

Postępy w rozumieniu zespołu atopowego zapalenia skóry *: drobnoustroje i makrolaktony

Advances in atopic dermatitis: microbes and macrolactones

MARK BOGUNIEWICZ

Division of Pediatric Allergy-Immunology, Department of Pediatrics, National Jewish Medical and Research Center and University of Colorado School of Medicine

W pracy omówiono nowe informacje dotyczące patogenyzy zespołu atopowego zapalenia skóry (ZAZS). Skóra pacjentów z ZAZS ulega silnej kolonizacji przez szczepy *S. aureus*, szczególnie w obszarach wykazujących cechy zapalenia mediowanego przez limfocyty Th2 (z uwagi na stymulowaną przez IL-4 ekspresję fibronektyny). Zaobserwowano ponadto, że pacjenci wytwarzają swoiste IgE dla toksyn *S. aureus* znajdujących się w obrębie ich skóry, jak również posiadają powierzchniowe FcεRI – wiążące IgE. W badaniach własnych wykazano, że zarówno w obrębie zmian o przebiegu ostrym, jak i zmian chorobowych przewlekłych, brakuje β-defensyny-2 i kadhelicyny LL-37 – białek posiadających aktywność przeciw drobnoustrojom. Podkreśla się ponadto istotną rolę kadhelicyny w hamowaniu replikacji wirusa ospy i tworzeniu się ognisk tego wirusa.

Stosowane miejscowo inhibitory kalcyneuryny, takie jak takrolimus i pimecrolimus, wykazują dużą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania. Sugeruje się zastosowanie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny jako leków pierwszego rzutu w leczeniu ZAZS, a glikokortykosteroidów jako leków ratunkowych.
Alergia Astma Immunologia, 2004, 9(4), 169-173

Słowa kluczowe: zespół atopowego zapalenia skóry, *S. aureus*, białka o aktywności przeciw drobnoustrojom, inhibitory kalcyneuryny, glikokortykosteroidy

The most recent studies provided new information on the pathogenesis of atopic dermatitis (AD). Patients with AD are colonized by high numbers of *S. aureus* mostly in skin lesions at sites with Th2-mediated inflammation (due to IL-4 induced expression of fibronectin) but also on uninvolved areas of skin. It was observed that patients with AD produce toxin-specific IgE to the toxins secreted by *S. aureus* and they have surface FcεRI-bound IgE in the skin. We have showed that both acute and chronic lesions were deficient in β-defensin-2 and cathelicidin LL-37 being antimicrobial peptides. The data point out the role of cathelicidin in inhibition of vaccine virus replication and vaccine pox formation.

Topical calcineurin inhibitors including tacrolimus and pimecrolimus have been developed as a nonsteroidal treatment option. These studies suggest a rationale for using topical calcineurin inhibitors as first line therapy and using topical corticosteroids as rescue therapy.
Alergia Astma Immunologia, 2004, 9(4), 169-173

Key words: atopic dermatitis (AD), *S. aureus*, antimicrobial peptides, calcineurin inhibitors, corticosteroids

Zespół atopowego zapalenia skóry (ZAZS) jest powszechnie występującą przewlekłą chorobą zapalną skóry o charakterze nawracającym, przebiegającą z nasilonym świądem. Charakteryzuje się ona zarówno systemowymi, jak i narządowo swoistymi zaburzeniami regulacji immunologicznej, obejmującymi komórki strukturalne i napływające do miejsca zapalenia [1]. Stały wzrost częstości występowania ZAZS idzie w parze ze wzrostem częstości występowania astmy oskrzelowej u dzieci, co sugeruje wspólne czynniki wyzwalające oraz pozostaje

w zgodzie z częstością występowania innych chorób atopowych u dzieci z zespołem atopowego zapalenia skóry [2]. W najnowszych badaniach wykazano występowanie receptorów powierzchniowych FcεRI – wiążących IgE w skórze osób z aktywną postacią ZAZS oraz u osób z astmą oskrzelową i alergicznym nieżytem nosa [3]. Nie stwierdzono natomiast występowania tych receptorów w skórze pacjentów z powyższych grup w okresie remisji, co może sugerować ogólnoustrojową regulację chorób atopowych. Według ostatnich doniesień szacuje się, że 17%

* Według zaleceń zespołu ekspertów World Allergy Organization (WAO) właściwym określeniem zespołu atopowego zapalenia skóry jest „wyprysk atopowy”

dzieci szkolnych w Stanach Zjednoczonych choruje na ZAZS [4] – podobną częstość stwierdza się w Europie i Japonii [5]. U części pacjentów do występowania zaostrzeń ZAZS przyczyniają się składniki pożywienia i alergeny wziewne [6,7]. Niemniej jednak czynniki o charakterze immunologicznym nie wyjaśniają w pełni przewlekłego procesu zapalnego u części pacjentów z ZAZS, szczególnie u osób z wewnątrzpochodną formą choroby [8].

Staphylococcus aureus i zespół atopowego zapalenia skóry

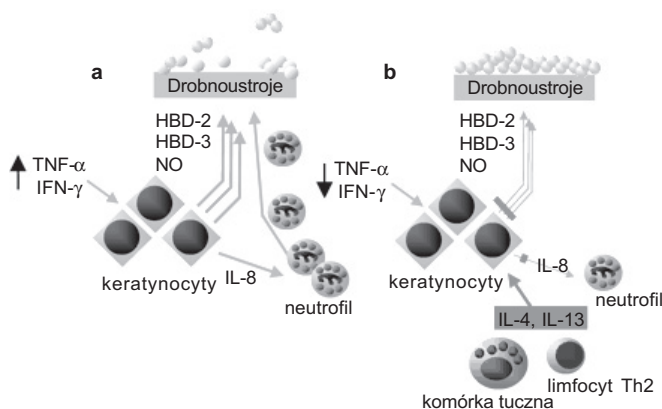
W przeciwieństwie do pacjentów z innymi przewlekłymi chorobami skóry, takimi jak łuszczyca, skóra pacjentów z ZAZS ulega silnej kolonizacji przez szczepy *S. aureus*, nawet na obszarze niezajętym przez proces chorobowy skóry [9]. Nawracające okresy nasilonego „świądu i drapania” mogą ułatwiać wnikanie *S. aureus*, gdyż dochodzi do przerwania ciągłości naskórka i wyeksponowania zewnątrzkomórkowych cząstek adhezyjnych macierzy, takich jak fibronektyna czy fibrynogen [10]. Dodatkowo w obrębie zmian chorobowych u pacjentów z ZAZS, odnotowano znacznie częstsze osiedlanie się *S. aureus* w obszarach wykazujących cechy zapalenia mediowanego przez limfocyty Th2 z uwagi na stymulowaną przez IL-4 ekspresję fibronektyny [11]. *S. aureus* może również nasilać lub podtrzymywać proces zapalny w skórze poprzez uwalnianie toksyn takich jak: enterotoksyny A, B lub C i toksyna-1 wywołująca wstrząs toksyczny. Zachowując się jak superantygeny, toksyny mogą aktywować dużą liczbę limfocytów T oraz innych komórek efektorowych układu immunologicznego [13,14]. Zaobserwowano, że pacjenci wytwarzają swoiste IgE dla toksyn znajdujących się w obrębie ich skóry. Stwierdzono, że poziom swoistych IgE w surowicy lepiej koreluje z ciężkością przebiegu choroby niż całkowity poziom IgE [15]. Superantygeny mogą indukować oporność limfocytów T na działanie glikokortykosteroidów, prowadząc do rozwoju „sterydoopornej” postaci ZAZS [16]. Podczas gdy terapia neutralizująca toksyny jest niedostępna (mimo iż w preparatach immunoglobulin podawanych dożylnie stwierdzono przeciwciała neutralizujące toksyny [17]) wykazano, że leczenie przeciwzapalne obejmujące miejscowo stosowane glikokortykosteroidy [18] i najnowsze odkrycie, miejscowo stosowane inhibitory kalcyneuryny [19] hamuje kolonizację *S. aureus*. Takie postępowanie jest bardziej praktyczne niż próby wielokrotnego podawania antybiotyków, po których z reguły następuje szybka powtórna kolonizacja [9] i mogą powstawać szczepy odporne.

Odporność wrodzona i zespół atopowego zapalenia skóry

Wrodzona odpowiedź immunologiczna odgrywa istotną rolę w zapobieganiu infekcjom wywołanym przez wiele mikroorganizmów [20]. W skład wrodzonego układu immunologicznego skóry wchodzi białka takie jak β -defensyny i kadhelcydyny, posiadające aktywność przeciw

licznym drobnoustrojom: bakteriom, grzybom i wirusom [21]. Keratynocyty są w skórze głównym źródłem białek o aktywności skierowanej przeciw drobnoustrojowym. Niektóre z białek jak np. β -defensyna-1 ulegają ciągłej ekspresji, inne – włączając w to β -defensynę-2 i kadhelcydyny-LL-37 – są syntetyzowane w odpowiedzi na uszkodzenie skóry lub czynniki prozapalne [22]. Mechanizm działania kationowych białek o aktywności skierowanej przeciwko drobnoustrojom obejmuje przerwanie i penetrację błony drobnoustroju [23]. Na modelach zwierzęcych wykazano, że białka te odgrywają kluczową rolę w odporności skóry na infekcje bakteryjne [24]. Niemniej jednak nie prowadzono do tej pory badań u ludzi, które wskazywałyby, że brak białek o aktywności skierowanej przeciw drobnoustrojom może predysponować do wystąpienia infekcji bakteryjnych.

Biorąc pod uwagę większą wrażliwość skóry pacjentów z ZAZS na infekcje bakteryjne, wirusowe i grzybicze założyliśmy, że w skórze pacjentów z ZAZS nie ma białek o aktywności przeciw drobnoustrojom. Wykazaliśmy, że zarówno w obrębie zmian o przebiegu ostrym, jak i zmian chorobowych przewlekłych, brakuje β -defensyny-2 i kadhelcydyny LL-37 [25]. W badaniu stwierdziliśmy, że Th-2 zależne cytokiny IL-4 i IL-13 w liniach keratynocytów *in vitro* hamowały syntezę białek o aktywności skierowanej przeciw drobnoustrojowym. W kolejnym etapie badania wrodzonej odpowiedzi układu immunologicznego w skórze wykorzystaliśmy technologię *GeneChip microarray*. Ekspresja genów indukowanej syntetazy tlenu azotu, ludzkiej β -defensyny-2 i IL-8 była obniżona w skórze u pacjentów z ZAZS w porównaniu do pacjentów z łuszczycą [26]. W dodatku, badanie z zastosowaniem *Real-time PCR* dotyczące ludzkiej β -defensyny-3, białka działającego bakteriobójczo na *S. aureus* [27], wykazało jego niższą ekspresję w skórze pacjentów z ZAZS w porównaniu do skóry pacjentów z łuszczycą. W związku z powyższym, zahamowanie ekspresji pewnych genów kodujących białka wykazujące aktywność skierowaną przeciwko drobnoustrojom



Ryc. 1. Cytokiny o profilu Th-2 wpływają na wrodzoną odpowiedź układu immunologicznego w przebiegu zespołu atopowego zapalenia skóry, a - normalna skóra, b - środowisko Th2 (obecne IL-4, IL-13) (przedrukowano za pozwoleniem Nomura I i wsp. *J Immunol* 2003; 171: 3262-3269)

w odpowiedzi na miejscową podwyższoną produkcję cytokin Th-2 zależnych mogłoby tłumaczyć zwiększoną wrażliwość skóry pacjentów z ZAZS na infekcje wywoływane przez różne organizmy (ryc. 1).

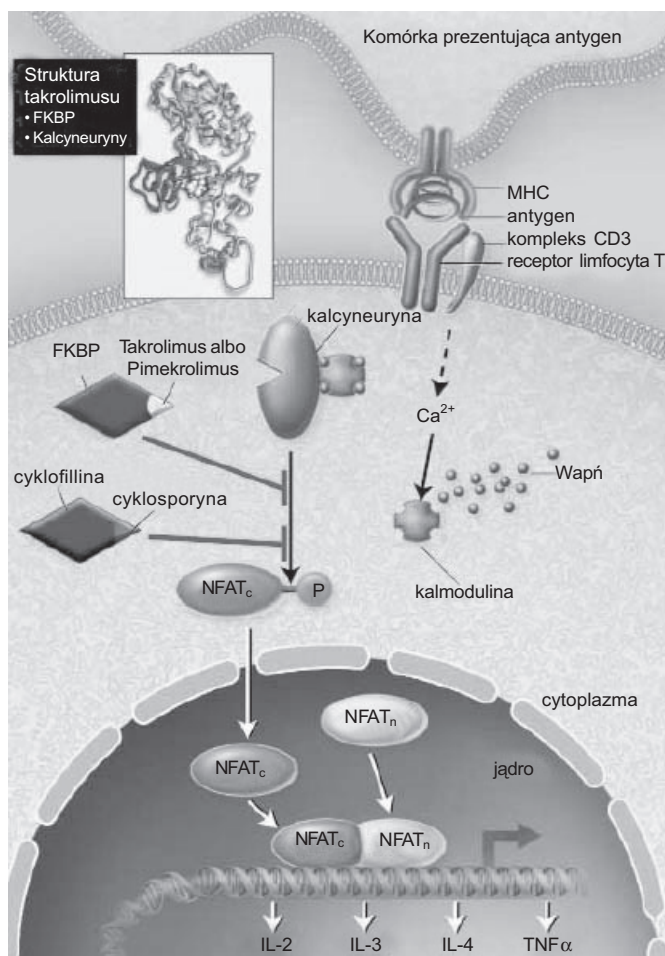
Rosnące niebezpieczeństwo zastosowania wirusa krowianki jako broni biologicznej zaowocowało powstaniem zaleceń w celu ponownego wprowadzenia programu szczepień przeciwko ospie. Niestety, pacjenci z ZAZS, nawet jeśli objawy miały miejsce tylko w przeszłości (podobnie jak domownicy mieszkający z nimi) powinni zostać wykluczeni z profilaktycznego programu szczepień, z uwagi na to, iż szczepienia obarczone są ryzykiem wystąpienia wyprysku poszczepiennego, mogącego potencjalnie prowadzić do zgonu [29]. W badaniach na modelu zwierzęcym porównywano myszy pozbawione genu dla CRAMP (mysi analog LL-37) i myszy grupy kontrolnej zaszczepione wirusem krowianki i stwierdzono, że zarówno ludzkie, jak i mysie kadhelcydyny hamowały tworzenie ognisk wirusa ospy, zmniejszały ekspresję mRNA dla genu wirusa ospy i modyfikowały strukturę wirionu [29]. *In vivo* do rozwoju ospy doszło u czterech z sześciu myszy pozbawionych genu dla CRAMP i tylko u jednej spośród piętnastu myszy kontrolnych. Dane te wskazują na istotną rolę kadhelcydyny w zahamowaniu replikacji wirusa ospy, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* oraz sugerują, iż podatność pacjentów z ZAZS na wystąpienie wyprysku po szczepionce może wynikać z braku kadhelcydyn w skórze. Coraz pełniejsze zrozumienie wpływu zaburzeń regulacji układu immunologicznego u pacjentów z ZAZS na białka o aktywności skierowanej przeciw drobnoustrojom i wrodzoną odpowiedź immunologiczną może prowadzić do powstania nowych strategii leczenia.

Zmiana sposobów leczenia

Miejscowo stosowane glikokortykosteroidy odgrywały przez ostatnie 50 lat główną rolę w leczeniu zespołu atopowego zapalenia skóry. Uważa się, że korzyści z ich stosowania przewyższają występujące objawy uboczne. Niemniej jednak nadmierna obawa przed wystąpieniem objawów ubocznych doprowadziła do stosowania tej klasy leków głównie w leczeniu objawowym, np. jako leczenie wprowadzające w okresie klinicznej manifestacji ZAZS, a następnie wycofywano się z ich stosowania po uzyskaniu poprawy klinicznej. Tak prowadzone leczenie skutkuje często przebiegiem choroby z licznymi zaostrzeniami i remisjami. Zainteresowanie wzbudziły wyniki trzech najnowszych badań dotyczących stosowanego miejscowo propionianu flutikazonu u pacjentów w wieku do trzech miesięcy. Wykazano, że u niemowląt, u których w początkowym okresie uzyskano pełną kontrolę ZAZS, udawało się utrzymać stan remisji przez dłuższy okres stosując glikokortykosteroid raz dziennie przez dwa dni w tygodniu [30-32]. Ciekawy jest również fakt, że stosowanie glikokortykosteroidów na obszary skóry uprzednio zmienione chorobowo, a aktualnie pozostające bez zmian patologicznych

powoduje opóźnienie wystąpienia nawrotów choroby.

Stosowane miejscowo inhibitory kalcyneuryny, takie jak takrolimus i pimekrolimus, wprowadzono z myślą o leczeniu z wyłączeniem glikokortykosteroidów [33]. Leki te należą do grupy makrolaktonów i cząsteczki ich są w przybliżeniu dwukrotnie większe od cząsteczek sterydów, co prawdopodobnie wpływa na profil ich bezpieczeństwa. Zarówno takrolimus jak i pimekrolimus przyłączają się do wewnątrzkomórkowych immunofilin (białko wiążące FK-/makrofilina-12). Kompleks ten hamuje aktywność fosforylazową kalcyneuryny, fosfatazy białkowej zależnej od wapnia i kalmoduliny odpowiedzialnej za defosforylację czynnika jądrowego zaktywowanych limfocytów T (NFAT), czynnika transkrypcyjnego wielu cytokin prozapalnych profilu Th1 i Th2 (ryc. 2) [34]. Istotne wydaje się, że zarówno komórki osiadłe, jak i napływające do miejsca zapalenia toczącego się w przebiegu zespołu atopowego zapalenia skóry, włączając keratynocyty, komórki Langerhansa, komórki tuczne i eozynofile, posiadają białko wiążące FK-/makrofilinę-12, a pod wpływem leczenia takrolimusem i pimekrolimusem dochodzi do spadku wydzielanych przez nie mediatorów [35,36].



Ryc. 2. Miejscowe inhibitory kalcyneuryny hamują transkrypcję cytokin prozapalnych w zespole atopowego zapalenia skóry (przedrukowano za pozwoleniem Nghiem P i wsp. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 228-241)

Wyniki wielu krótko- i długoterminowych badań klinicznych z zastosowaniem takrolimusu w postaci maści i pimekrolimusu w kremie wskazują na ich dużą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania [37-40]. Z uwagi na fakt, iż leki te nie wpływają na syntezę kolagenu i nie powodują w związku z tym zmian atroficznych, oba produkty stosowane były z dobrym skutkiem w leczeniu zmian zapalnych skóry okolicy wokół oczu. Przy przewlekłym stosowaniu miejscowych inhibitorów nie zaobserwowano wzrostu występowania infekcji skórnych ani rozwoju zmian nowotworowych, jakkolwiek ciągle prowadzone jest na szeroką skalę monitorowanie tych pacjentów. W Stanach Zjednoczonych, takrolimus w maści 0,03% i 0,1% oraz pimekrolimus w postaci 1% kremu zostały zatwierdzone przez *Food and Drug Administration* do leczenia pacjentów z zespołem atopowego zapalenia skóry od drugiego roku życia. Zaleca się stosowanie takrolimusu w maści do leczenia ZAZS o przebiegu umiarkowanym i ciężkim, podczas gdy pimekrolimus wskazany jest u pacjentów z łagodną do umiarkowanej postaci choroby. Warto odnotowania jest fakt, że próby kliniczne z pimekrolimusem w kremie przeprowadzane były u pacjentów poniżej trzeciego miesiąca życia, co jest niezwykle istotne z uwagi na występowanie ZAZS u bardzo młodych pacjentów [41].

Biorąc pod uwagę, iż zespół atopowego zapalenia skóry ma charakter przewlekły i nawracający, nasuwa się pytanie, czy wczesna interwencja, już przy wystąpieniu pierwszych objawów choroby z zastosowaniem inhibitorów kalcyneuryny, może prowadzić do lepszej kontroli ZAZS i zmniejszać zapotrzebowanie na miejscowe glikokortykosteroidy. Jest to pytanie o istotnym znaczeniu klinicznym. Zagadnienie to podjęto w kilku najnowszych badaniach dotyczących niemowląt, dzieci i dorosłych z ZAZS leczonych 1% pimekrolimusem w kremie [42-44]. W badaniu przeprowadzonym w grupie niemowląt wyka-

zono, że 64% pacjentów leczonych pimekrolimusem w porównaniu do 35% w grupie, której podawano *placebo* nie wymagało stosowania miejscowych glikokortykosteroidów do zniesienia objawów o charakterze wyprysku w trakcie badania [42]. Analiza statystyczna badanych podgrup wykazała, że nawet dzieci z ciężką postacią zespołu atopowego zapalenia skóry, u których bardzo wcześnie wprowadzono leczenie pimekrolimusem miały mniej zaostrzeń choroby wymagających podania miejscowych glikokortykosteroidów w ciągu 12 miesięcy niż dzieci, u których zastosowano konwencjonalną terapię [43]. Nawet 45% dorosłych z grupy otrzymującej pimekrolimus nie miało zaostrzeń w ciągu ostatnich 24 tygodni w porównaniu do 19% z grupy kontrolnej [44]. Mediana okresu, po jakim dochodziło do pojawienia się zaostrzeń w przebiegu zespołu atopowego zapalenia skóry wynosiła 144 dni w grupie otrzymującej pimekrolimus i 26 dni w grupie kontrolnej. Powyższe badania wykazują, iż postępowanie obejmujące wczesne podawanie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny prowadzi do dłuższej utrzymującej się kontroli choroby z rzadziej pojawiającymi się zaostrzeniami i znacząco obniża zapotrzebowanie na miejscowo stosowane glikokortykosteroidy. Na tej podstawie sugeruje się zastosowanie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny jako leków pierwszego rzutu w leczeniu ZAZS, a glikokortykosteroidów jako leków ratunkowych. Istotne wydaje się zatem wprowadzenie zmian w istniejących zaleceniach dotyczących terapii stosowanej w zespole atopowego zapalenia skóry [45]. Pytanie, czy zastosowanie jednocześnie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny i miejscowo stosowanych glikokortykosteroidów jako wczesnej terapii ratunkowej, może wpływać na naturalny przebieg zespołu atopowego zapalenia skóry i tym samym przerywać postępujący „marsz alergiczny”, pozostaje tematem kolejnych wielośrodkowych badań.

Piśmiennictwo

1. Boguniewicz M. Atopic Dermatitis. *Am Immunol Allergy Clinics N* 2002; 22: 1-178.
2. Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA i wsp. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics* 2003; 111: 608-616.
3. Semper AE, Heron K, Woollard ASC i wsp. Surface expression of FcεRI on Langerhans' cells of clinically uninvolved skin is associated with disease activity in atopic dermatitis, allergic asthma, and rhinitis. *Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 411-419.
4. Laughter D, Istvan JA, Tofte SJ i wsp. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 649-655.
5. Schultz Larsen F, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. W: *Atopic Dermatitis*. Boguniewicz M (wyd.) *Immunol Allergy Clinics N Am* 2002; 22: 1-24.
6. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S114-122.
7. Tan BB, Weald D, Strickland I i wsp. Double-blind controlled trial of effect of house dust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 347: 15-18.
8. Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU i wsp. Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy* 2001; 56: 841-849.
9. Boguniewicz M, Sampson H, Leung S i wsp. Effects of cefuroxime axetil on *Staphylococcus aureus* colonization and superantigen production in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 651-652.
10. Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M i wsp. Fibronectin and fibrinogen contributes to the enhanced binding of *S. aureus* to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 269-274.
11. Cho SH, Strickland I, Tomkinson A i wsp. Preferential binding of *Staphylococcus aureus* to skin sites of Th2-mediated inflammation in a murine model. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 658-663.

12. Leung DYM, Harbeck R, Bina P i wsp. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis: evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest* 1993; 92: 1374-1380.
13. Skov L, Olsen JV, Giorno R i wsp. Application of staphylococcal enterotoxin B on normal and atopic skin induces upregulation of T cells via a superantigen-mediated mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 820-826.
14. Wedi B, Wiczorek D, Stunkel T i wsp. Staphylococcal exotoxins exert proinflammatory effects through inhibition of eosinophil apoptosis, increased surface antigen expression (CD11b, CD45, CD54, and CD69), and enhanced cytokine-activated oxidative burst, thereby triggering allergic inflammatory reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 477-484.
15. Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H i wsp. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the Staphylococcus aureus-derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 119-124.
16. Hauk PJ, Hamid QA, Chrousos GP i wsp. Induction of corticosteroid insensitivity in human peripheral blood mononuclear cells by microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 782-787.
17. Takei S, Arora YK, Walker SM. Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory to activation of T cells by Staphylococcal toxin superantigens. *J Clin Invest* 1993; 91: 602-607.
18. Nilsson EJ, Henning CG, Magnusson J. Topical corticosteroids and Staphylococcus aureus in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 29-34.
19. Remitz A, Kyllonen H, Granlund H i wsp. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 196-197.
20. Medzhitov R, Janeway Jr, C. Innate Immunity. *N Engl J Med* 2000; 343: 338-344.
21. Gallo RL, Murakami M, Ohtake T, Zaiou M. Biology and clinical relevance of naturally occurring antimicrobial peptides. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 823-831.
22. Frohm M, Agerberth B, Ahangari G i wsp. The expression of the gene coding for the antibacterial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders. *J Biol Chem* 1997; 272: 15258-15263.
23. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002; 415: 389-395.
24. Nizet V, Ohtake T, Lauth X i wsp. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature* 2001; 414: 454-457.
25. Ong PY, Ohtake T, Brandt C i wsp. DYM. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1151-1160.
26. Nomura I, Goleva E, Howell MD i wsp. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol* 2003; 171: 3262-3269.
27. Schibbl DJ, Hunter HN, Aseyev V i wsp. The solution structures of the human b-defensins lead to a better understanding of the potent bactericidal activity of HBD3 against Staphylococcus aureus. *J Biol Chem* 2002; 277: 8279-8289.
28. Engler RJM, Kenner J, Leung DYM. Smallpox vaccination: Risk considerations for patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 357-365.
29. Howell MD, Jones JF, Kisich KO i wsp. DYM. Selective killing of vaccinia virus by LL-37: Implications for eczema vaccinatum. *J Immunol* 2004; 172: 1763-1767.
30. Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG i wsp. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group. *Br J Dermatol* 1999; 140: 1114-1121.
31. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 528-537.
32. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S i wsp. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003; 326: 1367-1372.
33. Boguniewicz M. Combination therapy and new directions for managing atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23: 243-246.
34. Nghiem P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 228-241.
35. Panhans-Gross A, Novak N, Kraft S, Bieber T. Human epidermal Langerhans' cells are targets for the immunosuppressive macrolide tacrolimus (FK506). *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 345-352.
36. Zuberbier T, Chong SU, Grunow K i wsp. The ascomycin macrolactam pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) is a potent inhibitor of mediator release from human dermal mast cells and peripheral blood basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 275-280.
37. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S i wsp. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 637-644.
38. Harper J, Green A, Scott G i wsp. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 781-787.
39. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E i wsp. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol* 2000; 136: 999-1006.
40. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M i wsp. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 495-504.
41. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R i wsp. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr* 2003; 142: 155-162.
42. Kapp A, Papp K, Bingham A i wsp. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 277-284.
43. Wahn U, Bos JD, Goodfield M i wsp. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002; 110: e2.
44. Meurer M, Folster-Holst R, Wozel G i wsp. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* 2002; 205: 271-277.
45. Boguniewicz M, Eichenfield LF, Hultsch T. Current management of atopic dermatitis and interruption of the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S140-150.