

Etiopatogeneza atopowego zapalenia skóry

ALICJA KASPERSKA-ZAJĄC, EWA KOCZY-BARON

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, kierownik: prof. dr hab. med. B. Rogala

Etiopatogeneza atopowego zapalenia skóry

Kasperska-Zajęc A., Koczy-Baron E.

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą i nawrotową chorobą zapalną skóry o złożonej i nie do końca poznanej patogenezie. Dysregulacja Th1/Th2, defekt bariery naskórkowej oraz wpływ czynników środowiskowych, w tym alergenów i mikroorganizmów wydają się odgrywać istotną rolę w tej chorobie. W obrazie histologicznym zmian skórnych w przebiegu tej choroby poza naciekiem z komórek zapalnych stwierdza się obecność obrzęku oraz procesów naprawczych o charakterze włóknienia oraz angiogenezy, co wskazuje na udział czynników zwiększających przepuszczalność śródbłonna naczyń i wzrostu w patomechanizmie tej choroby. Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (vascular endothelial growth factor – VEGF) jest wielofunkcyjną prozapalną cytokiną, która zwiększa 50 tys. razy silniej od histaminy przepuszczalność śródbłonna naczyń oraz odgrywa kluczową rolę w angiogenezie. Znaczenie tej cytokiny w ostrej i przewlekłej odpowiedzi zapalnej jest słabo poznane. Wykazano zwiększone wytwarzanie VEGF w skórze chorych na AZS oraz uwalnianie do krwiobiegu, co sugeruje udział tej cytokiny w patomechanizmie AZS.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu – VEGF, etiopatogeneza

Pol. Merk. Lek., 2011, XXXI, 185, 309

Etiopathogenesis of atopic dermatitis

Kasperska-Zajęc A., Koczy-Baron E.

Silesian Medical University in Katowice, Poland, Chair and Department of Internal Diseases, Allergology and Clinical Immunology

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, recurrent inflammatory skin disease, pathogenesis of which has not been fully recognised yet. Th1/Th2 cells dysregulation, skin barrier defects and influence of environmental factors, including allergens and microbes seem to play an important role in the disease. Apart from infiltration from the inflammatory cells, the histological picture of skin lesions occurring in the course of the disease shows some oedema as well as the reparative processes appearing as fibrosis and angiogenesis which points to participation of factors contributing to endothelial permeability and the growth in pathomechanism of the disease. The vascular endothelial growth factor – VEGF, is a multifunctional proinflammatory cytokine which, 50 000 times stronger than histamine, increases the vascular endothelial permeability and plays the major role in angiogenesis. The role of such cytokine in the acute and chronic inflammatory response has been poorly recognised. Overproduction of VEGF in the skin and release into the bloodstream of patients suffering from AD has been pointed to, which suggest some role of this cytokine in the pathomechanism of AD.

Key words: atopic dermatitis, vascular endothelial growth factor – VEGF, etiopathogenesis

Pol. Merk. Lek., 2011, XXXI, 185, 309

Atopowe zapalenie skóry (atopic dermatitis – AZS) jest przewlekłą i nawrotową chorobą zapalną skóry o złożonej i nie do końca poznanej patogenezie, związanej z dysfunkcją układu immunologicznego i defektem bariery naskórkowej. Spośród czynników środowiskowych szczególnie interesujące wydaje się znaczenie alergenów, w szczególności roztoczy kurzu domowego w rozwoju i utrzymywaniu się procesu zapalnego. Z kolei w obrazie histologicznym zmian skórnych w przebiegu tej choroby poza naciekiem z komórek zapalnych stwierdza się obecność obrzęku oraz procesów naprawczych o charakterze włóknienia oraz angiogenezy, co wskazuje na udział czynników zwiększających przepuszczalność śródbłonna naczyń i wzrostu w patomechanizmie tej choroby. Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (vascular endothelial growth factor – VEGF) jest wielofunkcyjną prozapalną cytokiną, która zwiększa 50 tys. razy silniej od histaminy przepuszczalność śródbłonna naczyń oraz odgrywa kluczową rolę w angiogenezie. Znaczenie tej cytokiny w procesie alergicznego zapalenia jest słabo poznane. To zagadnienie jest szczególnie interesujące i wymaga dogłębnego zbadania.

WYSTĘPOWANIE AZS

Atopowe zapalenie skóry jest przewlekłą i nawrotową chorobą zapalną o złożonej i nie do końca poznanej patogenezie związanej z dysfunkcją układu immunologicznego oraz uszkodzeniem bariery naskórkowej. AZS należy do najczęstszych

chorób skóry i występuje u 10–15% populacji [40]. Na jego rozwój mają wpływ czynniki środowiskowe oraz wrodzone. Stwierdza się genetycznie uwarunkowany defekt bariery naskórkowej, co prowadzi do nadmiernej przepuszczalności alergenów zewnątrzpocho-nych [28] oraz predyspozycję do nadmiernej syntezy immunoglobuliny E (IgE) w odpowiedzi na kontakt z alergenami powszechnie występującymi w środowisku, zwaną atopią. Z tego względu AZS wraz z alergicznym nieżytem nosa i astmą oskrzelową zaliczane są do tzw. triady atopowej. Częstość występowania chorób o podłożu atopowym wykazuje stałą tendencję wzrostową. Choroby te łączą alergiczny proces zapalny i częste współistnienie poszczególnych jednostek chorobowych, a różni obraz kliniczny spowodowany ekspresją tego procesu w różnych narządach [40].

POSTACIE KLINICZNE AZS

Wyróżnia się postać alergiczną AZS (dawniej tzw. zewnątrzpocho-odne AZS), której etiopatogeneza ma związek z reakcją alergenu z IgE związanymi z receptorami na powierzchni komórek Langerhansa [8], mastocytów [8], IDEC (inflammatory dendritic epidermal cells – zapalne naskórkowe komórki dendrytyczne) [25] czy monocytów [15] oraz obecnością alergenowo-swo-istych limfocytów T [23]. Przeciwciała klasy IgE mogą zapo-czątkować zarówno reakcje alergiczne typu natychmiasto-wego, jak i późnego. Tych chorych charakteryzuje znacznie

zwiększone całkowite stężenie IgE w surowicy, obecność swoistych IgE przeciwko alergenom inhalacyjnym i pokarmowym, eozynofilia oraz częste współistnienie innych chorób atopowych [7, 25, 40].

Drugą, rzadszą postacią (około 20%) jest postać niealergiczna choroby (dawniej tzw. wewnątrzpochodne AZS), w odniesieniu do której nie udaje się wykazać udziału znanych alergenów w wywołaniu objawów AZS. Obie postaci charakteryzuje przewlekły proces zapalny i podobny obraz kliniczny, a różnice wynikają głównie z profilu cytokin i komórek zaangażowanych w proces zapalny [12]. Limfocyty T izolowane z biopłatów skóry chorych na alergiczny AZS wykazują zwiększoną ekspresję IL-5, IL-13 i IL-1 β w porównaniu z chorymi na niealergiczną postać choroby [12, 25]. Ponadto stwierdza się zwiększoną ekspresję receptora CD23 na limfocytach B, który bierze udział w regulacji syntezy IgE [39]. Podobnie ekspresja receptorów o wysokim powinowactwie dla IgE (Fc ϵ RI) na komórkach dendrytycznych jest większa u chorych na alergiczną postać choroby [27].

W alergicznej postaci choroby wytwarzanie IgE jest znacznie większe niż w innych chorobach atopowych. Poza IgE-założoną odpowiedzią skierowaną przeciwko alergenom powietrznopochodnym i pokarmowym stwierdza się obecność swoistych IgE przeciwko tzw. superantygenom, m.in. białkom bakterii (*Staphylococcus aureus*) i drożdżaków (*Candida albicans*) [22]. Ponadto u ponad połowy chorych występują autoprzeciwciała w klasie IgE skierowane przeciwko różnym antygenom, w tym keratynocytów (*Hom s 1*) i płytek krwi, co sugeruje udział zjawisk z autoagresji w podtrzymywaniu alergicznego zapalenia [37].

ROLA ALERGENÓW ROZTOCZY KURZU DOMOWEGO W ETIOPATOGENEZIE AZS

Wiele czynników środowiskowych wpływa na zaostrzenie zmian skórnych w przebiegu AZS, w tym stres, substancje drażniące, infekcje oraz alergeny pokarmowe i powietrznopochodne. Częstość nadwrażliwości na alergeny wziewne u chorych na AZS wynosi 50–90%. Wiele alergenów inhalacyjnych może nasilać zmiany skórne w przebiegu tej choroby. Podstawowe znaczenie w rozwoju alergii całorocznej przypisuje się ekspozycji na roztocza kurzu domowego z rodziny *Pyroglyphidae*: *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae* [4]. Roztocza kurzu domowego są jednym z najważniejszych źródeł alergenów wewnątrzdomowych i czynników wpływających na przebieg AZS. Rola tych alergenów w rozwoju i utrzymywaniu się procesu zapalnego stanowi przedmiot intensywnych badań. Alergeny roztoczy kurzu domowego mogą powodować zaostrzenie stanu zapalnego skóry na drodze wziewnej ekspozycji bądź w wyniku bezpośredniej penetracji przez skórę [4]. Genetycznie uwarunkowany defekt bariery skórnej oraz jej uszkodzenie w wyniku procesu zapalnego ułatwiają wnikanie alergenów powietrznopochodnych. Udowodniono, iż naskórkowe podanie alergenów roztoczy kurzu domowego może powodować wystąpienie zmian skórnych o charakterze wyprysku u chorych na AZS. Antygeny roztoczy mogą wywoływać reakcje zapalne w skórze w wyniku aktywności proteolitycznej oraz stymulacji odpowiedzi immunologicznej zarówno typu natychmiastowego, jak i późnego [5, 24]. Stwierdzono zarówno obecność alergenów roztoczy na powierzchni komórek *Langerhansa* i w bliskim sąsiedztwie limfocytów T pomocniczych (T helper – Th) [19], jak i obecność swoistych limfocytów Th przeciwko tym alergenom w skórze i krwiobiegu chorych na AZS [23]. Ekstrakty roztoczy kurzu domowego i spizarnianych mogą wpływać na aktywność keratynocytów i fibroblastów, stymulując uwalnianie prozapalnych cytokin i chemokin, co może mieć znaczenie w patofizjologii tej choroby. Wykazano, że *D. pteronyssinus* stymuluje uwalnianie cytokin i chemokin z keratynocytów w mechanizmie proteolizy, chociaż nie wpływa na ich ekspresję [21].

ZAPALENIE ALERGICZNE W AZS – ZJAWISKA IMMUNOLOGICZNE, DEFECT BARIERY NASKÓRKOWEJ I PROCESY NAPRAWCZE

W rozwoju zapalenia alergicznego leżącego u podłoża AZS istotną rolę odgrywają procesy immunologiczne i defekt bariery naskórkowej. W zjawiskach immunologicznych w AZS kluczową rolę odgrywają komórki dendrytyczne, w tym *Langerhansa* i IDEC, które występują w naskórku. Komórki te prezentują na swojej powierzchni antygeny przy udziale cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej klasy II (Major Histocompatibility Complex – MHC) oraz receptorów o niskim i wysokim powinowactwie dla fragmentu Fc IgE (odpowiednio: Fc ϵ RII/CD23 i Fc ϵ RI) [31]. W alergicznej postaci AZS obserwuje się wzrost liczby komórek *Langerhansa* i IDEC oraz ekspresji receptorów dla IgE [15, 31]. Receptory te poprzez związanie z IgE wiążą alergeny, które następnie są prezentowane limfocytom Th. W efekcie tego powstają alergenowo-swoiste komórki pamięci, które różnicują się w kierunku limfocytów typu Th1 i Th2 różniących się profilem wytwarzanych cytokin [26]. Zaburzenie równowagi między tymi limfocytami w kierunku Th2 prowadzi do spacznej odpowiedzi immunologicznej w chorobach atopowych oraz wzmożonego wytwarzania IgE. Aktywowane limfocyty T zasiedlające skórę odgrywają kluczową rolę w patogenezie AZS. Zdecydowana większość tych limfocytów to komórki pamięci (efektorowe) CD45RO+, charakteryzujące się na swojej powierzchni dużą ekspresją receptora CLA (cutaneous lymphocytes antigen – antygen limfocytów zasiedlających skórę), który wykazuje powinowactwo do selektyny E na śródbłonku naczyń i jest odpowiedzialny za migrację limfocytów do skóry [30]. Komórki te są m.in. źródłem IL-31, która w modelu doświadczalnym indukuje zmiany skórne typowe dla AZS [34].

W AZS stwierdza się również defekt bariery naskórkowej, m.in. szybsze złuszczenie się komórek warstwy rogowej i nadmiernej degradację ceramidów, co prowadzi do wzmożonej utraty wody oraz nadmiernej przepuszczalności dla alergenów zewnątrzpochodnych [11]. Uszkodzenie warstwy rogowej naskórka następuje w wyniku działania wielu czynników, w tym genetycznych. Stwierdzono związek między zapadalnością na AZS a różnymi polimorfizmami w obrębie genu *SPINK5* kodującego inhibitor proteazy serynowej (LEKTI), co jest związane ze zwiększoną aktywnością tego enzymu w naskórku chorych na AZS [13]. Wykazano również zwiększone stężenie endogennej proteazy SCCE (*stratum corneum chymotryptic enzyme* – chymotryptyczny enzym warstwy rogowej), uszkodzającej korneodesmosomy, oraz mutacje w genie SCCE [38]. Stwierdzono, że mutacje w genie filagryny – białko spajające włókna keratynowe prowadzą do jej obniżonej ekspresji w skórze i zaburzeń różnicowania się keratynocytów, czego wynikiem jest nieprawidłowa budowa bariery naskórkowej oraz zaburzenia jej funkcji [11]. Mutacje w genie filagryny (R510X i 2282del4) są silnym czynnikiem predysponującym do rozwoju AZS. Stwierdzono także związek między obecnością tych mutacji a występowaniem astmy oskrzelowej współistniejącej z AZS, natomiast nie wykazano takiego związku w izolowanej postaci astmy oskrzelowej [28]. Ułatwiona penetracja alergenów wziewnych przez uszkodzoną barierę naskórkową może sprzyjać rozwojowi astmy oskrzelowej u tych chorych [11, 28]. Zatem zaburzenia funkcji bariery naskórkowej w AZS mogą stanowić istotny czynnik w powstawaniu systemowej odpowiedzi alergicznej oraz w rozwoju alergii dróg oddechowych. Co ciekawe, badania doświadczalne na modelu zwierzęcym AZS wykazały, że kontakt alergenów wziewnych ze skórą może powodować alergiczną odpowiedź zapalną w drogach oddechowych [2].

W patomechanizmie zmian skórnych w AZS istotne znaczenie mają keratynocyty. Komórki te stanowią bogate źródło prozapalnych i immunostymulujących mediatorów, które uwalniane są pod wpływem różnych bodźców, w tym cytokin oraz czynników mechanicznych, np. drapania się w wyniku świądu [25]. Co ciekawe, aktywowane limfocyty T indukują

apoptozę keratynocytów przy udziale interferonu gamma ($\text{INF-}\gamma$), który zwiększa ekspresję receptora Fas (CD95) na ich powierzchni, co odgrywa istotną rolę w patogenezie wyprysku [36]. Nasiloną apoptozą keratynocytów ściśle wiąże się z zaburzeniem funkcji kadheryn, białek odpowiedzialnych za powstawanie międzykomórkowych połączeń, co przyczynia się do powstania stanu gąbczastego (spongiozy – *spongiosis*) naskórka – obrzęk wewnątrzskórkowy [36]. Z kolei apoptozą keratynocytów wiąże się z uwalnianiem chemokin warunkujących rekrutację i aktywację kolejnych limfocytów T, co wzmacnia proces apoptozy keratynocytów na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego [14].

W przebiegu AZS wyróżnia się dwie fazy – ostrą i przewlekłą, różniące się manifestacją kliniczną, obrazem histologicznym wycinków skóry oraz profilem uwalnianych cytokin. W fazie ostrej dominuje Th2-zależna odpowiedź immunologiczna z wytwarzaniem IL-3, -4, -5, -6, -10, -13, co prowadzi do stymulacji proliferacji limfocytów B i syntezy przez nie IgE oraz hamowania odpowiedzi limfocytów Th1 [9, 17]. Faza ta klinicznie manifestuje się obecnością zmian o charakterze obrzęku, rumieni, grudek, pęcherzyków (nadżerek) i przeцоsów [7, 32]. W zmianach skórnych stwierdza się nacieki złożone głównie z aktywowanych limfocytów T CD4+ zlokalizowanych w przestrzeniach okołowłókniskowych skóry właściwej. Ponadto w ogniskach zapalnych występują monocyty (makrofagi), eozynofile, mastocyty i bazofile, które podtrzymują procesy zapalne [7, 32]. Zjawiskom tym towarzyszy przesiek gromadzący się między keratynocytami warstwy kolczystej naskórka, który powoduje rozrywanie połączeń między tymi komórkami, co wraz z nasiloną apoptozą keratynocytów prowadzi do stanu gąbczastego naskórka [32, 36].

Natomiast w fazie przewlekłych zmian zapalnych (remisji) dominuje Th1-zależna odpowiedź immunologiczna z wytwarzaniem $\text{INF-}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$ (tumor necrosis factor – czynnik martwicy nowotworów) oraz IL-2 i IL-8 [9, 17]. U podłoża AZS leżą nie tylko zmiany zapalne charakteryzujące się naciekiem limfocytarnym, lecz także toczące się równocześnie procesy naprawcze prowadzące do przebudowy (remodeling), co obejmuje przebudowę macierzy pozakomórkowej, włóknienie, nadmierne rogowacenie, przerost komórek śródbłonka naczyńowego w spłotach włókniskowych oraz tworzenie nowych naczyń krwionośnych (angiogeneza) [17, 72]. Klinicznymi objawami są włókniejące grudki i guzki, suchość oraz lichenizacja (przebarwienia). Wykazano, że TGF- β 1 (transforming growth factor – transformujący czynnik wzrostu), IL-11, IL-17 oraz depozycja kolagenu typu I odgrywają istotną rolę w procesie remodelingu w AZS [35]. Zwraca się uwagę na znaczenie angiogenezy w patogenezie AZS, jednakże doniesienia dotyczące tego zagadnienia są nieliczne [1, 10]. Angiogeneza jest procesem tworzenia nowych naczyń krwionośnych przez komórki śródbłonka naczyń już istniejących. Nowe naczynia krwionośne charakteryzują się wzmożoną przepuszczalnością, co ułatwia tworzenie się obrzęku oraz migrację komórek zapalnych do miejsc toczącego się zapalenia [29]. Ponadto angiogeneza zapewnia zwiększony napływ substancji odżywczych i tlenu, co ułatwia procesy naprawcze [11]. Tworzenie nowych naczyń ułatwia przenikanie komórek zapalnych i składników osocza do naskórka, co podtrzymuje proces zapalny oraz stanowi ważny element w odpowiedzi odpornościowej skierowanej przeciwko alergenom i innym szkodliwym czynnikom w AZS [10]. Podkreśla się istotne znaczenie w tym procesie mastocytów jako bogatego źródła czynników stymulujących angiogenezę oraz enzymów, w tym MMPs (matrix metalloproteinases – metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej) biorących udział w przebudowie substancji międzykomórkowej [10]. Wzmocniona angiogeneza w AZS nie stanowi jedynie epifenomenu, lecz jest procesem, który aktywnie wpływa na przebieg zapalenia w tej chorobie [1].

Proces angiogenezy jest wynikiem wzajemnego oddziaływania między czynnikami stymulującymi i hamującymi aktywność komórek śródbłonka, tj. ich zdolność do migracji,

proliferacji, dojrzewania i różnicowania. Kluczową rolę w angiogenezie odgrywają cytokiny angiogenne, w tym naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu [6]. VEGF jest wielofunkcyjną cytokiną, która zwiększa 50 tys. razy silniej od histaminy przepuszczalność śródbłonka naczyń oraz odgrywa kluczową rolę w regulacji fizjologicznej i patologicznej angiogenezy [6]. VEGF jest zaangażowany w ostrej i przewlekłej odpowiedzi zapalnej. Ze względu na swoje właściwości zwiększania przepuszczalności naczyń ułatwia tworzenie obrzęku i przechodzenie komórek z krwiobiegu do miejsc toczącego się zapalenia. Z kolei jego stymulujący wpływ na angiogenezę i przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej ma dodatkowe znaczenie w rozwoju przewlekłych odczynów zapalnych [33]. VEGF odgrywa rolę w procesach zapalnych związanych z nadwrażliwością typu alergicznego [18]. Stymuluje Th2-zależną odpowiedź immunologiczną na swoiste alergeny oraz rozwój odczynu zapalnego [18]. Interesujący jest również fakt, że na komórkach Th2 wykazano obecność receptorów dla VEGF, a cytokiny uwalniane z tych komórek zwiększają wytwarzanie tego czynnika [20]. U chorych na AZS dochodzi do zwiększonego wytwarzania aktywnego biologicznie VEGF, który gromadzi się w warstwie rogowej naskórka (*stratum corneum*) i prawdopodobnie pochodzi z keratynocytów [40]. Może być odpowiedzialny za rozszerzenie naczyń i zwiększoną przepuszczalność śródbłonka, co prowadzi do zmian o charakterze rumienia i obrzęku w AZS; w tym procesie szczególnie aktywna wydaje się być izoforma VEGF121 [41].

W badaniach własnych stwierdzono istotnie większe stężenie VEGF w osoczu chorych na AZS w porównaniu z osobami zdrowymi, co sugeruje udział tej cytokiny w patomechanizmie tej choroby. Stężenie VEGF pozostawało jednak bez związku ze stopniem nasilenia zmian skórnych ocenianych według wskaźnika EASI. Długość trwania choroby czy współistnienie alergicznego nieżytu nosa również nie miały wpływu na stężenie VEGF w osoczu chorych na AZS. Podstawową rolę VEGF w AZS może być udział zarówno w rozwoju fazy ostrej procesu zapalnego, jak i w procesach naprawczych (angiogeneza i przebudowa macierzy zewnątrzkomórkowej), czego niekorzystną konsekwencją są zaburzenia funkcji skóry oraz podtrzymywanie procesu zapalnego.

PODSUMOWANIE

AZS jest przewlekłą chorobą zapalną, w której patogenezie znaczenie ma defekt bariery naskórkowej, dysfunkcja układu immunologicznego oraz udział czynników środowiskowych. Należy podkreślić, iż mimo niewątpliwego związku między angiogenezą a przewlekłym procesem zapalnym, niewiele jest doniesień na temat roli angiogenezy i czynników z nią związanych w AZS. Dlatego istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań, których wyniki mogą przyczynić się zarówno do lepszego poznania patogenezy, jak i skutecznego leczenia tej choroby. Odpowiedź na pytanie, czy VEGF można traktować jako czynnik warunkujący w sposób zasadniczy rozwój odczynu zapalnego w przebiegu AZS, wymaga dalszych badań.

Pracę opracowano na podstawie rozprawy doktorskiej Ewy Koczy-Baron (SUM 2010; promotor: dr hab. med. Alicja Kasperska-Zajac).

PIŚMIENNICTWO

1. Agha-Majzoub R., Becker R.P., Schraufnagel D.E. et al.: *Angiogenesis: the major abnormality of the keratin-14 IL-4 transgenic mouse model of atopic dermatitis*. Microcirculation, 2005; 12; 455-476.
2. Akei H.S., Brandt E.B., Mishra A. et al.: *Epicutaneous aeroallergen exposure induces systemic TH2 immunity that predisposes to allergic nasal responses*. J. Allergy Clin. Immunol., 2006; 118; 62-69.
3. Buckley C.C., Ivison C., Poulter L.W., Rustin M.H.: *Fc epsilon R1/CD23 receptor distribution in patch test reactions to aeroallergens in atopic dermatitis*. J. Invest. Dermatol., 1992; 99; 184-188.

4. Clark R.A., Adinoff A.D.: *Aeroallergen contact can exacerbate atopic dermatitis: patch tests as a diagnostic tool*. J. Am. Acad. Dermatol., 1989; 21:863-869.
5. Deleuran M., Ellingsen A.R., Paludan K. et al.: *Purified Der p1 and p2 patch tests in patients with atopic dermatitis: evidence for both allergenicity and proteolytic irritancy*. Acta Derm. Venereol., 1998; 78; 241-243.
6. Ferrara N., Davis-Smyth T.: *The biology of vascular endothelial growth factor*. Endocr. Rev., 1997; 18; 4-25.
7. Gliniski 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. Post. Dermatol. Alergol., 2004; XXI; 265-273.
8. Grabbe J., Haas N., Hamann K. et al.: *Demonstration of the high-affinity IgE receptor on human Langerhans cells in normal and diseased skin*. Br. J. Dermatol., 1993; 129; 120-123.
9. Grewe M., Bruijnzeel-Koomen C.A., Schopf E. et al.: *A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis*. Immunol. Today, 1998; 19; 359-361.
10. Groneberg D.A., Bester C., Grutzkau A. et al.: *Mast cells and vasculature in atopic dermatitis—potential stimulus of neoangiogenesis*. Allergy, 2005; 60; 90-97.
11. Hawro T., Sysa-Jędrzejowska A., Narbutt J.: *Rola mutacji w genie filagryny w etiopatogenezie atopowego zapalenia skóry*. Przegląd piśmiennictwa. Post. Dermatol. Alergol., 2008; XXV; 12-15.
12. Jeong C.W., Ahn K.S., Rho N.K. et al.: *Differential in vivo cytokine mRNA expression in lesional skin of intrinsic vs. extrinsic atopic dermatitis patients using semiquantitative RT-PCR*. Clin. Exp. Allergy, 2003; 33; 1717-1724.
13. Kato A., Fukai K., Oiso N. et al.: *Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population*. Br. J. Dermatol., 2003; 148; 665-669.
14. Klunker S., Trautmann A., Akdis M. et al.: *A second step of chemotaxis after transendothelial migration: keratinocytes undergoing apoptosis release IFN-gamma-inducible protein 10, monokine induced by IFN-gamma, and IFN-gamma-inducible alpha-chemoattractant for T cell chemotaxis toward epidermis in atopic dermatitis*. J. Immunol., 2003; 171:1078-1084.
15. Kraft S., Novak N., Katoh N. et al.: *Aggregation of the high-affinity IgE receptor Fc(epsilon)RI on human monocytes and dendritic cells induces NF-kappaB activation*. J. Invest. Dermatol., 2002; 118; 830-837.
16. Kraft S., Wessendorf J.H., Haberkost J. et al.: *Enhanced expression and activity of protein-tyrosine kinases establishes a functional signaling pathway only in FcepsilonRIhigh Langerhans cells from atopic individuals*. J. Invest. Dermatol., 2002; 119; 804-811.
17. Kuna P.: *Atopowe zapalenie skóry*. W: Kowalski M. (red.): Immunologia kliniczna. Mediton, Łódź, 2000; 199-240.
18. Lee C.G., Link H., Baluk P. et al.: *Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces remodeling and enhances TH2-mediated sensitization and inflammation in the lung*. Nat. Med., 2004; 10; 1095-1103.
19. Maeda K., Yamamoto K., Tanaka Y. et al.: *House dust mite (HDM) antigen in naturally occurring lesions of atopic dermatitis (AD): the relationship between HDM antigen in the skin and HDM antigen-specific IgE antibody*. J. Dermatol. Sci., 1992; 3; 73-77.
20. Makinde T., Murphy R.F., Agrawal D.K.: *Immunomodulatory role of vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 in airway remodeling*. Curr. Mol. Med., 2006; 6; 831-841.
21. Mascia F., Mariani V., Giannetti A. et al.: *House dust mite allergen exerts no direct proinflammatory effects on human keratinocytes*. J. Allergy Clin. Immunol., 2002; 109; 532-538.
22. Motala C., Potter P.C., Weinberg E.G. et al.: *Anti-Staphylococcus aureus-specific IgE in atopic dermatitis*. J. Allergy Clin. Immunol., 1986; 78; 583-589.
23. Neumann C., Gutgesell C., Fliebert F. et al.: *Comparative analysis of the frequency of house dust mite specific and nonspecific Th1 and Th2 cells in skin lesions and peripheral blood of patients with atopic dermatitis*. J. Mol. Med., 1996; 74; 401-406.
24. Norris P.G., Schofield O., Camp R.D.: *A study of the role of house dust mite in atopic dermatitis*. Br. J. Dermatol., 1988; 118; 435-440.
25. Novak N., Bieber T., Leung D.Y.: *Immune mechanisms leading to atopic dermatitis*. J. Allergy Clin. Immunol. 2003; 112 (supl. 6); S128-139.
26. Novak N., Valenta R., Bohle B. et al.: *FcepsilonRI engagement of Langerhans cell-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; 949-957.
27. Oppel T., Schuller E., Gunther S. et al.: *Phenotyping of epidermal dendritic cells allows the differentiation between extrinsic and intrinsic forms of atopic dermatitis*. Br. J. Dermatol., 2000; 143; 1193-1198.
28. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al.: *Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis*. Nat. Genet., 2006; 38; 441-446.
29. Polverini P.J.: *The pathophysiology of angiogenesis*. Crit. Rev. Oral. Biol. Med., 1995; 6; 230-247.
30. Rossiter H., van Reijssen F., Mudde G.C. et al.: *Skin disease-related T cells bind to endothelial selectins: expression of cutaneous lymphocyte antigen (CLA) predicts E-selectin but not P-selectin binding*. Eur. J. Immunol., 1994; 24; 205-210.
31. Semper A.E., Heron K., Woollard A.C. et al.: *Surface expression of Fc epsilon RI on Langerhans' cells of clinically uninvolved skin is associated with disease activity in atopic dermatitis, allergic asthma, and rhinitis*. J. Allergy Clin. Immunol., 2003; 112; 411-419.
32. Soter N.A.: *Morphology of atopic eczema*. Allergy, 1989; 44 (supl. 9); 16-19.
33. Takahashi H., Shibuya M.: *The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions*. Clin. Sci. (Lond), 2005; 109; 227-241.
34. Takaoka A., Arai I., Sugimoto M. et al.: *Involvement of IL-31 on scratching behavior in NC/Nga mice with atopic-like dermatitis*. Exp. Dermatol., 2006; 15; 161-167.
35. Toda M., Leung D.Y., Molet S. et al.: *Polarized in vivo expression of IL-11 and IL-17 between acute and chronic skin lesions*. J. Allergy Clin. Immunol., 2003; 111; 875-881.
36. Trautmann A., Altnauer F., Akdis M. et al.: *The differential fate of cadherins during T-cell-induced keratinocyte apoptosis leads to spongiosis in eczematous dermatitis*. J. Invest. Dermatol., 2001; 117; 927-934.
37. Valenta R., Natter S., Seiberler S. et al.: *Molecular characterization of an autoallergen, Hom s 1, identified by serum IgE from atopic dermatitis patients*. J. Invest. Dermatol., 1998; 111; 1178-1183.
38. Vasilopoulos Y., Cork M.J., Murphy R. et al.: *Genetic association between an AACC insertion in the 3'UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis*. J. Invest. Dermatol., 2004; 123; 62-66.
39. Walker C., Kagi M.K., Ingold P. et al.: *Atopic dermatitis: correlation of peripheral blood T cell activation, eosinophilia and serum factors with clinical severity*. Clin. Exp. Allergy, 1993; 23; 145-153.
40. Wuthrich B.: *Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis*. Ann. Allergy Asthma Immunol., 1999; 83; 464-470.
41. Zhang Y., Matsuo H., Morita E.: *Increased production of vascular endothelial growth factor in the lesions of atopic dermatitis*. Arch. Dermatol. Res., 2006; 297; 425-429.

Adres: dr hab. med. Alicja Kasperska-Zajac, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, 40-925 Katowice, ul. Ceglana 35, tel./faks 32 358 12 00, e-mail: kasperska@plusnet.pl