

Poruchy vrodenej imunity – nové patogenetické aspekty atopické dermatitídy

doc. MUDr. Dušan Buchvald, CSc.

Detská dermatovenerologická klinika LFUK a DFNSP, Bratislava

Neustále sa zvyšujúce množstvo poznatkov ukazuje, že v patogenéze atopické dermatitídy dôležitú úlohu zohrávajú viaceré poruchy systému vrodenej imunity, ktoré spoločne ovplyvňujú vývoj choroby a závažnosť jej priebehu. Geneticky podmienená porucha epidermálnej bariéry, modifikácie receptorov rozpoznávajúcich molekulové vzory a deficiencia antimikrobiálnych peptidov umožňujú prienik alergénov a patogénnych mikroorganizmov do kože, kde prichádzajú do kontaktu s imunokompetentnými bunkami. Poruchy vrodenej imunity jednak napomáhajú vývoj včasnej precitlivenosti proti atopickým alergénom, a jednak vysvetľujú vnímavosť pacientov s atopickou dermatitídou na patogénne mikroorganizmy ako *Staphylococcus aureus* a vírus herpes simplex.

Kľúčové slová: atopická dermatitída, vrodená imunita, epidermálna bariéra, receptor podobný Toll, antimikrobiálny peptid.

Defects of innate immunity – new pathogenetic aspects of atopic dermatitis

A growing body of evidence suggests that there are a variety of defects in the innate immune system that collectively affect the development and severity of atopic dermatitis. Genetically based impairment of the epidermal barrier, modifications of pattern recognition receptors and deficiency of antimicrobial peptides facilitate the entry of allergens and infectious microbes into the skin, where they encounter immunocompetent cells. The defects of innate immunity not only encourage the evolution of immediate type hypersensitivity to atopic allergens, but also explain susceptibility of atopic dermatitis patients to pathogens such as *Staphylococcus aureus* and herpes simplex virus.

Key words: atopic dermatitis, innate immunity, epidermal barrier, toll-like receptor, antimicrobial peptide.

Dermatol. praxi 2014; 8(1): 6–10

Úvod

Hlavnou úlohou imunitného systému je ochrana integrity organizmu, ktorú zabezpečuje prostredníctvom rozpoznania a eliminovania cudzorodých (nevlastných) látok prenikajúcich do organizmu z vonkajšieho prostredia alebo vznikajúcich v jeho vnútri. Využíva pri tom dve línie obrany, ktoré navzájom úzko spolupracujú a ich mechanizmy sa často prelínajú – vrodennú imunitu a získanú imunitu. Hlavným rozdielom medzi nimi je fenomén imunologickej pamäte (t.j. schopnosti učiť sa a zvyšovať efektívnosť odpovede pri nových stretnutiach s cudzorodou látkou), ktorá je výhradnou vlastnosťou získanej imunity. V minulosti bola vrodená imunita charakterizovaná aj ako nešpecifická, t.j. neschopná rozlišovať medzi cudzorodými látkami a reagujúca vždy rovnakou stereotypnou odpoveďou bez ohľadu na charakter spúšťajúceho faktora. Dnes už vieme, že to tak nie je a že aj vrodenná imunita disponuje receptormi schopnými rozlišovať skupinové charakteristiky cudzorodých látok, zodpovedajúco nasmerovať svoju odpoveď a zároveň aktivovať zodpovedajúci mechanizmus získanej imunity. Na druhej strane, takto aktivovaná získaná imunitná odpoveď potom na princípe negatívnej spätnej väzby utlmuje reakciu vrodenej imunity, aby zabránila nepriemeranému poškodeniu tkaniva nahromadenými zápalovými bunkami vrodenej imunity.

Vrodenná imunita je vyvinutá už pri narodení a je schopná okamžite reagovať na prienik cudzorodých látok do organizmu. Zabezpečovaná je viacerými líniami obrany a množstvom rôznych mechanizmov, tak na rozhraní organizmu a vonkajšieho prostredia (koža, vonkajšie sliznice), ako aj vo vnútornom prostredí organizmu (humorálne a celulárne faktory). Koža predstavuje významnú zložku systému prirodzenej imunity – tvorí fyzikálno-chemickú bariéru, disponuje rôznymi typmi receptorov prirodzenej imunity (napr. receptormi podobnými Toll receptoru *Drosophila* – Toll-like receptors TLR), produkuje rôzne peptidy s antimikrobiálnym účinkom (antimikrobiálne peptidy AMP), obsahuje viacero typov rezidentných alebo infiltrujúcich buniek aktívnych v reakciách vrodenej imunitnej odpovede (makrofágy, žirné bunky, prirodzene zabíjajúce NK bunky, polymorfonukleárne leukocyty).

Poruchy v systéme vrodenej imunity ktoré umožňujú prienik rôznych látok z vonkajšieho prostredia do organizmu a uľahčujú tak napríklad patogenetické uplatnenie rôznych mikroorganizmov alebo vývoj precitlivenosti a hypersenzitívnych reakcií na rôzne kontaktné alebo vzdušné alergény.

Mechanizmy vrodenej imunity kože

Dôležitou fyziologickou funkciou kože z hľadiska jej pôsobenia ako súčasť systému prirodzenej

imunity je zabezpečenie bariéry medzi vnútro-organizmu a vonkajším prostredím. Táto bariéra je lokalizovaná na úrovni rohovej vrstvy epidermy a zabezpečujú ju korneocyty a lipidové lamely medzibunkových priestorov stratum corneum. Dokonale zrohovatené korneocyty a medzibunkové priestory vyplnené lipidovými lamelami pozostávajúcimi predovšetkým z ceramidov, cholesterolu a voľných mastných kyselín sa fyziologických podmienok znemožňujú prienik molekúl s relatívnu molekulovou hmotnosťou vyššou ako 500 do hlbších vrstiev kože a ďalej do vnútra organizmu (1). Fyziologická obnova tejto bariéry prebieha jednak procesmi proliferácie a diferenciácie keratinocytov a jednak deskvamáciou povrchových buniek stratum corneum, v ktorej dôležitú úlohu zohráva koordinovaná aktivita proteolytických enzýmov rohovej vrstvy a ich inhibítorov. Druhou líniou epidermálnej bariéry sú zonulae occludentes, štruktúry uzatvárajúce tkanivovým mocom vyplnené medzibunkové priestory na úrovni stratum granulosum, brániac tak voľnému prieniku látok z vonkajšieho prostredia cez intercelulárne priestory do hlbších vrstiev kože (2).

Na membránach keratinocytov sú prítomné viaceré typy receptorov vrodenej imunity. Spoločne sa označujú ako receptory rozpoznávajúce molekulové vzory patogénnych mikroorganizmov (pattern-recognition receptors, PRRs). Jednotlivé typy týchto receptorov sú schopné

rozpoznať fylogeneticky zakonzervované molekuly vzory vlastné veľkým skupinám mikroorganizmov (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), napr. lipopolysacharid gram-negatívnych baktérií, zymozan kvasiniek alebo dvojvláknovú RNA niektorých vírusov. Aktivácia týchto receptorov po naviazaní zodpovedajúceho molekulového vzoru má za následok spustenie skupinovo špecifickej vrodenej imunitnej odpovede – produkciu cytokínov, chemokínov, adhézných molekúl a antimikróbných peptidov, akumuláciu a aktiváciu efektorových buniek vrodenej imunity, napr. NK buniek alebo polymorfonukleárných leukocytov. Medzi receptory prítomné na bunkách kože patria napríklad Toll-like receptory TLR alebo receptory NOD (obsahujúce nukleotidy viažucu oligomerizačnú doménu, nucleotide-binding oligomerization domain).

Významným obranným mechanizmom kože v rámci vrodenej imunity sú antimikróbne peptidy. Pozitívny náboj molekúl väčšiny z nich zabezpečuje ich schopnosť penetrovať cez negatívne nabitú bunkovú stenu mikroorganizmov a majú tak priamu mikrobicídnu aktivitu. Okrem tejto funkcie sa AMP podieľajú aj na aktivácii ďalších mechanizmov imunitnej odpovede – stimulácii produkcie prozápalových cytokínov a chemokínov. Niektoré antimikróbne peptidy sú bunkami kože produkované konštitučne, stimulom pre produkciu iných je aktivácia receptorov vrodenej imunity, napr. TLR. Keratinocyty sú schopné syntézy a sekrécie viac ako desiatich rôznych AMP, ich hlavnými skupinami sú defenzíny a katehelicidíny.

Atopická dermatitída

Atopická dermatitída je zápalová dermatóza s komplexnou etiopatogenezou, v ktorej sa kombinuje genetická predispozícia, porušená epidermálna bariérová funkcia a imunitná dysregulácia. Vývoj fenotypu choroby je podmienený interakciou medzi genetickou predispozíciou na jednej strane a vonkajším prostredím na strane druhej. Interakcia génov a prostredia teda rozhoduje, či sa u geneticky predisponovaného jedinca vyvinie klinicky manifestná atopická dermatitída alebo zostane latentným atopikom.

Dedičnosť atopickej dermatitídy má polygénový charakter, na výslednom efekte dedičnej predispozície sa podieľajú produkty viacerých génov. Ako významne asociované s fenotypom atopickej dermatitídy sa ukazujú predovšetkým gény kódujúce niektoré zložky imunitného systému s účasťou na mechanizme včasnej precitlivenosti (vysokoafinitný receptor pre IgE, interleukín IL-13, receptor pre interleukín IL-4R) a gény kódujúce proteíny dôležité pre integritu epidermálnej ba-

riéry (3). Polymorfizmus týchto génov spôsobuje, že niektoré alely kódujú produkty so zmenenou štruktúrou alebo funkciou, čo sa môže prejavovať ako predispozičný faktor vývoja atopickej dermatitídy (napr. zmena signálnej funkcie receptora alebo ovplyvnenie bariérovej funkcie epidermy).

O úlohe atopie pri vývoji atopickej dermatitídy máme k dispozícii množstvo dôkazov, v ostatných rokoch sa však pomocou využitia metód molekulovej biológie a genetiky potvrdilo, že primárnym procesom v patogenéze tejto choroby je geneticky podmienená insuficiencia epidermálnej bariéry (4). Uľahčený prienik látok z vonkajšieho prostredia do kože má potom u geneticky predisponovaných jedincov za následok senzibilizáciu proti alergénom sprostredkovanú protilátkami triedy IgE (5).

Výsledky štúdií z ostatných rokov rozšírili naše poznatky o etiopatogenezе atopickej dermatitídy o nový pohľad na význam porúch vrodenej imunity. Popri zníženej funkcii epidermálnej bariéry sa na patogenéze choroby alebo jej komplikácií môžu podieľať aj zmeny v ďalších mechanizmoch – poruchy expresie alebo funkcie receptorov rozpoznávajúcich molekulové vzory (PPR) a poruchy expresie antimikróbných peptidov (AMP).

Porucha epidermálnej bariéry pri atopickej dermatitíde

Jedným z charakteristických klinických znakov atopickej dermatitídy je suchosť kože, a to nielen v ložiskách dermatitídy, ale aj v nezapálenej koži. Podmienená je porušenou bariérovou funkciou epidermy, ktorú za fyziologických podmienok zabezpečujú korneocyty a lipidové lamely medzibunkových priestorov stratum corneum. Zvýšená transepidermálna strata vody, únik zložiek prirodzeného hydratačného faktora a následná znížená väzobná kapacita epidermy pre vodu vedú potom k typickej xeróze kože. V procese diferenciácie keratinocytov dôležitú úlohu zohráva proteín filaggrín, ktorý agreguje keratínové filamentá keratinocytov do hrubých zväzkov, čo predstavuje kľúčový dej pri tvorbe zrohovateného obalu korneocytov. Nulové mutácie v géne pre filaggrín, ktoré sa významne asocioujú s atopickou dermatitídou, vedú k deficiencii filaggrínových peptidov vo vonkajších vrstvách epidermy a následne k nedokonalému zrohovateniu keratinocytov a poruche bariérovej funkcie (6, 7). Nedostatok filaggrínu v rohovej vrstve epidermy sa prejaví aj zníženým obsahom komponentov prirodzeného hydratačného faktora v koži, pretože väčšinu hydrofilných aminokyselín tohto faktora tvoria produkty enzymatickej degradácie filaggrínu (8).

Epidermálnu bariéru za fyziologických podmienok pomáhajú zabezpečovať aj zonulae occludentes uzatvárajúce medzibunkové priestory na úrovni stratum granulosum. Len pred tromi rokmi skupina amerických a nemeckých autorov publikovala prioritné výsledky svojej štúdie expresie a funkcie kladínu-1, jedného z dôležitých proteínov zonulae occludentes, v koži pacientov s atopickou dermatitídou. Ukázali, že niektoré varianty v rámci polymorfizmu génu pre kladín-1 sú významne asociované s atopickou dermatitídou a že tento proteín je významne slabšie exprimovaný v nepostihnutej atopickej koži v porovnaní s kožou neatopických jedincov (9). Rozšírili tak naše poznatky o geneticky podmienenej poruche bariérovej funkcie epidermy pri atopickej dermatitíde, ktorá nie je obmedzená len na rohovú vrstvu epidermy, ale týka sa aj stratum granulosum.

K poruche bariérovej funkcie môže prispievať aj predčasná štíepenie korneodezmozómov. Geneticky podmienená zvýšená aktivita chymotryptického enzýmu stratum corneum (stratum corneum chymotryptický enzým, SCCE) a znížená aktivita inhibítora tohto enzýmu (lymfopitelový inhibítor serínových proteáz Kazalovho typu 5, LEKTI) majú za následok predčasnú proteolýzu korneodezmozómov a nadmernú deskvamáciu korneocytov, vedúce k ďalšiemu oslabovaniu epidermálnej bariéry (10).

Svoju úlohu pri vzniku poruchy epidermálnej bariéry zohráva aj znížený obsah lipidov, predovšetkým ceramidov a viacenasýtených mastných kyselín, v rohovej vrstve epidermy pacientov s atopickou dermatitídou. Ceramidy tu plnia štruktúrnu funkciu ako zložka lipidových lamiel stratum corneum a podieľajú sa aj na regulácii procesov diferenciácie keratinocytov. Príčinou ich deficiencie je pravdepodobne jednak porucha metabolismu sfingomyelínu v atopickej koži, a jednak porucha mechanizmu tvorby lipidových lamiel stratum corneum. Ceramidy sú v koži tvorené najmä zo sfingomyelínu. U atopikov je však aktivita enzýmu sfingomyelinázy, ktorý túto reakciu katalyzuje, znížená (11). Navyše, epidermálna sfingomyelináza acyláza abnormálnym spôsobom degraduje sfingomyelín v atopickej koži – namiesto ceramidov je produktom tejto degradácie sfingozylfosforylcholín, látka, ktorá má výraznú prozápalovú aktivitu (12). Porušený intracelulárny mechanizmus tvorby základných stavebných jednotiek lipidových lamiel stratum corneum v keratinocytoch má za následok odbúravanie týchto štruktúr v bunkách a ich absenciu v extracelulárnej lipidovej bariére rohovej vrstvy (13). Všetkými týmito mechanizmami oslabená bariérová funkcia epidermy znamená potom jednak poruchu vodného hospodárstva s ná-

slednou suchosťou, a jednak uľahčenie prieniku mikroorganizmov, iritantov a alergénov. Následná imunitná odpoveď na alergény má u atopikov v akútnej fáze charakter hypersenzitívnej reakcie sprostredkovanvej Th2 lymfocytmi, v chronickej fáze sa aktivuje aj Th1 odpoveď.

Porucha exprese a/alebo funkcie receptorov vrodenej imunity pri atopickej dermatitíde

Hlavnou funkciou receptorov podobných Toll (TLR) po naviazaní skupinovo špecifického molekulového vzoru patogénneho mikroorganizmu je indukcia zápalu ako vrodenej imunitnej odpovede a zároveň indukcia dozrievania dendritických buniek. Tieto potom v ďalšom stupni reakcie podmieňujú nasmerovanie získanej imunitnej odpovede tak, aby čo najefektívnejšie eliminovala útočiaci mikroorganizmus. Väčšina ligandov TLR receptorov podporuje vývoj v smere Th1 alebo Th17 imunitnej odpovede, ktoré sa uplatňujú v protibaktériovej a protivírusovej imunitnej.

Receptory TLR2 prítomné na cytoplazmatickej membráne keratinocytov rozpoznávajú viacero molekulových vzorov, vrátane peptidoglykanu a kyseliny lipoteichoovej grampozitívnych mikroorganizmov, napr. *Staphylococcus aureus*. Výsledky štúdií z ostatných rokov ukázali poruchu funkcie TLR2 receptorov na keratinocytoch pacientov s atopickou dermatitídou. Ich počty na membránach buniek atopických a neatopických osôb sa síce nelíšili, ale stimulácia receptorov atopických pacientov viedla k signifikantne slabšej zápalovej odpovedi (produkcií prozápalových cytokínov) ako v prípade neatopických osôb (14, 15). Je vysoko pravdepodobné, že táto znížená schopnosť obrannej zápalovej odpovede u atopikov prispieva k neschopnosti eradikovať zlaté stafylokoky kolonizujúce ich kožu. Príčina nedostatočnej funkcie TLR2 receptorov nie je známa, ale môžu pri nej zohrávať úlohu genetické faktory. Niektoré polymorfne varianty tohto receptora sa asociovali so zvýšenou náchylnosťou na stafylokokové infekcie a mutácia TLR2 génu, vedúca k nefunkčnosti receptora, sa vyskytla až u 11,5 % pacientov s atopickou dermatitídou a klinicky sa asociovala s ťažším priebehom choroby (16).

Na vnútrobunkových membránach endozómov keratinocytov sú prítomné receptory vrodenej imunity zo skupiny NOD receptorov. Stimulácia NOD2 jeho ligandom z baktériovej steny indukovala v epidermálnych bunkách produkciu antimikrobiálneho peptidu HBD-2 (17). Rovnako ako v prípade TLR receptorov, oslabená signalizačná funkcia NOD receptorov môže prispievať k zvýšenej náchylnosti pacientov s atopickou dermatitídou na kolonizá-

ciu a infekcie baktériami *Staphylococcus aureus*. Niektoré polymorfizmy génov pre NOD receptory sa asociovali s fenotypom atopickej dermatitídy (14) a podporujú tak názor o ďalšej geneticky podmienenej poruche v systéme vrodenej imunity pri atopickej dermatitíde.

Poruchy antimikrobiálnych peptidov pri atopickej dermatitíde

Spomedzi antimikrobiálnych peptidov produkovaných stimulovanými keratinocyty majú z hľadiska patogenézy atopickej dermatitídy význam predovšetkým poruchy syntézy beta-defenzínov HBD-2 a HBD-3 a kathericidínu LL37. Všetky tri majú protistafylokokovú aktivitu a kathericidín aj protivírusovú aktivitu proti vírusom herpes simplex HSV-1 a HSV-2 (18). V epiderme zapálenej kože pacientov s atopickou dermatitídou je síce prítomné zvýšené množstvo všetkých troch antimikrobiálnych peptidov pri porovnaní so zdravou neatopickou kožou, ale signifikantne nižšie je pri porovnaní so zapálenou kožou psoriatických pacientov (19). Predpokladá sa, že za zníženú schopnosť produkcie antimikrobiálnych peptidov pri atopickej dermatitíde je zodpovedná znížená aktivita TLR a NOD receptorov, ktoré slabo stimulujú syntézu AMP napriek prítomnosti patogénnych baktérií alebo vírusov na atopickej koži (20). Prispieť k nej môže aj inhibičný vplyv Th2 cytokínov, zvýšene produkovaných pri atopickej dermatitíde, na epidermálnu expresiu antimikrobiálnych peptidov (21). Naopak, Th17 cytokíny zohrávajúce dôležitú úlohu v patogenéze psoriázy výrazne stimulujú syntézu AMP (22). Relatívne nízke hladiny AMP v atopickej koži prispievajú k uľahčeniu kolonizácie zlatými stafylokokmi a zvyšujú riziko sekundárnej baktériovej infekcie ložísk atopickej dermatitídy a vývoja eczema herpeticum (18).

Literatúra

1. Bos JD, Meinardi MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol* 2000; 9(3): 165–169.
2. Niessen CM. Tight junctions/adherens junctions: basic structure and function. *J Invest Dermatol* 2007; 127(11): 2525–2532.
3. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358(14): 1483–1494.
4. Hanifin JM. Evolving concepts of pathogenesis in atopic dermatitis and other eczemas. *J Invest Dermatol* 2009; 129(2): 320–322.
5. Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: Outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(6): 1337–1343.
6. McGrath JA, Uitto J. The flaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease. *Trends Mol Med* 2008; 14(1): 20–27.
7. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJ, O'Regan GM, Watson RM, Cecil JE, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Fleckman P, Lewis-Jones S, Arseculeratne G, Sergeant A, Munro CS, El HB, McElreavey K, Halkjaer LB, Bisgaard H, Mukhopadhyay S, McLean WH. Common loss-of-function variants of the epider-

mal barrier protein flaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38(4): 441–446.

8. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Flaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(4): 689–693.
9. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, Berger AE, Zhang K, Vidyasagar S, Yoshida T, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin JM, Gallo RL, Novak N, Weidinger S, Beaty TH, Leung DY, Barnes KC, Beck LA. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(3): 773–786.
10. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, MacGowan A, Duff GW, Ward SJ, Tazi-Ahmini R. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(1): 3–21.
11. Jensen JM, Folster-Holst R, Baranowsky A, Schunck M, Wimoto-Morbach S, Neumann C, Schutze S, Proksch E. Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2004; 122(6): 1423–1431.
12. Hara J, Higuchi K, Okamoto R, Kawashima M, Imokawa G. High-expression of sphingomyelin deacylase is an important determinant of ceramide deficiency leading to barrier disruption in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2000; 115(3): 406–413.
13. Fartasch M, Bassukas ID, Diepgen TL. Disturbed extruding mechanism of lamellar bodies in dry non-eczematous skin of atopics. *Br J Dermatol* 1992; 127(3): 221–227.
14. De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, Bankova LG, Beck LA. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol* 2009; 129(1): 14–30.
15. McGirt LY, Beck LA. Innate immune defects in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(1): 202–208.
16. Ahmad-Nejad P, Mrabet-Dahbi S, Breuer K, Klotz M, Werfel T, Herz U, Heeg K, Neumaier M, Renz H. The toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(3): 565–567.
17. Voss E, Wehkamp J, Wehkamp K, Stange EF, Schroder JM, Harder J. NOD2/CARD15 mediates induction of the antimicrobial peptide human beta-defensin-2. *J Biol Chem* 2006; 281(4): 2005–2011.
18. Howell MD, Wollenberg A, Gallo RL, Flaig M, Streib JE, Wong C, Pavicic T, Boguniewicz M, Leung DY. Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(4): 836–841.
19. Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF, Darst MA, Gao B, Boguniewicz M, Travers JB, Leung DY. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol* 2003; 171(6): 3262–3269.
20. Kuo IH, Yoshida T, de BA, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(2): 266–278.
21. Howell MD, Boguniewicz M, Pastore S, Novak N, Bieber T, Girolomoni G, Leung DY. Mechanism of HBD-3 deficiency in atopic dermatitis. *Clin Immunol* 2006; 121(3): 332–338.
22. Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, Fouser LA. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are co-expressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med* 2006; 203(10): 2271–2279.

Článek přijat redakcí: 17. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 26. 2. 2014

doc. MUDr. Dušan Buchvald, PhD.
Detská dermatovenerologická klinika
LF UK a DFNSP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
buchvald@nextra.sk

