Zaburzenia równowagi immunologicznej subpopulacji limfocytów Th1 i Th2 oraz rola ich wybranych cytokin w atopowym zapaleniu skóry

Disorders of immunological balance between Th1 and Th2 cells and the role of chosen cytokines in atopic dermatitis

Katarzyna Dzienis, Elżbieta Tryniszewska, Maciej Kaczmarski

III Klinika Chorób Dzieci Akademii Medycznej w Białymstoku, kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Maciej Kaczmarski

Post Dermatol Alergol 2006; XXIII, 2: 88–93

Streszczenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest jedną z najczęstszych chorób skóry występujących u dzieci. W niniejszej pracy zaprezentowano aktualne poglądy dotyczące mechanizmów immunologicznych biorących udział w patomechanizmie AZS. Podkreślono rolę zaburzenia różnicowania limfocytów T pomocniczych; promowania subpopulacji limfocytów Th2 kosztem limfocytów Th1. Przedstawiono rolę wybranych cytokin obu subpopulacji limfocytów Th, ze szczególnym uwzględnieniem IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 i IL-18. Ponadto omówiono rolę apoptozy oraz udział receptora CCR4 i jego ligandu TARC w przebiegu atopowego zapalenia skóry.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, subpopulacje limfocytów T pomocniczych, cytokiny.

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is one of the most common diseases in children. This article presents current views on immunological mechanisms that take place in pathogenesis of AD. The role of disturb differentiation of T helper cells and thus promoting subpopulation Th2 cells instead of Th1 cells was shown. Moreover, the role of chosen cytokines, both subpopulations Th1 and Th2, in particular IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 and IL-18 was presented. Furthermore, the role of apoptosis as well as participation of CCR4 receptor and its TARC ligand in course of atopic dermatitis were discussed.

Key words: atopic dermatitis, T helper cells subpopulation, cytokines.

Wstęp

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest jedną z najczęściej występujących chorób skóry o podłożu alergicznym. Charakteryzuje się określoną morfologią zmian, typową lokalizacją, wybitnie nasilonym świądem, przewlekłym i nawrotowym przebiegiem oraz atopowym wywiadem rodzinnym [1]. Choroba ta ujawnia się najczęściej już we wczesnym dzieciństwie, jednak inaczej niż kiedyś uważano, objawy chorobowe mogą utrzymywać się po okresie pokwitania. Powyższy fakt ma istotny wpływ na kondycję zdrowotną społeczeństwa [2].

Patogeneza AZS jest bardzo złożona. Czynniki warunkujące rozwój procesu chorobowego stale są przedmiotem intensywnych badań wielu ośrodków naukowych na całym świecie. Uwzględnia się wpływ czynników genetycznych, zaburzeń odpowiedzi immunologicznej, dysfunkcji bariery skórnej, czynników środowiskowych i psychicznych [3].

W związku z wynikami badań, które przedstawiają inne drogi aktywacji procesu zapalnego skóry, bez udziału immunoglobuliny E (IgE) [4], Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej w 2001 r. zaproponowała nowe nazewnictwo choroby [5]. AZS zewnątrzpochodny zastąpiono terminem *zespół atopowego zapalenia skóry* (ZAZS) alergiczny; dokonano podziału na ZAZS związany z IgE (alergia IgE-zależna) oraz związany z limfocytami T (dominujący mechanizm komórkowy) [2, 6]. Pojęcie wewnątrzpochodnego typu AZS zastąpiono terminem ZAZS niealergiczny [6, 7]. Nazewnictwo to nie zostało jednak powszechnie uznane i zaakceptowane przez środowisko lekarzy dermatologów i alergologów na świecie.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Maciej Kaczmarski, III Klinika Chorób Dzieci, Akademia Medyczna, ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok, tel. +48 85 745 07 10, faks +48 85 742 38 41, e-mail: mgkaczm@amb.edu.pl

W patomechanizmie AZS ze strony układu immunologicznego biorą udział: mechanizmy humoralne związane z IgE [8] oraz komórkowe: związane z limfocytami T [8, 9], komórki Langerhansa występujące w naskórku [8, 10], komórki dendrytyczne występujące w skórze właściwej [11] oraz inne komórki naciekające miejsce zapalenia (eozynofile, komórki tuczne, bazofile, makrofagi, neutrofile) [1, 2, 12].

Kluczowa rola limfocytów T w AZS jest poparta obserwacjami, że osoby z pierwotnym defektem limfocytów T (np. zespół Wiskotta-Aldricha) często prezentują podwyższony poziom surowiczego IgE, eozynofilię oraz zmiany skórne trudne do różnicowania z AZS, które ustępują po udanej transplantacji szpiku [13, 14]. Ponadto na modelu zwierzęcym AZS udowodniono, że zmiany skórne nie wystąpiły, gdy eksperymentalnie dokonano eliminacji limfocytów T [6].

Aktywacja limfocytów T, subpopulacje Th1 i Th2

U pacjentów z AZS funkcja skóry jako bariery ochronnej jest uszkodzona. Związana z niedoborem enzymatycznym δ-6-desaturazy zmniejszona synteza ceramidów w warstwie rogowej naskórka [4] powoduje wzrost przeznaskórkowej utraty wody w miejscu stanu zapalnego [15], jak i w skórze niezmienionej [16], a tym samym zwiększoną przepuszczalność dla antygenów. Występujące w naskórku komórki Langerhansa rozpoznają przenikające do wnętrza skóry alergeny i po przetworzeniu ich do małych fragmentów prezentują limfocytom T i zapoczątkowują ich pobudzenie. Limfocyty T stają się antygenowo-specyficznymi komórkami pamięci, z ekspresją receptora skórnego limfocytów CLA (*cutaneous lymphocytes antigen*), który spełnia rolę skórnego receptora zasiedlania [2, 3, 12]. Komórki pamięci ulegają różnicowaniu w kierunku subpopulacji limfocytów T pomocniczych: limfocytów Th1 i Th2. Różnią się one między sobą rodzajem produkowanych cytokin oraz wpływem na mechanizmy odpowiedzi immunologicznej [17].

Obie subpopulacje oddziałują na siebie wzajemnie hamująco. Zwiększona odpowiedź jednego typu limfocytów T pomocniczych uniemożliwia silną odpowiedź drugiego typu, dlatego równowaga między tymi dwiema populacjami jest koniecznym warunkiem prawidłowej odpowiedzi immunologicznej.

U zdrowych ludzi większość limfocytów T różnicuje się w kierunku subpopulacji Th1, niewielka liczba do komórek Th2. Natomiast u osób z atopią na skutek kontaktu z antygenem większa część różnicuje się do limfocytów Th2. Szczególnie silnie jest to wyrażone wśród antygenowo-swoistych limfocytów Th.

Dominujący udział limfocytów Th2 i wytwarzanych przez nie cytokin został szeroko udokumentowany w licznych badaniach naukowych, potwierdzonych eksperymentalnie [18–20].

Uchida i wsp. badali ekspresję receptora CCR4 występującego na powierzchni limfocytów Th2 i jego ligandu TARC (*thymus and activation regulated chemokine*). U pacjentów z AZS w zmienionej chorobowo skórze wykazano zwiększony naciek limfocytów T z ekspresją receptora CCR4 oraz większą ekspresję ligandu CCR4-TARC [21]. W tym samym badaniu zaobserwowano również zwiększone stężenie badanej chemokiny w komórkach skóry (głównie w keranocytach i komórkach gruczołów wydzielniczych). Może to wskazywać na rolę TARC jako induktora odpowiedzi immunologicznej Th2 przez przyciąganie CCR4+ limfocytów Th2 w miejsce zmienionej zapalnie skóry [22, 23]. Autorzy również zaobserwowali dodatnią korelację stężenia TARC ze stopniem ciężkości schorzenia. W tych samych badaniach wykazano zmniejszoną ekspresję receptora CCR5 w skórze pacjentów z AZS. Receptor CCR5 jest charakterystyczny dla limfocytów Th1 [24].

Kolejnym dowodem na dominację limfocytów Th2 w AZS może być zwiększona zapadalność na choroby atopowe u ludzi zakażonych *human immunodeficiency virus* (HIV), niszczącym limfocyty Th1 i zmieniającym wraz z czasem trwania zakażenia profil odpowiedzi immunologicznej w kierunku limfocytów Th2 [17, 25]. Zaobserwowano również zmniejszoną reakcję na próbę tuberkulinową, będącą wyrazem odpowiedzi limfocytów Th1 [17, 26].

Odpowiedź komórkowa w danym schorzeniu zależna jest m.in. od profilu uwalnianych cytokin.

U pacjentów z AZS interleukina-4 (IL-4) uczestniczy w regulacji zmiany fenotypu limfocytów T w kierunku limfocytów Th2. Interleukina-1 (IL-1) stymuluje rozwój i dojrzewanie limfocytów Th2 [17]. Nadal jednak nie wiadomo, czy ma ona rolę nadrzędną w odniesieniu do IL-4, czy tylko pomocniczą. Najnowsze badania Herricka i wsp. dowodzą wpływu interleukiny-13 (IL-13) na indukcję odpowiedzi limfocytów Th2. Może ona pobudzać rozwój limfocytów Th2 niezależnie od IL-4 [27]. Badania eksperymentalne na modelach zwierzęcych AZS szeroko opisują wpływ interleukiny-10 (IL-10) na różnicowanie limfocytów Th2. U myszy pozbawionej genetycznie IL-10 wykryto obniżenie IL-4 i zwiększoną syntezę interferonu-γ (IFN-γ), czyli różnicowanie limfocytów T w kierunku limfocytów Th1 [28]. W omawianej chorobie obserwuje się zwiększoną produkcję takich cytokin, jak IL-4, IL-5, IL-10 i IL-13.

Warunkiem powstania limfocytów Th2 i zapoczątkowania reakcji alergicznej jest również niski poziom IFN-γ i IL-12 [3, 17]. Cytokiny te silnie hamują syntezę i wydzielanie IL-4, a tym samym rozwój limfocytów Th2 i pobudzają odpowiedź limfocytów Th1. Opisana niedawno zmniejszona produkcja interleukiny-15 (IL-15) także przyczynia się do nasilenia odpowiedzi Th [29].

Zmniejszona synteza IFN-γ przez jednojądrzaste komórki krwi obwodowej u pacjentów z AZS została potwierdzona w wielu badaniach eksperymentalnych [30–34]. Nie wykazano czy niskie stężenie IFN-γ jest związane z nieprawidłową syntezą tej cytokiny [31], czy obniżoną liczbą komórek produkujących IFN-γ [32]. Katsunuma i wsp. w swoich badaniach wykazali niski poziom IFN-γ u pacjentów z ciężką postacią AZS niereagującą na standardowe leczenie oraz liczbę limfocytów Th1 porównywalną z gru-

pą kontrolną. Spostrzeżenie to dowodzi, że za obniżone stężenia IFN-γ jest odpowiedzialna m.in. nieprawidłowa synteza cytokiny [30].

Ostra i przewlekła faza AZS

Obecnie wiadomo, że limfocyty Th1 i Th2 biorą udział w różnych etapach zapalenia w przebiegu AZS. Ostre zmiany charakteryzują się znacznie zwiększonym naciekiem z limfocytów T oraz wzmożonym wytwarzaniem IL-4, IL-5 i IL-13 sugerującym akumulację Th2, podczas gdy w fazie przewlekłej dominuje naciek z eozynofili i makrofagów oraz synteza cytokin Th1: IL-2, IL-12, IFN-γ [3, 35]. Synteza IL-5 pozostaje na tym samym poziomie, co jest związane z naciekiem eozynofili [3, 6, 19].

W dodatnich płatkowych testach skórnych u pacjentów z atopią wykazano, że po prowokacji antygenem roztoczy kurzu domowego odpowiedź immunologiczna przebiega w 2 fazach: początkowa faza z dominującą IL-4 produkowaną przez limfocyty Th2 i następnie, po 24–48 godz., faza charakteryzująca się podwyższonym poziomem IFN-γ produkowanego przez Th1 [3, 6, 35]. Przemiana ta prawdopodobnie jest inicjowana przez IL-12 wydzielaną z eozynofili i makrofagów naciekających miejsca zapalenia [8, 12]. Zmiana profilu limfocytów Th2 do Th1 została wykazana zarówno w odniesieniu do komórek krwi obwodowej [3, 6, 37, 38], jak i lokalnie naciekających skórę [39].

Wybrane cytokiny limfocytów Th2 i Th1 w AZS

IL-4 jako swoisty czynnik przełączający jest odpowiedzialna za zmianę rodzaju produkowanych immunoglobulin (Ig) przez limfocyty B z IgG1, IgG2, IgG3 i IgM w kierunku IgE [12]. IL-13 jest cytokiną pomocniczą w tym procesie, nie może jednak zastąpić działania IL-4 w izotypowej zmianie klasy immunoglobulin [27].

IL-4 zwiększa ekspresję VCAM (*vascular cell adhesion molecule*), kluczowej cząsteczki adhezyjnej zaangażowanej w proces migracji eozynofili do ognisk zapalenia [12]. Potwierdzają to badania na mysich modelach AZS genetycznie pozbawionych IL-4, u których nie obserwowano wzrostu białek eozynofilowych, co sugeruje, że IL-4 jest niezbędna do mobilizacji eozynofili do miejsca zapalenia. Ponadto myszy te wykazywały wzrost ekspresji MIP1 (*macrophage inflammatory protein 1*) i MIP2, RANTES oraz chemokin, które przyciągają limfocyty Th1. Jest to zgodne z przekonaniem, że IL-4 hamuje odpowiedź limfocytów Th1 [18].

Drugą ważną cytokiną wytwarzaną przez Th2 jest interleukina-5 (IL-5). Bierze ona udział w fazie ostrej i przewlekłej zapalenia, stymulując wzrost i dojrzewanie eozynofili oraz zapobiegając ich apoptozie [12]. Ponadto zwiększa uwalnianie histaminy z bazofili [3]. W badaniach eksperymentalnych, myszy genetycznie pozbawione IL-5 nie wykazywały obecności eozynofili, co potwierdza rolę IL-5 jako prekursora eozynofili w szpiku kostnym. Co więcej, zwierzęta poddane eksperymentowi nie wykazywały zwiększonej grubości warstw skóry właściwej i naskórka, będącej cechą charakterystyczną dla AZS [18]. To zaś spostrzeżenie dowodzi, że eozynofile biorą udział w przeroście skóry w przebiegu atopowego zapalenia skóry.

Inną istotną cytokiną Th2 jest IL-10. Jej stężenie ulega zwiększeniu w AZS, zarówno w skórze zmienionej, jak i w obwodowych komórkach jednojądrzastych [40]. Hamuje ona odpowiedź typu komórkowego oraz zmniejsza zdolność rozwoju reakcji typu opóźnionego i wywoływania uczulenia kontaktowego. Zwiększone stężenie tej cytokiny oraz niskie stężenie IFN-γ są głównymi czynnikami zwiększonej podatności na zakażenia u chorych z AZS [12, 28]. IL-10 wpływa też na migrację eozynofili [28].

Drażnienie zdrowej skóry powoduje zwiększenie ekspresji mRNA do produkcji IL-10. Ma to istotne znaczenie w AZS, w której łagodzenie świądu poprzez drapanie skóry, oprócz mechanicznego uszkadzania i zwiększonego przenikania antygenów, może zwiększać syntezę IL-10, nacieku eozynofili i przewlekanie stanu zapalnego [15, 28].

Z kolei limfocyty Th1 uwalniają głównie IFN-γ, IL-2, IL-12. Odgrywają one ważną rolę w odpowiedzi komórkowej organizmu w przebiegu infekcji: wirusowej, bakteryjnej i grzybiczej. Biorą udział w przewlekłej fazie zapalenia [3, 12, 19].

IFN-γ pobudza ekspresję MHC (*major histocompatibility complex*) klasy I i II, aktywuje monocyty i makrofagi oraz rozwój limfocytów Th1 [3]. W badaniach na modelu zwierzęcym AZS eksperymentalnie pozbawionym IFN-γ nie zaobserwowano cech przerostu skóry, charakterystycznych dla AZS [18]. Doniesienia te pozostają zgodne z udowodnioną rolą IFN-γ w remodelingu skóry w przebiegu opisywanego schorzenia [41].

Najnowsze badania potwierdzają rolę IFN-γ w przewlekłej fazie AZS. Zwiększona ekspresja mRNA do produkcji IFN-γ została wykazana zarówno w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej [42], jak i w zmienionej chorobowo skórze pacjentów z AZS [43].

Grewe i wsp. zaobserwowali zwiększoną ekspresję mRNA do produkcji IFN-γ w 13 przypadkach na 15 badanych i tylko w 4 przypadkach na 15 badanych zwiększoną ekspresję mRNA do produkcji IL-4 [43].

Podwyższone stężenie IFN-γ wykazano również, badając poziom specyficznych chemokin i ich receptorów na limfocytach Th1 i Th2. Specyficzny dla limfocytów Th1 receptor CXCR3 i jego ligand Mig (*monokine induced by IFN-γ*), biorący udział w inicjacji limfocytów Th1, były znacznie podwyższone u pacjentów z AZS [44].

Opisane przez Hamida i wsp. cofanie się zmian skórnych przez zmniejszanie stężenia IFN-γ również potwierdza rolę IFN-γ w przewlekłym procesie atopowego zapalenia skóry [45].

IL-12 bierze udział w zmianie profilu odpowiedzi z Th2 do Th1 i w przejściu fazy ostrej w przewlekłą poprzez indukcję IFN-γ w limfocytach T [46, 47]. Hamuje wytwarzanie IL-4 i limfocytów Th2 [1, 12]. Działa przeciwalergicznie tylko na natywne limfocyty T. W obecności limfocytów antygenowo-swoistych działa paradoksalnie, zwiększając wytwarzanie cytokin profilu Th2 [17].

Interleukina-18 (IL-18) jeszcze do niedawna była uważana za cytokinę hamującą proces alergiczny, pobudzającą wydzielanie IFN-γ i dominację limfocytów Th1 [12]. Ostatnie doniesienia wskazują na znacznie podwyższony poziom IL-18 w surowicy pacjentów z chorobami alergicznymi [48–51].

Konishi i wsp. zaobserwowali, że mysie modele AZS pozbawione IL-18 nie ujawniły cech zapalenia skóry, obecności komórek tucznych i histaminy. Ponadto u myszy pozbawionych STAT6, genu odpowiedzialnego za syntezę IgE, rozwinęły się zmiany skórne charakterystyczne dla AZS [52]. Może to potwierdzać znaczenie IL-18 w rozwoju atopowego zapalenia skóry niezależnego od IgE.

Dostępne obecnie wyniki badań wskazują, że IL-18 sama nie jest zdolna do zwiększenia syntezy IFN-γ. Indukcja IFN-γ następuje przy synergistycznym działaniu IL-18 z IL-12 lub IL-2 [48, 53]. Może to być związane z opisaną niedawno zdolnością IL-12 do zwiększenia ekspresji receptora IL-18 na limfocytach Th1, komórkach NK (*natural killers*) i limfocytach B, które produkują IFN-γ [54, 55].

Wiele nowych badań opisuje silne zdolności IL-18 do pobudzania przeciwstawnych cytokin IFN-γ i cytokin profilu Th2 [48, 52]. Hoshino i wsp. wykazali, że IL-18 przy obecności IL-2 indukuje wydzielanie IL-4, IL-10 i IL-13, jak również IFN-γ [56]. Z kolei Mezayen i wsp., stymulując jednojądrzaste komórki krwi obwodowej IL-18 i IL-2, zaobserwowali zwiększoną syntezę samej IL-13 [48]. Jest to zgodne z wynikami badań opisanymi przez Herricka i wsp., którzy wykazali zdolność IL-13 do samodzielnego pobudzania limfocytów Th2, niezależnie od IL-4 [27].

Apoptoza w AZS

Zaburzenie równowagi limfocytów Th2/Th1 może być również związane z apoptozą komórek. Zaprogramowana śmierć dojrzałych limfocytów T jest bardzo ważnym mechanizmem ich usuwania. Zwiększa to prawdopodobieństwo, że zaburzona apoptoza limfocytów Th1 i Th2 może prowadzić do zwiększonej aktywności jednej subpopulacji, a zmniejszenia udziału drugiej [57].

W inicjacji procesu apoptozy uczestniczy m.in. cytokina FasL powodująca śmierć komórek mających na swojej powierzchni receptor Fas (CD95, Apo-1). Receptor ten jest aktywowany przez FasL, dochodzi do jego oligomeryzacji i do autoaktywacji kaspazy-8. Kaspaza-8 wraz z innymi cząsteczkami formuje tzw. DISC (*death-inducing signaling complex*), aktywuje kaspazę-3 oraz ok. 100 innych białek enzymatycznych w komórce, m.in. DN-azę, odpowiedzialną za fragmentację DNA (główny wykładnik apoptozy) [58].

Badania Varadhachary i wsp. wskazują na różniącą się regulację drogi inicjacji apoptozy związanej z receptorem Fas i kaspazą-8 w limfocytach Th1 i Th2. Zaobserwowaną oporność limfocytów Th2 na apoptozę autorzy tłumaczą zablokowanien rozszczepienia kaspazy-8 na aktywne fragmenty. Zjawisko to jest spowodowane aktywacją 3'-kinazy fosfatydyloinozytolu, która hamuje indukcję procesu apoptozy [59].

Badania Akdisa i wsp. wykazują, że limfocyty Th1 CLA+ we krwi obwodowej ulegają zaprogramowanej śmierci. Limfocyty te posiadają na powierzchni zwiększoną ekspresję receptora Fas. Zaobserwowano też zwiększoną ekspresję cytokiny FasL, podwyższony rozpad prokaspazy i znacznie wyższe stężenie kaspazy-8 w limfocytach Th1. Apoptoza została wykazana tylko u osób z atopią i tylko w limfocytach krążących we krwi obwodowej. Limfocyty T w skórze nie ulegają apoptozie ze względu na protekcyjny wpływ wybranych cytokin występujących w skórze [60–62].

Inną cząsteczką regulującą proces apoptozy jest TRIAL (*TNF-related apoptosis inducing ligand*). Badania wykazują zwiększoną ekspresję tej cytokiny jako cząsteczki błonowej na limfocytach Th2. Jednocześnie zaobserwowano paradoksalnie większą odporność na apoptozę limfocytów Th2 niż limfocytów Th1. Potwierdza to hipotezę zaburzenia równowagi limfocytów Th1 i Th2 związaną z nadmiernym niszczeniem jednej subpopulacji limfocytów pomocniczych i jednoczesną dominacją drugiej [63].

IL-4 stymuluje apoptozę monocytów i sprzyja cofaniu się zapalenia. Jednak monocyty pacjentów z AZS wykazują paradoksalną odpowiedź na IL-4 i nie wykazują cech spontanicznej apoptozy [12]. Przyczyną tego może być ochronny wpływ GM-CSF (*granulocyte/macrophage colony-stimulating factor*), produkowanego w nadmiarze przez komórki gromadzące się w zmienionej skórze [12, 60, 61].

W niniejszej pracy starano się przedstawić najbardziej aktualny stan wiedzy dotyczącej zaburzeń immunologicznych, które odgrywają główną rolę w patomechanizmie AZS. Współcześnie obowiązujące metody diagnostyczne umożliwiają ocenę szeregu zaburzeń immunologicznych, dokładne ich poznanie, zrozumienie mechanizmów odpowiedzi immunologicznej oraz czynników je regulujących. Stwarza to perspektywy ustalenia nowych metod leczenia atopowego zapalenia skóry, takich jak immunoterapia, cytokinoterapia czy w przyszłości również terapia genowa. Celem terapii genowej będzie skuteczna prewencja rozwoju procesu alergizacji organizmu pacjentów atopowych.

Piśmiennictwo

1. Wanat-Krzak M, Kurzawa R. Atopowe zapalenie skóry – etiopatogeneza, diagnostyka i leczenie. Alergologia i pulmonologia wieku dziecięcego. Klinika Pediatryczna 2002; 10: 237-244.
2. Czarnecka-Operacz M, Silny W. Atopowe zapalenie skóry – aktualny stan wiedzy. Post Dermatol Alergol 2002, 3: 152-60.
3. 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.
4. Leung DY. Pathogenesis of atopic dermatits. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 99-108.
5. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy 2001; 56: 813-24.
6. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, et al. New insights into atopic dermatitis. J Clin Invest 2004; 113: 651-7.
7. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 252-62.

8. Gliński W. Patogeneza atopowego zapalenia skóry. Post Dermatol Alergol 2001; 2: 75-9.
9. Silny W. Etiopatogeneza atopowego zapalenia skóry. Postępy w alergologii II, Medpress 1997: 60-4.
10. Silny W, Czarnecka-Operacz M, Piotrowski M. Komórki Langerhansa i ich prawdopodobny udział w patomechanizmie atopowego zapalenia skóry. Przegl Derm 1996; 83: 133-9.
11. Novak N, Bieber T, Kraft S. Immunoglobulin E-bearing antigen--presenting cells in atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep 2004; 4: 263-39.
12. Kuna P. Atopowe zapalenie skóry. W: Immunologia kliniczna. Kowalski M (red.). Mediton 2000: 199-240.
13. Machura E, Halkiewicz F, Mazur B, et al. Subpopulacje limfocytów krwi obwodowej u dzieci z zespołem atopowego zapalenia skóry. Alergia Astma Immunologia 2002; 7: 205-10.
14. Saurat JH. Eczema in primary immune-deficiences clues to the pathogenesis of atopic dermatitis with special reference to the Wiskott-Aldrich syndrome. Acta Derm Venereol (Stockh) 1985; 114: 125-8.
15. Berard F, Marty JP, Nicolas JF. Przenikanie alergenów przez skórę. Dermatologia 2004; 5: 28-38.
16. Werner Y, Lindberg M. Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatits. Acta Dermat Venereol 1987; 116: 525-30.
17. Józefowicz G, Kuna P. Rola limfocytów Th1 i Th2 w chorobach atopowych. Alergia Astma Immunologia 1998; 3: 76-80.
18. Spergel JM, Mizoguchi E, Oettgen H, et al. Roles of Th1 and Th2 cytokines in a murine model of allergic dermatitis. J Clin Invest 1999; 103: 1103-11.
19. Antunez C, Torres MJ, Mayorga C, et al. Different cytokine production and activation marker profiles in circulating cutaneous-lymphocyte-associated antigen + T cells from patients with acute or chronic atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 2004; 34: 559-66.
20. Teraki Y, Hotta T, Shiohara T. Increased circulating skin-homing cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA)+ type 2 cytokines- producing cells, and decreased CLA+ type 1 cytokine-producing cells in atopic dermatitis. Br J Dermatol 2000; 143: 373-8.
21. Uchida T, Suto H, Ra C, et al. Preferential expression of Th2--type chemokine and its receptor in atopic dermatitis. International Immunology 2002; 14: 1431-8.
22. Campbell J, Haraldsen G, Pan J, et al. The chemokine receptor CCR4 in vascular recognition by cutaneous but not intestinal memory T cells. Nature 1999; 400: 776.
23. Vestergaard C, Yoneyama H, Murai M, et al. Overproduction of Th2-specific chemokines in NC/Nga mice exhibiting atopic dermatitis-like lesions. J Clin Invest 1999; 104: 1097-105.
24. Zingoni A, Soto H, Hedrick J, et al. The chemokine receptor CCR8 is preferentially expressed in Th2 but not Th1. J Immunol 1998; 161: 547-51.
25. Schuval S, Bonagura V, Saperstein J. Atopic disease in HIV-infected children. J Allergy Clin Immunol 1995; 95: 247-52.
26. Shirakawa T, Enamoto T, Shimazu S, et al. The inverse association between tuberculin response and atopic disorder. Science 1997; 275: 77-9.
27. Herrick CA, Xu L, McKenzie ANJ, et al. IL-13 is necessary, not simply sufficient, for epicutaneously induced Th2 responses to soluble protein antigen. J Immunol 2003; 170: 2488-95.
28. Laouini D, Alenius H, Bryce P, et al. IL-10 is critical for Th2 responses in a murine model of atopic dermatitis. J Clin Invest 2003; 112: 1058-66.
29. Ong PY, Hamid QA, Travers JB, et al. Decreased IL-15 may contribute to elevated IgE and acute inflammation in atopic dermatitis. J Immunol 2002; 168: 505-10.
30. Katsunuma T, Kawahara H, Yuki K, et al. Impaired interferon-γ production in a subset population of severe atopic dermatitis. Int Arch Allergy Immunol 2004; 134: 240-7.
31. Tang ML, Kemp AS. Production and secretion of interferon gamma (IFN-gamma) in children with atopic dermatitis. Clin Exp Immunol 1994; 95: 66-72.
32. Jung T, Lack G, Schauer U, et al. Decreased frequency of interferon-gamma- and interleukin-2-producing cells in patients with atopic dermatitis measured at single cell level. J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 515-27.
33. Jung T, Moessner R, Diechoff K, et al. Mechanisms of deficient interferon-gamma production in atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 1999; 29: 912-19.
34. Campbell DE, Fryga AS, Bol S, Kemp AS. Intracellular interferon--gamma (INF-gamma) production in normal children and children with atopic dermatitis. Clin Exp Immunol 1999; 115: 377-82.
35. Machura E, Mazur B, Grzywna E, et al. Ekspresja CD23 na limfocytach B krwi obwodowej i stężenie cytokin IL-4, IL-10, IL-12 u dzieci z zespołem atopowego zapalenia skóry. Alergia Astma Immunologia 2004; 9: 39-44.
36. Kędzierska A, Kapińska-Mrowiecka M, Czubak-Macugowska M i wsp. Produkcja cytokin typu Th1 i Th2 przez aktywowane jednojądrzaste komórki krwi obwodowej ($PBMC_s$) u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry – związek ze stanem klinicznym i kolonizacją skóry przez Staphylococcus aureus. Post Dermatol Alergol 2004; 4: 180-9.
37. Takahashi T, Sasaki Y, Hama K, et al. Production of IL-4, IL-2, IFN-γ, and TNF-α by peripheral blood mononuclear cells of patients with atopic dermatitis. J Dermatol Sci 1992; 3: 172-80.
38. Yoshino T, Asada H, Sano S, et al. Impaired responses of peripheral blood mononuclear cells to staphylococcal superantigen in patients with severe atopic dermatitis: a role of T cell apoptosis. J Invest Dermatol 2000; 114: 281-8.
39. Nomura I, Goleva E, Howell MD, et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriaris, skin prevents induction of innate immune response genes. J Immunol 2003; 171: 3262-9.
40. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, et al. Interlukin--10 and the interleukin-10 receptor. Annu Rev Immunol 2001; 19: 683-765.
41. Boehm U, Klamp T, Groot U, et al. Cellular responses to interferon-gamma. Annu Rev Immunol 1997; 15: 749-95.
42. Tang ML, Varigos G, Kemp AS. Reduced interferon-gamma (IFN-gamma) secretion with increased IFN-gamma mRNA expression in atopic dermatitis: Evidence for a post-trascriptional defect. Clin Exp Immunol 1994; 97: 483-90.
43. Grewe M, Gyufko K, Schopf E, et al. Lesional expression of interferon-gamma in atopic eczema. Lancet 1994; 343: 25-6.
44. Shimada Y, Takehara K, Sato S. Both Th2 I Th1 chemokines (TARC/CCL17, MDC/CCL22, and Mig/CXCL9) are elevated in sera from patients with atopic dermatitis. J Derm Sci 2004; 34: 201-8.
45. Hamid Q, Naseer T, Minshall EM, et al. In vivo expression of IL-12 and IL-13 in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 225-31.
46. German T, Guckes S, Bongartz M, et al. Administration of IL-12 during ongoing immune responses fails to permanently suppress can even enhance the synthesis of antigen-specific IgE production. Int Immunol 1995; 7: 1649-57.
47. Sampson HA. Atopic dermatitis: immunological mechanisns in relation to phenotype. Pediatr Allergy Immunol 2001; 12 (Suppl. 14): 62-8.
48. El-Mezayen RE, Matsumoto T. In vitro responsiveness to IL--18 in combination with IL-12 or IL-2 by PBMC from patients with bronchial asthma and atopic dermatitis. Clin Immunol 2004; 111: 61-8.

49. Wong CK, Ho CY, Ko FW, et al. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (INF-γ, IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma. Clin Exp Immunol 2001; 125: 177-83.
50. Tanaka H, Miyazaki N, Ohashi K, et al. IL-18 might reflect disease activity in mild and moderate asthma exacerbation. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 331-6.
51. Tanaka T, Tsutsui H, Yoshimoto T, et al. Interleukin-18 is elevated in sera from patients with atopic dermatitis and from atopic dermatitis model mice, NC/Nga. Int Arch Allergy Immunol 2001; 125: 236-40.
52. Konishi H, Tsutsui H, Murakami T, et al. IL-18 contributes to the spontaneous development of atopic dermatitis-like inflammatory skin lesion independently of IgE/stat6 under specific pathogen-free conditions. Immunology (PNAS) 2002; 99: 11340-5.
53. El-Mezzein R, Matsumoto T, Nomiyama H, et al. Increased secretion of IL-18 in vitro by peripheral blood mononuclear cells of patients with bronchial asthma and atopic dermatitis. Clin Exp Immunol 2001; 126: 193-8.
54. Yoshimoto T, Okamura H, Tagawa I, et al. Interleukin 18 together with interleukin 12 inhibits IgE production by induction of interferon-γ production from activated B cells. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 3948-53.
55. Ahn HJ, Maruo S, Tomura M, et al. A mechanism underlying synergy between IL-12 and IFN-γ-inducing factor in enhanced production of IFN-γ. J Immunol 1997; 159: 2125-31.
56. Hoshino T, Yagita H, Ortaldo JR, et al. In vivo administration of IL-18 can induce IgE production through Th2 cytokine induction and up-regulation of CD40 ligand (CD154) expression on CD4+ T cells. Eur J Immunol 2000; 30: 1998-2006.
57. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. Science 1995; 267: 1456-62.
58. Nagata S. Apoptosis by death factor. Cell 1997; 88: 355-65.
59. Varadhachary AS, Peter ME, Perdow SN, et al. Selective up--regulation of phosphatidylinositol 3'-kinase activity in Th2 cells inhibits caspase-8 cleavage at the death-inducing complex: a mechanism for Th2 resistance from Fas-mediated apoptosis. J Immunol 1999; 163: 4772-9.
60. Scaffidi C, Kirchhof S, Krammer PH, et al. Apoptosis signaling in lymphocytes. Curr Opin Immunol 1999; 11: 277-85.
61. Akdis M, Trautmann A, Klunker S, et al. T helper (Th)2 predominance in atopic diseases is due to preferential apoptosis of circulating memory/effector Th1 cells. FASEB J 2003; 17: 1026-35.
62. Zhang X, Brunner T, Carter L, et al. Unequal death in T helper cell (Th)1 and Th2 effectors: Th1, but not Th2, effectors undergo rapid Fas/FasL-mediated apoptosis. J Exp Med 1997; 185: 1837-49.
63. Zhang XR, Zhang LY, Devadas S, et al. Reciprocal expression of TRIAL and CD95L in Th1 and Th2 cells: role of apoptosis in T-helper subset differentiation. Cell Death Differ 2003; 10: 203-10.