

Czynniki genetyczne w etiopatogenezie trądziku pospolitego

Genetic factors in aetiopathogenesis of acne vulgaris

Michał Sobjanek, Monika Zabłotna, Małgorzata Sokołowska-Wojdyło, Bogusław Nedoszytko, Igor Michajłowski

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 4: 183–187

Streszczenie

Trądzik pospolity to jedna z najczęściej występujących chorób skóry. Dermatozę obserwuje się u 35–90% młodzieży. Patogeneza trądziku jest złożona, wieloczynnikowa i wciąż nie w pełni poznana. Badania bliźniąt i genealogiczne dobrze dokumentują wpływ czynników genetycznych. W literaturze spotkać można jedynie pojedyncze doniesienia poświęcone asocjacji trądziku z konkretnymi genami. Badano związek między genami dla HLA, CYP1A1, CYP17, CYP21, MUC1, AR i MC5-R a występowaniem dermatozy. W niniejszej publikacji poglądowej autorzy prezentują aktualne doniesienia poświęcone roli czynników genetycznych w etiopatogenezie trądziku.

Słowa kluczowe: trądzik pospolity, czynniki genetyczne.

Abstract

Acne vulgaris is one of the most common skin disorders. Prevalence is reported at between 35% and 90% in adolescents. The pathogenesis of acne is complex, multifactorial and still unclear. The genetic influence on pathogenesis of acne is well documented in the case of twins and in genealogic studies. There are only a few reports concentrating on the association between acne and genes. The relationship of acne and HLA, CYP1A1, CYP17, CYP21, MUC1, AR and MC5-R genes was investigated. We present a review of the role of genetic factors in the aetiopathogenesis of acne.

Key words: *acne vulgaris*, genetic factors.

Trądzik pospolity (łac. *acne vulgaris*) jest jednym z najczęściej występujących schorzeń skóry. Dermatoza dotyczy prawie wszystkich grup wiekowych i ma poważny wpływ na psychikę chorego. Biorąc pod uwagę częstość występowania choroby, jej wpływ na sferę psychiczną i społeczną pacjentów oraz środki finansowe przeznaczone na leczenie, można stwierdzić, że trądzik pospolity to choroba społeczna. Etiopatogeneza *acne vulgaris* jest złożona i wieloczynnikowa. Kluczową rolę przypisuje się zaburzeniom hormonalnym powodującym przerost gruczołów łojowych, nieprawidłowemu rogowaceniu mieszkowemu oraz obecności *Propionibacterium acnes* [1]. Na podstawie badań bliźniąt oraz analiz genealogicznych od dawna sugeruje się dziedziczne tło choroby, a obserwacje kliniczne wykazują, że dziedziczona jest szczególnie skłonność do cięższych postaci trądziku [2]. Nadal jednak bardzo niewiele wiadomo o konkretnych genach zaangażowanych w rozwój tego schorzenia.

Gulden i wsp. [3] wykazali, że 50% pacjentów z trądzikiem wieku dorosłego (ang. *postadolescent acne*) ma w rodzinie co najmniej jednego krewnego I stopnia z objawami choroby. Późniejsze badania autorów, obejmujące 204 osoby z trądzikiem, 144 osoby zdrowe oraz ich krewnych I stopnia (odpowiednio 1203 i 856 osób), potwierdziły dziedziczny charakter dermatozy. Trądzik występował 4 razy częściej u krewnych osób chorych niż u krewnych osób zdrowych [4].

Bellanger i wsp. [5] dowiedli, że analiza dziedziczenia trądziku w rodzinie może mieć znaczenie prognostyczne dla członków rodziny. Wykazali oni, że pozytywny wywiad rodzinny wiąże się z wcześniejszą manifestacją trądziku, cięższym jego przebiegiem oraz opornością na leczenie. Analiza rejestrów medycznych bliźniąt pozwoliła stwierdzić znaczący wpływ czynników dziedzicznych na wystąpienie trądziku w populacji amerykańskiej i australijskiej [6, 7]. Badania przeprowadzone w grupie 778 par bliźniąt

Adres do korespondencji: lek. med. Michał Sobjanek, Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, e-mail: sobjanek@wp.pl

w wieku 12–16 lat wykazały, że nasilenie zmian chorobowych, niezależnie od ich umiejscowienia i wieku pacjentów, w znaczącym stopniu determinują geny [8]. Wyniki badań, obejmujących 458 par bliźniąt monozygotycznych oraz 1099 par bliźniąt dizygotycznych, pozwoliły ocenić, że zróżnicowanie choroby wynika tylko w 19% z wpływu wyłącznie czynników środowiskowych, natomiast aż w 81% z oddziaływania czynników genetycznych [9].

Walton i wsp. [10] badając poziom wydzielania toju u 40 par bliźniąt z trądzikiem, wykazali wyższą korelację u bliźniąt monozygotycznych w stosunku do bliźniąt dizygotycznych. Otrzymane wyniki sugerowały, że wydzielanie toju znajduje się pod kontrolą genetyczną, pomimo że rozwój objawów klinicznych modyfikują czynniki środowiskowe.

Na podłoże genetyczne choroby wskazują również badania cytogenetyczne. Odnotowano częstsze występowanie trądziku u chłopców i mężczyzn z dodatkowym chromosomem Y [11, 12]. Wykazano związek *acne cysticum* z aberracjami chromosomowymi obejmującymi m.in. genotyp 46XY [13], 46XY+(4p+;14q-) [14] oraz częściową trisomię chromosomu 13 [12].

Rozwój nowoczesnych technik molekularnych zachęca do poszukiwań genów odpowiedzialnych za powstawanie objawów trądziku, a zainteresowanie badaczy skupia się głównie na genach kodujących białka regulujące pracę gruczołów łojowych. W literaturze spotyka się pojedyncze doniesienia, wskazujące na asocjacje choroby z kilkoma *loci* genowymi.

Antygeny zgodności tkankowej (HLA)

Analiza związku występowania trądziku z genami kodującymi ludzkie antygeny leukocytarne (HLA) nie dała dotychczas jednoznacznych wyników. Wong i wsp. [15] opisali rodzeństwo z trądzikiem piorunującym i tym samym fenotypem HLA (HLA A2/A3; B7/B44; DR4/DR11; DQw7/DQw8). Natomiast badania, obejmujące grupę 65 osób z trądzikiem skupionym, wykazały normalną częstość występowania antygenów HLA-A i HLA-B [16]. W analizie wyników 6 pacjentów z trądzikiem skupionym i trądzikiem odwróconym wykazano, że wszyscy byli nosicielami antygeny DRw4, a u 4 stwierdzono obecność antygenów krzyżowo reagujących z HLA-B7 (Bw22, B7, B27, Bw40, Bw42) [17]. U pacjentów z ciężkim trądzikiem i seronegatywnym zapaleniem stawów nie rozpoznano częstszego występowania HLA-B27, jak również innych antygenów krzyżowo reagujących z HLA-B7 [18]. Nieliczne badania dotyczące związku występowania *acne* z określonymi antygenami HLA nie pozwalają wysnuć jednoznacznych wniosków, celowe wydaje się przeprowadzenie ich na większej populacji chorych.

Gen cytochromu P450 1A1 (CYP1A1)

Pod nazwą cytochrom P450 kryje się rodzina enzymów, które katalizują metabolizm różnorodnych endogennych i egzogennych substratów, m.in. kwasów tłuszczowych,

steroli, steroidów płciowych, glikokortykosteroidów, witaminy D, leukotrienów, prostaglandyn oraz metabolitów witaminy A. Enzymy te odgrywają również kluczową rolę w metabolizmie ksenobiotyków zarówno w wątrobie, jak i skórze. Polimorfizm cytochromu P-450 1A1 u pacjentów z trądzikiem jest niezwykle interesujący, ze względu na jego kluczowy udział w metabolizmie retinoidów endogennych i witaminy A. CYP1A1 jest jednym z najbardziej konserwatywnych filogenetycznie enzymów CYP, a także jednym z nielicznych enzymów cytochromu, których aktywność wykazano w keratynocytach. Naturalne metabolity izoenzymu są morfogenetyczne dla gruczołów łojowych [19].

Gen cytochromu P450 1A1 (CYP1A1) zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 15 (15q22-q24) i składa się z 7 egzonów oraz 6 intronów [20].

Paraskevaidis i wsp. [21] badali częstość występowania dwóch mutacji wzmacniających aktywność enzymatyczną cytochromu – m1 (polegającej na substytucji T→C w pozycji 6235) oraz m2 (polegającej na substytucji A→G w pozycji 4889). Wykazano, że u pacjentów z trądzikiem mutacja m1 występowała statystycznie częściej w stosunku do grupy kontrolnej. W opracowanym przez autorów niniejszej pracy materiale mutację m1 wykazano u 20% chorych, a m2 u 15%, 2-krotnie częściej niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 10 i 7,5%). Statystycznie istotną różnicę stwierdzono w przypadku częstości występowania obu mutacji jednocześnie (15% w grupie chorych, 2,5% w grupie kontrolnej). Nie wykazano korelacji między występowaniem mutacji a nasileniem zmian trądzikowych. Przedstawione wstępne wyniki badań potwierdzają związek polimorfizmu genu CYP1A1 z występowaniem trądziku pospolitego [22]. Badania kontynuuje się na większej populacji chorych. Według Pettersena i wsp. [23] oraz Kawajiri i wsp. [24] mutacja m1 może być markerem zmian w miejscu regulatorowym genu i prowadzić do zwiększonej aktywności enzymatycznej CYP1A1, co z kolei może osłabiać biologiczne działanie naturalnych retinoidów, poprzez ich szybki metabolizm do nieaktywnych związków. Deficyt aktywności retinoidów może prowadzić do nieprawidłowego różnicowania sebocytów i hiperkeratynizacji kanałów wyprowadzających gruczołów łojowych, przez co wiąże się ściśle z patogenezą trądziku [21–24].

Gen 21-hydroksylazy steroidowej (CYP21)

Niedobór aktywności 21-hydroksylazy steroidowej, spowodowany mutacjami genu CYP21, jest genetyczną podstawą w etiopatogenezie wrodzonego przerostu nadnerczy, zarówno o przebiegu klasycznym, jak i nieklasycznym. Chorobę powoduje mutacja kodującego białko enzymatyczne genu CYP21 położonego na krótkim ramieniu chromosomu 6 [25]. Opisano kilka postaci klinicznych choroby, u podłoża których leżą różne mutacje genu, determinujące poziom aktywności enzymu. W wyniku

błędu enzymatycznego w ustroju występuje niedobór kortyzolu, któremu często towarzyszy zwiększenie stężenia androgenów we krwi. Trądzik, hirsutyzm oraz łysienie androgenowe to najczęstsze skórne manifestacje hiperandrogenizmu. U pacjentów z objawami trądziku badano częstość występowania 4 mutacji dużej delecji genu CYP21 i przylegającego do niego genu C4B oraz mutacji punktowych A/C655G, T999A (Ile172Asn), G1683T (Val28Leu). Analizę genetyczną powiązano z pomiarem poziomu hormonów steroidowych po stymulacji syntetycznym ACTH. Chorzy wykazywali wyższą niż w grupie kontrolnej częstość mutacji CYP21, ale korelacja pomiędzy tymi wynikami a podwyższonym poziomem steroidów lub trądzikiem nie była istotna statystycznie. Zdaniem autorów na różnorodność klinicznych fenotypów hiperandrogenizmu (w tym trądziku) wpływają, oprócz umiarkowanego uszkodzenia genu CYP21, także inne czynniki [26].

Gen cytochromu P450 c17 α (CYP17)

Gen CYP17 lokalizuje się na chromosomie 10q24.3. Produktem genu jest cytochrom P450 c17 α , który stanowi jeden z głównych enzymów biosyntezy androgenów, wykazujący aktywność 17- α -hydroksylazy steroidowej oraz aktywność 17,20-liazy [27]. Opisano polimorfizm w nieulegającym translacji regionie genu, polegający na zamianie tyminy na cytozynę. Substytucja nukleotydu T \rightarrow C w regionie promotorowym genu prowadzi do powstania dodatkowego miejsca rozpoznawanego przez czynnik transkrypcyjny SP1 (CCACC box). Stwierdzono, że genotyp CC wiąże się z podwyższoną aktywnością promotora oraz ze wzrostem poziomu CYP17 mRNA. Opisany polimorfizm może wpływać na aktywność enzymatyczną cytochromu P450 c17 α i zmieniać w surowicy poziom hormonów płciowych, takich jak androgeny, progesteron i estrogeny [27].

Podwyższony poziom androgenów w surowicy wiąże się ze wzmożoną produkcją łożu przez gruczoły łojowe oraz z hiperkeratozą ujść mieszków włosowych, przez co odgrywa podstawową rolę w patogenezie trądziku. Badania w populacji chińskiej wykazały u mężczyzn z ciężkim trądzikiem obecność homozygotycznego genotypu CYP17-34 C/C, która jest znacząco wyższa niż w grupie kontrolnej [28]. Podobne wyniki otrzymano w niepublikowanych dotychczas badaniach autorów.

Gen receptora androgenowego (AR)

Receptor androgenowy (AR) należy do strukturalnie konserwatywnej rodziny receptorów jądrowych. Receptor AR, jako kompleks po przyłączeniu hormonu androgenowego, wywiera wpływ na docelowe geny, regulując ich transkrypcję. Gen dla AR znajduje się na chromosomie X i zawiera 75–90 tys. par zasad. Wykazano, że domena znajdująca się na końcu aminowym łańcucha polipeptydowego receptora jest kluczowa dla aktywacji

transkrypcji. Zawiera ona bardzo ważny, z punktu widzenia implikacji klinicznych, łańcuch poliglutaminowy, kodowany przez polimorficzny region powtórzeń tripletu CAG. Istnieje związek między długością regionu a aktywnością AR i ryzykiem wystąpienia objawów hiperandrogenizmu, niewrażliwości receptora na androgeny oraz częstością występowania niektórych nowotworów (raka sutka, jajnika, endometrium i gruczołu krokowego). Wzrost liczby powtórzeń nukleotydu wiąże się ze spadkiem jego aktywności, a tym samym spadkiem wrażliwości tkanek na androgeny, natomiast allele z mniejszą liczbą powtórzeń sprzyjają występowaniu objawów hiperandrogenizacji [29].

Sawaya i wsp. [30] przeprowadzili badania u kobiet z hirsutyzmem, trądzikiem i łysieniem androgenowym. Stwierdzili, że kobiety zdrowe i cierpiące na trądzik miały podobną liczbę powtórzeń sekwencji CAG (odpowiednio 21 \pm 3 i 20 \pm 3), natomiast kobiety z łysieniem androgenowym i hirsutyzmem mniej (odpowiednio 17 \pm 3 i 16 \pm 3). Wynika z tego, że polimorfizm liczby powtórzeń CAG w genie AR wykazuje korelację z niektórymi chorobami androgenicznymi skóry, choć związku z trądzikiem nie wykazano [30].

Gen mucyny 1 (MUC1)

MUC1 (mucyna 1, ang. *polymorphic epithelial mucin* – PEM) jest glikoproteiną znajdującą się na powierzchni wielu rodzajów komórek. Mucyna 1 uniemożliwia adhezję komórek bakteryjnych do nabłonka układu oddechowego i pokarmowego. Razem z mucyną 4 (MUC4) reprezentuje integralne białka transbłonowe. W skórze wykazano jej obecność w gruczołach potowych i łojowych [31]. Gen MUC1 wykazuje polimorfizm, który określa się jako polimorfizm powtórzeń wielokrotnych (ang. *variable number tandem repeats* – VNTR), polegający na powieleniu krótkich motywów sekwencji DNA, w wyniku czego poszczególne allele genu różnią się od siebie liczbą powtórzeń. W przypadku białka MUC1 odcinek tandemowy zawiera ok. 20 aminokwasów, a liczba powtórzeń waha się w granicach 20–120 [32].

Przeprowadzono analizę wariantów polimorficznych VNTR genu MUC1 u japońskich pacjentów z trądzikiem, atopowym zapaleniem skóry oraz w grupie kontrolnej. Częstość występowania alleli o większej liczbie była znacząco wyższa wśród osób cierpiących na trądzik [33].

Gen receptora typu 5 dla melanokortyny (MC5-R)

Locus ludzkiego genu receptora typu 5 dla melanokortyny (MC5-R) znajduje się na chromosomie 18 (18p11.2). U myszy pełni on ważną rolę w regulacji funkcji gruczołów łojowych. W wyniku kontrolowanego uszkodzenia genu MC5-R otrzymywano myszy z obniżoną produkcją lipidów łożu [34]. W celu wyjaśnienia roli tego receptora u ludzi zbadano jego ekspresję i zróżnicowanie genetyczne w różnych populacjach, m.in. w grupie osób z trądzikiem. W regionie kodującym genu MC5-R wykryto 5 wariantów polimorficz-

nych genu Phe209Leu, Ala81Ala, Asp108Asp, Ser125Ser i Thr248Thr, ale nie stwierdzono związku między badanymi mutacjami a występowaniem trądziku [35].

Najnowsze doniesienia wskazują również na rolę metaloproteinaz, cytokin zapalnych i peptydów antybakteryjnych [36]. W celu zbadania specyfiki genów zaangażowanych w powstawanie wykwitów w przebiegu trądziku przeprowadzono obszerną analizę ekspresji genów w biopsjach z wykwitów zapalnych oraz skóry niez zmienionej 6 pacjentów z trądzikiem oraz ze skóry osób zdrowych. U pacjentów z trądzikiem zanotowano wzrost ekspresji 211 genów w skórze chorobowo zmienionej w stosunku do skóry bezobjawowej. Produkty znacznej części tych genów angażują się w procesy zapalne oraz przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej i obejmują m.in. metaloproteazy metaloproteiny 1 i 3, interleukinę 8, β -defensynę 4 i granzym B.

Etiopatogeneza trądziku pospolitego od wielu lat jest obiektem intensywnych badań naukowych. W ostatnich latach dokonał się ogromny postęp zarówno w procesie poznania istoty choroby, jak i skuteczności leczenia. Mimo ogromnych nakładów finansowych, wiele mechanizmów patogenetycznych pozostaje niewyjaśnionych. Zdziwiający jest fakt, iż mimo istnienia tak wielu dowodów genetycznego podłoża trądziku oraz spektakularnego rozwoju genetyki molekularnej, nadal tak mało wiadomo o tym istotnym aspekcie etiopatogenezy. Wpływ czynników genetycznych wydaje się być zasadniczy, natomiast wątpliwe jest, aby odnaleziono jeden *gen trądziku*. Etiopatogeneza schorzenia jest złożona i wieloczynnikowa, a każdy z jej podstawowych elementów może być uwarunkowany genetycznie. Dynamiczny rozwój technik molekularnych daje obecnie możliwość dokładniejszego poznania podłoża tej pospolitej dermatozy oraz nadzieje na nowe skuteczniejsze opcje terapeutyczne.

Piśmiennictwo

- Sobjanek M, Sokołowska-Wojdyło M, Barańska-Rybak W i wsp. Rola czynników hormonalnych w etiopatogenezie i terapii trądziku pospolitego. *Post Dermatol Alergol* 2006; 6: 266-72.
- Herane MI, Ando I. Acne in infancy and acne genetics. *Dermatology* 2003; 206: 24-8.
- Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol* 1997; 136: 66-70.
- Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol* 1999; 141: 297-300.
- Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, et al. Heredity: a prognostic factor for acne. *Dermatology* 2006; 212: 145-9.
- Friedman GD. Twin studies of disease heritability based on medical records: application to acne vulgaris. *Acta Genet Med Gemellol* 1984; 33: 487-95.
- Kirk KM, Evans DM, Farthing B, et al. Genetic and environmental influences on acne in adolescent twins. *Twin Res* 2001; 4: 190.
- Evans DM, Kirk KM, Nyholt DR, et al. Teenage acne is influenced by genetic factors. *Br J Dermatol* 2005; 152: 579-81.
- Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, et al. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1317-22.
- Walton S, Wyatt EH, Cunliffe WJ. Genetic control of sebum excretion and acne—a twin study. *Br J Dermatol* 1988; 118: 393-6.
- Voorhees JJ, Wilkins J Jr, Hayes E, Harrell ER. The XY syndrome in prisoners and outpatients with cystic acne. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1971; 7: 186-92.
- Funderburk SJ, Landau JW. Acne in retarded boy with autosomal chromosomal abnormality. *Arch Dermatol* 1976; 112: 859-61.
- Voorhees JJ, Wilkins JW Jr, Hayes E, Harrell ER. Nodulocystic acne as a phenotypic feature of the XY genotype. *Arch Dermatol* 1972; 105: 913-9.
- Marr TJ, Traisman HS. Nodulocystic acne, chromosomal abnormality, and diabetes mellitus. *Cutis* 1981; 27: 87-8.
- Wong SS, Pritchard MH, Holt PJ. Familial acne fulminans. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 351-3.
- Schackert K, Scholz S, Steinbauer-Rosenthal I, et al. Letter: HL-A antigens in acne conglobata: a negative study. *Arch Dermatol* 1974; 110: 468.
- Vasey FB, Fenske NA, Clement GB, et al. Immunological studies of the arthritis of acne conglobata and hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Rheumatol* 1984; 2: 309-11.
- Rosner IA, Burg CG, Wisniewski JJ, et al. The clinical spectrum of the arthropathy associated with hidradenitis suppurativa and acne conglobata. *J Rheumatol* 1993; 20: 684-7.
- Zouboulis CC, Korge B, Akamatsu H, et al. Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid, and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 792-7.
- Kawajiri K, Watanabe J, Gotoh O, et al. Structure and drug inducibility of the human cytochrome P-450c gene. *Eur J Biochem* 1986; 159: 219-25.
- Paraskevaïdis A, Drakoulis N, Roots I, et al. Polymorphisms in the human cytochrome P-450 1A1 gene (CYP1A1) as a factor for developing acne. *Dermatology* 1998; 196: 171-5.
- Sobjanek M, Zabłotna M, Sokołowska-Wojdyło M i wsp. Związek polimorfizmu genu cytochromu P-450 1A1 (CYP1A1) z trądzikiem pospolitym – wyniki wstępne. *Postęp Dermatol Alergol* 2007; 2: 69-72.
- Petersen DD, McKinney CE, Ikeya K, et al. Human CYP1A1 gene: cosegregation of the enzyme inducibility phenotype and an RFLP. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 720-5.
- Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, et al. The CYP1A1 gene and cancer susceptibility. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993; 14: 77-87.
- Blanche H, Vexiau P, Clauin S, et al. Exhaustive screening of the 21-hydroxylase gene in a population of hyperandrogenic women. *Hum Genet* 1997; 101: 56-60.
- Ostlere LS, Rumsby G, Holownia P, et al. Carrier status for steroid 21-hydroxylase deficiency is only one factor in the variable phenotype of acne. *Clin Endocrinol* 1998; 48: 209-15.
- Carey AH, Waterworth D, Patel K, et al. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1873-6.

28. He L, Yang Z, Yu H, et al. The relationship between CYP17-34T/C polymorphism and acne in Chinese subjects revealed by sequencing. *Dermatology* 2006; 212: 338-42.
29. Anna Bednarska-Czerwińska, Anna Dąbkowska-Huć, Piotr Skałba. Receptor androgenowy. *Gin Prakt* 2003; 11: 12-8.
30. Sawaya ME, Shalita AR. Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism, and acne. *J Cutan Med Surg* 1998; 3: 9-15.
31. Anna Laskowska, Maciej Ugorski. Mucyny – budowa, właściwości i rola w progresywnym wzroście nowotworowym. *Współcz Onkol* 1999; 6: 244-48.
32. Gendler SJ, Lancaster CA, Taylor-Papadimitriou J, et al. Molecular cloning and expression of human tumor-associated polymorphic epithelial mucin. *J Biol Chem* 1990; 265: 15286-93.
33. Ando I, Kukita A, Soma G, Hino H. A large number of tandem repeats in the polymorphic epithelial mucin gene is associated with severe acne. *J Dermatol* 1998; 25: 150-2.
34. Chen W, Kelly MA, Opitz-Araya X, et al. Exocrine gland dysfunction in MC5-R-deficient mice: evidence for coordinated regulation of exocrine gland function by melanocortin peptides. *Cell* 1997; 91: 789-98.
35. Hatta N, Dixon C, Ray AJ, et al. Expression, candidate gene, and population studies of the melanocortin 5 receptor. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 564-70.
36. Trivedi NR, Gilliland KL, Zhao W, et al. Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1071-9.