

E-Selektinin İnflamasyon Oluşumunda ve Deri Hastalıklarında Rolü

THE ROLE OF E-SELECTIN IN SKIN DISORDERS AND THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATION

Göksun (CAN) KARAMAN*, Neslihan ŞENDUR**

* Yrd.Doç.Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Doç.Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, AYDIN

Özet

E-selektin, diğer adı ile endotelial-lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1); son yıllarda tanımlanan ve LEC-CAM (lektin-epidermal büyüme faktörü-kompleman ilişkili hücre adezyon molekülü) adı verilen adezyon molekülleri ailesinin bir üyesidir. Endotelial hücrelerin yüzeyinde E-selektin oluşumu, bu hücrelerin aktivasyonu için bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Bu molekülün, mikrovasküler endotel ile polimorfonükleer ve mononükleer hücreler arasındaki bağlanmada önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda özellikle psoriasis ve atopik dermatit olmak üzere inflamatuvar deri hastalıklarının patogenezinde E-selektinin rolünü araştırmak amacı ile çalışmalar yapılmaktadır. Bu yazıda E-selektinin inflamasyon oluşumunda etkisi ve deri hastalıklarındaki rolü ile ilgili bilgiler gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: E-selektin, İnflamasyon, Deri hastalıkları

T Klin Dermatoloji 2001, 11:112-116

Summary

E-selectin, also known as endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1); is a member of a new family of adhesion molecules, termed LEC-CAMs (lectin, epidermal growth factor and complement-related cell adhesion molecules). The induction of E-selectin on the surface of endothelial cells is considered as a marker of endothelial cell activation. E-selectin is suggested to play an important role in the adherence between microvascular endothelium and polymorphonuclear and mononuclear cells. In the recent years, studies have been carried out to investigate the role of E-selectin on the pathogenesis of inflammatory skin diseases, especially psoriasis and atopic dermatitis. In this report the effect of E-selectin on skin disorders and the development of inflammation are reviewed.

Key Words: E-selectin, Inflammation, Skin disorders

T Klin J Dermatol 2001, 11:112-116

E-selektin aktif endotelial hücrelerde eksprese edilen bir adezyon molekülüdür. Bu molekülün, mikrovasküler endotel ile polimorfonükleer ve mononükleer hücreler arasındaki bağlanmada önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda özellikle psoriasis ve atopik dermatit olmak üzere inflamatuvar deri hastalıklarının patogenezinde E-selektinin rolünü araştırmak amacı ile çalışmalar yapılmaktadır.

Deride inflamasyon oluşumu, inflamatuvar hücreler ile inflamasyonun olduğu doku hücreleri arasında bir ilişkiyi gerektirir. Bu ilişkiye bazı sitokinler, kemotaktik faktörler ve adezyon molekül-

leri aracılık eder (1,2). Vasküler fizyolojide endotelial hücrelerin, intravasküler boşluk ve interstisyel dokular arasında yer almaları nedeni ile, önemli bir yerleri vardır. Lokalizasyonları ve vasküler tonus, permeabilite, kuagülasyon ve inflamatuvar olayların düzenlenmesindeki rolleri, bu hücrelerin vasküler hastalıklardaki önemlerini gösterir (3,4).

Endotelial hücreler erken inflamatuvar reaksiyonlarda, lökositlerin inflamasyon bölgesine göçünü düzenleyen lökosit adezyon molekülleri eksprese ederler. Adezyon moleküllerinin, immün hücrelerin endotelial hücrelere bağlanması, epidermide hareketleri ve keratinositlere bağlanmasında önemli rolleri olduğu bildirilmiştir. Lökositlerin damar lümeninde endotel boyunca yuvarlanması, endotele yapışması ve transendotelial diapedez; lökosit ve endotelial

Geliş Tarihi: 27.06.2000

Yazışma Adresi: Dr.Göksun (CAN) KARAMAN
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, AYDIN

hücrelerdeki reseptör-ligand çiftlerinin etkileşimleri sonucu oluşur (1,3,5-7).

İnflamasyon olayının başlamasında etkili olan lökositlerin, dolaşımdan dokulara göçü sırasında endotel hücreler üzerinde yuvarlanmasına, primer olarak selektin ailesi üyeleri aracılık eder. Bir selektinin ligandı ile ilişkisi sonrasında, lökositler endotel yüzeye yönelir ve düşük afiniteye bağlanma oluşur. Bağlanan lökosit yeni selektin aracılı bağlantılar ile kan akımı yönünde endotel hücre yüzeyi boyunca yuvarlanmaya başlar (4,7,8). Selektinler bu yuvarlanmayı sağlamanın yanı sıra, yavaşlatarak lökositlerin lümeninden geçiş süresini uzatır, diğer adezyon moleküllerinin bağlanmayı stabilize etmesini ve lökositlerin inflamasyon bölgesine geçişini kolaylaştırır. Endotel selektinlere duyulan ilgi; lökosit yuvarlanmasının engellenmesi ile bu hücrelerin endotele yapışmasının ve inflamasyon bölgesine geçişlerinin durdurulabileceği, böylece inflamasyonun engellenebileceği savından ortaya çıkmıştır (9-11).

Tüm selektin molekülleri lektin benzeri bir domain, epidermal büyüme faktörü benzeri bir bölge ve kompleman düzenleyici değişik sayıda parçalar içerirler (6,7,12). Selektin ailesini; E-selektin, L-selektin ve P-selektin oluşturur:

1. E-selektin (CD62E) aktive olmuş endotel hücrelerde,
2. L-selektin (CD62L) normal dolaşımdaki lökositlerde,
3. P-selektin (CD62P) aktive olmuş trombositler ve endotel hücrelerde eksprese edilir (4,6,7).

L-selektinin, E-selektin ve P-selektin için ligand rolü oynadığı düşünülmektedir (9). Bu üçlünün birbirlerinin etkisini arttırdığı bilinmekle beraber, değişik dokularda değişik selektinlerin etkili olduğu bildirilmektedir (10,13). Diğer selektinlerden farklı olarak, E-selektinin özellikle deride etkili olduğu, mukoza ve kas dokusunda etkili olmadığı gösterilmiştir (10,14).

E-selektin, diğer adı ile endotel-lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1); 115 kDa ağırlığında, tek zincirli bir glikoproteindir. Son yıllarda tanımlanan ve LEC-CAM adı verilen adezyon molekülleri ailesinin bir üyesidir. İlk kez 1986'da sitokinler ile aktive olan ve insan umbilikal ven endotel hücrelerinde bulunan bir antijen olarak tanımlanmıştır (3,15,16). E-selektinin lökosit-en-

dotelyal hücre ilişkisinde, başlangıçtaki bağlanma olaylarında kritik önemi vardır. Aktif endotel üzerinde eks-presyonunun, damar içi ve çevresinde nötrofil depolanması ile paralellik göstermesi, nötrofil adezyon ve ekstrasvazasyonunda rol oynadığını düşün-dürmektedir (6,17).

Endotel hücreler için bazı moleküler belirteçler vardır. Bunların büyük çoğunluğu (anjiotensin konverting enzim ekspresyonu, trombo-modulin ekspresyonu gibi) endotel hücrelere özgül değildir. VCAM-1 ve ICAM-1 gibi diğer endotel adezyon moleküllerinden de farklı olarak, E-selektin ekspresyonu endotel için yüksek özgüldür. Endotel hücrelerin yüzeyinde E-selektin oluşumu, bu hücrelerin aktivasyonu için bir belirteç olarak kabul edilmektedir (3,4).

Normal şartlarda endotel hücreler E-selektin sentezlemezler, E-selektinin transkripsiyon ve ekspresyonu TNF- α , IL-1 gibi inflamatuvar sitokinlerle artar, IL-4 tarafından baskılanır (4,5,6). E-selektin ekspresyonu endotel aktivasyonundan sonra hızla başlar, 4-6 saatte maksimuma ulaşır, daha sonra hızla azalır, artışı maksimum 48 saat sürer. Hücre yüzeyinde ekspresyonu yeni sentezin düzeyi ile uyumludur (5,7,18,19).

Endotel hücrelerde eksprese edilen E-selektin, nötrofil ve monositlerin üzerindeki sialyl-Lewis^x (SLe^x) olarak isimlendirilen karbonhidrat parçaya bağlanır (1,6,7,16). Kutanöz T hücreli lenfomada da E-selektinin yüksek düzeyleri saptanmıştır. İnsan bellek T hücrelerinin SLe^x eksprese etmedikleri halde, kutanöz lenfosit antijenini (CLA) kullanarak E-selektine bağlanabildiği düşünülmektedir. E-selektinin bu yolla kutanöz inflamasyon bölgesine lenfositlerin de gelişinde rol oynadığı gösterilmiştir (4,16,20,21). Dermal mikrovasküler endotel hücre kültürlerinde, diğer dokulardan farklı olarak E-selektin ekspresyonu daha fazla devamlılık gösterir. E-selektinin devamlılık gösteren ekspresyonunun CLA+ lenfositlerin deriye yönelmesinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (4).

E-selektin endotel hücrelerde eksprese edildikten sonra saçılarak veya proteolitik mekanizmalarla kan dolaşımına geçer. Böylece bu molekülün serumda çözünen formları sistemik dolaşımda saptanabilir. Yapılan invitro çalışmalar ile serumdaki adezyon molekül düzeylerinin, endotel hücrelerde eksprese edilen adezyon moleküllerinin konsantrasyonu ile korelasyon gös-

terdiği saptanmıştır. Bu veriler sistemik inflamasyon düzeyinin, serumdaki adezyon molekül düzeyleri ile ölçüle-bileceğini düşündürmektedir (5,16,22).

Deri Hastalıklarında E-Selektin

İnflamatuvar yanıtın oluşmasında vasküler endotelial hücrelerin katılımı çok önemlidir. Normal deride E-selektin ekspresyonu gözlenmezken, inflamasyon bölgesinde yüksek düzeylerde saptanır (1,6). Membrana bağlı E-selektinin varlığı ve dağılımı immunhistokimyasal teknikler kullanılarak psoriasis, atopik dermatit, allerjik ekzematöz kontakt dermatit ve bazı malign deri tümörlerinde çalışılmıştır (2,15,17,23). Ayrıca E-selektin; yara iyileşmesinde yaşa bağlı olarak ortaya çıkan değişiklikler veya ultraviyole radyasyonu ve bazı ilaçların, inflamasyon üzerine etkilerinin incelenmesinde yararlı bir parametre olarak kullanılmaktadır (24-27). Serumdaki formu ise düşük düzeylerde bile ELIZA tekniği ile gösterilebilir (16).

Psoriasis

Psoriasisde T lenfositlerinin deriye yönelmesi temel patolojik olaylardan biridir. Mononükleer hücrelerin selektif olarak nasıl dermise yönlendiği tam bilinmemekle beraber, dermal vasküler endoteldeki değişimler bu duruma açıklık getirebilir (20,21). Özelleşmiş endotel hücreleri, psoriatik derimde yardımcı T hücrelerin bağlanması ve ekstrasvazyonunu başlatabilir (28,29). Wakita ve ark. (21) psoriatik plakların ortaya çıkması ve aktif fazın oluşmasında bellek T hücrelerinin olaya katıldığını ve bu hücrelerin psoriatik lezyonlara yönelmesinin devamlılığını E-selektin ve VCAM-1'in sağladığını belirtmişlerdir.

Groves ve ark.'nın (15) immunhistokimyasal yöntem kullanarak yaptıkları bir çalışmada, psoriatik hastaların lezyonsuz deri örneklerinde E-selektin için boyanmanın minimal, lezyonlu deride ise kuvvetli ve yaygın olduğu saptanmıştır. Kontrol grubu kullanılarak yapılan bir başka çalışmada ise, sağlıklı bireylerde mononükleer hücre infiltrasyonunun da gözlemlendiği az sayıda kan damarında E-selektin ekspresyonu saptanırken, psoriatik hasta grubunda lezyonsuz deride, kontrol grubuna göre daha fazla sayıda kan damarında ekspresyon saptanmıştır. Aynı çalışmada lezyonlu deride ise, tüm damarların endotel hücrelerinde E-selektin varlığı gözlenmiştir (30). İnsan umbilikal ven endotelial hücre kültürlerinde

E-selektinin ancak sitokinlerle stimülasyondan sonra eksprese olmasından farklı olarak, psoriasisde bazal bir E-selektinin varlığı; deriye yönelen bellek T hücrelerinin normal ve inflame deriye CLA/E-selektin ilişkisi ile göç ettiği hipotezini desteklemektedir (30-32).

Psoriasisli hastalarda tacrolimus ve kalsipotriol kullanılan iki çalışmada, infiltrasyondaki hücre sayılarının ve kan damarlarında eksprese edilen E-selektin düzeylerinin sağaltım sonrasında belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir (33-34). UVB sağaltımı sonrasında da kümülatif dozla korelasyon gösteren bir azalma saptanmıştır (20).

Psoriasisli hastalarda doku düzeyinde yapılan çalışmaların yanısıra serum E-selektin düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalar da yapılmıştır. Bu çalışmalarda psoriasisli hastaların serum E-selektin düzeylerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmektedir (16,17). Czeck ve ark. (16) antralin sağaltımı sonrasında, hastaların PASI skorları azaldığı halde serum E-selektin düzeylerinde azalma olmadığını ve bu nedenle E-selektinin hastalık aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanılamayacağını belirtmişlerdir. Buna karşın serum E-selektin düzeylerinin PASI skoru ile korelasyon gösterdiğini ve sağaltım sonrasında anlamlı ölçüde azaldığını gösteren çok sayıda çalışmalar bulunmaktadır (17,35-37).

Bu çelişkili bildirimler nedeni ile psoriasisin aktivitesi ve şiddetinin değerlendirilmesinde, E-selektinin iyi bir gösterge olup olmadığı konusunda yeni yapılacak geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Palmo-plantar püstüloz

Palmo-plantar püstüloz (PPP) avuç içleri ve/veya ayak tabanlarında eritemli ve skuamli alanlarda, küçük, derin yerleşimli gruplar halinde püstüllerle karakterli, kronik ve tekrarlayıcı bir dermatozdur. Histolojik olarak püstül kavitesinde çok sayıda nötrofil saptanır, erken lezyonlarda epidermin alt tabakalarında mononükleer infiltrat gözlenebilir. Etyopatogenezi açıklığa kavuşmamış olmasına rağmen, metal allerjisi, sigara içimi ve fokal enfeksiyon teorileri vardır. Ağır metaller veya tonsillerdeki mikrobiyal enfeksiyonlara karşı geç tip hipersensitivite reaksiyonu, periferik kan lökositleri ve kan damarlarında endotelial hücrelerin aktivasyonuna ve sonuçta sitokinlerin salınımı ile bu hücrelerde adezyon molekülerinin ekspresyonuna neden olabilir (1).

Ondört PPP'lu olgu ve 9 sağlıklı bireyin biyopsi materyallerinin immunhistokimyasal yöntemle değerlendirildiği bir çalışmada; kontrol grubunda E-selektin ekspresyonu saptanmamıştır. PPP'lu olgularda ise papiller ve subpapiller dermis kan damarlarının endotel hücrelerinde kuvvetli E-selektin ekspresyonu ve hem inflamatuvar hücrelerde, hem de dolaşan lökositlerde SLe^x ekspresyonu göz-lenmiştir. Bu nedenle bu moleküllerin, lökositlerin endotel hücrelere bağlanmasında yer aldıkları savunulmuştur. Adezyon moleküllerinin nasıl seçici olarak palmar ve plantar bölgelerde eksprese edildiği ise açık değildir (1).

Atopik dermatit

Atopik dermatit; T lenfosit, monosit ve makrofaj infiltrasyonu ile karakterize, kronik, kaşıntılı, inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamatuvar hücre infiltrasyonu adezyon moleküllerinin ekspresyonu ile açıklanabilir (23,38). Atopik dermatitli hastaların deri biyopsi örneklerinde belirgin ve yaygın E-selektin ekspresyonu saptanmıştır (15).

Hirai ve ark.'nın (38) 37 atopik dermatitli ve 31 sağlıklı bireyde yaptıkları bir çalışmada; serum E-selektin düzeyleri atopik dermatitli olgularda sağlıklı kontrollere göre anlamlı oranda yüksek bulunmuş, bu yüksekliğin hastalık şiddeti ile ilişkili olarak değişiklik gösterdiği saptanmıştır. E-selektin immun yanıtı etkileyebileceği ve hastalık aktivitesinin izlenmesinde yararlı bir parametre olduğu vurgulanmıştır. Diğer bir çalışmada, sağaltım sonrasında E-selektin düzeylerinin anlamlı oranda azaldığı saptanmıştır (16).

Yamashita ve ark.'nın (22) 52 olguda yaptıkları bir çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiş ve E-selektin atopik dermatit şiddeti ve hastalık aktivitesi ile korelasyon gösteren tek soluble adezyon molekülü olduğu bildirilmiştir. Serum E-selektin düzeyindeki değişikliklerin atopik dermatitin prognozu için de bir belirteç olup olamayacağı ise halen araştırılmaktadır.

Diğer hastalıklar

E-selektin düzeyleri bir çok hastalıkta çalışılmıştır. Periarteritis nodoza, dev hücreli arterit, skleroderma ve sistemik lupus eritematozusta yüksek düzeylerde saptanmış, ancak hastalık aktivitesi ile korelasyon bulunamamıştır (3). Piyoderma gangrenozum, lökositoklastik vaskülit, dermatitis herpetiformis ve Sweet sendromu gibi nötrofilik dermatozlarda potansiyel bir

önem taşıdığı vurgulanmaktadır. Verrukalar, Bowen hastalığı ve skuamoproliferatif lezyonlarda lenfositik infiltrasyonla birlikte E-selektin ekspresyonu saptanmıştır (15). Pemfigus ve büllöz pemfigoidli hastalarda da, normal bireylere göre yüksek serum E-selektin düzeyleri saptanmış ve sağaltım sonrasında azaldığı bildirilmiştir (37).

Bazal hücreli karsinomu olan 33 hasta ile yapılan bir çalışmada, tümör hücrelerinde ve peritümoral vasküler endotel hücrelerinde E-selektin düzeyleri düşük bulunmuştur. Bu sonuç; E-selektin ekspresyonunun endotel aktivasyonu ile korelasyon göstermesi gerektiği vurgulanarak, tümör yayılımında spesifik hücrel immünitenin önemli bir sınırlayıcı mekanizma olmadığı şeklinde yorumlanmıştır (39).

Koşar ve ark. (40) aktif Behçet hastalığı olan 22 olguda E-selektin serum düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlar ve IFN- α 2a tedavisi sonrasında düştüğünü saptamışlardır. Bu bulgu, Behçet hastalığında immun sistem aktivasyonunun ve endotel hasarın göstergesi olarak yorumlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları; E-selektin serum düzeylerinin, Behçet hastalığının aktivasyonunun değerlendirilmesi veya çeşitli tedavi modalitelerinin etkinliklerinin karşılaştırılması için kullanılabilecek bir parametre olabileceğini göstermektedir.

İnflamatuvar deri hastalıklarının klinik olarak değerlendirilmesi problem yaratabilmektedir. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde yeri olan bazı klinik skorlama sistemlerinin yanı sıra, bu değerlendirmeye katkısı olabilecek laboratuvar testlerinin kullanılması daha objektif bir yaklaşım sağlayabilir. Bu anlamda E-selektin, özellikle psoriasis ve atopik dermatit üzere inflamatuvar deri hastalıklarında, hastalık şiddetinin ve aktivasyonun değerlendirilmesinde ve sağaltım takibinin yapılmasında kullanılabilecek bir parametre olabileceği düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Yokochi K, Tamada Y, Takama H, Ikeya T, Ohashi M. Role of adhesion molecules in the development of pustular lesions in patients with pustulosis palmaris et plantaris. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 118-22.
2. Das PK, de Boer OJ, Visser A, Verhagen CE, Bos JD, Pals ST. Differential expression of ICAM-1, E-selectin and VCAM-1 by endothelial cells in psoriasis and contact dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1994; 186: 21-2.
3. Carson CW, Beall LD, Hunder GG, Johnson CM, Newman W. Serum ELAM-1 is increased in vasculitis, scleroderma, and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20: 809-14.

4. Petzelbauer P, Schechner JS, Pober JS. Endothelium. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Dermatology in general medicine*, 5th ed. New York: Mc Graw-Hill Inc, 1999: 305-20.
5. Leeuwenberg JFM, Smeets EF, Neeffjes JJ, Shaffer MA, Cinek T, Jeunhomme TM, Ahern TJ, Buurman WA. E-selectin and intercellular adhesion molecule-1 are released by activated human endothelial cells in vitro. *Immunology* 1992; 77: 543-9.
6. Liao H, Haynes BF. Role of adhesion molecules in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1995; 21: 715-40.
7. Sharar SR, Winn RK, Harlan JM. The adhesion cascade and anti-adhesion therapy: an overview. *Springer Semin Immunopathol* 1995; 16: 359-78.
8. Harari OA, McHale JF, Marshall D, Ahmed S, Brown D, Askenase PW, Haskard DO. Endothelial cell E- and P-selectin up-regulation in murine contact sensitivity is prolonged by distinct mechanisms occurring in sequence. *J Immunol* 1999; 163: 6860-66.
9. Zöllner O, Lenter MC, Blanks JE, Borges E, Steegmaier M, Zerwes HG, Vestweber D. L-selectin from human, but not from mouse neutrophils binds directly to E-selectin. *J Cell Biol* 1997; 136: 707-16.
10. Hickey MJ, Kanwar S, McCafferty DM, Granger DN, Eppihimer MJ, Kubes P. Varying roles of E-selectin and P-selectin in different microvascular beds in response to antigen. *J Immunol* 1999; 162: 1137-43.
11. Kunkel EJ, Ley K. Distinct phenotype of E-selectin-deficient mice. E-selectin is required for slow leukocyte rolling in vivo. *Circ Res* 1996; 79: 1196-1204.
12. Kuzu I, Bicknell R, Fletcher DM, Gatter KC. Expression of adhesion molecules on the endothelium of normal tissue vessels and vascular tumors. *Lab Invest* 1993; 69: 322-8.
13. Jung U, Ley K. Mice lacking two or all three selectins demonstrate overlapping and distinct functions for each selectin. *J Immunol* 1999; 162: 6755-62.
14. Chu A, Hong K, Berg EL, Ehrhardt RO. Tissue specificity of E- and P-selectin ligands in Th1-mediated chronic inflammation. *J Immunol* 1999; 163: 5086-93.
15. Groves RW, Allen MH, Barker JNWN, Haskard DO, Macdonald DM. Endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) expression in cutaneous inflammation. *Br J Dermatol* 1991; 124: 117-23.
16. Czech W, Schöpf E, Kapp A. Soluble E-selectin in sera of patients with atopic dermatitis and psoriasis-correlation with disease activity. *Br J Dermatol* 1996; 134: 17-21.
17. Kowalzik L, Neuber K, Weichenthal M, Köhler I, Ring J. Elevated serum ELAM-1 levels in patients with severe plaque-type psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1994; 286: 414-6.
18. Norris P, Poston RN, Thomas DS, Thornhill M, Hawk J, Haskard DO. The expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1), and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in experimental cutaneous inflammation: a comparison of ultraviolet B erythema and delayed hypersensitivity. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 763-70.
19. Kano Y, Orihara M, Shlohara T. Cellular and molecular dynamics in exercise-induced urticarial vasculitis lesions. *Arch Dermatol* 1998; 134: 62-7.
20. Cai JP, Harris K, Falanga V, Taylor JR, Chin YH. UVB therapy decreases the adhesive interaction between peripheral blood mononuclear cells and dermal microvascular endothelium, and regulates the differential expression of CD54, VCAM-1, and E-selectin in psoriatic plaques. *Br J Dermatol* 1996; 134: 7-16.
21. Wakita H, Takigawa M. E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 are critical for initial trafficking of helper-inducer/memory T cells in psoriatic plaques. *Arch Dermatol* 1994; 130: 457-63.
22. Yamashita N, Kaneko S, Kouro O, Furue M, Yamamoto S, Sakane T. Soluble E-selectin as a marker of disease activity in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 410-6.
23. Lee ML, To T, Nicholson E, Schrieber L. Endothelial cell adhesion molecules in psoriasis. *Australas J Dermatol* 1994; 35: 65-70.
24. Heckmann M, Pirthauer M, Plewig G. Adhesion of leukocytes to dermal endothelial cells is induced after single-dose, but reduced after repeated doses of UVA. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 710-5.
25. Strickland I, Rhodes LE, Flanagan BF, Friedmann PS. TNF-alpha and IL-8 are upregulated in the epidermis of normal human skin after UVB exposure: correlation with neutrophil accumulation and E-selectin expression. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 763-8.
26. Kukutsch NA, Coors EA, Gruschwitz MS, von den Driesch P. Modulation of irritation-induced increase of E-selectin mRNA in vivo by topically applied corticosteroids. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 170-4.
27. Ashcroft GS, Horan MA, Ferguson MW. Aging alters the inflammatory and endothelial cell adhesion molecule profiles during human cutaneous wound healing. *Lab Invest* 1998; 78: 47-58.
28. Sackstein R, Falanga V, Streilein JW, Chin YH. Lymphocyte adhesion to psoriatic dermal endothelium is mediated by a tissue specific receptor/ligand interaction. *J Invest Dermatol* 1988; 91: 423-8.
29. Chin YH, Falanga V, Taylor JR. Adherence of human helper/memory T-cell subsets to psoriatic dermal endothelium. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 413-8.
30. de Boer OJ, Wakelkamp IM, Pals ST, Claessen N, Bos JD, Das PK. Increased expression of adhesion receptors in both lesional and non-lesional psoriatic skin. *Arch Dermatol Res* 1994; 286: 304-11.
31. Bos JD, de Boer OJ, Tibosch E, Das PK, Pals ST. Skin homing T-lymphocytes: detection of cutaneous lymphocyte associated antigen (CLA) by HECA-452 in normal human skin. *Arch Dermatol Res* 1993; 285: 179-83.
32. Picker LJ, Michie SA, Rott LS, Butcher EC. A unique phenotype of skin associated lymphocytes in humans. Preferential expression of the HECA-452 epitope by benign and malignant T cells at cutaneous sites. *Am J Pathol* 1990; 136: 1053-68.
33. Thomson AW, Nalesnik MA, Rilo HR, Woo J, Carroll PB, Van Thiel DH. ICAM-1 and E-selectin expression in lesional biopsies of psoriasis patients responding to systemic FK 506 therapy. *Autoimmunity* 1993; 15: 215-23.
34. Cagnoni ML, Ghersetich I, Lotti T, Pierleoni M, Landi G. Treatment of psoriasis vulgaris with topical calcipotriol: is the clinical improvement of lesional skin related to a down-regulation of some cell adhesion molecules? *Acta Derm Venereol (Suppl)* 1994; 186: 55-7.
35. Carducci M, Mussi A, Bonifati C, Tomaselli R, Onorati MT, Trento E, Ameglio F. Correlation of lesional skin corneometry values with serum E-selectin levels and disease severity in patients affected by plaque-type psoriasis: recovery after effective therapy. *J Dermatol* 1995; 22: 475-9.
36. Szepietowski J, Wasik F, Bielicka E, Nockowski P, Noworolska A. Soluble E-selectin serum levels correlate with disease activity in psoriatic patients. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 33-6.
37. D'Auria L, Bonifati C, Mussi A, Ameglio F. Monitoring of sE-selectin serum levels in three different dermatosis. *Clin Ter (Abstract)* 1998; 149: 49-52.
38. Hirai S, Kageshita T, Kimura T, Tsujisaki M, Okajima K, Imai K, Ono T. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble E-selectin levels in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 657-61.
39. Verhaegh M, Beljaards R, Veraart J, Hoekzema R, Neumann M. Adhesion molecule expression in basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 252-5.
40. Koşar A, Haznedaroğlu S, Karaaslan Y, Büyükaşık Y, Haznedaroğlu IC, Ozath D, Sayınalp N, Özcebe O, Kirazlı S, Dündar S. Effects of interferon-alpha2a treatment on serum levels of tumor necrosis factor-alpha, tumor necrosis factor-alpha2 receptor, interleukin-2, interleukin-2 receptor, and E-selectin in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 1999; 19(1-2): 11-4.