

Współczesne poglądy na etiopatogenezę atopowego zapalenia skóry

Prof. dr hab. n. med.
Magdalena Czarnecka-Operacz

Ośrodek Diagnostyki Chorób
Alergicznych
Katedra i Klinika Dermatologii
Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego
w Poznaniu

D I A G N O S T Y K A

Contemporary understanding of etiopathogenesis of atopic dermatitis

S U M M A R Y

Atopic dermatitis (AD) is a chronic and relapsing inflammatory skin disease with an increasing prevalence especially in industrialized countries. It belongs to the group of atopic disorders that includes food allergy, allergic rhinitis and asthma . Etiopathogenesis of AD is multifactorial with genetic and complex environmental factors influencing disease development. Recent breakthrough in genetic methodology as well as progress in experimental immunology have improved our understanding of etiopathogenesis of AD, however there are still unclear elements to be investigated. In this review genetic background, disturbances in innate and adaptive immune response, the role of T an B cells as well as epidermal barrier impairment have been presented. .

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą i nawrotową dermatozą o podłożu zapalnym, której częstość występowania nieustannie wzrasta. Dotyczy to zwłaszcza krajów wysoko-uprzemysłowionych. AZS należy do grupy chorób atopowych podobnie jak alergia pokarmowa, alergiczny nieżyt nosa i spojówek oraz astma oskrzelowa.

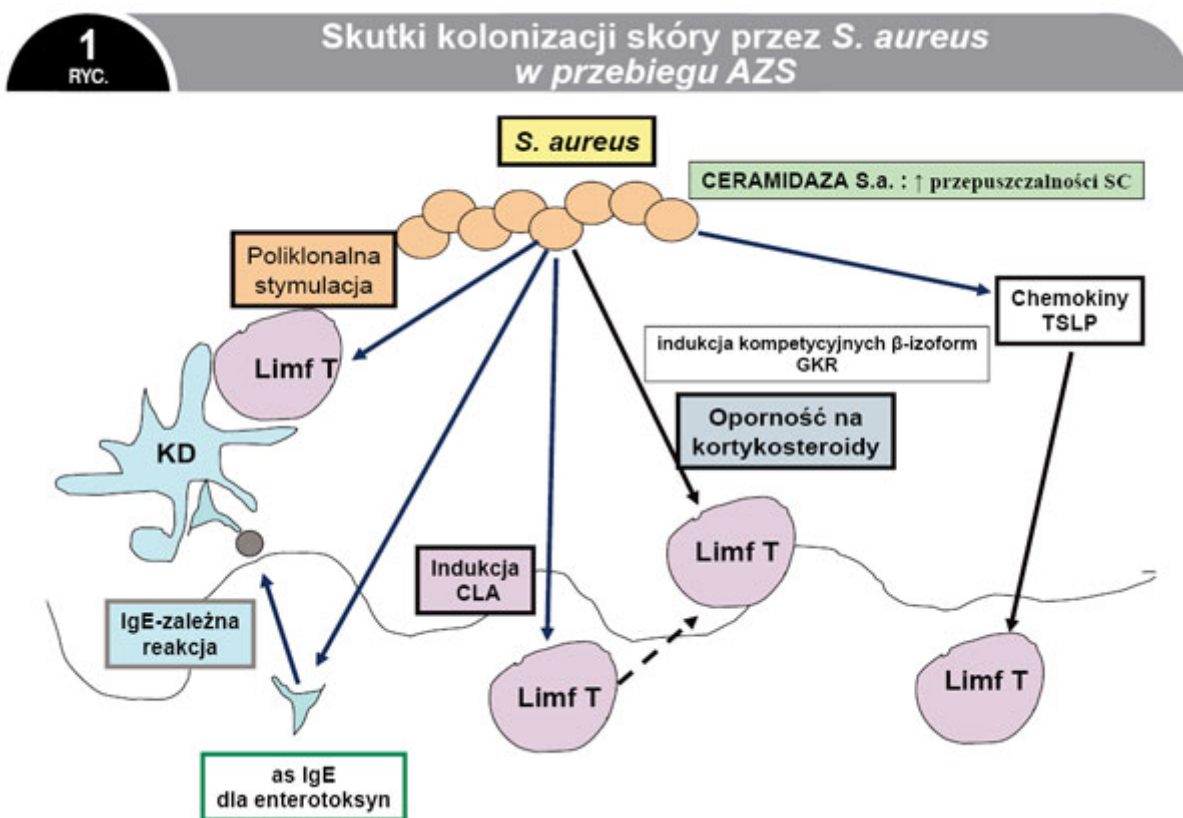
Etiopatogeneza tego schorzenia jest niezwykle złożona i zarówno podłoże genetyczne, jak i zróżnicowane czynniki środowiskowe odgrywają istotną rolę w rozwoju klinicznych objawów AZS. Postęp w zakresie metodologii genetycznej oraz immunologii doświadczalnej i klinicznej zdecydowanie poprawił nasze zrozumienie podstaw etiopatogenetycznych tej choroby, chociaż nadal wiele elementów nie zostało w pełni wyjaśnionych. Poniżej przedstawiono krótki opis podstaw genetycznych, zaburzeń w zakresie pierwotnej oraz nabytej odpowiedzi immunologicznej, udział poszczególnych subpopulacji limfocytów T i B oraz nieprawidłowej struktury i funkcji bariery naskórkowej.

Czarnecka-Operacz M.: Współczesne poglądy na etiopatogenezę atopowego zapalenia skóry. *Alergia*, 2011, 3: 29-34

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą i nawrotową dermatozą zapalną, przebiegającą z bardzo nasilonym świądem skóry. Zmiany skórne o morfologii wyprysku lokalizują się w typowych okolicach ciała, zależnie od wieku pacjenta. W okresie wczesnego dzieciństwa ogniska wyprysku najczęściej obserwowane są w obrębie skóry

twarzy oraz odsiebnych części kończyn, natomiast w późniejszym okresie życia chorych proces zapalny dotyczy zwykle zgięć stawowych (łokciowych i podkolanowych). W przypadku ciężkiego przebiegu schorzenia obserwować można uogólniony stan zapalny skóry czyli tzw. erytrodermię. Typowa dla AZS jest też wybitna suchość skóry, manifestująca się drobnopłatkowym złuszczeniem naskórka. Podobnie jak atopowa astma oskrzelowa czy alergiczny nieżyt nosa i spojówek AZS zaliczany jest do chorób atopowych i u pacjenta występować mogą dodatkowo zróżnicowane objawy, przykładowo ze strony układu oddechowego. Istnieje kilka odmian AZS takich jak alergiczny lub niealergiczny typ schorzenia, czy odmiana pojawiająca się w późniejszym okresie życia („late onset atopic dermatitis”).

Nie we wszystkich przypadkach AZS istnieje IgE-zależne uczulenie w odniesieniu do alergenów środowiskowych (pokarmowych i/lub powietrznych pochodnych). Jak już wspomniano choroba ma przewlekły i nawrotowy przebieg, natomiast zaostrzenia stanu zapalnego skóry mogą występować pod wpływem rozmaitych czynników prowokacyjnych takich jak stres, infekcja, czy ekspozycja na czynniki drażniące lub uczulające.



Dane epidemiologiczne dotyczące AZS są zróżnicowane. Rozbieżności te wynikać mogą m.in. ze wspomnianego powyżej zróżnicowanego obrazu klinicznego warunkującego trudności oraz błędy diagnostyczne. W populacji europejskiej współczynnik chorobowości u dzieci utrzymuje się na poziomie 12-26%. Objawy tej dermatozy w 57% przypadków dotyczą niemowląt, a w 87% grupy dzieci do 6 r.ż. Natomiast w 60-70% chorych na AZS po okresie pokwitania dochodzi do samoistnej remisji, a u 40-60% pacjentów rozwijają się objawy kliniczne ze strony układu oddechowego [6].

Zatem stwierdzić można, że AZS jest często rozpoznawaną, złożoną i zróżnicowaną pod względem klinicznym jednostką chorobową, której przebieg zależny jest od wielu czynników zewnętrznych i wewnętrznych-pochodnych.

Etiopatogeneza AZS jest niezwykle złożona, zarówno w odniesieniu do podłoża genetycznego, jak i zaburzeń immunologicznych (pierwotny i adaptacyjny układ immunologiczny). Ostatnio wiele uwagi poświęca się również zaburzeniom w zakresie

struktury i funkcji bariery naskórkowej, które być może mają kluczowe znaczenie w aspekcie rozwoju IgE-zależnego uczulenia na alergeny środowiskowe. Nie bez znaczenia jest też udział czynników hormonalnych oraz neurogennych, które pozostają przecież w ścisłym związku z układem immunologicznym, tworząc złożoną sieć wzajemnych oddziaływań.

Genetyczne uwarunkowania AZS

Rodzinne występowanie chorób atopowych, a w szczególności AZS opisywano już od czasów starożytnych. Wydaje się, że w przypadku AZS nawet bardziej niż w innych chorobach atopowych zaznaczony jest właśnie charakter „dziedziczny”.

Przykładowo w badaniu Munich Astma and Allergy Study wykazano, że ryzyko wystąpienia AZS u dziecka w przypadku, gdy oboje rodzice cierpią na AZS jest wyższe (OR=3.4,2.6-4.4) w porównaniu z ryzykiem w przypadku gdy oboje rodzice chorują na astmę (OR=1.5,1.0-2.2) lub alergiczny nieżyt nosa (OR+1.4,1.1-1.8) (4 z Gen 1).

Wskazuje to na fakt, że chociaż główne geny „atopii” mogą stanowić podstawę do rozwoju objawów AZS, to jednak wydaje się, że ważną rolę odgrywają również geny fenotypowo-swoiste (Gen 1). Liczne badania przeprowadzone u bliźniąt wykazały szeroki zakres współczynnika zgodności pomiędzy 0.23-0.86 dla bliźniąt monozygotycznych oraz 0.15-0.5 dla bliźniąt dwuzygotycznych (7-11 z Gen 1). Te szerokie zakresy tłumaczyć można przynajmniej częściowo heterogennością fenotypu oraz odmienną definicją fenotypu w różnych badaniach. Dodatkowo jednak biorąc pod uwagę relatywnie niską zgodność raportowaną przez niektórych badaczy, nawet w przypadku identycznych bliźniąt jednojajowych, należy zwrócić uwagę na ewidentny wpływ środowiska na ryzyko wystąpienia oraz kliniczną manifestację AZS.

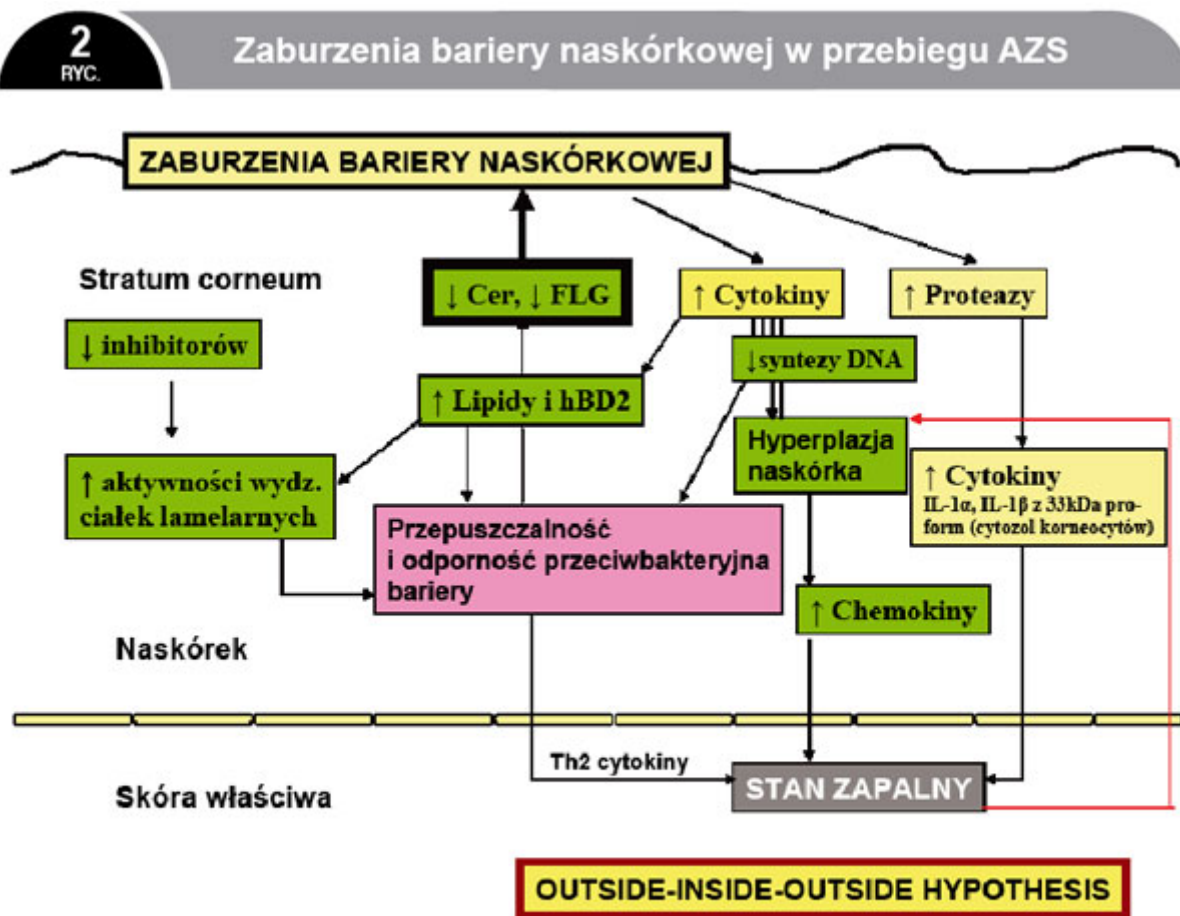
Istotną rolę wydaje się też odgrywać fakt, które z rodziców prezentuje objawy chorobowe („Parent-of-origin effects”), gdyż częściej obciążenie chorobą po stronie matki niż ojca prowadzi do rozwoju objawów u dziecka. Obserwacje kliniczne zostały dodatkowo potwierdzone genetycznymi badaniami sprzężeń (np. matczyrna transmisja alleli w genie dla SPINK 5). (12 z Gen 1).

Obecnie generalnie przyjęty jest pogląd o modelu wielogenowego dziedziczenia w AZS [15,16,17]. Genetycznej analizie poddawane były i są nadal głównie elementy odpowiedzi immunologicznej w zakresie układu adaptacyjnego i pierwotnego oraz geny odpowiedzialne za zaburzenia struktury i funkcji bariery naskórkowej. Szczegółowej ocenie w zakresie kodowania genetycznego poddano m.in. receptory rozpoznawania wzoru (PRRs, Pattern-Recognition-Receptors) takie jak : NOD1, NOD2, CD14, MBL2, TLR2, TLR4 oraz TLR6 ; chemokiny i pochodne molekuly : CCL2(MCP-1), CCL5(RANTES), CCL11(Eotaksyna), CCL17(TRAC), CCR3, CCR4 oraz CMA1 ; cytokiny i pochodne : IL-1RN, IL-1RL1, IL-1A, IL-1B, IL-4,IL-4R, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12B, IL-12RB1, IL-13, IL-18, TGFβ1, TNFα, GM-CSF, STAT6 oraz IFNγ, czasteczki prezentujące antygen : HLA-A, HLA-B, HLA-DMA, HLA-DMB, PSMB8, PSMB9, TAP1 oraz TAP2; enzymy metabolizujące leki : GSTP1, GSTM1, GSTT1 i NAT2 oraz w zakresie zaburzeń bariery naskórkowej : filagrynę (FLG), lorykrynę (LOR) i.in. [Gen 2, Gen 1]. Badano też kodowanie genetyczne dla innych elementów zaangażowanych w rozwoju objawów AZS takich jak : CTLA4, wspomniany już SPINK5 czy SCCE (Stratum Corneum Chymotryptic Enzyme, chymotryptyczny enzym warstwy rogowej). Danych na temat genetycznego uwarunkowania fenomenów immunologicznych obserwowanych w AZS jest wiele. Przykładowo niedawno zidentyfikowano kolejne locus AZS na chromosomie 5q31-33, które zawiera geny kodujące cytokiny wytwarzane przez limfocyty Th2: IL-3, -4, -5 i -13 oraz GM-CSF [22]. Zauważono również, że polimorfizm regionu dla receptora IL-4

odpowiada za wewnątrzpochodny typ AZS, natomiast polimorfizm receptorów innych cytokin produkowanych przez limfocyty Th2 odpowiada za zaburzenie równowagi odpowiedzi immunologicznej Th1/Th2 i odmienną produkcję przeciwciał IgE [22]. Co ciekawe niektóre ze zidentyfikowanych regionów pokrywają się z regionami typowymi dla zwiększonej predyspozycji do występowania łuszczycy, która stanowi inną przewlekłą chorobę zapalną skóry. Regiony te prawdopodobnie odpowiedzialne są za działanie na komórkowym poziomie rozwoju stanu zapalnego i odporności w obu dermatozach [23].

W latach 2009-2011 opublikowano 111 genetycznych prac badawczych dotyczących sprzężeń dla 81 genów w AZS, z czego w przypadku 46 genów wykazano przynajmniej jedną taką asocjację. Świadczy to o ogromie wysiłku i pracy na genetycznym polu naukowym w odniesieniu do AZS. Przykładowo w zakresie mutacji genów kodujących FLG związek z AZS wykazano w 20 różnych doniesieniach. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że właśnie geny związane z dysfunkcją bariery naskórkowej, zwłaszcza te znajdujące się w locus dla EDC (epidermal differentiation complex, kompleks różnicowania naskórkowego), na chromosomie 1q21 są związane z ryzykiem wystąpienia AZS (gen 1)

Oczywiście kwestia podstaw genetycznego uwarunkowania AZS, chociaż tak ewidentnego, wymaga dalszych badań i kolejnych wyjaśnień. Przykładowo niektóre polimorfizmy genów mogą odgrywać rolę w zwiększeniu ryzyka rozwoju AZS jedynie w wybranych grupach etnicznych. Niestety bardzo niewiele prac w zakresie genetyki AZS zostało dotychczas opublikowanych odnośnie ras innych niż biała (Gen 1).



„Outside-to-inside” (and now back to „outside”) pathogenetic mechanisms in atopic dermatitis. Elias PM, Steinhoff M J Invest Dermatol.2008;5 1067

Zaburzenia immunologiczne i komórki dendrytyczne w AZS

W przypadku AZS zaburzenia immunologiczne mają niezwykle złożony charakter i obejmują zarówno pierwotny jak i nabyty czyli adaptacyjny typ odpowiedzi immunologicznej. Jak wiadomo natychmiastowe rozpoznanie patogenu, który pojawia się w obrębie takiej bariery fizycznej w ustroju człowieka jak naskórek i górne warstwy skóry właściwej ma miejsce dzięki wspomnianym już receptorom rozpoznawania wzoru (PRRs). Znajdują się one na powierzchni wielu komórek immunokompetentnych takich jak monocyty, makrofagi, granulocyty czy komórki dendrytyczne (KD), jak również na powierzchni keratynocytów i komórek nabłonka (1 z Nov). KD mogą mieć charakter mieloidalny (mKD) lub plazmacytoidalny (pKD). Obecne są one w rozmaitych narządach obwodowych oraz układzie limfatycznym i krwionośnym. Są one zaopatrzone w szeroki panel PRRs takich przykładowo jak receptory żetonowe (Toll-like receptors, TLRs), receptor mannozowy (CD206), swoista dla komórek dendrytycznych wewnątrzkomórkowa cząsteczka przylegania łącząca molekułę 3 nie-integrinowa (dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non integrin, DC-SIGN,) (CD209), dektyna-1 oraz oligomeryzacyjne białka wiążące nukleotydy (nucleotide-binding oligomerization domain proteins, NODs). W ten sposób komórki te są w stanie rozpoznawać środowiskowe sygnały zagrożenia i molekularne wzory związane z patogenami (3 z Nov). Charakter transdukcji sygnału zainicjowanej przez PRRs determinuje zachowanie się KD, a dodatkowo jest modulowany przez takie czynniki jak rodzaj i dawkę ligandu dla PRRs, udziału innych PRRs, czasu trwania i momentu ekspozycji na ligand, jak również od środowiska w którym znajdują się KD.

Przykładowo:

- **stymulacja TLR4 na KD w obecności czynników tolerogennych takich jak TGF β lub IL-10 warunkuje powstawanie limfocytów T regulatorowych (Treg) po kontakcie dziewiczych limfocytów T z KD.**
- **Z kolei w przypadku środowiska w którym toczy się stan zapalny aktywacja TLR4 na KD promuje powstawanie odpowiedzi immunologicznej typu Th1.**
- **W przeciwieństwie do opisanej powyżej sytuacji, połączenie się TLR4 z ligandem w obecności TSLP (thymic stromal lymphopoietin) oraz stymulacji histaminowej promuje odpowiedź immunologiczną typu Th2.**
- **Z kolei w obecności TGF- β oraz IL-6 w przypadku gdy z ligandem łączy się TLR4 na powierzchni KD powstają preferencyjnie komórki Th17 (Nov).**

Okazuje się, że rozpoznawanie rozmaitych lipidów, białek, cząsteczek i kwasów nukleinowych mediowane jest przez różne cząsteczki i kompleksy z związane z TLR. Do dnia dzisiejszego rozpoznano wielu „członków rodziny” TLR w organizmie człowieka i w modelach mysich. W ogólnym ujęciu zarówno lipidy jak i lipopeptydy pochodzące z drobnoustrojów rozpoznawane są przez TLR1, TLR2, TLR4 oraz TLR6, podczas gdy elementy białkowe przez TLR5 oraz TLR11. Natomiast TLR7 oraz TLR10 biorą udział w wiązaniu kwasów nukleinowych pochodzenia bakteryjnego i wirusowego. Jak wiadomo we wczesnej fazie AZS zarówno KD jak i limfocyty migrują do naskórka i skóry właściwej, co naturalnie uwarunkowane jest uwalnianiem odpowiednich mediatorów chemotaktycznych uwalnianych przez keratynocyty oraz KD. Komórki Langerhansa (KL) oraz różne odmiany komórek dendrytycznych (KD), które pojawiają się w skórze migrując z naczyń krwionośnych odgrywają niezwykle istotną rolę w zapoczątkowaniu oraz wzmacnianiu reakcji alergicznej. Genetycznie uwarunkowane zaburzenia struktury i funkcji bariery naskórkowej umożliwiają łatwą penetrację alergenów i antygenów bakteryjnych oraz ich kontakt z KD, co zapoczątkowuje charakterystyczny dla AZS ciąg zaburzeń immunologicznych. Swoista antygenowo cząsteczka IgE (asIgE) wiąże się z receptorem o wysokim powinowactwie do IgE (Fc ϵ RI), który jest obecny na powierzchni skórnym limfocytów T, a dodatkowo, w tym samym czasie dochodzi do stymulacji innych receptorów powierzchniowych przez antygeny drobnoustrojowe. W efekcie tego dochodzi do zainicjowania całej kaskady kolejnych zdarzeń immunologicznych, w tym uwalniania

rozmaitych rozpuszczalnych mediatorów pro-zapalnych. Typową cechą AZS jest obecność krążących, pobudzonych komórek CD4+ oraz CD8+ oraz powstawanie nacieku komórkowego w obrębie skóry właściwej, który składa się z licznych komórek CD4+. W szczególności dochodzi do rekrutacji limfocytów T, które na swojej powierzchni posiadają skórną antygen limfocytarny (cutaneous lymphocyte antigen, CLA) i wykazują cechy swoistości antygenowej.

Komórki te mają charakterystykę Th2, produkują i uwalniają IL-4, IL-5 oraz IL-13 i zdecydowanie dominują we wczesnej fazie AZS. Nieco później liczba limfocytów i dominacja przechyla się w kierunku komórek Th1 (10 z NOV). Okazuje się, że również keratynocyty uwalniając szereg cytokin prozapalnych zaangażowane są w rozwoju stanu zapalnego skóry w AZS (9 z NOV).

Ważną cytokiną w odniesieniu do etiopatogenezy AZS wydaje się być TSLP, wykazująca podobieństwo do IL-7, która jest produkowana i uwalniana przez keratynocyty w odpowiedzi na czynniki pochodzenia drobnoustrojowego, uraz czy stan zapalny (11 z NOV). Okazuje się, że KD w środowisku bogatym w TSLP preferencyjnie promują odpowiedź immunologiczną typu Th2.

Wśród komórek tworzących stan zapalny w skórze chorych na AZS ciekawą populacją są komórki Th17. Po kontaktowej ekspozycji na alergen na modelu atopowych testów płatkowych (ATP), dochodzi do ich migracji ukierunkowanej do skóry. W późniejszej fazie rozwoju stanu zapalnego skóry obserwuje się dominację komórek CD4+ oraz CD8+, które produkują IL-22, natomiast liczba komórek CD17 wyraźnie spada (16 z NOV). Na dzień dzisiejszy wiedza w zakresie udziału Th17 w rozwoju objawów AZS jest oczywiście niewystarczająca i zdecydowanie wymaga uzupełnienia.

Wiele uwagi poświęca się obecnie zmienionej ekspresji TLRs na ludzkich komórkach prezentujących antygen oraz makrofagach u chorych na AZS. Przykładowo obserwowana nieprawidłowa produkcja cytokin prozapalnych przez monocyty izolowane z krwi obwodowej po stymulacji TLR2 u chorych na AZS wynika najprawdopodobniej ze zwiększonej ekspresji FcεRI na powierzchni wspomnianych komórek. Takiego fenomenu nie stwierdza się z kolei w przypadku TLR4, gdyż po połączeniu z ligandem u chorych na AZS dochodzi do odpowiedzi cytokinowej podobnej jak w przypadku osób zdrowych (64 z NOV). Wydaje się, że selektywne zaburzenia w zakresie przekazywania sygnału przez TLR2 prowadzi m.in. do zwiększonej podatności na skórne infekcje bakteryjne (*S. aureus*) oraz wirusowe (*H. simplex*), gdyż oba te patogeny wiążą się z TLR2. Co ciekawe, w jednym z badań wykazano zwiększoną ekspresję zarówno TLR2 jak i TLR4 na powierzchni monocytów krwi obwodowej chorych na wewnątrzpochodny typ AZS (65 z NOV). Być może jest to wynikiem powtarzających się, zapalnych reakcji immunologicznych zachodzących w przebiegu schorzenia. Z kolei w przypadku makrofagów pochodzących z monocytów wykazano obniżoną ekspresję białka TLR2 w porównaniu z osobnikami zdrowymi (66 z NOV). W konsekwencji tego TLR2-zależna odpowiedź cytokinowa, w tym produkcja IL-6, IL-8 oraz IL-1β po połączeniu TLR2 z ligandem na powierzchni wspomnianych komórek u chorych na AZS była obniżona (66 z NOV). Również te funkcjonalne różnice dotyczące TLR2 na makrofagach mogą in vivo prowadzić do większej skłonności do skórnych infekcji bakteryjnych oraz wirusowych w przebiegu AZS (67 z NOV). Jak wiadomo enterotoksyna B pochodząca z *S. aureus* odgrywa ważną rolę jako czynnik zaostrażający stan zapalny skóry. Badania prowadzone w warunkach in vitro wykazały, że monocyty, jak również KD wywodzące się z monocytów (MoKD) chorych na AZS w odpowiedzi na stymulację enterotoksyną B indukują odpowiedź immunologiczną typu Th2, zwłaszcza poprzez hamowanie produkcji IL-12p70 przez KD (69 z NOV).

Ligandem dla TLR7/TLR8 jest imidazoquinolina, która in vitro wykazuje hamujące działanie w odniesieniu do rozwoju reakcji immunologicznej typu Th2, mediowanej przez TSLP. Ten ochronny efekt działania agonisty TLR może stanowić wartościowe narzędzie terapeutyczne już w warunkach in vivo.

Z kolei rozważając ekspresję TLR oraz mediowaną przez TLR odpowiedź immunologiczną jako wskaźnik predykcyjny w odniesieniu do rozwoju chorób atopowych wykazano badając matczyne komórki krwi obwodowej łożyska, że alergia u matki była związana ze zwiększoną odpowiedzią IL-12 i IFN- γ mediowanymi przez TLR2, TLR3 oraz TLR4 (73 z NOV). Dodatkowo u noworodków prezentujących objawy chorób alergicznych stwierdzono zwiększoną produkcję IL-6 i TNF- α indukowaną przez połączenie TLR2, TLR4 oraz TLR5 ze swoimi ligandami. Dane te wskazują na fakt, że zwiększone ryzyko rozwoju chorób alergicznych może iść w parze ze zwiększonym uwalnianiem rozpuszczalnych mediatorów po pobudzeniu TLR (NOV).

Z drugiej strony okazuje się, że TLRs na KD w różnych okolicach anatomicznych, takich jak błona śluzowa jamy ustnej mogą również wyciszać komórkową odpowiedź immunologiczną oraz indukować limfocyty T regulatorowe do kontroli reakcji zapalnej.

Zatem z jednej strony zapobiegają nadmiernemu uszkodzeniu tkanki w przebiegu stanu zapalnego, a z drugiej strony zaangażowane są w rozwoju immunostazy w obrębie błony śluzowej w obszarach wybitnie ekspozowanych na produkty bakteryjne (przewód pokarmowy, jama ustna) (91-93 z NOV). Tzw. „tolerancja endotoksynowa „ stanowi podstawowy fenomen rozwijający się w efekcie powtarzającej się ekspozycji na lipopolysacharydy bakteryjne (LPS), odbieranej przez TLR4 (94 z NOV).

Ostatnim elementem na który chciałam zwrócić uwagę w kontekście TLR i ich znaczenia dla chorych na AZS jest zastosowanie ich agonistów jako adjuwantów w alergicznej immunoterapii swoistej.

Niedawno wykazano, że agoniści TLR9 mogą poprawiać skuteczność podskórnej immunoterapii alergicznej u chorych z sezonową alergią powietrzno pochodną (103 z NOV).

Rola immunoglobuliny E w patomechanizmie AZS.

U zdecydowanej większości chorych na AZS stwierdza się podwyższone poziomy IgE w surowicy krwi, chociaż u ok. 20% chorych surowicze stężenie IgE pozostaje w granicach normy. IgE produkowane są przez limfocyty B, które pod wpływem zaktywowanych limfocytów Th przekształcają się w plazmocyty [25]. Synteza IgE pozostaje pod wpływem rozmaitych czynników endogennych, takich jak cytokiny i cząstki powierzchniowe, środowiskowych (alergeny, pasożyty, leki) oraz naturalnie czynników i uwarunkowań genetycznych. Istnieją też doniesienia, że IgE produkowane jest nie tylko w odpowiedzi na alergeny powietrzno pochodne lub pokarmowe, ale także w odpowiedzi na autoalergeny takie jak czynnik transkrypcyjny LEDGF/DSF70, autoantygen związany z atopią Hom S1-S5 oraz manganowa dysmutaza ponadtlenkowa. Sytuację taką tłumaczyć można znaczną homologią autoantygenów w stosunku do antygenów środowiskowych [3]. Ponieważ tematyce znaczenia IgE a AZS poświęcono już wiele wcześniejszych publikacji obecnie opisane zostaną inne elementy, których znaczenie jest obecnie podkreślane i dyskutowane.

Rola limfocytów T w AZS.

Mechanizmy komórkowe układu odpornościowego związane z limfocytami T ogrywiają istotną rolę w patomechanizmie AZS i były już niejednokrotnie opisywane, zatem w niniejszym opracowaniu zostaną omówione bardzo skrótowo. U chorych na AZS obserwuje się generalnie podwyższony poziom limfocytów T we krwi obwodowej, co wynika z przewlekłej ich stymulacji. Antygeny wnikaące przez uszkodzoną barierę ochronną naskórka są rozpoznawane przez bytujące w naskórku komórki prezentujące antygen, w tym komórki Langerhansa. Te po ich przetworzeniu prezentują je limfocytom T powodując w ten sposób ich aktywację. Limfocyty T przekształcają się w komórki pamięci, do których zalicza się z dwie główne subpopulacje: Th1 i Th2. Obie subpopulacje różni profil uwalnianych cytokin oraz sposób oddziaływania na układ immunologiczny.

Limfocyty Th1 cechuje wydzielanie IL-1, IL-2, IL-8, IL-12, IL-13, IL-23, INF- g, TNF α i β oraz stymulacja odpowiedzi typu komórkowego. Z kolei limfocyty Th2 produkują i uwalniają IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, biorąc udział w odpowiedzi typu humoralnego. [47] Obie frakcje mogą uwalniać IL-3 oraz GM-CSF jak również oddziaływać na siebie wzajemnie w sposób hamujący [31].

W zdrowej populacji limfocyty T mają raczej tendencję do przekształcania się w kierunku profilu Th1, natomiast w populacji atopowej, w tym chorych na AZS, dominuje profil Th2. Ocena histopatologiczna wycinków skóry chorych na AZS wykazuje liczne nacieki okołonaczyniowe w skórze właściwej złożone głównie z komórek CD4. Mogą one wykazywać na swojej powierzchni ekspresję różnych cząsteczek takich jak: CD40 RO (co wskazuje na uprzedni kontakt z antygenem), IL-2R alfa i HLA-DR (co wskazuje na ich aktywację), CLA – który uważany jest za skórny receptor zasiedlania (skin homing receptor) dla limfocytów T, bądź receptor CCR4 [34].

W zależności od fazy rozwoju stanu zapalnego skóry w przebiegu AZS obserwuje się przewagę limfocytów Th1 lub Th2.

- **Faza ostra choroby charakteryzuje się przewagą limfocytów Th2, co wiąże się z obfitym naciekiem limfocytarnym w skórze i z nadmiernym wytwarzaniem IL-4, IL-5 i IL-13.**
- **Natomiast faza przewlekła cechuje się naciekiem z eozynofili i makrofagów oraz syntezą cytokin Th1: IL-2, IL-12, IFN- γ . [33,34]**

Ostatnio w patomechanizmie AZS, oprócz limfocytów Th1 i Th2, zwraca się uwagę na limfocyty CD4+ Th17 produkujące IL-17, o czym wspomniano już wcześniej. Wykazano ich podwyższony poziom we krwi obwodowej u chorych na AZS i zależność od nasilenia stanu zapalnego skóry [24].

Rola limfocytów B regulatorowych w AZS.

Limfocyty B generalnie uważane są za komórki pobudzające odpowiedź immunologiczną poprzez produkcję asIgE. Można je podzielić na klasyczne komórki CD5- oraz komórki CD5+B1. Ta druga populacja produkuje autoprzeciwciała i zaangażowana jest m.in. w rozwoju chorób autoimmunologicznych.

Od wielu już lat zwracano też uwagę na hamujące działanie tzw. regulatorowych komórek B, których brak lub niedobór powodował nasilenie objawów chorób alergicznych (alergia kontaktowa, anafilaksja) oraz autoimmunologicznych.

Komórki B regulatorowe produkują i uwalniają IL-10 oraz TGF- β . Początkowo opisano populację komórek B produkujących IL-10 (B10/B1), natomiast ostatnio scharakteryzowano komórki produkujące TGF- β (Br3) oraz komórki regulatorowe BP3 (Bregs), które wykazują ekspresję (Foxp3). W odniesieniu do AZS z alergią pokarmową

IgE-niezależną poznano i opisano znaczenie komórek Br1 oraz Br3. Jak wiadomo diagnostyka IgE-niezależnej alergii pokarmowej w AZS jest bardzo trudna, co wynika z braku dobrych podstaw metodologicznych. Okazuje się, że komórki Br1 ulegają proliferacji pod wpływem stymulacji kazeiną w przypadku pacjentów dobrze tolerujących mleko (41 z Bcells), czego nie obserwuje się w przypadku osób uczulonych. Podobna odpowiedź proliferacyjną zaobserwowano w przypadku komórek Br3 (38 z Bcells).

Wydaje się, że komórki Br1 oraz Br3 odgrywają niezwykle istotną rolę w indukowaniu immunotolerancji w odniesieniu do alergenów pokarmowych u chorych na AZS z IgE-niezależnym uczuleniem na pokarmy.

Zaburzenia struktury i funkcji bariery naskórkowej w AZS.

Bariera naskórkowa zbudowana jest z wielu warstw korneocytów tworzących warstwę rogową naskórka, które otoczone są macierzą zewnątrzkomórkową. Jest ona bogata w ceramidy, cholesterol oraz wolne kwasy tłuszczowe i tworzy struktury lamelarne (model : „cegły / cement „). Substancje lipidowe, podobnie jak hydrolazy, odgrywające ważną rolę w procesie korneodesmolizy, podobnie jak podstawowe białka przeciwbakteryjne uwalniane są do macierzy międzykomórkowej z naskórkowych ciałek lamelarnych. Proteazy oraz ich inhibitory pochodzące z ciałek lamelarnych odpowiedzialne są za kontrolę procesu złuszczenia naskórka, natomiast enzymy kontrolujące metabolizm lipidów (β -glukocerebrozydaza, kwaśna sfingomielinaza oraz sekrecyjna fosfolipaza A2) biorą udział w powstawaniu zewnątrzkomórkowych struktur lamelarnych. W oparciu o pierwsze badania dotyczące genetycznie uwarunkowanych zaburzeń ekspresji filagryny (FLG), przynajmniej w populacji Euro-Amerykańskiej coraz więcej uwagi poświęca się zaburzeniom w zakresie struktury i funkcji bariery naskórkowej w etiopatogenezie AZS. FLG będąca białkiem o m.c. 37 KD powstaje z profilagryny (400 KD) najprawdopodobniej pod wpływem sygnału inicjującego, którym jest defosforylacja proproteinaowa oraz zahamowanie kaskady protezowej. W ten sposób dochodzi do uwolnienia monomerów FLG (1 z BJD).W przypadku braku inhibitora proteazy serynowej LEKTI, kodowanego przez wspomniany już wcześniej SPINK5 dochodzi do przedwczesnego rozpadu profilagryny oraz rozwoju takich objawów fenotypowych jak rybia łuska, zaburzeń struktury włosa oraz objawów AZS (zespół Nethertona) (22 z BJD). W obrębie złuszczonego się naskórka FLG podlega dalszym przemianom i modyfikacjom. Jej fragmenty połączone są kowalentnie dzięki transglutaminazie (23 z BJD) i uczestniczy ona w tworzeniu rogowej koperty komórkowej tworzącej nieprzepuszczalną strukturę warstwy rogowej. Zawarta w FLG arginina przekształca się w citrulinę, a to z kolei ułatwia dalszą proteolizę i powstanie krótko-łańcuchowych peptydów, a w końcu tzw. naturalnego czynnika nawilżającego (natural moisturizing factor, NMF). Składa się on z różnorodnych higroskopowych aminokwasów i ich pochodnych, a w procesie powstawania NMF udział bierze kapsaza 14 i inne proteazy. Zatem znaczenie zaburzeń w zakresie FLG z pewnością prowadzi do problemu „nieszczelności bariery naskórkowej” oraz wybitnie nasilonej suchości skóry u chorych na AZS. Związek mutacji genów dla FLG z AZS potwierdzono początkowo w licznych badaniach prowadzonych na terenie Irlandii, natomiast związek z AZS oraz astmą w badaniach przeprowadzonych w Szkocji (53 z BJD). Następnie meta-analizy badań obejmujących wiele tysięcy chorych w pełni potwierdziły taki związek (56,59 z BJD). Obecnie uznaje się, że w przypadku chorych na AZS, którzy są nosicielami mutacji genowych dla FLG przebieg choroby jest cięższy, nawroty i zaostrzenia są częstsze, zwykle stwierdza się alergię wieloważną oraz występuje większe ryzyko rozwoju objawów astmy oskrzelowej, w porównaniu z chorymi na AZS, którzy nie są nosicielami wspomnianych mutacji. Dodatkowo częściej dochodzi do nadkażeń wirusowych (eczema herpeticum) oraz rozwoju wyprysku kontaktowego z podrażnienia, alergicznego wyprysku kontaktowego oraz alergii na nikiel.

Oczywiście nie tylko sam problem mutacji genowych dla FLG ma znaczenie w zakresie zaburzeń struktury i funkcji bariery naskórkowej w AZS. Zaburzenia aktywności i ekspresji proteaz serynowych oraz ich inhibitorów oraz kolonizacja skóry przez *S.aureus* to kolejne z czynników nasilających objawy dysfunkcji bariery naskórkowej. Na rycinie 2. przedstawiono podsumowanie dotyczące zaburzeń bariery naskórkowej w AZS, natomiast rycina 1. przedstawia skutki kolonizacji skóry przez *S. aureus*.

Skóra „pozornie zdrowa „ u chorych na AZS.

W przypadku AZS ustąpienie stanu zapalnego w obrębie leczonych ognisk zmienionych zapalnie wiąże się jedynie z rozwojem stanu określanego jako obraz „skóry pozornie zdrowej”. Z punktu klinicznego nie stwierdzamy już klasycznych zmian o charakterze wyprysku atopowego, jednak w szczegółowej ocenie immunopatologicznej i patofizjologicznej skóra ta wykazuje szereg cech świadczących o jej ewidentnie nieprawidłowej charakterystyce. Rycina 3 i 4 podsumowuje właśnie wspomniane odchylenia. Przykładami są gotowość do reakcji kontaktowej w odpowiedzi na stymulację alergenową lub ekspozycje na czynniki drażniące (czyli zwiększone uwalnianie cytokin prozapalnych typu Th2 w odpowiedzi na stymulację) oraz zaburzone parametry funkcji bariery naskórkowej (np. przeznaskórkowa utrata wody, TEWL). Obserwacje dotyczące powyższego fenomenu stanowiły podstawę do opracowania tzw. aktywnej profilaktyki przy zastosowaniu miejscowego, niesterydowego leku przeciwzapalnego, czyli takrolimusu. W badaniach przeprowadzonych zarówno w populacji osób dorosłych, jak i dzieci wykazano, że po uzyskaniu ustąpienia klinicznych objawów stanu zapalnego skóry stosowanie leczenia podtrzymującego dwa razy w tygodniu raz dziennie w istotny sposób wydłużyło okresy stanu bezobjawowego. A zatem kontynuacja leczenia aktywnego w obrębie ognisk skóry pozornie zdrowej stanowi skuteczną profilaktykę nawrotów stanu zapalnego u chorych na AZS.

Co więcej okazało się, że miejscowy preparat takrolimusu prowadzi do poprawy charakterystyki zaburzeń w zakresie bariery naskórkowej. Jest to więc niezwykle ciekawa kompozycja bardzo zróżnicowanych cech działania tego leku, a mianowicie zarówno działanie przeciwzapalne, immunomodulujące, profilaktyczne oraz naprawcze. □

© Wydawnictwo Alergologiczne ZDROWIE

RYC. 3 Immunologiczne różnice pomiędzy skórą zmienioną i pozornie zdrową u chorych na AZS

Skóra zmieniona zapalnie	<ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenie równowagi cytokinowej pomiędzy Th1/ Th2 1 - Th2 : dominacja w ostrej fazie stanu zapalnego - Th1/Th0 : dominacja w fazie przewlekłej □ Kom Th2 produkujących IL-4-, IL-5- and IL-13 1,2 □ Surowiczego poziomu IL-2R 1,2 □ Ekspresji receptorów dla receptorów IgE na KL 1 □ Kom. produkujących IFN-γ- lub IL-121,2 □ Ekspresji IDEC - Obecne obok KL 3
-----------------------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> - Receptory dla IgE3 - Uwalniają IL-12 & IL-18, promują polaryzację kom. Th2 w kierunku Th1/Th0 4
Skóra pozornie zdrowa	<ul style="list-style-type: none"> • Nacieki limf. T cell , które są nieobecne w skórze zdrowej • sub-kliniczny stan zapalny skóry¹ <input type="checkbox"/> Ekspresji Th2 (IL-4- i IL-13)¹ <input type="checkbox"/> Ekspresji receptorów dla IgE receptors na KL 1 <input type="checkbox"/> Ekspresji FcεRI1

Piśmiennictwo: 1. Chałubiński M, Kowalski M.L. Mechanizmy regulacji syntezy immunoglobuliny E. *Alergia Astma Immunologia* 2009, 14 (1): 20-26 2. Romański B. Choroby atopowe na przełomie wieków – epidemiologia, profilaktyka, leczenie. *Alergia Astma Immunologia* , 1998, 3(1), 12-16 3. Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol Vol.* 22, No. 2, 2010 4. Bręborowicz A, Adamczak K. Rozpoznanie astmy oskrzelowej u niemowląt i małych dzieci. *Przegląd Alergologiczny* 2004, 1, 36-41 5. Duczmal E, Bręborowicz A, Duczmal T. Marsz alergiczny w okresie dzieciństwa. *Post Dermatol Alergol* 2010; XXVII, 4: 231–237 6. Kupryś-Lipińska I, Elgala A, Kuna P. Epidemiologia atopowego zapalenia skóry w populacji ogólnej mieszkańców województwa łódzkiego. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 145–151 7. Gliński W. Atopowe zapalenie skóry. *Przew Lek* 2000, 3, 28-31 8. Darsow U, Woldenberg A, Simon D. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x 9. Novak N, Bieber T, Leung D. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 128-139 10. Braun-Falco O, Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH et al. *Dermatologia. Tom 1. Wydawnictwo Czelej. Lublin* 2010. 11. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Jul;118(1):152-69. 12. Gliński W., Kruszewski J., Silny W. et al. Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczno-lecznicze w atopowym zapaleniu skóry. Konsensus grupy roboczej specjalistów krajowych ds. dermatologii i wenerologii oraz alergologii. *PDiA* 2004; XXI, 6: 265–277 13. Bradley M, Söderhäll C, Luthmann H, Wahlgren C-F et al. Susceptibility loci for atopic dermatitis on chromosomes 3, 13, 15, 17 and 18 in a Swedish population. *Hum Mol Genet* 2002, 11: 1539-1548 14. Schultz Larsen F. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 28, 719-723. 15. Kuster W, Petersen M, Christophers E, et al. A family study of atopic dermatitis. Clinical and genetic characteristics of 188 patients and 2.151 family members. *Arch Dermatol Res* 1990; 282: 98-102. 16. Cookson WO, Sharp PA, Faux JA, et al. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1989; 1: 1292-5. 17. Uehara M, Kimura C. Descendant family history of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1993; 73: 62-3. 18. Hawro T., Sysa-Jędrzejowska A., Narbutt J. Rola mutacji w genie filagryny w etiopatogenezie atopowego zapalenia skóry. *Przegląd piśmiennictwa. Post Dermatol Alergol* 2008; XXV, 1: 12–15 19. Cookson W, Ubhi B, Lawrence R, et al. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 2001;27:372-3. 20. Lee YA, Wahn U, Kehrt R, et al. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genet* 2000; 26: 470-3. 21. Kiyohara C, Tanaka K, Miyake Y. Genetic Susceptibility to Atopic Dermatitis. *Allergol Int.* 2008; 57 (1): 39-56 22. Allam JP, Novak N. the pathophysiology of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol.* 2006 Jan;31(1):89-93. 23. Hoffman S, Epplen J.T. The genetics of atopic dermatitis: recent findings and future options. *J Mol Med* 2005; 83: 682-692 24. Werfel T. The Role of Leukocytes, Keratinocytes, and Allergen-Specific IgE in the Development of Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009 Aug; 129(8):1878-91 25. Chałubiński M, Kowalski M.L. Mechanizmy regulacji syntezy immunoglobuliny E. *Alergia Astma Immunologia* 2009, 14 (1): 20-26 26. Kruszewski R, Kruszewski J. 40 lat IgE. *Przew Lek* 2007; 10: 14-16 27. Gliński W. Patogeneza atopowego zapalenia skóry. *Post Dermatol Alergol* 2002;3:152-160 29. Samochocki Z, Owczarek W, Zabielski S. Atopowe testy płatkowe jako kolejne kryterium rozpoznawania atopowego zapalenia skóry. *PDiA* 2004; XXI, 4: 200–204 30. Kowalski M.L. Alergia atopowa – epidemia XX wieku? *Służba zdrowia.* 2000; 65:33-41 31. Silny W, Czarnecka-Operacz M. Epidemiologia uczulenia na roztocze: częstość występowania, obraz kliniczny, sezonowość objawów. *Alergia* 1999; 3: 1-6 32. **Pastar Z, Lipozencić J, Ljubojević S.** Etiopathogenesis of atopic dermatitis—an overview. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2005;13(1):54-62. 33. Silny W, Czarnecka-Operacz M. Atopowe zapalenie skóry – udział limfocytów T i komórek Langerhansa w rozwoju zmian skórnych. *Alergia Astma Immunologia* 2000; 5 (suppl. 2): 15-20. 34. Dzienis K, Tryniszewska E, Kaczmarski E. Zaburzenia równowagi immunologicznej subpopulacji limfocytów Th1 i Th2 oraz rola ich wybranych cytokin w atopowym zapaleniu skóry. *Post Dermatol Alergol* 2006; XXIII, 2: 88–93 35. Chomiczewska D, Trznadel-Budżko E, Kaczorowska A. et al. Znaczenie komórek Langerhansa w układzie immunologicznym skóry. *Pol. Merk. Lek.*, 2009, XXVI, 153, 173 36. Polasik K, Placek W, Romańska-Gocka K. Rola komórek Langerhansa w immunopatogenezie atopowego zapalenia skóry. *Przegląd Dermatol* 2010, 97, 303–312 37. Novak N, Valenta R, Bohle B et al. FcεRI engagement of Langerhans cells-like dendritic cells and inflammatory dendritic epidermal cell-like dendritic cells induces chemotactic signals and different T-cell phenotypes in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 94-7 38. Semper AE, Heron K, Woollard ASC et al. Surface expression of FcεRI on Langerhans' cells of clinically uninvolved skin is associated with disease activity in atopic dermatitis, allergic asthma, and rhinitis. *Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 411-419 39. Bieber T. FcεRI on antigen-presenting cells. *Curr Opin Immunol.* 1996;8:773–777 40. Maurer D, Fiebiger E, Ebner C, Reininger B, Fischer GF, Wichlas S, et al. Peripheral blood dendritic cells express FcεRI as a complex composed of FcεRIα- and FcεRIγ-chains and can use this receptor for IgE-mediated allergen presentation. *J Immunol.* 1996;157:607–616 41. **Pastar Z, Lipozencić J, Ljubojević S.** Etiopathogenesis of atopic dermatitis - an overview. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2005;13(1):54-62. 42. Szepietowski J, Reich A. Leczenie chorób skóry i chorób przenoszonych drogą płciową. *Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa* 2008. 43. Benea V, Georgescu S-R, Manolache L et al. Therapeutical tendencies in atopic dermatitis. Nowe możliwości leczenia atopowego zapalenia skóry. *Dermatologia Kliniczna* 2004, 6 (3): 163-172 44. Dubrac S, Schmutz M, Ebner S. Atopic dermatitis: the role of Langerhans cells in disease pathogenesis. *Immunol Cell Biol.* 2010 May-Jun;88(4):400-9 45. Rahman S, Collins , Williams CM et al. The Pathology and Immunology of Atopic Dermatitis. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2011 Aug 25 46. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* 2011 Jul;242(1):233-46 47. Yamanaka K, Mizutani H. The role of cytokines/chemokines in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol.* 2011;41:80-92.

RYC. 4 Podsumowanie : różnice pomiędzy skórą zmienioną i pozornie zdrową u chorych na AZS, a skórą osobników zdrowych

Charakterystyka	Pozornie zdrowa (versus prawidłowa)	zmieniona (versus prawidłowa)
Ogólna funkcja bariery	Nieprawidłowa ¹	Wyraźnie zaburzona ¹

naskórkowej		
TEWL	Dwukrotny wzrost ¹	Czterokrotny wzrost ¹
Lipidy stratum corneum	Istotne obniżenie frakcji ceramidowej ¹	obniżenie lipidów, fosfolipidów, estrów steroli, ceramidów ¹ Wzrost wolnych kwasów tłuszczowych, steroli ¹
Proliferacja kom.naskórka	Zwiększenie ¹	Wielokrotne zwiększenie ¹
Expresja filagryny	Ograniczenie ¹	Wybitne ograniczenie ¹
Gładkość skóry (badanie profilometryczne)	Pogorszenie vs. skóra zdrowa ²	Pogorszenie ²
Stan zapalny	Naciek zapalny niewielkiego stopnia ³ <input type="checkbox"/> IgE rec. na KL 5	Kaskada stanu zapalnego ⁴ <input type="checkbox"/> IgE rec. na KL 5

Piśmiennictwo: 1. Chalubiński M, Kowalski M.L. Mechanizmy regulacji syntezy immunoglobuliny E. *Alergia Astma Immunologia* 2009, 14 (1): 20-26 2. Romański B. Choroby atopowe na przełomie wieków – epidemiologia, profilaktyka, leczenie. *Alergia Astma Immunologia*, 1998, 3(1), 12-16 3. Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol Vol.* 22, No. 2, 2010 4. Bręborowicz A, Adamczak K. Rozpoznanie astmy oskrzelowej u niemowląt i małych dzieci. *Przegląd Alergologiczny* 2004, 1, 36-41 5. Duczmal E, Bręborowicz A, Duczmal T. Marsz alergiczny w okresie dzieciństwa. *Post Dermatol Alergol* 2010; XXVII, 4: 231–237 6. Kupryś-Lipińska I, Elgalal A, Kuna P. Epidemiologia atopowego zapalenia skóry w populacji ogólnej mieszkańców województwa łódzkiego. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 145–151 7. Gliński W. Atopowe zapalenie skóry. *Przew Lek* 2000, 3, 28-31 8. Darsow U, Woldenberg A, Simon D. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x 9. Novak N, Bieber T, Leung D. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 128-139 10. Braun-Falco O, Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH et al. *Dermatologia. Tom 1. Wydawnictwo Czelej. Lublin* 2010. 11. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Jul;118(1):152-69. 12. Gliński W., Kruszewski J., Silny W. et al. Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczno-lecznicze w atopowym zapaleniu skóry. Konsensus grupy roboczej specjalistów krajowych ds. dermatologii i wenerologii oraz alergologii. *PDiA* 2004; XXI, 6: 265–277 13. Bradley M, Söderhäll C, Luthmann H, Wahlgren C-F et al. Susceptibility loci for atopic dermatitis on chromosomes 3, 13, 15, 17 and 18 in a Swedish population. *Hum Mol Genet* 2002, 11: 1539-1548 14. Schultz Larsen F. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 28, 719-723. 15. Kuster W, Petersen M, Christophers E, et al. A family study of atopic dermatitis. Clinical and genetic characteristics of 188 patients and 2.151 family members. *Arch Dermatol Res* 1990; 282: 98-102. 16. Cookson WO, Sharp PA, Faux JA, et al. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1989; 1: 1292-5. 17. Uehara M, Kimura C. Descendant family history of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1993; 73: 62-3. 18. Hawro T., Sysa-Jędrzejowska A., Narbutt J. Rola mutacji w genie filagryny w etiopatogenezie atopowego zapalenia skóry. *Przegląd piśmiennictwa. Post Dermatol Alergol* 2008; XXV, 1: 12–15 19. Cookson W, Ubhi B, Lawrence R, et al. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 2001;27:372-3. 20. Lee YA, Wahn U, Kehrt R, et al. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genet* 2000; 26: 470-3. 21. Kiyohara C, Tanaka K, Miyake Y. Genetic Susceptibility to Atopic Dermatitis. *Allergol Int.* 2008; 57 (1): 39-56 22. Allam JP, Novak N. the pathophysiology of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol.* 2006 Jan;31(1):89-93. 23. Hoffjan S, Epplen J.T. The genetics of atopic dermatitis: recent findings and future options. *J Mol Med* 2005; 83: 682-692 24. Werfel T. The Role of Leukocytes, Keratinocytes, and Allergen-Specific IgE in the Development of Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009 Aug; 129(8):1878-91 25. Chalubiński M, Kowalski M.L. Mechanizmy regulacji syntezy immunoglobuliny E. *Alergia Astma Immunologia* 2009, 14 (1): 20-26 26. Kruszewski R, Kruszewski J. 40 lat IgE. *Przew Lek* 2007; 10: 14-16 27. Gliński W. Patogeneza atopowego zapalenia skóry. *Post Dermatol Alergol*.2001;2:75-79 28. Czarnecka-Operacz M, Silny W. Atopowe zapalenie skóry – aktualny stan wiedzy. *Post Dermatol Alergol.* 2002;3:152-160 29. Samochocki Z, Owczarek W, Zabiński S. Atopowe testy płatkowe jako kolejne kryterium rozpoznawania atopowego zapalenia skóry. *PDiA* 2004; XXI, 4: 200–204 30. Kowalski ML. Alergia atopowa – epidemia XX wieku? *Służba zdrowia.* 2000; 65:33-41 31. Silny W, Czarnecka-Operacz M. Epidemiologia uczulenia na roztocze: częstość występowania, obraz kliniczny, sezonowość objawów. *Alergia* 1999; 3: 1-6 32. Pastar Z, Lipożencić J, Ljubojević S. Etiopathogenesis of atopic dermatitis—an overview. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2005;13(1):54-62. 33. Silny W, Czarnecka-Operacz M. Atopowe zapalenie skóry – udział limfocytów T i komórek Langerhansa w rozwoju zmian skórnych. *Alergia Astma Immunologia* 2000; 5 (suppl. 2): 15-20. 34. Dzienis K, Tryniszewska E, Kaczmarski E. Zaburzenia równowagi immunologicznej subpopulacji limfocytów Th1 i Th2 oraz rola ich wybranych cytokin w atopowym zapaleniu skóry. *Post Dermatol Alergol* 2006; XXIII, 2: 88–93 35. Chomiczewska D, Trznadel-Budźko E, Kaczorowska A. et al. Znaczenie komórek Langerhansa w układzie immunologicznym skóry. *Pol. Merk. Lek.*, 2009, XXVI, 153, 173 36. Polasik K, Placek W, Romańska-Gocka K. Rola komórek Langerhansa w immunopatogenezie atopowego zapalenia skóry. *Przegl Dermatol* 2010, 97, 303–312 37. Novak N, Valenta R, Bohle B et al. FcεRI engagement of Langerhans cells-like dendritic cells and inflammatory dendritic epidermal cell-like dendritic cells induces chemotactic signals and different T-cell phenotypes in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 94-7 38. Semper AE, Heron K, Woollard ASC et al. Surface expression of FcεRI on Langerhans' cells of clinically uninvolved skin is associated with disease activity in atopic dermatitis, allergic asthma, and rhinitis. *Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 411-419 39. Bieber T. FcεRI on antigen-presenting cells. *Curr Opin Immunol.* 1996;8:773–777 40. Maurer D, Fiebiger E, Ebner C, Reininger B, Fischer GF, Wichlas S, et al. Peripheral blood dendritic cells express FcεRI as a complex composed of FcεRIα- and FcεRIγ-chains and can use this receptor for IgE-mediated allergen presentation. *J Immunol.* 1996;157:607–616 41. Pastar Z, Lipożencić J, Ljubojević S. Etiopathogenesis of atopic dermatitis - an overview. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2005;13(1):54-62. 42. Szepietowski J, Reich A. Leczenie chorób skóry i chorób przenoszonych drogą płciową. *Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa* 2008. 43. Benea V, Georgescu S-R, Manolache L et al. Therapeutical tendencies in atopic dermatitis. Nowe możliwości leczenia atopowego zapalenia skóry. *Dermatologia Kliniczna* 2004, 6 (3): 163-172 44. Dubrac S, Schmutz M, Ebner S. Atopic dermatitis: the

role of Langerhans cells in disease pathogenesis. *Immunol Cell Biol.* 2010 May-Jun;88(4):400-9 45. Rahman S, Collins , Williams CM et al. The Pathology and Immunology of Atopic Dermatitis. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2011 Aug 25 46. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* 2011 Jul;242(1):233-46 47. Yamanaka K, Mizutani H. The role of cytokines/chemokines in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol.* 2011;41:80-92.

[Zamknij](#)[Drukuj](#)