

## 베체트병의 발병기전 - 면역학적 변화를 중심으로 -

이 은 소

아주대학교 의과대학 피부과학교실

### Pathogenesis of Behçet's Disease

Eun-So Lee

Department of Dermatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Behçet's disease is a chronic multisystemic inflammatory disorder of unknown origin. This disease occurs worldwide, but is more prevalent among Asian and Eurasian populations along the Silk Route. Peculiar geographic distribution supports that the disease might have a genetic basis. The etiology and pathogenesis have remained unclear, but it has long been assumed that immunological abnormalities, which are possibly induced by infectious agents in genetically susceptible individuals, are important in its pathogenesis.

**Key words:** Behçet's disease, Genetic susceptibility, Immunological abnormalities, Infectious agent

### 서 론

베체트병은 만성적으로 전신의 여러 장기에 걸쳐 다양하게 나타나는 염증성질환으로 호전과 악화의 재발성 질병 양상을 갖는 것이 특징이다. 이 질환이 어떻게 발생하는지는 정확하게 알려져 있지 않다. 이 질환은 전 세계적에서 발생하나 유병율에 있어서 특이한 지역적 차이를 보여 옛 실크로드(Silk Road)를 따르는 지역, 즉 극동아시아에서 지중해 연안으로 이어지는 지역에 많은 것으로 알려져 있다<sup>1</sup>. 이러한 지역적 특성에 기초하여 유전적인 특성이 베체트병과 연관이 있음을 확인할 수 있었<sup>2</sup>, 유전적으로 베체트병에 걸리기 쉬운 사람에서 감염 인자들, 즉 바이러스나 연쇄구균에 의해 유발된 면역학적 이상이 발병기전에서 중요한 역할을 한다고 알려져 있다<sup>3</sup>.

### 1. 면역유전학적 원인

베체트병 발병의 특이한 지역적 분포와 관련된 유전적 특성인 HLA-B51와 베체트병 간의 연관성이 있음은 일본뿐만 아니라 한국, 중국, 터키, 사우디 아라비아, 요르단, 이스라엘, 그리스, 이탈리아, 프랑스, 영국의 환자에서도 확인된 사실이다<sup>2</sup>. 그러나 베체트병은 멘델의 법칙에 따른 유전성을 보이는 유전질환은 아니다. 또한 일본에서 HLA-B51 transgenic mouse를 만들어 본 결과 베체트병의 증상은 나타나지 않고 백혈구의 기능만이 항진됨을 보고하였다<sup>4</sup>. 따라서 HLA-B51이 베체트병 발병기전에서 직접적인 역할을 하는 것인지 아니면 HLA-B 유전자 근처에 있는 베체트병 발병 유전자와의 linkage disequilibrium을 반영하는 것인지에 관한 연구가 진행되었다. 그 결과 HLA-B 유전자에서 46kb centromeric쪽에 존재하는 MHC class I chain related gene A

(MICA) 유전자가 베체트병과 밀접한 연관성이 있음을 알 수 있었다<sup>5</sup>. 이후 microsatellite analysis를 이용해서 연구결과 베체트병의 발병에서 결정적인 유전자는 MICA와 HLA-B 유전자 사이에 위치하는 46kb segment에 있다는 것을 확인하였다<sup>6</sup>.

베체트병에서 HLA-B51의 직접적인 병원성 역할에 관해서는 여러 가지의 가설이 있다. 첫번째로 HLA-B51은 다른 HLA-B5의 split antigen과 2개의 아미노산이 다름으로 차별화 되는데, 바로 그 2개의 아미노산이 항원 결합 고랑 (antigen binding groove)의 B pocket을 구성하여 결합할 peptides의 motif를 결정한다<sup>5</sup>. 그러므로 다양한 미생물에서 나오는 베체트병 관련 peptide가 HLA-B51과 결합하여 베체트병을 유발하는 것으로 생각할 수 있다. 두번째는 HLA-B51과 장기 특이 항원 (organ specific antigen)간의 교차 반응 (cross reactivity)이다. B27PD peptide는 HLA-B27, -B51 그리고 다른 HLA-B 대립유전자 (alleles)에 공통적인 polymorphic HLA-B sequence이며 retinal soluble antigen (S-Ag)-derived peptide과 아미노산서 열에 상동성 (homology)이 있다<sup>7</sup>. 이 peptide는 쥐에서 전방 포도막염을 일으키며, 이를 이용하여 포도막염 환자에서 경구로 입양면역허용을 유도할 수도 있었다.

베체트병에서 HLA-B51의 또 다른 역할은 주로 NK cells, CD8+ 그리고  $\gamma \delta$  T cell receptor 양성세포에서 주로 발견되는 KIR (Killer immunoglobulin-like Receptors)와 염증세포간의 관계에 의해서 이루어진다<sup>8</sup>. KIR은 HLA class I 분자의 여러 대립유전자에서 공유되는  $\alpha$  1-helix의 residues 77-83에 있는 보존된 항원결정인자 (conserved epitopes)와 결합하는데 이 수용체가 결합되면 NK cell 또는 T cell 매개 세포독성 (mediated cytotoxicity)을 선택적으로 억제할 수 있다.

## 2. 미생물에 의한 원인

### 1) 바이러스

1937년 이 질환을 하나의 증후군으로 처음 기술한 베체트는 바이러스를 원인으로 제시하였고<sup>9</sup> 그 이후 바이러스 중에도 단순포진 바이러스 (*Herpes simplex virus*, HSV)가 원인일 것이라는 연구가 지난 20년간 보고되어 왔다<sup>10,11</sup>. 우리 연구자들은 구강궤양이 있는 환자의 타액<sup>12</sup>, 외음부 궤양 조직<sup>13</sup>, 궤양이 있는 장 조직<sup>14</sup>에서 중합효소연쇄반응 (polymerase chain reaction, PCR)을 이용하여 HSV-1 DNA 존재를 확인하였고, ICR 마우스에 HSV-1을 접종하여 약 30%의 마우스에서 베체트병과 유사한 증상, 즉 재발하는 피부점막 증상, 안 증상, 관절 증상, 소화기계 증상, 신경계 증상 등을 관찰

할 수 있었다<sup>15</sup>. 뿐만 아니라 HSV는 혈관내피세포에 T lymphocyte의 유착을 증가시키고 이는 ICAM-1이 주로 조절함을 보고한 바 있다<sup>16</sup>. 그러나 환자에게 항바이러스제인 acyclovir를 투여하여도 뚜렷한 호전을 기대할 수 없고 스테로이드제나 면역억제제에 좋은 반응을 보이므로 베체트병이 바이러스의 직접 감염의 결과라고는 할 수 없다. 또 HSV-1에 특이한 면역복합체, 항체, cytotoxic T cell 등이 환자의 혈액에서 발견되기도 하였으므로 바이러스 항원에 대한 면역반응 이상으로 설명할 수 있다. 본 연구자들도 마우스를 이용한 동물 실험에서 HSV가 감염되기 이전에 대식세포 (macrophage)를 불활성화 (inactivation) 하면 베체트병 유사 증상의 발현 정도가 아주 낮아지고, 마우스에 T helper cell type 2 항원보강제 (adjuvant)인 OVA-alum 등을 투여하여 cytokine이 조절되었을 경우에도 베체트병 유사 증상이 60-70% 정도에서 호전되는 것을 관찰할 수 있어 면역반응 이상과의 관련성을 확인한 바 있었다<sup>17</sup>.

### 2) 연쇄구균

*Streptococcus sanguis* 또는 구강점막항원과의 교차반응은 재발성 구강궤양의 원인으로 알려져 왔다. 후에 4종류의 연쇄구균, *S. sanguis*, *S. pyogenes*, *S. faecalis*, *S. salvarius* 등이 베체트병과 연관성이 있음이 제시되었다<sup>18</sup>. *S. sanguis*는 환자의 병변에서 발견할 수 있었고 혈청에서는 이에 대한 IgA와 약간의 IgG 항체가 검출되었다<sup>19</sup>. 또한 *S. sanguis*는 T cell 증식과 IL-6 생성을 자극하고 IL-2와 IFN- $\gamma$ 의 mRNA를 up-regulation하였다<sup>20,21</sup>. 병변에서 얻은 *S. sanguis*는 구강점막항원과 교차반응을 일으키는데 이는 미생물과 인체 65 kD heat shock protein (HSP)간에 상동성 (homology)이 있기 때문이다<sup>19</sup>.

일본의 Kaneko 등은 특히 점막과 피부의 베체트병 증상이 연쇄구균 감염에 대한 과민반응과 관련이 있고, 이 반응은 peripheral blood mononuclear cells (PBMC)에서 생산되는 pro-inflammatory cytokines에 의하여 유발되므로 환자에게 minocycline을 투여하면 세균에 대한 항생제 효과뿐만 아니라 cytokine level을 직접 억제하는 효과에 의해 증상의 재발이 늦춰진다고 보고하였다<sup>22</sup>.

## 3. 면역반응 이상에 의한 원인

### 1) Heat shock protein (HSP)

이미 기술한 바이러스나 연쇄구균에 의한 원인은 결국 감염에 의해 유도된 면역반응의 이상으로 이어짐으로써 병인을 설명할 수 있다. 즉 미생물항원과 자가항원의 분자 유사

성 (molecular mimicry)에 의해 면역반응의 이상이 초래된다는 것으로 여기에는 HSP가 중요한 역할을 수행한다. 이 중 mycobacterial HSP 65는 여러 연쇄구균, 인체 구강점막 HSP 60, 인체 미토콘드리아 HSP 60과 교차반응을 유발하고 환자의 혈청과 신경계 증상을 보이는 환자의 뇌척수액에서 이에 대한 IgA, IgG 항체가 많이 증가되어 있었다<sup>19,23</sup>. HSP 65 중 에서 T cell epitope mapping을 통해 환자의  $\gamma\delta + T$  cell에 특이하게 반응하는 4개의 peptide를 확인한 결과 인체 HSP 60에서 이에 상응하는 peptide와 50% 이상의 homology를 보였고 B cell epitope 역시 이와 중복되었다<sup>24</sup>. 4가지 peptide 중 특히 peptide 336-351은 영국, 일본, 터키의 환자에서 이 병의 발생과의 연관이 증명되었고<sup>25,26</sup>, Lewis rat에서는 이를 전신 투여하거나<sup>27</sup> 구강 또는 비강의 점막을 통해 투여하였을 경우 실험적으로 포도막염이 유발됨을 관찰할 수 있었다<sup>28</sup>.

2) T cell 이상

$\gamma\delta + T$  cell은 정상인의 혈액에서는 최대 10%까지 존재하는 세포로 Th1 or Th2 cytokines을 생성하고 killer cells로 활동하며 keratinocyte growth factor의 발현을 매개한다. 또한  $\alpha\beta$  T cells을 자극하며  $\beta$ -chemokines을 생성한다. 영국<sup>29</sup>, 일본<sup>30</sup>, 튀니지<sup>31</sup>의 베체트병 환자에서 그 수가 증가되어 있음이 보고되었다. 이는 HSP 65나 HSP 70에 의해 자극받았기 때문으로 해석된다. *S. sanguis*가  $\gamma\delta + T$  cell을 자극하면 IL-2와 interferon- $\gamma$ 의 mRNA가 유도되고<sup>32,21</sup> HSP는  $\gamma\delta + T$  cell이  $\beta$ -chemokine을 생성하게 한다<sup>33</sup>. 말초혈액에서 얻은 단핵구는 proinflammatory cytokine인 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8를 저절로 생성하고<sup>34</sup>, HSP 65 peptide 336-351로 자극하면 그 cytokines의 mRNA가 증가함이 보고되었다<sup>25</sup>.

T cell 이상은 Th1/Th2 균형의 측면에서 볼 수 있다. 대표적인 Th1 cytokine인 IL-2, IFN  $\gamma$ , IL-12의 존재가 증명되고<sup>21,35</sup> 특히 IL-12는 질병의 활동도와 비례하는 것으로 보아 이 질환은 Th1 pattern의 질환이라고 할 수 있다<sup>36</sup>. 본 연구자들도 ICR 마우스에 HSV 접종으로 유도한 베체트병 유사증상

이 Th1 cytokine의 pattern이 강할 때 잘 나타남을 관찰하였 다<sup>17</sup>. 그러나 Th2 cytokine인 IL-6가 *S. sanguis*에 의해 생성되므로 확실한 Th1/Th2 pattern을 알 수 없으나 최소한 병이 활발하게 진행될 때는 Th1 반응이 중요한 것으로 추측하고 있다.

IL-8, circulating ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, sTNF-R, serum amyloid A,  $\beta$ -2 microglobulin은 질병의 활성도를 반영하며 포도막염 환자에서는 chemokine인 IL-8, GRO- $\alpha$  heat shock protein (HSP), MCP-1, RANTES이 증가되어 있다.

3) 호중구의 과잉반응(neutrophil hyperfunction)

베체트병의 중요한 증상인 피부 이상 초과민 반응 (pathergy)은 병변에 호중구가 침윤되어 있는 것이 특징이다. 환자에서 얻은 호중구를 검사하여 보면 과산화(superoxide) 생성이 증가되고, 화학주성 (chemotaxis)이 향진되어 있으며, lysosomal enzymes의 생성이 과다하여 조직손상을 초래함을 알 수 있다<sup>4,37,38</sup>. 또 혈중 tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8이 증가되어 있음은 이들 cytokine이 호중구와 혈관내피세포 사이의 반응을 고조시키고 호중구 과잉반응과 연관이 있음을 시사한다<sup>39</sup>. 그러나 HLA-B51 transgenic mouse의 예에서 보듯이 호중구의 과잉반응 만으로는 베체트병의 증상 발현 기전을 설명하기 어렵다<sup>4</sup>.

4) 자가항원

베체트병이 자가면역질환인지 아닌지에 대해서는 서로 의견이 다르다. Yazici는 다음과 같은 이유로 자가면역질환과는 다르다고 주장한 바 있다 (Table 1)<sup>40</sup>.

그러나 베체트병 환자에서 항원에 의해 유도된 면역반응이 중요함을 시사해 주는 oligoclonal T cell expansion이 확인되었고<sup>41</sup>, 포도막염 환자에서는 망막의 *S. antigen*과 interphotoreceptor retinoid binding protein에 대한 T cell의 증식 반응이 증명되었다<sup>42</sup>. 최근 Mor 등은 일부 환자의 혈청에서 신체 조직과 반응하는 자가항체를 분리하여 이 항체가 쥐의 피부, 혀, 질, 근육, 심장에 존재하는 37kD 항원에 반응하며,

Table 1. Important Points where Behçet's Disease Differs from Autoimmune Diseases

	Behçet's disease	Autoimmune diseases
Male dominance in severe disease	++	-
Association with other autoimmune diseases	-	++
Association with autoimmune HLA types	-	++
Association with Sjogren's syndrome	-	++
Autoantibodies and B cell hyperfunction	±	++
T cell hypofunction	-	+

in-gel digestion과 mass spectrometry를 통해  $\alpha$ -tropomyosin 임을 확인하였다. 또한 이를 이용하여 쥐의 포도막과 피부에 베체트병과 유사한 병변을 유발할 수 있음을 보고한 바 있다<sup>43</sup>.

### 5. 혈관 내피세포의 이상 또는 손상

베체트병의 주된 병리 소견은 혈관염이다. 혈관손상은 혈액의 과잉응고에 의해 가중되며 혈관 내피세포의 이상은 혈관의 투과성, 호중구 이동, 혈전과 연관되어 있다. 혈관 주위에 침윤된 면역세포로부터 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 등이 유리되어 조직이 손상된다<sup>44</sup>. 환자 혈청에서는 혈관 내피세포에 대한 항체가 검출되었고<sup>45,46</sup>, 환자에서는 혈관 내피세포의 혈관 확장 기능이 손상되어 있고 혈관 내피세포에서 생성되는 항응고작용이 손상되어 있어서 혈전 생성이 증가된다<sup>47</sup>. 이로 인해 모든 크기의 혈관에 염증이 유발되어 베체트병에서 볼 수 있는 여러 신체 장기의 증상이 초래되고 특히 큰 혈관을 침범할 때에는 예후가 좋지 않다.

## 결 론

베체트병은 피부, 점막, 눈, 관절, 혈관, 폐, 뇌 및 위장관의 여러 장기를 침범하는 만성 염증성질환으로서 호전과 악화를 거듭하는 재발이 특징이다. 발병기전에서 HLA-B51의 정확한 역할은 알 수 없으나 이 질환의 발생에 기여하리라는 증거가 많이 보고되었다. 베체트병은 염증반응이 증가된 것이 특징의 하나이며, 이는 여러 가지 세포에서 주로 proinflammatory Th1형의 cytokine이 자극과 관계없이 과다 생성되기 때문인데 유전적 소인과 연관되어 있다. 또한 미생물 감염에 의해 유도된 항원, 특히 heat shock protein peptide 등에 의해 유발된 특이 면역반응이 이 질환의 진행에 중요한 역할을 한다. 또한 혈관 내피세포의 손상과 자극에 의해 발생하는 혈액응고 현상과 혈관 폐쇄로 인해 조직손상이 가중된다. 최근 베체트병의 치료는 발병기전과 관련하여 면역조절제를 이용한 치료가 활발하게 이루어지고 있고 많은 연구자들이 새로운 치료제를 시도하고 있다. 따라서 베체트병의 발병 기전을 이해함으로써 다양한 치료를 모색할 수 있을 것으로 기대한다.

## 참 고 문 헌

- Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. Arch Ophthalmol 1982;100:1455-8
- Mizuki N, Ohno S. Molecular genetics (HLA) of Behçet's disease. Yonsei Med J 1998;38:333-49
- Lehner T. Immunopathogenesis of Behçet's disease. Ann Med Interne (Paris) 1999;150:483-7
- Takeo M, Kariyone A, Yamashita N, et al. Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behçet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. Arthritis Rheum 1995;38:426-33
- Mizuki N, Inoko H, Ohno S. Pathogenic gene responsible for the predisposition to Behçet's disease. Intern Rev Immunol 1997;14:33-48
- Ota M, Mizuki N, Katsuyama Y, et al. The critical region for Behçet disease in the human major histocompatibility complex is reduced to a 46-kb segment centromeric of HLA-B, by association analysis using refined microsatellite mapping. Am J Hum Genet 1999;64:1406-10
- Wildner G, Thureau SR. Cross-reactivity between an HLA-B27-derived peptide and a retinal autoantigen peptide: a clue to a major histocompatibility complex association with autoimmune disease. Eur J Immunol 1994;24:2579-85
- Mingari MC, Moretta A, Moretta L. Regulation of KIR expression in human T cells: a safety mechanism that may impair protective T cell responses. Immunol Today 1998;19:153-7
- Behçet H. Über rezidivierende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. Dermatologische Wochenschrift 1937;105:1152-7
- Sezer FN. The isolation of a virus as the cause of Behçet's disease. Am J Ophthalmol 1953;36:310-15
- Studd M, McCance DJ, Lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behçet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. J Med Microbiol 1991;34:39-43
- Lee S, Bang D, Cho YH, Lee E-S, Sohn S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behçet's disease. Arch Dermatol Res 1996;288:179-83
- Bang D, Cho YH, Choi HJ, Lee S, Sohn S, Lee E-S. Detection of herpes simplex virus DNA by polymerase chain reaction in genital ulcer of patients with Behçet's disease, in Behçet's disease. Proceedings of the Seventh International Conference on Behçet's Disease, M.h. Hamza, Editor. 1996, Pub Adhoua: Tunis, Tunisia. p.74-6
- Lee E-S, Lee S, Bang D, Sohn S. Herpes simplex virus detection by polymerase chain reaction in intestinal ulcer of patients with Behçet's disease, in Behçet's disease. Proceedings of the Seventh International Conference on Behçet's Disease, M.h. Hamza, Editor. 1996, Pub Adhoua: Tunis, Tunisia. p.71-3
- Sohn S, Lee E-S, Bang D, Lee S. Behçet's disease-like symptoms induced by the herpes simplex virus in ICR mice. Eur

- J Dermatol 1998;8:21-3
16. Kim YC, Bang D, Lee S, Lee KH. *The effect of herpesvirus infection on the expression of cell adhesion molecules on cultured human dermal microvascular endothelial cells.* J Dermatol Sci 2000;24:38-47
  17. Sohn S, Lee ES, Kwon HJ, Lee SI, Bang D, Lee S. *Expression of Th2 cytokines decreases the development of and improves Behçet's disease-like symptoms induced by herpes simplex virus in mice.* J Infect Dis 2001;183:1180-6
  18. Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu Y, Miura Y. *Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum-like eruptions in Behçet's disease.* Br J Dermatol 1985;113:303-12
  19. Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. *Association between the 65-kilodalton heat shock protein, Streptococcus sanguis, and the corresponding antibodies in Behçet's syndrome.* Infect Immun 1991;59:1434-41
  20. Hirohata S, Oka H, Mizushima Y. *Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behçet's disease.* Cell Immunol 1992;140:410-9
  21. Mochizuki M, Suzuki N, Takeno M, et al. *Fine antigen specificity of human gamma delta T cell lines (V gamma 9+) established by repetitive stimulation with a serotype (KTH-1) of a gram-positive bacterium, Streptococcus sanguis.* Eur J Immunol 1994;24:1536-43
  22. Kaneko F, Oyama N, Nishibu A. *Streptococcal infection in the pathogenesis of Behçet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms.* Yonsei Med J 1997;38:444-54
  23. Tasci B, Direskeneli H, Serdaroglu P, Akman-Demir G, Eraksoy M, Saruhan-Direskeneli G. *Humoral immune response to mycobacterial heat shock protein (hsp)65 in the cerebrospinal fluid of neuro-Behçet patients.* Clin Exp Immunol 1998;113:100-4
  24. Pervin K, Childerstone A, Shinnick T, et al. *T cell epitope expression of mycobacterial and homologous human 65-kilodalton heat shock protein peptides in short term cell lines from patients with Behçet's disease.* J Immunol 1993;151:2273-82
  25. Kaneko S, Suzuki N, Yamashita N, et al. *Characterization of T cells specific for an epitope of human 60-kD heat shock protein (hsp) in patients with Behçet's disease (BD) in Japan.* Clin Exp Immunol 1997;108:204-12
  26. Direskeneli H, Eksioglu-Demiralp E, Yavuz S, et al. *T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behçet's disease.* J Rheumatol 2000;27:708-13
  27. Stanford MR, Kasp E, Whiston R, et al. *Heat shock protein peptides reactive in patients with Behçet's disease are uveitogenic in Lewis rats.* Clin Exp Immunol 1994;97:226-31.
  28. Hu W, Hasan A, Wilson A, et al. *Experimental mucosal induction of uveitis with the 60-kDa heat shock protein-derived peptide 336-351.* Eur J Immunol 1998;28:2444-55
  29. Fortune F, Walker J, Lehner T. *The expression of gamma delta T cell receptor and the prevalence of primed, activated and IgA-bound T cells in Behçet's syndrome.* Clin Exp Immunol 1990;82:326-32
  30. Suzuki Y, Hoshi K, Matsuda T, Mizushima Y. *Increased peripheral blood gamma delta+ T cells and natural killer cells in Behçet's disease.* J Rheumatol 1992;19:588-92
  31. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Hentati F, et al. *Phenotype and functional profile of T cells expressing gamma delta receptor from patients with active Behçet's disease.* J Rheumatol 1994;21:2301-6
  32. Sugi-Ikai N, Nakazawa M, Nakamura S, Ohno S, Minami M. *Increased frequencies of interleukin-2- and interferon-gamma-producing T cells in patients with active Behçet's disease.* Invest Ophthalmol Vis Sci 1998;39:996-1004
  33. Lehner T, Bergmeier LA, Wang Y, et al. *Heat shock proteins generate beta-chemokines which function as innate adjuvants enhancing adaptive immunity.* Eur J Immunol 2000;30:594-603
  34. Mege JL, Dilsen N, Sanguedolce V, et al. *Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha, interleukin (IL) 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behçet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects.* J Rheumatol 1993;20:1544-9
  35. Bacon TH, Ozbakir F, Elms CA, Denman AM. *Interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome.* Clin Exp Immunol 1984;57:541-7
  36. Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. *Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12.* Arthritis Rheum 1999;42:1967-74
  37. Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. *Etiopathology of Behçet's disease: immunological aspects.* Yonsei Med J 1997;38:350-8
  38. Niwa Y, Miyake S, Sakane T, Shingu M, Yokoyama M. *Auto-oxidative damage in Behçet's disease--endothelial cell damage following the elevated oxygen radicals generated by stimulated neutrophils.* Clin Exp Immunol 1982;49:247-55
  39. Sahin S, Akoglu T, Direskeneli H, Sen LS, Lawrence R. *Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behçet's disease.* Ann Rheum Dis 1996;55:128-33
  40. Yazici H. *The place of Behçet's syndrome among the autoimmune diseases.* Int Rev Immunol 1997;14:1-10
  41. Direskeneli H, Eksioglu-Demiralp E, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoglu T. *Oligoclonal T cell expansions in patients*

- with Behçet's disease. Clin Exp Immunol 1999;117:166-70
42. Yamamoto JH, Minami M, Inaba G, Masuda K, Mochizuki M. Cellular autoimmunity to retinal specific antigens in patients with Behçet's disease. Br J Ophthalmol 1993;77:584-9
43. Mor F, Weinberger A, Cohen IR. Identification of alpha-tropomyosin as a target self-antigen in Behçet's syndrome. Eur J Immunol 2002;32:356-65
44. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. N Engl J Med 1999;341:1284-91
45. Hull RG, Harris EN, Gharavi AE, et al. Anticardiolipin antibodies: occurrence in Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis 1984;43:746-8
46. Direskeneli H, Keser G, D'Cruz D, et al. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behçet's disease. Clin Rheumatol 1995;14:55-61
47. Kansu E, Sahin G, Sahin F, Sivri B, Sayek I, Batman F. Impaired prostacyclin synthesis by vessel walls in Behçet's disease. Lancet 1986;2:1154