

Peptydy przeciwbakteryjne w patogenezie łuszczycy i atopowego zapalenia skóry

Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis and atopic dermatitis

Wiesław Gliński

Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. med. Wiesław Gliński

Przeł Dermatol 2009, 96, 115–120

SŁOWA KLUCZOWE:
naturalna odporność,
peptydy przeciwbakteryjne.

KEY WORDS:
innate immunity,
antimicrobial peptides.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
Klinika Dermatologiczna
Warszawskiego Uniwersytetu
Medycznego
ul. Koszykowa 82a,
02-008 Warszawa

STRESZCZENIE

Zwalczanie zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych polega na działaniu prawidłowych mechanizmów naturalnej odporności oraz wytworzeniu, po kontakcie z drobnoustrojami, swoistej nabytej odporności humoralnej i/lub komórkowej. U podłoża naturalnej odporności leży mechanizm receptorowy, który pozwala na rozpoznanie przez komórki czynnika patologicznego (receptory TLR, NOD), co rozpoczyna wytwarzanie substancji obronnych, głównie peptydów o działaniu przeciwbakteryjnym – katelicydyny, defensyn, granulizyny, sfingozyny i dermcydyny. Niesprawna odporność przeciwbakteryjna w atopowym zapaleniu skóry (AZS) zależy od: uszkodzonej bariery warstwy rogowej (defekt filagryny i ceramidów), zmienionej funkcji receptorów TLR2, NOD1-2 oraz C14 lub komórek biorących udział w reakcji odpornościowej (neutrofile, komórki NK, komórki Langerhansa) oraz zmniejszonego wytwarzania peptydów przeciwbakteryjnych przez keratynocyty. Zjawiska te przebiegają prawidłowo w zmianach łuszczycowych, a niektóre peptydy są nawet wytwarzane w nadmiarze. Odporność przeciwbakteryjna w łuszczycy nie jest zaburzona, mimo że liczba bakterii na powierzchni skóry u chorych na łuszczycę okazuje się większa niż u osób zdrowych, a bariera naskórkowa jest uszkodzona wskutek niepełnego rogowacenia warstwy rogowej.

ABSTRACT

The elimination of bacterial, viral and fungal infections of the skin depends on the activation of mechanisms of natural (inbred) immunity and, upon contact with microorganisms, the induction of an acquired humoral and/or cellular specific immune response. Mechanisms related to receptors on keratinocytes which underlie natural immunity of the skin (TLR, NOD receptors) initiate production of self-defence substances, mainly peptides showing antibacterial activity, i.e. cathelicidin, defensins, granulysin, sphingosine and dermcidin. Defective antibacterial immunity in patients with atopic dermatitis is related to: 1. damaged barrier of stratum corneum (genetic defect of filaggrin gene and ceramides), 2. abnormal TLR2, NOD 1-2, and C14 receptor function as well as decreased activity of cells playing a role in immune reactions (neutrophils, NK cells and Langerhans cells), and 3. reduced production of antimicrobial peptides by keratinocytes. These phenomena are not altered in psoriatic epidermis; on the contrary, some of these peptides are released in excess. Antimicrobial immunity is not defective in patients with psoriasis despite the number of bacteria on the skin surface being markedly higher, and the epidermal barrier is also damaged as the result of non-terminal keratosis (parakeratosis) of the stratum corneum.

WPROWADZENIE

Odpowiedź odpornościową można podzielić ze względu na szlak na:

- naturalną (wrodzoną), skierowaną przeciw strukturom chemicznym wspólnym dla wielu drobnoustrojów reakcją o szerokim spektrum i małej swoistości,
- nabytą, o dużej swoistości, rozpoznającą małe determinanty antygenowe, głównie białek,
- autoagresyjną w stosunku do własnych białek, w warunkach prawidłowych prowadzącą do tolerancji immunologicznej lub odpowiedzialną u niektórych ludzi za chorobę z autoagresji.

Mechanizmy naturalnej odporności są uruchamiane przez rozpoznanie konserwatywnych struktur lipidowo-białkowych, które okazują się wspólne dla wielu patogenów. W przypadkach bakterii są to najczęściej lipopolisacharydy, peptydoglikany lub kwas lipoteichowy, u wirusów – fragmenty podwójnie skręconych łańcuchów RNA lub pewne fragmenty DNA zawierające sekwencje z cytozyną i guaniną (CpGDNA), a u grzybów – zymosan. Te struktury chemiczne są rozpoznawane poprzez różne komórki układu immunologicznego za pomocą receptorów, które znajdują się na ich powierzchni w błonie komórkowej, cytoplazmie lub są rozpuszczalnymi, krążącymi białkami [1].

RECEPTORY

Do najlepiej poznanych receptorów błonowych należą receptory *toll*-podobne (ang. *toll-like receptors* – TLR), a z grupy białek rozpuszczalnych pentraksyny, kolektyny i fikoliny (tab. I).

Podstawową odpowiedzią na rozpoznanie białek grupowych (ang. *pattern recognition protein* – PRP) jest wytwarzanie cytokin lub chemokin, peptydów przeciwbakteryjnych, mobilizacja niedojrzałych komórek Langerhansa, komórek NK z linii limfocytów oraz leukocytów wielojądrowych jako reakcji obronnej przed inwazją drobnoustrojów.

Tabela I. Receptory rozpoczynające proces naturalnej odporności
Table I. Receptors involved in natural immunity

Rodzaj	Nazwa
receptor błonowy lub cytoplazmatyczny	<ul style="list-style-type: none"> • TLR (receptor <i>toll</i>-podobny) • NOD (wiązący domenę oligomerową nukleotydów) • helikazy – gen 1 indukowany przez kwas retinowy – gen 5 związany z różnicowaniem melanoma
receptor rozpuszczalny	<ul style="list-style-type: none"> • pentraksyny – białko pentraksynowe – białko C-reaktywne • kolektyny (lektyna wiążąca mannozę)

W komórkach mediujących reakcje odpornościowe (komórkach prezentujących antygen, neutrofilach i komórkach tucznych) znane są receptory błonowe TLR 1, 2, 4–6, 10 oraz receptory endosomowe TLR 3, 7–9 [2]. Okazało się, że podobne właściwości mediowania odpowiedzi odpornościowej mają również keratynocyty w naskórku, w których receptory TLR 1–5 są już w warunkach spoczynkowych, a TLR 3, 7–9 pojawiają się w dużej liczbie po pobudzeniu komórek naskórka przez różne procesy, również w wyniku toczącego się zapalenia skóry.

Bakterie wnikające do naskórka poprzez uszkodzoną warstwę rogową wywołują dojrzewanie komórek Langerhansa oraz proces zapalenia, czego następstwami są pobudzenie keratynocytów z ekspresją cząstek adhezyjnych, wytwarzanie i wydzielanie peptydów przeciwbakteryjnych oraz pojawienie się różnych czynników chemotaktycznych, liczniejsze podziały komórkowe, a także apoptoza keratynocytów.

Bakterie pobudzają również naturalną odporność przeciw sobie, działając na receptory NOD1 i NOD2 keratynocytów. Są to receptory wewnątrzkomórkowe, dla których ligandami są kwas dwuaminopimelowy proteoglikanów bakteryjnych w przypadku bakterii Gram-ujemnych lub dwupeptyd myramylowy proteoglikanów w przypadku innych szczepów bakterii [3]. Po zadziałaniu amidaz neutrofilowych (PGLYRD 1), wątrobowych (PGLYRD 2) lub obecnych w skórze, rogówce, śluzówkach jamy ustnej lub nabłonku przewodu pokarmowego (PGLYRD 3 i 4) odłączony od proteoglikanu kwas dwuaminopimelowy pobudza receptor NOD1, co powoduje wydzielanie przez keratynocyty IL-6, a odłączony od proteoglikanu dwupeptyd myramylowy pobudza receptor NOD2, co zwiększa wytwarzanie β -defensyny 2 (HBD2) [4].

PEPTYDY PRZECIWBAKTERYJNE

Substancje te wykazują bezpośrednie działanie bakteriobójcze oraz, dodatkowo, wiele innych właściwości, które pośrednio pobudzają odpowiedź odpornościową jako chemoatraktanty, aktywatory komórek tucznych i limfocytów lub poprzez pobudzenie receptora TLR4. Wyróżnia się trzy grupy peptydów przeciwbakteryjnych: katelicydynę, defensyny i granulizynę (tab. II).

Katelicydyna jest substancją złożoną z 37 aminokwasów, których łańcuch rozpoczyna się od dwóch leucyn, stąd inna nazwa tego peptydu – LL37 (L = leucyna). Jest ona syntetyzowana jako większa nieaktywna cząsteczka – katelina – złożona ze 161 aminokwasów. Po odłączeniu przez proteinazę 3 w naskórku ponad połowy cząsteczki uwalnia się z tego prekursora aktywna cząsteczka katelicydyny o budowie α -skrętnego peptydu, która ma dwa bieguny, tj. jeden – obdarzony dodatnim ładunkiem elektrycznym – łatwo więc łączy się z ujemnie naładowaną błoną komórkową bakterii, oraz drugi – o właściwościach hydrofobowych, dzięki czemu łatwo rozpuszcza się w lipi-

dach ściany bakteryjnej i wnika do środka drobnoustroju. Pod względem aktywności biochemicznej katelicydyna jest inhibitorem katepsyny L i zidentyfikowano ją po raz pierwszy w neutrofilach [5, 6]. W warunkach fizjologicznych peptyd ten jest produkowany w skórze noworodków, paznokciach oraz przez gruczoły potowe ekrynowe i uwalniany z potem na powierzchnię skóry. Duże ilości katelicydyny są wytwarzane przez keratynocyty i komórki tuczne po ich pobudzeniu.

Procesy, takie jak zakażenie, zapalenie, gojenie rany lub stymulacja keratynocytów witaminą D₃, zwiększają w warstwie rogowej liczbę i aktywność proteinaz serynowych o działaniu trypsyny SCTE (ang. *stratum corneum trypsin-like enzyme*), zwany także kalikreina 5 (KLK5), oraz proteinyzy o działaniu chymotrypsyny SCCE (ang. *stratum corneum chymotrypsin-like enzyme*), określanej mianem kalikreiny 7 (KLK7). Powyższe enzymy są odpowiedzialne za przejście nieaktywnej kateliny w bakterio-bójczą katelicydynę. Powstała substancja powoduje chemotaksję w miejsce procesu zapalnego leukocytów obojętnochłonnych, monocytów oraz limfocytów T, pobudza do wzrostu keratynocyty i powoduje rozplem komórek śródbłonka, co przyspiesza epitelizację rany.

Defensyny różnią się od kateliny budową cząsteczki, ponieważ ich struktura zależy od powiązania łańcucha peptydowego trzema wiązaniami między cysteinami (Cys-Cys) w odmiennych pozycjach w przypadku α -defensyn lub β -defensyn (ang. *human β defensin* – HBD) [7].

α -Defensyny opisane pierwotnie jako substancje zawarte w ludzkich leukocytach (ang. *human neutrophil peptide* – HNP) występują w keratynocytach naskórka, komórkach błon śluzowych i innych nabłonków w czterech odmianach – HNP 1–4 – oraz w jelicie cienkim, a także drogach rodnych w dwóch odmianach – HNP 5 i 6. Mają one znaczenie konstytucjonalne, zapewniają stałą ochronę tkanek nabłonkowych i są wydzielane z neutrofilów

w miejscu zapalenia. β -Defensyny również występują konstytucjonalnie w nabłonkach i neutrofilach w 4 odmianach HBD 1–4, ale dwie z nich HBD 1 i 2 zaczynają być wytwarzane w nadmiarze dopiero podczas procesu zapalnego. Główna β -defensyna HBD 2 działa na receptor CCR-6 niedojrzałych komórek Langerhansa i powoduje ich chemotaksję w miejsca procesu zapalnego i dojrzewanie, co umożliwia im rozpoczęcie swoistej odpowiedzi immunologicznej na niektóre białka drobnoustrojów [8, 9].

Oprócz podstawowego działania bakteriobójczego, β -defensyny powodują wydzielanie histaminy z komórek tucznych i pobudzenie produkcji przez nie PGD₂; pobudzają komórki T-pamięciowe oraz receptor TLR-4 i CCR-6 dla MIP3 α /CCL-20 na innych komórkach zapalnych i tym samym modulują przebieg toczącej się naturalnej odpowiedzi zapalnej i przeciwbakteryjnej w kierunku ułatwienia swoistego rozpoznania antygenów.

Granulizyna wykazuje podobieństwo do kateliny, ponieważ jest to białko kationowe obecne w cytotoksycznych limfocytach T, komórkach NK oraz limfocytach T ze swoistymi receptorami TCR mediującymi nabytą odporność. Białkiem prekursorowym granulizyny jest cząsteczka o masie 15 kD, z której uwalnia się czynne białko kationowe o masie 9 kD [10, 11].

Peptydem przeciwbakteryjnym jest także dermcydyna, która wytwarzana przez gruczoły ekrynowe bywa następnie wydzielana z potem. Działanie tego peptydu jest skierowane przeciw wielu drobnoustrojom.

Inne substancje bakteriobójcze trafiają na powierzchnię skóry jako produkty degradacji ceramidów warstwy rogowej. Ich fizjologiczne stężenie na powierzchni zapobiega nadmiernej kolonizacji skóry przez bakterie, a szczególnie ważne jest działanie ochronne przed *Staphylococcus aureus* [12].

Tabela II. Komórki i tkanki wytwarzające peptydy przeciwbakteryjne
Table II. Cells and tissues producing antibacterial peptides

Nazwa	Białko	Budowa	Miejsce wytwarzania
katelicydyna	hCAP18/LL37	białko kationowe z domeną hydrofobową	skóra noworodka, paznokcie, gruczoły ekrynowe, pobudzone keratynocyty, pobudzone komórki tuczne
defensyna:			
α	HNPI-4 HNP 5, 6	trzy połączenia między cysteinami: 1-6, 2-4, 3-5	keratynocyty, błony śluzowe, inne nabłonki, neutrofile jelito cienkie, drogi rodne
β	HBD 1-4 wytwarzane stale HBD 1, 2 w czasie zapalenia	trzy połączenia między cysteinami: 1-5, 2-4, 3-6	nabłonki, neutrofile
granulizyna z rodziny saponiny	prekursor 15 kD	białko kationowe o masie cząsteczkowej 9 kD	limfocyty T mediujące odporność nabytą, limfocyty T-cytotoksyczne, komórki NK
sfingozyna	składowa warstwy rogowej	produkt degradacji ceramidów	skóra
dermcydyna			gruczoły potowe ekrynowe

ROLA PEPTYDÓW W PRZEWLEKŁYCH DERMATOZACH ZAPALNYCH

W atopowym zapaleniu skóry (AZS) występują częste infekcje bakteryjne, wirusowe i grzybicze skóry, jest to jedno z kryteriów mniejszych rozpoznawania tej choroby. W dużej części za to zjawisko odpowiada przewaga limfocytów Th2 w nacieku skórny, ponieważ wydzielana przez nie IL-4 hamuje czynność limfocytów Th1, które w warunkach prawidłowych zapewniają właściwą, skuteczną obronę przeciw drobnoustrojom [13, 14]. Rozsiane zakażenie wirusami opryszczki zwykłej (HHV-1 i -2) lub *varicella* (HHV-3) dotyczy głównie przypadków AZS [15]. Niektórzy autorzy oceniają kolonizację skóry przez bakterie w AZS na 80–100% w porównaniu z tylko 6–30% u ludzi zdrowych [16, 17]. U około połowy chorych występują szczepy *S. aureus* produkujące toksyny [18]. W ostrych aktywnych zmianach AZS liczba bakterii przekracza nawet 10×10^6 na 1 cm^2 powierzchni skóry [19]. Stała kolonizacja *S. aureus* dotyczy głównie chorych z dużym stężeniem całkowitej IgE [20]. W ostatnich latach wykazano, że za niedostateczną odporność skóry odpowiadają nie tylko cytokiny limfocytów Th2 hamujące subpopulację Th1, ale również upośledzone są procesy naturalnej odporności.

Występuje defekt pobudzenia receptorów TLR2 przy prezentacji czynników bakteryjnych, jak również syntetycznych ligandów tego receptora, zarówno w komórkach jednojądrowych (monocytach) krwi obwodowej [21], jak i w keratynocytach pochodzących ze skóry chorych na AZS wolnej od zmian chorobowych [22].

Jest to efekt wybiórczy, ponieważ nie dotyczy receptora TLR4. Ten typ defektu immunologicznego może dodatkowo prowokować odpowiedź Th2 w skórze.

Upośledzona okazuje się również czynność receptora dla lipopolisacharydów bakteryjnych (CD14), który również rozpoznaje peptydoglikany z kwasem lipoteichowym (tab. III).

Zaburzenie fazy receptorowej odporności naturalnej skóry nie występuje w łuszczycy, mimo że bariera naskórkowa warstwy rogowej jest również znacząco uszkodzona w obrębie zmian skórnych. Procesy rogowacenia, wskutek nadmiernej proliferacji keratynocytów, nie zachodzą do końca, a zaburzenia tworzenia warstwy rogowej (parakeratoza) zwiększają powierzchnię skóry (łuski) i stwarzają możliwość biernej penetracji bakterii. Mimo to wyniki badań epidemiologicznych wykazały, że tylko 6% chorych na łuszczycę ma zakażenia skóry, czyli występują one nawet rzadziej niż u ludzi zdrowych w porównaniu z około 30% chorych na AZS [23]. Wiąże

Tabela III. Receptory odpowiedzialne za naturalną odporność, których czynność jest zmniejszona w AZS

Table III. Receptors with decreased activity in atopic dermatitis

Receptory	Ligandy
TLR2	lipopolisacharydy (LPS), peptydoglikany (PGN) i kwas lipoteichowy (LTA)
TLR9	bakteryjne i wirusowe domeny cytozyna-guanina (CpG)
NOD1	peptydoglikany, inne ligandy bakteryjne
CD14	lipopolisacharydy (LPS)
lektyna wiążąca mannozę	mannozy wielocukrów na powierzchni bakterii

Tabela IV. Substancje rozpuszczalne odpowiedzialne za naturalną odporność, których stężenie w AZS jest zmniejszone

Table IV. Soluble substances responsible for innate immunity which concentration is decreased in atopic dermatitis

Peptydy	Typ	Czynność
AMP	LL37	liza bakterii
		aktywność antyproteinazowa
	HBD 2, 3	chemotakcja neutrofilów, monocytów i limfocytów T
		chemotakcja komórek Langerhansa
cytokiny	IL-8/CXCL8	pobudzenie komórek tucznych
		pobudzenie komórek pamięciowych
	MIP α /CCL20	pobudzenie receptora TLR4
		zapobieganie kolonizacji bakterii
	dermcydyna	zapobieganie kolonizacji bakterii

się to zarówno ze wzmożoną czynnością limfocytów Th1 w łuszczycy i ich cytokinami TNF- α i INF- γ , jak i ze wzmożonym wytwarzaniem peptydów przeciwbakteryjnych. W łuszczycy odkryto ostatnio powstawanie limfocytów Th17 o właściwościach odpowiedzi autoagresyjnej, a wytwarzane przez nie cytokiny – IL-20 i IL-22 – stymulują keratynocyty łuszczycowe do nadmiernej produkcji peptydów bakteriobójczych.

Wytwarzanie β -defensyn – HBD2 i HBD3 – było prawidłowe lub zwiększone w łuszczycy, a w AZS stwierdzono znaczną jego redukcję w naskórku w obrębie zmian skórnych [24, 25]. Zmniejszenie produkcji β -defensyn przez keratynocyty zależy od IL-4, IL-13 i IL-10 [26], których stężenie jest zwiększone w skórze chorych na AZS (tab. IV).

W porównaniu z naskórkiem łuszczycowym, w AZS były zmniejszone stężenia katelicyny oraz MIP3 α [24, 27, 28]. Wytwarzanie sfingozyny oraz dermacydyny było również wyraźnie zredukowane w porównaniu ze zdrowymi [29, 30].

Badania nad rolą peptydów przeciwbakteryjnych pozwoliły na zrozumienie różnic w procesach zapalnych mediowanych przez Th1 (łuszczycyca) i Th2 (AZS).

Piśmiennictwo

1. **Medzhitov R.**: Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature* 2007, 449, 819-826.
2. **Kaisho T., Akira S.**: Toll-like receptor function and signaling. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117, 979-987.
3. **Wilmanski J.M., Petnicki-Ocwieja T., Kobayashi K.S.**: NLR proteins: integral members of innate immunity and mediators of inflammatory diseases. *J Leukoc Biol* 2008, 83, 13-30.
4. **Lu X., Wang M., Qi X., Wang H., Li X., Gupta D., i inni**: Peptidoglycan recognition proteins are a new class of human bactericidal proteins. *J Biol Chem* 2006, 281, 5895-5907.
5. **Sørensen O.E., Follin P., Johnsen A.H., Calafat J., Tjabringa G.S., Hiemstra P.S. i inni**: Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to the antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3. *Blood* 2001, 97, 3951-3959.
6. **De Yang, Chen Q., Schmidt A.P., Anderson G.M., Wang J.M., Wooters J. i inni**: LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide receptor-like 1 (FPRL1) as a receptor to chemoattract human peripheral blood neutrophils, monocytes and T cells. *J Exp Med* 2000, 192, 1069-1074.
7. **Raj P.A., Dentino A.R.**: Current status of defensins and their role in innate and adaptive immunity. *FEMS Microbiol Lett* 2002, 206, 9-18.
8. **Liu A.Y., Destoumieux D., Wong A.V., Park C.H., Valore E.V., Liu L. i inni**: Human beta-defensin-2 production in keratinocytes is regulated by interleukin-1, bacteria, and the state of differentiation. *J Invest Dermatol* 2002, 118, 275-281.
9. **Yang D., Chertov O., Bykovskaia S.N., Chen Q., Buffo M.J., Shogan J. i inni**: Beta-defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6. *Science* 1999, 286, 525-528.
10. **Anderson D.H., Sawaya M.R., Cascio D., Ernst W., Modlin R., Krensky A. i inni**: Granulysin crystal structure and a structure-derived lytic mechanism. *J Mol Biol* 2003, 325, 355-365.
11. **Kaspar A.A., Okada S., Kumar J., Poulain F.R., Drouvalakis K.A., Kelekar A. i inni**: A distinct pathway of cell-mediated apoptosis initiated by granulysin. *J Immunol* 2001, 167, 350-356.
12. **Harder J., Bartels J., Christophers E., Schröder J.M.**: A peptide antibiotic from human skin. *Nature* 1997, 387, 861.
13. **Nishijima S., Namura S., Kawai S., Hosokawa H., Asada Y.**: Staphylococcus aureus on hand surface and nasal carriage in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995, 32, 677-679.
14. **Cho S.H., Strickland I., Boguniewicz M., Leung D.Y.**: Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of Staphylococcus aureus to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 108, 269-274.
15. **Wollenberg A., Wetzel S., Burgdorf W.H., Haas J.**: Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 112, 667-674.
16. **Hauser C., Wuethrich B., Matter L., Wilhelm J.A., Sonnabend W., Schopfer K.**: Staphylococcus aureus skin colonization in atopic dermatitis patients. *Dermatologica* 1985, 170, 35-39.
17. **Breuer K., Haussler S., Kapp A., Werfel T.**: Staphylococcus aureus colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002, 147, 55-61.
18. **Akiyama H., Toi Y., Kanzaki H., Tada J., Arata J.**: Prevalence of producers of enterotoxins and toxic shock syndrome toxin-1 among Staphylococcus aureus strains isolated from atopic dermatitis lesions. *Arch Dermatol Res* 1996, 288, 418-420.
19. **Leung D.Y., Bieber T.**: Atopic dermatitis. *Lancet* 2003, 361, 151-160.
20. **Guzik T.J., Bzowska M., Kasprowicz A., Czerniawska-Mysik G., Wójcik K., Szymd D. i inni**: Persistent skin colonization with Staphylococcus aureus in atopic dermatitis: relationship to clinical and immunological parameters. *Clin Exp Allergy* 2005, 35, 448-455.
21. **Hasannejad H., Takahashi R., Kimishima M., Hayakawa K., Shiohara T.**: Selective impairment of toll-like receptor 2-mediated proinflammatory cytokine production by monocytes from patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120, 69-75.
22. **McGirt L.Y., Beck L.A.**: Innate immune defects in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 118, 202-208.
23. **Christophers E., Henseler T.**: Contrasting disease patterns in psoriasis and atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1987, 279 (Suppl): 48-51.
24. **Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C., Strickland I., Boguniewicz M., Ganz T. i inni**: Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002, 347, 1151-1160.
25. **Nomura I., Goleva E., Howell M.D., Hamid Q.A., Ong P.Y., Hall C.F. i inni**: Cytokine milieu of atopic dermatitis as compared to psoriasis skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol* 2003, 171, 3262-3269.
26. **Howell M.D., Gallo R.L., Boguniewicz M., Jones J.F., Wong C., Streib J.E. i inni**: Cytokine milieu of atopic dermatitis skin subverts the innate response to vaccinia virus. *Immunity* 2006, 24, 341-348.

27. **Howell M.D., Wollenberg A., Gallo R.L., Flaig M., Streib J.E., Wong C. i inni:** Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117, 836-841.
28. **Kim B.E., Leung D.Y., Streib J.E., Kisich K. Boguniewicz M., Hamid Q.A. i inni:** Macrophage inflammatory protein 3alpha deficiency in atopic dermatitis skin and role in innate immune response to vaccinia virus. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 119, 457-463.
29. **Arikawa J., Ishibashi M., Kawashima M., Takagi Y., Ichikawa Y., Imokawa G.:** Decreased levels of sphingosine, a natural antimicrobial agent, may be associated with vulnerability of the stratum corneum from patients with atopic dermatitis to colonization by *Staphylococcus aureus*. *J Invest Dermatol* 2002, 119, 433-439.
30. **Rieg S., Steffen H., Seeber S., Humeny A., Kalbacher H., Dietz K. i inni:** Deficiency of dermcidin-derived antimicrobial peptides in sweat of patients with atopic dermatitis correlates with an impaired innate defense of human skin in vivo. *J Immunol* 2005, 174, 8003-8010.

Otrzymano: 25 III 2009 r.

Zaakceptowano: 2 IV 2009 r.