea

A papulopustulosus rosacea (PPR) egy Th1/Th17-mediált gyulladásos bőrbetegség, amely kizárólag a zsíros bőrterületekre (elsősorban arca) lokalizálódik (52). A PPR a bőrben a Toll-like receptorok és a NOD-like receptorok fokozott expressziójával, megnövekedett proteáz aktivitással és LL-37 antimikrobiális peptid mRNS- és proteinexpresszióval jellemezhető, bármilyen fertőző vagy veszélyes trigger jelenléte nélkül. Az irodalom szerint, bár a jól ismert rosacea triggerek normál körülmények között nem aktiválják a Toll-like receptorokat és a NOD-like receptorokat, a csökkent tolerancia magyarázhatja a megnövekedett bőrzékenységet és a rosaceával kapcsolatba hozható, egyébként ártalmatlan ágensek által kiváltott gyulladásos folyamatok elindítását (53-55).

Munkacsoportunk friss adatai szerint a PPR bőr epidermális TSLP fehérje tartalma szignifikánsan lecsökken (szakaszosan eltűnik) az egészséges kontroll zsíros bőrhöz viszonyítva. Feltételezzük, hogy a TSLP fehérje tolerogenitást biztosító szintjének csökkenése vezet PPR-ben a jellegzetes Th1/Th17 gyulladás manifesztálódásához (51). A TSLP kettős szerepe tehát a bőr barrier esetében is igazolódott: száraz bőrrégiókban a mennyiségének emelkedése, míg zsíros régiókban szintjének csökkenése vezet gyulladásos bőrbetegségek kialakulásához (2. ábra).

A TSLP szerepe a thymusban

Az EC-k korpuzszkuláris testeit, más néven a Hassall testeket, amelyek a thymus medullájának belsejében helyezkednek el, először 1849-ben írta le Arthur Hill Hassall. Ezek a struktúrák jól fejlettek és az emberi thymusban a medulláris T sejtekérésének adnak helyet (56). A Hassall testekre aktív citokinek és növekedési faktor receptorok által közvetített sejtcsoport jellemző. Ez arra utal, hogy a thymus és az antigén-prezentáló sejtek, valamint a fejlődő T sejtek között aktív kommunikáció áll fenn (57). A human thymus EC-k TSLP-t termelnek a medullában (58). A TSLP által aktivált DC-k elősegítik a Treg-ek differenciálódását és indukálják a homeosztatisz naív T sejtek proliferációját (58). A CD4+CD25+ T sejtek lokalizációja a thymus medullára van korlátozva, és szoros kapcsolatban állnak a DC-kkel és a Hassall-testekkel (59). Ezek a megállapítások azt sugallják, hogy a Treg sejtek a thymus medullában alakulnak ki a TSLP által aktivált DC-kkel szoros kapcsolatban, mely TSLP-nek a forrása a Hassall testek EC-ei.

A különböző lymphoid sejtvonalak kialakulásáért számos transzkripciós faktor felelős, melyek nemcsak a korai stádiumban lévő T sejtek sorsát határozzák meg, hanem döntő szerepet játszanak a differenciálódás alternatív útvonalainak visszaszorításában. Specifikus példaként az IL-12 és IL-4, a jól ismert Th1 és Th2-promótáló citokinek hozhatóak fel, melyek felülbíráhatják a FOXP3 útvonalat, és aktívan gátolhatják a Treg sejtek fejlődését a CD4+ T sejtekből (60, 61). Bár egy egyedülálló mikrokozonyzet jellemző a thymusra, annak pontos természetének megismerése még várat magára.

A TSLP szerepe a gyomor-bél traktusban

Az intesztinális EC-k az alsó gasztrointesztinális traktusban konstitutívan fejezik ki a TSLP-t és a legmagasabb szintjét a vastagbélben észlelték (62-64). Korábbi vizsgálatok azt mutatták, hogy a bél mikrobióta és az intesztinális EC-k bazális TSLP-termelése között szoros kölcsönhatás áll fenn, mely elősegítheti a DC-k toleranciáját a kommenzális mikrobiótával szemben (1, 65). Ezek az intesztinális EC-k által kondicionált DC-k képesek fokozni OX40 ligandjuk expresszióját, elősegítve a T-sejtek nem-gyulladásos Th2-típusú polarizációját, és csökkenteni az IL-12 és az IL-23 citokinek közös aleggységének, a p40-nek a kifejeződését (1, 62). Az említett DC-k szintén képesek FOXP3+ Treg sejteket indukálni (66, 67). A fenti eredmények is alátámasztják a TSLP kulcsfontosságú funkcióját az intesztinális immunhomeosztázis fenntartásában.

A TSLP szerepét a bél megbetegedéseiben is leírták. A gyulladásos bélbetegségek (IBD), nevezetesen az ulceratív colitis (UC) és a Crohn-betegség (CD), olyan multifaktoriális betegségek, amelyekben abnormális immunválasz alakul ki a bélben lévő kommenzális mikrobiotákkal szemben (43, 62, 68-71). Az UC betegek nyálkahártya elváltozásaiiban a homeosztatisz szinthez képest szignifikánsan emelkedett TSLP mennyiségeket figyeltek meg és a gyulladásos Th2 citokineket találták felelősnek a magas TSLP kifejeződésért (68). Irodalmi adatok bizonyítják, hogy a Th2 típusú gyulladást a TSLP elősegíti, így egy örögi kör kialakulása állhat az UC pathogenezisének hátterében, a fennálló allergiás állapot eredményeként (69).

Az előbbiekkal ellentétben, CD-ben a vastagbél EC-k a TSLP-t szignifikánsan alacsonyabb mennyiségben fejezik ki, mint az egészséges kontrollok, és a CD betegekből származó primer intesztinális EC-k egyáltalán nem termelik a fehérjét. Következésképp, a kommenzálisok által aktivált DC-ben az IL-12 felszabadulása nem gátolható (62, 72). Ezek hatására egy Th1/Th17 típusú gyulladás jön létre, melyet az IFN- γ és az IL-17 citokinek termelése jellemez (69).

A TSLP fontos szerepet játszik a gyomor-bélrendszer más szerveiben, például a nyelőcsőben is. EoE-ban, mely a nyelőcső allergiás betegsége, szintén ismert, hogy az EC-k TSLP mRNS-termelése és a basophil sejtek jelenléte jelentősen megnő. Az EoE-ra jellemző Th2 típusú gyulladásos TSLP tovább fokozhatja a bazofilek hisztamin-, Th2 citokin és kemokin termelését. A TSLP emellett aktiválja a DC-kérését

és funkcióját is, segítve a Th2 sejtek kialakulását, illetve a TSLP közvetlenül is befolyásolhatja a T sejtek Th2 citokin szekrécióját (70, 73-75).

A TSLP szerepe a légutakban

Ami a TSLP szerepét illeti a légutakban, a szakirodalomban található legtöbb adat gyulladáshoz kapcsolódik, a homeosztázis fenntartásában játszott szerepe egyelőre itt nem ismert. Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a TSLP kulcsfontosságú molekula az allergiás légúti gyulladások, például az asztma, az AR és az orr polipózis iniciációjában. Habár az egészséges humán hörgő epithelialis és simaizomsejtjei, valamint a tüdő fibroblasztok kis mennyiségben expresszálják a TSLP-t, az asztmás páciensek légúti epitheliumában mRNS- és fehérjeszintű kifejeződésének fokozódását is kimutatták és szintje korrelált a Th2 citokinek mennyiségével és a betegség súlyosságával (42, 43, 75-78).

A génszintű asszociációs vizsgálatok (GWAS) kimutatták, hogy a TSLP az asztma kialakulásának erős hajlamotényezője (6, 79). Hasonló eredményeket találtak krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő egyéneknél, mely azt sugallja, hogy a diszfunkcionális epithelium szerepet játszhat a TSLP kifejeződésének fokozódásában az asztmás betegek tüdejében. A GWAS vizsgálatok kimutatták, hogy a TSLP polimorfizmusa asszociációt mutat az AR-rel asztmás betegenél. A TSLP kulcsfontosságú szerepet játszik az AR patofiziológiában is, a betegek orr epitheliumában a TSLP szintje magasabb, mint a kontrollokban, korrelál a betegség súlyosságával és az IL-4 szintjével, valamint asszociációt mutat a Th2 típusú gyulladással a Th2 sejtek segítése és a Treg sejtek gátlása révén (76).

Az orr polipózis a felső légutak egy másik gyulladáshoz kapcsolódó betegsége. A nazális polipokban szintén megnövekedett TSLP expresszió mutatható ki és szintje korrelál az IgE mennyiségével és az eozinofilok számával. Emellett a DC-k TSLPR és OX40L kifejeződése is emelkedett expressziót mutat a nazális polipokban rhinitis (8, 70, 80).

Feltételezhető, hogy a TSLP az "allergiás triád" tagjaiban hasonló útvonalakon hat. A TSLP hatással van a DC-kre az OX40L kifejeződésének növelésével és a Th2 típusú kemokinek szekréciójának fokozásával, ami végül a gyulladáshoz kapcsolódó Th2 sejtek és a Th2 citokin termelés elősegítéséhez vezet (42, 81-84). Fontos megjegyezni, hogy a TSLP önmagában nem képes iniciálni egy allergiás légúti megbetegedés teljes kifejlődését, mivel ahhoz idegen antigének és CD4+ T sejtek jelenléte is szükséges. A TSLP a légutakban valószínűleg egy nagyon jelentős hajlamotényező a kóros Th2 válaszok allergiában való elősegítésére (85).

Összefoglalás

A TSLP rendkívül fontos szerepet játszik mind a tolerancia kialakításában, mind a gyulladás iniciálásában, illetve fenntartásában. A TSLP sokrétű funkciót képes ellátni

különböző barrier felszíneken, attól függően, hogy milyen koncentrációban van jelen és ehhez milyen immunmiliő társul. Pontos hatásmechanizmusának megismerése esszenciális, hiszen nemcsak gyulladáshoz kapcsolódó körülmények között válhat terápiás tarrgetté, hanem a homeosztatikuss barrier funkciók visszaállításában is alkalmazható lehet a klinikumban.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését az OTKA-K108421, OTKA-PD112077 és GINOP-2.3.2-15-2016-00050 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

IRODALOM

1. Ziegler S. F., Artis D. Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat Immunol.* (2010) 11(4), 289-293.
2. Swamy M., Jamora C., Havran W. és mtsai: Epithelial decision makers: in search of the 'epimmunome'. *Nat Immunol.* (2010) 11(8), 656-665.
3. Friend S. L., Hosier S., Nelson A. és mtsai: A thymic stromal cell line supports in vitro development of surface IgM+ B cells and produces a novel growth factor affecting B and T lineage cells. *Exp Hematol.* (1994) 22(3), 321-328.
4. Levin S. D., Koelling R. M., Friend S. L. és mtsai: Thymic stromal lymphopoietin: a cytokine that promotes the development of IgM+ B cells in vitro and signals via a novel mechanism. *J Immunol.* (1999) 162(2), 677-683.
5. Sims J. E., Williams D. E., Morrissey P. J. és mtsai: Molecular cloning and biological characterization of a novel murine lymphoid growth factor. *J Exp Med.* (2000) 192(5), 671-680.
6. Hirota T., Takahashi A., Kubo M. és mtsai: Genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nat Genet.* (2011) 43(9), 893-896.
7. Mou Z., Xia J., Tan Y. és mtsai: Overexpression of thymic stromal lymphopoietin in allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol.* (2009) 129(3), 297-301.
8. Zhu D. D., Zhu X. W., Jiang X. D. és mtsai: Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in nasal epithelial cells of patients with mugwort pollen sensitive-seasonal allergic rhinitis. *Chin Med J (Engl).* (2009) 122(19), 2303-2307.
9. Kimura S., Pawankar R., Mori S. és mtsai: Increased expression and role of thymic stromal lymphopoietin in nasal polyposis. *Allergy Asthma Immunol Res.* (2011) 3(3), 186-193.
10. Kamekura R., Kojima T., Koizumi J. és mtsai: Thymic stromal lymphopoietin enhances tight-junction barrier function of human nasal epithelial cells. *Cell Tissue Res.* (2009) 338(2), 283-293.
11. Takai T.: TSLP expression: cellular sources, triggers, and regulatory mechanisms. *Allergol Int.* (2012) 61(1), 3-17.
12. Reche P. A., Soumelis V., Gorman D. M. és mtsai: Human thymic stromal lymphopoietin preferentially stimulates myeloid cells. *J Immunol.* (2001) 167(1), 336-343.
13. Quentmeier H., Drexler H. G., Fleckenstein D. és mtsai: Cloning of human thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and signaling mechanisms leading to proliferation. *Leukemia.* (2001) 15(8), 1286-1292.
14. Soumelis V., Liu Y. J.: Human thymic stromal lymphopoietin: a novel epithelial cell-derived cytokine and a potential key player in the induction of allergic inflammation. *Springer Semin Immunopathol.* (2004) 25(3-4), 325-333.
15. Fujio K., Nosaka T., Kojima T. és mtsai: Molecular cloning of a novel type 1 cytokine receptor similar to the common gamma chain. *Blood.* (2000) 95(7), 2204-2210.
16. Hiroyama T., Iwama A., Morita Y. és mtsai: Molecular cloning and characterization of CRLM-2, a novel type I cytokine recep-

- tor preferentially expressed in hematopoietic cells. *Biochem Biophys Res Commun.* (2000) 272(1), 224-229.
17. *Pandey A., Ozaki K., Baumann H. és mtsai:* Cloning of a receptor subunit required for signaling by thymic stromal lymphopoietin. *Nat Immunol.* (2000) 1(1), 59-64.
 18. *Park L. S., Martin U., Garka K. és mtsai:* Cloning of the murine thymic stromal lymphopoietin (TSLP) receptor: Formation of a functional heteromeric complex requires interleukin 7 receptor. *J Exp Med.* (2000) 192(5), 659-670.
 19. *Bjerkan L., Schreurs O., Engen S. A. és mtsai:* The short form of TSLP is constitutively translated in human keratinocytes and has characteristics of an antimicrobial peptide. *Mucosal Immunol.* (2015) 8(1), 49-56.
 20. *Fornasa G., Tsilingiri K., Caprioli F. és mtsai:* Dichotomy of short and long thymic stromal lymphopoietin isoforms in inflammatory disorders of the bowel and skin. *J Allergy Clin Immunol.* (2015) 136(2), 413-422.
 21. *Macfarlane T. V., Seager A. L., Moller M. és mtsai:* Thymic stromal lymphopoietin is present in human breast milk. *Pediatr Allergy Immunol.* (2010) 21(2 Pt 2), e454-456.
 22. *Koyama K., Ozawa T., Hatsushika K. és mtsai:* A possible role for TSLP in inflammatory arthritis. *Biochem Biophys Res Commun.* (2007) 357(1), 99-104.
 23. *Guo P. F., Du M. R., Wu H. X. és mtsai:* Thymic stromal lymphopoietin from trophoblasts induces dendritic cell-mediated regulatory TH2 bias in the decidua during early gestation in humans. *Blood.* (2010) 116(12), 2061-2069.
 24. *Kido M., Tanaka J., Aoki N. és mtsai:* Helicobacter pylori promotes the production of thymic stromal lymphopoietin by gastric epithelial cells and induces dendritic cell-mediated inflammatory Th2 responses. *Infect Immun.* (2010) 78(1), 108-114.
 25. *Bussmann C., Weidinger S., Novak N.:* Genetics of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* (2011) 9(9), 670-676.
 26. *Beattie P. E., Lewis-Jones M. S.:* A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol.* (2006) 155(1), 145-151.
 27. *Ober C., Yao T. C.:* The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev.* (2011) 242(1), 10-30.
 28. *Spergel J. M., Paller A. S.:* Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* (2003) 112(6 Suppl), S118-127.
 29. *Howell M. D., Kim B. E., Gao P. és mtsai:* Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol.* (2009) 124(3 Suppl 2), R7-R12.
 30. *Chen Y. C., Wu C. S., Lu Y. W. és mtsai:* Atopic dermatitis and non-atopic hand eczema have similar negative impacts on quality of life: implications for clinical significance. *Acta Derm Venereol.* (2013) 93(6), 749-750.
 31. *Bieber T.:* Atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* (2010) 22(2), 125-137.
 32. *Werfel T.:* The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* (2009) 129(8), 1878-1891.
 33. *McGirt L. Y., Beck L.:* A. Innate immune defects in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* (2006) 118(1), 202-208.
 34. *De Benedetto A., Agnihothri R., McGirt L. Y. és mtsai:* Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol.* (2009) 129(1), 14-30.
 35. *Boguniewicz M., Leung D. Y.:* Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* (2011) 242(1), 233-246.
 36. *Wittmann M., Werfel T.:* Interaction of keratinocytes with infiltrating lymphocytes in allergic eczematous skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* (2006) 6(5), 329-334.
 37. *Holgate S. T.:* The epithelium takes centre stage in asthma and atopic dermatitis. *Trends Immunol.* (2007) 28(6), 248-251.
 38. *Wolf R., Wolf D.:* Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* (2012) 30(3), 329-334.
 39. *Elias P. M., Schmuth M.:* Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* (2009) 9(5), 437-446.
 40. *Lee E. B., Kim K. W., Hong J. Y. és mtsai:* Increased serum thymic stromal lymphopoietin in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* (2010) 21(2 Pt 2), e457-460.
 41. *Alysandratos K. D., Angelidou A. e. a.:* Increased affected skin gene expression and serum levels of thymic stromal lymphopoietin in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* (2010) 105(5), 403-404.
 42. *Soumelis V., Reche P. A., Kanzler H. és mtsai:* Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* (2002) 3(7), 673-680.
 43. *He R., Geha R. S.:* Thymic stromal lymphopoietin. *Ann NY Acad Sci.* (2010) 1183, 13-24.
 44. *Sano Y., Masuda K., Tamagawa-Mineoka R. és mtsai:* Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in the horny layer of patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol.* (2013) 171(3), 330-337.
 45. *Chavanas S., Bodemer C., Rochat A. és mtsai:* Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet.* (2000) 25(2), 141-142.
 46. *Descargues P., Deraison C., Bonnart C. és mtsai:* Spink5-deficient mice mimic Netherton syndrome through degradation of desmoglein 1 by epidermal protease hyperactivity. *Nat Genet.* (2005) 37(1), 56-65.
 47. *Walley A. J., Chavanas S., Moffatt M. F. és mtsai:* Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet.* (2001) 29(2), 175-178.
 48. *Briot A., Deraison C., Lacroix M. és mtsai:* Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med.* (2009) 206(5), 1135-1147.
 49. *Hovnanian A.:* Netherton syndrome: skin inflammation and allergy by loss of protease inhibition. *Cell Tissue Res.* (2013) 351(2), 289-300.
 50. *Volpe E., Pattarini L., Martinez-Cingolani C. és mtsai:* Thymic stromal lymphopoietin links keratinocytes and dendritic cell-derived IL-23 in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* (2014) 134(2), 373-381.
 51. *Dajnoki Z., Beke G., Kapitany A. és mtsai:* Sebaceous Gland-Rich Skin Is Characterized by TSLP Expression and Distinct Immune Surveillance Which Is Disturbed in Rosacea. *J Invest Dermatol.* (2017) 137(5), 1114-1125.
 52. *Casas C., Paul C., Lahfa M. és mtsai:* Quantification of Demodex folliculorum by PCR in rosacea and its relationship to skin innate immune activation. *Exp Dermatol.* (2012) 21(12), 906-910.
 53. *Yamasaki K., Di Nardo A., Bardan A. és mtsai:* Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med.* (2007) 13(8), 975-980.
 54. *Forton F. M.:* Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2012) 26(1), 19-28.
 55. *Steinhoff M., Schaubert J., Leyden J. J.:* New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol.* (2013) 69(6 Suppl 1), S15-26.
 56. *Farr A. G., Dooley J. L., Erickson M.:* Organization of thymic medullary epithelial heterogeneity: implications for mechanisms of epithelial differentiation. *Immunol Rev.* (2002) 189, 20-27.
 57. *Le P. T., Lazorick S., Whichard L. P. és mtsai:* Regulation of cytokine production in the human thymus: epidermal growth factor and transforming growth factor alpha regulate mRNA levels of interleukin 1 alpha (IL-1 alpha), IL-1 beta, and IL-6 in human thymic epithelial cells at a post-transcriptional level. *J Exp Med.* (1991) 174(5), 1147-1157.
 58. *Watanabe N., Hanabuchi S., Soumelis V. és mtsai:* Human thymic stromal lymphopoietin promotes dendritic cell-mediated CD4+ T cell homeostatic expansion. *Nat Immunol.* (2004) 5(4), 426-434.
 59. *Watanabe N., Wang Y. H., Lee H. K. és mtsai:* Hassall's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4+CD25+ regulatory T cells in human thymus. *Nature.* (2005) 436(7054), 1181-1185.
 60. *Aschenbrenner K., D'Cruz L. M., Vollmann E. H. és mtsai:* Selection of Foxp3+ regulatory T cells specific for self antigen expressed and presented by Aire+ medullary thymic epithelial cells. *Nat Immunol.* (2007) 8(4), 351-358.

61. Fontenot J. D., Dooley J. L., Farr A. G. és mtsai.: Developmental regulation of Foxp3 expression during ontogeny. *J Exp Med.* (2005) 202(7), 901-906.
62. Rimoldi M., Chieppa M., Salucci V. és mtsai.: Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells. *Nat Immunol.* (2005) 6(5), 507-514.
63. Iliiev I. D., Mileti E., Matteoli G. és mtsai.: Intestinal epithelial cells promote colitis-protective regulatory T-cell differentiation through dendritic cell conditioning. *Mucosal Immunol.* (2009) 2(4), 340-350.
64. Taylor B. C., Zaph C., Troy A. E. és mtsai.: TSLP regulates intestinal immunity and inflammation in mouse models of helminth infection and colitis. *J Exp Med.* (2009) 206(3), 655-667.
65. Zeuthen L. H., Fink L. N., Frokiaer H.: Epithelial cells prime the immune response to an array of gut-derived commensals towards a tolerogenic phenotype through distinct actions of thymic stromal lymphopoietin and transforming growth factor-beta. *Immunology.* (2008) 123(2), 197-208.
66. Hanabuchi S., Ito T., Park W. R. és mtsai.: Thymic stromal lymphopoietin-activated plasmacytoid dendritic cells induce the generation of FOXP3+ regulatory T cells in human thymus. *J Immunol.* (2010) 184(6), 2999-3007.
67. Iliiev I. D., Spadoni I., Mileti E. és mtsai.: Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. *Gut.* (2009) 58(11), 1481-1489.
68. Tanaka J., Saga K., Kido M. és mtsai.: Proinflammatory Th2 cytokines induce production of thymic stromal lymphopoietin in human colonic epithelial cells. *Dig Dis Sci.* (2010) 55(7), 1896-1904.
69. Fuss I. J.: Is the Th1/Th2 paradigm of immune regulation applicable to IBD? *Inflamm Bowel Dis.* (2008) 14 Suppl 2, S110-112.
70. Zhang Y., Zhou B.: Functions of thymic stromal lymphopoietin in immunity and disease. *Immunol Res.* (2012) 52(3), 211-223.
71. Kaser A., Zeissig S., Blumberg R. S.: Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol.* (2010) 28, 573-621.
72. Zaph C., Troy A. E., Taylor B. C. és mtsai.: Epithelial-cell-intrinsic IKK-beta expression regulates intestinal immune homeostasis. *Nature.* (2007) 446(7135), 552-556.
73. Rothenberg M. E., Spergel J. M., Sherrill J. D. és mtsai.: Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. *Nat Genet.* (2010) 42(4), 289-291.
74. Siracusa M. C., Kim B. S., Spergel J. M. és mtsai.: Basophils and allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* (2013) 132(4), 789-801; quiz 788.
75. Cianferoni A., Spergel J.: The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert Rev Clin Immunol.* (2014) 10(11), 1463-1474.
76. Ying S., O'Connor B., Ratoff J. és mtsai.: Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol.* (2008) 181(4), 2790-2798.
77. Shikotra A., Choy D. F., Ohri C. M. és mtsai.: Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* (2012) 129(1), 104-111 e101-109.
78. Ying S., O'Connor B., Ratoff J. és mtsai.: Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol.* (2005) 174(12), 8183-8190.
79. Torgerson D. G., Ampleford E. J., Chiu G. Y. és mtsai.: Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet.* (2011) 43(9), 887-892.
80. Liu T., Li T. L., Zhao F. és mtsai.: Role of thymic stromal lymphopoietin in the pathogenesis of nasal polyposis. *Am J Med Sci.* (2011) 341(1), 40-47.
81. Allakhverdi Z., Comeau M. R., Jessup H. K. és mtsai.: Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med.* (2007) 204(2), 253-258.
82. Bleck B., Tse D. B., Gordon T. és mtsai.: Diesel exhaust particle-treated human bronchial epithelial cells upregulate Jagged-1 and OX40 ligand in myeloid dendritic cells via thymic stromal lymphopoietin. *J Immunol.* (2010) 185(11), 6636-6645.
83. Li Y. L., Li H. J., Ji F. és mtsai.: Thymic stromal lymphopoietin promotes lung inflammation through activation of dendritic cells. *J Asthma.* (2010) 47(2), 117-123.
84. Zhou B., Comeau M. R., De Smedt T. és mtsai.: Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nat Immunol.* (2005) 6(10), 1047-1053.
85. Headley M. B., Zhou B., Shih W. X. és mtsai.: TSLP conditions the lung immune environment for the generation of pathogenic innate and antigen-specific adaptive immune responses. *J Immunol.* (2009) 182(3), 1641-1647.

Érkezett: 2017. 05. 22.

Közlésre elfogadva: 2017. 05. 29.