

# Udział wybranych chemokin i receptorów dla chemokin w patogenezie choroby Duhringa

The contribution of chemokines and chemokine receptors in dermatitis herpetiformis pathogenesis

Anna Erkiert-Polguj<sup>1</sup>, Agnieszka Żebrowska<sup>2</sup>, Małgorzata Wągorowska-Danilewicz<sup>3</sup>, Marian Danilewicz<sup>3</sup>, Rafał Pawliczak<sup>4</sup>, Elżbieta Waszczykowska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Immunodermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,  
kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Elżbieta Waszczykowska

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,  
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

<sup>3</sup>Zakład Nefropatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,  
kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Małgorzata Wągorowska-Danilewicz

<sup>4</sup>Zakład Immunopatologii Wydziału Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,  
kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Rafał Pawliczak

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 6: 262–268

## Streszczenie

**Wprowadzenie:** Opryszczkowe zapalenie skóry (ang. *dermatitis herpetiformis* – DH) jest przewlekłą chorobą pęcherzową przebiegającą z silnym świądem. W obrębie nacieku zapalnego obserwuje się obecność głównie neutrofilii. Chemoatraktantami w stosunku do komórek nacieku zapalnego są chemokiny, dlatego też rozważany jest ich udział w patogenezie tej choroby.

**Cel:** Celem pracy była ocena ekspresji wybranych chemokin i receptorów w skórze ze zmian oraz ze skóry pozornie zdrowej u osób chorych na DH za pomocą metody immunohistochemicznej. Określono ponadto stężenie tych samych cytokin w surowicy metodą ELISA.

**Wyniki:** Wyniki badań wykazały ekspresję eotaksyny, TARC, CCR-1, CXCR-1 i CXCR-2 w naskórku i komórkach nacieku zapalnego w skórze pobranej ze zmian chorobowych od pacjentów. Obserwowano również ekspresję powyższych chemokin i receptorów w skórze pozornie niezmięnionej, ale o mniejszym nasileniu. W wycinkach od osób chorych nie notowano natomiast ekspresji MCP-1. Ekspresji badanych białek nie obserwowano w skórze osób zdrowych.

**Wnioski:** Wyniki badań wskazują na rolę chemokin w aktywacji i rekrutacji leukocytów i powstawaniu zmian chorobowych w DH.

**Słowa kluczowe:** opryszczkowe zapalenie skóry, eotaksyna, TARC, MCP-1, CCR-1, CXCR-1, CXCR-2.

## Abstract

**Introduction:** Dermatitis herpetiformis (DH) is an autoimmune subepidermal bullous disease, accompanied by itching. There are inflammatory infiltrates in the dermis, formed mainly by neutrophils. Chemokines are critical for the selective attraction and activation of various leukocyte subsets in the inflammatory process, but little is known about the contribution of chemokines to this disease.

**Aim:** The aim of the study was to assess differences in expression of chemokines and their receptors in skin lesions and perilesional skin in DH. The localization and expression of chemokines in skin lesions and perilesional skin were studied by immunohistochemistry. Moreover the serum concentration of selected cytokines was measured by immunoassays.

**Results:** Expression of eotaxin, TARC, CCR-1, CXCR-1 and CXCR-2 in the epidermis as well as in inflammatory influxed cells in the dermis was detected in skin biopsies from DH patients. Expression of examined chemokines and receptors was detected in perilesional skin but it was much lower than in lesional skin. There was no expression of MCP-1 in

biopsies from DH patients. The expression of neither examined chemokines nor their receptors was observed in skin biopsies from healthy people.

**Conclusions:** In conclusion, these data provide evidence that chemokines may play an essential role in activating and recruiting leukocytes, which ultimately contribute to the tissue damage in DH.

**Key words:** dermatitis herpetiformis, eotaxin, TARC, MCP-1, CCR-1, CXCR-1, CXCR-2.

## Wprowadzenie

Opryszczkowate zapalenie skóry (choroba Duhringa, ang. *dermatitis herpetiformis* – DH) jest przewlekłą chorobą pęcherzową o wielopostaciowym obrazie klinicznym. Zmianom o typie grudek, rumieni, pęcherzy i pęcherzyków towarzyszy silny świąd [1]. Wykazano ponadto związek DH ze zmianami w jelicie cienkim o typie glutenoależnej enteropatii, identycznymi z występującymi w chorobie trzewnej – celiakii [2]. Przyjmuje się wspólną etiologię tych dwóch chorób, w której najważniejszą rolę przypisuje się nietolerancji glutenu – białka zawartego w zbożach europejskich, które cechuje się silnymi właściwościami antygenowymi [3].

W badaniu histopatologicznym zmian skórnych obserwuje się naciek zapalny, w którym obecne mogą być eozynofile, ale dominują neutrofile. Tworzą one mikropnie (mikroropnie Pierarda) w brodawkach skóry, które następnie przekształcają się w pęcherze podnaskórkowe [4]. Pojawienie się neutrofilii poprzedza wczesna akumulacja w skórze limfocytów o profilu CD4+, wydzielających głównie interferon  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumour necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) i interleukinę 2 (IL-2), które powodują powstanie późniejszych nacieków z komórek wielojądrowych [5–7]. Dodatkowo aktywacja kaskady dopełniacza przez przeciwciała IgA oraz MAC (ang. *membrane attack complex*) może być jednym z mechanizmów wpływających na migrację neutrofilii do brodawek skórnych i niszczenie błon komórkowych [8]. Neutrofile tworzące naciek w skórze uwalniają enzymy degradujące macierz i trawiące złogi IgA [9].

Chemokiny to rodzina cytokin biorących udział w procesach fizjologicznych i patologicznych żywych organizmów. Ich nazwa pochodzi od zwrotu chemotaktyczna cytokina (ang. *chemotactic, chemoattractant cytokine*), w związku z jedną z funkcji, jakie pełnią te białka. Wydzielane są przez leukocyty, keratynocyty, komórki śródbłonna, fibroblasty, a na komórki docelowe oddziałują za pomocą swoich receptorów, przy czym większość receptorów rozpoznaje więcej niż jedną chemokinę, a niektóre chemokiny reagują z kilkoma receptorami [10].

## Cel pracy

Celem pracy było określenie lokalizacji i ekspresji wybranych chemokin (eotaksyna, TARC, MCP-1) i receptorów (CCR-1, CXCR-1 i CXCR-2) w skórze chorych z DH (skó-

rze zmienionej chorobowo oraz pozornie zdrowej) i osób zdrowych oraz ocena stężenia tych chemokin w surowicy u obu grup.

## Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 10 osób (5 kobiet i 5 mężczyzn, w wieku 18–58 lat, średnia 44,8 roku) z nowo rozpoznanymi, nieleczonymi zmianami skórnymi w przebiegu DH. U 8 osób zmiany skórne miały charakter pęcherzyków i swędzących grudek, u pozostałych 2 obecne były tylko grudki. U wszystkich chorych włączonych do badania DH rozpoznane zostało na podstawie badania klinicznego, histopatologicznego oraz immunofluorescencji bezpośredniej (ziarniste złogi IgA w brodawkach skóry) i pośredniej (IgAEmA o mianie 1:10–1:320, średnio 1:40).

Grupa kontrolna składała się z 10 osób (5 mężczyzn i 5 kobiet, w wieku 19–49 lat, średnia 42 lata). Badanie zostało zaaprobowane przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, a osoby badane wyraziły na nie świadomą zgodę.

Wycinki skóry pobrano ze zmian chorobowych i ze skóry pozornie niezmienionej (pośladki bądź tułów) przed zastosowaniem leczenia (zarówno miejscowego, jak i ogólnego), a u osób zdrowych ze skóry okolic pośladka. Pobierano również u tych samych osób po 5 cm<sup>3</sup> krwi żyłnej z żyły odłokciowej i po odwirowaniu przechowywano ją w temp. –20°C do czasu wykonania badania metodą ELISA.

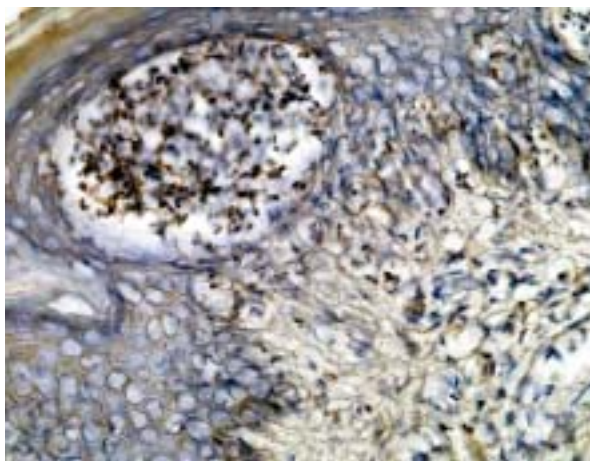
## Immunohistochemia

Do określenia ekspresji badanych białek zastosowano metodę immunohistochemiczną. Skrawki parafinowe posłużyły do sporządzenia rutynowych preparatów barwionych hematoksyliną i eozyną oraz do badań immunohistochemicznych w systemie detekcyjnym DAKO EnVision wg metody immunoperoxydazowej, z użyciem następujących pierwotnych przeciwciał monoklonalnych: antyeotaksyna, TARC, MCP-1, CCR-1, CXCR-1, CXCR-2, firmy R&D.

Do badań immunohistochemicznych skrawki parafinowe po natożeniu na szkiełka adhezyjne i wysuszeniu w cieplarni w temp. 56°C przez 24 godz. poddawane były odparafinowaniu w szeregu składającym się z ksylenów i alkoholi o zmniejszających się stężeniach (96, 80, 70, 60%). Następnie hamowano aktywność endogennej peroksydazy przy użyciu 3-procentowego roztworu perhydrolu w metanolu przez 5 min.



Ryc. 1. Ekspresja eotaksyny w skórze pozornie niezmięnionej



Ryc. 2. Ekspresja TARC w skórze ze zmiany chorobowej

W celu odzyskania antygenowości tkanki i otworzenia drogi dla przeciwciał stosowano procedury zgodne z zaleceniami producenta. Po 60 min inkubacji w temperaturze pokojowej 2-krotnie płukano skrawki w buforze TRIS i stosowano 2-etapowy system wizualizacji DAKO EnVision, aby uwidocznić reakcję antygen – przeciwciało. Pierwszy etap reakcji polega na 30-minutowej inkubacji w powyższych warunkach z polimerem znakowanym peroksydazą i związanym z wtórnymi, kozimi przeciwciałami skierowanymi przeciwko użytym przeciwciałom monoklonalnym (mysim). Ostatni etap detekcji jest przykładem reakcji enzymatycznej, w której przy zastosowaniu substratu dla peroksydazy – tetrachlorku 3,3'-diaminobenzydyny (DAB) – powstaje barwny produkt (czas inkubacji z roztworem DAB – 5 min). Po uzyskaniu pozytywnej reakcji immunohistochemicznej podbarwiano jądra komórkowe hematoxyliną Meyera (2 min), a następnie odwadniano skrawki w szeregu alkoholi o rosnących stężeniach (70, 80, 96%) i prze-

prowadzano przez szereg acetonów i ksylenów. Tak przygotowane zatapiano w balsamie kanadyjskim.

#### Metodyka badań półilościowych

Nasilenie immunоекспresji eotaksyny, TARC, MCP-1, CCR-1, CXCR-1 i CXCR-2 w wycinkach skóry oceniono półilościowo, stosując następującą skalę: 0 – brak odczynu, odczyn dodatni o niewielkim nasileniu (+1), a odczyn dodatni o stosunkowo znacznym nasileniu (+2).

#### Badanie metodą immunoenzymatyczną

Stężenie TARC, MCP-1, eotaksyny w surowicy określono za pomocą metody ELISA (R&D, Wielka Brytania). Stężenie przeciwciał określano w pg/ml jako średnią  $\pm$ SEM (odchylenie standardowe) wg testu U Manna-Whitneya. Za istotne statystycznie uznawano  $p < 0,05$ .

Oznaczono ponadto stężenie przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej (w klasie IgG i IgA) za pomocą metody ELISA (IBL, Hamburg).

#### Wyniki

##### Eotaksyna (CCL11)

W skrawkach pochodzących ze zmian skórnych u osób z chorobą Duhringa dodatnią reakcją z przeciwciałem skierowanym przeciwko eotaksynie wykryto we wszystkich przypadkach. Ekspresję eotaksyny stwierdzono w naskórku, skupiskach komórek nacieku zapalnego pod naskórkiem oraz obumierających tkankach.

W skrawkach skóry pobranych z otoczenia zmian nasilenie immunоекспresji eotaksyny było nieznaczne. Obserwowano ekspresję eotaksyny w obrębie dolnej warstwy naskórka i w komórkach nacieku zapalnego w skórze właściwej (ryc. 1).

Nie stwierdzono immunоекспresji eotaksyny w wycinkach skóry pochodzących z grupy kontrolnej.

##### TARC (CCL17)

W skrawkach pochodzących ze zmian skórnych obserwowano w jednym ocenianym skrawku stosunkowo silny odczyn TARC (ang. *thymus and activation-regulated chemokine*) w keratynocytach i komórkach zapalnych pod naskórkiem, natomiast w dwóch przypadkach odnotowano ekspresję TARC o nieznacznym nasileniu, dotyczącą keratynocytów (ryc. 2.).

W dwóch skrawkach skóry pobranych z otoczenia zmian chorobowych u badanych z chorobą Duhringa nasilenie immunоекспresji TARC w keratynocytach było niewielkie. W jednym przypadku w tej grupie stwierdzono immunоекспresję TARC na komórkach nacieku zapalnego pod naskórkiem.

W wycinkach skóry pochodzących z grupy kontrolnej wykryto bardzo słabą, ogniskową immunоекспresję TARC na pojedynczych keratynocytach zlokalizowanych w dolnej warstwie naskórka.

### MCP-1 (CCL2)

W żadnym z wycinków pochodzących od osób z chorobą Duhringa (zarówno w skrawkach z otoczenia zmiany, jak i ze zmian pęcherzowych), a także w żadnym z wycinków pochodzących z grupy kontrolnej nie wykryto immunоекспresji MCP-1.

### CCR-1

Wśród ocenianych zmian wykryto dodatnią ekspresję na komórkach zapalnych w dwóch wycinkach. W wycinkach skóry pobranych z okolicy zmian u osób z chorobą Duhringa, komórki CCR-1-dodatnie obecne były w 1 przypadku (ryc. 3.).

W żadnym z wycinków pochodzących z grupy kontrolnej nie wykryto immunоекспresji CCR-1.

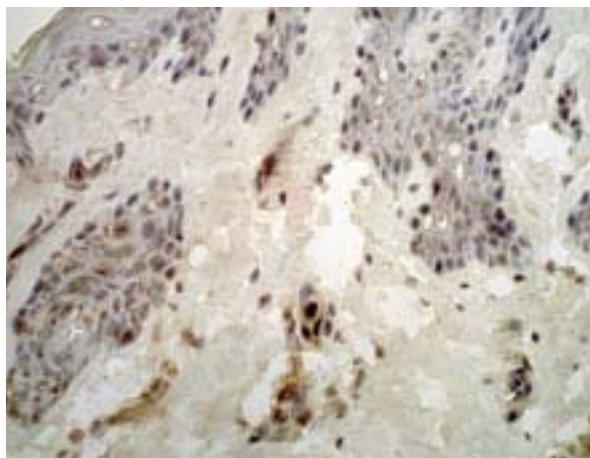
### CXCR-1

We wszystkich wycinkach skóry pochodzących ze zmian chorobowych stwierdzono komórki CXCR-1 (+). W tej grupie nieliczne komórki CXCR-1 (+) odnotowano w 8 przypadkach, natomiast stosunkowo liczne w 2 przypadkach. U 5 osób z chorobą Duhringa stwierdzono komórki CXCR-1 (+) w wycinkach pobranych z otoczenia zmian (ryc. 4.). W żadnym z wycinków pochodzących z grupy kontrolnej nie wykryto immunоекспresji CXCR-1.

### CXCR-2

W wycinkach pobranych ze zmian pęcherzowych u osób z chorobą Duhringa we wszystkich przypadkach obecne były komórki CXCR-2 (+). U 5 chorych w tej grupie komórki CXCR-2 (+) były nieliczne, natomiast u pozostałych 5 stwierdzono liczne komórki wykazujące ekspresję CXCR-2 (ryc. 5.).

W wycinkach pochodzących z okolicy zmian u osób z chorobą Duhringa w 4 przypadkach odnotowano komórki wykazujące immunоекспresję CXCR-2. W żadnym z wycinków pochodzących z grupy kontrolnej nie wykryto immunоекспresji CXCR-2. Wyniki sumarycznie zebrano w tab. 1.



Ryc. 3. Ekspresja CCR-1 w skórze pozornie niezmienionej

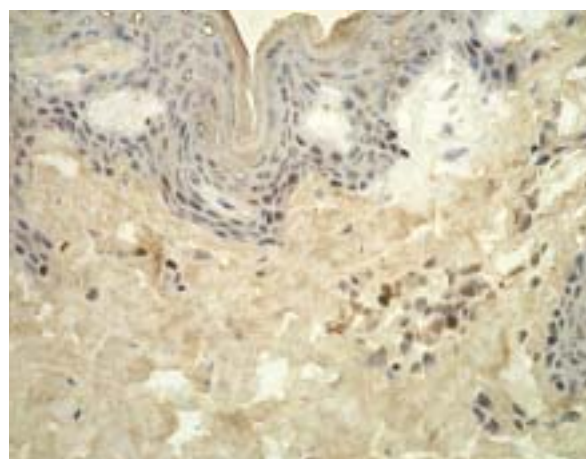
### Chemokiny w surowicy

Stężenia eotaksyny, TARC i MCP-1 były porównywalne u osób z DH i ludzi zdrowych ( $p > 0,05$ ) (tab. 2.).

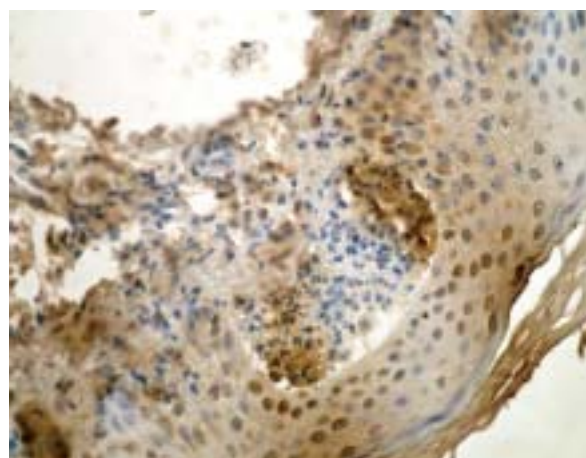
Stężenie transglutaminazy tkankowej IgG i IgA było w surowicy osób chorych na DH ( $21,4 \pm 7,4$  i  $12,7 \pm 3,3$ ) statystycznie większe niż u osób z grupy kontrolnej ( $2,6 \pm 0,2$  i  $5,1 \pm 1,3$ );  $p < 0,05$ .

### Omówienie wyników

Rekrutacja leukocytów i ich aktywacja w obrębie zmian skórnych w opryszczkowatym zapaleniu skóry jest istotnym, ale wciąż nie do końca poznanym etapem w patogenezie tej choroby. Zdolność do kontrolowania wykwitów chorobowych przez ścisłą dietę bezglutenową sugeruje, że odpowiedź zapalna ze strony błony śluzowej jelit odgrywa krytyczną rolę w patogenezie choroby. Hall i wsp. [11] wykazali zwiększoną ekspresję mRNA E-selektyny w pozornie zdrowej skórze od osób z DH i zwiększone stężenie sE-selektyny, IL-8, TNF- $\alpha$  w surowicy w porównaniu z osobami zdrowymi, co wspiera tezę, że toczący



Ryc. 4. Ekspresja CXCR-1 w skórze pozornie niezmienionej



Ryc. 5. Ekspresja CXCR-2 w skórze ze zmiany chorobowej

**Tab. 1.** Ekspresja wybranych chemokin i receptorów w badanych tkankach

Chemokiny i receptory	DH (n=10)		Grupa kontrolna (n=10)
	zmiany skórne	skóra pozornie niezmieniona	
eotaksyna	10 (8+, 2++)	3 (+)	0
TARC	3 (2+ keratynocyty, 1++ keratynocyty i komórki nacieku zapalnego pod naskórkiem)	3 (+) (2 – keratynocyty, 1 – komórki nacieku zapalnego pod naskórkiem)	nieznaczna w keratynocytach
MCP-1	0	0	0
CCR-1	2 (+)	1 (+)	0
CXCR-1	10 (8+, 2++)	5 (+)	0
CXCR-2	10 (5+, 5++)	4 (+)	0

**Tab. 2.** Stężenia badanych chemokin w surowicy

Chemokiny	DH	Grupa kontrolna
eotaksyna	152,1±13,3	128,9±14,7
TARC	298,9±38,3	192,6±40,9
MCP-1	282,2±21	329,3±36,2

się w błonie śluzowej proces zapalny związany jest z odpowiedzią ogólnoustrojową i aktywacją komórek endotelium w skórze. Autorzy stawiają hipotezę, że zmiany skórne w DH powstają w sytuacji, kiedy początkowo pobudzone neutrofile zostają związane z endotelium i stykają się z cytokinami – których pojawienie się wywołane jest niewielkim urazem – po czym zaczynają przylegać ściśle i przechodzić w kierunku depozytów IgA w skórze [11].

W badaniu autorów ocenie poddana została ekspresja chemokin – białek o właściwościach chemotaktycznych, i ich receptorów, a także stężenie chemokin w surowicy.

Eotaksyna wykazująca silne właściwości chemotaktyczne w stosunku do eozynofili i limfocytów typu Th2 produkowana jest przez limfocyty T, eozynofile, monocyty, fibroblasty, komórki endotelium i nabłonkowe jelit oraz układu oddechowego w odpowiedzi na IL-4, IL-13, TNF- $\alpha$  i INF- $\gamma$  [12]. W badaniu autorzy zaobserwowali zdecydowanie większą ekspresję eotaksyny w obrębie zmian skórnych u chorych na DH niż w grupie kontrolnej, ale także u tych samych chorych w skórze pozornie zdrowej.

Również Amerio i wsp. [12] wykazali obecność eotaksyny w skórze i mikropniach ze zmian od chorych z DH. Ekspresji tej chemokiny nie stwierdzono natomiast w skórze osób zdrowych. Ze względu na to, że Bornscheuer i wsp. [13] nie odnotowali ekspresji RANTES czy IL-8 u osób chorych na DH, być może eotaksyna jest głównym chemoatraktantem w tej chorobie w stosunku do limfocytów, eozynofili, mastocytów, jako że we wczesnych zmianach DH obserwuje się nacieki złożone z limfocytów TCD4+ [12]. W badaniu Caproni i wsp. [14] stężenie eotaksyny w surowicy osób chorych na DH było porównywalne z wynika-

mi uzyskiwanymi w grupie kontrolnej osób zdrowych, podobnie jak w wynikach autorów.

Niniejsza praca jest pierwszą z dostępnej autorom literatury, w której oceniano udział TARC i MCP-1 w chorobie Dühringa. Stężenie tych cytokin w surowicy było porównywalne u osób zdrowych i chorych, natomiast w wycinkach skóry u kilku pacjentów wykazano ekspresję TARC w obrębie zmian skórnych oraz o mniejszym nasileniu w skórze osób chorych, ale poza zmianami chorobowymi.

W badaniach autorów tylko ekspresja TARC był obecna w komórkach osób zdrowych, ponieważ należy ona do chemokin wydzielanych zarówno konstytutywnie, jak i po indukcji (tzw. cytokiny prozapalne). Receptory dla TARC obecne są m.in. na neutrofilach, które głównie formują nacieki w DH [4, 10, 15]. Keratynocyty ludzkie produkują TARC po stymulacji TNF- $\alpha$  i IFN- $\gamma$  [16]. Amerio i wsp. [12] wykazali ekspresję TNF- $\alpha$  w nacieku zapalnym i komórkach naczyń skóry u chorych na DH. Westernholm-Ormio i wsp. [17], badając ekspresję wybranych cytokin u osób z celiakią, w wycinkach z jelita cienkiego stwierdzili ekspresję TNF- $\alpha$  i IFN- $\gamma$ , a histologicznie zmiany w jelitach w celiakii i DH są takie same, chociaż w DH mają z reguły mniejsze nasilenie [17].

MCP-1 (ang. *monocyte chemoattractant protein*) jest chemokiną wykazującą silne działanie na monocyty, limfocyty, bazofile, ale nie na neutrofile czy eozynofile [18, 19]. W badaniach autorów ekspresja MCP-1 nie była obserwowana u żadnego z pacjentów, ale w DH nacieki w skórze chorobowo zmienionej złożone są z neutrofilami i prawdopodobnie jest to związane z nieobecnością MCP-1 w badanych wycinkach.

Rozpatrując wspólną etiologię DH i celiakii, ciekawe w aspekcie badań autorów niniejszej pracy wydają się prace Palová-Jelínková i wsp. [20] oraz Chowers i wsp. [21]. W chorobie trzewnej spożyta gliadyna przechodzi przez barierę nabłonka jelit i wywołuje odpowiedź immunologiczną, w której – jak się uważa – kluczową rolę odgrywają komórki dendrytyczne. Palová-Jelínková i wsp. [20] stymulowali komórki dendrytyczne gliadyną, co

spowodowało ekspresję markerów dojrzewania i wzmożoną sekrecję IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , MCP-1, MCP-2 i RANTES. Chowers i wsp. [21] wykazali u osób z chorobą trzewną po ekspozycji na gluten błony śluzowej odbytnicy (wcześniejsza kilkumiesięczna dieta bezglutenowa) wzrost w błonie śluzowej okrężnicy mRNA dla IL-1 $\beta$  i IL-8 oraz w mniejszym stopniu MCP-1.

Chemokiny oddziałują na komórki docelowe przez swoiste receptory. Są to przezbłonowe siedmiohelikalne struktury związane z białkiem G. Większość receptorów rozpoznaje więcej niż jedną chemokinę, a niektóre chemokiny reagują z kilkoma receptorami.

Ekspresja CCR-1, będącego receptorem m.in. dla RANTES (CCL5/RANTES; ang. *regulated upon activation normal T lymphocyte expressed and secreted*) – chemokiny wykazującej dużą aktywność chemotaktyczną w stosunku do eozynofili [22], została wykazana w skórze u kilku osób chorych na DH. Receptor CCR-1 obecny jest na eozynofiliach, monocytach i bazofilach, które nie są dominującymi komórkami w nacieku zapalnym w DH [4, 23].

W badaniu autorzy wykazali ekspresję CXCR-1 i CXCR-2 u wszystkich pacjentów w obrębie wycinków ze zmian skórnych. Są to receptory obecne wyłącznie na neutrofilach, ich ligandem jest m.in. IL-8 [23], której rola była wcześniej badana w DH. Interleukina 8 wykazuje dużą aktywność chemotaktyczną dla neutrofilii i limfocytów T, ale także eozynofili [23].

Oznaczając IL-8 i IL-6 w warstwie podstawnej naskórka chorych na DH i w skórze osób zdrowych, Graeber i wsp. [24] stwierdzili, że stężenia tych cytokin były większe w skórze osób chorych na DH. Bornscheuer i wsp. [13] wykazali natomiast jednakową dystrybucję IL-8 u osób zdrowych i chorych z DH. Zaobserwowaną różnicę tłumaczy miejscem pobierania wycinków i używaniem innych przeciwciał.

Hali i wsp. [11] odnotowali zwiększone stężenie IL-8 w surowicy u 40% badanych osób z chorobą Duhringa. Również w badaniach nad celiakią Cinova i wsp. [25] wykazali, że gliadyna indukuje wyraźną produkcję TNF- $\alpha$  i IL-8 przez monocyty pobrane z krwi pacjentów w aktywnym okresie choroby.

Podstawę leczenia DH stanowi dieta bezglutenowa. W przypadku zaawansowanych zmian skórnych dodatkowo stosuje się sulfony wpływające tylko na wykwity skórne bez wpływu na zmiany jelitowe [3]. Dapson (4,4'-diaminodifenylosiarczan) zaleca się w leczeniu chorób związanych głównie z naciekami neutrofilowymi. Po jego zastosowaniu obserwuje się redukcję powyższych nacieków. Wykazano, że chemotaksja wywołana przez CXC-L8/IL-8 w warunkach *in vitro* ulega zmniejszeniu przy stosowaniu dapsonu u osób chorych na pemfigoid [26]. Schmidt i wsp. [26] stwierdzili zależną od dawki dapsonu supresję wydzielania IL-8, mediowaną przez królicze i ludzkie przeciwciała przeciw antygenowi pemfigoidu (BP180) z hodowli keratynocytów. Dapson nie wpływał jednak na stężenie mRNA, co sugeruje jego oddziaływanie na poziomie posttranslacyjnym.

Obecność ekspresji chemokin i ich receptorów w obrębie zmian chorobowych w większym nasileniu i w pozornie zdrowym otoczeniu wykwitów skórnych w mniejszym natężeniu potwierdza fakt ich roli w patogenezie DH. Uważa się, że obecność złożeń immunoglobulin i komplementu jest pierwszą fazą rozpoczętego procesu destrukcji błony podstawnej, który indukuje wzrost ekspresji chemokin. Związki te nasilają następnie produkcję kolejnych cytokin i enzymów proteolitycznych, które prowadzą do formowania pęcherzy. Wyniki badań autorów niniejszej pracy potwierdzają pojedyncze doniesienia innych autorów dotyczące udziału wybranych pojedynczych chemokin w patogenezie DH.

*Praca wykonana z funduszy: KBN nr 507-18-007 oraz Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr: 503-8019-1, 502-18-521.*

#### Piśmiennictwo

1. Wankiewicz A, Gwieździński Z. Zapalenie opryszczkowe skóry w świetle wieloletnich badań klinicznych. *Przegl Dermatol* 1999; 5: 491-7.
2. Marks J, Shuster S, Watson AJ. Small bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1966; 2: 1280-2.
3. Gawkrödger DJ, Blackwell IN, Gilmour HM, et al. Dermatitis herpetiformis: diagnosis, diet and dermatography. *Gut* 1984; 25: 151-7.
4. Ackerman AB, Chongchitnant N, Sanchez J, et al. Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Disease: A Algorithmic Method Based on Pattern Analysis. Williams & Wilkins, Baltimore 1997.
5. Caproni M, Feliciani C, Fuligni A, et al. Th2-like cytokine activity in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1998; 138: 242-7.
6. Garioch JJ, Baker BS, Leonard JN, Fry L. T lymphocytes in lesional skin of patients with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1994; 131: 822-6.
7. Graeber M, Baker BS, Garioch JJ, et al. The role of cytokines in the generation of skin lesions in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1993; 129: 530-2.
8. Dahl M, Falk J, Carpenter R, et al. Membrane attack complex of complement in dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 70-2.
9. Reitamo S, Reunala T, Konttinen YT, et al. Inflammatory cells, IgA, C3, fibrin and fibronectin in skin lesions in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1981; 105: 167-77.
10. Waśniowska K. Chemokiny – perspektywy zastosowania związków blokujących ich działanie w terapii. *Post Hig Med Dośw* 2004; 58: 37-46.
11. Hall RP 3rd, Takeuchi F, Benbenisty KM, Streilein RD. Cutaneous endothelial cell activation in normal skin of patients with dermatitis herpetiformis associated with increased serum levels of IL-8, sE-selectin, and TNF-alpha. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1331-7.
12. Amerio P, Yerdolini R, Giangiacomi M, et al. Expression of eotaxin, interleukin 13 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 974-8.
13. Bornscheuer E, Zillikens D, Schröder JM, Sticherling M. Lack of expression of interleukin 8 and RANTES in autoimmune bullous skin diseases. *Dermatology* 1999; 198: 118-21.

14. Caproni M, Cardinali C, D'Agata A, et al. Serum eosinophil cationic protein, myeloperoxidase, tryptase, eotaxin and Th2-like cytokines in dermatitis herpetiformis. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128: 67-72.
15. Waśniowska K. Ludzkie receptory chemokin: budowa i funkcja. *Post Hig Med Dośw* 1999; 53: 583-600.
16. Saeki H, Tamaki K. Thymus and activation regulated chemokine (TARC)/CCL17 and skin diseases. *J Dermatol Sci* 2006; 43: 75-84.
17. Westernholm-Ormio M, Garioch J, Ketola I, Savilahti E. Inflammatory cytokines in a small intestinal mucosa of patients with potential celiac disease. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 94-101.
18. Shrikhande M, Hunziker T, Braathen LR, et al. Increased coexpression of eotaxin and interleukin 5 in bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 277-80.
19. Kakinuma T, Wakugawa M, Nakamura K, et al. High level of thymus and activation-regulated chemokine in blister fluid and sera of patients with bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2003; 148: 203-10.
20. Palová-Jelínková L, Rozková D, Pecharová B, et al. Gliadin fragments induce phenotypic and functional maturation of human dendritic cells. *J Immunol* 2005; 175: 7038-45.
21. Chowers Y, Marsh MN, De Grandpre L, et al. Increased proinflammatory cytokine gene expression in colonic mucosa of celiac disease patients in the early period after gluten challenge. *Clin Exp Immunol* 1997; 107: 141-7.
22. D'Auria L, Pietravallo M, Cordiali-Fei P, Ameglio F. Increased tryptase and myeloperoxidase levels in blister fluids of patients with bullous pemphigoid: correlation with cytokines, adhesion molecules and anti-basement membrane zone antibodies. *Exp Dermatol* 2000; 9: 131-7.
23. Baggioni M. Chemokines in pathology and medicine. *J Inter Med* 2001; 250: 91-104.
24. Graeber M, Baker BS, Garioch JJ, et al. The role of cytokines in the generation of skin lesions in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1993; 129: 530-2.
25. Cinova J, Palová-Jelínková L, Smythies LE, et al. Gliadin peptides activate blood monocytes from patients with celiac disease. *J Clin Immunol* 2007; 27: 201-9.
26. Schmidt E, Reimer S, Kruse N, et al. The IL-8 release from cultured human keratinocytes, mediated by antibodies to bullous pemphigoid antigen 180, is inhibited by dapsons. *Clin Exp Immunol* 2001; 124: 157-62.