

Analiza stężeń eotaksyny 1/CCL11, eotaksyny 2/CCL24 i eotaksyny 3/CCL26 w surowicy dorosłych chorych na atopowe zapalenie skóry

Analysis of the concentrations of eotaxin 1/CCL11, eotaxin 2/CCL24 and eotaxin 3/CCL26 in the serum of adult patients with atopic dermatitis

Witold Owczarek¹, Elwira Beata Paluchowska¹, Tomasz Targowski², Agnieszka Nawrocka¹

¹Klinika Dermatologiczna WIM CSK MON w Warszawie

Kierownik: dr n. med. Witold Owczarek

²Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Tadeusz Płusa

Przegl Dermatol 2011, 98, 221–227

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
chemokiny, eotaksyny,
atopowe zapalenie skóry, AZS.

KEY WORDS:
chemokines, eotaxins, atopic
dermatitis, AD.

Wprowadzenie. Eozynofile odgrywają ważną rolę w rozwoju chorób alergicznych. Badania ostatnich lat wskazują na wiele ich istotnych funkcji w rozwoju zapalenia alergicznego związanych zarówno z ich efektorową, jak i immunomodulującą rolą. Określenie czynników odpowiedzialnych za rekrutację eozynofiliów do tkanek może mieć istotne znaczenie dla poznania procesów regulujących rozwój wszystkich chorób alergicznych, w tym również dla zrozumienia mechanizmów powstawania zmian skórnych w przebiegu atopowego zapalenia skóry (AZS). Najsilniejszymi czynnikami chemotaktycznymi wpływającymi na akumulację eozynofiliów są działające wybiórczo poprzez receptor CCR3 eotaksyny. Liczne doniesienia wskazują na istotną rolę tych chemokin w patogenezie chorób alergicznych.

Cel pracy. Ocena stężeń eotaksyny 1/CCL11, eotaksyny 2/CCL24 i eotaksyny 3/CCL26 w surowicy u chorych na AZS oraz osób zdrowych i ich korelacji z nasileniem zmian ocenianych według skali SCORAD.

Materiał i metodyka. Badaniami objęto 101 chorych na AZS oraz 21 osób będących grupą kontrolną. Stężenia eotaksyny 1/CCL11, eotaksyny 2/CCL24 i eotaksyny 3/CCL26 w surowicy oznaczono metodą immunoenzymatyczną (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay* – ELISA), stosując gotowe zestawy firmy R&D Systems (USA).

Wyniki. W grupie chorych na AZS stwierdzono, że średnie stężenie eotaksyny 1/CCL11 w surowicy wynosiło 123,86 pg/ml, eotaksyny 2/CCL24 – 1064,52 pg/ml, a eotaksyny 3/CCL26 – 16,93 pg/ml. Wśród zdrowych ochotników będących grupą kontrolną średnie stężenie eotaksyny 1/CCL11 w surowicy kształtowało się na poziomie 195,64 pg/ml, eotaksyny 2/CCL24 – 965,58 pg/ml, a eotaksyny 3/CCL26 – 0,79 pg/ml. Analiza porównawcza stężeń eotaksyn w surowicy pomiędzy grupą chorych na AZS i grupą osób zdrowych wykazała, że średnie stężenie eotaksyny 1/CCL11 w surowicy w grupie chorych na AZS jest istotnie statystycznie mniejsze ($p = 0,002$), a eotaksyny 3/CCL26 większe ($p = 0,0000001$) niż u osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną. W grupie chorych na AZS średnie nasilenie choroby ocenione według skali SCORAD wynosiło 53,17. Przeprowadzona analiza zależności

ADRES DO KORESPONDENCJI:
dr n. med. Witold Owczarek
Klinika Dermatologiczna
WIM CSK MON
ul. Szaserów 128
04-141 Warszawa
e-mail:
wowczarek@wim.mil.pl

pomiędzy nasileniem choroby ocenionym według skali SCORAD a stężeniem eotaksyny 1/CCL11, eotaksyny 2/CCL24 i eotaksyny 3/CCL26 w surowicy wykazała istotne statystycznie korelacje dla wszystkich ocenianych parametrów (odpowiednio $p = 0,001$, $p = 0,01$, $p = 0,00001$).

Wnioski. Analiza wyników badań wykazała, że: 1) średnie stężenia eotaksyny 3/CCL26 i eotaksyny 2/CCL24 w surowicy są większe u chorych na AZS niż w grupie osób zdrowych, przy czym w przypadku eotaksyny 3/CCL26 wykazana różnica jest istotna statystycznie, 2) średnie stężenie eotaksyny 1/CCL11 w surowicy jest istotnie statystycznie mniejsze u chorych na AZS w porównaniu ze stężeniem u osób zdrowych oraz 3) stężenia eotaksyny 1/CCL11, eotaksyny 2/CCL24 i eotaksyny 3/CCL26 w surowicy korelują z nasileniem AZS ocenionym według skali SCORAD.

ABSTRACT

Introduction. Eosinophils play an important role in development of allergic diseases. Recent studies indicate their many relevant functions in the development of allergic inflammation related to both an effector and immunomodulatory role. The recognition of factors responsible for eosinophil recruitment to tissues may be significant for understanding allergic diseases' regulatory processes, including mechanisms leading to skin changes in atopic dermatitis (AD). The most prominent chemotactic factors influencing eosinophil accumulation are those acting selectively via the CCR3 eotaxin receptor. Many reports indicate a relevant role of these chemokines in pathogenesis of allergic diseases.

Objective. To measure the level of serum concentrations of eotaxin 1/CCL11, eotaxin 2/CCL24 and eotaxin 3/CCL26 in AD patients and healthy subjects in relation to disease intensity assessed by the SCORAD scale.

Material and methods. Hundred and one AD patients and 21 healthy subjects as the control group were investigated. The concentrations of eotaxin 1/CCL11, eotaxin 2/CCL24 and eotaxin 3/CCL26 were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with R&D Systems kits (USA).

Results. It was found that in the group of AD patients the average serum concentration of 1/CCL11 eotaxin was 123.86 pg/ml. The average serum concentration of 2/CCL24 eotaxin was 1064.52 pg/ml and of 3/CCL26 eotaxin 16.93 pg/ml. In healthy volunteers (control group), the mean serum concentration of 1/CCL11 eotaxin was 195.64 pg/ml, the mean serum concentration of 2/CCL24 eotaxin was 965.58 pg/ml, and of 3/CCL26 eotaxin 0.79 pg/ml. Comparative analysis of serum eotaxin levels between the group of AD patients and the healthy controls showed that the mean serum concentration of 1/CCL11 eotaxin in patients with atopic dermatitis is significantly lower ($p = 0.002$), and of 3/CCL26 eotaxin higher ($p = 0.0000001$) than in healthy controls. In the group of AD patients the average severity of illness rated with the SCORAD scale was 53.17. Regression analysis between the exacerbation of disease rated with the SCORAD scale and serum levels of 1/CCL11 eotaxin, 2/CCL24 eotaxin and 3/CCL26 eotaxin showed a statistically significant correlation for all measured parameters (respectively $p = 0.001$, $p = 0.01$, $p = 0.00001$).

Conclusions. The analysis of results showed that in the researched group: 1. Mean eotaxin 3/CCL26 and eotaxin 2/CCL24 serum concentration is higher in AD patients as compared to healthy subjects and in the case of eotaxin 3/CCL26 the difference is statistically significant. 2. Mean eotaxin 1/CCL11 serum concentration is statistically lower in AD patients as compared to healthy subjects. 3. Eotaxin 1/CCL11, eotaxin 2/CCL24 and eotaxin 3/CCL26 serum concentrations correlate with AD intensity assessed by SCORAD.

WPROWADZENIE

Eozynofile odgrywają ważną rolę w patogenezie chorób alergicznych. Obwodowa eozynofilia towarzysząca chorobom alergicznym, takim jak astma czy alergiczny nieżyt nosa, jest również stwierdzana w atopowym zapaleniu skóry (AZS) [1]. W obrazie histopatologicznym zmian skórnych chorych na AZS obserwuje się naciek zapalny złożony z limfocytów T, makrofagów oraz eozynofiliów [2]. Chociaż granulocyty kwasochłonne stwierdza się rzadko, to wykazanie za pomocą badania immunofluorescencyjnego u chorych na AZS takich białek, jak główne białko zasadowe (ang. *myelin basic protein* – MBP) czy białko kationowe eozynofiliów (ang. *eosinophil cationic protein* – ECP), wskazuje na ich obecność w zmienionej zapalnie tkance [3]. Ziarnistości eozynofilowe i związane z nimi MBP przeważają w przewlekłych zmianach skórnych, a ich poziom często koreluje dodatkowo z nasileniem choroby [4]. Za rekrutację eozynofiliów do miejsc zapalenia odpowiadają chemokiny (np. eotaksyny i RANTES), cytokiny (głównie produkowane przez limfocyty Th2, interleukiny IL-4, IL-5 i IL-13), cząsteczki adhezyjne (np. integryny β_1 , β_2 i β_7) oraz inne cząsteczki [np. AMC (ang. *acidic mammalian chitinase*)] [5]. Eotaksyna 1/CCL11, eotaksyna 2/CCL24 i eotaksyna 3/CCL26 są najsilniejszymi czynnikami chemotaktycznymi dla eozynofiliów [6]. Mechanizm ekspresji genów eotaksyn wiąże się z aktywnością takich czynników transkrypcyjnych, jak STAT6 oraz NF κ B [7], a głównymi induktorami ich wytwarzania są IL-4 i IL-13 [6]. Swoistym wybiórczym receptorem dla eotaksyn jest receptor błonowy CCR3 umiejscowiony głównie na eozynofiliach, a także na związanych z reakcją zapalną limfocytach T, bazofilach, makrofagach, mastocytach, komórkach nabłonkowych i komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych [8]. Ekspresję mRNA eotaksyny wykazano na komórkach mięśni gładkich, nabłonka płuc, makrofagach, keratynocytach oraz fibroblastach skóry [9].

Dostępne badania wskazują na istotną rolę eozynofiliów w procesie regulowania odpowiedzi immunologicznej poprzez wpływ na poszczególne komórki, możliwość prezentowania antygenów oraz funkcję efektorową związaną z działaniem mediatorów wydzielanych z ich ziarnistości [10]. Poznanie czynników odpowiedzialnych za ich rekrutację do tkanek może mieć istotne znaczenie dla zrozumienia mechanizmów regulujących rozwój wszystkich chorób alergicznych, w tym również AZS.

CEL PRACY

Celem pracy była ocena stężeń eotaksyny 1/CCL11, eotaksyny 2/CCL24 i eotaksyny 3/CCL26

w surowicy u dorosłych chorych na AZS oraz osób zdrowych i ich korelacji z nasileniem zmian ocenianych według skali SCORAD.

MATERIAŁ I METODYKA

Badaniami objęto 101 chorych na AZS (53 kobiety i 48 mężczyzn) w wieku 18–54 lat (średnia 25,89 roku). Rozpoznanie ustalono na podstawie kryteriów diagnostycznych Hanifina i Rajki [11]. U 22,8% (u 23 z 101) chorych na AZS współistniała astma oskrzelowa, a u 32,7% (u 33 z 101) – alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Chorzy nie otrzymywali leków, które miałyby wpływ na wynik przeprowadzonych badań. Pacjenci byli diagnozowani i leczeni ambulatoryjnie w Klinice Dermatologicznej CSK MON Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie w latach 2008–2010. Grupę kontrolną stanowiło 21 zdrowych ochotników (12 kobiet i 9 mężczyzn), negujących objawy chorób atopowych w wywiadzie osobniczym i rodzinnym.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Wojskowego Instytutu Medycznego – uchwała nr 47/WIM/2008 z 19 listopada 2008 roku.

Materiałem do oznaczania stężenia badanych eotaksyn była krew obwodowa pozyskiwana z żyły łokciowej. Krew pobierano do jałowych probówek typu Vacutainer (Becton Dickinson) na antykoagulant (EDTA), które następnie odwirowano w celu odpietowania osocza. Stężenie eotaksyny 1/CCL11, eotaksyny 2/CCL24 i eotaksyny 3/CCL26 w surowicy oznaczono metodą immunoenzymatyczną (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay* – ELISA). W celu oznaczenia ich stężenia wykorzystano gotowe zestawy firmy R&D Systems (USA), wykonując badania zgodnie z instrukcją podaną przez producenta. Wartości odczytywano i przeliczono na jednostki (pikogramy na mililitr, pg/ml).

Stopień nasilenia AZS w badanej grupie oceniano według skali SCORAD (ang. *severity scoring of atopic dermatitis*) obejmującej ocenę rozległości zmian skórnych, intensywności poszczególnych objawów klinicznych oraz subiektywnej oceny chorego dotyczącej świądu i zaburzeń snu [12].

W celu oceny różnic statystycznych pomiędzy średnimi wartościami zmiennych posłużono się testem *t*-Studenta z oddzielną estymacją wariancji. Do analizy zależności pomiędzy stężeniami eotaksyn w surowicy a nasileniem choroby ocenionym według skali SCORAD wykorzystano test korelacji liniowej Pearsona. We wszystkich analizach przyjęto jednakość 95-procentowy przedział ufności (95% PU) dla różnic istotnych statystycznie (współczynnik $p < 0,05$). Analizy dokonano przy użyciu programu STATISTICA 7.0 PL.

WYNIKI

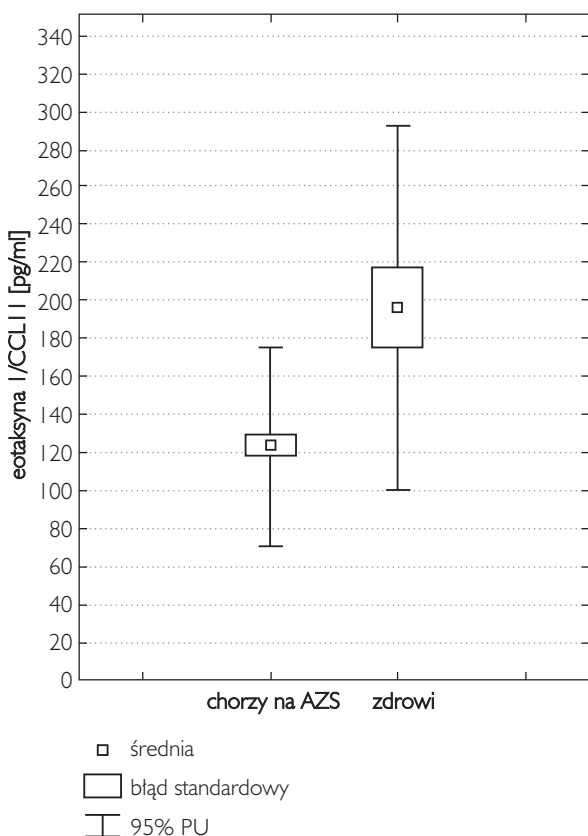
W grupie 101 chorych na AZS stwierdzono, że średnie stężenie eotaksyny 1/CCL11 w surowicy wynosiło 123,86 pg/ml (95% PU: 113,57–134,14), eotaksyny 2/CCL24 – 1064,52 pg/ml (95% PU: 898,05–1230,99), a eotaksyny 3/CCL26 odpowiednio 16,93 pg/ml (95% PU: 13,34–20,52).

W grupie 21 zdrowych ochotników stanowiących grupę kontrolną średnie stężenie eotaksyny 1/CCL11 w surowicy kształtowało się na poziomie 195,64 pg/ml (95% PU: 152,14–239,15), eotaksyny 2/CCL24 – 965,58 pg/ml (95% PU: 748,68–1182,47), a eotaksyny 3/CCL26 odpowiednio 0,79 pg/ml (95% PU: 0,67–0,91). W toku dalszych badań przeprowadzono analizę porównawczą stężeń eotaksyn w surowicy pomiędzy grupą chorych na AZS i grupą osób zdrowych. Wykazano, że średnie stężenie eotaksyny 1/CCL11 w surowicy w grupie chorych na AZS jest mniejsze niż u osób zdrowych będących grupą kontrolną. Różnica pomiędzy badanymi gru-

pami była statystycznie istotna ($p = 0,002$), a zależność przedstawiono na rycinie 1.

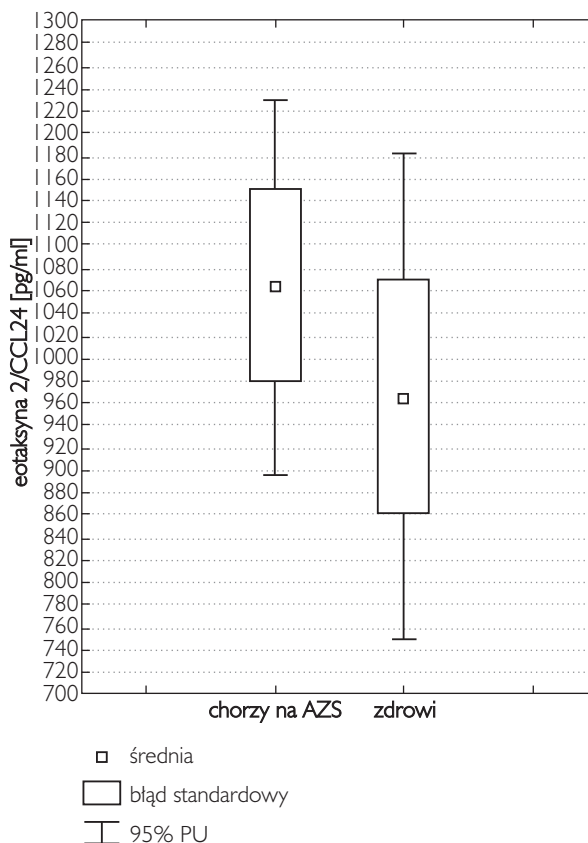
Analizując stężenie eotaksyny 2/CCL24 w surowicy, stwierdzono, że jej średni poziom jest większy w grupie chorych na AZS niż u osób zdrowych. W przypadku eotaksyny 2/CCL24 różnica pomiędzy grupą chorych a grupą kontrolną była statystycznie nieistotna ($p = 0,462$) (ryc. 2.). Przeprowadzona analiza stężeń eotaksyny 3/CCL26 wykazała jej większe stężenie u osób chorych na AZS niż u osób zdrowych. Stwierdzona pomiędzy badanymi grupami różnica była statystycznie istotna ($p = 0,0000001$), a zależność przedstawiono na rycinie 3.

W grupie chorych na AZS średnie nasilenie choroby ocenione według skali SCORAD wynosiło 53,17 (95% PU: 50,08–56,27), najniższe nasilenie – 30,9, natomiast najwyższe – 99. Przeprowadzona analiza zależności pomiędzy stężeniem eotaksyny 1/CCL11, eotaksyny 2/CCL24 i eotaksyny 3/CCL26 w surowicy oraz nasileniem choroby ocenionym według skali SCORAD wykazała istotne statystycznie korelacje dla wszystkich badanych parametrów (tab. I).



Ryc. 1. Analiza porównawcza średnich stężeń eotaksyny 1/CCL11 w surowicy pomiędzy grupą chorych na AZS ($n = 101$) i grupą kontrolną zdrowych ochotników ($n = 21$) ($p = 0,002$)

Fig. 1. Comparative analysis of mean serum concentrations of eotaxin 1/CCL11 between the group of AD patients ($n = 101$) and the control group of healthy volunteers ($n = 21$) ($p = 0,002$)



Ryc. 2. Analiza porównawcza średnich stężeń eotaksyny 2/CCL24 w surowicy pomiędzy grupą chorych na AZS ($n = 101$) i grupą kontrolną zdrowych ochotników ($n = 21$) ($p = 0,462$)

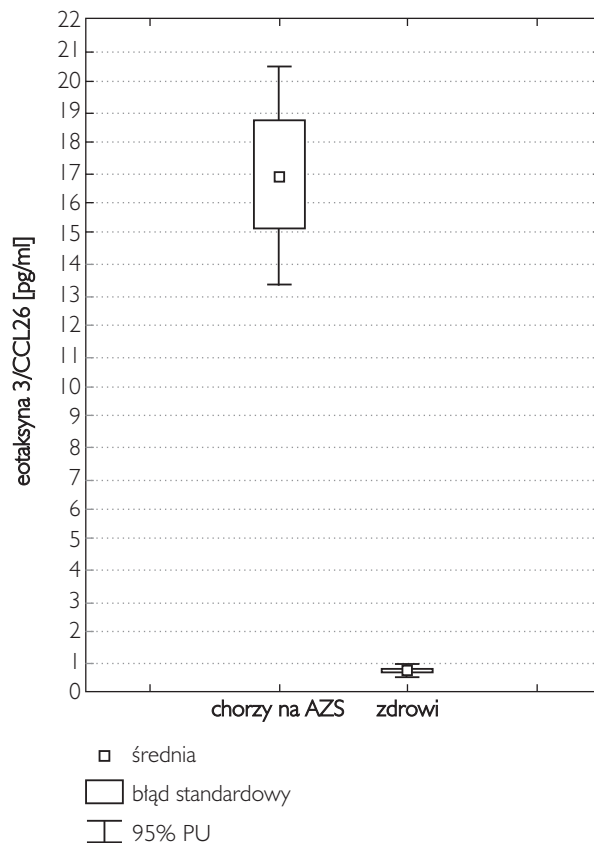
Fig. 2. Comparative analysis of mean serum concentrations of eotaxin 2/CCL24 between the group of AD patients ($n = 101$) and the control group of healthy volunteers ($n = 21$) ($p = 0,462$)

OMÓWIENIE

Eotaksyny to chemotaktyczne cytokiny należące ze względu na swoją budowę do podrodziny chemokin CC. Dotychczas poznano trzy eotaksyny: eotaksynę 1/CCL11, eotaksynę 2/CCL24 i eotaksynę 3/CCL26 [13]. Charakteryzuje je wybiórcze działanie chemotaktyczne w stosunku do eozynofików, a ich wpływ na rekrutację tych komórek jest kilkakrotnie silniejszy niż chemokin RANTES (ang. *regulated upon activation, T-lymphocyte expressed and secreted*) i MCP-1 (ang. *monocyte chemoattractant protein*) [14]. Gen kodujący eotaksynę 1/CCL11 jest umiejscowiony u ludzi na chromosomie 17q21.1-q21.2, natomiast geny kodujące eotaksynę 2/CCL24 oraz eotaksynę 3/CCL26 są zlokalizowane na chromosomie 7q11.23 [9]. Swoistym wybiórczym receptorem dla eotaksyn jest receptor błonowy CCR3 (ang. *chemokine cysteine-cysteine receptor 3*) obecny głównie na eozynofikach [8]. Aktywacja receptora CCR3 na powierzchni eozynofila odbywa się poprzez przyłączenie chemokiny, co powoduje napływ jonów wapnia, aktywację kinaz białkowych, aktywację ekspresji CD11b (łańcuch integralny regulujący funkcję komórki zależną od cytokin), produkcję reaktywnych form tlenu, polimeryzację aktyny i – co się z tym wiąże – zmianę kształtu komórki, a w końcowym etapie uwolnienie mediatorów z ziarnistości [15]. Liczne doniesienia wskazują, że eotaksyna CCR3 ma ważne znaczenie w akumulacji granulocytów kwasochłonnych w tkankach, a w konsekwencji w nasilaniu procesu zapalnego [16]. Obecność CCR3 wykryto również na limfocytach Th2, bazofilach, makrofagach, mastocytach oraz komórkach nabłonkowych i mięśni gładkich dróg oddechowych [8, 17].

W przebiegu procesu zapalnego poszczególne eotaksyny są wydzielane na różnych etapach jego rozwoju [18]. Mimo wielu badań nie ma jednoznacznych informacji dotyczących dokładnej roli każdej z nich w patogenezie chorób alergicznych. Jeszcze mniej znana jest rola eotaksyn w patogenezie AZS [19].

W piśmiennictwie jest niewiele danych dotyczących oceny stężeń eotaksyn u chorych na AZS, a otrzymywane wyniki nie są jednoznaczne. W badaniu japońskich dzieci z AZS średnie stężenie eotaksyny 1/CCL11 w surowicy wynosiło 84,3 pg/ml,



Ryc. 3. Analiza porównawcza średnich stężeń eotaksyny 3/CCL26 w surowicy pomiędzy grupą chorych na AZS ($n = 101$) i grupą kontrolną zdrowych ochotników ($n = 21$) ($p = 0,0000001$)

Fig. 3. Comparative analysis of mean concentrations of eotaxin 3/CCL26 in serum between the group of AD patients ($n = 101$) and the control group of healthy volunteers ($n = 21$) ($p = 0.0000001$)

a eotaksyny 3/CCL26 – 2,1 pg/ml [20]. U zdrowych dzieci z grupy kontrolnej średnie stężenie eotaksyny 1/CCL11 i eotaksyny 3/CCL26 kształtowało się na poziomie odpowiednio 60,4 pg/ml i 1,4 pg/ml. W porównaniu z badaniem własnym średnie stężenie eotaksyny 1/CCL11 było również większe od średniego stężenia eotaksyny 3/CCL26 zarówno w grupie chorych na AZS, jak i osób zdrowych. Porównując średnie stężenia eotaksyny 3/CCL26 w surowicy, wykazano, że w grupie chorych jest ono większe niż u osób zdrowych.

Tabela I. Analiza korelacji stężeń eotaksyny 1/CCL11, eotaksyny 2/CCL24 i eotaksyny 3/CCL26 w surowicy oraz nasilenia choroby ocenionego według skali SCORAD u 101 osób z AZS

Table I. Correlation analysis of serum concentrations of eotaxin 1/CCL11, eotaxin 2/CCL24 and eotaxin 3/CCL26 and disease severity assessed on the SCORAD scale in 101 patients with AD

	Eotaksyna 1/CCL11 [pg/ml]		Eotaksyna 2/CCL24 [pg/ml]		Eotaksyna 3/CCL26 [pg/ml]	
	p	współczynnik korelacji	p	współczynnik korelacji	p	współczynnik korelacji
SCORAD	0,001	0,35	0,01	0,32	0,00001	0,75

Podobne obserwacje poczyniono w badaniu własnym, jednak w badaniu japońskim różnica pomiędzy grupami była statystycznie nieistotna. Wyraźna różnica w porównaniu z badaniami własnymi dotyczy stężenia eotaksyny 1/CCL11, w szczególności w grupie kontrolnej. Matsuura i wsp. [20] wykazali w badanej grupie istotnie statystycznie większe średnie stężenie eotaksyny 1/CCL11 w surowicy chorych na AZS niż u osób zdrowych. Otrzymane w badaniu własnym różnice mogą wynikać z mniejszej liczebności grupy chorych na AZS oraz wieku badanych osób chorych i zdrowych, gdyż badanie japońskie dotyczyło dzieci. Średni wiek badanych chorych wynosił 2,5 roku, a dzieci zdrowych 2,9 roku. Wydaje się więc, że może to tłumaczyć wykazane rozbieżności, ponieważ zauważono zależności pomiędzy wiekiem i płcią a stężeniem eotaksyn w surowicy.

W badaniu przeprowadzonym przez Kagami i wsp. średnie stężenie eotaksyny 2/CCL24 i eotaksyny 3/CCL26 u 30 chorych na AZS wynosiło odpowiednio 179,8 pg/ml i 46,1 pg/ml [21]. W grupie kontrolnej osób zdrowych biorących udział w badaniu średnie stężenie eotaksyny 2/CCL24 w surowicy kształtowało się na poziomie 223,1 pg/ml, a eotaksyny 3/CCL26 – 34,1pg/ml. W porównaniu z badaniem własnym stężenia eotaksyny 2/CCL24 były również większe w obu grupach niż stężenia eotaksyny 3/CCL26. Podobnie jak w badaniu własnym, wykazano istotnie statystycznie większe stężenie eotaksyny 3/CCL26 w surowicy u chorych na AZS niż u osób zdrowych. W przypadku eotaksyny 2/CCL24, podobnie jak w badaniu własnym, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy średnimi stężeniami w surowicy w ocenianych grupach, mimo że w badaniu japońskim jej stężenie u chorych było mniejsze niż w grupie kontrolnej.

W badaniu przeprowadzonym u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) przez D'Armiesto i wsp. stwierdzono – podobnie jak w badaniu własnym – statystycznie istotnie mniejsze stężenie eotaksyny 1/CCL11 w surowicy chorych w porównaniu ze stężeniem w grupie kontrolnej. Średnie stężenie eotaksyny 1/CCL11 w surowicy u chorych w stabilnym okresie POChP wynosiło 572 pg/ml, a u osób zdrowych odpowiednio 1043 pg/ml [22]. Zaobserwowano także, że u chorych w trakcie zaostrzenia objawów stężenie eotaksyny 1/CCL11 w surowicy znacznie się zwiększa, natomiast jej średnie stężenie w płynie otrzymanym po płukaniu drzewa oskrzelowego było istotnie większe u chorych na POChP niż u osób zdrowych. Może to świadczyć o większym miejscowym zaangażowaniu eotaksyny 1/CCL11. Podobne obserwacje wskazujące na większą aktywność eotaksyny 1/CCL11 w skórze chorych na AZS wykazano w badaniu własnym, co

również mogłoby tłumaczyć jej mniejsze średnie stężenie w surowicy w porównaniu ze stężeniem u osób zdrowych.

W piśmiennictwie dostępne są doniesienia dotyczące roli eotaksyn u chorych na astmę oskrzelową [23, 24]. W badaniu przeprowadzonym u dzieci stwierdzono, że stężenie eotaksyny 1/CCL11 w surowicy chorych jest większe niż u osób zdrowych [25]. Wykazano także istotne zależności pomiędzy nasileniem astmy a stężeniem eotaksyn w surowicy [26]. Patofizjologiczne znaczenie zwiększenia stężenia eotaksyn w surowicy jest nadal badane.

Wyniki oceny korelacji stężenia eotaksyn w surowicy i nasilenia choroby w dostępnym piśmiennictwie nie są jednoznaczne. Kagami i wsp. [21] stwierdzili, że stężenie eotaksyny 3/CCL26 w surowicy jest istotnie zależne od nasilenia choroby ocenionego według skali SCORAD. W przeciwieństwie do badania własnego nie wykazali takiej zależności w przypadku eotaksyny 2/CCL24. W badaniu przeprowadzonym u niemowląt i małych dzieci Leung i wsp. [27] zaobserwowali istotnie większe stężenia eotaksyny 1/CCL11 w grupie z umiarkowaną postacią AZS niż w grupie z postacią łagodną. Różnica w stosunku do badania własnego może wynikać z wieku ocenianej grupy, ponieważ zauważono zależność stężenia eotaksyny od wieku i płci. Fujisawa i wsp. [28] nie stwierdzili żadnych korelacji stężenia eotaksyny 1/CCL11 z parametrami klinicznymi AZS, takimi jak skala SCORAD, liczba eozynofiliów i płytek we krwi obwodowej czy poziom dehydrogenazy mleczanowej w osoczu. Frezzolini i wsp. [29] w badaniu zależności pomiędzy stężeniami eotaksyny 1/CCL11 i IL-16 w surowicy a stopniem nasilenia AZS, pomimo obserwowanego istotnie większego stężenia eotaksyny w stosunku do grupy kontrolnej, nie odnotowali zależności stężenia eotaksyny 1/CCL11 z nasileniem choroby ocenionym według skali SCORAD. Korelację taką wykazali natomiast, oceniając IL-16. Dostępne niejednoznaczne dane z piśmiennictwa i wyniki badania własnego wskazują na konieczność dalszych badań porównujących stężenia eotaksyn w surowicy z aktywnością AZS.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że: średnie stężenia eotaksyny 3/CCL26 i eotaksyny 2/CCL24 w surowicy są większe u chorych na AZS niż u osób zdrowych, przy czym w przypadku eotaksyny 3/CCL26 wykazana różnica jest istotna statystycznie; średnie stężenie eotaksyny 1/CCL11 w surowicy jest istotnie statystycznie mniejsze u chorych na AZS niż u osób zdrowych oraz stężenia eotaksyny 1/CCL11, eotaksyny 2/CCL24 i eotaksyny 3/CCL26 w surowicy korelują z nasileniem AZS ocenionym według skali SCORAD.

Piśmiennictwo

1. Broide D., Sriramarao P.: Eosinophil trafficking to sites of allergic inflammation. *Immunol Rev* 2001, 179, 163-172.
2. Habif P.T.: Clinical dermatology. Wyd. 4. Mosby, Philadelphia, 2009.
3. Schröder J.M., Noso N., Sticherling M., Christophers E.: Role of eosinophil-chemotactic C-C chemokines in cutaneous inflammation. *J Leukoc Biol* 1996, 59, 1-5.
4. Hossny E., Aboul-Magd M., Bakr S.: Increased plasma eotaxin in atopic dermatitis and acute urticaria in infants and children. *Allergy* 2001, 56, 996-1002.
5. Pope S.M., Zimmermann N., Springer K.F., Karow M.L., Rothenberg M.F.: Eotaxin chemokines and CCL3 are fundamental regulators of allergen-induced pulmonary eosinophilia. *J Immunol* 2005, 175, 5341-5350.
6. Kakinuma T., Saeki H., Tsunemi Y., Fujita H., Nakamura K., Takekoshi T. i inni: Significant elevation of serum levels of eotaxin-3/CCL26, but not of eotaxin-2/CCL24, in patients with atopic dermatitis: serum eotaxin-3/CCL26 levels reflect the disease activity of atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2003, 134, 309-313.
7. Matsukura S., Stellato C., Plitt J.R., Bickel C., Miura K., Georas S.N. i inni: Activation of eotaxin gene transcription by NF-kappa B and STAT6 in human airway epithelial cells. *J Immunol* 1999, 163, 6876-6883.
8. Rankin S.M., Conroy D.M., Williams T.J.: Eotaxin and eosinophil recruitment: implications for human disease. *Mol Med Today* 2000, 6, 20-27.
9. Shinkai A., Yoshisue H., Koike M., Shoji E., Nakagawa S., Saito A. i inni: A novel human CC chemokine, eotaxin-3, which is expressed in IL-4-stimulated vascular endothelial cells, exhibits potent activity toward eosinophils. *J Immunol* 1999, 163, 1602-1610.
10. Akuthota P., Wang H.B., Spencer L.A., Weller P.F.: Immunoregulatory roles of eosinophils: a new look at a familiar cell. *Clin Exp Allergy* 2008, 38, 1254-1263.
11. Hanifin J.M., Rajka G.: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980, 92, 44-47.
12. Kunz B., Oranje A.P., Labrèze L., Stalder J.F., Ring J., Taïeb A.: Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997, 195, 10-19.
13. Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W., Stokłosa T.: Immunologia. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2009.
14. White J.R., Imburgia C., Dul E., Appelbaum E., O'Donnell K., O'Shannessy D.J. i inni: Cloning, expression, and characterization of the human eosinophil eotaxin receptor. *J Exp Med* 1996, 183, 2349-2354.
15. Zimmermann N., Rothenberg M.E.: Receptor internalization is required for eotaxin-induced responses in human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111, 97-105.
16. Fujisawa T., Kato Y., Nagase H., Atsuta J., Terada A., Iguchi K. i inni: Chemokines induce eosinophil degranulation through CCR-3. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 106, 507-513.
17. Beck L.A., Tancowny B., Brummet M.E., Asaki S.Y., Curry S.L., Penno M.B. i inni: Functional analysis of the chemokine receptor CCR3 on airway epithelial cells. *J Immunol* 2006, 177, 3344-3354.
18. Badewa A.P., Hudson C.E., Heiman A.S.: Regulatory effects of eotaxin, eotaxin-2, and eotaxin-3 on eosinophil degranulation and superoxide anion generation. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002, 227, 645-651.
19. Owczarek W., Paplińska M., Targowski T., Jahnz-Różyk K., Paluchowska E., Kucharczyk A. i inni: Analysis of eotaxin 1/CCL11, eotaxin 2/CCL24 and eotaxin 3/CCL26 expression in lesional and non-lesional skin of patients with atopic dermatitis. *Cytokine* 2010, 50, 181-185.
20. Matsuura H., Ishiguro A., Abe H., Mamada Y., Suzuki T., Kohda K. i inni: Elevation of plasma eotaxin levels in children with food allergy. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2009, 32, 180-185.
21. Kagami S., Kakinuma T., Saeki H., Tsunemi Y., Fujita H., Nakamura K. i inni: Significant elevation of serum levels of eotaxin-3/CCL26, but not of eotaxin-2/CCL24, in patients with atopic dermatitis: serum eotaxin-3/CCL26 levels reflect the disease activity of atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2003, 134, 309-313.
22. D'Armiento J.M., Scharf S.M., Roth M.D., Connett J.E., Ghio A., Sternberg D. i inni: Eosinophil and T cell markers predict functional decline in COPD patients. *Respir Res* 2009, 10, 113-126.
23. Hemelaers L., Louis R.: Eotaxin: an important chemokine in asthma. *Rev Med Liege* 2006, 61, 223-226.
24. Paplińska M., Grubek-Jaworska H., Chazan R.: Role of eotaxin in the pathophysiology of asthma. *Pneumonol Alergol Pol* 2007, 75, 180-185.
25. Chu Y.T., Chiang W., Wang T.N., Hung C.H., Jong Y.J., Wu J.R.: Changes in serum eotaxin and eosinophil cationic protein levels, and eosinophil count during treatment of childhood asthma. *J Microbiol Immunol Infect* 2007, 40, 162-167.
26. Lilly C.M., Woodruff P.G., Camargo C.A., Nakamura H., Drazen J.M., Nadel E.S. i inni: Elevated plasma eotaxin levels in patients with acute asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 104, 786-790.
27. Leung T.F., Ma K.C., Hon K.L., Lam C.W., Wan H., Li C.Y. i inni: Serum concentration of macrophage-derived chemokine may be a useful inflammatory marker for assessing severity of atopic dermatitis in infants and young children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003, 14, 296-301.
28. Fujisawa T., Fujisawa R., Kato Y., Nakayama T., Morita A., Katsumata H. i inni: Presence of high contents of thymus and activation-regulated chemokine in platelets and elevated plasma levels of thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 110, 139-146.
29. Frezzolini A., Paradisi M., Zaffiro A., Provini A., Cadoni S., Ruffelli M. i inni: Circulating interleukin 16 (IL-16) in children with atopic/eczema dermatitis syndrome (AEDS): a novel serological marker of disease activity. *Allergy* 2002, 57, 815-820.

Otrzymano: 30 III 2011 r.

Zaakceptowano: 20 V 2011 r.